Введение в физиологию. Возбуждение. сокращение

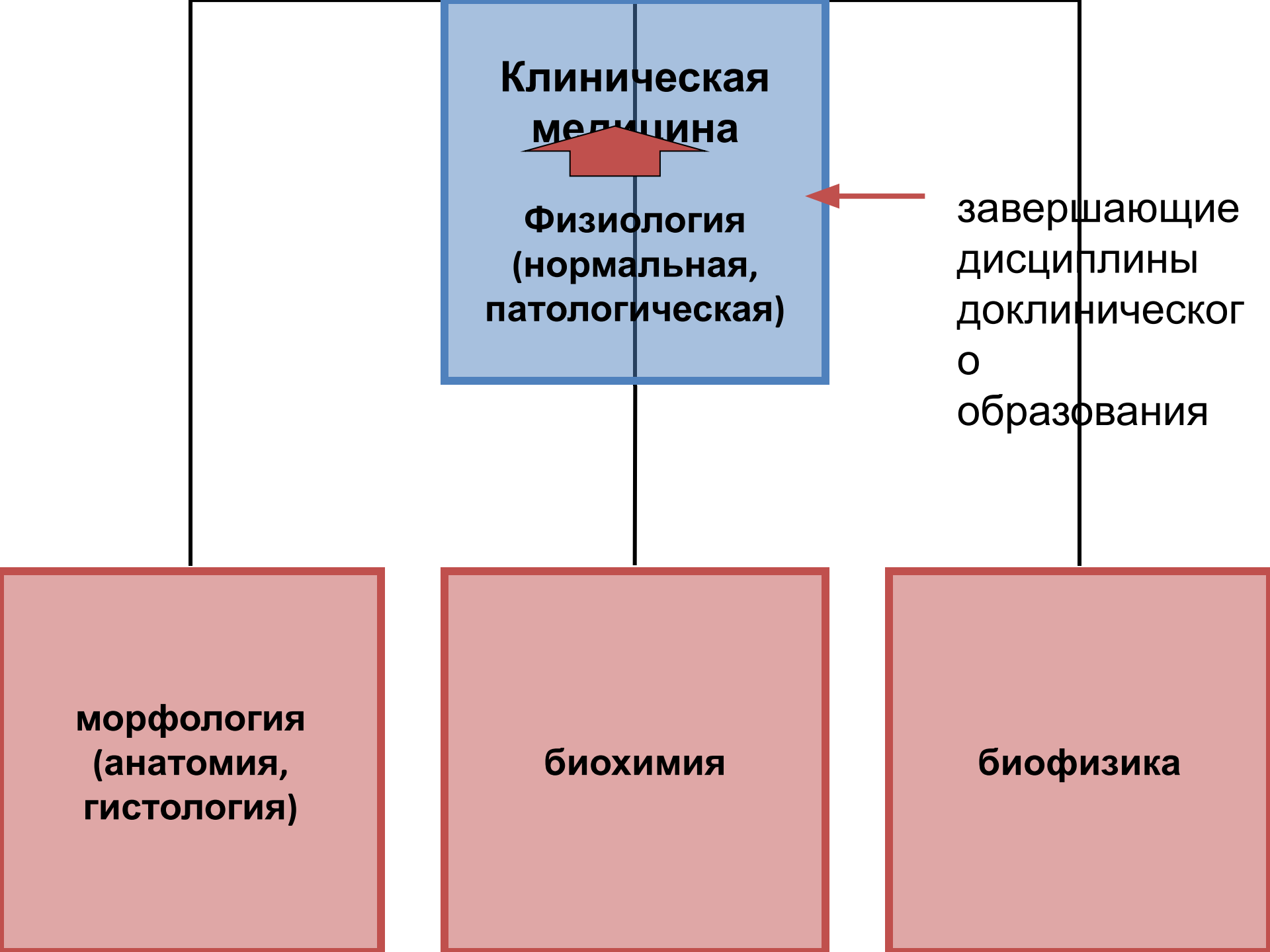
21 февраля 2017

проф. С.Л. Совершаева

Тема: Введение в физиологию. Физиология клетки

План

1. Основные понятия. Принципы функционирования организма
2. Физиологические свойства тканей
3. Структура клеточной мембраны. Мембранный транспорт
4. Возбудимость и возбуждение. Мембранный потенциал
5. Механизм мышечного сокращения


Клиническая медицина
Физиология (нормальная, патологическая)
завершающие дисциплины доклинического образования
морфология (анатомия, гистология)
биохимия
биофизика

1. Основные понятия. Принципы функционирования организма

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

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

Саморегуляция – основа жизнедеятельности живых организмов.

Базируется на п**ринципе 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

2. Физиологические свойства тканей

.**Раздражимость** – способность активно реагировать на раздражители:

- неспецифические изменения : усиление обмена веществ, выделение БАВ, таксис и пр.

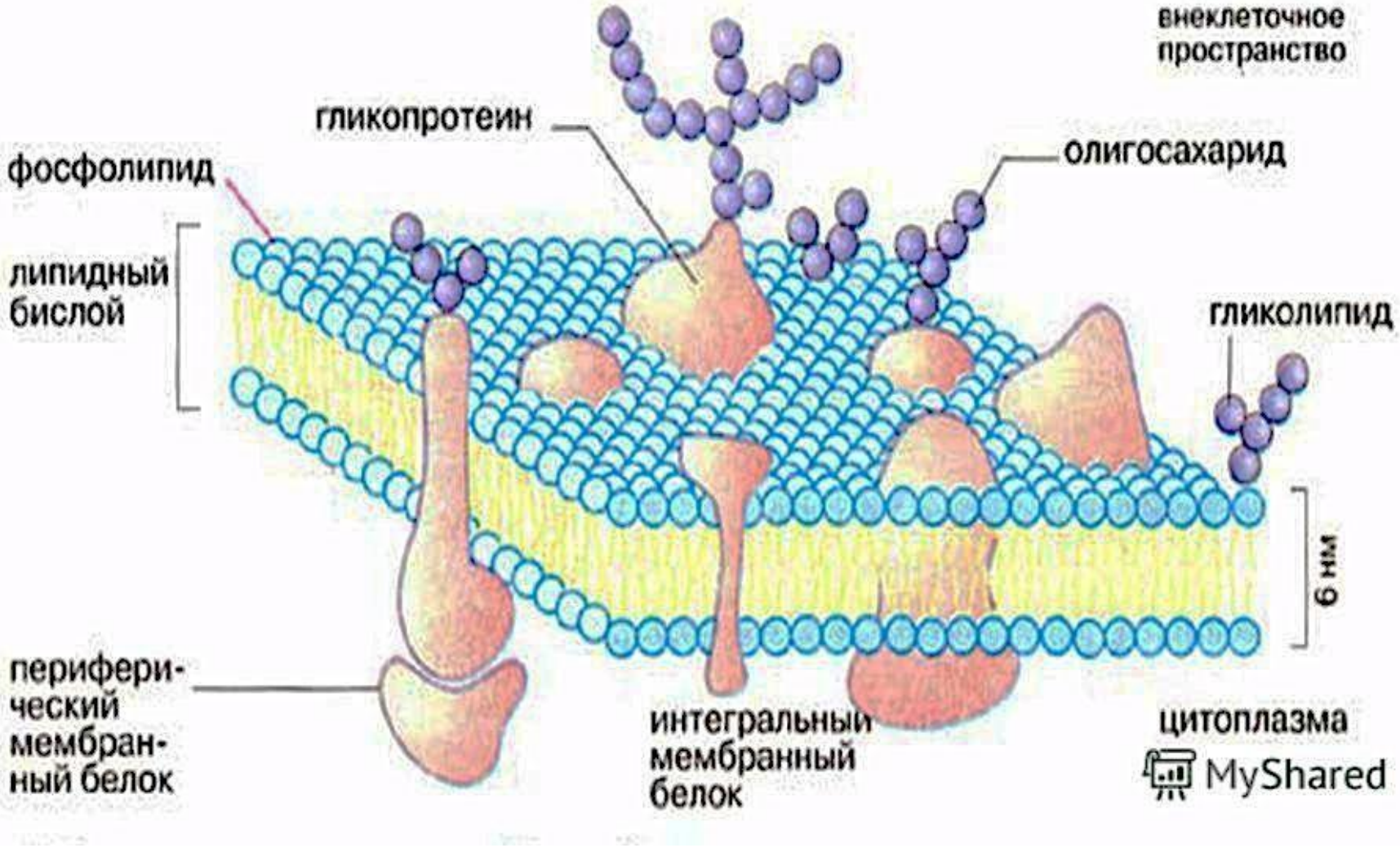
2. Возбудимость – специфическая форма раздражимости возбудимых тканей с генерацией ПД (возбуждение)

