

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра медицинской биологии и генетики

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ И ПАТОЛОГИЯ КЛЕТКИ

Часть I

**СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ
ПОВЕРХНОСТНОГО АППАРАТА КЛЕТКИ.
ОРГАНОИДЫ КЛЕТКИ**

Курс лекций для студентов-медиков

Подписано в печать 04.12.19. Усл. печ. л. 4,75.
Формат 60×84 1/16. Электронная библиотека. Заказ № 299/19.
197022, Санкт-Петербург, улица Льва Толстого, 6-8.
РИЦ ПСПбГМУ



Санкт-Петербург
РИЦ ПСПбГМУ
2019

УДК 576.3
ББК 28.05
М75

Авторы:

**М.А. Корженевская, Л.Е. Анисимова, В.П. Болонина, Е.В. Карпова,
С.В. Розенфельд, Е.Ф. Того, Н.Н. Степанов**

Рецензент:

д.м.н., профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ПСПбГМУ
им. И.П. Павлова **В.Л. Быков**

Утверждено на заседании ЦМК морфологических дисциплин. Протокол №2
от 24.09.2019 г.

Молекулярная биология и патология клетки : курс лекций для
М75 студентов медицинских вузов. В 4-х ч. / М.А. Корженевская [и др.]. —
Часть I. Структура и функции поверхностного аппарата клетки. Органоиды клетки. — СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2019. — 76 с.

Данное пособие представляет собой дополненное и исправленное издание курса лекций по молекулярной биологии клетки, который читают студентам-первокурсникам в первом семестре на кафедре медицинской биологии и генетики. В нем освещен круг вопросов, касающихся молекулярных основ клеточной биологии и молекулярных причин патогенеза некоторых заболеваний человека. С учетом новейших достижений в области молекулярной биологии в пособии изложены современные представления о строении и функциях поверхностного аппарата клетки, клеточных органоидов и ядра, матричных процессах. В пособии дана характеристика генома человека, описаны структура и уровни регуляции работы генов, клеточный цикл и способы деления клеток, апоптоз, молекулярные основы канцерогенеза, а также ранние этапы эмбрионального развития и его генетический контроль. Особое внимание уделено описанию на клеточном и молекулярном уровнях причин некоторых заболеваний человека, таких как – лизосомальные болезни накопления, митохондриальную патологию, инсулинзависимый и независимый диабет, синдром тестикулярной феминизации, серповидно-клеточную анемию, различные формы талассемий и др.

Разделы и главы пособия составлены в соответствии с учебной программой, логично и последовательно, знакомство с ними является необходимым условием для последующего освоения специальных профильных клинических дисциплин.

© РИЦ ПСПбГМУ, 2019

Оглавление

Список сокращений	4
1. Введение	5
2. Поверхностный аппарат клетки	7
2.1. Плазмолемма	7
2.2. Надмембранный аппарат (гликокаликс)	10
2.3. Субмембранный опорно-сократительный аппарат	11
3. Функции поверхностного аппарата клетки	17
3.1. Барьерно-транспортная функция	17
3.2. Рецепторно-сигнальная функция	24
3.3. Контактная функция	28
3.4. Функция узнавания, или родства	35
3.5. Опорно-двигательная функция	35
3.6. Метаболическая функция	36
3.7. Функция индивидуализации	37
4. Цитоплазма и органоиды клетки	40
4.1. Основная гиалоплазма	40
4.2. Эндоплазматическая сеть	41
4.3. Комплекс Гольджи	45
4.4. Лизосомы	48
4.5. Пероксисомы	54
4.6. Рибосомы	56
4.7. Клеточный центр	58
4.8. Митохондрии	61
4.9. Энергетический обмен	63
4.9.1. Подготовительный этап	65
4.9.2. Анаэробный (бескислородный) этап	65
4.9.3. Аэробный этап	66
4.9.4. Окислительное фосфорилирование	68
4.9.5. Энергетический баланс	70
4.10. Митохондрии и наследственная патология	71
Литература	74

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— антигены
АК	— аминокислоты
АТФ	— аденозинтрифосфат
АФС	— аутофагосома
БЛС	— билипидный слой
БСР	— большая субъединица рибосомы
ГК	— гликокаликс
ДМ	— дифференцировочные маркеры
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБ	— интегральные белки
ИЗД	— инсулинозависимый диабет
ИМ	— индивидуализирующие маркеры
ИНЗД	— инсулиннезависимый диабет
КАМ	— клеточные поверхностные адгезивные молекулы
КГ	— комплекс Гольджи
КЦ	— клеточный центр
ЛС	— лизосомы
МГ	— митохондриальный геном
МСР	— малая субъединица рибосомы
МТ	— микротрубочки
МФ	— микрофибриллы
МХ	— митохондрии
НМ	— нейромедиаторы
ОСС	— опорно-сократительная система
ПАК	— поверхностный аппарат клетки
ПВК	— пировиноградная кислота
ПЛ	— плазмолемма
ППК	— первичные половые клетки
ПФ	— промежуточные филаменты
РС	— рибосомы
САМ	— субстратные адгезивные молекулы
СК	— синаптические контакты
СОСА	— субмембранный опорно-сократительный аппарат
ТЛС	— телолизосома
ТФ	— тонкие фибриллы
ЦОМТ	— центр организации микротрубочек
ЭПС	— эндоплазматическая сеть
ЭТЦ	— электронно-транспортная цепь

1. ВВЕДЕНИЕ

Наука, изучающая строение и функции клеток, называется «цитология». Элементарной структурной единицей любого живого организма, включая и человека, является клетка. Поскольку в основе патологических проявлений большинства болезней человека лежат дефекты клеточных структур или их функций, то исследование молекулярно-генетических механизмов заболеваний позволяет однозначно их диагностировать и находить адекватные методы лечения.

Немецкие ученые М. Шлейден, Т. Шванн и Р. Вирхов сформулировали следующие положения клеточной теории:

— все живые организмы (исключая вирусы) состоят из клеток и продуктов жизнедеятельности, образующих их внутреннюю среду;

— все клетки принципиально сходны по строению и основным функциям, т. е. гомологичны, вследствие общности происхождения;

— новые клетки образуются путем деления уже существующих и их всякое самозарождение исключается;

— активность многоклеточного организма складывается из активности взаимодействующих между собой клеток.

Клетка представляет собой элементарную биологическую мембранную систему, обладающую тремя фундаментальными свойствами:

— самосохранения структуры во времени и пространстве;

— самовоспроизведения;

— саморегуляции всех жизненных процессов.

Среди существующего разнообразия клеток принято выделять несколько типов клеточной организации: про-, мезо- и эукариотический.

Прокариоты — клетки, не имеющие оформленного ядра. Их кольцевая ДНК, не содержащая белков-гистонов, или хромосома, располагается непосредственно в цитоплазме. К прокариотам относятся царства бактерий и архей. Прокариоты не имеют мембранных органоидов, а их функции выполняют особые складки клеточной мембраны — мезосомы, участвующие в расщеплении органических веществ и в синтезе АТФ. Некоторые современные исследователи считают выявление мезосом артефактом, обусловленным методами фиксации и окраски препаратов. Наружная поверхность клеток прокариот окружена гликопротеиновой клеточной стенкой из мурина.

Эукариоты — это клетки, имеющие ядро, в котором располагаются линейные молекулы ДНК, упакованные с гистоновыми и негистоновыми белками в хроматин и образующие хромосомы. К эукариотам относятся царства растений, грибов и животных.

Мезокариоты — клетки, содержащие ядро, но в их ДНК значительная часть тиминовых азотистых оснований заменена на 5-гидроксиметилурацил. К ним относятся жгутиковые одноклеточные, например, эвглена зеленая, которая считается эволюционным мостиком между царствами растений и животных, поскольку имеет миксотрофный способ питания: на свету она фотосинтезирует, а в темноте питается осмотически, как гетеротроф.

Клетка представляет собой сложную, открытую мегасистему, включающую в себя подчиненные системы и subsystemы (рис. 1). Принято выделять три крупные клеточные системы:

- 1) поверхностный аппарат клетки (ПАК), который отграничивает внутреннее содержимое клетки от внешней среды, а также осуществляет их двустороннюю связь;
- 2) цитоплазму (коллоидное внутриклеточное содержимое);
- 3) ядерный аппарат, хранящий, воспроизводящий и передающий наследственную информацию.

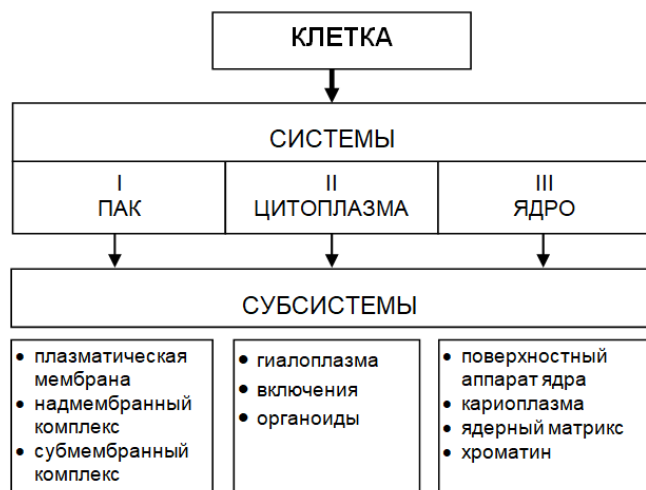


Рис. 1. Системы и subsystemы клетки

2. ПОВЕРХНОСТНЫЙ АППАРАТ КЛЕТКИ

2.1. Плазмолемма

Поверхностный аппарат клетки как клеточная система включает в себя три subsystemы: плазмолемму (ПЛ), гликокаликс и субмембранный опорно-сократительный аппарат.

Основными химическими компонентами плазмолеммы являются белки и липиды (фосфо- и гликолипиды, стероиды и холестерин). Количественное соотношение белков и липидов в мембранах чаще всего составляет 1 : 1, хотя могут быть отклонения как в одну, так и в другую сторону.

Мембранные фосфо- и гликолипиды представляют собой сложные эфиры многоатомных спиртов и жирных кислот. Липиды обладают свойством амфипатичности, или полярности, т.е. они имеют гидрофильную заряженную головку, нейтральную шейку и два гидрофобных незаряженных хвоста. Благодаря этому свойству в водных растворах липиды способны самоорганизовываться в замкнутые пузырьки, или мицеллы, причем гидрофильные головки молекул липидов направлены наружу к водной среде, а их гидрофобные хвосты — внутрь слоя (рис. 2).

Головка липида обычно представлена либо фосфорилированной аминокислотой или спиртом (фосфолипиды), либо углеводами (гликолипиды). В шейке находится трехуглеродный спирт глицерол (глицеролипиды) или восемнадцатиуглеродный спирт сфингозин (сфинголипиды), три атома углерода которого образуют шейку липида, а остальные 15 формируют

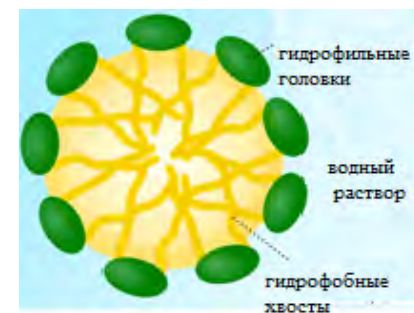


Рис. 2. Липидные мицеллы

один из двух хвостов. Остатки жирных кислот (пальмитиновой, линоленовой, олеиновой и т.д.) образуют гидрофобные хвосты липидов.

Молекулы липидов в мембране не статичны и находятся в постоянном движении: вращаются и перемещаются латерально, горизонтально и даже могут изредка переходить из одного липидного слоя в другой (так называемое «флип-флоп» перемещение) и находятся в определен-

ном положении всего лишь около 10^{-7} секунды. «Флип-флоп» перемещение осуществляется с помощью фермента флипазы, требует затрат энергии и обеспечивает асимметрию билипидного слоя (БЛС). Чем быстрее движутся липиды, тем менее вязкой (более текучей) является мембрана и наоборот. Чем длиннее хвосты липидов, тем мембрана тверже и наоборот. На степень вязкости или жидкости мембраны влияет насыщенность жирных кислот в хвостах липидов: ненасыщенные липиды повышают текучесть, а насыщенные липиды делают ее более вязкой. К увеличению степени жидкости мембраны могут приводить повышение температуры, увеличение концентрации инертных газов (гелия), понижение атмосферного давления или концентрации холестерина в составе БЛС. Некоторые общие анестетики (например, хлороформ) влияют на степень жидкости мембраны, местный анестетик новокаин блокирует потенциалчувствительные Na^+ каналы, что сопровождается нарушением транспорта ионов через синаптические мембраны нейронов, замедлением передачи нервного импульса и вызывает эффект анестезии.

Мембрану клетки, таким образом, можно представить в виде гигантской растянутой мицеллы, в которой БЛС формирует замкнутый объем. Такой вариант организации липидов представляется термодинамически устойчивым.

Холестерин (холестерол) может входить в состав мембран клеток животных, поскольку является природным жирным спиртом, вырабатываемым клетками печени, кишечника и почек живых организмов. Холестерин является предшественником стероидных гормонов — кортизола, альдостерона, тестостерона и эстрогенов, жирорастворимых витаминов группы D и желчных кислот. В клеточных мембранах он стабилизирует их плотность и регулирует проницаемость клеток. В плазмолемме скопления фосфолипидов с хвостами из насыщенных жирных кислот образуют липидные рафты, или плотики, обогащенные холестерином, на которых закрепляются мембранные белки.

Основное назначение мембранных липидов — выполнение структурной функции. Повреждение, или лизис, мембранных липидов сопровождается нарушением целостности клетки и ее гибелью. Липидный бислой также создает барьер между вне- и внутриклеточной средами, осуществляя барьерно-изолирующую функцию. Кроме того, липиды регулируют работу мембранных белков и транспорт веществ через клетку, влияя на вязкость мембраны. Белки клеточных мембран выполняют функции

рецепторов, каналов, ферментов, антигенов, а также участвуют в образовании межклеточных контактов.

Принято рассматривать несколько разных вариантов, или моделей, строения мембран:

- «бутербродная» (или модель «сэндвича»);
- модель «липопротеинового коврика»;
- жидкостно-мозаичная модель.

«Бутербродная» модель предусматривает наличие двух сплошных белковых слоев, располагающихся над и под БЛС. Подобная модель удачно описывает строение отдельных участков мембран эритроцитов, однако с точки зрения термодинамики она чрезмерно энергозатратна как для удержания слоев периферических белков, так и для осуществления транспорта крупных заряженных молекул через клетку.

В модели «липопротеинового коврика» предполагается переплетение молекул белков и липидов между собой. Такое строение имеет внутренняя мембрана митохондрий, обладающая очень низкой проницаемостью для различных веществ за счет высокого содержания белков.

Практически универсальной считается жидкостно-мозаичная модель строения мембран, которая удачно описывает избирательную проницаемость, или транспорт веществ (рис. 3).

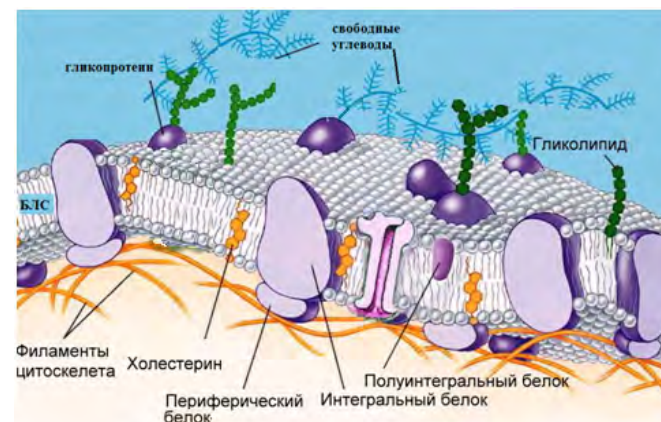


Рис. 3. Жидкостно-мозаичная модель клеточной мембраны

Основу этой модели составляет билипидный слой, в который как мозаика вкраплены молекулы мембранных белков, располагающихся либо

целиком (интегральные) в БЛС, либо частично погруженными (полуинтегральные), либо на поверхности БЛС (периферические белки). Последние связаны с головками липидов слабыми электростатическими связями и не образуют сплошного слоя. По сути, они не являются белками ПЛ, а связывают ее с надмембранным или субмембранным комплексами. При удалении периферических белков из плазмолеммы ее целостность не нарушается. Главную роль в организации ПЛ играют интегральные белки (ИБ), погруженные в билипидный слой или связанные с ним прочными ковалентными связями. Соответственно, ИБ нельзя удалить из ПЛ, не разрушив ее.

К ИБ относятся трансмембранные белки, пересекающие один или несколько раз БЛС. Значительная часть аминокислотной цепочки ИБ может выступать из ПЛ. Например, так расположены в мембране иммуноглобулины, ферменты пристеночного пищеварения в эпителиальных клетках тонкого кишечника и рецепторы клеток. Другие трансмембранные ИБ могут много раз пронизывать БЛС, образуя канал для транспорта молекул. В то же время GPCR-рецепторы (сопряженные с G-белками) 7 раз пронизывают мембрану, но каналы не образуют.

2.2. Надмембранный аппарат (гликокаликс)

Гликокаликс (ГК) структурно связан с плазмолеммой, и его компонентами являются: углеводные остатки гликолипидов и гликопротеинов плазмолеммы, надмембранные домены полуинтегральных белков, периферические белки и свободные углеводы.

Углеводы гликокаликса представлены гликолипидами и гликопротеинами, которые образованы олиго- и полисахаридными цепочками, присоединенными к липидам и мембранным белкам. Свободные углеводы гликокаликса некоторых клеток представляют собой гликозаминогликаны или мукополисахариды.

Гликокаликс также включает в себя части мембранных и периферических белков, липопротеины, ацилпротеины, расположенные над БЛС. Например, в гликокаликсе эпителиальных клеток кишечника находится много белков-ферментов пристеночного пищеварения, а в гликокаликсе эритроцитов почти нет белков, но зато много углеводов.

Производными ГК являются базальные мембраны эпителиальных тканей, внеклеточный матрикс, клеточная стенка у растений, хитин у членистоногих и грибов.

2.3. Субмембранный опорно-сократительный аппарат

Субмембранный опорно-сократительный аппарат (СОСА) располагается под плазмолеммой и состоит из периферической гиалоплазмы и структурно оформленной опорно-сократительной системы (ОСС).

Периферическая гиалоплазма представляет собой водный раствор солей, сахаров, аминокислот и белков, создающий микросреду для ОСС.

Опорно-сократительная система включает в себя тонкие фибриллы, микрофибриллы, промежуточные филаменты и микротрубочки. Все эти элементы ОСС образуют клеточный каркас, функционально связаны друг с другом, взаимозаменяемы и построены из различных белковых структур, способных к полимеризации.

Тонкие фибриллы (ТФ) представляют собой тонкие белковые нити диаметром 2–4 нм, образующие фибриллярную сеть. Они участвуют в образовании цитоскелета и связывают между собой остальные компоненты СОСА.

Микрофибриллы (МФ), или микрофиламенты, представляют собой нитевидные структуры, состоящие из сократительного белка актина и участвующие в образовании цитоскелета и клеточных контактов, обеспечении движения клетки, в локальных изменениях конфигурации ПАК, в транспорте веществ через ПАК, сокращении мышечных волокон, передвижении белков плазмолеммы, защите клетки от осмотического шока, делении цитоплазмы (цитокинезе).

