



Рис. 4.6. Схема строения натриевого ионного канала мембраны в разрезе

§ 15. Механизм генерации потенциала действия кардиомиоцита

Потенциал действия мышечной клетки сердца отличается от потенциала действия нервного волокна и клетки скелетной мышцы прежде всего длительностью возбуждения – деполяризации (рис. 4.7).

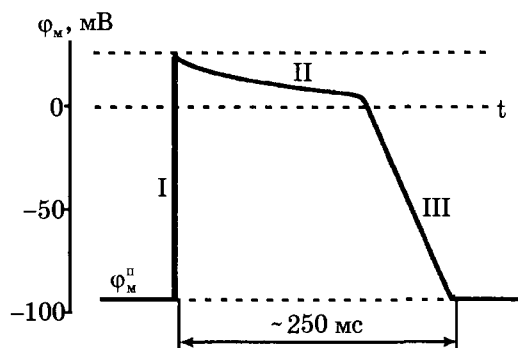


Рис. 4.7. Потенциал действия кардиомиоцита

Если длительность ПД аксона составляет 1 мс, клетки скелетной мышцы 2 – 3 мс, то длительность потенциала действия клетки сократительного миокарда желудочка и сердца составляет 250 – 300 мс. Как будет показано ниже (гл.5, 7), это позволяет осуществить синхронное возбуждение и сокращение структур сердца для обеспечения выброса крови.

Такие особенности ПД кардиомиоцита обеспечиваются распределением ионов внутри и снаружи клетки, представленным на рис. 4.8.

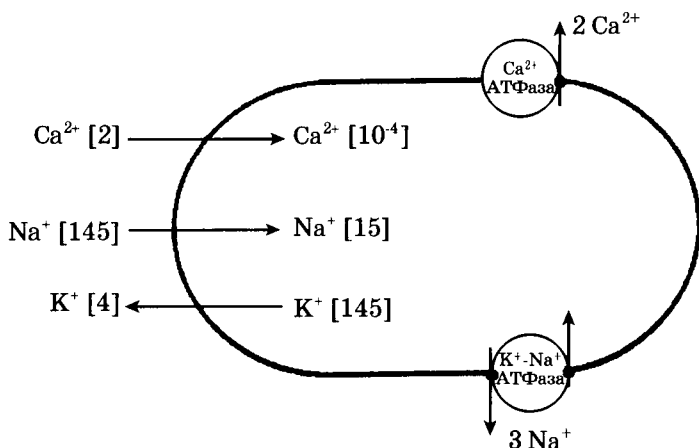


Рис. 4.8. Распределение концентрации ионов внутри и снаружи кардиомиоцита позвоночных (ммоль/л).

Показаны K^+ - Na^+ - и Ca^{2+} -насосы, поддерживающие концентрации ионов на указанных уровнях; горизонтальными стрелками указаны направления пассивных потоков ионов при открытом состоянии соответствующих каналов, вертикальными – направление активного переноса ионов

Распределение ионов K^+ и Na^+ в кардиомиоцитах близко к распределению этих ионов в скелетной мышце (табл. 3.1). Однако в кардиомиоците при формировании ПД и в процессе сокращения существенную роль играют и ионы Ca^{2+} . Их концентрация снаружи клетки составляет около 2 ммоль/л, но внутри клетки концентрация свободных ионов Ca^{2+} очень мала: 10^{-4} ммоль/л. При сокращении концентрация свободных ионов Ca^{2+} внутри клетки может возрастать до 10^{-3} ммоль/л, но в фазе реполяризации избыток этих ионов удаляется из клетки.

Ионные насосы миокардиальных клеток. Сохранение ионного баланса в кардиомиоцитах обеспечивает K^+ - Na^+ - и Ca^{2+} -насосы, активно перекачивающие ионы Na^+ и Ca^{2+} наружу, а ионы K^+ – внутрь клетки (см. рис. 4.8). Работу этих насосов обеспечивают ферменты K^+ - Na^+ -АТФаза и Ca^{2+} -АТФаза, находящиеся в сарколемме миокардиальных клеток.

