


Учреждение образования «гомельский государственный университет
имени Франциска Скорины»

Факультет биологический
Кафедра зоологии, физиологии и генетики

СОГЛАСОВАНО

Заведующий кафедрой

 Г.Г. Гончаренко
01.02 2022

СОГЛАСОВАНО

Декан факультета

 В.С. Аверин
01.02 2022

**УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС ПО УЧЕБНОЙ
ДИСЦИПЛИНЕ**

МЕМБРАНЫ И МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ КОММУНИКАЦИИ

для специальности

1-31 80 01 Биология

Рассмотрено и утверждено на заседании
кафедры зоологии, физиологии и генетики

1 февраля 2022 г., Протокол № 7

Составители:

к.б.н., доцент Дроздов Д.Н.

член-корр. НАН Б, д.б.н., профессор Гончаренко Г.Г.

к.б.н., доцент Крук А.В.

Рассмотрено и утверждено

На заседании научно-методического совета

УО «Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины»

2 марта 2022 г., Протокол № 3

Учреждение образования «Гомельский государственный университет
имени Франциска Скорины»

Факультет биологический
Кафедра зоологии, физиологии и генетики

СОГЛАСОВАНО

СОГЛАСОВАНО

Заведующий кафедрой

Декан факультета

_____ Г.Г. Гончаренко

_____ В.С. Аверин

_____ 2022

_____ 2022

**УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС ПО УЧЕБНОЙ
ДИСЦИПЛИНЕ**

МЕМБРАНЫ И МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ КОММУНИКАЦИИ

для специальности

1-31 80 01 Биология

Рассмотрено и утверждено на заседании
кафедры зоологии, физиологии и генетики
_____.2022 г., Протокол №

Составители:

к.б.н., доцент Дроздов Д.Н.

член-корр. НАН Б, д.б.н., профессор Гончаренко Г.Г.

к.б.н., доцент Крук А.В.

Рассмотрено и утверждено

На заседании научно-методического совета

УО «Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины

_____.2022 г., Протокол №

**Содержание учебно-методического комплекса
по дисциплине «Мембраны и межклеточные коммуникации»
для специальности 1-31 80 01 «Биология»**

- 01 Титульный лист
- 02 Содержание
- 03 Пояснительная записка
- 1 Теоретический раздел
 - 1.1 Перечень теоретического материала
 - 1.2 Глоссарий
- 2 Практический раздел
 - 2.1 Практические занятия
- 3 Контроль знаний
 - 3.1 Перечень вопросов к экзамену
 - 3.2 Критерии оценок по дисциплине
 - 3.3 Контрольные задания по темам
- 4 Вспомогательный раздел
 - 4.1 Учебная программа дисциплины
 - 4.2 Перечень рекомендуемой литературы

РЕПОЗИТОРИЙ ГГУ ИМЕНИ Ф. СКОРИНЫ

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Электронный учебно-методический комплекс дисциплины «Мембраны и межклеточные коммуникации» составлен в соответствии с Образовательным стандартом высшего образования второй ступени (магистратура) ОСВО 1-31 80 01-2019, учебных планов ГГУ имени Ф. Скорины специальности 1-31 80 01 Биология, регистрационные номера G 31-2-01/Д-19 от 09.04.2019 и G 31-2-01/З-19 от 09.04.2019, учебной программой учреждения высшего образования, утвержденной 22.05.2019 (регистрационный № УД-16-2019-175/уч.). Актуальность дисциплины состоит в том, что знания о природе межклеточных взаимодействия и механизмах межклеточных коммуникация является одним из наиболее актуальных современных направлений, как в общей биологии, так и в ряду более узких специальностей – Нейробиологии, иммунологии, эндокринологии, направления когнитивных наук о работе мозга и нервной системы. В этой связи при подготовке учащихся второй ступени (магистрантов) вопросы устройства клеточной мембраны и механизмы взаимодействия клеток являются крайне актуальными.

В этой связи дисциплина компонента учреждения высшего образования модуля «Нейробиология, мембраны и межклеточные коммуникации» дает возможность изучить фундаментальные процессы клеточных взаимодействий. Знание о строении и функциях мембраны, способах передачи сигнала, сигнальных молекулах, расширяют представления специалиста-биолога о физиологии жизни на клеточном уровне. Изложенный в данной дисциплине материал включает в себя объемную теоретическую и практическую базу, позволяющую изучить систему клеточных коммуникаций.

Цели преподавания дисциплины: дать магистрантам теоретические и практические знания о строение клеточной мембраны, электрических и химических синапсах и сигнальных молекулах разных тканях организма человека и животных.

Задачи изучения дисциплины состоят в том, чтобы магистранты:

- освоили основные теоретические положения общей и частных вопросов клеточной и молекулярной биологии;
- изучили морфологические и физиологические особенности мембраны, электрических и химических синапсах и сигнальных молекулах человека и животных;
- рассмотрели механизмы регуляции, действие биологически активных веществ на процессы клеточных коммуникаций;
- освоили методы оценки показателей электрохимического состояния мембраны возбудимых клеток.

Специалист должен знать:

- морфологическую организацию системы клеточной коммуникации;
- основные законы генерации клеточного потенциала и распространения возбуждения и торможения;
- молекулярные и клеточные основы межклеточной коммуникации;

Специалист должен владеть:

- навыками и методами оценки электрохимического состояния клеточной мембраны;

- навыками обработки и анализа данных электрических потенциалов, полученных микроэлектродным методом в ходе выполнения лабораторных работ.

Теоретический раздел содержит лекционный материал, включающий в себя в соответствии с учебной программой 17 тем (34 часа), предназначенных для магистрантов дневной формы обучения и заочной формы обучения.

Практический раздел включает в себя в соответствии с учебным планом дисциплины 4 темы (16 часов), предназначенных для магистрантов дневной формы и заочной формы обучения. При проведении практических занятий используются демонстрационные материалы, разнообразный раздаточный материал, таблицы и рисунки.

Раздел контроля знаний целесообразно проводить в форме текущего контроля знаний на практических занятиях, коллоквиумов, тестового компьютерного контроля по темам и разделам курса. Для общей оценки усвоения магистрантами учебного материала рекомендуется введение рейтинговой системы.

Вспомогательный материал содержит необходимые элементы учебно-программной документации: учебную программу по дисциплине «Мембраны и межклеточные коммуникации» учреждения образования с пояснительной запиской и содержанием учебного материала. Кроме этого, в данном разделе имеется дополнительный материал, который может быть использован при чтении лекций, проведении практических занятий.

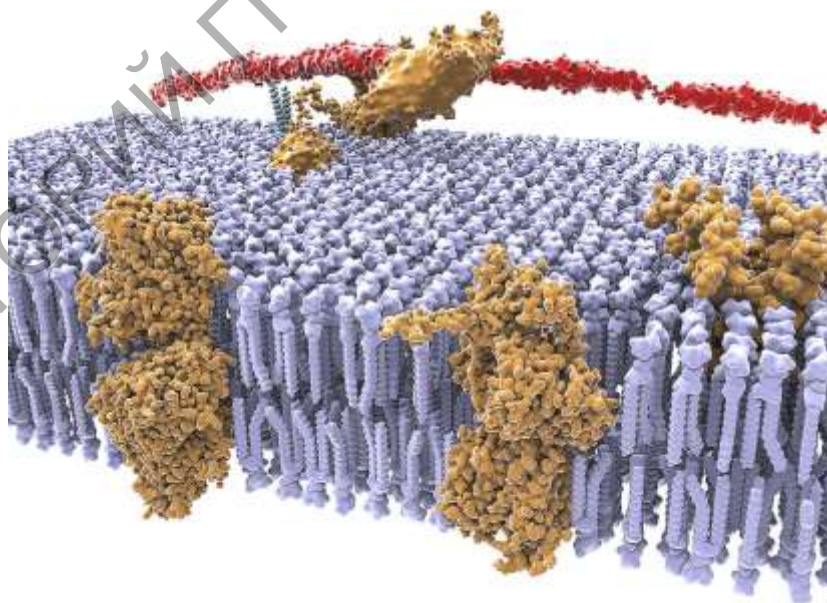
Электронный учебно-методический комплекс дисциплины «Мембраны и межклеточные коммуникации» адресуется студентам второй ступени высшего образования дневной и заочной форм обучения специальности 1-31 80 01 «Биология».



**Гончаренко Г.Г.
Дроздов Д.Н.
Крук А.В.**

МЕМБРАНЫ И МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ КОММУНИКАЦИИ

Учебная программа магистратской подготовки
по специальности 1-31 80 01 Биология



Гомель, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Пояснительная записка	3
Требования образовательного стандарта	4
Лекция 1 Клеточная коммуникация	8
Лекция 2 Биологические мембраны	12
Лекция 3 Свойства биологической мембраны	16
Лекция 4 Транспорт веществ через мембрану	19
Лекция 5 Межклеточные соединения	24
Лекция 6 Виды клеточных взаимодействий	33
Лекция 7 Мембранный потенциал	38
Лекция 8 Химические синапсы	45
Лекция 9 Электрические синапсы	50
Лекция 10 Пути передачи сигнала в клетку	55
Лекция 11 Механизмы регуляции клеточного цикла	61
Лекция 12 Гуморальные факторы передачи сигнала	69
Лекция 13 Гормональная регуляция активности	73
Лекция 14 Норадреналиновая сигнальная система	80
Лекция 15 Дофаминовая сигнальная система	83
Лекция 16 Серотониновая сигнальная система	87
Лекция 17 Ацетилхолиновая сигнальная система	91
Литература	95

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Электронный учебно-методический комплекс (ЭУМК) по дисциплине «Цитология и гистология» разработан в соответствии с требованиями Положения об учебно-методическом комплексе на уровне высшего образования и предназначен для студентов специальностей 1-31 01 01 Биология (научно-педагогическая деятельность). Содержание разделов ЭУМК соответствует образовательным стандартам высшего образования данных специальностей. Главная цель ЭУМК – оказание методической помощи студентам в систематизации учебного материала в процессе подготовки к итоговой аттестации по курсу «Цитология и гистология».

Структура УМК включает:

1. Учебно-методическое обеспечение дисциплины

1.1. Теоретический раздел (тексты лекций для теоретического изучения дисциплины в объеме, установленном типовым учебным планом по специальности).

1.2. Практический раздел (материалы для проведения лабораторных занятий по дисциплине в соответствии с учебным планом).

2. Контроль самостоятельной работы студентов (материалы текущей и итоговой аттестации, позволяющие определить соответствие учебной деятельности обучающихся требованиям образовательных стандартов высшего образования и учебно-программной документации, в т. ч. вопросы для подготовки к экзамену, задания и вопросы для самоконтроля).

3. Вспомогательный раздел.

3.1. Учебно-программные материалы (типовая учебная программа, учебные программы (рабочий вариант) для студентов дневной и заочной форм получения образования).

3.2. Информационно-аналитические материалы (список рекомендуемой литературы, перечень электронных образовательных ресурсов и их адреса и др.).

Работа с ЭУМК должна включать на первом этапе ознакомление с тематическим планом дисциплины, представленным в типовой учебной программе. С помощью рабочего варианта учебной программы по дисциплине можно получить информацию о тематике лекций и лабораторных занятий, перечнях рассматриваемых вопросов и рекомендуемой для их изучения литературы. Для подготовки к лабораторным занятиям и промежуточным зачетам необходимо использовать материалы, представленные в разделе учебно-методическое обеспечение дисциплины, а также материалы для текущего контроля самостоятельной работы. В ходе подготовки к итоговой аттестации рекомендуется ознакомиться с требованиями к компетенциям по дисциплине, изложенными в типовой учебной программе, структурой рейтинговой системы, а также перечнем вопросов к экзамену.

Требования Государственного образовательного стандарта специальности 1-31 01 01 «Биология (научно-

педагогическая деятельность)»

Судьба любой клетки организма зависит от сигналов, поступающих к ней извне. Они регулируют процессы, определяющие выживание клеток, их способность к делению и дифференцировке, функциональную активность или гибель последних. Под влиянием внешних сигналов происходят различные биохимические превращения внутри клеток, изменяется уровень экспрессии генов, наблюдаются перестройки цитоскелета – клетка реагирует на раздражение. Важнейшим этапом межклеточной коммуникации является передача сигнала от клетки к клетке.

Актуальность данной дисциплины состоит в том, что знания о природе межклеточных взаимодействия и механизмах межклеточных коммуникация является одним из наиболее актуальных современных направлений, как в общей биологии, так и в ряду более узких специальностей – нейробиологии, иммунологии, эндокринологии, направления когнитивных наук о работе мозга и нервной системы. В этой связи при подготовке учащихся второй ступени (магистрантов) вопросы устройства клеточной мембраны и механизмы взаимодействия клеток являются крайне актуальными.

В этой связи дисциплина компонента учреждения высшего образования модуля «Нейробиология, мембраны и межклеточные коммуникации» дает возможность изучить фундаментальные процессы клеточных взаимодействий. Знание о строении и функциях мембраны, способах передачи сигнала, сигнальных молекулах, расширяют представления специалиста-биолога о физиологии жизни на клеточном уровне. Изложенный в данной дисциплине материал включает в себя объемную теоретическую и практическую базу, позволяющую изучить систему клеточных коммуникаций.

Цели преподавания дисциплины: дать магистрантам теоретические и практические знания о строение клеточной мембраны, электрических и химических синапсах и сигнальных молекулах разных тканях организма человека и животных.

Задачи изучения дисциплины состоят в том, чтобы магистранты:

- освоили основные теоретические положения общей и частных вопросов клеточной и молекулярной биологии;
- изучили морфологические и физиологические особенности мембраны, электрических и химических синапсах и сигнальных молекулах человека и животных;
- рассмотрели механизмы регуляции, действие биологически активных веществ на процессы клеточных коммуникаций;
- освоили методы оценки показателей электрохимического состояния мембраны возбудимых клеток.

Специалист должен знать:

- морфологическую организацию системы клеточной коммуникации;
- основные законы генерации клеточного потенциала и

распространения возбуждения и торможения;

- молекулярные и клеточные основы межклеточной коммуникации;

Специалист должен владеть:

- навыками и методами оценки электрохимического состояния клеточной мембраны;

- навыками обработки и анализа данных электрических потенциалов, полученных микроэлектродным методом в ходе выполнения лабораторных работ.

Требования к профессиональным компетенциям специалиста

Специалист должен быть способен:

Научно-исследовательская деятельность

- ПК-1. Квалифицированно проводить научные исследования в области физиологии, проводить анализ результатов экспериментальных исследований, формулировать из полученных результатов корректные выводы.

- ПК-2. Осваивать новые модели, теории, методы исследования, участвовать в разработке новых методических подходов.

- ПК-3. Осуществлять поиск и анализ данных по изучаемой проблеме в научной литературе, составлять аналитические обзоры.

- ПК-4. Готовить научные статьи, сообщения, рефераты доклады и материалы к презентациям.

- ПК-5. Составлять и вести документацию по научным проектам исследований.

Научно-производственная деятельность

- ПК-6. Квалифицированно проводить научно-производственные исследования, выбирать грамотные и экспериментально обоснованные методические подходы, давать рекомендации по практическому применению полученных результатов.

- ПК-7. Осуществлять поиск и анализ данных по изучаемой проблеме в научно-технических и других информационных источниках.

- ПК-8. Организовывать работу по подготовке научных статей и заявок на изобретения и лично участвовать в ней.

- ПК-9. Организовывать работу по обоснованию целесообразности научных проектов и исследований.

- ПК-10. Составлять и вести документацию по научно-производственной деятельности.

Производственная деятельность

- ПК-11. Выполнять работы на современном производственном и лабораторном оборудовании, используя техническую документацию.

- ПК-12. Подбирать соответствующее оборудование, аппаратуру, приборы и инструменты и использовать их при осуществлении производственной деятельности.

- ПК-13. Учитывать основные принципы организации производств при выполнении профессиональной деятельности и обоснованно

формулировать рекомендации по совершенствованию технологического процесса.

- ПК-14. В составе группы специалистов разрабатывать технологическую документацию, принимать участие в создании стандартов и нормативов.

Организационно-управленческая деятельность

- ПК-23. Готовить доклады, материалы к презентациям.

- ПК-24. Пользоваться глобальными информационными ресурсами.

Дисциплина «Мембраны и межклеточные коммуникации» предусматривает применение следующих методов и технологий обучения:

- *проблемный метод* используется на лекции, в ходе наблюдений, при работе с книгой, при экспериментировании, при этом магистранты закрепляют навыки логического, критического мышления;

- *частично-поисковый метод* применяется при самостоятельной работе магистрантов, беседе, популярной лекции, проектировании, предоставляет магистрантам возможность принять участие в отдельных этапах поиска, приобрести навыки научно-исследовательской работы;

- *исследовательский метод*: магистранты познают принципы и этапы научного исследования, изучают литературу по проблеме, проверяют гипотезы и оценивают полученные результаты;

- *коммуникативные технологии*, основанные на активных формах и методах обучения (дискуссии, диалоги, групповые обсуждения).

Управляемая самостоятельная работа (УСР) магистрантов предполагает изучение теоретического материала на основе списка источников литературы, приведенных в данной программе. УСР протекает в форме делового взаимодействия: с первой недели семестра магистрант получает от преподавателя учебные задания на самостоятельную проработку отдельных тем или их частей, непосредственные указания, рекомендации преподавателя об организации и содержании самостоятельной деятельности. Преподаватель выполняет функцию управления через учет, контроль и коррекцию ошибочных действий.

Работа магистрантов в рамках УСР состоит в проработке обзорного лекционного материала, в изучении по учебникам программного материала и рекомендованных преподавателем литературных источников.

Работа преподавателя состоит в обучении магистрантов способам самостоятельной учебной работы и развитию у них соответствующих умений и навыков, в разработке программ контроля самостоятельной работы магистрантов.

В качестве средств диагностики знаний магистрантов, в том числе и УСР, предусмотрены:

- опрос во время лабораторных занятий;

- письменная контрольная работа;

- подготовка тематических докладов, рефератов, презентаций по индивидуальным темам и др.;

- использование презентаций, тестирующих программ, электронных

энциклопедий;

- выполнение практических задач;
- конспектирование учебной литературы;
- устный зачет.

Материал дисциплины специализации «Мембраны и межклеточные коммуникации» основывается на ранее полученных магистрантами знаниях по дисциплинам «Биофизика» и «Клеточная биология», «Нейробиология». Изучение данной дисциплины предусмотрено магистрантами 1 курса биологического факультета по специальности 1-31 80 01 Биология.

Общее количество часов по дисциплине – 108 часов;

- аудиторное количество часов для дневной формы обучения – 42 часов, из них: лекции 34 часов (в том числе 14 часа УРС), практические занятия – 8 часов, форма отчетности - зачет в 1 семестре.

- аудиторное количество часов для заочной формы обучения – 14, из них: лекции 10 часов, практические занятия – 4 часа, форма отчетности – зачет в 2 семестре.

РЕПОЗИТОРИЙ ГГУ ИМЕНИ Ф. СКОРИННОГО

КЛЕТочНАЯ КОММУНИКАЦИЯ

В многоклеточном организме каждая функция обеспечивается участием многих, совершенно различных и удаленных друг от друга клеток. Существуют механизмы, с помощью которых клетки или группы клеток, тканей и даже органы могут взаимодействовать друг с другом. Известны два основных механизма связи между клетками:

- эндокринный, когда клетки коммуницируют с помощью биологически активных веществ, выделяемых в кровь;
- нервный, когда клетки коммуницируют с помощью электрических импульсов, распространяющихся по нервным волокнам.

В обоих случаях информация от клетки к клетке передается с помощью химических веществ – сигнальных молекул. На такой сигнал клетка–мишень отвечает специфической реакцией – сокращением, секрецией и т.п.

По механизму действия сигнальные молекулы делят на группы:

1. Цитокины – молекулы, чей биологический эффект на клетки реализуется через взаимодействие со специфическим рецептором, локализованным на цитоплазматической мембране. Образование и секреция цитокинов происходит кратковременно и строго регулируется.

Все цитокины, известно более 30, по структурным особенностям и биологическому действию делятся на несколько самостоятельных групп. Группировка цитокинов по механизму действия позволяет разделить цитокины на следующие группы:

- провоспалительные, (интерлейкины ФНО α , интерферон γ);
- противовоспалительные, ограничивающие развитие воспаления (интерлейкины 4,10, TGF β);
- регуляторы клеточного и гуморального иммунитета, обладают эффекторными функциями (противовирусными, цитотоксическими).

2. Гормоны (греч. *hormao* – побуждаю), распространяются с кровью от места своего синтеза по всему организму, достигают клеток–мишеней и взаимодействуют с рецепторы на их мембранах. В результате такого контакта деятельность клетки активируется или тормозится. К сигнальным молекулам, обладающим гормональной активностью, относятся:

- пептиды (вазопрессин, соматостатин),
- белки (инсулин, гормон роста, фолликулостимулирующий гормон),
- производные аминокислот (адреналин, тироксин),
- стероидные гормоны (кортизол, эстрадиол, прогестерон, тестостерон).

3. Медиаторы (лат. *mediator* – посредник), передают информацию от клетки к клетке, например между нервными клетками.

Большинство сигнальных молекул водорастворимы; обычно секретируются во внеклеточную жидкость (нейромедиаторы, гормоны) и не могут проникать через мембрану клетки. Поэтому свое действие оказывают через специфический белок–рецептор мембраны.

Жирорастворимые сигнальные молекулы (стероидные гормоны, гормоны щитовидной железы) легко проникают внутрь клетки через плазматическую мембрану и там связываются с внутриклеточными белками.

Реакция клетки–мишени на химический сигнал может быть быстрой и непродолжительной, или медленной и долговременной. Продолжительность действия медиаторов – миллисекунды и секунды, водорастворимых гормонов – минуты, стероидных гормонов – часы, а гормоны щитовидной железы сохраняют свое действие в течение нескольких дней.

1. Паракринное взаимодействие – это форма передачи сигналов между клетками или межклеточная коммуникация, при которой клетка вырабатывает сигнал, вызывающий изменения в соседних клетках, изменяя поведение этих клеток. Сигнальные молекулы, известные как паракринные факторы, распространяются на относительно короткие расстояния (местное действие), в отличие от передачи сигналов клетками эндокринными факторами, гормонами.

Клетки, вырабатывающие паракринные факторы, секретируют их во внеклеточную среду. Затем факторы перемещаются в соседние клетки, в которых полученный градиент фактора определяет результат. Однако точное расстояние, на которое могут пройти паракринные факторы, неизвестно. Паракринная передача сигналов вызывает разнообразный набор ответов в индуцированных клетках, большинство паракринных факторов используют относительно упрощенный набор рецепторов и путей. Фактически, разные органы в организме – даже у разных используют одинаковые наборы паракринных факторов в дифференциальном развитии.

Высококонсервативные рецепторы и пути могут быть организованы в 4 семейства на основе сходных структур:

- семейство фактора роста фибробластов (FGF),
- семейство Hedgehog,
- семейство Wnt,
- суперсемейство TGF- β .

Связывание паракринного фактора с его соответствующим рецептором инициирует каскады передачи сигнала, вызывая различные ответы.

2. Эндокринное взаимодействие – это форма передачи сигнала между клетками с помощью гормонов (др.–греч. *ὀρμάω* – побуждаю), *сигнальных молекул, осуществляют межклеточные взаимодействия регуляцию функций в организме.* Гормоны определяют интенсивность синтеза белка и ДНК, размеры клеток, митотическую активность, рост; формирование клеточного фенотипа, дифференциальную активность генов, дифференцировку клеток и тканей, развитие организма; формирование пола и размножение; разные

формы адаптации и поддержание гомеостаза; поведение и рассудочную деятельность.

Нарушение того или иного звена эндокринной системы может значительно изменить нормальное течение всех этих процессов, приводя к глубокой патологии, часто не совместимой с жизнью.

Для эндокринного взаимодействия посредством гормонов характерны следующие свойства:

- сигнальные свойства гормона определяются химическим строением его молекулы;
- гуморальный сигнал распространяется с током крови по всему организму;
- реакция на действие гормонов зависит от наличия в клетке–мишени молекулярных рецепторов;
- физиологический эффект вызывают минимальные количества гормона;
- гормоны неустойчивы и быстро разрушаются.

3. Синаптическое взаимодействие (синаптическая передача сигнала) – это взаимодействие нейронов, при котором происходит нейрхимическая передача (или трансмиссия) сигналов. Этот процесс происходит в синапсах и обеспечивается нейромедиаторами, которые перемещаются между соседними нейронами и переносят сигналы.

Гуморальный механизм является эволюционно более ранним по сравнению с нервным механизмом регуляции. Он связан с регуляцией тех функций и процессов в организме, которые не находятся под полным контролем нервной системы. К таким процессам можно отнести деление и последующую клеточную дифференцировку. Основными процессами, находящимися под гуморальным (гормональным) контролем являются: клеточная дифференцировка, регуляция баланса продуктов обмена (глюкозы, АТФ, ГТФ), макро– и микроэлементов (например, Са, Р, I и т. д.), рост и развитие организма, контроль репродуктивной функции и формирование полового поведения.

Эволюция система межклеточной коммуникация шла в 3–х направлениях:

1. Переход от внутриклеточного уровня регуляции к тканевому, органному, организменному.
2. Появление желез внутренней секреции, специализированных секреторных клеток из нервной ткани и других тканей.
3. Повышение уровня интеграции гуморальной регуляции, создание строгой иерархии в функции эндокринной системы.

Впервые эндокринные железы в филогенезе формируются у кольчатых червей и членистоногих.

Сравнительно–физиологические исследования показали, что признаков эволюционного усложнения элементарных механизмов, лежащих в основе электрической возбудимости нервной клетки, не существует. Новыми являются различные вспомогательные механизмы, способствующие

более эффективному использованию уже имеющихся основных, например появление миелиновой оболочки и системы перехватов Ранвье.

Даже по отношению к организмам, обладающим самой простой, в сравнении с высокоорганизованными животными, нервной системой, несправедливо говорить о малой степени медиаторной специфичности их нервных клеток. Использование в качестве сигнальных молекул разных веществ характерно даже для кишечнорастворимых.

Тем не менее, в ходе эволюции происходит перекомбинация элементарных механизмов, обуславливающих процессы межклеточной коммуникации. У высших позвоночных и беспозвоночных животных уменьшается доля пептидергических нейронов и наблюдается экспансия нейронов, использующих низкомолекулярные соединения в качестве нейромедиатора. У представителей животного мира, находящихся на более высокой ступени эволюционной лестницы, происходит замена электрических и электрохимических синапсов на химические синапсы.

РЕПОЗИТОРИЙ ГГУ ИМЕНИ Ф. СКОРНИЦЫ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ

Биологическая мембрана – это липо-протеиновый комплекс, который ограничивает цитоплазму от окружающей среды и формирует оболочки всех органоидов клетки. Общей чертой всех мембран клетки, внешней плазматической мембраны и всех внутриклеточных мембран и мембранных органоидов то, что они представляют собой тонкие (6 - 10 нм) пласты липопротеидной природы, замкнутые сами на себя. В клетке нет открытых мембран со свободными концами.

Мембраны клетки всегда ограничивают полости или участки, закрывая их со всех сторон и тем самым отделяя содержимое таких полостей от окружающей их среды. Эти общие морфологические свойства клеточных мембран определяются их химическим составом и их липопротеидной природой:

- их структурную основу составляет двойной слой липидов;
- в плоскости липидных слоев расположены белковые молекулы;
- асимметрично расположены в плоскости мембран;
- мембраны изменчивы в зависимости от функционального состояния;
- мембраны ассоциированы с цитоплазматическими белками, микрофиламентами и микротрубочками посредством специальных белков;
- рост мембран происходит путем расширения их поверхности за счет включения нового материала в виде готовых замкнутых пузырьков (везикул);
- синтез компонентов и сборка цитоплазматических мембран происходят за счет активности гранулярного эндоплазматического ретикула.

Плазматическая мембрана – наиболее постоянная, универсальная для всех клеток субсистема поверхностного аппарата, обязательный компонент любой клетки. По химическому составу мембрана представляет собой белково-липидное образование с приблизительно равным весовым соотношением данных компонентов. Структурную основу мембран составляют молекулы липидов, в непрерывный бислой которых включены отдельные белковые молекулы (рисунок 4). Основу билипидного слоя составляют фосфолипиды (65–80 % всех липидов). В состав липидного слоя эукариот входят гликолипиды и стеринны.

В отличие от плазматической мембраны животной клетки для плазмалеммы растений, характерна высокая переменность их состава в зависимости от вида растения, органа и ткани. Липиды достаточно активно перемещаются в пределах своего монослоя, но возможны и их переходы из одного монослоя в другой. Такой переход называется «флип-флоп» и осуществляется флипазой. Липидный состав различных клеточных мембран представлен в таблице 3.

Таблица 1 – Липидный состав различных клеточных мембран

Липиды	Цитоплазматическая мембрана		Мембрана ЭПР
	прокариот	эукариот	
Фосфолипиды:			
Фосфатидил-этаноламин	70	7	17
фософатидилхолин	0	24	40
сфингомиелин	0	19	5
фосфатидилсерин	Следы	4	5
Гликолипиды	0	7	Следы

Кроме липидов и белков в мембране присутствуют углеводы. Соотношение липидов, белков и углеводов в цитоплазматической мембране растений составляет 40 : 40 : 20. Мембранные белки связаны с липидным бислоем различными способами и представлены тремя разновидностями (рисунок 1): периферические; интегральные (трансмембранные); полуинтегральные.

Периферические белки располагаются на поверхности билипидного слоя и связаны с интегральными белками и полярными головками липидных молекул электростатическими, водородными связями, солевыми мостиками. Периферические белки никогда не образуют сплошного слоя; они, в основном, растворимы в воде, легко отделяются от мембраны без ее разрушения; некоторые периферические белки обеспечивают связь между мембранами и цитоскелетом.

Интегральные и полуинтегральные белки играют основную роль в организации собственно мембраны. Они имеют глобулярную структуру и связаны с липидной фазой гидрофильно-гидрофобными взаимодействиями. Они нерастворимы в воде; один из доменов интегрального белка встроен в гидрофобную часть бислоя мембраны, поэтому интегральный белок, как правило, не может быть удален из мембраны без ее разрушения. Интегральные белки полностью располагаются в билипидном слое, их молекулы в своем составе имеют алифатические аминокислоты, которые погружены в липидный слой, и наружные гидрофильные концы, с помощью которых белковые молекулы образуют связи с остатками сахаров гликокаликса и периферическими белками.

Полуинтегральные белки погружены в билипидный слой частично. Весь набор белковых молекул распределен в мембране мозаично и легко перемещается в ее плоскости с участием элементов цитоскелета, которые образуют связи с интегральными белками.

Текучесть липидного слоя определяется его составом и имеет большое значение для транспорта воды и ионов, восприятия внешних сигналов, от текучности зависит форма белковой глобулы и активность ферментов, связанных с мембранами. Липиды мембран могут находиться в состоянии жидкого кристалла или геля. Мембранные белки подвижны. Молекулы мембраны непрерывно и быстро обмениваются на

соответствующие молекулы из окружающей среды. Структура мембраны динамична, упорядочена. В мембране молекулы плотно упакованы. Мембраны избирательно проницаемы. Функции мембран: барьерные, механические, транспортные, осмотические, электрические, секреторные, энергетические, рецепторные и другие. Основные типы транспорта веществ через цитоплазматическую мембрану (активный и пассивный).

Среди различных клеточных мембран плазматическая мембрана (плазмалемма) занимает особое место. Это поверхностная периферическая структура, ограничивающая клетку снаружи, что обуславливает ее непосредственную связь с внеклеточной средой, а, следовательно, со всеми веществами и стимулами, воздействующими на клетку.

Поэтому плазматической мембране принадлежит роль быть барьером, преградой между сложно организованным внутриклеточным содержимым и внешней средой. В этом случае плазмалемма выполняет не только роль механического барьера, но, главное, ограничивает свободный поток низко- и высокомолекулярных веществ в обе стороны через мембрану. Более того плазмалемма выступает как структура «узнающая», рецептирующая, различные химические вещества и регулирующая избирательно транспорт этих веществ в клетку и из нее, т.е. – осуществляет функции, связанные с регулируемым избирательным трансмембранным транспортом веществ и выполняет роль первичного клеточного анализатора.

Плазмалемма возникает и обновляется за счет синтетической активности эндоплазматического ретикулума и имеет сходную композицию. Плазмалемма выполняет роль механического барьера. Ее механическая устойчивость определяется гликокаликсом.

Гликокалекс представляет собой внешний по отношению к липопротеидной мембране слой, содержащий полисахаридные цепочки мембранных интегральных белков. Цепочки содержат такие углеводы как манноза, глюкоза, N-ацетилглюкозамин, сиаловая кислота и др. Такие углеводные гетерополимеры образуют ветвящиеся цепочки, между которыми могут располагаться выделенные из клетки гликолипиды и протеогликаны.

Слой гликокаликса сильно обводнен, имеет желеподобную консистенцию, что значительно снижает в этой зоне скорость диффузии различных веществ. Здесь же могут «застрывать» выделенные клеткой гидролитические ферменты, участвующие во внеклеточном расщеплении полимеров до мономерных молекул, которые затем транспортируются в цитоплазму через плазматическую мембрану.

Кортикальный слой цитоплазмы находится в тесном контакте с липопротеидной наружной мембраной и имеет ряд особенностей. В толщине 0,1 – 0,5 мкм отсутствуют рибосомы и мембранные пузырьки, но в большом количестве встречаются фибриллярные элементы цитоплазмы – микрофиламенты и микротрубочки. Основным фибриллярным компонентом кортикального слоя является сеть актиновых микрофибрилл, не связанных в пучки. Также располагается ряд вспомогательных белков, необходимых для движения участков цитоплазмы: винкулина, α -актина, фимбрина, филамина,

клатрина. Роль этих связанных с актином белков очень важна, т.к. объясняет их участие в связи, в «заякоривании» интегральных белков плазматической мембраны.

Биологические мембраны построены из липидов и белков, связанных друг с другом с помощью нековалентных взаимодействий. Основу мембраны составляет двойной липидный слой, в состав которого включены белковые молекулы.

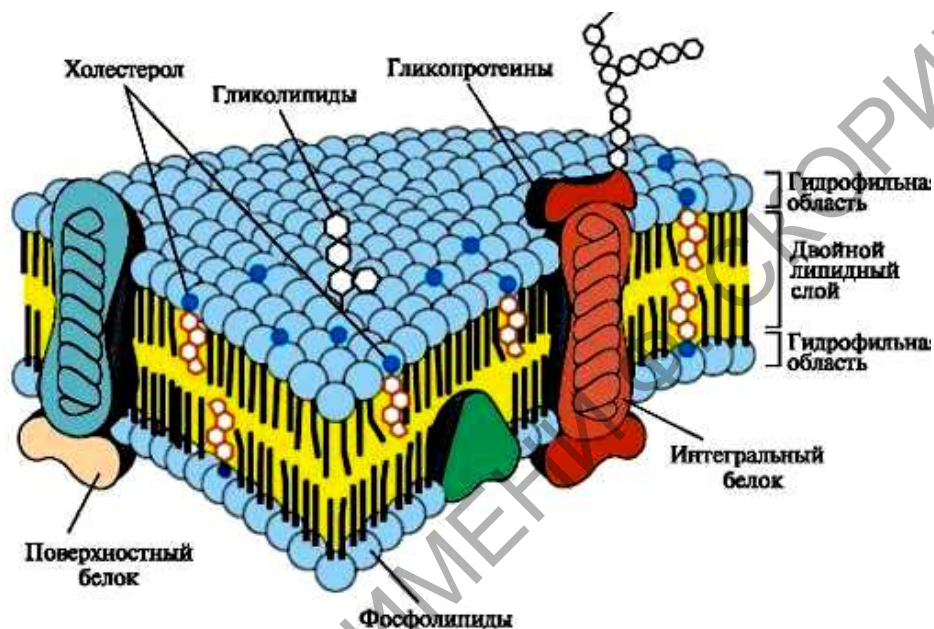


Рисунок 1 – Поперечный разрез плазматической мембраны

Липидный бислой образован двумя рядами фосфолипидных молекул, гидрофобные «хвосты» которых направлены внутрь, а гидрофильные группы - полярные «головки» обращены наружу и контактируют с водной средой.

Белки мембран различаются по своему положению в мембране. Белки, контактирующие с гидрофобной областью липидного бислоя, должны иметь неполярный домен. Многие мембранные белки ковалентно связаны с остатками жирных кислот (ацилированы). Ацильные остатки жирных кислот, присоединенные к белку, обеспечивают его «заякоривание» в мембране и возможность диффузии. Кроме того, белки мембран подвергаются таким посттрансляционным модификациям, как гликозилирование и фосфорилирование. Гликозилирование наружной поверхности интегральных белков защищает их от повреждения протеазами межклеточного пространства.

Лекция 3

СВОЙСТВА БИОЛОГИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ

Мембраны имеют жидкостно-мозаичную структуру и обладают рядом важных свойств, среди которых следует выделить два – текучесть и

асимметричность строения. Все клеточные мембраны представляют собой подвижные текучие структуры. Большая часть составляющих их молекул липидов и белков способна достаточно быстро перемещаться в плоскости мембраны. Отдельные молекулы липидов способны свободно диффундировать в пределах липидного бислоя. Текучесть липидного слоя делает возможным для мембранных белков быстрое перемещение и взаимодействие друг с другом, что обеспечивает мембранный перенос веществ от места поступления в мембрану в другие части клетки. Текучесть позволяет мембранам сливаться друг с другом, не утрачивая при этом способности к регуляции их проницаемости.

Избирательная проницаемость мембран связана с белками, а основная функция мембранных белков – транспорт определенных молекул внутрь клетки или из нее. Помимо этого, белки выполняют каталитическую функцию, контролируя связанные с мембранами реакции, осуществляют структурную связь цитоскелета с внеклеточным матриксом и служат рецепторами для получения и преобразования химических сигналов из окружающей среды. Поэтому по биологической роли белки мембран делят на белки–ферменты, белки–переносчики, рецепторные и структурные белки. Многие из примембранных белков связаны нековалентно с трансмембранными белками, но есть и такие, которые имеют ковалентную связь с молекулами липидов.

Большинство мембранных белков, так же как и липидов, способны свободно перемещаться в плоскости мембраны. Известно два ключевых вида перемещения белков и липидов в мембране – это так называемые латеральная диффузия и «флип–флоп». Латеральная диффузия – это хаотическое тепловое перемещение молекул липидов и белков в плоскости мембраны. «Флип–флоп» – это диффузия молекул мембранных фосфолипидов поперек мембраны, но она происходит гораздо реже, чем латеральная диффузия.

Скорость перемещения молекул зависит от микровязкости мембран, которая, определяется относительным содержанием насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в составе липидов. С увеличением в составе липидов ненасыщенных жирных кислот микровязкость мембран снижается, в связи с тем, что углеводородные «хвосты» ненасыщенных жирных кислот имеют так называемые «изломы», которые препятствуют слишком плотной упаковке молекул в мембране и делают её более рыхлой, а, следовательно, и более «текучей».

На текучесть мембран также влияют размеры углеводородных «хвостов» липидов, с увеличением длины последних мембрана становится менее "текучей". Ограничивают процесс диффузии входящие в состав мембран. Например, плазматические мембраны животных клеток, в отличие от мембран эндоплазматической сети и митохондрий, богаты холестерином, – стабилизатор биологических мембран. Это связано с тем, что гидроксильная группа холестерина погружена в полярный слой мембраны, его

фенантроновая часть взаимодействует с гидрофобными хвостами неполярных молекул, ограничивая скорость диффузии липидов.

От природы остатков жирных кислот – длины углеродной цепи, степени насыщенности – зависит область температур, при которых мембраны могут функционировать. При температуре, нормальной для функционирования клетки, липидный слой имеет жидкостную структуру. При температуре ниже фазового перехода липидный слой подвергается физическому переходу из относительно текучего состояния (жидкокристаллического) в твердое гелеподобное, что исключает нормальное функционирование мембраны. Для липидов, содержащих ненасыщенные жирные кислоты, область фазового перехода лежит при более низкой температуре, чем для липидов, содержащих остатки насыщенных жирных кислот (таблица 1). Этот тепловой фазовый переход имеет большое значение для растений, которые не могут регулировать свою внутреннюю температуру.

Таблица 2 – Распределение фосфолипидов

Наименование фосфолипида	Массовая доля фосфолипидов в мембранах, %				
	1	2	3	4	5
Кардиолипид	18	1	4	1	1
Фосфатидил	35	14	12	20	23
Фосфатидилхолин	40	40	55	52	39
Фосфатидилинозитол	5	5	10	12	8
Фосфатидилсерин	1	2	3	6	9
Фосфатидная кислота	–	1	2	1	1
Сфингомиелин	1	20	3	8	16

Биомембраны асимметричны, т.е. их наружная поверхность и внутренняя отличаются по составу. Асимметрия бислоев обусловлена различиями в природе белков, расположенных на внутренней и внешней поверхностях бислоя, и обеспечивает необходимую ориентацию мембранных белков в них. Формирование асимметричных бислоев протекает в процессе их биосинтеза в ЭПС и связано с наличием белков, осуществляющих перенос липидов из одного слоя в другой.

Липидная асимметрия обусловлена величиной и зарядом полярной «головки» фосфолипидов. Липиды с более объёмными полярными «головками» располагаются в наружном слое, т.к. имеют большую площадь поверхности полярной «головы». Например, фосфатидилхолины и сфингомиелины находятся в наружном слое, а фосфатидилэтаноламины и фосфатидилсерины во внутреннем. По этой причине наружные монослои различаются по заряду на поверхности.

Плазматическая мембрана, окружающая каждую клетку, обеспечивает транспорт малых и больших молекул из клетки и в клетку, поддерживает

разницу концентраций ионов по обе стороны мембраны. Мембрана участвует в межклеточных контактах, воспринимает, усиливает и передаёт внутрь клетки сигналы внешней среды. С плазматической мембраной связаны многие ферменты, катализирующие биохимические реакции.

Ядерная оболочка состоит из внешней и внутренней ядерных мембран. Ядерная оболочка имеет поры, через которые осуществляется перенос молекул РНК из ядра в цитоплазму и регуляторных белков из цитоплазмы в ядро. Внутренняя ядерная мембрана содержит специфические белки, имеющие участки связывания основных полипептидов ядерного матрикса, ответственных за дезинтеграцию ядерной оболочки в процессе митоза.

Мембрана ЭПС имеет многочисленные складки и изгибы. Она образует непрерывную поверхность, ограничивающую внутреннее пространство, называемое полостью ЭПС. Шероховатый ЭПС связан с рибосомами, на которых происходит синтез белков плазматической мембраны, ЭПС, аппарата Гольджи, лизосом и секретируемых белков.

Внешняя митохондриальная мембрана содержит много белков – поринов, образующих поры в мембране. Благодаря поринам внешняя мембрана проницаема для неорганических ионов, метаболитов и даже небольших молекул белков (меньше 10 кД), но непроницаема для больших. Последний факт позволяет митохондриям удерживать белки межмембранного пространства.