Микрофибриллы располагаются в кортикальном слое цитоплазмы непосредственно под плазмолеммой пучками или слоями. Их можно заметить под микроскопом в псевдоподиях амёб, в движущихся отростках фибробластов или в микроворсинках кишечного эпителия.

Основу тонкой актиновой микрофибриллы составляет глобулярный белок актин, который имеет участки связывания с миозином и с белками — тропонином С и тропомиозином. К актинсвязывающим белкам относится также «якорный белок» дистрофин, стабилизирующий ПАК за счет фиксации актиновых микрофибрилл на внутренней поверхности ПЛ. Дефекты структуры дистрофина в организме человека вызывают нарушение сократительной функции его мышечных клеток и их разрушение, что приводит к развитию наследственной болезни — миодистрофии Дюшенна. Актиновые микрофибриллы могут прикрепляться к ПАК посредством взаимодействия с белками промежуточных филаментов — виментином и десмином.

По биологическим и химическим свойствам в клетке позвоночных выделяют три формы актина: α , β и γ . При этом α -актин обнаруживают в мышечных клетках, а β - и γ -актины — в немышечных.

Актины являются консервативными белками и, следовательно, имеют большое сходство у разных групп организмов от простейших до млекопитающих. Актиновые белки способны к полимеризации и деполимеризации. Мономерные глобулы актина, или G-актин, в присутствии ионов Mg^{+2} и АТФ собираются в полимерные протофибриллы, которые объединяются по две и образуют фибриллярный F-актин. Последний похож на двойные спирально закрученные «нити из бусин» (рис. 4).



Рис. 4. Актиновые миофибриллы

Между актиновыми спиралями располагаются молекулы тропонина С и тропомиозина, обеспечивающие стабильность фибриллы. Формирование протофибрилл является полярным процессом: на одном конце («плюс»-конец) фибрилла достраивается и этот процесс называется полимеризацией, а на другом конце («минус»-конец) она разбирается, т.е. происходит ее деполимеризация. В зависимости от соотношения скоростей этих процессов актиновые МФ могут удлиняться или укорачиваться. На скорость этих процессов влияют химические агенты, например, антибиотик цитохалазин, который блокирует полимеризацию, что приводит к разрушению МФ.

В мышечных клетках встречаются толстые миозиновые филаменты, образованные высокомолекулярным двигательным (моторным) белком миозином, который характеризуется значительной вариабельностью и разной скоростью расщепления АТФ как у представителей разных видов, так и в пределах одного организма. В организмах животных различают два семейства миозинов: немышечный (миозин I) и мышечный (миозин II). У позвоночных животных мышечный миозин II содержится в поперечнополосатой мускулатуре, а немышечный миозин I — в самых разных клетках и в гладкой мускулатуре.

Миозин как молекулярный мотор способен перемещаться вдоль активных МФ, преобразуя химическую энергию гидролиза АТФ в механическую работу.

Каждая молекула миозина похожа на «клюшку для гольфа» и имеет «головку» и «хвост». Одноголовые миозины имеют, соответственно, одну головку, а двухголовые — две, образованные за счет объединения одноголовых. Миозин I обнаружен в микроворсинках эпителия тонкой кишки.

Мышечный миозин II состоит из 6 полипептидов, образующих грушевидную «головку» и скрученный двуспиральный «хвост». «Головки» миозина являются главной моторной частью молекулы и включают в себя два важных центра: 1) АТФ-азный центр и 2) актинсвязывающий, посредством которого головка миозина может присоединяться к молекуле актина. Двуспиральные «хвосты» формируют фибриллярные стержни миозиновых филаментов.

Взаимодействие актина и миозина служит основой всех типов мышечного сокращения, которое происходит в результате скольжения миозиновых филаментов относительно актиновых при условии увеличения концентрации ионов Ca^{2+} в цитоплазме. Источником энергии сокращения служит АТФ. В АТФ-азном центре головки миозина происходят присоединение и гидролиз АТФ, в результате чего изменяется конформация головки и происходит движение молекулы миозина по F-актину.

После смерти организма формируется стойкая мышечная контрактура, или трупное окоченение, так как прекращается синтез АТФ и работа кальциевого насоса (Ca^{+2} -АТФазы), что приводит к невозможности разрыва связи между актином и миозином.

Миозин II в составе актин-миозиновой системы участвует в образовании цитоскелета, клеточных контактов, ложноножек при движении лейкоцитов, в локальных изменениях конфигурации ПАК при цитозе, перетяжки на экваторе клетки при митозе, а также при сокращении мышечных волокон.

Разновидностью миозина II является миозин II-5, неспособный формировать филаменты, но участвующий во внутриклеточном транспорте. Раздвоенный в виде буквы V конец молекулы миозина II-5 встраивается в мембранный пузырь и обеспечивает движение последнего вдоль актиновых МФ.

Микрофибриллы образуют в ОСС несколько видов структур: сеть МФ, нити натяжения, параллельные пучки актиновых филаментов в микроворсинках и филоподиях. Сеть МФ располагается вдоль всей ПЛ,

а нити натяжения соединяются с белками ПЛ и предотвращают ее разрыв от осмотического шока. При делении животных клеток МФ образуют меридиональные пучки, сокращение которых приводит к цитокинезу с образованием перетяжки.

Промежуточные филаменты (ПФ) — это тонкие, фибриллярные, неветвящиеся белковые структуры с диаметром ~ 10 нм, часто располагающиеся пучками и выполняющие в клетке опорную функцию, образуя клеточный каркас, или цитоскелет, а также клеточные контакты. ПФ располагаются в виде трёхмерных сетей во всем объеме цитоплазмы, окружают ядро в виде корзины, от которой тянутся нити к плазмолемме.

ПФ построены из особых белков, различающихся в клетках разных типов тканей. В эпителиальных клетках животных ПФ образованы кератином и называются тонофибриллами, в нервных клетках — тремя разными белками (NF-1, NF-2, NF-3) и называются нейрофибриллами, а в мышечной ткани они образованы белками-десминами. В клеточном ядре присутствуют ламиновые ПФ. Белки ПФ представляют собой гомотетрамеры, т.е. состоят из четырех идентичных полипептидов. ПФ образуются путем полимеризации соответствующих тетрамерных белков, в результате чего длинные протофиламенты объединяются друг с другом по типу «кирпичной кладки». Такой способ сборки ПФ определяет их устойчивость к физическим и химическим воздействиям, например к действию алкоголя. По этой причине у хронических алкоголиков в гепатоцитах происходит замещение микрофибрилл и микротрубочек на промежуточные филаменты, что впоследствии приводит к циррозу печени. Промежуточные филаменты не обнаруживаются в клетках растений и грибов.

В последнее время с помощью иммуноморфологических методов появилась возможность определять тканевое происхождение вторичных опухолей, или метастазов, по составу белков промежуточных филаментов, что представляется значимым подходом к правильному выбору химиотерапевтических противоопухолевых препаратов.

Нарушение сборки ПФ или их количества в клетке приводит к серьезной патологии, например, к внутриутробной гибели плода, нарушению работы клеток сердечной мышцы, слабоумию и другим болезням. Все белки ПФ у человека кодируют ~ 70 генов. Мутации генов эпителиальных кератинов (Krt 5 и Krt 14) приводят к наследственному кожному заболеванию — буллёзному эпидермолизу. У таких больных нарушено прикрепление эпидермиса к базальной мембране, и на коже при малейшем нажатии образуются волдыри. Другая наследственная болезнь — врожденная

пахioniхия, характеризуется утолщением ногтей и болезненной кератодермией (нарушение процесса ороговения в эпидермисе) ладоней или подошв.

Микротрубочки (МТ) представляют собой полые белковые структуры диаметром $\approx 22\text{--}24$ нм, состоящие из трех видов белков-тубулинов: α , β и γ . Сборка МТ начинается в содержащих γ -тубулин центрах организации МТ (ЦОМТ), или centrosомах, расположенных в цитоплазме, в которых фиксированы «минус»-концы МТ. В присутствии ионов Mg^{+2} , АТФ и γ -тубулина в качестве затравки, α - и β -тубулины образуют стабильные гетеродимеры, способные к гетерофильным взаимодействиям с последующей полимеризацией и образованием тубулиновых протофиламентов. При этом 13 протофиламентов формируют одну микротрубочку (рис. 5). Последняя может удлиняться путем присоединения новых гетеродимеров к двум ее противоположным концам. Удлинение МТ осуществляется с разной скоростью, поэтому быстро растущий конец МТ обозначают как «плюс»-конец, а медленно растущий — «минус»-конец. Если тубулиновых димеров в клетке не хватает, то на «минус»-конце наблюдается деполимеризация МТ, которая может усиливаться при повышении концентрации ионов Ca^{2+} в гиалоплазме.



Рис. 5. Этапы сборки микротрубочек

На процессы полимеризации и деполимеризации влияют различные физические и химические факторы. Например, повышение давления и понижение температуры вызывают разрушение МТ. Алкоголь, растительный алкалоид колхицин блокируют полимеризацию МТ, что может привести к нерасхождению хромосом при делении клеток. Другие алкалоиды — винбластин и винкристин — связываются с тубулинами и блокируют деление клеток, поэтому их используют в качестве цитостатиков (противоопухолевых препаратов, останавливающих клеточное деление).

МТ могут взаимодействовать с нетубулиновыми белками, выполняющими структурную или регуляторную функции. К ним относятся белки-

транслокаторы: кинезин и динеин, формирующие тубулин-кинезиновую и тубулин-динеиновую системы. Кинезины перемещаются по тубулиновой МТ в направлении от «минус»-конца к «плюс»-концу и переносят мембранные пузырьки от центра клетки к ПАК, а динеины транспортируют мембранные пузырьки вдоль МТ в обратном направлении, от ПАК к центру клетки (рис. 6).

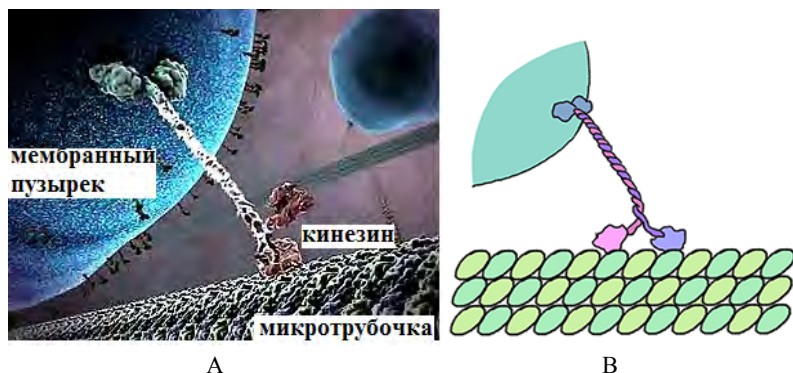


Рис. 6. Транспорт мембранных пузырьков по микротрубочке:

А — кадр из киномультипликации «Жизнь клетки», моторный белок «кинезин» «шагает» по тубулиновой микротрубочке, транспортируя мембранный пузырек;
В — схематическое изображение этого же процесса

Кроме того, МТ участвуют в образовании опоры клетки, контактах между клетками, определении их формы, транспорте мембранных пузырьков и построении нитей веретена деления. Таким образом, все элементы цитоскелета представляют собой белковые, неветвящиеся фибриллярные полимеры, нестабильные и способные к увеличению или укорочению своей длины путем полимеризации и деполимеризации.

3. ФУНКЦИИ ПОВЕРХНОСТНОГО АППАРАТА КЛЕТКИ

3.1. Барьерно-транспортная функция

Основной функцией ПАК является создание изолирующего барьера клетки за счет билипидного слоя, который разграничивает внутри- и внеклеточную среды. Гидрофобная зона БЛС, включающая хвосты липидов, не проницаема для всех заряженных частиц и для относительно крупных гидрофильных молекул (аминокислот, нуклеотидов, сахаров). Тем не менее БЛС представляет собой не абсолютный, а относительный барьер, через который могут диффундировать небольшие незаряженные молекулы (вода, кислород, углекислый газ). Гидрофильные головки липидов также могут препятствовать проникновению гидрофобных молекул, которые, попав в БЛС, застревают в нем и даже могут накапливаться.

Таким образом, БЛС препятствует свободному проникновению в клетку абсолютного большинства молекул и всех ионов и создает изолирующий барьер (рис. 7).

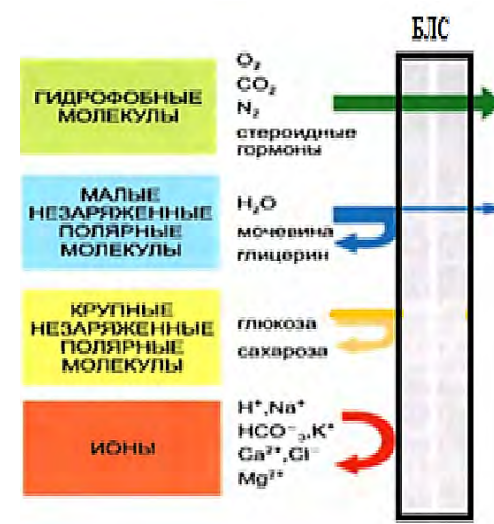


Рис. 7. Перенос веществ через билипидный барьер

Для поддержания нормальной жизнедеятельности клетке необходимо обмениваться веществами с окружающей ее средой и транспортировать через ПАК молекулы в разных направлениях.

Транспорт молекул представлен:

- свободным транспортом, или простой диффузией;
- пассивным транспортом, или облегченной диффузией;
- активным транспортом.

Свободный транспорт, или простая диффузия, происходит посредством хаотичного броуновского движения и перемещения молекул из области их большей концентрации в область меньшей, т. е. по градиенту концентраций, без затрат энергии АТФ и без участия переносчиков, до тех пор, пока концентрации переносимого вещества по обе стороны ПАК не выровняются.

Механизмы свободного транспорта могут быть различны. Легко диффундируют маленькие гидрофобные молекулы (половые гормоны, жирорастворимые витамины А, D, E), растворяясь непосредственно в БЛС. Мелкие гидрофильные молекулы — этанол, углекислый газ, кислород и вода используют для проникновения через БЛС механизм «временных дыр», образующихся как временные пустоты, или вакансии, за счет подвижности липидов или за счет изгибов их жирно-кислотных хвостов. Свободный транспорт характеризуется низкой скоростью переноса и практически отсутствием избирательности. На скорость свободного транспорта влияет разность концентраций вещества, размер молекул и степень жидкостности мембраны.

Пассивный транспорт называют «облегченной диффузией». Как и свободный транспорт, он осуществляется по градиенту концентрации и не требует затрат АТФ, но в отличие от свободного транспорта характеризуется более высокой скоростью, так как осуществляется за счет белков-переносчиков, являющихся компонентами ПЛ. Белки-переносчики транспортируют молекулы аминокислот, моно- и дисахаридов, нуклеотидов и различные ионы — калия, натрия, кальция, хлора и другие. Переносчики (транспортёры) обладают высокой специфичностью, т. е. могут переносить только конкретное вещество. Однако в различных специализированных клетках такое вещество может транспортироваться разными переносчиками, но одного семейства. Например, для переноса глюкозы через мембрану описаны около десяти разных переносчиков семейства Glu T-1-5, работающих в мышечных, нервных, зародышевых, жировых и др. клетках. Основной принцип работы переносчиков связан с образова-

нием пор, или белковых каналов, в ПАК, которые могут регулироваться специальными сигнальными молекулами. Например, хемочувствительные каналы для Na^+ в нервных клетках открываются только в присутствии сигнальной молекулы — нейромедиатора ацетилхолина, что приводит к деполяризации мембраны нейронов. На работу потенциалчувствительных каналов может влиять изменение мембранного потенциала или электрохимического заряда на мембране. Так регулируются, например, пассивные переносчики ионов Ca^{2+} в пресинаптических мембранах, пропускающие ионы в нейрон в ответ на деполяризацию ПМ (рис. 8).

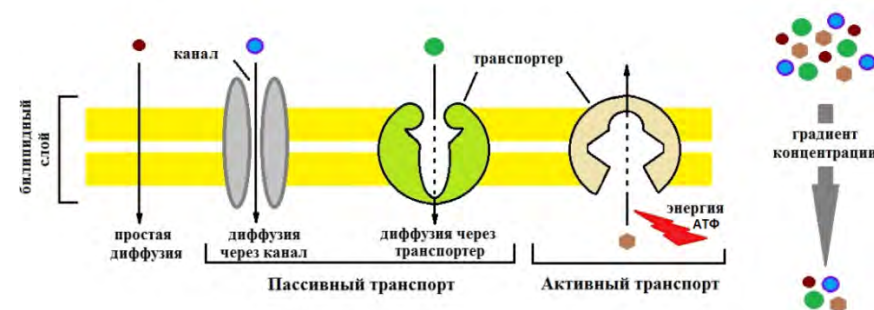


Рис. 8. Виды транспорта веществ через мембрану

Другим механизмом работы регулируемых мембранных белковых каналов является изменение их конформации. Примером регулируемого канала могут служить уже упомянутые переносчики глюкозы (Glu T-1,2,3 и 5), которые работают независимо от концентрации инсулина и локализуются в основном в клеточной мембране. В отсутствие глюкозы канал закрыт, а при ее появлении переносчик меняет свою конформацию и канал открывается. После проникновения глюкозы в клетку канал опять закрывается.

Другой переносчик глюкозы Glu T-4, работающий в мышцах и жировой ткани, локализуется не в клеточной мембране, а в мембранных пузырьках, или везикулах. Его встраивание в мембрану в составе везикул осуществляется с помощью клеточных белков, которые опосредованно активируются взаимодействием инсулина с рецепторами. При этом скорость транспорта глюкозы с помощью переносчика Glu T-4 увеличивается в 30–40 раз. Недостаток инсулина в организме человека может приводить к развитию сахарной болезни, или инсулинозависимой формы диабета

(ИЗД), а дефекты рецепторов инсулина, переносчиков Glu-T или других клеточных белков-посредников — к развитию инсулиннезависимой формы диабета (ИНЗД).

Белки водных каналов — аквапорины, обеспечивающие транспорт воды в клетках растений, регулируются за счет их фосфорилирования протеинкиназами в присутствии Ca^{2+} и при изменении водного потенциала (рис. 9).

