

# **Введение в физиологию. Возбудимые ткани**

Лекция №1  
Сентябрь 2016

1. Основные принципы организации  
физиологических функций

2. Строение и функции клеточной мембраны

3. Межклеточные взаимодействия.

Внутриклеточный сигналинг

4. Мембранный потенциал

**Клиническая  
медицина**

**Физиология  
(нормальная,  
патологическая)**



завершающие  
дисциплины  
доклинического  
образования

**морфология  
(анатомия,  
гистология)**

**биохимия**

**биофизика**

# 1. Основные принципы организации физиологических функций

**Физиология** (от греч. *physis* — природа, природные свойства и *logos* — учение, наука) - наука о функциях живых организмов и их частей, включая все химические и физические процессы, происходящие в них.

Полный словарь современного английского языка  
«Random House Webster's Unabridged Dictionary»

## 1.1. Постоянство внутренней среды

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

«Одной из замечательных идей ... Клода Бернара стало представление о **гомеостазисе** – механизме, посредством которого ... организм поддерживает параметры... внутренней среды на ...уровне, когда возможна здоровая жизнь.

Наши давление, пульс, дыхание, работа почек – все это обусловлено гомеостатическим механизмом, который обычно работает настолько хорошо, что мы не замечаем их, а когда в его функционировании происходит сбой, это приводит к  $\uparrow t^\circ$ , одышке, тахикардии, уремии и другим серьезным расстройствам»

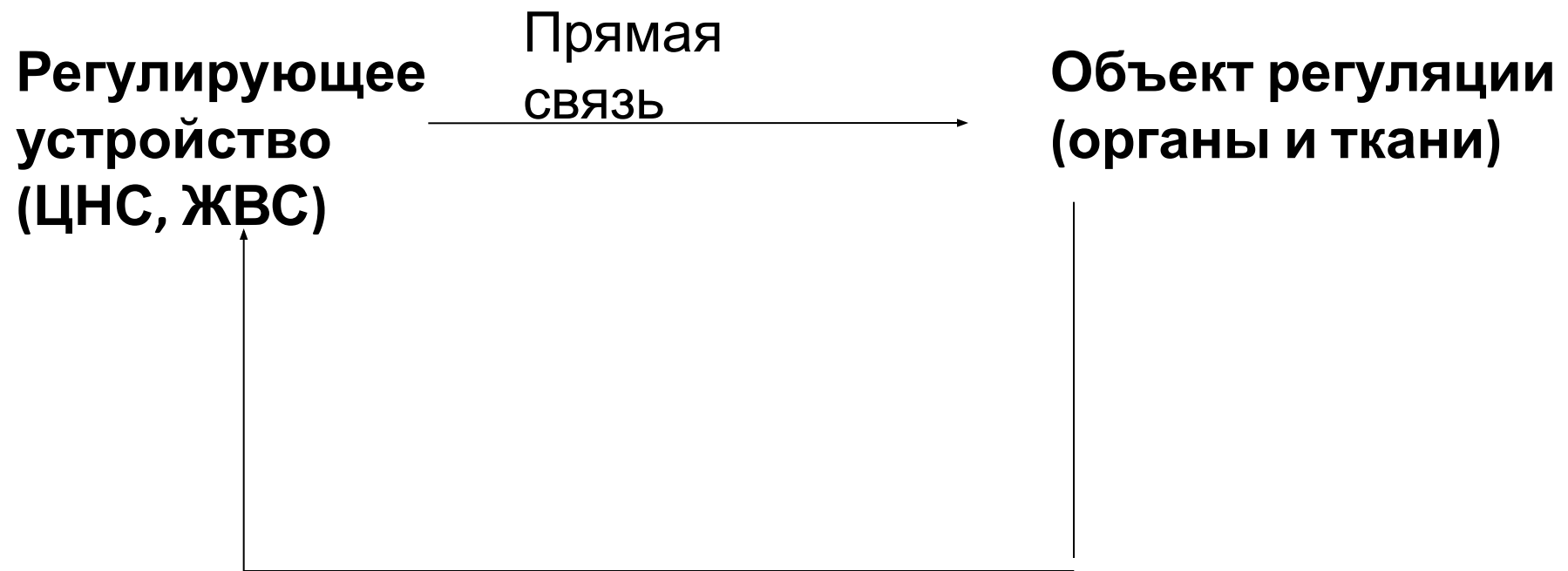
*Wiener N. Homeostasis in the Individual and Society. // Journal of the Franklin Institute. – 1951. – Vol. 251. – P. 65–68*

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

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



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



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

В норме более широко распространена отрицательная обратная связь

В патологии – «порочный круг» - положительная обратная связь

«Я весьма оптимистично смотрю на будущие возможности терапии, использующей регуляцию по принципу обратной связи»

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

«Медицина, возможно, и не столь отдаленного будущего, будет медициной неинвазивного восстановления ауторегуляции функций»

А. Зильбер, 1990

90-е годы XX века - современная аппаратура, основанная на принципе **биологической обратной связи**

- регуляция АД
  - купирование бронхоспазмов
- синдром отмены

### **1.3. Дублирование функций :**

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

### **1.4. Регенерация и синтез структурных элементов:**

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

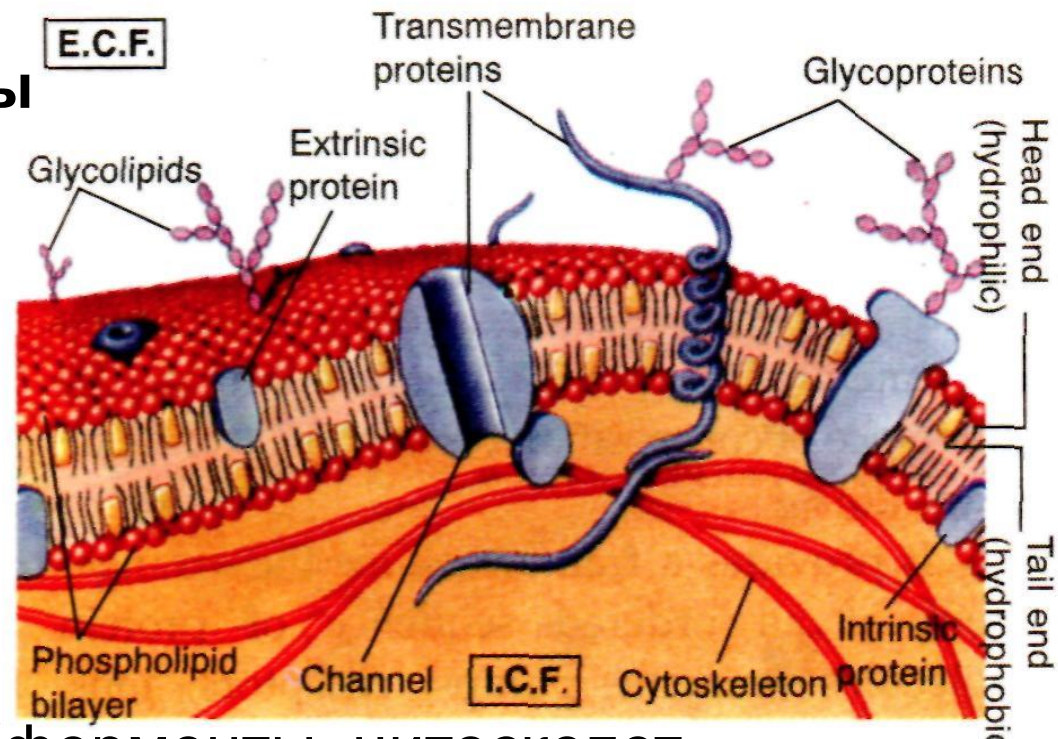
### **1.5. Адаптация к действию различных факторов:**

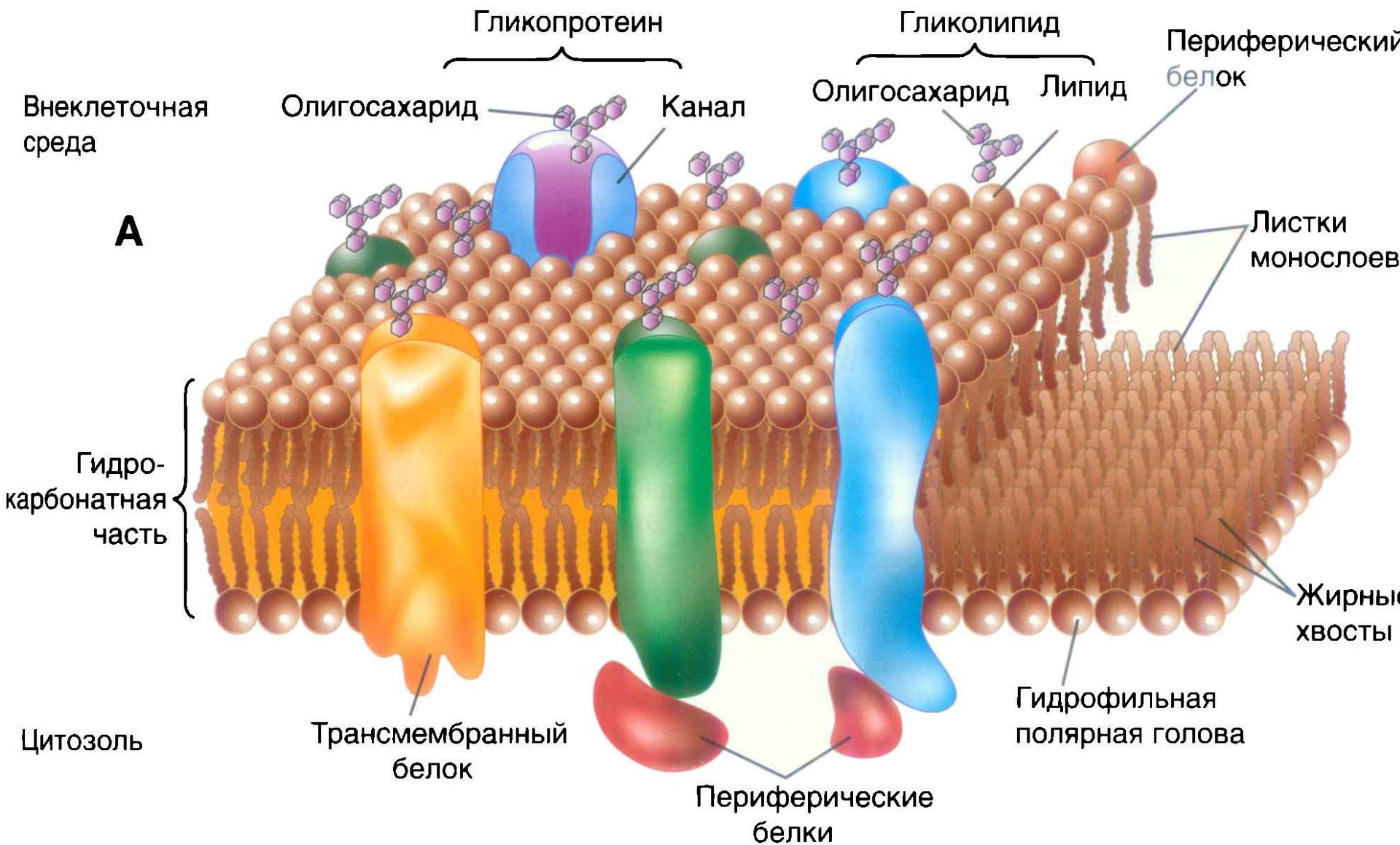
- клеточная адаптация (гипертрофия, гиперплазия и др),
- гиперметаболизм при  $\downarrow t^{\circ}$  окружающей среды, стрессе,
- гипергемоглобинемия при снижении  $PO_2$  в воздухе,

