

# Молекулярна фізіологія

## Тема 1. Початки фізіології та іонні канали



Олексій Болдирєв

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця  
НАН України  
«Моя наука»



# Що таке фізіологія

- Жан Фернелъ (1497-1558) у 1542 році запропонував термін «фізіологія» як частину медицини (*De naturali parte medicinae*)
- XVIII століття: окремі дослідники почали говорити про фізіологію живого
- 1820-ті: Рене Дютроше запропонував фізіологію як науку для дослідження спільних для організмів функцій (наприклад, осмосу); Шванн запропонував ідею «клітинної фізіології»; Кюв'є запропонував «порівняльну фізіологію»



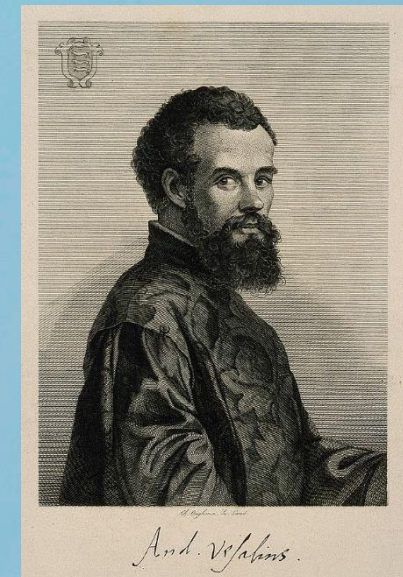
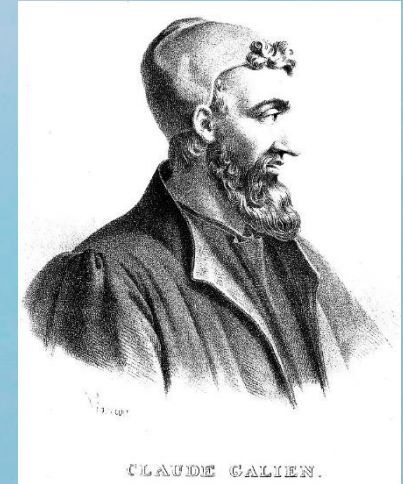
# Від анатомії до фізіології

## Гален

- Етичні перепони впливають на дослідження: обмеження роботи з трупами в Римській імперії
- Авторитети впливають на зміни: помилки зафіксовані на 1300 років

## Везалій

- Підійди ближче й зроби сам



# Фізіологія – це про рух (рідин)

## On the rheology of cats

M.A. Fardin<sup>1,2,3,\*</sup>

<sup>1</sup>*Université de Lyon, Laboratoire de Physique, École Normale Supérieure de Lyon, CNRS UMR 5672, 46 Allée d'Italie, 69364 Lyon cedex 07, France.*

<sup>2</sup>*The Academy of Bradylogists.*

<sup>3</sup>*Member of the Extended McKinley Family (EMF).*

(Dated: July 9, 2014)

In this letter I highlight some of the recent developments around the rheology of *Felis catus*, with potential applications for other species of the felidae family. In the linear rheology regime many factors can enter the determination of the characteristic time of cats: from surface effects to yield stress. In the nonlinear rheology regime flow instabilities can emerge. Nonetheless, the flow rate, which is the usual dimensional control parameter, can be hard to compute because cats are active rheological materials.

*παντα ρει!* Everything flows! This famous aphorism used to characterize Heraclitus' thought is also the motto of *rheology*. "Everything flows and nothing abides; everything gives way and nothing stays fixed." a recipe for insubordination actually from Simplicius and Plato. Everything flows? Well, it depends on the definition of a *flow*; if sufficiently general, there is no doubt that there are no exceptions to the rule! What is a flow? What is a fluid? As pointed out from the start by Reiner, the essential value of rheology is to recognize that states of matter are a matter of time(s). The first time, is a *time of observation T*. What is true today may not be true tomorrow. Time over time, one day 49, the next 50.

Historically, the popular distinction between states of matter has been made based on qualitative differences in bulk properties. Solid is the state in which matter maintains a fixed volume and shape; liquid is the state in which matter maintains a fixed volume but adapts to the shape of its container; and gas is the state in which matter expands to occupy whatever volume is available

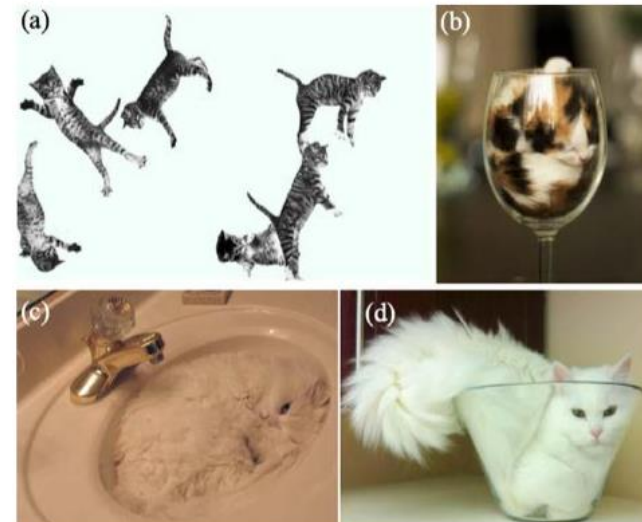


FIG. 1: (a) A cat appears as a solid material with a consistent shape rotating and bouncing, like Silly Putty on short timescales. (b) A cat appears as a solid material inside a wine glass. (c) A cat appears as a solid material inside a sink. (d) A cat appears as a solid material inside a glass.



# Організм як система рідин

- Гіппократ: є 4 (чи більше) рідин у тілі; кров, слиз, жовч і «чорна жовч»
- Гален: є 3 системи рідин; нервова з пневмою, венозно-печінкова, легенево-артеріальна
- Хвороби виникають, коли рідини забагато. Тому ліки: проносне, клизми, кровопускання

# Фізіологія розпочалася як фізіологія кровообігу

- Гален (129- після 210): кров створюється в печінці з їжі, а потім поширюється по організму; з правого шлуночка через отвори в перетинці проходить в ліве, де змішується з «духом», що надходить з легень
- Везалій (1514-1564) : нема там ніяких отворів
- Ан-Нафіс (1213-1288): кров потрапляє до лівого шлуночка з легень
- Мігель Сервет (1511-1553): точно! Там вона очищується за допомогою повітря
- Гарвей (1578-1657): воно все циркулює, а ще є капіляри, яких ніхто не бачив
- Мальпігі (1628-1694): точно, є капіляри!



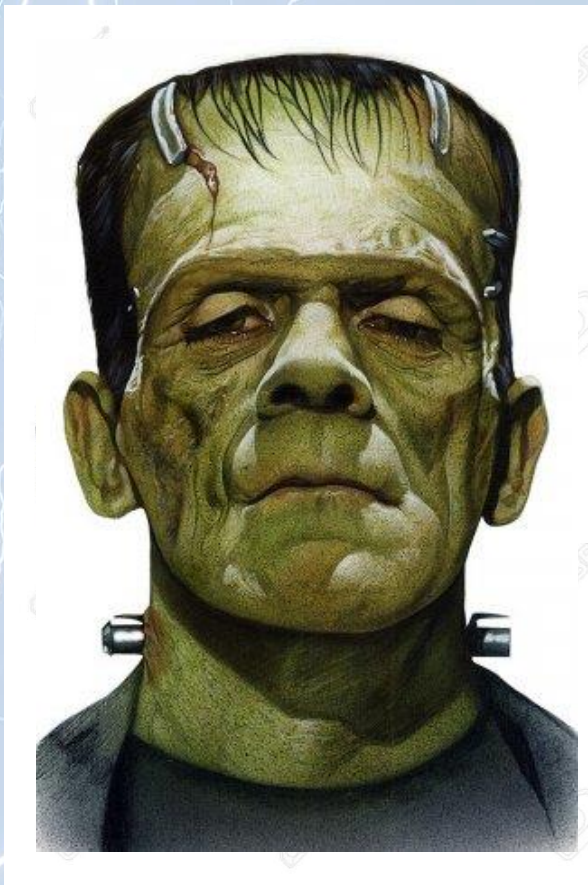


# І що, всі одразу повірили?

- Людовік XIV (1638-1715) прийняв 2000 порцій проносного, кілька сотень клизм, 38 кровопускань
- Фридріх Великий, у кампанії 1778 року; фельдшер бинтує руку після кровопускання (полотно Бернгарда Роде, бл. 1795)