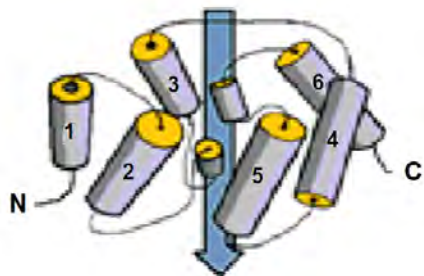


Рис. 9. Строение аквапоринов

Активный транспорт, в отличие от пассивного, происходит против градиента концентрации, то есть из области меньшей концентрации в область большей. При этом совершается работа, на которую затрачивается энергия АТФ. В активном транспорте участвуют белки-переносчики, которые одновременно работают как ферменты АТФ-азы. Такие переносчики называют насосами, или помпами. Активный транспорт помогает сохранять постоянную разницу концентраций между внутриклеточным содержимым и межклеточной средой. Классическим примером активного транспорта является работа K^+/Na^+ -насоса. За один цикл работы насос выкачивает из клетки 3 иона Na^+ , а закачивает 2 иона K^+ , что приводит к поляризации мембраны, которая снаружи заряжается положительно, а изнутри — относительно отрицательно. Такой мембранный потенциал необходим для передачи нервного импульса, для мышечного сокращения, а также для поддержания нормальной жизнедеятельности и формы клеток. Изменение мембранного потенциала за счет влияния анестетиков на работу K^+/Na^+ -насоса и, как следствие, нарушение проведения нервного импульса используются для достижения эффекта обезболивания при хирургических вмешательствах. Применяемые при медицинском наркозе эфир, хлороформ и веселящий газ непосредственно встраиваются в клеточные мембраны, увеличивая их жидкост-

ность, и изменяют транспорт ионов, что делает невозможным возникновение мембранного электрохимического потенциала.

Многие авторы выделяют вторичный активный транспорт, при котором переносчик-котранспортер может осуществлять одновременно пассивный и активный транспорт двух разных видов молекул или ионов, но использует для этого энергию градиента молекул, переносимых другим активным переносчиком. Например, такой процесс происходит в почках при образовании вторичной мочи из первичной путем реабсорбции. В ПЛ клеток почечных канальцев (нефроцитов) имеется два переносчика: 1) K^+/Na^+ -АТФаза и 2) Na^+ -глюкозный котранспортер. Первый транспортирует Na^+ активно против градиента концентраций из нефроцитов в полость канальца, содержащую первичную мочу с высокой концентрацией Na^+ . Затем Na^+ -глюкозный котранспортер переносит Na^+ из первичной мочи по градиенту концентраций обратно в клетки канальцев. Одновременно с этим котранспортер извлекает глюкозу из первичной мочи и активно транспортирует ее в клетки канальцев против градиента и без затраты АТФ, используя энергию пассивного транспорта ионов Na^+ . Жидкость, оставшаяся в канальцах после реабсорбции глюкозы и Na^+ , теперь называется вторичной мочой. При нарушении работы пассивного котранспортера большое количество глюкозы будет оставаться в моче, тогда как в крови ее окажется мало. Поэтому при диагностике сахарного диабета нельзя основываться только на анализе количества сахара в моче.

Существует классификация транспорта молекул и ионов через ПАК по направлению:

унипорт — транспорт одного вещества в одном направлении;

симпорт (сопряженный транспорт) — разные вещества передвигаются в одном направлении;

антипорт — одновременный транспорт веществ в разных направлениях.

Цитоз, или транспорт веществ в мембранной упаковке.

Различают три вида цитоза:

— **эндоцитоз** (транспорт веществ в клетку);

— **экзоцитоз** (транспорт веществ из клетки);

— **транцитоз**, или **диацитоз** (транспорт веществ сквозь клетки).

В цитозе, за исключением микропиноцитоза, задействованы все виды СОСА. Цитоз происходит с затратой энергии АТФ.

Эндоцитоз может осуществляться несколькими путями: с помощью фагоцитоза, макро- и микропиноцитоза (рис. 10).



Рис. 10. Транспорт в мембранной упаковке

Путем **фагоцитоза** поглощаются микроорганизмы, старые погибшие клетки, их оболочки, а также различные крупные частицы размером от 1 мкм и более. На этот процесс требуются затраты энергии АТФ. При фагоцитозе специальные рецепторы клеток узнают поглощаемое вещество, затем за счет работы актин-миозиновой системы на ПЛ формируются выпячивания, или ложноножки (псевдоподии), окружающие вещество. Затем мембраны ложноножек сливаются, упаковывая поглощаемое вещество в мембранный пузырёк — фагосому. Далее фагосома отшнуровывается от ПЛ и оказывается в цитоплазме клетки. У простейших и кишечнополостных животных за счет фагоцитоза происходит питание. У высших животных и человека к фагоцитозу способны лишь некоторые клетки иммунной системы — фагоциты, которые могут «пожирать» бактерии.

Макропиноцитоз характерен для всех клеток и заключается в поглощении частиц размером от 0,1 мкм до 1 мкм при участии специфических рецепторов и с затратами АТФ. Взаимодействие с рецепторами приводит к впячиванию участков мембраны и образованию пиноцитозной ямки, а затем пиносомы. Ускоряют процесс макропиноцитоза могут белки-клатрины. После акта рецепции происходит полимеризация клатринов и пиноцитозная ямка смыкается краями гораздо быстрее, образуя мембранный пузырек-пиносому, «опушённую» клатриновыми белками («клатриновая шуба»). Таким способом в клетку поступают различные олигопептиды, гормоны, белок трансферрин (в комплексе с Fe^{2+}), липопротеины. Необходимо отметить, что существуют клеточные механизмы возвращения рецепторов и клатринов в мембрану клетки. Нарушение работы рецепторов клетки к липопротеинам низкой плотности приводит к накоплению холестерина на стен-

ках кровеносных сосудов и образованию холестериновых бляшек, которые повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз и ишемическая болезнь сердца.

Микропиноцитоз сходен с макропиноцитозом, но при этом виде транспорта клетка не затрачивает энергию, так как поглощаемые частицы имеют очень маленькие размеры (менее 0,1 мкм). Микропиноцитоз характеризуется температурозависимостью и прекращается при понижении температуры за счет уменьшения степени жидкости БЛС. У животных микропиноцитоз сам по себе встречается редко и используется клеткой как начальный этап диацитоза.

Диацитоз представляет собой комбинацию сразу двух процессов — микропиноцитоза и экзоцитоза. Размер транспортируемых частиц при этом составляет сотые доли микрометра, по этой причине на перенос веществ не требуется затрат энергии АТФ. Диацитоз, как и микропиноцитоз, является температурозависимым процессом, и при понижении температуры у теплокровных животных он прекращается. Например, диацитоз наблюдается при транспорте веществ сквозь эпителиальные клетки почечных канальцев или при прохождении иммуноглобулина А на поверхность эпителия слизистых оболочек.

Экзоцитоз, или транспорт веществ из клетки, может происходить постоянно или индуцироваться. Поэтому выделяют конститутивный и регулируемый экзоцитозы.

Конститутивный экзоцитоз происходит постоянно во всех клетках, например, в транспортных пузырьках переносятся белки из комплекса Гольджи в ПЛ для постоянного обновления мембраны, или секретируются компоненты внеклеточного матрикса.

Регулируемый экзоцитоз происходит в секреторных клетках и только в ответ на полученный клеткой сигнал, например, тучные клетки иммунной системы секретируют гистамины (производные аминокислоты гистидин, участвующие в аллергических реакциях организма). При этом мембранные пузырьки с секретируемым веществом скапливаются под ПЛ с помощью актин-миозиновой сети.

При экзоцитозе выводимые вещества могут упаковываться в мембраны различными способами. В зависимости от механизма выхода веществ из клетки различают типичный и атипичный экзоцитоз. При типичном экзоцитозе вещество упаковывается во внутренние мембраны клетки, например, комплекса Гольджи, формируя транспортный пузырек, передвигающийся с помощью моторных белков кинезина и миозина II-5 вдоль

микротрубочек и микрофибрилл к ПАК. Затем мембрана транспортного пузырька сливается с ПЛ за счет специальных белков-слияния, и вещество (секреты, антитела и мукополисахариды) при этом оказывается вне клетки.

При атипичном экзоцитозе путем обратного пиноцитоза неупакованное вещество подходит к ПЛ и упаковывается в нее, а затем выводится наружу из клетки. Таким образом в мембранной упаковке выделяются материнское молоко млекопитающих, а также вирус иммунодефицита человека.

3.2. Рецепторно-сигнальная функция

Рецепторно-сигнальная функция обеспечивает адекватный ответ клетки на изменения в окружающей среде. Простейшие одноклеточные организмы реагируют прежде всего на изменение внешних условий — пищи, света, температуры и др., а клетки многоклеточного организма воспринимают сигналы, поступающие от соседних клеток. Такая особенность многоклеточных объясняется тем, что в их организме необходимо поддерживать постоянство состава внутренней среды, или гомеостаз, для согласованной работы всего организма и саморегуляции клеточной жизнедеятельности.

Роль клеточных сигналов в многоклеточном организме выполняют молекулы гормонов, нейро- и иммуномедиаторов, факторов роста, которые выступают как первичные посредники, или мессенджеры. Неполарные вещества, например, стероидные гормоны проникают в клетку через БЛС, а полярные сигнальные молекулы, такие как инсулин или ацетилхолин, могут связываться с мембранными рецепторами, вызывая цепь последовательных событий в самой мембране и клетке, но не проникая в нее. Рецепторами называют структуры, способные распознавать сигналы, которые могут располагаться в плазмолемме, цитоплазме, мембранах органоидов или ядре. Как правило, они представляют собой белки или гликопротеины. Процесс распознавания сигнальной молекулы рецептором предполагает ее специфическое связывание по принципу «ключ-замок» и изменение конформации самого рецептора.

Мембранные рецепторы состоят из нескольких частей, или доменов. Сигнализующие домены выступают над мембраной, билипидный слой пересекают трансмембранные домены, а в цитоплазме расположены эффекторные (действующие) домены.

Цитоплазматические рецепторы имеют ДНК-связывающий домен вместо трансмембранного, он обеспечивает взаимодействие с ДНК и способен регулировать работу генов.

Рецепторный, или сигналраспознающий, домен является главной частью молекулы рецептора. Хеморецепторы узнают химические сигналы, фоторецепторы — световые, терморецепторы — температурные изменения, а барорецепторы — перепады давления. Изменения конформации рецептора запускают соответствующие ответные биохимические реакции клетки, приводящие к ее делению или запрограммированной гибели, перестройке цитоскелета, изменению формы за счет движения, индукции эндо- или экзоцитоза, проведении нервного импульса или активации ферментов. Мембранные рецепторы могут выполнять в клетках различные специфические функции. Если рецепторы не имеют эффекторного домена, то они могут фиксировать на мембранах клеток белковые структуры или органоиды, обеспечивая причальную функцию. Рецепторы могут участвовать в образовании межклеточных контактов, выступать в качестве хемочувствительных белковых переносчиков в пассивном и активном транспорте, в цитозе. Некоторые мембранные рецепторы осуществляют каталитическую функцию при связывании сигнала, поскольку при изменении конформации эффекторный домен приобретает протеинкиназную активность. Фосфорилирование цитоплазматических эффекторных белков протеинкиназой запускает каскад биохимических реакций, вызывая в клетке так называемый быстрый ответ на сигнал.

Ответные реакции клетки на сигналы всегда опосредованы работой каких-либо эффекторных белков, но могут происходить с разными скоростями — быстро или медленно.

Быстрые ответы осуществляются относительно просто устроенными рецепторно-сигнальными системами, которые используют уже готовые синтезированные в клетке эффекторные белки. Такие системы либо состоят только из одного мембранного рецептора, либо включают кроме рецептора несколько посредников сигнальной трансдукции к эффекторным белкам, активация которых обеспечивает быстрый ответ. Например, один из типов ацетилхолинового рецептора представляет собой собранный из белковых субъединиц мембранный канал для натрия. Связывание ацетилхолина с сигнализующей субъединицей рецептора открывает ионный канал и приводит к возникновению потенциала действия (к деполаризации ПЛ) на постсинаптической мембране. Ацетилхолин выделяется в синапсах и служит нейротрансмиттером (посредником) для передачи импульса между нейронами и при нервно-мышечных контактах.

К быстрым сигнальным путям можно отнести также аденилатциклазную систему, включающую в качестве посредников гуанилатсвязывающие

G-белки и протеинкиназы. Цитоплазматический домен рецептора активирует G-белок, вызывая обмен в нем ГДФ на ГТФ и диссоциацию указанного белка на две субъединицы: $\alpha\beta$ и γ . Субъединица $\alpha\beta$ обладает ГТФ-азной активностью и расщепляет ГТФ, изменяя при этом свою конформацию и перемещаясь внутри БЛС. Перемещение вызывает активацию мембранной аденилатциклазы, которая катализирует превращения молекулы АТФ в циклический АМФ (цикло-АМФ), являющийся вторичным посредником. Цикло-АМФ быстро диффундирует в клетке и активирует значительное количество ферментов-протеинкиназ, усиливая этим передаваемый сигнал. Протеинкиназы, в свою очередь, фосфорилируют эффекторные белки, обеспечивая сложный многокомпонентный ответ клетки.

Существуют и другие системы для передачи сигналов в клетку:

- аналогично аденилатциклазной действует гуанилатциклазная с участием цикло-ГМФ;
- фосфодиэстеразная система, действующая как их антагонист за счет размыкания цикло-ГМФ и цикло-АМФ;
- фосфолипидная система — с образованием вторичного посредника инозитол-3-фосфата, регулирующего перенос ионов кальция из ЭПС и т.д. (рис. 11).

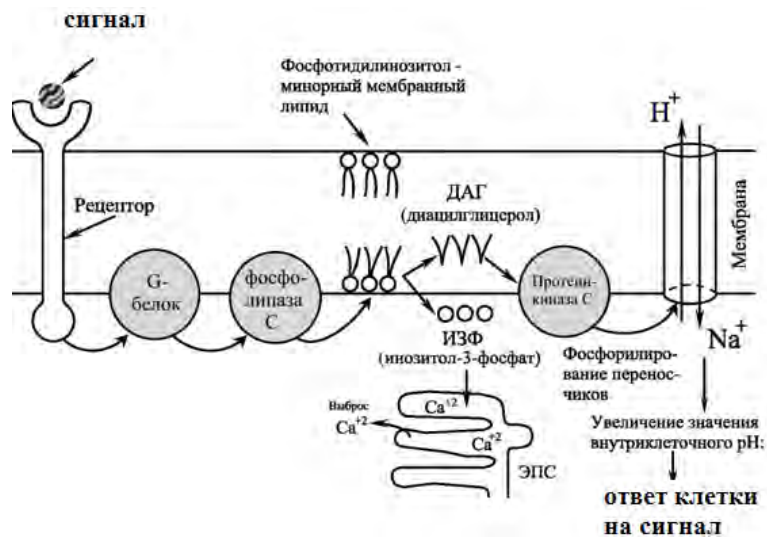


Рис. 11. Рецепторно-сигнальная фосфолипидная система клетки

Медленные клеточные ответы связаны с передачей сигналов от цитоплазматических рецепторов, например, к стероидным половым гормонам на эффекторные белки, которые изначально отсутствуют в готовом виде в клетке. В отсутствие сигнала эти рецепторы располагаются в цитоплазме. После связывания с гормоном рецепторы димеризуются, транспортируются в ядро, взаимодействуют с ДНК, включая гены-мишени. Активация генов сопровождается транскрипцией и образованием и-РНК, которая транспортируется из ядра в цитоплазму, где связывается с рибосомами и служит матрицей для синтеза эффекторных белков.

Многие химические вещества могут вызывать активацию или ингибирование разных компонентов рецепторно-сигнальных систем, меняя их свойства. Например: 1) кофеин, содержащийся в кофе, блокирует фосфодиэстеразную систему, но активирует аденилатциклазную, поэтому чашечка крепкого кофе достаточно тонизирует и возбуждает активность человеческого организма; 2) холерный токсин содержит фермент, модифицирующий α -частицу G-белка, которая гиперактивирует аденилатциклазу и эффекторные белки, вызывая нарушение транспорта ионов натрия и воды через мембрану клеток кишки и обезвоживание организма; 3) растительные алкалоиды атропин и курапин блокируют рецепторы к ацетилхолину, что нарушает проведение нервного импульса и нормальную работу внутренних органов — бронхов, сердца, гладких мышц, глазных яблок; 4) наркотики опиатного ряда и морфин взаимодействуют с эндорфиновыми рецепторами, меняя их число на поверхности клетки или их свойства, например, происходит разобщение рецепторов с G-белками, изменение их сродства к лигандам или индукция аномальных сигнальных путей для активации генома.

Нарушения строения и функций рецепторов приводят к развитию патологии в организме человека. Так, при дефектной работе рецепторов к инсулину (в мышечных и жировых клетках) развивается инсулиннезависимый сахарный диабет II типа, а нарушение структуры цитоплазматического рецептора к половому гормону тестостерону изменяет дифференцировку пола таким образом, что индивид с кариотипом XY будет иметь женский фенотип. Подобное состояние называют тестикулярной феминизацией, или синдромом Морриса; оно наследуется по рецессивному X-сцепленному типу. Дефекты работы G-белков могут приводить к развитию сердечно-сосудистой патологии, диабету, раку, психической депрессии.

Знание механизмов осуществления рецепторно-сигнальной функции позволяет находить новые адекватные подходы к лечению многих заболе-

ваний путем направленного воздействия на рецепторы, G-белки и образование вторичных посредников.

3.3. Контактная функция

ПАК обеспечивает взаимодействие клеток многоклеточного организма друг с другом (межклеточные контакты) и с внеклеточным матриксом (клеточно-субстратные контакты), которое может носить как временный, так и постоянный характер.

Временные контакты присущи активно передвигающимся клеткам организма, таким как клетки иммунной системы — лейкоциты. За счет временных контактов в ходе индивидуального развития многоклеточных организмов возможна миграция клеток, приводящая к формированию органов и тканей.

Постоянные контакты являются более универсальными и обеспечиваются клеточными поверхностными адгезивными молекулами (КАМ), входящими в состав ПАК. К ним относятся разнообразные по структуре белки и гликопротеины. Аналогичные молекулы находятся и во внеклеточном матриксе, они обозначаются как субстратные адгезивные молекулы (САМ).

Возможны различные способы связывания адгезивных молекул в постоянных контактах (рис. 12–14): гомофильное связывание, гетерофильное, связывание через мультивалентные линкерные молекулы.



Рис. 12. Гомофильное связывание
(КАМ одной клетки связывается с такими же молекулами соседней клетки, при этом каждая КАМ содержит и рецепторный и лигандный домен)



Рис. 13. Гетерофильное связывание
(КАМ-рецептор одной клетки связывается с КАМ-лигандом иного рода соседней клетки)

связывание через мультивалентные
линкерные молекулы

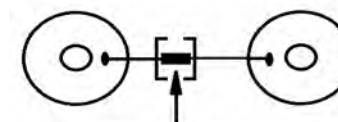


Рис. 14. Связывание через линкер
(КАМ-рецепторы двух соседних клеток связываются друг с другом через линкерную молекулу)

Животные клетки способны ко всем трем перечисленным способам взаимодействия.

Образование некоторых контактов зависит от внеклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , понижение которой обычно приводит к разрушению контактов.

Среди постоянных межклеточных контактов выделяют:

- **механические** (адгезивные);
- **изолирующие** (особо плотные);
- **коммуникационные** (щелевые и химические синапсы).

Механические (адгезивные) **контакты** выполняют две функции: с их помощью создается и поддерживается состояние многоклеточности организма, а также происходит перераспределение механической нагрузки между клетками, во избежание их повреждений. В области адгезивных контактов плазмолеммы соседних клеток удалены друг от друга и соединяются с помощью КАМ за счет гомофильного связывания.

По своему строению механические контакты могут быть простыми и сложными (рис. 15, 16).