## 2. Структура и функции клеточной мембраны

### Биологические мембраны

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





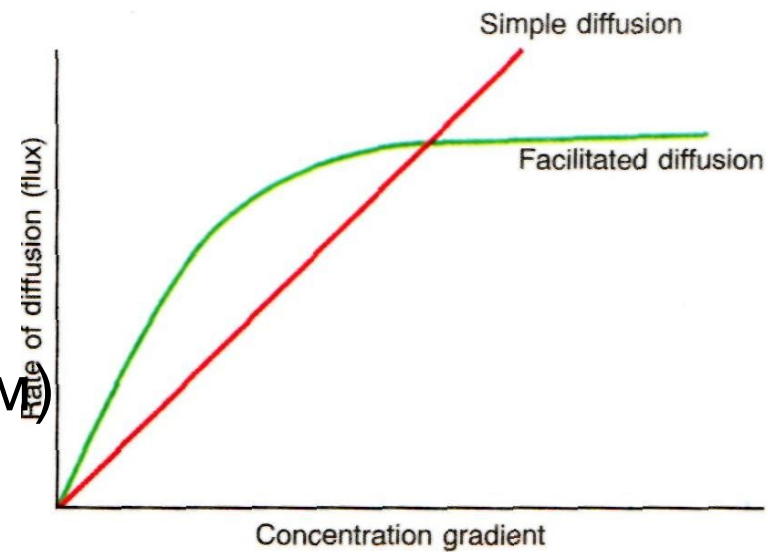
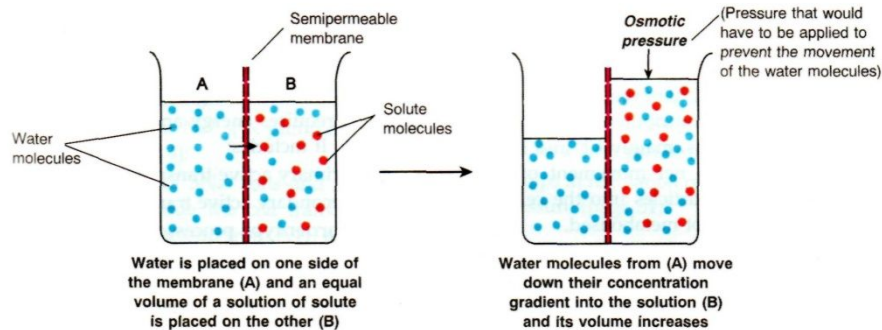
# Функции клеточной мембраны

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

# Мембранный транспорт

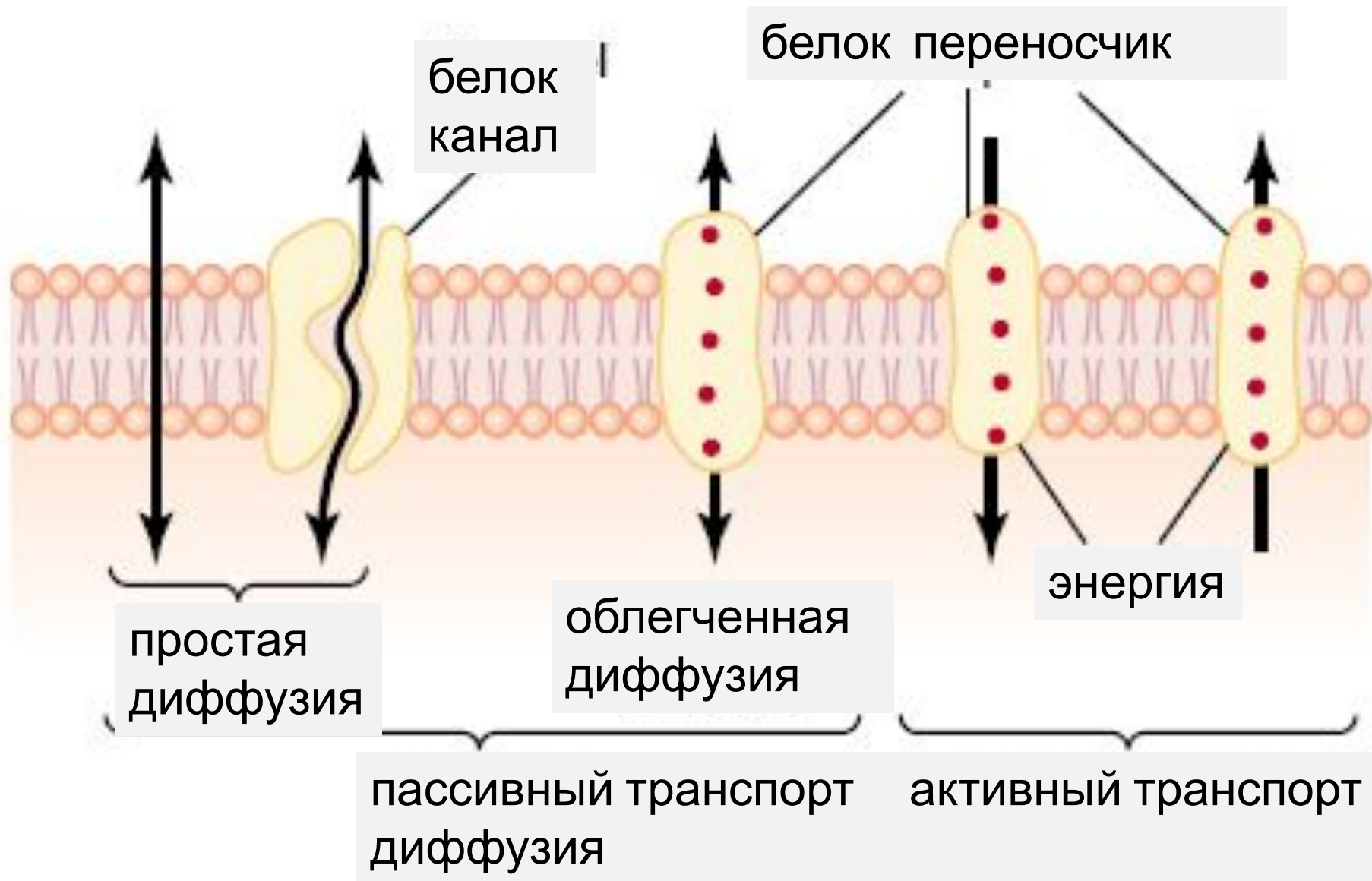
## 1. Пассивный транспорт:

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



## 2. Активный транспорт:

- первичный ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$  насос)
- вторичный
- посредством переносчиков (унипорт, симпорт, антипорт)
- везикулярный: эндоцитоз (фагоцитоз), пиноцитоз, экзоцитоз



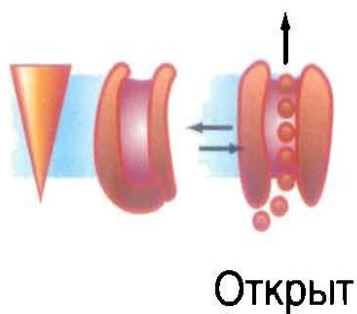
**A**

## Транспорт веществ через мембрану

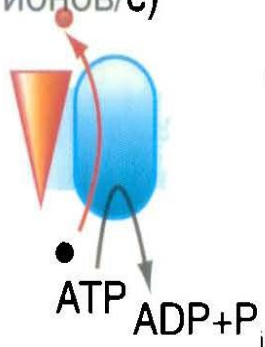
Диффузия через  
липидный бислой  
(газы)



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



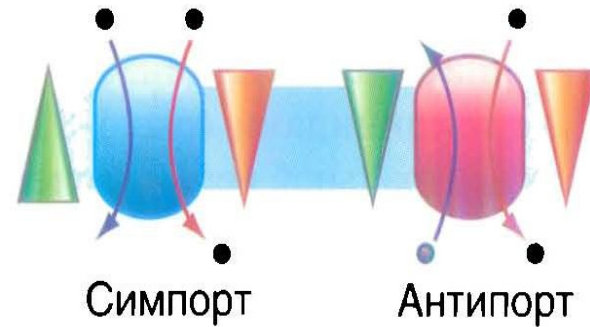
Первичный  
активный  
транспорт  
ионов  
( $10^0$ – $10^3$   
ионов/с)



Облегчённая  
диффузия  
( $10^2$ – $10^4$   
молекул/с)



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



### 3. Межклеточные взаимодействия. Внутриклеточный сигналинг

#### **Межклеточная передача сигнала с участием лигандов**

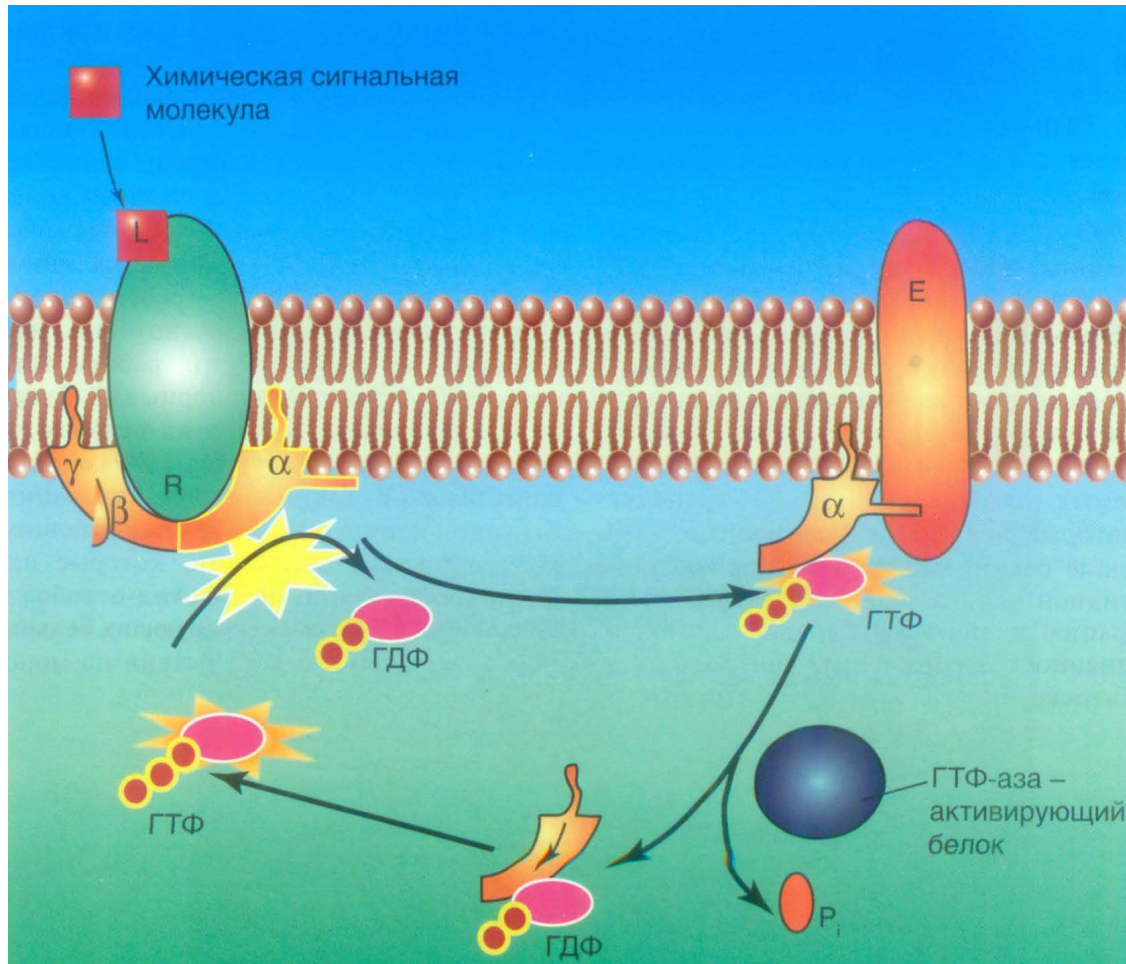
(различных гормонов, медиаторов – агентов, соединяющихся с биологическими акцепторами -рецепторами, иммуноглобулинами):