Що таке електрика?  
Це така рідина





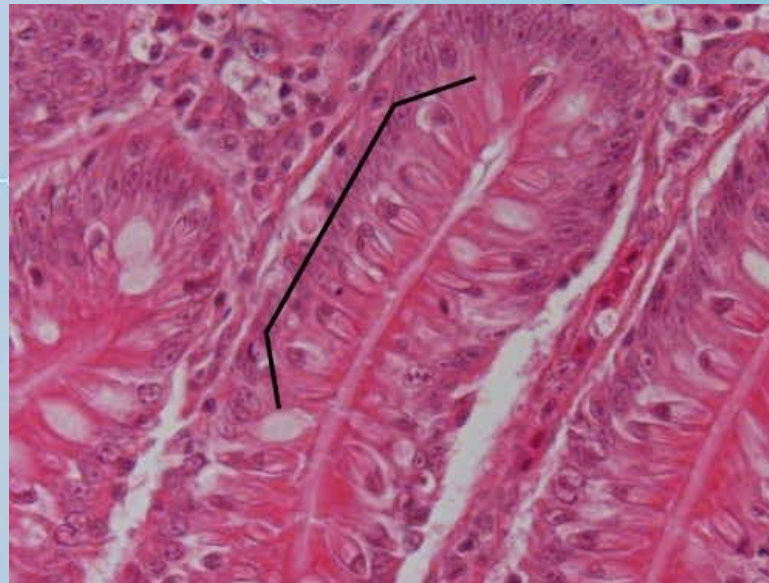
# Ще Пліній знав



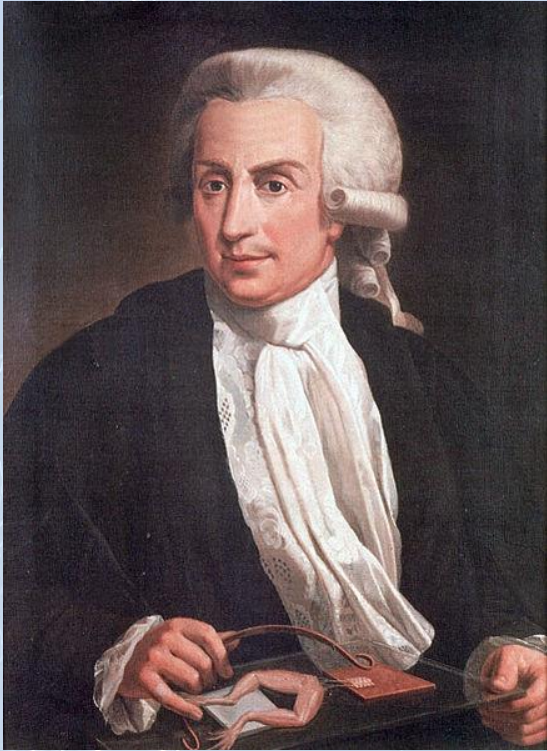
Електричний скат



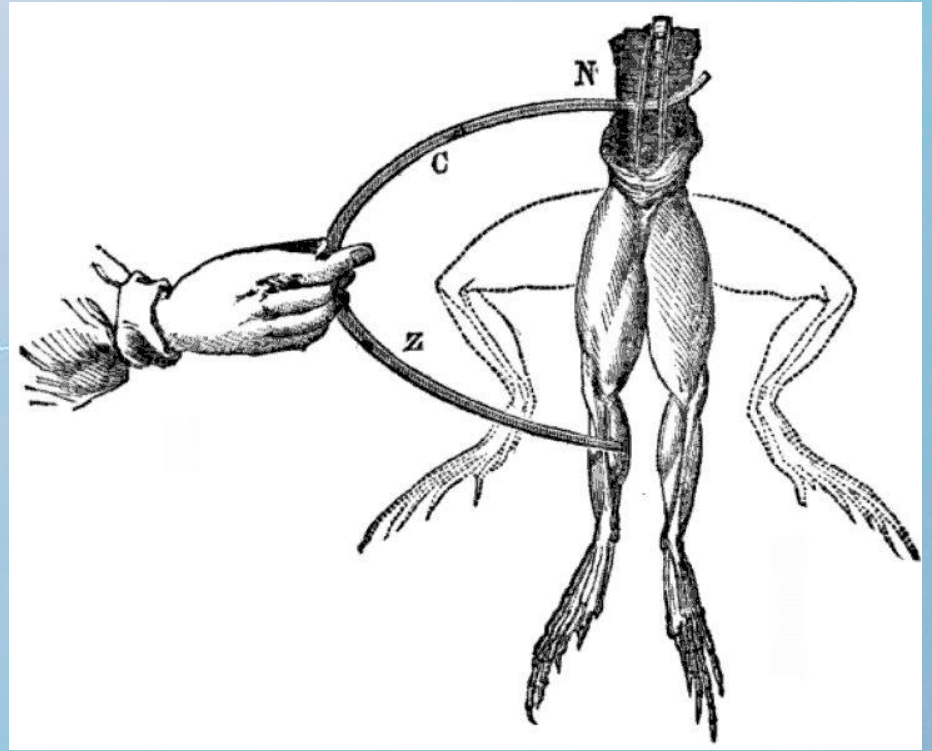
Електричний вугор



# Досліди Гальвані



Луїджі Гальвані  
(1737-1798)

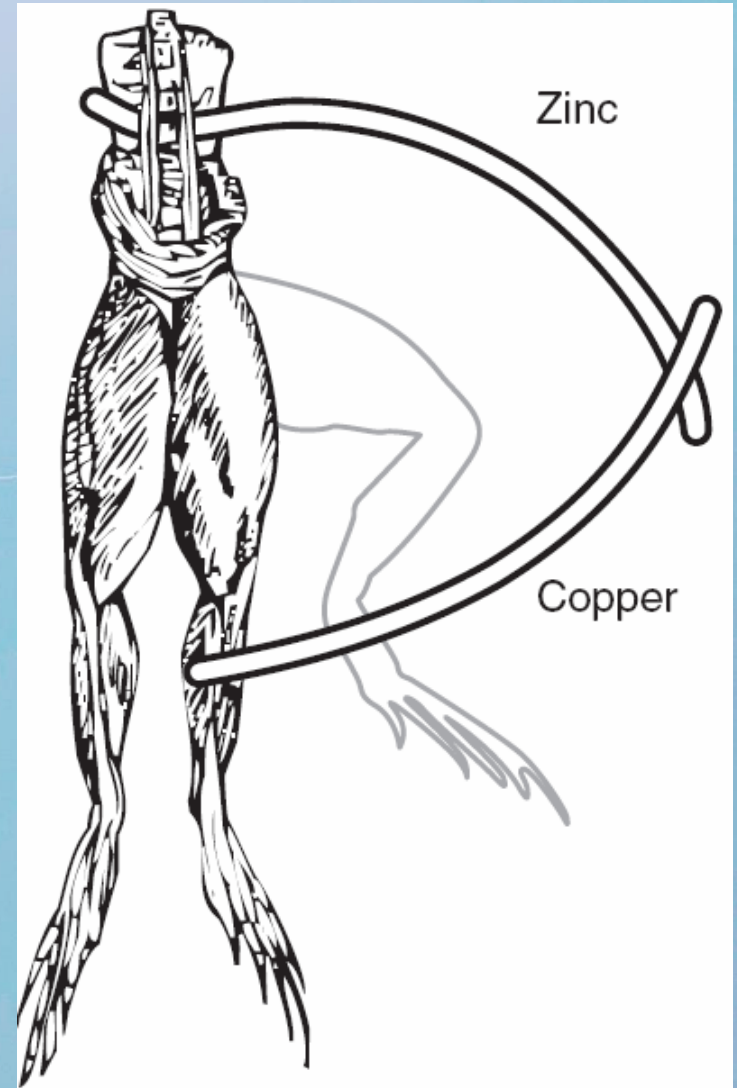




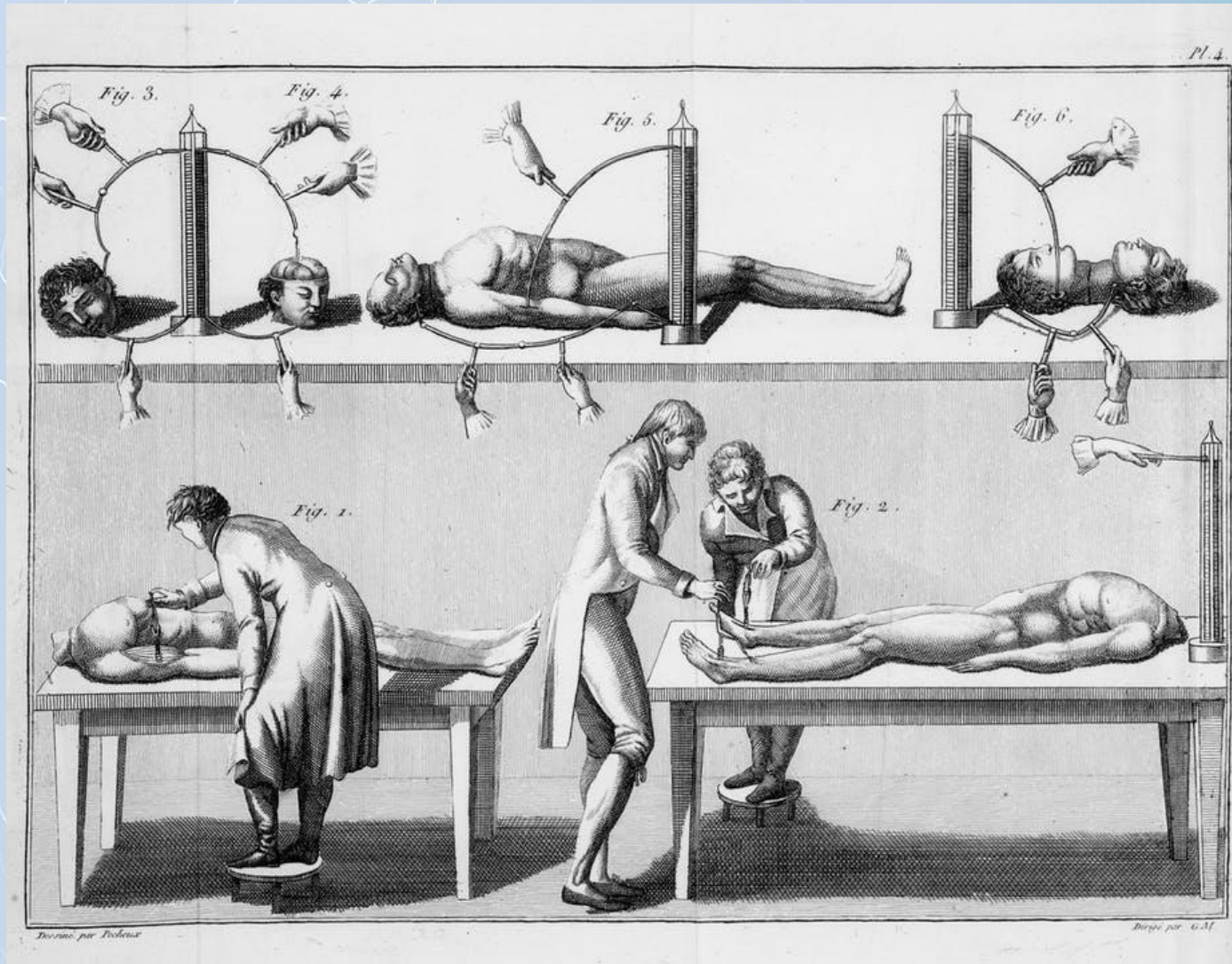
# Критика Вольты



Алессандро Вольты  
(1745 – 1827)