- передача нервных импульсов, сокращение мышц, секреция 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. Мембранный транспорт



Функции клеточной мембраны

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

Мембранный транспорт

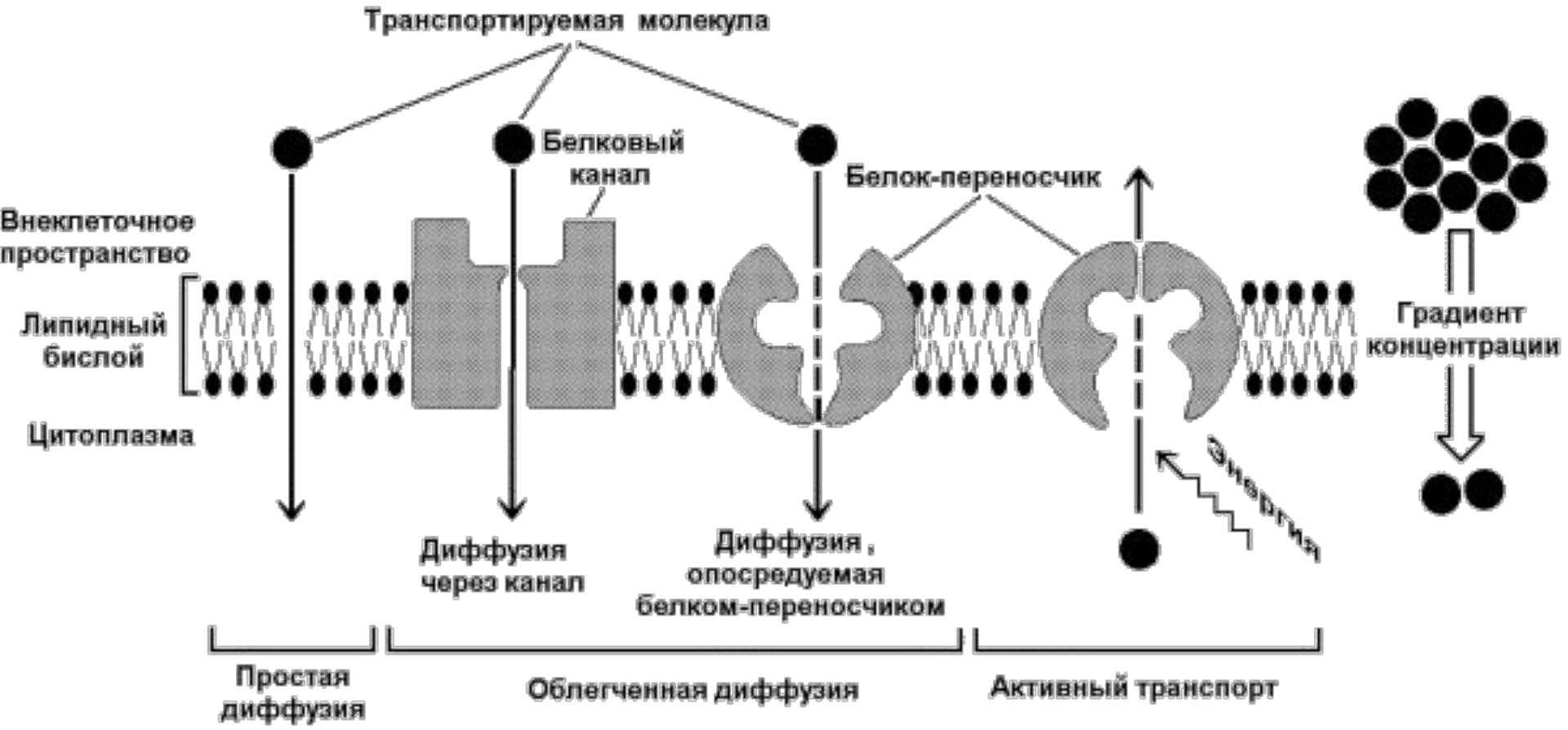
Транспорт

пассивный

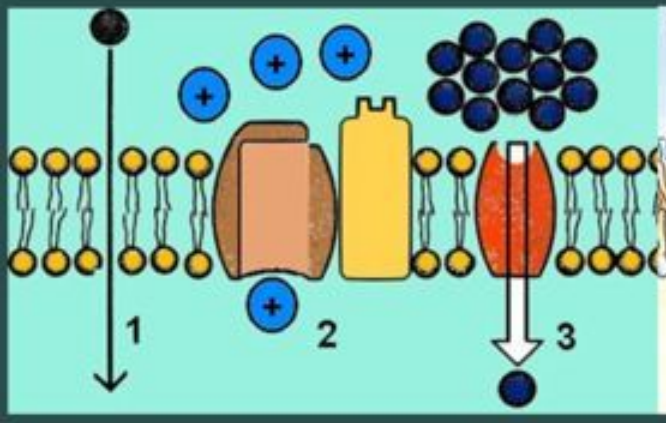
1. ***Осмос***.
2. ***Фильтрация***.
3. ***Простая диффузия***:
   - через липидный слой;
   - через поры в липидном слое;
   - через белковую пору.
4. ***Облегченная диффузия***:
   - с подвижным переносчиком;
   - с фиксированным переносчиком

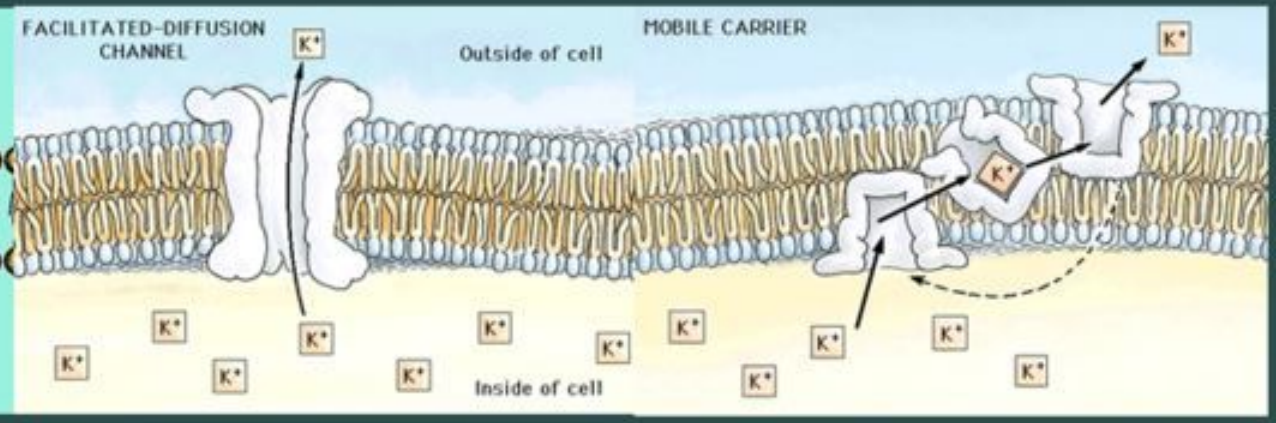
активный

1. ***Первично-активный***:
   - ионные насосы (АТФазы).
2. ***Вторично-активный***:
   - котранспорт (симпорт);
   - встречный транспорт (антипорт);
   - унипорт


