



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

МЕДИЦИНСКИ КОЛЕЖ

ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ

Лекция №1

Хомеостаза. Механизми на регулация в човешкия организъм. Транспорт през клетъчната мембрана. Физиология на възбудимите тъкани. Мембранен потенциал на покой. Акционен потенциал. Физиология на синапсите. Видове синапси. Механизъм на предаване в химичните синапси. Видове медиатори и видове мембранни рецептори.

*Доц. д-р Боряна Русева, д.м.
Сектор “Физиология”
МУ - Плевен*

физиология

- Терминът *физиология* произлиза от древно-гръцки (physis - природа и logos – учение).
- *Физиологията е наука, която изучава жизнените процеси в човешкия и животинския организъм.*
- Изучаването на физиологията на човека датира от 420 год. преди Христа, от времето на Хипократ, известен като баща на медицината.
- *Обучението по физиология* е едно от основните в предклиничната подготовка на студентите от всички специалности на медицинските университети и има за *цел* те да получат основни познания за функционирането на човешкия организъм като единно цяло.

физиология

- Това включва: а/ изучаване на субклетъчните и клетъчни механизми на отделните функции, на механизмите на функциониране на отделните органи и системи; б/ изучаване на координацията на функциите на отделните клетки, органи и системи; в/ изучаване на регулацията на функциите и адаптацията им към променящите се условия на средата.
- В курса на обучение по физиология студентите овладяват редица клинични методи на изследване и се запознават с физиологичните основи на тези методи.

- Организмът съществува като стабилна прецизно саморегулираща се система, което се е оформило в хода на еволюцията.
- При дисхармония на регулаторните системи се нарушава организацията на отделните функции и може да се стигне до болестно състояние, а понякога и до смърт.
- Всеки медицински специалист оценява функционалното състояние на пациента и работи за възстановяване на нарушена функция на организма.

Хомеостаза

- Терминът **хомеостаза** произлиза от гръцките думи “homeo” (постоянен) и “stasis” (стабилен) и означава оставащ стабилен или оставащ същия.
- Човешкият организъм управлява множество изключително сложни взаимодействия между системите за да поддържа баланс в рамките на нормалния диапазон на жизненоважни параметри.
- Тези взаимодействия в тялото улесняват компенсаторни промени необходими за нормално физическо и психическо функциониране.
- Този процес е от съществено значение за оцеляването на индивида и на човечеството.

- Клетките са живите единици на тялото. Всеки орган е съвкупност от много клетки, всяка от които е приспособена да извършва специални функции и са държани заедно от междуклетъчни поддържащи структури.
- Индивидуални клетъчни функции се координират от множество регулаторни системи, работещи в клетки, тъкани, органи и системи от органи. Различаваме: авторегулация на клетъчно ниво; паракринна - по съседство; дистантна - нервна и хуморална регулация.
- По същество всички тъкани и органи на тялото изпълняват функции, които помагат за ***поддържане състава на извънклетъчната течност относително постоянен.***

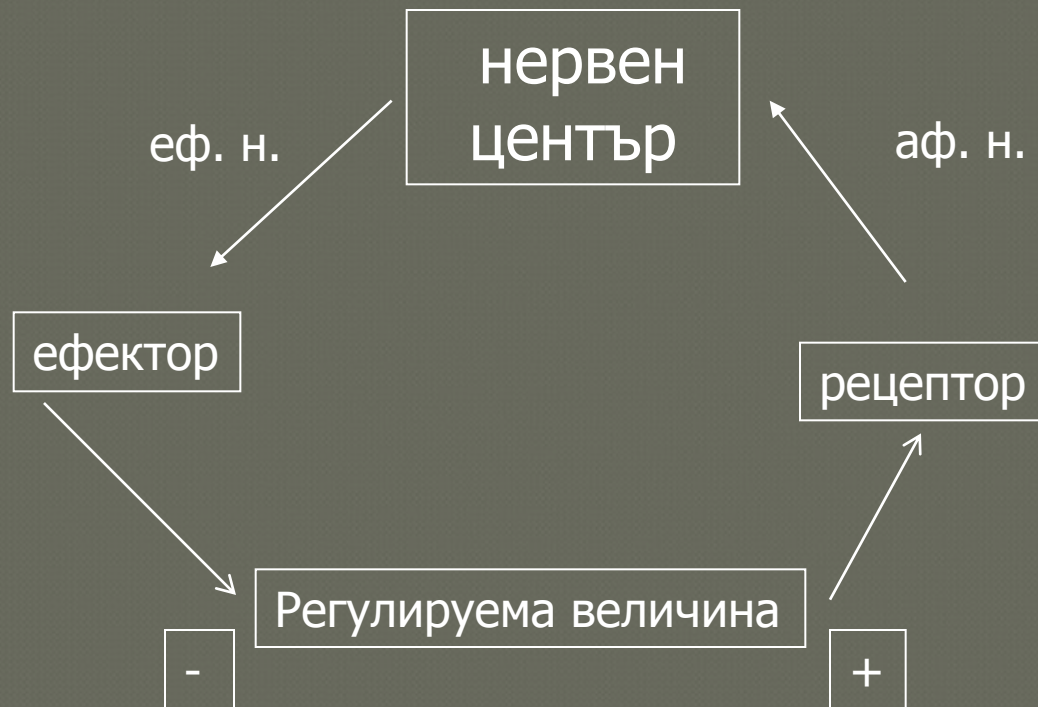
Принципи за регулация

- Неспособността да се поддържа хомеостазата може да доведе до смърт или заболяване - състояние, известно като хомеостатичен дисбаланс.
- В човешкото тяло има хиляди системи за контрол, които са от съществено значение за поддържане на хомеостазата.
- Системи за регулация
 - **отворена** – ако между изхода и входа на системата няма връзка.
 - **затворена** – когато информацията от изхода на системата се връща към входа на същата система:
 - отрицателна обратна връзка
 - положителна обратна връзка

Принципи за регулация

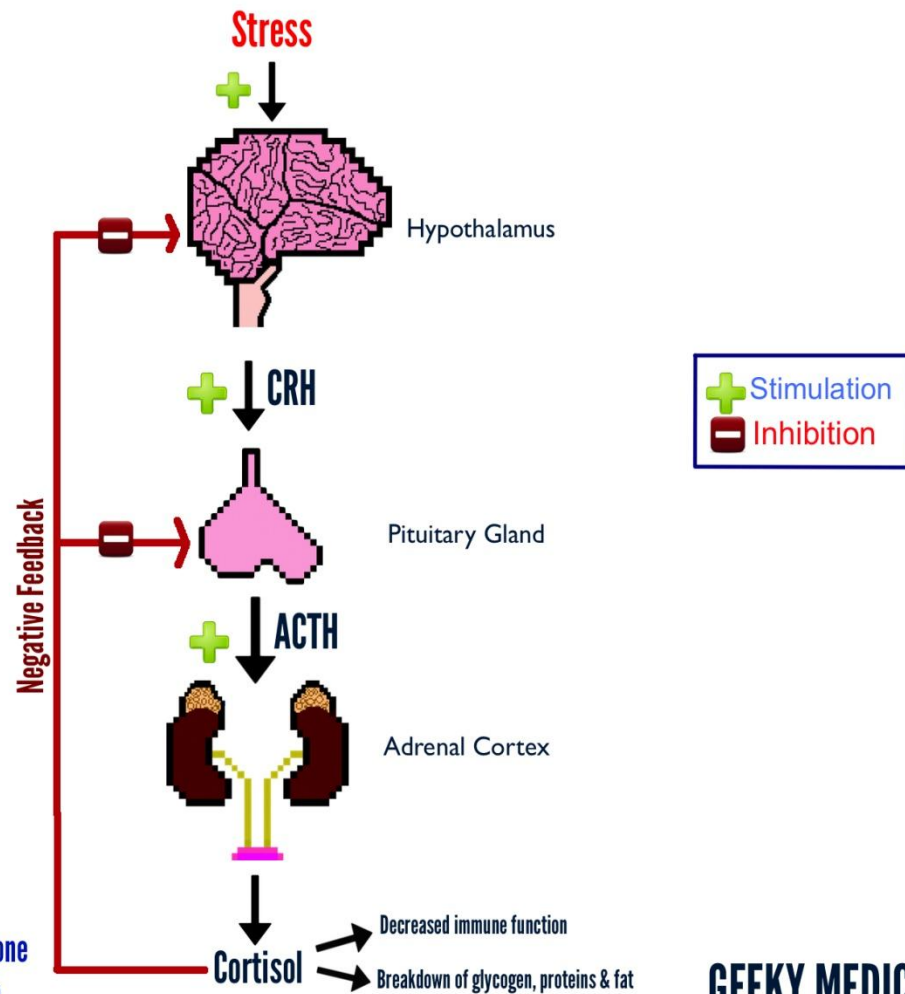
- Регулацията чрез отрицателна обратна връзка е пример за саморегулираща се система където повишената продукция на даден продукт в системата инхибира неговото производство.
- Системите за регулация чрез отрицателна обратна връзка са отговорни за регулиране синтеза на хормони в човешкото тяло, тъй като те са добри в поддържането на относително постоянни нива на продукция.
- Всички жизнени биопараметри се регулират на принципа на отрицателната обратна връзка.
- Всяка настъпила промяна в регулирания параметър го връща в обратна посока на отклонението.

● Схема за регулация с отрицателна обратна връзка



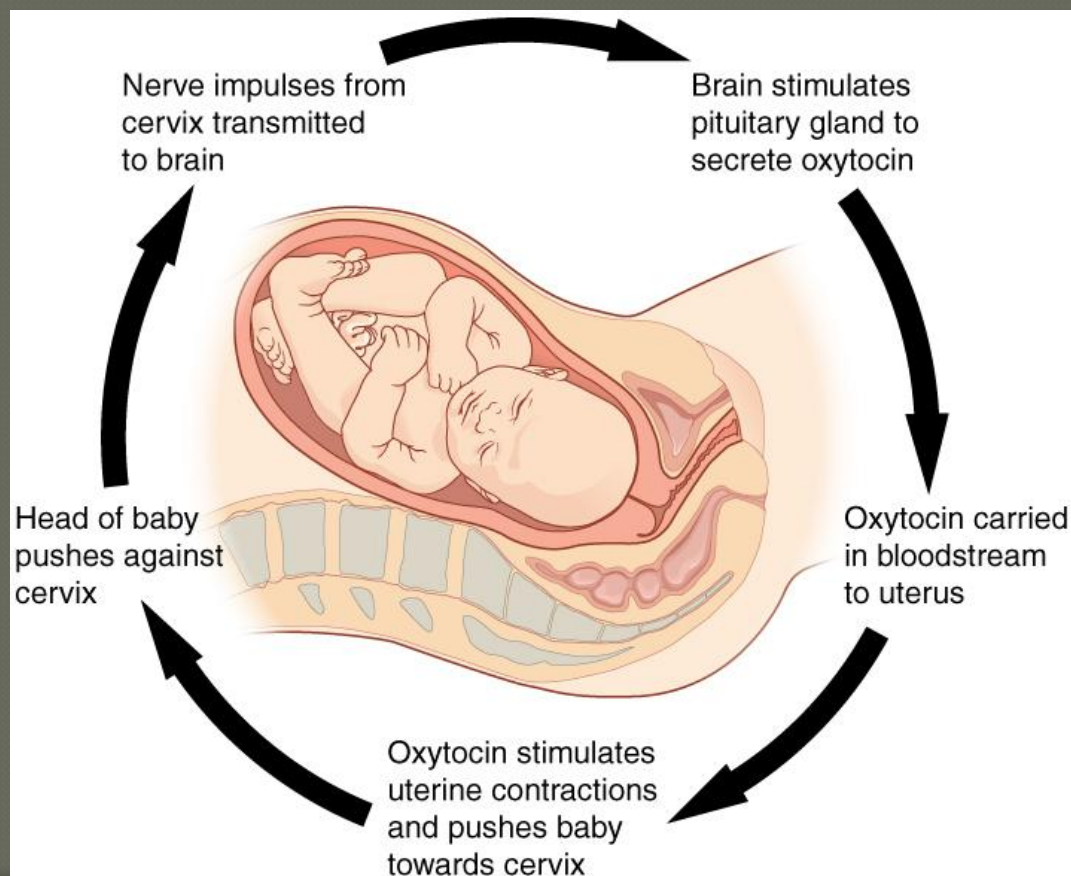
Регулация на секрецията на хормоните на надбъбречната кора

