

# НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

## ЛЕКЦИЯ 1

- Предмет физиологии
- Принципы работы регуляторных систем. Гомеостаз
- Строение биологических мембран
- Трансмембранный транспорт веществ

Гайдуков Александр Евгеньевич

ФФМ МГУ 2010

**ФИЗИОЛОГИЯ** (от греч. φύσις — *природа* и греч. λόγος — *знание*) — наука о закономерностях функционирования и регуляции биологических систем разного уровня организации, о пределах нормы жизненных процессов (нормальная физиология) и болезненных отклонений от неё (патофизиология).

Динамическое изучение функций живого организма и составляющих его органов, клеток и молекул.

- Общая физиология - изучает жизнедеятельность целостного организма
- Частная физиология – изучает механизмы функционирования и регуляции отдельных физиологических систем и процессов, органов, клеток, клеточных структур.

# Физиология и медицина



Все системы организма взаимосвязаны, их функции – дополняют друг друга



понимание процессов, происходящих на уровне не только целого организма, но и органов, клеток, молекулярных и субмолекулярных структур



понимание механизмов деятельности и патологических состояний органов и тканей



возможность разрабатывать эффективные и научно обоснованные способы лечения заболеваний человека.

## Связь физиологии с медициной и другими биологическими науками

- Медицина заимствовала из физиологии физико-химические представления об организме и его функциях
- Физиологи разработали многие методы и тесты для контроля жизнедеятельности организма.
- Физиология - прародительница ряда биологических наук - биохимии, биофизики, биоэнергетики и др.

Структура – основа любой функции

# ОБЪЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ ФИЗИОЛОГИИ



Физиология изучает не столько статичные состояния, сколько *изменяющиеся во времени характеристики объектов, т.е. процессы* — конкретные функции

!!! Конкретные функции выполняет не только организм человека в целом, но и составляющие организм ткани, органы и их системы, клетки и межклеточное вещество

## Клеточные элементы:

**Клетка** – главный гистологический элемент

- Симпласт
  - Синцитий
- } *многоядерные элементы, образуются из отдельных клеток*

## Неклеточные элементы:

• **Тканевой матрикс (межклеточное вещество)**

• **Жидкости** — состоят из воды, неорганических соединений и макромолекул:

Внутриклеточная жидкость (~55% всей воды организма)

Внеклеточная жидкость (~45% всей воды организма):

Интерстициальная жидкость (~20%) – в межклеточном пространстве тканей

Кристаллизационная вода (~15%) кости и хряща

Плазма (~7,5%)

Трансклеточная жидкость (~2,5%) – в пищеварительном тракте, желчи, мочеполовой системе, внутриглазная, цереброспинальная и синовиальная жидкости,

жидкость серозных полостей (плевра, брюшина, перикард)

# ОБЪЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ ФИЗИОЛОГИИ

## Внешняя среда

Организм (как часть физического пространства) находится в постоянном информационном, физическом и химическом взаимодействии с окружающей средой

## Внутренняя среда организма

Межклеточное вещество + клетки

### Система движения жидкости в организме:

- движение крови по кровеносным сосудам
- движение жидкости между кровеносными капиллярами и клетками

## РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ

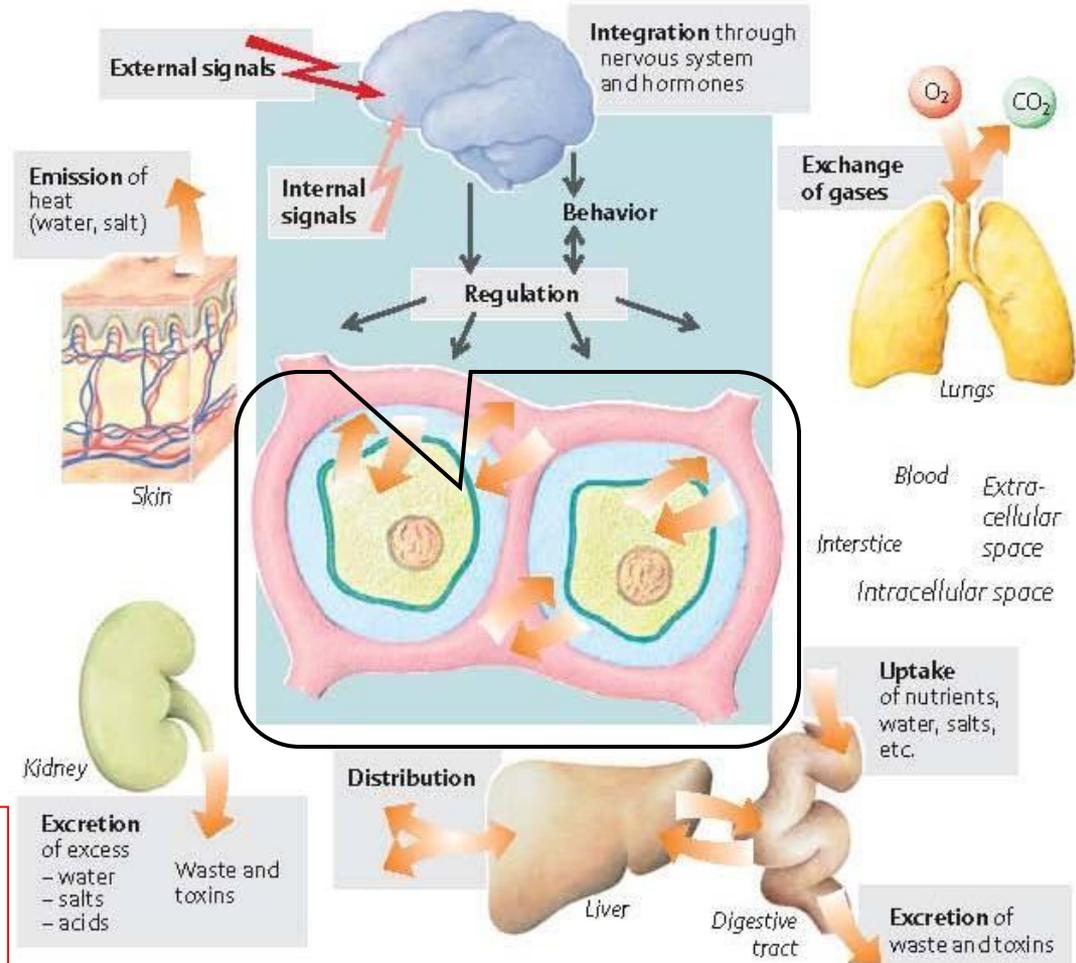
1878 г. – Claude Bernard:

«Постоянство внутренней среды — залог свободной и независимой жизни»

1929 г. – William B. Cannon:

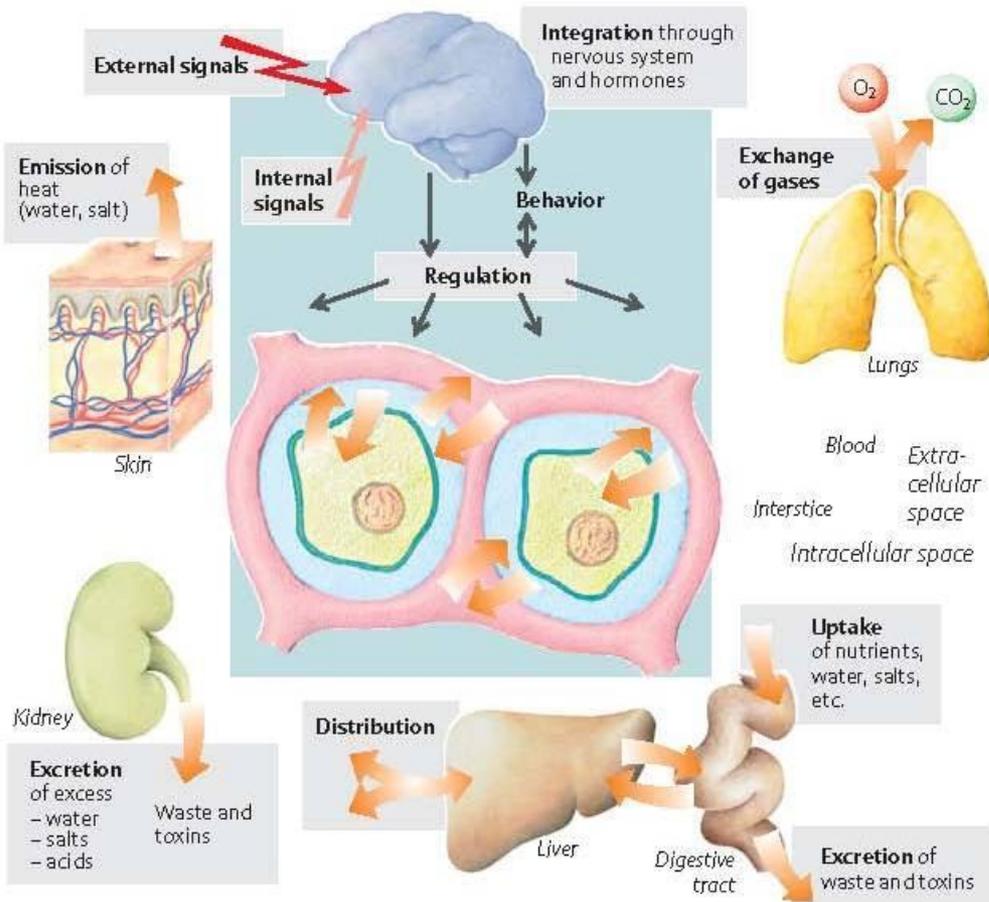
Гомеостаз - «координированные физиологические процессы, которые поддерживают большинство устойчивых состояний организма»

**ГОМЕОСТАЗ** - поддержание и контроль параметров жизненно важных функций внутренней среды организма

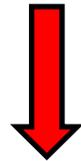


# Примеры гомеостатического контроля

- **на уровне организма:** артериальное давление (АД), базальная температура тела, объём циркулирующей крови и множество других параметров
- **на уровне межклеточного пространства** (на примере плазмы крови): содержание кислорода, углекислоты, глюкозы,  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $H^+$  и множество других
- **на уровне клеток:** объём клеток и их органоидов, концентрация ионов (например,  $K^+$ ,  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$ ), макроэргических соединений (например, АТФ)