Мембрана лизосом отвечает за сохранность ферментов (более 50), обеспечивающих лизис клетки, а именно: распад белков, углеводов, жиров, нуклеиновых кислот. Мембрана содержит белки, определяющие постоянный рН среды (рН 5), необходимый для действия гидролитических ферментов (протеаз, липаз), а также транспортные белки, позволяющие продуктам расщепления макромолекул покидать лизосому. Многие белки мембран лизосом гликозилированы, их углеводные составляющие, расположенные на внутренней поверхности мембраны, защищают их от действия протеаз.

ТРАНСПОРТ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНУ

В зависимости от затрат энергии транспорт веществ и ионов через мембрану делится на пассивный, не требующий затрат энергии, и активный, связанный с потреблением энергии. К пассивному транспорту относятся такие процессы, как диффузия, облегченная диффузия, осмос.

Диффузия – это процесс проникновения молекул через липидный бислой по градиенту концентраций (из области большей концентрации в область меньшей). Чем меньше молекула и чем более неполярная, тем быстрее она диффундирует через мембрану. При облегченной диффузии прохождению вещества через мембрану помогает какой-либо транспортный белок. Таким образом, в клетку поступают различные полярные молекулы, такие, как сахара, аминокислоты, нуклеотиды и др.

Осмос – это диффузия воды через полупроницаемые мембраны. Осмос вызывает передвижение воды из раствора с высоким водным потенциалом в раствор – с низким потенциалом.

Активный транспорт – это перенос молекул и ионов через мембрану, сопровождаемый энергетическими затратами. Активный транспорт идет против градиента концентрации и электрохимического градиента и использует энергию АТФ. В основе механизма активного транспорта веществ лежит работа протонного насоса (H^+ и K^+) у растений и грибов, которые сохраняют внутри клетки высокую концентрацию K^+ и низкую – H^+ (Na^+ и K^+ – у животных). Энергия, необходимая для работы этого насоса, поставляется в виде АТФ, синтезируемой в процессе клеточного дыхания.

Разновидностью активного транспорта являются эндо- и экзоцитоз. Это два активных процесса, с помощью которых различные молекулы транспортируются через мембрану в клетку (эндоцитоз) либо из нее (экзоцитоз). При эндоцитозе вещества попадают в клетку в результате инвагинации (впячивания) плазматической мембраны. Образующиеся при этом пузырьки, или вакуоли, переносятся в цитоплазму вместе с заключенными в них веществами.

Поглощение больших частиц, таких, как микроорганизмы или обломки клеток, называется фагоцитозом. В этом случае образуются крупные пузырьки, называемые вакуолями. Поглощение жидкостей (суспензий, коллоидных растворов) или растворенных веществ с помощью небольших пузырьков носит название пиноцитоз.

В свою очередь эндоцитоз может быть неспецифическим, или конститутивным, и специфическим, или рецепторным. Обратный эндоцитозу процесс называется экзоцитозом. Многие вещества выводятся из клетки в специальных пузырьках или вакуолях. Примером может служить вывод из секреторных клеток их жидких секретов; другой пример – это участие пузырьков диктиосом в формировании клеточной оболочки. Таким образом, биологические мембраны как основные структурные элементы клетки

служат не просто физическими границами, а представляют собой динамичные функциональные поверхности. На мембранах органелл осуществляются многочисленные биохимические процессы, такие как активное поглощение веществ, преобразование энергии, синтез АТФ и др.

Двойной липидный слой, благодаря своей гидрофобности, создает относительно непроницаемый барьер для большинства водорастворимых молекул (полярных молекул), что предотвращает утечку содержимого клеток. В то же время клетка имеет специальные механизмы для транспорта растворимых в воде веществ через мембрану. Такая проницаемость называется избирательной. Она обусловлена белковыми компонентами мембраны, способными узнавать определенные соединения и транспортировать их через мембрану.

Выделяют 5 разновидностей мембранного транспорта: пассивная диффузия; облегченная диффузия; первично-активный транспорт; вторично-активный транспорт; механизм, сопряженный с изменением структурной целостности мембран.

Простая диффузия. Путем простой диффузии сквозь мембраны проходят вода, газы (кислород, углекислый газ) и многие липиды в любом направлении, но всегда по градиенту концентраций. Жирорастворимые вещества проходят через липофильные каналы по принципу – подобное растворяется в подобном. Через мембрану может пройти молекула, имеющая не более трех гидрофильных групп и массу менее 150. Перенос при простой диффузии происходит без какого-либо взаимодействия с мембранными белками через поры или каналы мембраны и продолжается до выравнивания разницы концентраций. Простая диффузия осуществляется неизбирательно, с низкой скоростью и ее значение в живой природе ограничено.

Два других механизма переноса через биомембрану происходят опосредовано, с помощью системы посредников по или против градиента концентраций. Пассивный перенос или облегченная диффузия происходит по градиенту концентраций и без затраты метаболической энергии через систему носителей, которые способны обратимо связывать молекулу, обеспечивая тем самым более интенсивный перенос через мембрану. Белки-переносчики связывают транспортируемое вещество и переносят его от одной поверхности мембраны к другой, а затем освобождаются и возвращаются назад.

Более распространен другой способ. После присоединения вещества переносчик изменяет конформацию, что сопровождается открытием канала, поры. Водорастворимые вещества проходят через гидрофильные поры, каналы, образованные в белковых молекулах. Поэтому такие белки называются поринами. Трансмембранные белки представляют собой заполненные водой каналы – гидрофильные поры в липофильной мембране, которые могут пропускать молекулу с молекулярной массой до 6000 ед.

Отличия облегченной диффузии от простой диффузии.

1) Перенос вещества с участием переносчика происходит значительно быстрее.

2) Облегченная диффузия обладает свойством насыщения: при увеличении концентрации с одной стороны мембраны плотность потока вещества возрастает лишь до некоторого предела, когда все молекулы переносчика уже заняты.

3) При облегченной диффузии наблюдается конкуренция переносимых веществ в тех случаях, когда переносчиком переносятся различные вещества. При этом одни вещества переносятся лучше, чем другие, и добавление одних веществ затрудняет транспорт других; так из сахаров глюкоза переносится лучше, чем фруктоза, фруктоза лучше, чем ксилоза, а ксилоза лучше, чем арабиноза и т. д.

4) Существуют вещества, блокирующие облегченную диффузию, образуя прочный комплекс с молекулами переносчика, подавляют транспорт через биологическую мембрану.

Активный перенос. Он связан с переносом веществ против градиента концентраций, и протекает с потреблением метаболической энергии (АТФ). При этом типе транспорта растворенная молекула связывается с носителем, при этом в отличие от пассивного переноса, происходит химическое изменение молекулы. Механизм этого процесса следующий. По одну сторону мембраны в результате химической реакции, протекающей с поглощением метаболической энергии, носитель видоизменяется таким образом, что приобретает сильное сродство к подлежащей переносу молекуле и присоединяется к ней.

Образовавшийся комплекс носителя с молекулой проходит сквозь мембрану. Затем происходит вторая химическая реакция, в результате которой сродство носителя к транспортируемой молекуле уменьшается, и она высвобождается. Носитель вновь проходит сквозь мембрану, уже в обратном направлении, либо в свободном состоянии, либо в комплексе с другим веществом, и цикл повторяется. Изменение структуры носителя сопровождается потреблением АТФ.

Примером активного транспорта являются транспорт ионов Na^+ и K^+ ; накопление неорганических ионов, сахаров и аминокислот. Активный перенос позволяет клеткам извлекать из окружающей среды питательные вещества даже при очень низкой их концентрации в среде. Он участвует в регуляции метаболизма и поддержании стационарных концентраций независимо от возможных колебаний состава окружающей среды. Активный перенос – это основной вид транспорта через биомембрану и на его функционирование затрачивается большая часть потока метаболической энергии.

Примером канального механизма переноса Na^+ -канал возбудимых мембран. Иллюстрацией транспорта переносчикового типа является АТФ/АДФ-транслоказа, обеспечивающая перенос нуклеотидов через митохондриальную мембрану. Другой пример мембранных транспортеров представляют ионофоры – гидрофобные вещества, образующие с катионами жирорастворимые комплексы, способные встраиваться в мембрану. Эти молекулы могут функционировать по принципу, как подвижных

переносчиков, так и каналоформеров. Принцип действия ионофоров заключается в том, что они экранируют заряд транспортируемого иона, что позволяет ему пересекать по концентрационному градиенту гидрофобную область липидного бислоя биологической мембраны.

Примером ионофора, работающего как подвижный переносчик, может служить уже упоминавшийся депсипептид (пептид, который наряду с амидными участками содержит также и сложноэфирные связи) – валиномицин, продуцируемый одним из штаммов *Streptomyces*. Он способен образовывать комплексы с калием на 3 порядка более активно, чем с натрием. Это позволяет использовать валиномицин как специфический калиевый ионофор. В липидной фазе молекула валиномицина имеет форму манжетки, устланной изнутри полярными группами, а снаружи – неполярными гидрофобными остатками молекул валина.

Образуя комплекс с ионами калия, попадающими внутрь молекулы-манжетки, валиномицин приобретает лучшую растворимость в липидной фазе мембраны. Ионы калия удерживаются внутри молекулы за счет межзарядных взаимодействий. Молекулы валиномицина, оказавшиеся у поверхности мембраны, могут захватывать из окружающей среды ионы калия и переносить его через мембрану, возвращаясь обратно с каким-нибудь противоионом (например, протоном). Таким образом, происходит челночный перенос ионов калия через мембрану.

Примером челночного переносчика является ионофор А23186, транспортирующий двухвалентные катионы Ca^{2+} по принципу ионного обмена: на каждый двухвалентный катион, переносимый в клетку, он «выносит» из клетки 2 H^+ . В конечном итоге работа этого переносчика не приводит к деполяризации мембраны. Другими словами, ионофор А23187 осуществляет электронейтральный антипорт. Этот ионофор часто используется в экспериментах для повышения концентрации свободного кальция в цитозоле.

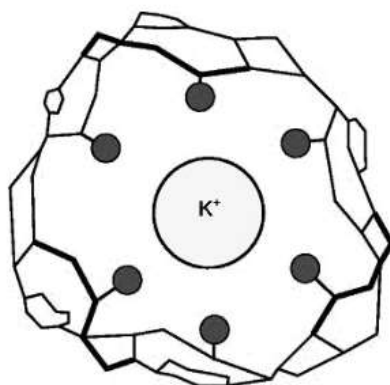


Рисунок 2 – Переносчик K^+ Валиномицин

К образованию каналов в мембране способны антибиотики трех групп: грамицидины, аламетицины и полиеновые антибиотики. Общим для

них является то, что их молекулы амфифильны, благодаря чему они способны встраиваться в мембрану и образовывать поры, пронизывая мембрану (в виде одной молекулы или димера). Заряженные или полярные группы размещены в таких молекулах на одном конце молекулы. Таким образом, благодаря внутри- и межмолекулярным связям полярных групп они способны погружаться в мембрану, образуя в ней каналы. Известны и другие ионофоры, способные переносить как одно-, так и двухвалентные ионы: — нактины, энниатины, макроциклические полиэфиры, жирорастворимые слабые кислоты (протонофоры) и др.

РЕПОЗИТОРИЙ ГГУ ИМЕНИ Ф. СКОРИННОГО

МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Межклеточные контакты – это соединения между клетками, которые обеспечивают коммуникационное взаимодействие. В эпителие, мышечной ткани клетки плотно прилегают друг к другу, между их мембранами за счет специфических белков формируются плотные межклеточные контакты. Адапторные белки формируют межклеточные контакты с цитоскелетом, а «скелетные» белки – соединяют отдельные белковые молекулы в сложные надмолекулярные структуры, которые в местах соприкосновения клеток служат для межклеточного транспорта веществ и передачи сигналов, и механического сцепления клеток друг с другом.

Межклеточные контакты можно разделить на 3 типа:

1. Замыкающие межклеточные контакты
 - а) простой контакт;
 - б) плотный замыкающий контакт.
2. Адгезионные межклеточные контакты
 - а) точечные контакты;
 - б) адгезионные пояски;
 - в) адгезионные соединения с внутриклеточным матриксом;
 - г) десмосомы.
3. Проводящие
 - а) нексусы;
 - б) синапсы.

Каждый тип межклеточного контакта выполняет ту или иную функцию и имеет свои характерные отличительные особенности. Простые контакты формируются между плазмолеммой соседних клеток, где нет каких-либо специальных структур мембраны, межклеточная щель широкая 10–20 нм, заполнена гликокаликсом. Межклеточные «замки» – это контакты с изогнутыми мембранами, поверхностными впячиваниями, между соседними клетками.

Плотные контакты (десмосомы) имеют сложную структуру, в которой выделяют зону замыкания и зону слипания (промежуточный контакт). В зоне замыкания две соседние мембраны сливаются своими наружными слоями, эта зона непроницаема для макромолекул и ионов. В зоне слипания мембраны разделены щелью 10–20 нм, которая заполнена плотным веществом.

Щелевидные контакты широко распространены, отличаются узким межмембранным пространством в 2–4 нм, пронизанным каналами, по которым низкомолекулярные вещества попадают из цитоплазмы одной клетки в другую, минуя межклеточную среду. В большинстве случаев межклеточные контакты разрушаются при удалении из среды ионов Ca^{2+} .

Посредством простых контактов осуществляется слабая механическая связь – адгезия, не препятствующая транспорту веществ в межклеточных

пространствах. Разновидностью простого контакта является контакт "типа замка", когда плазмолеммы соседних клеток вместе с участком цитоплазмы как бы впячивается друг в друга (интердигитация), чем достигается большая поверхность соприкосновения и более прочная механическая связь.

Плотный замыкающий контакт — соприкасаются билипидные слои мембран соседних клеток. В области зоны плотных контактов между клетками не проходят практически никакие вещества. Постоянные клеточные контакты скрепляют клетки в эпителиальном клеточном слое таким образом, что предотвращается перетекание даже малых молекул с одной стороны слоя на другую. Латеральная подвижность многих мембранных белков ограничена. Ограничение подвижности достигается с помощью барьеров, образованных при участии плотных контактов.

Клоны эпителиальных тканей (эпителии) функционируют в качестве избирательно-проницаемых барьеров, разделяющих жидкости с разным химическим составом по обе стороны слоя. В выполнении этой функции плотные контакты играют две роли. Осуществляемый эпителиальными клетками трансклеточный транспорт (например, питательных веществ полости тонкого кишечника во внутриклеточную жидкость по другую сторону слоя) зависит от двух групп мембранных белков-переносчиков: одна находится на апикальной (обращенной в полость) поверхности клетки и активно транспортирует отдельные молекулы в клетку; другая находится на базолатеральной поверхности клетки и позволяет тем же молекулам покидать клетку путем облегченной диффузии. Для поддержания этого направленного транспорта не должно происходить перемещения апикальных белков-переносчиков на базолатеральную поверхность и наоборот. Кроме того, промежутки между эпителиальными клетками должны быть скреплены таким образом, чтобы транспортированные молекулы не могли бы продиффундировать назад в полость через межклеточные промежутки.

Плотные контакты и выполняют эти две функции: барьеров для диффузии мембранных белков между апикальной и базолатеральной поверхностями и скрепления соседних клеток вместе так, что водорастворимые молекулы не могут перетечь на другую сторону слоя. При этом плотные контакты непроницаемы для макромолекул, а их проницаемость для малых молекул сильно варьирует в разных эпителиях. Эпителиальные клетки могут временно модифицировать плотные контакты с тем, чтобы допустить увеличенный ток жидкости через брешки в контактных барьерах. Такой параклеточный транспорт особенно важен при абсорбции аминокислот и моносахаридов из полости тонкого кишечника.

Важнейшим элементом в структуре избирательно проницаемых барьеров эпителиальных и эндотелиальных являются плотные контакты. Избирательная проницаемость варьирует от ткани к ткани, пропуская или целые клетки и макромолекулы, или только протоны и ионы. Плотный контакт выглядит как пояс из переплетающихся скрепляющих нитей, который полностью окружает апикальный конец каждой клетки эпителиального слоя. Полагают, что скрепляющие нити состоят из длинных

рядов специфических трансмембранных белков в каждой из двух взаимодействующих плазматических мембран, и которые соединяются напрямую друг с другом, что приводит к закупориванию межклеточного пространства.

Интегральным мембранным белком плотного соединения оказался окклюдин (взаимодействует с двумя цитоплазматическими белками, ZO-1 и ZO-2 (*zonula occludence* 1, 2)). Их функция окончательно не ясна. Возможно, их роль заключается в локализации окклюдина в сайтах между апикальной и базолатеральной поверхностями клетки. Некоторые ассоциированные с цитоскелетом белки были также обнаружены в участках плотных контактов. Среди них зингулин, антиген и актин (по данным электронной микроскопии, актиновые филаменты состоят из двух цепей глобулярных молекул, диаметром 4 нм и образующих двойную спираль, на каждый виток которой приходится 13,5 молекулы). Эти цепи составляют основу тонких филаментов скелетных мышц, которые кроме актина содержат также несколько других белков; глобулярный актин имеет молекулярную массу около 42 кД.

Он содержит одну полипептидную цепь, состоящую из 375 или 374 аминокислотных остатков; различия в аминокислотной последовательности у разных актинов, как в пределах одного вида, так и межвидовые, крайне незначительны. Они составляют не более 25 аминокислотных замен; в настоящее время у позвоночных животных различают 6 изоформ актина, в зависимости от изоэлектрической точки они делятся на 3 класса - альфа, бета и гамма; бета- и гамма-актины характерны для немышечных клеток, а альфа-актины - для мышечных).

Ras играет определенную роль в регулировании функционирования плотных соединений. Таким образом, в клетках имеются, по-видимому, сходные механизмы построения и регуляции адгезионных структур, и эти механизмы тесно взаимосвязаны с изменениями в цитоскелете. Однако, каким образом перестройки цитоскелета влияют на процессы межклеточной адгезии, пока окончательно не ясно. Механизмы адгезии и межклеточной сигнализации тесно сопряжены с феноменом контактного торможения, природа которого до сих пор до конца не выяснена.

Простое межклеточное соединение – сближение плазмолемм соседних клеток на расстояние 15—20 нм. При этом происходит взаимодействие слоев гликокаликса соседних клеток. Гликопротеиды соседних клеток при образовании простого контакта «узнают» клетки одного типа. Наличие этих белков-рецепторов (кадгерины, интегрины и др.) характерно для определенных тканей. Они реагируют только с соответствующими им клетками. Интегрины – семейство родственных белков с молекулярной массой 100-160 кД, способных узнавать в матричных белках пептид RGD (аминокислотная последовательность ARG-GLY-ASP, узнаваемая в белках интегринами, встречается в белках клеточных мембран, внеклеточного матрикса и т.д.). Это большое семейство трансмембранных линкерных белков, являющихся расположенными на клеточной поверхности

рецепторами большинства белков внеклеточного матрикса, включая коллаген, фибронектин, витронектин, ламинин.

Одновременное множественное, но слабое связывание интегринов со своими лигандами позволяет клеткам исследовать свое окружение, сохраняя способность двигаться, что было бы невозможно при слишком прочных взаимодействиях. Интегрины работают как рецепторы клеток и ЕСМ белков. Клеточное соединение с помощью интегринов быстрое - в течение минут. Клеточно-матриксные контакты, образованные с помощью интегринов хорошо изучены в гладкомышечных клетках и в местах прикрепления фибробластов к внеклеточному матриксу.

Кадгерин. На наружной поверхности плазматической мембраны гладкомышечных клеток (ГМК), выделенных из кровеносных сосудов человека, выявлен белок, который осуществляет Ca^{2+} -зависимое гомофильное межклеточное взаимодействие. Этот белок очищен до гомогенного состояния, подвергнут ограниченному протеолизу, определена первичная структура полученных пептидов. Установлено, что он является рецептором межклеточного взаимодействия Т-кадгерином, относящимся к семейству фосфатидилинозитолгликан-заякоренных белков.

Обнаружено, что в ГМК Т-кадгерин локализован в кавеолах вместе с Src-киназой и α -субъединицами G-белков. Показано, что Т-кадгерин способен связывать липопротеиды низкой плотности, а антитела к Т-кадгерину подавляют это связывание. При связывании липопротеидов ослабляется взаимодействие ГМК, стимулируется их пролиферация и синтез белка. Обнаружена стимуляция липопротеидами фосфоинозитидного обмена и выхода Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму. Эти регуляторные эффекты липопротеидов подавляются коклюшным токсином, который АДФ-рибозилирует в ГМК β -субъединицы Gi2 - и Gi3 -белков.

Экспрессия Т-кадгерина в ГМК снижается при повышении плотности клеток в культуре. Приведенные данные свидетельствуют в пользу того, что нами обнаружен и выделен новый рецептор гомофильного межклеточного взаимодействия, который также способен связывать липопротеиды низкой плотности. При взаимодействии с этим рецептором липопротеиды запускают зависимость от G-белка внутриклеточную сигнализацию. В результате этого связывания частично устраняется также контактное торможение деления клеток, что приводит к активации их деления и подавлению экспрессии Т-кадгерина.

Сложные адгезионные межклеточные соединения представляют собой небольшие парные специализированные участки плазматических мембран двух соседних клеток. Они подразделяются на запирающие (изолирующие), сцепляющие (заякоривающие) и коммуникационные (объединяющие) контакты.

К запирающим (изолирующим) относится плотный контакт (запирающая зона — *zona occludens*). В этом соединении принимают

участие специальные интегральные белки, расположенные на поверхности соседних клеток, образующие подобие ячеистой сети. Эта ячеистая сеть окружает в виде пояса весь периметр клетки, соединяясь с такой же сетью на поверхности соседних клеток. Эта область непроницаема для макромолекул и ионов и, следовательно, она запирает, ограничивает межклеточные щели (и вместе с ними собственно внутреннюю среду организма) от внешней среды. Этот тип соединений характерен для клеток однослойных эпителиев и эндотелия.

К сцепляющим, или заякоривающим, соединениям относятся адгезивный (сцепляющий) поясок и десмосомы. Общим для этой группы соединений является то, что к участкам плазматических мембран со стороны цитоплазмы подходят фибриллярные элементы цитоскелета, которые как бы заякориваются на их поверхности.

Адгезивный (сцепляющий) поясок – парное образование в виде ленты, опоясывающей апикальную часть клетки однослойных эпителиев. Здесь клетки связаны друг с другом интегральными гликопротеидами, к которым со стороны цитоплазмы и той и другой клетки примыкает слой примембранных белков, включающих характерный белок винкулин. К этому слою подходит и связывается с ним пучок актиновых микрофиламентов. Кооперативное сокращение актиновых микрофиламентов во многих соседствующих клетках может привести к изменению рельефа всего эпителиального пласта.

К сцепляющим соединениям может быть отнесен так называемый фокальный контакт, характерный для фибробластов. В этом случае клетка соединяется не с соседней клеткой, а с элементами внеклеточного субстрата. В образовании фокального контакта также принимают участие актиновые микрофиламенты. К заякоривающим межклеточным соединениям относятся и десмосомы. Это тоже парные структуры, представляющие собой небольшую площадку или пятно диаметром около 0,5 мкм. Со стороны цитоплазмы к плазматической мембране прилежит слой белков, в состав которого входят десмоплакины. В этом слое заякориваются пучки цитоплазматических промежуточных филаментов. С внешней стороны плазмолеммы соседних клеток в области десмосом соединяются с помощью трансмембранных доменов белков — десмоглеинов. Каждая клетка эпидермиса кожи может иметь до нескольких сотен десмосом.

Функциональная роль десмосом заключается главным образом в механической связи между клетками. Десмосомы связывают друг с другом клетки в различных эпителиях, в сердечных и гладких мышцах. Полудесмосомы связывают эпителиальные клетки с базальной мембраной.

Адгезионные пояски – контакт окружает по периметру всю клетку в виде пояса, располагается в верхних отделах боковых поверхностей эпителиальных клеток. В области контакта в цитомембрану встроены специальные трансмембранные белки – кадгеринины, которые соединяются с кадгеринами другой клетки. Для соединения кадгерининов нужны ионы кальция. Со стороны цитоплазмы к кадгеринам присоединяются белки, β -

катенин, α -катенин, γ -катенин, PP-120, EB-1, и к ним присоединяются актиновые микрофиламенты. Адгезионные соединения между клеткой и матриксом образуется на небольшом по площади участке. В месте контакта в цитомембрану встроены трансмембранные белки α - и β -интегрины, которые соединяются с элементами межклеточного матрикса.

Со стороны цитоплазмы к интегринам присоединяются несколько промежуточных белков (тензин, таллин, α -актинин, винкулин, паксиллин, фокальная адгезионная киназа), к которым присоединяются актиновые микрофиламенты.

Винкулин - молекула белка размером 1066 аминокислот (что характерно для человека и цыпленка) содержит 2 домена, которые получают при протеолизе белка. N-концевой глобулярный домен, 95кДа. C-концевой удлинённый домен, 30кДа. Обе части белка соединены пролин-богатым участком длиной 41 аминокислота, где и находятся 2 сайта действия протеазы. Винкулин- α и Винкулин- β - изоформы винкулина с молекулярной массой 130 кДа, названные метавинкулином, который экспрессируется в гладких, поперечно-полосатых и сердечной мышцах. Обе формы получают путем альтернативного сплайсинга 19 экзона. Он присутствует в метавинкулине между 915 и 916 положением γ -винкулина.

Таллин - связывается непосредственно с цитоплазматическим доменом интегрин. Субъединица талина с массой 215-235 кД димеризуется с образованием длинной гибкой молекулы. На молекуле имеется сужение, чувствительное к Са-зависимой протеазе II. При этом талин разрезается на два неравных фрагмента - 200кД и 47 кД. Участок связывания интегрин находится на малом фрагменте. На большом фрагменте находится участок связывания винкулина.

α -актинин - в клетках хороидного плексуса (однослойный секреторный эпителий, выстилающий желудочки мозга) альфа-актинин локализован главным образом в апикальной мембране и связываются предпочтительно с Na/K-АТФазой, но не обнаруживаются вблизи базолатеральной мембраны, где находится белок полосы 3. α -актинин связывает актиновые филаменты в пучки и сети *in vitro* и локализуется в ламеллиподии. Различные изоформы частично разделяются пространственно между разными областями локализации актина, причем актинин 1 и актинин 4 локализуется в раффлах.

Клетки *Dictyostelium*, лишённые α -актина, не обнаруживают дефектов двигательной активности за исключением клеток с отсутствием гомолога филамина, что заставляет предположить структурную совместимость этих кросслинкеров в ламеллиподии. В синтетических кометных хвостах актина, недостаток α -актина проявляется в образовании менее компактной структуры хвоста, подтверждая кросслинкующую функцию этого белка.

Десмосомы - кнопковидные межклеточные контакты, скрепляющие клетки друг с другом. С цитоплазматической стороны к ним прикрепляются промежуточные филаменты, которые формируют структурный остов цитоплазмы, выдерживающий большие силы натяжения. Таким образом, через десмосомы промежуточные филаменты соседних клеток

опосредованно объединяются в непрерывную сеть по всей ткани. Таким образом десмосомы действуют в качестве заклепок, распределяющих силы натяжения или разрыва по эпителиальному слою.

Тип промежуточных филаментов, прикрепленных к десмосомам, зависит от типа клеток: в большинстве эпителиальных клеток к десмосомам прикреплены кератиновые промежуточные филаменты; в клетках сердечной мышцы - десминовые промежуточные филаменты. Сеть промежуточных филаментов в десмосоме ассоциирована с плотной бляшкой на цитоплазматической поверхности контактной плазматической мембраны. Десмосомы - наиболее распространенные адгезионные элементы в эпителиях и сердечной мышце. В отличие от кадхериновой адгезии, десмосомы связаны с промежуточными филаментами (в эпителии - с цитокератинами, а в сердце - с десминовыми филаментами). Вместе десмосомы и промежуточные филаменты формируют в тканях непрерывную сеть.

Адгезионные рецепторы в десмосомах - члены суперсемейства кадгеринов, десмоколлины и десмоглеины (это трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой около 150 кД., цитоплазматическая негликозилированная часть десмоглеина входит в состав бляшки десмосомы, а наружная гликозилированная часть достигает центрального диска и врастает в него), среди которых встречаются тканеспецифически экспрессирующиеся изоформы.

Десмоглеины и десмоколлины прикреплены к промежуточным филаментам при помощи нескольких цитоплазматических белков, таких как десмоплакины и плакоглобин. Десмоплакины имеют определенную гомологию с белками промежуточных филаментов и, по-видимому, связаны непосредственно с ними.

Плакоглобин (белок с молекулярной массой 83 кД, обнаруживающийся в адгезионных межклеточных контактах) связывается с цитоплазматическим участком некоторых десмоглеинов и десмоколлинов (белок с молекулярной массой 240 кД, вероятно, непосредственно участвующий в закоривании промежуточных филаментов) и возможно является центральным пунктом в формировании десмосомы и прикреплении цитокератиновых филаментов. Плакоглобин, имеющий гомологию с β -катенином, также участвует в трансдукции сигналов.

Десмосомы и цитокератины обеспечивают механическую прочность, необходимую для поддержания целостности эпидермиса. Система десмосом и промежуточных филаментов в других тканях, по-видимому, имеет сходную роль.

Гемидесмосому называют также полудесмосомой. В отличие от десмосом, соединяющих мембраны соседних эпителиальных клеток, гемидесмосомы присоединяют базальную поверхность эпителиальных клеток к подлежащей базальной мембране, тем самым, однако, также, как и десмосомы, функционируя в качестве заклепок, распределяющих силы натяжения или разрыва, но уже на подлежащую эпителий соединительную ткань. В то время как промежуточные филаменты, ассоциированные с

десмосомами, латерально прикрепляются к десмосомным бляшкам, многие из промежуточных филаментов, ассоциированных с гемидесмосомами, своими концами погружены в бляшку. Внутриклеточные прикрепляющие белки гемидесмосом отличны от подобных белков десмосом. Трансмембранные линкерные белки гемидесмосом принадлежат к интегриновому семейству рецепторов внеклеточного матрикса.

Как и десмосомы, гемидесмосомы прикрепляют промежуточные филаменты, однако основным адгезионным рецептором в данном случае является альфа-6 бета-4-интегрин, прикрепляющий ламинин (на ранних этапах развития базальная мембрана состоит в основном из сети ламинина и не содержит (или содержит мало) коллагена типа IV); ламинин, адгезивный гликопротеин - большой (молекулярная масса 850000) гибкий комплекс из длинных полипептидных цепей, ассоциированных в форме асимметричного креста и удерживаемых вместе при помощи дисульфидных связей. Содержит несколько функциональных доменов: связывающиеся с коллагеном типа IV, с гепаран сульфатом, с энтактином, с рецепторами ламинина на клеточной поверхности к базальной ламине. Остальные белки, составляющие гемидесмосому, также уникальны, хотя и отчасти гомологичны десмосомальным белкам.

Коммуникационные соединения в клетках животных представлены так называемыми щелевыми контактами и синапсами. Щелевое соединение, или нексус, представляет собой область протяженностью 0,5—3 мкм, где плазмолеммы разделены промежутком в 2—3 нм. Со стороны цитоплазмы никаких специальных примембранных структур в данной области не обнаруживается, но в структуре плазмолемм соседних клеток друг против друга располагаются специальные белковые комплексы (коннексоны), которые образуют как бы каналы из одной клетки в другую. Этот тип соединения встречается во всех группах тканей.

Функциональная роль щелевого соединения заключается в переносе ионов и мелких молекул (молекулярная масса 2 -10) от клетки к клетке. Так, в сердечной мышце возбуждение, в основе которого лежит процесс изменения ионной проницаемости, передается от клетки к клетке через нексус.

Синоптические соединения, или синапсы. Этот тип соединений характерен для нервной ткани и встречается в специализированных участках контакта как между двумя нейронами, так и между нейроном и каким-либо иным элементом, входящим в состав рецептора или эффектора (например, нервно-мышечные, нервно-эпителиальные синапсы).

Синапсы — участки контактов двух клеток, специализированных для односторонней передачи возбуждения или торможения от одного элемента к другому. Обеспечивают передачу потенциала действия (нервного импульса) с нервной клетки на другую нервную или иную клетку.

Синаптические контакты или синапсы - специфические контакты между нервными клетками (межнейронные синапсы) или между нервными и

другими клетками (нервно-мышечные синапсы и другие). Функциональная роль синаптических контактов заключается в передаче возбуждения или торможения с одной нервной клетки на другую или с нервной клетки на иннервируемую клетку.

Нексусы или щелевидные контакты образуются на небольшом по площади участке. В месте контакта в цитомембрану встроены трансмембранные белки коннексины, которые соединяются между собой и образуют водный канал в толще мембраны — коннексон. Коннексоны контактирующих клеток соединяются (или сопоставляются), в результате чего между соседними клетками образуется канал, с помощью которого из одной клетки в другую (в обоих направлениях) свободно проходит вода, малые молекулы и ионы, а также электрический ток.

Щелевидные контакты или нексусы ограниченные участки контакта соседних цитолемм, диаметром 0,5-3,0 мкм, в которых билипидные мембраны сближены на расстояние 2-3 нм, а обе мембраны пронизаны в поперечном направлении белковыми молекулами коннексонами, содержащими гидрофильные каналы. Через эти каналы осуществляется обмен ионами и микромолекулами соседних клеток, чем и обеспечивается их функциональная связь (например, распространение биопотенциалов между кардиомиоцитами, их содружественное сокращение в миокарде).

ВИДЫ КЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Клеточная адгезия. Межклеточные контакты. Межклеточные взаимодействия подразделяются на два класса – формообразующие (формирующие тканевые и органые структуры, или структурирующие) и коммуникационные. Межклеточные взаимодействия того и другого класса происходят при помощи растворимых молекул (или ионов), посредством макромолекул внеклеточного матрикса и путём формирования специализированных межклеточных контактов. Свободное существование в организме характерно только для взвешенных в плазме крови и в лимфе клеточных элементов. Формообразующие взаимодействия свойственны для всех остальных клеток, образующих относительно фиксированные в пространстве органа тканевые структуры. Внутри тканевых структур формируются специализированные *межклеточные контакты*, необходимые как для функционирования клеток, так и для координации деятельности клеток в составе тканевых структур.

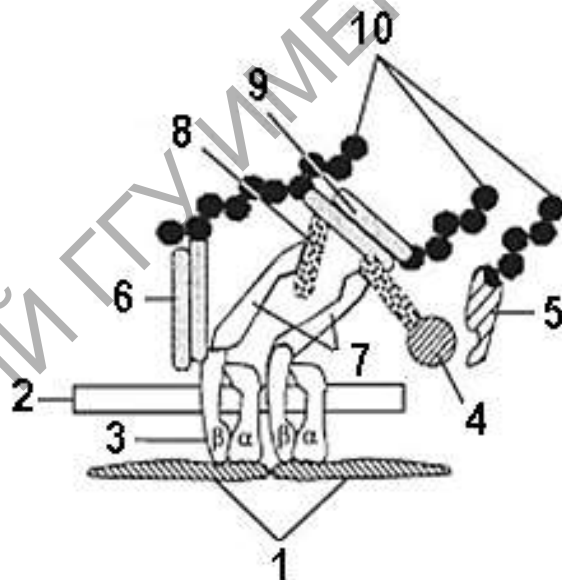


Рисунок 3 – Точечный адгезионный контакт

1 – макромолекулы внеклеточного матрикса, 2 – клеточная мембрана, 3 – интегрины, 4 – паксиллин, 5 – тензин, 6, 9 – α -актинин, 7 – талин, 8 – винкулин, 10 – актиновые нити

Формирование и функционирование всех тканевых структур происходит на основе их взаимного узнавания и взаимной адгезии. Адгезия – это способность клеток избирательно прикрепляться друг к другу или к компонентам внеклеточного матрикса. Клеточную адгезию реализуют специальные гликопротеины – молекулы адгезии и точечные адгезионные

контакты. В образовании контактов участвуют трансмембранные рецепторы – интегрины, объединяющие внеклеточные и внутриклеточные структуры.

Таким образом, адгезионные контакты устанавливают структурную непрерывность между цитоскелетом и внеклеточным матриксом. Таким образом, прикрепление клеток к компонентам внеклеточного матрикса осуществляют точечные (фокальные) адгезионные контакты. Помимо точечных адгезионных контактов, существуют специализированные межклеточные контакты. Межклеточные контакты – это клеточные структуры, скрепляющие клетки между собой, создающие барьеры проницаемости и служащие для межклеточной коммуникации. Межклеточные контакты подразделяются на три группы:

- адгезионные контакты,
- плотные замыкающие контакты,
- коммуникационные (проводящие) контакты.

Формообразующие межклеточные контакты. Адгезионные межклеточные контакты механически скрепляют клетки между собой. К ним относятся десмосомы, полудесмосомы и опоясывающие десмосомы. Десмосомы объединяют две структуры, одна из которых (цитоплазматическая пластинка) осуществляет связь промежуточных филаментов клетки с плазматической мембраной, а вторая – связь плазматической мембраны с внеклеточным межмембранным материалом (десмоглея) в пределах десмосомы. Десмосомы поддерживают структурную целостность ткани, скрепляя клетки между собой. Десмосомы в комплексе с промежуточными филаментами придают ткани упругость и поддерживают в ней усилие натяжения.

Опоясывающие десмосомы (промежуточный контакт), в отличие от плотных замыкающих контактов имеют промежуток шириной 10-20 нм, заполненный аморфным или фибриллярным материалом. Электронно-плотная пластинка на цитоплазматической стороне клеточной мембраны в пределах контакта содержит белки плакоглобин, винкулин, α -актинин и радиксин. В пластинку вплетены концы актин содержащих микрофиламентов. В образовании контакта участвуют трансмембранные белки адгезии из семейства кадгеринов. Промежуточный контакт не только скрепляет мембраны соседних клеток, но и стабилизирует их цитоскелет, объединяя клетки с их содержимым в единую жёсткую систему.

Плотные замыкающие контакты формируют в различных клеточных пластах барьер проницаемости, разделяющий разные по химическому составу среды (например, внутреннюю и внешнюю).

Коммуникационные контакты. Информационные межклеточные взаимодействия обусловлены работой коммуникационных контактов, к которым относятся:

- щелевые контакты (нексусы),
- синоптические контакты (синапсы).

Щелевой контакт обеспечивает ионное и метаболическое сопряжение клеток. Щелевое соединение, или нексус (nexus), представляет собой область протяженностью 0,5-3 мкм, где плазмолеммы разделены промежутком в 2-3 нм. Со стороны цитоплазмы никаких специальных примембранных структур в данной области не обнаруживается, но в структуре плазмолемм соседних клеток друг против друга располагаются специальные белковые комплексы коннексоны, которые образуют как бы каналы из одной клетки в другую. Коннексон – трансмембранный белок цилиндрической конфигурации, состоящий из шести субъединиц белка коннексина. Два коннексона соседних клеток соединяются в межмембранном пространстве и образуют канал между клетками. Канал коннексона диаметром от 1,2 нм до 2,0 нм пропускает ионы и молекулы с М до 1,5 кД в обе стороны (поляризации - одностороннего направления пропускания - нет).

Щелевые контакты обеспечивают электрическое сопряжение связанных клеток. Именно поэтому щелевые контакты обеспечивают распространение возбуждения – переход ионов между мышечными клетками миокарда – кардиомиоцитами. Этот тип соединения встречается во всех группах тканей. Функциональная роль щелевого соединения заключается в переносе ионов и мелких молекул (молекулярная масса 2×10^3) от клетки к клетке. Так, в сердечной мышце возбуждение, в основе которого лежит процесс изменения ионной проницаемости, передается от клетки к клетке через нексус.

В нервной системе человека по разным оценкам насчитывают от 10^{11} до 10^{14} нейронов. Такое громадное число структурных единиц в нервной системе объединяют межклеточные контакты, которые в конце XIX века выдающийся физиолог Чарльз Шеррингтон назвал синапсы. Синапс (*synapsis*) – специализированный межклеточный контакт – обеспечивает одностороннюю (однаправленную) передачу сигналов с одной клетки на другую. Синапсы обеспечивают непрерывность передачи информации в нервной системе, они опосредуют передачу сигнала от окончания аксона к эффекторной клетке – нейрону, мышечному волокну или секреторной клетке. Посредством синапса осуществляется передача возбуждающих и тормозящих сигналов и, как следствие возможность модуляции нервного импульса.

В структуру синапса входят:

- пресинаптическая мембрана;
- синаптическая щель;
- постсинаптическая мембрана

Пресинаптическая мембрана – это мембрана клетки, передающая импульс. В ее области локализованы кальциевые каналы, способствующие слиянию синаптических пузырьков и выделению медиатора.

Синаптическая щель – это пространство между пресинаптической и постсинаптической мембранами (около 20 нм). Постсинаптическая мембрана – это участок плазмолеммы клетки, воспринимающей медиаторы генерирующий нервный импульс.

Пресинаптическое окончание образуется по ходу разветвления аксона. Главным структурным элементом пресинаптического окончания являются синаптические пузырьки, рибосомы, митохондрии и нейрофиламенты. Форма и содержимое синаптических пузырьков связана с функцией синапса.

Они бывают округлые прозрачные диаметром 30-50 нм и темные пузырьки диаметром 50-90 нм. Каждый пузырек содержит от 1000 до 10 000 молекул химического вещества, участвующего в передаче нервного сигнала. Мелкие пузырьки, как правило, в качестве медиатора, заполнены молекулами ацетилхолина (холинергические синапсы), крупные пузырьки содержат медиатор норадреналин (адренергические синапсы). Для синтеза медиатора нужны ферменты, которые образуются на рибосомах в теле нейрона. Энергетическое обеспечение процесса синаптической передачи обеспечивают митохондрии, а ЭПР, где накапливаются ионы кальция, вместе с нейрофиламентами участвуют во внутриклеточном передвижении пресинаптических пузырьков к мембране. Пресинаптическая мембрана обеспечивает выброс медиатора в синаптическую щель посредством экзоцитоза.

Постсинаптическая мембрана снабжена рецепторной зоной и служит приемником (акцептером) химического или электрического сигнала. *Рецепторы – это высокомолекулярные конформационно-подвижные белковые и нуклеиновые трёхмерные структуры.* Энергия стимула трансформируются рецепторами в конформационный сигнал. В этом плане основная роль стимула принадлежит управляющим лигандам (лат. *ligare* – связывать), представляющим собой химические молекулы, кванты света, звуковые волны, механические раздражители и т. д.

Лиганды связываются со специфическими рецепторами клеток по принципу комплементарности. Лиганды-сигнальные молекулы участвуют в регуляции метаболической и пролиферативной активности клеток. Сигнальные молекулы вырабатываются не только нейронами, но другими клетками организма. Например, нейтрофилы и лимфоциты вырабатывают сигнальные полипептиды – цитокины, которые регулируют рост и дифференцировку клеток тканей.

Комплекс рецепторных структур, обеспечивающий клетке свойства раздражимости и реактивности, тесно связан с плазмолеммой. Он представлен:

- собственно рецепторами,
- интегральными белками-переносчиками плазмолеммы,
- белковыми насосами,
- гликопротеинами гликокаликса.