Hypothalamic - Pituitary - Adrenal Axis



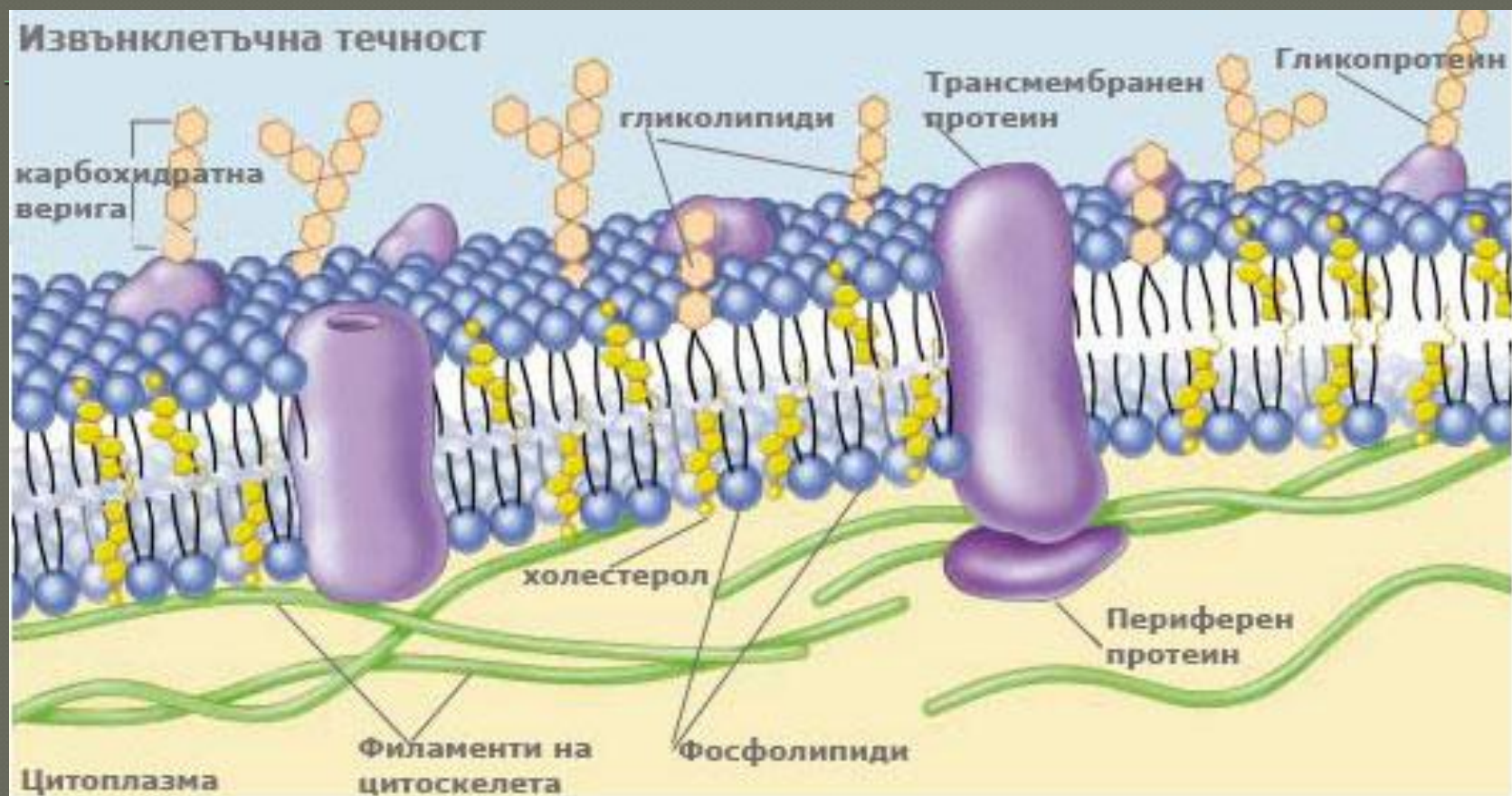
CRH = Corticotrophic Releasing Hormone
ACTH = Adrenocorticotrophic Hormone

- *Положителната обратна връзка* е процес, при който първоначална промяна води до допълнителна промяна в една и съща посока.
- Раждането е процес, който се регулира на принципа на положителната обратна връзка.



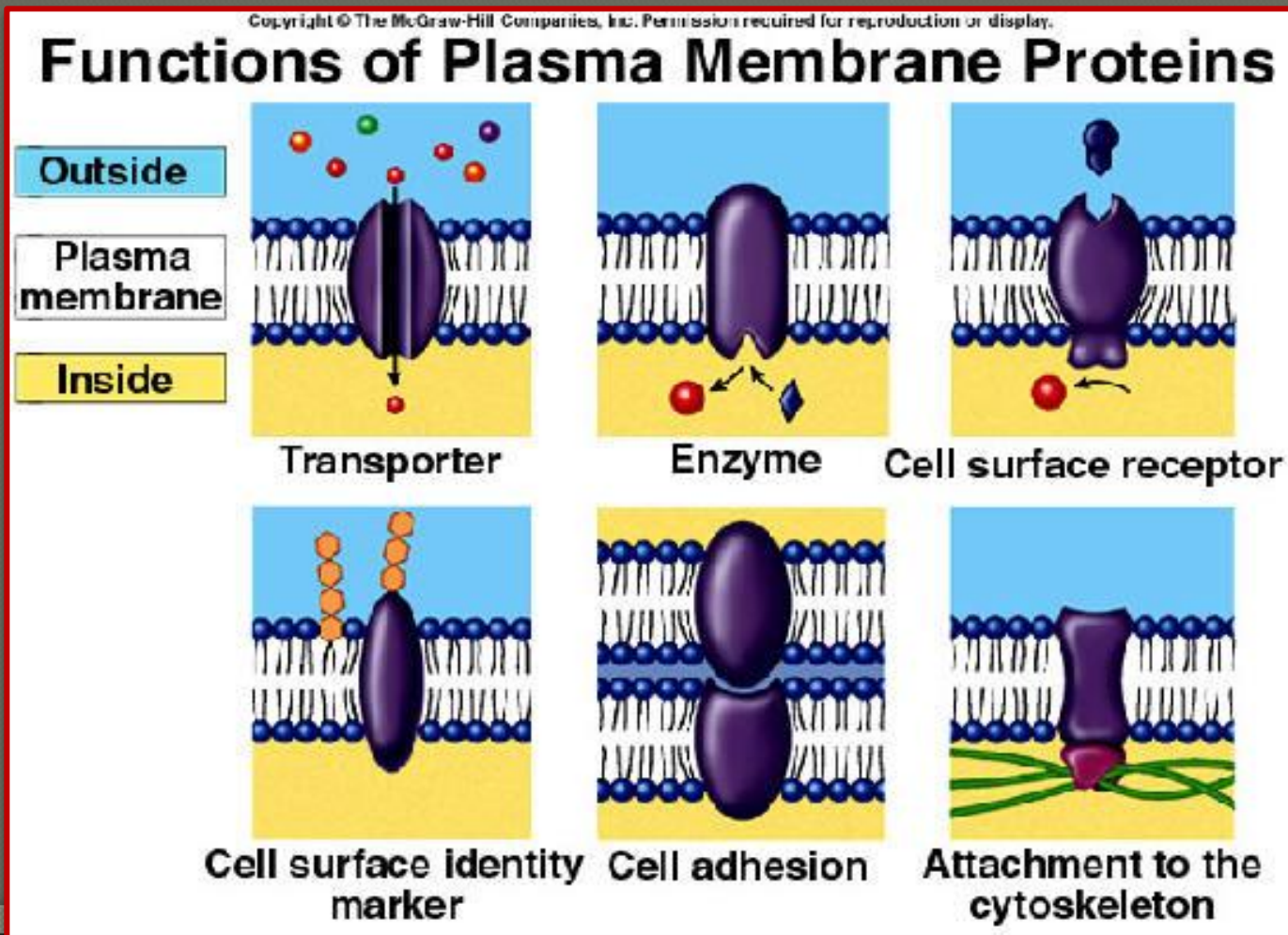
- Както разбрахте положителната обратна връзка за регулация е полезна за някои функции на организма, но положителната обратна връзка понякога предизвиква “*порочен кръг*” и дори смърт, ако една система, която нормално се регулира по механизма на отрицателната обратна връзка поради смущаващо въздействие премине към регулация с положителна обратна връзка.
- Пример - лошото кръвоснабдяване на миокарда с кръв, респективно кислород, предизвиква силна болка. Тя засилва спазъма на коронарните артерии, което още повече засилва болката и влошава кръвоснабдяването. Получава се “порочен кръг”, който ако не бъде прекъснат ще доведе до инфаркт на миокарда.

Структура на клетъчната мембрана



Течно-мозаичен модел на плазмената мембрана. Различни протеини преминават през двойния фосфолипиден слой. Трите основни класа протеини са: транспортни протеини, рецептори и повърхностни маркери. Карбохидратните вериги често са свързани с извънклетъчната част на тези протеини, както и за мембранните фосфолипиди. Тези карбохидратни вериги служат като специфични идентификационни маркери, уникални за конкретната клетка.

Функции на мембранните протеини: транспорт на йони и молекули; ензими; рецептори за хормони и други вещества; идентификационни маркери; свързване между клетките; прикрепяне към вътрешния цитоскелет.



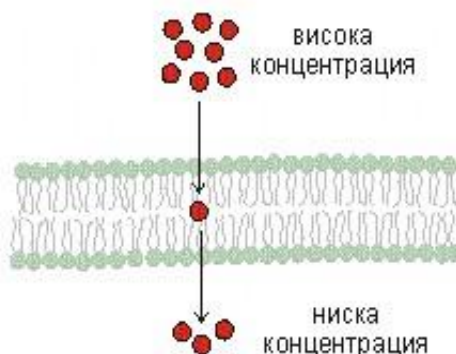
❑ Пасивен транспорт:

❖ проста дифузия

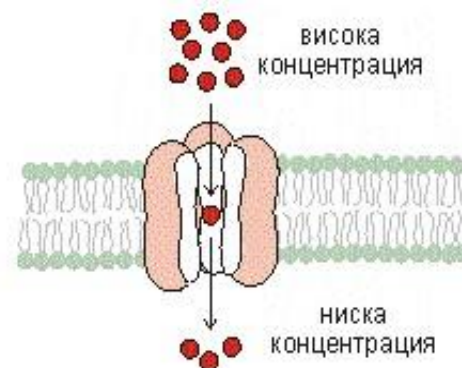
❖ улеснена дифузия – чрез белтъчен преносител

◎ фактори, от които зависи скоростта на дифузия:

- *концентрационен градиент*
- *мембранна пропускливост*
- *разстояние*
- *повърхност*
- *температура*



Фиг. 1-33. Пасивен транспорт чрез проста дифузия.

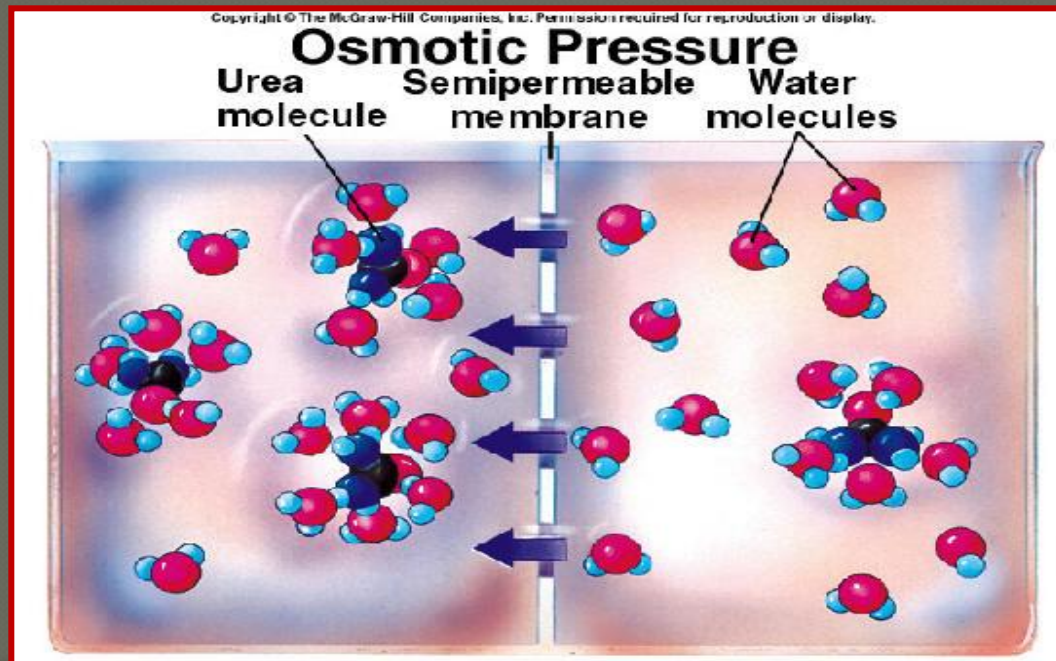


Фиг. 1-34.

Пасивен транспорт през мембранны
канали
(улеснена дифузия).

❖ **Осмоза** - дифузия на молекулите на разтворителя (водата) през полупропусклива мембрана от място, където разтворът е с по-ниска концентрация към място с по-висока концентрация на разтвора.

Осмотично налягане е хидростатичното налягане, което противодейства на осмозата.



Тоничност на разтворите

- Относителната концентрация на водата зависи от броя на разтворените в нея частици и се изразява като осмотична концентрация (осмолалитет), т.е. брой частици на 1 kg вода.
- Осмотичната концентрация на плазмата е равна на 290 mOsm/kg вода.
- От тях 270 се дължат на NaCl.
- Разтвори, които имат същата осмотична концентрация като кръвната плазма се наричат изотонични (физиологичен разтвор е 0,9% p-p на NaCl).

Схема на настъпващите промени в клетките поставени в хипертоничен или хипотоничен разтвор

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

Hyperosmotic solution



Shriveled cells

Isosmotic solution

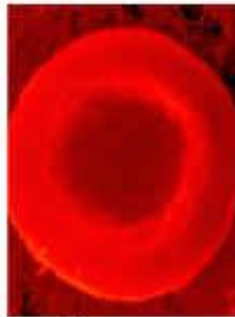


Normal cells

Hypoosmotic solution



Cells swell and eventually burst



Human red blood cells

Osmosis



Cell body shrinks from cell wall



Flaccid cell



Normal turgid cell

Plant cells

❖ Филтрация – преминаване на разтворителя и някои от разтворените в него вещества през пореста мембрана под действие на хидростатичното налягане.