Рис. 15. Простые механические контакты

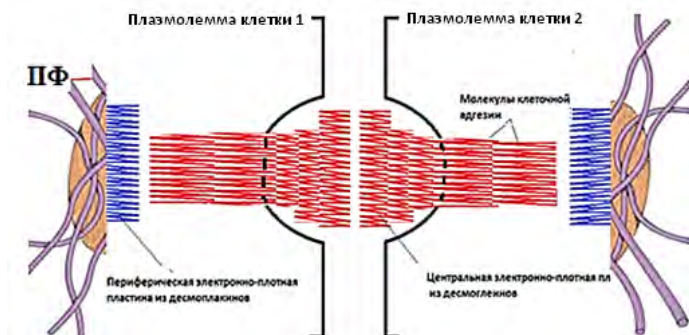


Рис. 16. Сложные механические контакты. Точечная десмосома.
ПФ – промежуточные фибриллы

Для простых контактов характерно отсутствие связи КАМ с элементами цитоскелета, поэтому такие контакты обеспечивают только адгезивную функцию. Вариантом простого контакта является контакт типа «замок».

Более сложные контакты называют десмосомами, их КАМ содержат домены, обеспечивающие связь с цитоскелетом. Благодаря этому они выполняют не только адгезивную функцию, но и функцию перераспределения механической нагрузки. Десмосомы могут быть представлены как точечными, так и опоясывающими контактами.

Точечные десмосомы отличаются зонами локального контакта, сформированного особым видом кадгериновых КАМ, которые называют десмоглеинами и десмоплакинами. Десмоглеины, как «заклепки», скрепляют клетки. Между контактирующими клетками возникает десмоглеиновый слой, или центральная (межмембранная) пластинка (см. рис. 16). Периферические пластинки в точечных десмосомах состоят из белков десмоплакинов, соединяющихся с промежуточными филаментами. Подобное соединение позволяет объединять в единую систему цитоскелеты контактирующих клеток и распределять механическую нагрузку между ними. Белковые пластинки в точечных десмосомах, в отличие от простых механических контактов, обеспечивают более жесткую связь между клетками.

В опоясывающих десмосомах специфические КАМ не образуют центральные и периферические пластинки, поскольку цитоплазматические домены КАМ взаимодействуют с пучком актиновых микрофибрилл при участии связующих белков винкулина, α - и β -катенина (рис. 17). В результате в периферической гиалоплазме формируется зона контакта, пред-

ставленная актомиозиновым кольцом, которое опоясывает клетку с внутренней стороны. Такое кольцо (поясок) разделяет ПАК на две большие области, расположенные по разные стороны опоясывающей десмосомы: апикальную (верхнюю) и базальную (нижнюю). Поясок препятствует свободной диффузии белков ПЛ, обеспечивая структурно-функциональную дифференцировку ПАК, т.е. в апикальной части ПАК будут располагаться и функционировать одни ферменты, а в базальной части — другие.

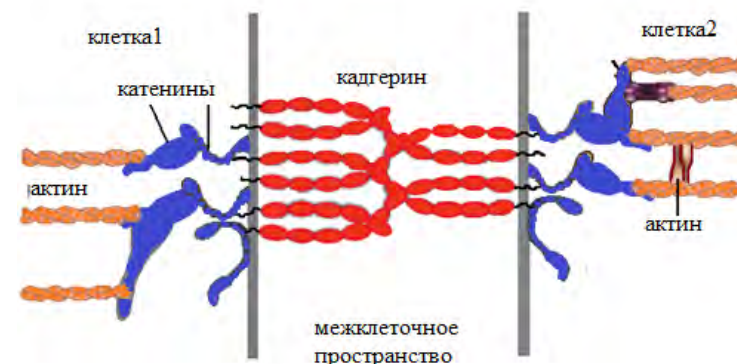


Рис. 17. Сложные механические контакты. Опоясывающая десмосома

Нарушение структуры некоторых белков КАМ, формирующих десмосомы между эпителиальными клетками кожи, приводит к потенциально смертельному кожному заболеванию — **пемфигусу** (пузырчатая кожа). Это аутоиммунное заболевание, при котором у больных появляются антитела к десмоглеинам десмосом. Контакты разрушаются, и в результате между эпителиальными клетками просачивается тканевая жидкость, а на коже появляются многочисленные волдыри. Нарушение механических контактов может приводить к повышенной склонности клеток кожных покровов к ороговеванию и слущиванию, как, например, при появлении перхоти. Кроме того, показано, что механические контакты нарушаются между опухолевыми клетками, которые становятся способными к метастазированию.

Изолирующие контакты также выполняют адгезивную функцию, но при этом они создают клеточные барьеры, разделяющие органы и ткани и препятствующие движению крупных молекул из одной среды в другую по межклеточному пространству (рис. 18). Изолирующие контакты

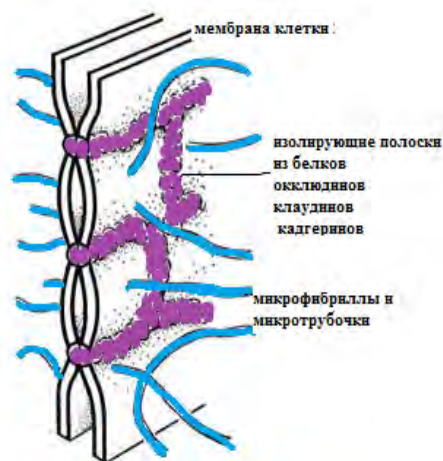


Рис. 18. Изолирующие контакты

поэтому плазмолеммы контактирующих клеток оказываются максимально сближены таким образом, что создается сплошной непроницаемый для молекул барьер. Белки изолирующих полосок обычно взаимодействуют с элементами цитоскелета, чаще с микрофибриллами, а последние фиксируются микротрубочками.

Нарушения изолирующих контактов приводят к тяжелой патологии, например, к наличию белка в моче, которое называют протеинурией. При этом заболевании в эпителиальных клетках почечных клубочков изолирующие контакты дефектны, в результате этого при фильтрации плазмы крови в первичную мочу попадают крупные молекулы белков.

Коммуникационные контакты обеспечивают информационную связь между клетками. Условно их разделяют на **химические синапсы** и **щелевые контакты**, или **нексусы**. Щелевые контакты обеспечивают прямую передачу химического сигнала из одной клетки в другую. Она осуществляется с помощью каналов-коннексонов, образованных специальными интегральными белками ПЛ — коннексинами, которые группируются по шесть молекул за счет гомофильного взаимодействия двух соседних клеток (рис. 19).

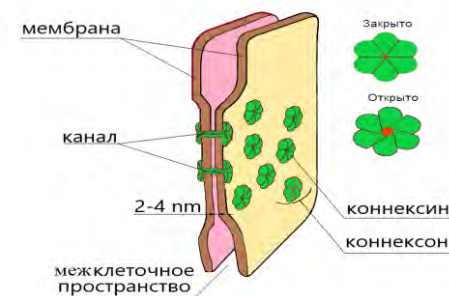


Рис. 19. Коммуникационные контакты (коннексоны).

Плазмолеммы в зоне контактов двух клеток оказываются сближенными. Диаметр каналов невелик (~2 нм), что позволяет проходить через коннексоны только ионам и небольшим молекулам: витаминам, моносахаридам, аминокислотам, стероидным гормонам, цикло-АМФ и некоторым другим. Использование щелевых контактов позволяет относительно равномерно и достаточно быстро распределять сигнальные молекулы между клетками органа или ткани, а также согласованно отвечать органу на определенный сигнал, полученный одной клеткой. Щелевые контакты наиболее часто встречаются в сердечной мышце (в миокарде), а также в гладкомышечной ткани стенки матки. При дефектах щелевых контактов в кардиомиоцитах нарушается транспорт ионов Na^+ через коннексоны, что приводит к несогласованной работе клеток сердечной мышцы и возникновению сердечной аритмии. Кроме того, дефекты щелевых контактов (как и адгезивных) могут стать причиной возникновения опухолей, поскольку клетка, не получающая через коннексон сигнал об остановке деления, выходит из-под общего контроля и начинает интенсивно размножаться.

Вариантом коммуникационных контактов являются **синаптические контакты (СК)**, или химические синапсы, характерные для нейронов (рис. 20). С помощью СК происходит передача нервного импульса между нейронами и другими клетками. Синапсом называют место контакта между нейронами или между нейронами и мышечными клетками и волокнами. Он состоит из пресинаптической мембраны, или участка ПЛ, передающей сигнал, и постсинаптической мембраны, получающей сигнал. Между этими мембранами имеется пространство, называемое синаптической щелью, в ней находятся взаимодействующие гетерофильно адгезивные молекулы (полисахариды).



Рис. 20. Синаптический контакт

Ток ионов Na^+ , деполяризующий мембрану аксона, достигает пресинаптической мембраны синапса и активирует в ней Ca^{2+} -каналы. Ионы Ca^{2+} проникают в аксон и индуцируют экзоцитоз нейромедиаторов (НМ — серотонин, ацетилхолин и норадреналин) из мембранных пузырьков в синаптическую щель, где они диффундируют к рецепторам постсинаптической мембраны и связываются с ними, что вызывает пассивный транспорт ионов Na^+ в дендрит, деполяризацию постсинаптической мембраны и дальнейшее проведение нервного импульса. Дефицит такого нейромедиатора, как норадреналин, является одной из причин депрессии, для лечения которой используют различные антидепрессанты, увеличивающие количество нейромедиатора в синаптической щели.

Для клеток многоклеточных организмов характерны также **клеточно-субстратные контакты**, при которых адгезивные молекулы ПАК взаимодействуют с секретируемыми клетками компонентами внеклеточного матрикса. Примером внеклеточного матрикса являются базальные мембраны, отделяющие один слой клеток от другого. Базальные мембраны создают и поддерживают пространственную организацию тканей и органов, служат барьером для макромолекул и влияют на цитодифференцировку. Адгезивные молекулы клеток и базальной мембраны взаимодействуют друг с другом.

3.4. Функция узнавания, или родства

Функция родства реализуется на основе двух универсальных возможностей ПАК — распознавании сигналов и способности образовывать контакты. Определенные типы клеток «узнают» друг друга и взаимодействуют между собой, формируя ткани и органы, то есть они участвуют в процессе гисто- и органогенеза в ходе развития зародыша (эмбриогенеза).

Функция узнавания также играет важную роль в направленном движении клеток. В желточном мешке эмбриона позвоночных животных образуются первичные половые клетки (ППК), которые имеют на своей поверхности рецепторы к белку-телоферону, секретируемому эмбриональными гонадами. ППК мигрируют в зачатки гонад вдоль градиента белка-телоферона, который взаимодействует с рецепторами ППК. Движение вдоль градиента концентрации химических молекул называется хемотаксисом. При наследственных дефектах рецепторов к телоферону ППК не попадают в гонады и остаются в зачаточном состоянии.

Функция узнавания важна еще и для работы клеток иммунной системы. Так, наследственно обусловленные аномалии рецепторов фагоцитов приводят к тому, что они теряют способность перемещаться в очаг поражения и фагоцитировать микробы. Наследственный дефект фагоцитов повышает риск развития тяжело протекающих инфекционных заболеваний у человека.

3.5. Опорно-двигательная функция

Структурные элементы СОСА (МФ, ПФ, МТ) выполняют опорную функцию и определяют форму клеток, характерную для разных тканей и органов. Например, для эритроцитов млекопитающих присуща форма двояковогнутых дисков. Такая форма обеспечивается структурными белками промежуточных филаментов — спектринами, анкирином, F-актином и др., которые взаимодействуют с ПЛ эритроцитов. Изменения структуры этих белков приводят к изменению формы эритроцитов. У человека описаны два наследственных дефекта формы эритроцитов, обусловленных мутациями генов белков спектринов и анкерина — сфероцитоз и эллиптоцитоз, при которых округлые или овальные эритроциты теряют способность к транспорту кислорода, что приводит к развитию гемолитической анемии. При этом проницаемость мембраны эритроцитов для ионов натрия и молекул воды становится избыточной, в связи с чем эритроциты

приобретают шарообразную или эллипсоидную форму, становятся хрупкими и легко подвергаются произвольному гемолизу.

Двигательная функция клеток обеспечивается органоидами специального назначения: жгутиками, ресничками, псевдоподиями и другими выростами клетки, внутри которых работают акто-миозиновая или тубулин-динеиновая системы, включающие сократительные, двигательные и транслокаторные белки. В многоклеточном организме эти белки обеспечивают активную или пассивную миграцию клеток, а также локальные изменения клеточной поверхности путем впячивания или выпячивания участков плазмолеммы, как и при фагоцитозе. Важную роль в этом процессе играет актин-миозиновая система, наследственные аномалии которой приводят к невозможности осуществления фагоцитоза лейкоцитами, что повышает чувствительность людей к различным бактериальным инфекциям.

Клетки слизистой носоглотки, дыхательных путей и среднего уха содержат реснички, сперматозоиды мужчин имеют жгутики. Реснички и жгутики являются специализированными органоидами движения и построены из тубулиновых МТ и ассоциированных с ними белков-транслокаторов. Наследственные дефекты структуры и работы тубулин-динеиновой системы блокируют подвижность этих органоидов движения. У человека описан наследственный синдром «неподвижных ресничек», при котором повышена чувствительность организма к инфекционным заболеваниям, а мужчин при этом синдроме наблюдается еще и бесплодие.

3.6. Метаболическая функция

Метаболическая функция ПАК заключается в том, что многие входящие в его состав белки обладают ферментативной активностью и принимают участие в различных процессах обмена веществ, или метаболизма клетки. В ПАК одной клетки могут содержаться десятки различных видов белков-ферментов. Например, в гликокаликсе эпителиальных клеток между ворсинками тонкого кишечника присутствуют ферменты, обеспечивающие пристеночное пищеварение: гликозидазы расщепляют углеводы, липазы — липиды, протеазы и пептидазы — белки и пептиды, а нуклеазы — нуклеиновые кислоты. Дефекты этих ферментов приводят к расстройствам процессов пищеварения, которые наблюдаются у новорожденных детей при наследственном синдроме непереносимости лактозы (молочного сахара). Этот синдром обусловлен дефицитом фермента лактазы, в норме расщеп-

ляющего лактозу на галактозу и глюкозу, и приводит к непереносимости материнского молока. При этом у новорожденного ребенка наблюдаются спазмы кишечника, диарея (понос), метеоризм (скопление газов в кишечнике).

В периферической гиалоплазме субмембранного аппарата локализуются такие ферменты, как протеинкиназы, а также ферменты гликолиза, которые участвуют в бескислородном этапе энергетического обмена и расщепляют глюкозу. Пониженная активность ферментов гликолиза, выявляемая при ряде наследственных заболеваний, может, например, приводить к развитию гемолитической анемии, или малокровию.

3.7. Функция индивидуализации

Функция индивидуализации состоит в различной индивидуальной маркировке ПАК разных типов клеток одного организма и разных организмов, т.е. каждый организм индивидуален по набору маркерных молекул ПАК. Такие маркерные молекулы называют **антигенами** (АГ). В их качестве могут выступать белки, гликопротеины и гликолипиды, входящие в состав ПЛ и ГК.

Выделяют две группы поверхностных антигенов:

- **дифференцировочные маркеры** (ДМ);
- **индивидуализирующие маркеры** (ИМ).

ДМ обнаруживаются на разных специализированных клетках одного организма. Они специфичны для каждого типа клеток и тканей, что связано с разной регуляцией и экспрессией генов в этих клетках. Свои ДМ имеют мышечные, нервные, эпителиальные и другие клетки. Каждый из ДМ может выступать в роли рецептора, фермента, переносчика, адгезивной молекулы и т. д. Собственные ДМ в норме не являются АГ для собственной же иммунной системы организма, но в некоторых патологических случаях они способны индуцировать так называемый аутоиммунный ответ, становясь ауто-АГ. Поскольку головной мозг изолирован от непосредственного действия иммунной системы с помощью гематоэнцефалического барьера, то иммунная система не реагирует на ДМ нейронов. Однако при черепно-мозговых травмах барьер повреждается, ДМ нейронов становятся ауто-АГ, и на них развивается аутоиммунный ответ, в результате которого происходит разрушение нейронов и развитие заболевания мозга — энцефалопатии, часто приводящей к смертельному исходу.

Дифференцировочными маркерами являются антигены тканевой гистосовместимости 2-го класса HLA-DR, характерные для макрофагов, В-лимфоцитов и дендритных клеток. Белковые молекулы HLA (от англ. Human Leucocytes Antigen) создают специфический индивидуальный «узор» на поверхности клеток, позволяющий организму распознавать собственные и чужие клетки (бактерии, раковые клетки), вирусные частицы, а при необходимости запускать иммунный ответ, обеспечивающий выработку специфических антител и удаление чужеродного агента из организма. Появление HLA-DR на β -клетках поджелудочной железы приводит к аутоиммунному ответу и разрушению β -клеток, отвечающих за синтез инсулина. В результате аутоиммунной реакции развивается одна из форм инсулинзависимого сахарного диабета.

Индивидуализирующие маркеры, или групповые антигены, создают различия у разных особей между одинаковыми клетками и тканями.

К групповым АГ у человека относятся эритроцитарные антигены системы групп крови АВН. Известно более 20 других систем групп крови — MN, резус-фактор, секреторы-несекреторы и т.д.

В 1901 г. венский врач К. Ландштейнер обнаружил антигенные различия эритроцитов человека, которые составляют систему групп крови АВН. Три антигена — А, В и Н находятся в ПЛ эритроцитов, по химической природе они представляют собой гликофинголипиды (рис. 21).

Антиген Н является предшественником для образования антигенов А и В. В том случае, когда к антигену Н с помощью фермента галактозилтрансферазы присоединяется N-ацетилгалактозамин, то образуется антиген А, если же присоединяется просто галактоза, то образуется антиген В.

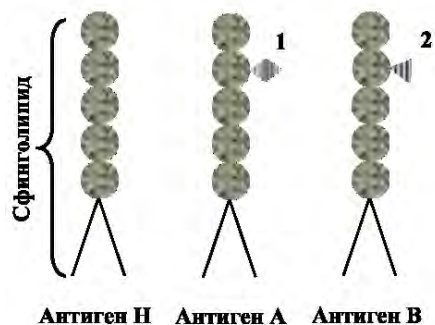


Рис. 21. Строение эритроцитарных антигенов системы АВН.
1 — N-ацетилгалактозамин; 2 — галактоза

Структура фермента галактозилтрансферазы контролируется геном I, который может находиться в нескольких аллельных состояниях:

— I^0 кодирует неактивную форму фермента, и на поверхности эритроцита находится только антиген Н; носители антигена Н имеют генотип I^0I^0 , который соответствует 1, или 0, группе крови;

— I^A кодирует активную форму фермента, который присоединяет к антигену Н углевод N-ацетилгалактозамин, в результате чего образуется эритроцитарный антиген А; носители антигена А имеют генотипы I^AI^A или I^AI^0 , соответствующие 2, или группе крови А;

— I^B кодирует изоформу активного фермента, который присоединяет к антигену Н галактозу и образует антиген В; носители антигена В имеют генотипы I^BI^B или I^BI^0 , соответствующие 3, или группе крови В.

Носители сразу двух эритроцитарных антигенов А и В имеют генотип I^AI^B , который соответствует 4, или группе крови АВ.