**Нервная система** (сенсорный, центральный и моторный отделы) + **Эндокринная система** (гормоны)



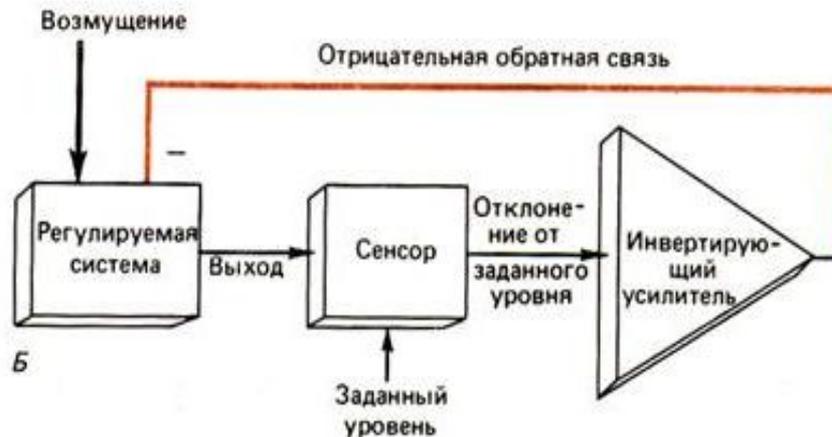
Контроль и управление взаимодействием систем органов + приспособление к меняющимся условиям внешней среды

# ПРИНЦИПЫ РАБОТЫ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ

## ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ – основной принцип работы управляющих систем



*Действующее на систему возмущение усиливается, и усиленный сигнал поступает на вход системы без изменения его знака*



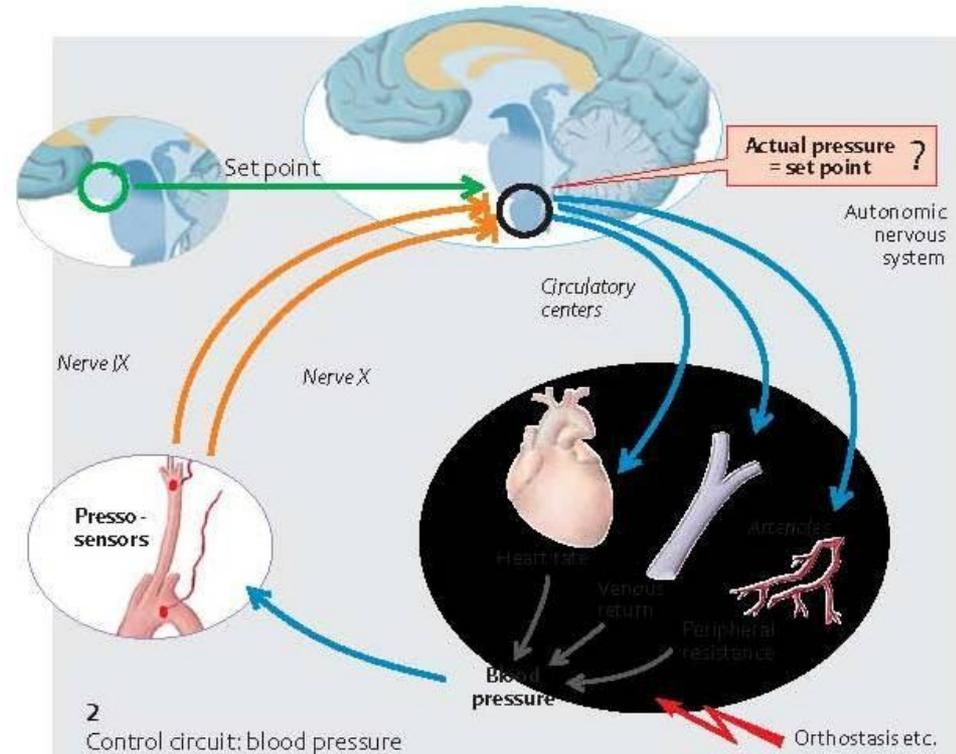
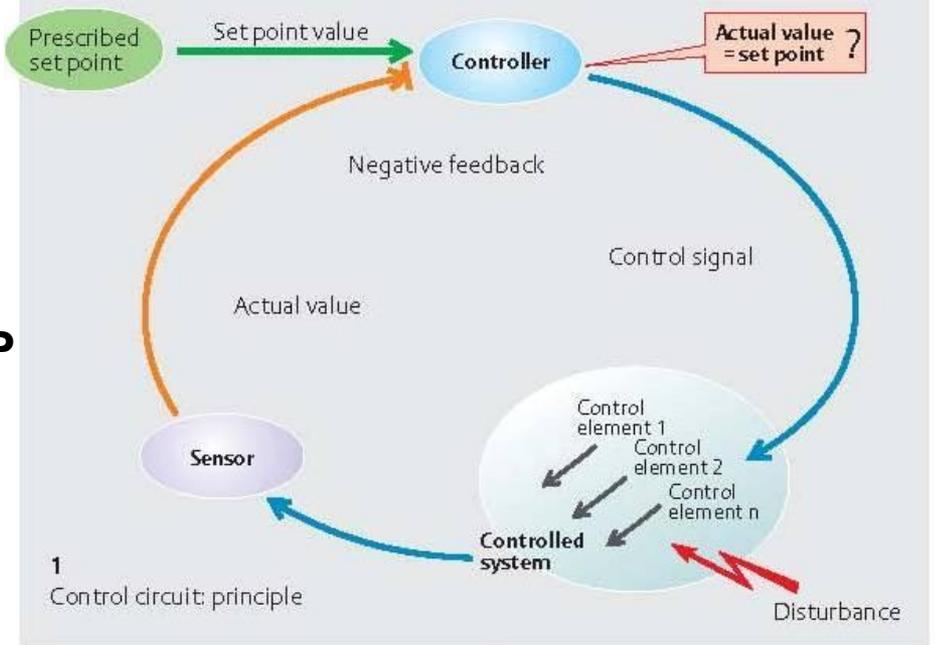
*Знак сигнала, поступающего с выхода на вход, изменяется на противоположный.*

*Инвертированный сигнал стабилизирует состояние регулируемой системы примерно на заданном уровне.*

# ОТРИЦАТЕЛЬНАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ

Сохранение постоянства системы

Поддержание гомеостаза



## ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ



Дестабилизирующий эффект



Не приводит к гомеостазу, используется для перехода к новому состоянию физиологической функции

### Классические примеры:

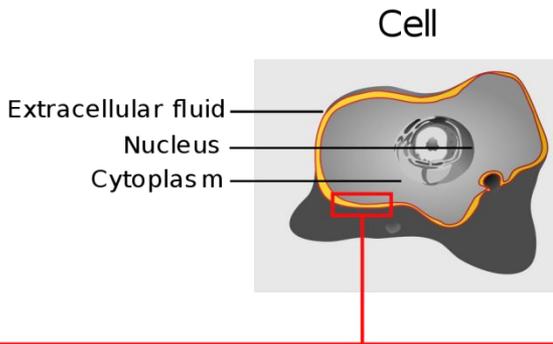
- В возбудимых структурах пороговый электрический потенциал вызывает генерацию намного большего потенциала действия (ПД)
- Свёртывание крови
- Роды

---

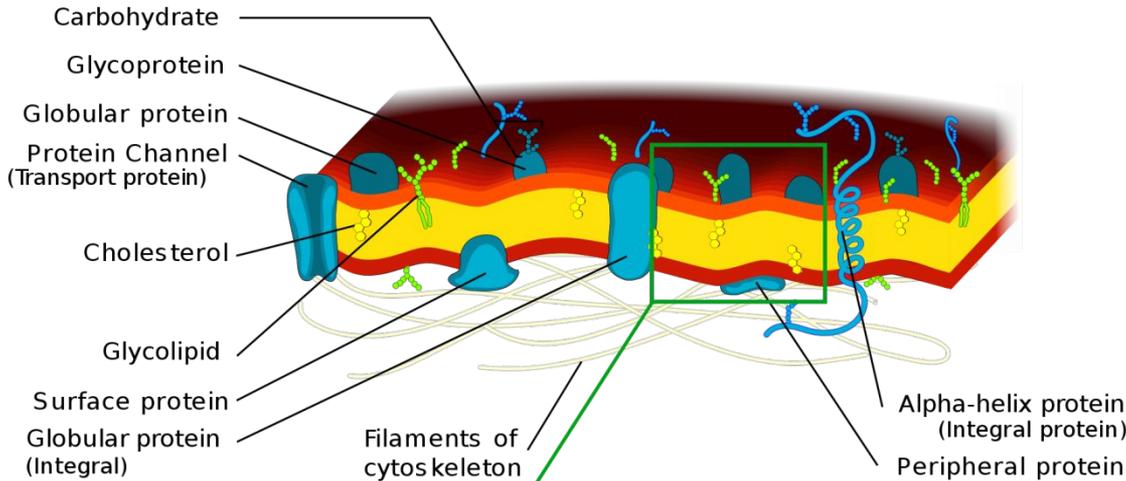
### И ЕЩЕ ПРИНЦИПЫ РАБОТЫ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ:

- Наличие множественности регуляторных контуров
- Избыточность гомеостатического регулирования (зависит от важности жизненного параметра)
- Иерархичность регуляторных контуров

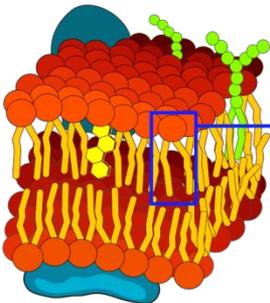
# СТРОЕНИЕ КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЫ



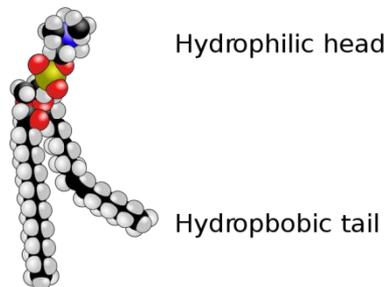
## Cell membrane



## Phospholipid bilayer



## Phospholipid (Phosphatidylcholine)



## Структурные компоненты:

• **Липидный бислой** (основной компонент – фосфолипиды, + гликолипиды и холестерол)

• **Мембранные белки:**

Интегральные (глобулярные)

*белки клеточной адгезии, мембранные рецепторы*

Трансмембранные

*поры, ионные каналы, переносчики, насосы, рецепторные белки*

Периферические

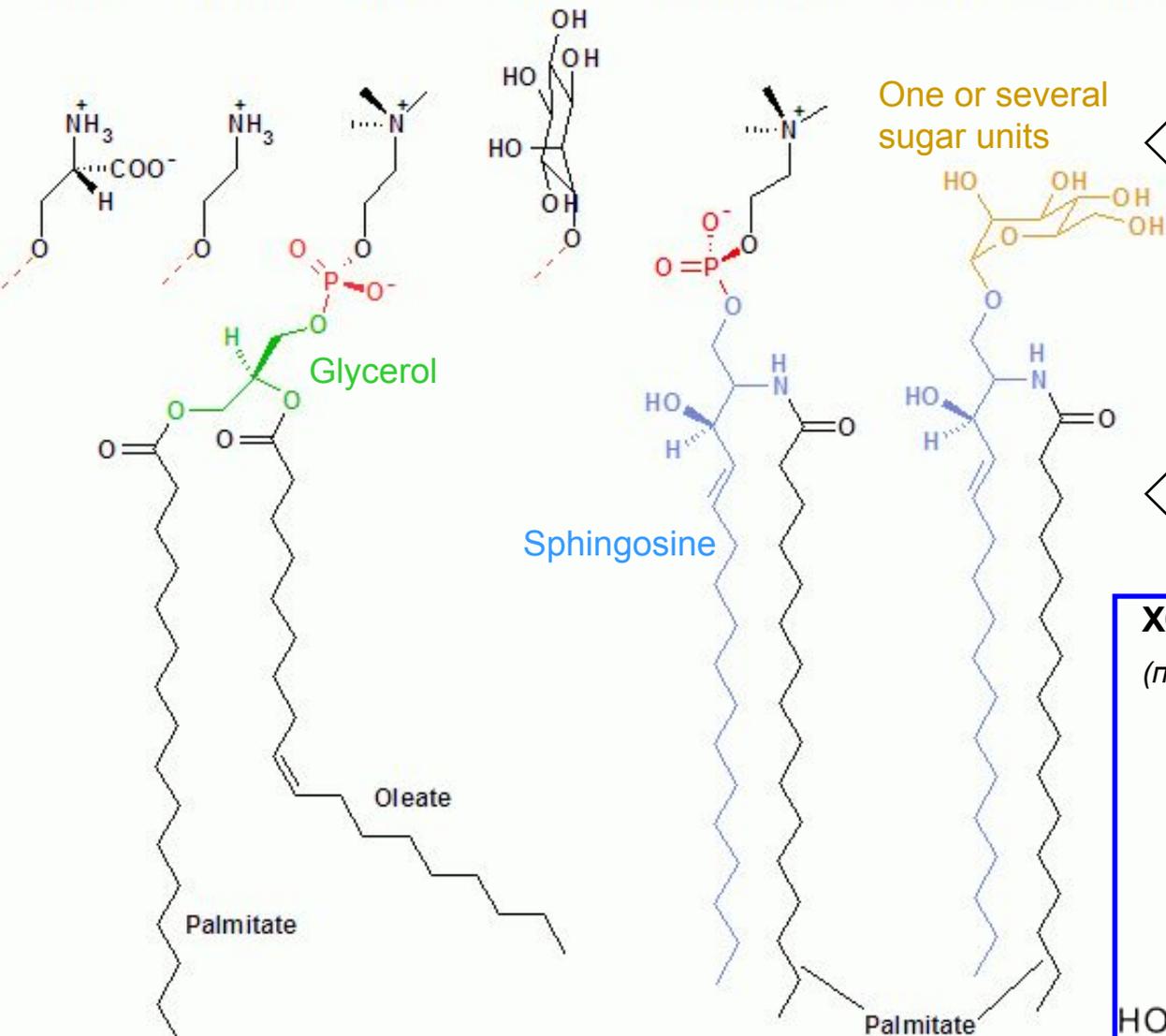
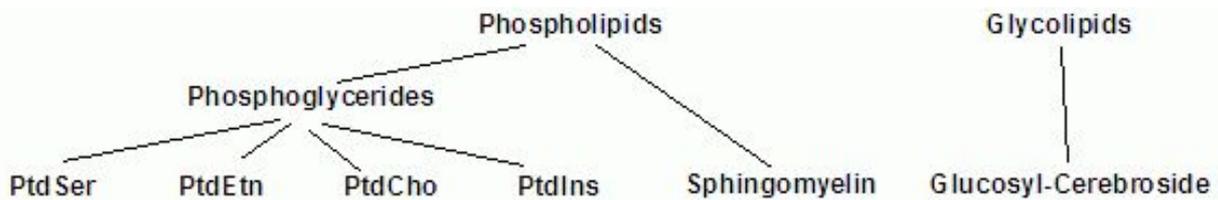
(фибрилярные и глобулярные)

*на наружной стороне – рецепторные белки и белки адгезии;*

*на внутренней стороне – белки цитоскелета, белки системы II посредников, ферменты и др.*

• **Углеводы** (олигосахариды в составе гликопротеинов и гликолипидов)  
*гликокаликс*

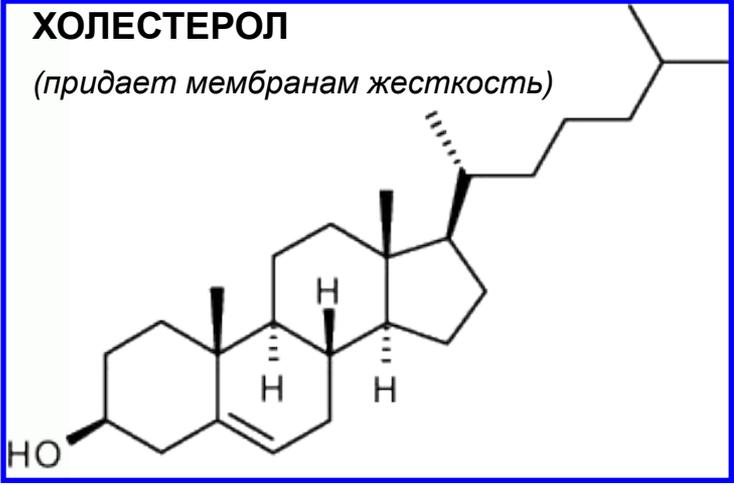
# МЕМБРАННЫЕ ЛИПИДЫ



One or several sugar units

← Полярные гидрофильные головки

← Неполярные гидрофобные хвосты



# НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН

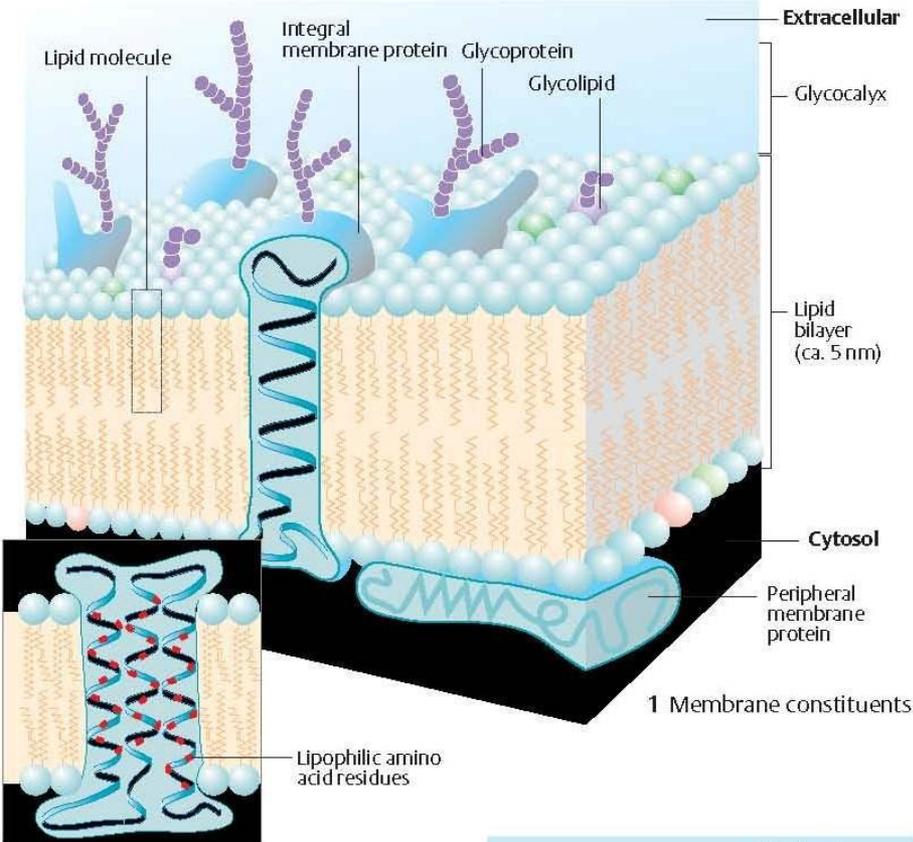
- ЖИДКОСТНО-МОЗАИЧНАЯ МОДЕЛЬ vs. СУБЪЕДИНИЧНАЯ МОДЕЛЬ

- АСИММЕТРИЯ (между наружным и внутренним слоями)

