

# ▣ ВВЕДЕНИЕ В КУРС ФИЗИОЛОГИИ. ВОЗБУДИМЫЕ ТКАНИ. БИОПОТЕНЦИАЛЫ

*«Задача физиологии состоит в том, чтобы понять работу машины человеческого организма, определить значение каждой его части, понять, как эти части связаны, как они взаимодействуют и каким образом из их взаимодействия получается результат – общая работа организма» (Павлов).*

- ▣ **Физиология** (греч. *physis* — природа, *logos* — учение) - медико-биологическая наука о функциях и механизмах жизнедеятельности целостного организма.
- ▣ Раскрывая основные механизмы, обеспечивающие существование целостного организма и его взаимодействие с окружающей средой, физиология позволяет выяснить и исследовать условия и характер изменений деятельности различных органов и систем в процессе онтогенеза и адаптации к физическим нагрузкам.

Первоначально представления о функциях организма складывались на основе работ ученых Древней Греции и Рима: Аристотеля, Гиппократ, Галлена и др., а так же ученых Китая и Индии.

Физиология стала самостоятельной наукой в 17 веке, когда наряду с методом наблюдения за деятельностью организма началась разработка экспериментальных методов исследования.

В 1628 г., вышла в свет монография придворного английского врача Уильяма Гарвея (1578-1657) «Анатомические исследования о движении сердца и крови по сосудам», посвященная изучению механизмов кровообращения; Декарта, описавшего рефлексорный механизм.

В 19-20 вв. физиология интенсивно развивается: исследования возбудимости тканей провели К. Бернард, Лапик. Значительный вклад внесли ученые: Людвиг, Дюбуа-Реймон, Гельмгольц, Пфлюгер, Бэлл, Ленгли, Ходжкин и отечественные ученые: Овсяников, Ниславский, Цион, Пашутин, Введенский.

Основателем российской физиологической школы стал **Иван Михайлович Сеченов** (1829-1905), благодаря которому были заложены основы развития многих областей физиологии - изучение газов крови, процессов утомления и «активного отдыха», физиологических основ психических процессов, открыт феномен торможения в ЦНС. Выдающееся значение имели его труды по изучению функций нервной системы (центральное или сеченовское торможение), дыхания, процессов утомления и др.

Экспериментальное обоснование положений Сеченова осуществил его ученик **Иван Петрович Павлов**. Он расширил и развил рефлекторную теорию, исследовал функции органов пищеварения, механизмы регуляции пищеварения, кровообращения, разработал новые подходы в проведении физиологического опыта «методы хронического опыта». За работы по пищеварению в 1904 г. ему была присуждена Нобелевская премия.

Павлов изучал основные процессы, протекающие в коре больших полушарий, он заложил основы науки о высшей нервной деятельности. В 1935 г. на всемирном конгрессе физиологов И.П. Павлов был назван патриархом физиологов мира.

Физиология в Украине начала развиваться, как и мировая, в привязке к анатомическим исследованиям.

Первые физиологические исследования связанные с Львовским университетом, где работали Я. Костржевский и Т. Седе.

Первая университетская кафедра физиологии была создана в 1836 году в Харьковском университете, однако исследования там начались только в 1860-е годы, когда заведующим кафедрой стал Иван Щелков.

Первые украинские физиологи после окончания отечественных университетов обязательно проходили стажировку в Европе, в первую очередь в немецких университетах, в частности: Эдуард Мирам, Александр Вальтер, Сергей Чирьев, первый заведующий кафедрой физиологии Харьковского университета Иван Калиниченко, Василий Данилевский.

# Выдающиеся украинские физиологи и их открытия

Александр Вальтер - открыл влияние симпатической нервной системы на тонус сосудов.

Василий Чаговец - предложил ионную теорию генерации биоэлектрических потенциалов, конденсаторную теорию возбуждения

Владимир Правдич-Неминский - измерил первую в мире неинвазивная электроэнцефалограмму.

Георгий Фольборт - открыл отрицательные условные рефлексы, разработал концепцию физической усталости (правила Фольборта).

Платон Костюк - открыл потенциалзависимые кальциевые каналы, исследовал физиологическую роль ионов кальция в клетке животных.

Михаил Шуба - открыл электрические связи в гладких мышцах, описал блокатор кальциевых каналов апамин.

В. В. Фролькис - разработал адаптационно-регуляторной теории старения, создал представление о механизмах антистарения, выдвинул гипотезу о генно-регуляторном механизме развития возрастной патологии. Он открыл новый класс внутриклеточных регуляторов (инверторов), предложил новые подходы к экспериментальному продления жизни.

# Физиология - наука экспериментальная и ее основным методом является эксперимент:

## 1. Острый опыт или вивисекция («живосечение»).

В его процессе под наркозом производят хирургическое вмешательство и исследуют функцию открытого или закрытого органа (*in vivo*). Орган может выделяться из организма, и исследование проводится *in vitro*. После опыта выживания животного не добиваются. Длительность таких опытов - от нескольких минут до нескольких часов. Например, разрушение мозжечка у лягушки. Недостатками острого опыта являются малая продолжительность опыта, побочное влияние наркоза, кровопотери и последующая гибель животного.

## 2. Хронический опыт осуществляется путем проведения на подготовительном этапе оперативного вмешательства для доступа к органу, а после заживления приступают к исследованиям. Например, наложение фистулы слюнного протока у собаки. Эти опыты имеют продолжительность до нескольких лет. Наиболее ярким основоположником этого метода был великий русский физиолог Павлов И. П. (1849-1936).

3. Иногда выделяют подострый опыт. Его длительность - недели, месяцы.

Эксперименты на человеке коренным образом отличаются от классических:

1. большинство исследований проводят неинвазивным путем (ЭКГ, ЭЭГ);
2. исследования, не наносящие вред здоровью испытуемого;
3. клинические эксперименты - изучение функций органов и систем при их поражении или патологии в центрах их регуляции.

Регистрация физиологических функций проводится различными методами:

1. простые наблюдения;
2. графическая регистрация.

В 1847 г. Людвиг предложил кимограф и ртутный манометр для регистрации кровяного давления. Это позволило свести к минимуму опытные ошибки и облегчить анализ полученных данных. Изобретение струнного гальванометра позволило зарегистрировать ЭКГ.

## Основные разделы физиологии:

общая физиология изучает основные закономерности жизнедеятельности организма и механизмы основных процессов;

частная физиология - функции отдельных клеток, органов и физиологических систем. В ней выделяют физиологию мышечной ткани, физиологию сердца и др.; разделы, имеющие специфические предметы исследования и использующие особые подходы: эволюционная, сравнительная физиология;

в физиологии человека выделяют прикладные разделы: возрастная, клиническая физиология, физиология труда и спорта, авиационная и космическая физиология; некоторые разделы физиологии являются базой для психологии: физиология высшей нервной деятельности, физиология центральной нервной системы.

Организм – это целостная, динамичная система. Клетки образуют ткани, из тканей формируются органы, из органов на функциональной основе – системы органов, а из них – целостный организм.

Необходимыми условиями и свойствами организма являются:

- обмен веществ
- раздражимость и возбудимость
- адаптация
- саморегуляция
- изменчивость и наследственность
- репродуктивная функция
- рост, развитие, старение, смерть
- движение – одно из основных отличий животного организма от растительного.

Клетки (по крайней мере их подавляющее большинство) выполняют практически все функции живого: размножаются, осуществляют обмен веществ и обладают механизмами для саморегуляции этих процессов.

Ткани теряют некоторые функции, свойственные клетке, но зато при дифференцировке возрастает их функциональная специализация, в результате чего функции становятся более совершенными.

Органы, состоящие из нескольких тканей, еще больше специализируются на выполнении определенных функций, но при этом многое, свойственное клетке, в еще большей степени теряется (например, полностью утрачивается способность размножаться).

Объединение органов в *функциональные системы* приводит к дальнейшей функциональной специализации (дыхание, выделение, пищеварение и т. д.).

Большинство органов способно объединяться в функциональные системы с другими органами и в то же время сохранять способность образовывать новые функциональные системы, но уже с другими органами.

Живые организмы представляют собой так называемые открытые системы, неразрывно связанные внешней средой. Это системы, которые наряду с остальными свойствами живого характеризуются способностью к самовоспроизведению и саморегуляции.

**Саморегуляция** - создание оптимальных условий для взаимодействия всех элементов организма и обеспечения его целостности.

### **Основные принципы саморегуляции:**

1. **принцип неравновесности или градиента** - это свойство живых систем поддерживать динамическое неравновесное состояние, асимметрию относительно окружающей среды. Например, температура тела теплокровных животных может быть выше или ниже температуры окружающей среды;

2. **принцип замкнутости контура регулирования.** Каждый организм не просто отвечает на раздражение, а еще и оценивает соответствие ответной реакции действующему раздражителю. Чем сильнее раздражитель, тем больше ответная реакция. Например, нейрон обратной афферентации в двигательных рефлекторных дугах;

3. **принцип прогнозирования.** Биологические системы способны прогнозировать результат ответной реакции на основе прошлого опыта. Например, избегание уже знакомых болевых раздражителей;

4. **принцип целостности.** Для нормального функционирования организма необходима его целостность.

