

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ВЯТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Биологический факультет

Кафедра микробиологии

Е. А. БЕССОЛИЦЫНА

**ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ**

**Конспект лекций**

**Модуль 1**

**Физиология возбудимых тканей**

Учебно-методическое пособие

Киров

2011

УДК

К

Допущено к изданию методическим советом биологического факультета ФГБОУ ВПО «ВятГУ» в качестве учебно-методического пособия для студентов направления 020400.62 «Биология» всех профилей подготовки, всех форм обучения

Рецензент

доцент кафедры биотехнологии ФГБОУ ВПО «ВятГУ»,

кандидат биологических наук

О. Н. Шуплецова

**Бессолицына Е. А.**

К

Физиология человека и животных конспект лекций модуль 1 «Физиология возбудимых тканей»: учебно-методическое пособие / Е. А. Бессолицына – Киров: ФГБОУ ВПО «ВятГУ», 2011. – 55 с.

УДК

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов направления 020400.62 «Биология» всех профилей подготовки, всех форм обучения для изучения дисциплины «Физиология человека и животных».

Тех. редактор Е. В. Кайгородцева

© ФГБОУ ВПО «ВятГУ», 2011

## **Физиология возбудимых тканей**

Возбудимые ткани — это ткани, способные спонтанно или под действием раздражителя возбуждаться.

Возбуждение — это генерация и распространение потенциала действия, а так же специфический ответ на этот потенциал (сокращение, секрета или кванта медиатора).

### **Свойства возбудимых тканей**

1. Возбудимость — способность возбуждаться.
2. Проводимость — способность проводить потенциал.
3. Сократимость — способность развивать силу или напряжение при возбуждении.
4. Лабильность — способность к ритмической активности.
5. Способность выделять секрет или медиатор.

К возбудимым относят **нервную, мышечную ткани.**

Основной особенностью возбудимых тканей является развитие потенциала действия. Но по мимо генерации потенциала действия есть потенциал покоя. В организме существуют две системы передачи информации на относительно большие

расстояния гормональная и нервная. Гормональная система передачи будет рассмотрена

позже. Нервная система характеризуется более высокой скоростью и большей «индивидуальностью» передачи сигналов. В основе нейронной системы лежит нейрон (нервная клетка). Характерной чертой нервной клетки является то, что она функционирует посредством изменений мембранного потенциала. Поэтому естественно начать с рассмотрения клеточных потенциалов.

## Клеточные потенциалы

### Потенциал покоя

По обе стороны клеточной мембраны нейрона существует разность потенциалов. Датчиком потенциала является микроэлектрод - стеклянный капилляр с оттянутым очень тонким кончиком (диаметром  $< 1$  мкм), который заполнен раствором, проводящим электрический ток. Референтным электродом во неклеточном пространстве служит хлорированная серебряная пластинка. Исходно оба электрода находятся во внеклеточном пространстве, и разность потенциалов между ними отсутствует; «внеклеточному потенциалу» соответствует нулевое значение. Если теперь регистрирующий электрод ввести через мембрану в клетку, то вольтметр показывает скачкообразный сдвиг потенциала примерно до  $-80$  мВ. Этот сдвиг потенциала называется мембранным потенциалом.

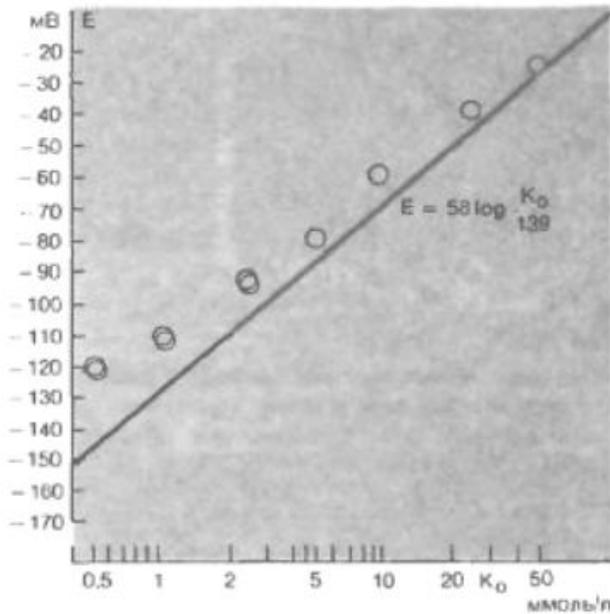
Мембранный потенциал нервной и мышечной клеток остается постоянным в течение длительного времени, если только клетка не активируется каким-либо внешним воздействием. Мембранный потенциал такой покоящейся клетки называют **потенциалом покоя**.

У теплокровных животных этот потенциал составляет от  $-55$  до  $-100$  мВ, за исключением гладкомышечных клеток, потенциал покоя которых ниже ( $-30$  мВ). Эти значения указывают на разность зарядов между цитоплазмой клетки и окружающей тканевой жидкостью, причем цитоплазма заряжена отрицательно.

Потенциал покоя представляет собой диффузионный потенциал ионов, которые пассивно перемещаются через каналы в мембране. Этим ионам должно быть достаточно много и они должны легко транспортироваться через мембрану. К таким ионам относятся  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ . Чтобы выяснить какие ионы определяют развитие потенциала покоя ученые провели следующий эксперимент: изменяли концентрацию ионов в окружающем растворе и

определяли разность потенциалов. В случае ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  ничего не изменялось, но в случае ионов  $\text{K}^+$  потенциал на мембране изменялся почти в соответствии с уравнением Нернста:

$$E_{\text{ion}} = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \ln \frac{\text{внеклеточная концентрация иона}}{\text{внутриклеточная концентрация иона}}$$



**Рисунок 1: Зависимость потенциала покоя в мышечном волокне лягушки (ордината) от внеклеточной концентрации ионов  $\text{K}^+$  (абсцисса логарифмическая шкала). Кружки реально измеренные значения потенциала при различных концентрациях ионов  $\text{K}^+$ , прямая – результаты расчетов по уравнению Нернста**

Смотри рисунок 1. То есть основные ионы, определяющие потенциал покоя —  $\text{K}^+$ . Прежде чем разобраться механизм генерации потенциала покоя. Необходимо сделать отступление о каналах и белках активного транспорта.

#### **Белки- «каналы».**

Белки- «каналы» - это транспортные белки, интегрированные в мембране и осуществляющие пассивный транспорт ионов и других заряженных молекул, без затраты энергии и по градиенту концентрации (из компартмента с высокой концентрацией вещества в компартмент с низкой). Но они специфичны то есть осуществляют

транспорт только конкретного вещества, поэтому сложно говорить о канале — отверстии пронизывающем мембрану, скорее о транспортном белке, который связывает молекулу с одной стороны мембраны, затем изменяя свою форму проворачивается в мембране перенося молекулу на противоположную сторону. В мембранах нервной клетки имеются каналы, проницаемые для ионов  $\text{Na}^+$   $\text{K}^+$ ,

$\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Cl}^-$ . Эти каналы чаще всего находятся в закрытом состоянии и открываются лишь на короткое время.

Каналы подразделяются на **потенциал-управляемые** (или электровозбудимые), например быстрые  $\text{Na}^+$ -каналы, и **лиганд-управляемые** (или хемовозбудимые), например никотиновые холинэргические рецепторы. В зависимости от изменения мембранного потенциала или взаимодействия с соответствующими лигандами, нейромедиаторами и нейромодуляторами, белки-рецепторы могут находиться в одном из двух конформационных состояний, что и определяет проницаемость канала («открыт» — «закрыт» — и т.д.).

Белки различных каналов очень сходны между собой по структуре и функциям; полагают, что все они происходят от  $\text{Ca}^{2+}$ -канала. Поскольку наиболее тщательно исследована молекула  $\text{Na}^+$ -канала, мы вновь обратимся к нему.  $\text{Na}^+$ -канал состоит из **гликопротеина** с молекулярной массой  $\sim 300000$ . Недавно установлена его аминокислотная последовательность. Изолированные молекулы можно включить в искусственные липидные мембраны, где они продолжают функционировать. Разные типы мембран содержат **от 1 до 50 каналов на  $1 \text{ мкм}^2$** . При плотности 50 каналов- $\text{мкм}^{-2}$  среднее расстояние между ними составляет около **140** нм. Если принять диаметр молекулы канала равным примерно 8 нм, а диаметр просвета канала, когда он открыт, около 0,5 нм, то оказывается, что каналы находятся друг от друга довольно далеко. Кроме избирательности для  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Na}^+$ -канал должен обладать способностью быстро изменять свою проницаемость при изменениях мембранного потенциала.

Токи через одиночные  $\text{K}^+$ -каналы так же изменяются в ходе деполяризации мембраны, процесс происходит аналогично токам  $\text{Na}^+$ -каналов. происходят быстрые осцилляции между открытым и закрытым состояниями. Такие «вспышки» открываний наблюдаются для многих типов каналов. В отличие от  $\text{Na}^+$ -канала,  $\text{K}^+$ -канал не инактивируется во время деполяризации;

пока продолжается деполяризация, индивидуальные каналы непрерывно открываются и закрываются. В соответствии с этим, при суммации отведений получается кривая  $K^+$ -тока, которая нарастает до стационарного уровня. Таким образом, описывая поведение токов  $K^+$ -каналов с помощью модели, следует отметить, что на активированное состояние в данном случае отсутствует, но наблюдаются два последовательных закрытых состояния, которые обеспечивают прерывистый характер вспышек. Обнаружено по крайней мере **пять других типов  $K^+$ -каналов**. Они различаются, например, соотношением между открыванием канала и потенциалом мембраны, характеристиками инактивации или же зависимостью не только от деполяризации, но и от внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ . Эти типы  $K^+$ -каналов обнаружены в клетках различных типов или частях клетки и присутствуют либо по отдельности, либо в виде определенных сочетаний. Именно разнообразие  $K^+$ -каналов обуславливает вариации формы потенциалов действия, а также различную скорость реполяризации и особенности следовых потенциалов. Существует яркий контраст между многообразием  $K^+$ -каналов и одновременно  $Na^+$ -каналов, которые в возбудимых клетках животных всех типов быстро активируются деполяризацией, а затем быстро инактивируются.

### **Белки активного транспорта**

Основным белком активного мембранного транспорта является  $K/Na$ -атфаза, она является активным транспортным белком, который осуществляет активный транспорт ионов и других заряженных молекул, с затратой энергии гидролиза АТФ и против градиента концентрации (из компартмента с низкой концентрацией вещества в компартмент с высокой). Они также специфичны, то есть осуществляют транспорт только конкретного вещества.

### **Механизм генерации потенциала покоя**

В ходе генерации потенциала покоя  $K/Na$ -атфаза выбрасывает ионы натрия из клетки и закачивает ионы калия в клетку в результате создаются два градиента: калия и натрия. Так как натриевые каналы закрыты, то ионы натрия

не перемещаются, но при этом калиевые каналы открыты и калий по градиенту выходит из клетки и положительный заряд «вытекает» из клетки, так как анионы и белковые и органических кислот остаются в клетке и увеличивается отрицательный заряд в цитоплазме. Дополнительно при работе K/Na-атфазы закачивается 2 иона калия и выбрасывается из клетки 3 иона натрия, следовательно мембранный потенциал несколько более отрицательный, чем в соответствии с уравнением Нернста.

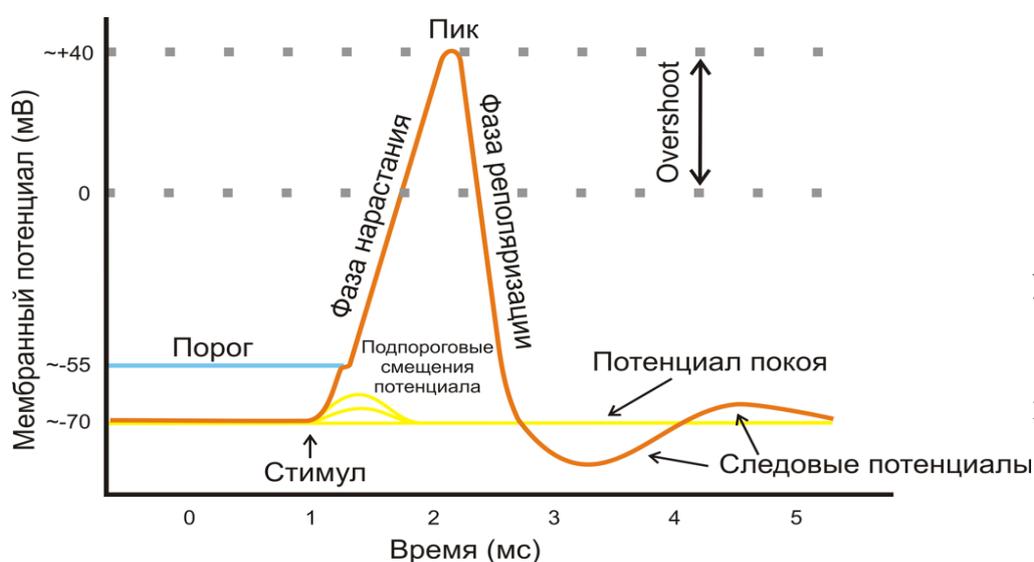
Потенциал покоя можно с точки зрения программистов рассматривать как ноль, но у компьютера два вида сигналов 0 — нет тока, и 1 — есть сигнал (электрический ток). Потенциал покоя — электрическое явление, то есть 0 связан с электрическими явлениями, следовательно и 1 тоже электрическое явление, и в природе 1 — потенциал действия.

### **Потенциал действия**

Функция нервных клеток в организме заключается в получении информации, передаче ее в другие отделы нервной системы, сопоставление информации от разных источников и, наконец, регуляции деятельности других клеток. Сигналы, поступающие от нервов, вызывают сокращение мышечных клеток. Когда эти два типа клеток «активны» (каждая по-своему), возникает быстрый сдвиг мембранного потенциала в положительном направлении - **потенциал действия.**

Потенциалы действия можно зарегистрировать в нервных и мышечных клетках с помощью внутриклеточных электродов. Во всех случаях потенциал резко нарастает от отрицательных значений потенциала покоя до положительного пика, составляющего примерно +30 мВ. Затем потенциал с различной скоростью возвращается к уровню покоя; длительность потенциала действия составляет около 1 мс в нервах, 10 мс в скелетной мышце и более 200 мс в миокарде. Для потенциала действия характерны несколько фаз. Он начинается очень быстрым сдвигом потенциала в положительном направлении -

**фазой нарастания**, которая продолжается всего лишь 0,2-0,5 мс (рис. 2). Во время фазы нарастания клеточная мембрана теряет свой нормальный заряд («поляризацию»); поэтому фазу нарастания называют также **фазой деполяризации**. Обычно кривая деполяризации переходит за нулевую линию и мембранный потенциал становится положительным. Эта положительная фаза потенциала действия называется **овершутом** («перелетом»). Следующая за овершутом фаза, в течение которой восстанавливается исходный потенциал покоя мембраны, называется **реполяризацией** (рис. 2).