Наличие групповых АГ позволяет иммунной системе организма отличать свои клетки от чужих и уничтожать последние. Основное правило трансплантации органов и тканей гласит о том, что антигены донора и реципиента должны максимально совпадать. При переливании крови необходимо учитывать совместимость донора и реципиента по группам крови. В противном случае иммунная система реципиента будет разрушать эритроциты донора с помощью антител. Для успешной пересадки органов и тканей требуется соблюдать правило совместимости донора и реципиента не только по эритроцитарным АГ, но и по другим системам, в первую очередь по лейкоцитарным АГ (система HLA).

4. ЦИТОПЛАЗМА И ОРГАНОИДЫ КЛЕТКИ

4.1. Основная гиалоплазма

Основная гиалоплазма — это высокодифференцированная жидкостная фаза клетки — водный раствор, в котором содержатся разнообразные химические вещества: ионы, малые органические соединения (глюкоза, аминокислоты и др.), гидрофильные макромолекулы (белки и РНК). Гиалоплазма образует микросреду для тех структур и процессов, которые локализованы в клетке. В гиалоплазме располагается фибриллярный цитоскелет, включающий:

- актиновые фибриллы (в основном на периферии клетки);
- промежуточные филаменты;
- микротрубочки;
- микротрабекулы (тонкие фибриллы).

Чем ближе к центру клетки, тем больше ПФ, МТ и микротрабекул.

Актиновые фибриллы, ПФ и МТ соединяются тонкими белковыми нитями, образующими поперечные сшивки. Между филаментами находится зернистое «основное вещество» гиалоплазмы, представленное сконцентрированными белками-ферментами. На периферии клетки практически отсутствуют органоиды, но в большом количестве они содержатся в центральной области. Тонкие фибриллы формируют трехмерную сеть, которая пронизывает всю гиалоплазму, формируя так называемую микротрабекулярную сеть. Она фиксирует клеточные органоиды и ферментативные комплексы, повышая эффективность работы органоидов и оптимизируя процессы клеточного метаболизма. Микротрабекулярная сеть является достаточно лабильной системой и способна к быстрой реорганизации в случае необходимости.

В литературе иногда встречается термин «цитозоль», под которым подразумевают часть цитоплазмы, занимающую пространство между мембранными органоидами, включая рибосомы и клеточный центр (немембранные органоиды), что позволяет трактовать этот термин шире, чем понятие «гиалоплазма».

Непостоянными компонентами гиалоплазмы являются включения:

- трофические (питательные вещества, например, жиры, крахмал, гликоген и др.);

- секреторные (химические вещества, предназначенные на экспорт, например, гормоны);

- включения специального назначения, которые синтезируются в высокодифференцированных клетках (например, гемоглобин в эритроцитах).

Постоянными компонентами гиалоплазмы являются клеточные структуры, или органоиды, которые по своему строению можно отнести к двум большим группам — мембранные и немембранные органоиды. К универсальным мембранным органоидам относят: эндоплазматическую сеть (ЭПС), комплекс Гольджи, лизосомы, пероксисомы и митохондрии, которые встречаются во всех эукариотических клетках. В растительных клетках, кроме выше перечисленных структур, наблюдаются особые мембранные органоиды — пластиды и вакуоли. К немембранным органоидам относятся клеточный центр из МТ и рибосомы, построенные из белка и рРНК. Цитоплазма — комплекс из основной гиалоплазмы, непостоянных и постоянных компонентов.

4.2. Эндоплазматическая сеть

ЭПС, или эндоплазматический ретикулум, является эволюционно наиболее древним мембранным органоидом, образовавшимся за счет погружения участков мембраны в цитоплазму, что обеспечивает структурно-функциональную дифференцировку клетки. Она состоит из мембранных ветвящихся каналов, пузырьков и уплощенных полостей — цистерн, образующих мембранный лабиринт. ЭПС располагается близко к ядру, и все его полости и каналы связаны между собой. Морфофункционально выделяют 3 отдела: шероховатая (гранулярная) ЭПС, гладкая (агранулярная) и промежуточная.

Шероховатая ЭПС (ш-ЭПС) образована мембранными цистернами, на поверхности которых располагаются рибосомы, придающие ей зернистость или гранулярность. Гладкая и промежуточная ЭПС представлены, соответственно, системой мембранных каналов и цистерн, не содержащих рибосомы. От цистерн промежуточной ЭПС отшнуровываются мембранные пузырьки, которые направляются к комплексу Гольджи (КГ). Мембраны цистерн, каналов и пузырьков могут переходить друг в друга. Мембраны ЭПС представляют собой жидкостно-мозаичную модель, они содержат кардиолипиды и от 0,5 до 1% всего клеточного холестерина. Каждый отдел ЭПС выполняет свои специфические функции. Главной функцией ш-ЭПС является синтез и формирование большой группы белков

секреторного пути за счет их специфической укладки и химических модификаций.

Синтез всех белков клетки начинается на свободных рибосомах в цитоплазме. Наличие сигнальных последовательностей на N- или C-конце полипептидной цепи из нескольких гидрофобных аминокислот позволяет направить образующиеся белки в разные компартменты клетки, например, в ЭПС или перокисомы соответственно. Сигналы ядерной и митохондриальной локализации обычно располагаются в центральном районе полипептида. Белки, не имеющие сигнальных последовательностей, остаются в цитоплазме.

Одна часть рибосом в цитоплазме синтезирует белки, направляющиеся в разные компартменты клетки и условно называемые экстернальными. Другая часть рибосом перемещается на цистерны ш-ЭПС и синтезирует собственные внутренние (интернальные) белки, которые, в свою очередь, либо остаются в ЭПС за счет сигнала удержания (остающиеся белки), либо транспортируются в КГ (транзитные белки). Перед своим перемещением в КГ транзитные белки подвергаются химическим модификациям: гликозилированию, или присоединению, углеводов к определенным аминокислотам (олигосахаридов к аспарагину); фосфорилированию, т.е. присоединению остатков фосфорной кислоты; ацетилированию, или присоединению ацетильных групп. Белки могут также связываться с липидами, укладываться в сложные четвертичные структуры, как гемоглобин, и подвергаться частичному протеолизу, или разрезанию, на меньшие фрагменты. После химических преобразований белки упаковываются в везикулы (мембранные пузырьки), которые отшнуровываются от промежуточной ЭПС и транспортируются в комплекс Гольджи. Отпочковывание везикул в области промежуточной ЭПС запускается присоединением клатриноподобных белков, способных быстро изгибать мембрану.

Транзитные белки попадают в мембранные транспортные пузырьки, вероятно, потому, что распознаются специальными рецепторами мембраны промежуточной ЭПС, направленными в её полость. Остающиеся в ЭПС белки с гораздо меньшей скоростью входят в такие пузырьки, однако могут транспортироваться в комплекс Гольджи, но затем возвращаются обратно в ЭПС за счет опознания сигнала задержки в КГ. Большинство остающихся белков задерживаются в ЭПС, так как образуют большие мультибелковые комплексы, не помещающиеся в транспортные везикулы.

Движение транспортных пузырьков происходит вдоль микротрубочек СОСА с помощью моторных белков, а направление на тот или иной

клеточный компартмент задается специфическими Rab-ГТФазами. Мембранные пузырьки (везикулы) могут сливаться друг с другом или с принимающей клеточной мембраной только в том случае, если они несут подходящие друг другу белки слияния, которые переплетаются между собой и запускают перестройку билипидных слоёв. Некоторые внутриклеточные паразиты, попав в фагоциты, модифицируют белки слияния фагосомы, в которой они оказались, предотвращают её слияние с лизосомой и таким образом избегают переваривания.

Механизм сегрегации белков ЭПС

Интернальные, остающиеся в ЭПС белки распознаются в момент синтеза их сигнального пептида на рибосоме в цитоплазме. Структурой, распознающий его, является сигналраспознающая частица (SRP-частица), которая образована 7S-РНК и 6 белками. SRP-частица взаимодействует с рибосомой, на которой синтезируется сигнальный пептид, и останавливает синтез белка, блокируя элонгацию трансляции до тех пор, пока рибосома не переместится на причальный белок-рецептор на ш-ЭПС. При этом SRP-частица связывается с еще одним расположенным рядом рецептором, меняет свою конформацию и отделяется от сигнальной последовательности. Вследствие этого синтез белка на рибосоме ш-ЭПС возобновляется. Синтезированный пептид через транслокационный мембранный канал проникает в полость ш-ЭПС, а его сигнальная последовательность может в дальнейшем отрезаться специальными ферментами. Для предотвращения неправильной организации третичной и четвертичной структур белка, оказавшиеся в полости ЭПС, определённым образом укладываются с помощью белков-шаперонов. Вир-шаперон связывает гидрофобные участки растущего полипептида, предотвращая их преждевременное склеивание с другими гидрофобными участками. В процессе фолдинга (сворачивания) белка важную роль играет образование дисульфидных связей. В процессе формирования таких связей принимает участие белок-шаперон ЭПС *ERp57*, обладающий двумя ферментативными возможностями: тиолдисульфид оксидоредуктазы и дисульфидизомеразы, поэтому он не только образует, но и разрезает дисульфидные связи, облегчая повторную укладку белка. Белки, которые не удалось правильно свернуть, несмотря на «усилия» шаперонов, через белковый канал выводятся обратно в цитоплазму. Там они расщепляются в специальных структурах — протеасомах, без участия лизосом.

В каналах гладкой ЭПС (гЭПС) происходит синтез мембранных липидов, таких как фосфоглицеролипиды, сфинголипиды, липоида холесте-

рола, а также липопротеинов высокой и низкой плотности, которые свободно диффундируют в мембрану гЭПС и смешиваются с мембранными липидами. Нарушения синтеза, транспорта и деградации липидов приводят к развитию таких серьезных заболеваний человека, как гиперхолестеринемия и атеросклероз, клиническими симптомами которых являются периорбитальный ксантелизм и ярко-желтые ксантомы (скопление холестерина в клетках) в области сухожилий и мышц верхних и нижних конечностей (фото 1).



Фото 1. Ксантомы

Несмотря на то, что слово «холестерин» вызывает у большинства людей чувство беспокойства и опасения, этот липоид необходим для синтеза 5 гормонов человеческого организма: альдостерона, кортизола, тестостерона, прогестерона и эстрадиола. Кортизол, например, готовит организм к контролю любой стрессовой ситуации, он обостряет зрение и слух и влияет на иммунную систему. Стрессовое состояние человека может быть обусловлено страхом, болью, напряженной работой, предстоящими экзаменами или операцией, оно приводит к увеличению концентрации кортизола и подавлению иммунитета. По этой причине люди, живущие в состоянии хронического стресса, чаще болеют различными инфекциями, например, матери-одиночки чаще болеют ОРЗ, пессимисты чаще поражаются вирусом герпеса, чаще болеют дети, пережившие развод родителей, и т.п.

В каналах гладкой ЭПС также происходит детоксикация вредных веществ — ксенобиотиков, попавших в клетку, или соединений, образовавшихся в самой клетке. Большинство вредных веществ являются гидрофобными веществами, которые не могут выводиться из организма. В мембранах ЭПС располагается белок цитохром-P450 (особенно много его в клетках печени — гепатоцитах), превращающий гидрофобные вещества в гидрофильные, которые затем выводятся из клетки.

В составе гЭПС находятся сформированные мембраной специфические структуры — кальцийсомы, в которых накапливаются ионы кальция, с помощью работы пассивных и активных переносчиков регулируется концентрация кальция в цитоплазме клетки. Кальций является универсальным внутриклеточным сигналом, индуцирующим различные клеточные реакции, например, работу актин-миозиновой системы, активацию ряда ферментов, экзоцитоз, деление клетки. Связывание кальция в кальцийсомах с помощью специальных кальцийсвязывающих белков предотвращает неблагоприятные последствия его высоких концентраций для клетки, которые могли бы привести к образованию нерастворимых солей или к запуску запрограммированной клеточной гибели — апоптозу.

В медицинской практике в ряде случаев используют лекарственный препарат — преналтерол, который увеличивает выкачивание кальция из гладкой ЭПС и усиливает частоту сердечных сокращений при сердечной недостаточности (слабом сокращении клеток сердечной мышцы — кардиомиоцитов).

В мембранах гладкой ЭПС находится фермент глюкоза-6-фосфатаза, участвующий в расщеплении гликогена до глюкозы. При наследственном дефекте этого фермента развивается одна из форм гликогенозов — болезнь Гирке, сопровождающаяся нарушением расщепления гликогена и его накоплением в почках и печени. При этом изменяется структура и увеличивается размер этих органов, приводящий к нарушению работы всего организма.

Поскольку шероховатый, гладкий и промежуточный отделы ЭПС взаимосвязаны между собой и образуют мембранный лабиринт, пронизывающий весь клеточный объем, то его можно использовать не только для транспорта белков и липидов в разные участки клетки, но и для разграничения самой клетки на эти участки, или компартменты. Разделение клетки на компартменты (отсеки) с помощью мембран ЭПС составляет функцию компартментализации. Подобное разграничение позволяет локализовать и разобщать протекающие в клетке биохимические процессы, повышать их эффективность и направленность, а также изолировать содержимое различных компартментов.

4.3. Комплекс Гольджи

Комплекс Гольджи (КГ), или сетчатый комплекс Гольджи, является универсальным мембранным органоидом эукариот, функционально свя-

занным с ЭПС. В его составе обнаруживаются мембранные цистерны и пузырьки. От 4 до 10 уплощенных цистерн, соединенных фибриллами, образуют стопку, или диктиосому, которая располагается около ядра. В одной клетке может находиться несколько диктиосом, которые формируют сетчатый комплекс Гольджи. Вокруг диктиосом располагаются мембранные транспортные пузырьки с различным содержимым, образующие вакуолярную зону. В КГ принято выделять три отдела:

— **цис-отдел**, или **проксимальный полюс** (расположен ближе к ядру);

— **медиальный отдел** (центральный отдел, расположен в середине диктиосомы);

— **транс-отдел**, или **дистальный полюс** (наиболее удаленный от ядра).

Отшнуровывающиеся от промежуточной ЭПС транспортные пузырьки с транзитными белками сливаются с первой из цистерн цис-отдела КГ, называемой «цистерной спасения». В ее мембране работают протонные насосы, которые создают в полости цистерны кислую среду, необходимую для отделения транзитных белков от причальных молекул (рецепторов) мембраны транспортного пузырька и для перенаправления белков в следующую цистерну КГ. Поступающие белки подвергаются сегрегации, или сортировке, на потоки с помощью их посттрансляционного преобразования путем химической модификации, обычно связанной с фосфорилированием или гликозилированием.

В цис-отделе происходит фосфорилирование некоторых белков, гликозилированных в ЭПС, по маннозе с образованием группы маннозо-6-фосфата. Далее такие фосфорилированные белки следуют через медиальный и транс-отделы без изменений и становятся ферментами лизосом — гидролазами.

Нефосфорилированные в цис-отделе белки переносятся в медиальный отдел, где они еще раз гликозилируются путем присоединения N-ацетилглюкозамина с предварительным удалением нескольких концевых маннозных остатков.

В цистернах транс-отдела продолжается гликозилирование белков и липидов, транспортированных из ЭПС, путем присоединения галактозы или сиаловой кислоты. В результате гликозилирования липидов образуются гликофинголипиды, которые являются важнейшими структурными компонентами клеточных мембран, миелиновых оболочек нервных волокон.

Кроме того, в транс-отделе КГ происходит синтез мукополисахаридов или гликозаминогликанов, которые представляют собой природный смазочный материал, входящий в состав соединительной ткани и суставов. Часть из них присоединяется к белкам с образованием протеогликанов, входящих в состав гликокаликса ПАК.

Помимо гликозилирования в транс-отделе КГ происходит сульфатирование, процессинг, в том числе частичный протеолиз некоторых белков. Процессингу обычно подвергаются гормоны, имеющие белковую природу, например, неактивный проинсулин превращается в активный инсулин за счет удаления из проинсулина внутреннего участка в 30 аминокислотных остатков или, например, разрезание проопиомеланокортина дает несколько свободных функционально активных пептидов.

Последовательные химические модификации белков в разных отделах КГ приводят к сегрегации (распределению) веществ на три потока.

1. Первый поток можно условно назвать «мембранным», поскольку он обеспечивает конститутивную, или постоянную, секрецию гликофинголипидов и гликопротеинов в плазмолемму. В результате происходит постоянное обновление компонентов ПЛ.

2. Второй поток называют потоком индуцируемой «секреции». По этому пути направляются секретируемые из клетки белки (гормоны, антитела). Они упаковываются в мембранные секреторные пузырьки и путем экзоцитоза выводятся за пределы клетки, где и функционируют. Секреторные пузырьки могут накапливаться в определенных районах периферической гиалоплазмы и будут сливаться с ПЛ только после внеклеточного сигнала. КГ наиболее развит в секреторных клетках.

3. Третий поток называется «лизосомальным». Его формируют белки-гидролазы, фосфорилированные по маннозе, и некоторые гликозаминогликаны, которые направляются в лизосомы. Нарушения формирования и перемещения лизосомального потока в КГ приводит к тому, что гидролазы не попадают в лизосомы, выводятся из клетки и обнаруживаются в плазме крови, как, например, при наследственной болезни — муколипидозе II типа или I-клеточной болезни (от англ. inclusion-включение). Отсутствие гидролаз в лизосомах фибробластов таких больных приводит к накоплению большого количества нерасщепленных веществ в клетках и тяжелым последствиям для всего организма.

Таким образом, к основным важнейшим функциям КГ (в основном его транс-отдела) относятся:

1. Сегрегация белков на потоки.

2. Транспорт белков, липидов и углеводов в мембраны органоидов, ядра и в ПАК.
3. Упаковка и выведение секретов из клетки.
4. Синтез углеводов, гликозилирование белков и липидов.
5. Формирование лизосом.

4.4. Лизосомы

Лизосомы — универсальный мембранный органоид эукариот, или мембранный компартмент, представляющий собой маленькие мембранные пузырьки диаметром 0,1–0,4 мкм. Образование лизосом в клетке происходит через ряд мембранных структур, составляющих эндолизосомальную систему, возникающую как продолжение эндоцитозных путей клетки, которые начинаются изгибанием внутрь наружной клеточной мембраны с целью:

- её обновления;
- получения необходимых метаболитов, например железа или холестерина;
- передачи сигнала от некоторых рецепторов и др.

Согласно одной из гипотез в результате слияния мембранных пузырьков, образовавшихся различными видами эндоцитоза, возникает ранняя эндосома, внутри которой мембранный рецептор соединен с лигандом, или транспортируемым в клетку веществом (рис. 22).

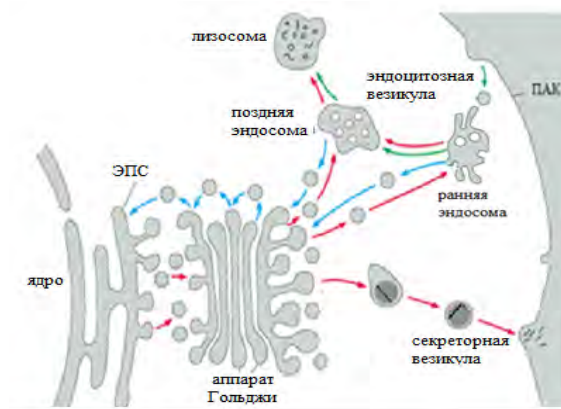


Рис. 22. Эндолизосомальный клеточный путь.

