

**НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ЦЕНТР  
«ІНСТИТУТ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ»**

**Кафедра фізіології людини і тварин**

**Пасічніченко О.М., Макарчук М.Ю.**

**ФІЗІОЛОГІЯ НЕРВІВ І М'ЯЗІВ**

**Навчальний посібник**

**Київ-2020**

**Пасічніченко О.М., Макарчук М.Ю. ФІЗІОЛОГІЯ НЕРВІВ І М'ЯЗІВ  
(Навчальний посібник). – Київ, 2020. – 157с.**

Затверджено  
Вченою радою ННЦ «Інститут біології та медицини»  
Київського національного університету  
імені Тараса Шевченка  
10 лютого 2020 року, протокол №7

Рецензети: Г.В. Коробейніков, завідувач кафедри біомеханіки та спортивної метрології Національного університету фізичного виховання і спорту України, доктор біол. наук, професор

М.С. Мірошніченко, професор кафедри біофізики та медичної інформатики ННЦ «Інститут біології та медицини», Київського національного університету імені Тараса Шевченка, доктор біол. наук, професор

Навчальний посібник «Фізіологія нервів і м'язів» створений у відповідності до робочої програми спеціального курсу (за вибором) з фізіології нервів і м'язів, який читається для студентів кафедри фізіології людини і тварин ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка. У посібнику викладено класичні і сучасні теорії про механізми виникнення і проведення збудження в нервових і м'язових клітинах, нервово-м'язову і міжнейронну передачу збудження, а також механізми скорочення посмугованих і непосмугованих м'язів. Викладений матеріал є основою, для розуміння функціонування нервової і м'язової систем на клітинному і молекулярному рівнях.

Для студентів біологічних факультетів вищих навчальних закладів.

Таблиць 4, рисунків 47, бібліогр.: 157 стор.

## Передмова

Даний навчальний посібник є викладом основних теоретичних відомостей спеціального курсу «Фізіологія нервів і м'язів», який читається на кафедрі фізіології людини і тварин Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

Необхідність створення даного курсу у вигляді окремої книги викликана тим, що на сьогодні відсутній спеціальний посібник з даного розділу фізіології, в якому повно і разом з тим доступно було б викладено матеріал щодо загальних закономірностей функціонування нервових і м'язових клітин та синаптичного зв'язку між ними. На нашу думку, такий посібник дасть можливість студентам досконаліше засвоїти теоретичний матеріал лекцій зі спецкурсу фізіології нервів і м'язів під час самостійної роботи.

Виклад фактичного матеріалу починається описом найбільш загальних властивостей збудливих структур. Основна частина присвячена теоретичним даним, що стосуються міжнейронної і нейроефекторної передачі збудження. Завершаючі глави книги присв'ячені розгляду молекулярних механізмів скорочення посмугованих, гладеньких та серцевого м'язів. У даному посібнику представлені як класичні, так новітні дані щодо іонних і молекулярних механізмів збудження та його поширення, синаптичної передачі збудження, а також скоротливої функції м'язів.

Текст книги супроводжується рисунками, схемами електрофізіологічних явищ і методик, які, на наше сподівання, дозволять студентам краще засвоїти навчальний матеріал.

*Автори*

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АР – адренорецептори  
АТФ – аденозинтрифосфорна кислота  
АХ – ацетилхолін  
АХЕ – ацетилхолінестераза  
цАМФ – циклічний аденозинтрифосфат  
мАХР – мускариновий ацетилхоліновий рецептор  
нАХР – нікотиновий ацетилхоліновий рецептор  
АНС – автономна нервова система  
ГАМК – гамааміномасляна кислота  
ГМК – гладеньком’язові клітини  
ЕМГ – електроміографія  
ЕПС – ендоплазматична сітка  
КРД – критичний рівень деполяризації  
ЛП – латентний період  
МПС – мембранний потенціал спокою  
НА – норадреналін  
НСП – негативний слідовий потенціал  
ПД – потенціал дії  
ПКП – потенціал кінцевої платівки  
ПСП – позитивний слідовий потенціал  
СМ – спинний мозок  
СПД – складовий (сумарний) потенціал дії  
СПР – саркоплазматичний ретикулум  
ТЕА – тетраетиламонія  
Тн - тропонін  
ТТХ – тетродотоксин  
ЦНС – центральна нервова система

## **Розділ 1. Вступ. Загальні властивості нервових і м'язових клітин**

### **1.1. Вступ до курсу**

Скорочення м'язів, їх функціонування у тварин є найбільш яскравим ефектом і феноменом, який був доступний для вивчення ще на початку розвитку фізіології. Наявність м'язів, як активної частини опорно-рухового апарату є тим, що відрізняє тварин від рослин. У тварин м'язи виконують не лише опорну, захисну та рухову функції у цілісному організмі (наприклад, м'язи шкірно-м'язового мішка та скелетних м'язів безхребетних і хребетних), але й входять до складу внутрішніх органів, утворюючи ефекторну (виконавчу) частину цих органів.

Поглиблення розуміння фізіологічних процесів виявило, що функції вісцеральних і соматичних м'язів направлені в основному на підтримання відносної сталості внутрішнього середовища організму – гомеостазу (Клод Бернар, Уолтер Кеннон).

М'язи забезпечують поведінкові реакції, які узгоджують взаємовідносини організму з вимогами зовнішнього середовища, прояви вищої нервової діяльності та психічні функції (артикуляційні м'язи забезпечують мовну функцію як інструмент психіки людини).

Діяльність м'язів знаходиться під контролем специфічних нервових центрів, що є скупченнями нейронів, аксони яких прямують до м'язів, іннервують їх волокна і таким чином приводять у дію. У зв'язку з цим, механізм взаємодії нервових і м'язових волокон є важливим питанням фізіології.

*Нервово-м'язова фізіологія* вивчає властивості нервових і м'язових клітин, загальні закономірності їх функціонування і взаємодії задля забезпечення скоротливої функції м'язів у різних системах органів.

Загальною для нервових і м'язових (а також залозистих) тканин є збудливість. Збудливість – це здатність вказаних вище спеціалізованих тканин

відповідати на подразнення активною біоелектричною реакцією, а саме швидкою деполяризацією мембрани, тобто генерацією потенціалу дії, який може поширюватися вздовж нервових і м'язових волокон без затухання. Адекватним подразником для всіх збудливих клітин є електричний струм.

В основі збудження лежать складні фізико-хімічні процеси. Початковий пусковий момент збудження – швидка зміна іонної проникності та електричних потенціалів мембрани. Неспецифічними ознаками збудження є зміни проникності для іонів та заряду мембрани, зміни споживання кисню та вуглекислого газу, зміни температури тканини. Слід відзначити, що електричні прояви збудження – найбільш значущий компонент збудження, а їх реєстрація потребує спеціальної апаратури. Специфічними проявами збудження є скорочення м'язів та секреція залозистих клітин, ефекти, що доступні для прямого спостереження.

## **1.2. Зародження уявлень про біоелектричні явища**

Дані про можливість виникнення електричних процесів у живому організмі вперше були отримані при вивченні причини удару електричних риб: ската, вугря та сома (У. Адамсон, 1751). У цих тварин є своєрідний електричний орган (описаний У. Хантером, 1773), який може розвивати напругу в декілька сотень вольт. Розряд електричного органа паралізує жертву. Це явище, яке безсумнівно вказує на можливість генерації тваринної електрики, спочатку вважалося винятком не характерним для всіх живих організмів.

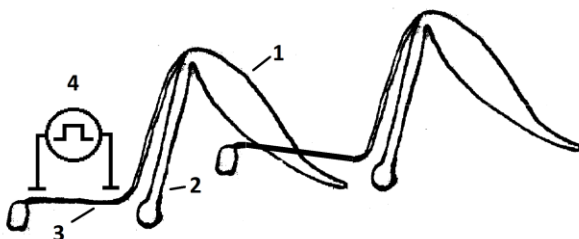
Виникнення експериментальної електрофізіології прийнято пов'язувати з роботами Луїджі Гальвані (1737–1798). Цей болонський вчений, досліджуючи вплив атмосферної електрики на живий організм, в 1791 році виявив, що відпрепаровані задні лапки жаби, підвішені на мідних гачках, які були вмонтовані у залізні перила балкону, посмикуються при випадкових дотиках до перил, як і у випадку дії на них електричних розрядів. На основі цих

спостережень Гальвані дійшов висновку, що в м'язах лапки виникає власна тваринна електрика, яка їх подразнює (перший дослід).

Висновок Гальвані викликав заперечення фізика А. Вольта. Він вказував, що джерелом електричної сили був не препарат, а термопара контактуючих між собою та м'язами різнорідних металів. Відповідно, у першому досліді Гальвані виявив не електрогенну природу збудливих тканин, а вже відому в той час їх здатність подразнюватися електричним струмом.

Щоб довести існування «тваринної електрики» Гальвані поставив 2-й дослід (скорочення без металів). Він накидав кінець нерва одночасно на пошкоджену і непошкоджену ділянку м'яза того ж препарату. При цьому м'яз скорочувався, як і при подразненні електричним струмом.

Остаточний доказ існування електричних явищ у живих тканинах був отриманий в 1883 році у досліді «вторинного тетанусу» К. Матеуччі (1811–1868), у якому один нервово-м'язовий препарат жаби збуджувався електричним струмом, а біоструми м'яза який скорочується подразнювали нерв другого нервово-м'язового препарату, викликаючи скорочення м'яза останнього (рис.1.1).



**Рис. 1.1.** Схема досліду К.Матеуччі, який демонструє явище вторинного тетанусу: 1 – литковий м'яз; 2 – стегнова кістка; 3 – сідничний нерв; 4 – стимулятор з подразнюючими електродами.

### 1.3. Поняття про струм дії та струм спокою

Успіх К.Матеуччі розвинув німецький фізіолог Еміль Генріх Дюбуа-Реймон (1818–1896). За допомогою струнного гальванометра власної конструкції Дюбуа-Реймон виявив різницю потенціалів між пошкодженою і

непошкодженою ділянкою м'яза, яку назвав *струмом спокою*; пізніше Л.Герман назвав цей струм «струмом пошкодження». Потенціал пошкодження виникав у зв'язку з тим, що внутрішній вміст клітин мав негативний заряд, а поверхня – позитивний заряд.

Вивчаючи електричний стан збудливих структур при збудженні у 1879 р. Л. Герман показав, що збуджена ділянка нерва чи м'яза завжди на поверхні стає електронегативною, внаслідок чого виникає різниця потенціалів між збудженою і незбудженою ділянкою поверхні – струм дії (сучасний термін – потенціал дії). Микола Євгенович Введенський застосував для прослуховування біопотенціалів м'яза і нерва високоомний телефон (1883 р.), дуже лабільний реєструючий пристрій, за допомогою якого вдалося визначити ритм потенціалів дії нерва і м'яза при різних умовах їх роботи. В 1885 р. Л.Германом була сформульована електрична теорія поширення збудження у нервовому провіднику, згідно якої фактором розповсюдження збудження є місцевий (локальний) струм, який протікає між збудженою і незбудженою ділянкою волокна.

Таким чином, до кінця XIX ст. фізіологія володіла значними фактичними і теоретичними відомостями стосовно електричних явищ у збудливих тканинах, зокрема про потенціали спокою та дії. Однак, нез'ясованим залишалось питання про безпосередні механізми вказаних процесів.

Бурхливий розвиток методів електрофізіологічних досліджень у XX ст., а також інтенсивний теоретичний пошук, показали, що формування мембранного потенціалу спокою (МПС) та генерація потенціалів дії (ПД) збудливих клітин пов'язана з функціонуванням їх плазматичної мембрани.

#### **1.4. Будова і основні типи нейронів**

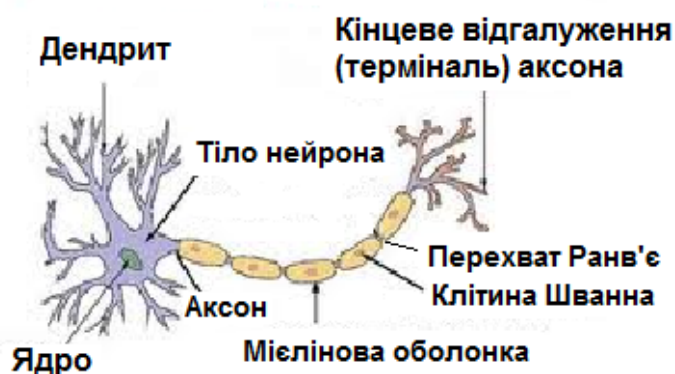
Завдяки роботам О. Дейтерса (1865 р.), який описав будову нейрона, уявленням Г. Вальдейера про нервову систему як сукупність окремих нервових



клітин – «нейронів» (1891 р.) та відкриттю синапсів між нейронами і м'язовими клітинами Ч. Шеррингтоном (1897), було створено цілісну теорію клітинної будови нервової системи.

Нервова система складається з двох типів клітин – нервових (нейронів) і гліальних (нейроглія) клітин. До нейроглії належать астроцити, мікроглія та мієлінізуючі клітини (олігодендроцити та шванівські клітини). По відношенню до нейронів гліюцити виконують трофічну, опорну та ізолюючу функції. Нейрон – основна структурно-функціональна одиниця нервової системи. Число нейронів у мозку людини перевищує 100 млрд. Основні функції нейронів – генерація, передача і інтеграція нервових імпульсів. Крім того, нейрони виконують трофічну функцію, регулюють ріст, розвиток та метаболізм органів і тканин.

В нервовій клітині розрізняють тіло (сома) і відростки – аксон і дендрити (рис.1.2).



**Рис.1.2. Будова мультиполярного нейрона.**

Як правило нейрон має декілька дендритів і один аксон. Відростки нейрона і поверхня тіла беруть участь в утворенні з'єднань (синапсів) з іншими клітинами.

*Дендрити* – короткі розгалужені відростки, які мають численні шипики (постсинаптична мембрана), що є місцем сприйняття сигналів від інших нейронів.

*Тіло (сома) нейрона* – має ядро, комплекс Гольджі, ендоплазматичну сітку, мітохондрії, елементи цитоскелету. Тіло об'єднує усі частини нейрона, забезпечує синтез речовин, зокрема, білків та медіаторів і АТФ. Пресинаптичні закінчення інших нейронів утворюють з мембраною соми синапси. Тіло разом з дендритами та областю виходу аксона інтегрують місцеві зміни МП, які відбуваються в області синаптичних контактів. Тіла нейронів безхребетних мають великі розміри (до 800 мкм у діаметрі, у молюсків). Нейрони автономних гангліїв мають діаметр від 20 до 40 мкм. Сома клітин Беца головного мозку біля 100 мкм. Найменші розміри тіла у інтернейронів ЦНС – 7–10 мкм.

*Аксонний горбик* – початковий сегмент аксона, мембрана якого має найвищу збудливість (найвища щільність потенціалозалежних натрієвих каналів), і генерує ПД.

*Аксон* – довгий відросток 150 мкм до 1,2 м, який галузиться утворюючи від декількох десятків до 1000 терміналей (явище мультиплікації) з пресинаптичними бляшками, які містять міхурці (везикули) з медіатором. Головна функція аксона – це передача збудження до клітин-мішеней: нервових, м'язових, секреторних (комунікативна функція). Згідно закону полярності нейронів, у будь-якого нейрона є лише один аксон і збудження у клітині поширюється від дендритів до аксона. Діаметр немієлінізованих волокон біля 1 мкм, мієлінізованих до 20 мкм. Гігантський аксон кальмара має діаметр 1 мм.

Крім того, по аксону здійснюється транспорт речовин між сомою і синапсами. Оскільки в аксоні і нервових закінченнях відсутні рибосоми, необхідні для функціонування всієї нервової клітини речовини синтезуються в сомі нейрона, а потім транспортуються по аксону до пресинаптичних бляшок. Так транспортуються мітохондрії, везикули з медіатором, сигнальні молекули, білкові комплекси, компоненти цитоскелету (мікротрубочок та мікрофіламентів) і навіть мембранні канали. Це так званий *антероградний транспорт*, який здійснюється по поверхні мікротрубочок за допомогою моторних білків *кінезинів*.

Білки цитоскелету: актин, тубулін та ін., ферменти і білки цитозоля пересуваються по аксону повільно (1–5 мм/добу). За допомогою швидкого аксонного транспорту (400–500 мм/добу) по поверхні мікротрубочок рухаються молекули у везикулах: пептидні та непептидні медіатори, білки, а також мітохондрії. *Ретроградний аксонний транспорт* – від синапсів до соми – здійснюють моторні білки *динейни* (швидкість 220 мм/добу у ссавців), що переносять нейротрофічні сигнальні молекули, ендосоми, лізосоми, які утворюються в закінченнях аксона при піноцитозі, що протікає із захопленням таких речовин, як холінестераза, токсини, пероксидази хрону, а також вірусів.

### 1.5. Класифікація нейронів

Основним критерієм найбільш відомої *морфологічної класифікації* нейронів є кількість відростків у клітині (рис.1.3). За *виконуваною функцією* у рефлекторних дугах виділяють *аферентні* (чутливі, сенсорні), *еферентні* (рухові, ефекторні, моторні) і *вставні* нервові клітини (інтернейрони, або асоціативні). Як правило, морфологія нейрона корелює з його функцією.

За кількістю відростків нейрони розділяють на уніполярні, біполярні, псевдоуніполярні і мультиполярні.

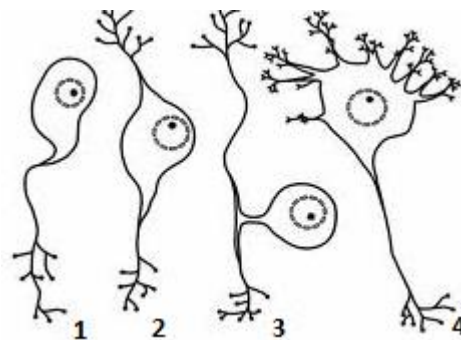
*Уніполярні нейрони* – нейрони з одним відростком (аксоном), без дендритів. Еволюційно найдавніший тип нейронів, які зустрічаються у дифузній нервовій системі кишковопорожнинних, гангліях безхребетних, симпатичних вузлах риб та земноводних (клітин В-типу). Уніполярні нейрони для дорослих ссавців не характерні і спостерігаються лише у ембріогенезі, хоча є дані про наявність таких нейронів у міжenceфалічному ядрі трійчастого нерва. За функцією у рефлекторній дузі уніполярні клітини можуть бути сенсорними і моторними.

*Біполярні нейрони* мають один дендрит і один аксон. Цей вид нейронів зустрічається у сітківці, периферичному відділі нюхового та слухового аналізатора, у гангліях метасимпатичної нервової системи. Це чутливі

(аферентні) нейрони. Розгалуження дендрита такого нейрона сприймають сигнали від первинно- і вторинночутливих рецепторів, а аксон проводить збудження у ЦНС.

*Псевдоуніполярні нейрони* є філогенетичними нащадками біполярних клітин, у яких два довгих відростки, аксон і дендрит, зближуються і їх початкові відділи біля соми зливаються. За функцією вони також аферентні. Це нейрони чутливих гангліїв спинного мозку та черепно-мозкових нервів. Вони також описані у інтрамуральних гангліях автономної нервової системи.

*Мультіполярні нейрони* мають один аксон і декілька дендритів, це найбільш поширений вид нейронів (див. рис. 1.2, 3). До них належать мотонейрони спинного мозку, ефекторні клітини вегетативних гангліїв, а також інтернейрони. У останніх аксон короткий, мало відрізняється від дендритів і не залишає нервового центра.



**Рис. 1.3. Морфологічні типи нейронів:** 1 – уніполярний; 2 – біполярний; 3 – псевдоуніполярний; 4 – мультіполярний.

### 1.6. Поняття про нервові волокна

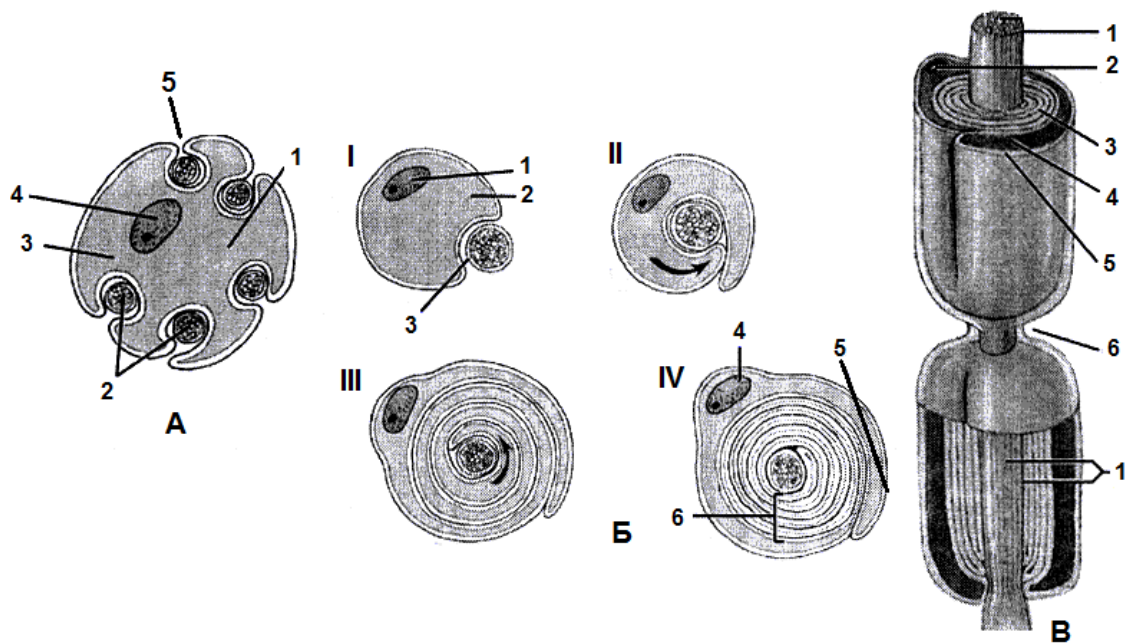
Довгі відростки нервових клітин вкриті гліальною оболонкою називаються нервовими волокнами. За будовою оболонок розрізняють мієлінові і безмієлінові нервові волокна. Відросток нервової клітини називають осьовим циліндром, або аксоном (за винятком периферичних відростків чутливих клітин). В ЦНС оболонки аксонів утворюються відростками олігодендрогліоцитів, а в периферичній – нейролеммоцитами Шванна.

Безмієліновими є переважно постгангліонарні волокна автономної нервової системи. Гліальні клітини оболонки нервових волокон утворюють тяжі. У нервових волокнах внутрішніх органів в тяжі знаходиться декілька осьових циліндрів (волокна кабельного типу). По мірі занурення осьових циліндрів (аксонів) в гліальний тяж, оболонки нейролеммоцитів прогинаються і утворюють глибокі складки на дні яких знаходяться окремі аксони. Зближені в області складки ділянки нейролеммоцита утворюють подвійну мембрану – *мезаксон* (рис. 1.4, А).

Безмієлінові нервові волокна мають слабку ізоляцію, що допускає перехід нервового імпульсу на інші нервові волокна як в області мезаксона, так і по міжлемоцитарним проміжкам.

Мієлінові нервові волокна зустрічаються як в центральній так і периферичній нервовій системі. Вони значно товщі безмієлінових волокон. Складаються з осьового циліндра, покритого оболонкою клітини Шванна, але діаметр аксона значно товще, а оболонка складніша (рис. 1.4: Б, В).

Мієлінізовані ділянки нервового волокна (близько 2 мм) чергуються з ділянками позбавленими мієлінового шару – це вузлові перехвати Ранв'є. Відсутність мієлінового шару пояснюється тим, що в цій області волокна закінчується одна шваннівська клітина і починається інша. Завдяки мієліновій оболонці такі нервові волокна в десятки разів швидше проводять збудження у порівнянні з безмієліновими волокнами.



**Рис. 1.4. Схема будови нервових волокон.**

А – безмієлінове волокно: 1) клітина Шванна; 2) осьові циліндри (аксони); 3) цитоплазма та 4) ядро шваннівської клітини; 5) мезаксон.

Б – утворення мієлінової оболонки: I, II, III, IV – етапи утворення мієлінової оболонки навколо нервового волокна: 1) ядро; 2) цитоплазма; 3) аксон; 4) ядро та 5) плазматична мембрана шваннівської клітини; 6) мієлін.

В – будова мієлінового волокна: 1) аксон; 2) ядро клітини Шванна; 3) мієлін; 4) цитоплазма та 5) плазматична мембрана шваннівської клітини; 6) перехват Ранв'є.

## 1.7. Еволюція м'язових систем

Головною особливістю еволюції м'язових тканин є їх походження з різних клітинних зачатків. Перші міоїдні клітини здатні до скорочення зустрічаються у кишковопорожнинних – т.з. епітеліально-м'язові клітини екто- і ентодермального походження. Цитоплазма в таких клітинах у базальній частині містить міофібрили. Гладенько-м'язові клітини міоепітеліального типу входять також до складу секреторних відділів слинних, потових та молочних залоз ссавців. Ймовірно, що більш досконалі гладенькі міоцити шкірно-м'язових мішків плоских та круглих червів походять від міоепітеліальних клітин. Гладенькі м'язи вісцерального типу виникають з іншого джерела – мезенхіми. Вони входять до складу внутрішніх органів: більшої частини

травного тракту, кровоносних судин, уrogenітальної системи, повітроносних шляхів та ціліарного тіла. Також є гладенькі м'язи, які розвиваються з нервового зачатка – зіничні м'язи (міонейрального типу).

Посмуговані міоцити мають своє походження, швидше за все, від гладенько-м'язових клітин. Посмуговані м'язи мають мезодермальне походження і їх поділяють на м'язи соматичного та целомічного типу (серцевий м'яз). Пучки м'язових клітини з розвинутою саркомерною будовою зустрічають вже у сцифомедуз. У кільчастих червів мускулатура шкірно-м'язового мішка є косо-посмугованою, а членистоногих – поперечно-посмугованою. Характерною особливістю посмугованих м'язів безхребетних є гальмівна іннервація, крім збуджуючої. Збуджуючим медіатором моторних волокон у більшості членистоногих є ацетилхолін та L-глутамат, а гальмівним – ГАМК. Швидкі літальні м'язи у комах мають особливу організацію. Їх називають фібрилярними завдяки надто товстим міофібрилам. Надходження одного нервового імпульсу викликає в таких м'язах серію скорочень з частотою 300 Гц, які викликають деформацію скелета і рух крил з тією ж частотою. ПД літальних міоцитів має натрієву природу, а іони  $\text{Ca}^{2+}$  запускають електро-механічний зв'язок. Це еволюційно старий тип м'язів, оскільки гладенька саркоплазматична сітка редукована і джерелом кальцію є зовнішньоклітинна рідина.

У хордових тварин соматичні посмуговані клітини розвиваються з міотомів. Мають розвинуту ендоплазматичну сітку, дуже впорядковану білкову структуру міофібрил та виключно збуджувальну холінергічну іннервацію.

Все вищевикладене свідчить про те, що м'язові клітини у філогенезі багатоклітинних організмів виникли рано, рівно як і елементи їх іннервації.

## **Розділ 2. Методи дослідження фізіологічних властивостей нервових та м'язових волокон**

### **2.1. Позаклітинна реєстрація ПД у окремих нервових волокнах та складових сумарних потенціалів дії у нервах**

До 40-х років ХХ ст. у фізіології широкого використовувалася методика позаклітинної реєстрації ПД у нервових волокнах і нервах. Нові електронні прилади призвели до значного удосконалення і підвищення точності методики. Мова йде про катодний осцилограф та підсилювач змінного струму, які були сконструйовані і застосовані у експерименті у 1926 році Джозефом Ерлангером і Гербертом С. Гассером (Нобелівська премія з фізіології і медицини 1944 року). Методика позаклітинної реєстрації не втратила свого значення до сьогодні і застосовується сучасними дослідниками для вивчення фонові активності черепно-мозкових та спинномозкових нервів, провідних нервових шляхів та механізму синаптичної передачі у гангліях автономної нервової системи, визначення швидкості проведення збудження у нервових волокнах та синаптичної затримки в нервових структурах і м'язах. При цьому сьогодні електричний сигнал з підсилювача або осцилографа відцифровують за допомогою АЦП і подають на комп'ютер для запису та програмної обробки показників сигналу: амплітуди і частоти ПД, латентні періоди появи потенціалів від моменту подразнення та ін.

Для позаклітинного подразнення і відведення ПД у нервових структурах використовують спеціальні провідники – електроди. Як правило, це гачкові проволочні хлорсрібні електроди, які не поляризуються. При біполярному відведенні в зоні подразнення чи відведення розміщують два електроди (позитивний і негативний), а пасивний (індиферентний) електрод – на деякій відстані від активних, на ділянці тканини з найменшою біоелектричною активністю, або у фізіологічному розчині ванночки з ізольованим препаратом. Так можна зареєструвати різницю потенціалів у сусідніх ділянках нерва. При



монополярному відведенні реєструють зміни електричної активності в одній точці нервового волокна або нерва за допомогою одного електрода у активній зоні.

Нерви також можна втягувати у скляні піпетки підібрані по діаметру нерва, що створює значний опір між нервом і склом. Це усуває значне розсіювання (шунтування) струмів. Піпетки заповнюють фізіологічним розчином, що контактує з хлорсрібними електродами, з'єднаними з реєструючою системою. В такому досліді здійснюють як правило монополярне відведення потенціалів від об'ємного провідника, з'єднуючи негативний полюс підсилювача з індиферентним електродом (заземлюючим).

За допомогою біполярного електрода реєструють двохфазні ПД, а при монополярному – однофазні.

Для розуміння виникнення двохфазних ПД слід звернутися до схеми на рис. 2.1. При подразненні у нервовому волокні, наприклад, аксоні кальмара, виникає збудження, яке поширюється по мембрані нервових волокон. Як тільки воно досягне пункту А, то мембрана у цій області деполяризується та стане зовні зарядженою негативно, і між точками А і Б виникає різниця потенціалів. При цьому між двома електродами виникає струм і промінь на екрані осцилографа відхиляється від нульової лінії вгору (рис. 2.1, А, Б). При подальшому просуванні ПД, зовні електронегативним стане пункт Б, внаслідок чого різниця потенціалів між цими ділянками зникне і промінь на екрані осцилографа повертатиметься у вихідне нульове положення (крива осцилограма йде вниз), рис. 2.1, В. Коли збудження мине пункт А, то мембрана у цій ділянці реполяризується (стане зовні заряджена позитивно, а всередині негативно – стан спокою). Між електродами знову виникне різниця потенціалів і промінь осцилографа знову відхилиться вниз від нульової лінії, оскільки негативною зовні буде мембрана нервового волокна під електродом Б (рис. 2.1, Г). Коли збудження пройде пункт Б, то мембрана в цій області також реполяризується (її зовнішня поверхня стає зарядженою позитивно) і між

електродами А і Б зникає різниця потенціалів, а промінь на екрані осцилографа повертається в нульове положення (рис. 2.1, Д). Таким чином, на знімку, зробленому з екрана осцилографа, буде зображення двохфазного потенціалу дії.

Якщо ділянку нервового волокна під другим електродом пошкодити, то в ній не буде виникати збудження, і ми зареєструємо монофазний ПД.

За осцилограмою можна визначити латентний період (ЛП) виникнення ПД. Це час від моменту подразнення (на осцилограмі – це артефакт подразнення) до початку появи потенціалу. Знаючи ЛП та відстань між подразнюючими та відповідними електродами можна визначити швидкість поширення збудження у нервовому волокні та в різних групах волокон нерва.

Блок-схему установки для позаклітинного монополярного відведення складових (сумарних) потенціалів дії (СПД) від нерва вегетативного ганглія на подразнення іншого нерва за допомогою піпеточних електродів зображено на рис. 2.2. Дану методику використовують в експериментах *in situ* та *in vitro* для вивчення провідних нервових шляхів (синаптично перервних і безперервних) та механізму синаптичної передачі збудження у вегетативних гангліях. Складовий характер СПД пояснюється наявністю у складі подразнюваного нерва волокон з різною швидкістю проведення збудження (рис. 2.3).

Щоб визначити швидкість проведення ПД по нервових волокнах, що зумовлюють виникнення кожного з двох піків СПД (див. рис. 2.3), подразнюючу піпетку розміщують на різній відстані від ганглія і вимірюють довжину нерва між двома положеннями піпетки ( $s$  – шлях поширення збудження, мм). При кожному положенні піпетки реєструють СПД та за осцилограмою визначають латентні періоди (ЛП,  $t$ (мс)) кожного компонента СПД. Швидкість проведення збудження у певній групі нервових волокон ( $v$ ) визначають за формулою:  $v=s/t_1-t_2$ , де  $t_1$  і  $t_2$  - латентні періоди одного з піків СПД при дистальному і проксимальному подразненні нерва.

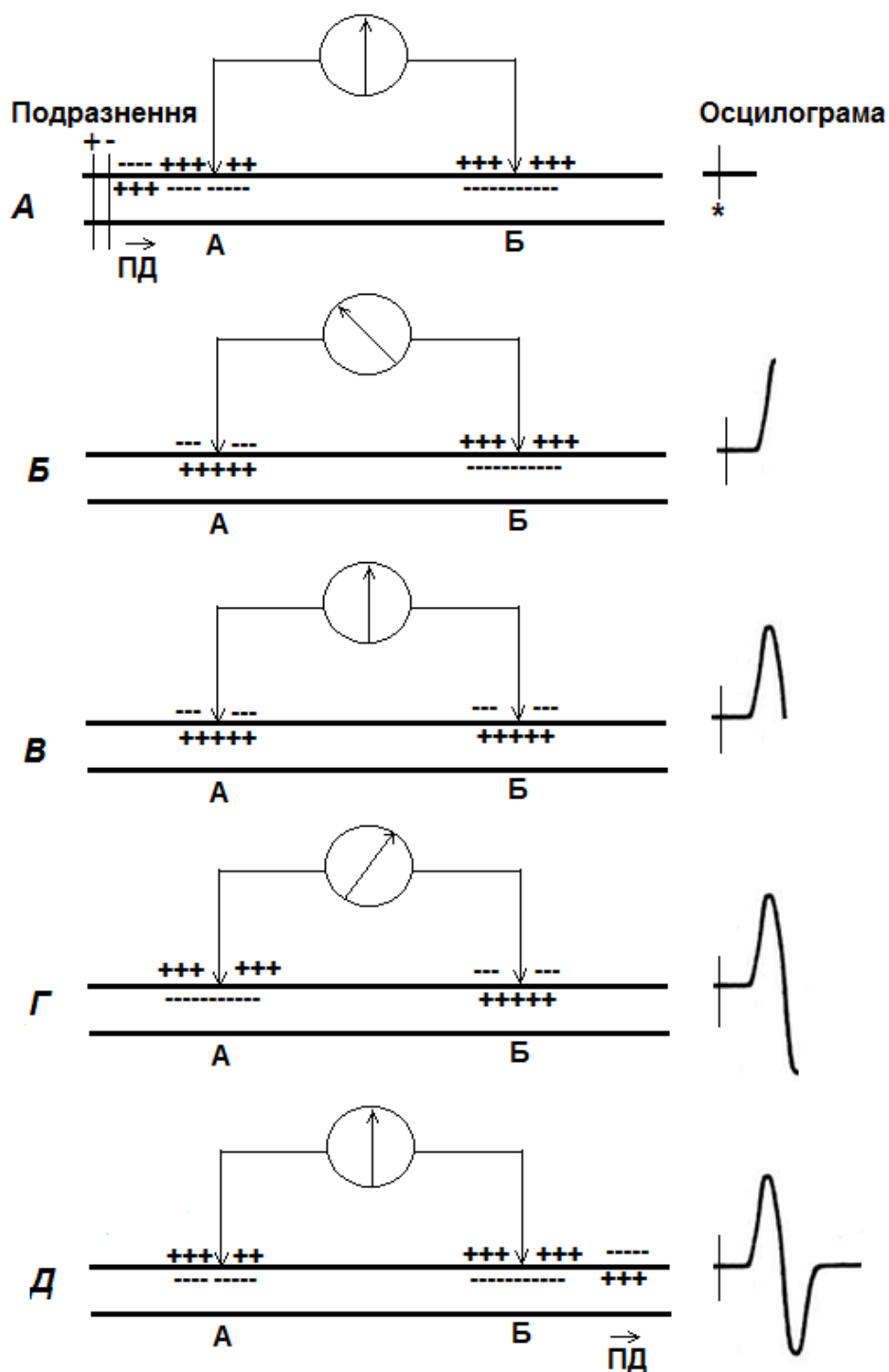
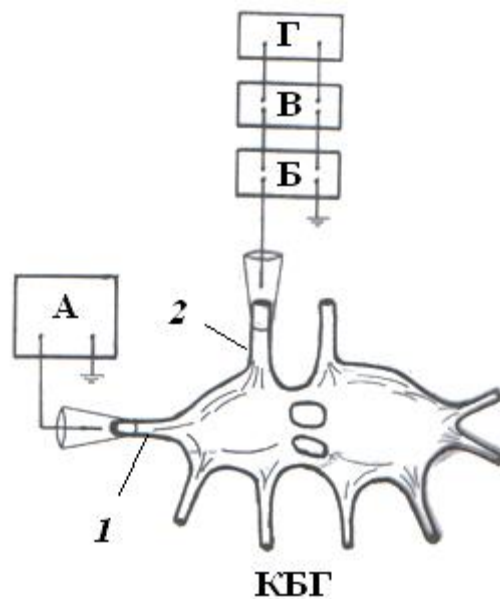
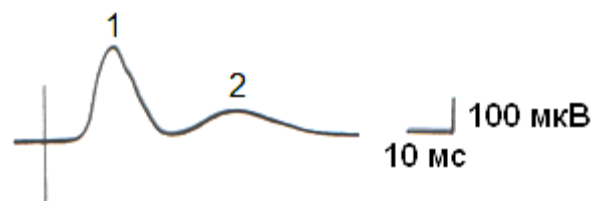


Рис. 2.1. Схема, що ілюструє виникнення двохфазного потенціалу дії. Пояснення у тексті.

Примітки:  $\begin{matrix} + \\ | \\ - \end{matrix}$  - подразнюючі електроди;  $\downarrow$  - відвідний електрод;  $\odot$  - підсилювач з вольтметром;  $\rightarrow$  - напрямок поширення ПД; \* - вертикальною рискою позначено артефакт подразнення (електромагнітне наведення поштовха струму, що сприймаєть відвідними електродами).



**Рис. 2.2.** Блок-схема з'єднання приладів у експериментах з позаклітинною реєстрацією потенціалів дії від нервів каудального брижового ганглія (КБГ) морської свинки. А – стимулятор; Б – підсилювач змінного струму; В – осцилограф; Г – фотореєстратор. 1 – міжбрижовий нерв (містить прегангліонарні нервові волокна); 2 – ободовий нерв (містить постгангліонарні нервові волокна).



**Рис. 2.3.** Оригінальний запис складового ПД (два піки, 1, 2) у ободовому нерві каудального брижового ганглія на подразнення міжбрижового тракту.

Синаптичну затримку визначають як різницю між ЛП окремого компонента СПД та часом проведення збудження, розрахованим за швидкістю проведення збудження у окремій групі волокон, які викликають цей компонент, беручи до уваги, що ця швидкість постійна впродовж усієї відстані від місця подразнення до місця відведення. При цьому відвідні електроди розміщують якомога ближче до ганглія.

## 2.2. Внутрішньоклітинна реєстрація мембранних потенціалів спокою і дії

Вже з кінця XIX ст. було відомо, що плазматична мембрана клітин є поляризованою (зовні заряджена позитивно, а всередині – негативно) і в ній

виникає напруга – мембранний потенціал спокою (МПС). Однак, тоді ще не було методів для прямого вимірювання МПС.

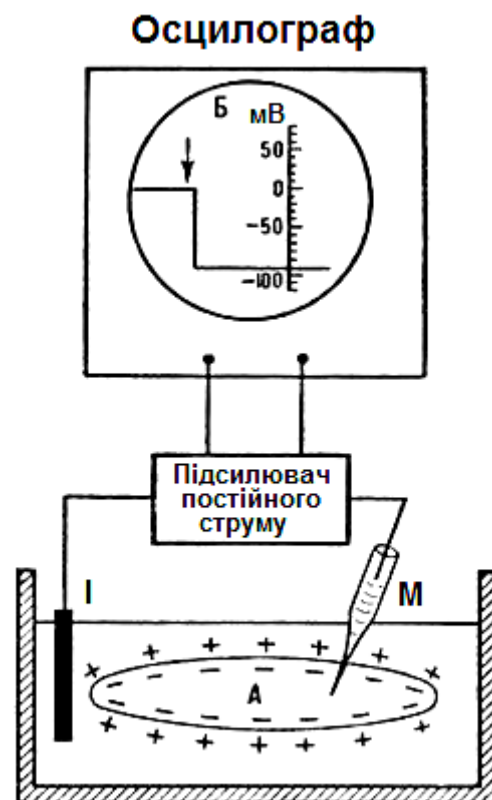
Лише в 1939 р. Коул К. і Кертіс Х. зуміли зареєструвати МПС гігантського аксона кальмара, який досягає діаметру 1 мм. Для цього вони відпрепарували окреме волокно, один кінець якого перев'язували для попередження витоку аксоплазми, а через інший вводили в середину волокна внутрішньоклітинний макроелектрод – тонку піпетку, заповнену концентрованим розчином КСІ, або тонкий хлорсрібний електрод. Аксон розміщували у ванночці з морською водою, в якій був індиферентний електрод. Внутрішньоклітинний та позаклітинні електроди під'єднували до підсилювача постійного струму з осцилографом і реєстрували різницю потенціалів між зовнішнім і внутрішнім середовищем аксона. Реєстрована ними різниця потенціалів становила  $-50$  мВ. Знак мінус означає, що внутрішня поверхня клітини заряджена від'ємно. Наступні дослідження фізіологів показали, що для більшості збудливих клітин МПС коливається від  $-40$  до  $-90$  мВ.

