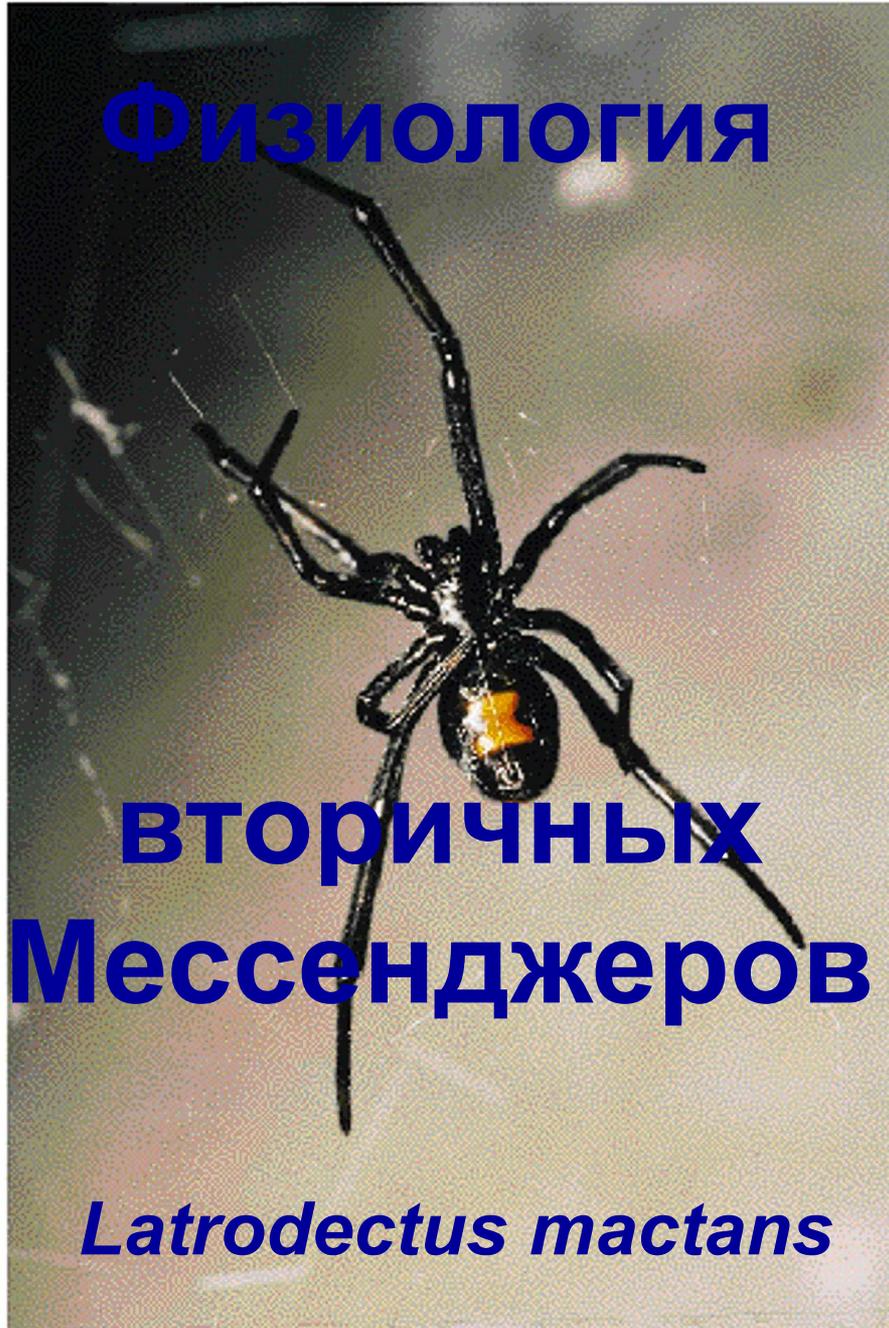


**Физиология**

**вторичных  
Мессенджеров**

*Latrodectus mactans*



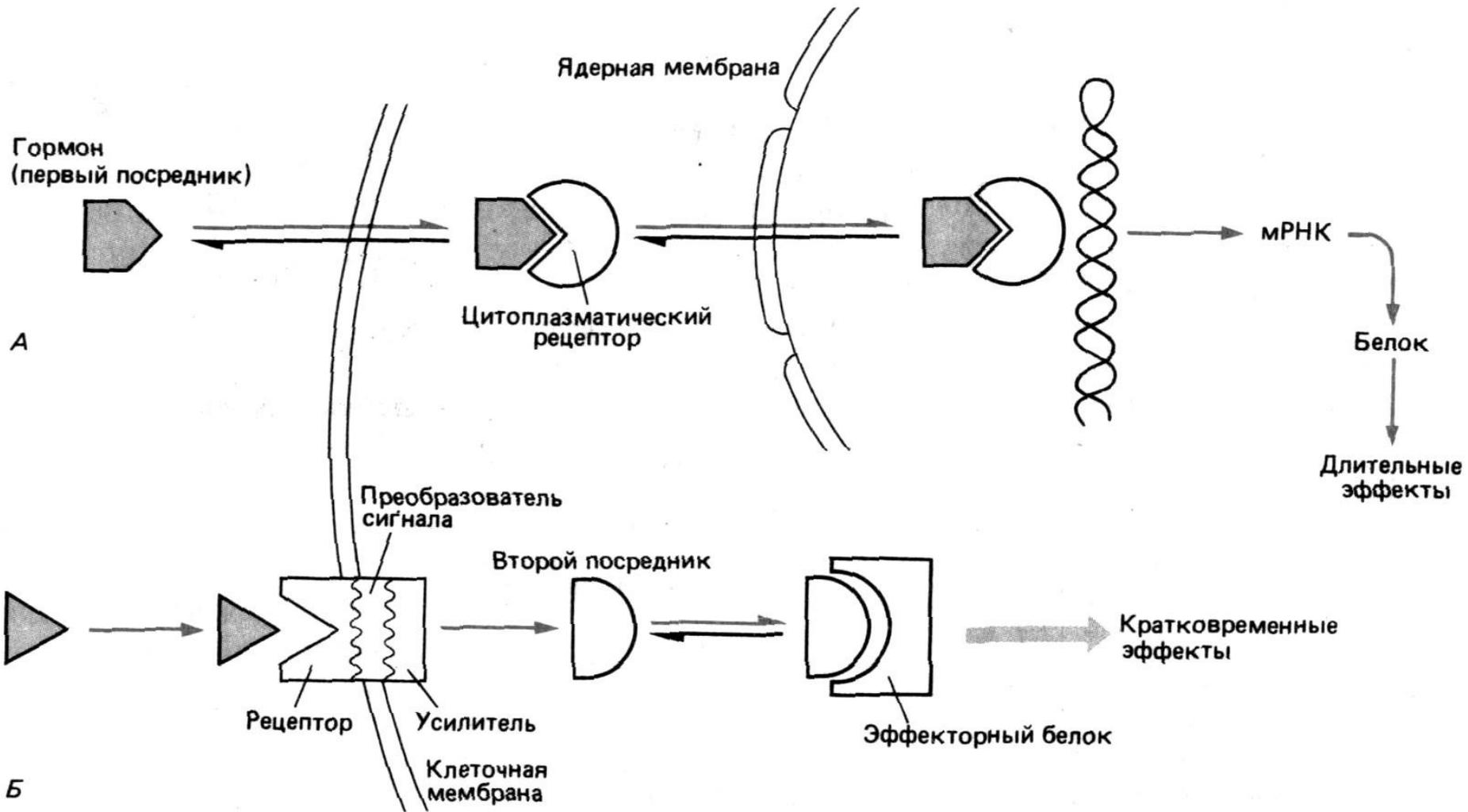
# План лекции

- Введение.
- Общая характеристика действия ФАВ на эффекторные системы.
- Система вторичных посредников.
- Роль различных систем в регуляции клеточного ответа.
- Заключение.

# Цель и задачи

Изучить роль системы вторичных мессенджеров в регуляции функций клеток при действии ФАВ.

Знание материала этой темы необходимо для формирования понимания механизмов действия гормонов и медиаторов на органы и ткани систем организма.



# Механизмы действия гормонов

2 основных – внутриклеточный и мембранный

**Внутриклеточный** – липофильные гормоны – стероиды и тиреоидные гормоны. Рецепторный аппарат этих гормонов расположен внутри клетки: в **цитоплазме** – для стероидных гормонов; в **ядре и цитоплазме** – для тиреоидных.

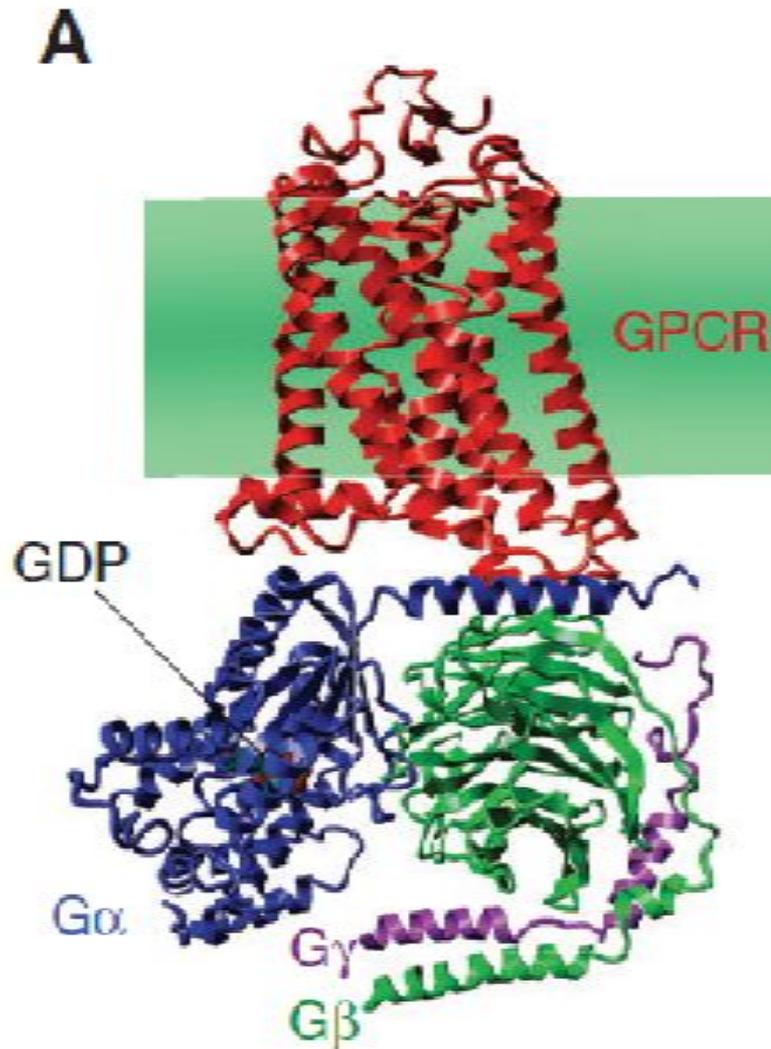
**Эффекты** – глубокая перестройка клеточного метаболизма, сопряженная с влиянием на биосинаптические процессы, путем регуляции активности генетического аппарата клетки, при этом происходит изменение процессов **транскрипции** генов и образование информационной РНК, что приводит к синтезу специфических белков, в том числе и ферментов, в результате чего проявляется конечный эффект гормона.

# Механизмы действия гормонов

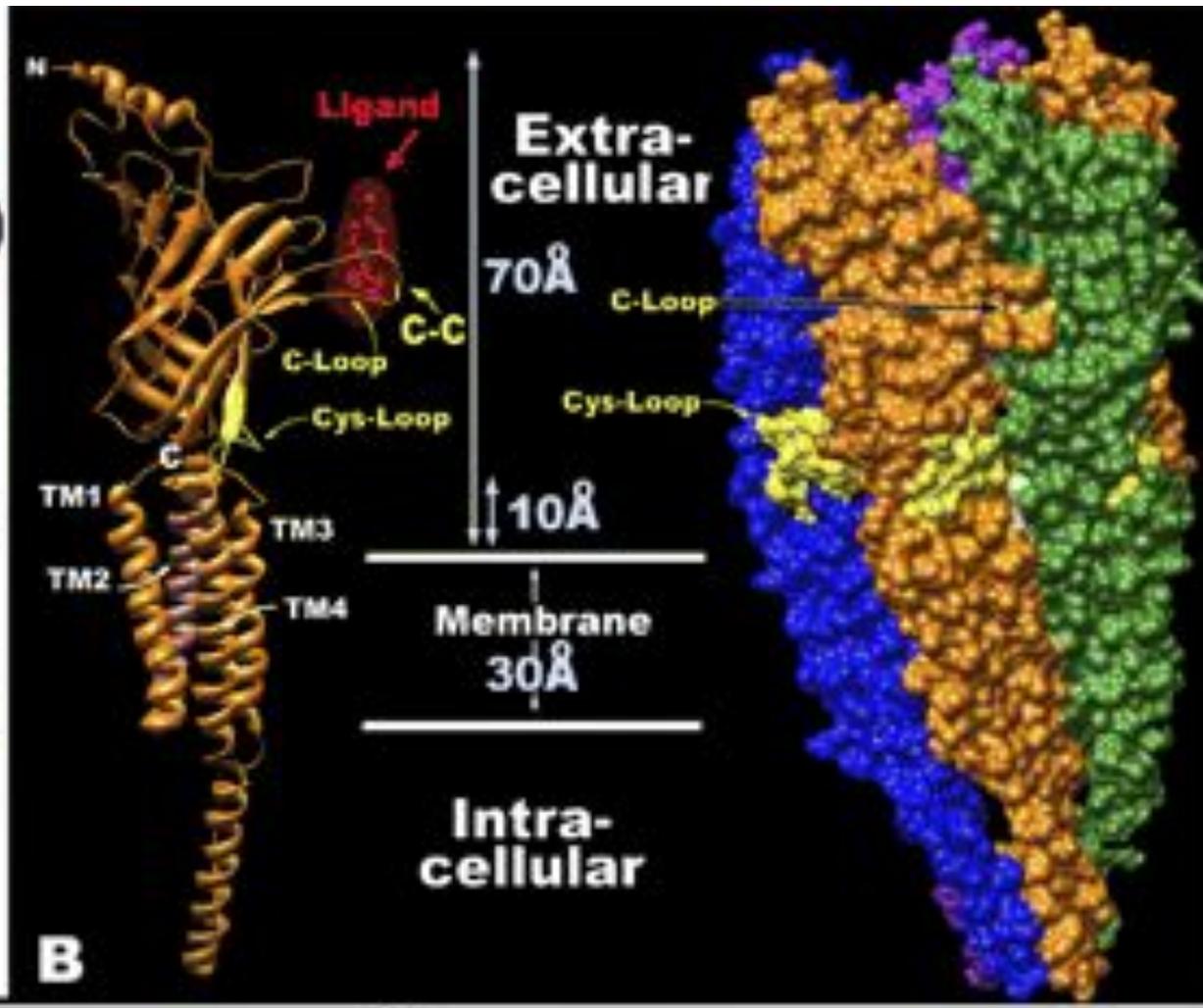
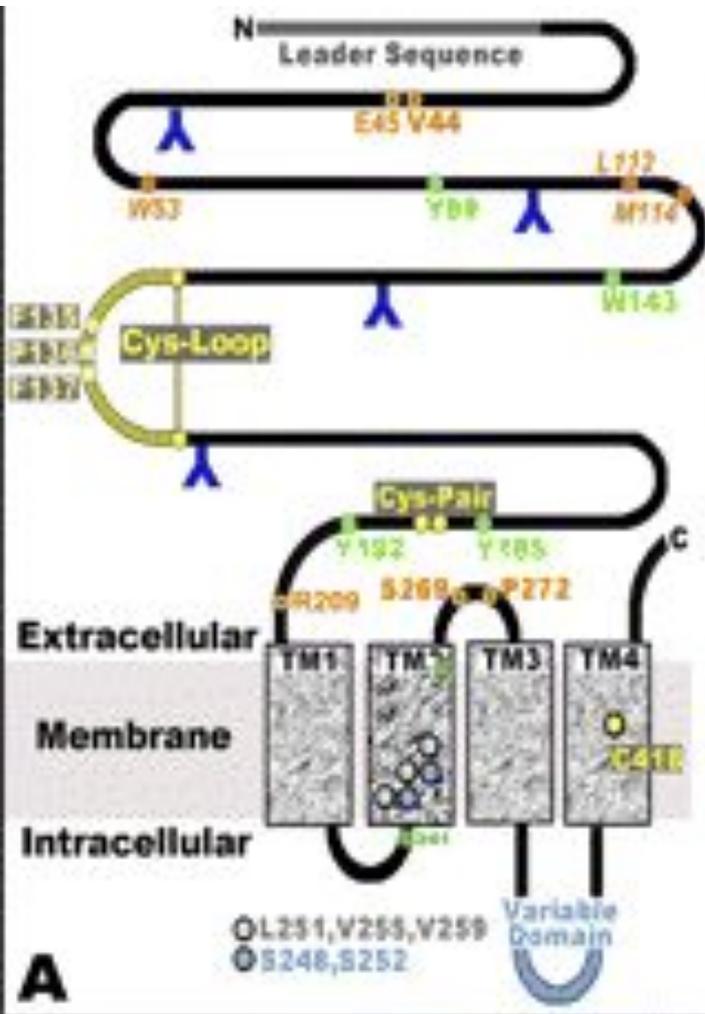
- **Мембранный – липофобные** гормоны, белково-пептидные и катехоламинные. Для осуществления их влияния необходимы внутриклеточные посредники – **вторичные мессенджеры**, так как рецепторы для них расположены в клеточной мембране, то есть **метаботропные**. Характерной особенностью действия этих гормонов является **быстрый эффект** – обусловленный активацией уже существующих ферментов и других белков.

# Рецепторы

- 7 - трансмембранных фрагментов – АКТГ, ТТГ, ФСЛ, ЛГ, простагландины, гастрин, ХЦК, вазопрессин, катехоламины, ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ), АЦХ (M1, M2, M3 и M4). Серотонин, дофамин, ангиотензин, вещество P, глюкагон, секретин, ВИП, глутамат, аденин и др.
- 1- трансмембранный фрагмент- СТГ, пролактин, инсулин, нервные факторы роста, эритропоэтин, факторы роста тромбоцитов А и В и др.
- 4 - трансмембранных фрагмента – АЦХ (Н-рецепторы), серотонин, глицин, ГАМК и др.



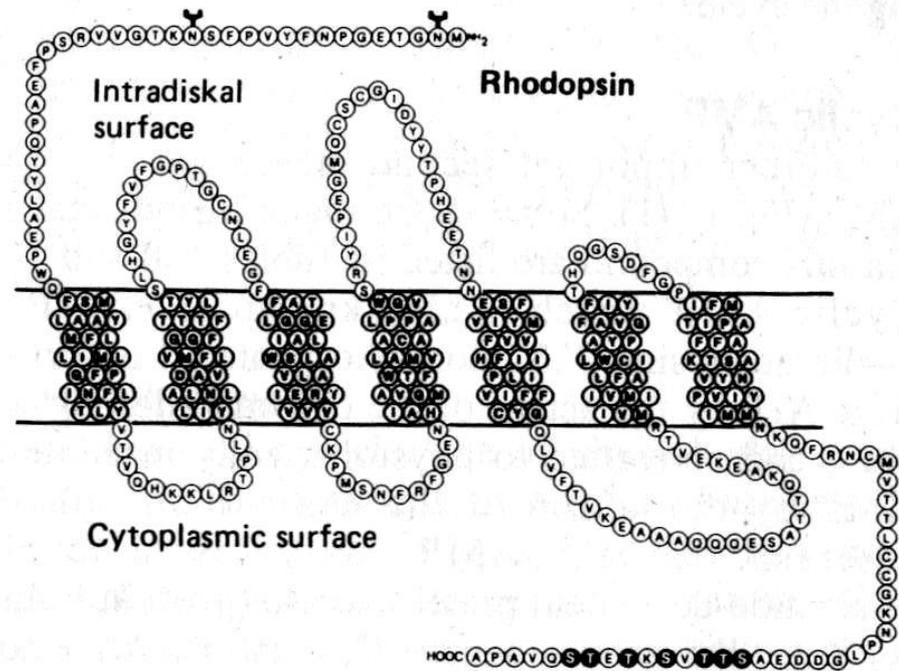
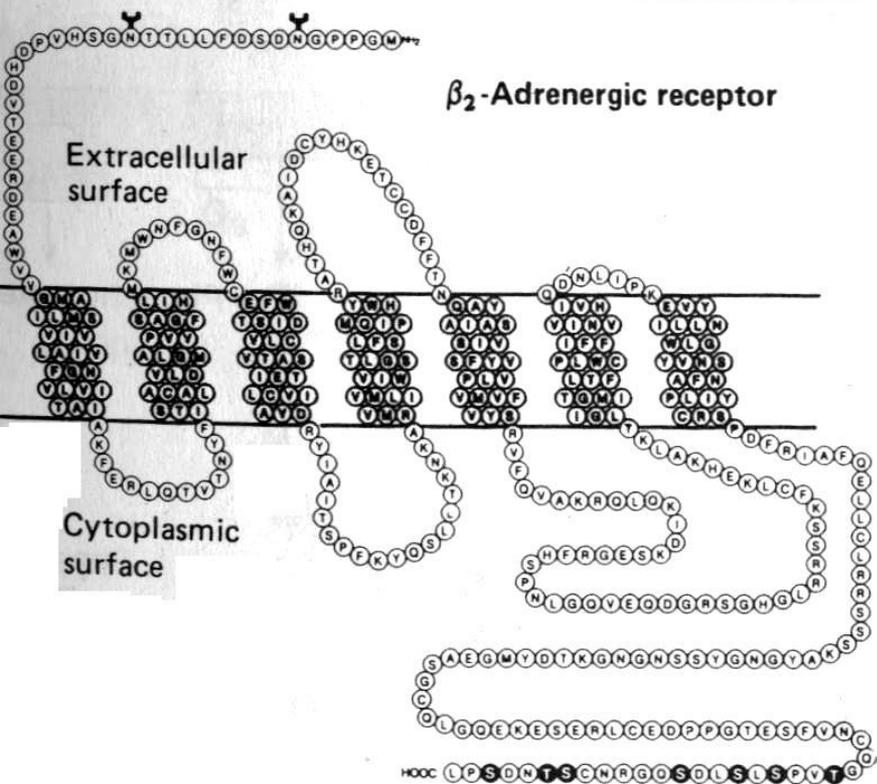
7-трансмембранный рецептор для физиологически-активных соединений



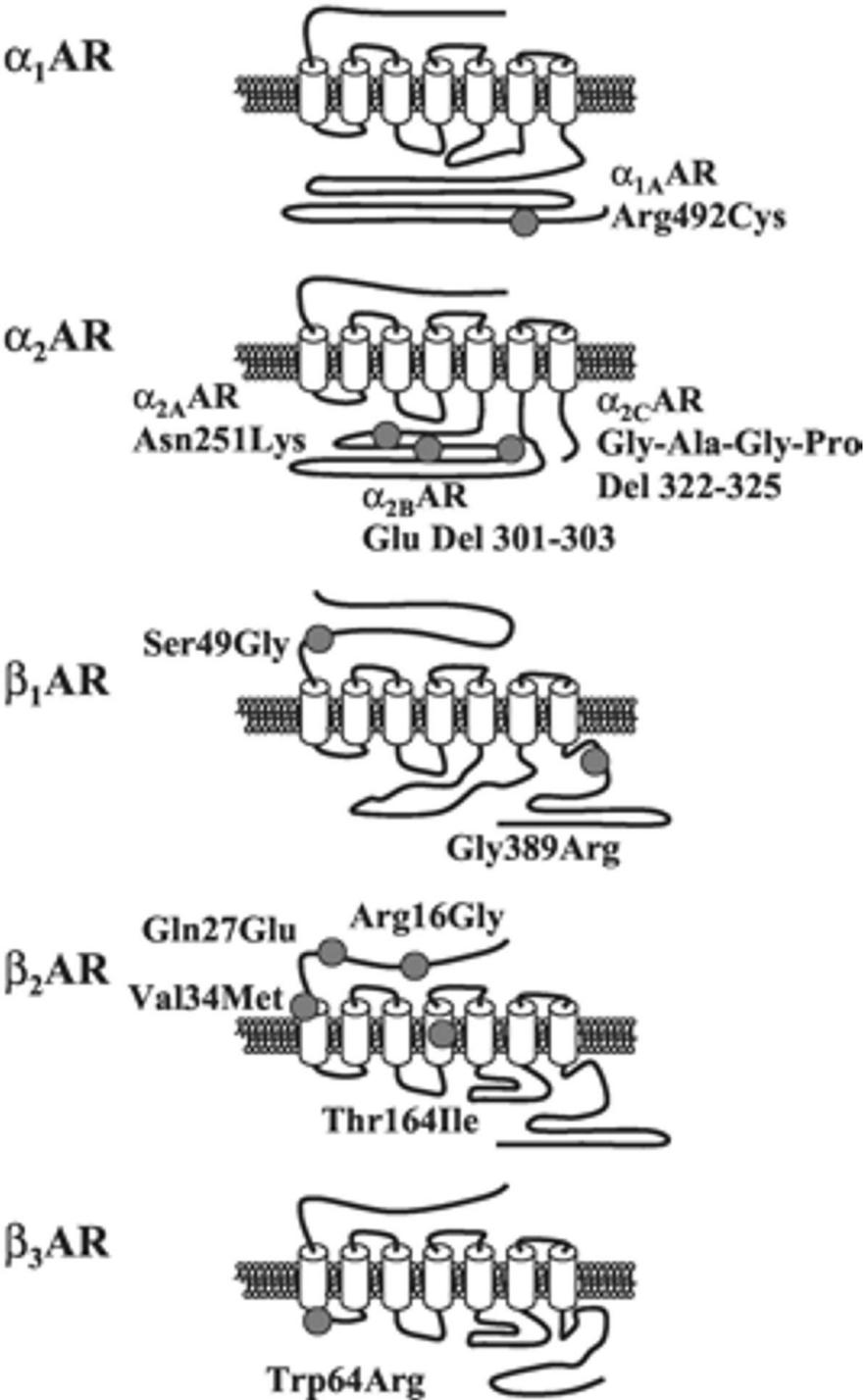
4-трансмембранный рецептор (N-АЦХР)

# КЛАССИЧЕСКИЕ ВТОРИЧНЫЕ МЕССЕНДЖЕРЫ

- ИОНЫ КАЛЬЦИЯ ( $\text{Ca}^{2+}$ )
- цАМФ
- цГМФ
- ИНОЗИТОЛ-3-ФОСФАТ (ИЗФ ИЛИ  $\text{Ins3P}$ )
- ДИАЦИЛГЛИЦЕРОЛ (ДАГ)
- ОКСИД АЗОТА ( $\text{NO}^*$ )
- МОНООКСИД УГЛЕРОДА ( $\text{CO}^*$ )



# Схематическое изображение строения $\alpha$ и $\beta$ - адренорецепторов



$G_{\alpha, \beta, \gamma}$  – суперсемейство

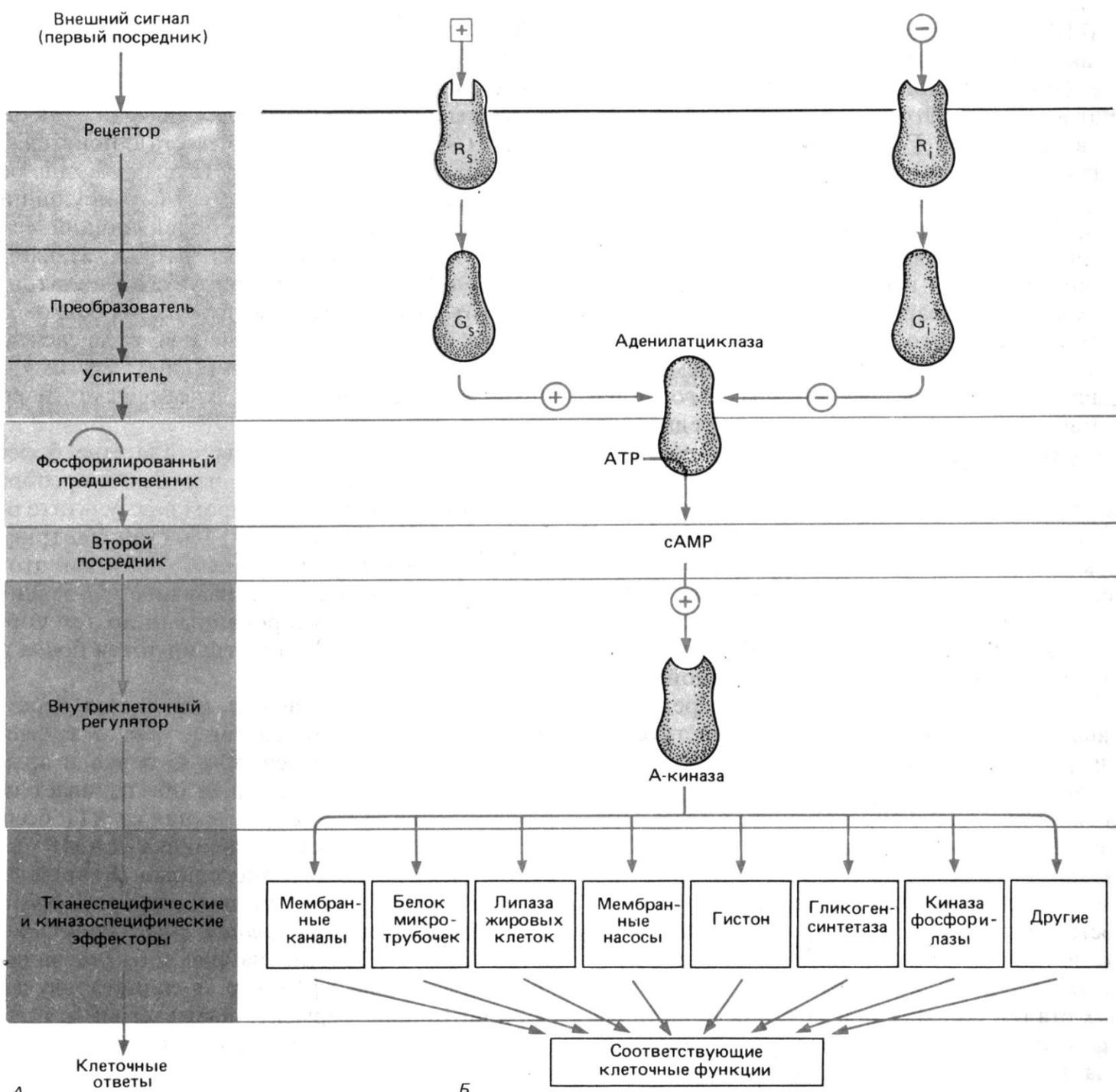
$\alpha$  – 17 изоформ

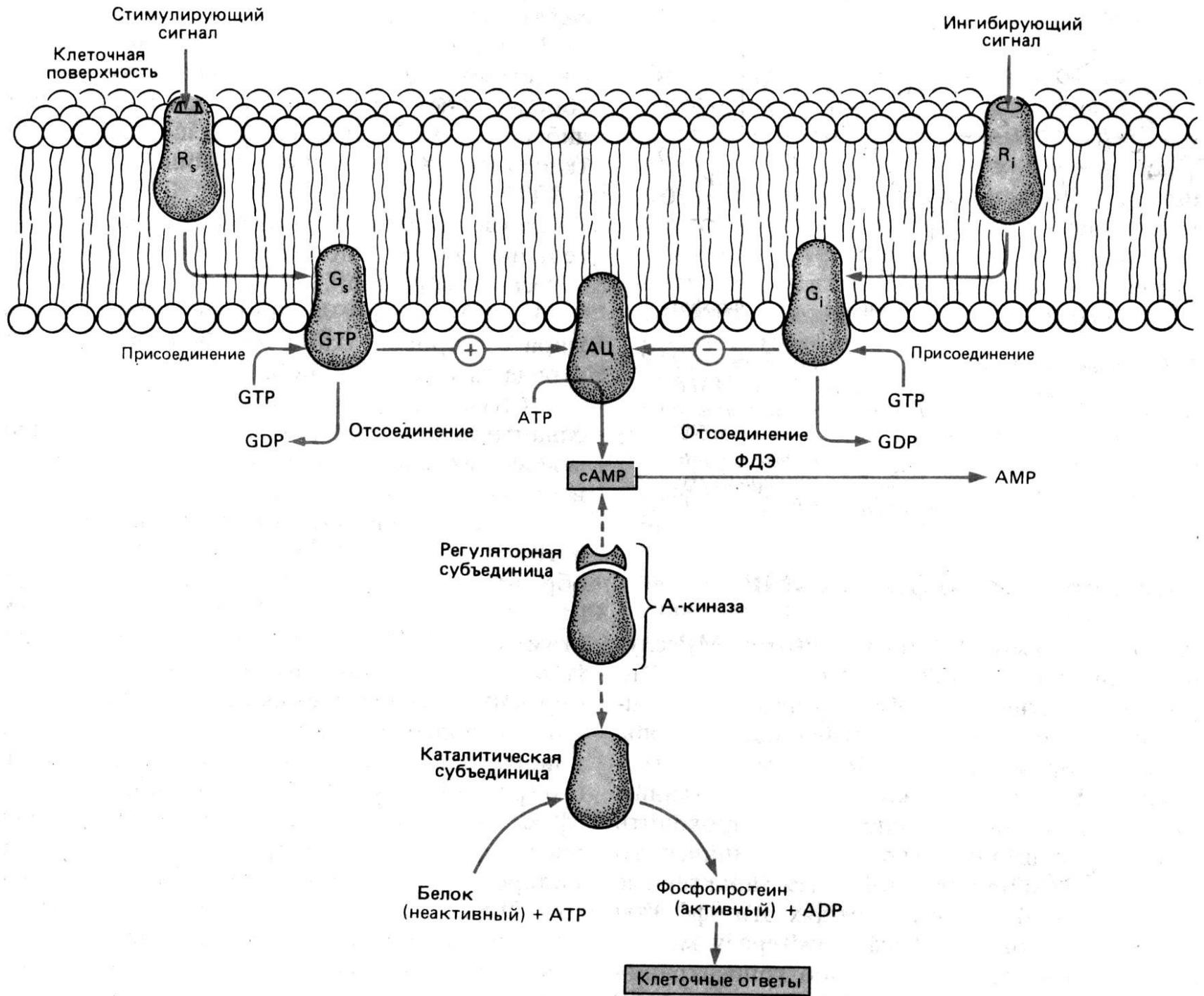
$\beta, \gamma$

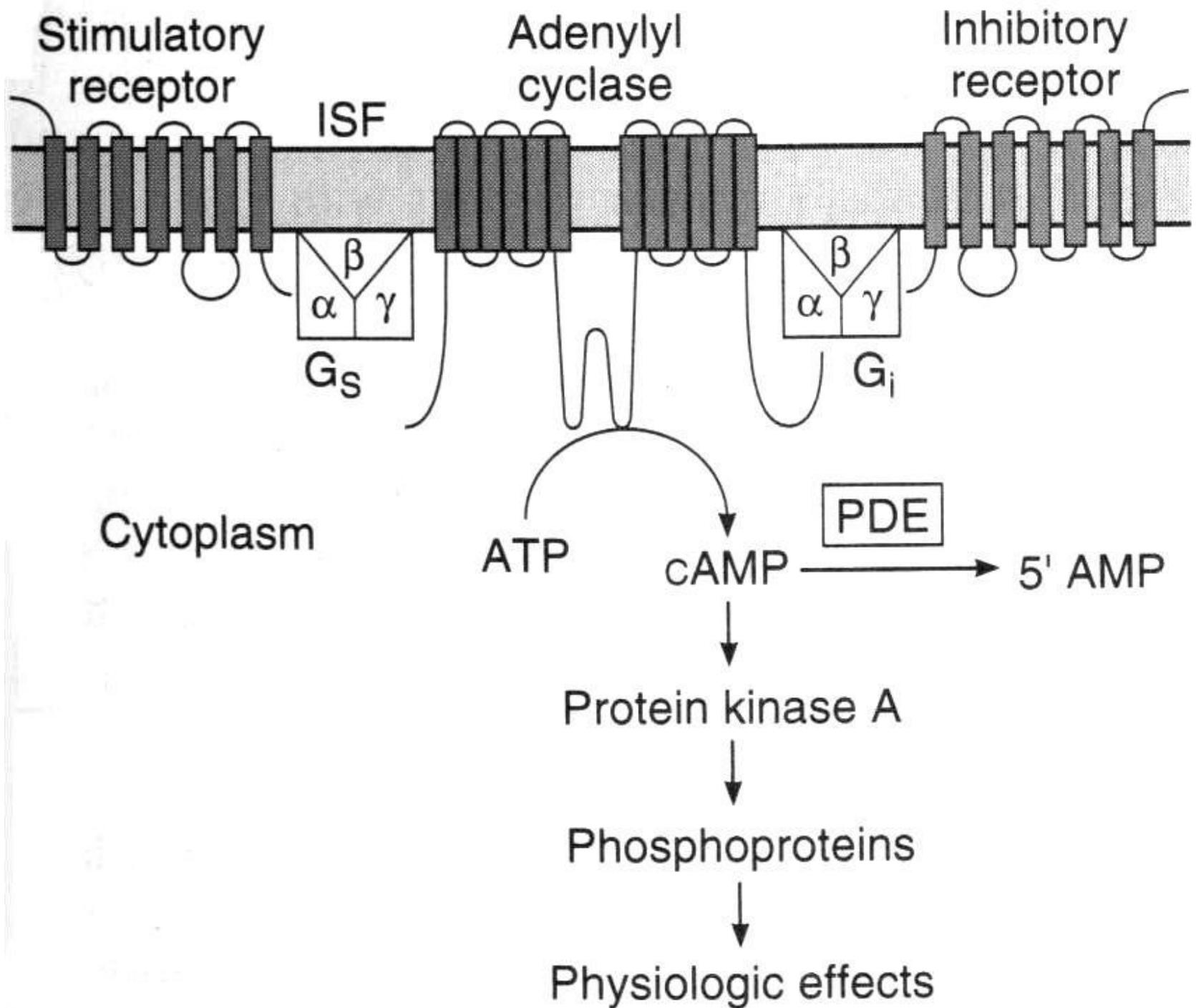
<u><math>\alpha_s</math></u>	<u><math>\alpha_i</math></u>	<u><math>\alpha_g</math></u>	<u><math>\alpha_{12/13}</math></u>	<u><math>\beta</math> – 5 изоформ</u>	<u><math>\gamma</math> – 7 изоформ</u>
<u><math>G_{\alpha_s}</math></u>	<u><math>G\alpha_i</math></u>	<u><math>G\alpha_g</math></u>	<u><math>G\alpha_{12/13}</math></u>	<u><math>G\beta</math></u>	
М.В. $\approx 46/44,5$					
Активируют АДФ (120 кДа) (I – IX)	<u><math>\alpha_i</math> – (1-3)</u> <u><math>\alpha_0</math> – (1-2)</u> <u><math>\alpha_t</math></u> <u><math>\alpha_z</math></u> М.В. $\approx 39-40$ , кДа	<u><math>\alpha_{11}</math></u> <u><math>\alpha_{14}</math></u> <u><math>\alpha_{15}</math></u> <u><math>\alpha_{16}</math></u>	<u><math>\alpha_{12}</math></u> <u><math>\alpha_{13}</math></u>	<u><math>\beta_1</math></u> <u><math>\beta_2</math></u> <u><math>\beta_3</math></u> <u><math>\beta_4</math></u> М.В. $\approx 35$ кДа	<u><math>\gamma</math> – (1-7)</u> М.В. $\approx 7,3-8,5$ кДа
Активируются $\Lambda_1$ холерного токсина за счет АДФ-рибозилирования ГТФазного центра <u><math>\alpha</math>-субъединицы</u>	Активируются Пертусис-токсином за счет АДФ-рибозилирования цистеина в <u>СООН-терминали</u>				