Гломерулна филтрация

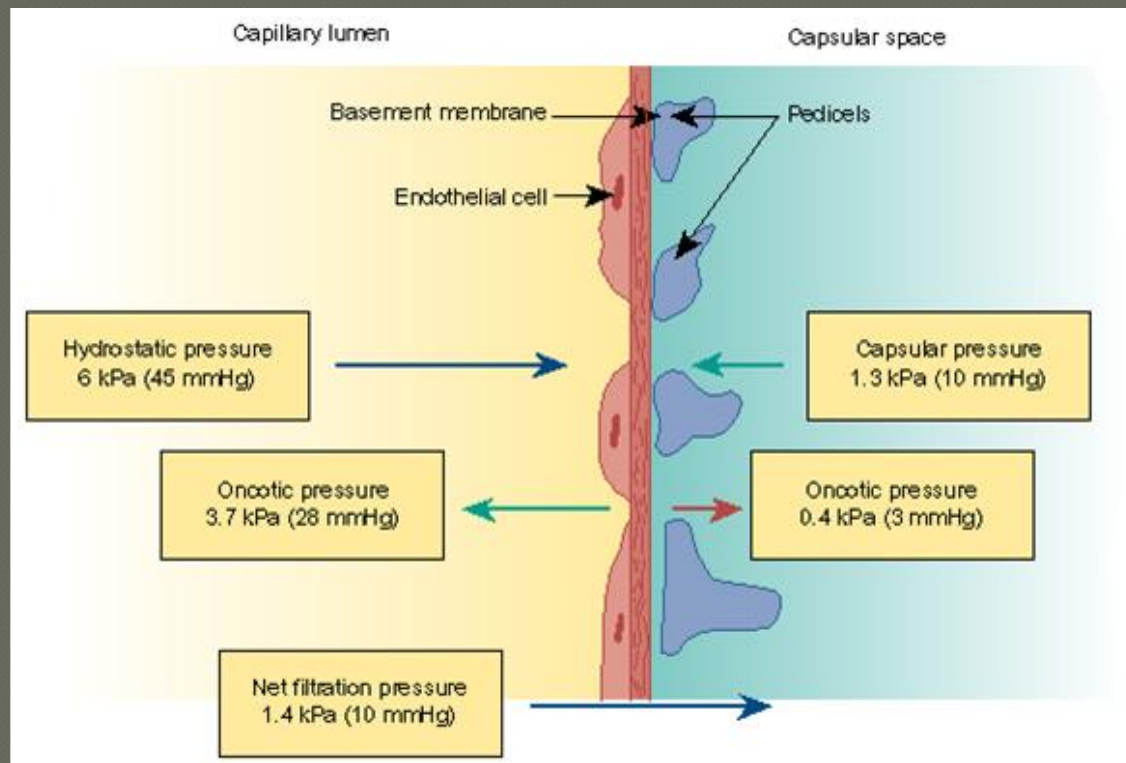


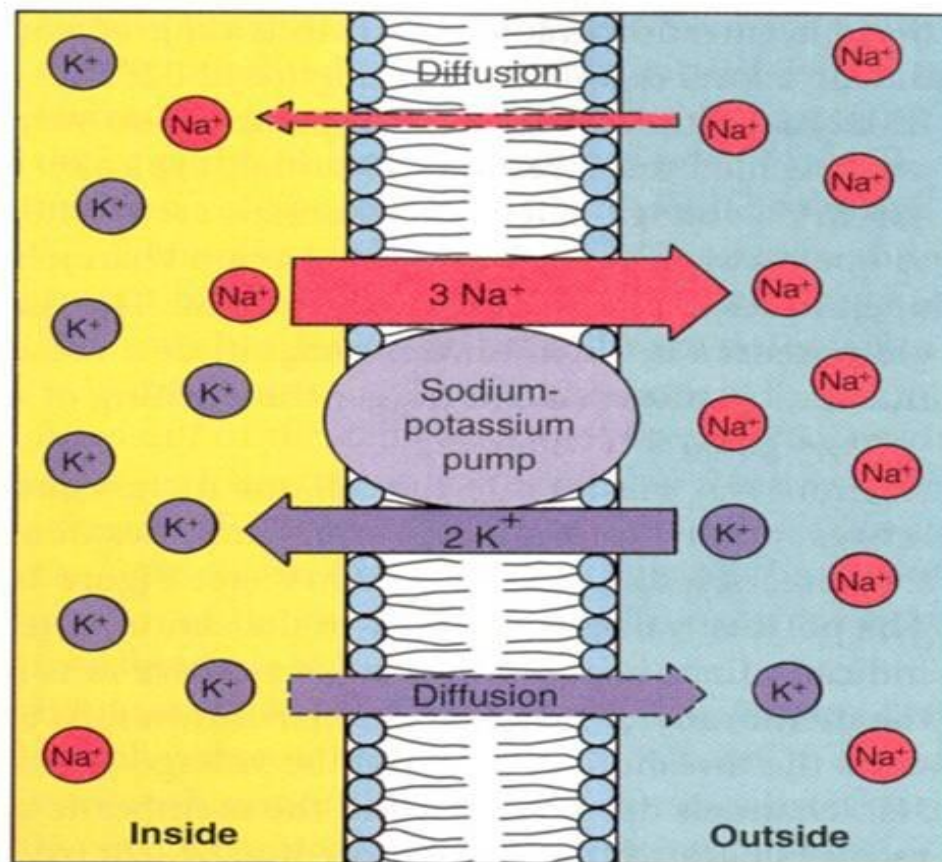
Таблица за йонния състав на интрацелуларната и екстрацелуларна течност

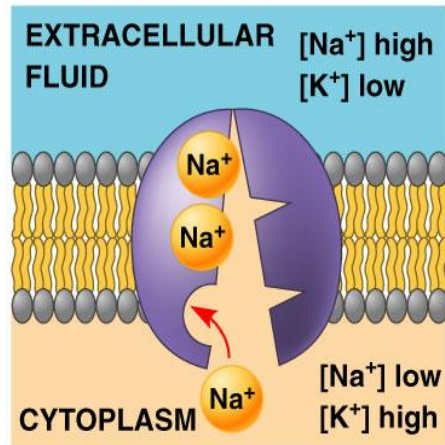
ЙОН (mmol/l)	Концентрация в ИЦТ (mmol/l)	Концентрация в ЕЦТ (mmol/l)	Отнош. ЕЦК/ИЦК	Равновесен потенциал (mV)
Na ⁺	15	150	10:1	+60
K ⁺	150	5	1:30	-90
Cl ⁻	7	110	15:1	-70

- Йоните са неравномерно разпределени от двете страни на клетъчната мембрана.
- Основни йони на екстрацелуларната течност (ЕЦТ) са натриевият и хлорният.
- Основен йон на интрацелуларната течност (ИЦТ) е калиевият.
- Организмът има регулаторни системи за поддържане концентрацията на йони в екстрацелуларната течност и по-специално в кръвната плазма, която е част от нея.
- Повечето клетъчни мембрани са силно пропускливи за калиеви йони и много слабо за натриеви.
- За да се поддържа нормална концентрация на йоните в ЕЦТ е необходим транспорт срещу концентрационен градиент.

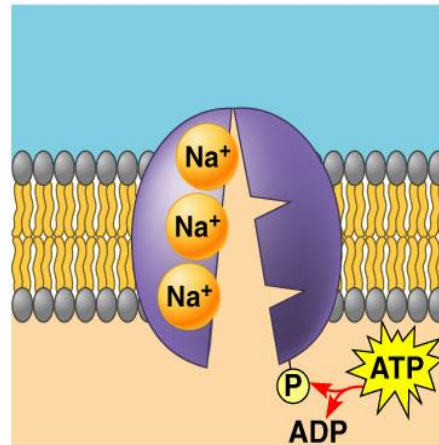
□ Активен транспорт – транспорт срещу концентрационен и електрохимичен градиент, осъществяващ се с разход на метаболитна енергия .

❖ **Първично-активен**
Натриево-калиева помпа

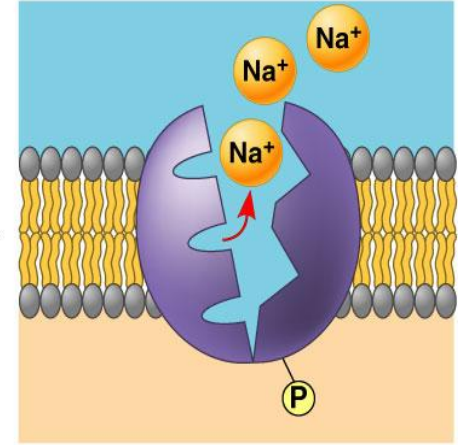




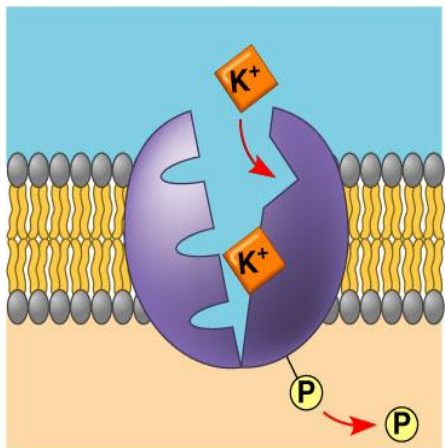
1 Cytoplasmic Na^+ binds to the sodium-potassium pump.



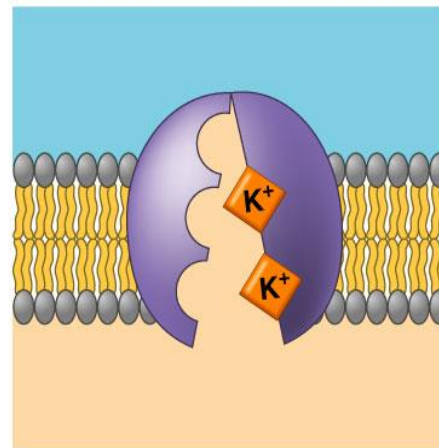
2 Na^+ binding stimulates phosphorylation by ATP.



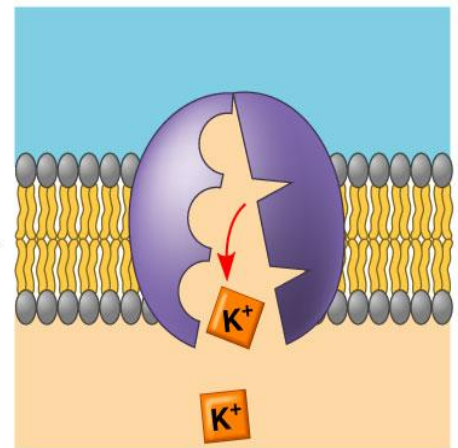
3 Phosphorylation causes the protein to change its conformation, expelling Na^+ to the outside.



4 Extracellular K^+ binds to the protein, triggering release of the phosphate group.

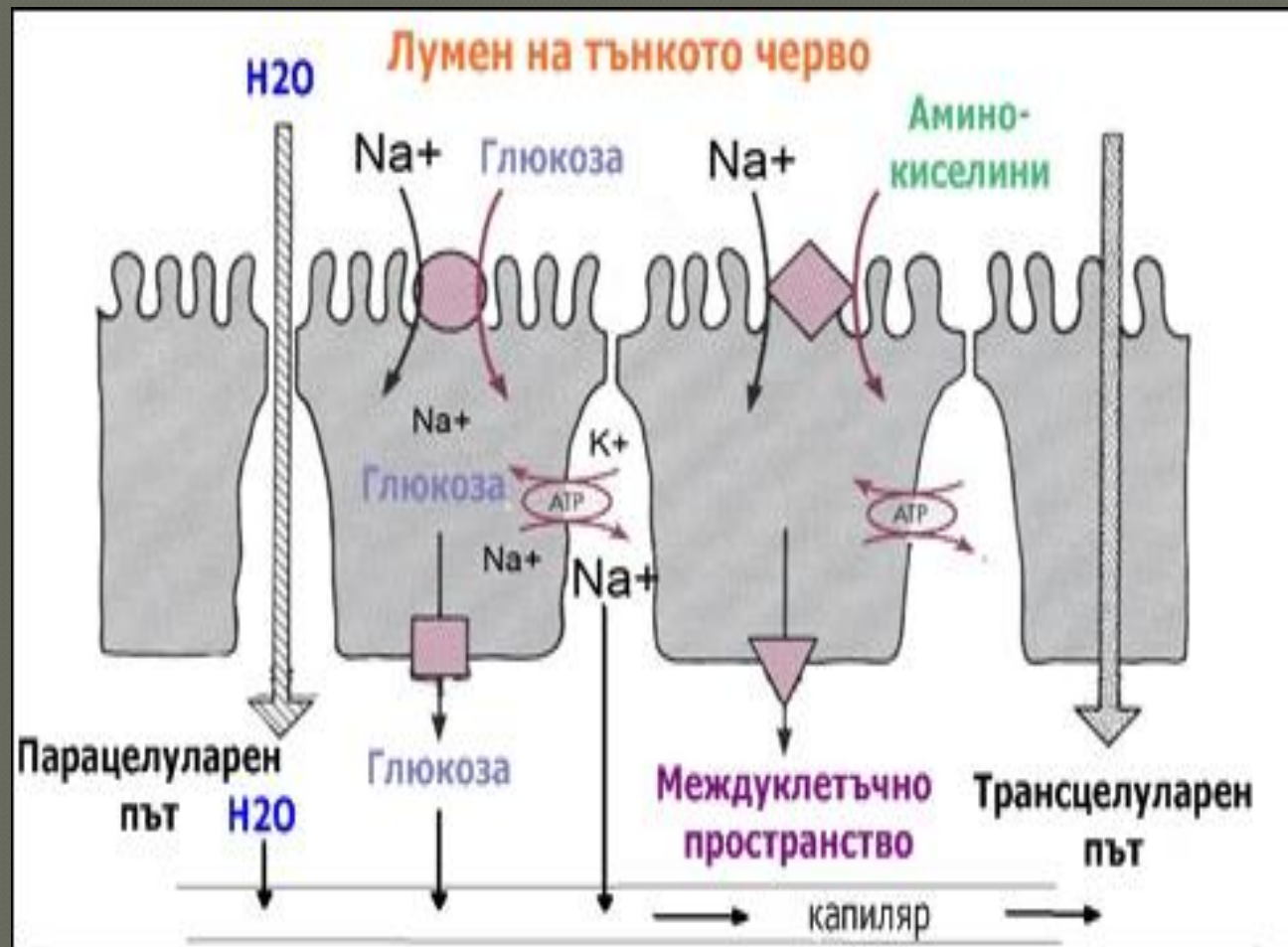


5 Loss of the phosphate restores the protein's original conformation.



6 K^+ is released and Na^+ sites are receptive again; the cycle repeats.

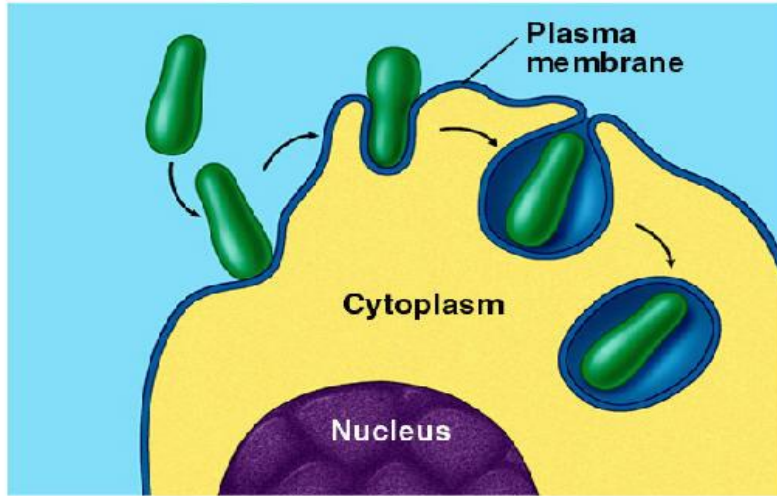
❖ Схема на вторично-активен транспорт (резорбция на глюкоза в тънкото черво)



❖ Эндоцитоза

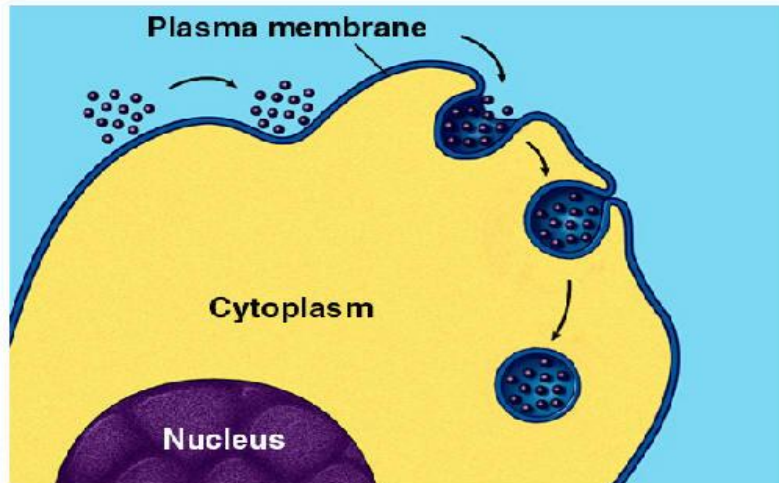
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission is required for reproduction or display.