Велику роль у подальшому вивченні біоелектричних явищ відіграло введення в практику мікроелектродної техніки, яка дозволила реєструвати електричні потенціали в мікроскопічних об'єктах: нервових та м'язових клітинах. Ця методика була розроблена в США у 1949 році Гільбертом Лінгом і Ральфом Джерардом. Застосування мікроелектродів дозволило безпосередньо зареєструвати мембранні потенціали спокою і дії у різних клітинних утворах, з'ясувати механізми формування МПС, генерації ПД та повільних електричних процесів на мембрані, як на пряме подразнення через мікроелектрод, так і на синаптичну активацію.

На сучасному етапі у електрофізіологічних дослідженнях поширеним є використання скляних мікроелектродів. Це скляна мікропіпетка заповнена  $2,5$  М розчином КСІ, або  $3$  М розчином цитрату калія (для проведення струмів). Мікроелектроди виготовляють із скляних трубочок  $1-1,5$  мм (тугоплавке скло марки «Пірекс»,  $80\%$   $\text{SiO}_2$ ). Діаметр кінчика якісного мікроелектрода

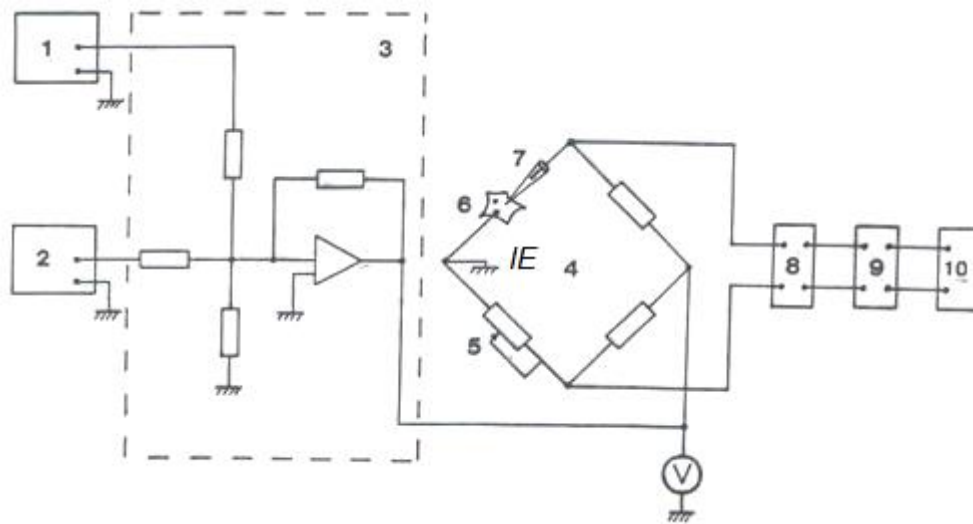
знаходиться у межах 0,05–0,5 мкм. Опір мікроелектрода з кінчиком такого діаметра буде діля 60–180 Мом. Такі електроди не викликають значного пошкодження клітин і нервових волокон. Після проколу мембрана ніби зтягується навколо кінчика, що запобігає виникненню струмів витоку через простір між склом і мембраною.

На рисунку 2.4 зображено, що до проколу мікроелектродом мембрани, між електродами відсутня різниця потенціалів. Але, як тільки кінчик заходить всередину клітини, на екрані осцилографа спостерігається відхилення променя, яке свідчить про різницю потенціалів між внутрішнім і зовнішнім середовищем клітини.



**Рис. 2.4.** Схема установки для внутрішньоклітинного відведення потенціалів. А – м'язове волокно; Б – екран осцилографа; І – індиферентний електрод; М – скляний мікроелектрод. Стрілкою показано момент проколу мембрани, що супроводжується змінами положення променя. Величина його відхилення відповідає різниці потенціалів між внутрішньою і зовнішньою поверхнею мембрани.

На рис. 2.5 подано блок-схему сучасної установки для мікроелектродного дослідження.



**Рис. 2.5.** Блок-схема установки для внутрішньоклітинної реєстрації електричних реакцій окремих нервових і м'язових волокон (пояснення у тексті): ІЕ – індиферентний електрод.

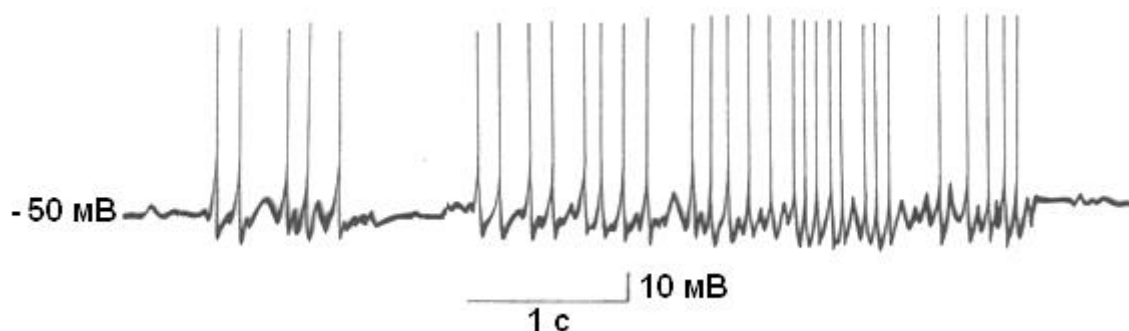
Мікроелектрод (7) вмикають у одне плече містка Уїтстона (4) на вході катодного повторювача (8). Міст балансують за мікроелектродом, використовуючи змінний опір (5), що дає можливість визначити його опір. При потраплянні мікроелектрода у клітину (6) міст розбалансовується. Різниця потенціалів, яку знімають з моста, подається на вхід катодного повторювача (8), а потім підсилюється за допомогою підсилювача постійного струму УБМ (9). Далі підсилений сигнал треба реєструвати з екрана осцилографа на фотографічну плівку (РФ-3), використовуючи реєстратор осцилограм ФОР-3 (блок 10). На друге плече моста подають прямокутні поштовхи струму різної тривалості, амплітуди та частоти від стимулятора ЕСУ-2 (1), для прямого подразнення клітини через мікроелектрод.

Таким чином, місток Уїтстона дозволяє через один і той же мікроелектрод здійснювати пряме подразнення клітини та відводити як

потенціали, що генерує клітина у відповідь на пряме подразнення, так і синаптичні відповіді.

До мостової схеми під'єднують також суматор (поляризатор, 3) з блоком живлення постійного струму (2), який дає можливість здійснювати ступінчасту гіперполяризацію та деполяризацію клітини.

За величиною електротонічного потенціалу, що викликається у клітині поштовхами струму, розраховують вхідний опір її мембрани. Крім цього, за осцилограмою розраховують мембранний потенціал (МПС) нервової і м'язової клітини, амплітуду потенціалу дії (ПД) у відповідь на його пряме подразнення, а також величину синаптичних шЗПСП, пЗПСП та ПД, а також тонічну імпульсну активність нейронів (рис. 2.6).



**Рис. 2.6.** Оригінальний запис (осцилограма) спонтанних ритмічних розрядів ПД у нейроні симпатичного каудального брижового ганглія морської свинки.

### **2.3. Методика сахарозних проміжків (містків)**

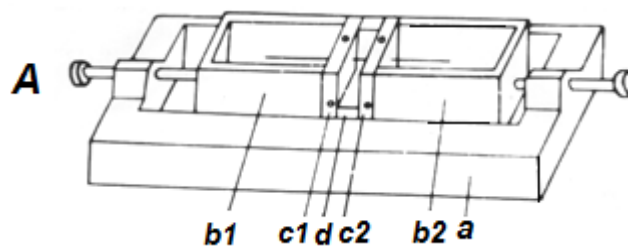
Методика сахарозних проміжків дозволяє реєструвати мембранний потенціал та його зміни у багатоклітинних об'єктах (нерв, пучок посмугованих м'язових волокон, гладеньком'язова смужка ободової кишки (*taenia coli*) тощо) за допомогою позаклітинних електродів. Дана методика була вперше запропонована Робертом Штемпфлі (1954) і використовувалася для дослідження мембранного потенціалу мієлінових нервових волокон жаби. Вперше методику цукрових містків для дослідження гладеньких м'язів застосували Бернсток і Страуб (1958). Дана методика є найбільш адекватною для вимірювання МПС і ПД гладеньком'язових клітин (ГМК), оскільки завдяки

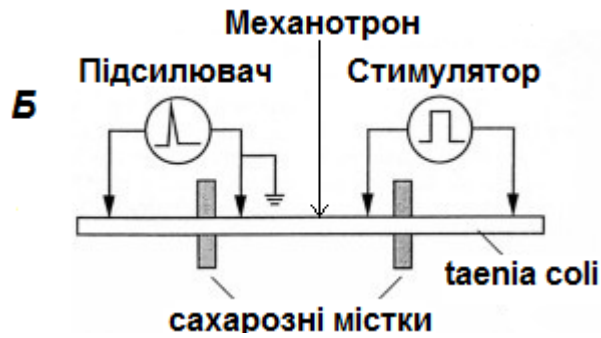


некцусам між ГМК і шунтуванню струмів, виміряти мембранний потенціал окремої клітини за допомогою мікроелектрода не вдається.

Суть методики полягає у тому, що в одній ділянці ізолюваного препарату тканини деполаризують мембрану збудливих клітин і знімають її опір практично до нуля, діючи ізотонічним розчином хлориду калію, тоді як іншу ділянку препарату омивають нормальним фізіологічним розчином Кребса. В обидва розчини опускають відповідні електроди, а ділянку між двома розчинами омивають ізотонічним розчином сахарози, завдяки чому розчини не змішуються і електроліти повністю вимиваються з оточуючого простору. Розчин сахарози з великим питомим опором заповнюючи міжклітинний простір виключає шунтуючу дію електролітів позаклітинної рідини. Це дає можливість позаклітинно реєструвати максимально близькі до істинних величини МПС, ПД та електротонічні потенціали клітин багатоклітинних препаратів збудливих тканин.

Використовуючи камеру представлену на рис. 2.7, А, можна одночасно з електричними процесами реєструвати скорочення гладеньком'язового препарату. Камера складається з п'яти секцій (b1, b2, c1, c2 та d), виготовлених з органічного скла і вставлених у плоску відкриту коробку (a). Секції скріплюються за допомогою двох гвинтів і утворюють серію перетинок, розділених чотирма гумовими мембранами, котрі приклеюються до обох сторін секцій c1 та c2. Препарат протягують горизонтально через отвори у секціях і фіксують у камері.





**Рис. 2.7. Методика подвійних сахарозних містків:** А – камера для препарату; Б – схема розміщення подразнюючих і відвідних електродів. Реєстрація скорочень. Пояснення у тексті.

В секції b1 і b2 поступає розчин хлориду калію, а ізотонічний розчин сахарози в секції c1 і c2. Розчин Кребса поступає у секцію d.

Для подразнення і відведення використовують позаклітинні неполяризовані хлорсрібні електроди (рис. 2.7, Б). Різницю потенціалів між відвідними електродами реєструють з використанням підсилювача постійного струму. Застосування методики сахарозних проміжків забезпечує відведення і реєстрацію змін електричної активності м'язового препарату протягом тривалого експерименту.

Для реєстрації скорочень гладеньком'язовий препарат з'єднують з механотроном (рис. 2.7, Б). Скорочення м'язів перетворюється механотроном у електричний сигнал, який подається на підсилювач та реєструючий пристрій (шлейфний осцилограф, самописець або комп'ютер).

Використання описаної камери дає можливість одночасно з електричними процесами реєструвати скорочення гладеньком'язових препаратів. Для цього препарат з'єднують з механотроном.

## 2.4. Міографія

Міографія – це метод реєстрації скоротливої активності м'язів. Метод дозволяє дослідити вплив прямого подразнення, синаптичної активації та дії

фармакологічних препаратів на механічну функцію м'язів. Досліджують скоротливість як інтактних м'язів, так і ізольованих. У фізіологічних і фармакологічних дослідженнях широко використовуються ізольовані м'язові препарати: пучки посмугованих волокон, смужки гладеньких та серцевого м'язів.

У сучасних експериментальних установках у якості датчиків скорочення використовують механоелектричні перетворювачі: електронно-лампові, ємнісні та опорові тензодатчики. Датчики тим чи іншим способом з'єднані з м'язом. Скорочення/розслаблення м'язу призводить до виникнення/зміни електричного сигналу від датчика, який посилюється і реєструється на різні носії: фотоплівку, папір або жорсткий диск комп'ютера.

Розглянемо міографічну методику на прикладі тензометричної реєстрації скоротливої активності судинного м'язового препарату (рис.2.8).

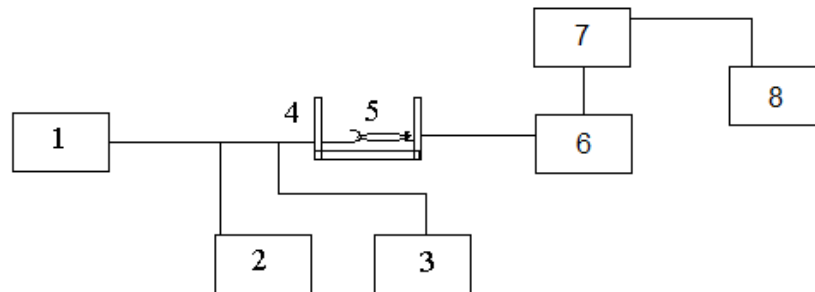
Відпрепарований судинний препарат (смушка, кільце) розміщують у плексигласовій камері з проточним підігрітим фізіологічним розчином Тірде. У камері препарат закріплюють горизонтально, за допомогою сталевих гачків, один з яких нерухомо вмонтовано у стінку камери, інший з'єднано зі стержнем механоелектричного перетворювача. Тут судинні препарати підлягають пасивному розтягненню з силою 1–5 мН та витримують протягом 20–30 хвилин до досягнення релаксації напруги. Скорочення ізольованого фрагменту ВВ реєструють за допомогою тензометричної установки (блок-схема, рис.2.8).

Аналоговий сигнал від механоелектричного перетворювача відцифровується з використанням аналого-цифрового перетворювача (АЦП) і виводиться на жорсткий диск ПК.

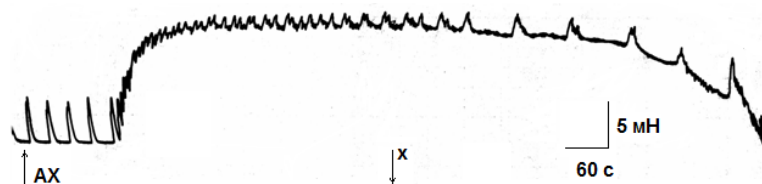
Перевірку і калібрування системи проводять шляхом прямого прецизійного механічного впливу на стержень датчика важків різної ваги і фіксацією результату перетворення в цифровий формат.

Вимірювання змін тонічного напруження гладеньких м'язів ізольованих ВВ проводять в абсолютних одиницях міліньютонів (мН).

Оригінальний запис скорочення ізольованого гладеньком'язового препарату ворітної вени (ВВ) подано на рис. 2.9.



**Рис. 2.8.** Блок-схема установки для дослідження скоротливої активності гладеньких м'язів ізольованих судинних препаратів: 1 - розчин для перфузії; 2 - ультратермостат; 3 – електротермометр; 4 – ванночка з м'язовим препаратом (5); 6 - механоелектричний перетворювач; 7 – підсилювач постійного струму; 8 – персональний комп'ютер.



**Рис.2.9.** Тонічне скорочення ВВ під дією ацетилхоліну (АХ,  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/л).

Примітка: x – початок підмивання препарату нормальним розчином Тіроде.

## 2.5. Електроміографія

Електроміографія (ЕМГ) – це метод дослідження сумарних електричних потенціалів (СПД), що виникають у скелетному м'язі під час його роботи.

М'яз є тканиною, що складається з мільйонів окремих м'язових волокон, які сполучаються між собою та працюють разом співдружно. Кожне посмуговане м'язове волокно має товщину близько 0,1 мм і довжину – 300 мм.

М'язові волокна утворюють функціональні рухові одиниці. Кожна рухова одиниця керується одним мотонейроном, що знаходиться в спинному мозку або

стовбурових структурах головного мозку. Розгалуження аксона нервової клітини підходить до низки м'язових волокон. Кількість волокон у нейромоторній (руховій) одиниці залежить від типу м'яза. М'язи, які беруть участь у тонких рухових реакціях (наприклад при фіксації об'єкта очима), можуть мати в руховій одиниці усього по 10 волокон, тоді як у м'язах, що виконують більш грубі рухи (підтримання пози тіла), в нейромоторній одиниці може бути до 3000 м'язових волокон. М'яз, таким чином, складається з групи таких рухових одиниць.

Скорочення м'яза відбувається в результаті співдружньої дії великого числа нейромоторних одиниць. Загальна величина м'язового скорочення залежить від числа активованих рухових одиниць і частоти нервових імпульсів, які вони отримують. Імпульси розміщуються у часі так, що плавні рухи виконуються за рахунок скорочення рухових одиниць у різні моменти часу (асинхронно). При деяких захворюваннях рухові одиниці починають працювати майже синхронно, що призводить до тремору, або посмикувань.

Звичайна частота розряду нейромоторної одиниці не перевищує 10-30 імпульсів/сек, але при відведенні електричних реакцій від цілого м'яза ("глобальна", або інтерференційна міографія) частота імпульсації досягає 300 на 1 сек при амплітуді біля 5 мВ. Це пояснюється тим, що рухові одиниці збуджуються неодночасно (коефіцієнт синхронізації коливається від 2 до 18%). Із збільшенням напруги м'язів амплітуда потенціалів лінійно зростає. Стан нейромоторних одиниць під час розвитку втоми, пов'язаної з виконанням надзвичайно важкої роботи, супроводжується збільшенням амплітуди м'язових струмів і зниженням їх частоти.

Електроміографію поділяють на два основні типи. Перший – це поверхнева ЕМГ, яку реєструють з поверхні шкіри, та яка відображає сумарні розряди рухових одиниць. Дане відведення ЕМГ є найкращим, коли електроди розміщують над поверхнею черевця м'яза, або групи м'язів. Такий тип реєстрації ЕМГ отримав назву інтерференційної, або глобальної ЕМГ.

Цей метод широко використовується у клінічній практиці. Використовують електроди з відносно великою поверхнею (нашкірні диски з діаметром 1 см<sup>2</sup> і більше (міжелектродна відстань – 1-2 см). При цьому ЕМГ відображає різницю потенціалів у двох ділянках шкіри, що розміщуються під електродами. Кожен з цих потенціалів відображає складну інтерференцію електричних коливань, що розвиваються у численних м'язових волокнах.

Другий тип ЕМГ забезпечує можливість відведення коливань електричного потенціалу від дуже малої ділянки м'яза, або м'язового волокна. Це так звана локальна міографія. Голкоподібні електроди, які мають малу відвідну поверхню і малу міжелектродну відстань, занурюють у м'яз. Цей тип ЕМГ має свої переваги, але його недоліком є те, що уведення голок може викликати больове відчуття. Тому використання інтерференційної ЕМГ для навчальних потреб є більш вживаним методом.

### *Електроміограма нормальних рухових реакцій*

#### 1. Стан спокою доволіно розслаблених м'язів.

В нормі ЕМГ спокою відображає лише низьковольтні часті коливання, що виникають у людини в стані неспання у зв'язку з легким тонічним напруженням м'язів. Електрогенез екстензорних антигравітаційних м'язів (шиї, спини, жувальні м'язи) дещо вищий, ніж згиначів, а можливість їх доволіно розслаблення нижча.

#### 2. Довільні скорочення.

Довільні скорочення м'язів були першим об'єктом біомеханіки, яка вивчала в кінці XIX сторіччя найбільш автоматизовані рухи (ходьбу, біг), користуючись фото- та кінореєстрацією. В 20-30 роки XX ст. вивчали переважно вікові особливості моторики і деякі види трудових і спортивних навичок.

Перші електрофізіологічні роботи, виконані на апаратах які були нездатних реєструвати слабкі (низьковольтні) коливання біопотенціалів, також

мали на меті високовольтні осциляції, що генерують м'язи за скорочення. В наступні роки вивчалися різні види довільних рухів.

Електроміограми довільних скорочень в нормі характеризуються високою частотою коливань і асинхронністю їх розвитку, величиною амплітуд потенціалів, які відповідають в певних межах скороченню м'язів, а також залежністю структури ЕМГ від виду довільного руху.

*Типові для нормального довільного руху ЕМГ характеризуються:*

1) латентний період (ЛП) початку електричної реакції – час між сигналом до руху і появою перших коливань. Цей період не перевищує 100-250 мсек і дещо змінюється в залежності від функціональних особливостей м'язів.

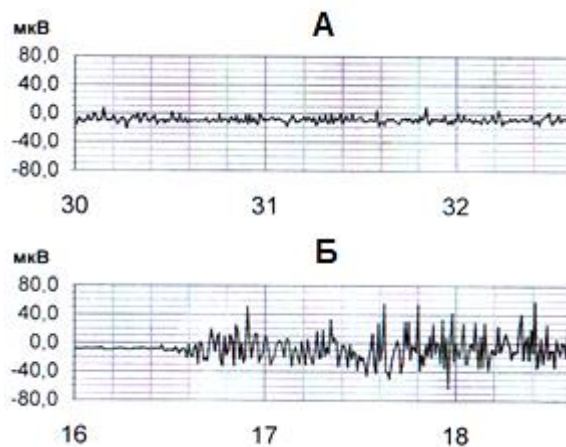
2) швидкість "рекрутування" мотонейронів і відповідних рухових одиниць (час від появи першого коливання до встановлення максимальної амплітуди) не перевищує 150–250 мсек.

3) швидкість припинення електричної активності м'язів (ЛП між сигналом до припинення руху і повною відсутністю осциляцій на ЕМГ; в нормі феномен "продовженої активності" не перевищує 200–500 мсек.

4) стійкість середньої величини амплітуд коливань потенціалу впродовж фази активного скорочення. Це визначає чіткість структури ЕМГ і можливість диференціювати особливості електричної активності в різні фази руху: при вихідному спокої, у фазу інтенційної підготовки до руху, на початку, на максимумі та в кінці скорочення.

Відведення електроміограми обстежуваного здійснюють із застосуванням пластинчастих срібних електродів, розташованих на знежиреній поверхні шкіри над м'язом (наприклад, промене-ліктьовим). Міжелектродна відстань – 1–2 см. Електрод заземлення розташовують на внутрішній поверхні зап'ястка. Відведені електричні сумарні потенціали дії подають на підсилювач змінного

струму і реєструють на папері за допомогою чорнильного самозаписуючого пристрою. Оригінальний запис електроміограми подано на рисунку 2.10.



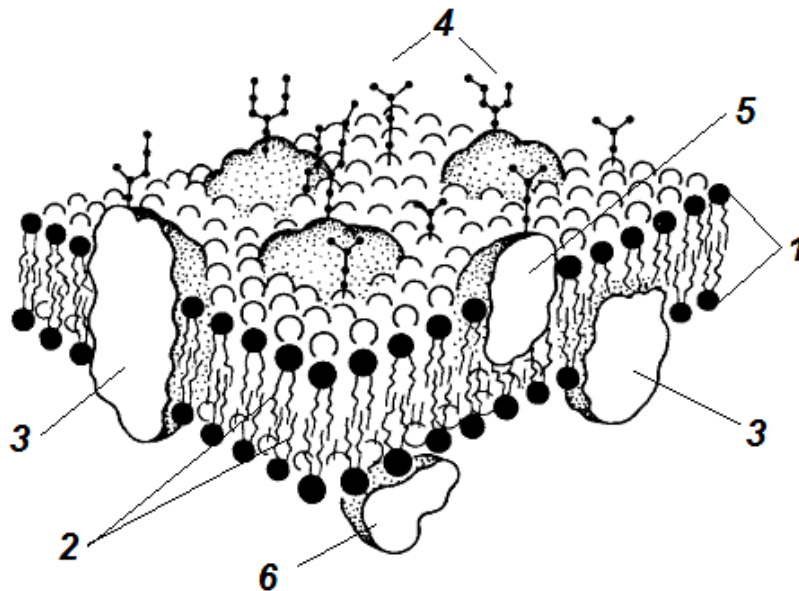
**Рис. 2.10.** Запис електричних потенціалів у променезап'ястковому м'язі людини при стисканні еспандера кистю: А – слабкому, Б – максимальному.



## Розділ 3. Структурно-функціональна організація плазматичної мембрани

### 3.1. Будова плазматичної мембрани

Плазматична мембрана (плазмалема) відмежовує клітину від позаклітинного простору і регулює транспорт речовин між двома вказаними середовищами, тому склад внутрішнього вмісту клітин відрізняється від складу зовнішньоклітинного розчину (рис.3.1). Завдяки функціонуванню плазматичної мембрани (товщина 7–10 нм) створюється різниця електричних потенціалів, що зумовлює здатність клітин генерувати збудження.



**Рис. 3.1. Будова плазматичної мембрани (схема):**

1 – гідрофільні головки фосфоліпідів матриксу мембрани; 2 – гідрофобні хвости фосфоліпідів; 3 – інтегральні білки; 4 – полісахариди глікокалікса; 5 – рецепторні глікопротеїди; 6 – білки на внутрішній поверхні мембрани (наприклад, G-білки, фосфолопаза, аденілатциклаза, гуанілатциклаза).

За хімічним складом плазматична мембрана складається з білків (60–80%), ліпідів (20–40%) та вуглеводів (приблизно 5%). Зовнішня поверхня мембрани має фіксований від'ємний заряд, завдяки наявності карбоксильних і фосфатних груп, тому з зовнішньою поверхнею мембрани легко зв'язуються позитивно заряджені іони.

На сьогодні загально визнаною є ріднинно-мозаїчна модель будови біологічних мембран запропонована С. Сінджером і Дж. Ніколсоном (1963-1975 р.р.), згідно якої основу (матрикс) мембрани створює подвійний молекулярний шар ліпідів на поверхні і в товщі якого вмонтовані білки (рис.3.1). Ліпідний бішар складається з амфіфільних молекул фосфоліпідів і сфінгомієліна у водній фазі. Амфіфільними ці молекули називають тому, що вони складаються з двох частин, різних за своєю розчинністю у воді: полярної гідрофільної головки і неполярних гідрофобних вуглеводневих хвостів жирних кислот. Масова частка фосфоліпідів становить 80% від загального вмісту ліпідів плазматичної мембрани, серед яких: фосфатидилхолін (лецитин), фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин, фосфатидилінозитол, фосфатидилова кислота, сфінгомієлін. Крім фосфоліпідів до складу ліпідного матриксу входять нейтральні жири та гліколіпіди (цереброзиди і гангліозиди). Високий вміст останніх спостерігається у плазматичних мембранах нейронів. За оптимальних умов мембрана має рідкокристалічний стан (проміжний між рідким і твердим), оскільки наявна в ній система ліпід – білок – вода володіє крім впорядкованості ще й певною рухливістю. Такий стан мембрани пояснює значний вплив на неї різних зовнішніх факторів, в тому числі електричного струму.

Білки плазматичної мембрани вивчені дещо гірше, оскільки вони погано розчиняються у воді. Однак, за допомогою рентгеноструктурного аналізу, інфрачервоної спектрофотометрії та інших оптичних методів встановлено, що в мембранах поряд глобулярними є фібрилярні білки.

Згідно морфо-функціональної класифікації білки поділяють на інтегральні (в тому числі трансмембранні) і периферичні.

Інтегральні мембранні білки (глобулярні) вбудовані у ліпідний шар і здійснюють зв'язок між зовнішнім і внутрішнім середовищем клітини. Їх гідрофільні амінокислотні залишки взаємодіють з фосфатними групами

фосфоліпідів, а гідрофобні – з ланцюгами жирних кислот. До них належать рецепторні білки, пори, іонні канали, транспортери, насоси.

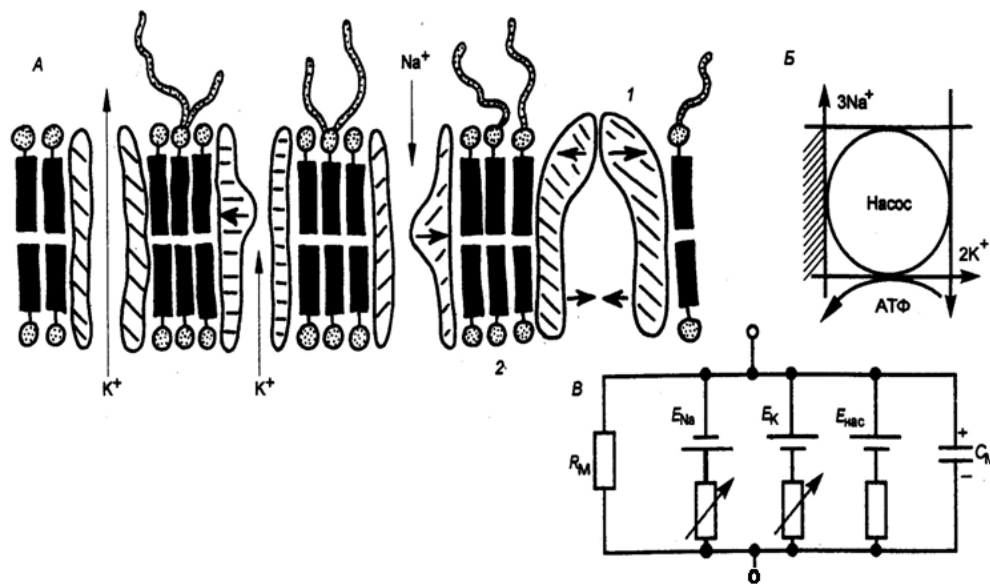
Периферичні мембранні білки (фібрилярні і глобулярні) знаходяться на зовнішній або внутрішній поверхні мембрани і нековалентно пов'язані з інтегральними білками. Прикладами периферичних білків зовнішньої поверхні мембрани є рецепторні білки, білки адгезії, деякі ферменти (холінестераза), а внутрішньої – білки цитоскелету, G-білки та білки системи вторинних посередників, ензими.

Вуглеводи (переважно олігосахариди) входять до складу глікопротеїнів і гліколіпідів мембрани. З ними взаємодіють лектини мембрани. Ланцюги олігоцукрів на зовнішній поверхні формують оболонку глікокалікс. Його функцією є міжклітинне впізнавання і адгезія, спрямовування росту і розвитку клітин у тканині.

### **3.2. Пасивні електричні властивості мембрани: ємність і опір**

Завдяки будові і властивостям хімічних компонентів плазматичну мембрану можна порівняти з конденсатором (рис. 3.2). Пластинами цього «конденсатора» є зовнішньо- та внутрішньоклітинне середовище, які є добрими провідниками. Діелектиком є біліпідний шар мембрани. Ємність мембрани – це здатність накопичувати і розділяти заряди. Ємність мембрани (C) дорівнює відношенню величини заряду (q) однієї з її пластин до різниці потенціалів між пластинами (V):

$$C=q/V \quad (3.1)$$



**Рис. 3.2.** Спрощена схема будови плазматичної мембрани і механізмів формування її електричних властивостей. А – схема будови і В еквівалентна електрична схема мембран. Б – схема роботи іонного насоса. 1- зовнішньо- і 2-внутрішньоклітинне середовище.

Вхідну (загальну) ємність мембрани визначають за формулою:

$$C_{вх} = \tau \times R_{вх} \quad (3.2)$$

де,  $C_{вх}$  – вхідна ємність мембрани;  $\tau$  – постійна часу;  $R_{вх}$  – вхідний опір мембрани.

$$\text{Звідси, } \tau = C_{вх} \times R_{вх} \quad (3.3)$$

Оскільки динаміка зарядки/розрядки мембрани має експоненційний характер, то фізичний зміст постійної часу ( $\tau$ ) полягає у наступному: це час заряджання мембрани 63% її максимальної ємності ( $1 - 1/e$ ,  $e$  – основа натурального логарифма), або розряджання до 37% максимальної ємності мембрани ( $1/e$ ).

Величина вхідної ємності прямо пропорційна площі поверхні клітини. Більша площа внутрішньої і зовнішньої поверхні дає клітинній мембрані можливість утримувати більший заряд. Величина  $C_{вх}$  обернено пропорційна товщині мембрани, оскільки при цьому зменшується взаємодія зарядів.

На основі вхідної ємності можна розрахувати питому ємність мембрани ( $C_m$ , в мікрофарадах/ $\text{см}^2$ ), що дозволяє порівняти між собою клітини різні за розмірами.

$$C_m = C_{vx} / S \text{ [мкФ/см}^2\text{]} \quad (3.4),$$

де  $S$  – площа поверхні мембрани клітини.

Так, питома ємність мембрани аксона кальмара – 1,1 мкФ/ $\text{см}^2$ , симпатичного нейрона ганглія kota – 3 мкФ/ $\text{см}^2$ , міоцита кравецького м'яза жаби – 7 мкФ/ $\text{см}^2$ , гладеньком'язової клітини шлунка жаби – 70 мкФ/ $\text{см}^2$ .

Оскільки мембрана здатна накопичувати заряди, а в діелектрику виникає електричне поле, то її можна розглядати як джерело струму, до якого можна застосувати окремий випадок закону Ома, що описує співвідношення між струмом, напругою і опором у ділянці електричного кола.

Плазматична мембрана характеризується діелектричними властивостями (створює опір струмам,  $R$ ), проте й здатна пропускати струми (провідність,  $g$ ):  $g = 1/R$ .

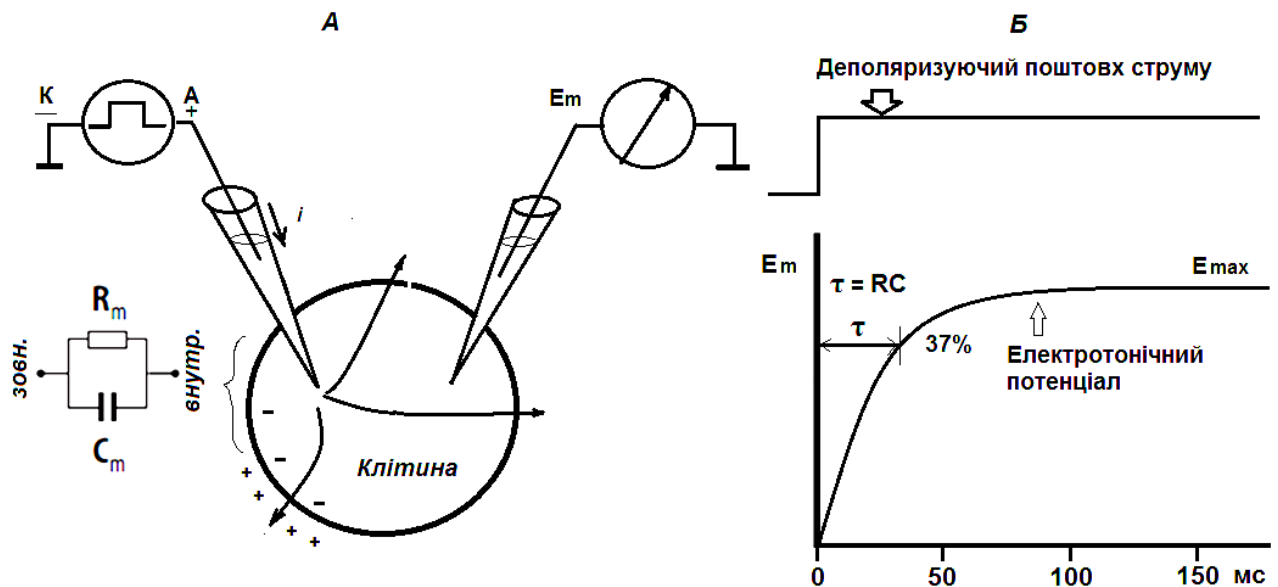
Для визначення опору мембрани крізь неї пропускають електричний струм від зовнішнього джерела (стимулятор) і вимірюють електротонічні зміни мембранного потенціалу.  $\Delta$  *Фізичний електротон* – це зміщення мембранного потенціалу під дією зовнішнього допорогового струму (або місцевого струму між збудженою і незбудженою ділянкою мембрани), яке визначається пасивними властивостями мембрани: опором і ємністю. Оскільки струм тече не тільки через мембрану, а й через цитоплазму клітини, міжклітинну рідину і мікроелектрод, то сумарний опір, який долає струм називають вхідним:

$$R_{vx} = V/i \quad (3.5),$$

де  $R_{vx}$  – вхідний опір (Ом);  $i$  – струм (А) відомої величини, який пропускають через мембрану від стимулятора;  $V$  – електротонічні зміни мембранного потенціалу (визначають за калібровкою), В (рис.3.3).

Як видно з рисунку, коли внутрішньоклітинним електродом є анод, то вихідний подразнюючий струм зумовлює виникнення катодичного електротону

– деполяризація мембрани, який є основою майбутнього збудження. Якщо змінити полярність подразнення, то виникне анодичний електротон – гіперполяризація мембрани (гальмування, зниження збудливості) під дією вхідного подразнюючого струму.



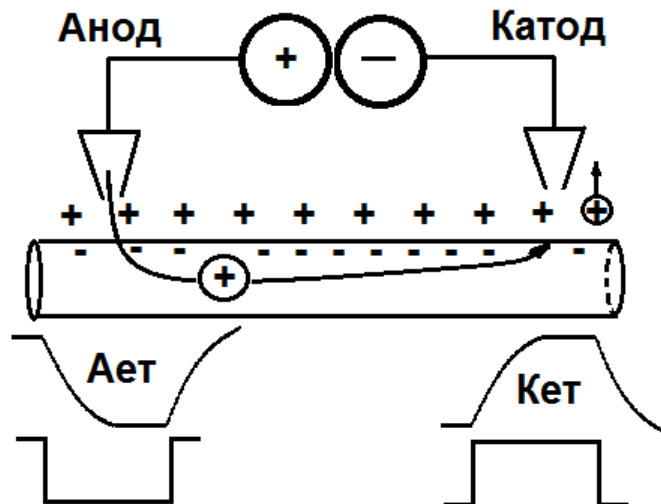
**Рис. 3.3. Внутрішньоклітинна реєстрація електротонічних змін мембранного потенціалу.**

А – схема подразнення клітини та відведення потенціалу; Б – розвиток електротону у часі під дією деполяризуючого поштовха струму. Позначки:  $K$  – катод;  $A$  – анод;  $E_m$  – рівень мембранного потенціалу;  $E_{max}$  – максимальна амплітуда катодичного електротону;  $\tau$  – постійна часу; стрілками показано хід подразнюючого струму.

Такі назви електротонічних потенціалів закріпилися в фізіології, оскільки при позаклітинній реєстрації електричних процесів у нервовому волокні анелектротон виникає під анодом, а кателектротон – під катодом (рис. 3.4).

Властивості фізичного електротону: а) визначається виключно пасивними властивостями плазматичної мембрани, опором та ємністю; б) поширюється із затуханням на невелику відстань від місця подразнення; в) амплітуда електротону градуально наростає із збільшенням сили подразнення.

Фізичний електротон має велике значення для проведення ПД вздовж нервових і м'язових волокон, а також при передачі збудження і його інтеграції на нейроні у тригерній зоні – мембрана аксонного горбика.



**Рис. 3.4.** Зміни мембранного потенціалу під катодом і анодом при позаклітинному подразненні нервового волокна підпороговими поштовхами струму. Ефективний напрямок струму показаний стрілкою. Ает – аноелектротон; Кет – кателектротон.

Вхідний опір сферичних клітин є мірою опору їх мембрани, оскільки опір цитоплазми є дуже малою величиною і нею можна знехтувати. Проте  $R_{вх}$  залежить від розміру клітин. Чим менша клітина, тим вищий опір її мембрани. Із збільшенням розмірів клітини і площі її поверхні вхідний опір мембрани зменшується, тому що зростає кількість паралельних шляхів проходження струму.

