

Введение в физиологию. Физиология клетки

2016 год
лечебный факультет
проф. С.Л. Совершаева

**Клиническая
медицина**

↑
**Физиология
(нормальная,
патологическая)**

← **завершающие
дисциплины
доклинического
образования**

**морфология
(анатомия,
гистология)**

биохимия

биофизика

План лекции

1. Основные понятия. Принципы функционирования живого организма.
2. Физиологические свойства биологических объектов
3. Структура клеточной мембраны
4. Мембранный транспорт
5. Межклеточные взаимодействия.
Внутриклеточный сигналинг

**1. Основные понятия. Принципы
функционирования
организма. Живого**

Физиология (от греч. *physis* — природа, природные свойства и *logos* — учение, наука) - наука о функциях живых организмов и их частей, включая все химические и физические процессы, происходящие в них.

Полный словарь современного английского языка «Random House Webster's Unabridged Dictionary»

Физиология — наука, занимающаяся изучением функционирования живых организмов и составляющих его клеток, органов и тканей.

«Британская Энциклопедия» (<http://www.britannica.com>)

Физиология - это медико-биологическая наука, изучающая жизнедеятельность целостного организма и его частей (систем, органов, тканей, клеток) и выявляющая причины, механизмы и закономерности жизнедеятельности организма и его взаимодействия с окружающей средой.

«Энциклопедический справочник медицинских терминов»

1. Постоянство внутренней среды (К.Бернар, У.Кеннон, И. М. Сеченов):

«Одной из замечательных идей, привнесенных в медицину Клодом Бернаром, стало представление о гомеостазисе – механизме, посредством которого живой организм поддерживает параметры своей внутренней среды на таком уровне, когда возможна здоровая жизнь.

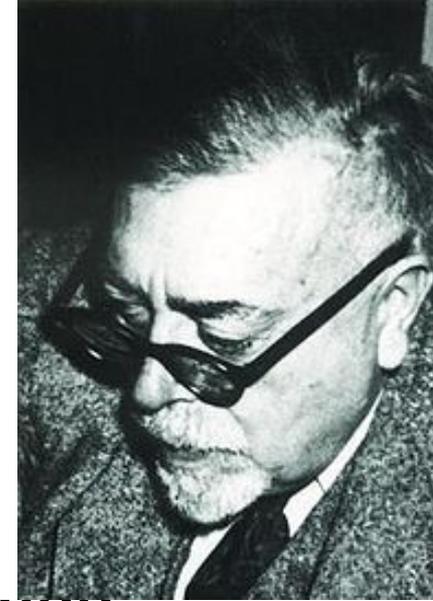
Наши кровяное давление, частота пульса, темп дыхания, действие наших почек – все это обусловлено гомеостатическим механизмом, который обычно работает настолько хорошо, что мы не замечаем их, а когда в его функционировании происходит сбой, это приводит к повышению температуры, одышке, тахикардии, уремии и другим серьезным расстройствам.»

Wiener N. Homeostasis in the Individual and Society. // Journal of the Franklin Institute. – 1951. – Vol. 251. – P. 65–68

• Гомеостазис - Гомеокинезис - Гомеостенозис

2. Саморегуляция – основа жизнедеятельности.

Базируется на **принципе прямой и обратной связи** (Н. Винер)



↑
Обратная связь
(положительная – усиление эффекта,
отрицательная - торможение

В норме более широко распространена отрицательная обратная связь

В патологии – «порочный круг» - положительная обратная связь

«Я весьма оптимистично смотрю на будущие возможности терапии, использующей регуляцию по принципу обратной связи»

Wiener N. Homeostasis in the Individual and Society. // Journal of the Franklin Institute. – 1951. – Vol. 251. – P. 65–68

«Медицина, возможно, и не столь отдаленного будущего, будет медициной неинвазивного восстановления ауторегуляции функций»

А. Зильбер, 1990

90-е годы XX века - современная аппаратура, основанная на биологической обратной связи

- регуляция АД
- купирование бронхоспазмов
- восстановление двигательной функции и пр.

3. Дублирование функций :

- парные органы,
- нейрогуморальные механизмы регуляции функций,
- разнообразные метаболические пути,
- дублирующие механизмы внутриклеточного сигналинга

4. Способность к регенерации и синтезу структурных элементов:

- 50% белков обновляются за 80 дней,
- 5% всех тканей тела обновляется ежедневно,
- ангиогенез, нейрогенез нервов,

5. Адаптация к действию различных факторов:

- клеточная адаптация (гипертрофия, гиперплазия, метаплазия и др),
- гиперметаболизм при действии низкой температуры, при стрессе,
- гипергемоглобинемия при снижении кислорода во вдыхаемом воздухе,

6. Экономичность функционирования – возможность приспособления организма к текущим потребностям:

- ЧСС, ЧД, АД и пр. в покое и при нагрузке

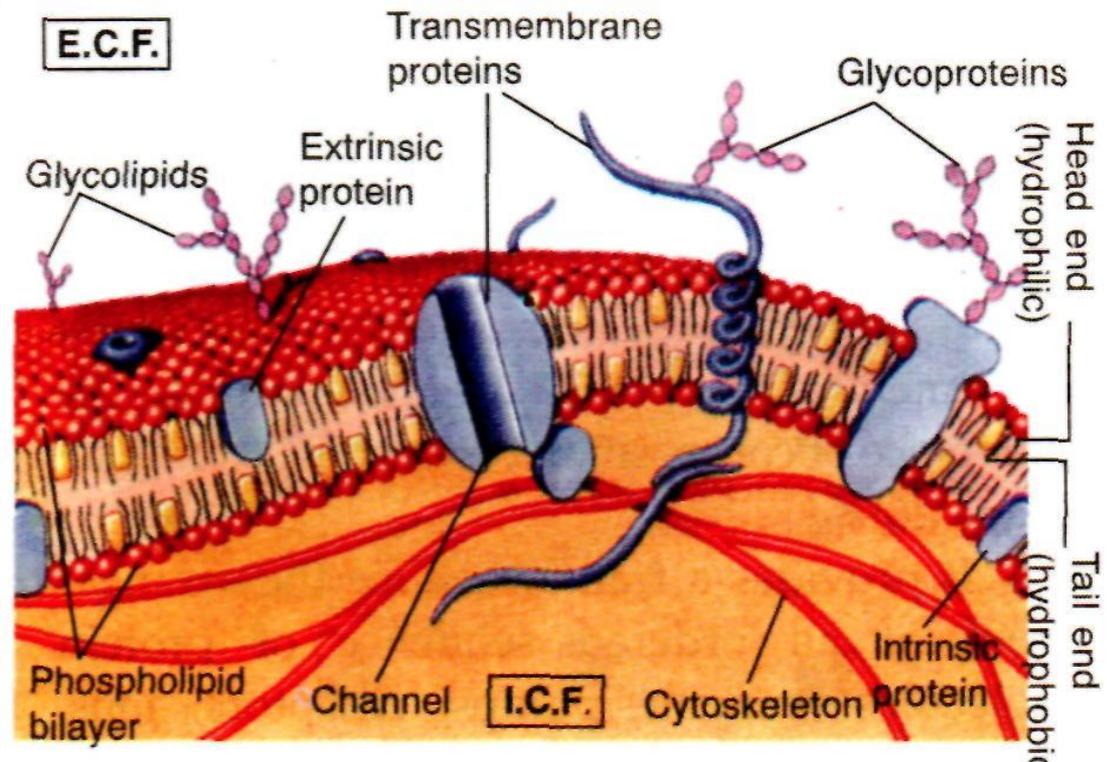
2. Физиологические свойства биологических объектов

