

Введение в физиологию. Возбудимые ткани

Лекция №1
Сентябрь 2012

1. Основные принципы организации физиологических функций
2. Строение и функции клеточной мембраны
3. Межклеточные взаимодействия.
Внутриклеточный сигналинг
4. Мембранный потенциал
5. Физиология мышечного сокращения



завершающие дисциплины доклинического образования

морфология (анатомия, гистология)

биохимия

биофизика

1. Основные принципы организации физиологических функций

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»

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 давление, пульс, дыхание, работа 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 \uparrow° , 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

Постоянство внутренней среды

- **Гомеостазис**
- **Гомеокинезис**
- **Гомеостенозис**

Саморегуляция – основа жизнедеятельности
Базируется на **принципе прямой и обратной связи** (Н. Винер)

Регулирующее устройство

Прямая связь

Объект регуляции



В норме более широко распространена отрицательная обратная связь

В патологии – «порочный круг» - положительная обратная связь

Обратная связь

(положительная – усиление эффекта, отрицательная - торможение эффекта)

«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.

Дублирование функций :

- парные органы,
- разнообразные метаболические пути,
- дублирующие механизмы внутриклеточного сигналинга

Регенерация и синтез структурных элементов:

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

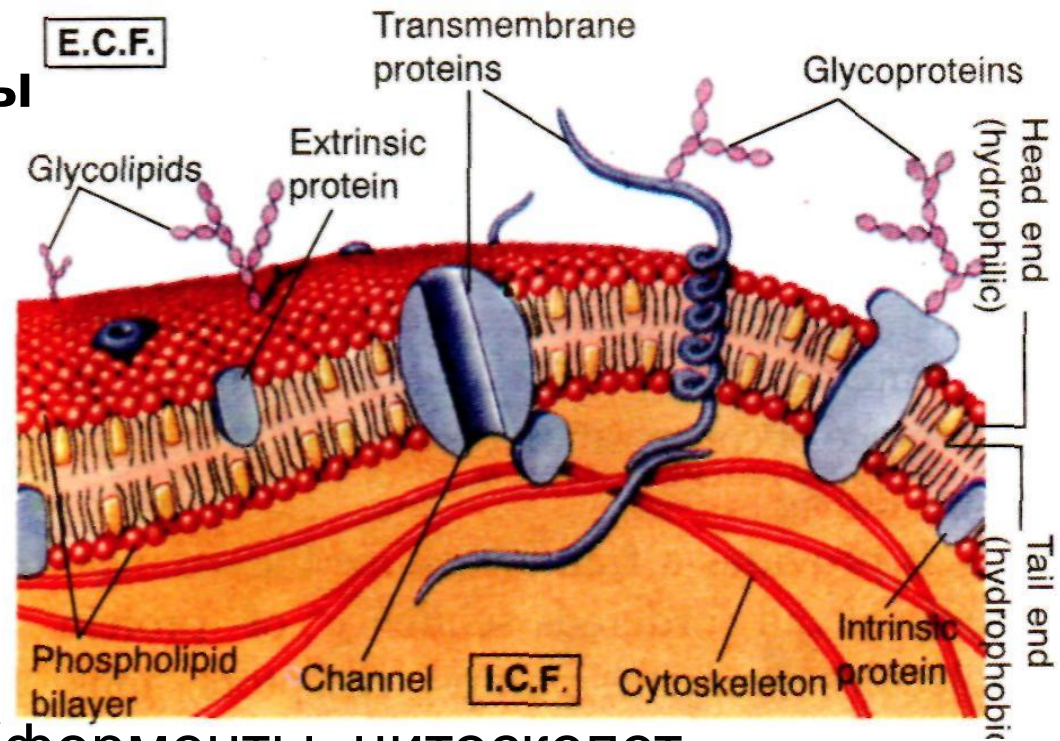
Адаптация к действию различных факторов:

- клеточная адаптация (гипертрофия, гиперплазия и др),
- гиперметаболизм при низкой температуре ОС, стрессе,
- гипергемоглобинемия при снижении O₂ в воздухе,

2. Структура и функции клеточной мембраны

Биологические мембраны

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



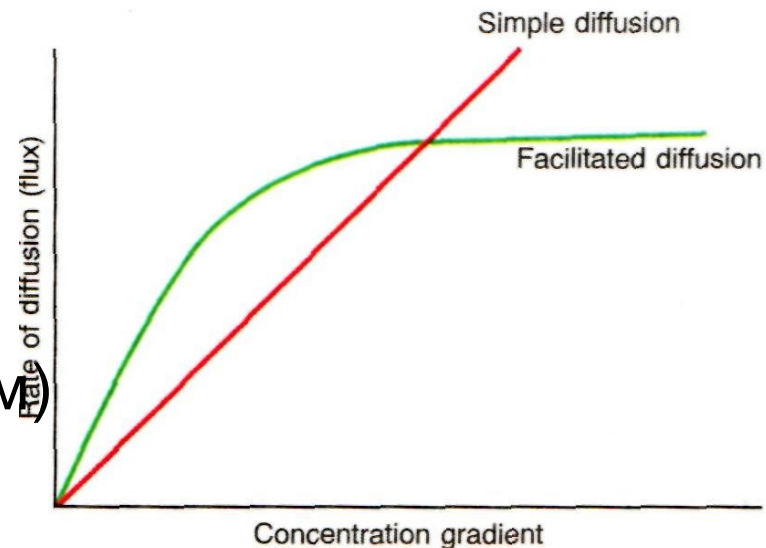
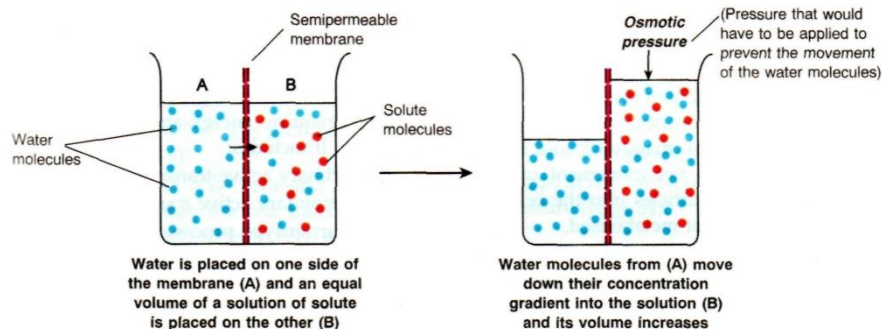
Функции клеточной мембраны

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

Мембранный транспорт

1. Пассивный транспорт:

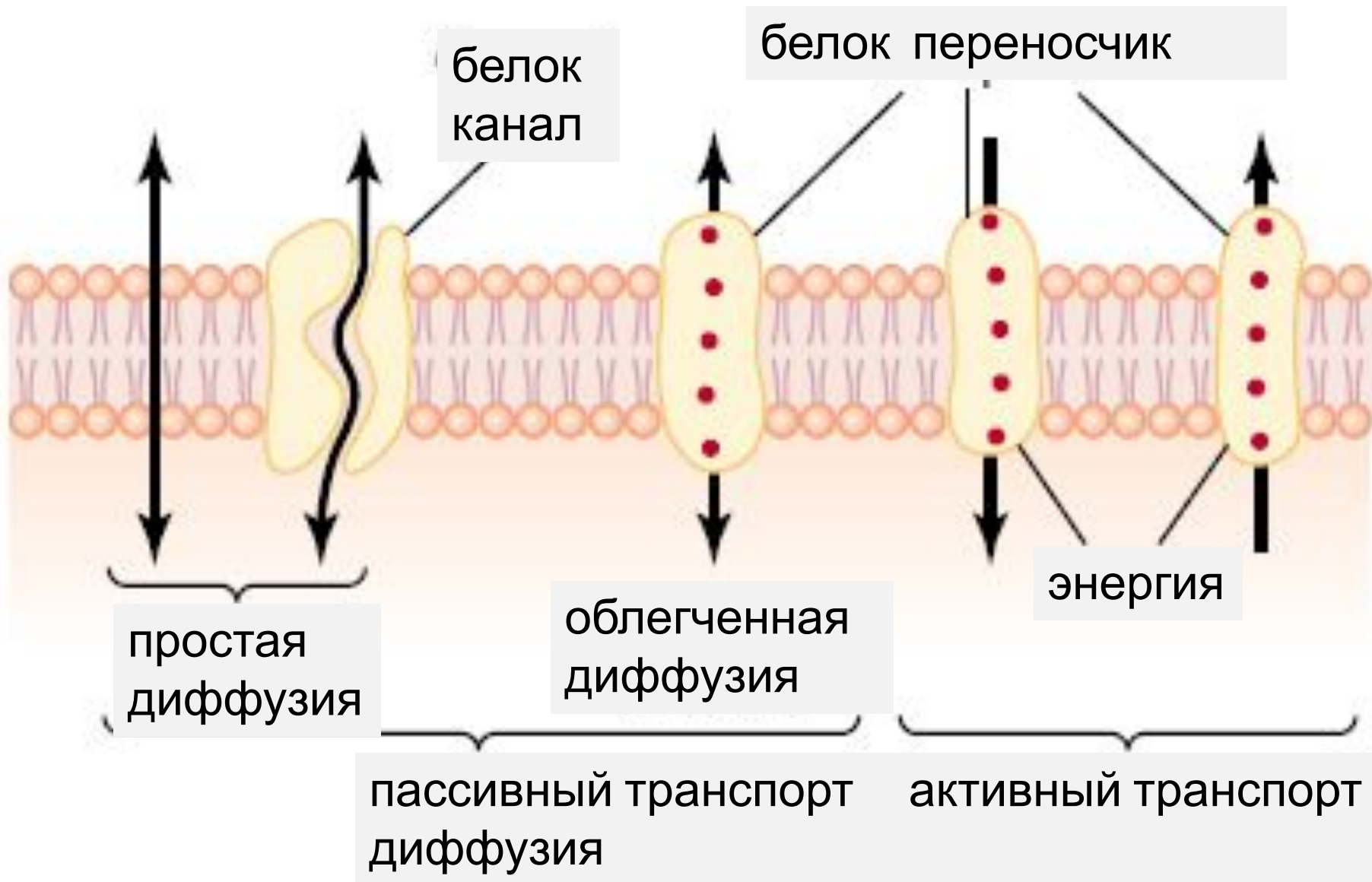
- диффузия:
 - простая,
 - облегченная (с переносчиком)
- ОСМОС



2. Активный транспорт:

- первичный (Na⁺/K⁺ насос)
- вторичный
- везикулярный: эндоцитоз (фагоцитоз, пиноцитоз), экзоцитоз

3. Посредством переносчиков (унипорт, симпорт, антипорт)



3. Межклеточные взаимодействия. Внутриклеточный сигналинг

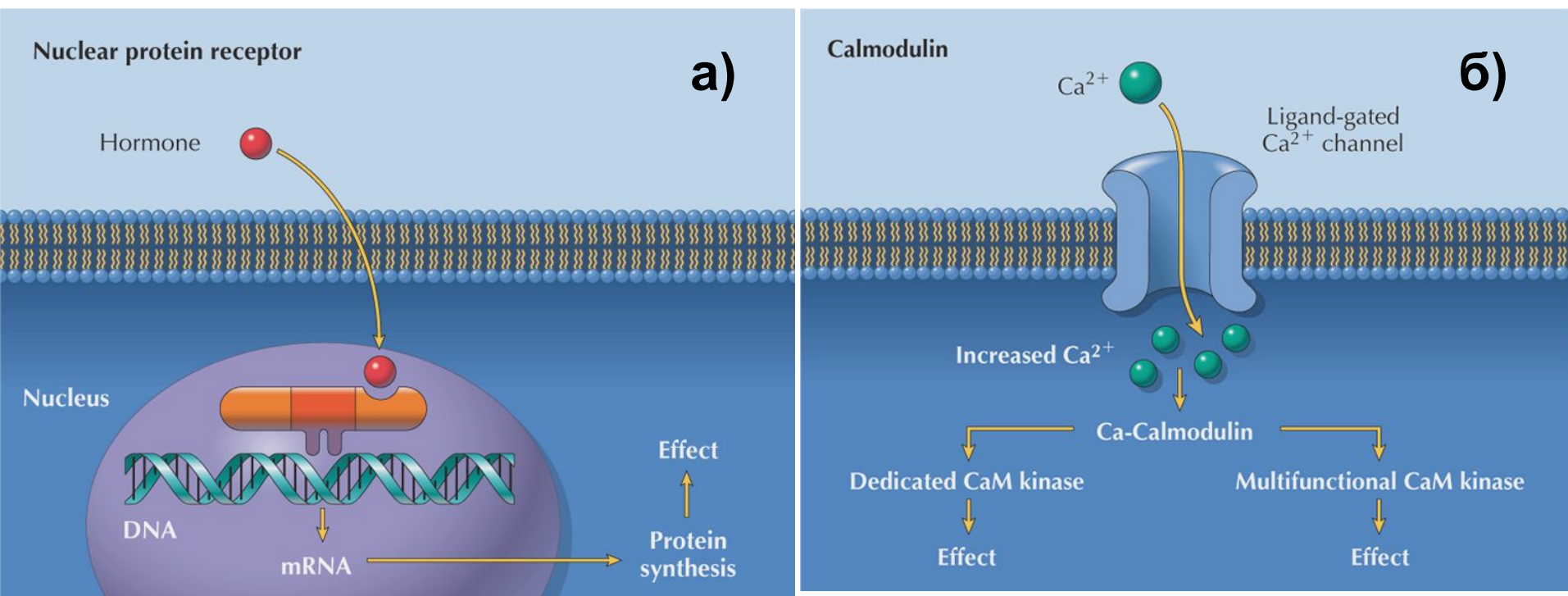
Межклеточная передача сигнала с участием лигандов:

- синаптическая
- эндокринная

Внутриклеточная передача сигнала

- Внеклеточные вещества (лиганды) – **первичные мессенджеры** (гормоны, нейромедиаторы и т.п.)
 - липофильные – гидрофобные (ядро- транскрипция – синтез ПК)
 - липофобные – гидрофильные (транскрипция, ионные каналы, активация ПК)
- Внутриклеточные медиаторы - **вторичные мессенджеры** (как правило активируют в клетках протеинкиназы):
 - цАМФ цГТФ , Ca^{2+} , инозитолтрифосфат [$ИФ_3$ ($InsP_3$)],
 - диацилглицерин [ДАГ] и монооксид азота (NO).

