

**Межклеточные взаимодействия.  
Внутриклеточный сигналинг.  
Мембранный потенциал**

Лекция № 2  
для студентов 2 курса лечебного факультета  
2011-2012 уч.г.

1. Межклеточные взаимодействия.  
Внутриклеточный сигналинг.
1. Мембранный потенциал. Потенциал покоя и потенциал действия.
1. Реакции возбудимых мембран в постоянном электрическом поле

# **1. Межклеточные взаимодействия. Внутриклеточный сигналинг**



## **Межклеточная передача сигнала с участием лигандов:**

- **Синаптическая** - нервная система - синапс - эффектор (нейромедиаторы)
- **Эндокринная** – на клетки эффекторы удаленные от источника гормона (при участии системы кровообращения)

## **Внутриклеточная передача сигнала**

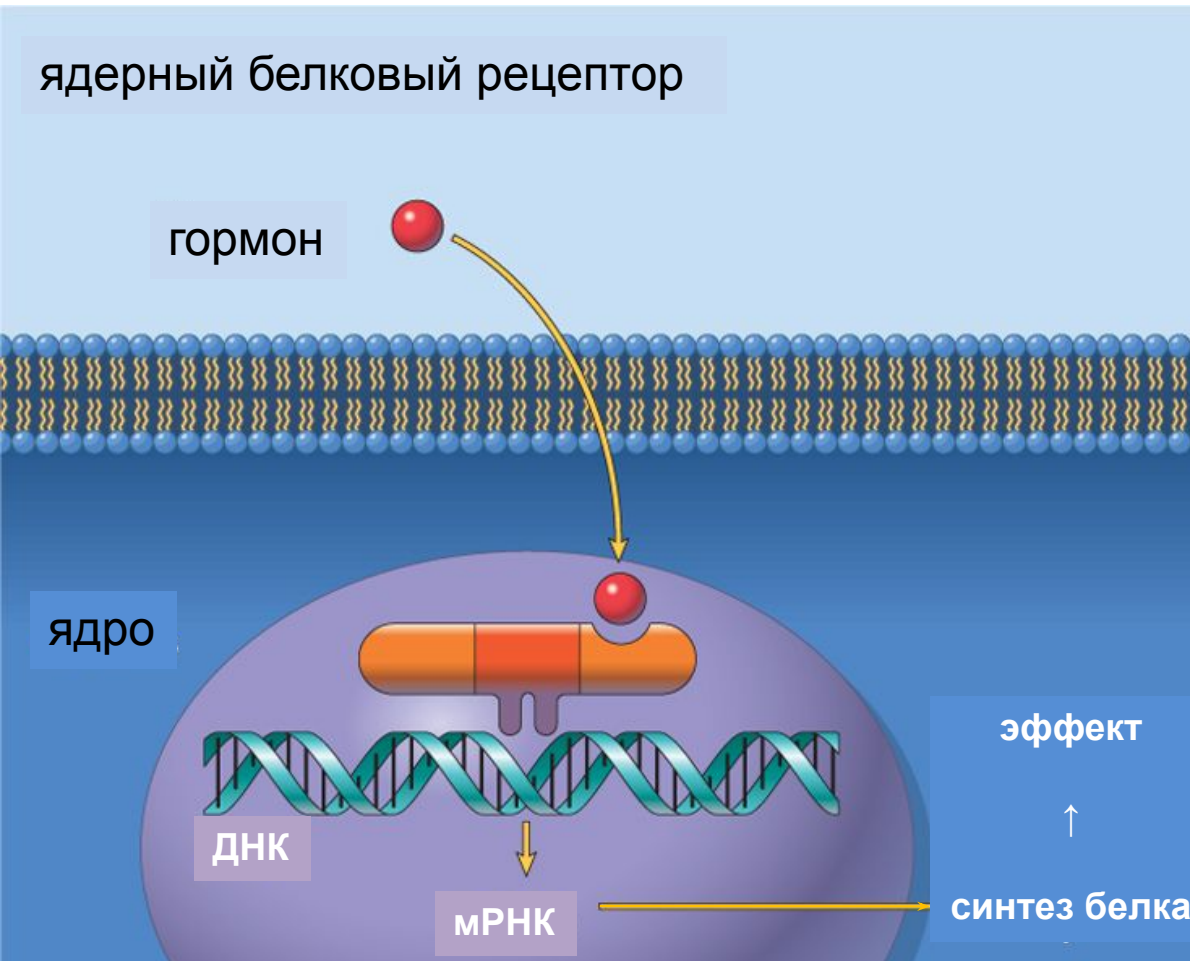
Внеклеточные вещества (лиганды) – **первичные мессенджеры** (гормоны, нейромедиаторы и т.п.)

- липофильные – гидрофобные (ядро- транскрипция – синтез ПК)
- липофобные – гидрофильные (транскрипция, ионные каналы, втор. мессенджеры - активация ПК)

Внутриклеточные медиаторы - **вторичные мессенджеры** (как правило активируют в клетках протеинкиназы):

- цАМФ цГТФ ,  $Ca^{2+}$ , инозитолтрифосфат [ИФ<sub>3</sub> (InsP<sub>3</sub>)],
- диацилглицерин [ДАГ] и монооксид азота (NO).

# Механизм действия на клетку первичного липофильного мессенджера



## Лиганд

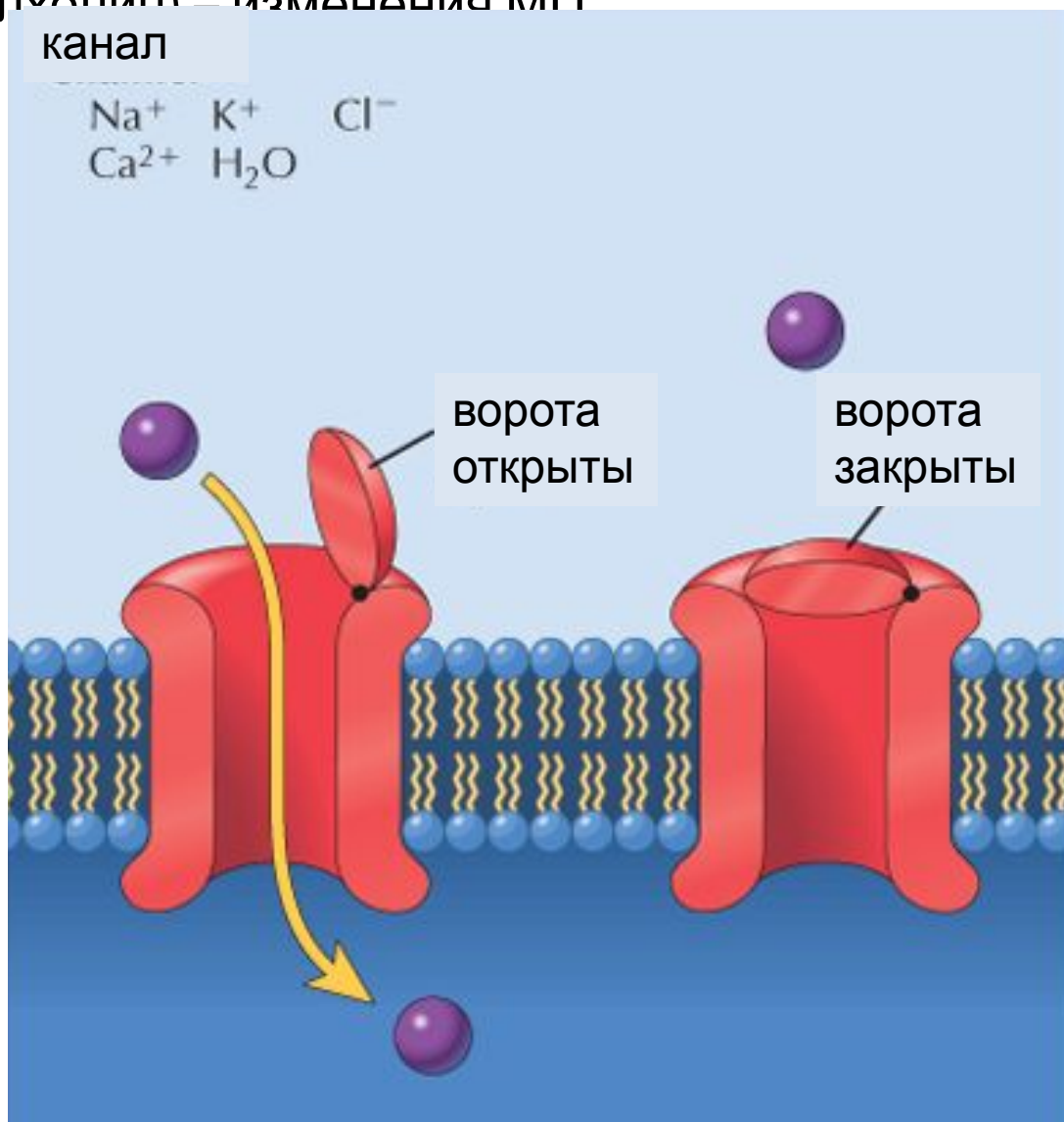
- диффундирует в клетку
- связывается с рецептором
- инициирует транскрипцию

## Напр.,

- Альдостерон
- Кортизол
- Кальцитриол
- Эстроген
- Прогестрон
- Тестостерон
- Тиреоидные гормоны

