

Метроном: як керувати розрядами?



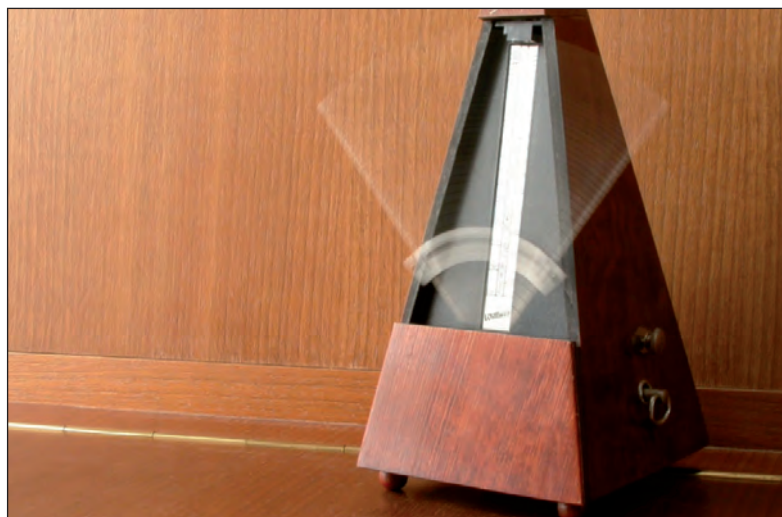
Наталія Штефан
аспірантка

Національного університету
“Киево-Могилянська академія”,
інженер 1-ї категорії
Інституту фізіології
ім. О.О. Богомольця
НАН України,
м. Київ

Як багато механізмів та чудес техніки придумано людиною! Як багато запозичено у природи! Просто дивовижно, наскільки у світі все гармонійно та підкорюється загальним законам, що можна проводити безліч аналогій між всілякими механізмами та біологічними процесами. На прикладі приладу (метронома) та органу людини (серця) можна провести порівняння механічного приладу з фізіологічною властивістю організму і показати здатність біологічної системи генерувати й налаштувати ритмічну активність за допомогою потрібних для цього елементів і механізмів.

Метроном... що ж це за штука така? А це — той самий прилад, котрий використовують музиканти для встановлення ритму. Метроном рівномірно відстукує удари, тим самим дозволяючи зберегти необхідну тривалість кожного такту протягом виконання всього музичного твору. Перші метрономи з'явилися, коли людина почала всерйоз займатися музикою. Але погодьтесь, що музика природи існувала набагато раніше. І у природи давно є свої власні метрономи, а “винайдені” вони навіть задовго до того, як з'явилася людина. Першим, що спадає на думку при згадці того, що ж в організмі людини може бути схожим на метроном, — це серце. А й справді, дуже нагадує метроном, чи не так? Так само рівномірно відстукує удари, хоч бери та музику грай!

Але в нашому серцевому метрономі важлива не стільки висока точність інтервалів між ударами (хоча це також має місце), скільки взагалі можливість постійно підтримувати ритм, не зупиняючись. Саме ця властивість і є головною темою статті. Де ж у тому метрономі захована пружина, яка дає змогу це робити? Як вона виглядає і яким чином працює, запускаючи ритм?