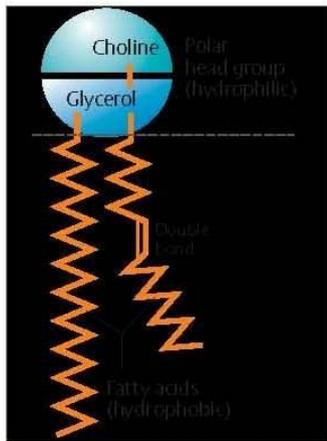
- ТРАНССЛОЙНЫЙ ПЕРЕХОД ЛИПИДОВ

- ЛАТЕРАЛЬНАЯ ПОДВИЖНОСТЬ БЕЛКОВ

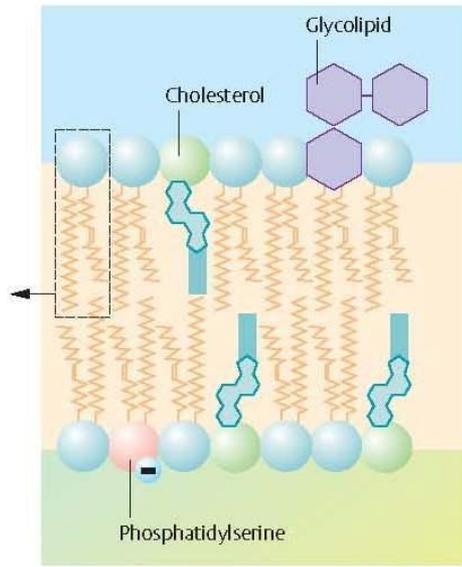
- ЛИПИДНЫЕ РАФТЫ



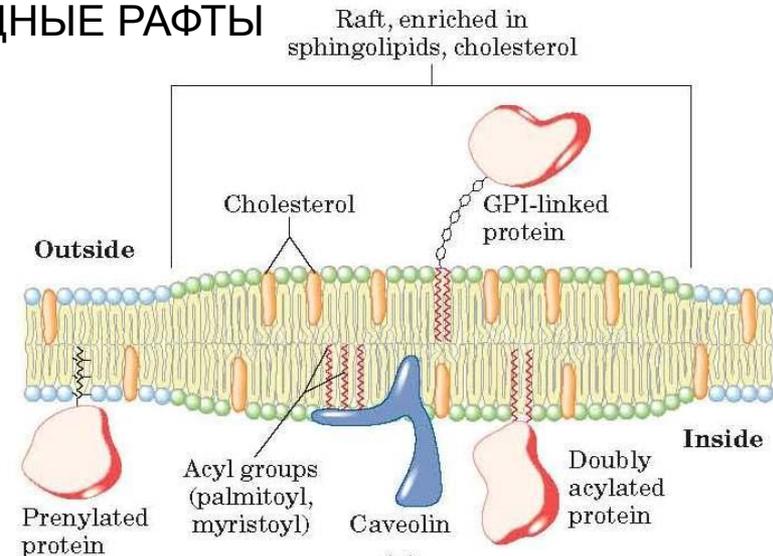
2 Multiple membrane-spanning integral protein



3 Phospholipid (phosphatidylcholine)



4 Membrane lipids



## Важнейшие условия существования клетки как элементарной живой системы и клеточных органелл:

- Автономность от окружающей среды
- Связь с окружающей средой (непрерывный регулируемый обмен веществ и энергии)

## **ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН**

- Механическая – прочность и автономность клеток и внутриклеточных структур
- Матричная – взаимное расположение и ориентация мембранных белков – их оптимальное взаимодействие
- Барьерная – селективный, регулируемый, пассивный или активный обмен (транспорт)



**Биологическая мембрана – полупроницаемый (!!!) барьер**

### **+ дополнительные функции биологических мембран:**

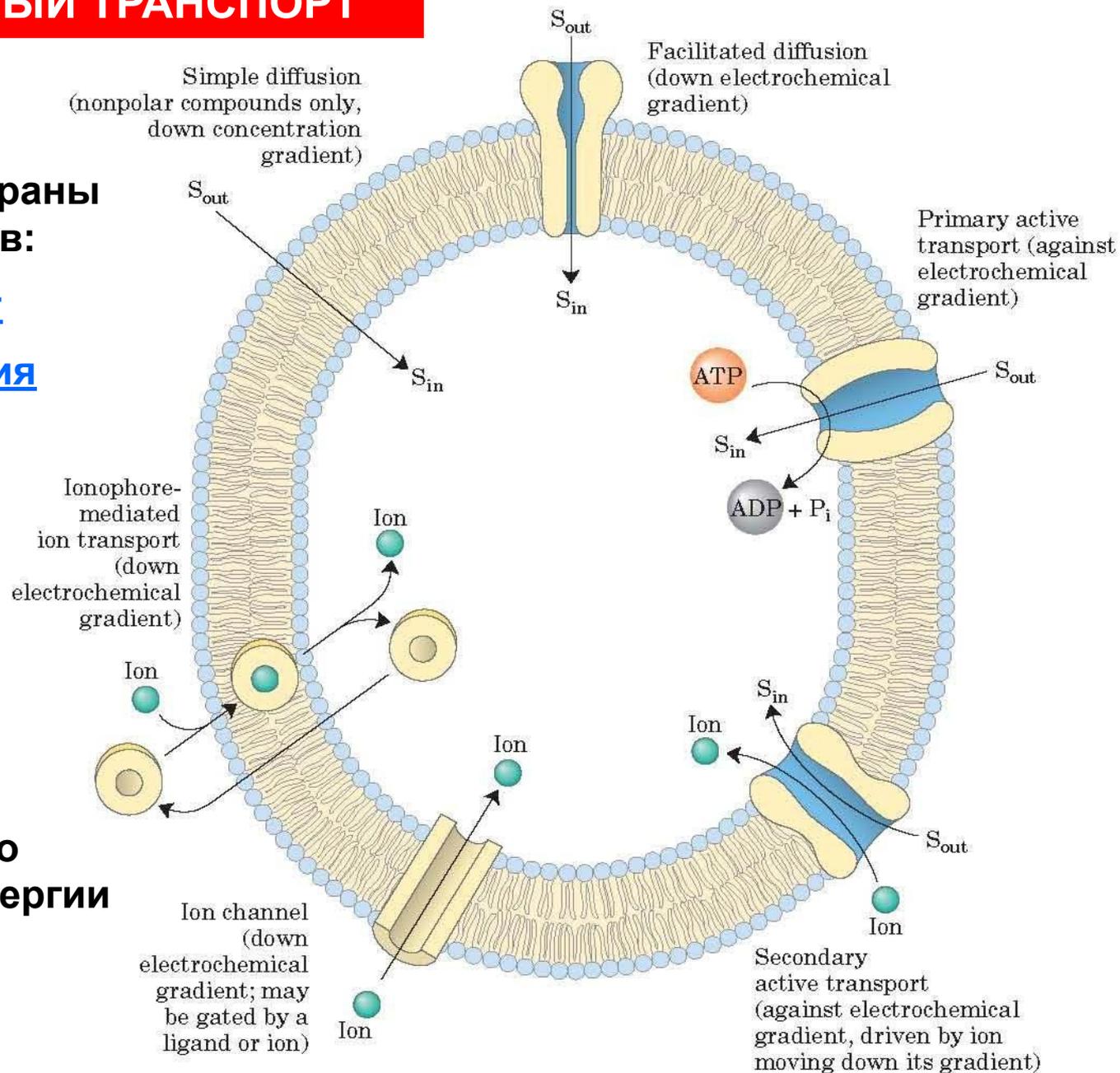
- Энергетическая – синтез АТФ на внутренней мембране митохондрий, фотосинтез углеводов в мембранах хлоропластов
- Электрическая – генерация и проведение биопотенциалов и токов
- Рецепторная – механическая, акустическая, обонятельная, зрительная, химическая, терморецепция и др.

# ТРАНСМЕМБРАННЫЙ ТРАНСПОРТ

Избирательная  
проницаемость мембраны  
– за счет 3-х процессов:

- Пассивный транспорт
- Облегченная диффузия
- Активный транспорт

Движущая сила любого  
переноса – перепад энергии



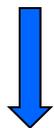
# Немного скучной термодинамики...

Электрохимический потенциал – одна из форм потенциальной энергии (энергия Гиббса на один моль вещества в электрическом поле)

$$\tilde{\mu} = \tilde{\mu}_0 + RT \ln C + ZF\phi$$

## Плотность потока вещества

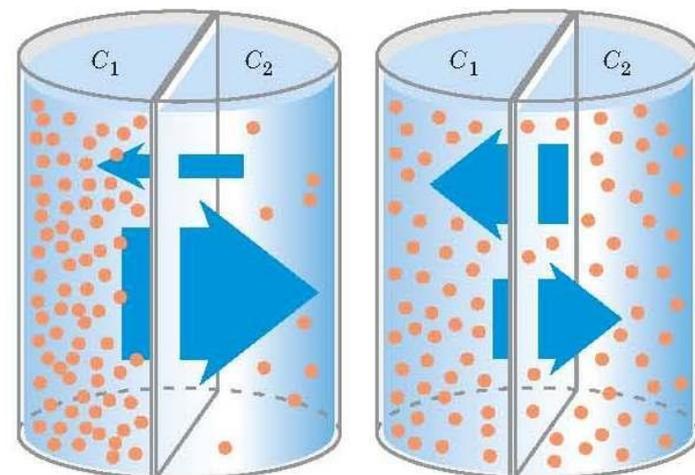
$$j_M = -UC \frac{d\tilde{\mu}}{dx}$$



подвижность частиц

$$j_M = -URT \frac{dC}{dx} - UZCF \frac{d\phi}{dx}$$

Градиент концентрации    Градиент электростатического потенциала

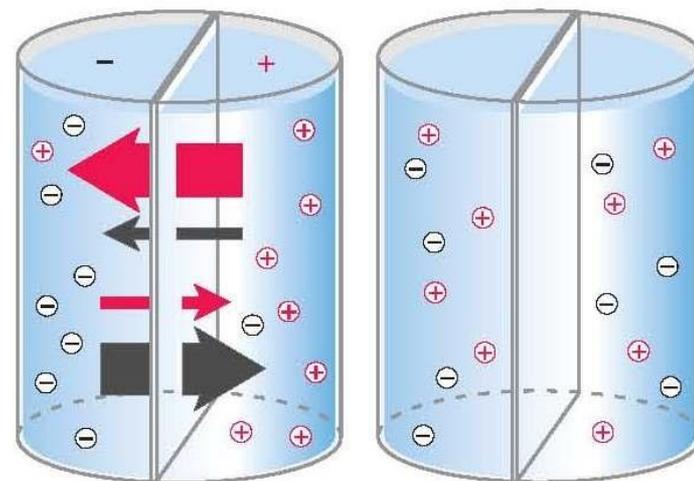


$C_1 \gg C_2$

Before equilibrium  
Net flux

$C_1 = C_2$

At equilibrium  
No net flux



$V_m > 0$

Before equilibrium

$V_m = 0$

At equilibrium

(b)

