ОГЛАВЛЕНИЕ

Памяти академика А.Д. Ноздрачева 11
Предисловие ко второму изданию 14
Список сокращений и условных обозначений 15

Часть I. ОБЩАЯ ФИЗИОЛОГИЯ 17

Глава 1. Физиология и ее значение. Основные понятия и принципы 18
1.1. Основные разделы современной физиологии 18
1.2. Методы физиологических исследований 19
1.3. Основные свойства живого организма (физиологической системы) 21
1.4. Регуляция функций 21
1.5. Принципы работы регуляторных систем 22
1.6. Краткая история физиологии 23
1.7. Периоды развития организма человека 30
Заключительные замечания 34
Контрольные вопросы 34

Глава 2. Основы клеточной физиологии 35
2.1. Структурно-функциональные особенности клеточных элементов 35
2.2. Строение и функции клеточных мембран 40
2.3. Межклеточные взаимодействия 43
2.4. Межклеточные информационные взаимодействия 45
Заключительные замечания 51
Контрольные вопросы 52

Глава 3. Физиология мембраны 53
3.1. Проницаемость мембраны 53
3.2. Трансмембранный транспорт 54
3.3. Активный транспорт 61
3.4. Транспортные мембранные пузырьки 67
3.5. Базовые понятия физиологии возбудимых систем 67
Заключительные замечания 77
Контрольные вопросы 78

Глава 4. Физиология нервов и синаптической передачи 79
4.1. Физиология нервов 79
4.2. Физиология нервно-мышечного синапса 87
4.3. Возрастные особенности 97
Заключительные замечания 98
Контрольные вопросы 99

Глава 5. Физиология мышечного сокращения 100
5.1. Функции и свойства скелетных мышц 100
5.2. Гладкая мышца 115
5.3. Возрастные изменения мышечной системы 120
Заключительные замечания 121
Контрольные вопросы 122

ЧАСТЬ II. ПРИНЦИПЫ РЕГУЛЯЦИИ ЖИЗНЕННЫХ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА 123

Глава 6. Общая физиология центральной нервной системы 124
6.1. Функции центральной нервной системы 124

6.2. Нервные клетки 124
6.3. Нейроглия 127
6.4. Синаптическая передача в центральной нервной системе 128
6.5. Рефлекторный принцип деятельности нервной системы 141
6.6. Нервные центры и их основные свойства 144
6.7. Система спинномозговой жидкости 146
6.8. Развитие центральной нервной системы в онтогенезе 151
Заключительные замечания 155
Контрольные вопросы 156

Глава 7. Физиология спинного мозга 157
7.1. Общие морфофункциональные особенности строения спинного мозга 157
7.2. Клеточный состав спинного мозга, виды нейронов и волокон 158
7.3. Функции спинного мозга 159
7.4. Проприоцепторы 159
7.5. Рефлексы растяжения 162
7.6. Функции гамма-петли 163
7.7. Клиническое значение рефлексов растяжения 164
7.8. Функции рецепторов Гольджи 165
7.9. Полисинаптические рефлексы 165
7.10. Вегетативные рефлексы спинного мозга 167
7.11. Проводящие пути спинного мозга 168
7.12. Возрастные особенности рефлекторной и проводниковой функций спинного мозга 169
Заключительные замечания 169
Контрольные вопросы 170

Глава 8. Физиология ствола мозга 171
8.1. Задний мозг 171
8.2. Средний мозг 174
8.3. Ретикулярная формация 179
8.4. Промежуточный мозг. Структура и функции таламуса 184
8.5. Возрастные особенности ствола мозга 186
Заключительные замечания 187
Контрольные вопросы 188

Глава 9. Мозжечок и базальные ганглии. Регуляция движений 189
9.1. Мозжечок 189
9.2. Базальные ядра 198
9.3. Регуляция движений 202
9.4. Возрастные особенности регуляции движений 205
Заключительные замечания 206
Контрольные вопросы 206

Глава 10. Кора больших полушарий 207
10.1. Общие принципы организации коры 207
10.2. Принципы разделения коры на области 212
10.3. Эволюционное развитие неокортекса 220
10.4. Электрофизиологические корреляты активности и методы исследования коры головного мозга 221
10.5. Возрастные особенности больших полушарий 226
Заключительные замечания 228
Контрольные вопросы 228

Глава 11. Автономная нервная система ... 229
11.1. Структура дуги автономного рефлекса ... 230
11.2. Подразделение автономной нервной системы ... 234
11.3. Роль автономной нервной системы в деятельности эффекторных органов ... 238
11.4. Синаптическая передача в автономной нервной системе ... 240
11.5. Рефлекторные процессы, возникающие при раздражении рецепторов дуги висцерального рефлекса ... 245
11.6. Тоническая активность ... 246
11.7. Автономные центры регуляции висцеральных функций ... 247
11.8. Контроль деятельности висцеральных систем ... 249
11.9. Возрастные особенности автономной нервной системы ... 250
Заключительные замечания ... 252
Контрольные вопросы ... 255

Глава 12. Лимбическая система ... 256
12.1. Анатомические структуры лимбической системы ... 256
12.2. Гипоталамус ... 257
12.3. Гиппокамп ... 261
12.4. Миндалина ... 262
12.5. Функция лимбической коры ... 263
12.6. Возрастные особенности лимбической системы ... 263
Заключительные замечания ... 264
Контрольные вопросы ... 265

Глава 13. Физиология высшей нервной деятельности ... 266
13.1. Врожденные формы поведения ... 266
13.2. Приобретенные формы поведения ... 267
13.3. Общая характеристика и свойства условных рефлексов ... 272
13.4. Особенности высшей нервной деятельности человека ... 277
13.5. Память ... 284
13.6. Циркадианные ритмы у человека. Сон и его фазы ... 292
13.7. Сознание и внимание ... 302
13.8. Мотивации, их классификация и механизмы ... 305
13.9. Системы положительного и отрицательного подкрепления ... 306
13.10. Эмоции, их классификация, роль в поведении ... 308
13.11. Функциональная структура поведенческого акта ... 311
13.12. Возрастные особенности высшей нервной деятельности ... 312
Заключительные замечания ... 316
Контрольные вопросы ... 317

Глава 14. Общая физиология эндокринной системы ... 318
14.1. Основные понятия эндокринологии ... 318
14.2. Взаимодействие с мембранными рецепторами ... 325
14.3. Основные механизмы нарушения функционирования эндокринной системы ... 333
Заключительные замечания ... 334
Контрольные вопросы ... 335

Глава 15. Частная физиология эндокринной системы ... 336
15.1. Гормоны гипоталамуса ... 336
15.2. Гипофиз ... 341

15.3. Гормоны щитовидной железы (тироксин, трийодтиронин) 354
15.4. Гормоны, регулирующие уровень кальция в плазме 358
15.5. Гормоны надпочечников 367
15.6. Гормоны островкового аппарата поджелудочной железы 376
15.7. Половые гормоны 384
15.8. Эпифиз 391
15.9. Плацента 393
15.10. Гормоны, вырабатываемые внутренними органами 393
15.11. Возрастные особенности функции желез внутренней секреции ... 397
Заключительные замечания 401
Контрольные вопросы 402

ЧАСТЬ III. СЕНСОРНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ 403

Глава 16. Основные понятия сенсорной физиологии 404
16.1. Разделы сенсорной физиологии 404
16.2. Основные понятия сенсорной физиологии 404
16.3. Отделы анализаторов 408
16.4. Классификация рецепторов 409
16.5. Общие принципы строения анализаторов 410
16.6. Основные функции анализаторов 410
16.7. Механизмы возбуждения рецепторов 412
16.8. Свойства рецепторных потенциалов 413
16.9. Адаптация анализаторов 414
16.10. Общая субъективная сенсорная физиология 415
Заключительные замечания 418
Контрольные вопросы 419

Глава 17. Соматическая и висцеральная чувствительность. Ноцицепция 420
17.1. Классификация соматических ощущений 420
17.2. Тактильная чувствительность 420
17.3. Проприоцептивное чувство 424
17.4. Температурная чувствительность 424
17.5. Висцеральная чувствительность 428
17.6. Пути передачи соматосенсорных сигналов 429
17.7. Ноцицептивная система 431
17.8. Система подавления боли 437
17.9. Патологическая боль 443
17.10. Отраженная боль 444
17.11. Висцеральная боль 445
17.12. Возрастные особенности соматосенсорного анализатора 445
Заключительные замечания 446
Контрольные вопросы 447

Глава 18. Слух и равновесие 448
18.1. Слуховая сенсорная система 448
18.2. Пространственная ориентация 462
18.3. Возрастные особенности слуховой и вестибулярной сенсорных систем 468
Заключительные замечания 469
Контрольные вопросы 469

Глава 19. Зрение 470
19.1. Орган зрения 470
19.2. Оптика глаза 472

19.3. Восприятие пространства ... 479
19.4. Роль движения глаз для зрения ... 483
19.5. Функции рецепторов и нейронов сетчатки ... 485
19.6. Нейрофизиология и психофизика восприятия света и темноты ... 495
19.7. Цветовое зрение ... 497
19.8. Зрительные нервные пути и центры ... 500
19.9. Возрастные особенности зрительной сенсорной системы ... 504
Заключительные замечания ... 505
Контрольные вопросы ... 507