Эти структуры выполняют функции восприятия (рецепции) и передачи (трансдукции) сигналов. Роль многих рецепторов заключается в передаче гормональных сигналов внутрь клетки на специальные белки-ферменты, которые участвуют в формировании общих и специфических ответов клеток на гормональные стимулы. Чаще всего в роли такого фермента выступает *аденилилциклаза*, инициирующая превращение АТФ в

циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Последний является активатором других ферментных систем, катализирующих специфические внутриклеточные ответы соответственно характеру поступившего стимула. В процессе трансдукции сигналов принимают участие интегральные белки плазмолеммы, так называемые *G-белки*. При связывании лиганда (молекул гормонов, транмиттеров, ионов и др.) с рецепторной частью этого белка возникает передача активирующего или подавляющего стимула на ферменты цитоплазмы. Так запускается каскад внутриклеточных биологических процессов, реализующийся в изменениях внутриклеточного метаболизма, делении, росте или гибели клеток.

Таким образом, рецепторная функция плазмолеммы адаптирует клетку к внешним условиям, способствует восприятию регулирующих факторов и сохранению постоянства внутриклеточного гомеостаза и жизнеспособности. Кроме рецепторов, расположенных в плазмолемме, существует большая группа внутриклеточных рецепторов, например, в цитоплазме – к стероидным гормонам, рецепторы на мембранах митохондрий, комплекса Гольджи, ядра и др. Все они участвуют в метаболических реакциях клетки, играя важную роль в трансмембранном переносе веществ.

С помощью рецепторов обеспечивается специфический, или рецепторно-опосредованный, эндоцитоз. При специфическом эндоцитозе клетка избирательно поглощает те вещества (лиганды), к которым имеет рецепторы в составе плазмолеммы. Рецепторы, связывая лиганд, способны активно смещаться в плазмолемме и накапливаться в зонах эндоцитозных ямок. Вокруг эндоцитозной ямки и в последующем вокруг эндосомы концентрируется слой белка – клатрина, роль которого состоит в том, чтобы препятствовать слиянию эндосом. В процессе продвижения эндосом по клетке клатриновая оболочка исчезает и отдельные эндосомы получают возможность сливаться друг с другом и формировать вакуоли. Обязательным при рецепторно-опосредованном эндоцитозе является возвращение рецептор-содержащего фрагмента мембраны эндосомы в состав плазмолеммы.

МЕМБРАННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ

Особенности строения клеточной мембраны нервных клеток и наличие в ней транспортной системы с избирательным накоплением одних ионов внутри клетки и выведением других ионов в межклеточную среду ведет к возникновению разности концентраций ионов на мембране. Поскольку ионы являются электрически заряженными частицами, разность концентраций на наружной и внутренней мембране вызывает возникновение электрического напряжения (потенциала). В результате на мембране нервной клетки формируется электрохимическая разность потенциалов (электрохимический градиент), а собственно мембрана становится своеобразным биологическим конденсатором. *Разность электрических потенциалов между наружной и внутренней поверхностями мембраны, в невозбужденном состоянии, называется потенциалом покоя.*

В формировании электрической разности на мембране в состоянии покоя преимущественное значение имеет транспорт ионов калия. Используя метод меченных изотопов (^{42}K) было установлено, что не менее 90% внутриклеточного калия свободно диффундирует и перемещается через мембрану клетки. Учитывая то, что внутри клетки концентрация ионов калия в 10-20 раз больше, чем снаружи, происходит диффузия этих ионов, которая определяет формирование мембранного потенциала (биопотенциала мембраны). Напомним, что ионы калия беспрепятственно покидают клетку по градиенту концентрации.

В результате чего внутри клетки возникает недостаток этих ионов, а снаружи избыток. Полному выходу ионов калия препятствует отрицательный заряд на внутренней поверхности мембраны (притягивает ионы калия) и положительный заряд на наружной поверхности мембраны (отталкивает ионы калия). Восстановление внутриклеточной концентрации ионов калия происходит также в результате активного транспорта, посредством работы транспортной системы – фермента Na, K-АТФ-азы, которая откачивает ионы натрия из клетки и закачивает ионы калия в клетку за счет энергии гидролиза молекул АТФ.

Когда концентрационный и электрический градиенты ионов калия уравниваются, число выходящих из клетки ионов сравнивается с числом входящих ионов в клетку, на клеточной мембране устанавливается так называемый равновесный потенциал мембраны. Равновесный потенциал для иона калия можно рассчитать по уравнению Нернста.

$$E_{\text{пп}} = \frac{RT}{FZ} \cdot \ln \left(\frac{[\text{K}^+]_{\text{в}}}{[\text{K}^+]_{\text{н}}} \right) \quad (1)$$

где $[\text{K}^+]_{\text{н}}$ и $[\text{K}^+]_{\text{в}}$ – молярные концентрации ионов по обе стороны мембраны,

R – универсальная газовая постоянная (8,31 Дж/(моль · К)),
 T – температура, градусы Кельвина ($T=273+t$),
 F – постоянная Фарадея (96500 Кл/моль),
 Z – заряд иона.

Равновесный потенциал для иона калия составляет -70 мВ, а для иона натрия $+55$ мВ. Поскольку ионы натрия стремятся и проникают в некотором количестве в клетку, они уменьшают суммарный заряд мембраны в состоянии покоя, нейтрализуя отрицательно заряженные частицы внутри клетки. *Вход ионов натрия внутрь покоейся клетки понижает мембранный потенциал покоя.* Определенное значение имеют ионы хлора, которые по концентрационному градиенту стремятся в клетку, но из-за электрического градиента проникают туда в небольшом количестве. Поэтому внутриклеточная концентрация ионов хлора значительно меньше внеклеточной концентрации. Поступление ионов хлора внутрь клетки увеличивает суммарный отрицательный заряд на внутренней мембране, который образуют крупные белковые молекулы цитоплазмы. *Вход ионов хлора внутрь покоейся клетки повышает мембранный потенциал покоя.*

Определенную роль в формировании мембранного потенциала покоя играют поверхностные заряды клеточной мембраны и ионы кальция. Суммарный поверхностный заряд создают полярные молекулы билипидного слоя, вместе они понижают мембранный потенциал. Положительные ионы кальция взаимодействуют с наружными зарядами мембраны, нейтрализуют их и стабилизируют потенциал покоя нервной клетки. В результате потенциал покоя представляет собой алгебраическую сумму всех электрических зарядов ионов вне и внутри клетки, а также сумму отрицательных зарядов внешних и внутренних поверхностных зарядов самой мембраны.

Помимо постоянной диффузии ионов по электрохимическому градиенту важную роль в формировании потенциала покоя мембраны нервной клетки играют ионные насосы, прежде всего натрий-калиевый насос. Он обеспечивает поддержание ассиметричного градиента концентрации ионов натрия и калия. Натрий-калиевый насос обеспечивает сопряженный транспорт двух ионов калия внутрь клетки и выведение трех ионов натрия из клетки за счет расщепления одной молекулы АТФ. Ассиметричный перенос ионов натрия и калия поддерживает избыток положительных ионов на внешней поверхности мембраны и увеличивает потенциал покоя на 5-10 мВ.

Таким образом, учитывая все факторы формирования электрического заряда на мембране нервной клетки, величина потенциала покоя составляет от -60 до -80 мВ относительно нулевого потенциала внешней среды.

В конце XVIII века Луиджи Гальвани открыл электрическую природу нервного импульса, он установил, что мышечное сокращение конечностей препарированной лягушки могут вызывать раздражения электрическим током, а сама живая ткань является источником электрического импульса. В

начале XIX века утвердилось представление о том, что электрический ток распространяется по нервным волокнам как по проводам. Однако Гельмгольцем во второй половине XIX века было показано, что скорость распространения нервного импульса в 3 млн. раз меньше, чем скорость распространения электрического импульса по проводам. Поэтому к концу XIX века гипотеза электрической природы нервного импульса была отвергнута. Только к середине XX века в работах лаборатории английского физиолога А. Ходжкина было найдено экспериментальное подтверждение того, что нервный импульс представляет собой импульс электрического тока. За это открытие в 1963 году Ходжкин, Хаксли и Иккс получили Нобелевскую премию по медицине.

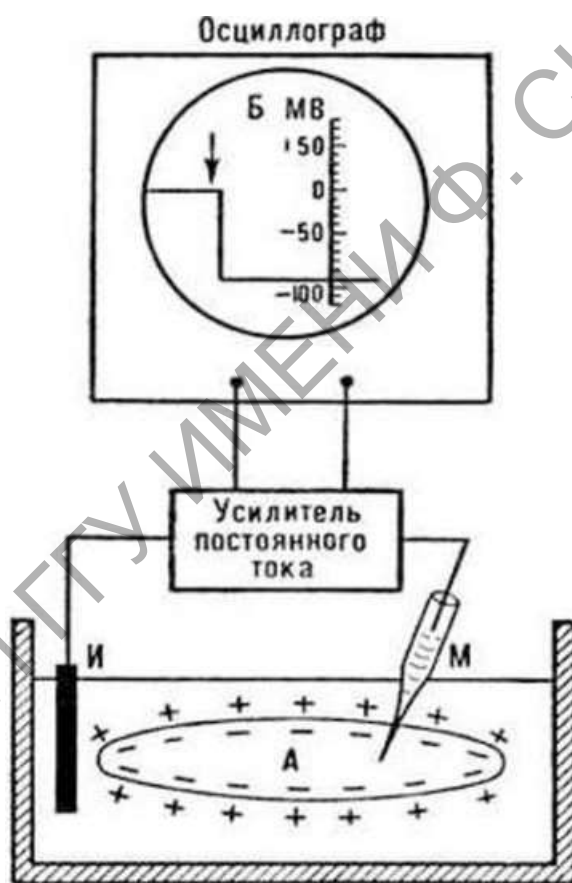


Рисунок 4 – Внутриклеточное раздражение и отведение потенциалов гигантского аксона кальмара при введении электродов

Опыт по исследованию нервного импульса ученые проводили на гигантском аксоне кальмара методом микроэлектродов, которые вводились в аксон нейрона. Было установлено, что введя внутрь клетки микроэлектрод, соединенный с регистрирующей установкой мгновенно (скачком) возникает некоторый постоянный электроотрицательный потенциал по отношению к электроду, расположенному в окружающей клетку жидкости. Величина разности этих потенциалов у нервных клеток и волокон, например гигантских нервных волокон кальмара, составляет около -70 мВ. Эту

величину называют мембранным потенциалом покоя (МПП). Во всех точках аксоплазмы этот потенциал практически одинаков.

Кроме регистрирующего электрода в аксон ввели дополнительный раздражающий электрод, через который в нервное волокно подавались толчки электрического тока. При подаче слабого электрического тока внутриклеточный электрод регистрировал кратковременное падение мембранного потенциала (МП), т.е. возникал так называемый электротонический потенциал (ЭП). При подаче несколько более сильного тока происходило дальнейшее падение мембранного потенциала, возникал так называемый подпороговый локальный ответ (ЛО), который в естественных условиях не распространялся. При усилении тока до критического уровня происходило резкое изменение заряда мембраны с отрицательного на положительный заряд. Это явление получило название явление деполяризации, а быстрое колебание заряда на мембране нервной клетки получило название потенциал действия.

Потенциал действия нервной клетки – это электрический процесс, выражающийся в быстром колебании мембранного потенциала и распространяющийся без затухания (без декремента). В естественных условиях раздражающим фактором, вызывающим потенциал действия в нервной клетке является изменение проницаемости клеточной мембраны для ионов натрия, при сохранении высокой проницаемости ионов калия. Количество натриевых каналов примерно в 10 раз больше числа калиевых каналов, но в покое они остаются закрытыми.

Изменение состояния мембраны (например, действие медиатора, или электрического тока) вызывает открытие ионных каналов натрия, и эти ионы устремляются внутрь нервной клетки. Положительно заряженные ионы вначале нейтрализуют внутренний отрицательный заряд мембраны, а затем изменяют его на положительный заряд. *Величину потенциала действия определяют ионы натрия.* Величину мембранного потенциала действия можно оценить по уравнению Нернста для ионов натрия (2):

$$E_{\text{ПД}} = RT/FZ \cdot \ln ([\text{Na}^+]_{\text{н}} / [\text{Na}^+]_{\text{в}}) \quad (2)$$

где $[\text{Na}^+]_{\text{н}}$ и $[\text{Na}^+]_{\text{в}}$ – молярные концентрации ионов по обе стороны мембраны,

R – универсальная газовая постоянная (8,31 Дж/(моль · К)),

T – температура, градусы Кельвина ($T=273+t$),

F – постоянная Фарадея (96500 Кл/моль),

Z – заряд иона.

Величина ПД нейрона колеблется в пределах 80-110 мВ.

Амплитуда ПД не зависит от силы раздражения, она всегда максимальна для данной клетки в конкретных условиях: ПД подчиняется закону «все или ничего». ПД либо совсем не возникает на раздражение клетки, если оно мало, либо он максимальной величины, если раздражение является пороговым или сверхпороговым.

В составе ПД различают три фазы:

1 фаза - деполяризация, т.е. исчезновение заряда клетки - уменьшение мембранного потенциала до нуля;

2 фаза - инверсия, изменение заряда клетки на противоположный, когда внутренняя сторона мембраны клетки заряжается положительно, а внешняя - отрицательно (от лат. *inversio* - переворачивание);

3 фаза - реполяризация, восстановление исходного заряда клетки, когда внутренняя поверхность клеточной мембраны снова заряжается отрицательно, а наружная - положительно.

Вся нисходящая часть пика потенциала действия обусловлена выходом иона калия из клетки, она сопровождается восстановлением потенциала покоя мембраны и поэтому называется фазой реполяризации. Фаза реполяризации длится от 0,5 до 1,5 мс. Возникновение потенциала действия возможно при достижении необходимого критического порога (КУД – критический уровень деполяризации). Достигнув некоторого положительного значения, назовем его потенциалом реверсии ($\varphi_m^{рев}$), мембранный потенциал возвращается к значению потенциала покоя ($\varphi_m^{ПП}$). Таким образом, амплитуду потенциала действия можно вычислить по выражению (3):

$$E_A = |E_{ПП}| + E_{ПД} \quad (3)$$

В случае достижения КУД, возникает локальный потенциал, т.е. местное не распространяющееся подпороговое возбуждение, существующее в пределах от потенциала покоя (-70 мВ) до критического уровня деполяризации (-50 мВ).

В основе возбуждения мембраны нервных клеток лежит повышение проницаемости мембраны для ионов натрия и открытие натриевых каналов. Внешнее раздражение вызывает перемещение заряженных частиц внутри клетки, что уменьшает исходную разность потенциалов по обе стороны мембраны. Небольшие величины деполяризации приводят к открытию новых ионных каналов натрия и запускают процесс деполяризации всей мембраны. Изменение проницаемости мембраны в локальном (ограниченном месте) называют подпороговым возбуждением или локальным током.

При увеличении раздражения деполяризация мембраны достигает порога возбудимости или критического уровня деполяризации (КУД). В результате открывается практически все натриевые каналы, и ионы натрия лавинообразно устремляются в клетку. Лавинообразное поступление ионов натрия внутрь клетки, вызывающее резкое смену заряда мембраны, что и регистрируется в виде потенциала действия. Внутренняя сторона мембраны в месте возбуждения оказывается заряженной положительно, а внешняя – отрицательно.

Длительность пика ПД нервного волокна составляет 0,5-1 мс, после чего в силу электрического градиента положительно заряженные ионы

перестают поступать в клетку, а ионные каналы натрия закрываются. Смена электрического заряда на внутренней поверхности мембраны вызывает увеличение проницаемости для ионов калия, который по градиенту концентрации выходит из клетки. Выходящие из клетки ионы калия вызывают быстрое снижение потенциала действия. В процессе восстановления потенциала покоя также участвуют ионные насосы, обеспечивающие «откачку» излишних ионов натрия наружу и «накачивание» потерянных ионов калия внутрь, т. е. возвращение к исходной асимметрии их концентрации по обе стороны мембраны.

Возникновение возбуждения (потенциала действия) возможно лишь при сохранении достаточного количества ионов натрия в окружающей клетку среде. Большие потери натрия организмом (например, с потом при длительной мышечной работе в условиях высокой температуры воздуха) могут нарушить нормальную деятельность нервных клеток, снизить работоспособность человека. В условиях кислородного голодания тканей (например, при наличии большого кислородного долга во время мышечной работы) процесс возбуждения также нарушается из-за поражения механизма вхождения в клетку ионов натрия, и клетка становится невозбудимой.

Потенциалы действия (импульсы возбуждения) обладают способностью распространяться вдоль по нервным и мышечным волокнам. Потенциалы могут быть локальными, они распространяются на небольшие расстояния 1-2 мм с затуханием (декрементом) и импульсными. Импульсные потенциалы распространяются без декремента на значительные расстояния – до нескольких десятков сантиметров. Локальные потенциалы возникают в ответ на действие подпорогового раздражителя, например, на мембране рецепторной клетки. Если локальное возбуждение попадает в участок мембраны, способной генерировать ПД, и амплитуда локального тока достигает критического уровня деполяризации, формируется ПД, который распространяется по всей длине нервного волокна.

Передача информации на большие расстояния в пределах нервной системы осуществляется с помощью нервных импульсов по аксонам нейронов. Обязательным условием проведения нервного импульса является наличие на всем протяжении или в ограниченных, но повторяющихся участках волокна потенциал чувствительных ионных каналов. В зависимости от расположения и концентрации ионных каналов в мембране волокна выделяют два способа проведения нервного импульса.

1. Непрерывное проведение нервного импульса осуществляется в безмиелиновых волокнах, объясняется равномерным распределением потенциал чувствительных ионных каналов, участвующих в генерации ПД.

Возникший ПД обеспечивает открытие потенциал зависимых Na^+ -каналов на соседнем участке мембраны нервного волокна и движение ионов Na^+ внутрь волокна, что обеспечивает развитие критического уровня деполяризации на соседнем участке нервного волокна и возникновение нового ПД. Непрерывное распространение нервного импульса идет через генерацию новых импульсов по эстафете, когда каждый возникший импульс

является раздражителем для соседнего участка нервного волокна и обеспечивает возникновение нового ПД.

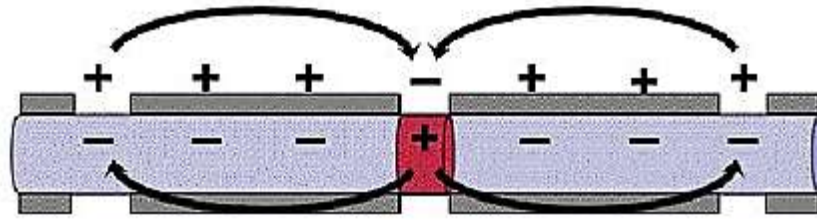


Рисунок 5 – Сальтаторное распространение ПД в нервных волокнах

2. Сальтаторное проведение нервного импульса (ПД) осуществляется в миелиновых волокнах, так как у них потенциал чувствительные ионные каналы локализованы только в участках мембраны перехватов Ранвье, где их плотность достигает 12 000 на 1 $\mu\text{м}^2$. В области межзудовых сегментов, обладающих высокими изолирующими свойствами, потенциал чувствительных каналов нет, вследствие чего мембрана осевого цилиндра там практически невозбудима. Поэтому ПД, возникший в одном перехвате Ранвье распространяется через межзудовой сегмент до соседнего перехвата, деполяризует мембрану до критического уровня и вызывает возникновение потенциала действия.

Сальтаторное проведение нервных импульсов является эволюционно более поздним механизмом, возникшим впервые у позвоночных в связи с миелинизацией нервных волокон. Оно имеет два важных преимущества по сравнению с непрерывным механизмом проведения возбуждения:

- более экономично по затрате энергии, так как возбуждаются только перехваты Ранвье, площадь которых составляет менее 1% от площади мембраны волокна, следовательно, требуется меньше энергии для восстановления трансмембранных градиентов ионов натрия и калия;
- возбуждение проводится с большей скоростью (до 120 м/с), чем в безмиелиновых волокнах (0,5-2,0 м/с).

ХИМИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

Согласно «нейронной доктрине», сформулированной испанским нейроанатомом Сантьяго Рамон-и-Кахалом, основной структурной и функциональной единицей нервной системы является нейрон. В нервной системе человека по разным оценкам насчитывают от 10^{11} до 10^{14} нейронов. Такое громадное число структурных единиц в нервной системе объединяют межклеточные контакты, которые в конце XIX века выдающийся физиолог Чарльз Шеррингтон назвал синапс. Синапсы обеспечивают непрерывность передачи информации в нервной системе, они опосредуют передачу сигнала от окончания аксона к эффекторной клетке – нейрону, мышечному волокну или секреторной клетке. Посредством синапса осуществляется передача возбуждающих и тормозящих сигналов и, как следствие возможность модуляции нервного импульса.

Синапс – это структура, обеспечивающая передачу возбуждающих или тормозящих влияний между двумя возбудимыми клетками. В зависимости от способа передачи нервного импульса синапсы могут быть химическими или электрическими (электротоническими). Оба способа синаптической передачи имеются в нервной системе низших и высших животных, но у высших позвоночных преобладает химический способ передачи информации. В зависимости от характера сигнала синапсы могут быть возбуждающими и тормозящими. Прежде всего, рассмотрим структуру химического синапса.



Рисунок 6 – Химический синапс

Химический синапс является структурой нервного окончания аксона, его диаметр не более 1 мкм. Один нейрон получает такие контакты, как правило, от нескольких тысяч (3 – 10 тыс.) других нейронов. Каждый синапс надежно закрыт специальными клетками глии. Химические синапсы передают нервный импульс на другую клетку с помощью специальных биологически активных веществ – нейромедиаторов, находящихся в синаптических пузырьках.

Обязательными структурами синапса являются:

- пресинаптическое окончание – т.е. обособленный участок мембрана нервной клетки, передающий импульс. В этой области локализованы кальциевые каналы, способствующие слиянию синаптических пузырьков с пресинаптической мембраной и выделению медиатора в синаптическую щель.

- синаптическая щель – пространство между пре- и постсинаптической мембранами имеет ширину 20-30 нм в химическом синапсе и около 2 нм в электрическом синапсе. Синаптическая щель химического синапса имеет ширину 20-50 нм, в ней содержится межклеточная жидкость и мукополисахаридное вещество в виде мостиков, которые обеспечивают пре- и постсинаптической мембранами.

- постсинаптическая мембрана – это участок плазмолеммы клетки, снабженной рецепторными зонами для восприятия соответствующего нейромедиатора.

Пресинаптическое окончание образуется по ходу разветвления аксона. Главным структурным элементом пресинаптического окончания являются синаптические пузырьки, рибосомы, митохондрии и нейрофиламенты. Форма и содержимое синаптических пузырьков связана с функцией синапса. Они бывают округлые прозрачные диаметром 30-50 нм и темные пузырьки диаметром 50-90 нм. Каждый пузырек содержит от 1000 до 10 000 молекул химического вещества, участвующего в передаче нервного сигнала. Мелкие пузырьки, как правило, в качестве медиатора, заполнены молекулами ацетилхолина (холинергические синапсы), крупные пузырьки содержат медиатор норадреналин (адренергические синапсы). Для синтеза медиатора нужны ферменты, которые образуются на рибосомах в теле нейрона. Энергетическое обеспечение процесса синаптической передачи обеспечивают митохондрии, а ЭПР, где накапливаются ионы кальция, вместе с нейрофиламентами участвуют во внутриклеточном передвижении пресинаптических пузырьков к мембране. Пресинаптическая мембрана обеспечивает выброс медиатора в синаптическую щель посредством экзоцитоза.

В работе химических синапсов можно выделить несколько важных особенностей проведения возбуждения:

1. Одностороннее проведение возбуждения – в направлении от пресинаптического окончания в сторону постсинаптической мембраны. Эта особенность связана с тем, что медиатор выделяется из пресинаптического

окончания, а взаимодействующие с ним рецепторы находятся только на постсинаптической мембране.

2. Замедленное проведение сигнала, которое составляет 0,2-0,5 мс. Возникновение задержки сигнала можно объяснить временем, за которое происходит выделение медиатора за пределы пресинаптической мембраны и его диффузия к постсинаптической мембране.

3. Низкая лабильность, т.е. пониженная в 5-6 раз частота передачи нервных импульсов в секунду в сравнении с передачей импульса по аксону. Главной причиной низкой лабильности синапса является также можно объяснить временем, которое требуется потратить на выделение медиатора за пределы пресинаптической мембраны и его диффузия к постсинаптической мембране.

4. Проводимость химических синапсов сильно изменяется под влиянием биологически активных веществ (лекарственных препаратов, блокаторов и стимуляторов).

История открытия механизма передачи сигнала в синапсах связана с открытием явления внесердечной регуляции деятельности сердца, которая осуществляется со стороны вегетативной нервной системы. В вегетативной нервной системе выделяют симпатическую и парасимпатическую часть. Симпатическая часть вегетативной нервной системы оказывает возбуждающее действие на сердце. При ее раздражении мы наблюдаем учащение сердцебиения, усиление кровотока, повышение кислородного обмена в миокарде и т.д. Симпатическое влияние на сердце получило название положительный хронотропный эффект.

Парасимпатическая часть вегетативной нервной системы оказывает обратное действие, вызывая урежение ЧСС, т.е. вызывает отрицательный хронотропный эффект. Явление отрицательного хронотропного эффекта было открыто в 1845 году братьями Вебер. Они установили, что длительное и непрерывное раздражение парасимпатических ветвей блуждающего нерва вызывает урежение сокращения сердца вплоть до его полной остановки. Симпатическое влияние на сердце было описано в 1867 году братьями Цион, которые показали, что раздражение нервных волокон нижнем шейном и верхних грудных сегментов спинного мозга вызывает учащение сердцебиения – положительный хронотропный эффект.

Механизм обоих явлений был раскрыт в первой трети XX века в работах австрийского физиолога Отто Леви, который в 1921 году установил, что при раздражении симпатического нерва изолированного сердца лягушки выделяется вещество, которое способно стимулировать сердечную деятельность у другой лягушки. При раздражении сердечной ветви блуждающего нерва образуется вещество, тормозящее деятельность сердца. Впоследствии было показано, что вещество, вызывающее отрицательный хронотропный эффект, расщепляется ферментом ацетилхолинэстеразой и идентично ацетилхолину.

Ацетилхолин оказывает свое действие на волокна проводящей системы сердца и миокард через M_2 -холинорецепторы, вызывая снижение

частоты сердечных сокращений. Механизм реализации этих влияний основывается на том, что под действием ацетилхолина увеличивается проницаемость постсинаптической мембраны проводящих волокон для ионов калия и снижается их проницаемость для ионов кальция. Происходит усиление выхода ионов калия из клеток и снижение входа ионов кальция. Это ведет к гиперполяризации мембран и снижению их возбудимости.

В случае положительного хронотропного эффекта действует другой медиатор – норадреналин, который активирует β -адренорецепторы увеличивающие проницаемости постсинаптической мембраны для ионов натрия и кальция, а также ускоряет метаболизм и образования АТФ при возрастании расщепления гликогена сердечных волокон. Увеличение проницаемости для ионов натрия ведет к деполяризации постсинаптической мембраны и возбуждению мышечных клеток сердца.

Установленные Отто Леви факты послужили основой для создания теории химической передачи нервного возбуждения. Согласно теории, когда медиатор вступает в контакт с рецепторами постсинаптического участка синаптического аппарата, изменяется ионная проницаемость постсинаптической (принимающей) мембраны. Изменение ионной проницаемости вызывает изменение электрохимического потенциала: увеличение градиента концентрации приводит к гиперполяризации (торможению) постсинаптической мембраны, а уменьшение градиента ведет к развитию деполяризации постсинаптической мембраны и возбуждению нервной клетки.

Медиатор, освобождающийся в пресинаптических окончаниях под влиянием приходящих нервных импульсов, взаимодействует со специфическим белком-рецептором постсинаптической мембраны и образует с ним временное комплексное соединение. Например, белок, с которым взаимодействует ацетилхолин, называется холинорецептор, адреналин или норадреналин – адренорецептор.

Действие на холин- и адренорецепторы можно воспроизвести в эксперименте с фармакологическими препаратами, способными их заменять. Так, никотин вызывает эффект подобный эффекту ацетилхолина на постсинаптическую мембрану принимающего сигнал нейрона, а токсин мухомора – мускарин – действует на постсинаптическую мембрану клетки рабочего органа (т.е. участвует в передаче импульса в самом исполнительном органе).

Взаимодействуя с холинорецепторами ацетилхолин, или заменяющие его вещества изменяет проницаемость постсинаптической мембраны. При возбуждающем эффекте ацетилхолина ионы натрия проникают внутрь клетки, приводя к деполяризации постсинаптической мембраны, которая достигнув определенной величины, генерирует потенциал действия.

Вещества, оказывающие на эффекторный орган действие, аналогичное действию того или иного медиатора называются миметиками, а вещества ослабляющий действие медиатора – литики. Н-холинолитик тубакаруарин представляет собой алкалоид, блокирующий нервные импульсы,

управляющие мускулатурой. Такая блокировка ведет к мышечному параличу: в первую очередь перестают работать пальцы на ногах и руках и веки, затем парализуются нервные окончания, отвечающие за зрение и слух, потом паралич поражает лицо, шею, руки и ноги и, наконец, наступает смерть от паралича дыхания. Этот холинолитик блокирует взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами.

Одним из важных тормозных медиаторов является ГАМК. Известно два типа ГАМК-рецепторов на постсинаптической мембране: ГАМК-А (открывает каналы для ионов хлора) и ГАМК-Б (открывает в зависимости от типа клетки каналы для K^+ или Ca^{++}). На рисунке 2 показана схема ГАМК-рецептора. Интересно, что в его состав входит бензодиазепиновый рецептор, наличием которого объясняют действие так называемых малых (дневных) транквилизаторов (седуксена, тазепама и др.).

Из антагонистов ГАМК хорошо известен бикикулин. Он хорошо проходит через гематоэнцефалический барьер, оказывает сильное воздействие на организм даже в малых дозах, вызывая конвульсии и смерть. ГАМК обнаруживается в ряде нейронов мозжечка (в клетках Пуркинье, клетках Гольджи, корзинчатых клетках), гиппокампа (в корзинчатых клетках), в обонятельной луковице и черной субстанции.

ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

Электрические, или электротонические, синапсы в нервной системе млекопитающих встречаются относительно редко. В области таких синапсов цитоплазмы соседних нейронов связаны щелевидными соединениями, обеспечивающими прохождение ионов из одной клетки в другую, а, следовательно, электрическое взаимодействие этих клеток. Электрические синапсы имеют синаптическую щель, которая на порядок меньше чем у химических синапсов. Они проводят сигнал в обе стороны без синаптической задержки.

Передачу сигнала в таком синапсе не блокирует недостаток кальция, они малочувствительны к фармакологическим препаратам, ядам, практически не утомляемы, как и все нервное волокно. Контактующие мембраны нейронов связаны друг с другом полуканалами белковой природы, они называются коннексоны (connection - связь). Участки коннексонов имеют очень низкое удельное сопротивление, благодаря чему обеспечивается высокая электрическая проводимость.

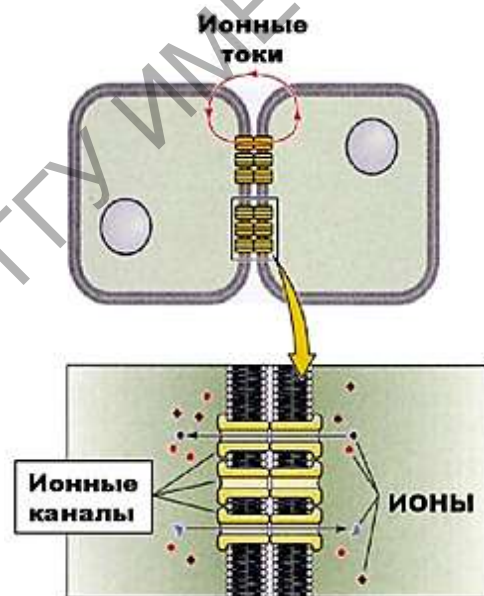


Рисунок 7 – Электрический синапс

Электрические синапсы представлены в ретикулярной формации головного мозга, ядре тройничного нерва, вестибулярном ядре и оливах продолговатого мозга. Функциональная роль электрических синапсов состоит в осуществлении срочной передачи сигналов, обеспечивающей синхронизацию электрической активности группы нейронов, например группы мотонейронов во время прыжковых движений лягушки или плавательных движений рыбы.

Работы нейрофизиологов первой половины XX в. убедительно свидетельствовали, что синаптическая передача осуществляется только химическим путем. Однако Э. Фершпан и Д. Поттер (E. J. Furshpan, D. D. Potter, 1957) показали, что в нервной системе речного рака существует и электрический синапс. Его морфологической основой является структура типа щелевого контакта. Классификация электротонических синапсов основана на их функциональных характеристиках, а также способности проводить электрические сигналы в разных направлениях.

Электротонические синапсы двустороннего проведения. У беспозвоночных (кольчатые черви и ракообразные) в состав нервной системы входят гигантские аксоны, разделенные поперечными перегородками на сегменты. Последние не оказывают сопротивления продольному движению тока любой направленности в любом направлении, т. е. не обладают свойствами электрического выпрямителя. Перегородки представляют собой участок толщиной 200 \AA , где мембраны каждого сегмента аксона плотно прилегают друг к другу. В ряде случаев (у ракообразных) перегородки обладают значительным сопротивлением, что приводит к возникновению задержки передачи сигнала в $0,1\text{--}0,2 \text{ мс}$, и, по сути, функционируют как дополнительное сопротивление аксоплазмы, ослабляя электротоническое распространение деполяризации, лежащее в основе распространения потенциала действия. В противоположность этому, септальные мембраны кольчатых червей характеризуются низким сопротивлением (гс мало).

В результате передача сигнала ослабляется в гораздо меньшей степени. Схожими характеристиками обладают и комиссуральные ветви, соединяющие два гигантских латеральных аксона в каждом сегменте. Эти контакты действуют одинаково в обоих направлениях в отношении импульсов и электротона. Коэффициент ослабления, в зависимости от вида животного, колеблется от 3 до 12. Двусторонние электрические синапсы выявлены и между нейронами: в сердечном ганглии омара, ганглиях моллюсков и пиявки, спинном мозге рыб и амфибий, гиппокампе млекопитающих и т. д. В итоге, потенциал действия в одном нейроне способен вызвать пассивную деполяризацию в другом и даже вызвать генерацию импульса. Это свойство лежит в основе одной из важнейших функций, выполняемых электротоническими синапсами, – синхронизации активности групп нейронов.

Именно моторный синапс между латеральным гигантским волокном (пресинаптическое) и гигантским моторным волокном (постсинаптическое) третьего корешка рака впервые был описан Э. Фершпаном и Д. Поттером в качестве электрического. В этом случае возможна передача возбуждения только в одном (прямом) направлении, практически без задержки. Задержка составляет $0,1 \text{ мс}$, что в $10\text{--}20$ раз меньше времени синаптической задержки в синапсе звездчатого ганглия кальмара. Постсинаптическая реакция в прямом направлении имеет форму ВПСП или на его основе возникает потенциал действия. При возникновении потенциала действия в постсинаптическом волокне величина ВПСП составляет всего $0,3 \text{ мВ}$.

Некоторые электротонические синапсы, например между нейронами пиявки, обладают свойством двойного выпрямления. Так, через указанные контакты в прямом направлении хорошо передаются деполяризующие и плохо гиперполяризующие толчки тока. Для передачи в обратном направлении характерно противоположное. Электротоническая передача сигнала обладает рядом преимуществ по сравнению с химической. Во-первых, это более высокая скорость проведения возбуждения, обусловленная отсутствием или значительным снижением синаптической задержки, что существенно для реализации быстрых рефлексов избегания. Во-вторых, в основном за счет простоты организации, электрические синапсы отличаются большей надежностью – не подвержены действию нейротоксинов, синаптической депрессии.

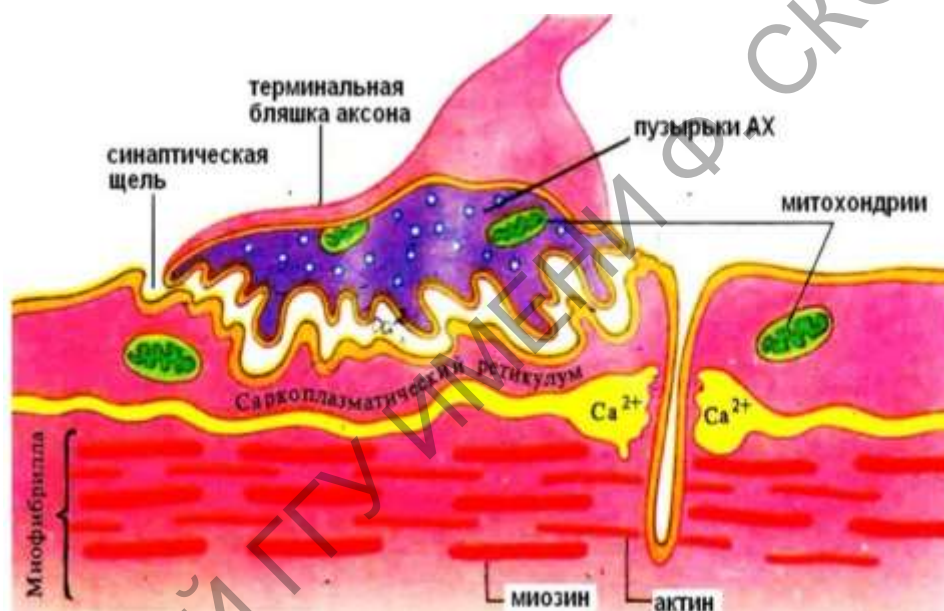


Рисунок 8 – Моторный синапс

Моторные синапсы обеспечивают значительно более высокую степень регуляции, а также специфичность межклеточной коммуникации. Как следствие, по мере усложнения организации нервной системы химические синапсы в значительной степени вытеснили электрические.

Данный тип межклеточного соединения традиционно выделяется нейрофизиологами, хотя он представляет собой обычный химический синапс, обладающий рядом морфологических особенностей. Прежде всего, это очень большая площадь синаптического контакта, а также наличие многочисленных глиальных элементов, плотно окружающих область синапса. В результате значительная часть тока, возникающего в пресинаптической терминали под влиянием приходящего потенциала действия, может перетекать в постсинаптическую клетку, вызывая в ней развитие возбуждения.

Функционально электрохимические синапсы подразделяются на две группы:

1. Возбуждающие электрохимические синапсы. Впервые были описаны А. Мартином и Г. Пиларом (A. Martin, G. Pilar, 1963) в цилиарном ганглии цыпленка. При электрической стимуляции пресинаптической клетки наблюдается двухкомпонентная реакция постсинаптического нейрона. Начальная кратковременная компонента обусловлена постоянным электрическим током, затекающим в постсинаптическую клетку. Вторая компонента представляет собой ВПСП, генерируемый под действием медиатора. Она возникает через 1,5–2,0 мс после первой, уменьшается при гиперполяризации постсинаптического нейрона и блокируется при действии d-тубокурарина, как это характерно для холинергического синапса. В нормальных условиях примерно для половины исследованных чашевидных синапсов цилиарного ганглия характерна электрическая передача в прямом направлении, а для большинства также и в обратном. Синаптическая щель шунтирует часть тока, поэтому фактор надежности электрической передачи сигнала значительно ниже, нежели в «классических» электротонических синапсах. Поэтому между клетками цилиарного ганглия передача не имеет особого функционального значения, по-видимому, представляя собой побочное следствие большой площади синаптического контакта.

2. Тормозные электрохимические синапсы. Совершенно другим образом организована передача в нервных окончаниях маутнеровских нейронов рыб. Эти клетки головного мозга вовлечены в реализацию рефлекса избегания (бегства), который у костистых рыб выражается в резких ударах хвостом, приводящих к тому, что рыбы быстро уплывают из опасной зоны. Маутнеровские нейроны интегрируют сигналы от органов чувств и посредством гигантских аксонов передают импульсы на противоположную сторону к мотонейронам, иннервирующим плавательную мускулатуру. В случае одновременного возникновения импульса (одновременного сокращения мышц на обеих сторонах) никакого движения происходить не будет. Из-за того, что сигналы от органов чувств практически не бывают симметричными по времени и амплитуде, один нейрон активируется раньше другого. При этом для нормальной реализации реакции бегства очень важно осуществить взаимное тормозное влияние одной маутнеровской клетки на другую (реципрокное торможение). На аксонах маутнеровских нейронов расположено спиральное сплетение тонких волокон, погруженных в так называемую аксонную чашечку. Последняя представляет собой сферическую структуру, состоящую из глиальных и нервных элементов, простирающуюся от аксонного холмика до начала миелиновой оболочки аксона. Активация тонких нервных окончаний, приводящий к торможению маутнеровского нейрона. Генерация потенциала действия в ипсилатеральном нейроне приводит к возникновению внеклеточной позитивной волны тока (внешний гиперполяризующий потенциал (ВГП)) с максимальной амплитудой 10–15 мВ и длительностью 1 мс, наблюдаемой в том числе и у контрлатеральной маутнеровской клетки. В результате мембрана аксонного холмика гиперполяризуется.

Возникает ситуация, аналогичная действию внеклеточных электродов на мембрану нервного волокна. Под положительным электродом (анодом) ток частично входит через мембрану клетки внутрь, что сопровождается изменением мембранного потенциала: в результате накопления положительных зарядов, поступающих к наружной поверхности мембраны, увеличивается трансмембранная разность потенциалов, т. е. происходит гиперполяризация. Внешний гиперполяризующий потенциал имеет бóльшую величину для контрлатеральной, нежели ипсилатеральной клетки, и его развитие повышает порог генерирования потенциала действия нейроном. Непосредственно после гиперполяризации маутнеровской клетки под действием ВГП в ней развивается собственно ТПСП, обусловленный действием медиатора на рецепторы мембраны аксонного холмика, вызывающий увеличение проницаемости для ионов хлора. Начальное кратковременное электрическое тормозное действие, благодаря короткому латентному периоду, обеспечивает более раннее торможение, которое затем продлевается за счет «нормального» ТПСП. Таким образом, не происходит одновременного сокращения симметричных мышц хвоста рыб, что позволяет последним успешно избежать опасности.

РЕПОЗИТОРИЙ ГГУ ИМЕНИ Д.СКОРНИЦЫНА

ПУТИ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА В КЛЕТКУ

Для большинства регуляторных молекул между их связыванием с мембранным рецептором и окончательной реакцией клетки, т.е. изменением ее работы, вклиниваются сложные серии событий – определенные пути передачи сигнала, иначе называемые путями сигнальной трансдукции. В зависимости от природы лиганда рассматривают три пути передачи сигнала в клетку. 1. Эндокринные регуляторы (гормоны) выделяются эндокринными клетками в кровь и переносятся ею к клеткам-мишеням, которые могут находиться в любом месте организма. 2. Нейрокринные регуляторы выделяются нейронами в непосредственной близости от клеток-мишеней. 3. Паракринные вещества освобождаются несколько дальше от мишеней, но все же достаточно близко к ним, чтобы достичь рецепторов. Паракринные вещества секретируются одним типом клеток, а действуют на другой, однако в некоторых случаях регуляторы предназначены тем клеткам, которые их выделили, или соседним клеткам, относящимся к тому же типу.