1. **Раздражимость** – способность активно реагировать на раздражители:
 - неспецифические изменения : усиление обмена веществ, выделение БАВ, таксис и пр.
2. **Возбудимость** – специфическая форма раздражимости
 - передачи нервных импульсов,
 - сокращения мышц,
 - секретиции БАВ (гормонов, медиаторов)
3. **Лабильность** – скорость реакций возбудимых тканей – мышечной, нервной, железистой.
4. **Автоматия** – способность возбудимых тканей приходить в состояние возбуждения без внешних стимулов:
 - автоматия сердца, гладкомышечных элементов сосудистой стенки, стенки полых органов, некоторых нервных центров.

3. Структура клеточной мембраны

Биологические мембраны

- бислой липопротеидов
- белки
 - **периферические белки** (ферменты, цитоскелет, гликокаликс)
 - **интегральные** - погружены в липиды (каналы, насосы, рецепторы)
- углеводы – гликолипиды



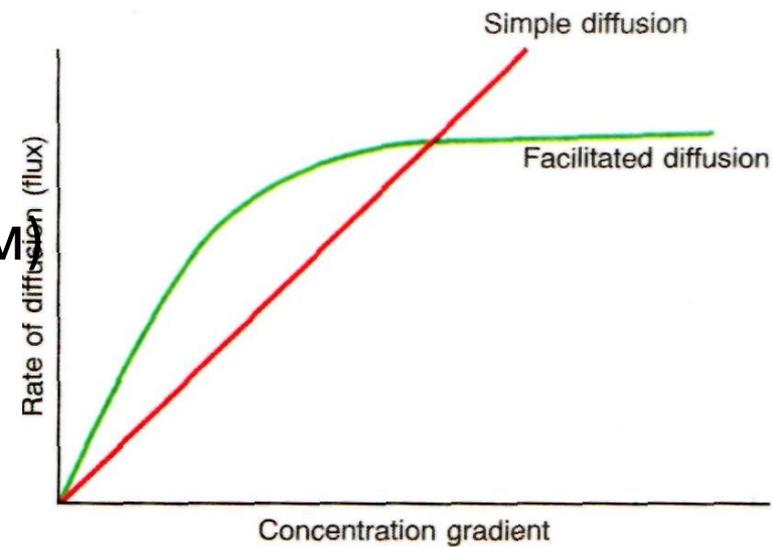
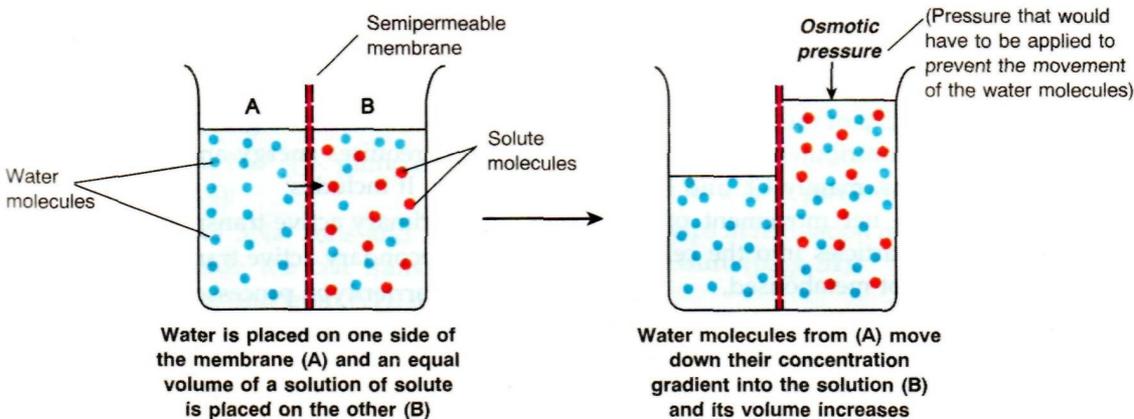
Функции клеточной мембраны

- барьерная
- транспортная
- механическая
- энергетическая
- рецепторная
- ферментативная
- генерация и проведение биопотенциалов
- маркировка клетки

