

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

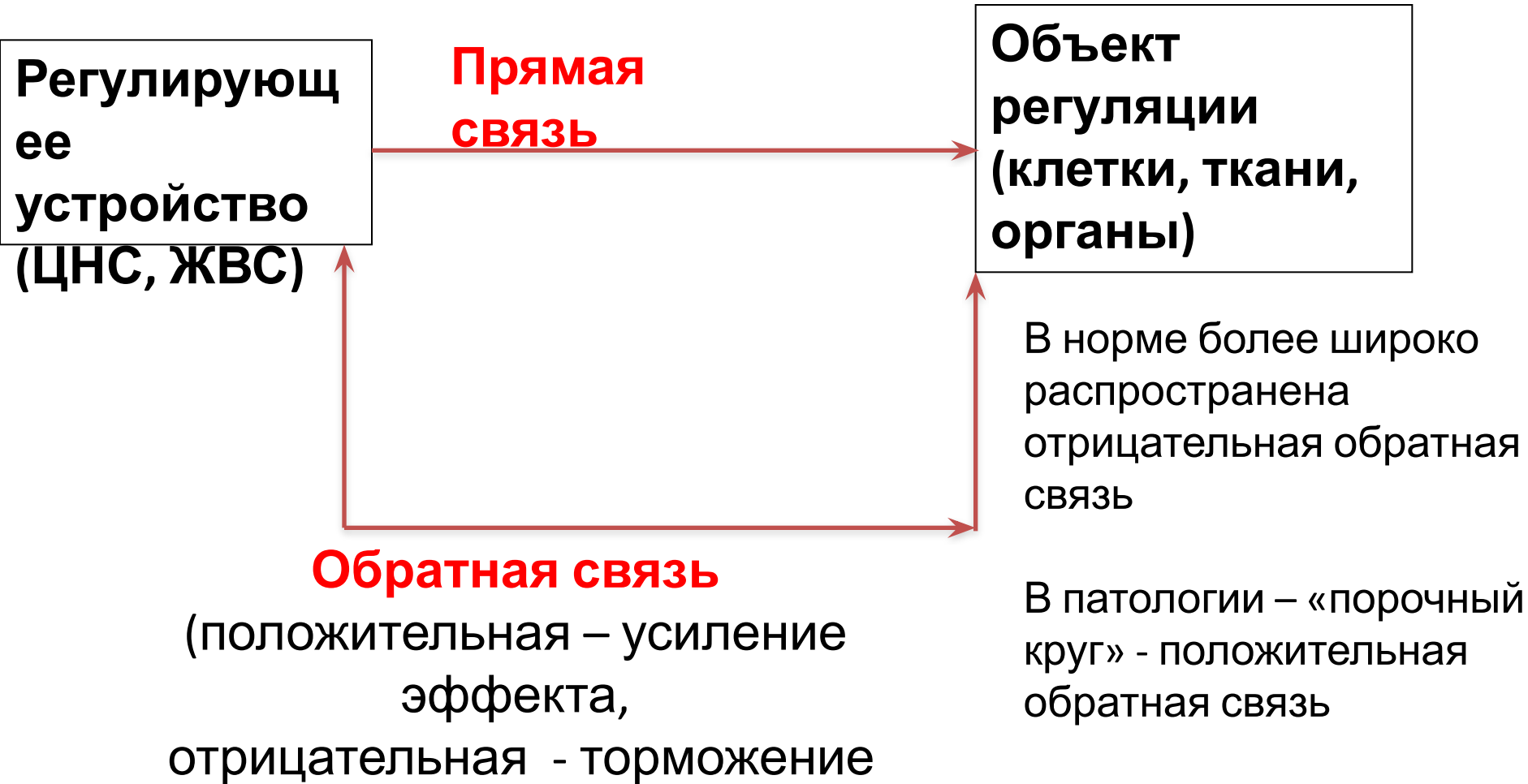
1. Основные понятия. Принципы функционирования организма

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



2. Физиологические свойства тканей

Раздражимость – способность активно реагировать на раздражители:

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

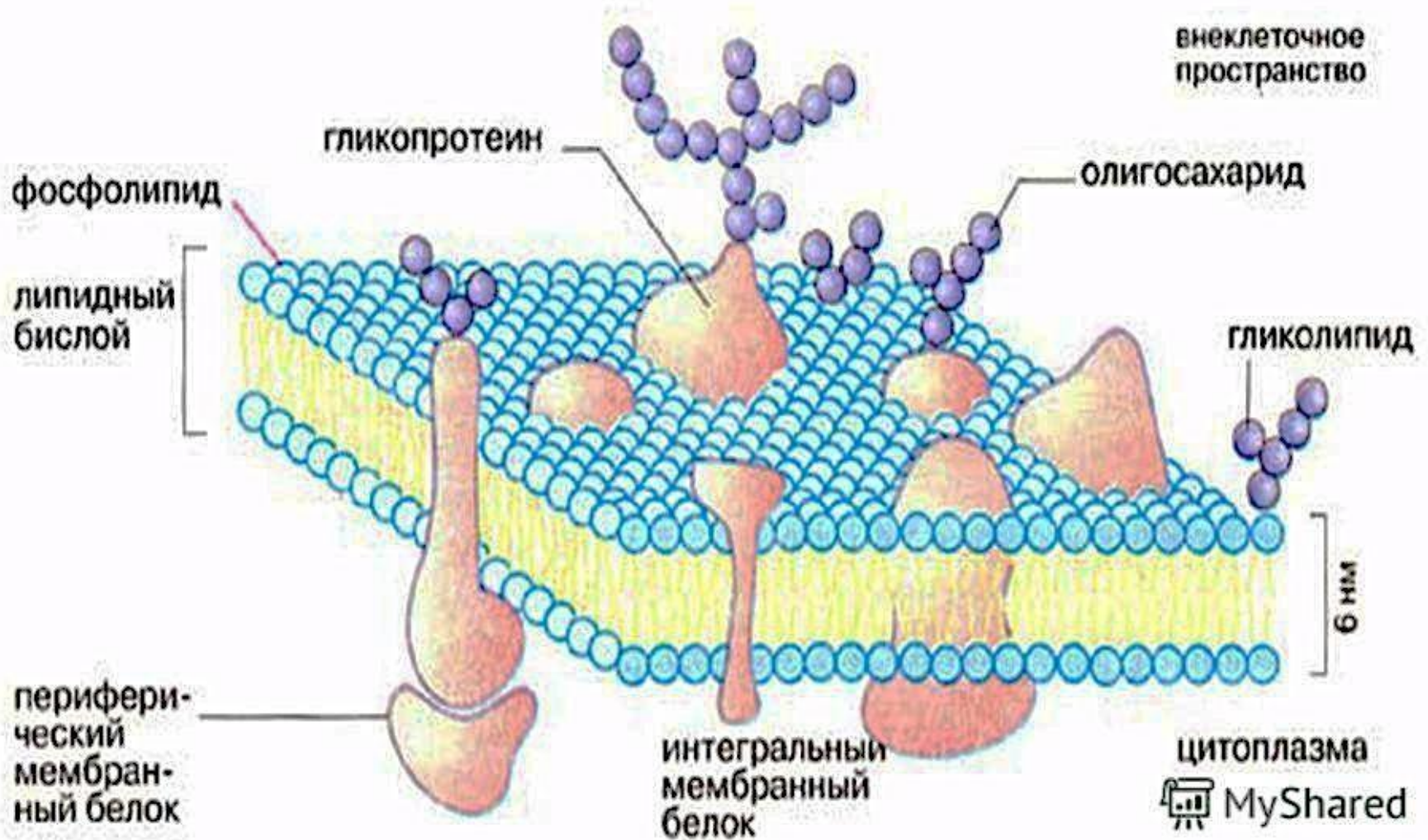
2. Возбудимость – специфическая форма раздражимости возбудимых тканей с генерацией ПД (возбуждение)