Глава 20. Обоняние и вкус ... 508
20.1. Обоняние ... 509
20.2. Вкус ... 514
20.3. Возрастные особенности обоняния и вкуса ... 521
Заключительные замечания ... 521
Контрольные вопросы ... 522

ЧАСТЬ IV. ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ... 523

Глава 21. Кровь ... 524
21.1. Функции крови ... 524
21.2. Состав, количество и физико-химические свойства крови ... 525
21.3. Плазма крови ... 530
21.4. Клеточные элементы крови ... 534
21.5. Гемостаз ... 551
21.6. Группы крови ... 560
21.7. Возрастные особенности системы крови ... 566
Заключительные замечания ... 570
Контрольные вопросы ... 572

Глава 22. Кровообращение ... 573
22.1. Деятельность сердца ... 573
22.2. Физиология сосудистой системы ... 627
22.3. Общие принципы регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы ... 664
22.4. Кровообращение в отдельных органах и его регуляция ... 678
22.5. Кровообращение при различных физиологических и патологических состояниях ... 695
22.6. Система кровообращения у детей ... 699
Заключительные замечания ... 704
Контрольные вопросы ... 706

Глава 23. Дыхание ... 707
23.1. Внешнее дыхание ... 707
23.2. Газообмен ... 726
23.3. Транспорт газов кровью ... 731
23.4. Регуляция дыхания ... 744
23.5. Патологические типы дыхания ... 757
23.6. Стимуляция дыхания при физической нагрузке ... 758
23.7. Особенности дыхания у детей ... 759
Заключительные замечания ... 767
Контрольные вопросы ... 769

Глава 24. Пищеварение 770
24.1. Общие представления о пищеварении 770
24.2. Механизмы регуляции желудочно-кишечного тракта 787
24.3. Секреторная функция пищеварительного тракта 795
24.4. Переваривание пищи и всасывание 826
24.5. Газы желудочно-кишечного тракта 836
24.6. Микрофлора пищеварительного тракта 837
24.7. Моторная функция пищеварительного тракта 838
24.8. Пищеварительная система у детей 855
Заключительные замечания 860
Контрольные вопросы 863

Глава 25. Метаболизм и терморегуляция 864
25.1. Обмен веществ 864
25.2. Физиология питания 875
25.3. Голод и насыщение 880
25.4. Энергетический обмен 886
25.5. Температура тела и ее регуляция 895
25.6. Обмен веществ и энергии в детском возрасте 907
Заключительные замечания 912
Контрольные вопросы 915

Глава 26. Физиология почек и мочевыделительной системы 916
26.1. Ренальные и экстраренальные пути экскреции 916
26.2. Основные механизмы функционирования почек 916
26.3. Механизмы мочеобразования 923
26.4. Клубочковая фильтрация 925
26.5. Методы исследования выделительной функции почек 930
26.6. Реабсорбция в канальцах нефрона 932
26.7. Почечные камни 945
26.8. Концентрирование и разведение мочи 947
26.9. Роль почек в регуляции кислотно-основного состояния 950
26.10. Осмо- и волюморегулирующая функция почек 953
26.11. Экскреторная функция почек 955
26.12. Метаболическая функция почки 955
26.13. Мочевыделительная система 956
26.14. Диализ и трансплантация почки 960
26.15. Возрастные особенности функции почек 961
Заключительные замечания 963
Контрольные вопросы 965

Глава 27. Водный и электролитный баланс. Регуляция кислотно-основного равновесия 966
27.1. Водный баланс 966
27.2. Регуляция водного баланса 969
27.3. Регуляция солевого баланса 973
27.4. Электролитный баланс 974
27.5. Нарушения водного и электролитного баланса 975
27.6. Кислотно-основное равновесие 976
27.7. Возрастные особенности водно-солевого обмена 984
Заключительные замечания 985
Контрольные вопросы 986

Глава 28. Защитные системы организма 987
28.1. Неспецифическая защита организма 987
28.2. Иммунная защита 991
28.3. Возрастные особенности иммунной системы 998
Заключительные замечания 999
Контрольные вопросы 1000

ЧАСТЬ V. ФИЗИОЛОГИЯ ВОЗРАСТНОГО РАЗВИТИЯ 1001

Глава 29. Репродуктивная система 1002
29.1. Анатомо-физиологические особенности половой системы мужчин и женщин 1002
29.2. Половая жизнь 1008
29.3. Половой акт 1009
29.4. Гормональная регуляция репродуктивной системы 1018
29.5. Регуляция функции гонад у мужчин 1019
29.6. Овариальный и менструальный циклы у женщин 1022
29.7. Половое созревание и менопауза 1028
Заключительные замечания 1036
Контрольные вопросы 1037

Глава 30. Беременность, роды и лактация 1038
30.1. Оплодотворение 1038
30.2. Начальный период развития 1041
30.3. Эмбриональный период 1045
30.4. Развитие плода 1051
30.5. Организм женщины при беременности 1055
30.6. Роды 1061
30.7. Послеродовой период 1064
30.8. Молочные железы и лактация 1065
30.9. Физиология новорожденного 1068
Заключительные замечания 1068
Контрольные вопросы 1070

Глава 31. Физиология старения 1071
31.1. Общие представления о старении 1071
31.2. Теории старения 1071
31.3. Возрастные функциональные изменения 1073
Заключительные замечания 1081
Контрольные вопросы 1082

Часть VI. АДАПТАЦИЯ ОРГАНИЗМА К ДЕЙСТВИЮ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК И ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ 1083

Глава 32. Физиология физической нагрузки 1084
32.1. Понятие о нагрузке, работе и напряжении 1084
32.2. Типы работы 1084
32.3. Оценка мышечной активности 1085
32.4. Реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку 1089
32.5. Дыхание и физическая нагрузка 1089
32.6. Работа и водно-электролитный баланс 1089
32.7. Физическая нагрузка и гомеостазис кальция 1090
32.8. Физическая нагрузка и пищеварение 1090
32.9. Терморегуляция при динамической работе 1090
32.10. Гормональная регуляция во время динамической работы 1091

32.11. Пределы работоспособности 1092
32.12. Утомление и истощение 1094
32.13. Адаптивные процессы при тренировке 1098
Заключительные замечания 1099
Контрольные вопросы 1100

Глава 33. Физиология экстремальных состояний 1101
33.1. Функционирование организма при подъеме на большие высоты 1101
33.2. Авиа- и космические полеты 1107
33.3. Космическая физиология 1109
33.4. Физиология подводных погружений 1111
33.5. Адаптация к действию низкой температуры 1114
33.6. Адаптация к действию высокой температуры 1116
Заключительные замечания 1117
Контрольные вопросы 1118

Список литературы 1119

Приложение 1. Справочник терминов 1119

Приложение 2. Тестовые задания 1119

Предметный указатель 1120

Материал представлен в электронном виде, ссылка для доступа указана в тексте.

ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

Во второе издание учебника автором внесены исправления с учетом пожеланий, сделанных как читателями, так и специалистами, а также в соответствии с динамичным развитием многих областей физиологии. Тем не менее по своему подходу и задачам учебник продолжает соответствовать принципам, сформулированным в первом издании.

По сравнению с первым изданием текст в отдельных местах сжат. Благодаря более концентрированному изложению и удалению из глав отдельных несущественных деталей появилась возможность внести необходимые дополнения, лишь незначительно увеличив объем книги. Значительно улучшено качество иллюстраций, подавляющее большинство которых теперь выполнено в цвете. Обновленные рисунки существенно помогут читателю разобраться в самых сложных рассматриваемых вопросах.

Изменился читательский адрес учебника: он предназначен для более широкой аудитории. Книга адресована в первую очередь студентам медицинских вузов. Основная задача учебника — помочь понять им с позиции современных научных представлений основные закономерности жизнедеятельности организма, механизмы работы всех систем организма человека в процессе его взаимодействия с окружающей средой. Цель эта достигалась посредством рассмотрения основных классических закономерностей и приемов, принятых мировым сообществом физиологов и подтвержденных опытными специалистами-профессионалами, действующими в рамках утвержденной учебной программы предмета. Материал изложен в соответствии с требованиями федеральных государственных образовательных стандартов (ФГОС) для специальностей 30.05.01 «Медицинская биохимия», 30.05.03 «Медицинская кибернетика», 31.05.01 «Лечебное дело», 31.05.02 «Педиатрия», 32.05.01 «Медико-профилактическое дело». Информация, изложенная в учебнике, полезна не только для сдачи экзамена, но и в последующей профессиональной деятельности. Книга может быть также использована как справочник по современной физиологии практикующими врачами, аспирантами, преподавателями, специалистами в области биологии, биохимии, фармакологии и психологии.

Пользуясь случаем, выражаю глубокую благодарность доцентам кафедры нормальной физиологии Ярославского медицинского университета М.В. Малахову, А.О. Щербакову, старшему преподавателю К.Ю. Моисееву, а также аспиранту кафедры нормальной физиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова А.П. Маслюкову за помощь в работе над книгой. Я также хотел бы поблагодарить работников издательства за их ценную поддержку при подготовке этого учебника.

Доктор медицинских наук, профессор
П.М. Маслюков

Глава 2
ОСНОВЫ КЛЕТОЧНОЙ ФИЗИОЛОГИИ

Функции организма выполняются органами и системами органов, состоящих из тканевых элементов. Главный тканевый элемент — *клетка*. Иными словами, выполнение функций организма определяется функциями клеток. Любую из функций клетки осуществляют при помощи конкретных белков, информация о химической структуре которых записана в эндогенной клеточной программе — *генах* (сумма генов — *клеточный геном*).

