

Цитофизиология

Клетъчен метаболизъм, клетъчен транспорт

Д-р Дорка Вучидолова, дм

к-ра „Анатомия, хистология, цитология и биология“

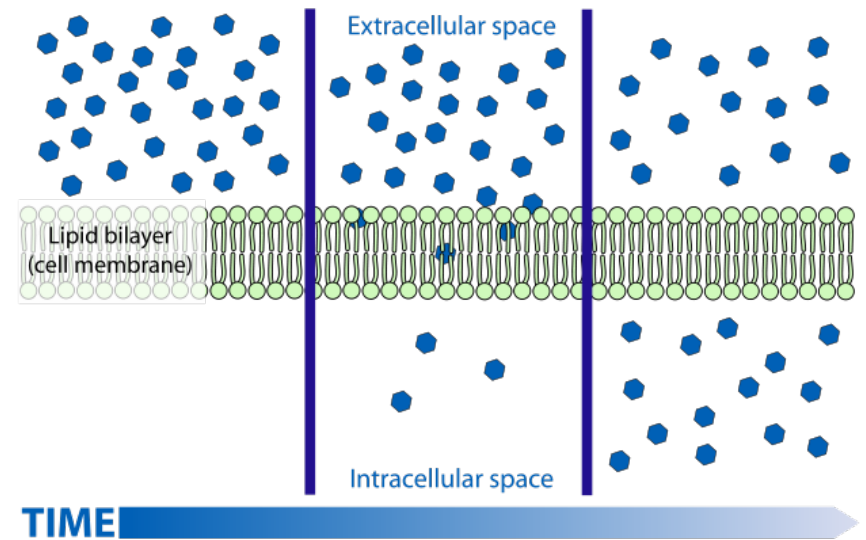
23-27.03.2020

- I. Основният физиологичен процес, който характеризира живата материя е **клетъчния метаболизъм** (обмяна на веществата).
- Този процес представлява комплекс от два противоположни и взаимосвързани процеса - анаболизъм (асимиляция) и катаболизъм (дисимиляция).
- При **анаболизма** в клетката постъпват вещества от околната среда и енергията в тях.
- При **катаболизма** се разграждат постъпилите вещества и се освобождава енергията, включена в тях.

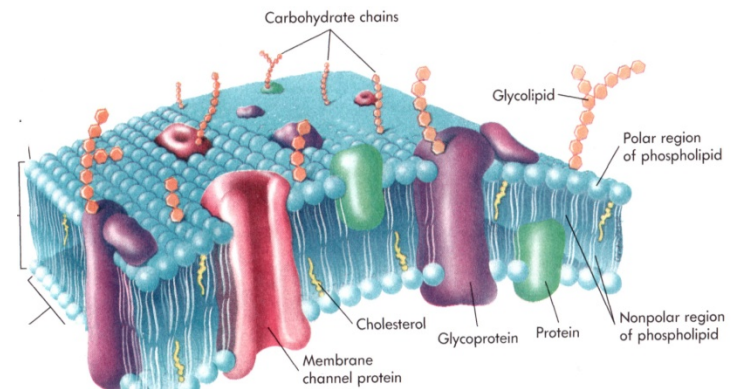
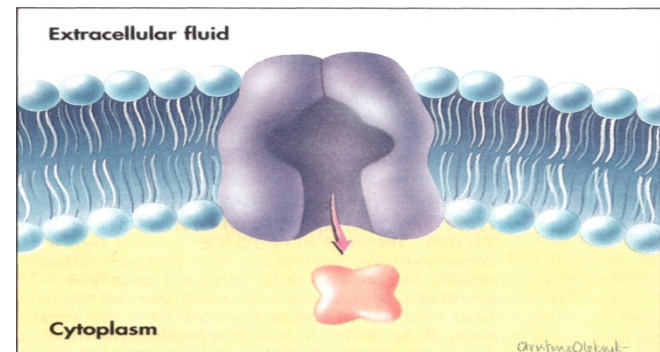
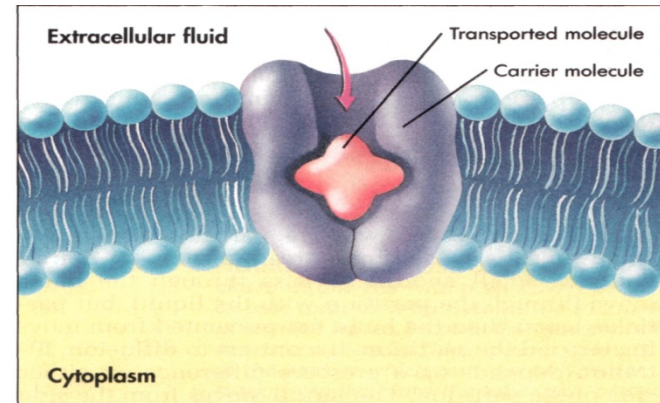
- Обменните процеси в клетката могат да бъдат представени в следната последователност: поемане на храната от околната среда, смилане на веществата, усвояване на веществата (анаболизъм), разграждане на част от тях (катаболизъм) приемане на енергията им и отделяне на отпадъчните продукти.

- **II. Мембранен транспорт** включва:
 - 1. преминаване на йони и малки молекули, чрез пасивен и активен транспорт и
 - 2. транспортиране посредством цитоза.
- Пренасянето на йони и малки молекули през клетъчната мембрана се осъществява по принципите на пасивния и активния транспорт.

- **Проста дифузия** - молекули на водата, йони и малки молекули преминават през клетъчната мембрана от разтвор с по-висока към разтвор с по-ниска концентрация.

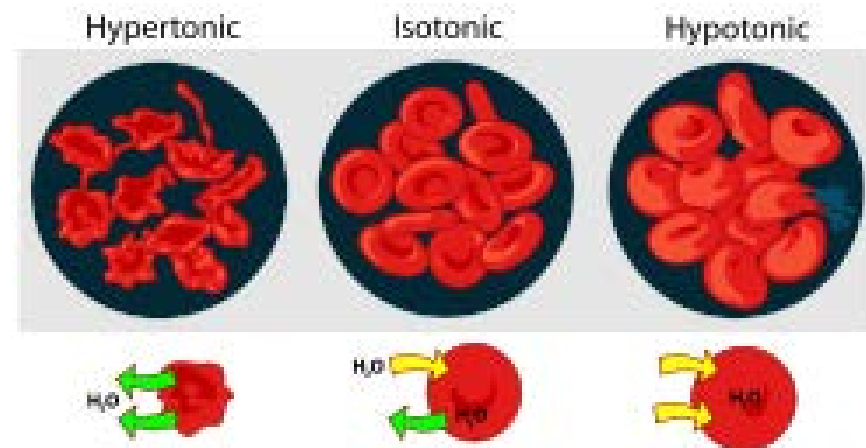


Облекчена дифузия -
когато молекули се
свързват с **молекули –**
преносители в
клетъчната мембрана
или преминават през
канал в нея от област
с по-висока към места
с по-ниска
концентрация.

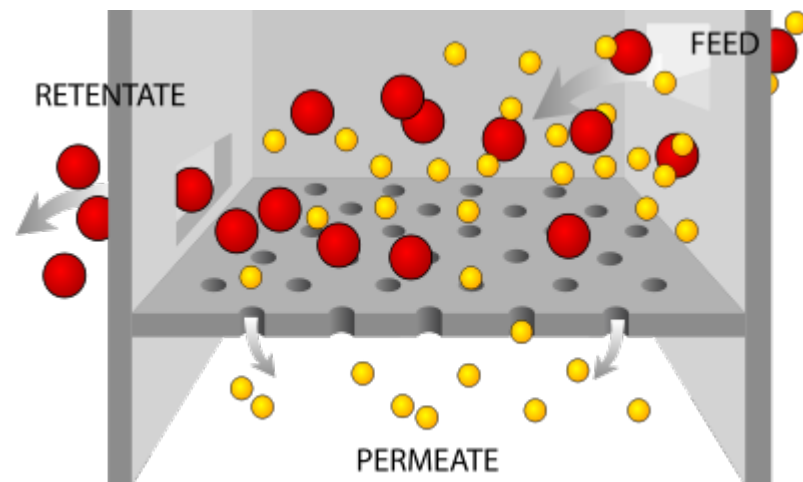


Ако концентрацията на разтвора от двете страни на мембраната е **еднаква**, няма движение на вода и този разтвор се нарича **изотоничен**.

Разтворът с **0,9% натриев хлорид** е изотоничен с междуклетъчното пространство.

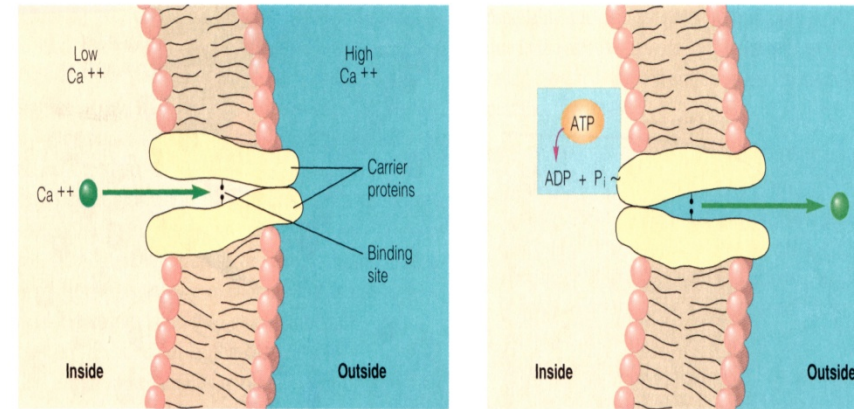


- **Филтрация е** движението на водата и разтворените молекули през **полупропусклива мембрана** в зависимост от големината на мембранните пори.



- **Осмозата** е процес на транспорт на молекулите на разтворителя през полупропускливата мембрана от място с **ниска осмотична** към място с **по-висока осмотична концентрация**.