Внутриклеточный сигналинг при действии на клетку липофильных (а) и липофобных (б) лигандов

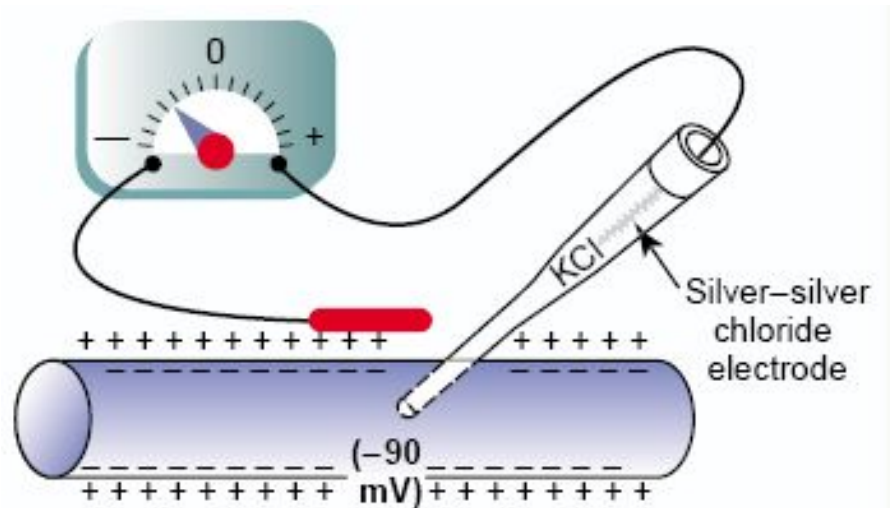


Т.о., развитие внутриклеточных эффектов – это результат активации разнообразных путей внутриклеточной передачи сигнала вследствие активации вторичных мессенджеров:

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

4. Мембранный потенциал покоя, потенциал действия

- Трансмембранная разность потенциалов (**мембранный потенциал**) – у всех клеток
 - ключевая роль в процессах **возбуждения** нервов, мышц, эндокринных клеток
- В покое цитоплазма клетки **электронегативна** по отношению к внеклеточной жидкости (микроэлектродная техника)

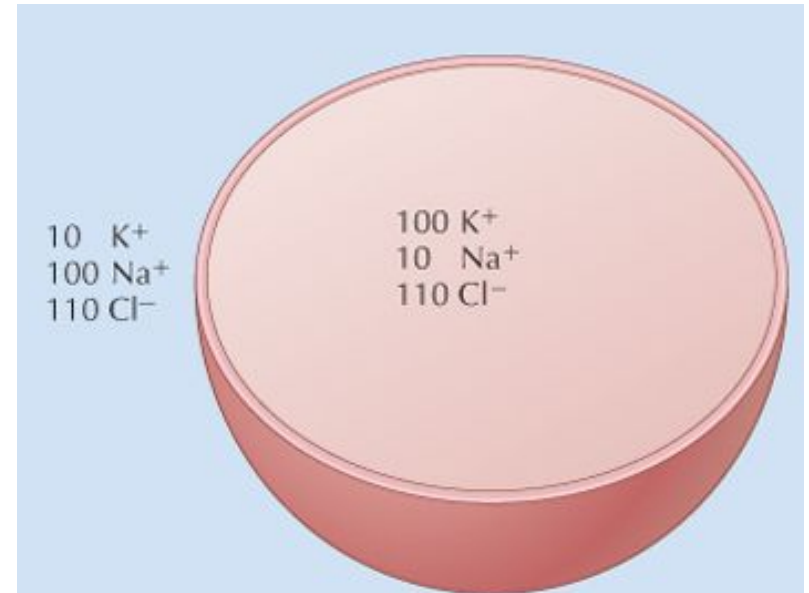


Основы мембранного потенциала покоя

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

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

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



2. Разная **проницаемость** мембраны (P) для ионов калия, натрия

$$(P_k > P_{Na} \text{ в покое})$$

3. Наличие **белков-насосов** (перенос ионов против градиента

концентрации)

ИОННОЕ РАВНОВЕСИЕ И МЕМБРАННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПОКОЯ

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

- ионоспецифичны
- меняют проницаемость под влиянием внешних для клетки факторов
 - медиаторы, гормоны
 - электрические сигналы

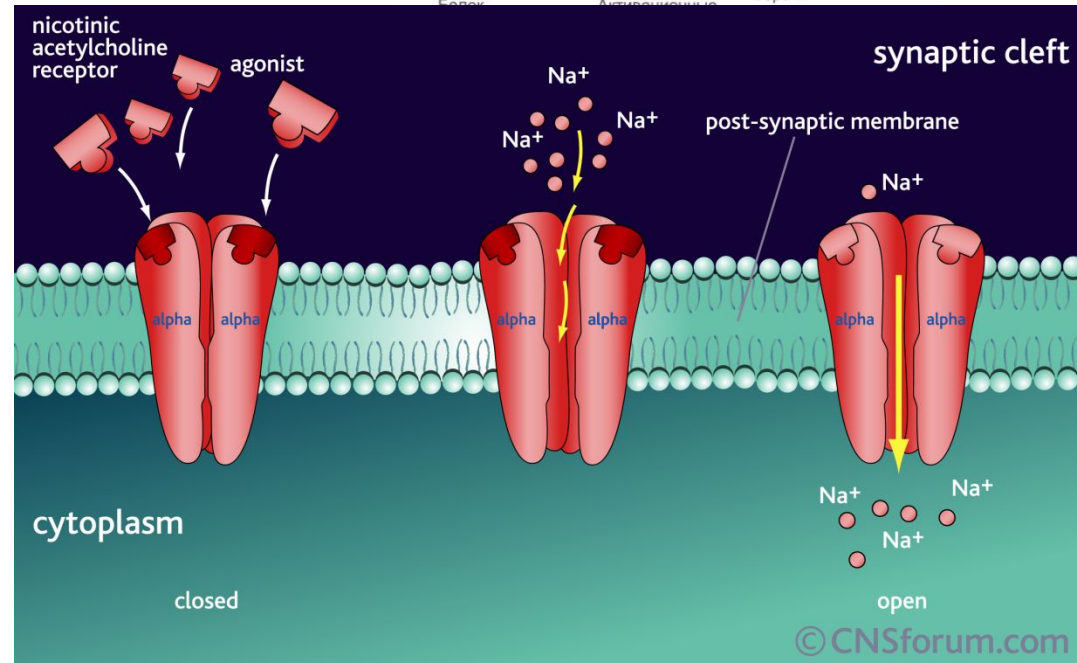
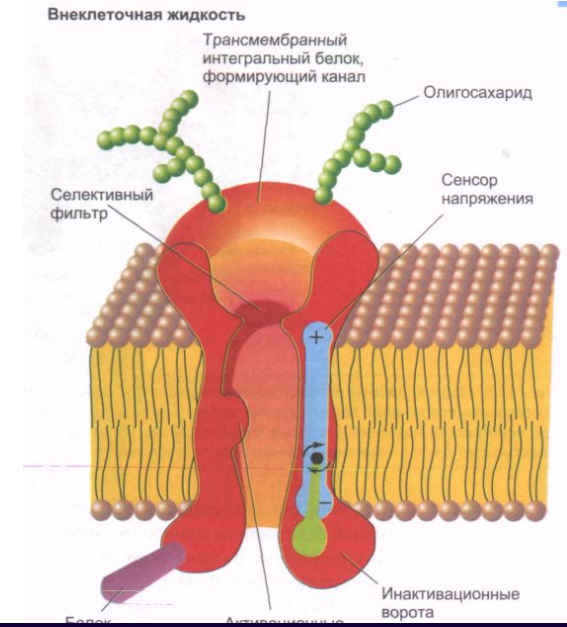
Типы ионных каналов

1. Потенциалчувствительные

- изменяют проницаемость в ответ на изменение электрического поля

2. Хемочувствительные

- рецепторуправляемые, лигандзависимые



Ионные насосы (напр., Na/K – АТФ-аза)

1) поддерживают неравновесное распределение Na^+ и K^+

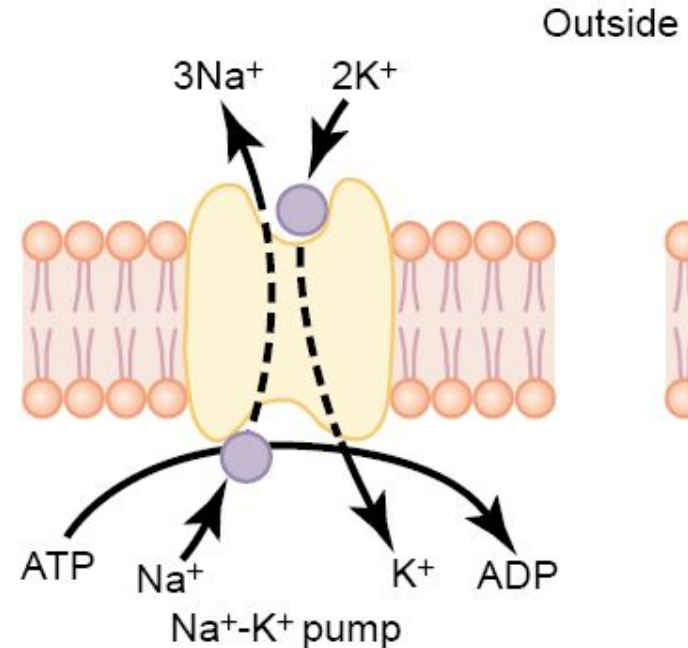
- расщепление 1 АТФ - перенос 3 Na^+ (из клетки) и 2 K^+ (в клетку) - *электрогенность транспорта* → цитоплазма клетки заряжена отрицательно по отношению к внеклеточному пространству.

2) движение ионов против градиента

концентрации

3) поддержание

концентрационного градиента

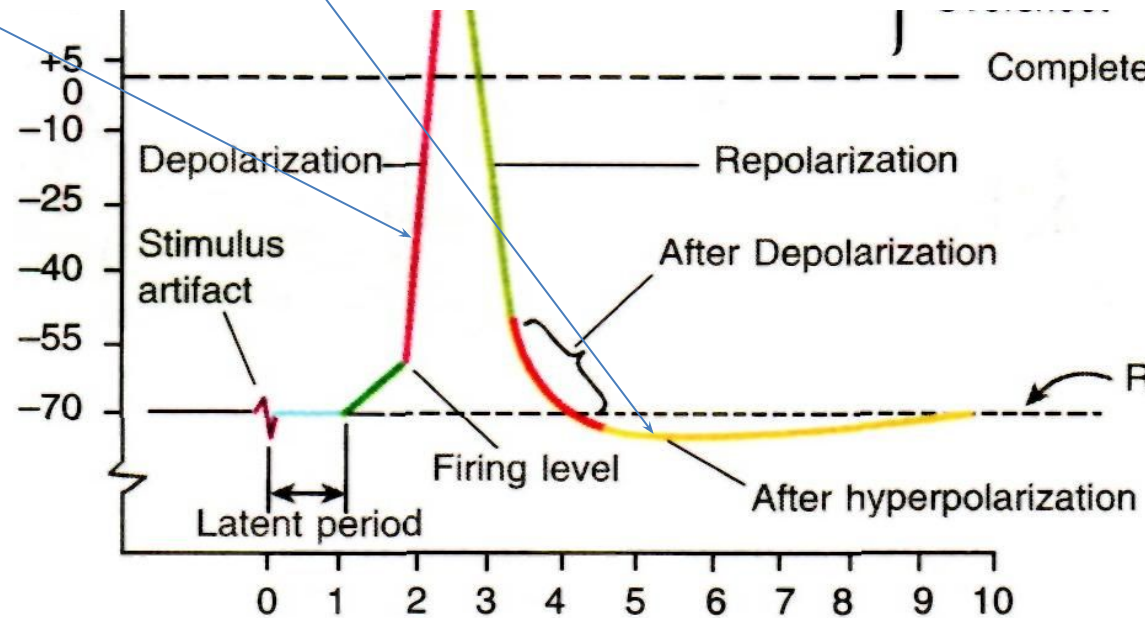
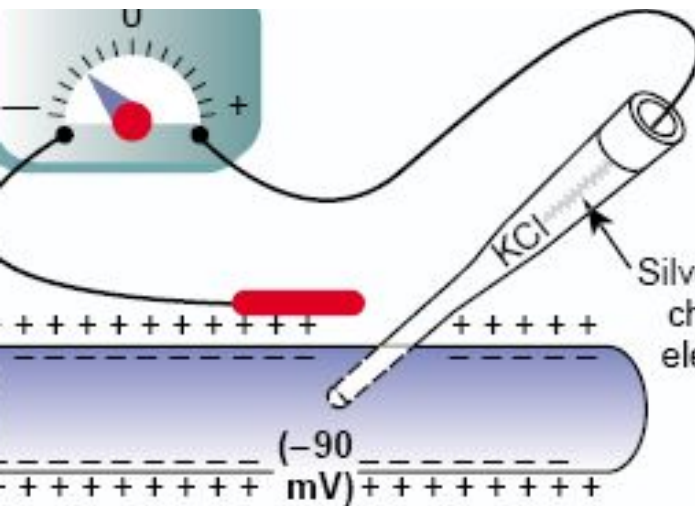