Для нормального функционирования организма необходимо постоянство состава его внутренней среды.

Понятие о внутренней среде организма было введено в XIX веке французским физиологом Клодом Бернаром. Под внутренней средой организма понимают совокупность жидкостей (кровь, лимфа, тканевая и цереброспинальная жидкость), принимающих участие в процессах обмена веществ и поддержании гомеостаза организма.

**Гомеостаз** – это относительное постоянство состава и свойств внутренней среды и устойчивость основных физиологических функций. Гомеостаз характеризуется рядом биологических констант.

**Биологические константы** – это устойчивые количественные показатели, которые характеризуют нормальную жизнедеятельность организма (рН крови, содержание сахара в крови, величина осмотического, артериального давления, температура тела и т.д.).

Для регуляции гомеостаза в организме имеются специальные механизмы. Однако при длительном пребывании организма в неблагоприятных условиях может произойти нарушение гомеостаза и, как следствие, болезнь, а в некоторых случаях и состояния, не совместимые с жизнью.

**Гомеокинез** - комплекс физиологических процессов, обеспечивающий поддержание гомеостаза. Он осуществляется всеми тканями, органами и системами организма

**Внешняя среда** - это комплекс факторов, определяющий экологический и социальный микроклимат, действующий на человека. Чем выше организация живого существа, тем более оно независимо от внешней среды

**Адаптация** – способность организма приспосабливаться к воздействиям окружающей среды. Адаптация бывает физиологической и патологической.

**Физиологическая адаптация** - это приспособительные реакции здорового организма. Главными из них являются:

- акклиматизация
- температурная адаптация
- адаптация к условиям гипоксии и высоте
- зрительная адаптация, слуховая и пр. адаптации, связанные с органами чувств
- социальная адаптация и др.

В адаптации организма принимают участие все органы и системы, но прежде всего ЦНС и эндокринная система. Для развития адаптации нужно время – от нескольких секунд (зрительная адаптация) до недель и даже месяцев (климатическая или социальная адаптация).

**Патологическая адаптация** – это приспособительные реакции к хроническим болезням, болезненным состояниям или отдельным симптомам и синдромам.

В зависимости от силы раздражителя, все адаптационные реакции можно разделить на три группы:

**слабый раздражитель** – реакция тренировки, которая характеризуется небольшим напряжением иммунной системы. Со стороны ЦНС – состояние охранительного торможения (сонливость, усталость)

**более сильный раздражитель** – реакция активации, характерно усиление иммунного ответа. Со стороны ЦНС – бодрое состояние, даже некоторая эйфория.

**Сильный, сверхсильный,** а тем более неадекватный раздражитель – стресс-реакция, в которой в свою очередь различают 3 этапа:

**состояние тревоги** – максимальная мобилизация защитных сил организма → возбуждение мозгового вещества надпочечников → выработка адреналина, норадреналина;

**состояние повышенной резистентности (невосприимчивости, сопротивляемости) к данному раздражителю** – собственно стресс-реакция, которая приводит к снижению иммунитета и сопротивляемости организма;

**состояние истощения** – срыв устойчивости организма.

Организм - сложная саморегулирующаяся система, состоящая из клеток, тканей, органов.

Функционирование организма как единого целого, взаимодействие отдельных его частей и относительное постоянство свойств и состава внутренней среды организма - гомеостаза - осуществляется двумя регуляторными системами: **нервной и гуморальной.**

Тогда как уровней регуляции три:  
**нервный,**  
**гуморальный**  
**местный.**

**Нервная регуляция** - управление с помощью структур ЦНС и может быть подразделена на соматическую и автономную (вегетативную) регуляции.

**Соматическая регуляция** - регуляция деятельности скелетной мускулатуры и анализаторов,

**автономная** - регуляция деятельности внутренних органов и поддержанием постоянства внутренней среды организма - гомеостаза.

Нервная система оказывает иницирующее, модулирующее и координирующее влияние на органы и системы. Модулирующее влияние ведет к изменению интенсивности деятельности органа:

посредством изменения характера электрофизиологических процессов (деполяризация и гиперполяризация клеточной мембраны);

путем изменения интенсивности обмена веществ в органе (трофическое действие нервной системы);

за счет изменения кровоснабжения органа (сосудодвигательный эффект).

Нервная регуляция деятельности органов и систем осуществляется посредством **рефлексов** - реакций организма на раздражение.

Регуляция соматических функций осуществляется только нервным путем, тогда как для рефлекторной регуляции деятельности внутренних органов характерно и гуморальное звено.

**Гуморальная регуляция** основана на управлении деятельностью органа или системы через специфические рецепторы различных гормонов и биологически активных веществ (БАВ), расположенных в соответствующем органе-мишени. Осуществляется гуморальная регуляция (лат. гумор - жидкость) через кровь, лимфу и тканевую жидкость.

**Гормоны** - биологически активные вещества, вырабатываемые эндокринными железами или специализированными клетками, расположенными в разных органах, например в желудочно-кишечном тракте.

БАВ вырабатываются неспециализированными клетками - это так называемые тканевые гормоны или **парагормоны**. К ним относятся биогенные амины (гистамин и серотонин), простагландины и кинины.

Эти вещества определяют чувствительность клеток к нервным и гуморальным влияниям за счет изменения проницаемости мембран, интенсивности обменных процессов, чувствительности клеточных рецепторов.

Действие гормонов или парагормонов непосредственно на соседние клетки, минуя кровь, называют **паракриным действием**.

Влияние гормонов на ткани, органы и системы организма может быть функциональным, обеспечивающим регуляцию функций, и морфогенетическим, обеспечивающим морфогенез - рост, физическое, умственное и половое развитие. Функциональное влияние гормонов осуществляется за счет процессов инициации и собственно регуляции.

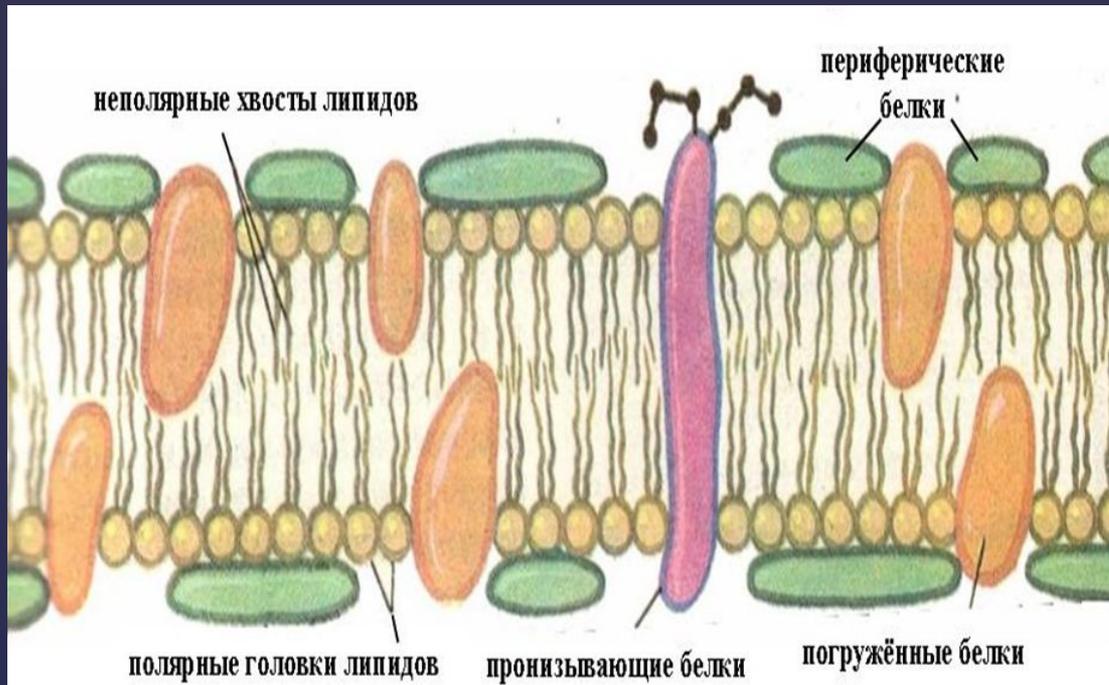
## Особенности нервной и гуморальной регуляторных систем

Свойства	Нервная система	Гуморальная система
Способ передачи информации	нервный импульс	гормон, БАВ
Характер передачи информации	адресный	с широким диапазоном мишеней
Скорость передачи информации	быстрая	медленная
Источник информации	внешняя и внутренняя среда	внутренняя среда

Возможности гуморальной регуляции функций ограничены тем, что она действует сравнительно медленно и не может обеспечить мгновенной реакции на экстренные раздражители. Кроме того, гуморальным путем происходит вовлечение в ответную реакцию множества различных органов и систем. Тогда как с помощью нервной системы, благодаря адресной передаче импульса, возможно быстрое и точное управление различными отделами целостного организма. Оба этих механизма тесно связаны, однако ведущую роль в регуляции функций играет нервная система.