**ПРИЧИНЫ ПЕРЕНОСА ВЕЩЕСТВА ПРИ ПАССИВНОМ ТРАНСПОРТЕ**

В случае неэлектролитов или постоянства электрического поля

Закон Фика

$$j_M = -URT \frac{dC}{dx} - UZCF \frac{d\phi}{dx} \longrightarrow j_M = -URT \frac{dC}{dx} \longrightarrow j_M = -D \frac{dC}{dx}$$

Кoeffициент диффузии

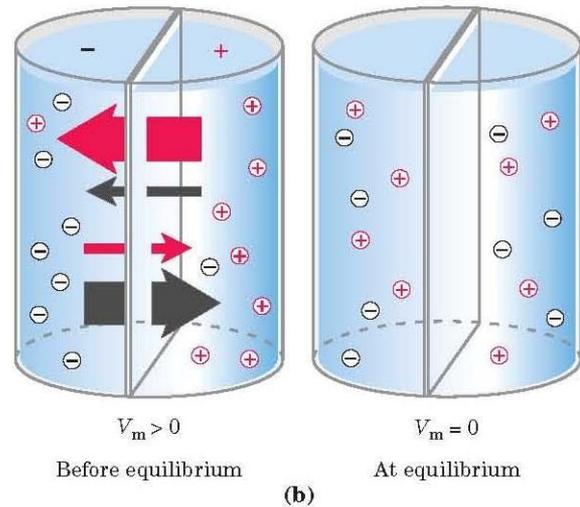
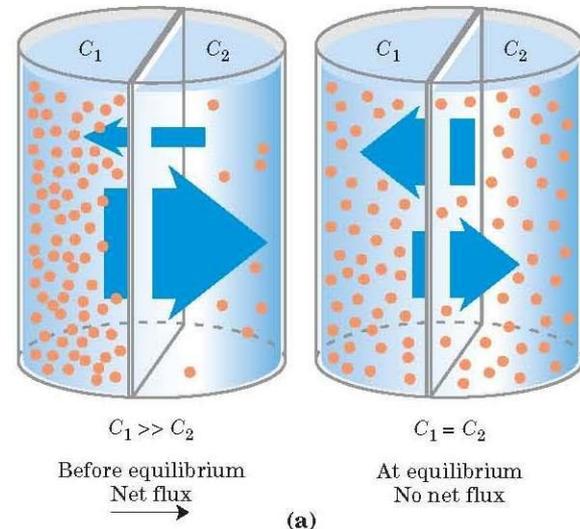
**Пассивный транспорт** – в направлении перепада («по градиенту») электрохимического потенциала, самопроизвольно, без затраты энергии АТФ

**Активный транспорт** – перенос против градиента электрохимического потенциала, сопровождается ростом энергии (не идет самопроизвольно) за счет затраты энергии Гиббса из макроэргических связей АТФ.

Пассивный транспорт (пассивная диффузия)

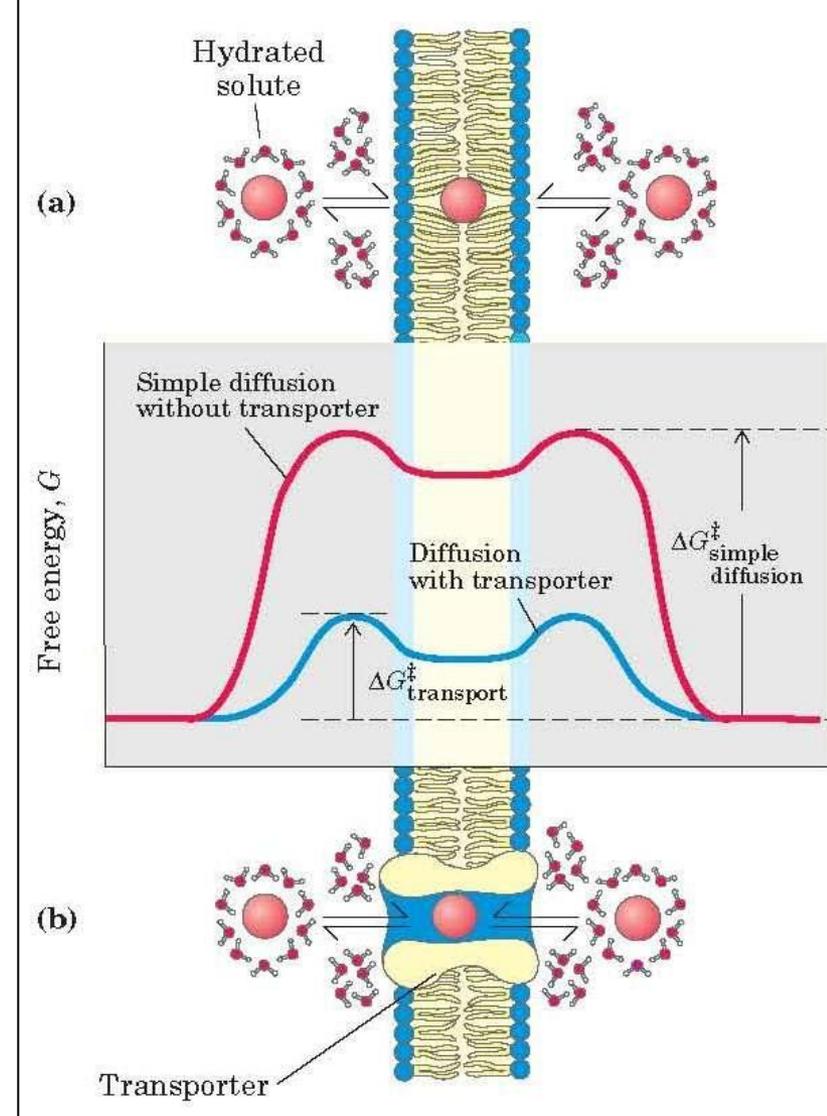
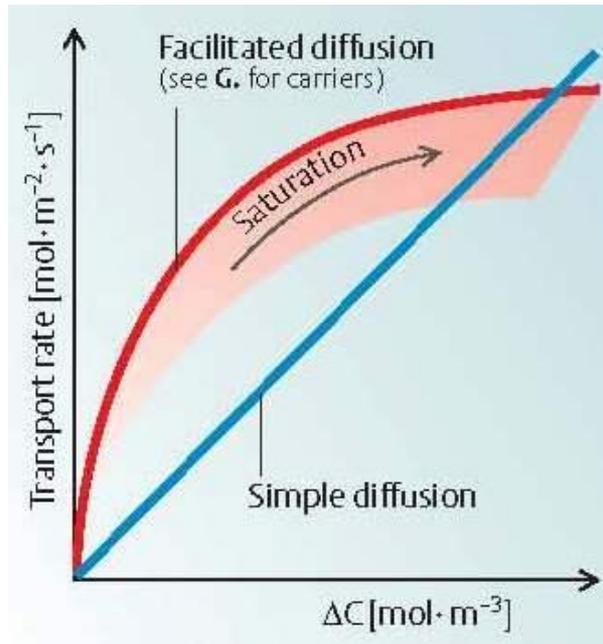
- Без затрат энергии
- Низкая специфичность

Примеры пассивного транспорта - диффузия газов при дыхании, стероидные гормоны, анестетики



## Облегченная диффузия

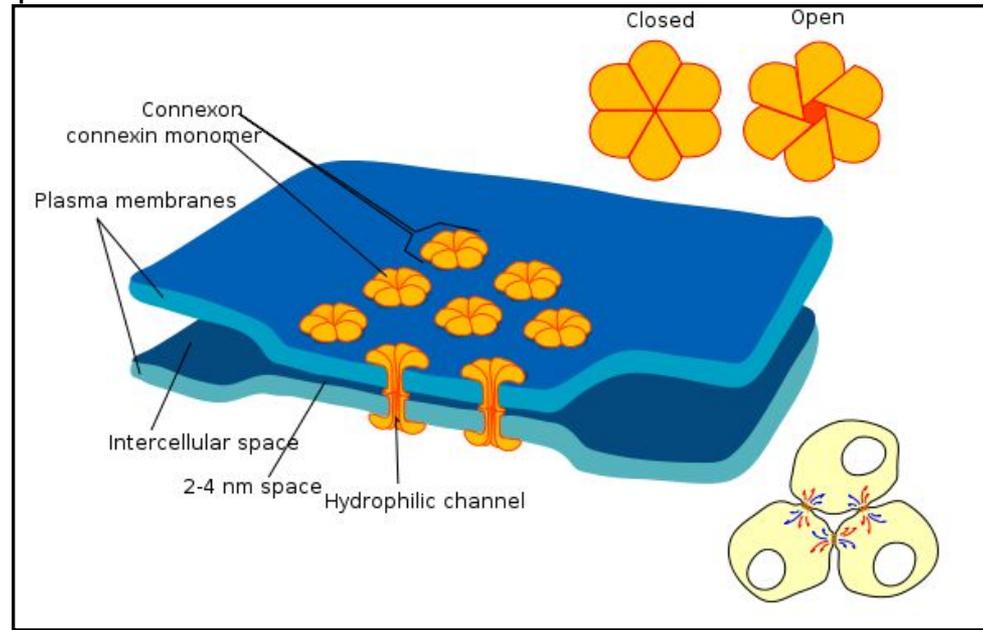
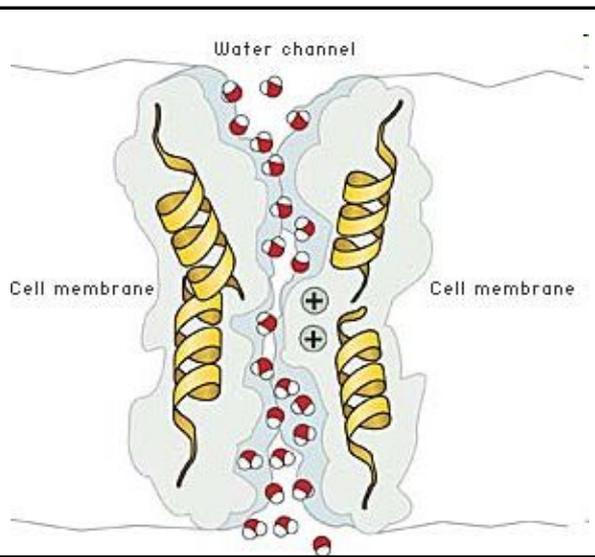
- **Необходимы интегральные белки (поры, переносчики, каналы)**
- **Без затрат энергии (!!!)**
- **Высокая специфичность (селективность) (для переносчиков и каналов)**
- **Насыщаемость (для переносчиков)**