Клетка называется **гиперполяризованной**, если

- МП более негативен чем нормальный потенциал покоя;

Клетка **деполяризована**

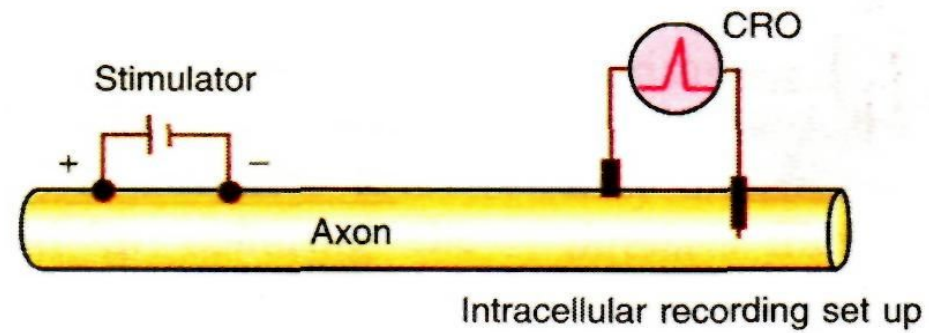
- мембрана менее электроотрицательна, чем в нормальный для нее потенциал покоя.



Итак, МП – функция

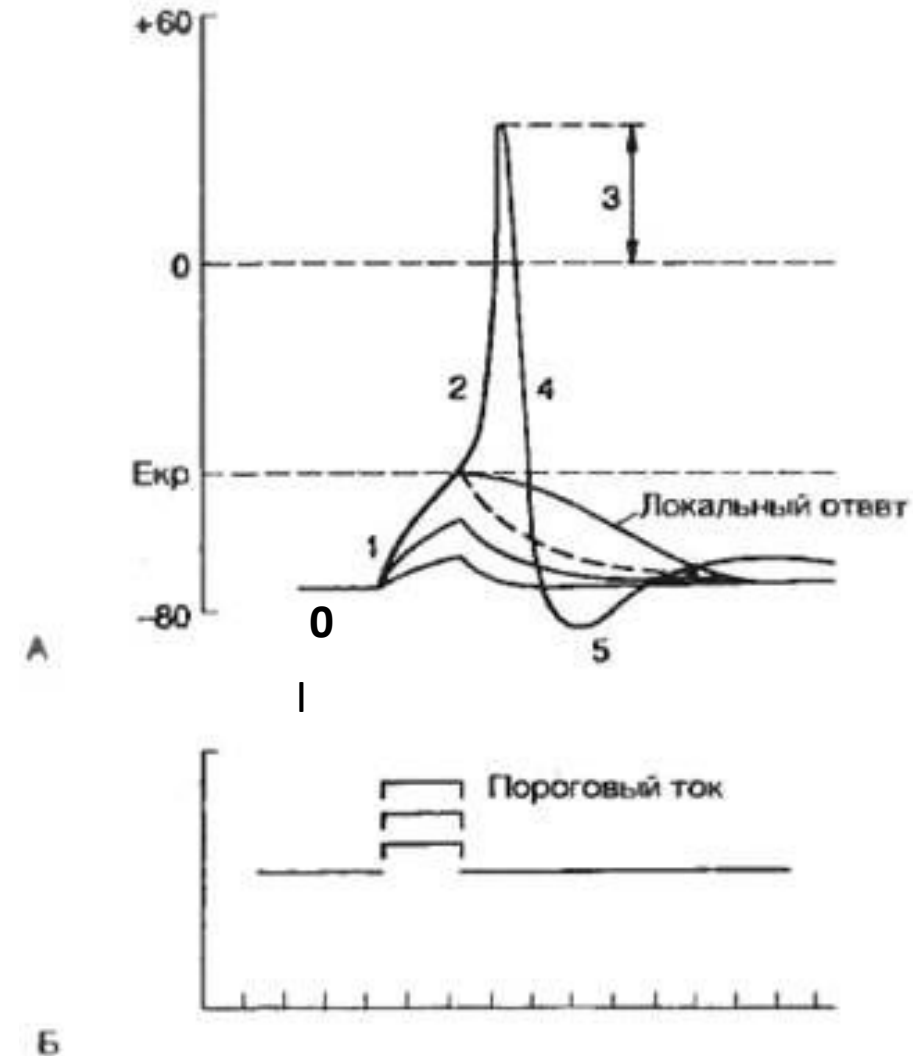
- концентрационных градиентов
- проницаемости мембраны для ионов
- работы электрогенных ионных насосов

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

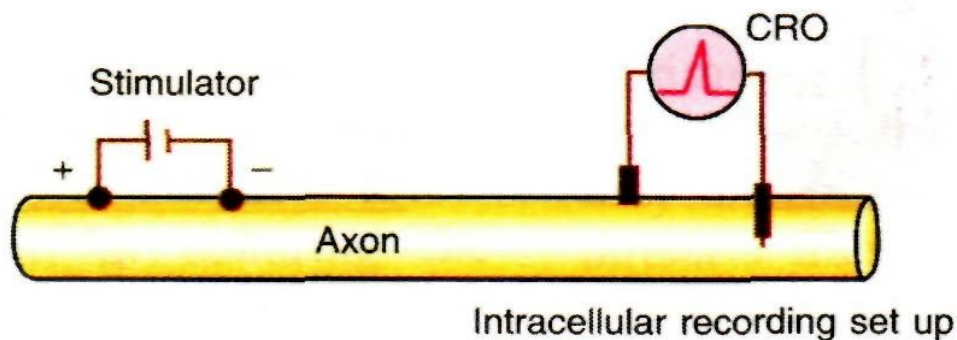
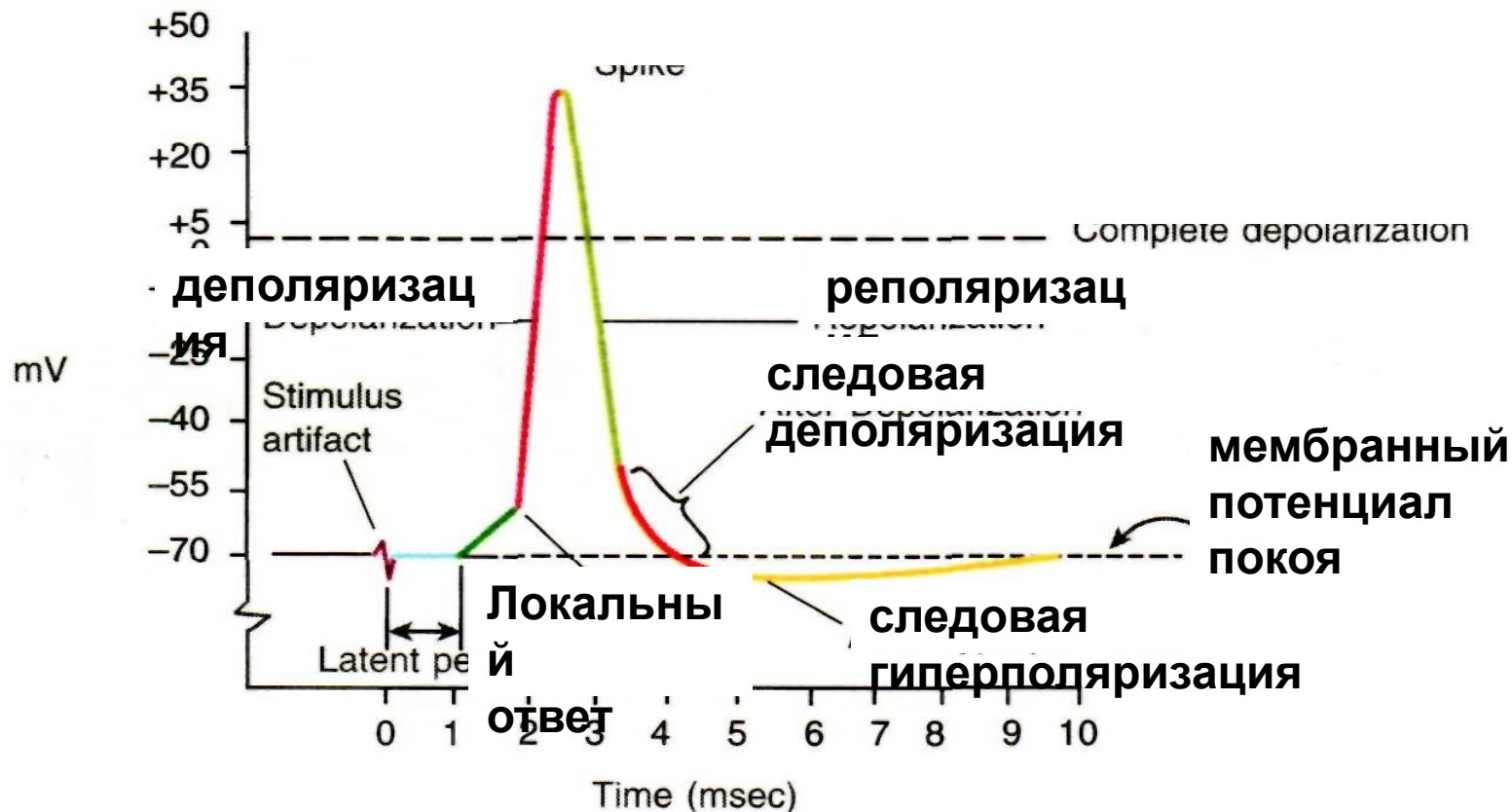


Последовательность процессов при стимуляции клетки и развитии ПД

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



Фазы потенциала действия

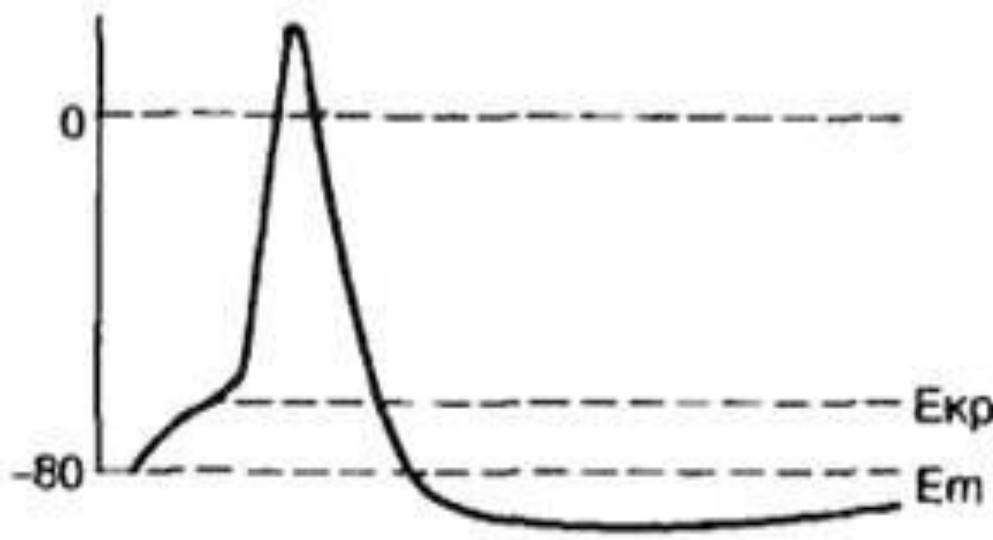


Наиболее важные характеристики ПД:

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

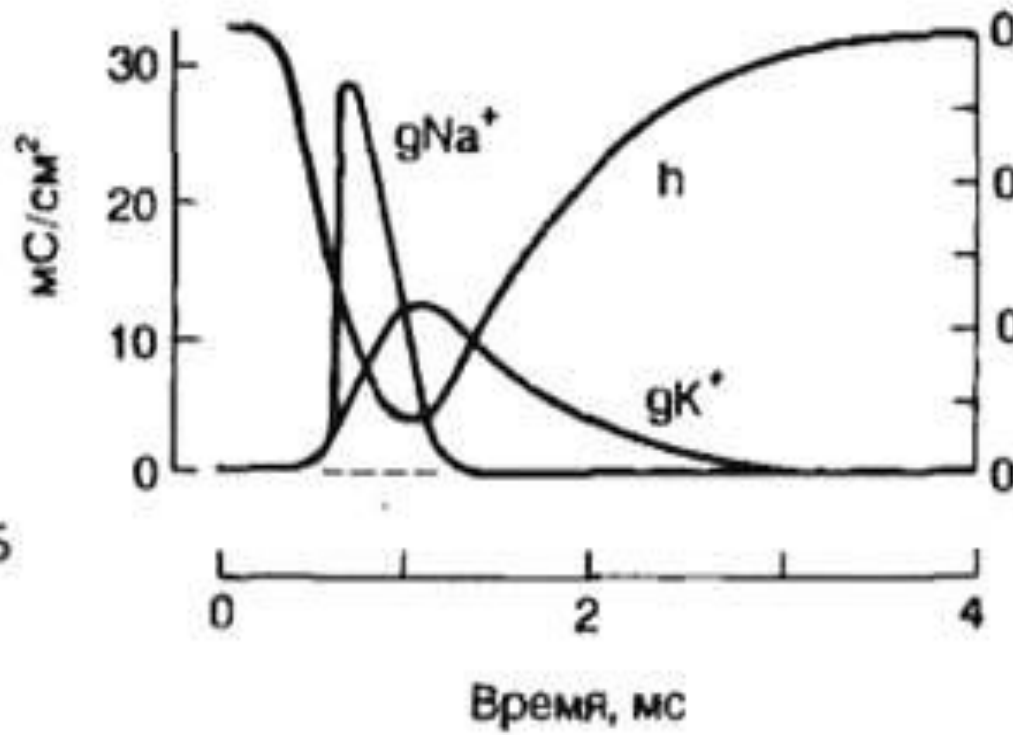
- Потенциал действия (А) и изменение проводимости клеточной мембраны (Б) для Na^+ (g_{Na^+}) и K^+ (g_{K^+}) во время генерации ПД