4. Мембранный транспорт

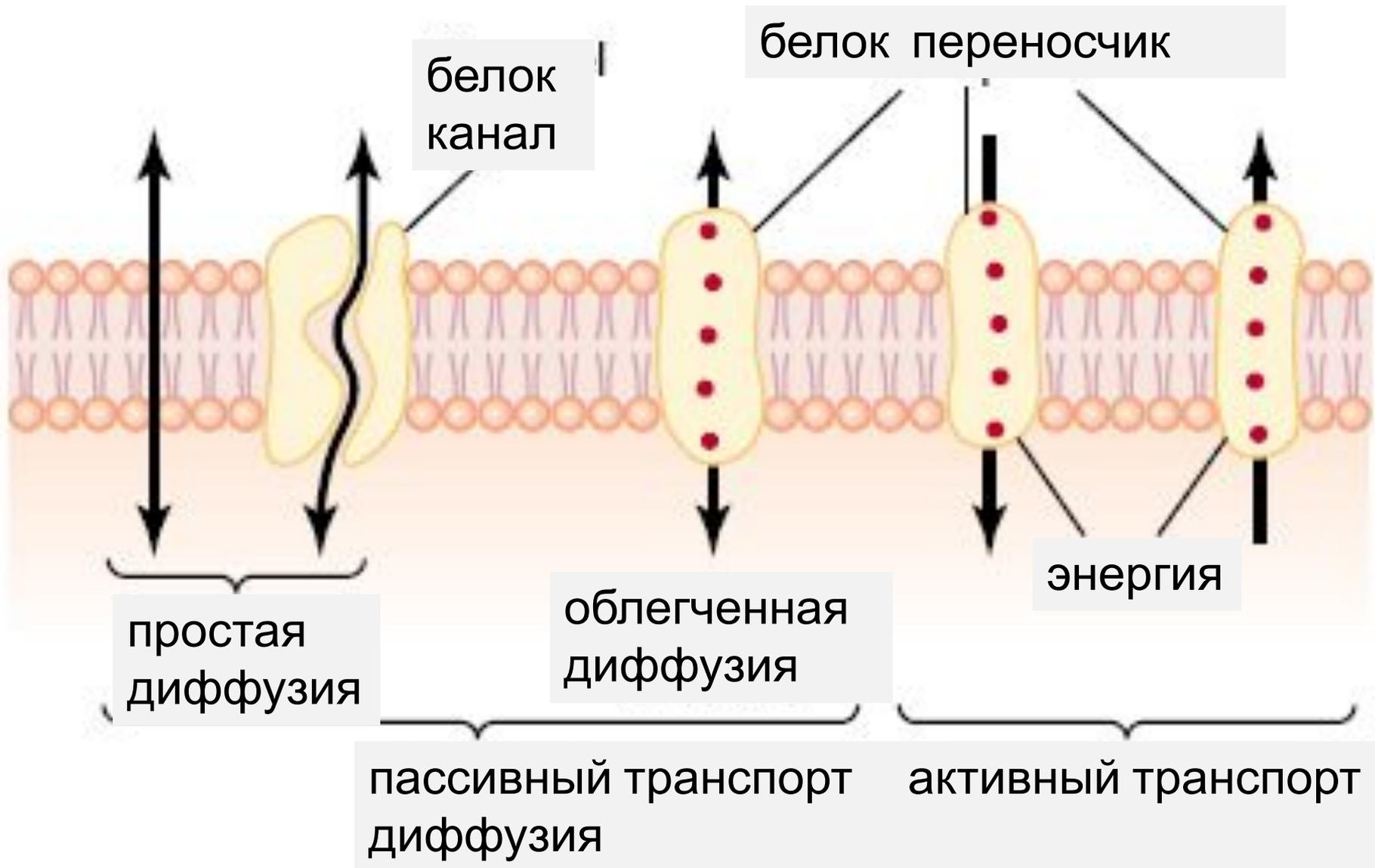
1. Пассивный транспорт:

- диффузия:
 - простая,
 - облегченная (с переносчиком)
- ОСМОС



2. Активный транспорт:

- первичный (Na^+/K^+ насос)
- вторичный
- посредством переносчиков (унипорт, симпорт, антипорт)
- везикулярный: эндоцитоз (фагоцитоз), пиноцитоз, ЭКЗОЦИТОЗ



1. Простая диффузия

факторы

- броуновское движение молекул в растворе
- уровень диффузии – **закон Фика**

дифф. коэфф. (D) x пл. мембраны (A)

Величина диффузии = ----- x (конц.
градиент)

толщина мембраны
(расстояние диффузии) (T)

- **температура:** ↑t - ↑диффузии (37°C – оптимальная)
- **размер молекул:** ↓ - ↑уровня диффузии
- **растворимость в липидах:**
 - жирорастворимые молекулы (O₂, CO₂, N₂)
 - >водорастворимые (ионы, глюкоза, мочевины)

Осмотическое давление (P) определяется

- количеством молекул или ионов, их размером, химическим строением.
- температурой и объемом.

Конц. осмотически активных частиц – в осм или мосм

– Осм/л – осмолярность (плазмы – 300 мосм/л)

– Осм/кг растворителя - осмоляльность

Осмоляльность раствора относительно плазмы - **тони́чность**:

- изотонические растворы (0,9%NaCl, 5% глюкоза) или изоосмотические
- гипертонические растворы (гиперосмотические)
- гипотонические растворы (гипоосмотические)

Клиническое значение

- дегидратация – гиперосмолярность плазмы (диабет. кома)
- гипергидратации – гипоосмолярность плазмы (водное отравление)

Активный транспорт –

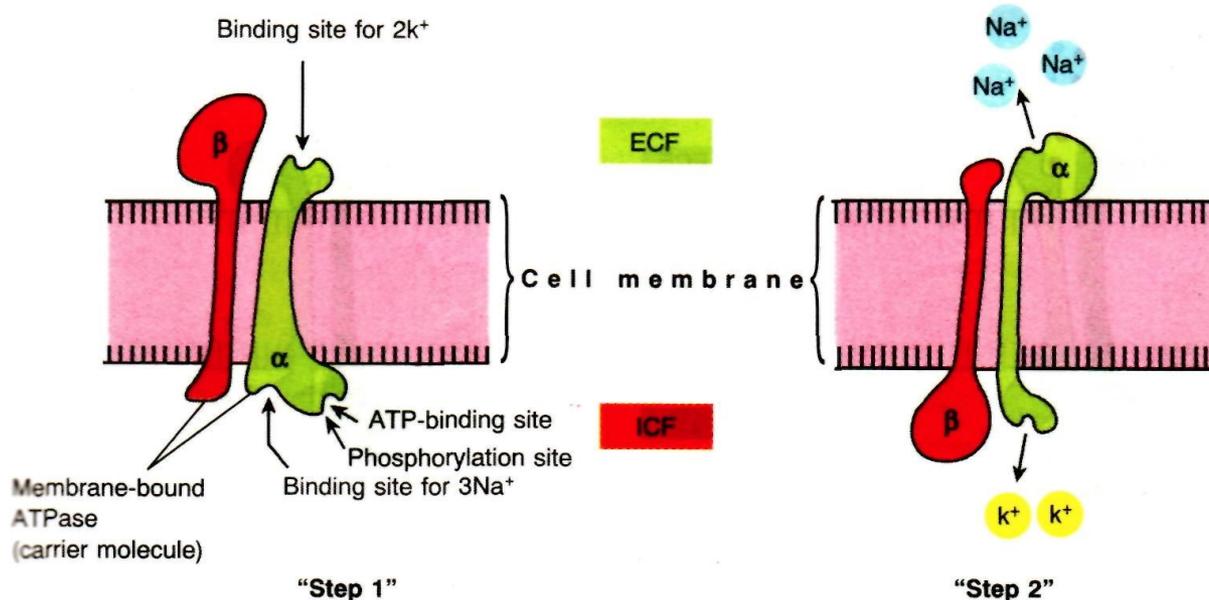
- движение против электрохимического градиента
 - затрата E (гидролиз АТФ)
- 1) первично активный
 - 2) вторично активный
 - 3) с участием переносчиков
 - 4) везикулярный транспорт

