

Введение в физиологию. Возбудимые ткани

Лекция №1
Сентябрь 2016

1. Основные принципы организации физиологических функций

2. Строение и функции клеточной мембраны

3. Межклеточные взаимодействия.

Внутриклеточный сигналинг

4. Мембранный потенциал

**Клиническая
медицина**

**Физиология
(нормальная,
патологическая)**

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»

1.1. Постоянство внутренней среды

(К.Бернар, У.Кеннон, И.М. Сеченов и др.)

«Одной из замечательных идей ... Клода Бернара стало представление о **гомеостазисе** – механизме, посредством которого ... организм поддерживает параметры... внутренней среды на ...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 $\uparrow t^{\circ}$, одышке, тахикардии, уремии и другим серьезным расстройствам»

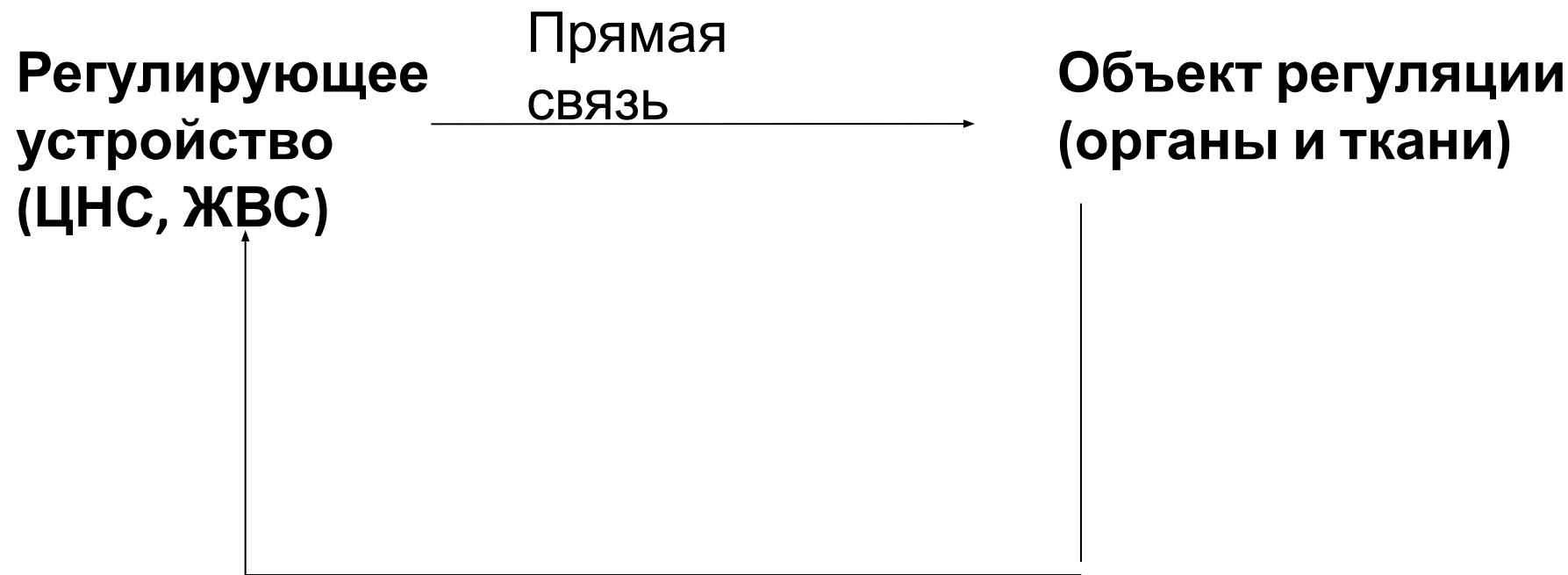
Wiener N. Homeostasis in the Individual and Society. // Journal of the Franklin Institute. – 1951. – Vol. 251. – P. 65–68

- **Гомеостазис (гомеостаз)** – относительное постоянство параметров внутренней среды организма, обеспечивающих его нормальное функционирование в условиях полного здоровья
 - температура, кровяное давление, рН, количество форменных элементов крови, биохимические показатели крови и др.
- **Гомеокинезис** – динамическое колебание параметров внутренней среды организма, обеспечивающих его нормальное функционирование в условиях полного здоровья (АД- 139-100 мм рт.ст., эр. – $5-3 \times 10^9$ и т.д.)
- **Гомеостенозис** – сужение диапазона возможных колебаний параметров внутренней среды организма в патологии и при старении – снижение адаптационных (приспособительных) возможностей (Harrison`s PRINCIPLES of INTERNAL MEDICINE,

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



Норберт Винер (англ. *Norbert Wiener*; род. 1894, США, сконч. - 1964, Швеция) — американский учёный, выдающийся математик и философ, основоположник кибернетики и теории искусственного интеллекта.



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

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 принципе **биологической обратной связи**

- регуляция АД
- купирование бронхоспазмов

синдром отмены

1.3. Дублирование функций :

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

1.4. Регенерация и синтез структурных элементов:

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

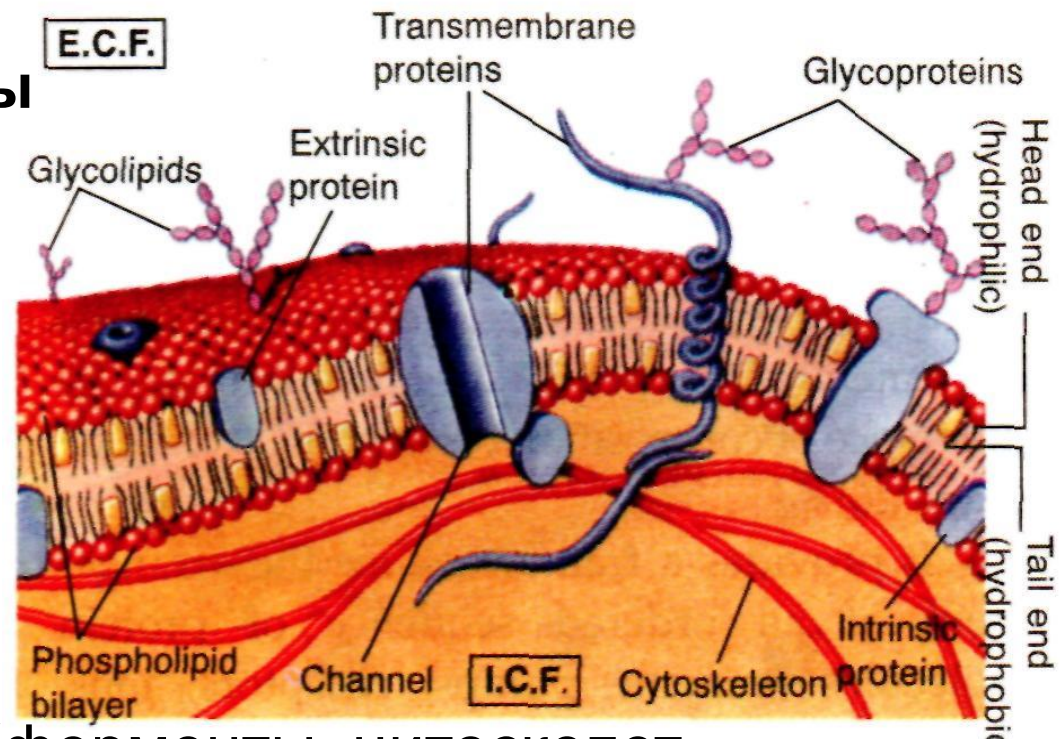
1.5. Адаптация к действию различных факторов:

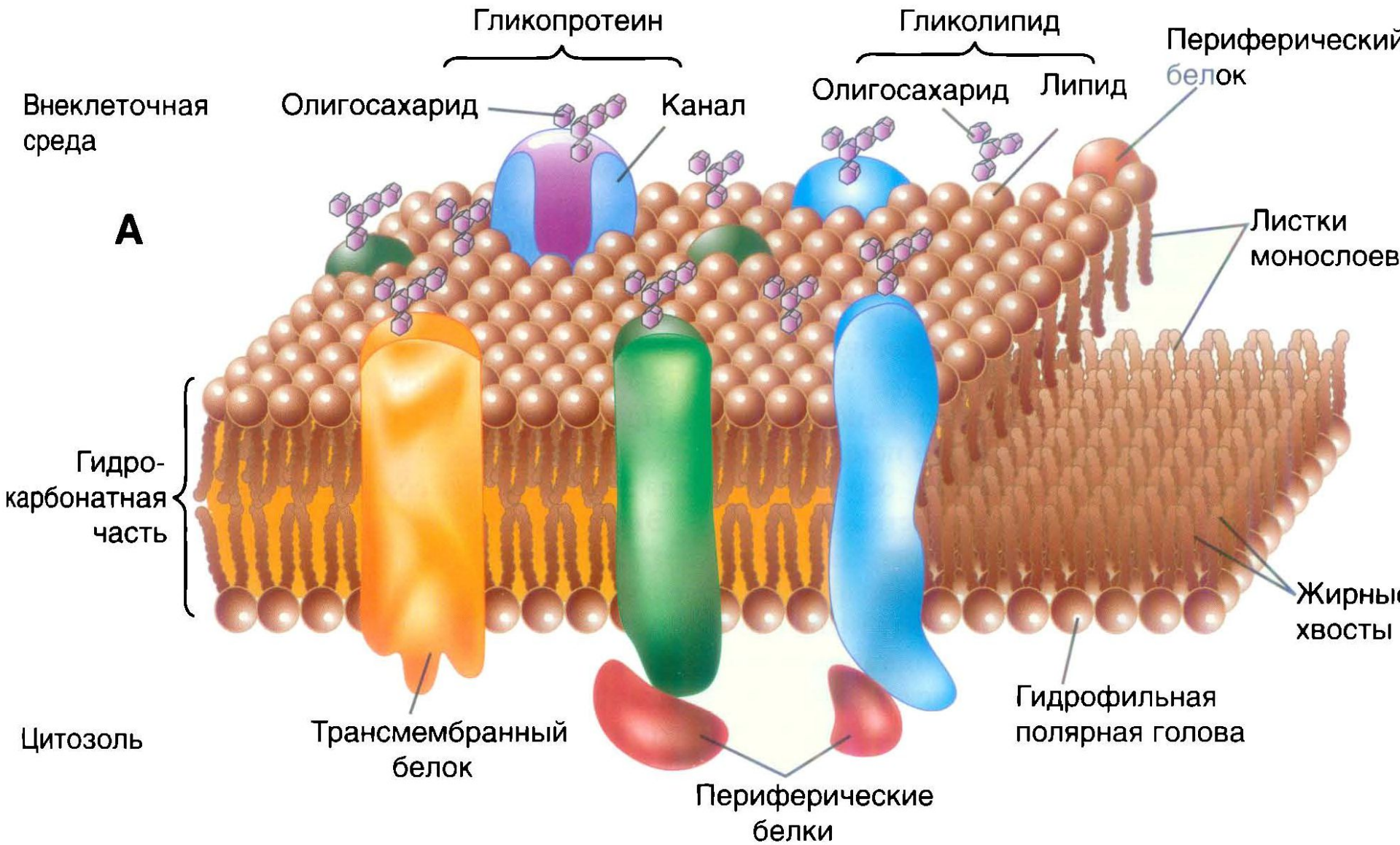
- клеточная адаптация (гипертрофия, гиперплазия и др),
- гиперметаболизм при $\downarrow t^{\circ}$ окружающей среды, стрессе,
- гипергемоглобинемия при снижении PO_2 в воздухе,

