УЧРЕЖДЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РАМН

RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCE
SIBERIAN BRANCH
FAR EASTERN SCIENTIFIC CENTER
OF PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF RESPIRATION

М.Т. Луценко

M.T Lutsenko

ЦИТОФИЗИОЛОГИЯ

CYTOPHYSIOLOGY

УДК 612.014:576.3/.36 ББК 28.05 28.073 Л 82

л 82 Луценко М.Т.

Цитофизиология. Новосибирск-Благовещенск, 2011. – 216 с.

Книга представляет собой систематизированное руководство, освещающее современное представление о структуре и функции клетки.

Руководство рекомендуется высшим учебным заведениям и научным работникам, занятым в области цитологии.

Lutsenko M.T.

Cytophysiology. Novosibirsk-Blagoveschensk, 2011. – 216 p.

The book represents the systematized management covering modern representation about structure and function of the cell.

The management is recommended to higher educational institutions and the sciense officers working in the field of cytology.

Рецензент: проф. Ю.М. Перельман

Ответственный редактор: проф. В.П. Самсонов

ББК 28.05

ISBN 9900601

© Учреждение Российской академии медицинских наук Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН, 2011 г.

СОДЕРЖАНИЕ

Содержание
ПРЕДИСЛОВИЕ
ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ, КЛЕТОЧНАЯ ТЕОРИЯ
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОЙ ТЕОРИИ
Греческая медицина
Гистология – наука о тканях
Антон Левенгук (1632-1723)15
Теодор Шванн (1810-1882)20
Рудольф Вирхов (1821-1902)22
О СУЩНОСТИ ЖИЗНИ26
Сущность жизни и некоторые проблемы индивидуального разви
тия и наследственности
Условия возникновения жизни на Земле
Механизм зарождения жизни на Земле40
Основные белковые соединения в живых системах44
Соединения, образующиеся при пропускании электрических за
рядов через среду, содержащую пары воды, водород, метан, ам
миак
Превращение энергии в клетке
ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ МНОГОКЛЕТОЧНОЙ СИСТЕМЫ68
Биологическая система
Подсистемы современного многоклеточного сложноустроенного
организма
НЕКЛЕТОЧНЫЕ ФОРМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВОЙ МАТЕРИИ78
Межклеточное вещество
КЛЕТКА
Цитоплазма

Связи в белковой молекуле	. 91
АТОФИЗИОЛОГИЯ МЕМБРАННОГО АППАРАТА	.99
Фосфолипиды 1	102
Гликолипиды1	107
Сфингогликолипиды1	107
Ганглиозиды1	108
Текучесть липидного бислоя	l 10
Мембранные белки	113
Мембранные углеводы 1	l 14
Строение мембраны эритроцита	l 15
Перенос малых молекул через мембраны1	117
Кальциевый обмен в клетке	118
Регулирование внутриклеточного рН 1	119
Белковые каналы1	120
Трансмиттерзависимые каналы	121
Нервно-мышечная передача импульса1	122
Типы переноса вещества через клеточную мембрану 1	123
Экзоцитоз1	123
Эндоцитоз	124
Фагоцитоз	125
Поглощение клеткой холестерола1	126
Поверхностные рецепторы1	128
Иммунное распознавание	130
Специализация клеточной мембраны 1	136
Цитоскелет1	140
ДРО1	142
РГАНОИДЫ1	147
Эндоплазматический ретикулум1	147
Митохондрии1	149
	ИТОФИЗИОЛОГИЯ МЕМБРАННОГО АППАРАТА Фосфолипиды 1 Гликолипиды 1 Сфингогликолипиды 1 Текучесть липидного бислоя 1 Мембранные белки 1 Мембранные углеводы 1 Строение мембраны эритроцита 1 Перенос малых молекул через мембраны 1 Кальциевый обмен в клетке 1 Регулирование внутриклеточного рН 1 Белковые каналы 1 Трансмиттерзависимые каналы 1 Нервно-мышечная передача импульса 1 Типы переноса вещества через клеточную мембрану 1 Экзоцитоз 1 Эндоцитоз 1 Поглощение клеткой холестерола 1 Поверхностные рецепторы 1 Иммунное распознавание 1 Специализация клеточной мембраны 1 Цитоскелет 1 ДРО 1 РГАНОИДЫ 1 Эндоплазматический ретикулум 1

Цикл Кребса
Комплекс Гольджи161
Секреторная функция аппарата Голъджи
Лизосомы
Пероксидазосомы171
КЛЕТОЧНЫЙ РАБОЧИЙ ЦИКЛ174
Механизмы регуляции деления клетки178
Процессы молекулярного узнавания181
Синтез белка в клетке
Дифференцировка
Раздражение клетки
Пищеварение
Защитные реакции клетки
Движение
Секреторная функция клетки200
Продолжительность функционирования клетки и механизмы, ее
обеспечивающие
АПОПТОЗ
Митохондриальный путь апоптоза
ПАРАНЕКРОЗ КЛЕТОК, НЕКРОЗ
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ212

ПРЕДИСЛОВИЕ

Последние десятилетия ознаменовались глубокими достижениями в области микроскопического строения и функциональных свойств клеток многоклеточного организма.

Получены данные по строению клеточных мембран и их проницаемости. Изучены процессы проницаемости в зависимости от функционального состояния окружающей среды. Ультрамикроскопические исследования клетки нацелены на описание тонкого строения цитозоля, нахождение морфофункциональных эквивалентов, характеризующих процессы движения реснитчатого аппарата при различных условиях жизнедеятельности организма.

Огромный шаг вперед сделала цитогенетика. На клеточном и молекулярном уровне подробно можно анализировать действие мутаций на индивидуальные клетки и на развитие всего организма. Возможно введение новых генов в различные организмы, что приобретает для практической медицины глубокий смысл. Не за горами введение новых генов в клетки с целью исправления поврежденных генетических функций и прицельного импортирования в раковые клетки особых лекарств, которые убивают только те клетки, чей рост не контролируем.

Значительно продвинулись исследования, касающиеся участия ядра в генетическом управлении процессами метаболизма в клетке. Можно полагать, что обобщения вновь полученных данных в области цитофизиологии расширят кругозор обучающихся в медицинских вузах студентов, а также врачей, занимающихся цитопатологией.

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ. КЛЕТОЧНАЯ ТЕОРИЯ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОЙ ТЕОРИИ

История знакомства со строением человеческого тела имеет глубокие корни. Пожалуй, она бытует столько времени, сколько существует человеческая сознательная мысль. Уже у древних народов появилось цельное представление о строении человеческого тела и его функциях.

Однако общей чертой для большинства народов и эпох была боязнь расчленять человеческое тело, производить вскрытия. В большинстве стран это запрещалось законами. Полагали, что человек должен предстать перед богом таким, каков он был при жизни, дабы оправдаться перед ним и ожидать новой жизни.

Этот запрет на расчленение тела мы находим у древних китайцев. Только гораздо позднее, в IV в., губернатор одной из провинций Китая разрешил передать врачам трупы сорока казненных, позволив их вскрыть в интересах науки. Не удивительно, что в силу таких обстоятельств наука о строении человеческого тела и его функциях долгое время была только нагромождением произвольных предположений.

Считали, что существуют пять живых внутренностей (сердце, легкие, почки, печень и селезенка) и пять подсобных (желудок, тонкий и толстый кишечник, мочеточник, желчный пузырь). Неповторимое впечатление на людей всегда производило сердце, особенно, когда видели, что оно вздрагивает. Поэтому сердце считали первым из внутренностей, мать же сердца – печень, сыновья – желудок, селезенка.

Про печень думали, что она служит обиталищем души и что от нее исходят все великие и благородные идеи. В желчном пузыре находится мужество, поэтому верили, что, вкусив желчь сильных зверей и казненных преступников, можно приобрести мужество и силу. Учили, что различные органы связаны между собой каналами, в которых циркулирует «жизненный воздух», кровь и оба начала – мужское и женское.

Путаными были представления о строении человеческого тела и у древних индусов, хотя они имели больше возможностей получить более близкие к истине данные. В Индии отсутствовал запрет вскрывать мертвых. Правда, труп можно было вскрыть лишь при определенных условиях — только труп человека не слишком старого, лишенного каких-либо уродств и увечий, не страдавшего никакой продолжительной болезнью и не погибшего от отравления, — короче говоря, труп, который обещал дать нормальную анатомическую картину.

Он должен был сначала пролежать семь дней в ручье, с него с помощью коры стиралась кожа до тех пор, пока не обнажались и не становились удобными для обозрения находящиеся под ней органы. Примитивные представления были и у древних египтян.

Греческая медицина

Самой яркой фигурой в области медицины до нашей эры был Гиппократ, живший в V в. до нашей эры (377 – 460 гг.) – отец медицины. Он подробно описывает строение скелета, мускулатуры человека, строение глаза и других его органов. Представления Гиппократа о жизни основываются на четырех стихиях – огне, воде, воздухе, земле. Им соответствовало четыре основных сока живого тела: кровь, слизь, желчь желтая, желчь черная.

Если четыре стихии смешаны правильно – человек здоров. Если преобладает одно из веществ, это ведет к болезни, ибо тело подобно

кругу без начала и без конца, и каждая часть тела тесно связана со всеми остальными. Душевное состояние человека также определяется различным смешением основных соков, отсюда четыре темперамента — сангвинический, флегматический, холерический и меланхолический. Соки восполняются питанием. А над всем господствует жизненная сила, которую Гиппократ называет природой. Учение Гиппократа о соках было первой крупной теорией в медицине, которая долго владела умами. И, если хотите, она явилась прообразом учения о гормонах.

Последователем Гиппократа был другой корифей медицины древней Эллады – Аристотель (322 – 385 гг. до нашей эры). Аристотеля можно справедливо назвать словами Данте: «Il maestro colore che sano» (учитель из учителей).

Аристотель сравнивает строение различных животных и обращает внимание прежде всего на степень сложности в их организации. Размах дифференциации служит для него показателем их совершенства, и по этому признаку он делит их на высших и низших. Аристотель прослеживает изо дня в день развитие цыпленка, устанавливая постепенный переход от зародыша неопределенных очертаний к формам, в которых шаг за шагом намечаются и обособляются отдельные органы. Попутно он делает экскурсы в эмбриологию других животных, конечно, в рамках имеющегося в его распоряжении материала и тогдашних минимальных средств исследования.

Он приходит к выводу: «Если брать яйца из-под наседки ежедневно, начиная со второго дня насиживания до того момента, когда вылупится цыпленок, и разбивать их, то можно будет видеть все, что я описываю, вплоть до возможности сравнивать птицу с человеком», т.е. сравнивать зародышевое развитие птицы с развитием человека.

Идея о сходстве путей развития животных и человека всецело принадлежит Аристотелю. Аристотель высказывает мысль, что приро-

да без перерывов идет от тел неодушевленных к животным. Анализ развития естественных наук до нашей эры показывает стихийное стремление познать тонкости и взаимосвязь между отдельными частями нашего тела. Эти отрывочные сведения позволяют познакомиться с наиболее важными его органами.

Поистине гениальной фигурой на этом фоне является Аристотель, положивший в основу своих представлений филогенетическую связь в животном мире и связь природы в целом. Это стихийный материализм, наделенный виталистической начинкой.

Однако все это пока грубые анатомические представления о строении человеческих тел. В эпоху Средневековья, пронизанную мистикой, затуманенную верой в дьявола и прочую нечистую силу, нередко ночью на кладбищах тех городов, где были университеты или медициские учебные заведения, появлялись таинственные фигуры в масках, иногда закутанные в простыни для большего сходства с призраками. «Призраки» разрывали свежие могилы или проникали в часовню с целью украсть тело, подлежащее погребению. Этими «призраками» были студенты-медики, нередко возглавляемые своими профессорами: им необходимы были трупы, чтобы изучать человеческое тело, его органы. Так обстояло дело почти во всех учебных заведениях. Церковь преследовала вскрытие трупов, тем не менее, через ее рогатки, постепенно преодолевая косность и невежество, ученые постигают тайны строения человеческого тела.

Везалий препарирует целый человеческий скелет. Это был первый в Европе препарат скелета, ибо никто до Везалия не имел возможности выполнить такого рода работу. Рискуя быть застигнутым, Везалий срезал с виселицы и принес домой полуистлевший труп казненного. Дома, сварив его, он очистил скелет от мягких частей. Вполне вероятно, что он гордился этим делом – ведь даже Гален не мог бы этим

похвастаться! Имеются сведения, что Везалию приходилось ходить на падуанские кладбища, чтобы раздобыть трупы. Рассказывают, что однажды он с помощью студентов принес к себе с кладбища труп девушки, похороненной только накануне, хотя пройти с такой добычей через городские ворота и обмануть сторожей было не так-то легко. Труп пробыл в комнате Везалия 14 дней и после вскрытия был препарирован в скелет. Но все это выяснилось, и кладбище стали охранять строже. Когда Везалий вновь явился туда, его встретили стрелами, и он вынужден был спасаться бегством.

Героические усилия Везалия, Фаллопия, Гарвея, их титанический труд в период Средневековья заложили фундамент научно обоснованного представления о строении человеческого тела. Но в тот период ограниченность методов исследования не позволила им шагнуть дальше макроскопических представлений о строении органов и тела.

Гистология – наука о тканях

Представление о тонком строении животного организма выкристаллизовывалось в процессе развития естествознания в целом. А современное естествознание имеет своим истоком развитие наук, начавшееся во второй половине XV в.

В XV-XVI вв. открываются научные центры во Франции, Англии, Германии. Из монастырей, где наука развивалась ранее, она выходит на самостоятельный путь. Однако Церковь продолжает оказывать свое влияние на университеты. Неудивительно, что Парижский университет открывают церковные организации. И остальные университеты полностью или частично находились под влиянием Католической церкви.

Как реакция на церковную науку в XV-XVII вв. возникают свободные научные объединения – академии. Их родиной является Италия. В 1560 г. в Неаполе создается Academia Secretorum Nature (академия тайн природы). В 1603 г. в Риме учреждается знаменитая академия рысей (Academia die Linsei). В 1657 г. во Флоренции открывается академия опыта (Academia die Cimento) Вскоре подобные академии или научные общества начинают возникать и в других странах Европы.

Первоначально, в таких академиях создаются по почину отдельных выдающихся ученых группы естествоиспытателей, вокруг которых собираются почитатели и ученики. Позже, особенно в XVII в., в организации академий начинает принимать участие государство в лице королевской власти, для которой становится очевидным значение новых научных объединений.

В XVII в. такие научные общества как Лондонское королевское общество, Институт Франции (Institute de France, 1662) и Academia Caesarea Leopldino – Carolina natural curiosorum, (Германия, 1677) стали научными центрами, где развивается новая «мирская» наука, не признающая путь церковной университетской науки. Зарождается истинное научное знание, основанное на опыте и на непосредственном изучении природы. В XVI в. возникают такие науки как анатомия (Леонардо да Винчи, Евстахий, Везалий). В историю науки в XVII в. прежде всего вошел гениальный ученый Галилей (1564-1642 гг.), давший миру телескоп и микроскоп.

М. Мальпиги (1628-1694 гг.) – ученый особого дарования, несмотря на чрезвычайные сложности общественного и личного характера, с завидной целеустремленностью и преданностью науке, посвятил свою жизнь фундаментальным исследованиям в области тонкого строения животного и растительного мира. М. Мальпиги, независимо от Грю, в 1671 г. в монографии «Anatomes plan-tarum idea» высказывает мнение о клеточном строении растений, называя их мешочками – unriculi. На протяжении своего жизненного пути М. Мальпиги сделал

много научных открытий в различных областях естествознания. Мы отмечаем его сегодня как проникновенного исследователя в области эмбриологии, поскольку им подробно описаны ранние стадии развития цыпленка, последовательные этапы образования спинного, головного мозга, позвоночника, кровеносной системы. Касаясь его физиолого-анатомических работ, поражаемся его глубокой дальновидности и безукоризненной точности в описываемых явлениях и деталях строения органов.

М. Мальпиги описывает печень как железу, которая своими клетками вырабатывает желчь. Он подчеркивает, что желчь образуется в печени, а не в желчном пузыре, и выделяется в кишечник. С помощью микроскопа М. Мальпиги первым описал клубочки и канальцы нефронов в почке и отметил их фильтрующую роль в органе.

Наконец, следует помнить, что лимфоидные фолликулы (белая пульпа) селезенки впервые также описаны М. Мальпиги. Им более точно был подмечен альвеолярный рисунок паренхимы легких, указано, что там артерии и вены ветвятся до самых мельчайших сосудов – капилляров.

XVII в. был крупным поворотным моментом в области естествознания, в том числе в медицине. Начало XVII в. знаменуется изобретением оптической аппаратуры, позволившей в несколько раз увеличить окружающие нас предметы. В 1609 г. Галилеем была представлена схема устройства телескопа, на базе которого были затем построены микроскопы. Появляется целая плеяда микроскопистов (Р. Гук, М. Мальпиги, А. Левенгук и др.).

В эти годы, пользуясь микроскопом, удалось обнаружить, что растение состоит из микроскопических мешочков.

Грю вводит в биологию термин «ткань», играющий столь важную роль в современной морфологии. В XVII столетии прославился

своими микроскопическими исследованиями А. Левенгук (1632-1723). Левенгук, по мнению исследователей, — «человек, которому суждено было родиться в семье наследственных промышленников и торговцев и отдать всю жизнь научным наблюдениям». Жить в эпоху накопления капитала и быть охваченным страстью к накоплению знаний, дожить до 91 года и сохранить ясность ума и любознательность до последних минут своей жизни, безжалостно напрягать при микроскопических наблюдениях зрение и сохранить его остроту, пока навсегда не закрылись его глаза, — вот диалектика жизни А. Левенгука.

Антон Левенгук (1632-1723)

А. Левенгук владел ремеслом шлифовки линз, изготовил немало увеличивающих микроскопов. Пользуясь ими, он впервые описал эритроциты (под названием шариков) и знал, что у различных позвоночных они имеют разную форму. Им же впервые описаны сперматозоиды, а также с поразительной точностью — строение сердечной мышцы. Он отчетливо видел исчерченность волокон сердечной мышцы.



Таким образом, XVII в. был переломным в области изучения строения человеческого тела. После макроскопических или внешнеописательных картин мы благодаря развитию микроскопической техники получаем первые представления о тонком строении органического мира.

Микроскописты того времени отметили у растений строение, характеризующееся присутствием в растительных тканях «пузырьков», «мешочков» или «клеток». Правда, исследователи XVII в. не делают из полученных фактов обобщений.

Конец XVII в. – XVIII в. были периодом бурного накопления знаний о микроскопическом строении человеческого тела и тела животных. В трудах ученых (К.Ф. Вольф) все чаще появляется мысль, что животный организм построен из элементарных структурных единиц. Неудивительно, что многие натурфилософы того времени (Л. Окен) посвящают этому вопросу свои труды (1779-1851). Л. Окен пишет: «Поскольку растение есть умножение первичных пузырьков, оно состоит из клеточной ткани...». Совершенно умозрительно он анализирует животный организм, состоящий из шаровидных и волокнистых образований.

Таким образом, Л. Окен выступает как предвестник клеточной теории строения животного организма.

Л. Окен был на голову выше многих своих современников. Он ясно видел единство природы и понимал, что оно должно иметь какоето отражение и в структуре организмов. Но уход в область абстрактного мышления, построение теорий без всякой их проверки на практике, отрыв от конкретного изучения объекта исследования — все это привело к тому, что главное произведение Л. Окена его «Учебник натурфилософии» оказался переполненным поистине фантастическими идеями и положениями.

К числу предшественников теории единства строения органического мира относится Дютроше (1776-1847). Дютроше много знал о микроскопическом строении животных и растений. Ему принадлежит монография «Анатомические и физиологические исследования о тонком строении животных и растений и об их подвижности». Однако преувеличивать роль Дютроше в науке не следует, ибо его представления об элементарных составных частях тела животного весьма примитивны. Он, например, пишет: «все органы животных построены из скученных шаровидных телец, очевидно, эти частицы являются аналогами

тех, которые случается наблюдать в органических тканях растений, у которых они бесконечно более разнообразны, чего нет у животных». Мы видим, что хотя это и смелая догадка, но не более того, так как подтверждение фактическими аргументами – значительнее.

Очень большой вклад в развитие клеточной теории и ее становление внесли работы Я. Пуркинье (1787-1869). В лаборатории Я. Пуркинье применялись более совершенные методы исследования. В некоторых случаях он с поразительной точностью описал клеточные структуры (например, ганглиозные клетки мозжечка). Тем не менее Пуркинье не создал клеточной теории. Его ученик Валентин сделал немало открытий в области микроскопии животных тканей. Все это было предпосылкой, позволившей в 1838 г. сформулировать клеточную теорию. Наконец, нужно внести ясность в вопрос о создателях клеточной теории. В литературе есть немало толкований о том, что творцами клеточной теории являются Шлейден и Шван и что якобы Шлейден открыл растительную клетку, а Шван – клетки в тканях животных.

Исходя из предыдущих рассуждений, клетка была открыта намного раньше.

Второе – роль Шлейдена явно преувеличена и искажена. Лишь в 1838 г. в работе «Материалы к фитогенезу» Шлейден еще раз подчеркнул, что все структуры тканей растений были сведены к клетке. Наконец, неверно приписывать Шлейдену соавторство в создании клеточной теории. Суть этой теории заключается в доказательстве положения о соответствии структурных элементов растений и животных. Мысль эта высказывалась ранее Вольфом, Океном, Дютроше, Я. Пуркинье и другими, но как раз было чуждо Шлейдену.

Матиас Шлейден (1804-1881), доктор юридических наук, забросил юриспруденцию и на склоне взялся лет за изучение естествознания и медицины. Уже в своих ранних работах он стремится к построению морфологии растений на базе эмбриологии и цитологии. Шлейден восстает против насаждения в естествознании культа «жизненной силы». Он утверждает, что жизнь – в жизни клетки. Своеобразное взаимодействие между содержимым клетки, с одной стороны, и физическими и химическими силами, с другой, – он называет жизнью, а в самом жизненном процессе различает: поглощение пищи, ее ассимиляцию, образование секретов, удаление ненужных для жизни продуктов, оформление ассимилированных веществ, внутриклеточное движение, возникновение новых клеток, их рост и смерть клетки. Особое значение он придает сложным превращениям неорганических веществ в органические вещества клетки, влиянию каталитических процессов.

Шлейден много внимания уделяет вопросу размножения клеток. Он считает, что большой запас жизненного материала приводит к основной полосе жизнедеятельности клетки, когда она начинает создавать новые клетки — размножаться. Размножение клеток, по его мнению, происходит путем нарождения новых из бесструктурного жидкого вещества, которое он называет цитобластемой. Она содержит в себе сахар, декстрин и слизь и заключается внутри клетки, где и возникают из нее новые клетки.

Итак, новые клетки, одна или несколько, возникают внутри старой материнской клетки из ее цитобластемы. Шлейден утверждает, что «процесс размножения клетки путем образования внутри нее новых клеток» является общим законом для мира растений и служит основанием для возникновения клеточной ткани.

Согласно Молю, клетки размножаются путем деления предшествующих. Никакого намека на какое-либо сопоставление с животными структурами статья Шлейдена «Материалы к фитогенезу» (1938) не содержит. В ряде клеточных структур Шлейден видел ядро, но ведь это образование отчетливо описали до него Браун (1831), Валентин, Генле. Заслуга Шлейдена в изучении ядра состоит в том, что он, придавая ему

значение «цитобласта», привлек к нему всеобщее внимание, заставив тем самым признать его в качестве одного из существенных признаков клетки.

Теория цитогенеза, созданная Шлейденом, оказала положительное влияние на дальнейшее развитие клеточной теории. Но заслуга его состоит отнюдь не в «открытии» растительной клетки, не в доказательстве всеобщего распространения клеточных структур у растений и не в соавторстве утверждения клеточной теории. Теория клеткообразования, выдвинутая Шлейденом (образование клеток из бластемы), не выдержала критической проверки и к середине прошлого столетия была оставлена.

Т.Шванн (1810-1882) по существу и по праву является основателем клеточной теории. Наблюдения М. Шлейдена о содержании в клетке ядра он взял за основу при сопоставлении строения тканевых структур. Он нашел, что клетки эпителия, нервная клетка, лейкоцит, костная клетка мало похожи друг на друга и по внешнему виду и по функции, но их объединяет единый план строения.

Теодор Шванн (1810-1882)



Опираясь на арсенал фактов, добытых школой Пуркинье, Валентином, Генле и другими, Т. Шванн приходит к выводу, что растительные объекты и животные ткани не только аналогичны по своим жизнепроявлениям, но и гомологичны по своему развитию.

Работа Шванна утвердила единство тонкой микроскопической структуры всей органической природы, сделала возможным пере-

несение сравнительного метода на данные тканевой структуры и постулирование общебиологической трактовки явлений.

Эту сторону клеточной теории подчеркивал Энгельс в следующих словах: «Только со времени этого открытия стало на твердую почву исследование органических живых продуктов природы – как сравнительная анатомия и физиология, так и эмбриология. Покров тайны, окутывавший процесс возникновения и роста, и структуру организмов, был сорван. Непостижимое до того времени чудо предстало в виде процесса, происходящего согласно тождественному, по существу, для всех многоклеточных организмов закону».

Шванн и Шлейден имели много последователей. В ряду последователей Шванна особое место принадлежит Р. Вирхову (1821-1902). Добросовестно занимаясь проверкой многих данных Шванна, Р. Вирхов подробно изучил костную и хрящевую ткани и пришел к выводу, что они имеют хорошо выраженное клеточное строение. Его работы положили конец сомнениям и показали, что клетки в самом деле являются строительными элементами животных тканей.

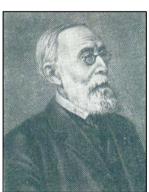
Р. Вирхов нашел, что новые клетки образуются из старых путем деления. Среди основных этапов современного научного прогресса клеточная теория числится в качестве одной из главных вех девятнадцатого столетия. О ее значении не следует судить по ее первоначальной форме, впервые набросанная, она была лишь примитивным эскизом, во многих отношениях ошибочным и неверным. Тем не менее ее провозглашение отмечает поворотный пункт в развитии биологии, устанавливая новую точку зрения при изучении живых организмов и показывая главные очертания общего плана строения, лежащего в основе внешнего их многообразия.

Провозглашение основных положений клеточной теории дало толчок к многолетним и плодотворным исследованиям в области изучения строения и функций клетки. Прослеживая основные черты этого движения, можно выделить несколько этапов в развитии учения о клетке.

Первый период охватывает отрезок времени с 1840 г. по 1900 г. В трудах Ремака, Кёлликера, Фоля, Ауэрбаха, Бючли, Гертвига, Ван

Бенедена, Флемминга, Страсбургера и Карнуа были заложены основы новой науки — цитологии. Все области биологического исследования были освещены клеточной теорией. Клеточная теория, предложенная Гудсёром и Р. Вирховым к исследованию функций, раскрыла перспективы для прогресса физиологии и патологии, дала представление о жизнедеятельности здорового и больного организма. Наконец, более обстоятельное знакомство с микроскопической структурой больных тканей и органов привело к утверждению, что «местом, где разыгрываются патологические процессы, служат сами клетки и примыкающие к ним клеточные территории» (так назвал Вирхов межклеточное вещество) и что ненормальная деятельность клеток, вызванная изменением обычных условий их жизни, служит источником различных заболеваний.

Рудольф Вирхов (1821-1902)



Это был кульминационный пункт всех выводов, сделанных им из своих исследований, и казался ему наиболее ценным из всего, что открыла долгая и утомительная работа с микроскопом. Основные мысли его учения сосредоточены в монографии «Целлюлярная патология» (1855).

Идеи Вирхова гласили:

1. «Для всякого живого существа клетка является последним морфологическим элементом, из которого исходит всякая жизнедеятельность, как нормальная, так и болезненная» (1855).

2. «Всякое животное есть сумма живых единиц, из которых каждая несет в себе все характерное для жизни. Отсюда следует, что сложный индивид есть единица коллективная, нечто вроде социального организма».

- 3. «Где нарождается клетка, там должна и предшествовать клетка (Onis cellula e cellula), совершенно так же, как животное может произойти только от животного, а растение – только от растения».
- 4. «Жизнь организма это жизнь составляющих его клеток, а болезнь нарушение его жизнедеятельности».

Учение о клетке, которое Вирхов положил в основу «целлюлярной патологии», пустило глубокие корни в физиологии, эмбриологии, теории наследственности.

В молодые годы Вирхов был настроен революционно. Он смело протестовал против правых и политического строя в Пруссии, принимал активное участие в революции 1848 г. Но постепенно, вместе с ростом классовых противоречий в Германии, радикализм его бледнеет. Дальше он все чаще настаивает на необходимости «реформ, а не революции». И наконец выступает против крепнущей с каждым годом немецкой социал-демократии. Этот постепенный отход от общественнополитического радикализма юных дней шел у него рука об руку с «направлением» научного мировоззрения: так, например, до появления теории Дарвина он высказывался за эволюционный взгляд на природу, затем стал на защиту его учения, а кончил не лучше любого реакционера – посчитав «опасным» преподавание дарвинизма в школах.

Ошибочным нужно признать и другой вывод Р. Вирхова, который он формировал словами: «всякое живое есть сумма живых единиц», т.е. клеток. Развивая эту мысль, он формулировал: «организм есть сумма составляющих его органов, орган — сумма организующих его тканей. Расчленяя организм на его составные части, мы постепенно теряем из виду его как нечто целое, единое во многом и многое в едином, как нечто обязанное своим существованием интимной взаимосвязи его частей».

С другой стороны, диалектика рекомендует помнить, что клетки объединены в ткани; вступая в сложный переплет взаимодействий, они

создают нечто качественно новое, что имеет место и при объединении тканей в органы и органов – в организм.

Вторым, не менее важным этапом в истории цитологии следует считать период с 1900 г. по 1950 г. В этот отрезок времени клеточная структура (основа жизнедеятельности живого организма) подвергается глубокому исследованию. Обнаружено, что сама по себе клетка — сложнейшее в морфологическом отношении образование. Открыты и описаны постоянные в цитоплазме образования: митохондрии (Бенда), клеточный центр (Гейденгайн), комплекс Гольджи.

В этот период де Фризом, Корренсом и Чермаком выдвинуты законы наследственности. Утверждалось, что зигота — производное зародышевых клеток материнского и отцовского типа. Она содержит диплоидный набор хромосом. Гибрид отличается от обоих родителей парой любых соответственных или гомологичных качеств.

Де Фриз представил полное доказательство (1903), что поведение хромосом может служить объяснением механизма менделеевских законов. В своей совокупности эти достижения составили новую эру как в цитологии, так и в генетике, открыли пути для многих других направлений.

Последующим поколениям улыбнулось счастье стать очевидцами и быть современниками нового этапа расцвета и больших открытий в области изучения жизнедеятельности клетки.

В связи с огромными успехами электронно-микроскопической техники, а также достижениями в области химии и физики стало возможным:

- а) изучить ультраструктуру клетки;
- б) связать тонкие структурные компоненты клетки с их функциональной деятельностью;
- в) установить, что основным наследственным субстратом в клетке является ДНК-протеид (Эвери, Мак-Леод, Маккарти, 1944; Френкель, Конрад, 1959; Корнберг, 1959);

г) определить пути управления наследственным материалом ДНК основных отправлений жизнедеятельности клетки (код исследований) (Крик, Уотсон).

Электронно-микроскопические, люминесцентные и гистохимические исследования клетки позволили в течение последних десятилетий XX в. раскрыть строение клетки и установить функциональную роль составных элементов ядра и цитоплазмы. Изучено строение и роль митохондрий – основных клеточных элементов, обеспечивающих жизненные процессы за счет выработки энергетических ресурсов – макроэнергетических образований (Кребс, Чанс, В. Энгельгард и др.). Обнаружены составные элементы цитоплазмы – лизосомы, обеспечивающие фагоцитарную активность клетки и начальные этапы иммунозащитных реакций организма (Де Дюв). В последние годы описательная цитология превратилась в науку морфофункциональной сущности организма, развивающуюся как цитофизиология.

о сущности жизни

Сущность жизни — одна из центральных проблем биологии, имеющая большое методологическое значение. В трактовке этой проблемы на протяжении всей истории философии и в наше время четко видны различия между идеализмом и материализмом.

Материализм всегда рассматривал жизнь как единство материи и движения, не отождествляя понятие о материальном носителе с понятием сущности жизни, но и не противопоставляя их. Конкретно эти вопросы решались в зависимости от успехов в развитии естествознания. Речь шла о том, на каком уровне организации можно назвать материю живой.

Древний материализм сводил сущность жизни к взаимодействию «атомов», «элементов», «стихий» материи. Еще Ломоносов видел сущность жизни в движении корпускул. В прошлом столетии зародился научный, диалектико-материалистический подход к пониманию жизни. К нему стихийно примыкали видные ученые. Физиолог Клод Бернар считал, что все жизненные явления следует изучать как физико-химические, что материальным носителем жизни является протоплазма.

Обобщив данные естествознания и последовательно применив методы материалистической диалектики, Ф.Энгельс дал научные определения рассматриваемым понятиям. Обычно, когда об этом говорят, имеют в виду определение: «Жизнь есть способ существования белко-

вых тел, и этот способ существования состоит по своему существу в постоянном самообновлении химических составных частей этих тел».

Ф. Энгельс не всегда проводил четкие различия между понятиями «белок», «белковое тело» и «протоплазма» и в некоторых случаях даже отождествлял их. Но, подчеркивая неразрывную связь жизни с белком, он имел в виду лишь земную жизнь.

Ни одна проблема общей биологии не может ныне рассматриваться без учета достижений молекулярной биологии, открывающей удивительную специализацию молекул и их ансамблей. Каждая клетка оказалась сложнейшим химическим производством с множеством фабрик белковой и ионной продукции; установлены специфические функции белков, углеводородов, жиров, витаминов, АТФ и других молекул в процессах обмена. Этими данными, по существу, развиваются мысли Ф. Энгельса о связи жизни с определенными материальными структурами – белками. Но теперь детерминированный функционализм идет дальше и ставит вопрос о причинной обусловленности качественного состава белков каждого организма. Качественная определенность, или индивидуальность белкового состава оказывается детерминированной в свойствах матричных молекул. Это доказано экспериментально, и в этом суть произошедшей революции в биологии.

Отрицая вещество наследственности, сторонники индетерминированного функционализма придают решающее значение самой организации отдельных химических реакций, тем факторам, которые ассимилируются организмами, в том числе свету, температуре и т.д., а вовсе не особенностям химического состава протоплазмы.

Благодаря успехам экспериментальной генетики за первые 60 лет прошлого столетия была доказана ведущая роль клеточного ядра (хромосом) в процессах наследственности и изменчивости, в управлении обменом веществ. Данные генетики, цитологии и биохимии согла-

сованно свидетельствуют о материальной природе явлений наследственности и изменчивости, о дискретности и непрерывности вещества наследственности и о линейном расположении генов в хромосомах. Причем линейность расположения генов была обоснована микроскопически, а в долях микрона было определено расстояние генов друг от друга в одной и той же хромосоме. Это было сделано на разных объектах. Однако еще 50 лет назад оставалось неясным, какой из компонентов ядра – ДНК, РНК или белок – играет роль вещества наследственности. В 1928 г. английский биолог Ф. Гриффит установил, что если в питательную среду вносить мертвые пневмококки, то живые пневмококки другой расы могут приобрести некоторые свойства мертвых. В результате серии опытов, проведенных М. Даусоном (1931 г.), Д. Оллоус (1932 г.) и, наконец, О. Эверином, К. Маклеодом и М. Маккарти (1944 г.), было доказано, что переделка наследственной природы этих бактерий происходит только под влиянием чужеродной ДНК. Все остальные вещества, выделенные из бактерий, были генетически инертными.

В 1952 г. Хэрши и Чейз на фагах кишечных палочек устанавливают, что инфекционным началом является ДНК. Спустя три года Г. Френкель-Конрат и Вильямс доказывают, что у вирусов табачной мозаики (ВТМ) инфекционным началом служат молекулы РНК. Опыты по реконструкции РНК и белка, полученных от разных штаммов ВТМ, отчетливо показывают, что РНК вируса несет в себе всю генетическую информацию. Эти и другие опыты позволили заключить, что веществом наследственности у всех исследованных организмов и у фагов являются молекулы ДНК, а у растительных вирусов – молекулы РНК.

Отрицание вещества наследственности является важнейшей основой для утверждения возможности адекватного воздействия наследственной изменчивости (наследования приобретенных признаков) и

внезапных скачкообразных превращений одних видов в другие виды. Насколько нереальны эти утверждения, можно себе представить, исходя из данных о зависимости структуры белка от структуры ДНК. Можно предположить, что свет, температура, ионизирующие воздействия перестраивают наследственный код только в тех участках молекул ДНК, которые детерминируют синтез белков, обеспечивающих лучшее приспособление именно к данным условиям. Для понимания сущности жизни первостепенное значение имеют современные данные о функциях молекул ДНК.

Эти молекулы способны ауторедуплицироваться, детерминировать синтез всех белков в клетке, определять последовательность данных процессов, изменяться под влиянием различных воздействий и сохранять эти изменения при ауторепродукции. Основные биологические явления находятся в причинной зависимости с этими уникальными свойствами молекул ДНК.

Почему и для чего природа с такой скрупулезной точностью распределяет ядерное вещество между дочерними клетками и именно при митозе? Ответ мы находим в редупликации молекул ДНК и в их значении как вещества наследственности. В каждую клетку должно попасть одинаковое количество хромосом. Более того, в каждой клетке должен присутствовать набор всех хромосом. Тяжелые нарушения обмена при излишке или недостатке хотя бы одной хромосомы приводят к болезням человека.

Сохранение постоянства числа хромосом в организмах, возникающих путем полового размножения, обеспечивается механизмом мейоза. При этом в каждую половую клетку попадает по одной хромосоме из каждой пары. При оплодотворении восстанавливается не только общее число, но и парность хромосом. Если бы в хромосомах не содержалось вещество наследственности, то этот процесс, как и митоз, следовало бы рассматривать в качестве бессмысленной изобретательности природы.

То, что из куриного яйца появляется цыпленок, а не гусенок, перестало быть загадкой в начале нашего столетия после открытия законов Менделя. Но прошло полвека, прежде чем было окончательно доказано, что все признаки определяются ядром. Некоторые признаки остаются неизменными сотни тысяч поколений. Известны виды, существующие без значительных видимых изменений и сотни миллионов лет. Это предполагает довольно устойчивое существование саморепродуцирующихся матричных молекул.