Endocytosis – Phagocytosis



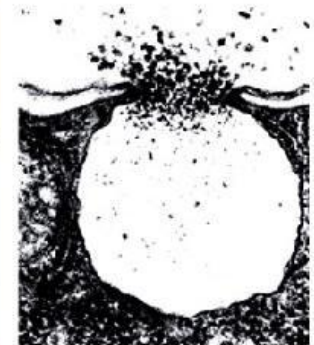
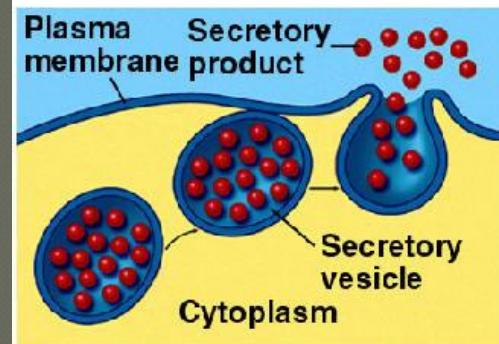
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission is required for reproduction or display.

Endocytosis – Pinocytosis



Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission is required for reproduction or display.

Exocytosis



Възбудимост и възбуждение

- **Дразнимост** - свойство на живата тъкан да реагира на въздействия от вътрешната или външната среда.
- **Възбудимост** - свойство на възбудимите тъкани (нервна и мускулна) да реагират на въздействия с процес на възбуждение.
- **Възбуждението** е **специфична промяна на електричния потенциал** на цитоплазмената мембрана на нервните или мускулните клетки.

Мембранен потенциал на покой

- Мембранныят потенциал на покой е разликата в електричния потенциал на вътреклетъчната и извънклетъчната повърхност на клетъчната мембрана. Тази разлика нормално е около 60 - 90 миливолта, като *вътреклетъчната повърхност е електроотрицателна спрямо извънклетъчната повърхност.*

- Уравнение на **Nernst** - за равновесен потенциал на даден йон

$$E_x \text{ (mV)} = \pm 61 \log C_{x_e}/C_{x_i}$$

- Уравнение на **GOLDMAN** - за мембранен потенциал на покой

$$E_M \text{ (mV)} = - 61 \log \frac{C_{Na_i} \cdot P_{Na_i} + C_{K_i} \cdot P_{K_i} + C_{Cl_e} \cdot P_{Cl_e}}{C_{Na_e} \cdot P_{Na_e} + C_{K_e} \cdot P_{K_e} + C_{Cl_i} \cdot P_{Cl_i}}$$

Видове възбудими мембрани

- **Електровъзбудими мембрани** са тези, които променят пропускливостта си за йони в зависимост от мембранный потенциал (мембраната на аксона, на мускулната клетка, на кардиомиоцита).
- **Електроневъзбудимите мембрани** променят пропускливостта си за йони в резултат на свързване на мембранный рецептори с невромедиатори (постсинаптичната мембрана) или под въздействие на някакъв вид енергия (мембраната на рецепторите на сетивните системи).

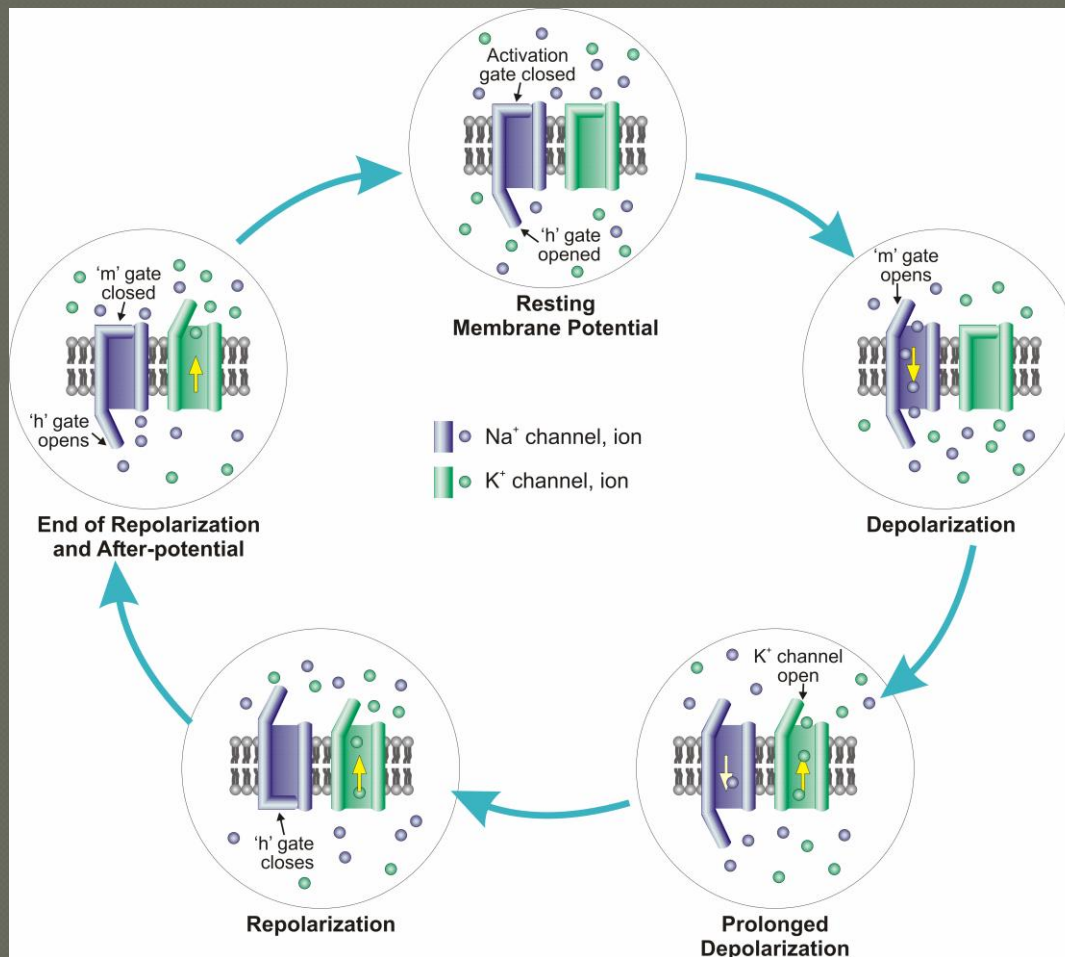
Характеристика на Локалния отговор

- Амплитудата му е пропорционална на силата на дразнителя (амплитудно кодиране на информацията за силата на дразнителя);
- Разпространява се със затихване в ограничен участък от мястото на генериране;
- Има възможност за сумиране на локалните отговори.

Акционен потенциал

- Под действие на достатъчно силен дразнител (прагов) в електровъзбудимата мембрана протичат последователно и за точно определено време следните промени: намаляване на мембранныя потенциал (деполяризация) до определена стойност, последвана от възстановяване на мембранныя потенциал (реполяризация). Съвкупността от тези промени се нарича **акционен потенциал**.

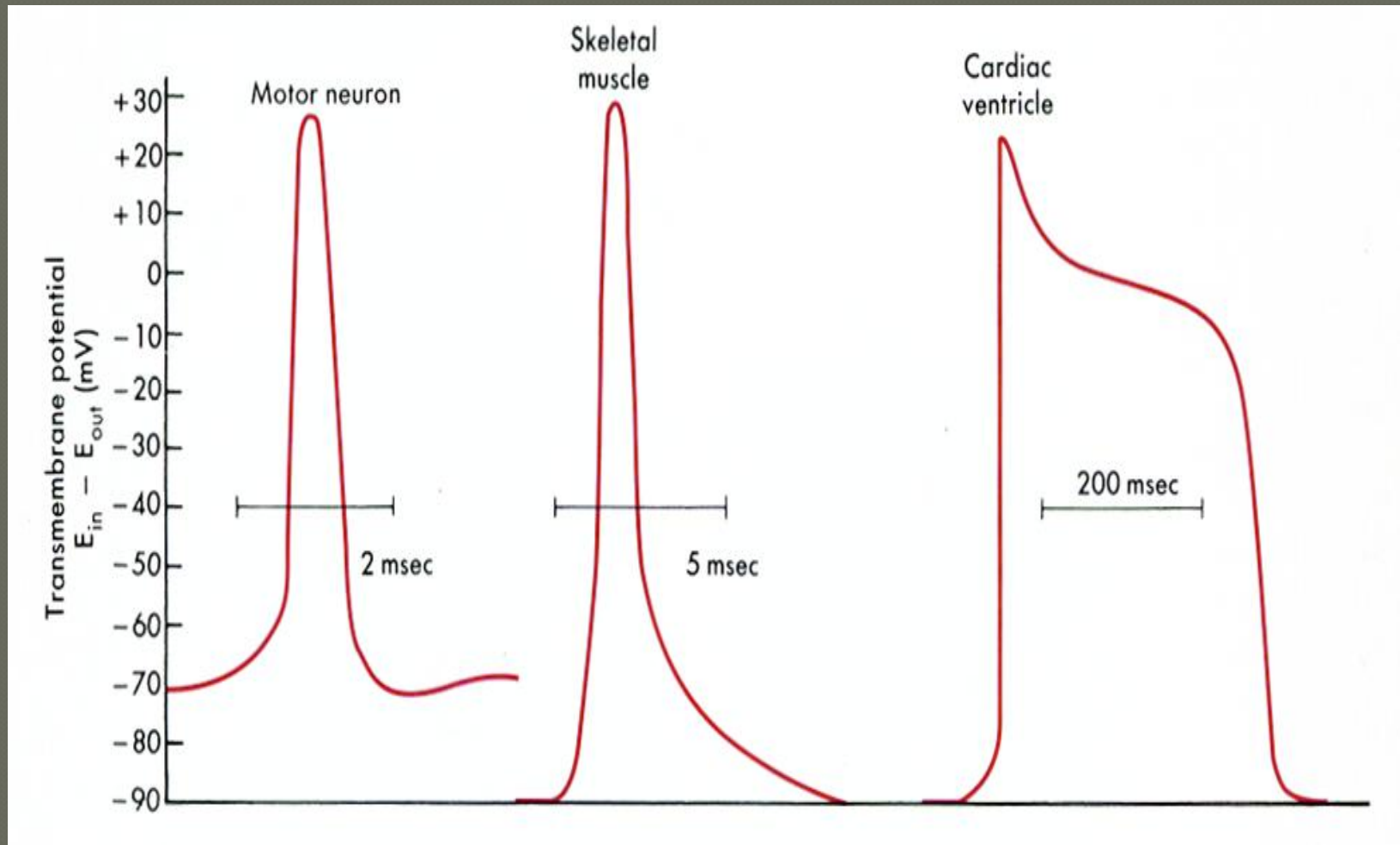
Потенциал-зависими натриеви канали



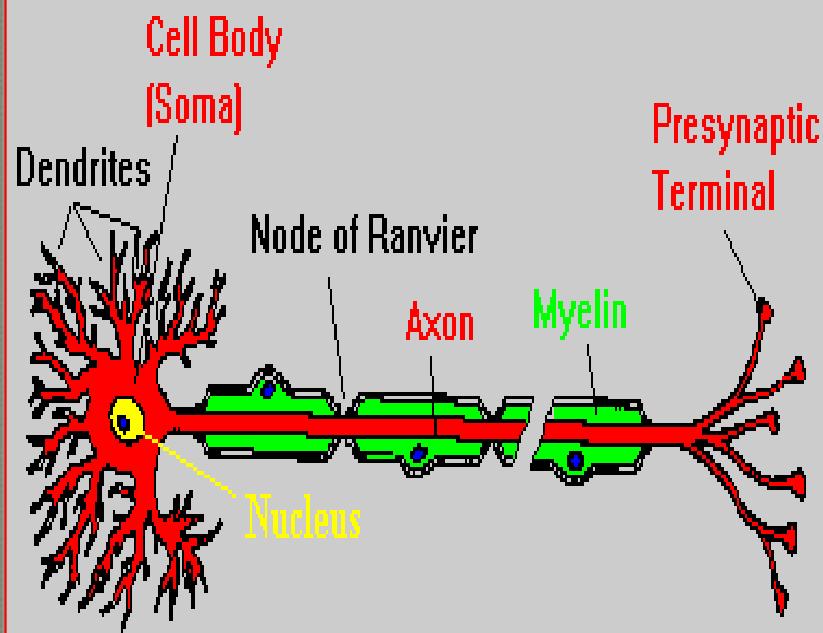
Характеристика на акционния потенциал

- закон за “всичко или нищо” - генерира се при достатъчно силен (прагов) дразнител
- честотно кодиране на информацията за силата на надпраговите дразнители – по-силните надпрагови дразнители водят до повишена честота на генерираните АП.