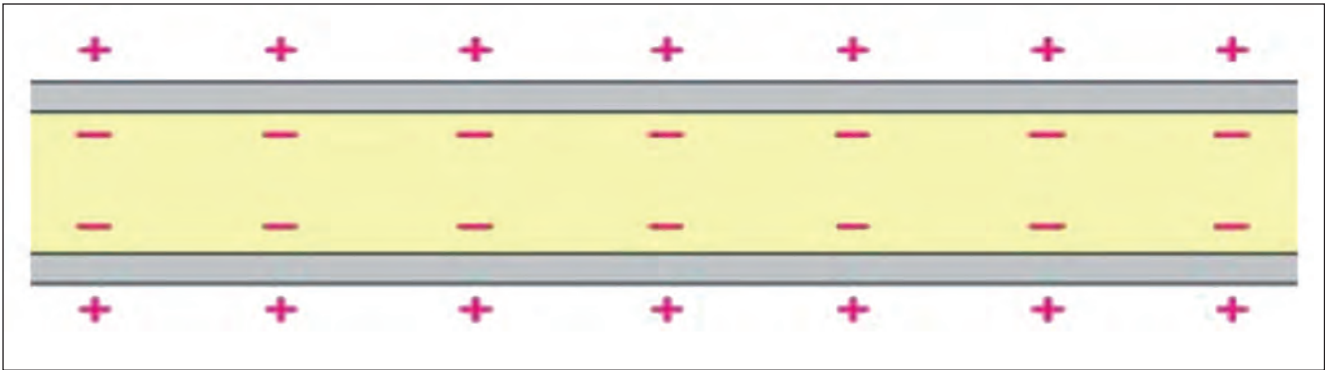


Рис. 1. Поляризація мембрани клітини. Всередині негативний, а зовні — позитивний заряд (зображення схематичне; канали не показано)

І вдень, і вночі без зупину...

Усі ми знаємо, а навіть більше — можемо відчути, що наше серце працює постійно і самостійно. Ми не замислюємося над тим, щоб контролювати роботу серцевого м'яза. У той час, коли ми робимо різні свої справи, сидимо на лекціях, їмо, спимо, наше серце працює. Воно може працювати без будь-яких зовнішніх стимулів. Дивовижно, що навіть повністю ізольоване від організму серце буде ритмічно скорочуватись абсолютно автономно.

Як це відбувається? За рахунок чого? Ця неймовірна властивість серця забезпечується так званою *провідною системою серця* — специфічними клітинами, які відрізняються від більшості інших скоротли-

вих клітин цього органу. *Провідна система* разом із головним її ватажком — *синоатріальним вузлом* — регулярно генерує і надсилає імпульси, що розповсюджуються по всьому серцевому м'язу та змушує його скорочуватись. До речі, саме тому *елементи провідної системи* називаються *водіями ритму* — *пейсмейкерами* (від англ. *pacemaker* — той, що задає ритм). Та все одно питання залишається. Як це виходить? Давайте розбиратись.

Імпульси — це електрика. Звідки береться електрика в організмі, зокрема в серці, ми знаємо, — *мембранний потенціал спокою* (МПС) і таке інше. Тобто — різниця іонного складу, внаслідок цього і різниця зарядів, по різні боки непроникної для іонів мембрани клітини створює можливість генерувати імпульси. При відповідних умовах на мембрані відкриваються канали (отвори), через які проходять іони, що прагнуть вирівняти свої концентрації з обох боків мембрани. Виникає *потенціал дії*, котрий і є тим самим імпульсом, електрикою, що розповсюджується по наших нервових волокнах, приводячи в дію органи (наприклад, зумовлює скорочення м'язів). Після закінчення *потенціалу дії* (ПД) іони повертаються на свої вихідні позиції, — і мембранний потенціал відновлюється, що дозволяє знову і знову генерувати імпульси. Але, як уже сказано, генерація цих імпульсів відбувається за наявності відповідних умов — стимулів.

Як же так виходить, що пейсмейкери самостійно генерують потенціали дії без всіляких зовнішніх стимулів? Як досягається така автономність?

Наберіться терпіння. Для початку треба згадати деякі подробиці механізму генерації потенціалу дії.

Потенціал — звідки беруться можливості?

Уже було сказано, що мембрана клітини має різницю зарядів по різні боки, тобто вона поляризована: коли на внутрішній стороні багато негативних зарядів, а на зовнішній — позитивних (рис. 1). Власне, ця різниця і є *мембранним потенціалом*, вимірюється в мілівольтах та має значення приблизно —70 мВ (причому, у різних клітинах ця цифра може варіювати). Канали мембрани, що являють собою пори,