Схематический потенциал действия

**Следовые потенциалы.**

Последний участок фазы реполяризации и для некоторых видов потенциалов действия

**Рисунок 2: График развития потенциала действия.**

бывает замедленным. Приблизительно через 1 мс после начала потенциала действия наблюдается отчетливый перегиб кривой реполяризации; следующее за ним медленное изменение потенциала называется **деполяризационным следовым потенциалом**. В других тканях, например в нейронах спинного мозга, кривая деполяризации быстро пересекает уровень потенциала покоя, так что на некоторое время потенциал становится более отрицательным, чем потенциал покоя. Это явление получило название **гиперполяризационный следовой потенциал** (рис. 2). В связи с гиперполяризационными потенциалами связано явление рефрактерных периодов. Выделяют два рефрактерных периода абсолютный и относительный. Абсолютный рефрактерный период — это время

жизни клетки, когда возбуждение (потенциал действия) не возникает при электротонических (возбуждающих) импульсах любой амплитуды и длительности, даже превышающих пороговое значение. Абсолютный рефрактерный период ограничивает максимальную частоту генерирования потенциалов действия. Если, абсолютный рефрактерный период завершается через 2 мс после начала потенциала действия, то клетка может возбуждаться с частотой максимум 500/с.

Существуют клетки с еще более коротким рефрактерным периодом, в них частота возбуждения может достигать до 1000/с.

Относительный период рефрактерности — это период когда потенциал действия на мембране может быть сгенерирован если возбуждающий импульс выше порогового значения.

Важно определить механизм генерации потенциала действия. И для этого необходимо определить понятия «возбуждающего импульса», «порога» и «возбуждения».

### **«Возбуждающий импульс»**

Способность возбуждаться или генерировать потенциал действия является основным свойством возбудимых тканей. Естественно, что в рецепторах возбуждение возникает в ответ на множество сигналов в зависимости от типа рецептора, но внутри возбудимых тканей основным возбуждающим импульсом является электрический импульс или **электротон**. Возбуждение возникает при деполяризации мембраны до или выше порогового уровня (об этом несколько ниже); этот процесс называется также **стимуляцией**, или **раздражением**. Как правило, стимулом служит приложенный извне электрический ток, во время протекания которого происходит деполяризация мембраны. Конечный уровень, или амплитуда электротонического потенциала, пропорционален **сопротивлению мембраны**, чем меньше сопротивление мембраны, тем меньше скорость изменения потенциала на мембране.

Скорость нарастания электротонического потенциала в самом начале

определяется только **емкостью мембраны**, емкость мембраны увеличивает заряд, вносимый на мембрану, следовательно, чем больше емкость мембраны, тем больше заряд вносимый на мембрану.

Когда возникает противоположно направленный поток ионов через мембрану, потенциал начинает экспоненциально меняться с показателем:

$$t/\tau,$$

где  $t$ -время, а  $\tau$ - постоянная времени, равная произведению сопротивления и емкости.

### **«Порог» и «возбудимость»**

Возбуждающий электрический (электротонический) импульс воздействует на мембрану, вызывая ее деполяризацию, если рассматривать по аналогии с электрофизикой, то мембрану можно сравнить с конденсатором: сама мембрана (ее билипидный слой) — диэлектрик, а прилегающие с обеих сторон слои гиалоплазмы (несущие заряд растворенных ионов) — металлические пластины. Электротон можно сравнить с электрическим зарядом прикладываемым к конденсатору, чем больше амплитуда и время приложения тем больше заряд на конденсаторе, и зависит от емкости. Мембрана как было сказано выше тоже обладает емкостью, и следовательно ее заряд (потенциал) постепенно меняется и в какой то момент достигает определенного значения, которое приводит к развитию потенциала действия. Это критическое изменение потенциала, приводящее к развитию потенциала действия называется **порогом**. Величина обратная порогу — **возбудимость ткани**.

Амплитуда и время воздействия электротонического импульса влияют на изменение потенциала мембраны только до достижения порогового значения затем вне зависимости от этих параметров развивается потенциал действия. Поскольку форма потенциала действия постоянна, говорят, что **возбуждение протекает по закону «все или ничего»**.

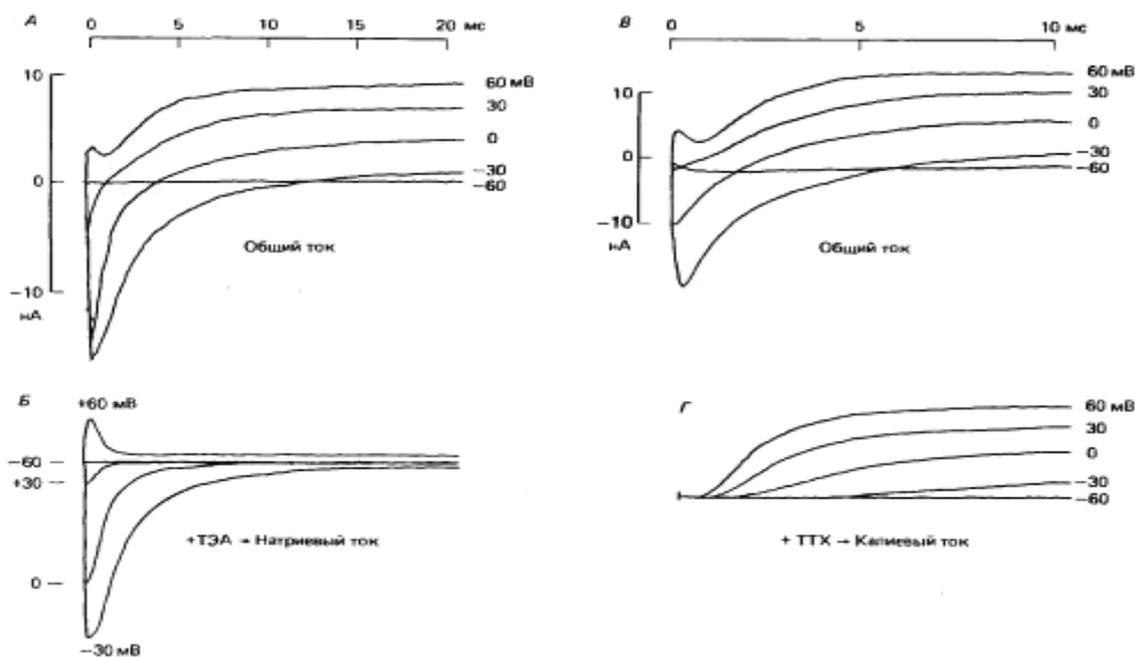
## Механизм генерации потенциала действия

При достижении порогового значения потенциала на мембране открываются потенциал-зависимые натриевые каналы, ионы  $\text{Na}^+$ , начинают поступать в клетку по градиенту концентрации. В результате заряд цитоплазмы становится положительным также как и потенциал мембраны, этот этап называется **фаза деполяризации** (рис. 2). Период когда мембранный потенциал положителен получил название — овершут. Когда заряд цитоплазмы становится положительным происходит инактивация натриевых каналов и затем активация калиевых. Кроме того что  $\text{Na}^+$  - каналы инактивируются и, следовательно, ионы натрия перестают поступать в клетку, а также происходит активация калиевых каналов, в результате происходит выход положительно заряженных ионов из клетки, за счет калиевых каналов (поток ионов калия из клетки по градиенту), К/Na-атфазы обеспечивающих выброс ионов натрия из клетки, что тоже увеличивает отрицательный заряд цитоплазмы, а также дополнительно работа натриевой транспортной АТФ-азы, которая дополнительно обеспечивает дополнительное удаление ионов натрия из цитоплазмы. Все эти процессы обеспечивают поток положительно-заряженных ионов из клетки и следовательно восстановлению потенциала покоя или процесса реполяризации. Данная система обладает определенной инертностью следовательно наблюдается снижение потенциала мембраны относительно значения потенциала покоя (гиперполяризационные следовые потенциалы), и любое приложение тока (электронический импульс) не приводит к изменению заряда мембраны, которое может вызвать потенциал действия, а следовательно возбудимости мембраны, это является причиной абсолютного периода рефрактерности (смотри выше). Но при этом возможно, что активность каналов такова, что после определенного снижения потенциала есть вероятность небольшого повышения потенциала относительно потенциала покоя, следовательно возможно изменение потенциала мембраны под действием электротонического импульса чьи амплитуда и длительность выше порогового,

это объясняет период относительной рефрактерности.

### Идентификация токов

Развитие потенциала действия связано с возникающими токами ионов. Одним из основных вопросов является детекция токов ионов, но важным является то факт, что детектировать сложно из-за небольшой длительности процесса развития потенциала действия следовательно сложно детектировать ионные токи в ходе развития потенциала, но можно изменять потенциал мембраны, изменяя концентрацию ионов калия снаружи клетки в соответствии с уравнением Нернста, следовательно можно создать условия для создания нужного потока ионов. Если создать фиксированную концентрацию ионов калия то можно создать определенный потенциал, а следовательно, можно фиксировать токи ионов при определенных значениях потенциала, это явление получило название фиксации потенциала (смотри рис. 3). Но в генерации потенциала действия участвует несколько видов ионов, и фиксируется общий ток ( смотри рис. 3 А, В), для выявления токов отдельных видов ионов



**Рисунок 3: Мембранные токи в миелинизированных аксонах лягушки (перехваты Ранвье; 11 — 13°C) после ступенчатых сдвигов мембранного потенциала. Пояснения в тексте.**

необходимо заблокировать каналы. Для выявления тока натрия ингибируются калиевые каналы тетраэтиламмонием (смотри рис. 3 Б), как видно из рисунка, ток идет в противоположном направлении, и через 5 мс идет инактивация натриевых токов. Калиевые токи детектируются при ингибировании натриевых каналов тетродотоксином, как видно из рисунка, токи постепенно выходят на плато и максимальные токи наблюдаются при положительных значениях мембранного потенциала. Все эти данные экспериментально подтверждают механизм генерации потенциала действия.

### **Влияние ионов кальция на потенциал действия**

Концентрация свободных ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в клетке очень низка, так что равновесный потенциал для  $\text{Ca}^{2+}$  более положителен, чем для  $\text{Na}^+$ . В аксонной мембране проницаемость мембраны для ионов  $\text{Ca}^{2+}$  меньше для ионов  $\text{Na}^+$ , поэтому этой величиной можно пренебречь при анализе потенциала действия. Однако в дендритах нейронов или в окончаниях аксонов во время деполяризации проницаемость для кальция может возрасти, превышая таковую для натрия. В миокарде и тем более в гладких мышцах повышение проницаемости для кальция, бывает столь же велико, как и для натрия, а иногда и более значительно. Такие входящие токи  $\text{Ca}^{2+}$  представляют особый интерес из-за их влияния на внутриклеточную концентрацию  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $[\text{Ca}^{2+}]$ , которая может возрасти с  $10^{-7}$  до  $10^{-6}$  М; это повышение  $[\text{Ca}^{2+}]$ ; часто выполняет в клетке регулирующие функции.

Механизм открывания  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов и последующие внутриклеточные процессы являются филогенетически очень древними, они выявлены даже у простейших. Белки различных каналов очень сходны между собой по структуре и функциям; полагают, что все они происходят от  $\text{Ca}^{2+}$ -канала.

На развитие потенциала действия больше влияет внеклеточная концентрация ионов кальция. Уменьшение внеклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  ведет к снижению порога генерации потенциала действия, т.е. повышает возбудимость, тогда как увеличение внеклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$

«стабилизирует» мембранный потенциал. Заметные локальные сдвиги внеклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  не так уж необычны в организме; например, в ЦНС при усилении активности поступление  $\text{Ca}^{2+}$  в клетки ведет к снижению внеклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в ограниченных межклеточных пространствах; возбудимость клеток повышается, что может сопровождаться генерированием разрядов судорожного типа. Общее снижение внеклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в плазме крови вызывает синдром тетании, при котором нерегулируемое возбуждение мышц приводит к судорогам.

### **Генерирование ритмических импульсов**

Нервная клетка отвечает на раздражение током силой 1 и 4 нА. Включение слабого тока (1 нА) вызывает медленную электротоническую деполяризацию, которая нарастает, пока не достигнет плато (прерывистая линия). Однако еще до выхода на этот конечный уровень деполяризация достигает порога и инициирует потенциал действия. При реполяризации мембранный потенциал переходит за уровень покоя, образуя фазу гиперполяризации, а затем возобновляется медленная деполяризация; примерно через 0,5 с потенциал вновь достигает порога и возникает еще один потенциал действия. Этот цикл может повторяться до тех пор, пока протекает деполяризующий ток; стойкая деполяризация преобразуется в ритмический разряд потенциалов действия с частотой примерно 2 Гц. При более сильном токе, примерно 4 нА, происходят в принципе такие же процессы, как и при 1 нА, но скорость нарастания и амплитуда стационарной деполяризации (прерывистая линия) увеличиваются, и, следовательно, повышается частота потенциалов действия, которая составляет сначала 7 Гц, затем снижается до 4 Гц. Такое медленное падение частоты во время постоянного стимула является типичным и называется «адаптацией». Конечный эффект в обоих случаях состоит в том, что амплитуда стимулирующего тока (или стойкой деполяризации) кодируется в виде соответствующей частоты потенциалов действия.