В ряде случаев последний этап сигнальной трансдукции состоит в фосфорилировании определенных эффекторных белков, что ведет к усилению или угнетению их активности, а это, в свою очередь, определяет необходимую организму клеточную реакцию. Фосфорилирование белков осуществляют *протеинкиназы*, а дефосфорилирование – *протеинфосфатазы*. Изменения протеинкиназной активности происходят в результате связывания регуляторной молекулы (в общем случае называемой лигандом) с ее мембранным рецептором, что запускает каскады событий. Активность различных протеинкиназ регулируется рецептором не прямо, а через вторичные мессенджеры (вторичные посредники), в роли которых выступают, например, цАМФ, цГМФ, Ca^{2+} , инозитол-3-фосфат (IP3) и диацилглицерол (DAG). При этом связывание лиганда с мембранным рецептором изменяет внутриклеточный уровень вторичного мессенджера, что, в свою очередь, отражается на активности протеинкиназы. Многие регуляторные молекулы влияют на клеточные процессы через пути сигнальной трансдукции с участием гетеротримерных ГТФ-связывающих белков (гетеротримерных G-белков) или мономерных ГТФ-связывающих белков (мономерных G-белков).

Когда молекулы лиганда связываются с мембранными рецепторами, взаимодействующими с гетеротримерными G-белками, происходит переход G-белка в активное состояние путем связывания с ГТФ. Активированный G-белок может затем взаимодействовать со многими эффекторными белками, прежде всего ферментами, такими, как аденилатциклаза, фосфодиэстераза, фосфолипаза. Это взаимодействие запускает цепи реакций (рисунок 8), которые заканчиваются активацией протеинкиназ.

В общих чертах путь сигнальной трансдукции с участием G-белков - протеинкиназ включает следующие этапы.

1. Лиганд связывается с рецептором на мембране клетки.
2. Связанный с лигандом рецептор, взаимодействуя с G-белком, активирует его, и активированный G-белок связывает ГТФ.
3. Активированный G-белок взаимодействует с одним или несколькими следующими соединениями: аденилатциклазой, фосфодиэстеразой, фосфолипазами, активируясь или ингибируя их.
4. Внутриклеточный уровень одного или нескольких вторичных мессенджеров, таких, как цАМФ, цГМФ, Ca^{2+} , IP3 или DAG, возрастает или снижается.
5. Изменение концентрации вторичного мессенджера влияет на активность одной или нескольких зависимых от него протеинкиназ, например цАМФ-зависимой протеинкиназы, цГМФ-зависимой протеинкиназы, кальмодулинзависимой протеинкиназы (КМПК). Изменение концентрации вторичного мессенджера активирует тот или иной ионный канал.
6. Уровень фосфорилирования фермента или ионного канала изменяется, что влияет на активность ионного канала, обуславливая конечный ответ клетки.

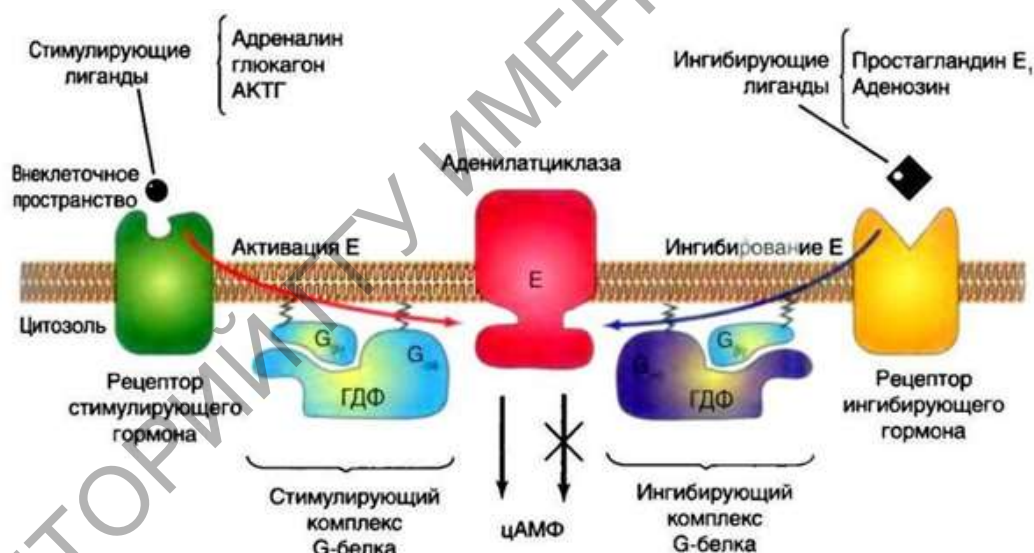


Рисунок 9 – Система аденилатциклаза -цАМФ

Мембранные рецепторы, опосредующие агонист-зависимую активацию G-белков, составляют особое семейство белков, в котором 500 с лишним представителей. К нему относятся α - и β -адренергические, ацетилхолиновые, серотониновые, аденозиновые, обонятельные рецепторы, родопсин и др.

Аденилатциклаза – фермент, который считается классическим путем сигнальной трансдукции, обусловленной G-белками. Аденилатциклаза служит основой позитивного или негативного контроля путей сигнальной трансдукции через G-белки. При позитивном контроле связывание

стимулирующего лиганда, например, адреналина, действующего через β -адренергические рецепторы, ведет к активации гетеротримерных G-белков с α -субъединицей. Активация Gs-типа G-белков посредством связанного с лигандом рецептора приводит к тому, что его субъединица связывает ГДФ, и затем диссоциирует. Гетеротримерные G-белки служат посредниками между рецепторами плазматической мембраны для более 100 внеклеточных регуляторных веществ и внутриклеточными процессами, которые они контролируют. В общих чертах, связывание регуляторного вещества с его рецептором активирует G-белок, а тот либо активирует, либо ингибирует фермент и/или вызывает цепь событий, приводящих к активации определенных ионных каналов.

В большинстве G-белков α -субъединица представляет собой «рабочий элемент» гетеротримерных G-белков. Активация G-белков приводит к конформационному изменению этой субъединицы. Неактивные G-белки существуют главным образом в форме $\alpha\beta\gamma$ -гетеротримеров, с ГДФ в позициях, связывающих нуклеотид. Взаимодействие гетеротримерных G-белков с присоединившим лигандом рецептором ведет к преобразованию α -субъединицы в активную форму с повышенным сродством к ГТФ и пониженной афинностью его к $\beta\gamma$ -комплексу. В результате активированная α -субъединица освобождает ГДФ, присоединяет ГТФ, а затем диссоциирует от $\beta\gamma$ -димера. У большинства G-белков диссоциированная α -субъединица затем взаимодействует с эффекторными белками в пути сигнальной трансдукции (рисунок 9).

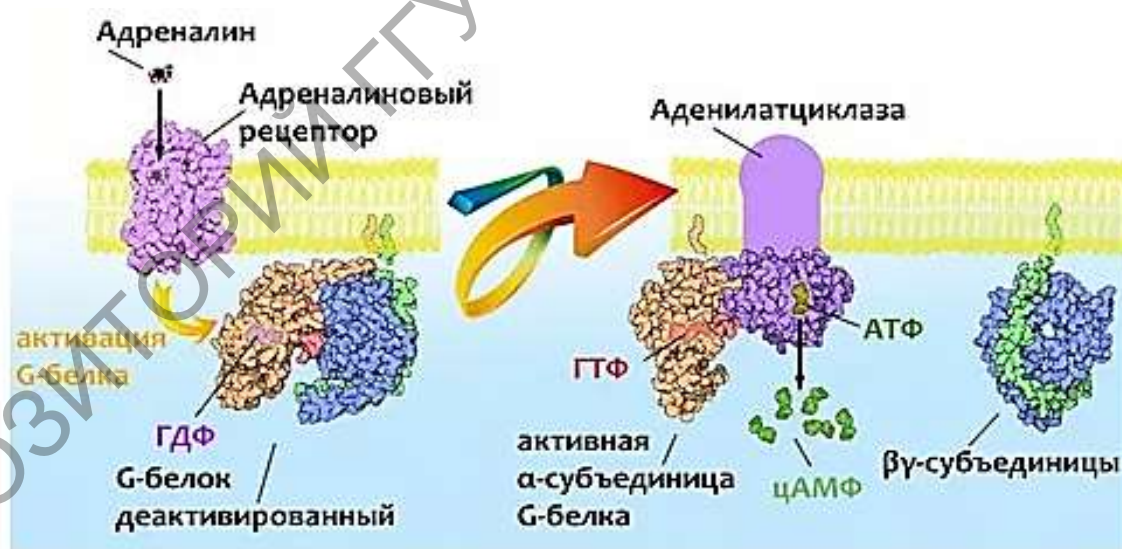


Рисунок 10 – Передача сигнала с помощью G-белка

Работа некоторых ионных каналов модулируется G-белками непосредственно, т.е. без участия вторичных мессенджеров. Например, связывание ацетилхолина с мускариновыми M_2 -рецепторами сердца и некоторых нейронов ведет к активации особого класса K^+ -каналов. В этом случае связывание ацетилхолина с мускариновым рецептором ведет к активации G-белка. Его активированная α -субъединица затем отделяется от

$\beta\gamma$ -димера, а $\beta\gamma$ -димер напрямую взаимодействует с особым классом K^+ -каналов, приводя их в открытое состояние. Связывание ацетилхолина с мускариновыми рецепторами, повышающее K^+ -проводимость пейсмекерных клеток в синоатриальном узле сердца – один из главных механизмов, посредством которого парасимпатические нервы вызывают уменьшение частоты сердечных сокращений.

Еще один сигнальный путь реализуется семейство мономерных ГТФ-связывающих белков или G-белков с низкой молекулярной массой (20 000–35 000 Да). К этой группе белков относят Ras-подобные и Rho-подобные мономерные ГТФ-связывающие белки участвующие в пути сигнальной трансдукции на этапе передачи сигнала от тирозинкиназы, рецептора фактора роста, на внутриклеточные эффекторы. Семейство Ras-подобных белков повсеместно распространено у млекопитающих, насекомых, дрожже и нематод; они регулируют разные аспекты клеточной пролиферации, дифференцировки и морфологии. Среди процессов, регулируемых путями сигнальной трансдукции, в которые вовлечены Ras-подобные мономерные ГТФ связывающие белки, можно назвать элонгацию полипептидной цепи в ходе белкового синтеза, пролиферацию и дифференцировку клеток, злокачественное перерождение, контроль актинового цитоскелета, связь между цитоскелетом и внеклеточным матриксом, транспорт везикул между различными органеллами и экзоцитозную секрецию.

Мономерные и гетеротримерные ГТФ-связывающие белки служат своеобразными молекулярными переключателями, они существуют в двух формах – активированной «включенной» и инактивированной «выключенной». Однако активация и инактивация мономерных ГТФ-связывающих белков требует дополнительных регуляторных белков, которые, насколько известно, не требуются для работы гетеротримерных G-белков. Мономерные G-белки активируются гуанин-нуклеотид-освобождающими белками, а инактивируются ГТФаза-активирующими белками. Таким образом, активация и инактивация мономерных ГТФ-связывающих белков контролируется сигналами, которые изменяют активность гуанин-нуклеотид-освобождающих белков или ГТФаза-активирующих белков скорее, чем путем прямого воздействия на мономерные G-белки.

Неактивные G-белки существуют главным образом в форме $\alpha\beta\gamma$ -гетеротримеров, с ГДФ. Взаимодействие гетеротримерных G-белков с присоединившим лиганд рецептором ведет к преобразованию α -субъединицы в активную форму, которая имеет повышенное сродством к ГТФ и пониженную афинность его к $\beta\gamma$ -комплексу. В большинстве гетеротримерных G-белков именно α -субъединица представляет собой структуру, передающую информацию. Активация большинства G-белков приводит к конформационному изменению α -субъединицы.

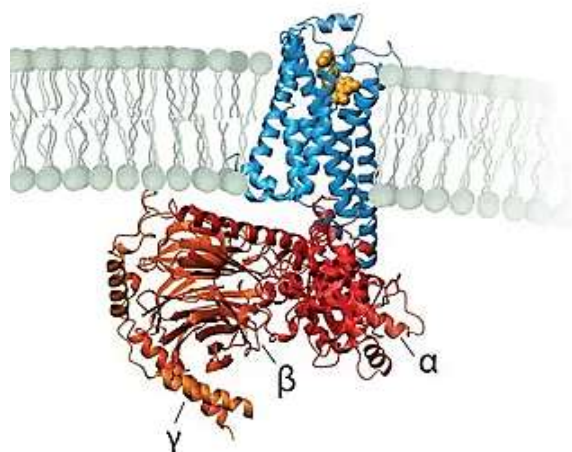


Рисунок 11 – Гетеродимеры неактивного G-белка

Рассматривают два типа гетеротримерных G-белков - Gs- и Gt-белки. Каждый тип белков активирует определенный класс ферментов и запускает разный каскад химических превращений, обладающих разным физиологическим эффектом. Активация гетеротримерных G-белков Gs-типа происходит благодаря связыванию лиганда с рецептором, которая приводит к тому, что α -субъединица связывает ГТФ и затем диссоциирует от $\beta\gamma$ -димера к аденилатциклазе. Это приводит к повышению уровня цАМФ и активации протеинкиназы А. Активация гетеротримерных G-белков Gt-типа приводит к тому, что α -субъединица взаимодействует с фосфодиэстеразой.

Еще один тип сигнального пути можно рассмотреть на примере взаимодействия рецепторов катехоламина в состав которых входит G α_q -субъединица, которая активирует фосфолипазу С. Активация гетеротримерных G-белков G α_q -типа с α_q -субъединицей происходит благодаря связыванию лиганда с рецептором и приводит к тому, что α_q -субъединица G-белков G α_q -типа активируется и затем диссоциирует от $\beta\gamma$ -димера, а далее взаимодействует с фосфолипазой С. Она расщепляет фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат на IP₃ и DAG. Это приводит к повышению уровня IP₃, который связываясь со специфичными лигандзависимыми Ca²⁺- каналами ЭПР, высвобождает из него Ca²⁺. DAG вызывает активацию протеинкиназы С (рисунок 11).

Активация протеинкиназы С происходит под действием диацилглицерола (DAG), который освобождается, когда фосфолипаза С β активируется под влиянием Ca²⁺, освобожденного из ЭПР с помощью IP₃. Кроме того, долго длящаяся активация протеинкиназы С запускается рецептор-зависимыми фосфолипазами A₂ и D. Они действуют на фосфатидилхолин – основной мембранный фосфолипид. Фосфолипаза A₂ отделяет от него жирную кислоту во втором положении и лизофосфатидилхолин. Оба эти продукта активируют определенные изоформы протеинкиназы С. Активированная протеинкиназа вызывает фосфорилирование белков через фосфорилирование из гидроксильных групп

серина и треонин аминокислотных остатков на этих белках.

РЕПОЗИТОРИЙ ГГУ ИМЕНИ Ф. СКОРИНЫ

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

Закономерная последовательность смены периодов клеточного цикла осуществляется при взаимодействии ряда белковых факторов, к которым относятся митогены (факторы, стимулирующие митоз), белки-циклины и циклин-зависимые киназы. Клетки, находящиеся в G_0 -фазе, могут вступать в клеточный цикл при действии на них специфических митогенов, таких как: эритропоэтин, факторы роста некоторых клеток (нервов, фибробластов), гормоны (в особенности эстрогены) и т.д.

Активация пролиферации. В G_1 периоде, в так называемой R-точке (точка рестрикции, первая «контрольная точка»), определяется, будет ли в дальнейшем клетка делиться или нет. Точка рестрикции делит G_1 период на два функционально различных этапа: G_{1pm} (постмитотический этап) и G_{1ps} (пресинтетический этап). В течение G_{1pm} клетка оценивает присутствующие в ее окружении ростовые факторы. Если необходимые ростовые факторы присутствуют в достаточном количестве, то клетка переходит в G_{1ps} . Клетки, перешедшие в G_{1ps} этап, продолжают нормальное прохождение всего клеточного цикла даже при отсутствии ростовых факторов. Если отсутствуют необходимые ростовые факторы в G_{1pm} периоде, то клетка переходит в состояние пролиферативного покоя (G_0 периода).

Переход клетки к G_{1ps} представляет собой сложный каскадный процесс, активируемый митогенами. Эффекты митогенов распознаются соответствующими рецепторами и реализуются по специфическим путям.

Важнейшим путем передачи пролиферативного сигнала является Ras/MAPK-путь (рисунок 6). На этом пути сигнал от тирозинкиназного рецептора передается через ряд белковых посредников, ключевым из которых является белок Ras, на митогенактивируемые протеинкиназы (МАРК). Это, в свою очередь, включает каскад фосфорилирования, приводящий в конечном итоге к фосфорилированию многих стартовых белков, индуцирующих транскрипцию ранних генов (в том числе и ответственных за синтез белков циклинов и ферментов Cdk) и обеспечивающих пролиферацию клетки.

Открытие циклинов и циклинзависимых протеин-киназ позволило правильно интерпретировать механизмы, регулирующие клеточный цикл. Циклины представляют собой группы белков, синтез которых осуществляется в зависимости от периода клеточного цикла. Циклины классифицируются на три группы:

1. периода G_1 – циклины D и E;
2. периода S- циклин A;
3. периода G_2 – циклин B.

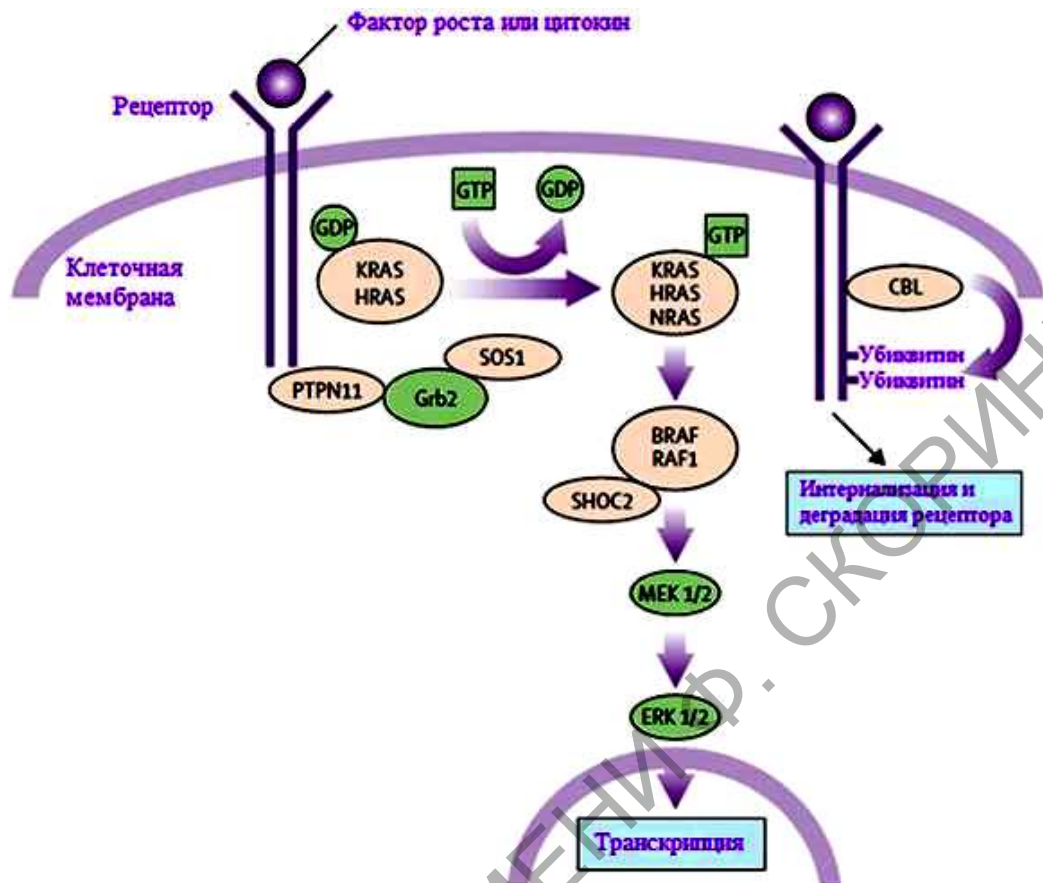


Рисунок 12 – RAS-MAPK сигнальный путь. Ростовые сигналы передаются с активированных фактором роста рецепторов к ядру

Циклины активируют циклинзависимые киназы (Cdk), образуя с ними комплекс, имеющий киназную активность. Во время образования комплексов, циклины вызывают пространственную одификацию Cdk, в результате чего протеинкиназы становятся специфичными для различных субстратов. Специфичность каталитического действия комплекса циклины/Cdk лежит в основе прохождения клеткой фаз клеточного цикла.

Основным результатом каскадного процесса, происходящего вследствие связывания ростового фактора с рецептором на поверхности клетки, является активация комплекса циклин D-Cdk4,6. Этот комплекс фосфорилирует мишени, необходимые для прохождения в S период.

Основным субстратом комплекса циклин D-Cdk4,6 является продукт гена ретинобластомы (белок Rb). Фосфорилирование белка Rb комплексами циклин D-Cdk4,6 приводит к высвобождению транскрипционных факторов E2F, которые инициируют транскрипцию генов белков, необходимых для репликации ДНК, а также генов циклина E и циклина A. Активация пары циклин E-Cdk2 ведет к инициации репликации ДНК. Циклин A экспрессируется сразу же после циклина E на границе G1 и S фаз. Активность обоих комплексов — циклин E-Cdk2 и циклин A-Cdk2 — необходима для инициации и правильного протекания ДНК-репликации, а также для гарантии того, что репликация ДНК инициируется и проходит в

течение каждого клеточного цикла только один раз. К тому же циклин A–Cdk2 способствует эффективному протеканию S-фазы, повышая транскрипцию гистоновых и других генов, необходимых для согласованной репликации.

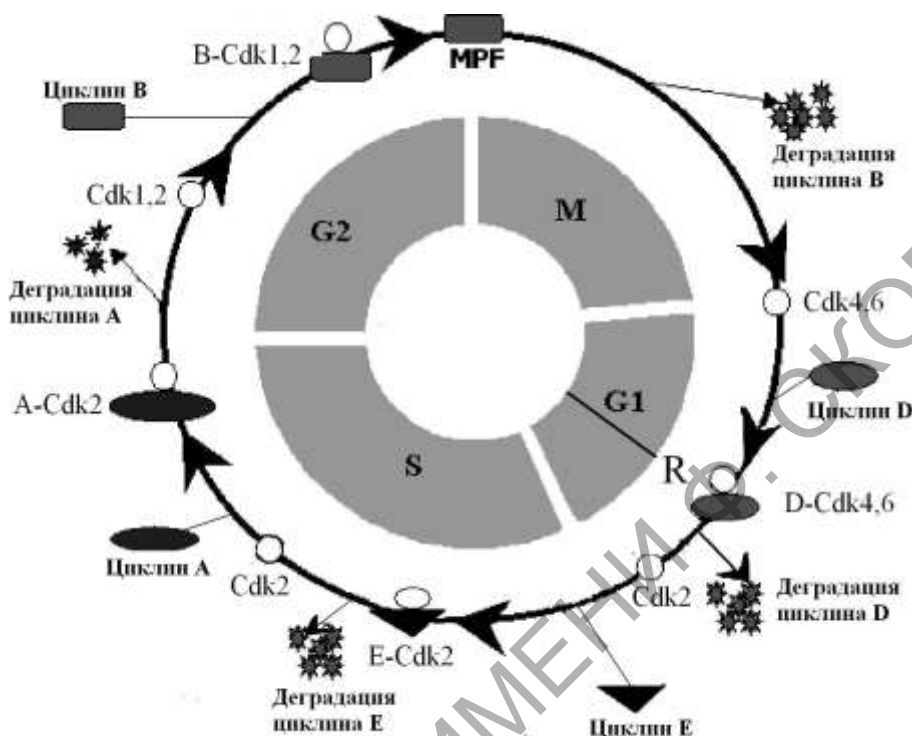


Рисунок 13 – Регуляция клеточного цикла

Регуляция G₁ периода. Остановку клеточного цикла в G₁ периоде могут вызвать: повышение уровня ингибиторов Cdk, отсутствие ростовых факторов, повреждения ДНК, внешние негативные воздействия. *Регуляция S периода.* S период – это этап клеточного цикла, когда происходит репликация ДНК. Каждая из двух дочерних клеток, которые образуются в конце клеточного цикла, должна получить точную копию ДНК материнской клетки. Именно поэтому синтез ДНК регулируется крайне жестко. При этом ДНК должна быть активирована для репликации, и тот фрагмент ДНК, который уже был удвоен, не должен вновь реплицироваться.

Репликация ДНК начинается в точке *ori*, где ORC (*Origin of replicating complex*) связывается с ДНК. Несколько компонентов этого комплекса, необходимых для синтеза ДНК, такие как белок Cdc6 и белок Mcm и некоторые другие образуют пререплекативный комплекс (pre-RC) уже в поздней M фазе или раннем G₁ периоде, что активирует ДНК для репликации. При переходе от G₁ к S периоду к pre-RC присоединяется еще ряд белков, необходимых для репликации. Для инициации репликации комплекс циклин A-Cdk2 соединяется с протеинкиназой, которая фосфорилирует ORC и инициирует репликацию. При этом белок Cdc6 отсоединяется от ORC после начала репликации и деградирует. Эти изменения препятствуют повторному запуску репликации. Комплекс циклин

A-Cdk2 так же фосфорилирует Msm белковые комплексы, что завершает синтез ДНК и запускает проверку ДНК на ошибки (вторая «контрольная точка»). Остановка в S периоде происходит вследствие повреждения ДНК.

Регуляция G₂ периода. G₂ период – это этап клеточного цикла, который начинается после завершения репликации ДНК и вплоть до начала деления. Основным регулятором прохождения G₂ периода служит комплекс циклин В-Cdk2, который активируется после завершения репликации. Остановка клеточного цикла в G₂ периоде происходит вследствие инактивации комплекса циклин В-Cdk2 (третья «контрольная точка»), который реагирует на повреждения ДНК.

Регулятором перехода от G₂ к М фазе является комплекс циклин В-Cdk1, который ингибирован белком Wee1. На протяжении G₂ периода концентрации циклин В-Cdk1 постепенно нарастает и после прохождения третьей контрольной точки циклин В-Cdk1 активирует белок Cdc25, который дефосфорилирует циклин В-Cdk1, что вызывает ингибирование и отсоединение белка Wee1 и переход в М фазу. Способность циклин В-Cdk1 активировать свой собственный активатор (Cdc25) и ингибировать свой собственный ингибитор (Wee1) предполагает, что активация циклин В-Cdk1 в митозе резко усиливается при наличии такой позитивной обратной связи

Регуляция митоза. Переход к делению активирует комплекс циклин В-Cdk2, который поддерживает процесс деления клетки, однако основным регуляторным комплексом митоза является циклин В-Cdk1. Активность комплекса циклин В-Cdk1 приводит к деградации ядерной оболочки, конденсации хроматина и формированию метафазной пластинки. Активированный комплекс циклин В-Cdk1 гарантирует, что переход из интерфазы в митоз необратим за счет его обратного фосфорилирования членами семейства фосфатаз Cdc25 (четвертая «контрольная точка»). Перед тем как клетка переходит из метафазы в анафазу, происходит деградация циклина В. Утрата активности комплекса циклин В-Cdk1 индуцирует миграцию хромосом к полюсам и деление клетки надвое.

Таким образом, на разных стадиях клеточного цикла синтезируются разные циклины и в особых случаях супрессорные белки, а также клетка проходит ряд контрольных точек, чем в совокупности и обуславливается регуляция клеточного цикла.

4. Протоонкогены и гены-супрессоры опухолей. Дополнительная регуляция клеточного цикла белком p53.

В настоящее время описаны два класса генов, кодирующих белки, непосредственно участвующие в контроле клеточного цикла: протоонкогены и гены супрессоры опухолей (антионкогены).

Протоонкогены присутствуют в нормальных клетках, функции которых связаны с процессами роста, деления и дифференциации клеток. Они кодируют факторы роста, рецепторы для факторов роста, циклины и т.д. Протоонкогены активны в эмбриональных клетках, а у взрослых – только в пролиферативных тканях (эпителиальные клетки, клетки гематопоза). В результате мутаций, которые могут происходить случайно, протоонкогены

превращаются в онкогены (например, c-bcl, c-myc, c-ras, c-jun и т.д.). Онкогены являются таким образом, аномальной гиперактивной формой протоонкогенов, которые способны вызывать избыточную пролиферацию, характерную для опухолевых клеток.

Гены супрессоры опухолей (ГСО) играют чрезвычайно важную роль в физиологии клеток. Их белковые продукты образуют сети межклеточной сигнализации с функциями, противоположными тем функциям, которые вызываются белками, кодируемыми протоонкогенами. ГСО в норме ингибируют клеточную пролиферацию и дифференциацию. Некоторые ГСО кодируют белки, контролирующие репликацию и репарацию ДНК, задерживают клетку в периоде S до полного завершения этих процессов. К таким генам относится ген человека, кодирующий белок p53. Этот ген называется TP53 и расположен в хромосоме 17 (17p13.1).

Белок p53 («Хранитель генома», «Охранник клеточного цикла») – наиболее мощный и универсальный транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл. Белок состоит из 393 аминокислотных остатков и имеет 5 доменов:

- 1) N-концевой домен, активирующий транскрипцию (англ. transcription-activation domain; TAD) (аминокислотные остатки 1-42);
- 2) Богатый пролином домен, важный для апоптотической активности p53 (АК 80-94);
- 3) ДНК-связывающий домен – «цинковый палец» (АК 100-300);
- 4) Домен, отвечающий за олигомеризацию (АК 307-355);
- 5) C-концевой домен, задействованный в отсоединении ДНК-связывающего домена от ДНК (АК 356-393).

При отсутствии повреждений ДНК белок p53 находится в неактивном состоянии и активируется только при их появлении. Результатом активации p53 является остановка клеточного цикла и репликации ДНК; при сильном стрессовом сигнале – запуск апоптоза.

В нормальных условиях в клетке экспрессируются белки p53 и Mdm2. Белок Mdm2 препятствует активирующему действию белка p53. N-концевой домен белка Mdm2 связывается с N-концевым активирующим транскрипцию доменом белка p53, в результате чего образуется комплекс Mdm2-p53 и осуществляется протеолиз p53. Этим объясняется низкая концентрация p53 в клетке в отсутствие стресса.

При повреждении ДНК происходит фосфорилирование p53 киназой АТМ (активируется путем связывания белка АТМ с двуцепочечным разрывом ДНК) по остатку Ser15 и Ser37. Данные остатки серина располагаются в той части белка p53, которая взаимодействует с белком Mdm2. Предполагается, что в фосфорилированной форме белок p53 не взаимодействует с белком Mdm2, что увеличивает период полураспада белка p53 и приводит к его активации. Активированный белок p53 является специфическим транскрипционным фактором. Гены, транскрипцию которых стимулирует белок p53, кодируют белки-компоненты апоптотической программы и белки, которые регулируют клеточный цикл. Кроме того,

активированный белок p53 формирует комплексы с неспецифическими транскрипционными факторами: белком TBP (англ. TATA-*box binding protein*), белком CBF (англ. CCAAT *binding factor*) и белком SP-1, что вызывает репрессию транскрипции. Также белок p53 индуцирует синтез продуктов генов p21, p15 и p16, которые блокируют ферменты Cdk, обеспечивающие смену периодов клеточного цикла.

Таким образом, активация белка p53 приводит к остановке клеточного цикла для репарации ДНК. При тяжелых повреждениях, не устранимых путем репарации ДНК, p53 запускает программу апоптоза.

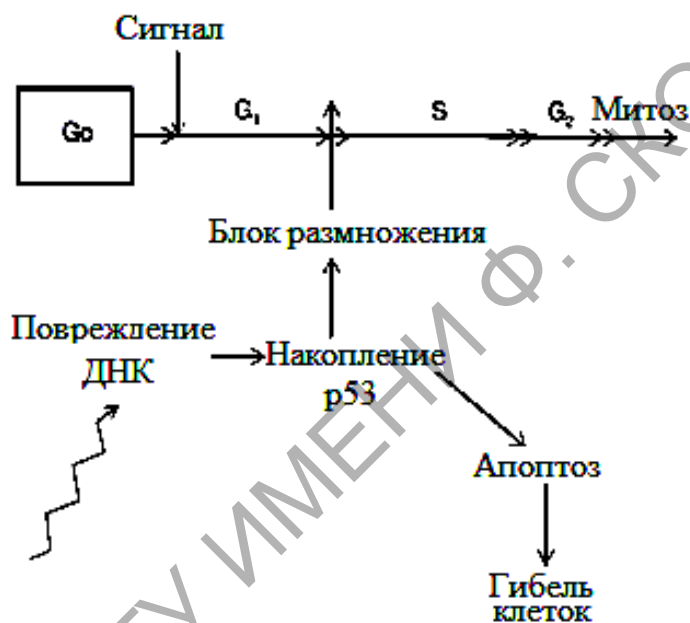


Рисунок 14 – Схема фаз клеточного цикла и процессов, защищающих геном

Апоптоз. С увеличением количества дефектов ДНК и невозможностью их устранения нарастает концентрация активированного белка p53, что инициирует процесс апоптоза. Апоптотические программы реализуются белком p53 через несколько одновременно идущих процессов:

- 1) Непосредственная активация генов каспаз - специализированных ферментов, осуществляющих апоптоз;
- 2) Взаимодействие белка p53 с инициатором апоптоза - белком Bax;
- 3) Активация p53-зависимого модулятора апоптоза PUMA (p53 upregulated modulator of apoptosis), который блокирует действие ингибитора апоптоза белка Bcl-2.

Как правило, апоптоз реализуется по митохондриальному пути в результате выхода набора апоптогенных белков из межмембранного пространства митохондрий в цитоплазму клетки. Белки-инициаторы апоптоза, прежде всего белок Bax, активированный белком p53, встраиваются в наружную мембрану митохондрий и полимеризуются. Это вызывает повышение проницаемости наружной мембраны митохондрий

(MOMP от *Mitochondrial Outer Membrane Permeabilization*). При повышении MOMP из межмембранного пространства митохондрий в цитозоль высвобождаются белки, участвующие в апоптозе: цитохром С; прокаспазы-2, -3 и -9; «фактор, индуцирующий апоптоз» белок AIF (Apoptosis Inducing Factor). Цитохром С взаимодействует с «активирующим фактором апоптотической протеазы-1» белком APAF-1 (Apoptosis Protease Activating Factor-1). Цитохром С и APAF-1 в комплексе участвуют в формировании апоптосомы. Апоптосома активирует прокаспазу-9. Каспаза-9 связывает и активирует прокаспазу-3 с образованием эффекторной каспазы-3. В результате запускается каспазный каскад, приводящий к деградации ключевых физиологических процессов и структур клетки.

Под действием каспаз гидролизу подвергаются белки ядерной оболочки, разрушается цитоскелет, расщепляются белки, регулирующие клеточную адгезию. В результате действия каспаз происходит распад регуляторных и эффекторных доменов ферментов, участвующих в репарации ДНК, мРНК-сплайсинга и ДНК-репликации. Каспазы вызывают инактивацию белков, блокирующих апоптоз, в частности расщепляется «фактор фрагментации ДНК» ингибитор DFF (DNA fragmentation factor), что приводит к активации апоптозой ДНКазы CAD (caspase-activated DNase) и расщеплению ДНК клетки.

Итогом программируемой клеточной гибели путем апоптоза является деградация клетки с фрагментацией на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной. Фрагменты погибшей клетки обычно очень быстро, в среднем за 90 минут, фагоцитируются макрофагами либо соседними клетками, минуя развитие воспалительной реакции.

Оба вида реакций защищают организм от репликации и передачи дочерним клеткам генетически поврежденного материала. Наряду с геном p53 выделяют и другие антионкогены: RB (ген ретинобластомы), DCC, APC, WT1, NF1 и др.

Инактивация функции антионкогенов и развитие опухолей. Потеря функции гена p53 (в результате мутации или делеции) приводит к утрате контроля над клеточным циклом: клетки-мутанты продолжают активно пролиферировать, несмотря на повреждения ДНК. Выявлена четкая связь между утратой функции гена p53 и развитием более 50 видов злокачественных опухолей у человека. Так, изменения гена p53 обнаружены в 55-70% случаев рака легкого, в 25-30% – рака молочной железы. Опухоли с потерей функции гена p53 характеризуются наиболее злокачественным течением. В некоторых видах опухолей (в 60% меланом и лейкозов, в 80% глиом) обнаруживаются изменения гена p16; описаны опухоли, связанные с дефектами гена p15. Клетки рака шейки матки часто содержат инактивированные гены RB и p53. Мутация гена RB обнаруживается при ретинобластоме, опухолях костей, мочевого пузыря, легкого и молочной железы. Делеция гена DCC характерна для опухолей толстой и прямой кишки. Делеция гена APC – для аденоматозного полипоза толстой кишки.

ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА

Гормоны обладают свойствами медиаторных молекул, т.е. молекул (от лат. *mediator* – посредник) при посредстве которых осуществляется передача сигнала от центра регуляции к клеткам органа или ткани. *Гормон – это сигнальная молекула с помощью, которой осуществляется взаимодействие между клетками и тканями, что обеспечивает регуляцию функций в организме.* Несмотря на то, что гормоны имеют разное химическое строение, для них характерны некоторые общие биологические свойства:

- дистантный характер действия (органы и системы, на которые действует гормон, расположены далеко от места его образования);
- высокая биологическая активность (гормоны вырабатываются железами в малых количествах, эффективны в очень небольших концентрациях, небольшая часть гормонов циркулирует в крови в свободном активном состоянии), т. е. они эффективны в чрезвычайно низких концентрациях, порядка 10^{-6} – 10^{-12} моль/л;
- строгая специфичность действия (ответные реакции на действие гормона строго специфичны и не могут быть вызваны другими биологически активными агентами);
- гормоны неустойчивы и быстро разрушаются.

Гормоны классифицируют по их химической природе на 4 класса:

1. Гормоны белковой природы:

- гормоны - сложные белки (тиреотропин, гонадотропины)
- гормоны - простые белки (соматотропин, инсулин)
- гормоны - пептиды (глюкагон, кортикотропин)

2. Производные аминокислот

- адреналин, серотонин, тироксин

3. Стероиды (производные холестерина и других полиизопренов)

- альдостерон, кортизол, половые гормоны, ретиноевая кислота

4. Эйкозаноиды (производные полиненасыщенных жирных кислот)

простагландин E1, тромбоксан A2.

1. Белковые гормоны – это полипептиды, белки и сложные белки гликопротеиды.

2. Производные аминокислот: тирозина (дофамин, норадреналин, адреналин); йодсодержащие гормоны щитовидной железы — тироксин, трийодтиронин; триптофана (серотонин, мелатонин); гистидина (гистамин). Производные аминокислоты тирозина Тироидные гормоны Дофамин (тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) Адреналин и Норадреналин

3. Стероидные гормоны (производные холестерина): глюкокортикоиды, минералокортикоиды, андрогены эстрогены и прогестерон. К этой группе можно отнести гормональную форму витамина D – кальцитриол.

4. Особо следует выделить класс биологически активных веществ, производные арахидоновой кислоты (эйкозаноиды). Эйказаноиды (от греч. *eikosi* — двадцать) состоят (как и арахидоновая кислота) из 20 атомов углерода. К ним относятся простагландины, простациклины, тромбоксаны, лейкотриены, обладающие широким спектром действия и высокой физиологической активностью, многие из них функционируют только внутри клетки.

Таблица 3 – Классификация гормонов

Полипептиды	Белки	Гликопротеиды
кортико-, меланотропин, вазопрессин, окситоцин, пептидные гормоны желудка и кишечника	инсулин, глюкагон, соматотропин	тиротропин, фоллитропин, лютропин

Химическая структура определяет особенности синтеза, транспорта, механизм взаимодействия с клетками-мишенями, период полужизни и способ инактивации гормона. От сложности строения гормона зависит продолжительность его биологического действия, например, от долей секунды у медиаторов и пептидов до часов и суток у стероидных гормонов и йодтиронинов.

Анализ химической структуры и физико-химических свойств гормонов помогает понять механизмы их действия, разрабатывать методы их определения в биологических жидкостях и осуществлять их синтез. По функциональному признаку гормоны разделяют на:

- эффекторные гормоны — действующие непосредственно на органы мишени (инсулин, СТГ, пролактин, меланотропин, вазопрессин, окситоцин);
- тропные гормоны — регулируют выделение и синтез эффекторных гормонов. Например, гормоны гипофиза, действующие на другие железы (АКТГ, ТТГ, ГТГ).
- релизинг-гормоны — гормоны гипоталамуса действующие на гипофиз (либерины и статины) и регулирующие выделение тропных гормонов.

Важным биологическим процессом является регуляция секреции гормонов, обеспечивающая их образование, выделение из клеток и поступление в кровеносное русло в количествах, необходимых для поддержания процессов метаболизма и других функций тканей и органов. Составными частями системы регулирующей являются не только гормоны, но и другие гуморальные факторы, продукты метаболизма, нейропептиды и

нервные факторы. В качестве примера рассмотрим регуляцию образования и секрецию в кровь инсулина из бета-клеток островков поджелудочной железы. При повышении уровня глюкозы в крови, вместе с выбросом инсулина в кровь, происходит повышение его биосинтеза в клетках островков Лангерганса. Снижение уровня глюкозы в крови способствует понижению секреции инсулина, повышению секреции и поступлению в кровь его гормональных антагонистов — глюкагона, вырабатываемого альфа-клетками островковых клеток, гормона роста, гидрокортизона, адреналина и норадреналина. Это координированное взаимодействие ряда гормонов обеспечивает сохранение физиологического уровня глюкозы в крови и ее метаболизм.

Кроме регуляции секреции гормонов в ответ на повышенный к ним запрос, существенное значение имеет высвобождение гормонов из их связи с белками. Изучены специфические белки, связывающие в плазме крови инсулин, тироксин, гормон роста, прогестерон, гидрокортизон, кортикостерон и другие гормоны. Гормоны и протеины связаны нековалентными связями, обладающими сравнительно низкой энергией, поэтому эти комплексы легко разрушаются, освобождая гормон. Комплекс белка и гормона дает возможность сохранять часть гормона в неактивной форме. Кроме того, эта связь защищает гормон от действия химических и ферментативных факторов. К представлению, что связанные с белками гормоны являются одной из транспортных форм в системе циркуляции и обеспечивают их резервирование, добавились другие факты: важным компонентом биологического значения этих комплексов является возможность быстрого высвобождения из них свободных, т. е. активных, гормонов.