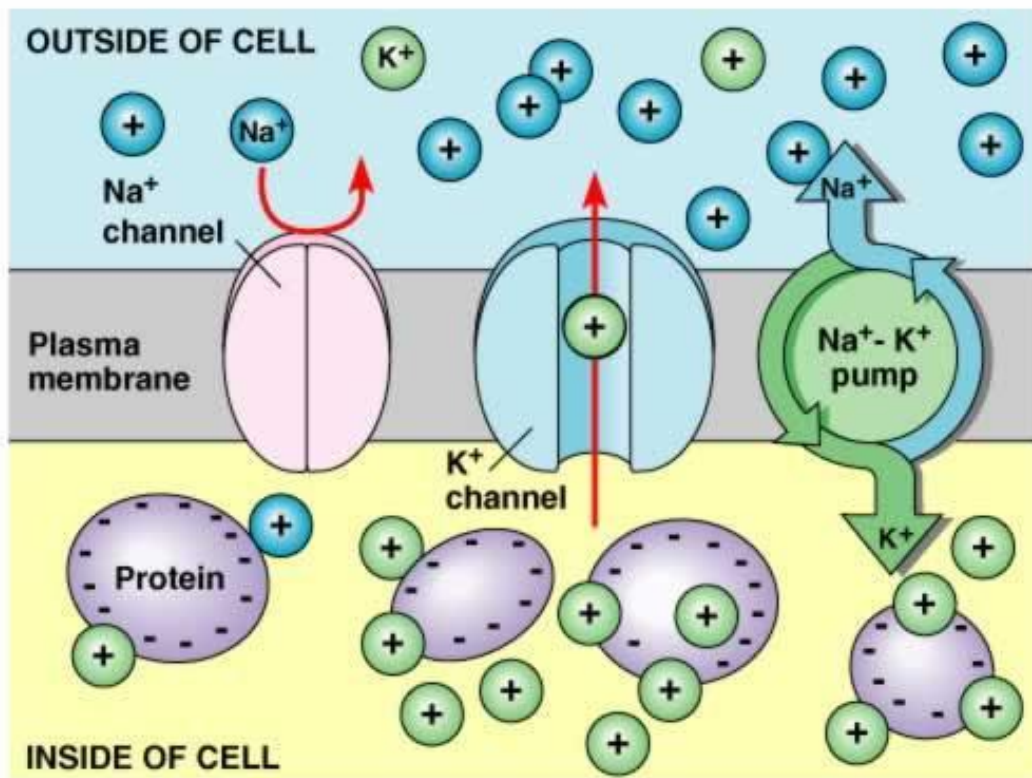
# «Постгальванізм»



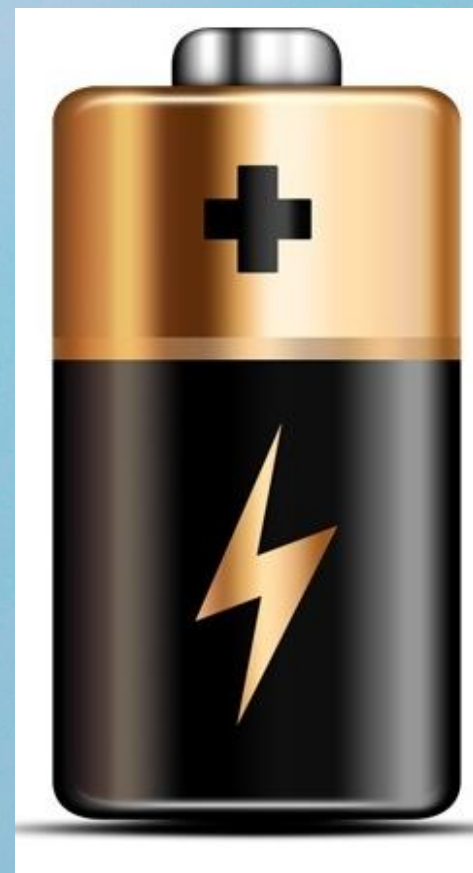
- Дослід Альдіні над трупом Форстера (1803)



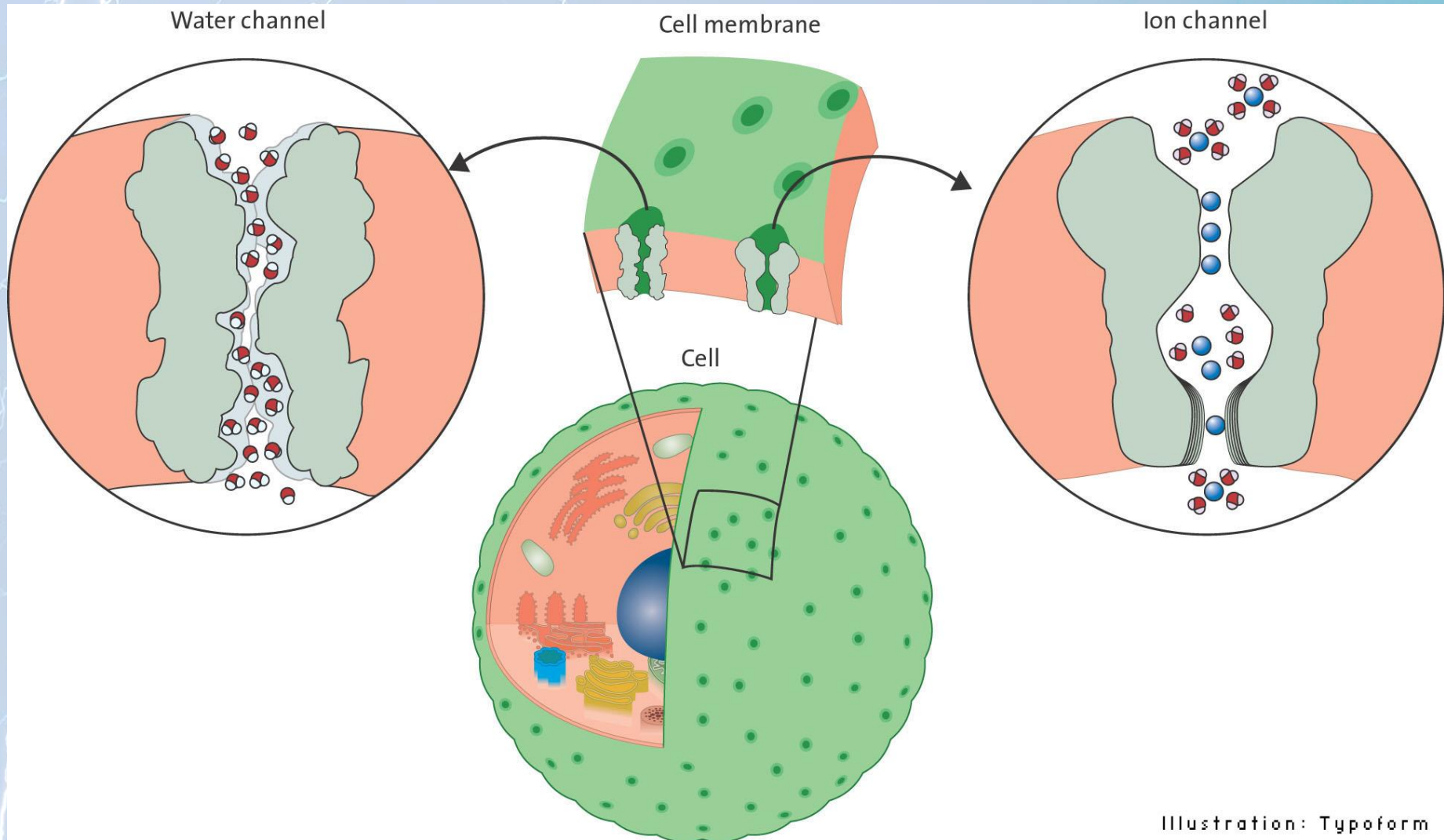
# Біологічні мембрани



©Addison Wesley Longman, Inc.