- синаптическая, эндокринная

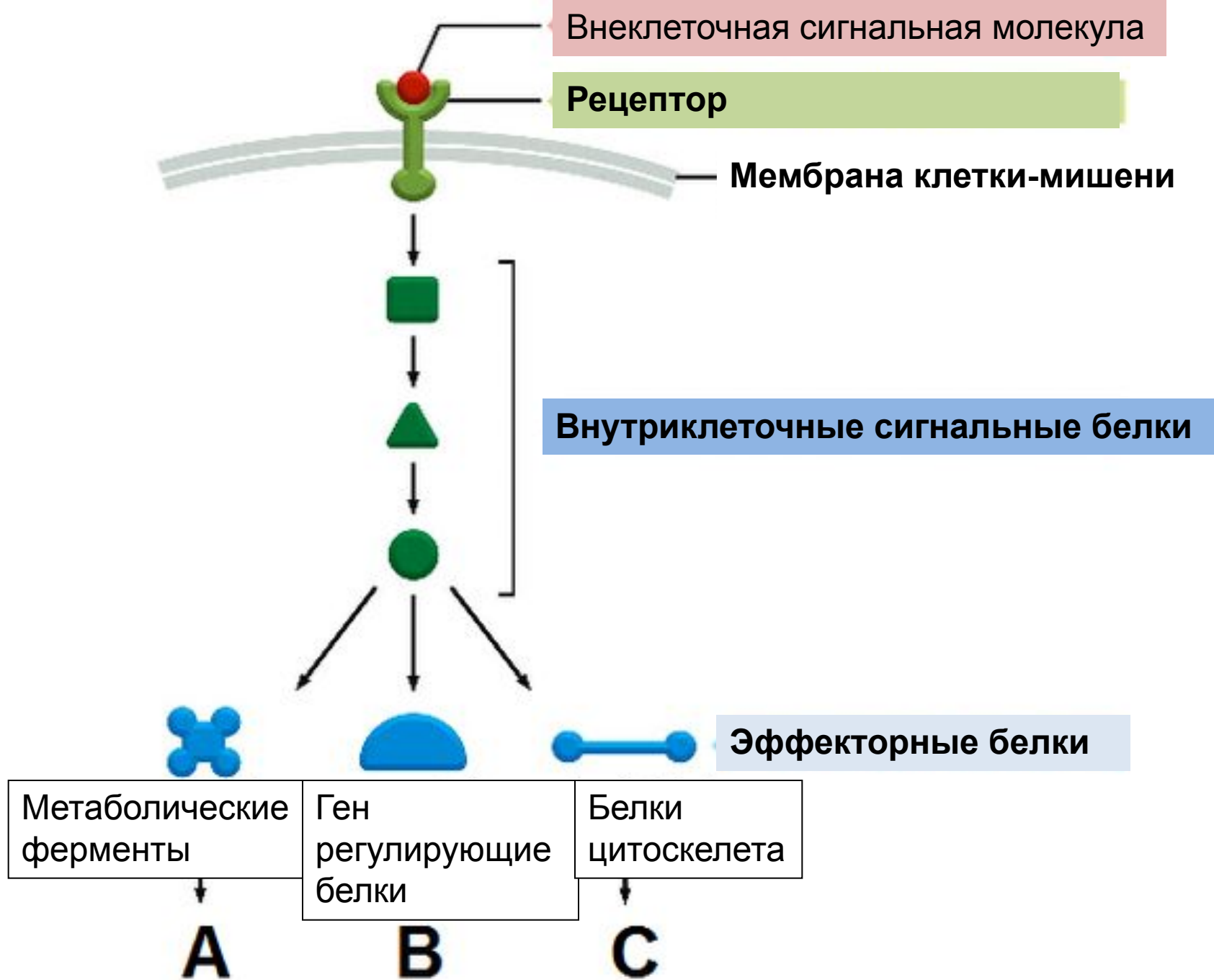
#### **Передача сигнала на клетку: лиганд – рецептор – внутриклеточные мессенджеры – активация ферментов /генома**

- внеклеточных веществ (лиганды) – **первичные мессенджеры** (гормоны, нейромедиаторы и т.п.)
  - **липофильные – гидрофобные** (ядро- транскрипция – синтез ПК)
  - **липофобные – гидрофильные** (транскрипция, ионные каналы, активация протеинкиназ - ПК)
- внутриклеточных медиаторов – **вторичные мессенджеры** (как правило активируют в клетках протеинкиназы):
  - цАМФ, цГТФ,  $\text{Ca}^{2+}$ , инозитолтрифосфат [ $\text{ИФ}_3$  ( $\text{InsP}_3$ )], диацилглицерин [ДАГ] и монооксид азота (NO).

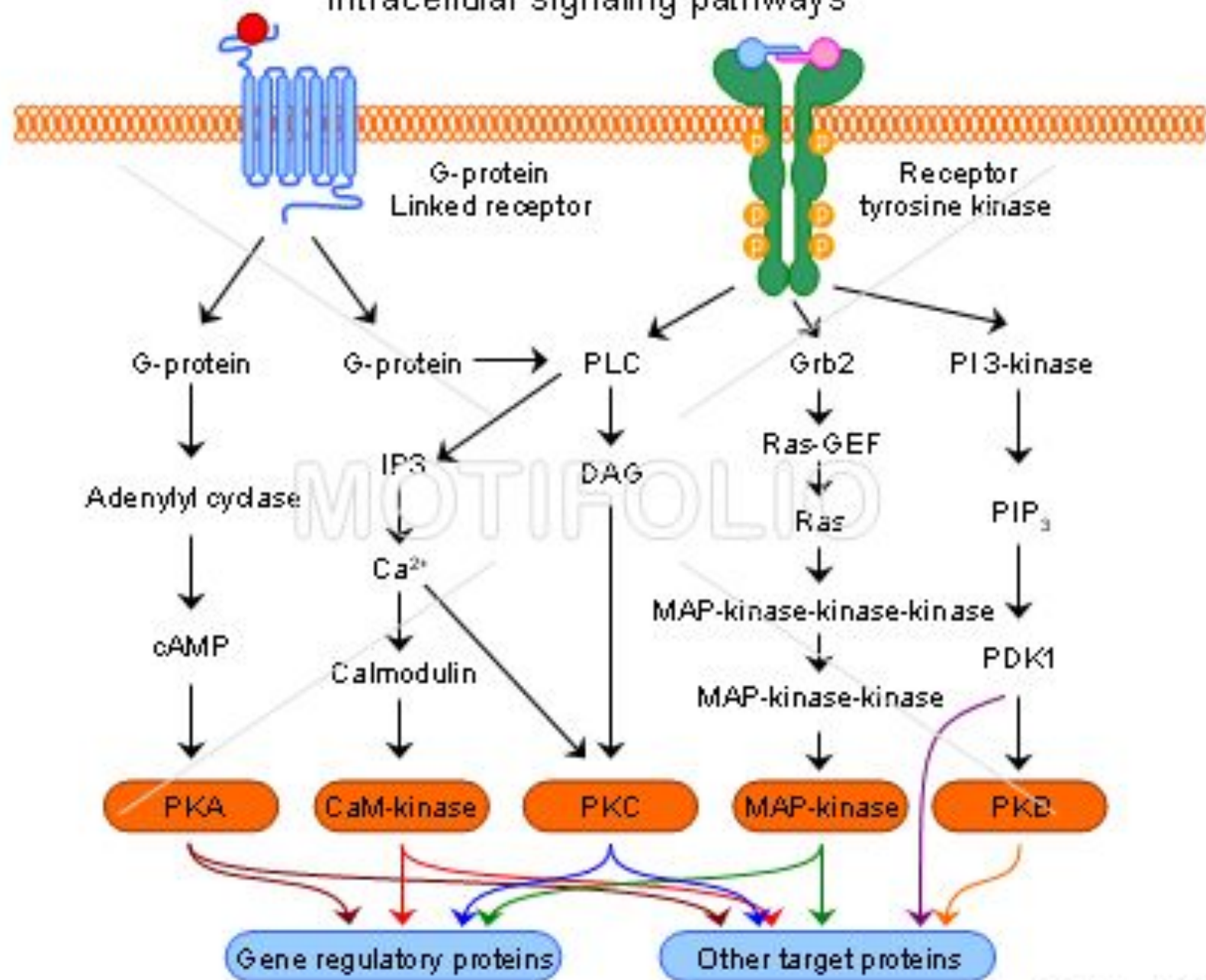
# Внутриклеточный сигналинг при действии лигандов