## Механизм генерирования импульсных разрядов

Почти все возбудимые клетки генерируют разряды потенциалов действия в ответ на стойкую деполяризацию определенной величины. Частота их определяется скоростью нарастания деполяризации, начинающейся сразу после того, как будет достигнута максимальная реполяризация мембраны после потенциала действия. Быстрая реполяризация обеспечивается нарастанием  $K^+$ -тока, который начинается с некоторой задержкой при деполяризации. Когда после реполяризации мембраны этот ток прекращается (тоже с задержкой), мембранный потенциал под влиянием пропускаемого тока вновь смещается к уровню деполяризации (прерывистая линия), при котором происходит генерирование потенциала действия. Однако такой задержанный  $K^+$ -ток помогает генерированию ритмических потенциалов действия только в ограниченном диапазоне деполяризаций, и частота возникающих потенциалов действия может изменяться лишь в небольших пределах. Те области мембраны клетки, которые должны эффективно осуществлять кодирование деполяризации в ритмические потенциалы действия, обычно содержат  $K^+$ -каналы другого типа, проводящие быстро инактивирующиеся калиевые токи. На Временной ход обоих компонентов  $K^+$ -тока. задержанный  $K^+$ -ток регистрируется с задержкой после фаз де- и реполяризации.  $I_{KA}$  отличается тем, что после его возникновения в результате деполяризации он вновь быстро инактивируется, подобно  $Na^+$ -току. Быстро инактивирующиеся калиевые токи не может снова активироваться до тех пор, пока не произойдет кратковременная гиперполяризация мембраны; он начинается во время быстрого спада задержанного  $K^+$ -тока после максимальной реполяризации; в это время быстро инактивирующиеся калиевые токи предотвращают слишком быструю деполяризацию и таким образом снижают частоту импульсного разряда. Этот механизм расширяет диапазон, в пределах которого частота потенциалов действия может изменяться в зависимости от уровня стационарной деполяризации. Во время продолжающегося стимула нередко наблюдается

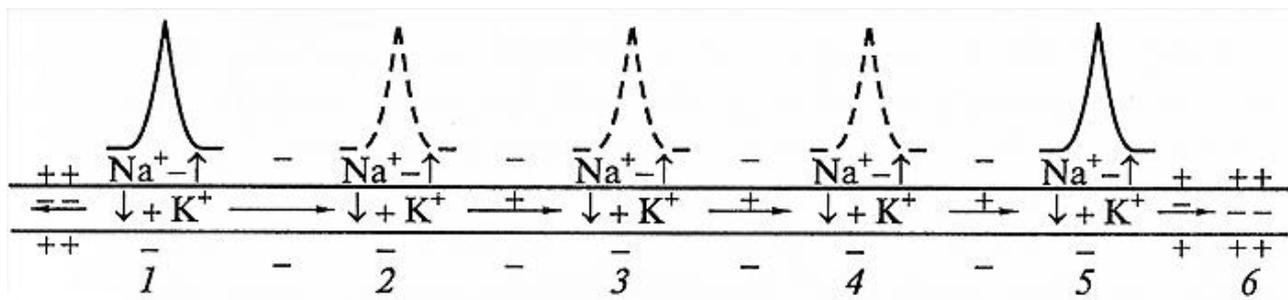
снижение ритма высокочастотных разрядов потенциалов действия и их полное прекращение с возобновлением через некоторое время. В результате разряды приобретают форму отдельных вспышек. Такие вспышки образуются при участии еще одного типа  $K^+$ -каналов так называемых  $Ca^{2+}$ -активируемых  $K^+$ -каналов. Во время потенциала действия в клетку поступает  $Ca^{2+}$ , несколько увеличивая внутриклеточную концентрацию  $Ca^{2+}$ . Повышение внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  активирует  $K^+$ -каналы определенного типа, вызывая устойчивое увеличение входа  $K^+$ . Благодаря этому усиливается реполяризация, что приводит в конечном итоге к прекращению разряда импульсов. Затем внутриклеточная концентрация  $Ca^{2+}$  возвращается к норме с помощью различных транспортных процессов и разряд начинается снова. Сочетание деятельности разных типов  $K^+$ -каналов в данном случае служит примером того, как многообразие ионных каналов обеспечивает специфические функции определенных типов клеток и областей клеточных мембран. Наличие различных типов  $Ca^{2+}$ -каналов тоже создает возможности разнообразных форм возбуждения.

### **Проведение потенциала действия**

Одной из особенностей возбудимых тканей является способность проводить возбуждение (потенциал действия). Нервные клетки имеют длинные отростки по которым нервный импульс распространяется. Проведение возможно только при наличии на всем протяжении или ограниченных, но повторяющихся участках волокна потенциалзависимых ионных каналов, ответственных за формирование новых потенциалов действия. В распространении потенциалов действия можно выделить два этапа: этап распространения электрического поля, которое снижает потенциал мембраны, и этап генерации новых потенциалов действия в новых участках нервного волокна.

**Электрическое поле** – разновидность материи, посредством которой осуществляется силовое воздействие на электрические заряды, находящиеся в

этом поле. Электрическое поле, которое генерируется биологическими структурами, является источником информации о состоянии клеток и органов организма.



**Рисунок 4: Непрерывное проведение потенциала действия по немиелинизированному нервному волокну.**

В зависимости от расположения и концентрации ионных каналов в мембране нервного волокна имеются два варианта проведения потенциалов действия: непрерывный и сальтаторный.

**Непрерывное проведение** потенциала действия происходит в безмиелиновых нервных волокнах (тип С), имеющих равномерное распределение потенциалзависимых ионных каналов по всей длине волокна, которое участвует в генерации потенциала действия. Проведение нервного импульса начинается с распространения электрического поля. Амплитуда потенциала действия в нервном волокне составляет 100-120 мВ. Расстояние, на котором сохраняется 37% величины потенциала действия в виде электрического поля (постоянная длины мембраны), в немиелинизированных волокнах составляет от 0,1 до 1,0 мм. Возникший потенциал действия за счет электрического поля деполяризует мембрану соседнего участка до критического уровня на постоянную длины мембраны (0,1 до 1,0 мм). Это означает, что на этом участке одновременно генерируются новые потенциалы действия, обусловленные движением ионов  $\text{Na}^+$  в клетку и ионов  $\text{K}^+$  из клетки. Число одновременно возникающих потенциалов действия ограничивается длиной возбужденного участка (от 0,1 до 1,0 мм для немиелинизированных волокон).

Потенциалы действия возникают рядом друг с другом в непосредственной близости. Причем сами потенциалы действия не перемещаются. Они исчезают там, где возникают. Главную роль в возникновении новых потенциалов действия играет передний потенциал действия. Вспомогательную роль в генерации новых потенциалов действия в невозбужденных участках нервного волокна играют соседние потенциалы действия (возникшие сзади переднего потенциала действия), так как их электрическое поле суммируется с электрическим полем переднего потенциала действия. Таким образом, непрерывное распространение нервного импульса идет через генерацию новых потенциалов действия по эстафете, когда каждый участок мембраны сначала выступает как раздражаемый электрическим полем, а затем как раздражающий (в результате формирования в нем новых потенциалов действия).

Сальтаторный тип проведения будет рассмотрен ниже, после изучения структуры нервных волокон.

### **Синаптическая передача**

В нервной и большинстве других тканей (но не в синцитиях) плазматические мембраны прилежащих друг к другу клеток не сливаются и их внутренние пространства напрямую между собой не сообщаются; следовательно, потенциал действия не преодолевает синапс автоматически. Для синтетической передачи необходимы специальные механизмы и структуры. Передача импульса к соседней клетке происходит через морфологически специализированные контакты — синапсы.

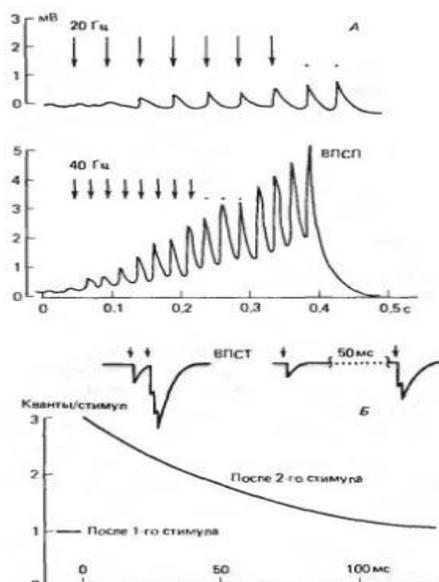
Существует два основных типа синапсов: химический и электрический. **В химических синапсах** требуется особое вещество — медиатор. а в **электрических синапсах** — специфическое распределение токов.

В основном передача импульса идет через химический тип синапсов.

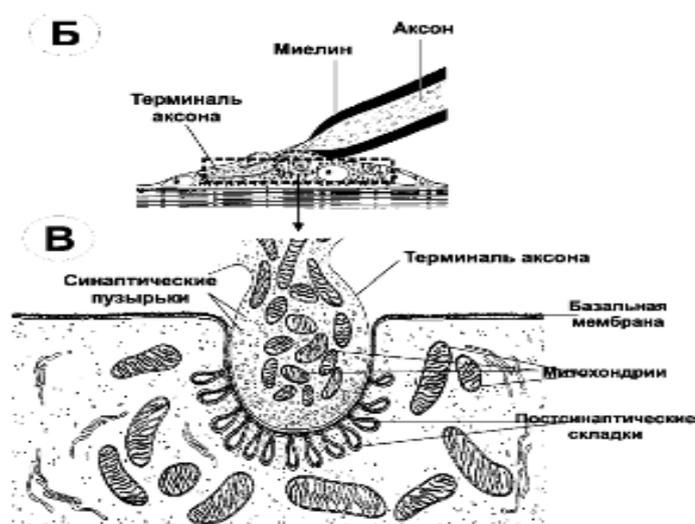
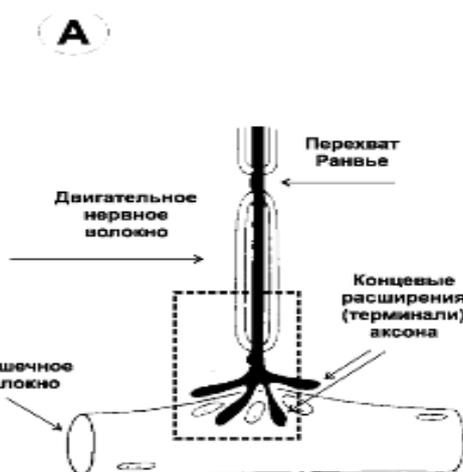
## Химический синапс

Химические синапсы встречаются в нервной ткани и нервно-мышечной передаче.

Синапсы можно классифицировать по их местоположению и принадлежности соответствующим структурам:



**Рисунок 6:**  
Синаптическое облегчение. А. Активация пресинаптического нервного волокна с частотой 20 или 40 Гц вызывает повышенную частичную суммацию. При подаче стимулов интервалами (ось происходит отсюда) Хотя



**Рисунок 5: Структура нервно-мышечного синапса**

строения химического синапса одинаков, наиболее хорошо изученным

периферические

- нервно-мышечные
- нейросекреторные (аксо-вазальные)
- рецепторно-нейрональные

центральные

- аксо-дендритические — с дендритами, в т. ч. аксо-шиповые — с дендритными шипиками, выростами на дендритах;
- аксо-соматические — с телами нейронов;
- аксо-аксональные — между аксонами;
- дендро-дендритические — между дендритами;

план

синапсом является нервно-мышечный или концевая пластинка.

Нерв подходящий к мышечному волокну разветвляется, образуя пресинаптическую часть, мембрана в зоне контакта называется пресинаптической, в цитоплазме пресинаптического окончания находятся мембранные пузырьки, содержащие медиатор. Мембрана мышечного волокна, контактирующая с нейроном, называется постсинаптической, на ней располагаются рецепторы медиатора, ассоциированные с ионными каналами (медиаторзависимые каналы), и ферменты, разрушающие медиатор. Между пресинаптической и постсинаптической мембранами располагается пространство – синаптическая щель.

### **Механизм передачи нервного импульса в химическом синапсе**

Нервный импульс подходит к пресинаптической мембране происходит активация потенциал зависимых кальциевых каналов, концентрация которых в пресинаптической мембране значительно выше, чем в других частях цитоплазматической мембраны нейрона. Кальциевые каналы активируются и кальций начинает поступать в цитоплазму, кальций в цитоплазме связывается в белками мембраны синаптических пузырьков с медиатором, в результате пузырьки сливаются с пресинаптической мембраной и медиатор поступает в синаптическую щель, содержимое одного пузырька с медиатором выделяемое в синаптическую щель называют одним квантом медиатора. Медиатор, выделившийся в синаптическую щель, связывается с рецепторами на постсинаптической мембране, как говорилось выше медиатор зависимыми, в результате происходит активация каналов под действием медиатора, в результате происходит активация каналов, и здесь зависит от того какие каналы ассоциированы с рецепторами к медиатору. Если ассоциированы натрий-зависимые каналы, то происходит их активация в результате тока ионов натрия в клетку генерируется потенциал действия на постсинаптической мембране – такие синапсы называют **возбуждающими**. Если с рецептором медиатора ассоциированы калиевые каналы, то возникает гиперполяризационный

потенциал, за счет дополнительного тока ионов калия – такие синапсы называют **тормозными**.

Также в постсинаптической мембране располагаются системы ограничивающие период действия медиатора.

После того как медиатор диффундировал через синаптическую щель, дальнейшая его диффузия из этого узкого пространства идет довольно медленно и не способна заметно снизить установившуюся концентрацию. Однако действие большинства медиаторов ограничивается очень коротким промежутком времени, как правило соответствующим длительности синаптических токов (т.е. около 1 мс в концевой пластинке). Очевидно, что-то сокращает период их действия. Для этого существуют два основных механизма — **разрушение и удаление** медиатора.

В концевой пластинке есть очень эффективная система разрушения ацетилхолина; на постсинаптической мембране обнаружен в высоких концентрациях фермент **ацетилхолинэстераза**, расщепляющий это соединение на ацетил и холин. Значительная доля высвобожденного ацетилхолина разрушается уже в ходе диффузии через синаптическую щель, не успевая достигнуть рецепторов, и через несколько миллисекунд его практически не остается: синапс вновь готов к передаче возбуждения.