У зв'язку з тим, що товщину мембрани (довжину провідника) в усіх ділянках нейрона чи м'язової клітини визначити неможливо, то питомий опір ( $R_m$ ) визначають як опір  $1 \text{ см}^2$  мембрани незалежно від її товщини:

$$R_m = R_{вх} \times S \text{ [Ом} \cdot \text{см}^2\text{]} \quad (3.6),$$

де  $S$  – площа поверхні мембрани ( $\pi d^2$ ).

Формулу 2.6 можна записати у такому вигляді:

$$R_m = \pi d^2 \times V / i \quad (3.7),$$

де  $V$  (В) – зміни напруги на мембрані;  $i$  (А) – амплітуда струму, який пропускають через мембрану.

За допомогою формули 3.7 можна визначити розміри клітини, наприклад соми нейрона, якщо припустити, що її форма наближається до сферичної.

Питомий опір більшості збудливих клітин коливається у межах 1000 – 7000 Ом · см<sup>2</sup>. Високий опір мембрани зумовлений незначною кількістю пор на одиницю поверхні мембрани в стані спокою.

У нервовому волокні подразнюючий струм, який подається з певної точки походить через всю мембрану, але в різних її ділянках має різну щільність. В цьому випадку, на відміну від сферичної клітини,  $R_{вх}$  визначається за формулою Ходжкіна – Рештона:

$R_{вх} = 1/\pi \cdot \sqrt{R_m \cdot R_i} / d^3$  (2.8), де  $R_m$  і  $R_i$  – опір мембрани і аксоплазми, відповідно;  $d$  – діаметр нервового волокна. З наведеної формули видно, що величина вхідного опору дуже залежить від діаметра волокна. Дійсно, при одній і тій же силі струму електротонічні зміни на мембрані тим більші, чим тонше нервове (або м'язове) волокно. Цією обставиною, наприклад, пояснюється той факт, що у багатьох випадках медіатори сприймаються тонкими нервовими волокнами (дендритами), оскільки тільки у тонких волокнах слабкі струми на їх мембрані здатні створити значний кателектротон, необхідний для генерації ПД. Тобто, чим менший діаметр волокна, тим більшими будуть зміни різниці потенціалів на мембрані і швидше досягнеться критичний рівень деполяризації на мембрані, при якому виникає ПД.

Для високоспеціалізованих клітин функціонування мембрани пов'язане із зміною її провідності при збереженні відносно постійної електричної ємності.



Це свідчить про те, що лише невелика частина мембрани бере участь у виконанні її окремих функцій.

Виходячи з вищевикладеного матеріалу плазматичну мембрану слід уявляти не як ідеальний конденсатор, а як конденсатор з втратами, оскільки паралельно з ємністю  $C_m$  існує опір мембрани  $R_m$ .

Якщо електротонічні зміни МП пов'язані з пасивним електричним властивостями мембрани, то формування МПС і активна біоелектрична реакція – ПД, ймовірно, пов'язані з транспортними системами мембрани і наявністю заряджених часточок (іонів), що знаходяться у внутрішньоклітинному і позаклітинному розчинах. Іншими словами, пасивний і активний мембранний транспорт іонів відіграє значну роль у виникненні і формуванні електричних явищ у мембрані.

Особливий інтерес для електрофізіології представляють канали для іонів, які є джерелом електричних струмів. Серед каналів є неспецифічні канали витоку (потенціалонезалежні канали), кожен з яких проникний для іонів  $K^+$ ,  $Na^+$  і  $Cl^-$  (більше всього в стані спокою для  $K^+$ ). Ці канали завжди відкриті і майже не змінюють свого стану при електричних впливах на мембрану. Крім того, на мембрані збудливих структур є канали, які вибірково пропускають певні іони при електричному подразненні або хімічних впливах. Очевидно, що з функціонуванням іонних каналів пов'язані електричні явища у збудливих клітинах.

#### **Розділ 4. Механізми формування мембранного потенціалу спокою**

З самого початку розвитку вчення про тваринну електрику вчені намагалися виявити механізми цього явища.

На початку ХХ ст. накопичився великий експериментальний матеріал, який заклав основи сучасної теорії виникнення біопотенціалів.

По-перше, в 30-ті роки показано зв'язок мембранного потенціалу спокою (МПС) із поляризацією мембрани у класичному досліді П.Бейкера, А.Ходжкіна і Т.Шоу з видаленням аксоплазми гігантського аксона кальмара. Позбавлене аксоплазми нервово волокно при його перфузії сольовим розчином, подібним за іонним складом з аксоплазмою, демонструє приблизно такий же МПС, як і нормальний аксон.

По-друге, з'явилося багато даних про здатність плазматичної мембрани вибірково пропускати одні речовини і не пропускати інші.

З сучасних позицій зрозуміло, що завдяки біліпідному матриксу через мембрану здатні проникати жиророзчинні речовини. Крупні водорозчинні речовини, в тому числі аніони органічних кислот, можуть входити/залишати клітину лише шляхом ендоцитозу/екзоцитозу. В той же час трансмембранне проникнення води, неорганічних іонів та інших низькомолекулярних водорозчинних сполук відбувається через білкові канали у мембрані.

По-третє, за допомогою біохімічних методів було встановлено, що концентрація іонів по обидва боки мембрани відрізняється.

Вищевикладені факти дозволили у 1896 р. В.Ю. Чаговцю висунути гіпотезу, що виникнення біоелектричних явищ пов'язано з переміщенням іонів.

В 1902–1912 рр. Ю. Бернштейн розвинув мембранну теорію виникнення МПС і ПД, на закономірностях встановлених В. Освальдом. За Бернштейном активні електричні властивості мембрани пов'язані з транспортними системами і носіями електричного заряду – іонами. Іони проникаючи через відкриті пори (канали) мембрани з розчину з їх більшою концентрацією у розчин з їх меншою концентрацією (за градієнтом концентрації, шляхом дифузії) здатні надавати розчину, у який вони переміщуються специфічного заряду (позитивного або негативного). Враховуючи те, що у клітині вища концентрація іонів  $K^+$ , ніж у позаклітинному розчині, Бернштейн припустив, що МПС на плазматичній мембрані формується за рахунок виходу іонів  $K^+$  з клітини і накопиченню на її поверхні позитивного заряду. Для аніонів мембрана непроникна, звідси

негативний заряд всередині клітини. Таким чином, різниця зарядів на мембрані є основою виникнення МПС.

Базуючись на даних про структуру клітинної мембрани, використовуючи мікроелектродну техніку, а також розробивши точні методи дослідження, засновані на досягненнях фізики, хімії та біохімії, А.Ходжкін, А. Хакслі та Б. Кац експериментально обґрунтували, розширили і поглибили мембранну теорію Ю. Бернштейна та внесли в неї ряд суттєвих уточнень та доповнень. В наш час мембранна теорія біоелектричних явищ користується найбільшим визнанням.

Згідно з теорією А.Ходжкіна, А.Хакслі і Б.Катца (1949–1952 р.р.), електричні явища в живих тканинах пов'язані з наявністю у клітині вибіркової проникності для іонів через плазматичну мембрану та різницею концентрацій основних іонів по обидва боки мембрани.

В стані спокою мембрана збудливих клітин найбільш проникна для іонів  $K^+$ . Оскільки в середині клітини у 40–50 разів більше іонів  $K^+$ , ніж назовні, то ці іони дифундують з клітини через потенціалонезалежні канали витоку, створюючи на зовнішній поверхні мембрани *позитивний заряд*, а органічні аніони, які не можуть виходити з клітини, збільшують *негативний заряд* на внутрішній поверхні плазматичної мембрани.

Переміщення  $K^+$  з клітини назовні здійснюється за концентраційним градієнтом цього іона, який здійснює «хімічну» дифузійну роботу:

$$A_{\text{диф}} = RT \times \ln [K^+]_o / [K^+]_i,$$

де  $R$  – універсальна газова стала, тобто кінетична енергія моля іонів при абсолютній температурі  $T$ ;  $[K^+]_o$  і  $[K^+]_i$  – зовнішньо- та внутрішньоклітинна концентрація калію.

Створювана на мембрані різниця зарядів є причиною виникнення на ній різниці потенціалів і електричного поля. Електричне поле, яке створюється на мембрані активно втручається у перерозподіл іонів  $K^+$  між зовнішнім та

внутрішнім простором клітини. Чим більша величина позитивного заряду зовні клітини, тим менша кількість іонів  $K^+$  буде полишати клітину. Тобто, дифузійній роботі буде протидіяти електрична робота ( $A_{ел}$ ), яка повертає іони  $K^+$  всередину клітини.

$$A_{ел} = QT = nFE,$$

де  $Q$  – кількість електрики,  $n$  – заряд іона,  $F$  – число Фарадея, заряд моля одновалентних іонів,  $E$  – потенціал на мембрані. По мірі виходу іонів  $K^+$  росте  $A_{ел}$  і дещо зменшується  $A_{диф}$ . У підсумку досягається така величина потенціалу на мембрані  $E$ , при якій кількість іонів  $K^+$ , які переносяться трансмембранно у обох напрямках, стає однаковою, тобто різниця концентрацій іонів  $K^+$  урівноважується напругою (потенціалом) на мембрані. Таким чином, сила дифузії урівноважується потенціалом на мембрані:  $A_{ел} = A_{диф}$  для іонів  $K^+$ , тобто калієвим рівноважним потенціалом ( $E_k$ ). *Потенціал, при якому дифузійний потік іонів стає рівним потоку цих іонів, які йдуть у зворотному напрямку, називають рівноважним потенціалом для даного іону.* Виходячи з розглянутих вище формул і математичної рівності, потенціал рівноваги для іонів  $K^+$  ( $E_k$ ) розраховують за рівнянням Нернста:

$$E_k = RT/F \ln [K_o]/[K_i] \text{ або } E_k = 58 \lg [K_o]/[K_i],$$

де  $R$  – газова стала ( $8,31 \cdot 10^3$  Дж/ °С кмоль);  $T$  – абсолютна температура (оскільки  $273 \text{ °K} = 0 \text{ °C}$ , то  $T = 273 + t^\circ$ , при якій визначалась концентрація іонів),  $F$  – число Фарадея ( $9,65 \cdot 10^7$  Кл/кг-екв),  $[K_o]$  та  $[K_i]$ , – зовнішньо- та внутрішньоклітинна концентрація калію, відповідно. (\*Примітка: для негативно заряджених іонів у формулах в чисельнику знаходиться їх внутрішньоклітинна концентрація).

Рівноважний потенціал для іонів калію ( $E_k$ ) коливається у межах від -80 до -90 мВ.

За формулою Нернста можна розраховувати рівноважні потенціали для інших основних іонів:

$$E_{Na} = RT/F \times \ln [Na^+]_{out}/[Na^+]_{in}; \quad E_{Na} = +35 - +65 \text{ мВ}$$

$$E_{Cl} = RT/F \times \ln [Cl^-]_{in}/[Cl^-]_{out}; \quad E_{Cl} = -70 - -90 \text{ мВ}$$

Для характеристики інтенсивності потоку іонів через плазматичну мембрану вводиться поняття **електрохімічного потенціалу** – це різниця між  $E_k$  поточним значенням МПС. Електрохімічний потенціал (градієнт) – це причина руху іонів  $K^+$  (і будь-якого іншого іона) через мембрану в природних умовах. Так, наприклад, для м'якушових нервових волокон  $E_k = -90$  мВ, а потенціал спокою –  $-70$  мВ. Звідси електрохімічний потенціал дорівнює:  $-90 - (-70) = -20$  мВ. Це означає, при мембранному потенціалі  $-70$  мВ із нервового волокна будуть виходити іони калію з інтенсивністю, що відповідає електрохімічному градієнту  $-20$  мВ.

Таким чином, у формуванні МПС головна роль належить концентраційному механізму, пов'язаному з пасивним виходом іонів калію з клітини. Однак, МПС наближається до значень  $E_k$ , але не дорівнює їм, оскільки у стані спокою мембрана частково проникна і для інших іонів, зокрема натрію і хлору, які можуть проходити крізь мембрану через відповідні канали витоку, що вносить свої корективи у остаточне значення МПС.

Для врахування впливу проникностей різних іонів (завдяки каналам витікання) та їх концентрацій на величину мембранного потенціалу (МПС,  $E_m$ ) використовують рівняння Гольдмана-Ходжкіна-Хакслі:

$$E_m = RT/F \ln (P_K[K^+]_o + P_{Na}[Na^+]_o + P_{Cl}[Cl^-]_i) / (P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_o),$$

де  $E_m$  – мембранний потенціал;  $P_K$ ,  $P_{Na}$ ,  $P_{Cl}$  – проникності мембрани для іонів  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$  відповідно;  $[K^+]_o$ ,  $[Na^+]_o$ ,  $[Cl^-]_o$  – зовнішні концентрації іонів;  $[K^+]_i$ ,  $[Na^+]_i$ ,  $[Cl^-]_i$  – внутрішні концентрації іонів.

Розраховано, що в ізольованому гігантському аксоні кальмара при  $E_m = -50$  мВ співвідношення проникностей іонів  $P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 0,04 : 0,45$ , в той час як при збудженні  $P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1:20:0,45$ .

Як правило збудливі клітини мають високі значення МПС, у порівнянні з незбудливими клітинами: пірамідні нейрони Беца –  $-70$  мВ, спінальні сенсорні

нейрони – - 40 - -60 мВ, мотонейрон СМ кішки – -75 мВ, нейрон буккального ганглія молюска – -55 мВ; гігантський аксон кальмара – -55 мВ, скелетний міоцит жаби – -80 - -100 мВ, скелетний міоцит миші – -70 - -90 мВ; м'язові волокна серця собаки – -65 - -90 мВ, ГМК шлунка мурчака – -50 - -55 мВ, волокно зіничного м'яза – -60 мВ; клітина сполучної тканини – -30 мВ, епітеліальна клітина стравоходу миші – -10 мВ, клітина базального шару епідермісу kota – -15 мВ. Високий МПС нервових і м'язових клітин є основою їх збудливості, тобто здатності миттєво переходити в активний стан під дією зовнішніх подразників і генерувати ПД. МПС, таким чином, є запасом потенціальної енергії, яка використовується для генерації електричних імпульсів, щоб забезпечити зв'язок між клітинами і регуляцію внутрішніх органів і скелетних м'язів. Вважається, що висока і нерівнозначна вибіркова проникність плазматичної мембрани для певних іонів визначає високий ступінь іонної асиметрії (табл. 1) та поляризації мембрани і, і повністю високий МПС.

Плазматична мембрана є бар'єром, що перешкоджає вільній дифузії іонів у клітину і з клітини. Швидкість проходження в процесі дифузії іонів через цей бар'єр характеризує іонну проникність мембрани. Проникність прийнято визначати як властивість мембрани, яка пов'язана з її власною структурою і яка зберігається незалежно від того, однакові або неоднакові склади середовищ, що розділяються мембраною. Проникність мембрани залежить від діаметра каналу, діаметра іона та швидкості скидання гідратної оболонки при проходженні через канал. Проте швидкість проходження іона через мембрану визначається також рушійною силою (електрохімічний градієнт), активністю і рухливістю іона у мембрані. Активність і рухливість іона в мембрані значною мірою визначають проникність мембрани згідно з рівнянням:

Таблиця 1

**Іонний склад аксоплазми і міжклітинної рідини  
гігантського аксона кальмара (ммоль/л)**

<i>Речовини</i>	<i>Аксоплазма</i>	<i>Кров</i>	<i>Морська вода</i>
$K^+$	400	20	10
$Na^+$	50	440	460
$Cl^-$	40–150	560	540
$Ca^{2+}$	0–4	10	10
$Mg^{2+}$	10	54	53
Ізотіонова кислота	250	–	–
Аспарагінова кислота	75	–	–
Глутамінова кислота	12	–	–
Янтарна і фумарова кислоти	17	–	–
АТФ	0,7–1,7		
Аргінінфосфат	1,3–5,7		
$H_2O$	865	870	966

$$P_i = u_i \beta_i \cdot RT/aF,$$

де  $P_i$  – абсолютна проникність;  $u_i$  – рухливість іона у електричному полі мембрани;  $\beta_i$  – коефіцієнт розподілу іона між водою і мембраною, або активність (визначає концентрацію іона у мембрані);  $a$  – товщина мембрани;  $R$  – газова стала;  $F$  – число Фарадея;  $T$  – абсолютна температура.

Абсолютна проникність має розмірність швидкості:  $P_K = 6,2 \cdot 10^{-7}$  см/с;  $P_{Na} = 7,5 \cdot 10^{-9}$  см/с;  $P_{Cl} = 4 \cdot 10^{-8}$  см/с.

Для зручності у розрахунках користуються відносними проникностями іонів ( $p_i$ ):  $p_K/p_K = 1$ ;  $p_{Na}/p_K = 0,01$ ;  $p_{Cl}/p_K = 0,05$  (нейрони теплокровних). Отже, мембрана в стані спокою має різний ступінь проникності для основних органічних іонів.

Провідність мембрани ( $g$ ) – це величина обернена до опору:  $g = 1/R$ , виражається у сіменсах (См) – величина обернена ому. Провідність мембрани  $\epsilon$

мірою її іонної проникності. Збільшення провідності свідчить про збільшення кількості іонів, що проходять крізь мембрану.

$$g_{\text{ion}} = I_{\text{ion}} \cdot (E_m - E_{\text{ion}}),$$

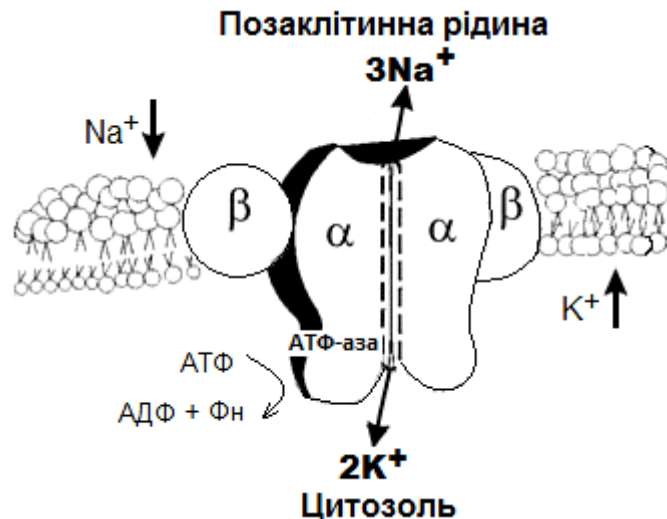
де  $g_{\text{ion}}$  – провідність мембрани для певного іона;  $E_m$  – мембранний потенціал;  $E_{\text{ion}}$  – рівноважний потенціал іона.

Іонна провідність визначається проникністю мембрани для іонів, а також різницею концентрацій іонів по обидві сторони мембрани. Величина іонної провідності не постійна. Вона змінюється в різні фази генерації ПД і залежить від електричного поля мембрани.

Мембранний потенціал спокою характерний для живих клітин і зникає з їх смертю. Цей факт наводить на думку про зв'язок МПС з обміном речовин.

Розглянутий іонний механізм формує т.з. концентраційний потенціал (*Екони*) – основну частину реального МПС. В перфузованому сольовим розчином гігантському аксоні кальмара це практично єдиний механізм формування МПС. Але в природних умовах працює ще один додатковий механізм. Це так званий електрогенний ефект  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази (натрій-калієвий насос, натрій-калієва помпа) – ферменту із групи транспортних аденозинтрифосфатаз плазматичної мембрани усіх тваринних клітин ( $\text{Mg}^{2+}$ -залежна), яка відповідає за активний антипортний перенос іонів  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$  через клітинну мембрану проти градієнта концентрацій, використовуючи енергію АТФ (у стані спокою 1/3 всієї АТФ, яка утворюється у клітині). Модель  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази подано на рис. 4.1.

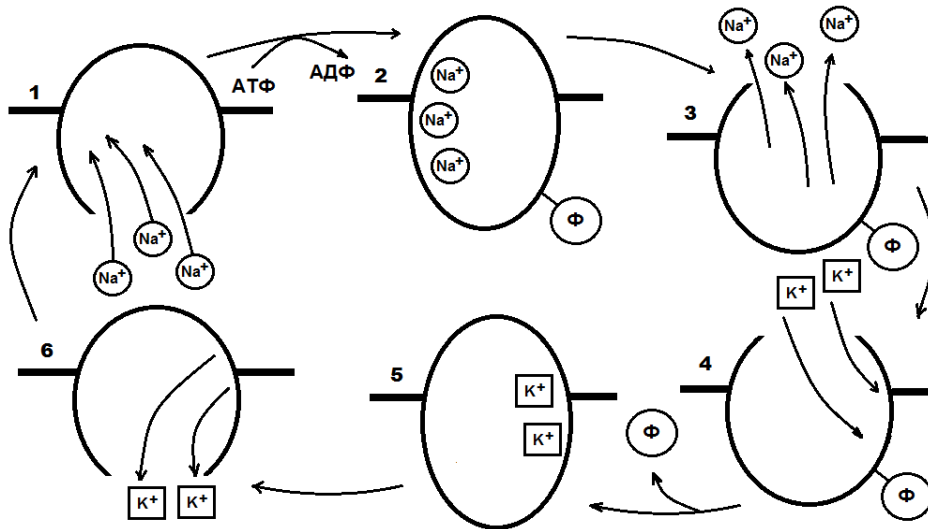




**Рис. 4.1. Модель  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази (натрій-калієвий насос). Пояснення у тексті.**

Примітки: зліва і справа від насоса за допомогою стрілок показано напрямок трансмембранного потоку іонів: в клітину ( $\text{Na}^+$ ) і з клітини ( $\text{K}^+$ ) в силу різниці їх дифузійних потенціалів. АТФ – аденозинтрифосфат; АДФ — аденозиндифосфат, Фн — неорганічний фосфат.

$\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФаза — тетрамер із молекулярною масою 270 000 Да. Це вбудований у плазматичну мембрану інтегральний білок, який складається з двох великих каталітичних  $\alpha$ -субодиниць, що формують канал та мають порожнини для зв'язування іонів, та двох малих  $\beta$ -субодиниць – молекули глікопротеїнів, що відповідають за правильну орієнтацію  $\alpha$ -субодиниць у мембрані.  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -насос здійснює транспорт катіонів проти електрохімічного градієнта — транспортує  $\text{Na}^+$  з клітини в обмін на  $\text{K}^+$ . При гідролізі однієї молекули АТФ три іона  $\text{Na}^+$  виводяться з клітини, і два іона  $\text{K}^+$  закачуються у клітину. Тобто, завдяки насосу в клітині генерується електричний струм крізь мембрану і додатковий потенціал на ній. За 1 с  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФаза здійснює приблизно 100 циклів переносу іонів (рис. 4.2).



**Рис. 4.2. Цикл роботи Na/K-АТФази:** 1 - фермент відкривається всередину клітини і утворює місце зв'язку для 3-х іонів  $\text{Na}^+$ , набуваючи АТФазної активності; 2 – коли іони  $\text{Na}^+$  зв'язані ферментом, відбувається гідроліз однієї молекули АТФ і одна з її фосфатних груп переноситься на насос (фосфорилування  $\alpha$ -субодиниці АТФази); 3-4 – білок змінює конформацію і відкривається ззовні клітинної мембрани, іони натрія виходять у міжклітинну рідину, при цьому вивільняється місце для зв'язування 2-х іонів  $\text{K}^+$ ; 5 – приєднання іонів калію до білка супроводжується відщепленням від  $\alpha$ -субодиниці фосфатної групи; 6 - іони калія транспортується в клітину і білок повертається у свій вихідний стан готовності приєднати нові іони  $\text{Na}^+$ .

В нормі АТФ до насоса поступає з аксональних мітохондрій. Тому в позбавленому аксоплазми перфузованому аксоні насос працює лише при додаванні АТФ. Для його роботи необхідні в фізіологічному розчині іони  $\text{K}^+$ , а всередині волокна – іонів  $\text{Na}^+$ . Прямий електрогенний ефект насоса (який треба відрізняти від опосередкованого, тобто від участі насоса у створенні концентраційних градієнтів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  між цитоплазмою та інтерстиціальною рідиною; різниця концентрацій настільки значна, що без існування транспортної системи при постійному витіканні іонів за концентраційними градієнтами електрогенез був би неможливим) полягає в додатковій поляризації мембрани, яка створюється нерівністю зарядів ( $q$ ) іонів калію і натрію, що переносяться у кожному циклі роботи насоса. Якщо ці числа рівні, то насос працює електронейтрально. Якщо  $q_{\text{Na}} > q_{\text{K}}$ , то його робота збільшує  $E_m$  (так відбувається у нервових і м'язових клітинах), а якщо  $q_{\text{Na}} < q_{\text{K}}$ , то зменшує  $E_m$

(так відбувається у шванівських клітинах). В нервових волокнах і клітинах  $q_{Na}/q_k=3/2$ .

Справжній електрогенний ефект насоса ( $E_{нас}$ ) залежить не тільки від швидкості переносу зарядів насосом, але й від швидкості витікання зарядів у протилежному напрямку. В умовах стаціонарності електричний струм насоса ( $I_{нас}$ ) рівний струму витікання ( $I_v$ ), створюваному за рахунок  $E_{нас}$ . Крім того струм витікання залежить від електричного опору мембрани. Таким чином,  $I_v=E_{нас}/R_m$ , звідки  $I_{нас}=E_{нас}/R_m$  відповідно  $E_{нас}=I_{нас}\cdot R_m$ . У гігантському аксоні кальмара  $R_m$  відносно малий і тому  $E_{нас}$  теж невеликий ( $\approx 1$  мВ). У деяких нервових клітинах, де  $R_m$  великий –  $E_{нас}$  досягає десяти мілівольт.

Електрогенний ефект насоса швидко усувається блокадою мембранної  $Na^+/K^+$ -АТФази за допомогою серцевих глікозидів (уабаїн, строфантин, дигоксин), динітрофенола та ціанідів.  $E_{конц}$  при цьому не зникає, а знижується достатньо повільно по мірі втрати іонних градієнтів на мембрані з причини витоку  $Na^+$  та інших іонів. Таким чином, справжній МПС складається з  $E_{конц}$  і  $E_{нас}$ .

В мієлінізованих нервових волокнах хребетних МПС у перехваті Ранв'є становить біля -70 мВ. Його концентраційний компонент має калієву природу, як і в аксоні кальмара. Іони хлору в його формуванні відіграють невелику роль. Електрогенний ефект іонного насоса в нормальному середовищі тут наближається до нуля. І тільки при підвищенні концентрації  $K^+$  ззовні цей ефект посилюється настільки, що може досягати 3 - 4 мВ. Останнє досягається за рахунок посилення насосного струму.

У посмугованих м'язових клітинах, як і в нервових, МПС дуже близький до  $E_k$ . Але так як  $P_{Cl^-}$  тут  $> P_{K^+}$ , концентраційні градієнти  $K^+$  і  $Cl^-$  вирівнюються таким чином, що  $MPC = E_k = 58 \lg [K^+]_o / [K^+]_i = E_{Cl^-} = 58 \lg [Cl^-]_i / [Cl^-]_o$ . Тому  $[K^+]_o \cdot [Cl^-]_o = [K^+]_i \cdot [Cl^-]_i$ .

Дане положення відповідає рівновазі Доннана. В такій системі з двома потенціалоутворюючими іонами зміни градієнта для одного з них не

призводять до очікуваних змін МПС доти, доки не відбудеться зміна градієнта у іншого іона. Наприклад, ріст концентрації  $K^+$  не знижує МПС до очікуваного значення, поки градієнт хлора не впаде за рахунок входження  $Cl^-$  у волокно до відповідного значення.

Мембранний потенціал спокою в самій мембрані проявляється як електричне поле значної напруженості ( $\approx 10^5 V/cm$ ). Це поле діє на макромолекули мембрани і надає їх зарядженим групам певну просторову орієнтацію. Особливо важливо, що електричне поле МПС забезпечує закритий стан активаційних воріт натрієвих каналів і відкритий стан їх інактиваційних воріт. Цим забезпечується стан спокою і готовності до збудження. Незначна часткова деполяризація (зниження мембранного потенціалу) відкриває активаційні ворота цих каналів і виводить клітину із стану спокою, даючи початок збудженню.

## **Розділ 5. Потенціал дії**

### **5.1. Фізіологічне значення потенціалу дії та його компоненти**

*Потенціал дії* (ПД) – електричний компонент збудження нервових і більшості м'язових клітин. ПД – дуже швидке короткочасне коливання мембранного потенціалу у локальній ділянці мембрани збудливої клітини або волокна, в результаті якого зовнішня поверхня ділянки стає негативно зарядженою, а внутрішня – позитивно зарядженою (перезарядка, деполяризація). Адекватним подразником для усіх збудливих клітин є електричний струм. ПД виникає у відповідь на подразнення струмом достатнім по силі. Фізіологічне значення ПД полягає у тому, що він поширюється по мембрані нервових і м'язових волокон без затухання і таким чином здійснює комунікативну функцію, міжклітинну передачу сигналу. В природних умовах ПД генерується в нервових клітинах при подразненні рецепторів або збудженні нервових клітин. Досягнувши нервових закінчень ПД викликає виділення

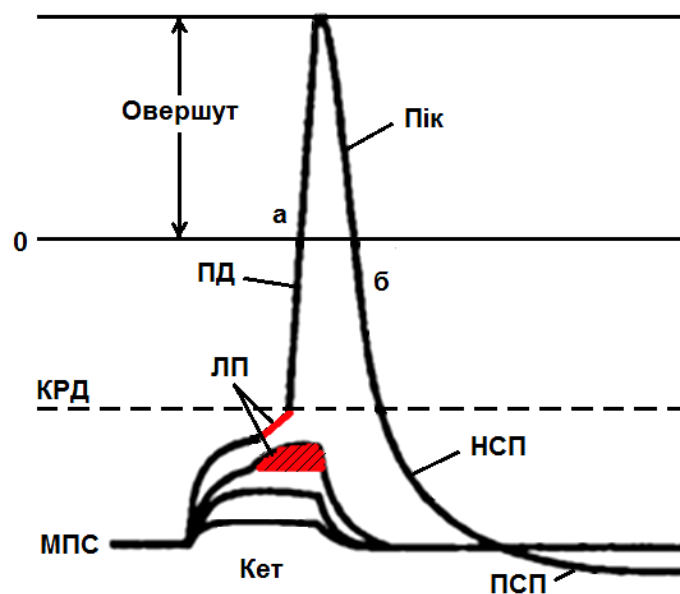
хімічних речовин (*медіаторів*), що забезпечують передачу сигналу на м'язові, нервові та секреторні клітини. В м'язових клітинах ПД викликає ланцюг процесів, які супроводжуються скороченням.

Для реєстрації ПД використовують як внутрішньоклітинні, так і позаклітинні електроди (див. лекція 2). Використання внутрішньоклітинних відвідних електродів дозволяє кількісно охарактеризувати зміни мембранного потенціалу під час виникнення ПД. При позаклітинному подразненні збудження на мембрані виникає під катодом. При внутрішньоклітинному подразненні мікроелектрод (анод) має бути у середині клітини.

Головне правило – подразнюючим має бути вихідний струм. Як видно з рис. 3.3 і 3.4, при подачі короткочасного вихідного слабкого (допорогового) поштовха струму внутрішньоклітинний електрод реєструє падіння МП на мембрані клітини і нервового волокна, яке по формі і силі відповідає поштовху струму, але із зглаженими переднім і заднім фронтами (визначається ємністю мембрани). Це т.з. *електротонічний потенціал (електротон)*. Оскільки позаклітинне подразнення зумовлює виникнення електротону на мембрані під катодом (див.рис.3.4), то його називають *кателектротон*ом, який є основою подальшого збудження (властивості електротону описані у лекції 3). Вихідний подразнюючий струм зменшує на внутрішній поверхні мембрани негативний заряд, що супроводжується зменшенням трансмембранної різниці зарядів і, як наслідок, зменшення різниці потенціалів на мембрані клітини під катодом (*деполяризація*), рис. 5.1.

Із збільшенням сили подразнення амплітуда кателектротону зростає. При достатньо великій амплітуді допорогового поштовха струму на тлі електротону виникає *локальний потенціал (ЛП)*. Локальним він називається тому, що в умовах живого організму він не поширюється. Його виникнення визначається як *пасивними (опором і ємністю)*, так і *активними* властивостями мембрани – незначними змінами *провідності* мембрани для іонів  $\text{Na}^+$ , а амплітуда зростає із збільшенням сили подразнення. При нанесенні порогового і надпорогового

подразнення сумарна амплітуда кателектротону і ЛП досягає *критичного рівня деполяризації (КРД)* і виникає ПД. КРД – це величина МП, при якому виникає ПД. Мінімальна сила струму, здатна викликати потенціал дії (збудження), що розповсюджується, називається *порогом збудження*. Різниця між МПС і критичним рівнем деполяризації називається *пороговим потенціалом*.

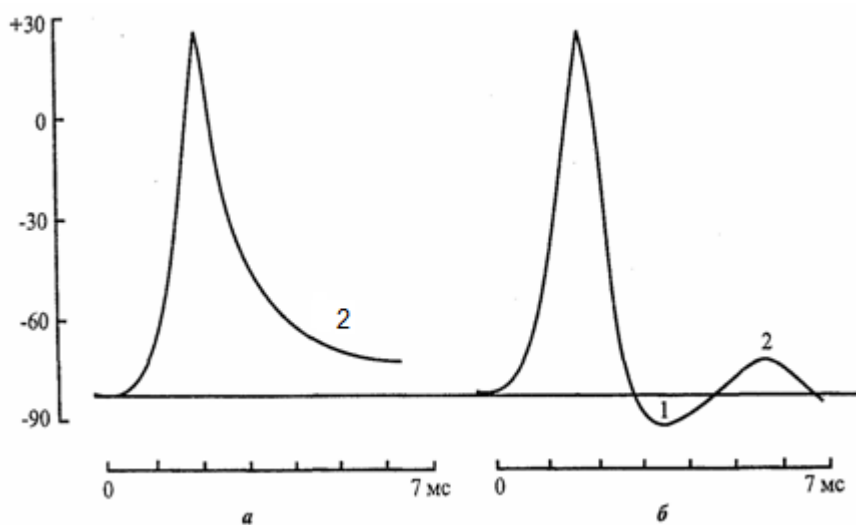


**Рис. 5.1.** Схема внутрішньоклітинної реєстрації основних електрофізіологічних феноменів у нервовій клітині. МПС – мембранний потенціал спокою; ПД – потенціал дії; Кет – катодичний електротон; ЛП – локальний потенціал; НСП – негативний слідовий потенціал (слідова деполяризація); ПСП – позитивний слідовий потенціал (слідова гіперполяризація); а – фаза деполяризації ПД; б - фаза інверсії ПД.

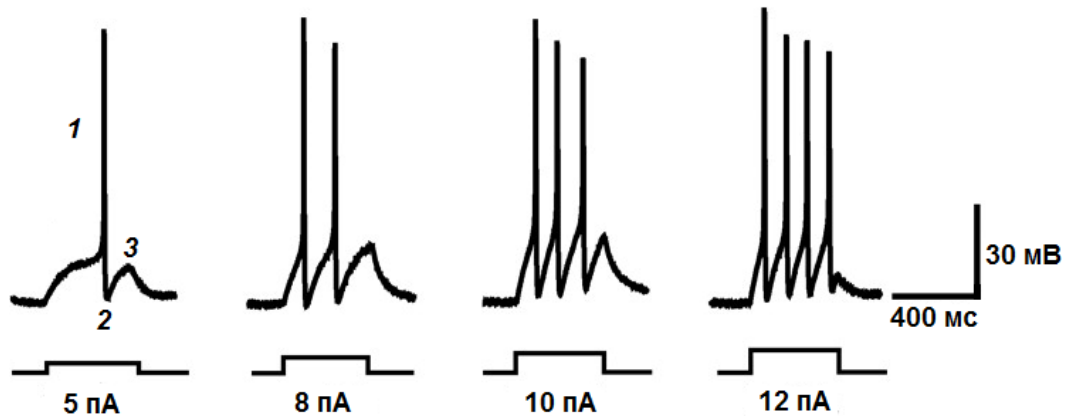
У потенціалі дії розрізняють пік і слідові потенціали (див. рис.5.1.). Пік ПД є короткочасною реверсією внутрішньоклітинного потенціалу. Він має дуже швидко S-подібну висхідну *фазу деполяризації* (триває біля 0,5 – 1 мс) і більш повільний спад – *фаза реполяризації*. Загальна тривалість піку ПД в аксоні кальмара та більшості нейронів дорівнює 1 – 3 мс. Тривалість ПД, особливо фази реполяризації, залежить від температури. При охолодженні на 10°C тривалість піку збільшується у 3-4 рази. Амплітуда (розмах) ПД становить 100 – 120 мВ і приблизно перевищує МПС на 40 – 50 мВ. Ця різниця

називається *овершутом* («перельотом»). Амплітуда та інші параметри ПД не залежить від сили стимула.

Зміни мембранного потенціалу, які слідують за піком ПД називаються слідовими потенціалами (5 – 10 % від амплітуди ПД). *Негативний слідовий потенціал – слідова деполяризація*. У цю фазу клітина характеризується певним підвищенням збудливості (супернормальність). У гігантському аксоні кальмара, мієлінізованих волокнах хребетних, посмугованих міоцитах хребетних слідова деполяризація виявляється як деяке уповільнення фази реполяризації (див. рис. 5.1; рис. 5.2, *а*, 2). У тілах деяких нейронів слідова деполяризація слідує за слідовою гіперполяризацією. Така деполяризація є по суті локальною відповіддю. Якщо вона за амплітудою досягне КРД, то виникне новий ПД. Таким чином, у природних умовах слідова деполяризація може бути основою виникнення ритмічних розрядів ПД у нейронах (рис. 5.3).



**Рис. 5.2.** Потенціал дії скелетного м'язового волокна жаби (*а*) та симпатичного нейрона каудального брижового гаглія мурчака (*б*): 1 – слідова гіперполяризація; 2 – слідова деполяризація.



**Рис. 5.3.** Зміна характеру повторних відповідей (ПД) у нервовому волокні сідничного нерва жаби при збільшенні сили прямокутного поштовха постійного струму. Силу подразнення подано під позначкою поштовха струму у пікоамперах. 1 – ПД; 2 – слідова гіперполяризація; 3 – слідова депольаризація.

*Слідова гіперполяризація (позитивний слідовий потенціал)* мембрани показана на рисунках. 5.1, 5.2, а, 1, 5.3, 2. Вона супроводжує пік ПД у гігантському аксоні кальмара та безмієлінових нервових волокнах теплокровних та холоднокровних тварин (15 мВ). У нейронах симпатичних превертебральних гангліїв та чутливих нейронах ентєральних сплетень ссавців спостерігається довготривала слідова гіперполяризація з амплітудою 20 - 25 мВ. Очевидно, слідова гіперполяризація лімітує частоту природної тонічної ритмічної імпульсації нейронів.

Слідові потенціали у значній мірі, ніж піки ПД чутливі до вихідного рівня МПС, іонного складу середовища, кисневого метаболізму та ін. Як видно з рисунку 5.3 вони здатні змінюватися в процесі ритмічних розрядів ПД.

Після завершення слідових процесів у збудливих структурах відбувається повне відновлення мембранного потенціалу спокою.

## 5.2. Іонні механізми виникнення потенціалу дії

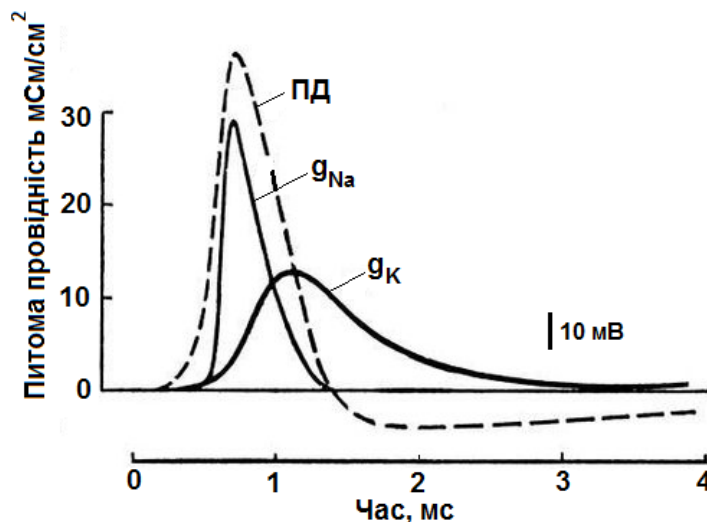
Великою кількістю дослідів було показано, що виникнення ПД пов'язане із змінами у часі іонної провідності клітинної мембрани. При досягненні КРД у



мембрані відкриваються селективні потенціалозалежні іонні канали, через які виникають іонні струми, які і є причиною змін провідності мембрани та генерації ПД (канали витоку, які формують МПС – потенціалонезалежні). Відкриття потенціалозалежних каналів призводить до трансмембранного пасивного руху іонів за градієнтом концентрації. Однак, при збудженні проникність мембрани не для усіх іонів змінюється однаково. При досягненні порогового потенціалу спочатку вибухово відкриваються (активація) селективні (вибіркові) потенціалозалежні натрієві канали і іони  $\text{Na}^+$  за різницею концентрацій (див. табл. 1) лавиноподібно входять через них у середину клітини чи волокна. В цей момент у  $g_{\text{Na}}$  зростає у 500 разів, у порівнянні зі станом спокою.  $\text{Na}^+$  спрямовується в середину клітини, вносячи свій позитивний заряд, – відбувається перезарядка мембрани, що відповідає висхідній фазі деполяризації ПД (рис. 5.4). При розвитку ПД відношення  $R_k : R_{\text{Na}} : R_{\text{Cl}} = 1 : 20 : 0,45$ . Т.ч., початкова фаза ПД зумовлена потоком іонів  $\text{Na}^+$  (вхідний натрієвий струм –  $I_{\text{Na}}$ ) через відкриті специфічні канали мембрани. Зв'язок розвитку ПД з  $I_{\text{Na}}$  доведено такими фактами: 1) прямим зв'язком амплітуди ПД з електрохімічним градієнтом  $\text{Na}^+$  на мембрані; 2) достовірним переходом міченого  $^{24}\text{Na}^+$  із середовища у волокно при його збудженні, до того ж у кількості, пропорційній числу згенерованих ПД.