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

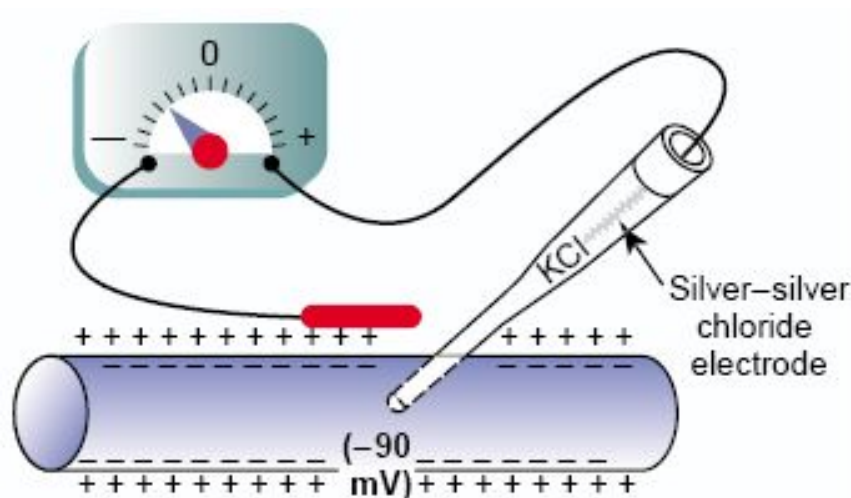


## Intracellular signaling pathways



## 4. Мембранный потенциал покоя, потенциал действия

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



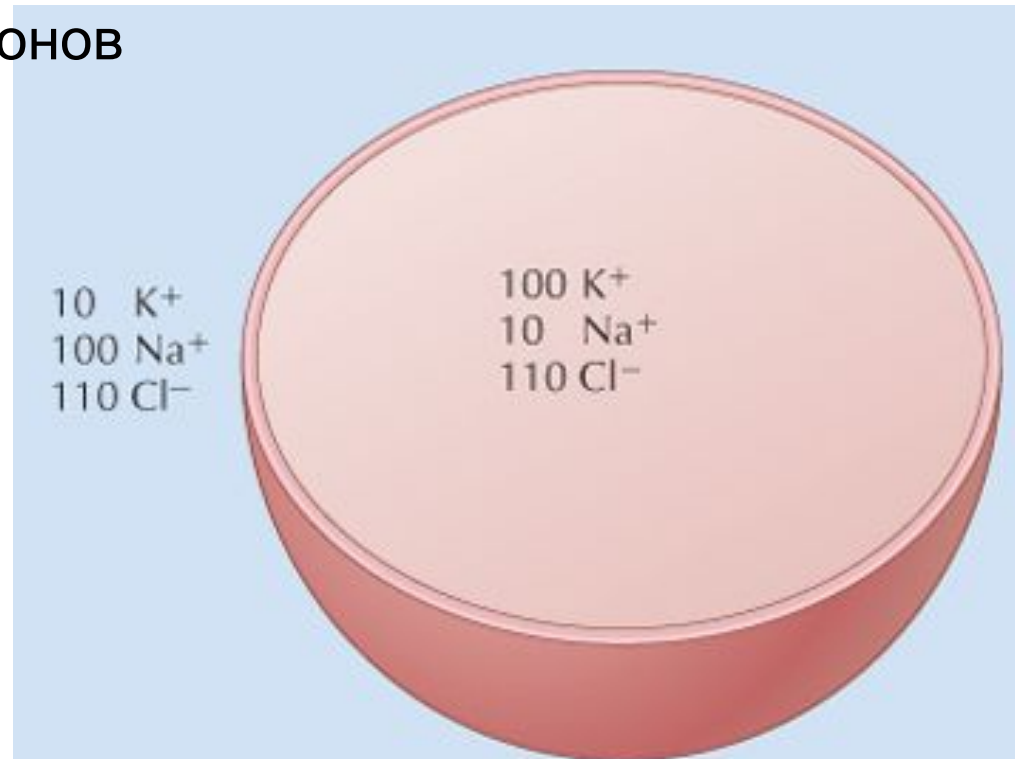
# Основы мембранного потенциала покоя

## 1. Различия **концентраций** ионов

снаружи и внутри клетки

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

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



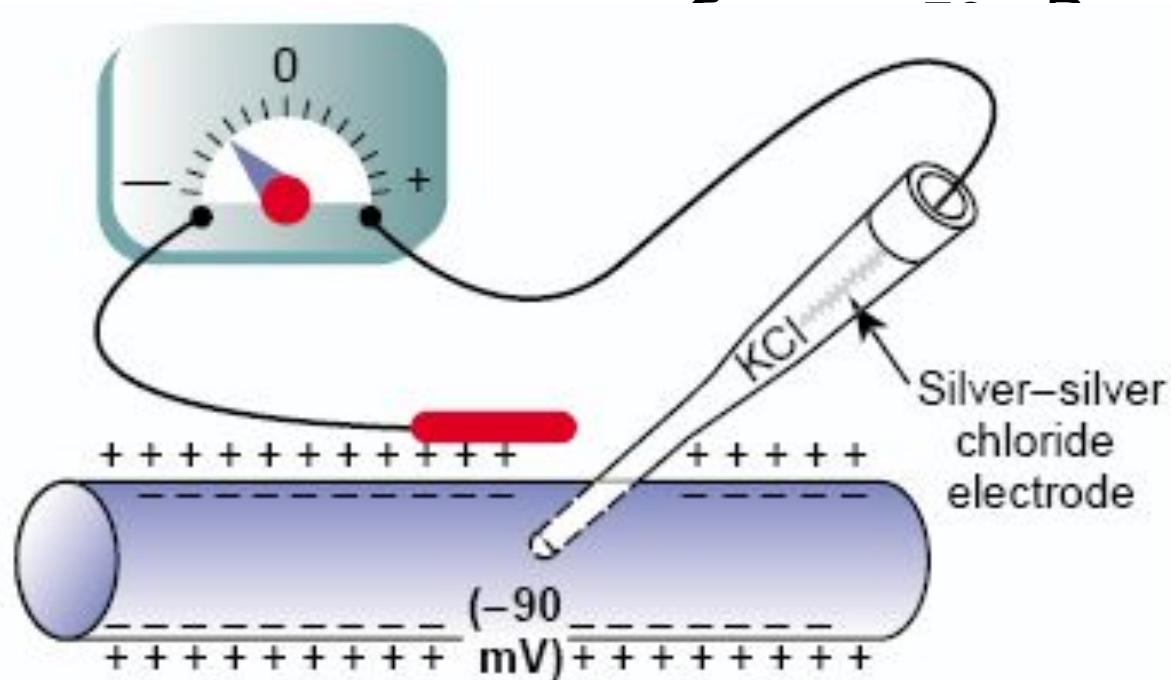
## 2. Разная **проницаемость** мембраны (P) для ионов калия, натрия (P<sub>K</sub> > P<sub>Na</sub> в покое)

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

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

## Мембранный потенциал покоя —

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



# ИОННОЕ РАВНОВЕСИЕ И МЕМБРАННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПОКОЯ

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

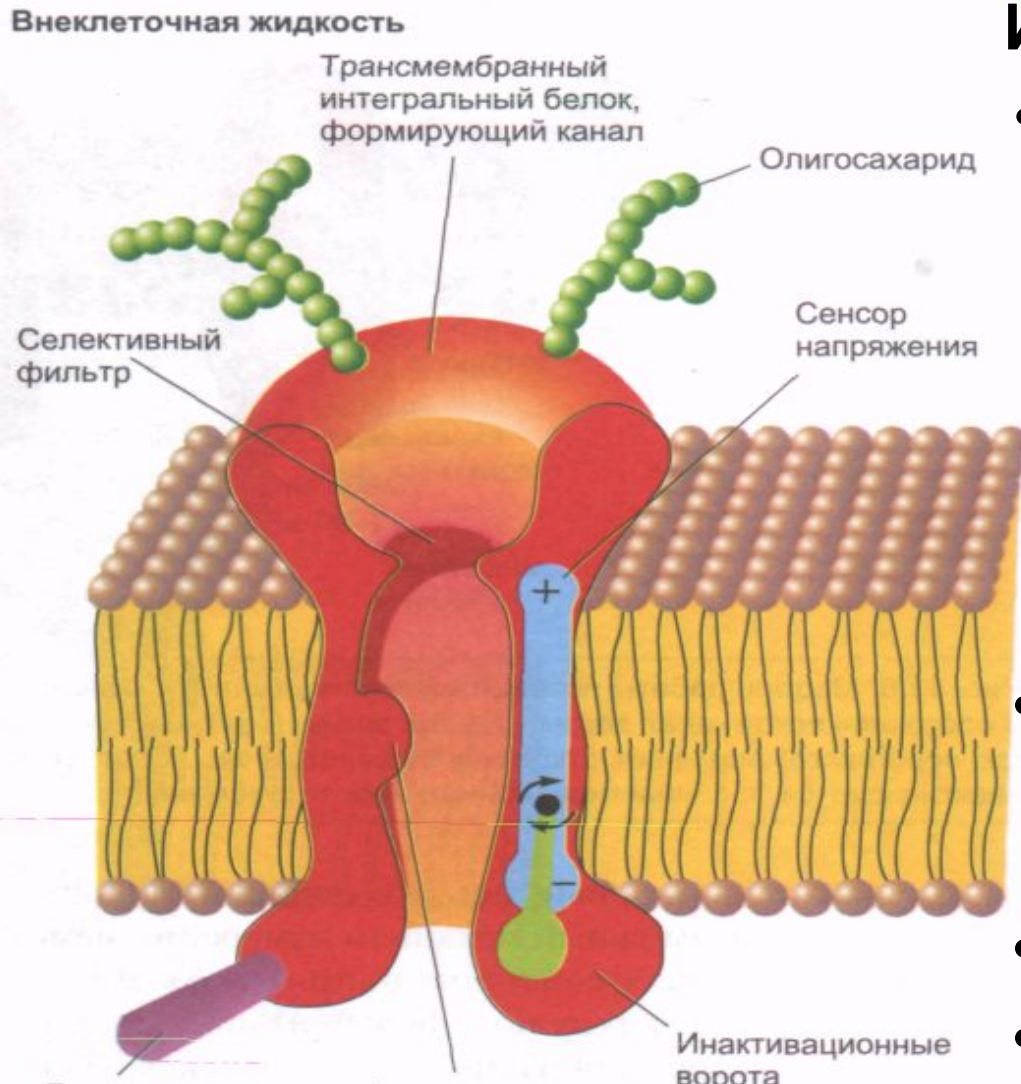
## Ионные каналы

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

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

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

# Модель ионоселективного канала



## Ионоселективные каналы

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

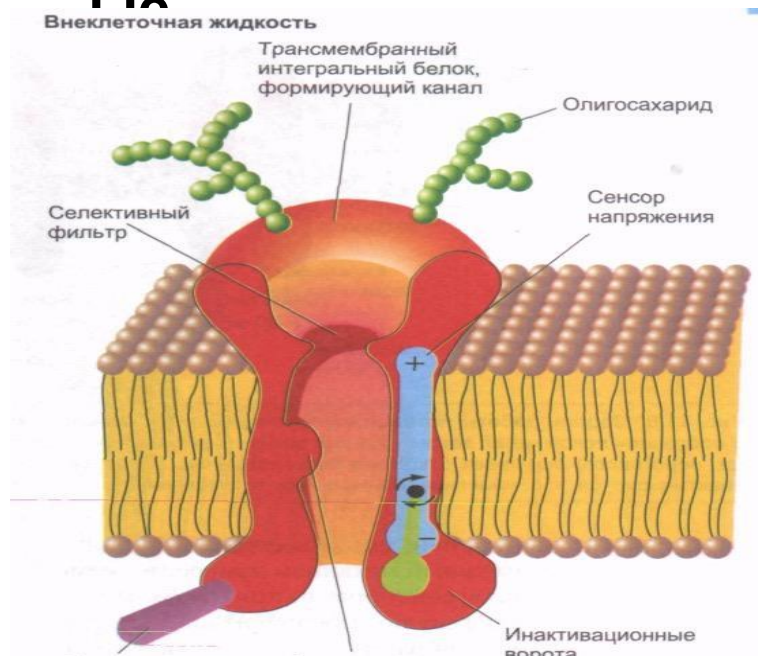
Ионный канал состоит из

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

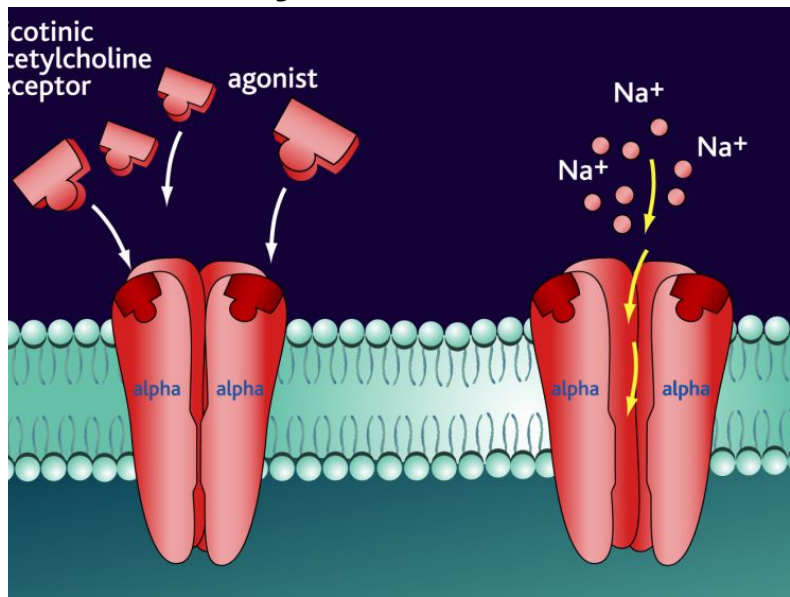
# Функциональная классификация ионных каналов по способам управления (по А.Г. Камкину, 2010)