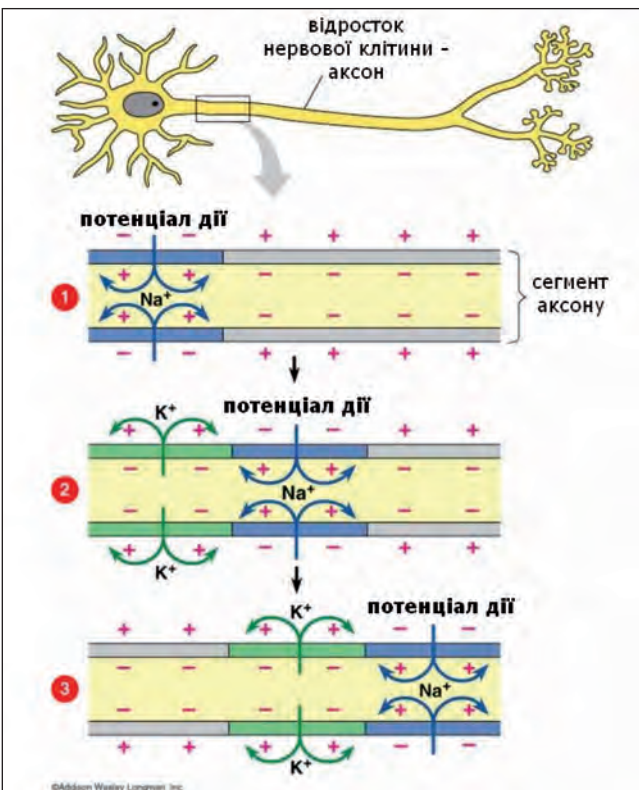


Рис. 2. Поширення потенціалу дії по нервовому волокну. Синім кольором позначено фазу деполаризації, зеленим — реполаризації. Стрілками відповідно показаний напрямок руху іонів Na+ та K+.



Рис. 3. Зміни мембранного потенціалу при різних фазах потенціалу дії, МПС — 70 мВ. Порогове значення потенціалу — 55 мВ. Позначення:

- 1 — висхідна фаза (деполяризація), 2 — низхідна фаза (реполяризація), 3 — слідова гіперполяризація, 4 — допорогові зміщення потенціалу, що не призвели до генерації повноцінного імпульсу

або, грубо кажучи, отвори, представлені у великій різноманітності. Залежно від іона, який вони можуть пропускати, бувають натрієві, калієві, кальцієві, хлорні канали. Зрозуміло, що вони здатні відкриватися і закриватися, але роблять це не просто так чи коли їм заманеться, а під дією певного впливу — *стимулу*. Після закінчення дії цього впливу канали закриваються. Стимул — це наче дзвінок у двері від бажаного гостя: він дзвонить, двері відчиняються, — і гість заходить. Стимулами можуть бути чи то механічна дія, чи то хімічна речовина, чи то електричний струм або зміна мембранного потенціалу. Відповідно є канали механо-, хімічно- та потенціал-чутливі, як двері з кнопкою для дзвінка, яку зможуть натиснути лише бажані гості і за певних погодних умов.

Отже, під дією стимулу певні канали відкриваються і пропускають іони. Відбувається зміщення мембранного потенціалу. Ці зміщення можуть бути різного спрямування в залежності від заряду або напрямку руху іонів. В разі, коли іони позитивного заряду входять всередину, відбувається деполяризація — тобто короточасна зміна знаку зарядів по різні боки мембрани (зовні стає негативним, а всередині — позитивним; див. рис. 2). Коли ж всередину клітини входять іони з негативним зарядом, або позитивні виходять з неї, відбувається *гіперполяризація* — накопичення негативного заряду зсередини і позитивного ззовні мембрани. Щоб краще усвідомити ці два поняття: приставка “*де-*” означає “рух донизу”, “зниження”, тобто в цьому випадку зменшується поляризація мембрани — числовий вираз негативності потенціалу набуває менших значень (наприклад, з початкового — 70 мВ → — 60 мВ і т. д.); а приставка “*гіпер-*” — “надмірність”, тобто поляризація, навпаки, стає ще вираженішою, МПС набуває більш негативних значень (напр., — 70 мВ → — 80 мВ).