Іони натрія входять всередину клітини не до повного урівноваження концентрацій, оскільки з часом силі дифузії перешкоджає електричне поле, яке виникає у мембрані у зв'язу зі збільшенням на внутрішній поверхні мембрани позитивного заряду. Теоретично фаза деполяризації ПД повинна завершуватися зміною внутрішньоклітинного потенціалу клітини до значень рівноважного потенціалу Нернста для іонів  $\text{Na}^+$  ( $E_{\text{Na}}$ ), а саме, +35 - +65 мВ. Ця величина є граничною для потенціалу дії. Насправді піковий потенціал намагається наблизитись, але ніколи не досягає величини  $E_{\text{Na}}$ : 1) тому що мембрана в момент розвитку ПД проникна не тільки для іонів  $\text{Na}^+$ , але й для іонів  $\text{K}^+$ , хоча у

меншій мірі; 2) підйому ПД до величини  $E_{Na}$  протидіють процеси, які ведуть до відновлення вихідного значення мембранного потенціалу (реполяризація).



**Рис. 5.4.** Часовий хід зміни натрієвої ( $g_{Na}$ ) та калієвої ( $g_K$ ) провідності мембрани гігантського аксона кальмара під час генерації потенціалу дії (ПД). На рис. подано калібровку напруги для визначення амплітуди ПД.

Такими процесами є зниження  $g_{Na}$  і підвищення рівня  $g_K$ . Зниження  $g_{Na}$  обумовлена тим, що активування натрієвих каналів під час фази деполяризації, змінюється їх інактивацією. Це призводить до швидкого зменшення кількості відкритих натрієвих каналів. Одночасно під впливом деполяризації починається повільна активація калієвих каналів і ріст  $g_K$ . Наслідком цього є посилення виходу іонів  $K^+$  з клітини (вихідний калієвий струм,  $I_K$ ). Вихідний калієвий струм зумовлює реполяризацію мембрани та навіть в деяких збудливих об'єктах до її тимчасової гіперполяризації (позитивний слідовий потенціал). Вихідний  $I_K$  має повільну кінетику. Його пік припадає на завершення фази реполяризації, коли досягається рівень МПС. Залишковий калієвий струм виносить більший, ніж потрібно для відновлення МПС, позитивний заряд з клітини, що є причиною збільшеної поляризації мембрани (гіперполяризації). Значний внесок у гіперполяризацію робить  $Na^+/K^+$ -АТФаза, що активується

збільшенням концентрації іонів натрію під мембраною та іонів калію в міжклітинній рідині.

Слідова гіперполяризація покращує функціональний стан натрієвих каналів, вона усуває їх інактивацію і переводить максимальну кількість каналів у стан готовності до роботи (активування). Тому при виході із гіперполяризації і досягненні значень МПС вже виникає локальний потенціал у вигляді слідової деполяризації. Якщо при попередньому подразненні ЛП виникав на тлі кателектротону, тобто початкової деполяризації мембрани, то тут він виникає на рівні МПС. Це є однозначним свідченням зниження КРД. Встановлено, також, що гіперполяризація активує ряд вхідних струмів, які можуть викликати повторну деполяризацію мембрани після слідової гіперполяризації: вхідний калієвий струм аномального випрямлення ( $I_{Ca}$ ), повільні вхідні натрієвий ( $I_{Na,M}$ ) та  $I_{Ca}$  струми. Якщо слідова деполяризація досягає КРД, то виникає черговий ПД.

Негативний слідовий потенціал, який є певним уповільненням фази реполяризації ПД, пов'язують з залишковим  $I_{Na}$  і накопиченням  $K^+$  у міжклітинниках, а також з активацією кальцієвої провідності мембрани ( $g_{Ca^{2+}}$ ).

Витрати іонів на один ПД що поширюється навіть у гігантському аксоні кальмара дуже малі. Наприклад, витрата внутрішньоаксонального калію при цьому приблизно дорівнює 1/1000000 частці внутрішнього запасу. Т.ч., пік ПД є досить економним сигналом, який практично не порушує іонні градієнти по обидва боки мембрани. Іонні градієнти – це «пружина», енергії якої може вистачити на 500000 ПД. Але для тривалої роботи волокна іонні градієнти треба відновлювати, що забезпечується роботою натрій-калієвого насоса. При блокаді насоса довше генерувати ПД здатні крупні нейрони і нервові та м'язові волокна великого діаметру.

На практиці слід враховувати, що швидкість виведення іонів натрію з цитоплазми за допомогою натрій-калієвого насоса досить мала, приблизно в

200 разів нижча швидкості руху цих іонів через мембрану за концентраційним градієнтом.

### 5.3. Властивості потенціалу дії

Перша властивість: амплітуда ПД окремої клітини не залежить від сили подразнення, тобто від величини деполяризації мембрани (правило «все або нічого»). При застосуванні допорогових подразників ПД не виникає. Порогові і надпорогові подразники викликають ПД. Природа цього явища полягає у властивоостях клітинної реакції, яка сама себе підтримує (носить регенеративний характер), а подразнення – тільки запускаючий момент для внутрішньоклітинного механізму ПД. Штучно можна варіювати амплітуду подразнення в широких межах, зміщуючи рівень МП. Але при досягненні критичного рівня деполяризації амплітуда виникаючого ПД не змінюється. При сильному зниженні вихідного МП настає зміна і абсолютного значення ПД: він стане менше і, нарешті, набуде недорозвинутої, абортивної форми. Пригнічення механізму ПД при сильному зниженні вихідного рівня МП – катодична депресія Веріго – відображає інактивацію цього механізму.

Слід відзначити, що амплітуда СПД багатоклітинних об'єктів (м'яз, нервовий вузол, нерв) зростає зі збільшенням сили подразнення до свого максимуму, що пов'язано з поступовим залученням більш високопорогових клітин або нервових волокон у процес збудження.

Друга властивість – *рефрактерність (незбудливість)* – короткочасне зниження збудливості тканини при генеруванні ПД. Викликати другий ПД відразу після генерації першого неможливо, оскільки настає *період абсолютної рефрактерності*. Це пояснюється інактивацією натрієвих каналів в кінці фази деполяризації (0,5–1 мс). Здатність переходити у активний стан відновлюється поступово у фазу реполяризації ПД, коли частина потенціалозалежних натрієвих каналів переходить у стан готовності до роботи.

Нанесення деполяризуючого поштовха струму в цей момент викличе виникнення ПД, але неповноцінного (зниженої амплітуди). Період появи неповних електричних відповідей називають *періодом відносної рефрактерності (ПАР)*.

Чим повільніше розвивається ПД, тим триваліший його рефрактерний період. Наявність рефрактерного періода обмежує можливості клітини генерувати ПД у відповідь на кожний поштовх струму впродовж ритмічного подразнення з високою частотою, що обмежує максимальну частоту імпульсації нейрона, нервового волокна та м'язової клітини. Якщо частота подразнення перевищить цю частоту, то наступні імпульси почнуть потрапляти у період абсолютної рефрактерності попередніх і наступить трансформація їх частоти (і навіть песимум). Чим триваліша рефрактерність, тим менша максимальна частота імпульсації збудливої клітини і, відповідно, її функціональна рухливість (лабільність). *Лабільність* – це максимальне число імпульсів, яке може певна структура передати без викривлень за одиницю часу – за 1с (М.Є. Введенский). Це по суті коефіцієнт, безрозмірна величина. Лабільність дорівнює  $1/\text{ПАР}$  ( $1000 \text{ мс}/\text{ПАР}(\text{мс})$ ). У мотонейронів та інтернейронів СМ ця величина становить 500 і 1000, відповідно; у скелетних міоцитів земноводних і ссавців – 100 і 250, відповідно.

Третя властивість ПД – це післядія - здатність залишати після себе тривалі зміни збудливості, які проявляються у зміні порогу для наступних подразнень: слідова деполяризація і слідова гіперполяризація, які супроводжуються слідовим підвищенням (супернормальність, екзальтація) і зниженням збудливості (субнормальність). Слідова деполяризація наближає рівень МП до КРД, а гіперполяризація віддаляє ці показники. Піковий ПД може залишати по собі в 100 разів більший слід. Як було відзначено вище, в основі зміни збудливості клітин під час слідових потенціалів лежать зміни іонної провідності мембрани та активність натрій-калієвої АТФази.

Четверта властивість ПД – здатність потенціалу дії до поширення вздовж нервових і м'язових волокон без затухання, за рахунок струмів, які ПД створює на мембрані. Деполяризація дендритів і соми, поширюючись на невелику відстань електротонічно, тобто завдяки пасивним властивостям мембрани нейрона, викликає ПД початково у певній ділянці клітини – аксонному горбику – тригерній зоні. Місце виникнення ПД визначається типом нейронів: у сенсорних – початковий сегмент аксона, на якому відсутня мієлінова оболонка, а у мотонейронів та інтернейронів – аксонний горбик. Поріг виникнення ПД (КРД) в цих ділянках мембрани більш низький у порівнянні з тілом і дендритами завдяки більшій щільності потенціалозалежних  $\text{Na}^+$ -каналів.

## Розділ 6. Будова та функціонування іонних каналів мембрани

### 6.1. Загальна характеристика

В основі розглянутих змін іонної провідності під час генерації ПД лежать процеси відкриття і закриття спеціалізованих селективних потенціалозалежних каналів у мембрані, які володіють двома властивостями: 1) вибірковістю (селективністю) по відношенню до певних іонів; 2) здатністю активуватися під дією електричного струму, тобто здатністю відкриватися і закриватися у відповідь на зміну МПС. Функціонування таких каналів має ймовірнісний характер, тобто рівень мембранного потенціалу лише визначає ймовірність знаходження канала у відкритому або закритому стані. На відміну від неселективних потенціалонезалежних іонних каналів, потенціалозалежні канали пропускають переважно один вид іонів: натрію, калію, кальцію тощо. Сумарна провідність мембрани для того чи іншого іона визначається числом одночасно відкритих каналів, проникних для даного іона. Це положення може бути представлено таким аналітичним виразом:

$$g_i = N \cdot a \gamma,$$

де  $g_i$  – сумарна провідність мембрани для даного іона;  $N$  – загальна кількість відповідних каналів у даній ділянці мембрани;  $a$  – доля відкритих каналів;  $\gamma$  – провідність окремого каналу.

*Іонні канали* - це інтегральні білки, які пронизують усю товщу ліпідного бішару і складаються з пов'язаних між собою білкових субодиниць, що формують гідрофільну пору канала, заповнену водою (рис. 6.1). Через відкриту пору за електрохімічним градієнтом дифундують іони. Властивості іонних каналів (в тому числі специфічність і провідність) визначають як амінокислотна послідовність окремих субодиниць, так і просторові конформаційні зміни, які відбуваються з різними частинами поліпептидів в складі інтегрального білка канала.

Дані про структурно-функціональну організацію іонних каналів було отримано із застосування електронної мікроскопії, рентгеноструктурного аналізу, дослідження електричних явищ у мембрані та впливу на канали хімічних сполук (токсинів, ферментів, ліків). Загальновизнано, що канал складається власне з транспортної системи і воріт (т.з. ворітний механізм, див. рис. 6.1), який керується електричним полем мембрани. Ворота можуть знаходитися у двох положеннях: відкритому і закритому, відповідно, пропускати чи не пропускати іони. Тому провідність окремого іонного каналу у мембрані є постійною величиною. Модель каналу також передбачає механізм відкриття і закриття воріт.

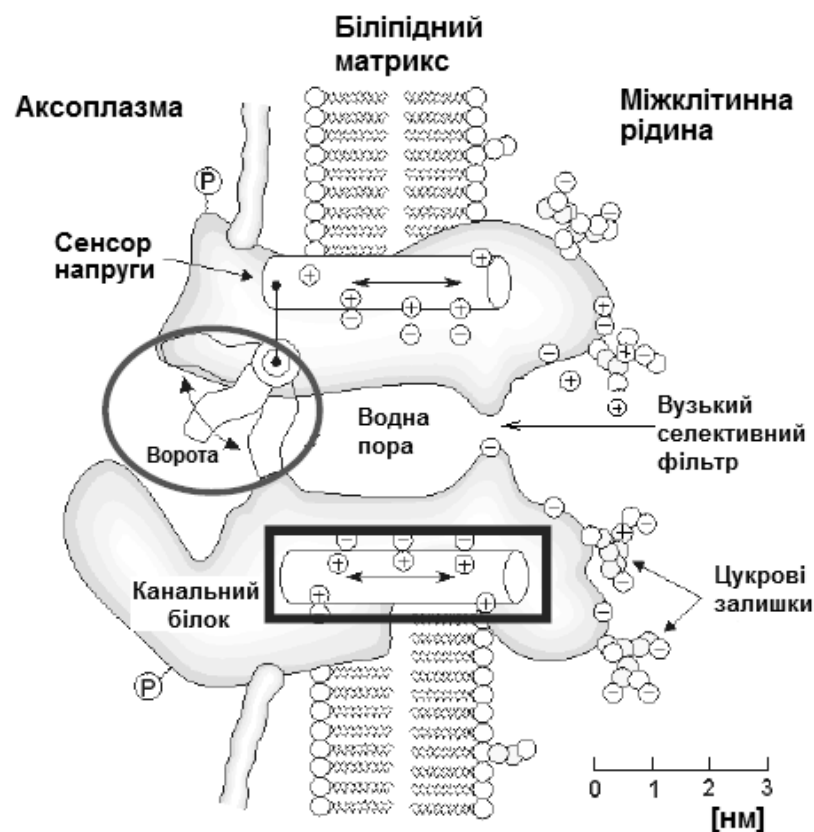


Рис. 6.1. Схематичне зображення потенціалозалежного іонного каналу та його функціональних елементів.



Як видно з рисунку, крім воріт, модель іонного каналу передбачає існування таких функціональних елементів, як сенсор напруги, вибіркового фільтру і пора відкритого каналу, заповнена водою.

Кожен канал має один або більше сенсорів до різних типів сигналів: змін мембранного потенціалу, вторинних посередників (з внутрішнього боку мембрани), різними лігандами (ззовні мембрани). Ці сигнали регулюють перехід між відкритим і закритим станом каналу. Так, переміщення у площині мембрани певних сегментів поліпептиного ланцюга субодиниць каналу, які є сенсорами напруги, призводить до відкриття каналу.

За чутливістю каналів до різних сигналів іонні канали плазматичної мембрани поділяють на потенціалозалежні, рецептор-залежні (рецептор-канали), G-білок-зв'язані, кальцій-залежні, механочутливі та конексони (щільні з'єднання).

Потенціалозалежні іонні канали керуються мембранним потенціалом. Коливання МП призводить до конформаційних змін в білковій структурі каналу, що переводить канал у відкритий чи закритий стан. Як було відзначено вище, завдяки наявності потенціалозалежних натрієвих каналів у мембрані збудливих структур відбувається генерація і розповсюдження ПД.

Ліганд-керовані іонні канали (хемокеровані канали: рецептор-залежні та G-білок-зв'язані) мають пряме відношення до мембранних рецепторів. Приєднання ліганда до рецептора викликає конформативні зміни в каналі і, відповідно, в його функціональному стані. Ліганд-керовані канали менш вибіркові, ніж потенціалокеровані, і у відкритому стані пропускають різні, але однаково заряджені іони. Наприклад, зв'язування медіатора ацетилхоліна з впізнаючим центром нікотинного ацетилхолінового рецептора (рецептор-канал, іонотропний рецептор) на мембрані кінцевої платівки скелетного м'язця викликає активування рецептора і відкриття його іонофора (канальна частина), який у фізіологічних умовах проводить іони  $\text{Na}^+$  всередину клітини і,

з деякою затримкою, іони  $K^+$  з клітини назовні. Подібні рецептори-канали є до інших медіаторів, біогенних амінів, АТФ та її похідних.

G-білок-залежні іонні канали присутні в нейронах, кардіоміоцитах, ГМК та секреторних клітинах. Вони відкриваються/закриваються під дією вторинних посередників, які утворюються після активування G-білок-зв'язаних рецепторів на поверхні плазматичної мембрани.

Механочутливі іонні канали відкриваються при деформації мембрани, наприклад, гладеньком'язових клітин.

Кальцій-залежні іонні канали регулюються внутрішньоклітинною концентрацією кальцію, наприклад, кальційзалежні K-канали. Вибірковий фільтр, найвужче місце каналу, визначає, які типи іонів (аніони чи катіони) або конкретні іони мають доступ до пори каналу. Середній діаметр отвору фільтра у натрієвих каналів дорівнює 0,4 нм, а у калієвих 0,3 нм. Певною мірою це пояснює більшу селективність калієвих каналів, ніж натрієвих. Встановлено, що натрієві канали здатні частково пропускати іони  $Ca^{2+}$ .

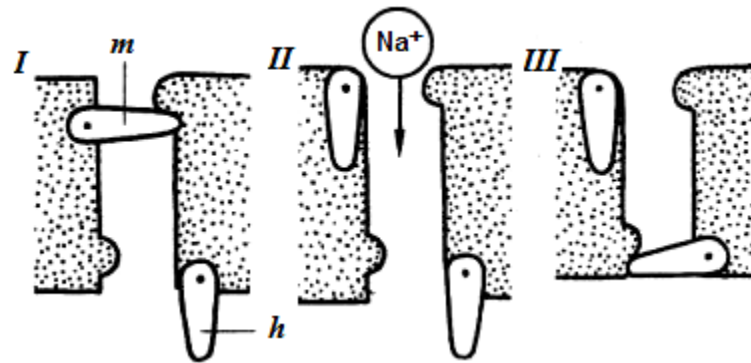
Природу селективної провідності мембрани було докладно вивчено як на самих біологічних мембранах, так і на їх моделях – фосфоліпідних і колоїдних мембранах. Було встановлено, що селективність мембрани визначається двома основними факторами. Перший фактор – сила електричного поля, тобто електростатична взаємодія іона з існуючими в мембрані негативно зарядженими зв'язуючими групами. Такими групами є карбоксильна група  $COO^-$  або аніон  $H_2PO_4^-$ . Для проникнення іона через мембрану, необхідно щоб енергія зв'язування його з негативно зарядженими групами перевищувала енергію гідратації. Іншими словами, іон проходячи селективний фільтр скидає свою гідратну оболонку і потрапляє у водну пору, де знову гідратується. Другим фактором, який визначає селективність, є точна просторова відповідність радіусів і розташування електричних зарядів іона та стінки каналу.

Завдяки наявності воріт, сенсора, вибіркового фільтра і пори іонні канали можуть бути в стані *спокою, активації і інактивації*. В стані спокою канал закритий, але готовий до відкриття у відповідь на хімічне, механічне або електричне подразнення. В активному стані канал відкритий і пропускає іони. Інактивація характеризується нездатністю каналу пропускати іони. Стан інактивації настає відразу після відкриття каналу, і триває від кількох до сотень мілісекунд (в залежності від типу каналу).

## **6.2. Молекулярна структура і активність потенціалозалежних іонних каналів електробудливої мембрани**

*Натрієві канали.* Присутні практично в будь-якій клітині. Оскільки трансмембранна різниця електрохімічного потенціалу для натрію від'ємна, то при відкритому стані іони натрію спрямовуються з міжклітинного простору в цитозоль. В електробудливих структурах натрієві канали забезпечують генерацію початкового етапу ПД. Характерною особливістю натрієвих каналів є їх короткочасна активація, після чого настає тривала інактивація. Тобто, після закінчення фази деполяризації ПД здатність натрієвих каналів відкриватися відновлюється упродовж десятків мілісекунд. Для пояснення такої поведінки натрієвих каналів висунуто припущення про існування швидких активаційних і повільних інактиваційних воріт, що підтвердилось численними експериментальними даними. В *стані спокою* (готовність до активації) активаційні ворота ( $m$ ) натрієвих каналів є закритими, а інактиваційні ( $h$ ) – відкритими (рис. 6.2, I) При подразненні клітини і зміщенні її мембранного потенціалу до значень КРД відбувається відкриття  $m$ -воріт і у висхідну фазу деполяризації ПД два типи воріт каналу виявляються відкритими – стан активації (рис. 6.2, II); через канал іони натрію рухаються у клітину за градієнтом концентрацій. За літературними даними час відкритого стану  $\text{Na}^+$ -канала становить  $\approx 0,7$  мс (від 0,3 до 1,5 мс), провідність 10 пСм. При

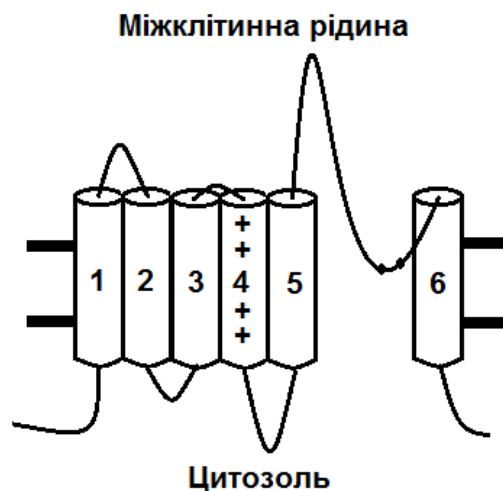
продовженні деполяризації *h*-ворота закриваються і канал переходить в стан інактивації (рис. 6.2, III). Цей стан триває у декілька разів довше, ніж активація.



**Рис. 6.2.** Схема роботи потенціалозалежного натрієвого каналу. Пояснення у тексті.

Потенціалозалежні натрієві канали є гетеродимерами; до їх складу входить велика  $\alpha$ -субодиниця ( $M_r \approx 260$  кДа) і 2-3  $\beta$ -субодиниці ( $M_r = 32-38$  кДа). Властивості каналу визначає саме  $\alpha$ -субодиниця (рис. 6.3). Завдяки електрофізіологічним, біохімічним та молекулярно-біологічним методам виявлено як мінімум 9 ізоформ  $\alpha$ -субодиниці потенціалозалежних  $\text{Na}^+$ -каналів ( $\text{Na}_v1.1\text{-Na}_v1.9$ ) (Нікольський, Біллен, 2009). Модель  $\alpha$ -субодиниці передбачає наявність у ній чотирьох доменів (I-IV), кожен з яких складається з 6  $\alpha$ -спіралей білка. Четверта  $\alpha$ -спіраль кожного домену чутлива до змін мембранного потенціалу. Переміщення в мембрані (конформація) цих  $\alpha$ -спіралей викликає відкриття активаційних воріт каналу. Одна частина позаклітинної петлі між 5 і 6  $\alpha$ -спіраллю кожного домена дещо занурюється у мембрану і формує селективний фільтр, тобто забезпечує специфічність каналу, а друга частина цієї петлі – є місцем, яке може зв'язувати *тетродотоксин* і *сакситоксин* (гетероциклічні сполуки). З рецепторним сайтом взаємодіють також пептидні  $\mu$ -конотоксини. В наш час виділено 7 різних ділянок натрієвого

канала для зв'язування токсинів і фармпрепаратів. Внутрішньоклітинна петля між III і IV доменами виконує роль інактиваційних воріт.



**Рис. 6.3.** Двохмірна модель  $\alpha$ -субодиниці потенціалозалежного натрієвого каналу  
Пояснення у тексті.

*Тетродотоксин* - отрута печінки і гонад риб родини Скелозубих (наприклад, фугу). Молекула тетродотоксина зв'язується з каналом і блокує роботу активаційних воріт. За кількістю зв'язаних із каналом молекул блокатора можна визначити кількість натрієвих каналів. За даними Скока В.І. та Шуби М.Ф. щільність розташування  $\text{Na}^+$ каналів коливається у нервових і м'язових волокнах від 13 до 75 на  $1 \text{ мкм}^2$  площі мембрани. Щільність натрієвих каналів може бути досить високою: в мембрані гігантського аксона кальмара від 100 до 600 каналів на  $1 \text{ мкм}^2$ ; в мембрані перехвата Ранв'є мієлінового волокна кроля – до 12000 на  $1 \text{ мкм}^2$ ; в мембрані аксонного горбика різних нейронів від 2000 до 10000 на  $1 \text{ мкм}^2$  площі мембрани. Чим вища концентрація потенціалозалежних  $\text{Na}^+$ -каналів у мембрані, тим вища її збудливість і менший поріг збудження, оскільки при слабших стимулах легше досягається критичний рівень деполяризації, коли вибухоподібно синхронно відкривається максимальна кількість натрієвих каналів і відбувається деполяризація мембрани збудливої клітини. Величина КРД залежить від чутливості  $m$ -воріт натрієвого каналу до деполяризації ( $\phi$ -потенціал), концентрації натрію в середовищі і відсотка початково інактивованих  $\text{Na}^+$ -каналів. Т.ч., при великій щільності натрієвих

каналів у мембрані статистично зменшується вплив інактивованих каналів на КРД за умов МПС. Чутливість *m*-воріт зростає при збільшенні концентрації іонів кальцію у зовнішньому середовищі, хоча при цьому може зростати час інактивації каналу (Ноздрач'ов А.Д, 2001).

Антагоністами натрієвих каналів (особливо у сенсорних нейронах) є також місцеві анестетики (новокаїн, лідокаїн, прокаїн), сакситоксин – отрута трихоцист війкових найпростіших та жалких клітин кишковопорожнинних, протисудомні (карбамазепін) та антиаритмічні (хінідин) препарати. Батрахотоксин – стероїдний алкалоїд із секрету колумбійської жаби підвищує стійку натрієву провідність мембрани, оскільки усуває процес інактивації. Отрута скорпіона – модифікує активаційні ворота  $\text{Na}^+$ -каналів так, що вони відкриваються при меншій деполяризації мембрани; до того ж токсин усуває інактивацію каналів. Інсектицид ДДТ (дихлордифенілтрихлорметилметан) сповільнює інактивацію натрієвих каналів.

Таким чином, потенціалозалежний  $\text{Na}^+$ -канал – це яскравий приклад інтегрального білка, вмонтованого у плазматичну мембрану збудливих клітин, що служить для швидкої сигналізації в цих клітинах.

*Калієві канали* – філогенетично найстаріший тип іонних каналів, які є у мембрані фактично усіх клітин. Потенціалонезалежні калієві канали підтримують МПС, регулюють об'єм клітини. Калієві канали забезпечують фазу реполяризації ПД, модулюють збудливість нервових і м'язових структур.

Для потенціалозалежних калієвих каналів можна застосувати ті ж принципи, що пояснюють походження селективності натрієвих каналів. Однак, маючи менший діаметр селективного фільтру, калієвий канал володіє більшою вибірковістю.

Згідно традиційних уявлень сенсор напруги потенціало-залежного  $\text{K}^+$ -каналу утворений спіралями S1-S4 кожної з чотирьох субодиниць білку. Спіраль S4 кожної субодиниці потенціало-залежного  $\text{K}^+$ -каналу несе позитивні заряди і при деполяризації рухається перпендикулярно плазматичній мембрані

у середині невеликій порожнини, утвореної іншими частинами молекули каналу, зокрема, спіралями S1-S3 (B. Hille, 2001). Такі конформаційні зміни викликають відкриття воріт каналу. Згідно альтернативної теорії лауреата Нобелівської премії з хімії (2003) Р. Мак-Кіннона (Y. Jiang et al., 2003), яка підтверджується великим експериментальним матеріалом, рухомо з'єднані спіралі S3-S4 кожної субодиниці  $K^+$ -каналу утворюють "лопаті" ззовні молекули каналу, з внутрішнього боку плазматичної мембрани. "Лопаті" несуть позитивний заряд завдяки чотирьом залишкам аргініну на спіралі S4. Коли мембрана деполяризована, "лопаті" повертаються догори по зовнішній поверхні тетрамеру, в напрямку позаклітинної рідини, і ворота каналу відкриваються, що викликає перенос зарядів ( $K^+$ ) через пору каналу.

Специфічним блокатором потенціалкерованих калієвих каналів є тетраетиламонія (ТЕА). Для калієвих каналів характерна більш повільна активація та інактивація. Середній час відкритого стану каналу затриманого випрямлення дорівнює 3 мс, провідність 4 пСм.

Калієві канали є тетрамерами – складаються з чотирьох субодиниць, кожна з яких схожа на окремий домен  $\alpha$ -субодиниці потенціалозалежного натрієвого каналу.

Є два великих класи потенціалозалежних  $K^+$ -каналів:  $K_v$ -канали та  $K_{ir}$ -канали. Останні забезпечують струм калію в клітину, коли мембранний потенціал негативніший  $E_K$ . Деякі з них активуються через метаботропні рецептори за участі G-білків, цАМФ і  $Ca^{2+}$ .

*Потенціалозалежні кальцієві канали збудливих клітин* проникні для іонів  $Ca^{2+}$  (і для  $Na^+$ , але у 1000 разів менше). Активуються при деполяризації мембрани. Складаються з 5 субодиниць:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\delta$ ,  $\beta$  та  $\gamma$ .  $\alpha_1$ -Субодиниця формує проникну для іонів кальцію пору, інші субодиниці виконують декілька функцій, у тому числі ворітного механізму. Вона схожа на гомотетрамерний калієвий канал. Її функціональними частинами є сенсор напруги, ворота, водна пора і селективний фільтр. Середній час відкритого стану одного кальцієвого каналу

складає 0,7 мс, а середня провідність – біля 0,5 пСм. Інактивація складається з двох компонентів швидкого (потенціалзалежного) і повільного (кальційзалежного), які тривають приблизно 10 і 100 мс, відповідно. Повільна інактивація, ймовірно, пов'язана з приєднанням до кальцієвого каналу  $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулінового комплексу, який фосфорилує  $\alpha_1$ - і  $\beta$ -субодиниці. Повна інактивація кальцієвих каналів не настає навіть при десятисекундній деполяризації мембрани (Скок, Шуба, 1986).  $\alpha_2\delta$ -Комплекс утворює місця зв'язування для хімічних речовин ззовні мембрани, приєднання яких впливає на процеси активації/інактивації кальцієвого каналу.  $\beta$ -Субодиниця контролює електрофізіологічні властивості мембрани, забезпечуючи активування кальцієвого каналу при більших значеннях МП клітин. Впливу  $\gamma$ -субодиниці на проникність кальцієвого каналу не виявлено. Характеристику основних *типів потенціалкерованих кальцієвих каналів* подано у таблиці 2.

Таблиця 2

### Типи потенціалозалежних кальцієвих каналів

Тип $\text{Ca}^{2+}$ -каналу	Поріг активації	Розподіл	Антагоністи
<b>L</b> ("Long-Lasting" АКА "DHP Receptor"), з повільною інактивацією	-10 мВ, високопорогові	Скелетні, гладенькі та серцевий м'язи; дендрити кортикальних нейронів; ендокринні клітини	Верапаміл, ніфедипін, лоперамід, кальцисептин, $\omega$ -агатоксин IIIA, 1,4-дигідропіридин
<b>P</b> ("Purkinje")/Q-type	Високопорогові	Лише нейрони	$\omega$ -агатоксин IVA $\omega$ -коботоксин MVIC $\omega$ -граммотоксин SIA
<b>N</b> ("Neural"/"Non-L")	Високопорогові	Всюди у ЦНС і ВНС	Лоперамід, $\omega$ -коботоксин GVIA, $\omega$ -коботоксин MVIC, $\omega$ -граммотоксин SIA
<b>R</b> ("Residual"-залишковий), з повільною кінетикою	Середньопорогові	Зернисті клітини мозочка	Сипатригін, лоратригін
<b>T</b> ("Transient"), з швидкою інактивацією	Низькопорогові	Кардіоміоцити, нейрони з пейсмерною активністю, ендокриноцити	Неповне 30% блокування $\omega$ -агатоксин IVA

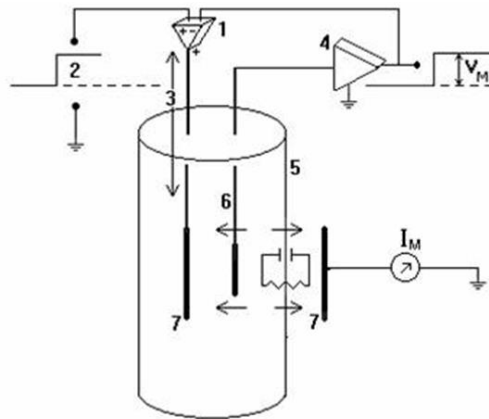


## Розділ 7. Вимірювання трансмембранних струмів

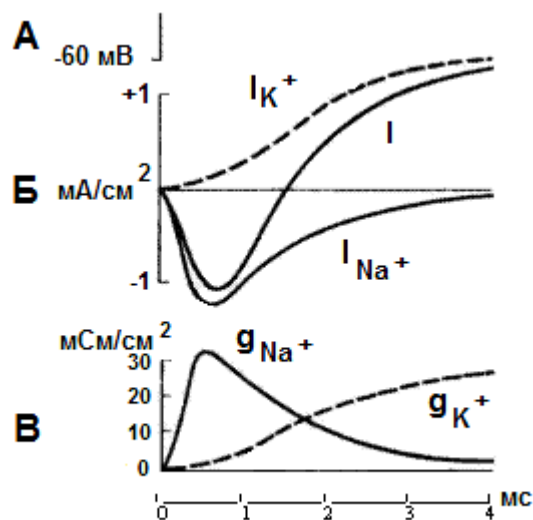
### 7.1. Методика фіксації потенціалів

Докладний аналіз змін мембранної проникності для іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  під час збудження, заснований на вимірюванні іонних струмів, став можливим завдяки завдяки методиці фіксації електричного потенціалу мембрани (voltage-clamp), застосований С. Коулом і Дж. Мармонтом у 1949 році (рис. 7.1). Відзначимо, що трансмембранні струми (при даних концентраційних градієнтах) залежать від іонної проникності ( $P_{\text{Na,K}}$ ) і від мембранного потенціалу (МП):  $i_{\text{Na,K}} = \varphi(P_{\text{Na,K}}; \text{МП})$ . Тому мембранні струми можуть точно характеризувати зміни  $P$  тільки при  $\text{МП} = \text{const}$ . Принцип цього методу заключається у тому, що мембранний потенціал автоматично фіксується на експериментальному рівні за допомогою пропускання через мембрану струму від зовнішнього джерела (стимулятор), який точно рівний за величиною, але протилежний за напрямком природному трансмембранному струму, що протікає через мембрану при збудженні. Вимірюючи амплітуду штучного струму експериментатор таким чином знає амплітуду природного трансмембранного струму. Основною частиною установки для вимірювання струмів є диференційний підсилювач, який з високою частотою порівнює поточний МП із заданим від зовнішнього джерела струму потенціалом  $E$  (командний потенціал). Якщо між МП і  $E$  є різниця, то підсилювач подає на мембрану струм, який компенсує природний. Це виключає зміщення МП від заданого рівня, в тому числі при ПД.

Якщо фіксований МП рівний потенціалу спокою, то трансмембранні струми відсутні. Якщо мембрану стрибкоподібно деполяризують до КРД, то виникає інтегральний струм ( $I$ ), що складається з двох компонентів – швидкого струму вхідного і повільного вихідного, зумовлених відповідно  $i_{\text{Na}}$  та  $i_{\text{K}}$ , які лежать в основі змін іонної провідності мембрани під час ПД (рис.7.2).



**Рис. 7.1.** Схема фіксації напруги у досліді на аксоні кальмара. 1 – підсилювач регулятор; 2 – командний потенціал; 3 – командний струм; 4 – підсилювач напруги; 5 – аксон; 6 – відвідний електрод; 7 – стимулюючі електроди.



**Рис. 7.2.** Дія деполяризуючого стимула (А), трансмембранні струми (Б) та іонна провідність мембрани (В) під час деполяризації мембрани. Примітка:  $I$  – інтегральний (сумарний) трансмембранний струм.

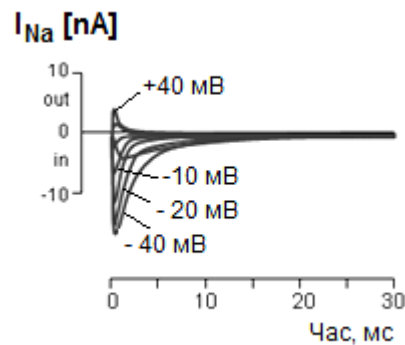
Якщо заблокувати калієві канали, наприклад, тетраетиламонієм, то хід інтегрального струму буде збігатися з вхідним натрієвим струмом. В цьому випадку ми можемо дослідити в чистому вигляді характеристики  $I_{Na}$  (рис.6.6).

Очевидно, що сила і напрямок трансмембранного струму, наприклад, який переноситься іонами  $Na^+$  ( $I_{Na}$ ), залежить від двох факторів: від величини провідності мембрани до іонів  $Na^+$  ( $g_{Na}$ ) і від різниці між мембранним

потенціалом ( $E_m$ ) та рівноважним натрієвим потенціалом ( $E_{Na}$ ). Струм  $I_{Na}$ , буде тим більшим, чим більша буде різниця  $E_m - E_{Na}$ . Цю залежність можна виразити рівнянням:

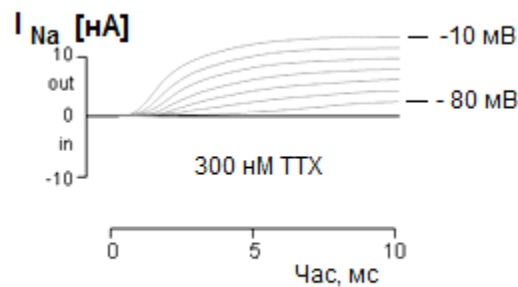
$$I_{Na} = g_{Na} (E_m - E_{Na})$$

Таким чином, амплітуда вхідних струмів збільшується зі збільшенням МП. При деполяризації мембрани амплітуда вхідного струму поступово зменшується. Коли МП =  $E_{Na}$ , то амплітуда  $I_{Na}$  буде дорівнювати 0. При значеннях МП позитивніших  $E_{Na}$  (+35 - +55 мВ) вхідний натрієвий струм змінює свій напрямок (реверсія струму). *Значення МП, при якому даний струм змінює свій напрямок, називається потенціалом реверсії* (див. рис.7.3).



**Рис. 7.3.** Натрієві струми ( $I_{Na}$ ) у симпатичному нейроні щура при різних значеннях МП, на тлі блокади калієвих каналів ТЕА (6 ммоль/л).

Блокада натрієвих каналів тетродотоксином дає можливість дослідити параметри і кінетику вихідних калієвих струмів. Як видно з рисунку 7.4, при поступовій деполяризації амплітуда вихідного калієвого струму зростає. Таким чином, реалізується правило, яке впливає з вищенаведеної формули: чим більша різниця між МП і рівноважним потенціалом для даного іона, тим більша амплітуда струму, зумовлена трансмембранним потоком даного іона. Зрозуміло, що реверсія вихідного  $I_{K^+}$  наступить, якщо МП буде перевищувати  $E_K$ , який дорівнює - 90 мВ.



**Рис. 7.4.** Калієві струми ( $I_K$ ) у симпатичному нейроні щура при різних значеннях МП (крок – 10 мВ), на тлі блокади натрієвих каналів тетродотоксином (ТТХ).

## 7.2. Різноманітність іонних струмів та їх фізіологічне значення

Різноманітність іонних каналів забезпечує різноманітність іонних струмів. Нижче розглянуто деякі з них.

### *Натрієві струми.*

1)  $I_{Na,t}$  – швидкий натрієвий струм через класичний канал Ходжкіна-Хакслі. Забезпечує швидку деполяризацію під час ПД. Локалізований у мембрані гігантського аксона кальмара, тілах та аксонах багатьох нейронів, скелетних м'язів. Блокується тетродотоксином і сакситоксином.

2)  $I_{Na,p}$  – повільний: цей струм швидко активується, але повільно інактивується. Підтримує МП біля порога генерації ПД. Додаткова слабка деполяризація швидко викликає ПД.