$\beta + \gamma$

тесно связаны между собой и не могут диссоциировать, кроме денатурации

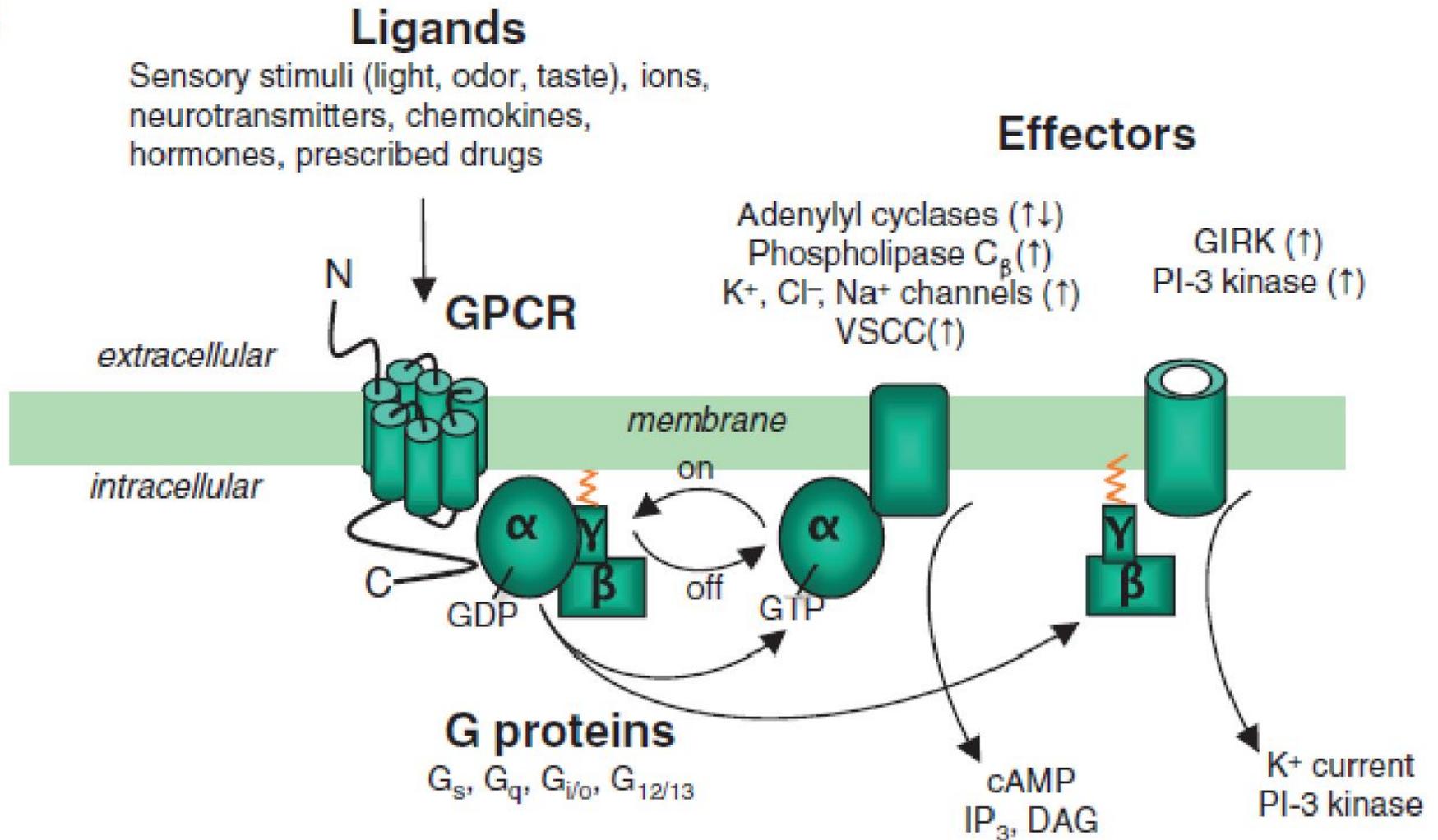


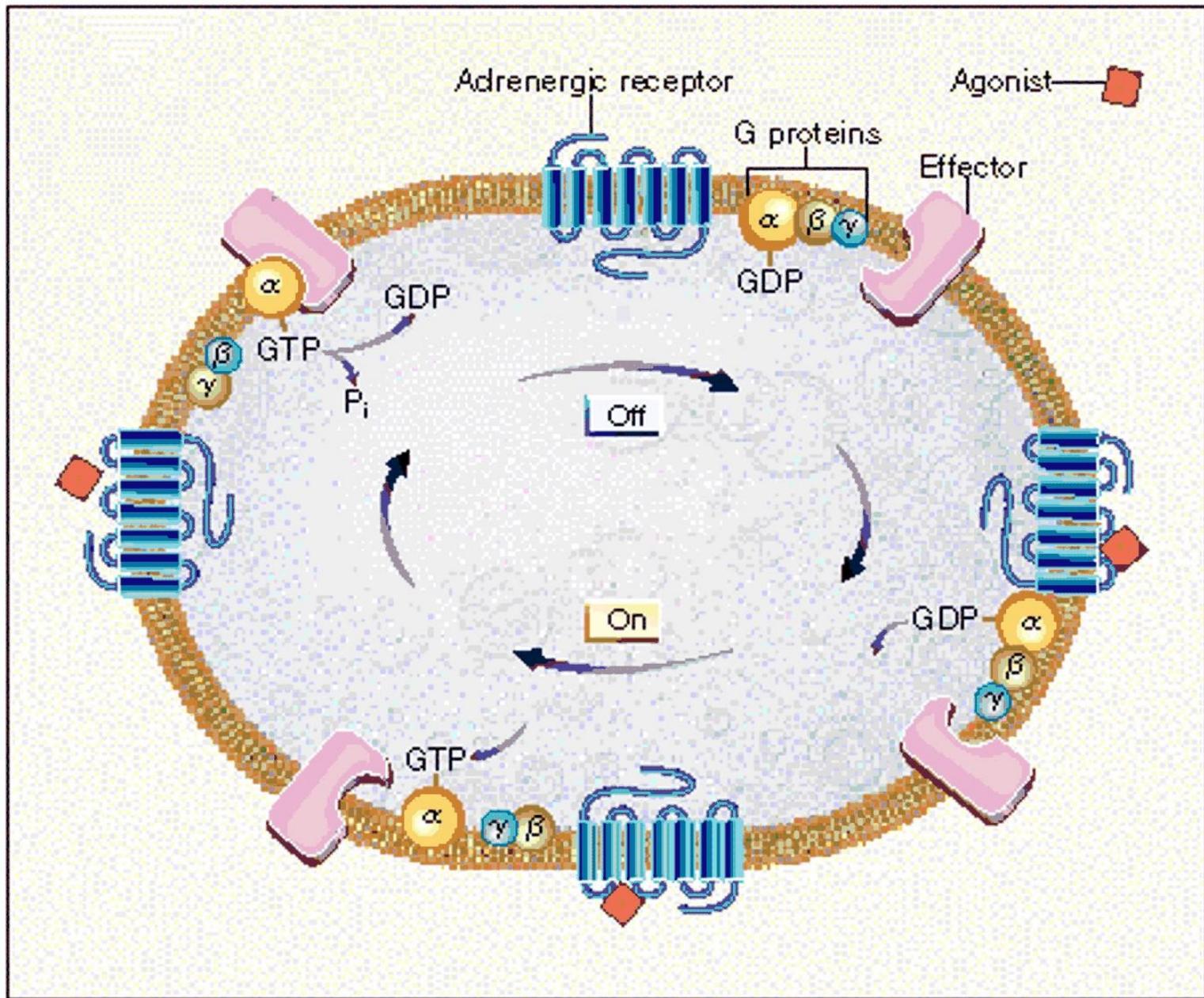




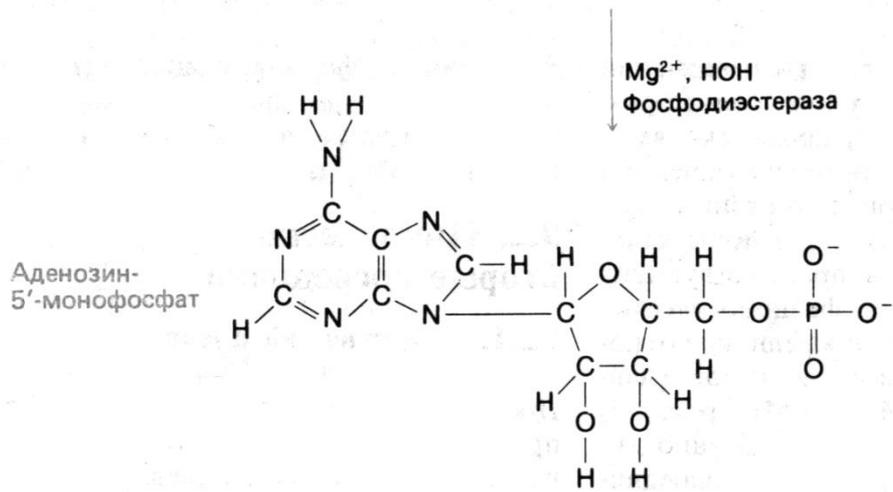
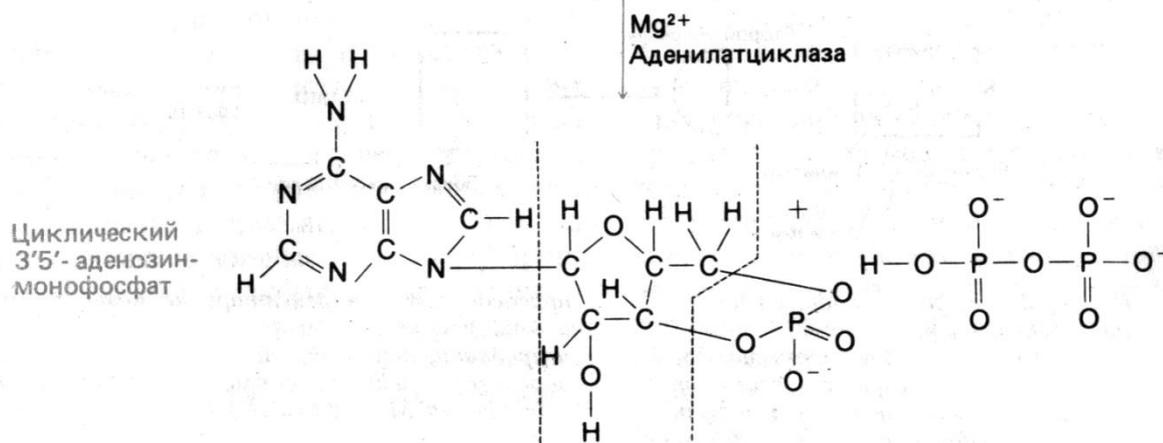
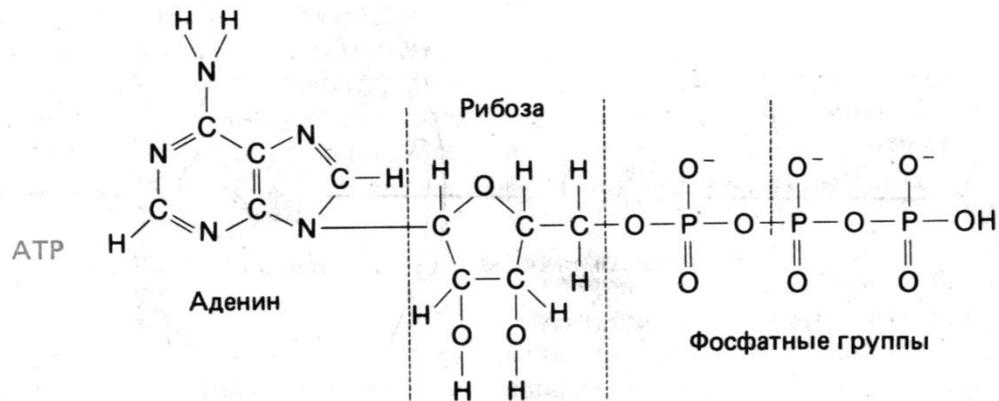
# Сигнальная трансдукция со стороны компонентов G-белка

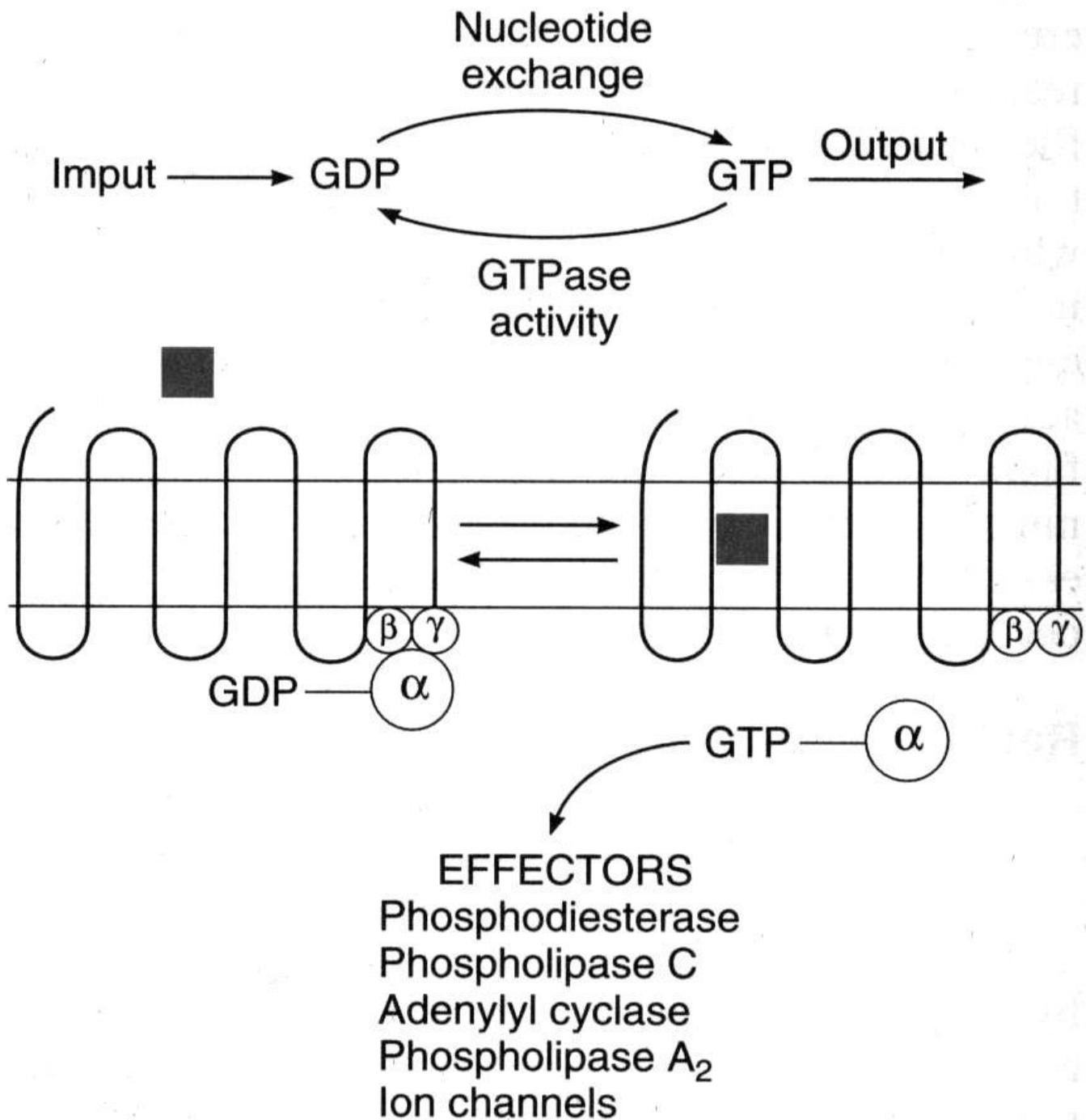
**B**

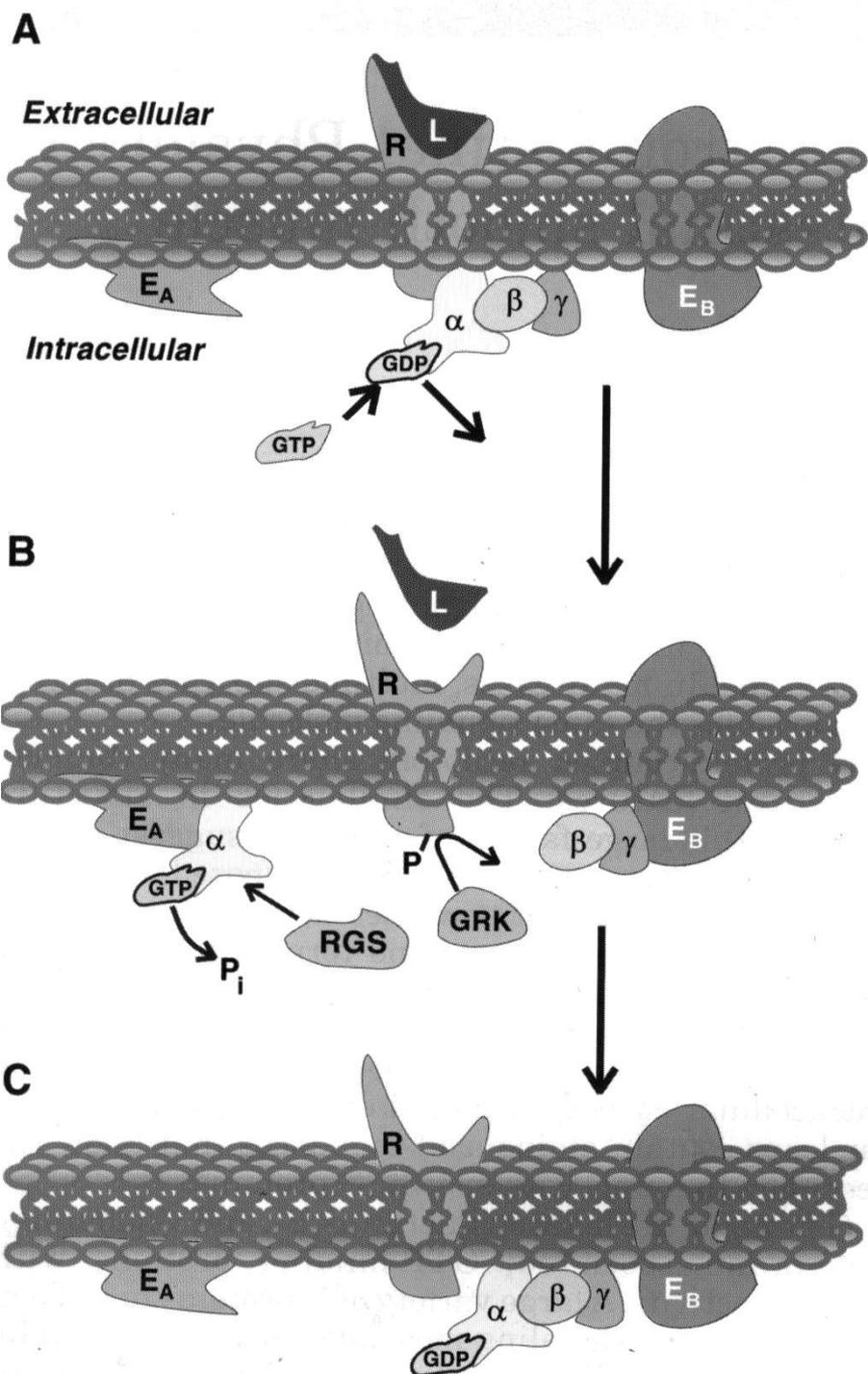




**G - белок- опосредованная сигнальная трансдукция**







# АДЦиклазы – 9 изоформ (от I до IX)

Характеризуется в основном по их чувствительности к  $\text{Ca}^{2+}$  и РК-С.

Тип I и III – стимулируется субмикромолекулярными концентрациями  $\text{Ca}^{2+}$ .

Тип V и VI – ингибируются субмикромолекулярными концентрациями  $\text{Ca}^{2+}$ .

Тип II и VII – стимулируется РК-С.

Тип IV – не обладает чувствительностью ни к  $\text{Ca}^{2+}$ , ни к РК-С.

Тип IX – ингибируются Са-чувствительной фосфатазой – кальцинсурином.

Тип V и VI – наиболее вероятная мишень для G-белков чувствительных к пертуссис-токсину.

# Фосфодиастеразы (PDES) PDE1,-2,-3,-4,-5,-6,-7.

7 генных семейств определяют синтез изоформ 1 – 7,  
где >50 различных PDES.

PDE -3,-4,-7 – разрушают преимущественно цАМФ.

PDE -1,-2,-5,-6 - разрушают преимущественно цГМФ.

Неселективный ингибитор – 3-изобутил-1-метилксантин (JBMX).

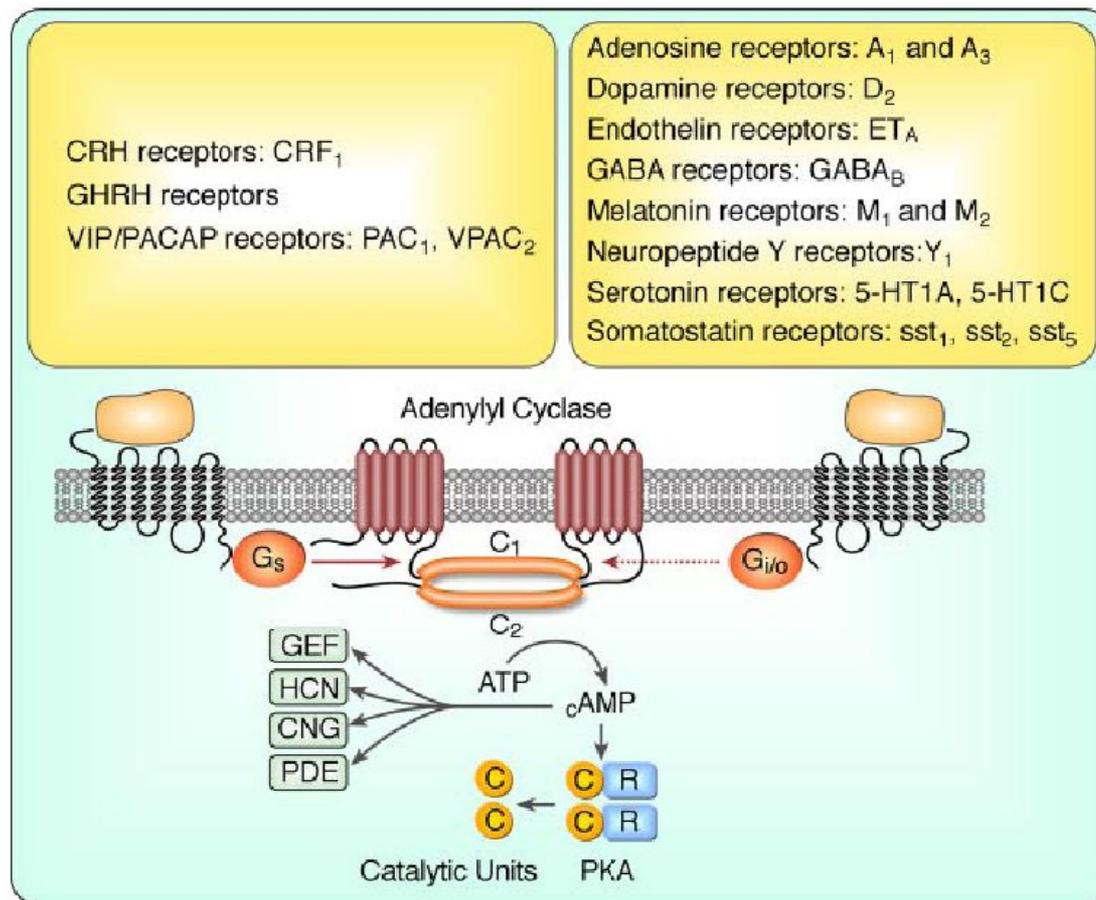
PDE-4 – генное семейство имеет 4 подсемейства PDE-4A-D, которые дают 15-20 вариантов в этих субсемействах.

PDE-1 – хорошо выражена в ГМК.

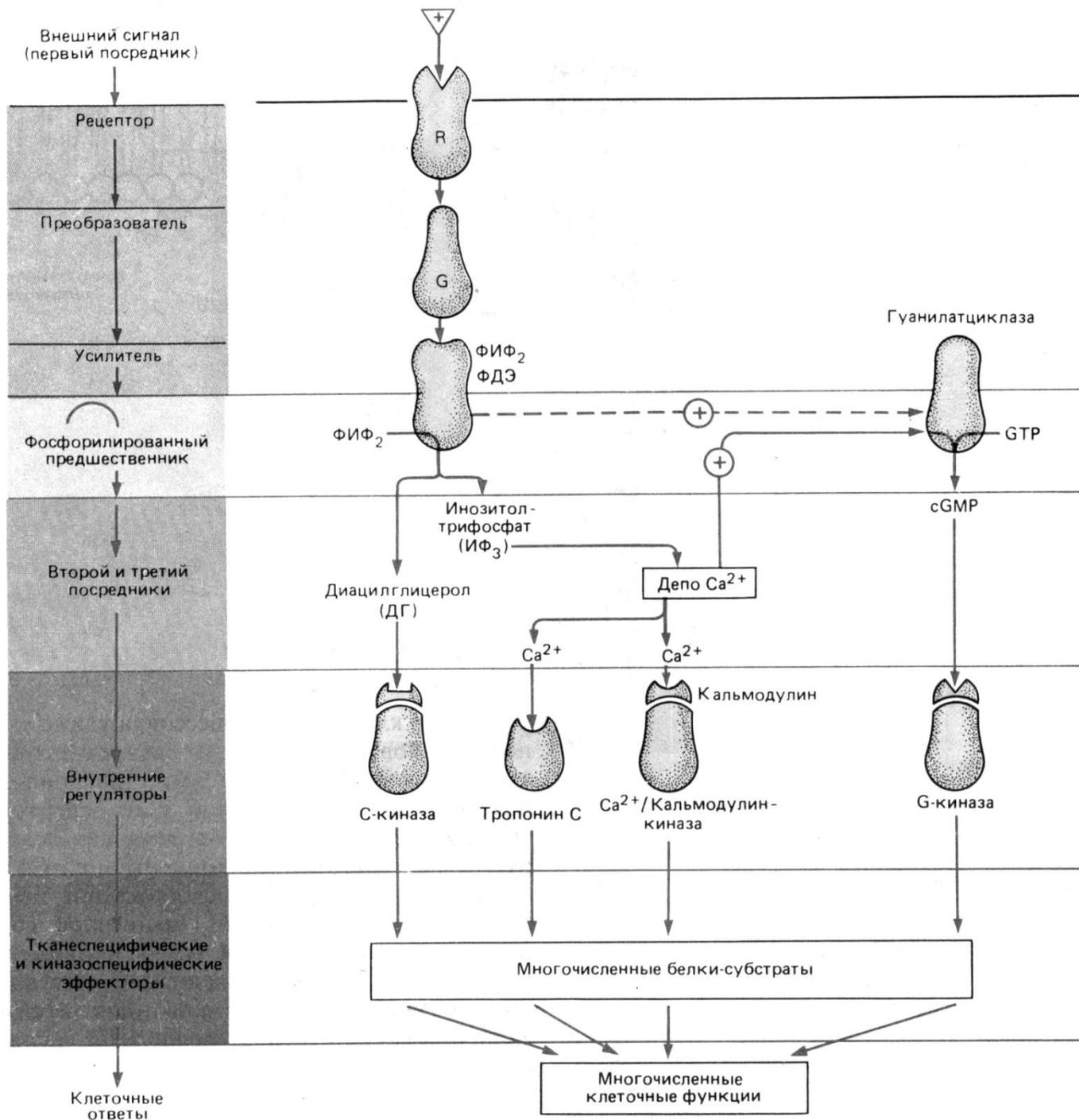
# **PDE** **изоформы и их регуляторные свойства.**

Тип	Эффектор	Предпочтительный субстрат	Км, $\mu\text{M}$		Пример ингибиторов
			цАМФ	цГМФ	
1	$\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$	цГМФ	10-70	2-10	Винпоцетин
2	цГМФ-стимул.	цГМФ/цАМФ	30-105	10-30	ЕННА
3	цГМФ-ингиб.	цГМФ/цАМФ	0,1-0,5	0,1-0,5	Индомедин, ликсозанон
4	Ролипрен-чувствит.	цГМФ	1,5-2,0	>50	Ролипрен, RO20-178
5	цГМФ	цГМФ	>40	1,5	Запринаст, MV5445
6	Свет	цГМФ	>500	17-20	Запринаст
7	Ролипрен	цГМФ	0,2	-	-

**ЕННА – эритро 9 (2гидрокси 3нанил) аденин**

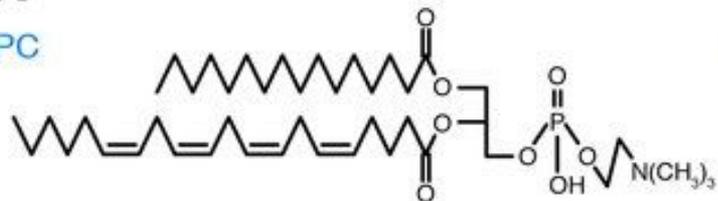


**FIG. 11.** Pituitary cells express GPCRs that engage the cAMP signaling pathway. *Top left*, A small number of neurohormones act through GPCRs coupled to G<sub>s</sub> heterotrimeric proteins, and their  $\alpha$ -subunit binds to AC, leading to stimulation of cAMP production. cAMP acts as an intracellular messenger by directly activating HCN and CNG channels, and indirectly through PKA. Binding of cAMP to PKA leads to dissociation of the catalytic (C) from regulatory (R) subunits. The messenger function of cAMP is terminated by PDEs and by efflux of cAMP mediated by cyclic nucleotide pumps (not shown). *Top right*, Coupling of several GPCRs to G<sub>i/o</sub> and/or G<sub>s</sub> provide an effective mechanism for inhibition of adenylyl cyclase activity by their  $\alpha$ -subunits. In addition to inhibition of the cAMP signaling pathway, these receptors also modulate electrical activity through  $\beta\gamma$  dimers acting on K<sub>ir</sub> and Ca<sub>v</sub> channels (not shown).

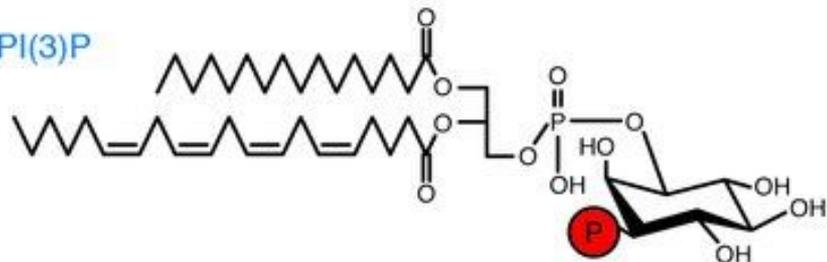


**A**

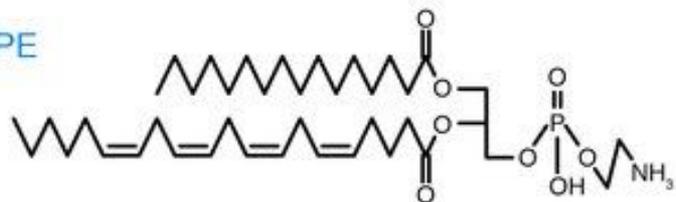
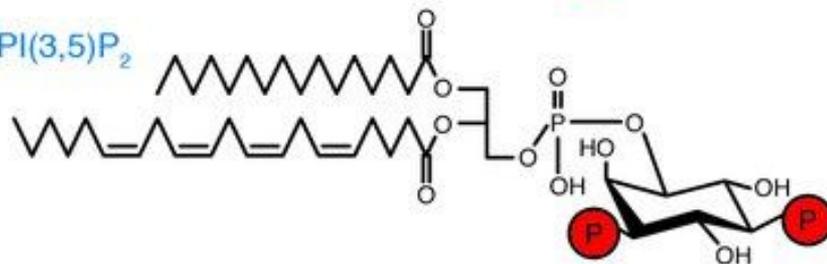
PC



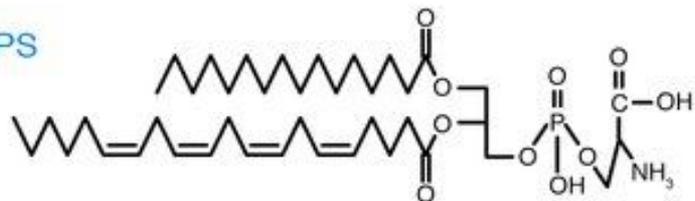
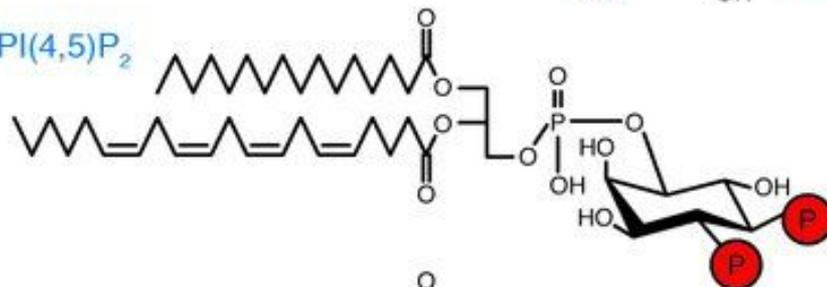
PI(3)P



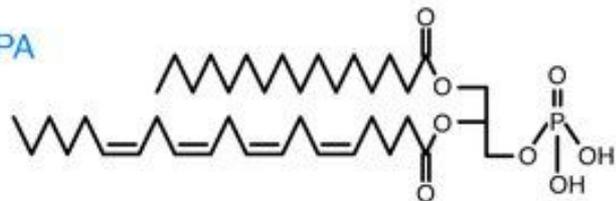
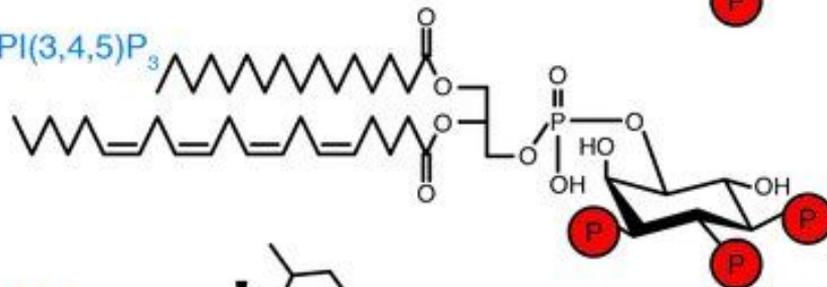
PE

PI(3,5)P<sub>2</sub>

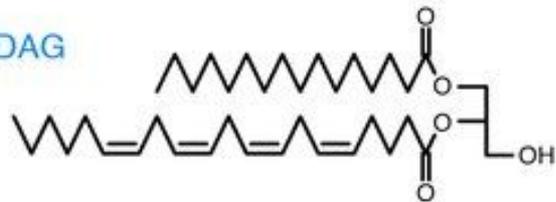
PS

PI(4,5)P<sub>2</sub>

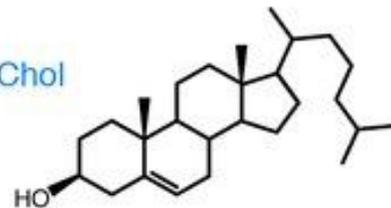
PA

PI(3,4,5)P<sub>3</sub>

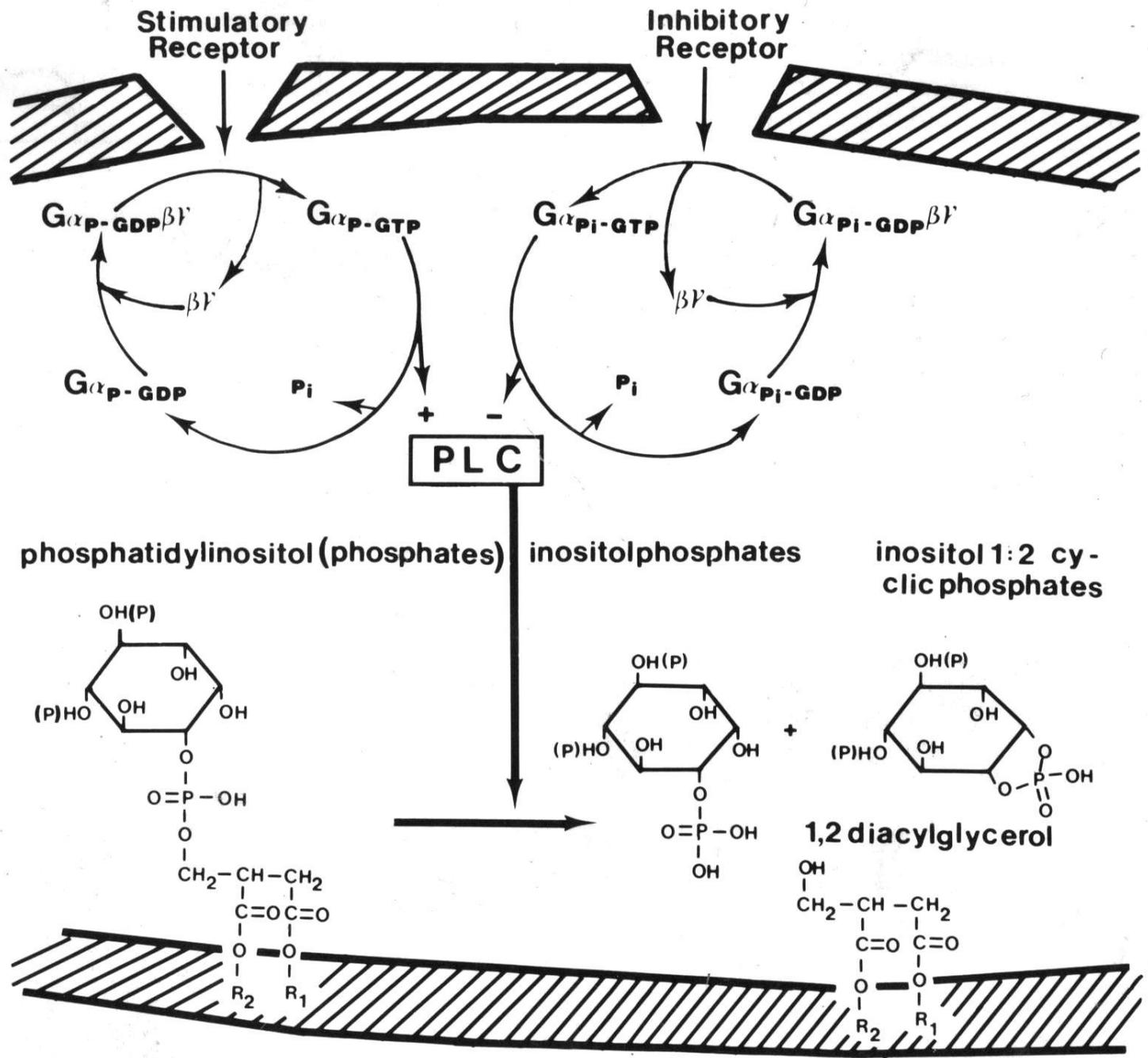
DAG



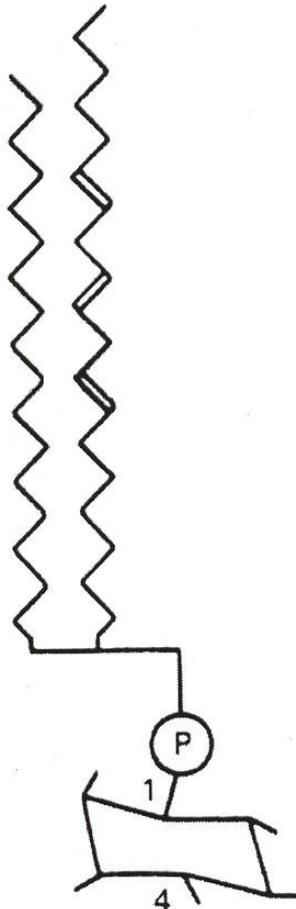
Chol



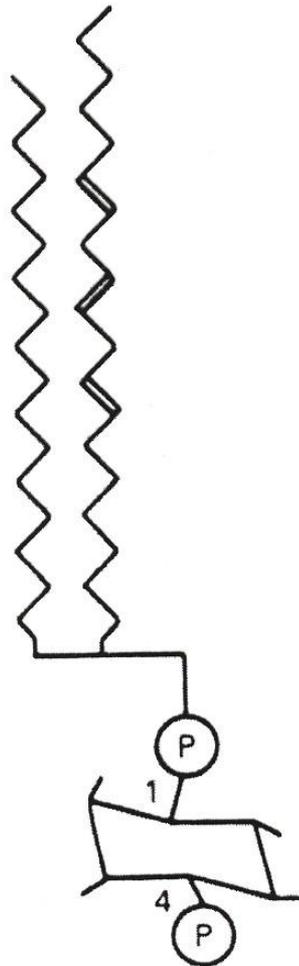




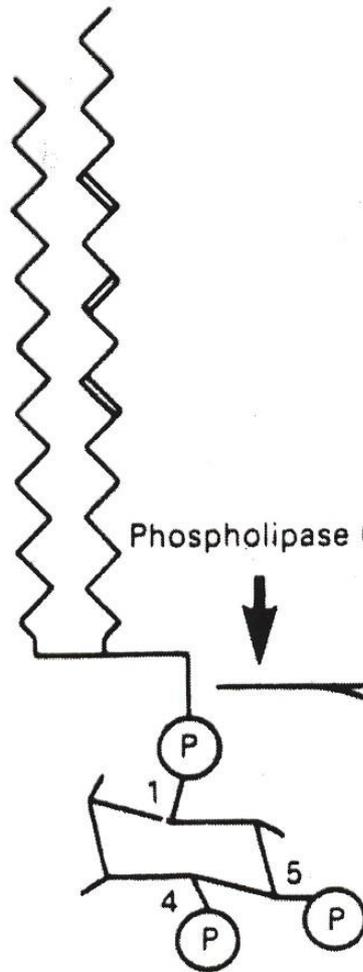
Phosphatidylinositol  
(PI)