В этой главе рассмотрены функции отдельных органоидов клетки, а также функции клеток, осуществляемые при помощи сочетанной работы разных органелл. Это — внутриклеточная подвижность (молекулярные моторы, или хемомеханические преобразователи), деградация внутриклеточного и поглощенного клеткой материала (внутриклеточное пищеварение), клеточный цикл и его регуляция. Реализация генетической информации и ее регуляция имеется в руководствах по биологии.

2.1. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

2.1.1. Органеллы

Клетка состоит из трех основных компартментов: *плазматической мембраны, ядра* (включая ядерный геном) и *цитоплазмы* (цитозоль с находящимися в нем структурированными субклеточными единицами — органеллами). **Цитозоль** содержит органеллы, цитоскелет и включения. **Органелла** (органоид) — специализирующийся на выполнении конкретной функции и метаболически активный компонент цитоплазмы. К органеллам относят свободные рибосомы, гранулярную эндоплазматическую сеть (шероховатый эндоплазматический ретикулум), гладкую эндоплазматическую сеть (гладкий эндоплазматический ретикулум), митохондрии, комплекс Гольджи, центриоли, окаймленные пузырьки, лизосомы и пероксисомы (**рис. 2.1**).

Ядро является центром регуляции функций клетки, в нем находится большое количество молекул дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), несущих гены. Гены определяют свойства структурных клеточных белков и внутриклеточных ферментов, которые регулируют функции ядра и цитоплазмы. 23 пары хромосом (диплоидный набор: 22 × 2 + XY у мужчин и 22 × 2 + 2X у женщин) ядра соматической клетки содержат ядерный геном. Реализация генетической информации и другие функции ядра происходят при участии ДНК и разных видов рибонуклеиновой кислоты (РНК).

Гены также обеспечивают и регулируют клеточное деление. **Ядрышко** — компактная структура в ядре интерфазных клеток. Основные функции

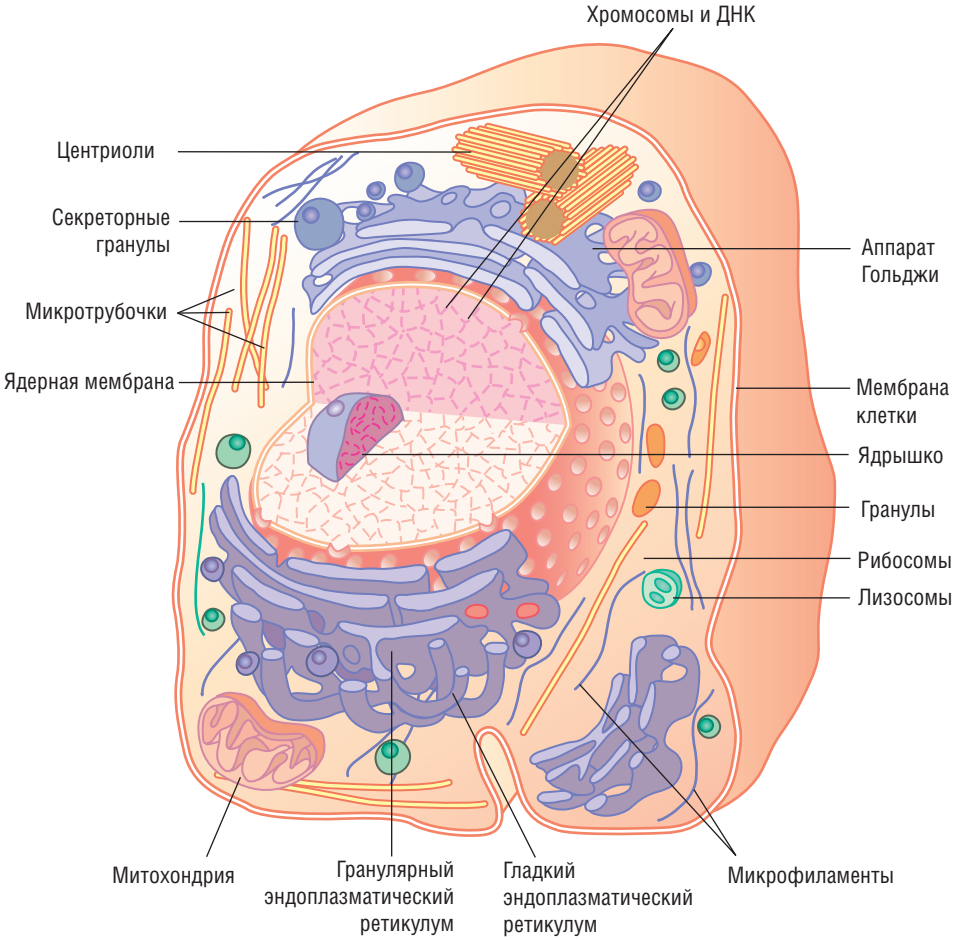

Рис. 2.1. Органеллы клетки: ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота. Источник: J.E. Hall (2020)

ядрышка — синтез рибосомных РНК (рРНК; транскрипция и процессинг рРНК) и образование субъединиц рибосом. Транскрипция рРНК происходит в хромосомах 13, 14, 15, 21 и 22.

Нуклеоплазма содержит рибонуклеопротеины, ядерные рецепторы, ферменты (в том числе АТФазы, ГТФазы, ДНК- и РНК-полимеразы) и множество других молекул (онкогенов, факторов транскрипции, белков теплового шока, вирусных ДНК, влияющих на транскрипцию и процессинг РНК).

Рибосома состоит из большой и малой субъединиц, содержащих различные типы рРНК и белки. Функция рибосом — трансляция [считывание кода матричных РНК (мРНК) и сборка полипептидов].

Гранулярная эндоплазматическая сеть (шероховатый эндоплазматический ретикулум) — система плоских мембранных цистерн с находящимися на их наружной поверхности рибосомами. Рибосомы связываются с мембранами сети при помощи *рибофоринов*. В шероховатой эндоплазматической сети происходит синтез белков для плазматической мембраны, лизосом, перокси-

сом, а также синтез белков на экспорт, то есть предназначенных для экзоцитоза.

Гладкая эндоплазматическая сеть. Гладкий ретикулум — система анастомозирующих мембранных каналов, пузырьков и трубочек — не содержит рибофоринов и по этой причине не связан с рибосомами. Функции гладкой эндоплазматической сети многообразны: это синтез стероидных гормонов, детоксикация (например, фенобарбитала в гепатоцитах), депонирование ионов кальция.

Митохондрии чаще имеют форму цилиндра диаметром 0,2–1 мкм и длину до 7 мкм (в среднем около 2 мкм). У митохондрий две мембраны — наружная и внутренняя; последняя образует кристы. Между наружной и внутренней мембранами находится межмембранное пространство. Внемембранный объем митохондрии — матрикс. Митохондрии выполняют в клетке множество функций: окисление в цикле Кребса, транспорт электронов, хемиосмотическое сопряжение, фосфорилирование аденозиндифосфата (АДФ), сопряжение окисления и фосфорилирования, функцию контроля внутриклеточной концентрации кальция, синтез белков, образование тепла.

Комплекс Гольджи образован стопкой из 3–10 уплощенных и слегка изогнутых цистерн с расширенными концами. Цистерны комплекса Гольджи образуют три основных компартмента: *цис*-сторону, *транс*-сторону, промежуточный компартмент. Комплекс Гольджи — основная органелла клетки, где осуществляется биохимическая модификация веществ, бóльшую часть которой составляет прикрепление углеводных комплексов к белкам и липидам, их упаковка и сортировка для дальнейшего транспорта.

Лизосомы, окруженные мембраной округлые пузырьки, образуются из эндосом. Известно более 50 лизосомных ферментов: рибонуклеазы, дезоксирибонуклеазы, катепсины, сульфатазы, (β-глюкуронидазы, фосфолипазы, гликозидазы, липазы и др.). Лизосомные ферменты наиболее активны в кислой среде (pH 5,0), для поддержания которой в мембрану лизосомы встроен протонный насос (H^+,K^+-АТФаза). Лизосомы участвуют во внутриклеточном пищеварении — переваривании внутриклеточных компонентов (аугофагия) или частиц, различными путями попавших в клетку (гетерофагия). При нарушении функции лизосом развиваются так называемые лизосомные болезни накопления.

Пероксисомы — мембранные пузырьки размером 0,1–1,5 мкм с электронно-плотной сердцевиной. Они особенно многочисленны в клетках печени и почек. В составе мембраны органеллы находятся специфичные для пероксисом белки — пероксины, а в матриксе — матричные белки, в том числе более 40 ферментов и катаболические (β-окисление длинных цепей жирных кислот, H_2O_2-зависимое дыхание, деградация ксенобиотиков) процессы. Все компоненты пероксисом поступают из цитозоля. Продолжительность жизни пероксисом — 5–6 сут. Пероксисомы увеличиваются по мере поступления белков, и от них отделяются новые пероксисомы.

Цитозоль — жидкая часть цитоплазмы — составляет около половины объема клетки. Помимо воды, в цитозоле присутствуют ионы, множество химических соединений разной природы, макромолекулы. К ним относятся *апоптосомы* — активаторы каспаз при регулируемой гибели клеток, а также *протеосомы* — комплексы нелизосомных протеаз, осуществляющие деградацию короткоживущих белков.