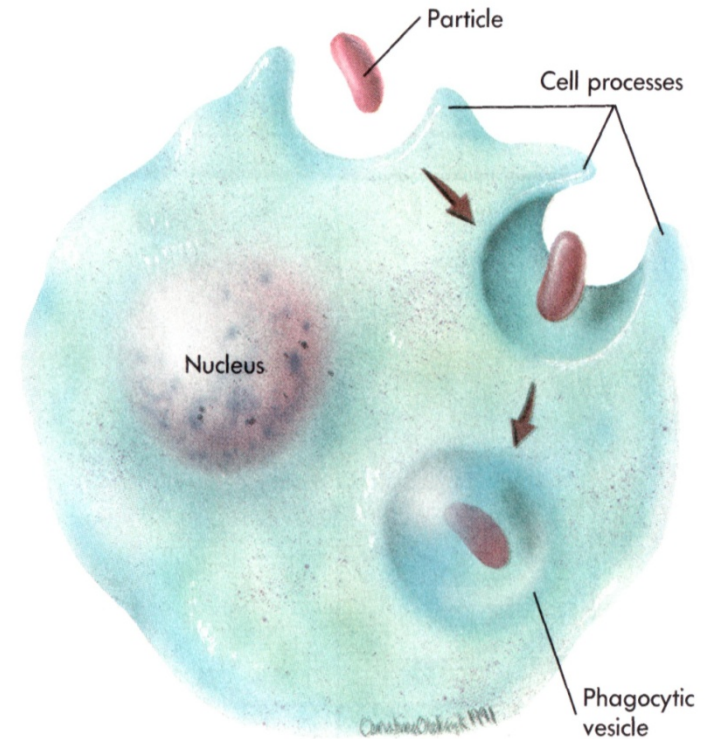
- **Активен транспорт** - процес на движение на вещества през клетъчната мембрана **срещу концентрационния градиент**.
- Този процес е **енергетично зависим**.



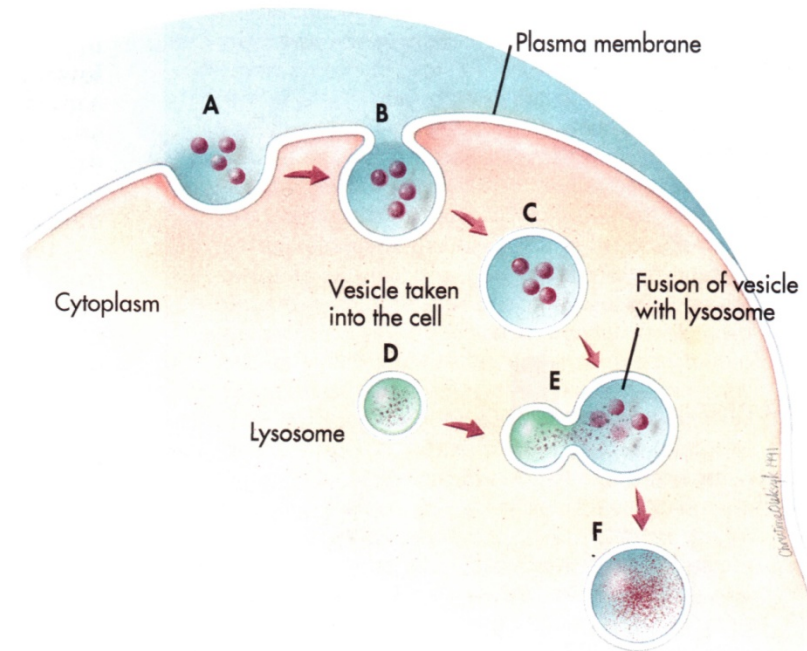
I
A model of active transport showing the hingelike motion of the protein subunits.

2. Транспорт, чрез **ендоцитоза** (пиноцитоза, фагоцитоза и рецептор-медирана ендоцитоза) и **екзоцитоза**.

- **Фагоцитозата** (cell eating) е процес на смилане на твърди частици и бактерии. Клетъчната мембрана образува издавания, които обхващат твърдите частици. Тези везикули се окъсват от мембраната като фагозоми (**phagosome**).

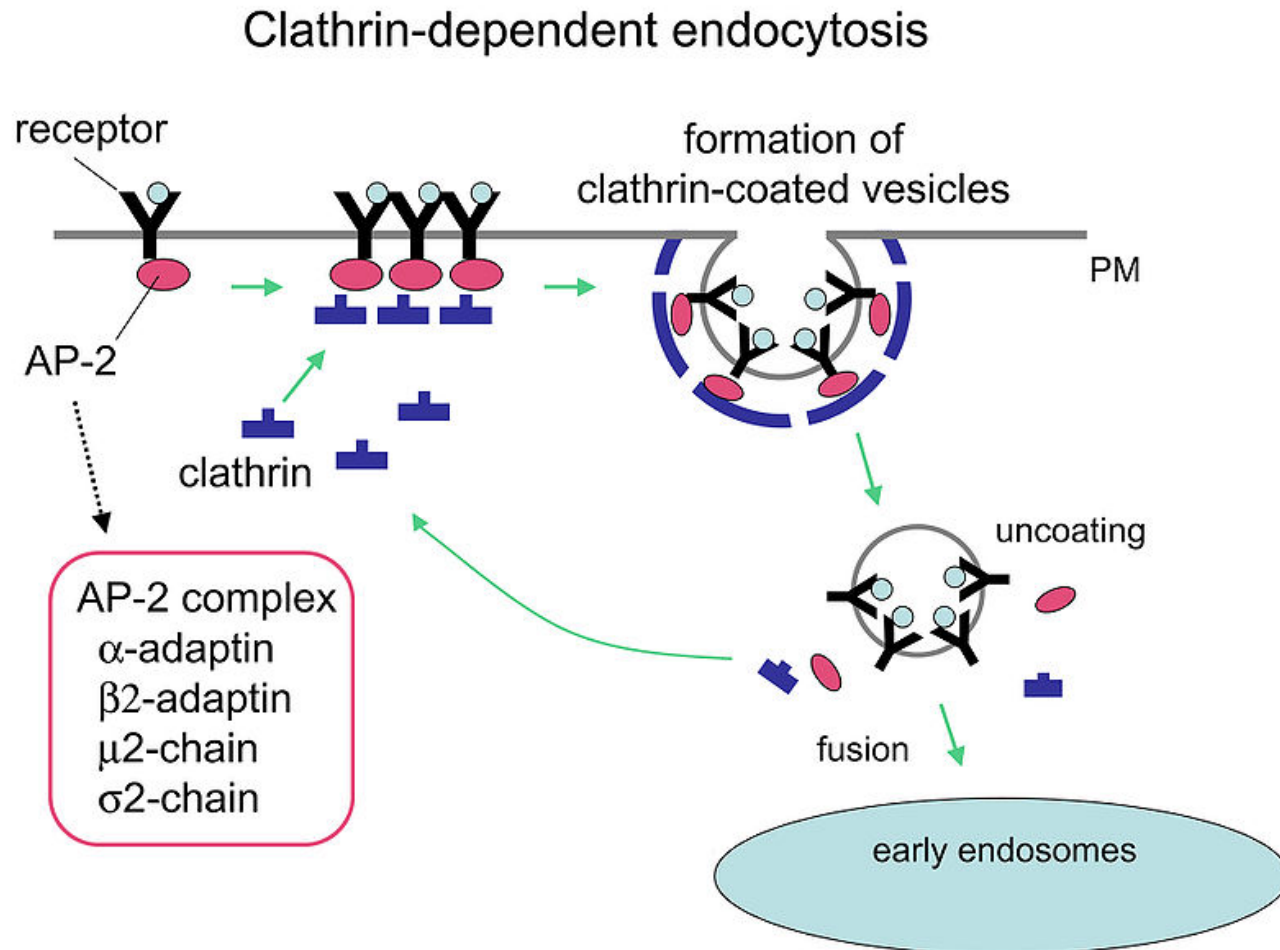


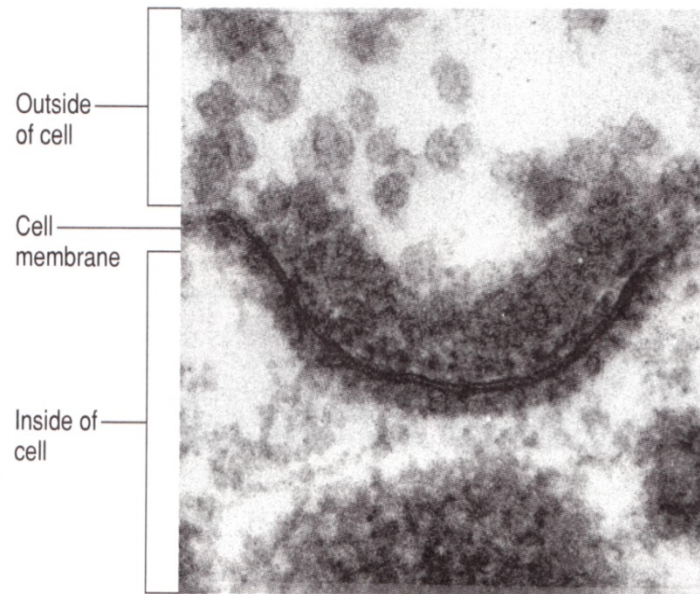
- **Пиноцитозата** (cell drinking) е процес на разграждане на течни вещества.
- Клетъчната мембрана се вгъва и огражда течния материал, образувайки гладка везикула (non selective). Тази везикула се откъсва от клетъчната мембрана като пиноцитозна везикула (**pinocytotic vesicle**).



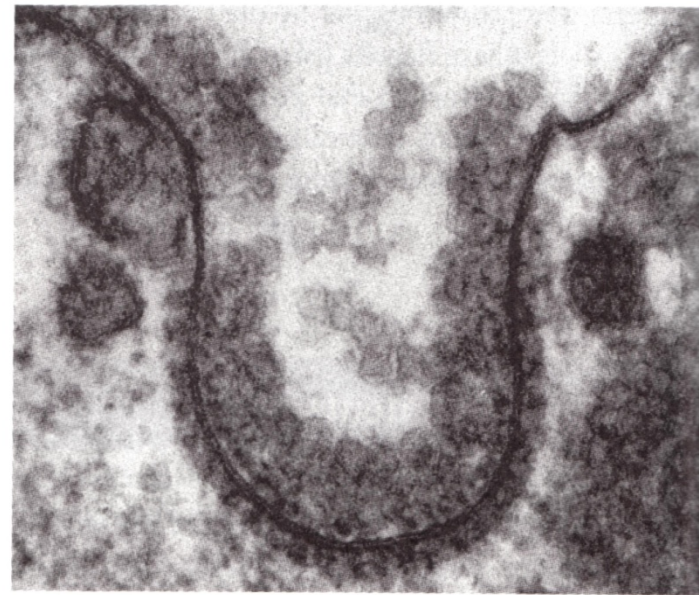
- В клетката се откриват два вида пиноцитозни мехурчета - **гладки** (не избирателни) и **покрити** (избирателни, специфични).