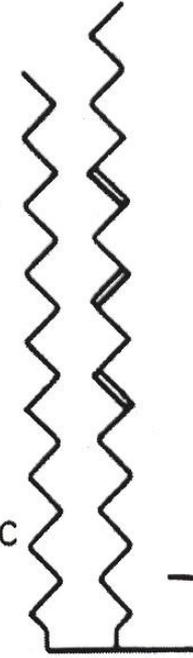
PIP



PIP<sub>2</sub>



Diacylglycerol



Phospholipase C



Inositol  
+

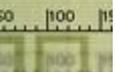
CDP-diacylglycerol

IP

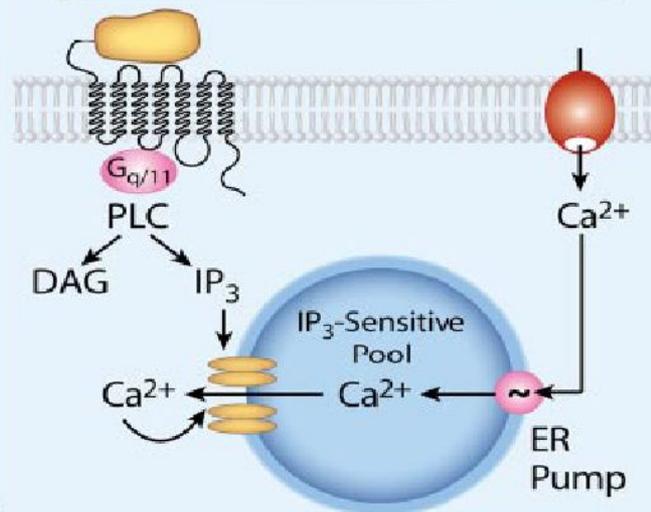
IP<sub>2</sub>

IP<sub>3</sub>

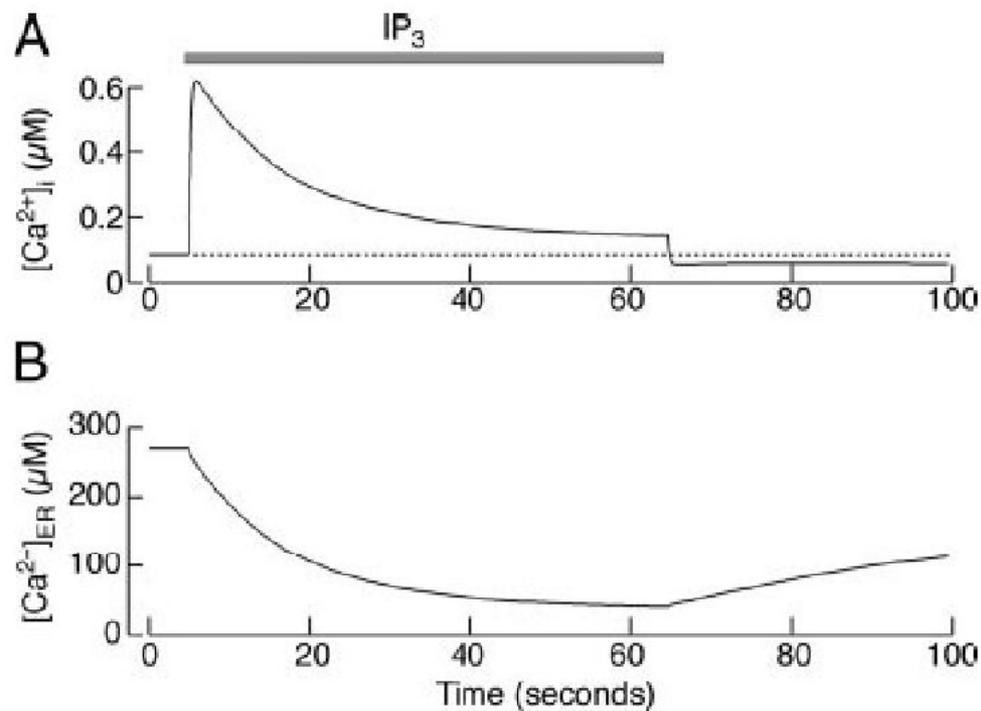
Phosphatidic acid



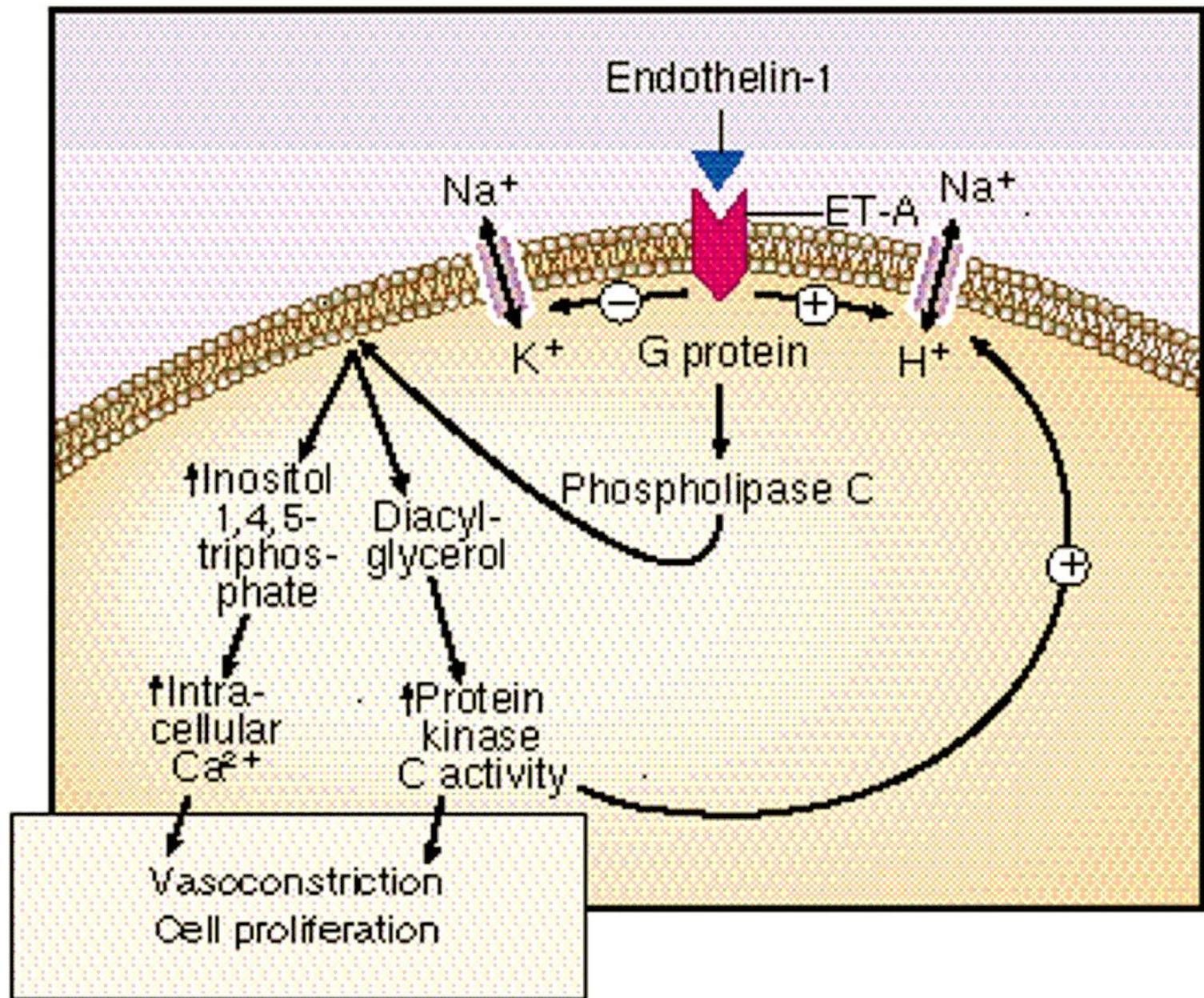
Acetylcholine receptors: M1, M3  
 Angiotensin receptors: AT<sub>1B</sub>  
 ATP: P2Y<sub>1</sub>, P2Y<sub>2</sub>  
 Endothelin receptors: ET<sub>A</sub>  
 Ghrelin receptors: GHS-R1a  
 GnRH receptors  
 Serotonin receptors: 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT-2B  
 Substance P receptors: NK-1  
 TRH Receptors  
 Vasopressin receptors: V<sub>1b</sub>, OT  
 VIP/PACAP receptors: PAC<sub>1b</sub>



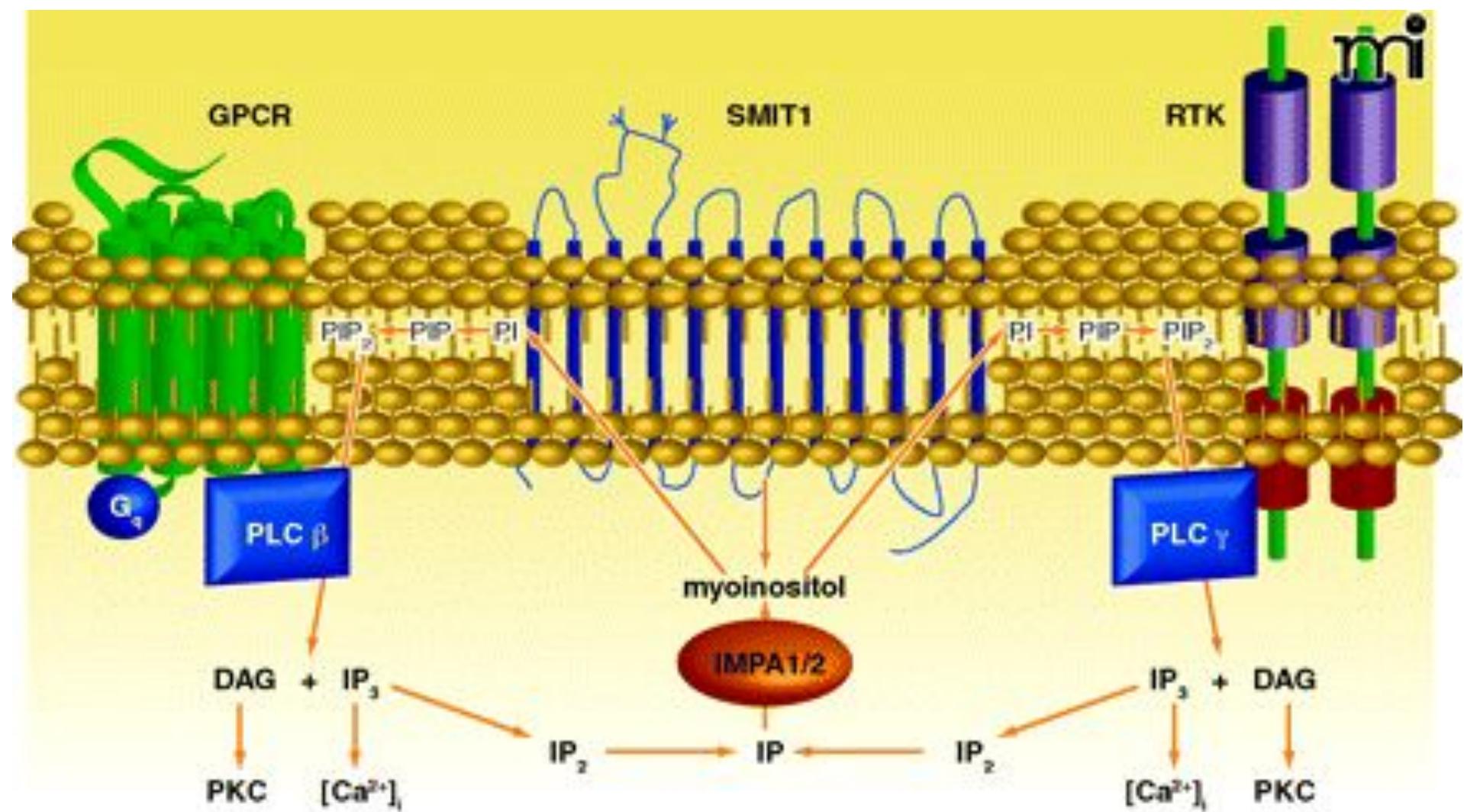
**FIG. 12.** Expression of Ca<sup>2+</sup>-mobilizing GPCRs in endocrine pituitary cells. *Top rectangle*, Ca<sup>2+</sup>-mobilizing GPCRs expressed in mammalian pituitary cells. Activation of these receptors by hypothalamic or intrapituitary hormones leads to dissociation of heterotrimeric G proteins, and their α-subunit (and in some cases βγ-subunits) stimulates PLC. This enzyme serves as an amplifier by producing two intracellular messengers: IP<sub>3</sub> and DAG. IP<sub>3</sub> binds to its receptors in the ER and evokes Ca<sup>2+</sup> release, called Ca<sup>2+</sup> mobilization. During sustained agonist occupancy, Ca<sup>2+</sup> mobilization is accompanied by Ca<sup>2+</sup> flux into the cell.

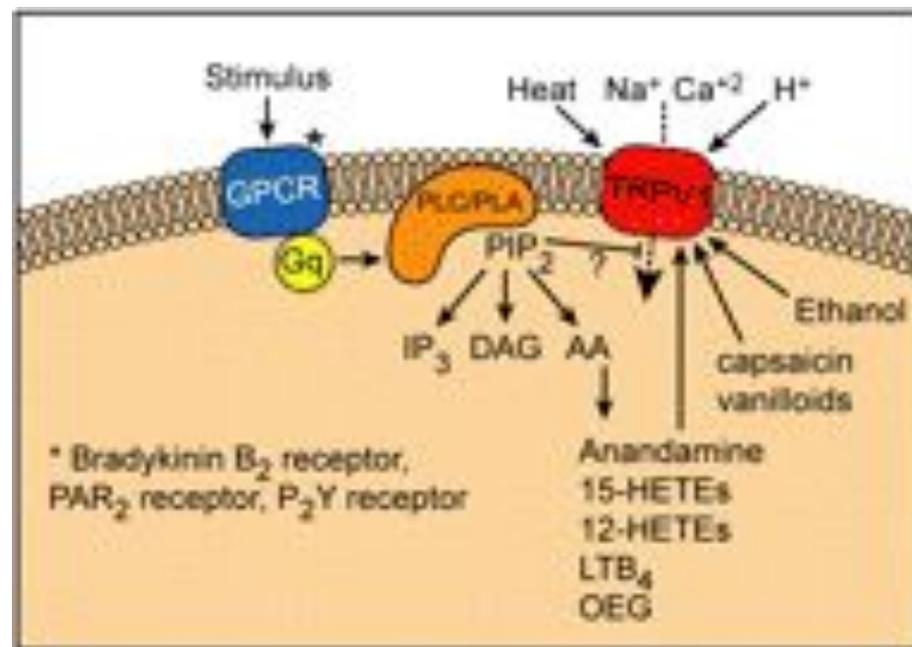


**FIG. 13.** Model simulation of the pulse-decay-plateau  $\text{Ca}^{2+}$  response to activation of the  $G_{q/11}$  pathway. A, Activation of the pathway results in production of  $\text{IP}_3$ , which binds to  $\text{IP}_3\text{Rs}$  and releases  $\text{Ca}^{2+}$  from the ER into the cytosol. This results in a rapid rise in  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  and subsequent decay to an elevated plateau. In this and all other modeling figures, the  $\text{IP}_3$  concentration is constant during simulated application. B, Partial depletion of the ER  $\text{Ca}^{2+}$  store due to release of  $\text{Ca}^{2+}$  through  $\text{IP}_3\text{R}$ . The slow  $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ER}}$  decay underlies the slow decay of  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ . This model and others used in the article can be downloaded as freeware from [www.math.fsu.edu/~bertram/software/pituitary](http://www.math.fsu.edu/~bertram/software/pituitary).

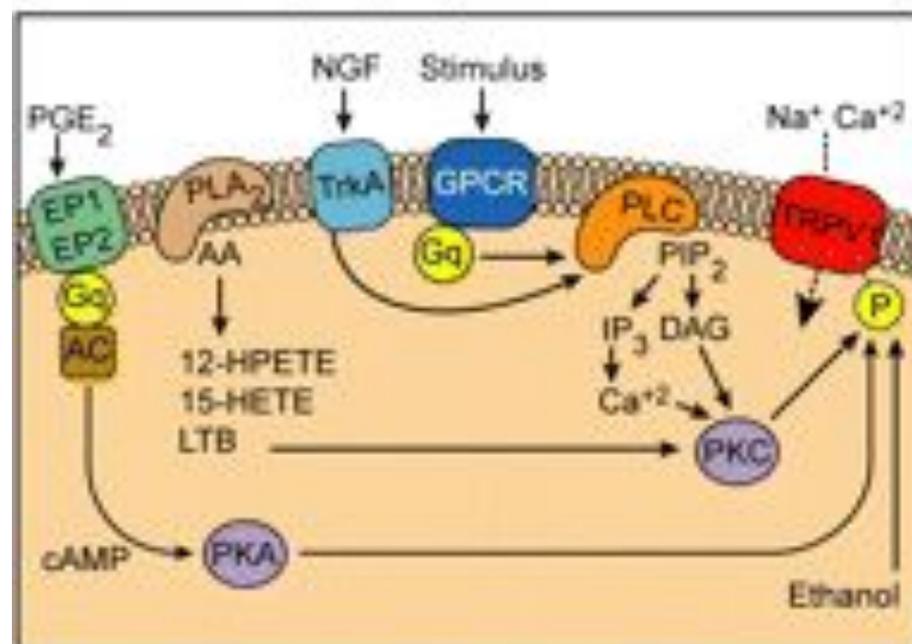


**Сигнальная трансдукция при активации ЭТ - 1 рецептора**





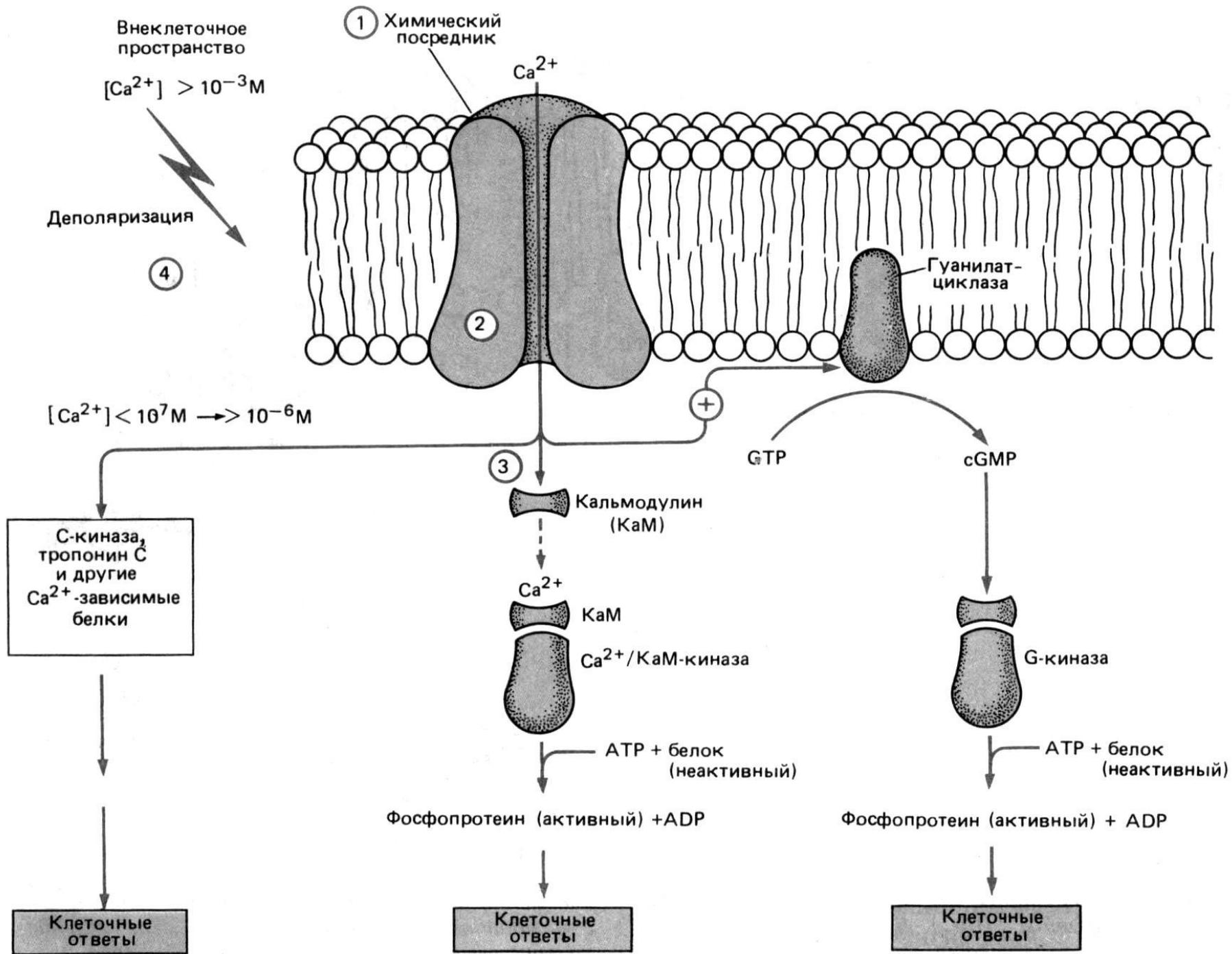
**B** Sensitization by phosphorylation.

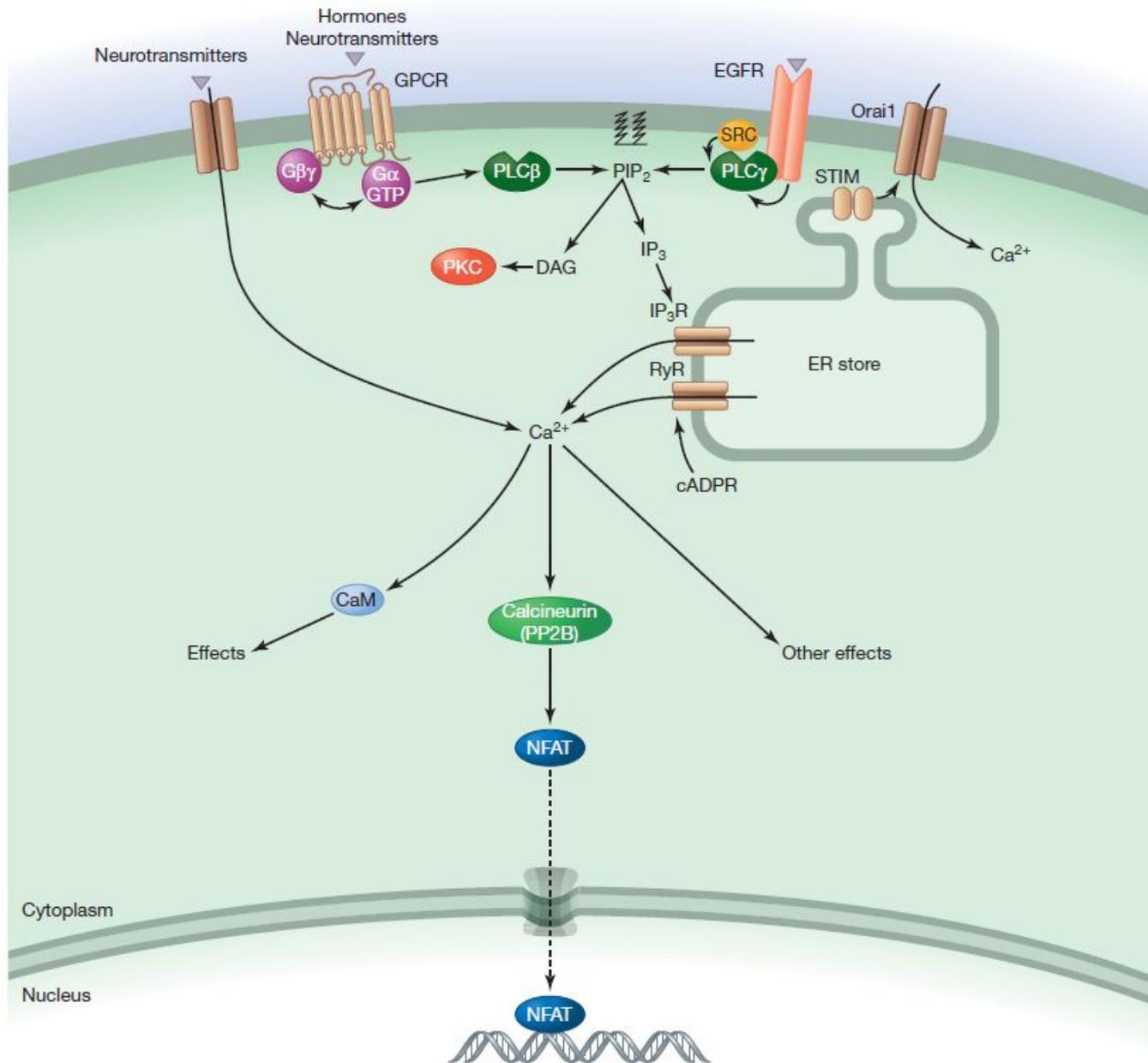


**Table 4-2.** Mechanism of action of selected neurotransmitters.

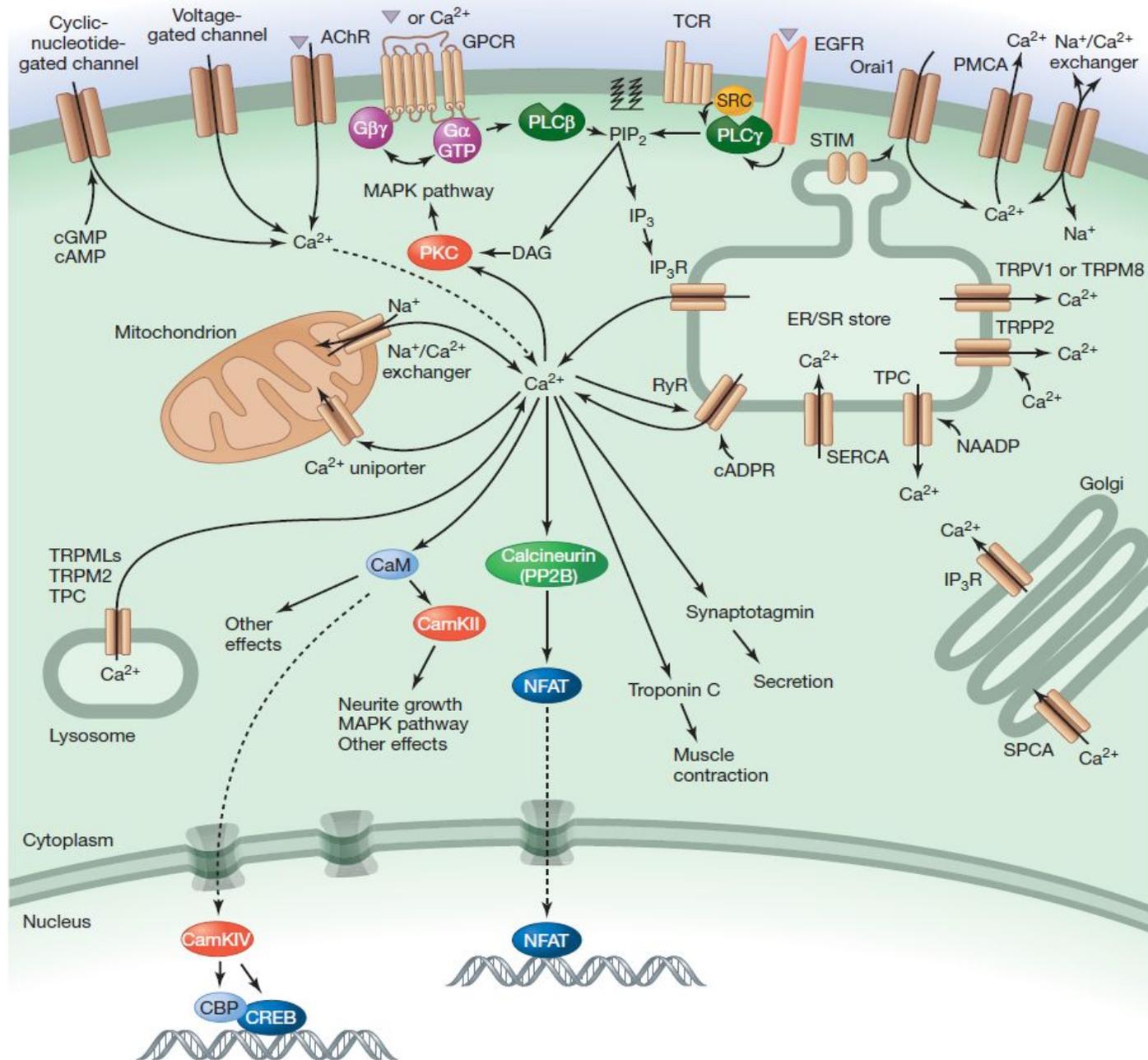
Transmitter	Receptor	Second Messenger	Net Channel Effects
Acetylcholine	Nicotinic M <sub>1</sub> M <sub>2</sub> (cardiac) M <sub>3</sub> M <sub>4</sub> (glandular) M <sub>5</sub>	--- + IP <sub>3</sub> , DAG ) Cyclic AMP ) Cyclic AMP + IP <sub>3</sub> , DAG + IP <sub>3</sub> , DAG	+ Na <sup>+</sup> , other small ions + Ca <sup>2+</sup> + K <sup>+</sup>
Dopamine	D <sub>1</sub> , D <sub>5</sub> D <sub>2</sub> D <sub>3</sub> , D <sub>4</sub>	+ Cyclic AMP ) Cyclic AMP ) Cyclic AMP	+ K <sup>+</sup> , ) Ca <sup>2+</sup>
Norepinephrine <sup>1</sup>	α <sub>1</sub> α <sub>2</sub> β <sub>1</sub> β <sub>2</sub> β <sub>3</sub>	+ IP <sub>3</sub> , DAG ) Cyclic AMP + Cyclic AMP + Cyclic AMP + Cyclic AMP	) K <sup>+</sup> + K <sup>+</sup> , ) Ca <sup>2+</sup>
5HT	5HT <sub>1A</sub> 5HT <sub>1B</sub> 5HT <sub>1C</sub> 5HT <sub>1D</sub> 5HT <sub>2</sub> 5HT <sub>3</sub> 5HT <sub>4</sub>	) Cyclic AMP ) Cyclic AMP + IP <sub>3</sub> , DAG ) Cyclic AMP + IP <sub>3</sub> , DAG --- + Cyclic AMP	+ K <sup>+</sup>  ) K <sup>+</sup> ) K <sup>+</sup> + Na <sup>+</sup>
Adenosine	A <sub>1</sub> A <sub>2</sub>	) Cyclic AMP + Cyclic AMP	
Glutamate	Metabotropic Ionotropic AMPA, Kainate NMDA	+ IP <sub>3</sub> , DAG --- ---	+ Na <sup>+</sup> + Na <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup>
GABA	GABA <sub>A</sub> GABA <sub>B</sub>	--- + IP <sub>3</sub> , DAG	+ Cl <sup>-</sup> + K <sup>+</sup> , ) Ca <sup>2+</sup>

<sup>1</sup>Three subtypes of α<sub>1</sub> and 3 subtypes of α<sub>2</sub> receptors have been cloned.