2. Структура и функции клеточной мембраны

Биологические мембраны

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





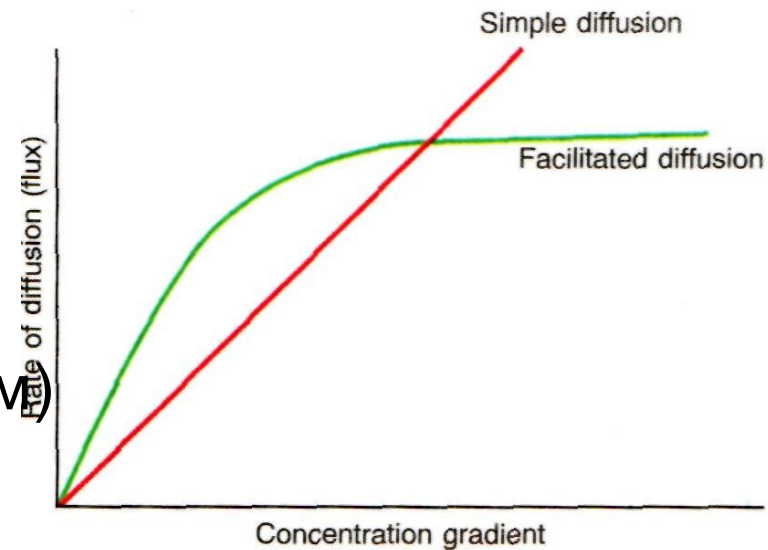
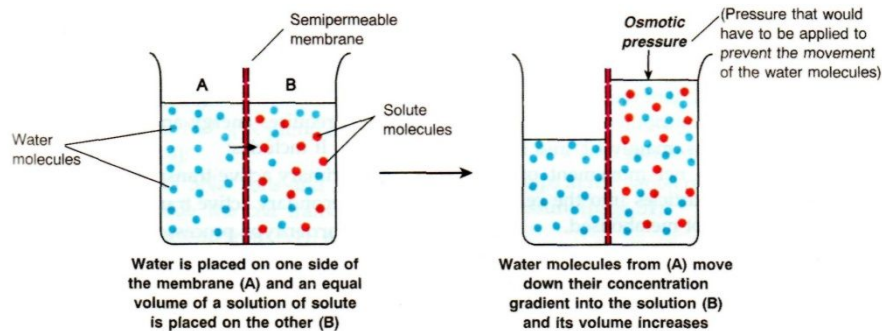
Функции клеточной мембраны

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

Мембранный транспорт

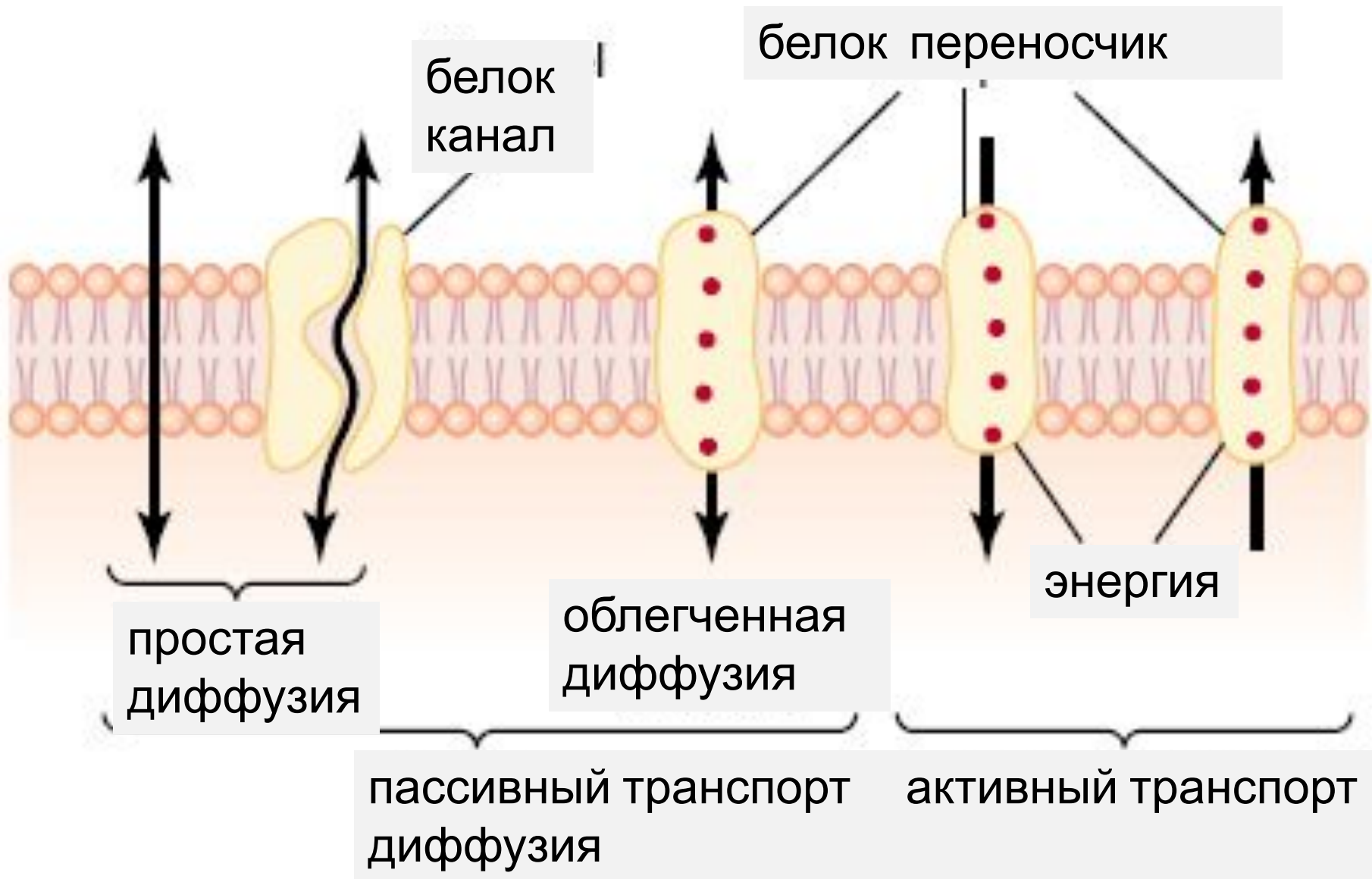
1. Пассивный транспорт:

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



2. Активный транспорт:

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



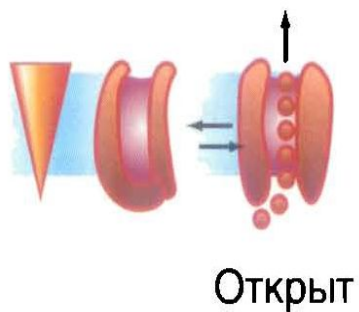
A

Транспорт веществ через мембрану

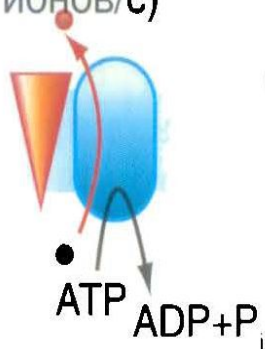
Диффузия через
липидный бислой
(газы)



Транспорт
ионов через
ионные каналы
(10^7-10^8 ионов/с)



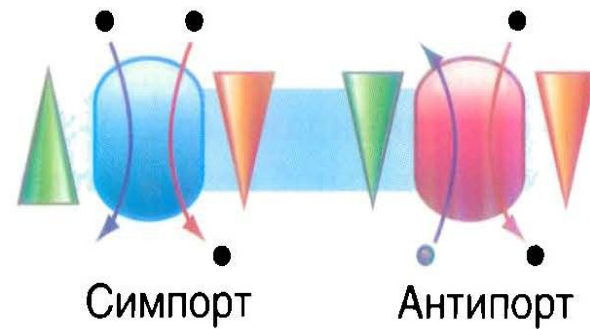
Первичный
активный
транспорт
ионов
(10^0-10^3
ионов/с)



Облегчённая
диффузия
(10^2-10^4
молекул/с)



Вторично-активный
транспорт веществ с помощью
транспортёров-переносчиков
(10^2-10^4 молекул/с)



3. Межклеточные взаимодействия. Внутриклеточный сигналинг

Межклеточная передача сигнала с участием лигандов

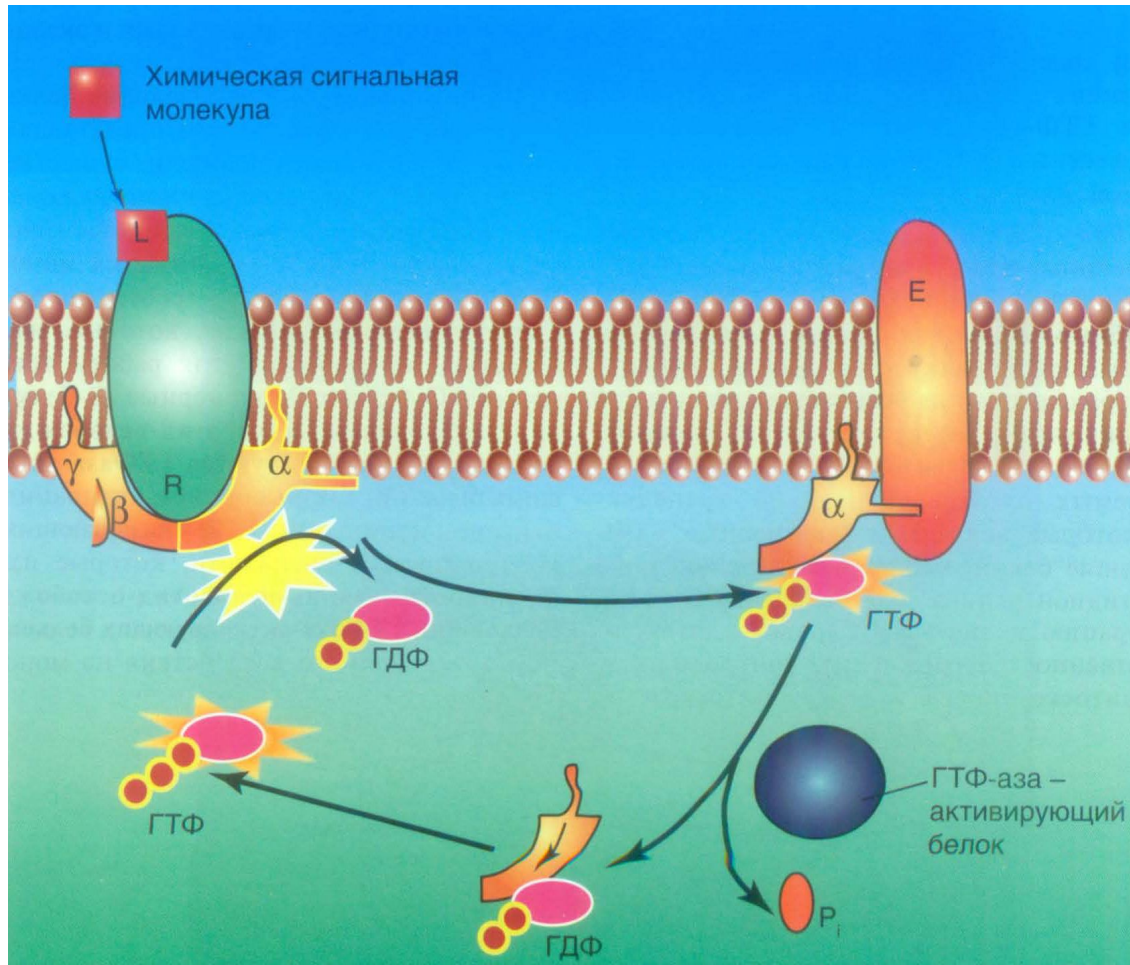
(различных гормонов, медиаторов – агентов, соединяющихся с биологическими акцепторами -рецепторами, иммуноглобулинами):