Значение названного фермента для синаптической передачи в концевой пластинке хорошо заметно при его блокаде **ингибиторами холинэстеразы**. Эффект одного из них, **эзерина**, заключается в следующем потенциал концевой пластинки нарастает дольше, чем в норме, достигая более высокого уровня, поскольку ацетилхолин взаимодействует с рецепторами необычно долго и в повышенной концентрации. В этом случае такое действие можно считать «лечебным», поскольку эзеринем обработана мышца, парализованная **кураре** (смотри ниже). Происходящее повышение потенциала концевой пластинки позволяет достичь порога возбуждения и снять паралич. Аналогичным образом, ингибиторы холинэстеразы используются для устранения мышечного

расслабления при наркозе, а также при заболеваниях типа **миастении** (см. ниже). С другой стороны, известны отравления людей инсектицидами (на пример, хлорофос) на основе этих ингибиторов. При этих отравлениях возникают судороги-результат пролонгированной активации ацетилхолинергических синапсов, особенно в вегетативной нервной системе. Во всех подробно изученных синапсах медиатор либо быстро разрушается, либо поглощается из синаптической щели через мембраны клеток.

Мембранные **транспортные механизмы** особенно важны в случае адреналина, норадреналина, ГАМК и глутамата (смотри ниже). В ацетилхолинергических синапсах транспортируется не сам ацетилхолин, а продукт его расщепления холин. В некоторых случаях удаляемое вещество поступает в пресинаптическое окончание, что снижает потребность в ресинтезе медиатора. Подобно холинэстеразе, такие транспортные механизмы служат мишенями для действия многих важных лекарственных веществ, влияющих на синаптическую передачу.

Когда потенциал действия на пресинаптической мембране вызывает ток кальция в окончание происходит высвобождение медиатора в синаптическую щель, исчезновение импульса вызывает инактивацию кальциевых каналов, и кальций за счет работы кальциевой АТФ-азы в цитоплазматической мембране выводится из окончания в окружающую среду, новые порции медиатора не высвобождаются, и передача нервного импульса прекращается. По этому при невысокой частоте импульсов на пресинаптической мембране, посинаптические потенциалы фиксируются как отдельные и амплитуда их не сильно отличается (смотри рис 6). При повышении частоты импульсов на пресинаптической мембране, постсинаптические импульсы начинают сливаться и амплитуда каждого следующего увеличивается. Это явление получило название **синаптического облегчения**. Большинство авторов полагают, что это обусловлено «остаточным кальцием». Во время деполяризации окончания в него входят ионы кальция и внутриклеточная концентрация кальция ( $[Ca^{2+}]_i$ )

возрастает. Затем  $[Ca^{2+}]_i$  возвращается к уровню покоя за счет процессов транспорта и обмена. Однако пока  $[Ca^{2+}]_i$  превышает этот уровень, при каждой следующей деполяризации повышение  $[Ca^{2+}]_i$  начинается от более высокого значения, чем предыдущее, и в результате  $[Ca^{2+}]_i$  постоянно нарастает. Так как высвобождение медиатора пропорционально, скажем, четвертой степени  $[Ca^{2+}]_i$ , даже относительно небольшой прирост этой концентрации обеспечивает существенное облегчение. Разным синапсам свойственна неодинаковая его степень. Ярко выраженное облегчение, особенно характерно для центральных синапсов; здесь одиночный пресинаптический потенциал действия едва ли вызовет высвобождение даже одного кванта, тогда как несколько импульсов, быстро следующих друг за другом, гораздо более эффективны. Облегчение составляет своего рода «память» нервного окончания: в течение нескольких сотен миллисекунд в нем сохраняется след от предыдущего события. Известны и синапсы, в которых облегчение сохраняется минутами. Вполне вероятно, что синаптическое облегчение-первый этап формирования краткосрочной памяти, на основе которой может затем развиваться долгосрочная. Облегчение, вызываемое относительно длинными сериями потенциалов действия, называют также синаптической потенциацией. Нарастание ВПСП, относится к тетанической потенциации. Сильное облегчение, сохраняющееся после стимуляции, а если она очень продолжительная, не исчезающее в течение нескольких часов, представляет собой посттетаническую потенциацию. Вероятно, во время таких длинных серий стимулов в пресинаптическом окончании одновременно с  $[Ca^{2+}]_i$  повышаются концентрации и других ионов, в частности  $Na^+$ . Еще один возможный эффект активации окончания, требующий участия внутриклеточного посредника, - подготовка пузырьков к высвобождению медиатора, т. е. их мобилизация. Длительное высокочастотное возбуждение пресинаптических окончаний может в конечном итоге привести к состоянию, противоположному облегчению, депрессии, когда количество квантов медиатора, высвобождаемых в ответ на потенциал действия, снижается.

Истинные механизмы этого неясны. Одна из возможных причин истощение запаса синаптических пузырьков с медиатором. Кроме того, следует иметь в виду, что нервные окончания, перед тем как образовать синапсы, обычно разветвляются, а точки ветвления слабое звено в распространении потенциала действия. То же самое количество тока, которое при возбуждении входит в волокно перед точкой ветвления, должно за ней деполяризовать уже два волокна. Поэтому во время высокочастотного разряда проведение возбуждения в аксонные ветви часто блокируется. Это также проявляется как депрессия синаптической передачи. Возможно, депрессия, вызываемая ритмической активацией синаптического пути, в виде «привыкания» (термин, заимствованный из физиологии поведения) составляет основу процессов научения и памяти.

### **Медиаторы**

Медиатор (вещество-посредник) – низкомолекулярное вещество, содержащееся в синаптических пузырьках, и осуществляющее передачу нервного импульса в синапсе.

В зависимости от типа синапса (тормозной или возбуждающий) медиаторы также делятся на тормозящие или возбуждающие. Ацетилхолин является возбуждающим медиатором в нервно-мышечном синапсе. ГАМК или  $\gamma$ -аминомасляная кислота — наиболее распространенный тормозной медиатор ЦНС. Более простая по структуре аминокислота — глицин оказывает, в частности, тормозное действие на мотонейроны. Кислая аминокислота глутамат — возможно, самый распространенный возбуждающий медиатор ЦНС. Адреналин, норадреналин и дофамин составляют семейство медиаторных веществ, передающих возбуждение или торможение как в центральной, так и в периферической нервной системе.

Классические или низкомолекулярные медиаторы можно также классифицировать по химической структуре.

- Аминокислоты: глицин, глутамат,  $\gamma$ -аминомасляная кислота.
- Производные аминокислот (моноамины): адреналин, норадреналин, дофамин, серотонин.
- Пуриновые основания или производные: АТФ.
- Производные холина: ацетилхолин.

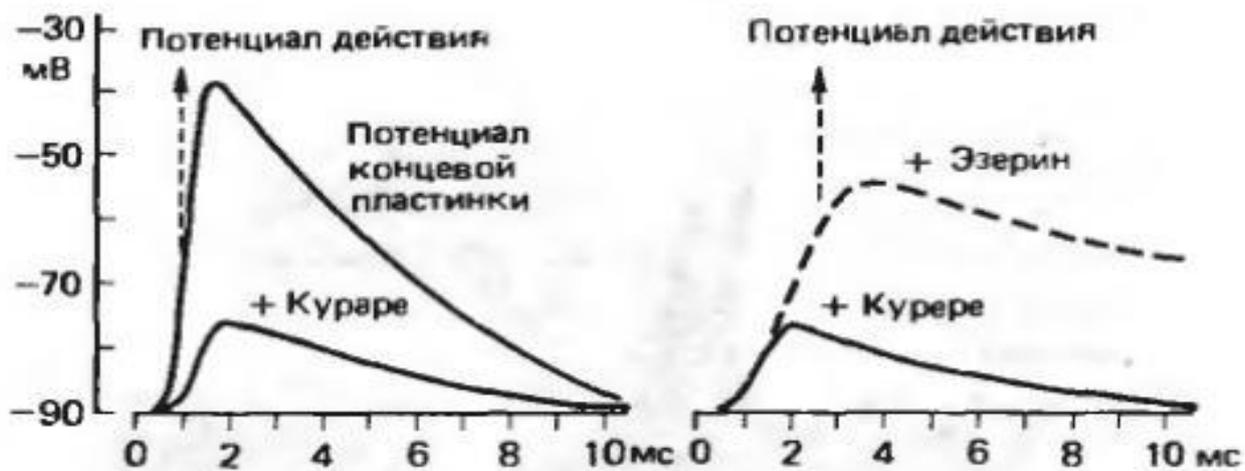
### **Рисунок 7: Структура медиаторов**

По мимо низкомолекулярных медиаторов существуют более высокомолекулярные — пептидные. Механизмы их действия в центральной или вегетативной нервной системе еще как следует не выяснены. По-видимому, они часто служат синтетическими **модуляторами**, т.е. не изменяют непосредственно проводимость синтетических мембран, а влияют на

интенсивность и продолжительность действия классических медиаторов и иногда, видимо, высвобождаются вместе с ними. К пептидным медиаторам относятся энкефалины, которые связываются с рецепторами морфина, и один из их эффектов — подавление болевых ощущений. К болевой чувствительности имеет отношение еще один медиатор — вещество Р, вызывающее, кроме того, сокращение гладких мышц. Ангиотензин II — гормон местного действия, сильно влияющий на кровеносные сосуды и работу ЦНС; у «вазоактивного кишечного пептида» аналогичные свойства. Соматостатин и ЛГРГ (рилизинг-гормон лютеотропного гормона, или люлиберин) участвуют в регуляции высвобождения гипофизарных гормонов, а также действуют в синапсах. В течение длительного времени считалось, что из окончаний каждой нервной клетки всегда высвобождается только один медиатор (принцип Дейла). Однако в вегетативной нервной системе, по крайней мере у эмбрионов, одни и те же нейроны высвобождают как ацетилхолин, так и адреналин. В двигательной концевой пластинке вместе с ацетилхолином выделяется аденозинтрифосфат, который, вероятно, также служит медиатором. Часто из синтетического окончания высвобождаются одновременно классический медиатор, например норадреналин, и участвующий в нервной передаче пептид. Особенности такого совместного действия медиаторов (сомедиаторов) пока неясны, но его эффект, вероятно, чаще всего сводится к определенному типу **модуляции**.

### **Агонисты и антагонисты синтетической передачи**

Каждый рецептор постсинаптической мембраны взаимодействует со своим специфическим медиатором, в результате чего повышается проводимость для соответствующего иона. Однако такая специфичность к медиатору не абсолютна — практически все рецепторы способны связываться и с другими веществами. Если это приводит примерно к такому же сдвигу проводимости, значит, действующее вещество полностью заменяет медиатор и является его **агонистом**. К агонистам ацетилхолина в концевой пластинке относятся, например, карбамилхолин или суберилдихолин. Другие вещества, также



связывающиеся с рецепторами медиаторов, но не столь эффективно изменяющие мембранную проводимость, называются их **частичными агонистами**. Наконец, некоторые молекулы, связываясь с синаптическими рецепторами, не вызывают изменений проводимости, поскольку, занимая рецептор, они препятствуют действию медиаторов или их агонистов; речь в данном случае идет о синтетических антагонистах. Связывание их может быть обратимым: спустя определенный период времени антагонист отделится от рецептора. Такие вещества называют **конкурентными антагонистами**, так как они конкурируют с медиаторами и их агонистами за участки связывания. Хорошо известный конкурентный антагонист ацетилхолина в концевой пластинке — яд кураре (d-тубокурарин), которым индейцы Южной Америки отравляли свои стрелы. По мере повышения его концентрации он блокирует все больше рецепторов, и эффект ацетилхолина ослабляется из-за уменьшения доступных мест связывания. Под действием кураре потенциал концевой пластинки снижается и при достаточной дозе яда уже не может достичь порогового уровня, т.е. мышца парализуется. Кураре и аналогичные вещества часто используются в качестве **мышечных релаксантов** при наркозе. Разумеется, во время полного мышечного расслабления требуется искусственное дыхание. Другую форму такого расслабления обеспечивает агонист ацетилхолина с пролонгированным действием, вызывающий устойчивую деполяризацию концевой пластинки. Этот деполяризующий

мышечный релаксант инактивирует  $\text{Na}^+$ -каналы в мембране мышечного волокна и в результате предотвращает его возбуждение.

Хотя агонисты и антагонисты медиаторов часто применяются в физиологии для изучения механизмов синаптической передачи, детальный анализ их взаимодействия относится к области фармакологии. Многие важные лекарственные средства являются именно такого рода агонистами или антагонистами, и физиологические данные о медиаторных механизмах нередко кладутся в основу разработки новых медицинских препаратов. Агонисты и антагонисты используются также для определения свойств связывающих участков рецепторов по относительной эффективности действия соответствующим образом модифицированных аналогов медиаторов можно судить о структурных особенностях этих участков. Оценивая эффективность различных агонистов и антагонистов, можно также определять разные типы рецепторов, например ацетилхолиновые и адреналиновые.

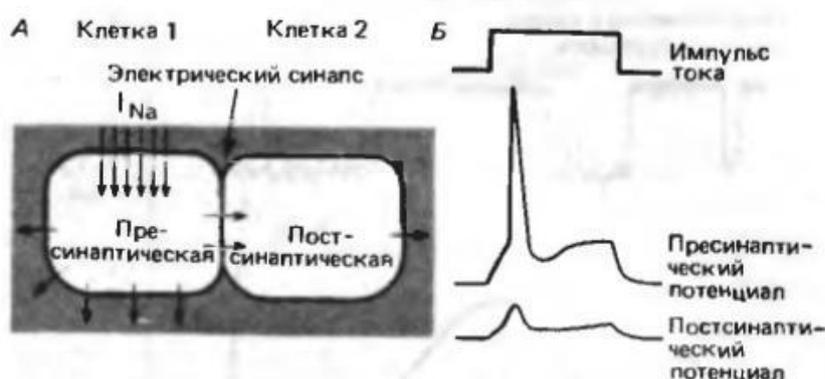
### **Электрические синапсы**

После того как концепция химической синаптической передачи стала общепринятой, примерно между 1930 и 1950 гг., к большому удивлению специалистов выяснилось, что межклеточная передача возбуждения может осуществляться и электрическим способом. Две соседние клетки прилегают друг к другу так тесно, что сопротивление двух их мембран протекающему через них электрическому току сравнимо с сопротивлением остальной, внесинаптической области мембраны. При возбуждении клетки 1 натриевый ток ( $I_{\text{Na}}$ ) входит в нее через открытые  $\text{Na}$ -каналы и выходит через пока невозбужденные участки мембраны; при этом часть тока входит через участок мембранного контакта в клетку 2, вызывая ее деполяризацию. Разумеется, здесь уровень деполяризации гораздо ниже — скажем, в 10 раз, чем в клетке 1, однако он может оказаться выше порога генерирования потенциала действия в клетке 2. Часто такая деполяризация подпороговая, и тогда клетка 2 возбуждается

только в результате суммации синаптических потенциалов, возникающих в результате химической или электрической передачи от других клеток.