Включения. К разнородной группе включений относят находящиеся в цитозоле единичные или группы гранул и капель: гликогена, липидов, пигментов, липофусцина. Липиды присутствуют в цитоплазме как капли самых различных размеров и плотности, они не связаны с клеточными мембранами, содержат триглицериды как источник энергии и холестерол, используемый для синтеза стероидов. В каком-то смысле включением, фактически занимающим весь объем эритроцита, можно назвать гемоглобин.

2.1.2. Цитоскелет

Трехмерная цитоплазматическая сеть волокнистых и трубчатых структур различного типа формирует **цитоскелет**. К его элементам относят микротрубочки, промежуточные филаменты, микрофиламенты (тонкие, или актиновые, нити, а также толстые, или миозиновые, нити). Цитоскелет придает клетке определенную форму и выполняет множество других функций (подвижность, внутриклеточный транспорт).

2.1.2.1. Микротрубочки

Микротрубочки состоят из 13 тубулиновых протофиламентов (нитей), идущих по спирали; нити имеют диаметр 24 нм и длину несколько микрон. Каждая нить собрана из субъединиц — чередующихся димеров α- и β-тубулина. Микротрубочки участвуют в поддержании формы клетки, в транспорте макромолекул и органелл, обеспечивают расхождения хромосом при делении клеток, подвижность жгутиков и ресничек, движение сперматозоидов (см. раздел 2.1.3). Для микротрубочек характерна полярность, то есть микротрубочки — динамичные структуры, постоянно растущие с одного конца (полимеризация) и деполимеризующиеся с другого конца. Микротрубочки входят в состав базального тельца, центриоли и аксонемы.

2.1.2.2. Промежуточные нити

Промежуточные нити (филаменты) состоят из белков, специфичных для определенных клеточных типов; имеют диаметр 8–11 нм. Различают цитокератины эпителия, десмины мышц, ваментины мезенхимы, ламины ядерной оболочки, а также нейрофиламенты, глиофиламенты и четковидные волокна хрусталика. Промежуточные нити создают внутриклеточный каркас, обеспечивают упругость клетки, поддерживают упорядоченность расположения компонентов цитоплазмы. Иммуноцитохимические реакции с антителами (АТ) конкретных типов промежуточных нитей нашли применение в цитодиагностике генеза опухолей.

2.1.2.3. Микрофиламенты

Две переплетенные нити фибриллярного актина (F-актин), составленные из глобулярного актина (G-актин), формируют **микрофиламенты** (тонкие нити) диаметром 6 нм. Актиновые микрофиламенты образуют скопления по периферии клетки и связаны с плазмолеммой посредством белков (α-актинин, винкулин, танин). Эти тонкие нити могут также взаимодействовать с миозином толстых нитей, образуя актомиозиновый хемомеханический

преобразователь (см. раздел 2.1.3). Как и микротрубочки, микрофиламенты полярны, присоединение (полимеризация) субъединицы G-актина происходит на (+)-конце.

Функции микрофиламентов

- Изменение консистенции цитозоля, переход золя в гель и обратно (например, для изменения вязкости мембранной цитоплазмы в образовании псевдоподии).
- Подвижность немышечных клеток (например, нейтрофилов и макрофагов) связана с изменением формы клеточной поверхности вследствие регулируемой полимеризации актина.
- Стабилизация локальных выпячиваний плазматической мембраны. Связана с пучками поперечно сшитых актиновых филаментов (например, в микроворсинках эпителиальных клеток кишки, где пучок параллельных микрофиламентов образует их сердцевину).

2.1.3. Молекулярные моторы

Многие внутриклеточные процессы связаны с перемещением различных объектов (например, органелл, макромолекул). Реализацию таких процессов осуществляют так называемые **молекулярные моторы**, или хемомеханические преобразователи. При их работе энергия, накопленная в макроэргических связях аденозинтрифосфата (АТФ) или гуанозинтрифосфата (ГТФ), расходуется на выполнение механической работы. В хемомеханических преобразователях, использующих энергию расщепления АТФ, происходит взаимодействие как минимум двух белков; один из этих белков — АТФаза. К таким АТФазам относятся миозин, динеин и кинезин. Входящий в состав клатриновых пузырьков динамин расщепляет ГТФ.

2.1.4. Депо кальция

Цистерны гладкой эндоплазматической сети многих клеток специализированы для накопления в них Ca^{2+} путем постоянного откачивания Ca^{2+} из цитозоля, где нормальное содержание Ca^{2+} находится на уровне 10^{-7} М. Подобные депо кальция функционируют в любой клетке (гладкая эндоплазматическая сеть). Особенно велика роль кальциевых депо в скелетной и сердечной мышцах, нейронах, хромаффинных клетках, яйцеклетке, эндокринных клетках и т.д. Различные сигналы (например, гормоны, нейромедиаторы, факторы роста) влияют на функции клеток и их пролиферацию, изменение концентрации в цитозоле внутриклеточного посредника — Ca^{2+}. Например, условием сокращения мышечных элементов является резкое повышение концентрации Ca^{2+} в цитозоле. Для этого необходимо постоянно откачивать ионы кальция из цитозоля и накапливать их в специальных депо, образованных Ca^{2+}-запасающими цистернами гладкой эндоплазматической сети (в мышечных элементах их называют *саркоплазматическим ретикулумом*). Внутри цистерн находятся **Ca^{2+}-связывающие** белки (кальсеквестрин, кальретикулин и др.). В мембрану цистерн-депо встроены **Ca^{2+}-насосы** (Ca^{2+}-АТФаза), постоянно закачивающие Ca^{2+} внутрь цистерн, и **Ca^{2+}-каналы**, через которые происходит выброс Ca^{2+} из депо при поступлении сигнала (см. раздел 5.1.4).

2.2. СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН

Биологические мембраны, находящиеся на границе клетки и внеклеточного пространства, а также на границе мембранных органелл клетки (митохондрии, эндоплазматическая сеть, комплекс Гольджи, лизосомы, пероксисомы, ядро, мембранные пузырьки) и цитозоля, важны для функционирования не только клетки в целом, но и ее органелл. Клеточные мембраны имеют принципиально сходную молекулярную организацию. Свойства мембран рассматриваются в главе 3.

2.2.1. Основные функции мембраны

- **Барьерная.** Разграничение наружной и внутренней среды. Мембрана при помощи соответствующих механизмов участвует в создании концентрационных градиентов, препятствуя свободной диффузии.
- **Гомеостатическая.** Мембрана является активной кооперативной системой, поддерживающей динамическое постоянство внутриклеточной среды.
- **Транспортная**, осуществляющаяся посредством активного и пассивного транспорта веществ.
- **Регуляторная**, так как мембраны принимают участие в регуляции различных внутри- и внеклеточных процессов (например, обеспечивают межклеточные взаимодействия).
- **Рецепторная.** Восприятие различных раздражителей и преобразование их в химические или электрические сигналы.

2.2.2. Структура мембраны

Известно, что мембрана клетки состоит из трех основных классов органических соединений: *жиров* (липидов), *протеинов* (белков) и *сахаридов* (углеводов). В основу современных представлений о структуре мембран положена жидкостно-мозаичная модель. Согласно ей в жидком липидном бислое плавают глобулярные белки **(рис. 2.2)**. Структура мембраны высокодинамична: липиды способны к латеральной и вращательной диффузии и могут переходить из одного монослоя в другой. Белкам свойственна и вращательная диффузия. Однако часть белков иммобилизована («заякорена») и не может свободно плавать. Стало быть, жидкостно-мозаичная модель верна лишь частично. В последние годы предложена каркасная жидкостно-мозаичная модель. В ней мембрана уподобляется белковому каркасу, ячейки которого заполнены липидным бислоем. В формировании непрерывного каркаса участвуют внутримембранные белки, а снаружи — белки экстраклеточного матрикса.

2.2.2.1. Липиды

К основным липидам мембран относятся фосфолипиды, гликолипиды и холестерол.