- синаптическая, эндокринная

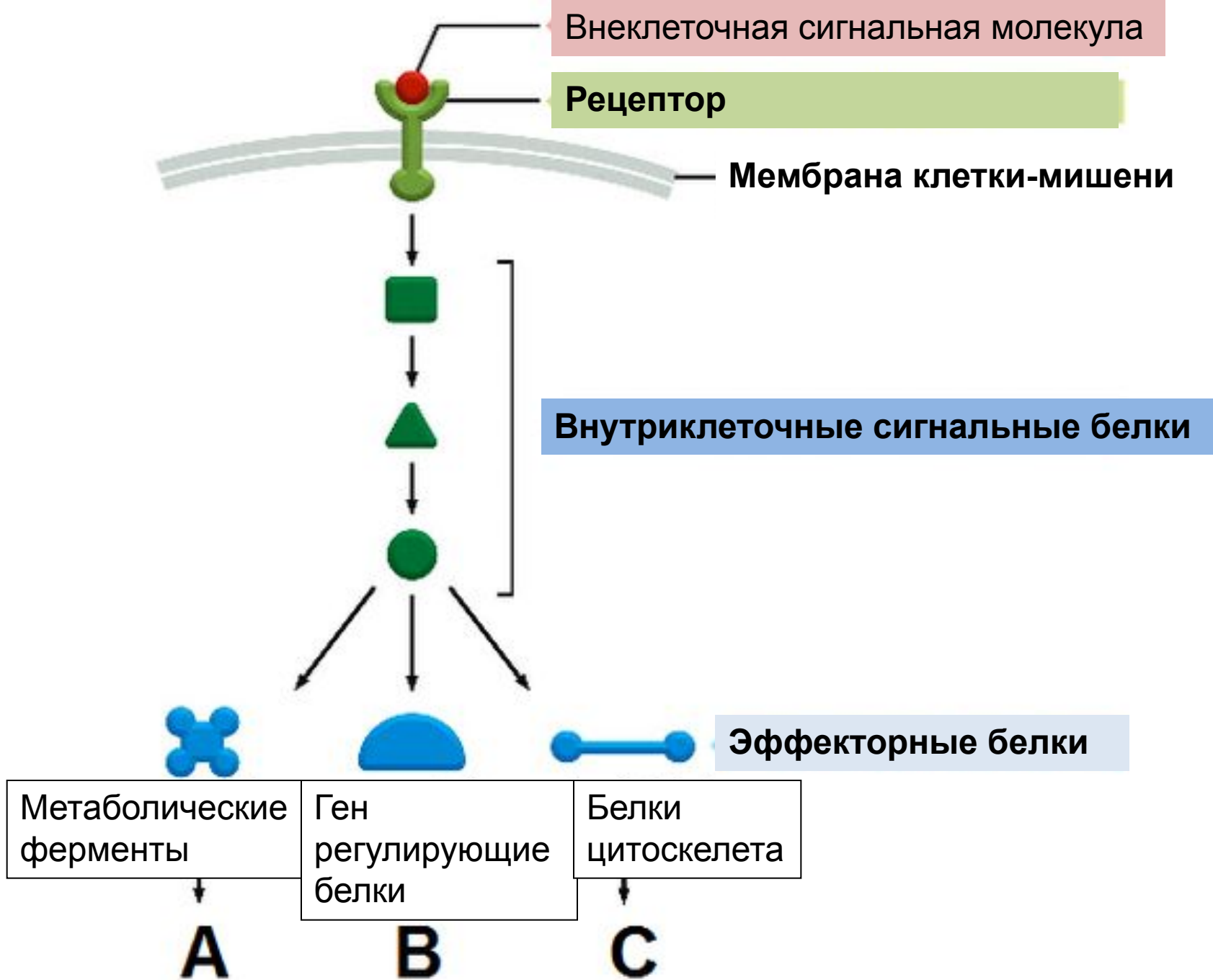
Передача сигнала на клетку: лиганд – рецептор – внутриклеточные мессенджеры – активация ферментов /генама

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

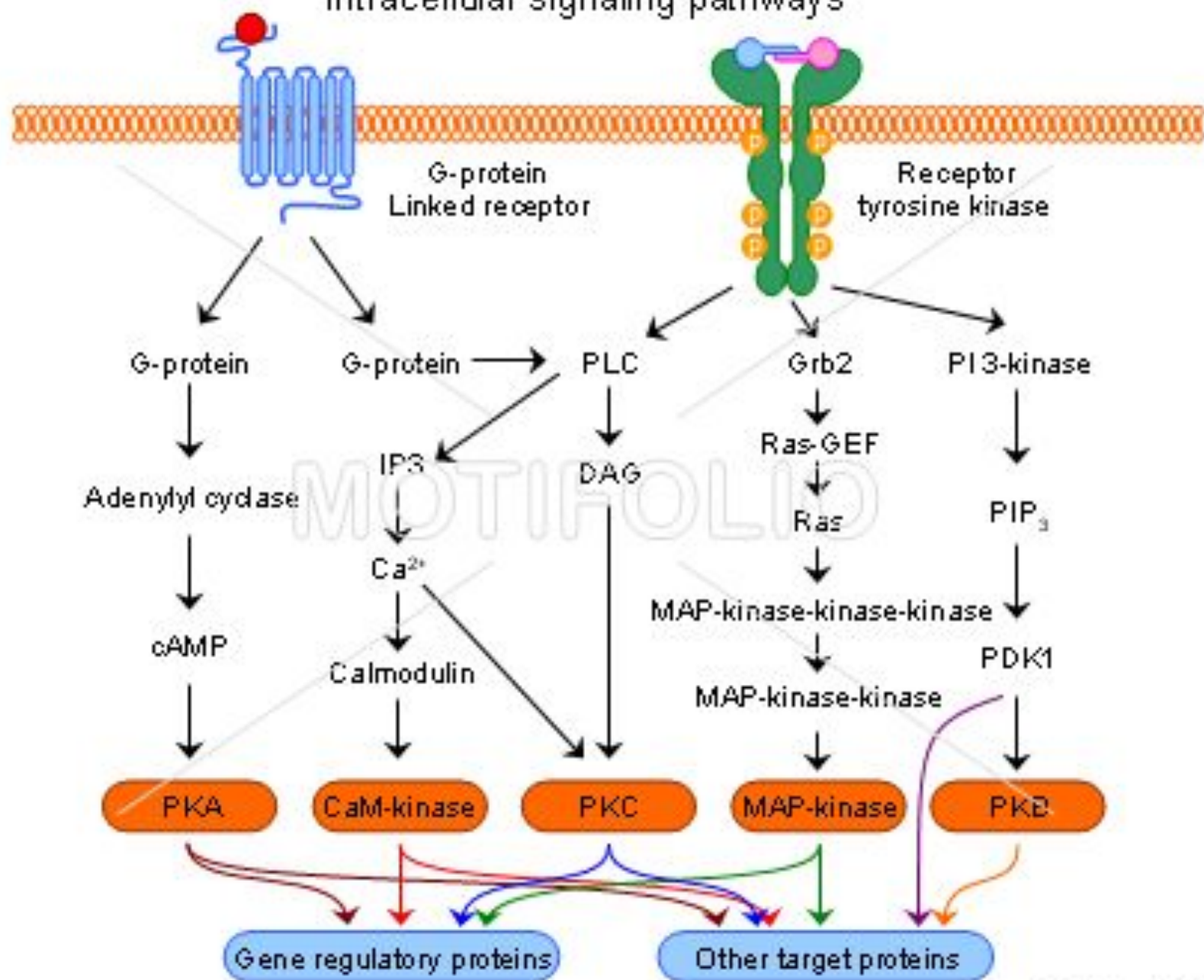
Внутриклеточный сигналинг при действии лигандов



- Активация путей внутриклеточной передачи сигнала :
- процессы транскрипции
 - изменение ионной проницаемости мембраны
 - активация мембранных и внутриклеточных киназ

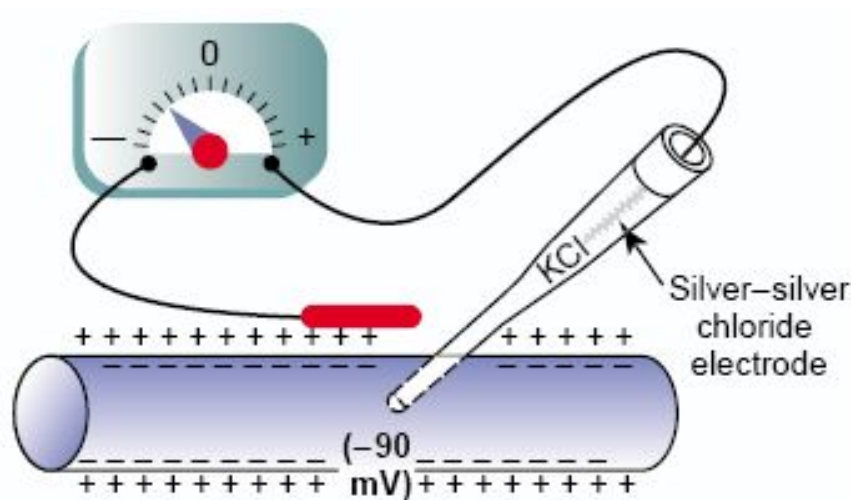


Intracellular signaling pathways



4. Мембранный потенциал покоя, потенциал действия

- Трансмембранная разность потенциалов (**мембранный потенциал**) – у всех клеток
 - ключевая роль в процессах их жизнедеятельности
 - **возбуждение** нейронов и их отростков, миоцитов, эндокринных клеток
- В покое цитоплазма клетки **электронегативна** по отношению к внеклеточной жидкости (микроэлектродная техника)