### *Кальцієві струми.*

1)  $I_{Ca,L}$  є високопороговим і забезпечує помірно швидку деполяризацію і тривалі ПД з плато. Робить значний внесок у генерацію ПД, особливо у гладеньких міоцитах.  $Ca^{2+}$  потрапляючи у клітину, активує кальцій-залежні  $K^+$ -канали, модулює проведення збудження у електричних синапсах і забезпечує виділення медіатора в хімічних синапсах.

2)  $I_{Ca,T}$  – низькопороговий кальцієвий Т-струм забезпечує ритмічні розряди ПД. Він активується при  $-65$  мВ і виникає у мембрані різноманітних пейсмекерних клітин, зокрема забезпечує повільну діастолічну деполяризацію у кардіоміоцитах провідної системи серця.

3)  $I_{Ca,N}$  та  $I_{Ca,P}$  повільні пачкові струми, які забезпечують повільну деполяризацію (декілька секунд), генерування пачок імпульсів, слідову деполяризацію. Знайдено в пейсмероподібних нейронах молюсків, нейронах Пуркін'є.

*Калієві струми.* Оскільки ці струми вихідні (за винятком струму аномального випрямлення), то вони забезпечують не тільки реполяризацію мембрани, але і ймовірність генерації ПД. Їх поділяють за чутливістю до величини мембранного потенціалу, кінетиці активації та інактивації, а також чутливості до фармакологічних агентів.

1)  $I_{K(DR)}$  (затриманого випрямлення). Пізній вихідний струм через класичні канали Ходжкіна-Хакслі, який активується при  $-40$  мВ. Забезпечує реполяризацію і слідову гіперполяризацію мембрани при збудженні. Присутній у соматичних і аксональних мембранах нейронів. Блокується ТЕА і 4-амінопіридином.

2)  $I_{K(Ca)}$  – кальційзалежний калієвий струм. Активується при деполяризації, підвищенні внутрішньоклітинної концентрації кальцію, бере участь у підтриманні МП. Струм викликає гіперполяризацію, що стабілізує низьку частоту слідування ПД. Відсутній у аксоні кальмара. Блокується  $Ba^{2+}$ , ТЕА, апаміном і харибдотоксином.

3)  $I_A$  – швидкий вихідний (короткочасний) калієвий струм, який активується при  $-60$  -  $-65$  мВ. Швидко інактивується. Цей струм затримує виникнення першого ПД та знижує частоту імпульсації нейрона при швидкій деполяризації. Реєструється у нейронах молюсків і ракоподібних.

4)  $I_{AR}$  – вхідний калієвий струм аномального випрямлення (його позначають також  $I_Q$  або  $I_f$ ). Даний струм відкрив італійський вчений Даріо ДіФранческо у клітинах синусно-передсердного вузла (1979 р.).  $I_{AR}$  інактивується при деполяризації мембрани і активується при гіперполяризації нижче потенціалу спокою. Зміщує МП до значень КРД. Виникнення даного струму разом із відповідними натрієвими і кальцієвими струмами зумовлює препотенціал у пейсмерних клітинах.

## **Розділ 8. Електричне подразнення, поширення збудження і електрофізіологія нервового стовбура**

### **8.1. Закони електричного подразнення**

Закони подразнення відображають певну залежність між дією подразника і реакцією збудливої тканини у відповідь на подразнення.

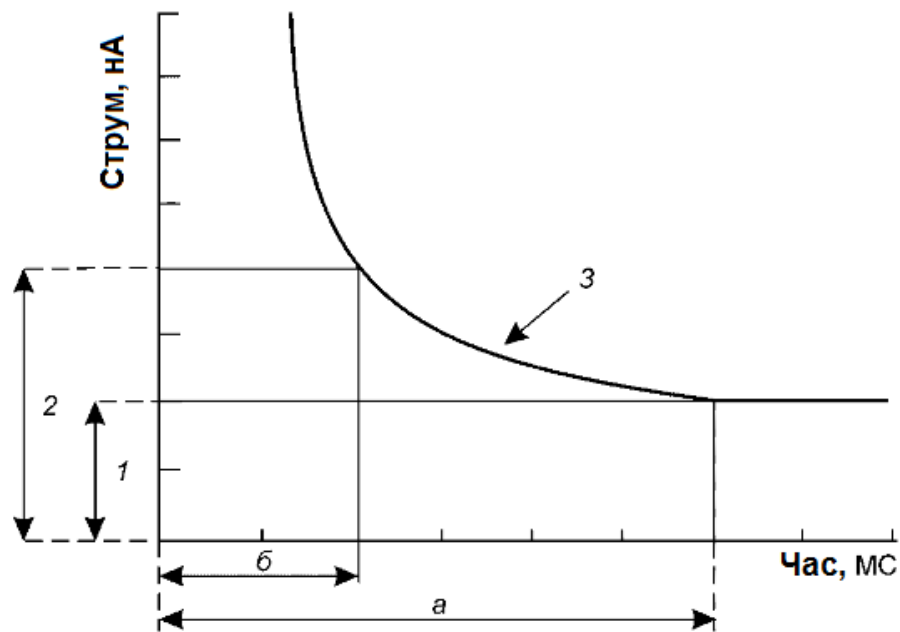
*Закон сили:* чим більша сила подразника, тим більша величина відповідної реакції. У відповідності до цього закону функціонують складні структури, наприклад, скелетний м'яз. Амплітуда його скорочення від мінімальних (порогових) величин поступово збільшується зі збільшенням сили подразника до субмаксимальних і максимальних значень. Це пов'язано з тим, що скелетний м'яз складається з багатьох м'язових волокон, які мають різну збудливість. Тому на порогові подразники відповідають тільки ті м'язові волокна, які мають найбільшу збудливість і амплітуда м'язового скорочення при цьому мінімальна. Зі збільшенням сили подразнення в реакцію залучається все більша кількість м'язових волокон і амплітуда скорочення м'яза увесь час збільшується. Коли у реакцію залучено максимальну кількість міоцитів даного м'яза, подальше збільшення сили подразника не призводить до збільшення амплітуди скорочення.

*Закон «все або нічого»:* допорогові подразники не викликають відповіді («нічого») збудливої тканини, а порогові і надпорогові подразники викликають максимальну реакцію збудливої структури («все»). За цим законом функціонують серцевий м'яз, окреме м'язове волокно і нейрон. Закон «все або нічого» не абсолютний. По-перше, на подразники допорогової сили не виникає видимої реакції, але в тканині відбуваються зміни МПС у вигляді місцевих (локальних) потенціалів. По-друге, серцевий м'яз, який розтягується кров'ю, при наповненні нею камер серця, реагує за законом «все або нічого», але амплітуда його скорочення буде більшою у порівнянні зі скороченням серцевого м'яза, який не розтягується (закон Франка-Старлінга).

*Закон подразнення Дюбуа-Реймона (закон акомодатії, закон градієнта):* подразнююча дія постійного струму залежить не лише від абсолютної величини його сили, але й швидкості наростання струму в часі. При дії повільно наростаючих подразників збудження не виникає, оскільки відбувається адаптація збудливої тканини до дії таких подразників. Дане явище отримало назву акомодатії. Акомодатія обумовлена тим, що при дії повільно наростаючих подразників у мембрані відбувається збільшення КРД. При зниженні швидкості приросту сили подразнення до деякого мінімального значення ПД взагалі не виникає. Причина акомодатії полягає у тому, що деполяризація мембрани є пусковим стимулом до початку двох процесів: швидкого, що призводить до підвищення натрієвої провідності мембрани і виникнення ПД, і повільного, що призводить до інактивації натрієвої провідності і, як наслідок, до закінчення ПД. При швидкому наростанні сили стимула підвищення натрієвої провідності встигає досягти максимального значення перш, ніж настане інактивація натрієвих каналів. При повільному наростанні подразнюючого струму поступово інактивується значна частина потенціалозалежних натрієвих каналів, що супроводжується підвищенням порогу збудження та унеможливлення виникнення ПД. Здатність до акомодатії різних структур неоднакова. Найбільш висока вона у рухових нервових волокнах, а найнижча у серцевому м'язі, гладеньких м'язах кишечника і шлунку.

Закон градієнта пов'язаний із пасивними електричними властивостями мембрани. Зі збільшенням ємності мембрани збільшується час наростання подразника і знижується т.ч. збудливість клітин.

*Закон сили-тривалості:* подразнююча дія постійного струму залежить не тільки від його амплітуди, але й від часу, впродовж якого він діє. Чим більший струм, тим менший час він має діяти для виникнення ПД. Дослідження залежності сили-тривалості показали, що остання має гіперболічний характер (рис. 8.1).



**Рис. 8.1. Графічний вираз закону «сили-тривалості».** 1 - реобаз (мінімальна порогова сила подразника, здатна викликати ПД); 2 – подвоєна реобаз; 3 - крива «сила-часу»; а – корисний час (мінімальний час дії подразнюючого струму порогової величини); б - хронаксія (мінімальний час дії подразника рівного двом реобазам, що викликає ПД).

З рисунку видно, що струм нижче деякої мінімальної величини не викликає збудження, як би тривало він не діяв, і чим коротші імпульси струму, тим меншу подразнюючу здатність вони мають. Причиною такої залежності є мембранна ємність. Дуже короткі поштовхи струму не встигають розрядити цю ємність мембрани до критичного рівня деполяризації. Мінімальна величина струму, здатна викликати ПД при необмежено тривалій його дії, називається *реобазою* (порогом подразнення). Час дії порогового подразника називається *корисним часом*.

У зв'язку з тим, що визначення корисного часу дещо утруднене, було введено поняття *хронаксія* – мінімальний час, впродовж якого струм у дві реобазы має діяти на тканину, щоб викликати збудження. Хронаксія є показником, який визначає лабільність збудливої тканини. *Лабільність* – це показник функціональної рухливості. Він визначається максимальним числом ПД (максимальний ритм), які може генерувати міоцит або нейрон за 1 секунду



у відповідності з ритмом подразнення. Лабільність (Л) лімітується періодом абсолютної рефрактерності (ПАР):  $L=1/\text{ПАР}$ . Лабільність скелетних м'язів амфібій – 100, мурчака – 200 -250, а інтернейронів СМ – 1000 імп/с.

*Закон полярної дії постійного струму:* при замиканні кола струму збудження (ПД) виникає під катодом, а при розмиканні – під анодом. Згодом було встановлено, що під анодом виникає не справжній ПД, а т.з. анод-розмикальний потенціал, який володіє властивостями локальної відповіді – амплітуда зростає градуально зі збільшенням сили подразнюючого струму.

Проходження постійного електричного струму через нервову чи м'язову волокно викликає зміни МП. Так, в області катода трансмембранна різниця зарядів зменшується, виникає деполяризація, яка досягаючи КРД викликає ПД (див. рис. 3.4). В області прикладання анода позитивний заряд на зовнішній поверхні мембрани зростає, виникає гіперполяризація мембрани і збудження не виникає. Але при цьому під анодом зменшується КРД, внаслідок покращення стану максимальної кількості потенціалозалежних натрієвих каналів – переходу в стан готовності до активації. Тому при розмиканні ланцюга струму гіперполяризація на мембрані зникає і вже на рівні МП може досягатися КРД (підвищення збудливості). Тоді на тлі анод-розмикальної реакції (локального потенціалу) буде виникати ПД. Це є основою ритмічних розрядів ПД у нейронах при однократному прикладанні подразнюючого поштовха струму.

*Закон фізіологічного електротону:* тривала дія постійного струму на тканину супроводжується змінами її збудливості. Російський вчений Броніслав Веріго (1860 – 1925) встановив, що при прикладанні тривалого прямокутного поштовха постійного струму під катодом знижується збудливість, що виявляється у зростанні порогового потенціалу. Це так звана катодична депресія Веріго, у основі якої лежить натрієва інактивация. Початкове зниження збудливості під анодом змінюється його підвищенням, внаслідок послаблення інактивации вихідної натрієвої проникності мембрани.

## 8.2. Поширення електротону і проведення потенціалу дії

Як було відзначено, дія вхідного і вихідного електричного струму на плазматичну мембрану збудливих клітин супроводжується виникненням електротонічних потенціалів (фізичний електротон). Фізичний електротон здатен поширюватися на невелику відстань від місця подразнення із затуханням (декрементом). Це явище має велике фізіологічне значення. Воно забезпечує близький зв'язок у мембрані в об'єктах з невеликою довжиною, наприклад, в тілах нейронів. Крім того, поширення кателектротону є однією з основ механізму проведення збудження у нервових і м'язових волокнах. Електротонічний потенціал затухає по мірі віддалення від місця подразнення по експоненті з постійною довжини ( $\lambda$ );  $\lambda$  – це відстань, на якій електротон ( $U_{ет}$ ) падає у  $e$  (основа натурального логарифму) разів.

Причина поширення електротону полягає у кабельній структурі клітинних об'єктів. Так, нервове волокно подібно до кабеля має добре провідну аксоплазму і високоомну оболонку – мембрану. При такій структурі електричний струм, який уводиться через мікроелектрод у будь-яку точку кабеля, намагається використати провідний стрижень (аксоплазму) для проходження до якнайбільшої кількості точок високоомної мембрани, опір якої йому треба подолати. Очевидно, якщо опір аксоплазми ( $R_i$ ) і опір середовища ( $R_e$ ) у порівнянні з опором мембрани ( $R_m$ ) дуже малі, то прикладений струм може використати усі точки мембрани практично рівномірно і електротон рівномірно охопить усе волокно. Навпаки, при опорі мембрани меншому, ніж опір аксоплазми і міжклітинної рідини, електротон буде локалізований фактично в області мікроелектрода. При співмірності  $R_m$  і  $R_i$  електротон експоненційно затухає у просторі з константою

$$\lambda = \sqrt{\frac{R_m}{R_i + R_e}}$$

де  $R_m$ ,  $R_i$  та  $R_e$  розраховані на одиницю довжини (1 см).

З наведеної формули видно, що  $\lambda$  тим більша, чим більше  $R_m$  і менше  $R_i$  та  $R_e$ . Але величина  $R_e$  безкінечно мала, тому нею можна знехтувати. Оскільки  $R_i$  залежить від діаметра волокна ( $d$ ), то при використанні тих же показників, розрахованих на одиницю площі (1 см<sup>2</sup>), маємо:

$$\lambda = 1/2 \sqrt{\frac{R_m \cdot d}{R_i}}$$

Поступовий експоненційний розвиток електротону і його зникнення у часі пояснюється наявністю мембранної ємності. Швидкість цього розвитку визначається постійною часу ( $\tau$ );  $\tau = C_m R_m$ . Чим більша постійна часу, тим повільніше виникає і зникає електротон на відстані від точки прикладання електрода. Швидкість поширення електротону тим більша, чим більша  $\lambda_m$  і чим менше  $\tau_m$ . Зі збільшенням постійної довжини електротон затухає на більшій відстані від місця прикладання струму. Це має велике значення для поширення ПД вздовж нервових і м'язових волокон.

Поширення ПД відбувається без затухання і без зниження швидкості. ПД розповсюджується електротонічно завдяки місцевим (коловим) струмам, які виникають між збудженою і незбудженою ділянками мембрани волокон (рис.8.2).



Рис. 8.2. Локальні (місцеві) струми, які забезпечують поширення ПД.

Місцевий струм вихідного напрямку деполяризує незбуджену мембрану волокна. Тут виникає кадодичний електротон. При досягненні КРД в незбудженій ділянці виникає ПД, який є причиною збудження іншої незбудженої ділянки волокна. Завдяки такій естафеті ПД поширюється вздовж збудливих структур. В м'язових і немієлінізованих нервових волокнах збудження поширюється від точки до точки безперервно, що значно уповільнює проведення ПД. Зі збільшенням діаметра волокна швидкість поширення ПД зростає, оскільки зростає постійна довжини і ймовірність виникнення ефективного електротону на більшій відстані від збудженої ділянки волокна.

За однакової довжини швидкість поширення ПД залежить від гарантійного фактора ( $S$ ):  $S = A_{\text{ПД}}$ , мВ/пороговий потенціал, мВ. Як правило, гарантійний фактор дорівнює 5 – 7 (в 5 – 7 вище порогового потенціалу). Якщо  $S=1$ , то проведення ПД ненадійне, а при  $S < 1$  – його взагалі немає. Тобто, чим більше значення має гарантійний фактор, тим надійніше подразнення сусідніх незбуджених ділянок мембрани волокна місцевими струмами.

В цілому залежність швидкості поширення ПД ( $v_{\text{ПД}}$ ) від вищевказаних факторів можна виразити формулою:

$$v_{\text{ПД}} = S \cdot \lambda / \tau$$

Довжина збудженої ділянки ( $L$ ) м'язових і нервових волокон при розвитку ПД визначається за формулою:

$$L = t_{\text{ПД}} (\text{мс}) \cdot v_{\text{ПД}} (\text{мм/мс}).$$

В гігантському аксоні кальмара  $L = 25$  мм. В тонких немієлінізованих постгангліонних волокнах автономної нервової системи  $L = 1$  мм. В м'язових волокнах ссавців  $L = 6$  мм.

Проведення збудження у мієлінізованих нервових волокнах, характерних для швидкої комунікації у вищих тварин здійснюється також за допомогою місцевих колових струмів, але тут є деякі суттєві особливості. Мієлінові муфти (довжиною 2 мм), які формуються намотуванням однієї шванівської клітини на аксон (див. рис. 1.4), є хорошими електроізоляторами: у мієліна опір дорівнює  $0,16 \text{ Мом} \cdot \text{см}^2$ . Тому у мієлінізованому волокні проволять електричні струми і генерують ПД у відповідь на них лише вузькі безмієлінові ділянки (2 мкм), розташовані між муфтами – перехвати Ранв'є. Розповсюдження збудження тут відбувається стрибкоподібно – «сальтаторно» – від перехвата до перехвата. Оскільки мієлінові сегменти мають більшу довжину, ніж у перехватів, то така форма функціонування проведення ПД більш економічна у сенсі витрат іонів і навантаження на іонні насоси і забезпечує суттєво більші швидкості поширення збудження (Хакслі, Штемпфлі, 1949). Швидкість також зростає завдяки тому, що колові струми можуть замикатися не тільки між сусідніми перехватами, а й через декілька перехватів.

Швидкість поширення ПД ( $v_{\text{ПД}}$ ) у мієлінових волокнах залежить від діаметра по-іншому, ніж у безмієлінових волоконках. Експериментальним шляхом встановлено, що в мієлінізованих волокнах хребетних  $v_{\text{ПД}} = K \cdot D$ . Швидкість поширення ПД лінійно залежить від діаметра волокна, тому вона пропорційна довжині міжперехватної ділянки, яка в свою чергу залежить від діаметра нервового волокна. Коефіцієнт пропорційності  $K$  для холонокровних

дорівнює 2, а для теплокровних – 4–6. Так, у ссавців в групі найбільш товстих мієлінових нервових  $\alpha$ -волокон  $K=6$ , тобто у волокон з діаметром  $D=20$  мкм  $v_{\text{ПД}}=120$  м/с (при  $L=60$  мм), а у волокон з  $D=4$  мкм  $v_{\text{ПД}}=24$  м/с ( $L=24$  мм). Зверніть увагу, що в останньому випадку швидкість поширення ПД відповідає приблизно  $v_{\text{ПД}}$  у гігантському аксоні кальмара ( $D=500$  мкм). Це наглядно демонструє прогресивність мієлінізації, яка дозволяє досягти високих швидкостей поширення ПД у нервовій системі при досить малій товщині нервових волокон (таблиця 3, 4). Зрозумілою стає роль демієлінізації у розвитку нервових патологій.

При переході мієлінового нервового волокна у термінальне відгалуження, яке не має мієліну, швидкість розповсюдження ПД знижується. Сумарна площа мембрани нервового закінчення збільшується у 100 разів у порівнянні з площею мембрани перехвату Ранв'є. За таких умов проведення ПД з перехвата в нервові закінчення уповільнюється і знижується гарантійний фактор ( $S$ ), що пояснюється зменшенням щільності локального подразнюючого струму в закінченні.

*Закони проведення збудження у нервах.* 1. Анатомічна і фізіологічна безперервність нервових волокон. 2. Двобічність проведення збудження у нервових волокнах. 3. Ізольоване проведення збудження по кожному нервовому волокну. Тобто, ПД не переходить з одного волокна на інше. Ізольоване проведення збудження обумовлене тим, що опір міжклітинної рідини менший, ніж мембран нервових волокон, і основна частина струмів у міжклітинниках розсіюється не досягаючи інших волокон. Відхилення від цього закону можливе при порушення цілісності мієлінової оболонки нервових волокон (т.з. ефаптична передача збудження).

Таблиця 3

## Спектр волокон сідничного нерва жаби

Групи волокон	Діаметр, мкм	Пороги електричного подразнення (відносно $A\alpha$ )	Швидкість Проведення ПД, м/с
$A\alpha$	18,5	1	42
$A\beta$	14	1,5—2,9	25
$A\gamma$	11	3,3—4,5	25
C	0,4—0,5	100—300	2,5

Таблиця 4

## Спектр волокон спинномозкового нерва кішки

Групи волокон	Діаметр, мкм	Швидкість проведення ПД, м/с	Функція
$A\alpha$	13-22	70-120	Моторні і чутливі волокна скелетних м'язів
$A\beta$	8-13	40-70	Чутливі від тактильних і температурних рецепторів
$A\gamma$	4-8	15-40	Моторні до інтрафузальних м'язових волокон
$A\delta$	1-4	5-15	Чутливі від рецепторів внутрішніх органів
B	1-3	3-14	Прегангліонарні автономні мієлінізовані
C	0,4—0,5	0,5 - 2	Постгангліонарні автономні немієлінізовані, від рецепторів болю

## Розділ 9. Синаптична передача збудження і гальмування

### 9.1. Синапси, їх характеристика і класифікація

Передача збудження та гальмування – це процес переходу збудження або гальмування з однієї нервової клітини на іншу або з рухових нервових закінчень на клітини ефektorних органів. В даному випадку мова йде не про проведення збудження по однорідній структурі плазматичної мембрани, як це відбувається у нервовому волокні, а про проходження збудження через спеціалізовані утвори у фізіологічних контактах між клітинами.

Спеціалізовані контакти, які забезпечують перехід збудження з нервового волокна на іннервовану ним клітину – м'язову, нервову або секреторну – називають *синапсами*. Електронно-мікроскопічні дослідження виявили, що як і в ЦНС, так і на периферії (в м'язах, внутрішніх органах) синапси складаються з трьох основних частин: *пресинаптичної мембрани, постсинаптичної мембрани і синаптичної щілини*. В скелетному м'язі мієлінізоване нервеве волокно (аксон мотонейрона) галузиться (коефіцієнт мультиплікації – 1 : 5–2000) на безмієлінові терміналі з діаметром 1 – 1,5 мкм. На терміналях утворюються пресинаптичні колбоподібні розширення (бляшки), мембрана яких є своєрідним нейросекреторним апаратом, що виділяє медіатор, який чинить збуджуючий вплив на посмуговані м'язові клітини хребетних. Пресинапси утворюють синаптичне з'єднання зі спеціалізованою постсинаптичною мембраною м'язового волокна – *кінцевою платівкою*, яка має численні складки (площа – 10 000 мкм<sup>2</sup>). Саме на кінцевій платівці розташовані мембранні рецептори до медіатора (щільність 50–100 рецепторів/мкм<sup>2</sup> платівки). Активування рецепторів медіатором призводить до виникнення ПД у м'язовій клітині.

За локалізацією синапси бувають центральні і периферичні. За морфологією пре- і постсинаптичної мембрани виділяють аксо-дендритні, аксо-соматичні, аксо-аксональні, дендро-дендритні та дендро-соматичні синапси. За розвитком у онтогенезі – стабільні і динамічні, які є основою утворення дуг безумовних та умовних рефлексів, відповідно. За кінцевих ефектом синапси



бувають збуджуючі і гальмівні, відповідно на постсинаптичній мембрані виникає деполяризація і ПД, або гіперполяризація мембрани.

Хімічні синапси класифікують ще за формою контакту на термінальні і прохідні (з варікозними розширеннями) та за природою медіатора (холінергічні, адренергічні тощо).

За способом передачі збудження синапси поділяють на *електричні синапси*, які є різновидом щілинних контактів, і *хімічні синапси*. Збудження у електричних синапсах передається електротонічно за допомогою колових струмів пресинаптичної мембрани, які пронизують постсинаптичну мембрану і у місці виходу зумовлюють деполяризацію постсинаптичної мембрани. При досягненні КРД на постсинаптичній мембрані виникає ПД. У хімічних синапсах медіатор (хімічна речовина) активує рецепторні білки на постсинаптичній мембрані, що супроводжується змінами її іонної провідності, виникненням локального потенціалу (збуджуючого постсинаптичного потенціалу) та ПД.

Хімічні синапси характеризуються широкою синаптичною щілиною (20–50 нм) між пре- і постсинаптичною мембранами, а також різною спеціалізацією останніх, як було відзначено вище. В хімічних синапсах збудження і гальмування передається в одному напрямку.

В електричних щілинних синапсах зовнішні шари мембрани контактуючих клітин відокремлені щілиною 2 нм. Збудження в таких синапсах передається в обох напрямках, хоча існують електричні синапси, що можуть передавати збудження у одному напрямку. Нексуси характеризуються майже повним злиттям зовнішніх шарів мембран з утворенням п'ятишарової структури.

В електричних синапсах фактично відсутня синаптична затримка передачі збудження (0,01–0,05 мс), а у хімічних вона складає 0,2–0,8 мс. Це так звана істинна синаптична затримка. Вимірювана синаптична затримка може бути у рази більша, у зв'язку з галуженням нервового волокна, потоншенням

пресинаптичних терміналей і відповідно падінням швидкості проведення збудження.

Хімічні синапси є як збуджуючі, так і гальмівні. Переважна більшість електричних контактів – збуджувальні. Однак, у літературі Нобелівським лауреатом Дж. Екклсом описаний гальмівний електричний синапс у риби. У хімічних синапсах дуже виражена післядія, пов'язана з тривалими змінами збудливості на постсинаптичній мембрані після попереднього впливу медіатора.

Хімічні синапси чутливі до температури, тому є переважаючими у теплокровних тварин.

## **9.2. Розвиток уявлень про будову та функції синапсів**

Термін «синапс» (грец. з'єднання) увів в науку британський фізіолог, лауреат Нобелівської премії 1932 року Ч. Шеррігтон (1897 р.) для означення фізіологічного зв'язку між нервовими клітинами. Він передбачив затримку (уповільнення) проведення збудження у хімічних синапсах, що є свідченням відокремленості пре- і постсинаптичної мембрани, а також однобічне поширення ПД у синапсах. Але, до появи електронної мікроскопії чітких уявлень про будову синапсів не було. До 1952 року будь-яку область щільного контакту між нейронами розглядали як синапс. Була, навіть, думка про єдину мембрану – синаптолему. Із застосуванням рентгеноструктурного аналізу і електронної мікроскопії було встановлено, що у зоні контакту мембрани нейронів відокремлені.

В історії дослідження синапсів найбільші суперечки стосувалися способу передачі збудження у з'єднаннях. Класик фізіології Е.Г. Дюбуа-Реймон припустив наявність як електричної, так і хімічної передачі збудження між клітинами.

Поштовхом для формування теорії хімічної передачі збудження стали роботи Т.Р. Елліота (1904 р.), який показав, що норадреналін діє таким же

чином на гладенькі м'язи судин, як і подразнення симпатичного нерва. Видатний британський дослідник Дж. Н. Ленглі у 1906 році на основі своїх досліджень припустив наявність на поверхні скелетних м'язових клітин зон, найбільш чутливих до фармакологічних речовин, зокрема нікотину.

Отто Леві у 1921 році провів досліди з перехресним кровообігом у собак, в яких довів, що блукаючий і симпатичні нерви виділяють хімічні речовини, що впливають на фізіологічні показники серцевої активності, відповідно, як він їх назвав, «вагус-речовину» і «симпатин».

Визначальні дослідження провів і написав у 1924 році знамениту статтю російський вчений О.П. Самойлов. Він показав, що індекс  $Q_{10}$  для передачі збудження у хімічному з'єднанні в скелетному м'язі більший, ніж для проведення збудження у нерві. Це був прямий доказ наявності хімічного процесу у нервово-м'язовому синапсі. О.П. Самойлову належить також ідея, що у місці синапса з нервових закінчень виділяються хімічні речовини – медіатори, які діють на мембрану м'язової або іншої клітини, викликаючи в останніх фізіологічні реакції, наприклад, збудження, скорочення чи секрецію. Дослідження О.П. Самойлова дали поштовх до створення О.В. Кібяковим теорії міжнейронного хімічного механізму передачі збудження (1933 р.).

В цілому до сьогодні йде дискусія про пріоритет цього відкриття. Деякі західні вчені дотримуються думки, що він належить англійському фармакологу Г. Дейлу, який отримав у 1936 році Нобелівську премію за відкриття ролі ацетилхоліну у синаптичній передачі нервових імпульсів.

Інша частина тогочасних дослідників відстоювали теорію електричної передачі сигналів, зокрема, Лоренте де Но, Дж. Екклс, Д.С. Воронцов та ін. Лише згодом, в 50-ті роки, Д.С. Воронцов і Дж. Екклс сприйняли позиції хімічної теорії передачі збудження.

Наявність двох думок на один і той же фізіологічний процес, як правило, є потужним стимулом для досліджень. І в наступні роки підтвердилось існування як хімічних, так і електричних синапсів. Найбільш поширеними у

тваринному світі є хімічна передача збудження. Електричні синапси характерні для нервових систем безхребетних тварин. Вони виявлені у нервовому ланцюжку кільчастих червів і членистоногих. У хребетних тварин електричну передачу збудження виявлено у нервовій системі риб, ціліарному ганглії птахів, між фоторецепторами і біполярними клітинами сітківки приматів та між дендритами нової кори. В деяких синапсах поєднується електричний і хімічний механізм передачі збудження.

Локалізація і кількість синапсів залежить від функціональної ролі нейронів. На пірамідних нейронах Беца їх близько 10 000. Більшість нейронів утворює аксо-дендритні синапси, менше аксо-соматичні і аксо-аксональні. Значна кількість синапсів на дендритах нейронів є основою конвергенції і т.ч. сумації збудження на клітині (інтегративна діяльність головного мозку).

У 1966 році Дж. Екклс сформулював синаптичну теорію довготривалої пам'яті. За цією теорією активна робота хімічних синапсів сприяє збільшенню їх здатності передавати збудження і призводить до утворення нових контактів (пластичність центральних міжнейронних синапсів), що є основою тривалої реверберації збудження у нервових мережах і довготривалого збереження пам'яті.

Відійшов в історію принцип Г. Дейла: один нейрон – один медіатор. На сьогодні доведено, що разом з основним медіатором в синапсі виділяються також ко-трансміттери. Багато з них виконують не тільки медіаторну чи модуляторну функцію, але й є трофічними факторами (особливо нейропептиди, фактори росту тощо). Можливо, що виділення хімічних речовин відбувається безімпульсно, але це питання ще потребує детального вивчення.

### **9.3. Електрична передача збудження і гальмування**

Перші дослідження електричної передачі сигналів були проведені у 1930-ті роки У. Остергоутом і А.Хіллом на водоростях (*Nitella*). Пізніше дуло досліджено ефаптичну передачу електричного сигналу між демієлінізованими

нервовими волокнами пошкодженого нерва. І.С. Бериташвілі реєстрував повільні потенціали у глибині СМ. Було помічено, що під час виконання рефлексів у жаби виникають електротонічні зміни потенціалу в оточуючих нервових клітинах. Отриманий фактичний матеріал свідчив про можливість електричної передачі збудження.

Морфологічно і функціонально електричні синапси організовані простіше. Вони надійніші. Між мембранами (що мало відрізняються) немає широкої синаптичної щілини (2–5 нм), тому синаптична затримка становить лише 0,01–0,05 мс. Опір електричному струму в області синапса – знижений, тобто створюється безперервний кабельний зв'язок між нейронами. Коефіцієнт передачі синапса ( $K_p$ ) коливається у межах від 0,1–0,5. *Коефіцієнт передачі синапсу* – це відношення змін електротонічних МП на постсинаптичній мембрані до змін МП на пресинаптичній мембрані.

Електричні щілинні контакти зустрічаються між багатьма типами клітин. Такі контакти є в ембріональній тканині безхребетних і хребетних тварин. У сформованих організмів електричний зв'язок є характерним для епітеліальної і ендотеліальної тканини. Електричні з'єднання є також між клітинами глії, гладеньких м'язів та міокарда, в нервовій системі безхребетних і хребетних (риби, амфібії). Електричним синапсам властива надзвичайна швидкість і надійність, але вони не придатні для інтеграції процесів збудження і гальмування у нервовій системі.

Електронно-мікроскопічні дослідження показали, що в електричному синапсі пре- і постсинаптична мембрана зближуються і між ними утворюються гідрофільні білкові містки з каналами (gap junction), які забезпечують зв'язок двох цитоплазм. Містки-канали називають коннексонами, які складаються з 6 молекул білка конексина (рис. 9.1).

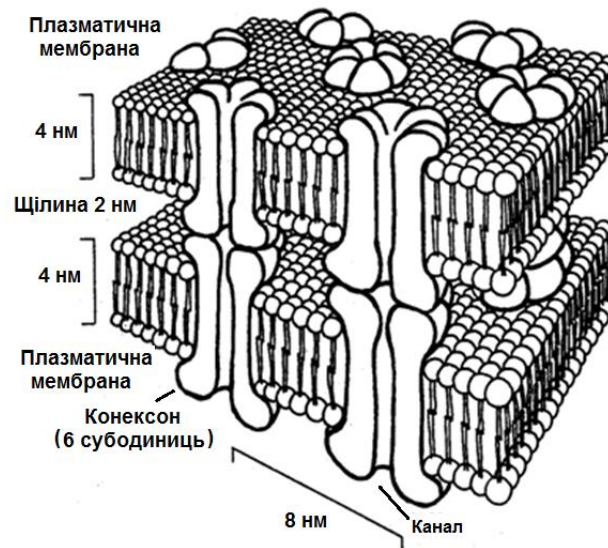
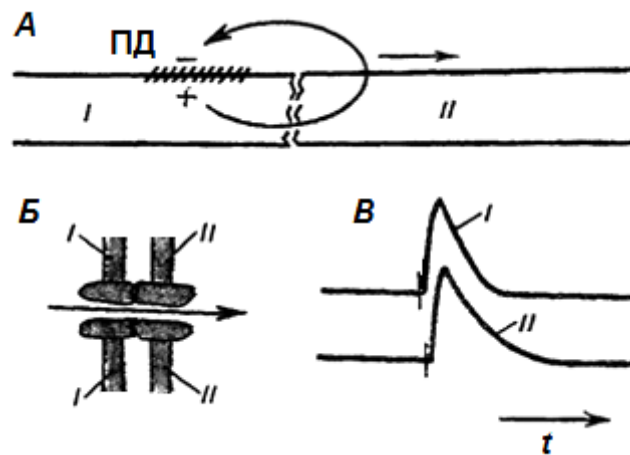


Рис. 9.1. Будова щілинного контакту.

В найпростішому збуджувальному септальному синапсі збудження між сусідніми сегментами гігантського аксона рака передається за допомогою колових (місцевих) струмів, які виникають між збудженою і незбудженою ділянкою пресинаптичної мембрани ( $K_p=0,37$ ). Петлі струму, пронизують постсинаптичну мембрану через канали конексонів і у місці виходу через постсинаптичну мембрану викликають її деполяризацію (рис. 9.2). При досягненні критичного рівня деполяризації на постсинаптичній мембрані виникає ПД. В септальних синапсах, як і у безперервному провіднику збудження передається в обидва боки.

Через канали конексонів можуть проходити ряд речовин від клітини до клітини, в тому числі, медіатори і вторинні месенджери.

Аналогічні електричні синапси, але з меншим  $K_p$  ( $\approx 0,15-0,19$ ) існують між деякими нейронами (аксонами, дендритами) в нервовій системі молюсків, а також у мозку риб і ссавців. Через ці синапси пресинаптичні ПД не передаються, а проходять лише породжувані ними електротонічні підпорогові сигнали. Такі синапси сприяють синхронизації розрядів пов'язаних між собою клітин при їх спільному подразненні від інших джерел.

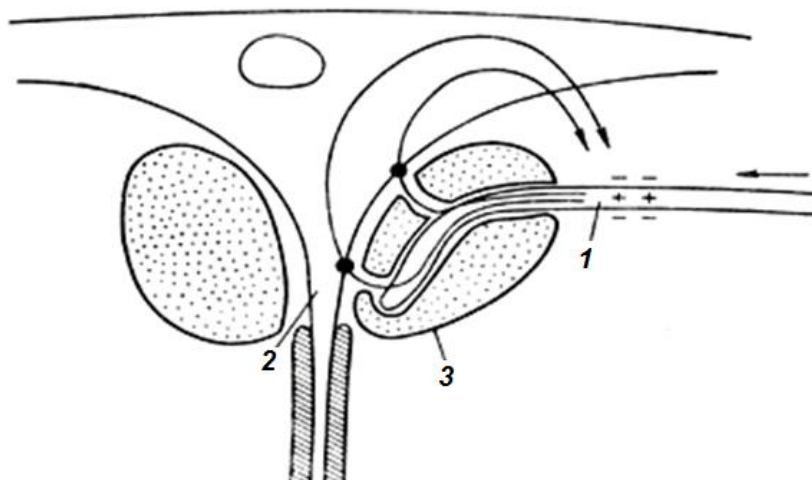


**Рис. 9.2.** Будова і робота збуджувального електричного синапса септованого гігантського аксона річкового рака. *A* – подразнення постсинаптичної мембрани (*II*) петлею струму (показано стрілкою) ПД пресинаптичної мембрани (*I*). *Б* – Ділянка близького контакту пре- (*I*) і постсинаптичної мембрани (*II*) з поперечним каналом, що забезпечує протікання іонного струму. *В* – співвідношення у часі (*t*) пре- (*I*) і постсинаптичного ПД (*II*).

Однобічні (вентильні) збуджуючі електричні синапси є між латеральними гігантськими волокнами річкового рака і сегментарними гігантськими руховими нервовими волокнами. Збудження передається з гігантського волокна на рухові, тобто в одному напрямку. Затримка при ортодромній передачі в цьому синапсі дорівнює 0,1 мс. Синаптична передача відбувається лише у місці, де рухове волокно пересікає гігантський латеральний аксон. В ортодромному напрямку  $K_n$  дорівнює 0,25, а в антидромному напрямку  $K_n$  становить лише 0,005. Ймовірно, антидромний сигнал закриває канали. При амплітуді пресинаптичного ПД, рівній, наприклад, 120 мВ,  $\Delta U$  на постсинаптичній мембрані (в моторному волокні) становить 30 мВ і цього достатньо, щоб досягти КРД і викликати ПД. При штучному виклику ПД на постсинаптичній мембрані (близько 120 мВ) на пресинаптичній мембрані виникає деполаризація з амплітудою приблизно 0,6 мВ, що абсолютно недостатньо для виникнення ПД на пресинаптичній мембрані. Важливою морфологічною основою однобічності проведення збудження в описаному електричному синапсі є більші розміри збудливої структури, з якої ПД передається (латеральне нервово волокно), у порівнянні зі структурою на яку

ПД передається. Розглянутий синапс, таким чином, забезпечує керування мотонейронами з боку латерального гігантського нервового волокна.

*Електричний гальмівний синапс* утворюється, наприклад, між кінцевими відгалуженнями аксона однієї маутнерівської клітини і аксонним горбиком іншої маутнерівської клітини у довгастму мозку костистих риб. Два таких гігантських нейрони розміщуються симетрично і керують протилежно спрямованими рухами хвоста при реакціях швидкого уникнення від небезпеки. Коли один з нейронів збуджується, то інший загальмується. Таке гальмування забезпечується терміналю аксона клітини-антагоніста (або додатковим вставним нейроном), яка формує гальмівний електричний синапс. В даному синапсі гальмівна терміналь обвиває аксонний горбик і початковий сегмент аксона, як і увесь цей утвір занурений у гліальну аксонну шапочку (рис. 9.3).



**Рис. 9.3.** Схема роботи гальмівного електричного синапса на клітині Маутнера довгастого мозку костистих риб: 1 – пресинаптичне закінчення; 2 – початковий сегмент аксона; 3 – аксонна «шапочка» (мієлін).

Між терміналю і постсинаптичною мембраною тут немає щільного сполучення або щілинного контакту. Гальмівний вплив розвивається за рахунок дії зовнішньої петлі місцевого струму, який виникає при поширенні ПД по мембрані пресинаптичного закінчення. Пресинаптичний струм, очевидно, зупиняється перед гліальною чашечкою. При цьому частина вхідного струму, який проходить через терміналь, прямує в початковий сегмент аксона



маутнерівської клітини і суттєво гіперполяризує його мембрану. Вихід струму з клітини при цьому розподілений по широкій сома-дендритній частині плазматичної мембрани і не викликає там суттєвої деполяризації, оскільки щільність потенціалозалежних натрієвих каналів в цій частині мембрани низька і, відповідно, збудливість теж. Вхідний гіперполяризуючий струм миттєво гальмує розряд ПД в початковому сегменті аксона (триггерна зона) маутнерівської клітини, але це продовжується тільки під час дії пресинаптичного ПД, тобто протягом декількох мілісекунд. Описане електричне гальмування потім може продовжуватися і підтримуватися за рахунок більш інертних хімічних синапсів.