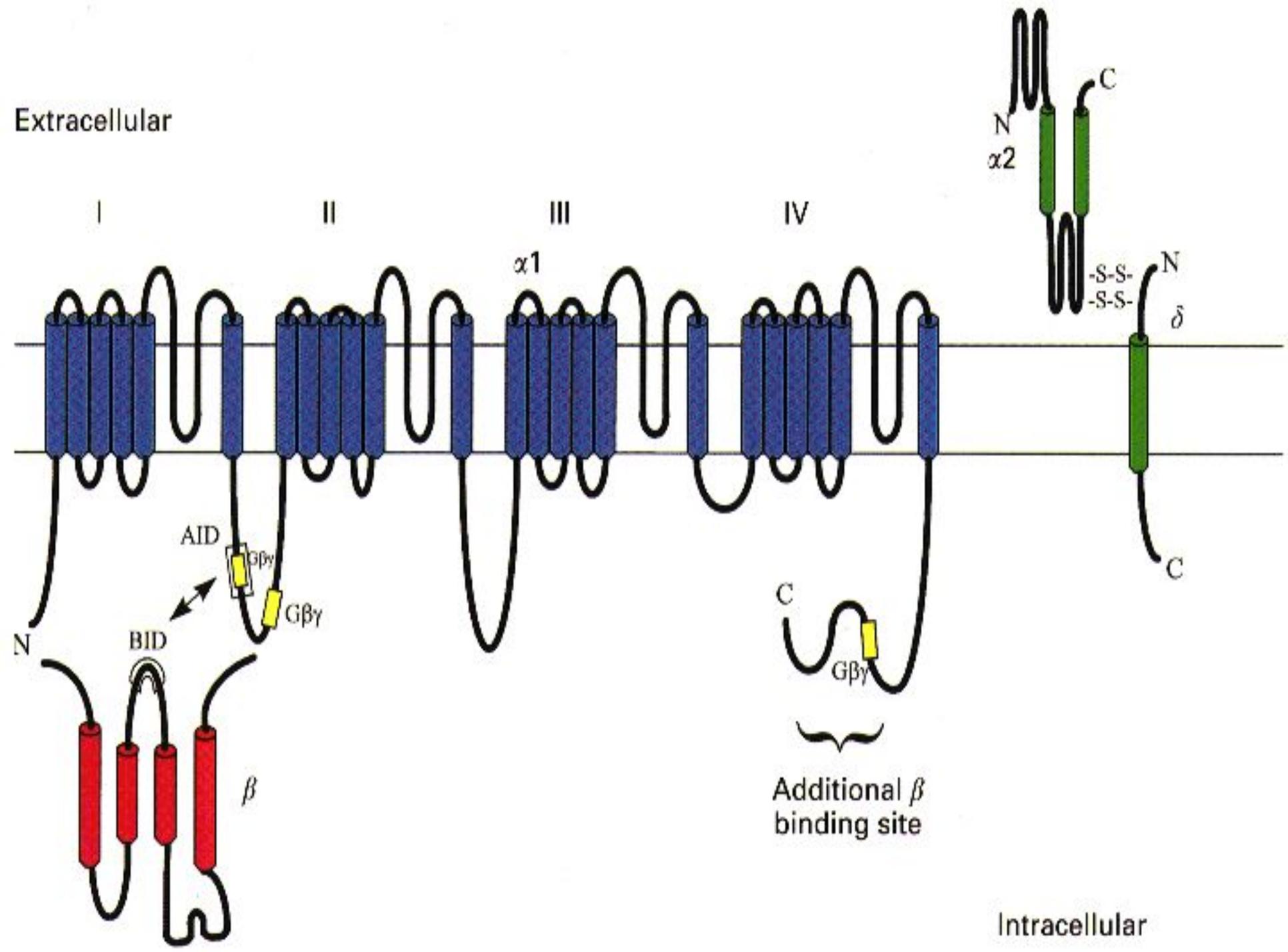


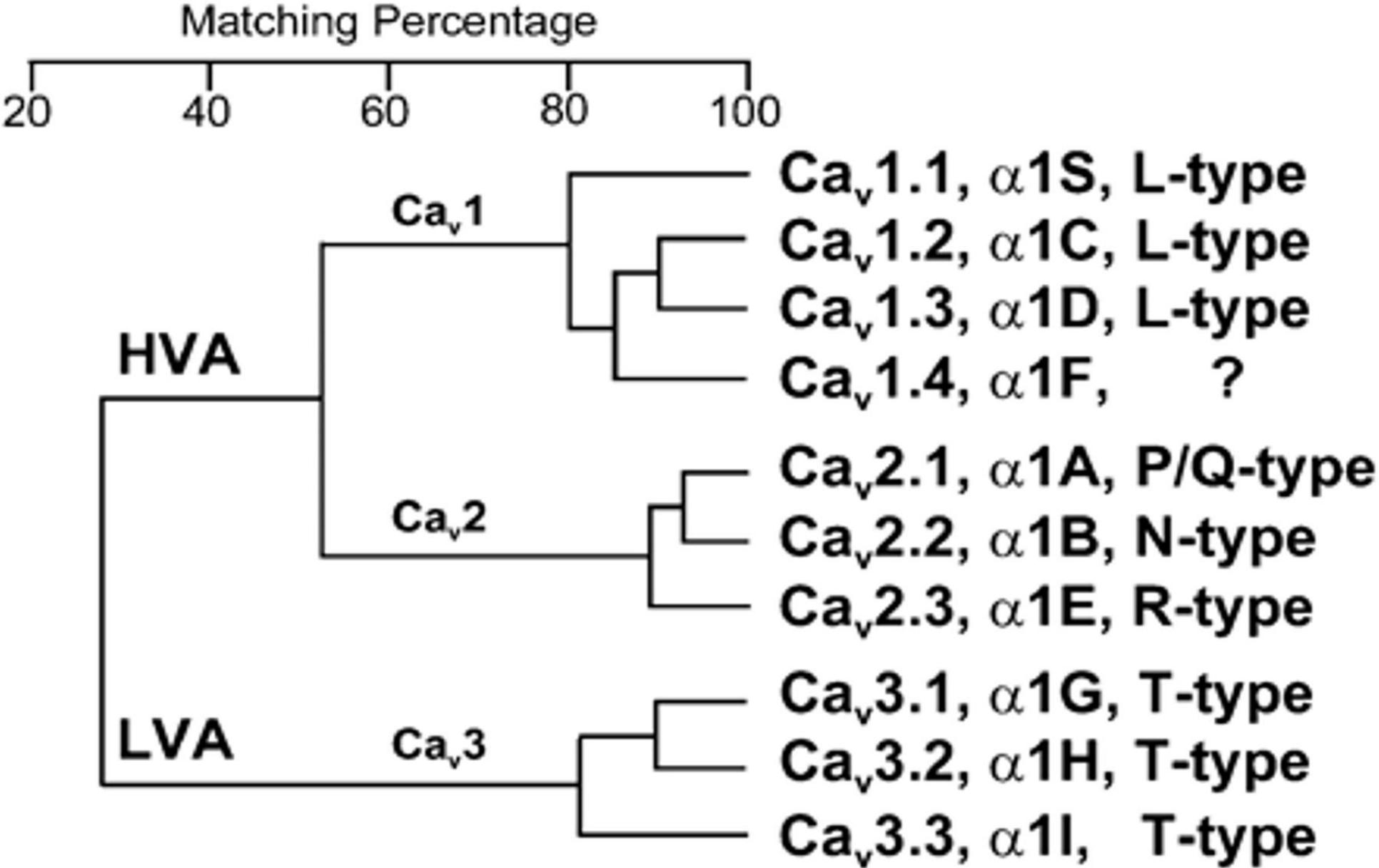


**Роль кальция в регуляции функции клеток**



**Различные пути регуляции клеточных ответов с участием ионов кальция**



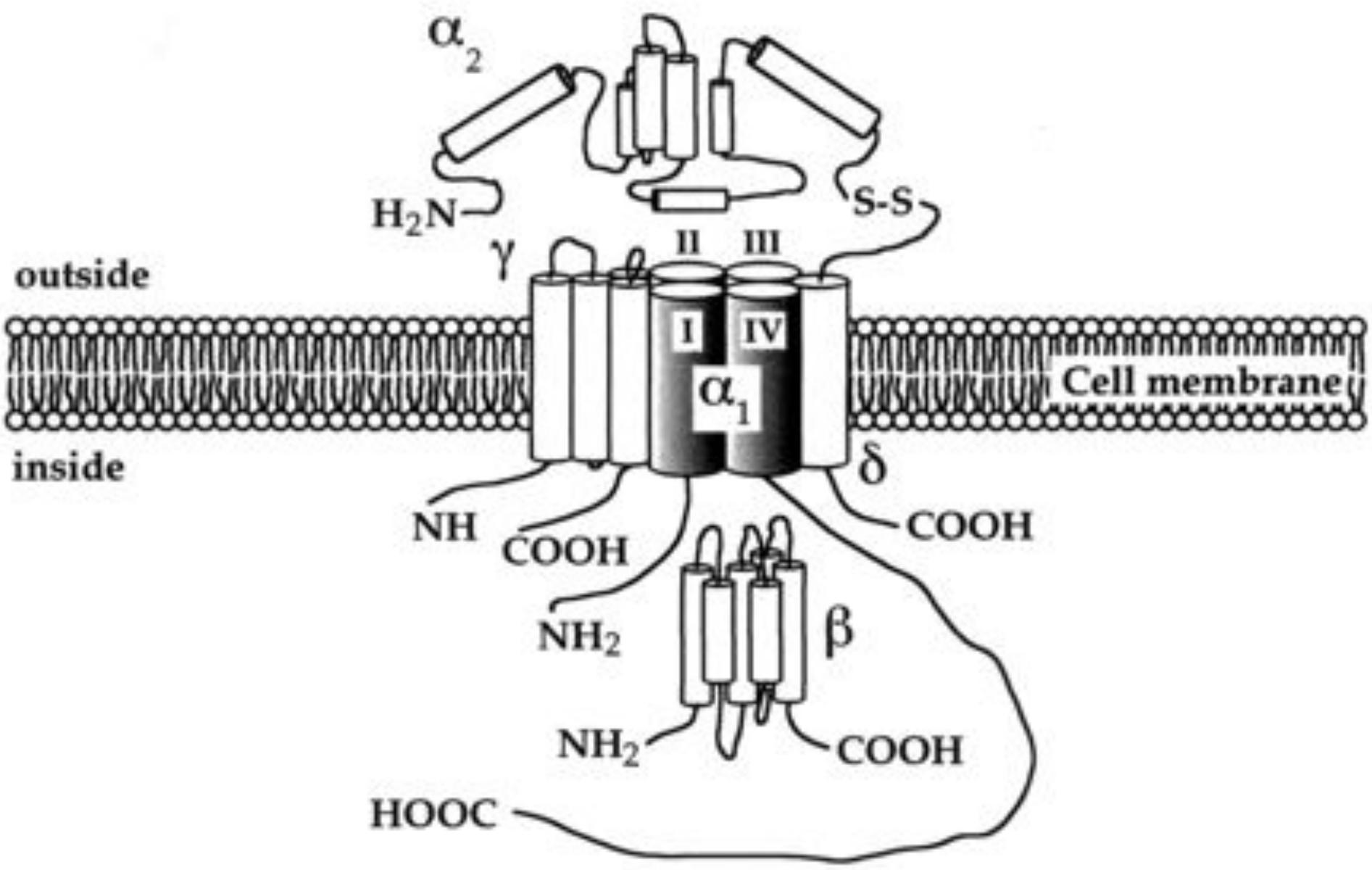


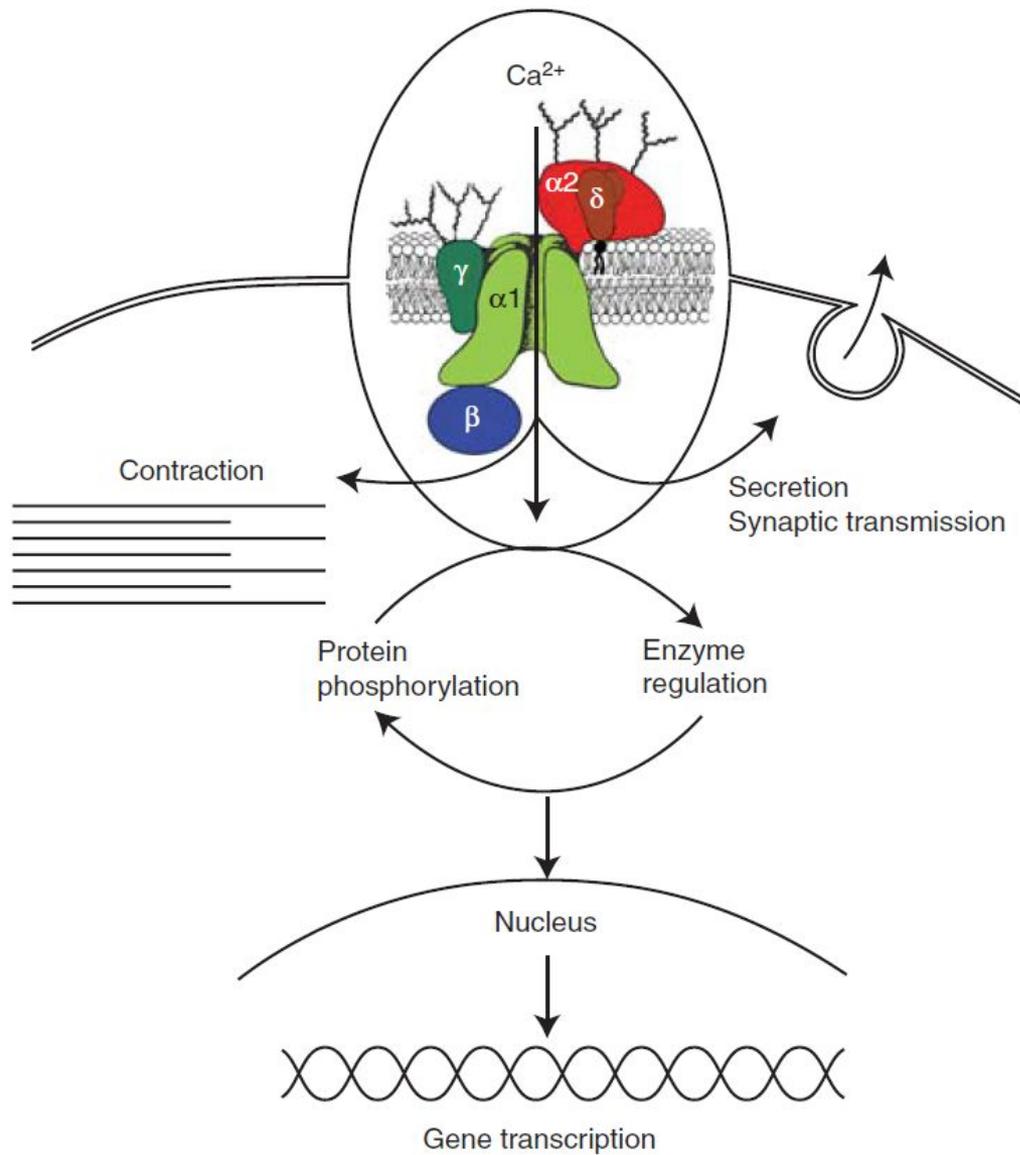
**Классификация потенциалозависимых  
кальциевых каналов**

Ca <sup>2+</sup> current type	α1 Subunits	Specific blocker	Principal physiological functions	Inherited diseases
L	Ca <sub>v</sub> 1.1	DHPs	Excitation-contraction coupling in skeletal muscle, regulation of transcription	Hypokalemic periodic paralysis
	Ca <sub>v</sub> 1.2	DHPs	Excitation-contraction coupling in cardiac and smooth muscle, endocrine secretion, neuronal Ca <sup>2+</sup> transients in cell bodies and dendrites, regulation of enzyme activity, regulation of transcription	Timothy syndrome: cardiac arrhythmia with developmental abnormalities and autism spectrum disorders
	Ca <sub>v</sub> 1.3	DHPs	Endocrine secretion, cardiac pacemaking, neuronal Ca <sup>2+</sup> transients in cell bodies and dendrites, auditory transduction	
	Ca <sub>v</sub> 1.4	DHPs	Visual transduction	Stationary night blindness
N	Ca <sub>v</sub> 2.1	ω-CTx-GVIA	Neurotransmitter release, Dendritic Ca <sup>2+</sup> transients	
P/Q	Ca <sub>v</sub> 2.2	ω-Agatoxin	Neurotransmitter release, Dendritic Ca <sup>2+</sup> transients	Familial hemiplegic migraine, cerebellar ataxia
R	Ca <sub>v</sub> 2.3	SNX-482	Neurotransmitter release, Dendritic Ca <sup>2+</sup> transients	
T	Ca <sub>v</sub> 3.1	None	Pacemaking and repetitive firing	Absence seizures
	Ca <sub>v</sub> 3.2		Pacemaking and repetitive firing	
	Ca <sub>v</sub> 3.3			

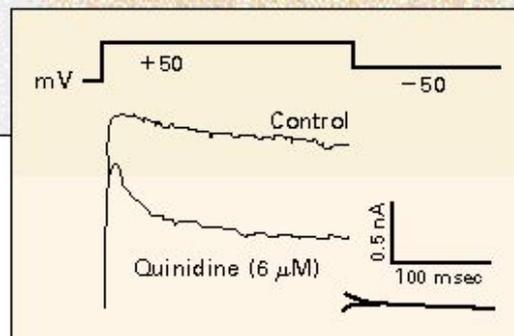
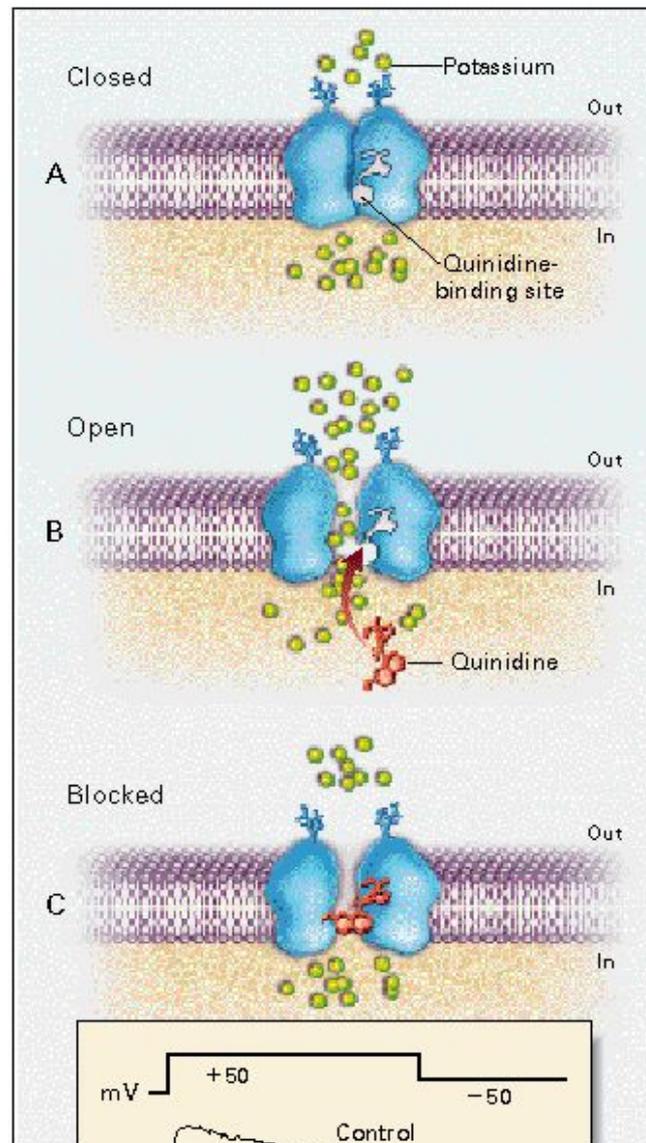
Abbreviations: DHP, dihydropyridine; ω-CTx-GVIA, ω-conotoxin GVIA from the cone snail *Conus geographus*; SNX-482, a synthetic version of a peptide toxin from the tarantula *Hysteroecrates gigas*.

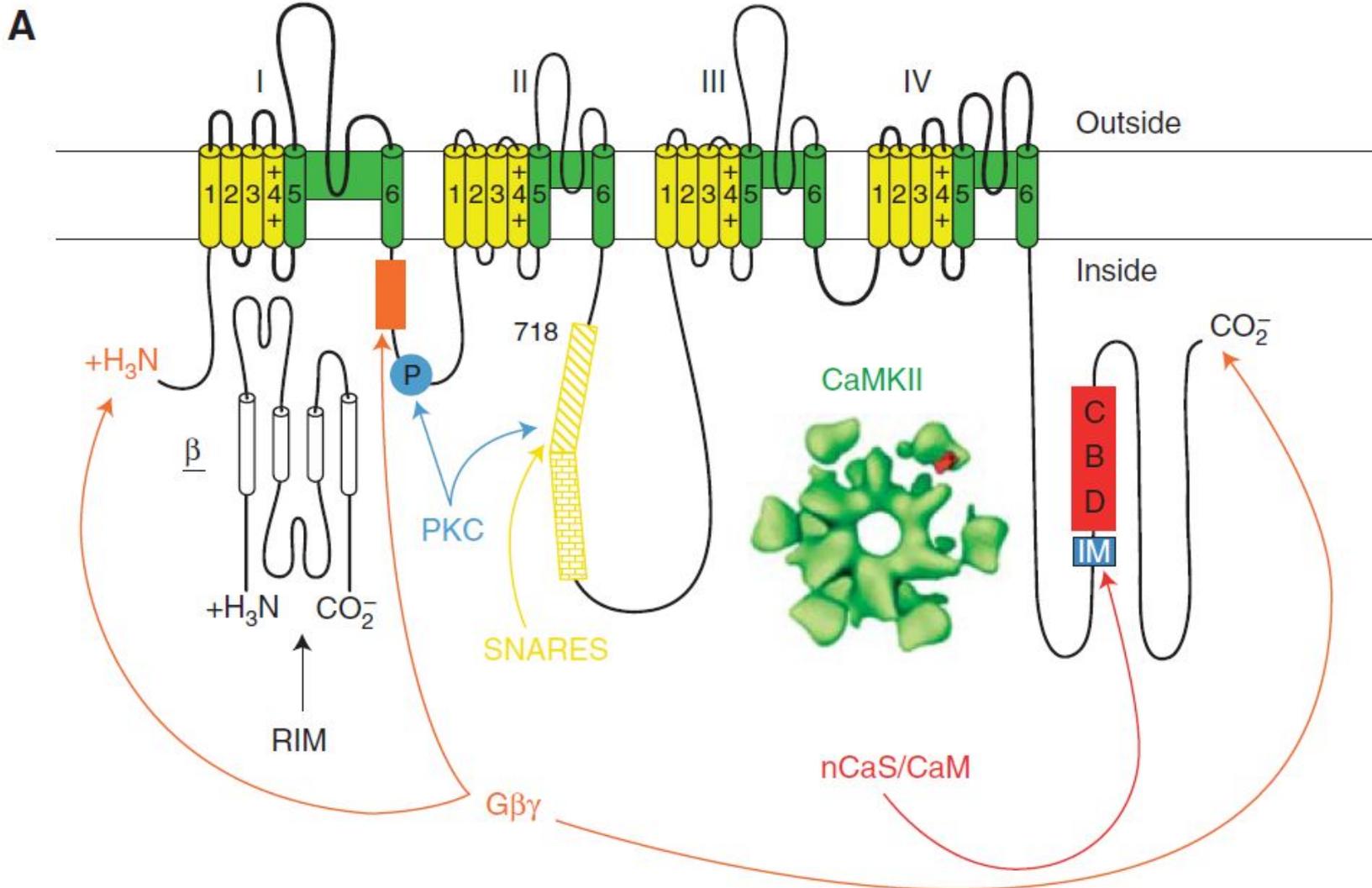
## Роль Са-каналов в регуляции функции ткани



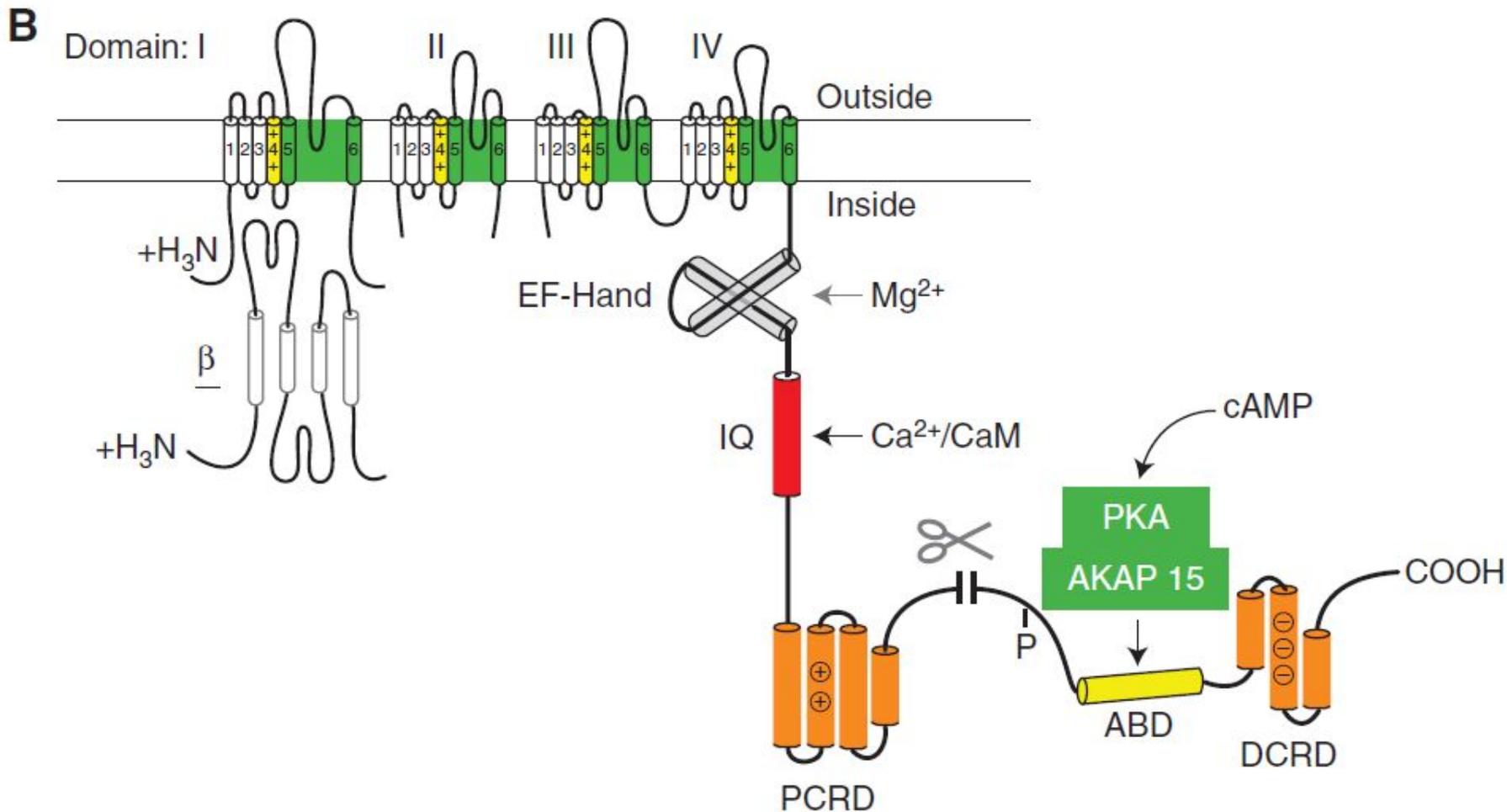


**Передача сигнала с участием потенциалозависимых Ca-каналов**

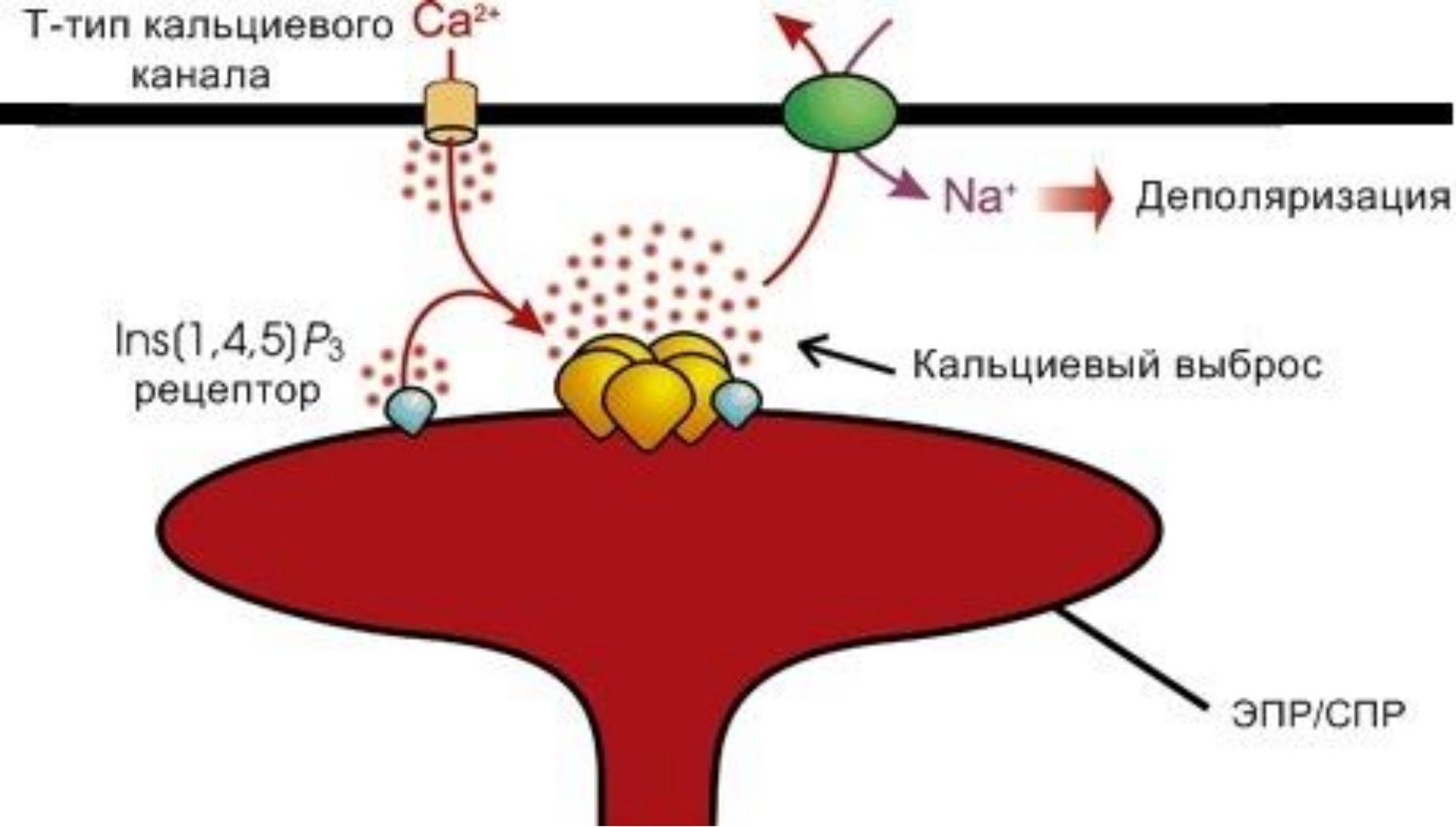




**Регуляция функции Са-каналов  
в пресинаптическом окончании.**



## Регуляция функции Ca-каналов в кардиомиоцитах



**CICR – опосредованный выброс кальция из СПР**

Одиночный потенциал действия

Множественные потенциалы действия

Кальциевый канал N-типа

$Ca^{2+}$

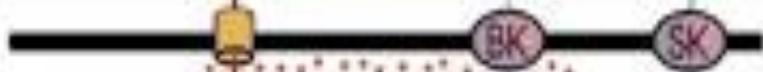
$K^+$



$Ca^{2+}$

$K^+$

$K^+$

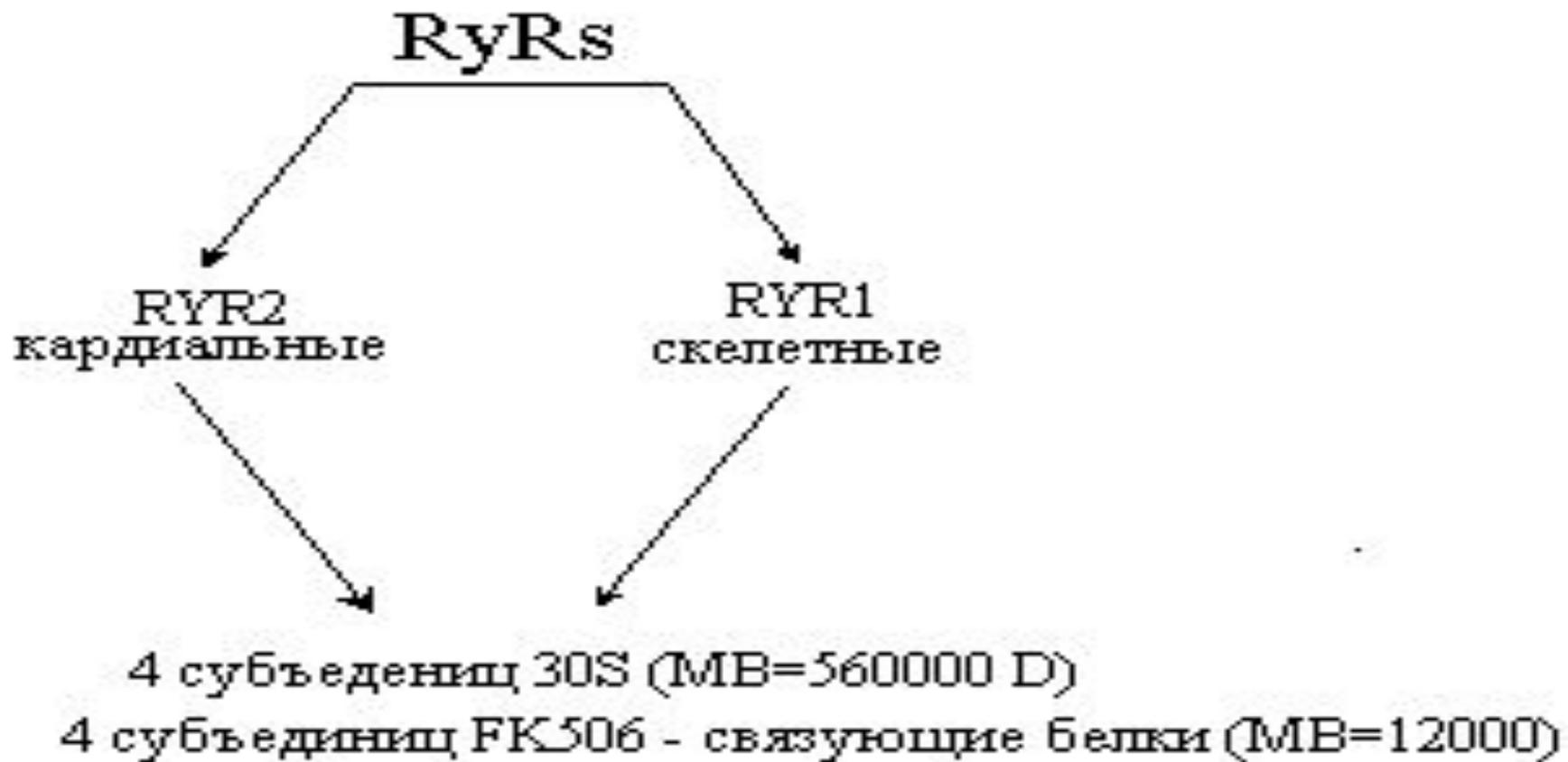


ЭПР/СПР



Короткий АНП

Длинный АНП

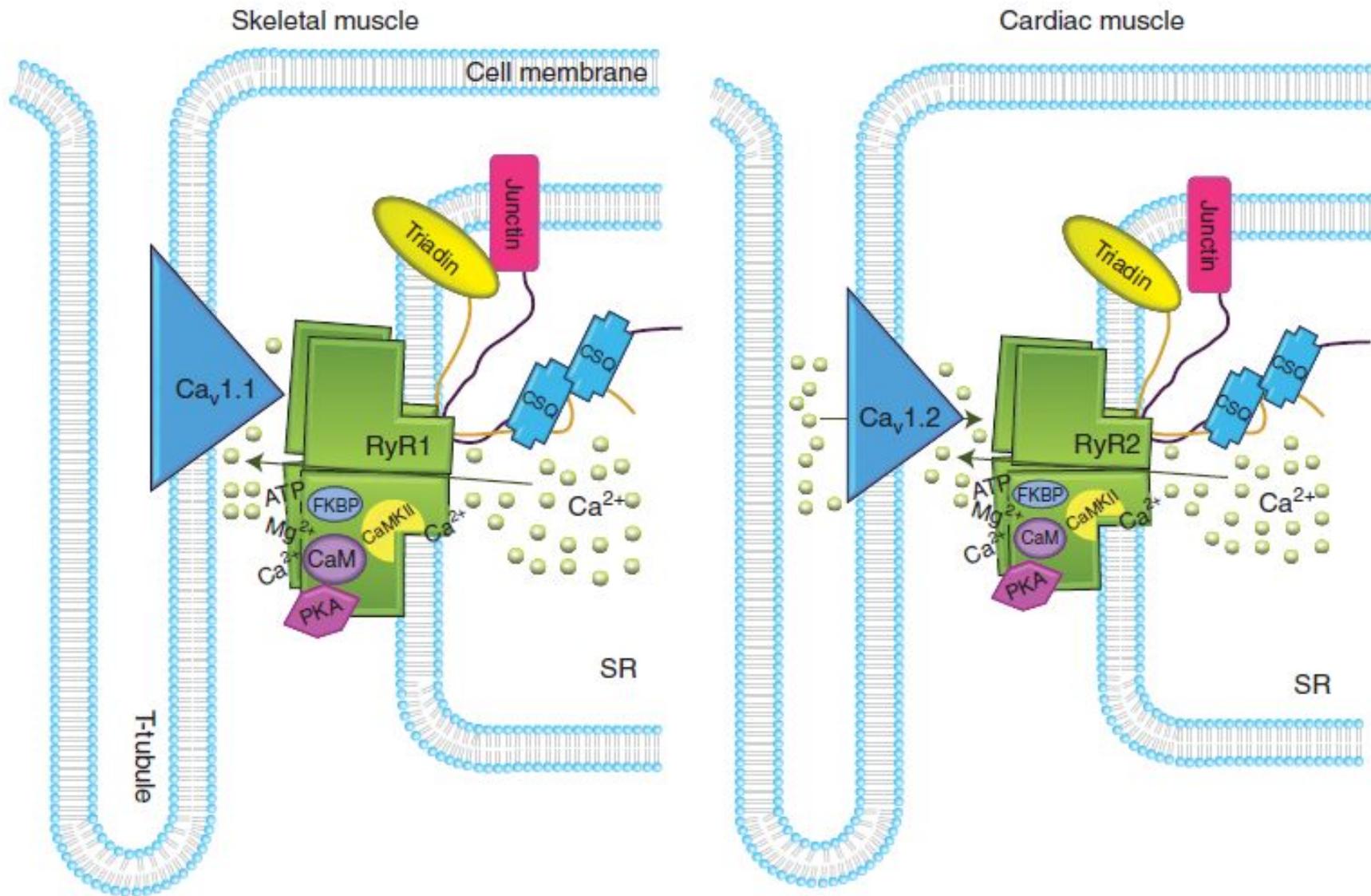


**Ca** – является основным лигандом регуляции Ca-воротного механизма, активируя каналы в мкМ концентрациях и ингибирует их в мМ – концентрациях. Это предполагает 2 места связывания Ca<sup>2+</sup>.

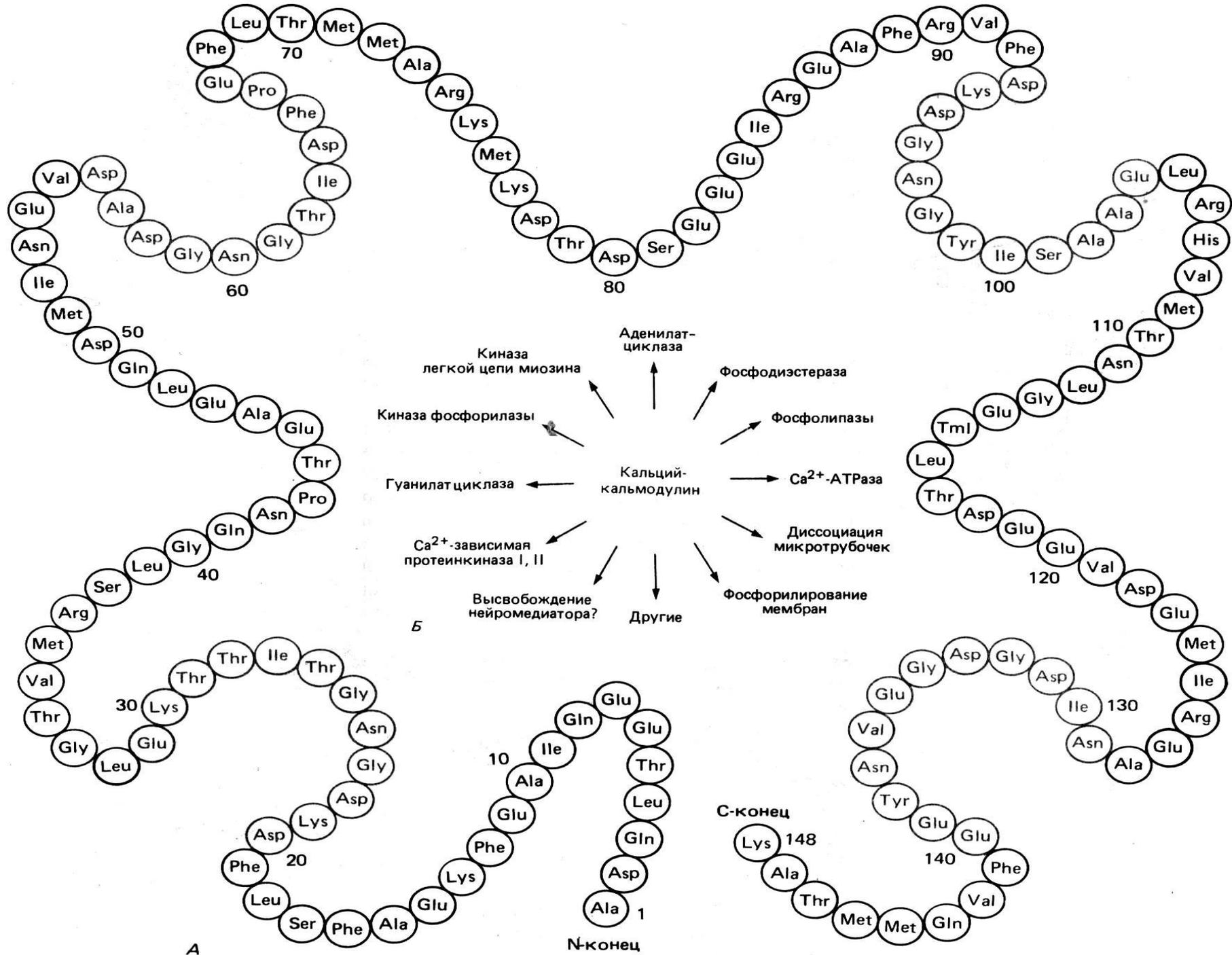
**Руанодин** – активирует каналы в нМ концентрациях (растительный алкалоид).