Первично активный транспорт

- Е распада АТФ идет напрямую на процесс транспорта
 - Na/K-АТФ-аза (насос)
 - Ca⁺⁺-насос сарколеммы
 - K/H насос

Угнетают Na/K насос

1. ↓[Na⁺, K⁺, АТФ]
2. ↓ t тела, ↓ кислорода (гипоксия)
3. Метаболические яды, блокирующие образование АТФ (напр., 2,4 динитрофенол)
4. Тироидные гормоны, инсулин, альдостерон
5. Некоторые лекарства (наперстянка)



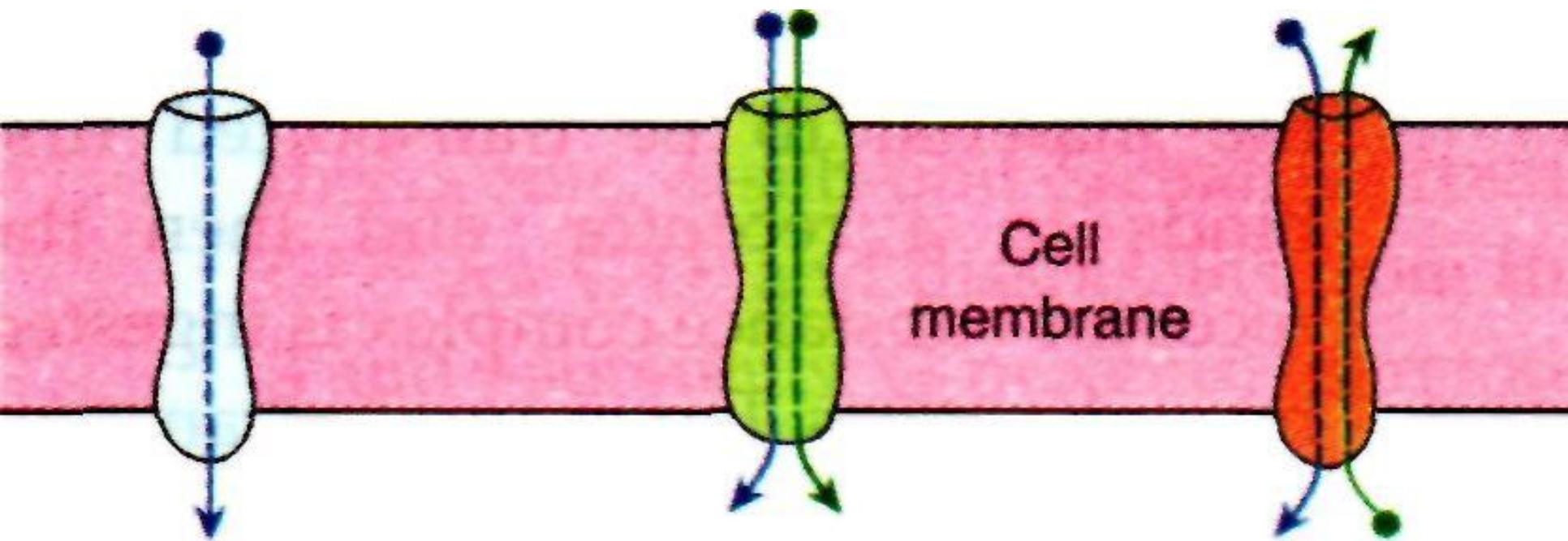
Транспорт с переносчиками

Переносчики (транспортеры) – белки, которые

- связывают ионы или другие молекулы и затем
- изменяют свою конфигурацию,
 - перемещая связанные молекулы с одной стороны мембраны на другую

ТИПЫ

1. **унипорты** – транспорт одного вещества в одном направлении,
 - облегченная диффузия глюкозы
2. **симпортеры** (котранспортеры) – транспорт двух частиц вместе в одном направлении
 - вторичноактивный транспорт глюкозы совместно с Na^+
3. **антипортеры** – транспорт молекул в противоположных направлениях
 - Na^+ и Ca^{++} в миокарде



Uniporter

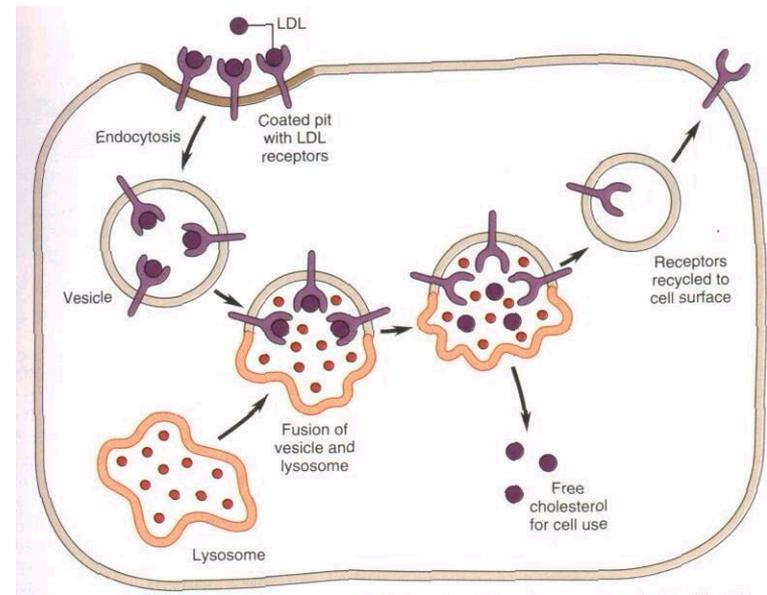
Symporter
(co-transporter)

Antiporter
(counter transporter)

Везикулярный транспорт

- **Эндоцитоз**
 - перемещение макромолекул путем активной инвагинации мембраны клетки
- **Фагоцитоз**
 - поглощение частиц (бактерий, мертвых клеток) клетками
- **Пиноцитоз**
 - захват молекул в растворе.

