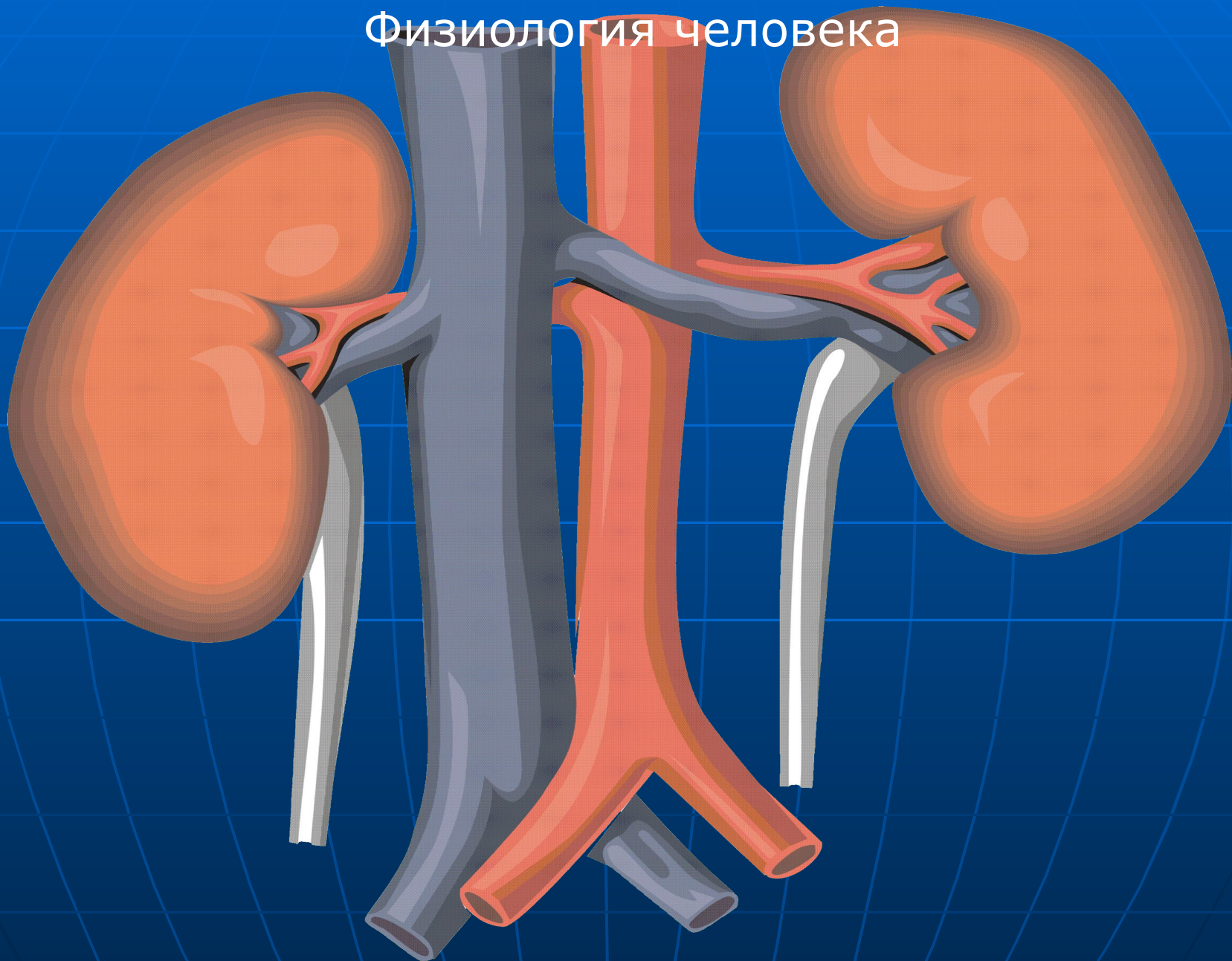


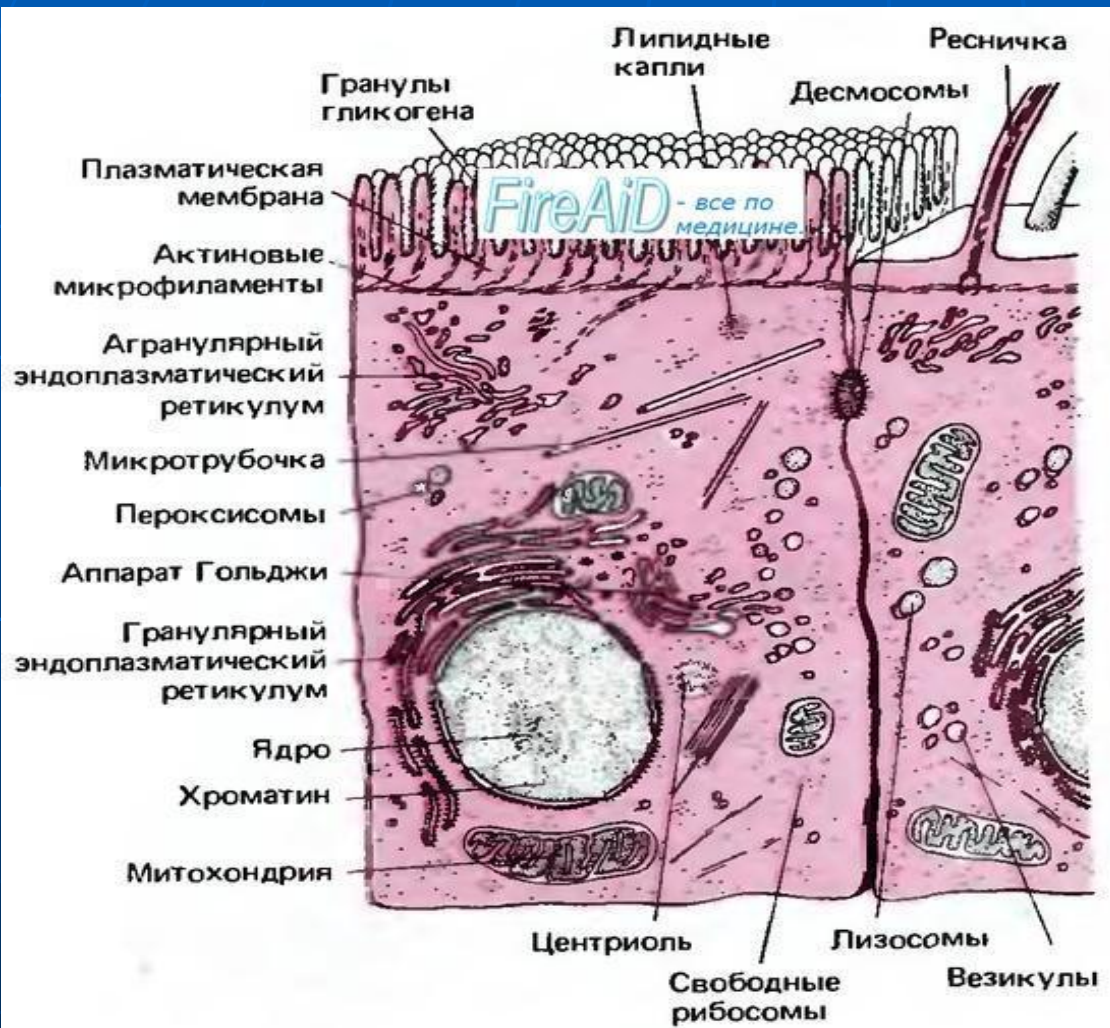
Физиология человека



Физиология: определение

- 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).
- Физиология представляет собой комплекс естественнонаучных дисциплин, изучающих как жизнедеятельность целостного организма (общая физиология), так и отдельных физиологических систем и процессов, органов, клеток, клеточных структур (частная физиология). Как важнейшая синтетическая отрасль знаний физиология стремится раскрыть механизмы регуляции и закономерности жизнедеятельности организма, его взаимодействия с окружающей средой.