Регуляция секреции гормонов осуществляется несколькими связанными между собой механизмами. Рассмотрим этот механизм на примере кортизола, основного глюкокортикоидного гормона надпочечников. Его продукция регулируется по механизму обратной связи, который действует на уровне гипоталамуса. Когда в крови снижается уровень кортизола, гипоталамус секретит кортиколиберин – фактор, стимулирующий секрецию гипофизом кортикотропина (АКТГ). Повышение уровня АКТГ, в свою очередь, стимулирует секрецию кортизола в надпочечниках, и в результате содержание кортизола в крови возрастает. Повышенный уровень кортизола подавляет затем по механизму обратной связи выделение кортиколиберина – и содержание кортизола в крови снова снижается. Секреция кортизола регулируется не только механизмом обратной связи. Так, например, стресс вызывает освобождение кортиколиберина, а соответственно и всю серию реакций, повышающих секрецию кортизола. Кроме того, секреция кортизола подчиняется суточному ритму; она очень высока при пробуждении, но постепенно снижается до минимального уровня во время сна. К механизмам контроля относится также скорость метаболизма гормона и утраты им активности. Аналогичные системы регуляции действуют и в отношении других гормонов.

Важное значение в регуляции секреции гормонов имеет центральная нервная система, в которой центральное положение координации и контроля функции эндокринных желез имеет гипоталамус. Здесь локализуются нейросекреторные ядра и центры, принимающие участие в регуляции синтеза и секреции гормонов аденогипофиза. Гипоталамо-гипофизарная регуляция осуществляется механизмами, функционирующими по принципу обратной связи, в которых четко выделяются несколько уровней взаимодействия.

1. Первый уровень взаимодействия – длинная цепь обратной связи – взаимодействие периферической эндокринной железы с гипофизарными и гипоталамическими центрами посредством влияния на указанные центры изменяющейся концентрации гормонов в циркулирующей крови.

2. Второй уровень взаимодействия – короткая цепь обратной связи – взаимодействие, при котором повышение гипофизарного гормона (тропного гормона, например, АКТГ) модулирует и модифицирует секрецию и высвобождение гипофизотропного гормона (кортиколиберина).

3. Третий уровень взаимодействия – ультракороткая цепь обратной связи – вид взаимодействия в пределах гипоталамуса, когда высвобождение одного гипофизотропного гормона влияет на процессы секреции и высвобождения другого гипофизотропного гормона. Этот вид обратной связи имеет место в любой эндокринной железе. Так, высвобождение окситоцина или вазопрессина через аксоны этих нейронов и посредством межклеточных взаимодействий (от клетки к клетке) модифицирует активность нейронов, продуцирующих эти гормоны.

Первый и второй уровни взаимодействия работают как системы *закрытого* типа, т.е. являются саморегулирующимися системами. Однако они отвечают на внутренние и внешние сигналы, изменяя на короткое время принцип саморегуляции (например, при стрессе и др.). Наряду с этим на указанные системы влияют механизмы, поддерживающие биологический циркадный ритм, связанный со сменой дня и ночи. Циркадный ритм представляет собой компонент системы, регулирующий гомеостаз организма и позволяющий адаптироваться к изменяющимся условиям внешней среды. Информация о ритме день-ночь передается в ЦНС с сетчатки глаза на супрахиазматические ядра, которые вместе с эпифизом образуют центральный циркадный механизм – «биологические часы». Помимо механизма день-ночь, в деятельности этих «часов» принимают участие другие регуляторы (изменение температуры тела, состояние отдыха, сна и др.).

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ

Гормональная регуляция реализуется посредством механизмов, завязанных на сигнальную трансдукцию фосфолипазы C, A2, ионы Ca^{2+} и кальмодулин. Трансдукция сигнала для катехоламинов (например, норадреналина) реализуется с помощью фосфолипазы C, которая активируется после взаимодействия лиганда с $\alpha 1$ рецептором клетки мишени. Попадание лиганда на сайт рецептора вызывает миграцию $\text{G}\alpha_q$ -субъединицы G-белка, которая активирует фосфолипазу C. Фосфолипаза C расщепляет фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат на IP₃ и DAG (рисунок 15). IP₃, связываясь со специфичными лиганд-зависимыми Ca^{2+} -каналами эндоплазматического ретикулума, высвобождает из него Ca^{2+} , т.е. повышает концентрацию Ca^{2+} в цитозоле. DAG вызывает активацию протеинкиназы C. В нестимулированной клетке этот фермент находится в цитозоле в неактивной форме. Если цитозольный уровень Ca^{2+} повышается, происходит взаимодействие Ca^{2+} с протеинкиназой C, что приводит к связыванию протеинкиназы C с внутренней поверхностью клеточной мембраны. В таком положении фермент активируется диацилглицеролом, образуемым при гидролизе фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата.

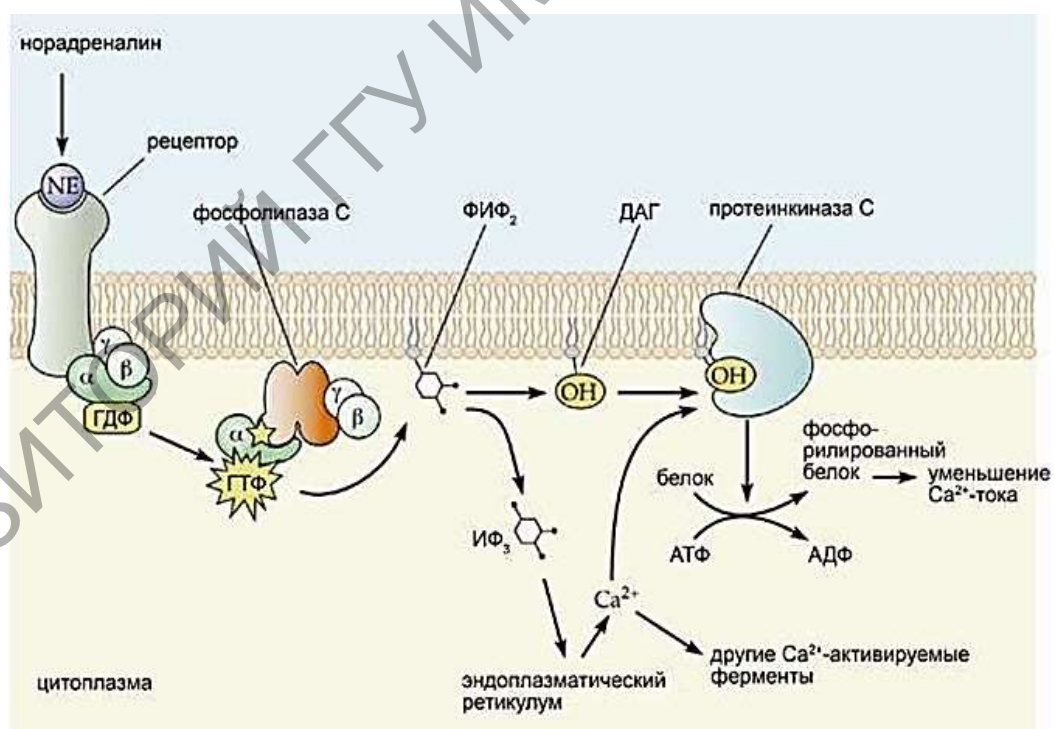


Рисунок 15 – Фосфолипаза C

Сигнальный путь арахидоновой кислоты, связанный с фосфолипазой A2, называют прямым. Непрямой путь активации арахидоновой кислоты связан с фосфолипазой C β . Арахидоновая кислота сама по себе является

эффекторной молекулой, а кроме того, служит предшественником для внутриклеточного синтеза простагландинов, простаглицлинов, тромбоксанов и лейкотриенов – важных классов регуляторных молекул. Арахидоновая кислота также образуется из продуктов расщепления диацил-глицеролов. Простагландины, простаглицлины и тромбоксаны синтезируются из арахидоновой кислоты циклооксигеназно-зависимым путем, а лейкотриены – липоксигеназно-зависимым путем. Например, противовоспалительный эффект глюкокортикоидов заключается в ингибировании фосфолипазы А₂, которая освобождает арахидоновую кислоту из фосфолипидов. Ацетилсалициловая кислота и другие нестероидные противовоспалительные средства ингибируют окисление арахидоновой кислоты циклооксигеназой.

Множество жизненно важных клеточных процессов, включая освобождение нейротрансмиттеров, секрецию гормонов и мышечное сокращение, регулируется цитозольным уровнем Ca^{2+} . Один из путей влияния этого иона на клеточные процессы заключается в его связывании с кальмодулином. Кальмодулин – белок с молекулярным весом 16. Он присутствует во всех клетках, иногда составляя до 1% их общего белкового содержимого. Кальмодулин связывает четыре иона кальция, после чего этот комплекс регулирует активность различных внутриклеточных белков, многие из которых не относятся к протеинкиназам.

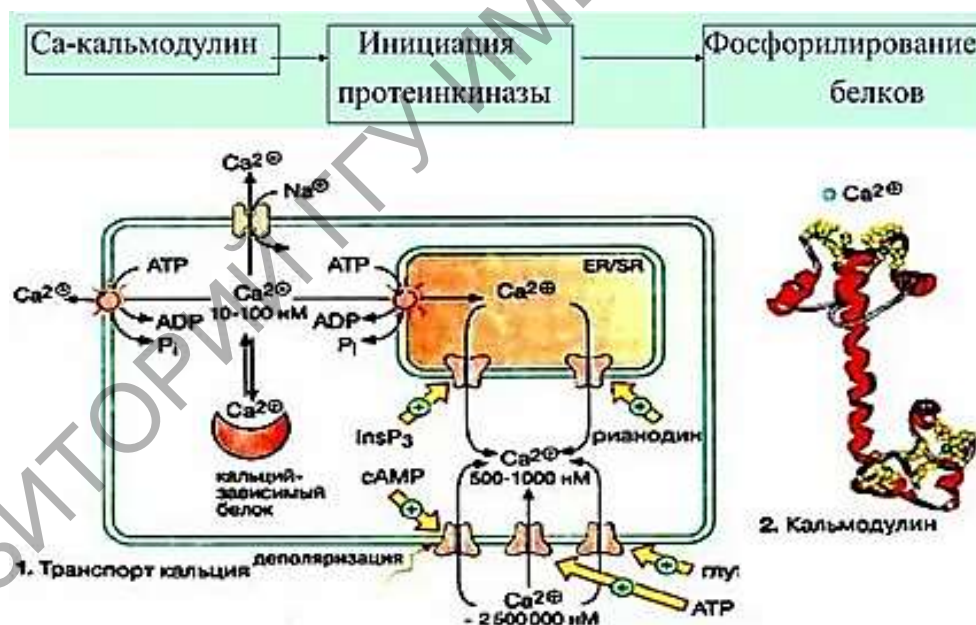


Рисунок 16 – Кальмодулин-зависимая протеинкиназа II

Комплекс Ca^{2+} с кальмодулином активирует также кальмодулин-зависимые протеинкиназы. Специфический кальмодулин-зависимые протеинкиназы фосфорилируют специфические эффекторные белки, например, регуляторные легкие цепи миозина, фосфолипазу и фактор элонгации II. Мультифункциональные кальмодулин-зависимые протеинкиназы фосфорилируют многочисленные белки ядра, цитоскелета

или мембранные белки. Некоторые кальмодулинзависимые протеинкиназы, такие, как киназа легкой миозиновой цепи и киназа фосфоорилазы, действуют только на один клеточный субстрат, тогда как другие полифункциональны и фосфорилируют более чем один субстратный белок.

Кальмодулин-зависимая протеинкиназа II относится к мажорным белкам нервной системы. В некоторых областях головного мозга на нее приходится до 2% общего белка. Эта киназа участвует в механизме, при котором увеличение концентрации Ca^{2+} в нервном окончании вызывает освобождение нейротрансмиттера по типу экзоцитоза. Ее главным субстратом служит белок под названием синапсин I, присутствующий в нервных окончаниях и связывающийся с наружной поверхностью синаптических везикул. Когда синапсин I связан с везикулами, он предотвращает экзоцитоз. Фосфорилирование синапсина I вызывает его отделение от везикул, позволяя им выбросить нейротрансмиттер в синаптическую щель путем экзоцитоза. Киназа легких цепей миозина играет важную роль в регуляции сокращения гладких мышц. Повышение цитозольной концентрации Ca^{2+} в клетках гладких мышц активирует киназу легких цепей миозина. Фосфорилирование регуляторных легких цепей миозина приводит к длительному сокращению гладкомышечных клеток.

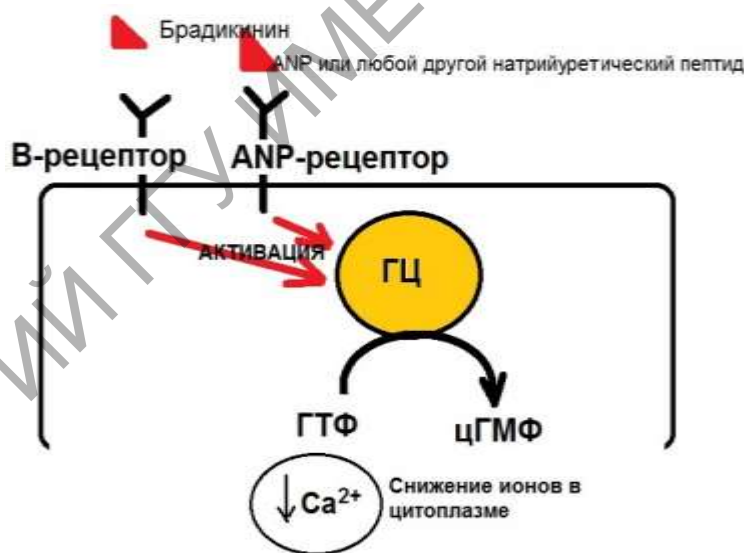


Рисунок 17 – Рецептор предсердного натрий-уретического пептида (ANP)

Гормоны и факторы роста связываются с протеинами поверхности клетки, которые имеют ферментативную активность на цитоплазматической стороне мембраны. Один из характерных экземпляров трансмембранных рецепторов с гуанилатциклазной активностью, рецептор предсердного натрий-уретического пептида (ANP). Мембранный рецептор, с которым связывается ANP, не зависит от рассмотренных систем сигнальной трансдукции. Выше было описано действие внеклеточных агонистов, которые, связываясь с мембранными рецепторами, либо активируют

аденилатциклазу через Gs-белки, либо угнетают ее через Gi. Мембранные рецепторы для ANP интересны тем, что сами рецепторы обладают гуанилатциклазной активностью, стимулирующийся связыванием ANP с рецептором.

ANP-рецепторы имеют внеклеточный ANP-связывающий домен, единственную трансмембранную спираль и внутриклеточный гуанилатциклазный домен. Связывание ANP с рецептором повышает внутриклеточный уровень цГМФ, что стимулирует цГМФ-зависимую протеинкиназу. В противоположность цАМФ-зависимой протеинкиназе, имеющей регуляторную и каталитическую субъединицы, регуляторные и каталитические домены цГМФ-зависимой протеинкиназы находятся на одной полипептидной цепи. цГМФзависимая киназа затем фосфорилирует внутриклеточные белки, что приводит к различным клеточным ответам.

Одним из примером не зависящих от G-белков гормон-эффекторных механизмов является трансдукция сигнала инсулина посредством тирозин-протеинкиназы. Взаимодействие с инсулином приводит к конформации рецептора, что активирует рецепторную тирозинкиназу и ведет к увеличению аутофосфорилирования рецептора. Связывание гормона с рецептором запускает разнообразные клеточные ответы, включая поступление в цитоплазму Ca^{2+} , увеличение Na^+/H^+ обмена, стимуляцию захвата аминокислот, глюкозы, стимуляцию фосфолипаз и др. Рецепторы гормона роста, пролактина и эритропоэтина, также как рецепторы интерферона и многих цитокинов, непосредственно не служат протеинкиназами. Однако после активации эти рецепторы образуют сигнальные комплексы с внутриклеточными тирозин-протеинкиназами, которые и запускают их внутриклеточные эффекты. Именно потому они не являются истинными рецепторами с собственной тирозин-протеинкиназной активностью, а просто связываются с ними.

Важное значение в механизме гормональной трансдукции играют Ras-подобные мономерные G-белки и опосредованные ими пути трансдукции. Лиганд, например фактор роста, связывается с рецептором, обладающим собственной тирозинпротеинкиназной активностью, что приводит к увеличению транскрипции в 10-ступенчатом процессе. Ras-подобные мономерные ГТФ-связывающие белки участвуют в пути сигнальной трансдукции на этапе передачи сигнала от рецепторов с собственной тирозин-протеинкиназной активностью (например, рецепторов фактора роста) на внутриклеточные эффекторы. Активация и инактивация мономерных ГТФ-связывающих белков требуют дополнительных регуляторных белков. Мономерные G-белки активируются гуанин-нуклеотид-освобождающими белками (GNRP), а инактивируются ГТФаза-активирующими белками (GAP).

Мономерные ГТФ-связывающие белки семейства Ras служат посредниками связывания митогенных лигандов и их тирозин-протеинкиназных рецепторов, что запускает внутриклеточные процессы, ведущие к пролиферации клеток. Когда Ras-белки неактивны, клетки не

реагируют на факторы роста, действующие через тирозинкиназные рецепторы.

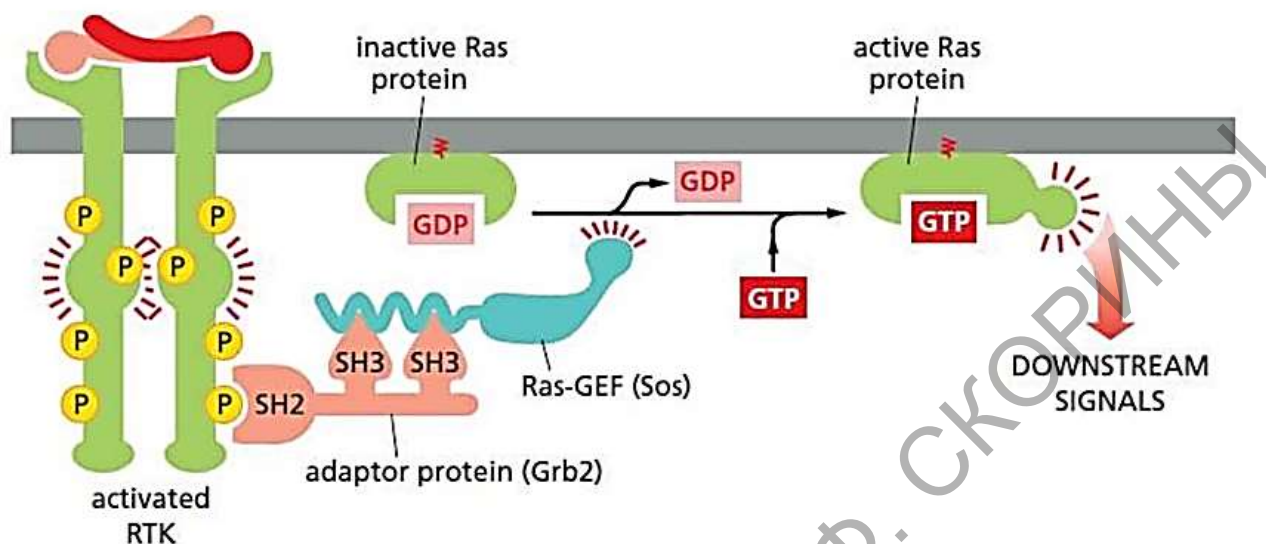


Рисунок 18 – Активация Ras пути сигнальной трансдукции

Активация Ras запускает путь сигнальной трансдукции, приводящий в конечном итоге к транскрипции определенных генов, способствующих клеточному росту. Каскад MAP-киназы (МАРК) вовлекается в ответы при активации Ras. Протеинкиназа С также активирует каскад MAP-киназы. Таким образом, каскад MAP-киназы оказывается важной точкой конвергенции для разнообразных эффектов, вызывающих клеточную пролиферацию. Более того, здесь наблюдается перекрест между протеинкиназой С и тирозинкиназами. Например γ -изоформа фосфолипазы С активируется путем связывания с активированным Ras-белком. Эта активация передается на протеинкиназу С в процессе стимуляции фосфолипидного гидролиза.

Ступени активации:

1. Связывание лиганда приводит к димеризации рецептора.
2. Активированная тирозин-протеинкиназа (RTK) фосфорилирует себя.
3. Grb2, SH2-содержащий протеин, узнает фосфотирозиновые остатки на активированном рецепторе.
4. Связывание Grb2 включает SOS (*son of sevenless*) обменный протеин гуаниннуклеотида.
5. SOS активирует Ras, формируя на Ras ГТФ вместо ГДФ.
6. Активный комплекс Ras-ГТФ активирует другие протеины физическим включением их в плазматическую мембрану. Активный комплекс Ras-ГТФ взаимодействует с N-терминальной частью серин-треонин киназы Raf-1 (известной как митоген-активирующий протеин, MAP) первой в серии последовательности активированных протеинкиназ, которые передают активационный сигнал в ядро клетки.

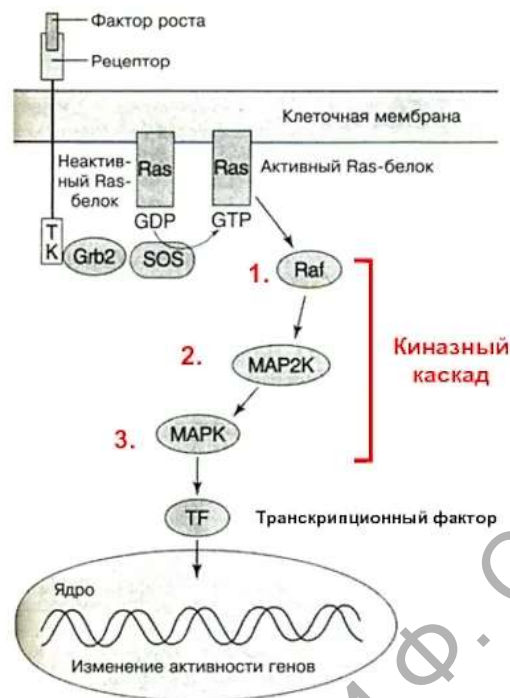


Рисунок 19 – Активация каскада МАП-киназы

7. Raf-1 фосфорилирует и активирует протеинкиназу, названную MEK, которая известна как киназа MAP-киназы (MAPKK). MEK – это мультифункциональная протеинкиназа, фосфорилирующая субстраты остатков тирозина и серина / треонина.

8. MEK фосфорилирует MAP-киназу (MAPK), которая также вызывается внеклеточным сигналом - регуляторной киназой (ERK1, ERK2). Активация MAPK требует двойного фосфорилирования на соседних остатках серина и тирозина.

9. MAPK служит важнейшей эффекторной молекулой в Ras-зависимой сигнальной трансдукции, поскольку она фосфорилирует много клеточных протеинов после митогенной стимуляции.

10. Активированная MAPK переносится в ядро, где она фосфорилирует фактор транскрипции. В целом, активированный Ras активирует MAP путем связывания с ней. Результатом этого каскада являются фосфорилирование и активация MAP-киназы, которая, в свою очередь, фосфорилирует факторы транскрипции, белковые субстраты и другие протеинкиназы, важные для деления и других ответов клеток. Активация Ras зависит от адаптерных белков, связывающихся с фосфотирозиновыми доменами на активированных факторами роста рецепторах. Эти адаптерные белки присоединяются и активируют GNR (гуанин-нуклеотидобменный протеин), который активирует Ras.

НОРАДРЕНАЛИНОВАЯ СИГНАЛЬНАЯ СИСТЕМА

Норадреналин, норэпинефрин, L-1-(3,4-Дигидроксифенил)-2-аминоэтанол — нейромедиатор, обеспечивающий химическую передачу нервного импульса в норадренергических синапсах центральной и периферической нервных системах. По химическому строению относится к биогенным аминам, у которых аминогруппа связана с пирокатехином (катехолом), входит в группу катехоламинов. Норадреналин является предшественником адреналина. По химическому строению норадреналин отличается от него отсутствием метильной группы у атома азота аминогруппы боковой цепи, его действие как гормона во многом синергично с действием адреналина.



Рисунок 20 - Норадреналин

Основными функциями норадреналина являются:

- Увеличивает мышечную силу
- Кардиотропное действие
- Стимулирует углеводный обмен
- Повышает уровень глюкозы в молочной кислоте
- Повышает гликонеогенез
- Повышает интенсивность липолиза
- Повышает артериальное давление
- Усиливает сердечные сокращения
- Уменьшает кровоток в почечных и кишечных сосудах

Норадреналин обычно служит в качестве возбуждающего медиатора, серотонин является тормозным медиатором, а дофамин работает в одних областях как тормозной, но в других как возбуждающий медиатор. Областью, где распределяется норадреналин, является практически весь мозг, тогда как серотонин и дофамин имеет более локальное распределение: серотонин влияет на структуры средней линии, а дофамин на регионы базальных ганглиев. Ацетилхолиновая система включена в ретикулярную формацию моста и среднего мозга. Здесь происходит синтез ацетилхолина,

который в большинстве случаев в мозге действует как возбуждающий медиатор.

Норадреналиновым центром служит *голубое ядро (locus coeruleus)* – небольшая область, расположенная с обеих сторон в задней части моста и среднего мозга. Голубое пятно имеется только у млекопитающих. В голубом пятне наблюдается наивысшая концентрация норадреналина по сравнению с другими исследованными ядрами мозга (900 нг/г белка). Аксоны нейронов голубого пятна связаны с корой больших полушарий, ядрами ствола, промежуточного мозга и моторными центрами спинного мозга. Голубое ядро связано с чувствительными ядрами тройничного, языкоглоточного и блуждающего нервов. Нейроны голубого пятна, способны функционировать как CO₂/рН-хемосенсоры, поэтому считают, что они составляют основную мозговую структуру, которая обеспечивает постоянство внутренней среды организма (гомеостаз).

Особенностью голубого пятна является наличие афферентных и эфферентных связей с различными отделами ЦНС. Выделены 3 восходящие системы адренергических волокон.

Первая система состоит из афферентных и эфферентных волокон, проходит вдоль *пучка Фореля* и достигает структурваролиева моста и среднего мозга.

Вторая система идет к центральному серому веществу среднего мозга и далее в область III и IV желудочков и сильвиева водопровода.

Третья система представлена медиальным пучком переднего мозга. Волокна голубого пятна достигают ядер гипоталамуса, в котором дают большое число коллатералей. Значительная часть их распределяется во всех областях новой коры. Часть аксонов голубого пятна, направляется к промежуточному мозгу и каудальному отделу конечного мозга.

Выявлена плотная норадренергическая иннервация миндалина, найдены терминали аксонов норадренергических нейронов голубого пятна в структурах среднего мозга, дорсальных ядрах шва и в хвостатом ядре. Голубое пятно посылает значительную часть аксонов и к мозжечку, в котором они обнаруживаются во всех его отделах.

Значительная часть аксонов оканчивается возле клеток Пуркинье и в клетках молекулярного слоя. Волокна голубого пятна проецируются также в спинной мозг. Терминали аксонов клеток голубого пятна обнаружены в передних и в меньшей степени в задних рогах спинного мозга. Высказывается мнение, что норадреналин является тормозным медиатором для α -мотонейронов.

Стимуляция голубого пятна или аппликация норадреналина оказывают разные влияния на центральные нейроны в зависимости от типа активированных в данный момент рецепторов. Например, наиболее выражены эффекты норадреналина в пирамидных клетках гиппокампа. Норадреналин блокирует медленную, активируемую кальцием, калиевую проводимость, которая лежит в основе следовой гиперполяризации. Эффект блокады следовой гиперполяризации значительно увеличивает число

потенциалов действия. У животных после выключения голубого пятна в первые дни отмечались выраженный гипертонус мышц и тремор. Специфической особенностью явилась атония жевательных мышц. Развивалась гиперсаливация и задержка мочеиспускания. Через 12-15 дней после разрушения голубого пятна моторные нарушения почти полностью исчезали, но сохранялась атаксия, полифагия и полидипсия.

Выдвинута гипотеза о контролирующей роли голубого пятна в метаболических процессах коры головного мозга через трофическое влияние на ее структуры. Изменения функций и состояний организма при разрушении или выключении голубого пятна предположительно связывают с изменением содержания норадреналина в различных отделах мозга. Многочисленные данные свидетельствуют о вовлечении голубого пятна в контроль поведения. Данные изменения лежат в основе нарушений механизмов памяти, обучения, поведенческих реакций и стресса. Многочисленные исследования указывают на участие голубого пятна в регуляции психоэмоционального поведения, в развитии психических расстройств и т.д.

РЕПОЗИТОРИЙ ГГУ ИМЕНИ Ф. СКОРНИЦКОГО

ДОФАМИНОВАЯ СИГНАЛЬНАЯ СИСТЕМА

Дофамин относится к биогенным аминам. Наряду с норадреналином и адреналином он входит в группу катехоламинов и играет подобно норадреналину, адреналину и серотонину важную роль в деятельности мозга как медиатор дофаминергических нейронов ЦНС. Дофамин также выполняет функцию гормона - он продуцируется (как адреналин и норадреналин) хромоаффинными клетками мозгового вещества надпочечников; на его долю приходится менее 20% от суммарного количества секретируемых здесь катехоламинов.

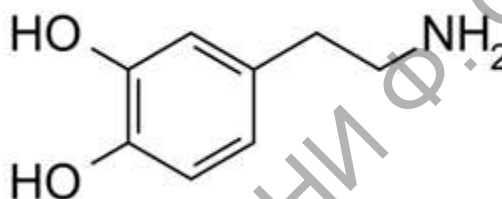


Рисунок 21 – Дофамин

Дофамин секретируется дофамин продуцирующими клетками поджелудочной железы и тем самым, вероятно, предохраняет ее и другие отделы ЖКТ от повреждения пищеварительными ферментами. Дофамин также продуцируется интрамуральными нейронами сердца, что, вероятно, необходимо для стимуляции сокращений неиннервированного сердца в эмбриональном периоде. Дофамин продуцируется и эпителиальными клетками амниона обезьян.

Как нейромедиатор и как гормон он синтезируется из аминокислоты тирозина. Вначале под влиянием тирозингидролазы образуется диоксифенилаланин, или L-дигидрооксифенилаланин, или ДОФА, из которого с участием ДОФА-декарбоксилазы образуется дофамин. В адренергических нейронах и в норадреналинсекретирующих хромоаффинных клетках надпочечников дофамин превращается в норадреналин, в адреналин продуцирующих клетках дофамин вначале превращается в норадреналин, который метаболизируется в адреналин с участием фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы (метилтрансферазы) и активной формы метионина (аденозилметионина, или SAM) как донора метильной группы.

ДОФА ключевой субстрат для образования дофамина, норадреналина и адреналина обладает чрезвычайно важным свойством - в отличие от них, ДОФА проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) из крови к нейронам мозга, что позволяет нейронам мозга использовать его для синтеза

катехоламинов. По этой причине L-ДОФА используют при лечении заболеваний, связанных с дефицитом дофамина, в том числе болезни Паркинсона.

В метаболизме дофамина участвуют катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ) и моноаминоксидаза (МАО-А и МАО-В). При участии КОМТ дофамин последовательно переходит в 3-метокситирамин, который превращается в гомованилиновую кислоту, а при участии МАО из дофамина вначале образуется дигидрооксифенилуксусная кислота (ДОФАК), а затем гомованилиновая кислота.

Пресинаптическая мембрана аксонов дофаминергических нейронов имеет в своем составе транспортер дофамина DAT1. Считается, что дефект гена, контролирующего синтез DAT1, приводит к формированию синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), а у девушек и женщин - к патологии менструального цикла и к осложненному течению беременности и климактерического периода. Мутации гена, контролирующего синтез транспортера DAT1, могут происходить у плода, если на протяжении всей беременности мать не прекращала курить. Активность DAT1 подавляют кокаин, амфетамин и 17-бета-эстрадиол.

В дофаминергической системе мозга различают 7 трактов, 3 из которых нигростриатная, мезокортикальная и мезолимбическая являются основными. Тела нейронов нигростриатной, мезокортикальной и мезолимбической систем расположены на уровне среднего мозга, образуют комплекс нейронов черной субстанции. Они составляют непрерывную клеточную сеть, проекции которой частично перекрываются, поскольку аксоны этих нейронов идут вначале в составе одного крупного тракта (медиального пучка переднего мозга), а оттуда расходятся в разные мозговые структуры. Гипоталамическим центром дофаминергической системы является аркуатное ядро гипоталамуса, аксоны которого образуют тубероинфундибулярный тракт. Этот тракт осуществляет контроль секреции пролактина. Дофамин тормозит его секрецию и поэтому содержание пролактина в плазме крови служит косвенным показателем функции дофаминергической системы мозга, что часто используют для оценки влияния на нее психофармакологических средств.

Нигростриатный тракт является самым мощным в дофаминергической системе мозга. Аксонами нейронов этого тракта выделяется около 80 % мозгового дофамина. Тела дофаминовых нейронов, образующих этот путь, находятся в основном в компактной части черной субстанции, но часть волокон берет начало также от нейронов латерального отдела вентрального поля покрышки среднего мозга. Клетки компактной части черной субстанции дают проекции в дорсальный стриатум (полосатое тело), а клетки вентрального поля покрышки – в вентральный стриатум. Нейроны этой области посылают нервные окончания к хвостатому ядру и скорлупе конечного мозга (т.е. в неостриатуме), где они секретируют дофамин.

Дофаминергическую иннервацию получают также другие структуры, в частности базальные ганглии – бледный шар (палеостриатум) и

субталамическое ядро. Тела нейронов, образующих мезокортикальный тракт, находятся в вентральной части покрышки среднего мозга, а основные проекции этих нейронов достигают префронтальной коры (поле 10 по Бродману). Тела нейронов *мезолимбическая систем* системы, расположены в покрышке среднего мозга. Их отростки идут в поясную извилину, миндалину, прилежащее ядро (n. accumbens), парагиппокампальную извилину, гиппокамп и другие структуры лимбической системы мозга. Имея обширные связи, мезолимбическая система опосредовано проецируется также на лобную кору и гипоталамус. Последние два тракта связаны с центрами удовольствия, голода и жажды, страха и тревожности, родительской мотивации, полового поведения и агрессии. В коре дофамин регулирует скорость обработки информации, скорость мышления, через центр удовольствия отвечает за положительные эмоции, связанные с получением новых знаний и творчеством.

Локализация рецепторов к дофамину показана в таблице 4.

Таблица 4 – Топография клеток-мишеней

D1	D2	D3	D4	D5
Стриатум Новая кора	Черная субстанция среднего мозга	Обонятельный бугорок Прилежащее ядро Гипоталамус	Лобная доля Продолговатый мозг Средний мозг	Гиппокамп Гипоталамус

Часть эффектов дофамина идет через гипоталамус в центры безусловных рефлексов (клетки-мишени), среди которых центр пищевого, питьевого, полового поведения. Дофамин занимает центральное место в психомоторной стимуляции. Дофамин служит модулятором психотропных эффектов голода (понижение аппетита), страха, тревожности, возрастание либидо и агрессии. Дофаминовые рецепторы локализованы в нейронах стриатума содержат типов – D1-рецепторы, увеличивающие уровень цАМФ, и D2-рецепторы, наоборот, понижающие уровень цАМФ. Баланс концентрации цАМФ является важным фактором для работы стриатума в норме. При дегенерации дофаминовых нейронов или подавлении синтеза рецепторных белков, наблюдается нарушение произвольных движений. Такие нарушения сопровождают симптоматику болезни Паркинсона: бедность движения (акинезия), замедленные движения (брадикинезия), мелкий подерг (микрография), маскоподобное выражение лица, гипертонус мышц, изогнутая поза, мышечный тремор. Избыточная активность дофаминергической системы или дофаминовых рецепторов предпосылка развития шизофрении и галлюцинаторных проявлений.

Механизм действия дофамина можно рассмотреть на примере его тормозного влияния на нейроны базальных ядер конечного мозга (бледный шар), которые принимают волокна от нейронов черного вещества среднего

мозга. Клетки бледного шара несут на своей поверхности рецепторы типа D1 и D2 – это рецепторы метаболитного действия, которые реализуют свое действие посредством метаболических изменений через каскад протеаз и работу аденилатциклазы. Каскад превращений в нейронах бледного шара с D1 рецептором, в упрощенной схеме представлен на рисунке 21.



Рисунок 22 – Последовательность действия комплекса дофамин D1-рецептор нейронов бледного шара

В результате активации протеинкиназы C в клетках бледного шара происходит инактивация ионных калиевых ионных каналов. В результате на внутренней поверхности мембраны нейронов бледного шара развивается состояние гиперполяризации, которые повышается критический порог деполяризации и вызывает тормозный эффект. Этот эффект является сигналом для «плавной» настройки активности бледного шара под текущую двигательную активность. Отсутствие дофамина приводит в активность флексорную (сгибательную) систему, и систему мотонейронов, которые контролируют активность интрафузальных мышечных волокон, т.е. волокон отвечающих за напряжение скелетной мускулатуры. Гипофункция черного вещества или аксонального тока в нигростриарном тракте ведет к гиперактивности нейронов бледного шара, которая сопровождается симптомами паркинсонизма – повышенного мышечного тонуса и тремора.

СЕРОТОНИНОВАЯ СИГНАЛЬНАЯ СИСТЕМА

В 1935 году итальянским фармакологом Витторио Эрспамером впервые было выделено вещество из слизистой желудочно-кишечного тракта, сокращающее гладкую мускулатуру. Некоторые считали, что это был всего лишь адреналин, но только через два года первооткрывателю удалось доказать, что этим веществом оказался ранее неизвестный амин. Эрспамер назвал полученное соединение «энтерамином». В 1948 году Морис Раппорт, Арда Грин и Ирвин Пейдж в Кливлендской клинике обнаружили сосудосуживающее вещество в сыворотке крови, которое назвали «серотонином». Структура данного вещества, предложенная Морисом Раппортом, в 1951 году была подтверждена химическим синтезом. В 1952 году было доказано, что энтерамин и серотонин — одно и то же вещество. В 1953 году нейрофизиологам Ирвину Пейджу и Бетти Твэрег удалось обнаружить серотонин в головном мозге.

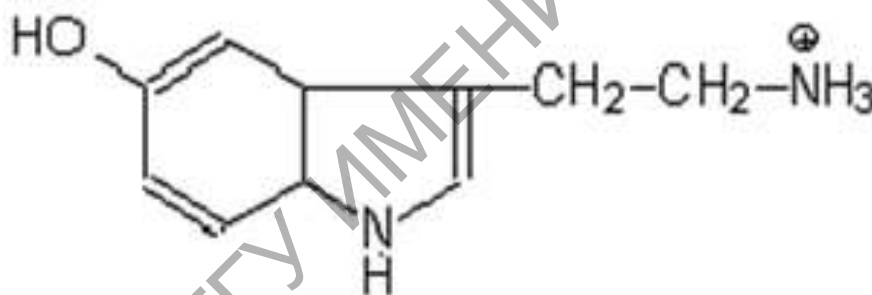


Рисунок 23 - Серотонин

После открытия серотонина началось изучение его рецепторов. В 1957 Джон Гаддум провёл ряд исследований, по итогам которых выяснилось, что серотониновые рецепторы неоднородны: способность серотонина сокращать гладкие мышцы блокировалась диэтиламидом Д-лизергиновой кислоты (ЛСД — мощный галлюциноген и психотропный препарат вёл себя как агонист серотонина в периферических тканях), а свойство возбуждать вегетативные нервные узлы предотвращалось морфином. Соответствующие рецепторы были названы «Д»- и «М»-серотониновыми рецепторами. В 90-х годах XX века с помощью методов молекулярной биологии удалось выяснить, что существуют, по крайней мере, 14 видов серотониновых рецепторов, которые отвечают за разнообразные функции серотонина.

Серотонин, 5-гидрокситриптамин, 5-НТ — относится к моноаминам, как и норадреналин, дофамин и гистамин. Моноамины поддерживают гомеостаз. По химическому строению серотонин относится к биогенным аминам, классу триптаминов. В основном серотониновая система мозга является тормозящей (соответственно, серотонин — тормозящий

нейромедиатор). Ей противопоставляется дофаминовая система, которая в основном является активирующей. Серотонин, как тканевый гормон, вызывает сокращение гладкой мускулатуры (сосуды, кишечник и т. д.). Серотонин участвует в формировании и регуляции различных физиологических параметров организма. Определяет общее качество жизни человека: тесно связан с функциями, вовлекаемыми в регуляцию настроения, сна, полового и пищевого поведения.

Серотонин образуется из аминокислоты триптофана путём её последовательного 5-гидроксилирования ферментом 5-триптофангидроксилазой и затем декарбоксилирования получившегося гидрокситриптофана ферментом триптофандекарбоксилазой. 5-триптофангидроксилаза синтезируется только в соматических серотонинергических нейронах, гидроксилирование происходит в присутствии ионов железа и кофактора птеридина.

Большая часть серотонина образуется за пределами центральной нервной системы (ЦНС), где он выступает важным нейротрансмиттером и межклеточным мессенджером, а также гормоном. Основные источники серотонина в организме – энтерохромаффинные клетки и интрамуральные нейроны ЖКТ. При проведении разбора патогенеза аллергических заболеваний необходимо учитывать, что тучные клетки также являются источником серотонина, который освобождается из них при воспалении.

Секретируемый серотонин накапливается в тромбоцитах и освобождается при агрегации. Это определяет его участие в патогенезе заболеваний, связанных с воспалением, дизрегенерацией, с нарушением моторики и микроциркуляции. Субстрат для синтеза серотонина – аминокислота триптофан. Концентрация аминокислоты может снижаться при ряде патологических состояний: травме, респираторном дистресс-синдроме, аутоиммунных заболеваниях. Серотонин синтезируется через активацию двух разных триптофангидроксилаз – TrpH1 и TrpH2, которые найдены соответственно в эндокринных клетках и нейронах.

Рецепторы серотонина представлены как метаботропными, так и ионотропными. Всего насчитывается семь типов таких рецепторов, 5-HT 1-7, причём 5-HT3-рецептор — ионотропный, остальные — метаботропные, семидоменные, связанные с G-белками. Установлено сходство метаботропных 5-HT рецепторов с рецепторами норадреналина. 5-HT1 тип, насчитывающий несколько подтипов: 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1E, которые могут быть как пре-, так и постсинаптическими, подавляет аденилатциклазу; 5-HT4 и 5-HT7 — стимулируют; 5-HT2, насчитывающий несколько подтипов: 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, которые могут быть только постсинаптическими, активирует инозитолтрифосфат. 5-HT5 также подавляет аденилатциклазу.

Для некоторых типов рецепторов обнаружены эндогенные лиганды, помимо серотонина. Это, например, 5HT-модулин (Leu-Ser-Ala-Leu), эндогенный лиганд 1B и 1D пресинаптических рецепторов, индуктор тревожности и стресса. Структура серотонина имеет сходство со структурой

психоактивного вещества ЛСД. ЛСД действует как агонист некоторых 5-НТ рецепторов и ингибирует обратный захват серотонина, увеличивая его содержание.

Под действием фермента моноаминоксидазы (МАО) серотонин превращается в 5-гидроксииндолальдегид, который, в свою очередь, может обратимо превращаться в 5-гидроксиทริปтофол под действием алкогольдегидрогеназы. Необратимо 5-гидроксииндолальдегид под действием ацетальдегиддегидрогеназы превращается в 5-гидроксииндолуксусную кислоту, которая затем выводится с мочой и калом.