Итак, перечислим основные характеристики, которые отличают химическую синаптическую передачу от электрической.

1. В химическом синапсе постсинаптический ток генерируется за счет открывания каналов в постсинаптической



постсинаптической мемbrane и обусловлен ионными градиентами постсинаптической клетки.

2. В

электрическом синапсе источник постсинаптического тока-мембрана пресинаптической клетки. Здесь нет

**Рисунок 8: Электрический синапс. А.**

**Распределение токов. При возбуждении клетки 1 в нее входит натриевый ток ( $I_{Na}$ ) Она связана с клеткой 2 нексусом (щелевым контактом). Б**

**Импульс тока, действующий на пресинаптическую клетку, вызывает генерирование электротонического потенциала, который запускает в ней потенциал действия.**

химического медиатора, и все факторы, влияющие на его высвобождение и действие (например, снижение внеклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  или устранение разрушающих медиатор ферментов), на передаче возбуждения не сказываются.

Ионы, переносящие электрические токи, не могут проходить через липидные мембраны, следовательно, для их транспорта в «мембранных контактах» между электрически сопряженными клетками необходимы канальные белки. Такие межклеточные связи называются **нексусами**, или «щелевыми контактами». В каждой из двух соседних клеточных мембран находятся регулярно распределенные через небольшие промежутки **коннексоны**, пронизывающие всю толщу мембраны; они расположены так, что

в месте контакта клеток находятся друг против друга и их просветы оказываются на одной линии. У образованных таким образом каналов крупные диаметры и, значит, высокая проводимость для ионов; через них могут проходить даже относительно крупные молекулы с молекулярной массой до 1000 (около 1,5 нм в поперечнике). Коннексон состоит из субъединиц числом до шести с молекулярной массой примерно 25000 каждая. Щелевые контакты обычны для ЦНС позвоночных и, как правило, соединяют группы синхронно функционирующих клеток. Такие контакты характерны также для беспозвоночных (смотри рис. 9).

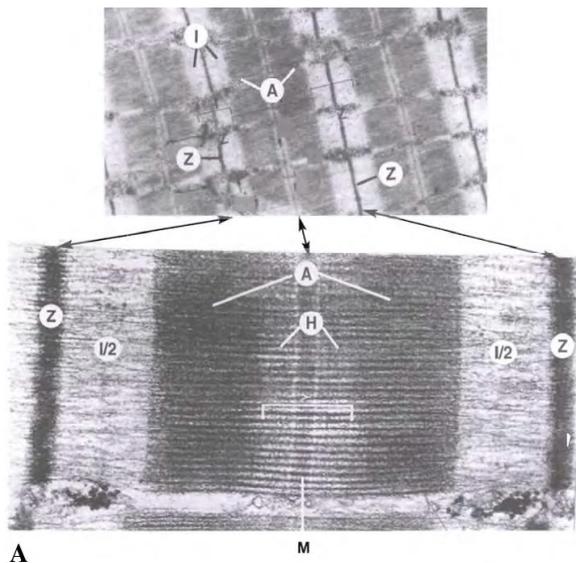
### **Рисунок 9: Структура щелевого контакта**

**Функциональные синцитии.** В тканях, не относящихся к нервной системе, клетки тоже очень часто соединены щелевыми контактами. Говоря о передаче возбуждения, стоит прежде всего упомянуть **миокард** и **гладкую мускулатуру**, где эти контакты создают функциональный синцитий. Возбуждение здесь переходит от одной клетки к другой без заметной паузы или снижения амплитуды потенциала действия на границе. Для таких органов важна регулируемость щелевых контактов; в самом деле, их **каналы закрываются при снижении рН или повышении концентрации  $Ca^{2+}$** . Это неизбежно происходит в случае повреждения клеток или глубокого нарушения обмена. За счет такого механизма пораженные места изолируются от остальной части функционального синцития, и распространение патологии ограничивается (например, при инфаркте миокарда). Кроме этих возбудимых тканей существует и много других (в частности, все эпителии, печень), где клетки также соединены щелевыми контактами. В принципе такая связь присуща любой клетке на ранних стадиях эмбрионального развития, когда все клетки соединены между собой щелевыми контактами и сохраняют их до стадии

дифференцировки органов. Тормозные электрические синапсы. Щелевой контакт наиболее распространенный тип электрического синапса. Однако существуют и другие. Например, электрическим путем может передаваться и торможение. В этом случае потенциал действия особым образом расположенных пресинаптических волокон генерирует во внеклеточном пространстве вокруг постсинаптического аксона местный положительный потенциал такой амплитуды, что деполяризация аксона не может достичь порогового уровня, и проведение по нему потенциала действия блокируется. При некоторых заболеваниях аксоны повреждаются. После перерезки аксона дегенерирует не только его дистальная, но и проксимальная часть. В периферической нервной системе он через несколько недель регенерирует, но его отрастающие участки сначала немиелинизированы. При невропатиях разнообразного происхождения аксоны также теряют свою миелиновую оболочку, становясь **демиелинизированными** (смотри раздел “структура нейрона”). Кроме того, встречаются аксонные невропатии, главным симптом которых, вероятно, нарушение аксонного транспорта. Демиелинизированные аксоны особенно часто вступают в аномальные взаимодействия. Импульсы, проходящие по группам нервных волокон, индуцируют возбуждение других параллельно идущих аксонов. Это называется эфаптической передачей. Когда такие аномальные потенциалы действия генерируются в сенсорных нервных волокнах, у больного появляются аномальные ощущения, парестезии. Они могут быть мучительными, особенно когда связаны с ноцицептивными волокнами: возникают такие неприятные синдромы, как невралгия. Межаксонные помехи бывают следствием не только недостаточной изоляции (миелиновыми оболочками), но и повышенной возбудимости аксонов.

### **Физиология мышц**

По-мимо нервной ткани в возбудимым тканям относится мышечная ткань. Мышцы являются основными двигателями организма человека. Это основная



**Рисунок 11: Рисунок 13: А - электронограмма саркомера, Б - схема организации саркомера. Z - Z-пластинка, I - изотропные I-диски, А - анизотропные А-диски, Н - Н-зона, М - М-пластинка (пояснения в тексте).**

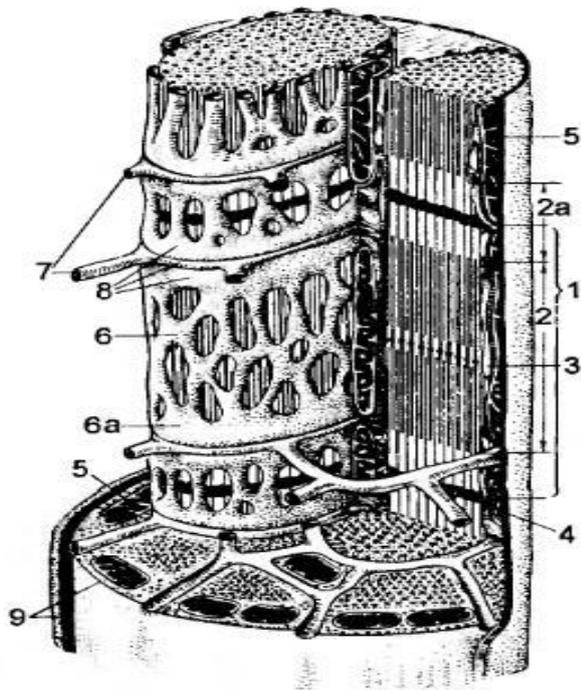
ТК  
ан  
ь  
об  
ес  
пе  
чи  
ва  
ю  
ща  
я  
дв  
иж

ение организма и его частей, взаимодействие с окружающей средой. Все эти возможности обеспечиваются сократимостью — способностью укорачиваться и перемещаться. Масса мышц намного больше, чем других органов; они составляют 40-50% массы тела. Мышцы-это «машины», преобразующие химическую энергию непосредственно в механическую (работу) и в теплоту.

Мышечная ткань бывает трех типов:

- Поперечнополосатая скелетная мышечная ткань (единица мышечное волокно);
- Поперечнополосатая сердечная мышечная ткань (единица кардиомиоцит);
- гладкая мышечная ткань (единица гладкий миоцит).

### **Поперечнополосатая скелетная мышечная ткань**



**Рисунок 10: Схема ультрамикроскопического строения миосимпласта. Пояснение в тексте**

Единицей является мышечное волокно или миосимпласт. Это длинная тонкая цилиндрическая структура, длина которой совпадает с длиной мышцы. Так как мышечное волокно образовано слиянием множества клеток то можно говорить не об органеллах а об аппаратах, которых насчитывается пять:

- ядерный, состоящий из множества ядер, лежащих на периферии волокна под мембраной, ядерный аппарат обеспечивает транскрипцию генов кодирующих сократительные белки, обновление которых происходит с высокой частотой;
- везикулярный, состоящий из Т-трубочек и концевых цистерн, обеспечивает депонирование ионов кальция и электромеханическое сопряжение (смотри ниже);
- энергетический, состоящий множества митохондрий лежащих на периферии волокна под мембраной, а также между пучками мышечных волокон, энергетический аппарат обеспечивает окисление органических веществ, главным образом глюкозы, и синтез молекул АТФ, гидролиз которых дает энергию для мышечного сокращения;
- опорный, состоящий из специальных белков миофибриллы, обеспечивающий соединение и организацию сократительных белков в миофибрилле, ее прочность и упругость;
- сократительный, состоящий из актина и миозина, сократительных

белков, входящих в миофибриллу.

Собственно компоненты сократительного и опорного аппаратов образуют миофибриллу, особую структуру цитоскелета, характерную только для поперечно-полосатых мышечных тканей. Миофибриллы являются основным компонентом мышечного волокна, они образуют пучки, заполняющие основной объем мышечного волокна, образуя пучки, которые окружает везикулярный компонент, и между этими пучками располагаются митохондрии из энергетического аппарата клетки. Основной структурой мышечного волокна является миофибрилла.

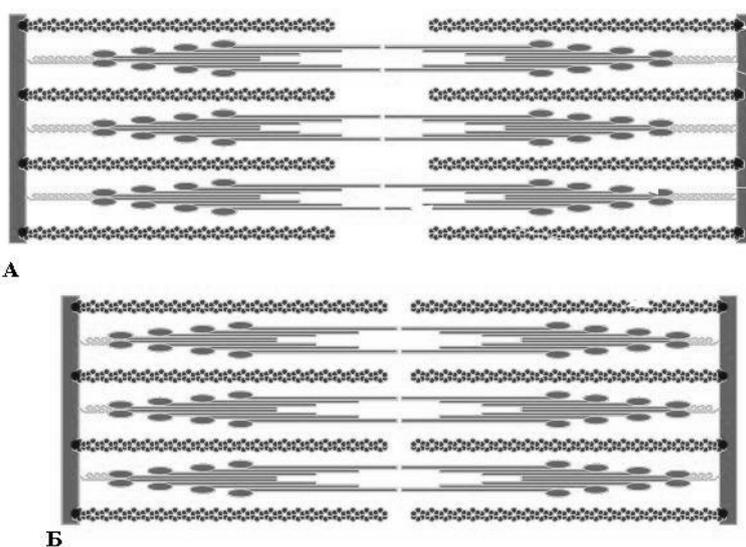
### **Структура миофибриллы**

Миофибрилла является результатом организации сократительных и опорных белков. Организация достаточно упорядоченна, следовательно можно предположить что все компоненты миофибриллы имеют определенную организацию. Миофибрилла представляет собой повторяющиеся элементы, которые повторяются в миофибрилле и называются саркомеры. Собственно саркомер является с одной стороны структурным компонентом миофибриллы, с другой обеспечивает сокращение мышцы (смотри ниже). Саркомер имеет упорядоченную структуру и нескольких видов фибрилл. Длина саркомера составляет 2,5 мкм. Ограничен саркомер двумя белковыми Z-пластинками, являющимися элементами опорного аппарата. На обоих концах саркомера находятся около 2000 «тонких» (толщиной по 5 нм) нитей актина, прикрепленных к Z-пластинкам наподобие щетинок в щетке. Тонкие актиновые филаменты дают преломление света только в одной плоскости и на препарате выглядят светлыми такие полосы, получили название изотропных или I-дисков. Середину каждого саркомера занимают несколько тысяч «толстых» нитей миозина диаметром примерно по 10 нм. Нити миозина фиксируются в пучок за счет структурных белков, образующих M-пластинку. Толстые нити образуют темную полосу в центре саркомера, чуть более светлая часть в центре

называется Н-зона, в ней находятся только волокна миозина, в центре Н-зоны, располагается М-пластинка, по обе стороны от Н-зоны располагаются более темные анизотропные или А-диски, в этих участках нити актина входят между нитями миозина. Чередование темных и светлых полос (А и I-дисков) обеспечивает придает мышечным волокнам поперечную исчерченность, и поэтому они получили название поперечнополосатых.