Строение клетки



Примерно половина объема клетки занята органеллами, изолированными от цитозоля мембранами. Общая поверхность мембран внутриклеточных органелл по крайней мере в 10 раз превышает поверхность плазматической мембраны. Наиболее широко распространенная мембранная система — эндоплазматический ретикулум, представляющий собой сеть сильно извитых трубочек или мешковидных вытянутых структур; большие участки эндоплазматического ретикулума усеяны рибосомами; такой ретикулум получил название гранулярного, или шероховатого. Аппарат Гольджи также состоит из мембрансвязных ламелл, от которых отрываются пузырьки, или везикулы. Лизосомы и пероксисомы — это небольшие специализированные везикулы. Во всех этих разнообразных органеллах мембрана и охватываемое ею пространство содержат специфические наборы ферментов; внутри органелл накапливаются особые продукты обмена, используемые для осуществления различных функций органелл.

Строение плазматической мембраны

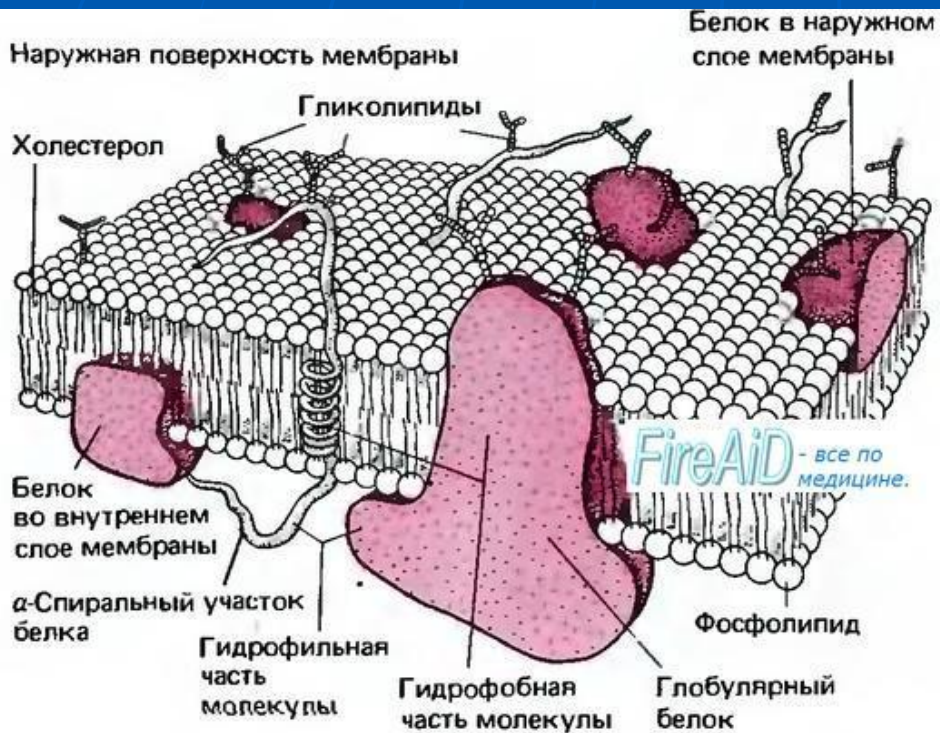


Рис. 1.2. Схематическое изображение плазматической мембраны. Белки погружены в фосфолипидный бислой, причем некоторые из них пронизывают бислой, тогда как другие только закорены на наружном или внутреннем слое [1, 10]

Строение плазматической мембраны

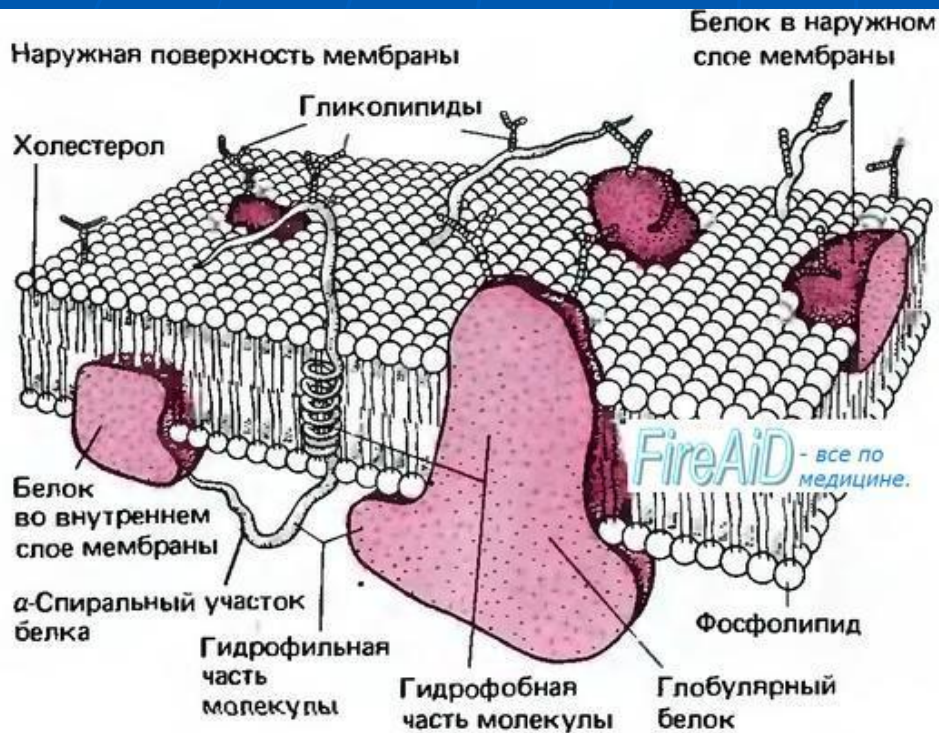
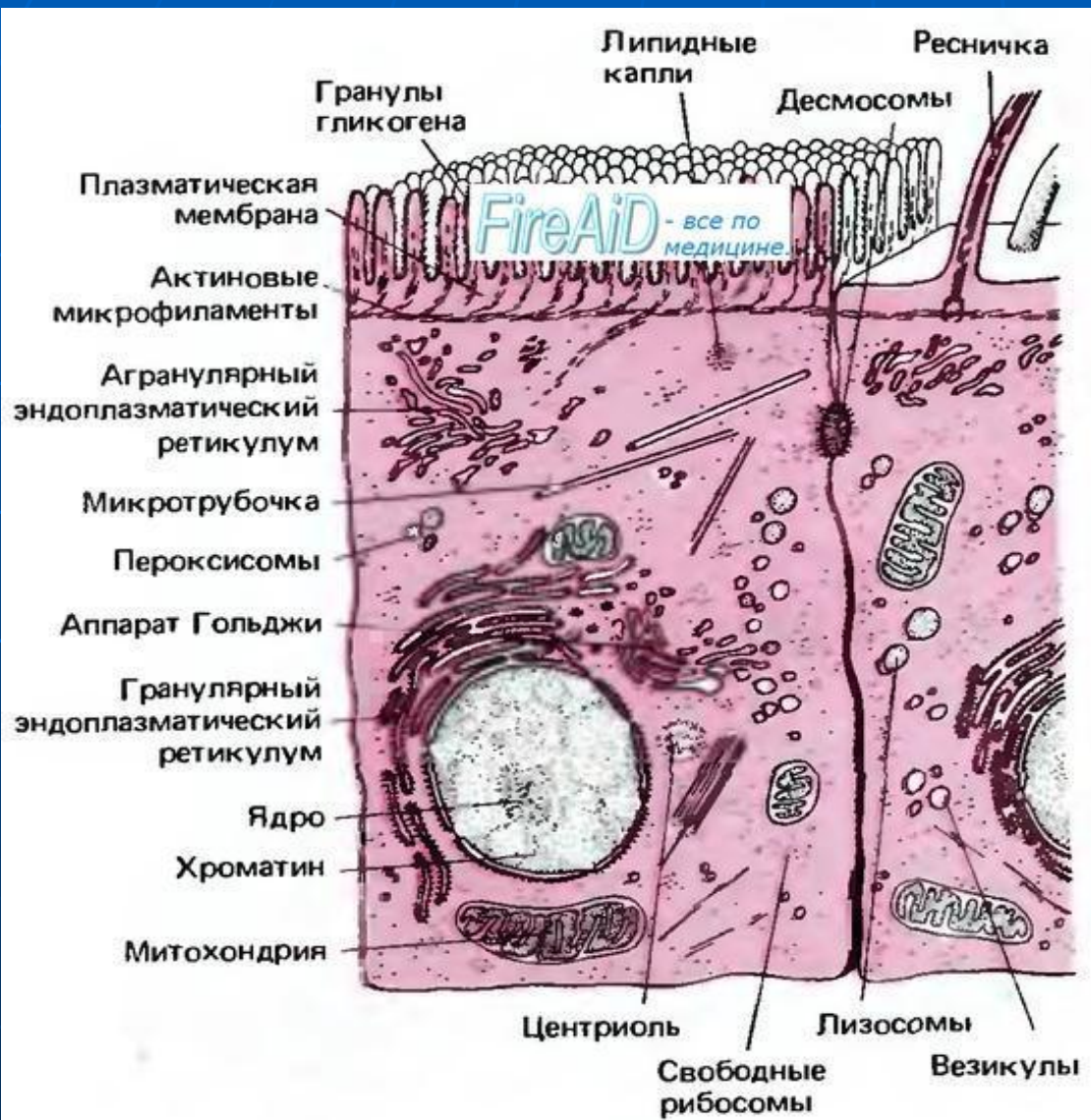