Одним из величайших «чудес» живой природы является биогенетический закон — повторение в раннем онтогенезе главнейших этапов развития всего ряда предковых форм. Как известно, в онтогенезе повторяются признаки форм, отдаленные от современных десятками и сотнями миллионов лет. Уже в конце прошлого столетия нужно было быть очень далеким от материалистического миропонимания, чтобы не видеть связи между проявлениями биогенетического закона и исторической преемственностью вещества наследственности.

Материальное единство живой природы проявляется и в удивительной общности биохимической организации клеток растений и животных. Биохимическое разнообразие мира в значительной мере связано лишь с разными сочетаниями одних и тех же строительных белков биологических полимеров, прежде всего нуклеотидов в гигантских молекулах ДНК.

Все организмы, от одноклеточных до человека включительно, с большой точностью измеряют время суток. Показателем времени служит уровень того или иного процесса жизнедеятельности – дыхания, температуры тела, биолюминесценции, роста и т.д. Причем в течение суток обычно чередуются две фазы – усиления и ослабления каждого

процесса. Весьма вероятно, что внутриклеточные часовые механизмы представлены участками молекул ДНК, т.е. генами, регулирующими последовательность образования ферментов. По учению Ч. Дарвина, источником всего нового в живой природе являются случайные, не направленные наследственные изменения. Современные успехи в изучении гена позволили понять внутриклеточные механизмы накапливающего действия естественного отбора. Из поколения в поколение отбираются только такие структуры молекул ДНК, которые обеспечивают более выгодный для организма в данных условиях характер обмена веществ. Поэтому тезис о направляющей роли внешних условий в развитии органического мира не может быть раскрыт вне учения о генах.

Молекулярная генетика представила совершенно четкие доказательства ведущего значения изменения структуры, а не функций. Характер обмена клеточных веществ устойчиво изменяется и длительно передается потомству при половом размножении только при условии изменения структуры молекул ДНК или их числа. Функциональным изменениям обмена веществ предшествуют изменения структуры генотипа. Интересные данные приведены Г. Френкелем-Конратом. Оказывается, что в случаях, когда мутанты ВТМ не различимы по характеру и форме вызванных у растений некрозов, их можно различить по последовательности аминокислотных остатков в молекуле белка, которая функционально обеспечивает дальнейшее сохранение вида.

Без белков мы также не можем представить себе земной жизни. Но значит ли это, что на всех планетах, где есть жизнь, она представлена белковой протоплазмой?

Весьма существенно, что этот химический процесс расположен к непрерывному изменению, приспособлению к внешним условиям, без чего была бы невозможна и эволюция жизни. Но за изменением хими-

ческого процесса нельзя не видеть другой его особенности – непрерывного воспроизведения того, что в данный момент существует. Поразительное постоянство основного химического состава каждого организма на протяжении его жизни, прежде всего его белкового состава, может быть только результатом повторяемости, ритмичности химических циклов.

Предполагаемое определение жизни не находится в противоречии с представлениями, выдвигаемыми с позиций термодинамики и кибернетики, так как оно их подразумевает и включает. Самосовершаемость процессов жизнедеятельности возможна благодаря непрерывному извлечению веществ и энергии из окружающей среды.

Сущность жизни и некоторые проблемы индивидуального развития и наследственности

Вопрос о сущности жизни сложен и многообразен. Мы работаем на стыке областей наследственности и индивидуального развития. В обоих этих разделах наши знания в последние годы неуклонно и стремительно углубляются ниже клеточного уровня, вступая в субмикроскопическую область молекулярных структур и биохимических процессов.

Мы знаем теперь, что особая роль клеточного ядра и хромосом в явлениях наследственности и развития связана с тем, что важнейшей составной частью хромосом являются присущие только им гигантские высокополимерные молекулы ДНК. Мы знаем также, что роль ДНК в наследственности и развитии двояка.

С одной стороны, типичная, свойственная каждому виду живых существ уникальная молекулярная организация цепей ДНК точнейшим образом воспроизводится при каждом клеточном делении, вместе с удвоением хромосом. Редупликация совершается по принципу шабло-

нов, или матрицы, а через половые клетки последующие поколения получают точнейшие копии исходных хромосом и вместе с ними как бы зафиксированный в макромолекулах ДНК код наследственной информации. Здесь перед нами сущность тех процессов материальной преемственности, которые составляют главный предмет исследований, направленных на решение проблемы, известной в генетике под названием «проблемы наследственной передачи».

С другой стороны, наследственная, или «информационная» роль ДНК отнюдь не ограничивается воспроизведением и передачей константного, самому себе равного, генотипа от клетки к клетке и в конце концов к исходному пункту следующего поколения - к оплодотворенной яйцеклетке. Цепные макромолекулы ДНК не только сами точно воспроизводятся при размножении клеток, но и определяют специфику строящихся на них матриц РНК, а вслед за тем определенную последовательность аминокислот. Они занимают ключевую позицию в процессах биосинтеза клеточных белков и ферментов, контролирующих ход всех биохимических процессов. В конечном счете через сложнейшую цепь опосредствующих звеньев процесса развития, включающего сложное и постоянное взаимодействие живой системы с условиями внешней среды, происходит реализация, или наследственное отражение каждой уникальной молекулярной структуры хромосом в неповторимой морфофизиологической организации соответствующего вида организмов.

Познание закономерностей и конкретных путей реализации наследственной основы (генотип) в организации (фенотип) развивающегося организма составляет содержание проблемы индивидуального развития, получившей в биологии название «проблемы наследственного осуществления».

В активе современной генетики мы находим:

- 1) многообразные, используемые в любых отраслях растениеводства и животноводства интенсивные методы линейной и синтетической селекции с точной количественной оценкой производителей по потомству;
- 2) использование гибридной мощи в форме промышленных скрещиваний в птицеводстве, свиноводстве, крупном животноводстве, шелководстве и в форме скрещивания самоопыляемых линий в растениеводстве, включая сюда, например, применения двойных гибридов кукурузы;
- 3) широкое и успешное применение экспериментальной полиплоидии в бесчисленных отраслях растениеводства;
- 4) сознательное, основанное на знании точных законов менделеевской наследственности использование естественного мутационного процесса для быстрого выведения мутантных линий животных (например, в пушном звероводстве, кролиководстве, птицеводстве, собаководстве, в практике разведения специальных тест-линий лабораторных млекопитающих, в декоративном аквариумном рыбоводстве), новых сортов растений (в частности, на основе почковых мутаций), в особенности при разведении плодовых и ягодных культур, в цветоводстве и прочих направлениях;
- 5) применение искусственных мутаций, полученных путем радиационного и химического мутагенеза, для создания высокопродуктивных штаммов у продуцентов антибиотиков, для получения иммуннокомпетентных к заболеваниям мутантных линий, в пределах ценных, но поражаемых болезнями сортов зерновых культур, для получения «меченных по полу» линий, позволяющих разводить только более продуктивный пол у шелковичного червя;
- б) управление хромосомным механизмом определения пола и произвольное получение нужного пола, в частности в шелководстве;

- 7) практически полное уничтожение некоторых вредных насекомых путем использования методов радиационной генетики (массовая стерилизация естественных популяций насекомых-вредителей);
- 8) в области охраны здоровья человека практические заслуги современной генетики огромны на поприще познания бесчисленных наследственных болезней, в том числе недавно открытых хромосомных болезней, связанных с нарушением хромосомного состава клеточных ядер, а также в области разработки генетики кровяных групп, расшифровки иммуногенетической несовместимости матери и плода (резусфактор) и т.п.

Примечательно, что значительная часть огромных достижений генетики получена на чисто биологическом уровне исследования, с применением точных количественных, но в общем весьма элементарных методов математики (в основном, вариационной статистики), физики и химии. Стоит заметить, что и первые успехи так называемой молекулярной биологии обязаны главным образом взаимному проникновению результатов и методов, добытых и разработанных экспериментально цитогенетикой, с одной стороны, и биохимией, — с другой. Однако роль математики физики и химии в развитии молекулярной биологии огромна уже сейчас и, без сомнения, будет, неуклонно, возрастать.

Условия возникновения жизни на Земле

Проведено большое число лабораторных опытов, имитирующих условия, существовавшие на поверхности еще безжизненной Земли. Эти опыты убедительно показывают, что в недрах земной коры, гидросфере и атмосфере должно было происходить образование многих органических веществ, в частности аминокислот, пуриновых и пиримидиновых оснований, рибозы и дезоксирибозы, т.е. химических соеди-

нений, играющих первостепенную роль в метаболизме современных организмов.

Важно, что в таких условиях возможно возникновение не только перечисленных выше мономеров, но и их полимеров – полипептидов и полинуклеотидов. Имитируя вулканические условия, ученые получили белковоподобные высокомолекулярные «протеиноиды», обладающие внутримолекулярной упорядоченностью, повторяющейся последовательностью аминокислотных остатков и незначительной энзиматической активностью.

Синтез таких веществ может идти уже на чисто каталитической основе, но особенно успешно за счет энергии естественных источников, имеющихся на поверхности Земли – электрических разрядов, ионизирующей радиации, тепла вулканических извержений, а также коротковолнового ультрафиолетового излучения, легко проникающего через атмосферу того времени, лишенную озонового экрана. Одновременно должен был происходить не только синтез, но и распад сложных органических веществ, причем в соответствии с законами термодинамики этот процесс должен был преобладать. Расчет термодинамического равновесия показал что, при его наступлении могло сохраниться лишь ничтожное количество органических веществ. Однако в природных условиях на поверхности Земли не могло наступить термодинамическое равновесие, так как происходило непрерывное перемещение веществ, синтезированных в одном месте, в другие условия. На основании большого геологического материала можно следующим образом представить картину земной поверхности периода зарождения жизни на Земле. Сильно выровненная суша лишь незначительно поднималась над уровнем мелководных морей. Менялось соотношение воды и суши. Воды, пропитывающие земной грунт, то наступали, то отступали, непрерывно перемещая растворенные в них вещества из мест их образования в места накопления, защищенные от разлагающего действия ультрафиолетового излучения или другого, аналогичного, воздействия. Произошло дальнейшее усложнение органических молекул, с последующим переходом от химической фазы эволюции к ее биологическому этапу. Этот переход был связан с последовательным возникновением основных характерных для всего живого свойств: 1) способности преодолевать нарастание энтропии; 2) целесообразности организации так называемой адаптации к существованию в данных условиях окружающей среды, а также приспособленности всех частей организма (молекул, клеток и органов) к выполняемым в жизненном процессе функциям; 3) способности к сохранению и передаче наследственной информации, основанной на внутримолекулярной организации высокомолекулярных соединений (нуклеиновый код).

Первый вопрос, встающий на пути решения проблемы химической эволюции в биологии, сводится к тому, как мог возникнуть характерный для жизни порядок из беспорядочного, хаотичного теплового движения органических молекул в «первичном бульоне». На первый взгляд кажется, что такого рода событие вообще невозможно, так как оно противоречит второму закону термодинамики, по которому система, состоящая из большого количества хаотично движущихся частиц, характеризуется тенденцией к самопроизвольному переходу от состояний менее вероятных в более вероятные. Однако это противоречие может считаться преодоленным на основании учения об открытых системах, термодинамика которых существенно отличается от классической.

В открытых системах непрерывно происходит поступление веществ и связанной с ними энергии из окружающей среды в отграниченную от нее тем или иным путем систему и удаление из системы возникающих в ней химических соединений обратно. Поэтому постоянство свойств такой открытой системы во времени характеризуется не

термодинамическим равновесием (как это наблюдается в замкнутых системах), а появлением стационарного состояния, при котором соблюдается постоянство скоростей односторонне протекающих химических изменений и диффузия веществ в системе, обеспеченная поступлением свободной энергии извне.

Для возникновения открытых систем прежде всего необходимо наличие многофазности, выделение из исходного однородного раствора обособившихся от окружающей среды определенной поверхностью раздела индивидуальных многомолекулярных образований. Это явление чрезвычайно распространено в природе, наблюдается в лабораторных опытах, в особенности при работе с высокомолекулярными органическими веществами. Нет сомнения, что такого рода процессы в грандиозных масштабах неоднократно происходили и на поверхности безжизненной Земли в местах концентрации органических полимеров – в так называемых субвитальных территориях. Таким путем возникли предшественники живых систем – «пробионты».

За их образованием и дальнейшей эволюцией можно следить на примере модельных опытов с разнообразными открытыми системами, в частности с коацерватными каплями. Эти капли легко выделяются из растворов высокомолекулярных органических веществ, причем ранее равномерно распределенные в растворе молекулы объединяются в целые молекулярные рои, образующие видимые под микроскопом капли, отграниченные от окружающей их среды (раствора) отчетливо выраженной поверхностью раздела, но способные взаимодействовать с этой средой по типу открытых систем. Модельные опыты показывают, что в таких системах могут совершаться разнообразные химические превращения. Капли из окружающей среды поглощают присутствующие в ней вещества, в частности макроэргические, и превращают их в полимеры своего тела. За счет этого капли могут увеличиваться в объеме и

весе – расти, как индивидуальные образования; скорость роста зависит от внутренней организации данной капли, в частности от наличия в ней каталитически действующих веществ и гармоничного сочетания их действия. Поэтому капли с различными наборами катализаторов, находящиеся в одинаковом растворе, ведут себя по-разному. Одни из них растут быстро, тогда как рост других замедлен и угнетен; может происходить даже их полный распад.

Таким образом, модельные опыты показывают возможность примитивного отбора капель в зависимости от их взаимодействия с окружающей средой.

В природных условиях, на определенной стадии эволюции, в тех или иных «субвитальных территориях» примитивный естественный отбор пробионтов должен был возникнуть аналогичным образом.

Высказывается мнение, согласно которому для исходного образования живых систем необходимо, чтобы в водном растворе земной гидросферы первоначально (еще на молекулярном уровне) возникли внутренне организованные и целесообразно построенные белковые вещества и нуклеиновые кислоты. Самосборка их молекул будто бы и привела к формированию первичных организмов.

Известно, что уже в примитивных абиогенных условиях могли образовываться высокомолекулярные полипептиды, обладавшие известной внутримолекулярной структурой (последовательностью аминокислотных остатков) и некоторой энзиматической активностью. Однако эта активность сама по себе еще не несет никакой целесообразности, так как для самого белка она не имеет никакого значения. Такая целесообразность приобретается в целостной системе (в пробионте) и, лишь в том случае, когда катализируемая данным белком реакция является важным звеном в прогрессирующем обмене веществ пробионта, обусловливающем динамическую устойчивость и быстрый рост всей целостной системы.

Возникающие в различных «субвитальных территориях» пробионты могли быть образованы из полимеров (в частности, белковоподобных веществ), не обладающих какой-либо закономерной внутримолекулярной структурой. Как по составу, так и по принципу своей пространственной организации они должны были сильно различаться между собой. Но только те из них, которые обладали динамической устойчивостью, могли не только длительно сохраняться в данных условиях, но и разрастаться, а затем дробиться на дочерние образования под воздействием внешних механических факторов.

Таким образом, уже на этой стадии эволюции осуществляется естественный отбор пробионтов, в первоначальном дарвиновском понимании этого термина, как выживание систем, наиболее приспособленных к условиям окружающей среды.

Сохранность, известное постоянство организации этих систем могли на этом этапе базироваться только на динамических основах, на совершенствовании взаимосогласованности происходящих в системе метаболических реакций. Поэтому белковые вещества, обладавшие каталитическими функциями, играли решающую роль.

На основании новейших экспериментальных данных можно теоретически представить возникновение чисто белковых эволюционирующих пробионтов. Однако в такого рода системах воспроизведение белков было несовершенно и легко нарушалось. В противоположность белкам нуклеиновые кислоты не несут каталитических функций, но они обладают способностью к совершенному воспроизведению.

Исключительно важное преимущество, с эволюционной точки зрения, получили те пробионты, которые включали в себя не только целесообразно построенные белковоподобные полимеры, но и способные к молекулярному воспроизводству полинуклеотиды, что обусловило совершенную передачу свойств от предков к потомкам. Уже при простом смешивании неорганизованных полипептидов и полинуклеотидов (еще не несущих никакой генетической информации) происходит объединение этих веществ в фазово-обособленные образования. В них и должно было произойти взаимодействие первоначально независимых белков и нуклеиновых кислот и последующая эволюция так называемого генетического кода, определившего в дальнейшем сохранение и совершенную передачу наследственной информации. Возникновение приспособленности внутримолекулярного строения белков и нуклеиновых кислот к выполняемым ими в организме функциям и ее совершенствование могло происходить только на основании естественного отбора. Но этому отбору подвергались не те или иные способные к репликации полинуклеотиды и даже не возникавшие под их влиянием целесообразно построенные белки-ферменты, а целостные эволюционирующие системы - пробионты и возникавшие из них живые существа. Следовательно, не части способствовали организации целого, а целое в своем развитии определило целесообразность строения частей.

По мере дальнейшего совершенствования жизни возникали все новые и новые свойства, присущие уже только более развитым живым существам: способность к аутотрофному питанию, фотосинтез, кислородное дыхание, клеточная структура, митоз, многоклеточность, половой процесс, способность к движению, раздражение и многие другие.

Механизм зарождения жизни на Земле

Проблему происхождения живых клеток из неживого вещества можно разбить на пять отдельных частей: 1) образование планеты с атмосферой, содержащей газы, которые могли бы служить «сырьем» для возникновения жизни; 2) синтез биологических мономеров, – например, аминокислот, сахаров и органических оснований; 3) полиме-

ризация этих мономеров с образованием примитивных белковых и нуклеиновых цепей в водной среде, где термодинамические условия благоприятствуют деполимеризации; 4) выделение отдельных капель пробионтов с собственным химизмом и «индивидуальностью»; 5) возникновение некоего репродуктивного аппарата, гарантирующего передачу дочерним клеткам всех химических и метаболических потенций родительских клеток. Кратко все это можно сформулировать как проблемы сырья, мономеров, полимеров, изоляции и репродукции.

Вселенная в целом состоит почти целиком из водорода (92,8%) и гелия (7,1%); азот, кислород, неон и прочие элементы присутствуют в ней лишь как незначительные примеси. С увеличением атомного номера элемента (равного числу протонов в ядре) его относительное обилие, как правило, снижается, а атомы с четными номерами встречаются чаще, чем с нечетными. Объясняется это тем, что более тяжелые элементы синтезируются в недрах звезд из более легких и что этот синтез (по крайней мере, для элементов с атомным номером не выше, чем у железа) сопровождается захватом альфа-частиц, т.е. ядер гелия, содержащих два протона. Атомов с четными номерами больше, потому что именно они и образуются, так сказать, в главном русле синтеза; атомы с нечетными номерами возникают при побочных реакциях, и их, соответственно, меньше.

Когда-то предполагалось, что Солнце и планеты Солнечной системы образовывались в результате конденсации и охлаждения облака горячих газов. Теперь представляется более вероятным, что вначале было облако холодного газа, содержавшее частицы пыли и более крупные элементы. В результате вращения это облако уплощалось и в центре его возникло уплотненное ядро – протосолнце. Постепенно происходил разогрев облака благодаря высвобождению гравитационной энергии, а также в какой-то мере вследствие естественной радиоактив-

ности некоторых атомов. После того, как в центре вращающегося плоского облака образовалось Солнце, на разных расстояниях от него возникли местные очаги неординарности — центры конденсации, или места образования планет. Состав больших внешних планет — Юпитера, Сатурна, Урана и Нептуна, — по-видимому, достаточно хорошо воспроизводит состав первичной туманности, поскольку он близок к составу Вселенной в целом. Эти планеты состоят в основном из водорода, гелия, метана, аммиака и воды. Небольшие внутренние планеты — Меркурий, Венера, Земля и Марс — богаче тяжелыми элементами и содержат сравнительно мало таких газов как гелий и неон; гравитационное поле небольших планет оказалось, очевидно, слишком слабым, чтобы удержать эти газы, и они улетучились.

Сочетание слабой гравитации с высокой температурой привело к тому, что большая часть летучих веществ была утрачена Землей и вскоре после образования планеты перекочевала в межпланетное пространство.

При этом сильно возросло относительное обилие кислорода, связанного в нелетучих минералах — силикатах. Значительная же часть азота была утрачена, поскольку нитраты не столь стабильны и легче теряются. В целом можно сказать, что Земля состоит из железоникелевого ядра и мантии, приближающейся по своему составу к минералу оливину (FeMgSiO₄). Углерода на нашей планете не более 0.034%.

С увеличением массы Земли происходило выделение тепла. Вследствие этого процесса сформировались земное ядро, мантия и кора. Первоначально температура на поверхности планеты была, очевидно, слишком высока, так что вода не могла оставаться жидкой. Но после того как температура упала ниже точки кипения, водяные пары, выделяющиеся из недр Земли, – например, при извержении вулканов, –

должны были конденсироваться. Так возникли первобытные океаны. Высвобождение из газов магматических расплавов привело к появлению вторичной атмосферы. Она состояла из водяных паров (выделившейся гидратной воды минералов), метана (СН₄), двуокиси углерода (СО₂), окиси углерода (СО), образовавшейся при распаде карбидов металлов, аммиака (NH₃), азота (источник – нитриды) и сероводорода (Н₂S; источник – сульфиды). Именно эта вторичная атмосфера – не окислительная, а восстановительная – и дала, очевидно, начало жизни. Кислород, присутствующий в настоящее время в атмосфере, представляет собой почти целиком продукт деятельности живых организмов, научившихся использовать солнечную энергию для того, чтобы расщеплять молекулы воды и связывать двуокись углерода с образованием глюкозы. В этом процессе в качестве побочного продукта и образуется кислород. Жизнь, появившаяся на Земле, изменила планету и уничтожила те условия, которые сделали возможным ее появление.

Какие же соединения могли синтезироваться в примитивной атмосфере и в океанах в качестве предшественников живого вещества? Очевидно, должны были появиться аминокислоты – для белков; сахара, фосфаты и органические основания – для нуклеиновых кислот; липиды – для мембран и, наконец, ряд других органических соединений специального назначения – таких как флавины. Для того чтобы из мономеров-предшественников могли образовываться полимерные цепи белков и нуклеиновых кислот, в каждом звене цепи должна отщепиться одна молекула воды. Поэтому трудно представить себе, как могла происходить полимеризация в первобытном океане, т.е. в водной среде, ведь присутствие воды должно было, напротив, способствовать деполимеризации.

Об образовании мономеров из газов, присутствовавших в примитивной атмосфере, известно больше всего, потому что эти реакции

можно воспроизвести и изучить в лабораторных условиях. Ставили опыты с искусственной атмосферой, состоявшей из водорода и полностью восстановленных форм углерода, азота и кислорода, т.е. из метана, аммиака и воды. Миллер применил электрический искровой разряд, имитировавший молнию.

Разряды пропускали через циркулирующую смесь газов в течение недели и следили за ходом синтеза, отбирая для анализа пробы из колбы, в которой кипела вода. Результаты оказались неожиданными: среди синтезированных веществ обнаружились некоторые обычные аминокислоты и другие соединения, известные как компоненты живого вещества.

Основные белковые соединения в живых системах

В этих опытах синтезировались, например, три изомера аминокислоты с общей формулой C₃H₇NO₂: аланин, бетааланин и саркозин, хотя в белки живых организмов включается, как известно, только аланин. Из трех других синтезировавшихся изомеров – валина, изовалина и норвалина – в белках современных организмов обнаружен только валин. Аминокислота с суммарной формулой С₄H₉NO₂ образовывалась под действием искрового разряда в виде смеси семи изомеров, но ни один из этих изомеров «не записан» в качестве компонента белка в универсальном генетическом коде земной жизни. Ясно, что выбор 20 аминокислот для генетического кода не был предопределен наличием данного набора аминокислот на первобытной Земле. Одна из чрезвычайно интересных побочных проблем в биохимических исследованиях, посвященных происхождению жизни, заключается именно в том, как был «выбран» действующий в настоящее время набор из 20 аминокислот. Быть может, существовали и другие генетические коды, определяющие иные наборы аминокислот, но соответствующие им эволюционные линии оборвались, не оставив следа, не выдержав конкуренции с другими линиями, которым удалось выжить. Есть основания думать, что это именно так и было.

Другая версия связана с тем, что в лабораторных экспериментах, имитирующих предбиологические реакции, образуются в равных количествах обе формы оптически активных молекул, т.е. молекулы, способные вращать плоскость поляризации света в противоположных направлениях, поскольку они имеют разные (зеркально-противоположные) конфигурации. Конфигурации эти принято обозначать буквами D и L (от лат. dextro – правый и levo – левый). У всех современных живых организмов встречаются только L-аминокислоты (если не учитывать некоторые специальные приспособления - такие как оболочки бактерий и биохимические защитные механизмы). Такое предпочтение одного оптического изомера пытались объяснить разными способами. Указывалось, в частности, на асимметрию кристаллической структуры минералов, поверхность которых могла играть роль катализатора, и на естественную поляризацию космических лучей, а также «кориолисовых сил» (возникающих вследствие вращения Земли и различающихся в южном и северном полушариях). Представляется вероятным, что первоначальный отбор L-изомеров был делом случая. Мы знаем, например, что при ферментативном катализе субстрат должен присоединиться к поверхности фермента и что катализ протекает более эффективно, если фермент связывает лишь один из двух его оптических изомеров. Возможно, что некогда существовали какие-то примитивные формы жизни или предшественники живого, в состав которых входили как L-, так и D-аминокислоты, и что в то время шансы на преобладание одного из двух изомеров были еще равны.

Через какие этапы проходит синтез аминокислот, образующихся под действием искрового разряда или ультрафиолетовых лучей? Про-

слеживая появление и исчезновение отдельных промежуточных продуктов синтеза (длившегося неделями), ученые убедились, что концентрация аммиака неуклонно снижалась, а азот аммиака обнаруживался, прежде всего, в цианистом водороде (HCN) и цианогене (C_2N_2). Это и были, наряду с альдегидами, первые синтезировавшиеся соединения. Аминокислоты синтезировались позднее из цианистого водорода и альдегидов. Такой ход синтеза позволяет предположить, что аминокислоты образовывались из альдегидов путем, который хорошо известен химикам-органикам под названием реакции Штрекера.

Сначала к альдегиду присоединяется аммиак и отщепляется молекула воды с образованием амина; амин, присоединяя цианистый водород, превращается в аминонитрил. Эти две стадии легко обратимы. Аминокислота образуется в результате необходимого гидролиза аминонитрила, при котором происходит присоединение двух молекул воды и отщепляется аммиак. На первобытной Земле аминонитрилы, вероятно, могли синтезироваться в атмосфере и, попав в океан, подвергаться здесь гидролизу. В лаборатории при синтезе по Штрекеру гидролиз проводят в кислой или щелочной среде, потому что в нейтральной он протекал бы слишком медленно. В условиях первобытной Земли этот гидролиз, вероятно, растягивался на десятки тысяч лет, поскольку в то время не было кислорода, способного разрушать аминонитрилы. Формальдегид (CH₂O) превращается в гликолевую кислоту $(C_2H_4O_3)$ и аминокислоту глицин $(C_2H_5NO_2)$, а из ацетальдегида (C_2H_4O) образуются молочная кислота $(C_3H_6O_3)$ и аминокислота аланин ($C_2H_7NO_2$). Для синтеза некоторых, более сложных аминокислот требуются альдегиды более сложного строения. Однако, например, серия $(C_3H_7NO_3)$ – аминокислота, содержащая гидроксильную группу (ОН), может образоваться в результате конденсации двух молекул формальдегида и последующей реакции Штрекера. Предложены и другие возможные механизмы синтеза почти для всех встречающихся в природе аминокислот.

Соединения, образующиеся при пропускании электрических зарядов через среду, содержащую пары воды, водород, метан, аммиак

Не следует думать, что единственным источником энергии для предбиологических синтезов могли быть электрические разряды и ультрафиолетовое излучение. Вероятно, имелись и другие источники, например, распад радиоактивных элементов в поверхностных слоях скальных пород или ударные волны, порождаемые молниями и метеоритами. Разумеется, главным источником энергии на Земле служит Солнце, однако значительная часть солнечного излучения приходится на те области спектра (видимую и инфракрасную), в которых энергия фотонов недостаточна для того, чтобы вызвать разрыв или образование химических связей. Кроме того, большая часть ультрафиолетового излучения, вероятно, вообще неэффективна в смысле запуска химических синтезов, поскольку метан и прочие малые углеводородные молекулы, а также вода, окись и двуокись углерода поглощают только излучение с длиной волны < 200 нм, что составляет 1,2% всего ультрафиолетового излучения (около 1720 кДж из общего количества 143000 кДж на 1 м² земной поверхности за 1 год). Из всех газов, предположительно присутствовавших в примитивной атмосфере Земли, только аммиак и сероводород обладают способностью поглощать лучи с большей длиной волны: аммиак до 220 нм, а сероводород – до 240 нм. Очевидно, именно за счет этих двух газов и происходило накопление солнечной энергии в примитивной атмосфере.

Если погода на первобытной Земле не сильно отличалась от нынешней, то приток энергии за счет молний и коронных разрядов должен был составлять около 170 кДж на 1 м² земной поверхности за 1 год. За счет естественной радиоактивности поступало, очевидно, около 117 кДж (если экстраполировать современные данные на ранние периоды истории Земли). Ударные волны в атмосфере могли поставлять около 46 кДж, опять-таки при условии, что погода была примерно такой же, как в наше время. Солнечный ветер и вулканическая деятельность обеспечивали совместно около 14 кДж или немногим более, если тектоническая активность первобытной Земли была выше, чем сейчас. Из всех возможных источников энергии для предбиологических синтезов самыми важными были, очевидно, электрические разряды – как по количеству поставляемой энергии, так и вследствие того, что эта энергия высвобождалась непосредственно над поверхностью океана и продукты синтеза могли сразу же растворяться в воде.

В качестве строительных блоков для синтеза белков необходимо 20 аминокислот. Для образования нуклеиновых кислот требуются два вида сахаров (рибоза для РНК и дезоксирибоза для ДНК), фосфаты и азотистые основания, принадлежащие к двум классам – пуринам и пиримидинам. Сахара могут образовываться в результате конденсации формальдегида. Этот процесс слагается из ряда этапов, но суммарная реакция проста: из пяти молекул формальдегида образуется одна молекула рибозы. Механизм этот не может быть принят безоговорочно. Приходится считаться с тем, что образующаяся рибоза неустойчива в водной среде и что экспериментальные условия недостаточно хорошо воспроизводят условия первобытной Земли. Однако какая-то аналогичная реакция, очевидно, могла поставлять необходимую рибозу.

Среди органических оснований легче всех прочих синтезируется аденин, относящийся к классу пуринов. Молекула аденина представляет собой не что иное, как пентамер цианистого водорода: из пяти молекул HCN образуется одна молекула $C_5H_5N_5$. Представляется вероят-

ным, что первоначально из четырех молекул цианистого водорода возникает его тетрамер диаминомалеонитрил. Это соединение является важным промежуточным продуктом во многих реакциях, ведущих к синтезу оснований. Под действием света может происходить перестройка молекулы диаминомалеонитрила и присоединение еще одной молекулы цианистого водорода, в результате чего образуется аденин. Этот синтез протекает в условиях, которые, как можно предполагать, были свойственны первобытной Земле. Другой входящий в нуклеиновые кислоты пурин – гуанин – может образовываться из диаминомалеонитрила в результате гидролиза с участием цианогена. Были также выдвинуты гипотезы о возможных механизмах синтеза пиримидинов (тимина, урацила и цитозина), правда, менее убедительные.

В результате присоединения аденина к рибозе образуется нуклеозид аденозин. Из него, в свою очередь, после присоединения к молекуле «хвоста», состоящего из трех фосфатных групп, возникает аденозинтрифосфат (АТФ), играющий роль «разменной монеты» в реакциях энергетического обмена у всех живых существ. Примечательно, что для соединения с трифосфатом был выбран именно аденозин, а не какой-нибудь другой нуклеозид – гуанозин, цитидин или уридин. Нет никаких явных указаний на то, что АТФ приспособлен для хранения энергии лучше, чем ГТФ, ЦТФ или УТФ. Возможно, что аденин присутствовал в первичном бульоне в более высокой концентрации, поскольку синтез его относительно прост. Использование АТФ в таком случае тоже не более чем случайность.

Итак, нетрудно представить себе, каким образом на первобытной Земле появились основания и сахара для построения нуклеиновых кислот. Однако неожиданное затруднение подстерегает нас, когда мы пытаемся понять, почему основания и сахара соединены в нуклеозидах именно данным способом, т.е. так, как соединены рибоза и аденин в молекуле аденозина.

Дело в том, что в молекуле рибозы имеются четыре гидроксильные группы и аденин мог бы, очевидно, присоединиться к любой из них. Кроме того, три из этих четырех гидроксилов находятся при «асимметричных» атомах углерода (1', 2' и 3'), так что в этих трех случаях присоединение могло бы привести к двум различным конфигурациям. Никому еще до сих пор не удавалось предложить метод, обеспечивающий хороший выход β -1'-конфигурации, а между тем именно β -1'-связь между аденином и рибозой неизменно обнаруживается во всех образцах ДНК и РНК.

Однако, несмотря на все эти оговорки, наши знания о химических механизмах, которые на первобытной Земле могли бы приводить к синтезу аминокислот, оснований, сахаров и прочих мономеров живого, представляются довольно внушительными. Для того чтобы понять, каким образом эти полимеры могли синтезироваться на первобытной Земле, нужно, прежде всего, уяснить себе, как могли протекать в океане реакции, требующие одновременно притока энергии и отщепления воды. При построении цепи полимера присоединение каждого нового звена сопровождается отщеплением элементов воды от соединяющихся концов. Поскольку такого рода реакции обратимы, избыток воды должен сдвигать равновесие влево, т.е. в сторону гидролиза, а не в сторону полимеризации. Кроме того, при сравнимых концентрациях всех реагентов и продуктов гидролиз должен сопровождаться высвобождением свободной энергии и, следовательно, должен быть спонтанным, тогда как интересующая нас реакция полимеризации будет требовать свободной энергии, т.е. вправо реакцию должно что-то «толкать». Есть два способа сдвинуть равновесие реакции вправо (в сторону полимеризации): для этого нужно либо повысить концентрации реагентов и добиться удаления воды (являющейся одним из продуктов реакции), либо обеспечить сопряжение данного процесса с какой-либо реакцией, сопровождающейся выделением энергии, что позволит вести полимеризацию вплоть до завершения. Обе эти возможности исследуются.

У современных организмов роль источника энергии для реакций полимеризации играют молекулы АТФ. Сопряжение реакций, потребляющих энергию, с реакциями, служащими ее источником, осуществляется при помощи ферментов. В предбиологических условиях, когда ферментов еще не существовало, обе эти функции могли выполняться какими-то соединениями, которые обладали большим количеством свободной энергии и непосредственно сопрягались с молекулами реагентов. Химикам-органикам подобные соединения хорошо известны. Это так называемые сопрягающие агенты. У типичных представителей этой группы, соединений класса карбодиамидов, один из атомов углерода соединен высокоэнергетическими двойными связями с двумя атомами азота (N=C=N). Если последовательно воздействовать карбодиамидом на два мономера или два полимера, А и В, у одного из которых имеется концевая гидроксильная группа, а у другого - концевой атом водорода, то карбамид отнимет от них молекулу воды и два мономера или два полимера соединятся «конец в конец». Энергии, выделяющейся при присоединении воды к карбамиду, оказывается достаточно для синтеза.

Карбамиды упомянуты здесь лишь для примера, чтобы проиллюстрировать сам принцип сопряжения. В качестве потенциальных сопрягающих агентов в экспериментальных условиях по изучению предбиологического синтеза могут, очевидно, выступать такие соединения как цианоген ($N\equiv C-C\equiv N$), цианамид ($N\equiv C-NH_2$), цианоацетилен ($N\equiv C-C\equiv C-H$) и диаминомалеонитрил. Во всех этих соединениях углерод связан с атомами азота высокоэнергетическими тройными связями. Цианоацетилен получают, пропуская электрический разряд через смесь, содержащую цианистый водород; цианоген образуется из циа-

нистого водорода под действием электрических разрядов или ультрафиолетового излучения; энергия электрической искры или фотонов запасается при этом в виде свободной химической энергии тройных связей образующегося продукта. Позднее она, высвобождаясь, используется в реакциях сопряжения. Именно таким, косвенным путем могла, очевидно, использоваться в процессах предбиологической полимеризации энергия молний или ультрафиолетового излучения — подобно тому, как в наше время организмы, питающиеся растительной пищей, косвенно зависят от энергии Солнца.

Одна из главных проблем при рассмотрении возможных механизмов сопряжения в предбиологических условиях сводится к тому, чтобы объяснить, что же, собственно, мешало сопрягающим агентам непосредственно соединяться с водой (имевшейся в избытке), т.е. что препятствовало «короткому замыканию» интересующей нас реакции полимеризации.

Предбиологические реакции сопряжения могли, вероятно, идти и в водной среде, если молекулы, подвергавшиеся полимеризации, предварительно, присоединяли отрицательно заряженные ионы, – например, фосфатион (НРО).

Органические фосфаты способны весьма успешно конкурировать с водой за богатые энергией связи сопрягающихся агентов. Реакция конденсации фосфатов с успехом применяется для получения дипептидов из аминокислот или аденозинмонофосфата из аденозина и фосфата, а также для построения рибозофосфатного скелета нуклеиновых кислот и при получении полифосфатов из фосфатионов.

Этот небиологический синтез полифосфатов (длинноцепочечных полимеров фосфата) мог сыграть большую роль в эволюции жизни. АТФ имеет столь важное значение для живых клеток в качестве носителя энергии именно потому, что при его гидролизе до аденозиндифосфата (АДФ) и неорганического фосфата высвобождается большое количество свободной энергии. Источником этой энергии частично служит отталкивание между отрицательно заряженными частями молекулы. Допустимо, что сравнимые большие количества энергии высвобождаются и при гидролизе полифосфатов до фосфата.

АТФ, с этой точки зрения, может рассматриваться как низкомолекулярный полифосфат, снабженный адениловой «меткой», для того чтобы его могли узнавать ферменты. В цитоплазме некоторых современных бактерий имеются полифосфатные гранулы, в которых запасена необходимая клеткам энергия. Быть может, именно полифосфаты, образовавшиеся под действием конденсирующих агентов, послужили тем первым источником энергии, который живые организмы или их непосредственные предшественники научились улавливать и сохранять.

Самым универсальным и, вероятно, древнейшим механизмом извлечения энергии у современных живых существ является гликолиз, называемый также анаэробным брожением. При гликолизе происходит разрушение глюкозы или родственных ей молекул, а высвобождающаяся энергия запасается в форме «меченого полифосфата», т.е. в форме АТФ. Гликолитический путь мог, видимо, возникнуть лишь при нехватке природных полифосфатов, иными словами, в том случае, когда уровень образования полифосфатов путем конденсации не мог уже более удовлетворять энергетические потребности растущей популяции примитивных организмов. Если сопрягающие агенты синтезировались, потребляя энергию ультрафиолетового излучения или электрических разрядов, осуществляли синтез полифосфатов и если именно гидролиз полифосфатов служил источником энергии для примитивных форм жизни, то тогда мы вправе сказать, что первые организмы на Земле существовали за счет энергии молний и ультрафиолетового излучения, которую они получали, так сказать, из третьих рук.

