

БРЮХИН Г.В.



**ОСНОВЫ ОБЩЕЙ
И КЛИНИЧЕСКОЙ
ЦИТОЛОГИИ**

**Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Челябинская государственная медицинская академия
Федерального агентства по здравоохранению
и социальному развитию»**

Г.В. БРЮХИН

ОСНОВЫ ОБЩЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ЦИТОЛОГИИ

*Учебное пособие предназначено для студентов,
обучающихся по специальностям лечебное дело (060101),
педиатрия (060103), медико-профилактическое дело (060105),
стоматология (060201).*

**Челябинск
2012**

Брюхин Г.В. Основы общей и клинической цитологии. – Челябинск, 2012. – 118 с. (Учебно-методическое пособие).

В пособии освещаются основные вопросы, касающиеся современных представлений о строении клетки как наименьшей элементарной живой системе, дана краткая характеристика различных субклеточных структур в норме и при некоторых видах патологии. Материал изложен с позиций функциональной (клинической) цитологии. Для самоконтроля уровня знаний в пособии введены ситуационные задачи и тесты. В основу данного пособия положены лекции по цитологии для студентов первого курса медицинской академии.

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии Тюменской государственной медицинской академии доктор медицинских наук, профессор Соловьев Георгий Сергеевич.

Заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии Уральской государственной медицинской академии доктор медицинских наук, профессор Сазонов Сергей Владимирович.

ОТ АВТОРА

Современная цитология является одним из наиболее перспективных разделов биологии, имеющим огромное значение для теоретической и практической медицины, т.к. именно новые данные по морфофункциональной организации клетки и субклеточных структур позволяют раскрыть механизмы адаптации функциональных систем и организма в целом к постоянно изменяющимся условиям внутренней и внешней среды, а также механизмы действия лекарственных препаратов и биологически активных соединений, правильно оценить патогенетическую основу различных заболеваний.

В этом плане представляется чрезвычайно актуальным для врача знание современных представлений о структуре и функции клетки. Исходя из этого, настоящее пособие предназначено для студентов, изучающих медицину. В нем в предельно сжатой форме на современном уровне изложены основные положения о структуре и функции субклеточных структур. Пособие состоит из 3-х разделов. В первом разделе изложен материал, касающийся современных взглядов на структуру и функциональное предназначение биологических мембран, органоидов, цитоскелета, а также гуморальных межклеточных взаимодействий. Кроме того, в пособии излагаются некоторые вопросы адаптации клеточных и субклеточных структур, направленной на поддержание постоянства внутренней среды. Весь материал изложен с позиций функциональной цитологии. Для углубленного изучения материала прилагается список дополнительной литературы.

Для проверки уровня усвоения материала в третьем разделе пособия прилагаются тестовые задания и ситуационные задачи.

Клетка – есть последний морфологический элемент всех живых тел... Мы не имеем права искать настоящей жизнедеятельности вне ее... Каждое животное является суммой жизненных единиц, из которых всякая отдельно взятая содержит все необходимое для жизни.

Р.Вирхов

ПРЕДМЕТ ЦИТОЛОГИИ

Цитология является важной составной частью медицинского образования. Знания о структуре и функции клеток и субклеточных структур создают базу для изучения различных медико-биологических дисциплин, в том числе общей и частной гистологии, нормальной и патологической физиологии, биохимии, иммунологии, патологической анатомии, фармакологии. Именно поэтому, с каждым годом все больше и больше в клинической практике используются цитологические методы. Внедрение в медицину сегодняшнего дня цитологических методов способствовало бурному развитию клинической иммунологии и фармакологии. Кроме того, глубокие знания о структурно-функциональной организации клетки позволяют раскрыть патогенетическую сущность различных заболеваний, благодаря чему современная цитология осуществляет связь между медико-биологическими и клиническими дисциплинами.

Одним из наиболее важных достижений современной цитологии является генная инженерия, благодаря которой уже сегодня излечиваются многие наследственные заболевания. Методы биотехнологии позволяют ученым наблюдать за жизнедеятельностью клеток в культуре, оценивать влияние на них различных лекарственных препаратов и биологически активных соединений.

I. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖИВЫХ СИСТЕМ В БИОЛОГИИ

I.1. Уровни организации живых систем

В результате исторического развития и естественного отбора на нашей планете сложились различные сообщества живых организмов, взаимодействующих со средой обитания и составляющих разные уровни организации.

Самым высоким уровнем организации жизни является **биосфера**, которая включает в себя поверхность суши и воды на нашей планете и нижние слои атмосферы. Великий русский биолог Вернадский назвал биосферу активной оболочкой Земли.

Участок земной поверхности с определенными природно-климатическими условиями и проживающими здесь всеми представителями животного и растительного мира представляет собой другой уровень организации – **биогеоценоз**.

Совокупность сходных особей, свободно скрещивающихся между собой и проживающих на ограниченной относительно изолированной территории, составляют **популяцию**. Существенное влияние на популяционный уровень оказывают многочисленные факторы, определяющие показатели рождаемости и смертности, а также нехватка пищи, повышенный радиационный фон, перенаселение, экологическая загрязненность. Исследование популяций имеет большое практическое значение. Так, исследование популяции человека позволяет выявить не только динамику изменения численности населения с учетом показателей рождаемости и смертности, но дает возможность разрабатывать общегосударственные и межгосударственные мероприятия по поддержанию размеров популяции.

Совокупность нескольких популяций, обладающих своими индивидуальными морфологическими, поведенческими и экологическими особенностями, представляет собой **вид**. Установлено, что нашу планету населяет 265,5 тысяч видов растений и 1 млн. видов животных, среди которых $\frac{3}{4}$ приходится на долю членистоногих, а позвоночные составляют всего 4%. Среди млекопитающих различают 3500 видов.

Наряду с этим, различают **организменный** (организм как целостная система, способная к самостоятельному существованию), **системный** (пищеварительная, сердечно-сосудистая, эндокринная системы), **органный**, **тканевой**, **клеточный**, **субклеточный** и **молекулярный** уровни организации живого. Однако целый организм может существовать как таковой благодаря своей целостности, хотя построен по иерархическому принципу. В основе этого иерархического древа лежит клетка как элементарная единица организма, которой присущи все признаки живого и составляющая первый уровень организации живого.

1.2. Формы организации живых систем в биологии

Клетка является эволюционно наиболее древней формой организации живого. В процессе жизнедеятельности клеток в эволюции сформировалась исключительная формы организации живого. Таким образом, существует две формы организации живого: клеточная и неклеточная.

Среди неклеточных форм различают симпластическую (симпласт), синцитиальную (клеточный синцитий) формы организации и межклеточное вещество. **Симпласт** представляет собой скопление цитоплазмы, содержащей много ядер. Классическим примером симпластической формы организации живого является мышечное волокно скелетной мышечной ткани, которое представляет собой массу цитоплазмы в виде тяжа, по периферии которого лежат мелкие многочисленные овальной формы ядра (рис. 1).

Синцитиальная форма (клеточный синцитий) встречается редко. Она представляет собой совокупность клеток, которые с помощью своих отростков анастомозируют друг с другом. При этом цитоплазма одной клетки свободно переходит в цитоплазму другой клетки. Эта форма наблюдается только в мужском организме в процессе образования половых клеток. В периоде размножения сперматогенеза клетки (сперматогонии) многократно делятся, что приводит к увеличению их числа.

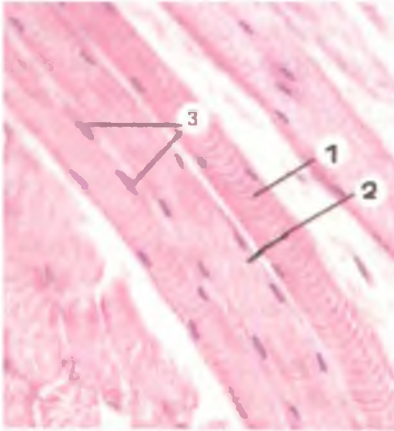


Рис. 1. Симпласт. Мышечные волокна скелетной мышечной ткани.

- 1-поперечная исчерченность;
- 2-цитоплазма мышечного волокна;
- 3-ядра.

Однако при делении клеток не наблюдается полноценной цитотомии, что обуславливает сохранение цитоплазматических мостиков (отростков), с помощью которых клетки сохраняют между собой связи, а не расходятся. Наличие синцитиальных связей между половыми клетками обеспечивает синхронность в развитии сперматозоидов. Иначе говоря, благодаря сохранению цитоплазматических связей между делящимися половыми клетками, их развитие происходит клонально, то есть партиями.

Межклеточное вещество (внеклеточный матрикс) представляет собой сложный матрикс, заполняющий пространства между клетками. Межклеточное вещество является пластичным и не препятствует изменениям объема и формы клеток, их перемещению. Межклеточное вещество имеет сложное строение и обладает высокой видовой специфичностью. Межклеточное вещество не содержит органоиды, а обмен веществ в нем протекает медленно. Оно включает в себя различные волокна и аморфное (основное) вещество (рис.2). Благодаря своему строению, межклеточное вещество выполняет, прежде всего, опорную функцию. Кроме того, оно определяет характер питания клеточных элементов, так как через него проходят все транспортные пути для питательных веществ, воды и электролитов.

Следовательно, жизнь на Земле проявляется в дискретных формах, причем все формы и части образуют структурно-функциональное единство.

Таким образом, клетка является физиологически наиболее древней и самой распространенной формой организации живого. Согласно современным представлениям, клетка – это элементарная структурная единица организма, состоящая из ядра, цитоплазмы и ограниченная активной клеточной оболочкой. Клетка способна выполнять все функции, характерные для живого, в том числе регуляцию метаболических и энергетических процессов, размножения, роста, раздражимости, хранения и передачи генетической информации.

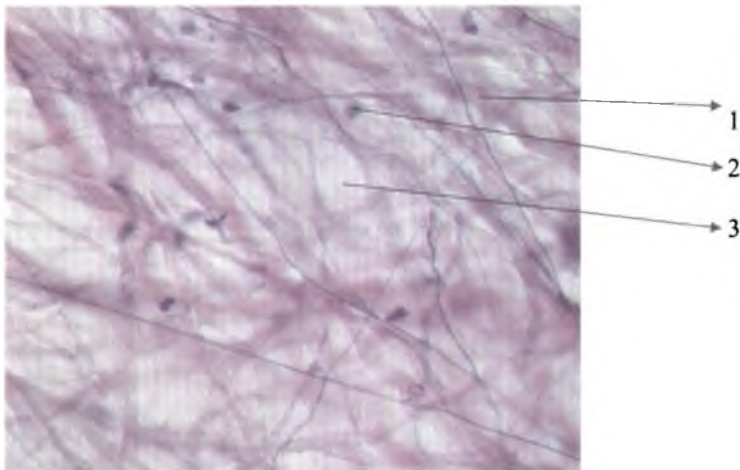


Рис. 2. Межклеточное вещество рыхлой неоформленной соединительной ткани.
1 – коллагеновые волокна; 2 – клетки; 3 – аморфное вещество.

1.3. Химическая организация живой системы

В одной клетке содержится приблизительно 230×10^{12} различных молекул, что позволяет сравнить ее с миниатюрной лабораторией, в которой постоянно происходит синтез и распад множества разнообразных веществ.

В состав клетки могут входить практически все химические элементы периодической таблицы Менделеева, причем на долю четырех из них приходится около 98% массы клетки. Это кислород (65-75%), углерод (15-18%), водород (8-10%) и азот (1,5-3,0%). Остальные химические элементы подразделяются на макроэлементы (около 1,9%) и микроэлементы (около 0,1%). Наиболее распространенные химические элементы составляют группу макроэлементов, к которым относятся S, P, Ca, K, Na, Mg, Fe, Cl. Химические элементы, встречающиеся в очень незначительных количествах, составляют группу микроэлементов, к которым относятся Cu, Co, Mn, Ag, U, Ba, Pb. **Макроэлементы и микроэлементы** являются необходимыми для нормальной жизнедеятельности клетки, так как они регулируют метаболические процессы. Причем, концентрация различных ионов в клетке существенно отличается от их концентрации в межклеточном веществе. Так, в клетке высокая концентрация ионов калия и магния, в то время как ионы натрия и хлора в основном локализируются в межклеточном веществе. Благодаря сохранению определенной концентрации ионов в клетке, обеспечивается постоянная величина осмотического давления и кислотно-щелочного равновесия клеточных элементов, что необходимо для поддержания внутриклеточного гомеостаза, а, следовательно, ее жизнеспособности.

Макроэлементы и микроэлементы в клетке могут находиться в диссоциированном состоянии или образовывать воду, неорганические, в том числе соли (хлористый натрий, фосфорнокислый калий и др.), и органические (белки, жиры, углеводы) соединения. Среди органических веществ преобладают белки (10-20%), липиды (1-5%), углеводы (0,2-2,0%), нуклеиновые кислоты (1-2%).

Установлено, что количественный и качественный состав органических и неорганических соединений в различных клеточных элементах неодинаков. Вместе с тем, не вызывает сомнений, что разнообразие форм и функций клеток в живом организме определяется, прежде всего, **белками и нуклеиновыми кислотами**. Главное предназначение белков заключается в обеспечении клетки материалом для построения различных клеточных и внутриклеточных структур, необходимых для жизнеспособности клетки. Так, белки входят в состав биологических мембран, из которых построены плазматическая мембрана, ядерная оболочка, многие органоиды. Вместе с тем, белки являются обязательным участником метаболических процессов клетки. Метаболизм (обмен веществ) представляет собой комплекс всех химических реакций, протекающих в клетке и обеспечивающих ее функционирование. Различают два типа метаболических реакций: анаболические и катаболические. **Анаболические метаболические реакции** сопровождаются новообразованием и накоплением химических веществ, а **катаболические**, напротив, проявляются разрушением веществ. В растущем и обновляющемся организме преобладают анаболические реакции, что проявляется в структурных преобразованиях субклеточных структур, увеличении числа клеточных элементов, накоплении массы органа и организма в целом.

Известно, что интенсивность всех метаболических реакций (анаболических и катаболических) регулируется ферментами, которые представляют собой белки.

Вместе с тем, как структурные, так и ферментативные белки являются динамическими образованиями, т.к. они разрушаются, а им на смену приходят новые синтезируемые белки. Следовательно, жизнеспособность клетки зависит от полноценного непрерывного синтеза белков.

Белки представляют собой высокомолекулярные соединения, молекулярный вес которых может достигать нескольких миллионов. При этом, белковую молекулу можно рассматривать как высокополимерное соединение, мономером которого служат аминокислоты. В состав каждой аминокислоты входит одна или несколько аминогрупп (NH_2) и карбоксильных групп (COOH). При построении белковой молекулы карбоксильная группа одной аминокислоты соединяется с аминогруппой другой аминокислоты, в результате чего возникает пептидная связь ($-\text{CO}-\text{NH}-$) и вода. В результате соединения двух аминокислот образуется дипептид, а соединение нескольких аминокислот приводит, в конечном итоге, к образованию полипептидов.

Разнообразие белковых молекул обусловлено, прежде всего, различными комбинациями последовательности соединения аминокислот.

Белковые молекулы могут иметь вид длинных нитей (**фибриллярные белки**) или закручиваться в клубочек (**глобулярные белки**). Фибриллярные белки входят в состав волокон соединительной ткани. Глобулярные белки, в отличие от фибриллярных, являются очень подвижными, т.к. их молекулы способны активно преобразовываться. Глобулярные белки характерны для плазмы крови. Различают простые и сложные белки. Простые белки состоят только из аминокислот и называются **протеинами**. К протеинам относятся коллаген, эластин, ретикулин. В состав сложных белков (**протеидов**) кроме аминокислот входят небелковые соединения, составляющие простетическую группу. Классификация сложных белков основана на характере простетической группы. Среди протеидов различают фосфопротеиды, гликопротеиды, нуклеопротеиды, липопротеиды, хромопротеиды.

В последние годы удалось расшифровать код белковых молекул (т.е. порядок чередования многочисленных аминокислот в полипептидной цепи) ряда гормонов, что позволило синтезировать такие биологически активные соединения как окситолин, вазопрессин, адренокортикотропный гормон (АКТГ) и многие ферменты.

Специфическая последовательность чередования аминокислотных остатков в полипептидной цепи, образующей белковую молекулу, представляет собой первичную структуру белка. Пространственное расположение аминокислотных остатков в полипептидной цепи относительно друг друга составляет вторичную структуру белковой молекулы. Вместе с тем, различают третичную структуру белка. Дело в том, что в некоторых фибриллярных белках несколько спирально расположенных полипептидных цепей соединяются и скручиваются в одну спираль. Характер своеобразной (специфической) «укладки» полипептидной цепи называется третичной структурой белковой молекулы. Несколько третичных структур, объединяясь между собой, образуют четвертичную структуру.

Структура белковой молекулы может быть нарушена под воздействием физических и химических факторов (изменение температуры или солевого состава), что обуславливает изменение физико-химических и биологических свойств белка. Установлено, что функционально активной является не вся белковая молекула, а только ее небольшой участок, который характеризуется определенной пространственной структурой – активный центр, в образовании которого большую роль играет простетическая группа.

Белки, простетической группой которых является фосфорная кислота, получили название **фосфопротеидов**. В тканях фосфопротеиды могут легко отщеплять и снова присоединять фосфорную кислоту. В межклеточном веществе многих тканей содержатся **гликопротеиды**, простетической группой которых являются углеводы. Эти белки часто носят слизистый характер. К гликопротеидам относятся муцины, являющиеся секретами ряда желез. Кроме того, согласно современным представлениям, гликопротеиды составляют многочисленные рецепторы клеточной оболочки. Накапливаются данные,

свидетельствующие о важной роли гликопротеидов в формировании специфического микроокружения кроветворной ткани.

К **липидам** относятся жиры и жироподобные вещества. Молекулы жиров построены из глицерина и жирных кислот. К жироподобным веществам относятся холестерин и ряд гормонов. Большая часть липидов в клетке связана с белками и образует липопротеидные комплексы (**липопротеиды**). Липопротеиды являются весьма динамическими соединениями, так как наблюдается постоянный обмен их липидных составляющих со структурами организма. Наиболее выраженной способностью образовывать комплексы с липидами обладают различные глобулины. Липопротеиды входят в состав цитоплазмы, клеточных мембран, обуславливая проницаемость этих мембран для различных соединений. Кроме того, липопротеиды всегда присутствуют в плазме крови. Изменения количественных и качественных характеристик липопротеидов плазмы крови играют определенную роль в патогенезе атеросклероза. При распаде липопротеидов образуются нейтральные жиры, которые обнаруживаются в цитоплазме клеток в виде капель и могут использоваться в качестве запасного питательного материала. Липиды являются важнейшим источником энергии: при полном окислении 1г жира освобождается 38,9 кДж энергии.

В ряде случаев простейшая группа белков носит характер пигмента, что определяет название этих протеидов – **хромопротеиды**. К последним относятся дыхательные белки – гемоглобин эритроцитов, миоглобин в мышечной ткани, ряд ферментов, участвующих в окислительных процессах (пероксидаза, каталаза).

Таким образом, белки выполняют важнейшие функции. Они образуют ферменты – биологические катализаторы, увеличивающие скорость химических реакций в тысячи раз. Сократительные белки (актин, миозин) обеспечивают движение клеточных и субклеточных структур. Транспортные белки обеспечивают транспорт веществ через клеточную оболочку. Входя в состав многочисленных структур клетки, белки выполняют пластические функции. Белки входят в состав структур цитоскелета клетки. Иммуноглобулины (антитела), циркулирующие в крови и выполняющие функции иммунной защиты, также являются белками.

Наиболее важными в биологическом отношении являются **нуклеопро-теиды**, содержащие в своем составе нуклеиновые кислоты, являющиеся высокомолекулярными соединениями, молекулярный вес которых может превышать 1 млн. Различают два вида нуклеиновых кислот: **дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК)** и **рибонуклеиновую кислоту (РНК)**. Обе нуклеиновые кислоты состоят из нуклеотидов, включающих в себя остаток фосфорной кислоты, пуриновое (аденин, гуанин) или пиримидиновое (тимин, цитозин) основание, а также дезоксирибозу (для ДНК) и рибозу (для РНК). В молекуле РНК вместо основания тимина содержится урацил. Порядок чередования этих оснований обуславливает специфичность молекулы ДНК. Согласно современным представлениям, молекула ДНК состоит из 2-х фосфат-

по-углеводных цепей, спиралеобразно закрученных вокруг общей оси, образующих двойную спираль, и находящихся на одинаковом расстоянии друг от друга, благодаря водородным связям между основаниями. Причем, эти связи могут образовываться только между аденином и тиминном или между гуанином и цитозином. Число образующихся таким образом пар оснований в одной молекуле ДНК может достигать 40 млн. (рис. 3).

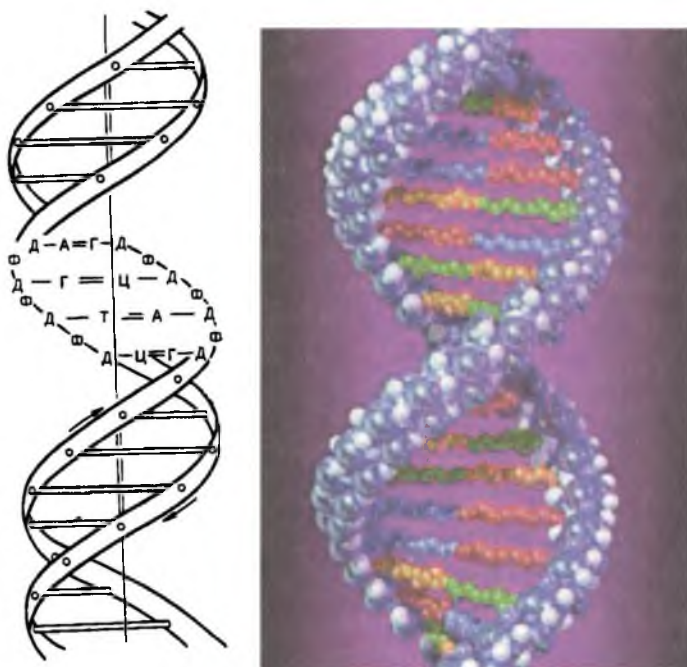


Рис.3. Двойная спираль молекулы ДНК.

Таким образом, последовательность расположения пуриновых и пиримидиновых оснований в обеих полинуклеотидных цепочках молекулы ДНК одинакова. Впервые модель молекулы ДНК была создана в 1953 году Уотсоном и Криком. ДНК определяет специфическую структуру синтезируемых в клетке белков, т.е. последовательность аминокислот в полипептидной цепи и обеспечивает передачу этой специфичности в поколениях. Иначе говоря, ДНК имеет в себе генетическую информацию, закодированную определенной последовательностью азотистых оснований. ДНК содержится в ядре и частично в митохондриях (митохондриальная ДНК).

Молекула РНК состоит из одной гибкой полинуклеотидной нити. Существуют 3 типа РНК, отличающихся друг от друга молекулярным весом, рядом физико-химических свойств. **Рибосомальная РНК** выполняет роль «каменщика», укладывающего кирпичики, то есть аминокислоты. Рибосомаль-

ная РНК локализуется в рибосомах. **Информационная РНК** выполняет функции «инженера», который руководит согласно плану распределением аминокислот. Иначе говоря, информационная (матричная) РНК предназначена для передачи цитоплазматическим участкам, где происходит синтез белка, информации о том, какие аминокислоты должны объединиться в полипептидную цепь и в какой последовательности. За транспорт аминокислот отвечает **транспортная РНК**. РНК непосредственно участвует в процессе биосинтеза белка, в том числе, в создании его специфической структуры.

Углеводы служат источником энергии для животных и растительных клеток. Энергия, возникающая при окислении углеводов, аккумулируется в макроэргических связях АТФ. К наиболее важным углеводам в животной клетке относятся глюкоза, галактоза, гликоген, аминсахара. Все углеводы принято делить на две группы: простые (моносахариды) и сложные (полисахариды). К **моносахаридам** относятся рибоза и дезоксирибоза, которые входят в состав нуклеиновых кислот, а также гексозы, среди которых наиболее распространенной является глюкоза – основной источник энергии клетки. Моносахариды хорошо растворимы в воде.

Полисахариды образуются в результате конденсации большого числа молекул моносахаридов. Среди полисахаридов наиболее важное значение имеет гликоген и мукополисахариды. **Гликоген** является основным резервуаром энергии в организме. Больше всего гликогена содержится в клетках печени и скелетных мышечных волокнах. Мукополисахариды, согласно современной номенклатуре, называются **гликозаминогликанами**. Различают сульфатированные и несulfатированные гликозаминогликаны. Основной разновидностью несulfатированных гликозаминогликанов является гиалуроновая кислота. Среди сульфатированных гликозаминогликанов выделяют гепаринсульфаты, хондронтинсульфаты, дерматансульфаты и кератинсульфаты.

В условиях физиологического комфорта сульфатированные гликозаминогликаны связаны с белками и образуют с ними комплексы, получившие название протеогликанов.

Среди неорганических соединений в организме человека преобладает **вода**, на долю которой приходится приблизительно 75%. Жидкость, находящаяся внутри клетки, называется внутриклеточной, а жидкость, расположенная в межклеточном пространстве, получила название тканевой. Тканевая жидкость удерживается в аморфном веществе за счет гликозаминогликанов, кристаллы которых образуют своеобразную сеть, способную в своих ячейках удерживать тканевую жидкость. Между этими кристаллами имеются многочисленные каналы, по которым происходит циркуляция тканевой жидкости и продуктов метаболизма. При ряде заболеваний скорость образования тканевой жидкости превышает скорость ее всасывания, в результате чего наблюдается набухание соединительной ткани, получившее название отека. Вместе с тем, проницаемость соединительной ткани во многом определяется степенью полимеризации гликозаминогликанов. Установлено, что, чем выше

полимеризация гликозаминогликанов, тем меньше проницаемость соединительной ткани. И наоборот, чем выраженнее процессы деполимеризации гликозаминогликанов, тем выше проницаемость ткани для воды, питательных веществ, продуктов метаболизма. Обнаружено, что многие микроорганизмы синтезируют гиалуронидазу, вызывающую деполимеризацию гликозаминогликанов, и тем самым создают благоприятные условия для быстрого прохождения и всасывания бактериальных токсинов и развития интоксикационного синдрома.

Вместе с тем, вода является универсальным растворителем, в котором протекают все биохимические реакции в клетке и межклеточном веществе. При участии воды регулируется также температурный гомеостаз. Вещества, растворяющиеся в воде, называются гидрофильными. К гидрофильным веществам относятся соли, спирты, белки, углеводы, кислоты. Вещества, не растворяющиеся в воде, относятся к группе гидрофобных (жиры и жироподобные).

1.4. Физические свойства живой системы

В физическом отношении живое вещество представляет собой коллоидный раствор, дисперсной средой которого является вода, а дисперсной фазой – взвешенные частицы (мицеллы). В отличие от истинного раствора в коллоидном растворе взвешенные частицы более крупных размеров (от 1 до 500 мкм). В состав этих частиц входят молекулы белков, нуклеиновых кислот и углеводов, которые способны к полимеризации. В клетке, как коллоидной системе, имеет место постоянное беспорядочное движение взвешенных частиц (броуновское движение). Способность частиц находиться во взвешенном состоянии и не выпадать в осадок, обусловлена наличием на их поверхности одноименного электрического заряда. Характер электрического заряда частиц коллоидного раствора определяется преобладанием кислых или щелочных аминокислот. При незначительной или полной потере коллоидными частицами электрического заряда происходит их полимеризация (агрегация) и выпадение в осадок. Это явление получило название коагуляции. Действие различных фиксаторов основано именно на коагуляции взвешенных белков и выпадении их в осадок. Коагуляция может наблюдаться при действии различных повреждающих факторов, так как взвешенные частицы легко меняют величину и характер электрического заряда. Установлено, что в кислой среде они заряжаются положительно, а в щелочной – отрицательно. Изменения реакции дисперсной среды оказывает большое влияние на характер и интенсивность внутриклеточных процессов. В условиях физиологического комфорта коллоидный раствор живой системы является бесцветным, с удельным весом 1,03, его вязкость приблизительно равна вязкости глицерина. Однако, вязкость коллоидного раствора может изменяться в зависимости от состояния клетки.

Биологические коллоиды обладают свойством разжижаться и существовать в виде жидкого раствора (состояние золя), а также загустевать и приобретать желеобразное состояние (состояние геля). В коллоидном растворе постоянно происходят обратимые изменения гель-золь. Критерием агрегатного состояния коллоидного раствора является степень его вязкости, которая меняется при движении и делении клеток, изменении их функционального состояния.

II. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О КЛЕТКЕ КАК ОСНОВНОЙ СТРУКТУРНОЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЕДИНИЦЕ ЖИВОГО ОРГАНИЗМА

II.1. Клеточная теория и ее роль в формировании и развитии общебиологических проблем

В 1838г. Немецкие ученые Теодор Шванн и Шлден сформулировал клеточную теорию, используя крупные достижения в биологии многих ученых, в том числе И.Мюллера, Я.Пуркинье, Р.Вирхова, К.Бернара, К.Бэра, Келликера, Ремака, Дютроше и многих других. В последующие годы эта теория была существенно уточнена и дополнена. В связи с этим клеточную теорию нужно рассматривать как результат научной деятельности многих ученых.

Согласно современным представлениям, клеточная теория включает в себя несколько основных положений.

1) Прежде всего, основным постулатом клеточной теории является **клеточное строение** всех живых организмов как растительных, так и животных. Иначе говоря, это положение обосновывает структурное единство органической природы, утверждая, что клетка является наименьшей универсальной структурной единицей всего живого. Тем самым это положение подчеркивает общую закономерность развития органического мира.

2) Наряду с этим, было постулировано еще одно положение, заключающееся в том, что, несмотря на разнообразие, все клетки животных и растительных организмов имеют **единый план строения** и состоят из клеточной оболочки, цитоплазмы, внутрицитоплазматических структур и ядра.

3) Следующее положение клеточной теории гласит о том, что новообразование клеток в животном и растительном организме осуществляется путем сложных преобразований внутри клетки, в том числе репродукции ДНК, завершающихся ее делением. Большой вклад в разработку этого положения внес Рудольф Вирхов, которому принадлежит изречение «*omnis cellula e cellulae*» (**всякая клетка из клетки**).

Кроме того, в современной интерпретации клеточная теория включает в себя положение о том, что клетки **хранят, перерабатывают и реализуют генетическую информацию**, что обуславливает синтез специфических белков и образование при делении генетически однородных дочерних клеток.

Наконец, клеточная теория в ее современном виде утверждает, что все многоклеточные организмы (животные и растительные) **состоят из клеток и их производных**. Вместе с тем, любой живой многоклеточный организм нельзя рассматривать как совокупность многочисленных «изолированных» клеток. Дело в том, что деятельность клеток и их производных регулируется сложными межклеточными, гуморальными и нервными факторами, благодаря чему живой организм функционирует как единое целое.

Таким образом, клеточная теория, сформулированная в 40-е годы прошлого столетия, стала общепризнанной и послужила основой для формирования науки о клетке – **ЦИТОЛОГИИ**. Клеточная теория впервые дала научное обоснование морфологического единства организации всего живого мира. Это вызвало необходимость включения клетки в механику развития, генетику, биохимию, иммунологию, молекулярную цитологию, что позволило проанализировать сущность физиологических и патологических процессов, протекающих в клетке как целостной элементарной системе живой материи. Иначе говоря, в основе любого патологического процесса лежат морфофункциональные изменения на клеточном и субклеточном уровне. В связи с этим представляется, что дальнейшее развитие любой биологической и медицинской науки нуждается в цитологическом анализе. Раскрыть механизм действия различных фармакологических препаратов и иммунных реакций, а также различных видов стресса, старения, регенерации не возможно без оценки изменений на клеточном и субклеточном уровне. Согласно современным представлениям, цитология – это наука о развитии, строении и функционировании клеток и их производных. Цитология сегодняшнего дня занимается изучением строения и функционального предназначения различных субклеточных структур, механизма клеточной и внутриклеточной регенерации, реакции клеток на действие разнообразных внешних и внутренних факторов, а также способности клеток адаптироваться к изменяющимся условиям обитания. Кроме того, в настоящее время бурно развивается цитология стволовых клеток, которые уже сегодня широко используются в клинической практике.

II.2. План строения животной клетки

Клетка представляет собой сложную систему биополимеров, осуществляющих рост, развитие, обмен веществ и энергии и регулирующих генетическую информацию. Клетка является структурной и функциональной единицей целостной живой системы. При этом, для всего многообразия клеточных элементов организма человека характерен единый план строения. Каждая клетка состоит из трех основных структурных компонентов: ядра, цитоплаз-

мы и клеточной оболочки (рис. 4, 4а). Исключение составляют клетки крови-эритроциты, которые в процессе своего развития в костном мозге теряют ядро и являются безъядерными клетками. В ядре находятся хромосомы, содержащие генетическую информацию, которая постоянно избирательно считывается в процессе транскрипции и направляется в цитоплазму, где она контролирует процессы жизнедеятельности клетки. В цитоплазме находятся органоиды (органеллы), гиалоплазма (клеточный матрикс) и включения. С поверхности клетка покрыта клеточной оболочкой (плазмолеммой).

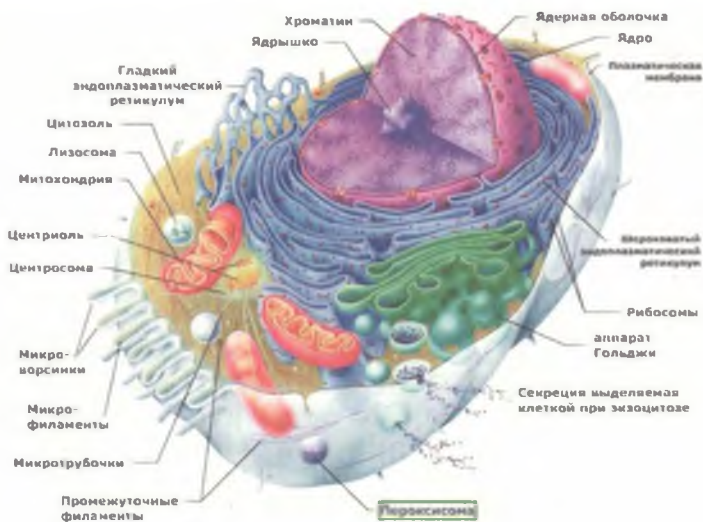


Рис 4. Объемная модель животной клетки.