**Местный уровень** управления осуществляется с помощью нервной и гуморальной регуляторной систем. Местная регуляция может осуществляться тремя путями: по типу нервной регуляции, по типу гуморальной регуляции или за счет использования различных свойств регулируемого объекта

## Строение и функции цитоплазматической мембраны клеток



1 — липидный бислой;  
2 — интегральный белок;  
3 — периферический белок;  
4 - гликопротеиды с полисахаридами (гликокаликс)  
(по Fawcett)

Толщина мембраны **7,5-10 нм.**

От 60 до 75% липидов мембраны составляют фосфолипиды, 15-30% холестерин.

### Функции мембраны:

1. обеспечивает целостность клетки как структурной единицы ткани;
2. осуществляет обмен ионов между цитоплазмой и внеклеточной жидкостью;
3. обеспечивает активный транспорт ионов и других веществ в клетку и из нее;
4. производит восприятие и переработку информации, поступающей к клетке в виде химических и электрических сигналов.

# Липидные компоненты мембран

Основой всех клеточных мембран являются липиды.

Они составляют около 45 % массы мембран.

В основном (более половины) — это различной длины и структуры молекулы фосфолипидов.

Для всех липидов характерным является то, что ионогенные группы молекул образуют гидрофильную головку, а углеводородные жирнокислотные хвосты придают им гидрофобность.

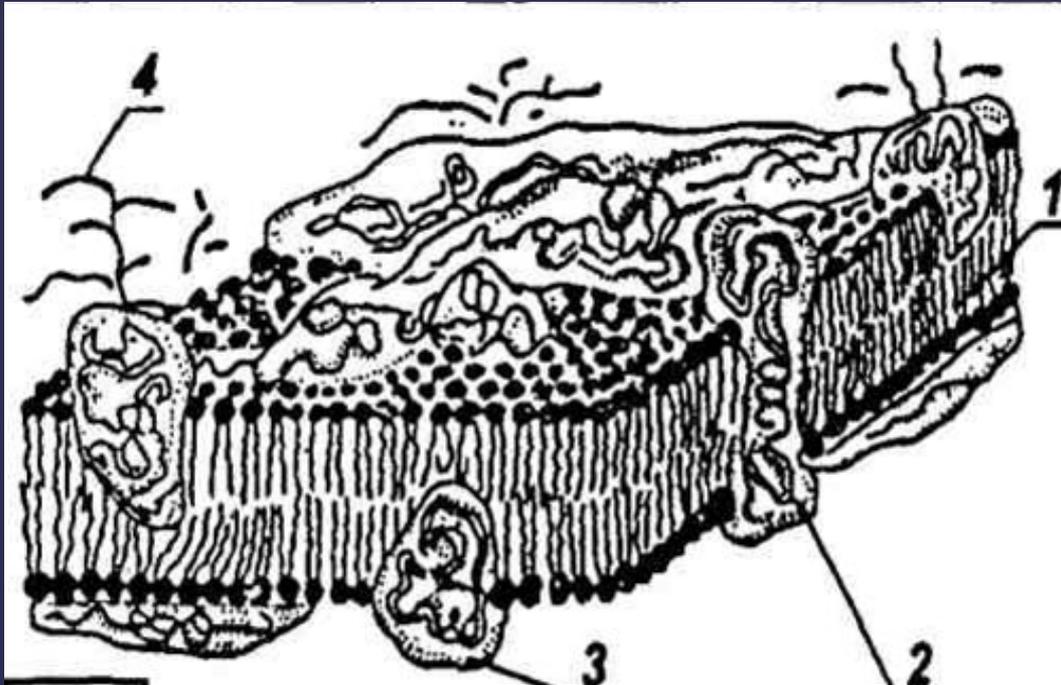
Гидрофильные головки направлены к водным фазам — наружу и внутрь соответствующей структуры клетки.

Гидрофобными хвостами оба слоя направлены друг к другу, в результате чего в большинстве мембран липиды располагаются в два слоя.

Липиды не случайно стали основой всех клеточных мембран.

Находясь в водной среде, они обладают свойством самоорганизовываться: каждая молекула связывается с другими, что обеспечивает образование тонкой пленки, а при встряхивании — взвеси пузырьков — «везикул».

# Белки мембран



- 1 — липидный бислой;
- 2 — интегральный белок;
- 3 — периферический белок;
- 4 - гликопротеиды с полисахаридами (гликокаликс) (по Fawcett)

На долю белков приходится около 55 % массы мембран.

**Интегральные белки** пронизывают мембрану насквозь, порой выходя относительно далеко из липидов.

**Периферические белки** встроены на различную глубину между липидами. Они адсорбированы на поверхности мембраны и связаны с ней преимущественно электростатическими силами, то есть связаны с мембранами менее тесно, чем липиды. В результате их содержание (плотность) на мембране может изменяться, а значит, меняется активность функций, которые они выполняют. Время жизни белков составляет от двух до пяти дней.

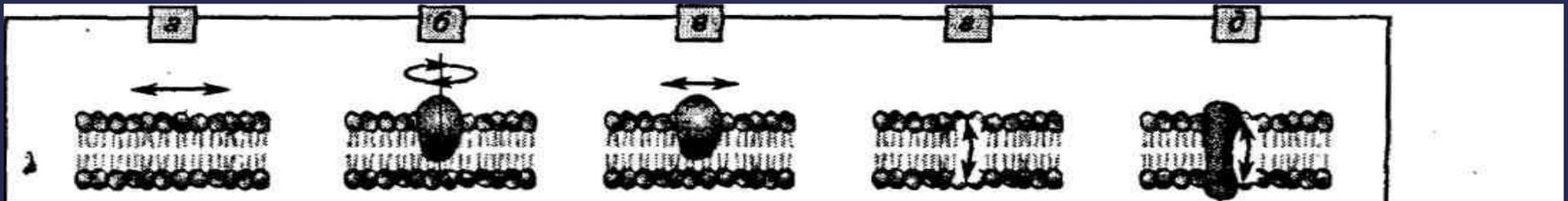
# Подвижность и целостность мембран

Липидные слои мембран создают два свойства мембраны: подвижность и в то же время — целостность (прочность). Строение и состояние липидов зависят от многих факторов, в частности от:

- химической природы фосфолипидов,
- их концентрации,
- наличия других ингредиентов,
- степени гидрофильности среды,
- температуры.

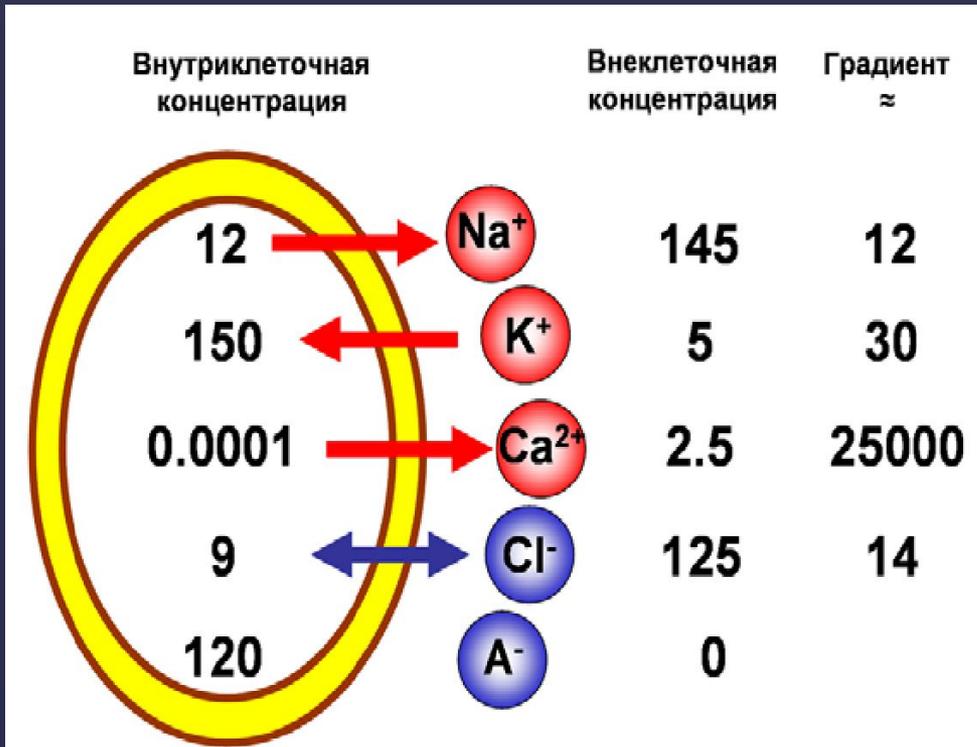
Полагают (концепция жидкокристаллического состояния мембран Сингера), что биологическая мембрана является жидкой структурой, в которой образующие ее липиды способны осуществлять три типа движений :

- сегментарная подвижность («флип-флоп»), в результате чего внутренние головки липидов оказываются на месте внешних;
- вращательные движения;
- латеральная диффузия.