**Другие эффекторы** Ca каналов саркоплазматического ретикулума (СПР) – Mg<sup>2+</sup>, АТФ, кальмодулин, кофеин.

**(3H) – Руанодин** как маркер связыванных Ca каналов с СПР.



**Роль RyR в регуляции функции скелетных и кардиальных мышц**



# Са-АТФазы СПР

**(SERCA) – 5 изоформ, продукт 3 членов SERCA 1, 2,3.**

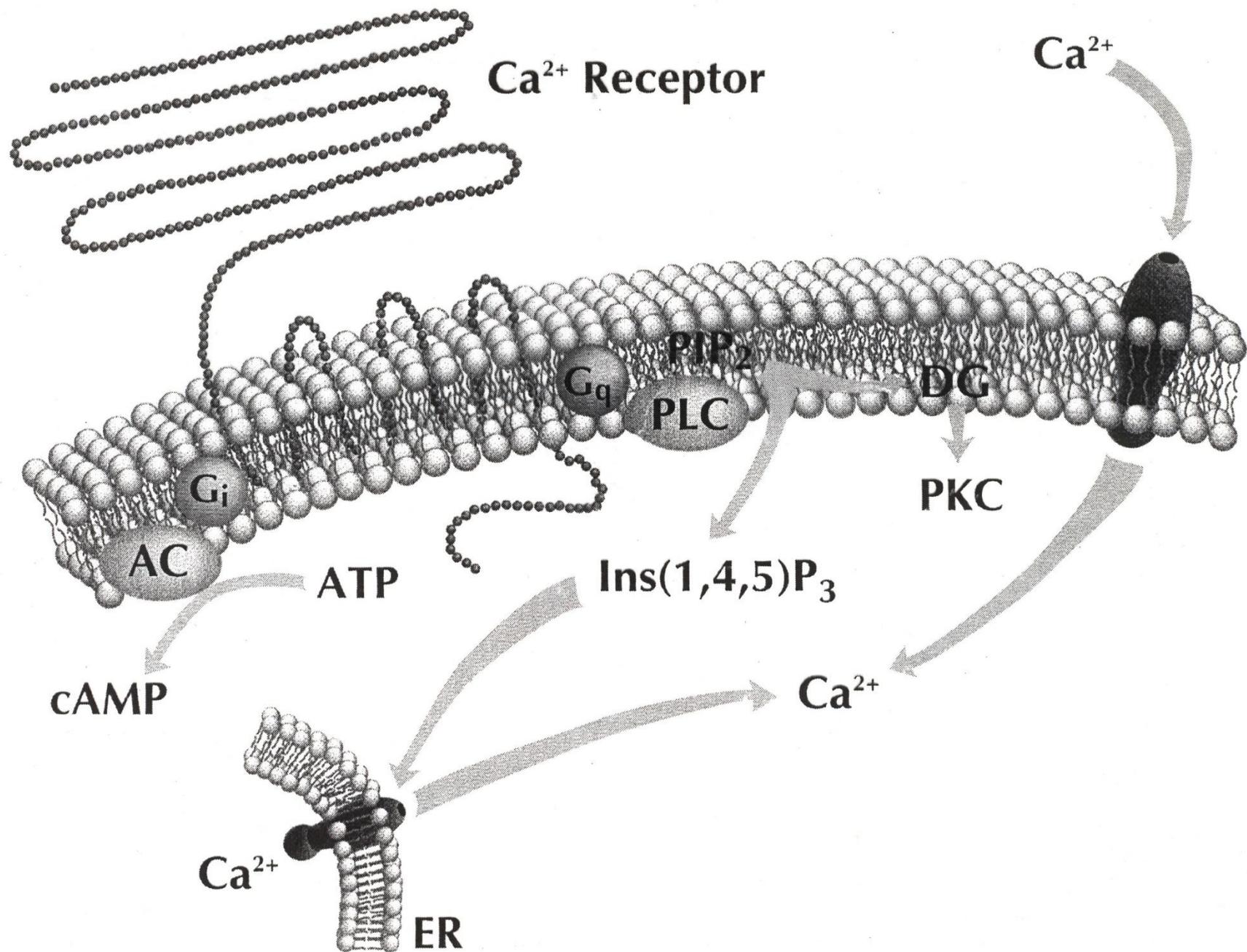
**SERCA 1 – является активной изоформой быстросокращающихся скелетных мышц.**

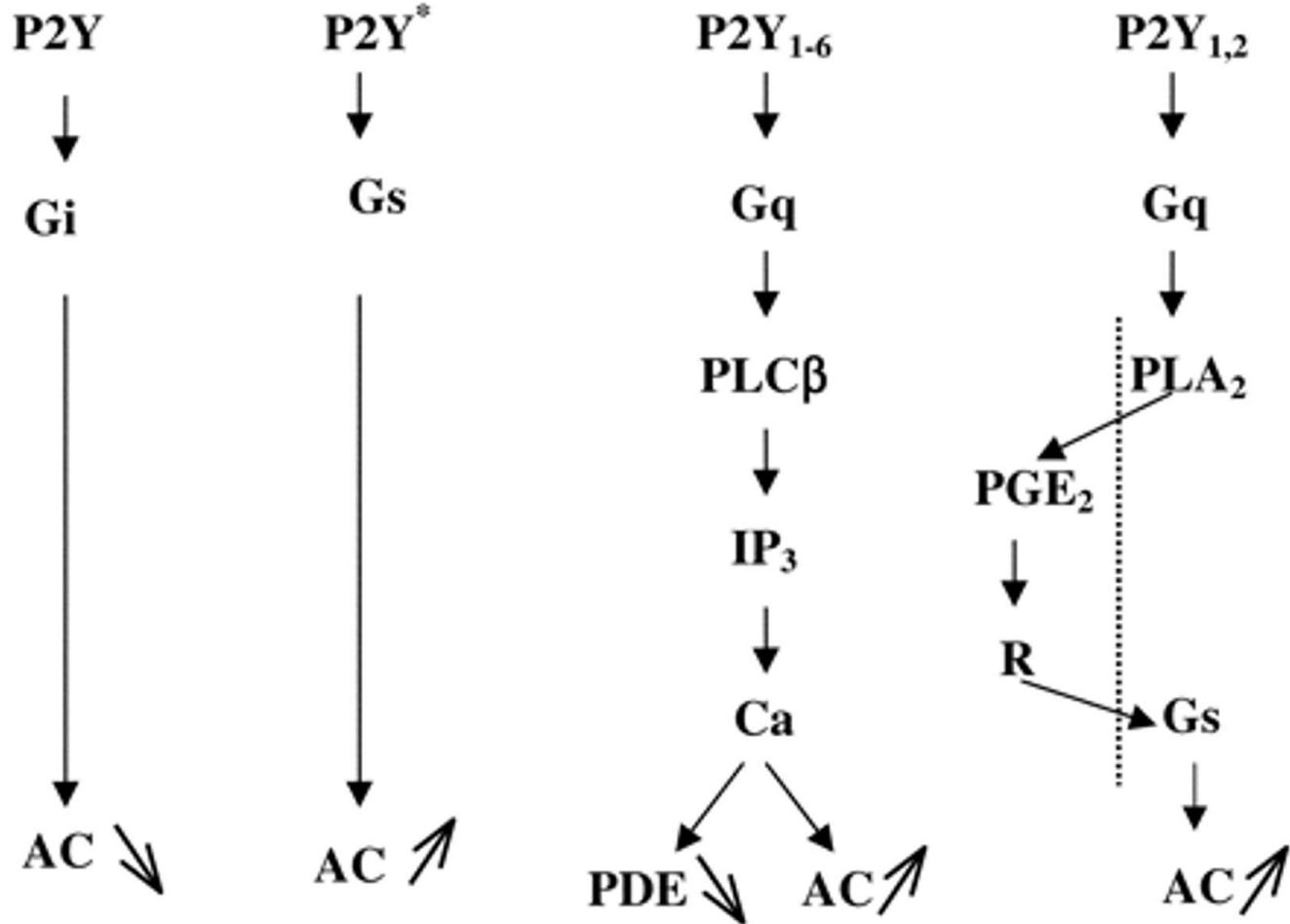
**SERCA 1б – представлена в быстросокращающихся скелетных мышцах в неонатальном периоде.**

**SERCA 2а – является основной изоформой в медленно сокращающихся скелетных мышцах и кардиальной мышце.**

**SERCA 2б – представлен повсеместно, но является преобладающим в невозбудимых клетках.**

**SERCA 3 – представлен в основном в невозбудимых клетках, хорошо выражена в тонком кишечнике, тимусе и мозжечке.**

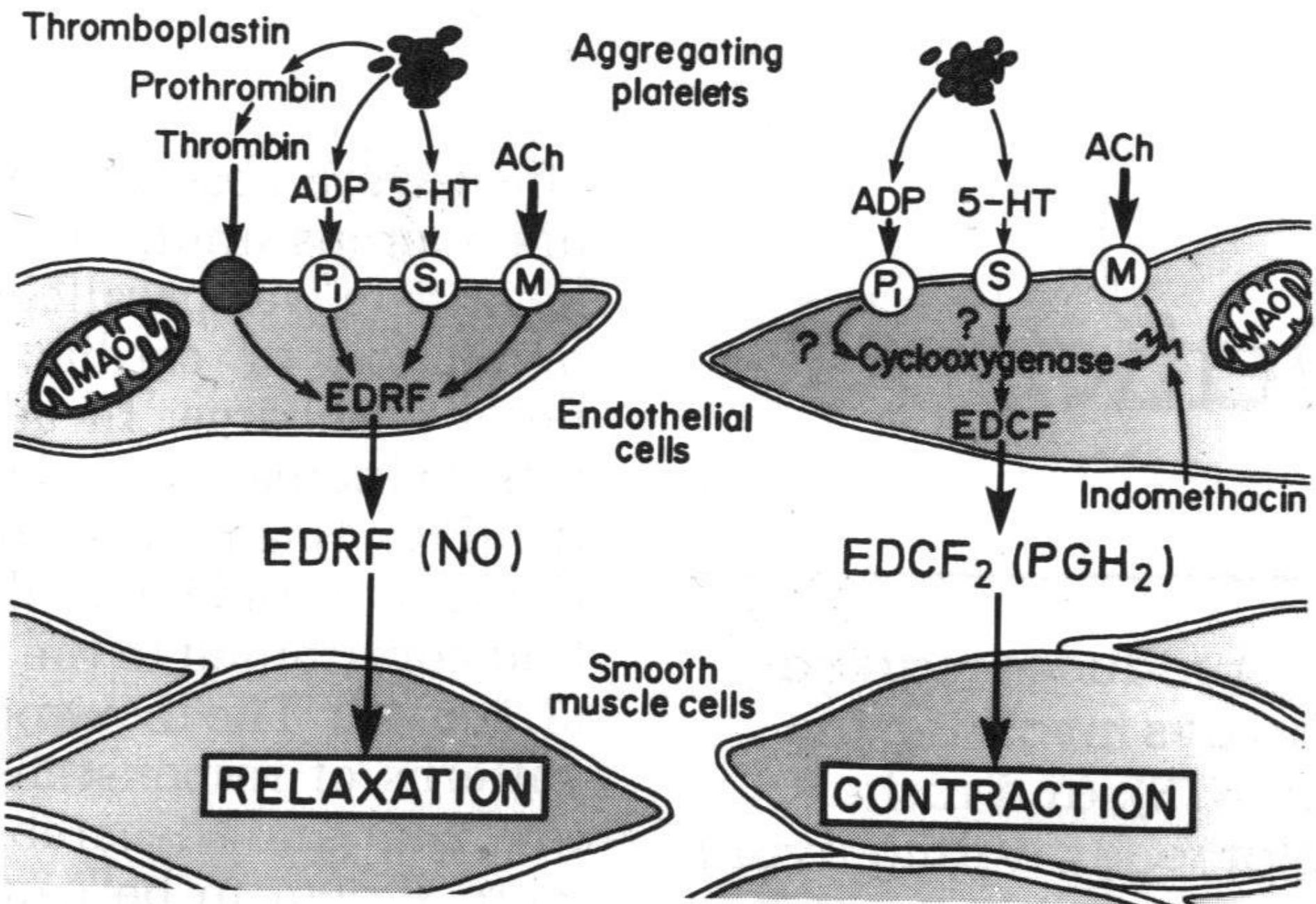




### Модели контроля уровня цАМФ под действием P2Y рецепторов.

В большинстве случаев P2Y рецепторы ингибируют аденилатциклазу. Однако активация AC может возникать:

- 1) непосредственно через GS белок, сопряженный с типом V AC, и может сопровождать стимуляцию рецептора
- 2) через увеличение Ca<sup>2+</sup> и кальмодулина, за счет которых AC типы I, III и VIII позитивно модулируются, Ca<sup>2+</sup> также ингибирует фосфодиэстеразу;
- 3) через освобождение простагландина (PGE<sub>2</sub>), который активирует внешний GS белок – сопряженный рецептор R



L-arginine + O<sub>2</sub> + NADPH

Nitric acid  
synthase

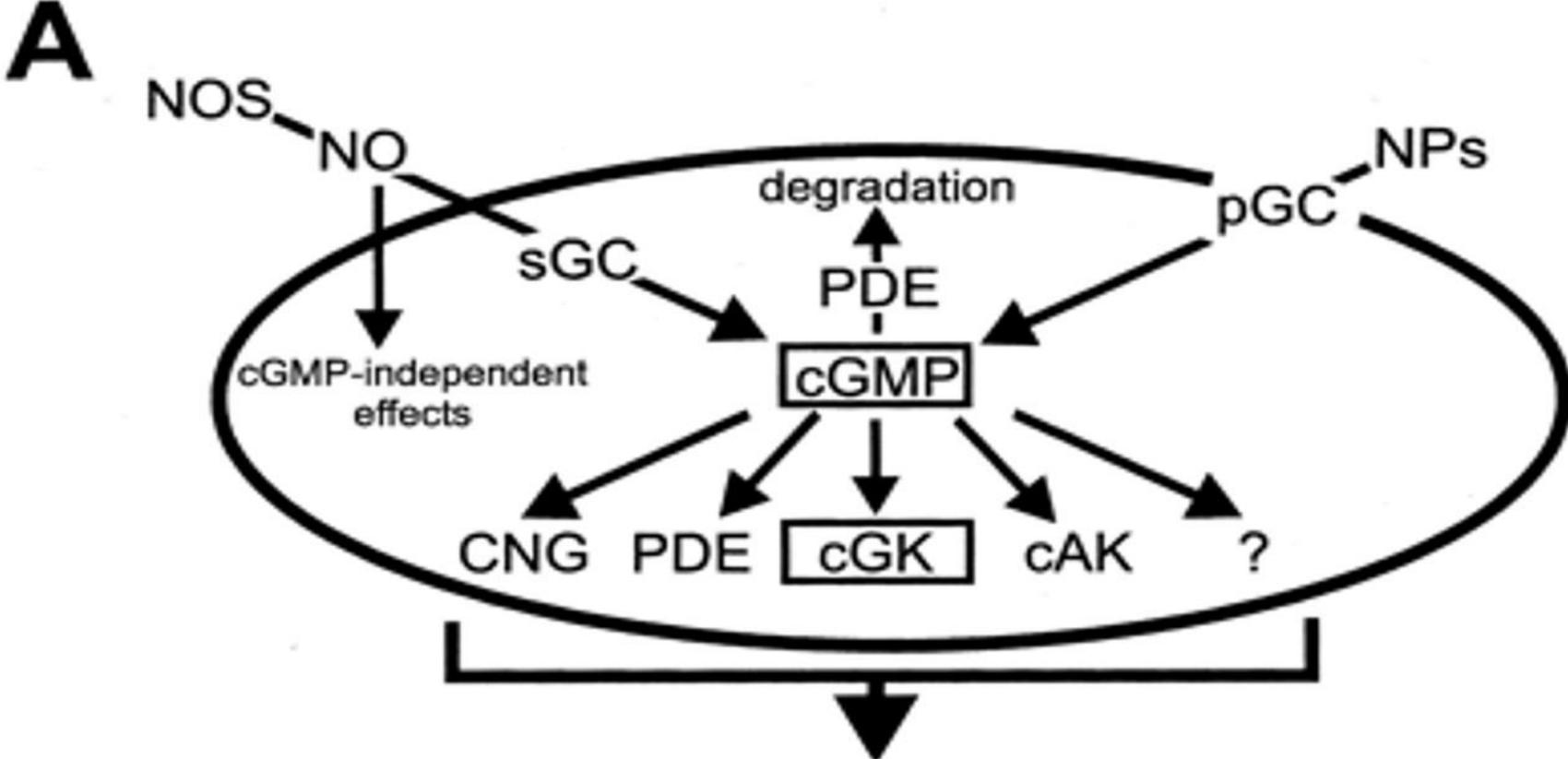
Thiol  
Tetrahydrobiopterin  
FAD  
FMN

Citrulline + NO + NADP

Guanylyl  
cyclase

GTP

cGMP

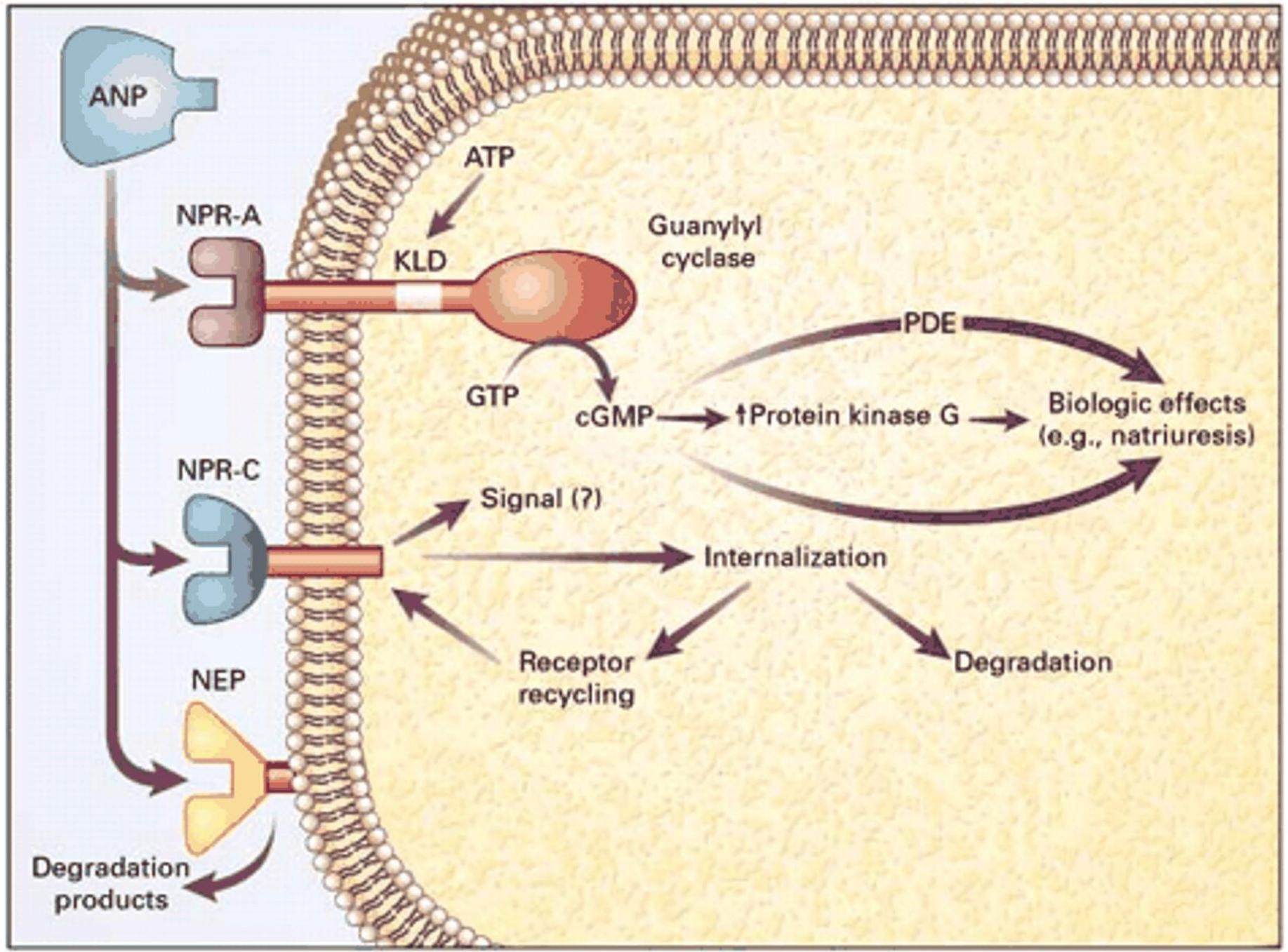


**Эффекты на сердечно-сосудистую систему**

**B**

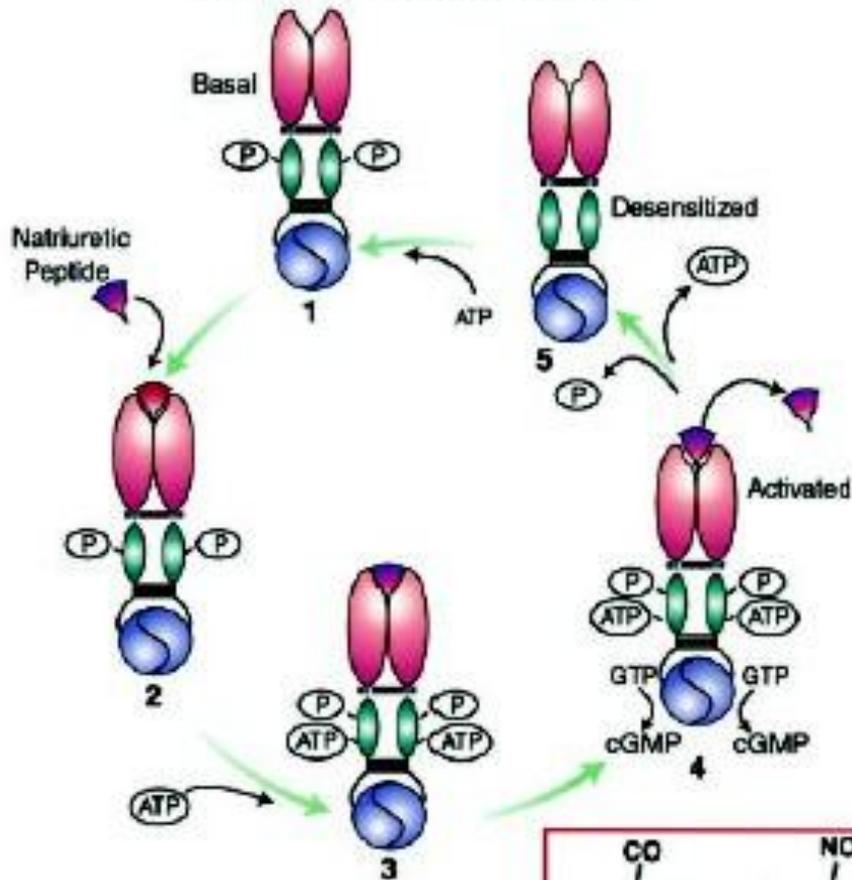
**cGKI ( $\alpha/\beta$ )**  
 ~75 kD/monomer, cytosolic  
 SMCs, platelets, endothelial cells,  
 cardiac myocytes, fibroblasts,  
 immune cells, neurons

**cGKII**  
 ~85 kD/monomer, membrane  
 renal cells, adrenal cortex, lung,  
 intestinal mucosa, pancreas,  
 chondrocytes, neurons

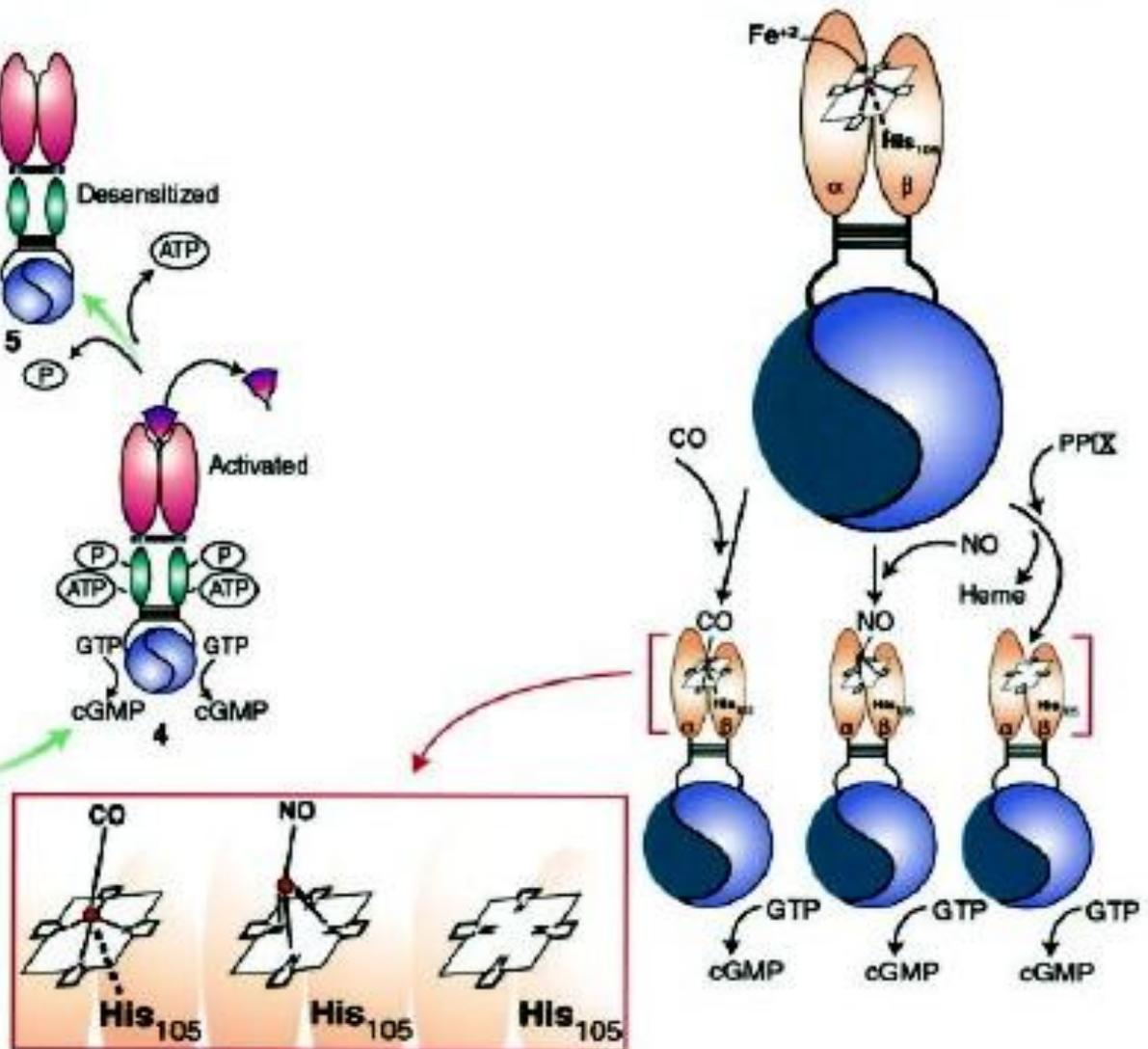


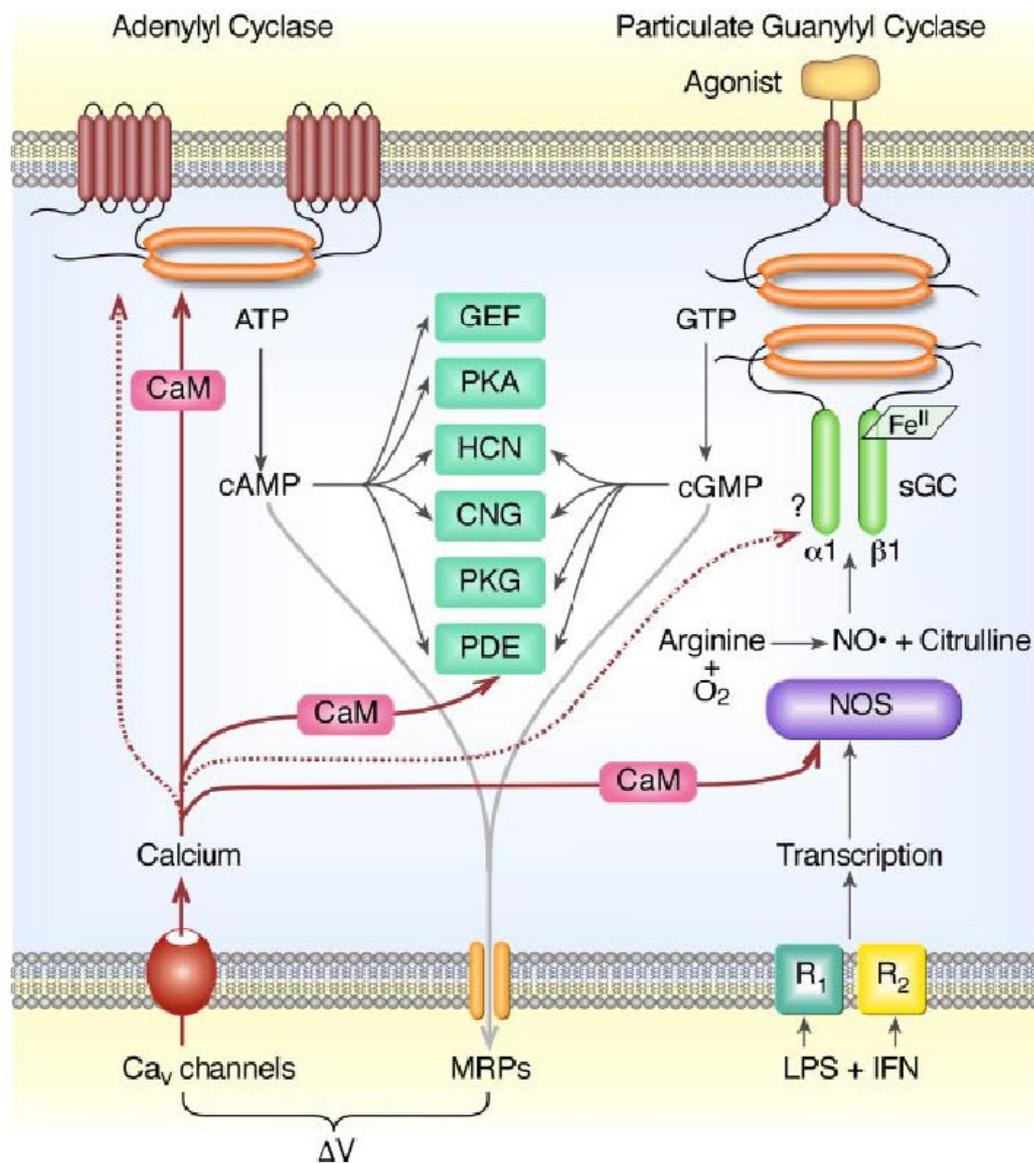
# GUANYLYL CYCLASES AND SIGNALING BY CYCLIC GMP

## Particulate Guanylyl Cyclase



## Soluble Guanylyl Cyclase

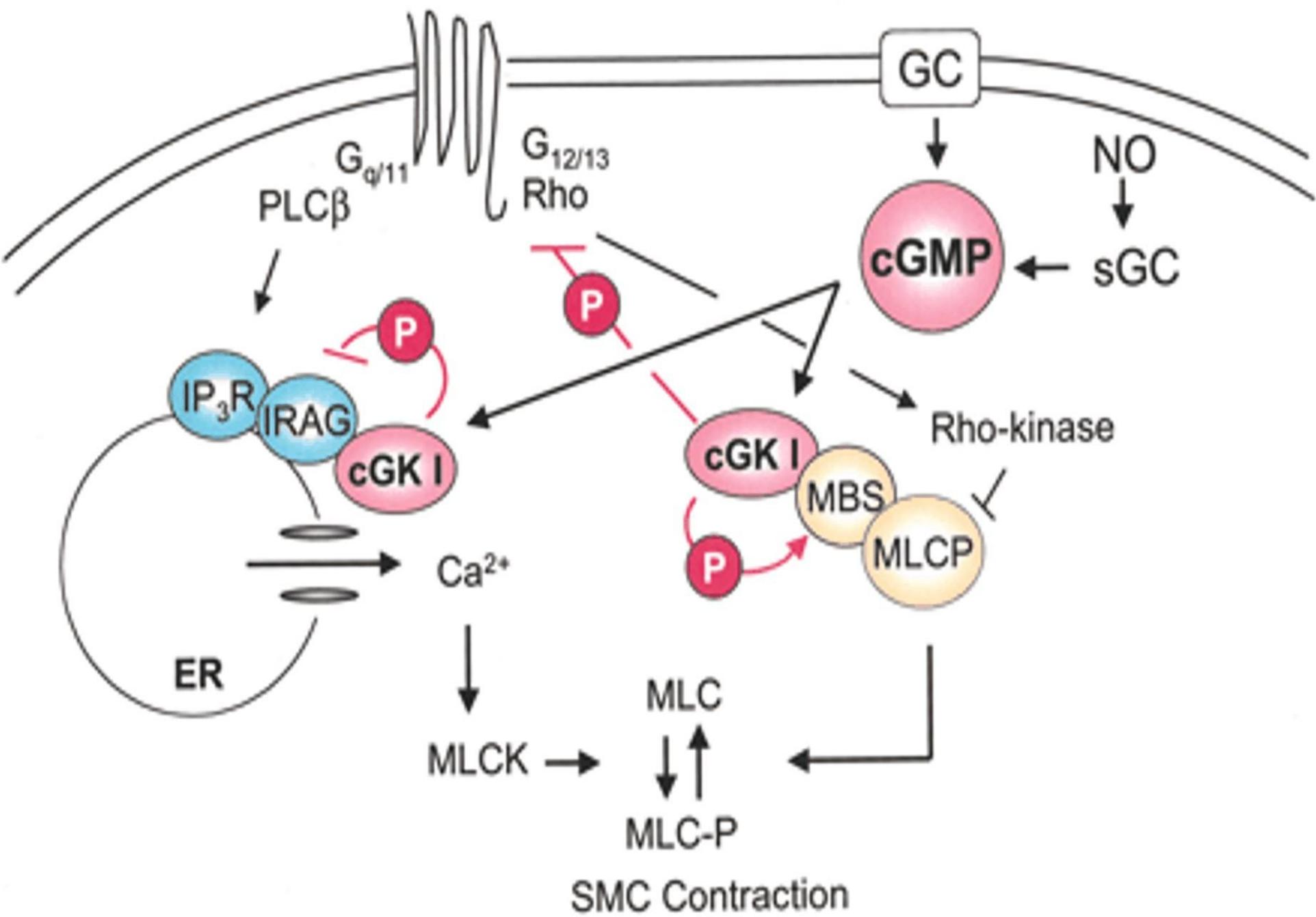


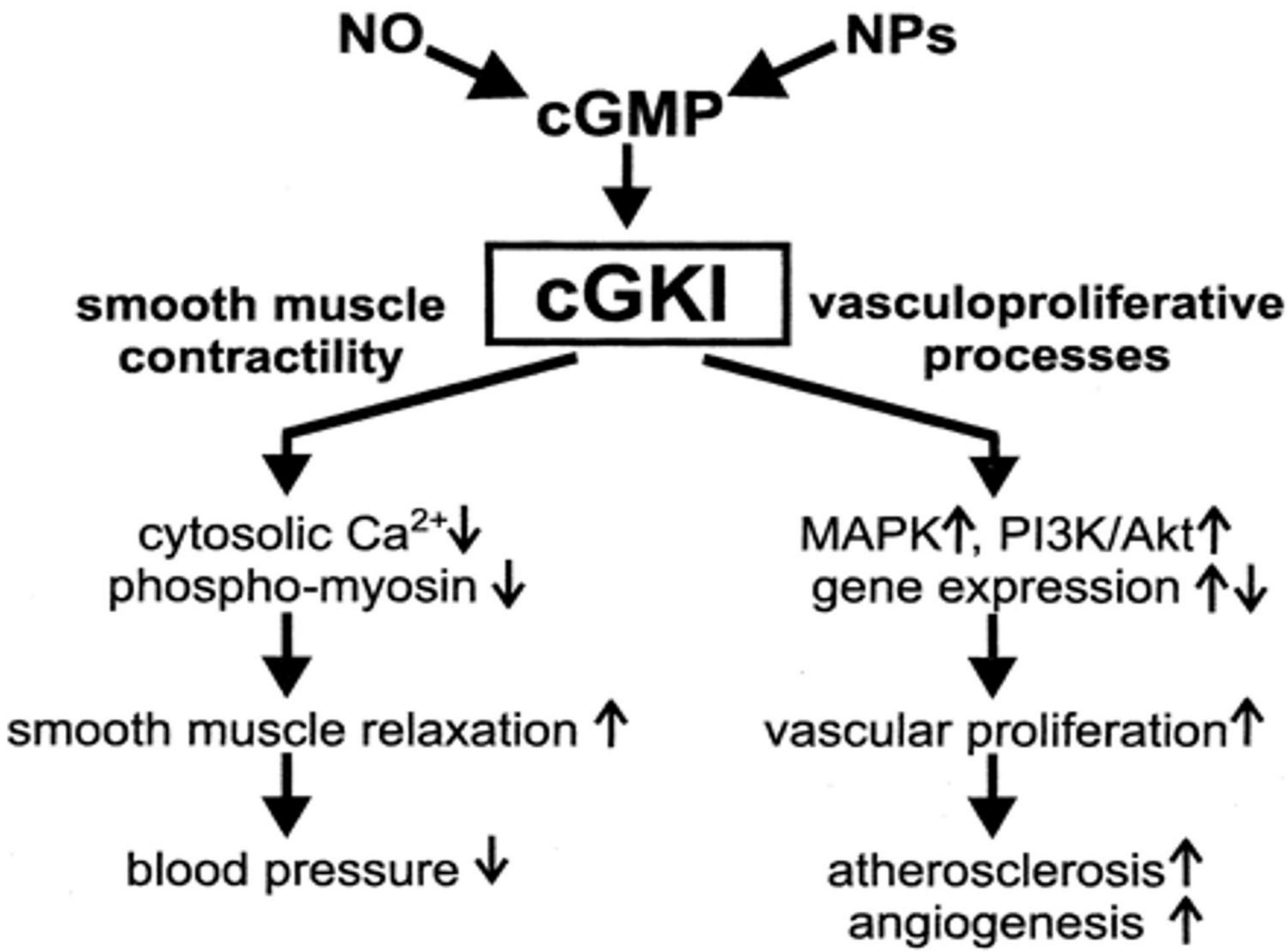


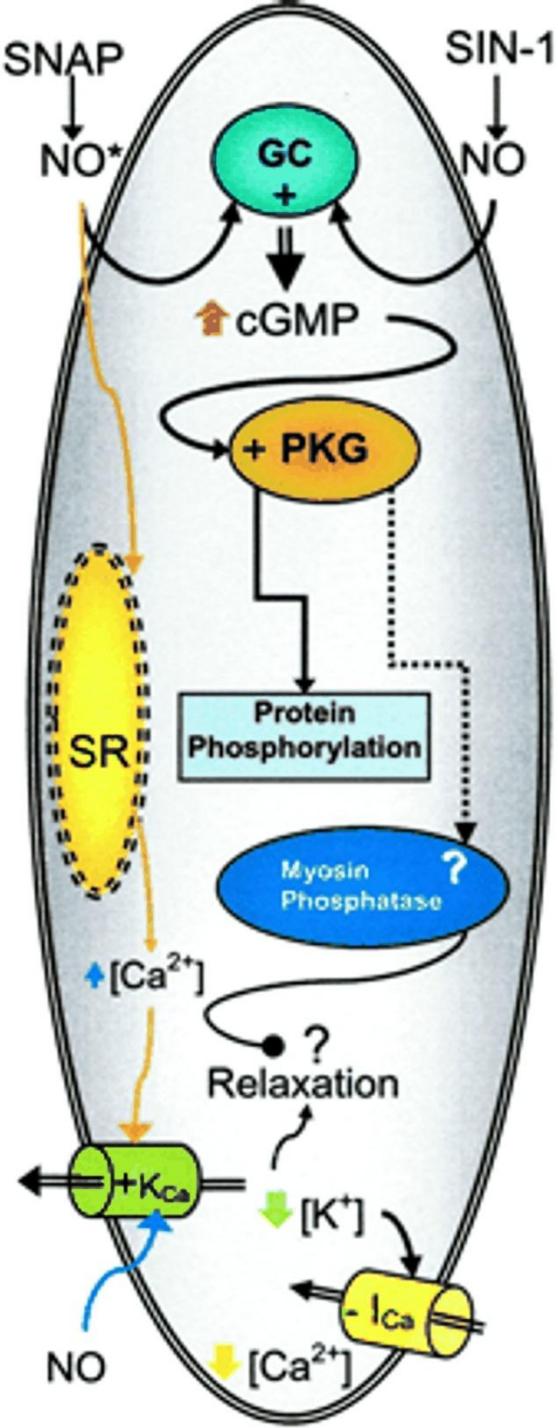
**FIG. 9.** Dependence of the cyclic nucleotide signaling pathway on Ca<sup>2+</sup> influx through Ca<sub>v</sub> channels. Calcium stimulates the activity of several adenylyl cyclases, PDE1, and nitric oxide synthase (NOS) in a calmodulin (CaM)-dependent manner (*continuous lines*). It also inhibits some adenylyl cyclase isoforms and sGC directly (*dotted lines*). Changes in the resting membrane potential affect the multidrug resistance protein (MRP)-mediated cyclic nucleotide efflux. PKG, Protein kinase G; LPS+IFN, lipopolysaccharide and interferon.