### Механизм мышечного сокращения

При сокращении мышцы происходит ее укорочение. Анализ структуры

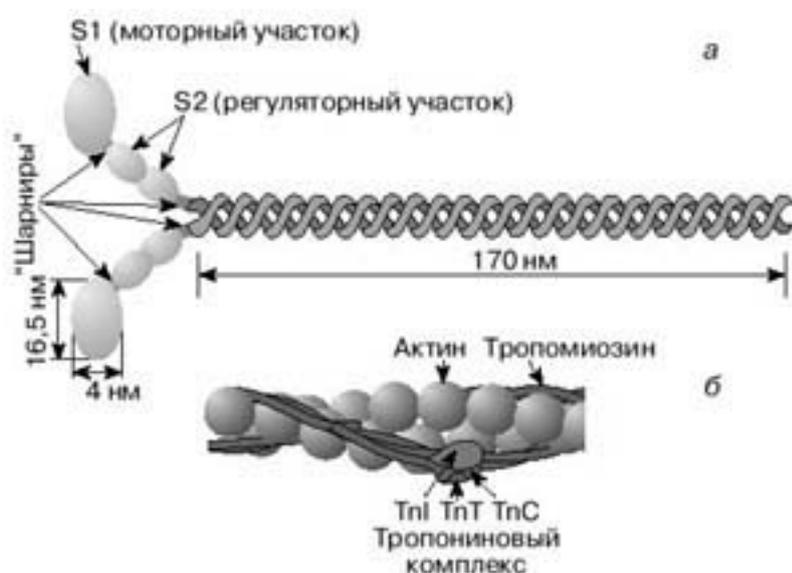


**Рисунок 12: Схема теории скользящих нитей.**  
**А - структура саркомера в расслабленной мышце, Б - структура саркомера в сокращенной мышце (пояснения в тексте).**

саркомера в расслабленной и сокращенной мышцах, показал что при сокращении исчезают I-диски и Н-зона, тогда как длина А-диска не меняется. Было сделано предположение что актиновые нити входят между миозиновыми нитями, эта модель была разработана Хаксли и Хансоном и получила

название: «теория скользящих нитей». Миозиновые нити несут поперечные, отходящие биполярно, выступы длиной около 20 нм с головками примерно из 150 молекул миозина. Во время сокращения каждая головка (**поперечный мостик**) может связывать миозиновую нить с соседними актиновыми. Движение головок создает объединенное усилие, как бы «гребок», продвигающий актиновые нити к середине саркомера. Сама биполярная организация молекул миозина обеспечивает противоположную направленность

скольжения актиновых нитей в левой и правой половинах саркомера. В результате однократного движения поперечных мостиков вдоль актиновой нити саркомер укорачивается только на примерно на 1% своей длины. Однако при изотоническом сокращении мышцы лягушки саркомеры за десятую долю секунды укорачиваются на 0,4 мкм, т. е. на 20% длины. Для этого поперечные мостики должны совершить свои гребковые движения за указанный промежуток времени не один, а 20 раз. Только за счет ритмичных отделений и повторных прикреплений миозиновых головок актиновая нить может подтягиваться к середине саркомера, подобно тому как группа людей тянет длинную веревку, перебирая ее руками. Благодаря суммации минимальных укорочений миофибрилл в последовательно расположенных саркомерах мышца лягушки длиной 2 см при изотоническом сокращении за 0,1 с поднимет маленький груз на высоту 0,4 см. Следовательно, когда принцип «вытягивания веревки» реализуется во множестве последовательных саркомеров, повторяющиеся молекулярные движения поперечных мостиков приводят к макроскопическому движению. При расслаблении мышцы миозиновые головки отделяются от актиновых нитей. Поскольку актиновые и миозиновые нити могут легко скользить друг относительно друга, сопротивление расслабленных мышц растяжению очень низкое. Их можно снова растянуть до исходной длины, приложив совсем небольшое усилие. Следовательно, удлинение мышцы во время расслабления носит пассивный характер.



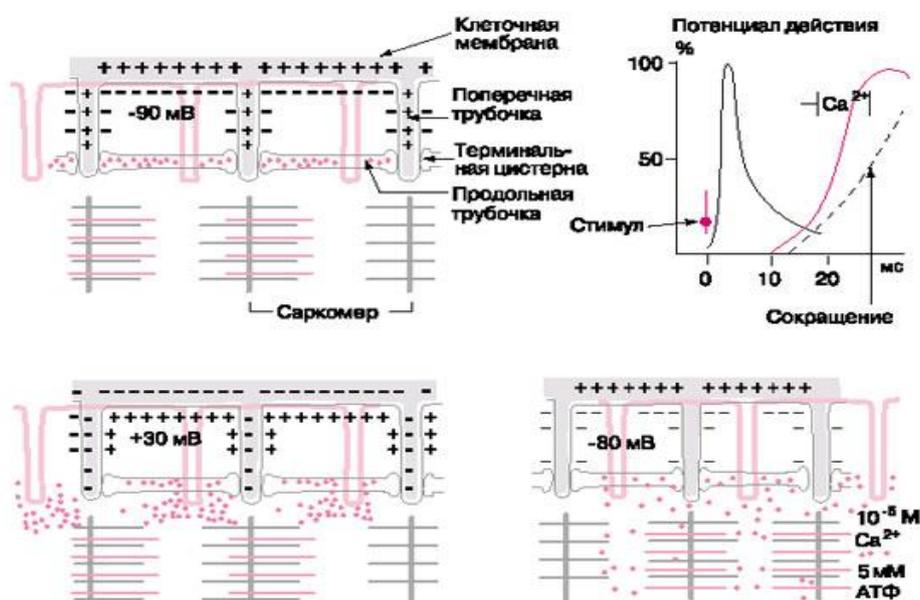
Чтобы понять: какие механизмы, обеспечивают «гребок» миозиновых головок и скольжение актиновых нитей необходимо изучить структуру волокон.

Миозиновое волокно

**Рисунок 13: Строение молекулы миозина (а) и тонкой нити (б).**

более толстое и состоит из пучка фибрилл белка миозина. Миозин — это белок, состоящий из фибриллярного хвоста и глобулярной части (головки миозина). Глобулярная часть состоит из собственно головки (S1 фрагмент) и шарнирного участка (S2 фрагмент). Фибриллярные хвосты длиной 170 нм взаимодействуют между собой, образуя миозиновую фибриллу, головки находятся на конце фибриллы и обращены во внешнюю среду (смотри рис. 13). Собственно головка (S1 фрагмент) — белковая глобула 4x16,5 нм является АТФ-азой, способна гидролизовать молекулу АТФ до АДФ и фосфата, выделившаяся энергия тратится на поворот головки на 45°, то есть на «гребок», о котором говорилось выше. Шарнирный (S2) фрагмент собственно меняет конформацию для поворота головки.

Более тонкая актиновая нить имеет больше типов белков в своем составе. Основой являются два спирально изгибающихся фибриллярных белка тропомиозина, на них как бусины на нитке располагаются глобулы актина, через определенные промежутки располагаются глобулы тропонина. Тропонин состоит из трех субъединиц: Т-тропонин, связанный с тропомиозином и прикрепляющий комплекс к фибрилле, I-тропонин, связанный с глобулой актина и мешающий связи актина с миозином, С-тропонин связывающий ионы кальция, что приводит к изменению конформации (формы) тропонинового комплекса и отсоединению I-тропонина от актина.



Сейчас можно рассмотреть собственно механизм мышечного сокращения.

В расслабленной мышце ионы кальция в цитоплазме

**Рисунок 14: Механизм электромеханического сопряжения.**

отсутствуют, следовательно, конформация тропонина такова, что тропонин I связан с молекулой актина, и головка миозина не может образовать комплекс с актином (поперечный мостик) и гидролизовать ассоциированный с ней АТФ. При сокращении ионы кальция присутствуют в цитоплазме и связываются с тропонином С. В результате меняется конформация тропонинового комплекса, и тропонин I отсоединяется от актина. Так как актин ни с чем более не связан с ним связывается комплекс головка миозина/АТФ. В связи с актином АТФ-аза миозина активируется и происходит гидролиз АТФ, выделившаяся энергия затрачивается на ворот головки и протаскивание актина вдоль молекулы миозина. Происходит одиночный гребок. Так как это происходит со всеми фибриллами саркомера, то саркомер укорачивается, происходит мышечное сокращение.

Мышца должна сокращаться только при возникновении потенциала действия, в его отсутствие она находится в расслабленном состоянии. Но потенциал возникает на мембране и не проникает в глубь цитоплазмы где располагаются пучки миофибрилл. Для передачи сигнала используется **механизм элетро-механического сопряжения**. Сопрягающим агентом являются ионы кальция. Это было выяснено входе следующего эксперимента. Блинке с коллегами выделили из светящихся медуз белок **экворин**, который при взаимодействии с  $Ca^{2+}$  излучает свет. После инъекции этого белка изолированное мышечное волокно закрепляли изометрически и раздражали электрическим током с интервалами 100 или 200 мс. С помощью высокочувствительного фотометра (фотоумножителя) регистрировалась люминесценция (излучение света) экворина, сопровождавшая внутриклеточное высвобождение  $Ca^{2+}$ . Элетро-механическое сопряжение обеспечивается везикулярным аппаратом мышечного волокна. Единицей данного аппарата являются «триады». Каждая «триада» состоит из поперечной или Т-трубочки, которая является выпячиванием цитоплазматической мембраны, опоясывающим пучки миофибрилл. Рядом с Т-трубочкой располагаются две

концевые цистерны, являющимися производными гладкой ЭПС (смотри рис 10). В расслабленной мышце  $\text{Ca}^{2+}$  находится в концевых цистернах, а не в цитоплазме, поэтому актин заблокирован тропонином I и миозин не взаимодействует с актином. Потенциал действия или передается с нейронов через нервно-мышечный синапс (непрямая стимуляция), или возникает при воздействии электрическим током на мышечное волокно (прямая стимуляция, возможна только в искусственных условиях). Возникший на мембране мышечного волокна потенциал действия распространяется по мембране в том числе и по Т-трубочкам. Мембраны Т-трубочки и концевых цистерн близко соприкасаются, и потенциал действия воздействует на мембраны концевых цистерн как электротонический импульс. Этот импульс активирует потенциал-зависимые кальциевые каналы, и  $\text{Ca}^{2+}$  выходит из концевых цистерн в цитоплазму и происходит сокращение по описанному выше механизму. При исчезновении потенциала каналы инактивируются, и  $\text{Ca}^{2+}$  достаточно быстро перекачиваются в просвет цистерн, мышца снова расслабляется.

При одиночном сокращении  $\text{Ca}^{2+}$  успевает перекачиваться и амплитуда не большая, но при увеличении частоты возбуждающих импульсов ионы кальция не успевают удаляться, а все новые порции поступают, в результате происходит слияние сокращений, и за счет увеличения концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  вовлекается все больше миофибрилл, как следствие увеличивается амплитуда, это явление называется **механическая суммация**, при дальнейшем повышении частоты импульсов все сокращения сливаются в единый пик, амплитуда которого достигает максимума, такое состояние получило название **тетануса**. Выделяют зубчатый (когда выявляются отдельные вершины пиков) и гладкий (полное слияние) **тетанус**. При истощении АТФ в цитоплазме происходит расслабление мышцы, так как АТФ — источник энергии для сокращения. При гибели организма содержание АТФ в клетках снижается; когда оно переходит критический уровень, поперечные мостики остаются устойчиво прикрепленными к актиновой нити (пока не произойдет автолиз). При этом

нити актина и миозина прочно соединены друг с другом, и мышца находится в состоянии **трупного окоченения** (rigor mortis).

Сокращение может также происходить и в отсутствие потенциала действия, это явление называется **контрактурой**. **Контрактурой** — состояние обратимого местного устойчивого сокращения. Оно отличается от тетануса отсутствием распространяющегося потенциала действия. При этом может наблюдаться длительная **локальная деполяризация** мышечной мембраны, например при калиевой контрактуре, или же мембранный потенциал, близкий к уровню покоя, в частности при **кофеиновой контрактуре**. Кофеин при нефизиологически высоких (миллимолярных) концентрациях проникает в мышечные волокна и, не вызывая возбуждения мембраны, способствует высвобождению  $Ca^{2+}$  из сарко-плазматического ретикулума; в результате развивается контрактура. При **калиевой контрактуре** степень стойкой деполяризации и сократительного напряжения волокна зависит от концентрации  $K^+$  в наружном растворе.

### **Электромиография**

**Электромиография** — это процесс регистрации электрических процессов мышц, определяемый с помощью накладываемых на кожу **поверхностных электродов**, также возрастает по мере увеличения силы сокращения участков мышцы под электродами. Используется в клинических исследованиях для диагностики заболеваний. При некоторых нарушениях, затрагивающих иннервацию мышц, их пассивное движение или растяжение вызывает рефлекторное повышение тонуса и в результате сопротивление растяжению. Соответственно электромиографическая активность мышцы возрастает во время ее пассивного движения (**спастичность**, или **ригидность**). При заболеваниях типа **миотонии** мембраны мышечных волокон так легко возбудимы, что даже введение игольчатого электрода для электромиографии вызывает разряды мышечных импульсов. Когда после периода покоя человек

произвольно напрягает мышцу, в таких гипервозбудимых мембранах возникают продолжительные следовые разряды (залпы потенциалов действия), в результате чего она сокращается дольше, чем нужно, и становится ригидной. В отличие от дегенеративных мышечных заболеваний (дистрофий) при миотонии сократительный аппарат не страдает. Спонтанные потенциалы действия (**потенциалы фибрилляции**) регистрируются также на первой стадии после денервации мышцы, прежде чем ее бездействие приведет к денервационной атрофии. Волокна, атрофирующиеся вследствие длительной денервации (например, при полиомиелите или боковом амиотрофическом склерозе), замещаются соединительной тканью. Однако в случае частичных повреждений нервов аксоны оставшихся интактными мотонейронов могут врастать в денервированные участки мышцы и иннервировать не только «собственные», но и «чужие» мышечные волокна. В результате размеры двигательных единиц и амплитуда потенциалов действия увеличиваются.

### **Рефлекторный тонус**

Даже в состоянии видимого покоя некоторые мышцы проявляют слабую электромиографически регистрируемую активность. Благодаря периодической низкочастотной рефлекторной активации небольшого числа двигательных единиц некоторые (но не все) позные мышцы часто находятся в состоянии устойчивого непроизвольного напряжения, обусловленного асинхронной работой их функциональных единиц. Такой **нейрогенный «тонус»** модулируется системой у-волокон мышечных веретен: во время умственного напряжения или эмоционального возбуждения он часто непроизвольно усиливается, а в состоянии глубокого расслабления полностью исчезает.