В организме человека находится огромное количество клеточных элементов. Организм человека состоит из 10^{14} /в тринадцатой, то есть около 70-80 триллионов клеток, которые подразделяются на более чем 200 типов, существенно различающихся по строению и функциональному предназначению. Клетки каждого вида были идентифицированы и изучены с помощью светового и электронного микроскопов. Этот «каталог» клеток позволяет цитологам увидеть в относительно компактном виде широкое разнообразие фенотипов клеток, приспособленных для выполнения многочисленных функций. Почти все клетки организма человека содержат абсолютно одинаковый набор генов. Широкое разнообразие фенотипов клеток обусловлено различной комбинацией экспрессированных на них генов. Несмотря на единый план строения, клетки не одинаковы по величине. Так, в организме человека встречаются очень мелкие клетки размером около 4-5 мкм, например клетки нейрoglioи. Наряду с этим, встречаются достаточно крупные клетки. Так, размеры женской половой клетки – яйцеклетки достигают 140-150 мкм. По

форме животные клетки могут быть плоскими, кубическими, цилиндрическими, шаровидными, звездчатыми, паукообразными, пирамидальными и т.д.

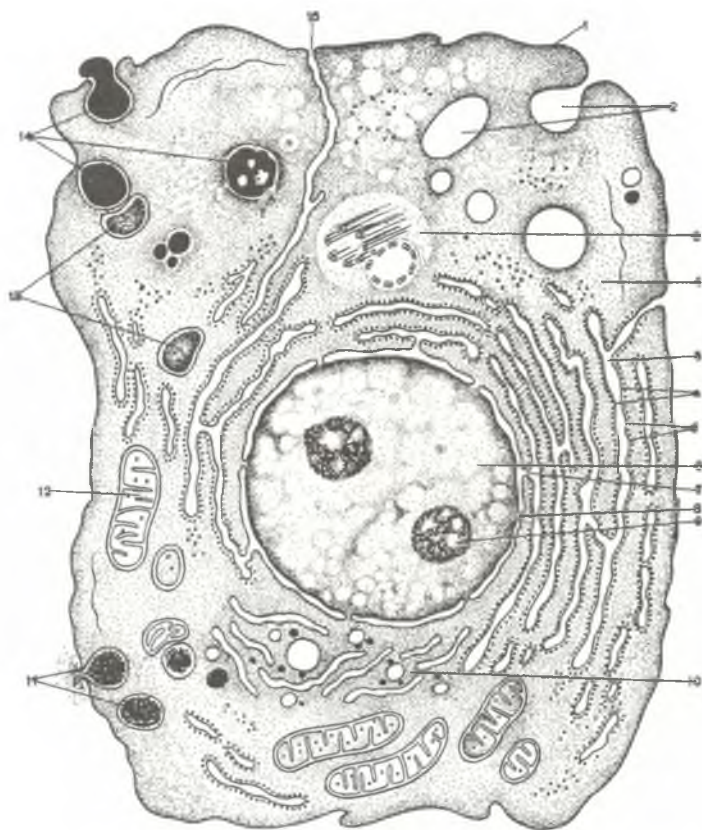


Рис. 4. Ультрамикроскопическое строение клетки. Схема (из В.Г.Елисева и др., 1970).

1 - плазмолемма; 2 - пиноцитозные пузырьки; 3 - клеточный центр; 4 - гиалоплазма; 5 - канальцы эндоплазматического ретикулума: а-цетиомембраны, б-рибосомы; 6 - ядро; 7 - связь перинуклеарного пространства с канальцами эндоплазматической сети; 8 - ядерные поры; 9 - ядрышко; 10 - аппарат Голдджи; 11 - секреторные вакуоли; 12 - митохондрии; 13 - лизосомы; 14 - фагоцитоз; 15 - связь плазмолеммы с канальцами эндоплазматической сети.

II.3. БИОЛОГИЧЕСКАЯ МЕМБРАНА КАК СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОСНОВА ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ КЛЕТКИ

II.3.1. Современное представление о структуре биологической мембраны

В основе строения большинства клеточных структур лежит биологическая мембрана, выполняющая разнообразные функции, благодаря уникальным особенностям химической структуры. Несмотря на то, что биологические мембраны были открыты более 100 лет назад, их роль в жизнедеятельности клеток до недавнего времени сводили, в основном, к барьерной функции. В настоящее время установлено, что именно на мембране протекает ряд важнейших реакций, связанных с поступлением в клетку сырья для метаболизма и выходом соответствующих продуктов в межклеточное вещество. В связи с этим, живые клетки для выполнения своих разнообразных функций вынуждены увеличивать свою поверхность за счет изгибов, выростов, складок и других усложненных форм мембраны. Биологические мембраны покрывают поверхность клетки, а также окружают ядро, митохондрии, лизосомы, пероксисомы и образуют каналцы эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи. В состав биологической мембраны входят белки (около 60%), жиры (около 30 %) и углеводы (5-10%), которые на протяжении всей жизни клетки многократно обмениваются.

В состав биологической мембраны входят **липиды** 3-х основных классов: фосфолипиды, сфингомиелины и стероиды (холестерин). Большинство липидов биологической мембраны включают в состав молекулы жирных кислот. В силу высокой скорости обменно-мембранных липидов синтез новых молекул требует большого количества жирных кислот. Причем, изменение характера пищи (по липидному составу) достаточно быстро приводит к изменению липидного состава мембранных структур. Так, установлено, что увеличение в пище крыс жирных кислот с ненасыщенными связями приводит к изменению отношения фосфолипидов к сфингомиелинам, а также суммарных липидов к белкам. Наряду с этим, состав мембранных липидов существенно изменяется при смене условий среды обитания (при переходе к зимней спячке, при изменении солености воды и др.).

Согласно жидкостно-мозаичной концепции, лежащей в основе современных представлений о структуре биологических мембран, молекулы липидов образуют двойной фосфолипидный слой. Причем, липидная молекула биологической мембраны разделена на две функционально различные части: длинный расщепленный гидрофобный (хвостик) и короткую гидрофильную головку. Гидрофобная часть включает в себя две цепи жирных кислот, а гидрофильная головка содержит отрицательно заряженную группу фосфорной кислоты, которая связана с другой группой. Гидрофобные концы липидных молекул обращены друг к другу. Гидрофильные головки, напротив, обращены

ны наружи и внутрь клетки. Двойной слой фосфолипидов является жидкой структурой, благодаря чему молекулы липидов могут совершать вращательные и латеральные движения, а также с меньшей скоростью они способны переходить на противоположную сторону липидного слоя и даже выходить из него. Двойной липидный слой обуславливает высокое поверхностное натяжение, благодаря чему образуются замкнутые не спадающиеся полости. Жидкая жидкостно-мозаичная модель, предложенная в 1972 году Д.Николсоном и С.Сингером, наиболее полно отражает строение биологической мембраны (рис.5).

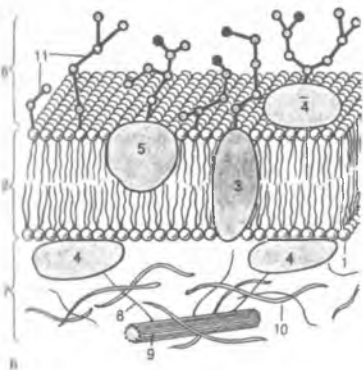
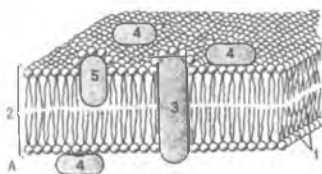


Рис. 5. Строение биологической мембраны (А) и клеточной оболочки (Б) (из О.В.Волковой, Ю.К.Елецкого, 1996). 1 – молекула липида; 2 – двойной слой фосфолипидов; 3 – интегральные белки; 4 – периферические белки; 5 – полуинтегральные белки; 6 – гликокаликс; 7 – субмембранный слой; 8 – актиновые микрофиламенты; 9 – микротрубочки; 10 – промежуточные филаменты; 11 – углеводные молекулы гликопротеинов и гликолипидов.

Гидрофильный. Гидрофильный участок включает в себя многочисленные полярные аминокислоты и взаимодействует с головкой липидной молекулы. Гидро-

Установлено, что молекула холестерина легко встраивается в двойной слой липидов. Избыток холестерина в биологической мембране может приводить к увеличению вязкости липидного слоя. Возрастающее уровня холестерина в мембране является характерной чертой ишемической болезни сердца и атеросклероза. Известно, что в условиях физиологического комфорта большая часть холестерина окисляется в печени до желчных кислот. Количество холестерина, встраивающегося в мембранный липидный слой, во многом, определяется активностью мембранных рецепторов холестерина, а также соотношением в плазме крови различных фракций липопротеидов, одни из которых экстрагируют холестерин из мембран (липопротеиды высокой плотности), а другие способствуют его внедрению в мембрану (липопротеиды особо низкой плотности).

В состав двойного липидного слоя погружены молекулы белков. Биологические мембраны значительно отличаются друг от друга набором белковых молекул. В составе белковой молекулы также выделяют два участка: гидрофильный и гидро-

фобный участок белковой молекулы обогащен неполярными аминокислотами и погружен в гидрофобный слой липидов. Мембранные белки, полностью погруженные в двойной липидный слой биологической мембраны, называются **интегральными**. К интегральным белкам относятся рецепторные белки и белки ионных каналов, формирующие в мембране небольшие поры, через которые проходят ионы Na, K, Ca, Cl. Натриевые и калиевые ионные каналы имеются у большинства клеток. Например, в сердечных мышечных клетках и скелетных мышечных волокнах натриевые каналы способствуют генерации мембранного потенциала, а калиевые- обеспечивают его поддержание. Большую роль в процессах сокращения мышечных элементов играют кальциевые ионные каналы. В настоящее время в клинике и эксперименте широко используются блокаторы ионных каналов (лидокаин, хинидин и др.).

Белки, целиком пронизывающие всю биологическую мембрану, называются **трансмембранными** (рис.5). Примером таких белков является цитохромоксидаза.

Кроме того, различают **полуинтегральные** (периферические) белки, которые отличаются от интегральных белков меньшей глубиной проникновения в двойной липидный слой и более сложными липидно-белковыми взаимодействиями. Белки, не встроенные в липидный слой, называются поверхностными, периферическими или премембранными. Эти белки локализируются на внутренней или наружной поверхности мембраны. К таким белкам относятся адгезивные белки, связанные с наружной поверхностью мембраны, и белки цитоскелета на внутренней мембранной поверхности.)

По биологической роли мембранные белки подразделяются на **структурные, рецепторные, транспортные и ферментативные**. Мембранные белковые молекулы также способны к латеральному передвижению.

Продолжительность жизни мембранных белков составляет 2-5 дней, в связи с чем в клетке постоянно синтезируются белковые молекулы для соответствующих участков биологической мембраны. Синтез мембранных белков осуществляется в рибосомах. После чего белковые молекулы взаимодействуют с мембранными рецепторами, которые облегчают проникновение белка в липидный слой.

Поскольку все мембранные белки, благодаря текучести двойного липидного слоя, участвуют в диффузном движении, их распределение по мембране является в каждый момент случайным. Причем, некоторые белки способны только к поступательному перемещению, другие способны к вращению в плоскости мембраны. Некоторые белковые молекулы могут перемещаться с внутренней поверхности мембраны на наружную и наоборот. Такие белки относятся к фракции транспортных белков.

Углеводы в составе биологической мембраны обнаруживаются только в связанном состоянии с белками (в виде гликопротеидов и протеогликанов) и липидами (в виде гликолипидов). При этом, углеводные компоненты этих соединений, как правило, открываются во внеклеточную среду и контролируют

межклеточные взаимодействия, поддерживают иммунный статус клетки за счет образования мембранных рецепторов.

В США полученную структуру мембран называют сэндвич-структурой (внутри «масло» – двойная липидная пленка, а снаружи «хлеб» – белковая оболочка).

Концентрация ионов по обе стороны мембраны неодинакова, что обуславливает формирование различного электрического заряда на внутренней и внешней стороне.

II.3.2. Свойства и функции биологической мембраны

Несмотря на отличительные особенности биологических мембран, обусловленные неодинаковым количественным и качественным составом белков, жиров и углеводов, они обладают рядом **общих функциональных признаков**.

Биологические мембраны неоднородны: мембраны, окружающие внутриклеточные органоиды, и клеточная оболочка (плазмолемма) существенно отличаются по составу. При этом разные части мембраны изменяются с неодинаковой скоростью.

Прежде всего, все биологические мембраны обладают **подвижностью** благодаря тому, что двойной липидный слой «жидкой» консистенции, что создает благоприятные условия для свободного передвижения различных молекул в плоскости липидного слоя. Текучесть липидного слоя зависит от способности гидрофобных хвостов липидных молекул скользить друг относительно друга. Таким образом, двойной слой фосфолипидов, как и биологическую мембрану в целом, можно сравнить с текущим ручьем.

Другим важным свойством биологических мембран является их способность к **самозамыканию**. Наиболее наглядным примером, демонстрирующим это свойство, является следующий. Если мембрану клетки проколоть тонкой иглой, а затем ее вытащить, то место прокола автоматически закрывается. Аналогичное явление можно наблюдать и при разрезе клетки на две части, при этом каждая из них также будет окружена плазматической мембраной. Биологические мембраны по строению чрезвычайно асимметричны: между наружным и внутренним слоями мембран имеется различие по относительному количеству и качественному составу липидов. Белки располагаются среди липидов также асимметрично.

Вместе с тем, биологические мембраны обеспечивают стабильность химического содержимого живой клетки, благодаря тому, что они обладают **избирательной проницаемостью**. Так, биологические мембраны являются непроницаемыми для водорастворимых молекул, т.к. они не могут преодолеть мощный фосфолипидный слой. В то же время, такие гидрофильные молекулы могут преодолеть липидный слой через случайно образующиеся каналы в

результате перемещения липидных молекул или с помощью особых белков-переносчиков.

Таким образом, биологические мембраны **выполняют ряд важнейших функций.**

1. Обеспечивают разделение клетки на отдельные отсеки (компарменты): ядерный компармент, цитоплазматический компармент и другие.

2. Разграничительная функция: отделяют клетку от внеклеточного матрикса, содержимое органелл от цитоплазматической среды.

3. Барьерная функция: защищает внутреннюю среду клетки от действия вредных внешних факторов.

4. Транспортная функция: через биологическую мембрану осуществляется транспорт веществ в клетку и из клетки.

5. Участвуют в формировании межклеточных контактов.

6. Участвуют в реализации межклеточных взаимодействий.

В настоящее время биологами и медиками разработаны многочисленные методы изготовления **искусственных мембран**, в том числе липосом, которые широко используют в экспериментальной и клинической медицине. Такие мембраны позволяют изучать физико-химические свойства двойных слоев фосфолипидов.

В медицине и биотехнологии для доставки в клетку различных лекарств и химических соединений в настоящее время широко используют **липосомы**, как модели искусственных мембран (рис.6).

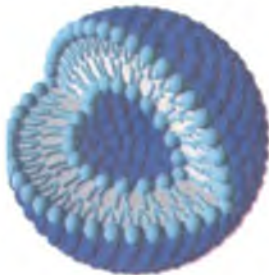


Рис. 6. Липосома.

Среди многочисленных методов приготовления липосом наиболее распространенным является метод быстрого впрыскивания эфирного раствора фосфолипидов в водную фазу при $t=30^{\circ}\text{C}$ под пониженным давлением. После удаления растворителя на вакуумном испарителе оставшуюся смесь пропускают через миллиметровый фильтр и получают липосомы диаметром 1500-2000 нм.

Свойства липосом зависят от строения, размеров, а также типа липидов, входящих в их состав. Изменяя характер липидов, можно регулировать величину и характер электрического заряда искусственной мембраны и ее проницаемость для различных химических соединений. Взаимодействие липосом с клеткой начинается с их адсорбции на клеточной поверхности. После адсорбции липосомы либо поглощаются клеткой путем эндоцитоза, либо липосомальная мембрана сливается с плазмолеммой и ее содержимое оказывается внутри клетки и попадает в лизосомы, где происходит их разрушение и освобождение содержимого. В настоящее время накоплен богатый материал, свидетельствующий о том, что патология биологических мембран встречается достаточно часто. При этом, основными этиологическими моментами могут быть наследственные изменения либо прямые воздействия повреждающих факторов на двойной слой фосфолипидов. Так,

установлено, что при патогенном действии разнообразных этиологических факторов (вирусов, катионных белков, некоторых компонентов комплемента, токсических веществ, ядов) наблюдается повреждение плазматической мембраны с образованием в ней пор, что обуславливает накопление клеткой избытка воды, ионов натрия и кальция. Происходит изменение структуры различных субклеточных образований, в том числе органоидов и ядра, что приводит к частичному или полному угнетению функции клетки.

Особый интерес представляют данные о влиянии активных свободных радикалов при усилении перекисного окисления липидов на биологические мембраны. Дело в том, что действие различных факторов на клетку провоцирует, как правило, усиление процессов перекисного окисления, сопровождающееся накоплением весьма токсических кислородсодержащих веществ (OH , O_2 , H_2O_2), которые индуцируют распад биологических мембран (образуются поры, что приводит к нарушению баланса в обмене электролитов), набухание митохондрий, вплоть до их лизиса, деструкцию энзимов, что, в конечном итоге, обуславливает дистрофические и некротические изменения.

III.3.3. Методы исследования биологических мембран в клинике и эксперименте

Для изучения биологических мембран первоначально производят разрушение клеток с помощью осмотического шока или размельчения с использованием гомогенизатора. Например, эритроциты чаще всего разрушают осмотическим шоком, помещая их в гипотонический раствор на 15-30 секунд. В то же время мягкие ткани (печень, мозг, селезенка) разрушают с помощью гомогенизатора. Полученный гомогенат подвергают центрифугированию с определенным ускорением. Изменяя ускорение и время центрифугирования можно осадить фракцию, содержащую преимущественно ядра, или митохондрии, или все мембранные фрагменты. Этот способ получил название метода дифференциального центрифугирования. Для получения чистой фракции часто проводят центрифугирование гомогената в градиенте плотности двух сред, чаще всего фикола и верографина.

Учитывая, что все мембранные фракции содержат большой набор белков с различной молекулярной массой, для идентификации мембран часто с помощью электрофореза в полиакриламидном геле проводят определение их белкового состава. Как известно, в составе биологической мембраны присутствуют ферментативные белки, некоторые из которых могут служить маркерами определенного типа мембран. Например, глюкозофосфатаза обнаруживается в основном в эндоплазматическом ретикулуме клеток печени и почек. Биохимическим маркером плазматических мембран являются 5-нуклеотидаза и аденилатциклаза, а для митохондриальных мембран такими ферментами являются цитохром-с-оксидаза и сукцинатдегидрогеназа. Активностью кислой фосфатазы и кислых гидролаз тесно коррелирует с состоянием другого мем-

бранного органоида, а активность щелочной фосфатазы является чувствительным индикатором состояния мембран щелочной каемки.

Подвижность белковых молекул и жирнокислотных цепей в двойном липидном слое биологической мембраны в настоящее время оценивается с помощью ядерно-магнитного резонанса (ЯМР), в основе которого лежит способность ядер, обладающих магнитным свойством, поглощать электромагнитные волны в радиочастотном диапазоне.

В процессе разнообразных химических реакций, постоянно протекающих на биологических мембранах, выделяется или поглощается тепловая энергия. Любое изменение физического состояния вещества (биомембраны) при постоянном давлении также может сопровождаться поглощением или выделением тепла. Таким образом, регистрируя тепло, выделяемое или поглощаемое при изменении конформации молекул можно, в определенной мере, судить о структурных преобразованиях в биологической мембране. На этом основан метод дифференциальной сканирующей калориметрии.

В клинике внутренних болезней часто встречаются заболевания, в основе которых лежит повреждение биологических мембран (гипертоническая болезнь, атеросклероз и др.). Клеточные мембраны являются мишенью действия ядов и токсинов. Патология иммунной системы, в ряде случаев, обусловлена нарушением структуры и функций мембранных рецепторов.

Патология биологических мембран может быть связана с изменением расположения, количественных и качественных свойств мембранных белков и липидов, а также усилением перекисного окисления липидов. Дело в том, что в любой нормальной клетке постоянно протекают процессы перекисного окисления липидов, в основе которых лежит окисление полиненасыщенных жирных кислот, входящих в состав фосфолипидов. В результате этого происходит образование гидроперекиси и большого количества свободных радикалов, которые инициируют перекисное окисление в виде цепной реакции. В то же время, в клетке имеется мощная антиокислительная система (тироксин, витамины Е и К, инсулин, стероидные гормоны), которая обеспечивает предельно допустимый уровень перекисного окисления липидов, препятствуя накоплению свободных радикалов кислорода.

Однако, при ряде патологических состояний (ионизирующее облучение, авитаминоз Е, ультрафиолетовое облучение, старение, голодание, воспаление, различные интоксикации и др.) наблюдается как истощение антиоксидантной системы, так и усиление перекисного окисления липидов, что приводит к нарушениям структуры и функций биологических мембран, вплоть до гибели клетки.

II.4. Клеточная поверхность. Гликокаликс. Эктоплазма

Клеточная поверхность включает в себя плазматическую мембрану, гликокаликс и кортикальный слой цитоплазмы (эктоплазма) (рис.7).

Основу клеточной поверхности составляет биологическая мембрана, которая называется плазматической мембраной или плазмолеммой.

С наружной поверхности плазмолемма покрыта мощным слоем гликокаликса, толщина которого различна и колеблется даже в разных участках поверхности одной клетки от 7,5 до 200 нм. Гликокаликс представляет собой совокупность молекул полисахаридов, гликолипидов и гликопротеидов. Установлено, что основным компонентом гликокаликса являются гликопротеиды, белковая часть которых погружена в двойной липидный слой клеточной оболочки, а углеводная, как правило, выступает наружу и входит в состав гликокаликса. За счет гликокаликса создается высокий поверхностный отрицательный заряд, играющий важную роль в адсорбировании различных соединений, в том числе чужеродных, на поверхности клетки. В составе гликокаликса могут обнаруживаться поверхностные белки-ферменты, которые не входят в состав бислоя.

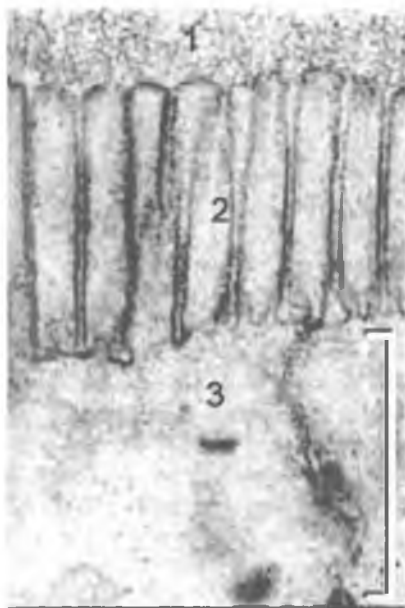


Рис. 7. Клеточная поверхность.
1-Гликокаликс; 2-Микроворсинки;
3-Кортикальный слой цитоплазмы.

С внутренней поверхности плазматическая мембрана граничит с кортикальным слоем цитоплазмы (эктоплазмой). Этот слой характеризуется высоким содержанием особых цитоплазматических структур – микротрубочек и сократительных микрофиламентов, во многом определяющих пластичность клеточной оболочки: способность образовывать инвагинации, складки.

С поверхности каждая животная клетка покрыта оболочкой, имеющей вид тонкой пленки, причем настолько тонкой, что ее удалось обнаружить лишь с помощью трансмиссионного электронного микроскопа. Эта оболочка получила название плазматической мембраны или плазмолеммы. Она имеет толщину около 10 нм и является, в связи с этим, самой толстой клеточной мембраной. Плазмолемма обладает пластичностью, благодаря чему она приспособляется к любому изменению формы клетки.

В основе строения плазмолеммы лежит биологическая мембрана, в состав которой входит двойной слой фосфолипидов, а также молекулы интегральных, полуинтегральных и поверхностных белков. Гидрофобные участки белковых молекул окружены «хвостами» липидных молекул, а гидрофильные – обращены наружу или внутрь клетки. Подобно липидам, белки способны к латеральной диффузии. Функционально белки плазмолеммы подразделяются на структурные, транспортные, рецепторные и ферментативные.

II.5. Плазмолемма (клеточная оболочка)

Плазмолемма, прежде всего, разграничивает содержимое клетки и окружающую ее среду. **Рецепторная функция** плазмолеммы обусловлена наличием многочисленных рецепторов. Многие из них, как правило, представлены гликопротеидами. Рецепторы имеют три домена (отдела): экстрацеллюлярный (внеклеточный), внутримембранный и цитоплазматический. Поверхностный домен рецепторных белков покрывает поверхность клетки достаточно плотно. Установлено, что поверхность клетки покрыта рецепторами из расчета 30000-40000 рецепторных молекул на 1 мкм^2 . На поверхности многих клеток выявлены рецепторы для различных компонентов межклеточного вещества, в том числе гормонов, медиаторов, лекарственных препаратов, а также специфических антигенных детерминант других клеток. Благодаря наличию многочисленных рецепторов, клеточная поверхность приспособлена воспринимать множество различных веществ, что позволяет обеспечить гомеостаз (постоянство внутренней среды на клеточном, тканевом и органном уровнях).

Интересно, что на плазматической мембране клетки могут одновременно находиться рецепторы для разных гормонов, то есть в этих случаях клетка является «мишенью» сразу для нескольких гормонов. Например, в некоторых клетках могут находиться рецепторы для мужского полового гормона-тестостерона (А) и женского полового гормона-эстрогена (Е). Необычным является тот факт, что в ряде случаев один гормон может взаимодействовать с разными рецепторами. Так, женский половой гормон эстрадиол при низких концентрациях взаимодействует с рецепторами группы Е, а по мере постепенного увеличения концентрации этого гормона будут заниматься рецепторы группы А. Чувствительность к гормонам может зависеть от концентрации соответствующих рецепторов в клетках-мишенях.

Кроме того, ученым удалось показать, что рецепторы некоторых гормонов имеют внутриклеточную локализацию (например, половые гормоны). Многие клетки организма человека, и в первую очередь гладкомышечные, на своей поверхности содержат α и β адренорецепторы для катехоламинов (адреналина и норадреналина). При этом, активация α и β адренорецепторов может происходить при взаимодействии как с адреналином, так и с норадреналином и, в конечном итоге, вызывать неодинаковый эффект.

Вместе с тем, на плазматической мембране локализуются строго специфические рецепторы, обеспечивающие взаимное распознавание клеток и образование агрегатов. Так, если взять клетки разных типов от одного животного, перемешать и поместить в культуру, то клетки каждого типа будут находить друг друга и образовывать агрегаты. Если вся клетка лишена белковых молекул, специфически связывающихся с различными веществами (рецепторами), она не способна реагировать на последние.

Таким образом, реакция клетки на формирование комплекса «рецептор-биологически активное вещество» опосредуется через внутриклеточный фермент аденилатциклазу, которая воспринимает, трансформирует и передает в клетку информацию с поверхности плазматической мембраны и таким образом стимулирует и контролирует течение различных биохимических процессов. Активность аденилатциклазы может изменяться под влиянием различных факторов. Она может терять чувствительность к гормонам в результате воздействия на клетку фосфолипазы, различных катионов, особенно калий и магний. При этом, некоторые катионы (марганец, фтор) являются мощными активаторами аденилатциклазы, а другие (ионы ртути, свинца, цинка, меди) тормозят активного этого энзима.

Клеточные рецепторы очень чувствительны к действию различных экзогенных и эндогенных факторов. Особую чувствительность рецепторы проявляют к токсинам. Например, токсин холерных вибрионов является мощным активатором аденилатциклазы эпителиальных клеток тонкой кишки, что обуславливает усиленную выработку цАМФ. В результате этого всасывающая функция эпителиальных клеток превращается в секреторирующую функцию, что, в конечном счете, вызывает диарею.

Таким образом, клеточные рецепторы являются весьма динамическими структурами.

В клинике внутренних болезней встречаются заболевания, связанные с дефектами рецепторного аппарата клетки. Так, встречается заболевание, в основе которого лежит дефект ряда участков в X-хромосоме, ответственных за синтез рецепторных белков, чувствительных к мужским половым гормонам (андрогенам)-тестостерону и 5 α -дегидротестостерону. В результате нарушения структурно-функционального состояния этих рецепторов происходит угнетение процесса половой дифференцировки. У таких мужчин нарушается репродуктивная функция и появляются морфологические признаки феминизации (гинекомастия, оволосение по женскому типу и др.). Это заболевание получило название тестикулярной феминизации. В ряде случаев, рецепторы функционируют по типу датчиков, преобразовывая внеклеточные сигналы во внутриклеточные. Установлено, что большинство гормонов и нейромедиаторов реализуют свой эффект через рецепторы, связанные с G-белками. Эти рецепторы передают сигнал особому цитоплазматическому ферменту, связанному с мембраной – аденилатциклазой, которая активирует циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), вследствие чего изменяется интенсивность внутриклеточных процессов.

На поверхности плазмолеммы в составе гликокаликса содержатся белки-ферменты, участвующие во внеклеточном расщеплении различных соединений (полисахаридов, белков, липидов). В полипептидных цепях ферментативных белков имеются так называемые активные центры, которые определяют активность этих белков. При движении биологической мембраны одновременно происходит смещение и ферментативных белков. При этом активные центры могут прикрываться неактивными участками полипептидных цепей, в результате чего ферменты теряют доступ к различным субстратам.

Вместе с тем, жизнедеятельность любой клетки зависит от непрерывного проникновения в клетку и из нее различных веществ. **Транспорт веществ** осуществляется через плазматическую мембрану и является важнейшей ее функцией. В клетку направляются различные вещества, в том числе сахара и аминокислоты, вода, электролиты, а из клетки в межклеточное пространство выделяются ненужные продукты метаболизма. Как правило, концентрация этих соединений по обе стороны плазмолеммы не одинакова. Так, внутриклеточная среда значительно богаче ионами калия и существенно беднее ионами натрия, чем внеклеточная. Важно понимать, что обращенные друг к другу «хвосты» липидных молекул образуют гидрофобный слой, препятствующий проникновению полезных водорастворимых молекул. В силу того, что внутренняя цитоплазматическая поверхность, как правило, несет отрицательный заряд, создаются благоприятные условия для проникновения положительно заряженных ионов.

В связи с этим, различают два механизма (типа) транспорта веществ в клетку: пассивный и активный.

Пассивный транспорт является энергонезависимым и, в свою очередь, основан на простой и облегченной диффузии.

Простая пассивная диффузия заключается в проникновении веществ через мембрану из зоны с более высокой концентрацией в зону меньшей концентрации, то есть по градиенту концентрации. При этом, диффузия веществ прекращается, когда исчезает градиент концентрации, то есть вещество распределяется равномерно по обе стороны мембраны. Процесс **простой диффузии** является малоспецифичным и протекает со скоростью, пропорциональной градиенту концентрации молекул по обе стороны плазмолеммы. Так осуществляется перенос веществ, растворимых в жирах, а также веществ с низким молекулярным весом, растворимых в воде. Быстро диффундируют через плазматическую мембрану малые полярные молекулы мочевины, углекислого газа, а также гидрофобные молекулы кислорода, азота. Простая **облегченная диффузия** осуществляется через ионные каналы, образованные трансмембранными белками, через которые по электрохимическому градиенту транспортируются ионы и мелкие водорастворимые молекулы.

Разновидностью пассивного транспорта является осмос, обеспечивающий проникновение воды через мембраны, которые являются непроницаемыми для водорастворимых веществ.

Ряд веществ транспортируется в клетку против химического, электрического и осмотического градиентов концентрации, то есть в сторону большей концентрации веществ. Такой транспорт веществ получил название **активного транспорта**. Неизменным и решающим условием для осуществления такого транспорта является энергия, получаемая путем расщепления макроэрических соединений клетки – АТФ. С помощью активного транспорта через мембрану клетки проходят аминокислоты, сахар, калий, магний, фосфор, а также ионы сульфата, железа, некоторые азотистые основания, желчные кислоты, витамины. Активный транспорт осуществляется благодаря специальным транспортным белкам (белкам-переносчикам), образующим своеобразные каналы, по которым происходит перекачивание ионов или молекул. Активация этих каналов в ряде случаев может обуславливать создание электрического дисбаланса по обе стороны клеточной оболочки и возникновение мембранного потенциала (волны деполяризации). Одним из важнейших таких белков является белок-переносчик Na^+K^+ -АТФ-аза, который образует, так называемый, натриево-калиевый насос, осуществляющий активный транспорт ионов Na из клетки, а ионов K- в клетку, благодаря чему регулируется осмотическое давление. Прекращение деятельности этого насоса происходит при снижении или прекращении синтеза АТФ, тогда клетка набухает, а мембранный потенциал исчезает и клетка погибает.

Крупномолекулярные соединения, как правило, проникают в клетку с помощью **эндоцитоза**, который условно включает в себя проникновение твердых частиц (**фагоцитоз**) и жидких частиц (**пиноцитоз**). Впервые явление фагоцитоза (греч. phagein – питаться) было открыто великим русским ученым Мечниковым И.И., а спустя несколько десятилетий американский биолог Уоррен Льюис обнаружил, что клетки способны поглощать также капельки жидкости. Это явление было названо пиноцитозом (греч. pinein – пить). Позже оказалось, что в основе фагоцитоза и пиноцитоза лежит один механизм. Как правило, эндоцитоз опосредован мембранными рецепторами, которые связываются с молекулами поглощаемого вещества- лигандами. После завершения процесса поглощения вещества комплексы рецепторный белок-лиганд распадаются, а мембранный рецептор снова восстанавливает свою структуру.