Vasoconstrictors

Natriuretic peptides



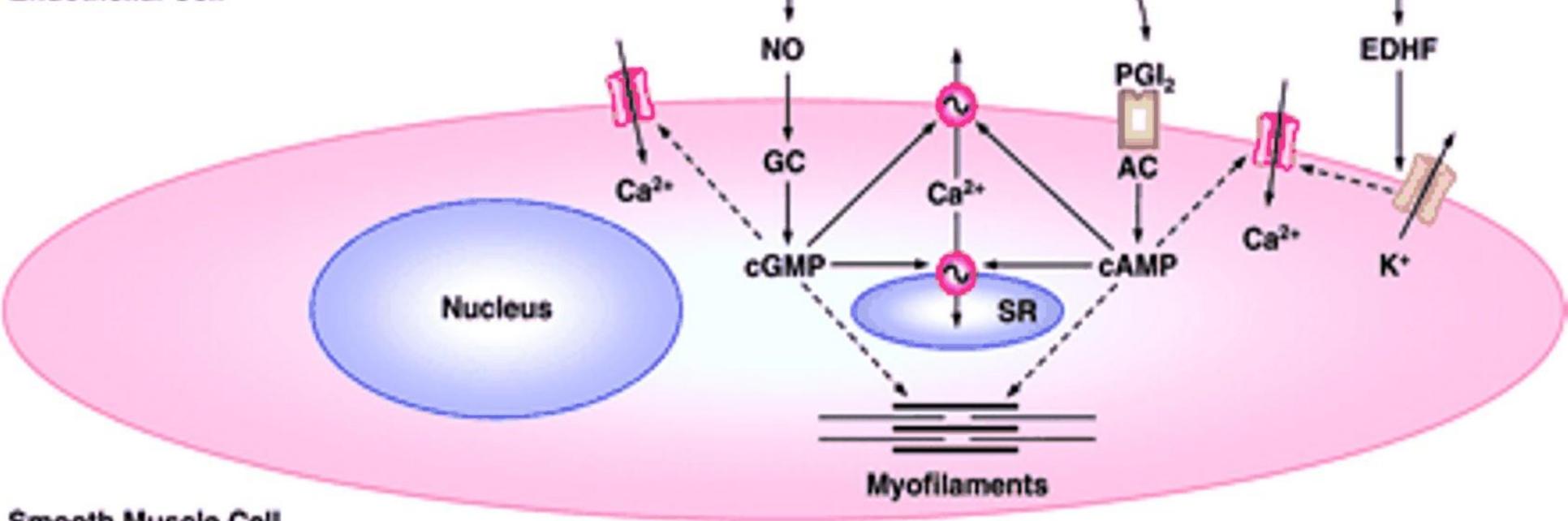
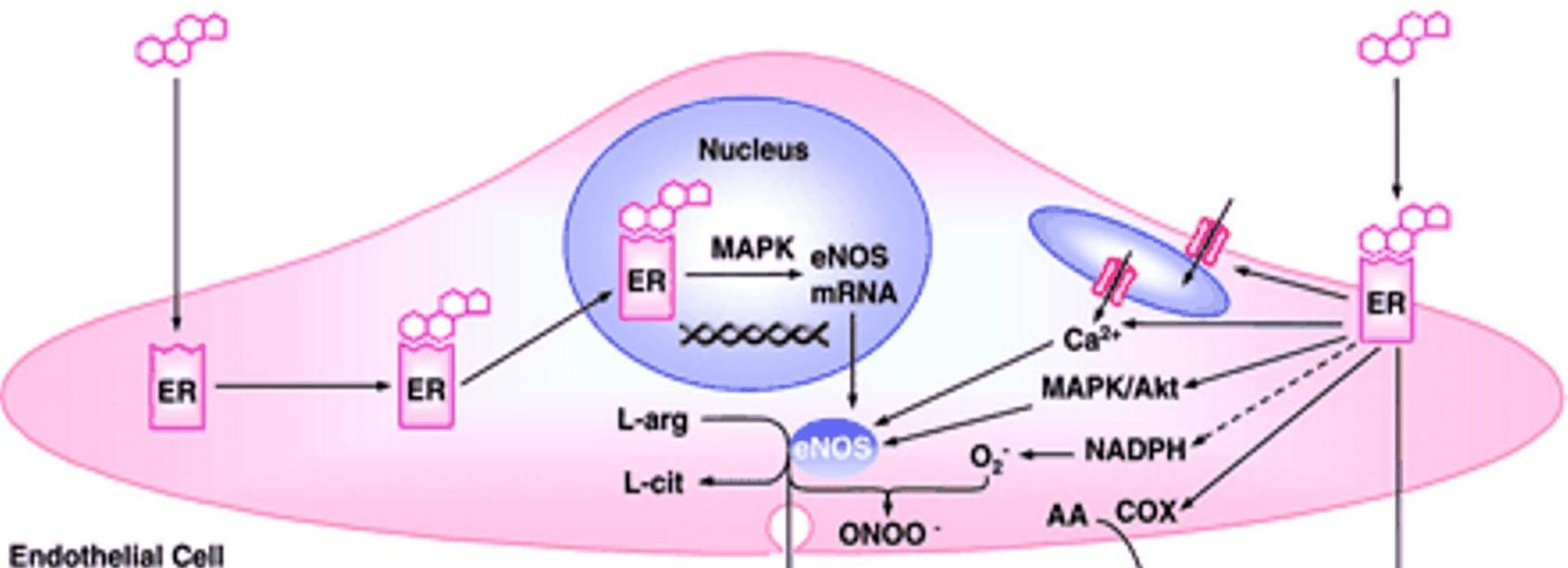


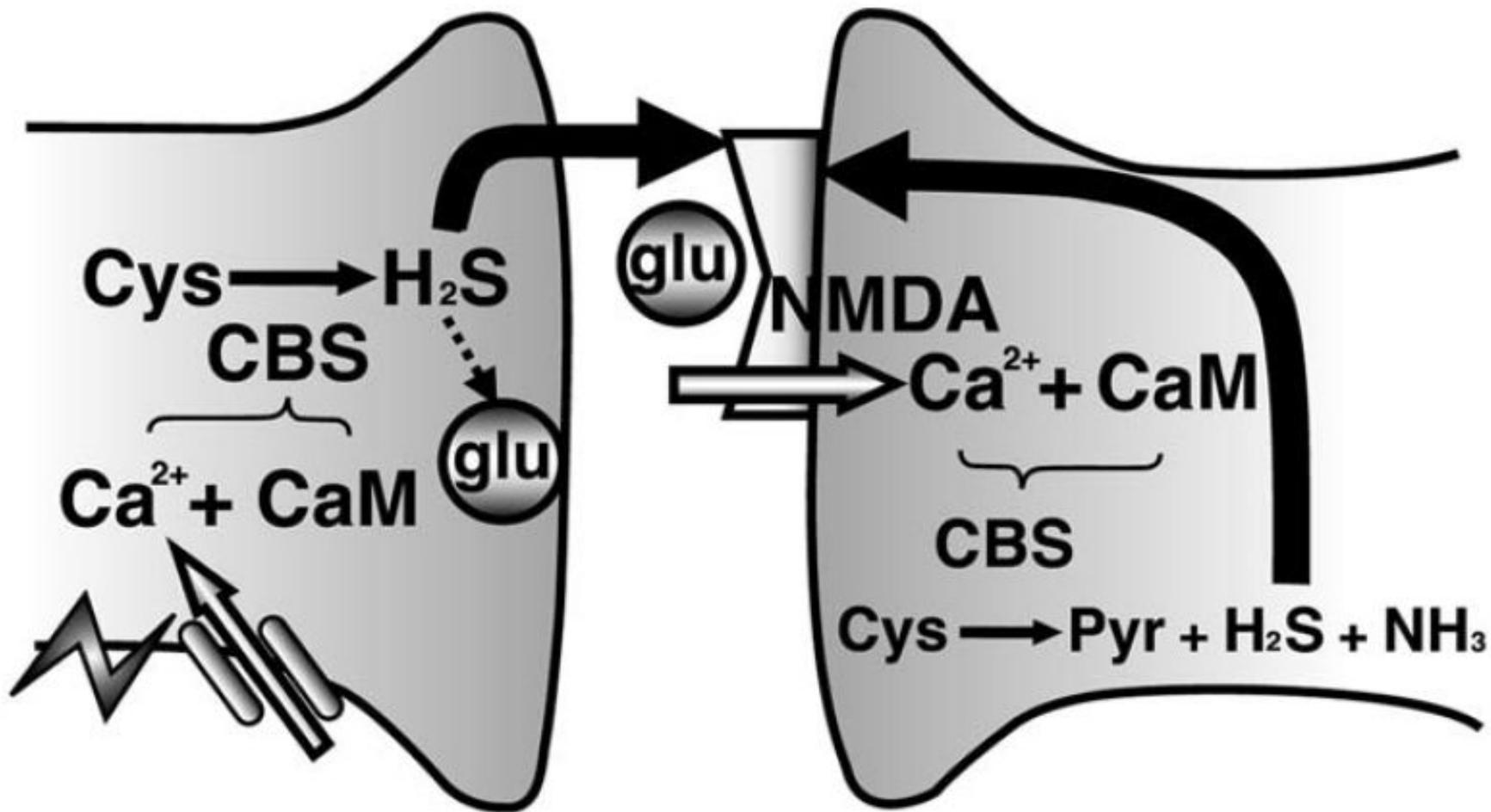


# Предполагаемая модель NO сигнала в ГМК.

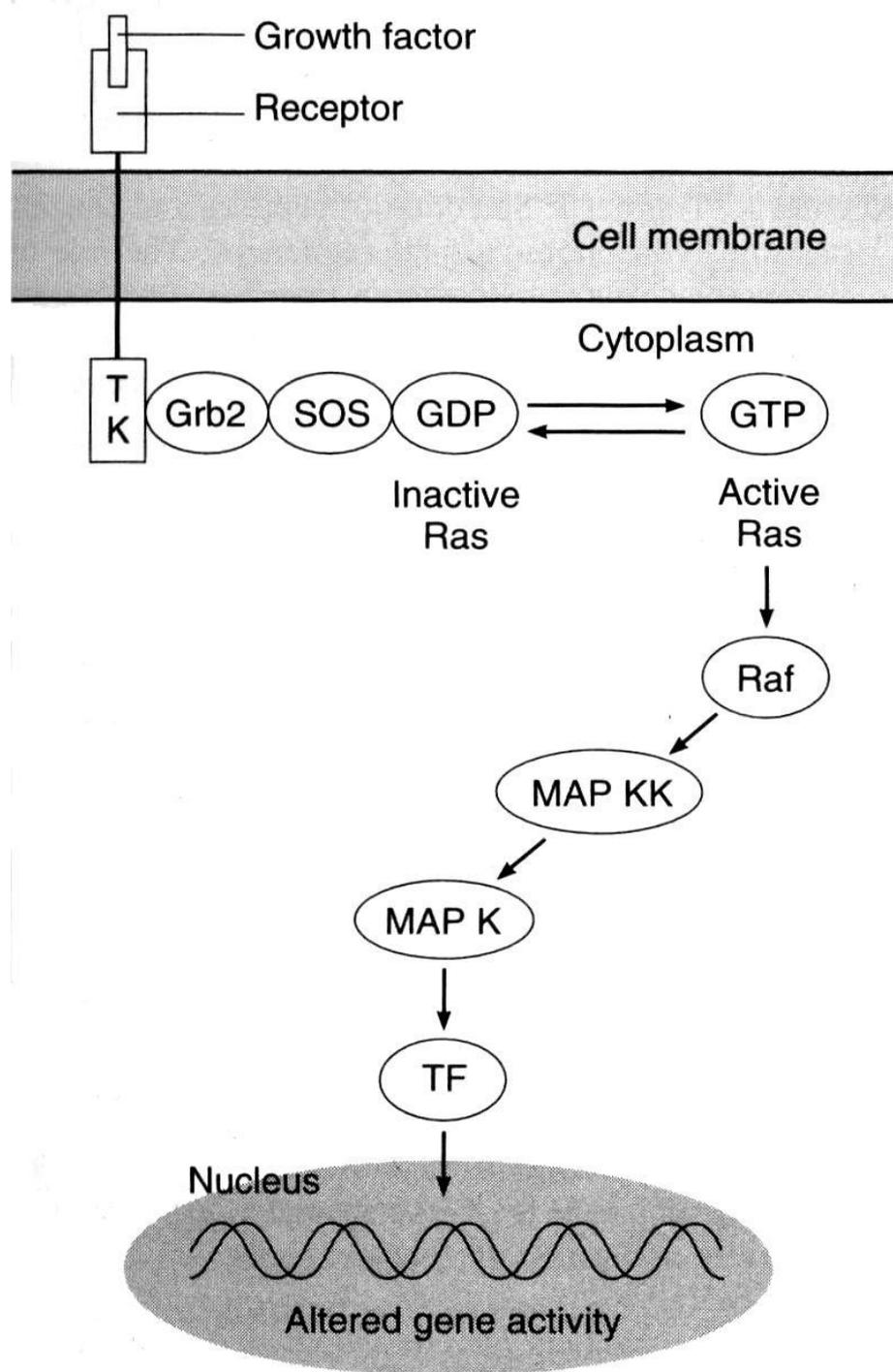
GENOMIC

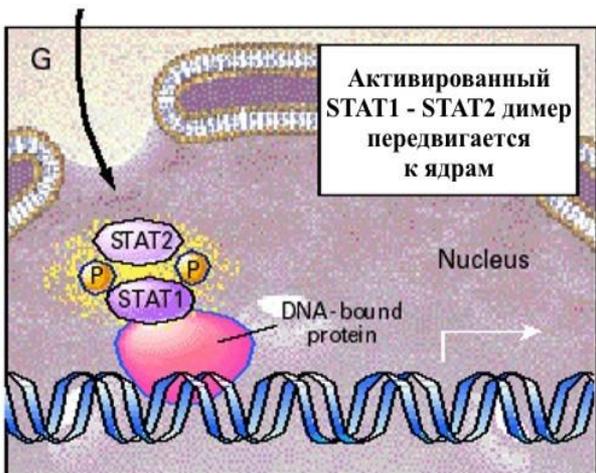
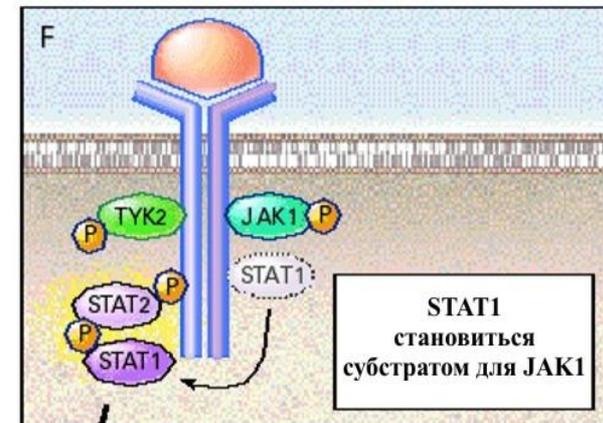
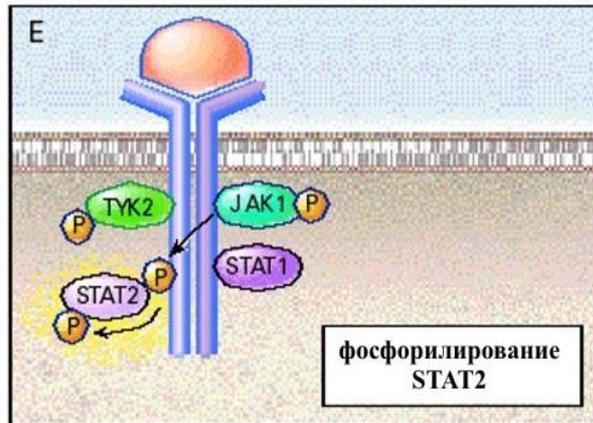
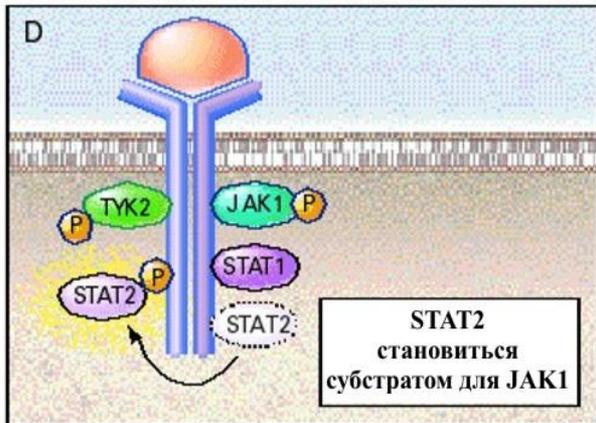
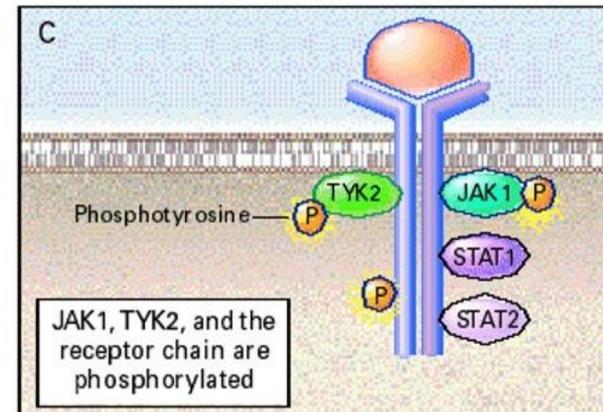
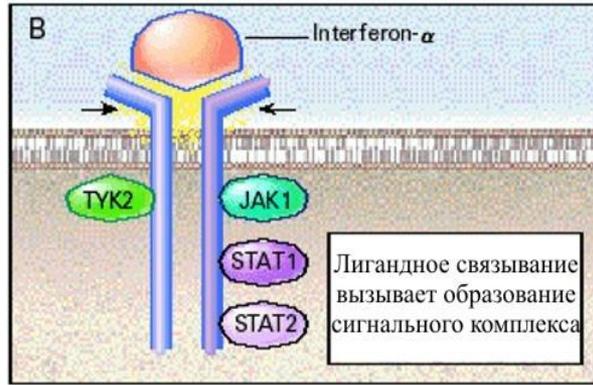
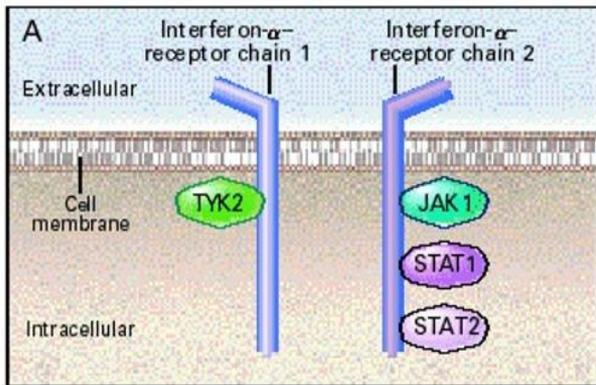
NON-GENOMIC



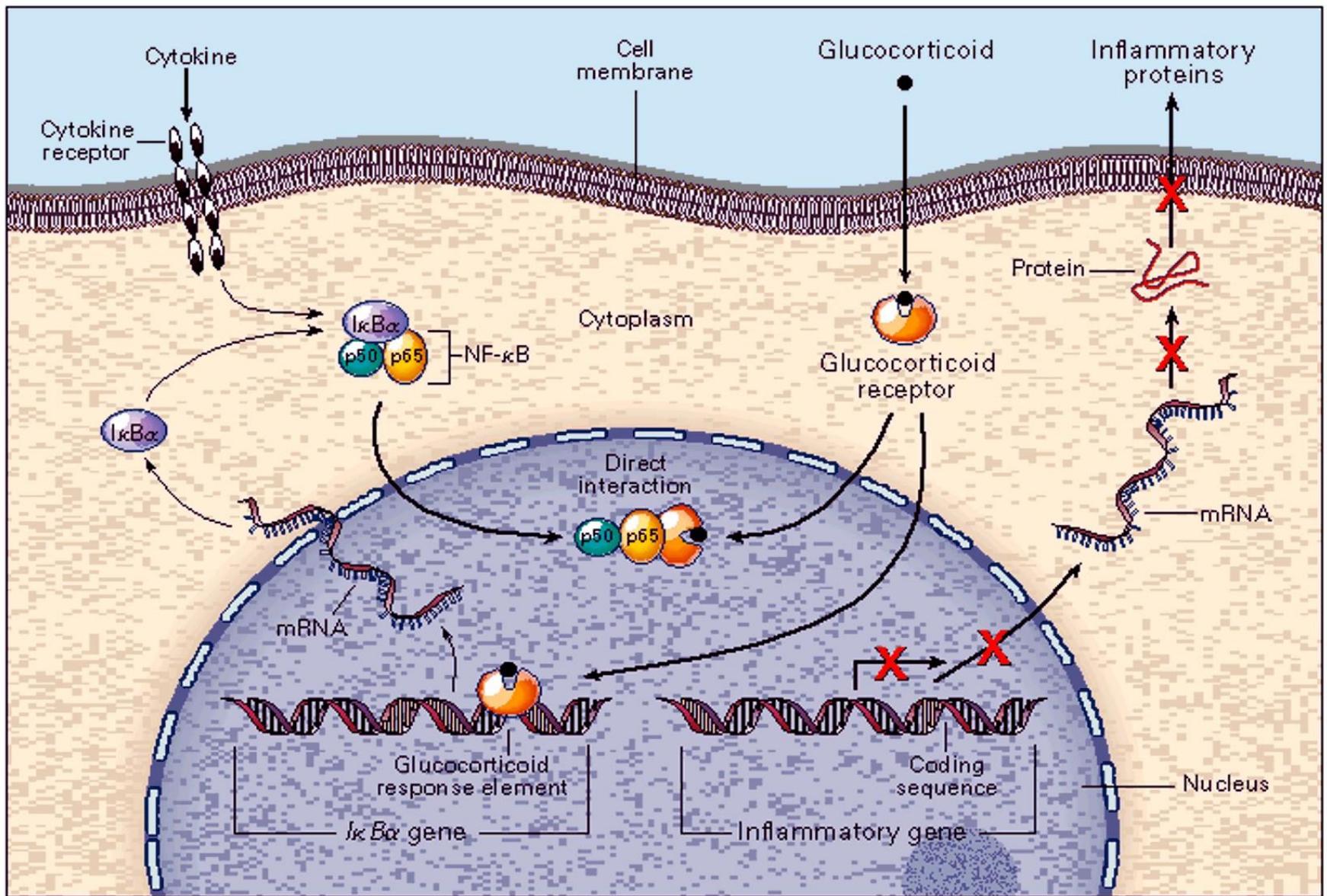


Модулирующая роль H<sub>2</sub>S в синапсах ЦНС



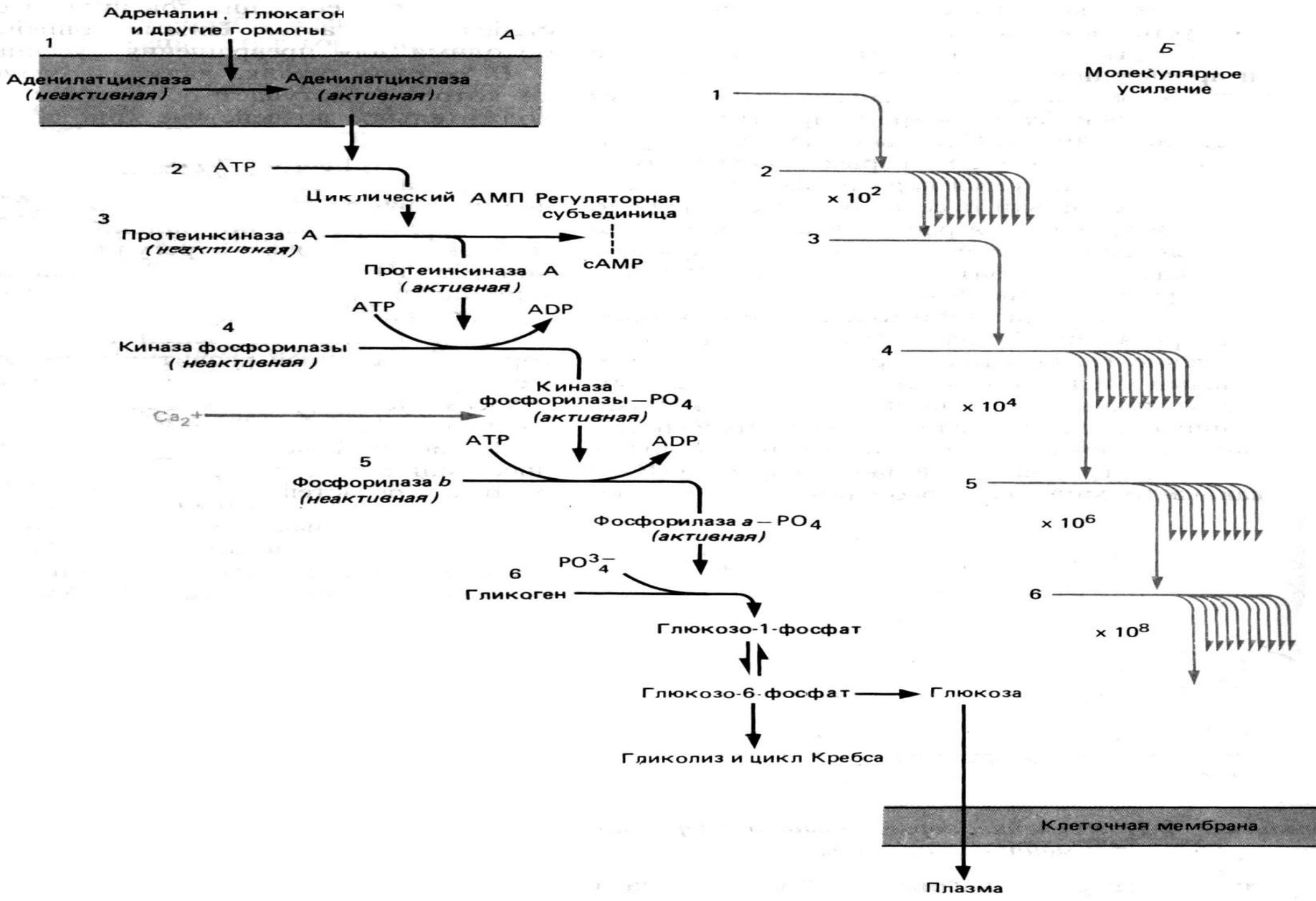


# ЖАК – СТАТ сигнализация при активации рецептора интерферона - 2



**Схематичное изображение эффектов глюкокортикоидов на NF-κB активацию**





Адреналин, глюкагон и другие гормоны

Аденилатциклаза (неактивная) → Аденилатциклаза (активная)

2 ATP → Циклический АМР

3 Протеинкиназа А (неактивная) → Протеинкиназа А (активная) + сАМР

4 Киназа фосфорилазы (неактивная) → Киназа фосфорилазы- $PO_4$  (активная)

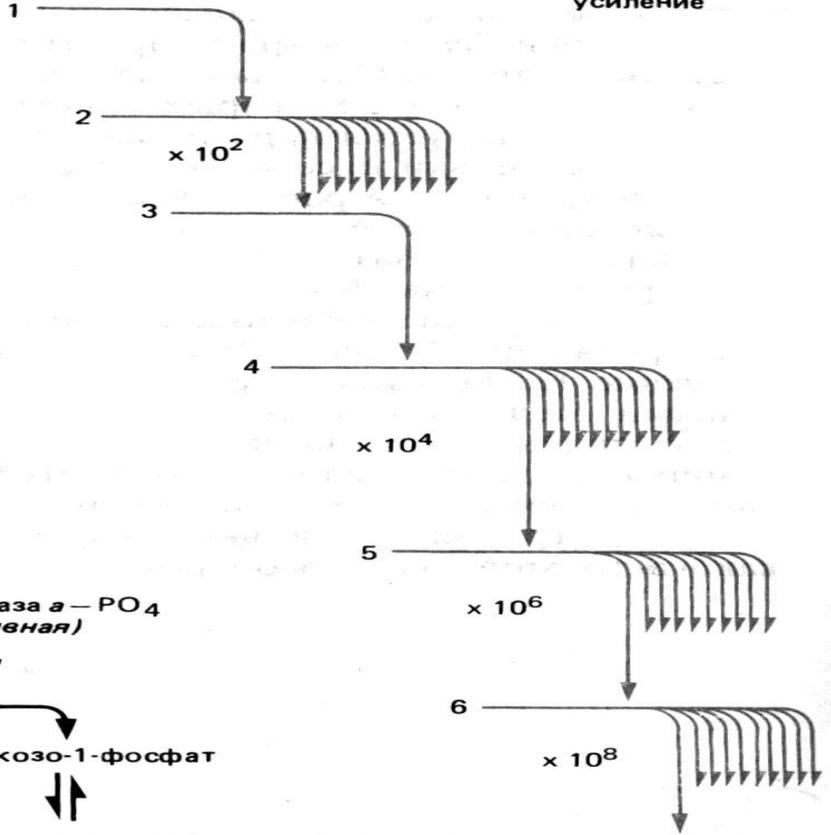
5 Фосфорилаза b (неактивная) → Фосфорилаза a- $PO_4$  (активная)

6 Гликоген → Глюкозо-1-фосфат

Глюкозо-1-фосфат ↔ Глюкозо-6-фосфат → Глюкоза

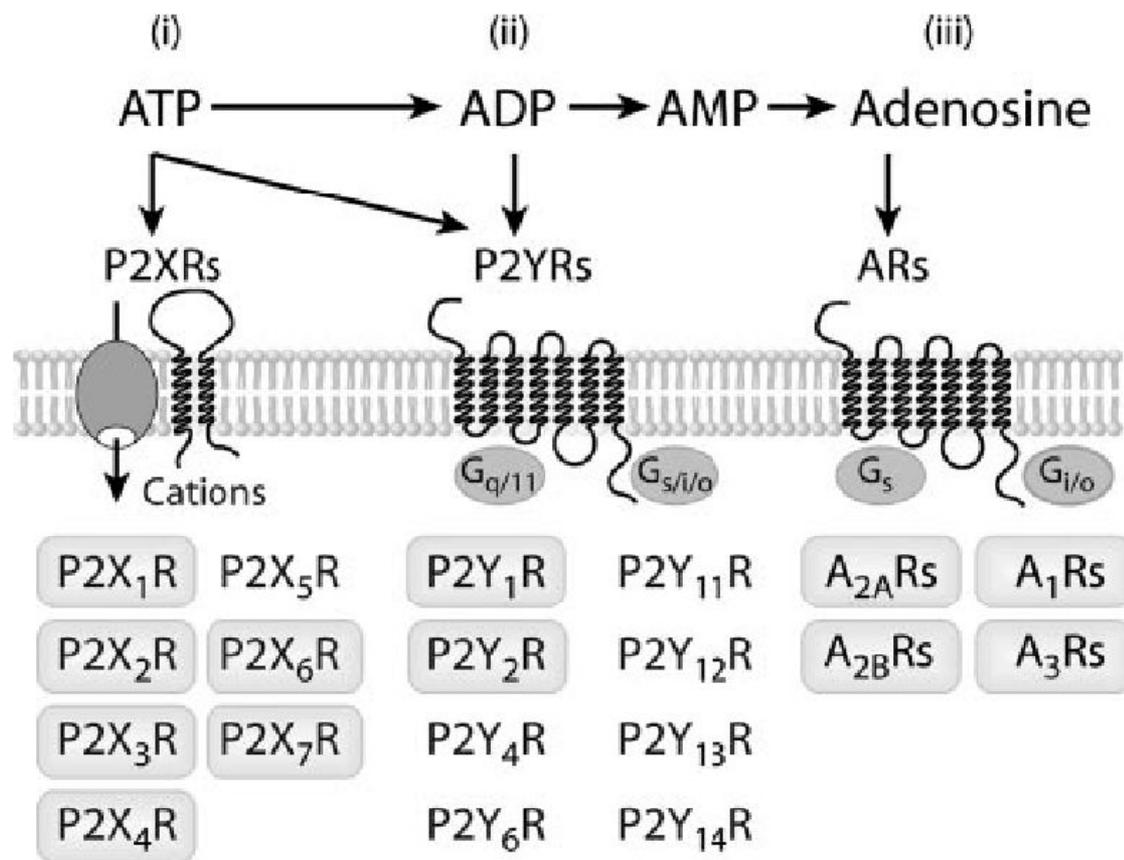
Глюкоза → Гликолиз и цикл Кребса

**Б** Молекулярное усиление

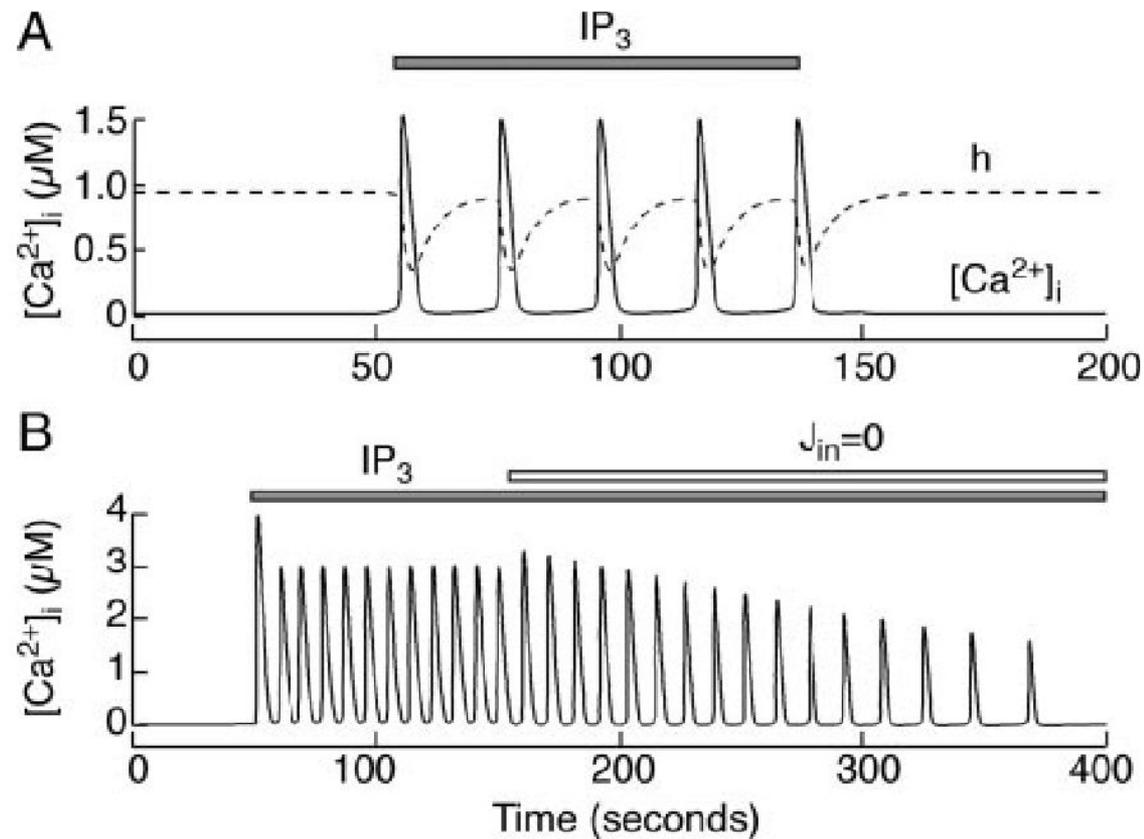


Клеточная мембрана

Плазма

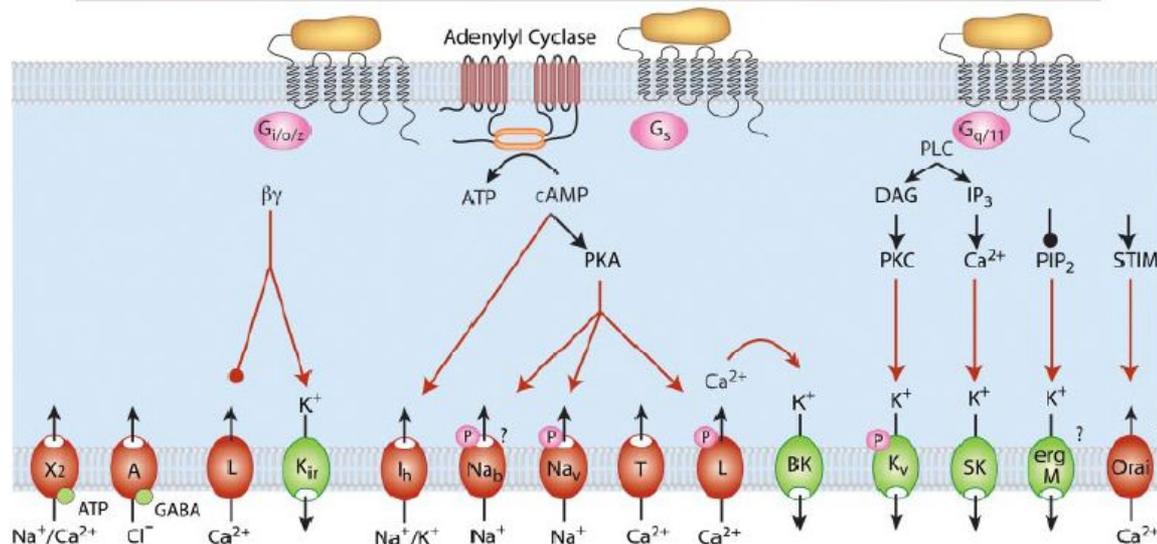


**FIG. 10.** ATP acts as an extracellular messenger in pituitary cells. The extracellularly released ATP is hydrolyzed by two enzyme families, ectonucleotide pyrophosphate/PDE and ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase, generating ADP and AMP, whereas AMP is efficiently hydrolyzed by the ecto-5'-nucleotidase family of enzymes, generating adenosine. ATP is an agonist for two TM domain P2X receptors (P2XRs) and 7TM domain P2YRs, whereas ADP activates a few P2YRs but no P2XRs. Adenosine also acts as an agonist for four GPCRs, called adenosine receptors (ARs). *Rectangles* indicate receptors expressed in pituitary cells.



**FIG. 14.** Model simulation of one mechanism for  $Ca^{2+}$  oscillations that can be produced by  $G_{q/11}$  activation. A, Oscillations are due to the fast activation and slow inactivation of  $IP_3$ Rs. The variable "h" is the fraction of receptors that are not inactivated. B,  $Ca^{2+}$  oscillations persist as long as there is sufficient  $Ca^{2+}$  flux into the cell. When influx is eliminated ( $J_{in} = 0$ ), the oscillation amplitude and frequency decline, and eventually oscillations cease.

SOMATOTROPHS:	<b>Somatostatin</b>	PACAP GHRH	Endothelin Ghrelin
CORTICOTROPHS:		<b>CRH</b>	Norepinephrine Vassopressin
LACTOTROPHS:	Adenosine <b>Dopamine</b> Endothelin GABA Neuropeptide Y 5-HT	VIP	Acetylcholine Angiotensin II ATP Oxytocin Serotonin Substance P TRH
MELANOTROPHS:	<b>Dopamine</b> GABA Serotonin	PACAP	Acetylcholine
GONADOTROPHS:	Melatonin*		<b>GnRH</b> Endothelin PACAP Substance P Vassopressin
THYROTROPHS:	Somatostatin		Endothelin <b>TRH</b>



**FIG. 16.** GPCR-modulated channel activity in pituitary cells. GPCRs expressed in pituitary cells regulate numerous voltage-gated channels through intracellular messengers. *Top panel* shows agonists that activate GPCRs in mammalian cells. *Red letters* indicate the principal regulators of pituitary functions, and *black letters* indicate agonists that modulate pituitary cell function. Note that only somatotrophs utilize all three signaling pathways and that lactotroph function is regulated by numerous  $G_i$  and  $G_{q/11}$ -coupled receptors. Melatonin receptors are present only in neonatal pituitary gonadotrophs. *Bottom panel* shows channels expressed in pituitary cells in which gating is affected by an intracellular messenger. The nature of  $N_{ab}$  current is unknown at the present time, as well as the  $\text{Na}^+$ -conducting channel that is phosphorylated by PKA. It has also not been clarified whether inhibition of erg and M current accounts for agonist-induced depolarization of cells and sustained stimulation. The operation of the STIM/Orai pathway in pituitary cells has not been established.

# **ФИЗИОЛОГИЯ АДАПТАЦИИ И СТРЕССА**

## **БИОРИТМЫ**

- **Адаптация как процесс** – приспособление организма к меняющимся условиям внешней или внутренней среды.
- **Адаптация как результат** – совокупность физиологических, психических и социальных реакций, обеспечивающих эффективное функционирование организма в новых условиях.

**Адаптация -**

совокупность физиологических реакций обеспечивающих приспособление **строения** и **физиологических функций** организма к изменению окружающей среды.

**Резистентность** – устойчивость, сопротивляемость организма воздействию внешних факторов

**Специфическая резистентность** – устойчивость к определенным факторам

**Неспецифическая резистентность** – устойчивость по отношению к различным факторам

**Дизадаптация** - срыв механизмов адаптации.

**Реадаптация** возникает в условиях приспособления к периодически появляющемуся фактору.

**Дезадаптация** возникает при возвращении организма в прежние условия существования, связана с восстановлением ранее существовавшей стратегии деятельности.