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

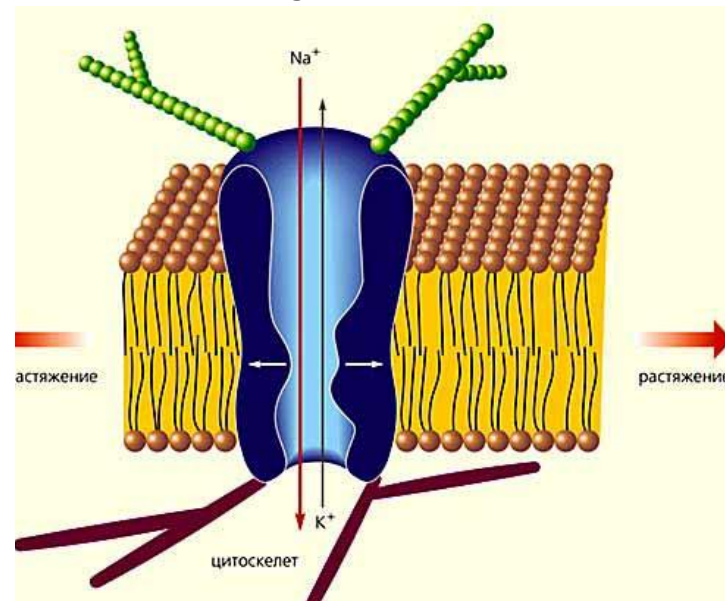
# 1. Потенциалчувствительны



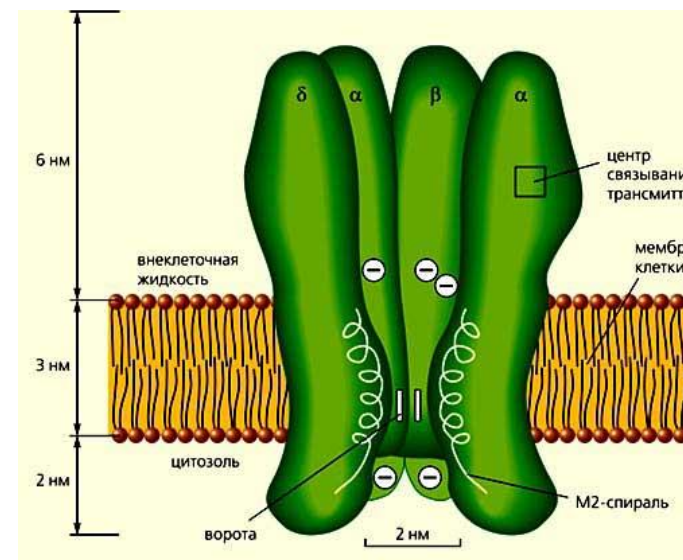
## 2. Хемочувствительные

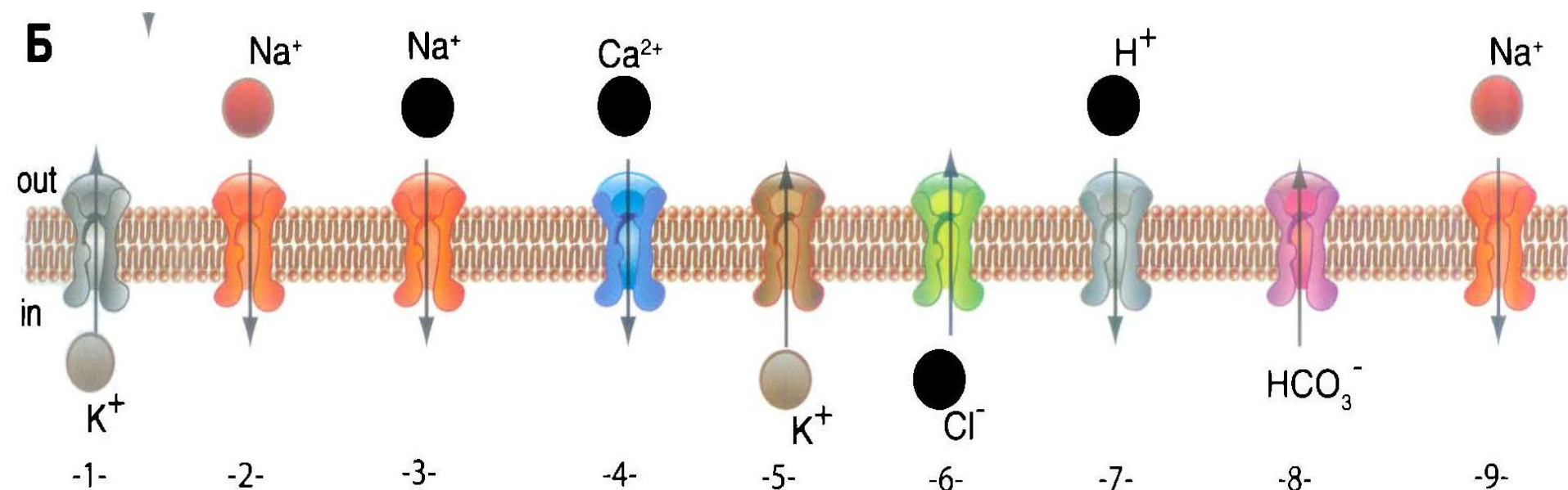


# 3. Механочувствительные



## 4. Неуправляемые (каналы утечки)



**Б**

1.  $K^+$  - канал утечки

2. ENaC  $Na^+$  - канал

3. Потенциал управляемый  
 $Na^+$  - канал

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

5. Потенциал управляемый  
 $K^+$  - канал

6.  $Cl^-$  - канал

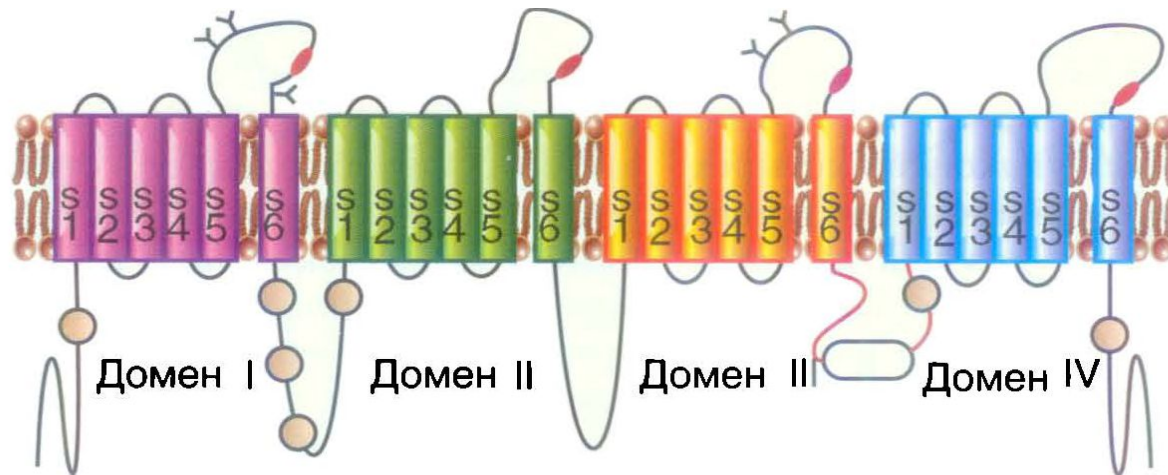
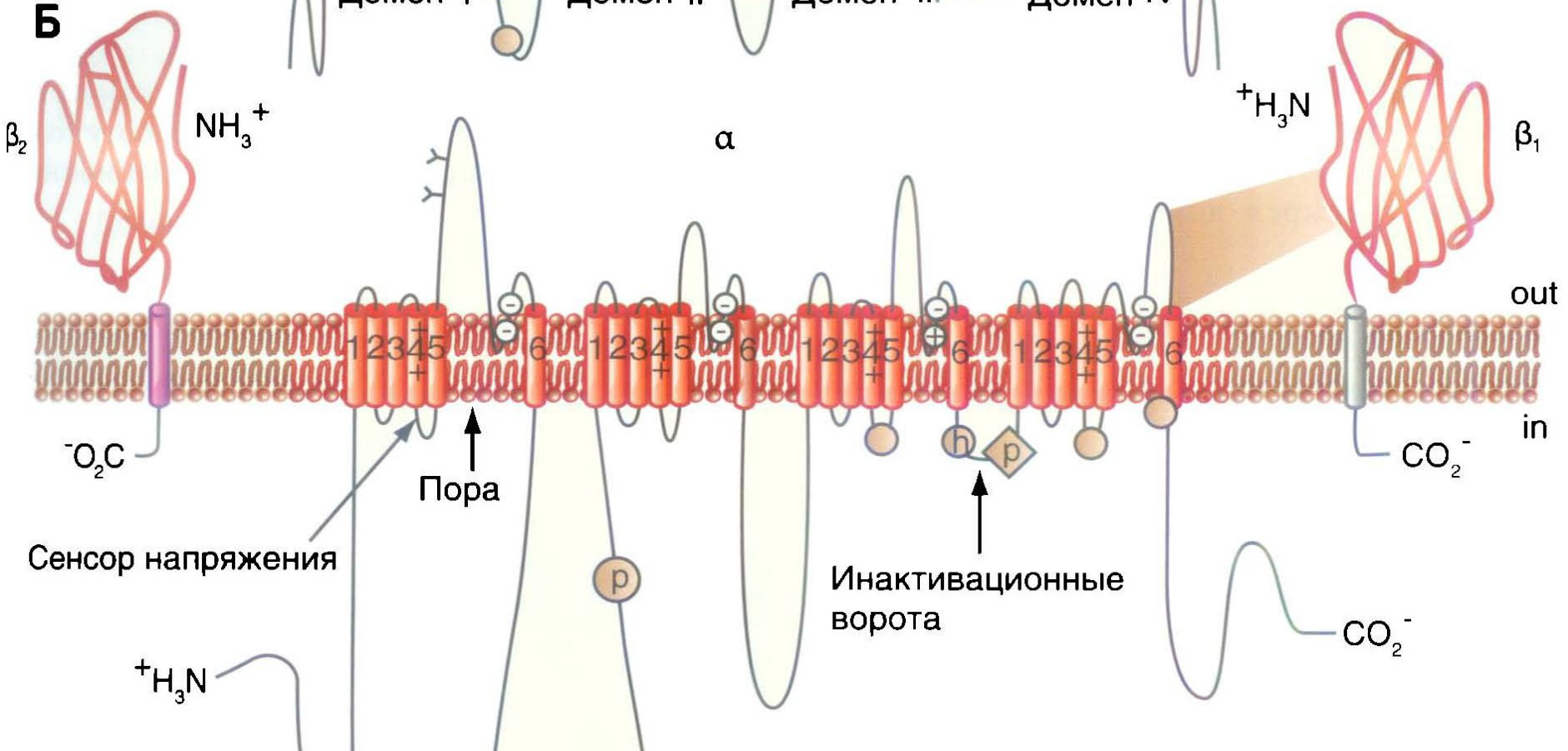
7.  $H^+$  - канал