Первоначально, благодаря гликокаликсу, то или иное вещество адсорбируется на клеточной поверхности и связывается с плазмолеммой с помощью рецепторных белков. Затем в области контакта с фагоцитируемым веществом клеточная оболочка прогибается и образует небольшое выпячивание в виде незамкнутого пузырька. Позже, края этого пузырька смыкаются, благодаря способности плазмолеммы к текучести и самозамыканию, в результате чего фагоцитируемая частица, окруженная биологической мембраной, оказывается внутри клетки. Наряду с этим, плазматическая мембрана обеспечивает выведение различных веществ из клетки в межклеточный матрикс. Это явление получило название экзоцитоза. При этом, разнообразные внутриклеточные вещества (белки, углеводы, капли жира), в виде пузырьков, окруженных био-

логической мембраной, подходят к плазмолемме. В участках контакта мембрана внутриклеточного пузырька сливается с плазмолеммой, в результате чего содержимое оказывается за пределами клетки.

II.6. Межклеточные контакты

В различных тканях клетки связаны между собой участками клеточной оболочки с помощью межклеточных контактов. Различают многочисленные виды межклеточных контактов (рис. 8, 10).

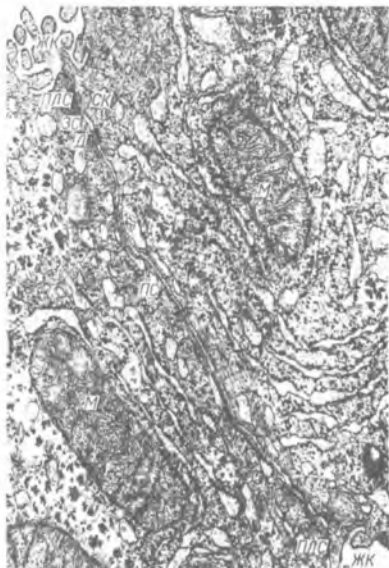


Рис. 8. Различные виды межклеточных контактов. Участок контакта между двумя гепатоцитами из В.И. Архипенко и А.Г. Маленков, 1982.

- ЖК – желудочный каналец;
- СК – соединительный комплекс;
- ПЛС – плотное соединение;
- ЗС – зона слипания;
- Д – десмосома;
- ПС – простое контакт;
- М – митохондрия.

ным резервом контактных поверхностей, поэтому они наиболее характерны для клеток, постоянно меняющих свои размеры, форму и расположение (эпителиальные клетки кишечника, почки).

Одним из наиболее распространенных межклеточных соединений является **простой контакт** (рис.9), при котором плазмолеммы соседних клеток в области контакта разделены щелевидным пространством шириной 15-20 нм. Это межмембранное пространство заполнено бесструктурным веществом с низкой электронной плотностью. Такой контакт обеспечивает транспорт веществ между клетками путем диффузии. Кроме того, движение плазмолемм в простом контакте создает естественный ток жидкости по межклеточному пути, а, следовательно, создает условия для транспорта веществ. Таким образом, простые контакты можно рассматривать как тканевые микроциркуляторные пути.

Одним из вариантов простого контакта является соединение по типу «**замка**» (рис. 9). Этот контакт представляет собой выпячивание плазмолеммы одной клетки в углубления (инвагинации) плазмолеммы другой. Щелевидное пространство шириной 15-20 нм также заполнено веществом с низкой электронной плотностью. Такие контакты характерны для эпителиальных и печеночных клеток. Помимо транспортной функции контакты по типу «замка» являются своеобразным

Простые контакты являются высоко динамическими структурами: они жестко структурно и функционально преобразуются при функциональных нагрузках, действии метаболических ядов, многочисленных лекарственных соединений, а также при действии факторов, вызывающих деполимеризацию микропротеидов в межмембранных пространствах.

Плотный контакт представляет собой зону максимального сближения и слияния плазмолемм двух контактирующих клеток (рис. 8, 11). Как правило, слияние плазмолемм происходит не по всей площади плотного соединения, в некоторых участках между плазмолеммами сохраняется межмембранное пространство шириной до 9 нм. Такие контакты встречаются в различных тканях, в том числе между эндотелиоцитами в стенке сосудов. Плотный контакт обеспечивает высокую прочность соединения между клетками. Кроме того, эти контакты выполняют функцию межклеточных барьеров, препятствуя транспорту веществ (ионов, макромолекул, в том числе мембранных белков) через клеточный пласт. Плотные контакты являются также динамическими структурами: их структура меняется при действии химических факторов, механических нагрузок. При этом, барьерные функции плотных контактов различных тканей и органов выражены неодинаково. Так, установлено, что в эпителии тонкого кишечника плотные контакты в 10000 раз более проницаемы для ионов, чем в эпителии мочевого пузыря.

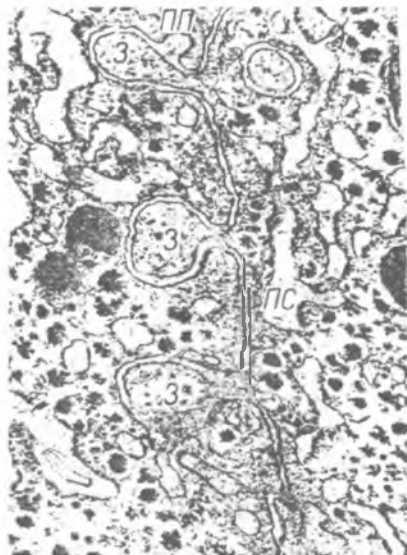


Рис. 9. Межклеточный контакт между гепатоцитами по типу "замка" (из В.И.Архипенко и А.Г.Маленкова, 1982).

ПС – простой контакт; ПП – пиноцитозный пузырек; З – контакт по типу "замка".

Одним из наиболее прочных межклеточных контактов является десмосома, которая представляет собой дисковидную структуру, диаметр которой в плоскости контакта составляет 0,1-0,5 мкм. (рис. 8). Межмембранное пространство десмосомой шириной 25-35 нм заполнено электронноплотным веществом и содержит очень тонкие филаменты, которые связаны с обеими мембранами. Со стороны цитоплазмы к мембранам десмосомы также прилежит участок с высокой электронной плотностью. Десмосомы выявлены между эпителиальными, гладкомышечными и эндотелиальными клетками, а также сердечными мышечными клетками. Десмосомы являются также динамическими структурами. В реестре заболеваний имеется довольно редкое заболе-

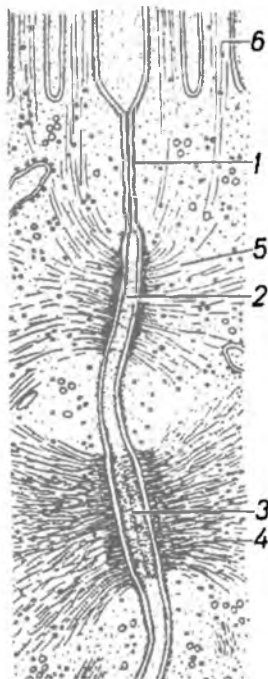


Рис. 10. Схематизированное изображение различных контактов между двумя эпителиоцитами (из В.И. Архипенко и А.Г. Маленкова, 1982).

- 1 – плотный контакт;
- 2 – зона слипания;
- 3 – десмосома;
- 4 – тонафиламенты;
- 5 – микрофиламенты в зоне слипания;
- 6 – микроворсинки.

с ними, цистерны гранулярной эндоплазматической сети, митохондрии, свободные рибосомы, микровезикулы. Через эти каналы из цитоплазмы одной клетки в цитоплазму другой клетки переходят ионы и водорастворимые молекулы. Щелевидные соединения в нервной ткани получили название **синаптических контактов**, которые специализируются на одностороннем проведении импульсов. Таким образом, основная функция щелевидных контактов заключается в поддержании ионной и метаболической связи между контактирующими клетками. Так, через эти контакты осуществляется перенос ионов и различных макромолекул, регуляторных и информационных молекул, в том числе РНК, некоторые фракции АМФ, низкомолекулярные белки. Про-

вание пемфигус, при котором в организме человека синтезируются антитела к структурным компонентам десмосом, что приводит к разрушению десмосом между клетками эпителия кожи. В свою очередь, разрушение десмосом создает благоприятные условия для прохождения тканевой жидкости в разрыхленный эпителий, что обуславливает образование на коже волдырей, заполненных жидкостью.

Своеобразной разновидностью таких контактов являются **полудесмосомы**, которые построены по типу десмосом. Однако, в отличие от последних полудесмосомы скрепляют между собой базальную поверхность клеток с базальной мембраной, лежащей на границе эпителиальных клеток и подлежащей соединительной ткани. В ряде случаев в цитоплазме клеток в области десмосомального контакта регистрируются скопления митохондрий и пероксисомы, получившие название десмосомо-митохондриальные и десмосомо-пероксисомные комплексы. Предполагают, что эти комплексы отражают определенные этапы синтеза десмосом.

Щелевидные контакты (нексусы) являются самыми многочисленными и встречаются в большинстве тканей (рис.11). При данном контакте мембраны двух соседних клеток разделены щелевидным пространством 2-4 нм. В структуре плазмолеммы двух контактирующих клеток располагаются специальные белковые комплексы, образующие гидрофильные каналы, соединяющие цитоплазмы этих клеток. С цитоплазматической стороны к мембранам щелевидных соединений могут близко подходить, контактируя



Рис. 11. Щелевидный контакт между телятоцитами (из В.И.Архипенко и А.И.Маленкова, 1982).

ЩС – щелевидное соединение.

может привести к внутриклеточным перемещениям органоидов и изменению формы клеток. Таким образом, адгезивный контакт обеспечивает связь актиновых микрофиламентов смежных клеток, благодаря чему возникают клеточные агрегаты. В эмбриогенезе адгезивные контакты играют важную роль в формообразовательных процессах и процессах пролиферации и дифференцировки клеточных элементов.

В настоящее время показано, что межклеточные контакты ослабляются при нарушении ионного гомеостаза. При этом индуцируются пластические процессы и пролиферативная активность клеток. Установлено, что нарушение межклеточных контактов является одним из патогенетических звеньев развития доброкачественных и злокачественных опухолей.

нищаемость щелевидных соединений для ионов и молекул зависит от состояния энергетического метаболизма клеток, внутриклеточной концентрации ионов кальция и т.д. Имеются доказательства того, что при изменении структуры щелевидных контактов между мышечными клетками сердечной мышцы имеет место нарушение ионной связи, что обуславливает возникновение аритмии.

Адгезивный контакт (adhaesio – прилипание) соседних клеток осуществляется благодаря наличию в плазмолемме специфических рецепторов-адгезинов. Вместе с тем, адгезивный контакт может возникать между плазмолеммой клетки и внеклеточными молекулами (лигандами). В области адгезивного контакта под плазмолеммой находятся скопления актиновых микрофиламентов, которые прикрепляются к ним. Сокращение актиновых микрофиламентов

II.7. Цитоплазма

Цитоплазма представляет собой часть клетки, ограниченную плазмолеммой и ядерной оболочкой. Основными структурными элементами цитоплазмы являются гиалоплазма, включения и органоиды (органеллы).

II.7.1. Гиалоплазма

Большая часть цитоплазмы клетки, лишённая органоидов, представляет собой гиалоплазму (цитозоль), которая при электронной микроскопии выглядит гомогенной или мелкозернистой и обладает низкой электронной плотностью. Гиалоплазма представляет собой коллоидный раствор, состоящий из органических соединений (белков, углеводов, липидов), ионов и воды. В гиалоплазме протекают разнообразные биохимические реакции, в том числе гликолиз, в процессе которого в результате расщепления молекул глюкозы образуются 2 молекулы пировиноградной кислоты. Выделяемая при этом энергия аккумулируется в макроэргическом соединении – АТФ.

Кроме того, именно в гиалоплазме взвешены органоиды и включения.

II.7.2. Включения

В процессе жизнедеятельности в цитоплазме клеток откладываются вещества, отражающие различные стороны внутриклеточного метаболизма. В отличие от органоидов они являются очень мобильными компонентами цитоплазмы. Эти временные скопления веществ получили название включений. Они могут иметь вид гранул или жидких капель (вакуолей), реже – кристаллов. Химическая природа этих структур чрезвычайно разнообразна. Все включения принято делить на трофические, секреторные, экскреторные, пигментные и витамины.

Трофические включения очень тесно связаны с процессами внутриклеточного метаболизма. К этой группе включений относятся жиры, белки и углеводы, которые рано или поздно ассимилируются клеткой. Белковые включения встречаются довольно редко в виде мелких гранул. Такие включения характерны для женских половых клеток, эмбриональных и печеночных клеток. При электронной микроскопии эти включения выявляются в виде электронноплотных кристаллоподобных структур. В отличие от белковых жировые включения являются очень распространенными (рис. 12).

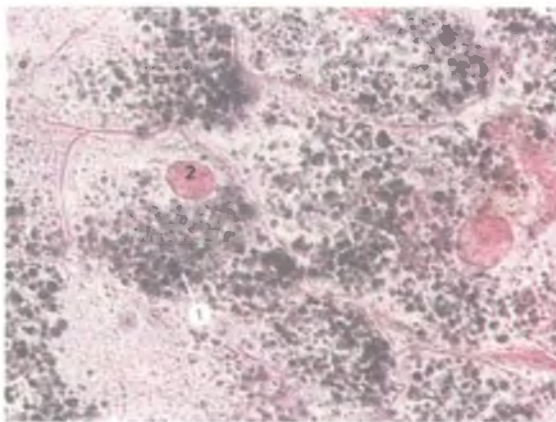


Рис. 12. Жировые включения в печеночных клетках: 1 – включения жира; 2 – ядро печеночной клетки.

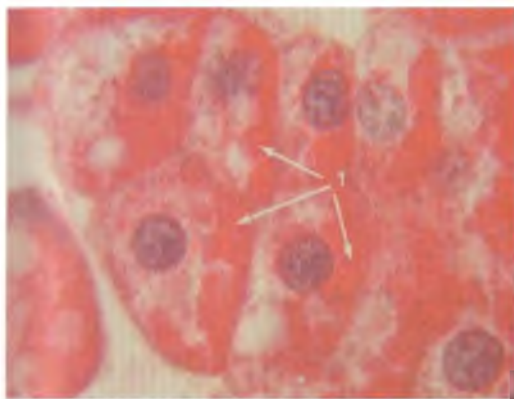


Рис. 13. Включения гликогена в клетках печени:
1 – гранулы гликогена; 2 – капилляры.

клеток. При электронной микроскопии такие включения имеют вид капель с различной электронной плотностью.

Включения углеводов в основном встречаются в виде гликогена (рис.13).

Гликоген является важнейшим энергетическим субстратом клетки, поэтому такие включения встречаются в большинстве клеток. Больше всего гликогена содержится в скелетных мышечных волокнах, печеночных, нервных, сердечно-мышечных клетках, а также в клетках коры надпочечников. При световой микроскопии гликоген выявляется в цитоплазме, как правило, в виде крупных гранул.

Секреторные включения характерны для клеток, вырабатывающих какой-либо секрет (рис.14), биологически активные соединения (гормоны) и медиаторы. Как правило, эти соединения первоначально накапливаются в цитоплазме в виде незрелой формы (инмогена), а затем подлежат выведению в кровь или во внешнюю среду.

При световой микроскопии секреторные включения имеют вид гранул различной величины. При электронной микроскопии они имеют вид электронноплотных гомогенных структур, которые, как правило, окружены биологиче-

Больше всего жировых включений содержится в клетках белой и бурой жировой ткани, где они представляют собой высококалорийный питательный материал. Липидные включения также характерны для клеток коркового вещества надпочечников, где они входят в состав глюкокортикоидных и сексостероидных гормонов. Количество таких включений увеличивается при жировом перерождении эпителиальных, печеночных мышечных

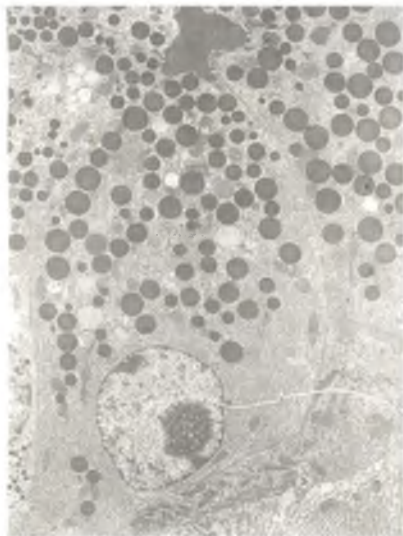


Рис. 14. Секреторные включения в железистой клетке.

ской мембраной. Секреторные включения легко выявляются в клетках поджелудочной железы, в клетках с ацидофильной зернистостью (клетки Паннета) тонкого кишечника, нейросекреторных клетках гипоталамуса.

В процессе жизнедеятельности в живой клетке образуются и накапливаются разнообразные шлаки, которые должны быть выведены из цитоплазмы. Они представляют собой **экскреторные** включения и являются, как правило, продуктами метаболизма.

Пигментные включения представляют собой различные вещества, имеющие природную окраску (рис. 15). Среди пигментных включений приня-

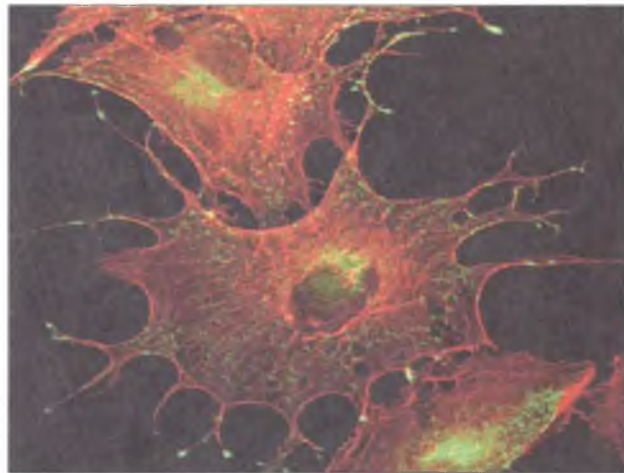


Рис. 15. Включения меланина в пигментных клетках.

то различать те, которые предназначены для обязательного выведения из клетки (мочевина, желчные пигменты) и включения, которые могут находиться в клетке очень длительное время (меланин, липофусцин). Одним из наиболее распространенных пигментных включений является меланин (melanin), который при световой микро-

скопии имеет вид темных зерен, как правило, расположенных равномерно по всей цитоплазме. При электронной микроскопии они выявляются в виде плотных белковых слоистых телец, округлой или овальной формы. Клетки, содержащие большое количество меланина, носят название меланоцитов.

Их больше всего содержится в коже околососковой области, мошонки, в клетках волос, в пигментных клетках сетчатки глаза. Меланин защищает организм от вредного действия ультрафиолетовых лучей, определяет цвет кожи и волос, а также обеспечивает остроту зрения.

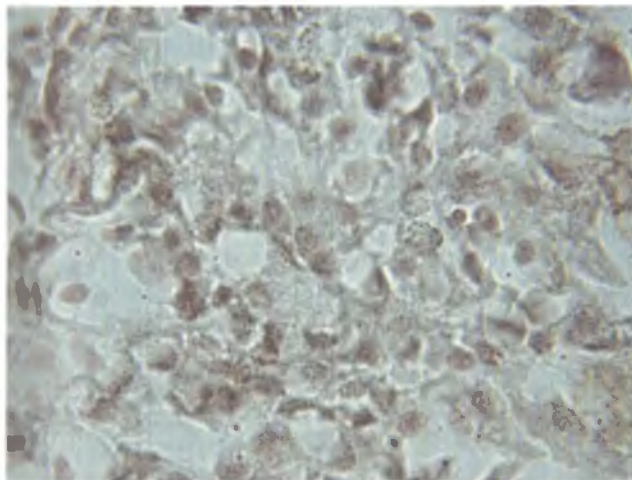


Рис. 16. Включения аскорбиновой кислоты в клетках надпочечника.

Другим пигментным включением является липофусцин, который обнаруживается во многих клетках, в том числе нервных, глиальных, кардиомиоцитах. С возрастом отмечается накопление этого пигмента в клетках, поэтому его называют пигментом старения. Липофусцин выявляется в цитоплазме и является продуктом липидного обмена.

В настоящее время накапливаются данные, позволяющие считать, что пигментные включения (меланин, липофусцин) участвуют в процессах внутриклеточного метаболизма.

Особую разновидность включений составляют **витамины** (vita-жизнь), которые не являются пластическим материалом и не могут быть источником энергии, но имеют важное значение в регуляции биохимических и физиологических процессов в клетке (рис. 16).

II.7.3. Органоиды (органеллы)

Органоиды представляют собой постоянные структуры цитоплазмы клетки, имеющие определенное строение и выполняющие специфические функции и обеспечивающие ее жизнедеятельность. По распространенности органоиды подразделяются на **общие**, характерные для различных клеток, и **специальные**, встречающиеся исключительно в клеточных элементах одного вида. Среди общих органоидов наиболее распространенными являются эндоплазматическая сеть, свободные рибосомы, лизосомы, митохондрии, аппарат Гольджи. К специальным органоидам относятся опорные нитинопофибриллы эпителиальных клеток, сократительные нити-миофибриллы мышечных волокон. Кроме того, по строению органоиды подразделяются на **мембранные**, в основе строения которых лежит биологическая мембрана (митохондрии, эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи, лизосомы, пероксисомы), и **немембранные** (свободные рибосомы, клеточный центр, микротрубочки).

Кроме того, все органоиды образуют четыре функциональных блока клетки: **синтетический аппарат**, **аппарат внутриклеточного переваривания**, **энергетический аппарат** и **аппарат цитоскелета**.

II.7.3.1. Аппарат цитоскелета

Обращает на себя внимание, что клетки при световой микроскопии, а особенно при электронной микроскопии, существенно отличаются друг от друга своей формой. Каждому типу клеток присущи свой, специфический характер движения и своя, особая пространственная организация, которая обеспечивается сложной системой внутриклеточных структур, составляющих цитоскелет клетки.

Согласно современным представлениям, цитоскелет включает в себя три основных типа внутриклеточных структур: микротрубочки, промежуточные филаменты (микрофибриллы) и актиновые филаменты (микрофиламенты). Компоненты цитоскелета состоят из белков, соединяющихся друг с другом специфичным для каждого типа клеток образом, что обуславливает формирование сложных, динамических взаимосвязанных особых внутриклеточных структур.

II.7.3.1.1. Микротрубочки

Микротрубочки представляют собой полые цилиндры диаметром приблизительно 25 нм. Они входят в состав центриолей, ресничек, жгутиков, веретена деления и являются важным компонентом цитоскелета. Стенка микротрубочек состоит из глобулярного белка тубулина (α и β -фракции), образующего 13 скрученных по спирали и параллельно расположенных протофиламентов и лежащих по периферии вокруг центральной светлой области (рис. 17).

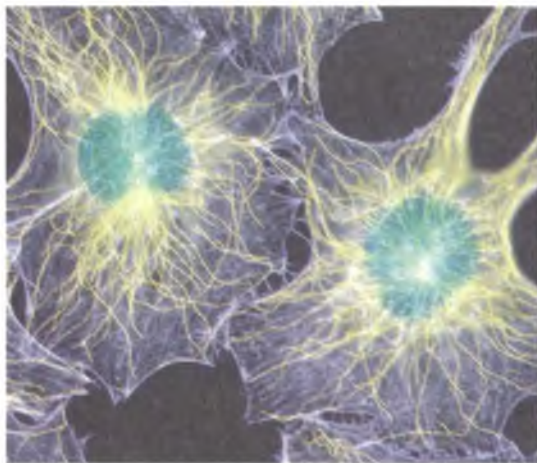


Рис. 17. Микротрубочки в животной клетке.

Тубулин синтезируется на мембранах гранулярной эндоплазматической сети, а их сборка осуществляется в клеточном центре. В ряде случаев в состав микротрубочек могут входить в небольшом количестве другие белки (тектин, динеин, нексин). Микротрубочки являются динамическими структурами, так как они могут разрушаться и образовываться вновь. Имеются убедительные данные о том, что низкие температуры вызывают деполимеризацию тубулина, а высокие спо-

способствуют полимеризации и «самосборке» микротрубочек. Микротрубочки к сокращению не способны, так как не обладают АТФ-азной активностью. В то же время, в некоторых клетках микротрубочки обладают способностью к скольжению друг относительно друга, в результате чего изменяются длина и форма ресничек и жгутиков. Установлено, что микротрубочки могут с помощью тончайших нитевидных структур присоединяться к органоидам. В связи с этим есть предположение, что они способствуют внутриклеточному перемещению органоидов. Микротрубочки прочны и образуют основные опорные структуры цитоскелета. Часть из них располагается по направлению действия сил сжатия и растяжения, действующих на клетку. Микротрубочки обеспечивают активный внутриклеточный транспорт различных веществ. Различные блокаторы микротрубочек способствуют нарушению внутриклеточного транспорта. В цитоплазме микротрубочки могут располагаться в виде отдельных элементов, либо пучками.

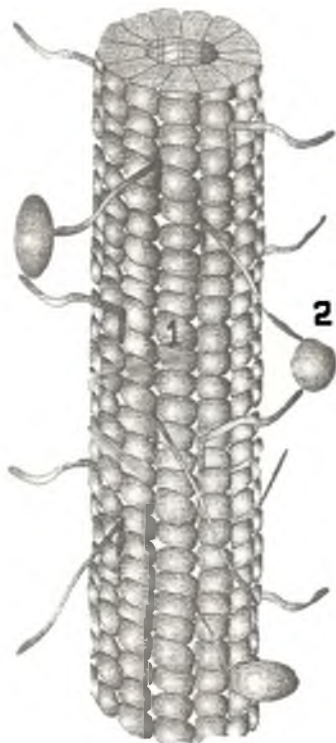


Рис. 18. Строение микротрубочки
(из Г.Л. Билича и др., 1999).

- 1 - тубулиновые субъединицы;
2 - ассоциированные белки.

У большинства микротрубочек один конец фиксирован, а другой – свободен и обеспечивает их удлинение или укорочение. Новообразование микротрубочек происходит за счет их спутников-сателлитов, имеющих вид небольших сферических телец. Эти структуры содержатся в базальных тельцах ресничек и клеточном центре. Даже при полном разрушении микротрубочек за счет сохранения сателлитов в клеточном центре происходит новообразование их со скоростью 1 мкм/мин, благодаря чему сеть микротрубочек полностью восстанавливается через 1,5-2 часа (рис. 18).

В настоящее время известны многочисленные препараты (колхицин, винкристин), угнетающие самосборку микротрубочек и, тем самым, блокирующие пролиферирующие клетки, что позволяет использовать такие препараты для подавления роста различных опухолей.

II.7.3.1.2. Промежуточные филаменты

Другим компонентом цитоскелета являются микрофибриллы или промежуточные филаменты, которые имеют вид неветвящихся нитей, как правило, располагающихся пучками толщиной 8-10 нм и состоящих из длинных белковых молекул (рис. 19,20). Они толще сократительных микрофиламентов, но тоньше микротрубочек, поэтому получили свое название. В цитоплазме клетки микрофибриллы располагаются в виде трехмерной сети.

Однако в большинстве клеток более плотное их расположение наблюдается

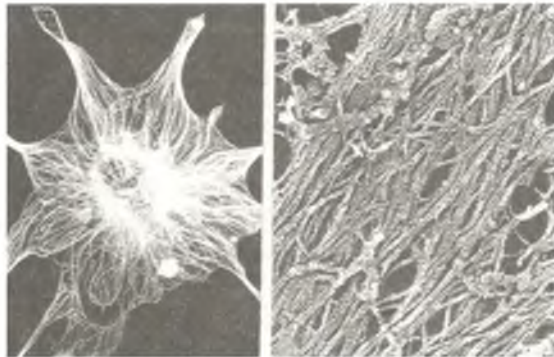


Рис. 19. Промежуточные филаменты (микрофибриллы) в животной клетке при световой микроскопии. (из О.В. Волковой и Ю.К. Елецкого, 1996)

в околядерной области. Кроме того, они входят в состав десмосом и полудесмосом эпителиоцитов, а также лежат в нейроплазме по ходу отростков нервных клеток. Микрофибриллы состоят из фибриллярных белков 4-х типов. Самыми распространенными белками являются различные кератины (известно более 20 видов кератинов).

Кератин входит в состав микрофибрилл эпителиальных клеток, а также встречается в волосах, ногтях.

В клетках мезенхимальной природы (лейкоциты, эндотелиоциты, фибробласты) эти структуры включают в себя белок виментин. Промежуточные филаменты гладкомышечных клеток и волокон поперечнополосатой мышечной ткани состоят из белка десмина, а в нервных клетках – из белка, который получил название «нейрофиламентный триплет» Микрофибриллярные белки

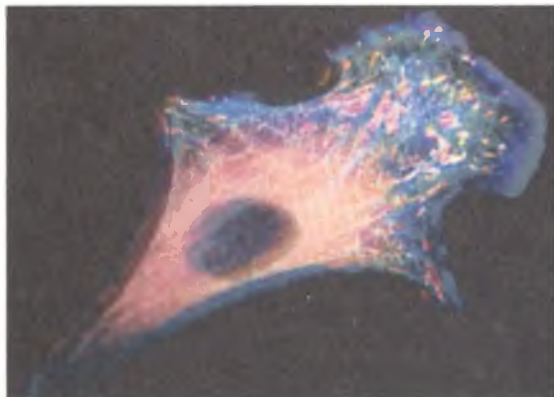


Рис. 20. Промежуточные филаменты (микрофибриллы) в животной клетке при люминесцентной микроскопии.

4 типа (ядерные ламины), отличаются от других белков способностью к быстрой разборке (деполимеризации) и сборке (полимеризации). Установлено,

что почти каждая живая клетка синтезирует ядерные ламины и один или несколько других микрофибриллярных белков. В настоящее время существует предположение о том, что промежуточные филаменты помимо опорной функции (поддержание структуры клетки) препятствуют действию сил растяжения. В мышечных клетках и мышечных волокнах промежуточные филаменты обеспечивают прикрепление миофибрилл к плазмолемме и способствуют, тем самым, их сокращению. Каждый белок, входящий в состав промежуточных филаментов, обладает антигенными свойствами, а следовательно к нему можно создать соответствующие антитела, которые позволяют судить о широчине и локализации данного белка, что имеет принципиальное значение для диагностики и выбора тактики лечения различных опухолей. В целом, промежуточные филаменты являются достаточно прочными и устойчивыми в химическом отношении структурами.

II.7.3.1.3. Микрофиламенты

Кроме того, в клетках всех типов встречаются самые мелкие (4-6 нм) структуры цитоскелета – микрофиламенты, отличительным признаком которых является наличие сократительных белков (актина, тропонина, миозина, тропомиозина и др.) (рис. 21).

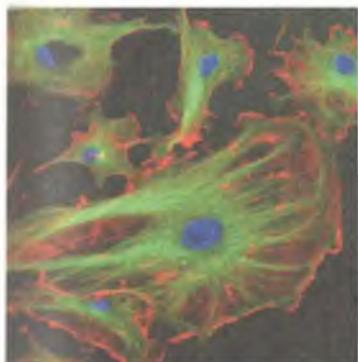


Рис. 21. Актиновые микрофиламенты.

Основная масса микрофиламентов располагается в кортикальном слое цитоплазмы вблизи с плазмолеммой, благодаря чему они могут менять её конфигурацию, что имеет важное значение в процессе фагоцитоза. Этим структурам приписывается функция сократительного внутриклеточного аппарата, обеспечивающего передвижение как клеток, так и субклеточных структур.

Важно, что актиновые филаменты могут повреждаться при действии различных токсических веществ. Установлено, что некоторые антибиотики негативно влияют на синтез актиновых филаментов, что обуславливает угнетение ряда функций клеток. Так, возникающий по той или иной причине дефицит актина может быть причиной нарушения функционального состояния лейкоцитов крови, в том числе их миграционной и фагоцитарной способности. Такие лейкоциты называются «ленивыми». Синдром «ленивых лейкоцитов» проявляется частыми гнойничковыми и грибковыми повреждениями кожных покровов, затяжными и часто повторяющимися пневмониями.

Все структурные компоненты цитоскелета взаимосвязаны и функционируют, по-видимому, как единое целое. В пользу этого положения говорит тот

факт, что при подготовке клетки к делению наблюдается реорганизация всего её цитоскелета. Имеются убедительные данные, указывающие на то, что цитоскелет одной клетки оказывает существенное влияние на цитоскелет соседних клеток, а, опосредованно, на их миграционную активность. Известно, что эпителизация раневой поверхности осуществляется путем деления эпителиальных клеток по краям раны. При этом, образующиеся клетки перемещаются и стремятся закрыть всю поврежденную поверхность. Однако, это движение клеток прекращается как только клетки закрывают всю раневую поверхность и вступают в контакт друг с другом. В местах контакта соседних клеток образуются межклеточные соединения, в области которых прикрепляются белковые филаменты цитоскелета соседних клеток. Возможно, что возникающие при этом изменения цитоскелета, опосредованно, вызывают остановку роста и клеток. Иначе говоря, цитоскелет одной клетки может оказывать влияние на цитоскелет соседних клеток, прежде всего, через межклеточные соединения и, возможно, через межклеточный матрикс. В целом, структуры цитоскелета являются очень лабильными, их перестройка происходит постоянно и с достаточно большой скоростью. Благодаря динамическим свойствам цитоскелета, изменения в его структуре позволяют клетке проявлять гибко-эластические свойства и изменять свою форму.

II.7.3.1.4. Клеточный центр

Клеточный центр был открыт Гертвигом в 1875 году. Он обнаружен в большинстве животных клеток. В то же время некоторые клетки по мере созревания теряют этот органоид (женские половые клетки, эритроциты крови и другие). Он получил свое название благодаря тому, что располагается, как правило, глубоко в цитоплазме около ядра.

При световой микроскопии клеточный центр выявляется в виде двух хромофильных (интенсивно окрашенных) телец или гранул-центриолей, соединенных между собой перемычкой – центродесмозом. Каждая центриоль окружена сферическими слоями цитоплазмы – центросферой. При делении клетки вокруг центросферы формируется лучистая сфера – астросфера.

Более тонкое строение клеточного центра изучено благодаря электронной микроскопии. Установлено, что обе центриоли располагаются под прямым углом друг к другу. Каждая центриоль имеет вид цилиндра длиной 0,3-0,5 мкм и диаметром 0,1-0,25 мкм (рис. 22, 23).