Плотность молекул K^+ - Na^+ -насоса в мембране, оцениваемая по специфическому связыванию [3H] – оубаина, составляет

около 1000 на 1 $\mu\text{м}^2$, то есть 10^{11} насосов на см^2 . Число циклов насоса оценивается ≈ 20 в секунду. Тогда на 1 см^2 за одну секунду происходят $2 \cdot 10^{12}$ циклов насосов. Так как за каждый цикл насос переносит 3 иона Na^+ , то всего переносится $6 \cdot 10^{12}$ ионов за 1 с на 1 см^2 . Разделив этот результат на число Авогадро ($6,02 \cdot 10^{23}$ моль $^{-1}$), получаем $10 \cdot 10^{-12}$ моль/ $\text{см}^2 \cdot \text{с}$, то есть по расчету через 1 см^2 за 1 с насос перекачивает 10 пмоль ионов Na^+ . Близкий результат был получен и в эксперименте.

В покое проницаемость мембраны для ионов Na^+ и Ca^{2+} весьма мала: $P_{\text{Na}} / P_{\text{K}} \approx 0,05$; отношение $P_{\text{Ca}} / P_{\text{K}}$ также мало, мала и концентрация ионов Ca^{2+} вне клетки. Поэтому потенциал покоя, как и в нервных волокнах, определяется в основном разностью концентраций ионов K^+ по обе стороны клеточной мембраны (см. § 10).

Потенциал действия клетки миокарда имеет три характерные фазы: деполяризация (I), плато (II) и реполяризация (III).

I фаза – деполяризация, как и в аксоне, определяется резким ростом проницаемости мембраны для ионов натрия: $P_{\text{K}} : P_{\text{Na}} = 1 : 20$ в момент превышения $\varphi_{\text{м}}$ порогового значения при возбуждении. Порог активации натриевых каналов примерно -60 мВ, а время жизни 1 – 2 мс и может достигать до 6 мс.

I фаза – плато – характерна медленным спадом $\varphi_{\text{м}}$ от пикового значения ($\approx +30$ мВ) до нуля. В этой фазе одновременно работают два типа каналов – медленные кальциевые каналы и калиевые каналы.

Кальциевые каналы имеют порог активации около -30 мВ, а время их жизни примерно 200 мс. В результате открывания кальциевых каналов возникает деполяризующий медленный входящий в клетку кальциевый ток:

$$I_{\text{Ca}} = g_{\text{Ca}} (\varphi_{\text{м}} - \varphi_{\text{Ca}}^{\text{p}}),$$

где g_{Ca} – проводимость мембраны для ионов Ca^{2+} .

Этот ток обеспечивается пассивным переносом в соответствии с градиентом электрохимического потенциала для ионов Ca^{2+} (см. рис. 4.8).

Равновесный кальциевый потенциал по уравнению Нернста:

$$\varphi_{\text{Ca}}^{\text{p}} = -\frac{RT}{2F} \ln \frac{10^{-7}}{2 \cdot 10^{-3}} \approx +130 \text{ мВ}.$$

Одновременно с ростом кальциевого тока растет проводимость для ионов калия g_{K} , что приводит к возникновению вытекающего калиевого тока, реполяризующего мембрану.

Во II фазе g_{Ca} уменьшается, а g_K увеличивается (см. рис. 4.9), происходит постепенное выравнивание текущих навстречу друг другу токов, а потенциал мембраны φ_m понижается почти до нуля. Для II фазы характерно, что суммарный ток мембраны I_m стремится к 0, то есть

$$|g_{Ca}(\varphi_m - \varphi_{Ca}^p)| \approx |g_K(\varphi_m - \varphi_K^p)|.$$

Изменения проводимостей ионов натрия, кальция и калия при формировании ПД кардиомиоцита показаны на рис. 4.9.