**Положительная перекрестная адаптация** – увеличение устойчивости другим факторам.

**Отрицательная перекрестная адаптация** – уменьшение устойчивости к другим факторам (**цена адаптации**).

**Факторы воздействующие на организм – делятся на 2  
больших группы: биотические и  
абиотические**

**Абиотические факторы – элементы неживой природы – т.к.  $t^{\circ}$ ,  
влажность, атмосферное давление,  
химический состав среды,  
продолжительность дня и ночи и др.**

**Эти факторы действуют односторонне и организм может к  
ним приспособиться, но не может  
оказывать на них влияние**

## **2 типа приспособления к абиотическим факторам**

- 1. Пассивный** – за счет устойчивости организма данному фактору. Развивается на **клеточно – тканевом** уровне.
- 2. Активный** – за счет **адаптивных** механизмов, организм компенсирует изменения таким образом, что **внутренняя среда** остается относительно постоянной. Происходит адаптация по резистивному типу и механизмы направлены на поддержание **гомеостаза внутренней среды**.

**Биотические факторы** – включают воздействие всего **живого** – т.к. пища, паразиты, возбудители болезней, **психоэмоциональное напряжение**, трудовая и спортивная деятельность и др. Эти факторы в свою очередь подвергаются воздействию со **стороны организма**.

## **По биологической значимости адаптивные механизмы делятся на 2 группы:**

- 1. Механизмы, обеспечивающие адаптивный характер общего уровня стабилизации отдельных функциональных систем и организма в целом к наиболее важным параметрам внешней среды**
- 2. Лабильные реакции, поддерживающие относительное постоянство общего уровня систем или организма, путем включения адаптивных реакций, при отклонениях условий среды от средних характеристик.**

**Оба механизма действуют совместно и обеспечивают «подгонку» функций организма к конкретному состоянию факторов среды, т.е. обеспечивают устойчивое его существование.**



**Срочный этап** адаптационной реакции возникает сразу после начала действия раздражителя. Он обеспечивается ранее сформировавшимися физиологическими и психическими механизмами в пределах существующего функционального резерва.

**Долговременная адаптация** формируется постепенно, связана с долговременным или неоднократным действием раздражающего фактора. Развивается на основе многократной реализации срочных механизмов. Предполагает расширение функционального резерва.

Активность системы



Срочная адаптация

Долговременная адаптация

Время

**Болезни адаптации, болезни стресса:**  
соматические заболевания (ИБС, гипертония, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальная астма, аллергические реакции и т.д.), невротические расстройства (вегетативные неврозы, истерические неврозы, психосоматические заболевания), или и то и другое одновременно. На этом фоне развиваются вторичные иммунодефициты, обостряются психические заболевания.

**Принципиальным моментом долговременной адаптации является возникновение новых устойчивых временных связей в коре головного мозга, вегетативной памяти и структурных перестроек рабочего органа (системный структурный след).**

**Для закрепления новых связей в виде системного структурного следа крайне важен положительный результат.**

## СТАДИИ АДАПТАЦИИ



|

# Фазы адаптации

(по Г. Селье)

**Первая фаза** – «аварийная» - в самом начале действия как физиологического так и патологического фактора или изменении условий внешней среды. Активируются вспомогательные висцеральные служебные систолемы – кровообращение, дыхание и др., которые запускаются и управляются ЦНС с добавлением гормональных факторов – т. к. гормоны мозгового вещества надпочечников – **катехоламинов** – что сопровождается повышением тонуса **симпатической системы, т.е. активацией симпатoadреналовой системы.** Реакции носят **катаболический** характер и обеспечивают организм **необходимой энергией** для будущих затрат. Эти меры носят характер «опережающего» возбуждения.

Управление функциями со стороны нервной и гуморальных систем недостаточно **синхронизировано** и вся фаза в целом носит **поисковый характер, т.е. попытка адаптироваться** за счет **органных и системных вспомогательных механизмов**

В эту фазу, **тканевые** и **клеточные** процессы направленно не изменяются, так как для их **стационарной** перестройки требуется более **значительное** время.

Протекает на фоне **повышенной эмоциональности** (чаще отрицательной), либо **сильно**, либо **слабо** выраженным эмоциональным компонентом в зависимости от **индивидуальных** (типологических) особенностей.

**Вторая фаза** – переходная к **устойчивой** адаптации.

Характеризуется:

- Уменьшением общей возбудимости ЦНС
- Снижением интенсивности гормональных сдвигов
- Формированием новых функциональных систем
- Усиливают своё действие гормоны коры надпочечников – **«гормоны адаптации»**
- Приспособительные реакции переключаются на более глубокий тканевой уровень.

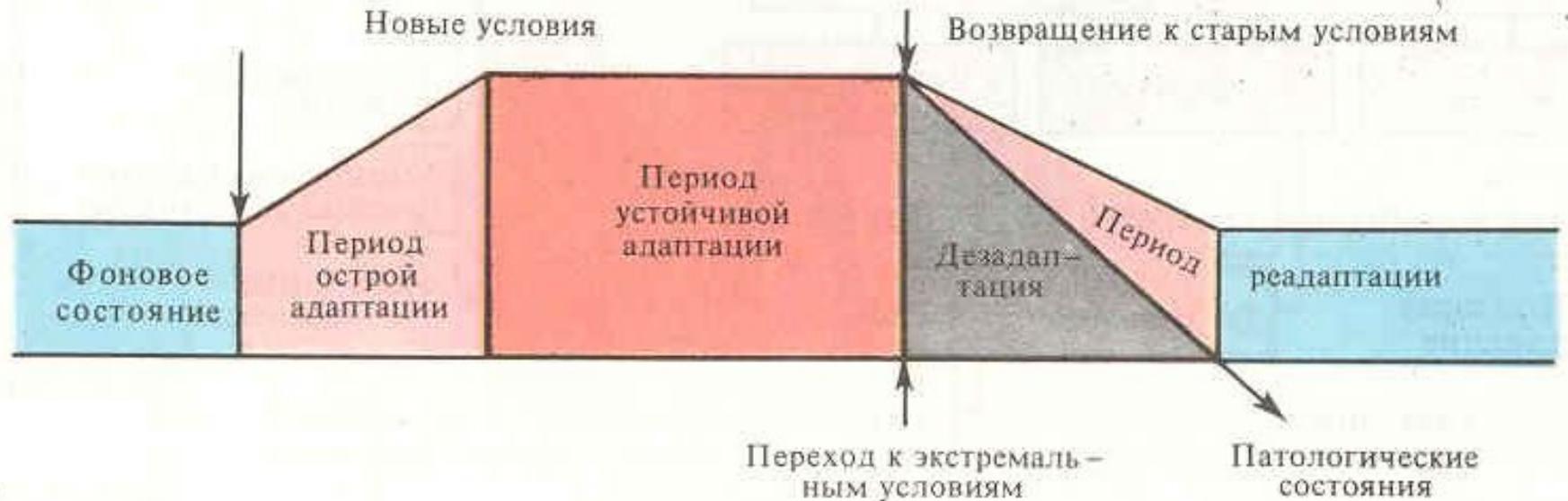
**Третья фаза** – или фаза **резистентности**, которая и является собственно адаптацией.

Характеризуется новым уровнем деятельности тканевых клеточно-мембранных процессов, перестраивающихся благодаря **временной активации вспомогательных систем**. Вспомогательные системы могут функционировать на **исходном уровне**, а **тканевые процессы значительно активируются**, формируя новый уровень **гомеостаза**, адекватный условиям существования.

## Основные особенности 3 фазы

1. Мобилизация энергетических ресурсов
2. Повышенный синтез структурных и ферментативных белков
3. Мобилизация иммунных систем (организм приобретает неспецифическую и специфическую резистентность)
4. Управляющие механизмы скоординированы, а их активность сведена к минимуму
5. Несмотря на экономичность процессов, переключение протекает при определенном напряжении управляющих систем – так называемая «цена адаптации»
6. Возможны флюктуации, то есть дезадаптация (снижение устойчивости) и реадаптация (восстановление)

# Фазы адаптационного процесса



# Механизмы адаптации

**Первое** воздействие фактора вызывает **ориентировочную реакцию**, которая может перейти в **генерализованное возбуждение параллельности**.

Если **раздражение** достигает **определенной интенсивности**, то возникает **возбуждение симпатической системы** и **выделение адреналина**, что соответствует **первой фазе адаптации – аварийной**.

# Механизмы адаптации

В последующем – в результате усиленного **афферентного синтеза** происходит формирование **целенаправленных защитных реакций**:

1. включается система АКТГ - глюкокортикоиды
2. выделение в тканях ФАВ и цитокинов
3. активация системы цАМФ
4. синтез белков в клетках
5. выделение гамма-глобулинов
6. активация гликонеогенеза

# Механизмы адаптации

В результате в тканях происходит повышение свойств, таких как:

1. энергетических
2. пластических
3. защитных

**Это составляет основу третьей фазы адаптации – устойчивой.**

**Переходная фаза адаптации (вторая) – имеет место только в том случае, если фактор обладает достаточной интенсивностью и длительностью.**

**Если фактор действует кратковременно, то аварийная фаза прекращается и процесс адаптации прекращается.**

# Механизмы адаптации

Если фактор действует **длительно** или **повторно прерывисто** – то создаются условия для формирования, так называемых **«структурных следов»**, **аварийная фаза** превращается в **переходную**, а затем в **фазу стойкой** адаптации.

**Фазы адаптации** (особенно 3) связаны с напряжением **нервных** и **гуморальных** механизмов, которые могут **истощаться**.

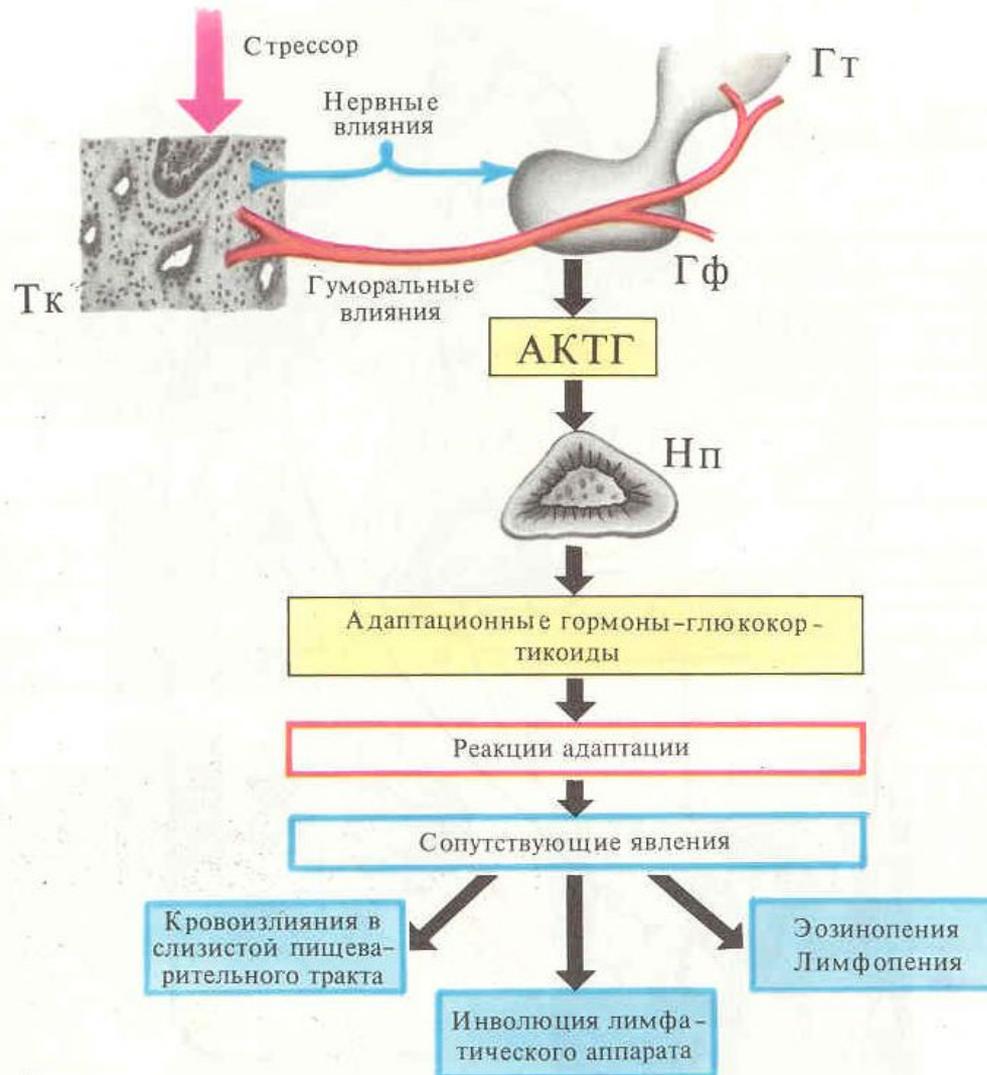
**Истощение** управляющих механизмов – приводит к **дезадаптации**:

1. сдвиги гомеостазируемых показателей
2. повышение активности систем:
  - дыхания
  - кровообращения
  - расход энергии
3. летальный исход

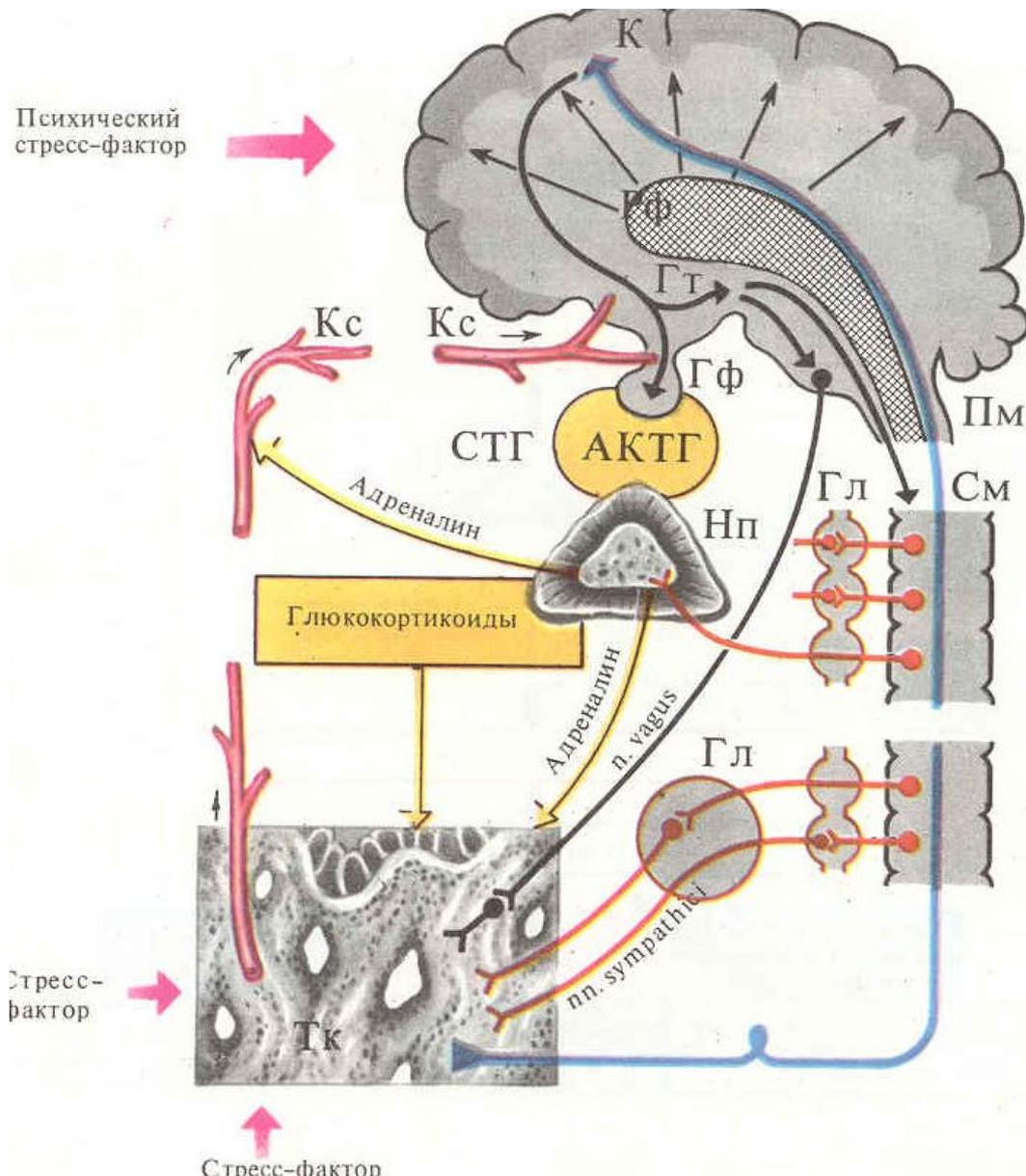
# Механизмы адаптации по Меерсону

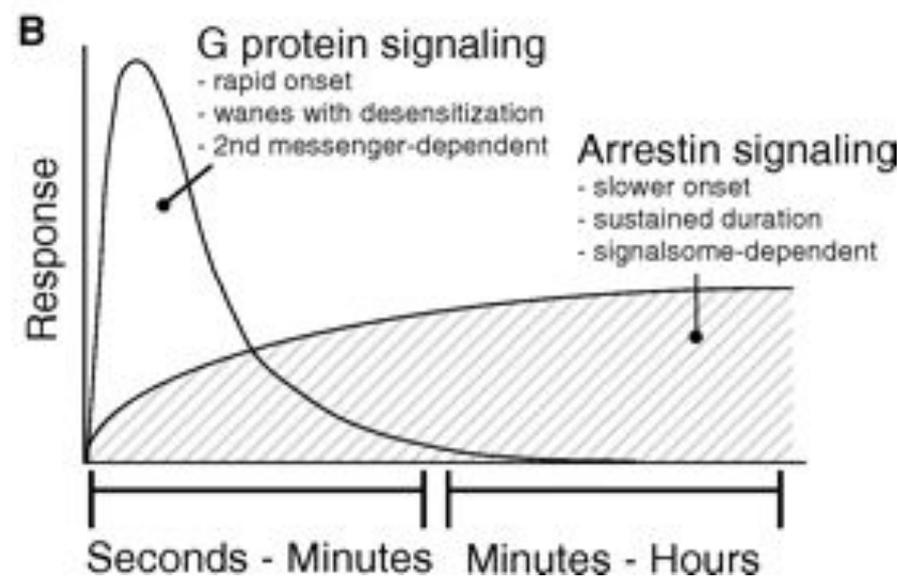
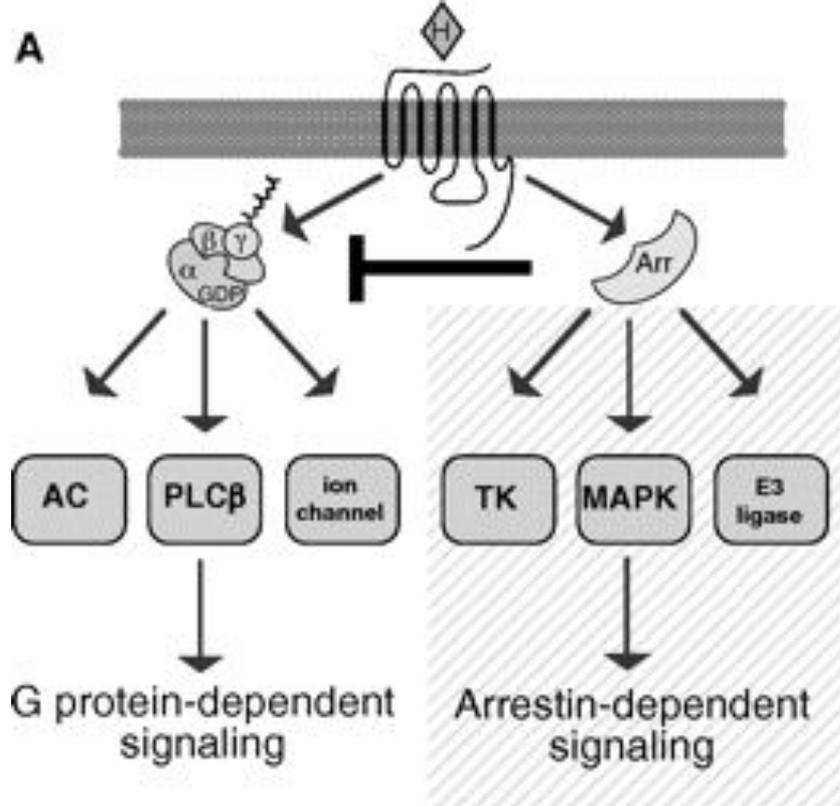


# Роль гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в процессе адаптации (по Г.Селье)



# Физиологические механизмы развития общего адаптационного синдрома





# Механизмы адаптации



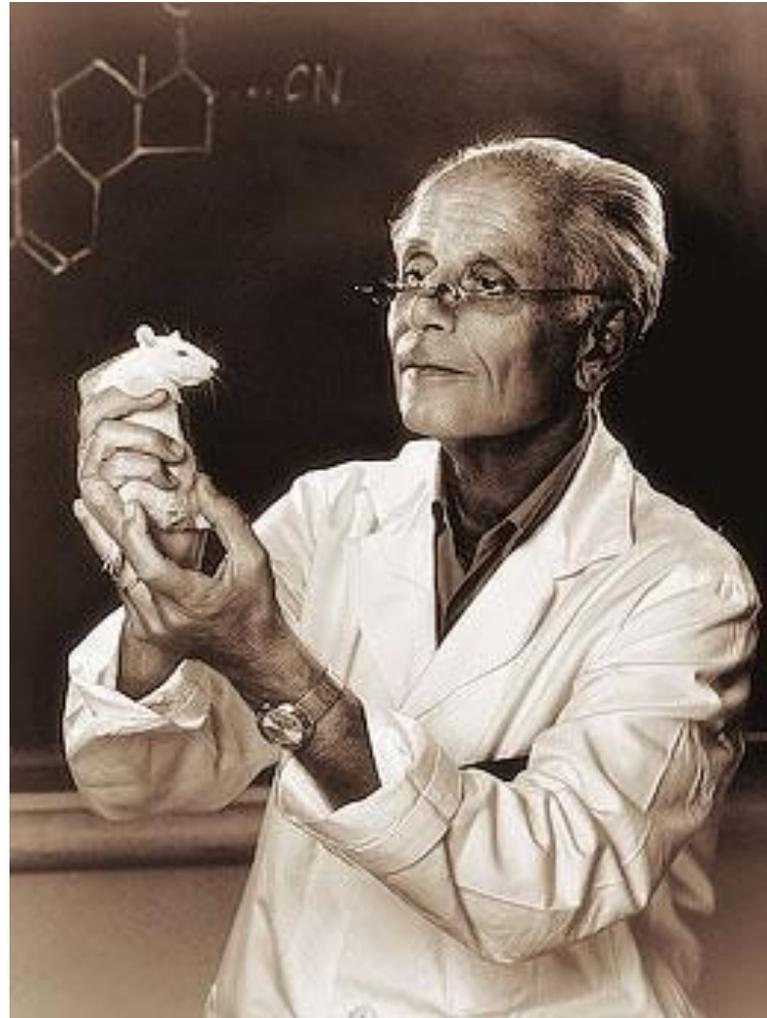
Рис. 1. Механизмы срочной и долговременной адаптации к факторам среды

# Критерии адаптации



**Стресс** — это неспецифический компонент адаптации, благодаря которому мобилизуются энергетические и пластические ресурсы организма для специфической адаптационной перестройки различных систем организма

Ганс Селве (Hans Selye) (1907-1982) — канадский эндокринолог (1907-1982) — канадский эндокринолог австро-венгерского



**Ганс Селъе – 1926 г.**

- «Общий адаптационный синдром»
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
- «Синдром биологического стресса»

## **Г. Селье считал:**

«...что стресс присутствует всегда,  
поскольку на организм всегда действует  
потенциально опасные факторы внутренней  
и внешней среды»

**Стрессор** – фактор (раздражитель), интерпретация которого в мозге вызывает **эмоциональную** реакцию, т.к. информация в начале обрабатывается в головном мозге: от **рецепторов** поступает в **неокортекс** и одновременно в РФ, лимбическую систему и гипоталамус, где оценивается с позиций **эмоционального состояния**. В **неокортексе** 2 потока – «**нейтральный**» и «**эмоционально окрашенный**» сходятся, происходит оценка значимости и если раздражитель воспринимается как **угроза, вызов** или что-то **неприятное**, то возникает **эмоциональное** возбуждение, которое запускает дальнейшую цепь событий.

## **Стрессоры - факторы, вызывающие адаптационное напряжение.**

- 1. Вредные условия среды (загазованность и т.д.).
- 2. Нарушение физиологических процессов в организме (болезнь, инфекции и т.д.).
- 3. Информационный стресс (работа в условиях дефицита времени и информации).
- 4. Работа в условиях риска для своей жизни или жизни других людей.
- 5. Осознаваемая угроза жизни.
- 6. Изоляция и заключение.
- 7. Групповое давление, остракизм.
- 8. Отсутствие контроля над событиями.
- 9. Отсутствие цели в жизни.
- 10. Депривация (отсутствие раздражителей).

**Механизмы – участвующие в развитии стресса  
– это стресс реализующие системы**

**Механизмы – препятствующие развитию  
стресс-реакции – это стресс-  
лимитирующие системы или системы  
естественной профилактики стресса**



Общая схема действия стрессора на организм человека и его регуляторные механизмы.



**Критерии стрессогенного психоэмоционального напряжения  
(дезадаптации)**

# Механизмы развития стресса



Рис.3. Схема индивидуального ответа на стрессор.

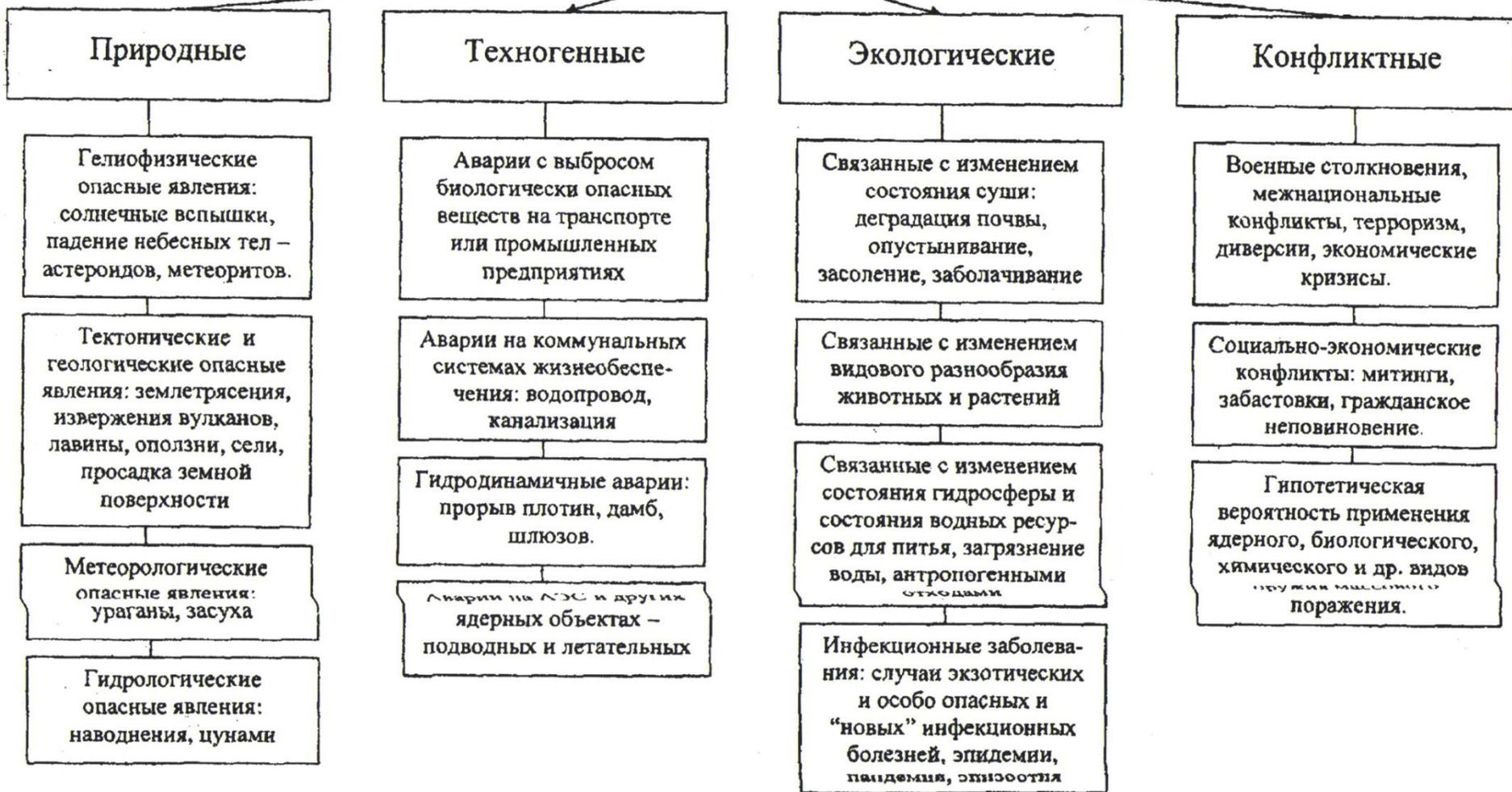


Рис 4. Стресс реализующая и стресс-лимитирующая системы организма

## СТАДИИ СТРЕССА



# Чрезвычайные стрессовые ситуации



Классификация (группы, виды) чрезвычайных стрессовых ситуаций (Н.А. Агаджанян, 2003)

### Признаки поведения типа А:

- Агрессивные и заводные.
- Быстро говорящие и нетерпеливо слушающие.
- Много и резко двигающиеся.
- Нетерпеливые.
- Имеющие искаженное чувство времени.
- Ориентированные на успех.
- Остроконкурентные.

### Признаки поведения типа В.

- Неагрессивные.
- Не ощущающие бега времени.
- Не склонные к соревнованию.
- Расслабленные и неспешные.
- Спокойные.

# Информационная теория эмоций

$$CH = f \left( \left( I_c \text{ Э}_c V_c - I_n \text{ Э}_n V_n \right) \right)$$

**Первая степень напряжения:** слабые эмоции, работа осуществляется автоматически.

**Вторая степень напряжения:** стенические эмоции мобилизации и активности ( гнев, восторг, надежды, удивления).

**Третья степень напряжения:** астенические отрицательные эмоции ( чувство тоски, уныния, чувства вины, апатия).

# Физиологические признаки стресса

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Бессонница</li><li>• Боли в груди и животе</li><li>• Боли в спине</li><li>• Боли в шее</li><li>• Высокое кровяное давление</li><li>• Головные боли</li><li>• Головокружения</li><li>• Диспепсия</li><li>• Дрожь или нервный тик</li><li>• Запоры</li><li>• Затруднение глотания</li><li>• Изжога</li><li>• Лицевые и челюстные боли</li><li>• Нарушения менструального цикла</li><li>• Обострение аллергических реакций</li><li>• Опухание суставов</li><li>• Повышенная потливость</li><li>• Частые простуды</li><li>• Язвы на языке</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Подверженность травмам</li><li>• Подергивание века или носа</li><li>• Понос</li><li>• Нарушения аппетита</li><li>• Резкое изменение веса</li><li>• Речевые затруднения (заикания, невнятная речь)</li><li>• Сексуальные расстройства</li><li>• Слабость</li><li>• Сонливость</li><li>• Сухость во рту и в горле</li><li>• Сыпь и другие кожные проявления</li><li>• Тошнота</li><li>• Усиленное сердцебиение</li><li>• Холодные конечности</li><li>• Хроническая усталость</li><li>• Затрудненное дыхание</li><li>• Частое мочеиспускание</li></ul> |
|---|---|

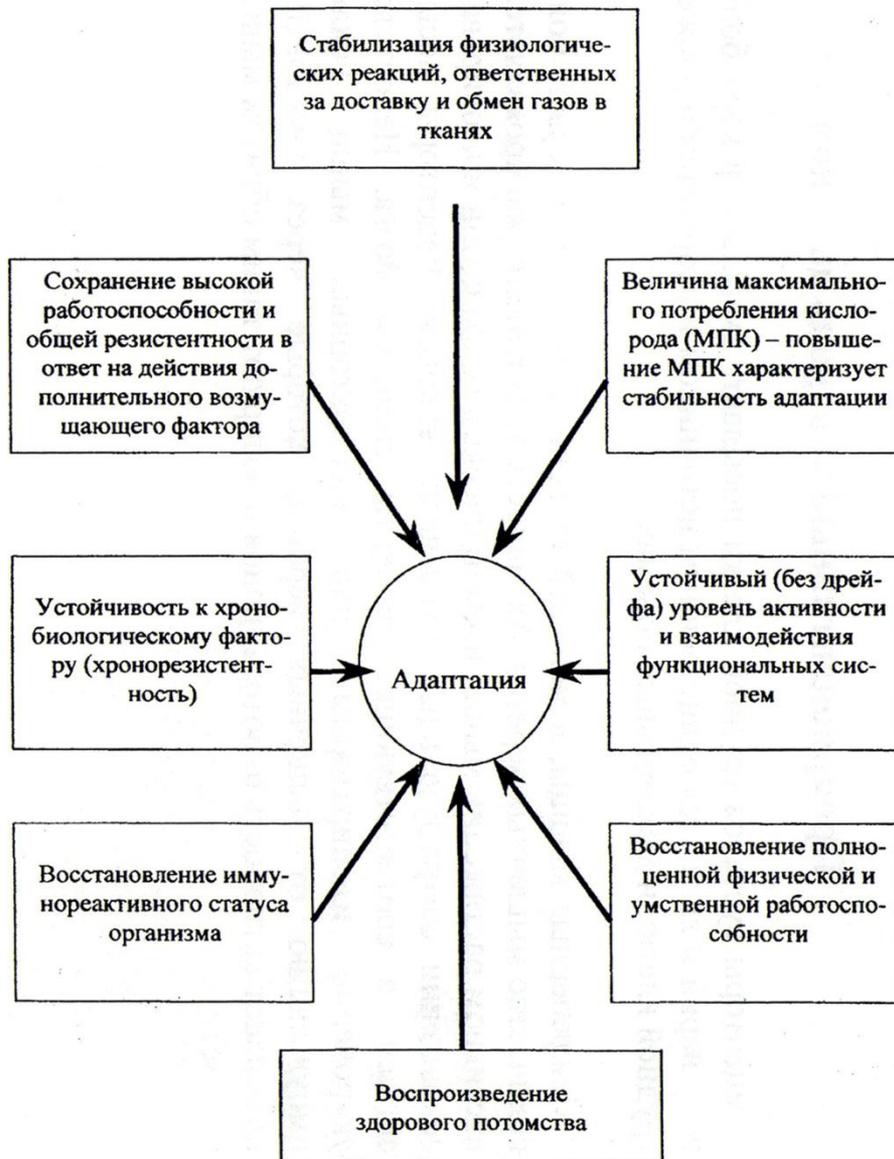
# Психологические признаки стресса

- **Беспокойство и повышенная возбудимость**
- **Гнев**
- **Депрессии**
- **Импульсивное поведение**
- **Мысли о самоубийстве**
- **Нарушения памяти и внимания**
- **Невротическое поведение**
- **Необычная агрессивность**
- **Нервозность по мелким поводам**
- **Неспособность к принятию решения**
- **Ночные кошмары**
- **Озабоченность**
- **Отдаление от людей**
- **Отсутствие сексуальных интересов**

- **Ощущения потери контроля над собой и ситуацией**
- **Периоды спутанного сознания**
- **Плохое настроение**
- **Раздражительность**
- **Частые слезы**
- **Чувство беспомощности**
- **Чувство паники**

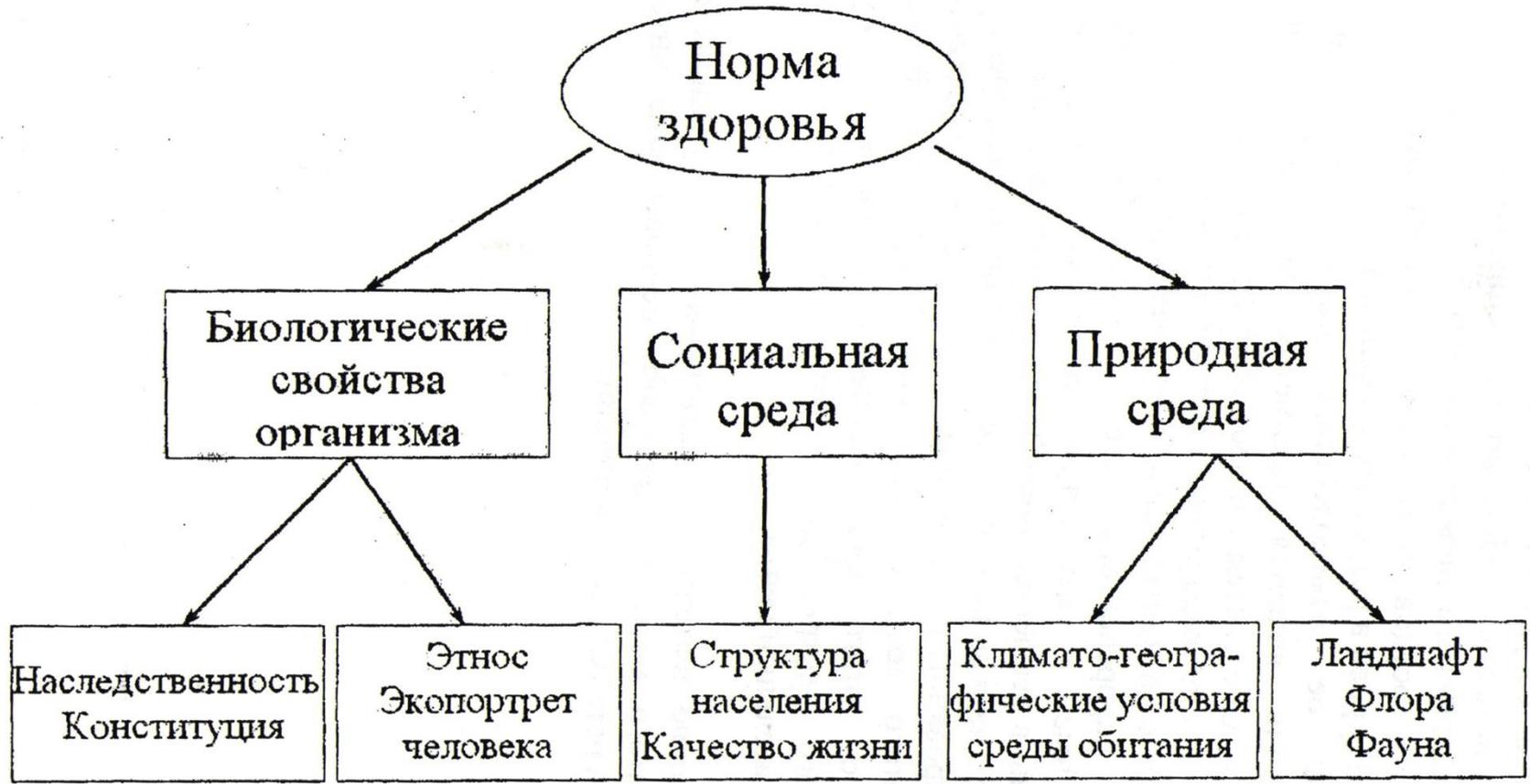
## Поведенческие признаки

- Злоупотребление алкоголем
- Кручение волос, обкусывание ногтей
- Наморщивание лба
- Потеря интереса к внешнему облику
- Привычка к хождению по комнате
- Принудительное питание или голодание
- Притопывание ногой или постукивание пальцем
- Пронзительный, нервный смех
- Резкое изменение социального поведения
- Скрежетание зубами
- Судорожная еда
- Усиленное курение
- Хронические опоздания
- Хроническое откладывание дел на завтра
- Чрезмерное потребление лекарств



Критерии адаптации (Н.А.Агаджанян, 1971)