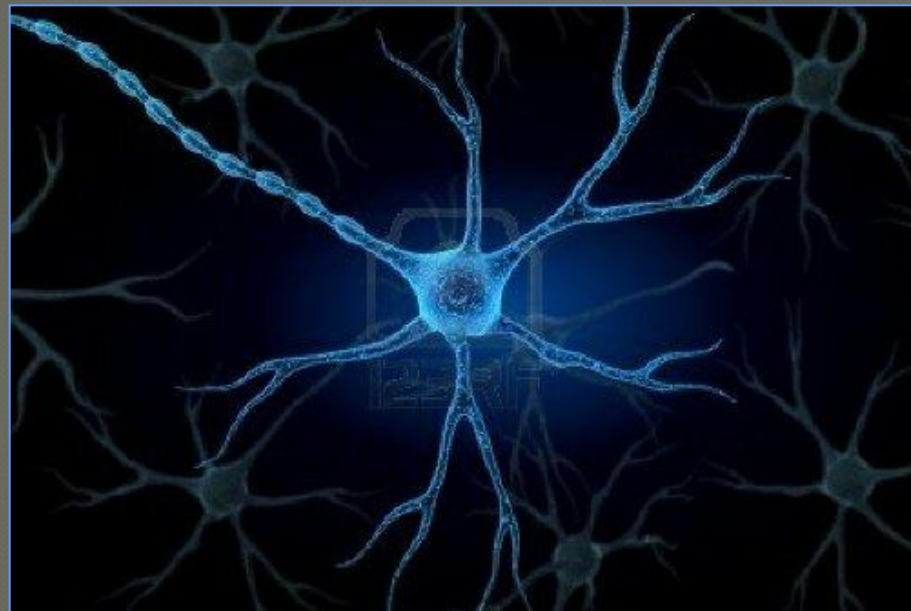
Електровъзбудимите мембрани при възбуждане генерират Акционен потенциал.

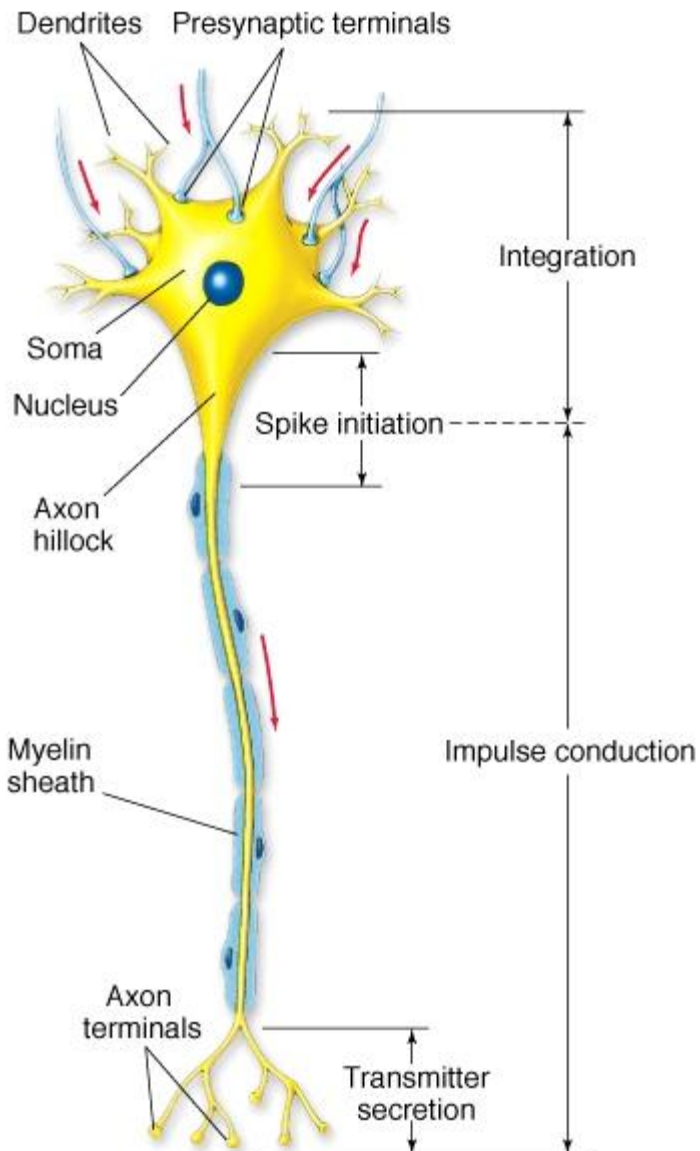


Основната функционална единица на ЦНС е невронът.



Неврон

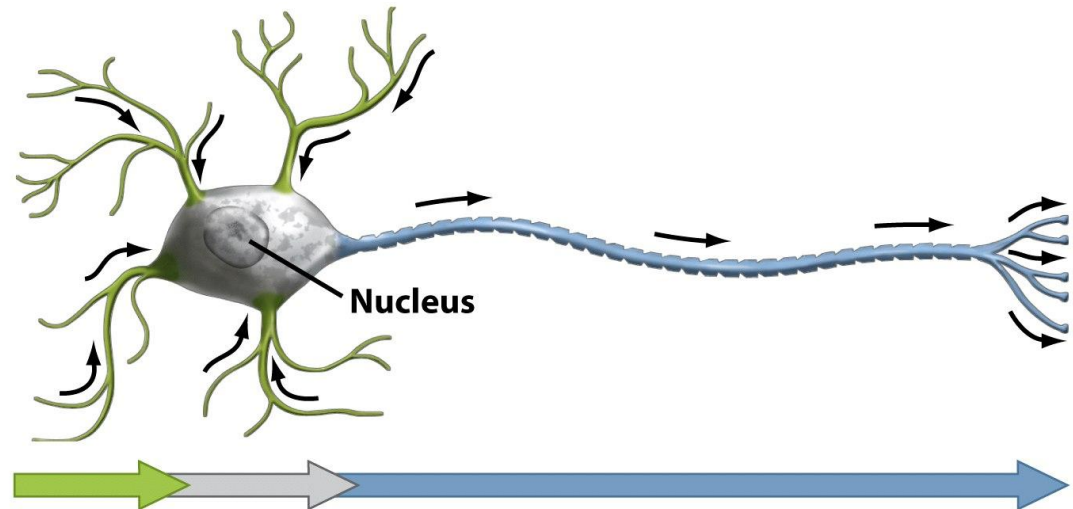




АП се генерира в областта на аксонното хълмче.

Върху дендритите и сомата окончават аксоните на множество неврони, чрез които идва информация от много входиове.

Information flow through neurons



Dendrites

Collect electrical signals

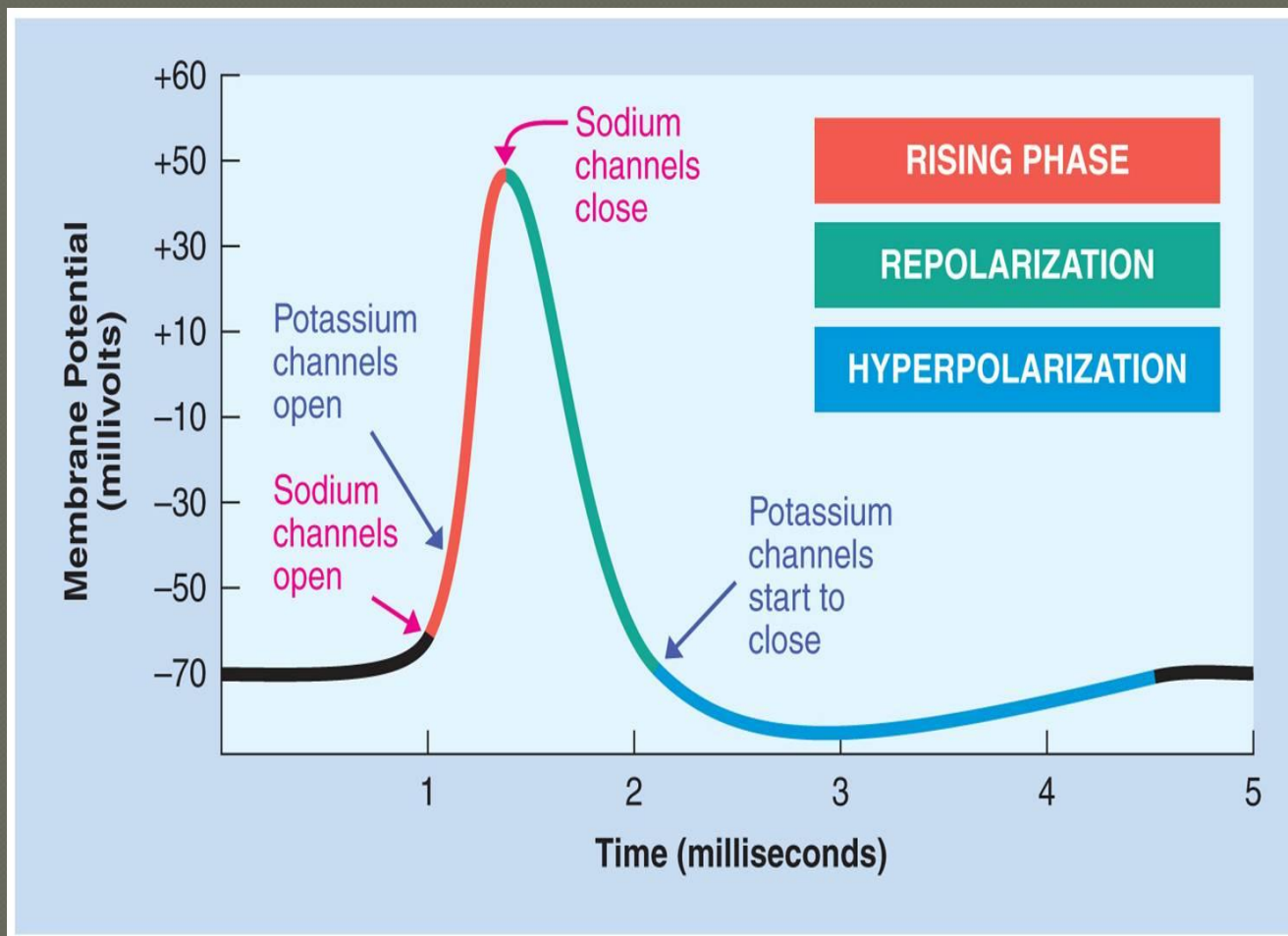
Cell body

Integrates incoming signals and generates outgoing signal to axon

Axon

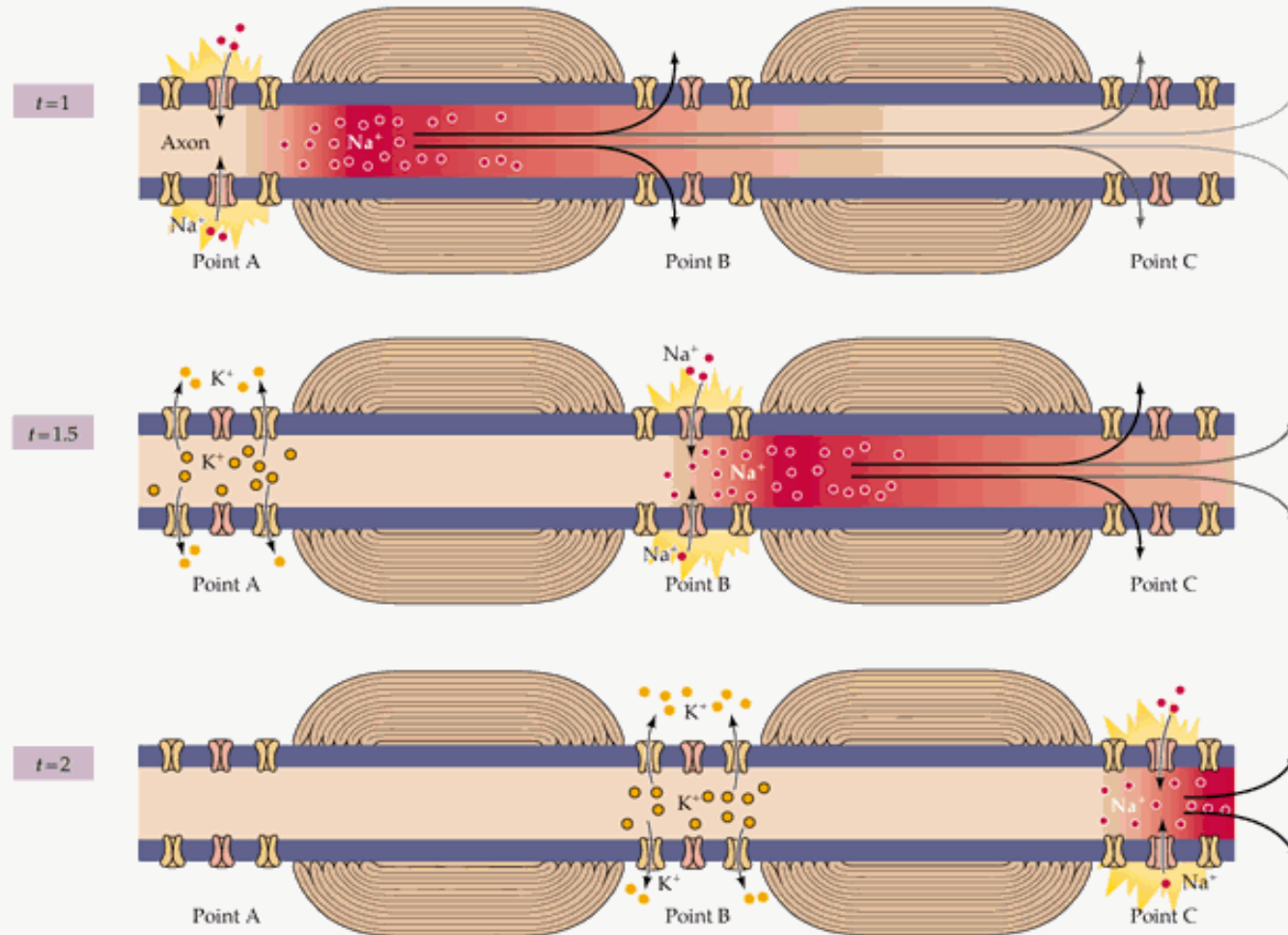
Passes electrical signals to dendrites of another cell or to an effector cell

Акционен потенциал на неврона



Разпространение на акционния потенциал

(B) Action potential propagation



Скоростта на предаване на възбудния импулс зависи от диаметъра на нервното влакно и от това дали е миелинизирано.