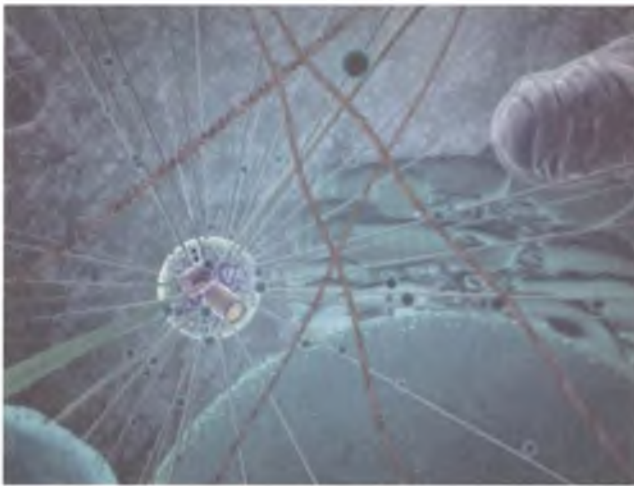


Рис. 22. Клеточный центр.



Рис. 23. Поперечный срез центриолей при электронной микроскопии (из А. Хэма и Д. Кормака, 1982).

Сердцевина центриоли заполнена веществом с невысокой электронной плотностью. Стенка центриолей состоит из 9 групп микротрубочек, наклоненных к центру под углом 45°C . Каждая группа состоит из трех микротрубочек, поэтому называется триплетом. Такое строение описывается формулой $(9 \times 3) + 0$. Между собой триплеты микротрубочек соединены белковыми перемычками – боковыми ручками. Кроме того, от каждого триплета к центру тянется центральная ручка. Все центральные ручки образуют фигуру в виде колеса со спицами. Сами центриоли располагаются таким образом, что одна из них (дочерняя) упирается концом в боковую поверхность другой (материнской). Дочерняя центриоль возникает

вследствие удвоения материнской центриоли. Кроме того, к наружной поверхности материнской центриоли прикрепляются шаровидные структуры из электронноплотного вещества, которые получили название сателлитов (спутников) или перичентриольных структур. Предполагают, что в области сателлитов концентрируются молекулы тубулина, из которых здесь происходит сборка микротрубочек для цитоскелета. Именно микротрубочки, отходящие от сателлитов, образуют центросферу. Не исключено, что сателлиты являются

также источником образования новых центриолей. Кроме того, центриоли участвуют в образовании базальных телец ресничек и митотического веретена.

II.7.3.1.5. Реснички и жгутики

При специализации клеток на их поверхности могут появляться особые структуры: реснички и жгутики, имеющие сходное строение.

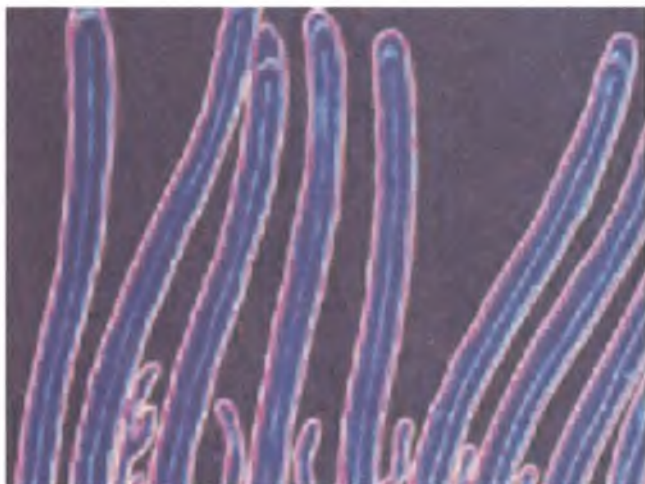


Рис. 24. Реснички эпителиальной клетки.

Реснички представляют собой тончайшие волосовидные выросты цитоплазмы клетки (около 0.25 мкм), покрытые с поверхности плазматической мембраной (рис. 24). В состав ресничек входят многочисленные микротрубочки. У человека реснички характерны для эпителиальных клеток слизистой оболочки воздухоносных путей и маточных труб. Реснички способны совершать волнообразные, воронкообразные, маятникообразные движения. Реснички способствуют передвижению яйцеклетки по маточной трубе, а также перемещению слизи с пылевыми частицами по воздухоносным путям по направлению к ротовой полости. При формировании реснички центриоли клеточного центра многократно делятся. Новые образовавшиеся центриоли парами мигрируют к поверхности клетки. Затем одна из центриолей (проксимальная) располагается у основания будущей реснички, а другая (дистальная) ложится между ней и плазмолеммой. В проксимальной центриоли микротрубочки сохраняют расположение тройками- триплетами, а в дистальной – они становятся дуплетами. В проксимальной центриоли идет сборка микротрубочек, которые затем перемещаются к дистальной центриоли и наращивают её длину. Рост же аксомеры осуществляется благодаря процессу полимеризации молекул тубулина.

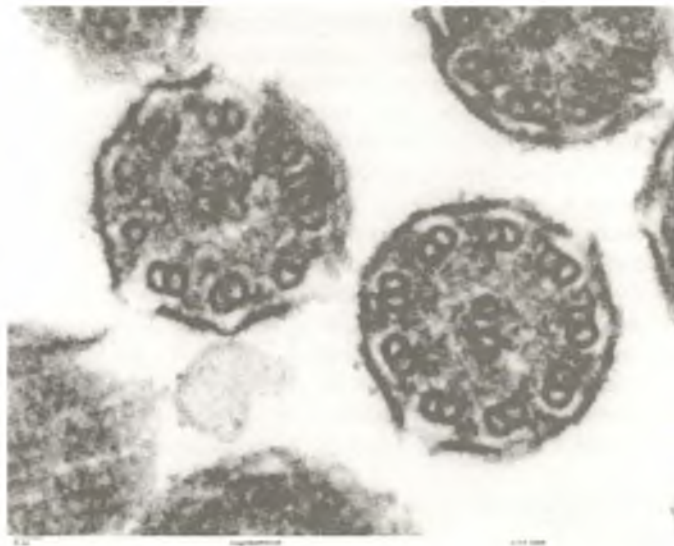


Рис. 25. Поперечный срез ресничек эпителиальной клетки.

Необычным является парное расположение в ресничках микротрубочек. При этом, 9 пар микротрубочек лежат по периферии реснички, а одна пара микротрубочек – в центре. Такая структура типа $(9 \times 2)+2$ характерна для ресничек и жгутиков почти всех эукариотов. Периферические и центральная пары микротрубочек связаны с помощью отростков – радиальных спиц, состоящих из белка – динеина. Между соседними дуплетами располагаются короткие боковые выступы – ручки, которые лежат по всей длине микротрубочки и состоят также из белка динеина. Эти боковые выступы (ручки) играют важную роль в обеспечении движения ресничек. Кроме того, между соседними дуплетами образуются поперечные связи, состоящие из белка нексина и располагающиеся более редко, чем динеиновые ручки. Считается, что нексинные поперечные связи ограничивают диапазон скольжения соседних микротрубочек. Комплекс всех микротрубочек и связанных с ними белков представляет собой осевую структуру реснички – аксонему.

В основании каждой реснички на уровне кортикального слоя цитоплазмы лежит особая структура – базальное тельце, которое представляет собой модифицированную проксимальную центриоль и состоит из 9 триплетов коротких микротрубочек, которые окружают центрально расположенную микротрубочку – белковый цилиндр (рис. 25). По мере вставания аксонемы в ресничку одна из микротрубочек периферических триплетов редуцируется, а в центре появляется еще одна микротрубочка.

Жгутики у человека характерны только для мужских половых клеток. По своему строению они похожи на реснички, но отличаются большей длиной.

Установлено, что если жгутик удалить лазером от клетки, он сохраняет способность совершать волнообразные движения, что свидетельствует о расположении двигательного аппарата в самой аксонеме жгутика. Это легко подтверждается в эксперименте. Если изолированную аксонему поместить в физиологический раствор, содержащий АТФ, она будет совершать движения.

Вместе с тем, в настоящее время считается доказанным, что в основе движения ресничек и жгутиков лежит взаимное скольжение дуплетов микротрубочек. Процесс скольжения является энергозависимым. Он обусловлен изменением конфигурации белка динеина, молекула которого имеет одну или несколько глобулярных головок, обладающих АТФ-азной активностью, благодаря чему они осуществляют гидролиз АТФ. Выделяющаяся, при этом, энергия обуславливает выпрямление динеиновых спиц (ручек), тянущихся к соседнему дуплету, в результате чего он перемещается по направлению к верхушке реснички. При восстановлении АТФ, динеиновые спицы укорачиваются, отделяются от соседнего дуплета и опускаются вниз к основанию реснички.

На поверхности клеток число ресничек, как правило, колеблется в пределах 150 – 250 .

Дефекты ресничек и жгутиков проявляются отсутствием динеиновых ручек или центральных микротрубочек, что обуславливает их неподвижность и создает благоприятные условия для развития рецидивирующего хронического бронхита.

II.7.3.2. Синтетический аппарат клетки

К синтетическому аппарату клетки относятся рибосомы, эндоплазматический ретикулум и внутриклеточный аппарат Гольджи.

II.7.3.2.1. Рибосомы

Рибосомы имеют вид электронноплотных частиц диаметром 10-30 нм.



Рис. 26. Модель молекулярного строения рибосомы.

Они состоят из двух субъединиц с различной молекулярной массой (большая и малая). Рибосомы представляют собой комплекс рибосомной РНК (рРНК) и белка. В гиалоплазме рибосомы могут располагаться поодиночке в виде изолированных гранул (свободные рибосомы), либо группироваться (полирибосомы, полисомы) (рис.26, 27).

Однако большинство рибосом прикреплено к наружной поверхности мембраны эндоплазматического ретикулума. Причем, соотношение прикрепленных и свободных рибосом, также как и их общее количество, является специфичным для каждой клетки.

Связанные и свободные рибосомы совершенно идентичны по строению и функции. Они различаются только по типу белка, который они синтезируют в каждый данный момент.

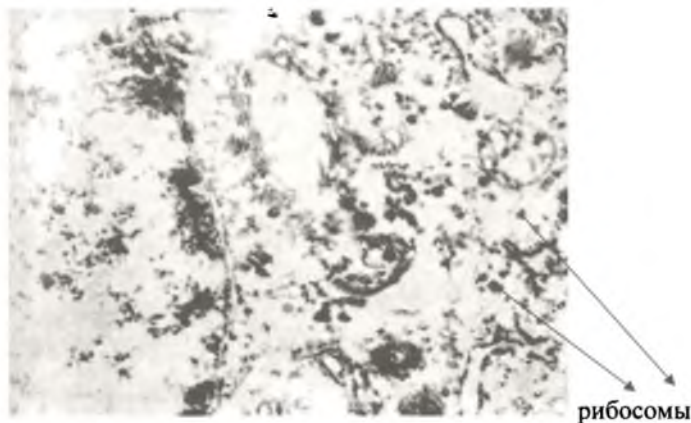


Рис. 27. Свободные рибосомы в цитоплазме нервной клетки.

Благодаря **взаимодействию рибосомной РНК (рРНК) с транспортной РНК (тРНК)**, доставляющей аминокислоты, и **информационной РНК (иРНК)**, являющейся матрицей для синтеза белка (так как отражает строение ДНК и определяет какой белок будут синтезировать рибосомы), осуществляется сборка белковых молекул.

Причем, сборка аминокислот производится в соответствии с чередованием нуклеотидов в цепи информационной РНК. Так осуществляется **трансляция** генетической информации. Белки, синтезированные в свободных рибосомах, используются для внутриклеточных нужд, то есть они обеспечивают жизнедеятельность клетки. Белки, синтезируемые в рибосомах, связанных с мембраной эндоплазматического ретикула, предназначены на экспорт из клетки. Количество рибосом в клетке может достигать нескольких миллионов.

Н.7.3.2.2. Эндоплазматический ретикулум

Эндоплазматический ретикулум (сеть) представляет собой сложный компартмент, ограниченный биологической мембраной, образующей многочисленные инвагинации и складки.



Рис. 28. Гранулярная эндоплазматическая сеть в секреторной клетке.

Именно поэтому эндоплазматический ретикулум имеет вид сложной трехмерной сети, пронизывающей цитоплазму клетки. При электронной микроскопии эндоплазматический ретикулум (ЭПС) выявляется практически во всех растительных и животных клетках в виде трубочек, уплощенных цистерн и мембранных пузырьков (рис. 28). Размеры и форма эндоплазматического ретикулума во многом определяется функциональным состоянием клетки. Полость канальцев и цистерн эндоплазматической сети заполнена эндоплазматическим матриксом, отличным по составу от гиалоплазмы. Мембраны эндоплазматической сети, связанные с рибосомами, составляют **гранулярную эндоплазматическую сеть** (зернистую, шероховатую). Рибосомы прикреп-

ляются к наружной поверхности мембран эндоплазматического ретикулума, обращенных к гиалоплазме. Здесь осуществляется синтез белковых молекул, которые затем переносятся через мембрану внутрь канальцев эндоплазматической сети. Наиболее интенсивно гранулярная эндоплазматическая сеть развита в клетках, специализирующихся на белковом синтезе. Например, в клетках поджелудочной железы, синтезирующих пищеварительные ферменты, а также в фибробластах секретирующих коллаген и эластин, и плазматических клетках, продуцирующих иммуноглобулины.

Поверхность **гладкой эндоплазматической сети** лишена рибосом (рис.29).

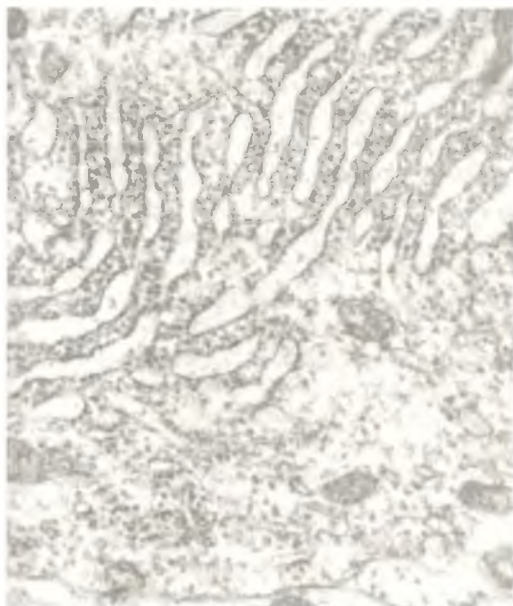


Рис. 28а. Агранулярная эндоплазматическая сеть.

На мембранах гладкой эндоплазматической сети синтезируются небелковые соединения, в том числе гликоген, холестерин, стероидные гормоны, мочевины. Кроме того, именно в гладкой эндоплазматической сети депонируются ионы кальция, необходимые для процессов сокращения скелетных мышечных волокон и сердечных мышечных клеток.

Способность агранулярной эндоплазматической сети к накоплению ионов кальция обусловлена наличием кальциевого насоса в её мембране, обеспечивающего транспорт этих ионов из гиалоплазмы внутрь цистерн эндоплазматического ретикула. Кроме того, благодаря наличию в мембранах гладкой



Рис. 29. Схема гранулярной и агранулярной эндоплазматической сети (ретикула).

эндоплазматической сети кальциевых каналов осуществляется выведение ионов кальция в гиалоплазму. Здесь протекают ферментативные процессы, обеспечивающие детоксикацию ядовитых веществ за счет, прежде всего, многочисленных монооксидаз, в том числе цитохрома Р-450. Этот ферментативный (микросомальный) комплекс лучше всего развит в клетках печени, легких, плаценты, где осуществляется окисление эндогенных и экзогенных ксенобиотиков, поступающих в организм с пищей, воздухом, а также биологически активных соединений, в том числе гормонов. При поступлении ксенобиотиков, как правило, индуцируется синтез цитохрома Р-450, что обуславливает увеличение активности микросомальной системы окисления и; как следствие, обезвреживание чужеродных соединений. Установлено, что при поступлении в печень большого количества ксенобиотиков, в том числе некоторых лекарственных препаратов, в гепатоцитах существенно увеличивается поверхность гладкой эндоплазматической сети и активируется синтез ферментов детоксикации, обеспечивающих разрушение последних. Наибольшего развития агранулярная эндоплазматическая сеть достигает в клетках, которые активно секретируют стероидные гормоны, например в клетках коры надпочечников. Все синтезируемые белковые и небелковые соединения транспортируются по канальцам эндоплазматического ретикулума, по направлению к комплексу Гольджи. К последнему эти вещества поступают в составе пузырьков, отшнуровывающихся от канальцев эндоплазматической сети и транспортирующихся к комплексу. Кроме того, в эндоплазматической сети синтезируются трансмембранные белки, липиды, необходимые для обновления мембран, в том числе эндоплазматического ретикулума, митохондрий лизосом, пероксисом, а также плазматической мембраны.

II.7.3.2.3. Внутриклеточный аппарат Гольджи

Внутриклеточный аппарат Гольджи (комплекс Гольджи) был впервые обнаружен в 1898 году К. Гольджи в нервных клетках мозжечка. При световой микроскопии комплекс Гольджи имеет вид сложной сетевидной структуры, расположенной либо над ядром в виде колпачка, либо вокруг ядра (рис. 30).



Рис. 30. Внутриклеточный аппарат Гольджи.(Схема).

В его составе обнаруживаются многочисленные каналцы, уплощенные цистерны, пузырьки и вакуоли (секреторные пузырьки). В составе комплекса Гольджи имеется несколько (от одной до нескольких сот) диктиосом, являющихся его структурной единицей. Каждая диктиосома, как правило, имеет вид чаши диаметром 1мкм и состоит из 5-6 лежащих параллельно уплощенных цистерн, пронизанных порами. Их концы расширены и от них постоянно отделяются пузырьки и вакуоли, окруженные биологической мембраной и содержащие различные вещества, в том числе секреторные гранулы. Некоторые вакуоли содержат гидролитические ферменты и трансформируются в первичные лизосомы. Большинство цистерн комплекса Гольджи обращено в сторону эндоплазматического ретикулума. Транспортные вакуоли, содержащие белковые и небелковые соединения, секреторируемые в эндоплазматической сети, подходят к цистернам комплекса Гольджи и сливаются с ним.

Комплекс Гольджи имеет две разные стороны: формирующуюся поверхность (цис-полюс) и зрелую поверхность (транс-полюс). При этом, цис-полюс обращен к эндоплазматическому ретикулуму и именно к нему подходят транспортные вакуоли от эндоплазматического ретикулума. Транс-полюс представляет собой противоположную поверхность комплекса Гольджи. Доформировавшиеся молекулы белков и липидов покидают аппарат Гольджи в составе пузырьков, образующихся на транс-полюсе (рис.31).

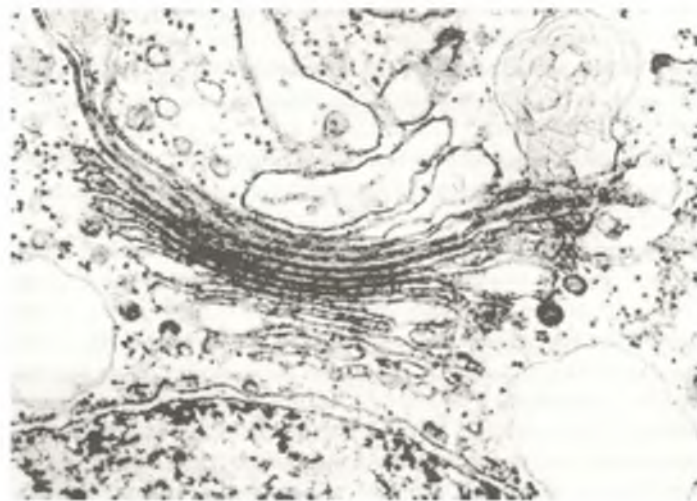


Рис. 31. Внутриклеточный аппарат Гольджи при электронной микроскопии.

Таким образом, комплекс Гольджи структурно и биохимически поляризован. По направлению от цис-поверхности к транс-поверхности постепенно увеличивается толщина мембран, а также содержание в них холестерина и углеводных компонентов в мембранных гликопротеидах. Активность же

большинства ферментов, в том числе кислой фосфатазы, по направлению от формирующейся поверхности к зрелой поверхности, напротив, уменьшается.

Поступившие из эндоплазматической сети белки и биологически активные соединения хранятся в структурах комплекса Гольджи в упакованном виде в составе секреторных гранул. В аппарате Гольджи происходит образование протеогликанов, являющихся важным компонентом внеклеточного матрикса, составляющего основу слизи, которая образует защитное покрытие многих эпителиев. Кроме того, здесь синтезируются полисахариды, а также образуются комплексы белков, липидов и углеводов, то есть осуществляется модифицирование (преобразование) приносимых макромолекул. Причем, в процессе преобразования вещества переходят из одних цистерн в другие. Каждая цистерна представляет собой отдельный компартмент со своим собственным набором ферментов, благодаря чему процесс сборки веществ высоко упорядочен и последователен. Белки модифицируются постепенно по мере того, как они перемещаются из цистерны в цистерну. В конечном итоге, эти вещества попадают в многочисленные выросты цистерн, которые затем отщепляются в виде пузырьков. Судьба отщепляющихся пузырьков различна. Однако большинство из них, содержащих продукты метаболизма или биологически активные соединения, транспортируются к плазматической мембране, сливаются с ней и выбрасывают свое содержимое во внеклеточный матрикс.

В процессе образования пузырьков расходуется значительное число материала мембраны, поэтому постоянно происходит достраивание и обновление биологических мембран аппарата Гольджи. Сборка веществ для мембран также осуществляется в цистернах комплекса. Кроме того, здесь синтезируются вещества, в том числе гликокаликс, которые в составе пузырьков, отщепляющихся от транс-полюса аппарата Гольджи, транспортируются к плазмолемме и обеспечивают ее обновление.

Благодаря активному участию аппарата Гольджи в секреции веществ, особенно хорошо он развит в секреторных и нервных клетках.

Обращает на себя внимание тот факт, что в цистернах аппарата Гольджи не только завершаются сложные процессы синтеза различных веществ, но также происходит их разделение, сортировка и транспорт. Эта функция комплекса Гольджи получила название сегрегационной. Сегрегационная функция во многом определяется наличием мембранных рецепторов, распознающих специфические маркеры. Так, известно, что для образования функционально полноценных лизосом необходимо образование специфических гидролаз и мембранных белков. Синтез этих ферментов и белков осуществляется в эндоплазматическом ретикулуме, после чего они транспортируются в аппарат Гольджи, где подвергаются модифицированию. В составе пузырьков, отщепляющихся от транс-полюса, они доставляются в лизосомы. При этом, важно, чтобы эти пузырьки содержали именно лизосомальные белки и не включали другие белки, которые предназначены для других органоидов. Механизм этого явления известен только для одного класса ферментов – лизо-

сомальных гидролаз, которые имеют специфический маркер-маннозо-6-фосфат. В то же время, в составе мембраны аппарата Гольджи содержится рецепторный белок, распознающий маркер лизосомальных гидролаз, то есть маннозо-6-фосфат, что способствует упаковке последних в пузырьки. Благодаря наличию в мембране пузырьков рецептора к маннозо-6-фосфату, лизосомальные гидролазы транспортируются строго по назначению. Считается, что эти рецепторы функционируют как челноки, курсируя между строго специализированными мембранами аппарата Гольджи и лизосом.

В клинике внутренних болезней встречаются заболевания – «лизосомные болезни накопления», в основе которых лежит нарушение процесса фосфорилирования лизосомных ферментов, что обуславливает невозможность маннозофосфатному рецептору собрать их в пузырьки на транс-полюсе аппарата Гольджи. Вместо этого, они доставляются к плазмолемме и выделяются во внеклеточный матрикс как секрет. Это заболевание является генетически обусловленным и проявляется полным или почти полным отсутствием в клетках (например, в клетках соединительной ткани – фибробластах или в клетках печени – гепатоцитах) гидролитических ферментов, что обуславливает нарушение процессов расщепления различных субстратов.

Расположение структур аппарата Гольджи в клетке обусловлено ее функциональной специализацией. Так, в клетках эндокринных желез, из которых секретируемые биологически активные соединения выделяются в кровеносные сосуды, окружающие клетку со всех сторон, диктиосомы аппарата Гольджи располагаются под плазмолеммой. В клетках, выделяющих свой секрет во внешнюю среду (например, бокаловидные клетки, эпителиальные клетки желудка), аппарат Гольджи лежит между ядром и поверхностью выделения.

II.7.3.3. Аппарат внутриклеточного переваривания

К аппарату внутриклеточного переваривания относятся лизосомы и, в определенной мере, пероксисомы.

II.7.3.3.1. Лизосомы

Лизосомы были открыты бельгийским биохимиком Де Дювом с помощью метода дифференциального центрифугирования. Этот органоид описан и изучен во многих животных клетках. Выраженность полиморфизма данного органоида привела к разнообразию морфологической терминологии: плотные тельца, миелиновые тельца, мультивезикулярные тельца и др. Де Дюв назвал эти органоиды лизосомами (от греческих слов *lisis*-растворение и *soma*-тело).

Различают первичные лизосомы, вторичные лизосомы, аутофаголизосомы и остаточные тельца.

Каждая **первичная лизосома** имеет вид пузырька диаметром 0,4-0,5 мкм, окруженного биологической мембраной (рис. 32). Лизосомальный

пузырек заполнен гомогенным осмиофильным мелкозернистым веществом, содержит многочисленные гидролитические ферменты, обеспечивающие контролируемое внутриклеточное расщепление поглощенных макромолекул.

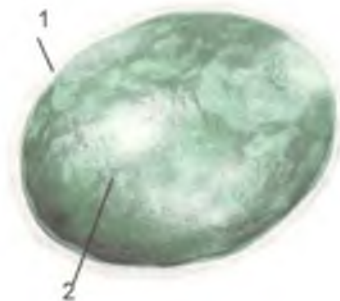


Рис. 32. Лизосома.

- 1 – биологическая мембрана;
- 2 – комплекс гидролитических ферментов.

В настоящее время известно около 50 кислых гидролаз, в том числе протеазы, нуклеазы, гликозидазы, липазы, фосфолипазы, фосфатазы, сульфатазы, которые не могут проходить через лизосомальную мембрану. Среди энзимов обнаруживается высокая концентрация кислой фосфатазы, которая является маркером лизосом. Благодаря наличию транспортных белков, через мембрану, окружающую лизосомный пузырек, в гиалоплазму из лизосом могут выходить продукты гидролиза и включаться во внутриклеточные метаболические процессы. Необычным также является наличие в составе лизосомальной мембраны особого

белка, обеспечивающего повышенное поступление (накачивание) в полость лизосомы ионов H^+ , обуславливающих кислую среду ($ph\ 5,0$), необходимую для активации кислых гидролаз.

Молекулы кислых гидролаз синтезируются на рибосомах гранулярной эндоплазматической сети, откуда переносятся транспортными пузырьками в комплекс Гольджи, где модифицируются. Затем от транс-поверхности уплощенных цистерн комплекса Гольджи отпочковываются первичные лизосомы, содержащие широкий спектр гидролитических ферментов, обеспечивающих расщепление макромолекул белков, нуклеиновых кислот, углеводов, жиров, бактерий, а также гликолипидов, фагоцитированных мембран старых и поврежденных клеток. Различные вещества, поступившие в клетку путем пиноли или фагоцитоза, обычно окружены биологической мембраной и называются фагосомой (рис.33).

Процесс внутриклеточного гидролиза протекает в несколько этапов. Сначала первичная лизосома сливается с фагосомой, в результате чего образуется **вторичная лизосома**, в которой гидролазы получают доступ к фагоцитированному материалу, в результате чего он расщепляется до аминокислот, глюкозы и других соединений, диффундирующих через мембрану в гиалоплазму. Не переваренные вещества остаются в лизосоме и могут сохраняться в клетке длительное время в виде, так называемого, **остаточного тельца**.

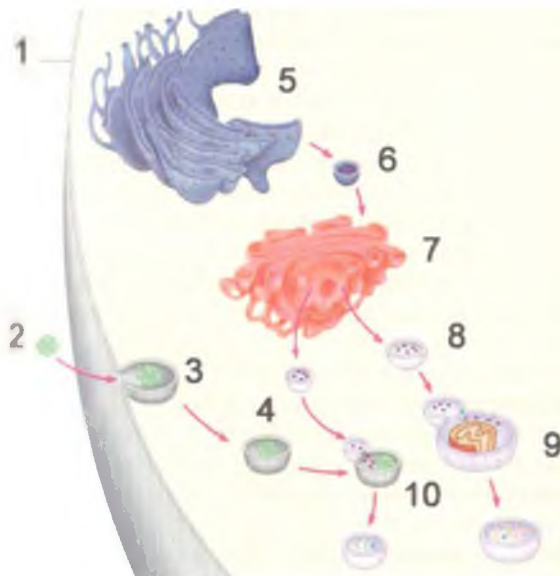


Рис. 33. Лизосома.

- 1 – плазмолемма;
- 2 – пищевая частица;
- 3 – фагоцитоз;
- 4 – пищевая вакуоль;
- 5 – гранулярная эндоплазматическая сеть;
- 6 – транспортная вакуоль;
- 7 – внутриклеточный аппарат Гольджи;
- 8 – первичная лизосома;
- 9 – остаточное тельце;
- 10 – вторичная лизосома.

Вместе с тем, известно, что продолжительность жизни субклеточных структур невелика. Так, среднее время жизни митохондрии в печеночных клетках составляет приблизительно 10 дней. Логично, что природа должна была предусмотреть механизм разрушения отработанных субклеточных структур. Это явление получило название аутофагии. Считается, что первоначально поврежденная субклеточная структура окружается мембраной, компоненты которой синтезируются в канальцах эндоплазматического ретикулума, в результате чего образуется аутофагосома. Затем аутофагосома сливается с первичной лизосомой, что приводит к образованию аутофаголизосомы, в которой начинается процесс гидролитического расщепления. При электронной микроскопии в этот момент в составе лизосомы можно увидеть митохондрии, канальцы эндоплазматического ретикулума. Так осуществляется утилизация органоидов, утративших свою активность в процессе естественного их старения, и органоидов, ставших избыточными, если в процессе нормальной жизнедеятельности снижается интенсивность физиологических процессов в клетке. Таким образом, аутофагия представляет собой один из механизмов обновления субклеточных структур- физиологической внутриклеточной регенерации.

Одной из форм повреждения лизосом является недостаточность ферментов в клетке, которая может быть первичной и вторичной.

Первичная недостаточность возникает в результате нарушения синтеза ферментов, обусловленного наследственным дефектом аппарата синтеза белков, что приводит к возникновению моногенных болезней (фенилкетонурия, галактозурия, фруктозурия), обусловленных недостаточностью одного фермента, или полигенных болезней (врожденный сахарный диабет, ранний ате-

росклероз), связанных с дефицитом нескольких ферментов. Первичная недостаточность ферментов приводит к развитию заболеваний, которые называются «лизосомными болезнями» или «болезнями накопления». Суть этих заболеваний заключается в избыточном накоплении в лизосомах того или иного субстрата в силу отсутствия необходимых ферментов для его расщепления. По мере накопления этого вещества лизосома теряет способность выполнять свои функции. Постепенно клетка заполняется такими неактивными лизосомами, что приводит к нарушению функции всего органа.

Вторичная недостаточность ферментов в клетке является приобретенной и связана с воздействием патогенных факторов непосредственно на ферменты. Инактивация ферментов возможна под влиянием токсинов, солей тяжелых металлов, кислотности.

В клинике внутренних болезней встречается тяжелое заболевание – болезнь Тей-Сакса, в основе которого лежит генетически обусловленное отсутствие в лизосомах нервных клеток головного мозга фермента, расщепляющего галактозиды, что приводит к насыщению цитоплазмы остаточными тельцами, набитыми не переваренным материалом, и, как следствие, нарушению клеточных функций.

В ряде случаев встречаются генетические дефекты лизосомных гидролаз, которые доставляются в эти образования из эндоплазматического ретикула. При этом наблюдается накопление нерасщепленных субстратов из-за отсутствия или дефекта тех или иных лизосомальных ферментов, поэтому такая патология называется лизосомной болезнью накопления. Наконец, гликогенез 2 типа (болезнь Помпе) обусловлен отсутствием в лизосомах α -глюкозидазы, что приводит к отложению гликогена в органах, в том числе печени, селезенке и, особенно, в сердечной мышце. Это заболевание, как правило, прогрессирует по типу сердечно-сосудистой недостаточности. В клинике внутренних болезней встречается заболевание – мукополисахаридоз I типа, в основе которого лежит отсутствие в клетках фермента – α -L-идуродиназы, локализованного в лизосомах. При этом, в клетках накапливаются большие запасы нерасщепленных продуктов гликолизированных белков (гликозаминогликанов), в результате чего нарушается функция переполненных этими продуктами лизосом. У таких больных отмечается повреждение скелета, изменения лицевого черепа (плоский нос, нависший лоб и др.), увеличение ряда органов, в том числе печени и селезенки. В силу повреждения нервных клеток имеет место отставание психического развития.

Повреждение лизосом является важным патогенетическим звеном в процессе развития шока. Так, при резком повышении проницаемости мембран лизосом происходит массовый выход лизосомальных ферментов в цитоплазму, что приводит к самоперевариванию клетки, в том числе гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что обуславливает резкое падение артериального давления и смерть.

В последние годы установлена важная роль лизосом в процессе канцерогенеза за счет способности лизосом накапливать в себе канцерогенные вещества и

выделять их в цитоплазму. В результате высокой концентрации канцерогенов в цитоплазме клетки в ряде случаев может развиваться процесс малигнизации.

П.7.3.3.2. Пероксисомы

По своему строению пероксисомы сходны с лизосомами. Пероксисомы представляют собой пузырьки диаметром 0.2 ± 0.5 мкм, окруженные биологической мембраной (рис. 34, 34а). Свое название пероксисомы получили потому, что в их состав входят ферменты, которые с помощью молекулярного кислорода в окислительной реакции отщепляют от некоторых органических соединений атом водорода, в результате чего образуется перекись водорода.

Различают два вида пероксисом: мелкие и крупные. Мелкие пероксисомы имеют вид мелких пузырьков диаметром $0.15-0.25$ мкм, содержащих мелкозернистый осмиофильный материал и морфологически напоминающих первичные лизосомы. Мелкие пероксисомы встречаются во всех клетках человека. Крупные пероксисомы (диаметром более 0.25 мкм) содержат в своем составе кристалловидную сердцевину, в которой находятся ферменты в концентрированном виде. Такие пероксисомы встречаются в клетках некоторых тканей (печень, почки).