Транспортируемая молекула
Белковый канал
Белок-переносчик
Внеклеточное пространство
Липидный бислой
Цитоплазма
Градиент концентрации
Энергия
Диффузия через канал
Диффузия, опосредуемая белком-переносчиком
Простая диффузия
Облегченная диффузия
Активный транспорт

Пассивный транспорт





Виды пассивного транспорта

Транспорт веществ через липидный бислой (простая диффузия)

Транспорт веществ через мембранные каналы

Транспорт веществ через специальные транспортные белки (облегченная диффузия)

MyShared

Активный транспорт –

- движение против электрохимического градиента

- затрата энергии (гидролиз АТФ)

1) первично активный
2) вторично активный
3) с участием переносчиков
4) везикулярный транспорт

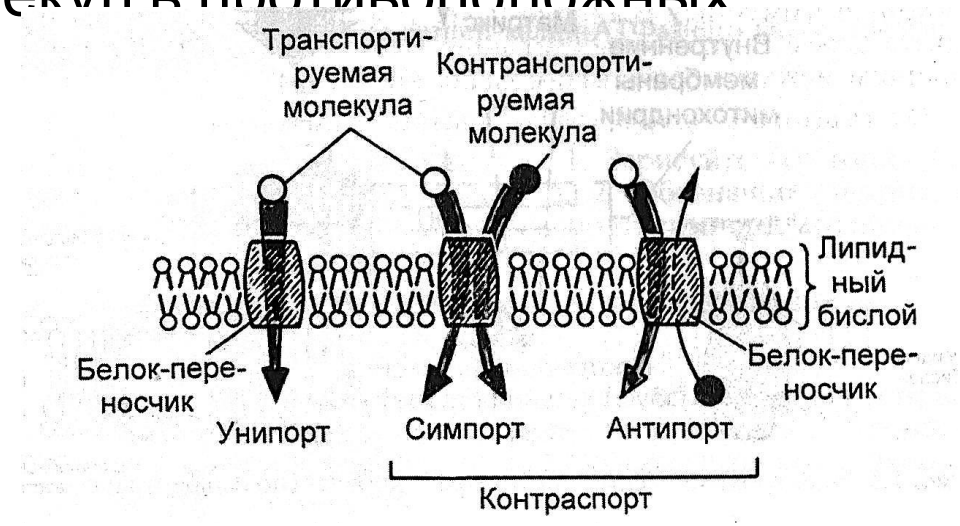
Транспорт с переносчиками

Переносчики (транспортеры) – белки, которые

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

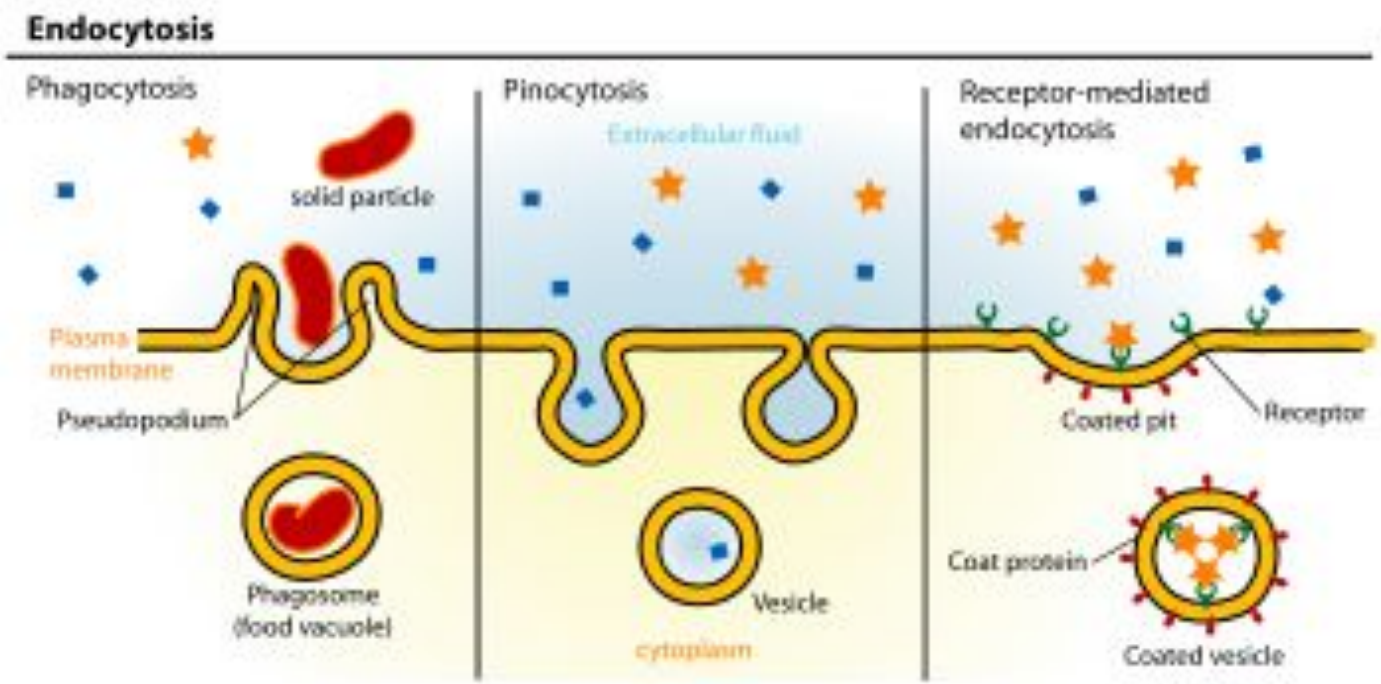
Типы

1. **Унипорт** – транспорт одного вещества в одном направлении,
   - облегченная диффузия глюкозы
2. **Симпортер** (котранспортеры) – транспорт двух частиц вместе в одном направлении
   - вторично-активный транспорт глюкозы совместно с Na^+
3. **Антипорт** – транспорт молекул в противоположных направлениях



Везикулярный транспорт

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



4. Возбудимость и возбуждение. Мембранный потенциал

- **Возбудимость** (свойство) - способность высокоспециализированных тканей реагировать на раздражение комплексом, сопровождающихся колебаниями мембранного потенциала благодаря
  - наличию в мембране **электрически** и **химически** управляемых каналов и
    - изменению их проницаемости для ионов.

- **Возбуждение** – процесс активации возбудимых клеток, сопровождающийся колебаниями МП

Возбудимые ткани

- нервная, мышечная, железистая
  - генерация мембранного потенциала действия специфический ответ: нервный импульс, сокращение, синтез и секреция БАВ (ферментов, гормонов, цитокинов и др.)

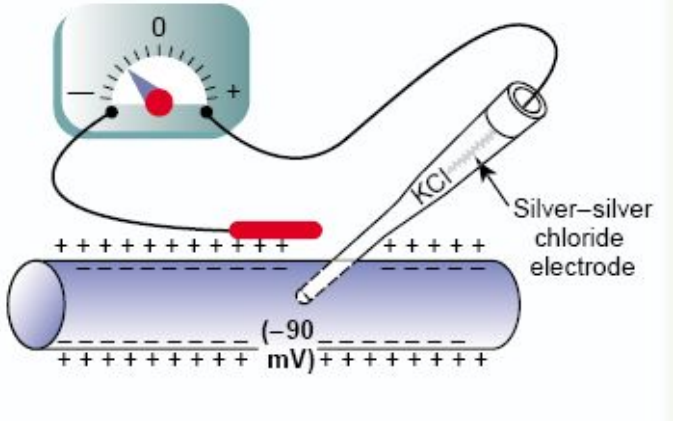
Трансмембранная разность потенциалов (мембранный потенциал) есть у всех клеток:

- для клетки в покое – это **мембранный потенциал покоя (МПП)**

НО…

- **только в клетках возбудимых тканей – МПП** – ключевая роль в процессах возбуждения и последующего биологического эффекта нейронов (нервный импульс), мышечных (сокращение) и эндокринных (секреция) клеток

- В покое цитоплазма клетки электронегативна по отношению к внеклеточной жидкости (микроэлектродная техника)