# Механизмы работы химических мессенджеров (гидрофильных, липофобных)

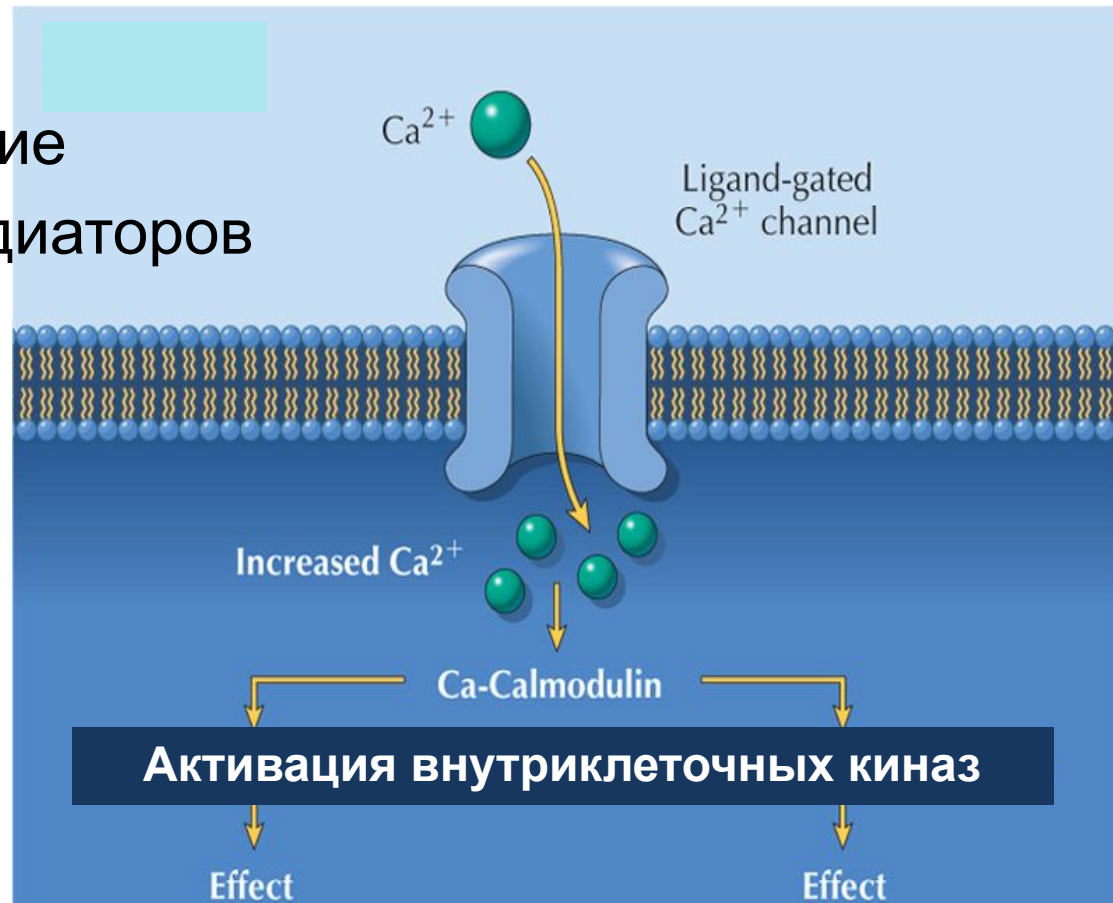
1) Взаимодействие с мембранным рецептором - открытие или закрытие ионных каналов в клеточной мембране (напр., ацетилхолин) — изменения МП



## 2) активация внутриклеточных протеинкиназ

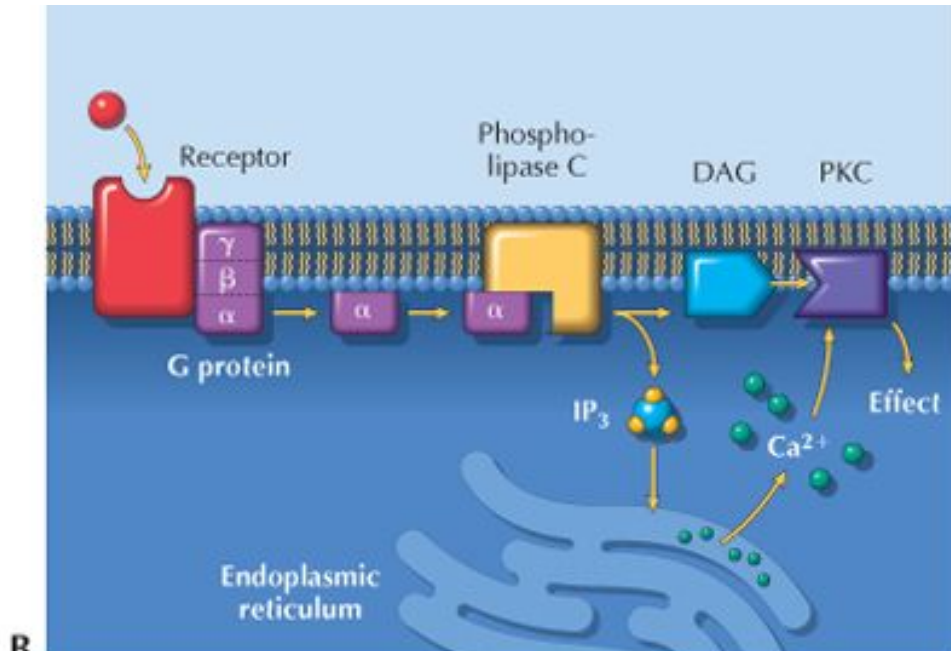
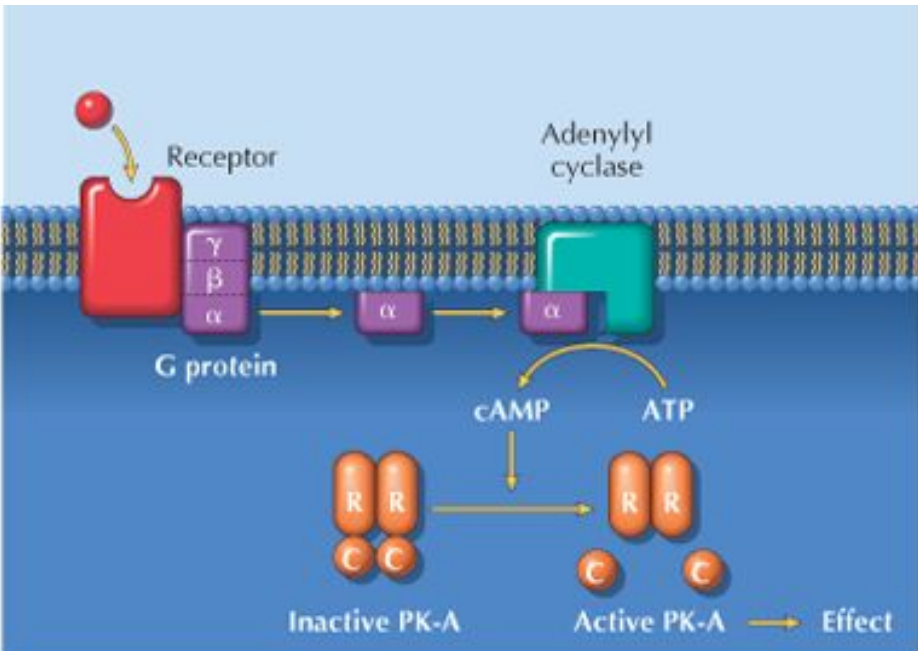
### Ca<sup>++</sup> - вторичный мессенджер

- вход в клетку через лиганд-зависимые каналы
- связывается с кальмодулином
  - активация внутриклеточных киназ
- в клетке инициирует
  - мышечное сокращение
  - выделение нейромедиаторов
  - секрецию гормонов





# Активация внутриклеточных протеинкиназ с участием вторичных мессенджеров



Активация внутриклеточных эффектов с участием **аденилат циклазы (АЦ)** и **цАТФ** как вторичного мессенджера

- $\uparrow$ цАМФ
- активация протеинкиназы А

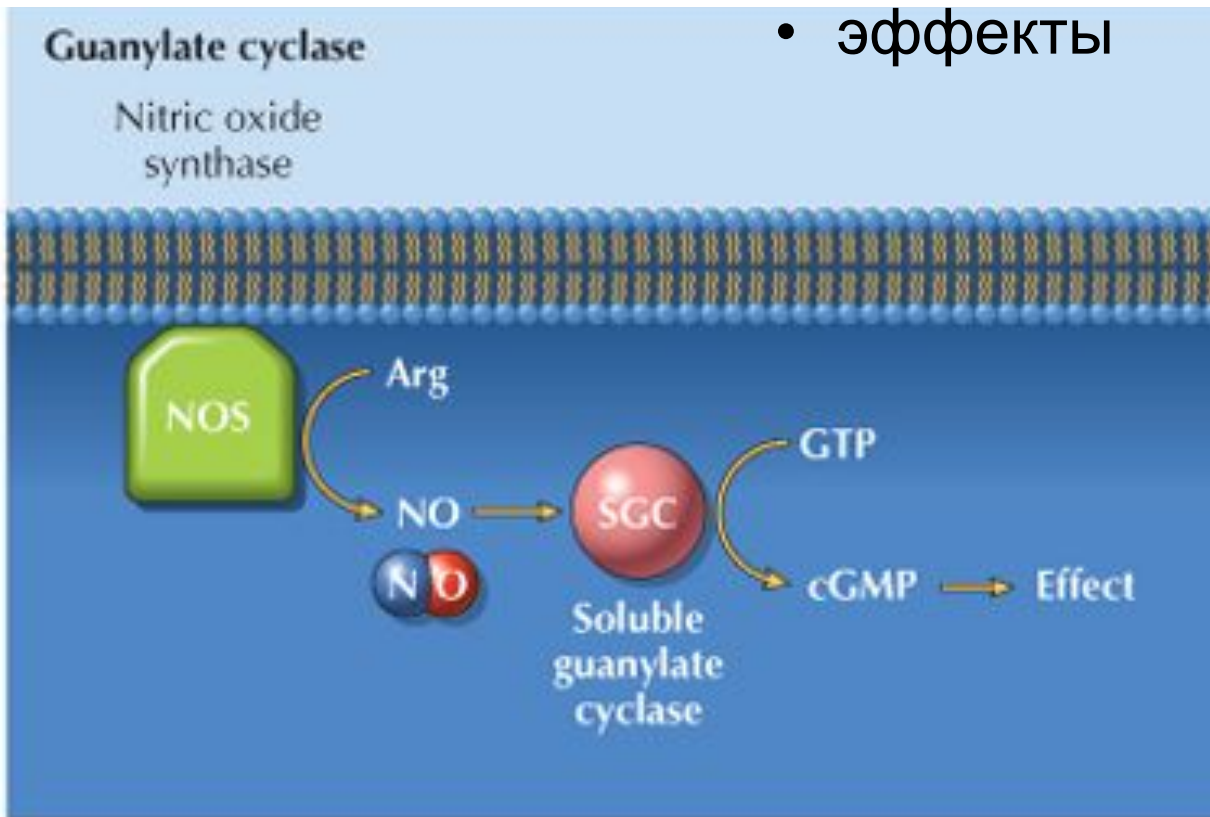
Активация внутриклеточных эффектов с участием **G-белка** и **фосфолипазы С**

- гидролиз мембранных фосфолипидов
- инозитол дифосфат:

# Активация внутриклеточных протеинкиназ с участием вторичных мессенджеров

## активация гуанилат циклазы

- увеличение цГМФ (вторичный мессенджер)
  - активация цГМФ-зависимых киназ клетки
  - эффекты



**Таким образом,**

развитие внутриклеточных эффектов – это результат активации разнообразных путей внутриклеточной передачи сигнала вследствие активации лигандом вторичных мессенджеров:

- процессы транскрипции
- изменение ионной проницаемости мембраны
- активация мембранных и внутриклеточных киназ

## **2. Мембранный потенциал: потенциал покоя, потенциал действия**

- **Возбуждение** (свойство) - способность высокоспециализированных тканей реагировать на раздражение сложным комплексом физико-химических реакций, сопровождающихся колебаниями мембранного потенциала
  - связано с наличием в мембране **электрически** и **химически** управляемых каналов, которые
    - меняют свою проницаемость для ионов.