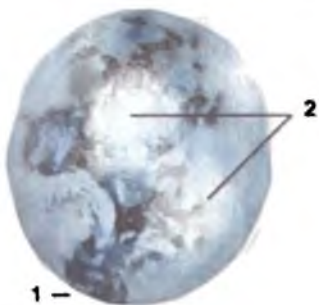


Рис. 34. Пероксисома.

- 1- биологическая мембрана;
- 2- комплекс ферментов (пероксидаза, каталаза, уратоксидаза).

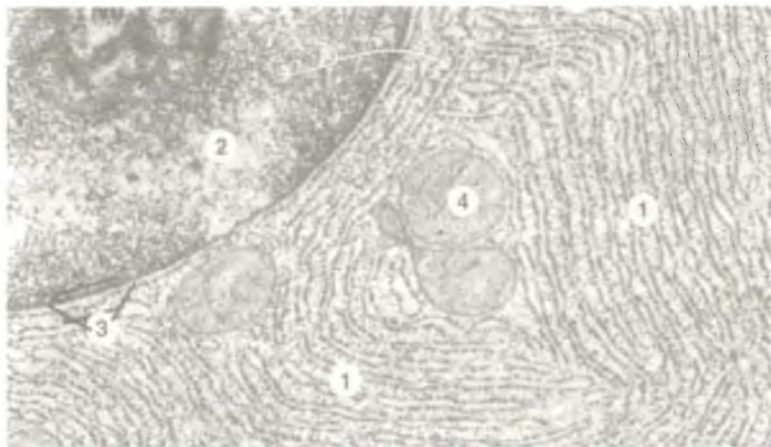


Рис. 34а. Пероксисома при электронной микроскопии клетки.

- 1- гранулярная эндоплазматическая сеть; 2- ядро; 3- ядерная оболочка;
- 4- пероксисома.

Предполагают, что пероксисомы образуются либо путем отщепления пузырьков от транс-поверхности комплекса Гольджи, либо в результате отпочковывания от гладкой эндоплазматической сети. Число пероксисом может увеличиваться путем деления существующих.

Пероксисомы содержат различные ферменты, в том числе пероксидазу, каталазу, уратоксидазы и оксидазу Д-аминокислот. Интересно, что в различных клетках даже одного и того же организма пероксисомы различаются набором ферментов. Все белки, в том числе ферментативные, в пероксисомы поступают из гиалоплазмы.

Каталаза предназначена, прежде всего, для окисления различных субстратов, в том числе этанола, метанола, муравьиной кислоты, фенолов, формальдегида. При этом, происходит восстановление перекиси водорода, образующейся в пероксисомах другими ферментами, до воды и молекулярного кислорода. Такой тип окислительных реакций особенно важен в клетках печени и почек, пероксисомы которых обеспечивают обезвреживание множества ядовитых веществ, попадающих в кровоток. Так, например, большая часть этилового спирта, поступающего в организм, окисляется до ацетальдегида этим способом. Кроме того, каталаза обеспечивает превращение перекиси водорода, накапливающейся в клетке в избыточном количестве, в воду ($2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$). Каталаза является одним из наиболее быстродействующих ферментов. Так, если ранку смочить перекисью водорода, то выделяющийся кислород будет создавать пену. Разложение перекиси водорода происходит также под влиянием пероксидазы, а синтез перекиси водорода осуществляется многочисленными оксидазами.

Кроме того, установлено, что пероксисомы участвуют в обмене липидов, холестерина, пуриновых соединений. В клинике детских болезней встречается очень редкое генетическое нарушение, известное как болезнь Целлевегера, в основе которого лежит отсутствие в клетках печени и почек больших пероксисом, в то время как у здоровых людей в этих клетках их содержится очень много. Новорожденные дети с болезнью Целлевегера живут всего несколько месяцев.

Таким образом, пероксисомы специализируются на проведении окислительных реакций с использованием молекулярного кислорода, а образующаяся перекись водорода необходима им как источник молекулярного кислорода.

П.7.3.4. Энергетический аппарат клетки

К энергетическому аппарату клетки относятся митохондрии.

П.7.3.4.1. Митохондрии

Митохондрии содержатся почти во всех клетках. Исключение лишь составляют эритроциты, в которых митохондрии не обнаруживаются. В некоторых клетках (например, стволовая клетка крови) митохондрии единичны, а

в других (например, в клетках печени – гепатоцитах) – их содержится очень много (до 5000). В то же время, выявлена общая закономерность: в молодых и интенсивно функционирующих клетках митохондрий содержится значительно больше. В то же время, в стареющих клетках число митохондрии существенно снижено.

При световой микроскопии в некоторых клетках данные структуры выявляются в виде мелких зерен и нитей, поэтому эти нити были названы митохондриями (от греческого «митос» – нить и «хондрос» – зерно). Впервые митохондрии были открыты в 1890 году Альтманом. Из-за низкого показателя светового преломления митохондрии в живых клетках, как правило, не видны. Однако их удается обнаружить при фазово-контрастной микроскопии, в темном поле, при использовании ряда красителей. Форма митохондрий различна в разных типах клеток: от зерен и палочек до нитей и цепочек. В клетках, секретирующих стероидные гормоны, митохондриальные кристы имеют вид трубочек. Размеры митохондрий также весьма варьируют от 0,2 до 7,0 мкм. Имеется тенденция к увеличению размеров митохондрий по мере увеличения размеров клетки. Кроме того, типовой реакцией митохондрий является их набухание при усилении функции клетки. Однако даже в одной клетке митохондрии могут иметь неодинаковую форму и величину. Например, в эпителиоцитах кишечника в апикальной зоне выявляются палочковидные митохондрии, а в базальной – зернистые. Они являются весьма подвижными и динамичными структурами, которые постоянно меняют свою форму и величину. Митохондрии могут распределяться более или менее равномерно по всей цитоплазме, а в ряде случаев они концентрируются в одном из участков клетки. Так, например, в мужских половых клетках все митохондрии сконцентрированы в теле вокруг осевой нити, образуя специфическую структуру – эллипсоид, являющийся энергетической станцией сперматозоида. В сердечных мышечных клетках и скелетных мышечных волокнах митохондрии располагаются между миофибриллами, являясь поставщиком энергии, необходимой для их сокращения.

В настоящее время широко используется метод ультрацентрифугирования, позволяющий получать чистые фракции митохондрий для биохимических и цитохимических исследований. Однако, наиболее информативным методом является электронная микроскопия, демонстрирующая исследователям особенности субмикроскопического строения митохондрий в норме и при различных патологических состояниях.

Электронная микроскопия показала, что митохондрии имеют сложное, но однотипное строение (рис. 35). С поверхности митохондрии покрыты наружной и внутренней мембранами, в основе строения которых лежит биологическая мембрана. При этом, **наружная мембрана** является тонкой, гладкой, полупрозрачной. **Внутренняя мембрана** является плотной и образует многочисленные выросты (складки), получившие название **гребней** или **крист**, существенно увеличивающие общую поверхность мембраны. Число крист в митохондриях разных типов клеток неодинаково. Например, в сер-

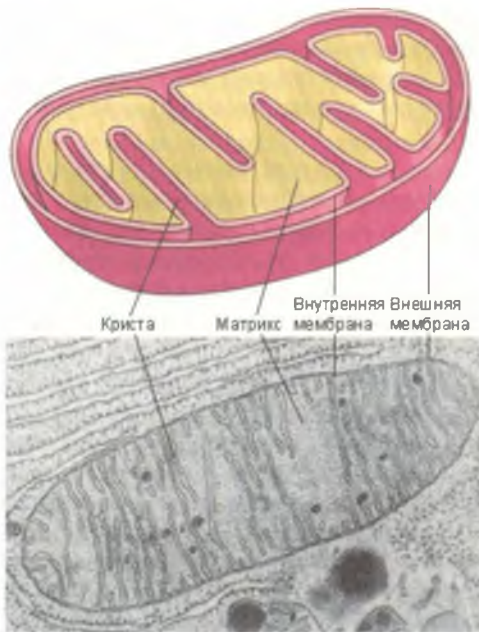


Рис. 35. Митохондрия в секреторной клетке поджелудочной железы

дечных мышечных клетках количество крист на внутренней мембране митохондрий в несколько раз больше, чем в эпителиальных клетках кишечника. Таким образом, внутренняя и наружная мембраны образуют общую оболочку, которая ограничивает митохондрии. Между этими мембранами находится узкое (шириной 10-20 нм) щелевидное межмембранное пространство. С помощью биохимических методов исследования установлено, что внутренняя и наружная мембрана митохондрии имеет различный химический состав. Так, наружная мембрана характеризуется высоким содержанием белка-порина, образующего гидрофильные каналы в двойном липидном слое, через которые проходят и попадают в мембранное

пространство молекулы массой до 10000 дальтон. Кроме того, здесь содержатся ферменты, участвующие в синтезе митохондриальных липидов.

Внутренняя мембрана является высокоспецифичной и содержит многочисленные разнообразные транспортные белки, обуславливающие ее избирательную проницаемость, прежде всего для молекул, которые расщепляются матричными ферментами или необходимы для их активации. Таким образом, транспортные белки обеспечивают транспорт метаболитов в матрикс и из него. Здесь также содержатся АТФ-азы, в том числе АТФ-синтетазы регулирующие интенсивность синтеза и распада матричного АТФ. Кроме того, во внутренней мембране находятся многочисленные белки-ферменты, катализирующие окислительные реакции.

Вся полость митохондрий, расположенная между кристами, заполнена гомогенным веществом- митохондриальным матриксом (рис.36), который плотнее, чем окружающая цитоплазма. **Митохондриальный матрикс** представляет собой коллоидный раствор, содержащий разнообразные ферменты, участвующие в освобождении энергии из питательных веществ, которая используется для синтеза макроэргической субстанции – аденозинтрифосфата (АТФ). При этом, выделяющаяся энергия идет на образование в результате фосфорилирования макроэргических соединений (АМФ, АДФ, АТФ). При разобщении процессов окисления и фосфорилирования энергия не аккумуля-

руется, а выделяется в виде тепла. Так, например, функционируют митохондрии в клетках бурой жировой ткани, специализирующейся на теплообразовании. Синтезированные молекулы АТФ из митохондрий диффундируют в гиалоплазму, обеспечивая энергией все клеточные функции. Здесь содержатся также ферменты, участвующие в синтезе жирных кислот.

Кроме того, митохондрии, в отличие от других органоидов, обладают собственным генетическим аппаратом, необходимым для их самовоспроизведения и синтеза белка, представленного митохондриальной ДНК (mt-ДНК), а также РНК и рибосомами. У млекопитающих митохондриальный геном наследуется от матери, так как при оплодотворении митохондрии сперматозоидов в яйцеклетку не проникают, благодаря чему исследование митохондриальной ДНК позволяет выявить генеалогические связи по женской линии, что используется в ряде случаев при идентификации личности.



Рис. 36. Митохондрия.

Кроме того, в матриксе содержатся многочисленные митохондриальные рибосомы и митохондриальные гранулы. Последние представляют собой мелкие частицы с высокой электронной плотностью, которые более или менее равномерно расположены в матриксе. В митохондриальных гранулах содержатся многочисленные катионы, в том числе, катионы кальция и магния, необходимые для поддержания активности митохондриальных ферментов.

Митохондрии являются очень лабильными структурами, поэтому их форма и структура легко изменяются при делении и дифференцировке клетки, голодании, гипоксии, авитаминозах, гиподинамии и гипердинамии. В ряде случаев наблюдается мутация митохондриальной ДНК, что обуславливает развитие «митохондриальных болезней», которые проявляются многочисленными симптомами: слепота, глухота, сахарный диабет, сердечная недостаточность и другие.

Митохондрии способны размножаться в клетке путем бинарного деления. При этом делению митохондрий предшествует стадия редупликации ДНК. Кроме того, митохондрии способны осуществлять полуавтономный синтез белков, так как генетическая информация митохондриальной ДНК не обеспечивает всеми белками, необходимыми для полного самовоспроизведения белков; часть этих белков кодируется ядерными генами и поступает в митохондрии из гиалоплазмы.

Типовой реакцией митохондрий при усилении функции клетки является их набухание, обусловленное уменьшением в них количества АТФ, которая

усиленно расходуется при гиперфункции митохондрий, что приводит к накоплению АДФ. Под влиянием повышенных концентраций АДФ повышается проницаемость митохондриальных мембран и возрастает осмотическое давление в митохондриях, что приводит к поступлению в них повышенного количества воды, и они набухают. Умеренное набухание способствует усилению энергообразования и может рассматриваться как адаптивный процесс, а чрезмерное и продолжительное набухание приводит к снижению выработки энергии в митохондриях, что может привести к нарушению функции клетки. В ряде случаев наблюдается уменьшение и полное исчезновение матрикса, что обуславливает нарушение энергообразования. Уменьшение числа митохондрий также является признаком нарушения их функции. Это связано с тем, что вследствие очень высокой нагрузки основная доля вырабатываемой энергии идет на преодоление этой нагрузки и поддержание функции, а на пластические процессы, в том числе на новообразование митохондрий, энергии не хватает.

II.8. Ядро клетки

Ядро является постоянным структурным компонентом всех эукариотических клеток. Только эритроциты периферической крови человека не содержат в своем составе ядра, так как они теряют его на определенной стадии в процессе индивидуального развития. Чаще всего ядра имеют шаровидную или эллипсоидную форму. Однако, в ряде случаев встречаются ядра бобовидной, сегментированной, кольцевидной, веретеновидной формы. В значительной мере форма ядра определяется формой самой клетки. Большинство клеток содержит одно ядро. Однако встречаются многоядерные клетки, содержащие от двух до нескольких десятков ядер. К таким клеткам относятся кардиомициты (сердечные мышечные клетки), гепатоциты (печеночные клетки), мегакарициты (клетки костного мозга) и другие.

Размеры ядер колеблются в широких пределах от 3 мкм (например, ядра некоторых нейроцитов и глиоцитов) до 25 мкм (например, ядро женской половой клетки). Является общепризнанным, что размеры ядер коррелируют с интенсивностью метаболических процессов соответствующих клеток. Так, известно, что в надпочечниках имеются особые клетки, которые образуют пучковую зону. Здесь вырабатываются гормоны – глюкокортикоиды, участвующие в развитии общего адаптационного синдрома при действии различных неблагоприятных факторов (высокие и низкие температуры, голодание, авитаминоз, психоэмоциональный стресс и др.). Установлено, что при усиленной выработке глюкокортикоидов размеры ядер этих клеток резко возрастают.

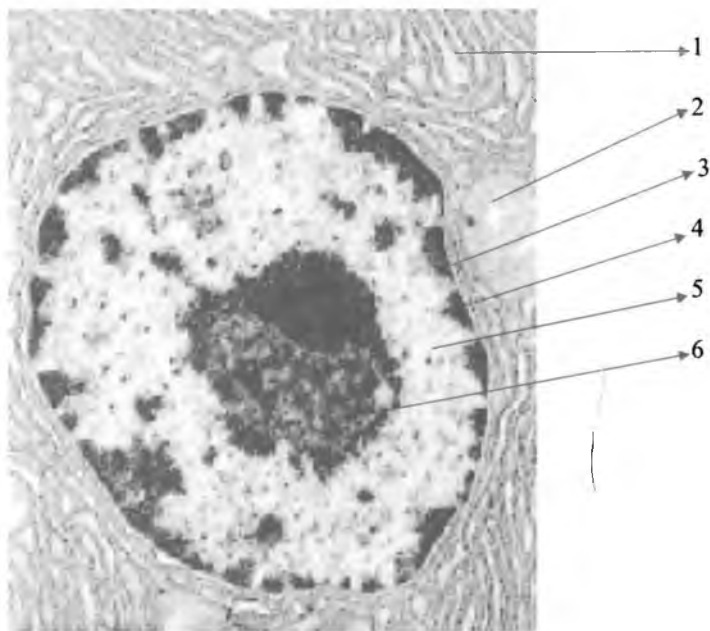


Рис. 37. Ядро.

1 - гранулярная эндоплазматическая сеть; 2 - митохондрия; 3 - ядерная оболочка;
4 - гетерохроматин; 5 - эухроматин; 6 - ядрышко.

Напротив, снижение секреторной активности фолликулярных клеток щитовидной железы обуславливает заметное уменьшение размеров их ядер. Многими учеными отмечено, что клетки эмбриональных тканей характеризуются наличием более крупных ядер, чем у взрослых особей. Между размером клетки и размером ядра существует определенная корреляция. Тем не менее, отношения объема ядра к объему цитоплазмы (ядерно-цитоплазматическое отношение) в разных типах клеток варьирует.

Клеточное ядро состоит из ядерной оболочки, ядрышка и кариоплазмы.

II.8.1. Ядерная оболочка

Клеточное ядро с поверхности покрыто ядерной оболочкой (кариолеммой), обладающей пластичностью. Так, с помощью игл микроманипулятора ядерную оболочку можно оттянуть, вследствие чего ядро деформируется.

Ядерная оболочка образуется за счет расширения и слияния друг с другом цистерн эндоплазматического ретикулума, что обуславливает её структуру.

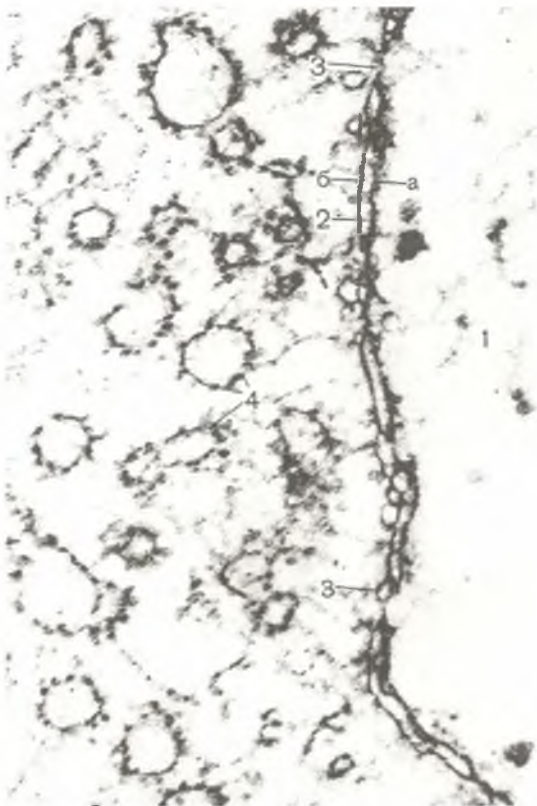


Рис. 37а. Ядерная оболочка секреторной клетки (из В.Г. Елисеева и др., 1970).
 1 - ядро; 2 - ядерная оболочка: а - внутренняя ядерная мембрана, б - наружная ядерная мембрана; 3 - ядерные поры; 4 - мембраны канальцев эндоплазматической сети.

Установлено, что кариолема состоит из двух **мембран (наружной и внутренней)**, между которыми располагается щелевидное пространство шириной 20 – 50 нм – перинуклеарное пространство. Со стороны цитоплазмы наружная мембрана, как правило, покрыта многочисленными рибосомами. **Перинуклеарное пространство** сообщается с полостями эндоплазматической сети (рис. 37,37а).

Ядерная оболочка пронизана многочисленными **порами**, где внутренняя и наружная мембраны сливаются. Диаметр пор колеблется в пределах 30 – 100 нм. При чем, поры распределяются более или менее равномерно на расстоянии 100 – 200 нм друг от друга. В малодифференцированной клетке поры занимают до 25% поверхности ядра. По мере дифференцировки клетки их суммарная поверхность уменьшается. Количество пор у одного ядра достигает 4000, а их плотность составляет около 11 на 1 мкм² ядерной оболочки. При высокой разрешающей способности электронного микроскопа было установ-

лено, что контуры ядерных пор составляют не круг, а восьмиугольник. При детальном изучении ядерных пор было обнаружено, что каждая пора содержит сложную структуру – **комплекс поры** (рис. 38).

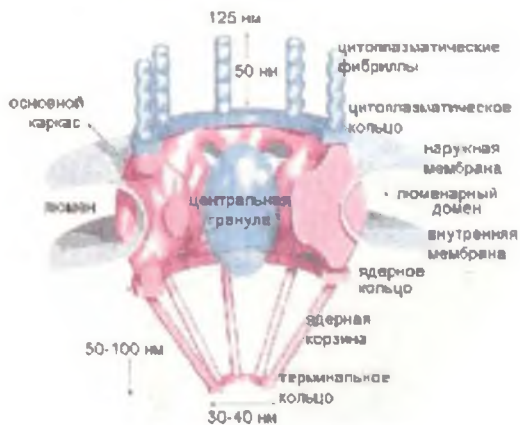


Рис. 38. Комплекс поры. Схема.

Последний состоит из двух рядов белковых гранул, каждая из которых содержит по 8 мелких гранул, по размерам достигающим величины рибосом. Белковые гранулы лежат по обе стороны ядерной оболочки (один ряд лежит со стороны ядра, другой – со стороны цитоплазмы). В центре поры лежит крупная центральная гранула, к которой подходят фибриллярные отростки, отходящие от периферических гранул и образующие своеобразную диафрагму поры. Ядерная мембрана является проницаемой как для низкомолекулярных (вода, неорганические соли), так и для высокомолекулярных (протамины, гистоны) соединений, благодаря чему она поддерживает микросреду ядра путем избирательного обмена различных веществ между ядром и цитоплазмой. Так, установлено, что из ядра в цитоплазму клетки поступают разные виды РНК, в том числе мРНК, а в обратном направлении поступают ферменты, регулирующие синтез РНК, рибосомные белки, нуклеотиды.

С обеих сторон к ядерной оболочке прилегают сетеподобные структуры, состоящие из промежуточных филаментов. Та из них, которая выстилает внутреннюю ядерную мембрану, имеет вид тонкой оболочки и называется **ядерной ламиной (ядерной пластинкой)**. К ней прилежат хромосомы. Основное функциональное предназначение ядерной пластинки заключается в поддержании формы ядра. Сетеподобная структура, окружающая наружную ядерную мембрану, более толстая, но значительно менее компактная.

II.8.2. Ядрышко

Ядрышко представляет собой субъядерную структуру сферической формы, не имеющей мембраны. В каждой клетке присутствует одно или несколько ядрышек. Число и размеры ядрышек в клетке определяются функциональным состоянием клетки. Например, в клетках, отличающихся высоким уровнем активности синтеза белков, ядрышковый аппарат развит очень хорошо.

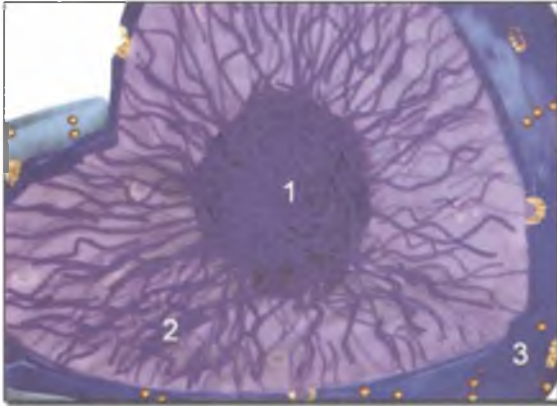


Рис. 39. Ядрышко.
1 - ядрышко; 2 - хроматин;
3 - ядерная оболочка.

Крупные ядрышки обнаруживаются так же в быстро пролиферирующих опухолевых клетках, в которых наблюдается активный синтез необходимого для роста белка. Ядрышки видны как при электронной микроскопии, так и при световой микроскопии. Ядрышко интенсивно окрашивается, так как оно содержит большое количество РНК. Оно служит местом синтеза рибосомной РНК (рРНК). Так, установлено, что она синтезируется в ядрышковых организаторах, которые представляют собой участки хромосом, имеющих вид петель и располагающихся в пределах ядрышкового материала. При чем, верхушки петель нескольких хромосом соприкасаются друг с другом, в результате чего формируется ядрышко. В силу того, что у нескольких хромосом имеются ядрышковые организаторы, встречаются ядра с многочисленными ядрышками. Однако чаще ядрышки сливаются и образуют единую субъядерную структуру. **Активные ядрышковые организаторы** (рис. 39) выявляются как при электронной микроскопии, так и при световой микроскопии с помощью импрегнации препаратов азотнокислым серебром. В ядрышковых организаторах содержатся триплеты, кодирующие рибосомную РНК (рРНК). При вступлении клетки в период митотического деления ядрышко диспергируется и его клеточный материал входит в состав ядрышкового организатора, а само ядрышко становится невидимым. В конце митотического деления вновь происходит формирование ядрышка (рис.40).

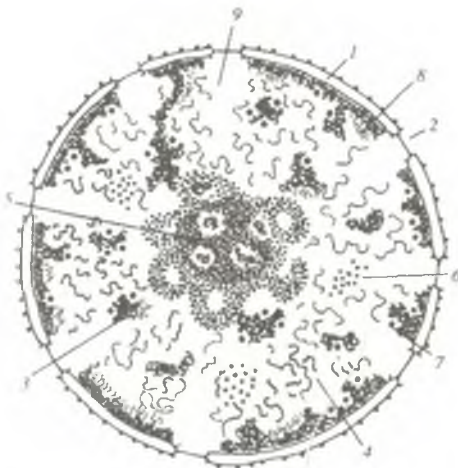


Рис. 40. Схема ультраструктурной организации интерфазного ядра и ядрышка:

1 – ядерная мембрана с порами (2); 3 – плотный хроматин; 4 – рыхлый хроматин; 5 – ядрышко; 6 – интерхроматиновые гранулы; 7 – перихроматиновые гранулы; 8 – перихроматиновые фибриллы; 9 – кариоплазма.

При электронной микроскопии ядрышко имеет вид скрученной нити из электронноплотного вещества, свободно лежащей в кариоплазме. Светлые промежутки между нитями соответствуют ядерному соку.

В темных участках ядрышкового материала различают три структуры: слабоокрашенный, гранулярный и фибриллярный компоненты. При этом **слабоокрашенный компонент** соответствует нитям хромосом. Большая часть темного материала представлена зернами и получила название **гранулярного компонента**. Зернистость гранулярного компонента обусловлена скоплениями рибонуклеопротеидных частиц, содержащих рРНК и являющихся предшественниками рибосом, так как именно из них формируются

большая и малая субъединицы рибосом, которые транспортируются в цитоплазму и участвуют в сборке самих рибосом. Кроме того, в состав темного материала ядрышка входит плотный волокнистый (**фибриллярный компонент**), соответствующий синтезируемой здесь рибосомной РНК (рРНК).

II.8.3. Кариоплазма (нуклеоплазма)

Кариоплазма (ядерный сок) представляет собой гелеобразную массу, заполняющую ядро. Ядерный сок – это коллоидный раствор, дисперсной фазой которого являются взвешенные белковые частицы. Среди ядерных белков, прежде всего, различают гистоновые и негистоновые белки. **Белки – гистоны** являются низкомолекулярными белками щелочного характера с высоким содержанием лизина и аргинина. Гистоны в ядрах, благодаря суммарному положительному заряду, соединяются с ДНК, образуя **нуклеогистоны**. Как правило, содержание гистона пропорционально содержанию ДНК. Если гипотетически растянуть нить ДНК каждой хромосомы человека, то её длина в тысячи раз превысит размеры ядра. Именно гистоны играют важную роль в упаковке очень длинной молекулы ДНК в ядре, диаметр которого составляет всего несколько микрометров. **Негистоновые белки** являются белками кислого характера и, как правило, соединены с ДНК, образуя **рибонуклеопро-**

теид. Количество этих белков сильно варьирует в различных клетках. Больше всего негистоновых белков содержится в клетках, активно синтезирующих белок.

Кроме того, в ядрах имеются **ферментативные белки**, среди которых преобладают ферменты анаэробного гликолиза. Ядра всех животных клеток характеризуются наличием повышенного количества ионов магния, натрия, калия и кальция. Наконец, в ядрах всегда присутствуют **нуклеиновые кислоты**, среди которых различают два вида: **рибонуклеиновую (РНК) и дезоксирибонуклеиновую (ДНК) кислоты**. Интересно, что если содержание ДНК в клетке является величиной постоянной, то абсолютное и относительное содержание РНК сильно варьирует. В частности, в метаболически активных клетках РНК содержится больше, чем в малоактивных.

В целом, кариоплазма создает благоприятную среду для быстрой диффузии продуктов метаболизма, а также различных видов РНК к ядерным порам.

II.8.4.Хроматин. Хромосомы

При прижизненном микроскопическом исследовании ядра почти всех животных клеток имеют вид светлого, оптически однородного пузырька, в котором контурированно одно или несколько ядрышек. В тоже время после фиксации в клеточном ядре выявляются многочисленные, мелкие, неправильной формы, интенсивно окрашивающиеся глыбки, в силу чего они получили название хроматина (от греческого *chroma* – краска). Хроматин с химической точки зрения представляет собой комплекс молекул ДНК с гистоновыми и негистоновыми белками. В настоящее время различают два вида хроматина: гетерохроматин и эухроматин. **Гетерохроматин** представляет собой хорошо окрашивающийся электронноплотный хроматин. Гетерохроматин располагается преимущественно около кариолеммы (рис.37), контактируя с ядерной пластинкой (периферический гетерохроматин). При этом гетерохроматин отсутствует в области ядерных пор. Значительная часть гетерохроматина располагается в области ядрышка (ядрышковый гетерохроматин). **Эухроматин** представляет собой светлый, слабо окрашивающийся хроматин, располагающийся между скоплениями гетерохроматина.

Наиболее интенсивно глыбки хроматина окрашиваются при проведении высокоспецифичной для ДНК гистохимической реакции Фельгена, что свидетельствует о содержании в хроматиновых структурах ДНК. Хроматин в химическом отношении полностью соответствует хромосомам, которые в интерфазном ядре неразличимы, так как находятся в деконденсированном состоянии. Участки хромосом, находящиеся в деконденсированном состоянии являются активными: здесь идет транскрипция ДНК. Эти участки и являются эухроматином. В то же время конденсированные участки хромосом, различимые при световой микроскопии, соответствуют гетерохроматину (рис.37). Ядро любой клетки (исключение составляют мужские и женские

половые клетки) содержит диплоидный набор хромосом, то есть 46 (от греческого *chroma* – краска, *soma* – тело). В основе каждой хромосомы лежит комплекс ДНК–протеидов, образующихся в результате ассоциации ДНК с гистоновыми белками. В каждой хромосоме молекула ДНК упакована очень компактно. Так, удалось подсчитать, что информация, заложенная в последовательности 1 млн нуклеотидов, при линейном расположении заняла бы отрезок длиной 0.34 мм. Однако, в результате компактного расположения она занимает объем равный 10^{15} см³. Длина одной хромосомы человека в растянутом виде около 5 см, а длина всех хромосом около 170 см.

В результате ассоциирования ДНК с гистоновыми белками, образуются **нуклеосомы**, представляющие собой основные структурные единицы хроматина. Они имеют вид бусинок, нанизанных на нитку, диаметром 12 нм, состоящих из 8 молекул гистонов, вокруг которых закручен участок молекулы ДНК, включающий в себя 146 пар нуклеотидов. Между нуклеосомами располагаются участки молекулы ДНК, состоящие из 60 пар нуклеотидов. Взаимный контакт между соседними нуклеосомами обеспечивается молекулами гистоновых белков. Нуклеосомы можно отделить от длинной нити ДНК путем обработки препарата ферментами, расщепляющими ДНК (деоксирибонуклеазами, ДНК-зами). При этом расщепляются только те участки молекулы ДНК, которые расположены между нуклеосомами, то есть участки, лишенные гистонового покрытия. Согласно современным представлениям, нуклеосомы – это первый уровень укладки ДНК.

В интерфазном ядре ДНК-протеиды, в основном, находятся в деконденсированном состоянии, поэтому хромосомы не различимы. При фиксации клеток хромосомный строительный материал (ДНК-протеид), находящийся в деконденсированном состоянии, коагулирует и становится видимым в виде глыбок хроматина.

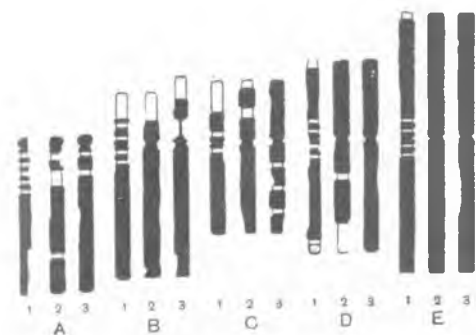


Рис. 41. Схема распределения гетерохроматиновых и эухроматиновых районов в пяти (А, В, С, D, E) хромосомах трех видов *Trillium* (из И.А. Алова и др., 1969).

При вступлении клетки в митоз диффузно располагающиеся в карิโอплазме ДНК – протеиды подвергаются конденсации и спирализации, в результате чего хромосомы становятся видимыми даже при световой микроскопии в виде тонких переплетающихся нитей. После завершения спирализа-

ции хромосомы имеют вид палочек разной длины, но с довольно постоянной толщиной (рис.41, 43).

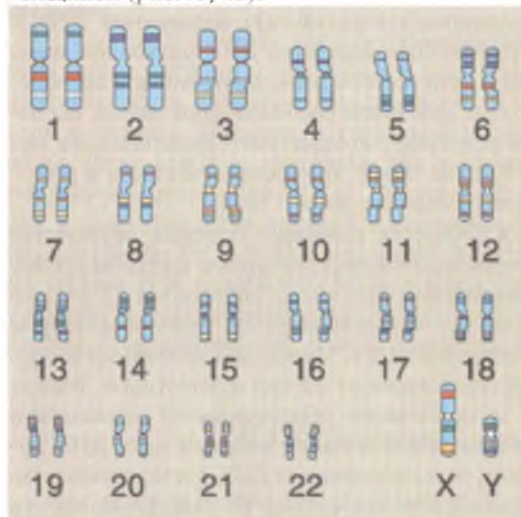


Рис. 42. Кариотип человека.

В каждой хромосоме имеется первичная перетяжка, разделяющая её на два плеча. Различают хромосомы с равными по длине плечами (метацентрические), с плечами неодинаковой длины (субметацентрические). Кроме того, выделяют хромосомы, у которых одно плечо очень небольших размеров (ацентрические). В области первичной перетяжки находится кинетохор, который является центром организации микротрубочек веретена деления. В некоторых хромосомах, благодаря наличию вторичной перетяжки, на одном из концов выделяется небольшой участок (спутник хромосомы). Вторичные перетяжки представляют собой ядрышковые организаторы, в которых в интерфазе происходит образование ядрышка. В хромосоме имеются эухроматиновые и гетерохроматиновые участки. В неделящемся ядре гетерохроматиновые участки остаются компактными. Чередование тёмных компактных (гетерохроматиновых) и светлых (эухроматиновых) участков используют для идентификации хромосом, так как при спирализации эти участки укладываются упорядоченно, образуя чередующиеся поперечные полоски.