### **Мышечная механика**

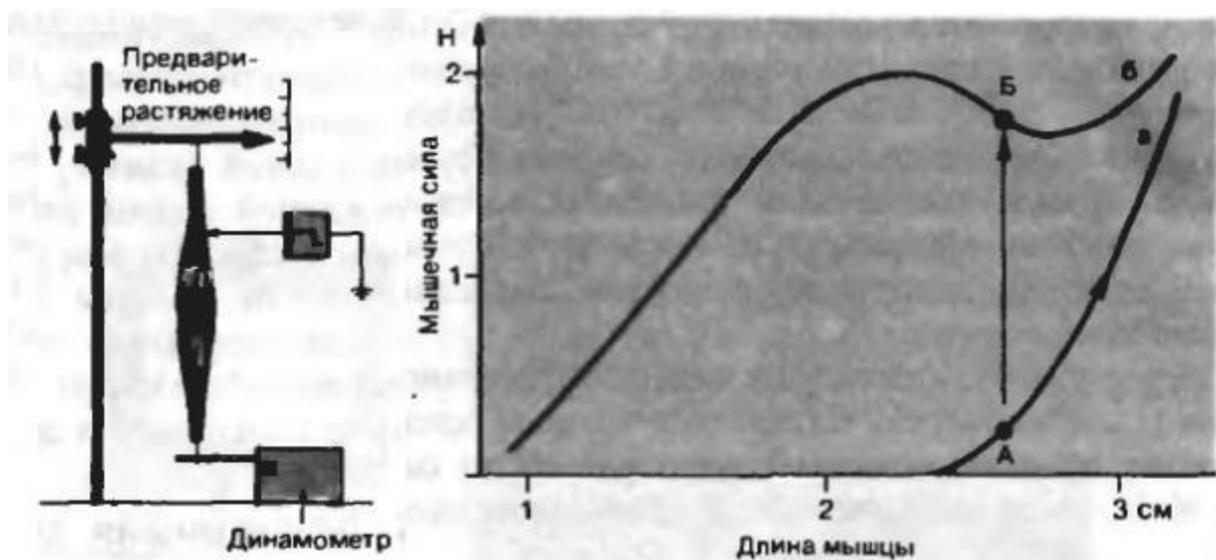
Основной функцией мышц является перемещение органов и их частей, то есть происходит перевод химической энергии в механическую. Сила, развиваемая мышцей или пучком мышечных волокон, соответствует сумме сил

отдельных волокон. Чем толще мышца и больше «физиологическая» площадь ее поперечного сечения (сумма площадей поперечных сечений отдельных волокон), тем она сильнее. Например, при мышечной *гипертрофии* ее сила и толщина волокон возрастают в одинаковой степени.

В пересчете на единицу площади поперечного сечения ( $1 \text{ см}^2$ ) поперечнополосатые мышцы млекопитающих обычно развивают максимальную силу более 40 Н, тогда как мышцы лягушки-лишь около 30 Н.

Мышечная сила зависит не только от активирующего влияния центральной нервной системы, но и в очень высокой степени от внешних механических условий работы мышцы.

### Ауксотоническое и изометрическое сокращения



**Рисунок 15: Соотношение между силой и длиной мышцы: а-кривая пассивного напряжения; б-кривая изометрических максимумов. Общая сила, развиваемая при данном предварительном растяжении (Б), складывается из пассивного напряжения (А) и активной сократительной силы (Б-А).**

В организме человека скелетные мышцы передают силу частям скелета посредством упругих, отчасти растяжимых структур-сухожилий. Во время развития силы у мышцы есть тенденция укоротиться, а следовательно, растянуть и напрячь упругие структуры, прикрепляющие ее к скелету. Мышечное сокращение, при котором длина мышцы уменьшается по мере

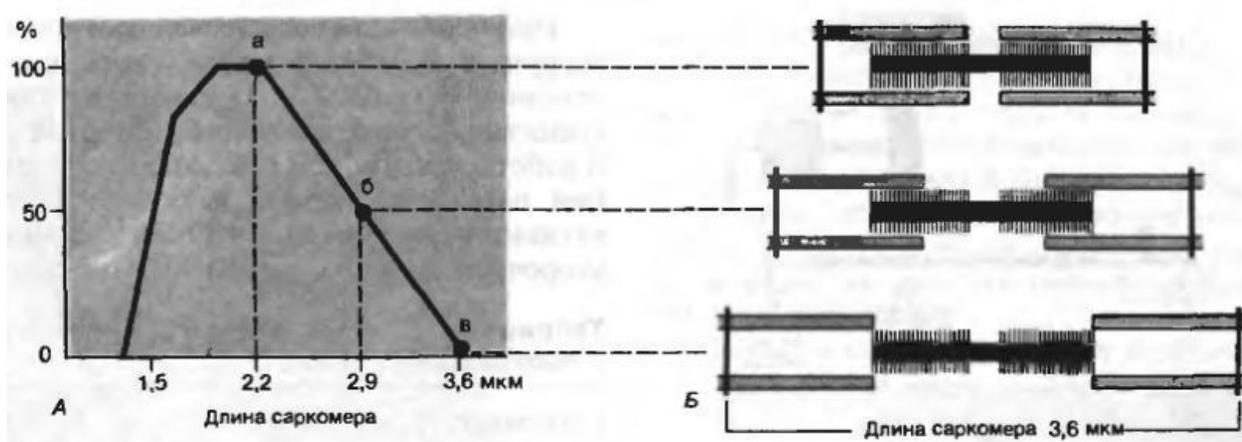
увеличения развиваемой ею силы, называется ауксотоническим. Максимальная сила при ауксо-тонических экспериментальных условиях (с растяжимой упругой связью между мышцей и датчиком силы) называется максимумом ауксотонического сокращения. Она гораздо меньше силы, развиваемой мышцей при постоянной длине, т.е. **при изометрическом сокращении**. Для его экспериментального исследования мышцу в расслабленном состоянии (в покое) закрепляют с обоих концов, чтобы во время активации и измерения напряжения она не могла укорачиваться. Однако даже в этих условиях сократительные элементы мышечных волокон (миозиновые головки) передают силу сухожилиям или регистрирующему устройству только через упругие внутримышечные структуры. Они входят в состав поперечных мостиков, актиновых нитей, Z-пластинок и сухожильно-мышечных соединений. Упрощенно мышцу можно представить как систему сократительных (СЭ) и упругих (УЭ) элементов, последовательно соединенных друг с другом. Во время активации СЭ укорачиваются (ауксотонически) примерно на 1%, растягивая последовательно соединенные с ними УЭ; измеряется именно сила этого растяжения.

### **Сила изометрического сокращения и длина мышцы**

Расслабленная мышца, сохраняющая «длину покоя» за счет фиксации обоих ее концов, не развивает силу, которая передавалась бы на датчик. Однако если потянуть за один ее конец, чтобы покоя упруга, хотя в отличие от полоски резины ее напряжение не возрастает при растяжении линейно. Построив график зависимости силы от длины в прямоугольной системе координат, получим так называемую **кривую напряжения покоя**. Ее наклон тем круче, чем больше растянута мышца. Следовательно, модуль упругости покоящейся мышцы с растяжением возрастает. Эта упругость обусловлена главным образом растяжимыми структурами, расположенными параллельно сократительным миофибриллам (отсюда термин «*параллельная упругость*»). К ним относятся покрывающая мышечное волокно саркоlemma, продольная система

саркоплазматического ретикулула, соединительнотканые образования между волокнами. В отличие от них миофибриллы в расслабленном состоянии практически не оказывают сопротивления растяжению; актиновые и миозиновые нити, не связанные поперечными мостиками, легко скользят относительно друг друга.

Степень предварительного растяжения определяет величину не только пассивного упругого напряжения покоящейся мышцы, но и дополнительной силы, которую она может развить в случае активации при данной исходной длине. Этот изометрический прирост силы суммируется с пассивным напряжением; пиковое усилие при таких условиях называется **максимумом изометрического сокращения**. Пассивные упругие силы растянутых продольных трубочек и сарколеммы суммируются с активными сократительными силами миофибрилл, поскольку эти структуры располагаются параллельно, как показано на механической модели. График сила-длина, т.е. зависимость максимумов изометрического сокращения мышцы или саркомера от длины, при которой они измерялись, называется **кривой изометрических максимумов**. Чтобы определить соотношение между активной сократительной силой и длиной мышцы или саркомера, нужно вычесть из этих максимумов

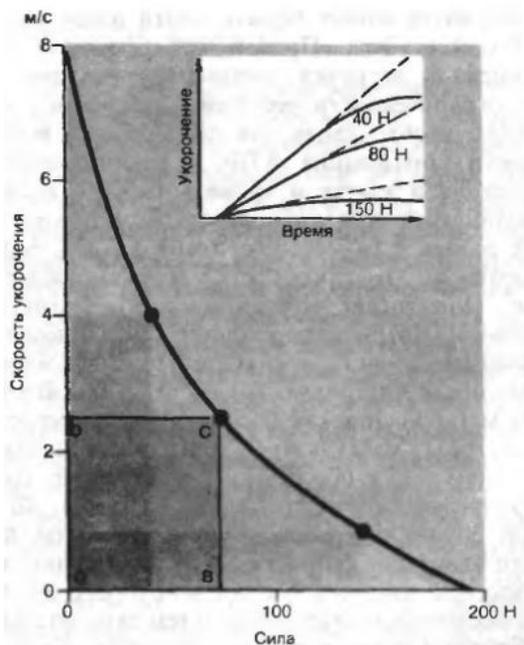


**Рисунок 16: отношение между силой сокращения, длиной саркомера и степенью перекрытия миофиламентов А — максимальная изометрическая сила, развиваемая во время тетануса при разной длине саркомера; Б — перекрытие миофибрилл при различной длине саркомера.**

пассивные напряжения. У результирующей кривой будет характеристический максимум при длине мышцы, примерно соответствующей состоянию покоя, когда длина саркомера составляет 2,0-2,2 мкм. При ее уменьшении сила снижается из-за того, что актиновая и миозиновая нити начинают мешать друг другу, а также из-за нарушения электромеханического сопряжения при укорочении мышцы. Эти факторы не позволяют большинству мышц укорачиваться до менее 50-70% их длины в покое. Когда мышечные волокна растянуты до большей, чем в покое, длины, сила сокращения уменьшается вследствие того, что нити актина при этом вытянуты из миозиновых пучков. Так, при длине саркомера 2,9 мкм миофибриллы могут развить лишь около 50% максимальной силы, так как зона перекрывания миозиновых и актиновых нитей примерно вдвое меньше, чем в покое, и только половина головок миозина может прикрепиться к актину. Динамическое сопротивление растяжению, обусловленное упругостью поперечных мостиков («мгновенная жесткость» по Хаксли), при этом также уменьшается вдвое. При длине саркомера более 3,6 мкм кривые напряжения покоя и изометрических максимумов совпадают: миофибриллы не способны развивать активную силу, поскольку актиновые и миозиновые нити не перекрываются. Эти механические опыты подтверждают высказанное сначала чисто теоретически предположение о том, что мышечная сила представляет собой результат взаимодействия актиновых и мио-зиновых филаментов (т. е. образования между ними поперечных мостиков).

### **Соотношение между нагрузкой и укорочением мышцы**

**Изотоническое сокращение**—это укорочение мышцы при постоянном напряжении или нагрузке. Для его регистрации изолированную мышцу в состоянии покоя подвешивают, закрепив один из ее концов в держателе. Другой ее конец соединяют с грузом, величина перемещения которого пропорциональна ее укорочению. Груз пассивно растягивает покоящуюся мышцу. Соотношение между растягивающей ее силой (нагрузкой) и степенью растяжения можно представить графически в виде *кривой напряжения покоя*.



**Рисунок 17: Соотношение между силой и скоростью сокращения. По оси ординат скорость укорочения мышцы руки человека. По оси абсцисс-мышечная сила, которая требуется для удержания нагрузки. сокращения.**

Если такую нагруженную, предварительно растянутую мышцу «тетанически» раздражать, она **изотонически** сокращается, т.е., поддерживая постоянное напряжение, укорачивается, поднимает груз и таким образом выполняет механическую работу (произведение груза на расстояние). Степень укорочения (расстояние) тем меньше, чем больше груз, и длина максимально сократившейся мышцы характерным образом от него зависит; их связь описывает **кривая изотонических максимумов**. Чтобы исследовать зависимость расстояния, на которое поднимается груз, от его веса, исключив эффект предварительного растяжения, рассмотрим еще одну форму

### **Соотношение между скоростью сокращения и силой (нагрузкой)**

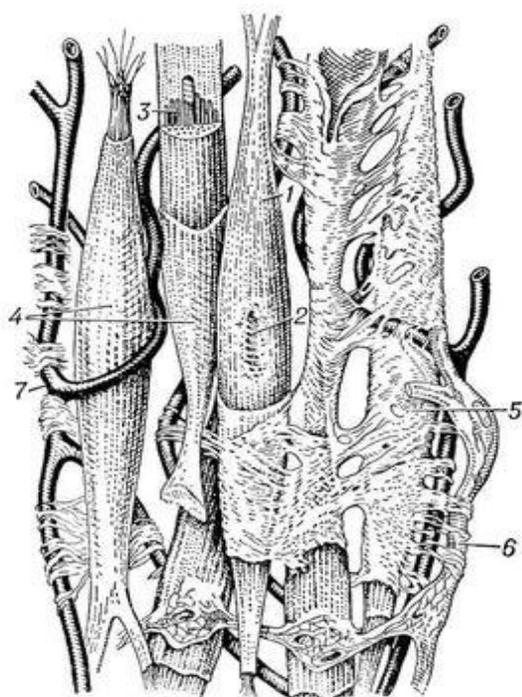
При изотонической тетанической активации мышцы от нагрузки зависит не только величина укорочения, но и его скорость; чем меньше нагрузка, тем больше укорочение в единицу времени. Ненагруженная мышца укорачивается с максимальной скоростью, зависящей от типа мышечных волокон. Скорость сокращения гиперболически снижается с увеличением нагрузки (соотношение сила/скорость по Хиллу) и достигает примерно 1/5 максимально возможной (наблюдаемой без нагрузки), когда нагрузка равна половине максимальной силы, развиваемой в изометрических условиях. Если нагрузка совпадает с этой силой, мышца вообще не укорачивается, а при еще большей нагрузке растягивается (на этом основано тормозящее действие мышц при ходьбе под

гору).