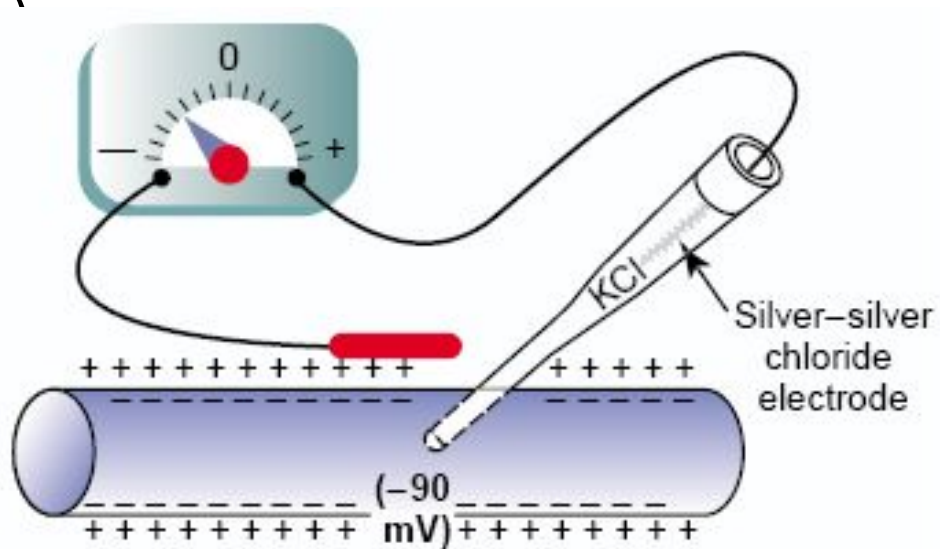
## **Возбудимые ткани**

- нервная, мышечная, железистая
  - генерация МПД
    - специфический ответ (нервный импульс, сокращение, синтез и секреция БАВ)

- Трансмембранная разность потенциалов (**мембранный потенциал**) – у всех клеток:
  - для клетки в покое – это **мембранный потенциал покоя (МПП)**

НО...

- **МПП** – ключевая роль в процессах **возбуждения** нервов, мышц, эндокринных клеток
- В покое цитоплазма клетки **электронегативна** по отношению к внеклеточной жидкости (микроэлектродная техника)

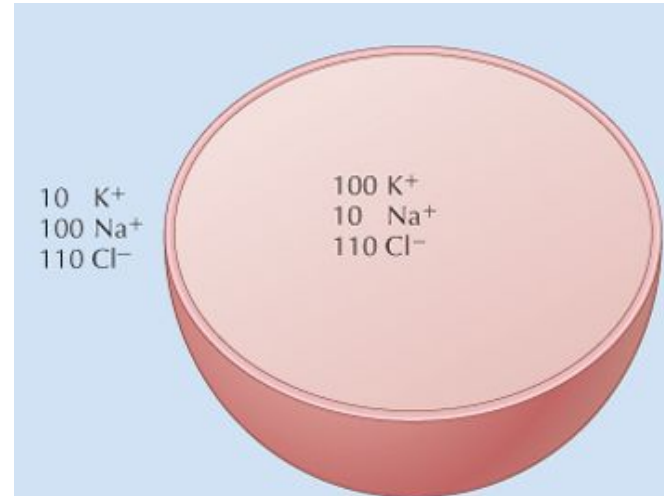


# Основы потенциала покоя/ мембранного потенциала

1. Различия **концентраций** ионов [C] снаружи и внутри клетки

$$[K^{+in}] > [K^{+out}],$$

$$[Na^{+in}] < [Na^{+out}]$$



2. Разная **проницаемость** мембраны (P) для ионов калия, натрия ( $P_K > P_{Na}$  в покое)
3. Наличие **белков-насосов** (перенос ионов против градиента концентрации)

# ИОННОЕ РАВНОВЕСИЕ И МЕМБРАННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПОКОЯ

Ионы перемещаются через мембрану благодаря **электрохимическому градиенту** по обе стороны мембраны

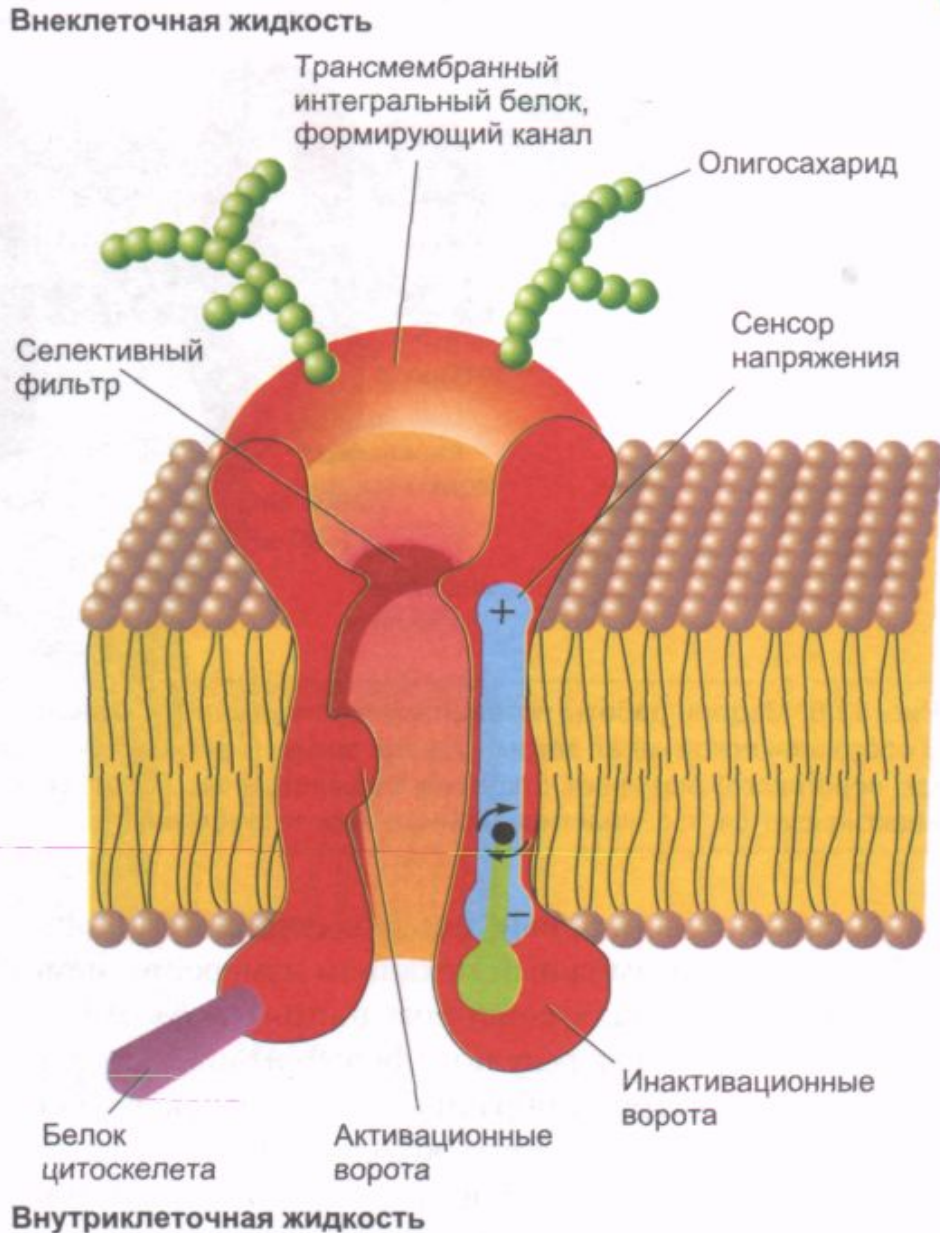
Движение каждого иона через мембрану стремится привести потенциал покоя к состоянию равновесия для данного иона.

## Движение ионов через мембрану

- через ионные каналы
  - ионоспецифичны
  - меняют проницаемость под влиянием внешних для клетки факторов
    - медиаторы, гормоны



# Модель ионоселективного канала



## Ионоселективные каналы

- транспортные системы
  - натриевые, калиевые, кальциевые, каналы для хлора и т. д.