Рис. 43. Хромосома.

Поверхность хромосом покрыта многочисленными молекулами РНК-протеидов. Любая хромосома состоит из двух, соединенных кинетохором, сестринских хроматид, каждая из которых содержит одну молекулу ДНК-протеида. В соматической клетке, содержащей

диплоидный (46) набор хромосом, каждой хромосоме соответствует другая хромосома, являющаяся точной копией первой. Такие хромосомы совершенно одинаковы по форме, длине, строению, расположению полос и, самое главное, они несут одни и те же гены. Эти «родственные» хромосомы называются **гомологичными** (рис.42). Гены, присутствующие в хромосомах, также существуют попарно и называются **аллельными парами**. В каждой гомологичной хромосоме ген, определяющий какой-либо признак, занимает определенный участок, который называется **локусом**. Гомологичные хромосомы могут различаться аллелями генов. Ген представляет собой участок молекулы ДНК, на котором синтезируется активная молекула ДНК у человека. Гены могут содержать до двух миллионов пар нуклеотидов.

Каждая соматическая клетка любого биологического вида характеризуется одинаковым набором хромосом, каждая из которых имеет свои специфические особенности строения. Совокупность всех морфологических особенностей строения хромосом соматической клетки (число, размеры, форма, детали строения) особи, по которым можно идентифицировать данный хромосомный набор называется **кариотипом**. Любые, даже незначительные нарушения кариотипа обуславливают различные клинические проявления. Нормальный кариотип (набор хромосом) (от греческого *καρυον* – ядро ореха, *τυπος* – образец) человека включает 22 пары аутосом (соматических хромосом) и одну пару половых хромосом (XX – у женщин, либо XY – у мужчин). Одноклеточный зародыш человека получает свои хромосомы от мужской и женской половых клеток, содержащих по 23 хромосомы, среди которых различаются 22 аутосомы и одна половая хромосома. Половая хромосома женской половой клетки называется X-хромосомой. В мужских половых клетках также содержится одна половая хромосома: либо X-хромосома, либо Y-хромосома. Причем, X – половая хромосома мужской половой клетки определяет женский пол, а Y – половая хромосома – мужской пол.

В 1949 году М.Барр, изучая ядра нейронов, установил, что у особей женского пола ядра клеток содержат особые тельца, названные тельцами Барра. В то же время у мужских особей в ядрах клеток эти структуры отсутствуют. Последующие исследования показали, что аналогичные ядерные структуры характерны и для других соматических клеток. Справедливости ради, важно отметить, что тельца Барра (половой хроматин) выявляются в 90% клеток особей женского пола и лишь в 10% клеток особей мужского пола. Установлено, что тельца Барра содержат одну из двух X-хромосом. Эта хромосома видна в интерфазе, потому что она остается в отличие от другой X-хромосомы в конденсированном инактивированном состоянии. В клинике внутренних болезней встречаются состояния, когда у женщин в соматических клетках отсутствуют тельца Барра, а у мужчин, напротив, имеются. Так, при синдроме Тернера у женщин в силу того, что в клетках содержится только одна X-хромосома, находящаяся в деконденсированном активном состоянии, тельца Барра отсутствуют. У мужчин при синдроме Клейнфельтера в клетках содержится лишняя X-хромосома, в силу чего одна X-хромосома остается в конденсиро-

ванном состоянии, образуя тельце Барра. У человека тельца Барра имеют диаметр около 1 мкм и лучше всего идентифицируются в нейтрофилах крови, где напоминают «барабанную палочку», прикрепленную к ядру.

В целом хромосомы в функционирующей клетке обеспечивают синтез РНК, необходимый для последующего синтеза белка. При этом, осуществляется считывание генетической информации – транскрипция. Иначе говоря, хромосомы являются хранителями наследственных свойств организма, так как именно последовательность нуклеотидов в цепях ДНК определяет генетический код. Совокупность всей генетической информации, хранящейся в хромосомах, называется **геномом**. В 1911 Иогансен предложил два новых термина: генотип и фенотип. Термин «**генотип**» предложен для обозначения всей совокупности генов организма. В то же время комплекс всех специфических признаков и свойств особи, сформировавшейся в процессе индивидуального развития, представляет собой **фенотип**. Иначе говоря, фенотип складывается в результате взаимодействия наследственных свойств (генотипа) и условий окружающей среды. У человека, например, к фенотипическим признакам относятся различные типы гемоглобина, группы крови по эритроцитам и лейкоцитам.

III. ОСНОВЫ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

В любой животной клетке постоянно протекают сложные биохимические реакции, в результате которых происходят процессы синтеза и расщепление органических соединений, лежащих в основе сохранения их жизнеспособности и полноценного функционирования.

III.1. Структурные аспекты внутриклеточного метаболизма

Для нормальной жизнедеятельности любой животной клетки необходима энергия. Единственным источником энергии в животных клетках являются органические соединения, в том числе углеводы, жиры и, в меньшей степени, белки. В отличие от растительных клеток животные клеточные элементы неспособны синтезировать органические соединения.

В любой клетке непрерывно осуществляется обмен веществ (метаболизм) (от греческого *metabole*-превращение). В процессе метаболизма происходит синтез сложных биологических молекул (ассимиляция) и их расщепление (диссимиляция). В процессе диссимиляции, сопровождающейся расщеплением органических соединений, освобождается энергия, заключенная в химических связях пищевых веществ. При этом, образующаяся энергия затем используется для сохранения жизнеспособности и функционирования клет-

ки. Органические соединения (белки, жиры, углеводы) поступают в организм из окружающей среды с пищей. В тонком кишечнике в результате пристеночного пищеварения происходит их расщепление до мономеров, которые всасываются в кровь (продукты расщепления белков и углеводов) и лимфу (продукты расщепления жиров). В результате этой начальной фазы процесса превращения веществ выделяется только около 1 % всей энергии, содержащейся в органических соединениях. Эта энергия полностью расходуется на теплообразование. В клетке углеводы представлены глюкозой, белки - аминокислотами, а жиры - жирными кислотами. Дальнейшие превращения одного из основных поставщиков энергии - углеводов могут протекать как аэробным, так и анаэробным путем. Анаэробный путь обозначается как гликолиз, если исходным соединением является глюкоза. В тех же случаях, когда исходным субстратом является гликоген, образующийся из глюкозы в клетках печени, скелетной и сердечной мышечной ткани, анаэробный путь называется гликогенолизом. Первоначально превращения сахаров протекают совершенно одинаково независимо от присутствия или отсутствия кислорода и включают в себя многочисленные химические реакции, каждая из которых регулируется действием особого фермента. В конечном итоге, из одной молекулы глюкозы образуются две молекулы аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и две молекулы пировиноградной кислоты (пирувата). В ходе гликолиза, протекающего в цитоплазме, молекулы пировиноградной кислоты восстанавливаются до молочной кислоты - конечного продукта анаэробного обмена. При аэробном окислении углеводов пировиноградная кислота не восстанавливается в молочную кислоту, а путем сложных реакций, протекающих при участии ряда ферментов, превращается в уксусную кислоту. В цитоплазме уксусная кислота находится не в свободном состоянии, а в виде ацетилпроизводного кофермента А-ацетилкоэнзима А (АцКоА). Превращение пировиноградной кислоты в две молекулы ацетилкоэнзима А сопровождается образованием ещё шести молекул АТФ. При аэробном окислении углеводов пировиноградная кислота не восстанавливается в молочную кислоту, а путем сложных реакций, протекающих при участии ряда ферментов, превращается в уксусную кислоту. В цитоплазме уксусная кислота находится не в свободном состоянии, а в виде ацетилпроизводного кофермента А (А-ацетилкоэнзима). Превращение пировиноградной кислоты в две молекулы ацетилкоэнзима А сопровождается образованием еще 6 молекул АТФ. Кроме того, жирные кислоты и большинство аминокислот (лейцин, тирозин, фенилаланин, аланин, серин, цистеин) также превращаются в цитоплазме клетки в АцКоА. Ацетилкоэнзим А и другие ферменты, включающие в себя Коэнзим А, являются важнейшими элементами разнообразных биохимических реакций.

АТФ-представляет собой нуклеотид, состоящий из аденина, рибозы и трех остатков фосфорной кислоты. АТФ является универсальным переносчиком и основным аккумулятором энергии в клетке. Дело в том, что любая клетка построена по принципу не тепловой, а химической машины, благодаря чему только часть энергии, освобождающейся в процессе метаболических

реакций, используется для поддержания температурного гомеостаза. Большая часть энергии накапливается в высокоэнергетических связях между тремя остатками фосфорной кислоты АТФ. При гидролизе химической связи от АТФ отщепляется одна фосфатная группа, что приводит к образованию аденозиндифосфорной кислоты (АДФ) и фосфата, в результате чего выделяется свободная энергия, которая используется клеткой во всех энергозависимых реакциях (сокращение, синтез, деление, секреция и др.). Важно, что в результате гликолиза освобождается лишь около 5% энергии, заключенной в химических связях молекулы глюкозы, т.е. гликолиз является относительно неэффективным энергетическим процессом, так как конечные продукты анаэробного гликолиза несут в себе большое количество остаточной энергии. В связи с этим, в филогенезе выработалась еще одна стадия катаболического процесса, протекающая в присутствии кислорода (клеточное дыхание) и являющаяся важнейшим механизмом извлечения энергии из органических соединений. Эта стадия получила название цикла трикарбонных кислот (или циклом Кребса) и завершается окислительным фосфорилированием. В цикле Кребса происходит окисление АцКоА, поступающего сюда из гиалоплазмы, сопровождающееся выделением энергии. Окислительное фосфорилирование приводит к синтезу АТФ, в котором аккумулируется энергия. Обе эти стадии протекают в митохондриях. Так установлено, что в результате окисления молекулы АцКоА образуется еще 24 молекулы АТФ. В расчете на 1 моль глюкозы образуется 36 молекул АТФ.

Несмотря на то, что в клетках многоклеточных организмов возможна, как было указано выше, анаэробная утилизация углеводов, однако они не могут долгое время обходиться без кислорода, так как он необходим для полного окисления продуктов, образующихся при гликолизе. Вместе с тем, для большинства клеток для утилизации энергии необходим кислород, который в процессе окисления отщепляет от органических молекул водород и отрицательно заряженные электроны. При этом кислород восстанавливается до воды. Большинство низкомолекулярных органических соединений клетки при обычных условиях практически не способны отдавать свои электроны или водород молекулам кислорода. В связи с этим, природа предусмотрела сложную внутриклеточную систему ферментов и кофакторов, переносящих водород и электроны от окисляемых органических соединений к кислороду.

III.2. Структурные основы синтеза белков

Синтез белков (**трансляция**) в клетке регулируется ядром, где синтезируются молекулы РНК, поступающие затем через поровый комплекс ядерной оболочки в цитоплазму. На рибосомах из аминокислот происходит синтез белков, среди которых различают структурные белки, необходимые для построения собственных органелл, секреторные белки, предназначенные на экспорт и ферментативные белки, которые в гиалоплазме регулируют раз-

личные биохимические реакции. Некоторые ферментативные белки из цитоплазмы поступают в ядро, где участвуют в синтезе РНК и считывании генетической информации с ДНК.

Каким образом информация, содержащаяся в ДНК, регулирует синтез белка в цитоплазме? Известно, что существует два типа нуклеиновых кислот – ДНК и РНК. В свою очередь, различают три вида РНК, каждому из которых свойственны особая молекулярная форма и специфическая функциональная предназначенность: информационная или матричная РНК (иРНК), рибосомальная (рРНК) и транспортная (тРНК).

Как уже отмечалось, молекула ДНК состоит из двух спиральнообразных цепей, состоящих из многочисленных нуклеотидов, включающих в себя остаток фосфорной кислоты, пуриновое (аденин, гуанин) или пиримидиновое (тимин, цитозин) основание и дезоксирибозу. При этом, обе цепочки молекулы ДНК связаны с помощью водородных связей между основаниями. При этом, связи могут образовываться только между аденином (А) и тиминном (Т) или между гуанином (G) и цитозином (С), благодаря чему последовательность расположения пуриновых и пиримидиновых оснований в обеих цепочках ДНК одинакова. Установлено, что 4 пуриновых и пиримидиновых основания располагаются вдоль цепи нерегулярно, чередуясь друг с другом. При этом, порядок их чередований придает молекуле ДНК её специфичность.

Три последовательно расположенных в цепи ДНК пуриновых или пиримидиновых основания нуклеотидов составляют **триплет** или **кодон**, который определяет присоединение к полипептидной цепочке одной конкретной аминокислоты. В силу того, что триплеты определяют какие аминокислоты, содержащиеся в цитоплазме, и в какой последовательности должны соединиться в полипептидную цепь, они составляют генетический код, расшифрованный в 60-х годах 20-го столетия. Генетический код универсален. Иначе говоря, все живые организмы на нашей планете имеют один и тот же генетический код.

Информационная РНК (иРНК) синтезируется в ядре клетки. При этом, РНК – полимеразы присоединяется к одному из участков ДНК, с которого начинается «считывание» генетического кода (**транскрипция**), раздвигает обе цепи и начинает перемещаться по поверхности одной из них вдоль составляющих её генов, формируя нить РНК, как фотокопию «списанного» участка матричной молекулы ДНК. Эта РНК получила название информационной или матричной. Затем синтезированная молекула мРНК отделяется от матрицы в карิโอплазму. Транскрипции подвергаются лишь некоторые участки молекулы ДНК, которые лежат в деконденсированном хроматине. Известно, что РНК и ДНК отличаются друг от друга одним из оснований: в молекуле РНК вместо тимина содержится урацил. Так, если цитозин в молекуле ДНК обуславливает образование в комплементарной молекуле мРНК гуанина, то аденин в молекуле ДНК обуславливает включение в синтезируемую молекулу РНК урацила. Таким образом, при транскрипции информации с молекулы ДНК на мРНК в последней образуется урацил (U) во всех тех участках, где в

молекуле ДНК находится аденин. Синтезированная мРНК через ядерные поры выходит в цитоплазму и прикрепляется к рРНК (рис. 28).

Рибосомная РНК (рРНК) синтезируется в ядрышковых организаторах, представляющих собой участки ДНК, имеющих форму петель и находящихся в ядрышке. Образующийся здесь предшественник рРНК соединяется с рибосомными белками, синтезированными в цитоплазме и транспортированными в ядро, в результате чего образуются крупные рибонуклеопротеидные частицы, из которых, в конечном итоге, формируются большая и малая субъединицы рибосом. Последние транспортируются в цитоплазму, где в ходе синтеза белка происходит сборка самих рибосом.

В клетке существует много типов транспортной РНК (тРНК), каждая из которых может узнавать и комбинироваться только с одной из 20-ти соответствующей аминокислотой. Присоединив к себе аминокислоту, тРНК транспортирует её к мРНК. Установлено, что молекула тРНК содержит два специфических участка. Один из них является акцепторным, обеспечивая присоединение к тРНК определенной аминокислоты. Другой участок молекулы тРНК содержит код, с помощью которого находится место расположения (триплет) в молекуле мРНК транспортируемой аминокислоты. Поскольку этот участок в молекуле тРНК по последовательности своих оснований комплементарен кодону, его принято называть **антикодоном**. Таким образом, благодаря антикодону, тРНК находит особое, строго специфическое место для укрепления транспортируемой аминокислоты в молекуле мРНК. Иначе говоря, после сближения молекул, антикодон тРНК узнает кодон мРНК и спаривается с ним. Так, постепенно происходит соединение различных аминокислот друг с другом в той последовательности, которая определяется расположением триплетов в мРНК. По мере этого, рибосома скользит вдоль мРНК, наращивая полипептидную цепь, присоединяя следующие аминокислоты. При этом, молекулы тРНК отделяются, чтобы вскоре транспортировать и присоединить новую аминокислоту. При достижении рибосомой стопкодона синтез полипептидной цепи прекращается, потому что к стопкодонам нет соответствующих антикодонов ни у одной тРНК. Синтезированная полипептидная цепь отделяется от рибосомы. Так происходит трансляция (синтез) белка.

IV. КЛЕТочный ГОМЕОСТАЗ

Одним из не переменных условий для нормального функционирования организма является постоянство количественного и качественного состава клеточных элементов на разных уровнях организации. Явление постоянства количественного и качественного состава клеточных элементов организма называется клеточным гомеостазом. Клеточный гомеостаз определяется,

прежде всего, интенсивностью двух биологических процессов: пролиферации и гибели клеточных элементов (апоптоза).

IV.1. Клеточная пролиферация и ее регуляция

Для того, чтобы многоклеточный организм выжил, некоторые его клетки должны воздерживаться от деления (даже если нет недостатка в питательных веществах). Но когда возникает необходимость в новых клетках (например, при репарации повреждения) ранее не делившиеся клетки должны быстро переключиться на цикл деления. В случаях непрерывного износа ткани скорость новообразования и отмирания клеток должна быть сбалансирована, поэтому должны быть сложные регуляторные механизмы. В организме человека насчитывается огромное количество самых разнообразных клеток. Одни из них могут делиться, а другие – нет. Так, нервные клетки и кардиомиоциты вообще не делятся. Клетки печени делятся 1-2 раза в год, а эпителиальные клетки кишечника делятся 1-2 раза в сутки. Однако период деления является только частью жизненного пути клетки. Период жизни клетки от одного деления до другого включительно или до смерти представляет собой **клеточный цикл**.

IV.1.1. Клеточный цикл

В организме человека насчитывается 10^{13} клеток. Одни из них могут делиться, а другие нет. Например, нервные клетки и кардиомиоциты не делятся, так как являются высокодифференцированными. В тоже время клетки печени делятся 1-2 раза в год, а эпителиальные клетки кишечника 1-2 раза в сутки. Однако период деления является только частью жизненного пути клетки. Период жизни клетки от одного деления до другого деления или от возникновения до гибели представляет собой клеточный или жизненный цикл, который графически принято изображать в виде круга (рис. 44).

Важно, что продолжительность клеточного цикла клеток различных тканей, разных особей и в различные возрастные периоды широко варьируют: от нескольких десятков минут (у эмбриона лягушки) до нескольких десятилетий (нервные клетки челове-

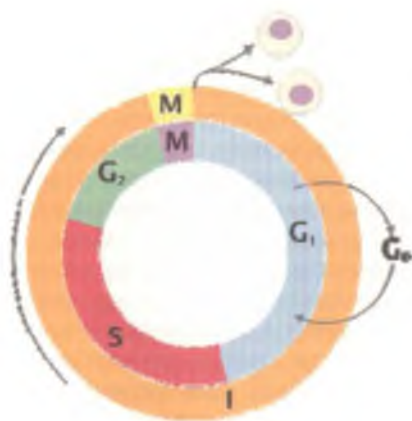


Рис. 44. Клеточный цикл.

G₁, G₁, G₂, G₀ – периоды интерфазы;
M – митоз.

ка). Период деления в этом круге называется **митотическим периодом или периодом (фазой) М**. Он составляет 1/10 продолжительности всего жизненного цикла. Период жизни клетки между делениями (90%) называется **интерфазой**.

IV.1.1.1. Интерфаза клеточного цикла

В период интерфазы (рис.44) происходят сложные приготовления к митозу. В интерфазе принято выделять несколько периодов: постмитотический (G_1), синтетический (S) и премитотический (G_2), каждый из которых несёт свою функциональную нагрузку.

В **постмитотическом (пресинтетическом) периоде** происходит увеличение размеров клетки, синтез ферментов, усиливающих энергетический метаболизм, а также синтез белков и РНК. В этом периоде наиболее интенсивно идёт образование рибосом. Продолжительность этого периода у разных клеток неодинакова и колеблется от нескольких часов до суток и более. Клетка на этой стадии диплоидна. Установлено, что основные различия клеточного цикла клеток проявляются, прежде всего, в продолжительности именно периода G_1 . Так, некоторые виды клеток способны выходить из постмитотического периода и приостанавливать подготовку к митотическому делению. Время нахождения клетки в непролиферирующем состоянии (состоянии покоя) получило название «**период G_0** ». Под влиянием различных внутренних факторов (гормональные воздействия, нарушения клеточного гомеостаза и тд.) клетки могут снова возвращаться в постмитотический период и продолжать подготовку к делению. За счет G_0 периода постмитотическая фаза у таких клеток существенно увеличивается и может достигать нескольких недель и даже лет. К таким клеточным элементам относятся печеночные клетки взрослого человека.

Продолжительность G_0 периода зависит не только от типа клеток, но и от ряда обстоятельств. Так, известно, что женские половые гормоны стимулируют пролиферацию эпителия матки, а кровопотеря, сопровождающаяся уменьшением числа клеток крови, усиливает процессы гемопоэза. Установлено, что клетки многих типов, достигая высокой степени дифференцировки, могут переходить в период G_0 . При этом они окончательно теряют способность к митотическому делению. К таким клеткам относятся эритроциты и гранулоциты крови, клетки сердечной мышечной ткани, нервные клетки.

Продолжительность фазы G_1 может изменяться под влиянием внешних факторов. Однако если клетка пройдет постмитотический период и преодолет точку старта (точку рестрикции), она вступит в синтетический период (S), а затем обязательно пройдет все последующие периоды клеточного цикла (S, G_2 ,M) не зависимо от условий микроокружения. Иначе говоря, точка рестрикции для большинства эукариотических клеток фиксирует момент перехода к безостановочному завершению клеточного цикла. Предполагают, что прохождению клетки через точку рестрикции во многом способствует

действие М – активирующего фактора и циклина. Естественно, что перед делением любая клетка должна иметь копии всех своих хромосом. В связи с этим делению клетки предшествует ещё один период – синтетический (S).

Синтетический период характеризуется продолжением синтеза ферментов энергетического метаболизма, белков, РНК. Однако главное предназначение этого периода заключается в синтезе ДНК, что обуславливает удвоение ДНК. Непременным условием для перехода клетки в митотическую фазу является удвоение ДНК. В течение синтетического периода плоидность постепенно возрастает до четырех. Сам процесс удвоения хромосом (**репликация**) является весьма сложным и протекает постепенно, как правило, на протяжении 8 часов. Суть репликации заключается в том, что на цепочке молекулы ДНК выстраивается (синтезируется) точно такая же параллельная цепочка. Иначе говоря, в основе удвоения хромосом лежит процесс передачи генетической информации, хранящейся в ДНК материнской клетки, путем точного воспроизведения в дочерней клетке. При этом материнская ДНК является матрицей для синтеза дочерней ДНК. Первоначально в одном из участков молекулы ДНК обе ее цепи расходятся, образуя репликационную вилку. Этот участок принято называть **точкой** или **сайтом инициации репликации**. Он, как правило, находится в середине каждого плеча хромосомы. В каждом таком сайте образуется две репликационные вилки, которые движутся в противоположных направлениях со скоростью около 50 нуклеотидов в секунду. Распространяясь к концам хромосомы (теломерам) и их центру (центромеру), репликация останавливается. В результате завершённой репликации каждая хромосома состоит из двух цепей ДНК (старой и новой). При этом, каждая цепь образует сестринскую хроматиду. Движение репликационной вилки, сопровождающееся полимеризацией нуклеотидов, обеспечивается сложным комплексом ферментов, среди которых особое место занимает фермент ДНК-полимераза. Известно, что средняя хромосома человека состоит из единственной молекулы ДНК, содержащей около 150 млн. пар нуклеотидов. Естественно, что репликационной вилке, движущейся со скоростью 50 нуклеотидов в секунду, для полной репликации молекулы ДНК потребуется около 800 часов. Согласно современным представлениям, в синтетическом периоде в каждой хромосоме образуется несколько репликационных вилок (от 20 до 80), которые возникают одновременно у всех хромосом и располагаются парами. Эти репликационные вилки движутся в противоположных направлениях до тех пор, пока не встретят соседнюю вилку. Благодаря этому, синтетический период длится всего от 8 до 12 часов. Одновременно с этим, в синтетическом периоде в гранулярной эндоплазматической сети идет интенсивный синтез гистоновых белков, которые связываются с ДНК через несколько минут после прохождения репликационной вилки.

В премитотическом (постсинтетическом) периоде продолжается синтез АТФ, РНК, в том числе информационной РНК, а также особых белков – тубулинов, необходимых для формирования веретена деления. В этом периоде усиливается формирование лизосом, происходит увеличение числа мито-

хондрий за счет их деления. К концу интерфазы хроматин конденсирован, ядрышко четко контурировано, ядерная оболочка не нарушена. Одновременно происходит преобразование клеточного центра. При этом, наблюдается удвоение обеих центриолей клеточного центра. Премитотический (пост-синтетический) период продолжается, как правило, до 6 часов.

IV.1.1.2. Митоз

Митоз (непрямое деление) состоит из четырех последовательных периодов (стадий): профазы, метафазы, анафазы и телофазы. В животных клетках митоз продолжается около 1.5 часов. При этом, митоз протекает непрерывно, и каждая его стадия постепенно переходит в другую (рис.45,46).

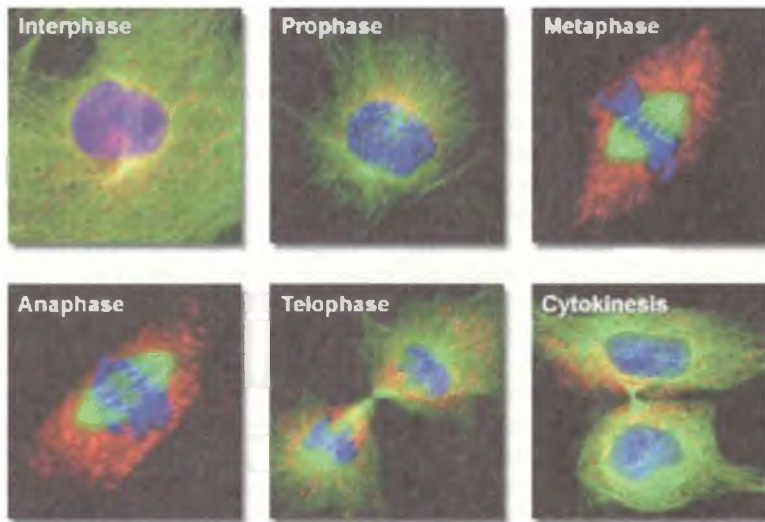


Рис. 45. Митоз эпителиальных клеток почечных канальцев при флуоресценции.

Профаза. В самом начале профазы одна пара центриолей перемещается к одному полюсу, а другая пара – к другому полюсу клетки. По мере расхождения пар центриолей (диплосом) от одной из них в каждой диплосоме, начинают формироваться микротрубочки. При чем, микротрубочки, формирующиеся на одном полюсе клетки, тянутся на встречу к микротрубочкам, возникающим на другом полюсе. Вскоре микротрубочки достигают такой длины, что переплетаются. При этом, в середине клетки микротрубочки располагаются более свободно, а на полюсах – более компактно, поэтому такую структуру назвали веретеном.

Одновременно наблюдается конденсация и спирализация хромосом, в результате чего они становятся различимыми при световой микроскопии в виде тонких длинных нитей, располагающихся по типу плотного клубка. К

началу митоза, после завершения интерфазы, клетка содержит 46 d-хромосом, каждая из которых состоит из двух хроматид (S-хромосом), лежащих параллельно друг к другу и связанных между собой в области центриоли.

Спирализация хромосом захватывает также и область ядрышковых организаторов, что обуславливает распад и исчезновение ядрышка.

Вместе с тем, в цитоплазме заметно активируются лизосомы, под влиянием ферментов которых ядерная оболочка разрушается: исчезают ядерные поры, кариолема фрагментируется и распадается на мелкие мембранные пузырьки. Благодаря разрушению кариолеммы, нуклеоплазма смешивается с цитоплазмой, а хромосомы и клеточные центры оказываются в одном цитоплазматическом компартменте. Наряду с этим, наблюдается уменьшение числа рибосом и полисом, а также канальцев гранулярного эндоплазматического ретикулаума. Кроме того, происходит фрагментация структур комплекса Гольджи. Эти изменения указывают на падение интенсивности синтеза белка.

Метафаза. Этот период занимает около трети времени всего митоза (рис. 45, 46). Хромосомы (d-хромосомы) постепенно перемещаются к центру клетки, где располагаются в одной плоскости перпендикулярно к оси между полюсами, образуя материнскую звезду. При этом, все хромосомы располагаются таким образом, что центромеры находятся в экваториальной плоскости, пересекающей продольную ось веретена под прямым углом (экваториальная, метафазная пластинка), при чем каждый кинетохор хромосомы обращен к одному из полюсов клетки. При этом, хроматиды хромосом (S-хромосомы) несколько отходят друг от друга, но остаются связанными в области центромера. Продолжается рост микротрубочек, благодаря чему завершается формирование веретена деления. Часть коротких микротрубочек расходятся от центриолей в разные стороны, формируя лучистую сферу (астральную лучистость). Другая часть микротрубочек тянутся к экватору (полярные микротрубочки), где перекрывают друг друга. Некоторые микротрубочки (в количестве 20-40) прикрепляются к кинетохорам хромосом (кинетохорные микротрубочки).

Анафаза. Этот период является самым коротким. Первоначально на этой стадии происходит репликация ДНК. Наблюдается резкое разделение каждой хромосомы (d-хромосомы) в области центромера на две хроматиды, в результате чего сестринские хроматиды становятся самостоятельными хромосомами (S-хромосомами). Важно, что микротрубочки веретена деления являются динамическими цитоплазматическими структурами, постоянно подвергаясь процессам полимеризации и деполимеризации молекул тубулина, входящего в их состав. На стадии анафазы в результате усиленной деполимеризации тубулина микротрубочки укорачиваются, а S-хромосомы (хроматиды) начинают синхронно удаляться друг от друга к противоположным полюсам клетки со скоростью до 0.5 мкм в минуту. Сами центриоли также удаляются друг от друга в сторону полюсов клетки, образуя две дочерние звезды. В конце анафазы плазмолемма несколько инвагинирует перпендикулярно к продольной оси веретена, образуя борозду (рис. 45, 46).

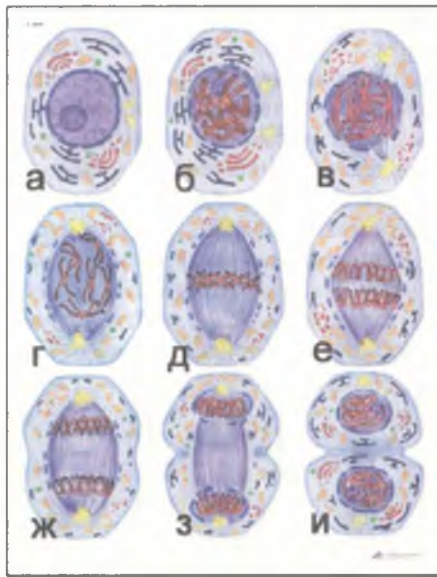


Рис. 46. Схема митоза.

а – интерфаза; б, в, г – профаза; д – метафаза; е, ж, з – анафаза; и – телофаза.

Телофаза завершает деление. При этом, в клетке активируются компоненты цитоскелета – актиновые микрофиламенты, располагающиеся преимущественно циркулярно в области борозды и формирующие своеобразное сократительное кольцо. Разошедшиеся к полюсам хромосомы подвергаются деконденсации, превращаясь в хроматин. В местах их контакта с цитоплазматическими мембранными пузырьками начинается образование ядерной оболочки. При этом восстанавливаются ядерные поры и поровые комплексы, дефосфорилируются белки ядерной пластинки, что приводит к её восстановлению. Благодаря ядрышковым организаторам, постепенно формируется одно или несколько ядрышек. Из мембранных пузырьков также собирается комплекс Гольджи и эндоплазматическая сеть. Наряду с этим происходит усиленный биосинтез мембран. При этом вновь синтезированные мембраны в виде пузырьков встраиваются в плазмолемму, поверхность которой существенно возрастает, благодаря чему борозда деления постепенно углубляется, в результате чего наступает момент полного разделения клетки на две новые. Это явление получило название **цитокинеза**. Предполагают, что цитотомия возникает в результате взаимного скольжения актиновых и миозиновых филаментов. Образовавшиеся клетки диплоидны. В ряде случаев при действии неблагоприятных факторов цитотомия нарушается, что обуславливает появление клеток с гигантскими ядрами или многоядерных клеток. Это явление получило название эндомитоза (от греч. *endon* – внутри и *mitos* – нить) при котором происходит удвоение числа хромосом на фоне не разрушающейся

ядерной оболочки и не формирующегося веретена деления. Таким образом, эндомитоз сопровождается кратным нарастанием содержания ДНК и увеличением ядра (**полиплоидия**), что обуславливает усиление функциональной активности клетки. Полиплоидные клетки характерны для печени, поджелудочной железы, а также гигантских клеток костного мозга – мегакариоцитов.

IV.1.2. Регуляция пролиферативной активности клеток

Установлено, что переход клетки к пролиферации обычно происходит в результате специфического связывания определенных сигнальных молекул (лигандов) с рецепторами плазматической мембраны.

В последние годы в цитоплазме делящихся клеток обнаружено особое вещество, активно стимулирующее митоз. Это вещество получило название **Митоз стимулирующего фактора (М – стимулирующего фактора)**, активность которого в различные периоды клеточного цикла неодинакова. Установлено, что активность этого фактора зависит от степени фосфорилирования его белковой молекулы, а не от его синтеза и распада. Клеточное ядро проявляет чувствительность к М – стимулирующему фактору во всех периодах клеточного цикла. Однако необходимым условием для работы этого фактора является синтез особого белка – циклина. Показано, что концентрация и активность этих двух цитоплазматических белков находится в прямой зависимости. Так, повышение М – стимулирующего фактора в период митоза связано с резким подъемом концентрации белка циклина, а последующее исчезновение М-фактора, как предполагается, связано с разрушением циклина. Удалось также показать, что блокирование синтеза цитоплазматического белка – циклина обуславливает блокаду митоза.