Основой любой клеточной мембраны являются **фосфолипиды**, главным образом *фосфатидилхолин*. Фосфолипиды мембран преимущественно представлены фосфоглицеридами, в которых одна из первичных гидроксильных групп глицерина этерифицирована не жирной, а фосфорной кислотой. К фосфату присоединяется полярная ионизированная азотсодержащая молекула. Эта

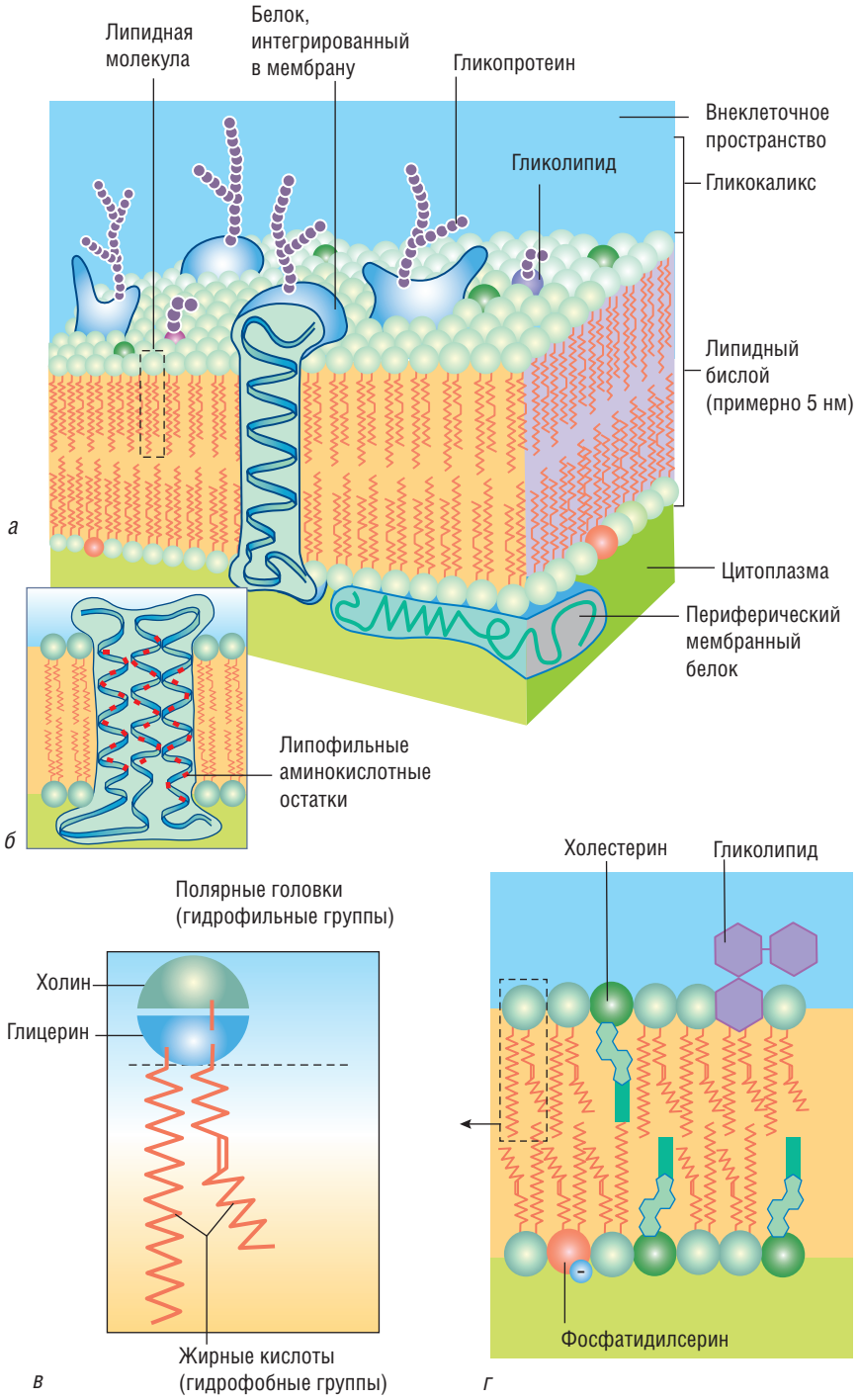

Рис. 2.2. Жидкостно-мозаичная модель мембраны: *а* — компоненты мембраны; *б* — интегральные белки, многократно пересекающие мембрану; *в* — фосфолипид (фосфатидилхолин); *г* — липиды мембраны. Источник: С. Зильбернагль, А. Деспопулос (2013)

группа составляет полярную (гидрофильную) область на одном конце фосфолипида. Две другие гидроксильные группы глицерина (группы 1 и 2) представляют собой остатки жирных кислот и обеспечивают образование неполярного (гидрофобного) участка. В воде такие липиды спонтанно формируют двухслойную пленку толщиной 4–5 нм, в которой гидрофильные группы обращены к водной среде, а гидрофобные углеводородные цепи располагаются в два ряда, образуя безводную липидную фазу. Таким образом, происходит формирование двойного липидного слоя, что позволяет говорить о мембране как о бислойной структуре.

Гликолипиды всегда располагаются на наружной поверхности плазматической мембраны. В классе гликолипидов выделяют две группы — цереброзиды и ганглиозиды. В их составе находятся церамид (аминоспирт сфингозин с длинноцепочечной жирной кислотой) и углевод, представленный моно- или олигосахаридом. Особенно велико содержание цереброзидов в мембранах нервных клеток, в частности в миелиновой оболочке. Обнаруженные в цереброзидах жирные кислоты содержат 24 атома углерода.

Распределение различных липидов во внутреннем и наружном слоях мембраны неодинаково, и даже в пределах одного слоя имеются участки, в которых концентрируются отдельные виды липидов. Сфингомиелин и фосфатидилхолин локализованы главным образом на внешней стороне, а фосфатидилсерин и этаноламин — на внутренней стороне мембраны.

Липидный бислой по существу представляет собой вязкую жидкость и характеризуется текучестью. Текучесть — это макроскопическая характеристика всего липидного бислоя; ее величина обратна вязкости.

К внутримолекулярной подвижности относится подвижность цепей жирных кислот и участков полярной головки, связанная с гибкостью цепей. Гибкость, в свою очередь, связана с возможностью вращения химических группировок относительно одинарной связи.

Межмолекулярное движение представляет собой латеральную диффузию целых фосфолипидных молекул и, по-видимому, происходит путем обмена местами двух молекул липидов.

2.2.2.2. Белки

Белки по массе составляют от 25 до 75% массы мембраны в различных мембранах, но, поскольку белковые молекулы намного крупнее, чем липидные, 50% по массе эквивалентны соотношению: 1 молекула белка на 50 молекул липида.

Интегральные мембранные белки встроены в липидный бислой (**рис. 2.2, 2.3**). Их гидрофильные аминокислоты взаимодействуют с фосфатными группами фосфолипидов, а гидрофобные аминокислоты — с цепями жирных кислот. К интегральным мембранным белкам относятся *белки адгезии*, некоторые *рецепторные белки* (мембранные рецепторы). *Трансмембранный белок* — молекула белка, проходящая через всю толщу мембраны и выступающая из нее на наружной и внутренней поверхностях. К трансмембранным белкам относятся *поры, ионные каналы*, *переносчики*, *насосы*, некоторые *рецепторные белки*.

- **Поры и каналы** — трансмембранные пути, по которым между цитозолем и межклеточным пространством (и в обратном направлении) перемещаются вода, ионы и молекулы метаболитов.

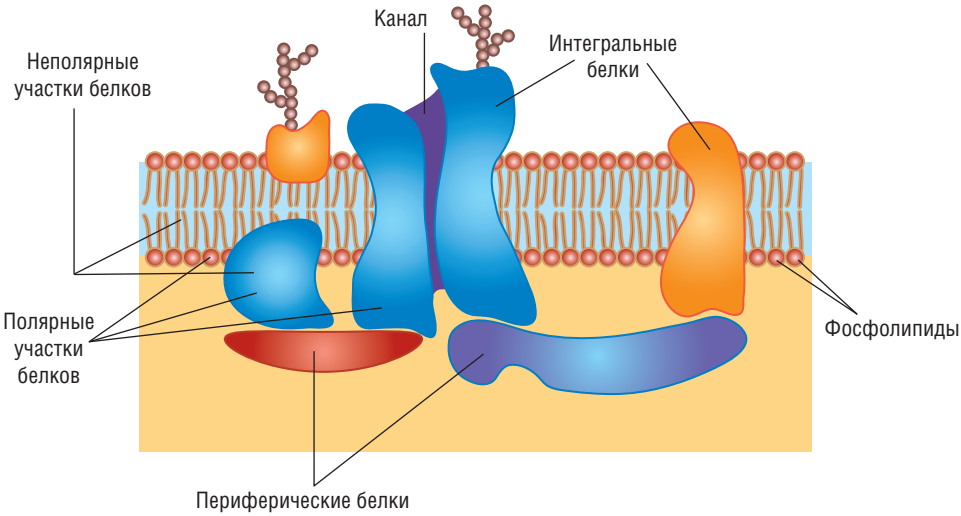

Рис. 2.3. Интегральные и периферические белки мембраны

- **Переносчики** осуществляют трансмембранное перемещение конкретных молекул (в том числе в сочетании с переносом ионов или молекул другого типа).
- **Насосы** перемещают ионы против их концентрационного и энергетического градиентов (электрохимический градиент) при помощи энергии, освобождаемой при гидролизе АТФ.

Периферические мембранные белки (фибриллярные и глобулярные) находятся на одной из поверхностей клеточной мембраны (наружной или внутренней) и нековалентно связаны с интегральными мембранными белками (см. рис. 2.3).

- Примеры периферических мембранных белков наружной поверхности мембраны — рецепторные белки и белки адгезии.
- Примеры периферических мембранных белков, связанных с внутренней поверхностью мембраны, — белки цитоскелета, белки системы вторых посредников, ферменты и другие белки.

2.2.2.3. Углеводы

Углеводы (преимущественно олигосахариды) входят в состав гликопротеинов и гликолипидов мембраны, представляя 2–10% ее массы (см. рис. 2.2). С углеводами клеточной поверхности взаимодействуют *лектины*. Цепи олигосахаридов выступают на наружной поверхности мембран клетки и формируют поверхностную оболочку — *гликокаликс*.

2.3. МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Межклеточные взаимодействия подразделяются на два класса — *формообразующие* (формирующие тканевые и органные структуры, или структурирующие) и *информационные*. Межклеточные взаимодействия того и другого класса происходят при помощи растворимых молекул (или ионов), посредством

макромолекул внеклеточного матрикса и путем формирования специализированных межклеточных контактов.