Трудность проблемы, связанной с необходимостью исключить конкуренцию со стороны молекулы воды в реакции сопряжения, заставила биохимиков искать механизмы, которые могли бы уменьшать количество воды в непосредственной близости от полимеризующихся соединений. Естественно, напрашивается мысль об испарении. Можно представить себе, что у берегов первобытного океана при нагревании воды солнцем какая-то часть бульона должна была в результате испарения концентрироваться. Еще эффективнее такой процесс мог бы идти в каком-нибудь водоеме с пресной водой, так как здесь испарение воды не сопровождалось бы кристаллизацией соли. Предположение это, однако, наталкивается на одно препятствие. Дело в том, что некоторые важные предшественники биомолекул, в частности цианистый водород, цианоген, формальдегид, ацетальдегид и аммиак, сами летучи, так что влияние испарения в смысле концентрирования мономеров для полимеризации было, возможно, более эффективным, чем его влияние на синтез самих мономеров.

По-видимому, более привлекательным представляется другой возможный механизм концентрирования предбиологических соединений, а именно адсорбция молекул на поверхности широко распространенных минералов. Известно, что слюда и глины образуют упакованные стопкой силикатные пластины, удерживаемые вместе положительно заряженными ионами. Между пластинами располагаются слои воды. Благодаря этим водяным слоям обе стороны пластин оказываются доступными для молекул, диффундирующих в толщу глин, что безмерно увеличивает общую адсорбирующую поверхность. В каолиновых глинах силикатные пластины отделены одна от другой промежутком всего в 0,71 нм, а это значит, что в 1 см такой глины общая адсорбирующая поверхность равна приблизительно 2800 м. Кроме того, сами силикатные пластинки заряжены отрицательно, поэтому ионы алю-

миния, несущие тройной положительный заряд, связываются с ними. Скопление положительных и отрицательных зарядов не только способствует связыванию заряженных молекул с пластинами, но может также выступать и в качестве примитивных каталитических центров для определенных реакций.

Было доказано, что аденилаты аминокислот в присутствии минералов группы монтмориллонита полимеризуются с образованием белковоподобных полипептидных цепей. Эти аденилаты представляют собой сложные эфиры аминокислот и аденозинмонофосфата. Поскольку они богаты энергией и содержат фосфат-ионы, они способны эффективно полимеризоваться даже в водной среде. Из аденилатов, адсорбируемых глинами, строятся полипептидные цепи, содержащие 50 и более аминокислот, при этом эффективность включения достигает почти 100%. У всех живых организмов аденилаты аминокислот играют роль предшественников в белковом синтезе. Заманчиво поэтому предположить, что полимеризация тех же предшественников на поверхности глин явилась одним из ранних этапов в эволюции биологического белкового синтеза. Образовавшиеся полимеры могли, очевидно, десорбироваться, попасть в раствор и на протяжении нескольких геологических эр накапливаться в нем для дальнейших реакций.

Можно представить себе и еще два способа концентрирования и полимеризации предбиологических веществ, а именно вымораживание.

Превращение энергии в клетке

Живой клетке внутренне присуща неустойчивая и почти неправдоподобная организация; клетка способна сохранять весьма специфичную и прекрасную в своей сложности упорядоченность своей хрупкой структуры лишь благодаря непрерывному потреблению энергии. Как только поступление энергии прекращается, сложная структура клетки распадается, и она переходит в неупорядоченное и лишенное организации состояние. Помимо обеспечения химических процессов, необходимых для поддержания целостности клетки, в различных типах клеток за счет превращения энергии обеспечивается осуществление разнообразных механических, электрических, химических и осмотических процессов, связанных с жизнедеятельностью организма.

Научившись в сравнительно недавнее время извлекать энергию, заключенную в различных неживых источниках, для выполнения разнообразной работы, человек начал постигать, как мастерски и с какой высокой эффективностью производит превращение энергии клетка. Метаморфоза энергии в живой клетке подчиняется тем же самым законам термодинамики, которые действуют в неживой природе. Согласно первому закону термодинамики общая энергия замкнутой системы при любом физическом изменении всегда остается постоянной. Согласно второму закону энергия может существовать в двух формах: в форме «свободной», или «полезной» энергии, и в форме «бесполезной, рассеиваемой» энергии. Тот же закон утверждает, что при любом физическом изменении наблюдается тенденция к рассеянию энергии, т.е. к уменьшению количества свободной энергии и к возрастанию энтропии. Между тем живая клетка нуждается в постоянном притоке свободной энергии.

Клетки получают свободную энергию за счет освобождения энергии химических связей, заключенной в «горючем». Энергия запасается в этих связях темп-клетками, которые синтезируют питательные вещества, служащие таким «горючим». Однако клетки используют эту энергию весьма специфическим образом. Поскольку температура, при которой живая клетка функционирует, примерно постоянна, клетка не может использовать тепловую энергию, чтобы производить работу. Для того чтобы за счет тепловой энергии могла происходить работа,

теплота должна переходить от более нагретого тела к менее нагретому. Совершенно ясно, что клетка не может сжигать свое «горючее» при температуре сгорания угля (900°С); не может она также выдержать воздействие перегретым паром или током высокого напряжения. Клетке приходится добывать и использовать энергию в условиях довольно постоянной и притом низкой температуры, разбавленной водной среды и весьма незначительных колебаний концентрации водородных ионов. Для того чтобы приобрести возможность получать энергию, клетка на протяжении многовековой эволюции органического мира совершенствовала свои замечательные молекулярные механизмы, которые необыкновенно эффективно действуют в этих мягких условиях.

Механизмы клетки, обеспечивающие извлечение энергии, делятся на два класса, и на основании различия в этих механизмах все клетки можно разбить на два основных типа. Клетки первого типа называют гетеротрофными; к ним относятся все клетки организма человека и клетки всех высших животных. Этим клеткам необходим постоянный приток готового горючего весьма сложного химического состава. Таким горючим служат для них углеводы, белки и жиры, т.е. отдельные составные части других клеток и тканей. Гетеротрофные клетки получают энергию, сжигая или окисляя эти сложные вещества (вырабатываемые другими клетками) в процессе, который называется дыханием и в котором участвует молекулярный кислород (О2) атмосферы. Гетеротрофные клетки используют эту энергию для выполнения своих биологических функций, выделяя в атмосферу двуокись углерода в качестве конечного продукта.

Клетки, принадлежащие ко второму типу, называют автотрофными. Наиболее типичные автотрофные клетки – это клетки зеленых растений. В процессе фотосинтеза они связывают энергию солнечного света, используя ее для своих нужд. Кроме того, они при помощи солнечной энергии добывают углерод из атмосферной двуокиси углерода и используют его для построения простейшей органической молекулы молекулы глюкозы. Из глюкозы клетки зеленых растений и других организмов создают более сложные молекулы, входящие в их состав. Чтобы обеспечить необходимую для этого энергию, клетки в процессе дыхания сжигают часть имеющегося в их распоряжении сырья. Из этого описания циклических превращений энергии в клетке становится ясно, что все живые организмы в конечном счете получают энергию от солнечного света, причем растительные клетки непосредственно от солнца, а животные - косвенным путем. Дыхание осуществляется митохондриями, имеющимися в большом количестве почти во всех клетках; фотосинтез обеспечивают хлоропласты – цитоплазматические структуры, содержащиеся в клетках зеленых растений. Молекулярные механизмы, которые находятся в этих клеточных образованиях, составляя их структуру и обеспечивая выполнение их функций, представляют собой следующий важный этап в изучении клетки.

Одни и те же хорошо изученные молекулы – молекулы аденозинтрифосфата ($AT\Phi$) – переносят полученную за счет питательных веществ или солнечного света свободную энергию от центров дыхания или фотосинтеза во все участки клетки, обеспечивая осуществление всех процессов, протекающих с потреблением энергии.

В процессе реакции свободная энергия молекулы АТФ превращается в тепловую энергию, а энтропия при этом в соответствии со вторым законом термодинамики возрастает. В клетке, однако, концевая фосфатная группа в процессе гидролиза не просто отделяется, но переносится на особую молекулу, служащую акцептором. Значительная часть свободной энергии молекулы АТФ при этом сохраняется благодаря фосфорилированию молекулы-акцептора, которая теперь за счет возросшей энергии приобретает возможность участвовать в процес-

сах, протекающих с потреблением энергии, — например, в процессах биосинтеза или мышечного сокращения. После отщепления одной фосфатной группы в процессе этой сопряженной реакции АТФ превращается в АДФ (аденозиндифосфат). В термодинамике клетки АТФ можно рассматривать как богатую энергией, или «заряженную» форму носителя энергии, а АДФ — как бедную энергией, или «разряженную» форму.

Вторичная «зарядка» носителя производится одним из двух механизмов, участвующих в извлечении энергии. В процессе дыхания животных клеток энергия, заключенная в питательных веществах, освобождается в результате окисления и расходуется на построение АТФ из АДФ и фосфата. При фотосинтезе в растительных клетках энергия солнечного света превращается в химическую энергию и расходуется на «зарядку» аденозинфосфата, т. е. на образование АТФ.

Роль АТФ в фотосинтезе удалось выяснить лишь недавно. Это открытие позволило в значительной мере объяснить, каким образом фотосинтезирующие клетки в процессе синтеза углеводов связывают солнечную энергию — первичный источник энергии всех живых существ.

Энергия солнечного света передается в виде фотонов или квантов; свет всевозможной окраски или разной длины волны характеризуется различной энергией. При падении света на некоторые металлические поверхности и поглощении его этими поверхностями фотоны в результате столкновения с электронами металла передают им свою энергию. Фотоэлектрический эффект можно измерить благодаря возникающему при этом электрическому току. В клетках зеленых растений солнечный свет с определенными длинами волн поглощается зеленым пигментом — хлорофиллом. Поглощенная энергия переводит электроны в сложной молекуле хлорофилла с основного энергетического уровня на более высокий. Подобные «возбужденные» электроны стремятся вновь возвратиться на свой основной стабильный энергети-

ческий уровень, отдавая при этом поглощенную ими энергию. В чистом препарате хлорофилла, выделенного из клетки, поглощенная энергия вновь испускается в форме видимого света, аналогично тому, как это происходит в случае других фосфоресцирующих или флуоресцирующих органических и неорганических соединений.

Таким образом, хлорофилл, находясь в пробирке, сам по себе не способен запасать или использовать энергию света; энергия эта быстро рассеивается, как если бы произошло короткое замыкание. Однако в клетке хлорофилл стерически связан с другими специфическими молекулами. Поэтому когда он под влиянием поглощения света приходит в возбужденное состояние, «горячие», или богатые энергией электроны не возвращаются в свое нормальное (невозбужденное) энергетическое состояние, а вместо этого отрываются от молекулы хлорофилла и переносятся молекулами – переносчиками электронов, которые передают их друг другу по замкнутой цепи реакций. Проделывая этот путь вне молекулы хлорофилла, возбужденные электроны постепенно отдают свою энергию и возвращаются на свои прежние места в молекуле хлорофилла, которая после этого оказывается готовой к поглощению второго фотона. Тем временем энергия, отданная электронами, используется на образование АТФ из АДФ и фосфата, – иными словами, на «зарядку» аденозинфосфатной системы фотосинтезирующей клетки.

Переносчики электронов, служащие посредниками в этом процессе фотосинтетического фосфорилирования, еще не вполне установлены. Один из таких переносчиков, по-видимому, содержит рибофлавин и витамин К. Другие предварительно отнесены к цитохромам (белки, содержащие атомы железа, окруженные порфириновыми группами, которые по расположению и строению напоминают порфирин самого хлорофилла). По крайней мере, два из этих переносчиков электронов способны обеспечить связывание части переносимой ими энергии для восстановления АТФ из АДФ.

В процессе фотосинтеза происходит, помимо связывания солнечной энергии, еще и синтез углеводов. В настоящее время полагают, что некоторые из «горячих» электронов возбужденной молекулы хлорофилла вместе с ионами водорода, происходящими из воды, вызывают восстановление (т. е. получение дополнительных электронов или атомов водорода) одного из переносчиков электронов — трифосфопиридиннуклеотида (ТПН, в восстановленной форме ТПН-Н).

В процессе ряда темновых реакций, названных так потому, что они могут происходить в отсутствии света, ТПН-Н вызывает восстановление двуокиси углерода до углевода. Большую часть необходимой для этих реакций энергии доставляет АТФ. Характер этих темновых реакций исследован, главным образом, М. Кальвином и его сотрудниками. Одним из побочных продуктов первоначального фотовосстановления ТПН служит ион гидроксила (ОНТ). Хотя мы пока не располагаем полными данными, предполагается, что этот ион отдает свой электрон одному из цитохромов в цепи фотосинтетических реакций, конечным продуктом которых оказывается молекулярный кислород. Электроны движутся по цепи переносчиков, внося свой энергетический вклад в образование АТФ, и в конце концов, растратив всю свою избыточную энергию, они попадают в молекулу хлорофилла.

Как и следовало ожидать, на основании строго закономерного и последовательного характера течения процесса фотосинтеза молекулы хлорофилла расположены в хлоропластах не беспорядочно и не просто суспендированы в наполняющей хлоропласт жидкости. Напротив, молекулы хлорофилла образуют в хлоропластах упорядоченные структуры – граны, между которыми располагается разделяющее их переплетение волокон или мембран. Внутри каждой граны плоские молекулы хлорофилла лежат стопками, каждую молекулу можно считать аналогичной отдельной пластинке (электроду) элемента, граны – элементами, а совокупность гран (т.е. весь хлоропласт) – электрической батарее.

Хлоропласты содержат также все те специализированные молекулы – переносчики электронов, которые вместе с хлорофиллом участвуют в извлечении энергии из «горячих» электронов и используют эту энергию для синтеза углеводов. Извлеченные из клетки хлоропласты могут осуществлять весь сложнейший процесс фотосинтеза.

Эффективность этих миниатюрных фабрик, работающих на солнечной энергии, поразительна. В лаборатории, при соблюдении некоторых специальных условий, можно показать, что в процессе фотосинтеза до 75% света, падающего на молекулу хлорофилла, превращается в химическую энергию.

Таким образом, молекула глюкозы, представляющая собой конечный продукт фотосинтеза, должна содержать довольно значительное количество солнечной энергии, заключенной в ее молекулярной конфигурации.

В процессе дыхания гетеротрофные клетки извлекают эту энергию, постепенно расщепляя молекулу глюкозы с тем, чтобы «законсервировать» содержавшуюся в ней энергию во вновь образующихся фосфатных связях АТФ.

Существуют разные типы гетеротрофных клеток. Одни клетки (например, некоторые морские микроорганизмы) могут жить без кислорода, другим (например, клеткам мозга) кислород абсолютно необходим, третьи (например, мышечные клетки) более разносторонни и способны функционировать как при наличии кислорода в среде, так и при его отсутствии. Хотя большинство клеток предпочитает использовать в качестве основного горючего глюкозу, некоторые из них могут существовать исключительно за счет аминокислот или жирных кислот (главным сырьем для синтеза которых служит все та же глюкоза). Тем не менее, расщепление молекулы глюкозы в клетках печени можно считать примером процесса получения энергии, типичным для большинства известных нам гетеротрофов.

Общее количество энергии, содержащейся в молекуле глюкозы, определить весьма просто. Сжигая определенное количество (пробу) глюкозы в лаборатории, можно показать, что при окислении молекулы глюкозы образуется 6 молекул воды и 6 молекул двуокиси углерода, причем реакция сопровождается выделением энергии в виде тепла (примерно 690000 калорий на 1 грамм-молекулу, т.е. на 180 граммов глюкозы). Энергия в форме тепла, конечно, бесполезна для клетки, которая функционирует при практически постоянной температуре. Постепенное окисление глюкозы в процессе дыхания происходит таким образом, что большая часть свободной энергии молекулы глюкозы сохраняется в удобной для клетки форме.

В итоге клетка получает более 50% всей освободившейся при окислении энергии в форме энергии фосфатных связей. Такой высокий КПД выгодно отличается от того, который обычно достигается в технике, где редко удается превратить в механическую или электрическую энергию более одной трети тепловой энергии, получаемой при сгорании топлива.

Процесс окисления глюкозы в клетке делится на две основные фазы. Во время первой, или подготовительной фазы, называемой гликолизом, происходит расщепление шестиуглеродной молекулы глюкозы на две трехуглеродные молекулы молочной кислоты. Этот, казалось бы, простой процесс состоит не из одной, а по меньшей мере из двух ступеней, причем каждая ступень катализируется своим особым ферментом. Может показаться, что сложность этой операции противоречит афоризму Ньютона «Natura enim simplex est» («природа проста»), однако следует помнить, что назначение этой реакции заключается не в том, чтобы просто расщепить молекулу глюкозы пополам, а в том, чтобы выделить из нее заключенную в ней энергию. Каждый из промежуточных продуктов содержит фосфатные группы, в итоге в процессе реакции используются две молекулы АДФ и две фосфатные

группы. В конечном счете в ходе расщепления глюкозы образуются не только две молекулы молочной кислоты, но еще и две новые молекулы ATФ.

К чему это приводит в энергетическом выражении? Термодинамические уравнения показывают, что при расщеплении одной грамммолекулы глюкозы с образованием молочной кислоты выделяется 56000 калорий. Поскольку при образовании каждой грамм-молекулы АТФ связывается 10000 калорий, эффективность процесса улавливания энергии составляет на этой ступени около 36% — весьма внушительная цифра, если исходить из того, с чем обычно приходится иметь дело в технике. Однако эти 20000 калорий, превращенные в энергию фосфатных связей, представляют собой лишь ничтожную часть (около 3%) всей энергии, заключенной в грамм-молекуле глюкозы (690000 калорий). Между тем многие клетки, например, анаэробные или мышечные, находящиеся в состоянии активности (и в это время не способные к дыханию), существуют за счет этого ничтожного по своей эффективности использования энергии.

После расщепления глюкозы до молочной кислоты аэробные клетки продолжают извлекать большую часть оставшейся энергии в процессе дыхания, во время которого трехуглеродные молекулы молочной кислоты расщепляются на одноуглеродные молекулы двуокиси углерода. Молочная кислота, или, вернее, ее окисленная форма – пировиноградная кислота, претерпевает еще более сложный ряд реакций, причем каждая из этих реакций опять-таки катализируется особой ферментной системой. Сначала трехуглеродное соединение распадается с образованием активированной формы уксусной кислоты (ацетил Ко-фермента А) и двуокиси углерода. Затем «двухуглеродный фрагмент» (ацетил-кофермент А) соединяется с четырехуглеродным соединением (щавелевоуксусной кислотой), в результате чего получается лимонная кислота, содержащая шесть атомов углерода. Лимонная ки-

слота в процессе ряда реакций вновь превращается в щавелевоуксусную кислоту, и три углеродных атома пировиноградной кислоты в конечном счете дают молекулы двуокиси углерода. Эта «мельница», которая «перемалывает» (окисляет) не только глюкозу, но также молекулы жиров и аминокислот, предварительно расщепленных до уксусной кислоты, известна под названием цикла Кребса, или цикла лимонной кислоты.

Впервые цикл был описан Г. Кребсом в 1937 г. Открытие это представляет собой один из краеугольных камней современной биохимии, его автор в 1953 г. был удостоен Нобелевской премии.

Цикл Кребса позволяет проследить окисление молочной кислоты до двуокиси углерода. Однако одним этим циклом нельзя объяснить, каким образом заключенные в молекуле молочной кислоты большие количества энергии удается извлечь в форме, пригодной для использования в живой клетке. Этот процесс извлечения энергии, сопровождающий цикл Кребса, в последние годы интенсивно изучается. Общая картина более или менее прояснилась, но многие детали еще предстоит исследовать. По-видимому, в течение цикла Кребса электроны при участии ферментов отрываются от промежуточных продуктов и передаются по ряду молекул-переносчиков, объединяемых под общим названием дыхательной цепи. Эта цепь ферментных молекул представляет собой конечный общий путь всех электронов, отторгнутых от молекул питательных веществ в процессе биологического окисления. В последнем звене этой цепи электроны в конце концов соединяются с кислородом, и образуется вода. Таким образом, распад питательных веществ при дыхании представляет собой процесс, обратный процессу фотосинтеза, при котором, удаление электронов из воды приводит к образованию кислорода. Более того, переносчики электронов в дыхательной цепи химически весьма сходны с соответствующими переносчиками, участвующими в процессе фотосинтеза. Среди них имеются, например, рибофлавиновые и цитохромные структуры, сходные с аналогичными структурами хлоропласта. Тем самым подтверждается афоризм Ньютона о простоте природы.

Как и при фотосинтезе, энергия электронов, переходящих по этой цепи к кислороду, улавливается и используется для синтеза АТФ из АДФ и фосфата. Собственно говоря, это происходящее в дыхательной цепи фосфорилирование (окислительное фосфорилирование) изучено лучше, чем фосфорилирование, происходящее при фотосинтезе, которое открыто сравнительно недавно. Твердо установлено, например, существование в дыхательной цепи трех центров, в которых происходит «зарядка» аденозинфосфата, т. е. образование АТФ. Таким образом, на каждую пару электронов, отщепленных от молочной кислоты в течение цикла Кребса, образуется в среднем по три молекулы АТФ.

На основании общего выхода АТФ в настоящее время можно рассчитать термодинамическую эффективность, с которой клетка извлекает энергию, ставшую для нее доступной благодаря окислению глюкозы. Предварительное расщепление глюкозы на две молекулы молочной кислоты дает две молекулы АТФ. Каждая молекула молочной кислоты в конечном счете передает в дыхательную цепь шесть пар электронов. Поскольку каждая пара электронов, проходящая по цепи, вызывает превращение трех молекул АДФ в АТФ, в процессе собственно дыхания образуется 36 молекул АТФ. При образовании каждой грамм-молекулы АТФ связывается, как мы уже указывали, около 10000 калорий и, следовательно, 38 грамм-молекул АТФ связывают, примерно, 380000 из 690000 калорий, содержавшихся в исходной грамм-молекуле глюкозы. Эффективность сопряженных процессов гликолиза и дыхания можно таким образом считать равной 55%.

Чрезвычайная сложность процесса дыхания служит еще одним указанием на то, что участвующие в нем ферментные механизмы не могли бы функционировать, если бы их составные части были просто

перемешаны в растворе. Подобно тому как молекулярные механизмы, связанные с фотосинтезом, имеют определенную структурную организацию и заключены в хлоропласте, так и органы дыхания клетки – митохондрии – представляют собой структурно упорядоченную систему. Успехи современной химии и физики позволили недавно уточнить пространственное строение некоторых больших молекул, – например, молекул ряда белков и ДНК, т.е. молекул, содержащих генетическую информацию.

Следующий важный этап изучения клетки состоит в том, чтобы выяснить расположение больших ферментных молекул (которые сами собой представляют белки) в мембранах митохондрий, где они находятся вместе с липидами — расположение, обеспечивающее надлежащую ориентацию каждой молекулы катализатора и возможность ее взаимодействия с последующим звеном всего рабочего механизма.

Современные сведения относительно силовых установок клетки показывают, что она оставляет далеко позади не только классическую энергетику, но и новейшие, гораздо более блистательные достижения техники.

Электроника достигла поразительных успехов в компоновке и уменьшении размеров составных элементов счетно-решающих устройств. Однако все эти успехи не идут ни в какое сравнение с совершенно невероятной миниатюрностью сложнейших механизмов превращения энергии, выработанных в процессе органической эволюции и имеющихся в каждой живой клетке.

ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ МНОГОКЛЕТОЧНОЙ СИСТЕМЫ

Биологическая система

Это выполняющая некоторую функцию (биохимическую, физиологическую и т.д.) структура (клетки, организм, популяция и т.д.), которая:

- 1. Взаимодействует со средой и другими системами как единое целое.
- 2. Состоит из иерархии подсистем более низкого уровня и, в свою очередь, является разделом для систем более высокого порядка.
- 3. Непрерывно осуществляет адаптивную перестройку своей деятельности по сигналам обратной связи.
- 4. Проявляет свойства самоорганизации, саморегулирования и саморазвития.

Системы могут носить характер:

- 1) *открытых*, которые обмениваются энергией и веществами со средой своего существования;
 - 2) закрытых, которые обмениваются со средой только энергией;
- 3) *изолированных*, которые не обмениваются со средой ни энергией, ни веществами.

Наша планета — закрытая система, питающаяся солнечной энергией. Открытый характер носят популяции, организмы, органы, клетки. Однако все они ограниченно открытые, так как их обмен веществ и энергии с внешней средой контролируется и регулируется.

Наконец, системы по своей организации можно подразделить на простые, сложные и очень сложные, а в функциональном плане – на детерминированные и вероятностные.

Биосфера в этой классификации относится к весьма сложной вероятностной системе. В то же время поведение отдельных особей популяции может нести вполне детерминированный характер. Если речь идет о взаимодействии элементов внутри системы, они получают название эндосистемных.

К экзосистемам относят взаимодействия, в которых обнаруживается связь элементов системы с внешней средой. В этом свете организм животного, органы человека, отдельные ткани или их кооперация в определенном плане взаимодействия представляют процессы, протекающие на клеточном уровне, они могут не вступать непосредственно в связи с внешней средой, и поэтому их относят к эндосистемам.

Экзосистемой можно назвать популяцию, в которой каждая особь самостоятельно взаимодействует с окружающей средой. При такой форме взаимодействия обнаруживается выраженная конкуренция сходных элементов, что приводит к их отбору, и тем самым происходит совершенствование самой системы. В биосфере преобладают черты эндосистемных организаций. Используя вышеперечисленные критерии, можно характеризовать биосферу с разных сторон, применяя системный подход для выявления связи целостных процессов биосферы с деятельностью ее отдельных составных частей.

Биосфера образует сложную иерархию структур и процессов. В основе этого построения лежат биохимические циклы энергетического обмена протоплазмы, совершившей сложный путь эволюции в уни-кальную для нашей биосферы систему клетки. В свою очередь клетки в комбинации с межклеточным веществом формируют тканевые подсис-

темы, послужившие источником созидания органов. Однако эта конструктивная цепь базируется на клеточной эндосистеме, определяющей всю стратегию взаимоотношений как подсистем организма, так и его взаимоотношений с планетарными факторами.

Таким образом, мы должны всегда четко представлять себе цепь морфофункциональных этапов эволюционных событий в биосфере, определяющих закономерности развития живых систем.

Самосборка – это важнейший путь, обеспечивающий как эволюционное развитие, так и в некоторой степени жизненные отправления в клетке современного животного организма. Самосборка обеспечила дальнейший путь эволюции микросфер в клетку, когда при благоприятных условиях среды обитания реактивные ненасыщенные группы этих образований соединяются в клеткоподобную структуру.

Микросферу следует рассматривать как модель протоклетки – первой клетки на Земле. Дальнейшее развитие ее как эволюционной системы было направлено на приобретение свойств, которые позволили бы ей укрепиться в процессе взаимодействия с планетарными факторами. Для этой цели микросфера должна была приобрести свойства самовозобновления («научиться» синтезировать материал, из которого она состояла). Мы обнаруживаем факт, свидетельствующий, как через адаптационную реакцию живая структура должна была уже на первых этапах своего существования обеспечить свое самоутверждение в биосфере в качестве эктосистемы и послужить материалом эволюционного процесса новой жизни на Земле. Дальнейшее решение этой задачи находит выражение в становлении в организации клеткой тонких морфофункциональных приспособлений, направленных на синтез белка из аминокислот, поступающих в клетку из окружающей среды. Но наиболее ярким актом биохимической адаптации живой системы, обеспечившей существование и дальнейшую эволюцию, явились выработанные ею приспособления сохранения себя – повторность в том виде, в которой она возникла в силу вероятностных событий в биосфере. По-видимому, благоприятные условия на земной поверхности, выразившиеся в наличии аминокислот, воды, соответствующей температуры, очень долго константно сохранялись, что позволило адаптироваться этой системе к однотипной самосборке, а при выделении в самостоятельную форму существования — найти пути, поддерживающие себя: организацию механизма запоминания самосборки (синтез нуклеиновых кислот и механизм генетического кода) и саморегуляцию энергетического баланса (внутриклеточной энергетической системы).

В современной клетке все эти черты очень хорошо развиты:

- 1. Мембранный тип строения, обеспечивающий проходимость веществ и внутриклеточный метаболизм.
 - 2. Внутриклеточный синтез белка.
 - 3. Наличие информационно-генетической системы.
- 4. Образование микроорганических молекул и цикла, обеспечивающего энергообмен (схема 2).

Одноклеточные живые системы – популяция их в процессе своего взаимодействия с окружающей средой, а особенно в ходе появившейся на дальнейших этапах эволюции конкурентной формы существования между различными живыми системами (особенно микроорганизмами) – приспосабливаются к этому, вырабатывая черты организации своей системы (защитная реакция, выраженная в виде фагоцитоза, в последующем складывается в виде системы иммунного ответа).

Таким образом, «блоки» первой живой системы, выработанные адаптационным механизмом эволюции, легли в основу многоклеточного организма.

Итак, если в основе такой сложноорганизованной системы как человеческий организм или позвоночное животное лежат краеугольные блоки адаптационных механизмов управления эволюционным процессом, то реализация этих фундаментальных процессов осуществляется через ряд подсистем, обеспечивающих адаптационные реакции. Поступательный ход эволюции как экзосистемных, так и выработанных на более поздних этапах развития живой системы эндосистемных образований выполняется в ходе совершенствования путем отбора наиболее целесообразных функциональных отправлений. Реализация их осуществляется через ряд подсистемных тканевых организаций, постоянно взаимодействующих с планетарными факторами.

Подсистемы современного многоклеточного сложноустроенного организма (схемы 1, 2)

- 1. Структурно-трофическая система.
- 2. Иммунокомпетентная система.
- 3. Дыхательная система энергетическая (органы дыхания, кровь, клеточное дыхание).
 - 4. Выделительная система.
 - 5. Локомоторная система.
 - 6. Репродуктивная система.
- 7. Информативно-генетическая система (половые клетки, генетический аппарат клетки) (схемы 3, 4).

Схема 1

Пути взаимодействия подсистем экзосистемы животного организма в ходе современной самонаправляющейся эволюции через адаптационные механизмы



Схема 2

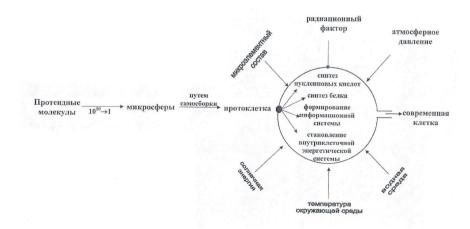




Схема 4



Уже К. Бернар высказал мысль, что взаимоотношения организма и среды при определенных обстоятельствах могут закрепляться и передаваться поколениям. Жизнь — это память. Бернаром выявлено в природе три вида жизни: латентная, осциллирующаяся и свободная.

Это наилучшая иллюстрация методологической справедливости, показывающей, что движущим фактором эволюции живых систем является адаптационная реакция. Особенно четко это раскрывается в самом факте существования осциллирующих систем. Осциллирующие жизненные системы постоянно зависят от внешней среды. Так, холоднокровные, не имеющие теплорегуляции, сохраняют свою температуру за счет температуры окружающей среды. В период гибернации у них наблюдается замедление скорости обмена, уменьшение потребления кислорода, торможение функций центральной нервной системы. Во время зимней спячки животные менее чувствительны к травме, действию инфекции.

Осциллирующая жизнь – пример адаптационной реакции, позволяющей сохраняться животным в крайне измененных условиях. Закрепление этих качеств информационно-генетическим аппаратом позволило сотням видов животных и растений заселить различные широты земного шара.

Самоутверждение живых систем совершалось через основные жизненные подсистемы — энергетическую, структурную, иммунную, информационно-генетический аппарат. При этом одним из эволюционных качеств живых систем явилось совершенствование строения свойств ферментных качеств, через которые шло приспособление организма к окружающим факторам.

Растительные организмы оказались чрезвычайно приспособленными через изоферментные реакции к таким абиотическим факторам как температура. Устойчивость таких клеток растительного организма (в различные сезоны года) связана с заменой одних форм белков другими или с изменением соотношения уже имеющихся в клетке белков со свойствами приспособления к данной температуре. Фиксация генов, ответственных за развитие терморезистентности, могла произойти в

процессе естественного отбора. При смене экологической ситуации возможны мутационные события, а их носители в силу благоприятного им отбора выходят на микроэволюционную арену.

И хотя на более поздних этапах эволюционного развития жизни появляются организмы, вырвавшиеся по многим факторам системной организации из зависимости окружающей среды (ауторегуляция энергетических процессов, система нейрогуморальной регуляции, иммунокомпетентный аппарат), их принцип взаимодействия с планетарными факторами и другими жизненными системами биосферы остался прежним. В организме создается собственная, поддерживаемая на относительно неизменном уровне среда, несмотря на постоянно меняющиеся внешние условия. При флюктуациях внешних условий постоянство внутренних компонентов внутренней среды организма обеспечивается уравновешиванием и компенсацией путем действия сложных физиологических механизмов. Управление этими механизмами у высокоорганизованных животных осуществляется нервной системой через специфические процессы индивидуальной адаптации с участием коры головного мозга, описанные Н.Е. Введенским (1901) как парабиотические процессы.

Эволюция жизни на Земле породила множество форм живых существ, начиная от вирусов, одноклеточных бактерий и кончая высокоорганизованными многоклеточными, к каковым относится человек. Однако наше внимание в этом вопросе невольно привлекает та форма организации живой материи, когда еще не выкристаллизовывается четко выраженное организменное строение, т.е. материальная структура, наделенная обменом веществ (основной признак жизни). Этот сформировавшийся из неорганических форм веществ комок живой материи получает название протоплазмы (protos – первичный, plasma – оформленный).

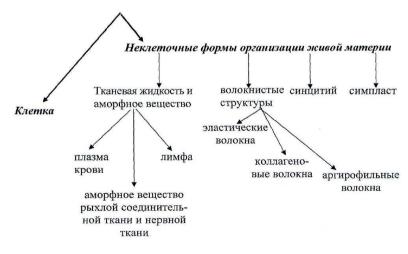
Протоплазма в процессе развития в течение многих миллиардов лет формирует весьма устойчивую форму живой материи, ставшей основополагающим строительным кирпичиком животного и растительного организма, – клетку. Обособившись от окружающего мира, клетка наделена всеми необходимыми атрибутами, позволяющими весьма экономно осуществлять обмен веществ: поглощать из окружающего мира основной строительный материал, подвергая его переработке; вырабатывать энергию, необходимую для движения, деления клетки; вырабатывать специфические продукты. Клетка содержит в себе запоминающее устройство своего вида, позволяющее ей с завидным постоянством сохранять присущие ей качества – обладает свойством передачи наследственных признаков и в то же время без ущерба, нарушения наследственных качеств обеспечивает интенсивно идущий процесс размножения, деления себя на многочисленные поколения.

Однако в процессе эволюционного развития протоплазма выделила не только типично клеточные живые структуры в составе тканей животного организма, мы имеем живые структуры такого типа как межклеточное вещество, волокнистые структуры, симпласты, синцитии – это все объединяется под общим названием «формы организации живой материи».

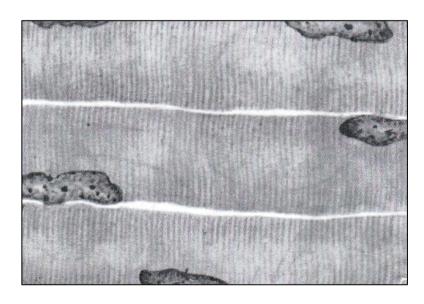
НЕКЛЕТОЧНЫЕ ФОРМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВОЙ МАТЕРИИ

В процессе дифференцировки и формирования многоклеточных систем протоплазма выбирала путь не только в сторону образования типичных клеточных структур. Клеточные элементы объединяются, особенно при тканевом типе строения организма, системой внеклеточных образований: жидкая часть крови — плазма, в которой, будучи взвешенными, перемещаются по сосудам клетки крови. В соединительных тканях между клеточными элементами располагается в довольно большом количестве промежуточное вещество, которое в свою очередь является неоднородным, включая волокнистые структуры и гликозаминогликаны (схема 5).

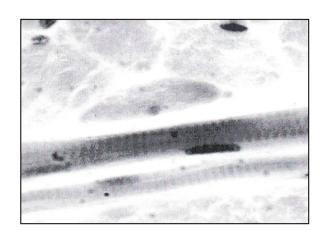
Схема 5 Формы эволюции живой материи животного организма ПРОТОПЛАЗМА



Более высоким типом неклеточной организации в живом организме являются структуры особого построения — симпласты. Они порой представлены гигантским скоплением протоплазмы, в которой сосредоточены сотни и даже тысячи ядер. Такую организацию имеют мышечные волокна поперечно-полосатой мускулатуры. Границ протоплазмы вокруг ядер в симпласте нет. Как правило, в пределах симпласта деление ядер происходит более или менее синхронно. Иногда после митотического деления ядра в составе симпласта происходит его обособление вследствие образования вокруг него ободка протоплазмы и выделения из состава симпласта в виде самостоятельной клетки. Симпластическая форма организации поперечно-полосатой мускулатуры оправдана функциональными потребностями организма, особенно при выполнении движения частей тела с поразительно высокой скоростью (насекомые, птицы) (рис. 1, 2).



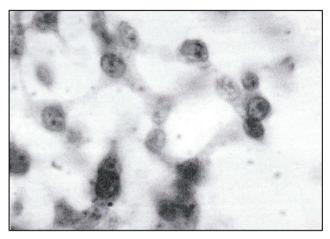
Puc. 1. Строение симпласта (поперечно-полосатые мышечные волокна).



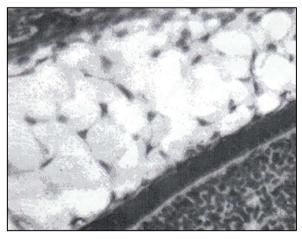
Puc. 2. Поперечно-полосатые волокна мышцы языка.