# **Состояние здоровья и стресс**



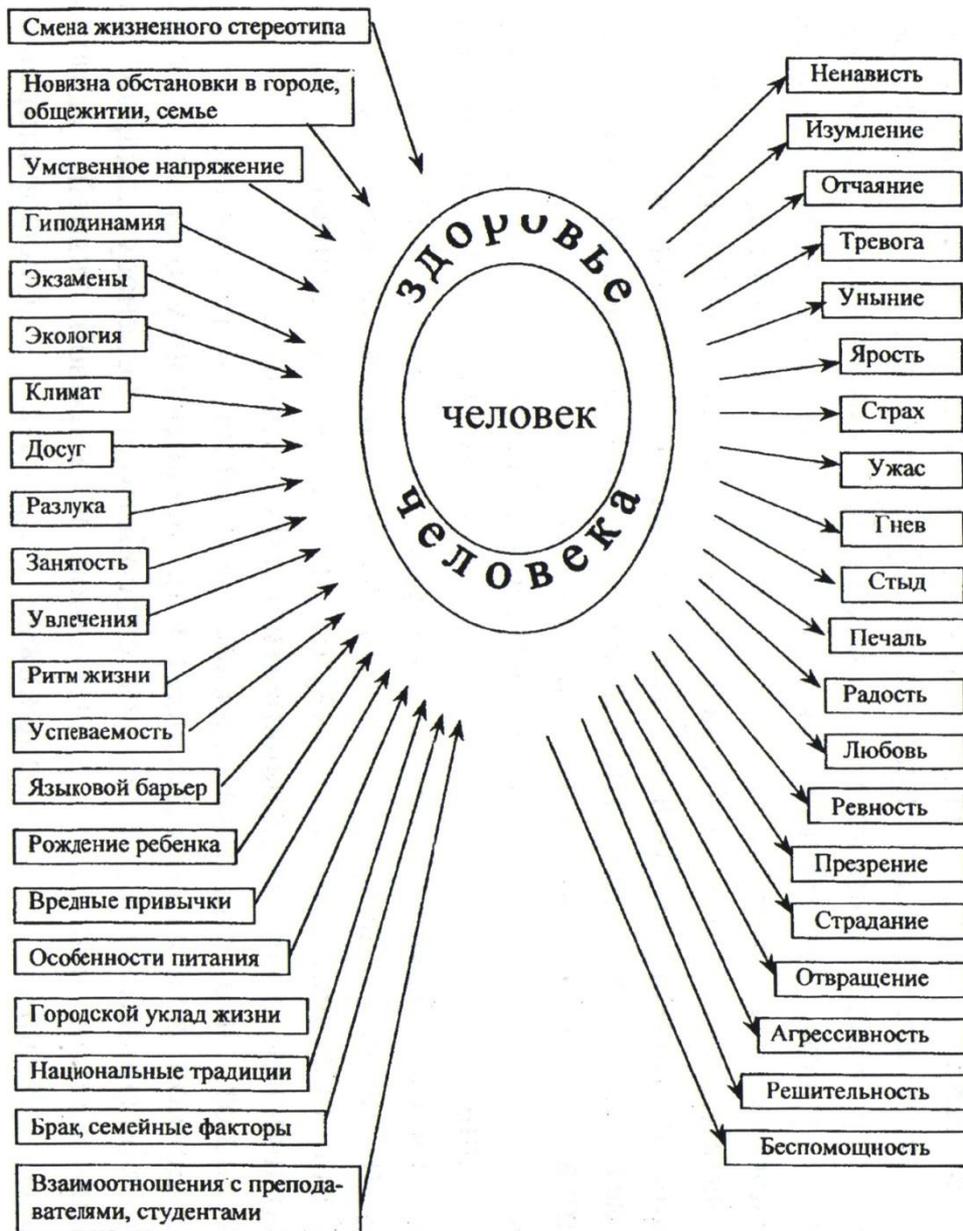
Рису. Факторы, определяющие и формирующие норму здоровья



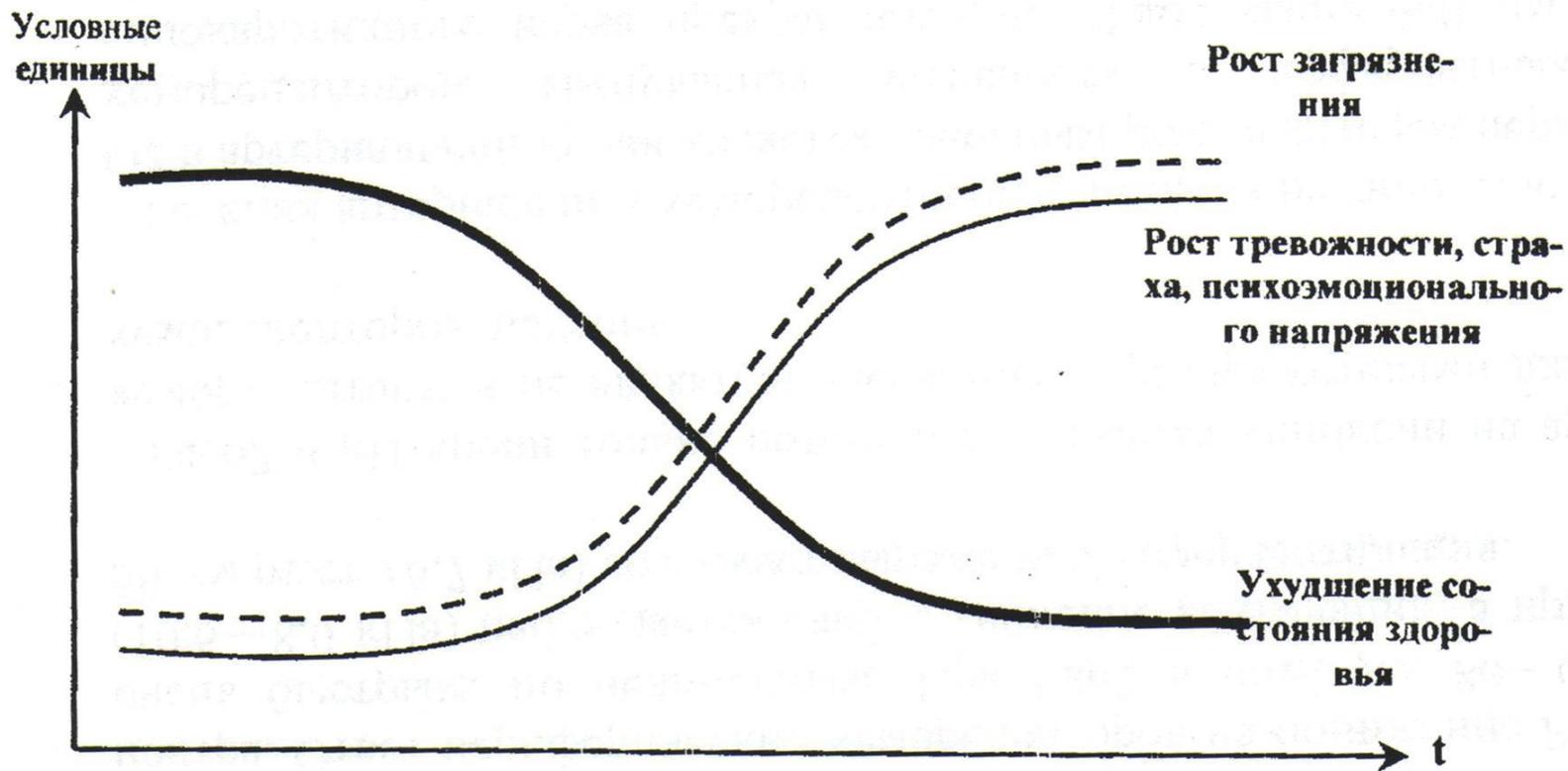
*Факторы, влияющие на здоровье студентов*

## факторы

## эмоции



Влияние факторов среды обитания и эмоций на состояние здоровья человека.



Условная модель коррелятивных взаимосвязей показателей загрязнения среды обитания, роста тревожности, страха, психоэмоционального напряжения и ухудшения состояния здоровья.

Чем образом, низкий уровень здоровья лиц молодого воз-

# БИОРИТМЫ

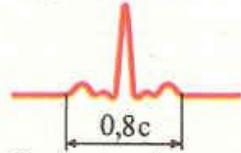
## **Классификация биоритмов (по В.Н.Латенкову):**

- Ритмы молекулярного уровня с периодом секундно-минутного диапазона.
- Клеточные ритмы – от околочасовых до окологодовых.
- Организменные ритмы – от околосуточных до многолетних.
- Популяционно-видовые ритмы - от окологодовых до ритмов длительностью десятки, сотни и тысячи до миллионов лет.
- Биогеоценоотические ритмы – от сотен тысяч до миллионов лет.
- Биосферные ритмы – с периодом сотни миллионов лет.

# Классификация биоритмов

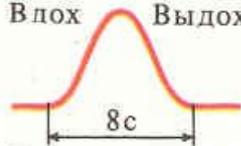
● Доли секунд  
 0,001с

Импульсы  
 нервной клетки



Сердечный цикл

● Секунды  
 Вдох Выдох



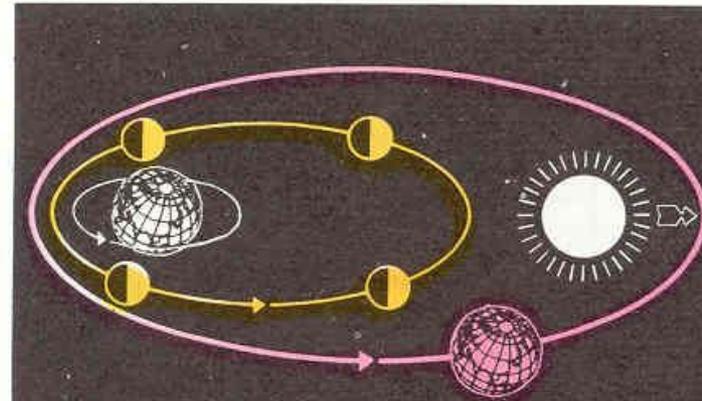
Дыхание

● Минуты



Голодная  
 перистальтика  
 желудка

A



Многолетние  
 (геобинологи-  
 ческие, 11-летние)



Среди  
 годовичных колец  
 каждое  
 11-ое шире

Суточные  
 (циркадные)



День Ночь

Сутки

Лунные  
 (селе-  
 нические)



Менстру-  
 альный  
 цикл

28 дней

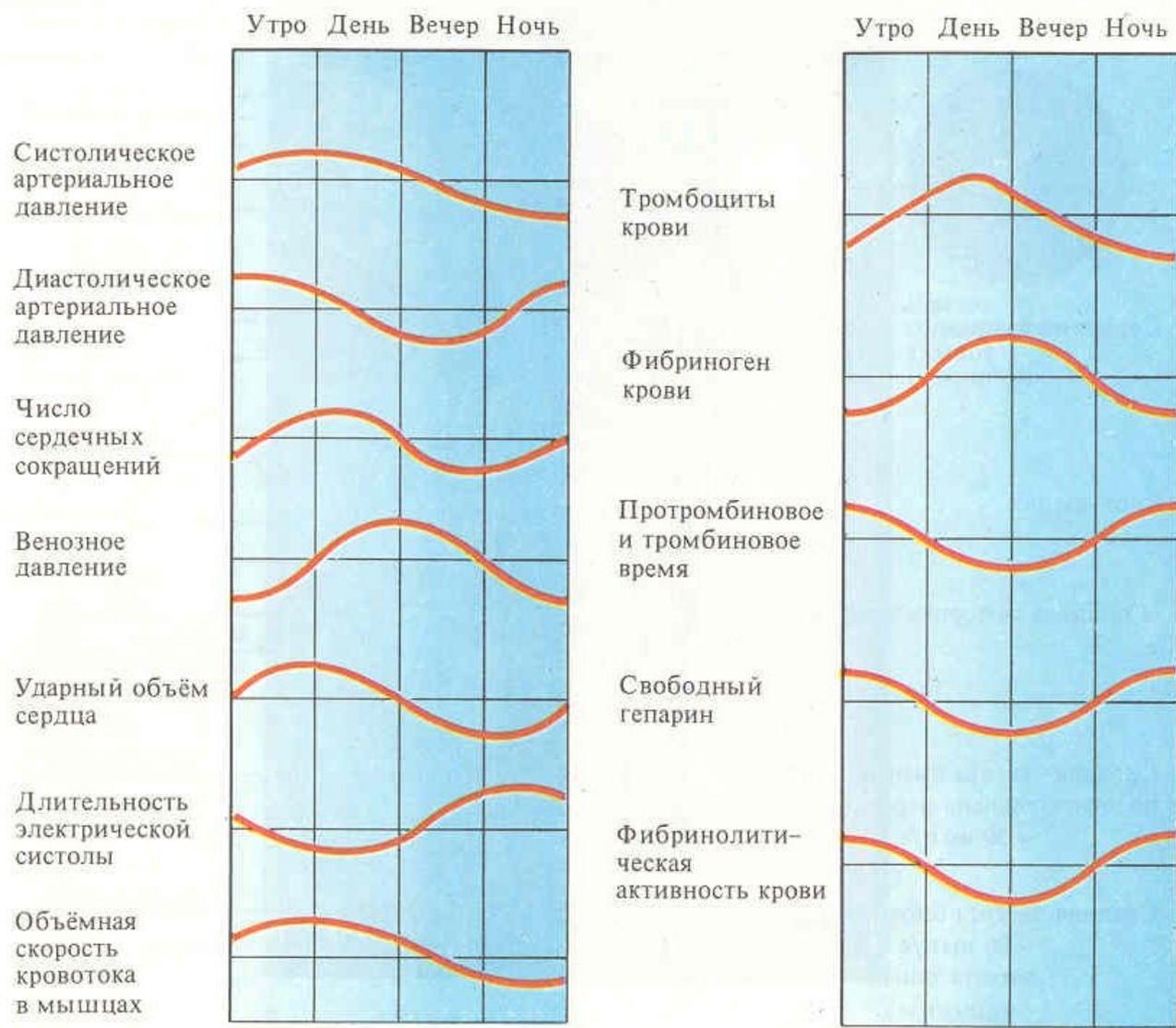
Годичные  
 (циркадные)



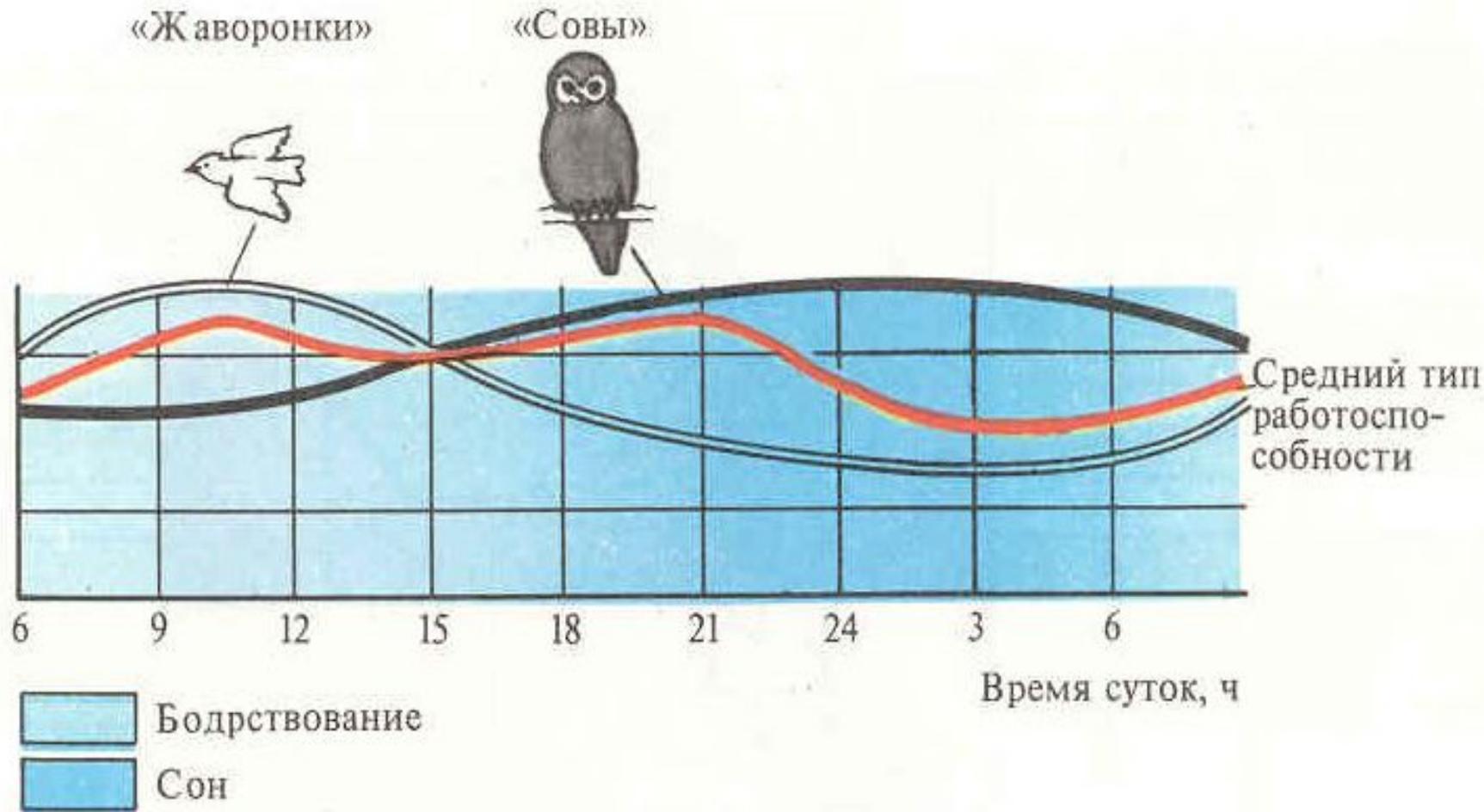
Рождение  
 потомства

1 год

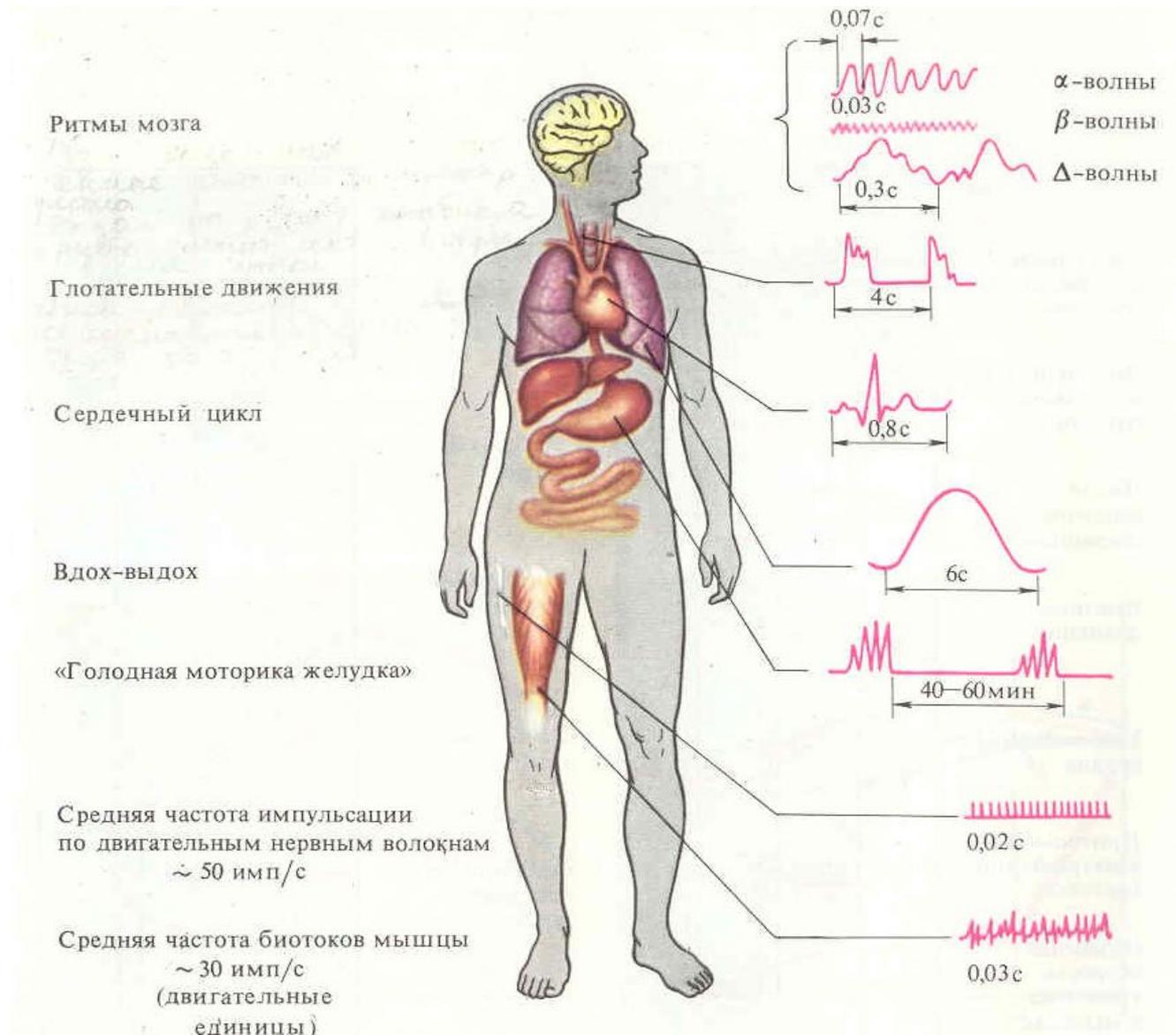
# Суточные ритмы некоторых физиологических функций



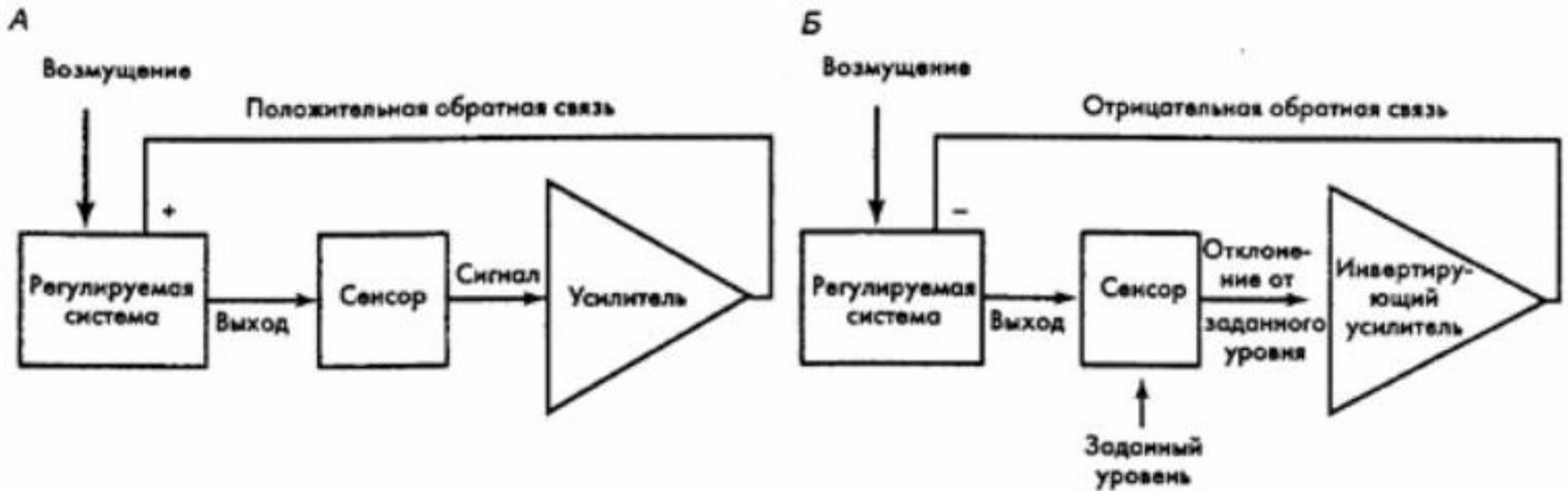
# Суточный ритм работоспособности человека



# Средняя частота некоторых ритмов организма человека



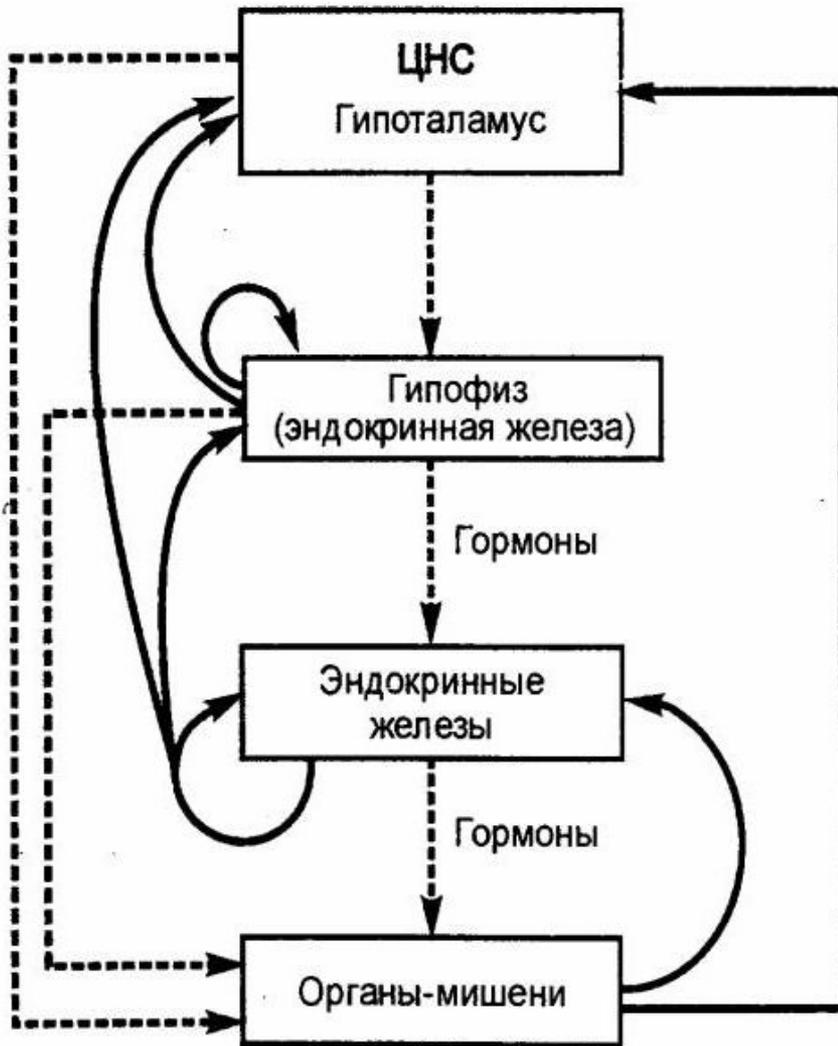
**Процессы управления  
в живых системах.  
Функциональные системы**

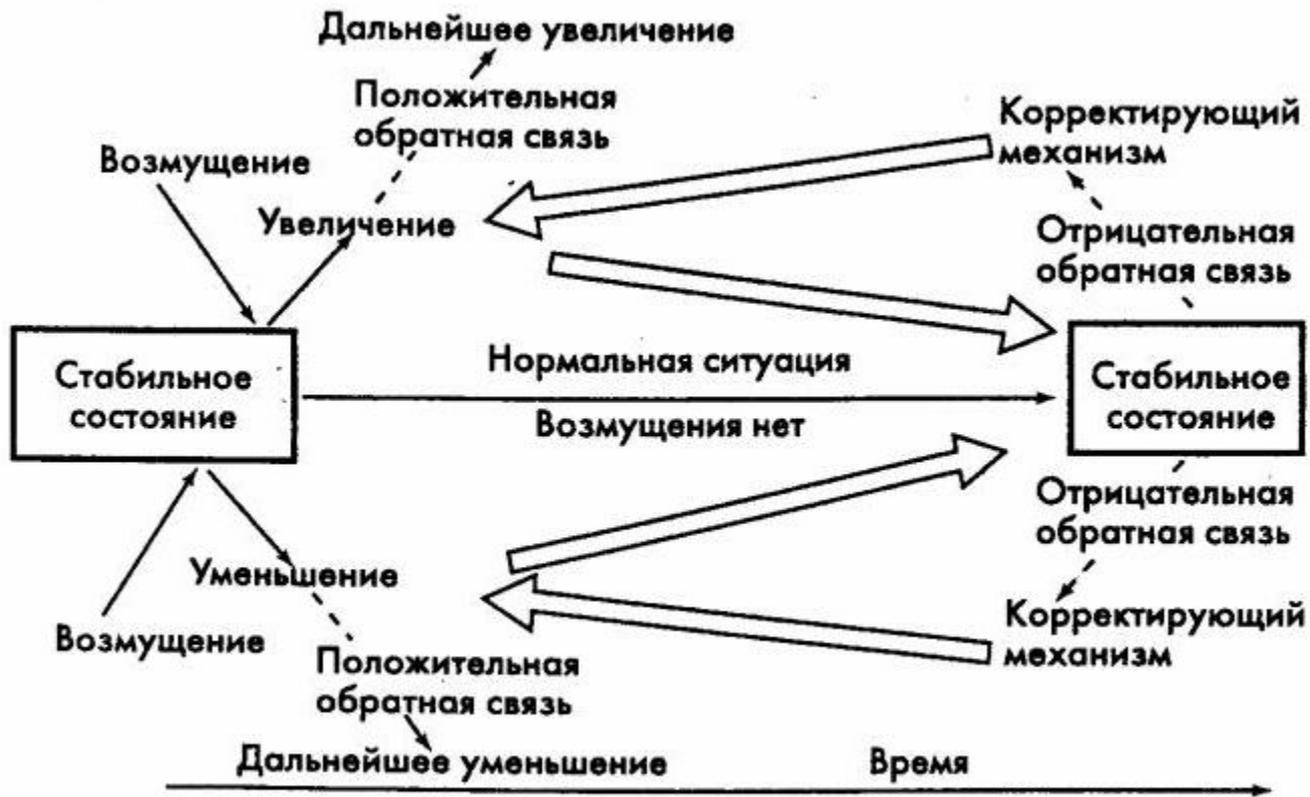


**Система управления с обратной связью в биологических объектах — положительной (А) и отрицательной (Б)  
 Стрелками показаны направления воздействий**

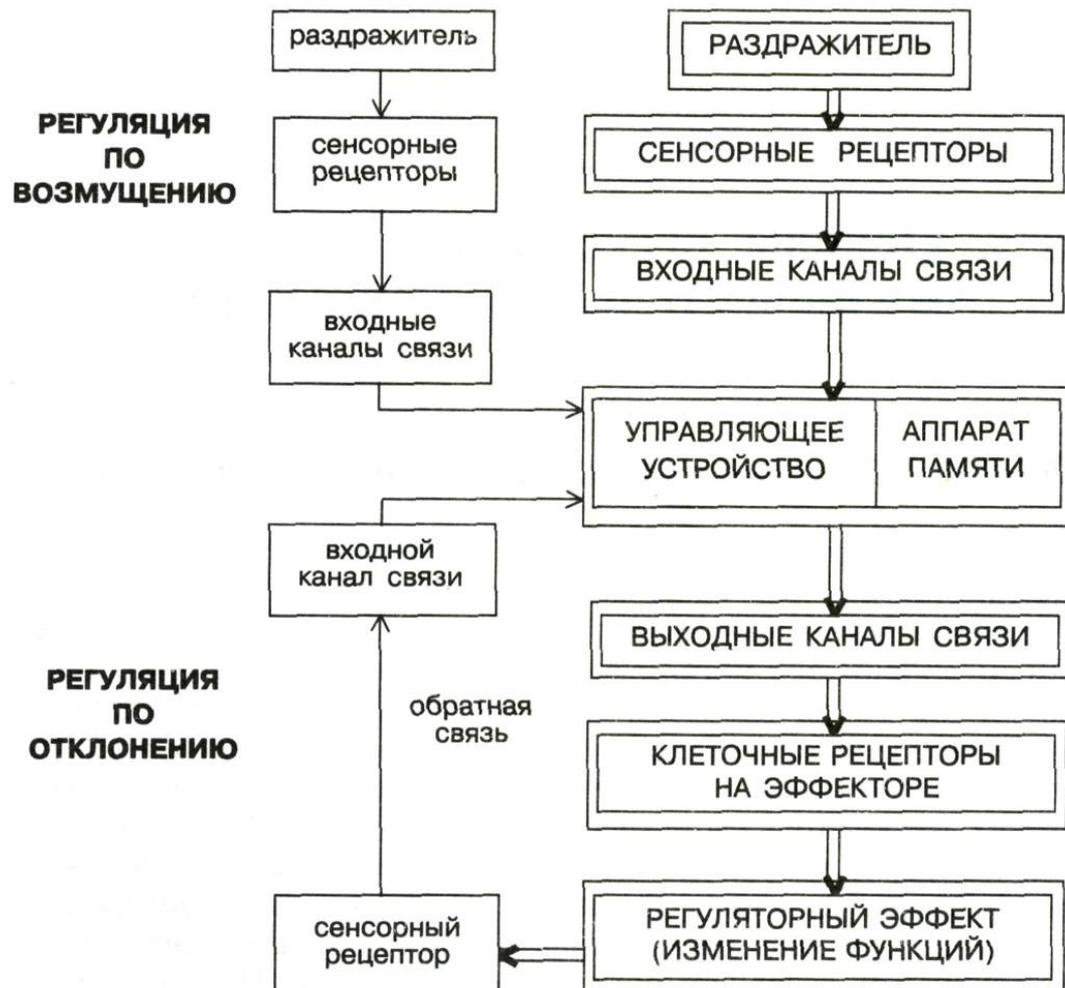
**Гормональные взаимодействия и механизм обратной связи в эндокринной системе.**

**Сплошными стрелками обозначены стимулирующие воздействия, пунктирными — ингибирующие**



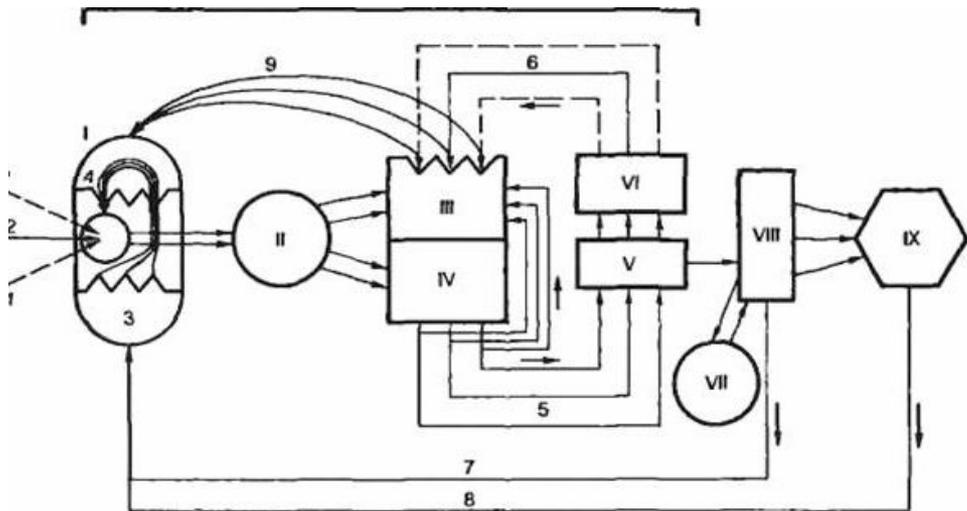


**Гомеостатическая система управления. Стрелками показаны направления воздействий**

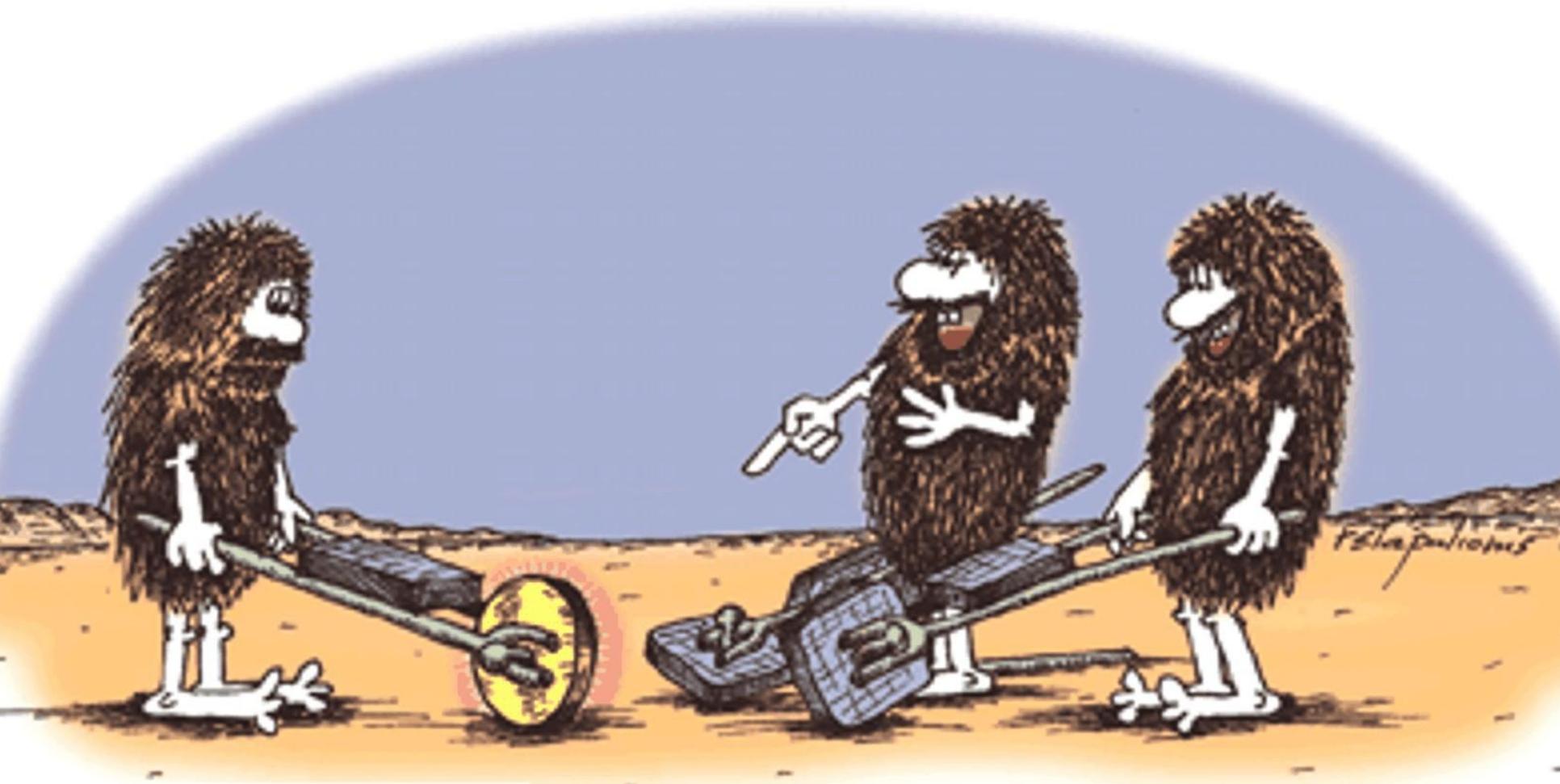


Блок-схема системы регуляции. Двойные рамки и стрелки – основные элементы, одинарные рамки и стрелки – звенья регуляции по возмущению и отклонению

**Общая архитектура функциональной системы, определяющей целенаправленную деятельность организма на основе внутренней потребности.**



- I — афферентный синтез;
  - 1 — обстановочная афферентация,
  - 2 — пусковая афферентация,
  - 3 — мотивация,
  - 4 — память;
  - II — принятие решения;
  - III — акцептор результатов действия;
  - IV — программа действия (эфферентный синтез);
  - 5 — поведенческая деятельность;
  - V — результат поведения;
  - VI — параметры результата;
  - 6, 9 — обратная афферентация;
  - VII — метаболизм;
  - VIII — показатель гомеостаза;
  - 7 — гуморальные влияния;
  - IX — рецепторы;
  - 8 — нервные влияния.
- Сплошной линией сверху обозначены границы поведенческого акта



**Благодарим за внимание**