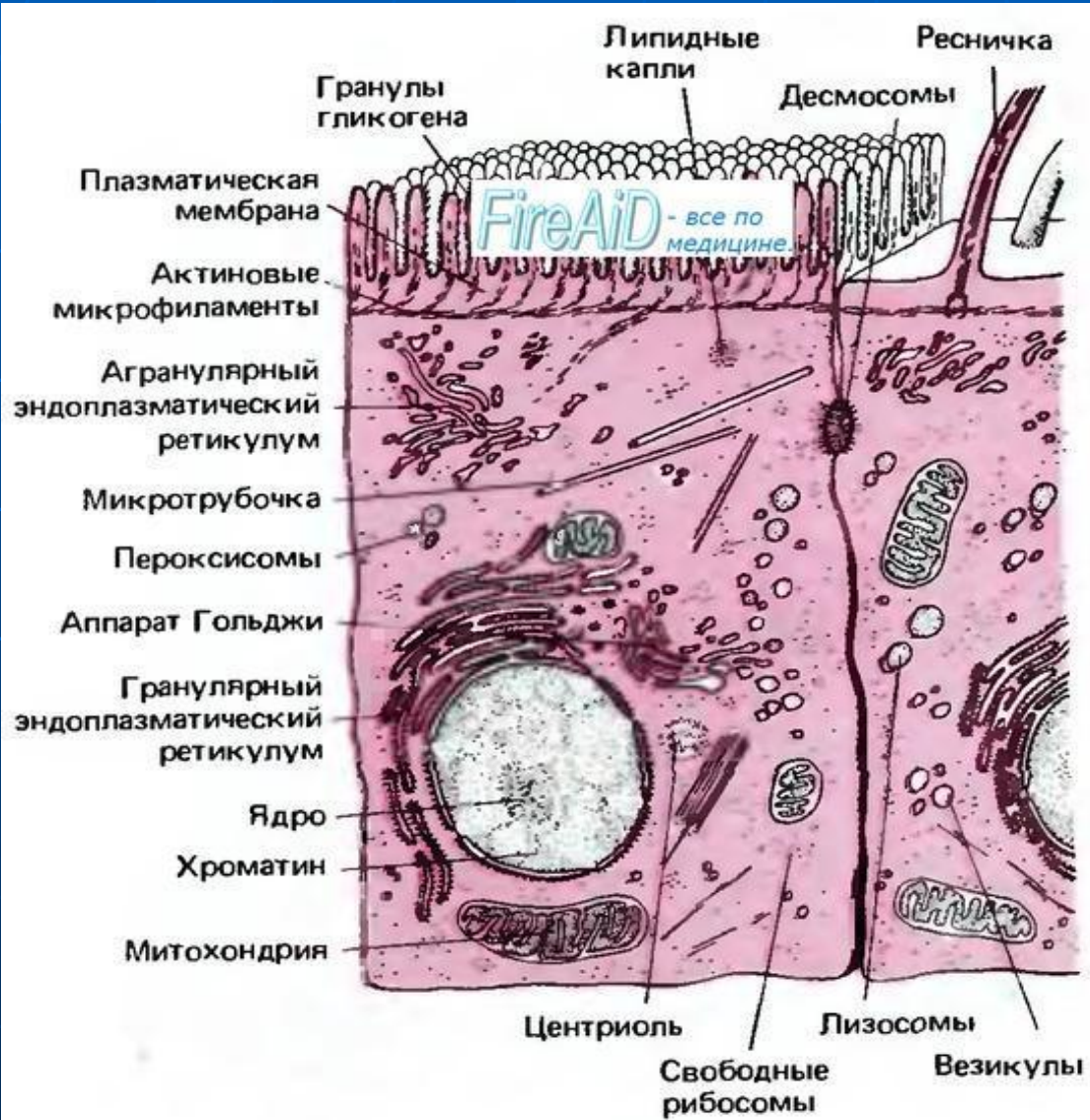
Рис. 1.2. Схематическое изображение плазматической мембраны. Белки погружены в фосфолипидный бислой, причем некоторые из них пронизывают бислой, тогда как другие только закорены на наружном или внутреннем слое [1, 10]

Строение клетки. Мембранные системы внутриклеточных органелл.



Примерно половина объема клетки занята органеллами, изолированными от цитозоля мембранами. Общая поверхность мембран внутриклеточных органелл по крайней мере в 10 раз превышает поверхность плазматической мембраны. Наиболее широко распространенная мембранная система — эндоплазматический ретикулум, представляющий собой сеть сильно извитых трубочек или мешковидных вытянутых структур; большие участки эндоплазматического ретикулума усеяны рибосомами; такой ретикулум получил название гранулярного, или шероховатого. Аппарат Гольджи также состоит из мембрансвязных ламелл, от которых отрываются пузырьки, или везикулы. Лизосомы и пероксисомы — это небольшие специализированные везикулы. Во всех этих разнообразных органеллах мембрана и охватываемое ею пространство содержат специфические наборы ферментов; внутри органелл накапливаются особые продукты обмена, используемые для осуществления различных функций органелл. Ядро и митохондрии отличаются тем, что каждая из этих органелл окружена двумя мембранами. Ядро ответственно за кинетический контроль метаболизма; складчатая внутренняя мембрана митохондрий — место окислительного метаболизма; здесь за счет окисления пирувата или жирных кислот синтезируется высокоэнергетическое соединение аденозинтрифосфат (АТФ, или АТР).

Строение клетки. Цитоскелет.