- **Покрити везикули (cell-coat vesicles)**
- Участват в рецептор-медираните процеси, свързани с внасянето на строго определено вещество в клетката.

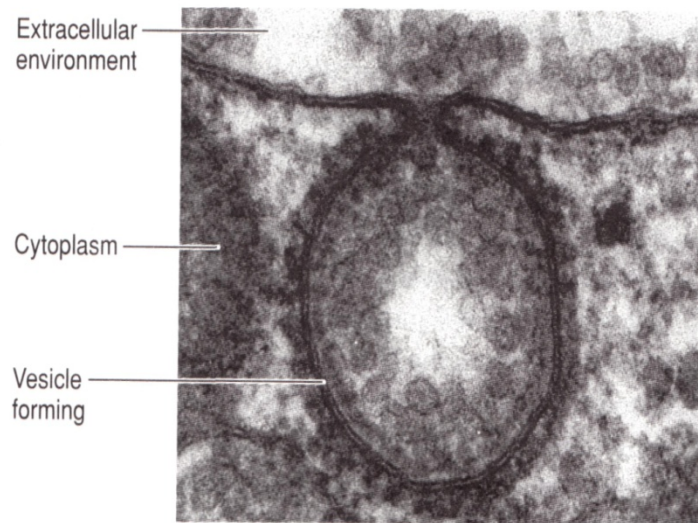




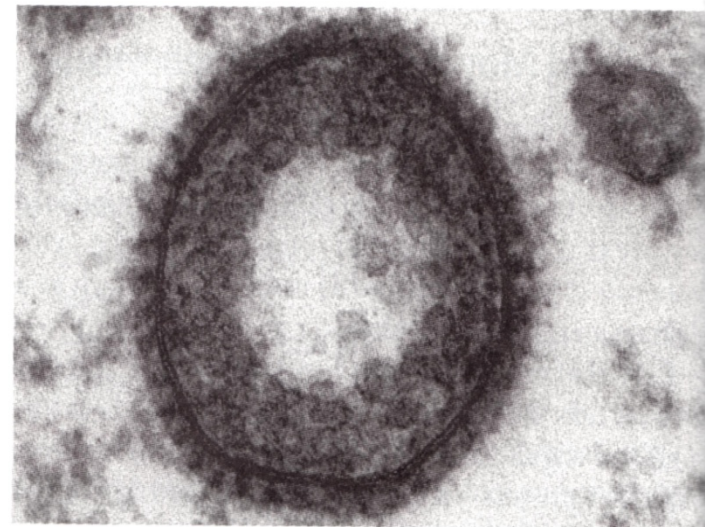
(1)



(2)

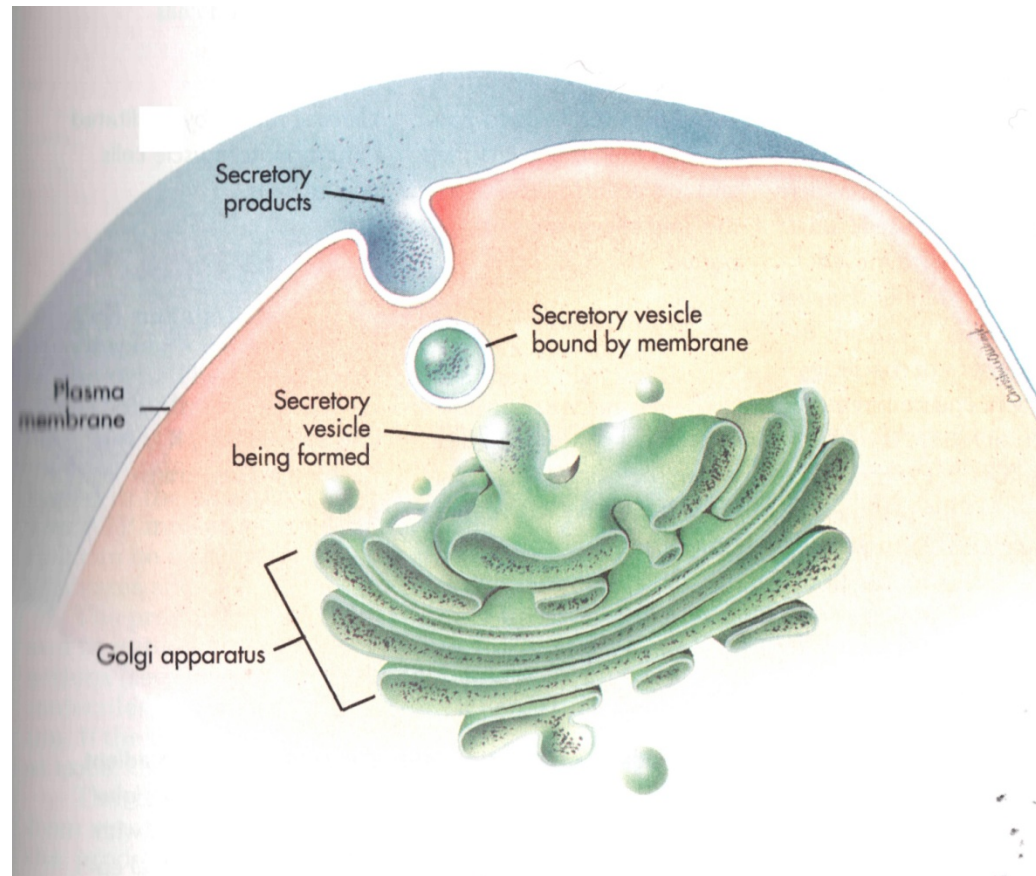


(3)



(4)

- **Екзоцитоза** процес на везикуларен транспорт, изнасящ вещества извън клетката.



- От морфологична гледна точка се различават три начина на секреция - мерокринна, апокринна, и холокринна.
- **Мерокринната** секреция е свързана със запазване целостта на клетката.
- Така секретират серозните, слюзните и потните жлези. Този начин на секретиране е характерен за някои ендокринни клетки.

- **Апокринната** секреция се изразява в натрупване на секреторния продукт в апикалната част на клетката и отделянето му заедно със значителна част от цитоплазмата. Така секретират големите потни жлези, жлезите на външния слухов проход и в клепачите.
- **Холокринната** секреция се изразява в цялостно разпадане на клетката и заедно с това отделяне на натрупаните секреторни продукти. Мастните жлези секретират по холокринен начин.

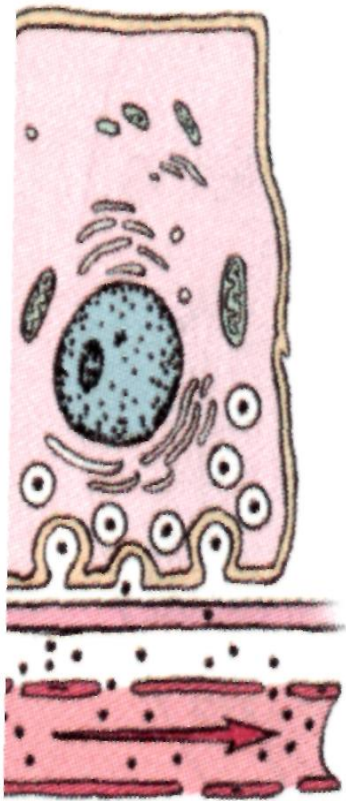
Клетъчно сигнализиране

- **Клетъчното сигнализиране** представлява система от сигнали, които позволяват на клетките на многоклетъчния организъм да комуницират помежду си като координират своята дейност за да запазят целостта и оптималното си състояние.
- Значението на такъв "контрол" върху клетъчното делене може да се разбере, като се има предвид, че изчезването на контрола довежда до появата на ракови клетки, което в крайна сметка води до смъртта на организма.

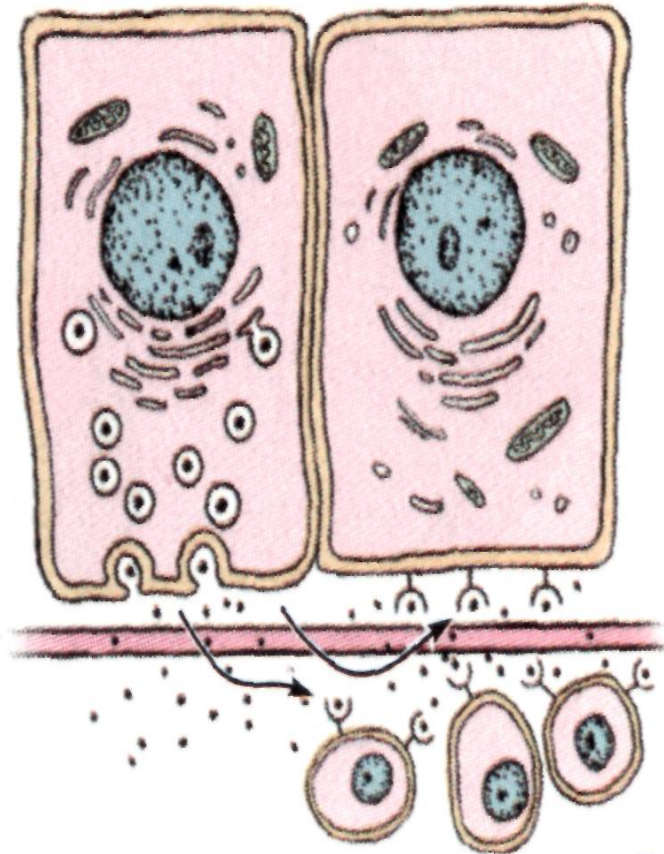
- Стотиците **сигнални молекули**, образувани в клетките, могат да се секретират, чрез екзоцитоза да преминават през клетъчната мембрана, чрез дифузия или могат да останат плътно свързани с клетъчната мембрана на съответната клетка.
- Тези сигнални молекули могат да бъдат: **протеини, аминокиселини, нуклеотиди, стероиди, производни на мастните киселини и разтворени газови молекули** (азотен оксид и въглероден оксид).