- 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

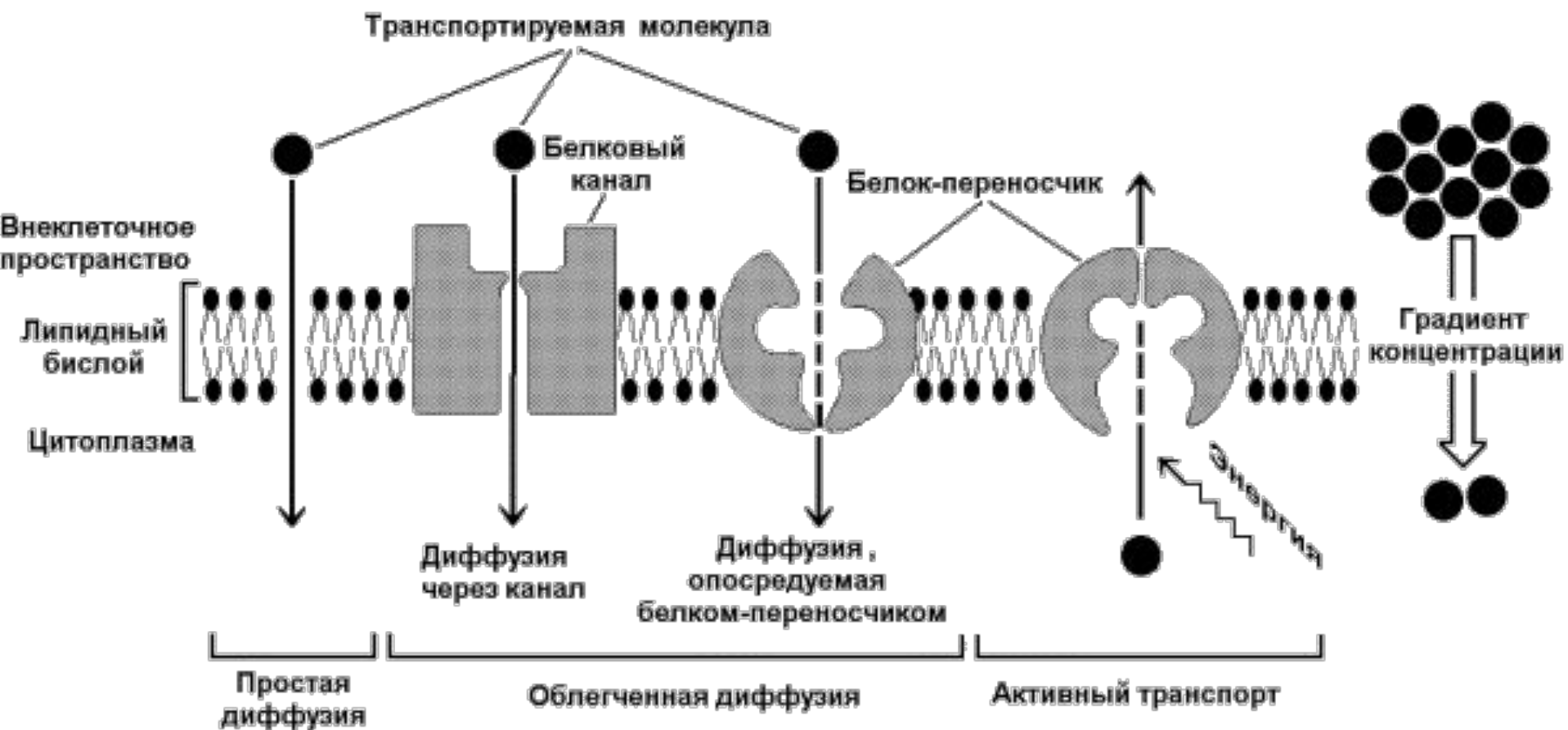
- барьерная
- транспортная
- механическая
- энергетическая
- рецепторная
- ферментативная
- генерация и проведение биопотенциалов
- маркировка клетки

Мембранный транспорт

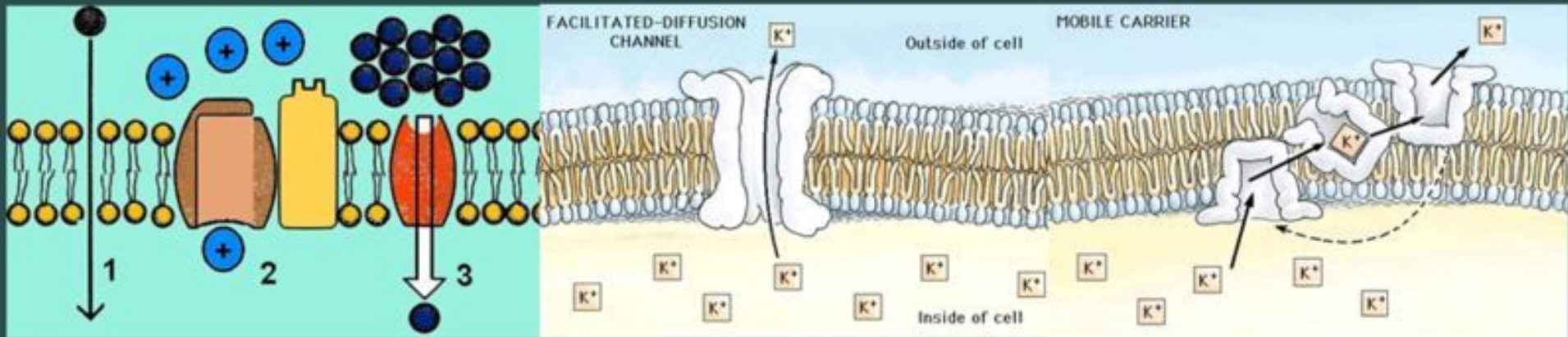


1. *Осмос.*
2. *Фильтрация.*
3. *Простая диффузия:*
 - через липидный слой;
 - через поры в липидном слое;
 - через белковую пору.
4. *Облегченная диффузия:*
 - с подвижным переносчиком;
 - с фиксированным переносчиком

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



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)