2.3.1. Формообразующие взаимодействия

Свободное существование в организме характерно только для взвешенных в плазме крови и в лимфе клеточных элементов. Все остальные клетки, фиксированные *in situ* и подвижные (например, макрофаги), а также другие тканевые элементы (например, волокнистые структуры) образуют в пространстве органа **тканевые структуры**. Внутри тканевых структур формируются специализированные **межклеточные контакты**, необходимые для функционирования клеток и координации их деятельности в составе тканевых структур.

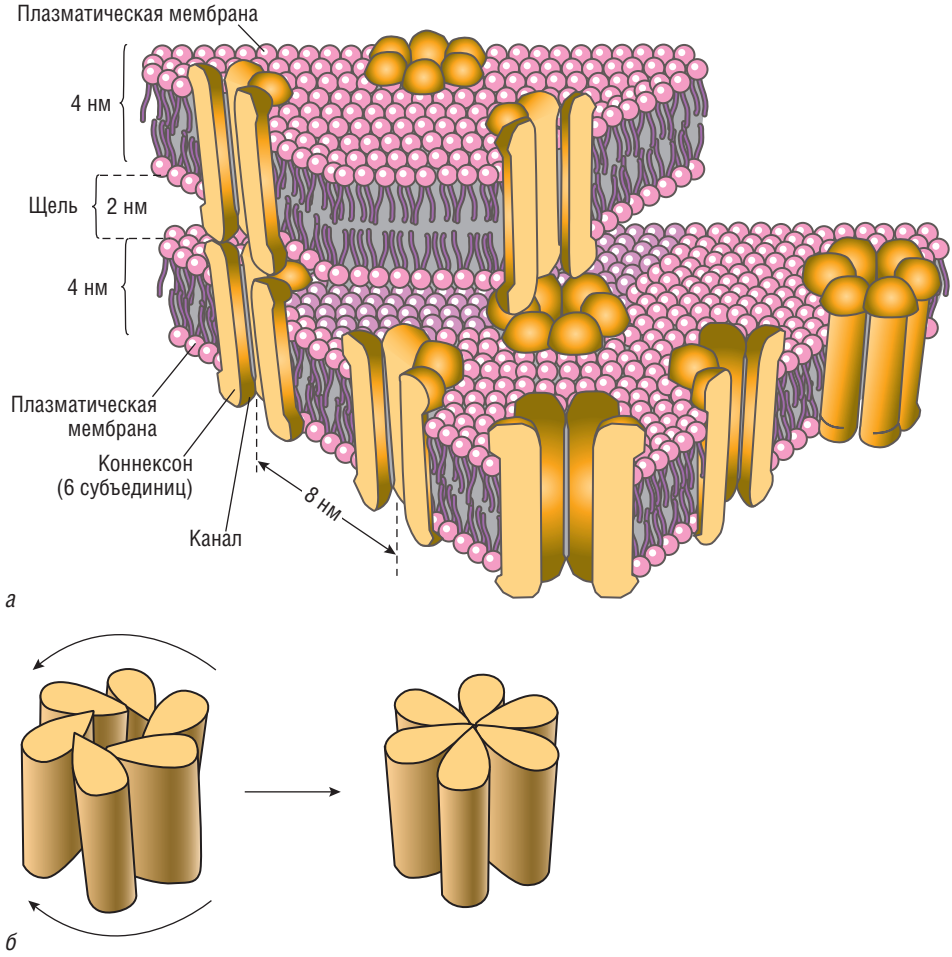

Рис. 2.4. Щелевой контакт: *а* — структура щелевого контакта; *б* — переход коннексона из открытого (слева) в закрытое (справа) состояние, для этого субъединицы коннексона скользят относительно друг друга так, что уменьшается их наклон (по отношению к оси канала) и угол поворота (по отношению к основанию). Каждая единица коннексона смещается радиально к оси канала (стрелки)

2.3.2. Специализированные межклеточные контакты

Межклеточные контакты — специализированные клеточные структуры, создающие барьеры проницаемости и служащие для межклеточной коммуникации. Контакты подразделяются на адгезионные, замыкающие (плотные) и коммуникационные (проводящие).

Адгезионные межклеточные контакты механически скрепляют клетки между собой. К ним относятся десмосома (*macula adherens*), полудесмосома и промежуточный контакт (опоясывающая десмосома, *zonula adherens*).

Коммуникационные контакты. К ним относятся щелевые контакты и синапсы.

Щелевой контакт обеспечивает ионное и метаболическое сопряжение клеток. Плазматические мембраны клеток, образующих щелевой контакт, разделены щелью шириной 2–4 нм. Коннексон — трансмембранный белок цилиндрической конфигурации, состоящий из шести субъединиц коннексина. Два коннексона соседних клеток соединяются в межмембранном пространстве и образуют канал между клетками. Канал коннексона диаметром от 1,2 до 2,0 нм пропускает ионы и молекулы массой до 1,5 кДа в обе стороны (поляризации — одностороннего направления пропускания — нет). Иными словами, щелевые контакты обеспечивают электрическое сопряжение связанных клеток **(рис. 2.4)**.

Синапс — специализированный межклеточный контакт, который обеспечивает одностороннюю (однонаправленную) передачу сигналов с одной клетки на другую. Сигнальная молекула — нейромедиатор. Синапсы формируются между клетками возбудимых тканей (нервные клетки между собой, нервные клетки и мышечные волокна). Структура и функция синапсов подробно рассмотрены в главах 4 и 6.

2.4. МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ИНФОРМАЦИОННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Клетки, воспринимая и трансформируя различные сигналы, реагируют на изменения окружающей их среды, являясь местом приложения физических (кванты света в фоторецепторах), химических (вкусовые и обонятельные молекулы, pH), механических (давление или растяжение в механорецепторах) раздражителей внешней и внутренней среды организма и сигналов информационного характера (гормоны и нейромедиаторы) из внутренней среды организма. Все виды информационных межклеточных взаимодействий реализуются в рамках концепции сигнал–ответ, основы которой заложил Пауль Эрлих. Информационные межклеточные взаимодействия укладываются в схему, предусматривающую следующую очередность событий: сигнал → рецептор → (посредник) → ответ.

2.4.1. Контактная и дистантная регуляция функций

Регуляция функций организма, органов и систем органов, а также отдельных клеток осуществляется при помощи регуляторного сигнала контактно либо дистантно. И при контактном, и при дистантном способе регуляции передача и регистрация сигнала всегда происходит между отдельными клеточными элементами. Одна клетка регулирует, вторая — регулируется.

2.4.1.1. Контактная регуляция

При контактном способе регуляции регулирующая и регулируемая клетки находятся друг с другом в контакте.

Классический пример контактной регуляции — **нервная регуляция**. Она осуществляется при помощи синапсов между регулирующей и регулируемой клетками. Передачу сигнала в синапсе выполняют специальные молекулы — освобождающиеся из пресинаптической клетки *нейромедиаторы*, а регистрация сигнала происходит при помощи молекулярных рецепторов, встроенных в постсинаптическую мембрану (так в нервно-мышечном синапсе между терминальными разветвлениями α-мотонейронов и скелетными мышечными волокнами действует ацетилхолин, связывающийся с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами).

Другой пример межклеточной контактной регуляции — **щелевые контакты** (нексусы, англ. — gapjunction, лат. — *nexus*), объединяющие отдельные клетки в так называемые функциональные синцитии (см. рис. 2.4). Через щелевые контакты осуществляется электротоническое, метаболическое и информационное сообщение между контактирующими клетками. Пример функционального синцития: миокард — совокупность кардиомиоцитов.

2.4.1.2. Дистантная регуляция

Дистантная (гуморальная) регуляция характеризуется тем, что регулирующая и регулируемая клетки расположены на расстоянии друг от друга, иногда даже на весьма значительном. Для дистантной регуляции необходим материальный агент передачи сигнала между дистантно расположенными клетками. Такими агентами являются информационно активные вещества (гормоны, цитокины, факторы роста и т.д.). Молекулы веществ на пути от клетки-регулятора до регулируемой клетки-мишени находятся в различных жидкостях (*humor*) организма: в крови, ликворе, лимфе, тканевой жидкости. Отсюда и термин для дистантной регуляции — **гуморальная регуляция** (рис. 2.5).