Основы мембранного потенциала покоя

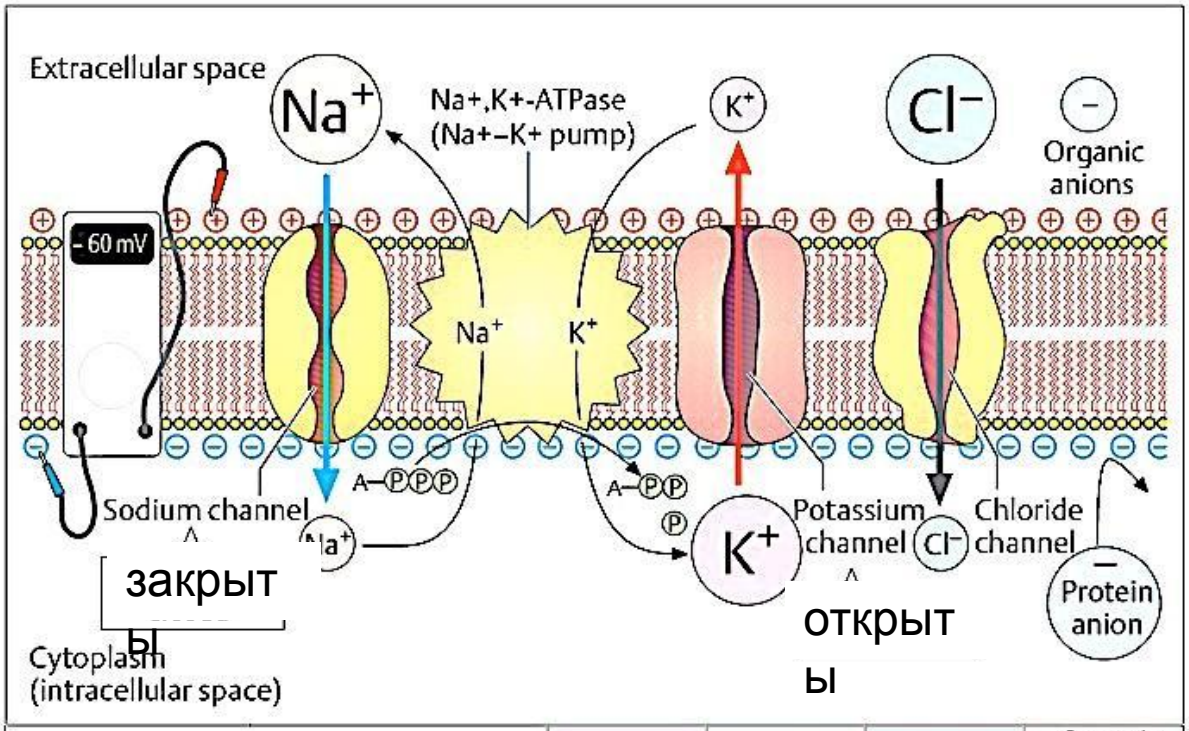
1. Различия **концентраций** ионов [C] снаружи и внутри клетки

   $[K^+in] > [K^+out]$, $[Na^+in] < [Na^+out]$

2. Разная **проницаемость** мембраны (P) для ионов калия, натрия (Pk > PNa в покое)

1. Наличие **белков-насосов** (перенос ионов против градиента концентрации)

   Na^+/K+ АТФаза



Ion		K^+	Na^+	Cl^-	Organic anions
Concentration (mM)	Cytoplasm	139	12	4	138
	Extracellular space	4	145	116	134

ИОННОЕ РАВНОВЕСИЕ И МЕМБРАННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПОКОЯ

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

- Движение каждого иона через мембрану стремится привести потенциал покоя к состоянию равновесия для данного иона.

Движение ионов через мембрану

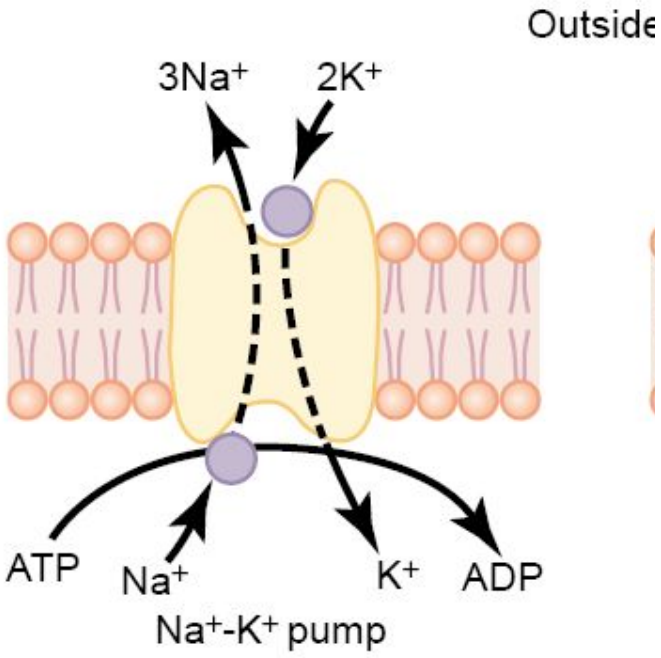
- через ионные каналы
  - ионоспецифичны
  - меняют проницаемость под влиянием внешних для клетки факторов
    - медиаторы, гормоны – хемочувствительные

Ионные насосы (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,* т. е
  - цитоплазма клетки заряжена отрицательно по отношению к внеклеточному пространству.

2) движение ионов против градиента концентрации и
  - поддерживание концентрационного градиента:



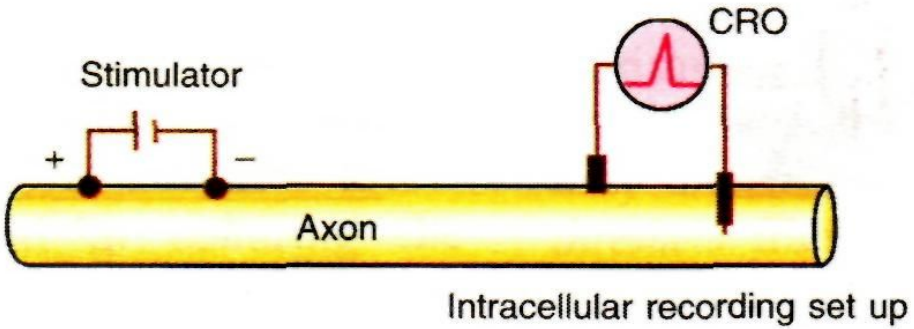
Мембранный потенциал покоя -

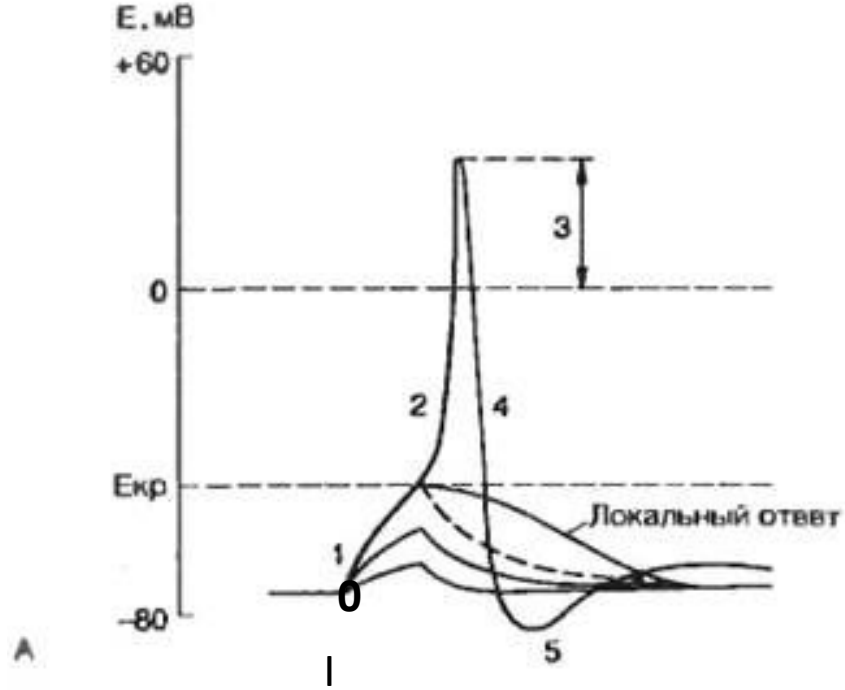
- -70 mV для большинства клеток;
- -90 mV для нейронов;
- K^+ - основной вклад, т.к.
  - [Kin] >>[Kout]
  - проницаемость мембраны для K^+ выше, чем для других ионов в покое