А

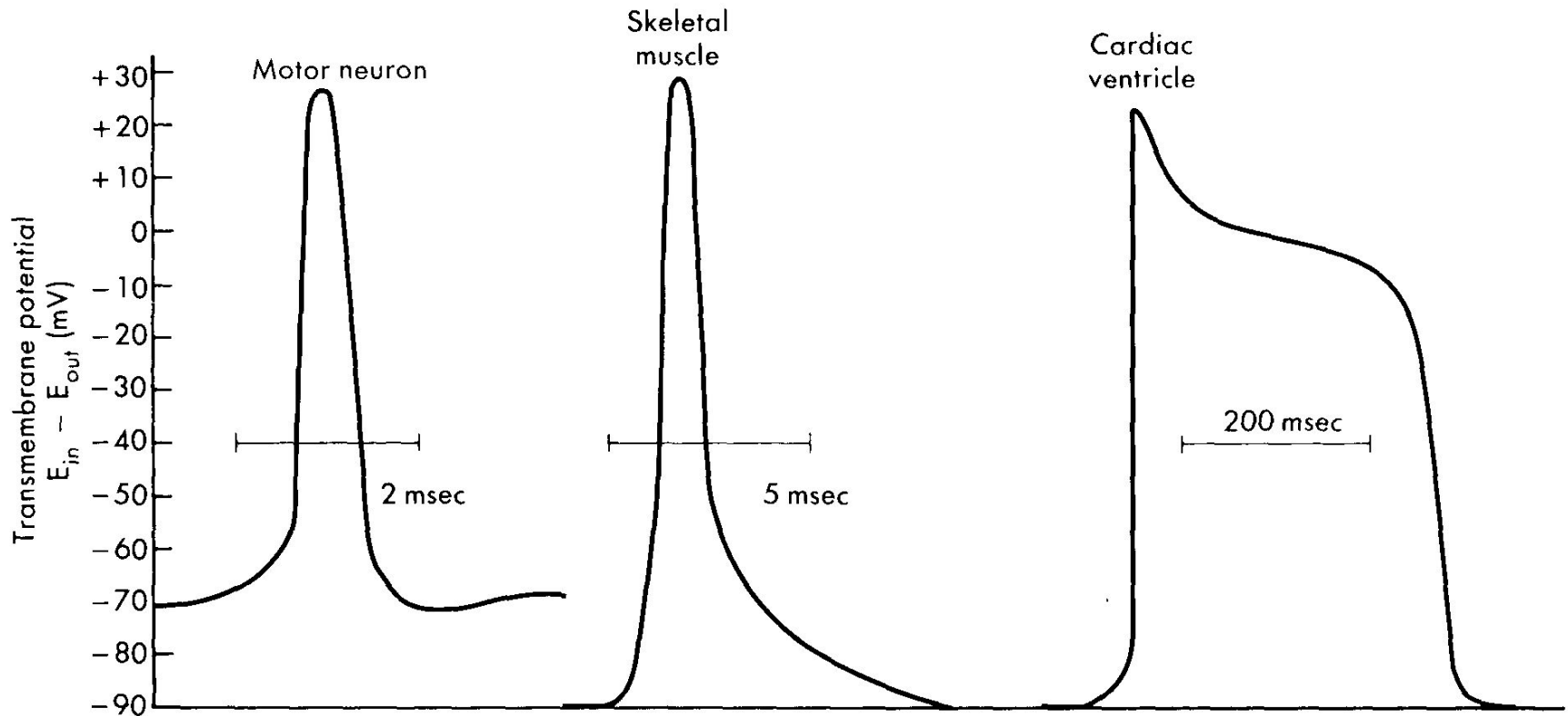


- $E_{\text{кр}}$ — критический потенциал,
- E_m — мембранный потенциал;
- h — показатель способности натриевых каналов к активации.

Б

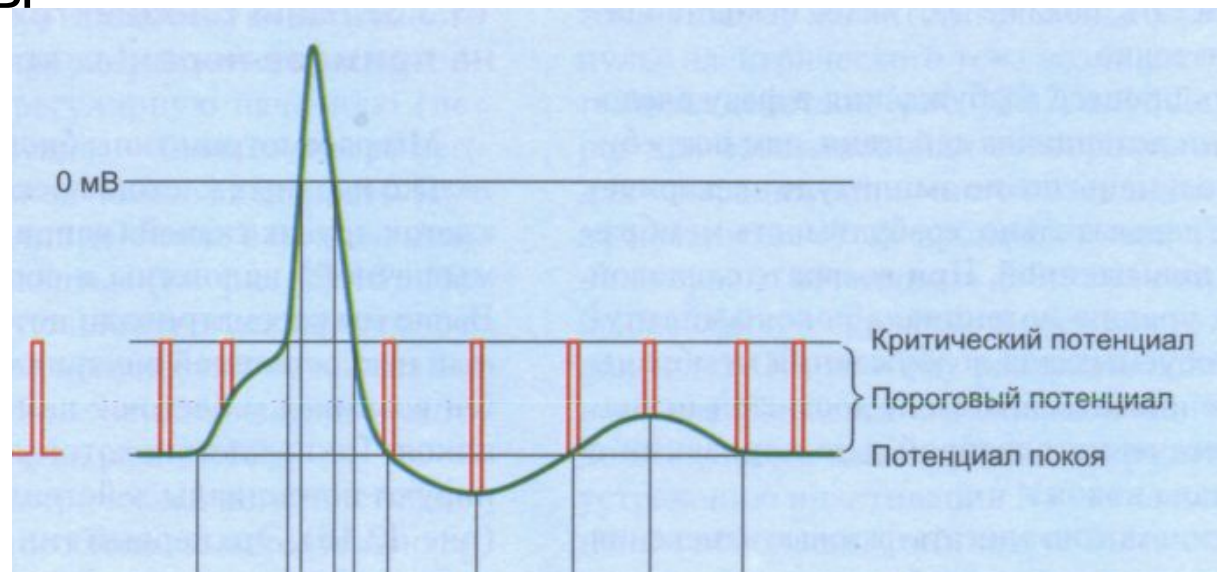


Особенности ПД для разных типов возбудимых клеток



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

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



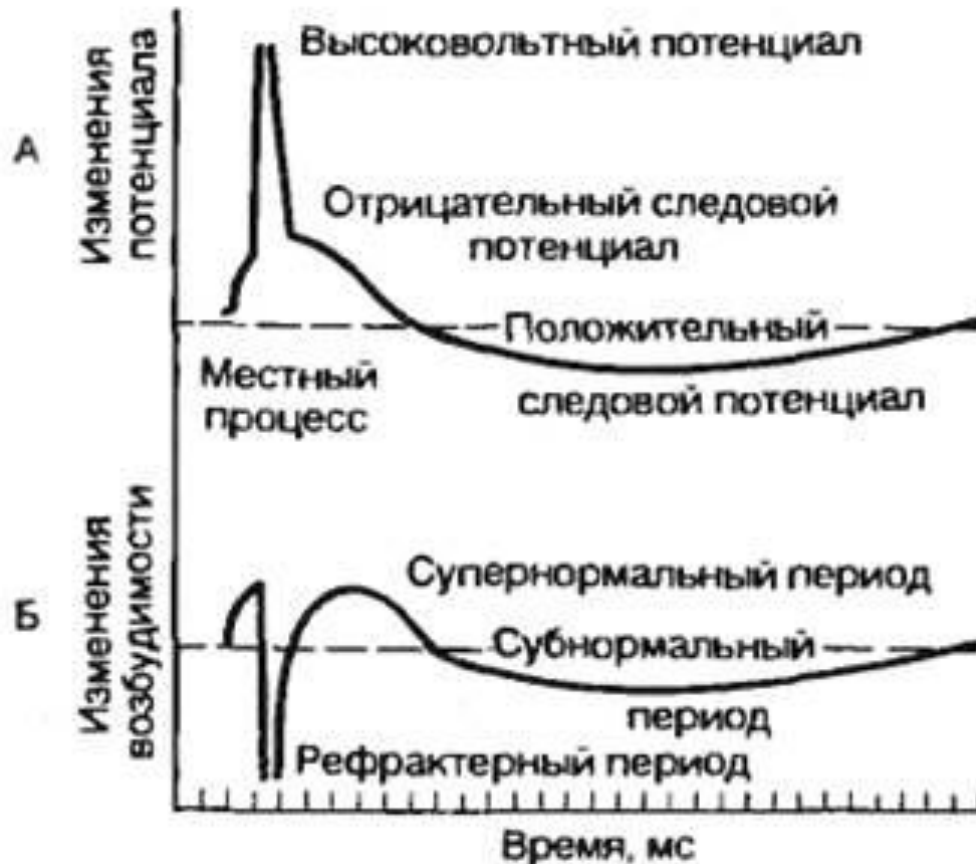
Потенциал действия - триггер, запускающий
специфическую функциональную активность клетки:

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

Фазовые изменения возбудимости (Б) во время развития потенциала действия (А)

Во время ПД возбудимость мембраны претерпевает фазовые изменения:

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

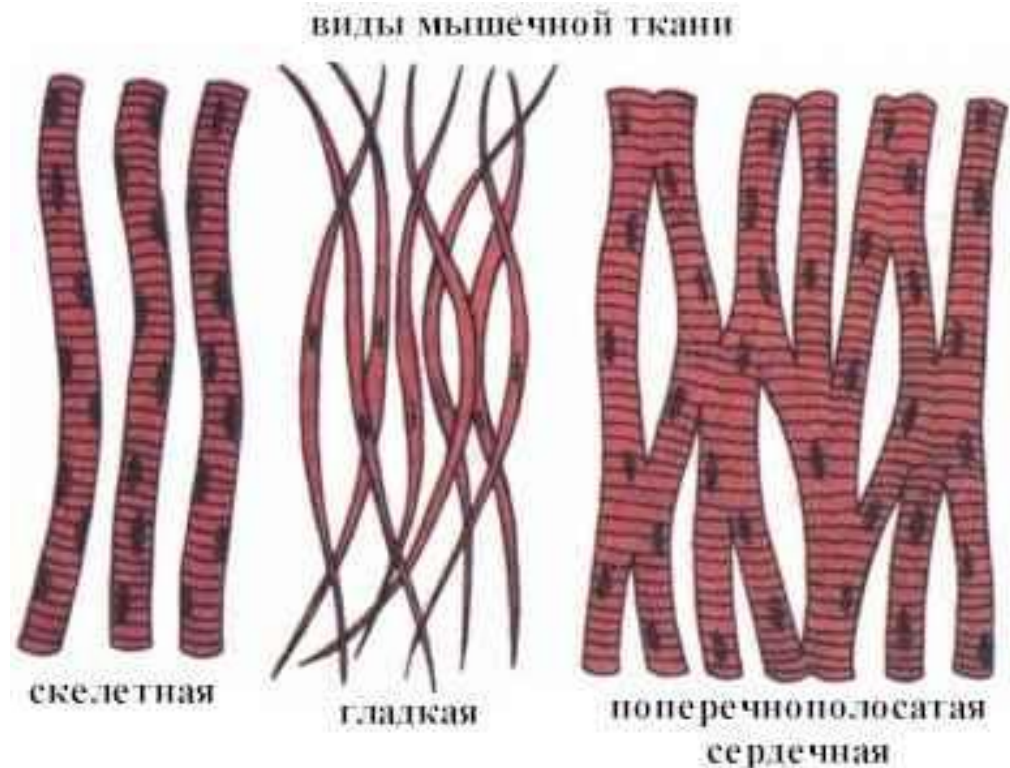


5. Физиология мышечного сокращения

1. Структурно-функциональная организация мышц.
2. Нейро-мышечный синапс. Электромеханическое сопряжение
3. Теория скользящих филаментов
4. Механика мышечного сокращения
5. Гладкие мышцы
6. Сердечная мышца
7. Клинические корреляты. Фармакотерапия