Активный транспорт –

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

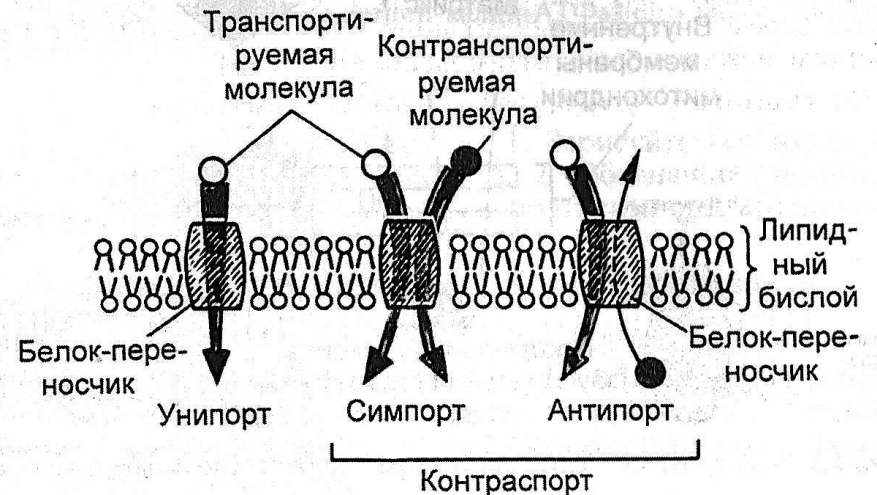
Транспорт с переносчиками

Переносчики (транспортеры) – белки, которые

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

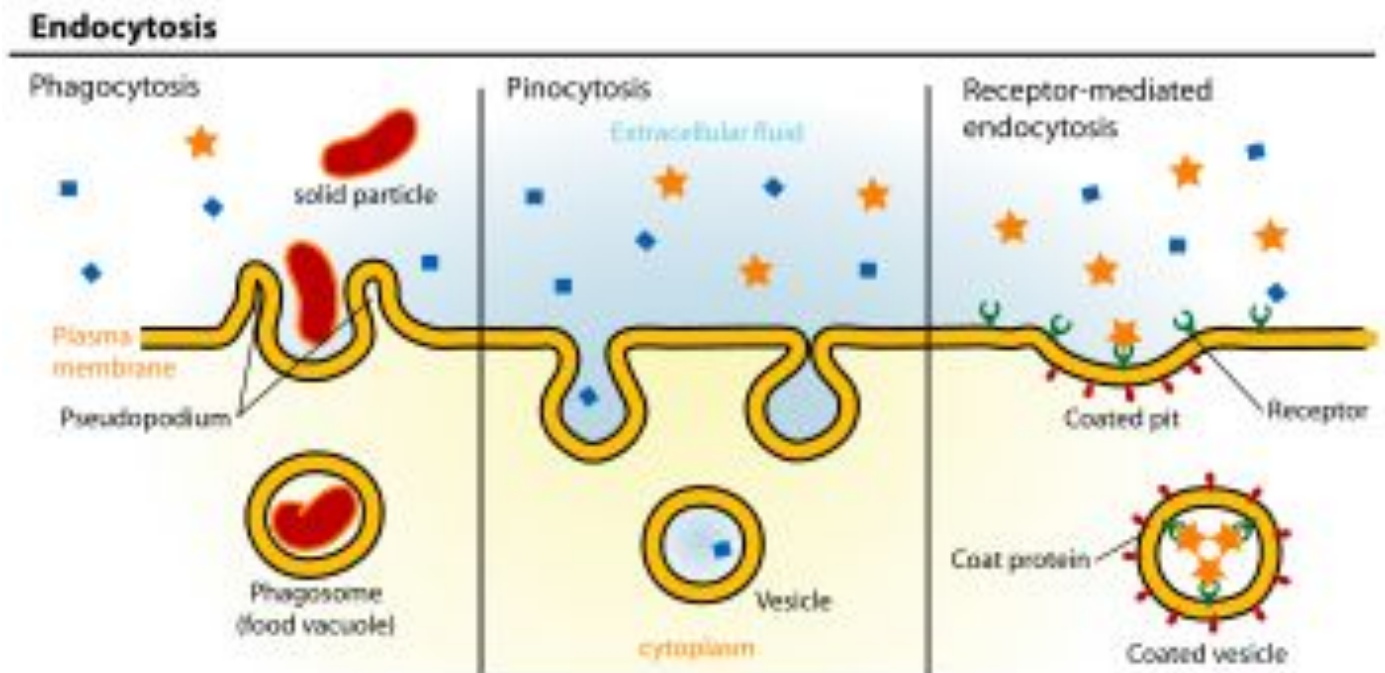
Типы

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

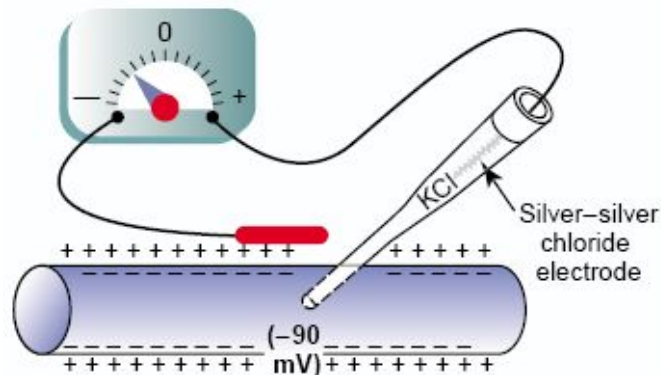
- нервная, мышечная, железистая
 - генерация мембранного потенциала действия □
специфический ответ: нервный импульс, сокращение, синтез и секреция БАВ (ферментов, гормонов, цитокинов и др.)