Але невеличких зсувів МП ще не достатньо для генерації імпульсу, що буде поширюватися далі, адже, за визначенням, *потенціал дії* — хвиля збудження, що розповсюджується по мембрані живої клітини у вигляді короточасної зміни потенціалу на невеликому відрізку (рис.2). По суті, це та ж деполяризація, але вже в більших масштабах. Отже, щоб досягти цих більших масштабів деполяризації, треба, відповідно, знайти спосіб збільшити позитивний заряд ізсередини мембрани, запустити туди більше позитивних іонів та відкрити більше каналів. Для цього й існують канали, що відчувають зсуви МП. Зазвичай це канали, які пропускають позитивні іони натрію. *Ті значення МП, при якому відкриваються деполяризуючі канали, називаються порогом* і діють як спусковий гачок. Таким чином, відбувається ще більший зсув МП. Тим же шляхом відкриття порогових потенціалчутливих каналів вирішується і проблема розповсюдження потенціалу. При досягненні порогових величин потенціалу сусідні потенціалчутливі канали відкриваються, спричинюючи швидку деполяризацію, що поширюється по мембрані далі й далі. А якби порогового рівня не було б досягнуто і не відкрилась велика кількість каналів, деполяризація не досягла б сусідів, і зсув мембранного потенціалу залишився б невеличкою локальною подією (рис. 3, позначка 4).

Потенціал дії, як і кожна нормальна хвиля, має і низхідну фазу (рис. 3), що називається вже *реполяризацією* (“*ре-*” означає “*відновлення*”), коли заряди на мембрані необхідно повернути до попереднього стану. Це зазвичай відбувається завдяки відкриттю калієвих каналів. Хоч іони калію також позитивні, але їхній рух спрямований уже назовні (рис. 2). Тому відтік позитивних зарядів із клітини врівноважує кількість позитивних зарядів, що надійшли в клітину. Та щоб повністю відновити можливість повторного генерування ПД у клітини, існують певні механізми, серед яких *натрій-калієвий обмінник*, котрий забезпечує повернення натрію назовні, а калію всередину.

Канали, канали і ще раз канали

Отже, ми з'ясували головне, — імпульс дійсно не виникає просто так. Він генерується шляхом відкриття іонних каналів у відповідь на стимул, причому цей стимул має бути такої величини, щоб відкрити достатню кількість каналів для зміщення мембранного потенціалу до порогових значень, таких, що запустять відкриття наступних і генерацію справжнього потенціалу дії. Але ж наші водії ритму в серці обходяться без будь-яких стимулів. Як це їм вдається?

Пам'ятаєте, ми говорили, що каналів існує величезне різноманіття? Атож. Цих каналів в організмі безліч, і на всі випадки життя. Яка шикарна стратегія, правда ж? Мати для кожного гостя окремі двері й керувати їхнім входом та виходом залежно від різноманітних умов, як “домашніх”, так і зовнішніх.

Так ось, існують такі “двері”, які звуться *низькопороговими каналами*. Вище ми з'ясували, що таке поріг для відкриття іонних каналів. Продовжуючи