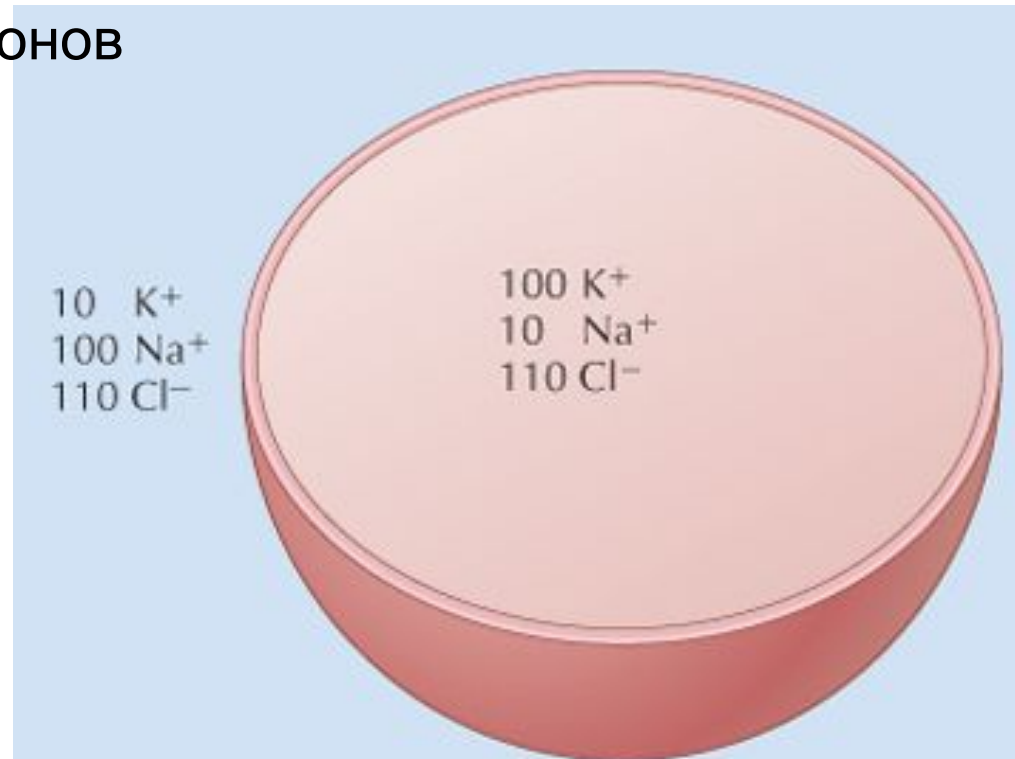
Основы мембранного потенциала покоя

1. Различия концентраций ионов

снаружи и внутри клетки

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

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



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

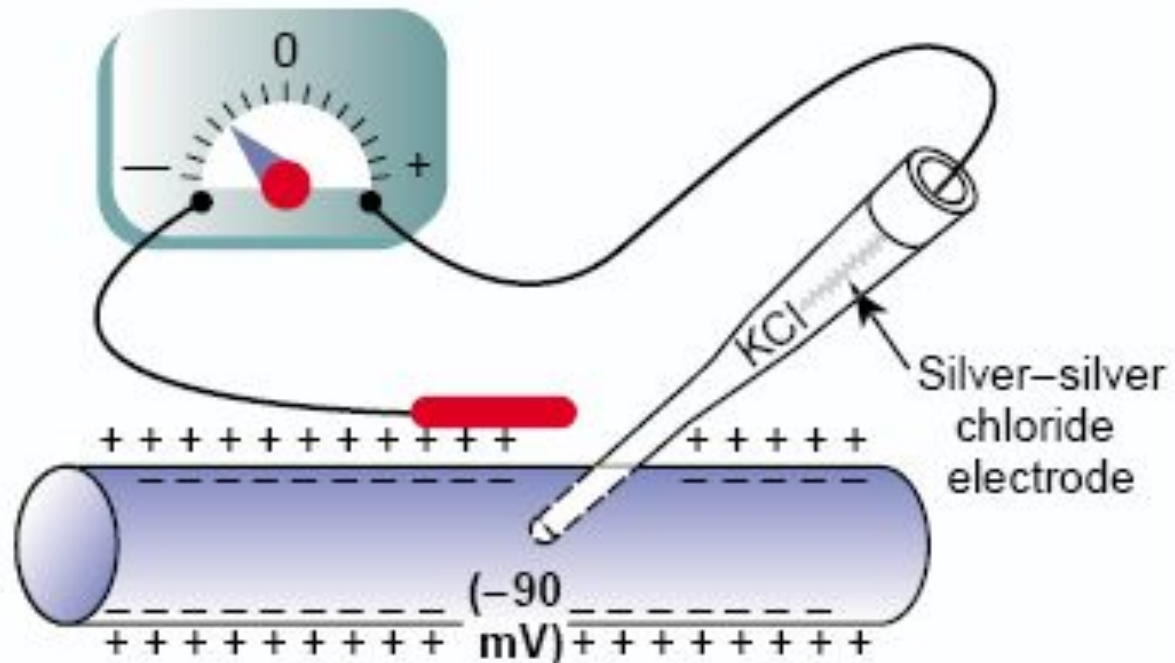
($P_K > P_{Na}$ в покое)

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

Ионы	Внеклеточная концентрация (ммоль/л)	Внутриклеточная концентрация (ммоль/л)
K^+	4,5	160
Na^+	144	7
Ca^{2+}	1,3	0,0001-0,00001
H^+	$4 \cdot 10^{-5}$ (pH 7,4)	10^{-4} (pH 7,4)
Cl^-	114	7
HCO_3^-	28	10

Мембранный потенциал покоя —

- мембранный потенциал возбудимой клетки (нейрона, миоцита, железистой клетки) в невозбужденном состоянии
- представляет собой разность электрических потенциалов, имеющих на внутренней и наружной сторонах мембраны
- составляет у теплокровных -55 до -100 мВ
 - у нейрона



ИОННОЕ РАВНОВЕСИЕ И МЕМБРАННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПОКОЯ

Ионы перемещаются через мембрану через **ионные каналы** благодаря электрохимическому градиенту

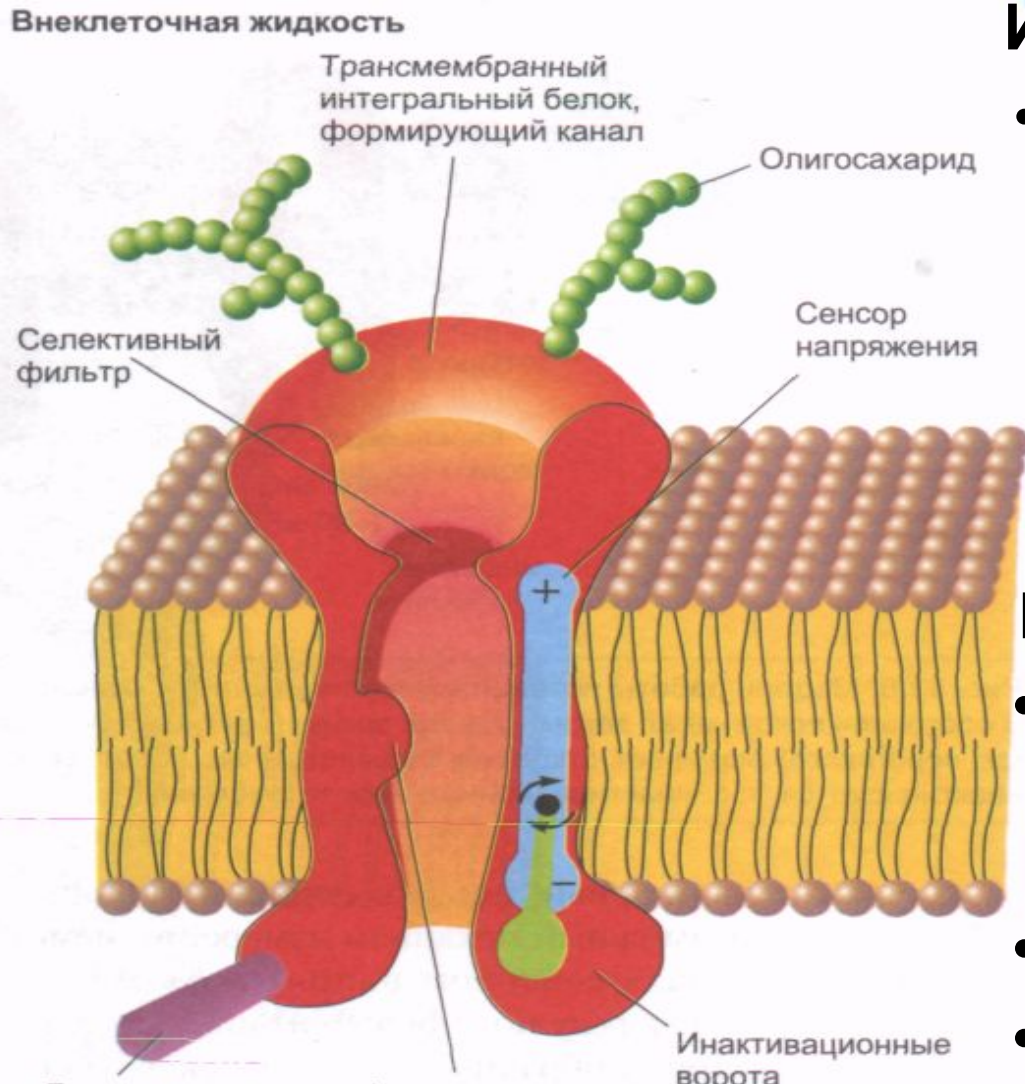
Ионные каналы

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

Ионные каналы — порообразующие белки мембраны клетки (и ее органелл), поддерживающие разность потенциалов между внешней и внутренней сторонами клеточной мембраны

- транспортные белки - упакованы в бислое мембраны вокруг водной поры
- функция: перемещение ионов по их электрохимическим градиентам
- состоят из субъединиц, которые образуют молекулярные системы, ответственные за
 - открытие, закрытие канала,
 - избирательность, инактивацию,
 - рецепцию и регуляцию
 - связывание с лигандами (могут иметь сайты связывания).

Модель ионоселективного канала



Ионоселективные каналы

- Белковые транспортные системы
 - натриевые, калиевые, кальциевые, хлорные и др.

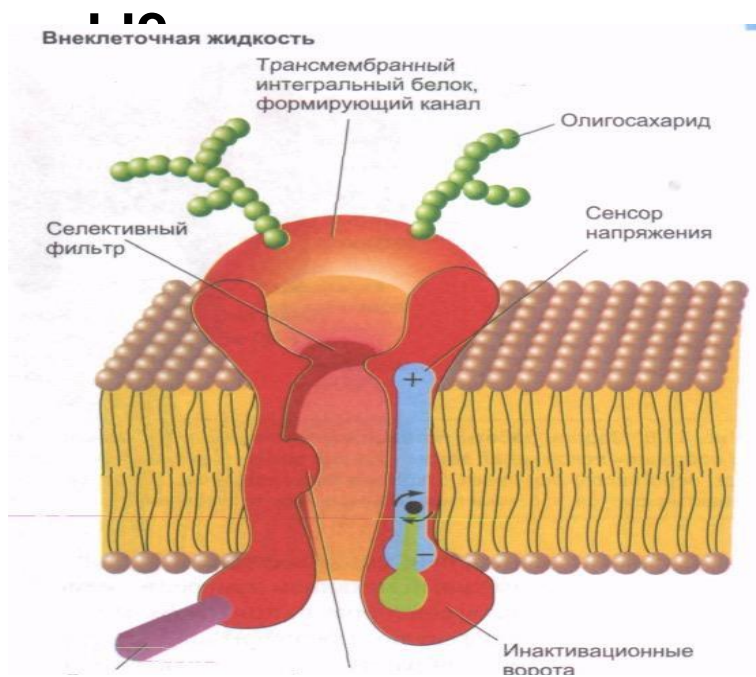
Ионный канал состоит из

- **сенсора** (индикатора) напряжения ионов в самой мембране и
- **селективного фильтра,**
- **воротного механизма,**