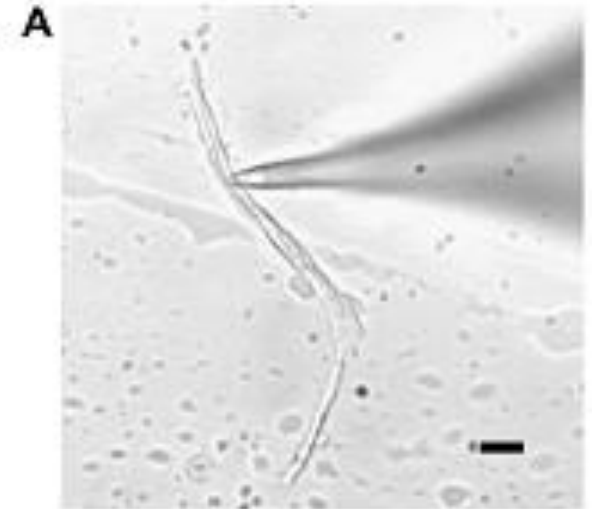


# Канали та порини

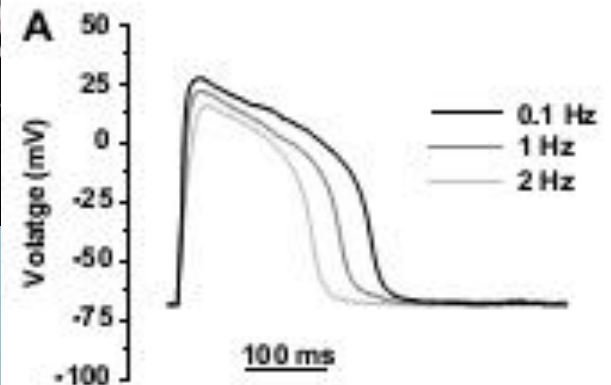




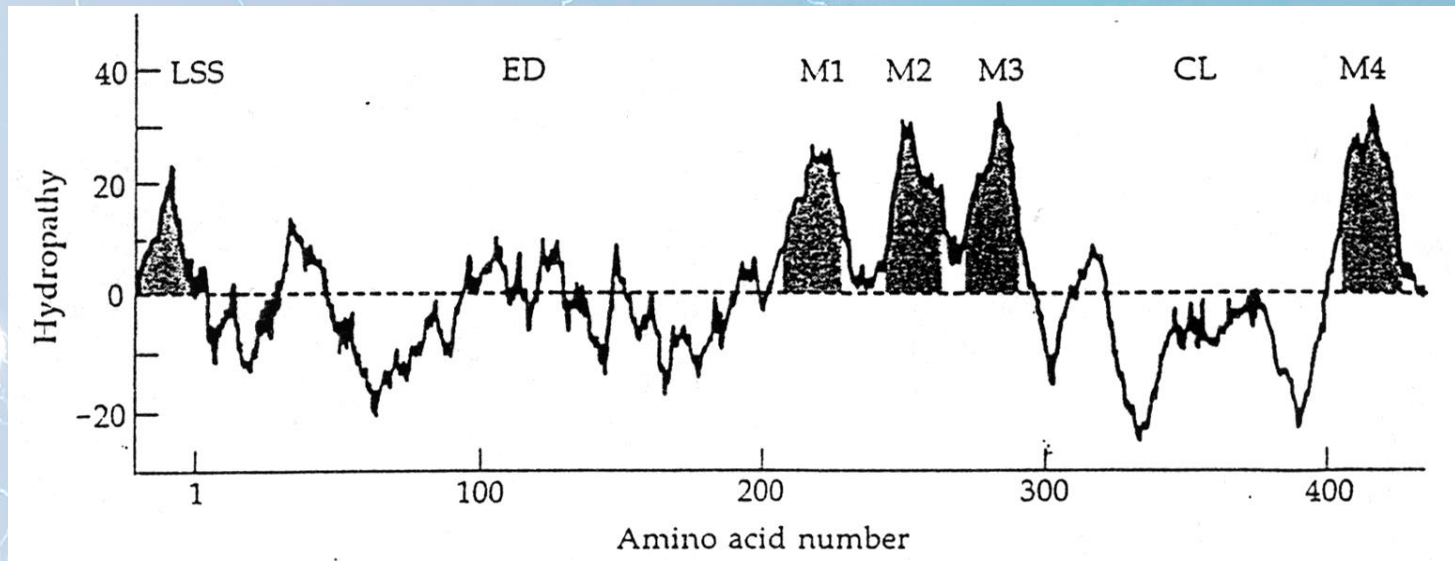
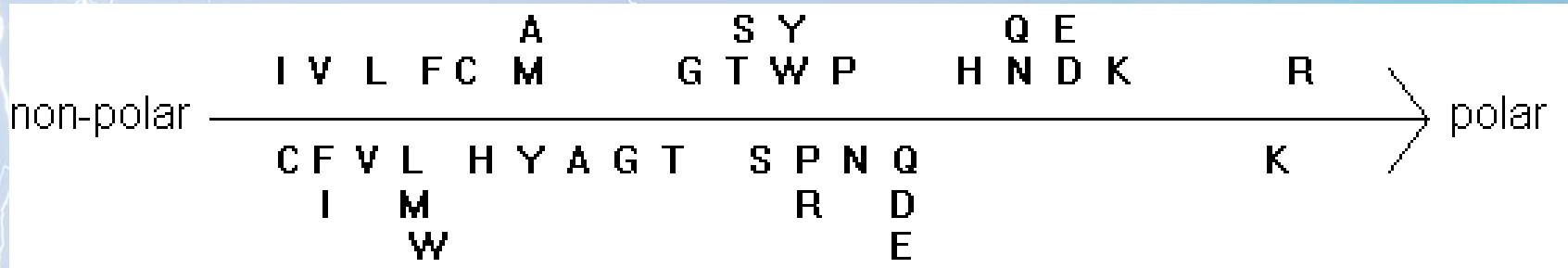
# Як вивчають канали



zebrafish ventricular myocytes under high magnification. Cardiac myocyte stained with di-8-ANNEPS. Scale bar is 5

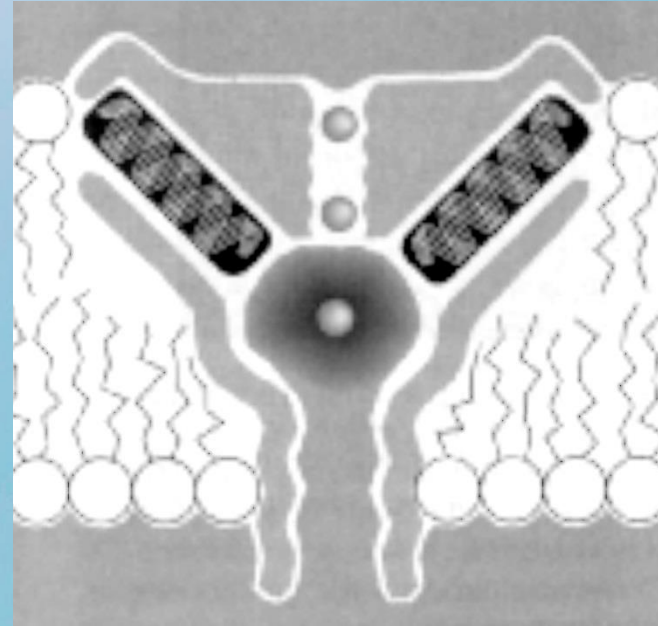
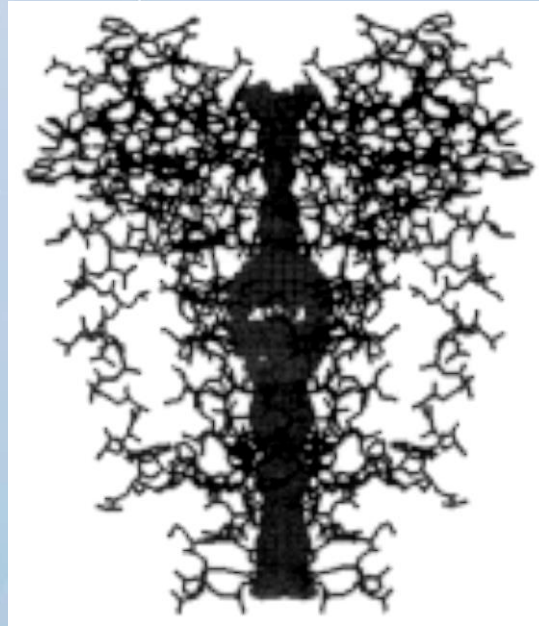
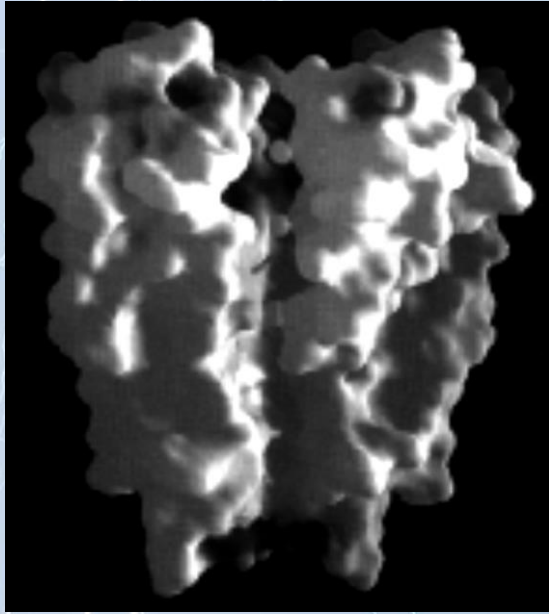