Организация скелетных мышц

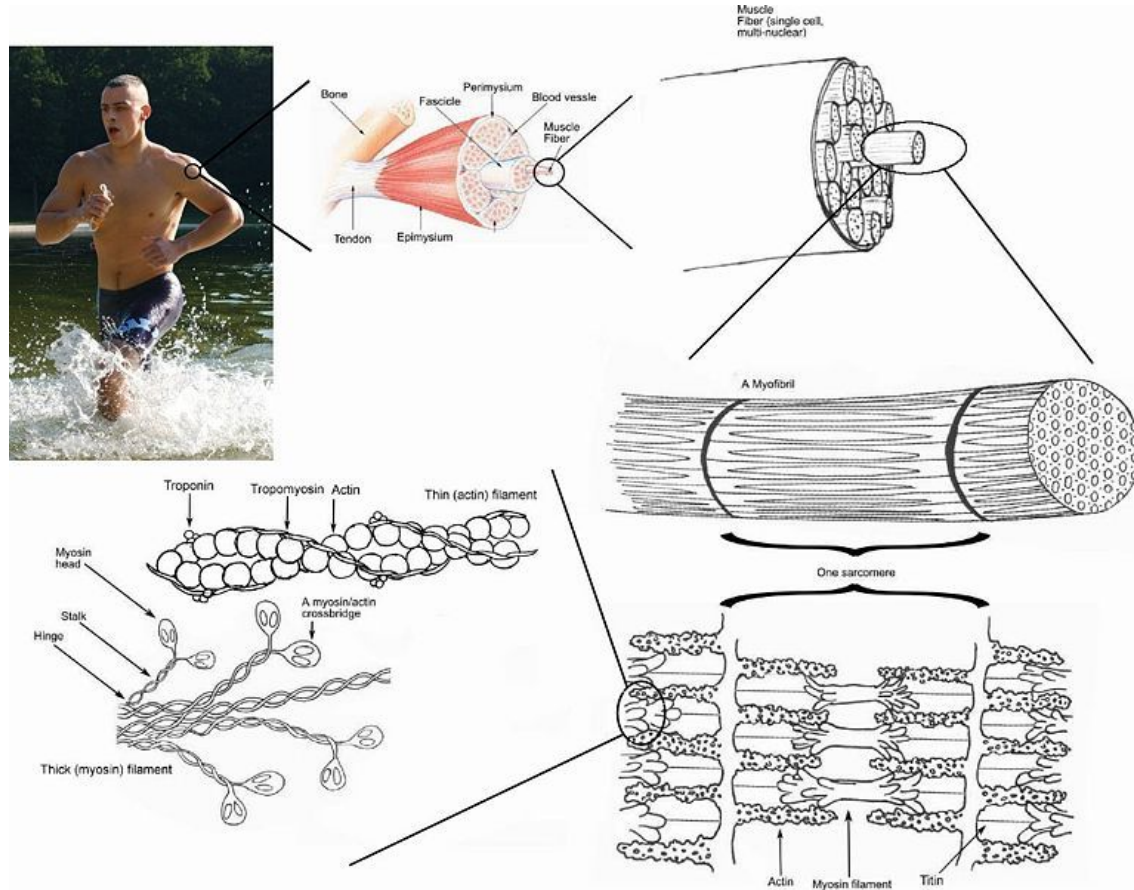
- поперечно-полосатые мышцы (скелетная мускулатура)
- гладкие мышцы (стенки полых внутренних органов, сосудов)
- сердечная мышца (миокард)



Поперечно-полосатая мышца. Строение

- **Мышца** – комплекс мышечных волокон (клеток), связанных соединительной тканью

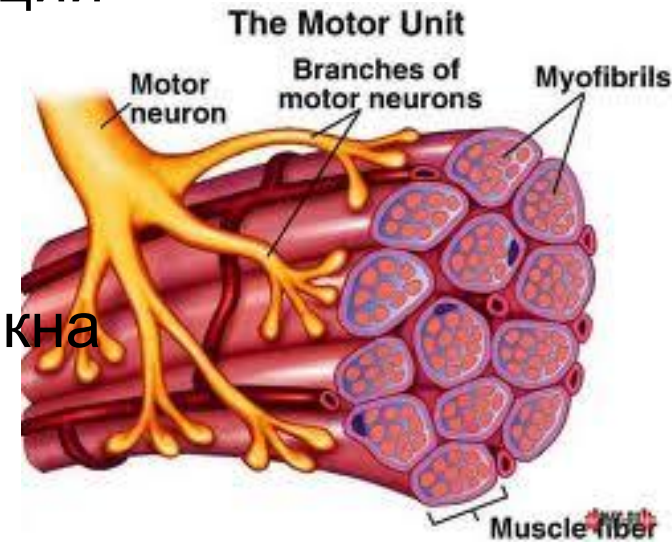
Мышечная клетка
(мышечное волокно) –
многоядерная
(результат слияния
многих
недифференцированн
ых клеток), содержит
сократительные белки
(**миофиламенты**)



Миофибриллы – органеллы мышечной клетки с белковыми миофиламентами (тонкие и толстые)

Простейший элемент двигательной функции – **двигательная единица (ДЕ)**

- мотонейрон спинного мозга,
- его аксон и
- иннервируемые им мышечные волокна



• **Эффекторные пути**

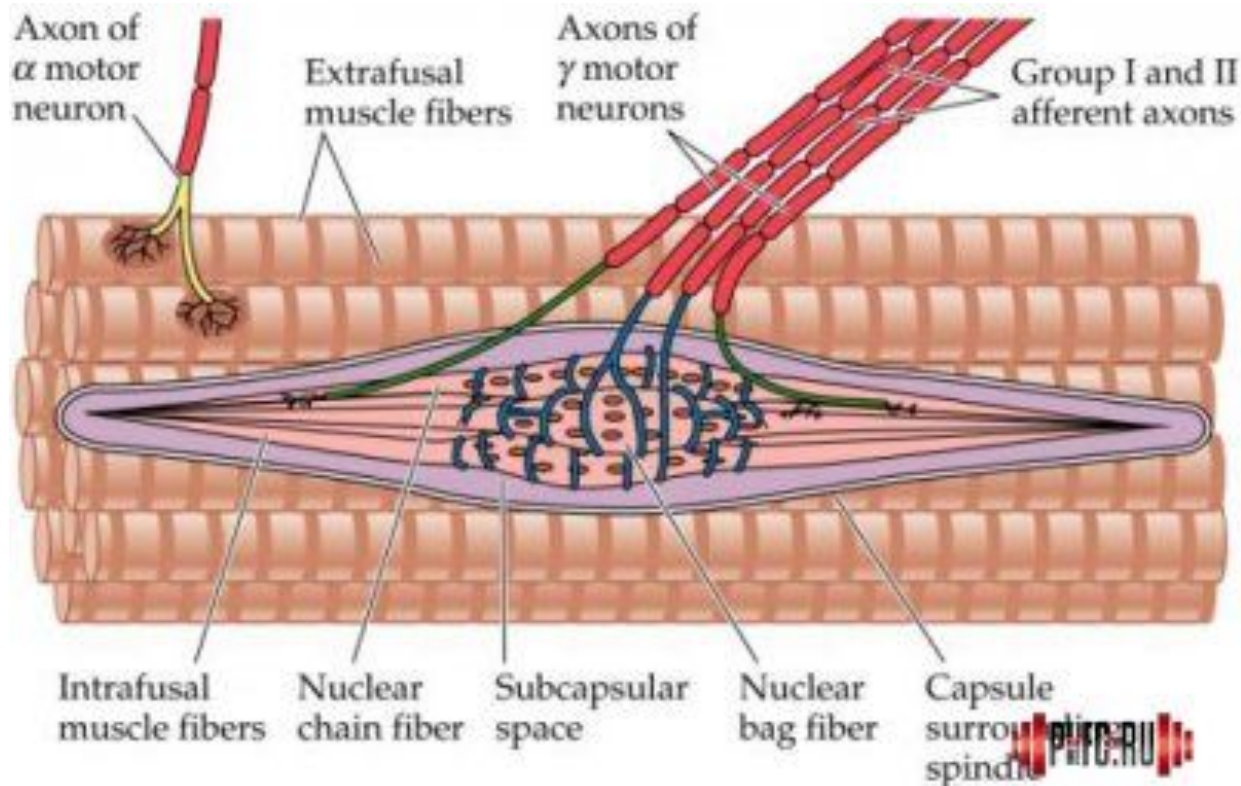
- кора больших полушарий – *пирамидный путь*,
- подкорковые структуры средн. и прод. мозга – *экстрапирамидный путь*

• **Обратная связь**

- рецепторы в мышцах (мышечные веретена и сухожильные рецепторы Гольджи)
 - степень растяжения и развиваемая мышцей сила (напряжение)

Интрафузальные и экстрафузальные мышечные волокна

- **интрафузальные** – внутри мышечного веретена и управляются **γ -мотонейронами** спинного мозга,
- **экстрафузальные** - остальные волокна, управляются **α -мотонейронами** спинного мозга.



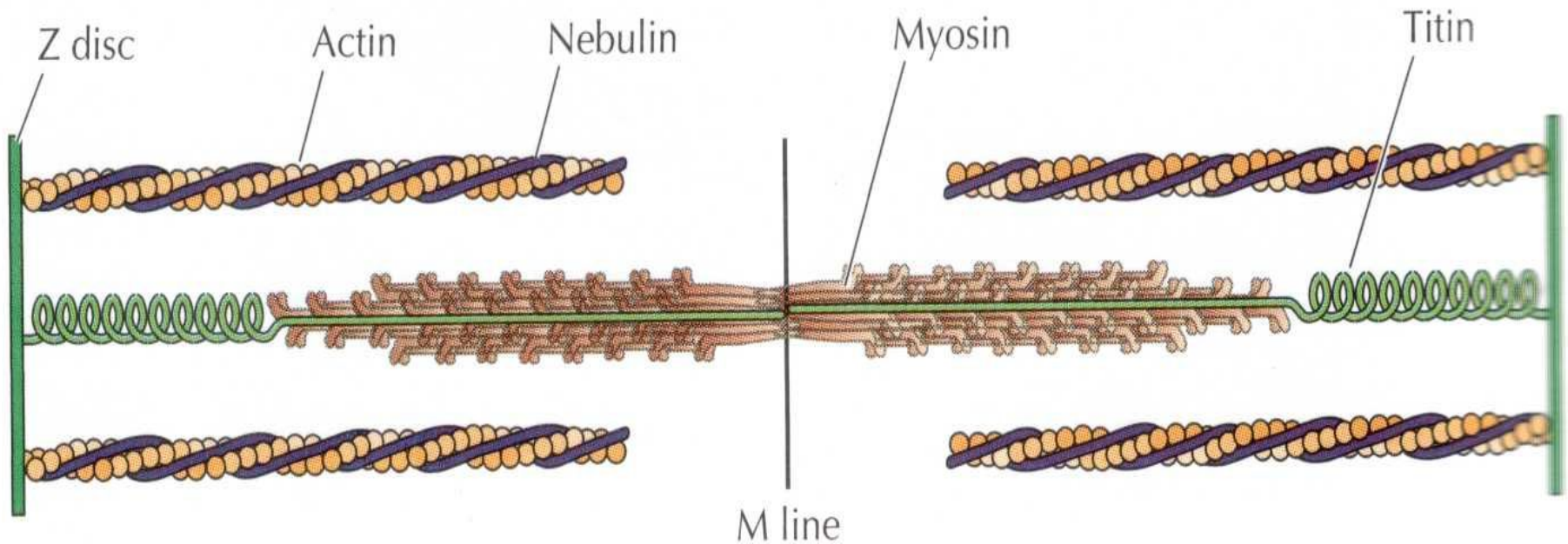
- Сократительные белки мышечных клеток – **филаменты**