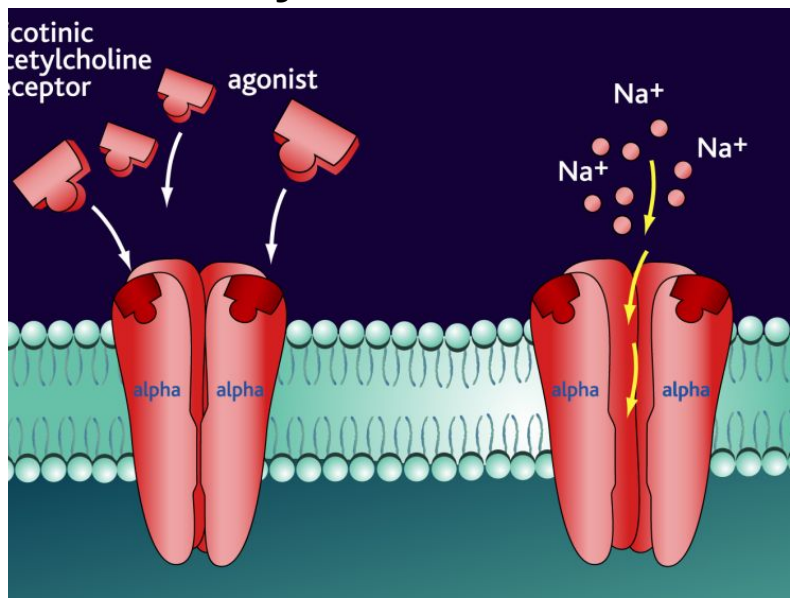
Функциональная классификация ионных каналов по способам управления (по А.Г. Камкину, 2010)

- **неуправляемые** (независимые) – каналы утечки
- **потенциал-управляемые**
- **лиганд-управляемые** (хемоуправляемые, рецептор-активируемые)
- управляемые метаботропными рецепторами (связаны с системами внутриклеточных посредников)
- совместно-управляемые (лиганд-потенциалуправляемые)
- **механосенситивные**

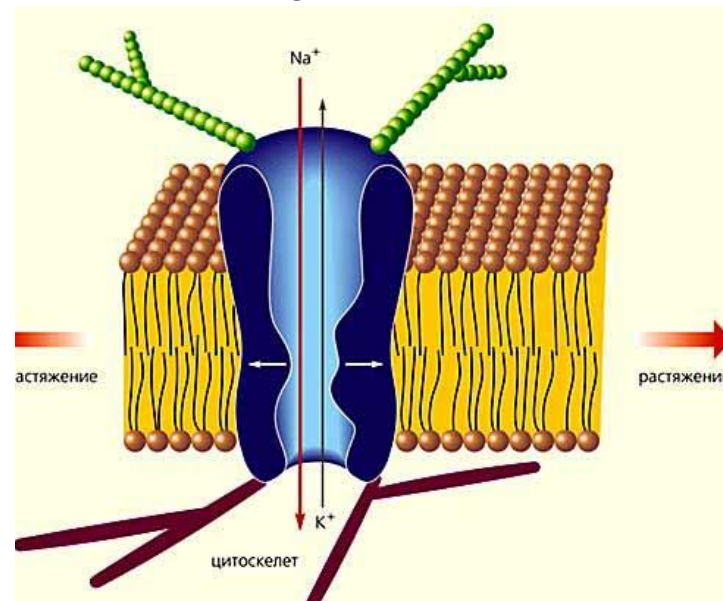
1. Потенциалчувствительны



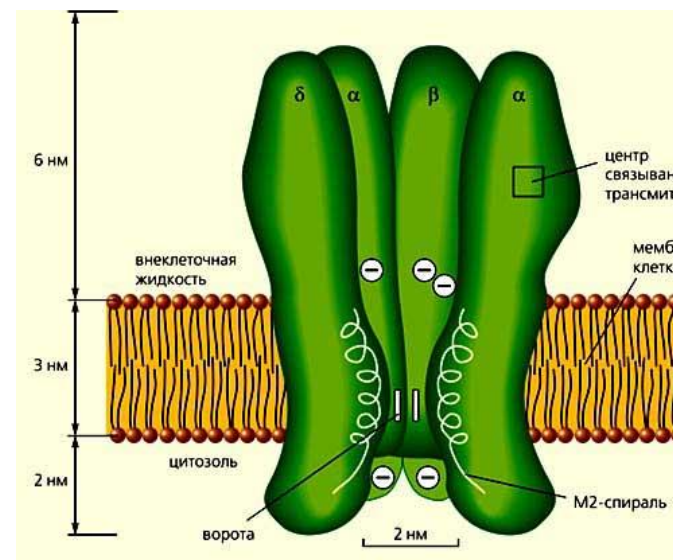
2. Хемочувствительные



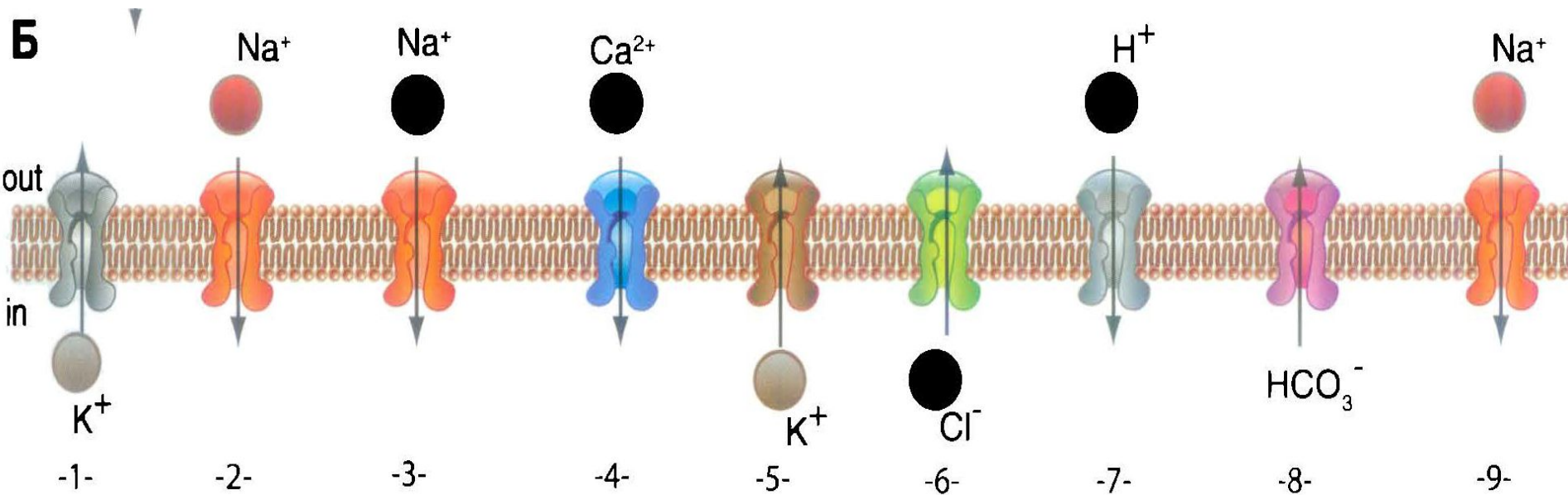
3. Механочувствительные



4. Неуправляемые (каналы утечки)



Б



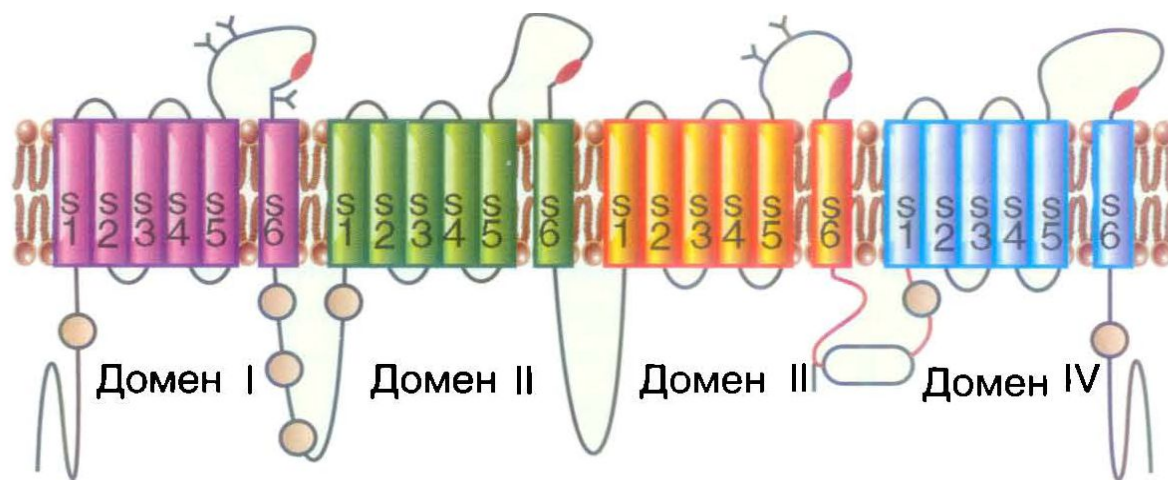
- 1. K^+ - канал утечки
- 2. ENaC Na^+ - канал
- 3. Потенциал управляемый Na^+ - канал

- 4. Потенциал управляемый Ca^{2+} - канал
- 5. Потенциал управляемый K^+ - канал

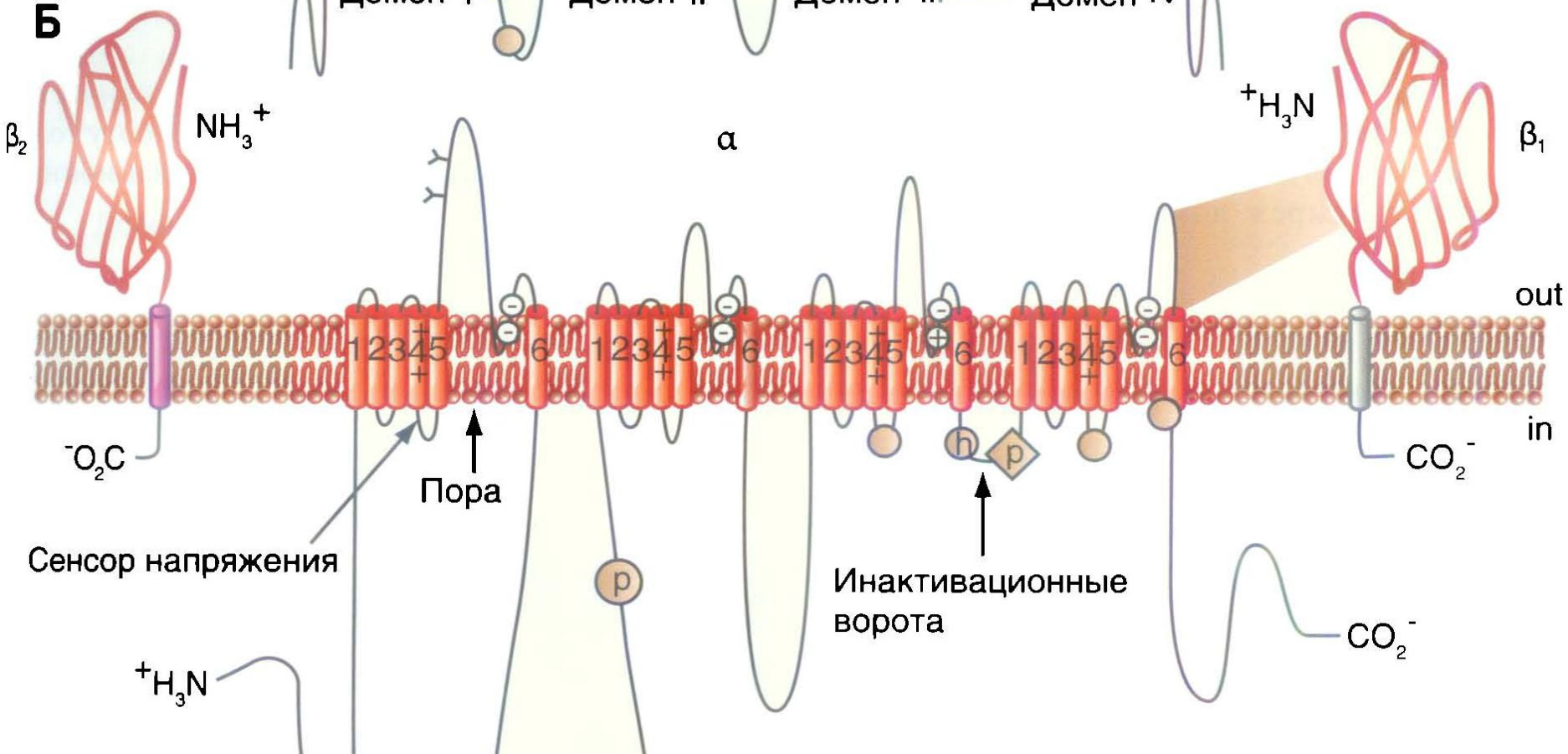
- 6. Cl^- - канал
- 7. H^+ - канал
- 8. HCO_3^- - канал
- 9. Механоуправляемый канал