- **Рецептор-опосредованный эндоцитоз:**
 - Интернализация молекулы и связь ее с рецептором на поверхности клетки
 - Комплекс рецептор-лиганд в покрытой клатрином ямке мембраны
 - Формирование везикулы
 - Иногда рецепторы возвращаются в мембрану
 - Более быстрый и специфичный процесс чем обычный эндоцитоз



ЛПНП (липопротеиды низкой плотности)

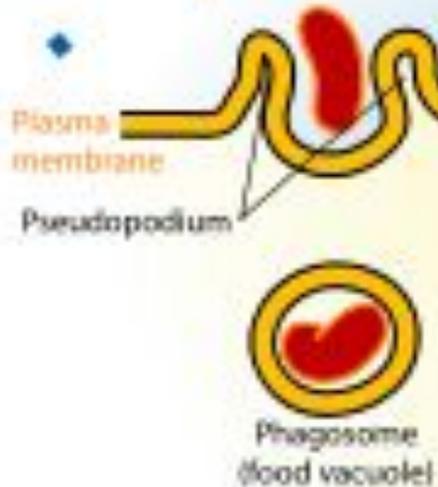
Пиноцитоз - захват клеточной поверхностью жидкости с содержащимися в ней веществами.

- один из основных механизмов проникновения в клетку высокомолекулярных соединений (белков и гликопротеидов).

эндоцитоз

фагоцитоз

твердая частица

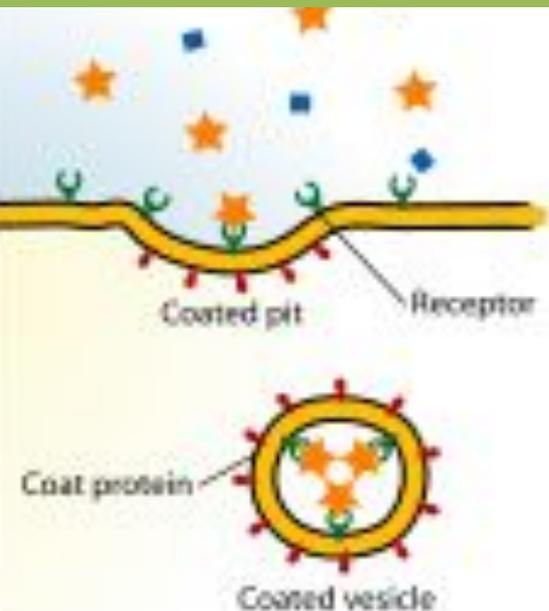


пиноцитоз

Extracellular fluid

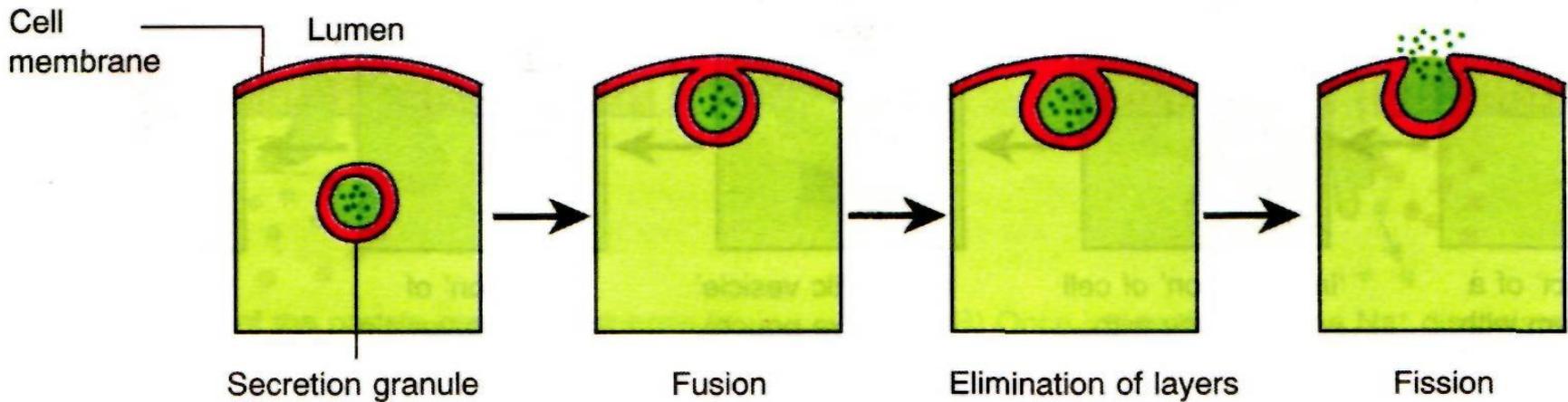


рецептор-опосредованный эндоцитоз



Экзоцитоз

- Макромолекулы упаковываются в секреторные гранулы и удаляются из клетки



**5. Межклеточные
взаимодействия.
Внутриклеточный сигналинг**

Межклеточная передача сигнала с участием лигандов:

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

Внутриклеточная передача сигнала

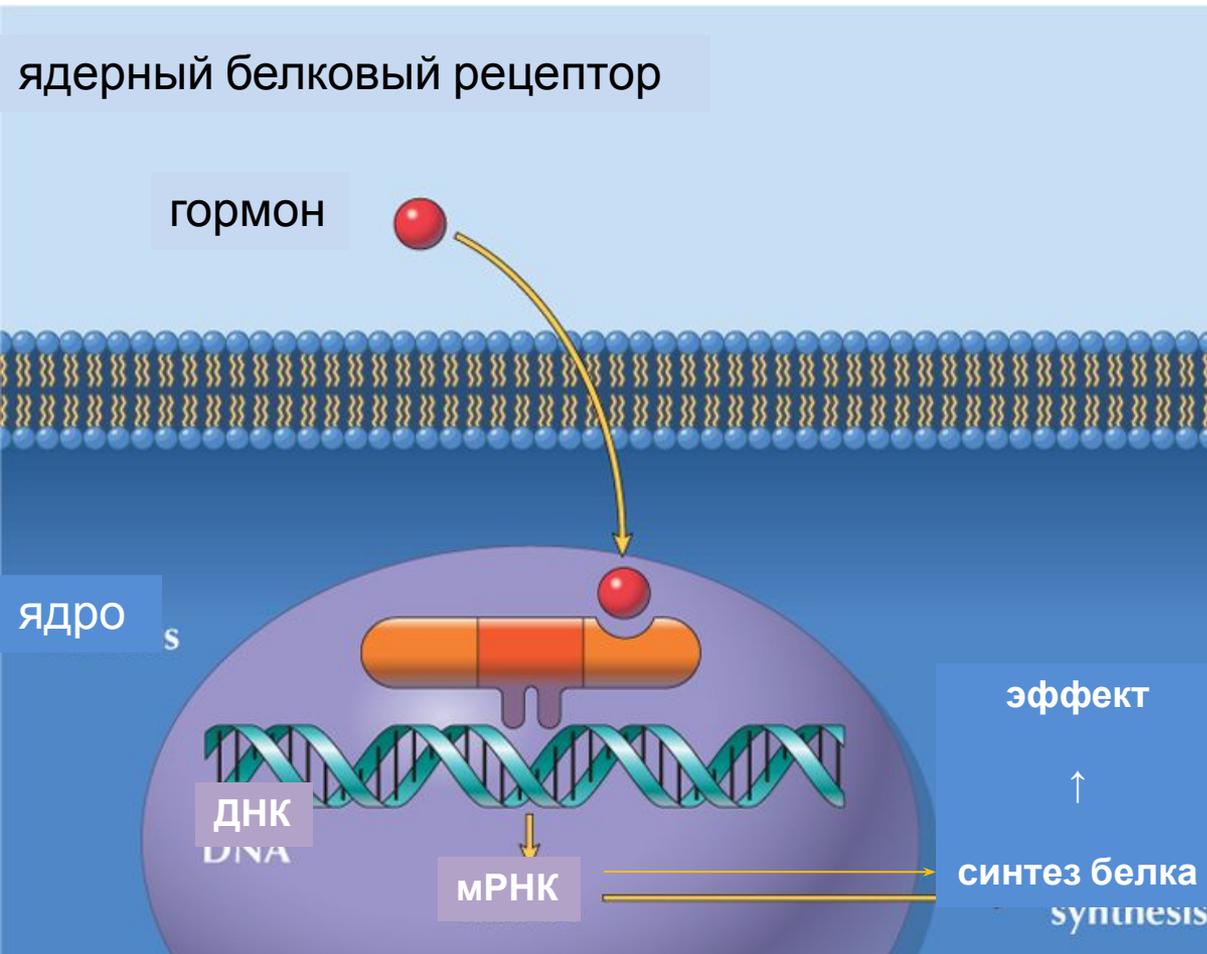
Внеклеточные лиганды – **первичные мессенджеры** (гормоны, нейромедиаторы и т.п.)

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

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

- цАМФ цГТФ , Ca^{2+} ,
- инозитолтрифосфат [$ИФ_3$], диацилглицерин [ДАГ],
- монооксид азота (NO).

Механизм действия на клетку липофильного лиганда



Лиганд

- диффузия в клетку
- образование Г-Р комплекса
- инициация транскрипции

Напр.,

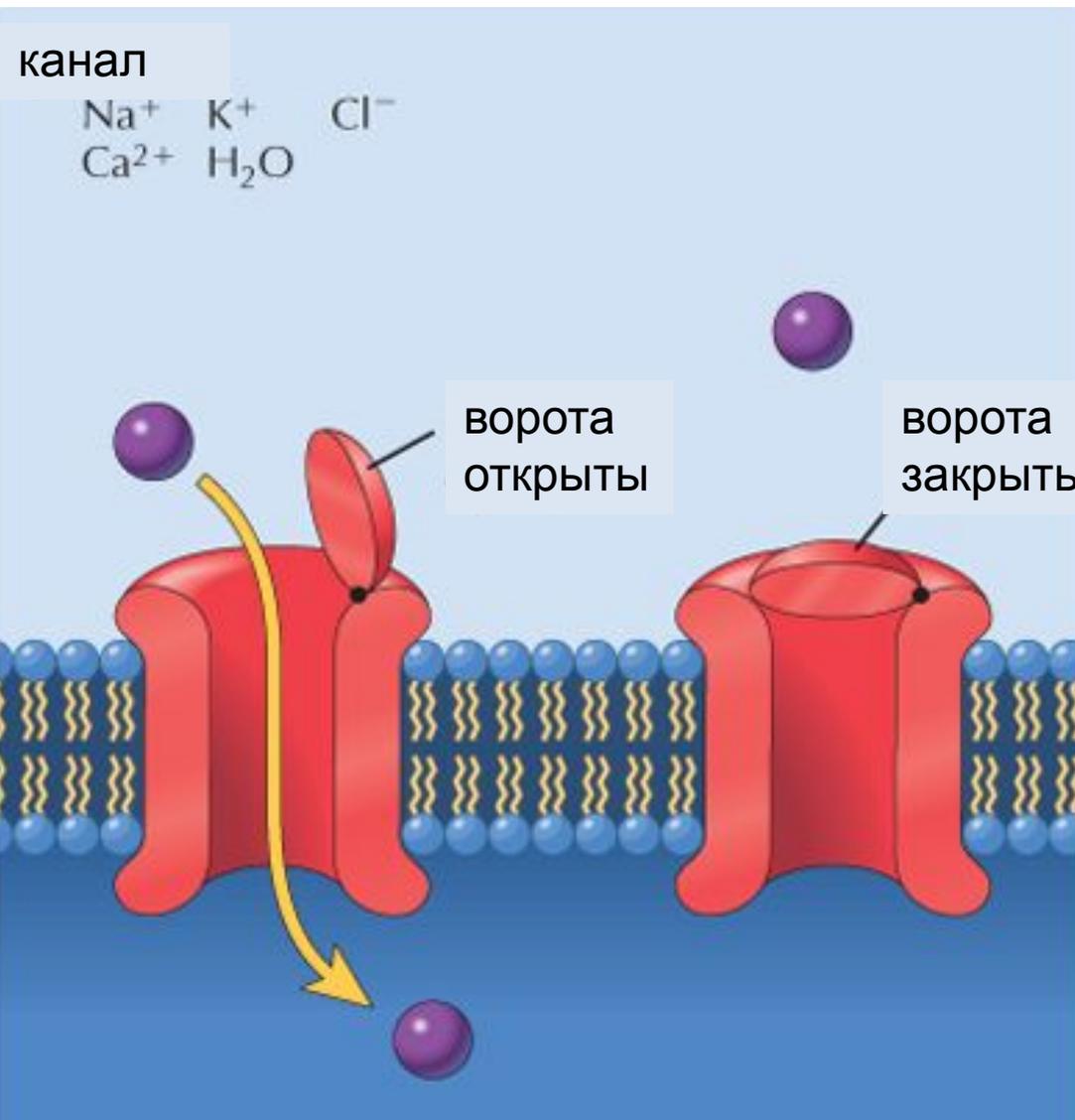
- Кортикостероиды,
- Кальцитриол,
- Половые стероиды,
- Тиреоидные гормоны