Видове нервни влакна

Table 2: Nerve Fiber Types and Nerve Blocking

Fiber Type	Function	Diameter (microns)	Myelination	Conduction Velocity (m/s)	Sensitivity to Nerve Block
Type A					
Alpha (α)	Proprioception, motor	12-20	Heavy	70-120	+
Beta (β)	Touch, pressure	5-12	Heavy	30-70	++
Gamma (γ)	Muscle spindles	3-6	Heavy	15-30	++
Delta (δ)	Pain, temperature	2-5	Heavy	12-30	+++
Type B	Preganglionic autonomic	<3	Light	3-15	++++
Type C					
Dorsal root	Pain	0.4-12	None	0.5-2.3	++++
Sympathetic	Postganglionic	0.3-1.3	None	0.7-2.3	++++

- Pain practitioners block the nerves transmitting pain impulses (Type A- δ , Type C)
- Lower concentrations of local anesthetic will only block the small unmyelinated and lightly myelinated (Type C and Type A- δ) fibers
- Middle-frequency currents (2,000-20,000 Hz) block smaller unmyelinated (Type C) and small myelinated (Type A- δ) fibers
- Larger fibers (Type A- α , β , γ) require high-amplitude currents and are usually spared in electrical, low-dose chemical (eg. labor epidural) blocks

Закони за провеждане на възбуждението по нервните влакна:

1. Закон за физиологичната цялост на нерва
2. Закон за двупосочното провеждане (в цялостния организъм е еднопосочно от възбуден към невъзбуден участък)
3. Закон за изолираното провеждане

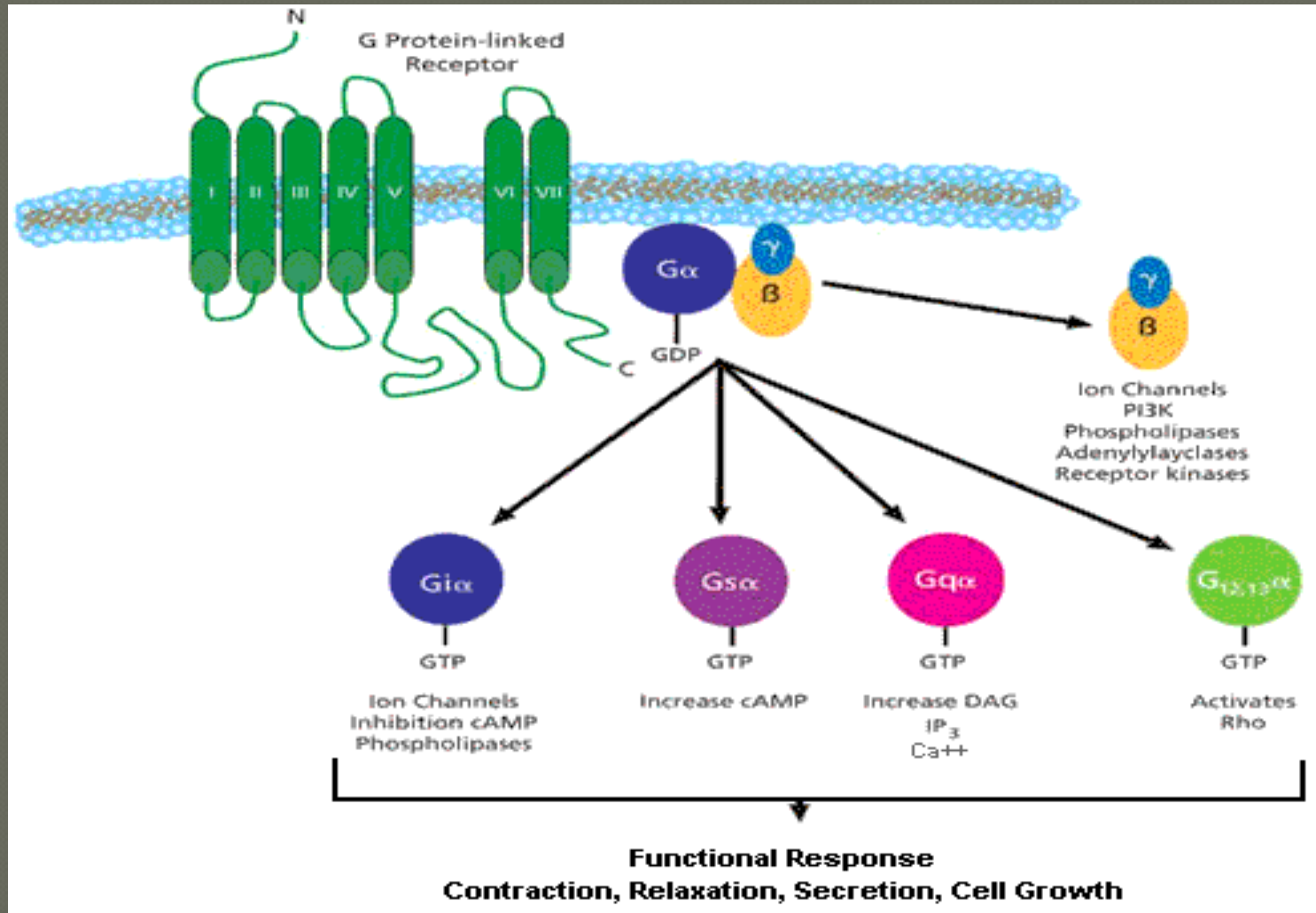
Механизми на междуклетъчна сигнализация

- ❑ За да осъществят своя ефект, сигналните молекули (лиганди) се свързват със специфични за тях рецептори, които според локализацията си биват :
 1. Мембранни
 2. Цитоплазмени
 3. Ядрени
- ❑ Броят на рецепторите в клетъчната мембрана може да варира:
 1. Регулация “надолу” настъпва при високи концентрации на съответния лиганд → интернализация на рецепторите
 2. Регулация “нагоре” при понижена концентрация на лиганда

Механизми на междуклетъчна сигнализация

- Сигналните молекули, които са липидоразтворими лесно преминават през клетъчната мембрана на прицелната клетка и се свързват с цитозолен или ядрен рецептор, повлиявайки белтъчната синтеза в клетката.
- Сигналните молекули, които не могат да преминат през клетъчната мембрана се свързват със специфичен рецептор върху нея.
- Лиганд-рецепторният комплекс активира специфичен G-протеин , локализиран по съседство.

- Нобелови лауреати за физиология и медицина за 1994 са Alfred G. Gilman и Martin Rodbell (USA) за откритието на G-протеините и тяхната роля в междуклетъчната сигнализация

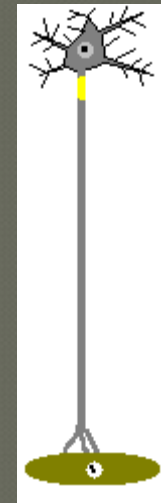


Механизми на междуклетъчна сигнализация

- Всички G-протеини притежават ясно изразен афинитет към GTP.
- Активираният G-протеин се свързва със специфичен ефекторен регулаторен ензим, отговорен за формирането на т.нар. вторичен посредник.
- Ефекторният ензим също като G-протеина се намира в клетъчната мембрана, докато вторичният посредник е водно-разтворимо съединение, поради което свободно дифундира в цитозола.
- Вторични посредници са: цАМФ, ИТФ и диацилглицерол, арахидонова киселина, Ca^{++} калмодулин, цГМФ.
- Вторичните посредници активират протеинкинази или тирозинкинази.

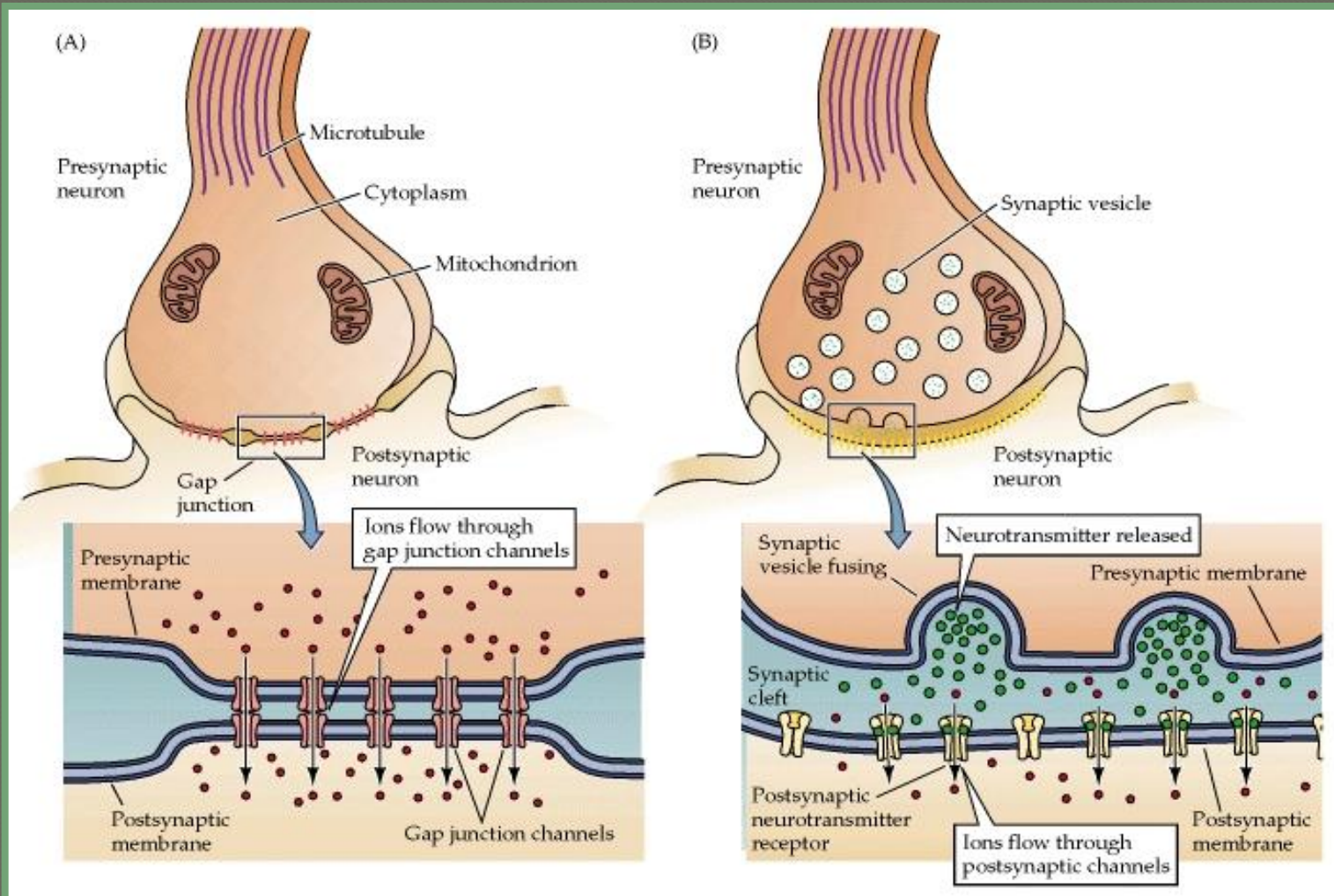
Синапс

- ❑ Синапсът е структура, която осъществява връзката между нервните клетки или между нервна и мускулна, или нервна и жлезиста клетка.
- ❑ Посредством синапсите става предаване на информация между тези клетки.
- ❖ Съществуват два вида синапси:
 1. Електрични
 2. Химични
- ❖ Всеки синапс има:
 1. Пресинаптична мембрана
 2. Синаптична цепка
 3. Постсинаптична мембрана



Видове синапси:

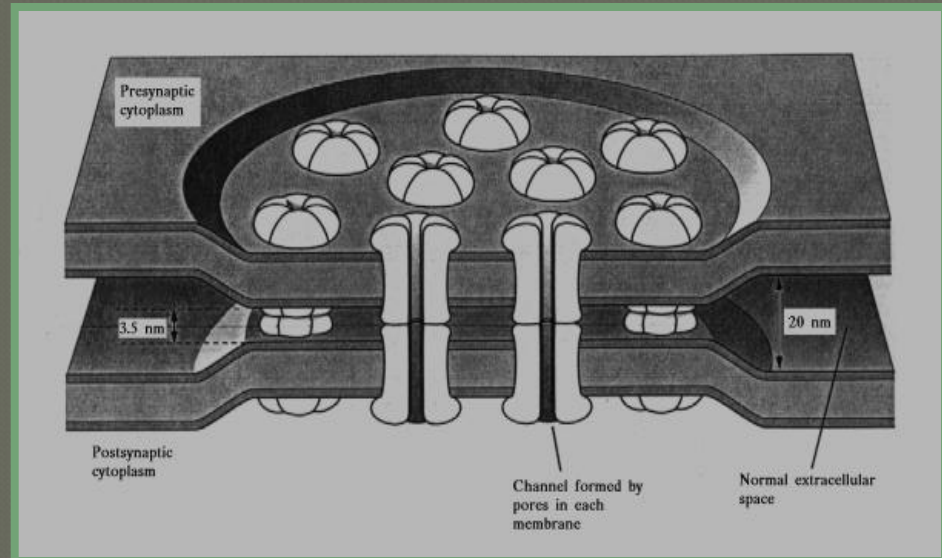
А) електрични Б) химични



Предаване на информация през електричен синапс

Характеристика:

1. Синаптичната цепка между мембраните на 2-те клетки е много малка (3,5nm)
2. Предаването на информация се осъществява чрез специален канал (конексон)
3. Каналът променя своята проводимост под влияние на pH, Ca^{++} и др. фактори
4. Предаването е с голяма скорост
5. Предаването е двупосочно