Еще один вид симпластической организации живой материи широко представлен у высших животных: симпласт ворсинок хориона. Ворсинка покрывается с поверхности сплошным плащом непрерывающейся протоплазмы, в которой расположено великое множество ядер. Это высокоактивная система живой материи провизорного органа, выполняющая не только многочисленные функции синтеза жизненно необходимых веществ для развивающегося плода, но и, благодаря своеобразию своего построения, служащая надежным барьером, препятствующим проникновению из крови матери в кровь плода белковых веществ, которые могут явиться для него антигенами. Своеобразный промежуточный план строения между типичными клетками и симпластом представляет собой синцитий. Это отростчатые клетки, очень тесно соприкасающиеся друг с другом через свои отростки, формирующие структуру в виде петлистой сети. В эмбриональный период синцитиальный план строения имеет мезенхима, во взрослом организме синцитиальное строение приобретает строма кроветворных органов (ретикулярная ткань) и эмалевый орган развивающегося зуба. Длина и толщина отростков, образующих сеть, сильно варьирует. Размер и форма ячеек различны. Клетки и их отростки окружены межклеточным веществом, состоящим из аморфного и волокнистых компонентов.

Исследования на электронно-микроскопическом уровне показали, что в зоне контакта отростков происходит тесное соприкосновение цитолемм отдельных элементов синцития. Благодаря этому клеточные территории синцития могут иметь метаболический обмен друг с другом, представляя единое функциональное целое (рис. 3, 4).



Puc. 3. Синцитиальный план строения живой материи (ретикулярная ткань лимфатического узла).



Puc. 4. Синцитиальный план строения живой материи (синцитий эмалевого органа развивающегося зуба).

Межклеточное вешество

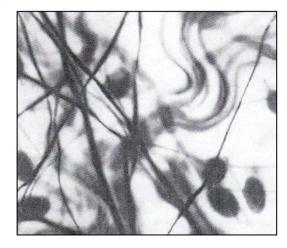
Межклеточное вещество образуется у зародыша из белков, углеводов, липидов, продуцируемых эмбриональной соединительной тканью, начиная со стадии гаструлы. Ведущая роль в образовании межклеточного вещества принадлежит фибробластам, хондробластам, остеобластам. В состав межклеточного вещества включаются межклеточное вещество и волокнистые образования (рис. 5, 6).

Аморфное вещество окружает волокнистые структуры и клетки. Состав волокон и аморфного вещества неодинаков в различных видах соединительной ткани. В зависимости от присутствия в аморфном веществе минералов (фосфорнокислый кальций, углекислый кальций и др.) плотность и физико-химические свойства межклеточного вещества в значительной мере определяются функциональными особенностями тех или иных видов соединительной ткани.

Коллагеновые волокна построены из коллагена, эластические волокна — из эластана. Основное вещество межклеточной материи представлено гликозаминогликанами. Склеропротеины, гликозаминогликаны, гликопротеиды, входящие в состав межклеточного вещества, синтезируются клетками, но заключительные этапы образования макромолекул и волокон, а также процессы катаболизма протекают в межклеточном веществе под влиянием ферментов.

При развитии в организме патологических процессов физико-химические свойства межклеточного вещества, его проницаемость могут меняться. При расстройствах крово- и лимфообращения на уровне микроциркуляторного русла развивается отек межклеточного вещества. При длительном отеке увеличивается количество коллагеновых

волокон за счет усиленного синтеза их фибробластами в условиях развивающейся гипоксии.



Puc. 5. Волокнистые структуры в рыхлой соединительной ткани.

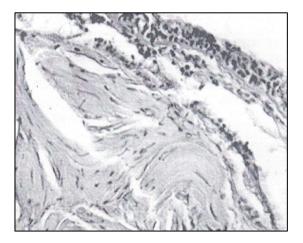


Рис. 6. Волокнистые структуры и межклеточное вещество в составе рыхлой соединительной ткани и пучков плотной соединительной ткани, образующейся при хронических бронхитах в слизистой бронхов.

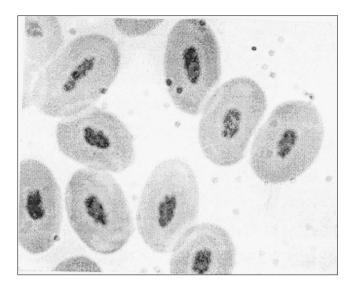
Расстройства обмена белков и гликозаминогликанов межклеточного вещества ведут к развитию мукоидного и фибриногенного набухания с образованием фибриноида. Расстройства обмена гликопротеидов межклеточного вещества вызывают дистрофию слизистой.

Как в межуточном веществе, так и в клетках соединительной ткани могут накапливаться липиды, особенно холестерин, что проявляется в семейном гиперхолестеринемическом ксантаматозе. В межклеточном веществе могут концентрироваться соли мочевой кислоты, что приводит к формированию подагры.

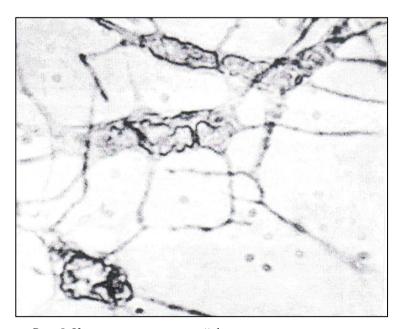
КЛЕТКА

Клетка — элементарная живая система, сформированная в процессе эволюции протоплазмы из двух составных частей: ядра и цитоплазмы. Клетка обладает многочисленными свойствами, позволяющими ей решать обменные процессы как внутри себя, так и снаружи (с окружающей средой). Клеточные образования могут существовать как самостоятельно (бактерии, простейшие), так и в составе тканей многоклеточных организмов, представляя собой составные части, подчиненные интересам жизнедеятельности всего организма.

В многоклеточном организме происходит специализация клеток в тканях по выполнению характерных функций (рис. 8, 9). Поэтому не все клетки в морфологическом и функциональном плане одинаковы. Такие отклонения носят самый разнообразный характер. Так, например, в периферической крови многих животных клетка в процессе онтогенеза теряет ядро, превращаясь в структуру, способную наиболее совершенно выполнять функцию газообмена. Эти элементы называются эритроцитами (рис. 7). Клетки в нервной ткани для выполнения функциональной связующей роли между частями тела приобретают отростки, порой распространяющиеся от тела клетки на огромные по масштабам организма расстояния (рис. 10). Клетки дыхательной системы наделены многочисленными ресничками, способными своими интенсивными колебательными движениями противостоять попаданию в дыхательные пути инородных частиц.



Puc. 7. Клетки округлой формы с овальным ядром (эритроциты лягушки).



Puc. 8. Клетки цилиндрической формы с округлым ядром, выстилающие канальцы нефрона почки.

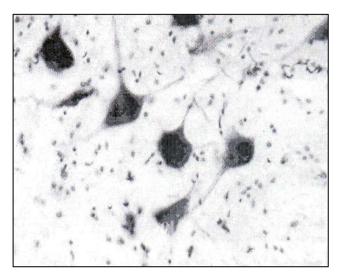


Рис. 9. Отростчатые костные клетки.



Puc. 10. Нейроны центральной нервной системы (от тела клетки отходят несколько коротких дендритов и один длинный аксон, направляющийся к рабочему органу).

Мужские половые клетки, сперматозоиды, преодолевая большие расстояния в половых путях женского организма с целью найти яйце-

Шитоплазма

Цитоплазма сохраняет основы своего эволюционного происхождения и в физико-химическом плане представляет собой сложный раствор (коллоидная система), который в зависимости от функциональных конкретных условий может находиться в состоянии либо золя, либо геля.

В конце прошлого столетия было выдвинуто несколько теорий физического строения протоплазмы:

- 1) сетчатая (Heizmann, 1890);
- 2) нитчатая (W. Flemming, 1882);
- 3) пенистая (J. Butschli, 1898);
- 4) зернистая (W. Altmann, 1890).

Все эти представления были метафизическим подходом к изучению строения цитоплазмы, поскольку они появляются в зависимости от типа фиксации объекта.

С развитием физической и коллоидной химии стала очевидна ошибочность упомянутых выше морфологических теорий строения цитоплазмы. Было показано, что цитоплазма представляет собой многофазную коллоидную систему. Дисперсионной средой этой системы является вода (около 80%) с растворенными в ней солями и углеводами. Дисперсионную же фазу представляют белковые и жировые вещества, организующие комплексы молекул, называемые мицеллами. Одни структуры цитоплазмы более стойко сохраняют состояние геля, приближаясь к плотным телам, другие участки цитоплазмы находятся в состоянии золя, т.е. в жидком агрегатном состоянии. В процессе обмена в клетке постепенно происходит скелетизация одних частей цитоплазмы и разжижение других.

Наиболее важным компонентом молекулярной организации клеток являются белки, без которых жизненные процессы невозможны. Различные органоиды клеток и ферменты содержат важные белковые компоненты, а также белковые молекулы — такие как коллаген или фибрин, состоящие из длинных цепочек.

Белки клетки делятся на простые и сложные. К простым белкам относят такие соединения, которые при гидролизе распадаются исключительно на α-аминокислоты. Среди них различают: альбумины (растворимые в воде), глобулины (не растворимые в воде, но растворимые в солях), протамины (имеющие щелочные свойства) и, наконец, гистоны (содержащиеся по большей части в ядерном веществе). Сложные белки представляют собой сочетание простого белка и другого вещества, носящего название простетической группы. В отличие от простых белков сложные при гидролизе распадаются на α-аминокислоты и еще один органический компонент – простетическую группу. К этим белкам относят:

1. <u>Нуклеопротеиды</u>, с простетической группой, представленной нуклеиновыми кислотами ДНК и РНК.

- 2. <u>Гликопротеиды</u>, в которых белок связан с углеводом (хондроитинсерная кислота, гиалуроновая кислота, гепарин).
 - 3. <u>Липопротеиды</u> сочетание белков с жирными кислотами.
 - 4. <u>Хромопротеиды</u> гемоглобин, цитохромы, флавопротеины.

Белки состоят из аминокислот, которые происходят от соответствующих органических кислот, — например, уксусной, путем замещения атома водорода аминогруппой NH_2 . Отсюда и происходит их название — аминокислоты.

Содержащиеся в тканях свободные аминокислоты представляют собой продукты не только непрерывного расщепления белков, но и внутриклеточного синтеза. Совокупность образующихся таким путем аминокислот носит название аминокислотного фонда, из которого они расходуются для синтеза новых белков.

Одним из важнейших свойств аминокислот является их способность соединяться друг с другом, образуя длинные цепи. Это обусловлено наличием в каждой молекуле карбоксильной группы (-COOH) и аминогрупп (-NH $_2$). Подобного рода вещества, содержащие одновременно кислотную и основную группу, носят название амфотерных. Конденсация аминокислот происходит таким образом, что кислотная группа одной молекулы соединяется с основной группой другой молекулы, с выделением одной молекулы воды.

Новое соединение, образующееся в результате приведенной выше реакции, сохраняет амфотерный характер аминокислоты, поскольку оно содержит кислотную группу на одном конце и основную – на другом. Благодаря этому возможно дальнейшее соединение с большим числом аминокислот, что приводит к образованию длинных цепей, называемых пептидными. При большом числе аминокислот цепь называется полипептидной.

- 1) NH₂ CH₂ COOH глицин (аминоуксусная)
- 3) CH₃ CHOH СООН треонин NH₂
- 4) H_3C CH-CH-COOH валин NH_2

Фрей Виселинг подсчитал, что в фибриноиде шелка расстояние между пептидными связями, т.е. длина одного аминокислотного остатка, составляет около 3,5 Å. Он высчитал, что средний объем молекулы аминокислоты – $161 \, \text{Å}^3$.

Белковые молекулы можно рассматривать как ряд аминокислотных остатков, соединенных между собой пептидными связями. Рентгеноструктурный анализ показывает, что существуют два вида белка: фибриллярный и глобулярный. К первым относятся миозин и актин, ко второй группе – антитела, гемоглобин и т.д.

Ингрем установил, что, если в гемоглобине одна молекула валина заменена глутаминовой кислотой, отмечается серповидноклеточная анемия.

Связи в белковой молекуле

Полипептидные цепи удерживаются вместе благодаря взаимодействию слабых электростатических и других связей. Типы связей:

- 1) ковалентные связи, в которых атомы имеют общие электроны, радиус действия этих связей составляет 1-2 Å;
- 2) ионные (электростатические) силы связывают ионы между собой; их радиус действия составляет 2-3 Å;

- 3) промежуточные связи:
- а) силы Ван-дер-Ваальса;
- б) водородные связи.

Мы видим, что наличие непрерывной пептидной цепи рассматривается как характерная особенность всех белков. Обычно допускают, что видовые различия между белками, а также различия между белками, входящими в состав разных тканей (или даже одной и той же), могут отчасти зависеть от природы боковых цепей; концевые группы боковых цепей участвуют в формировании спиральной и глобулярной структуры молекул.

Среди многочисленных аминокислотных остатков, найденных в клеточных белках (лейцин, фенилаланин), содержатся неполярные группы, не обладающие сродством к воде.

Напротив, другие боковые цепи содержат полярные группы, такие как -OH⁻, -COOH⁻ и -H⁻, которые могут связывать молекулы воды, причем преимущественно водородными связями.

Особый интерес представляют те аминокислотные остатки, которые могут диссоциировать и, следовательно, несут электрический заряд. Такого рода группы, связывающие две или более полипептидные цепи, могут играть роль в механизме ее скручивания. Среди ионизированных групп встречаются два основных типа:

1. Кислотные группы. Теряя протоны, они приобретают отрицательный заряд.

 $R\text{-COO}^- + H^+$ (дикарбоновые кислоты, аспарагиновая, глютаминовая кислота и др.)

2. Другие группы, присоединяя протон, получают положительный заряд. Это наблюдается у аминокислот с двумя основными группами (лизин, аргинин). Все эти ионогенные группы совместно со свободными концевыми карбоксильными и аминогруппами определяют

кислотно-щелочные реакции белков и электрические свойства белковой молекулы.

Морфофункциональное строение цитоплазмы изучено недостаточно для того, чтобы получить отчетливое представление о ее роли и жизнедеятельности клетки. В последние годы, пользуясь гистохимическими, электронно-микроскопическими и другими методами, получили много данных о строении и функциях составных частей цитоплазмы. В составе цитоплазмы можно различить следующие части: матрикс, эндоплазматический ретикулум, клеточную оболочку, органоиды.

Исследование цитоплазмы под электронным микроскопом показывает, что в ней видны ограниченные четкими линиями элементы, которые не без оснований истолковываются как структурные образования, ограниченные мембраной. Эти элементы, по-видимому, соответствуют обособленным пузырькам разнообразных размеров и формы. Ограниченные мембранами элементы, независимо от их различий в деталях, окружены основным веществом (матрикс) — или погружены в него, или взвешены в нем. Сам матрикс цитоплазмы лишен упорядоченной структуры, кроме тех случаев, когда в нем лежат элементы тонких нитчатых структур толщиной около 10 нм. К этому широкому классу структур относятся такие хорошо известные фибриллярные образования как протофибриллы в мышечных волокнах, нитчатый аппарат в клетках мерцательного эпителия, кератиновые нити (тонофибриллы) в эпителиальных клетках, нейрофибриллы в нервных волокнах и т.д.

Таким образом, матрикс занимает в современных представлениях о цитоплазме такое же положение, какое занимало основное вещество, или гиалоплазма в прежнем представлении, основанном на данных обычной микроскопии. Эта «бесструктурная» среда, в которой взвешены все возможные элементы цитоплазмы, в том числе и более крупные образования — такие как митохондрии, жировые капельки, вакуоли. Нет

никаких оснований полагать, что с усовершенствованием методов микроскопии и приготовления препаратов в этой части цитоплазмы будут обнаружены и другие сложно организованные системы макромолекул.

Отграниченные мембранами элементы, вероятно, представляют собой разнообразные и изменчивые «пакеты» метаболитов и ферментов, которые, кстати, уже не перемещаются по обычным законам диффузии. Относительно большие поверхности этих внеклеточных мембран, возможно, обеспечивают пространственное распределение ферментов и субстратов в клетке. Тонко диспергированная, отграниченная мембраной фаза внутри цитоплазмы может обусловить возникновение электрических мембранных потенциалов, по-видимому, имеющих большое значение для жизненных процессов. Нуклеопротеидные частицы, однородные по величине и типу, возможно, представляют собой «пакеты» с генетической информацией, играющие специфическую роль в синтезе белков. Фибриллы, которые могут быть преходящими или относительно постоянными структурами, неизбежно связываются в нашем представлении с клеточными движениями, с переходом золя в гель и обратно.

Выше было указано, что один из компонентов цитоплазмы, открытый при содействии электронной микроскопии, является образованием, представляющим непрерывную сеть пузырьков и каналов. В одних типах клеток их немного, в других цитоплазма буквально наполнена ими. Система канальцев и пузырьков получила название систем эндоплазматической сети, или эндоплазматического ретикулума (рис. 11).

Форма компонентов эндоплазматической сети весьма изменчива. Например, профили бывают округлыми – примерно от 25 до 500 нм в поперечнике, продолговатыми, представляющими собой сечения канальцев, проходящие под различными углами. Наконец, они бывают длинными и узкими, что относит их к разряду плоских, «пластинча-

тых» пузырьков или цистерн, ширина которых часто лежит в пределах от 40 до 50 нм.

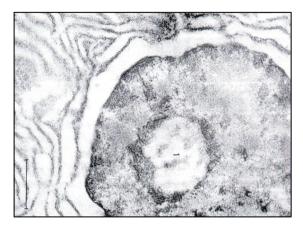


Рис. 11. Цитоэндоплазматический ретикулум, тесно связанный с перинуклеарным пространством.

Пограничная мембрана имеет толщину порядка 5 нм и на срезе клетки выглядит как одиночная линия. Пузырьки эндоплазматической сети тяготеют ближе к внутренним (эндоплазматическим) участкам клетки. Кроме того, отдельные элементы нередко соединены между собой в одну непрерывную структуру. Это бывает нечасто и не всегда может быть выявлено на одном срезе — зачастую устанавливается только путем исследования ряда серийных срезов.

Одним из лучших критериев идентификации эндоплазматической сети служит связь ее с ядерной мембраной, или оболочкой. Классическая ядерная оболочка в действительности состоит из двух мембран и находящегося между ними перинуклеарного пространства. Ее профиль по морфологии и поперечным срезам кажется идентичным разрезу, проходящему через уплощенную цистерну эндоплазматической сети (рис. 11).

Показано, что наружная мембрана без перерыва переходит в мембрану, ограничивающую ближайшие к ядру элементы эндоплазма-

тической сети. Эта связь, действительно, постоянна, и именно этот поразительный факт позволяет рассматривать ядерную оболочку как часть эндоплазматической сети. В теоретическом плане вполне уместно рассматривать ядерную оболочку как постоянную часть цитоплазматической системы. Иными словами, эндоплазматическая сеть становится внутриклеточной системой, исходящей из ядерной оболочки.

Лишним доказательством этого предположения является то, что эндоплазматическая сеть имеется во всех ядерных клетках, включая низших животных, и отсутствует в безъядерных эритроцитах млекопитающих. Создается общее представление об эндоплазматической сети как о сложной, тонко расчлененной системе вакуолей, простирающейся от ядра через всю цитоплазму до самой периферии клетки. В полностью дифференцированной клетке эта система подразделена на ряд частей, которые можно назвать специализированными отделами и которые, вероятно, предназначены для выполнения отдельных, разнородных функций. Наиболее постоянным из этих подразделений является ядерная оболочка.

Ядерная оболочка выглядит как крупный пластинчатый или цистерноподобный элемент, охватывающий ядро. Две пограничные мембраны этого образования разделены промежутком шириной 20-40 мм (паринуклеарное пространство), оно образует нечто вроде «рва», окружающего ядро. В некоторых местах непрерывность оболочки нарушается отверстиями, или порами, через которые нуклеоплазма и матрикс цитоплазмы сообщаются между собой. Из двух мембран, образующих ядерную оболочку, внутренняя находится в тесном морфологическом контакте с периферическим хроматином ядра.

Это, видимо, не просто случайное соприкосновение, так как редко можно увидеть внутреннюю мембрану без прилегающего к ее поверхности плотного зернистого вещества. Возможно, что именно

благодаря этой связи внутренняя мембрана кажется более толстой, чем наружная, которая по своей толщине (50 Å) сравнима с другими мембранами эндоплазматической сети. Наружная мембрана во многих местах отходит от ядерной оболочки, переходя в мембрану, ограничивающую плазматические элементы эндоплазматической сети.

Несмотря на постоянство общего плана строения эндоплазматической сети, в цитоплазме каждой клетки существует ряд местных подсистем своеобразной структуры. Эти подразделения считаются проявлением специализации или местной дифференциации.

Одна из наиболее легко распознаваемых форм – та, которой сопутствует однородный гранулярный компонент основного вещества, в большом количестве содержащийся в растущих клетках и в других клетках, синтезирующих белок. Гранулы всегда находятся на наружных поверхностях элементов ретикулума, на той поверхности их пограничной мембраны, которая обращена к непрерывной фазе – к цитоплазматическому матриксу. Объединение мембран с гранулами свойственно не всем мембранам эндоплазматической сети, оно характеризует лишь некоторые ее части.

Можно отметить, что, кроме этой особенности, соответствующие элементы сети отличаются еще довольно характерной формой. Чаще всего они имеют вид плоских или уплощенных пузырьков. Иногда они раздуты или иным образом деформированы в результате накопления внутреннего содержимого, но обычно представляют собой крупные плоские цистерны. Такая часть эндоплазматической сети получила название гранулярной, или шероховатой. Эта система мембран была открыта группой исследователей в 50-е гг. ХХ в. (G. Palade, К. Porter, 1952; F. Sjostrand, 1956; J. Weiss, 1953). Было обнаружено, что гранулы богаты особым веществом белковой природы РНК.

В связи с этим данный участок цитоплазмы обладает свойством хорошо окрашиваться основными красками, что известно еще с конца

XX столетия. Ученые, изучавшие эти зоны цитоплазмы, сильно выявляющиеся красками, окрашивающими белки, предположили, что здесь идет процесс образования каких-то веществ, назвав его эргастоплазмой (J. Weiss, 1953). К таковым зонам были отнесены тигроидное вещество в нервных клетках, участки клеток поджелудочной железы, околоушной железы, вырабатывающие секрет, часть цитоплазмы печеночных клеток.

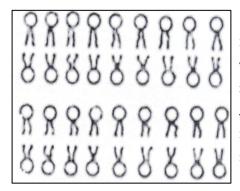
Современные исследования J. Weiss, G. Palade и К. Porter показали, что эндоплазматическая сеть в этих участках очень уплотнена. Пластинки образуют канальцы шириной от 200 до 400 Å (10-6 мм). Частицы, связанные с пластинками эндоплазматической сети, получили название рибосом. Впервые они были открыты в 1953 г. G. Palade. Рибосомы – электронно-плотные частицы диаметром 100-150 Å, богатые РНК. Пластинки, связанные с рибосомами, названы шероховатыми, а лишенные их – гладкими. Содержание РНК в рибосомах и определяет их базофилию. Данная зона является постоянным образованием клетки, поэтому относится к органоидам.

ЦИТОФИЗИОЛОГИЯ МЕМБРАННОГО АППАРАТА

Плазматическая мембрана окружает каждую клетку, обеспечивая сохранение различий между ее содержимым и окружающей средой. Мембрана является своеобразным фильтром, обеспечивающим поступление веществ во внутрь клетки и выход наружу различных метаболитов. С помощью клеточной мембраны устанавливается ионное равновесие цитозоля с окружающей средой. Клеточная мембрана воспринимает внешние сигналы из окружающей среды. На всех уровнях (будь то плазматическая или мембрана эндоплазматического ретикулума) они имеют общий план строения, представленный ансамблем липидных и белковых молекул, удерживаемых вместе с помощью нековалентных взаимодействий. Благодаря этому поддерживается структурная целостность мембран. При этом следует принять во внимание, что клеточные мембраны – «текучие» структуры и большинство входящих в них молекул способно перемещаться в плоскости мембран. Липидные молекулы принимают активное участие в построении клеточных мембран, являясь как бы их структурной основой, создавая относительно непроницаемый барьер для большинства водорастворимых молекул. Белковые молекулы, в свою очередь, напоминают ингредиент, «растворимый» в липидном бислое. С помощью белковых молекул выполняются разнообразные функции мембраны. Одни белковые молекулы обеспечивают транспорт веществ внутрь клетки или из нее, другие являются ферментами и катализируют ассоциированные с мембраной реакции. Отдельный класс представляют белки, выполняющие роль рецепторов для клетки, принимая участие в преобразовании химических сигналов из окружающей среды. Некоторые белки осуществляют структурную связь плазматической мембраны с цитоскелетом, с одной стороны, и с внеклеточным матриксом либо с соседней клеткой, – с другой. Когда мембраны эритроцитов, растворенные в ацетоне, смешали с водой и получили липидную пленку, было установлено, что мембрана содержит липидные молекулы. Площадь пленки уменьшали с помощью подвижного барьера до тех пор, пока не сформировался молекулярный монослой. При этом было установлено, что площадь монослоя оказалась в два раза больше первоначальной площади поверхности клетки. Поскольку единственной мембраной эритроцитов является плазматическая мембрана, был сделан вывод, что молекулы липидов в ней должны быть организованы в виде непрерывного бислоя. В последующем это нашло подтверждение более совершенными методами: электронно-микроскопическим, методом замораживания – скалывания, рентгеноструктурным анализом.

В составе мембраны на долю липидов приходится около 50%, все остальное составляют белки. На 1 мкм липидного бислоя, расположено 5×10 молекул липидов, — следовательно, в плазматической мембране клетки содержится около 109 молекул липидов. Липиды бывают в мембране трех типов: фосфолипиды, холестерол и гликолипиды. Все они обладают свойствами амфипатических молекул, т.е. у них есть гидрофильный и гидрофобный концы.

Фосфолипид имеет полярную голову и два гидрофобных углеводородных хвоста (рис. 12). Длина хвостов варьирует от 14 до 24 атомов углерода в цепи. Один из них — ненасыщенный, а другой — насыщенный углеводород. Различия в длине хвостов и насыщенности углеводородных цепей определяют текучесть мембраны. Амфипатический характер строения молекул фосфолипидов и предопределяет их свойства формировать бислой в водных растворах.



Puc. 12. Расположение фосфолипидов в мембранах.

В водном окружении липиды стремятся агрегировать так, чтобы их гидрофобные хвосты были спрятаны от молекул воды, а гидрофильные головки оказались в контакте с молекулами воды.

Агрегация такого типа осуществляется двумя способами: образованием сфериче-

ских мицелл (рис. 13) с хвостами, обращенными внутрь, либо путем формирования бислоев, в которых гидрофобные хвосты располагаются

между двумя слоями гидрофильных голов. В водной среде фосфолипиды и гликолипиды самопроизвольно способны к замыканию на самих себя, формируя закрытые отсеки – компартменты.

Отдельные молекулы липидов способны свободно

диффундировать в пределах

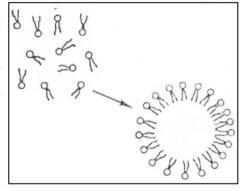


Рис. 13. Образование мицелл.

липидного бислоя. Заряженные меткой головки липидов с помощью парамагнитного резонанса можно обнаружить в передвижении с одного места на другое место.

С помощью спин-меченого метода можно определить, что липидные молекулы из одного монослоя мембраны могут перескакивать в другой слой. Подобный перескок молекула липида осуществляет реже чем один раз в две недели, перескок называют флипфлопом. Пере-

движение же липидной молекулы в пределах монослоя (10 раз в секунду) приводит к быстрой латеральной диффузии. Липидная молекула средних размеров диффундирует на расстояние, приблизительно 2 мкм за 1 сек. Липидные молекулы вращаются вокруг своих продольных осей, а их углеводородные цепи обладают гибкостью. В мембранах эндоплазматического ретикулума должен идти быстрый флипфлоп специфических липидов. Ускорение этого процесса выполняется специализированными мембраносвязанными ферментами – транслокаторами фосфолипидов.

Фосфолипиды

Фосфолипиды – сложные эфиры многоатомных спиртов с высшими жирными кислотами, содержащими в качестве добавочных групп остатки фосфорной кислоты и азотистых оснований (схема 6). Из многоатомных спиртов в составе фосфолипидов найдены глицерин, инозит, сфингозин. Соответственно с этим фосфолипиды делятся на три группы: глицерофосфолипиды, инозитфосфолипиды и сфингофосфолипиды.

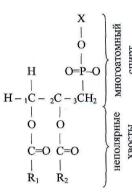
Схема 6



Глицерофосфолипиды иначе называют фосфатидами. В фосфолипидах содержатся пальмитиновая, стеариновая, линолевая, линоле

новая, арахидоновая и другие кислоты. В построении фосфолипида принимают участие один или два остатка жирной кислоты. Фосфатидная кислота входит, как правило, в состав фосфолипидов в качестве одной молекулы. Некоторые виды инозитфосфолипидов содержат два остатка фосфорной кислоты.

Схема 7



Согласно химическому строению фосфолипидов можно отметить, что в их молекулах есть лиофобные (углеводородный радикал остатка высших жирных кислот, X-OH) и лиофильные участки (остатки фосфорной кислоты и азотистого основания). То есть они имеют полярную голову и два неполярных углеводородных хвоста, почему их и называют амфипатическими, или полярными липидами. Благодаря этим свойст-

вам фосфолипиды участвуют в обеспечении односторонней проницаемости мембран субклеточных структур.

Ориентируясь лиофобной частью в сторону внешней среды, фосфолипиды могут способствовать поглощению из нее неполярных жирорастворимых (взаимодействующих с углеводородными радикалами) соединений и передаче их внутрь мембраны. Многие фосфолипиды содержат в своем составе холиновый остаток.

Фосфолипиды отличаются друг от друга по размерам, форме, полярности и заряду X-групп — полярной головы молекулы. Фосфоглицериды различаются также и природой остатков двух жирных кислот. Чаще всего один остаток представлен ненасыщенной, другой — насыщенной жирной кислотой, при этом ненасыщенная кислота занимает положение глицерина (2-положение).

Чаще всего в организме животных встречаются фосфоглицериды типа фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина, содержащие в качестве X-группы аминоспирты этаноламин и холин. Эти два фосфоглицерида являются основными липидными компонентами большинства мембран в животных клетках.

Схема 8

Фосфатидилсерин

Кардиолипин

NH₃ О ОН ОН ПОМИМО ВЫШЕНАЗВАННЫХ ФОСФОГЛИ-

Фосфатидилинозит

церидов, в организме животных встречаются: фосфатидилсерин, в котором фосфорная кислота эстерифицирована гидроксильной группой серина; фосфатидилинозит, содержащий инозит и инозитфосфатидилглицерин, в котором X-группой является молекула глицерина. Близок к фосфатидилглицерину кардиолипин (схема 9).

В составе животных фосфолипидов содержатся чаще всего насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты типа C_{16} - C_{18} .

Фосфолипаза A отщепляет жирные кислоты исключительно в 3-положении. В этом положении, как правило, расположены ненасыщенные жирные кислоты.

Удаление одной жирной кислоты приводит к образованию лизосоединений, которые обладают сильными гемолитическими свойствами. Лизолецитин обнаруживается в небольших количествах в некоторых тканях. Фосфолипаза А содержится в змеином яде. Фосфоглицериды растворимы в большинстве неполярных растворителей, содер-

жащих немного воды. Большая часть фосфолипидов в воде представлена в виде мицелл.

Мягкий щелочной гидролиз фосфоглицеридов приводит к отщеплению жирных кислот, не затрагивая глицерофосфоспиртовой основы. При гидролизе в сильно щелочной среде отщепляются как обе жирные кислоты, так и спирт X-OH. Остатком такого гидролиза является глицерол-3-фосфат, который хорошо распадается в кислой среде.

Как уже указывалось, в организме фосфоглицериды гидролизуются специфическими ферментами – фосфолипазами.

Схема 9

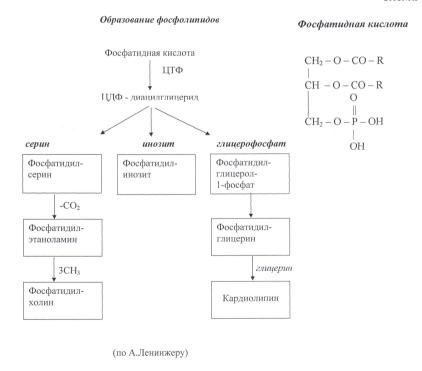


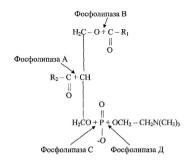
Схема 10 Схема 11

Фосфатидилэтаноламин

Фосфатидилхолин

Лизофосфатидилхолин

Расщепление фосфолипидов различными фосфолипазами



Фосфолипаза А специфически отщепляет жирную кислоту в β-положении и ведет к образованию лизофосфатида.

Фосфолипаза В отщепляет жирную кислоту в α-положении либо обе кислоты одновременно, формируя глицерол-3-фосфатидилхолин.

Фосфолипаза С осуществляет гидролиз между фосфорной кислотой и глицерином.

Фосфолипаза Д отщепляет X-группу, в результате чего образуется фосфатидная кислота.

Фосфолипиды легко образуют комплексы с белками в виде фосфолипопротеидов. Они обнаруживаются во всех клетках животного организма, участвуя, главным образом, в формировании клеточной оболочки и внутриклеточных мембран.

Гликолипиды

Гликолипидами называют соединения, молекулы которых содержат одновременно липидный и углеводный фрагменты, связанные ковалентной связью.

Гликолипиды выполняют как метаболические, так и структурные функции. Они входят в состав клеточных и внутриклеточных мембран, обладают антигенными свойствами.

Сфингогликолипиды

В эту группу гликолипидов относят соединения, в состав которых входят сфингозиновые основания и высшие жирные аминоспирты. Наиболее изученными сфингогликолипидами являются сфингозин и дигидросфингозин. К сфингогликолипидам относятся: цереброзиды, сульфатиды, керамидолигозиды, ганглиозиды.

Цереброзиды довольно широко представлены в организме. В нервной ткани выделены галактоцероброзиды, содержащие сфингозин и дигидросфингозин. Глюкоцереброзиды обнаружены в легких, почках, селезенке, сыворотке крови, лейкоцитах, коровьем молоке. Это довольно устойчивые соединения. Кислотный гидролиз, например, галактоцереброзидов дает эквимолекулярные количества сфингозинового основания, гексозы и жирной кислоты.

Сульфатидами называют сернокислые эфиры цереброзидов, содержащие одну сульфатную группу. Впервые в чистом виде сульфатиды были выделены Бликсом (1933). Им было показано, что сульфатиды содержат сфингозин, галактозу, высшую жирную кислоту, остаток серной кислоты.

Керамидолигозиды содержат два или более моносахаридных остатка. Смесь этих гликолипидов была выделена из эритроцитов, се-

лезенки, печени, головного мозга, почек, легких, костного мозга, лейкоцитов. Сульфатиды являются универсальными компонентами биологических мембран. Наиболее стабильно они выделяются из миелина и мембран митохондрий. По-видимому, сульфатиды принимают участие в транспорте ионов через мембраны (М. Абрамзон, Р. Катцман, 1967). Цероброзиды, керамидолигозиды, сульфатиды проявляют гаптеновые свойства. Углеводная часть их молекулы ответственна за иммунологическую специфичность этих соединений. Липидная часть молекулы, повидимому, повышает серологическую активность (А. Макита, С. Сузуки, 1966).

Ганглиозиды. Ганглиозидами называются керамидолигозиды, содержащие нейраминовую кислоту. Впервые ганглиозиды были обнаружены Клепком (1939) в сером веществе головного мозга человека. В последующем ганглиозиды были обнаружены в селезенке, почках, хрусталике, сетчатке глаза, строме эритроцитов.

Присутствие как лиофильной, так и гидрофильной группировок в структуре ганглиозидов обусловливают их двойственную природу растворимости. Они экстрагируются из тканей типичными липидными растворителями, после чего могут быть отделены от главной массы других липидов благодаря своей растворимости в воде.

Растворимость в воде объясняется наличием углеводной части, особенно сиаловой кислоты, придающей молекуле ганглиозида кислотные свойства. Сиаловая кислота – производное нейраминовой кислоты. Сиаловые кислоты ацилированы по аминогруппе (А. Готшальк, 1960). Содержание ганглиозидов в тканях колориметрически определяется по сиаловой кислоте. Отдельные ганглиозиды определяются в липидных экстрактах тонкослойной хроматографией (К. Сузуки, 1964). Отмечено, что метаболизм ганглиозидов изменяется при различных патологических процессах в нервной ткани.

Ганглиозиды

Биологическая роль ганглиозидов обусловливается преимущественной локализацией их в плазматических мембранах. Поверхность клеток имеет отрицательный заряд, который уменьшается при обработке нейраминидазой, специфически отщепляющей остатки сиаловых кислот из ганглиозидов и гликопротеидов. Типичная клеточная мембрана образует на своей внешней поверхности слой положительных и отрицательных ионов. Между этим слоем и окружающими электролитами устанавливается постоянный потенциал. Сиаломуциновое покрытие, вероятно, замещая ионы бислоя, может менять распределение ионов на поверхности и приводить к образованию отрицательного потен-

циала между отрицательно заряженными терминальными группами сиаловой кислоты и внешним электролитом (А.Я. Вейнберг, Г.И. Самохвалов, 1974). По отношению к этому потенциалу положительный препотенциал внутри покрывающего слоя объясняется наличием положительного заряда с внешней стороны липидного слоя. Наиболее отчетливо проявляется этот процесс при воздействии на клеточную мембрану неблагоприятных факторов окружающей среды. Происходит изменение конформационной структуры клеточной мембраны, в результате чего сиаловые кислоты сближаются до 4,5 Å по отношению друг к другу, вследствие чего отрицательный заряд этих участков мембран становится ловушкой для циркулирующих иммунных комплексов.

Текучесть липидного бислоя

Синтетический липидный бислой, состоящий из фосфолипидов одного типа, при понижении температуры до строго определенного значения (точки замерзания) переходит из жидкого состояния в кристаллическое (или гелеобразное) – фазовый переход.

Мембрану труднее заморозить, если углеводородные цепи короткие или в них содержатся двойные связи. При меньшей длине цепи взаимодействие углеводородных хвостов становится менее вероятным, а изломы мешают более компактной упаковке хвостов. При снижении температуры до точек замерзания молекулы определенного типа спонтанно агрегируют внутри бислоя, образуя «замороженные» частицы.

Другим фактором, влияющим на текучесть мембраны, служит холестерол. Плазматические мембраны содержат большое количество холестерола: одну молекулу на каждую молекулу фосфолипида. Молекулы холестерола ориентируются в бислое так, что их гидроксильные группы примыкают к полярным головам фосфолипидных молекул. Жесткие стероидные кольца частично иммобилизируют участки угле-

водородных цепей, непосредственно примыкающих к полярным головам. Остальные части углеводородных цепей не утрачивают своей гибкости. Хотя холестерол делает липидный бислой менее текучим, при высоких концентрациях он предотвращает слипание и кристаллизацию углеводородных цепей. Следовательно, холестерол ингибирует возможные фазовые переходы. Холестерол не только уменьшает текучесть липидного бислоя, но оказывает такое же действие и на его проницаемость для малых водорастворимых молекул.