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

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

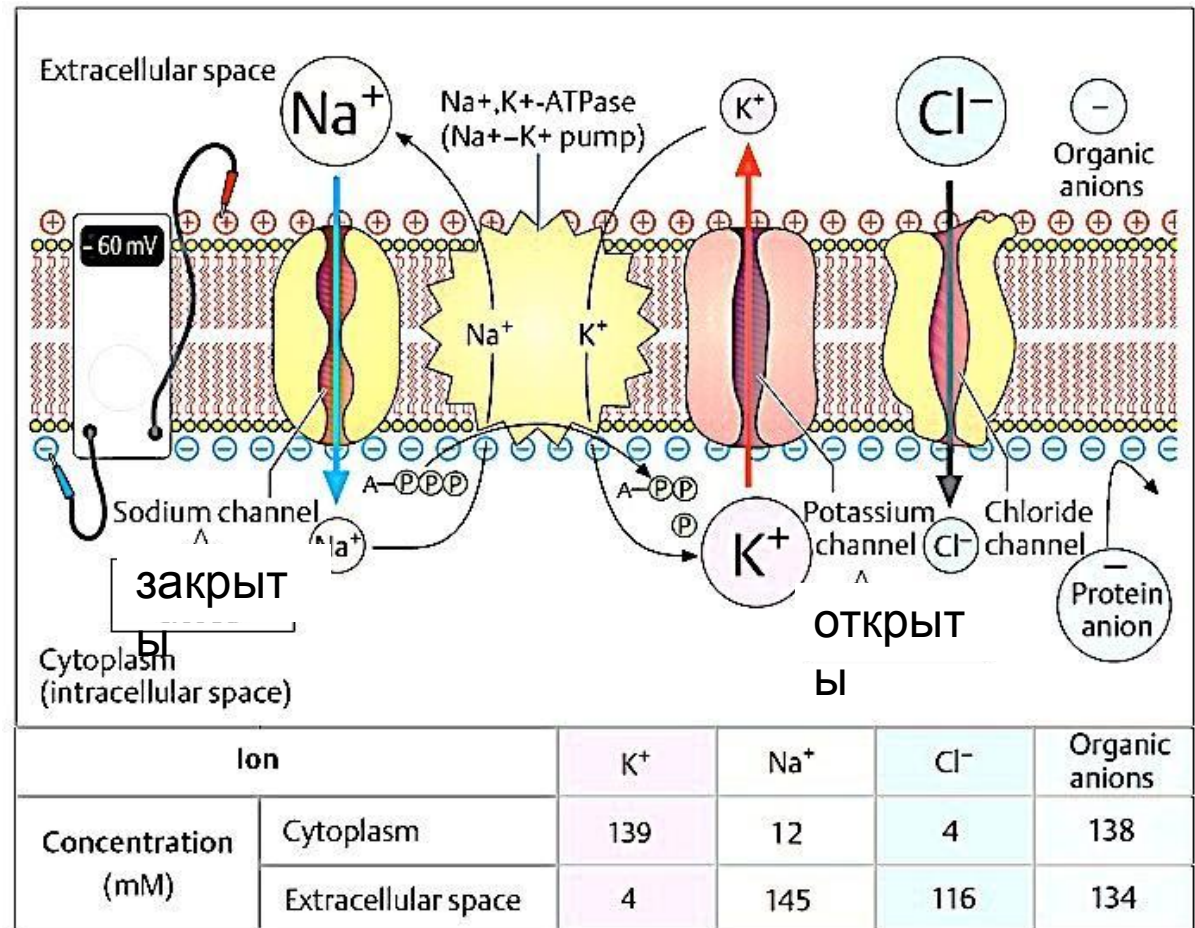
НО...

- **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 ($P_k > P_{Na}$ в покое)
1. Наличие **белков-насосов** (перенос ионов против градиента концентрации)
 Na^{+}/K^{+} АТФаза



ИОННОЕ РАВНОВЕСИЕ И МЕМБРАННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПОКОЯ

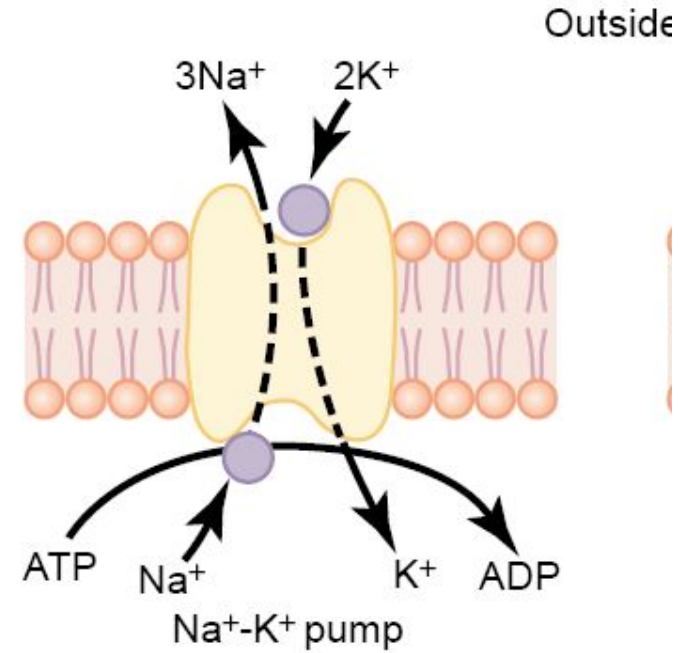
- Ионы перемещаются через мембрану благодаря **электрохимическому градиенту** по обе стороны мембраны
- Движение каждого иона через мембрану стремится привести потенциал покоя к состоянию равновесия для данного иона.

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
 - поддержание концентрационного градиента:



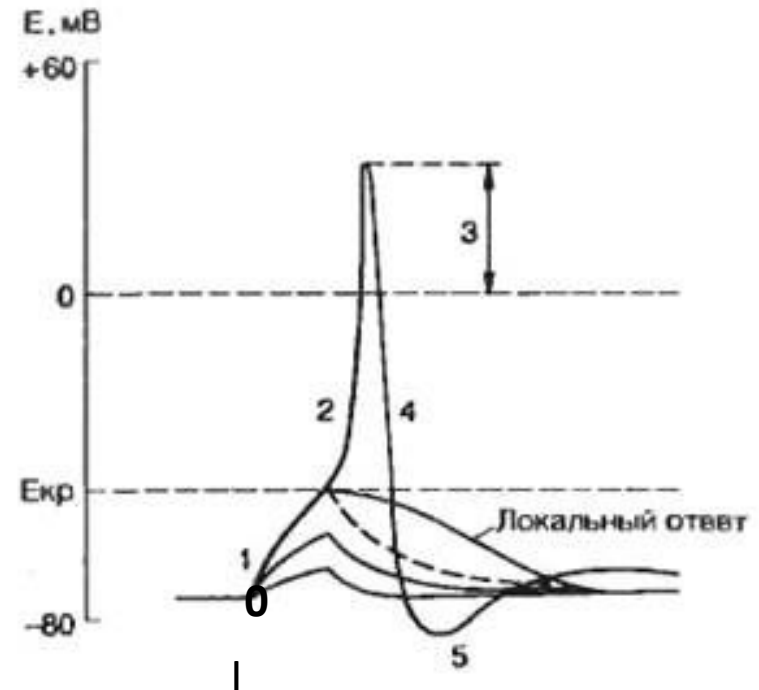
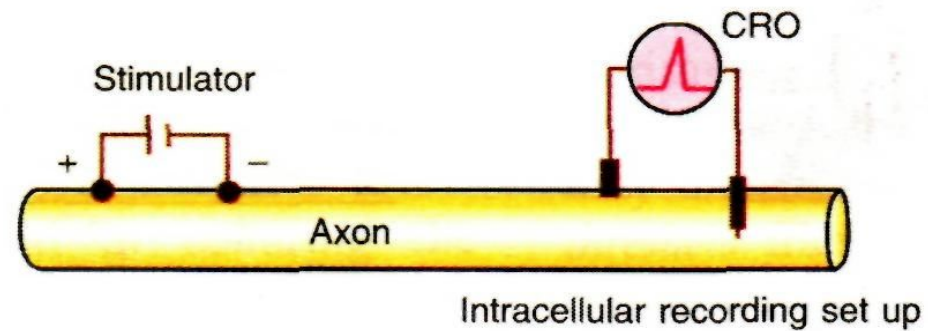
Мембранный потенциал покоя -