Планометрическая организация Na канала

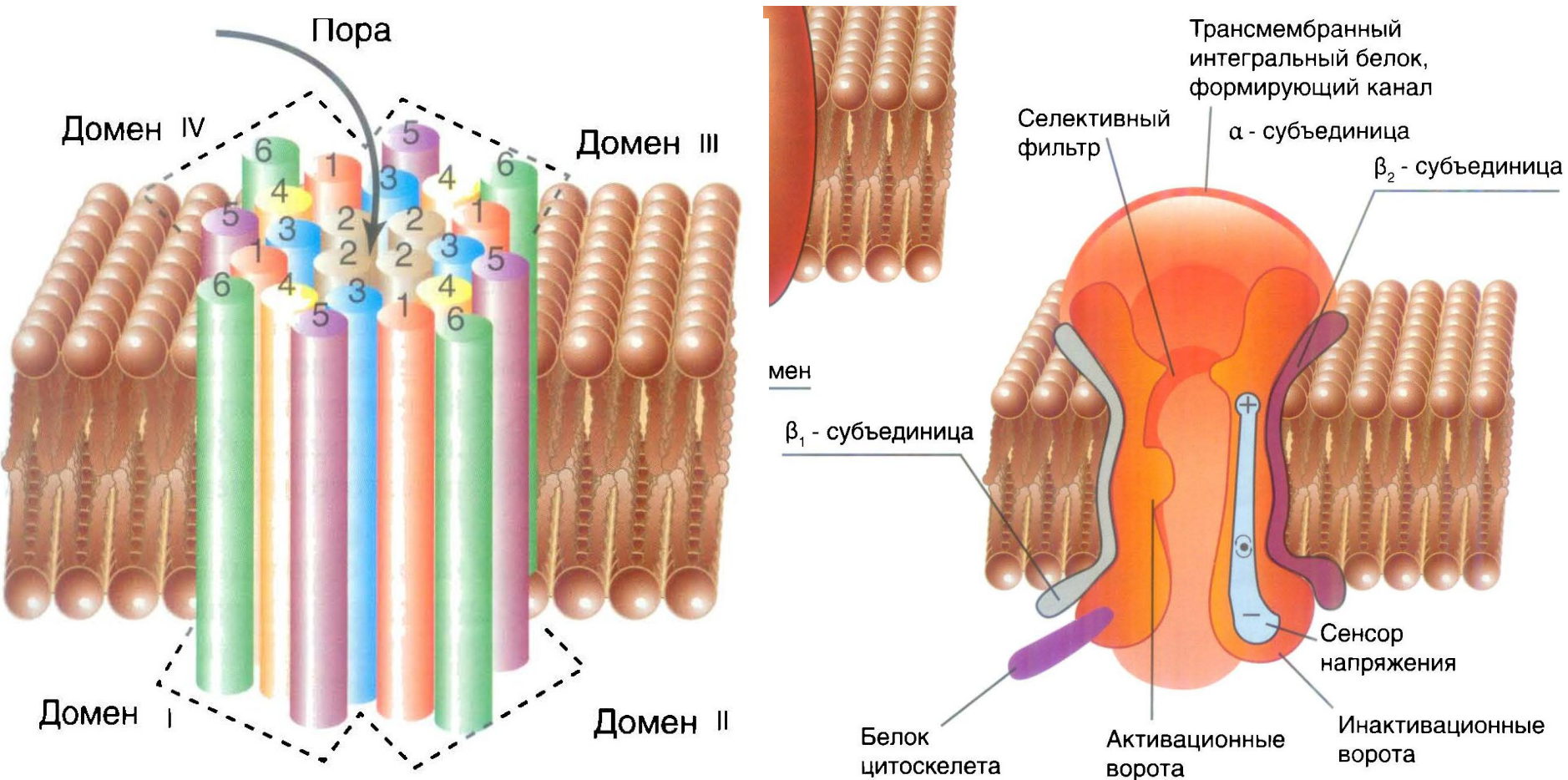
A



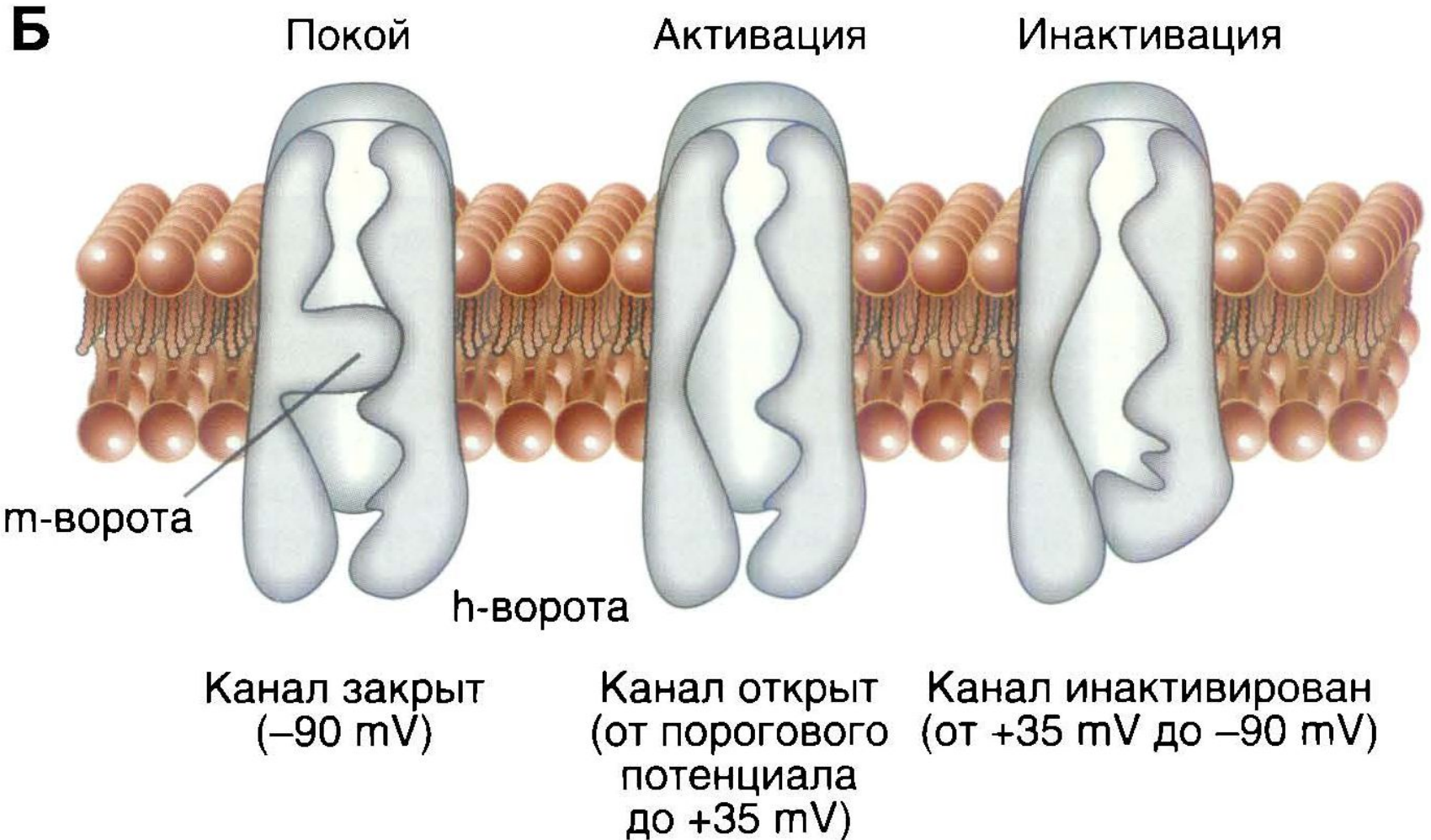
Б



- α - субъединица – порообразующая структура из нескольких доменов, содержит воротный механизм
- β – субъединицы – модификация потенциал-зависимости воротного механизма



Три состояния потенциалуправляемого натриевого канала



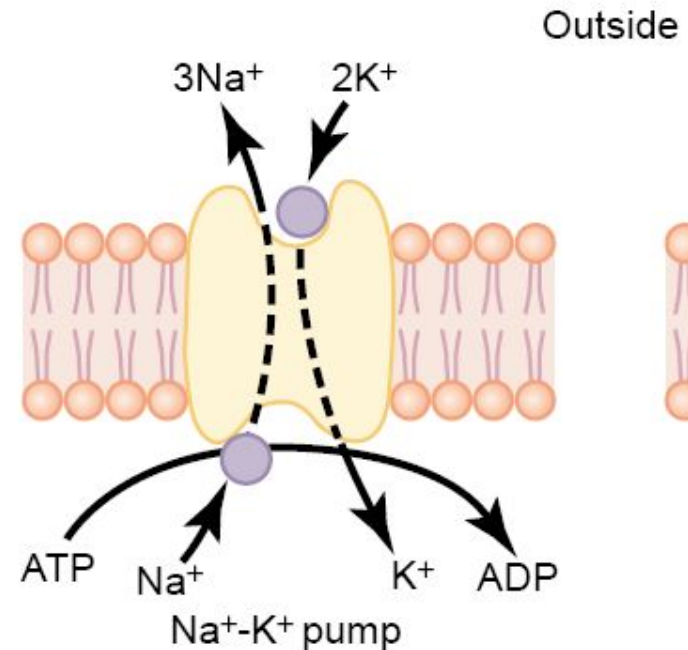
Ионные насосы (напр., Na/K – АТФ-аза)