- Сигналните молекули се свързват обикновено със специални рецептори (клетъчни рецептори) намиращи се в прицелните или **таргетните клетки** (target cells). В резултат на това взаимодействие се осъществява каскада от вътреклетъчни реакции, променящи състоянието на клетката.
- Извънклетъчните сигнални молекули се наричат **лиганди**.
- Друг начин на междуклетъчно сигнализиране се осъществява посредством **цепковидните контакти** (gap junctions).

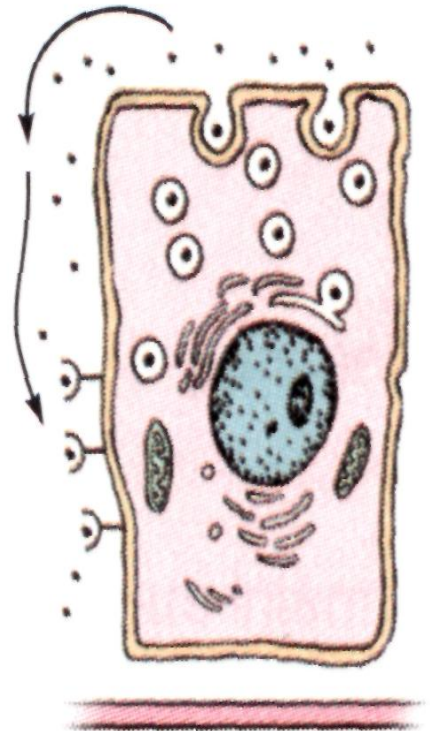
- Сигналните молекули могат да действат на голямо разстояние от произвеждащата ги клетка **ендокринната сигнализация.**
- При **паракринната сигнализация** сигналните молекули отделяни от клетката въздействат върху съседните клетки.
- В някои случаи клетките могат да изпращат сигнални молекули до самите себе си или до клетки от същия вид - **автокринна сигнализация.**



a



b



c

- Някои химични съединения могат да участват в два или три начина на междуклетъчно сигнализиране.
- Някои малки пептиди (невропептиди) и норадреналинът могат да вземат участие в паракринното (синапсна трансмисия) и ендокринното междуклетъчно сигнализиране. Епидермалният растежен фактор може да действа по дистантния ендокринен начин, както и да сигнализира като свързан с клетъчната мембрана протеин на съседна клетка.

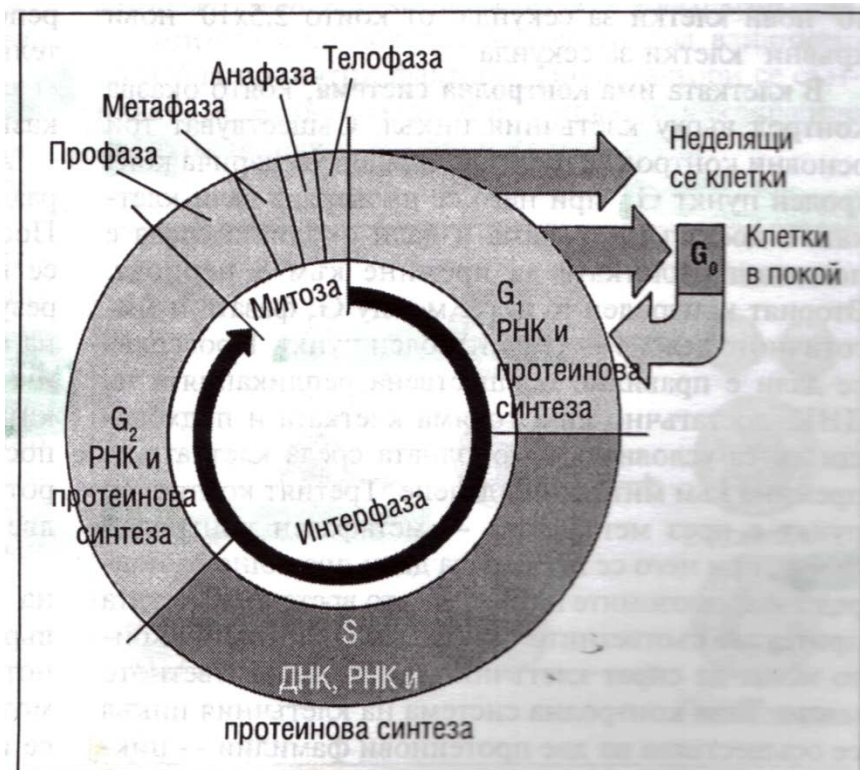
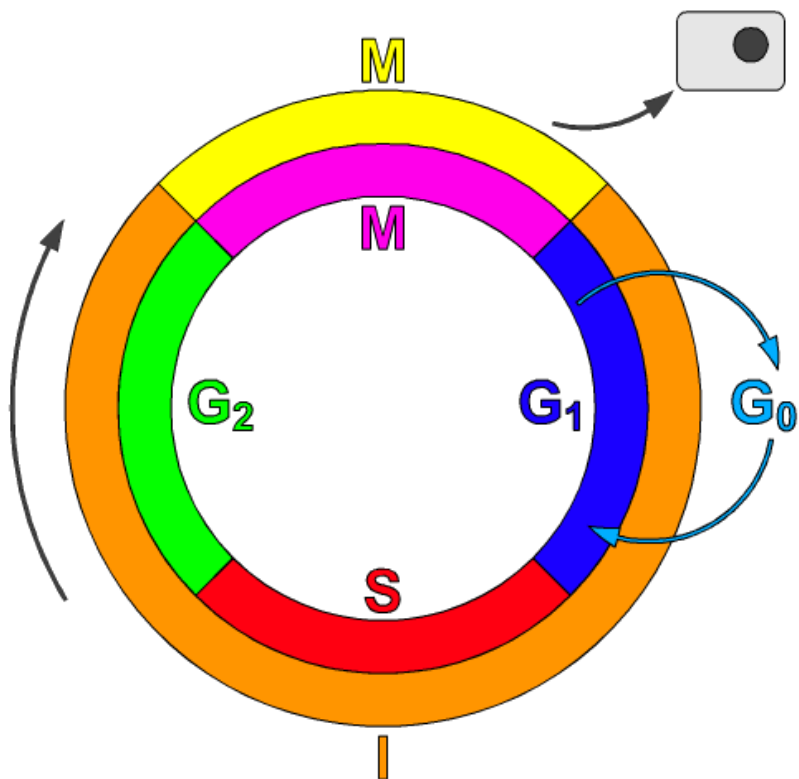
- Различните видове клетки отговарят по различен начин на една и съща сигнална молекула.
- Под действието на ацетилхолина напречнонабраздените мускулни клетки се съкращават, клетките на сърдечната мускулатура се релаксират, а секреторните клетки започват активно да секретират.
- В последните години бе открита една особена сигнална молекула, която се отличава от всички известни до сега - това е газът **азотен оксид** (N₂O).

- Сигналните молекули се свързват с рецептори разположени по клетъчната мембрана - **мембранни рецептори**.
- Някои от малките сигнални молекули преминават посредством дифузия през клетъчната мембрана и се свързат с рецептори намиращи се в клетъчната цитоплазма - **цитоплазмени рецептори**.

- **III. Клетъчен цикъл**

- Цялостният живот на клетките, които имат възможност да се възпроизвеждат се нарича **клетъчен цикъл**.
- Продължителността му варира в широки граници при различните клетъчни видове. Този цикъл се контролира от определен набор от гени, наречени гени на клетъчния цикъл (**cell-cycle genes**).
- **Клетъчният цикъл** се разделя на митоза и интерфаза. Интерфазата има **три** периода.

- **G₁ периодът** е времето между митозата и започването на ДНК синтеза и се нарича **пресинтетичен**.
- Той започва веднага след завършване на митозата с бързо **нарастване** на цитоплазмата, **удвояване на центриолите** и подготовка за синтез на ДНК.
- В този период се синтезират **ензимите** - за синтеза на **РНК** и на **енергийната обмяна**.
- По време на този период клетката "проверява" околната среда и собствения си размер и форма и "взема решение" да започне репликацията на ДНК.



- **S периодът е синтетичен период.**
- Синтезират се ДНК и хистоните.
Удвояването не става едновременно за всички хромозоми.
- Най-късно се удвоява ДНК на половите хромозоми. Това обяснява факта, че ако в началото на периода има вреден агент, той уврежда някои **соматични** хромозоми, а половите хромозоми остават незасегнати.

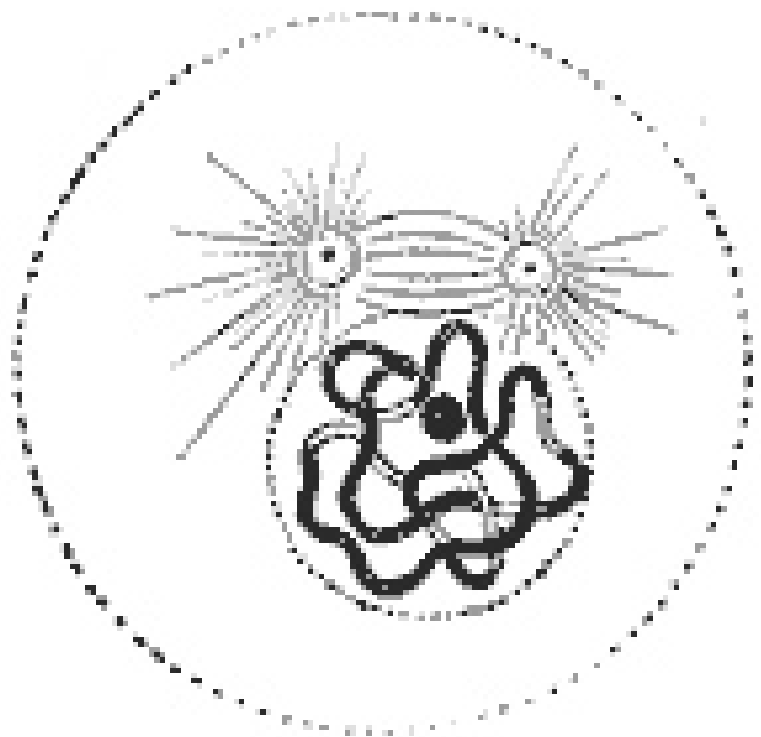
- 3. **G₂ постсинтетичният период** е този, в който се образуват **нишките на делителното вретено**.
- Едновременно с това се натрупва **енергията**, необходима за протичане на митозата.
- **Белтъчният синтез** достига своя връх в G₂ периода. През този период клетката трябва да се "увери", че репликацията на ДНК е извършена и дали околните условия са добри, за да може да се премине към митоза.