Типы подвижности структур мембраны: *a* — латеральная подвижность липидов; *б* — латеральная подвижность белков; *в* — вращательные движения; *г* — «флип-флоп» липидов; *д* — «флип-флоп» белков».

## Физиологическая характеристика основных неорганических ионов



$C_i^+ = (\text{Белок})^- + A_i^-$ ,  
 где  $C^+$  - концентрация катионов ( $C_i^+$  -  
 внутриклеточных,  $C_o^+$  - внеклеточных);  
 $A^-$  - концентрация анионов ( $A_i^-$  —  
 внутриклеточных,  $A_o^-$  — внеклеточных);  
 $(\text{Белок})^-$  — концентрация анионов белка.

Как в плазме крови, так и клетках,  
 катионы и анионы находятся в  
 равновесной концентрации, что  
 обеспечивает электронейтральность  
 (правило Гэмбла). Когда с одной  
 стороны мембраны находятся  
 недиффундирующие ионы, то  
 диффундирующие ионы  
 распределяются с обеих сторон  
 неравномерно. В состоянии  
 равновесия:

- произведения концентраций  
диффундирующих ионов и катионов  
с обеих сторон мембраны равны;
- раствор по обе стороны мембраны  
должен быть электронейтральным.

уравнение Нернста:

$$C_i^+ * A_i^- = C_o^+ * A_o^-$$

Натрий обеспечивает осмотическое давление, регулирующее водный обмен между клетками и внеклеточной средой, участвует в поддержании кислотно-основного равновесия в организме, в электрохимических процессах. Эти ионы участвуют в регуляции функций нуклеиновых кислот, белков.

Калий сопряжен с функциями натрия, но противоположен ему. Это проявляется как в электрохимических процессах, так и во влиянии на ферменты (калий активирует ряд ферментов гликолиза, а натрий — угнетает). В то же время К выполняет и «свои» функции. К примеру; он является одним из регуляторов процессов транскрипции.

Ca<sup>2+</sup> необходим для секреторной активности практически всех железистых клеток, регуляция его обмена обеспечивается несколькими гормонами.

В то же время большое количество свободного кальция является неблагоприятной ситуацией, при этом образуется малорастворимая соль фосфата кальция, под влиянием чего прекращается продукция и утилизация АТФ. Поэтому в клетках, где кальций используется для обеспечения функций (например, в мышечной для сокращения), имеется система депо его — саркоплазматический ретикулум (СПР). Из него кальций выходит в цитоплазму на относительно короткое время.

В русле крови кальций участвует в обеспечении процессов гемостаза (остановки кровотечения). В крови более половины его находится в ионизированном состоянии, большая часть остального связана с белками, а меньшая — с растворенными в крови веществами (цитратом). Многообразие функций кальция определяет необходимость поддержания его концентрации в крови на уровне 10 мг% (5 мЭкв/л).

# ***Возбудимые ткани и их свойства***

**Возбудимыми называются** ткани, которые в ответ на раздражитель способны отвечать специфической формой активности: возникновением электрического потенциала или другими явлениями. К ним относятся нервная, мышечная и железистая ткани.

**Возбудимым тканям присущи** следующие свойства:

- возбудимость – способность возбуждаться;
- проводимость – способность проводить нервный импульс (скорость проведения у нерва может достигать 120 м/с, т. е. 600 км/ч);
- сократимость – способность развивать силу или напряжение при возбуждении;
- лабильность – функциональная подвижность, т.е. способность к ритмической активности (нерв способен в 1 с генерировать до 1000 нервных импульсов);
- секреторная активность.

**Раздражимость** – это способность клеток, тканей, организма в целом переходить под воздействием факторов внешней или внутренней среды из состояния физиологического покоя в состояние активности. Состояние активности проявляется изменением физиологических параметров клетки, ткани, организма, например, изменением метаболизма.

**Возбудимость** – это способность живой ткани отвечать на раздражение активной специфической реакцией – возбуждением, т.е. генерацией нервного импульса, сокращением, секрецией. Т.о., возбудимость характеризует специализированные ткани – нервную, мышечные, железистые, которые называются *возбудимыми*.

**Возбуждение** – это комплекс процессов реагирования возбудимой ткани на действие раздражителя, проявляющийся изменением мембранного потенциала, метаболизма и т.д.

**Возбудимые ткани обладают проводимостью.** Это способность ткани проводить возбуждение. Наибольшей проводимостью обладают нервы и скелетные мышцы.

**Раздражитель** – это фактор внешней или внутренней среды действующий на живую ткань.

Процесс воздействия раздражителя на клетку, ткань, организм называется **раздражением**

Наиболее распространенным катионом во внеклеточной среде является  $\text{Na}^+$ , во внутриклеточной –  $\text{K}^+$ .

При этом наибольший градиент внутри- и внеклеточной концентрации имеет место для ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , концентрация свободных ионов которого внутри клетки ниже в 25 000 раз, чем снаружи.

Различная концентрация анионов и катионов является следствием неодинаковой проницаемости плазматической мембраны для разных ионов.

Это и есть процесс возбуждения

Проницаемость плазматической мембраны определяется наличием в ее составе разных ионных каналов, размерами каналов и частиц, растворимостью частиц в мембране (клеточная мембрана проницаема для растворимых в ней липидов и непроницаема для пептидов).

При действии раздражителя на клетку возбудимой ткани изменяется ионная проницаемость плазматической мембраны.

В результате ионы быстро перемещаются через мембрану согласно электрохимическому градиенту (например, положительные ионы движутся в сторону избыточного отрицательного заряда и меньшей концентрации данного иона).

## Сущность процесса возбуждения

Все клетки организма ограничены от внешнего пространства двухслойной плазматической мембраной. Матрикс мембраны представлен главным образом фосфолипидами, гидрофильные группы которых обращены к водной среде, а гидрофобные углеводородные цепи располагаются в два ряда и образуют безводную липидную фазу, способную растворять неполярные молекулы. Разбросанные среди фосфолипидов в почти равном с ними количестве молекулы холестерина стабилизируют мембрану.

Главными функциональными элементами, погруженными в билипидный слой, являются белки. Одни белки пронизывают мембрану, другие закреплены в каком-то одном слое.

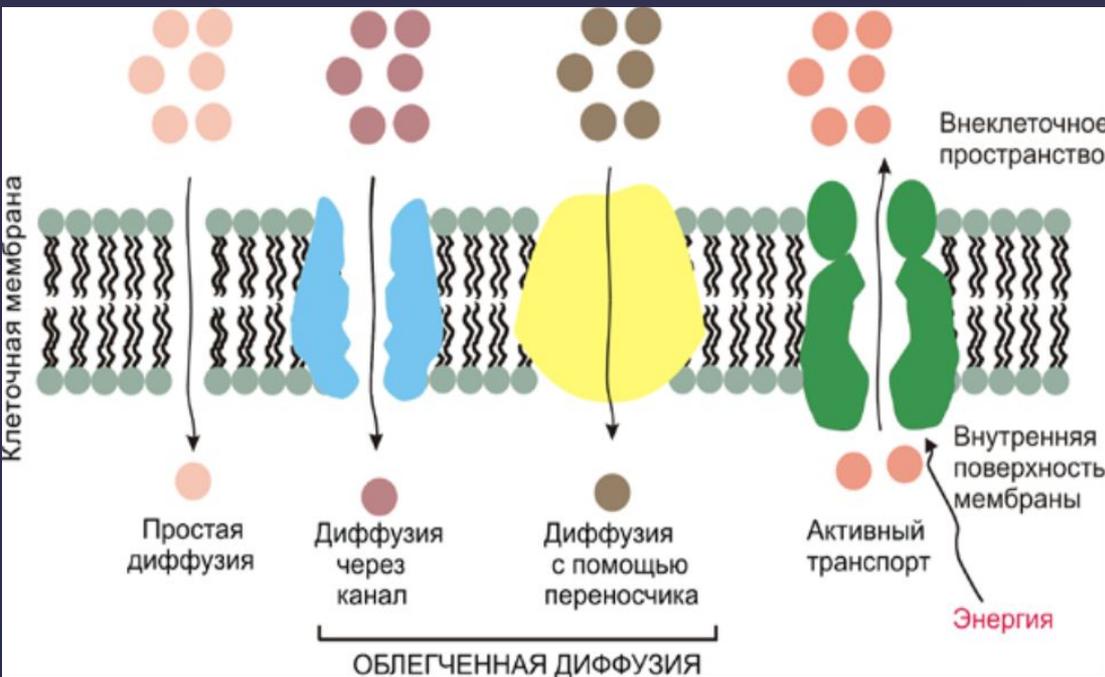
Обычно белки ориентированы так, что их гидрофобные группы погружены в липидную мембрану, а полярные гидрофильные группы находятся на поверхности мембраны, контактируя с межклеточной жидкостью. Многие белки наружной поверхности мембраны представлены гликопротеидами.

Цитозоль клетки и межклеточная жидкость электронейтральны

Однако все клетки организма имеют электрический заряд, обусловленный неодинаковой концентрацией катионов и анионов в наружном и внутреннем примембранном слоях клетки.