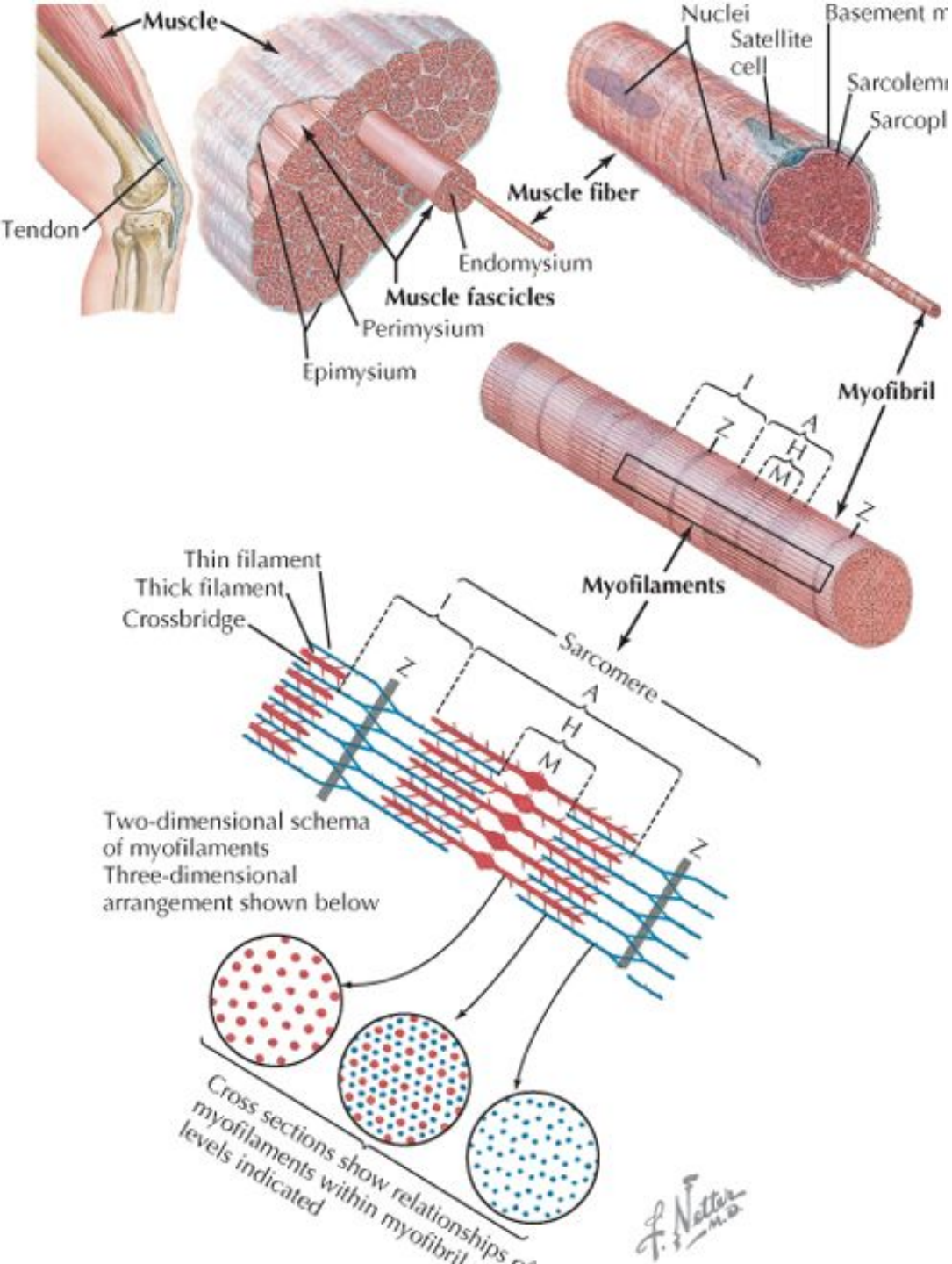
- **тонкие**

- *актин*: сокращение
 - *небулин*: длина актина – Ca^{++} -кальмодулин;
 - *тропонин, тропомиозин*: сокращение

- **толстые**

- *миозин*: сокращение,
 - *титин* – эластичность мышцы



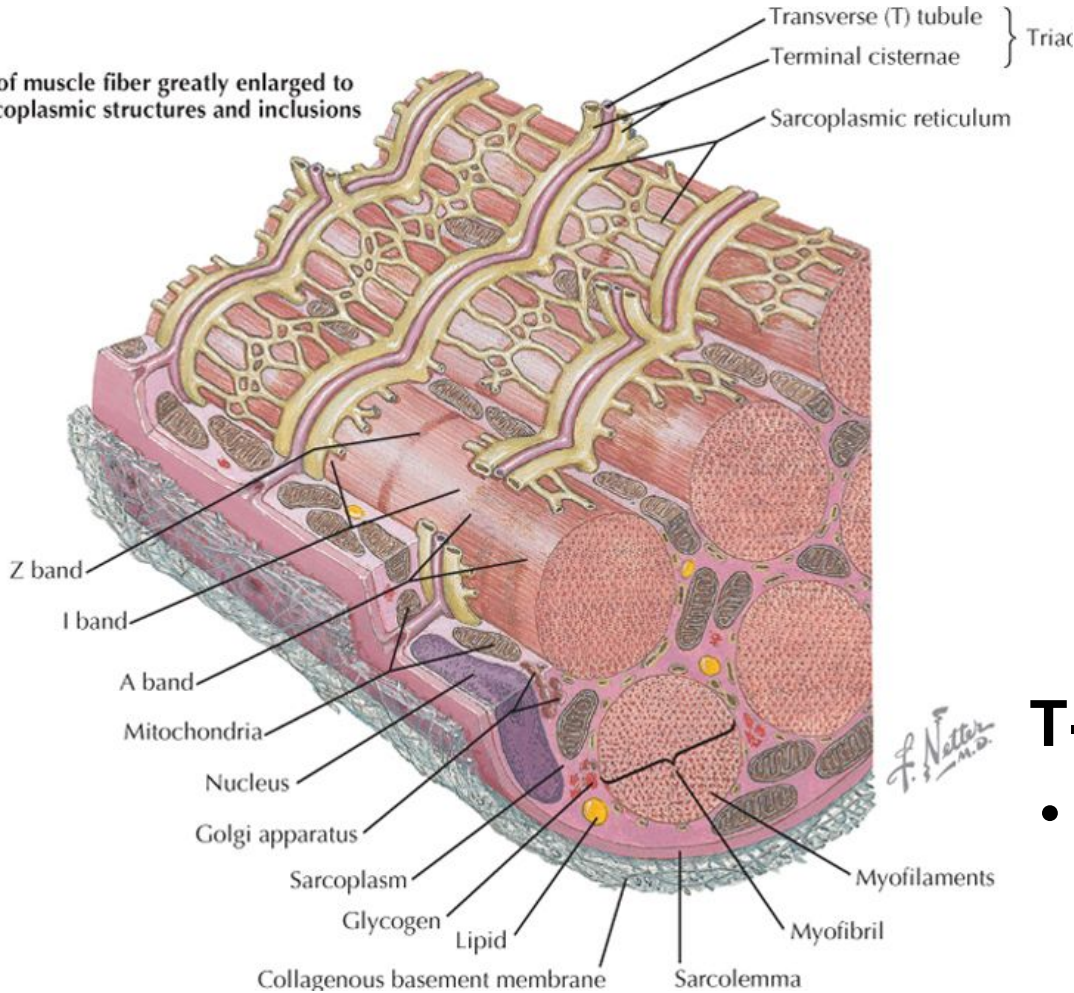


саркомеры –
сократительная
единица м. клетки

- поперечная
исчерченность м.
 - **Z линии** – места связок саркомеров (крепление тонких филаментов)
 - **I** – светлые участки – только актин
 - **A** – темные участки – миозин + актин
 - **H зона** – нет перекрытия актина и миозина
 - **M линия** – центр саркомера, где соединяются толстые филаменты

Саркоплазматический ретикулум

- форма ЭР - депо
 - Ca^{2+} , Ca^{2+} -АТФазы,
 - кальсеквестрина для секвестрации Ca^{2+} ,
 - Ca^{2+} каналы (рианодиновые рецепторы)



T-трубочки –

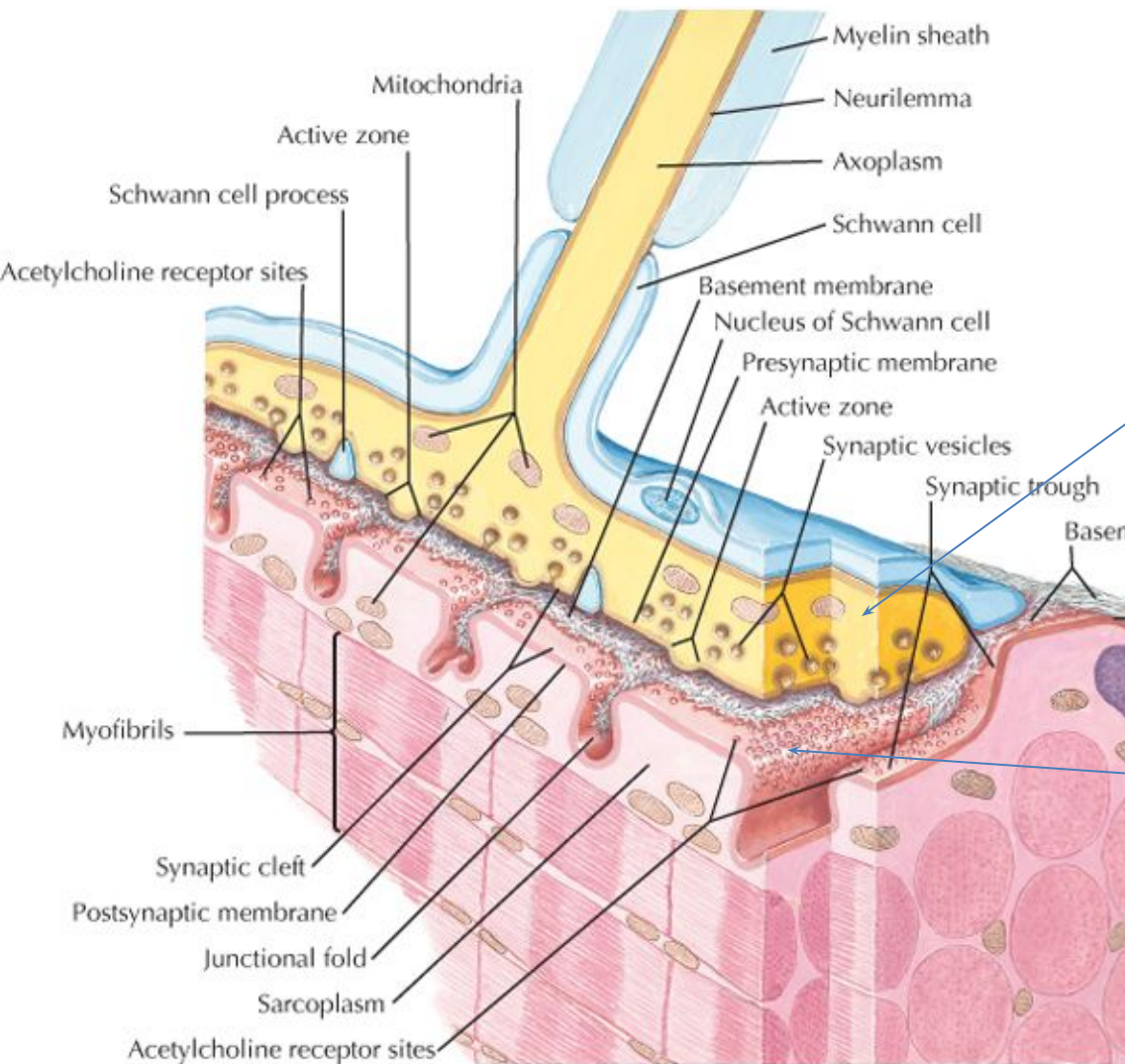
- формируют **триады** с 2-мя терминальными цистернами СР

Нейромышечный

синапс.

Электромеханическое сопряжение

- концевая пластинка двигательного нерва на мышце
- концевая мышечная пластинка (постсинаптическая мембрана)



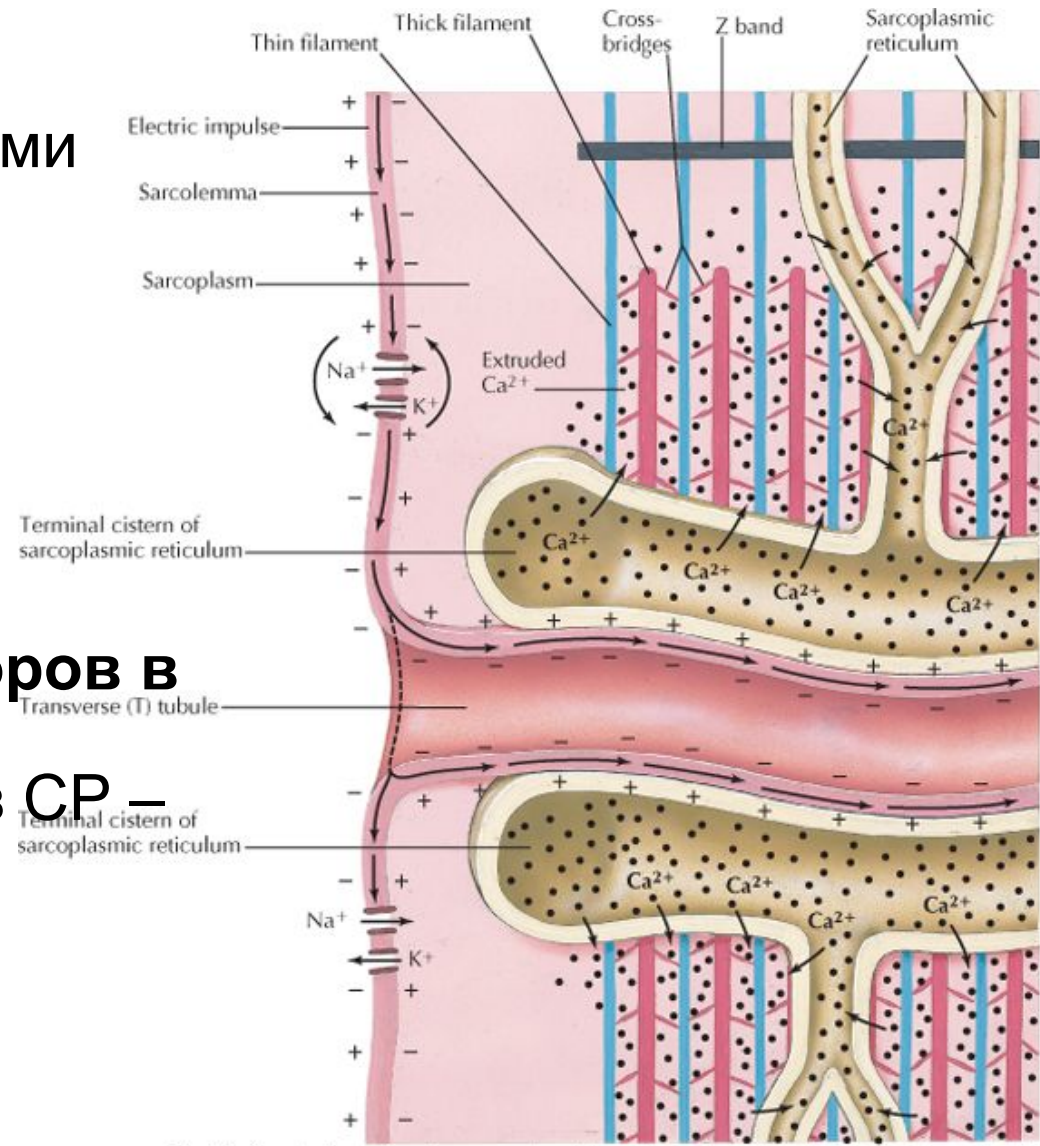
Стимуляция нерва – выделение АХ - диффузия и связь с Н-холинорецепторами - деполяризация сарколеммы – ПД концевой пластинки – распространяющийся ПД