#### **9.4. Структурно-функціональна організація хімічних синапсів**

##### **9.4.1. Будова хімічного нервово-м'язового синапса**

У порівнянні з електричними, хімічні синапси вирізняються більшою складністю. У безпосередньому контакті з постсинаптичною мембраною м'язового волокна (кінцева платівка) знаходяться пресинаптичні бляшки. Бляшка є розширенням пресинаптичної терміналі нервового волокна. Так, у скелетних м'язах нервове волокно характеризується відсутністю мієлінової оболонки і розгалужується на поверхні м'язового волокна на безмієлінові нервові закінчення (терміналі, діаметром 1,5 мкм), які в бороздках м'язового волокна проходять впродовж 100 мкм і кожне утворює синаптичні контакти. З фазними м'язовими волокнами контактують нервові закінчення пальцеподібної форми, а з тонічними – гроноподібної форми. В корі головного мозку бляшки мають діаметр 0,3 – 1,5 мкм. В ЦНС мієлінова оболонка зберігається на відстані 1 мкм до синапса. У більшості ж хімічних синапсів контакти формують безмієлінові нервові закінчення. В аксоплазмі пресинаптичної бляшки знаходяться численні синаптичні міхурці з діаметром 50 нм. Міхурці зкупчуються біля потовщених ділянок пресинаптичної мембрани – *активних*



пресинаптичних бляшок дуже повільно. Ацетил-КоА утворюється з піровиноградної кислоти і жирних кислот в мітохондріях. Холін утворюється у печінці і надходить до нейронів через кров і міжклітинну рідну (в нейронах холін не синтезується). Іншим джерелом є холін, який зворотньо захоплюється пресинаптичною мембраною із синаптичної щілини після зруйнування в ній ацетилхоліну ферментом ацетилхолінестеразою (АХЕ). Зворотнє захоплення відбувається завдяки специфічному білку – великого транспортера холіну.

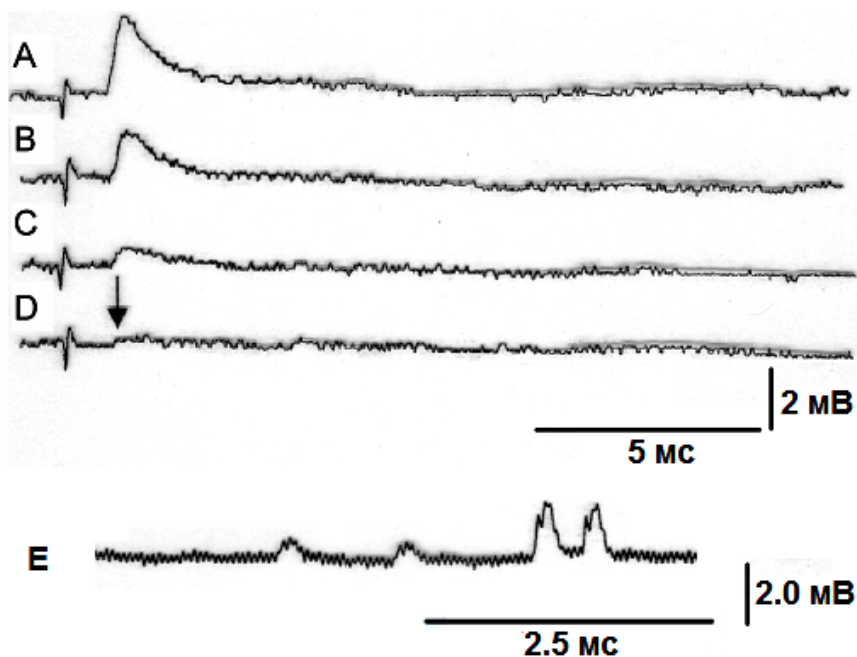
АХ міститься в аксоплазмі пресинапсу в синаптичних міхурцях. В стані спокою АХ повільно синтезується і спонтанно може виділятися у синаптичну щілину. При збудженні вивільнення АХ і його синтез посилюється. Таким чином синтез АХ регулюється за принципом позитивного зворотнього зв'язку.

#### **9.4.2. Виділення ацетилхоліну пресинаптичним закінченням**

Дослідження мініатюрних потенціалів кінцевої платівки (мПКП) показали квантовий характер виділення медіатора АХ у нервово-м'язовому синапсі (Кастільо, Катц, 1954). Один квант – це одна везикула, що містить медіатор. Тобто, медіатор виділяється дискретно порціями (квантами) шляхом екзоцитозу у синаптичну щілину. За допомогою мікроелектродної техніки дослідники встановили, що спонтанне виділення одного кванта ацетилхоліна дає зміни МП на кінцевій платівці приблизно 0,5 мВ (рис. 9.1, Е). При синхронному виділенні медіатора з двох і більше везикул відбувається сумація (суперпозиція) постсинаптичних процесів на кінцевій платівці і виникають ПКП в два рази більшої амплітуди, ніж кожен окремий мініатюрних потенціал.

В інших дослідах збільшення сили подразнення нерва призводило до градуального зростання амплітуди ПКП (рис. 9.4, А – D). На основі отриманих даних було зроблено висновки: 1) елементарною дискретною порцією медіатора є та його кількість, що міститься у 1 везикулі (кванті); 2) величина ПКП залежить від кількості виділеного медіатора; 3) градуальний характер збільшення ПКП вказує на те, що цей потенціал володіє властивостями

локальної відповіді. ПКП поширюється із затуханням на невелику відстань на позасинаптичні ділянки мембрани м'язового волокна, де розташовані потенціалозалежні  $\text{Na}^+$ -канали. Якщо амплітуда ПКП буде достатньо великої амплітуди (т.з. ефективний ПКП), то МП мембрани за межами кінцевої платівки досягне критичного рівня деполяризації, що буде супроводжуватися генерацією ПД на мембрані міоцита. Для виникнення ефективного ПКП необхідно 100 квантів АХ у скелетному м'язі жаби та 200–250 квантів у м'язі морської свинки.



**Рис. 9.4.** Постсинаптичні потенціали кінцевої платівки (ПКП).

А – В – ПКП при подразненні моторних нервових волокон прямокутними поштовхами струму різної амплітуди.

Е – Спонтанні мПКП. Два останніх потенціали результат сумачії двох мПКП.

*Електро-секреторний зв'язок у пресинапсі.* Деполяризація пресинаптичної мембрани на 10–15 мВ супроводжується збільшенням виділення медіатора пресинаптичною мембраною в десятки разів. Найбільша частка синаптичної затримки припадає на процес виділення медіатора.

Оскільки тетродотоксин і тетраетиламонія не впливали на процес екзоцитозу, то було сформовано висновок про те, що виділення квантів АХ не залежить від функціонування потенціалозалежних натрієвих і калієвих каналів. В той же час, у роботах Бернарда Катца і Рікардо Міледі (1960) було показано, що у безкальцієвому фізіологічному розчині виділення медіатора припиняється. Виявилось, що під час деполяризації пресинаптичної мембрани в ній відкриваються потенціалозалежні кальцієві канали, через які іони кальцію заходять у пресинаптичну терміналь. Чим більше кальцію буде у аксоплазмі пресинапса, тим більшим буде число виділених квантів медіатора. Накопичення іонів кальцію у пресинаптичних бляшках лежить у основі явища *посттетанічної потенціації* – полегшення синаптичної передачі збудження у синапсі після стимуляції моторних нервових волокон з високою частотою. Наслідком такої стимуляції є збільшення концентрації кальцію у пресинаптичних бляшках, що призводить до посилення виділення медіатора і зростання ПКП у відповідь на поодинокі подразнення.

Вхід кальцію у пресинаптичне закінчення блокують зміїна отрута конотоксин і двохвалентні катіони  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  та  $\text{Ni}^{2+}$ . Іони  $\text{Sr}^{2+}$  можуть замінювати іони  $\text{Ca}^{2+}$ , але менш ефективно. Кальцієві канали пресинаптичної мембрани погано блокуються верапамілом.

Виділення медіатора відбувається шляхом екзоцитозу. Механізми цього явища було розкрито у роботах Р. Шекмана, Дж. Ротмана та Т. Зюдорфа (Нобелівська премія з фізіології і медицини 2013 р.). Згідно їхньої теорії, процес виділення медіатора з везикул здійснюється в декілька етапів.

Перший етап – це з'єднання везикул з пресинаптичною мембраною (докінг). Цей процес відбувається завдяки білку мембрани везикули Rab 3/27 та цитоплазматичних білків RIM та RIM-VP, які приєднують везикулу до молекули кальцієвого каналу в активній зоні пресинаптичної мембрани. Саме в активних зонах спостерігається висока концентрація потенціалозалежних кальцієвих каналів.

Другий етап – підготовка везикул до злиття з мембраною (праймінг). Синаптобrevіни, які закорені у мембрану везикули утворюють переплетення з білками, які асоційовані з пресинаптичною мембраною – синтаксином та SNAP-25. Завдяки цьому везикули ще міцніше приєднуються до пресинаптичної мембрани.

Третій етап – злиття везикули з пресинаптичною мембраною – здійснюється завдяки ще одному білку везикулярної мембрани – синаптотагміну, який виступає сенсором іонів  $Ca^{2+}$ . При збудженні відкриваються потенціалозалежні кальцієві канали пресинаптичної мембрани і іони кальцію заходять у цитоплазму пресинапсу. Молекула синаптотагміну активується, приєднуючи п'ять іонів кальцію, і взаємодіє з ліпідами пресинаптичної мембрани. Мембрана везикули зливається з пресинаптичною мембраною. При цьому утворюється трансмембранний отвір з везикули у синаптичну щілину, через який вивільняється медіатор.

Нетривалість процесу виділення медіатора забезпечується механізмами швидкого виведення медіатора назовні пресинаптичної мембрани і його зв'язування з білками-рецепторами на постсинаптичній мембрані. Відомо також, що частина іонів кальцію з аксоплазми легко захоплюється (секвеструється) ЕПС і мітохондріями. Показано, що мітохондріальні отрути блокують роботу кальцієвих насосів і вхід кальцію у депо. При цьому спостерігається збільшення частоти виділення квантів медіатора.

*Синаптична щілина.* Рідина в синаптичній щілині має консистенцію геля. Перпендикулярно пре- і постсинаптичній мембрані в щілині зорієнтовані білкові молекули, пов'язані з фосфоліпідами мембран. Це забезпечує міцність синаптичного контакту. Медіатор дифундує через середовище синаптичної щілини до кінцевої платівки (1/3 часу синаптичної затримки).

*Постсинаптична мембрана (кінцева платівка)* є продовженням плазматичної мембрани м'язового волокна, але має певну спеціалізацію. На ній розташовані хемочутливі білки-рецептори – нікотинчутливі ацетилхолінові

рецептори (nAХР), кальцієві канали і практично відсутні потенціалозалежні натрієві і калієві канали.

Критерії визначення хеморецептора плазматичної мембрани: 1) рецептори – це макромолекули, що можуть взаємодіяти з медіатором і фармакологічними речовинами; 2) володіють генетично детермінованою специфічністю; 3) приєднання хімічної речовини (медіатора, агоніста, антагоніста) викликає зміну стану рецептора, що зумовлює постсинаптичну початкову фазу ефекту (ПКП, ЗПСР); 4) під час взаємодії з медіатором не відбувається змін первинної хімічної структури рецептора і молекули медіатора. Активація nAХР триває біля 0,3 мс, після чого медіатор руйнується ферментом холінестеразою.

Т.ч. при синаптичній передачі збудження у холінергічному нервово-м'язовому синапсі скелетного м'яза на кінцевій платівці виникає збуджувальний постсинаптичний потенціал (деполяризація) – ПКП, що є основою наступного збудження міоцита. У виникненні ПКП беруть участь два струми: вхідний натрієвий і вихідний калієвий струм.

#### **9.4.3. Будова холінорецептора нікотинового типу (nAХР)**

Очищений холінорецептор є глікопротеїном, інтегральним білком (3% цукрів – маноза, галактоза, глюкоза). У низьких концентраціях нікотин викликає активування, а у високих – блокування nAХР.

За даними електронної мікроскопії і рентгеноструктурного аналізу молекула нікотинового холінорецептора має грибоподібну форму і складається з п'яти субодиниць (діаметр потовщеної частини – 3–4 нм). В середині знаходиться канал. Довжина рецептора перпендикулярно площині мембрани – 11–15 нм.

Молекула холінорецептора знаходиться у рідкому фосфоліпідному оточенні. Щільність розташування: 50 рецепторів на 1 мкм<sup>2</sup> площі кінцевої платівки.

Відносна молекулярна маса  $\alpha 1$ - та  $\alpha 2$ -субодиниць дорівнює 40 кДа,  $\beta$ -субодиниці – 50 кДа,  $\gamma$ -субодиниці – 60 кДа,  $\sigma$ -субодиниці – 65 кДа.

Нативний холінорецептор є димером, обидва мономери якого пов'язані дисульфідними зв'язками між  $\sigma$ -субодиницями (рис.9.5).

Функціональними частинами нікотинового холінорецептора є впізнаючий центр (місце зв'язування з ацетилхоліном) і канал (іонофор).

Є ряд даних, що місце зв'язування ацетилхоліну належить двом  $\alpha$ -субодиницям. Це було продемонстровано за допомогою електронної мікроскопії з використанням радіоактивно міченого  $\alpha$ -бунгаротоксина, потужного блокатора нАХР. Деякі нейротоксини, що пригнічують іонну проникність мембрани при активації нАХР, не перешкоджають зв'язуванню ацетилхоліна з впізнаючим центром. Це т.з. каналоблокатори. Таку дію виявляють гістріонікотоксин (із секрету шкіри колумбійської жаби) і церулеотоксин (з отрути індійського крайта).

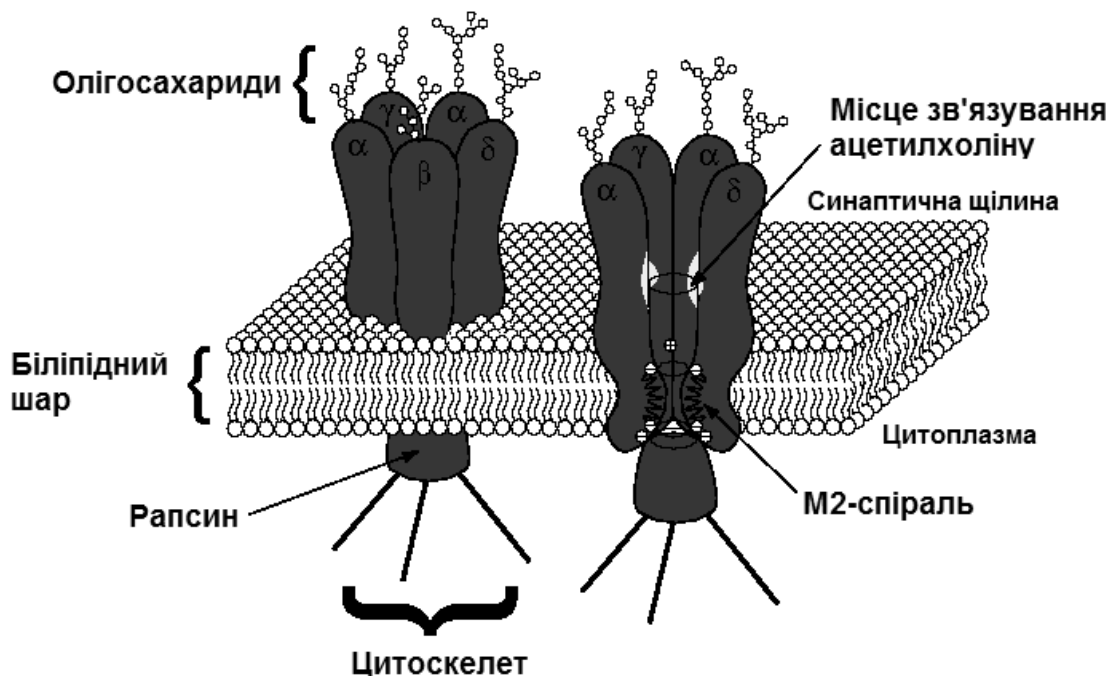


Рис. 9.5. Димерний нікотиновий ацетилхоліновий рецептор.



Вказані роботи призвели до розвитку явлень про наявність у nAChR іонного каналу (іонофору) і впізнаючого центра.

Підкреслимо, що функціонально-активним є не лише димер, але й мономер холінорецептора. Але при роз'єднанні мономерів димеру дещо змінюється кінетика їх роботи. Окремо взяті  $\alpha$ -субодиниці теж здатні зв'язувати АХ.

Речовини, які подібно до АХ здатні активувати nAChR, називають агоністами (холіноміметиками). Так, карбохолін, в якому замість залишку оцтової кислоти міститься залишок карбамінової кислоти добре активує nAChR. Тетраетиламонія і холін активують рецептор гірше. На основі цього дійшли висновку, що nAChR має аніонний, катіонний і естерофільний пункт. Для аніонного пункту дуже важливий позитивно заряджений азот у агоністі: заміна його на атом вуглецю призводить до зникнення холіноміметичної дії. Використання блокаторів деполаризуючої дії декаметонію та тубокурарину виявили, що для активування nAChR потрібно ацетилхоліну чи його агоністу зв'язатися з двома аніонними пунктами. Найбільш ймовірно, що аніонними пунктами є карбоксильні групи дикарбонових (кислих) аміноксилот: аспарагінової і глютамінової. Для естерофільного пункту важливою є гідрофобна взаємодія. Використання сильного холіноміметика гексилтриметиамонія виявило, що  $\text{CH}_3$ - група має розміщуватись на певній відстані, як і в молекулі АХ. Крім того, частково негативно заряджена група  $\text{C}=\text{O}$  є групою, яка за допомогою водневих зв'язків взаємодіє з катіонним центром nAChR.

За моделлю А. Карліна (1969) активування нікотинного холінорецептора і відкриття його каналу відбувається наступним чином. Молекула АХ має два головних компоненти, кожен з яких зв'язується з аніонним і катіонним пунктом холінорецептора. Для активування nAChR необхідно дві молекули АХ. В кожному з впізнаючих центрів є аніонний пункт і на відстані 0,8–0,9 нм від нього дисульфідний зв'язок, оточений гідрофобною областю. При взаємодії з

АХ відстань між аніонним пунктом та дисульфідною ділянкою зменшується і канал відкривається. Іншими словами, відбувається ацетилхолін-індуковане обертання  $\alpha$ -субодиниць, яке передається воротам – гідрофобний сегмент на рівні середини мембрани, утворений п'ятьма М2-ланцюгами субодиниць. Відкриття каналу супроводжується виникненням трансмембранних іонних струмів і ПКП.

#### 9.4.4. Селективність і робота nАХР

При дії АХ на кінцеву платівку МПС прямує до потенціалу реверсії – -15 – 0 мВ, що відрізняється від того, куди прямує МПС при розвитку ПД у скелетному міоциті. Це є свідченням того, що АХ відкриває канал nАХР більш, ніж для одного іона.

В лабораторії Б. Хілле (1980) були отримані точні дані щодо відносної проникності каналу nАХР для різних іонів. Це дало можливість встановити розміри каналу і їх хімічні властивості. Так, відносні проникності розмістилися у ряду:  $Tl^+ > Cs^+ > Rb^+ > K^+ > Na^+ > Li^+$ . Для двохвалентних катіонів проникність каналів була меншою і знижувалася зі збільшенням їх концентрації, що зумовлено екрануванням негативних поверхневих зарядів мембрани і зменшенням справжньої концентрації катіонів біля гирла каналу.

Проникність іонофору nАХР для аніонів знижувалася із збільшенням їх діаметра.

На основі вказаних даних було встановлено, що поперечний розріз каналу nАХР є квадратом зі зрізаними кутами і розмірами 0,65 на 0,65 нм. Така форма каналу пояснює, чому великі органічні іони видовженої форми легко проходять через нього (холін), але погано проходять ТЕА і лідокаїн з кулеподібною формою молекули. Канал заповнений по усій довжині водою. Рух іона через канал утруднюється затратами енергії на дегідратацію і тертям об стінки каналу. Крім того, слід враховувати в'язкість рідини, у якій рухається іон. Негативний поверхневий заряд біля гирла каналу перешкоджає руху аніонів.

Чи походять іони натрію і калію через один і той же канал nAHP, чи через різні канали? Відомі селективні блокатори натрієвих і калієвих каналів тетродотоксин і TEA не дозволяють розділити  $I_{Na}$  та  $I_K$ . Якби вказані струми протікали через різні канали, то при блокуванні одних каналів, працювали б інші. Т.ч., іонний канал функціонує для іонів  $K^+$  і  $Na^+$ .

Про активність nAHP міркують по аналізу постсинаптичних струмів. Струми характеризуються швидким підйомом і повільним (експоненційним) спадом. Процес спаду відображає кінетику роботи каналів nAHP, оскільки на швидкість спаду чинить сильний вплив рівень МП. Постійна часу ( $\tau$ ) спаду зростає при гіперполяризації і зменшується при деполяризації мембрани. Експоненційний характер спаду постсинаптичного струму говорить про дві речі: 1) швидкість відкриття ацетилхоліном каналів nAHP відбувається значно швидше часу їх закриття; 2) закриття каналу відбувається стохастично (випадково) і вже за відсутності передатчика.

Характерною особливістю роботи іонного каналу nAHP є те, що на однократну активацію ацетилхоліном рецептора канал не увесь час перебуває відкритим. Він може закриватися на дуже короткі проміжки часу. Тому час відкритого стану (час життя) назвали середнім уявним часом життя каналу.

Таким чином, у генерації ПКП (деполяризація) беруть участь два струми через канал nAHP: швидкий вхідний натрієвий струм і більш повільний вихідний калієвий струм.

#### **9.4.5. Передача збудження у м'язах внутрішніх органів**

Гладенькі м'язи і міокард іннервуються симпатичними (адренергічними) і парасимпатичними (холінергічними) нервами.

Головний тип холінорецепторів на мембрані гладеньких і серцевих міоцитів – це мускаринові ацетилхолінові рецептори (mAHP), які вибірково активуються АХ і мускаріном – алкалоїдом мухомора (*Amanita muscaria*).

Мускарин, як і АХ, має у своєму складі четвертинний атом азоту. На сьогодні описано і докладно проаналізовано три підтипи МАХР у внутрішніх органах.

*M1-АХР* опосередковують скорочення сім'яиносного канатика ссавців; опосередковують синтез NO у ендотелії та слизові ШКТ. Скорочення м'язів ШКТ і бронхів.

*M2-АХР* опосередковують гальмівний вплив АХ на серце, але запускають скорочення матки. Мають також пресинаптичну локалізацію.

*M3-АХР* забезпечують збуджувальні впливи і скорочення ГМК багатьох органів.

Всі мускринові рецептори зв'язані з G-білками (родина серпентинових рецепторів). Неселективним блокатором МАХР є атропін.

M1/M3-АХР стимулюють у ГМК фосфоінозитольний шлях внутрішньоклітинної сигналізації. Приєднання АХ до впізнаючого центра МАХР викликає дисоціацію G-білка на  $\alpha_q$ -субодиницю і  $\beta\gamma$ -комплекс. Альфа-субодиниця активує фосфоліпазу C, яка прискорює реакцію утворення з фосфоліпідів плазматичної мембрани двох вторинних посередників – інозитолтрифосфату і діацилгліцеролу. Інозитолтрифосфат спричиняє вивільнення іонів кальцію із цистерн саркоплазматичної сітки, що супроводжується скороченням міоцита. Діацилгліцерол активує протеїнкіназу C, яка зумовлює відкриття кальцієвих каналів у плазматичній мембрані і посилення скорочення.

Гальмівний вплив ацетилхоліну на м'язи внутрішніх органів  $m_2$ -АХР опосередковують декількома шляхами.

Прямий вплив  $\alpha_s$ -субодиниці G-білка виявляється у відкритті потенціалозалежних калієвих каналів і гіперполяризації мембрани (гальмування). Цей шлях доповнюється тим, що  $\alpha$ -субодиниця активує гуанілатциклазу. В клітині зростає концентрація цГМФ, яка активує цГМФ-залежну протеїнкіназу, що фосфорилує I-субодиницю кальцієвих каналів сарколеми, наслідком чого зменшується вхід кальцію у клітину, послаблення

електро-механічного зв'язку та скорочення. Циклічний гуанозинмонофосфат може також активувати цГМФ-залежну фосфодіестеразу, яка розщеплює цАМФ і знижує симпатичні впливи, наприклад, на серце.

На мембрані ГМК внутрішніх органів локалізовані також серпентинові адренорецептори (АР), які опосередковують симпатичні впливи: два підтипи  $\alpha$ -АР і три підтипи  $\beta$ -АР. Більшу афінність до симпатичного медіатора норадреналіну (НА) мають  $\alpha$ -АР. Внутрішньоклітинна передача сигналу при активуванні  $\alpha_1$ -АР дуже схожа на таку при активуванні  $m_{1/3}$ -АХР. Вплив НА на  $\alpha_1$ -АР викликає звуження судин, позитивний інотропний ефект у серцевому м'язі, звуження сфінктерів ШКТ. Адренорецептори  $\alpha_2$ -підтипу мають переважно пресинаптичну локалізацію, хоча є літературні дані, що вони можуть опосередковувати постсинаптичний розслаблюючий вплив на ГМК деяких судин. Внутрішньоклітинна передача сигналу пов'язана з активуванням  $G_i$ -білка, який включає синтез цАМФ і активування протеїнкінази, що знижує фосфорилазну активність кіназ легких ланцюгів міозину, результатом чого є розслаблення гладеньких м'язів.

Зв'язування НА з  $\beta_1$ -АР супроводжується вивільненням  $\alpha_s$ -субодиниці G-білка, утворенням цАМФ і активуванням протеїнкінази А, яка відкриває кальцієві канали плазматичної мембрани і запускає скорочення м'язів. Адренорецептори  $\beta_2$ -підтипу опосередковують звуження деяких судин (ворітна вена, коронарні судини), скорочення м'язів матки та позитивний хронотропний ефект у серці.

Адренорецептори  $\beta_2$ -підтипу опосередковують розслаблення судин скелетних м'язів, розслаблення гладеньких м'язів несфінктерних зон ШКТ, релаксацію бронхів та матки вагітної жінки. Такий ефект опосередковується всередині клітини цАМФ-залежною протеїнкіназою, яка пригнічує ферментативну активність кіназ легких ланцюгів міозину.

Неселективним блокатором  $\alpha$ -АР є фентоламін, а  $\beta$ -АР – обзидан.

## Розділ 10. Збудження і скорочення м'язових клітин

### 10.1. Посмуговані м'язи

#### 10.1.1. Особливості будови скелетних м'язів

Будь-який *скелетний м'яз* утворений групами видовжених посмугованих м'язових клітин – волокон (кожне вкрите ендомізієм – прошарок пухкої сполучної тканини), зібраних у пучки, оточені сполучнотканинною мембраною (рис. 10.1.). Сполучнотканинні прошарки на кінцях м'яза переходять у сухожилки, за допомогою яких м'яз кріпиться до кісток. Зверху кожний м'яз вкритий тонкою сполучнотканинною оболонкою (епімізієм). Ці оболонки розмежовують м'язи, що забезпечує незалежне скорочення кожного з них.

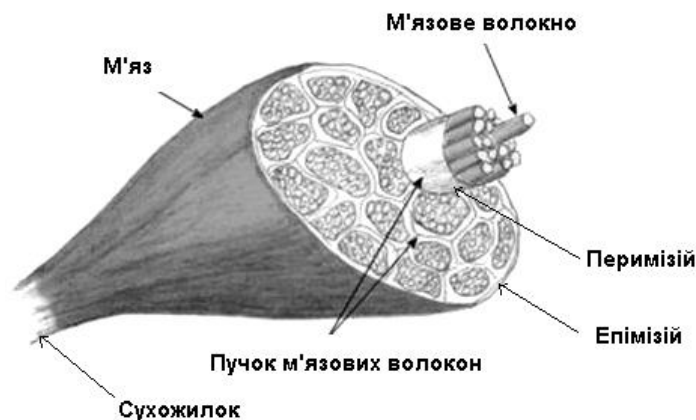
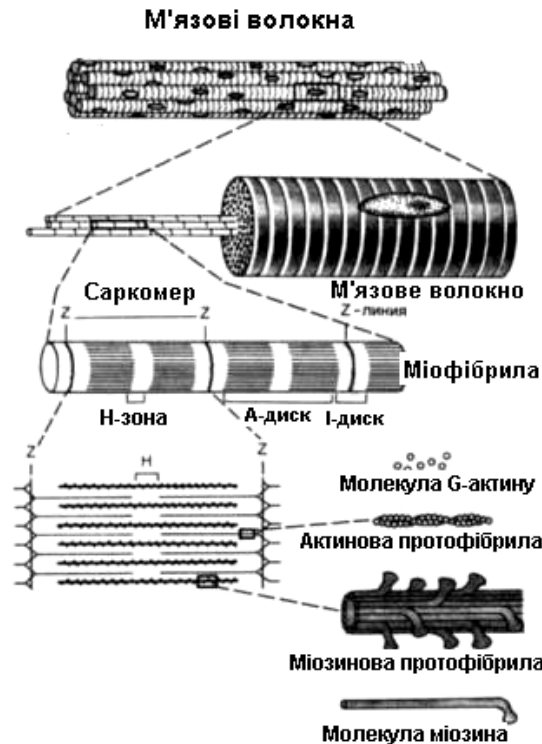


Рис. 10.1. Макробудова м'яза.

У кожному скелетному м'язі розрізняють активну (скорочувальну) і пасивну (нескорочувальну) частини (сухожилки, сполучнотканинні оболонки). Видовжено-овальна середня частина м'яза (*черевце*) складається з тисяч м'язових волокон. Ближній більш потовщений кінець черевця м'яза (головка) прикріплений сухожилком до однієї кістки (точка фіксації), а більш загострений дальній кінець черевця прикріплений сухожилком до іншої кістки (рухомою точка). У головках скорочувальна частина м'яза приєднана до сухожилків, утворених щільною сполучною тканиною, волокна якої з одного боку проникають у м'язи, а з іншого – прикріплені до кісток (інколи – до шкіри;

напр., мімічні м'язи обличчя). Скорочувальна частина складається із тисяч видовжених циліндричних клітин, які називають *м'язовими волокнами (міоцитами)*. Вони розміщені паралельно одне до одного і мають діаметр від 20 до 80 мкм. М'язові волокна деяких м'язів завдовжки до 30 см. Кожне м'язове волокно становить собою витягнуту багатоядерну клітину (симпласт), оточену сполучнотканинною оболонкою. Основний об'єм м'язових клітин займають скорочувальні елементи – *міофібрили* (кількістю 80–100), (рис. 10.2). Кожна міофібрила складається з багатьох однакових повздожніх сегментів – саркомерів (довжина 2,2–2,3 мкм), відокремлених Z-мембранами (телофрагмами). У кожному саркомері впорядковано розташовані тонкі актинові і товсті міозинові протофібрили (актин і міозин – скоротливі білки). Шість актинових протофібрил приєднаних до Z-мембран у саркомері оточують одну міозинову протофібрилу (біля 50-80). Товста нитка міозинової протофібрили складається з молекул міозину (~150 молекул), кожна з яких складається з довгого хвоста, що переходить у звужену шийку, на кінці якої є потовщення – голівка міозину. Після седиментації міозин розподіляється на важкий мероміозин (ВММ, два ланцюги в одній молекулі) та легкий мероміозин (ЛММ, чотири ланцюги в одній молекулі). ВММ, у свою чергу, складається з двох субфрагментів: глобулярного, що відповідає голівці поперечного містка, та стрижневого, що відповідає шийці. З усіх компонентів молекули міозину лише глобулярна частина ВММ має АТФазну активність. Голівка та шийка міозину утворюють *поперечний місток*, що зв'язує між собою актин та міозин. Молекула актину являє собою подвійну спіраль з двох ниток глобулярного білка. Області перекриття актинових і міозинових протофібрил виглядають під світловим мікроскопом темними. Між ними більш світла ділянка, у якій наявний лише міозин. Разом вони формують А-диск саркомера (анізотропний, з подвійним променезаломленням). Ділянки сусідніх саркомерів біля Z-мембрани, що містять лише актинові протофібрили світлі (І-диск, ізотропний). Завдяки чергуванню темних і світлих дисків у міофібрилах та дуже

чіткому розташуванню останніх у скелетних міоцитах спостерігається посмугованість.



**Рис. 10.2.** Мікроструктура посмугованого м'язового волокна.

З актиновими протофібрилами асоційовані два регуляторні білки тропонін і тропоміозин, які відіграють ключову роль у розвитку скорочення м'язового волокна. В стані спокою тропоміозин унеможливорює контакт міозинових голівок з актиновими протофібрилами.

Крім скоротливих і регуляторних білків, до складу міофібрил входять структурні білки. Найважливішими з них є тітин і небулін. Тітин (3000 кДа) - визначає еластичні властивості м'язових волокон, їх здатність до розтягання. У саркомері молекула тітину з одного боку приєднується до Z-мембран, а з іншого – до міозинової протофібрили. Виявлено, що у присутності іонів  $\text{Ca}^{2+}$  цей білок змінює свої властивості, зумовлюючи приріст сили при скороченні м'язового волокна. Небулін (800 кДа) довгий білок, який нездатний до розтягання. Молекула небуліна з'єднана з Z-пластинкою і проходить у саркомері вздовж

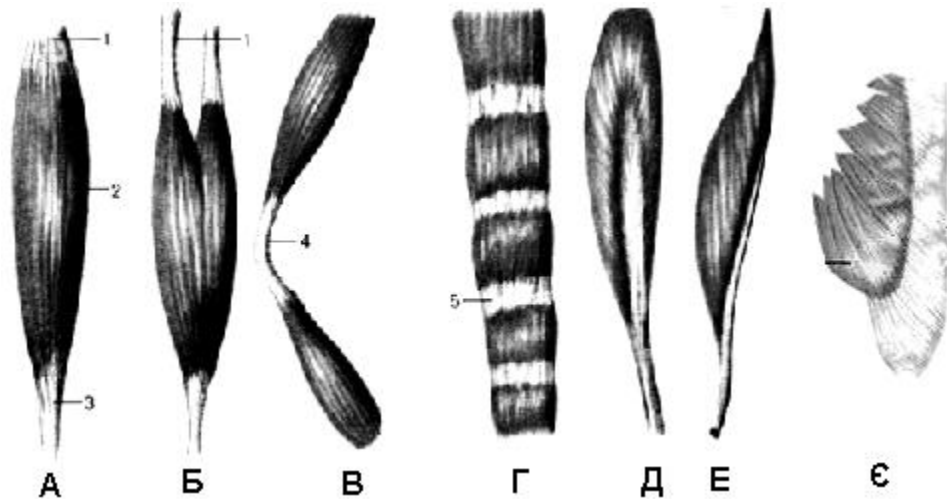


актинових протофібрил. У певних ділянках молекула небуліна утворює місця зв'язування актину і тропоміозину. Є дані, що небулін має АТФ-азну активність. Однак, на сьогодні роль роль небуліну у механізмі м'язового скорочення все ще не з'ясована.

Кровоносна система постачає скелетним м'язам поживні речовини та кисень, що використовуються для вироблення енергії, необхідної для їхньої роботи. М'язове скорочення супроводжується виділенням значної кількості теплоти. Це важливо для підтримання нормальної температури тіла. Вважається, що до 85% тепла тіла забезпечується завдяки роботі м'язів. Кінцеві продукти обміну речовин виводяться з м'яза також за участю кровоносної системи. Отже, у м'язах відбувається інтенсивний обмін речовин і перетворення енергії. До сухожилків кровоносні судини майже не підходять, небагато в них і нервів. Отже, обмін речовин у них повільний. Властивості м'язів і сухожилків різні: останні не здатні до скорочення і лише незначно розтягаються.

### **10.1.2. Групи скелетних м'язів за формою і функціями.**

За формою скелетні м'язи поділяють на довгі, короткі і широкі. *Довгі м'язи* розташовані переважно на кінцівках, вони веретеноподібної форми і мають 2–4 голівки (рис. 10.3. А.Б). Між окремими ребрами, хребцями чи у глибоких шарах біля хребта розміщені *короткі м'язи*. *Широкі м'язи* розташовані переважно на тулубі і мають форму пластів різної товщини (м'язи живота, діафрагма тощо). Їхні сухожилки утворюють широкі пластинки (апоневрози).



**Рис. 10.3. Форма м'язів.** А – веретеноподібний м'яз (кравецький м'яз стегна); Б – двоголовий м'яз (біцепс); В – двочеревий м'яз шиї (опускає і тягне назад нижню щелепу); Г – стрічкоподібний м'яз (прямий м'яз живота); Д – двоперистий м'яз (згинач великого пальця стопи); Е – одноперистий м'яз (згинач великого пальця кисті); Є – широкий м'яз (найширший м'яз спини). 1 – голівка; 2 – черевце; 3 – хвіст; 4 – проміжний сухожилок; 5 – сухожильна перемичка.

Форма м'язів пов'язана з їх функціями. На кінцівках переважають м'язи веретеноподібної форми (наприклад, м'язи розгиначі пальців кисті, біцепс; рис. 10.3 А,Б). Стрічкоподібні м'язи утворюють стінку тулуба (косі, поперечні та прямий м'язи живота; рис. 10.3, Г). Якщо м'язові пучки прикріплюються до повздожнього сухожилка, то м'язи називають перистими (рис. 10.3. Д, Е). За кількістю черевець м'язи бувають одно- та двочеревцеві (рис. 10.3, В).

М'язи, які згинають кінцівку в суглобі, називають *згиначами* (двоголовий м'яз плеча), а ті, що її розгинають – *розгиначами* (триголовий м'яз плеча). М'язи, які наближують кінцівку до серединної лінії тіла, називають *привідними* (напр., великий привідний м'яз нижньої кінцівки), а ті, що віддаляють – *відвідними* (деякі м'язи кисті та стопи). М'язи, що здійснюють обертальні рухи назовні – *супінатори*, а до середини – *пронатори*. *М'язи-стискачі (сфінктери)* здебільшого навколо отворів тіла (анального, місця переходу шлунка у дванадцятипалу кишку), які вони відповідно закривають або відкривають. Декілька м'язів, які виконують спільну роботу, забезпечуючи один і той самий

рух у певному суглобі, називають *синергістами*, а м'язи протилежної групи – *антагоністами*. Напр., м'язи, які спільною дією згинають передпліччя, є синергістами, а ті, що його розгинають – їхніми антагоністами.

### **10.1.3. Нервова та гуморальна регуляція рухів.**

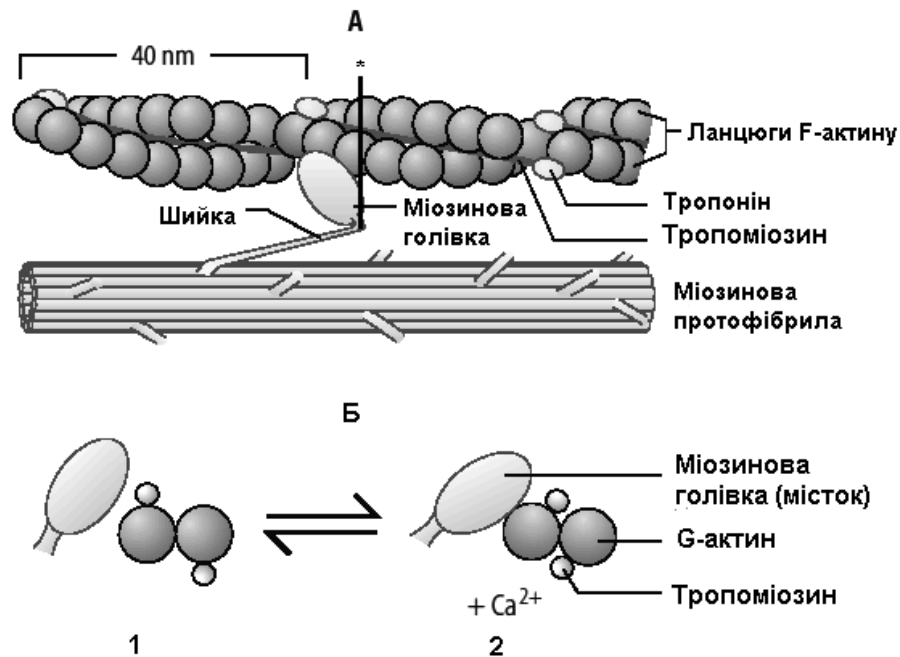
Усі скелетні м'язи постійно перебувають у стані часткового скорочення, яке визначають як *м'язовий тонус*, завдяки безперевному потоку нервових імпульсів від рухових нейронів спинного мозку. Завдяки тонусу підтримується постава тіла. Тонус м'язів живота утримує внутрішні органи у певному положенні. У передніх рогах сірої речовини спинного мозку лежать рухові нейрони ( $\alpha$ -мотонейрони), збудження яких спричиняє скорочення м'язів. Ці нейрони формують нижчі рухові центри, які регулюють прості безумовно-рефлекторні рухи, наприклад, колінний рефлекс. Здійснення складних рухів контролює головний мозок. Так, у корі розташовані вищі рухові центри, які регулюють довільні рухи. Рухи, які стали мимовільними (автоматичними) в результаті багаторазових повторювань, регулюються підкірковими ядрами головного мозку, а також мозочком, що також координує діяльність вищих і нижчих рухових центрів. Гормон адреналін підвищує тонус м'язів, а деякі біологічно активні речовини, навпаки, знижують його і можуть навіть призводити до припинення роботи м'язів – паралічу (отрути деяких змій –  $\alpha$ -бунгаротоксин, церулотоксин, павуків – латротоксин, риби фугу – тетродотоксин, рислинний алкалоїди – тубокурарини тощо).