# ПОРЫ

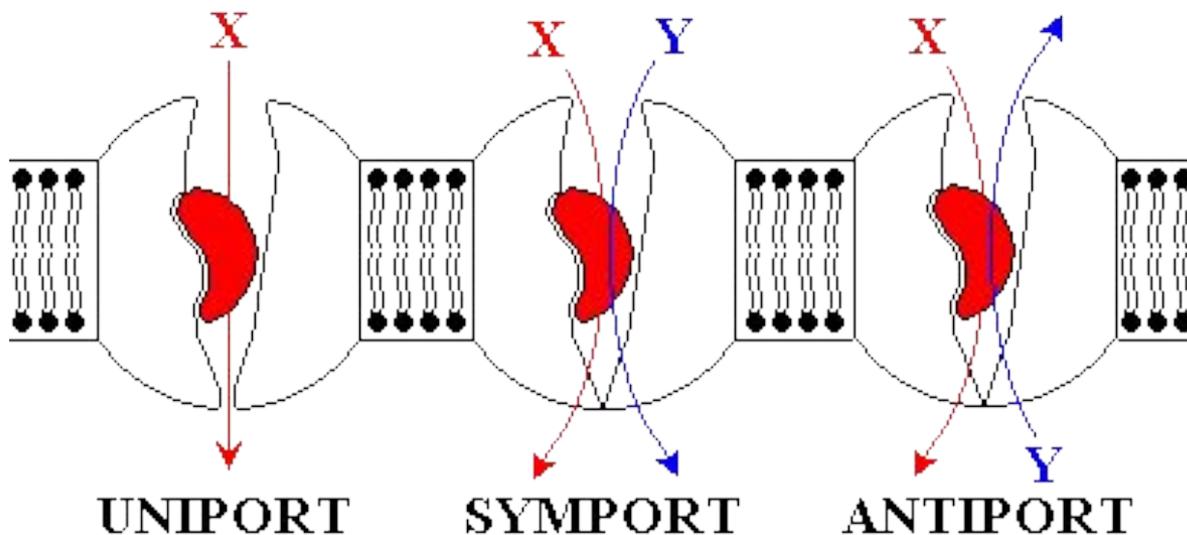
Заполненный водой канал поры всегда открыт (есть исключения)

- **Порины** - каналы в наружной мембране митохондрий (вещества с молекулярной массой до 5 кД), есть в хлоропластах и у бактерий
- **Аквапорины (AQP)** - семейство (>10 штук) мембранных пор для воды
- **Перфорины** - белки гранул цитотоксических Т-лимфоцитов и НК-клеток, образуют в клетках-мишенях трансмембранные каналы диаметром около 10 нм
- **Ядерные поры** — комплексы нуклеопоринов (около 30), диаметр 80 -150 нм, содержат канал поры и комплекс ядерной поры. Диффузия воды, ионов и транспорт множества макромолекул (в т.ч. молекул РНК) между ядром и цитоплазмой.
- **Коннексоны** - из 6 субъединиц - коннексинов. Два коннексона соседних клеток - канал между клетками диаметром 1,5 нм («щелевой контакт» (gap junction)), который пропускает ионы и молекулы до 1,5 кД. Способны передавать электрические сигналы (потенциалы действия). Могут находиться в 2х состояниях: открытом и закрытом



# ПЕРЕНОСЧИКИ

## 3 основных типа транспорта



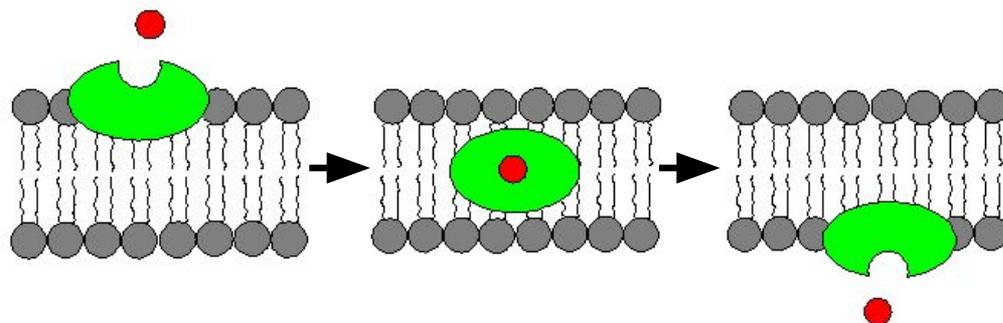
•однаправленный транспорт одного вещества

•котранспорт

•обменник

- Специфичность
- Насыщаемость (как для ферментов)
- Несколько типов переносчиков для одного вещества (по разному представлены в разных типах клеток или в разных частях одной клетки)

**Ионофоры** – мобильные переносчики **ИОНОВ**, «укрывают» заряд для переноса через липидный бислой (многие антибиотики)



# ИОННЫЕ КАНАЛЫ

Формирование в мембране гидрофильной поры для прохождения ионов по электрохимическому градиенту

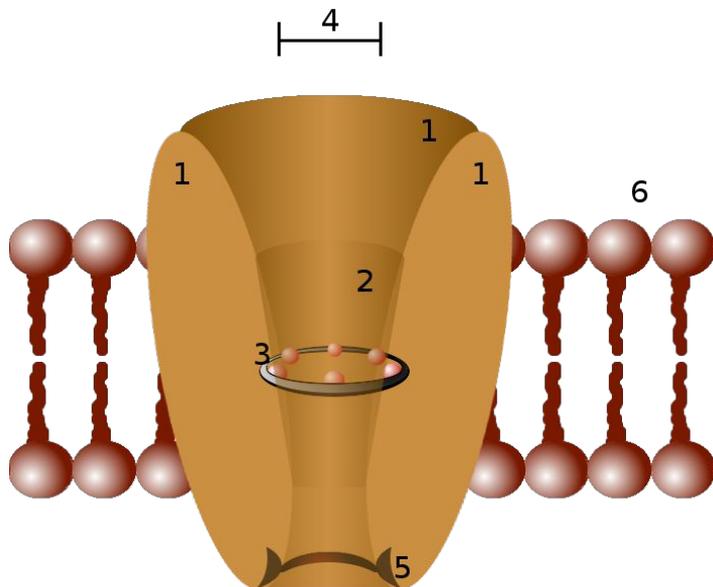


По сравнению с переносчиками:

- *Меньшая специфичность*
- *Трансмембранный транспорт во много раз «мощнее»*
- *Практически нет насыщения*

## Структура и общие свойства ионных каналов

Несколько связанных между собой белковых субъединиц + дополнительные регуляторные субъединицы

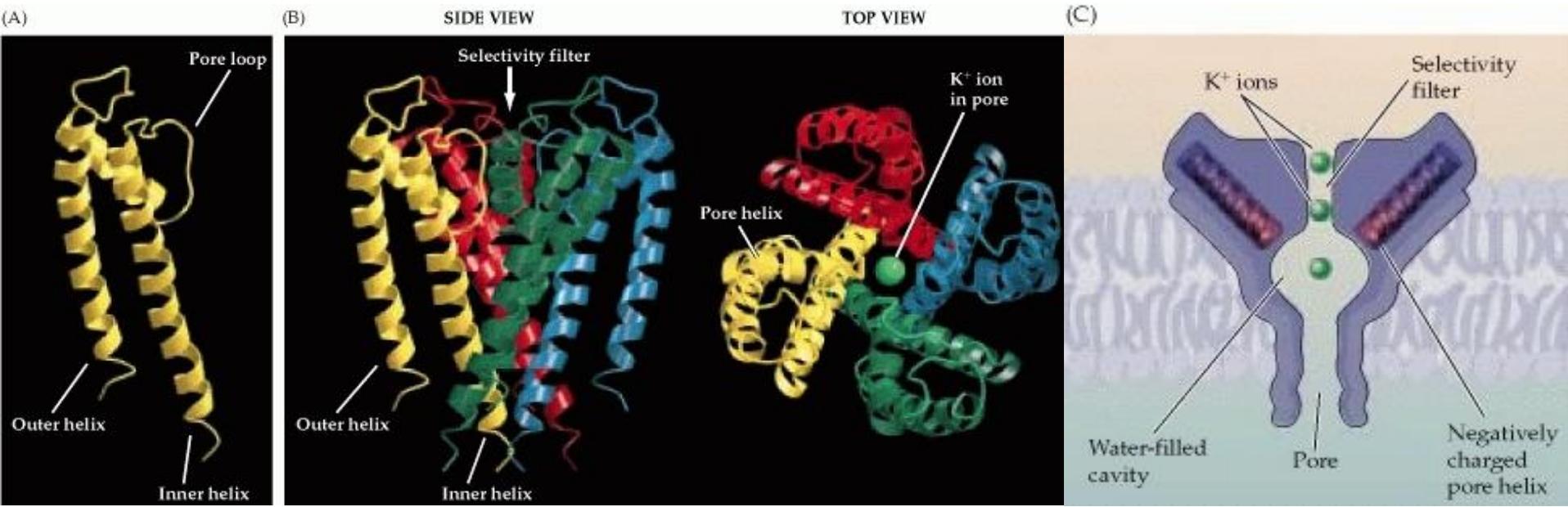


- **Первичная структура** (последовательность аминокислот в субъединице)
- **Изменения конформации** в разных частях интегрального белкового комплекса