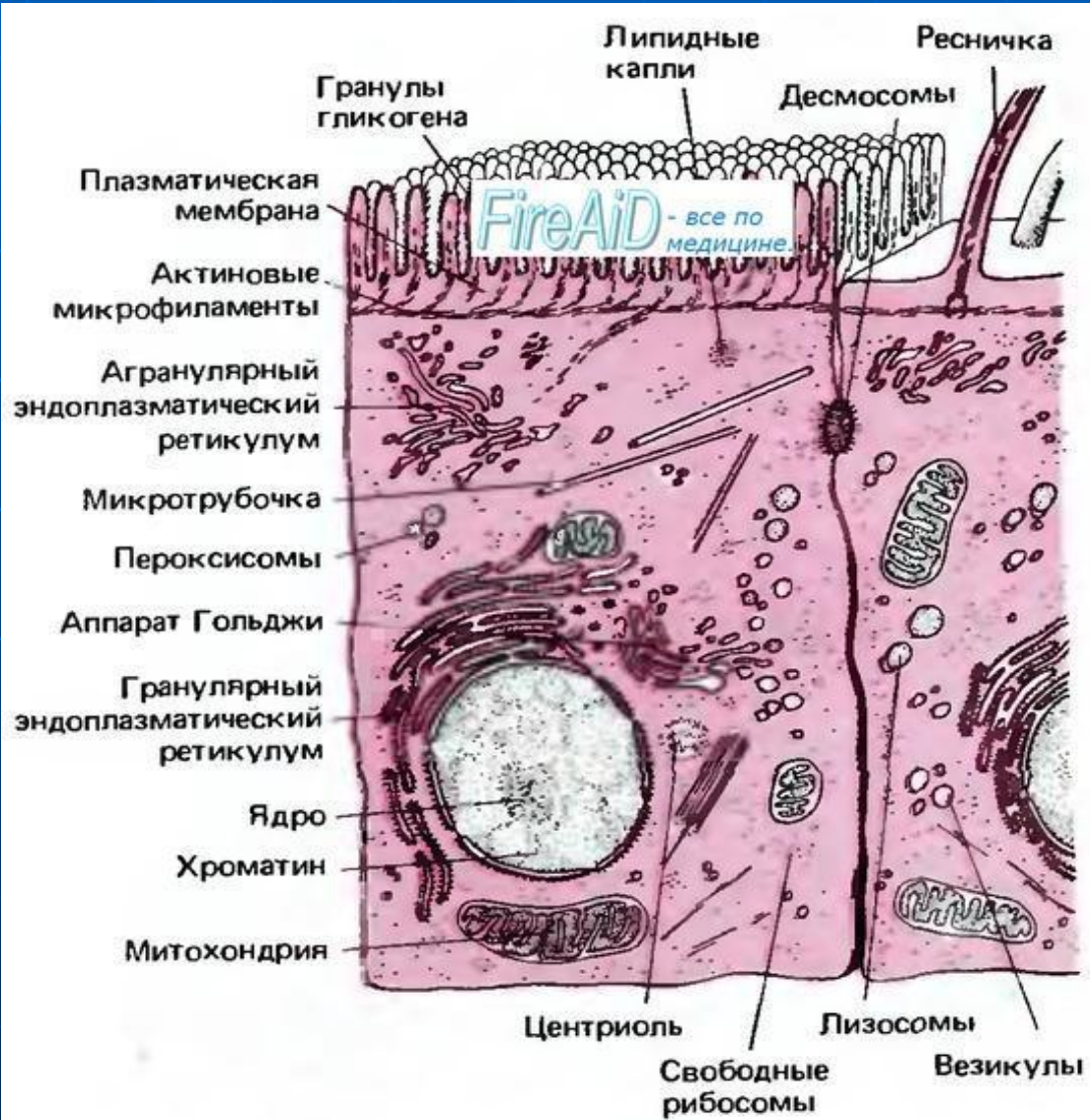
Цитоплазма, окружающая органеллы, не является аморфной; ее пронизывает сеть цитоскелета. Цитоскелет состоит из микротрубочек, актиновых филаментов и промежуточных филаментов.

Микротрубочки имеют наружный диаметр около 25 нм; они образуются, как и обычный полимер, в результате сборки молекул белка тубулина.

Актиновые филаменты - сократительные волокна, располагающиеся в при-мембранном слое и во всей клетке - в основном принимают участие в процессах, связанных с движением.

Промежуточные филаменты состоят из блоков различного химического состава в разных типах клеток; они образуют разнообразные связи между упомянутыми выше двумя другими элементами цитоскелета. Органеллы и плазматическая мембрана также связаны с цитоскелетом, который не только обеспечивает поддержание формы клетки и положение органелл в ней, но и обуславливает изменение формы клетки и ее подвижность.

Строение клетки. Цитозоль. Состав цитозоля. Содержимое цитозоля.



Около половины объема клетки занято цитозолем. Поскольку он приблизительно на 20% (по массе) состоит из белка, это скорее гель, чем водный раствор. Малые молекулы, в том числе органические и неорганические ионы, растворены в водной фазе. Между клеткой и окружающей средой (внеклеточным пространством) происходит обмен ионов; эти обменные процессы будут рассмотрены в следующем разделе. Концентрация ионов во внеклеточном пространстве поддерживается со значительной точностью на постоянном уровне; внутриклеточная концентрация каждого из ионов также имеет специфический уровень, отличающийся от такового вне клетки. Наиболее распространенным катионом во внеклеточной среде является Na^+ ; в клетке его концентрация более чем в 10 раз ниже. Напротив, внутри клетки наиболее высока концентрация K^+ , вне клетки она ниже более чем на порядок. Наибольший градиент между внеклеточной и внутриклеточной концентрациями существует для Ca^{2+} , концентрация свободных ионов которого внутри клетки по крайней мере в 10000 раз ниже, чем вне ее. Не все ионы растворены в цитозоле, часть их адсорбирована на белках или депонирована в органеллах. Например, в случае Ca^{2+} связанные ионы намного более многочисленны, чем свободные. Большая часть белков цитозоля - ферменты, при участии которых осуществляется множество процессов промежуточного метаболизма: гликолиз и глюконеогенез, синтез или разрушение аминокислот, синтез белка на рибосомах. В цитозоле содержатся также капли липидов и гранулы гликогена, служащие резервами важных молекул.

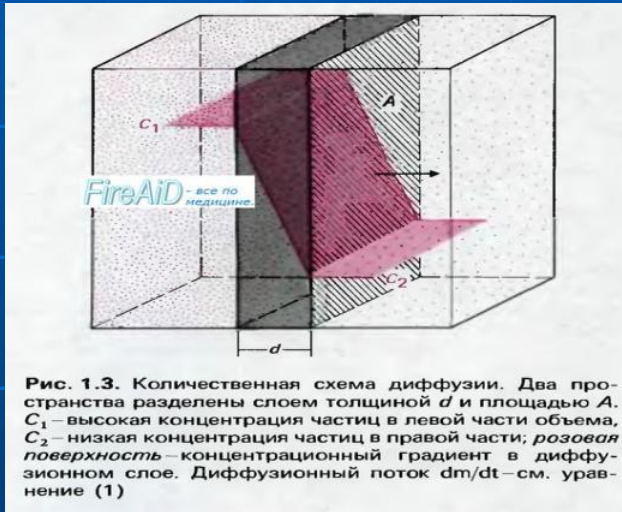
Внутри- и внеклеточные концентрации ионов в мышечных клетках гомойотермных животных. A^- – «высокомолекулярные клеточные анионы»

Внутриклеточная концентрация		Внеклеточная концентрация	
Na^+	12 ммоль · л ⁻¹	Na^+	145 ммоль · л ⁻¹
K^+	155 ммоль · л ⁻¹	K^+	4 ммоль · л ⁻¹
Ca^{2+}	10^{-8} – 10^{-7} моль · л ⁻¹	Ca^{2+}	2 ммоль · л ⁻¹
Cl^-	4 ммоль · л ⁻¹	Cl^-	120 ммоль · л ⁻¹
HCO_3^-	8 ммоль · л ⁻¹	HCO_3^-	27 ммоль · л ⁻¹
A^-	155 ммоль · л ⁻¹	Прочие катионы	5 ммоль · л ⁻¹

Потенциал покоя –90 мВ

Обмен веществ между клеткой и окружающей средой

- Клетка не является статичным образованием, поскольку здесь происходит постоянный обмен веществами между различными внутриклеточными компартментами, а также между компартментами и окружающей средой.
- Структуры клетки находятся в динамическом равновесии. Взаимодействия клеток между собой и с внешней средой являются необходимым условием для поддержания жизни функционирующего



Диффузия — это наиболее важный процесс, благодаря которому большая часть молекул в водных растворах перемещается на небольшие расстояния. Это относится и к их движению в клетке постольку, поскольку диффузии не препятствуют мембраны. Множество веществ могут свободно диффундировать через липидные мембраны, в особенности вода и растворенные газы, такие, как O_2 и CO_2 . Жирорастворимые вещества также хорошо диффундируют через мембраны; это касается и полярных молекул достаточно малого размера, таких, как этанол и мочевины, тогда как сахара проходят через липидный слой с трудом. Вместе с тем липидные слои практически непроницаемы для заряженных молекул, в том числе даже для неорганических ионов.

- Диффузия. Обмен веществ с помощью диффузии.** Простейшим процессом перемещения вещества является диффузия. В растворах (или газах) атомы и молекулы перемещаются свободно, а разность концентраций уравнивается благодаря диффузии. Рассмотрим два объема, заполненные жидкостью или газом (рис. 1.3), в которых вещества имеют концентрации c_1 и c_2 и разделены слоем с площадью поверхности A и толщиной d . Поток вещества m за время t описывается первым законом диффузии Фика:

$$dm/dt = D \frac{A}{d} (c_1 - c_2) = D \frac{A}{d} \Delta c, \quad (1)$$

- где D — коэффициент диффузии, c_1 и c_2 — концентрации, A — площадь поверхности, d — толщина.