Серотонин является предшественником мелатонина, образующегося под действием фермента эпифиза ААНАТ в эпифизе. Также, превращаясь с помощью МАО в 5-гидроксииндол-3-ацетальдегид, он может под действием альдегидредуктазы превратиться в триптофол, а под действием ацетальдегиддегидрогеназы-2 — в 5-гидроксииндолуксусную кислоту (5-НИАА). Серотонин может принимать участие в формировании эндогенных опиатов, вступая в реакцию с ацетальдегидом с образованием гармалола.

Нейроны серотонинергической системы, находятся в переднем (ростральном) и заднем (каудальном) ядрах шва мозгового ствола. Отростки этих клеток широко разветвлены и проецируются на большие области коры переднего мозга, его желудочковую поверхность, мозжечок, спинной мозг и образования лимбической системы. Аксоны клеток ядер шва расходятся, образуя обычные и варикозные окончания, пресинаптические окончания в которых накапливаются молекулы медиатора.

В основе работы серотонинергической системы лежит выделение серотонина (5-hydroxytryptamine – 5-НТ). Серотонин является производным пищевой незаменимой аминокислоты триптофана. Важно отметить характер взаимодействия серотонина и его рецепторов. Выделяясь в синаптическую щель он может связываться с 7-ю типами рецепторов (5-НТ1 – 5-НТ7). Рассмотрим в качестве примера возможные варианты взаимодействия серотонина с 5-НТ1 и 5-НТ2-рецепторами и последующие эффекты.

1. 5-НТ1-рецептор находится на поверхности пресинаптической мембраны – его активация тормозит экзоцитоз (выделение) любого медиатора в синаптическую щель. Вследствие чего серотонин может вызывать как возбуждающие, так и тормозящие эффекты.

2. 5-НТ2-рецептор находится на поверхности постсинаптической мембраны – вызывает постсинаптическое возбуждение в результате закрытия K^+ -каналов.

Основные эффекты активации серотониновых нейронов:

- запуск реакции сонного состояния, реакции ГАМК-нейронов,
- регуляция уровня фоновой болевой чувствительности (много серотонина – низкая болевая чувствительность и наоборот),
- блокирование слабых, шумовых, сигналов,
- торможение активности центров отрицательных эмоций.

Серотонин является тканевым гормоном, увеличивающим тонус гладких мышечных волокон в стенках кровеносных сосудов и внутренних органов.

Как тканевой гормон серотонин в небольшом количестве выделяется тромбоцитами в случае повреждения стенок сосудов. Выброс серотонина в кровь обеспечивает сокращение гладких миоцитов, вследствие чего развивается спазм (сужение) сосудов, который способствует образованию красного тромба. В случае избыточного разрушения тромбоцитов в сосудах головного мозга происходит резкий спазм, который вызывает ощущение давления в висках, вслед за которым происходит сильное расслабление сосудов и развивается сильная головная боль (мигрень).

РЕПОЗИТОРИЙ ГГУ ИМЕНИ Ф. СКОРИНЫ

АЦЕТИЛХОЛИНОВАЯ СИГНАЛЬНАЯ СИСТЕМА

Ацетилхолин (Ацх) состоит из двух молекулярных структур – остатка уксусной кислоты («ацетил») и витаминоида холина. Синтез ацетилхолина осуществляется в пресинаптических окончаниях с помощью фермента *холин ацетил-трансфераза*. В ходе экзоцитоза из нервного окончания происходит выделение ацетилхолина в синаптическую щель. После чего нейромедиатор, в силу особенностей молекулярной структуры может взаимодействовать с постсинаптическими рецепторами двух типов: никотиновыми (N-рецептор) и мускариновыми (M-рецептор). Никотиновые рецепторы – это ионотропные «быстрые» рецепторы-гибриды между рецептором и ионным каналом, которые вызывают генерацию ВПСП. Ацетилхолин – это вещество, которое нервная система использует для активации скелетных мышц, разновидности поперечно-полосатой мышцы. Это мышцы, используемые для всех типов произвольных движений, в отличие от гладкой мышечной ткани, которая участвует в ряде непроизвольных действий, таких как перемещение пищи по желудочно-кишечному тракту и сужение кровеносных сосудов.

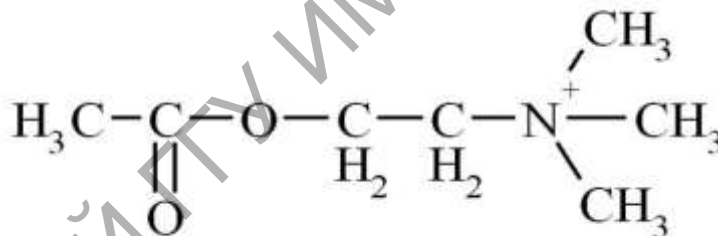


Рисунок 24 – Ацетилхолин

Фермент ацетилхолинэстераза превращает ацетилхолин в неактивные метаболиты холин и ацетат. Этот фермент в избытке присутствует в синаптической щели, и его роль в быстром выводе свободного ацетилхолина из синапса важна для правильного функционирования мышц. Некоторые нейротоксины действуют путем ингибирования ацетилхолинэстеразы, что приводит к избытку ацетилхолина в нервно-мышечном соединении, вызывая паралич мышц, необходимых для дыхания, и останавливает сердцебиение.

Обработка ацетилхолина в синапсе. После высвобождения ацетилхолин расщепляется ферментом ацетилхолинэстеразой. Как и многие другие биологически активные вещества, ацетилхолин проявляет свое действие, связываясь с рецепторами, расположенными на поверхности клеток, и активируя их. Существует два основных класса рецепторов ацетилхолина, никотиновые и мускариновые. Они названы в честь химических веществ, которые могут избирательно активировать каждый тип

рецептора, не активируя другой: мускарин – это соединение, содержащееся в грибе *Amanita muscaria*; никотин содержится в табаке. Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы представляют собой лиганд-зависимые ионные каналы, проницаемые для ионов натрия, калия и кальция. Другими словами, это ионные каналы, встроенные в клеточные мембраны, способные переключаться из закрытого в открытое состояние, когда с ними связывается ацетилхолин; в открытом состоянии они пропускают ионы.

Никотиновые рецепторы бывают двух основных типов, известных как мышечный тип и нейронный тип. Мышечный тип может избирательно блокироваться кураре, нейронный тип – гексаметониумом. Основное расположение рецепторов мышечного типа - на мышечных клетках, как более подробно описано ниже.

Рецепторы нейронального типа расположены в вегетативных ганглиях (как симпатических, так и парасимпатических) и в центральной нервной системе. Мускариновые рецепторы ацетилхолина имеют более сложный механизм и влияют на клетки-мишени в течение более длительного периода времени. У млекопитающих идентифицировано 5 подтипов мускариновых рецепторов, обозначенных с М1 по М5. Все они функционируют как рецепторы, связанные с G-белком, а это означает, что они проявляют свои эффекты через систему вторичных мессенджеров. Подтипы М1, М3 и М5 являются G_q-связанными; они увеличивают внутриклеточные уровни IP₃ и кальция путем активации фосфолипазы C.

Мышцы сокращаются, когда они получают сигналы от мотонейронов. Нервно-мышечное соединение является местом обмена сигналами. Этапы этого процесса у позвоночных происходят следующим образом:

- (1) потенциал действия достигает конца аксона.
 - (2) Ионы кальция поступают в терминал аксона.
 - (3) Ацетилхолин попадает в синаптическую щель.
 - (4) Ацетилхолин связывается с постсинаптическими рецепторами.
 - (5) Это связывание вызывает открытие ионных каналов и позволяет ионам натрия проникать в мышечную клетку.
 - (6) Поток ионов натрия через мембрану в мышечную клетку создает потенциал действия, который вызывает сокращение мышц.
- Метки: А: аксон двигательного нейрона В: терминал аксона С: синаптическая щель D: мышечная клетка Е: часть миофибриллы

Скелетные мышцы напрямую контролируются двигательными нейронами, расположенными в спинном мозге или, в некоторых случаях, в стволе мозга. Эти двигательные нейроны посылают свои аксоны через двигательные нервы, из которых они выходят, чтобы соединиться с мышечными волокнами в синапсе особого типа, называемом нервно-мышечным соединением. Когда двигательный нейрон генерирует потенциал действия, он быстро перемещается по нерву, пока не достигает нервно-мышечного соединения, где запускает электрохимический процесс, вызывающий выброс ацетилхолина в пространство между пресинаптическим окончанием и мышечным волокном.

Затем молекулы ацетилхолина связываются с рецепторами никотиновых ионных каналов на мембране мышечной клетки, в результате чего ионные каналы открываются. Затем ионы натрия поступают в мышечную клетку, инициируя последовательность шагов, которые в конечном итоге вызывают сокращение мышц.

Вегетативная нервная система контролирует широкий спектр произвольных и бессознательных функций организма. Его основные ветви - симпатическая нервная система и парасимпатическая нервная система. Вообще говоря, функция симпатической нервной системы состоит в мобилизации организма к действию. Функция парасимпатической нервной системы - привести тело в состояние, способствующее отдыху, регенерации, пищеварению и размножению; фраза, которую часто используют для описания, это «отдыхать и переваривать» или «кормить и размножаться». Обе эти вышеупомянутые системы используют ацетилхолин, но по-разному.

Симпатическая и парасимпатическая нервные системы организованы по существу одинаковым образом: преганглионарные нейроны в центральной нервной системе посылают проекции на нейроны, расположенные в вегетативных ганглиях, которые посылают выходные проекции практически во все ткани тела. В обеих ветвях внутренние связи, выступающие из центральной нервной системы в вегетативные ганглии, используют ацетилхолин в качестве нейромедиатора для иннервации (или возбуждения) нейронов ганглиев.

В парасимпатической нервной системе выходные соединения, проекции нейронов ганглия в ткани, не принадлежащие нервной системе, также выделяют ацетилхолин, но действуют на мускариновые рецепторы. В симпатической нервной системе выходные соединения в основном высвобождают норадреналин, хотя ацетилхолин высвобождается в нескольких точках, таких как судомоторная иннервация потовых желез.

Ацетилхолин в сыворотке оказывает прямое влияние на тонус сосудов, связываясь с мускариновыми рецепторами, присутствующими на эндотелии сосудов. Эти клетки реагируют увеличением производства оксида азота, который дает сигнал окружающим гладким мышцам расслабиться, что приводит к расширению сосудов.

В центральной нервной системе ACh по-разному влияет на пластичность, возбуждение и вознаграждение. ACh играет важную роль в повышении бдительности, когда мы просыпаемся, в поддержании внимания, а также в обучении и памяти. Было показано, что повреждение холинергической (производящей ацетилхолин) системы в головном мозге связано с дефицитом памяти, связанным с болезнью Альцгеймера. Также было показано, что ACh способствует быстрому сну. В стволе мозга ацетилхолин происходит из ядра Pedunculopontine и латеродорсального тегментального ядра, вместе известных как область meso pontine tegmentum или понтомезэнцефалотегментальный комплекс. В базальном переднем мозге он берет начало от базального ядра Мейнерта и медиального ядра перегородки:

В заднем мозге комплекс действует преимущественно на рецепторах M1 в стволе головного мозга, глубоких мозжечковых ядрах, ядрах Понцианских, голубое пятно, шов ядро, боковое ретикулярное ядро и нижней оливе. Он также проецируется на таламус, тектум, базальные ганглии и базальный передний мозг. Базальное ядро Мейнерта действует в основном на рецепторы M1 в неокортексе. Медиальное ядро перегородки действует в основном на рецепторы M1 в гиппокампе и частях коры головного мозга.

ACh действует как важный внутренний передатчик в полосатом теле, который является частью базальных ганглиев. Он выделяется холинергическими интернейронами. У людей, нечеловеческих приматов и грызунов эти интернейроны реагируют на заметные раздражители окружающей среды реакциями, которые во времени совпадают с реакциями дофаминергических нейронов черной субстанции.

Ацетилхолин участвует в обучении и памяти несколькими способами. Антихолинергический препарат, скополамин ухудшает усвоение новой информации людьми и животными. У животных, нарушение подачи ацетилхолина в неокортекс ухудшает усвоение простых задач распознавания, что сравнимо с получением фактической информации, а нарушение доставки ацетилхолина в гиппокамп и прилегающие области коры вызывает забывчивость, сравнимую с антероградной амнезией у людей.

Ацетилхолиновая система образована гигантоклеточными нейронами возбуждающей области ретикулярной формации. Холинергические нейроны достаточно широко представлены в мозге, но центральными областями ее являются кора (лобная, теменная, височная), гиппокамп, хвостатое тело и ядро Мейнерта (базальное ядро Мейнерта), функции, которых имеют отношение к когнитивным процессам, включая память. Функционирование холинергической системы определяют мускариновые ацетилхолиновые рецепторы – M₁ и M₂. Волокна холинергических нейронов делятся на две ветви: одна направлена вверх к более высоким уровням мозга, а другая идет вниз в составе ретикулоспинального тракта к спинному мозгу. В терминалях этих волокон секретруется *ацетилхолин*. В большинстве случаев он действует как возбуждающий нейромедиатор.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Николс, Дж. Г. От нейрона к мозгу / Дж. Г. Николс [и др.]. М. : ЕдиториалУРСС, 2003. 672 с.
- 2 Катц, Б. Нерв, мышца и синапс / Б. Катц. М. : Мир, 1969. 220 с.
- 3 Костюк, П. Г. Механизмы электрической возбудимости нервной ткани / П. Г. Костюк, О. А. Крышталь. М. : Наука, 1981. 204 с.
- 4 Кэндел, Э. Клеточные основы поведения / Э. Кэндел. М. : Мир, 1980. 599 с.
- 5 Марри, Р. Биохимия человека : в 2 т. / Р. Марри [и др.]. М. : Мир, 1993. Т. 1. 384 с.
- 6 Магура, И. С. Проблема электрической возбудимости нейрональной мембраны / И. С. Магура. Киев : Наук. думка, 1981. 208 с.
- 7 Физиология человека : в 3 т. / под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. М. : Мир, 1996. Т. 1. 323 с.
- 8 Ходжкин, А. Нервный импульс / А. Ходжкин. М. : Мир, 1965. 108 с.
- 9 Хухо, Ф. Нейрохимия : основы и принципы / Ф. Хухо. М. : Мир, 1990. 384 с.
- 10 Шмидт-Ниельсен, К. Физиология животных. Приспособление и среда : в 2 кн. / К. Шмидт-Ниельсен. М. : Мир, 1982. Кн. 2. 384 с.
- 11 Экклс, Дж. Физиология нервных клеток / Дж. Экклс. М. : Изд-во иностр. лит., 1959. 299 с.
- 12 Экклс, Дж. Физиология синапсов / Дж. Экклс. М. : Мир, 1966. 395 с.
- 13 Экклс, Дж. Тормозные пути центральной нервной системы / Дж. Экклс. М. : Мир, 1971. 168 с.
- 14 Alberts, B. Essential cell biology / B. Alberts [et al.]. New York and London : Garland Publishing Inc., 1998. 740 p.
- 14 Hille, B. Ionic channels of excitable membranes / B. Hille. Sunderland, Mass. : Sinauer Assoc., 1992. 607 p.
- 15 Kandel, E. R. Principles of neural science / E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T. M. Jessel. New York : Prentice Hall, 2000. 1414 p.

ГЛОССАРИЙ

А

Аденилатциклаза – (АЦ, англ. *adenylate cyclase, adenylyl cyclase*) – фермент, катализирует превращение АТФ в 3',5'-цАМФ (циклическую форму АМФ) с образованием пирофосфата. В процессе передачи сигнала аденилатциклаза активируется связанными с мембраной рецепторами и G-белками (GPCR), которые передают стимулы в клетку. Активация аденилатциклазы приводит к образованию цАМФ, он действует как вторичный посредник.

Адгезия (от лат. *adhaesio* – прилипание) – способность клеток слипаться друг с другом и различным субстратом, обусловленная гликокаликсом и липопотеидами плазматической мембраны.

Аденозинтрифосфорная кислота (АТФ) – макроэргическое соединение, присутствующее во всех живых клетках и обеспечивающее энергетические потребности организма. Образуется в митохондриях и пластидах.

Акваторины – интегральные мембранные протеины, формирующие поры в мембранах клеток.

Аксон (от греч. *αξων* – ось), нейрит, осевой цилиндр, редко ветвящийся, удлинённый (до 1 м) цитоплазматический отросток нейрона, проводящий нервные импульсы от тела клетки и дендритов к другим нейронам или эффекторным органам.

Акросома – производное комплекса Гольджи в головке сперматозоида; одномембранная цистерна, содержащая набор литических ферментов, необходимых для разрушения оболочек яйцеклетки при оплодотворении.

Акрсомальная реакция – слияние наружной мембраны акросомы с плазмолеммой сперматозоида, в результате чего происходит выход ферментов из акросомы и лизис оболочек яйцеклетки.

Активный транспорт – перенос молекул (ионов) через биологическую мембрану против градиента концентрации с затратой энергии. Осуществляется специальными молекулярными системами – ионными насосами.

Актин – сократительный белок животных клеток, составная часть сократительного аппарата мышечных волокон, микроворсинок кишечника и пр.; различают фибриллярный актин и глобулярный актин.

Актиновые миофиламенты (протофибриллы) – сократительный элемент поперечно-полосатых мышечных волокон, кардиомиоцитов, гладко-мышечных клеток. В скелетных мышцах диаметр актиновых филаментов составляет 5–8 нм, длина – 1,0–1,1 мкм.

Альтерация клетки – изменение структуры клетки под действием повреждающих факторов.

Антипорт – перенос веществ в противоположных направлениях.

Амитоз (прямое деление клетки) – деление клетки путем перетяжки ядра с последующей цитотомией или без нее.

Амфетамин (сокр. от α-метилфенилэтиламин) – синтетический стимулятор центральной нервной системы и анорексигенное средство, производное

фенилэтиламина. Механизм действия основан на выбросе нейромедиаторов (дофамина, норадреналина и серотонина).

Анаболизм клетки – одна из сторон жизнедеятельности клетки, представляющая собой совокупность реакций обмена веществ, приводящих к ассимиляции (усвоению, накоплению, синтезу) органических веществ в клетке.

Анафаза митоза – третья стадия митоза, во время которой хроматиды расходятся к полюсам клетки.

Анизоцитоз – различная величина клеток, в частности эритроцитов, что имеет место при ряде заболеваний системы крови.

Антиген – субстанция, которая попадает извне; организм распознаёт её как чужую. Она побуждает иммунную систему к формированию антител. Может вызвать в организме аллергическую реакцию.

Апикальный – относящийся к верхушке клетки, органа, части тела.

Аполярность клетки – отсутствие полярности в структуре клетки, т.е. отсутствие различий в строении противоположных сторон или частей клетки.

Апоптоз (программированная клеточная гибель) – способ гибели клеток в эмбриональном или постнатальном гистогенезе в результате активации факторами микроокружения внутренней программы самоуничтожения.

Атрофия клеток – уменьшение объема клеток вследствие действия на них повреждающих факторов. В отличие от дистрофии клеток уменьшение размеров атрофирующихся клеток не сопровождается глубокими нарушениями клеточного метаболизма.

Арахидоновая кислота – органическое соединение, омега-6-ненасыщенная жирная кислота. Человеческий организм может самостоятельно синтезировать её из незаменимой омега-6-ненасыщенной линолевой кислоты

Ацетилхолин – (лат. *acetylcholinum*), сокр. АЦХ – органическое соединение, четвертичное аммониевое основание, производное холина, первый открытый нейромедиатор, осуществляющий нервно-мышечную передачу, а также основной нейромедиатор в парасимпатической нервной системе. В организме быстро разрушается ферментом – ацетилхолинэстеразой. Играет важнейшую роль в таких процессах, как память и обучение.

Ацетилхолинэстераза (сокр. АХЭ, англ. AChE) – гидролитический фермент из семейства эстераз, который содержится в синапсах и катализирует гидролиз нейромедиатора ацетилхолина до холина и остатка уксусной кислоты. Реакция, катализируемая ацетилхолинэстеразой, необходима для дезактивации ацетилхолина в синаптической щели и перехода клетки-мишени в состояние покоя (например, для расслабления мышечной клетки). Поэтому ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ДФФ, зарин, зоман и V-газы, фасцикулин и некоторые другие пептиды змеиных ядов) – мощные токсины, воздействие которых на организм человека обычно приводит к смерти от судорог дыхательной мускулатуры.

Аутофаголизосома – мембранный пузырек, содержащий собственные компоненты клетки, подлежащие разрушению.

Аффинность – характеристика, количественно описывающая силу взаимодействия веществ (например, антигена и антитела).

Б

Базальная мембрана – неклеточная структура, расположенная на границе эпителиального пласта и подлежащей соединительной ткани, образованная филаментами и содержащая гликопротеины и белок, сходный с проколлагеном.

Биологическая мембрана (от лат. *membrana* – кожа, оболочка) – это структура, ограничивающая клетку и внутриклеточные органеллы, состоящая из липидов, белков и гетерогенных макромолекул.

Базальное тельце – структура, лежащая в основании каждой реснички или жгутика. По строению сходна с центриолью. При развитии ресничек или жгутика базальное тельце играет роль матрицы, на которой происходит сборка тубулиновых нитей.

Белки-мишени – локализованные в мембране трансмембранные белки, способные связываться с лигандом на наружной стороне мембраны и, тем самым, вызывать изменение активности на стороне, обращенной к цитоплазме.

Белки-циклины – семейство белков-активаторов циклин-зависимых протеинкиназ (CDK) (*cyclin-dependent kinases*) — ключевых ферментов, участвующих в регуляции клеточного цикла эукариот. Циклины получили своё название в связи с тем, что их внутриклеточная концентрация периодически изменяется по мере прохождения клеток через клеточный цикл, достигая максимума на его определенных стадиях.

Бластомеры – клетки, образующиеся в результате дробления зиготы у многоклеточных животных, при котором отсутствует рост клеток в период между делениями, вследствие чего при очередном делении объем каждого бластомера уменьшается вдвое.

Бластула – многоклеточный зародыш, имеющий однослойное строение (один слой клеток), стадия в развитии зародыша, которую проходят большинства животных.

В

Вакуоли (от франц. *vacuole* и лат. *vacuus* – пустой) – полости в цитоплазме животных и растительных клеток, ограниченные мембраной и заполненные жидкостью.

Веретено деления (ахроматиновое веретено) – это система микротрубочек в делящейся клетке, обеспечивающая расхождение хромосом в митозе и мейозе, формируется в прометафазе и распадается в телофазе.

Вакуоль сократительная (пульсирующая вакуоль) – особый тип вакуолей в клетках некоторых, чаще всего подвижных одноклеточных водорослей и простейших. Обладают способностью ритмично пульсировать, удаляя излишек воды из организма.

Вакуолярная система – мембранная система цитоплазмы, включающая в себя комплекс Гольджи и эндоплазматический ретикулум с его гранулярной и агранулярной частями.

Вещество Ниссля – скопления уплощённых цистерн гранулярной эндоплазматической сети в нейронах.

Винкулин – белок, входит в состав вставочных дисков, скрепляющих кардиомиоциты между собой. Он также обеспечивает организованное функционирование сократительных белков сердца. Старение сопровождается снижением продукции винкулина клетками сердца и, по мере уменьшения его концентрации, сокращения миокарда становятся дезорганизованными и менее эффективными.

Включения – непостоянные структуры цитоплазмы клетки, появляющиеся и исчезающие в зависимости от уровня метаболизма.

Вторичный мессенджер – химическое соединение внутри клетки, вовлеченное в инициацию ответа на сигнал от химического носителя (например, гормона), который не может проникнуть в клетку-мишень.

Г

Г

Гамета – половая (репродуктивная) гаплоидная клетка животных и растений, обеспечивающая передачу наследственной информации.

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота – тормозной нейромедиатор в центральной нервной системе позвоночных

Гастрюла (лат. *gastrula* – желудок, чрево) – стадия зародышевого развития многоклеточных животных, следующая за бластулой, особенность которой образование зародышевых листков – слоёв клеток.

Гастрюляция – сложный процесс морфогенетических изменений, сопровождающийся размножением, ростом, направленным перемещением и дифференцировкой клеток, в результате чего образуются зародышевые листки.

...генез (от греч. *genesis* – происхождение, возникновение) – часть сложных слов, означающая происхождение, процесс образования.

Гамета – половая (репродуктивная) гаплоидная клетка животных и растений, обеспечивающая передачу наследственной информации.

Гематоксилин – гистологический краситель, получаемый из сандалового дерева. Растворим в воде, спирте и глицерине. В растворе обладает основными свойствами, благодаря чему хорошо выявляет структуры ядра, которые содержат нуклеиновые кислоты.

Гемоглобины – красные железосодержащие пигменты крови и гемолимфы, обратимо связывающие молекулярный кислород. Обеспечивают перенос O_2 от органов дыхания к тканям и углекислоты от тканей к органам дыхания, участвуют в поддержании рН крови. **Гаплоидия** – одинарный набор хромосом, в котором каждая хромосома представлена лишь в единичном числе.

Ген – основная физическая и функциональная единица наследственности, несущая информацию от одного поколения к другому. Г. представляет собой специфическую последовательность нуклеотидов в ДНК, а у некоторых вирусов — в РНК, детерминирующих или нуклеотидную последовательность транспортных РНК (тДНК), рибосомных РНК (рДНК), последовательность аминокислот в белках; состоят из кодирующих (экзоны) и не кодирующих (интроны) последовательностей. Термин введен В. Иогансенем в 1909 г. и нередко заменяется понятиями «наследственный фактор».

Генотип (от *ген* и греч. *typos* – отпечаток) – генетическая (наследственная) конституция организма, совокупность всех наследственных задатков данной клетки или организма.

Геном (*genom*) – совокупность генов, характерных для гаплоидного набора хромосом данного вида организмов. Основной гаплоидный набор хромосом.

Гетерохроматин (*heterochromatin*) – часть хроматина, находящаяся в конденсированном состоянии в интерфазе клеточного цикла, как правило, реплицируется позже эухроматина и в основном составлен высокоповторяющимися последовательностями; ДНК в составе Г. чаще всего не транскрибируется; термин «Г» предложен Э. Хейтцем в 1922 г.

Гетерохроматин факультативный – гетерохроматин одной из двух половых X-хромосом (у млекопитающих и человека), гены которого не транскрибируются.

Гетерохроматин конститутивный – хроматин, образованный нетранскрибируемой ДНК.

G-белки – белки, локализованные на внутренней поверхности плазматической мембраны, которые соединены с гуанозин три- и дифосфатами (ГТФ и ГДФ). Передают сигналы с внешней стороны мембраны через трансмембранные рецепторы (G-белок сопряженный рецептор) к аденилатциклазе, которая катализирует формирование внутри клетки вторичного переносчика - циклической АМФ.

Гетеротримерный G-белок – мембранно-связанные гетеротримерные G-белки, активируются при связывании лиганда-агониста с G-связанным метаботропным рецептором. Они состоят из трёх субъединиц, называемых «альфа» (G α), «бета» (G β) и «гамма» (G γ). Последние две субъединицы $\beta\gamma$ диссоциируют совместно при связывании лиганда с рецептором и функционально составляют дуплет, поэтому называются «бета-гамма-комплекс» (« $\beta\gamma$ -комплекс») или «бета-гамма-димер» (« $\beta\gamma$ -димер»).

Гетерохрония – одновременность появления закладок тех или иных органов у развивающихся зародышей.

Гетероморфоз – появление в результате регенерации иной структуры на месте утраченной.

Гиалоплазма (от греч. *hyalos* – стекло) – основная плазма, матрикс цитоплазмы, сложная бесцветная коллоидная система в клетке, способная к обратимым переходам из золя в гель.

Гиалуроновая кислота – кислый мукополисахарид, составной компонент соединительной ткани.

Гиперплазия – избыточное увеличение количества клеток в результате интенсивного их размножения.

Гипертрофия – увеличение объема клеток и тканей за счет нарастания массы клеток, а не вследствие их размножения.

Гипертрофия регенерационная – способ регенерации утраченных структур, заключающийся в увеличении размеров остатка органа без восстановления исходной формы.

Гипобласт – внутренний листок клеток, образующийся при расслоении клеточной массы эмбриобласта бластоцисты. Определяет развитие внезародышевой энтодермы и энтодермы зародыша.

Гипогенезия – недоразвитие органов или их частей.

Гипоморфоз – регенерация с частичным замещением ампутированной структуры.

Гипоплазия – недоразвитие клеток, их комплексов и тканей в связи с нарушениями нормального хода гистогенеза.

Гипотрофия – уменьшение объема клеток и тканей вследствие ухудшения их питания.

Гипоталамус (лат. *hypothalamus* – камера, отсек) – область в промежуточном мозге, включающая в себя группы клеток, которые регулируют нейроэндокринную деятельность мозга и гомеостаз организма.

Гипохромазия – слабое окрашивание красителями клеточных структур.

Глия – структура нервной системы, образованная специализированными клетками различной формы, которые заполняют пространства между нейронами или капиллярами, составляя 10% объема мозга.

Гистоны – белки, содержащиеся в ядрах клеток растений и животных, богатые остатками аргинина и лизина, определяющими их щелочные свойства.

Гликокаликс (от греч. *glykys* – сладкий и лат. *callum* – толстая кожа) – гликопротеидный комплекс, ассоциированный с наружной поверхностью плазматической мембраны в животных клетках.

Гликоген – резервный полисахарид грибов, животных и человека, содержащийся во всех тканях и легко гидролизующийся до глюкозы. Является трофическим включением клетки. Накапливается в большом количестве в клетках печени.

Гликолиз (от греч. *glykys* – сладкий и... *лиз*) – путь Эмбдена – Мейергофа – Парнаса, ферментативный анаэробный процесс негидролитического распада углеводов (гл. обр. глюкозы) до молочной кислоты.

Гликолипиды – липиды, содержащие углеводный фрагмент. Присутствуют в тканях животных, растений и некоторых микроорганизмов. Входят в состав плазмолеммы, играют важную роль в явлениях межклеточной адгезии, обладают иммунными свойствами.

Гликопротеиды – сложные белки, содержащие углеводы. К гликопротеидам относят белки плазмы крови (трансферрин, фибриноген, иммуноглобулины и др.), белки секретов слизистых желез (муцины), опорных тканей (мукоиды),

некоторые ферменты (панкреатическая рибонуклеаза Б), гормоны (тиротропин), структурные белки плазмолеммы.

Глобулярные белки – белки, полипептидные цепи которых свёрнуты в компактные сферические или эллипсоидные структуры (глобулы).

Гомео... (от греч. *homoios* – подобный, одинаковый) – часть сложных слов, соответствующих по значению словам «сходный», «подобный», «тот же».

Гомеостаз – состояние равновесия в организме в отношении разных функций и химического состава жидкостей и тканей.

Гормоны – это специальные химические посредники, регулирующие работу организма. Они выделяются железами внутренней секреции и перемещаются по кровотоку, стимулируя определенные клетки.

Д

Дендрит (от греч. *dendron* – дерево) – короткий ветвящийся цитоплазматический отросток нейрона длиной до 700 мкм, проводящий нервные импульсы к телу нейрона (перикариону).

Деполаризация – мембраны, уменьшение разности потенциалов у находящейся в состоянии физиол. покоя клетки между её цитоплазмой и внеклеточной жидкостью, т.е. понижение потенциала покоя.

Десмозин – аминокислота, входящая в состав фибриллярного белка эластина. Обеспечивает поперечную сшивку молекул белка, образуя ковалентные мостики между полипептидными цепями, что обуславливает эластичность, а также нерастворимость эластина в воде и щёлочи.

Десмосомы (от греч. *desmos* – связь и *soma*) – специализированные контактные участки шириной около 30 нм между животными клетками, распространенные в эпителиальных тканях.

Детерминация (от лат. *determinatio* – ограничение) – латентная дифференцировка, возникновение качеств, различий между частями развивающегося организма на стадиях, предшествующих появлению морфологически различимых закладок органов и тканей. Термин предложен К. Гайдером в 1900.

Диацилглицерин (англ. DAG, diacylglycerol) – это глицерид, состоящий из двух жирных кислот, связанных с молекулой глицерина эфирными связями. Пример такого соединения, показан на рисунке — это диацилглицерол, состоящий из глицерина, пальмитиновой кислоты и олеиновой кислоты. Диацилглицеролы могут иметь различные комбинации жирных кислот, связанных с C1 и C2 положениями.

Диктиосома (от греч. *diktyon* – сеть и *soma*) – структурно–функциональная единица комплекса Гольджи, представленная стопкой из 5–20 параллельных плоских мембранных мешочков (цистерн), расположенных на расстоянии 20–25 нм.

ДНК – высокомолекулярный полимер, состоящий из четырех дезоксирибонуклеотидов (А, Т, Ц, Г), аperiodическим чередованием которых кодируется генетическая информация вирусов, бактерий и высших организмов. ДНК может быть однонитчатой (*ss*ДНК), как, напр., у некоторых

вирусов, или двунитчатой (*ds*ДНК) у всех высших организмов. У двунитчатой ДНК две комплементарные нити закручены в спираль, одна нить вокруг другой с противоположной ориентацией (антипараллельны, 5' → → 3' и, наоборот, 3' → 5'). Две нити удерживаются вместе водородными связями между комплементарными основаниями (А = Т; Г = Ц). ДНК способна к самоудвоению, что обеспечивает генетическую преемственность между поколениями в процессе размножения.

Дофамин – нейромедиатор, является одним из химических факторов внутреннего подкрепления, служит частью «системы вознаграждения» мозга, вызывает чувство удовольствия, влияет на процессы мотивации и обучения.

Дофа – дигидроксифенилаланин: физиологически активное соединение, образующее промежуточный продукт в процессе синтеза катехоламинов (дофамина, адреналина и норадреналина) из основной аминокислоты тирозина.

Дофаминовые рецепторы – класс трансмембранных метаболитических G-белок-связанных клеточных рецепторов, играет важную роль в функционировании ЦНС позвоночных. Дофаминовые рецепторы участвуют в процессах мотивации, обучения, тонкой моторной координации, модулирования нейроэндокринных сигналов. Этот класс включает пять типов рецепторов: D1, D2, D3, D4 и D5.

Ж

Жгутик – одномембранный органоид специального назначения, участвующий в процессах движения. В единственном типе клеток человека, имеющих жгутик – сперматозоидах – содержится в норме только один жгутик длиной 50–70 мкм.

Жизненный цикл – свойственная данному виду последовательность развития от какого-либо этапа до его повторения. Жизненный цикл клетки – время существования клетки от деления до ее смерти или следующего деления.

З

Зародышевые листки – слои тела зародышей животных, возникающие во время гаструляции.

Зигота – клетка, возникающая при слиянии двух гамет или соматических клеток, выступающих как гаметы. Зигота содержит диплоидный набор хромосом, состоящий из двух гаплоидных, несущих генетическую информацию по отцовской и материнской линиям.

Зиготена – стадия профазы I мейоза, характеризующаяся началом конъюгации гомологических хромосом, которые формируют бивалент.

И

Интеграция (от лат. *integratio* – восстановление, восполнение, от *integer* – целый), целесообразное объединение и координация действий разных частей целостной системы.

Интегрин – трансмембранные гетеродимерные клеточные рецепторы, взаимодействующие с внеклеточным матриксом и передающие различные межклеточные сигналы. От них зависит форма клетки, её подвижность, они участвуют в регулировке клеточного цикла.

Ионные каналы – надмолекулярные системы мембран живой клетки и её органоидов, имеющие липопротеидную природу и обеспечивающие избирательное прохождение различных ионов через мембрану.

Ионные насосы – молекулярные структуры, встроенные в мембрану и осуществляющие транспорт ионов в сторону более высокого электрохимического потенциала; функционируют за счёт энергии гидролиза АТФ или энергии, высвобождающейся в ходе переноса электронов по дыхательной цепи.

Иммиграция – один из способов гастрюляции, состоящий в выселении клеток бластодермы внутрь бластоцеля с образованием внутреннего зародышевого листка – энтодермы. Остающиеся в бластодерме клетки дают первичную эктодерму.

Инвагинация – один из способов гастрюляции, при котором происходит впячивание вегетативной части бластулы внутрь бластоцеля. При этом образуется гастрюла в виде двухслойного мешка, стенки которого составляют эктодерма и энтодерма. Гастроцель сообщается с внешней средой через бластопор.

Инволюция – 1) нормализация увеличенных размеров ткани; 2) редукция или упрощение морфологических характеристик органов и тканей; 3) возрастная атрофия органов и тканей.

Ингибитор – агент, подавляющий или замедляющий физиологические, химические или ферментативные реакции.

Инкапсулированный – окруженный капсулой или содержащий ее в своем составе. Например, инкапсулированный механорецептор – тельце Пачини, инкапсулированные бактерии.

Интеграция – объединение клеток в систему, установление между ними взаимосвязи и взаимообусловленности в процессе их развития.

Интегрины — это трансмембранные гетеродимерные клеточные рецепторы, взаимодействующие с внеклеточным матриксом и передающие различные межклеточные сигналы. От них зависит форма клетки, её подвижность, они участвуют в регулировке клеточного цикла.

Интерфаза – промежуток времени между двумя стадиями митоза – процесса собственно деления клетки. В это время клетка выполняет присущие ей функции.

К

Кальмодулинзависимая протеинкиназа – серин/треонин-специфичная протеинкиназа, которая регулируется комплексом Ca^{2+} /кальмодулина. CaMKII участвует во многих сигнальных каскадах и считается важным медиатором обучения и памяти, необходим для гомеостаза Ca^{2+} и обратного захвата в кардиомиоцитах, транспорта хлорида в эпителии положительного

отбора Т-клеток, и активации CD8 Т-клеток. Неправильная регуляция СаМКII связана с болезнью Альцгеймера, синдромом Ангелмана и сердечной аритмией.

Кадгерин – основной класс молекул клеточной адгезии, обеспечивающие кальций-зависимое гомофильное соединение клеток в плотных тканях организма. Кадгерины, помимо участия в механическом соединении клеток друг с другом, важны для развития организма, образования слоев и групп клеток, узнавания клеток друг другом, передачи сигналов.

Кариоплазма (от *карио...* и *плазма*) – кариолимфа, ядерный сок, содержимое клеточного ядра, в которое погружены хроматин, ядрышки, а также различные внутриядерные гранулы.

Катехоламины – физиологически активные вещества, которые являются медиаторами и гормонами. Основные регуляторные функции катехоламинов осуществляются через мозговое вещество надпочечников и адренергические нейроны.

Катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ) – фермент для инактивации катехолэстрогенов – эстрогенных дериватов, некоторые метаболиты которых обладают канцерогенным и ДНК-повреждающим действиями. Снижение активности КОМТ ведет к инактивации катехолэстрогенов, что служит фактором риска развития рака молочной железы.

Кариолемма (кариотека) – ядерная оболочка, содержащая поры и состоящая из двух мембран: внешней и внутренней, между которыми находится перинуклеарное пространство.

Кариолиз (кариолизис) – 1) дегенеративные изменения клеточного ядра, сопровождающиеся сильным набуханием, утратой способности к окрашиванию хроматина (хромолиз) с последующим полным его исчезновением, а также растворением всего ядра; 2) исчезновение интерфазной структуры клеточного ядра, связанное с переходом его в состояние деления.

Кариопикноз – сморщивание ядер и конденсация хроматина в бесструктурные массы.

Кариоплазма (нуклеоплазма, кариолимфа) – жидкое основное вещество клеточного ядра.

Кариорексис – посмертное изменение клеточного ядра, проявляющееся в распаде (разрыве) хроматина на интенсивно окрашивающиеся части. После разрыва ядерной оболочки хроматиновые глыбки попадают в цитоплазму и там рассасываются.

Каспазы (англ. *caspases*) – ферменты имеющие цистеин в активном сайте и разрезающие белки-мишени по аспарагиновой кислоте.

Кератины – белки наружного слоя кожи и её производных (волос, шерстного покрова, перьев, когтей, копыт, рогов и т.п.), которые обуславливают механическую прочность кожи и кожных образований.

Киназы – ферменты, катализирующие перемещение фосфатной группы из высокоэнергетического положения (как в АТФ) в другую молекулу.

Клеточная мембрана, плазматическая мембрана, плазмалемма (*cytolemma*, *plasmalemma*), мембрана, отделяющая цитоплазму клетки от наружной среды или от оболочки клетки.

Кинетосома, базальное тельце – органелла эукариот, цилиндрическая структура из микротрубочек, располагающаяся в основании жгутика или реснички

Коллаген – фибриллярный белок, составляющий основу коллагеновых волокон соединительной ткани (кость, сухожилие, хрящ, связки и т.д.) и обеспечивающий её прочность.

Комплекс гольджи – аппарат Гольджи, пластинчатый комплекс (*complexus lamellosus*), клеточный органоид, выполняющий ряд важных функций; открыт К. Гольджи (1898) в нервных клетках.

Коммитирование – ограничение возможностей развития вследствие детерминации.

Компенсация – частное проявление приспособления для возмещения нарушенной структуры и функции при болезни.

Коннексоны – «двойные» поры, получающиеся за счёт совмещения друг с другом пор, принадлежащих контактирующим мембранам двух клеток.

Конъюгация – форма полового процесса (вид агаметогамии), при котором сливаются генеративные ядра вегетативных клеток. Конъюгация характерна для простейших и водорослей.

Коферменты (от лат. *co* вместе и – *ферменты*), коэнзимы, органические соединения небелковой природы, входящие в состав активного центра некоторых ферментов.

Кураре (вурали) – южно-американский яд растительного происхождения, приготовляемый, главным образом, из коры растения *Strychnos toxifera*, и растений из семейств *Menispermaceae* и *Loganiaceae*. Токсическое свойство яда обеспечивается алкалоидами из группы кураринов.

Л

Лиганд – небольшая молекула (например, активаторы, субстраты и ингибиторы активности фермента), связанная с белком нековалентными связями; ион или молекула, которая связывает другие химические компоненты, образуя сложный комплекс.

Лимбическая система — совокупность ряда структур головного мозга, расположенных на обеих сторонах таламуса, непосредственно под конечным мозгом.

Лимфокины – биологически активные вещества, синтезируемые и выделяемые всеми популяциями лимфоцитов под действием антигена или неспецифического активатора, осуществляющие кооперацию, координация и регуляция функции клеток, участвующих в иммунном ответе.

Липофусцин – гранулы коричневого пигмента липопротеидной природы из жиросодержащих продуктов лизосомного переваривания, образование которого связано с окислением фосфолипидов и жиров.

М

МАРК – митоген-активируемая протеинкиназа, группа внутриклеточных сигнальных путей, содержащих одну из митоген-активируемых протеинкиназ контролирует транскрипцию генов, пролиферацию, подвижность клеток, апоптоз и другие процессы. Внеклеточные стимулы ведут к активации МАРК через сигнальный каскад (Ras/МАРК-каскад). К членам семейства МАРК относятся белки Raf, киназы ERK1 и 2 (*extracellular signal-regulated kinases*); киназы МЕК (МЕКК – *mitogen activated extracellular kinases kinases*) и др.

Матрикс внеклеточный – структурированное содержимое внеклеточного пространства (в основном волокна, комплексы белков, жиров и углеводов).