Ионный канал состоит из

- **сенсора** (индикатора) напряжения ионов в самой мембране и
- **селективного фильтра.**
- **воротного механизма,**

# Типы ионных каналов

## 1. Потенциалчувствительные

- изменяют проницаемость в ответ на изменение электрического поля

## 1. Хемочувствительные

- рецепторуправляемые, лигандзависимые

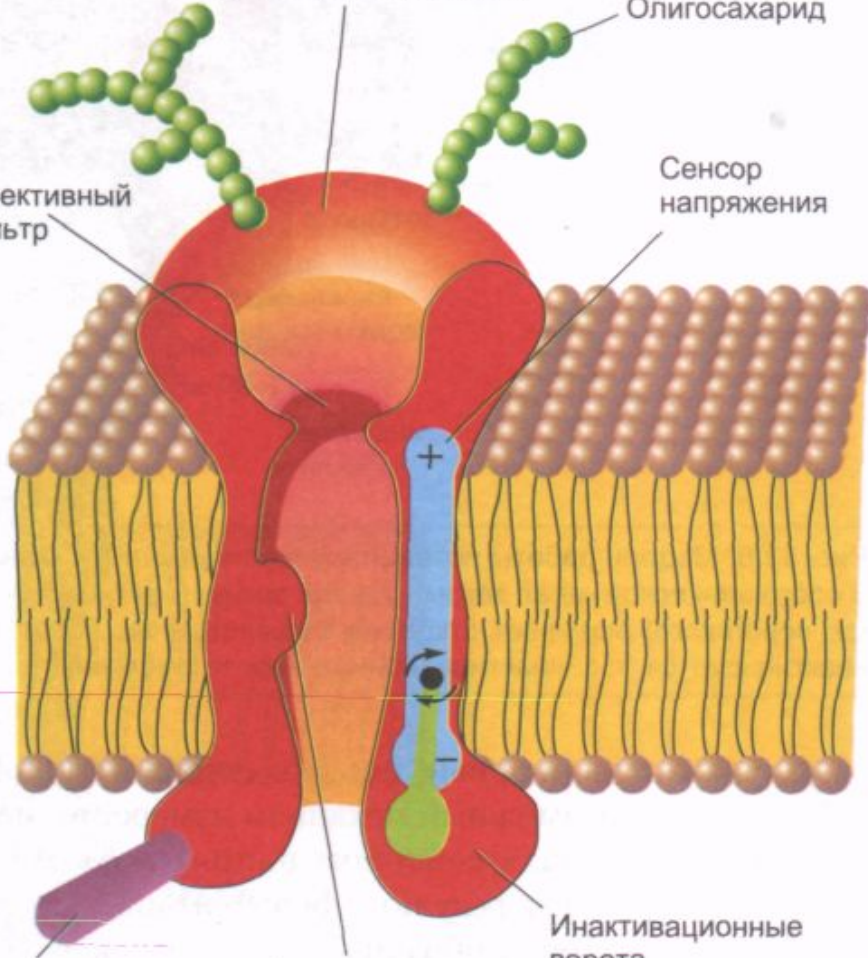
Внеклеточная жидкость

Трансмембранный  
интегральный белок,  
формирующий канал

Олигосахарид

Селективный  
фильтр

Сенсор  
напряжения



Белок  
цитоскелета

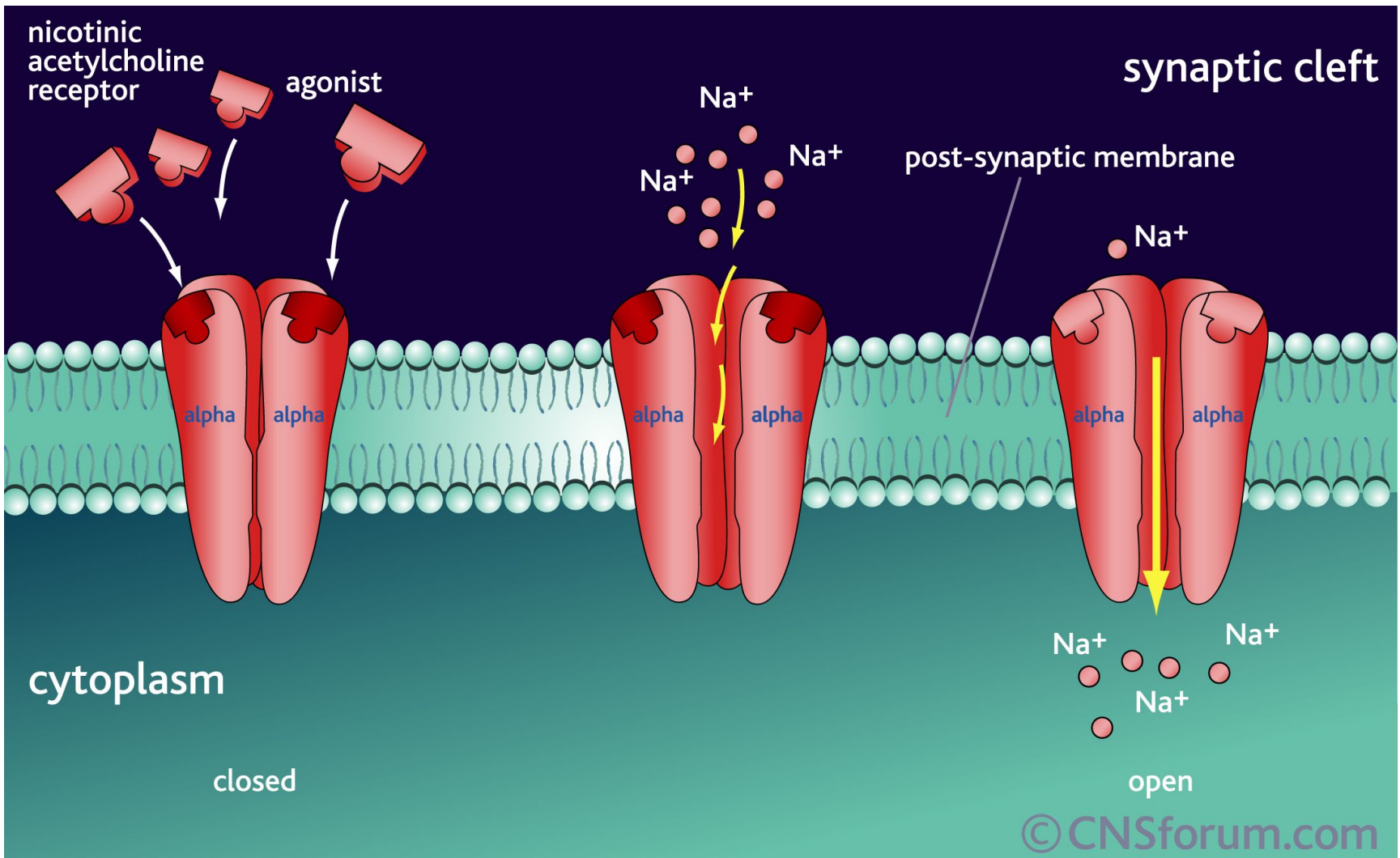
Активационные  
ворота

Инактивационные  
ворота

Внутриклеточная жидкость

Потенциалчувствительные  
ые  
(потенциалуправляемые  
) каналы

# Хемочувствительные (хемо/лигандуправляемые) каналы



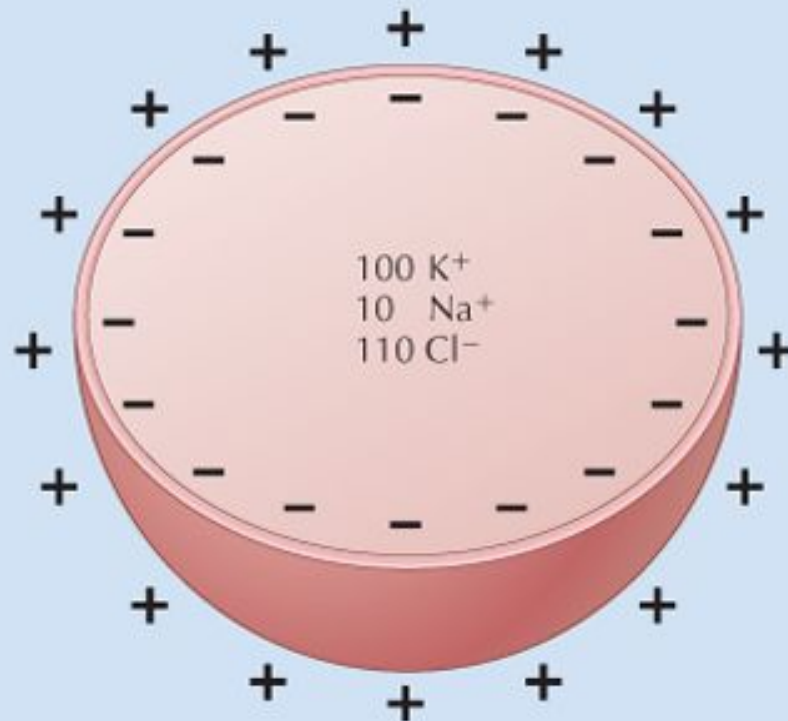
$$V_m = 0$$

10 K<sup>+</sup>  
100 Na<sup>+</sup>  
110 Cl<sup>-</sup>



$$V_m = -61\text{mV}$$

100 K<sup>+</sup>  
10 Na<sup>+</sup>  
110 Cl<sup>-</sup>



## Мембранный потенциал гипотетической клетки

- В покое мембрана проницаема преимущественно для K<sup>+</sup>  
→ отрицательный заряд внутри и + снаружи;

- В упрощенной системе, когда учитывают проницаемость лишь для 1 иона трансмембранная диффузионная разность потенциалов рассчитывается по формуле Нернста:

$$E_k = (RT/ZF) \ln(K_o/K_i)$$

где

$E_k$  — равновесный потенциал,

$R$  — газовая постоянная,

$T$  — абсолютная температура,

$Z$  — валентность иона,

$F$  — постоянная Фарадея,

$K_o$  и  $K_i$  — концентрации ионов  $K^+$  вне и внутри клетки соответственно.