Внутренний примембранный слой имеет отрицательный заряд, наружный – положительный.

# Транспорт веществ через биологические мембраны



Пассивный транспорт представлен процессами простой и облегченной диффузии, обеспечивающей перенос веществ на небольшие расстояния.

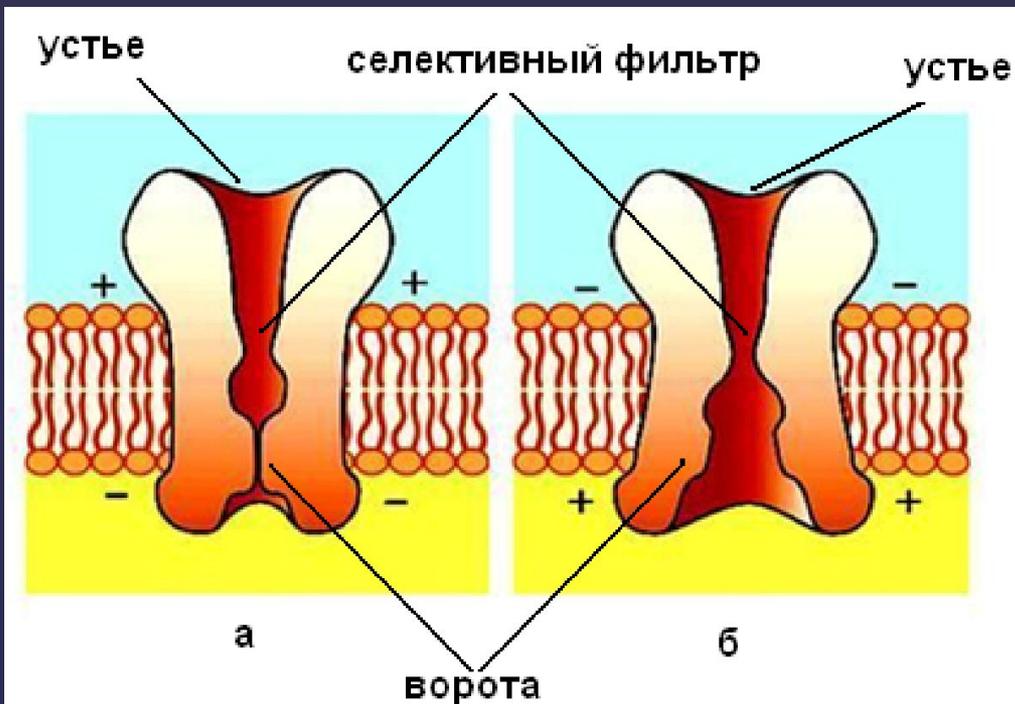
Простая диффузия происходит в соответствии с законом Фика – по химическому или электрохимическому градиенту, т.е. без затраты энергии.

Такой тип диффузии характерен для воды и растворенных в ней газов, жирорастворимых веществ, а также некоторых полярных молекул небольшого размера. Облегченная диффузия происходит с участием белков-переносчиков или через специализированные ионные каналы.

Главными функциональными элементами плазматической мембраны, обеспечивающими транспорт различных ионов, являются интегральные и периферические белки.

Различают пассивный и активный транспорт, эндо- и экзоцитоз.

## Строение ионного канала



Ионные каналы представляют собой крупные интегральные белки, образующие центральную, наполненную водой пору, имеющую устье, селективный фильтр, ворота и механизм управления воротами. Большинство ионных каналов обладает селективностью, т.е. способностью пропускать только определенные ионы.

Селективность каналов обеспечивается размерами и геометрией поры (диаметром устья и селективного фильтра), размерами иона и его гидратной оболочки, зарядом иона и зарядом внутренней поверхности канала (например, внутри катионных каналов расположены анионы). Для того чтобы пройти через ионный канал, каждый ион должен освободиться от гидратной оболочки. Передвижение ионов в канале обеспечивается химической движущей силой, которая определяется разностью концентраций ионов внутри и снаружи клетки, и электрической движущей силой, зависящей от потенциала на мембране.

Все ионные каналы подразделяются на следующие группы:

1. По избирательности:

- а) *селективные, т.е. специфические*. Эти каналы проницаемы для строго определенных ионов;
- б) *малоселективные, неспецифические*, не имеющие определенной ионной избирательности. Их в мембране небольшое количество.

2. По характеру пропускаемых ионов:

- а) калиевые; б) натриевые; в) кальциевые; г) хлорные.

3. По скорости инактивации, т.е. закрывания:

- а) *быстроинактивирующиеся*, т.е. быстро переходящие в закрытое состояние. Они обеспечивают быстро нарастающее снижение МП и такое же быстрое восстановление;
- б) *медленноинактивирующиеся*. Их открывание вызывает медленное снижение МП и медленное его восстановление.

4. По механизмам открывания:

- а) *потенциалзависимые*, т.е. те которые открываются при определенном уровне потенциала мембраны;
- б) *хемозависимые*, открывающиеся при воздействии на хеморецепторы мембраны клетки физиологически активных веществ (ФАВ) (нейромедиаторов, гормонов и т.д).

**Активный транспорт веществ** через биологические мембраны требует определенных энергетических затрат.

Различают первично-активный транспорт и вторично-активный транспорт.

**Первично-активный транспорт** широко представлен в организме. Это натрий-калиевый насос, кальциевый насос, натрий-водородный ионообменник, натрий-кальциевый ионообменник и т.д. Суть данного вида транспорта через биологические мембраны состоит в том, что в мембране имеется переносчик, обладающий АТФ-азной активностью, т.е. способный расщеплять АТФ на АДФ и фосфат и высвободить энергию, необходимую для переноса вещества.

**Суть вторично-активного транспорта** можно раскрыть на примере переноса молекулы глюкозы, которая должна войти в клетку, где ее концентрация намного выше, чем во внешней среде. Следовательно, на ее перенос необходимо будет затратить энергию. Однако энергия тратится не собственно на перенос молекулы глюкозы, а на обратный транспорт иона натрия, в совокупности с которым она первоначально присоединяется к специфическому для натрия переносчику, и затем по натриевому градиенту концентрации проникает внутрь клетки. Внутри клетки глюкоза и натрий отщепляются от переносчика и глюкоза свободно по градиенту концентрации диффундирует через противоположную клеточную стенку, тогда как натрий выкачивается из клетки против градиента концентрации, т.е. с энергетическими затратами.

В некоторых клетках организма человека имеется особый путь транспорта, именуемый эндоцитозом. Путем эндоцитоза в клетку проникают крупные частицы. Данный путь имеет две основные формы: пиноцитоз, фагоцитоз.

### Пиноцитоз

С помощью пиноцитоза клетка поглощает небольшие капельки растворенных питательных веществ из внеклеточной жидкости и особенно молекулы белков. В пиноцитозе участвует клеточная мембрана большинства клеток, но наиболее характерны эти механизмы для макрофагов. В этих клетках постоянно около 3 % клеточной мембраны участвует в образовании везикул. Эти везикулы имеют диаметр ~ 100-200 нм.

Типичен механизм поглощения белков. На поверхности мембраны клетки, в ее углублениях, имеются рецепторы для связывания с белком. На внутренней поверхности клетки к этому участку примыкает фибриллярный протеин (клотрин) с актомиозиновыми белками. Взаимодействие поглощаемого белка с рецептором приводит к большему углублению ямки, а сократимые белки закрывают края, в результате чего образуется изолированная везикула, в которой наряду с поглощаемым соединением оказывается часть внеклеточной жидкости. После этого везикула отделяется от мембраны и поступает внутрь клетки, как правило, ближе к лизосомам, ферменты которых расщепляют поступивший белок. Эти процессы энергозависимы, а для сокращения актомиозина требуется еще и кальций.

## Фагоцитоз

Фагоцитоз служит для поглощения крупных объектов, таких как бактерии, клетки, частицы разрушенной ткани.

Благодаря фагоцитозу, клетки (а это, главным образом, тканевые макрофаги и лейкоциты) поглощают субстанции, которые намного больше белковой молекулы

Этот процесс протекает по схеме. Вначале происходит связывание рецептора клетки с протеином или полисахаридом мембраны бактерии или погибшей клетки. Когда начинается инвагинация мембраны, то все новые и новые участки мембраны фагоцита связываются с лигандами объекта, и постепенно фагоцитируемая клетка оказывается погруженной в фагоцит. Сократительные белки вначале замыкают перешеек и затем продвигают везикулу в глубь клетки.

Противоположный эндоцитозу путь — экзоцитоз является механизмом, обеспечивающим выделение из клетки ряда веществ и процесс секреции

## Электрические явления в возбудимых тканях

В основе процесса возбуждения лежит изменение потенциала покоя (ПП) или мембранного потенциала (МП), представляющего собой разность электрических потенциалов внутри и снаружи клетки.

МП всегда отрицателен и имеет постоянные значения для каждого типа клеток. Для нейронов потенциал покоя равен минус 70 мВ, для мышечного волокна - минус 90 мВ. Отрицательные значения потенциала покоя связаны с тем, что в покоейся клетке ионы натрия и калия постоянно перемещаются через клеточную мембрану.