С возрастом человека происходит старение и самих клеток, что проявляется угнетением их пролиферативной активности. Так, установлено, что фибробласты соединительной ткани плода совершают около 50 делений, у взрослого человека – только 40 делений, а у старика число делений этих клеток составляет всего 30.

Согласно современным представлениям, характер клеточного цикла регулируется комплексом контролирующих факторов, среди которых различают цитоплазматические активаторы S – фазы, включающей синтез ДНК. Кроме того, выделяется М – стимулирующий фактор, вызывающий конденсацию хромосом, и М – ингибирующий фактор, блокирующий синтез М – стимулирующего фактора. Быстрое появление этих диффундирующих факторов в цитоплазме существенно изменяют продолжительность различных периодов клеточного цикла и, в конечном итоге, определяют продолжительность всего цикла. Интересно, что в каждом периоде клеточного цикла имеются так называемые критические точки. Действие различных повреждающих факторов (радиационный, химические элементы и др.) до прохождения клетки данной критической точки обуславливают блок в процессе подготовки к делению. Если действие повреждающего фактора совпадает со второй

половиной фазы (после прохождения клетки критической точки), то процесс подготовки к митозу продолжается.

Среди сигнальных молекул, регулирующих пролиферативную активность клеток, также различают многочисленные биологически активные соединения, в том числе кейлоны и антикейлоны.

Кейлоны обнаружены во многих тканях. Они вырабатываются в небольших количествах и действуют кратковременно. Кейлоны вырабатываются теми же клетками, на которые они действуют, т.е. кейлоны обладают тканеспецифичностью, но не видоспецифичностью. В силу того, что они являются водорастворимыми, обеспечивается их легкое поступление в межклеточную среду или кровь. Клетками эпидермиса вырабатываются G1, G2 и S кейлоны. При этом G1- кейлон блокирует переход клетки из периода G1 в S; кейлон G2 задерживает клетки в этом периоде; кейлон S блокирует синтез ДНК. Такие же кейлоны обнаружены в других тканях. Вместе с тем, в тканях вырабатываются **антикейлоны**, являющиеся рост стимулирующими факторами. В нормальных физиологических условиях между кейлонами и антикейлонами существует определенное равновесие. При нарушении этого равновесия в сторону увеличения концентрации кейлонов нарушаются процессы регенерации тканей, а при выраженном снижении концентрации кейлонов создаются условия для образования злокачественных и доброкачественных новообразований.

Другими сигнальными молекулами, регулирующими пролиферативную активность клеток, являются цитокины.

Цитокины представляют собой низкомолекулярные полипептиды, вырабатываемые различными клетками (лимфоцитами – лимфокины, макрофагами – монокины и др.). Первоначально было установлено, что они вырабатываются лимфоцитами и макрофагами, а затем выяснилось, что цитокины вырабатываются различными клетками. Однако, в силу того, что почти все цитокины вырабатываются лейкоцитами и действуют на лейкоциты, они были названы интерлейкинами. Цитокины могут оказывать влияние на соседние клетки (**паракринное действие**), на клетку, продуцирующую этот тканевой гормон (аутокринное действие) или подобно гормонам могут всасываться в кровь и действовать на клетки, удаленные от места выработки цитокина (эндокринное действие). Цитокины могут усиливать или ингибировать друг друга и даже приводить к формированию нового эффекта. Среди интерлейкинов различают провоспалительные, противовоспалительные, факторы, вызывающие рост и дифференцировку лимфоцитов, рост мезенхимальных клеток. Так, ИЛ2 усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов, ИЛ4 стимулирует синтез ДНК в В-лимфоцитах, а ИЛ6 усиливает выработку антител В-лимфоцитами. На сегодняшний день известно более 20 видов цитокинов. Важно, что в отличие от гормонов, цитокины практически не попадают в системную циркуляцию и действуют локально. Цитокины не депонируются в клетках, а вырабатываются импульсно (по запросу). Цитокины взаимодействуют друг с другом. При этом, воздействие одного цитокина на клетку вызывает выработку

этой клеткой других цитокинов (явление цитокинового каскада). Особую группу цитокинов составляют **хемокины**, являющиеся цитокинами специального назначения: они привлекают в очаг воспаления лимфоциты и лейкоциты из крови.

Интенсивность пролиферативной активности клеток во многом определяется также факторами роста.

Факторы роста – это полипептиды, которые стимулируют или ингибируют пролиферацию, хемотаксис и дифференцировку клеток. Факторы роста продуцируются неспециализированными клетками, находящимися во всех тканях. Достигая своей цели (**эндокринной, паракринной, аутокринной или интракринной**), они взаимодействуют с рецепторами. Большинство факторов роста оказывают паракринный эффект, достигая цели путем диффузии, или аутокринный эффект. Однако некоторые из них (инсулиноподобный фактор роста) способны оказывать эндокринное действие. Кроме того, известны факторы роста, которые не секретируются и не нуждаются в посредственном рецепторах: они остаются внутри клетки и действуют непосредственно как внутриклеточные мессенджеры, регулируя клеточные функции. Такой эффект называется интракринным.

Наиболее изученными являются инсулиноподобный фактор роста, тромбоцитарный, эпидермальный, фактор роста крови, фактор роста нервов. Инсулиноподобный фактор роста усиливает пролиферацию жировых и соединительнотканых клеток. Тромбоцитарный фактор роста синтезируется и хранится в тромбоцитах и высвобождается при активации тромбоцитов, обусловленной повреждением сосудов. Тромбоцитарный фактор роста участвует в регуляции процессов острого воспаления, заживления ран и образования рубца. Эпидермальный фактор роста вырабатывается в основном слюнными железами и регулирует процессы пролиферации эпителиальных и эндотелиальных клеток. Этот фактор имеет большое значение в малигнизации клеток и канцерогенезе. Фактор роста крови (эритропоэтин) регулирует процессы эритроцитопоэза. Фактор роста нервов синтезируется нервными клетками с растущими аксонами. Этот фактор роста воздействует на рост, метаболизм холинергических нейронов, стимулирует рост аксонов и играет важную роль в прорастании растущих симпатических нервных волокон в органы, которые они иннервируют.

В зависимости от количества, концентрации и комбинации различных факторов роста может меняться интенсивность пролиферативных процессов и дифференцировка. Факторы роста способствуют прохождению клеткой точки рестрикции. При их недостаточности клетка не делится. С возрастом человека происходит старение клетки, что сопровождается снижением ее пролиферативной активности, что обусловлено угнетением выработки факторов роста в тканях. Установлено, что фибробласты плода совершают около 50 делений, у взрослого человека – 40, а у старика – всего 30 делений. В то же время, если в питательную среду без фактора роста поместить эпидермальные клетки, то они совершают около 50 делений, а затем стареют и гиб-

нут. Если же эпидермальные клетки поместить в питательную среду, содержащую фактор роста, то клетки совершают около 150 делений, а затем подвергаются старению.

Интересно, что одни и те же факторы роста стимулируют пролиферацию у одних клеток и ингибируют ее у других

В настоящее время особый интерес вызывают проонкогены и антионкогены, как важнейшие регуляторы пролиферативной активности клеток.

Протонкогены – это гены, кодирующие внутриклеточный белок, обеспечивающий пролиферацию и дифференцировку клеточных популяций. протонкогены могут быть факторами роста или служить рецепторами для факторов роста. **Антионкогены**, напротив, это гены, которые тормозят процессы пролиферации.

Помимо уровня пролиферативной активности на поддержание клеточного гомеостаза существенное влияние оказывает уровень **гибели клеток**. В организме клетки могут гибнуть с помощью некроза или апоптоза. **Некроз** представляет собой длительный процесс гибели клеток, протекающий на фоне выраженной воспалительной реакции.

IV.2. Апоптоз и его регуляция

Апоптоз – это высокорегулируемая форма генетически **запрограммированной смерти клетки** с характерными морфологическими и биохимическими признаками. Клетки, подвергающиеся такой программированной смерти, активно используют генетически контролируемую программу, нацеленную на собственную гибель, совершая тем самым своего рода суицид. Благодаря апоптозу, из организма удаляются поврежденные, завершившие свой жизненный путь или «нежелательные» клетки, при этом без повреждения клеточного микроокружения. Апоптозу подвергаются клетки, инфицированные вирусами, благодаря чему предотвращается их репликация. Образующиеся в результате апоптоза апоптозные тельца быстро фагоцитируются макрофагами.

Таким образом, для апоптоза, в отличие от некроза, характерен ряд специфических признаков. Прежде всего, апоптоз **протекает очень быстро**: всего несколько часов (приблизительно 2,5 часа).

Апоптозу подвергаются **единичные клетки**. При апоптозе **отсутствует воспалительная реакция**, являющаяся характерным маркером некроза. Важной особенностью апоптоза является также то, что, несмотря на тяжелые изменения ядер, это активный процесс, требующий от клетки **больших затрат энергии**. При апоптозе **сохраняются органоиды, так как не происходит разрушение биологических мембран**, в то время как при некрозе наблюдается разрушение мембран, в том числе внутриклеточных, в результате чего высвобождаются лизосомальные ферменты, которые вызывают лизис цитоплазматических структур, а затем и кариолизис. Апоптоз характеризуется

также усилением синтеза РНК и белка, усилением активности ряда внутриклеточных ферментов, в том числе эндонуклеаз, что и ведет к тяжелым изменениям ядерной ДНК с фрагментацией ее на нуклеосомы. Подобные изменения расцениваются как биохимический маркер апоптоза. На этом основаны современные методы ранней морфологической диагностики апоптоза, выявляющие фрагментацию ДНК гистологически и иммуногистохимически.

Иницируют апоптоз многие факторы. К ним относятся различные патогены и токсины, оксидативный стресс, оксид азота, нарушения метаболизма, повреждения ДНК, устранение факторов роста, активация специфических рецепторов, иммунологически опосредованные воздействия.

В клинике внутренних болезней встречаются заболевания, в основе которых лежит либо усиление, либо подавление апоптоза. Так, установлено, что усиление апоптоза обуславливает клинику мышечной атрофии. Кроме того, при СПИДе происходит резкий рост гибнущих лимфоцитов в результате апоптоза, что приводит к лимфопении. Вероятно блокирование апоптоза при СПИДе – реальный путь лечения этого смертельного заболевания.

Угнетение программы клеточной гибели (апоптоза) может быть одним из патогенетических звеньев в развитии опухолевых заболеваний.

V. ОСНОВНЫЕ ПУТИ ВОСПРИЯТИЯ И ПЕРЕДАЧИ ИНФОРМАЦИИ КЛЕТКОЙ

Для нормального функционирования все животные клетки нуждаются в обмене информацией друг с другом, осуществляющемся посредством сигнальных молекул, которые распознаются рецепторами, встроенными в клеточную оболочку. В конечном итоге, белки плазмолеммы изменяют свою пространственную конфигурацию, что обуславливает преобразование внешних сигналов, воздействующих на клетку, во внутриклеточные.

В зависимости от расстояния, на котором действуют сигнальные молекулы, принято различать эндокринное, паракринное, аутокринное воздействие. При **эндокринной сигнализации (дистантное действие)** сигнальные эндокринные клетки вырабатывают гормоны, которые разносятся кровью по организму и воздействуют на клетки-мишени. В ряде случаев клетки выделяют химические соединения (медиаторы), которые быстро разрушаются и поэтому оказывают действие на соседние клетки. Это местное или **паракринное действие**. Иногда, выделяемые клеткой сигнальные молекулы действуют на нее саму и такой эффект называется **аутокринным**. Кроме того, в нервной системе клетки передают сигнальные молекулы (нейромедиаторы) посредством синаптической передачи. Некоторые клетки синтезируют сигнальные молекулы, но не выделяют их во внеклеточный матрикс. Эти сиг-

нальные молекулы действуют на внутриклеточные структуры. Такое действие называется **интракринным**.

Однако в любом случае клетка-мишень реагирует на сигнальные воздействия, благодаря наличию специальных и высокочувствительных белковых рецепторов.

Все клетки живого организма специализированы для выполнения определённых функций, в связи с чем, они обладают характерным набором рецепторов, позволяющим клетке реагировать на те или иные химические сигналы. Важно, что одни и те же химические сигналы могут оказывать различное действие на клетки-мишени. Благодаря тому, что скелетные и сердечные мышечные волокна содержат рецепторы для ацетилхолина, отличающиеся друг от друга по структуре, это вещество (**химический сигнал**) вызывает неодинаковый эффект. Так, ацетилхолин стимулирует сокращение волокон скелетной мышечной ткани, но подавляет сократительную активность сердечной мышечной ткани. Вместе с тем, установлено, что в ряде случаев одни и те же сигнальные молекулы связываются с совершенно одинаковыми рецепторами, но обуславливают развитие неоднозначных реакций у различных клеток-мишеней. Эти наблюдения позволяют сделать заключение, что реакция клеток-мишеней на действие сигнальных молекул может определяться либо специфическим набором рецепторов клеточной поверхности, либо внутриклеточными системами, связанными с этими рецепторами.

Все химические соединения (сигнальные молекулы) можно разделить на водорастворимые (жиронерастворимые) и водонерастворимые (жирорастворимые). В связи с этим, жирорастворимые сигнальные молекулы (например, стероидные гормоны) легко проходят через плазматическую мембрану путём диффузии, а затем связываются со своим специфическим рецепторным белком, локализованным на субклеточных структурах. Присоединение гормона обуславливает изменение структуры рецепторного белка, что позволяет рецептору прочно связываться с определёнными нуклеотидами в гене, который регулируется данным гормоном. В результате связывания комплекса гормон-рецептор со специфическими участками гена активируется его транскрипция.

Все водорастворимые сигнальные химические соединения (нейромедиаторы, пептидные гормоны, многочисленные факторы роста) преодолеть плазматическую мембрану не могут, поэтому они присоединяются к специфическим рецепторным белкам, локализованным на плазмолемме клеток – мишеней. Установлено, что на поверхности одной клетки может располагаться более 100000 рецепторов для конкретной сигнальной молекулы (лиганда). В отличие от внутриклеточных рецепторов, поверхностные рецепторы (рецепторы клеточной поверхности) не регулируют непосредственно экспрессию генов. Они только обеспечивают передачу сигнала через плазматическую мембрану.

Известны два основных пути передачи сигналов в клетку. Оба пути сходны между собой и включают несколько звеньев: сигнальная молекула (первичный посредник) связывается с рецептором, что приводит к активации

белка – преобразователя, передающего сигнал белку–усилителю. Все названные белки являются внутримембранными. Затем фермент – усилитель вызывает образование фосфорилированного предшественника вторичного посредника (мессенджера), который связывается с протеинкиназой, активирующей клеточные реакции. Взаимодействие между рецепторным белком и белком – усилителем (ферментом) регулируется через другой мембранный белок – «G – белок» (GTP – связывающий регуляторный белок), благодаря чему запускаются реакции, изменяющие концентрацию внутриклеточных сигнальных молекул, которые принято называть внутриклеточными посредниками (внутриклеточными медиаторами). Среди внутриклеточных посредников (мессенджеров) наиболее важными являются цАМФ (циклический аденозинмонофосфат) и Ca^{2+} .

Являясь вторичным посредником, **циклический аденозинмонофосфат (цАМФ)** регулирует многие внутриклеточные реакции во всех клетках. Циклический АМФ синтезируется из АТФ ферментом **аденилатциклазой**, которая связана с плазматической мембраной. Вместе с тем, цАМФ легко и быстро разрушается особыми ферментами цАМФ – фосфодиэстеразами и превращается в аденозин-5-ц-монофосфат. Химические сигнальные молекулы, как правило, изменяют концентрацию цАМФ, активируя (или иногда ингибируя) аденилатциклазу. Одна и та же сигнальная молекула может как повышать, так и понижать внутриклеточную концентрацию цАМФ, в зависимости от типа рецептора, с которым она связывается. Различают **стимулирующий G-белок (G_s)**, который активирует аденилатциклазу, и **ингибирующий G-белок (G_i)**, который подавляет активность данного фермента. В эндокринологии описан синдром **Mc Cune – Albright'a**, в основе которого лежит мутация генома G_s – белков, обуславливающая повышенную продукцию цАМФ, что приводит к гиперфункции эндокриноцитов, продуцирующих биологически активные соединения (гормоны). Данный синдром проявляется множественными эндокринопатиями (преждевременное половое созревание, повышенная секреция соматотропного гормона гипофиза – гормона роста), а также гормонов щитовидной железы и надпочечников.

В ряде случаев, при передаче информации в роли усилителя выступает фермент **гуанилатциклаза**, которая превращает внутриклеточный гуанозинтрифосфат (ГТФ) в **циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ)**. В любом варианте, при передаче сигналов, вторичные посредники (цАМФ и цГМФ) активируют неспецифическую протеинкиназу, которая фосфорилирует ряд белков и, благодаря этому, активирует различные клеточные процессы, то есть вызывает ответ клетки на сигнал (например, сокращение, секрецию, репликацию, транскрипцию и др.).

В последние годы появились убедительные данные о том, что **ионы кальция (Ca^{2+})** также действуют как внутриклеточный посредник в разнообразных клеточных реакциях, включая секреторные и пролиферативные процессы.

Связывание сигнальной молекулы с поверхностным рецептором приводит к активации ещё одного внутриклеточного посредника – инозитолтрифос-

фата (ИФ₃), который образуется в плазмолемме в результате быстрого гидролиза некоторых фракций фосфолипидов. В свою очередь инозитолтрифосфат обуславливает освобождение ионов Ca²⁺ из их хранилища внутри клетки, повышая, тем самым, концентрацию последнего в цитоплазме клетки.

Многочисленные сигнальные молекулы реализуют свое действие, как правило, через рецепторные белки (рецепторы), которые представляют собой высокочувствительные белковые молекулы. Рецепторы располагаются на поверхности клетки (поверхностные рецепторы) или внутри клетки на мембранах ядерной оболочки и мембранных органоидов (внутриклеточные рецепторы). Рецепторы специфически взаимодействуют с лигандами (гормонами, медиаторами, факторами роста, цитокинами). Поверхностные рецепторы взаимодействуют с веществами, которые не могут проникнуть через клеточную оболочку внутрь клетки.

Многие из них связаны с внутриклеточными ферментами, под влиянием которых образуются внутриклеточный мессенджер, который изменяет метаболизм или секрецию клетки. **Это каталитические рецепторы.**

Некоторые поверхностные рецепторы при взаимодействии с веществами меняют свою конфигурацию, в результате чего открываются ионные каналы (калиевые, натриевые), что обуславливает формирование электрического заряда. **Это рецепторы, связанные с ионными каналами.**

Некоторые рецепторы связываются с компонентами цитоскелета и обуславливают их сокращение, перераспределение.

Наконец, **рецепторы, связанные с G-белками.** Эти рецепторы являются трансмембранными белками, которые связаны с аденилатциклазой. В результате активации аденилатциклазы индуцируется синтез циклического АМФ, являющегося главным мессенджером клетки.

Наконец, **рецепторы, связанные с G-белками.** Эти рецепторы являются трансмембранными белками, которые связаны с аденилатциклазой. В результате активации аденилатциклазы индуцируется синтез циклического АМФ, являющегося главным мессенджером клетки.

VI. РЕГЕНЕРАЦИЯ КЛЕТОК

Под регенерацией понимается восстановление или обновление структурных элементов организма, направленные на компенсацию дефицита их функции после действия разнообразных повреждающих агентов физической и химической природы, как экзогенных, так и эндогенных. Иначе говоря, под регенерацией понимают обновление структур организма в процессе жизнедеятельности, а также восстановление структур, утраченных в результате патологических процессов. В конечном итоге регенерация направлена на поддержание стационарного состояния тканей, которое достигается сбалансированностью механизмов обновления и убыли клеточных и внутриклеточных элементов.

Восстановление клеток может происходить в естественных условиях и после повреждения. Регенерация клеток (или тканей), протекающая в естественных условиях, называется физиологической. Примером физиологической регенерации является постоянное новообразование клеток эпителия кожи, клеток крови в костном мозге. Восстановление клеток после травмы называется посттравматической или репаративной. Примером репаративной регенерации является восстановление числа клеток крови после кровопотери, печеночных клеток после резекции.

Разные клетки организма оказались человека регенерируют по-разному. В связи с этим все клетки подразделяются на три типа.

Клетки первого типа к моменту рождения или сразу после рождения ребенка достигают высокого уровня дифференцировки, но при этом теряют способность к размножению. Однако в организме отсутствуют источники их новообразования. К таким клеткам относятся кардиомиоциты (сердечные мышечные клетки) и нервные клетки.

Клетки второго типа в нормальных условиях делятся редко, но отличаются большой продолжительностью жизни. Однако при стимуляции, например, после травмы, они, несмотря на специализацию, начинают интенсивно делиться. К таким клеткам относятся гепатоциты (клетки печени), эндокриноциты и экзокриноциты (секреторные клетки эндокринных и экзокринных желез).

Клетки третьего типа являются высоко дифференцированными клетками, которые, выполняя свои определенные функции, постепенно изнашиваются и погибают. Эти клетки не способны размножаться, но в организме имеется механизм их непрерывного новообразования. К таким клеткам относятся кроветворные клетки костного мозга, кожи, слизистых оболочек.

В тех случаях, когда регенерация протекает путем деления существующих клеток, принято говорить о клеточной регенерации.

Вместе с тем, оказалось, что многие клетки (ткани) организма человека способны к внутриклеточной регенерации, которая протекает на субклеточном уровне. Внутриклеточная регенерация заключается в преобразовании субклеточных структур, направленном на поддержание внутриклеточного гомеостаза. Внутриклеточная регенерация также может протекать как в естественных условиях (физиологическая внутриклеточная регенерация), так и после воздействия различных патогенных (повреждающих) факторов (репаративная или посттравматическая внутриклеточная регенерация). Установлено, что внутриклеточная регенерация протекает во всех клетках стереотипно и независимо от этиологического фактора (гипоксия, ожог, токсины, лучевое воздействие, механическая травма и др.). В целом, внутриклеточная регенерация направлена на скорейшую репарацию поврежденных ультраструктур клетки и восстановление оптимального уровня их функциональной активности. Внутриклеточная регенерация может протекать на разных уровнях, в связи с чем, различают молекулярную (например, синтез молекул ДНК в постмитотическом периоде), внутриорганондную (например, увеличение числа крист в митохондриях, расширение канальцев эндоплазматического ретику-

лума) и органоидную (увеличение числа митохондрий, увеличение числа канальцев эндоплазматического ретикулума, увеличение числа лизосом).

Согласно современным представлениям, в некоторых тканях (кроветворная ткань костного мозга, эпителий кожи и др.) имеются особые стволовые клетки, которые являются источником новообразования клеток. Такие клетки регенерируют исключительно по клеточному типу. Некоторые ткани организма человека состоят только из высоко дифференцированных клеток (сердечная мышечная ткань, нервная ткань) и не содержат стволовых и малодифференцированных клеток, поэтому они регенерируют только по внутриклеточному типу. Наконец, имеются ткани, в составе которых содержатся как высоко дифференцированные, так и малодифференцированные клетки (печеночная ткань, гладкомышечная ткань, эпителиальная ткань кишечника), поэтому они могут регенерировать как по клеточному, так и по внутриклеточному типу.

VII. ХАРАКТЕРИСТИКА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Согласно современным представлениям, все ткани нашего организма имеют или имели одну или несколько стволовых клеток. Термин «стволовая клетка» начали использовать очень давно. При этом разные ученые вкладывали в этот термин разное содержание.

Современные эмбриологи называют стволовой клеткой любую клетку, которая может давать начало большому числу разнообразных потомков. Было предположено, что образование такого большого количества специализированных, то есть дифференцированных клеток организма за столь короткое время возможно за счет особой иерархической организации клеточной популяции. Согласно этой концепции в основании каждой популяции находится небольшое количество самоподдерживающихся клеток, то есть стволовых клеток. В свою очередь, стволовые клетки производят большое количество транзиторных клеток, которые со временем дифференцируются и погибают.

Иначе говоря, в быстро обновляющихся тканях (кровь, эпителий кишечника, эпидермис и др.) клеточный и тканевой гомеостаз поддерживается за счет образования большого количества транзиторных клеток, так как стволовые клетки в них часто вступают в митоз.

В тоже время стволовые клетки печени и ряда других органов длительное время находятся в состоянии покоя и только в случае крайнего истощения пула дифференцированных клеток принимают участие в их восстановлении.

Установлено, что стволовые клетки могут делиться по-разному. В одних случаях стволовая клетка делится на две новые стволовые клетки, которые идут на поддержание популяции стволовых клеток. В других случаях стволовая клетка делится, в результате чего образуется одна стволовая клетка и одна транзиторная (коммитированная), либо (редко) две транзиторные клетки.

По мере накопления данных возникла потребность в систематизации стволовых клеток.

Вейгер и Вейсман предложили классифицировать стволовые клетки по способности продуцировать клеточные линии на следующие типы:

1. тотипотентные стволовые клетки – это клетки, способные дать начало всему эмбриону;

2. плюрипотентные стволовые клетки – это клетки, образующие все клетки эмбриона;

3. мультипотентные стволовые клетки – это клетки, дающие начало группе клеточных линий;

4. олигопотентные стволовые клетки – это клетки, дающие начало более ограниченному числу клеточных линий;

5. унипотентные стволовые клетки – это клетки, дающие только один тип клеток.

В 2004 году Рао предложил механистическую систему классификации стволовых клеток, согласно которой принято выделять 4 типа: эмбриональные, фетальные, взрослые и специфические для разных тканей.

В целом биологическое значение стволовых клеток заключается в том, что они играют центральную роль в организации многоклеточных организмов. Кроме того, стволовые клетки обеспечивают клеточный гомеостаз. Наконец, стволовые клетки являются пролиферативным резервом органов и тканей, то есть обеспечивают их регенерацию.

Таким образом, в составе ткани могут находиться два типа клеток: стволовые и дифференцированные, которые существенно отличаются друг от друга.

Стволовые клетки **небольших размеров** с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением. В их цитоплазме содержится небольшое количество общих органоидов.

Прежде всего, стволовые клетки составляют **самоподдерживающуюся популяцию**. Иначе говоря, они поддерживают численный состав своей популяции. В настоящее время активно накапливаются данные о наличии генов, которые необходимы для самоподдержания стволовых клеток.

Стволовые клетки представляют собой популяцию клеток с **высоким пролиферативным потенциалом**, но делятся редко.

Продолжительность жизни стволовых клеток неодинакова. Одни стволовые клетки живут на протяжении всей жизни человека. Другие стволовые клетки функционируют только в определенном интервале. Например, фетальные гемопоэтические стволовые клетки или герминативные стволовые клетки яичников млекопитающих самоподдерживаются только во время эмбриогенеза, а уже к моменту рождения самоподдержание этих клеток завершается.

Стволовые клетки **способны к старению**, что сопровождается нарушением их функций. В основе старения стволовых клеток лежит накопление повреждений в молекулах ДНК.

Взрослые стволовые клетки нельзя считать недифференцированными, но они, несомненно, более дифференцированы, чем эмбриональные, менее дифференцированы, чем клеточные линии, которым они дают начало. Иначе

говоря, уровень дифференцировки стволовых клеток определяется тем микроокружением, в котором они находятся.

Установлено, что **при дифференцировке** у мультипотентных стволовых клеток постепенно сужается спектр потенциалов продуцировать разные линии клеток, что обусловлено снижением уровня экспрессии определенных генов, ассоциированных с отдельной клеточной линией. В каждой линии экспрессируются определенные гены, характерные для этой линии, и подавляется экспрессия генов, характерных для других линий клеток. В настоящее время принято считать, что стволовые клетки экспрессируют на низком уровне очень большое число генов, а в коммитированных потомках экспрессируется только часть генов. Иначе говоря, стволовые клетки могут дифференцироваться в разных направлениях.

Взрослые стволовые тканевые клетки обладают **специфичностью**, что проявляется, прежде всего, различием транскрипционного профиля, что обусловлено, скорее всего, тем, что они находятся в разных тканевых нишах, а, следовательно, регулируются по-разному.

Для стволовых клеток характерен **аутосинтетический тип обмена веществ**, то есть они синтезируют вещества только для собственных нужд, в том числе для самоподдержания.

Как правило, стволовые клетки **устойчивы к повреждающим факторам**. Это обусловлено тем, что в них преобладает плотно упакованный хроматин (гетерохроматин) в период митотического покоя. Кроме того, в большинстве случаев стволовые клетки защищены местоположением (например, стволовые клетки эпидермиса лежат на дне эпидермальных гребешков, эпителии кишечника – в криптах, кроветворные стволовые клетки находятся в костях). В тоже время стволовые клетки, как правило, проявляют высокую чувствительность к действию различных видов ионизирующего излучения.

Стволовые клетки являются **пролиферативным резервом** при регенерации тканей. Например, при значительной потере крови активируется пролиферация стволовых клеток.

Для тканевых стволовых клеток характерна **гетерогенность**. Так, установлено, что стволовые клетки дорсального эпидермиса мыши состоят из отдельных субпопуляций, различающихся по радиочувствительности. Гемопозитические стволовые клетки, так же как и эпидермальные, различаются по величине своего пролиферативного потенциала. По мнению многих исследователей, гетерогенность стволовых клеток зависит от специфического микроокружения.

VIII. РЕАКЦИЯ КЛЕТОК НА ВОЗДЕЙСТВИЕ

В процессе жизнедеятельности организма его клетки постоянно подвергаются воздействию различных экзогенных и эндогенных факторов. Действие этих факторов обуславливает развитие компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на поддержание оптимального уровня функциональной активности клетки. Дело в том, что любой фактор всегда приводит к

какому-то, пусть даже незначительному повреждению той или иной субклеточной структуры, что сопровождается функциональными нарушениями. При этом, в клетке первоначально в результате подавления реакций окислительного фосфорилирования нарушается синтез соединения АТФ, аккумулирующего энергию, увеличивается потребление кислорода, усиливается протеолиз, подавляются синтетические процессы, в том числе рибосомальной РНК. Действие неблагоприятных факторов сопровождается также повреждением органоидного аппарата. Канальцы эндоплазматического ретикулаума подвергаются вакуолизации, в них уменьшается число рибосом, что указывает на угнетение синтетических процессов. Структуры внутриклеточного сетчатого аппарата также подвергаются вакуолизации и распаду. Митохондрии сморщиваются и уменьшаются в размерах, в них уменьшается число крист. В результате нарушения синтеза белков, в том числе белков для веретена деления, пролиферативная активность клеток снижается.

Действие сильных неблагоприятных факторов существенно усугубляет вышеперечисленные изменения на субклеточном уровне, в результате чего эти изменения приобретают необратимый характер, что обуславливает в конечном итоге гибель клетки.

Однако, при действии «слабых» и «умеренных» по интенсивности и продолжительности действия повреждающих факторов в клетке разворачивается программа репарации, направленная на восстановление поврежденных внутриклеточных структур и их функций. В основе этих компенсаторно-приспособительных реакций лежит, так называемая, **внутриклеточная регенерация**. Внутриклеточная регенерация представляет собой сложный процесс, обеспечивающий постоянство «внутриклеточного гомеостаза» и протекающий как в естественных условиях (**физиологическая внутриклеточная регенерация**), так и после воздействия различных патогенных факторов (**репаративная внутриклеточная регенерация**). Установлено, что внутриклеточная регенерация протекает во всех клетках стереотипно и не зависимо от этиологического фактора (гипоксия, ожог, токсические агенты, лучевое воздействие, механическая травма и др.). Наблюдаемые при этом особенности внутриклеточной регенерации носят скорее количественный характер, а не качественный. В целом, внутриклеточная регенерация направлена на скорейшую репарацию поврежденных ультраструктур клетки и восстановление оптимального уровня их функциональной активности. Внутриклеточная регенерация может протекать на разных уровнях, в связи с чем, различают **молекулярную** (например, синтез молекул ДНК в постмитотическом периоде), **внутриорганоидную** (например, увеличение числа крист в митохондриях, расширение канальцев эндоплазматической сети) и **органоидную** (увеличение числа митохондрий, увеличение числа рибосом, увеличение числа лизосом) внутриклеточную регенерацию.

СПИСОК
рекомендуемой литературы
для углубленного изучения материала

1. Албертс Б., Брейн Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки. В 3-х т. / Пер. с англ. – М.: Мир, 1994.
2. Алов И.А., Брауде А.И., Аспиз М.Е. Основы функциональной морфологии клетки. – М.: Медицина, 1969. – 342 с.
3. Архипенко В.И., Маленкова А.Г. Структура и функции межклеточных контактов. – Киев, 1982. – 168 с.
4. Биология стволовых клеток и клеточные технологии. Том 1 / Под ред. М.А. Пальцева. – М.: ОАО «Издательство Медицина», издательство «Шико», 2009. – 272 с.
5. Биология стволовых клеток и клеточные технологии. Том 2 / Под ред. М.А. Пальцева. – М.:ОАО «Издательство Медицина», издательство «Шико», 2009. – 456 с.
6. Болдырева А.А. Введение в биомембранологию. – М.: МГУ, 1990.– 208 с.
7. Воложин А.И., Субботин Ю.К. Адаптация и компенсация – универсальный биологический механизм приспособления. – М., 1987. – 177 с.
8. Гистология (введение в патологию) / Под. ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.А. Челышева. – М.: ГЭОТАР. 1997. – 960 с.
9. Гордеева О.Ф., Мануилова Е.С., Гривенников И.А. Характеристика плюрипотентной популяции на начальных стадиях дифференцировки эмбриональных стволовых клеток в культуре // Доклады РАН. – 2002. – Т.386. – С. 555-558.
10. Грин Н., Стаут У., Тейлор Д. Биология. В 3-х т. Т.1 / Пер. с англ. – М.: Мир, 1990. – 368с.
11. Де Дюв Кристиан. Путешествия в мир живой клетки. – М.: Мир, 1987. – 256 с.
12. Долгих М.С. Возможности генной терапии, ее методы, объекты и перспективы // Успехи совр. биологии. – 2004. – Т.124., №2. – С. 123-144.
13. Егоров Е.Е. Теломеры, теломерная ДНК, хромосомы // Биологические мембраны. – 2001. – Т.18. – С. 240-247.
14. Егоров Е.Е.Теломераза и канцерогенез. – В кн.: Клиническая онкогематология / Под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2007, 2007. – С.126-140.
15. Еифанова О.И., Терских В.В. Покоящиеся клетки. – М., 1983. – 187с.
16. Зенгбуш Л. Молекулярная и клеточная биология. В 3-х т. – М.: Мир,1982.
17. – Иммунология. В 3-х т. Т. 1. / Пер. с англ. / Под. ред. У.Пола. – М.: Мир, 1988. – 476 с.
18. Катинас Г.С., Назарова Л.В. Цитология. – СПб: Диан, 1999. – 112 с.
19. Кветной И.М., Ингель И.Э. Гормональная функция неэндокринных клеток: роль нового биологического феномена в регуляции гомеостаза // Бюл. экспер. биол. мед. – 2000. – Т.130., №11. – С.483-487.
20. Мембраны и болезнь / Под. ред. Л. Болес. – М., 1980. – 408 с.