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

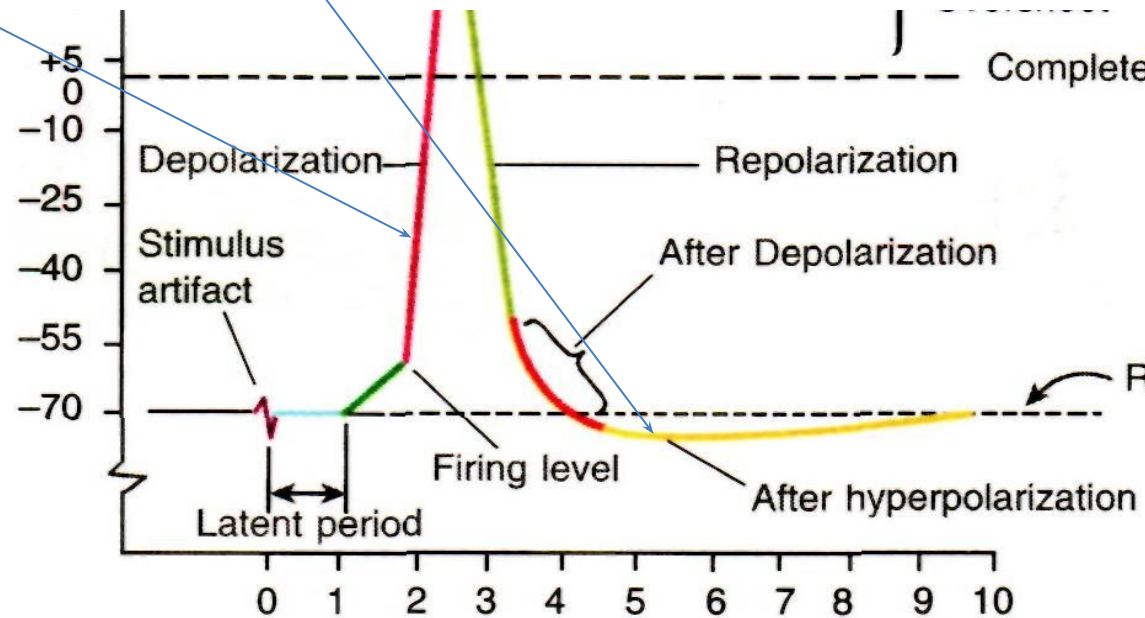
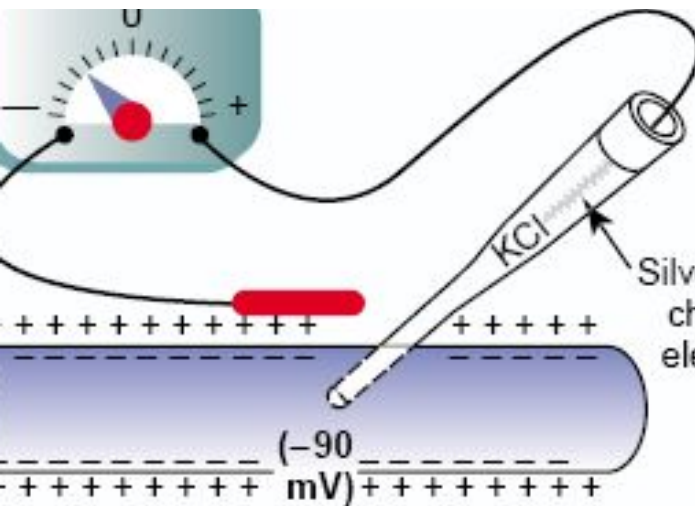


Клетка называется **гиперполяризованной**, если

- МП более негативен чем нормальный потенциал покоя;

Клетка **деполяризована**

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



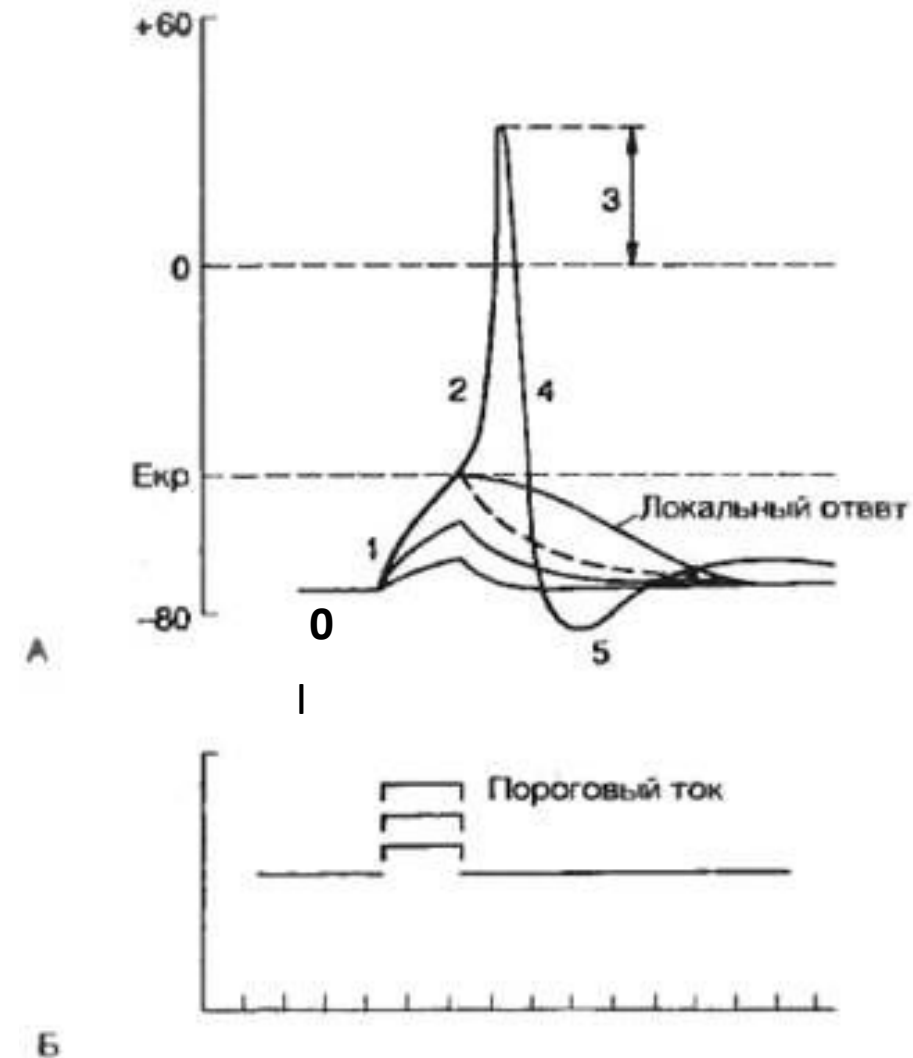
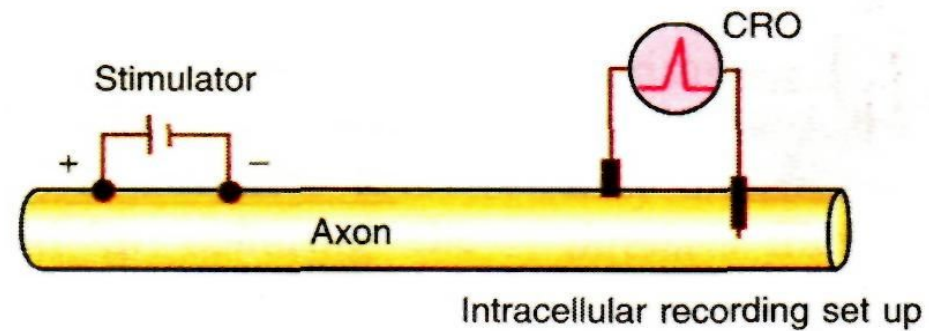
!!! И так, МП – функция

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

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

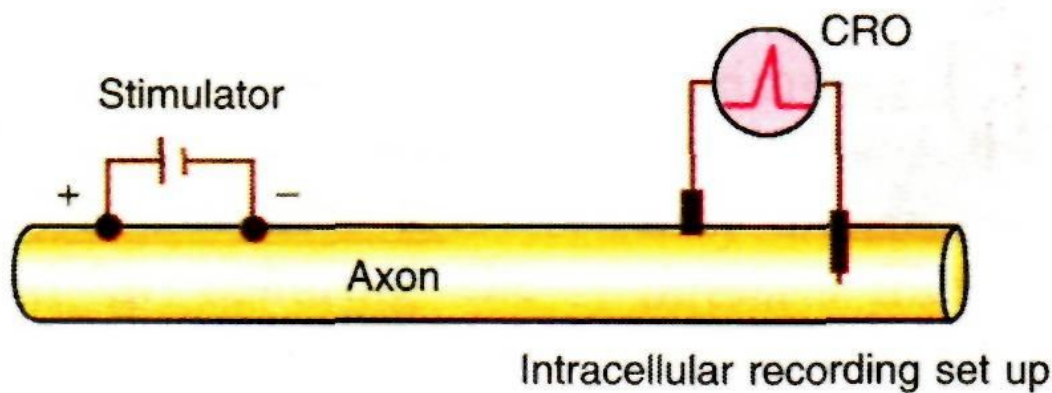
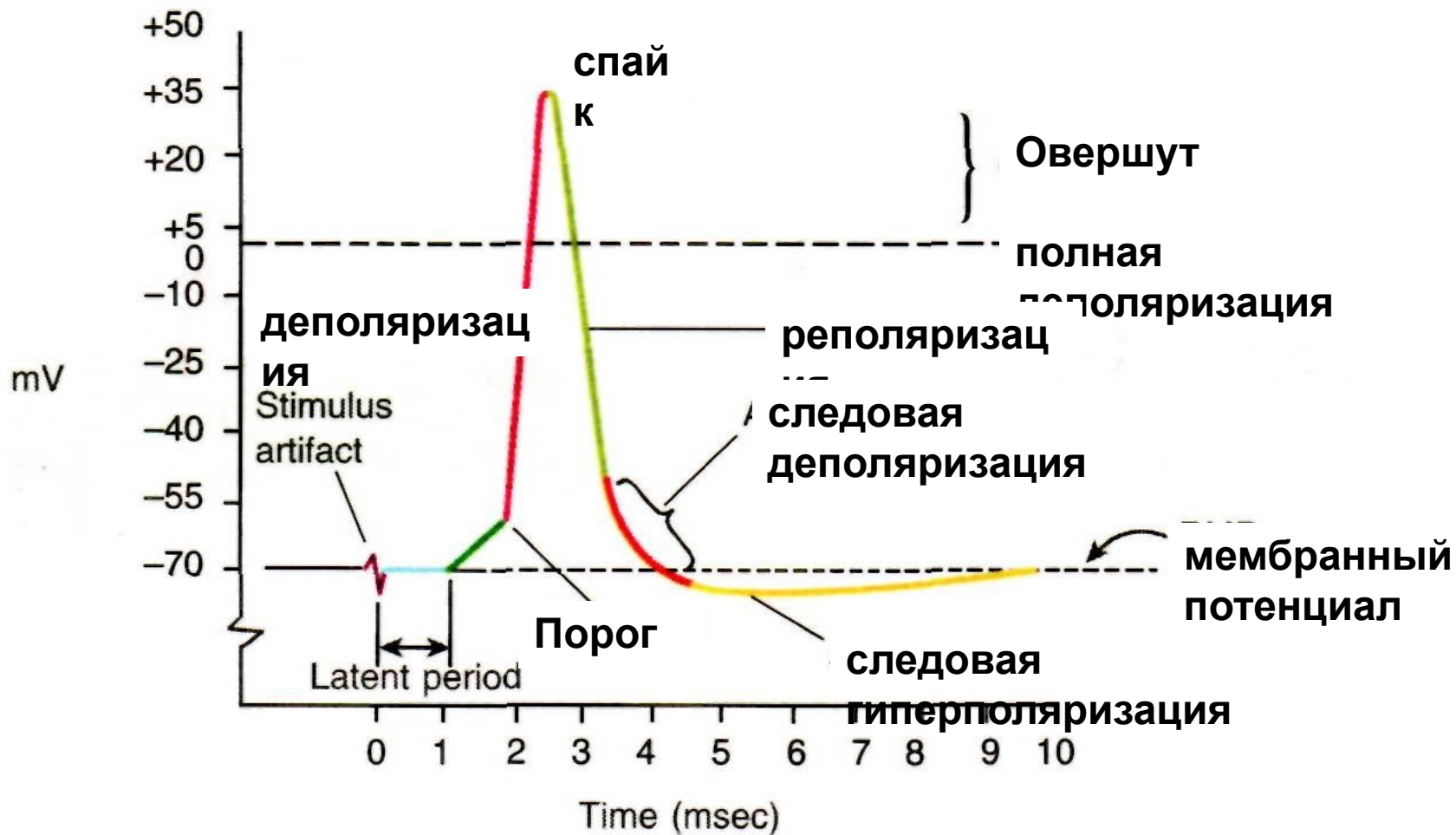
Последовательность процессов при стимуляции клетки и развитии ПД