Холестерол увеличивает упругость и механическую прочность липидного бислоя. Холестерол очень быстро перераспределяется между монослоями. Гидроксильная группа холестерола относительно легко проходит через центр бислоя. Энергетический барьер для флипфлопа холестерола оказывается низким, что и позволяет ему быстро переходить из одного монослоя в другой.

Важность холестерола в прочности мембран доказывают такие явления как отсутствие устойчивости их у мутантных линий животных клеток, не способных его синтезировать. Клетки эти легко лизируются. Добавление в среду этих клеток холестерола приводит к встраиванию его в плазматическую мембрану, а клетка восстанавливает устойчивость к лизису.

Текучесть плазматической мембраны зависит от температуры окружающей среды. При понижении температуры начинают синтезироваться жирные кислоты с большим числом двойных связей, для того чтобы предотвратить уменьшение бислоя. Отмечено, что многие процессы мембранного транспорта приспосабливаются и определенные ферментативные активности исчезают, как только вязкость бислоя превышает некое пороговое значение. В большинстве плазматических мембран имеется не только значительное количество холестерола, но и

множество различных фосфолипидов. У большинства животных клеток в составе плазматических мембран содержится четыре основных фосфолипида: фосфатидилхолин, сфингомиелин, фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин. Среди этих фосфолипидов только у фосфатидилсерина имеется отрицательный заряд, остальные при физиологических значениях рН оказываются электрически нейтральными. Эти фосфолипиды вместе составляют больше половины всей массы липидов плазматических мембран. Другие фосфолипиды – такие как фосфатидилинозитол – также важны для жизнедеятельности клеток, но их роль менее изучена.

Во всех плазматических мембранах каждый монослой резко отличается по своему липидному составу. Так, в плазматических мембранах эритроцитов человека на внешней стороне превалируют фосфатидилхолин и сфингомиелин, а фосфолипиды с концевым расположением аминогрупп (фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин) сосредоточены в большей степени во внутреннем монослое. Большинство мембран клеток, включая плазматическую мембрану, синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме. Это означает, что асимметрия в распределении фосфолипидов является следствием работы транслокаторов фосфолипидов в эндоплазматическом ретикулуме, которые переносят специфические молекулы фосфолипидов из одного монослоя в другой. Вероятно, такая дифференцировка в расположении фосфолипидов связана с активацией мембранно-связанных ферментов. Так, например, протеинкиназа С связывается с цитоплазматической стороной плазматической мембраны, где сконцентрирован отрицательно заряженный фосфотидилсерин. Фосфотидилинозитол сосредоточен на внутренней стороне мембраны, поскольку он принимает активное участие в энергетических процессах.

Мембранные белки

Многие мембранные белки пронизывают бислой насквозь. Они получили название трансмембранных белков и обладают амфипатическими свойствами. Гидрофобные участки проходят через мембрану с гидрофобными хвостами липидных молекул внутри бислоя. Гидрофобность иекоторых мембранных белков увеличивается за счет ковалентного присоединения жирной кислоты, которая внедряется в бислой с его цитоплазматической стороны. Некоторые внутриклеточные мембранные белки ассоциированы с бислоем за счет ковалентных взаимодействий с фосфатидилинозитолом, находящимся во внешнем липидном монослое. Некоторые белки, связанные с мембранами, совсем не взаимодействуют с гидрофобной зоной липидного бислоя. Они соединены с той или другой стороной мембраны за счет нековалентных взаимодействий с другими мембранными белками.

Многие из них высвобождаются из мембраны в сравнительно мягких условиях: путем экстракции растворами высокой или низкой ионной силы или растворами с крайними значениями рН, которые влияют на взаимодействие белок-белок, но оставляют интактным липидный бислой. Такие белки называют периферическими мембранными белками.

Трансмембранные белки, связанные с фосфатидилинозитолом и удерживаемые в бислое с помощью цепи жирной кислоты, называются интегральными мембранными белками. Часть трансмембранных белков, погруженная в гидрофобное окружение, состоит из аминокислотных остатков с неполярными боковыми группами. Поскольку пептидные группы полярны, а молекулы воды недоступны, боковые пептидные группы в бислое стремятся образовать водородные связи между собой. Основная часть трансмембранных белков гликолизирована.

Трансмембранные белки могут быть растворены с помощью детергентов. В растворе детергента с мембраной гидрофобные его концы связываются с гидрофобными участками мембранных белков, вытягивая оттуда молекулы липидов. Додецилсульфат натрия (ДНС) солюблизирует белки мембраны. Очистив этот комплекс от ДНС, можно разгонять белок в условиях полиакриламидного геля.

Мембранные углеводы

На поверхности клеток имеются углеводы. Они представлены олигосахаридами и полисахаридами, вступая в ковалентную связь с белками. Большинство белков плазматической мембраны, выступающих на поверхности клетки, связано с остатками углеводов. Что касается липидов, то только одна из десяти липидных молекул связана с углеводами. Учитывая, что в мембране липидных молекул в 50 раз больше по сравнению с белковыми, количество гликолипидов в ней доминирует.

Однако такой гликопротеин как гликофорин может иметь большое количество боковых олигосахаридных цепей, а каждая молекула гликолипида — лишь одну. Многие плазматические мембраны содержат молекулы интегральных протеогликанов. Они состоят из длинных полисахаридных цепей, присоединенных к белкам, выявляясь в основном на внешней стороне клетки. В плазматической и внутренней мембранах отмечается четкая асимметрия расположения гликопротеидов, гликолипидов и протеогликанов. Они локализованы в основном на той

стороне мембраны, которая не контактирует с цитозолем. В плазматических мембранах углеводы выступают на внешнюю поверхность клетки, а во внутренних мембранах они обращены внутрь ограниченного мембраной компартмента. Белки, связывающие углеводы на клеточной поверхности, получили название лектинов. Гликокаликсом называют обогащенную углеводами периферическую зону на поверхности клеток. Эта зона после обработки рутениевым красным хорошо видна при электронно-микроскопических исследованиях. Расположение углеводов на поверхности клеток указывает на важную роль их в процессах узнавания межклеточного, а также между клеткой и матриксом.

Строение мембраны эритроцита

Тени эритроцита — чистая плазматическая мембрана. Изучая ее строение методом электрофореза в полиакриламидном геле (ПААГ) в присутствии додецилсульфата натрия (ДНС), удается идентифицировать около 5 главных белков. Три из них — спектрин, гликофорин и полоса 3 — составляют в сумме более 60% (по весу) всех мембранных белков.

Большинство мембранных белков эритроцита человека – это периферические мембранные белки, ассоциированные с бислоем на его плазматической стороне. Самый распространенный из таких белков – спектрин – представляет нить длиной 100 нм. Его масса составляет 25% от общей массы белков эритроцита. Этот белок цитоскелета, поддерживающий структурную целостность и двояковогнутую форму эритроцита. Если цитоскелет экстрагировать из теней эритроцитов растворами низкой ионной силы, мембрана фрагментируется на мелкие пузырьки. Молекула спектрина состоит из двух больших полипептид-

ных цепей α-спектрина (240000 дальтон) и β-спектрина (220000 дальтон). Из них образуется гибкая сетеподобная структура на цитоплазматической поверхности мембраны (рис. 14). Именно цитоскелет позволяет эритроцитам противостоять давлению на мембрану при прохождении через узкие капилляры. У людей с наследственной аномалией спектрина эритроциты

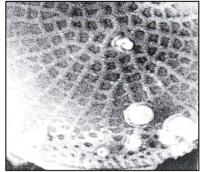


Рис. 14. Строение белкового каркаса эритроцита. Растровая микроскопия: 25 kv; × 800; ×300 пикселей.

имеют сферическую, а не двояковогнутую форму и повышенную ломкость. Известно, что степень тяжести анемии прямо пропорциональна степени недостаточности спектрина. Связывает на мембране спектрии белок анкирин, или актин.

Гликофорин — белок, выступающий на внешней поверхности эритроцитов. Это трансмембранный гликопротеин. Большая часть массы данного белка находится на наружной поверхности мембраны. С этой областью белковой молекулы связаны 15 олигосахаридных боковых цепей, что составляет 60% массы гликопротеина.

Фактически подавляющую часть углеводов клеточной поверхности (более 90% сиаловой кислоты) несут на себе молекулы гликофорина. Гликофорин обнаружен только в эритроцитах. Различные рецепторы на поверхности клеток принадлежат к этому классу белков. Каждый эритроцит содержит около 10^6 молекул белка полосы 3. Основная функция эритроцитов заключается в переносе O_2 из легких ко всем тканям. Белок полосы 3 принимает участие в этом процессе. Белки полосы 3 помогают контролировать рН.

Перенос малых молекул через мембраны

Малые неполярные молекулы – такие как O_2 – легко растворяются в липидных бислоях и вследствие этого быстро диффундируют через них. Незаряженные полярные молекулы также диффундируют с большой скоростью, если они малы: CO_2 , чуть медленнее – глюкоза, может и H_2O .

Для всех заряженных молекул (ионов) липидные бислои оказываются в заключительной степени непроницаемыми. Поэтому создаются трудности для прохождения Na^+ или K^+ . За перенос таких специфических белков ответственны транспортные белки. Каждый конкретный белок предназначен для определенного класса молекул (неорганических ионов, сахаров или аминокислот). Специфичность транспортных белков зависит от генного управления. В этом процессе мы выделяем белки – переносчики и каналообразующие.

Белки-переносчики – транспортеры, связывающие молекулу переносимого вещества, что приводит к их конформационным изменениям и переносу через мембрану. Каналообразующие белки образуют заполненные водой поры, пронизывающие билипидный слой. Когда эти поры открыты, молекулы специфических веществ проходят сквозь них (т.е. через мембрану). Этот процесс называется пассивным транспортом. Однако если молекула заряжена, то на ее транспорт влияют как градиент концентрации, так и разница электрических потенциалов на сторонах мембраны (мембранный потенциал). Вместе концентрационный и электрический градиенты составляют электрохимический градиент. Внутренняя сторона мембраны обычно заряжена отрицательно, а наружная – положительно.

Клеткам необходимы транспортные белки, активно перекачивающие растворенные вещества против их электрохимического градиента – активный транспорт. Это связано с гидролизом АТФ. Концевая

фосфатная группа АТФ, в присутствии Na^+ , переносится на молекулу АТФ-азы. Связанная фосфатная группа затем гидролизуется, в присутствии K^+ . Фосфорилирование, зависимое от Na^+ , сопряжено с изменением конформации АТФ-азы, что приводит к выведению натрия из клетки. Наоборот, K^+ — зависимое дифференцирование, осуществляемое вслед за этим, способствует транспорту ионов K^+ внутрь клетки и возвращению АТФ-азы в первоначальное положение. Na^+ больше находится за пределами клетки, K^+ — внутри клетки.

Кальциевый обмен в клетке

Концентрация ионов кальция в цитозоле клеток по сравнению с его концентрацией снаружи поддерживается на более низком уровне. Даже небольшой приток кальция извне значительно увеличивает концентрацию свободного кальция в цитозоле. Поток ионов кальция, устремляющийся по ступенчатому градиенту в ответ на внешние сигналы, – один из способов передачи таких сигналов через плазматическую мембрану. Градиент кальция частично поддерживается с помощью существующих в плазматической мембране кальциевых насосов, активно выводящих кальций из клетки. Один из таких насосов является АТФ-азой, а другой работает как антипорт, обусловленный электрохимическим градиентом Na⁺.

Саркоплазматический ретикулум образует сеть тонких каналов в цитоплазме мышечных клеток и служит внутриклеточным хранилищем ионов кальция. Когда потенциал действия деполяризует мембрану мышечной клетки, кальций высвобождается из саркоплазматического ретикулума в цитозоль, стимулируя мышцу к сокращению. Кальциевый насос отвечает за перекачивание кальция из цитозоля в саркоплазматический ретикулум.

Подобно калий-натриевому насосу, кальциевый насос – это АТФ-аза, которая формируется и дефосфорилируется в каждом цикле работы и накачивает два иона кальция (в расчете на каждую гидролизированную молекулу АТФ) внутрь саркоплазматического ретикулума.

После включения в фосфолипидные пузырьки кальциевая АТФ-аза осуществляет сопряженный с гидролизом АТФ перенос ионов кальция. В немышечных клетках органеллы, эквивалентные саркоплазматическому ретикулуму, также содержат кальций-АТФ-азу, выкачивающую кальций из цитозоля. В ответ на специфические внеклеточные сигналы этот изолированный от клетки кальций вновь возвращается в цитозоль.

Регулирование внутриклеточного рН

Почти все клетки позвоночных имеют в составе плазматической мембраны ($Na^+ + H^+$) — переносчик-обменник. Он играет ключевую роль в поддержании внутриклеточного значения pH, обычно около 7,1-7,2. Этот переносчик обеспечивает сопряжение выброса ионов H^+ в результате клеточных реакций окисления. Работа ($Na^+ + H^+$)-обменника регулируется значением pH: когда pH в мышечных клетках выше уровня 7,7, обменник становится неактивным. Если значение pH падает, активность обменника увеличивается, достигая половины своей максимальной активности при pH 7,4. Такая регуляция обусловлена связыванием H^+ с регуляторным участком обменника, находящимся на цитоплазматической стороне мембраны.

В поддержании уровня pH важную роль у многих ядерных клеток играет и (Cl $^-$ + HCO $_3$) – обменник, сходный с белком полосы 3 из мембран эритроцитов. Подобно обменнику (Na $^+$ + H $^+$), работа (Cl $^-$ + HCO $_3$) - обменника регулируется значением pH, но противоположным образом. Его активность возрастает при повышении pH, т.е. когда цитозоль становится слишком щелочным. При этом увеличивается скорость выведения HCO $_3$ $^-$ из клетки в обмен на Cl $^-$, и таким образом по-

нижается рН. Обменник ($Na^+ + H^+$) участвует не только в поддержании рН, но и обеспечивает преобразование внеклеточных сигналов во внутриклеточные. Большинство белковых факторов роста в процессе стимуляции клеточной проницаемости активирует такого рода системы антипорта, увеличивая рН от 7,1 до 7,3, активируя специфическую протеинкиназу С, которая, в свою очередь, фосфорилирует обменник. Это приводит к увеличению сродства регуляторного участка, связывающего H^+ , и, следовательно, обменник остается активным и при больших рН.

Белковые каналы

В отличие от белков-переносчиков белковые каналы формируют в мембране поры, заполненные водой. В животных клетках эти поры малы по размеру и высокоспецифичны. Белковые каналы служат для характерного транспорта ионов, поэтому их называют ионными каналами. Ионные каналы обеспечивают перенос приблизительно 10 ионов в секунду. Это в 100 раз больше работы, выполняемой белками по переносу транспортируемых веществ. Ионные каналы осуществляют пассивный транспорт («с горки») и позволяют специфическим ионам Na⁺, K⁺, Ca или СГ диффундировать по их электрохимическим градиентам через липидный бислой. Белковые каналы плазматической мембраны обладают ионной селективностью, т.е. позволяют диффундировать через них только ионам определенного вида.

Каналы узкие: чтобы ионы постоянно находились в тесном контакте с их стенками и могли проходить только те из них, которые имеют подходящий размер и заряд. Открываются каналы чаще всего в ответ на изменение мембранного потенциала. Это может произойти от механического раздражения либо воздействия нейротрансмиттеров или нейромедиаторов, а также действия GTP-белков.

Мембранный потенциал зависит от распределения ионов на обеих сторонах мембраны. Из-за низкой концентрации натрия внутри клетки необходим избыток других катионов, чтобы сбалансировать заряд фиксированных клетками анионов. Эту роль выполняют ионы K^+ , которые засасываются внутрь клетки.

Мембранный потенциал является выражением этой электрической энергии, и его величина может быть рассчитана из крутизны градиента концентрации K^+ , необходимой для уравновешивания электрических сил.

Трансмиттерзависимые каналы

Трансмиттерзависимые ионные каналы приспособлены для превращения внеклеточных химических сигналов в электрические. Обычно они располагаются в специализированных соединениях (химические сигналы), расположенных между нервными клетками и клеткамимишенями. Эти каналы концентрируются на плазматической мембране клетки-мишени в области синапса. Каналы способны открываться на некоторое время в ответ на связывание нейротрансмиттера, высвобождаемого нервным окончанием. При этом меняется проницаемость постсимпатической мембраны клетки-мишени. Трансмиттерзависимые каналы относительно не чувствительны к мембранному потенциалу и поэтому не способны к самоусиливающемуся возбуждению. Вместо этого они изменяют проницаемость мембраны и влияют на мембранный потенциал. Каждый трансмиттерзависимый канал обладает высокоспецифичным участком связывания своего трансмиттера.

Примером может служить ацетилхолиновый рецептор поперечно-полосатого мышечного волокна. Этот канал временно открывается при действии ацетилхолина — нейротрансмиттера, высвобождаемого из нервного окончания в нервно-мышечное соединение. Ацетилхолино-

вый рецептор был первым, с которого записан сигнал, получаемый при открытии одного канала. Ген этого канала также был первым из генов белков-каналов, которые были выделены, клонированы и секвентированы. Ацетилхолиновый рецептор является гликопротеином. При связывании двух молекул трансмиттера происходит индивидуальное конформационное изменение, приводящее к открытию канала. Он открывается на одну миллисекунду, а затем опять закрывается. Открытая форма канала является короткоживущей и быстро переходит в закрытое состояние с менее свободной энергией. После этого молекулы ацетилхолина диссоциируют из комплекса с рецептором и гидролизуются специфическим ферментом ацетилхолинэстеразой. Освободившийся от связанного трансмиттера ацетилхолиновый рецептор возвращается в исходное состояние покоя. Открывание ацетилхолиновых рецепторных каналов приводит к большому притоку ионов Na⁺. Это вызывает деполяризацию мембраны, что служит сигналом для мышечного сокращения.

Нервно-мышечная передача импульса

Ионные каналы играют роль «ворот» для работы электрически возбудимых клеток. Ответ состоит из открывания и закрывания четырех различных каналов в течение 1 сек.

1. Процесс начинается, когда нервный импульс достигает нервного окончания и деполяризует его плазматическую мембрану. Деполяризация открывает на время потенциалзависимые воротные Са+каналы в этой мембране. Поскольку концентрация кальция снаружи клетки более чем в 1000 раз превышает концентрацию свободного кальция в клетке, ионы кальция устремляются внутрь нервного окончания. Увеличение концентрации кальция в цитозоле нервного окончания стимулирует локальное высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель.

- 2. Высвобожденный ацетилхолин связывается с ацетилхолиновыми рецепторами на плазматической мембране постсинаптической мышечной клетки.
- 3. Деполяризация плазматической мембраны мышечной клетки открывает ворота потенциалзависимых Na⁺-каналов этой мембраны, обеспечивая засасывание большого количества ионов Na⁺. Происходит деполяризация мембраны. Это, в свою очередь, приводит к тому, что открываются потенциалзависимые Na⁺-каналы и возникает волна деполяризации (потенциал действия), которая распространяется до тех пор, пока не охватит всю мышечную мембрану.
- 4. Общая деполяризация мембраны приводит к открытию кальциевых каналов в мембранах саркоплазматического ретикулума и высвобождению кальция в цитозоль, увеличивается концентрация кальция, что вызывает сокращение миофибрилл. Возможно, что деполяризация мышечной плазматической мембраны активирует медиаторные пути передачи сигнала с помощью инозитолфосфолипида.

Типы переноса вещества через клеточную мембрану

Транспортные белки обеспечивают перенос через мембрану многих полярных молекул небольшого размера, но не способны транспортировать макромолекулы. Однако многие макромолекулы проникают в клетку и секретируются за ее пределы.

Экзоцитоз

Механизмы, обеспечивающие этот транспорт, возникают с помощью образования и слияния окруженных мембраной пузырьков (везикул). Некоторые гормоны упаковываются в специализированные секреторные пузырьки, и в ответ на внеклеточный сигнал эти пузырьки сливаются с плазматической мембраной и открываются во внеклеточное пространство, освобождая тот или иной гормон. Такой процесс принято называть экзоцитозом. Клетки, в зависимости от их структуры и функций, производят пептидные гормоны, пищеварительные ферменты, антитела, факторы роста, секретируют белок коллаген, ламинин, фибронектин. Пузырьки продвигаются к клеточной мембране, с которой сливаются, освобождая свое содержимое в окружающую среду. Это постоянный процесс (конститутивная секреция), который не требует внешних сигналов и не зависит от наличия кальция. Регулируемая секреция значительно отличается по характеру выполнения своих функций. В клетках секрет накапливается в течение нескольких часов или дней. Секреторные гранулы сливаются с плазматической мембраной и не высвобождаются до тех пор, пока не будут активированы для экзоцитоза нервным или гормональным стимулом. Сигнальный стимул вызывает временный поток Са²⁺, что приводит к слиянию пузырька с клеточной мембраной и освобождению его содержимого во внешнюю среду.

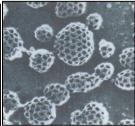
Эндоцитоз

Существуют два вида эндоцитоза: пиноцитоз и фагоцитоз. Практически все клетки непрерывно поглощают кусочки своих мембран в виде небольших эндоцитозных пузырьков, которые возвращаются на клеточную поверхность. Цикл эндоцитоза начинается в специализированных областях окаймленными ямками. При электронной микроскопии они выглядят как выпячивания плазматической мембраны, окаймленные щетиноподобной структурой на цитоплазматической строме (рис. 15).

Окаймленные ямки содержат белок клатрин, имеющий вид сетки (рис. 16). После формирования пузырька с находящимся в нем содержимым он отделяется от мембраны в цитоплазму, перемещается

там и затем разрушается. После чего клатриновые участки пузырька возвращаются на клеточную мембрану.





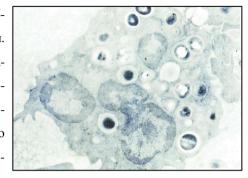
Puc. 15. Окаймленные ямки цитоплазматической мембраны.

Puc. 16. Клатрин в окаймленных ям-ках цитоплазматической мембраны.

Фагопитоз

Фагоцитоз – захват клетками крупных частиц с помощью клатрин-независимого механизма. Этот процесс запускается при взаимодействии молекул объекта с поверхностными рецепторами клетки. Фагоцитоз активно проявляется во время защиты организма от микроорганизмов. Он является механизмом, используемым для защиты от прямого разрушающего действия антител, белков комплемента и цитотоксических клеток. Проявление фагоцитоза специфично для нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. На поверхности этих клеток расположены специальные рецепторы, предназначенные для распознавания и проведения фагоцитоза. Рецепторы распознают неантигенсвязывающий участок иммуноглобулинов или других молекул, которые входят в состав иммунной системы организма «хозяина». Антитела в плазме окружают поверхность клетки микроорганизма, после чего он связывается с рецепторами фагоцита и начинается фагоцитарный процесс. Фагоцит вырабатывает радикалы кислорода, оксид азота, ферменты, разрушающие внеклеточный матрикс. Наиболее активными фагоцитами являются нейтрофилы, моноциты и макрофаги. К фагоцитарной дея-

тельности способны также эндотелиальные клетки, фибробласты, эпителиальные клетки. При фагоцитозе образуется фагосома, которая принимает форму захваченной частицы. Плазматическая мембрана плотно прилегает к захваченной частице.



Таким образом, это крупная частица, попавшая в клетку вместе с кусочком плазматиче-

Puc. 17. Макрофаг, в цитоплазме которого огромное количество фагосом с поглощенными стафилококками.

ской мембраны. Попавшую частицу в фагосоме атакуют ферменты, которые впоследствии ее и разрушают (рис. 17).

Поглощение клеткой холестерола

Огромная потребность клетки в холестероле, крайне необходимом для построения клеточных мембран, опосредуется рецепторами эндотоксикоза. Если заблокировать проникновение холестерола через мембрану в клетки, начинается его накопление в крови. Основная часть холестерола переносится кровью в виде комплексов с белком. Эти комплексы называются липопротеинами низкой плотности, или ЛНП. Они представляют собой большие сферические частицы (22-25 нм в диаметре), каждая из которых имеет сердцевину, заполненную 1500 молекул холестерола, связанными сложноэфирными связями с длинными цепями жирных кислот. Сердцевина ЛНП окружена липидным монослоем, содержащим единственную молекулу белка, организующую структуру этой частицы. Когда клетке необходим холестерол

для синтеза мембраны, она производит белки-рецепторы ЛНП и встраивает их в плазматическую мембрану. Появившись в мембране, рецептор ЛНП диффундирует в ней до тех пор, пока не встретится с формирующейся окаймленной ямкой и не включится в ее состав. Ямки постоянно отщепляются, образуя окаймленные пузырьки, поэтому все ЛНП-частицы, связавшиеся с ЛНП-рецепторами в окаймленной ямке, быстро проникают внутрь клетки. После потери клатриновых оболочек пузырьки высвобождают свое содержимое в эндосомы. В эндосомах ЛНП-частицы и их рецепторы разделяются, возвращаются на мембрану. А далее ЛНП доставляются к лизосомам. В лизосомах эфиры холестерола, находящиеся в ЛНП-частицах, гидролизуются до свободного холестерола, который затем может использоваться при синтезе новых мембран.

Если в клетке скопилось много холестерола, то его синтез, а также синтез белков-рецепторов ЛНП подавляется, в результате чего производится меньше холестерола и меньше поглощается извне. Если у индивида дефективные гены белков-рецепторов ЛНП, их клетки не способны поглощать ЛНП из крови.

Обусловленный этим дефектом высокий уровень холестерола в крови таких индивидуумов создает предпосылку к преждевременному атеросклерозу, так что большинство из них умирает в раннем возрасте от коронарной болезни сердца.

Аномалия может выражаться в том, что рецепторы не связываются с комплексом ЛНП и не могут быть приняты окаймленной ямкой, что не позволит холестеролу проникнуть внутрь клетки.

Поглощенное вещество, находящееся в эндосоме, должно перекачаться в лизосому. Транспорт этот сложен и пока плохо изучен. Ясно одно, что транспорт между ними осуществляется через транспортные пузырьки — так же, как между соседними цистернами аппарата Гольджи.

Поверхностные рецепторы

Поверхность клетки. За редким исключением, клетки характеризуются чрезвычайно сложно устроенной поверхностью, специфичной для каждого типа клеток, отражая ее функциональные особенности. На одних клетках имеются длинные выросты, с помощью которых она передвигается по поверхности. Другие клетки несут на своей поверхности, обращенной к внешней среде, огромное количество пальцеобразных выростов — микроворсинок. Иногда эти клетки снабжены довольно длинными ресничками, с помощью которых они выполняют мерцательные движения.

Концепция рецепторов была выдвинута в начале XX столетия немецким ученым Паулем Эрлихом, известным своим вкладом в иммунологию и химиотерапию. Эрлих воспользовался принципом «замок-ключ», выдвинутым его современником, химиком Э. Фишером для объяснения того, что происходит на поверхности клеток в некоторых стратегически расположенных химических группировках — рецепторах или местах (сайтах) связывания, которые специфически связывают определенные молекулы, — например, антитела или лекарственное вещество, под общим названием лиганды (лат. ligande — связывать). Подобно тому, как существует множество различных замков и соответствующих им ключей, встречается множество рецепторов и лигандов.

Современная химия дополнила концепцию Эрлиха положением о конформационном изменении: занятый лигандом рецептор приобретает другую форму (по сравнению с исходной формой), иными словами, изменяется конфигурация полипептида. При подобных изменениях трансмембранного белка или молекул, способных повредить конформацию трансмембранного белка, между внутриклеточной и внеклеточной средой устанавливается сообщение. Многие важнейшие виды взаимодействия клетки с окружающей средой или с другими клетками протекают именно благодаря рецепторам.

На поверхности любой клетки встречается множество различных рецепторов, каждый из которых представлен сотнями тысяч молекул. Многие из них (хотя не обязательно все) гликопротеиды. Они покрывают клетку целым «лесом» молекулярных антенн, предлагая наблюдателю весьма забавное зрелище. Поскольку мимо клетки проплывают подхваченные водоворотами и течениями, окружающими ее, самые разнообразные молекулы, ежеминутно в какой-нибудь точке происходит какой-либо эффекторный захват. Иногда в процессе связывания участвует не один рецептор, а несколько. Случается даже, что сотни рецепторов принимают участие в иммобилизации крупного объекта, – например, бактерии.

Событие, которое часто следует за захватом, – поглощение. Это наиболее драматический момент во всем представлении, разыгрываемом рецепторами. Сначала образуется ямковидное углубление, в него невидимой силой втягивается рецептор с добычей и вскоре исчезает из виду. Среди веществ, которые захватываются рецепторами, многие специфические переносчики, или мессенджеры, называемые гормонами, они производятся в других органах и попадают в клетку с потоком крови. Гормоны, связывавшиеся с клеточными рецепторами, в конечном итоге обычно попадают внутрь клетки. Однако перед этим их связывание запускает определенный клеточный ответ. Когда мы изучаем цитозоль, нашему взору открываются структуры на внутренней поверхности мембраны, с которыми связаны рецепторы и механизмы, посредством которых эти структуры осуществляют специфическую ответную реакцию клетки.

Тонким, но очень важным изменением, опосредованным некоторыми рецепторами, когда они оккупированы, является так называемое «раскрытие ворот». Это временное раскрытие канала, по которому определенные ионы или вещества поступают в клетку или выводятся из нее.

У плазматической мембраны есть еще одна важная функция: снабжать клетки «удостоверением личности». В этом качестве клетке служит ряд специфических химических групп, известных под названием трансплантационных антигенов, или антигенов гистосовместимости. Первыми были открыты антигены, определяющие группы крови А и В. Известно, что некоторые из нас имеют группу крови А, а другие – В, АВ или нулевую. Иными словами, по составу крови людей можно разделить на четыре группы, представляющие собой четыре возможные комбинации, которые получаются в зависимости от присутствия или отсутствия одного или двух признаков.

Сейчас в человеческом организме открыты многие трансплантационные антигены. Их число и полиморфизм столь велики, что вряд ли можно отыскать двух индивидов с полностью идентичными их комбинациями. Такие случаи наблюдаются лишь у однояйцевых близнецов. Трансплантационные антигены представлены (более или менее плотно) на поверхности каждой клетки данного индивида; они специфичны для каждого человека. Вот почему их, по полному праву, считают таким же надежным средством идентификации человека, как отпечатки пальцев.

В организме эти химические опознавательные знаки постоянно подвергаются проверке со стороны специальных защитных клеточных сил – лимфоцитов, агентов иммунной системы, которые обладают способностью по поверхностным маркерам распознать любой вторгшийся в пределы организма агент и разрушить его или участвовать в его уничтожении. Лимфоциты из ряда основных органов – таких как селезенка, тимус, лимфатические узлы, миндалины – и различные так называемые лимфоидные бляшки циркулируют в крови и лимфе.

Существуют два типа лимфоцитов: Т- и В-лимфоциты, названные так по основным местам их образования – тимусу и костному мозгу (первоначально бурса, сумка Фабрициуса – лимфоидный орган у птиц). В пределах каждого типа существует несколько подклассов. Т-лимфоциты, по крайней мере, их основной подкласс под названием цитотоксические лимфоциты, представляют собой «пехоту» иммунной системы. У них имеются особые приспособления, с помощью которых они при непосредственном контакте убивают другие клетки, используя особый механизм («поцелуй смерти»). В-лимфоциты можно уподобить артиллерии или, скорее, ракетным установкам; плазматические клетки, которые выпускают «ракеты», известные под названием антител и обладающие способностью специфически соединяться со своей мишенью. Антитела, или иммуноглобулины по своей природе – белки, сами они не убивают, а служат средством распознавания для целого ряда механизмов истребления. Так, в частности, соединившись со своей мишенью, они заставляют ее прикрепляться к рецептору, находящемуся на поверхности лейкоцитов, которые затем ее поглощают и разрушают. Антитела также приводят в действие растворимую систему уничтожения, которая находится в крови и известна как комплемент.

Совершенно очевидно, что такая система защиты крайне нужна нашему организму. По сути, без нее мы не смогли бы выжить. Вместе с тем это преимущество сопряжено с опасностью ложного распознавания и, как следствие, истребления «друзей». Тут-то и вступают в игру трансплантационные антигены. В период эмбрионального развития человека, лимфоциты приобретают способность узнавать специфичные антигены, имеющиеся на поверхности наших клеток, и относиться к таким клеткам «по-дружески». Лимфоциты крайне строгие «контролеры», они обнаруживают малейшие отклонения от индивидуального набора, обозначаемого как «свое». Считается даже, что лимфоциты в состоянии найти и уничтожить некоторые раковые клетки, имеющие почти такое же «удостоверение личности», как и нормальные. Естественно, что они без труда узнают клетки, принадлежащие другому ор-

ганизму, и поэтому не препятствуют успешной хирургической трансплантации тканей или органов. Обычно трансплантации предшествует тщательное типирование трансплантационных антигенов реципиента и потенциальных доноров с тем, чтобы выбрать оптимальное их сочетание. После операции пациент получает иммунодепрессивные препараты, которые, ослабляя отторжение, одновременно, к сожалению, снижают устойчивость больного к инфекциям, а возможно, и способность организма отторгать раковые клетки. Природа снабдила человека другим, лучшим способом, позволяющим избежать иммунное отторжение. Но, увы, мы не знаем, каков его механизм. Речь идет о способе, который используется эмбрионами: они добиваются того, что матери не замечают чужеродных маркеров (антигенов), доставшихся эмбрионам от отцов. Правда, у некоторых женщин иммунная система не способна функционировать подобным образом, поэтому у них наблюдаются повторные спонтанные выкидыши (аборты), вызванные реакцией иммунного отторжения. В отличие от других защитных сил, существующих в природе, организация лимфоцитов такова, что каждый отдельный лимфоцит способен узнавать только один определенный тип чужеродных молекул – это равносильно тому, как если бы каждый отдельный солдат мог сражаться только с одним агрессором определенного типа. А так как таких молекул миллионы, если не миллиарды, то основная часть наших лимфоцитов никогда не вступает в бой; если же бой и происходит, то число защищающих человеческий организм лимфоцитов по необходимости невелико. Зачастую их гораздо меньше, чем нападающих врагов. Такой путь защиты может показаться в высшей степени неэффективным, однако, пожалуй, только он позволяет соединить огромную многогранность системы с полной надежностью распознавания, а это самое главное. Только представьте себе, каковы были бы последствия, если бы система работала по принципу: «главное нажать на курок, а вопросы потом». По-видимому, лишь принцип «один лимфоцит – одна мишень» гарантирует необходимое сочетание безопасности и эффективности. Природа нашла прекрасный выход из проблемы немногочисленности лимфоцитов: когда лимфоцит встречает и распознает свою специфическую мишень, он начинает размножаться. Вот еще один, чрезвычайно важный пример опосредованного рецепторами клеточного ответа. Распознавание осуществляется посредством связывания специфических поверхностных рецепторов лимфоцита с мише-

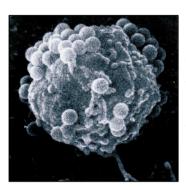


Рис. 18. Лимфоцит в периферической крови, на его поверхности множество белковоподобных образований. Растровая микроскопия.

нью, которое приводит к митогенному ответу (стимуляция митозов). Благодаря этому механизму образуется целая армия, или клон (греч. klon – ветка), идентичных лимфоцитов, направленных против мишени. Так организм иммунизируется (рис. 18). У этого мощного механизма имеется только один недостаток: чтобы запустить его в действие, требуется время, а если враг очень силен, армия защитников может опоздать. Поэтому мы прибегаем к прививкам, т.е. вводим в организм «чучело» врага, – например, ос-

лабленный вирус или убитые бактерии, которые сами по себе уже не в состоянии вызвать серьезное заболевание, но все еще несут чужеродные опознавательные знаки, вызывающие распознавание, размножение лимфоцитов и образование антител.

В последнее время для вакцинации используются специфические поверхностные белки, или экстрагированные из патогенных микроорганизмов пептиды, или полученные искусственным путем, методами генной инженерии либо органического синтеза пептиды (синтетические вакцины).

Рецепция клеточной мембраны к белкам растительного происхождения (лектины) очень отчетливо демонстрирует участие в этом процессе всех ее элементов.

Лектины растительного происхождения представлены фитогемаглютинином ($\Phi\Gamma A$), выделяемым из бобовых растений, конканавалином A (ConA) и лектином WGH (wheat germ agglutinin), выделяемым рожью.

Лектины вступают в связь с олигосахаридами гликокаликса, вызывая специфические изменения внутриклеточного метаболизма. ФГА при действии на лимфоциты периферической крови человека вызывает явление бластотрансформации. При этом лимфоцит превращается в лимфобласт, клетка и ее ядро увеличиваются в размерах, гетерохроматин переходит в эухроматин, и, наконец, клетка вступает в митотическое деление.

На эффекте бластотрансформации основано широкое использование лектинов для получения митотически делящихся клеток, необходимых при исследовании хромосом. При связывании лектина с олигосахаридами гликокаликса происходит 20-30-кратное увеличение количества циклического гуанилмонофосфата (ГМФ) уже через 20-30 ми-

нут после связывания рецепторов с лектином. Одновременно происходит повышение концентрации ионов калия внутри клетки и разжижение плазматической мембраны за счет изменения метаболизма фосфатидилинозитолов (рис. 19).



Puc. 19. Лимфоциты периферической крови. Кэмпинг-эффект.

Ультрагистохимическими методами обнаружено универсальное явление — эффект «шапочкообразования» (сарріпд-эффект). Суть его заключается в том, что распределенные по клеточной поверхности лектиновые рецепторы вскоре после присоединения к ним лектинов начинают собираться в большие комплексы на одном из полюсов клетки, образуя «шапочки».

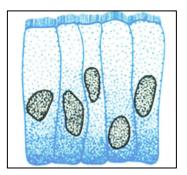
В дальнейшем такие «шапочки» чаще всего отбрасываются клеткой вместе с участком поверхностного аппарата. Иногда происходит проникновение конгломерата внутрь клетки путем эндоцитоза. По-видимому, это явление можно рассматривать как физиологическую регенерацию нормального набора рецепторов в поверхностной части клеточной мембраны.