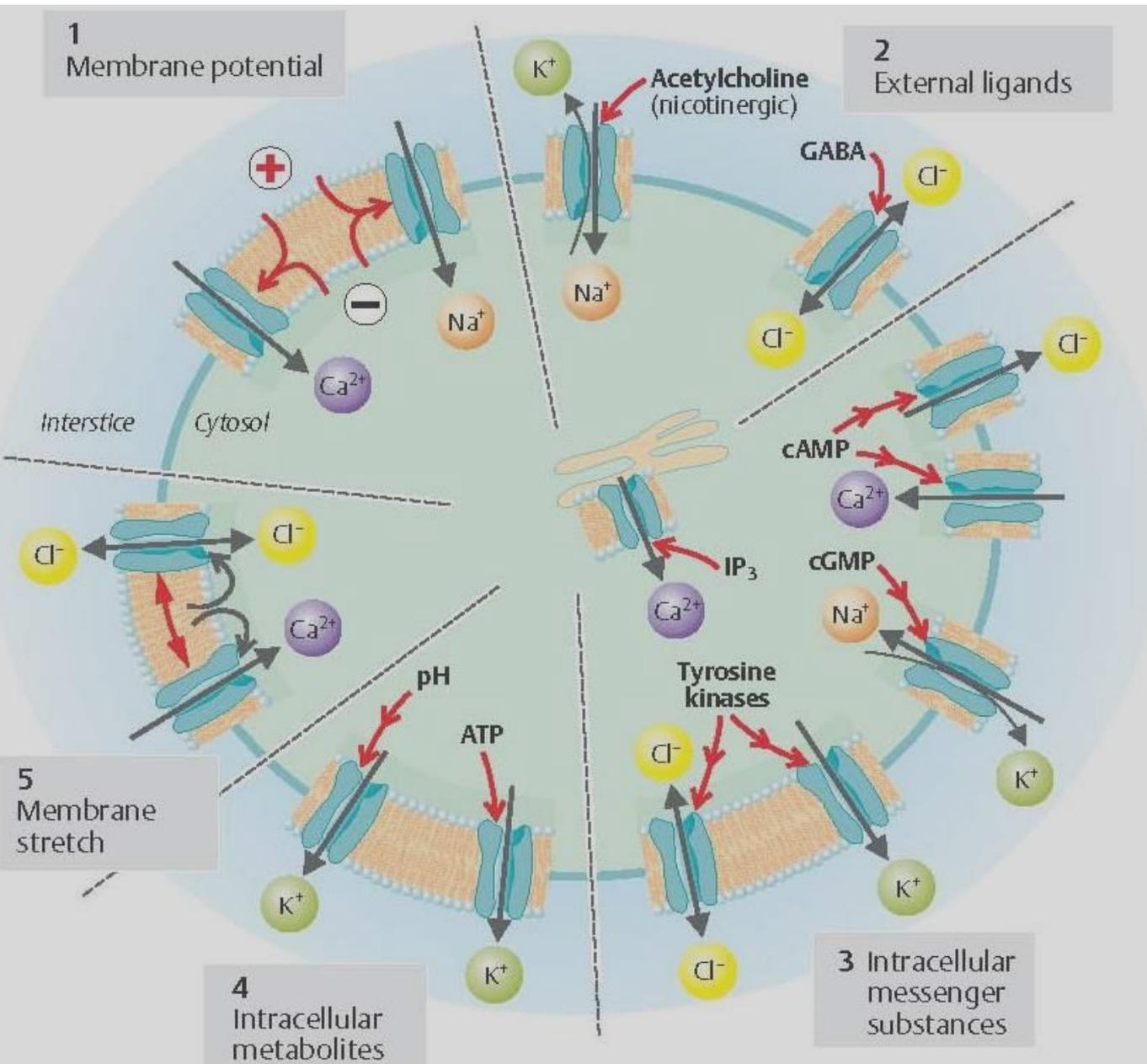
Разнообразные свойства различных ионных каналов  
(селективность, проводимость и др.)

## Структура и общие свойства ионных каналов



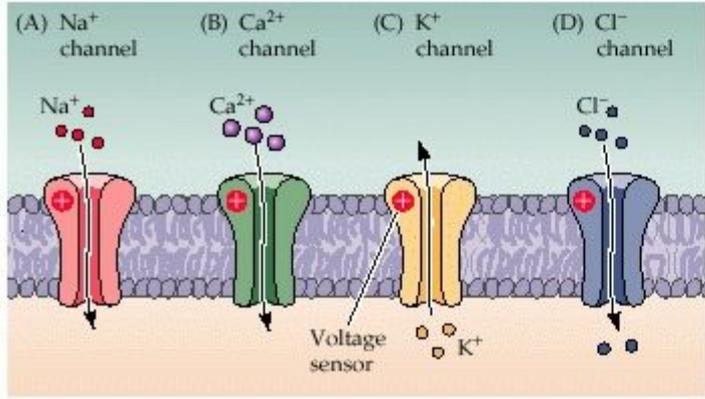
- **Специфичность (ионоселективный фильтр)**
- **Воротный механизм (канал: открыт/закрыт/инактивирован)**
- **Проницаемость (удаление гидратной оболочки + взаимодействие со стенками поры)**
- **Сенсор управляющего сигнала**

# Классификация каналов по чувствительности к разным сигналам

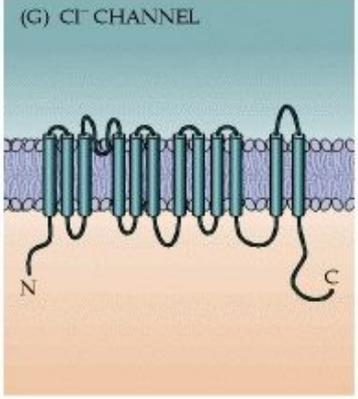
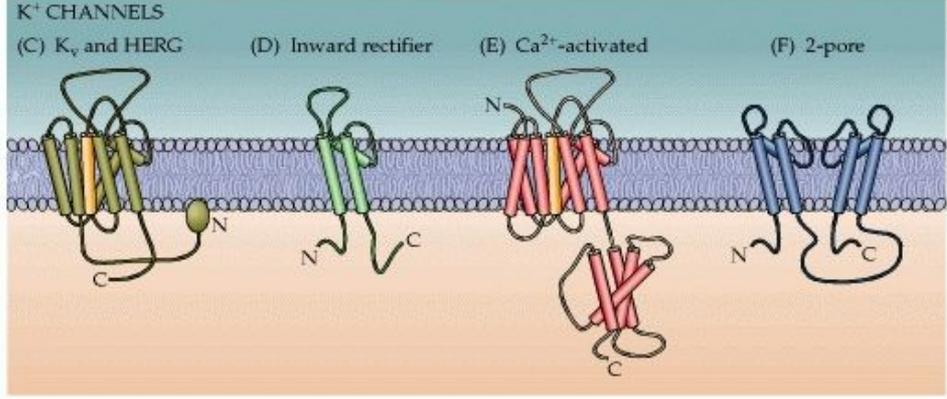
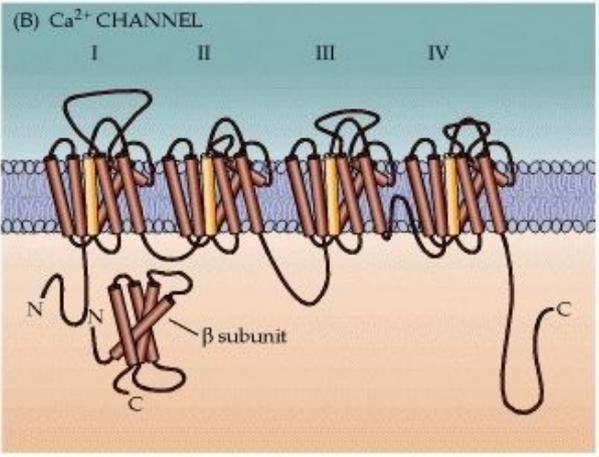
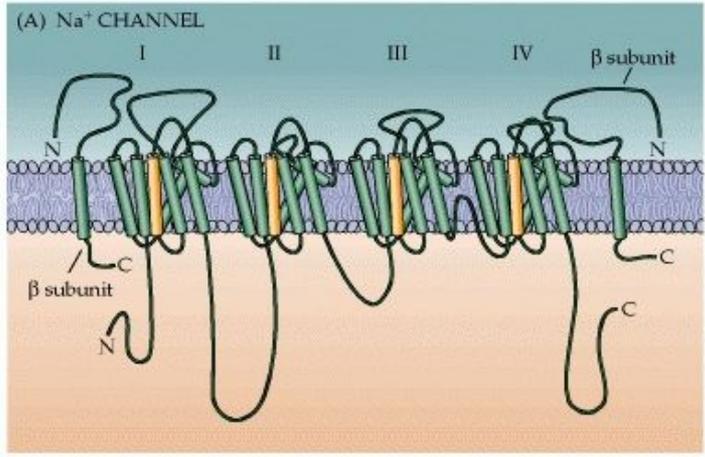
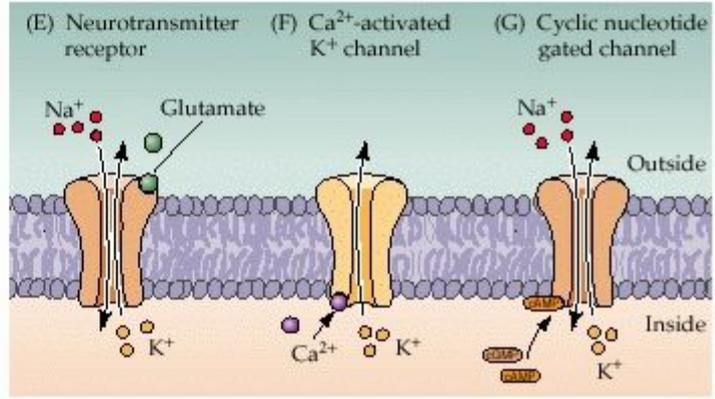


# Примеры топологических особенностей субъединиц каналов

## VOLTAGE-GATED CHANNELS



## LIGAND-GATED CHANNELS



# И наконец... АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ

энергозависимый  
трансмембранный перенос  
против электрохимического  
градиента (!!!)