### **10.1.4. Скорочення скелетного м'яза.**

Сигнали, які спричиняють скорочення м'язів, виникають у соматичному відділі нервової системи та забезпечують швидку рефлекторну реакцію м'яза на подразнення м'язових, шкірних та інших рецепторів. До кожного м'яза підходять чутливі та рухові нерви. У кожному м'язовому волокні є чутливі

нервові закінчення, які сприймають інформацію про ступінь скорочення м'язів. Імпульси від них по волокнах чутливих нейронів надходять до проміжних нейронів задніх рогів сірої речовини спинного мозку і від них до  $\alpha$ -мотонейронів, локалізованих у передніх рогах сірої речовини, а також по висхідних провідних шляхах до головного мозку. Командний нервовий імпульс (збудження, або потенціал дії) від  $\alpha$ -мотонейронів до м'язів проводиться по їх довгих нервових волокнах (аксонах), які через передні корінці спинного мозку потрапляють у змішані спинномозкові нерви, що іннервують м'язи. Відгалуження моторних волокон утворюють синапси з міоцитами. Збудження з рухових нервових волокон передається на міоцити. Після збудження м'язових клітин розпочинається їх скорочення (механічна реакція). Так здійснюється **м'язовий рефлекс** – скорочення м'яза у відповідь на подразнення рецепторів тіла. Сигнали на скорочення чи розслаблення м'язів надходять від соматичної частини нервової системи, що забезпечує швидку реакцію м'яза на подразник. Крім того, м'язи іннервуються і вегетативною частиною нервової системи, яка стимулює їхню працездатність і забезпечує тонус – нормальний стан постійного збудження нервових центрів і тривалого напруження м'язів, який не супроводжується розвитком втоми. Цей стан забезпечує оптимальний функціональний стан органів і тканин, а також підтримання певного положення тіла у просторі. Він не залежить від свідомості людини.

Збудження (потенціал дії) завжди передуює скороченню м'язового волокна. Перехід збудження у скорочення називають електро-механічним зв'язком. Збудження викликає вивільнення іонів кальцію із цистерн гладкої ендоплазматичної сітки у цитоплазму міоцита. Іони кальцію зв'язуються з регуляторним білком тропоніном, що викликає просторові перебудови у тропоміозиновій молекулі і дає можливість встановлення контакту міозинових голівок з актиновими протофібрилами (містки), (рис. 10.4, Б).



**Рис. 10.4. Молекулярна організація саркомера.** А – асоціація регуляторних білків з актиною протофібрилою; міозинові голівки контактують з актиновими протофібрилами під кутом  $45^\circ$ . (вихідна довжина саркомера 2,2–2,3 мкм, а при скороченні – 1,8–1,9 мкм); Б – положення міозинової голівки у поперечній площині до (А) та після встановлення контакту (Б) з актиною протофібрилою.

### 10.1.5. Електро-механічне спряження та молекулярний механізм скорочення в посмугованих м'язах.

Забезпечення енергетичних потреб м'язового апарата потребує значних витрат енергії. Навіть у стані спокою на функціонування м'язів витрачається 25% енергетичних ресурсів організму. Звичайно, що при фізичному навантаженні енерговитрати м'язового апарата значно зростають. Джерелом енергії для скорочення м'язів є АТФ, запас якої поновлюється шляхом аеробного чи анаеробного синтезу. Анаеробний синтез АТФ може здійснюватися за рахунок дефосфорилування креатинфосфату (*фосфогенна система*) або внаслідок більш енергоємкісного анаеробного розщеплення глюкози (*гліколітична система*), що приводить до накопичення молочної кислоти та зсуву  $pH$  у кислий бік. Через описані зміни пригнічується ресинтез АТФ, відновлення якого можливе при відновленні аеробного синтезу АТФ.

Таким чином, анаеробний ресинтез АТФ забезпечує енергетичні потреби м'яза протягом лише декількох десятків секунд, після чого інгібуються гліколітичні ферменти. На більш тривалий час м'яз забезпечується запасами АТФ за рахунок аеробного синтезу, при якому відбувається окисне фосфорилування ліпідів або вуглеводів у мітохондріях м'язових волокон. Аеробний синтез АТФ дає у 9 разів більше енергії, ніж анаеробний, розщеплення ліпідів є більш енергоємкісним, ніж вуглеводів, однак АТФ у м'язових волокнах накопичується незначно, її запаси можуть забезпечити лише 10 поодиноких скорочень, після чого виникає потреба у ресинтезі АТФ.

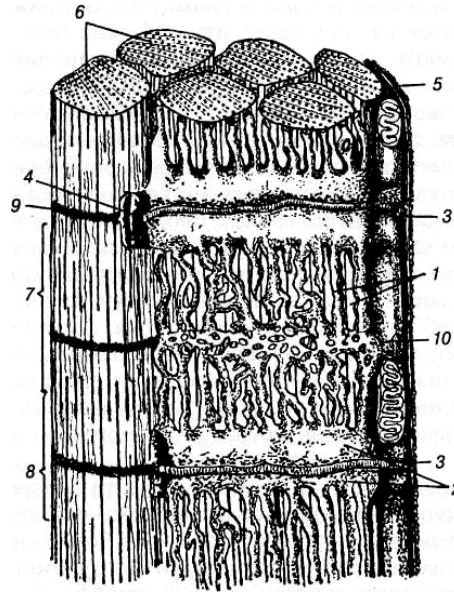
Енергія, що вивільняється при розщепленні АТФ при роботі м'язового волокна, витрачається на роботу натрій-калієвої помпи (забезпечує відновлення і підтримання потенціалу спокою), взаємодію ниток актину та міозину (забезпечує механізм вкорочення та розслаблення акто-міозинового комплексу), роботу кальцієвого насоса (забезпечує повернення іонів кальцію у клітинні депо). Робота натрій-калієвої помпи спрямована на відтворення потенціалу спокою міоциту. Потенціал спокою посмугованих міоцитів формується за загальними законами, але має певні особливості, а саме: у формуванні потенціалу спокою міоцитів, окрім іонів калію, важливу роль відіграють іони хлору, що пояснюється відносно великою проникністю для них мембрани цих волокон. Потенціал дії посмугованих фазних м'язів має амплітуду 120-130 мВ, овершут (тобто перевищення нульового рівня мембранного потенціалу) +30-50 мВ, а його тривалість 3-5 мс. Наприкінці поодинокого потенціалу дії з'являється слідова деполяризація амплітудою 15-30 мВ та з часом напівспаду 10-15 мс. Це так звана *рання слідова деполяризація*, вважається, що слідові процеси пов'язані з проникністю мембрани до іонів калію та властивостями Т-системи.

*Т-система* м'язових волокон (рис.10.5) – вузькі інвагінації сарколеми у вигляді поперечних трубочок, що йдуть всередину волокна та контактують із саркоплазматичним ретикуломом. У ссавців ці трубочки знаходяться на межі

A- та I-дисків. Діаметр кожної трубочки 30-50 нм, довжина – кілька мікрометрів. Об'єм T-системи становить 0,32% об'єму фазного м'язового волокна та 0,06% об'єму тонічного волокна. Мембрана T-трубочок містить велику кількість потенціалозалежних кальцієвих каналів. Цистерни саркоплазматичного ретикулулу двох сусідніх саркомерів однієї міофібрили ізольовані один від одного Z-пластинкою, де між термінальними цистернами проходять трубочки T-системи, формуючи з останніми *тріади*. Прямий зв'язок між T-трубочками та саркоплазматичним ретикулулом відсутній, але в поодиноких випадках спостерігаються анастомози між сусідніми цистернами ретикулулу. T-система та саркоплазматичний ретикулул галузяться у радіальному напрямку, утворюючи сітку, крізь комірки якої проходять міофібрили. Саркоплазматичний ретикулул містить, виділяє та реакумулює іони кальцію, які відіграють ключову роль в активації скорочення.

Основну роль у зниженні концентрації кальцію у саркоплазмі, в тому числі при скоротливій активності, відіграє кальцієвий насос повздожніх каналів СПР – кальцієва АТФ-аза саркоендоплазматичного ретикулулу – SERCA. Дві ізоформи даного ферменту експресуються у м'язовій тканині, в повільних м'язових волокнах та міокарді – SERCA II, в швидких – SERCA I.

Всередині термінальних цистерн СПР знаходиться також білок, відомий як кальсеквестрин. Одна молекула білка може зв'язувати біля 50 іонів кальцію. Завдяки цьому у СПР накопичується велика кількість кальцію без утворення нерозчинного осаду. Припускають, що кальсеквестрин зв'язує більшу частину кальцію, що поступає у СПР завдяки роботі SERCA. В скелетних м'язах кальсеквестрин розташований у мембрані термінальних цистерн поблизу ріанодин-чутливих  $\text{Ca}^{2+}$  каналів. Таким чином, цей білок служить не тільки буфером для іонів кальцію всередині цистерн, але й концентрує кальцій біля  $\text{Ca}^{2+}$  каналів, збільшуючи, ймовірно, швидкість вивільнення кальцію.



**Рис. 10.5. Схема будови відрізка м'язового волокна:**

1 – саркоплазматичний ретикулум; 2 – термінальні цистерни саркоплазматичного ретикулуму; 3 – Т-трубки; 4 – тріади; 5 – сарколема; 6 – міофібрили; 7 – А-диск; 8 – І-диск; 9 – Z-лінія; 10 – мітохондрії.

Потенціал дії, виникаючи на мембрані м'язового волокна, розповсюджується по клітині, охоплюючи всю її поверхню, зокрема і Т-трубочки. ПД на Т-трубочках своїми локальними коловими струмами викликає деполяризацію мембрани цистерн саркоплазматичного ретикулума. Внаслідок цього відкриваються потенціалозалежні кальцієві канали мембрани саркоплазматичного ретикулуму та іони кальцію виходять з депо у саркоплазму, внутрішньоклітинна концентрація кальцію зростає, що в свою чергу спричиняє відкривання кальцієвих каналів ретикулуму та дозволяє іону взаємодіяти з регуляторними білками акто-міозинового комплексу та індукувати скорочення м'яза. Слід зазначити, що існують інші припущення щодо механізмів передачі збудження з Т-трубочок на мембрану ендоплазматичного ретикулуму: за рахунок механічної дії Т-трубочок або виділення з них медіатора. Механічний зв'язок пояснюється рухом містків між Т-трубочками та цистернами саркоплазматичного ретикулуму, який спричиняє входження іонів всередину волокна під час потенціалу дії. Проте, ця гіпотеза

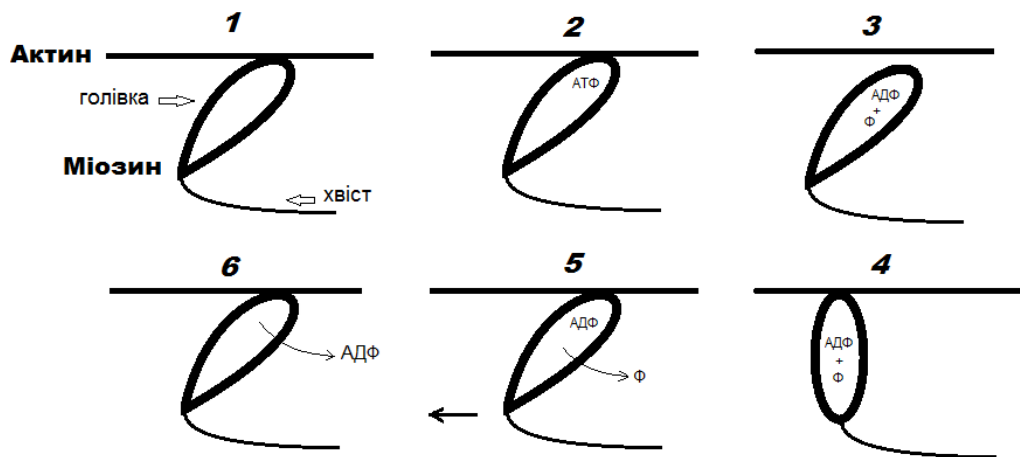


має низку спростувань та не є загальноприйнятою. Щодо хімічної передачі за допомогою медіатора, то припускають, що в ролі медіатора можуть виступати іони кальцію, які входять всередину саркоплазми крізь кальцієві канали Т-трубочок та активують ріанодинові рецептори на саркоплазматичному ретикулумі, та інозитолтрифосфат, що зв'язується з власними рецепторами на мембрані ретикулуму. Як рецептори інозитолтрифосфату, так і ріанодинові рецептори, зв'язуючись з лігандом, призводять до відкриття кальцієвих каналів на мембрані саркоплазматичного ретикулуму та виходу кальцію за градієнтом концентрації з депо у саркоплазму.

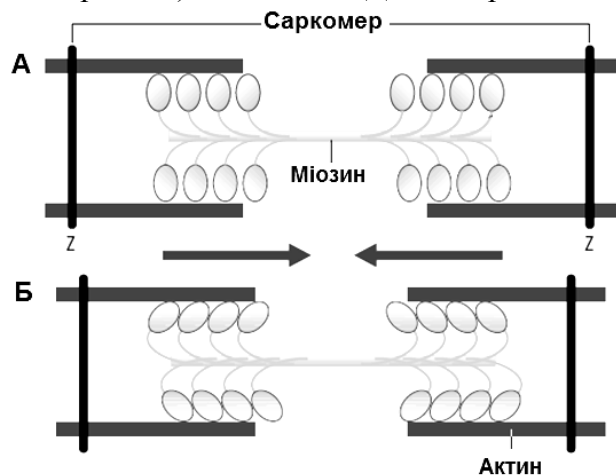
Отже, основним результатом передачі збудження з сарколеми на мембрану ендоплазматичного ретикулуму є зростання внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію, який взаємодіє з білками міофібрили, що спричиняє її скорочення.

У стані спокою молекула тропоміозину заважає голівці міозину взаємодіяти з ниткою актину. При потраплянні іонів кальцію у міжфібрилярний простір вони з'єднуються з молекулою тропоніну, а саме з його субодиницею ТнС у співвідношенні два іони кальцію на одну молекулу білка. Внаслідок цієї взаємодії змінюється конформація тропоніну, зокрема його субодиниця ТнІ перестає інгібувати АТФазну активність акто-міозинового комплексу, а субодиниця ТнТ зсуває молекулу тропоміозину, і він ковзає вздовж актинової нитки, звільняючи сайт зв'язування актину з голівкою міозинового містка (див. рис 10.4). Голівка міозину зв'язується з актином і цей комплекс набуває АТФазної активності. Розщеплюючи молекулу АТФ, голівка міозину повертається на  $45^\circ$  по відношенню до шийки, створюючи еластичне напруження на неї. Компенсуючи створене напруження молекула міозину просувається у напрямку середини саркомера, зменшуючи кут нахилу голівки та напруження на шийку міозину. Цей рух нагадує рух весла і є безпосередньою причиною ковзання тонких ниток вздовж товстих (рис.10.6).

Під час скорочення м'язового волокна І-диск та Н-смуга вкорочуються, А-диск лишається незмінним (рис. 10.7).



**Рис. 10.6. Етапи руху міозинових голівок (містків) під час м'язового скорочення:**  
 1 – вихідне положення при встановленні контакту між міозиною голівкою і актиною протофібрилою; 2 – зв'язування молекули АТФ з голівкою; 3 – від'єднання голівки від актинової протофібрили і гідроліз АТФ; 4 – переорієнтування міозинової голівки і приєднання її до актинової протофібрили під кутом  $90^\circ$ ; 5 – вихід фосфату та «веслувальний» рух голівки на  $45^\circ$  – створення напруги та руху міозинової протофібрили в напрямку Z-мембрани (напрямок показано стрілкою); 6 – викид АДФ та перехід містка у вихідний стан.



**Рис. 10.7. Будова саркомера у стані розслаблення (А) та у стані скорочення (Б).**

За один рух нитки зміщуються на 20 нм, що є приблизно 1% довжини кожного саркомера. Відповідно, для скорочення на половину (50% довжини) м'язового волокна необхідно зробити 50 «веслувань», кожне з яких індукується окремим ПД. Слід зазначити, що не всі молекули міозину «веслюють» одночасно, фази їх руху не збігаються у часі (поки одна частина філаментів

«веслує», інша частина тільки змінює конформацію, ще частина повертається до нормальної просторової орієнтації), що забезпечує плавність скорочення. Також слід зазначити, що молекула міозину контактує не з двома нитками актину, як можна зрозуміти зі спрощеної ілюстрації, а оточена молекулами актину, знаходячись серед них неначе всередині циліндра. Кожна спіраль актину у свою чергу контактує з 3 молекулами міозину. Існує гіпотеза, що плавність руху філаментів забезпечується не лише неодноразовістю руху різних голівок міозину, але й тим, що філаменти не «ковзають», а «вкручуються» один відносно одного.

Розслаблення м'яза відбувається у зворотній послідовності його скороченню: відновлюється потенціал спокою сарколеми, закриваються кальцієві канали саркоплазматичного ретикулуму, кальцій повертається у депо завдяки роботі кальцієвої помпи з використанням енергії АТФ. Концентрація кальцію у саркоплазмі та, відповідно, міофібрилярному просторі знижується, це спричинює зворотню зміну конформації тропоніну, внаслідок чого тропоміозин знову перешкоджає з'єднанню актину з міозином і міофібрила стає готовою до здійснення нового руху («веслування»). За наявності дії зворотної сили на м'яз під дією вантажу чи напруження м'яза-антагоніста, міофіламенти рухаються у зворотному напрямку і м'яз видовжується. У випадку, коли у м'язовому волокні вичерпуються запаси АТФ, роз'єднання актину з міозином унеможлиблюється і виникає *заклякання м'язу (rigor mortis, або трупне задубіння)* – неможливість його розслаблення і відновлення довжини. При фізичному навантаженні, коли вміст АТФ у м'язах знижується, розслаблення сповільнюється і може виникати контрактура втоми.

Концентрація АТФ у саркоплазмі посмугованого м'язового волокна становить близько 5 ммоль/л. Такої кількості АТФ достатньо для енергетичного забезпечення лише 10 поодиноких скорочень міоцита. Тому тривала робота м'язів неможлива без ресинтезу АТФ. Перший етап ресинтезу АТФ, що триває близько 15–30 с, пов'язаний з швидким фосфорилуванням АДФ за допомогою

макроергічного зв'язку креатинфосфату. Концентрація креатинфосфату в м'язах є у 4–5 разів вища, ніж АТФ, – 30 ммоль/л. Таким чином, креатинфосфат слугує своєрідним резервом енергії для короточасної м'язової роботи. Під час інтенсивної і більш тривалої роботи АТФ ресинтезується за рахунок анаеробного окислення глюкози (гліколізу) протягом 0,5–2,5 хв. Тобто, гліколітичний механізм енергозабезпечення м'язів є біохімічною основою швидкісної витривалості організму. При цьому вміст глюкози в крові, а також глікогену у м'язах та печінці (глікогеноліз), зменшується та нагромаджується молочна кислота. За аеробних умов 20% молочної кислоти перетворюється в піровиноградну кислоту, яка окислюється в циклі Кребса до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ . Більша частина молочної кислоти (80%) в процесі глюконеогенезу перетворюється у глюкозу, яка використовується для відновлення запасів глікогену у м'язах і печінці (глікогенез).

Аеробний механізм ресинтезу АТФ полягає у окислювальному фосфорилуванні, що протікає у мітохондріях, кількість яких у тренуваних людей зростає. Енергетичним субстратом для аеробного окиснення є: глюкоза, жирні кислоти, частково амінокислоти, а також проміжні метаболіти (молочна кислота та кетоніві тіла), доокиснення яких вимагає додаткового кисню. Якщо при інтенсивній роботі органи дихання і кровообігу не здатні забезпечити м'язи достатньою кількістю кисню, то виникає киснева заборгованість.

При тривалому та інтенсивному скороченні посмугованих м'язів розвивається їх *втома* – тимчасове зниження працездатності м'язів внаслідок їх роботи, що зникає після відпочинку. Існує відмінність між механізмами втоми ізольованих та інтактних м'язів (в умовах цілісного організму). Якщо подразнювати ізольований м'яз прямокутними поштовхами струму від стимулятора, то при ізотонічному режимі амплітуда його скорочень поступово зменшується до повного припинення скорочень. Такий запис механічної активності м'язів називають кривою втоми. При розвитку втоми в ізольованому м'язі у міоцитах і міжклітинній рідині накопичуються проміжні та кінцеві

продукти метаболізму, фосфорна кислота, позаклітинний калій, що пригнічують активність міоцитів. Так, фосфорна кислота зв'язує кальцій, внаслідок чого зменшується амплітуда м'язових скорочень, а збільшення позаклітинної концентрації іонів  $K^+$  супроводжується зниженням збудливості міоцитів. Крім того, в дослідях на ізольованому нервово-м'язовому препараті, коли скоротливу активність м'яза реєструють на електричне подразнення рухових нервових волокон периферичного нерва, втома настає в результаті інгібуючого впливу метаболітів на нервові структури препарату та синаптичну передачу збудження. Іншим фактором втоми ізольованого скелетного м'яза є виснаження запасів АТФ, зменшення запасів глікогену, порушення ресинтезу АТФ та креатинфосфату.

В умовах цілісного організму головні причини м'язової втоми дещо інші. Інтактні м'язи мають безперервне кровопостачання, отримують енергетичні ресурси і звільняються від продуктів метаболізму. Тому основним чинником розвитку втоми в умовах цілісного організму є не активність самих м'язів, а втома нервових центрів, які регулюють рухову діяльність м'язів. Таким чином, вибудовується послідовність етапів розвитку м'язової втоми: втома нервових центрів, потім втома нервово-м'язових синапсів і, згодом, м'язів.

Втома розвивається швидше при виконанні статичної роботи, ніж динамічної. Це пояснюється тим, що в ході статичної роботи нервові центри перебувають у стані тривалого безперервного збудження, а під час динамічної роботи вони періодично змінюють стан збудження на стан спокою.

Швидкі гліколітичні м'язи стомлюються швидше, ніж повільні тонічні та повільні фазні окиснювальні м'язи. Швидкі м'язові волокна містять багато глікогену, мають менше мітохондрій, не містять міоглобін, тому вони використовують енергію гліколізу під час виконання короткочасної інтенсивної роботи, потужних і швидких рухів. Повільні тонічні (блоковий м'яз ока людини) та повільні фазні (м'язи спини у ссавців, розгиначі кінцівок) оксидативні міоцити бідні на глікоген, але мають багато мітохондрій, містять

гемоглобін та добре кровопостачаються. Вони отримують енергію аеробних реакцій та здатні перебувати у стані скорочення довгий час.

#### **10.1.6. Електричні органи риб як похідні скелетних м'язів**

Електричні органи риб – це парні брунькоподібні органи, які розміщені симетрично по обидва боки тіла і призначені генерувати електричні розряди. Електричні органи слугують для захисту, нападу, внутрішньовидовій сигналізації та орієнтуванню у просторі. Філогенетично – це похідні посмугованих м'язів, а іноді залоз. Вони можуть складати біля 25% маси тіла тварини.

Електричний вугор (*Electrophorus electricus*), генерує розряд потужністю біля 500–600 В, а електричний скат (*Torpedo torpedo*) – приблизно 220 В. При цьому сила струму сягає 50–60 А. Такі розряди небезпечні навіть для крупних морських мешканців та людини (Schmidt-Neilsen 2001). Позитивний полюс електричної риби знаходиться в області голови, а негативний у хвостовому відділі. Електричні риби атакують здобич або ворога, випускаючи розряди, частіше за все, при безпосередньому контакті, а іноді у воду.

Електричний орган риб являє собою послідовне з'єднання великої кількості джерел струму. Елементом даного органу є асиметрично іннервована випложена м'язова клітина, що не здатна до скорочення. Один шар таких клітин формує електричну пластинку. Стосик сотень і навіть тисяч таких пластинок утворює електрогенний орган. Пластинки з'єднані послідовно і активуються холінергічними нервовими волокнами асиметрично, тому при одночасному спрацьовуванні їх електрорушійні сили (ЕРС) сумуються. При цьому створюється сумарна ЕРС в сотні і тисячі вольт. Кожна пластинка має з одного боку гладеньку поверхню, на якій утворюють синапси нервові закінчення. Протилежний бік пластинки має зморшкувату поверхню без нервових закінчень. В стані спокою обидва боки пластинки мають на зовнішній поверхні мембран позитивний заряд, тому різниця потенціалів між

ними дорівнює нулю. При надходженні електричних сигналів з центральної нервової системи по ефекторним нервовим закінченням до електричного органа відбувається одночасна асиметрична деполяризація багатих невовимими закінченнями гладеньких поверхонь м'язових пластинок і вони набувають негативного заряду. При цьому, протилежний бік пластинок залишається заряджений позитивно. За таких умов, між обома поверхнями пластинки виникає різниця зарядів і напруга – кожна пластинка стає джерелом струму (своєрідною батареєю). Сукупність послідовно підключених тисяч пластинок електричного органа створює сумарну різницю потенціалів між двома полюсами електричного органу величиною від декількох десятків до 1200 В. При замиканні двох полюсів електричного органу виникає поштовх струму (розряд) із силою струму від 1 до 60 А.

## **10.2. Структурно-функціональна організація гладеньких м'язів**

### **10.2.1. Структура гладеньких м'язів та їх синаптична активація**

Гладенькі м'язи отримали свою назву через те, що скоротливі білки в них представлені здебільшого актином та розташовані невпорядковано порівняно з скелетними чи серцевими м'язами. Саркомери та Z-мембрани в них відсутні, внаслідок чого відсутня і посмугованість цього типу клітин. Гладеньком'язові клітини (ГМК) мають веретеноподібну видовжену форму, у найтовшій ділянці їх діаметр становить 2-10 мкм, довжина – 50-400 мкм. Клітина має одне ядро (тобто гладеньком'язові клітини не утворюють синцитій, на відміну від посмугованих), відносно невелику кількість мітохондрій. Саркоплазматичний ретикулум також побудований простіше, ніж у посмугованій мускулатурі, являє собою плоскі везикули, розташовані поблизу клітинної мембрани. Клітинна мембрана не має Т-трубочок, Т-система у гладеньком'язових клітинах не формується, але існують невеликі інвагінації клітинної мембрани ГМК, так звані *кавеоли*. Кавеоли мають колбовидну форму та своєю тонкою частиною

(шийкою) сполучаються з позаклітинною рідиною. На  $1 \text{ мкм}^2$  поверхні клітини припадає 30-35 кавеол, завдяки їм площа поверхні ГМК зростає на 70%. З внутрішньоклітинним середовищем кавеоли не сполучаються.

Потенціал спокою гладеньком'язових клітин становить 60-70 мВ, але для міоцитів, котрим притаманна спонтанна електрична активність, є характерними більш низькі значення потенціалу спокою на рівні 30-50 мВ. Міоцити зі спонтанною електричною активністю називаються *пейсмейкерами* (водіями ритму), їх функція полягає у генерації та проведенні збудження, завдяки чому забезпечується спроможність деяких внутрішніх органів (шлунку, кишечника тощо) до *автоматії* – спонтанних скорочень, незалежних від центральних регуляторних впливів. Спонтанну електричну активність гладеньких м'язів можна поділити на два типи:

1. Повторні потенціали дії, які не супроводжуються тривалою деполяризацією клітин;
2. Повільні хвилі деполяризації, на яких можуть виникати ПД.

Здатність до спонтанної електричної активності обумовлена наявністю на мембрані пейсмейкерів специфічних іонних каналів, що відкриваються у відповідь на механічне розтягнення клітинної мембрани (яке може виникати внаслідок наповнення органу, наприклад, шлунку), спричиняючи деполяризаційну хвилю. При досяганні деполяризаційною хвилею критичного рівня деполяризації, притаманного даній клітині, на верхівці цієї хвилі виникає один або декілька ПД амплітудою кілька мілівольт.

Потенціал дії ГМК на відміну від посмугованих міоцитів має кальцієву природу та триває значно довше: 10-50 мс. У деяких гладеньких міоцитів після початкової деполяризації формується плато, яке подовжує ПД навіть до 500 мс. Формування такого плато пов'язано із входженням всередину клітини як іонів кальцію, так і натрію. Збудження розповсюджується по поверхні ГМК так само, як і по поверхні посмугованого міоцита, але завдяки тому, що гладеньком'язові клітини пов'язані між собою *нексусами* – щільовими контактами шириною



2-3 нм, які значно полегшують проведення збудження між сусідніми міоцитами, внаслідок чого ГМК збуджуються і скорочуються синхронно. Таким чином, гладенькі м'язи формують функціональний, або несправжній, синцитій. Швидкість проведення ПД по пучку волокна в скелетних м'язах становить 5-10 см/с. Відносно незначна швидкість виникнення та проведення ПД гладеньком'язовими клітинами пов'язана із властивостями їх кальцієвих каналів, які активуються та інактивуються повільніше, ніж натрієві канали посмугованих міоцитів.

Гладеньком'язові клітини формують м'язову оболонку внутрішніх органів (окрім верхньої третини стравоходу) та не мають соматичної іннервації, що свідчить про те, що довільні рухи гладеньких м'язів неможливі, через що їх ще називають недовільними м'язами. Гладенькі м'язи іннервуються волокнами симпатичного та парасимпатичного відділів автономної нервової системи. Організація синапсів між еферентними нейронами та гладеньком'язовими клітинами має свої особливості. Терміналі аксонів гангліонарних нейронів по своєму ходу серед міоцитів формують численні потовщення (розширення), з яких виділяється медіатор. Міжсинаптична щілина такого синапсу є набагато більшою, ніж у нервово-м'язовому синапсі у посмугованих м'язах, тому медіатор дифундує у міжклітинному просторі та контактує з мембраною декількох міоцитів, що розташовані поблизу аксону. Постсинаптичні рецептори розміщені рівномірно по всій поверхні гладеньком'язової клітини. Слід зазначити, що така будова синапсів є більш характерною для симпатичного відділу автономної нервової системи. Крім того, не всі міоцити мають вегетативну іннервацію, діяльність багатьох з них регулюється нервовою системою не прямо, а через нексуси.

Ефект одного відділу автономної нервової системи на гладенькі міоцити різних органів може бути різним. Так, активація парасимпатичного відділу спричиняє скорочення міоцитів бронхів та розслаблення міоцитів, що утворюють сфінктери травного тракту. Так само проявляється дія медіаторів

автономної нервової системи та інших біологічно активних речовин. Наприклад, катехоламіни (адреналін, норадреналін) спричиняють скорочення ГМК судин та розслаблення несфінктерних м'язів сечового міхура, а парасимпатоміметики (ацетилхолін) збуджує ГМК секреторних органів та впливає гальмівним чином на м'язи судин.

Розглянемо на прикладі симпатичного синапсу передачу збудження з нервового волокна на гладеньком'язову клітину. Норадреналін, що виділяється з нервового закінчення дифундує через синаптичну щілину та зв'язується з адренорецепторами ГМК, спричиняючи появу на мембрані цієї клітини *збуджувального постсинаптичного потенціалу* (ЗПСП). ЗСП сумуються за механізмом часової сумації та, сягаючи критичного рівня деполяризації, викликають появу ПД. У цей же час ГМК та симпатичний нейрон захоплюють норадреналін з міжсинаптичної щілини, ефективність зворотного захоплення норадреналіну настільки висока, що за декілька мілісекунд здатна повністю прибрати медіатор із зовнішньоклітинного простору. Захоплений норадреналін знову накопичується у синаптичних пухирцях. Додатково інактивація норадреналіну відбувається внаслідок його розпаду *моноамінооксидазою* (МАО) та *катехол-оксиметил-трансферазою* (КОМТ). До того ж катехоламін за механізмом негативного зворотного зв'язку пригнічує виділення медіатора з нервового закінчення, зв'язуючись з адренорецепторами пресинаптичної мембрани.

Для гладеньком'язових клітин характерною є також поява *спонтанних збуджувальних синаптичних потенціалів* (сЗПСП), що виникають внаслідок спонтанного виділення медіатора з варикозних розширень ефекторного нервового волокна. Частота появи сЗПСП приблизно дорівнює одному на хвилину.

Окрім ефекторних нейронів симпатичного та парасимпатичного відділів автономної нервової системи, діяльність гладеньком'язових клітин багатьох внутрішніх органів (серце, кишечник, жовчний міхур тощо) регулюються за

допомогою інтрамуральних нервових сплетень, які називають *метасимпатичною нервовою системою* (за А.Д. Ноздрачєвим). Ця частина автономної нервової системи може здійснювати регуляторний вплив на функцію внутрішніх органів за рахунок місцевих рефлексів навіть за умов повної ізоляції, забезпечуючи таким чином автоматію цих органів. Інтрамуральні нервові сплетення забезпечують перистальтичні рухи кишечника (пропульсивна перистальтика, сегментація, маятникоподібні рухи), процеси всмоктування. Роль мієнтерального нервового сплетення кишечника насамперед полягає у гальмуванні спонтанної активності гладеньком'язових клітин певних ділянок кишечника та розгальмування такої активності в інших ділянках. Це забезпечує координацію роботи пейсмерних клітин кишечника та зумовлює злагоджену й направлену роботу м'язової оболонки органу. Основним гальмівним медіатором у цих сплетеннях є ВІП (вазоактивний інтестинальний поліпептид) та його комедіатор АТФ. Збуджуючі нейрони виділяють переважно серотонін та ацетилхолін. На відміну від нейронів мієнтерального сплетення, нейрони підслизового сплетення регулюють процеси всмоктування та транспорту іонів та не впливають на гладеньком'язовий шар. Подібним чином здійснюється місцева регуляція й інших органів, що містять у складі своєї стінки власні нервові сплетення. Інтрамуральні нервові сплетення є важливою ланкою регуляторної системи організму, що забезпечують її надійність, автономність та точність.

### **10.2.2. Особливості скорочення гладеньких м'язів**

Скорочення ГМК відбувається внаслідок виникнення ПД, тобто для гладеньких м'язів, як і для посмугованих, притаманне електро-механічне спряження. Але для цього типу клітин електро-механічний зв'язок має певні особливості. Як і в посмугованих м'язових волокнах, основним механізмом скорочення ГМК є взаємне ковзання між актиновими та міозиновими нитками і так само цей процес неможливий без участі іонів кальцію. Проте запаси

кальцію у саркоплазматичному ретикулумі гладеньких міоцитів є незначними, тому головна роль у запуску механізмів скорочення належить зовнішньоклітинному кальцію, який потрапляє всередину міоциту з розвитком ПД (котрий у ГМК кальцієвої природи). Відповідно, провідну роль у зростанні внутрішньоклітинної концентрації кальцію відіграє зростання проникності клітинної мембрани до цього іону під час розвитку ПД.

Наявність тропоніну в ГМК не встановлена, в цих клітинах основним регуляторним білком, що зв'язується з іонами кальцію, є *кальмодулін*. У стані спокою *легкі ланцюги міозину* (ЛЛМ) охоплюють шарнірну ділянку міозину, запобігаючи веслувальним рухам останнього. Вхідження іонів кальцію всередину ГМК спричиняє його зв'язування з кальмодуліном. Насичений кальцієм кальмодулін активує специфічний фермент *кіназу легких ланцюгів міозину* (КЛЛМ), що переносить фосфатну групу з молекули АТФ разом з відповідною кількістю виділеної енергії на голівку поперечного містка міозину. Внаслідок цього фосфорильована голівка міозину з'єднується з актином та створений акто-міозиновий комплекс набуває АТФазної активності, зумовлюючи процес скорочення. При цьому ЛЛМ не перешкоджають взаємному руху скоротливих білків. Процес ковзання міофіламентів такий же, як і в посмугованих м'язах, але слід нагадати, що акто-міозиновий комплекс гладеньких міоцитів не є таким упорядкованим. Внаслідок цього гладенький м'яз вкорочується не в одній площині, а по всіх напрямках, через що при сильному скороченні може навіть деформуватися ядро клітин, набуваючи спіральної форми.

Розслаблення ГМК обумовлено зменшенням внутрішньоклітинної концентрації кальцію насамперед за рахунок відновлення потенціалу спокою і роботи кальцієвої помпи на клітинній мембрані міоцита. Тобто, кальцій переважно викачується у міжклітинний простір, а не всередину саркоплазматичного ретикулуму, як у посмугованих м'язах. Зниження внутрішньоклітинної концентрації кальцію спричинює зменшення кількості

комплексів кальцій-кальмодулін, відповідно інактивуються кіназа легких ланцюгів міозину, але міозин не втрачає здатність з'єднатися з актином доки фосфорильовані ЛЛМ. Для припинення руху міофіламентів необхідно дефосфорилувати ЛЛМ, що здійснюється за допомогою *фосфатази легких ланцюгів міозину* (ФЛЛМ). Дефосфорильовані ЛЛМ знову охоплюють важкі ланцюги міозину та перешкоджають рухові молекули. Настає розслаблення. Існує припущення про можливість хемо-механічного спряження, за якого певні хімічні фактори (насамперед медіатори) ініціюють скорочення міоциту, взаємодіючи з мембранними рецепторами, що викликає активацію ферментних систем клітини, котрі обумовлюють взаємодію актину з міозином.

Сила скорочення гладеньких м'язів практично така сама, як і посмугованих (30-40 Н/см<sup>2</sup>), проте за однакового напруження гладенькі м'язи витрачають у 100-500 разів менше енергії. Забезпечення енергетичних потреб гладеньких м'язів також здійснюється за рахунок синтезу молекул АТФ. Ресинтез АТФ у ГМК здійснюється переважно шляхом анаеробного гліколізу. Поодинокі скорочення ГМК триває декілька секунд: 1-2 с – фаза скорочення, а розслаблення – 5-10 с, тобто порівняно зі скелетними м'язами скорочення відбувається у 20-50 разів повільніше. Така тривалість скорочення гладеньких міоцитів обумовлена низьким ступенем впорядкованості скоротливих білків та низькою АТФазною активністю акто-міозинового комплексу цих клітин (у 40-80 разів нижча, ніж у скелетних м'язах). Оскільки від швидкості гідролізу АТФ залежить швидкість циклічних рухів міозинових містків та, відповідно, вкорочення, ГМК скорочуються повільніше. До того ж, з цієї ж причини на скорочення гладеньком'язового міоциту витрачається менше АТФ, тобто гладеньком'язові клітини є більш ергономічними. Крім цього, ГМК можуть знаходитись у скороченому стані тривалий час. Так, м'язи стінок порожнистих органів травного тракту можуть бути напруженими протягом декількох годин, а м'язовий шар матки ссавців знаходиться у скороченому стані майже все життя, за винятком періодів гестації. Таке тривале скорочення називається тонічним;

можливо, що механізми його виникнення пов'язані з постійною присутністю іонів кальцію в цитоплазмі, що підтримується завдяки постійно відкритим кальцієвим каналам.

Ще однією особливістю гладеньких м'язів є те, що вони, на відміну від скелетних, мають властивості не еластичного, а в'язкоеластичного (пластичного) утворення. При розтягненні гладеньких м'язів їх напруження спочатку зростає, а потім знижується (одразу швидко, але з часом повільніше) до вихідного рівня. Отже, гладенький м'яз може не розвивати напруження як у вкороченому, так і розтягнутому стані. Таку властивість гладенької мускулатури називають пластичністю, а тонус мускулатури, що розвивається внаслідок розтягнення м'яза – пластичним тонусом. Пластичність, притаманна ГМК, відіграє ключову роль у попередженні надлишкового росту тиску у порожнистих внутрішніх органах (шлунку, сечовому міхурі тощо) при їх наповненні. Стимуляція скоротливої активності у відповідь на розтягання м'яза є характерним для гладеньком'язових елементів судин (насамперед артеріол) та є основним механізмом регуляції тонусу судин та регіонарного кровотоку в деяких органах (мозок, нирки, серце), а також запобігає перенаповненню органів травного тракту та сечового міхура. Механізмом стимуляції скорочення при розтягненні м'яза вважають відкривання механокерованих каналів пейсмерних клітин, внаслідок чого виникає ПД, який внаслідок електротонічних механізмів та завдяки нексусам спричиняє виникнення ПД у сусідніх клітинах.