# Профілі гідропатичності



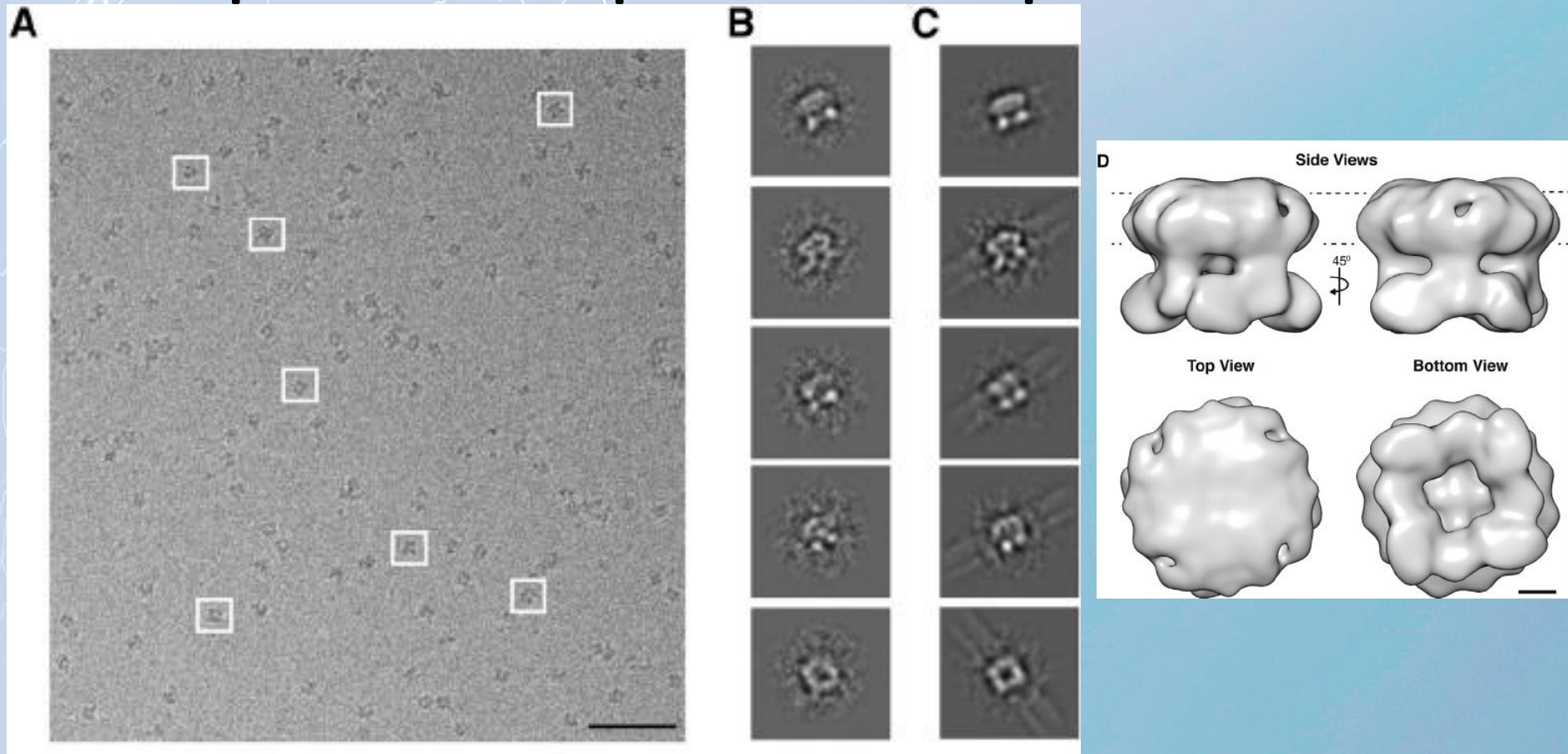


# Найкраще досліджений канал



Структура калієвого каналу *Streptomyces lividans* KcsA

# Кріо-електронна мікроскопія



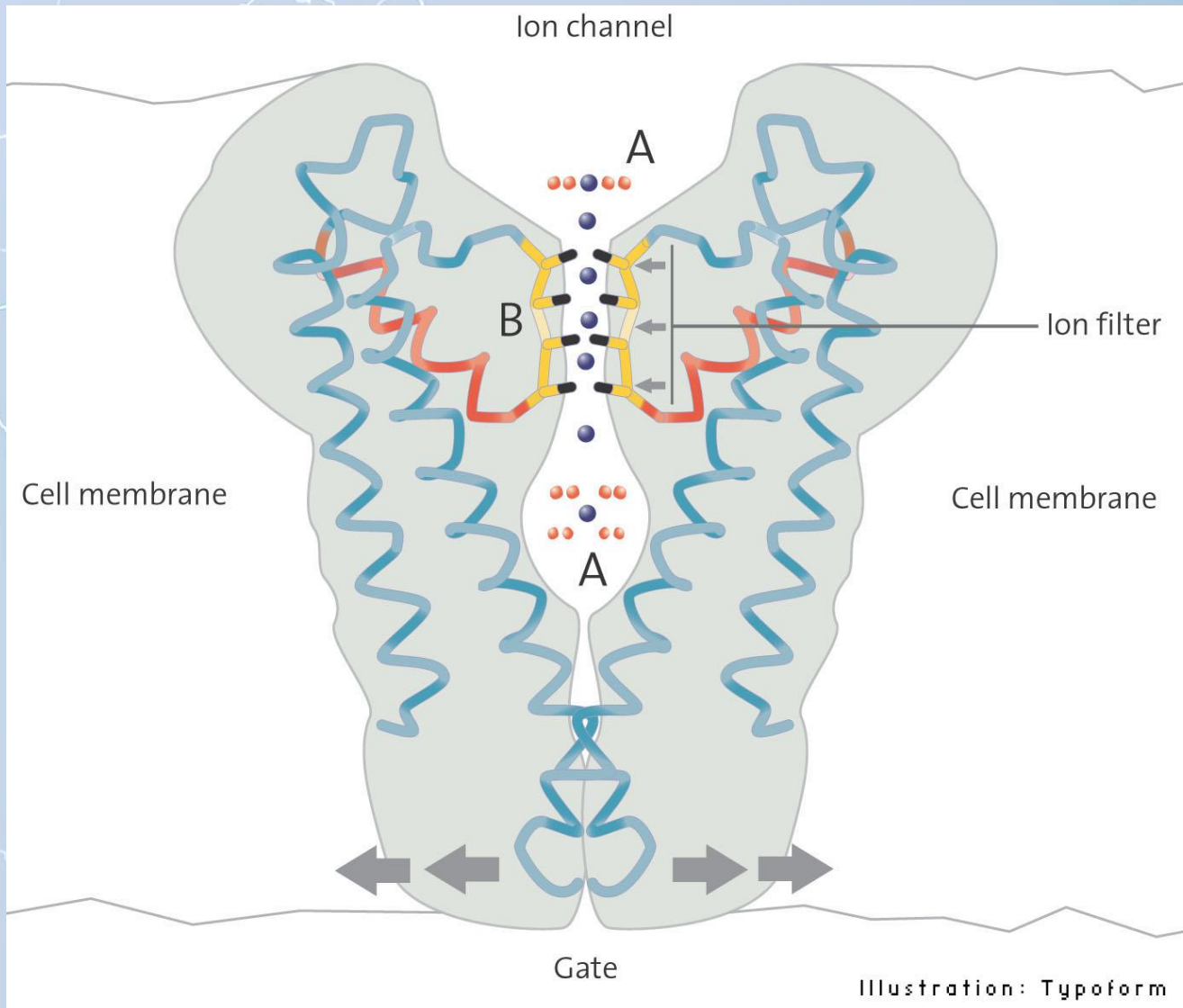
## Structural Insight into the Assembly of TRPV Channels

[Kevin W Huynh](#), [Matthew R Cohen](#), [Sudha Chakrapani](#), [Vera Y Moiseenkova-Bell](#)

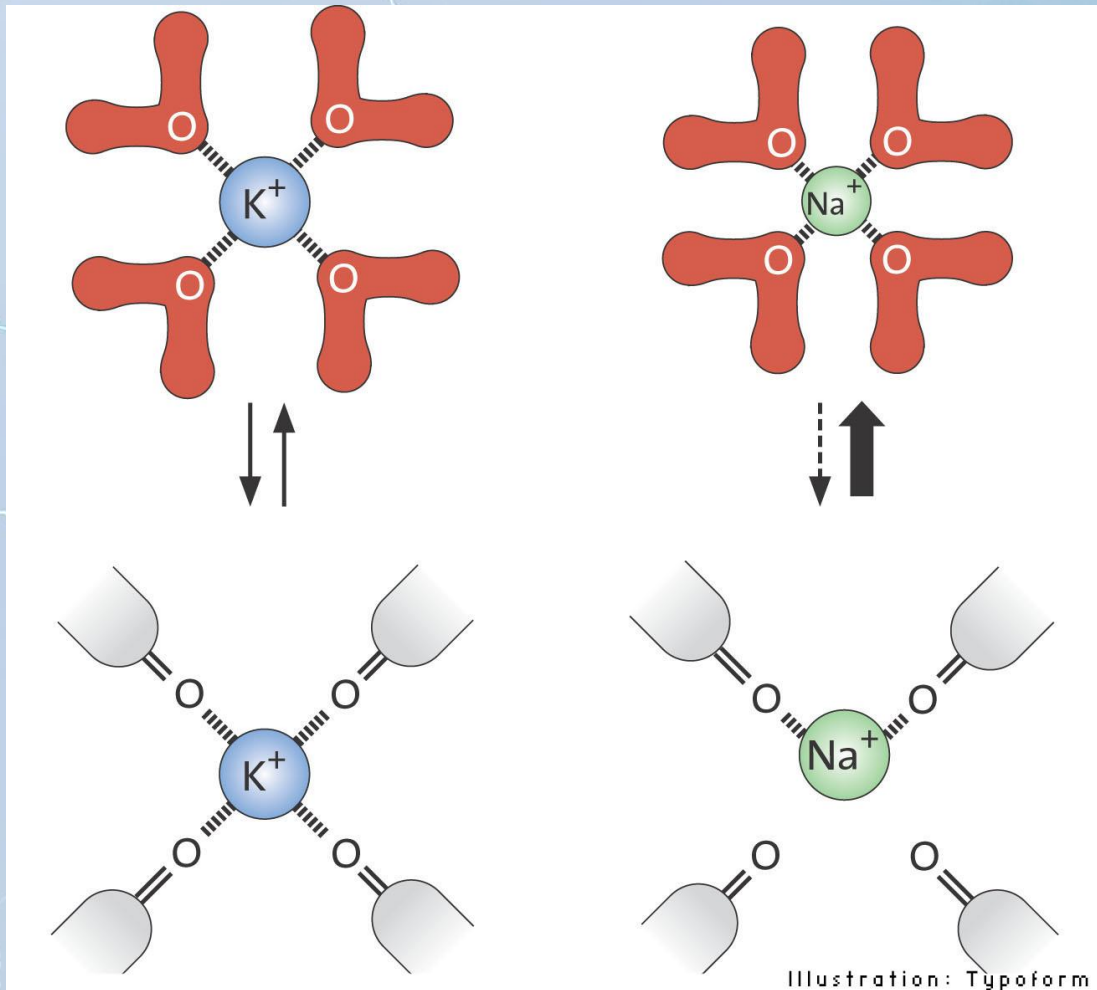
Structure 106(2) · December 2013, DOI: 10.1016/j.str.2013.11.008