При этом  $K^+$  из клетки выходит в гораздо большем количестве, чем  $Na^+$  входит в клетку, т.к. проницаемость мембраны для ионов  $K^+$  примерно в 25 раз больше, чем для ионов  $Na^+$ .

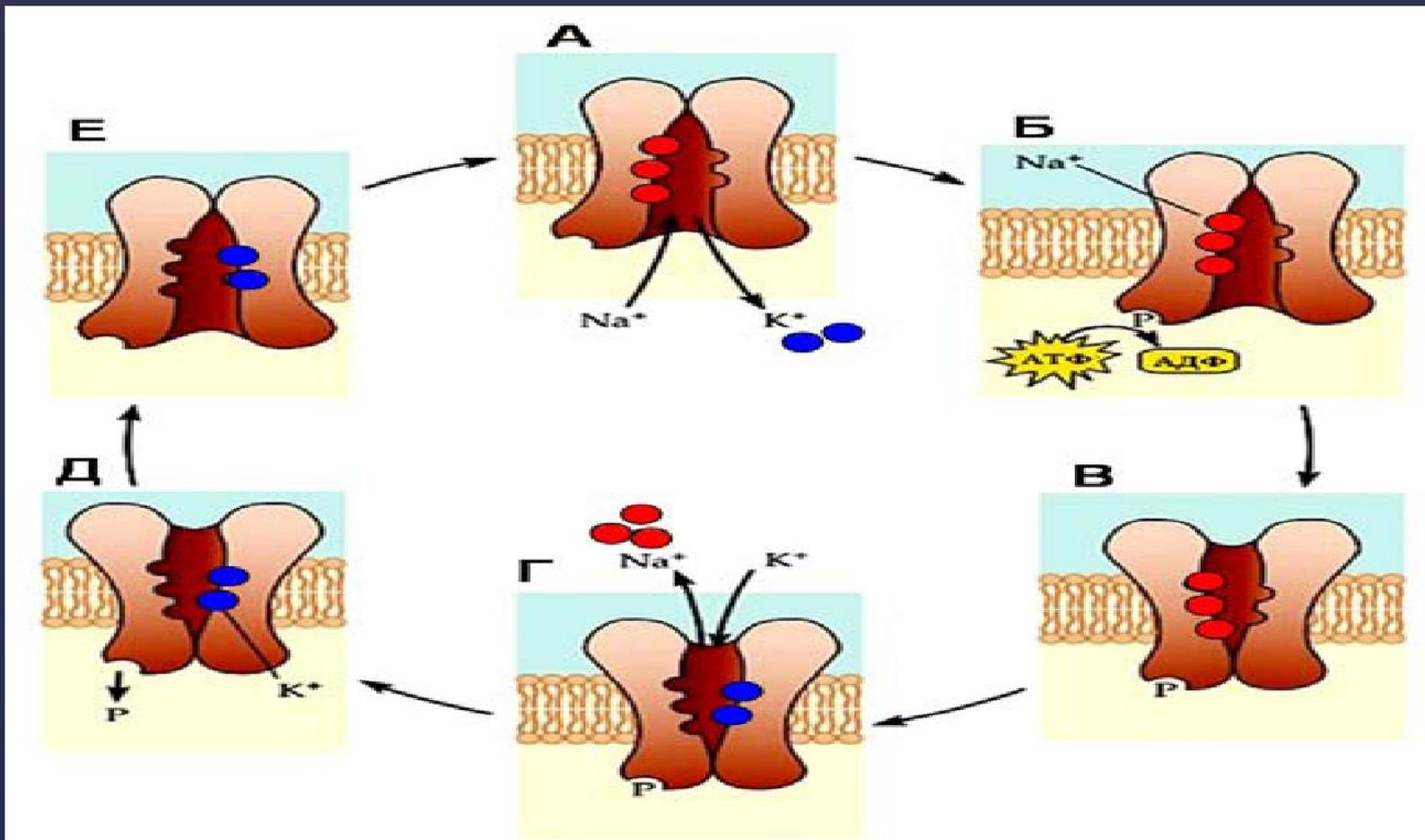
Кроме того, органические анионы из-за своих больших размеров не могут выходить из клетки.

В результате в состоянии покоя внутри клетки оказывается больше отрицательных, а снаружи - больше положительных ионов.

Возникающая разность потенциалов может быть описана уравнением Нернста:

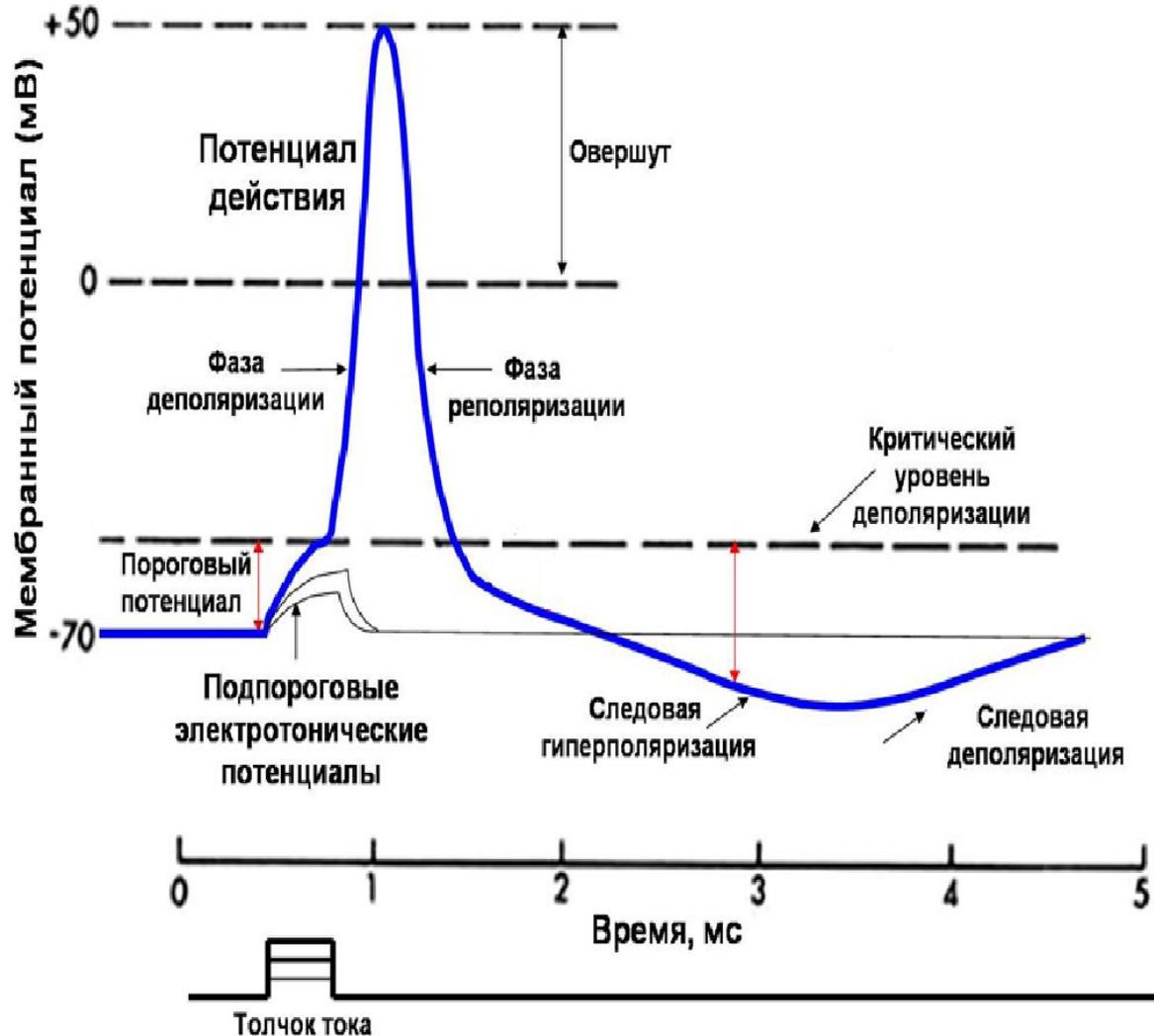
$$\text{ПП} = 2,3RT/F \lg [K^+]_{\text{нар.}} / [K^+]_{\text{внутр.}}$$

Из уравнения следует, что, чем выше концентрация калия в среде, тем меньше величина этого соотношения и меньше соответственно величина МП, т.е. МП имеет калиевую природу. Однако расчетная величина МП всегда ниже, чем есть на самом деле. Например, по расчетам получается, что МП должен быть 90 мВ, а реально фиксируется - 70 мВ. Причина в том, что ионы натрия и хлора тоже вносят свой вклад в создание МП. В состоянии покоя открыта небольшая часть натриевых каналов (20-30 натриевых на 1000 калиевых), соответственно ионы натрия в небольших количествах могут поступать внутрь клетки. Для поддержания МП на постоянном уровне, т.е. для сохранения ионной асимметрии, служит натрий-калиевый и хлорный насос.