Отже, особливостями скорочення гладеньком'язових клітин є: залежність від зовнішньоклітинного кальцію, активація акто-міозинового комплексу специфічними ферментами при взаємодії кальцію з кальмодуліном, більша тривалість скорочення, наявність тонічних скорочень та пластичного тонусу.

### **10.3. Особливості будови та фізіологічні властивості серцевого м'яза**

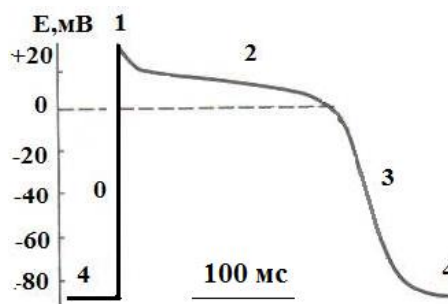
#### **10.3.1. Структурні особливості міокарда**

Серцевий м'яз (міокард) є функціональним елементом, що дозволяє серцю виконувати насосну та резервуарну функцію. Міокард неоднорідний і володіє унікальними властивостями. До складу міокарда входять декілька типів м'язових клітин, що відрізняються структурою і функцією. Перший тип - це м'язові клітини робочого міокарду передсердь і шлуночків, що забезпечують скоротливу функцію серця. Скорочення таких клітин має аналогічний же механізм як і у посмугованих скелетних м'язах, але відрізняється більшою тривалістю. Другий тип кардіоміоцитів – це клітини та волокна провідної системи, основною функцією яких є автоматична генерація ПД та проведення його до робочого міокарду. Третій тип видозмінених м'язових клітин локалізований у стінці правого передсердя. Вони виконують ендокринну функцію, синтезують і виділяють у кров натрійуретичний гормон.

М'язові клітини робочого міокарда мають посмугованість, завдяки специфічному розташуванню актину та міозину у їх міофібрилах. Клітини шлуночків переважно циліндричної форми, а передсердь – неправильної форми. Робочі кардіоміоцити галузяться і, контактуючи, утворюють сітку. Довжина робочих кардіоміоцитів коливається у межах 100–150 мкм, а діаметр – від 5–6 мкм у передсердях до 10–20 мкм у шлуночках. Т-система м'язових клітин шлуночків розвинута краще. Місця контакту між кардіоміоцитами називають вставними дисками. В області вставних дисків є ділянки, де відстань між мембранами лише 2–3 нм. Це так звані високопроникні щілинні контакти (нексуси), через конексони яких іони легко дифундують між клітинами, що забезпечує безперешкодне поширення збудження від однієї клітини до іншої. Таким чином, на відміну від скелетного м'яза, міокард є функціональним синцитієм так тісно пов'язаних між собою клітин, що збудження однієї клітини приводить до поширення збудження на усі інші клітини синцитія.

### 10.3.2. Збудження і скорочення кардіоміоцитів

**Потенціал спокою та потенціал дії клітин міокарда.** Потенціал спокою клітин робочого міокарда у жаби становить  $-90\dots-95$  мВ, теплокровних тварин –  $-75\dots-85$  мВ. Ця величина є досить стабільною і близькою до калієвого рівноважного потенціалу ( $E_K$ ). Потенціал спокою клітин водіїв ритму, як правило, помітно вищий ( $-60$  мВ), виявляє спонтанні коливання і набагато менше  $E_K$ . Потенціал дії, зареєстрований в кардіоміоциті серцевого шлуночка, представлений на рис. 10.6.



**Рис. 10.6.** Потенціал дії робочого кардіоміоцита шлуночка. 0 – швидка деполяризація; 1 – початкова швидка реполяризація; 2 – плато; 3 – кінцева швидка реполяризація; 4 – рівень МПС.

Амплітуда ПД формується від рівня  $-85$  мВ до рівня  $+20$  мВ. За піком ПД слідує плато, під час якого мембрана залишається деполяризованою приблизно  $200$  мс. Після цього відбувається швидка реполяризація мембрани міоцита. Наявність фази плато збільшує тривалість скорочення шлуночків, у порівнянні зі скелетним м'язом.

Потенціал дії серцевого м'яза викликаний активацією двох типів іонних каналів: швидких натрієвих каналів, як і в скелетних м'язах та повільних кальцієвих (кальцій-натрієвих). Другий тип каналів відрізняється тим, що вони повільно відкриваються і тривалий час залишаються відкритими ( $200\text{--}300$  мс). Впродовж цього часу іони кальцію і натрію дифундують всередину кардіоміоцитів і підтримують тривалу деполяризацію мембрани (фазу плато). Іони кальцію, що входять у міоцити, беруть участь у процесі скорочення



міокарда. Вкінці плато повільні кальцієві канали закриваються і проникність мембрани різько зростає для іонів  $K^+$ . Вихідний калієвий струм забезпечує повернення МП до рівня МПС (фаза реполяризації) і завершення потенціалу дії кардіоміоцита.

**Рефрактерність міокарда.** У міокарді, як в інших збудливих тканинах, повторне подразнення не може викликати збудження під час генерації ПД (рефрактерність). В нормі період абсолютної рефрактерності шлуночків триває 0,25–0,3 с і співпадає з тривалістю фази плато ПД. За ним слідує фаза відносної рефрактерності (0,05 с), під час якої нове збудження може викликати тільки сильні подразники. Скорочення кардіоміоцитів триває стільки, скільки триває потенціал дії. Таким чином, тривалий період абсолютної рефрактерності перешкоджає позачерговим поодиноким та тетанічним скороченням міокарду і регулює частоту ПД кардіоміоцитів.

**Скорочення серцевого м'яза.** Скоротливий апарат міокарда складається з актину і міозину. Асоційовані з актиновими протофібрилами регуляторні білки – тропонін і тропоміозин – виконують модулюючу функцію. Молекул тропоміозину у міокарді у два рази менше, ніж у склетних м'язах, хоча його властивості подібні. Утворення актоміозинового комплексу при скороченні у міокарді і у склетних м'язах підкоряється однакової закономірності – пропорція актину і міозину становить 1 : 4. Взаємодія між актином і міозином регулюється кількістю іонів  $Ca^{2+}$  у саркоплазмі, який може зв'язатися з тропоніном.

**Електро-механічне спряження в кардіоміоцитах.** Структурні елементи спряження між збудженням і скороченням – це Т-система і СПР.

В робочому міокарді ссавців вони розвинуті добре і характеризуються строгою впорядкованістю. Поперечні трубочки Т-системи кардіоміоцитів мають більший діаметр, ніж у склетних міоцитах. Трубочки утворюють з цистернами ретикулума тріади, вільно контактують з оточуючим простором, але не з саркоплазмою. У цистернах СПР містяться іони кальцію у високій

концентрації –  $1 \cdot 10^{-2}$  моль/л. Мембрана Т-трубочок є продовженням плазматичної мембрани, але її властивості відрізняються. Ємність мембрани Т-трубочок досягає  $4 \text{ мкФ/см}^2$ , провідність для іонів  $\text{Cl}^-$  практично відсутня, але калієва провідність виражена добре. Локальна деполяризація сарколеми у області проекції Z-мембрани супроводжується скороченням, але, на відміну від скелетних міоцитів, тут скорочення охоплює декілька саркомерів, завдяки галуженню СПР, що проходить через декілька саркомерів. Між амплітудою скорочення, формою та тривалістю ПД існує тісний зв'язок. Зменшення або збільшення плато ПД супроводжується відповідними змінами амплітуди поодинокого скорочення. Якщо перервати плато, то скорочення не наступить. При ступінчастій фіксованій деполяризації мембрани скорочення саркомерів з'являється, коли МП досягає  $-50 \text{ мВ}$ . Саме за такого рівня деполяризації активується повільний вхідний струм, що переноситься іонами кальцію. Надалі, амплітуда скорочення зростає паралельно зі збільшенням величини вхідного  $\text{Ca}^{2+}$ -струму. Збільшення зовнішньоклітинної концентрації кальцію або аплікація норадреналіна також поєднується зі збільшенням вхідного струму.

Однак, як показали експериментальні дослідження, збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію за рахунок повільного вхідного кальцієвого струму недостатньо для активування скорочення. Так, у стані спокою концентрація іонів  $\text{Ca}^{2+}$  у саркоплазмі дуже мала і становить близько  $1 \cdot 10^{-7}$  моль/л. При виникненні повільного вхідного струму концентрація іонів кальцію у саркоплазмі зростає лише в 5–10 разів, а для активування скорочення вихідна концентрація іонів  $\text{Ca}^{2+}$  має зрости в 45–50 разів. Отже, основним джерелом підвищення концентрації іонів  $\text{Ca}^{2+}$  у саркоплазмі кардіоміоцитів, як і у скелетних м'язових волокон, є кальцій, який вивільняється із цистерн саркоплазматичної сітки, коли деполяризація сарколеми переходить на мембрану цистерн ретикулума. У мембрані цистерн відкриваються потенціалозалежні канали, крізь які іони кальцію вивільняються у саркоплазму. При цьому концентрація іонів  $\text{Ca}^{2+}$  у саркоплазмі зростає у 100 разів. Цього

достатньо, щоб забезпечити перехід збудження кардіоміоцитів у їх повноцінне скорочення. Стосовно ролі кальцію, що входить в клітину при повільному вхідному струмі, було висунуто декілька гіпотез. Згідно однієї з них,  $\text{Ca}^{2+}$  під час повільного вхідного струму поповнює свої запаси у цистернах СПР кардіоміоцитів. За іншою гіпотезою, іони  $\text{Ca}^{2+}$ , що входять в клітини при повільному вхідному струмі, активує вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  з цистерн СПР (*кальцій-індуковане вивільнення*).

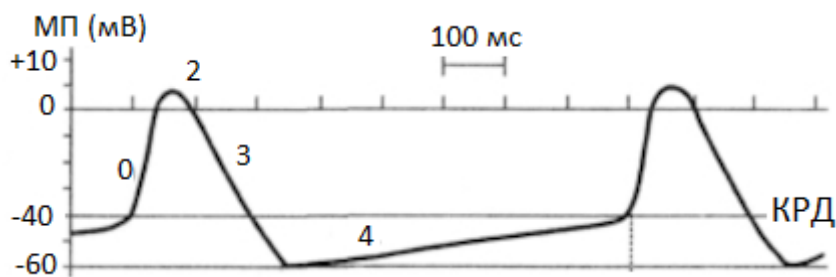
Процес розслаблення в міокарді пов'язаний з активним захопленням (секвестрацією) іонів  $\text{Ca}^{2+}$  ретикуломом за допомогою кальцієвого насосу і виведенням його з м'язового волокна назовні за допомогою  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  обмінника.

### 10.3.3. Молекулярні механізми серцевої автоматії

У серці наявна провідна система, утворена атиповою м'язовою тканиною. Провідна система складається з вузлів та пучків м'язових волокон, які здатні збуджуватися, проводити збудження, але нездатні до скорочення. У вузлах знаходяться дрібні (3-5 мкм) *пейсмекерні клітини (водії ритму, Р-клітини)*, які здатні до спонтанного збудження та задають ендогенний ритм скорочень серця (*автоматія*). Головним водієм ритму (І порядку) є синусно-передсердний вузол провідної системи. За умови припинення функціонування водія ритму І порядку, функцію пеймекера починає виконувати водій ритму ІІ порядку – передсердно-шлуночковий вузол. М'язові волокна (*волокна Пуркін'є*) пучків провідної системи проводять збудження до робочого міокарду через Т-клітини (перехідні). Крім того, атипова м'язова тканина забезпечує почерговість скорочення передсердь і шлуночків завдяки специфічному механізму затримки проведення збудження у синусно-передсердному вузлі.

Пейсмекерні клітини синусного вузла мають нестабільний МПС та здатні до спонтанного збудження (рис.10.7). Мембранний потенціал спокою волокна синусно-передсердного вузла між розрядами коливається від від -55 до -60 мВ,

тобто позитивніший порівняно з МПС шлуночкових м'язових волокон -85 до -90 мВ. Причина цього полягає у більшій проникності їх мембрани для позитивних іонів натрію та кальцію в стані спокою, які зменшують внутрішній негативний заряд. За цих умов потенціалозалежні канали їх мембрани функціонують інакше ніж у робочих кардіоміоцитів. Так, більшість швидких натрій-кальцієвих каналів перебуває у стані інактивації. Тому активування повільних натрій-кальцієвих стає причиною виникнення потенціалу дії у пейсмерних клітинах (рис. 10.7).



**Рис. 10.7. Потенціал дії пейсмерної клітини синоатріального вузла провідної системи серця:** 0 – фаза деполяризації; 2 – плато; 3 – фаза реполяризації; 4 – повільна діастолічна деполяризація. МП – мембранний потенціал; КРД – критичний рівень деполяризації.

При цьому, як деполяризація, так і реполяризація відбуваються повільніше, ніж у робочому міоциті шлуночка.

Згідно сучасних уявлень, наявність деякої кількості відкритих повільних специфічних натрієвих каналів у діастолу зумовлює повільний вхідний натрієвий струм, який деполяризує мембрану (*повільна діастолічна деполяризація*) до критичного рівня (-40 мВ). Це активує відкриття  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  каналів, що приводить до генерації ПД у пейсмерній клітині. Приблизно через 100-150 мс настає інактивація  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  каналів і активація калієвих каналів. Вихідний калієвий струм реполяризує мембрану м'язового волокна. Вихідний калієвий струм має повільну кінетику і підтримується навіть при досягненні мембранним потенціалом значень МПС. Це призводить навіть до

гіперполяризації мембрани до  $-65$  мВ. Гіперполяризація сприяє швидкому завершенню ПД і поверненню мембранного потенціалу до рівня спокою ( $-55$  -  $-60$  мВ). Експериментально доведено, що запуск повільної діастолічної деполяризації (препотенціал) у клітинах синусного вузла пов'язаний з функціонуванням так званих f-каналів (*funny* (англ.) – дивні) у їх мембрані, які активуються при гіперполяризації. Через ці канали виникає If-струм, зумовлений входом катіонів натрію, калію та кальцію. Від тривалості препотенціалу залежить частота спонтанних ПД та серцевих скорочень. Тривалість повільної діастолічної деполяризації клітини водія ритму I порядку – синусно-передсердного вузла – менша, ніж у пейсмейкерних клітинах передсердно-шлуночкового вузла. Тому діяльність останнього підпорядкована ритму спонтанного збудження синусного вузла.

### Задачі та тести

1. Поріг подразнення електричним струмом у одному м'язі 2 В, а у другому – 3 В. У якого м'яза більша збудливість?
2. На м'яз наносять часті подразнення. При цьому реєструють гладенький тетанус. Як визначити, чи реагує м'яз на кожне подразнення, чи ні?
3. Як визначити зміни збудливості ізольованого м'яза під час втоми, яка викликається ритмічним подразненням м'яза прямокутними поштовхами струму
4. Окреме м'язове волокно підкоряється закону «все або нічого». Але, якщо подразнювати цілий м'яз, то на відміну від окремого волокна, амплітуда його скорочення зростає по мірі посилення подразнення, але до певної межі. Чим можна пояснити вказані відмінності?
5. До м'яза прикладають однакові електричні подразнення і реєструють величину скорочення. Потім наносять подразнення парами. Таке подвійне подразнення повторюють декілька разів і при цьому змінюють в кожній парі інтервал між подразненнями. В кожному випадку величини першого скорочення у всіх парах виявляються однаковими, а амплітуди другого скорочення – різними. Чому?
6. Після дії на м'яз токсичної речовини, її збудливість стала прогресивно знижуватися. Як це було встановлено?
7. Визначте, як зміниться калієвий рівноважний потенціал при збільшенні зовнішньоклітинної концентрації калію у 2 рази?
8. Тетродотоксин – блокатор потенціалозалежних натрієвих каналів. Як він вплине на величину МПС та ПД?
9. Проведено два досліді на гігантському аксоні кальмара. В кожному досліді іонний склад аксоплазми і зовнішнього середовища був такий же, як у природних умовах. Потім зовнішньоклітинний розчин замінювали на: а) ізотонічний розчин сахарози; б) гіперкалієвий розчин; та в) гіпонатрієвий розчин. Як змінилась амплітуда МПС у кожному випадку?

10. Нерв подразнюють з частотою 10, 100 і 1000 Гц. Скільки ПД буде виникати в кожному випадку?

11. При гіпофункції паразитоподібних залоз з'являються мимовільні скорочення м'язів і судоми. Поясніть механізм цього явища.

12. Під час фази реполяризації ПД на нерв подіяли препаратом, який сприяє додатковому відкриттю калієвих каналів. Як це вплине на амплітуду і тривалість слідових потенціалів?

13. Двох людей випадково ударило змінним електричним струмом однакової напруги, але різної частоти. В одному випадку частота струму становила 50 Гц, в другому – 50 000 Гц. Одна людина не постраждала, а інша отримала електротравму. Яка саме?

14. На нерві встановлено два електроди, через які наносять подразнюючі поштовхи струму. Потім відстань між електродами значно збільшують. Як зміниться поріг подразнення в кожному випадку?

15. Генерацію у збудливих клітинах ПД в часі характеризують такі показники як хронаксія і лабільність? Який показник дає більш повну характеристику процесу збудження і чому?

16. Сідничний нерв жаби містить аксони мотонейронів, чутливих клітин і симпатичних нейронів. Уявіть, що є препарат, який вибірково блокує проведення збудження у нервових волокнах чутливих і моторних нейронів. Як експериментально довести, що препарат подіяв і в нерві працюють лише симпатичні нервові волокна?

17. Відомо, що проходження струму супроводжується падінням неапруги по довжині провідника. Багато аксонів мають велику довжину з досить високим опром. Однак, амплітуди ПД на початку і в кінці аксона однакові. Чим це можна пояснити?

18. Що відбудеться з нервовою клітиною, якщо її обробити ціанідами?

19. Концентрацію іонів натрію в клітині підвищили. Як це вплине на величину потенціалу дії?

20. Подразнюють з однаковою частотою два нервових волокна: великого і малого діаметра. Обидва нервових волокна знаходяться у безкисневому середовищі. Яке волокно буде довше генерувати потенціали дії на тривале подразнення з частотою 10 Гц.

21. Після аплікації лікарського препарату на область нервово-м'язового синапса ПД не переходить з нерва на м'яз. Перфузія даної області ацетилхоліном не знімає блокади. Як встановити, на яку ланку у ланцюгу синаптичних процесів подіяв лікарський препарат?

22. Міастенія гравіс – захворювання, при якому зменшується кількість НАХР на мембрані кінцевої платівки посмугованих м'язових клітин і тому послаблюється реакція м'язів на подразнення нерва (м'язова слабкість). Чому стан таких хворих дещо покращується при уведенні ацетилхолінестеразних препаратів?

23. Уявіть собі, що у деякої тварини є порожнистий орган, певна ділянка якого містить не гладенькі, а посмуговані м'язи. Якими експериментами можна це встановити?

24. Речовина геміхоліній пригнічує поглинання холіну пресинаптичними закінченнями. Як це вплине на передачу збудження у нервово-м'язовому синапсі?

25. Як показати в експерименті, що холінорецептори знаходяться на кінцевій платівці, а не на інших ділянках мембрани м'язового волокна?

26. Пороговий потенціал мембрани збудливої клітини дорівнює 20 мВ. Амплітуда ПД становить 100 мВ. Розрахувати значення гарантійного фактора.

27. Величина МПС дорівнює -60 мВ. Натрієвий рівноважний потенціал складає +35 мВ. Розрахувати амплітуду ПД за умови максимального наближення ПД до рівня натрієвого рівноважного потенціалу.

28. Чи зміниться величина МПС, якщо штучно знизити на 30% концентрацію іонів  $K^+$  в середині нервової клітини? Для вирішення задачі



скористайтеся даними про зовнішньо- і внутрішньоклітинної концентрації іонів (див. розділ 3).

29. Як зміниться амплітуда потенціалу дії аксона кальмара, якщо знизити на 20% зовнішньоклітинну концентрацію іонів натрію? Для вирішення задачі скористайтеся даними про зовнішньо- і внутрішньоклітинні концентрації іонів (див. розділ 3).

30. Під час дослідження головного мозку встановлено, що відстань між двома досліджуваними структурами становить 600 мм, а у формуванні даного шляху беруть участь три нейрони. Встановити час проходження імпульса вздовж мієлінізованих нервових волокон даного шляху.

31. Розрахуйте потенціал Нернста для іонів калію за умов спокою клітинної мембрани при кімнатній температурі. Встановити, чи перебуває цей іон у стані рівноваги, коли виміряне значення МПС для аксона кальмара становить  $-70$  мВ.

32. Встановлено, що для мембрани аксона кальмара в стані спокою відношення проникностей становить  $P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 0,1 : 0,45$ . Скориставшись рівнянням Гольдмана, визначити амплітуду МПС при температурі омиваючого розчину  $25^{\circ}\text{C}$ .

33. Для роботи м'язів необхідно  $20\text{кДж/хв}$  енергії. Людина працювала протягом 1 години. Яка маса глюкози засвоїлася в її м'язах, якщо 50% спожитої глюкози повністю окиснилося, а 50% - розщепилося шляхом гліколізу.

34. Пороговий струм з амплітудою  $0,1$  нА діючи  $2,1$  мс викликає збудження у нервовому волокні, рівно як і струм з амплітудою  $0,2$  нА і тривалістю  $0,6$  мс. Чому дорівнює значення корисного часу і хронаксії?

35. Поясніть, чому подразнюючим є вихідний струм при замиканні колових струмів під час поширення ПД. Замалуйте схему, що ілюструє вашу відповідь.

36. Червоні м'язи у тварин є тонічними і відповідно використовуються організмом для тривалого м'язового напруження – тонусу, наприклад, при

підтриманні пози. Чи можна очікувати якихось особливостей вегетативної регуляції кровопостачання таких м'язів?

37. Як у досліді на ізольованому серці жаби довести, що збудливість міокарда знижується при дії на неї блукаючого нерва?

38. Як зміниться швидкість розповсюдження пульсової хвилі у людини при старінні?

39. У хворого спостерігається приступ тахікардії. Як можна його перервати? Запропонуйте декілька варіантів впливу.

40. Скелетний м'яз не підкоряється закону «все або нічого», а для серцевого м'яза він справджується. Поясніть ці відмінності. Чи немає протиріччя даної властивості міокарда явищу драбини Боудича?

41. Клітини провідної системи серця за своїми властивостями наближаються до клітин ембріонального міокарда. Виходячи з цього, поясніть, чому захворювання робочого міокарда зустрічаються значно частіше, ніж патологія провідної системи серця.

42. Чи можна за 1 хв визначити, хоча б приблизно, рівень тренуваності спортсмена, або людини, яка спорадично займається фізичною культурою?

43. Що відбулося б, якщо зміни мембранного потенціалу в клітинах синоатріального вузла і в клітинах мускулатури передсердь та шлуночків відбувались одночасно?

## **ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ**

**1. Указати тканини, які належить до збудливих:**

а) нервова; б) хрящова; в) м'язова; г) залозиста.

**2. Зазначити, як називають різницю потенціалів між пошкодженою і непошкодженою ділянкою литкового м'яза жаби:**

а) мембранний потенціал;

б) збуджуючий постсинаптичний потенціал;

в) фізіологічний електротон;

- г) потенціал пошкодження;
- д) локальний потенціал.

**3. Зазначити, як називають швидке коливання мембранного потенціалу, що поширюється вздовж м'язових і нервових волокон:**

- а) мембранний потенціал;
- б) збуджуючий постсинаптичний потенціал;
- в) фізичний електротон;
- г) потенціал пошкодження;
- д) потенціал дії.

**4. Указати процеси, які викликає прикладання слабкого допорогового поштовху електричного струму до нейрона на його мембрані:**

- а) мембранний потенціал;
- б) потенціал дії;
- в) фізичний електротон;
- г) локальну відповідь;
- д) потенціал пошкодження.

**5. Зазначити властивості мембрани збудливої клітини, які визначають виникнення кателектротону:**

- а) проникність для іонів калію та натрію;
- б) проникність для іонів кальцію;
- в) хімічний склад мембрани;
- г) опір;
- д) ємність.

**6. Назвати іони, для яких вибірково проникна мембрана у стані спокою:**

- а) іони натрію; б) іони калію; в) іони хлору; г) іони кальцію.

**7. Визначити, на скільки зростає провідність для іонів натрію мембрани гігантського аксона кальмара під час розвитку ПД:**

- а) у 5 разів; б) у 100 разів; в) у 500 разів; г) 1000 разів; д) 10000 разів.

**8. Зазначити, чим зумовлене виникнення локального потенціалу при прикладанні до м'язового волокна поштовху електричного струму:**

- а) пасивними електричними властивостями мембрани;
- б) опором мембрани;
- в) ємністю мембрани;
- г) частковим залученням активних іонних механізмів;
- д) калієвим рівноважним потенціалом.

**9. Зазначити, яка амплітуда зростає при збільшенні сили подразнюючого струму:**

- а) кателектротону;
- б) анелектротону;
- в) локальної відповіді;
- г) потенціалу пошкодження;
- д) потенціалу дії.

**10. Указати, які властивості притаманні анодрозмикальній реакції:**

- а) потенціалу дії;
- б) мембранного потенціалу;
- в) фізіологічного електротону;
- г) локальної відповіді;
- д) потенціалу пошкодження.

**11. Указати діапазон, в якому у нормі коливається значення амплітуди потенціалу спокою нервової клітини:**

- а) від  $-5$  до  $-10$  мВ;
- б) від  $-5$  до  $+10$  мВ;
- в) від  $-50$  до  $+20$  мВ;
- г) від  $-50$  до  $-90$  мВ;
- д) від  $+90$  до  $+130$  мВ.

**12. Зазначити, що називають збуджуючим постсинаптичним потенціалом:**

- а) потенціал дії, який виникає на мембрані нейрона;

- б) місцева (локальна) гіперполяризація мембрани нейрона;
- в) місцева деполяризація мембрани нейрона на постсинаптичній мембрані;
- г) критичний рівень деполяризації мембрани;
- д) місцева (локальна) деполяризація м'язової клітини.

**13. Зазначити, що називають гальмівним постсинаптичним потенціалом:**

- а) локальна деполяризація постсинаптичної мембрани нейрона під дією збуджуючого медіатора;
- б) локальна гіперполяризація постсинаптичної мембрани нейрона під дією гальмівного медіатора;
- в) локальна гіперполяризація постсинаптичної мембрани волокна скелетного м'яза під дією гальмівного медіатора;
- г) потенціал, що виникає на кінцевій платівці.

**14. Указати структури, в яких реєструють складові потенціали дії:**

- а) у гігантському аксоні кальмара;
- б) в окремому м'язовому волокні;
- в) у литковому м'язі жаби;
- г) у сідничному нерві жаби;
- д) у постгангліонарному нерві верхнього шийного ганглія на подразнення прегангліонарного нерва.

**15. Зазначити роль холінестерази у механізмі синаптичної передачі у міоневральному синапсі:**

- а) контактує з ацетилхоліном і тим самим сприяє відкриттю натрієвих каналів;
- б) руйнує ацетилхолін;
- в) сприяє виходу ацетилхоліну з пресинаптичного закінчення;
- г) контактує з ацетилхоліном і сприяє його проникненню через постсинаптичну мембрану.

**16. Указати роль кальцію у механізмі передачі збудження в нервово-м'язовому синапсі:**

- а) сприяє накопиченню медіатора в пресинаптичному апараті;
- б) сприяє викиду медіатора в синаптичну щілину;
- в) сприяє активації холінорецепторів;
- г) сприяє активації холінестерази;
- д) інактивує холінестеразу.

**17. Перерахувати характерні риси хімічного синапса:**

- а) затримка проведення імпульса;
- б) однобічне проведення збудження;
- в) наявність на постсинаптичній мембрані структур, чутливих до медіатора;
- г) тривале зберігання слідів попередньої активності;
- д) їхнє функціонування не залежить від температури.

**18. Визначити, що забезпечує передачу імпульса в електричному синапсі:**

- а) медіатор;
- б) іони кальцію;
- в) зміни натрієвої провідності;
- г) локальні (колові) струми;
- д) протеїнкази.

**19. Указати властивості білка синтаксину у пресинаптичному закінченні:**

- а) сприяє утворенню везикул з медіатором;
- б) зв'язується з кальцієм;
- в) сприяє доставці везикул до пресинаптичної мембрани;
- г) сприяє виділенню медіатора;
- д) доставляє медіатор до постсинаптичної мембрани.

**20. Вибрати вірні положення для характеристики хронаксії:**

- а) це час дії подразника величиною у дві реобазис;
- б) це час дії подразника порогової величини;

в) мінімальний час дії подразника певної величини, що призводить до виникнення ПД;

г) є мірою лабільності нервової та м'язової тканини.

**21. Визначити, від чого залежить величина постійної часу немієлінізованого аксона ( $\lambda$ ):**

а) від опору плазматичної мембрани;

б) від опору аксоплазми;

в) від діаметру аксона;

г) від ємності мембрани;

д) від постійної часу ( $\tau$ ).

**22. Визначити, що називають руховою одиницею:**

а) сукупність нейронів, які іннервують один м'яз;

б) сукупність м'язових клітин, що іннервуються одним альфа-мотонейроном;

в) сукупність м'язів, які беруть участь в одному руховому акті;

г) група м'язових клітин з однаковими властивостями.

**23. Визначити, як змінюється довжина диску А при скороченні м'яза і чому:**

а) зменшується, оскільки актинові нитки ковзають уздовж міозинових;

б) збільшується, оскільки розтягаються міозинові нитки;

в) зменшується, оскільки скорочуються міозинові нитки;

г) не змінюється, оскільки довжина міозинових ниток постійна;

д) не змінюється, оскільки довжина актинових ниток постійна.

**24. Визначити, як змінюється довжина диску І за скорочення м'яза і чому:**

а) зменшується, так як актинові нитки ковзають вздовж міозинових;

б) збільшується, так як розтягаються міозинові нитки;

в) зменшується, так як скорочуються міозинові нитки;

г) не змінюється, так як довжина міозинових ниток постійна;

д) не змінюється, так як довжина актинових ниток постійна.

**25. Указати роль тропонін-тропоміозинової системи у механізмі м'язового скорочення:**

- а) блокує контакт актинових ниток з міозиновими;
- б) блокує поворот міозинового містка;
- в) блокує вихід кальцію з саркоплазматичного ретикулуму;
- г) активує вихід кальцію з саркоплазматичного ретикулуму;
- д) активує поворот міозинового містка.

**26. Указати роль кальцію у механізмі м'язового скорочення:**

- а) блокує актинові нитки;
- б) блокує поворот міозинового містка;
- в) блокує тропонін-тропоміозинову систему;
- г) активує тропонін-тропоміозинову систему;
- д) активує поворот міозинового містка.

**27. Визначити, для чого потрібна енергія АТФ при розслабленні м'яза:**

- а) для повернення голівки міозинового містка у вихідне положення;
- б) для роз'єднання комплексу «актин-міозин» і на повернення кальцію у саркоплазматичний ретикулум;
- в) для повернення кальцію у саркоплазматичний ретикулум з міжфібрилярного простору;
- г) для блокування тропонін-тропоміозинової системи;
- д) для розтягання міозинових ниток.

**28. Визначити, як і чому амплітуда скорочення цілісного м'яза залежить від сили діючого подразника:**

- а) із збільшенням сили подразника амплітуда м'язового скорочення збільшується, оскільки в процес залучаються повільні моторні одиниці;
- б) зі збільшенням сили подразника зменшується амплітуда м'язового скорочення, так як відбувається інактивація натрієвих каналів частини м'язових волокон;



- в) зі збільшенням сили подразника підвищується амплітуда м'язового скорочення, так як в скорочення поступово залучаються м'язові волокна, що мають все більші пороги подразнення;
- г) зі збільшенням сили подразника амплітуда м'язового скорочення не змінюється, так як скелетний м'яз є функціональний синцитій;
- д) зі збільшенням сили подразника підвищується амплітуда м'язового скорочення, так як в скорочення поступово залучаються м'язові клітини, які мають менші пороги подразнення.

**29. Визначити, в якому з наведених прикладів можна бачити справжній тетанус в умовах цілісного організму:**

- а) гладенький тетанус в швидких моторних одиницях;
- б) гладенький тетанус в повільних моторних одиницях;
- в) зубчастий тетанус в швидких моторних одиницях;
- г) зубчастий тетанус в повільних моторних одиницях.

**30. Указати м'язи, в яких зі збільшенням частоти подразнення найкраще досягається гладенький тетанус:**

- а) у швидких нейромоторних одиницях скелетних м'язів;
- б) у повільних нейромоторних одиницях скелетних м'язів;
- в) у війковому м'язі;
- г) у серцевому м'язі.

**31. Пороговим потенціалом називають:**

- а) критичний рівень деполяризації;
- б) калієвий рівноважний потенціал;
- в) поріг подразнення;
- г) різницю між МПС і критичним рівнем деполяризації

**32. Збуджуючий постсинаптичний потенціал має властивості:**

- а) потенціалу дії;
- б) потенціалу кінцевої платівки;
- в) електротону;

г) місцевого потенціалу.

**33. Блокатором зворотнього захоплення пресинаптичними закінченнями норадреналіна є:**

- а) кокаїн;
- б) амфетамін;
- в) прозерин;
- г) атропін;
- д) обзидан.

**34. Екзоцитозу медіатора у синаптичну щілину сприяє:**

- а) актин; б) тубулін; в) синтаксин; г) синаптотагмін.

**35. Атропін є блокатором:**

- а) нікотинових ацетилхолінових рецепторів;
- б) мускаринових ацетилхолінових рецепторів;
- в) серотонінових рецепторів;
- г) адренорецепторів.

**36. Зазначити процеси, які у більшості волокон провідної системи серця передують потенціалу дії:**

- а) повільна систолічна деполяризація;
- б) повільна діастолічна деполяризація;
- в) швидка систолічна деполяризація;
- г) швидка діастолічна деполяризація.

**37. Яка причина тривалої рефрактерності міокарда?**

- а) надлишкова активність натрій-калієвого насоса за рахунок більших запасів АТФ у мітохондріях
- б) надлишкове надходження іонів натрію у клітини
- в) надходження іонів кальцію всередину клітини під час фази реполяризації
- г) вихід іонів кальцію з клітини під час фази реполяризації
- д) інактивація натрієвих каналів.

### Рекомендована література

1. Ганонг В.Ф. Фізіологія людини: Підручник / Переклад з англ. – Львів: БаК, 2002. – 784 с.
2. Дубынин В.А. Регуляторные системы организма человека. – М.: Дрофа, 2003. – 367 с.
3. Камкин А.Г., Каменский А.А.. Фундаментальная и клиническая физиология. М.: Академия, 2004.
4. Мухина И.В. Физиология и биофизика возбудимых систем. – Нижний Новгород: Изд. НГУ им. Н.И. Лобачевского, 2007. – 105 с.
5. Нейрон / Ю.И. Александров и др. – Тюмень: Изд-во ТГУ, 2008. – 548 с.
6. Начала физиологии: Учеб. для ВУЗов / Под ред. А.Д. Ноздрачова. – С.-Пб., 2001. – 358 с.
7. Сидоров А.В. Физиология межклеточной коммуникации. – Мн: БГУ, 2008. – 215 с.
8. Скок В.І., Шуба М.Ф. Нервно-мышечная физиология. – К.: Вища школа, 1986. – 224 с.
9. Смирнов В.М., Яковлев В.Н. Физиология центральной нервной системы: Учебное пособие. М: Академия, 2004.
10. Фізіологія людини і тварин (фізіологія нервової, м'язової і сенсорних систем: підручник: [для студ. вищ. навч. закладів]/М.Ю. Клевець, В.В. Манько, Гальків М.О., та ін. – Львів: ЛНУ імені Івана Франка, 2012. – 312 с.
11. Фізіологія центральної нервової системи: підручник / М.Ю. Макарчук, Т.В. Куценко. – К.: Видавничо-поліграфічний центр «Київський університет», 2011. – 335 с.
12. Физиология человека: В 3-х томах. Пер. с англ. /Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. М.: Мир, 2006.
13. Neuroscience / Ed by Dale Purves et al/ - Massachussetts: Sinauer Associates Inc, Publishers Sunderland, 2004. – 773 p.
14. Neurotransmitters, drugs and brain function / Ed. R.A. Webster. – Chichester: J. Wiley and Sons Ltd., 2004. – 480 p.
15. Schmidt-Nielsen K. Animal Physiology: Adaptation and Environment Cambridge & New York: Cambridge University Press, 1997. – 798 p.

## Зміст

Передмова.....	3
Перелік умовних скорочень.....	4
<b>Розділ 1. Вступ. Загальні властивості нервових і м'язових клітин.....</b>	<b>5</b>
1.1. Вступ до курсу.....	5
1.2. Зародження уявлень про біоелектричні явища.....	6
1.3. Поняття про струм дії та струм спокою.....	7
1.4. Будова і основні типи нейронів.....	8
1.5. Класифікація нейронів.....	11
1.6. Поняття про нервові волокна.....	12
1.7. Еволюція м'язових систем.....	14
<b>Розділ 2. Методи дослідження фізіологічних властивостей нервових та м'язових волокон.....</b>	<b>16</b>
2.1. Позаклітинна реєстрація ПД у окремих нервових волокнах та складових сумарних потенціалів дії у нервах.....	16
2.2. Внутрішньоклітинна реєстрація мембранних потенціалів спокою і дії.....	20
2.3. Методика сахарозних проміжків (містків).....	24
2.4. Міографія.....	26
2.5. Електроміографія .....	28
<b>Розділ 3. Структурно-функціональна організація плазматичної мембрани.....</b>	<b>33</b>
3.1. Будова плазматичної мембрани.....	33
3.2. Пасивні електричні властивості мембрани: ємність і опір.....	35
<b>Розділ 4. Механізми формування мембранного потенціалу спокою.....</b>	<b>41</b>
<b>Розділ 5. Потенціал дії.....</b>	<b>52</b>
5.1. Фізіологічне значення потенціалу дії та його компоненти.....	52
5.2. Іонні механізми виникнення потенціалу дії.....	56
5.3. Властивості потенціалу дії.....	60
<b>Розділ 6. Будова та функціонування іонних каналів мембрани.....</b>	<b>63</b>
6.1. Загальна характеристика.....	63
6.2. Молекулярна структура і активність потенціалозалежних іонних каналів електробудливої мембрани.....	67
<b>Розділ 7. Вимірювання трансмембранних струмів.....</b>	<b>73</b>
7.1. Методика фіксації потенціалів.....	73
7.2. Різноманітність іонних струмів та їх фізіологічне значення....	76

<b>Розділ 8. Електричне подразнення, поширення збудження і електрофізіологія нервового стовбура.....</b>	<b>78</b>
8.1. Закони електричного подразнення.....	78
8.2. Поширення електротону і проведення потенціалу дії.....	82
<b>Розділ 9. Синаптична передача збудження і гальмування.....</b>	<b>88</b>
9.1. Синапси, їх характеристика і класифікація.....	88
9.2. Розвиток уявлень про будову та функції синапсів.....	90
9.3. Електрична передача збудження і гальмування.....	92
9.4. Структурно-функціональна організація хімічних синапсів.....	97
9.4.1. Будова хімічного нервово-м'язового синапсу.....	97
9.4.2. Виділення ацетилхоліну пресинаптичним закінченням.....	99
9.4.3. Будова холінорецептора нікотинового типу (nAChR).....	103
9.4.4. Селективність і робота nAChR.....	106
9.4.5. Передача збудження у м'язах внутрішніх органів.....	107
<b>Розділ 10. Збудження і скорочення м'язових клітин.....</b>	<b>110</b>
10.1. Посмуговані м'язи.....	110
10.1.1. Особливості будови скелетних м'язів.....	110
10.1.2. Групи скелетних м'язів за формою і функціями.....	113
10.1.3. Нервова та гуморальна регуляція рухів.....	115
10.1.4. Скорочення скелетного м'яза.....	115
10.1.5. Електро-механічне sprzęження в скелетних м'язах.....	117
10.1.6. Електричні органи риб як похідні скелетних м'язів.....	126
10.2. Структурно-функціональна організація гладеньких м'язів.....	127
10.2.1. Структура гладеньких м'язів та їх синаптична активація...	127
10.2.2. Особливості скорочення гладеньких м'язів.....	131
10.3. Особливості будови та фізіологічні властивості серцевого м'яза.....	135
10.3.1. Структурні особливості міокарду.....	135
10.3.2. Збудження і скорочення кардіоміоцитів.....	136
10.3.3. Молекулярні механізми серцевої автоматії.....	139
<b>Задачі та тести.....</b>	<b>142</b>
<b>Рекомендована література.....</b>	<b>155</b>
<b>Зміст.....</b>	<b>156</b>