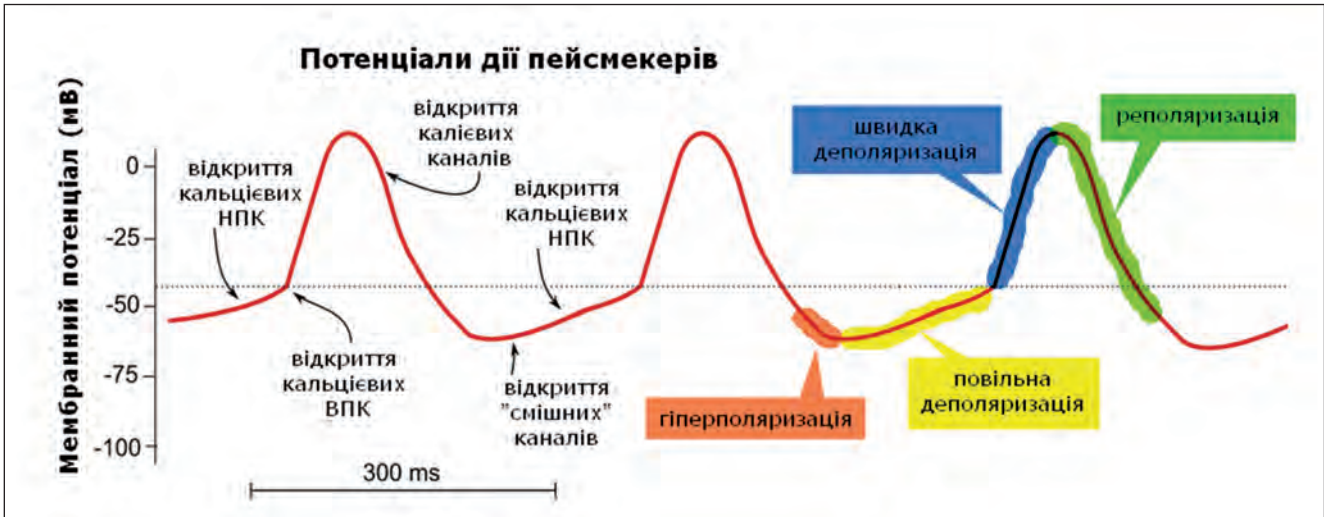


Рис. 4. Пейсмерний потенціал дії. НПК — низькопорогові канали, ВПК — високопорогові канали. Штрихова лінія — порогове значення потенціалу для ВПК. Різними барвами показані послідовні стадії потенціалу дії

аналогію зі входом гостя у дім, можемо уявити, що для того, аби дістати до кнопки дзвінка, треба стати на поріг. Чим вище буде ця кнопка, тим вище має бути поріг. Порогом виступає величина мембранного потенціалу і для кожного типу іонного каналу цей поріг має своє значення (55 мВ на рис. 3 для натрієвих). Відповідно, низькопорогові канали відкриваються за невеликих зміщень від мембранного потенціалу спокою. Щоб дістати до кнопки цих дверей, достатньо стати на низенький поріг, який не набагато вищий від землі (дорівнює МПС). Ще однією цікавою властивістю низькопорогових каналів є те, що після акту відкриття/закриття, коли стають неактивними, вони не одразу можуть знову відкритись, а лише після деякої гіперполяризації, яка виводить їх із неактивного стану. А гіперполяризація, окрім тих випадків, про які ми згадували вище, виникає ще й у кінці потенціалу дії як остання його фаза (рис. 3) внаслідок надмірного виходу позитивних іонів калію з клітини.

Отже, що ми маємо? З наявністю низькопорогових каналів генерувати імпульс (або потенціал дії) стає простіше після проходження попереднього імпульсу. Незначні зміни потенціалу, — і вже відкриті канали, що, пропускаючи позитивні іони кальцію, депольаризують мембрану. Депольаризують до такого рівня, щоб змогли відкритись інші канали з вищим порогом, які будуть ще більше депольаризувати мембрану, — виникне хвиля ПД. У кінці цієї хвилі гіперполяризація переводить низькопорогові канали в готовність відкритись при найближчому зміщенні потенціалу, — і все повторюється знову.

А якби не було цих *низькопорогових кальцієвих каналів* (НКК)? Гіперполяризація після кожної хвилі ПД знижувала б збудливість клітини і її можливість генерувати імпульси, адже за таких умов треба було би впустити набагато більше позитивних іонів всередину, щоб досягти порогу для відкриття каналів, які формують висхідну фазу ПД. А за наявності НКК достатньо невеличкого зсуву мембранного потенціалу до низького порогу, щоб запустити всю ланцю-

гову реакцію відривання каналів. Тобто, завдяки діяльності низькопорогових каналів підвищується збудливість у той момент, коли зазвичай вона знижується, і є можливість тут же згенерувати новий імпульс. Уже впізнаєте картинку ритмічності, правда?

Але це ще не все. Поріг у НКК хоч і маленький, а все ж є. То що ж зміщує МПС навіть до такого низького порогу? Ми ж домовились, що у пейсмерів ніяких стимулів немає! Так, дійсно. Пейсмерки серця не мають потреби в стимулюванні.