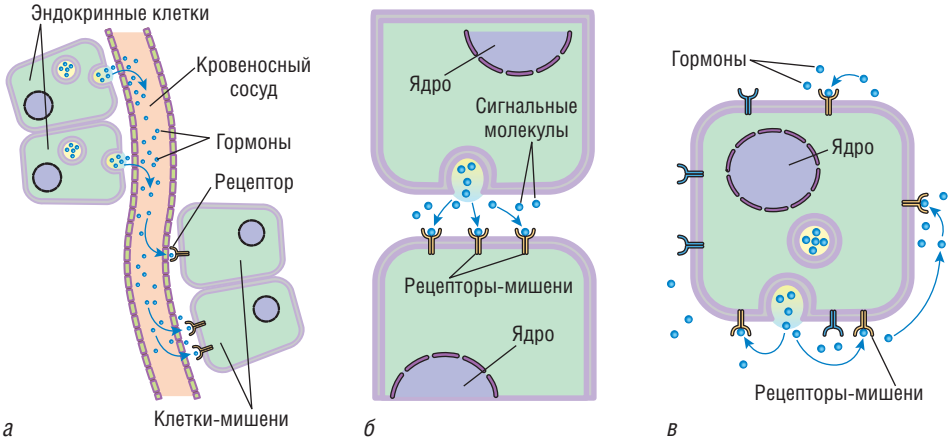

Рис. 2.5. Варианты гуморальной регуляции: *а* — эндокринная; *б* — паракринная; *в* — аутокринная. *Источник*: Medical physiology (2016)

Классический пример дистантной (гуморальной) регуляции — *эндокринная регуляция* (**рис. 2.5, *а***): гормоны, секретируемые эндокринными клетками, оказываются в жидкостях организма (в большинстве случаев в крови), через эти жидкости достигают клеток-мишеней, связываются со специфичными именно для конкретного гормона молекулярными рецепторами и изменяют режим функционирования клетки-мишени. Другие варианты дистантной регуляции: *паракринная регуляция* (**рис. 2.5, *б***) подразумевает эффекты гормона, влияющего путем диффузии на соседние клетки-мишени, а *аутокринная регуляция* — воздействие гормона непосредственно на секретирующую этот гормон клетку (**рис. 2.5, *в***).

2.4.2. Сигналы

Передачу сигналов от клетки к клетке осуществляют сигнальные молекулы (первый посредник), вырабатываемые в одних клетках и специфически воздействующие на другие клетки — **клетки-мишени**. Специфичность воздействия сигнальных молекул (*лиганд*) определяют имеющиеся в клетках-мишенях **рецепторы**, которые связывают только *собственные* лиганды. Все сигнальные молекулы в зависимости от их физико-химической природы подразделяются на полярные (точнее — гидрофильные) и аполярные (точнее — жирорастворимые). Гидрофильные молекулы [например, нейромедиаторы, цитокины, пептидные гормоны, антигены (Ag)] не проникают через плазматическую мембрану и связываются с рецепторами плазмолеммы (мембранные рецепторы). Жирорастворимые молекулы (например, стероидные гормоны) проникают сквозь плазмолемму и связываются с рецепторами внутри клетки (ядерные рецепторы).

2.4.3. Рецепторы

Рецепторы в клетке-мишени — белки (в ряде случаев глико- или липопротеины). В каждой их насчитываются тысячи и десятки тысяч. Лиганд, взаимодействуя со своим рецептором, образует **лиганд-рецепторный комплекс**, что самым серьезным образом изменяет функциональные возможности рецептора и является толчком к проявлению физиологического эффекта. Рецепторы (в зависимости от их расположения в клетке-мишени) подразделяются на *мембранные* (встроенные в плазматическую мембрану) и внутриклеточные — *цитозольные и ядерные* (обычно их называют ядерными) (**рис. 2.6**). Некоторые рецепторы встроены в мембраны внутриклеточных органоидов (например, в мембранах эндоплазматической сети находятся рецепторы рианодина и инозитолтрифосфата).

2.4.3.1. Мембранные рецепторы

Мембранные рецепторы подразделяются на *ионотропные* и *метаботропные*.

Ионотропные рецепторы представляют собой мембранные каналы, открываемые или закрываемые при связывании с лигандом (см. рис. 2.6). Возникающие при этом ионные токи вызывают изменения трансмембранной разности потенциалов и, вследствие этого, возбудимости клетки, а также меняют внутриклеточные концентрации ионов, что может вторично приводить к активации систем внутриклеточных посредников. Одним из наиболее полно изученных ионотропных рецепторов является н-холинорецептор.

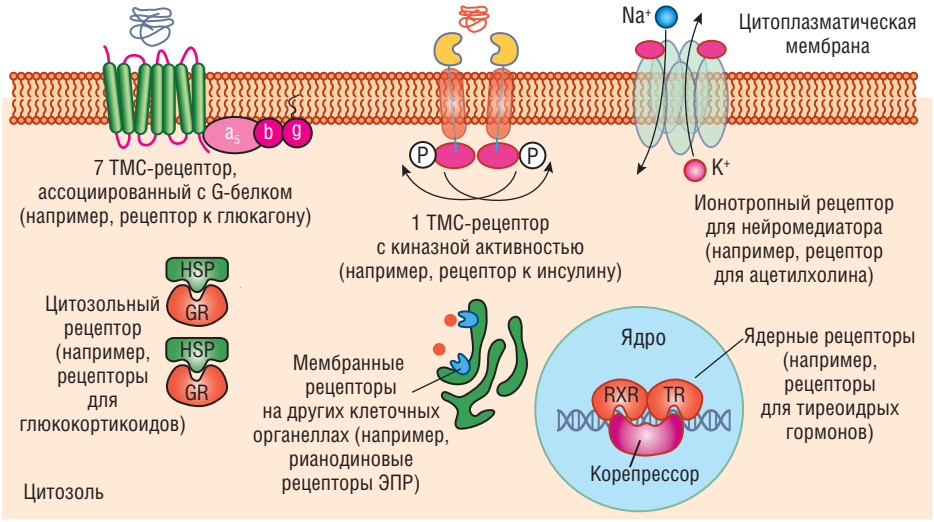

Рис. 2.6. Разновидности клеточных рецепторов: 1ТМС и 7ТМС — рецепторы с 1 и 7 трансмембранными сегментами; ЭПР — эндоплазматический ретикулум; GR — глюкокортикоидные рецепторы; HSP — белки теплового шока; RXR — ретиноид-X-подобные рецепторы; TR — рецепторы для тиреоидных гормонов. *Источник*: Принципы гормональной регуляции и работы сигнальных путей (2024)

Метаботропные рецепторы связаны с системами внутриклеточных посредников. Изменение их конформации при связывании с лигандом приводит к запуску каскада химических реакций и в конечном счете к изменению функционального состояния клетки. Основные типы мембранных метаботропных рецепторов: ***рецепторы, связанные с гетеротримерными G-белками***; ***рецепторы, обладающие ферментативной активностью***; ***освобождающие факторы транскрипции***.

- **Рецепторы, связанные с гетеротримерными G-белками**, — полипептидные цепочки, расположенные в плазматической мембране клетки-мишени таким образом, что полипептид пронизывает мембрану семь раз. Внеклеточный N-конец полипептида содержит участок, связывающий лиганд, внутриклеточный C-конец расположен в цитозоле, а одна из обращенных внутрь клетки петель связывает G-белок. Передача сигнала от гормона происходит посредством G-белка. G-белок влияет на ферменты, образующие *вторичные мессенджеры* (посредники). Последние передают сигнал на внутриклеточные белки.
- Мембранные рецепторы, опосредующие агонистзависимую активацию G-белков, составляют особое семейство белков, в котором 500 с лишним представителей. К нему относятся α- и β-адренергические, мускариновые ацетилхолиновые, серотониновые, аденозиновые, обонятельные рецепторы, родопсин, а также рецепторы большинства пептидных гормонов. Для некоторых лигандов, например ацетилхолина, адреналина, норадреналина и серотонина, известны разные подтипы связанных с G-белками рецепторов. Зачастую они различаются сродством к конкурентным агонистам и антагонистам.
- **Рецепторы, обладающие ферментативной активностью (каталитические рецепторы)** — трансмембранные белки, наружная часть которых содержит

участок, связывающий лиганд, а цитоплазматическая часть либо сама функционирует как активный центр фермента, либо тесно связана с молекулой фермента. Сейчас известны пять типов каталитических рецепторов.

- **Рецепторные гуанилатциклазы** катализируют образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) из ГТФ. К таким мембранным рецепторным белкам-ферментам относятся два рецептора предсердного натрийуретического фактора (см. раздел 14.2.2).
- **Рецепторные серин/треониновые киназы** фосфорилируют остатки серина и/или треонина самого рецептора (аутофосфорилирование) и внутриклеточных белков. К этим рецепторам относятся рецепторы контролирующих рост и дифференцировку клеток цитокинов — трансформирующих факторов роста β, мюллерова ингибирующего фактора, ингибинов — почти десять так называемых морфогенетических белков кости.
- **Рецепторные тирозинкиназы** фосфорилируют остатки тирозина самого белка-рецептора (аутофосфорилирование) и разных внутриклеточных белков. К этой группе рецепторов относятся рецептор *инсулина* и рецепторы многих факторов роста [фибробластов, нервов, инсулиноподобного I (ИФР-I)].
- **Рецепторы, связанные с тирозинкиназами**, взаимодействуют с цитоплазматическими тирозинкиназами. К этой многочисленной группе рецепторов относятся рецепторы *гормона роста, пролактина*, интерферонов (α, β, γ), интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6), колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), *эритропоэтина* (см. раздел 14.2.6).
- **Рецепторные тирозинфосфатазы** освобождают (дефосфорилируют) фосфатные группировки из фосфорилированных тирозилов внутриклеточных белков. К таким рецепторам относится дифференцировочный Аг лимфоцитов CD45 (от англ. cluster of differentiation — кластер дифференцировки), обнаруженный в большинстве гемопоэтических клеток. Различные сигналы посредством CD45 запускают дифференцировку таких клеток (в частности, лимфоцитов).
- **Рецепторы, освобождающие факторы транскрипции**, — трансмембранные белки, встроенные в плазмолемму и в мембраны эндоплазматического ретикулума. После активации этого типа рецепторов протеолитические ферменты отщепляют от рецепторов обращенный в цитозоль фрагмент, поступающий в ядро клетки и специфический связывающийся с промоторными последовательностями ДНК, что запускает транскрипцию соответствующего гена. Эти рецепторы и освобождаемые ими факторы транскрипции регулируют процессы дифференцировки (специализации) клеток, внутриклеточное содержание холестерола, а также метаболизм амилоида.