- -70 mV для большинства клеток;
- -90 mV для нейронов;
- K^+ - основной вклад, т.к.
 - $[K_{in}] \gg [K_{out}]$
 - проницаемость мембраны для K^+ выше, чем для других ионов в покое

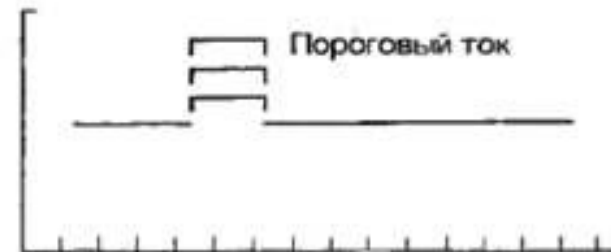
Потенциал действия (ПД) –
 быстрые колебания
 трансмембранной разности
 потенциалов,
 обусловленные изменением
 ионной проницаемости
 мембраны.

Фазы ПД

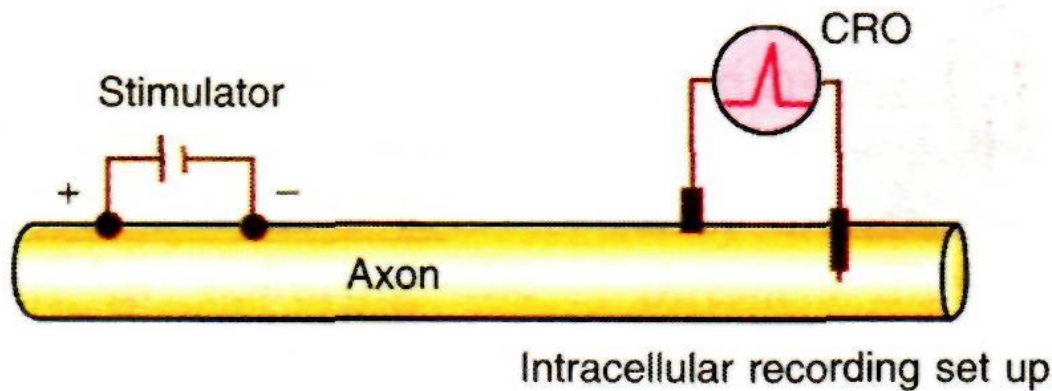
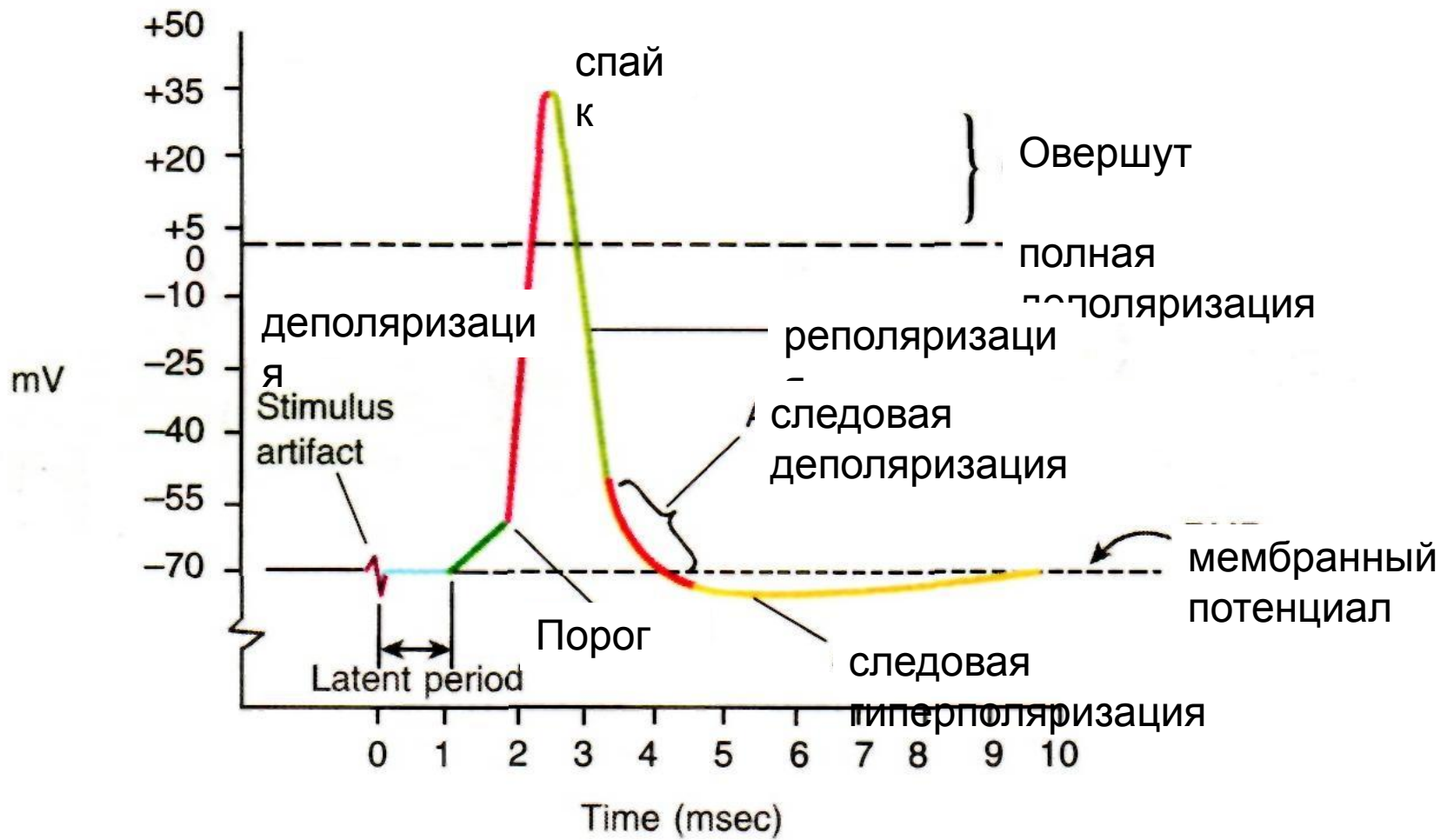
1. локальный ответ
2. деполяризация
3. начальная реполяризация -
овершут
4. конечная реполяризация
5. следовые потенциалы
 - следовая деполяризация
 - следовая гиперполяризация