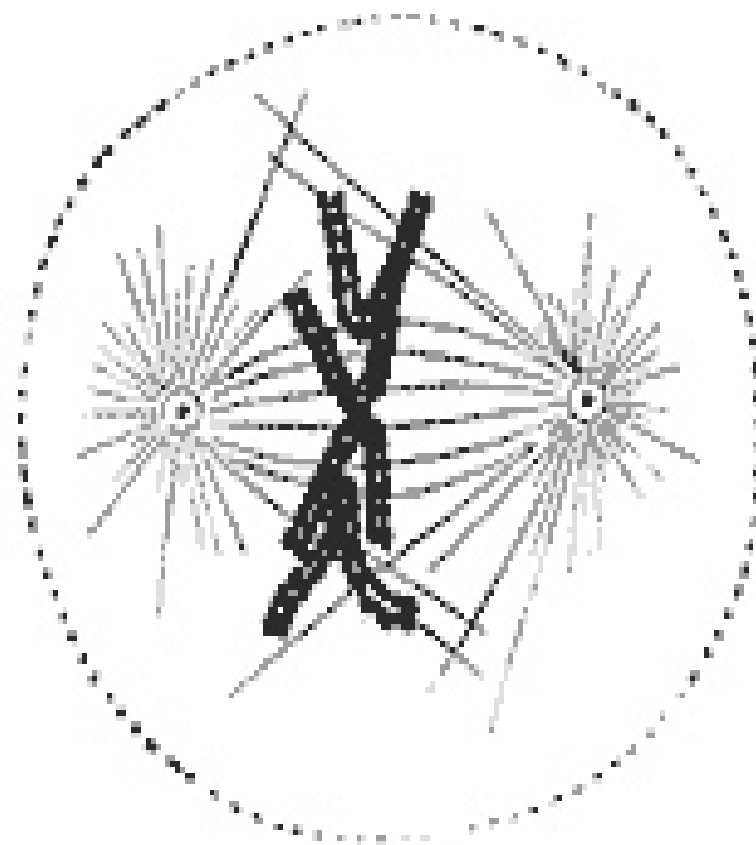
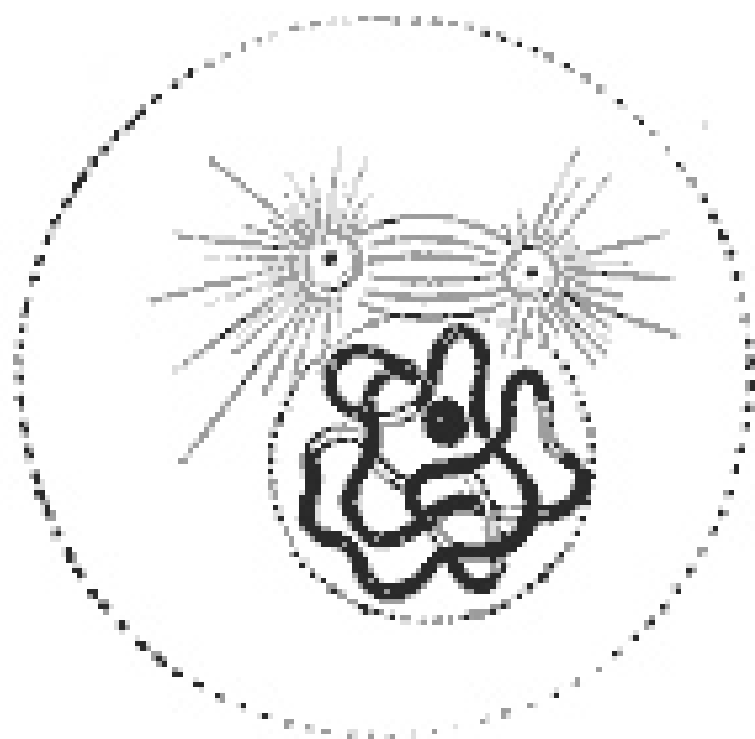
- Не всички клетки преминават през стандартния клетъчен цикъл, състоящ се от G_1 , S, G_2 и митозата.
- Някои клетки в периода G_1 , не преминават директно към S периода, за да се осъществи репликацията на ДНК, а остават в състояние на покой наречен период G_0 . В него клетките могат да останат дни, седмици, месеци или години, преди да започнат да пролиферират.
- Редица клетки (**нервни, скелетни мускулни**) **не се делят** по време на постнаталния период от живота на човека.

Митоза

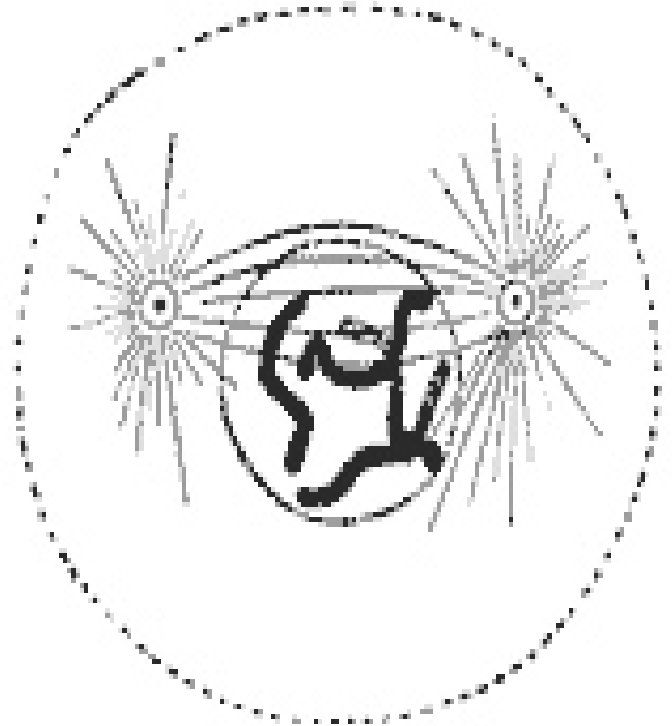
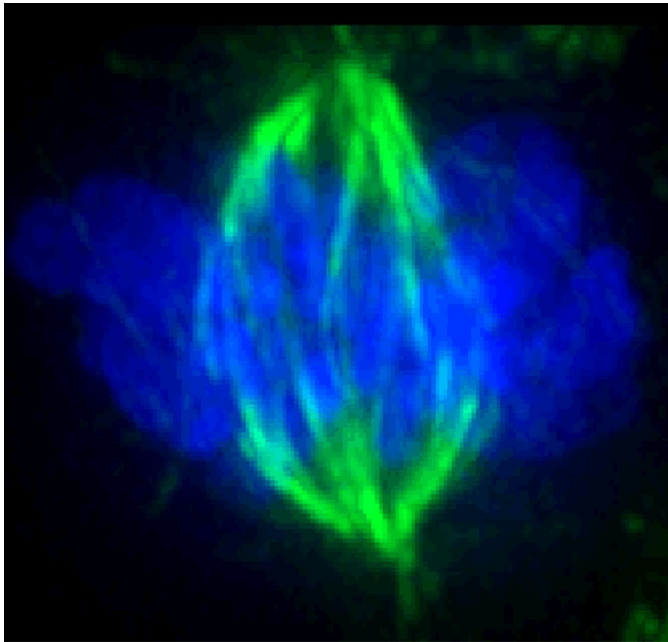
- **III. Митоза**
- В резултат на митозата се получават две еднакви клетки, чиито геном е идентичен с този на клетката осъществила митотичното делене.
- **Митозата** (М) има четири фази: профаза, метафаза, анафаза и телофаза.
- **Профазата** се изразява в заобляне на клетката, нарастване на ядрото, хромозомите са тънки спирални нишки и образуват кълбце.

- **В профазата се наблюдава разделяне на центриолите, едновременно с удвояване на хромозомите, състоящи се от два преплетени хроматида. Всеки хроматид представлява копие на ДНК заедно с белтъците.**
- **Ядърцата и ядрената мембрана изчезват.**

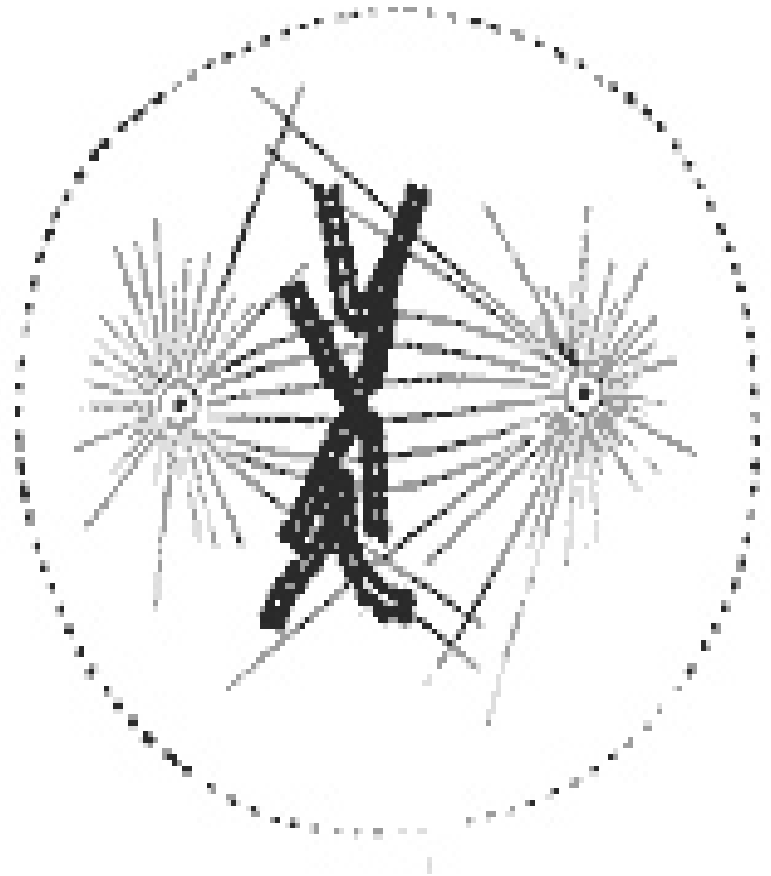
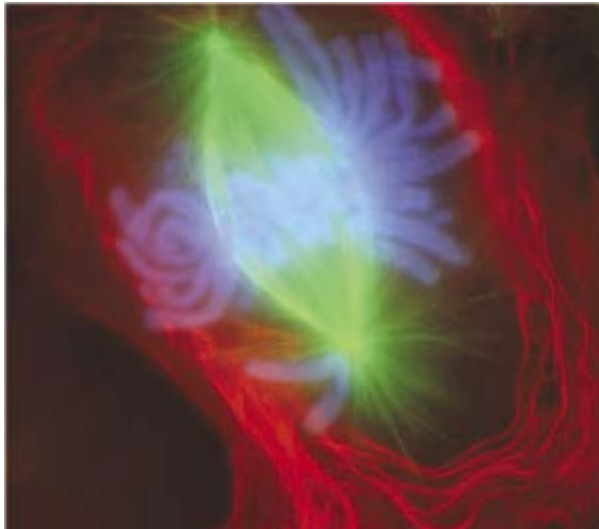