Принцип работы натрий-калиевого насоса: А – связывание Na<sup>+</sup> и отщепление K<sup>+</sup>, т.к. посадочные места в таком положении обладают большим сродством к Na<sup>+</sup>; Б -связывание молекулы АТФ и фосфорилирование фермента; В – выдвигание посадочных мест во внеклеточную среду; Г -освобождение ионов Na<sup>+</sup> и связывание K<sup>+</sup> (снижение сродства посадочных мест к Na<sup>+</sup> и повышение – к K<sup>+</sup>); Д – дефосфорилирование АТФазы; Е – возврат системы в первоначальное состояние

# Фазы потенциала действия



В основе возбуждения нервных и мышечных клеток лежит повышение проницаемости мембраны для ионов натрия в результате открывания натриевых ионных каналов, что приводит к быстрому изменению МП в положительном направлении - потенциалу действия (ПД).

Таким образом, ПД в отличие от МП имеет натриевую природу. Процесс возбуждения включает в себя генерацию ПД, его распространение и специфический ответ ткани на этот потенциал (сокращение, выделение секрета).

Уровень потенциала, при котором деполяризация мембраны приводит к запуску ПД, называется **порогом ПД** и чаще всего составляет 50 мВ.

Разница между МП и порогом ПД называется **критическим уровнем деполяризации (КУД)**.

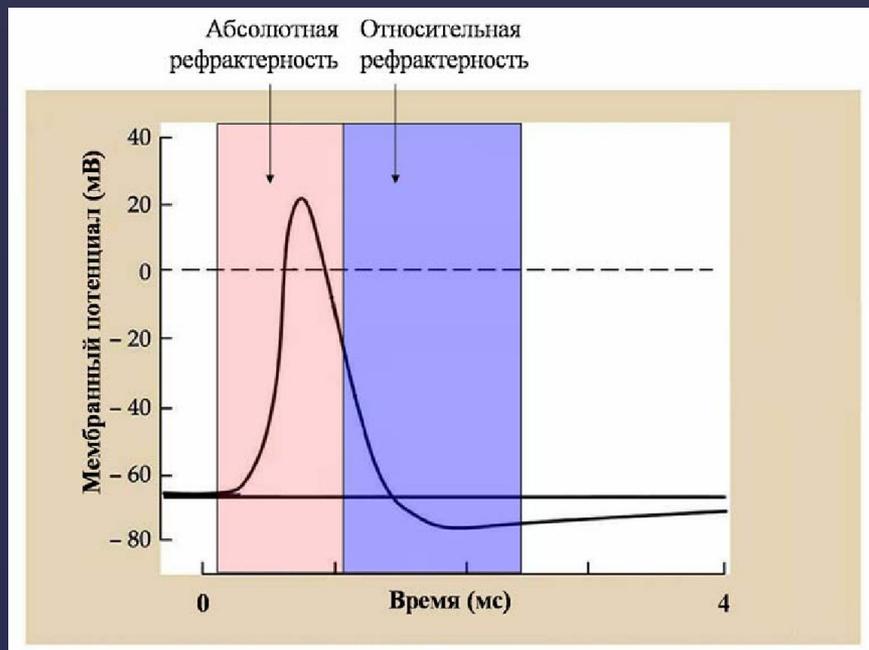
Чем ниже (по абсолютной величине) порог, тем меньше критический уровень деполяризации и выше возбудимость нейрона.

**Потенциал действия (ПД)** - это высокоамплитудный, быстро распространяющийся по мембране сигнал, обеспечивающий передачу информации. При регистрации ПД наблюдается типичный пикообразный потенциал, в котором выделяют следующие фазы (рис. 8):

- **фазу деполяризации**, сопровождающуюся быстрым нарастанием МП от отрицательных значений до положительного пика - овершута (перелета), составляющего +30 мВ. То есть это фаза, когда происходит перезарядка мембраны;

- **фазу реполяризации**, сопровождающуюся восстановлением исходного уровня МП. В ней выделяют фазу быстрой и медленной реполяризации. Фаза медленной реполяризации представлена следовыми потенциалами - следовой негативностью (гиперполяризацией) и следовой позитивностью (деполяризацией).

# Рефрактерные периоды



С инактивацией  $Na^+$ -каналов связана очень важная характеристика возбудимых тканей -

**рефрактерность** - невозбудимость.

Закрывшиеся натриевые каналы не сразу восстанавливают свою способность к активации.

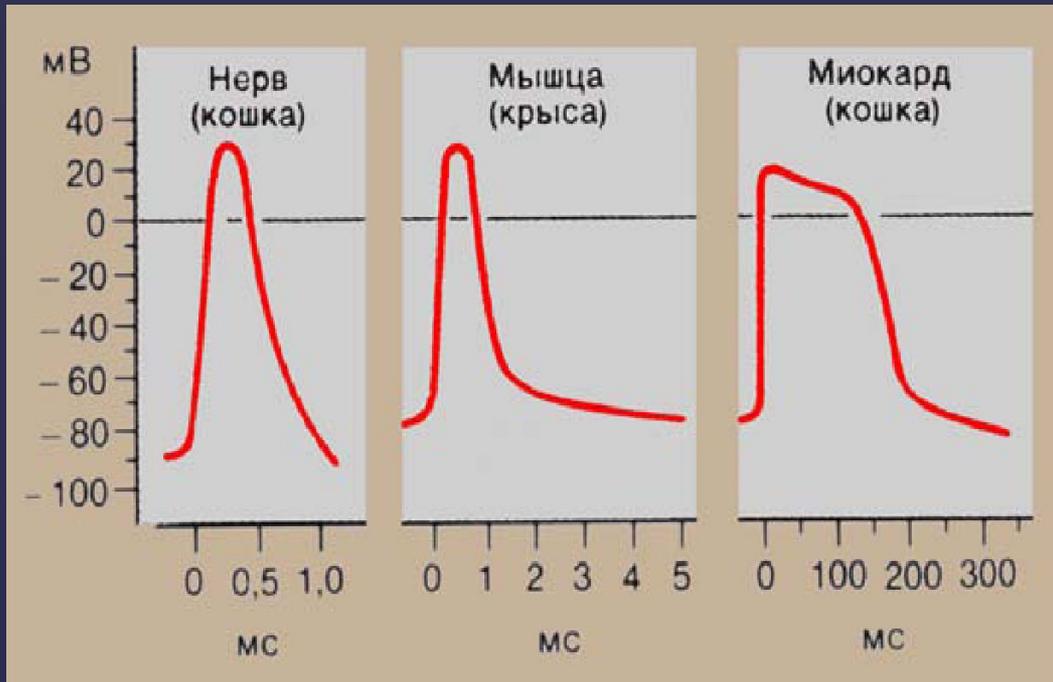
В связи с этим в течение всей фазы деполяризации потенциала действия и частично фазы реполяризации

клетка теряет способность к возбуждению, что именуется фазой

абсолютной рефрактерности - состоянием полной невозбудимости ).

Постепенно натриевые каналы выходят из состояния инактивации и возбудимость нервной клетки медленно восстанавливается. Этот период времени носит название относительной рефрактерности. Однако чтобы возбудить клетку в этот период необходимо, увеличить силу раздражения. Во время следовой гиперполяризации, когда потенциал мембраны опускается ниже уровня потенциала покоя и порог возбуждения соответственно увеличивается, имеет место пониженная возбудимость - субнормальность. В случае же следовой деполяризации, наблюдается повышенная возбудимость - экзальтация или супернормальность.

## Форма и длительность ПД в зависимости от вида возбудимой ткани



Форма ПД и его длительность зависит от вида возбудимой ткани.

ПД нерва составляет около 1 мс, скелетной мышцы - 10 мс, клеток миокарда - 200 мс. В одних случаях форма ПД пикообразная, в других - платообразная. Платообразная форма ПД клеток миокарда обеспечивает ритмичность сердечных сокращений.