8.  $HCO_3^-$  - канал

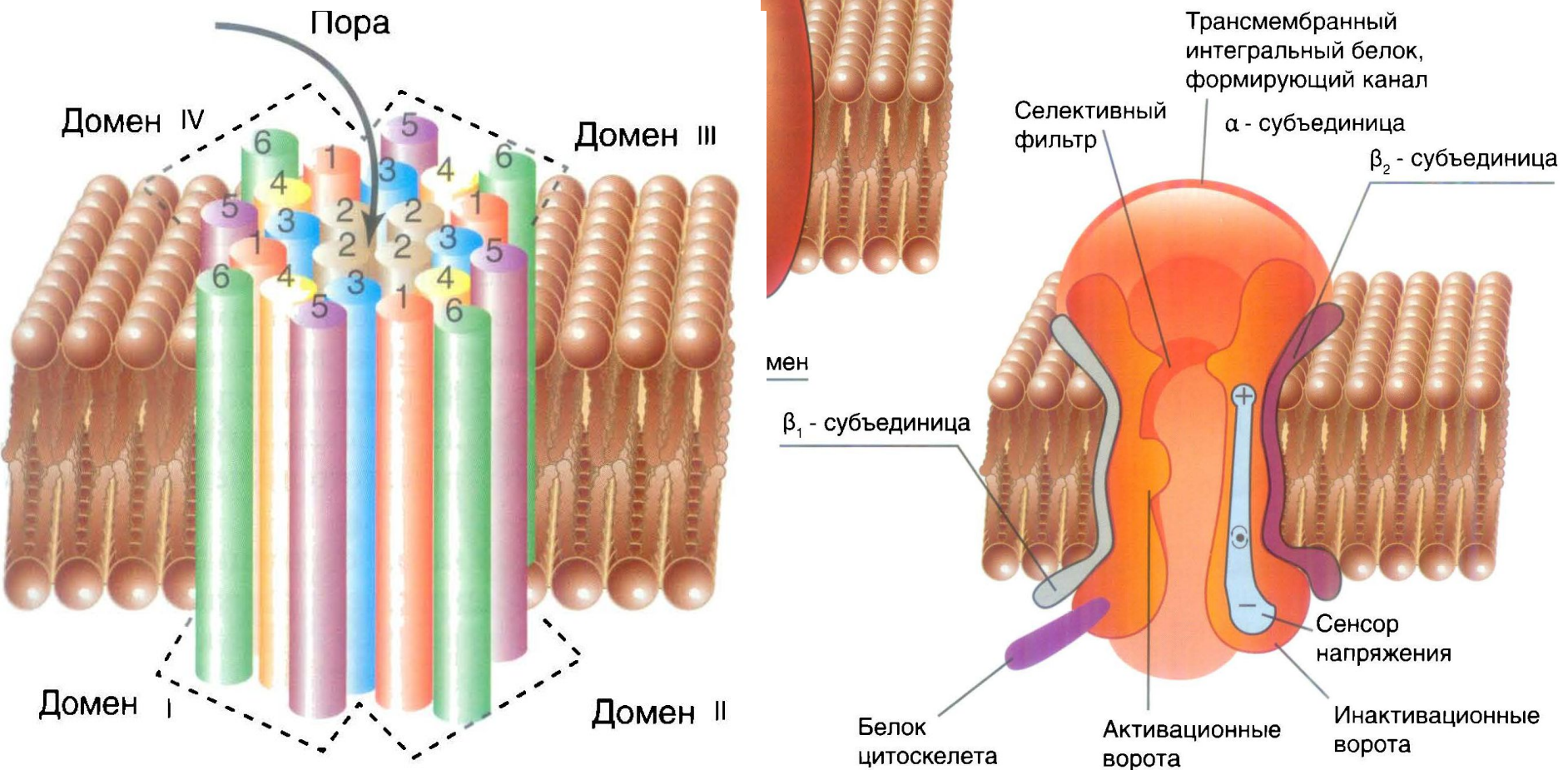
9. Механочувствительный канал

# Планометрическая организация На канала

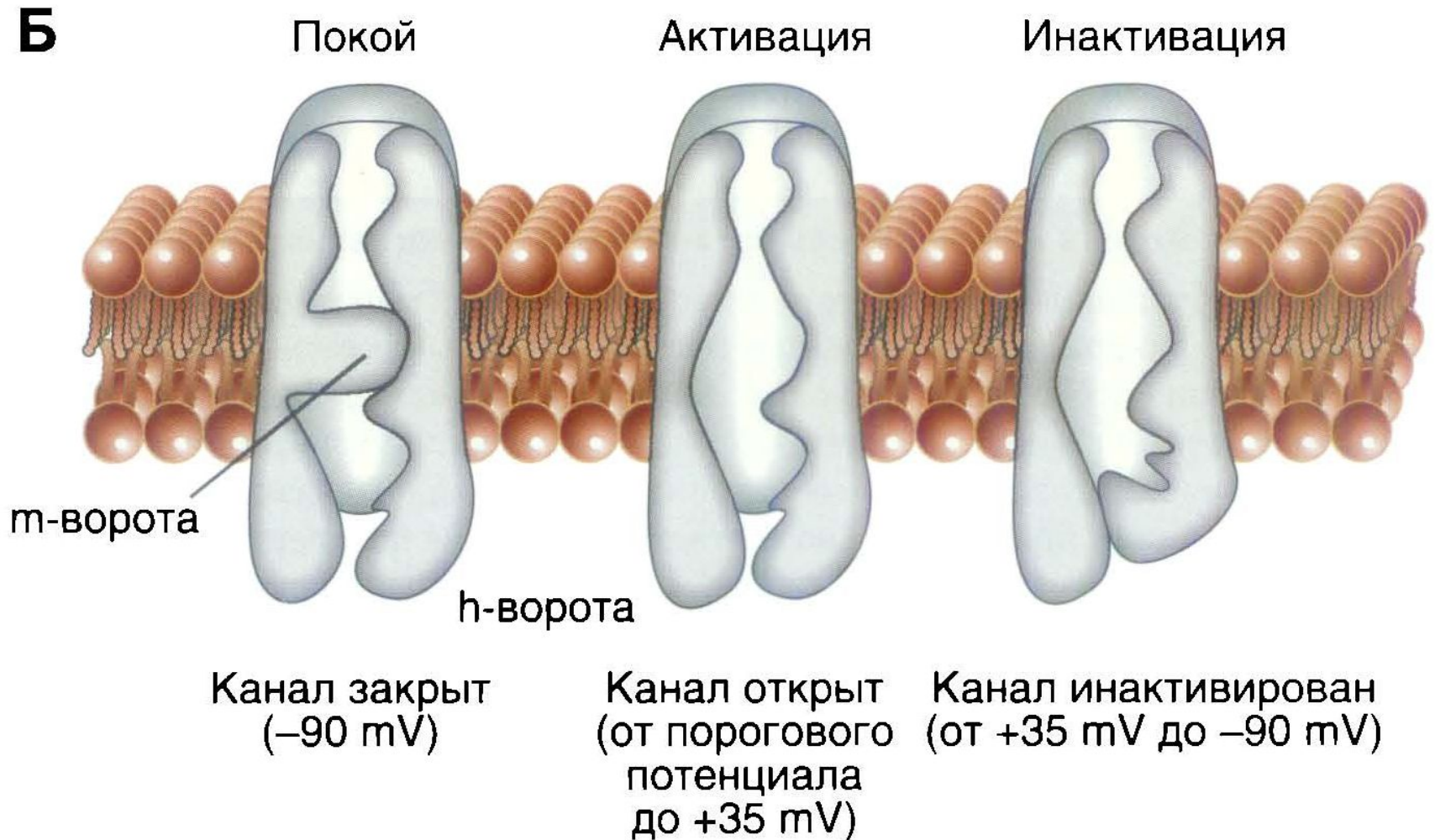
**A**

**Б**

- $\alpha$  - субъединица – порообразующая структура из нескольких доменов, содержит воротный механизм
- $\beta$  – субъединицы – модификация потенциал-зависимости воротного механизма



# Три состояния потенциалуправляемого натриевого канала



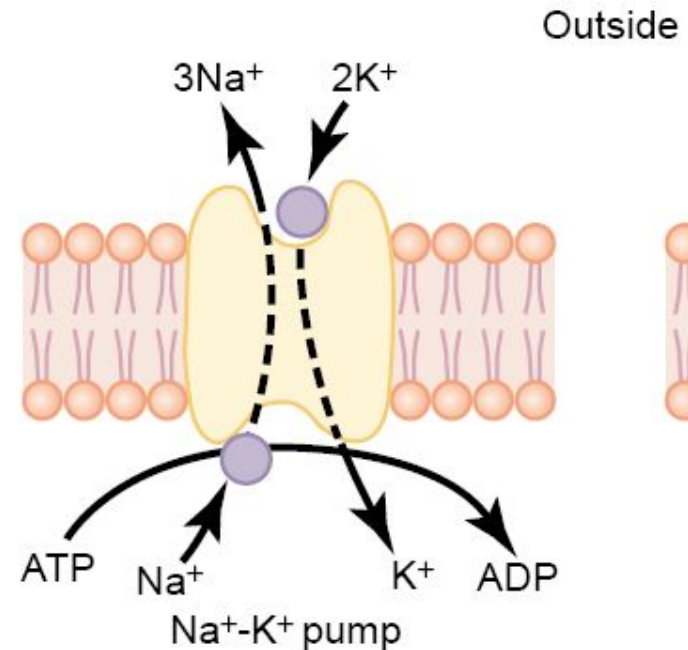
# Ионные насосы ( напр., Na/K – АТФ-аза)

1) поддерживают неравновесное распределение  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$

- расщепление 1 АТФ - перенос 3  $\text{Na}^+$  (из клетки) и 2  $\text{K}^+$  (в клетку) - *электрогенность транспорта* → цитоплазма клетки заряжена отрицательно по отношению к внеклеточному пространству.