Однако клеточная мембрана проницаема и для других ионов, поэтому для расчет реального МП используют уравнение Гольдмана-Ходжкина-Каца

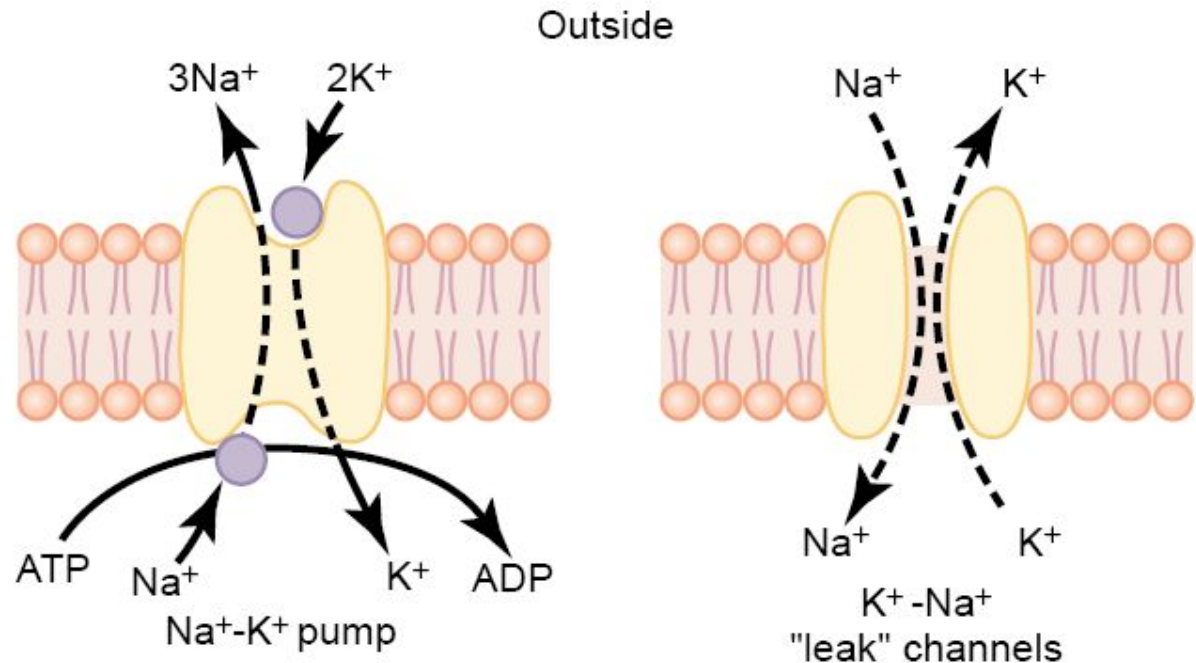
$$V_m = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{P_{K^+}[K^+]_o + P_{Na^+}[Na^+]_o + P_{Cl^-}[Cl^-]_i}{P_{K^+}[K^+]_i + P_{Na^+}[Na^+]_i + P_{Cl^-}[Cl^-]_o}$$

Ионы	Концентрация в саркоплазме (ммоль)	Концентрация вне клетки (ммоль)
K+	140	2,5
Na+	10	120
Cl-	3-4	120
Ca <sup>2+</sup>	<0,001	2
A- (полипептиды )	140	0

- Ионы перемещаются через мембрану благодаря **электрохимическому градиенту** по обе стороны мембраны

# Ионные насосы (Na/K – АТФ-аза)

- 1) поддерживают неравновесное распределение  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ 
  - расщепление 1 АТФ - перенос 3  $\text{Na}^+$  (из клетки) и 2  $\text{K}^+$  (в клетку) - *электрогенность транспорта*, т. е.
    - цитоплазма клетки заряжена отрицательно по отношению к внеклеточному пространству.
- 2) движение ионов против градиента концентрации и
  - поддержание концентрационного градиента:





# Мембранный Потенциал (покоя) -

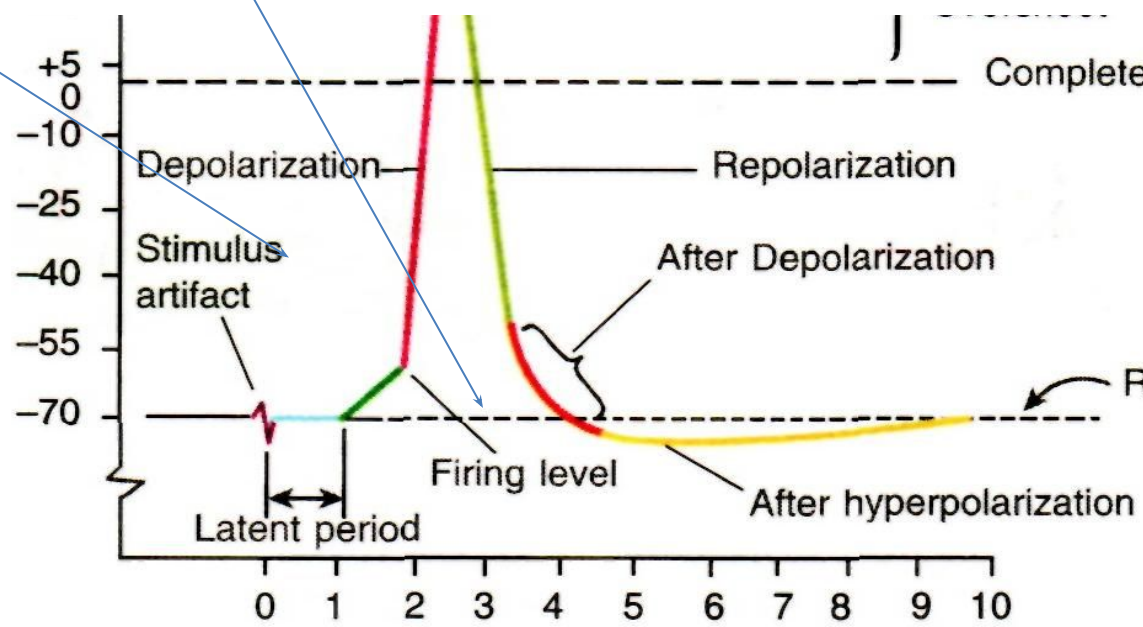
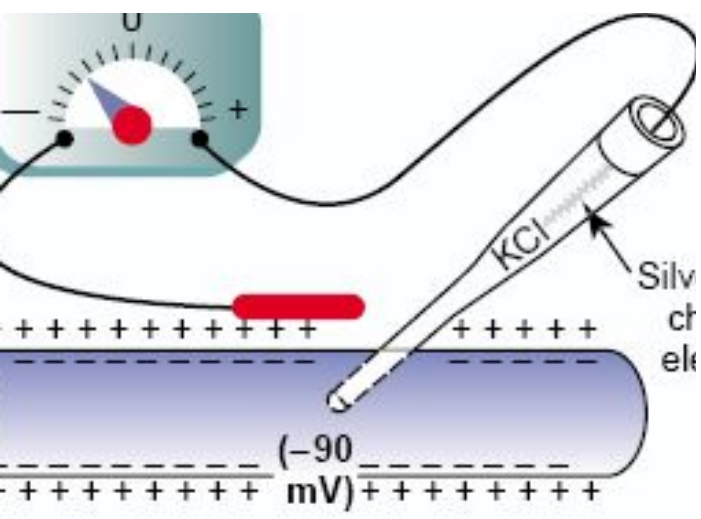
- -70 mV для большинства клеток;
- -90 mV для нейронов;
- $K^+$  - основной вклад, т.к.
  - $[K_{in}] \gg [K_{out}]$
  - проницаемость для  $K^+$  выше, чем для других ионов в покое

Клетка называется **гиперполяризованной**, если

- МП более негативен чем нормальный потенциал покоя;

Клетка **деполяризована**

- мембрана менее электронегативна, чем в нормальный для нее потенциал покоя.



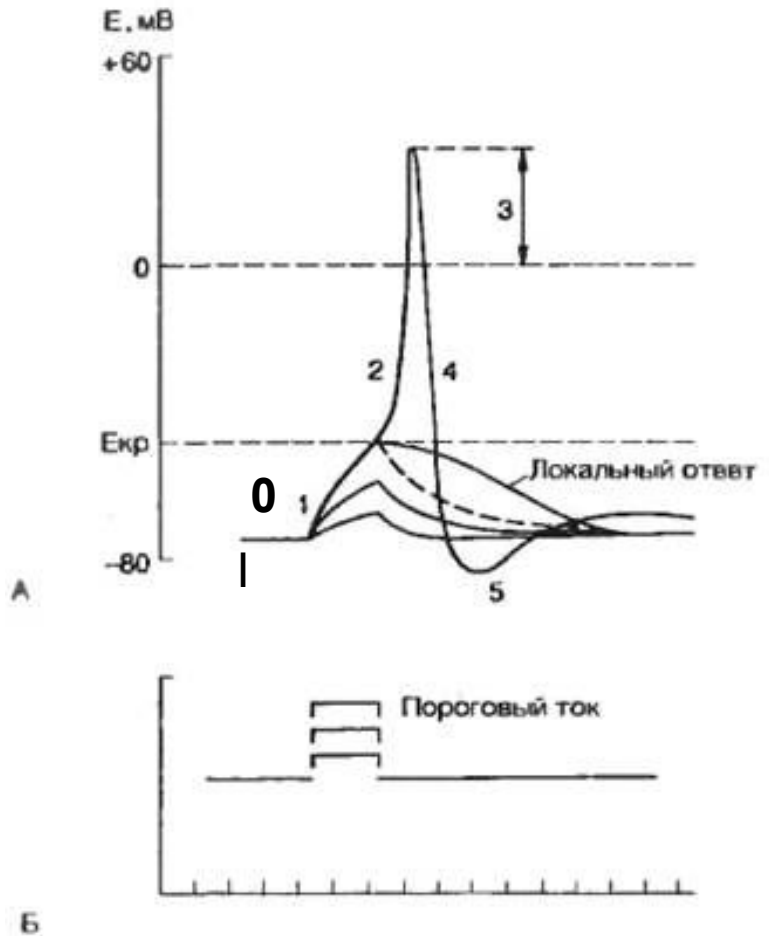
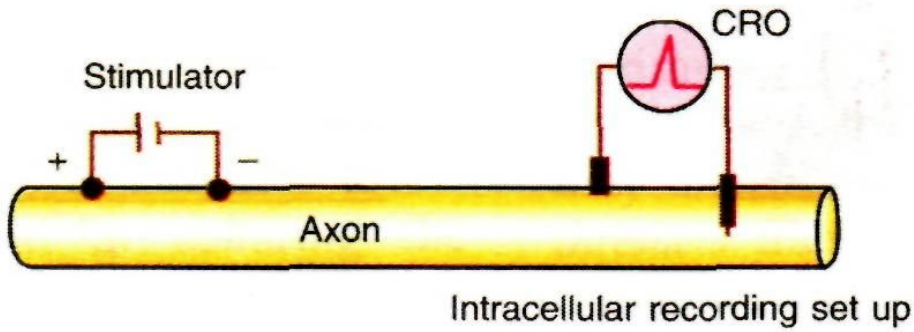
Итак, МП – функция

- концентрационных градиентов
- проницаемости мембраны для ионов
- работы электрогенных ионных насосов

**Потенциал действия (ПД)** – быстрые колебания трансмембранной разности потенциалов, обусловленные изменением ионной проницаемости мембраны:

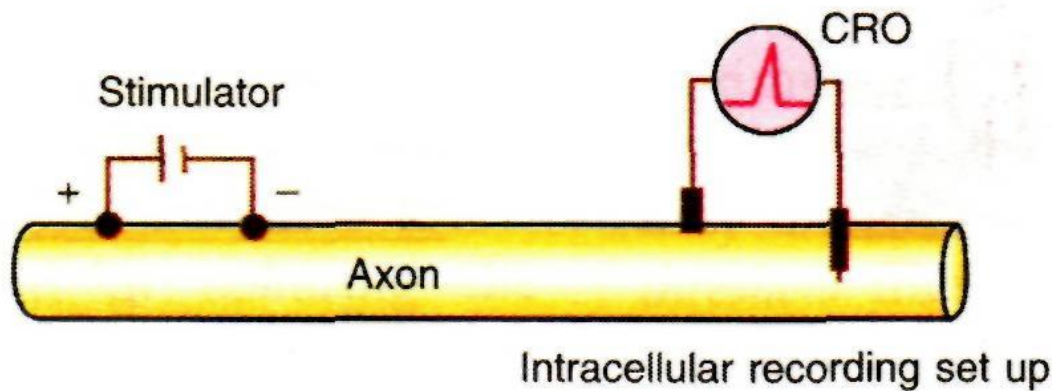
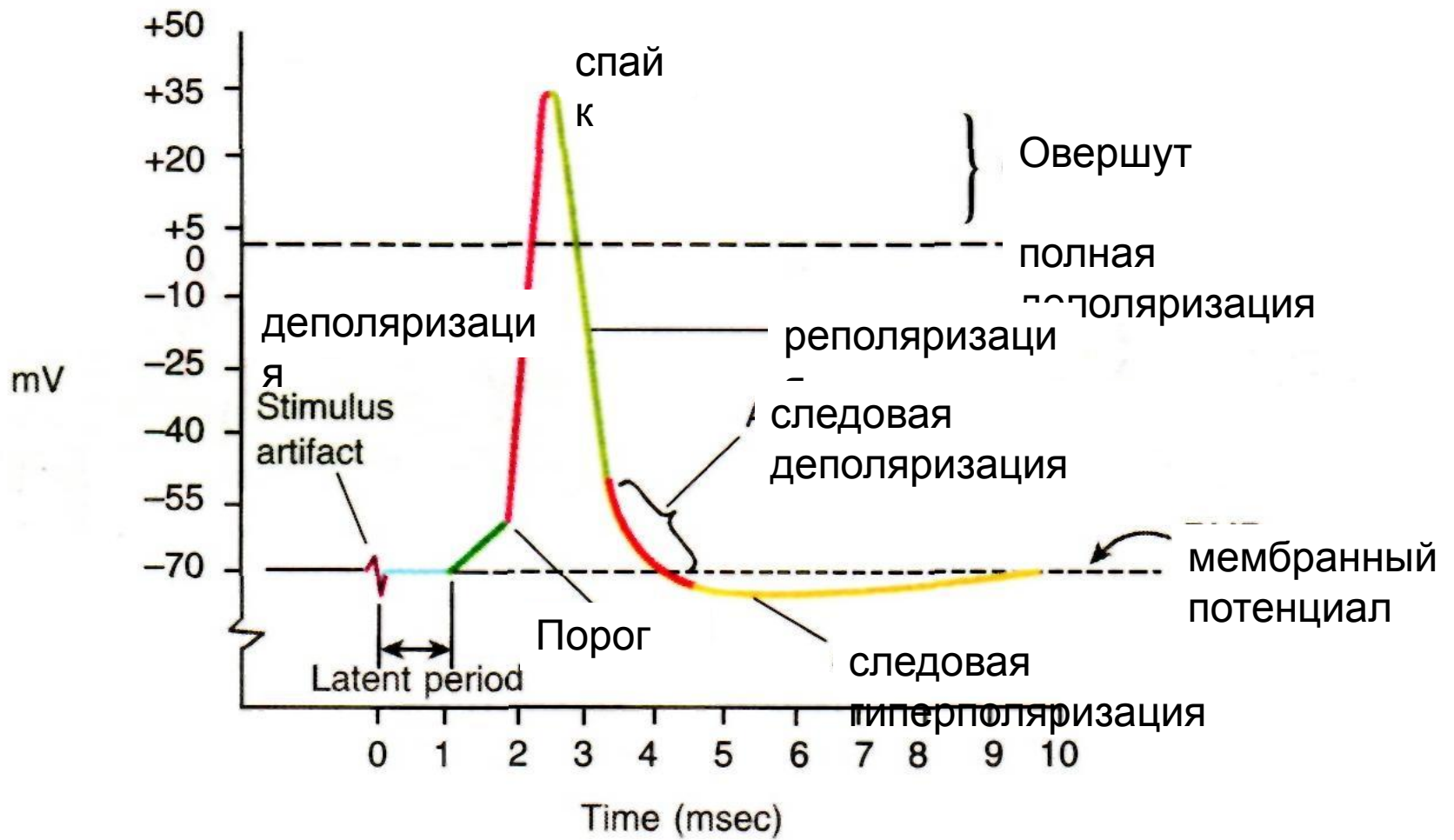
**Последовательность процессов при стимуляции клетки и развитии ПД**

- 0) латентный период
- 1) локальный ответ
- 2) деполяризация
- 3) овершут
- 4) реполяризация
- 5) следовые потенциалы
  - следовая деполяризация,

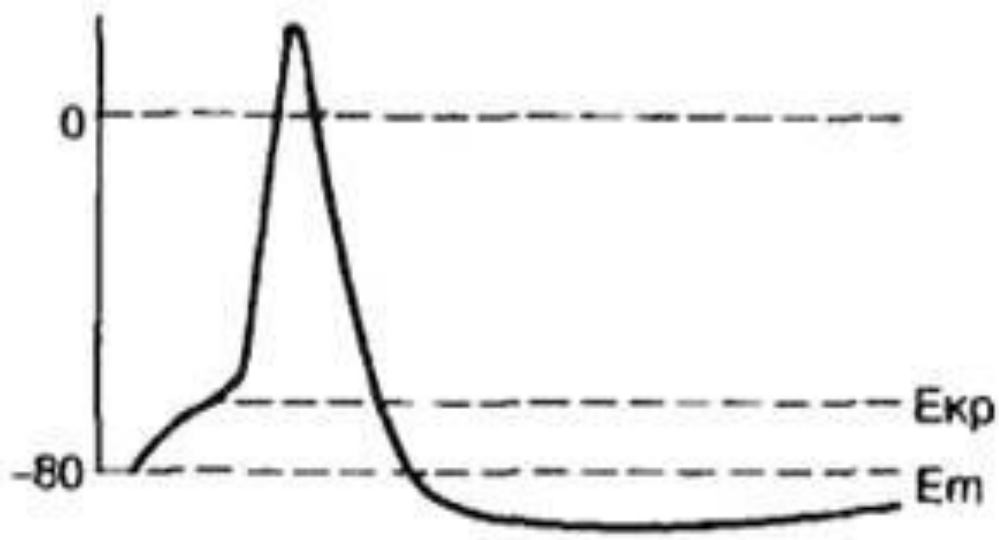


## Наиболее важные характеристики ПД:

- пороговый потенциал (**критический уровень деполяризации**)
- ответ по принципу **«все или ничего»** (ПД только в ответ на пороговые или сверхпороговые стимулы)
- **бесдекрементное распространение ПД** по мембране клетки
- **рефрактерный период**