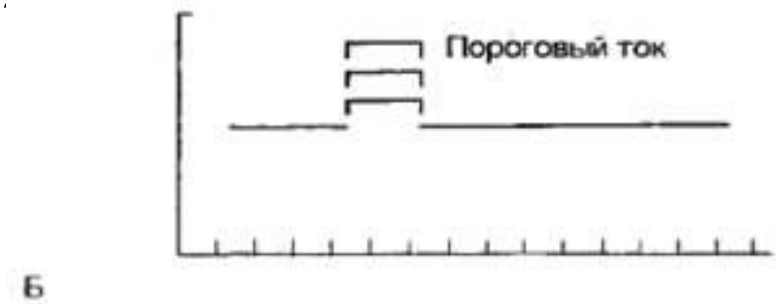
Потенциал действия (ПД) – быстрые колебания трансмембранной разности потенциалов, обусловленные изменением ионной проницаемости мембраны.

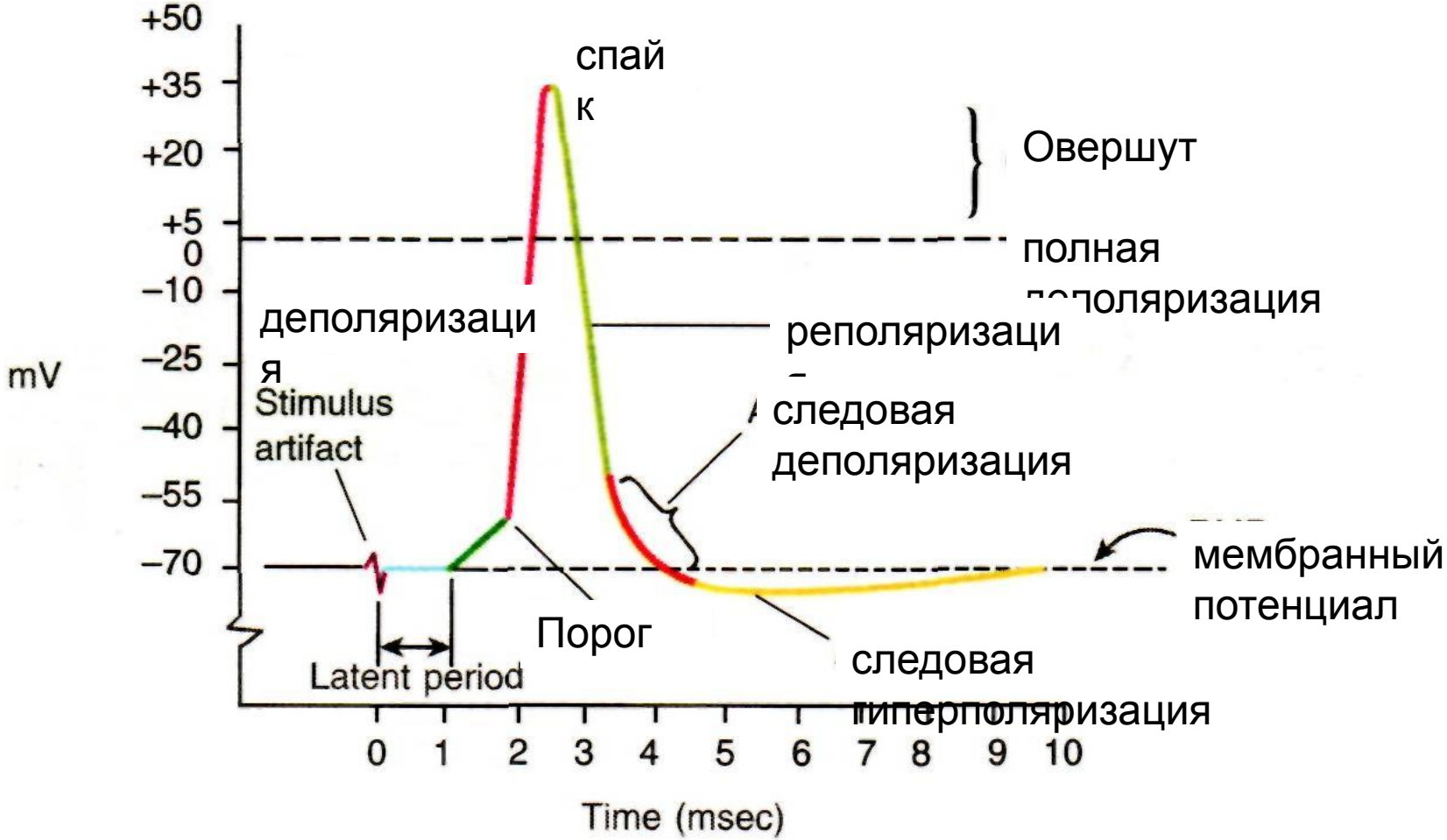
Фазы ПД

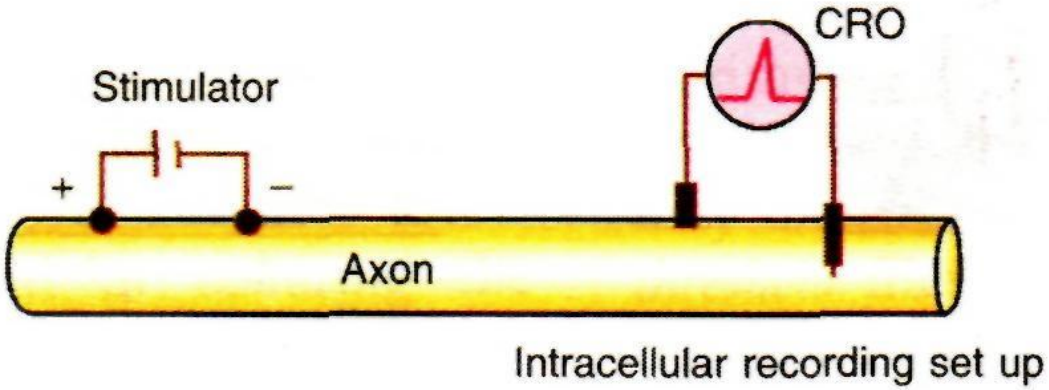
1. локальный ответ
2. деполяризация
3. начальная реполяризация - овершут
4. конечная реполяризация
5. следовые потенциалы
   - следовая деполяризация
   - следовая гиперполяризация