Диффузия через мембранные поры. Мембраны ионных каналов.

- Плазматическая мембрана (и другие клеточные мембраны) проницаемы не только для веществ, диффундирующих через липидный слой, но и для многих ионов, Сахаров, аминокислот и нуклеотидов. Эти вещества преодолевают мембрану через поры, образованные транспортными белками, погруженными в мембрану. Внутри таких белков имеется заполненный водой канал диаметром менее 1 нм, через который могут диффундировать малые молекулы. Они движутся по градиенту концентрации, и если они несут заряд, то их движение по каналам регулируется также мембранным потенциалом. Мембранные каналы обладают относительной избирательностью по отношению к типу молекул, которые могут через них проходить. Существуют, например, калиевые, натриевые и кальциевые каналы, каждый из которых непроницаем практически для любого иона, кроме специфического. Такая избирательность обусловлена зарядом или структурой мест связывания в стенках канала, что облегчает транспорт специфической молекулы и предотвращает проникновение через канал других веществ (рис. 1,5, А) [1, 3].



Мембранные ионные каналы

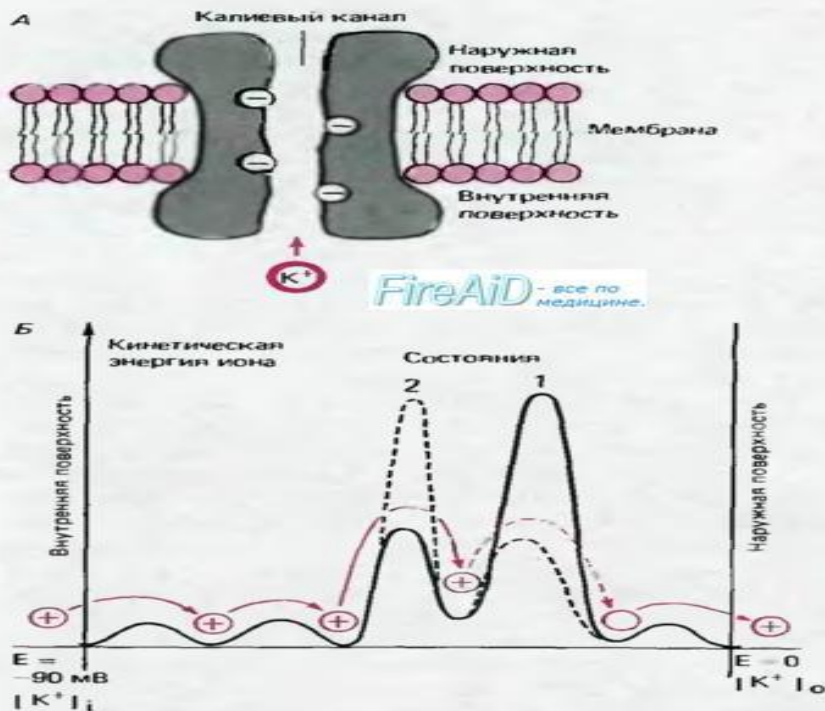
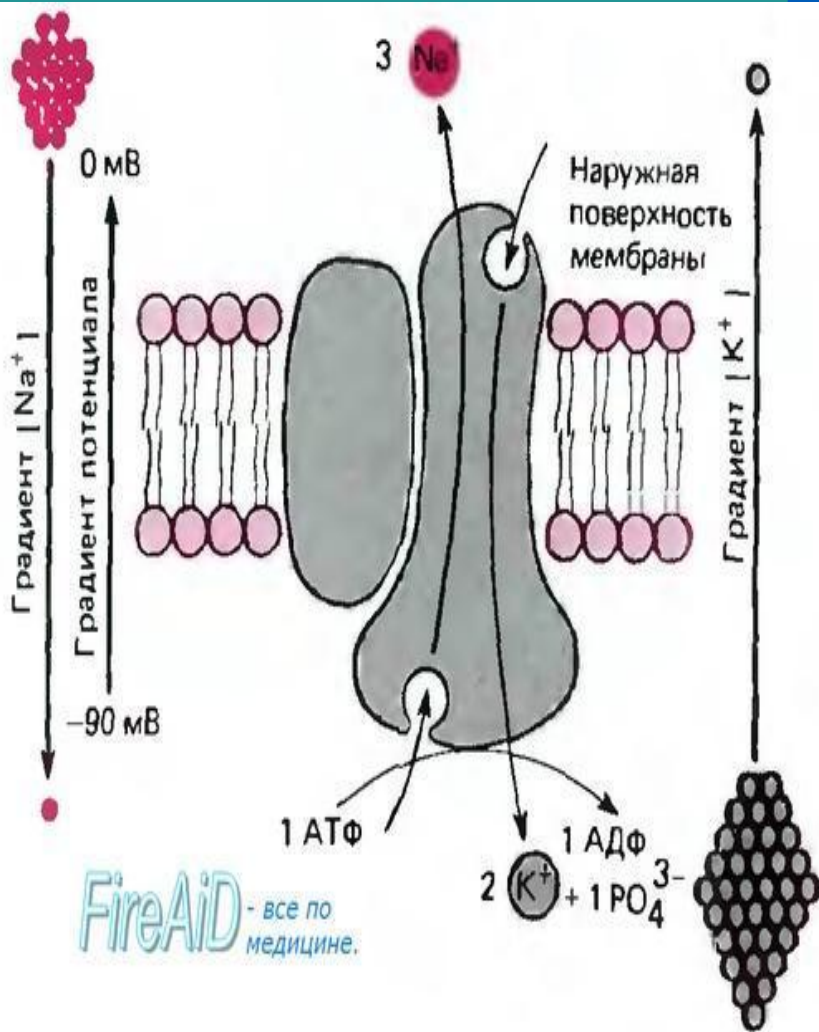


Рис. 1.5. А. Схема белка, образующего калиевый канал, погруженный в липидный бислой плазматической мембраны. Четыре отрицательных заряда зафиксированы на «стенке» канала. Б. Схематический энергетический профиль канала, показанного на рис. А. По оси ординат отложены величины кинетической энергии, необходимые для прохождения канала; по оси абсцисс – расстояния между внутренней и наружной поверхностями мембраны. Энергетические минимумы соответствуют местам связывания положительно заряженных ионов с фиксированными отрицательными зарядами в стенке канала. Энергетические максимумы соответствуют препятствиям диффузии в канале. Предполагается, что конформация канального белка спонтанно осциллирует; варианты энергетических профилей изображены сплошными и штриховыми линиями; эти осцилляции в значительной степени облегчают связывание ионов при преодолении энергетического барьера (по [14] с изменениями)

За поведением мембранных ионных каналов легко наблюдать, поскольку возникающий при движении ионов ток можно измерить, причем даже для одиночного канала. Показано, что каналы спонтанно и с высокой частотой меняют свое состояние от открытого к закрытому. Для калиевого канала характерны импульсы тока амплитудой около 2 пА ($2 \cdot 10^{-12}$ А) и длительностью в несколько миллисекунд. За этот период через него проходят десятки тысяч ионов. Переход белков из одной конформации в другую изучают методами рентгеновской дифракции, мессбауэровской спектроскопии и ядерно-магнитного резонанса (ЯМР). Белки, таким образом, являются очень динамичными подвижными структурами, а канал, проходящий через белок, не просто жесткая, наполненная водой трубка (рис. 1.5.А), а лабиринт быстродвигающихся молекулярных групп и зарядов. Эта динамическая характеристика канала отражается в энергетическом профиле канала, показанном на рис. 1.5, Б.