# Типовий іонний канал

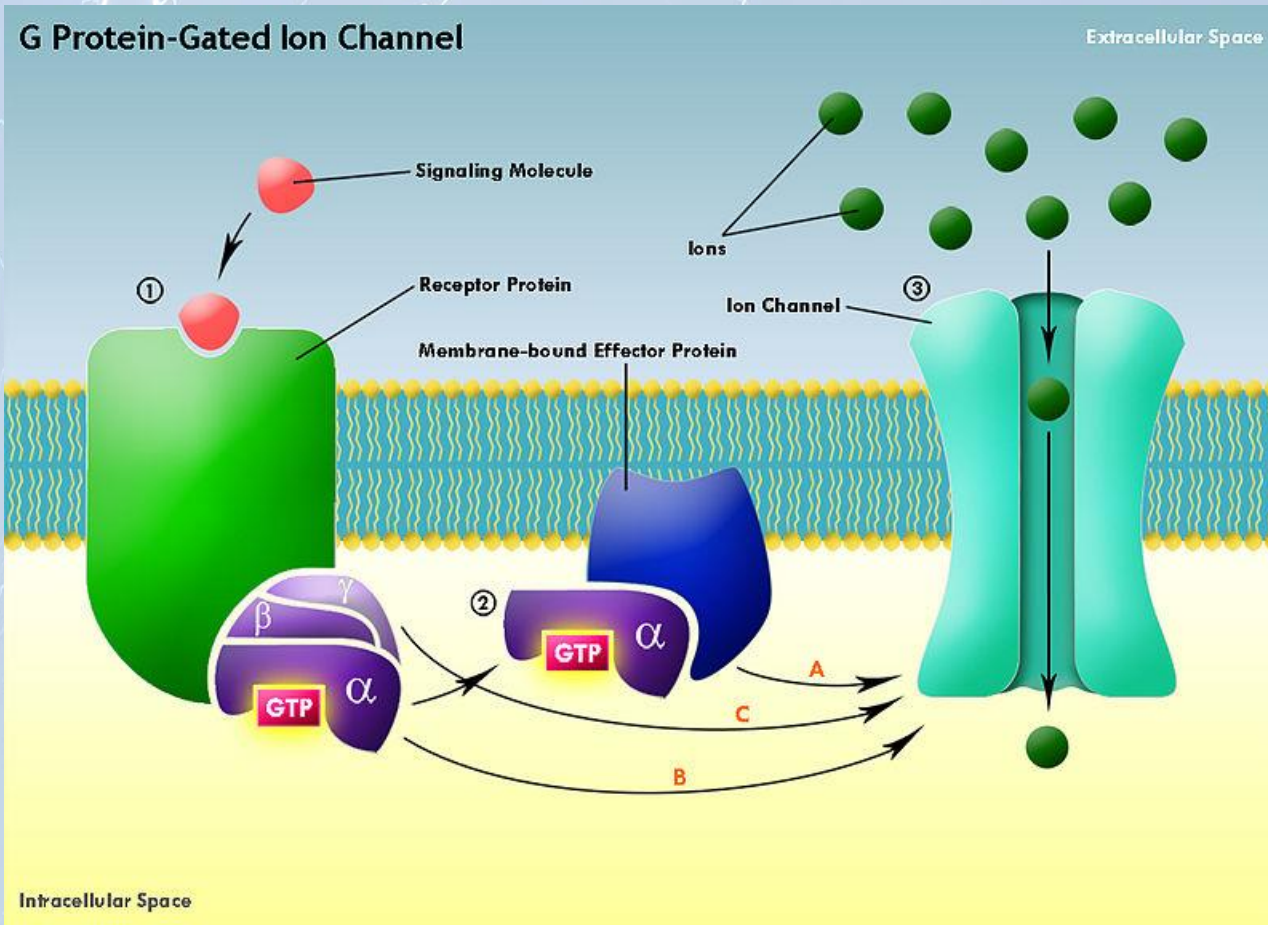


# Селективний фільтр



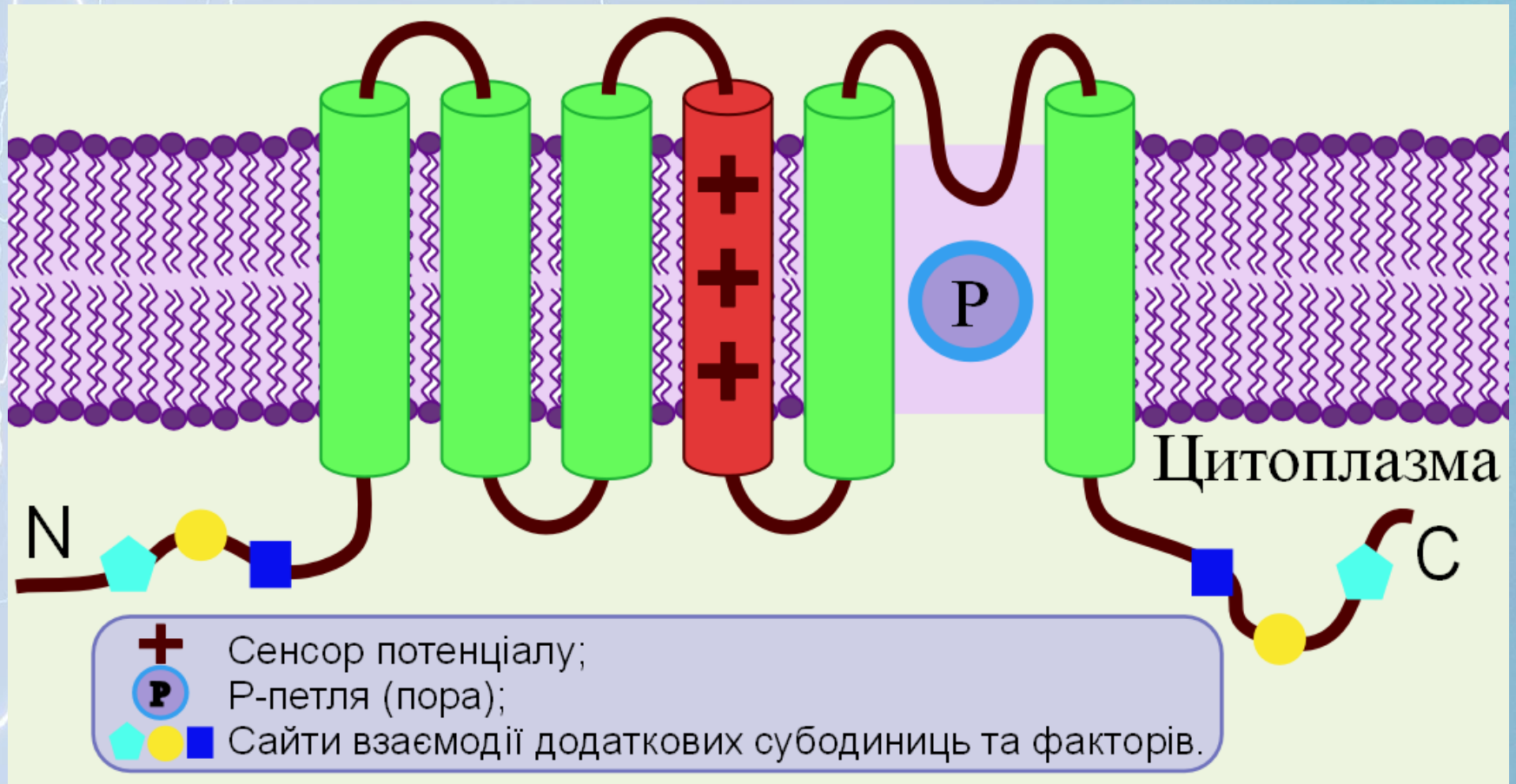


# Різноманіття іонних каналів



- Потенціал-керовані
- Ліганд-керовані
- Термочутливі
- рН-керовані
- Механочутливі
- Осмочутливі