Во время образования «шапочек» проявляется координированное взаимодействие всех компонентов аппарата. Capping-эффект – связи с перемещением задействованных лектинами интегральных гликопротеидов (при помощи субмембранной системы поверхностного аппарата клетки). Передвижение рецепторов обеспечивается деятельностью опорно-сократительной системы. Это доказывает единство поверхностного аппарата в процессе его функционирования, ибо в шапочкообразовании принимают участие и олигосахаридный компонент надмембранного гликокаликса, и интегральные белки мембраны, и, наконец, опорно-сократительная система субмембранного аппарата. На начальных этапах дифференцировки у стволовых кроветворных клеток базофильных эритробластов имеется небольшое количество рецепторов. Затем у полихроматофильных, а особенно эозинофильных эритробластов количество их резко увеличивается. При удалении ядра из нормобластов концентрация конкавалиновых рецепторов на поверхности клетки приходится на то место, где оно будет выталкиваться. Таким образом, после денуклеации нормобластов количество конкавалиновых рецепторов на поверхности эритроцитов резко падает. Остаются в подавляющем большинстве те рецепторы к СонА, которые связаны со спектрином.

Другой областью, достигшей значительных успехов в изучении структурно-биохимической организации рецепции, являются исследования рецепторов пептидных гормонов в клетках тканей-мишеней млекопитающих и к медиаторам синапсов. В доминирующем большинстве организация этих рецепторов сводится к образованию наружной и внутренней структуры в мембране. Основная часть рецепторов представлена полуинтегральными белками, которые могут находиться в структурной зависимости между собой или диссоциировать и самостоятельно перемещаться в липидной гидрофобной фазе мембраны. Рецепторную функцию выполняют полуинтегральные белки, расположенные у наружной поверхности мембраны. Каждый поверхностный рецептор клетки-мишени обладает строгой специфичностью к определенному типу пептидного гормона, а каждый рецептор постсинаптической мембраны синапса - к определенному медиатору. Внутренняя часть рецептора тесно связана с аденилатциклазой, что приводит к активизации цАМФ, повышение концентрации которого в гиалоплазме оказывает специфическое влияние на процессы внутриклеточного метаболизма.

Специализация клеточной мембраны

Выполняя разнообразные функции, клетки в различных тканях и органах приобрели высокую морфофункциональную специализацию. На огромном протяжении кишечного тракта апикальная поверхность энтероцитов построена из огромного количества микроворсинок, способных в десятки раз увеличить поверхность всасывания кишечника (рис. 20).



Puc. 20. Клеточный эпителий. На апикальной поверхности энтероцита множество микроворсинок.

Подобного рода образования – не исключение. Помимо энтероцитов, микроворсинки встречаются в клетках мерцательного эпителия воздухоносных путей, в клетках, выстилающих почечные канальцы, в эпителии половых путей.

Микроворсинки представляют собой мембранные выросты, напоминая щетинки на щетке. Каждая микроворсинка выступает над поверхностью кле-

точной мембраны. Вдоль микроворсинки идут параллельными пучками актиновые филаменты, заканчивающиеся на вершине микроворсинки. Этот цитоскелет поддерживает каждую ворсинку в вытянутом состоянии, и благодаря ему она может изменять высоту (рис. 21). Микроворсинки покрыты гликокаликсом (рис. 22).



Рис. 21. Кишечный эпителий. Строение апикального полюса микроворсинок энтероцита. Электронно-микроскопический план строения.

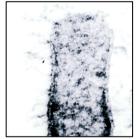


Рис. 22. Микроворсинка мерцательной клетки респираторного эпителия. Поверхность микроворсинки покрыта гликокаликсом.

Вторым, более сложным по строению компонентом, присутствующим на поверхности клеточной мембраны, являются реснички. Особенно много их в эпителиальных клетках, выстилающих воздухоносные пути. Реснички — это особые структуры, имеющие сложный план строения. В целом ресничка, как самостоятельная структура, построена следующим образом. Как правило, каждая ресничка проходит через толстую кутикулу, которая представляет собой производное клеточной мембраны. В основании ее располагается базальное тельце (рис. 23). В некоторых случаях от базального тельца отходят тонкие фибриллы, которые называются корешками ресничек (рис. 24).



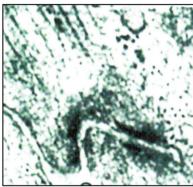
Рис. 23. Мерцательные клетки респираторного эпителия. На апикальном полюсе клетки множество ресничек. Растровая микроскопия.



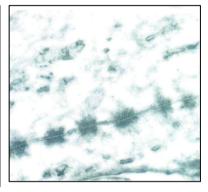
Рис. 24. Реснички мерцательной клетки респираторного эпителия (видны базальные тельца и корешки ресничек). Электронномикроскопический план строения.

Клетки, объединяясь в многоклеточные строения, вырабатывают специализированные структуры, позволяющие им тесно удерживаться друг с другом: плотное соединение (zona occludens), адгезионное поле

(zonula adherens), щелевидные контакты (nexus). Плотные соединения можно наблюдать между клетками, когда они тесно контактируют друг с другом, ближе к апикальной поверхности. Это соединение исключает любой промежуток между клетками. При адгезионном сцеплении на внутриклеточной поверхности этих соединений скапливается множество цитоскелетных белков, формирующих плотные формы. В их составе белки: миозин, α-актинин, пропомиозин, винкулин. Щелевидный контакт встречается на базолатеральной поверхности между двумя клетками (рис. 25, 26).



Puc. 25. Адгезионный тип спепления.



Puc. 26. Щелевидный тип контакта клеток друг с другом (nexus).

Комплекс с центральной порой (коннексин), расположенной на базолатеральной поверхности, направлен на такую же структуру другой клетки.

Таким образом, две поры соединяются друг с другом, формируя канал обменных процессов между этими клетками. Такие соединения характерны для мышечной ткани, что способствует координации сократительной функции мышечного комплекса.

Цитоскелет

Для выполнения многообразной работы клетка должна иметь возможность изменять свою форму, передвигать различные элементы в цитоплазме, ювелирно точно осуществлять процесс митотического деления. Эти свойства тесно связаны с цитоскелетом клетки, который составлен практически тремя основными элементами – микротрубочками, активными филаментами и промежуточными волокнами.

Помимо этих основных элементов цитоскелета, в его функциональной интеграции огромную роль играют различные белковые структуры, обеспечивающие прикрепление органелл к цитоскелету, направленное движение органоидов и координацию функциональных отправлений цитоскелета.

Очень важно знать, какими физико-химическими структурами представлены элементы цитоскелета. Исследования последних десятилетий показали, что микротрубочки связаны с такими белками как тубулин и динеин. Активные фибриллы построены из белка актина, а в группу промежуточных белков входят белки виментин, ламины и кератины.

Микротрубочки могут полимеризоваться в длинные волокна. Филаменты их полярны. Один конец принято называть *плюс-конец*, другой — *минус-конец*. Стабилизация микротрубочки происходит присоединением ее отрицательного конца к центросоме, локализованной в цитоплазме клетки. Микротрубочки постоянно изменяются: одни из них растут, другие укорачиваются. Поэтому они формируются от клеточного центра, нарастая своим *плюс-концом* по направлению к периферии клетки. Другие в это время могут сокращаться в сторону центросомы. Микротрубочки служат опорными скелетными элементами клеточной цитоплазмы.

К двигательным белкам цитоплазмы можно отнести следующие: *миозин, кинезины, динеины.* Миозин встречается в основном в скелетной мускулатуре и относится к тем белкам, которые для выполнения своей основной функции движения должны скользить вдоль актиновых филаментов. Кинезины двигаются по микротрубочкам в направлении положительного конца. Динеины перемещаются к отрицательному концу микротрубочек.

Актиновые филаменты собираются в сшитые волокна или пучки с помощью актин-связывающих белков (actin-binding proteins, ABP). Актиновые филаменты расположены в основном под клеточной мембраной, формируя как бы часть клеточного кора. Корковый скелет, после получения сигнала от мембранного рецептора, может приводить к локальной перестройке актинового цитоскелета, т.е. изменять структуру плазматической мембраны.

Промежуточные филаменты. Эти белки придают прочность клетке, так как они построены из устойчивых к растяжению полипептидов, образующих прочную сеть в цитоплазме. Они представляют как бы нечто среднее по диаметру между микротрубочками и актиновымии фибрилами. Промежуточные волокна образуют ламину ядерной оболочки.

<u>Промежуточные филаменты</u> имеют в своем составе, по крайней мере, четыре класса белков: кератиновые филаменты, белки нейрофиламентов, ламины и виментиноподобные филаменты.

<u>Цитокератины</u> в большом количестве экспрессируются эпителиальными клетками, принимая участие в формировании их цитоскелета. К виментиновым белкам относят десмин, который в мышечных волокнах участвует в связывании друг с другом миофибрилл, а в эпителиальных тканях – в удерживании клеток друг с другом.

<u>Нейрофиламенты</u> располагаются вдоль нейрона и придают эластичность длинным нейрональным отросткам.

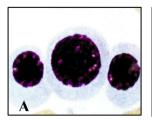
Ламины расположены на внутренней поверхности ядерной мембраны и связаны с порами.

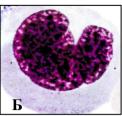
ЯДРО

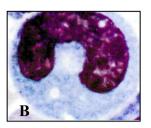
Со времени открытия Броуном (1831) ядра внимание цитологов было приковано к своеобразным явлениям во время митотического деления клетки. Происходят сложные и закономерные изменения с ядерным веществом клетки. Они характеризуются исчезновением кариотеки (ядерной оболочки) и появлением интенсивно окрашивающихся телец – хромосом. В течение жизни каждой клетки в ядре отмечаются два периода – интерфазный и митотический, или период деления. Оба периода характеризуются изменениями в строении ядра. В интерфазном периоде оно находится в метаболическом состоянии. Во время деления ядро характеризуется морфологическими изменениями - появлением хромосом и образованием дочерних ядер. Форма иногда зависит от формы клетки (округлое, продолговатое). Однако в ряде случаев форма ядра может не соответствовать форме клетки и принимать, как это наблюдается в период созревания клеток в костном мозгу, бобовидную, подковообразную, палочковидную форму или сегментированную – как в нейтрофилах периферической крови (рис. 27 А, Б, В, Г, Д, Е, Ж).

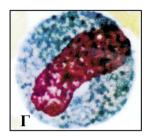
Почти все клетки одноядерные, однако, имеются кольцевидные и многоядерные (рис. 28). В симпластах (поперечно-полосатые мышечные волокна, синцитиотрофобласт) в составе цитозоля находятся десятки или даже сотни ядер. Положение ядра в клетке варьирует.

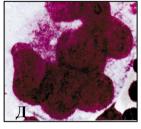
В эмбриональных клетках ядро почти всегда находится в геометрическом центре, но, по мере дифференцировки тканей организма, ядро в тех или иных клетках может смещаться к периферии, вследствие, например, накопления жира в адиподоцитах (рис. 29).











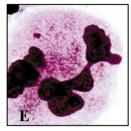
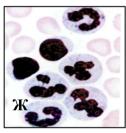
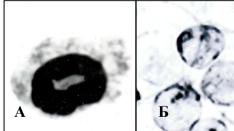
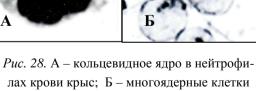


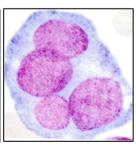
Рис. 27. Форма ядер в различных клетках: A – круглое (лимфоциты); B – бобовидное (моноцит); B – подковообразное (моноцит); Γ – палочкообразное (эозинофильный метамиэлоцит); \mathcal{L} – лопастное; E – полисегментированное (мегакариоцит); \mathcal{L} – сегментированное (нейтрофилы).





красного костного мозга.





Puc. 29. Жировая клетка. Ядро жировыми включениями смещается на периферию клетки.

В железистых клетках оно расположено в базальной части, тогда как апикальная часть цитоплазмы занята секретом (рис. 30). Микроскопические наблюдения показывают, что ядерное вещество окружено двойной мембраной, расстояние между внутренней и наружной становится иногда четко выраженным, тогда образуется перинуклеарное пространство (рис. 31). В некоторых участках отчетливо видно, что наружный листок ядерной мембраны продолжается в эндоплазматическую сеть.



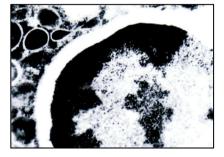
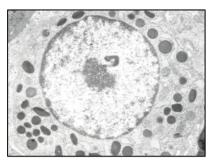


Рис. 30. Кишечный эпителий. В апикальной части эритроцита накапливается секрет. Ядро овальной формы оттесняется к базальному полюсу.

Puc. 31. Ядро отграничено от цитоплазмы двухслойной ядерной мембраной; между внутренним и наружным слоями мембраны образуется перинуклеарное пространство.

Это свидетельствует, что нуклеарная мембрана представляет собой видоизмененный элемент цитоэндоплазматической сети, полностью окружающей ядро. В перинуклеарное пространство могут проникать посторонние клеточные образования. На внутреннем листке ядер мембраны имеются поры. Ядерное вещество в интерфазном состоянии представлено скрученными белковыми молекулами, хорошо окрашивающимися (хроматин). В некоторые периоды жизнедеятельности



Puc. 32. Ядро в центре которого располагается ядрышко.

клетки эти молекулы, группируясь, представляют плотные комочки, между которыми в хроматине находится кариолимфа. В подавляющем большинстве клеток в ядрах имеется одно или несколько более крупных телец размерами от 1 до 2 мкм – их называют ядрышками (рис. 32). В них содержатся рибонуклеопротеиды. Описанные

структуры могут значительно варьировать в разных клетках одного и того же тканевого образования.

Структуры интерфазного ядра представляют значительный интерес с точки зрения цитогенетики. Современные представления о механизме наследственности основаны на том, что хромосомы, которые появляются ко времени деления, представляют собой автономные образования и отличаются преемственностью. Хромосомы служат носителями генов, или наследственных факторов, передавая их от одного клеточного поколения другому, и по этой причине даже в интерфазных ядрах они должны представлять собой постоянные структуры, сохраняющие известную индивидуальность. Поэтому хроматиновые нити или хромонемы интерфазного ядра нужно рассматривать как хромосомы в состоянии раскручивания и набухания. Хромосомные структуры построены из дезоксирибонуклеиновой кислоты. Неокрашивающаяся часть ядра, не имеющая отношения к хроматиновому веществу, получила название эухроматина. После разработки методов фиксации глутаральдегидом и осмиевой кислотой ауторадиографических и ультрамикроскопических исследований удалось намного расширить представления о строении ядерного вещества.

145

Благодаря этим новым методикам в настоящее время можно описать функциональные изменения тонкой структуры нуклеоплазмы до макромолекулярных размеров и сопоставить их с биохимическими или гистохимическими данными. Согласно современным представлениям можно утверждать:

- Транскрипции рибосомной РНК имеют место только в ядрышке.
- 2. Сборка рибосом происходит в цитоплазме после прохождения предшественников через ядерные поры.
- 3. На базе хромосом осуществляется синтез дезоксирибонуклеопротеидов.

ОРГАНОИДЫ

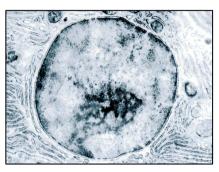
В любой клетке животного происхождения наблюдается сходный план строения. Выше было указано, что цитоплазма клетки состоит из мембранной сети – цитоэндоплазматического ретикулума, тесно связанного с клеточной оболочкой, и составляет единую систему с ядерной мембраной. Мембранные сети погружены в цитоплазматический коллоидный раствор, который в процессе жизнедеятельности клетки принимает состояние либо золя, либо геля. С участием клеточных мембран эндоплазматического ретикулума в цитоплазме формируются жизненно необходимые и постоянно свойственные каждой клетке структурные образования, получившие название органоидов: митохондрии, клеточный центр, лизосомы, комплекс Гольджи, пероксисомы, рибосомы. Одним из ведущих органоидов в клетке являются митохондрии, осуществляющие выработку энергии.

Эндоплазматический ретикулум

Во всех животных клетках основное вещество цитоплазмы включает в себя эндоплазматическую сеть. На ультратонких срезах эндоплазматическая сеть образует систему мелких сферических пузырьков, тесно связных с сетью канальцев и мешочков. На разрезе канальцы имеют размеры приблизительно 0,1-0,3 мкм. Структура элементов эндоплазматического ретикулума во всех клетках идентична. Стенка канальцев сети равна приблизительно 50-60 нм. Вещество, содержащееся в образованиях эндоплазматического ретикулума, пред-

ставляется гомогенным. Снаружи мембраны эндоплазматического ретикулума находятся в контакте с матриксом основного вещества цитоплазмы. Очень часто на поверхности мембран расположены зерна, придающие мембране шероховатый вид. Однако существуют участки, имеющие совершенно гладкую поверхность. Система эндоплазматической сети может сильно варьировать в зависимости от вида клеток.

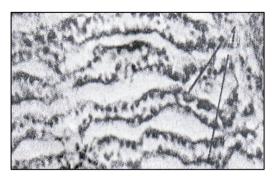
Цитоплазматическая сеть, в сущности, представляет совокупность канальцев с фрагментированными пузырьками в виде четок или утолщениями в виде сплющенных мешочков. Эти канальцы в некоторых клетках представляются связанными, с одной стороны, с поверхностью клетки, с другой, — с перинуклеарным пространством (рис. 33).



Puc. 33. Цитоэндоплазматический ретикулум в плазматических клетках. Общий план строения.

В некоторых точках клеточной поверхности цитоэндоплазматическая сеть находится в контакте с наружней плазматической мембраной, с выходом наружу клетки. Весьма возможно, что эти отверстия во многих случаях являются перемещающимися. Основная важность заключается в существовании связи между содержимым пузырьков эндоплазматической сети и внешней средой.

В зоне ядра канальцы впадают в перинуклеарное пространство. Связь канальцев сети с плазматической мембраной и перинуклеарным пространством свидетельствует о наличии в любой клетке внутриклеточного циркуляторного аппарата. На поверхности мембран прикрепляются рибосомы. Исследования Родионова и Шапот (1966) показали постоянное присутствие РНК в гладких мембранах. Эта РНК оказалась



Puc. 34. Шероховатый цитоэндоплазматический ретикулум.

более мобильной, нежели РНК рибосом. В зоне шероховатого ретикулума синтезируются белки и липиды, входящие в состав всех остальных клеточных мембран (рис. 34).

В полостях цитоэндоплазматического
ретикулума происходит

модификация белка: гликолизирование, формирование дисульфидных мостиков, сворачивание полипептида и сборка субъединиц. В полостях эндоплазматического ретикулума фиксируется редокс-потенциал, сдвинутый в кислую сторону.

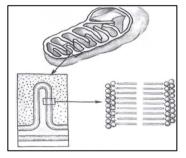
Митохондрии

История изучения митохондрий начинается с 1850 г., когда Кёлликером в мышцах насекомых были обнаружены постоянно присутствующие тельца, которые он назвал саркосомами. В 1890 г. Альтманом разработан метод обнаружения фуксином митохондрий в клетке. Первоначально эти органоиды называли «микросомами». Термин «митохондрии» был предложен Бенда (1898) для гранул спермиообразующих клеток. С тех пор было установлено, что эти тельца представляют особую группу клеточных структур и встречаются во всех видах клеток. Уже в те годы учеными было отмечено, что митохондрии обладают свойствами пластичности, то вытягиваясь в длину, то образуя палочки, которые, в свою очередь, могут распадаться на гранулы. В делящихся клетках митохондрии располагаются между лучами веретена деления, но не прикрепляются к ним. Многие ученые (Бенда, Мевес, Дюсберг)

отметили, что митохондрии могут размножаться путем деления. Таким образом, с позиций современной цитологии митохондрии – это постоянные структуры клетки, имеющие вид нитей или гранул. Величина этих органоидов колеблется в пределах от 1 до 10 мкм. Обычно митохондрии распределены в цитоплазме равномерно. Однако в некоторых клетках они могут располагаться в базальной части (почечные канальцы) или преимущественно вокруг ядра. В мышечных волокнах диафрагмы митохондрии кольцом окружают і-диски миофибрилл. С внедрением электронной микроскопии появилась возможность подробно изучать тонкий план строения этих органелл. Митохондрии под электронным микроскопом представлены образованиями, покрытыми двумя мембранами. Внешняя мембрана имеет толщину приблизительно около 60 Å. С внутренней стороны этой мембраны находится другая мембрана, отделенная от первой пространством в 60-80 Å. От внутренней мембраны в полость митохондрии отходят выросты (кристы).

Внутренняя мембрана имеет толщину также около $60\ \text{Å}.$

Таким образом, между внутренней и наружной мембранами располагается наружная камера митохондрии, а внутренняя мембрана вместе с кристами ограничивает внутреннюю камеру, заполненную относительно плотным веществом – митохондриальным матриксом (рис. 35).



Puc. 35. Ультраструктура митохондрии (Sjosyrand, 1954).

Как правило, матрикс бывает гомогенным, но иногда в нем можно обнаружить тончайшие нити или гранулы высокой электронной плотности. Эти гранулы являются местом связывания белковых молекул с двухвалентными катионами Mg^{++} или Ca^{++} .

Мембраны митохондрий состоят из двух слоев липидных молекул, обращенных внутрь неполярными группами, и двух наружных слоев белковых молекул с высокой электронной плотностью. Внешняя мембрана способна только к необратимому растяжению, ведущему к разрыву. Ей присущи свойства неспецифической проницаемости. Внутренняя мембрана при повышенном осмотическом давлении может сморщиваться или расправляться, легко переходя их одного состояния в другое. Внутренняя мембрана обладает высокоспецифичной проницаемостью. Неудивительно, что и по химическому составу эти мембраны отличаются друг от друга. В наружных мембранах содержится 20% белка, в то время как во внутренних мембранах его значительно больше — до 75% (рис. 36).

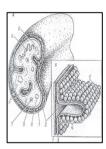


Рис. 36. Ультраструктура мембран митохондрии (по А.А. Заварзину и А.Д. Хазаровой): 1 – наружная мембрана; 2 – межмембранный матрикс; 3 – внутренняя мембрана; 4 – кристы; 5 – митохондриальный матрикс; 6 – ДНК; 7 – рибосомы; 8 – конкреции фосфата кальция; 9 – грибовидные тела.

Липиды внутренней мембраны содержат больше насыщенных жирных кислот. Процентное содержание фосфатидилинозитола в наружной мембране составляет 4,2 микрограмма на миллиграмм белка, а во внутренней мембране — 13,5-14. Холестерина в наружной мембране — 5,0 микрограмм, а во внутренней — 30,0. Наружная мембрана бедна окислительными ферментами, а во внутренней мембране и матриксе содержится огромное количество окислительных ферментов цикла Кребса. Во внутренней мембране локализованы ферменты фосфорилирования, формирующие АТФ из АДФ. Электроны с субстрата (НАДН₂, сукцинат, ацетилкоэнзим А, β-глицерофосфат) переносятся на флаво-

протеиды, затем на убихинон, цитохромы \mathbf{B} , \mathbf{c} , \mathbf{c}_1 , \mathbf{a} и \mathbf{a}_2 и, наконец, на кислород. В матриксе митохондрий находится своя митохондриальная ДНК.

Митохондрии обновляются за счет роста и деления предшествующих. Этот процесс осуществляется путем отпочковывания небольших участков либо в результате перетяжки материнской митохондрии. Делению митохондрий предшествует репродукция собственной генетической системы ДНК. Репликация митохондриальной ДНК происходит независимо от ядерной ДНК клетки.

Впервые митохондриальная ДНК была описана в 1963 г. Нассом. Открытие в митохондриях собственного материала – митохондриальной ДНК (мтДНК) – открыло новую страницу в исследованиях по информационной организации клетки.

Информационная емкость мтДНК невелика. Ее кодирующие возможности в сотни раз меньше, чем у ядерной ДНК. Для обеспечения функционирования мтДНК многие ферменты синтезируются на внемитохондриальных цитоплазматических полисомах и потом доставляются в митохондрии, в место своего функционирования. Такими ферментами являются полимеразы митохондриальных нуклеиновых кислот: ДНК-полимераза, РНК-полимераза, аминоацил-тРНК-синтетазы и белки митохондриальных рибосом. Значение митохондриальной ДНК к настоящему времени еще полностью не изучено. Скорее всего, она необходима для синтеза специфических для митохондрий белков, и этот процесс может выполняться только в координации с ядерным процессом макромолекулярного синтеза.

Электронно-микроскопические исследования показали, что молекулы мтДНК клеток высших животных обладают кольцевым строением (рис. 37). Однако обнаруживаются и линейные молекулы мтДНК, не исключено, что это следствие разрыва кольцевых форм. Митохондрии присутствуют в основном во всех клетках организма и отвечают за выработку энергии в виде аденозинтрифосфата (АТФ). Процесс выработки энергии происходит на внутренней поверхности митохондриальной мембраны — это участки окислительного фосфорилирования. Внутренняя мембрана митохондрий богата кристами, в состав которых входят следующие элементы: белки, участвующие в пе-

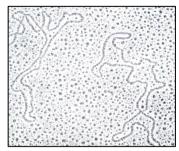


Рис. 37. Электронная микрофотография кольцевых молекул мтДНК (Г.Г. Гаузе, В.С. Михайлов).

реносе электронов, АТФ-синтазный ферментный комплекс, синтезирующий АТФ, транспортные белки, переносящие метаболиты в матрикс митохондрий и из него.

Ферменты дыхательной цепи погружены в эту мембрану и выполняют окислительное фосфорилирование, сопряженное с образованием АТФ. В матриксе содержатся ферменты, превращающие пируват и жирные кислоты в ацетил-СоА, которые окисляют в цикле лимонной кислоты. В матриксе образуются СО₂ и восстановленный NADH, последний служит донором электронов, которые переносятся по дыхательной цепи.

Цикл Кребса

Цикл Кребса, иначе называемый циклом лимонной кислоты, — важнейший метаболический цикл у аэробных организмов. Это цикл последовательного окислительного превращения ди- и трикарбоновых кислот, обеспечивающий полное окисление продуктов метаболизма в клетках жиров, белков и углеводов до CO₂ и H₂O. При обмене всех ос-



Г. Кребс. Сформулировал дыхательный цикл в клетке.

новных веществ в клетке образуется активизированная уксусная кислота или активный промежуточный субстрат – ацетилуксусная кислота: щавелевоуксусная кислота ацетил КоА → превращающаяся в лимонную кислоту. В 1920 г. Т. Тунбергом было отмечено, что многие органические кислоты окисляются в организме с большой скоростью. В 1935 г. Сент-Дьердьи было установлено, что некоторые ди- и трикарбоновые кислоты ускоряют окисление глюкозы в тканях.

Г. Кребс исследовал процесс окисления пирувата и установил, что цитрат ускоряет процесс окисления глюкозы. В 1937 г. Г.Кребс и В.Джонс определили, что процесс окисления глюкозы носит циклический характер, и описали этот цикл, за что в 1953 г. Г. Кребс был удостоен Нобелевской премии.

Цикл трикарбоновых кислот состоит из 8 последовательных реакций. Первая из них — это образование через конденсацию щавелевоуксусной кислоты и ацетил КоА лимонной кислоты. Реакцию катализирует цитрат-синтаза за счет макроэргической энергии (СН₃-С~КоА). Ацетил КоА образуется в организме разными путями: из липидов, при 3-окислении жирных кислот, при декарбоксилировании пирувата и из белков. Аминокислоты фенилаланин, лизин, тирозин, лейцин и изолейцин сразу могут превращаться в ацетил КоА, а аланин, цистеин, серин и глицин предварительно образуют пируват. Цикл нарушается прежде всего из-за отсутствия первичного продукта — оксалоацетата. В этом случае в печени накапливаются ацетильные группы, не способные окисляться, и начинают активно превращаться в кетоновые тела.

К кетоновым телам относятся оксимасляная, ацетоуксусная кислота и ацетон. Синтез кетоновых тел происходит по одному из следующих путей:

- 1. Конденсацией, под действием тиолазы из двух молекул ацетил КоА или декарбоксирилировании пировиноградной кислоты.
 - 2. В результате синтеза ацетоуксусной кислоты из ацетил КоА.
- 3. В результате образования ацетоуксусной кислоты при окислении кетогенных аминокислот: лейцина, тирозина, фенилаланина, изолейцина.

Наиболее частым путем является первый. Их избыточное количество ведет к образованию метаболического ацидоза. Это чаще всего происходит при низкой способности вступать в реакцию конденсации ацетила КоА с оксалоацетатом. Недостаток оксалоацетата может формироваться, когда в печени метаболизируется большое количество этилового спирта, а также при голодании и при сахарном диабете.

Вторая реакция – это превращение лимонной кислоты в изолимонную (через цисаконитовую). Равновесие их в организме таково: лимонная кислота – 90%, изолимонная – 6%. Окисление изолимонной кислоты с одновременным декарбоксилированием приводит к образованию α-кетоглютаровой кислоты. Катализируется эта реакция изоцитратдегидрогеназой. *Роль ее очень велика, так как она лимитирует скорость всего цикла трикарбоновых кислот*. В митохондриях локализуется фермент, зависящий от NAD-кофермента. Активаторами этого фермента являются АТФ и цитрат, ингибитором – НАД-Н. Зависящая от НАДФ изоцитратдегидрогеназа присутствует в незначительном количестве.

Четвертая реакция цикла трикарбоновых кислот – окисление α -кетоглютаровой кислоты с образованием сукцинил – KoA:

lpha-кетоглютаровая кислота + HSKoA + HAД = сукцинил - KoA +Co $_2$ + HAД-H + H $^+$

Этот процесс сложен на первом этапе – действует α-кетоглютаратдегидрогеназа в присутствии ТПФ (тиамина); α-кетоглюторат декарбоксилируется, и четырехуглеродный остаток присоединяется к ТПФ, где принимает участие и α-кетоглютаратдегидрогеназа. Далее транссукцинилаза, использующая в качестве кофермента липоевую кислоту, окисляет четырехуглеродный остаток до сукцинила и переносит его на липоевую кислоту, с одновременным ее восстановлением: 4-углеродный остаток + липоевая кислота (окисленная форма) + сукциниллипоат. На третьей стадии этой реакции, под действием транссукцинилазы, сукцинильный остаток переносится на КоА с образованием сукцинил-КоА. Затем восстанавливается форма аналога липоевой кислоты, окисляемая под действием флавинового фермента – липамиддегидрогеназы. Процесс приводит к образованию субстрата трикарбоновых кислот – ацетил КоА, который является мощным ингибитором всей реакции.

Таким образом, окисление оксикетоглютаровой кислоты — сложный многоступенчатый процесс, протекающий с участием кофактора ТПФ (тиамина) и с использованием, в промежуточной стадии, липоевой кислоты, с одновременным ее восстановлением. Конечный продукт окисления α-кетоглютаровой кислоты — ацетил КоА — является мощным ингибитором всей этой реакции окисления α-кетоглютаровой кислоты. Глютаматдегидрогеназа играет важную роль в промежуточном лабиринте, так как аминогруппы большинства аминокислот переносятся на второй кетоглютарат, с образованием глутамата, который глутаматдегидрогеназой вновь превращается в мочевину и выводится из организма. При обратном ходе реакции из аммония и кетоглютарата может образоваться глутаминовая кислота.

Таким образом, ГОГ регулирует внутриклеточную концентрацию аммония. Этот фермент является связующим звеном между метаболизмом аминокислот и целиком лимонной кислоты. Фермент слабо связан с митохондриальными мембранами. Для нормального функционирования цикла Кребса необходимо поступление во внутрь матрикса митохондрий пирувата или другого потенциального источника ацетил КоА. Ацилпереносящие белки путем активного транспорта наполняют субстратом митохондрии, что определяет скорость цикла Кребса. Цикл Кребса лимитируется активностью пируватдегидрогеназы, глутаматдегидрогеназы и изоцитратдегидрогеназы.

Особую роль играет регуляция комплекса окислительного декарбоксилирования пирофосфата — необратимой реакции, поставляющей субстрат цикла Кребса — ацетил КоА. Эта реакция быстро ингибируется собственными продуктами NAD-H и ацетил КоА. Митохондрии не проницаемы для НАД-H. Между тем интенсивное образование НАД-Н происходит вне митохондрий — в цитоплазме. Окисление НАД-Н митохондриями обеспечивается энергией фосфорилирования. Достижение переноса НАД-Н митохондриями происходит по следующей схеме: α-глицерофосфатдегидрогеназа восстанавливается диоксиацетофосфатом в α-глицерофосфате за счет НАД-H. Образовавшийся α-глицерофосфат, акцептировавший протоны и электроны от внемитохондриального НАД-H, свободно проникает в митохондрию, где другая дегидрогеназа, сходная с цитоплазматической, вновь окисляет его в диоксиацетофосфат, с образованием НАД-H. Это и обеспечивает перенос электронов в цепи окисления.

Таким образом, митохондрии, сформированные в процессе длительной эволюции в клеточном организме, выполняют ключевую роль в ее жизнедеятельности, обеспечивают энергетическую систему метаболизма. В процессе взаимодействия организма с экстремальными факторами окружающей среды (длительное воздействие на организм низких температур) митохондрии в клетках жизненноважных органов (воздухоносные пути, миокард) претерпевают большую функциональную нагрузку и могут не выдержать ее, подвергаясь преждевременному разрушению (рис. 38).

Схема 13

Цикл Кребса

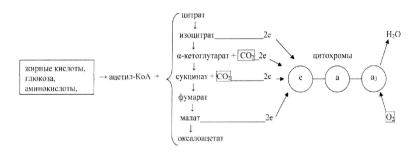




Рис. 38. Митохондрии в цитоплазме мерцательных клеток бронхов кролика, подвергавшегося охлаждению при температуре -30°С. Разрушение крист внутренней мембраны. Электронная микроскопия. Увеличение × 10000.

Клеточное дыхание – это поглощение кислорода. Более 90% поглощенного кислорода восстанавливается до воды путем присоединения к O_2 четырех электронов и четырех протонов:

$$O_2 + 4e^- + 4H^+ \rightarrow H_2O$$

Этот процесс катализируется оксидазами. Около 2% поглощенного кислорода превращается в супероксид (\mathbf{O}_{2}^{-}). Ведущей оксидазой является цитохромоксидаза (цитохром С-оксидаза, или, как ее еще называют, цитохром \mathbf{aa}_{3}).

Цитохромоксидаза, являясь конечным ферментом дыхательной цепи в переносе электронов от субстратов дыхания к O_2 , находится на внутренней мембране митохондрий.

$$2NADH \frac{4e^-}{NADH-KoQ-pedykmasa}2KoQ \rightarrow \frac{4e^-}{KoQH_2 \rightarrow uumoxpomCpedykmasa}4(uumoxpomC) \rightarrow \\ \frac{4e^-}{Uumoxpomokudasa}O_2$$

Таким образом, дыхательная цепь состоит из следующих звеньев: окисления NADH посредством KoQ, окисления KoQH цитохромом С и окисления восстановительного цитохрома С кислородом.

Большая часть кислорода поглощается клеткой, чтобы окислить субстраты дыхания, сопряженного с образованием протонного потенциала. Протонный потенциал используется для синтеза АТФ из АДФ и H_3PO_4 , под действием фермента $H^+ - AT\Phi$ – синтазы.

Дыхательная цепь — протонный потенциал
$$\longrightarrow \frac{A \mathcal{I} \Phi + H_3 P O_4}{H^+ - A T \Phi - c u h m a 3 a} \to A T \Phi$$

Гидролиз АТФ используется для обеспечения различных энергоемких процессов: биосинтеза белка, сокращения поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры, транспорта ионов через мембрану клетки. Почти вся энергия, извлекаемая при дыхании путем окисления субстратов кислородом, в конечном итоге превращается в тепло. При нахождении организма на холоде наступает дрожь — это мышечное сокращение, чтобы расщепить АТФ до АДФ и H_3 PO₄ посредством АТФ- азы и тем самым активировать фосфорилирующее дыхание. Никакой полезной работы при этом не происходит, и вся энергия превращается в тепло. Причиной повышения протонной проводимости митохондриальной мембраны служит резкое возрастание концентрации свободных жирных кислот: пальмитиновой и стеариновой, которые образуются при липолизо-гидролизе нейтрального жира ферментом липазой. Дыхание, кроме того, является средством удаления из организма токсических соединений. Помимо ксенобиотиков, дыхание способствует уборке молочной кислоты, конечного продукта бескислородного метаболизма. При тяжелой работе в мышечных элементах резко снижается содержание кислорода и единственным механизмом энергообеспечения становится анаэробный распад углеводов (гликолиз). Закисление ткани из-за накопления кислоты грозит денатурацией белков. Необходим процесс скорейшего удаления молочной кислоты.

Наконец, одним из токсических продуктов, с которыми сталкивается аэробная клетка, является сам кислород. Во время дыхания в клетке происходит одноэлектронное или двухэлектронное восстановление кислорода соответственно до супероксида O_2^- или перекиси водорода. Такое дыхание приводит к образованию токсических форм кислорода (АФК), предшественников радикала гидролиза (ОН), сильнейшего окислителя, разрушающего любое вещество живой клетки, в том числе и ДНК. Образование АФК – тонко регулируемый организмом процесс. В митохондриях при переносе электронов по цепи часто может произойти одноэлектронное восстановление ${\bf O}_2$ до супероксида О₂. Живая клетка в норме «принимает меры», чтобы не допустить образования ОН, наиболее токсичной формы АФК. Митохондрии имеют хорошо построенную защиту от АФК. Кислород поступает в митохондрии с помощью цитохромоксидазы, способной быстро переносить на O_2 четыре электрона, с образованием H_2O . Поэтому концентрация O_2 в митохондриях поддерживается на безопасно низком уровне и процессы

одноэлектронного восстановления О2 остаются на ничтожном уровне. Если и есть О₂, то он подвергается реокислению под действием окисленного цитохрома С в митохондриях. Превращение О2, не проникающего через мембрану, в проникающую перекись водорода происходит под действием супероксиддисмутазы, локализованной в матриксе. Н₂О₂ в матриксе митохондрий утилизируется глутатионпероксидазой (окисляет глутатион перекисью водорода), превращая H_2O_2 в H_2O и О2. Если АФК в митохондриях продолжает нарастать, клетке приходится включаться в борьбу с ней более активно. При избыточном содержании АФК в митохондриях происходит окисление SH-групп, что приводит к образованию неспецифических каналов во внутренней мембране, проницаемых для любых низкомолекулярных веществ (регmeability transition pore). Это влечет за собой высокую проницаемость пор (ППП). Возникновение таких пор ведет к нарушению осмотического баланса между матриксом и межмембранным пространством митохондрий. С открытием пор во внутренней мембране она становиться проницаемой не только для \mathbf{K}^+ и \mathbf{Cl}^- , но и для других ионов и соединений (например, белковых молекул). Поскольку в матриксе белков всегда больше, чем в мембранном пространстве, вода начинает поступать в матрикс, стремясь разбавить белковый раствор. Матрикс набухает, гребни расправляются, а внешняя мембрана, имеющая площадь меньшую по сравнению с внутренней, - лопается. Растворенные белки и находящийся в межмембранном пространстве цитохром С выходят в цитозоль. Избыток цитохрома С становится губительным для ДНК, поэтому увеличивается процент клеток с ядрами в состоянии апоптоза.