Медиаторы (лат. *mediator* – посредник) – физиологически активные вещества, посредством которых в нервной системе осуществляются контактные межклеточные взаимодействия; вырабатываются нервными и рецепторными клетками.

Мезолимбический путь (система, тракт) – один из дофаминергических нервных путей, связывающий вентральную область покрышки среднего мозга и чёрную субстанцию с различными структурами лимбической системы. Опосредованно проецируется также на лобную кору и гипоталамус. Мезолимбический тракт играет существенную роль в механизмах памяти, эмоций, обучения и нейроэндокринной регуляции, он считается важным в продуцировании чувств удовольствия.

Межклеточное вещество – составная часть соединительной ткани организма, представленная плазмой крови, лимфой, волокнами (коллагеновые, эластические, ретикулярные) и основным веществом.

Межклеточные контакты – возникают в местах соприкосновения клеток в тканях и служат для межклеточного транспорта веществ и передачи сигналов.

Меланосомы (греч. *melas, melanos* – чёрный и *soma*) – цитоплазматические структуры меланоцитов и меланофоров, на белковом матриксе которых синтезируются пигменты меланины и откладываются в виде меланопротеиновых комплексов.

МЕК 1 и 2 (МЕКК, – *mitogen activated extracellular kinases kinases*) – митогенактивируемые экстрацеллюлярные киназы киназ, которые активируются путем фосфорилирования RAF белками. МЕК фосфорилируют ERK1 и 2, которые в свою очередь фосфорилируют факторы, поступающие в ядро.

Мессенджер – это внутриклеточные сигнальные молекулы, высвобождаемые в ответ на стимуляцию рецепторов и вызывающие активацию первичных эффекторных белков.

Метаботропный рецептор – локализованный в плазматической мембране трансмембранный белок, способный связываться с лигандом на наружной стороне мембраны и, тем самым, вызывать изменение активности на стороне, обращенной к цитоплазме. Часто используется для обозначения участка молекулы, который делает возможным связывание лигандов.

мРНК-процессинг – комплекс процессов образования зрелых молекул РНК и белков в клетке; включает ряд последовательных расщеплений молекулы-

предшественника эндонуклеазой или протеазами с образованием конечных, функционально активных продуктов (например, 41S-, 32S-, 20S-pРНК у многих эукариот – промежуточные; 5,8S-, 18S-, 28S-pРНК – конечные) и деградации «избыточных» участков; у эукариот П. мРНК включает этап вырезания интронов и образования зрелой молекулы в результате сплайсинга; также к системе П. относят различные модификации – например, метилирование отдельных оснований и др.

Метилирование – процесс присоединения к нуклеотиду ДНК метильной группы.

Миелоидная ткань (от греч. *myelos* – костный мозг и *eidos* – вид) – кроветворная ткань, образующая у позвоночных основной кроветворный орган – красный костный мозг.

Миелоциты (от греч. *myelos* – костный мозг и *цит*) – одна из форм клеток кроветворной (миелоидной) ткани красного костного мозга у позвоночных.

Микрофибриллы (промежуточные филаменты) – белковые нити толщиной около 10нм, образованные белковыми молекулами, сплетенными друг с другом.

Миофибриллы (от *мио...* и *фибриллы*) – сократимые нити в саркоплазме поперечнополосатых мышечных волокон, обеспечивающие мышечное сокращение.

Микрофиламенты – тонкие белковые нити диаметром 5–7 нм, лежащие в цитоплазме поодиночке, в виде сетей или пучками.

Митотическая (или пролиферативная) активность – количество тканевых клеток, делящихся митозом, по отношению ко всем клеткам в составе данной тканевой системы. Показателями митотической активности являются митотический индекс и пролиферативный пул.

Митотический коэффициент (индекс) – доля митотически делящихся клеток в ткани.

МЕК – это мультифункциональная протеинкиназа, фосфорилирующая субстраты остатков тирозина и серина / треонина.

Модуляция – обратимое изменение формы клетки, не связанное с ее дифференцировкой, а происходящее вследствие давления, натяжения и прочих воздействий.

Моноаминоксидаза (МАО) – фермент, осуществляющий катаболизм моноаминов посредством их окислительного дезаминирования; МАО метаболизирует как эндогенные моноамины – нейромедиаторы и гормоны, так и экзогенные – попадающие в организм с пищей или в лекарствах и психоактивных веществах.

Морфаллаксис – регенерация путем перестройки регенерирующего участка, при которой не происходит значительных формообразовательных процессов.

Морфометрия – измерение размеров различных частей органов, клеток и структурных элементов ткани.

Мотонейрон – нейроны передних рогов спинного мозга.

Мукополисахариды – комплекс белка и полисахарида в котором углеводная часть доминирует.

Мукопротеиды – комплекс белка и углеводов (мукоиды) в котором белковая часть доминирует.

Мышечное веретено – сложный рецепторный орган в скелетных мышцах наземных позвоночных. Играет важную роль в организации движений, входит в систему проприоцепторов, участвует в формировании мышечного чувства.

Н

Натрий-Калиевый насос – белок, пронизывающий всю толщу мембраны, который постоянно накачивает ионы калия внутрь клетки, одновременно выкачивая из нее ионы натрия; при этом перемещение обоих ионов происходит против градиентов их концентраций.

Нейротрансмиттеры – это химические передатчики сигналов между нейронами и от нейронов на эффекторные (исполнительные) клетки; создают возможность объединения отдельных нейронов в целостный головной мозг и позволяют ему успешно выполнять все его многообразные и жизненно необходимые функции.

Нейроглия (от *нейро...* и греч. *glia* – клей) – совокупность вспомогательных клеток нервной ткани.

Нейрон (от греч. *neuron* – жила, нерв) – нервная клетка, нейроцит, основная структурная и функциональная единица нервной системы, обладающая специфическими проявлениями возбудимости.

Нейрофибриллы (от *нейро...* и *фибриллы*) – нитчатые структуры цитоплазмы нейрона.

Нейрофиламенты – промежуточные нити в нейронах, один из элементов цитоскелета, образованный телами нейрофиламентного триплета.

Нейрула – эмбриональная стадия развития у хордовых животных, характеризующаяся образованием зачатка центральной нервной системы и замыканием ее в нервную трубку, а также интенсивным гистогенезом.

Некроз – гибель клеток в результате их повреждения.

Нексус – щелевидное соединение.

Неоплазия – патологический процесс образования и роста опухоли вследствие автономной пролиферации клеток и нарушения нормальных механизмов, контролирующей клеточную пролиферацию и рост ткани.

Нервное волокно (от лат. *neurofibra*) – отросток нейрона (аксон), покрытый оболочками и проводящий нервные импульсы от перикариона к нервному окончанию.

Нервное окончание (*terminatio nervi*) – специализированное образование в конечном разветвлении отростков нейрона, лишённых миелиновой оболочки, которое служит для приёма или передачи сигнала.

Норадреналин, норэпинефрин – нейромедиатор, обеспечивает химическую передачу нервного импульса в норадренергических синапсах центральной и периферической нервных системах. По химическому строению относится к биогенным аминам, у которых аминогруппа связана с пирокатехином (катехолом), входит в группу катехоламинов.

Нуклеотиды – органические вещества, состоящие из пуринового или пиримидинового основания, сахара рибозы (дезоксирибозы) и фосфорной кислоты; составная часть нуклеиновых кислот и многих коферментов (НАД, НАДФ, кофермента А и др.). Являются мономерами нуклеиновых кислот. Н. также называют нуклеозидфосфатами: аденозинмонофосфат (АМФ), гуанозинмонофосфат (ГМФ), цитидинмонофосфат (ЦМФ), уридинмонофосфат (УМФ) и тимидинмонофосфат (ТМФ). Н. являются некоторые макроэргические соединения, напр. АТФ.

О

Олигодендроглия (от греч. *oligo* – мало, *dendron* – дерево и *glia* – клей, т.е. глия с малым количеством отростков) – группа разнообразных мелких клеток – олигодендроглиоцитов с короткими немногочисленными отростками.

П

Паранекроз – совокупность неспецифических обратимых изменений цитоплазмы, возникающих под воздействием различных агентов: нагревание, изменение рН и др.

Перикарион (от *peri...* и греч. *karyon* – орех, ядро) – это тело нейрона без отростков, центральное образование нервной клетки, содержащее ядро, окружённое веществом Ниссля, и клеточными органоидами.

Пейсмейкер – водитель ритма гладкомышечных органов, генерирующий ритмические импульсы возбуждений, задающие частоту медленных волн, и частоту сокращений самих органов.

Пептидный гормон – класс гормональных соединений, содержащих от 3 до 200 аминокислотных остатков.

Перинуклеарное пространство – пространство между наружной и внутренней мембраной ядра; ширина пространства составляет около 20-40 нм.

Пермеазы (лат. *perteo* – прохожу, проникаю) – белки-переносчики, участвующие в активном транспорте веществ через мембраны.

Пероксидазы – ферменты класса оксидоредуктаз; катализируют окисление полифенолов, аминов, жирных кислот, цитохрома (цитохромпероксидаза) и др. соединений с помощью перекиси водорода.

Пессимальное торможение – торможение, которое развивается в синапсах под действием множественной импульсации.

Пикноз – одна из форм клеточной дегенерации, наблюдаются уменьшение размеров ядра клетки, его уплотнение, сморщивание и интенсивное закрашивание гомогенной массы хроматина (гиперхроматоз) с последующим распылением хроматина на мелкие глыбки, подвергающиеся рассасыванию. В основе этого процесса лежит уплотнение коллоидов ядерного вещества в связи с потерей воды.

Пиноцитоз (от греч. *pinō* – пью, выпитываю и ...*цит*) – захват клеточной поверхностью и поглощение клеткой жидкости.

Плазмагены (от *плазма* и *ген*) – гены, расположенные в ДНК органоидов цитоплазмы (митохондриях, хлоропластах) и др. внеядерных элементов.

Плазмодесмы (от *плазма* и греч. *desmos* – связь), цитоплазматические нити, соединяющие протопласты соседних клеток.

Пролиферация (от лат. *proles* – отпрыск, потомство и *fero* – несу) – это увеличение числа клеток путём митоза, приводящее к росту ткани, в отличие от других способов увеличения её массы, например вследствие отёка.

Протеогликаны – гликозаминогликаны, ковалентно связанные с белком, присутствующим во внеклеточном матриксе соединительной ткани.

Протеазы – ферменты, катализирующие гидролиз белков, т.е. расщепление пептидных связей, которыми соединены остатки аминокислот в белковых молекулах. Синоним: пептидазы.

Протеинкиназы – ферменты, катализирующие присоединение к молекуле белка фосфатной группы (групп) в местах расположения остатков серина, треонина или тирозина.

Протеинкиназа С – семейство белковых киназ ферментов, которые участвуют в контроле функции других белков через фосфорилирование из гидроксильных групп серина и треонина аминокислотных остатков на этих белках.

Протеинфосфатазы – фермент, который удаляет фосфатная группа из фосфорилированного аминокислотного остатка его субстрат белок.

Протомиофибриллы – тонкие белковые нити; структурные субъединицы миофибрилл.

Процессинг РНК – совокупность процессов в клетках эукариот, которые приводят к превращению первичного транскрипта в зрелую РНК.

Р

Ранвье перехват (по имени Л. А. Ранвье) – перехват узла, участок аксона, не покрытый миелиновой оболочкой, промежуток между двумя смежными шванновскими клетками, образующими миелиновую оболочку нервного волокна в периферической и ЦНС у позвоночных.

Раздражимость – способность живых организмов отвечать на определенные внешние воздействия специфическими реакциями.

Регенерационная гипертрофия – увеличение количества и размеров клеток, а также объема сохранившейся части органа при неполной регенерации.

Регенерация – восстановление организмом утраченных или поврежденных органов и тканей, а также восстановление целого организма из его части.

Реотаксис клеток – движение некоторых клеток против тока жидкости, либо по ходу тока жидкости.

Ras/MAPK-путь – сложный разветвленный путь внутриклеточной передачи сигнала у эукариот. На этом пути сигнал от тирозинкиназного рецептора передается через ряд белковых посредников, ключевым из которых является белок Ras, на митогенактивируемые протеинкиназы (MAPK), которые

активируют друг друга путем фосфорилирования и фосфорилируют транскрипционные факторы. Следствием этого является изменение генной экспрессии, увеличение роста и дифференцировки клеток.

Ras-белки – регуляторные мембраносвязанные G-белки, состоящие из 189 аминокислотных остатков. Они осуществляют один из первых этапов передачи сигнала извне клетки и, как правило, регулируют размножение клеток. В соответствии с характером посттрансляционной модификации имеется три изоформы Ras: N, H и K. Некоторые мутации могут приводить к постоянной активации Ras, что нарушает регуляцию деления клеток. Ошибки в регуляции Ras могут привести к росту опухоли и метастазированию.

Raf-белки – это серин/треониновые киназы, активируемые с помощью Ras-белков. Состоят из двух доменов, из которых С-терминальный является каталитическим. Известны три изоформы Raf – A, B и C. Каждая изоформа различается по активности. Raf путем фосфорилирования активирует одну из цитоплазматических MAPK – MEK – серин/треониновую киназу (прежде известную как MAP киназа киназа, MAPKK). Далее следует каскад последовательной активации протеинкиназ. Непосредственно MEK или другие MAPK фосфорилируют факторы, поступающие в ядро.

Рибонуклеиновая кислота (РНК) — чаще всего однонитчатый полинуклеотид, характеризующийся наличием в нем сахара рибозы и урацила (вместо дезоксирибозы и тимина в ДНК). Обеспечивает передачу генетической информации (информационная иРНК и транспортная тРНК), служит в качестве структурного каркаса для рибосом (рибосомная рРНК) и выполняет ферментативные функции (рибозимы). Около 90% всей клеточной РНК составляет рРНК, около 8% составляет тРНК, а на долю иРНК приходится менее 2%. У эукариот молекулы РНК, как правило, транскрибируются в виде больших молекул (предшественников про-РНК), а затем путем сплайсинга и др. посттранскрипционных модификаций преобразуются в активные (зрелые) формы, имеющие меньшие (иногда существенно) размеры. У про- и эукариот функции РНК сильно различаются. У многих вирусов вся генетическая информация вместо ДНК содержится в одно- и двунитчатых РНК.

p53 (белок p53) – это транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл. p53 выполняет функцию супрессора образования злокачественных опухолей, соответственно ген TP53 является антионкогеном.

Rho ГТФазы – семейство клеточных сигнальных белков, «малых» (около 21 кДа) G-белков, относящихся к суперсемейству Ras. Белки этого семейства регулируют многие аспекты внутриклеточной динамики актина. Они обнаружены практически во всех клетках эукариот, включая дрожжи и некоторые растения. Наиболее изучены 3 белка этого семейства: Cdc42, Rac1 и RhoA. Rho ГТФазы являются молекулярными переключателями и играют важную роль в клеточной пролиферации, апоптозе, экспрессии генов и во множестве других общих клеточных функциях.

Рецептор – локализованный в плазматической мембране трансмембранный белок, способный связываться с лигандом на наружной стороне мембраны и,

тем самым, вызывать изменение активности на стороне, обращенной к цитоплазме. Часто используется для обозначения участка молекулы, который делает возможным связывание лигандов.

Рецептор катехоламинов $\alpha 1$ – G-белок рецептор (GPCR), связанный с G гетеротримерного G-белком; состоит из трех гомологичных подтипов, включая $\alpha 1A$ –, $\alpha 1B$ – и $\alpha 1D$ –адренергический; изменяет конформацию под действием норадреналина и адреналина, передает сигнал в центральной и периферической нервной системе.

Рефрактерность – это неспособность клетки воспринимать нервный импульс, отсутствии возбудимости при действии раздражителя вследствие изменения состояния мемbrane.

С

Серотонин – 5-гидрокситриптамин, 5-НТ – нейромедиатор, относится к моноаминам, которые поддерживают гомеостаз, как тканевый гормон, вызывает сокращение гладкой мускулатуры; часто называют «гормон счастья».

Сенситизация – изменение реакции организма на наличие чужеродных веществ

Сигнальный пептид – участок из 15-30 аминокислотных остатков на N-конце белка, который, как полагают, участвует в секреции (прохождении через клеточную мембрану) белка. После выделения белка из клетки сигнальный пептид удаляется.

Симпласт (от греч. *syn* – вместе и *plastos* – вылепленный, образованный) – это строение ткани, характеризующееся отсутствием границ между клетками и расположением ядер в сплошной массе цитоплазмы.

Синапсы (от греч. *synapsis* – соединение, связь) – специализированные функциональные контакты между возбудимыми клетками (нервными, мышечными, секреторными), служащие для передачи и преобразования нервных импульсов. Термин ввёл Ч. Шеррингтон в 1897.

Синцитий (от греч. *syn* – вместе а *...цит*) – это строение ткани, при котором клеточные границы не полностью отделяют клетки друг от друга, и обособленные участки цитоплазмы с ядрами связаны между собой цитоплазматическими перемычками.

Синкарион (от греч. *syn* – вместе и *karyon* – ядро) – ядро дробления или ядро зиготы, образующееся в результате слияния мужских и женских пронуклеусов. Оболочки пронуклеусов в месте их контакта разрушаются, и их содержимое объединяется под общей ядерной оболочкой.

Сома (от греч. *soma* – тело) – совокупность клеток многоклеточного организма (кроме половых).

Стероидные гормоны – группа физиологически активных веществ стероидной природы, регулирующих процессы жизнедеятельности у животных и человека.

Стриатум – стриопаллидарная система головного мозга, включающая в себя хвостатое ядро и скорлупу чечевицеобразного ядра, которые участвуют в регуляции движения.

Сфинголипиды – класс сложных липидов. Встречаются в миелиновой оболочке нервов, мембранах клетки.

Т

Таллин – высокомолекулярный белок цитоскелета, концентрированный в областях контакта клетки с субстратом и в лимфоцитах, при межклеточных контактах; способен связывать интегрины с цитоскелетом.

Тирозинкиназа – тирозин-специфичная протеинкиназа (англ. *tyrosine kinase*) – фермент подкласса протеинкиназ, группы киназ (фосфотрансфераз); катализируют перенос фосфатного остатка от АТФ на тирозиновый остаток специфических клеточных белков-мишеней.

Теломера – концевой участок хромосомы, иногда богатый гетерохроматином, играющим роль в сохранении целостности хромосомы за счет предотвращения слипания Т.; при концевых делециях возможно спонтанное «залечивание» Т. порциями гетерохроматина, локализованными в др. участках генома.

Теломераза – фермент группы трансфераз, контролирующей размер, количество и нуклеотидный состав теломер хромосом; впервые выделена у инфузории *Tetrahymena thermophila*.

Тонофибриллы – специальные органойды клеток типа метаплазматических образований, возникающие в результате специфической дифференцировки цитоплазмы эпителиальных клеток.

Тонофиламенты – продольные структурные субъединицы тонофибрилл, состоящие из фибриллярных белков. Могут иметь трубчатое строение. Диаметр тонофиламентов составляет 6–15 нм.

Тотипотентность – свойство клеток реализовать генетическую информацию ядра, обеспечивающую их дифференцировку, а также развитие до целого организма.

Точка рестрикции (точка R) – наиболее чувствительная точка фазы G1 клеточного цикла. Дойдя до точки рестрикции, клетки обычно перестают делиться, пока не получат сигнала, побуждающего их вступить в следующую фазу. В точке рестрикции происходит торможение роста клеток при неблагоприятных условиях, например при увеличении их плотности или при голодании. В этом случае клетка может остановиться и выйти из цикла в фазу G0.

Трансдукция (*transduction*) – передача (перенос) генетической информации от одной клетки (донора) к другой (реципиенту) с помощью вируса (бактериофага), что приводит к изменению наследственных свойств клеток; Т. была открыта Дж. Ледербергом и Н. Циндером в 1952 г. у *Salmonella typhimurium* и фага P22.

Транскрипция — синтез молекул РНК на ДНК- или РНК-матрице, осуществляемый ДНК-зависимой или РНК-зависимой РНК-полимеразой. Т. — первый этап реализации генетической информации, записанной в ДНК,

осуществляемый с участием фермента РНК-полимераза у прокариот и не менее 3 типов РНК-полимераз, транскрибирующих гены у эукариот.

Трансляция — синтез белка (полипептидной цепи) на рибосомах с использованием в качестве матрицы мРНК. Т. состоит из этапов инициации, реакций аминоацилирования молекул тРНК, элонгации (удлинения) полипептидных цепей и терминации синтеза. Процесс Т. начинается с того, что 5'-лидирующий конец мРНК связывается с рибосомой. Затем мРНК движется через рибосому и служит матрицей для построения полипептидной цепи. Доставку аминокислот на рибосомы к месту синтеза белка осуществляют тРНК. Каждая тРНК присоединяется своим антикодоном к соответствующему кодону мРНК, определяя последовательность аминокислот в полипептидной цепи. Синтез полипептидной цепи начинается с аминоконца (*N*-конец) и заканчивается карбоксильным концом (*C*-конец). Изменение скорости трансляции мРНК регулирует экспрессию генов.

Трансммиттеры – физиологически активные вещества, передающие информацию от одной клетки к другой через специальные межклеточные контакты.

Трансферазы – класс ферментов (в классификации ферментов первая цифра – 2), катализирующих обратимые процессы переноса различных групп атомов (например, аминные, ацильные, фосфатные и др.) от одних молекул к другим; разделение на подклассы – в зависимости от структуры переносимой группы; известно около 450 Т.

У

Унипорт – перенос веществ в одинаковом направлении.

Ф

Факторы роста – это соединения, способные стимулировать рост, пролиферацию и/или дифференцировку живых клеток. Как правило, это пептидные или стероидные гормоны. Факторы роста функционируют как сигнальные молекулы для взаимодействия между клетками. Примерами являются цитокины и гормоны, связываемые специфическими клеточными рецепторами.

Факторы транскрипции – вспомогательные белки, облегчающие РНК-полимеразам прохождение основных этапов транскрипции (инициацию, элонгацию и терминацию), а также обеспечивающие избирательный характер транскрипции.

Фагоцитоз – активное захватывание и поглощение микроскопических инородных живых объектов (бактерии, фрагменты клеток) и твёрдых частиц одноклеточными организмами или некоторыми клетками многоклеточных организмов. Явление обнаружено И. И. Мечниковым в 1882.

Фагоциты (от *фаго...* и *...цит*) – специализированные защитные клетки соединит, ткани животных и человека, способные к фагоцитозу.

Фаголизосома – разновидность вторичных лизосом, образующаяся при слиянии фагосомы с первичной лизосомой, содержащей гидролитические ферменты.

Фагосома – пузырек, отделившийся от клеточной мембраны фагоцита и содержащий поглощенную частицу.

Ферменты – вещества белковой природы, присутствующие во всех живых клетках, направляющие, регулирующие и многократно ускоряющие биохимические процессы в них; играют важнейшую роль в метаболизме.

Фибриллы (от лат. *fibrilla* – волоконец, ниточка), нитевидные структуры цитоплазмы, выполняющие в клетке двигательную или скелетную функции, состоят из протофибрилл, содержат белок – актин, специальные клетки имеют также миозин.

Филаменты (от лат. *filamentum* – нитевидное образование, нить) – общее название внутриклеточных цитоплазматических фибриллярных белковых структур.

Фимбрии – нитевидные придатки, расположенные на полюсах некоторых бактериальных клеток, участвующие в прикреплении клеток к субстрату и передаче наследственной информации.

Флип-флоп переход – перескок молекулы с одной поверхности бислоя мембраны на другую.

Фосфолипаза – группа ферментов (класс гидролазы), катализируют процесс гидролиза фосфолипидов. В зависимости от положения гидролизуемой связи в фосфолипиде различают 4 основных класса фосфолипаз: А, В, С и D.

Фосфодиэстераза – группа ферментов, гидролизующих фосфодиэфирную связь; к ним относятся ДНКазы, РНКазы, цАМФ-фосфодиэстеразы, цГМФ-фосфодиэстеразы, фосфолипаза С и фосфолипаза D; участвуют в регуляции сигнальных путей.

Фосфолипаза С – это класс мембранно-ассоциированных ферментов, которые расщепляют фосфолипиды непосредственно перед фосфатной группой; играют важную роль в физиологии эукариотических клеток, в частности в путях передачи сигналов.

Фосфолипиды – сложные липиды, сложные эфиры многоатомных спиртов и высших жирных кислот.

Фосфатидилхолин – группа фосфолипидов, содержащих холин, одна из самых распространенных молекул клеточных мембран.

Фосфорилирование – процесс переноса остатка фосфорной кислоты от фосфорилирующего агента-донора к субстрату, катализируемый ферментами и ведущий к образованию сложных эфиров фосфорной кислоты.

Х

Холин – четвертичное аммониевое основание, катион гидроксиэтилтриметиламмония, предшественник ацетилхолина.

Хроматиды – (от греч. *chroma* – цвет и *eidos* – подобный) – продольные половинки хромосом, состоящие, в свою очередь, из хромонем. В последних различают хромофибриллы, содержащие ДНК. Хроматиды в качестве

составной части хромосом выступают в период профазы и метафазы митоза. Позднее во время анафазы после расщепления хромосом на хроматиды каждая хроматида становится самостоятельным образованием и обозначается уже как дочерняя или сестринская хромосома. Термин «хроматида» предложен Мак Клуном (1900).

Хроматин – (от греч. *chroma* – цвет) – сильно окрашивающееся основными красителями вещество клеточного ядра. Термин «хроматин» введен в литературу Флеммингом (1880).

Хромосома – нуклеопротеидная структура в ядре эукариотической клетки, в которой сосредоточена большая часть наследственной информации и которая предназначена для её хранения, реализации и передачи. Хромосомы четко различимы в световом микроскопе только в период митотического или мейотического деления клетки. Набор всех хромосом клетки, называемый кариотипом, является видоспецифичным признаком. В диплоидной клетке человека 46 хромосом, что составляет 6 пг ДНК. Общая длина гаплоидного набора (23 хромосом) составляет $3,2 \times 10^9$ пар нуклеотид. Истинное количество структурных генов составляет от 30-40 тысяч. В интерфазной клетке хромосомы представлены хроматином. При световой микроскопии хромосомы наблюдаются в митозе (митотические хромосомы).

Ц

Центриоль (от лат. *centrum*, греч. *kentron* – центр), органоид клеток животных и некоторых растений. Впервые описан В. Флеммингом в 1875 г.

Центромера (от лат. *centrum*, греч. *kentron* – срединная точка, центр и греч. *meros* – часть, доля), кинетохор, участок хромосомы, контролирующей её движение к разным полюсам клетки во время деления – митоза или мейоза; место прикрепления к хромосоме нитей.

Центросфера – составная часть клеточного центра, окружающая каждую центриоль и состоящая из бесструктурного или тонковолокнистого матрикса.

Циклоз – внутриклеточное движение структур клетки.

Циклины – семейство белков-активаторов ферментов циклин-зависимых киназ (CDK); обеспечивают прохождение клеточного цикла путем активации и инактивации разных комплексов циклин-CDK.

Циклинзависимые киназы (англ. *cyclin-dependent kinases*, Cdk) – группа белков, регулируемых циклином и циклиноподобными молекулами. Большинство циклинзависимых киназ участвуют в смене фаз клеточного цикла; также они регулируют транскрипцию и процессинг мРНК. Циклинзависимые киназы являются серин/треониновыми киназами и фосфорилируют соответствующие аминокислотные остатки в белках.

Циклический аденозин монофосфат (цАМФ) – молекула-«мессенджер», регулирующая многие внутриклеточные реакции; участвует в молекулярных механизмах действия многих гормонов, передачи нервного возбуждения, мышечного сокращения и др.

Цитокины – секретируемые белковые (полипептидные) медиаторы передачи сигналов между клетками, действующие через специфические рецепторы. К

таким сигналам относятся сигналы активации, пролиферации, дифференцировки, программируемой клеточной смерти и некоторые другие.

Цитокинез – процесс разделения тела материнской клетки с образованием двух дочерних клеток в телофазе митоза. У животных клеток цитокинез происходит путем углубления циркуляционной перетяжки.

Цитоплазма (от *цито...* и *плазма*), обязательная часть клетки, заключённая между плазматической мембраной и ядром, высокоупорядоченная многофазная коллоидная система – гиалоплазма с находящимися в ней органоидами.

Цитоскелет – комплекс филаментов и микротрубочек цитоплазмы, образующий опорно–двигательную систему клетки.

Цитотомия (от *цито...* и греч. *tome* – разрез, рассечение), цитокинез, разделение в телофазе митоза или мейоза тела материнской клетки на две дочерние.

цАМФ-зависимая протеинкиназа А – протеинкиназа, активность которой зависит от уровня цАМФ в клетке; осуществляет активацию и инактивацию ферментов за счёт фосфорилирования (присоединения фосфатной группы).

Ч

Черная формация (субстанция) – область четверохолмия среднего мозга, которая отвечает за выработку дофамина.

Ш

Шванновские клетки, леммоциты – клетки глии, образующие оболочки аксонов нейронов в периферических нервах и ганглиях. Описаны Т. Шванном в 1838 г.

Э

Эктодерма – это наружный зародышевый листок у многоклеточных животных.

Эластин (от греч. *elastos* – гибкий, тягучий), фибриллярный белок из группы склеропротеинов, основной компонент эластических волокон соединительной ткани, придающий ей упругость.

Эластические волокна, разновидность волокон соединительной ткани позвоночных, состоящая из белка эластина и гликопротеидных микрофибрилл, определяющих форму и направление их формирования.

Эндоплазматическая сеть, эндоплазматический ретикулум (от *эндо...* и *плазма*), органоид эукариотической клетки. Открыт К. Портером в 1945 г в эндоплазме фибробластов.

Эндоцитоз – поступление веществ в клетку путем пиноцитоза и фагоцитоза с образованием в цитоплазме вакуолей (эндосом) двух типов: пиносом и фагосом.

Энтодерма (от *энто...* и *дерма*) – это внутренний зародышевый листок многоклеточных животных.

Энхансер – специфическая цис-действующая последовательность нуклеотидов, многократно усиливающая транскрипцию генов РНК-полимеразой II.

Энуклеация клетки – удаление ядра из клетки в процессе нормального клеточного развития (например, эритроцитов) или в экспериментальных условиях.

Эпидермальный фактор роста (ЭФР) – полипептид, состоящий из 53 аминокислотных остатков, стимулирующий деление эмбриональных тканей и эпителия. Образуется из трансмембранного белка-предшественника, содержащего 1168 аминокислотных остатков. Продуцируется слюнными железами, а также другими экзо- и эндокринными железами. Содержится в крови, секретах, моче.

Эстрогены – группа женских половых стероидных гормонов, влияющих не только на репродуктивную функцию, но и на психические процессы, стимулирующих рост костей и оказывающих прокоагулянтное (тромбообразующее) действие через витамин К-зависимые факторы свертывающей системы крови.

Эухроматин (от греч. *eu* – полностью и *хроматин*), участки хромосом, сохраняющие деспирализованное состояние в покоящемся ядре (в интерфазе) и спирализующиеся при делении клеток (в профазе); содержат большинство генов, потенциально способны к транскрипции.

Я

Ядерная оболочка, кариолемма (от греч. *karyon* – ядро, *lemma* – пластинка) – структура, отграничивающая ядро клеток эукариот от цитоплазмы.

Ядерные поры – поры ядерной оболочки, занимающие 3–35% поверхности ядра, представляющие собой два параллельных кольца белковых молекул и сходящихся к центральной белковой грануле белковых нитей.

Ядерный белковый матрикс (ламина) – слой толщиной 80–300 нм, состоящий из переплетенных промежуточных филаментов (ламинов), образующих кариоскелет.

Ядрышко, нуклеола (*nucleolus*) – плотное тельце внутри ядра большинства клеток эукариот, которое состоит из рибонуклеопротеидов (РНП) – предшественников рибосом.

Практическая работа 1

СВОЙСТВА БИОЛОГИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ

Цель работы: изучить явление плазмолиза в живой клетке.

Теоретическая часть

Лабораторные занятия по курсу гистологии, цитологии и эмбриологии / под ред. Ю. И. Афанасьева. М. : Высш. шк., 1990. – 256 с

Практическая часть

Оборудование: микроскопы, луковица лука, концентрированный раствор NaCl, фильтровальная бумага, пипетки пастеровские, чашки Петри, покровные и предметные стекла.

Ход работы. Снимите нижнюю кожицу чешуи лука (4 мм²). Приготовьте 3 серии микропрепаратов, рассмотрите и зарисуйте несколько отдельных клеток. Приготовьте концентрированный раствор поваренной соли, с одной стороны покровного стекла нанести несколько капель конц. раствора NaCl, с другой стороны полоской фильтровальной бумаги оттяните воду. Засеките на секундомере время, и рассмотрите изменения на микропрепарате. Обратите внимание на изменения, произошедшие с мембранами клеток, и время, за которое эти изменения произошли, занесите результат в таблицу. Повторите эксперимент для 2-го и 3-го препарата.

Нанести несколько капель дистиллированной воды у края покровного стекла, оттяните ее с другой стороны фильтровальной бумагой, смывая плазмолизирующий раствор. Засеките на секундомере время и рассмотрите изменения на микропрепарате. Обратите внимание на изменения, произошедшие с мембранами клеток, и время, за которое эти изменения произошли, занесите результат в таблицу. Повторите эксперимент для 2-го и 3-го препарата. В рабочей тетради составьте и заполните таблицу. Сделать вывод, отметив скорость плазмолиза и деплазмолиза. Объяснить разницу скорости плазмолиза и деплазмолиза. Дайте определение терминам – плазмолиз, деплазмолиз, осмос, тургор.

Контрольные вопросы: Что такое диффузия? Что такое осмос? Осмотическое давление? Онкотическое давление? Объясните механизм образования ионных токов. Что такое пассивный транспорт веществ? Что такое активный транспорт веществ? Что такое ионные каналы? Объясните устройство ионных каналов. Что такое вторичный транспорт веществ через клеточную мембрану? Что такое канальный механизм переноса. Что такое ионофоры и челночные переносчики? Что такое аквапорины?

Практическая работа 2

МЕМБРАННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ

Цель работы: рассмотреть физические процессы, происходящие на мембране нейронов.

Теоретическая часть

Михайлова, Н.Л. Физиология центральной нервной системы: учебное пособие / Н.Л. Михайлова, Л.С. Чемпалова. – Ульяновск: УлГУ, 2010. – 164 с.

Практическая часть

Задание 1. В рабочей тетради сделайте схему мембраны нервной клетки, разными цветами покажите распределение основных компонентов мембраны: белки – синим, липиды – желтым, углеводы – белым. Красным цветом выделите заряженную часть молекул липидов, а зеленым – не заряженную часть молекулы.

Задание 2. В рабочей тетради сделайте схему ионных насосов Na^+/K^+ -, Ca^{2+} -, H^+ -АТФазы, покажите направление ионных токов и участие фермента АТФ-азы; соотношение концентраций ионов на внутренней и внешней поверхности мембраны и распределение зарядов. Пунктиром укажите направление для ионов, которые не могут диффундировать самостоятельно через клеточную мембрану. Дайте определение понятиям: *ионный канал, ионный насос*.

Задание 3. Рассмотрите пример и освоите методику решения задач по определению величины мембранного потенциала (потенциала покоя). Пример. Вычислить величину мембранного потенциала E калия для аксона кальмара при комнатной температуре (20°C), если концентрация ионов калия в наружной и внутренней среде равна соответственно 45 и 370 ммоль/л. *Задача 1.* Вычислить величину мембранного потенциала аксона (E) для ионов калия при комнатной температуре (10°C), если концентрации ионов K^+ в наружной и внутренней среде равны соответственно 30 и 400 ммоль/л. *Задача 2.* Постройте график зависимости мембранного потенциала аксона (E) нервной клетки от температуры окружающей среды (интервал 5°C , не менее 5 точек), если концентрация ионов калия в наружной и внутренней среде равна соответственно 5 и 150 ммоль/л. *Задача 3.* Определите значение мембранного потенциала аксона (E), учитывая одновременную диффузию через мембрану ионов K^+ , Na^+ и Cl^- , если концентрация ионов K^+ в наружной и внутренней среде равна 40 и 500 ммоль/л, Na^+ 350 и 20 ммоль/л, Cl^- 130 и 10 ммоль/л (температура 27°C).

Задание 4. В рабочей тетради сделайте схему работы натриевого канала, покажите положение ионов в состоянии покоя, в фазу деполяризации и реполяризации. Покажите направление ионного тока в момент возбуждения, работу воротного механизма и состояние электрического заряда.

Задание 5. В рабочей тетради запишите определения понятий деполяризация, инверсия, реполяризация, гиперполяризация; составьте таблицу краткой характеристики фаз потенциала действия: фаза деполяризации – это ..., фаза инверсии – это ..., фаза реполяризации – это ...

Задание 6. В рабочей тетради постройте график «кривой деполяризации» и «гиперполяризации» для состояния возбуждения и торможения нервной клетки. На графике отобразите исходный потенциал покоя, амплитуду потенциала действия, критический уровень деполяризации, фазы де-/гиперполяризации, инверсии и реполяризации, укажите на графике время потенциала действия.

Задание 7. Рассмотрите пример и освоите методику решения задач определения величины потенциала действия. *Задача 1.* Рассчитайте амплитуду потенциала действия, если концентрация K^+ и Na^+ внутри клетки нейрона соответственно равны: 125 ммоль/л, 1,5 ммоль/л, а снаружи 2,5 ммоль/л и 125 ммоль/л. *Задача 2.* Вычислите абсолютную величину амплитуды потенциала действия нервной клетки при температуре 22°C, если известно, что распределение ионов K^+ и Na^+ характеризуется отношением 1:40 и 1:8.

Задание 8. В рабочей тетради постройте график зависимости скорости проведения возбуждения от величины диаметра нервного волокна (таблица 1); сформулируйте правило Эрлангера-Гессера.

Таблица 1 – Скорость проведения возбуждения

№	Толщина нервного волокна, мм	Скорость распространения нервного импульса, м/с
1	1	5
2	4	15
3	8	40
4	12	70
5	22	120

Контрольные вопросы: Какие виды транспорта молекул и ионов вы можете перечислить? Что такое концентрационный градиент? Что такое диффузия? Объясните механизм неравномерного распределения ионов по разные стороны биологической мембраны. Как определить диффузный потенциал мембраны клетки? Что такое Na , K -АТФ-аза? Что такое потенциал покоя нервной клетки? Какое значение в формировании потенциала покоя играют ионы натрия и хлора? Что такое потенциал действия? Объясните механизм работы ионных каналов Na^+ в момент возбуждения. С какой скоростью распространяется нервный импульс по волокнам нервной системы?

МЕХАНИЗМ ИОТРОПНОЙ РЕЦЕПЦИИ

Цель работы: рассмотреть физико-химический процесс передачи сигнала на примере работы холинэргического рецептора

Теоретическая часть

Н-холинорецептор состоит из 5 белковых субъединиц, которые окружают ионный канал, проходят сквозь постсинаптическую мембрану нейрона. Трансмембранная часть рецептора образует ионный канал, стенки которого сформированы M_2 сегментами всех пяти субъединиц. Изменения конформации молекулы происходит в результате взаимодействия пары молекул ацетилхолина (или никотина) с парой α -субъединиц. Изменение конформации приводит к смещению M_2 сегментов и к открытию поры ионного канала с последующей постсинаптической мембраной деполяризацией.

Н-холинорецептор – это ионотропный белковый канал, первичная структура которого обнаруживает высокую степень гомологии с другими ионотропными каналами, что указывает на общность эволюционного происхождения. Участки полипептидных субъединиц, расположенные над поверхностью клетки, служат для узнавания и взаимодействия с медиатором. Участки субъединиц, образующие собственно канал, характеризуются богатством гидрофобных неполярных аминокислотных остатков, обладающих высоким сродством к мембранному окружению рецептора.

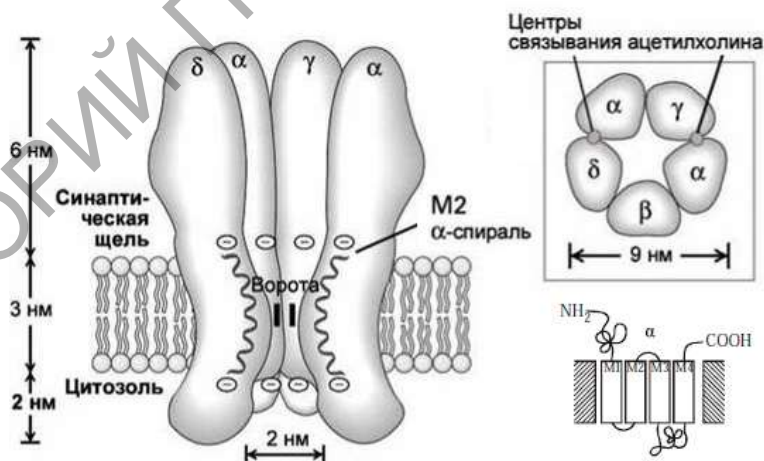


Рисунок 1 – Структурная схема Н-холинорецептора

Участки субъединиц, расположенные на внутренней поверхности мембраны, служат для взаимодействия с клеточными скелетными белками, ограничивающими их подвижность, являются мишенью для факторов, регулирующих активность рецептора в зависимости от внутриклеточных процессов. После активации рецепторы теряют чувствительность к лиганду,

наступает временная *десенситизация*. Природа ионов, способных проникать через канал, определяется его диаметром и свойствами боковых радикалов аминокислотных остатков стенки канала. Никотиновые рецепторы ацетилхолина открывают путь ионам K^+ из клетки и ионам Na^+ внутрь клетки.

Практическая часть

Задание 1. Рассмотрите строение структурной организации Н-холинорецептора (рисунок 1), в рабочей тетради сделайте схематический рисунок субъединиц в составе билипидной мембраны постсинаптической мембраны нейрона; на схеме учтите масштаб и пропорции доменов, укажите положение сайтов связывания молекул ацетилхолина.

Задание 2. Рассмотрите последовательность аминокислот в альфа-субъединицах Н-холинорецептора, проведите анализ последовательности¹ альфа-цепи рецептора, >pdb|1OED|A Chain A, Acetylcholine receptor subunit alphaLYFVVNVIIIPCLLFSFLTGLVFYLPDTSGEKMTLSISVLLSLTVFLLVIV ELIPSTSSAVPLIGKYMLFTMIFVISSIIITVVVINTHHRSPSTHTMPQWVRKIF IDTIPNVMFFSTMKRASKEKQENKIFADDIDISDISGKQVTGEVIFQTPLIKN PDVKSAIEGVKYIAENMKSDEESSNAAEEWKYVAMVIDHILLCVFMLICII GTVSVFAGRLIELSQEG. Определите изоэлектрическую точку и заряд при рН в диапазонах менее 6,5 – 7,5, 6,5 – 7,5 более 6,5 – 7,5.

Заряд молекулы белка возникает вследствие различных кислотно-основных равновесий, которые устанавливаются в растворе. Такие равновесия для любой функциональной группы могут быть двух типов: 1) Протонизация незаряженной группы (аминогруппы): $AH^+ = A + H^+$. Такая группа вносит в заряд всей молекулы вклад положительного знака, равный доле протонированных групп: $q = [AH^+]/([AH^+] + [A]) = 1/(1 + [A]/[AH^+])$. Соотношение $[A]/[AH^+]$ выражается из уравнения для константы диссоциации: $K = ([H^+] * [A])/[AH^+]$.