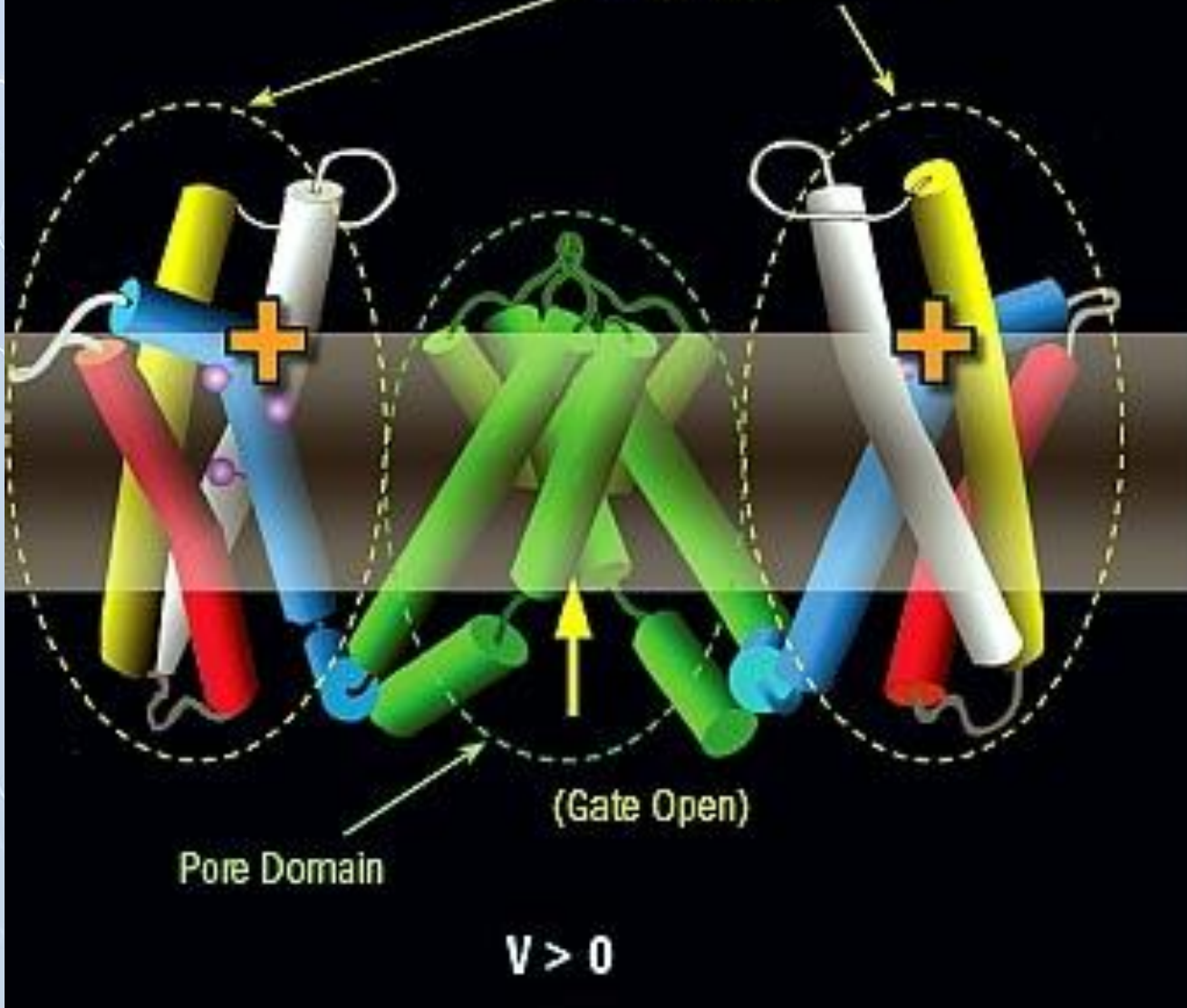
# Потенціалкеровані канали



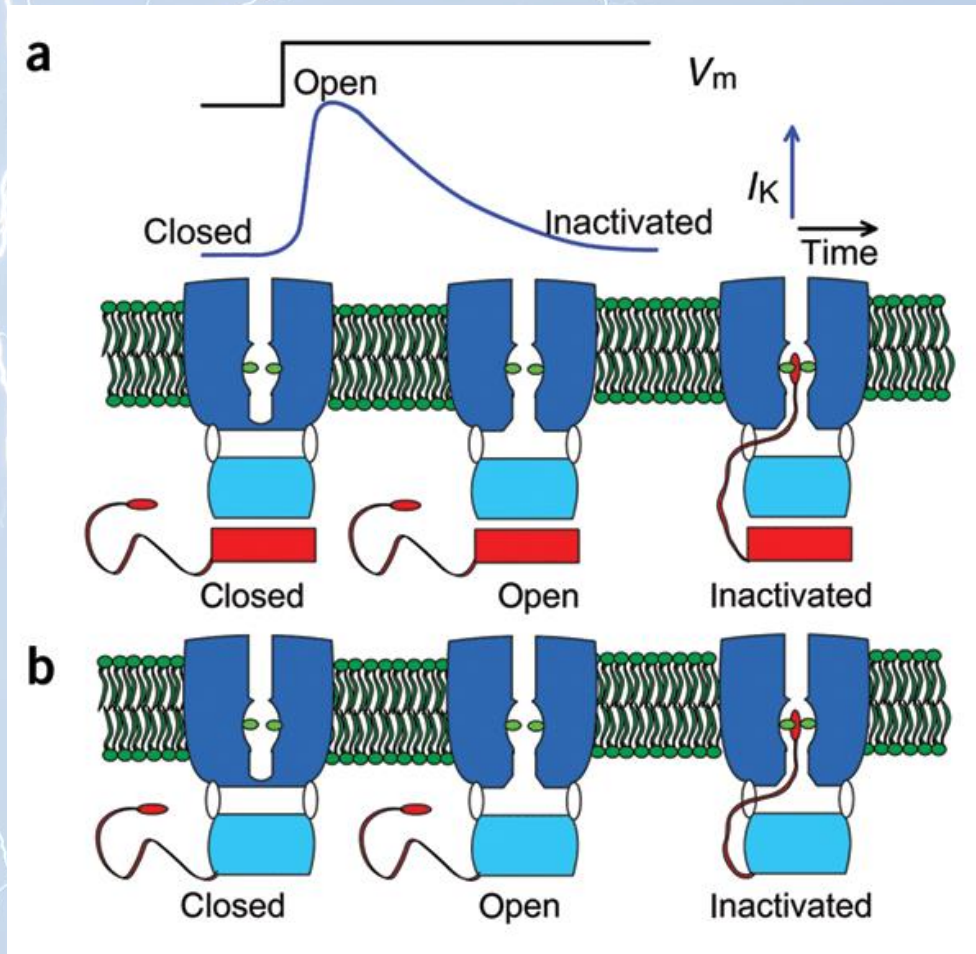


# Open State

Voltage-Sensing  
Domains



# Воротні механізми

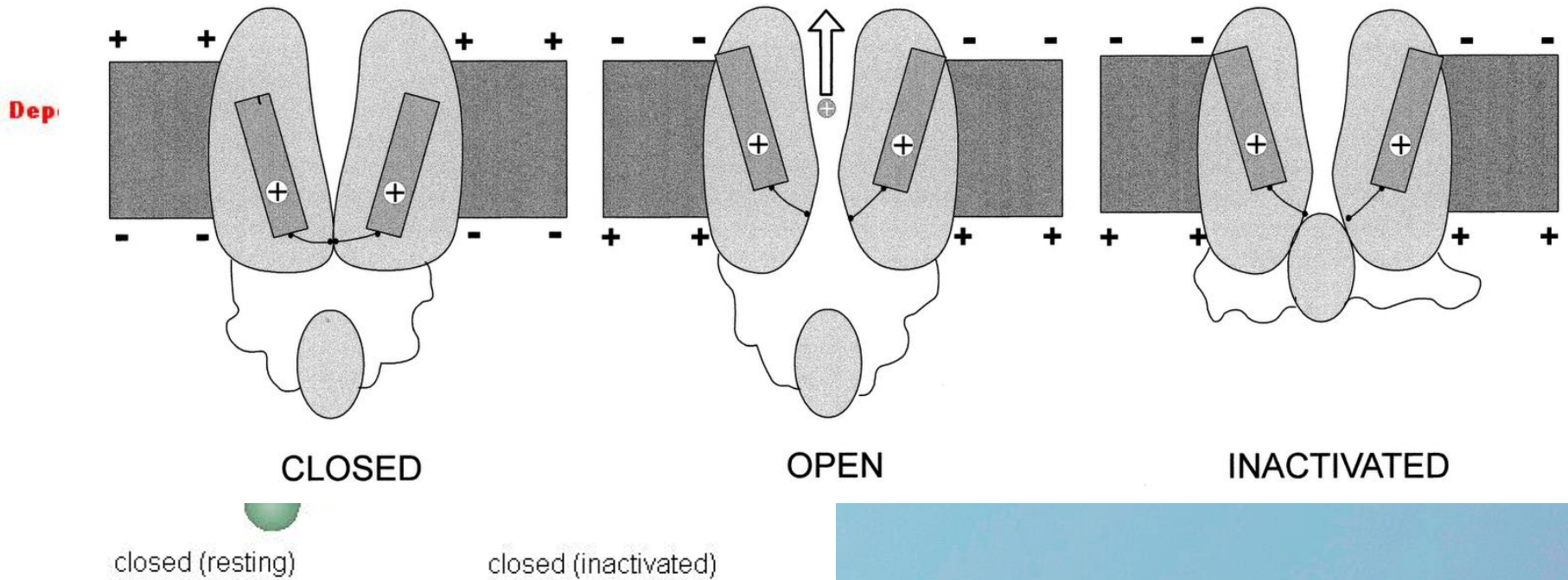
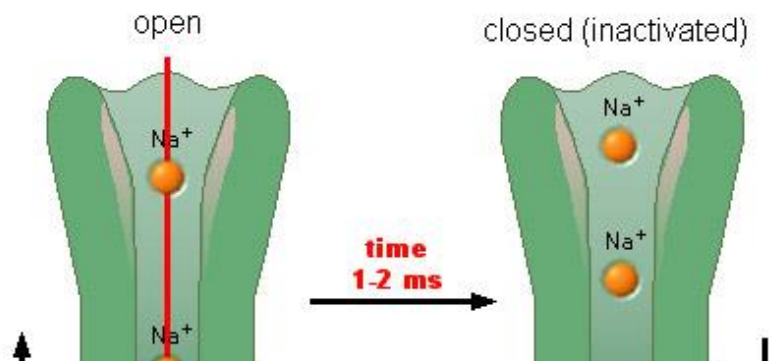