Але ж щось має замінювати ці стимули і приводити до зміщення МПС? Так, має. І для цього в серці є ще одні канали — *смішні*. Ні, чесно, вони так і називаються — *funny channels* (від англ. *funny* — *смішний, channels* — *канали*). Чим же вони смішні? А тим, що більшість інших потенціалчутливих каналів відкриваються при депольаризації, а ці, зовсім дивний народ, при гіперполяризації мембрани клітини. Інша їх назва — *канали, що активуються гіперполяризацією* (HCN — *hyperpolarization-activated channels*). Ось тут і знайшовся пазл до нашої картини. Ці канали якраз починають пропускати позитивно заряджені натрієві іони в кінці хвилі ПД і, тим самим, зміщують МП до рівня низького порогу. Врешті-решт весь каскад відкриттів/закриттів циклізується і ритмічно самопідтримується (рис. 4).

Налаштування метрома

Провідна система містить клітини-пейсмерки (водії ритму), що здатні ритмічно й автономно генерувати імпульси шляхом відкривання і закривання цілого набору іонних каналів, пропускаючи крізь них іони. Завдяки цьому наше серце так само ритмічно й автономно скорочується під дією імпульсів, розповсюджених по всьому м'язу, цією провідною системою. При цьому *власне скорочення серця (систола)* припадає на фазу швидкої депольаризації та реполяризації клітин пейсмерів, а *розслаблення (діастола)* на повільну депольаризацію (рис. 4).

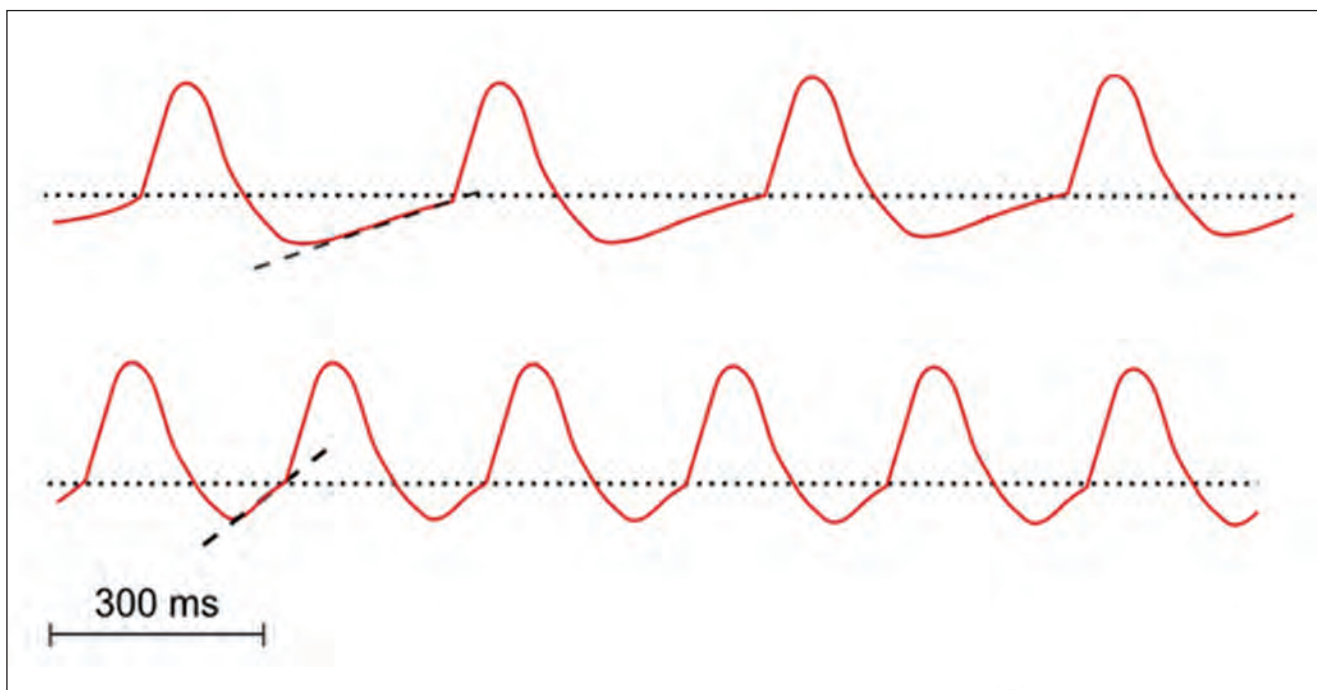


Рис. 5. Різна ритмічність потенціалів пейсмерних клітин. При сповільненні ритму збільшується тривалість повільної деполяризації, тоді як пришвидшення її призводить до частіших розрядів