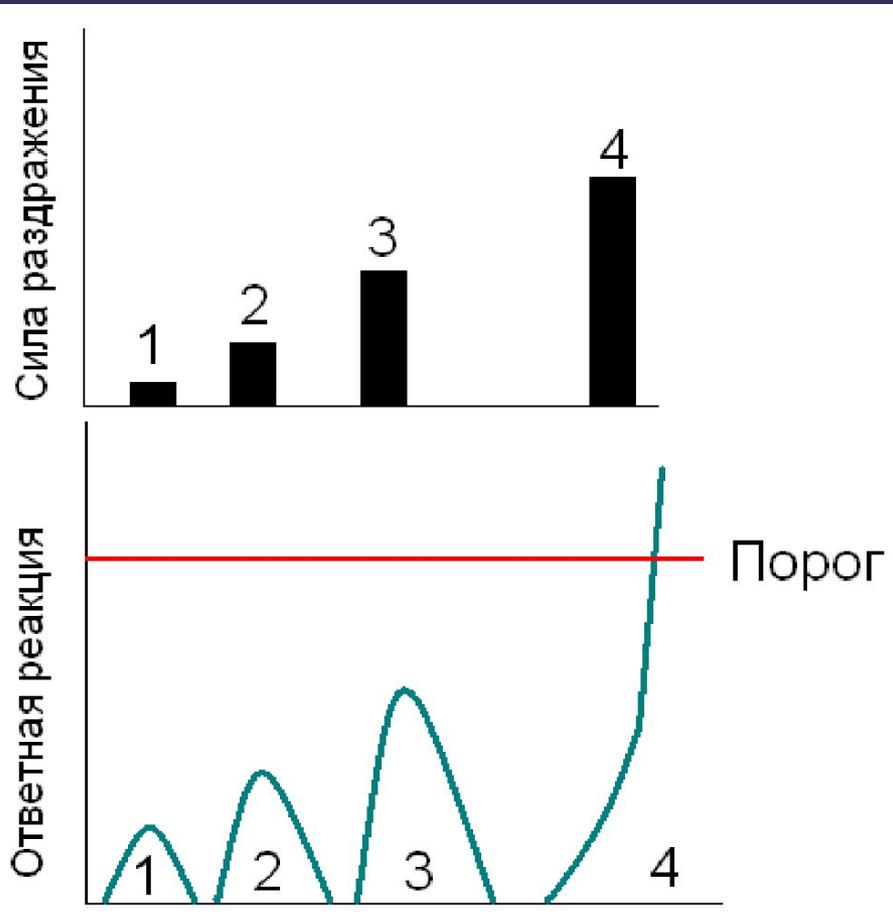
Наличие периодов абсолютной рефрактерности ограничивает максимальную частоту генерирования ПД.

В этой ситуации изменения внешних сигналов кодируются лишь изменениями частоты ПД (частотный код).

Так как период абсолютной рефрактерности нервной клетки составляет около 1 мс, соответственно, частота их возбуждения (лабильность) может достигать 1000 импульсов в секунду.

Однако большинство возбудимых клеток имеет максимальную частоту ПД около 500 импульсов в секунду.

## Закон силы



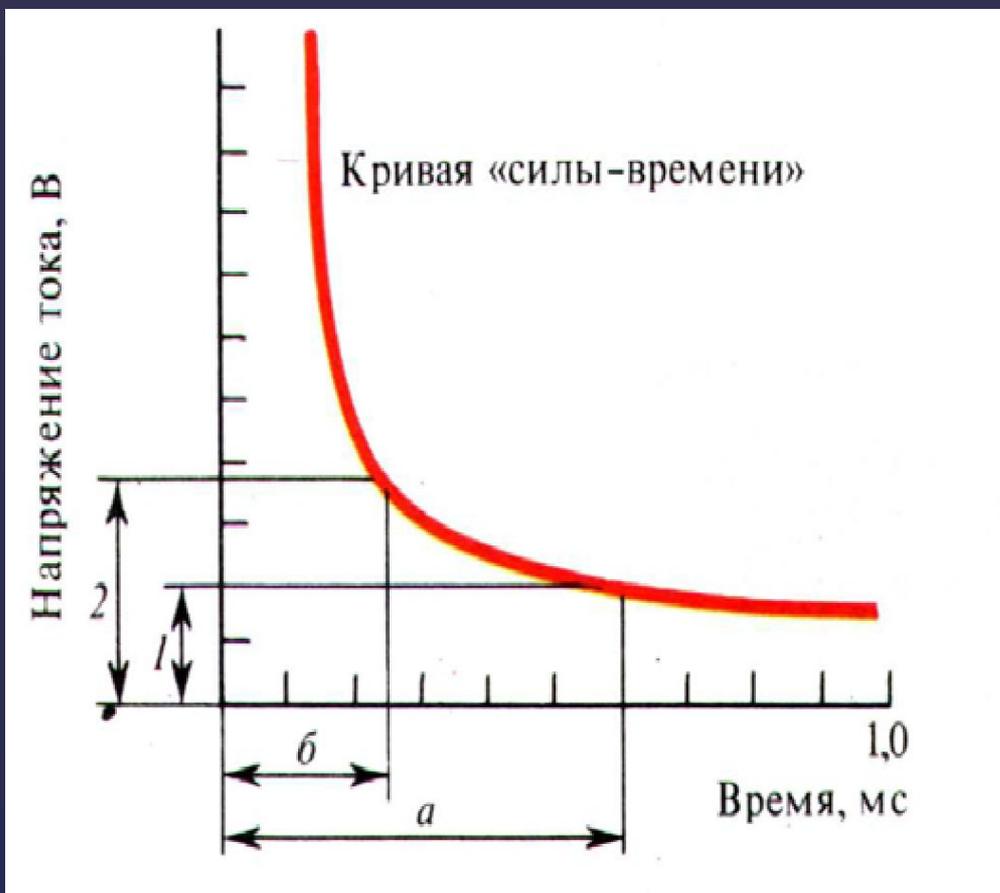
Для того чтобы раздражитель вызвал возбуждение, он должен быть: достаточно сильным - закон силы; достаточно длительным - закон времени; достаточно быстро нарастать - закон градиента.

**Закон силы** - раздражитель по силе должен быть пороговым или выше порогового достаточно длительным, то пороговая сила раздражителя уже не зависит от длительности.

Эта минимальная (пороговая) сила называется **реобазой**.

Если сила раздражителя равна двум реобазам, то полезное время такого раздражителя называют **хронаксией**.

Хронаксия широко применяется в клинической практике при лечении ранений нервов.



Кривая силы и времени (Горвега-Вейса-Лапика)

Минимальное время, в течение которого раздражитель данной силы должен воздействовать на ткань, обозначается термином **«полезное время»**.

Если сила раздражителя равна двум реобазам, то полезное время такого раздражителя называют **хронаксией**. Хронаксия широко применяется в клинической практике при лечении ранений нервов.

Поражение нерва приводит к увеличению хронаксии, т.е. для его возбуждения требуется приложить большую силу, чем к такому же здоровому.

**Закон градиента** также носит гиперболический характер.

Чтобы раздражитель вызвал возбуждение, он должен достаточно быстро нарастать.

Медленное нарастание приводит к повышению порога раздражения, что соответственно требует воздействия большей силы.

Минимальная скорость нарастания раздражителя, при которой ткань еще способна ответить возбуждением, называется минимальным градиентом.

Минимальный градиент той или иной структуры тем выше, чем выше скорость проведения импульса.

Например, минимальный градиент нерва выше такового скелетной мышцы.

## *История исследования биоэлектрических явлений*

Впервые наличие животного электричества установил физиолог Л. Гальвани в 1786 г.

С целью исследования атмосферного электричества он подвешивал нервно-мышечные препараты лапок лягушек на медном крючке.

Когда эти лапки касались железных перил балкона, происходило сокращение мышц.

Это свидетельствовало о действии какого-то электричества на нерв нервно-мышечного препарата.

Гальвани посчитал, что это обусловлено наличием электричества в самих живых тканях.

Маттеучи накладывал нерв одного нервно-мышечного препарата лягушки на мышцу второго, которая сокращалась под действием раздражающего тока.

В результате первый препарат тоже начинал сокращаться.

Это свидетельствовало о передаче электричества (ПД) от одной мышцы к другой.

Наличие разности потенциалов между поврежденным и неповрежденным участками мышцы впервые точно установил в 19 веке с помощью струнного гальванометра (амперметра) Маттеучи.

Причем разрез имел отрицательный заряд, а поверхность мышцы положительный.

## **Первый шаг в изучении причин возбудимости клеток сделал в своей работе "Теория**

мембранного равновесия" в 1924 г. английский физиолог Донанн. Он теоретически установил, что разность потенциалов внутри клетки и вне ее, т.е. потенциал покоя или мембранный потенциал (МП), близок к калиевому равновесному потенциалу.

В среднем, величина потенциала покоя близка к калиевому равновесному потенциалу Нернста. Например, МП нервных клеток составляет 55-70 мВ, поперечно-полосатых 90-100 мВ, гладких мышц 40-60 мВ, железистых клеток 20-45 мВ.

Меньшая реальная величина МП клеток, объясняется тем, что его величину уменьшают ионы натрия, для которых мембрана незначительно проницаема и они могут входить в цитоплазму.

Экспериментально механизмы возникновения разности потенциалов между внеклеточной жидкостью и цитоплазмой, а также возбуждения клеток установили в 1939 году в Кембридже *Ходжкин и Хаксли*. Они исследовали гигантское нервное волокно (аксон) кальмара (диаметр 1мм, длинна – 1м) и обнаружили, что внутриклеточная жидкость нейрона содержит 400 мМ калия, 50 мМ натрия, 100 мМ хлора и очень мало кальция. Во внеклеточной жидкости содержалось всего 10 мМ калия, 440 мМ натрия, 560 мМ хлора и 10 мМ кальция. Т.о., внутри клеток имеется избыток калия, а вне их натрия и кальция. Это обусловлено тем, что в клеточную мембрану встроены ионные каналы, регулирующие проницаемость мембраны для ионов натрия, калия, кальция и хлора.

**Спасибо за внимание!**