Окончательно получаем: $q = 1/(1 + 10^{(pH-pK)})$ 2) Диссоциация незаряженной группы (карбоксильной группы) $BH = B^- + H^+$. Группа этого типа вносит отрицательный заряд, вычисляемый аналогично: $q = -[B^-]/([BH] + [B^-]) = -1/(1 + [BH]/[B^-])$, $q = -1/(1 + 10^{(pK-pH)})$. Общий заряд вычисляется как сумма зарядов, вносимых каждой группой: $Q(pH) = q_1 + \dots + q_n$. При расчете заряда конкретного белка учитываются боковые группы (входящие в состав радикала) аминокислот, а также концевая амино- и карбоксильная группы. Значения констант диссоциации даны в таблице 2.

Определение изоэлектрической точки сводится к решению уравнения $Q(pH) = 0$. Функция $Q(pH)$ является непрерывной и имеет в точках $pH = 0$ и $pH = 14$ разные знаки, что позволяет применить для решения метод дихотомии (деление отрезка пополам).

¹ - http://molbiol.ru/scripts/01_18.html

Таблица 2 – Значения констант диссоциации аминокислот

Аминокислота	Константы диссоциации			pI
	pK_A (α- COOH): $COOH \rightleftharpoons$ $COO^- + H^+$	pK_A (α- NH ₃ ⁺): $NH_3^+ \rightleftharpoons$ $NH_2 + H^+$	pK_A (R)	
Gly	2,34	9,60		6,20
Ala	2,34	9,60		6,11
Val	2,29	9,72		6,00
Leu	2,36	9,60		6,04
Ser	2,21	9,15		5,68
Cys	1,71	8,33	10,30 (-SH)	5,08
Met	2,28	9,21		5,74
Asp	2,09	9,82	3,86 (2 группа COOH)	2,98
Glu	2,19	9,76	4,25 (2 группа COOH)	3,09
Arg	2,17	9,04	12,48 (гуанидин)	10,76
Lys	2,18	8,95	10,50 (ε-NH ₃ ⁺)	9,74
Phe	2,58	9,24		5,91
Tyr	2,20	9,11	10,10 (HO-Ar)	5,63
Trp	1,22	9,39		5,88
His	1,82	9,17	6,00 (NH имидазол)	7,64
Ile	2,32	9,76		5,68
Thr	2,63	10,43		6,16
Pro	2,00	10,60		7,64
Asn	2,02	8,80		3,09
Gln	2,17	9,13		3,09

Контрольные вопросы: Что такое ионотропный механизм передачи клеточного сигнала? Какие рецепторы называются ионотропными? Приведите примеры. Как устроен ацетилхолиновый рецептор? Какие конформационные превращения происходят с этим рецептором после действия лиганда? Какие химические особенности строения имеет ацетилхолин? Какую функцию выполняет ацетилхолинэстераза?

АФФИННОСТЬ МЕДИАТОРОВ И РЕЦЕПТОРОВ

Цель работы: изучить свойство аффинности медиатора и рецептора

Теоретическая часть

Михайлова, Н.Л. Физиология центральной нервной системы: учебное пособие / Н.Л. Михайлова, Л.С. Чемпалова. – Ульяновск: УлГУ, 2010. – 164 с.

Взаимодействие медиатора с рецептором определяется аффинностью, т.е. сродством лиганда и рецептора, которое зависит от ряда факторов. Число акцепторных сайтов и рецепторов в клетке. В этой связи аффинность может быть высокой, средней или низкой, оценить величину аффинности можно путем расчета константы диссоциации (K_D) комплекса лиганд-рецептор: $K_D = ([R] \times [H]) / [RH]$; где K_D – константа диссоциации, моль/л; $[R]$ – концентрация рецептора, моль/л; $[H]$ – концентрация лиганда, моль/л; $[RH]$ – концентрация комплекса лиганд-рецептор, моль/л.

Если учесть, что после взаимодействия лиганда с клеткой-мишенью в ней остаются свободные рецепторы, тогда справедливо равенство: $[RH] / [R_T] = 1 / (1 + K_D / [H])$; где $[R_T]$ – сумма свободных и связанных рецепторов: $[R] + [RH]$. Чем ниже показатель диссоциации K_D , выше сродство медиатора к рецептору имеет место. Для многих рецепторов, взаимодействующих с гормонами, концентрация лиганда, необходимого для генерации максимального клеточного ответа, меньше значения, необходимого для насыщения всех рецепторных молекул клетки.

Практическая часть

В таблице 3 представлены расчетные значения количества связанных с инсулином рецепторов, с помощью графика оцените сродство клеток-мишеней к этому гормону и рассчитайте значений константы диссоциации, оформите вывод в рабочей тетради.

Таблица 3 – Данные для расчета

Клетка	N	Доля рецепторов связанных с лигандом									
		0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0
Эритроцит	9	1	2	3	4	5	5	6	7	8	9
Моноциты	16	2	3	5	6	8	10	11	13	14	15
Гепатоциты	50	5	10	15	20	25	30	35	40	45	48
Адиipoциты	100	10	20	30	40	50	60	70	80	90	95
Печень	200	20	40	60	80	100	120	140	160	180	190

Контрольные вопросы: Что такое аффинность? Приведите примеры. Что такое лиганд? Как может быть оценена аффинности медиатора и рецептора? Что такое клеточный ответ? Как оценивается сродство гормона и рецептора?

РЕПОЗИТОРИЙ ГГУ ИМЕНИ Ф. СКОРИНЫ

Учреждение образования
«Гомельский государственный университет
имени Франциска Скорины»

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе
ГГУ имени Ф. Скорины

_____ И.В. Семченко

_____ 2019 г.

Регистрационный № УД-_____ /уч.

МЕМБРАНЫ И МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ КОММУНИКАЦИИ

Учебная программа магистратской подготовки
по специальности 1-31 80 01 Биология

Учебная программа разработана на основе Образовательного стандарта Министерства образования Республики Беларусь 1-31 80 01-2019 и учебных планов ГГУ им. Ф. Скорины регистрационные номера № G 31-2-01/Д-19 от 09.04.2019 и № G 31-2-01/З-19 от 09.04.2019.

СОСТАВИТЕЛЬ:

Чеховский А.Л. – старший преподаватель кафедры зоологии, физиологии и генетики ГГУ имени Ф. Скорины, Дроздов Д.Н. – доцент кафедры зоологии, физиологии и генетики ГГУ имени Ф. Скорины.

Рецензенты: 1. Мельник С.Н., к.б.н., доцент кафедры биологии с курсом нормальной и патологической физиологии ГомГМУ; 2. Воробьева Е.В. доцент кафедры химии биологического факультета ГГУ им. Ф. Скорины

РЕКОМЕНДОВАНА К УТВЕРЖДЕНИЮ:

Кафедрой зоологии, физиологии и генетики ГГУ имени Ф. Скорины (протокол № 9 от 01.04.2019);

Научно-методическим советом ГГУ имени Ф. Скорины (протокол № 7 от 04.05.2019)

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Судьба любой клетки организма зависит от сигналов, поступающих к ней извне. Они регулируют процессы, определяющие выживание клеток, их способность к делению и дифференцировке, функциональную активность или гибель последних. Под влиянием внешних сигналов происходят различные биохимические превращения внутри клеток, изменяется уровень экспрессии генов, наблюдаются перестройки цитоскелета – клетка реагирует на раздражение. Важнейшим этапом межклеточной коммуникации является передача сигнала от клетки к клетке.

Актуальность данной дисциплины состоит в том, что знания о природе межклеточных взаимодействия и механизмах межклеточных коммуникаций является одним из наиболее актуальных современных направлений, как в общей биологии, так и в ряду более узких специальностей – нейробиологии, иммунологии, эндокринологии, направления когнитивных наук о работе мозга и нервной системы. В этой связи при подготовке учащихся второй ступени (магистрантов) вопросы устройства клеточной мембраны и механизмы взаимодействия клеток являются крайне актуальными.

В этой связи дисциплина компонента учреждения высшего образования модуля «Нейробиология, мембраны и межклеточные коммуникации» дает возможность изучить фундаментальные процессы клеточных взаимодействий. Знание о строении и функциях мембраны, способах передачи сигнала, сигнальных молекулах, расширяют представления специалиста-биолога о физиологии жизни на клеточном уровне. Изложенный в данной дисциплине материал включает в себя объемную теоретическую и практическую базу, позволяющую изучить систему клеточных коммуникаций.

Цели преподавания дисциплины: дать магистрантам теоретические и практические знания о строении клеточной мембраны, электрических и химических синапсах и сигнальных молекулах разных тканях организма человека и животных.

Задачи изучения дисциплины состоят в том, чтобы магистранты:

- освоили основные теоретические положения общей и частных вопросов клеточной и молекулярной биологии;
- изучили морфологические и физиологические особенности мембраны, электрических и химических синапсах и сигнальных молекулах человека и животных;
- рассмотрели механизмы регуляции, действие биологически активных веществ на процессы клеточных коммуникаций;
- освоили методы оценки показателей электрохимического состояния мембраны возбудимых клеток.

Специалист должен знать:

- морфологическую организацию системы клеточной коммуникации;
- основные законы генерации клеточного потенциала и распространения возбуждения и торможения;
- молекулярные и клеточные основы межклеточной коммуникации;

Специалист должен владеть:

- навыками и методами оценки электрохимического состояния клеточной мембраны;
- навыками обработки и анализа данных электрических потенциалов, полученных микроэлектродным методом в ходе выполнения лабораторных работ.

Требования к профессиональным компетенциям специалиста

Специалист должен быть способен:

Научно-исследовательская деятельность

- ПК-1. Квалифицированно проводить научные исследования в области физиологии, проводить анализ результатов экспериментальных исследований, формулировать из полученных результатов корректные выводы.
- ПК-2. Осваивать новые модели, теории, методы исследования, участвовать в разработке новых методических подходов.
- ПК-3. Осуществлять поиск и анализ данных по изучаемой проблеме в научной литературе, составлять аналитические обзоры.
- ПК-4. Готовить научные статьи, сообщения, рефераты доклады и материалы к презентациям.
- ПК-5. Составлять и вести документацию по научным проектам исследований.

Научно-производственная деятельность

- ПК-6. Квалифицированно проводить научно-производственные исследования, выбирать грамотные и экспериментально обоснованные методические подходы, давать рекомендации по практическому применению полученных результатов.
- ПК-7. Осуществлять поиск и анализ данных по изучаемой проблеме в научно-технических и других информационных источниках.
- ПК-8. Организовывать работу по подготовке научных статей и заявок на изобретения и лично участвовать в ней.
- ПК-9. Организовывать работу по обоснованию целесообразности научных проектов и исследований.
- ПК-10. Составлять и вести документацию по научно-производственной деятельности.

Производственная деятельность

- ПК-11. Выполнять работы на современном производственном и лабораторном оборудовании, используя техническую документацию.
- ПК-12. Подбирать соответствующее оборудование, аппаратуру, приборы и инструменты и использовать их при осуществлении производственной деятельности.
- ПК-13. Учитывать основные принципы организации производств при выполнении профессиональной деятельности и обоснованно формулировать рекомендации по совершенствованию технологического процесса.
- ПК-14. В составе группы специалистов разрабатывать технологическую документацию, принимать участие в создании стандартов и нормативов.

Организационно-управленческая деятельность

- ПК-23. Готовить доклады, материалы к презентациям.

- ПК-24. Пользоваться глобальными информационными ресурсами.

Дисциплина «Мембраны и межклеточные коммуникации» предусматривает применение следующих методов и технологий обучения:

- *проблемный метод* используется на лекции, в ходе наблюдений, при работе с книгой, при экспериментировании, при этом магистранты закрепляют навыки логического, критического мышления;

- *частично-поисковый метод* применяется при самостоятельной работе магистрантов, беседе, популярной лекции, проектировании, предоставляет магистрантам возможность принять участие в отдельных этапах поиска, приобрести навыки научно-исследовательской работы;

- *исследовательский метод*: магистранты познают принципы и этапы научного исследования, изучают литературу по проблеме, проверяют гипотезы и оценивают полученные результаты;

- *коммуникативные технологии*, основанные на активных формах и методах обучения (дискуссии, диалоги, групповые обсуждения).

Управляемая самостоятельная работа (УСР) магистрантов предполагает изучение теоретического материала на основе списка источников литературы, приведенных в данной программе. УСР протекает в форме делового взаимодействия: с первой недели семестра магистрант получает от преподавателя учебные задания на самостоятельную проработку отдельных тем или их частей, непосредственные указания, рекомендации преподавателя об организации и содержании самостоятельной деятельности. Преподаватель выполняет функцию управления через учет, контроль и коррекцию ошибочных действий.

Работа магистрантов в рамках УСР состоит в проработке обзорного лекционного материала, в изучении по учебникам программного материала и рекомендованных преподавателем литературных источников.

Работа преподавателя состоит в обучении магистрантов способам самостоятельной учебной работы и развитию у них соответствующих умений и навыков, в разработке программ контроля самостоятельной работы магистрантов.

В качестве средств диагностики знаний магистрантов, в том числе и УСР, предусмотрены:

- опрос во время лабораторных занятий;
- письменная контрольная работа;
- подготовка тематических докладов, рефератов, презентаций по индивидуальным темам и др.;
- использование презентаций, тестирующих программ, электронных энциклопедий;
- выполнение практических задач;
- конспектирование учебной литературы;
- устный зачет.

Материал дисциплины специализации «Мембраны и межклеточные коммуникации» основывается на ранее полученных магистрантами знаниях по дисциплинам «Биофизика» и «Клеточная биология», «Нейробиология». Изучение данной дисциплины предусмотрено магистрантами 1 курса биологического факультета по специальности 1-31 80 01 Биология.

Общее количество часов по дисциплине – 108 часов;

- аудиторное количество часов для дневной формы обучения – 42 часов, из них: лекции 34 часов (в том числе 14 часа УРС), практические занятия – 8 часов, форма отчетности - зачет в 1 семестре.

- аудиторное количество часов для заочной формы обучения – 14, из них: лекции 10 часов, практические занятия – 4 часа, форма отчетности – зачет в 2 семестре.

РЕПОЗИТОРИЙ ГГУ ИМЕНИ Ф. СКОРИНЫ

СОДЕРЖАНИЕ УЧЕБНОГО МАТЕРИАЛА

Тема 1. Введение. Принципы межклеточной коммуникации. Эндокринная передача сигнала. Нейронная передача сигнала. Паракринная передача сигнала. Эволюция межклеточных коммуникаций.

Тема 2. Строение межклеточных контактов. Типы межклеточных контактов. Щелевые контакты. Химические и электрические синапсы.

Тема 3. Транспорт веществ через мембрану. Характеристика транспортных свойств мембраны. Различие ионных концентраций по разные стороны мембраны. Виды транспорта.

Тема 4. Системы активного транспорта веществ. Принципы классификации ионных каналов. Виды потенциал чувствительных каналов. Механизмы симпорта и унипорта. Основные ионные каналы возбудимых мембран.

Тема 5. Электрические сигналы клеток. Типы электрических сигналов. Электрические свойства мембран нейронов. Нейронная интеграция и взаимодействие синапсов.

Тема 6. Механизм формирования мембранного потенциала. Ионный механизм формирования мембранного потенциала. Опыт Ходжкина на аксоне гигантского кальмара. Уравнение Нернста и Гольдмана.

Тема 7. Потенциал действия. Ионные токи при развитии потенциала действия. Кривая деполяризации и гиперполяризации. Динамика ионных токов. Распространение потенциала действия.

Тема 8. Пресинаптические механизмы передачи сигнала. Деполяризация нервного окончания. Роль ионов кальция при деполяризации. Молекулярные основы выделения медиатора.

Тема 9. Постсинаптические механизмы передачи сигнала. Синаптические потенциалы, связанные с изменением проводимости мембраны. Электротонические синапсы. Смешанные синапсы.

Тема 10. Гормоны. Гуморальные факторы передачи сигнала. Классификация гормонов. Механизм действия гормонов. Железы внутренней секреции и продукция тропных и эффекторных гормонов.

Тема 11. Сигнальные механизмы действия веществ. Принципы межклеточной передачи сигнала. Пути передачи внеклеточных сигналов через мембрану. Рецепторы, связанные с G-белками. Система вторичных посредников.

Тема 12. Нейромедиаторы: ацетилхолин. Локализация в центральной нервной системе млекопитающих. Метаболизм ацетилхолина. Биологические эффекты ацетилхолина.

Тема 13. Нейромедиаторы: гистамин. Локализация в центральной нервной системе млекопитающих. Метаболизм гистамина. Биологические эффекты гистамина.

Тема 14. Нейромедиаторы: серотонин. Локализация в центральной нервной системе млекопитающих. Метаболизм серотонина. Биологические эффекты серотонина

Тема 15. Нейромедиаторы: катехоламины. Локализация в центральной нервной системе млекопитающих. Метаболизм катехоламинов. Биологические эффекты дофмина, нор- и адреналина

Тема 16. Нейромодуляторы. Общая характеристика нейропептидов. Особенности метаболизма нейропептидов. Нейромодуляторы – производные жирных кислот. Внутриклеточные пурины и пиримидины

Тема 17. Газообразные нейромодуляторы. Концепция объемной и проводниковой передачи сигнала. Клеточная организация мозга. Газообразные нейромодуляторы

РЕПОЗИТОРИЙ ГГУ ИМЕНИ Ф. СКОРИННОГО

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ КАРТА

(дневная форма обучения)

Номер раздела, темы, занятия	Название раздела, темы, занятия; перечень изучаемых вопросов	Количество аудиторных часов		Количество часов УСР	Материальное обеспечение занятия (наглядные, методические пособия и др.)	Литература	Формы контроля знаний
		лекции	практические (семинарские) занятия				
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Тема 1. Введение. Принципы межклеточной коммуникации. Эндокринная передача сигнала. Нейронная передача сигнала. Паракринная передача сигнала. Эволюция межклеточных коммуникаций.	2	-	-	Текст лекций	[1-4]	Тестовый контроль
2	Тема 2. Строение межклеточных контактов. Типы межклеточных контактов. Щелевые контакты. Химические и электрические синапсы.	2	-	-	Текст лекций	[1-4]	Тестовый контроль
3	Тема 3. Транспорт веществ через мембрану. Характеристика транспортных свойств мембраны. Различие ионных концентраций по разные стороны мембраны. Виды транспорта.	2	-	-	Текст лекций	[1-4]	Тестовый контроль
4	Тема 4. Системы активного транспорта веществ. Принципы классификации ионных каналов. Виды потенциал чувствительных каналов. Механизмы симпорта и унипорт. Основные ионные каналы возбудимых мембран.	2	-	-	Текст лекций	[1-4]	Тестовый контроль
5	Тема 5. Электрические сигналы клеток. Типы электрических сигналов. Электрические свойства мембран нейронов. Нейронная интеграция и взаимодействие синапсов.	2	-	-	Текст лекций	[1-4]	Тестовый контроль

6	Тема 6. Механизм формирования мембранного потенциала. Ионный механизм формирования мембранного потенциала. Опыт Ходжкина на аксоне гигантского кальмара. Уравнение Нернста и Гольдмана.	2	4		Текст лекций	[1-4]	Устные опрос
7	Тема 7. Потенциал действия. Ионные токи при развитии потенциала действия. Кривая деполяризации и гиперполяризации. Динамика ионных токов. Распространение потенциала действия.	2	-	-	Текст лекций	[1-4]	Тестовый контроль
8	Тема 8. Пресинаптические механизмы передачи сигнала. Деполяризация нервного окончания. Роль ионов кальция при деполяризации. Молекулярные основы выделения медиатора.	2	-	-	Текст лекций	[1-4]	Тестовый контроль
9	Тема 9. Постсинаптические механизмы передачи сигнала. Синаптические потенциалы, связанные с изменением проводимости мембраны. Электротонические синапсы. Смешанные синапсы.	2	-	-	Текст лекций	[1-4]	Тестовый контроль
10	Тема 10. Гормоны. Гуморальные факторы передачи сигнала. Классификация гормонов. Механизм действия гормонов. Железы внутренней секреции и продукция тропных и эффекторных гормонов.	2	4		Текст лекций	[1-4]	Устные опрос
11	Тема 11. Сигнальные механизмы действия веществ. Принципы межклеточной передачи сигнала. Пути передачи внеклеточных сигналов через мембрану. Рецепторы, связанные с G-белками. Система вторичных посредников.	-	-	2	Интернет источники	[1]	Реферативная работа
12	Тема 12. Нейромедиаторы: ацетилхолин. Локализация в центральной нервной системе млекопитающих. Метаболизм ацетилхолина. Биологические эффекты ацетилхолина.	-	-	2	Интернет источники	[1]	Реферативная работа
13	Тема 13. Нейромедиаторы: гистамин. Локализация в центральной нервной системе млекопитающих. Метаболизм гистамина. Биологические эффекты гистамина.	-	-	2	Интернет источники	[1]	Реферативная работа
14	Тема 14. Нейромедиаторы: серотонин. Локализация в центральной нервной системе млекопитающих. Метаболизм серотонина. Биологические эффекты серотонина.	-	-	2	Интернет источники	[1]	Реферативная работа

15	Тема 15. Нейромедиаторы: катехоламины. Локализация в центральной нервной системе млекопитающих. Метаболизм катехоламинов. Биологические эффекты дофмина, нор- и адреналина.	-	-	2	Интернет источники	[1]	Реферативная работа
16	Тема 16. Нейромодуляторы. Общая характеристика нейропептидов. Особенности метаболизма нейропептидов. Нейромодуляторы – производные жирных кислот. Внутриклеточные пурины и пиримидины.	-	-	2	Интернет источники	[1]	Реферативная работа
17	Тема 17. Газообразные нейромодуляторы. Концепция объемной и проводниковой передачи сигнала. Клеточная организация мозга. Газообразные нейромодуляторы.	-	-	2	Интернет источники	[1]	Реферативная работа
		20	8	14			зачет

Старший преподаватель кафедры
зоологии, физиологии и генетики, к.б.н.,

А. Л. Чеховский

Доцент кафедры зоологии, физиологии
и генетики, к.б.н., доцент

Д. Н. Дроздов

РЕПОЗИТОРИЙ ГГУ ИМЕНИ Ф. СКОРИНЫ

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ КАРТА
(заочная форма обучения)

Номер раздела, темы, занятия	Название раздела, темы, занятия; перечень изучаемых вопросов	Количество аудиторных часов		Количество часов УСП	Материальное обеспечение занятия (наглядные методические пособия и др.)	Литература	Формы контроля знаний
		лекции	практические (семинарские) занятия				
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Введение. Принципы межклеточной коммуникации. Эндокринная передача сигнала. Нейронная передача сигнала. Паракринная передача сигнала. Эволюция межклеточных коммуникаций.	2	-	-	Текст лекций	[1]	Тестовый контроль
2	Строение межклеточных контактов. Типы межклеточных контактов. Щелевые контакты. Химические и электрические синапсы.	2	-	-	Текст лекций	[1]	Тестовый контроль
3	Транспорт веществ через мембрану. Характеристика транспортных свойств мембраны. Различие ионных концентраций по разные стороны мембраны. Виды транспорта.	2	-	-	Текст лекций	[1]	Тестовый контроль
4	Системы активного транспорта веществ. Принципы классификации ионных каналов. Виды потенциал чувствительных каналов. Механизмы симпорта и унипорт. Основные ионные каналы возбудимых мембран.	2	-	-	Текст лекций	[1]	Тестовый контроль

5	Электрические сигналы клеток. Типы электрических сигналов. Электрические свойства мембран нейронов. Нейронная интеграция и взаимодействие синапсов.	2	-	-	Текст лекций	[1]	Тестовый контроль
6	Механизм формирования мембранного потенциала. Ионный механизм формирования мембранного потенциала. Опыт Ходжкина на аксоне гигантского кальмара. Уравнение Нернста и Гольдмана.	-	4	-	Текст лекций	[1]	Устный опрос
7	Потенциал действия. Ионные токи при развитии потенциала действия. Кривая деполяризации и гиперполяризации. Динамика ионных токов. Распространение потенциала действия.	Самостоятельное изучение			Наглядные материалы, таблицы	[1]	Реферативная работа
8	Пресинаптические механизмы передачи сигнала. Деполяризация нервного окончания. Роль ионов кальция при деполяризации. Молекулярные основы выделения медиатора.	Самостоятельное изучение			Наглядные материалы, таблицы	[1]	Реферативная работа
9	Постсинаптические механизмы передачи сигнала. Синаптические потенциалы, связанные с изменением проводимости мембраны. Электротонические синапсы. Смешанные синапсы.	Самостоятельное изучение			Наглядные материалы, таблицы	[1]	Реферативная работа
10	Гормоны. Гуморальные факторы передачи сигнала. Классификация гормонов. Механизм действия гормонов. Железы внутренней секреции и продукция тропных и эффекторных гормонов.	Самостоятельное изучение			Наглядные материалы, таблицы	[1]	Реферативная работа
11	Сигнальные механизмы действия веществ. Принципы межклеточной передачи сигнала. Пути передачи внеклеточных сигналов через мембрану. Рецепторы, связанные с G-белками. Система вторичных посредников.	Самостоятельное изучение			Наглядные материалы, таблицы	[1]	Реферативная работа

12	Нейромедиаторы: ацетилхолин. Локализация в центральной нервной системе млекопитающих. Метаболизм ацетилхолина. Биологические эффекты ацетилхолина.	Самостоятельное изучение	Наглядные материалы, таблицы	[1]	Реферативная работа
13	Нейромедиаторы: гистамин. Локализация в центральной нервной системе млекопитающих. Метаболизм гистами. Биологические эффекты гистамина.	Самостоятельное изучение	Наглядные материалы, таблицы	[1]	Реферативная работа
14	Нейромедиаторы: серотонин. Локализация в центральной нервной системе млекопитающих. Метаболизм серотонина. Биологические эффекты серотонина.	Самостоятельное изучение	Наглядные материалы, таблицы	[1]	Реферативная работа
15	Нейромедиаторы: катехоламины. Локализация в центральной нервной системе млекопитающих. Метаболизм катехоламинов. Биологические эффекты дофмина, нор- и адреналина.	Самостоятельное изучение	Наглядные материалы, таблицы	[1]	Реферативная работа
16	Нейромодуляторы. Общая характеристика нейропептидов. Особенности метаболизма нейропептидов. Нейромодуляторы – производные жирных кислот. Внутриклеточные пурины и пиримидины.	Самостоятельное изучение	Наглядные материалы, таблицы	[1]	Реферативная работа
17	Газообразные нейромодуляторы. Концепция объемной и проводниковой передачи сигнала. Клеточная организация мозга. Газообразные нейромодуляторы.	Самостоятельное изучение	Наглядные материалы, таблицы	[1]	Реферативная работа
Итого		10	4	14	зачет

Старший преподаватель кафедры зоологии, физиологии и генетики, к.б.н.,

А. Л. Чеховский

Доцент кафедры зоологии, физиологии и генетики, к.б.н., доцент

Д. Н. Дроздов

ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Перечень практических работ

1. Взаимодействие нервных клеток.
2. Механизм химической передачи сигнала.

Формы контроля знаний

В качестве средств диагностики знаний магистрантов, в том числе УСР, предусмотрены текущий и итоговый контроль знаний в виде:

- опроса во время практических занятий;
- решение экспериментальных задач;
- выполнение тестовых заданий;
- письменная контрольная работа по теме: «Механизм химической передачи сигнала» (решение задач);
- подготовки тематических докладов, рефератов, презентаций по индивидуальным темам и др.;
- конспектирования учебной литературы;
- зачет в форме тестирования.

Для общей оценки качества усвоения магистрантами учебного материала рекомендуется использование рейтинговой системы. Формула оценки рейтинга:

$$A = [Л \times k_1 + П \times k_2 + УСР \times k_3 + Т \times k_4] / 4$$

А – рейтинговый балл, Л – лекционный модуль (посещаемость), П – практический модуль (подготовка практических занятий), УСР – управляемая самостоятельная работа (средняя оценка), Т – тестовый модуль, $k_1 = 0,10$, $k_2 = 0,32$, $k_3 = 0,15$, $k_4 = 0,52$.

Методические рекомендации по организации и выполнению УСР по дисциплине «Механизм химической передачи сигнала»

Для самостоятельного изучения выделяются следующие темы дисциплины «Механизм химической передачи сигнала»:

- «Сигнальные механизмы действия веществ»
- «Нейромедиаторы: ацетилхолин»
- «Нейромедиаторы: гистамин»
- «Нейромедиаторы: серотонин»
- «Нейромедиаторы: катехоламины»
- «Нейромодуляторы»
- «Газообразные нейромодуляторы»

Самостоятельное изучение данных тем преследует следующие цели:

- овладеть знаниями по работе нейромедиаторов и нейромодуляторов;

Учебная программа УСР.

Тема 11 «Сигнальные механизмы действия веществ» – 2 часа, 1 семестр

Цели: овладеть теоретическими знаниями по данной теме, освоить терминологию и сформировать компетенцию в применении полученных знаний.

Виды заданий УСР с учетом модулей сложности по теме «Сигнальные механизмы действия веществ»

А) *Задания, формирующие знания по учебному материалу на уровне узнавания:*

- 1 Соотнесите термины с определениями.
- 2 Исправьте ошибки в определениях.
- 3 Вставьте в определение соответствующий термин.

Форма выполнения заданий – индивидуальная.

Форма контроля выполнения заданий – тест.

Б) *Задания, формирующие компетенции на уровне воспроизведения:*

- 1 Дайте определения терминам.
- 2 Дайте примеры, подтверждающие или опровергающие правильность следующих утверждений.
- 3 Назовите основные особенности сигнальные механизмы действия веществ – медиаторы, гормоны, цитокины.

Форма выполнения заданий – индивидуальная (задание 3).

Форма контроля выполнения заданий – устное сообщение и обсуждение.

Учебно-методическое обеспечение:

1) Учебные пособия, монографии, статьи:

1. Николс, Дж. Г. От нейрона к мозгу / Дж. Г. Николс [и др.]. М. : Едиториал УРСС, 2003. 672 с.
2. Катц, Б. Нерв, мышца и синапс / Б. Катц. М. : Мир, 1969. 220 с.
3. Костюк, П. Г. Механизмы электрической возбудимости нервной ткани

/ П. Г. Костюк, О. А. Крышталь. М. : Наука, 1981. 204 с.

4. Кэндел, Э. Клеточные основы поведения / Э. Кэндел. М. : Мир, 1980. 599 с.

5. Марри, Р. Биохимия человека : в 2 т. / Р. Марри [и др.]. М. : Мир,

Тема 12 «Нейромедиаторы: ацетилхолин» – 2 часа, 1 семестр

Цели: овладеть теоретическими знаниями по данной теме, освоить терминологию и сформировать компетенцию в применении полученных знаний.

Виды заданий УСР с учетом модулей сложности по теме «Нейромедиаторы: ацетилхолин»

А) *Задания, формирующие знания по учебному материалу на уровне узнавания:*

1 Соотнесите термины с определениями.

2 Исправьте ошибки в определениях.

3 Вставьте в определение соответствующий термин.

Форма выполнения заданий – индивидуальная.

Форма контроля выполнения заданий – тест.

Б) *Задания, формирующие компетенции на уровне воспроизведения:*

1 Дайте определения терминам.

2 Дайте примеры, подтверждающие или опровергающие правильность следующих утверждений.

3 Назовите основные метаболические функции ацетилхолина.

Форма выполнения заданий – индивидуальная (задание 3).

Форма контроля выполнения заданий – устное сообщение и обсуждение (в устной или письменной форме – 3 задание).

Форма выполнения заданий – индивидуальная.

Форма контроля выполнения заданий – схема и ее интерпретация устное сообщение (1-4 задание), защита учебного задания / мультимедийная презентация (1-4 задание), реферативная работа (5 задание).

Учебно-методическое обеспечение:

1) Учебные пособия, монографии, статьи:

1. Хухо, Ф. Нейрохимия : основы и принципы / Ф. Хухо. М. : Мир, 1990. 384 с.

Тема 13 «Нейромедиаторы: гистамин» – 2 часа, 1 семестр

Цели: овладеть теоретическими знаниями по данной теме, освоить терминологию и сформировать компетенцию в применении полученных знаний.

Виды заданий УСР с учетом модулей сложности по теме «Нейромедиаторы: гистамин»

А) *Задания, формирующие знания по учебному материалу на уровне узнавания:*

1 Соотнесите термины с определениями.

2 Исправьте ошибки в определениях.

3 Вставьте в определение соответствующий термин.

Форма выполнения заданий – индивидуальная.

Форма контроля выполнения заданий – тест.

Б) *Задания, формирующие компетенции на уровне воспроизведения:*

1 Дайте определения терминам.

2 Дайте примеры, подтверждающие или опровергающие правильность следующих утверждений.

3 Назовите основные метаболические функции гистамина.

Форма выполнения заданий – индивидуальная (задание 3).

Форма контроля выполнения заданий – устное сообщение и обсуждение (в устной или письменной форме – 3 задание).

Форма выполнения заданий – индивидуальная.

Форма контроля выполнения заданий – схема и ее интерпретация устное сообщение (1-4 задание), защита учебного задания / мультимедийная презентация (1-4 задание), реферативная работа (5 задание).

Учебно-методическое обеспечение:

1) Учебные пособия, монографии, статьи:

1. Хухо, Ф. Нейрохимия : основы и принципы / Ф. Хухо. М. : Мир, 1990.384 с.

Тема 14 «Нейромедиаторы: серотонин» – 2 часа, 1 семестр

Цели: овладеть теоретическими знаниями по данной теме, освоить терминологию и сформировать компетенцию в применении полученных знаний.

Виды заданий УСР с учетом модулей сложности по теме «Нейромедиаторы: серотонин»

А) *Задания, формирующие знания по учебному материалу на уровне узнавания:*

1 Соотнесите термины с определениями.

2 Исправьте ошибки в определениях.

3 Вставьте в определение соответствующий термин.

Форма выполнения заданий – индивидуальная.

Форма контроля выполнения заданий – тест.

Б) *Задания, формирующие компетенции на уровне воспроизведения:*

1 Дайте определения терминам.

2 Дайте примеры, подтверждающие или опровергающие правильность следующих утверждений.

3 Назовите основные метаболические функции серотонина.

Форма выполнения заданий – индивидуальная (задание 3).

Форма контроля выполнения заданий – устное сообщение и обсуждение (в устной или письменной форме – 3 задание).

Форма выполнения заданий – индивидуальная.

Форма контроля выполнения заданий – схема и ее интерпретация устное сообщение (1-4 задание), защита учебного задания / мультимедийная презентация (1-4 задание), реферативная работа (5 задание).

Учебно-методическое обеспечение:

1) Учебные пособия, монографии, статьи:

1. Хухо, Ф. Нейрохимия : основы и принципы / Ф. Хухо. М. : Мир, 1990.384 с.

Тема 15 «Нейромедиаторы: катехоламины» – 2 часа, 7 семестр

Цели: овладеть теоретическими знаниями по данной теме, освоить физиологическую терминологию и сформировать компетенцию в применении полученных знаний.

Виды заданий УСП с учетом модулей сложности по теме «Нейромедиаторы: катехоламины»

А) *Задания, формирующие знания по учебному материалу на уровне узнавания:*

1 Соотнесите термины с определениями.

2 Исправьте ошибки в определениях.

3 Вставьте в определение соответствующий термин.

Форма выполнения заданий – индивидуальная.

Форма контроля выполнения заданий – тест.

Б) *Задания, формирующие компетенции на уровне воспроизведения:*

1 Дайте определения терминам.

2 Дайте примеры, подтверждающие или опровергающие правильность следующих утверждений.

3 Назовите основные метаболические функции катехоламинов.

Форма выполнения заданий – индивидуальная (задание 3).

Форма контроля выполнения заданий – контрольная работа, устное сообщение и обсуждение (в устной или письменной форме – 3 задание).

Форма выполнения заданий – индивидуальная.

Форма контроля выполнения заданий – схема и ее интерпретация устное сообщение (1-4 задание), защита учебного задания / мультимедийная презентация (1-4 задание), реферативная работа (5 задание).

Учебно-методическое обеспечение:

1) Учебные пособия, монографии, статьи:

1. Хухо, Ф. Нейрохимия : основы и принципы / Ф. Хухо. М. : Мир, 1990.384 с.

Тема 16 «Нейромодуляторы» – 2 часа, 1 семестр

Цели: овладеть теоретическими знаниями по данной теме, освоить физиологическую терминологию и сформировать компетенцию в применении полученных знаний.

Виды заданий УСП с учетом модулей сложности по теме «Нейромодуляторы»

А) *Задания, формирующие знания по учебному материалу на уровне узнавания:*

1 Соотнесите термины с определениями.

2 Исправьте ошибки в определениях.

3 Вставьте в определение соответствующий термин.

Форма выполнения заданий – индивидуальная.

Форма контроля выполнения заданий – тест.

Б) *Задания, формирующие компетенции на уровне воспроизведения:*

1 Дайте определения терминам.

2 Дайте примеры, подтверждающие или опровергающие правильность следующих утверждений.

3 Назовите основные метаболические функции нейромедиаторов.

Форма выполнения заданий – индивидуальная (задание 3).

Форма контроля выполнения заданий – контрольная работа, устное сообщение и обсуждение (в устной или письменной форме – 3 задание).

Форма контроля выполнения заданий – схема и ее интерпретация устное сообщение (1-4 задание), защита учебного задания / мультимедийная презентация (1-4 задание), реферативная работа (5 задание).

Учебно-методическое обеспечение:

1) Учебные пособия, монографии, статьи:

1. Хухо, Ф. Нейрохимия : основы и принципы / Ф. Хухо. М. : Мир, 1990.384 с.

Тема 17 Газообразные нейромодуляторы 2 ч, 1 семестр

Цели: овладеть теоретическими знаниями по данной теме, освоить физиологическую терминологию и сформировать компетенцию в применении полученных знаний.

Виды заданий УСП с учетом модулей сложности по теме «Лимфа и лимфообразование»

А) *Задания, формирующие знания по учебному материалу на уровне узнавания:*

1 Соотнесите термины с определениями.

2 Исправьте ошибки в определениях.

3 Вставьте в определение соответствующий термин.

Форма выполнения заданий – индивидуальная.

Форма контроля выполнения заданий – тест.

Б) *Задания, формирующие компетенции на уровне воспроизведения:*

1 Дайте определения терминам.

2 Дайте примеры, подтверждающие или опровергающие правильность следующих утверждений.

3 Назовите основные закономерности метаболизма газообразный нейромодуляторов.

Форма выполнения заданий – индивидуальная (задание 3).

Форма контроля выполнения заданий – контрольная работа, устное сообщение и обсуждение (в устной или письменной форме – 3 задание).

Форма выполнения заданий – индивидуальная.

Форма контроля выполнения заданий – схема и ее интерпретация устное сообщение (1-4 задание), защита учебного задания / мультимедийная презентация (1-4 задание), реферативная работа (5 задание).

Учебно-методическое обеспечение:

1) Учебные пособия, монографии, статьи:

1. Хухо, Ф. Нейрохимия : основы и принципы / Ф. Хухо. М. : Мир, 1990.384 с.

РЕПОЗИТОРИЙ ГГУ ИМЕНИ Ф. СКОРИНЫ

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Николс, Дж. Г. От нейрона к мозгу / Дж. Г. Николс [и др.]. М. : Ленанд, – 2019. – 676 с.
2. Андреева Н.Г., Вартамян И.А., Куликов Г.А., Самойлов В.О. Физиология сенсорных систем и высшей нервной деятельности. – М.: Академия. – 2009. – 224с.
3. Батуев А.С. Физиология высшей нервной деятельности и сенсорных систем. – Питер. – 2010. – 320с.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. - М.: Медицина. – 2010. – 480с.
5. Кубарко А.И., Переверзев В.А., Семенович А.А. Физиология человека. – Минск, «Вышэйшая школа», 2010. – 511с.
6. Саваневский Н.К., Хомич Г.Е. Физиология поведения. – Минск, «Новые знания». М.; «Ринфра - М», – 2012, – 399с.
7. Саваневский Н.К., Хомич Г.Е. Практикум по физиологии поведения. – Минск, «Новые знания». М.; «Инфра – М», – 2012, – 159с.
8. Смирнов В.М., Свешников Д.С., Яковлев В.Н., Правдивцев В.А. Физиология центральной нервной системы. – М.: Академия, 2008. – 368с.
9. Физиология. Основы и функциональные системы: Курс лекций./ под. Ред. К.В. Судакова. – М.: Медицина, 2008. – 526с.
10. Кандель Э. Р. В поисках памяти / Пер. П. Петрова. – М.: Астрель; Corpus, 2012. – 736 с.

Дополнительная

1. Kandel, E. R. Principles of neural science / E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T. M. Jessel. New York : Prentice Hall, 2013. – 1760 p.
2. Lauralu Sherwood. Fundamentals of Human Psihology. – Gengage Learning, 2011, 720 p.
3. Stuart Ira Fox. Laboratory Guide to Accompany Human Physiology. – Boston: Mcgraw-Hill, 2008. – 448 p.
4. Stuart Ira Fox. Fundamentals of human physiology. – Boston: Mcgraw-Hill, 2009. – 449 p.
5. Cindy L. Stanfield. Principles of Human Physiology. University of SouthAlabama, 2011, – 800 p.

**ПРОТОКОЛ СОГЛАСОВАНИЯ УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЫ
ПО ИЗУЧАЕМОЙ УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЕ
С ДРУГИМИ ДИСЦИПЛИНАМИ СПЕЦИАЛЬНОСТИ**

Название дисциплины, с которой требуется согласование	Название кафедры	Предложения об изменениях в содержании учебной программы по изучаемой учебной дисциплине	Решение, принятое кафедрой, разработавшей учебную программу (с указанием даты и номера протокола)
Цитология и гистология	Кафедра зоологии, физиологии и генетики	Согласовано	Рекомендовать к утверждению учебную программу в представленном варианте протокол № 9 от 01.04.2019
Анатомия человека	Кафедра зоологии, физиологии и генетики	Согласовано	Рекомендовать к утверждению учебную программу в представленном варианте протокол № 9 от 01.04.2019
Физиология человека и животных	Кафедра зоологии, физиологии и генетики	Согласовано	Рекомендовать к утверждению учебную программу в представленном варианте протокол № 9 от 01.04.2019

ДОПОЛНЕНИЯ И ИЗМЕНЕНИЯ К УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЕ
ПО ИЗУЧАЕМОЙ УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЕ

на ____ / ____ учебный год

№№ пп	Дополнения и изменения	Основание

Учебная программа пересмотрена и одобрена на заседании кафедры
физиологии человека и животных
(протокол № ____ от ____ 2019 г.)

Заведующий кафедрой
физиологии человека и животных
д. б. н., профессор

_____ Г.Г.Гончаренко

УТВЕРЖДАЮ
Декан биологического факультета
УО «ГГУ им. Ф. Скорины»
д. б. н., профессор

_____ В.С. Аверин