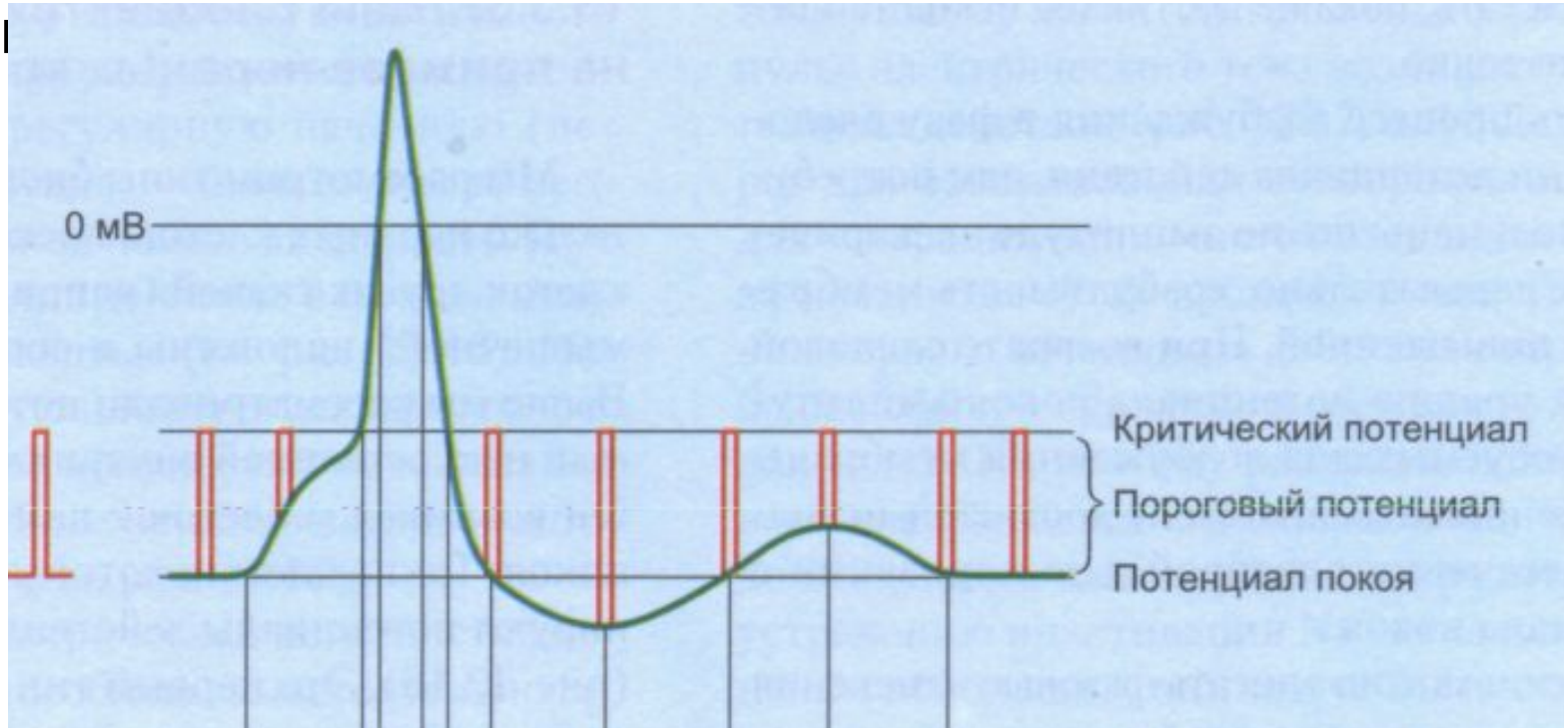



+50
+35
+20
+5
0
–10
–25
–40
–55
–70
mV
спай
к
Овершут
полная
деполяризаци
я
реполяризаци
следовая
деполяризация
Stimulus
artifact
мембранный
потенциал
Порог
Latent period
следовая
гиперполяризация
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Time (msec)


CRO
Stimulator
+
–
Axon
Intracellular recording set up

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



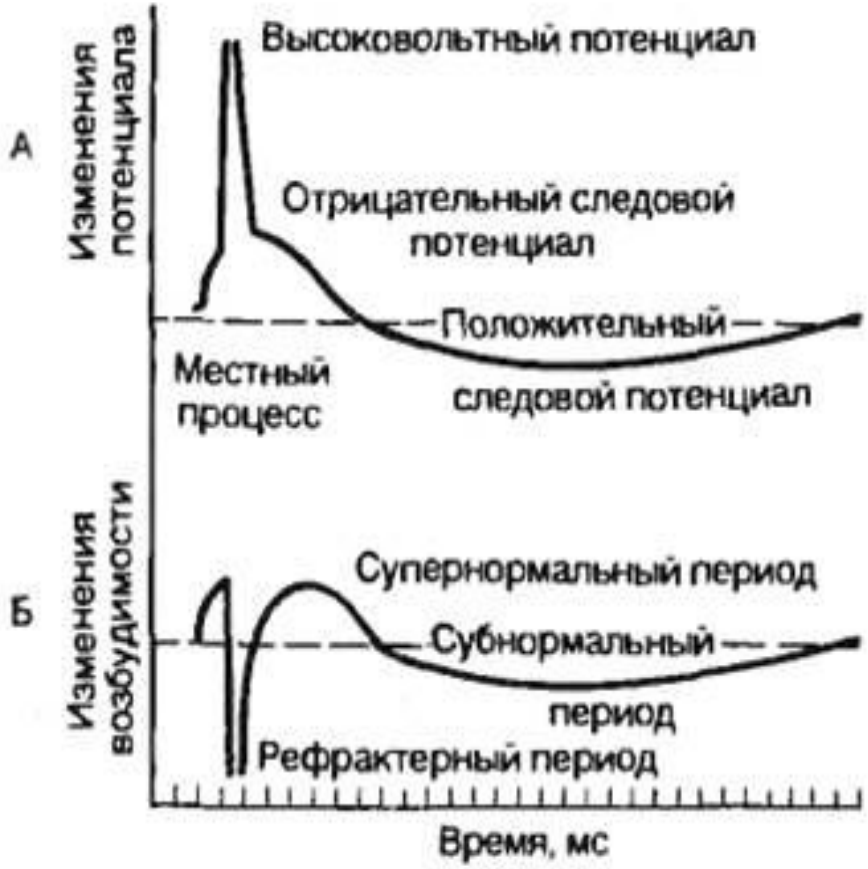
Потенциал действия является своеобразным триггером, запускающим их специфическую функциональную активность клетки:

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

Во время ПД **возбудимость** клеточной мембраны (способность реагировать на действие раздражителя изменением ионной проницаемости) претерпевает фазовые изменения:

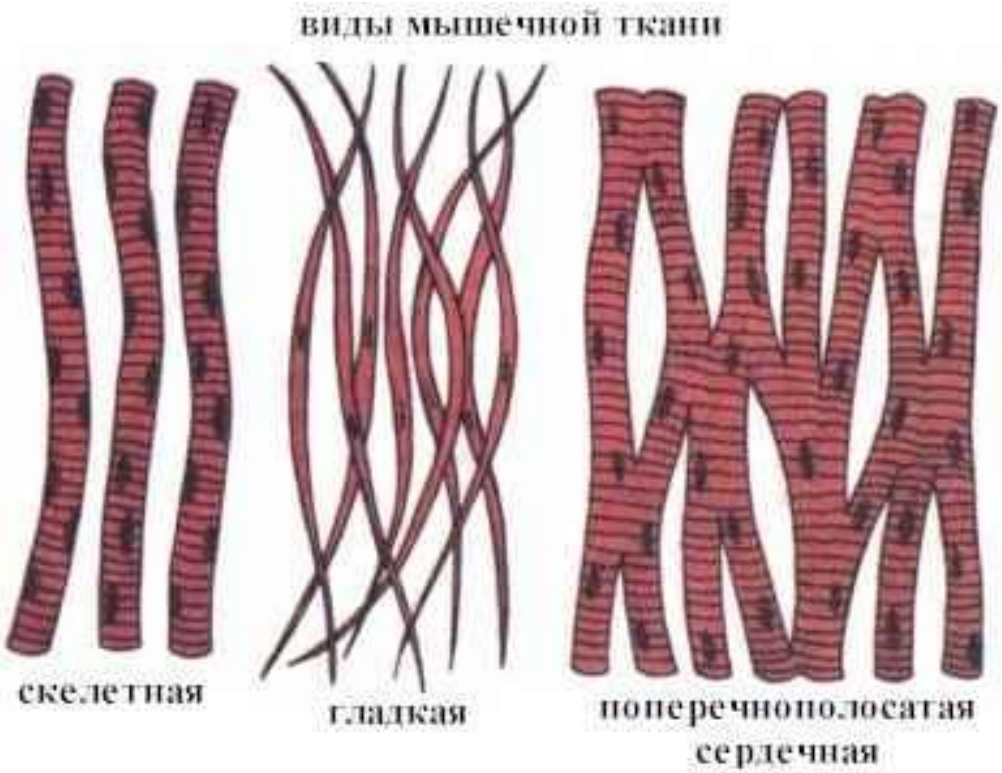
1) повышенная возбудимость (во время локального ответа)
2) абсолютная рефрактерность (деполяризация и начальная реполяризация)
3) относительная рефрактерность - от 2) до окончания реполяризации
4) повышенная возбудимость, или супервозбудимость (следовая деполяризация/отр. след. потенциал)
5) Пониженная возбудимость (следовая гиперполяризация/полож. след. потенциал)