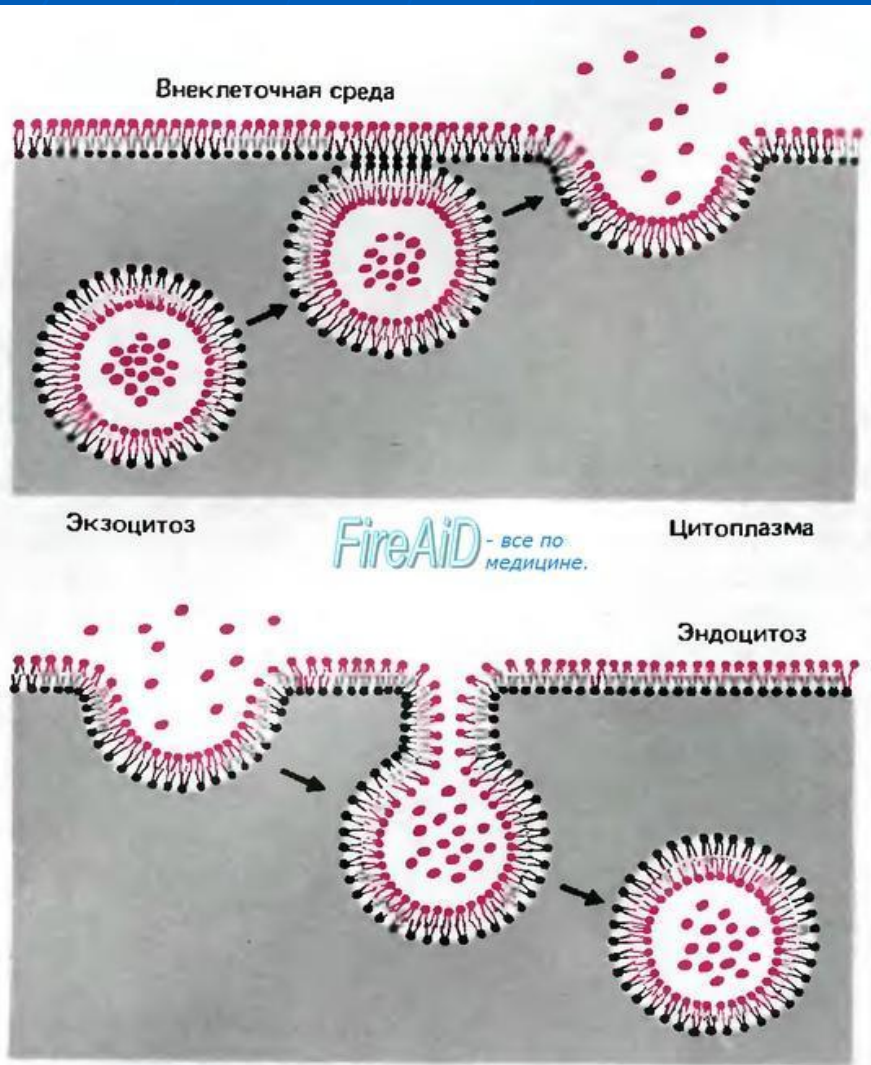
Активный транспорт, натриевый насос. Натрий / Калиевый (Na/K) насос.



В предыдущем разделе описаны пассивная диффузия ионов и образующийся вследствие этого мембранный потенциал при заданных внутри- и внеклеточных концентрациях ионов. Однако в результате этого процесса концентрация ионов внутри клетки стабилизируется не автоматически, поскольку мембранный потенциал несколько более электроотрицателен, чем ЕК, и намного - по сравнению с E_{Na} (около +60 мВ). Благодаря диффузии внутриклеточные концентрации ионов, по крайней мере калия и натрия, должны уравниваться с внеклеточными.

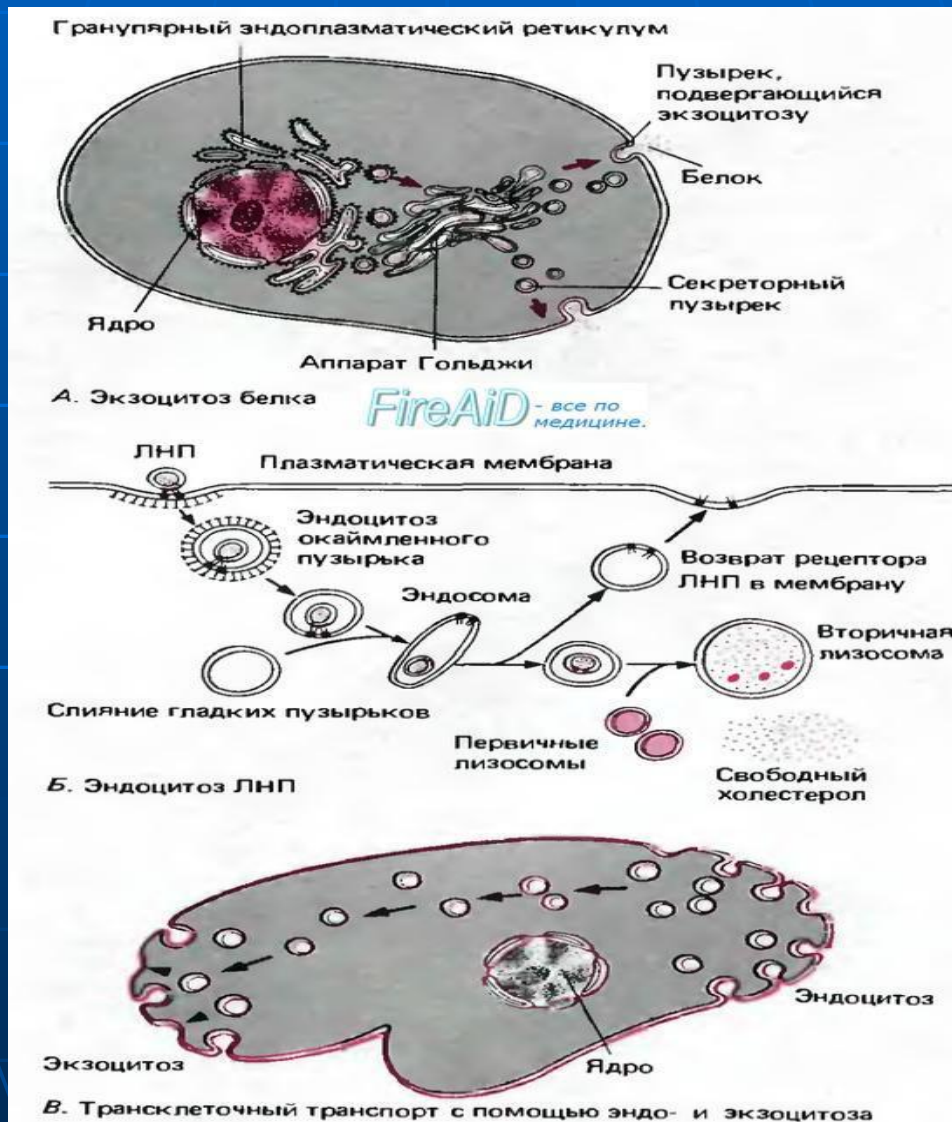
Стабильность градиента ионов достигается посредством активного транспорта: мембранные белки переносят ионы через мембрану против электрического и (или) концентрационного градиентов, потребляя для этого метаболическую энергию. Наиболее важный процесс активного транспорта - это работа Na/K-насоса, существующего практически во всех клетках; насос выкачивает ионы натрия из клетки, одновременно накачивая ионы калия внутрь клетки. Таким образом обеспечивается низкая внутриклеточная концентрация ионов натрия и высокая-калия (табл. 1.1). Градиент концентрации ионов натрия на мембране имеет специфические функции, связанные с передачей информации в виде электрических импульсов, а также с поддержанием других активных транспортных механизмов и регулирования объема клетки. Более 1/3 энергии, потребляемой клеткой, расходуется на Na/K-насос, а в некоторых наиболее активных клетках на его работу расходуется до 70% энергии.

Эндоцитоз. Экзоцитоз.