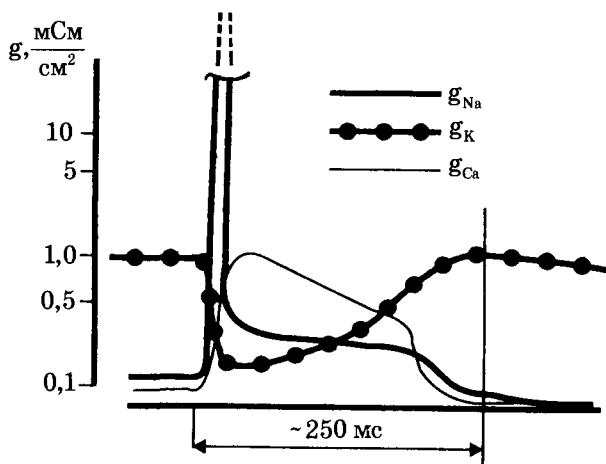


Рис. 4.9. Изменение проводимостей для ионов Na^+ , Ca^{2+} , K^+ при возбуждении кардиомиоцита

III фаза — реполяризация — характеризуется закрытием кальциевых каналов, ростом величины g_K и усилением выходящего тока K^+ .

Модифицируя уравнение (3.8), можно получить уравнение для мембранного тока при возбуждении кардиомиоцита:

$$I_m = C \frac{d\varphi_m}{dt} + g_{Na}(\varphi_m - \varphi_{Na}^p) + g_{Ca}(\varphi_m - \varphi_{Ca}^p) + g_K(\varphi_m - \varphi_K^p) + I_{yt}. \quad (4.8)$$

Второе и третье слагаемое — составляющие входящих деполяризующего быстрого тока Na^+ и медленного Ca^{2+} , четвертое — выходящий реполяризующий ток K^+ . Необходимо учитывать, что в соответствии с теорией Ходжкина–Хаксли проводимость g_{Na} , g_K , а также и g_{Ca} являются потенциалозависимыми вели-

чинами: $g_i = f(\varphi_m, t)$. Для кальциевого канала, так же как и для натриевого, предполагается существование активирующих и инактивирующих частиц, состояние которых описывается некоторыми параметрами d и f соответственно. Тогда проводимость канала g_{Ca} в уравнении (4.8)

$$g_{Ca} = g_{Ca} \cdot d \cdot f,$$

где g_{Ca} – максимальная проводимость открытого кальциевого канала.

Описание кинетики параметров активации d и инактивации f является сложной научной задачей, поиски решения которой в настоящее время интенсивно ведутся.

Кратко резюмировать характеристики процессов, происходящих при формировании потенциала действия кардиомиоцита, можно таблицей 4.1. Стрелки в таблице указывают направление соответствующего тока, зачерненные каналы закрыты, T_K , T_{Na} , и T_{Ca} – характерные времена жизни соответствующих каналов.

Таблица 4.1. Процессы, происходящие при формировании ПД кардиомиоцита

Фаза	Параметры каналов	Состояние каналов	Направление токов
I Деполаризация	$T_{Na} \approx 1-2$ мс $\varphi_{Na}^{пор} \approx -60$ мВ		
II Плато	$T_{Ca} \approx 200$ мс $\varphi_{Ca}^{пор} \approx -30$ мВ		
III Реполаризация	$T_K \approx 50$ мс		

Процессы возбуждения кардиомиоцита изучаются с помощью ряда специальных методов.

Один из них – это метод блокаторов (антагонистов) ионов кальция. Были найдены специфические блокаторы кальциевого тока в миоците: препараты Д-600, верапамил, катионы ме-

таллов La^{3+} , Mn^{2+} и некоторые другие. Эти вещества прекращают доступ кальция внутрь клетки и тем самым изменяют и величину, и форму потенциала действия. Интересно отметить, что кальциевые каналы не блокируются тетродотоксином (блокатором ионов Na^+), что дает основание допускать существование в кардиомиоцитах отдельных кальциевых каналов.