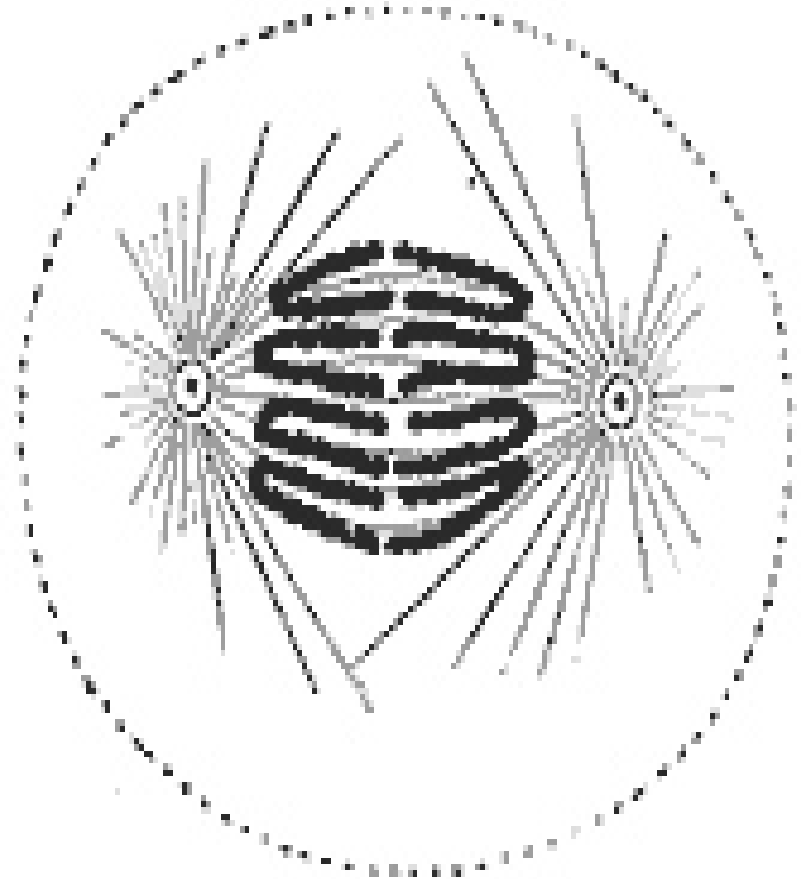
- prometaphase



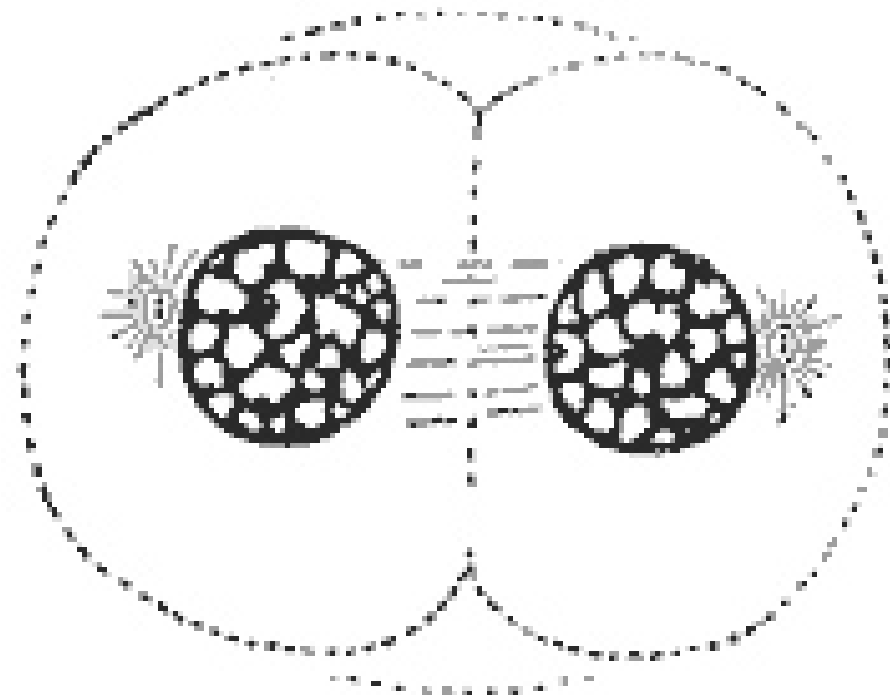
- **Метафаза** –
Хромозомите се придвижват към екватора и се захващат с центромерите си за делителните нишки.



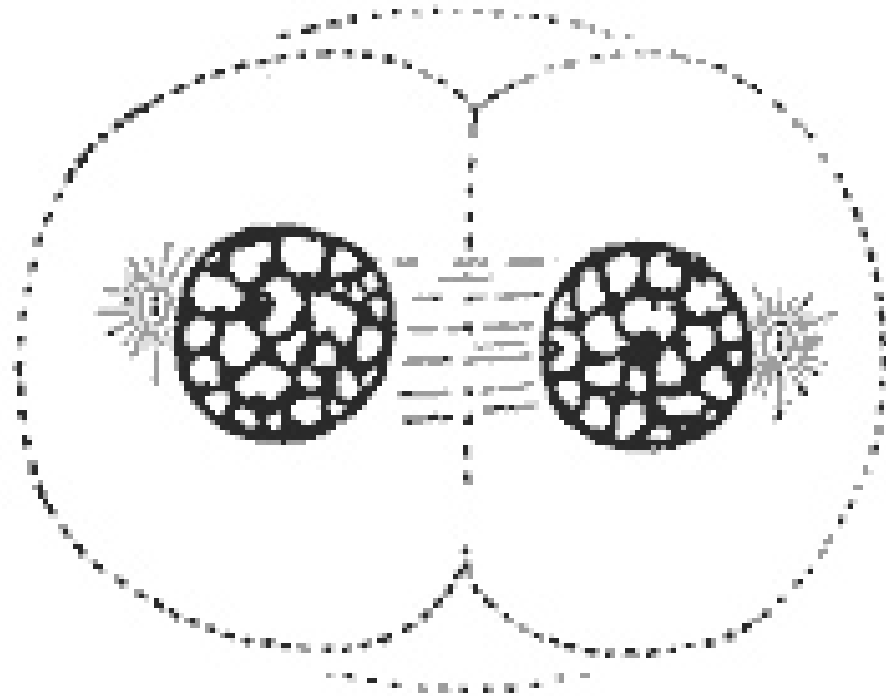
- **Анафаза** –
Хроматидите на всяка хромозома се отделят, от центромера.
- Всеки хроматид се означава като **хромозома**. Те се придвижват към двата полюса.

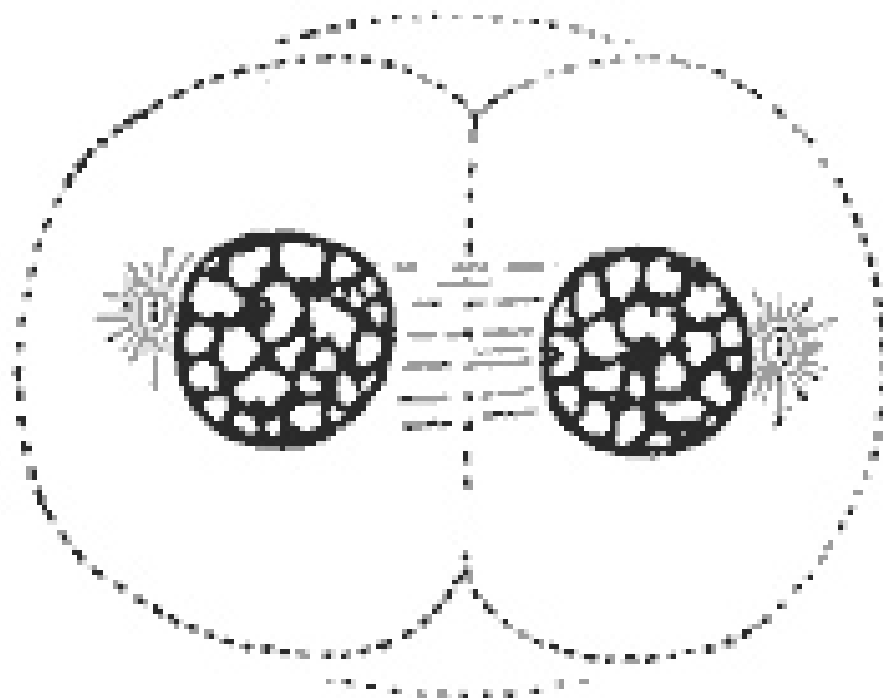
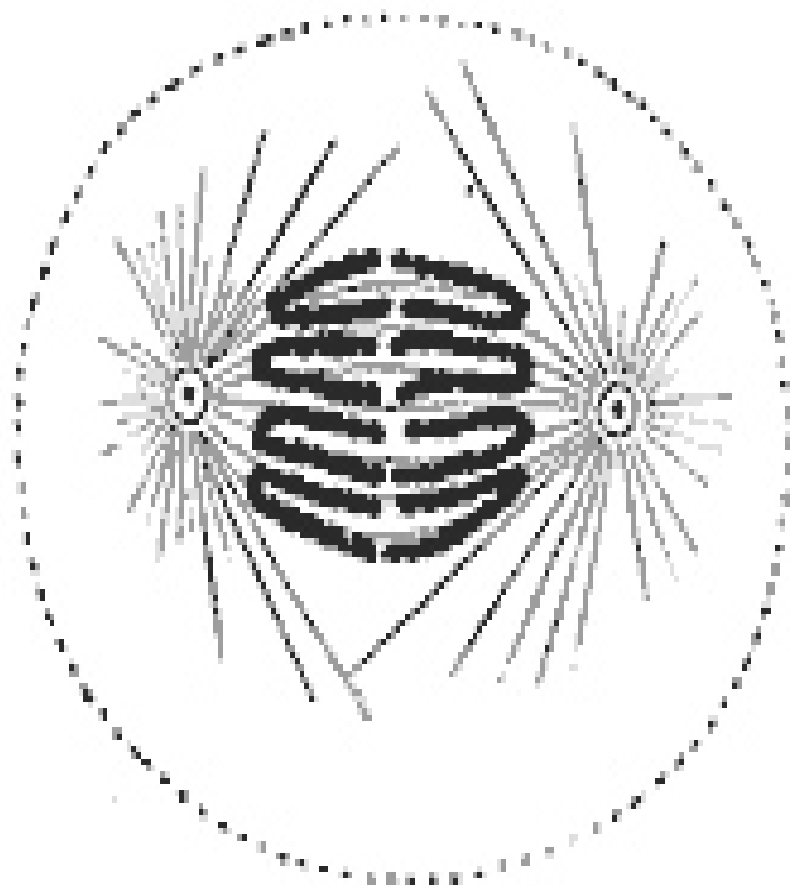