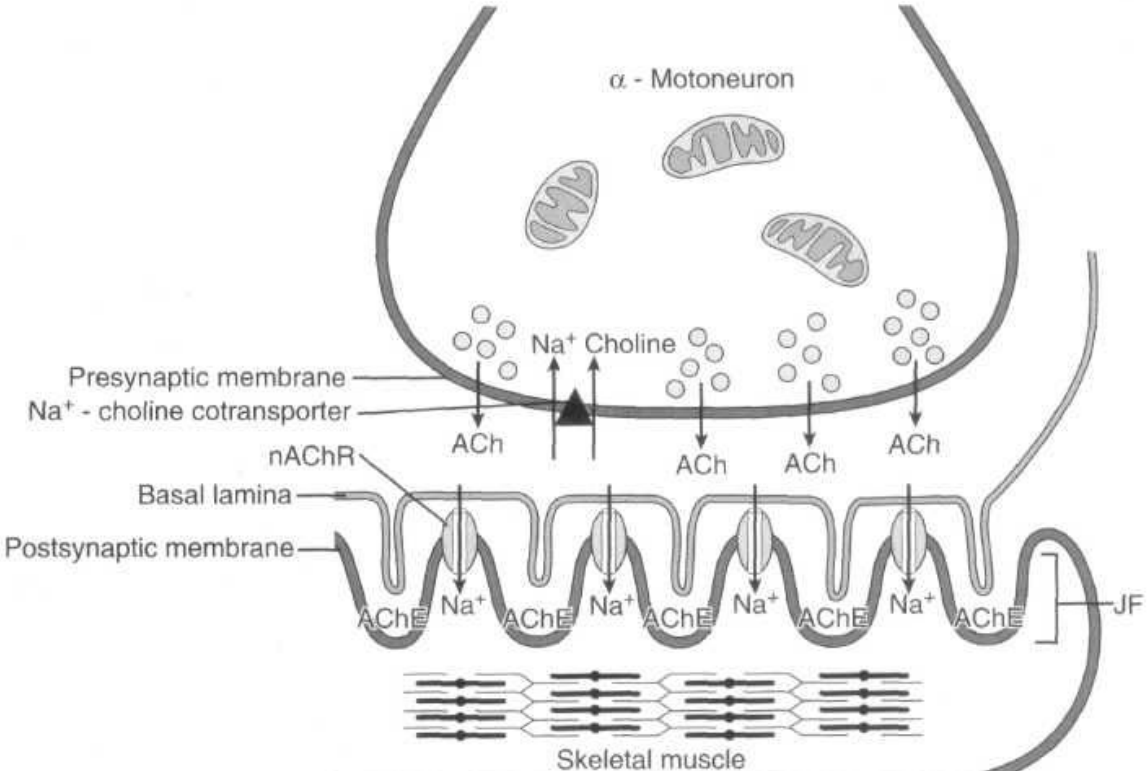
Фазовые изменения возбудимости во время развития потенциала действия



5. Механизм мышечного сокращения

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





Структура нервно-мышечного соединения

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

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

Последовательность событий в нервно-мышечном синапсе

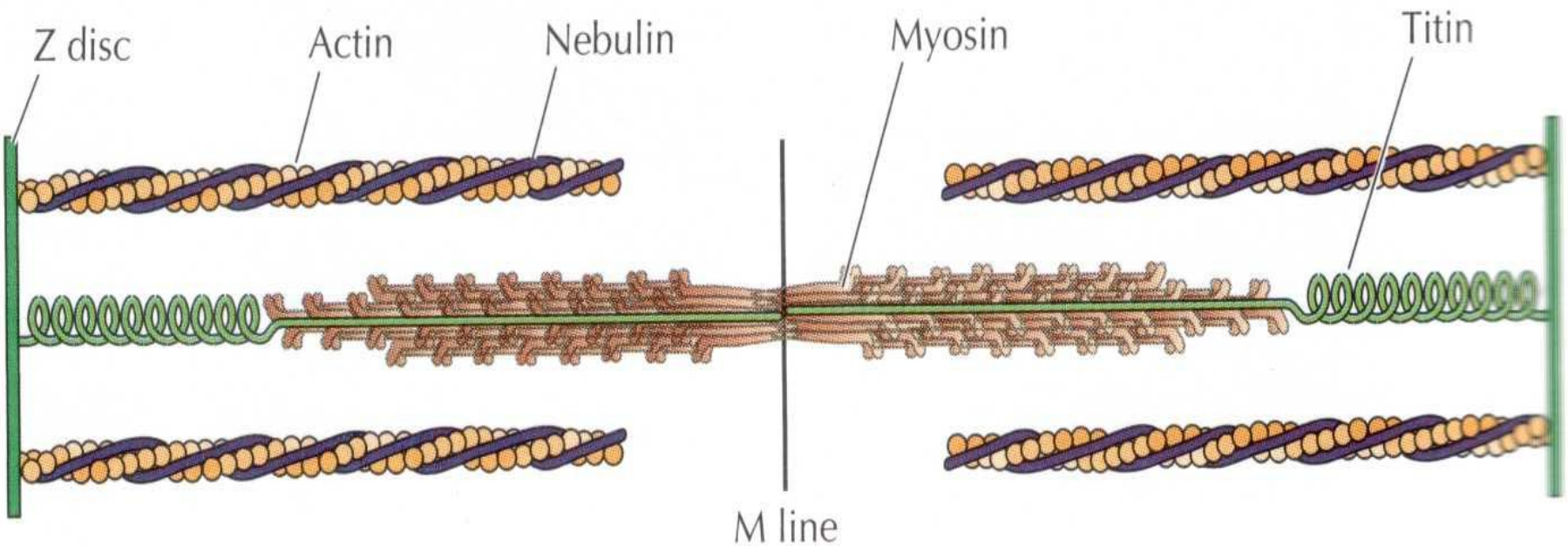
- деполяризация двигательной терминали аксона - вход Ca^{2+} в терминаль аксона
- выделение АХ из везикул терминали аксона и диффузия через синаптическую щель
- связь АХ с **никотиновыми рецепторами** сарколеммы мышечной клетки – ПД концевой пластинки мышечного волокна
- распространение ПД вдоль сарколеммы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

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Блокада нервно-мышечной передачи:

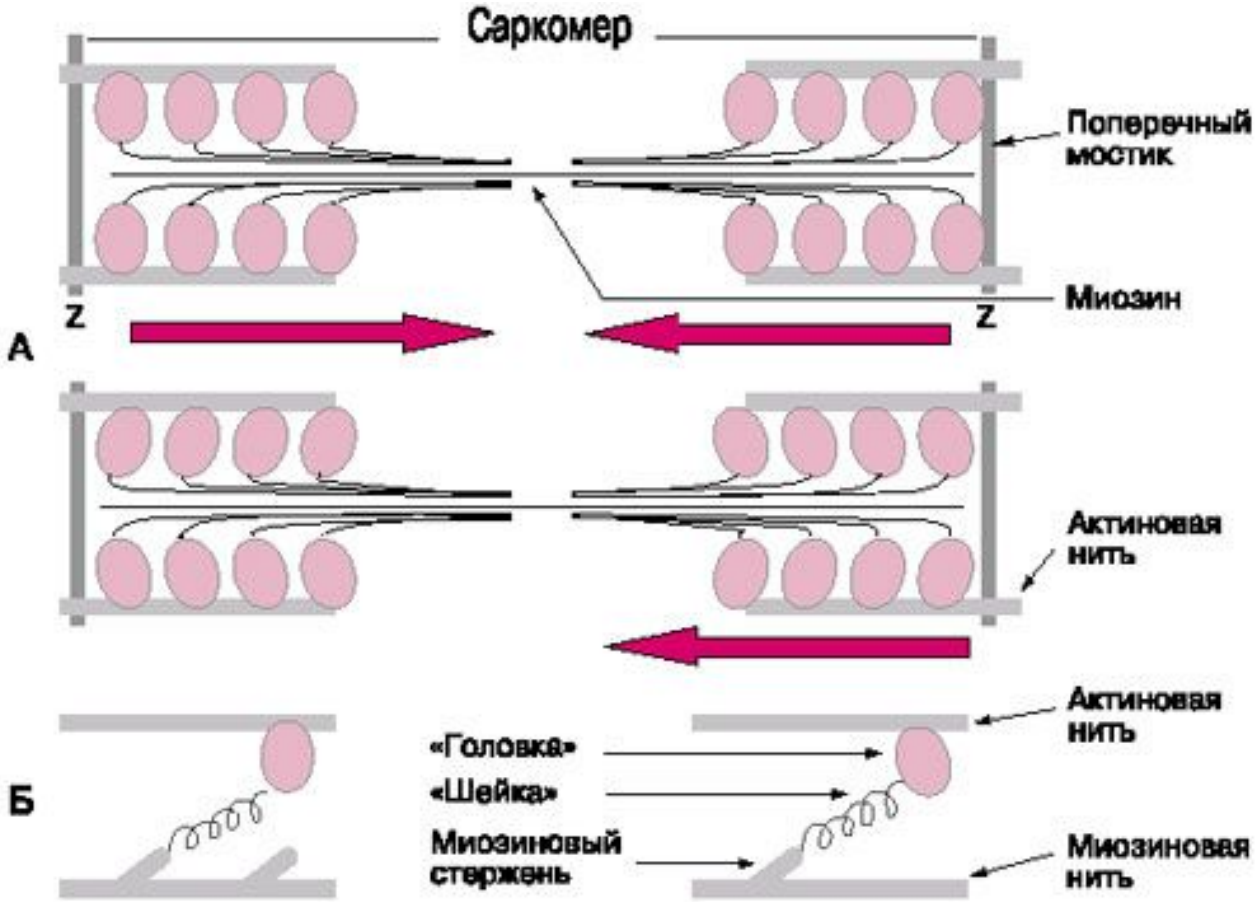
1) блокада возбуждения пресинаптической мембране
   – *местные анестетики*: напр., лидокаин;
2) нарушение синтеза медиатора
   – напр., яд *гемихолиний*;
3) блокада высвобождения медиатора
   – напр., токсин *ботулизма*;
4) блокада рецепторов к АХ на постсинаптической мембране мыш.кл.
   – напр., яд змеи *бунгаротоксин* ;
5) вытеснение АХ из рецепторов
   – напр., яд *кураре* из коры растения Стрихнос ядоносный
6) угнетение *холинэстеразы* - длительное сохранение АХ и глубокая деполяризация и инактивация рецепторов синапсов
   – действии фосфорорганических соединений,
   – антихолинэстеразные препараты

- Сократительные белки мышечных клеток – **филаменты**
  - **тонкие**
    - **актин**: сокращение
    - **небулин**: длина актина – Са++-кальмодулин;
    - **тропонин, тропомиозин**: сокращение
  - **толстые**
    - **миозин**: сокращение,
    - **титин** – эластичность мышцы



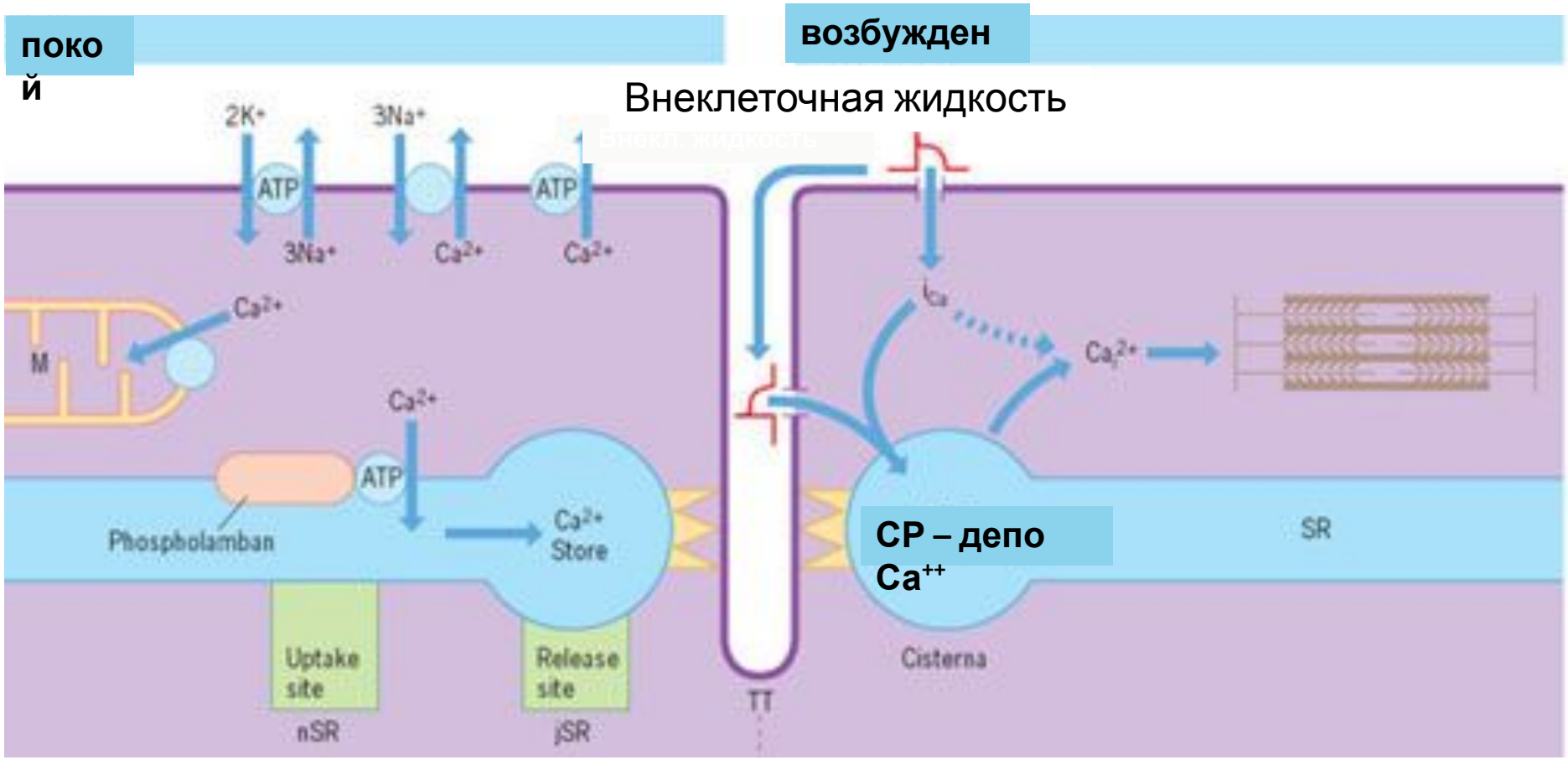
Механизм мышечного сокращения: теория скользящих филаментов Хаксли

- процессы в саркомере
  - скольжение филаментов друг относительно друга
    - **толстые филаменты – миозин**, крепящийся к М линии;



миозин, линии

Электромеханическое сопряжение



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

- **Цикл поперечных мостиков** – АТФ-зависимый процесс
  - 1 цикл – 1 молекула АТФ для диссоциации миозина и актина,

- **Релаксация** – АТФ-зависимый процесс
  - для секвестрации Ca^{2+} в СР

- **Трупное окочененение**
  - снижение запасов АТФ
    - миозин остается связанным с актином – жесткость мышц

КЛИНИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ

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.

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.