К эндосоме причаливают транспортные пузырьки от КГ, несущие мембранные белки лизосом и протонные АТФазы. По мере функционирования протонных насосов внутренняя среда эндосомы (теперь уже поздней эндосомы) становится более кислой (рН равна 6,8–6,0), изменение кислотности среды приводит к отделению рецепторов от лигандов. Затем часть рецепторов из мембраны эндосомы возвращается обратно в КГ или в ПЛ, как, например, трансферриновые рецепторы, участвующие в поглощении железа.

Также в поздних эндосомах происходит отделение рецепторов от транспортированных в клетку липопротеинов низкой плотности. Рецепторы возвращаются в плазмолемму, а липопротеины низкой плотности расщепляются с освобождением холестерина. Дальнейшее закисление среды и впячивание эндосомальной мембраны, приводящее к образованию множественных внутренних пузырьков, характеризует эту стадию поздней эндосомы. В некоторых случаях эндосомальные пузырьки выводятся из клетки путем слияния мембраны поздней эндосомы и плазмолеммы. Выведенные наружу пузырьки называются экзосомами. Показано, что через экзосомы клетка может передавать соседним клеткам и-РНК, микроРНК, прионные белки и иные сигнальные молекулы.

Лизосомы образуются в результате слияния мембранных пузырьков с гидролазами, отшнуровавшихся от КГ, с поздними эндосомами и содержат более полусотни видов пищеварительных ферментов — гидролаз, работающих в кислой среде при рН=5,0–4,5: протеаз, нуклеаз, гликозидаз, липаз, фосфолипаз, фосфатаз и сульфатаз. Внутри лизосом имеется лизосомальный матрикс, белковые компоненты которого синтезируются в ЭПС, а углеводные (гликозаминогликаны) — в КГ. Примерно 20 % гидролаз локализуются в мембране лизосом, а 80 % — в матриксе. Гидролазы образуются в виде неактивных предшественников, а в процессе созревания частично подвергаются гидролитическому расщеплению в лизосомах.

При длительной работе протонных насосов рН внутри лизосом достигает низких значений, в этой среде кислые гидролазы активируются и начинают расщеплять содержимое лизосомы. Белки мембраны самих лизосом с внутренней стороны сильно гликозилированы для защиты их от переваривания.

Образующиеся мономеры покидают лизосому через разнообразные мембранные транспортеры. Опустевшая, уменьшившаяся в размерах лизосома может сливаться еще раз с поздней эндосомой или участвовать в ауто- и гетерофагических циклах.

Лизосомы (ЛС) необходимы клетке для обеспечения **фагических циклов**, в ходе которых макромолекулы расщепляются до более простых соединений, используемых в дальнейшем для построения новых белков, нуклеиновых кислот, углеводов и липидов.

Выделяют два вида фагических циклов:

■ **аутофагический цикл (аутофагия)** — процесс захватывания в ЛС собственных внутриклеточных веществ или органоидов;

■ **гетерофагический цикл (гетерофагия)** — процесс захвата и переваривания в ЛС внеклеточных веществ или клеток.

Аутофагия может протекать в клетке в нескольких вариантах — макроаутофагия и микроаутофагия.

Типичным вариантом является **макроаутофагия**, начинающаяся с формирования мембранного пузырька, окружающего двойной мембраной внутриклеточные вещества, подвергающиеся гидролизу. Возникшая структура называется аутофагосомой (АФС). Мембраны АФС являются производными ЭПС или КГ. Далее с помощью тубулин-транслокационной системы клетки происходит сближение и слияние ЛС с наружной мембраной АФС, в результате чего образуется промежуточная структура — аутофаголизосома (АФЛ), и в ней происходит активация гидролаз. Затем начинается расщепление, или гидролиз, содержащихся в лизосоме веществ.

Микроаутофагия не приводит к образованию АФС. Макромолекулы попадают в ЛС непосредственно через белковый канал, формирующийся из субъединиц мембранного белка LAMP-2, или с помощью мелких мембранных пузырьков, которые образуются путем инвагинации (впячивания) самой мембраны ЛС.

После нескольких циклов аутофагии в стареющих клетках накапливаются вещества, недоступные для расщепления гидролазами, например липофусцин и амилоиды. ЛС становятся неактивными и превращаются в телолизосомы (ТЛС), или накопительные остаточные тельца, которые содержат нерасщепленные макромолекулы. У одноклеточных организмов ТЛС способны к экзоцитозу и их содержимое выводится из клетки. У многоклеточных такой вариант удаления веществ приводил бы к «засорению» внутренней среды организма, поэтому ТЛС остаются в клетках в виде остаточных телец. Впоследствии они могут уничтожаться в аутофагических циклах.

Таким образом, аутофагические циклы обеспечивают клеткам:

1) процесс внутриклеточной регенерации. При этом старые молекулы или структуры разрушаются до простых веществ, а из них строятся новые, необходимые клетке вещества и надмолекулярные структуры;

2) регуляцию количества вещества в клетке. Избыток синтезированных в секреторных клетках веществ обычно уничтожается в ЛС (процесс кринофагии);

3) эндогенное питание в условиях голодания за счет переваривания ЛС внутриклеточных веществ, а при длительном голодании многоклеточный организм жертвует даже частью клеток для сохранения своей жизнеспособности;

4) исчезновение, или регресс эмбриональных тканей и органов в процессах морфогенеза, как, например, зачатка хвоста, жаберных щелей, перепонки между пальцами при эмбриональном развитии человека или при дифференцировке эритроцитов человека после потери ядра часть оставшихся органоидов клетки уничтожается аутофагией.

Разрушение мембран ЛС могут вызывать некоторые дестабилизирующие агенты, такие как ионизирующее излучение, избыток жирорастворимых витаминов (А, D и Е), детергенты, некоторые антибиотики, бактериальные и вирусные продукты и токсины грибов. При их действии гидролазы выходят в гиалоплазму и неконтролируемо расщепляют клеточные компоненты, вызывая лизис клетки (аутолизис). Поскольку в гиалоплазме $pH=7-8$, то большинство гидролаз не активны. Стресс, интенсивные физические нагрузки, гипо- и гипертермия также могут приводить к выходу гидролаз из ЛС. Точный молекулярный механизм дестабилизации лизосомальной мембраны до сих пор неясен. Однако разрушение лизосом провоцирует гибель клетки в патологических ситуациях, например при размножении внутриклеточных паразитов. Лизосомные протеазы (катепсины), оказавшись в цитоплазме и частично сохраняя свою функцию, запускают воспалительный процесс, сопровождающийся выделением интерлейкинов воспаления и разрушением клеточной мембраны, или пироптозом, т.е. защитным механизмом, ограничивающим размножение внутриклеточных патогенов.

С другой стороны, ряд химических веществ обладают стабилизирующим эффектом в отношении мембран ЛС. Такими свойствами обладают сфинголипиды, холестерол, гормон кортизол, а также салицилаты (например, аспирин). Указанные препараты используют в медицине для подавления фагических циклов, которые лежат в основе бактериальных воспалительных процессов.

Гетерофагические циклы могут осуществляться на основе как эндоцитоза, так и экзоцитоза. В процессе эндоцитоза при гетерофагическом цикле формируется гетерофагосома, которая содержит вещество, подде-

жащее расщеплению. Она сливается с ЛС, формируя гетерофаголизосому. Начиная с этого момента, события, происходящие при гетерофагии, идентичны таковым в аутофагии. В ЛС происходит гидролиз фагоцитированных веществ, и простые вещества транспортируются из ЛС в гиалоплазму.

ЛС может повторять гетерофагический цикл много раз. После этого она теряет свою активность и превращается в ТЛС (остаточное тельце).

В эндогетерофагических циклах активно принимают участие клетки иммунной системы: нейтрофилы и макрофаги. Последние содержат большое количество ЛС и активно фагоцитируют бактерии, уничтожая их. Фагоциты называют профессиональными киллерами, или убийцами бактерий. В организме фагоциты формируют очаг воспаления, в котором сами и погибают, образуя гной, или «кладбище» нейтрофилов. Процесс воспаления можно подавить лекарственными противовоспалительными препаратами — аспирином или кортизолом, которые стабилизируют мембраны ЛС. Макрофаги также могут уничтожать бактерии, но их основная функция связана с поглощением, или гетерофагией, погибших клеток собственного организма (эритроцитов в печени, фрагментов клеток, подвергшихся запрограммированной гибели, погибших нейтрофилов).

Возможен вариант внеклеточной гетерофагии, при котором первичные ЛС вступают в процессы экзоцитоза, в результате чего лизосомальные гидролазы становятся ферментами гликокаликса клетки. Они осуществляют внеклеточный гидролиз макромолекул, как, например, происходит при пристеночном пищеварении в тонком кишечнике или при разрушении старой костной ткани с помощью остеокластов.

Таким образом, гетерофагические циклы обеспечивают клеткам:

- трофическую функцию, или питание, (типично для одноклеточных организмов);

- защитную функцию (за счет расщепления вредных веществ или чужеродных клеток);

- сенсибилизацию (усиление) иммунного ответа за счет обработки чужеродного вещества в ЛС антигенпрезентирующих клеток иммунной системы. Такая обработка приводит к развитию сильной ответной иммунной реакции;

- участие сперматозоида в оплодотворении, акросомальные гидролазы которого разрыхляют яйцевые оболочки.

Известно большое количество наследственных заболеваний, обусловленных дефектами лизосомальных гидролаз, вызванных мутациями соответствующих генов. Такие заболевания называются болезнями накоп-

ления, так как дефектные гидролазы (или их отсутствие) не способны расщеплять вещества, которые накапливаются в клетках (чаще всего в самих ЛС), при этом ЛС приобретают огромный размер.

В зависимости от класса нерасщепленного вещества болезни накопления можно разделить на 3 группы:

- 1) гликопротеинозы (альфа-маннозидоз, муколипидозы), обусловленные нарушением гидролиза гликопротеинов;

- 2) мукополисахаридозы (синдром Гурлера, синдром Моркио, синдром Марото — Лами), обусловленные нарушением расщепления мукополисахаридов или гликозаминогликанов, являющихся компонентом внеклеточного матрикса соединительной ткани (фото 2, 3);

- 3) липидозы (болезнь Гоше, болезнь Фабри, болезнь Тея — Сакса), обусловленные нарушением расщепления различных липидов, образующих клеточные мембраны.

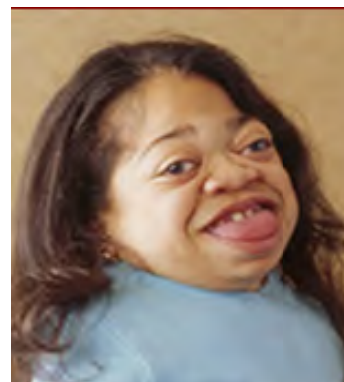


Фото 2. Синдром Гурлера

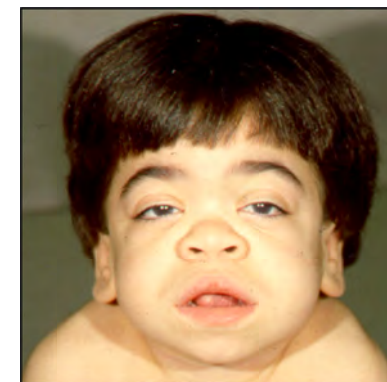


Фото 3. Синдром Марото — Лами

Известны и другие наследственные лизосомальные болезни, которые пока не поддаются эффективному лечению. В таких случаях важна постановка диагноза до рождения ребенка — на стадии плода. В случае обнаружения болезни накопления рекомендуется искусственное прерывание беременности.

Нарушение защитной функции ЛС в фагоцитах ведет к повышению чувствительности организма к инфекционным заболеваниям.

4.5. Пероксисомы

Пероксисомы (ПС) — это мембранный органоид эукариотических клеток, принимающий участие в расщеплении сложных органических соединений и участвующий в катаболическом обмене. Основное назначение ПС связано с использованием молекулярного кислорода для расщепления жирных кислот. Также ПС контролируют обмен жиров, белков и углеводов, процессы клеточной дифференцировки, иммунного ответа и апоптоза.

ПС представляют собой пузырьки размером 0,15–0,25 мкм, в значительном количестве встречающиеся в клетках печени и почек.

Механизм возникновения пероксисом *de novo* остается неясным, но известно, что при этом могут быть задействованы участки мембраны ЭПС, содержащие несколько пероксисомных белков. Эти участки отпочковываются в виде сливающихся друг с другом мембранных пузырьков и поглощают из цитоплазмы другие пероксисомные белки, имеющие на С-конце сигнальный пептид из трёх аминокислот (рис. 23).

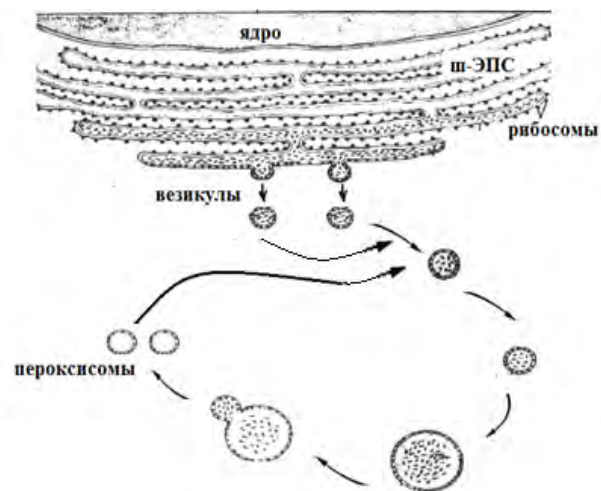
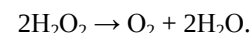


Рис. 23. Образование пероксисом

Деление существующих пероксисом происходит после увеличения их размера и регулируется ядерным рецептором -PPAR, который активируется пролифераторами пероксисом. В качестве пролифераторов обычно

выступают жирные кислоты или ксенобиотики, например, некоторые лекарственные препараты. Размножение пероксисом в клетке может происходить после проникновения в нее большого количества жиров или токсичных веществ. Известно, что некоторые паразиты способны активировать PPAR для своих целей. Эта стратегия помогает им выживать, увеличивая энергетический обмен и подавляя воспаление, чтобы избежать разрушения клеток хозяина. Потеря клеткой ПС является невосполнимой.

Пероксисомы содержат три группы ферментов: оксидазы, пероксидазы и каталазы. Оксидазы ПС катализируют перенос атомов водорода от органического субстрата — жирной кислоты на молекулу кислорода с образованием перекиси водорода (H_2O_2), а не воды. Образовавшаяся как побочный продукт расщепления жирных кислот перекись используется ферментом пероксидазой для окисления токсических веществ, а избыток перекиси нейтрализуется ферментом каталазой за счет взаимодействия молекул перекиси водорода и образования кислорода и воды:



β -окисление жирных кислот связано с последовательным укорочением ее углеводородного остова на два атома углерода в составе ацетильной группы с образованием ацетил-кофермента А. В клетках дрожжей и растений жирные кислоты окисляются в пероксисомах полностью до ацетил-кофермента А, а у млекопитающих в пероксисомах сначала образуется более длинный ацил-кофермент А (Ацил-Ко-А), который затем переносится в митохондрии, где образуется ацетил-кофермент А (Ац-Ко-А), необходимый в реакциях цикла Кребса.

При детоксикации вредных веществ: спиртов, альдегидов, органических кислот (например, муравьиной кислоты), окисленные в ПС молекулы становятся менее токсичными. В клетках печени гепатоцитах 50 % этилового спирта окисляется до ацетальдегида именно в ПС, а остальная часть — в гиалоплазме. Далее ацетальдегид поступает в митохондрии, где окисляется до безвредного продукта ацетата с последующим образованием энергоемкой молекулы Ац-Ко-А. При хроническом употреблении алкоголя в клетках печени увеличивается количество Ац-Ко-А, при этом ингибируется β -окисление жирных кислот, но зато резко усиливается синтез из Ац-групп жиров, приводящих к гиперлипидемии и жировому перерождению печени — циррозу.

Кроме того, ферменты ПС осуществляют окислительное дезаминирование и превращение α -D-аминокислот в кетокислоты с образованием ам-

миака, который нейтрализуется в гепатоцитах. Из кетокислот в дальнейшем могут образовываться L-аминокислоты, являющиеся мономерами белков.

В пероксисомах также происходит синтез липидов-плазмалогенов, являющихся важным компонентом миелиновой оболочки нейронов.

В пероксисомах многих видов организмов происходит окисление солей мочевой кислоты уратов с помощью фермента уриказы, являющейся оксидазой. У человека, как и у всех приматов, уриказная активность ПС отсутствует, поэтому в норме в организме циркулирует большое количество уратов: 0,7 г у женщин и до 1,6 г у мужчин. Ураты фильтруются в почечных клубочках и частично реабсорбируются в почечных канальцах. При нарушении метаболизма пуринов концентрация уратов увеличивается в организме в десятки раз, при этом развивается болезнь подагра, сопровождающаяся отложением уратов в тканях и органах с дальнейшим развитием воспалительных и деструктивных изменений. Отложение солей чаще всего происходит в суставах пальцев ног, т.к. там находится особенно тонкая сеть капилляров (подагра в переводе с греческого — «капкан для ног»). Переедание, особенно избыточное потребление мяса, рыбы, жирной и острой пищи, красного виноградного вина, а также гиподинамия (малая подвижность) являются факторами риска для этого заболевания.

Аномалия в строении и функции ПС приводит к развитию рецидивирующего стоматита, при котором на деснах образуются язвы, а в наиболее тяжелых случаях развивается гангрена зубных альвеол (ячеек) и происходит выпадение зубов.

У человека мутации в генах контролирующих поступление белков в пероксисомы приводит к синдрому Целлевегера.

4.6. Рибосомы

Рибосомы (РС) — это немембранный универсальный органоид, присущий про- и эукариотическим клеткам, построенный из рибосомальной РНК и рибосомальных белков. Размер РС приблизительно составляет 20 нм, а их количество в клетке может достигать десятков тысяч. Единственной их функцией является синтез белка. У эукариот РС располагаются свободно в гиалоплазме (свободные РС), на ш-ЭПС и на ядерной оболочке. Их называют большими 80S, или эукариотическими рибосомами, и они состоят из двух субъединиц: большой (БСР) — 60S и малой (МСР) — 40S.

Кроме того, РС имеются в митохондриях животных и растительных клеток, в пластидах растительных, а также в клетках бактерий (рис. 24). Такие РС называют маленькими 70S, или прокариотическими рибосомами, они тоже состоят из двух субъединиц: большой и малой, которые у прокариот составляют 50S и 30S соответственно. Величина S — это константа седиментации, характеризующая скорость осаждения частиц при их ультрацентрифугировании в градиенте плотности хлористого цезия. По величине S можно примерно оценивать размер частиц. В прокариотические 70S рибосомы входят 3 вида р-РНК: 23S и 5S в БСР и 16S в МСР, а в 80S рибосомы эукариот входят 4 вида р-РНК: 28S, 5,8S и 5S в БСР и 18S в МСР.