Механизм действия на клетку липофобного (гидрофильного) первичного мессенджера

Взаимодействие лиганда с мембранным рецептором – гормон рецепторный комплекс

- 1) открытие или закрытие ионных каналов в клеточной мембране (напр., АХ)
- 2) активация G-белка и далее образование цАМФ или цГМФ
- 3) активация рецептор связанных ферментов

Механизм действия на клетку липофобного (гидрофильного) первичного мессенджера



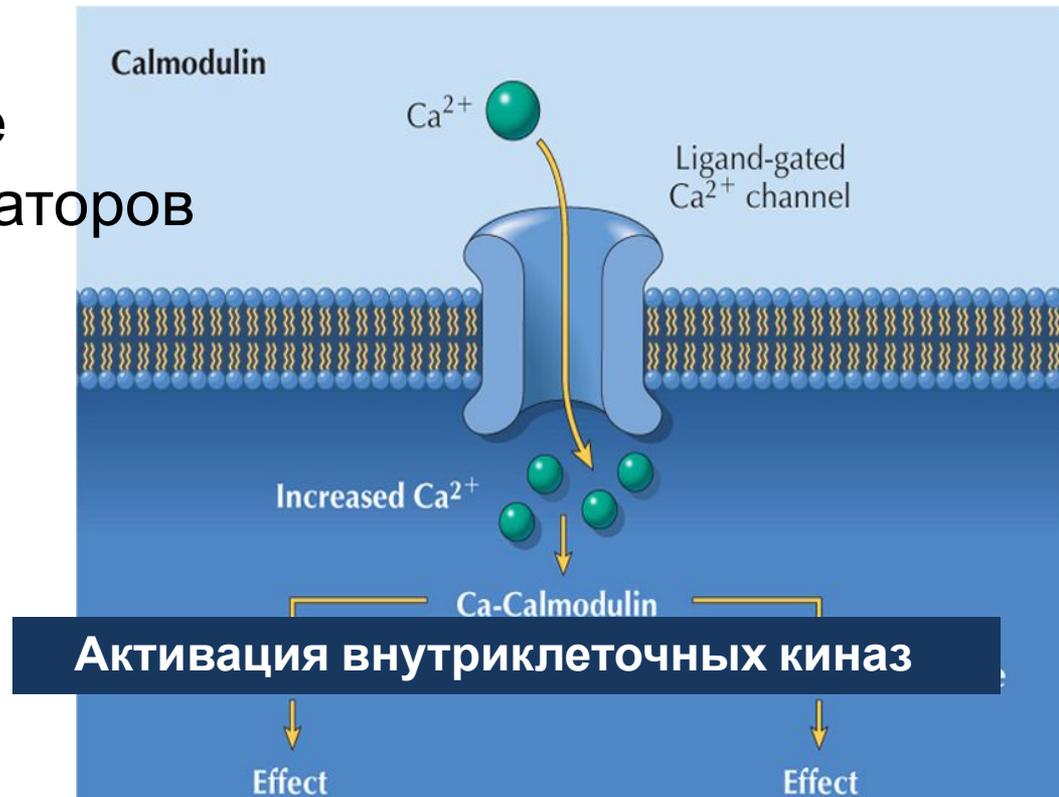
Взаимодействие с мембранным рецептором

- 1) открытие или закрытие ионных каналов в клеточной мембране (напр., ацетилхолин)
- 2) изменения МП
- 3) биологические эффекты

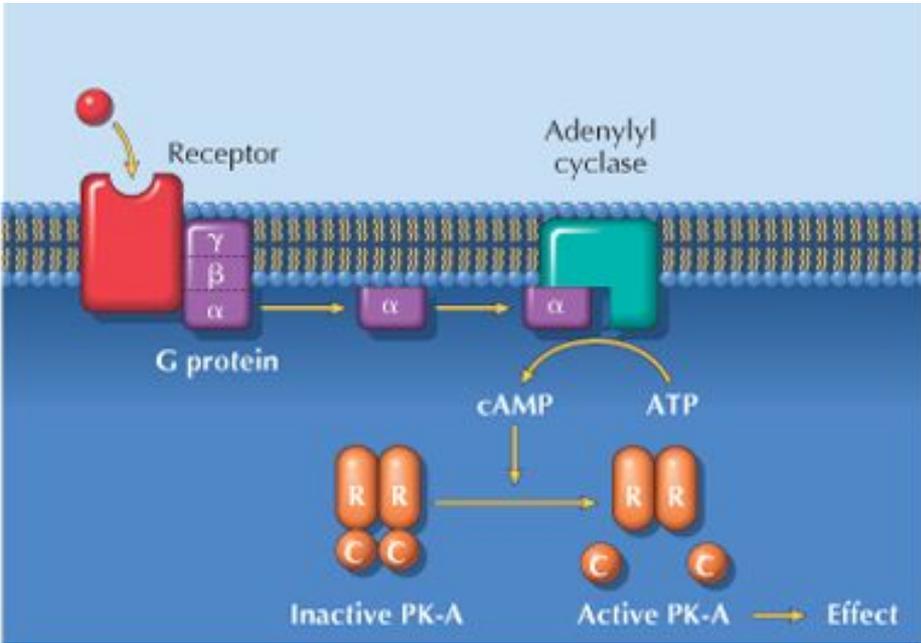
Взаимодействие липофобных лигандов со вторичными мессенджерами – активация внутриклеточных протеинкиназ