Кулька на ланцюжку

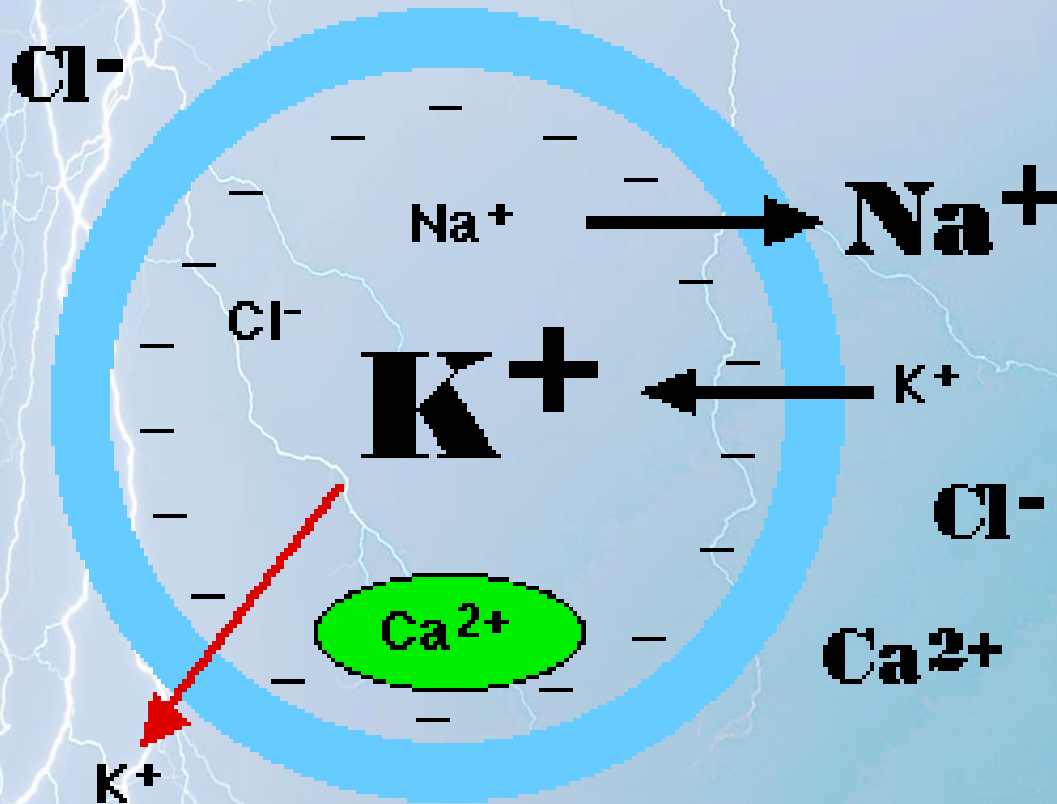
Калієвий канал  $K_v$  1.1



# Зміни конформації каналу



# Клітина та іони



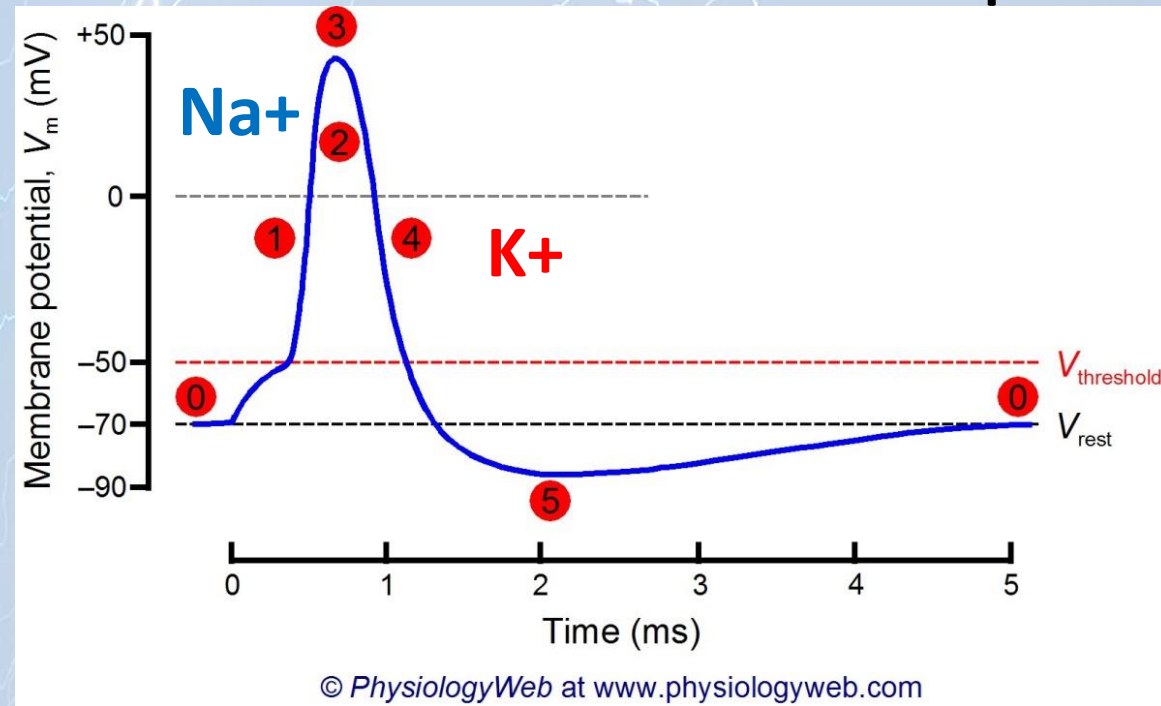
Na ~ 1 : 10

K ~ 45 : 1

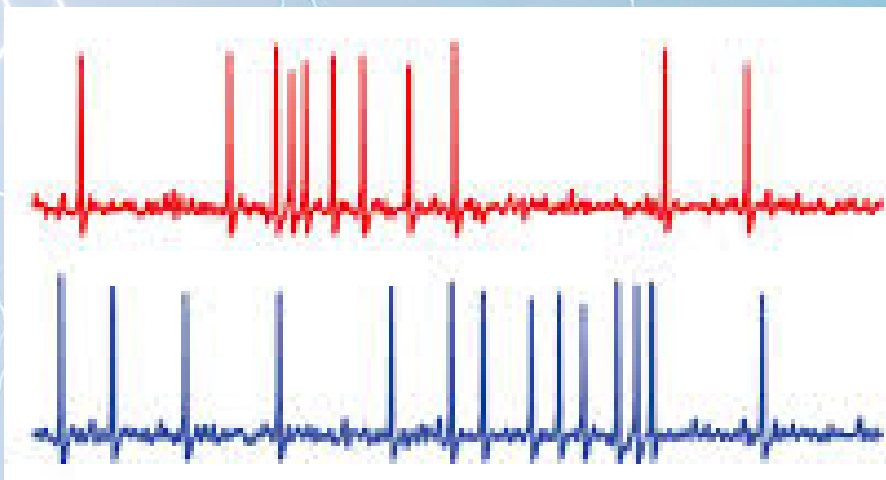
Ca ~ 1 : 25000



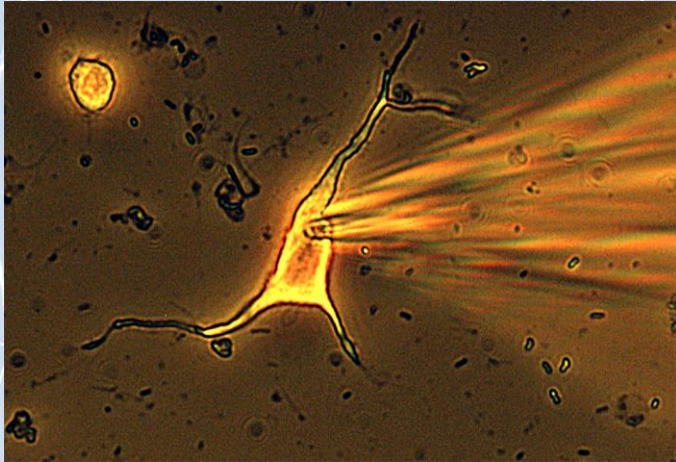
# Потенціал дії



100001111101111011  
110111011110010011



# Світ іонних каналів



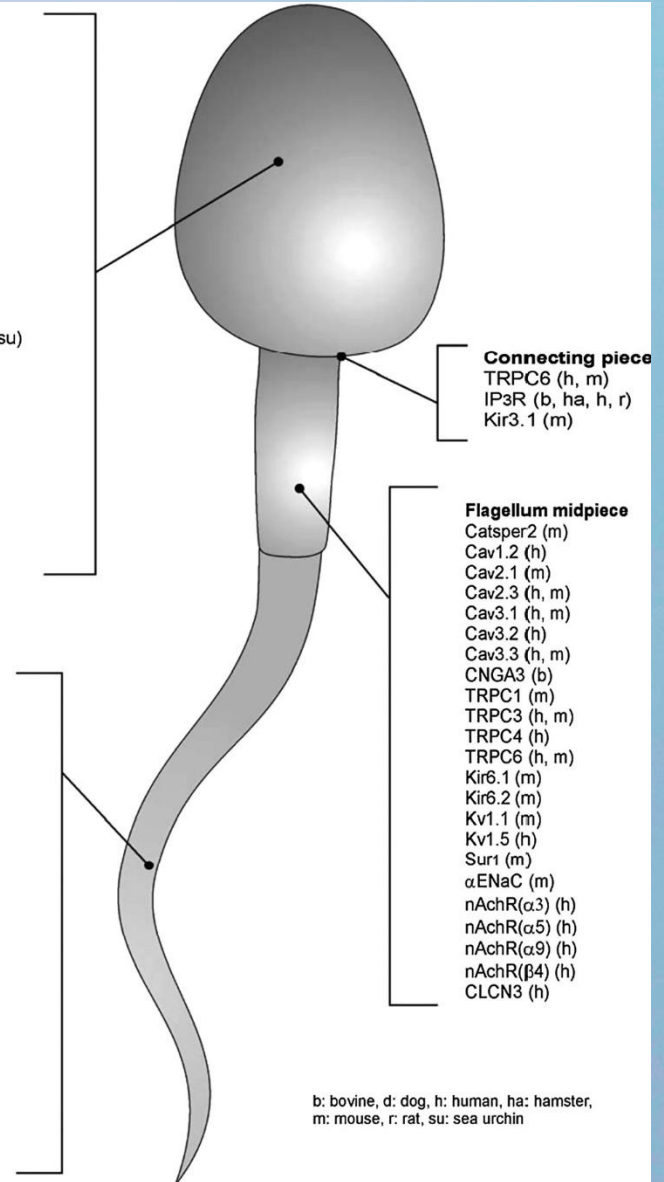
**Head**  
 Catsper3 (m)  
 Catsper4 (m)  
 Cav1.2 (m)  
 Cav2.1 (m)  
 Cav2.2 (m)  
 Cav2.3 (h, m, su)  
 Cav3.1 (h, m)  
 Cav3.2 (h, m)  
 Cav3.3 (h)  
 TRPC1 (h)  
 TRPC2 (m)  
 TRPC3 (h)  
 TRPC4 (h)  
 TRPC6 (h)  
 IP3R (b, d, ha, h, m, r, su)  
 RyR3 (m)  
 Kir6.2 (m)  
 Kv1.1 (m)  
 Kv1.2 (m)  
 Sur1 (m)  
 δENaC (m)  
 αGABA<sub>A</sub>R (h)  
 β3GABA<sub>A</sub>R (r)  
 nAChR (α7) (h)  
 GlyR (pig, m)

**Flagellum principal piece**  
 Catsper1 (m)  
 Catsper2 (m)  
 Cav1.2 (h, m, su)  
 Cav2.2 (m)  
 Cav2.3 (m, su)  
 Cav3.1 (h, m),  
 Cav3.2 (h, m)  
 Cav3.3 (m)  
 IP3R (su)  
 Kv1.2 (m)  
 Kv3.1 (m)  
 K2p5.1 (h)  
 CNGA3 (b)  
 CNGB1 (b)  
 TRPC1 (h, m)  
 TRPC3 (m)  
 TRPC4 (h)  
 TRPC6 (h)  
 RyR3 (m)  
 Sur2 (m)  
 HCN1 (su)  
 HCN2 (su)  
 CLCN3 (h)

**Connecting piece**  
 TRPC6 (h, m)  
 IP3R (b, ha, h, r)  
 Kir3.1 (m)

**Flagellum midpiece**  
 Catsper2 (m)  
 Cav1.2 (h)  
 Cav2.1 (h)  
 Cav2.3 (h, m)  
 Cav3.1 (h, m)  
 Cav3.2 (h)  
 Cav3.3 (h, m)  
 CNGA3 (b)  
 TRPC1 (m)  
 TRPC3 (h, m)  
 TRPC4 (h)  
 TRPC6 (h, m)  
 Kir6.1 (m)  
 Kir6.2 (m)  
 Kv1.1 (m)  
 Kv1.5 (h)  
 Sur1 (m)  
 αENaC (m)  
 nAChR(α3) (h)  
 nAChR(α5) (h)  
 nAChR(α9) (h)  
 nAChR(β4) (h)  
 CLCN3 (h)

b: bovine, d: dog, h: human, ha: hamster,  
 m: mouse, r: rat, su: sea urchin





**ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!**

**СПОДІВАЮСЬ, УСІМ БУЛО  
ЦІКАВО І ЗРОЗУМІЛО!**





# На наступний раз: стаття

- Maël Lemoine, Thomas Pradeu. Dissecting the Meanings of “Physiology” to Assess the Vitality of the Discipline. *Physiology*, American Physiological Society, 2018, 33 (4), pp.236 - 245. DOI:10.1152/phys-iol.00015.2018.