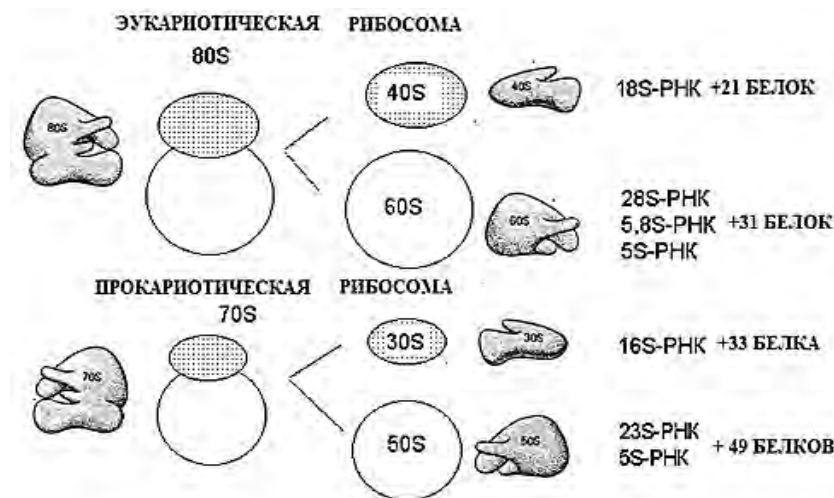


Рис. 24. Строение про- и эукариотических рибосом

Для р-РНК характерна вторичная структура, способная к самоукладыванию и создаваемая за счет коротких двуспиральных участков с преобладанием шпилек. Двухцепочечные участки р-РНК образованы комплементарными нуклеотидными последовательностями. Такая р-РНК является компактным каркасом, с одноцепочечными участками которого связываются рибосомальные белки, определяя форму и размер субъединиц рибосом. У эукариот описано около 70 видов глобулярных и фибриллярных рибосомальных белков, а у прокариот — около 50 видов.

В большой субъединице обычно выделяют центральную часть, называемую телом, которое имеет три выступа: ребро, головку и стержень, а в малой субъединице — тело, платформу, головку и клюв. Две субчастицы объединяются в рибосоме «головка к головке», «тело к телу», что приводит к формированию в РС четырех функционально активных центров: аминоацильного (АЦ), пептидного (ПЦ), трансферазного (ТЦ) и эжекторного (ЭЦ).

АЦ находится на внутренней поверхности МСР, контактирующей с и-РНК. Он необходим для связывания и узнавания антикодонов аминоксил-т-РНК с кодонами и-РНК в соответствии с принципом комплементарности. Однако первая, или иницирующая синтез белка метиониновая аминоксил-т-РНК, является исключением, соединяясь со стартовым кодоном и-РНК, который находится непосредственно в ПЦ.

ПЦ также расположен в МСР рядом с АЦ, в дальнейшем в нем происходит связывание и удержание пептидил-т-РНК, т.е. транспортной РНК с пептидом, состоящим из двух, а затем и более аминокислотных остатков.

ТЦ расположен на внутренней поверхности БСР, в нем находится фермент пептидилтрансфераза, катализирующий реакцию образования пептидной связи между карбокси-группой пептидил-т-РНК, находящейся в ПЦ, с амино-группой аминоксил-т-РНК, расположенной в АЦ.

ЭЦ расположен рядом с ПЦ и ТЦ, его роль заключается в выталкивании из рибосомы т-РНК, освободившейся от пептида.

РС митохондрий и прокариот чувствительны к одним и тем же антибиотикам — хлорамфениколу, эритромицину, стрептомицину и др., подавляющим синтез белка за счет связывания с 50S-субъединицей. Эти антибиотики используют при лечении инфекционных бактериальных болезней. Однако 80S эукариотические рибосомы к этим антибиотикам не чувствительны.

4.7. Клеточный центр

Клеточный центр (КЦ) — это универсальный немембранный органоид животных клеток, построенный из белков-тубулинов. Он располагается в геометрическом центре клетки возле ядра и образует центр организации микротрубочек (ЦОМТ).

КЦ представлен **центросферой** и **центросомой**, которые складываются из микротрубочек (МТ), собирающихся за счет полимеризации α - и β -тубулинов в присутствии γ -тубулина как инициатора процесса.

Центросфера — это совокупность радиально расходящихся МТ, а также микрофибрилл и промежуточных филаментов, которые, очевидно, фиксируют КЦ в гиалоплазме, взаимодействуя с ядерной оболочкой.

Центросома представлена **центриолями** (ЦО), или полыми цилиндрическими телами, высотой $\approx 0,4\text{--}0,5$ мкм и диаметром $\approx 0,2$ мкм. Стенки ЦО образованы 9 триплетами МТ, которые имеют «динеиновые ручки», содержащие моторный белок-динеин с АТФ-азной активностью. Внутри ЦО обычно находится белковая стержневая структура — втулка, или ось, от которой отходят 9 белковых фибрилл-спиц. Они соединяются с МТ и формируют внутреннюю опору центриолей.

Общая организация КЦ меняется в течение клеточного цикла. Так, в G1-периоде интерфазы КЦ состоит из двух центриолей (диплосомы), расположенных взаимно перпендикулярно друг другу. К наружной стенке одной из центриолей, называемой материнской, прикрепляются сателлиты-спутники с γ -тубулином, а ЦО, не содержащая сателлитов, называется дочерней (рис. 25).

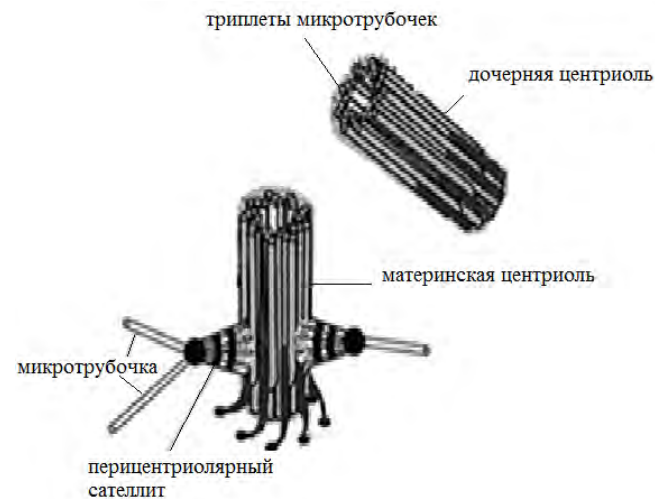


Рис. 25. Клеточный центр

В S-периоде клеточного цикла центриоли удваиваются, и КЦ теперь содержит четыре ЦО, или две диплосомы. В профазе митоза диплосомы расходятся и определяют полюса клетки.

Перед делением клетки происходит преобразование ЦОМТ за счет дезорганизации сателлитов и образования перичентриольного гало, имеющего вид аморфного пояса вокруг центриоли. В материнских ЦО гало инициирует сборку МТ, из которых строятся нити веретена деления, обеспечивающие равноценное распределение генетического материала между дочерними клетками. Разборка нитей веретена деления (например, под действием колхицина) приводит к нарушению расхождения хромосом при делении клетки.

ЦО не является необходимым элементом функционирования ЦОМТ. У высших, некоторых низших растений и некоторых простейших одноклеточных животных ЦО отсутствуют. Некоторые многоядерные клетки животных (мегакарициты и остеокласты) имеют несколько центросом, но в зрелых ооцитах и мышечных волокнах позвоночных, центриоли отсутствуют в связи с тем, что это неделящиеся клетки и волокна.

Клеточный центр участвует в формировании жгутиков у жгутиконосцев и ресничек у инфузорий, а также органоидов движения в специализированных клетках многоклеточных животных и человека.

Ресничками обладают эпителиальные клетки дыхательных путей, а специализированный жгутик имеют сперматозоиды. План строения ресничек и жгутиков соответствует строению ЦО, которые преобразуются в базальные пластинки с отходящими девятью дуплетами МТ. В центре реснички или жгутика располагаются две одиночные МТ. Дуплеты способны скользить друг относительно друга, что заставляет ресничку или жгутик изгибаться. Обычно реснички короче жгутиков более чем в 10 раз.

В медицинской практике встречается наследственная патология, связанная с нарушением сборки МТ, например, синдром неподвижных ресничек. У больных этим синдромом мужчин наблюдается бесплодие в связи неподвижностью сперматозоидов и повышенная чувствительность к инфекциям верхних дыхательных путей.

Таким образом, КЦ выполняет важнейшие универсальные функции в клетках эукариот:

- 1) организует сборку интерфазных МТ, работающих в составе тубулин-транслокационной системы и входящих в состав СОСА;
- 2) обеспечивает сборку нитей веретена деления в период клеточного деления;
- 3) участвует в образовании органоидов движения клеток — жгутиков и ресничек.

4.8. Митохондрии

Митохондрии (МХ) — это универсальный мембранный органоид, который содержат все эукариотические клетки, за исключением зрелых эритроцитов и некоторых паразитических анаэробных одноклеточных, например, дизентерийной амебы. Величина МХ разнится в зависимости от типа клеток и составляет 0,2–10 мк, а их форма может быть шаровидной, палочковидной, нитевидной, вплоть до причудливой с различными ответвлениями (рис. 26).



Рис. 26. Митохондрии

Число МХ в разных типах клеток колеблется от 1 у некоторых зеленых водорослей до 500 000 у одного из видов свободноживущей амебы (р. Chaos). У млекопитающих животных количество МХ зависит от функциональной активности клеток, до 1000 МХ встречается в клетках печени, в яйцеклетке человека содержится до 300 000 МХ, а в сперматозоиде всего 5 МХ обеспечивают энергию движение жгутика. При регулярных физических нагрузках число МХ в клетках увеличивается, а при гиподинамии — уменьшается. Поэтому людям, чья деятельность связана с сидячим образом жизни, необходимы ежедневные физические упражнения.

МХ необыкновенно пластичны и подвижны. Они извиваются, изгибаются, сливаются друг с другом и потом опять разделяются. Перемещение МХ в клетке связано с микротрубочками, поскольку МХ в основном располагаются вдоль них.

МХ имеют универсальное строение и состоят из двух мембран — наружной и внутренней, межмембранного пространства и митохондриального матрикса.

Наружная мембрана МХ образована 20 % белков и 80 % липидов, включая фосфолипиды и холестерол, она имеет высокую двустороннюю проницаемость. Липидный состав определяет способность наружной мембраны к обратимому растяжению под действием физических нагрузок.

Среди белков наружной мембраны большей частью обнаруживаются интегральные белки-порины, образующие поры для диффузии ионов и не-крупных органических соединений массой не более 10000 дальтон. Благодаря поринам наружная мембрана напоминает легко проницаемое сито. Кроме того, в наружной мембране есть ряд ферментов, участвующих в метаболизме клетки, а также важный для апоптоза белок-ингибитор — Bcl.

Межмембранное пространство накапливает вещества, проходящие через наружную мембрану. В нем обнаруживается небольшое количество ферментов и белков, индуцирующих апоптоз, например цитохром-С.

В отличие от наружной мембраны, внутренняя содержит гораздо большее количество белков (около 80 % от общей массы мембраны), поэтому в некоторых участках внутренней мембраны нарушается ее жидкостно-мозаичное строение, и молекулы белков и липидов переплетаются между собой, формируя «липопротеиновый коврик». Во внутренней мембране встречается большое количество двойного фосфолипида — кардиолипина, но мало холестерола. Кардиолипин делает мембрану малопроницаемой, особенно для ионов. Важным компонентом внутренней мембраны является липоид убихинон, или кофермент Q, который принимает участие в работе ферментов дыхательной цепи.

К белкам внутренней мембраны МХ относятся АТФ-синтетаза и белки-переносчики протонов, фосфата, пирувата, малата, цитрата, жирных кислот, АДФ, АТФ и другие. Белки внутренней мембраны могут взаимодействовать друг с другом и образовывать мультифункциональные комплексы электрон-транспортной, или дыхательной цепи.

Внутренняя мембрана образует складки, или кристы, простирающиеся в матрикс, что увеличивает внутреннюю поверхность МХ. Количество крист в МХ может изменяться в зависимости от физической нагрузки на организм. При гиподинамии число крист уменьшается. На кристах находятся грибовидные тела диаметром около 100Å, которые являются молекулярными машинами для синтеза АТФ, называемые АТФ-синтетазы. В отдельных районах МХ наружная и внутренняя мембраны максимально сближаются и образуют контактные сайты, через которые в матрикс МХ транспортируются белки из гиалоплазмы.

Митохондриальный матрикс представляет собой водный раствор разнообразных ионов и органических молекул, аналогичный цитоплазме. В нем локализуются ферменты цикла Кребса, 70S рибосомы и кольцевая молекула ДНК (их может быть несколько). ДНК прикреплена к внутренней мембране и содержит митохондриальный геном (МГ). У человека МГ включает 37 генов, которые кодируют митохондриальные р-РНК, т-РНК и белки, участвующие в энергетическом обмене (белки АТФ-синтазного комплекса, НАД и ФАД-зависимые дегидрогеназы). Большая часть белков, функционирующих в МХ, контролируется ядерными генами, а их синтез происходит в цитоплазме. Белки проникают в МХ через контактные сайты и образуют мультиферментные комплексы с митохондриальными белками, поэтому МХ называют полуавтономными органоидами.

Увеличение числа МХ происходит за счет простого деления, почкования или формирования нескольких дочерних МХ внутри материнской. Делению предшествует репликация ДНК с помощью ДНК-полимеразы γ. МХ никогда не возникают *de novo*, а появляются лишь в результате деления других МХ.

Существует симбиотическая теория происхождения МХ от прокариотической клетки, согласно которой в процессе эволюции мелкие аэробные клетки (будущие МХ) путем эндоцитоза проникли в более крупные анаэробные клетки (будущие эукариотические клетки) и вступили с ними в симбиоз. Поэтому с эволюционной точки зрения, внутренняя мембрана МХ рассматривается как мембрана бывшей аэробной клетки, а наружная — как часть мембраны анаэробной клетки. В пользу симбиотической теории происхождения МХ свидетельствуют следующие факты: 1) наличие двух мембран; 2) наличие кольцевой ДНК, как у бактерий; 3) наличие прокариотических 70S рибосом; 4) способность к размножению.

Основными универсальными функциями МХ являются:

1. Клеточное дыхание, или использование молекулярного кислорода для окисления органических субстратов.
2. Участие в энергетическом обмене, или синтез АТФ.

Митохондрии могут выполнять и другие дополнительные функции, характерные для специализированных клеток и о которых будет написано далее.

4.9. Энергетический обмен

Животные и растительные клетки представляют собой открытые динамические системы с высокой степенью структурной организации,

которые постоянно нуждаются в притоке новой световой или химической энергии извне для поддержания своей целостности и упорядоченности. Под термином «энергия» в биологии понимается единая мера различных форм движения живой материи, к которым можно отнести потоки квантов света, протонов, электронов, ионов, позволяющие совершить какую-либо работу, направленную на биосинтез, фотосинтез, транспорт веществ, дыхание, мышечное сокращение, пищеварение и другую жизнедеятельность. Живые клетки являются, по сути, химическими «машинериями», способными обмениваться энергией с окружающей средой, извлекая и преобразуя химически связанную энергию органических веществ, например, в разность электрохимических потенциалов, тепло или макроэргические связи.

Макроэргические соединения представляют собой группу природных веществ, молекулы которых содержат богатые энергией (макроэргические) связи. К ним относятся АТФ, ГТФ, ацетил кофермент-А, креатин-фосфат и др. Универсальным энергетическим соединением в живых клетках является АТФ, в которой энергия запасается в виде макроэргических связей двух последовательно соединенных остатков фосфорной кислоты. Разрыв макроэргических связей АТФ сопровождается выделением энергии, то есть освобождением остатка фосфорной кислоты (фосфата неорганического — Фн), который может присоединиться к другому субстрату. Такую реакцию присоединения фосфата называют фосфорилированием, причем субстрат меняет свою конформацию и приобретает способность совершить работу.

Энергетическим обменом в клетке называют совокупность реакций расщепления органических веществ, сопровождающихся выделением энергии, которая преобразуется в химическую энергию макроэргических связей (как правило, молекул АТФ).

В качестве органического субстрата как источника энергии обычно используются углеводы, белки и жиры. Их расщепление, или окисление, происходит поэтапно с образованием большого числа промежуточных веществ и сопровождается их постепенным дегидрогенированием, или последовательным отщеплением атомов водорода (протонов и электронов) от углерода. Конечным акцептором электронов является универсальный окислитель — молекулярный кислород. Полное расщепление субстрата до CO_2 и H_2O направлено на максимальное извлечение запасенной в нем энергии. Оно достигается путем разрыва химических ковалентных связей между атомами углерода в молекуле органического вещества. При этом извлеченная энергия запасается в виде энергии макроэргических связей АТФ.

Энергетический обмен в клетке включает три этапа:

- подготовительный;
- анаэробный (бескислородный);
- аэробный (кислородный, или клеточное дыхание).

4.9.1. Подготовительный этап происходит у многоклеточных организмов в основном в желудочно-кишечном тракте. Сложные макромолекулы с помощью пищеварительных ферментов расщепляются до более простых веществ-мономеров:

- крахмал и гликоген — до глюкозы;
- белки — до аминокислот;
- липиды (жиры) — до трехатомного спирта глицерина и жирных кислот;
- нуклеиновые кислоты — до нуклеотидов.

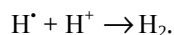
Эти процессы происходят как в полости кишечника, так и в гликокаликсе его эпителиальных клеток (пристеночное пищеварение), а также в лизосомах любых клеток. При этом выделяется недостаточное для синтеза АТФ количество энергии, которая обычно рассеивается в виде тепла. Продукты расщепления — мономеры всасываются клетками кишечника и поступают в кровь. Далее они транспортируются в цитоплазму всех клеток организма, где вступают в следующий этап энергетического обмена.

4.9.2. Анаэробный (бескислородный) путь проходит в гиалоплазме клетки. Совокупность реакций расщепления 6-углеродного сахара глюкозы (C_6) до двух молекул трёхуглеродных соединений (C_3) называют гликолизом. Он включает около 10 последовательных ферментативных реакций, в которых происходит фосфорилирование, дегидрогенирование и дефосфорилирование субстратов (глюкозы и ее производных). В результате гликолиза из одной молекулы глюкозы (C_6 -соединение) образуется две молекулы пировата, или пировиноградной кислоты (ПВК, C_3 -соединение). При недостатке кислорода в клетке гликолиз завершается образованием из ПВК молочной кислоты, или лактата. Эта реакция является легко обратимой и при восстановлении необходимого клетке уровня кислорода лактат вновь превращается в ПВК. При стойком кислородном голодании лактат в клетке может накапливаться, что приводит к развитию лактоацидоза (повышенного уровня молочной кислоты). Молочная кислота токсична и вызывает нарушение функций нервных и мышечных клеток, сопровожда-

яющееся появлением болевых ощущений в мышцах после сильной физической нагрузки.

Дегидрогенирование глюкозы сопровождается переносом атома водорода на ко-субстрат НАД⁺ (никотинамидадениндинуклеотид — окисленный) с образованием его восстановленной формы — НАДН⁺.