Предаване на информация през химичен синапс

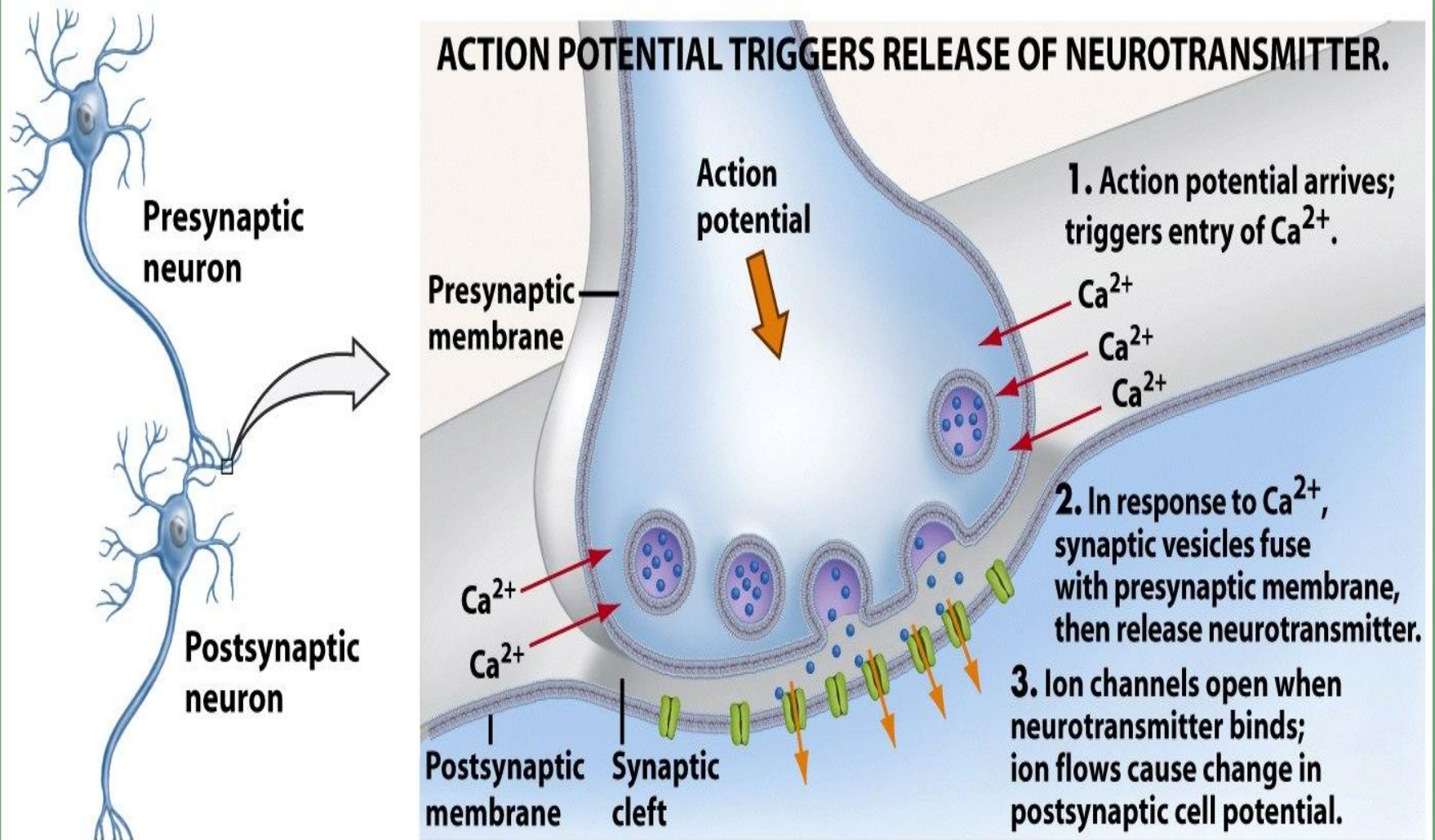


Figure 45-15 Biological Science, 2/e
© 2005 Pearson Prentice Hall, Inc.

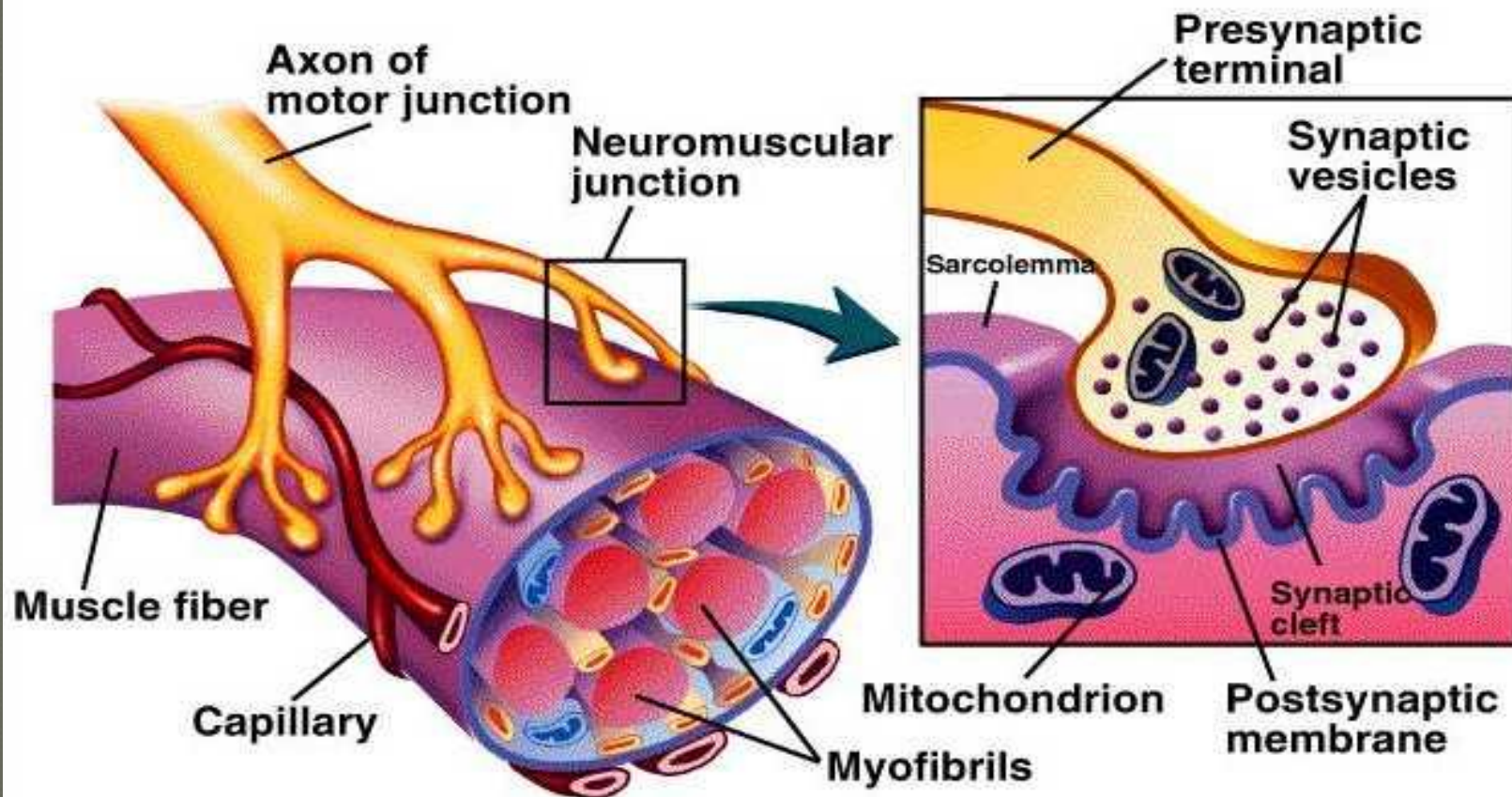
Предаване на информация през химичен синапс

○ Характеристика

1. Предаване чрез невротрансмитер (един неврон синтезира само 1 вид медиатор)
2. Синаптичната цепка е с размер 20-40 nm
3. Еднопосочно предаване от пре- към постсинаптична мембрана
4. Закъснение (синаптична задръжка)
5. Възможност за сумиране на ПСП
6. Настъпване на умора

Типичен пример за предаване на информация чрез химичен синапс е нервно-мускулният синапс.

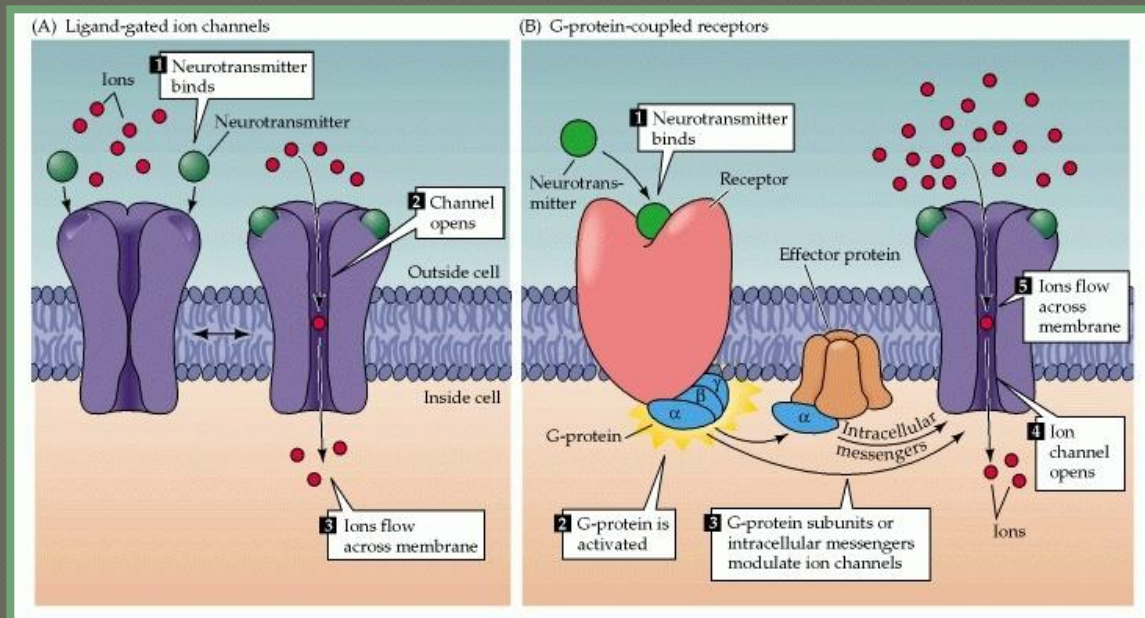
Neuromuscular Junction



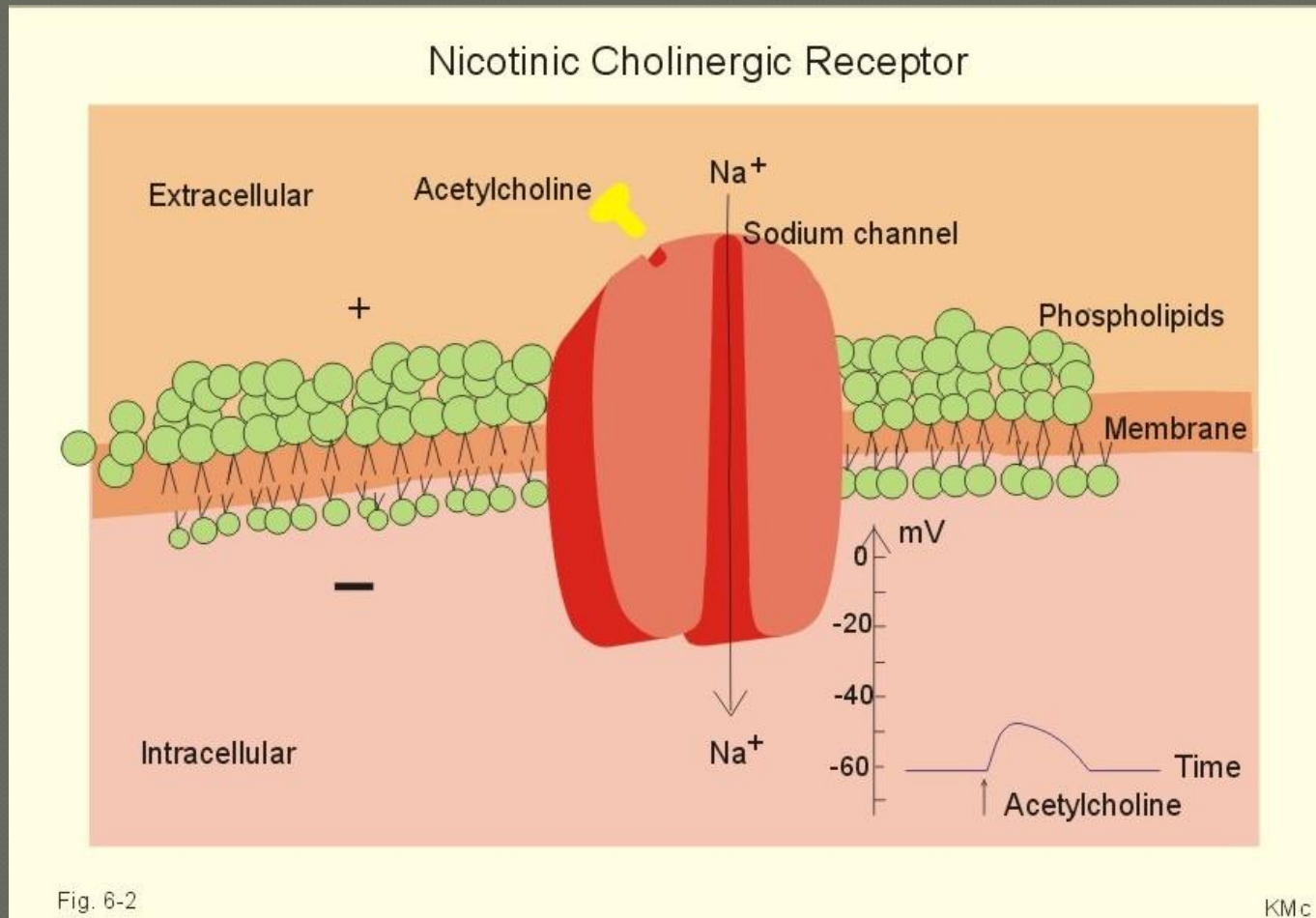
Медиаторът, отделен в синаптичната цепка се свързва със специфичен рецептор на постсинаптичната мембрана и това води до промени в проницаемостта ѝ за различни йони и се получава деполяризация (ВПСП) или хиперполяризация (ЗПСП), в зависимост от вида на отворените йонни каналчета.