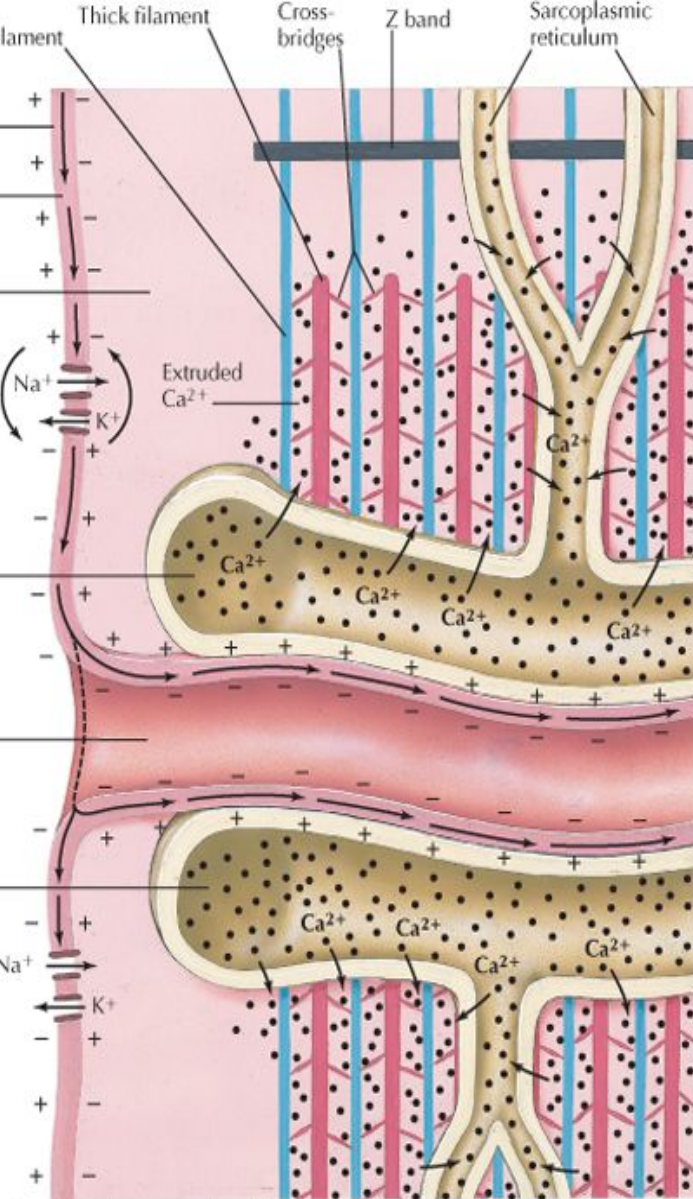
События в нервно-мышечном соединении, приводящие к генерации потенциала действия в плазматической мембране мышечного волокна



- ПД сарколеммы → деполяризация внутри Т-трубочек с потенциал-зависимыми Ca^{2+} каналами (дигидропиридиновые рецепторы, DHPR),
- триады – возбуждение рианодиновых рецепторов в СР - выделение Ca^{2+} из СР – инициация сокращения

Электромеханическое сопряжение





Электромеханическое сопряжение

- ПД концевой пластинки
- выделение АХ в синапсе
- соединение АХ с рецепторами
- открытие каналов для Na⁺ - потенциал концевой пластинки мышечного волокна
- распространение ПД в Т-трубочки
- выделение Ca²⁺ из депо СР
- образования мостиков между актином и миозином
- скольжение филаментов – сокращение
- ресеквестрация Ca²⁺ в СР с участием Ca²⁺-АТФ-азы – завершение сокращения.

Итак, последовательность событий, лежащая в основе сокращения мышечного волокна

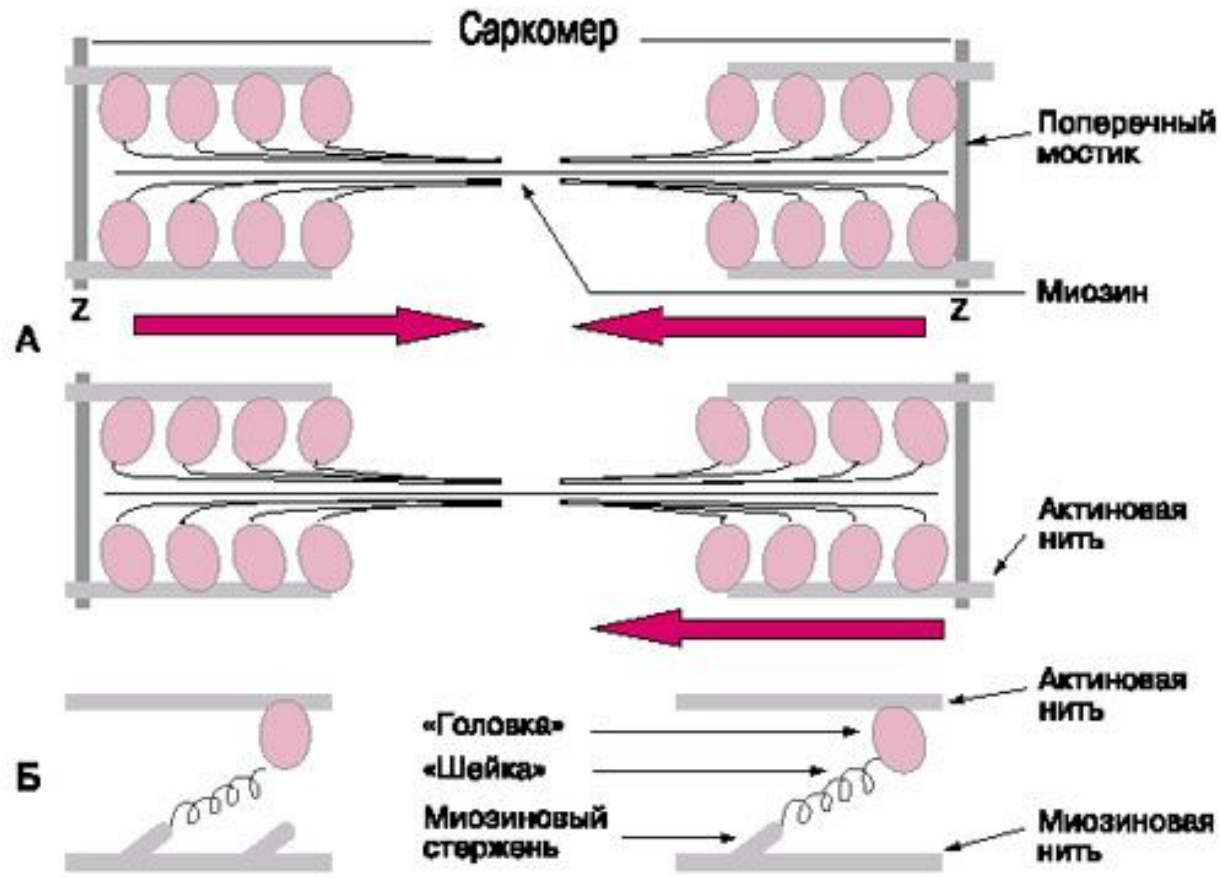
- деполяризация двигательной терминали аксона - вход Ca^{2+} в терминаль аксона
- выделение АХ из везикул терминали аксона и диффузия через синаптическую щель
- связь АХ с **никотиновыми рецепторами** сарколеммы мышечной клетки – ПД концевой пластинки мышечного волокна
- распространение ПД вдоль сарколеммы и внутрь Т-трубочек
- конформационные изменения **дигидропиридиновых рецепторов** в Т-трубочках – конформационные изменения **рианодиновых рецепторов** СР
- Ca^{2+} выделяется из СР, инициируя сокращение.

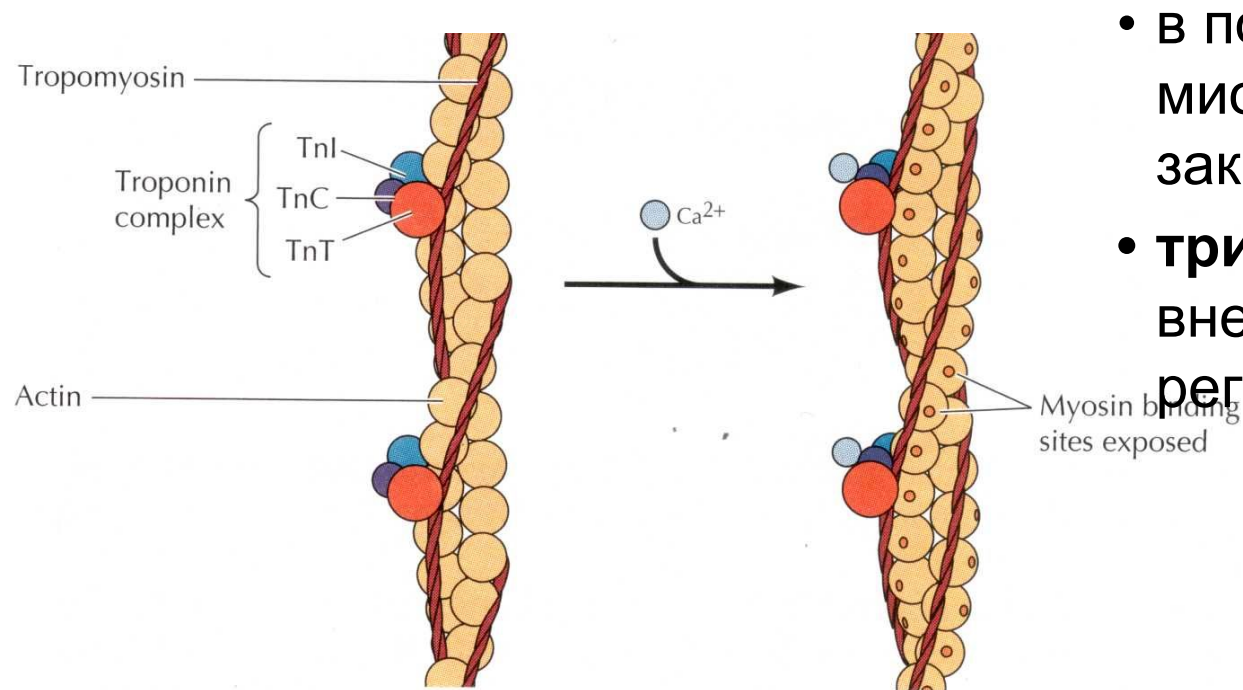
Теория скользящих филаментов

процессы в саркомере

– скольжение филаментов друг относительно друга

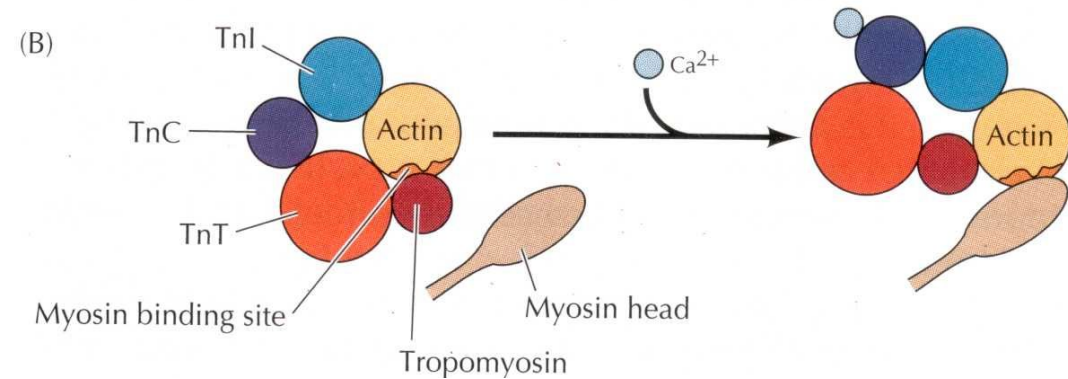
- **толстые филаменты – миозин**, крепящийся к М линии;
- **тонкие филаменты – актин, тропомиозин, тропонин**, заякоренные в области **Z** линии