- **Телофаза** –
Хромозомите се превръщат в хроматин.
- Появяват се ядърцата и ядрената мембрана.



- **Цитокинезата** е последният етап от митотичното деление, при която се разделя и цитоплазмата. Получава се прищъпване – контрактилен пръстен, между двете ядра и клетката се разделя на две дъщерни клетки, чрез свиването на пръстена.

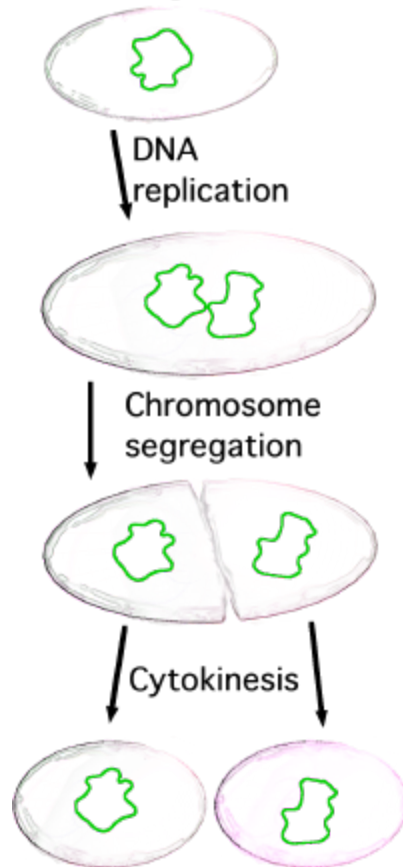




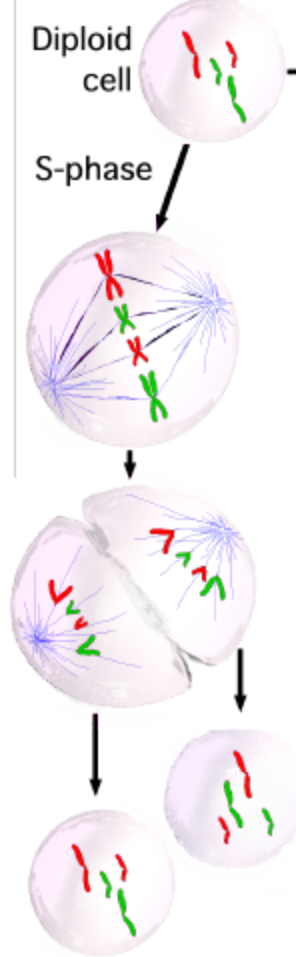
- **Ендомитозата** или полиплоидна амитоза е клетъчно размножаване, след разделяне на хромозомите, ядрото не се дели и запазва своята обвивка. Цитоплазмата също не се разделя.
- **Амитозата** е процес на делене, при който се наблюдава неравномерно разделяне на генетичния материал и цитоплазмата в двете дъщерни клетки.

- **Мейозата** е делене на половите клетки. Тя протича в два етапа: първо и второ мейотично делене.
- След **първото мейотично делене** се получават две дъщерни клетки с хаплоиден брой хромозоми и и диплоидно (удвоено) количество ДНК. При него профазата се състои от 5 стадия наречени лептотен, зиготен, пахитен, диплотен и диакинезис.
- След **второто мейотично делене** дъщерните клетки са с хаплоиден брой хромозоми и хаплоидно количество ДНК.

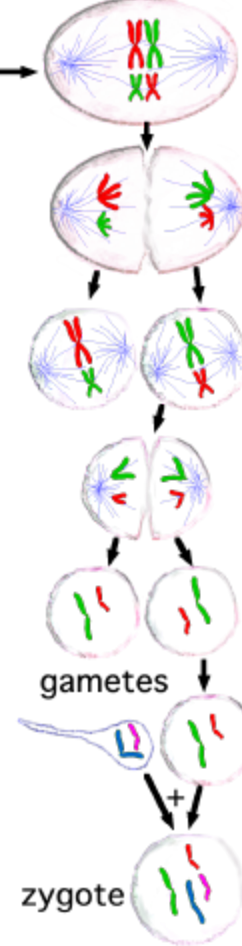
Binary fission

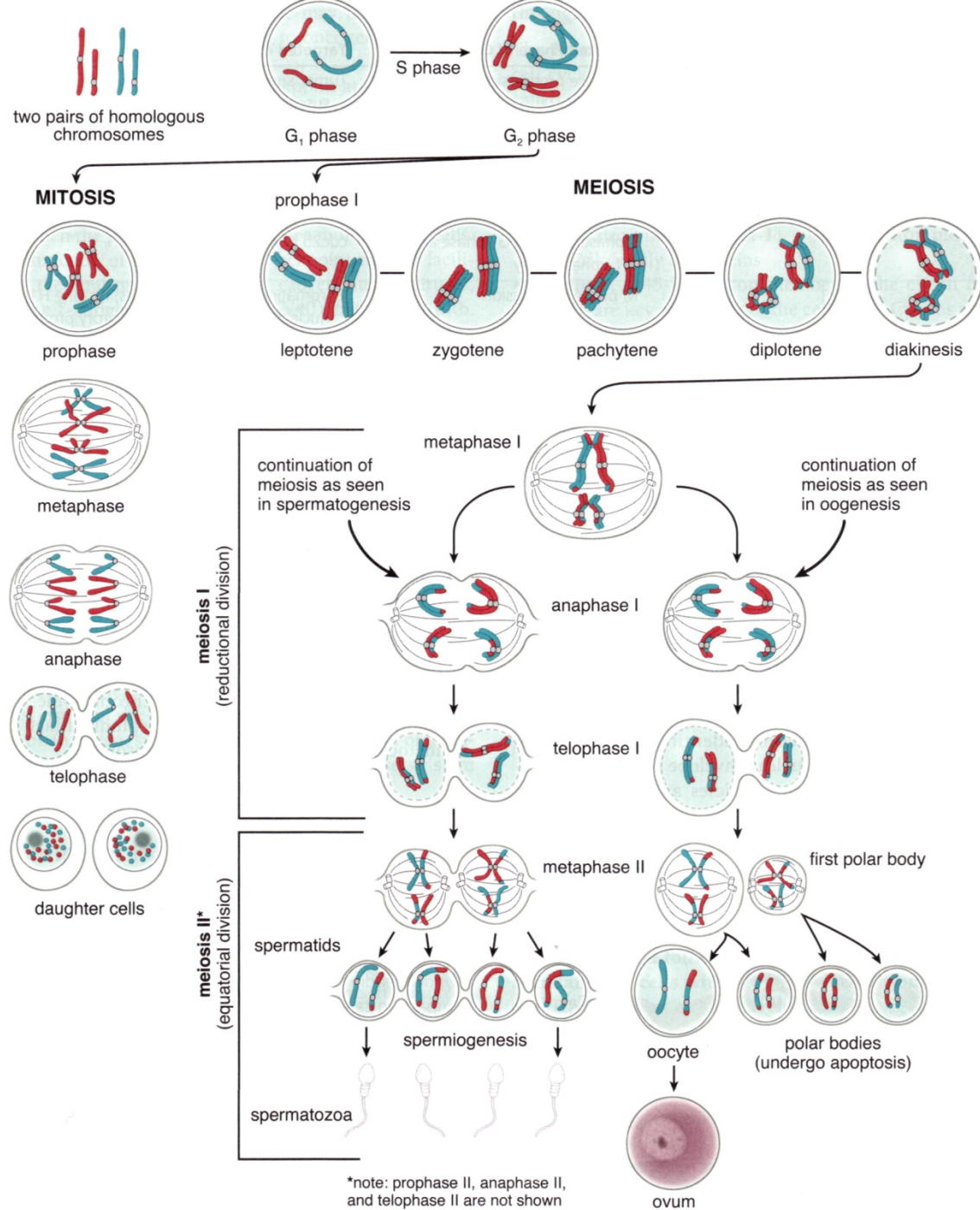


Mitosis



Meiosis





- **Клетъчна реактивност и клетъчно движение**
- Реактивността на клетки е способност да реагират на промените в околната среда. **Дразнители** са изменените условия на средата (температура, светлина, звук, електричество и др.).
- Реактивността се изразява във възбудимост, дразнимост и ответна реакция. Тя е специфична за различните видове клетки. По принцип всички клетки са способни в известна степен да извършват движение.