Як і будь-який механічний прилад, метроном можна налаштувати. Так само, як музиканти можуть відрегулювати частоту відстукувань метронома, так і серце можна налаштувати на швидший або повільніший ритм. Таким музикантом-налаштовувачем виступає *вегетативна нервова система*, а її регуляторною ручкою в бік збільшення ритму є *адреналін*, та *ацетилхолін* — в бік його зменшення.

Цікаво, що зміна частоти серцевих скорочень відбувається, в основному, завдяки скороченню або подовженню діастолі. І це досить логічно, адже час роботи серцевого м'яза доволі важко пришвидшити. Набагато легше скоротити час його відпочинку. Оскільки діастолі відповідає фаза повільної деполяризації, то і регуляція має здійснюватися шляхом впливу на механізми її утворення (рис. 5). І справді так і виходить. Як ми обговорювали вище, повільна деполяризація забезпечується діяльністю низькопорогових кальцієвих та активованих гіперполяризацією натрієвих каналів. Реакція на сигнальних передавачів “наказів” вегетативної нервової системи (*симпатичної* і *парасимпатичної*) відзеркалюється саме на цих каналах, хоча і не тільки.

Адреналін — речовина, під впливом якої наше серце починає калатати, як сказано, — через певний каскад реакцій (рис. 6, а) відкриває додаткові кальцієві і натрієві канали, окрім тих, що вже відкриті самостійно. Таким чином, заходить ще більше позитивних іонів всередину, і деполяризація швидше зсуває мембранний потенціал до відповідного порогу для генерації імпульсу. Час повільної деполяризації вкорочується, і ПД генеруються частіше. До речі, відкриття нових каналів можливе завдяки їхнім властивостям бути чутливими не тільки до мембранного

потенціалу, а ще й керуватися зсередини так званими *вторинними месенджерами* (такими, як *цАМФ* — англ. *cAMP*). Циклічний АМФ якраз і синтезується у відповідь на приєднання адреналіну до свого рецептора на мембрані клітини (рис. 6, а).

Інший тип реакції спостерігається при приєднанні ацетилхоліну до свого рецептора на мембрані клітин. *Ацетилхолін* — помічник парасимпатичної нервової системи, яка на відміну від симпатичної дозволяє нам розслабитись, уповільнити своє серцебиття і спокійно насолоджуватись життям. Так от, активований ацетилхоліном *мускариновий рецептор* від'єднує від себе складову частинку (*G-білок*), яка, в свою чергу, пригнічує відкриття низькопорогових кальцієвих каналів та відкриває калієві канали (рис. 6, б). Це приводить до того, що всередину заходить менше позитивних іонів (кальцію) і додатково виходять ті позитивні іони, що в ній є (калію). Назовні мембрани стає більше позитивного заряду, а всередині — негативного. Відбувається гіперполяризація і сповільнення фази деполяризації. Врешті-решт імпульси генеруються значно повільніше (рис. 6, б).

Отже, пейсмерери, хоч і володіють автономністю, та все ж здатні підкорятися певним “наказам” з боку головного керівника — нервової системи — та підлаштовуватися під нагальні потреби організму.