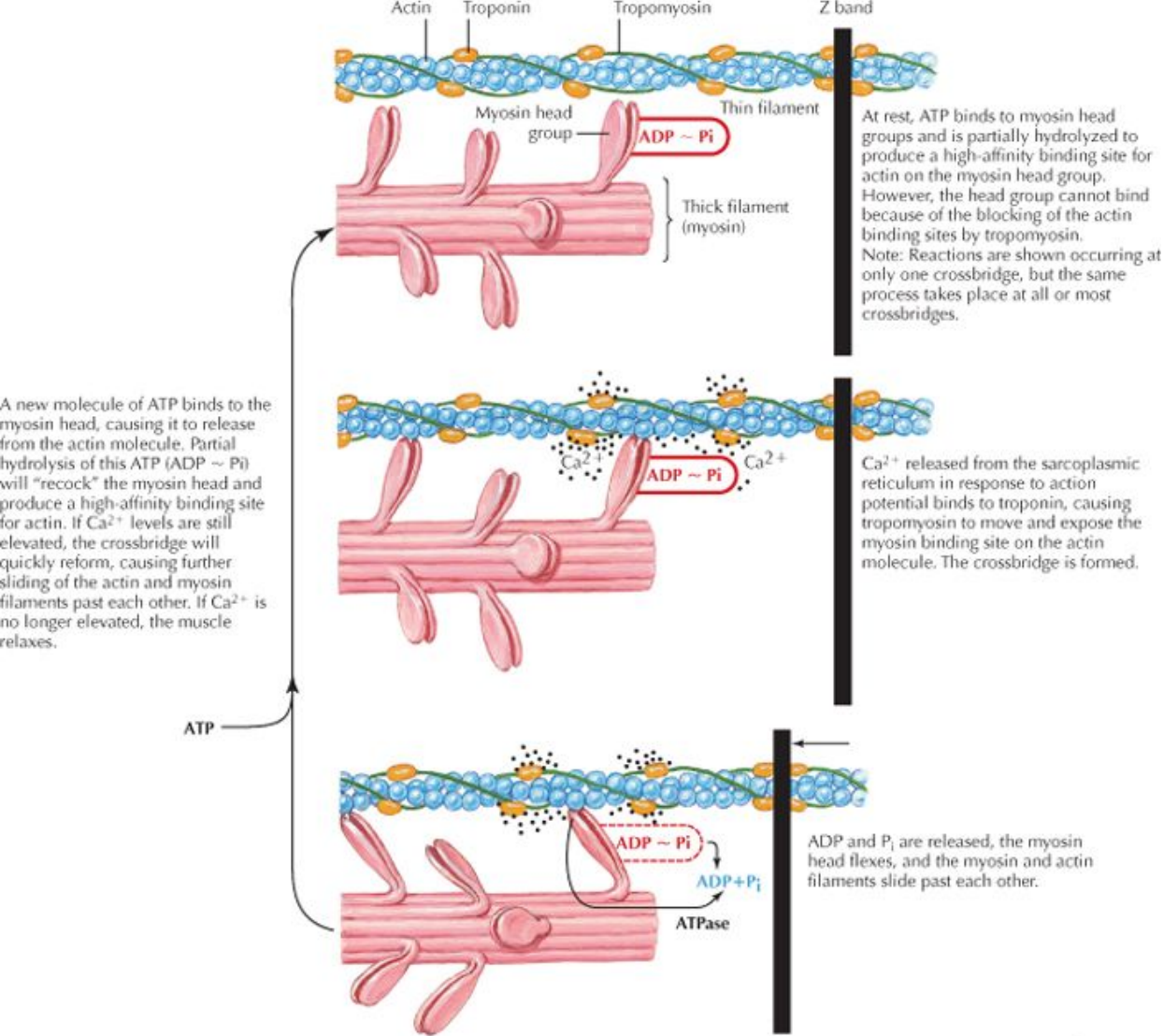
- в покое места связывания миозина на актине закрыты тропомиозином,
- **три формы тропонина** внедрены через регулярные интервалы:

- **тропонин Т** связь с тропомиозином,
- **тропонин I** может ингибировать АТФазную активность,
- **тропонин С** обладает значительным сродством к Ca^{2+} .



Тропонин в плазме крови – маркер инфаркта миокарда

- в норме у здоровых его в плазме нет
- при некрозе миокарда – растет уровень в плазме



Биомеханика мышечного сокращения

- Образование поперечных мостиков между актином и МИОЗИНОМ
 - при наличии свободного внутриклеточного Ca²⁺ и доступности АТФ.

В покое

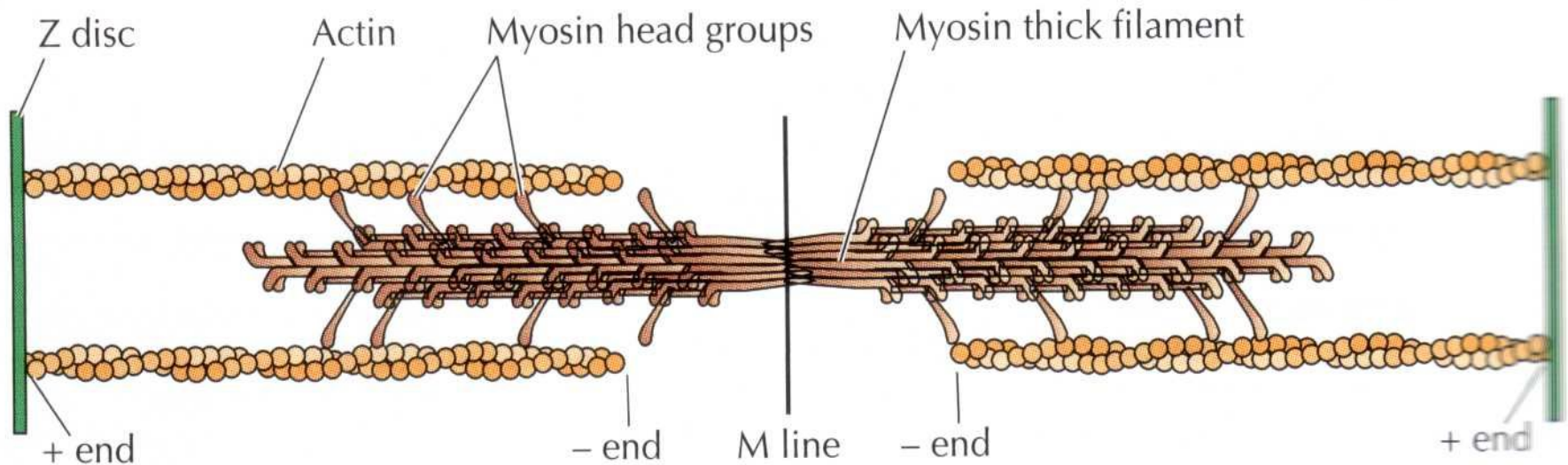
- Низкая $[Ca^{2+}]$ - связь актина и миозина блокирована тропомиозином
- АТФ (АДФ) связана с головками миозина.

Активация

Потенциал действия - выделение Ca^{2+} из СР

- Ca^{2+} + тропонин С - открытие мест связывания α -актина и миозина → образование **поперечных мостиков**
 - гребковые движения головок молекул миозина – скольжение филаментов друг относительно друга,
- АДФ + неорганический фосфат → АТФ
- АТФ + головки миозина - разделение актина и миозина - частичный гидролиз АТФ АТФ-азой
 - разрыв связи актина-миозина и перескок мостика на другой участок - сокращение

- Если $[Ca^{2+}]$ высокая – миозин быстро снова присоединяется к актину → новый цикл поперечных мостиков и сокращение
- при ресеквестировании Ca^{2+} в СР расслабление волокна вследствие снижения $[Ca^{++}]$
 - АТФ-зависимый процесс



Итак, в результате электромеханического сопряжения
ПД, распространяясь вглубь волокна, запускает цикл
поперечных мостиков:

распространение ПД внутрь клетки по Т-трубочкам



↑ внутриклеточного Ca^{++} (из межклеточного пространства, СР)



Ca^{++} + тропонин С



устранение блокирующего эффекта тропомиозина
(открытие на актине участков связывания для миозина)



образование поперечных мостиков



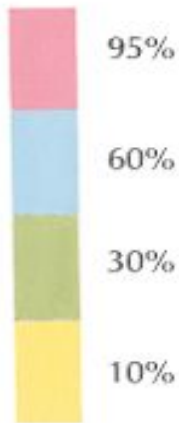
скольжение филаментов

6. КЛИНИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ. ФАРМАКОТЕРПИЯ. АДАПТАЦИЯ МЫШЦ

Миастения гравис

- Аутоиммунное заболевание нейро-мышечных синапсов;
- Блокада холинорецепторов аутоантителами;
 - Мышечная слабость,
- В процесс вовлечены мышцы
 - Глаз и лица
 - Глотания, рече-двигательного аппарата, жевания,
 - другие.
- приступы
 - внезапные, часто после высокой двигательной активности;
 - урежаются после отдыха;
 - могут провоцироваться инфекцией, синдромом отмены препаратов.
- Во время кризиса,
 - Слабость дыхательных мышц - затруднение дыхания,
 - Вспомогательная вентиляция с позитивным давлением.
- Лечение: иммуносупрессанты, ингибиторы холинэстеразы, плазмафорез, тимэктомия.

Regional distribution of muscle weakness



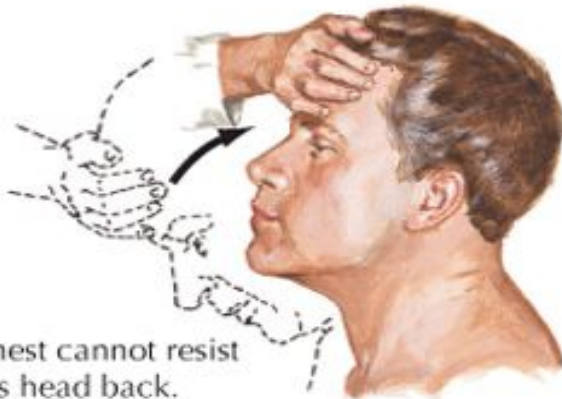
Ptosis and weakness of smile are common early signs.



Improvement after edrophonium chloride.

F. Netter M.D.

In early stages, patient may feel fine in the morning but develops diplopia and speech slurs later in the day.



Patient with chin on chest cannot resist when physician pushes head back.



- Диагностический тест: ингибитор холинэстеразы - эдрофиум:
 - Внутривенно: быстрое облегчение, уменьшение мышечной слабости, включая диплопию.

Фармакотерпия

- блокаторы Ca^{2+} каналов (L-типа)
 - антигипертензивная терапия
 - замедление проводимости в сердце и снижение сократимости сердца
- препараты группы дигидропиринов
- нифедипин и амлодипин.

!!! Сокращение скелетных мышц не зависит от блокаторов кальциевых каналов:

- Скелетные мышцы не нуждаются во внеклеточном кальции для сокращения.

Утомление мышц

- Снижение рН внутри клеток – метаболический ацидоз
- Уменьшение запасов гликогена – при сокращении процессы гликогенолиза для ресинтеза АТФ
- Нарушение процессов электромеханического сопряжения вследствие снижения $[Ca^{+}]$
- Истощение запасов медиатора (ацетилхолина) в нервно-мышечном синапсе

Приспособительный ремоделинг (трансформация) скелетных мышц

- Ремоделинг – постоянный процесс в мышцах в соответствии с функцией - характеризуется:
 - изменением их
 - диаметра, длины,
 - силы сокращения,
 - васкуляризации,
 - в небольшой степени - типа волокон
 - быстрый процесс - в течение нескольких недель,
 - эксперимент – в наиболее активных мышцах – замена сократительных белков за две недели.

Гипертрофия и атрофия

гипертрофия – увеличение мышечной массы:

- ↑ актина и миозина (простая гипертрофия миофибрилл),
- ↑ ферментов для гликолиза,
 - обеспечение кратковременных мощных сокращений.
- После ежедневных интенсивных силовых тренировок в течение 6 -10 недель,

атрофия – снижение мышечной массы:

- при отсутствии нагрузок в течение многих недель,
 - скорость распада сократительных белков превышает скорость их восстановления.

Изменение длины мышц (другой тип гипертрофии)

- 1) после длительного растяжения мышц до длины, превышающей нормальную;
 - на концах мышечных волокон присоединяются новые саркомы,
- 2) Наоборот, длительное укорочение мышц:
 - Разрушение сарком на концах волокон.

Мышцы всегда трансформируются, приспособлявая длину к условиям сокращения.

Гиперплазия мышечных волокон

- Редко – фактическое увеличение числа мышечных волокон under rare conditions of extreme muscle force generation, the actual
 - путем деления гипертрофированных волокон.

Эффект денервации мышц

- Иннервация поддерживает размер мышц:
 - атрофия – начинается немедленно после утраты иннервации (2 месяца – значимая атрофия)
- восстановление иннервации – быстрое восстановление мышечной массы
 - в течение 3 месяцев,
- в финальной стадии денервационной атрофии
 - замена мышечной ткани фиброзной и жировой тканью:
 - через несколько месяцев – укорочение – **контрактура мышц.**

Физическая терапия

- задержка атрофии и контрактур:
 - ежедневное растяжение мышц (аппаратное или путем упражнений)

Полиомиелит:

- Разрушение нервных волокон стимулирует
 - ветвление оставшихся волокон (новые аксоны)
 - реиннервация парализованных мышечных волокон;
 - Образование крупных двигательных единиц – **макромоторных единиц**,
 - один мотонейрон иннервирует в 5 раз больше мышечных волокон:
 - снижение тонкого контроля, но
 - сохранение способности мышц к изменению длины волны

Трупное окоченение

Несколько часов после смерти – все мышцы тела в состоянии контрактуры - “*трупное окоченение*”:

- мышечные волокна теряют АТФ,
 - Необходима для отделения поперечных мостиков от актина при расслаблении;

через 15-25 часов «окоченение проходит»:

- аутолиз мышц ферментами из лизосом;

Высокая t° ускоряет эти процессы.