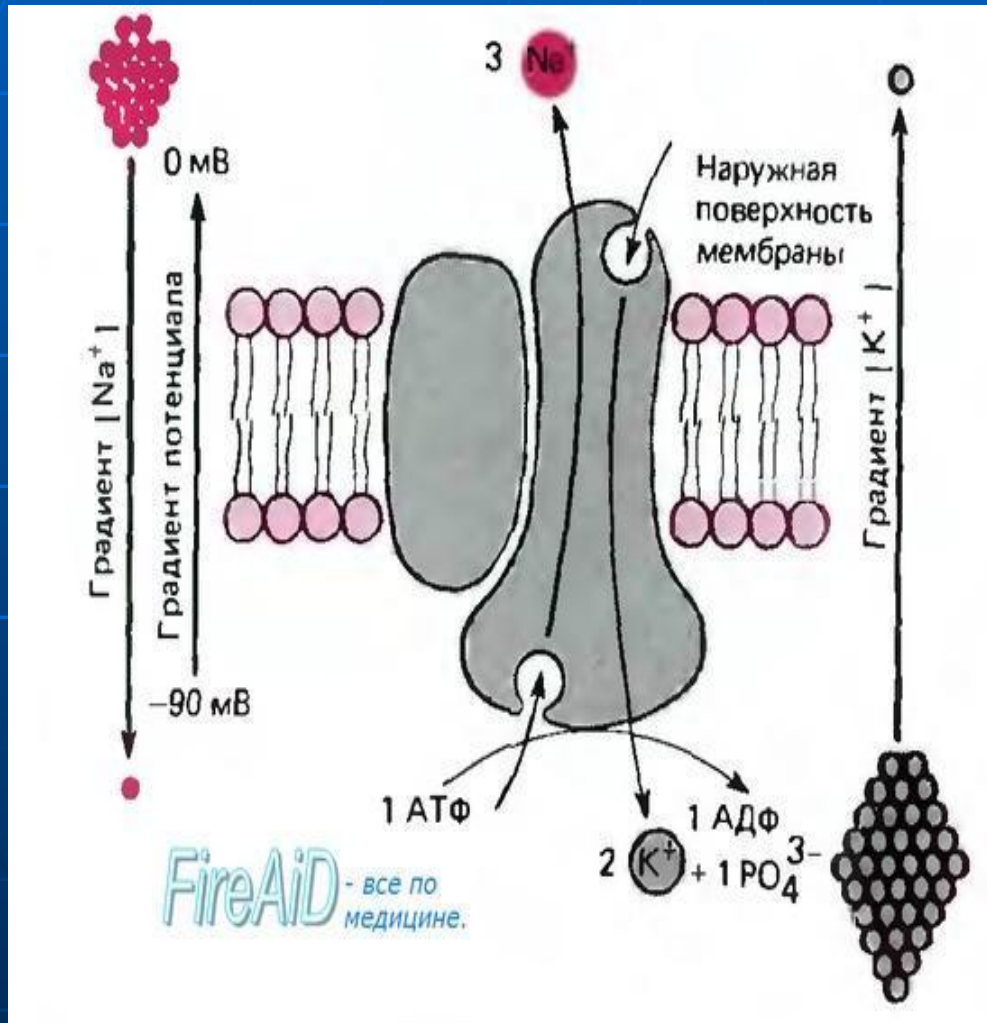


Для некоторых веществ, которые поступают в клетку или должны быть выведены из нее, транспортные каналы отсутствуют; к таким веществам относятся, например, белки и холестерол. Они могут проходить через плазматическую мембрану в везикулах, или пузырьках, с помощью эндо- и экзоцитоза. На рис. 1.11 показаны основные механизмы этих процессов. При экзоцитозе определенные органеллы формируют везикулы, заполненные веществом, которое необходимо вывести из клетки, например гормонами или ферментами внеклеточного действия. Когда такие везикулы достигают плазматической мембраны, их липидная мембрана сливается с ней, давая таким образом возможность содержимому выйти во внешнюю среду. При противоположном процессе - эндоцитозе - плазматическая мембрана инвагинирует, образуя ямку, которая затем углубляется и замыкается, формируя внутриклеточную везикулу, заполненную внеклеточной жидкостью и некоторыми макромолекулами. Чтобы обеспечить это слияние мембран и замыкание везикулы, сократительные элементы цитоскелета действуют совместно с самими мембранами. При эндоцитозе не всегда происходит просто захват внеклеточной среды в клетку. В клеточной мембране содержатся часто организованные в специализированные группы специфические рецепторы к макромолекулам, таким, как инсулин или антигены. После того как эти макромолекулы свяжутся со своими рецепторами, в окружающем рецептор участке мембраны происходит эндоцитоз, и макромолекула избирательно транспортируется в клетку.

Эндо- и экзоцитоз происходят в клетках непрерывно. Количество мембранного материала, совершающего оборот, значительно; в течение 1 ч макрофаг поглощает в виде везикул двойную площадь поверхности своей цитоплазматической мембраны. В большинстве клеток оборот мембранного материала происходит не столь интенсивно.



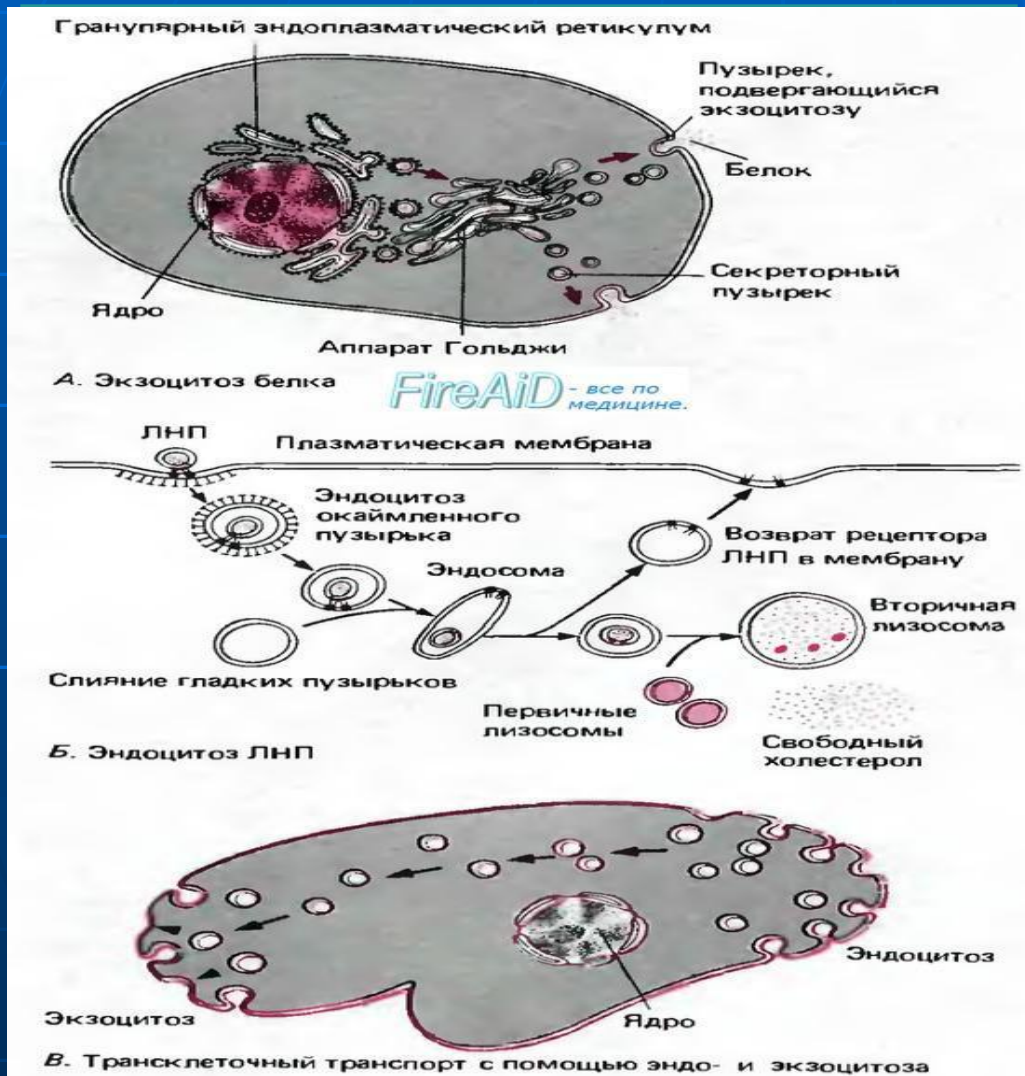
Активный транспорт в мембранах органелл.