2 типа:

## • I Первично-активный транспорт (насосы)

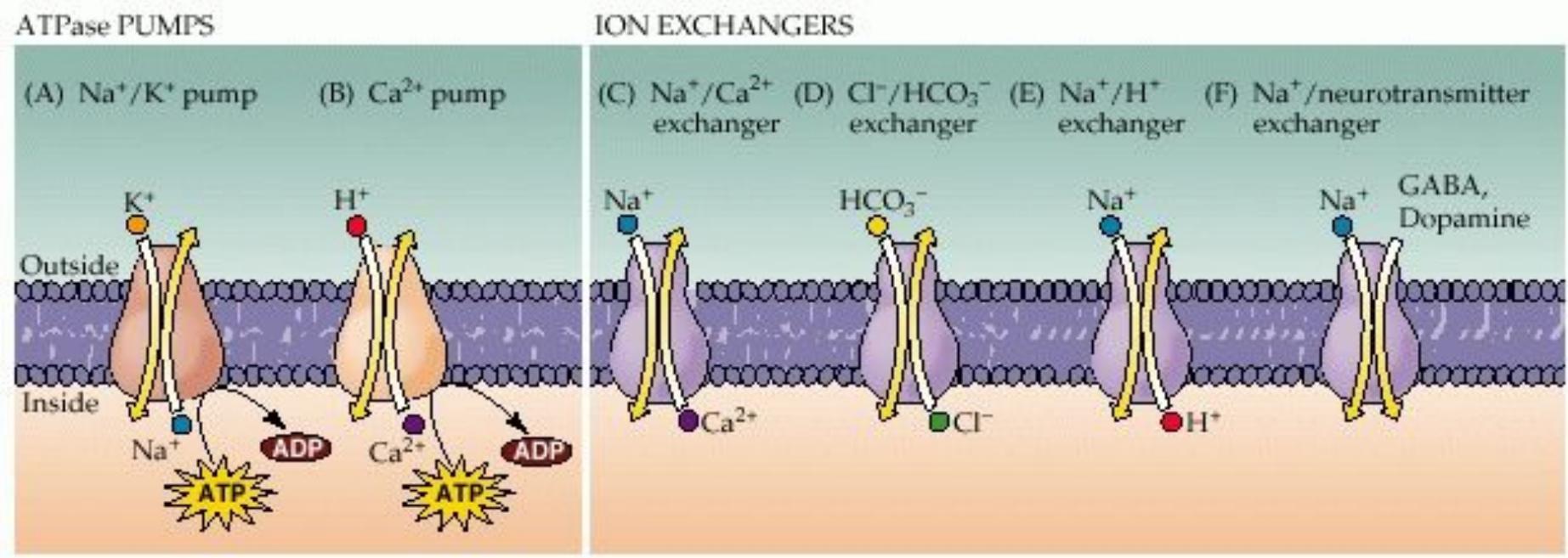
Энергия – ферментативный гидролиз макроэргических связей АТФ

(Насосы = АТФазы)

## • II Вторично-активный транспорт (обменники и симпортеры)

Энергия – потенциальная, запасённая за счёт сочетанного переноса ионов по электрохимическому градиенту.

Но! Этот градиент надо создавать и поддерживать – тут работают насосы (!!!)

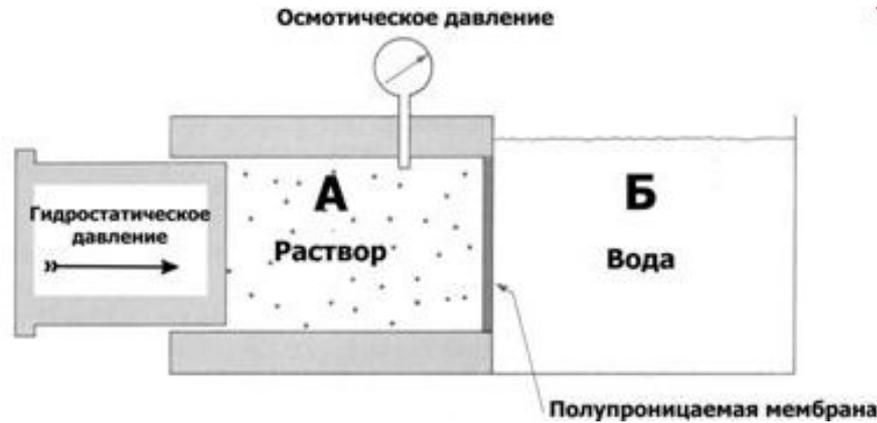


# ТРАНСПОРТ ВОДЫ

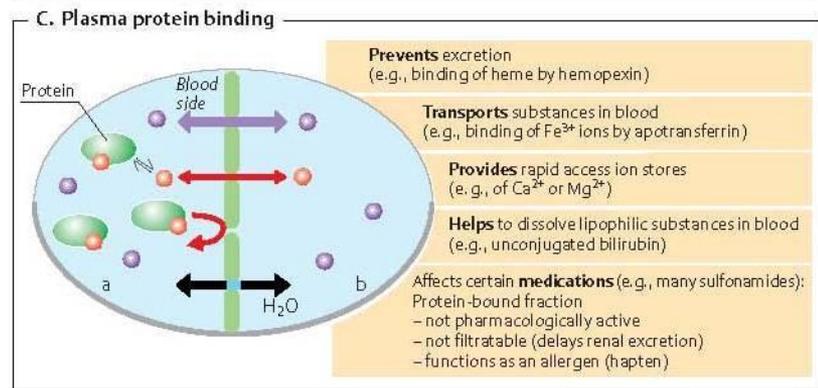
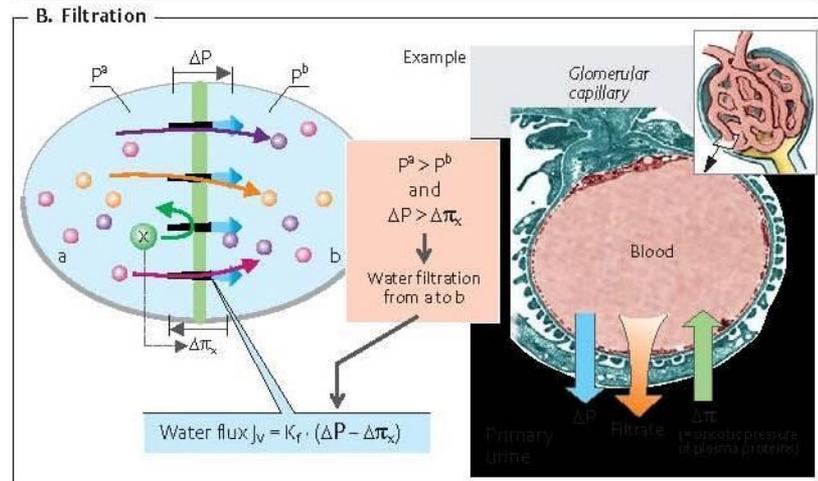
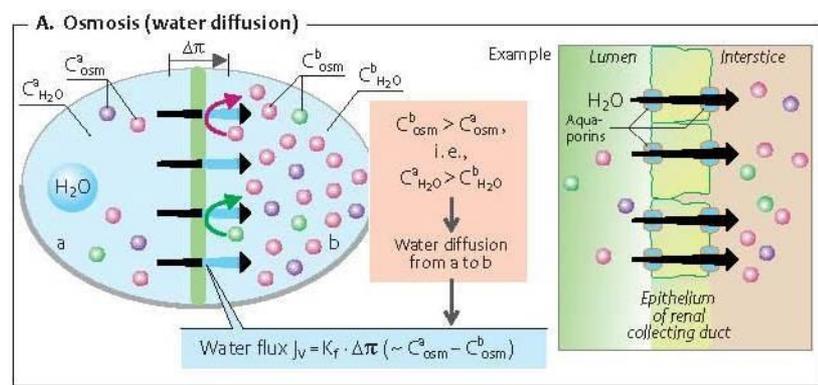
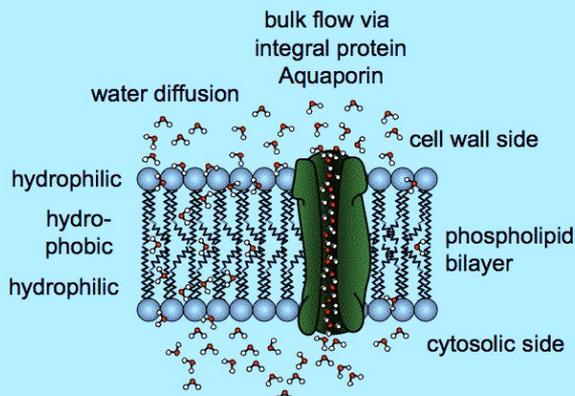
**Осмоз – пассивный(!) поток воды через биологические мембраны**

**Направление потока определяется разностью осмотического и гидростатического давлений по обе стороны мембраны**

**Вода стремится уйти туда, где ее химический потенциал будет ниже**



## Osmosis: water movement across membrane



Спасибо за внимание...

Вопросы???