Поскольку сила, которую должна развивать мышца при укорочении, равна нагрузке, соотношение, описанное Хиллом (см. выше), предполагает соответствующее соотношение между этой силой и скоростью укорочения. Быстро укорачиваясь, мышца развивает меньшую силу, чем при медленном укорочении или после предварительного растяжения. Этим объясняется тот общеизвестный факт, что быстрые «легкие» движения возможны, только если не требуется большая их сила, т.е. когда мышцы не нагружены (свободно двигаются), и, наоборот, максимальная мышечная сила требует медленных движений, например при передвижении крупных предметов. Большой вес можно поднять или столкнуть с места (если это вообще осуществимо) только очень медленно. Это вполне совместимо со способностью человека произвольно менять скорость мышечного сокращения. Например, когда *все* волокна мышцы участвуют в поднимании груза, *относительная* нагрузка на каждое активное волокно меньше и, следовательно, скорость их сокращения больше, чем в том случае, когда активна лишь *часть* волокон. Таким образом, можно увеличить скорость укорочения мышцы при одной и той же нагрузке за счет вовлечения дополнительных двигательных единиц. Мощность мышцы равна произведению развиваемой ею силы на скорость укорочения. Например, максимальная мощность (200 Вт) мышцы нашей руки будет достигнута при скорости сокращения 2,5 м/с. На графике мощность представлена площадью прямоугольника, стороны которого соответствуют силе и скорости. Можно видеть, что мощность выше при умеренных нагрузках (площадь ОВСД) и скоростях сокращения, чем в экстремальных условиях (светло-серые прямоугольники). Этот принцип мы применяем на практике, подбирая при езде на велосипеде подходящую передачу или двигаясь зигзагами при подъеме в гору.

### **Энергетика мышцы**

Теплота, выделяемая мышцей, и превращение энергии. Во время активации мышцы повышение внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  ведет к сокращению и к усиленному расщеплению АТФ; при этом интенсивность метаболизма мышцы возрастает в 100 — 1000 раз. Согласно первому началу термодинамики (закону сохранения энергии), химическая энергия, высвобождаемая в мышце, должна быть равна сумме механической энергии (мышечной работы) и теплообразования. Даже в отсутствие физически измеримой работы (например, во время устойчивого изометрического тетануса) происходит непрерывное преобразование химической энергии в тепловую



**Рисунок 18: Схема строения гладкой мышечной ткани: 1 — гладкая мышечная клетка; 2 — её ядро; 3 — миофибриллы; 4 — сарколемма; 5 — соединительная ткань; 6 — нерв; 7 — кровеносный капилляр.**

(теплота изометрического сокращения) со скоростью, пропорциональной длительности тетануса и развиваемому напряжению. Даже изометрическое сокращение сопровождается непрерывной циклической активностью поперечных миозиновых мостиков, и «внутренняя» работа, связанная с расщеплением АТФ и теплообразованием, при этом значительна. Недаром даже такая «пассивная деятельность», как «стойка смирно», утомительна. Когда мышца поднимает груз, совершая «внешнюю» работу, расщепляется дополнительное количество АТФ. При этом усиление интенсивности метаболизма сарколемма; 5 — пропорционально выполненной работе соединительная ткань; 6 — нерв; 7 — кровеносный капилляр. (эффект Фенна).

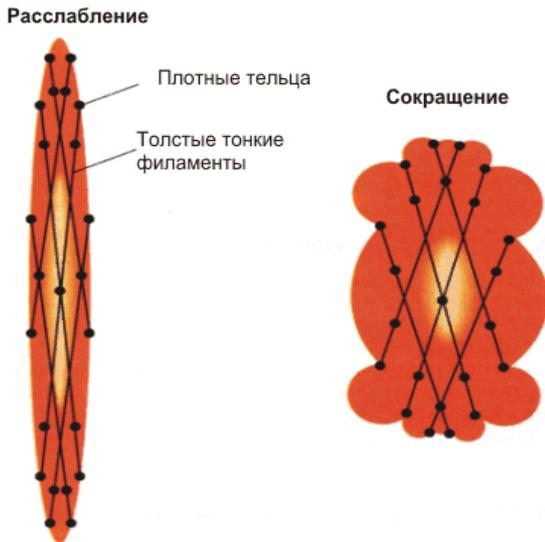
Гидролиз одного моля АТФ дает примерно 48 кДж энергии. Однако лишь около 40-50% ее превращается в механическую энергию работы, а остальные 50-60% рассеиваются в виде тепла при запуске (**начальная теплота**) и во время

сокращения мышцы, температура которой при этом несколько повышается. Таким образом, к. п. д. элементарного преобразования АТФ в миофибриллах составляет примерно 40-50%. Однако в естественных условиях механический к. п. д. мышц обычно гораздо ниже-около 20-30%, так как во время сокращения и после него процессы, требующие затрат энергии, идут и вне миофибрилл. Эти процессы, например работа ионных насосов и окислительная регенерация АТФ, сопровождаются значительным теплообразованием (**теплота восстановления**). Чем больше совершенная работа, тем больше образуется тепла и расходуется энергоресурсов (углеводов и жиров) и кислорода. Такая закономерность, кстати, объясняет усталость, усиленное потоотделение и одышку при подъеме в гору, но не при спуске.

### **Гладкая мышца**

У гладкомышечных клеток веретеновидная форма, длина примерно 50-400 мкм и толщина 2-10 мкм. Соединенные особыми межклеточными контактами (десмосомами), они образуют сеть с вплетенными в нее коллагеновыми волокнами. Из-за нерегулярного распределения миозиновых и актиновых нитей эти клетки лишены поперечной полосатости, характерной для сердечной и скелетной мускулатуры. Они также укорачиваются за счет скольжения миофиламентов относительно друг друга, но скорости скольжения и расщепления АТФ здесь в 100-1000 раз ниже, чем в поперечнополосатых мышцах. В связи с этим гладкие мышцы особенно хорошо приспособлены для длительного устойчивого сокращения, не приводящего к утомлению и значительным энергозатратам. Сократительное напряжение на единицу площади поперечного сечения у гладких и скелетных мышц часто одинаково (30-40 Н/см<sup>2</sup>), и при длительном сокращении они могут удерживать одинаковую нагрузку. Однако энергия, расходуемая при этом гладкой мышцей, если оценивать по потреблению O<sub>2</sub>, в 100-500 раз меньше.

## Гладкие мышцы с миогенной (спонтанной) активностью

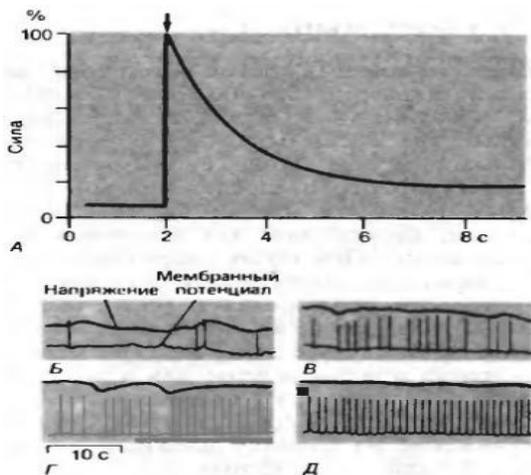


**Рисунок 19: Схема сокращения гладкомышечных клеток**

Во многих гладких мышцах кишечника (например, толстой кишки) одиночное сокращение, вызванное потенциалом действия, продолжается несколько секунд. Следовательно, сокращения с интервалом менее 2 с накладываются друг на друга, а при частоте выше 1 Гц сливаются в более или менее гладкий тетанус (тетанообразный «тонус»), который отличается от тетануса поперечнополосатых мышц только низкой

частотой сливающихся одиночных сокращений и необходимых для этого потенциалов действия. Природа такого «тонуса» миогенная; в отличие от скелетной мускулатуры гладкие мышцы кишечника, мочеочника, желудка и

матки способны к спонтанным тетанообразным сокращениям после изоляции и денервации и даже при блокаде нейронов интрамуральных ганглиев. Следовательно, их потенциалы действия не обусловлены передачей к мышце нервных импульсов, т.е. у них не нейрогенное, а миогенное происхождение (как в сердце).



**Рисунок 20: Вязкоупругие свойства гладкой мышцы. При растяжении (стрелка) ее напряжение резко возрастает, но затем в результате пластичной или вязко-упругой податливости**

**Миогенное возбуждение** возникает в клетках-ритмоводителях (пейсмекерах), идентичных другим мышечным клеткам по структуре, но отличающихся электрофизиологическими свойствами.

Препотенциалы, или пейсмекерные потенциалы, деполяризуют их мембрану

до порогового уровня, вызывая потенциал действия. Из-за поступления в клетку катионов (главным образом  $\text{Ca}^{2+}$ ) мембрана деполяризуется до нулевого уровня и даже на несколько миллисекунд меняет полярность до +20 мВ. За реполяризацией следует новый препотенциал, обеспечивающий генерирование следующего потенциала действия. Интервал между потенциалами действия пейсмекера зависит как от скорости деполяризации, вызываемой препотенциалами, так и от разницы между исходным мембранным и пороговым потенциалами. В опыте исходный потенциал высок (примерно от —50 до —70 мВ) и частота «разрядов» низка. При нанесении на этот препарат мышцы толстой кишки ацетилхолина пейсмекерные клетки деполяризуются до околопорогового уровня, и частота потенциалов действия возрастает. Вызываемые ими сокращения сливаются до почти гладкого тетануса. Чем выше частота потенциалов действия, тем слитнее тетанус и тем сильнее сокращение, возникающее в результате суммации одиночных сокращений. И напротив, нанесение на тот же препарат норадреналина гиперполяризует мембрану и в результате снижает частоту потенциалов действия и величину тонуса. Таковы механизмы модуляции спонтанной активности пейсмекеров вегетативной нервной системой и ее медиаторами.

Возбуждение распространяется по гладкой мышце через особые «щелевые контакты» (нексусы) между плазматическими мембранами сопредельных мышечных клеток. Эти области с низким электрическим сопротивлением обеспечивают электротоническую передачу деполяризации от возбужденных клеток к соседним. Как только местный ток, протекающий через нексус, деполяризует мембрану до порогового уровня, возникает потенциал действия, который в свою очередь вызывает возбуждение в других электротонически сопряженных клетках. Таким образом, активность распространяется по всей мышце со скоростью около 5-10 см/с, и мышца ведет себя как единая функциональная единица, почти синхронно воспроизводя активность своего пейсмекера.

## **Миогениые ритмы**

Флуктуации миогенного тонуса с периодами по несколько секунд или минут обусловлены спонтанными изменениями активности пейсмекерных клеток. Когда мембрана такой клетки деполяризована в течение нескольких секунд или минут, возникает разряд потенциалов действия, ведущий к тетаническому сокращению.

Голенхофен различает здесь относительно короткие органоспецифичные и более длительные минутные ритмы («медленные волны»). В гладких мышцах привратника желудка эти волны короче и четче, чем в мышцах толстой кишки. Пока неясно, обусловлены ли медленные колебания мембранного потенциала (волны деполяризации) ритмичной активностью электрогенного натриевого насоса.

### **Реакции гладких мышц на растяжение**

В отличие от скелетных мышц большинство гладких при растяжении часто ведут себя не как более или менее упругие, а как пластичные или вязкоупругие тела. После начального роста напряжения, обусловленного упругими свойствами, они становятся пластично податливыми; во время этой следующей за растяжением фазы напряжение сначала быстро, а затем медленнее падает. Благодаря своей пластичности гладкая мышца может быть полностью расслаблена как в укороченном, так и в растянутом состоянии. Например, пластичность мочевого пузыря по мере его наполнения предотвращает избыточный рост внутрипузырного давления.

Во многих случаях сильное растяжение ведет к активации сокращения, накладывающегося на только что описанный пассивный процесс. Оно обусловлено нарастающей при растяжении мышцы деполяризацией пейсмекерных клеток, которая повышает частоту потенциалов действия. Как говорилось выше, повышение частоты разряда усиливает сокращение. Сокращение, активируемое растяжением, играет важную роль в ауторегуляции тонуса артериол, а также обеспечивает автоматическое опорожнение

наполнившегося мочевого пузыря в тех случаях, когда нервная регуляция этого процесса отсутствует в результате повреждения спинного мозга.

### **Гладкие мышцы, не обладающие спонтанной активностью**

У гладких мышц артерий, семенных протоков, радужки, а также у ресничных мышц спонтанная активность обычно слабая или ее вообще нет. В отличие от мышц кишечника природа их активности часто не миогенная, а нейрогенная, т. е. обусловлена импульсами, которые поступают к этим мышцам по вегетативным нервам. Такие особенности обусловлены структурной организацией их ткани. Хотя клетки в ней электрически связаны нексусами, многие из них образуют прямые синаптические контакты с иннервирующими их аксонами. Медиаторы, высвобождаемые при поступлении нервного импульса, достигают путем диффузии эффекторных клеток и активируют их. При этом в мышечных клетках, например артериол или семенных протоков, возникают нейрогенные препотенциалы, за которыми следуют потенциалы действия, вызывающие тетанообразное сокращение. Нанесенный прямо на изолированную мышцу сосуда норадреналин вызывает стойкое сокращение (контрактуру): мембрана клетки (исключение-гладкие мышцы легочных и ушных артерий) деполяризуется на весь период действия этого медиатора.

Возбуждение гладкомышечных клеток вызывает либо увеличение входа  $\text{Ca}^{2+}$  через потенциалзависимые **кальциевые каналы** клеточной мембраны, либо высвобождение  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума под влиянием внутриклеточного «второго посредника» **инозитолтрифосфата**. В обоих случаях повышается концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  в саркоплазме и, следовательно, активируются сократительные структуры. Подобно сердечной и скелетной мускулатуре, гладкие мышцы всегда расслабляются при падении внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  ниже  $10^{-7}$  М. Однако их расслабление происходит гораздо медленнее, поскольку скорость поглощения ионов  $\text{Ca}^{2+}$  саркоплазматическим ретикуломом или удаления их через клеточную мембрану здесь ниже. Удаление  $\text{Ca}^{2+}$  приводит к расщеплению фосфатазой

функционально важной фосфатной группы миозина. Его дефосфорилированные головки теряют способность образовывать поперечные мостики с актином. В начале сокращения ионы  $\text{Ca}^{2+}$ , высвобожденные из саркоплазматического ретикулума, активируют при участии  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающего белка кальмодулина особый фермент — киназу легких цепей миозина, переносящий фосфатную группу с АТФ на миозин. Такое фосфорилирование запускает взаимодействие актина с миозином, а значит, и сокращение. Пока неясно, участвуют ли в регуляции сокращения гладкой мышцы другие кальциевые «переключатели». Не выяснено также, каким образом образующиеся в гладкомышечных клетках цАМФ и цГМФ вызывают понижение их тонуса. Возможно, цАМФ ингибирует активность киназы легких цепей миозина или усиливает поглощение  $\text{Ca}^{2+}$  саркоплазматическим ретикулумом. С другой стороны, вполне вероятна роль цГМФ как внутриклеточного посредника в расслаблении гладких мышц сосудов, которое индуцируется расслабляющим фактором эндотелия.