Процессы активного транспорта, которые играют жизненно важную роль в функционировании плазматической мембраны, протекают также и внутри клетки - в мембранах органелл. Специфическое содержимое различных органелл создается отчасти благодаря внутреннему синтезу, а отчасти-за счет активного транспорта из цитозоля.

В случае синтеза АТФ в митохондриях действует принцип, обратный тому, что имеет место в АТФазных насосах плазматической мембраны. При синтезе АТФ окислительный метаболизм приводит к образованию высокого градиента H^+ на внутренних мембранах. Этот градиент является движущей силой для процесса, обратного насосу: ионы H^+ движутся через мембрану по градиенту, а высвобождающаяся в результате этого энергия обеспечивает синтез АТФ из АДФ и фосфата. Образовавшаяся АТФ в свою очередь обеспечивает энергией клетку, в том числе и для активного транспорта.

Транспорт в везикулах клетки.



В клетке имеется большое число органелл и связанных с ними везикул (рис. 1.1). Эти органеллы, а везикулы особенно, находятся в постоянном движении, транспортируя свое содержимое к другим органеллам или к плазматической мембране. Везикулы могут также мигрировать из клеточной мембраны к органеллам, как при эндоцитозе.

Схема процессов, включающих экзо- и эндоцитоз. А. Белок, синтезированный в гранулярном эндоплазматическом ретикулуме, транспортируется посредством аппарата Гольджи к плазматической мембране, где секретируется путем экзоцитоза. **Б.** Холестерол, связанный с частицами ЛНП (липопротеина низкой плотности), присоединяется к плазматической мембране, индуцирует образование эндоцитозного пузырька в этом участке мембраны и транспортируется к лизосомам, где высвобождается. **В.** Внеклеточный материал, захваченный в процессе эндоцитоза (на рисунке справа), транспортируется через клетку в везикулах, или пузырьках, и выделяется посредством экзоцитоза (на рисунке слева)

Процесс секреции белка представлен на рис. 1.12, А. Белок синтезируется вблизи ядра клетки на рибосомах, связанных с эндоплазматическим ретикуломом (так называемый гранулярный, или шероховатый, эндоплазматический ретикулом); попав в эндоплазматический ретикулом, белок упаковывается в транспортные везикулы, которые отделяются от органеллы и мигрируют к аппарату Гольджи. Здесь они сливаются с цистернами аппарата Гольджи, где белок модифицируется (т.е. превращается в глико-протеин). На концах цистерн везикулы снова отделяются. Несущие модифицированный белок секреторные везикулы движутся к плазматической мембране и выделяют содержимое путем экзоцитоза.

Другой пример транспортного пути в клетке показан на рис. 1.12, Б; это-поглощение холестерина клеткой. Транспортируемый в крови холестерол связан в основном с белками, например частицами «липопротеина низкой плотности» (ЛНП). Такие частицы присоединяются к специфическим, содержащим рецепторы к ЛНП участкам мембраны, где происходит эндоцитоз и ЛНП переносится внутрь клетки в «окаймленных» везикулах. Эти везикулы сливаются, образуя эндосомы и утрачивая в ходе этого процесса «окаймление». Эндосомы в свою очередь сливаются с первичными лизосомами, содержащими преимущественно гидролитические ферменты, и образуют вторичные, более крупные лизосомы. В них холестерол высвобождается из частиц ЛНП и диффундирует в цитозоль, где становится доступным, например, для синтеза липидных мембран. От эндосом также отделяются везикулы, не содержащие ЛНП, которые особым путем движутся к плазматической мембране и сливаются с ней, возвращая мембранный материал и, вероятно, рецепторы к ЛНП. С момента связывания частицы ЛНП с мембраной до высвобождения холестерола из вторичной лизосомы проходит 10—15 мин. Нарушения в связывании и поглощении ЛНП, т.е. в снабжении клетки холестеролом, играют решающую роль в развитии серьезного и широко распространенного заболевания-атеросклероза («отверждение» артерий).

Регуляция клеточных функций. Регуляторные воздействия на клеточную мембрану. Мембранный потенциал.

- Поддержание индивидуальной клетки как функциональной единицы в основном регулируется ядром. Вместе с тем клетки должны модифицировать свои функции в соответствии с условиями окружающей среды и нуждами других клеток организма, т. е. они служат объектами функциональной регуляции. Каким же образом эти регуляторные влияния действуют на плазматическую мембрану и как они доходят до внутриклеточных органелл?
- Во многих случаях регуляция клеточных функций осуществляется путем изменения мембранного потенциала. Возможны локальные изменения потенциала, когда: 1) ток из соседнего участка клетки или генерированный другой клеткой протекает через мембрану; 2) изменяется внеклеточная концентрация ионов (часто вызванная выходом из клетки ионов K^+); 3) открываются мембранные ионные каналы. Изменения мембранного потенциала могут влиять на конформацию мембранных белков, заставляя, в частности, открываться или закрываться каналы. Так, функционирование некоторых мембранных насосов зависит от мембранного потенциала. Нервные клетки специализированы воспринимать изменения мембранного потенциала как информацию, которая должна перерабатываться и передаваться.

- **Внеклеточные регуляторные вещества.** Наиболее важным регуляторным механизмом с участием внеклеточных веществ является их взаимодействие со специфическими рецепторами на плазматической мембране или внутри клетки. К таким веществам относятся синаптические медиаторы, которые передают информацию между нервными клетками, локальные агенты и вещества, циркулирующие в крови и достигающие всех клеток организма, например гормоны и антигены. Синаптические медиаторы представляют собой небольшие молекулы, выделяющиеся из нервных окончаний в области синапса; когда они достигают плазматической мембраны соседней, постсинаптической клетки, они запускают электрические сигналы или другие регуляторные механизмы.
- **Локальные химические агенты** часто выделяются специализированными клетками. Они свободно диффундируют во внеклеточном пространстве, однако их действие ограничено небольшой группой клеток вследствие быстрого разрушения этих веществ, либо спонтанного, либо под действием ферментов. Одним из примеров выделения таких агентов является высвобождение гистамина тучными клетками при повреждении или иммунной реакции. Гистамин вызывает расслабление гладкомышечных клеток сосудов, увеличивает проницаемость сосудистого эндотелия и стимулирует сенсорные нервные окончания, опосредующие ощущение зуда. Другие локальные химические агенты выделяются многими другими клетками. Типичными локальными агентами являются простагландины, составляющие группу приблизительно из 20 производных жирных кислот. Они выделяются непрерывно из широко распространенных клеток, но действуют только локально, так как быстро разрушаются фосфолипазами мембраны. Различные простагландины имеют широкий спектр действия: они могут запускать сокращение гладкомышечных клеток, вызывать агрегацию кровяных пластинок (тромбоцитов) или подавлять развитие желтого тела в яичниках.

Другие локальные агенты служат факторами роста. Наиболее известен фактор роста нервов (ФРН) для симпатических нейронов, который необходим для роста и выживания этих нейронов в ходе развития *in vivo* или в клеточной культуре. Существует множество специализированных факторов роста, подобных ФРН.

Гормоны и антигены переносятся кровью ко всем клеткам. Антигены вызывают иммунный ответ клеток, вырабатывающих специфические антитела. Антигены, как правило, являются чужеродными веществами, не образуемыми в реагирующем организме. Некоторые гормоны, такие, как инсулин или тироксин, влияют на клетки, относящиеся к самым разнообразным типам, тогда как другие, например половые гормоны, - только на клетки определенного типа. Гормоны - это либо пептиды, действие которых запускается связыванием их с рецептором на клеточной мембране, либо стероиды и тироксин, которые диффундируют через липидную мембрану и связываются с внутриклеточными рецепторами. Стероидные гормоны связываются с хроматином ядер, в результате чего запускается транскрипция определенных генов. Продуцирующиеся в результате белки вызывают изменение клеточных функций, в чем и заключается специфическое действие гормонов.

Внутриклеточная коммуникация с участием вторых посредников. Кальций.

Описанные выше регуляторные функции включают воздействия на клеточную мембрану. Информация, полученная мембраной клетки, должна вызывать реакцию органелл и переносится к ним различными веществами, известными как вторые посредники (в отличие от первых, поступающих к клетке от внешних источников). Наиболее хорошо изученными посредниками являются кальций (Ca), цАМФ и инозитолтрифосфата.