2) движение ионов против градиента концентрации

3) поддержание концентрационного градиента

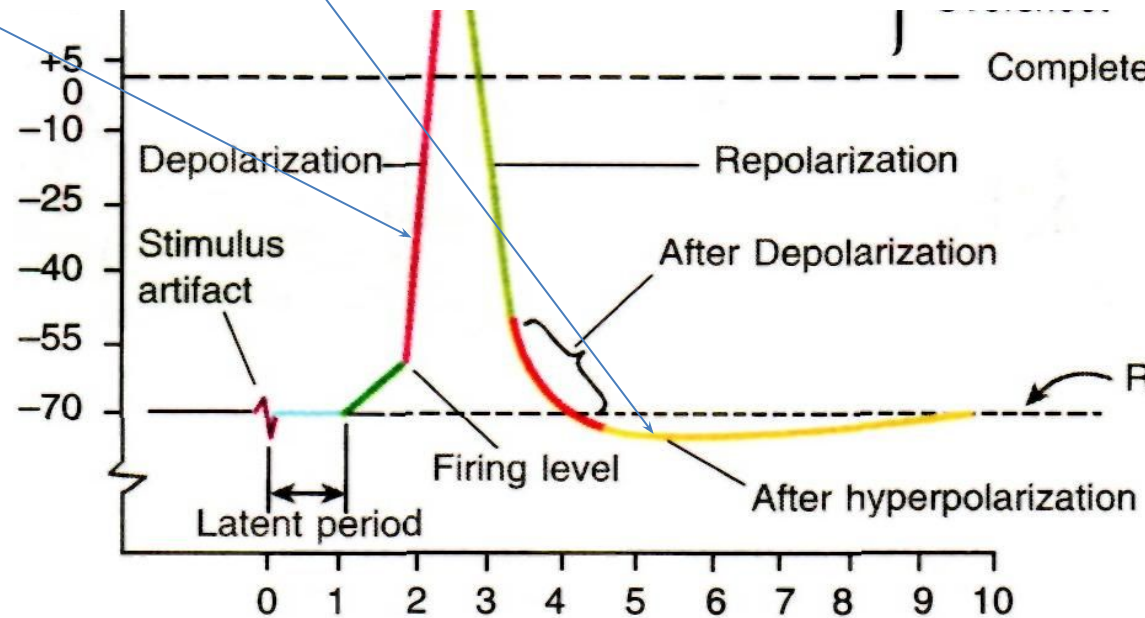
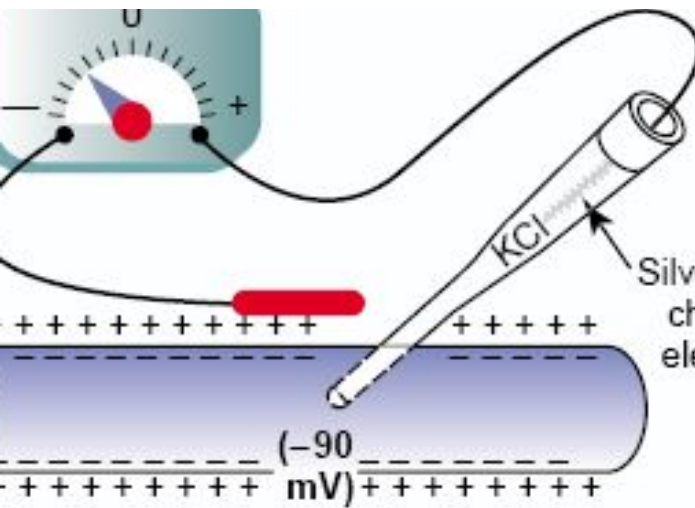


Клетка называется **гиперполяризованной**, если

- МП более негативен чем нормальный потенциал покоя;

Клетка **деполяризована**

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



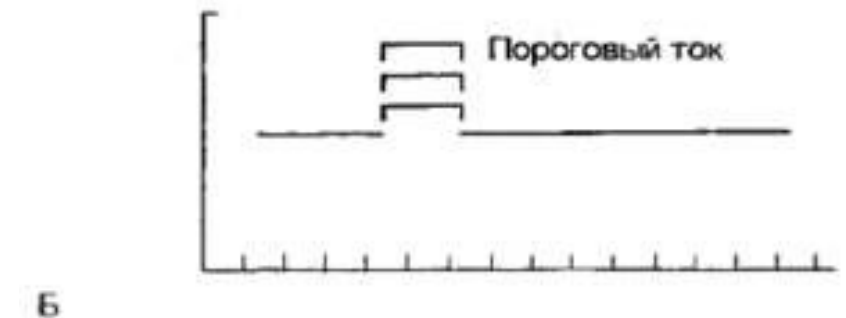
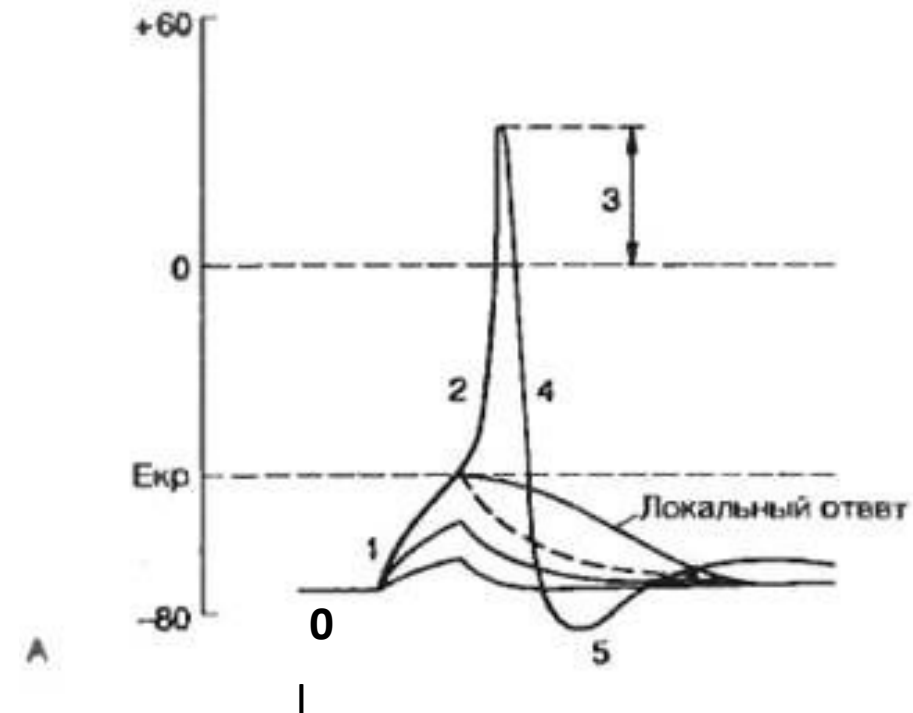
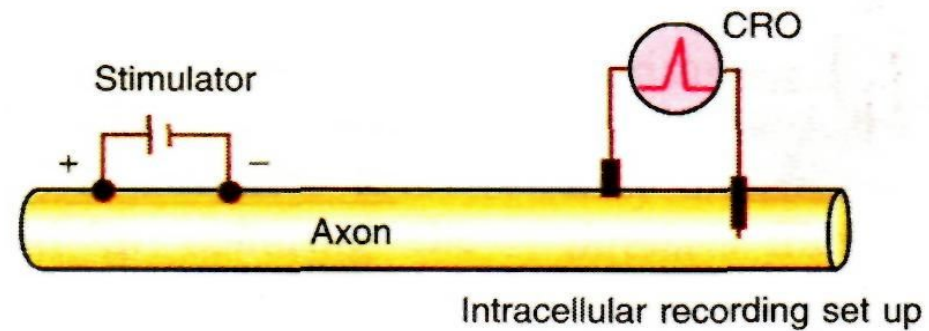
**!!! И так, МП – функция**

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

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

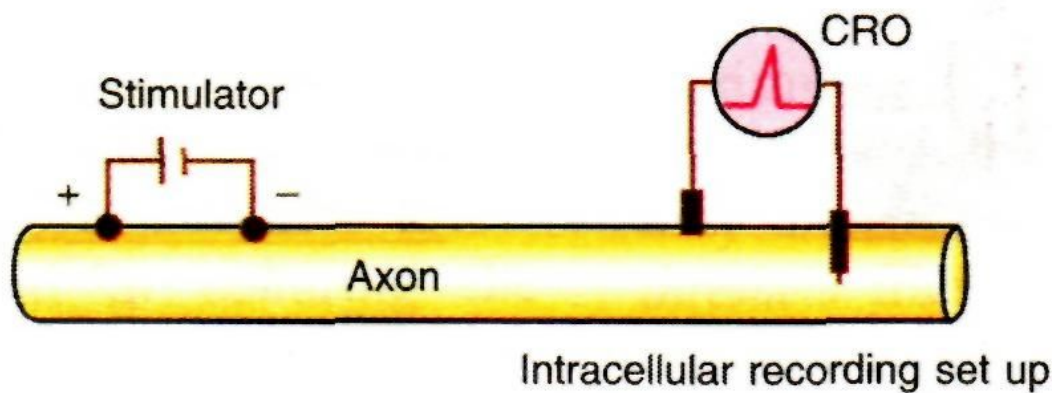
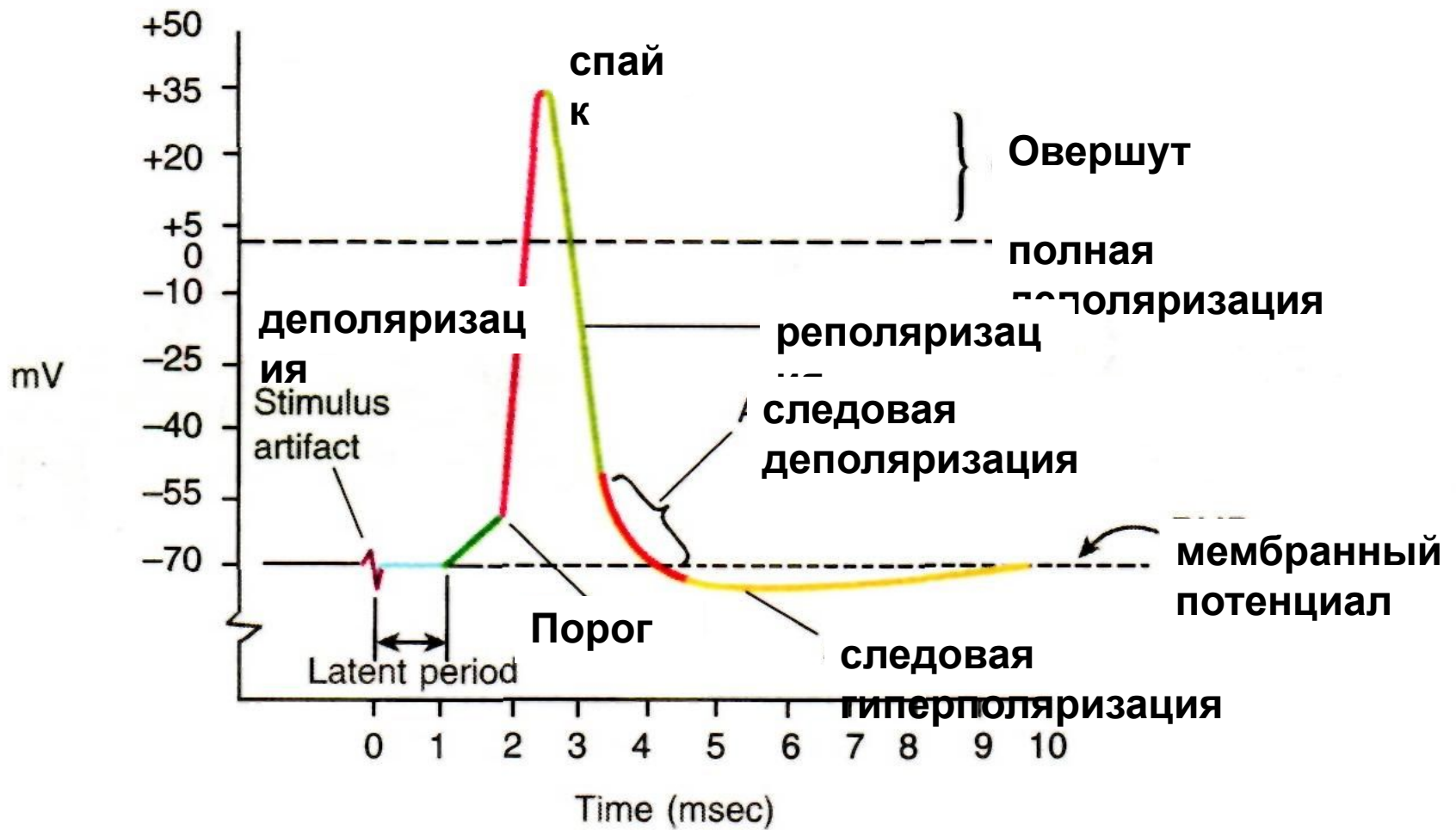
**Последовательность процессов при стимуляции клетки и развитии ПД**