Комплекс Гольджи

Ни один из органоидов клетки не был предметом столь длительных дискуссий, как аппарат Гольджи. Ясно, что ни одна клетка в животном организме не лишена этого комплекса. Одна из важнейших

функций аппарата Гольджи — участие его в образовании акросомы сперматозоида. В 20-е гг. XX столетия, благодаря талантливым исследованиям Д.Н. Насонова (1926), было установлено, что комплекс Гольджи обладает функцией формирования секреторных гранул в клетке.

Исследования в области обнаружения в клетке комплекса Гольджи следует отнести уже к 1865-1867 гг. Это сделано La Velette St. Geor-



Д.Н. Насонов (1895-1957).

де. Однако подробное описание данного аппарата было осуществлено в

1898 г. Камилло Гольджи (1843-1926).



К. Гольджи (1843-1926)

Им был разработан метод хромосеребряной окраски нервной ткани, позволивший дифференцировать разнообразные формы нейронов коры больших полушарий головного мозга. По этой методике объект фиксируют в 10% формалине (1-2 дня); хромируют в течение двух дней в 2,5% растворе бихромата калия (при 135°С); отмывают 2% раствором AgNO₃ и помещают в такой раствор на 1-2 дня при температуре 34°С, после чего обез-

воживают, заливают в парафин и изготовляют срезы.

При таком классическом способе обработки ткани комплекс Гольджи выступает в виде неправильной сети, хаотично расположенной в цитоплазме. Так его описал впервые Гольджи в клетках спинального ганглия в 1898 г. (рис. 39).

Световая микроскопия достигла больших успехов в изучении этого органоида, однако с приходом электронно-микроскопической эры исследования клетки наши представления о строении и роли комплекса Гольджи резко расширились. Если в световом микроскопе мы

могли видеть некую сетчатую систему, то при помощи электронного микроскопа в тех же самых клетках видны более или менее дискретные стопки пластинок.

Стопки состоят из уплощенных, ограниченных мембраной цистерн, с которыми связаны разного рода пузырьки. Ограниченные мембраной элементы стопки принято называть *цистернами*, *или мешочками* (рис. 40).



Рис. 39. Клетки спинального ганглия. В цитоплазме после импрегнации азотнокислым серебром выявляются элементы комплекса Гольджи.

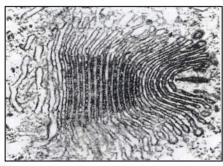


Рис. 40. Цистерны и везикулы комплекса Гольджи. Электронная микроскопия.

По-видимому, в некоторых секреторных клетках (например, бокаловидные) цистерны, достигнув определенной степени зрелости, превращаются в муцигеновые гранулы, заполняя апикальный полюс клетки (рис. 41). Иногда на определенной стадии развития цистерны разрушаются на мелкие пузырьки — это и есть, вероятно, подготовка комплекса Гольджи к выполнению секреторной фазы. В некоторых секреторных клетках аппарат Гольджи достигает значительного развития, занимая определенное положение, тогда как в случаях диспергированной организации он рассеян по всей клетке.

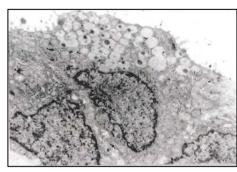


Рис. 41. Слизистая бронха. На апикальном полюсе бокаловидной клетки в везикулах муцигеновые гранулы. Электронная микроскопия.

положенная ближе к эндоцитоплазматическому ретикулуму, называется *цис-сетью*, стопки мембран, расположенных в середине комплекса, получили название *промежуточной сети*, и, наконец, наиболее удаленная от эндоцитоплазматической сети стопка называется *транссетью* Гольджи (рис. 42).

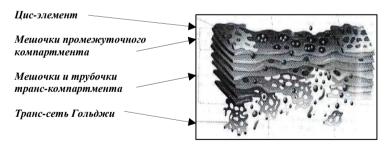


Рис. 42. Отделы и структуры стопки Гольджи. Модель по Д.М. Фаллеру и Д. Шилдс.

На концах стопки находятся группы трубчатых структур, которые могут быть связаны или свободны от цистерн. Комплекс Гольджи, как показывают многочисленные исследования, принимает активное участие в синтезе полисахаридов, протеогликанов, зрелых молекул им-

муноглобулинов, а также в процессах сульфатирования различных структур. В аппарате Гольжди формируются пероксисомы, первичные лизосомы с их своеобразными мембранами и сложной организацией гидролаз. Синтез самих гидролаз происходит на рибосомах шероховатой части эндоцитоплазматического ретикулума, а их структурная упаковка, формирование мукополисахаридного матрикса и мембран первичных лизосом, вероятно, осуществляются в месте контакта эндоплазматического ретикулума с мембранами комплекса Гольджи.

В комплексе Гольджи, согласно современным представлениям (Д. Фаллер и Д. Шилдс, 2006), протекают важные биохимические процессы:

- 1. Гликозилирование белков и липидов, с участием гликозидазы и гликозилтрансферазы.
 - 2. Гликозилирование и сборка протеогликанов.
- 3. Сортировка веществ для дальнейшего транспорта к другим органоидам: плазматической мембране, лизосомам, секреторным везикулам в транс-комплексе.

В комплексе Гольджи происходит модификация различных веществ. Белки и липиды, направляющиеся к лизосомам, пероксисомам или плазматической мембране, сначала проходят пластинчатый аппарат комплекса Гольджи. Белки достигают транс-сети Гольджи, от нее с помощью специализированных белков-переносчиков отпочковываются везикулы к необходимым органеллам. Транспорт осуществляется вдоль цитоскелетных микротрубочек.

Секреторная функция аппарата Голъджи

Было установлено, что секреция происходит в результате тесного функционального взаимодействия между комплексом Гольджи и другими органоидами в клетке. По мере продвижения по аппарату Гольджи секреторные белки подвергаются доработке, одной из которых является укорочение некоторых боковых цепей олигосахаридов, добавление фосфатных групп (фосфорилирование) или ацитилирование жирных кислот и дальнейшее протеолитическое расщепление. В этом плане интересно проанализировать характер секреторной активности различных клеток. Так, очень большое значение в организме животных занимает способность некоторых его клеток вырабатывать белки защитной функции. В частности, плазматические клетки животных вырабатывают иммуноглобулины. Одним из таковых является иммуноглобулин G. Иммуноглобулины представляют собой определенный класс макромолекул, различающихся по аминокислотным последовательностям, углеводным остаткам, от которых зависит их детерминированная геномом специфичность. IgG состоит из двух пар полипептидных цепей (H2L2): пары тяжелых цепей и пары более коротких, легких, с молекулярным весом 22500. IgG всегда содержит до 3% углеводов. С помощью радиоавтографической метки было установлено, что присоединение углеводов с помощью ацетилглюкозамина и галактозы происходит в аппарате Гольджи. Молекулы IgG секретируются лишь после полного завершения их синтеза. Весь путь синтеза IgG в клетке можно представить следующим образом: от полисомы к шероховатой части эндоплазматического ретикулума и к аппарату Гольджи, после чего происходит секреция через плазматическую мембрану клетки. На примере сборки и секреции IgG можно утверждать, что эта схема соответствует модели, установленной для синтеза и секреции множества других веществ.

Лизосомы

Лизосомы были описаны в 1955 г. К. де Дювом. При исследовании гомогената печени была отмечена высокая активность фермента кислой фосфатазы. Было высказано предложение, что кислая фосфата-

за в гомогенатах локализована в специфических гранулах и находится в латентном состоянии. Активность фермента проявляется лишь после разрушения этих гранул с помощью какого-либо повреждающего воздействия и выхода фермента в раствор.

Де Дюв выдвинул гипотезу о существовании новой группы цитоплазматических частиц, богатых кислой фосфатазой и занимающих по своим седиментационным свойствам промежуточное положение между фракциями митохондрий и микросом (1954). Впоследствии благодаря дифференцированному центрифугированию удалось выделить, наряду с кислой фосфатазой, и другие ферменты: β-глюкоуронидазу, кислую рибонуклеазу, кислую дезоксирибонуклеазу, катепсин. Исходя из специфичности ферментов, локализованных в этих субклеточных структурах, авторы назвали их лизосомами («лизео» греческое – растворяю, «сома» – тело). Первые работы по электронно-микроскопической идентификации этих структур принадлежат Novikoff et al (1956). Ими было найдено, что, помимо рибосом и митохондрий, в цитоплазме содержится большое число частиц небольшого размера (0,4 мкм) округлой или овальной формы, окруженных однослойной наружной мембраной с электронно-плотным матриксом, внутри которых иногда встречаются одна или несколько вакуолей. Окончательное утверждение о принадлежности этих субъклеточных структур к лизосомам дали цитохимические исследования, позволившие идентифицировать в них кислую фосфатазу (Gomori, 1952; Holt, Hicks, 1961). Последующие цитохимические исследования позволили утверждать, что лизосомы особый тип цитоплазматических образований, составляющий вакуольный аппарат клетки и выполняющий, наряду с клеточным пищеварением, ряд других функций. Лизосомы содержат большое количество гидролитических ферментов. Эти ферменты обладают различной субстратной специфичностью и способны разрушать все компоненты живой материи – белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды, липиды.

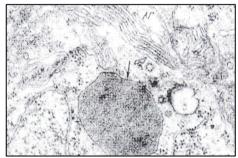
Лизосомный аппарат можно подразделить на три основные группы: прелизосомы, собственно лизосомы и постлизосомы. К прелизосомам относятся фагоцитарные, пиноцитозные вакуоли, пищевые вакуоли и образующиеся в процессе аутофагии аутофагосомы. Отличительный признак прелизосом — отсутствие в них лизосомальных ферментов. Они содержат лишь вещества, предназначенные для переваривания, но не содержат гидролаз. Собственно лизосомы подразделяют на две группы: первичные и вторичные.

Первичные лизосомы представляют собой вновь образованные структуры, содержащие недавно синтезированные ферменты (гидролазы), еще не вовлеченные в процесс переработки веществ.

Вторичные лизосомы, в отличие от первичных, содержат как гидролазы, так и вещества, предназначенные для полного или частичного переваривания (либо их остатки). Постлизосомы относятся к вакуолеподобным структурам, содержащим только непереваренный материал и не содержащим уже гидролитических ферментов (миелиноподобные фигуры, липофусциновные гранулы).

Первичные лизосомы являются детерминированными ферментами депо, которые в необходимое время включаются в процесс расщепления чужеродных веществ и самоочищение клетки. Лизосомные ферменты синтезируются на рибосомах, связанных с мембранами шероховатого цитоэндоплазматического ретикулума. Вновь образовавшиеся ферменты освобождаются от рибосом, поступают в просвет канальцев шероховатого эндоплазматического ретикулума и транспортируются по ним, а далее — по канальцам и цистернам гладкого цитоэндоплазматического ретикулума в зону комплекса Гольджи. Здесь происходит определенная модификация их молекул, окончательное фор-

мирование специфического для лизосом набора ферментов и его упаковка в мембранный каркас. Лизосомальные ферменты попадают в аппарат Гольджи со стороны его выпуклой поверхности, а сформированные лизосомы отпочковываются в виде пузырьков Гольджи со стороны вогнутой поверхности. Новиков считает, что первичные лизосомы образуются в области гладкого цитоэндоплазматического ретикулума, отпочковываясь непосредственно от специализированных участков гладкого цитоплазматического ретикулума. Значительный интерес в изучении лизосом приобретают цитохимические и электронно-микроскопические



Puc. 43. Первичная лизосома в зоне аппарата Гольджи.

исследования. В первичных лизосомах активность кислой фосфатазы и арилсульфатаз А и В выявляется вполне достоверно (рис. 43). При превращении их во вторичные формы, т.е. когда происходит процесс сближения лизосом с фагосомами, уже на первых

этапах контакта двух вакуолей а особенно при последующем их слиянии отмечается активизация мембран мембранно-связанного компонента кислой фосфатазы (рис. 40).

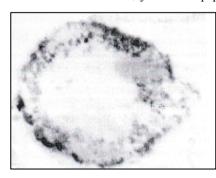
Усиление активности фермента характерно для реакции взаимодействия лизосомальных мембран. Вероятно, усиление активности свойственно для реакции взаимодействия лизосомальных мембран, и активизация мембранно-связанной кислой фосфатазы – момент, необходимый или часто сопровождающий процесс гетерофагии. При изучении ультраструктурной локализации активности кислой фосфатазы во вторичных лизосомах обнаружено, что кислая фосфатаза локализуется как в матриксе, так и в самой мембране аутофагической вакуоли (рис. 44). На более поздних стадиях продукты реакции на кислую фосфатазу были рассеяны по всему лизосомальному матриксу, но продолжали выявляться и в мембранах лизосом.



Рис. 44. Слияние лизосом.

и в мембранах пизо-

Аналогично ведут себя и ферменты арилсульфатазы. На ранних



Puc. 45. Лизосома. Активность арилсульфатазы как в мембране, так и под мембраной.

стадиях образования вторичных лизосом арилсульфатазы обнаруживаются в мембранах и на периферии лизосом (рис. 45). Слияние лизосом сопровождается заполнением этими ферментами всего матрикса.

Таким образом, в стадии покоя лизосомы могут рассматриваться лишь, как хранилище ре-

зервных гидролаз, необходимых для расщепления ненужных клетке биополимеров. И только с поступлением в клетку чужеродных элементов включается весь арсенал ферментативных реакций как со стороны мембран, так и матрикса. Они включаются в метаболические процессы лишь в особых случаях, связанных с защитой клетки и с освобождением ее от посторонних или утративших свое значение биополимеров, для чего необходимо резкое локальное усиление катаболических процессов.

Пероксидазосомы

Соhn и Hirsch (1960) относят всю фракцию гранул нейтрофилов к лизосомам, несмотря на то, что всю ее можно было разделить на две фракции: лизосомы и гранулы, содержащие такие ферменты как щелочная фосфатаза и пероксидаза. Это было доказано Bainton и Farguhar (1968). Поскольку пероксидаза катализирует окисление перекисью водорода целый ряд органических соединений, особенно трудноокисляемых, то важно понять, что перекись водорода — нормальный продукт жизнедеятельности клетки. При сравнении пероксидазосомы с лизосомой, особых, отличных органелл, содержащих пероксидазу, систему генерации перекиси водорода и кофактор пероксидазной системы (галоид и тиоцианат), внимание акцентируется на некотором функциональном различии между пероксидазосомами и лизосомами. Если лизосомы выполняют преимущественно аутофаговую роль — переработку и реутилизацию поврежденного или ненужного клетке материала, то пероксидазосомы осуществляют прежде всего защитную антимикроб-

ную функцию. Антимикробная функция пероксидазы укладывается в процесс декарбоксилирования и дезаминирования аминокислот бактерий.

Пероксидазосомы – понятие не столько морфологическое, сколько функциональное. Пероксидазосомы морфологически можно представить в виде секреторных гранул или отдельных каналов и цистерн эндоплазматической сети (рис. 46).

Системы пероксидазосом всегда 1 – пероксисома, 2 – митохондрии. покализованы в структурах, окруженных мембраной. При этом они не повреждают цитоплазму клетки. Перок-



Рис. 46. Пероксисома в эпителиальной клетке желчного пузыря: 1 – пероксисома, 2 – митохондрии.

сидазосомы функционируют прежде всего в качестве секреторных органелл. Пероксидазосомы могут функционировать, не выделяясь из клетки, принимая участие в метаболизме эстрадиола в эозинофилах и клетках слизистой матки, в процессе синтеза йодопротеинов в нейтрофилах.

Пероксидаза в нейтрофилах и эозинофилах обнаружена в каналах шероховатого цитоэндоплазматического ретикулума, включая перинуклеарные цистерны. Пероксидазная активность отмечается в эпителиальных клетках, выстилающих альвеолы легких. Reed (1969) и Reed Tepperman (1969) была предложена схема регенерации НАДФ $^+$ в нейтрофилах и стимуляции гексозомонофосфатного шунта, в соответствии с которой перекись водорода окисляет глютатион за счет действия глютатионпероксидазы, а глютатион служит для окисления НАДФ-Н $_2$ посредством действия глютатионредуктазы. Образующийся НАДФ $^+$ стимулирует работу гексозомонофосфатного шунта.

$$HAД-H_2+H^++O_2$$
 $HAД-H_2-$ оксидаза $HAД^++H_2O_2$ $H_2O_2+2GSH+H^+$ глютатионпероксидаза $2H_2O+GSSG$ $GSSG+HAД\Phi-H_2+H^+$ глютатионпероксидаза $2GSH+$ $HAД\Phi^+$

Суммарная реакция имеет следующий вид:

$$H_2O_2$$
+ НАДФ- H_2 + H^+ \rightarrow $2H_2O$ + НАДФ $^+$

Аскорбиновая кислота в значительной степени стимулирует работу гексозомонофосфатного шунта и потребление кислорода.

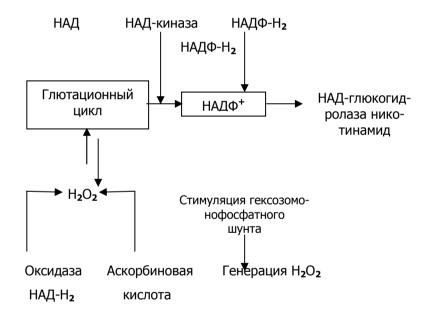
Аскорбат +
$$O_2 \rightarrow$$
 дегидроаскорбат + H_2O_2

Аскорбат+
$$H_2O_2$$
+ $2H^+$ дегидроаскорбат $2H_2O$

GSSG+ НАДФ-H₂+ H⁺
$$\rightarrow$$
 2GSH+НАДФ⁺

В опытах с разрушенными клетками стимуляция работы гексозомонофосфатного шунта достигалась, когда в экстракт нейтрофилов вводились совместно диаскорбат GSH и НАДФ- H_2 . Стимуляция не была завершена, если отсутствовал один из компонентов.

Схема 14



Резюмируя данные о системах генерации перекиси водорода, можно сказать, что две главные системы — ${\rm HAД\Phi\text{-}H_2}$ и ${\rm HAД\text{-}H_2}$, оксидазная и аскорбатная — связаны с азурофильными группами нейтрофилов и объединяют в них эндогенную перекись водорода. Такова роль пероксидазосом в клетках организма.

КЛЕТОЧНЫЙ РАБОЧИЙ ЦИКЛ

Появление клеточной системы животного организма берет свое начало после оплодотворения яйцеклетки и формирования зиготы. Зигота вступает в процесс дробления, в результате чего появляется большое количество бластомеров без выраженных признаков дифференцировки. Бластомеры до периода их количественного накопления не подают признаков высокой специализации. И только после стадии количественного накопления наступает период качественных изменений. В это время начинает активно работать генетический аппарат бластомеров, придавая отдельным группам клеток импульс качественно различного пути их развития, что приводит к формированию всевозможных по дальнейшей специализации зачатков: нервная трубка, хорда, париетальный и висцеральный листки зародыша, между которыми формируется мезодерма.

Важной задачей современной морфологии является углубление наших знаний о механизмах, посредством которых осуществляется взаимное влияние отдельных клеток или их групп друг на друга. К их числу относится механизм, при помощи которого осуществляется координированное движение больших пластов клеток, необходимое для возникновения морфологических структур, характерных для последовательных стадий развития. Очень слабо исследованы факторы, определяющие агрегацию клеток, их расположение в слоях и характер координации движений этих слоев как единого целого.

Учитывая, что в процессе развития происходит ограничение потенций зародышевых клеток и возникновение новых специфических свойств, связанных с изменением регуляторных свойств, идущих от их генетического аппарата, нужно рассматривать взаимодействие подобных клеток друг с другом как первостепенный фактор развития. Для понимания процессов дифференцировки следует четко представлять себе процессы, происходящие между генетическим аппаратом и цитоплазмой как в одной взятой клетке, так и при формировании тканевых систем, которые порой претерпевают различного качества специализацию первоначально однотипных клеток. Вероятно, генетический аппарат зародышевого осевого органа имеет эволюционно закрепленные участки регулирования клеточным составом отдельно взятого тканевого образования и способностью ограничивать их количество.

Становится совершенно очевидным, что каждая из вновь появившихся, высокодифференцированных структур в тканевом образовании закодирована по времени при формировании плода.

Изучение генетических аспектов развития открывает многообещающие перспективы для понимания и управления нормальными и патологическими процессами как в зародыше, так и во взрослом организме. Уже не кажутся невероятными представления об успешном лечении врожденных дефектов во всех их разнообразных и психологических проявлениях – при условии, что будут открыты механизмы реализации генетической информации, механизмы клеточной дифференцировки и специфики работы клеток в тканях взрослого организма (имеется в виду ритм, интенсивность и длительность существования).

Рост зародыша можно рассматривать как синтез новой цитоплазмы, происходящий одновременно с развитием и приводящий к увеличению общей массы. Рост происходит, естественно, в силу постоянной пролиферации тканевых структур, сопряженной с дифференцировкой этих клеток.

Дифференцировка осуществляется при взаимодействии ядра и цитоплазмы. В соответствии с этим представлением в любой конкретный момент активно функционирует только один ген или группа генов, тогда как другие находятся в неактивном состоянии. Таким образом, упорядоченную последовательность процессов дифференцировки и поступательный ход развития можно объяснить дифференциальным проявлением действия генов. Существует механизм, посредством которого ядро оказывает влияние на процессы развития и дифференцировки. Синтез белка, в котором участвуют в равной степени ядро и цитоплазма, со всей четкостью убеждает нас в этом. ДНК и синтезируемый под ее контролем специфический белок представляют два крайних звена в системе ген-белок, а процесс трансляции осуществляется при помощи комплекса «информационная РНК – рибосома». Гены детерминируют синтез специфических белков, которые, в свою очередь, создают соответствующую среду, что в конечном итоге и обеспечивает процесс дифференцировки.

Дифференциальное действие генов может обеспечить синтез различных белков в разное время. Если это именно так, то активация и инактивация генов регулируют их проявление, причем важнейшим элементом является сам механизм активации/ инактивации.

Некоторые гены либо непосредственно влияют на другие, либо это влияние осуществляется через нехромосомные вещества. Генрегулятор контролирует группу тесно связанных с ним структурных генов, называемую опероном. Структурные гены оперона определяют порядок аминокислот в белке. Если они блокированы, они не могут служить матрицей для синтеза информационной РНК. Ген-регулятор осуществляет свое действие посредством синтеза специфических репрессоров. Однако величина наборов генов, которые должны экспрессироваться в клетках одного типа, чтобы отдифференцировать их от клеток другого типа в том же организме, еще не установлена. Неизвестно также, какое число генов необходимо для обеспечения основных жизненных функций, общих для всех клеток.

Большое число структурных генов экспрессируется на определенных стадиях развития. Некоторые из них – общие для всех стадий и в определенных тканях. Эти различия между вероятными стадиями развития или всевозможными тканями в отношении экспрессии генов лежат в основе их функциональной дифференцировки. В специализации, происходящей во время развития, участвует дифференциальная экспрессия тысяч генов в виде м-РНК.

Эта экспрессия сопровождается изменением состава м-РНК, синтезируемой ядрами клеток, претерпевающих дифференцировку. Если дифференциальное действие генов вызывается факторами, локализованными в ядре, которое регулирует деятельность гена-оператора – это оперон. Среда клетки и генетический материал взаимодействует через репрессоры. Репрессор может активизироваться специфическим продуктом обмена веществ в клетке, что вызывает «запуск» гена-оператора, и находящимся под его контролем структурным геном.

Синтез какого-либо фермента может контролироваться путем репрессии конечными продуктами. На него способны оказывать влияние и продукты субстрата, т.е. фермент образуется только в присутствии специфического субстрата. Последний процесс называется индукцией. В цитоплазме имеются цитоплазматические компоненты, способные направлять функцию ядра.

Влияние цитоплазмы на ядро достигает такой степени, что оно определяет специфические типы синтеза м-РНК. Цитоплазма оказывает регулирующее действие на ядерную активность, – скорее всего, на уровне транскрипции. Известны случаи специфической транскрипции генов при дифференцировке.

Сформированные под определенным генетическим управлением, тканевые системы уже на первых этапах своего существования должны поддерживать свой клеточный состав, сохраняя при этом эволюционно Таким инструментом становится клеточное деление, в ходе которого материнская клетка расходует все свои материальные средства для формирования двух дочерних клеток, обеспечивая при этом преемственность в генетическом плане своей видовой принадлежности.

Механизмы регуляции деления клетки

Увеличение числа клеток происходит путем деления исходной клетки. Делению клетки предшествует редупликация хромосомного материала (синтез ДНК). Отрезок жизнедеятельности клетки от деления до деления называют клеточным циклом.

Клеточный цикл можно представить состоящим из четырех этапов по времени: митоз (деление клетки); пресинтетический период (G_1) ; синтетический (S) и постсинтетический (G_2) – период интерфазы $(G_1$ - $G_2)$, когда клетка находится в состоянии покоя, получая позитивные и негативные стимулы. В фазе G₁ происходит синтез ДНК. Клетки, которые не делятся (нейроциты), находятся в этой фазе постоянно. Момент сигнала о вступлении клетки в деление (митоз), т.е. переход ее из фазы G₁ в фазу S, называется точкой R (restriction, рестрикция). В фазе S происходит дупликация ДНК. Подготовка же к митозу происходит в фазе G2. В этот отрезок цикла клетка накапливает энергию для деления, синтезирует белки и РНК. Во время М-фазы (митоз) реплицированные хромосомы вначале расположены хаотично (рис. 47 A), а затем расщепляются (рис. 47 Г) по половине от исходного количества. Информационный материал в виде новых хромосом передвигается к противоположным полюсам клетки – анафаза (рис. 47 Д). На полюсах хромосомы, в том же количестве, что характерно для вида клетки, претерпевают процесс деконденсации, формируя новые ядра.

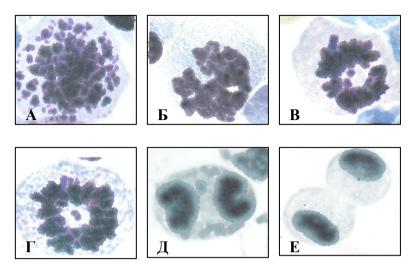


Рис. 47. Строение ядерного вещества на различных фазах митотического деления: А – профаза; Б – переход от профазы в метафазу; В – переход от профазы в метафазу; Γ – метафаза; Γ – анафаза; Γ – телофаза.

Появляются перетяжки цитоплазмы в виде талии, и клетка постепенно разделяется на две дочерние (рис. 47 E). В нормальной клетке содержится ядерный антиген (proliferating cell nuclear antigen) и представители семейства малых ингибиторных молекул: INK 4 и CIP/KIP. Эти ингибиторы получили наименование опухолевых супрессоров. Отсутствие их ведет к прогрессии канцерогенеза. Фосфорилирование белка Rb (циклинзависимых киназ) позволяет клетке пройти критическую точку (G₁-S) и миновать возможную угрозу инициации злокачественного перерождения. На клеточном уровне возможны мутации. Существуют гены, которые интегрируют правильное восприятие средовых сигналов. К интегральным генам относятся гены р53, которые именуются хранителями генома. Ген р53 выполняет функцию триггера остановки клеточного цикла в неблагоприятных для роста условиях. При сигнале о повреждении ДНК ген р53 запускает цепную реакцию, приводящую к остановке роста. Накопление большого количества бел-

ка р53 блокирует клеточный цикл. После завершения репарации блок снимается, и клеточное деление может продолжаться.

Отсутствие белка p53 дестабилизируется геном. Ген p53 действует как сенсор повреждения ДНК, останавливает клеточный цикл и индуцирует репарацию. Но если повреждение необходимо, он стимулирует клетку по пути апоптоза, чтобы предотвратить размножение клетки, имеющей выраженную мутацию. Белок p53 активирует транскрипцию гена p21, продуцирующего белок – ингибитор циклинзависимых протеинкиназ.

Повышение уровня белка p21 ингибирует фосфорилирование. Молекулярно-генетический контроль клеточного гомеостаза существует для репарации или элиминации (через апоптоз) клеток с геномными повреждениями.

В 1975 г. Нерс установил, что клеточный цикл связан с активацией генов Сdc2, играющих решающую роль для начала митоза. При определенных мутациях гена Сdc2 образуется неактивный белок, и деление клетки предотвращается. Продукт гена Сdc2 определенно подходил на роль первичного регулятора митоза. Нерс проверил свою гипотезу путем введения фрагментов ДНК человека в клетки S. pombe, содержавшие неактивный ген Cdc2, что привело к индукции митоза. Во-первых, это указывало, что у человека тоже имеется ген типа Cdc2. Теперь известно, что белок Cdc2 играет ключевую роль в митозе у всех эукариот. Белки Cdc2 относятся к протеинкиназам, т.е. ферментам, которые переносят фосфатные группы от АТФ на молекулы белков. Удаление фосфатной группы осуществляется ферментами – фосфатазами.

Было установлено, что белок Cdc2 активен во время митоза. Сам белок Cdc2 является содружественным компонентом, синтезированным в цитоплазме белком MPF. MPF — фактор созревания клетки

(maturation promoting factor). Он был выделен из клеток в 1988 г. и отнесен к белкам, принимающим участие в регуляции созревания клетки.

В 80-е гг. было установлено, что после оплодотворения происходит процесс синтеза новых белков. Один из них появлялся всегда и в большом количестве. Его назвали циклином. Он образуется, как показали исследования, в течение всего клеточного цикла и исчезает только в конце митоза, в результате быстрой деградации. Но затем, вновь, начинает синтезироваться в интерфазе.

Оказалось, что циклин является вторым компонентом MPF и участвует в активации белков Cdc2, а, следовательно, и MPF. Циклин возникает вследствие активизации ДНК в определенные этапы клеточного цикла.

Таким образом, не вызывает сомнения, что деградация циклина важна для прохождения митоза, что этот белок должен синтезироваться каждый раз заново во время интерфазы для активации MPF. Синтез циклина управляется генами ДНК.

Процессы молекулярного узнавания

Клетка на 75% состоит из воды. Остальную часть ее массы составляют макромолекулы, которые собираются из низкомолекулярных субъединиц. Присоединяясь одна за другой, они образуют длинную полимерную цепь. Так аминокислоты образуют полимерную цепь. Одни нуклеотиды, связываясь с другими, образуют нуклеотиновые кислоты. Имеет значение последовательность субъединиц (мономеров), при биосинтезе макромолекул должны действовать механизмы, точно определяющие положение каждого мономера в цепи полимера. Молекулярные цепи образуются с помощью ковалентных связей, которые поддерживают последовательность субъединиц макромолекулы. Но заключенная в этой последовательности информация выражается с помощью более слабых нековалентных сил. Они возникают между различными макромолекулами, а также частями одной и той же. Нековалентные связи представлены тремя разновидностями: ионные и вандерваальсовы взаимодействия, водородные связи. Каждая нековалентная связь в 30-300 раз слабее, чем типичные ковалентные связи. Одна нековалентная связь может быть слабее ковалентной связи, чтобы противостоять тепловому движению, стремящемуся раздвинуть молекулы в разные стороны. Чтобы скрепить поверхность двух молекул, требуется большое количество нековалентных связей. Оно образуется между двумя поверхностями, когда большое число атомов поверхностей точно соответствуют друг другу. Этим и объясняется специфичность биологического узнавания, которое совершается, например, между ферментом и его субстратом.

Биологические структуры часто образованы путем соединения похожих друг на друга субъединиц – таких как аминокислоты или нуклеотиды – в длинную повторяющуюся цепь. Чаще всего субъединицы собираются не в прямую линию, а формируют спираль, напоминающую винтовую лестницу. Спирали весьма распространены среди биологических структур. Спирализации подвержены и молекулы, состоящие из субъединиц, соединенных ковалентными связями (ДНК), и большие белковые молекулы с нековалентными связями. Две молекулы, сталкиваясь друг с другом, образуют комплекс, формирование которого происходит за счет слабых связей. Сближение сохраняется до тех пор, пока случайное тепловое движение вновь не вызовет диссоциацию молекул.

В наше время возникла наука генетика, в основу которой легли представления о генах-«невидимках», содержащих элементы информации, равномерно распределяющиеся между двумя дочерними клет-ками при каждом клеточном делении. Чтобы передать дочерним клет-

кам полный набор генов, клетка перед делением должна сделать копию этих генов. Гены спермия и яйцеклетки передают наследственную информацию от поколения к поколению. Гены должны состоять из молекул.

Сначала трудно было представить природу этих молекул, которые хранятся в клетке, направляют процесс развития организма и в то же время способны к точной и практически неограниченной репликации.

К концу XIX столетия обнаружили, что носителями наследственной информации являются хромосомы. Затем было доказано, что веществом, из которого состоят гены, является дезоксирибонуклеиновая кислота.

В 1944 г. Ф. Гриффитсом было установлено, что очищенная ДНК одного бактериального штамма (пневмококка) способна передавать наследственные свойства этого штамма другому, несколько отличному от первого. Учитывая простое химическое строение ДНК, легко понять, почему генетика с таким трудом признала в ней носителя наследственности. ДНК – это неразветвленный полимер, состоящий всего из четырех субъединиц-дезоксирибонуклеотидов: аденин (А), цитозин (Ц), гуанин (Г) и тимин (Т). Нуклеотиды связаны между собой ковалентными фосфодиэфирными связями, соединяющими пятый атом углерода одного остатка с третьим атомом углерода следующего остатка. Основания четырех типов нанизаны на сахарнофосфатную цепь.

Исследования показали, что соотношение оснований у разных видов различно. Выяснилось, что в ДНК молярное содержание пуринов (аденин, гуанин) равно содержанию пиримидинов (тимин, цитозин). Количество же аденина (A) равно количеству тимина (T), а количество цитозина (Ц) – количеству гуанина (Г). Иначе: $A + \Gamma = T + \coprod u$ A = T, а $\coprod = \Gamma$.

Было показано, что остатки дезоксирибозы присоединены к основаниям в молекуле ДНК всегда через один и тот же атом углерода, соседние же сахара связаны между собой при помощи остатков фосфорной кислоты (рис. 48).

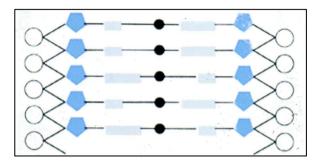


Рис. 48. Схема связи сахара, фосфорной кислоты и оснований.

Поскольку в любом образце ДНК A = T и $U = \Gamma$, это позволяет считать, что основания в молекуле ДНК расположены парами и молекула имеет форму двойной спирали (рис. 49).

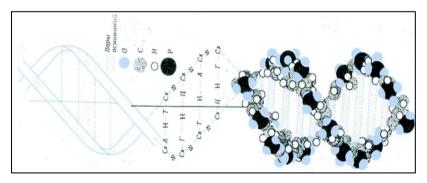


Рис. 49. Двойная спираль ДНК. С (углерод), О (кислород), Н (водород), Р (фосфор).

Главное, что нужно было доказать, как встраиваются в такую структуру основания. Модель, созданная на основе стереохимических соображений, не только подтвердила концепцию двойной спирали, но и позволила объяснить, за счет чего достигается стабильность молеку-

лы ДНК и какое значение имеют обнаруженные закономерности в соотношении оснований. После этих исследований было установлено, что молекула ДНК состоит из двух спирально закрученных полипептидных цепей. Каждая цепь имеет углеводно-фосфатный скелет, а основания, присоединенные к повторяющимся углеводным остаткам, направлены внутрь двойной спирали. Основания, расположенные друг против друга, соединены водородными связями, обеспечивающими стабильность молекулы. Спаривание оснований носит строго комплементарный характер: А всегда спаривается с Т, а Ц – с Г.

Благодаря этому обе цепи молекулы комплементарны друг другу по всей длине. Концепция двойной спирали объясняет не только соотношение оснований, но и другие феномены. Она позволяет понять, почему стабильны метаболические характеристики наследственного вещества клетки и почему постоянно его содержание в клетке; почему ДНК из самых различных организмов в физическом и химическом смысле очень сходны, а в генетическом — так сильно различаются; каким образом последовательность нуклеотидных пар может быть в клетке источником закодированной информации; в чем заключается механизм, обеспечивающий точное распределение наследственного материала при передаче от одной клетки к другой.

Двойная спираль при разрыве водородных связей, удерживающих вместе пары оснований, разделяется на две полинуклеотидные цепи. По мере того как каждая из цепей раскручивается, метаболический аппарат клетки строит рядом с ней ее комплементарную копию, так что к моменту завершения репликации появляются две идентичные спирали. Таким образом, генетическое содержимое всех клеток данного организма остается неизмененным. Из человеческих клеток возникают лишь другие человеческие клетки. Количество ДНК в клетке у разных видов варьирует.

У прокариот в клетке имеется только одна хромосома, которая не отделена мембраной от остальной части клетки. В клетках млекопитающих общая протяженность ДНК в полностью растянутом виде превышает 1 метр. Эта ДНК, построенная из многих миллиардов нуклеотидных пар, образует определенное (характерное для каждого вида) число хромосом и вся заключена в ядре.

Когда окончательно выяснили, что ДНК является наследственным веществом всех клеток, и расшифровали ее структуру, возник вопрос, где искать источник информации, необходимой клетке, чтобы упорядоченным и предсказуемым образом выполнять свои функции и строить саму себя? Предполагаем, что эта информация в какой-то закодированной форме заключена в последовательность нуклеотидных пар каждой молекулы ДНК. Белковым синтезом должна наследственно управлять ДНК. Белковая молекула строится из аминокислот, - следовательно, специфичность должна быть присуща последовательности отдельных аминокислот, которую ранее определила последовательность нуклеотидов в ДНК. Если посмотреть на состав белковых молекул, то они построены из 20 основных аминокислот. Следовательно, число основных аминокислот значительно превосходит число оснований в нуклеотидах (их всего 4). Поэтому вид и положение каждой из аминокислот не могут определяться одним нуклеотидом: такого кода хватило бы только на четыре аминокислоты. Дуплетный код тоже не годится, так как из четырех видов нуклеотидов, взятых попарно, можно составить всего 16 сочетаний (4×4), и, соответственно, они могут определять только 16 аминокислот.

Достаточным может быть только триплетный код, поскольку число сочетаний в этом случае 64 (4 \times 4 \times 4) (Уотсон и Ф. Крик, 1953) (рис. 50).

При помощи синтетических РНК известного состава триплетный код удалось расшифровать. Он оказался универсальным для всех изученных организмов. Если все триплеты функциональны, то очевидно, что большинство аминокислот кодируется более чем одним триплетом (рис. 51).