- При подвижните клетки ответната реакция се изразява в движение - **таксис**.
- Таксисът може да бъде **положителен**, изразяващ се в привличане и **отрицателен**, изразяващ се в отблъскване.
- Познати са: **хемотаксис** към химично вещество; реагиране на въздействието на светлината- **фототаксис**; **реотаксис** - движение по посоката на течението на течности - положителен реотаксис, а движението срещу течението е отрицателен реотаксис (напр. сперматозоидите имат отрицателен реотаксис).

- Левкоцитите се движат в резултат на хемотаксис, който се дължи на отделените от бактериите химични вещества.
- Една от най-честите ответни реакции на дразненето е **движението**.
- Еукариотните клетки реагират, чрез амебовидни движения, чрез реснички и камшичета и движение, чрез мускулно съкращение.

- **Амебовидното движение** или миграцията е характерна за макрофаги, бели кръвни клетки, фибробласти.
- **Движението чрез камшичета** се извършва за сметка на извиването на основната им структура, наречена аксонема. Най-важна роля при това движение имат динеиновите рамена и взаимодействието им с тубулина.

- **Мускулното съкращение** се осъществява в резултат на взаимодействието на актиновите и миозинови филаменти.
- **Движение** се осъществява в **цитоплазмата** дори и на клетки, които не могат да се движат. По този начин се придвижват клетъчните органели, клетъчните включвания, хромозомите при делящите се клетки.

- **Клетъчна диференциация, увреждане, стареене и клетъчна смърт**
- Както по време на еволюцията (филогенетично развитие), така и по време на индивидуалното развитие (онтогенетично развитие) се извършва процес на специализация на клетките.
- Този процес на специализиране на клетките се нарича **диференциране**.
- При него се осъществяват промени в генната експресия, в резултат, на което от прекурсорната клетка се получават определени специализирани клетки.

- **Клетъчното диференциране** представлява структурно и функционално усъвършенстване на клетката. Детерминирането на клетката е заложено в съответния геном.
- Диференцирането ѝ върви паралелно с растежа, но зависи не само от **генома**, а и от **взаимоотношенията на клетката** с други ембрионални клетки.

- Новодиференцирани клетки при израстналия организъм могат да се получат по два начина:
- **Първият начин** е от съществуващи диференцирани клетки, в резултат на тяхното делене се получават диференцирани дъщерни клетки от същия вид.
- В някои случаи клетките на черния дроб (хепатоцити), които са напълно диференцирани, се делят и се образуват напълно диференцирани дъщерни клетки.

- Под **пролиферация** трябва да се разбира бързо увеличаване броя и разрастване на определен вид клетки.
- Процесът на пролиферация е характерен и за ендотелните клетки при разрастването на нови капиляри, както и при заместването на увредени ендотелни клетки във вече съществуващи кръвоносни съдове.

- При втория начин, от **недиференцирани стволови клетки** се получават диференцирани клетки с променен фенотип.
- От **стволови клетки** в жлезите на червата се образуват различните видове епителни клетки, които покриват вътрешната повърхност на тези органи.
- **Базалните клетки** в епидермиса са също стволови клетки.
- Стволовите клетки, от които се диференцират всички **кръвни клетки** се намират в костния мозък.

- Стволовите клетки се делят непрекъснато по време на живота на индивида.
- Тези стволови клетки, от които се получава само един вид диференцирани клетки са наричат **унипотентни**, а те които дават началото на два или повече вида клетки се наричат **плюрипотентни**.

- Клетката може да бъде увредена от различни **въздействия**:
- липса на кислород, токсични вещества, бактерии, вируси, физична травма, температурно повлияване.
- В тези случаи клетката има две възможности, зависещи от силата на въздействието и състоянието на клетката:
- да приживее, като възстанови уврежданията или
- да загине.

- Клетката има няколко особено чувствителни места на увреждане:
- 1. клетъчна мембрана;
- 2. ядрена ДНК и РНК;
- 3. местата на окислителното фосфорилиране и продукцията на АТФ;
- 4. местата на продукцията на протеините, включително ензимите.

- Промяната на формата, размерите и организацията на клетката в резултат на хронично дразнене или възпаление се нарича **дисплазия**.
- В някои случаи тя преминава в **неоплазмена трансформация**.
- Независимо от продължителността на живота, всички клетки остаряват и умират.
- **Клетъчното остаряване** е резултат на генетични, метаболитни, хормонални и имунологични въздействия.

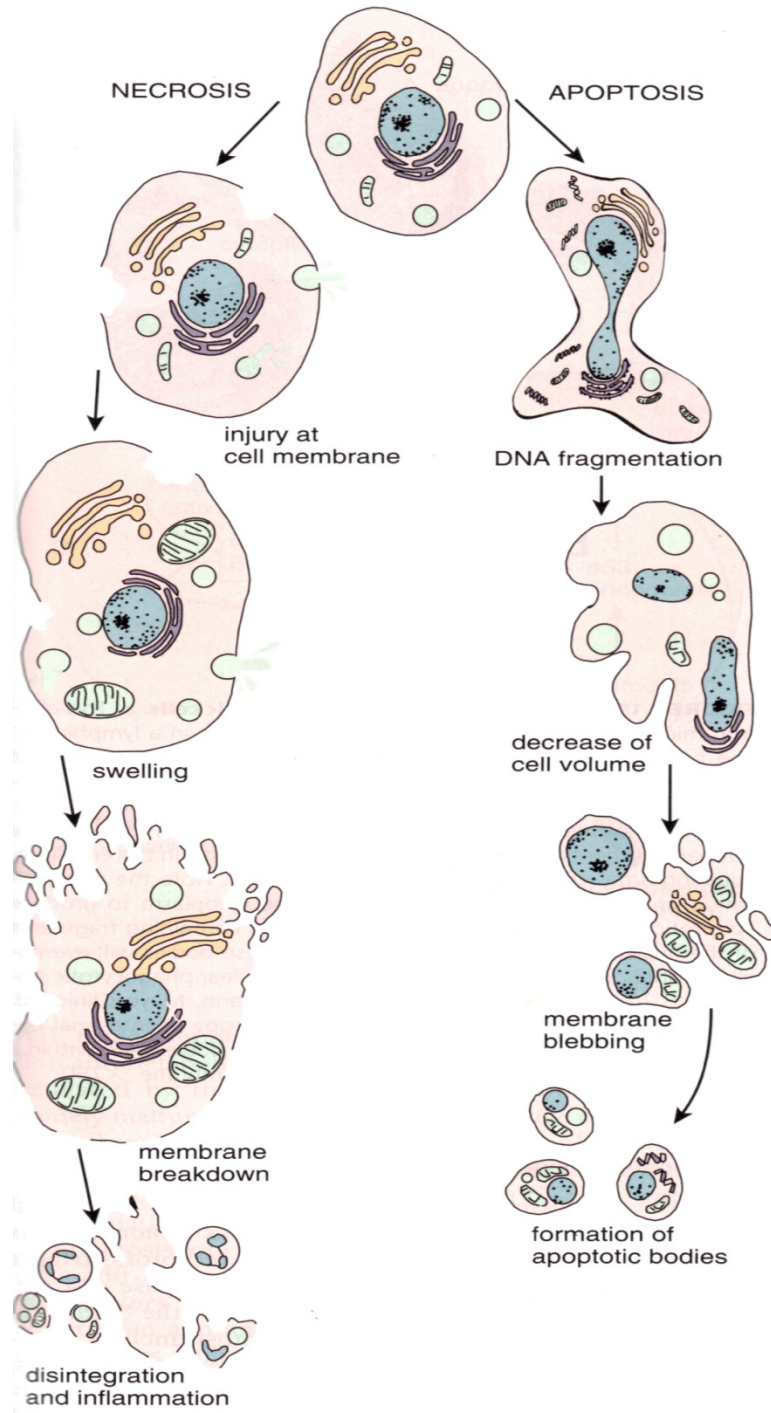
- Приема се, че има **генетична програма** контролираща процеса на остаряването.
- **Външни въздействия** като ултравиолетови лъчи, йонизираща радиация, токсични въздействия и други могат да ускоряват този процес. Настъпва увреждане на митохондриите, натрупване на клетъчни включвания като липофусцинови зърна, дегенеративни процеси в цитоскелета и други.
- Началото на дегенеративните промени в ядрото води до клетъчната смърт.

- Съществуват три основни промени в клетъчното ядро, които характеризират клетъчната некроза: **пикноза, кариорексис и кариолизис.**

- **Клетъчната смърт** се наблюдава през целия живот на индивида, включително и през ембрионалния.
- Съществуват два процеса на клетъчна смърт, различаващи се по своя механизъм: некроза и апоптоза.
- **Некрозата** е резултат на токсично въздействие, механично увреждане, липса на кислород, смущения в транспорта на хранителни вещества.

- Когато клетките умират в резултат на въздействие извън тях: токсични вещества, при възпалителни процеси, липса на кислород и хранителни вещества **тяхната цитоплазма** се разпада в междуклетъчното пространство и те се фагоцитират обикновено от макрофагите.

- Особено чувствителни на липса на кислород са **нервните клетки**. Пет минути след прекъсване на кислородния приток настъпва масова смърт на нервни клетки в мозъка на човека.
- Умиращите клетки променят химичния състав на своята клетъчна мембрана и така биват разпознавани от макрофагите.
- Увреждането на клетъчната мембрана води до деструкция на цитоплазмата. Увреждането на мембраната на лизозомите и освобождаването на хидролитичните ензими в цитоплазмата, водещо до нейното разграждане - **автолиза**.



- **Апоптозата** е клетъчна смърт, която започна въз основа на информация пристигнала от генетичния апарат и от външната среда. Нормалната клетъчна смърт, тази която не е резултат на въздействия извън клетката, се приема, че е програмирана - **програмирана клетъчна смърт**.
- При изследвания на животински клетки е установено, че тази "вътрешна програма на смъртта" е локализирана в определени гени. Точните механизми на апоптозата все още не са напълно разгадани.

- Посредством апоптозата организмът се освобождава от увредени или опасни за него клетки - напр. при автоимунните процеси.
Морфологично апоптозата се изразява в агрегация на ядрения хроматин в големи компактни маси в съседство с ядрената обвивка. Последната се нагъва, като в следствие **ядрото се фрагментира**. Цитоплазмата и клетъчните органели също се кондензират и се откъсват от нея като апоптозни телца.