2.4.3.2. G-белки (гуанозинтрифосфатсвязывающие белки)

Гетеротримерные G-белки (ГТФ-связывающие белки) — универсальные посредники при передаче сигналов от рецепторов к ферментам клеточной мембраны, катализирующим образование вторичных посредников гормонального сигнала. G-белки — олигомеры, состоящие из α-, β- и γ-субъединиц. В покое

(рецептор не связан с лигандом) субъединицы G-белка объединены и не контактируют с цитоплазматической петлей рецептора, при этом α-субъединица связана с гуанозиндифосфатом. При активации G-белка вследствие взаимодействия G-белка с комплексом лиганд–рецептор гуанозиндифосфат отделяется от α-субъединицы, а место гуанозиндифосфата (ГДФ) занимает ГТФ. В результате G-белок активируется и диссоциирует. При этом α-субъединица с ГТФ перемещается и связывается с эффектором (активируемые соединения и структуры). Затем α-субъединица катализирует переход ГТФ в ГДФ, инактивируется и вновь объединяется с другими субъединицами G-белка (**рис. 2.7**).

Активированный G-белок затем может взаимодействовать со многими эффекторными белками, прежде всего ферментами, такими как аденилатциклаза (см. раздел 14.2.1), фосфодиэстераза, фосфолипазы C, A_2 и D. Это взаимодействие запускает цепи реакций, которые заканчиваются активацией различных протеинкиназ, таких как протеинкиназы A, G, C.

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

1. Лиганд связывается с рецептором на мембране клетки.

2. Связанный с лигандом рецептор, взаимодействуя с G-белком, активирует его, и активированный G-белок связывает ГТФ.

3. Активированный G-белок взаимодействует с одним или несколькими следующими соединениями: аденилатциклазой, фосфодиэстеразой, фосфолипазами C, A_2, D, активируя или ингибируя их.

4. Внутриклеточный уровень одного или нескольких вторичных мессенджеров, таких как циклический аденозин-3',5'-монофосфат (цАМФ), цГМФ, Ca^{2+}, инозитолтрифосфат или диацилглицерол, возрастает или снижается.

5. Увеличение или уменьшение концентрации вторичного мессенджера влияет на активность одной или нескольких зависимых от него протеинкиназ, таких как цАМФ-зависимая протеинкиназа (протеинкиназа A), цГМФ-зависимая протеинкиназа (протенкиназа G)), кальмодулинзависимая протеинкиназа, протеинкиназа C.

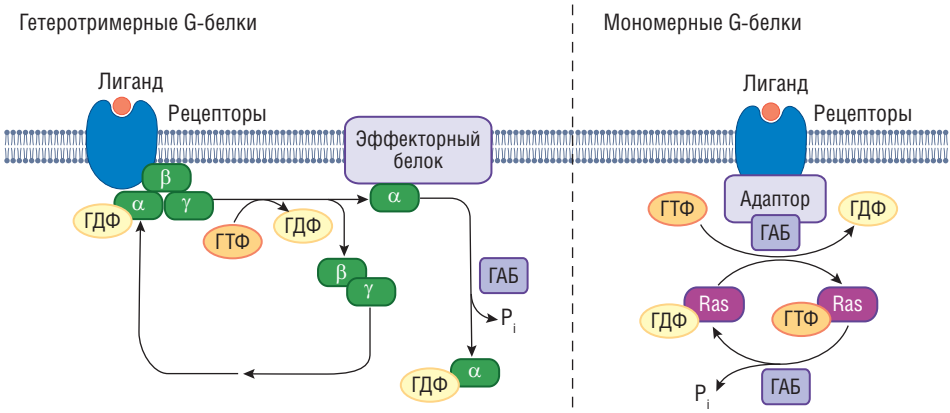

Рис. 2.7. Принцип работы ГТФ-связывающих белков: ГАБ — белок, активирующий ГТФазу; ГДФ — гуанозиндифосфат; ГТФ — гуанозинтрифосфат; P_i — остаток фосфорной кислоты; Ras (от Rat sarcoma virus) — белок семейства малых мономерных ГТФ-связывающих

Некоторые G-белки регулируют работу ионных каналов не только опосредованно (с помощью протеинкиназ), но и прямо взаимодействуют с ионными каналами [так, при активации $м_2$-холинорецепторов в сердце βγ-димер напрямую взаимодействует с особым классом K^+-каналов, приводя их в открытое состояние (см. раздел 22.1.8.2)].

Функциональные формы α-субъединицы G-белка. В функциональном отношении различают: $G\alpha_s$ — активатор аденилатциклазы, $G\alpha_i$ — ингибитор аденилатциклазы, $G\alpha_q$ — активатор фосфолипазы С, $G\alpha_t$ — активатор цГМФ-фосфодиэстеразы (трансдуцин) и другие варианты.

Мономерные G-белки. Клетки содержат еще одно семейство ГТФ-связывающих белков, которые называют *мономерными* ГТФ-связывающими белками. Они также известны как G-белки с низкой молекулярной массой или малые G-белки (молекулярная масса 20 000–35 000 Да). Ras-подобные и Rho-подобные мономерные ГТФ-связывающие белки участвуют в пути сигнальной трансдукции на этапе передачи сигнала от тирозинкиназы, рецептора фактора роста, на внутриклеточные эффекторы. Среди процессов, регулируемых путями сигнальной трансдукции, в которые вовлечены мономерные ГТФ-связывающие белки, можно назвать элонгацию полипептидной цепи в ходе белкового синтеза, пролиферацию и дифференцировку клеток, их злокачественное перерождение, контроль актинового цитоскелета, связь между цитоскелетом и внеклеточным матриксом, транспорт везикул между различными органеллами и экзоцитозную секрецию.

Однако активация и инактивация мономерных ГТФ-связывающих белков требует дополнительных регуляторных белков, которые не нужны для работы гетеротримерных G-белков. Мономерные G-белки активируются гуанин-нуклеотидосвобождающими белками, а инактивируются ГТФаза-активирующими белками (см. рис. 2.7).

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Клетка состоит из трех основных компартментов: плазматической мембраны, ядра (включая ядерный геном) и цитоплазмы (цитозоль с находящимися в нем структурированными субклеточными единицами — органеллами). Цитозоль содержит органеллы, цитоскелет и включения. Органелла (органоид) — специализирующийся на выполнении конкретной функции и метаболически активный компонент цитоплазмы. К органеллам относят свободные рибосомы, гранулярную эндоплазматическую сеть (шероховатый эндоплазматический ретикулум), гладкую эндоплазматическую сеть (гладкий эндоплазматический ретикулум), митохондрии, комплекс Гольджи, центриоли, окаймленные пузырьки, лизосомы и пероксисомы.

Трехмерная цитоплазматическая сеть волокнистых и трубчатых структур различного типа формирует цитоскелет. К элементам цитоскелета относят микротрубочки, промежуточные филаменты, микрофиламенты (тонкие, или актиновые, нити, а также толстые, или миозиновые, нити). Цитоскелет придает клетке определенную форму и выполняет множество других функций (например, подвижность клетки, внутриклеточный транспорт).

Многие внутриклеточные процессы связаны с перемещением различных объектов (органелл, макромолекул). Реализацию таких процессов осуществляют так называемые молекулярные моторы, или хемомеханические преобразователи. Биологические мембраны, находящиеся на границе клетки и внеклеточного пространства, а также на границе мембранных органелл (митохондрии, эндоплазматическая сеть, комплекс Гольджи) и цитозоля, важны для функционирования клетки в целом.

Мембрана клетки состоит из трех основных классов органических соединений: липидов, протеинов и сахаридов. В основу современных представлений о структуре мембран положена жидкостно-мозаичная модель.

Межклеточные взаимодействия подразделяются на два класса — формообразующие (формирующие тканевые и органные структуры) и информационные. Межклеточные взаимодействия того и другого класса происходят при помощи растворимых молекул, макромолекул внеклеточного матрикса и путем формирования специализированных межклеточных контактов.

Регуляция функций организма, органов и систем органов, а также отдельных клеток выполняется при помощи регуляторного сигнала контактно либо дистантно.

Дистантная регуляция осуществляется за счет сигналов, воздействующих на рецепторы. Рецепторы подразделяются на мембранные (встроенные в плазматическую мембрану) и внутриклеточные — цитозольные и ядерные.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Назовите основные органеллы клетки.
2. Каковы основные функции мембраны?
3. Охарактеризуйте строение мембраны клетки.
4. Охарактеризуйте основные типы межклеточных контактов.
5. Перечислите основные типы мембранных рецепторов.
6. Каков принцип работы гетеротримерных ГТФ-связывающих белков?
7. Назовите основные типы рецепторов, обладающих ферментативной активностью.
8. Перечислите основные этапы пути сигнальной трансдукции с участием G-белков и протеинкиназ.
9. В каких сигнальных путях участвуют мономерные G-белки?
10. В чем особенность ядерных рецепторов?