A

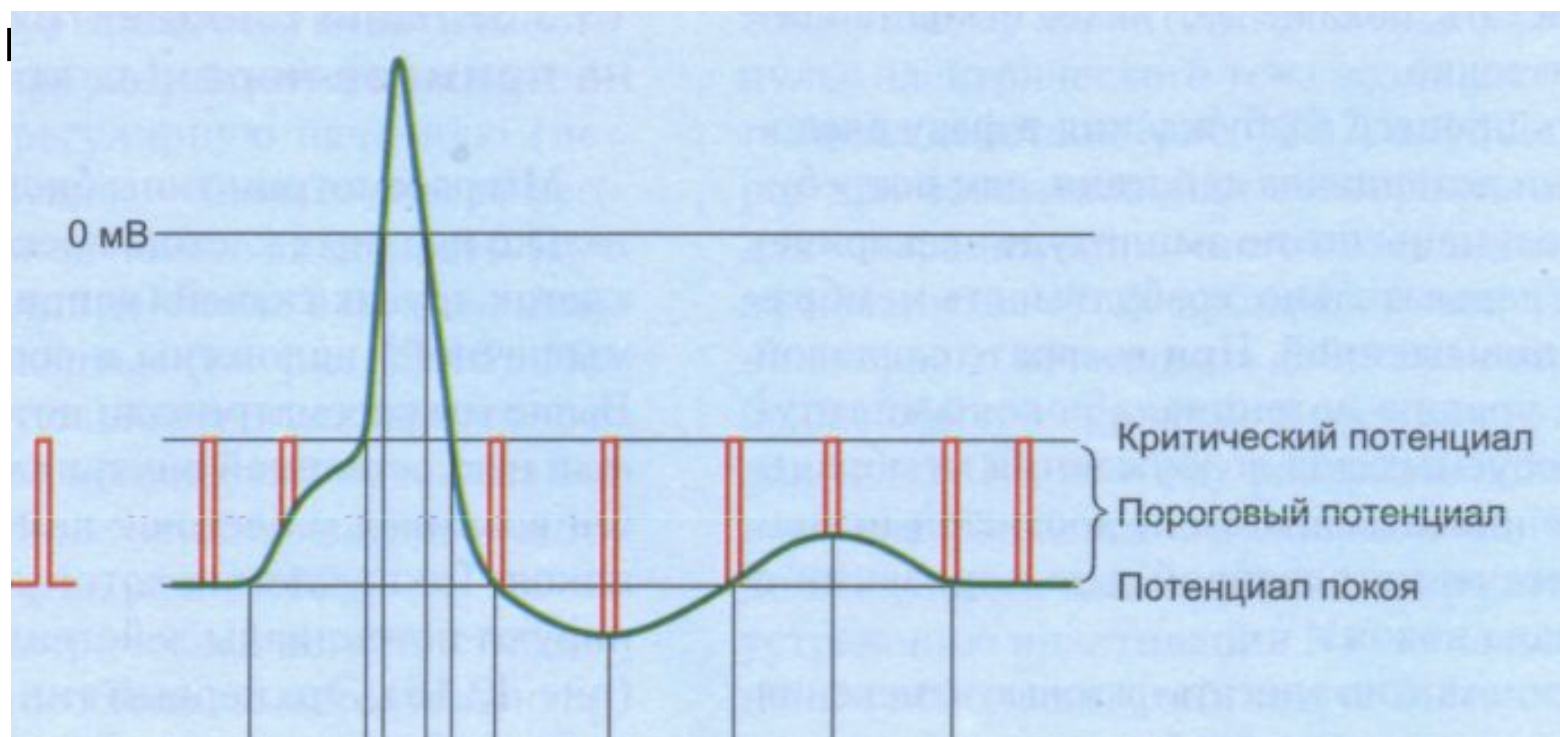


Б



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:

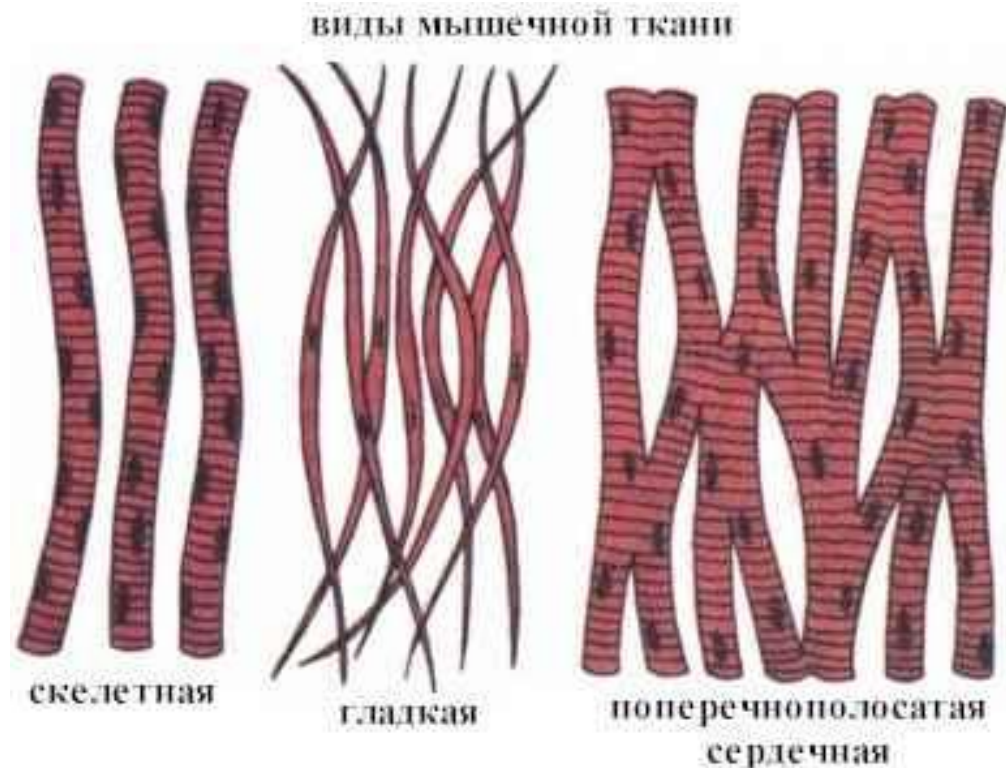
- 1) повышенная возбудимость (во время локального ответа)
- 2) абсолютная рефрактерность (деполяризация и начальная реполяризация)
- 3) относительная рефрактерность - от 2) до окончания реполяризации
- 4) повышенная возбудимость, или супервозбудимость (следовая деполяризация/отр. след. потенциал)
- 5)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