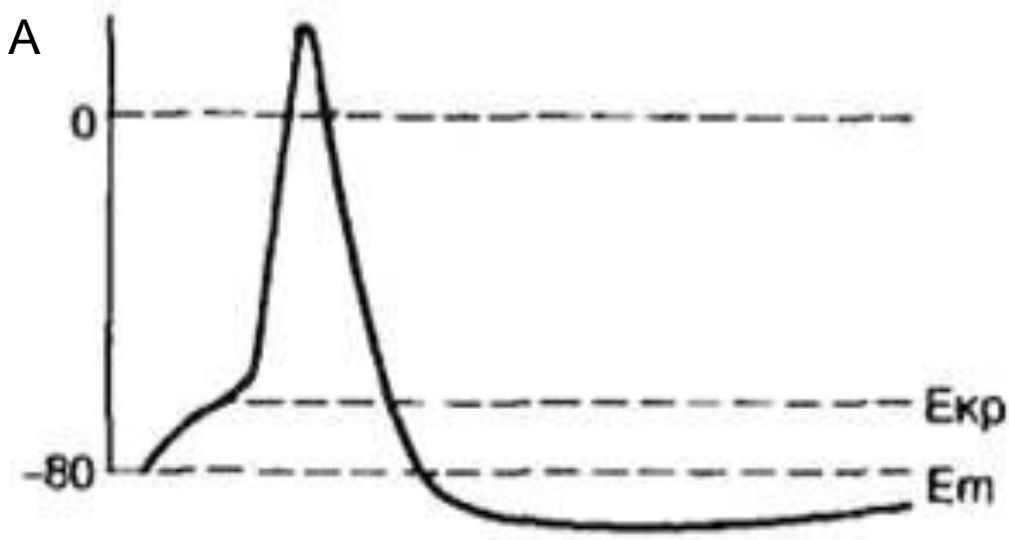
- 0) латентный период
- 1) локальный ответ
- 2) деполяризация
- 3) овершут (инверсия заряда мембраны)
- 4) реполяризация
- 5) следовые потенциалы
  - деполяризация,
  - гиперполяризация



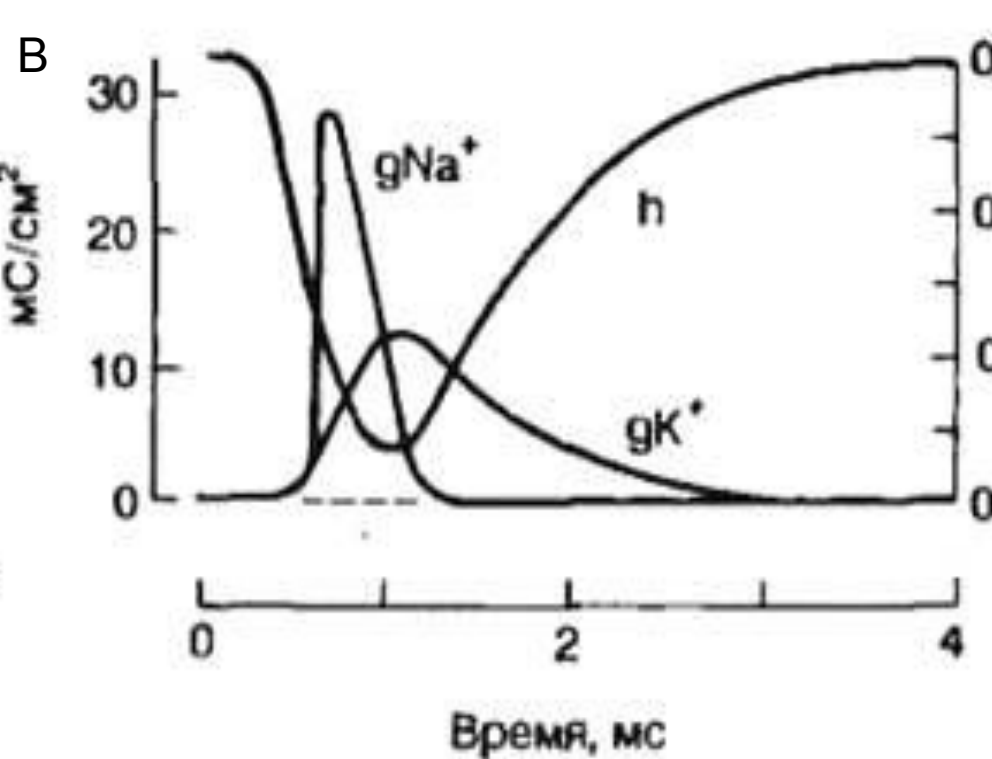
## Наиболее важные характеристики ПД:

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



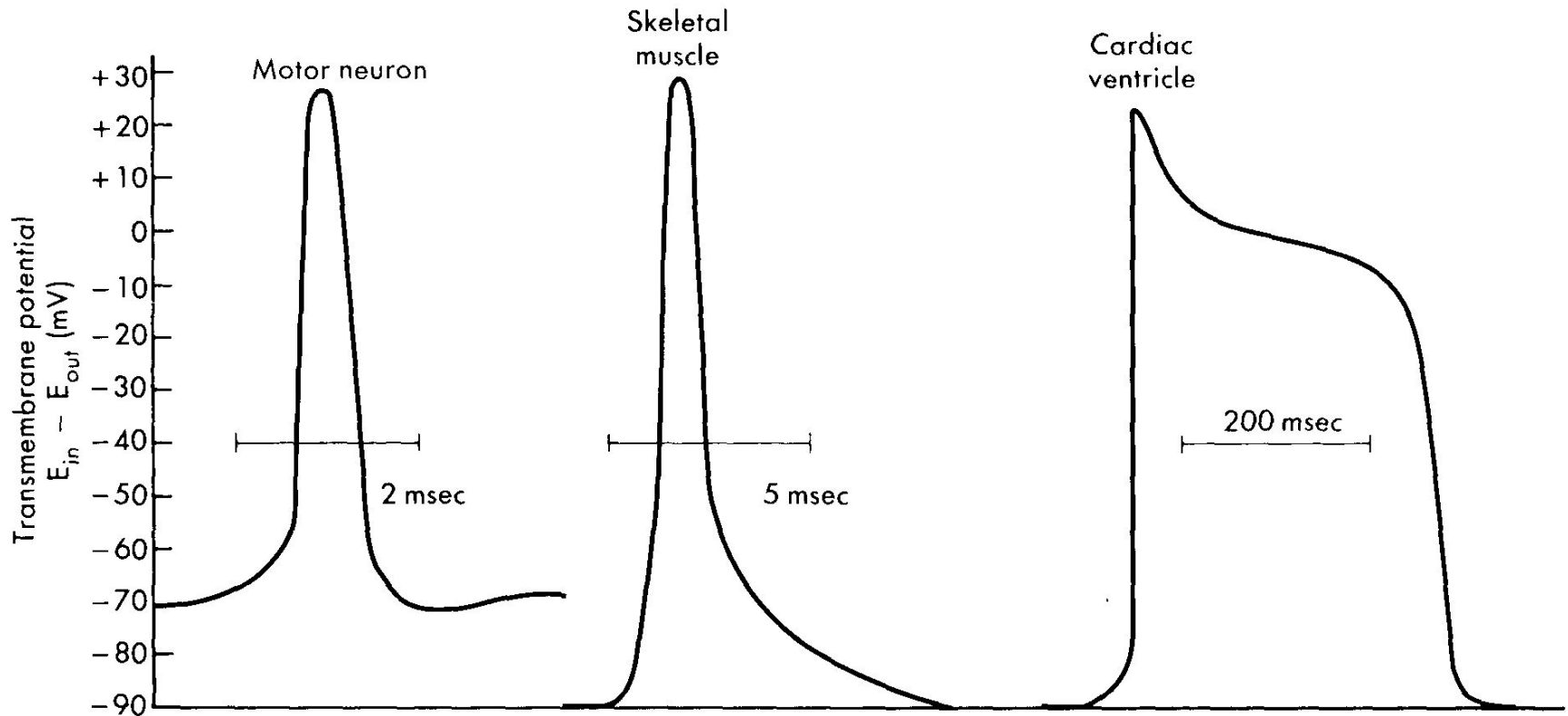


- А. Потенциал действия (ПД) и
- В. Проводимость клеточной мембраны для  $\text{Na}^+$  ( $g_{\text{Na}^+}$ ) и  $\text{K}^+$  ( $g_{\text{K}^+}$ ) во время генерации ПД



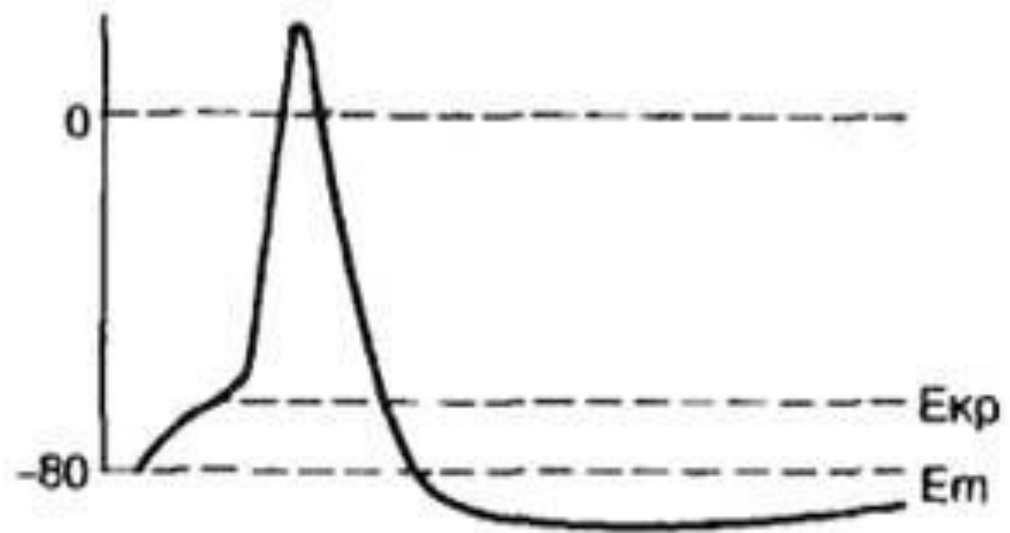
- 2) Eкр — критический потенциал,
- 3) Em — мембранный потенциал;
- 4) h — показатель способности натриевых каналов к активации.

# Особенности ПД для разных типов возбудимых клеток



Развитие ПД возможно в том случае, если раздражитель достиг пороговой силы (**порог раздражения**), т.е. в результате **местной** (**локальной**) деполяризации изменил величину МП до критической (  $E_{кр}$  – **критический уровень деполяризации**)

**Критический уровень деполяризации** – необходимые для открытия потенциалзависимых ионных каналов изменения поляризации мембраны



**Потенциал действия** - триггер, запускающий  
специфическую функциональную активность клетки:

- проведение нервного импульса,
- сокращение мышцы,
- секрецию БАВ (гормоны, ферменты, цитокины и пр.)

# Фазовые изменения возбудимости (Б) во время развития потенциала действия (А)

Во время ПД возбудимость мембраны претерпевает фазовые изменения:

- 1) **повышенная возбудимость** (во время локального ответа)
- 2) **абсолютная рефрактерности** (деполяризация и начальная реполяризация)
- 3) **относительная рефрактерность** - от 2 до окончания реполяризации
- 4) **повышенная возбудимость**, супервозбудимость (следовая деполяризация)
- 5) **пониженная возбудимость** (следовая гиперполяризация)