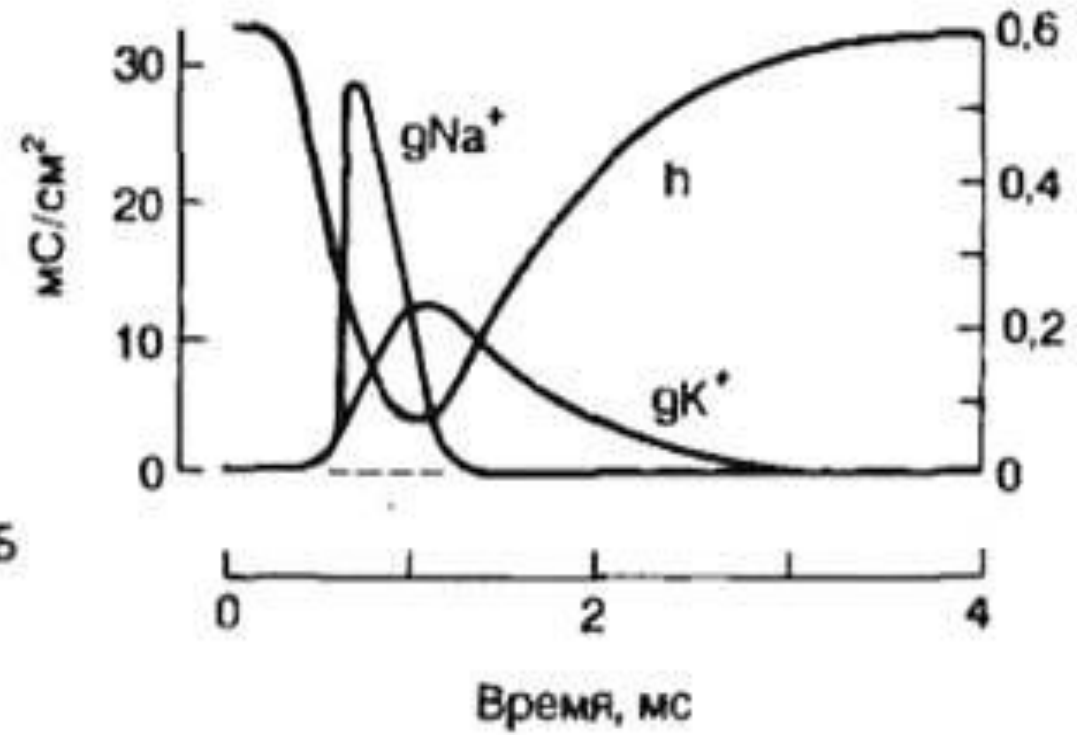


А



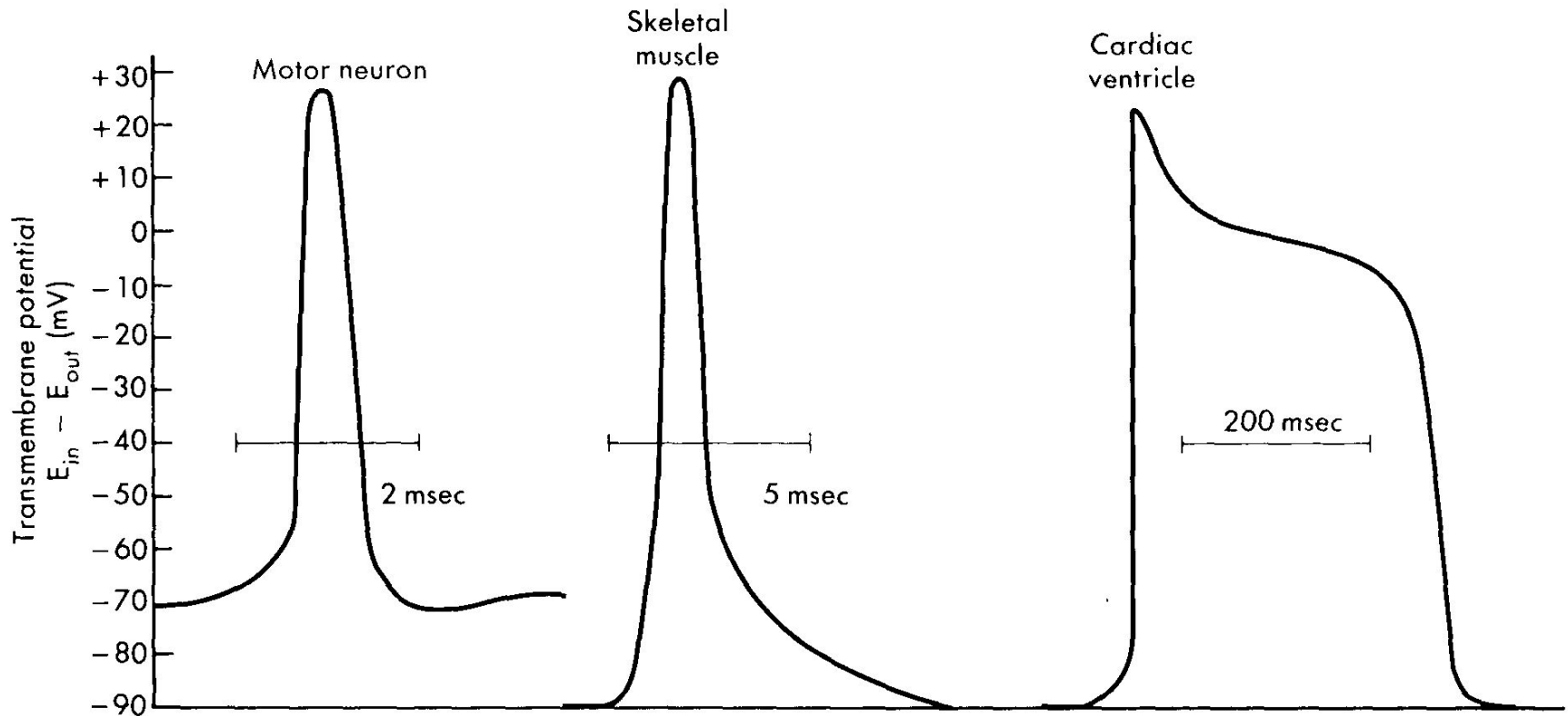
Потенциал действия (А) и изменение проводимости клеточной мембраны (Б) для  $\text{Na}^+$  ( $g_{\text{Na}^+}$ ) и  $\text{K}^+$  ( $g_{\text{K}^+}$ ) во время генерации потенциала действия;

Б



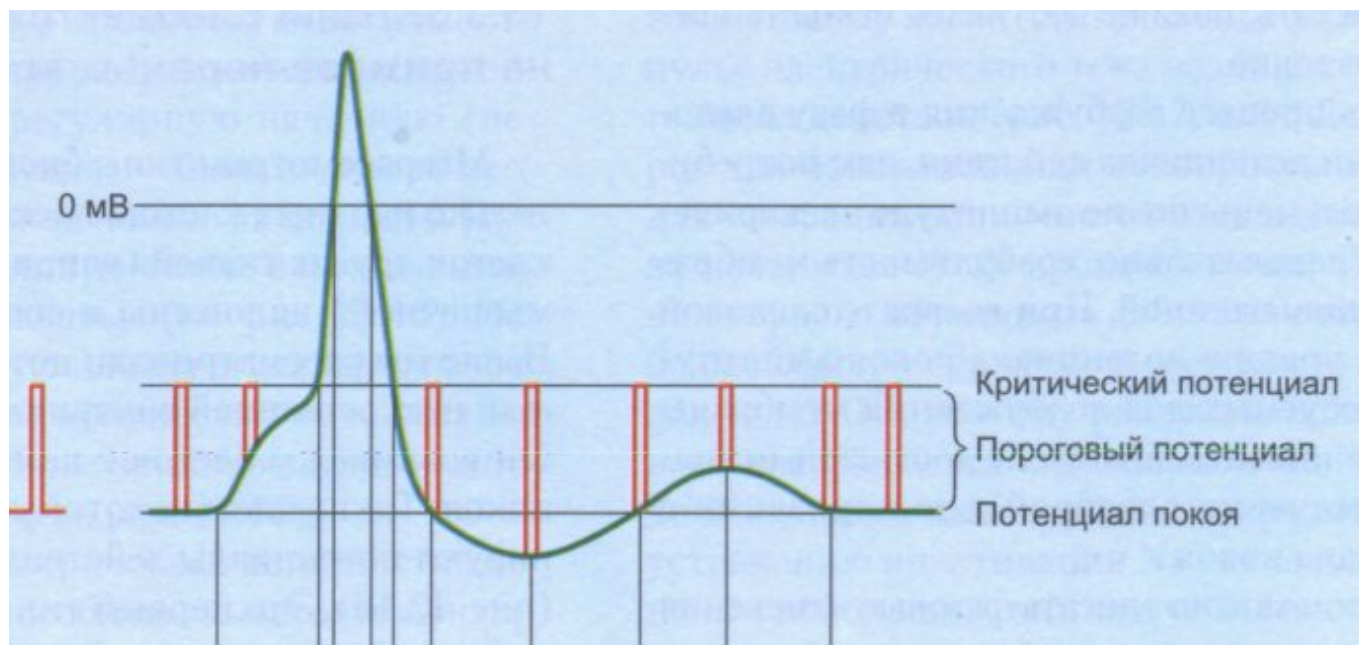
h — показатель способности натриевых каналов к активации.

# Особенности ПД для разных типов возбудимых клеток



Развитие ПД возможно в том случае, если раздражитель достиг пороговой силы (**порог раздражения**), т.е. в результате **местной (локальной)** деполяризации изменил величину МП до критической (**критический уровень деполяризации**)

**Критический уровень деполяризации** – необходимые для открытия потенциалзависимых ионных каналов изменения поляризации мембраны





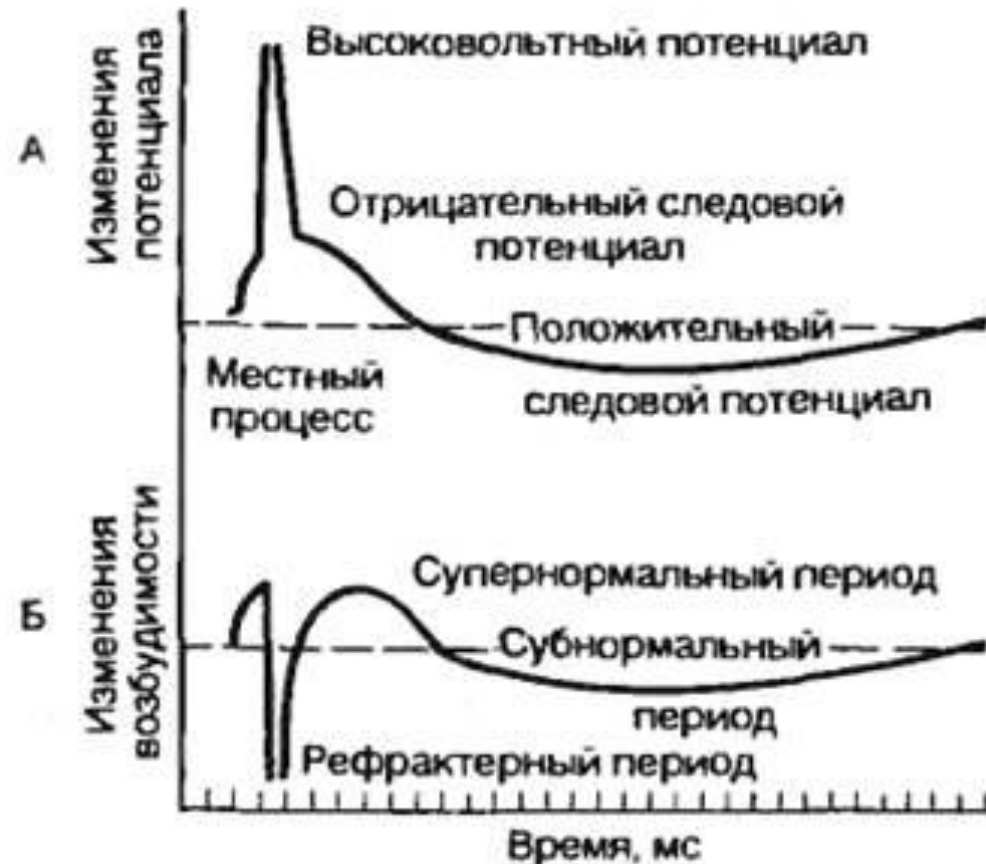
**Потенциал действия** является своеобразным триггером, запускающим их **специфическую функциональную активность** клетки:

- проведение нервного импульса,
- сокращение мышцы,
- секреция БАВ (гормоны, ферменты, цитокины и пр.)