Фазовые изменения возбудимости во время развития потенциала действия

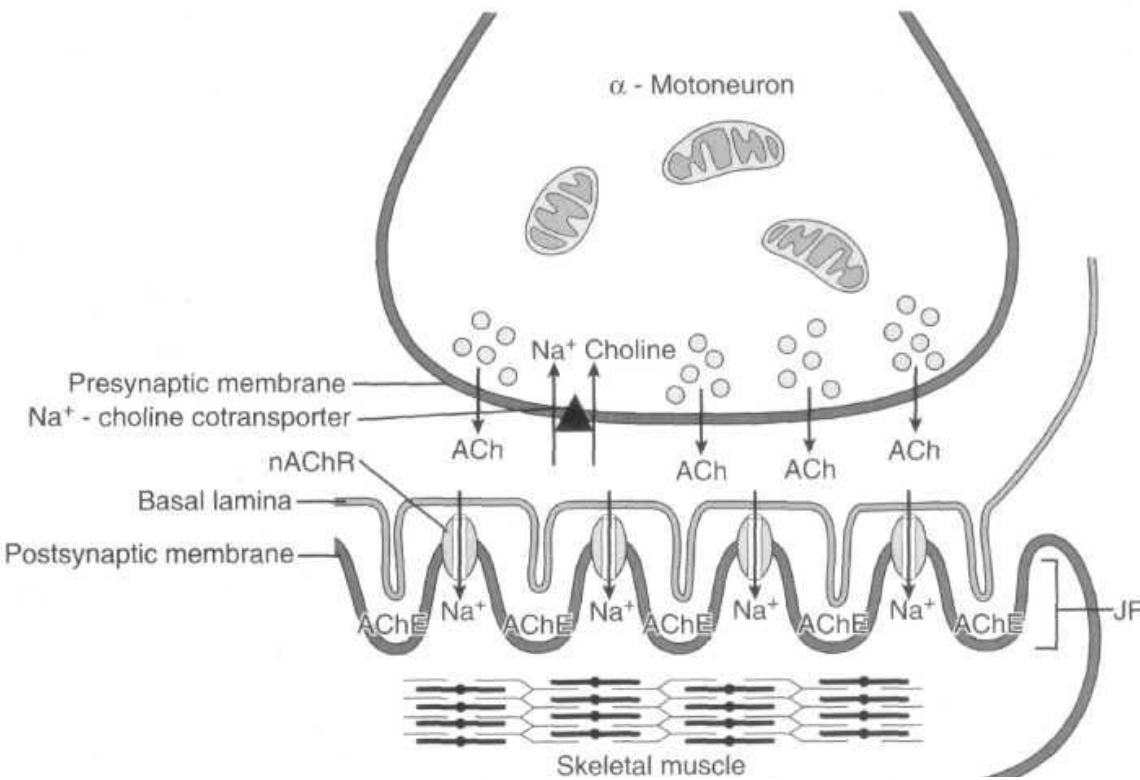


5. Механизм мышечного сокращения

- 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

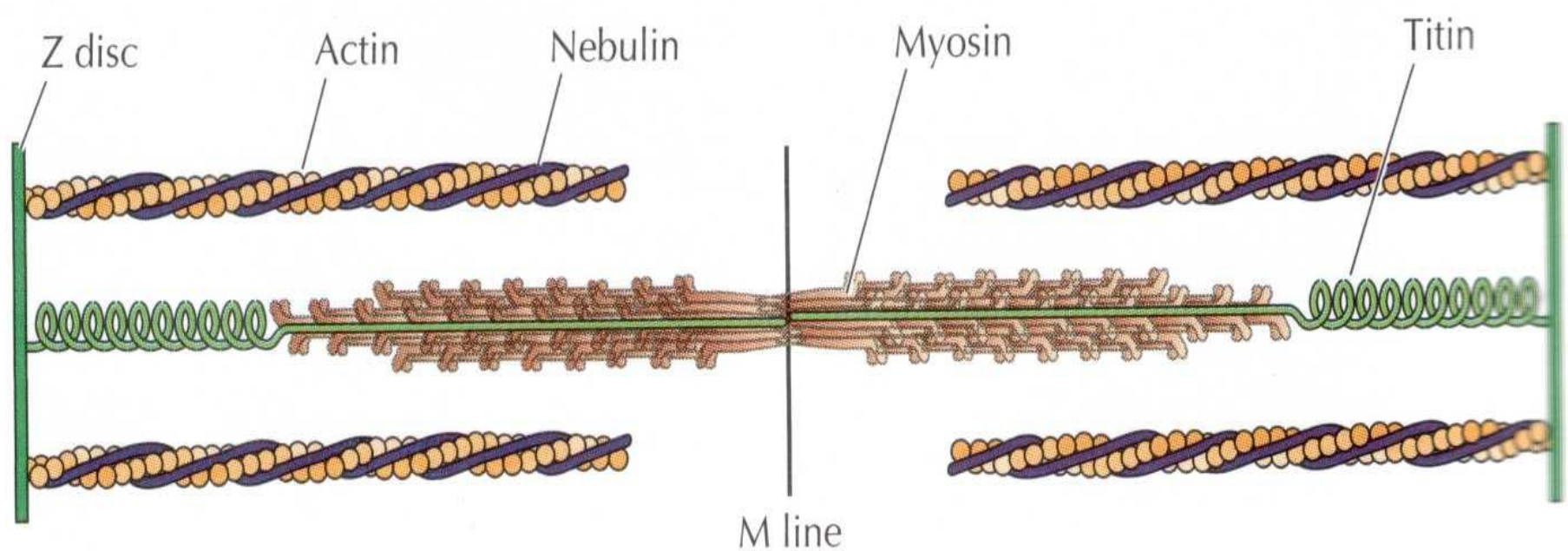
- деполяризация двигательной терминали аксона - вход Ca^{2+} в терминаль аксона
- выделение АХ из везикул терминали аксона и диффузия через синаптическую щель
- связь АХ с **никотиновыми рецепторами** сарколеммы мышечной клетки – ПД концевой пластинки мышечного волокна
- распространение ПД вдоль сарколеммы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

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Блокада нервно-мышечной передачи:

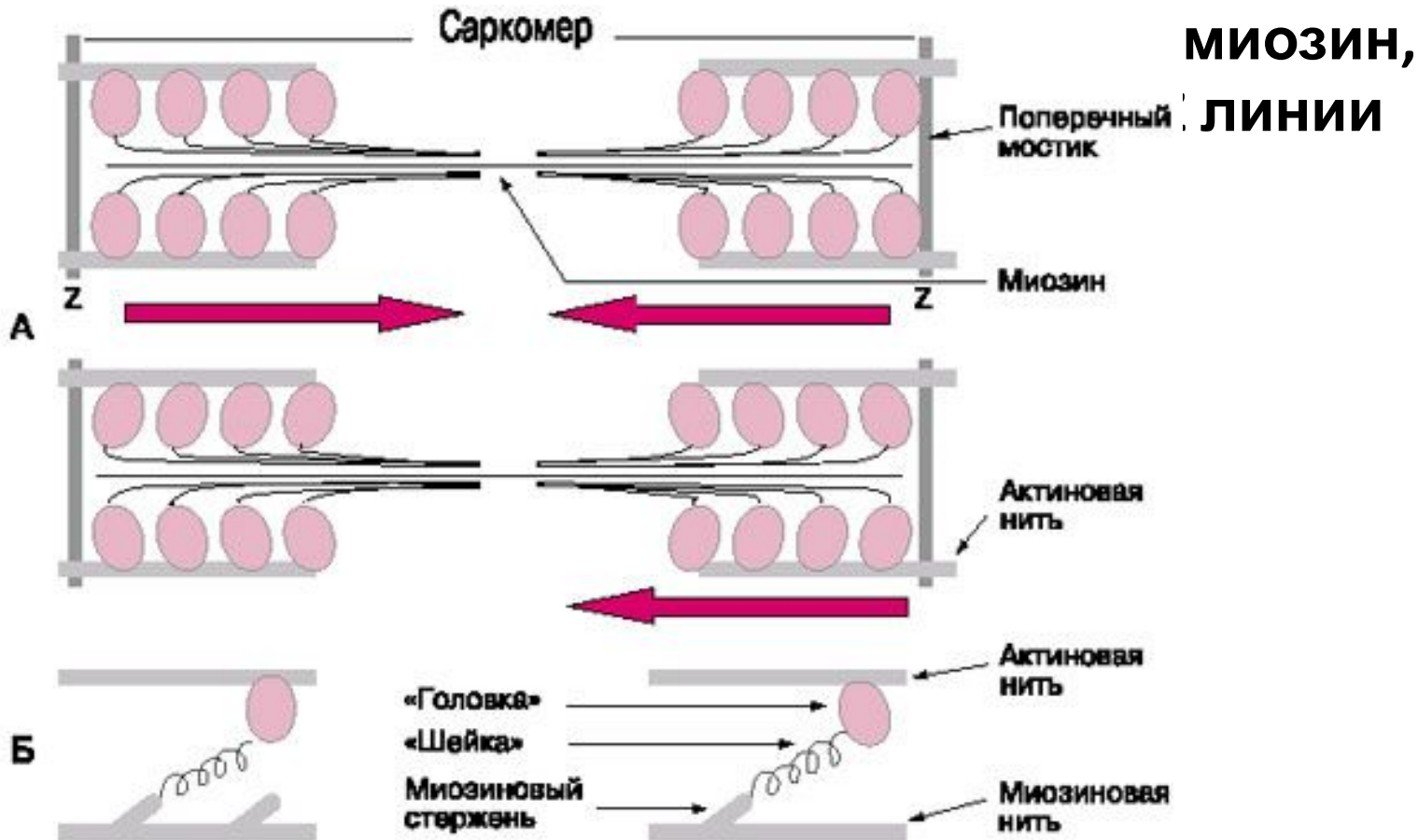
- 1) блокада возбуждения пресинаптической мемbrane
 - *местные анестетики*: напр., лидокаин;
- 2) нарушение синтеза медиатора
 - напр., яд *гемихолиний*;
- 3) блокада высвобождения медиатора
 - напр., токсин *ботулизма*;
- 4) блокада рецепторов к АХ на постсинаптической мемbrane мыш.кл.
 - напр., яд 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
 - действию фосфорорганических соединений,
 - антихолинэстеразные препараты

- Сократительные белки мышечных клеток – **филаменты**
 - тонкие
 - **актин**: сокращение
 - **небулин**: длина актина – Ca^{++} -кальмодулин;
 - **тропонин, тропомиозин**: сокращение
 - толстые
 - **миозин**: сокращение,
 - **ТИТИН** – эластичность мышцы

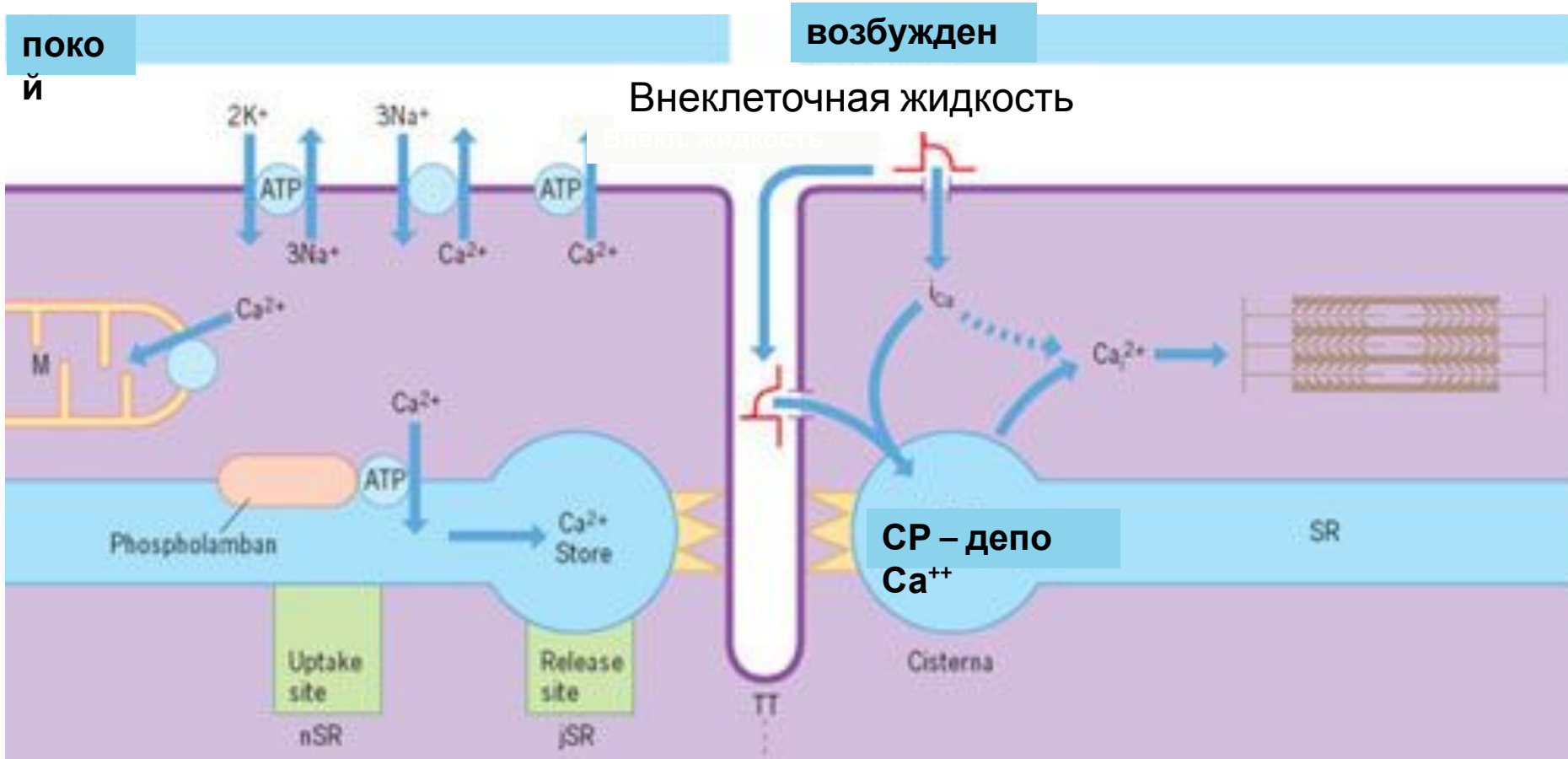


Механизм мышечного сокращения: теория скользящих филаментов Хаксли

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



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 окоченение**
 - 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.