Второй метод – люминесцентный анализ. Он позволяет регистрировать в эксперименте перенос ионов кальция с помощью белка экворина, получаемого из светящихся медуз. Особенность этого белка заключается в том, что, обладая высоким сродством к ионам Ca^{2+} , он люминесцирует в их присутствии. Экворин вводится в препарат сердечной мышцы, и с помощью специальной оптической аппаратуры регистрируется изменение интенсивности свечения во времени. Полученные результаты позволяют описать процессы переноса ионов кальция при генерации потенциала действия в мышце сердца.

Распределение ионов кальция по сердечной мышце в норме и патологии изучается с помощью метода радионуклидной диагностики. Для этого используют радиоактивный изотоп кальция – Ca^{45} , β – излучение которого регистрируется сканерами.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ, ЗАДАЧИ, ЗАДАНИЯ

1. Почему на рис. 4.1 суммарный ток I_M 1 вначале идет ниже оси t , а затем пересекает ее и идет выше? Чем это определяется?
2. Как с помощью уравнений 3.7 и 3.8 можно объяснить характер изменений токов I_{Na} и I_K при изменениях φ_m^ϕ ?
3. Рассчитайте равновесные потенциалы для ионов Ca^{2+} , Na^+ и K^+ для кардиомиоцита. Сравните их с этими потенциалами для нервного волокна.
4. Возможен ли процесс на мембране возбудимой клетки, при котором одновременно навстречу текут потоки различных ионов, имеющих одинаковый знак заряда?
5. В чем смысл выражения

$$\left| g_{\text{Ca}} (\varphi_m - \varphi_{\text{Ca}}^p) \right| \approx \left| g_K (\varphi_m - \varphi_K^p) \right|$$

для II фазы потенциала действия кардиомиоцита?

6. В чем принципиальное отличие метода фиксации потенциала от метода локальной фиксации потенциала (patch clamp)? Одинаковые ли формы токов I_{Na} получаются при использовании этих методов?

7. В чем причина того, что ток через канал дискретный, а через мембрану – непрерывный, плавно изменяющийся?

8. Ток какого минимального количества каналов необходимо суммировать, чтобы флуктуации (колебания тока) составили 0,1 от его средней величины?

ТИПОВЫЕ ТЕСТЫ ТЕКУЩЕГО КОНТРОЛЯ

4.1. В фазе деполяризации при возбуждении аксона потоки ионов Na^+ направлены:

- | | |
|----------------------------------|-------------|
| а. J_{Na} внутрь клетки | г. пассивно |
| б. J_{Na} наружу | д. активно |
| в. $J_{\text{Na}} = 0$ | |

1. ад 2. бд 3. ад 4. в 5. аг

4.2. В фазе реполяризации аксона потоки ионов направлены:

- | | |
|----------------------------------|---------------------------------------|
| а. J_{Na} внутрь клетки | г. $J_{\text{K}} = J_{\text{Na}} = 0$ |
| б. J_{K} внутрь клетки | д. активно |
| в. J_{K} наружу | е. пассивно |

1. ад 2. бд 3. бе 4. г

4.3. Длительность потенциала действия кардиомиоцита по сравнению с потенциалом действия аксона

1. больше 2. меньше 3. равна

4.4. Фаза плато в кардиомиоците определяется потоками ионов:

- | | | |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| а. J_{Na} внутрь | в. J_{Na} наружу | д. J_{K} внутрь |
| б. J_{K} наружу | г. J_{Ca} внутрь | е. J_{Ca} наружу |

1. аб 2. вг 3. бг 4. ае

4.5. Ионные каналы проводят ионы через биологическую мембрану:

- а. независимо от $\Delta\varphi_{\text{м}}$
- б. проводимость каналов зависит от $\Delta\varphi_{\text{м}}$
- в. канал проводит одинаково K^+ , Na^+ и Ca^{2+}
- г. существуют отдельные каналы для различных видов ионов

1. ав 2. аг 3. бв 4. бг