# Фазовые изменения возбудимости во время развития потенциала действия

Во время ПД **возбудимость** клеточной мембраны (способность реагировать на действие раздражителя изменением ионной проницаемости) претерпевает фазовые изменения:

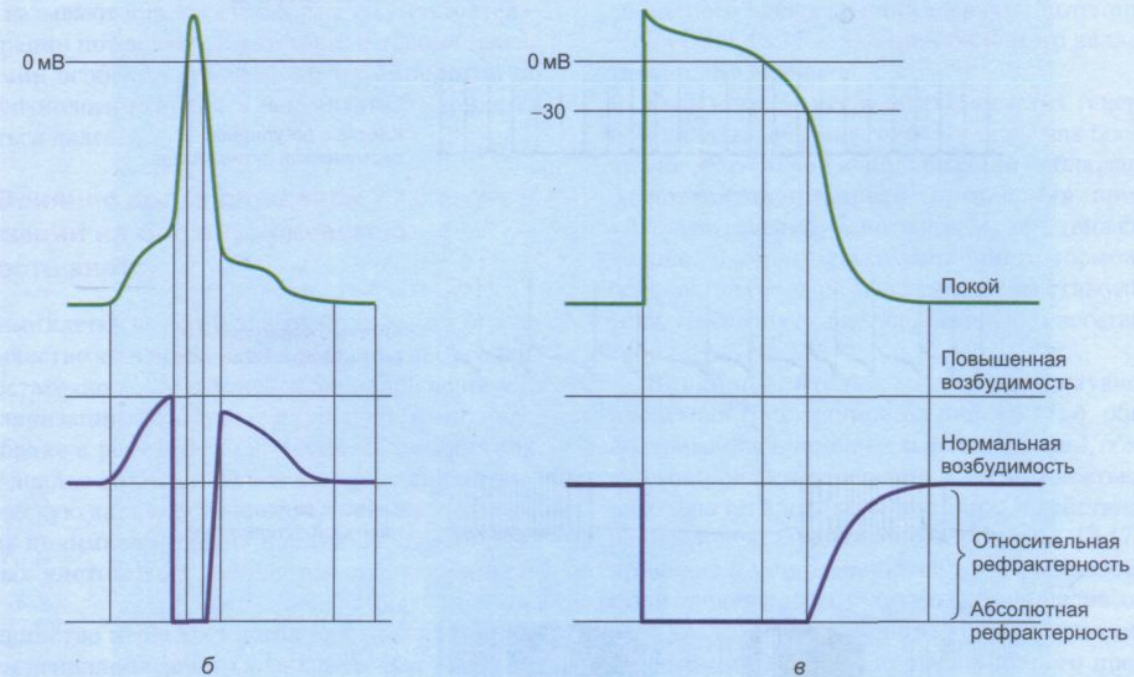
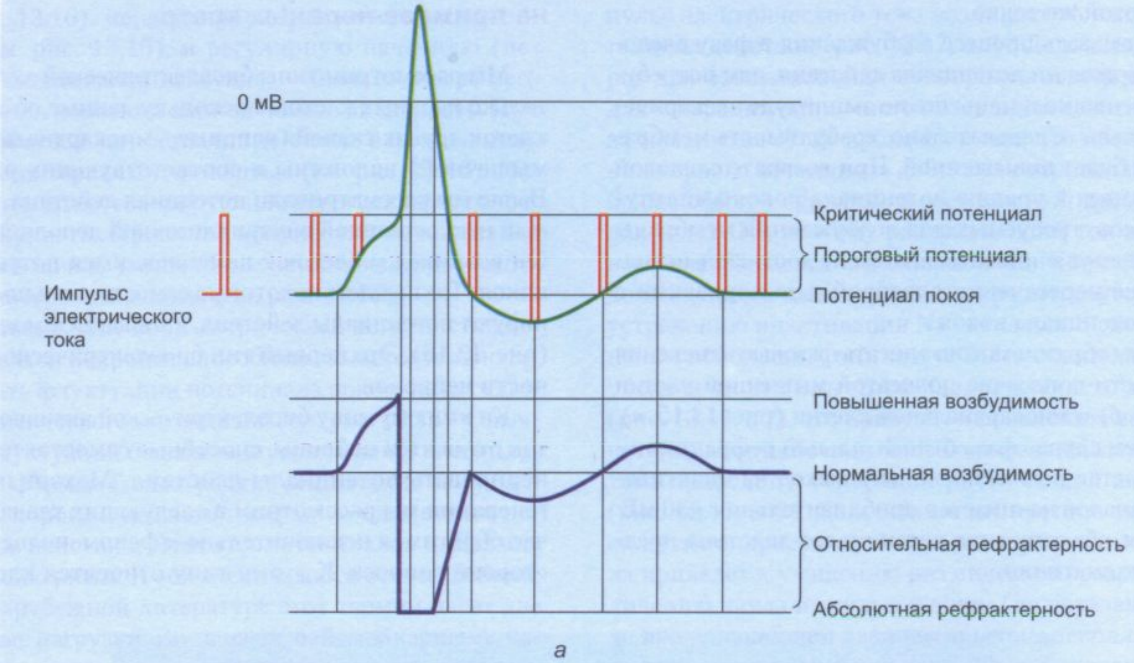
- 1) **повышенная возбудимость** (во время локального ответа)
- 2) **абсолютная рефрактерность** (деполяризация и начальная реполяризация)
- 3) **относительная рефрактерность** - от 2 до окончания реполяризации
- 4) **повышенная возбудимость**, или **супервозбудимость** (следовая деполяризация)
- 5) **Пониженная возбудимость** (следовая гиперполяризация)



а) соотношение фаз ПД и возбудимости клеточной мембраны нейрона

б) ПД и возбудимость поперечно-полосатой мышечной клетки

в) ПД и возбудимость миокардиальной клетки



### **3. РЕАКЦИИ ВОЗБУДИМЫХ МЕМБРАН В ПОСТОЯННОМ ЭЛЕКТРИЧЕСКОМ ПОЛЕ**

# Реакции возбудимых мембран в постоянном электрическом поле

Трансмембранная разность потенциалов на мембране любой живой клетки определяет ее чувствительность к электрическому полю:

- небольшие по силе (1-10 мА) постоянные токи → существенное физиологическое действие на клеточные мембраны, особенно возбудимых клеток (используют в ФИЗИОТЕРАПИИ),
  - возникающие при этом изменения возбудимости называют **электротоническими явлениями**,
    - при пропускании постоянного тока под катодом возникает **частичная деполяризация** мембраны (**катэлектротон**), а под анодом — ее **гиперполяризация** (**анэлектротон**)
    - **Механизм**: искусственно измененные условия электродиффузии ионов

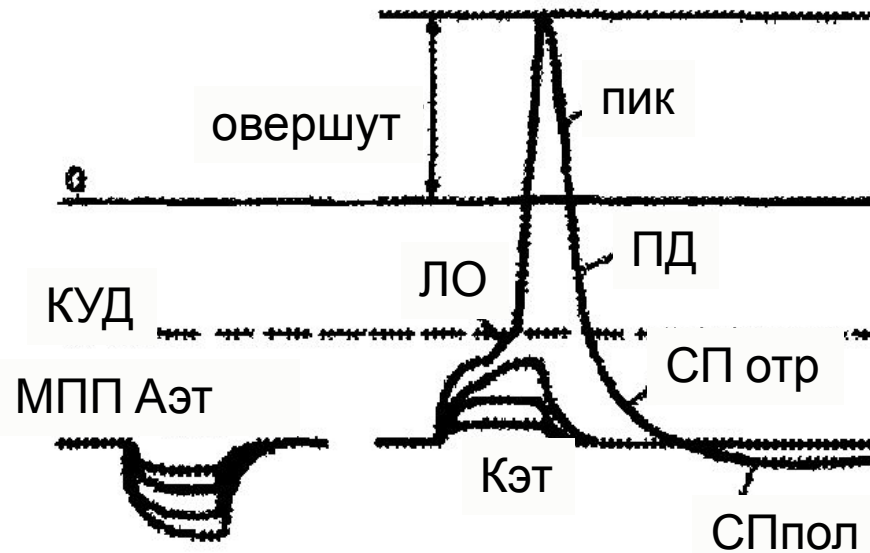
# Законы электрического раздражения возбудимых тканей

Раздражение возбудимых тканей  
обеспечивается только внешним **ТОКОМ**  
**выходящего направления**



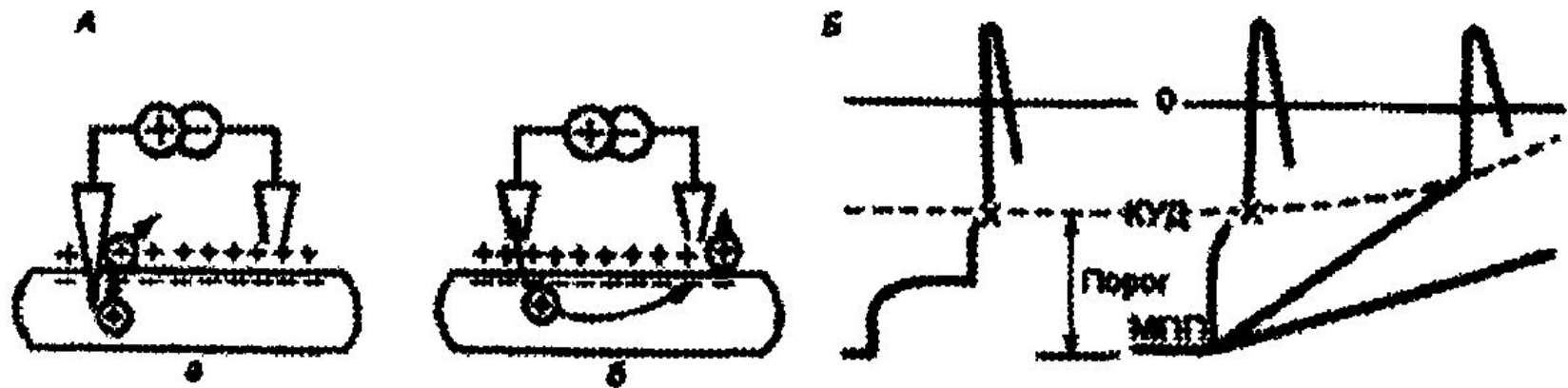
при приложении к нерву или мышце двух  
разнополярных электродов деполяризация  
возникает только в области **катада**, т.к. именно  
здесь локальные - ионные токи имеют  
выходящее направление

# Реакции возбудимых мембран в постоянном электрическом поле



Основные электрофизиологические феномены на возбудимой мембране.

АЭТ – анэлектротон; КУД – критический уровень деполяризации, КЭТ – катэлектротон; ЛО – локальный (подпороговый активный) ответ; МПП – мембранный потенциал покоя; ПД – потенциал действия; СП (отр и пол) отрицательный и положительный следовые потенциалы.



### Зависимость АД от направления, силы и крутизны тока

А — эффективное направление электрического тока при внутриклеточном (а) и внеклеточном (б) раздражении Б — порог возбуждения, КУД и их изменение при медленном нарастании силы тока