Ca⁺⁺ - вторичный мессенджер

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

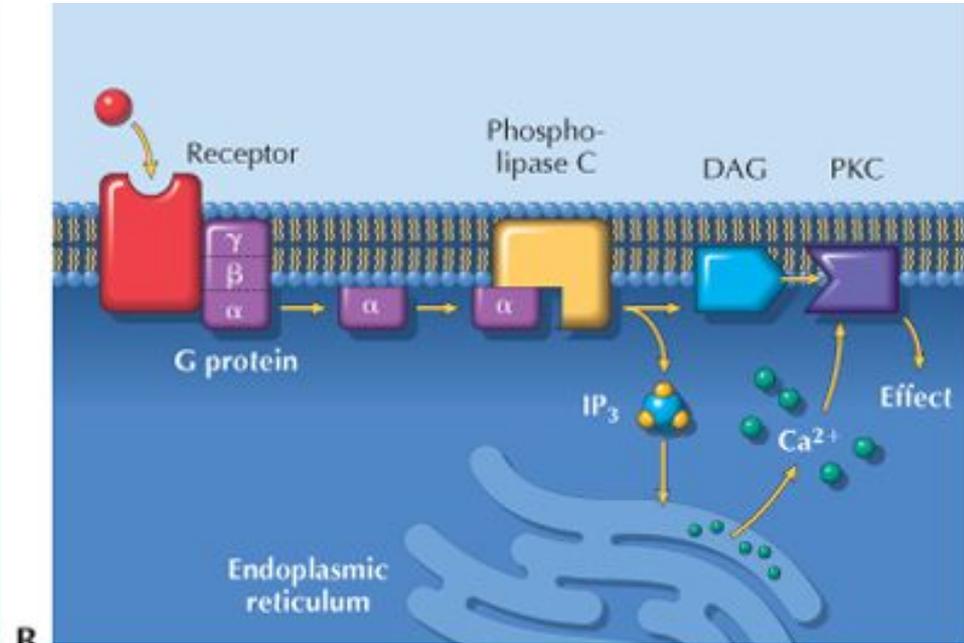


Активация внутриклеточных протеинкиназ с участием вторичных мессенджеров



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

- \uparrow цАМФ
- активация протеинкиназы А



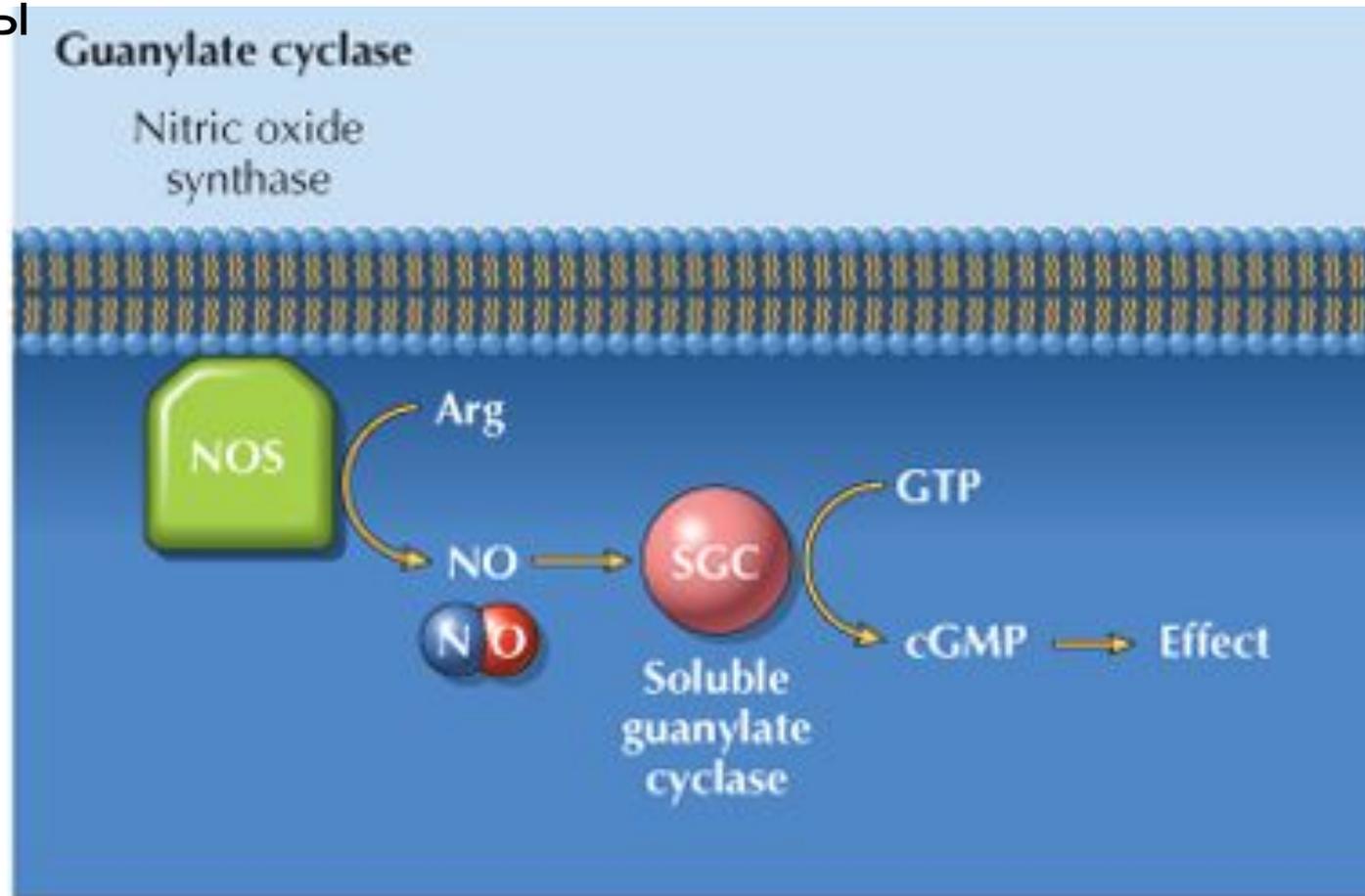
Активация внутриклеточных эффектов с участием G-белка и фосфолипазы С

- гидролиз мембранных фосфолипидов
 - инозитол дифосфат:

Активация внутриклеточных протеинкиназ с участием вторичных мессенджеров

активация гуанилат циклазы

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



Таким образом,

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

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