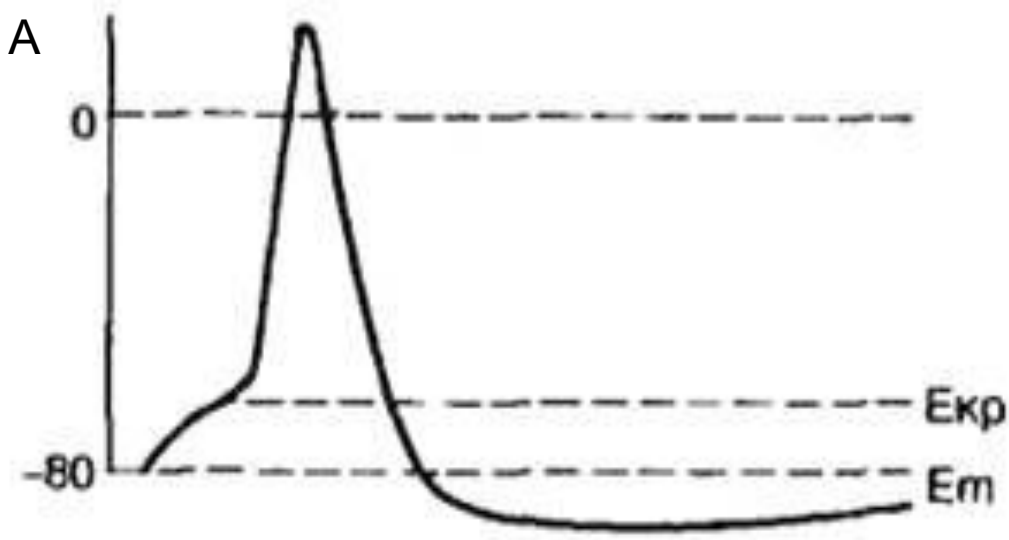
- 0) латентный период
- 1) локальный ответ
- 2) деполяризация
- 3) овершут (инверсия заряда мембраны)
- 4) реполяризация
- 5) следовые потенциалы
 - деполяризация,
 - гиперполяризация



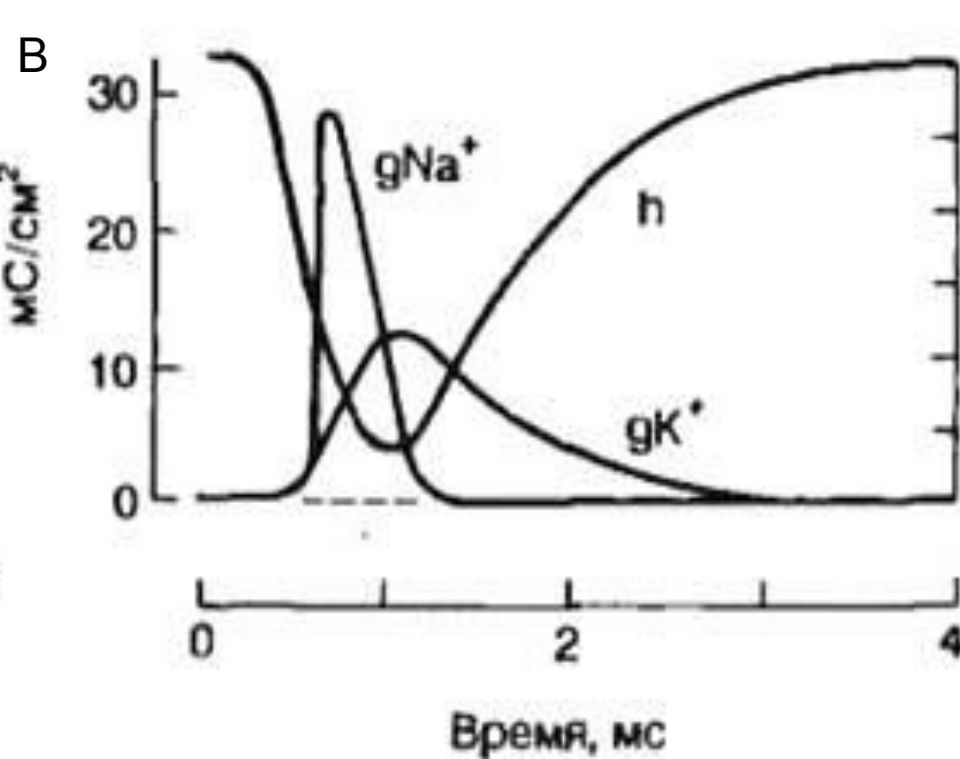
Наиболее важные характеристики ПД:

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



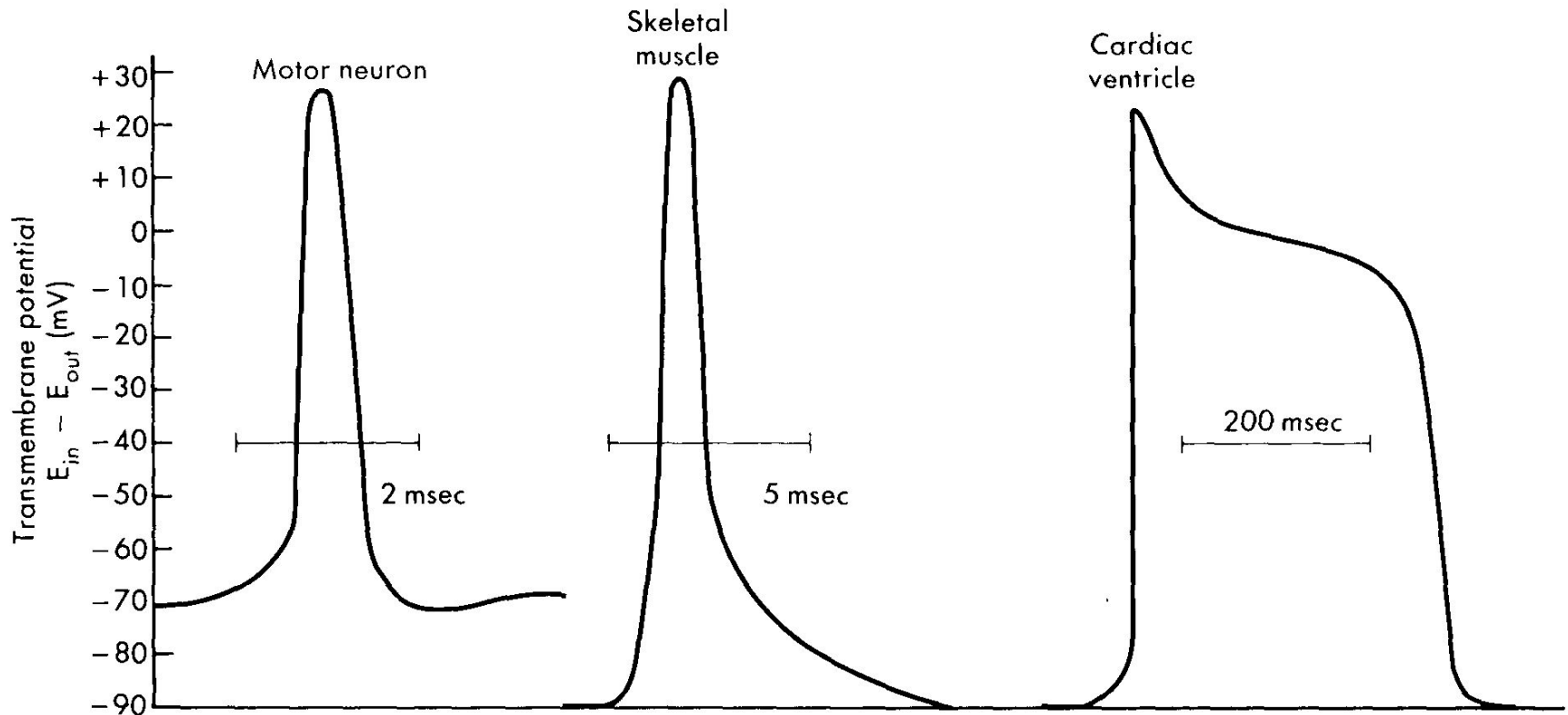


- А. Потенциал действия (ПД) и
- В. Проводимость клеточной мембраны для Na^+ (g_{Na^+}) и K^+ (g_{K^+}) во время генерации ПД



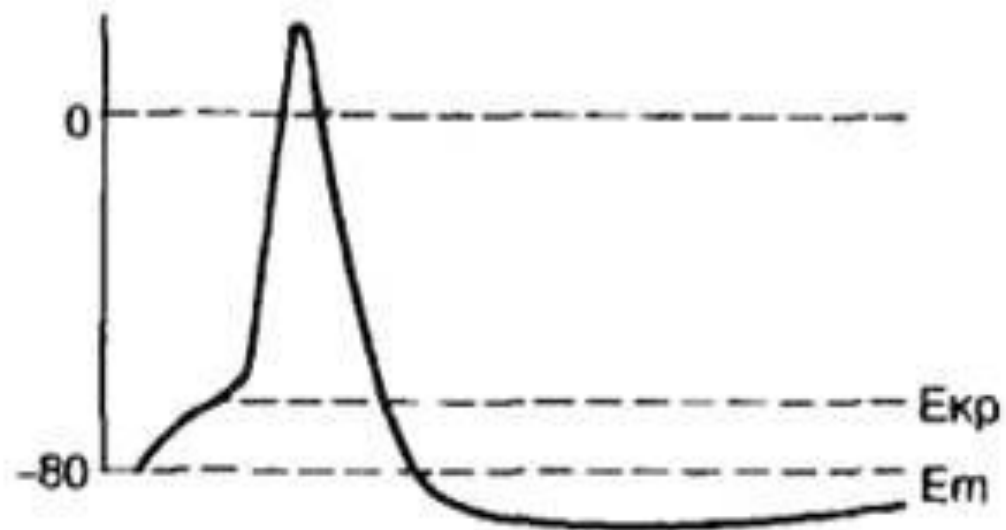
- 2) Екр — критический потенциал,
- 3) Em — мембранный потенциал;
- 4) h — показатель способности натриевых каналов к активации.

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 ($E_{кр}$ – **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,
- секрецию 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** (во время локального ответа)
- 2) **абсолютная рефрактерности** (деполяризация и начальная реполяризация)
- 3) **относительная рефрактернс** - от 2 до окончания реполяризации
- 4) **повышенная возбудимость, супервозбудимость** (следовая деполяризация)
- 5) **пониженная возбудимость** (следовая гиперполяризация)