Ось така невеличка історія про маленькі гвинтики, пружиночки та важелі, які, будучи елементами одного складного механізму, забезпечують злагоджену роботу нашого метронома — водія ритму серця. Залишається лише поаплодувати Тому, Хто змайстрував такий диво-прилад, що служить нам вірою і правдою кожного дня, без наших на те зусиль! ■

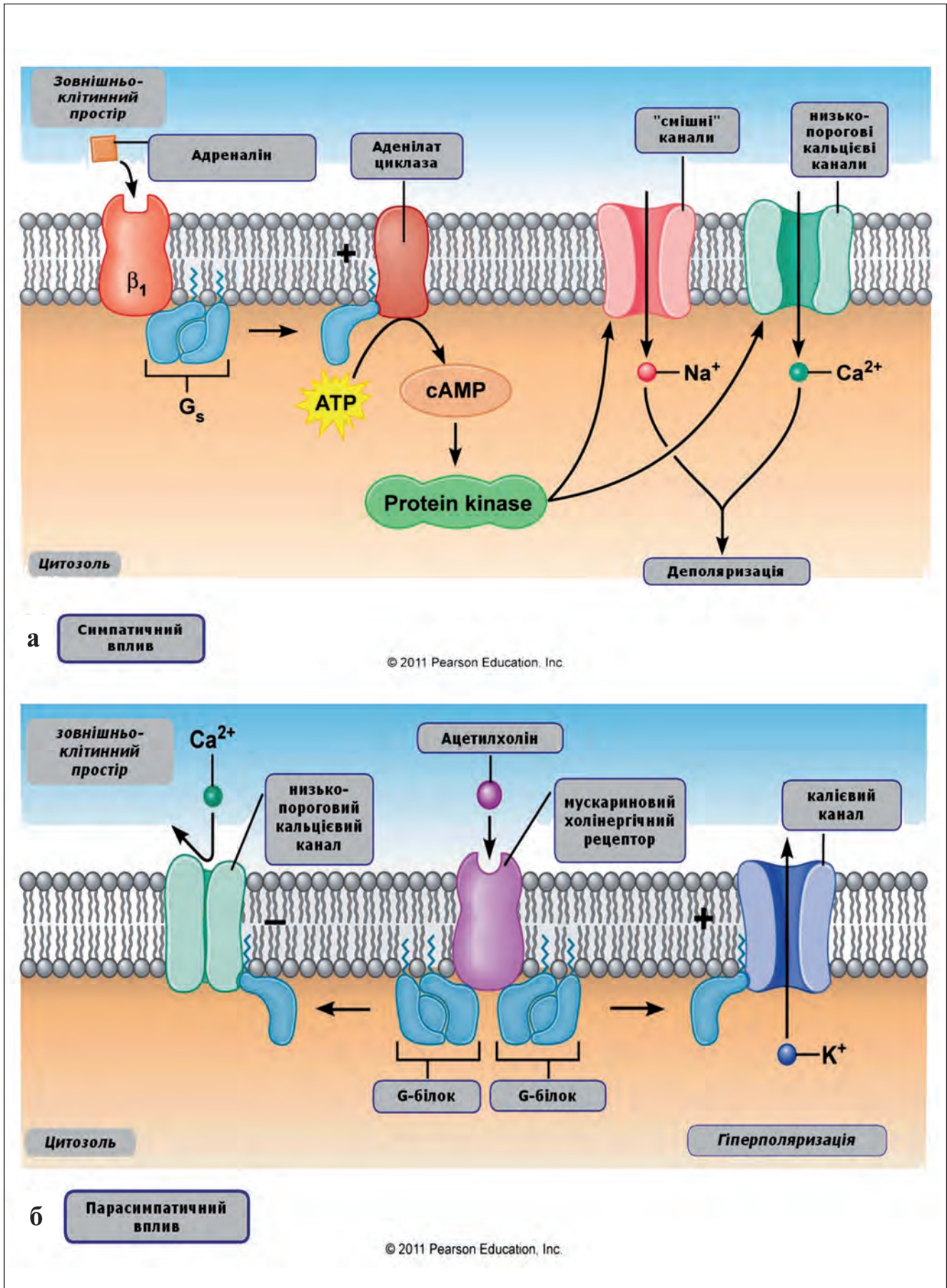


Рис. 6. Механізми симпатичної (а) та парасимпатичної (б) регуляції діяльності іонних каналів, залучених у генерацію потенціалу дії пейсмерних клітин серця