Мембранните рецептори са 2 типа:

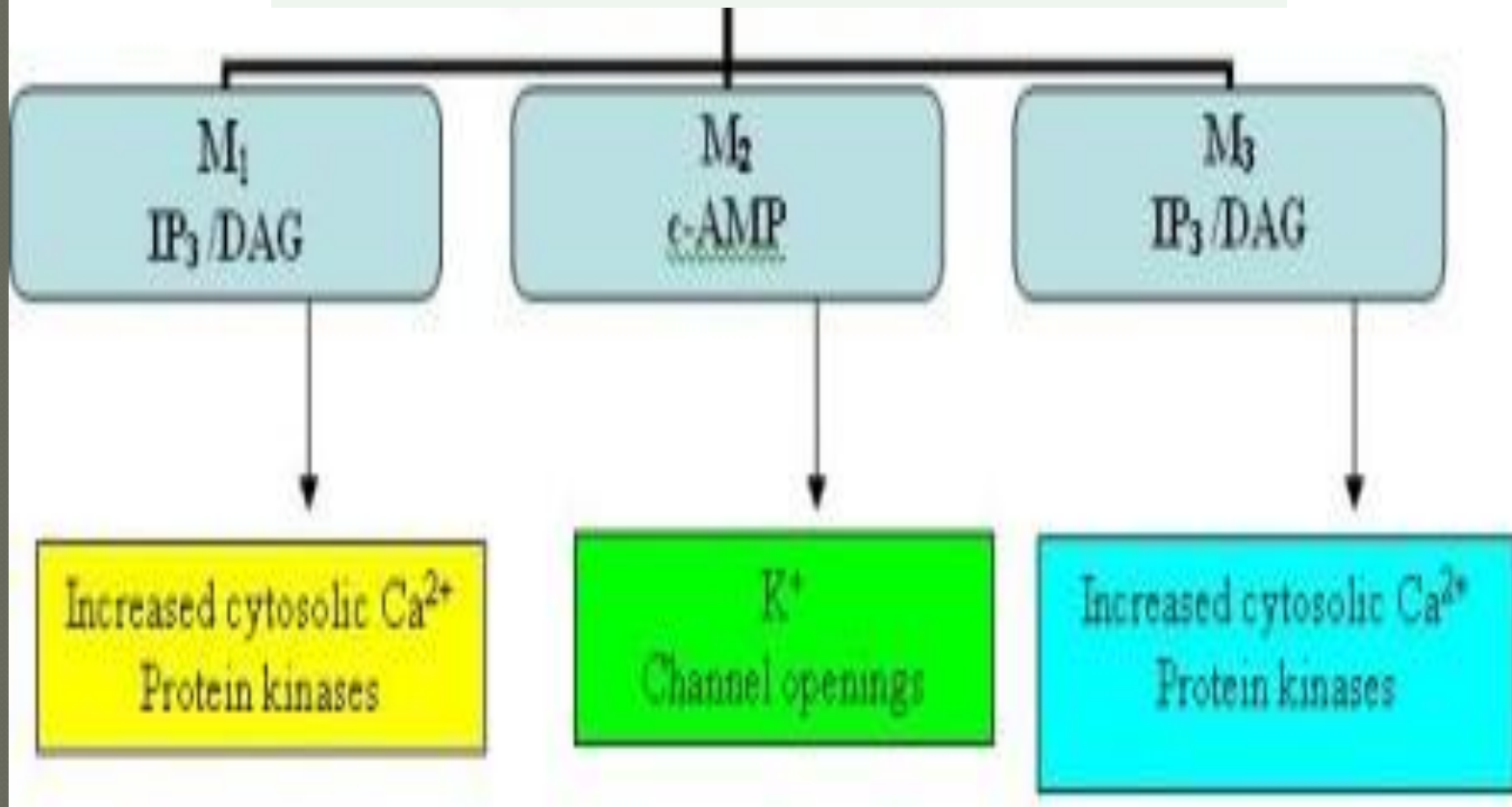
1. рецептори, контролиращи йонните каналчета директно (N-холинови рецептори; GABA – рецептори; глицинови рецептори; глутаматни рецептори)
2. рецептори, контролиращи йонните каналчета с помощта на G-протеин и вторични посредници



N – холинергични рецептори

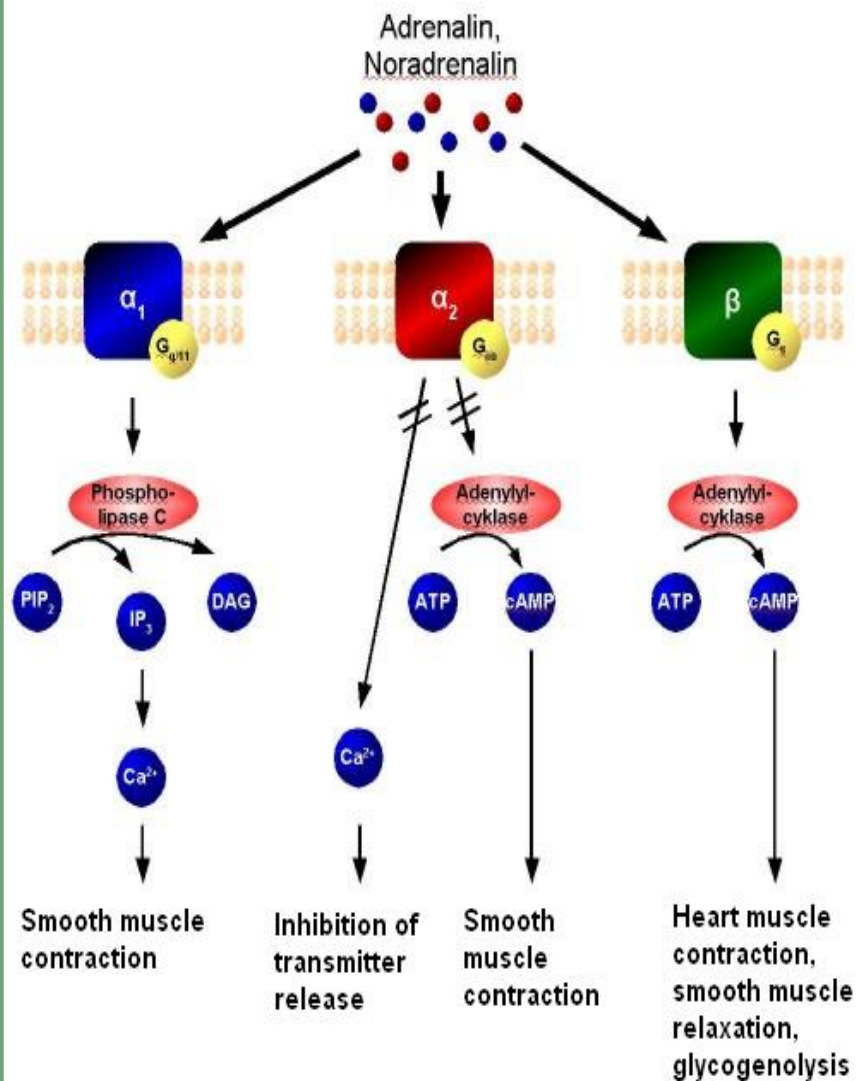


Мускаринові (m) холинергічні Рецептори



Адренергични рецептори

Alpha Receptors		Beta Receptors	
1. Vasoconstriction of <ol style="list-style-type: none"> Coronary arteries Veins 2. ↓motility of GIT smooth muscle cells			
α1 (postsynaptic)	α2 (presynaptic)	β1 (postsynaptic)	β2 (postsynaptic)
Gq protein coupled Activates Phospholipase C PIP2 → IP3 + DAG	Gi protein coupled Inhibits Adenyl Cyclase ATP → X → cAMP	Gs protein coupled Activates Adenyl Cyclase ATP → cAMP	
1. Vasoconstriction of blood vessels of <ol style="list-style-type: none"> Skin GIT Kidney Brain 2. Contraction of smooth muscles of <ol style="list-style-type: none"> Ureter Vas deferens Urethral sphincter Uterus Ciliary body (mydriasis) 3. Glucose metabolism <ol style="list-style-type: none"> Gluconeogenesis Glucolysis 	1. Glucose metabolism <ol style="list-style-type: none"> Inhibits insulin release Stimulates glucagon release 2. Contraction of anal sphincter 3. Inhibits release of Norepinephrine	1. The heart <ol style="list-style-type: none"> ↑heart rate (+ chronotropic) ↑impulse conduction (+dromotropic) ↑contraction (+ inotropic) ↑ejection fraction 2. ↑renin release by Juxtaglomerular cells 3. ↑hunger <ol style="list-style-type: none"> ↑ghrelin release by stomach 	1. Smooth muscle relaxation of <ol style="list-style-type: none"> Bronchus Bronchioles Detrusor muscle Uterine muscle 2. Contraction of urethral sphincter 3. ↑renin release by Juxtaglomerular cells 4. Glucose metabolism <ol style="list-style-type: none"> Inhibits insulin release Stimulate <ol style="list-style-type: none"> Gluconeogenesis Glucolysis 5. Lipolysis 6. Thickened salivary secretion



Механизъм на действие на адренергичните рецептори:

Адреналинът и норадреналинът са лиганди, които се свързват с α_1 , α_2 или β -адренергични рецептори. Свързването с α_1 активира G_q , което води до повишаване на вътреклетъчната концентрация на Ca^{2+} → съкращение на гладко-мускулните клетки.

Свързването с α_2 чрез G_i , който понижава $cAMP$ → отпускане на гладко-мускулните клетки.

β рецепторите са свързани с ефекта на G_s , повишава се $cAMP$ → контракция на миокард (β_1) и отпускане на гладко-мускулните клетки (β_2), защото те могат да се свързват и с G_i .

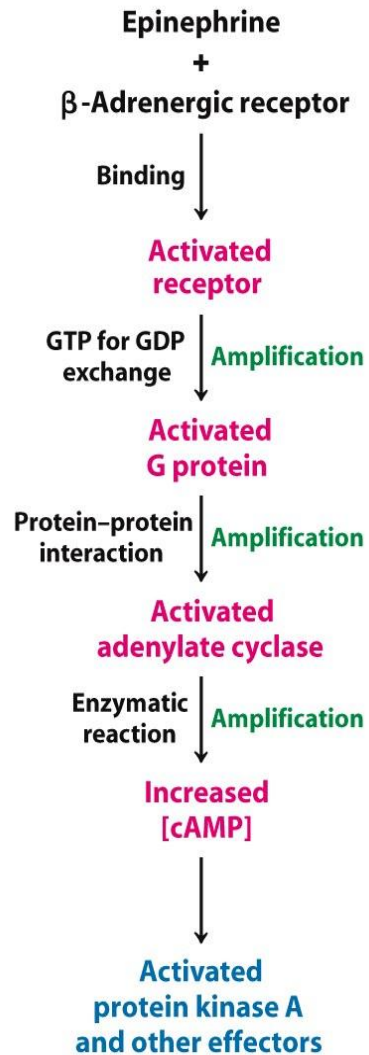


Figure 14.9
Biochemistry, Seventh Edition
 © 2012 W. H. Freeman and Company

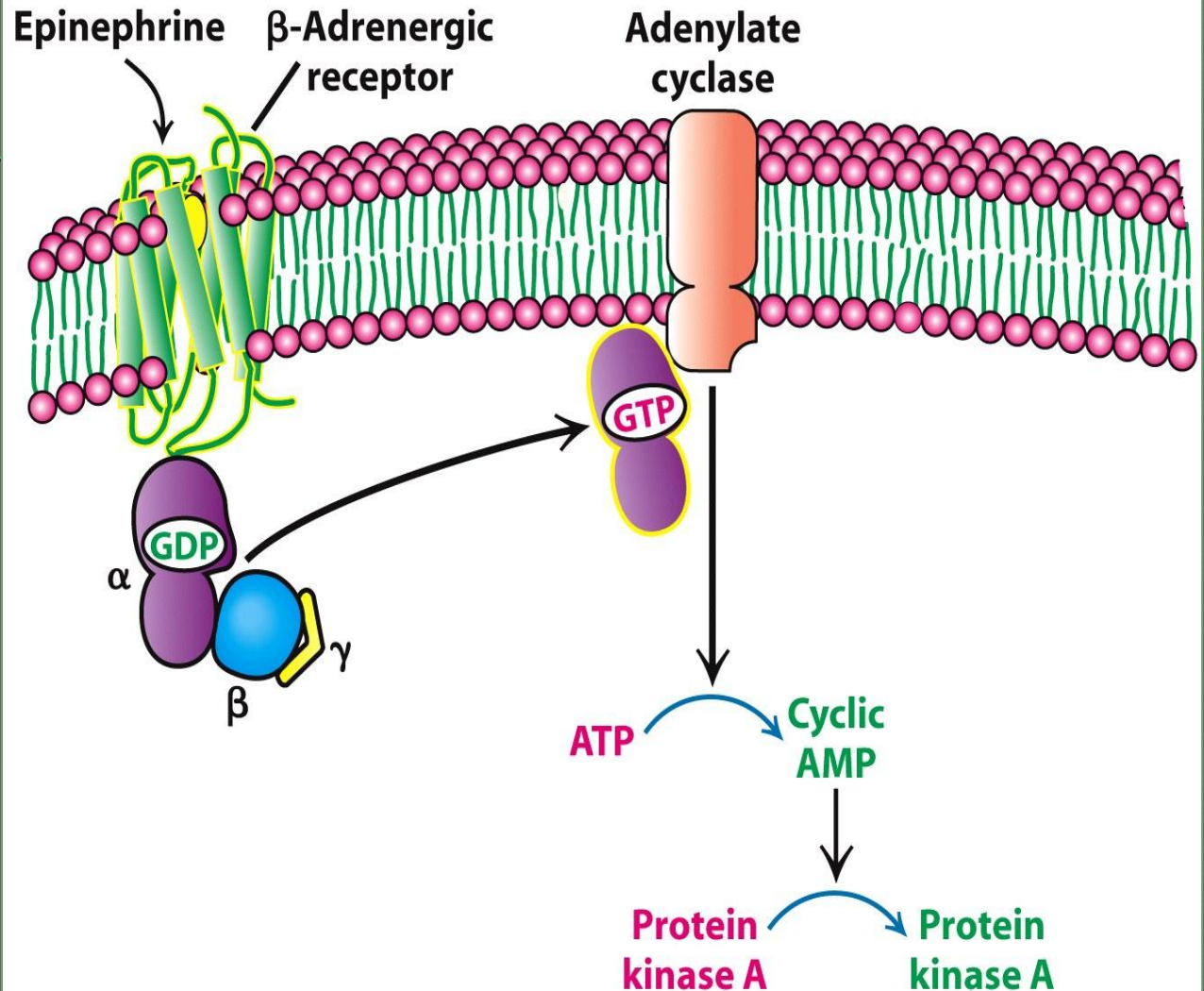


Figure 14.6
Biochemistry, Seventh Edition
 © 2012 W. H. Freeman and Company