Окисленная форма НАД⁺ является главным акцептором атомов водорода (протонов и электронов), извлекаемых при окислении молекул органических веществ. НАД⁺ содержит положительно заряженное производное пиридина — никотинамид, способный отнимать от субстрата гидрид-ион, который представляет собой атом водорода с добавочным электроном. Присоединение гидрид-иона приводит к восстановлению НАД⁺ до НАДН⁺. Поскольку в водном растворе всегда присутствуют свободные протоны Н⁺, то они присоединяются к гидрид-иону, образуя НАДН⁺. Таким образом, перенос гидрид-иона оказывается эквивалентен переносу двух атомов водорода или одной молекулы водорода:



Суммарно реакции гликолиза можно представить следующим уравнением:



АТФ синтезируется путем присоединения неорганического фосфата (Фн) к АДФ. Суммарный выход АТФ составляет четыре молекулы, но две из них расходуются на первых стадиях гликолиза, поэтому в конечном выходе при расщеплении одной молекулы глюкозы образуется две молекулы АТФ. Таким образом, универсальными продуктами бескислородного этапа расщепления глюкозы являются ПВК, НАДН⁺ и АТФ. Необходимо отметить, что такие же продукты образуются на бескислородном этапе расщепления не только углеводов, но и белков, жиров и других органических субстратов. При наличии кислорода энергетический обмен у эукариот переходит в аэробный этап, который осуществляется в МХ.

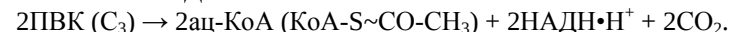
4.9.3. Аэробный этап, или клеточное дыхание, представляет собой продолжение расщепления глюкозы до конечных продуктов СО₂ и Н₂О, сопровождающееся дегидрогенированием (отщеплением атомов водорода) и декарбоксилированием (отсоединением СО₂) от промежуточных субстратов. При дегидрогенировании происходит разделение атомов водорода на два потока — протонов и электронов, которые способствуют возникновению разности электропотенциалов (электрохимической энергии)

на внутренней мембране МХ. Далее электрохимическая энергия переводится в энергию макроэргических связей АТФ.

Аэробный этап подразделяют на три стадии:

- промежуточную;
- цикл Кребса;
- окислительное фосфорилирование.

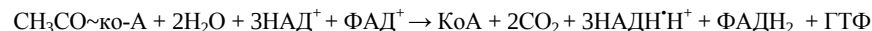
В промежуточной стадии образовавшаяся на бескислородном этапе ПВК транспортируется в матрикс МХ, где она подвергается окислительному декарбоксилированию с отщеплением углерода в виде СО₂. Затем оставшаяся ацетильная группа ПВК взаимодействует с коферментом А (КоА), который превращается в ацетил Ко-А (ац-КоА) с одновременным восстановлением НАДН⁺:



Ац-КоА является переносчиком ацетильных группировок от одного субстрата к другому и содержит макроэргическую связь. Затем он вовлекается в цикл Кребса (цикл лимонной кислоты, или трикарбоновых кислот), который также происходит в матриксе МХ и включает семь последовательных циклических ферментативных реакций с превращением трикарбоновых кислот и их декарбоксилированием и дегидрогенированием. Отщепленные в одном цикле ферментативных реакций восемь протонов и электронов акцептируются своими специальными переносчиками, называемыми НАД⁺- и ФАД-коферментами (НАД — никотинамидадениндинуклеотид, включающий в себя никотиновую кислоту, а ФАД — флавинадениндинуклеотид — производное витамина В₂), которые восстанавливаются в форму НАДН⁺ и ФАДН₂.

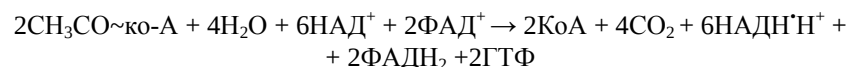
В реакциях цикла Кребса образуется ГТФ, аналогичная молекуле АТФ.

Суммарно реакции цикла Кребса при расщеплении одной молекулы ац-КоА можно представить следующим уравнением:



Таким образом, значение реакций цикла Кребса состоит в дегидрогенировании и декарбоксилировании ацильного радикала с образованием одной молекулы свободного СО₂ и восьми атомов водорода.

При расщеплении одной молекулы глюкозы (С₆) цикл Кребса повторяется дважды, поскольку в него вовлекаются 2 молекулы ац-КоА, являющиеся продуктами гликолиза и промежуточной стадии. Поэтому суммарное уравнение для полного расщепления одной молекулы глюкозы С₆ будет содержать коэффициент 2:



Восстановленные формы НАДН $\cdot\text{H}^+$ и ФАДН $_2$ являются кофакторами ферментов дегидрогеназ, которые служат переносчиками протонов и электронов к ферментам дыхательной цепи. Они расположены на внутренней мембране МХ и участвуют в передаче электронов к молекулярному кислороду.

4.9.4. Окислительное фосфорилирование происходит в процессе функционирования электронно-транспортной цепи (ЭТЦ) и грибовидных тел внутренней мембраны митохондрий. **Ферменты дыхательной цепи** формируют электронно-транспортную, или дыхательную цепь, включающую около 40 различных белков, которые расположены в определенном порядке по степени изменения их окислительно-восстановительного потенциала (рис. 27). Под этим потенциалом подразумевают способность ферментов присоединять (восстанавливаться) или отдавать (окисляться) электроны. К ферментам дыхательной цепи относятся НАД- и ФАД-зависимые дегидрогеназы, ко-фермент Q, цитохромы, железо-серные белки и медьсодержащие белки, формирующие три больших ферментных комплекса.

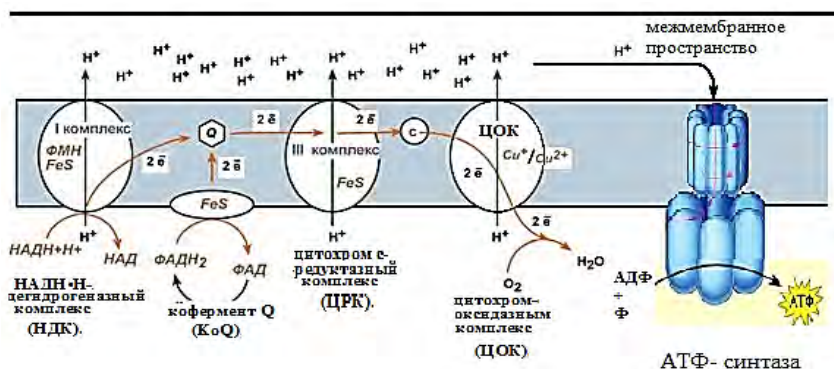


Рис. 27. Схема работы электрон-транспортной цепи и АТФ-синтазы

Цитохромами названы белки, которые меняют цвет при окислении или восстановлении. Различают цитохромы a1, a3, b, c, c1 и др., в зависимости от спектра поглощения света. В их молекулах присутствует связанная небелковая группа — гем, содержащая железо. Атомы железа обеспе-

чивают передачу электронов по ЭТЦ, так как они способны обратимо переходить из трехвалентного состояния (Fe^{3+}) в двухвалентное (Fe^{2+}), становясь акцепторами или донорами электронов. Наиболее изучен цитохром С, способный перемещаться в мембране за счет слабых ионных взаимодействий с БЛС.

Первый и самый большой из трех комплексов дыхательной цепи носит название **НАДН-дегидрогеназный комплекс (НДК)**. Он включает около 25 белковых молекул. Донором протонов и электронов для него является восстановленная форма НАДН $\cdot\text{H}^+$. Присоединяя к себе протоны и электроны, НДК разделяет их на 2 потока, передавая электроны на небелковый компонент ЭТЦ — **кофермент Q (КоQ)** и активно транспортируя протоны в межмембранное пространство МХ. Таким образом, НДК выступает в роли протонного насоса и обеспечивает создание градиента H^+ (электрохимического градиента).

Ко-Q (убихинон) представляет собой небольшую гидрофобную молекулу, способную принять или отдать электроны, а также акцептировать протоны из матрикса МХ. Ко-Q диффундирует во внутренней мембране, пока не провзаимодействует со вторым комплексом, называемым **цитохром с-редуктазным (ЦРК)**. Он содержит цитохромы в и c1 и принимает электроны и протоны от Ко-Q, который затем возвращается в свое исходное состояние и будет вновь готов принять электроны от НДК (первого комплекса).

Кроме НАДН $\cdot\text{H}^+$ донором протонов и электронов является и восстановленная форма ФАДН $_2$, которая способна передавать их непосредственно Ко-Q, минуя НДК.

От второго комплекса цепи ЦРК электроны и протоны передаются на третий комплекс, называемый **цитохром-оксидазным (ЦОК)**, включающим в себя **цитохромы a и a3**.

Второй и третий дыхательные комплексы, так же как и первый, способны забирать протоны из матрикса и выступать в роли протонных насосов, транспортируя H^+ в межмембранное пространство.

Передаваемые по ЭТЦ электроны теряют энергию, которая при этом используется на создание градиента протонов, а энергия градиента, в свою очередь, расходуется в дальнейшем на синтез АТФ в грибовидных телах.

Конечным акцептором электронов в матриксе МХ является кислород, который имеет наибольшее сродство к электронам, при этом создаются радикал-ионы кислорода, способные взаимодействовать в матриксе МХ с протонами, образуя молекулы метаболической воды.

Перенос электронов осуществляется путем случайных столкновений между их донорами и акцепторами, диффундирующими во внутренней мембране МХ.

Биологический смысл функционирования ЭТЦ заключается в поляризации внутренней мембраны МХ за счет градиента протонов (со стороны межмембранного пространства) и возникновении при этом электрохимической энергии, которая используется для синтеза АТФ. Фосфорилирование АДФ до АТФ осуществляется АТФ-синтетазным комплексом (АТФ-СК), который состоит из двух компонентов — трансмембранного канала и соединенной с ним внемембранной каталитической части.

При достижении определенных значений электрохимического потенциала на внутренней мембране МХ АТФ-СК меняет свою конформацию и в нем открывается канал, по которому протоны из межмембранного пространства транспортируются в матрикс МХ. Поток протонов активирует АТФ-синтазу, которая становится способной присоединять Фн к АДФ или АМФ, с образованием АТФ.

Реакция фосфорилирования: $\text{АДФ} + \text{Фн} \rightarrow \text{АТФ}$.

Транспорт неорганического фосфата (Фн) в матрикс осуществляется специальным переносчиком внутренней мембраны МХ, который функционирует под действием потока протонов, то есть является симпортёром H^+ и Фн.

МХ присущи не только универсальные функции клеточного дыхания и синтеза АТФ, но и специфические функции:

- транспорта субстратов (пирувата и жирных кислот в обмен на ионы водорода и карнитиновый цикл), необходимых для энергообмена;
- окисления короткоцепочечных жирных кислот и ацил-КоА с образованием ацетил-КоА;
- регуляции внутриклеточной концентрации ионов кальция, избыток которых может накапливаться и приводить к гибели МХ в результате образования нерастворимого фосфата кальция;
- участия в начальных этапах биосинтеза стероидных гормонов из холестерина, который транспортируется в МХ из гладкой ЭПС;
- регуляция концентрации биогенных аминов, например, образующихся в нейронах при расщеплении избытка нейромедиаторов с помощью фермента моноаминоксидаза (МАО); нарушение расщепления может стать причиной развития депрессии, фобий и шизофрении;
- участия в метаболизме аммиака, например, при дезаминировании аминокислот;

4.9.5. Энергетический баланс расщепления 1 молекулы глюкозы

Энергии двух электронов, переносимых одной молекулой восстановленной формы $\text{НАДН}\cdot\text{H}^+$, достаточно для синтеза 3 молекул АТФ в процессе окислительного фосфорилирования, а энергии электронов, переносимых молекулой $\text{ФАД}\cdot\text{H}_2$ — для 2 молекул АТФ. При полном расщеплении одной молекулы глюкозы ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) на анаэробном и аэробном этапах восстанавливается 10 молекул $\text{НАДН}\cdot\text{H}^+$ (т.е. к ЭТЦ переносится 20 электронов) и 2 молекулы $\text{ФАД}\cdot\text{H}_2$, энергии которых в сумме достаточно для синтеза 34 молекул АТФ ($3\text{АТФ}\cdot 10\text{НАДН}\cdot\text{H}^+ + 2\text{АТФ}\cdot 2\text{ФАД}\cdot\text{H}_2$). Дополнительно в цикле Кребса образуются 2 молекулы ГТФ (аналогичные АТФ) и еще 2 молекулы АТФ — в реакциях гликолиза. Суммарно энергетический потенциал анаэробного и аэробного этапов расщепления одной молекулы глюкозы обеспечивает синтез 38 молекул АТФ ($34+2+2$), при условии, что гликолиз завершается образованием пирувата и $\text{НАДН}\cdot\text{H}^+$, а не лактата.

Итак, в энергетическом обмене, с учетом преобразования энергии атомов водорода в энергию макроэргических связей АТФ в окислительном фосфорилировании, на одну глюкозу образуются:

- в гликолизе — 2АТФ и 2НАДН $\cdot\text{H}^+$ (= 8 АТФ);
- на промежуточной стадии — 2 НАДН $\cdot\text{H}^+$ (= 6АТФ);
- в цикле Кребса — 6 НАДН $\cdot\text{H}^+$ и 2ФАД $\cdot\text{H}_2$ и 2 ГТФ (= $18+4+2 = 24\text{АТФ}$);

Итого: 38 молекул АТФ.

В МХ также происходит расщепление жирных кислот, величина углеводородного остова которых не превышает С26. Так, например, в результате β -окисления капроновой кислоты (C_6 -соединение), присутствующей в сливочном масле, образуется 51АТФ. Это существенно больше, чем при расщеплении глюкозы (38АТФ).

Субстратом энергетического обмена в клетке могут служить и аминокислоты (АК). В норме, как ценный материал клетки, АК в минимальной степени задействованы в энергетическом обмене, но при дефиците глюкозы и жирных кислот окисление АК становится существенным.

4.10. Митохондрии и наследственная патология

Наследственная патология, обусловленная нарушениями функций митохондрий, представляет собой гетерогенную группу болезней, по-

скольку эти функции находятся под двойным генетическим контролем — со стороны ядерной и митохондриальной ДНК. Характерным признаком митохондриальных болезней является тканевая гипоксия, связанная с нарушением энергообмена, причем поражение энергозависимых тканей распределяется по чувствительности к недостатку энергии в определенном порядке от ЦНС к скелетным мышцам, затем к сердечной мышце, почкам, печени и эндокринной системе. Тканевая гипоксия сопровождается миопатией, кардиомиопатией, судорогами, мигренями, повторными коматозными состояниями.

К митохондриальным болезням могут привести не только дефекты ядерной (синдром Ли) или митохондриальной ДНК (синдром Кернса — Сейра), но и нарушение межгеномной кооперации (синдром SANDO, болезнь Альперса). Болезни, обусловленные мутациями в мхДНК, имеют общие закономерности, которые проявляются в материнском типе наследования заболевания, феномене гетероплазмии и зависимости клинических проявлений от возраста. Эффект гетероплазмии связан с присутствием нормальных и мутантных молекул мхДНК в одной клетке за счет высокой частоты спорадического мутирования мтДНК, в 6–17 раз выше, чем ядерной. При клеточных делениях молекулы мтДНК случайно распределяются между клетками, что приводит к внутрисемейной полиморфной клинической картине, которая зависит от соотношения мутантных и нормальных молекул ДНК в клетках. Митохондриальные болезни имеют специфические биохимические параметры, которые можно рассматривать как маркеры митохондриальной патологии, к ним относят: увеличение концентрации лактата в крови при физической нагрузке или после нагрузки глюкозой, нарушение соотношения лактат/пируват, повышение концентрации ацетоацетата и гидроксипирувата и др.

Повышение концентрации лактата в крови или упомянутый ранее лактоацидоз может быть связан со снижением активности ферментов гликолиза или дефектами пируват-дегидрогеназного комплекса.

Дефицит ферментов цикла Кребса приводит к ослаблению всех жизненных функций с потерей реакций на внешние раздражители, постепенно развивается мышечная гипотония, расстройство дыхания и глотания, атрофия зрительных нервов (разрушение нервов с утратой зрения).

Различные химические вещества могут нарушать окислительное фосфорилирование и разобщать процессы переноса электронов, протонов и синтеза АТФ, в основном за счет дополнительного увеличения проницаемости внутренней мембраны митохондрий для H^+ , что нарушает возник-

новение электрохимического потенциала и, следовательно, синтеза АТФ. Так, антибиотик антимицин А ингибирует функцию редуктазного комплекса ферментов дыхательной цепи (ЦРК), а к угарному газу (СО), сероводороду и цианидам — солям синильной кислоты, например, сильнейшему яду — цианистому калию чувствителен оксидазный комплекс ферментов дыхательной цепи (ЦОК), нарушение работы которого вызывает блок клеточного дыхания. Действие всех этих веществ может привести к гибели организма.

При гипертиреозе, или Базедовой болезни, усиливается функция щитовидной железы и повышается уровень тиреоидных гормонов (тироксина и трийодтиронина) в крови. Избыток этих гормонов стимулирует транспорт протонов через внутреннюю мембрану МХ в обход каналов грибовидных тел (явление протонного шунта). В результате возникает дефицит АТФ, который частично компенсируется на стадии гликолиза и цикла Кребса. Однако в этом случае требуется расщепление значительного количества глюкозы и жирных кислот. Энергия создаваемого градиента протонов не используется для синтеза АТФ и выделяется в виде тепла. Поэтому при Базедовой болезни одним из симптомов является постоянно повышенная температура тела. Больные часто испытывают чувство голода, потребляют больше пищи, но, как правило, не полнеют, так как при дефиците АТФ идет усиленное расщепление углеводов и жиров.

В некоторых клеточных процессах могут быть задействованы сразу несколько органоидов. Например, синтез фосфолипидов и стероидных гормонов начинается в гладкой ЭПС, а заканчивается в МХ. Расщепление жирных кислот начинается в пероксисомах, а заканчивается в МХ. Для выполнения ряда функций требуются контакты между органоидами. Показаны контакты между МХ и ЭПС, эндосомами, меланосомами. Эти контакты обеспечиваются белками, которые удерживают мембраны взаимодействующих органоидов друг возле друга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клетки / Б. Льюин, Л. Кассимерис, В.П. Лингаппа, Д. Плоппер. — М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2011. — 951 с.
2. Льюин Б. Гены / пер. с англ. под ред. Д.В. Ребрикова. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. — 896 с.
3. МакКонки Э. Геном человека. — М.: Техносфера, 2008. — 288 с.
4. Медицинская биология и патология клетки : в 4-х ч. / М.А. Корженевская [и др.]. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2013. — 161 с.
5. Никитин А.Ф., Адоева Е.Я., Захаркив Ю.Ф. Биология клетки : учебное пособие / под ред. А.Ф. Никитина. — СПб.: Спецлит, 2014. — 166 с.
6. Основы генетики / У.С. Клаг, М.Р. Каммингс, Ш.А. Спенсер, М.А. Палладино. — М. : Техносфера, 2016. — 944 с.
7. Солвей Дж. Г. Наглядная биохимия : пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 160 с., ил.
8. Molecular Biology of the Cell / B. Alberts [et al.]. — 5th ed. — Garland Sceince, 2008. — P. 1267.

При подготовке рисунков использовали интернет-ресурсы свободно-го доступа:

www.cellbiology.ru

www.med.gen.by

www.nature.com

medicaplanet.su

www.ebio.ru

ДЛЯ ЗАМЕТОК