21. Недоспасов С.А., Лаврик И.Н. Механизмы активации программируемой клеточной гибели через рецепторы смерти / Канцерогенез: под ред. Д.Г. Заридзе. – М.: Медицина, 2004. – С.168-179.
22. Пальцев М.А. Медицина XXI века в свете клеточной биологии // Вестник РАМН. – 2004. – №2. – С.3-14.
23. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. – М.: Медицина, 2003. – 224с.
24. Паюшина О.В., Буеверова Э.И., Сатдыкова Г.П. Сравнительное исследование мезенхимных стволовых клеток, выделенных из костного мозга и эмбриональной печени мыши и крысы / Изв. РАН. Сер биол. – 2004. – №6. – С.659-664.
25. Попов Б.В. Введение в клеточную биологию стволовых клеток: Учебно-методическое пособие / Б.В.Попов. – СПб: Спецлит, 2010. – 319с.
26. Программированная клеточная гибель / Под. ред. В.С.Новикова, – СПб, 1986. – 277с.
27. Рецепторы клеточных мембран для лекарств и гормонов. / Под. ред. Р.У. Штраубе, М.,1983. – 367с.
28. Руководство по цитологии. В 2-х т. М. – Л.: Наука, 1965.
29. Трансформированная клетка / Под. ред. И.Л.Камерона, – Киев, 1985. – 382 с.
30. Урываева И.В. Репликативный потенциал гепатоцитов и стволовые клетки печени // Изв. РАН. Сер. Биол. – 2001. – №6. – С.738-744.
31. Фултон А. Цитоскелет. Архитектура и хореография клетки. – М., 1987. – 118 с.
32. Хэм А., Кормак Д. Гистология. В 5-ти т. / Пер. с англ. – М.: Мир, 1982. – Т.1. – 272 с.
33. Фаллер Дж.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей. Пер. с англ. – М.: Бином-Пресс, 2003. – 272 с.
34. Ченсов Ю.С. Общая цитология. – М.: МГУ, 1984. – 350 с.
35. Чертков И.Л., Гуревич О.А. Стволовая кроветворная клетка и ее микроокружение / Чертков И.Л. – М.: Медицина, 1984. – 236 с.
36. Шелкунов С.И. Основные принципы клеточной дифференцировки. – М.: Медицина, 1977. – 256 с.
37. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. – 1997. – №5. – С.7-14.

ТЕСТЫ И СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

+ К главе I

1. На гистологическом препарате видна структура, представляющая собой тяж, состоящий из цитоплазмы и большого числа ядер. К какой форме организации живого относится эта структура?

2. На гистологическом препарате видна ткань. Между разнообразными клеточными элементами лежат многочисленные тонкие и толстые волокна. К какой форме организации живого они относятся?

3. На гистологическом препарате видны две структуры. Одна (А) представляет собой скопление цитоплазмы, с поверхности покрытая оболочкой, а в центре располагается ядро. Другая структура (Б) имеет округлую форму, содержит большое количество цитоплазмы, с поверхности покрыта оболочкой, а в центре лежат 7 ядер. К каким формам организации живого относятся эти гистологические структуры?

4. В соединительной ткани между многочисленными клетками располагается вещество, которое может при определенных обстоятельствах менять свою консистенцию: от жидкой до уплотненной. К какой форме организации живого относится это вещество?

5. На гистологическом препарате семенника видны многочисленные клетки округлой формы с цитоплазматическими отростками, по которым цитоплазма из одной клетки может переходить в цитоплазму другой клетки. К какой форме организации живого относятся эти клетки?

6. Все ответы верны, кроме

К формам организации живого вещества относятся:

А. симпласт

В. митохондрия

С. синцитий

Д. внеклеточный матрикс

7. Все ответы верны, кроме

Для симпласта характерны следующие признаки:

А. наличие многочисленных ядер

В. между ядрами сохранились цитоплазматические мостики

С. наличие большого количества цитоплазмы

Д. содержание в ядрах диплоидного набора хромосом

8. Все ответы верны, кроме

К формам организации живого относятся:

- А. вирусы
- В. аморфное вещество
- С. волокна
- Д. симпласт

9. Все ответы верны, кроме

К формам организации живого относятся:

- А. синцитий
- В. симпласт
- С. вирусы
- Д. внеклеточный матрикс

10. Найти правильный ответ:

Наибольшее содержание гликозаминогликанов характерно для:

- А. волокна
- В. синцитий
- С. симпласт
- Д. аморфное вещество

К главе II

II.1 – II.6

11. На электронограмме виден контакт двух клеток, представляющий собой скопление между контактирующими поверхностями электронноплотного вещества, содержащего тонкие микрофиламенты. Со стороны цитоплазмы в области контакта также располагается электронноплотное вещество. Какой это межклеточный контакт?

12. Между двумя клетками лежит небольшое пространство (2-4нм), а в плазмолемме обеих клеток в области контакта белковые комплексы формируют гидрофильные каналы, соединяющие цитоплазмы этих клеток. Какой это межклеточный контакт?

13. Две клетки контактируют друг с другом с помощью поверхностных специфических рецепторов. Со стороны цитоплазмы в области контакта располагается скопление актиновых микрофиламентов. К какому типу межклеточных контактов относится этот контакт?

14. В области контакта двух клеток сформировался сложный контакт. В одних участках контакта (А) между контактирующими поверхностями образуется щелевидное пространство шириной 15-20нм, которое заполнено бесструктурным веществом с низкой электронной плотностью. В других участках контакта (В) плазмолемма одной клетки входит в углубления плазмолеммы другой клетки. При этом, щелевидное пространство между клеточными поверхностями (шириной 15-20 нм) также заполнено веществом с низкой электронной плотностью. Какие это межклеточные контакты?

15. У ребенка первого года жизни установлена задержка морфофункционального становления (созревания) межклеточных контактов, в том числе между эпителиальными клетками. К каким последствиям может привести эта патология?

16. За пределами цитоплазмы находятся ионы, концентрация которых внутри клетки больше, чем снаружи. Возможно ли проникновение этих ионов в клетку? Если возможно, то каков механизм?

17. За пределами цитоплазмы находятся ионы, концентрация которых внутри клетки меньше, чем снаружи. Возможно ли проникновение этих ионов в клетку? Если возможно, то каков механизм?

18. К клеточной поверхности подошла частица органического вещества. Каков возможный механизм поступления этого вещества в клетку?

19. На гистологическом препарате видны клетки, на поверхности одних из них расположены многочисленные микроворсинки, а на поверхности других – сформирована щеточная каемка. Какую функцию выполняют эти клетки?

20. Известно, что большинство органоидов клетки в своем составе содержат биологическую мембрану. В то же время биологические мембраны имеют единый план строения. Чем можно объяснить специфичность функций различных органоидов?

21. Если одну живую клетку (А) поместить в гипертонический раствор, а другую (В)- в гипотонический раствор, то в каком случае клетка будет набухать и почему?

22. Если одну живую клетку (А) поместить в гипертонический раствор, а другую (В)- в гипотонический раствор, то в каком случае клетка будет сморщиваться и почему?

23. Известно, что мембранные белки могут активно перемещаться в пределах липидного слоя. С чем это связано?

24. Известно, что биологическая мембрана обладает избирательной проницаемостью. На чем основано это положение?

25. Найти правильный ответ

Для межклеточного контакта типа «десмосома» характерно:

- A. образует ионные каналы
- B. является самым прочным контактом
- C. формирует транспортные пути
- D. формирует гидрофильные каналы, соединяющие цитоплазмы двух клеток

26. Все ответы верны, кроме

Для межклеточного контакта типа «десмосома» характерно:

- A. в области контакта по обе стороны плазмолеммы концентрируется электронноплотное вещество
- B. является самым прочным контактом
- C. формируют многочисленные ионные каналы
- D. в области контакта в цитоплазме концентрируются актиновые микрофиламенты

27. Все ответы верны, кроме

Для биологической мембраны характерно:

- A. наличие двойного липидного слоя
- B. обладает избирательной проницаемостью
- C. наличие сплошного протеинового слоя
- D. способность к самозамыканию

28. Все ответы верны, кроме

Для биологической мембраны характерно:

- A. содержит двойной протеиновый слой
- B. обладает подвижностью
- C. обладает избирательной проницаемостью
- D. способность к самозамыканию

29. Все ответы верны, кроме

Для биологической мембраны характерно:

- A. содержит рецепторные белки
- B. содержит ферменты
- C. содержит двойной липидный слой
- D. содержит слой полисахаридов

30. Все ответы верны, кроме

Биологическая мембрана выполняет следующие функции:

- А. барьерная
- В. транспортная
- С. обеспечивает движение гиалоплазмы
- Д. разграничительная

31. Все ответы верны, кроме

Клеточная поверхность включает в себя:

- А. кортикальный слой цитоплазмы
- В. внеклеточный матрикс
- С. гликокаликс
- Д. плазмолемма

32. Все ответы верны, кроме

Для гликокаликса характерно:

- А. содержит гликопротеиды
- В. формирует высокий отрицательный электрический заряд на поверхности
- С. содержит белки-ферменты
- Д. содержит липидный слой

32а. Между двумя контактирующими клетками лежит щелевидное пространство шириной 15-20нм, которое заполнено бесструктурным веществом с низкой электронной плотностью. Какой это межклеточный контакт?

К главе II.7

33. Экспериментально в клетке разрушены митохондрии. Гипотетически возможно ли проникновение в эту клетку веществ по типу активного транспорта и почему?

34. Гистохимическими методами в цитоплазме клетки обнаруживаются вещества, которые могут исчезать и вновь накапливаться в клетке. Что это за вещества?

35. В цитоплазме пигментных клеток кожи под влиянием ультрафиолетовых лучей появляются пигментные гранулы. К каким структурным элементам клетки относятся эти гранулы?

36. В железистых клетках постоянно образуются гормональные вещества, которые затем выводятся из клетки и вовлекаются в процессы регуляции

метаболических процессов. К каким структурным элементам относятся эти вещества?

37. Перед Вами три гистологических препарата. На одном (А) видны клетки с хорошо развитыми ресничками, на другом (Б)- клетки содержат многочисленные микроворсинки, а на третьем (В)- клетки имеют длинный отросток (жгутик). Какая из этих клеток специализируется на процессе всасывания?

38. Перед Вами три гистологических препарата. На одном (А) видны клетки с хорошо развитыми ресничками, на другом (Б)- клетки содержат многочисленные микроворсинки, а на третьем (В)- клетки имеют длинный отросток (жгутик). Какая из этих клеток является активно подвижной?

39. В клетке содержатся многочисленные органоиды. Одни органоиды (А) могут встречаться в различных типах клеток, а другие (Б) – характерны только для одного типа клеточных элементов. К какому типу относятся эти органоиды?

40. На электронограмме клетка, цитоплазма которой содержит многочисленные каналцы гранулярной эндоплазматической сети и митохондрии. Что можно сказать об основной функции этой клетки?

41. На электронограмме клетка, цитоплазма которой содержит многочисленные каналцы гранулярной эндоплазматической сети и митохондрии. Что секретирует эта клетка?

42. В живой клетке постоянно происходит перемещение различных веществ и органоидов. Какие структурные элементы клетки участвуют в этом процессе?

43. Некоторые клетки организма способны к активному перемещению. Какие структуры клетки участвуют в этом процессе?

44. На электронограмме видно, что на свободной поверхности клетки имеется 10 пар микротрубочек: одна пара располагается в центре, а 9 пар – на периферии. Что это за структуры?

45. На электронограмме видно, что в цитоплазме клетки содержатся многочисленные каналцы агранулярной эндоплазматической сети и митохондрии. Что можно сказать об основной функции этой клетки?

46. Под влиянием гепатотропного яда (четырёххлористого углерода) нарушена целостность лизосом клеток печени (гепатоцитов). Как это отразится на жизнеспособности клетке?

47. При электронной микроскопии в клетки выявлены структуры неправильной формы, с поверхности покрытые биологической мембраной и содержащие фрагменты митохондрий и канальцев эндоплазматического ретикулула. Как называются эти структуры?

48. Специальным методом из клетки удален аппарат Гольджи. Как это отразится на функции клетки?

49. Специальным методом нарушена структура рибосом клетки. Какая функция клетки будет нарушена в первую очередь?

50. С помощью колхицина в клетке разрушены микротрубочки и микрофиламенты. Как это отразится на функции клетки?

51. При электронной микроскопии установлено, что в цитоплазме клетки содержатся крупные митохондрии с увеличенным числом крист, канальцы гранулярной и агранулярной эндоплазматической сети расширены, много свободных рибосом. Что можно сказать о состоянии клетки?

52. Клетка специализируется, в основном, на секреции белковых молекул. Какой тип эндоплазматической сети будет лучше всего развит в этой клетке?

53. Какой тип эндоплазматической сети будет лучше всего развит в клетках коры надпочечников, специализирующихся на секреции стероидных (белковых) гормонов?

54. При определенных обстоятельствах в клетке произошло увеличение числа первичных лизосом. Что является источником их новообразования?

55. Вскоре после травмы в области раневой поверхности появляются клетки с многочисленными и первичными и вторичными лизосомами. Каково предназначение этих клеток?

56. Под влиянием умеренной гипоксии в клетке произошло увеличение числа митохондрий. Что явилось источником новообразования митохондрий?

57. Перед Вами электронограммы двух эпителиальных клеток, одна из которых выполняет в основном покровную функцию, а другая- секреторную.

По каким морфологическим критериям можно отличить секреторную эпителиальную клетку?

58. При электронной микроскопии обнаружили, что в одной клетке (А) содержится обильная гранулярная эндоплазматическая сеть, многочисленные митохондрии, клеточный центр, а в другой клетке (В)- много первичных и вторичных лизосом, многочисленные митохондрии и аутофагосомы. Какие функции выполняют эти клетки?

59. На микрофотографии видна клетка, на апикальной поверхности которой видны тонкие цитоплазматические выросты, покрытые плазмолеммой. Как называются эти структуры и каково их предназначение?

60. Известно, что для мышечного сокращения необходимо присутствие большого количества кальция. В каких структурах мышечной клетки депонируется кальций?

61. В состав внутриклеточных биологических мембран входят белки. Где синтезируются мембранные белки?

62. Иногда в клинике встречаются случаи врожденной недостаточности лизосомальных ферментов клетки. Какова судьба этих клеток и почему?

63. Все ответы верны, кроме

Цитоскелет осуществляет следующие функции:

- А. определяет форму клетки
- В. определяет характер движения клетки
- С. определяет уровень метаболических процессов
- Д. участвует во внутриклеточном перемещении органоидов

64. Все ответы верны, кроме

Для клеточного центра характерно:

- А. содержит две центриоли
- В. каждая центриоль состоит из 9 групп микротрубочек
- С. участвует в делении клетки
- Д. содержится во всех клетках

65. Все ответы верны, ~~кроме~~

Синтез белка на экспорт осуществляется в клетке в:

- А. гранулярной эндоплазматической сети
- В. в рибосомах
- С. в митохондриях
- Д. в агранулярной эндоплазматической сети

66. Все ответы верны, кроме

Синтез белка на внутриклеточные нужды осуществляется в:

- А. гранулярной эндоплазматической сети
- В. агранулярной эндоплазматической сети
- С. рибосомах
- Д. аппарате Гольджи

67. Все ответы верны, кроме

К синтетическому аппарату клетки относятся:

- А. рибосомы
- В. митохондрии
- С. агранулярная эндоплазматическая сеть
- Д. внутриклеточный аппарат Гольджи

68. Все ответы верны, кроме

Для агранулярной эндоплазматической сети характерно:

- А. наличие биологической мембраны
- В. осуществляет транспортную функцию
- С. здесь осуществляется синтез белков
- Д. контактирует с клеточной оболочкой

69. Найти правильный ответ

Для митохондрий характерно:

- А. здесь осуществляется синтез АТФ
- В. здесь синтезируются белки для экспорта
- С. здесь осуществляется гидролитическое расщепление поглощенных веществ
- Д. содержат цис-полюс и транс-полюс

70. Найти правильный ответ

Для гранулярной эндоплазматической сети характерно:

- А. наличие биологической мембраны
- В. здесь осуществляется синтез АТФ
- С. здесь осуществляется синтез липидов
- Д. является источником образования лизосом

71. В большинстве клеток в процессе метаболизма образуются шлаки, которые затем выводятся из организма. К каким структурным элементам клетки относятся эти вещества?

72. Все ответы верны, кроме

Для лизосом характерно:

- А. содержание кислой фосфатазы
- В. образуется за счет аппарата Гольджи
- С. наличие биологической мембраны
- Д. является энергетическим аппаратом клетки

73. Найти правильный ответ

Для лизосом характерно:

- А. содержат гидролитические ферменты
- В. содержат кристы
- С. содержат немногочисленные рибосомы
- Д. содержат двойную биологическую мембрану

74. Все ответы верны, кроме

Для аппарата Гольджи характерно:

- А. содержит канальцы и уплощенные мембраны
- В. наличие цис-полюс
- С. является источником образования лизосом
- Д. здесь осуществляется синтез АТФ

75. Найти правильный ответ

Для внутриклеточного аппарата Гольджи характерно:

- А. является источником образования лизосом
- В. содержит двойную биологическую мембрану
- С. участвует в регуляции пролиферативной активности клетки
- Д. здесь осуществляется синтез АТФ

76. Все ответы верны, кроме

К цитоскелету относятся:

- А. микроворсинки
- В. микротрубочки
- С. промежуточные филаменты
- Д. микрофиламенты

77. Все ответы верны, кроме

Для аппарата Гольджи характерно:

- А. содержит канальцы и уплощенные мембраны
- В. наличие цис-полюс
- С. является источником образования лизосом
- Д. здесь осуществляется синтез АТФ

78. Найти правильный ответ

К энергетическому аппарату клетки относится:

- A. агранулярная эндоплазматическая сеть
- B. лизосомы
- C. митохондрии
- D. аппарат Гольджи

79. Найти правильный ответ

К аппарату внутриклеточного переваривания относятся:

- A. аппарат Гольджи
- B. лизосомы
- C. митохондрии
- D. гранулярная эндоплазматическая сеть

80. Все ответы верны, кроме

Для митохондрий характерно:

- A. наличие двойной биологической мембраны
- B. наличие крист
- C. наличие рибосом
- D. наличие цис-полюса и транс-полюса

К главе II.8

81. Специальным методом нарушена структура ядрышка. Какая основная функция клетки будет нарушена?

82. В ядрах эпителиальных клеток кожи человека не обнаружен половой хроматин. Мужчине или женщине принадлежат эти клетки?

83. В судебно-медицинскую генетическую лабораторию поступили на анализ клетки от двух организмов. Одни из них (А) имели кариотип 46 хромосом, а другие (В) - 44. Какой тип клеток принадлежал человеку?

84. На электронограмме в ядре клетки виден хроматин в виде мелкозернистых темно окрашивающихся структур, расположенных преимущественно по периферии нуклеоплазмы. К какому типу относится данный хроматин?

85. Экспериментально в клетке разрушили белки гистоны. Как это отразится на жизнедеятельности клетки?

86. Все ответы верны, кроме

Для интерфазы клеточного цикла характерно:

- А. наличие премитотического периода
- В. наличие митотического периода
- С. наличие синтетического периода
- Д. наличие пресинтетического периода

87. Все ответы верны, кроме

Для синтетического периода интерфазы клеточного цикла характерно:

- А. продолжается от 8 до 12 часов
- В. происходит репликация хромосом
- С. происходит синтез ДНК
- Д. происходит синтез белков-тубулинов для веретена деления

88. Все ответы верны, кроме

Для ядра соматической клетки человека характерно:

- А. наличие ядерной оболочки
- В. содержит гаплоидный набор хромосом
- С. содержит ДНК
- Д. содержит белки-гистоны

89. Все ответы верны, кроме

Для ядра клетки характерно:

- А. наличие одного или нескольких ядрышек
- В. содержит гетерохроматин
- С. содержит нуклеосомы
- Д. содержит клеточный центр

➤ **К главам III-VIII**

90. На гистологическом препарате видна делящаяся соматическая клетка человека на стадии анафазы. Сколько хромосом входит в состав каждой дочерней звезды?

91. В клетке экспериментально блокировали белки-гистоны. Какая структура клетки при этом изменится?

92. В митохондриях клетки экспериментально блокировали процесс фосфорилирования нуклеотидов. Как это отразится на жизнедеятельности клетки?

93. В клетке экспериментально блокировали фермент ДНК-полимеразу. Какие процессы в клетке будут нарушены в первую очередь?

94. В клетке экспериментально блокировали фермент ДНК-полимеразу. В какой период жизненного цикла клетки страдают?

95. Во многих органах человека имеются полиплоидные клетки. Например, большое количество клеток печени (гепатоцитов) являются тетраплоидными. Каков механизм полиплоидии?

96. Образовавшаяся в результате деления клетка вышла в G₀-период. Какова возможная судьба этой клетки?

97. Образовавшаяся в результате деления клетка вышла в G₀-период. Может ли клетка вернуться в G₁-период?

98. Если препаратом-цитостатиком блокировать синтетический период жизненного цикла клетки, то как это отразится на состоянии клетки?

99. Известно, что некоторые клетки организма человека могут выходить из G₀-периода, а другие- нет. От чего это зависит?

100. В клетке видны фигуры двух дочерних звезд. Какая это фаза митотического цикла?

101. Специальным методом определили, что в ядре интерфазной клетки, имеющим нормальные размеры, содержится удвоенное количество ДНК. В каком периоде клеточного цикла находится данная клетка?

102. В профазе митоза исчезает ядрышко. Каков механизм этого явления и какую при этом роль играет ядрышковый организатор?

103. Установлено, что клетки определенного типа в условиях культивирования не реагируют на введенный в среду гормон. С чем это связано?

104. Известно, что одни клетки организма человека могут регенерировать преимущественно по клеточному типу, а другие- по внутриклеточному типу. С чем это связано?

105. При электронной микроскопии установлено, что в одной клетке (А) в цитоплазме содержится повышенное количество митохондрий, канальцев гранулярной эндоплазматической сети и канальцев и цистерн аппарата Гольджи, а в другой клетке (В) митохондрии набухшие, канальцы гранулярной

эндоплазматической сети расширены. В каком случае имеются признаки внутриклеточной органоидной регенерации?

106. При электронной микроскопии установлено, что в одной клетке (А) в цитоплазме содержится повышенное количество митохондрий, канальцев гранулярной эндоплазматической сети и канальцев и цистерн аппарата Гольджи, а в другой клетке (В) митохондрии набухшие, канальцы гранулярной эндоплазматической сети расширены. В каком случае имеются признаки внутриклеточной внутриорганойдной регенерации?

107. Известно, что большинство клеток организма человека имеют непродолжительное время жизни (от нескольких часов до нескольких недель или лет). За счет чего происходит новообразование этих клеток?

108. В организме имеются малодифференцированные клетки, которые могут развиваться в разных направлениях. Как называются эти клетки?

109. Известно, что клетка может адаптироваться к действию неблагоприятных факторов и сохранять при этом свои функции. Каков механизм этого явления?

110. Является постулатом положение о том, что для нормального функционирования тканей и органов организма человека необходимо поддержание количественного и качественного состава различных популяций клеток. Чем регулируется постоянство количества и качественного состава клеток?

111. Установлено, что стволовые клетки полностью исчезнуть из организма человека не могут. Каков механизм самоподдержания популяции стволовых клеток?

112. Известно, что стволовые клетки характеризуются повышенной устойчивостью к действию неблагоприятных факторов. С чем это связано?

(повышенное содержание неактивного гетерохроматина и защитные факторы)

113. На определенной стадии эмбриогенеза у зародыша можно выделить клетки, которые могут дать начало целому организму. Как называются эти клетки?

114. В эпителиальных клетках организма человека зарегистрировано явление апоптоза. К чему это может привести?

115. Экспериментально удалось блокировать в клетке АТФ-синтазу. Как это отразится на жизнедеятельности клетки?

116. Многие клетки организма человека вырабатывают биологически активные соединения (цитокины, гормоны), некоторые из которых (А) могут оказывать воздействие на соседнюю клетку, а другие (В)- действуют на саму клетку, которая их синтезировала. В каком случае имеет место паракринный эффект?

117. Многие клетки организма человека вырабатывают биологически активные соединения (цитокины, гормоны), некоторые из которых всасываются в кровь и оказывают влияние на клетки, расположенные на определенном расстоянии от источника образования. Как называется такой эффект?

118. Установлено, что взрослые тканевые стволовые клетки обладают специфичностью. С чем это связано?

119. С целью восстановления миокарда выделенные стволовые клетки печени ввели в область постинфарктного повреждения сердечной мышечной ткани. Однако ожидаемого эффекта не получили. Как это можно объяснить?

120. Многие клетки организма человека вырабатывают биологически активные соединения (цитокины, гормоны), некоторые из которых не выделяются за пределы клетки и взаимодействуют с внутриклеточными рецепторами. Как называется такой эффект?

121. Известно, что в тканях вырабатываются такие тканевые гормоны как кейлоны и антикейлоны. Если искусственно нарушить равновесие между этими гормонами в пользу антикейлонов, то какой эффект можно получить?

122. Найти правильный ответ

Для G₀ периода клеточного цикла характерно:

- А. происходит дифференцировка клетки
- В. происходит пролиферация клетки
- С. может продолжаться несколько дней
- Д. происходит синтез ДНК

123. Все ответы верны, кроме

Для интерфазы клеточного цикла характерно:

- А. происходит подготовка клетки к очередному делению
- В. происходит синтез ДНК
- С. происходит синтез АТФ
- Д. происходит деление клетки

124. На гистологическом препарате видна делящаяся соматическая клетка человека на стадии метафазы. Сколько хромосом входит в состав метафазной пластинки?

Эталоны ответов на тесты и ситуационные задачи

1. Симпласт
2. Межклеточное вещество
3. А-клеточная форма; Б-симпласт
4. Аморфное вещество (межклеточное вещество)
5. Синцитий
6. В
7. В
8. А
9. С
10. Д
11. Десмосома
12. Щелевидный контакт
13. Адгезивный контакт
14. А – простой контакт; Б – контакт по типу замка
15. Накопление избыточного количества клеток
16. Да. С помощью активного транспорта
17. Да. С помощью пассивного транспорта
18. Фагоцитоз
19. Всасывательная
20. Различием химического состава биологической мембраны
21. В. В гипотоническом растворе вода из раствора будет поступать в эритроциты. При этом эритроциты будут набухать.
22. А. В гипертоническом растворе вода из эритроцитов будет выходить в раствор. При этом эритроциты будут сморщиваться.
23. Благодаря текучести бислоя фосфолипидов
24. В силу того, что биологическая мембрана содержит двойной слой фосфолипидов, через нее могут проходить жирорастворимые вещества. При этом жиронерастворимые (водорастворимые) вещества не проходят через нее.
25. В
26. С
27. С
28. А
29. Д
30. С
31. В
32. Д
- 32а. Простой контакт
33. Нет, т.к. активный транспорт является энергозависимым. В силу разрушения митохондрий в данной клетки энергии не вырабатывается.
34. Включения
35. Пигментные включения
36. Секреторные включения

37. Б
38. В
39. А – общие органоиды; Б – специальные органоиды
40. Секреторная функция
41. Белки
42. Актиновые микрофиламенты
43. Жгутики и псевдоподии
44. Ресничка
45. Секретирует небелковые соединения
46. Аутолиз
47. Аутофаголизосомы
48. Нарушится синтез углеводов, образование лизосом, а также упаковка, созревание и выведение секрета
49. Нарушается синтез белков для внутриклеточных нужд
50. Подвижность клеточных структур и самих клеток
51. Клетка подверглась внутриорганойдной и органоидной внутриклеточной регенерации, направленной на усиление секреторной активности
52. Гранулярная эндоплазматическая сеть
53. Агранулярная эндоплазматическая сеть
54. Аппарат Гольджи
55. Поглощение продуктов распада и микрофлоры путем фагоцитоза
56. Деление существующих
57. В секреторной клетке содержатся многочисленные органоиды секреции и секреторные включения
58. А-клетка специализируется на секреции белковых веществ, В- клетка выполняет защитную функцию путем фагоцитоза.
59. Микроворсинки, которые обеспечивают процессы всасывания
60. В агранулярной эндоплазматической сети
61. В рибосомах
62. Переполняются гликогеном и жиром
63. С
64. Д
65. А
66. С
67. В
68. С
69. А
70. А
71. Экскреторные включения
72. Д
73. А
74. Д
75. А
76. А

77. Д
78. С
79. В
80. Д
81. Нарушится процесс образования рибосом и синтез белка
82. Мужчине
83. А
84. Гетерохроматин
85. Изменяется структура хроматина и функция хромасом
86. В
87. Д
88. В
89. Д
90. 46
91. Структура хроматина, а следовательно и функция хромосом
92. Ресинтез АТФ
93. Репликация ДНК в период митотического цикла
94. В интерфазу
95. Нарушается процесс цитотомии
96. Через некоторое время эта клетка может вернуться в интерфазу или остаться в G₀ периоде навсегда.
97. Может
98. Нарушится синтез ДНК, а конечном итоге и деление клетки
99. От типа клетки
100. Анафаза
101. В премитотическом периоде
102. В ядрышковом организаторе происходит инактивация рибосомных генов
103. Отсутствием рецепторов к данному гормону
104. Особенностью дифферона
105. А
106. В
107. За счет стволовых клеток и деления существующих
108. Стволовые клетки
109. В основе адаптации лежат процессы внутриклеточной регенерации
110. Уровнем пролиферации и интенсивностью апоптоза
111. Стволовые клетки делятся либо симметрично с образованием двух новых стволовых клеток, либо асимметрично с образованием одной стволовой клетки. Образующиеся стволовые клетки поддерживают популяцию стволовых клеток.
112. Повышенное содержание неактивного гетерохроматина и защитные факторы
113. Тотипотентные клетки
114. Накоплению избыточного количества клеток

115. Нарушится синтез АТФ, что приведет к угнетению всех энергозависимых процессов
116. А
117. Эндокринный (дистатный)
118. Частичной дифференцировкой
119. Органной специфичностью стволовых клеток
120. Интракринный эффект
121. Накоплению избыточного количества клеток
122. С
123. Д
124. 46

СОДЕРЖАНИЕ

Предмет цитологии	4
I. Общая характеристика живых систем в биологии	4
I.1. Уровни организации живых систем в биологии	4
I.2. Формы организации живых систем в биологии	5
I.3. Химическая организация живой системы	7
I.4. Физические свойства живой системы	13
II. Современное представление о клетке как основной структурной и функциональной единице живого организма	14
II.1. Клеточная теория и её роль в формировании и развитии общебиологических проблем	14
II.2. План строения животной клетки	15
II.3. Биологическая мембрана как структурно-функциональная основа жизнедеятельности клетки	18
II.3.1. Современное представление о структуре биологической мембраны	18
II.3.2. Свойства и функции биологической мембраны	21
II.3.3. Методы исследования биологических мембран в клинике и эксперименте	23
II.4. Клеточная поверхность. Гликокаликс. Эктоплазма	25
II.5. Плазмолемма	26
II.6. Межклеточные контакты	30
II.7. Цитоплазма	33
II.7.1. Гиалоплазма	34
II.7.2. Включения	34
II.7.3. Органоиды (органеллы)	37
II.7.3.1. Аппарат цитоскелета	38
II.7.3.1.1. Микротрубочки	38
II.7.3.1.2. Промежуточные филаменты	40
II.7.3.1.3. Микрофиламенты	41
II.7.3.1.4. Клеточный центр	42
II.7.3.1.5. Реснички и жгутики	44

II.7.3.2. Синтетический аппарат клетки	46
II.7.3.2.1. Рибосомы	46
II.7.3.2.2. Эндоплазматический ретикулум	47
II.7.3.2.3. Внутриклеточный аппарат Гольджи	50
II.7.3.3. Аппарат внутриклеточного переваривания	53
II.7.3.3.1. Лизосомы	53
II.7.3.3.2. Пероксисомы	57
II.7.3.4. Энергетический аппарат клетки	58
II.7.3.4.1. Митохондрии	58
II.8. Ядро	62
II.8.1. Ядерная оболочка	63
II.8.2. Ядрышко	66
II.8.3. Кариоплазма	67
II.8.4. Хроматин. Хромосомы	68
III. Основы внутриклеточных биохимических реакций	72
III.1. Структурные аспекты внутриклеточного метаболизма	72
III.2. Структурные основы синтеза белков	74
IV. Клеточный гомеостаз	76
IV.1. Клеточная пролиферация и ее регуляция	77
IV.1.1. Клеточный цикл	77
IV.1.1.1. Интерфаза клеточного цикла	78
IV.1.1.2. Митоз	80
IV.1.2. Регуляция пролиферативной активности	83
IV.2. Апоптоз и его регуляция	86
V. Основные пути восприятия и передачи информации клеткой	87
VI. Регенерация клеток	90
VII. Характеристика стволовых клеток	92
VIII. Реакция клеток на воздействие	94
Список рекомендуемой литературы для углубленного изучения	96
Тесты и ситуационные задачи	98
Эталоны ответов на тесты и ситуационные задачи	113

Г.В. БРЮХИН

**ОСНОВЫ ОБЩЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ
ЦИТОЛОГИИ**

*Учебное пособие предназначено для студентов,
обучающихся по специальностям лечебное дело (060101),
педиатрия (060103), медико-профилактическое дело (060105),
стоматология (060201)*

Подписано в печать 27.01.2012. Формат 60×84 1/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 6,9. Тираж 1000 экз. Заказ № 341.

Отпечатано в типографии ООО «Абрис-Принт»
454008, г. Челябинск, Комсомольский пр-т., 2-207