	Сингл	етне	ый ко	Ò	Дупле	тный і	код	Tpun.	петный код
						ААА АГА АЦА АУА ГАА	AAF AFF AUF AYF FAF	ААЦ АГЦ АЦЦ АУЦ ГАЦ	AAY AFY AUY AYY FAY
A H Y		ΑΑ	$\frac{\Lambda\Gamma}{\Gamma\Gamma}$	ALL	АУ ГУ	FTA FUA FYA	LAL	LAT	ruy ruy
,		YA.	УĽ	УЦ	уу	ЦГА ЦЦА	ЦИГ ЦЦГ	TILIT	цгу цгу ццу
						YAA YTA YTA YIIA YYA	YAF YTT YUF YYF	YAU YUU YUU YUU	UVY YAY YEY YUV YYY

Puc. 50. Возможное число кодовых слов: в синглетном, дуплетном и триплетном кодах.

	ууу) фен	УЦУ)	УАУ Тир	УГУ Дис	У
У	УУЦ	УЦП Сер	YALL	УГЦ)	П
,	УУА дай	УЦАСТЕР	YAA (ochre)	УΓA (umber)	A
	ууг Аей	УЦГ	УАГ (amber)	УГГ Три	L
_	цуу,	цю	цау).	цгу	У
11	цуц(ции	ЦАЦ Гис	цгц(,	Ц
	ЦУА, Лен	ЦЦА	HAAL	ЦГА (Арг	A
	цуг	цці	цаг } Ган	rici,	Т
	АУУ)	АЦУ	AAY)	АГУ Сер	У
	АУЦУИле	АЦЦ Тре	AAH Acu	АГЦІСЕР	Ц
A	AYA	AHA	AAA)	AFA Apr	A
	АУГ Мет	ацг)	AAF JAIO	ALL Apr	Γ
-	гуу	гцу	TAY),	FFY)	y
	гуц("	ruul.	ГАЦ Асп	TTIII .	Ц
Г	ГУА Вал	ГЦА Ала	TAA).	LLTA L'AR	A
	ГУГ	гцг)	ГАГ Тау	rrr)	Г

Рис. 51. Триплеты и их соответствие аминокислотам.

Отрезок молекулы ДНК служит первоначальным источником закодированного сообщения, считываемого клеткой, и это сообщение в конечном итоге транслируется в структурный или ферментный белок определенного вида.

В 1957 г. А. Корнберг осуществил синтез ДНК в бесклеточной среде, содержащей нуклеотид всех четырех типов, фермент полимеразу и ДНК (тимуса). В присутствии полимеразы нуклеотиды соединялись в длинные цепи ДНК. Особенностью было то, что полимеризация оказалась возможной только при наличии в среде небольшого количества ДНК, для «затравки». В синтезированной заново цепи ДНК строение было идентичным «затравке».

Согласно модели Уотсона и Ф. Крика, при подобном синтезе двойная спираль ДНК «затравки» должна сначала раскрутиться, после чего подле каждой цепи образуется новая – комплементарная цепь.

Это доказывало, что каждый ген возникает от предшествующего гена.

В 1961 г. в Москве, на V Международном биохимическом конгрессе, Ниренберг и Маттен (США) показали, что на искусственно созданной РНК, составленной только из одного урацила, при добавлении к бесклеточной системе, стимулировалось образование полипептидных цепей, состоящих из одной аминокислоты — фенилаланина. Следовательно, можно предположить, что кодом для фенилаланина служил триплет УУУ.

Работами Очао (1963, 1964) установлено, что на искусственно синтезированной ДНК различного состава можно «посадить» в последовательном порядке аминокислоты. После этих значительных исследований 50-60-х гг. появилась возможность приступить к изучению механизма синтеза белка в клетке.

Синтез белка в клетке

Способность клеток поддерживать высокую упорядоченность своей организации зависит от генетической информации, которая реализуется, сохраняется, воспроизводится или совершенствуется в четырех генетических процессах: синтезе РНК и белка, репарации ДНК, репликации ДНК и генетической рекомбинации.

На долю белков приходится обычно больше половины сухой массы, и синтез их играет главную роль в таких процессах как рост и дифференцировка клеток, поддержание их структуры и функции. Синтез белка зависит от совместного действия нескольких классов молекул РНК.

Сначала в результате копирования ДНК, несущей информацию о синтезируемом белке, образуется молекула матричной РНК (мРНК). К каждой из 20 аминокислот, из которых строится белок, присоединяется молекула специфической транспортной РНК (тРНК), а к субъединицам рибосомы, на которой происходит синтез, присоединяются некоторые вспомогательные белковые факторы.

Началом синтеза белка считается момент, когда эти компоненты объединяются в цитоплазме, образуя функциональную рибосому. По мере того как мРНК шаг за шагом продвигается сквозь рибосому, ее нуклеотидная последовательность переводится (транспортируется) в соответствующую последовательность аминокислот, в результате создается определенная белковая цепь. Синтез РНК на ДНК-матрице называется транскрипцией. В результате транскрипции образуются молекулы мРНК, несущие информацию для синтеза белка, а также транспортные, рибосомные и другие виды молекул РНК, выполняющие структурные и каталитические функции. Синтез этих молекул РНК – копий нуклеотидных последовательностей участков молекулы ДНК – катализируется ферментами, которые называются РНК-полимеразами. Связь РНК-полимеразы оказывается очень прочной, если РНК-полиме

раза присоединяется к специфической последовательности ДНК, к так называемому промотору, содержащему старт-сигнал для синтеза РНК, т.е. к сайту, с которого этот синтез должен начаться. Реакции, которые из этого вытекают, характеризуются следующим: присоединившись к промотору, РНК-полимераза раскручивает свой участок двойной спирали, обнажая таким образом нуклеотиды на коротком отрезке каждой из двух цепей ДНК. Одна из этих двух разделенных цепей должна стать матрицей для комплементарного спаривания основной ДНК с основаниями поступающих мономеров – рибонуклеозидтрифосфатов. Полимераза соединяет между собой два первых поступающих мономера и тем самым кладет начало синтезируемой цепи РНК. Затем РНК-полимераза, продвигаясь шаг за шагом вдоль ДНК, раскручивает перед собой спираль ДНК, обнажая всякий раз новый участок матрицы для комплементарного спаривания оснований. Добавляя к растущей цепи РНК по одному нуклеотиду, она постепенно наращивает цепь. Процесс удлинения цепи РНК продолжается до тех пор, пока фермент не встретит на своем пути еще одну специфическую нуклеотидную последовательность в цепи ДНК, – а именно сигнал терминации транскрипции (стоп-сигнал). Достигнув этой точки, полимераза отделяется и от матричной ДНК, и от вновь синтезированной цепи РНК. Во время продвижения фермента вдоль матричной цепи в его активном центре образуется двойная спираль РНК-ДНК. Позади молекулы полимеразы, закончившей свою работу синтеза ДНК-РНК, немедленно восстанавливается спираль ДНК-РНК, а РНК вытесняется. Каждая завершенная цепь РНК отделяется от ДНК-матрицы в виде свободной одноцепочечной молекулы, в которой число нуклеотидов колеблется от 70 до 10000.

Транскрибируется, как правило, одна из цепей ДНК. Какая из двух цепей будет транскрибироваться, определяется промотором, нуклеотидная последовательность которого ориентирована таким образом, чтобы направить РНК-полимеразу на тот или иной путь.

Известно также, что в определении того, какие участки ДНК будут транскрибироваться РНК-полимеразой, важную роль играют особые белки, регулирующие активность генов. Именно от них в первую очередь и зависит, какие белки будет вырабатывать клетка.

Далее, в клетках эукариот большинство РНК-транскриптов ДНК покинут клеточное ядро и перейдут в цитоплазму в виде мРНК, претерпевая существенные изменения – подвергаясь сплайсингу.

Во всех клетках имеется набор транспортных РНК (тРНК) – небольших молекул, размеры которых колеблются от 70 до 90 нуклеотидов. Эти РНК, присоединяясь одним своим концом к специфическому кодону мРНК, а другим присоединяя аминокислоту, кодируемую данным триплетом, позволяют аминокислотам выстраиваться в порядке, диктуемом нуклеотидной последовательностью мРНК. Каждая тРНК может переносить только одну из 20 аминокислот, используемых в синтезе белка. Транспортную РНК, переносящую глицин, обозначают как тРНК^{Gly} и т.д. Для каждой из 20 аминокислот имеется один тип тРНК. Важно при этом, что каждая аминокислота ковалентно присоединяется к тРНК, содержащей правильный антикодон - трехнуклеотидную последовательность, комплементарную трехнуклеотидному кодону, определяющему эту аминокислоту в молекулу мРНК. Спаривание кодона с антикодоном позволяет каждой аминокислоте включиться в растущую белковую цепь в том порядке, который диктуется нуклеотидной последовательностью мРНК. Так что генетический код используется для перевода (трансляции) нуклеотидных последовательностей нуклеиновых кислот в аминокислотные последовательности белков. Таким образом, тРНК, присоединяясь одним концом к аминокислоте, а другим спариваясь с кодоном, переводит последовательность нуклеотидов в последовательность аминокислот. Функция тРНК зависит от трехмерной структуры ее молекулы. В каком именно месте будет присоединена к растущей полипептидной цепи данная аминокислота, зависит не от самой аминокислоты, а от присоединившей ее молекулы тРНК. Молекула тРНК ковалентно присоединяется именно к той аминокислоте из всех двадцати аминокислот, которая является ее настоящим партнером. Механизм этот связан с участием ферментов, называемых аминоацил-тРНК-синтазами, которые присоединяют аминокислоту к соответствующему набору молекул тРНК. Для каждой из аминокислот имеется своя особая синтетаза (всего таких синтетаз 20): одна присоединяет, например, глицин к тРНК^{Gly}, другая – аланин к тРНК^{Ala} и т.д.

Молекулы тРНК играют роль конечных адаптаторов, переводящих информацию, заключенную в нуклеотидной последовательности нуклеиновой кислоты, на язык белка.

Для осуществления реакций белкового синтеза требуется сложный каталитический стимул. Растущий конец полипептидной цепи должен определенным образом подстраиваться к молекуле мРНК для того, чтобы каждый последующий кодон мРНК точно соединился с антикодоном тРНК, не проскочив ни на один нуклеотид. В противном случае это приведет к сдвигу последовательности считывания.

Более половины массы рибосомы составляет РНК (рРНК), которая играет ключевую роль в каталитической активности рибосомы. В рибосоме имеются три различных участка, с которыми связывается РНК – один для мРНК и два для тРНК. Из двух последних один участок удерживает молекулу тРНК, присоединенную к растущему концу полипептидной цепи, поэтому его называют пептидил-тРНК – связывающим участком, или Р-участком.

Второй участок служит для удержания только прибывшей молекулы тРНК, нагруженной аминокислотой. Его называют аминоацилтРНК-связывающим участком, или А-участком. К обоим участкам молекула тРНК прочно прикрепляется лишь в том случае, если ее антикодон спаривается с комплементарным ему кодоном мРНК. А- и Р-участ-

ки располагаются очень близко друг к другу – так, что две связанные с ними молекулы тРНК спариваются с двумя соседними кодонами в молекуле мРНК.

Процесс наращивания полипептидной цепи на рибосомах может рассматриваться как цикл, слагающийся из трех отдельных этапов:

- 1. Молекула аминоацил тРНК связывается со свободным участком рибосомы, примыкающим к занятому Р-участку. Связывание осуществляется путем спаривания нуклеотидов антикодона с тремя нуклеотидами мРНК, находящимися в А-участке.
- 2. На втором этапе происходит отделение карбоксильного конца полипептидной цепи в Р-участке от молекулы тРНК и образуется пептидная связь с аминокислотой, присоединенной молекулой тРНК в А-участке.
- 3. Новая пептидил-тРНК переносится в P-участок рибосомы, в то время как рибосома продвигается вдоль молекулы мРНК ровно на три нуклеотида.

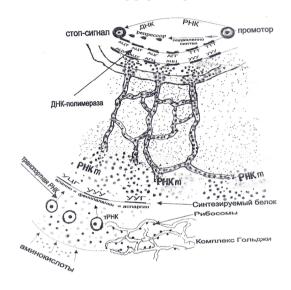
Процесс транслокации, составляющий третий этап, включает в себя и возвращение свободной молекулы тРНК, отделившейся от полипептидной цепи в Р-участке во время второго этапа цитоплазматического пула тРНК. Поэтому после завершения третьего этапа незанятый А-участок может принять новую молекулу тРНК, нагруженную очередной аминокислотой, т.е. цикл может начаться снова. Цикл синтеза белка – весьма энергоемкий процесс. Образование каждой новой пептидной связи сопровождается расположением четырех высокоэнергетических фосфатных связей. Две из них расходуются, чтобы нагрузить аминокислотой молекулу тРНК, а две – на сам синтез в цикле реакций, протекающих на рибосоме. При завершении цикла пептидилтранфераза присоединяет к пептидил-тРНК не аминокислоту, а молекулу Н₂О, в силу чего карбоксильный конец растущей полипептидной

цепи отделяется от молекулы тРНК – белковая цепь оказывается свободной и поступает в цитоплазму.

Схема 15

Биосинтез белка в клетке

Дифференцировка



Таким образом, вновь сформированная после митотического деления клетка наделена видовой преемственностью наследственного материала, в результате перехода его в процессе деления в равном количестве в обе дочерние клетки. Дочерние клетки продолжают эволюционно закрепленный процесс видового метаболизма, приобретая свойства, характерные для клеточной популяции тканевой принадлежности. Поэтому в короткий промежуток вновь сформированные клетки проходят специализацию (дифференцировку) согласно их основной генетически закрепленной принадлежности. Ряд свойств становятся крайне общими для всех клеток, независимо от того, в какой тканевой системе им приходится выполнять свой жизненный цикл. Для выпол-

нения своих функций клетки наделены рядом высокоспециализированных функций.

Раздражение клетки

Клетки эволюционно выработали способность реагировать на воздействие факторов окружающей среды: температуру, лучевое раздражение, механические и химические воздействия, продукты, вырабатываемые рядом с ними расположенными клетками, либо на продукты, вырабатываемые другими органами.

В последние годы накопилось многожество фактов, раскрывающих механизмы реагирования клеток на раздражения, поступающие из окружающей среды.

Биогенноактивные вещества, гормоны, химические раздражители резко меняют характер метаболических процессов в клеточных мембранах, от чего зависит изменение активности мессенджеров II типа: ацетилхолинэстеразы, аденилатциклазы, гуанилатциклазы, развития процессов перекисного окисления липидов.

Подавляющее большинство вторичных мессенджеров выполняет свою команду через посредников – молекулы G-белков, которые связывают в этой цепной реакции гуаниловые нуклеотиды.

G-белки состоят из трех субстратов: α, β, и γ. Наиболее активной из них является α-субъединица, выполняющая перенос энергетически заряженных фосфатов. Под влиянием гормонов, биологически активных веществ, токсинов, лейкоцитов в плазматической мембране, на внешней стороне, активизируется специфический рецептор, благодаря которому стимулируется прикрепленный с внутренней стороны G-белок. Благодаря изменению конформации белков рецептора он присоединяется к нему. Этот белок в отсутствии стимулятора ассоциирован с гуанизиндифосфатом (ГДФ). Гормон, связываясь с рецептором, инду-

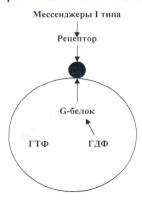
цирует замену ГДФ на ГТФ. Этот процесс протекает следующим образом: α -субъединица G-белка после присоединения к рецептору освобождает от своих связей ГДФ и принимает вместо него ГТФ, которого в цитозоле значительно больше. Это изменяет форму α -субъединицы и активирует ее. Активированная и связанная с ГТФ α -субъединица отделяется от β - и γ -субъединиц и путем диффузии перемещается по внутренней поверхности мембраны до тех пор, пока не свяжется с эффектором-аденилатциклазой. В течение нескольких секунд α -субъединица гидролизует ГТФ до ГДФ и тем самым выключается из дальнейших событий, вновь соединяясь с β - и γ -субъединицами G-белка.

Схема 16

Влияние мессенджеров I типа на клеточную мембрану



Влияние мессенджеров I типа на обмен G-белка



Таким образом, G-белки служат переключателями. Включение происходит, когда связанная с ГТФ α-субъединица присоединяется к эффектору, выключение – когда ГТФ гидролизуется до ГДФ. Процесс этот лимитируется скоростью гидролиза ГТФ. Гидролизом ГТФ активизируется деятельность многих процессов в клетке: синтез белков РНК, деление клетки, поглощение веществ внутри клетки. При связывании α-субъединиц с ГТФ в аденилатциклазе происходит основной процесс – гидролиз ГТФ и образование ц-АМФ. Циклическая АМФ решает многие внутриклеточные ферментативные процессы, являясь вторичным мессенджером в этой цепи. Циклические нуклеотиды имеют большое значение в основных метаболических процессах клетки.

Пищеварение

Клеточная структура, особенно если это касается одноклеточной организации живого вещества, для поддержания своего существования должна получать извне для выполнения биоэнергетических процессов основные продукты: белки, углеводы, липиды, минеральные элементы, воду. Поступление этих веществ тесно связано с активностью плазматической мембраны. В процессе эволюционного развития клетка выработала механизмы, удовлетворяющие эти потребности, – пиноцитоз и фагоцитоз. Если жидкие вещества поступают в клетку путем пиноцитоза, то попадание в нее больших масс твердого вещества связано со сложной работой клеточной мембраны и участием в этом процессе целого каскада ферментативных реакций. При этом клетка одновременно решает две сложные задачи: защищает себя от вредоносных элементов, попадающих в нее извне, или, будучи заинтересованной, в получении необходимых продуктов метаболизма, поглощает вовнутрь структуры все необходимое для жизнедеятельности. Этот процесс называется у одноклеточных организмов фагоцитозом.

Защитные реакции клетки

Процессы фагоцитоза остаются для большого количества свободных клеток основным процессом поглощения чужеродных веществ, в ответ на что она вырабатывает защитные белковые продукты – антитела.

У млекопитающих функция фагоцитоза присуща зернистым лейкоцитам, у которых данный процесс и был впервые описан И.И. Мечниковым. Эта функция отчетливо выражена также в других клетках мезодермального происхождения, объединенных под общим названием ретикуло-эндотелиальной системы. В нее входят макрофаги, ретикулярные клетки кроветворных органов (костный мозг, лимфатические узлы, селезенка), эндотелиальные клетки синусоидных капилляров печени, надпочечников, гипофиза. Все эти клетки способны поглощать не только бактерии, но и обломки других клеток.

У простейших фагоцитоз неразрывно связан с амебоидным движением, в ходе, которого клетка поглощает крупные частицы, в том числе и микроорганизмы, окружая их псевдоподиями и образуя пищеварительную вакуоль, в пределах которой и происходит переваривание питательных веществ.

Особое значение приобретает фагоцитоз в патологических условиях, когда он становится общим защитным механизмом. Вначале фагоцитируемая частица вызывает раздражение поверхности клеточной

мембраны, в ответ на что та реагирует движением части цитозоля, окружая частицу со всех сторон и втягивая вовнутрь клетки. Частица оказывается внутри вакуоли. Вакуоль подвергается атаке со стороны пищеварительных ферментов. Пищеварительный процесс становится, особенно у многоклеточных организмов, крайне важным инструментом защиты его от вредоносных вирусов и бактерий. Попадая путем фагоцитоза в макрофаги и зернистые лейкоциты, микроорганизмы подвергаются перевариванию. Фагоцитирующие клетки переваривают частично антиген возбудителя инфекции, тем самым регулируя интенсивность антигенного стимула. Однако основным явлением, развертывающимся при этом, становится презентация антигена макрофагами лимфоцитам. Суть его заключается в том, что антиген, переработанный макрофагом, значительно повышает свою иммуногенность, превращаясь в суперантиген. Суперантигеном может быть сама клеточная мембрана макрофага благодаря образованию на ее поверхности «решетки» из многочисленных молекул антигена. Иммунная функция лимфоцитов – распознать антигены и запустить процесс выработки антител.

Движение

Клетки способны изменять свою форму, перемещаться, передвигать органеллы в цитозоле и разделять хромосомы во время митоза. Это осуществляется набором белков, составляющих цитоскелет клетки (микротрубочки, активные филаменты). Эти белки способны к полимеризации и могут приходить в полимерное состояние. Помимо основных белков, в клетке находятся белки двигательного характера (миозин, кинезины, динеины).

Миозин – белок скелетной мускулатуры, являющийся ключевым компонентом мышечного сокращения.

Динеины – белки, перемещающиеся в направлении к центросоме. Белки типа виментина широко распространены в цитоплазме. К ним относятся десмин, перфорин и виментин. Они представлены многочисленной группой в фибробластах эндотелиальных клеток.

Секреторная функция клетки

Наконец, в соответствии со своей принадлежностью к той или иной тканевой системе клетка вырабатывает вещества, без которых невозможно выполнение органо-тканевого предназначения. Клетки, применяя самый твердо закрепленный эволюцией процесс воспроизводства информационно-строительного материала — синтез белковых молекул — используют его в широком многообразии для управления метаболическими процессами. Это находит выражение в секреции широкого диапазона биологически активных веществ и не одной тысячи ферментов, а также их помощников, обеспечивающих специализированную работу органо-тканевых систем многоклеточного организма. Клеточные элементы для выполнения этой чрезвычайно ответственной функции делятся на отдельные группы — в зависимости от того, какой ареал они обслуживают. Самая обширная группа — секреторные клетки местного ареала действия.

Вторая группа секреторных клеток вырабатывает вещества в определенных очагах организма, но продукт своей деятельности выбрасывает в общециркуляторную (кровеносную) систему и играет роль триггеров — специализированных клеток-мишеней. Функциональносекреторная система организма в целом находится под влиянием нейросекреторной системы (нейроцитов).

Продолжительность функционирования клетки и механизмы, ее обеспечивающие

Клетки в каждой из тканевых систем работают с различной степенью напряженности и укладываются в различные отрезки продолжительности жизни. Свободно циркулирующие клетки (лейкоциты) обладают небольшим запасом жизненных возможностей. Продолжительность их жизни ограничивается 9-10 сутками. С большой нагрузкой работают клетки, выстилающие желудочно-кишечный тракт. Жизненный цикл энтероцитов исчисляется 72 часами. В других органах это определить значительно сложнее. Тем не менее совершенно очевидно, что обновления нейронов в головном мозгу не наблюдается. Они покидают свой «служебный пост» только при гибели всего организма. Однако нам следует разобраться с еще одним очень важным свойством клеток. В некоторых органах, работающих с высокой функциональной нагрузкой и довольно продолжительно (например, клетки печени -350-400 суток), клеточные элементы выполняют весьма, напряженную работу. В печени имеется особенность: возобновление клеток путем митоза обнаружить почти не удается, но зато около 25% гепатоцитов имеют по два ядра. Случайно это или, быть может, эволюционно клеточные элементы имеют еще одно свойство, на которое мы раньше не обращали внимания? На производстве люди нашли выход из положения, чтобы интенсивно работающие индивидуумы имели возможность сделать в процессе трудовой нагрузки передышку – перерыв. Каждое животное существо имеет в процессе жизненного цикла отрезки не только напряженной деятельности, но и отдыха в виде сна. В тканях многоклеточного организма регулирование осуществляется клеточным рабочим циклом через цитоплазматически-генный аппарат. В двуядерных печеночных клетках, около, 8-10% наблюдается асинхронное рабочее состояние ядер. При «переутомлении» работающей клетки из

цитозоля поступает сигнал в ядерное вещество, механизм ответной реакции которого вполне, можно объяснить. Хвостовая часть нуклеосомы (гистон 1) закрывает свободную цепь ДНК, и ядро временно функционально становится «немым». В это время с большей нагрузкой

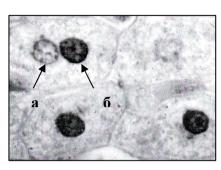
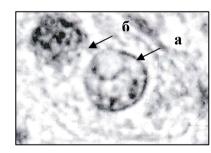


Рис. 52. Двуядерный гепатоцит. Окраска прочным зеленым. Асинхронное рабочее состояние ядер: а – ядро в рабочем состоянии; б – ядро, временно, выключено из работы.

работает другое ядро двуядерного гепатоцита. Асинхронность работы ядер в двуядерных клетках хорошо наблюдается после окраски срезов галлоцианином или прочным зеленым. При окраске прочным зеленым, специфично окрашивающим гистоновые белки, у асинхронно работающей клетки одно ядро окрашивается ярко, а другое остается светлым (рис. 52-55).



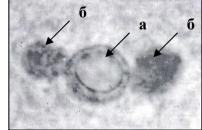


Рис. 53. Рис. 54. Гепатоциты с асинхронно работающими ядрами. Окраска галлоцианином: а — ядро в состоянии высокой рабочей нагрузки; б — ядро функционально неактивное.

Надоо полагать, что это явление — закономерность функционирования многоклеточных систем любого живого организма. Сложность заключается в том, что из-за тонкости явления очень трудно констати-

ровать в тканях, состоящих только из одноядерных клеток: респираторный, кишечный эпителий, мочеполовая система и др.

В таких тканевых системах нужно искать другие пути управления асинхронностью рабочего цикла рядом расположенных клеток — они решаются через межклеточные сигналы.

Клеточные элементы, выполнив свой жизненный цикл, проявляют признаки угасания,

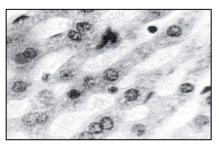


Рис. 55. Срез печени. Печеночные пластинки. Окраска галлоцианином. Отчетливо выделяются клетки, активно работающие, а также интенсивно окрашенные, которые находятся в состоянии функционального «отдыха».

прежде всего это наблюдается в ядерном веществе. Данное явление получило название апоптоз.

АПОПТОЗ

Апоптоз – неотъемлемая часть жизнедеятельности клетки. Совершенно очевидно, что онтогенез невозможен без ликвидации определенных клеток на установленных этапах развития. Гибель клетки наступает, если генетически запрограммированный активный период ее существования оказывается исчерпанным. Управление этим процессом осуществляется через генетическую систему клетки (С. Бреннер, Х. Хорвиц, Д. Салстон), представленную генами: ced-3, ced-4, ced-9.

Картина апоптоза у животных – переход фосфатидилсерина из внутреннего монослоя цитоплазматической мембраны в наружный, уменьшение объема клетки, сморщивание цитоплазматической мембраны, конденсация ядра (кариопикноз), распад ядра на части, фрагментация клетки на мембране везикулы, с внутриклеточным содержанием (апоптозные тельца), которые затем фагоцитируются макрофагами и клетками-соседями. Такая участь постигает клетку, когда в ней происходит мутация, которая может привести к опухолевому росту, и она становится ненужной организму в процессе онтогенетического развития, – как, например, лимфоцита на заключительном этапе инфекционного процесса, когда его способность к выработке антител исчерпана.

Механизм развития апоптоза изучен за последние десятилетия довольно подробно, что позволяет раскрыть пути происходящего при этом явлении.

204

Основным принципиальным признаком, наблюдаемым при вступлении клетки в апоптоз, является энзиматический распад хроматина в ядре клетки. Эндонуклеазы начинают разрезать молекулу ДНК с образованием моно- и олигомеров. Действию нуклеаз подвергаются эухроматиновые и гетерохроматиновые участки ядра. На начальных этапах апоптоза благодаря полученному сигналу (природа которого пока неизвестна) происходит усиление процессов транскрипции и трансляции белков, формирующих в цитозоле нуклеазы. Под влиянием эндонуклеаз осуществляется конденсация хроматина, образование фрагментов ДНК, и, наконец, этот процесс заканчивается резорбцией хроматина (кариорексис и кариолизис).

Апоптоз – многоэтапный процесс. Первый этап – прием сигнала, предвестника гибели, в виде информации, поступающей к клетке извне или возникающей в недрах самой клетки. Сигнал воспринимается рецепторами и подвергается анализу. Далее он передается молекулам-посредникам (мессенджерам) различного порядка и в конечном итоге достигает ядра, где и происходит процесс самоубийства клетки путем активации летальных и (или) репрессии антилетальных генов.

В цикле разрушения ядра принимает участие каскад протеалитических ферментов – каспаз. Каспазы подразделяются на подсемейства:

- а) каспазы-1;
- б) каспазы-2;
- в) каспазы-3 (каспазы 3, 6, 10).

Сначала происходит активация прокаспаз с образованием каспаз, затем расщепление антиапоптозных белков семейства BCL-2. Подвергается протеолизу ингибитор ДНК-азы — ответственный за фрагментацию ДНК. В нормальных клетках апоптозная ДНК-аза CAD (caspase-activated D) образует неактивный комплекс с ингибитором CAD. При апоптозе ингибитор ICAD, с участием каспаз 3 или 7, свободная каспа-

за 7 инактивируются, и свободная САD вызывает межнуклеосомальные разрывы хроматина. Это приводит к образованию фрагментов ДНК с молекулярной массой, кратной молекулярной массе ДНК в нуклеосомных частицах — 180-200 пар нуклеотидов. Апоптоз может проявляться и без фрагментации ядра, путем конденсации хроматина. Наблюдается гидролиз белков ламинов, армирующих ядерную мембрану, что ведет к конденсации хроматина.

Апоптоз может наступить вследствие разрушения белков, участвующих в регуляции цитоскелета.

Наконец, инициирующим началом в развитии апоптоза может быть процесс инактивации и нарушения регуляции белков, участвующих в репарации ДНК, сплайсинге тРНК, репликации ДНК. В своей деятельности каспазы устремляются на полимеразу, которая обеспечивает репарацию ДНК.

Апоптоз сопровождается расщеплением полимеразы со стороны каспаз. Разрывы ДНК снижают NAD^+ , подавляют гликолиз и митохондриальное дыхание.

Митохондриальный путь апоптоза

Проникновение токсических продуктов в клетку становится причиной повреждения мембран митохондрий. Митохондрии располагают мощной защитой от активных форм кислорода. Поглощение O_2 цитохромоксидазой, которая передает ему четыре электрона, приводит к образованию безобидного продукта H_2O_2 . Если появляется избыток O_2 , то в митохондриях, в межмембранном пространстве, с внешней поверхности внутренней митохондриальной мембраны происходит реокисление O_2 в O_2 , под действием окисленного цитохрома O_2 в матриксе осуществляется глутатионпероксидазой, в результате чего образуются O_2 и O_2 . Если концентрация O_2 в мито-

хондриях продолжает нарастать, то во внутренней мембране митохондрий происходит окисление SH группы Cys-56, что приводит к образованию в мембране каналов, проницаемых для низкомолекулярных веществ (ППП), – пор, инициирующих переход через мембрану. Образование таких пор открывает путь для перехода К⁺ и Cl⁻ в матрикс митохондрий. Вода поступает в матрикс, стремясь разбавить белковый раствор, вызывая его набухание. Внешняя мембрана митохондрий не выдерживает давления, поскольку ее площадь меньше площади внутренней мембраны, и содержимое митохондрий выплескивается в цитозоль. Вместе с этим содержимым в цитозоле оказывается большое количество цитохрома С, который становится индуктором апоптоза.

Апоптоз клетки может наступать вследствие контакта лейкоцитов (макрофагов), NK-лимфоцитов с клеточной мембраной. Выделяемый ими TNFα-фактор связывается с рецептором плазматической мембраны клетки-мишени, способствуя выделению в сторону клетки белка перфорина и гранзима. Перфорин проделывает отверстие во внешней мембране клетки, через которое во внутрь ее проникают гранзимы – факторы, индуцирующие апоптоз.

Таким образом, в случае нарушения метаболизма в организме вступить в апоптоз клетка может различными путями. Можно согласиться, что продолжительность жизни клеток обусловлена числом митозов, которые клетка запрограммированно способна совершить в данной ткани.

Путь, опосредованный физиологическими индукторами, действие которых реализуется через клеточные рецепторы, специально предназначенные для включения программы апоптоза.

Рецептор, обозначаемый Fas, взаимодействуя с соответствующим лигандом (FASL), трансмембранным белком Т-киллером, активизируется и запускает программу смерти, инфицированной вирусом.

Тем же путем, при взаимодействии с лигандом FASL, на поверхности TH-1-лимфоцитов или с антителом к FAS-рецептору погибают ставшие ненужными выздоровевшему организму B-лимфоциты, продуценты антител, несущие FAS-рецептор. FAS-лиганд относится к многочисленному семейству фактора некроза опухолей TNF. Кроме FasL и TNF α , включается и TNF β (лимфотоксин). Fas — член семейства рецепторов TNF. Все они представлены трансмембранными белками, которые внеклеточными участками взаимодействуют с лигандами-индукторами.

Взаимодействие рецептора и лиганда приводит к образованию кластеров рецепторных молекул и связыванию их внутриклеточных участков с адапторами. Адаптор, связавшись с рецептором, вступает во взаимодействие с эффекторами, пока еще неактивными предшественниками протеаз из семейства каспаз первого эшелона.

Взаимодействие адаптера с рецептором и эффектором осуществляется через белок — белковые взаимодействия DD (cleath domain), DED (death-effector domain, домен эффектора смерти) и CARD (домен активации каспазы). Каспазы могут блокироваться в клетке. Наиболее изучено блокирующее действие на каспазу-3 белка BCL-2. Если антикаспазные действия неэффективны, запускается каскад протеолитических ферментов, осуществляющих апоптоз.

ПАРАНЕКРОЗ КЛЕТОК. НЕКРОЗ

Наряду с запрограммированной смертью, клетки могут быть преждевременно подвергнуты насильственному воздействию: облучению, травме, химическому отравлению и т.д. В таких случаях имеются два варианта: интенсивность внешнего воздействия не столь губительна, чтобы вызвать коагуляцию белковых молекул, глубокое изменение метаболизма и гибель ядра. Тогда клетка, проведя некоторое время в состоянии, близком к смерти (паранекроз), восстанавливает свои жизненные процессы и продолжает функционировать.

Явление паранекротического состояния описано Д.Н. Насоновым и А.Я. Александровым (1937). Используя нейтральные красители – метиленовый синий или нейтральный красный, они отметили, что если клетка при воздействии повреждающих факторов собирает нейтральный краситель в цитозоле в гранулы, которые через некоторое время обесцвечиваются ферментами клетки, то паранекроз закончился благополучно для клетки. Если через некоторое время цитоплазма и ядро окажутся диффузно окрашенными – паранекроз переходит в стадию гибели клетки (некроз). Клетка в состоянии некроза приобретает признаки дезинтеграции цитозоля, пикноза или кариорексии ядра, полной гибели. Изменения клетки под действием патологических факторов могут иметь различный характер:

1. Аллергические реакции, при которых наблюдаются цитолитические реакции сенсибилизированных Т-лимфоцитов (антителонезави-

симый Т-клеточный цитоз). Эти реакции участвуют в развитии вирусного гепатита, противоопухолевого и трансплантационного иммунитета.

- 2. Нарушение нервной регуляции органов, приводящее к глубоким трофическим изменениям в клетках. Морфолог может наблюдать особенности обменных процессов в клетках различных органов не только в виде химических реакций, выявляющих содержание тех или иных веществ в цитоплазме, но и в форме происходящих при этом тонких изменений: обновление ультраструктур, интенсивность их смены, напряженность молекулярных обменных процессов. Таким образом, нарушение нервной регуляции органа позволяет наблюдать изменения метаболизма, возникающие при этом в клеточных структурах.
- 3. Очень часто причиной дистрофических и некротических изменений в тканях и клетках является интоксикация, вызванная различными веществами: химическими; веществами, поступающими извне или в виде вредных факторов; образующимися в организме при различных болезнях (инфекционных, эндокринных, онкологических и др.).

Хроническая интоксикация сопровождается повреждением клеток внутренних органов и проявлением дистрофических, атрофических и некротических изменений.

4. Генетические нарушения. Значительная часть генетических проявлений сильно влияет на функциональное и морфологическое состояние клеток в том или ином органе, если его коснулись процессы мутации. В этих случаях обнаруживаются такие явления, как срыв ионного транспорта через клеточную мембрану, отсутствие рецептора, нарушение внутриклеточной деградации биологических соединений, накопление промежуточных, вредных для клетки метаболитов. Рано

или поздно это приводит к проявлению дистрофических или атрофических изменений.

5. Травматический процесс. При травматических тяжелых процессах в клетках возникают дистрофически-некротические изменения ультраструктур — до полного уничтожения права на дальнейшее их существование.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Вальсон Э.В. Клетка. – М:. Биомедгиз, 1936. – 563 с.

Панин Л.Е., Маянская Н.Н. Лизосомы: роль в адаптации и восстановлении. – Новосибирск: Наука, 1987. – 196 с.

Поликар А., Бо Ш. Субмикроскопические структуры клеток и тканей в норме и патологии. – М.: Медгиз, 1962. – 465 с.

Фаллер М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. 2006. – М:. Бином-Пресс. – 255 с.

Шапот В.С. Структурные белки клетки // Вестник Ленинградского ун-та. – 1949. – N 7. – 35 с.

Шапот В.С. Биохимия нуклеиновых кислот в организме // Успехи биол. химии. -1950. - Т. 1. - 115 с.

Энгельгардт В. Фосфорная кислота и функция клетки. – М.: Изд. АН СССР, сер. биол. – 1945. – № 2. – 182 с.

Altmann W. Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. – Leipzig, 1890.

Aristoteles. Ueber Entstehen und Vergehen / пер. Прандтля. – Leipzig, 1857.

Aristoteles. Tierkunde / текст и нем. перевод Аубера и Виммера). – Lepzig, 1868. – Р. 1-2.

Boveri Th. Die Entwicklung von Ascaris megalocephala mit besonderer Rucksicht auf die Kernverhaltnisse. – Festschr. f.c. von Kupffer, 1898.

Butschli O. Untersuchungen uber mikroskopische Schaume und das Protoplasma. – Leipzig, 1898.

Crick F.H.C. The genetic code // III Sci Amer. – 1966. – No 215(4). – P. 55-62.

De Duve C. From cytases to lysosomes // Fed. Proc. – 1964. – N 23. – P. 1045-1049.

De Graaf. Regnier Tractates de virorum organs generationi inservientilus. – Leiden, 1668.

Golgi C. Di un metodo per la facile pronto dimostrazione dell'apparato reticolare interne dell cellule nervosa.

Grew Nehemia. The anatomy of vegetables etret. - L., 1672.

Harvei (Guilielmi). Exercitationes de generatione animalium. – Amsterdam, 1651.

Hook Robert. Micrographia or some physiological descriptione of minute bodies made by magnifying glasse. – L., 1667.

Kornberg H.L. Tricarboxylie acid cycles. Bioessays. T. 7. – 1987. – P. 236-238.

Kornberg A. DNA replication. – San Francisco: Freeman, 1980.

Krebs H.A. The history of the tricarboxylic acid cycle // Perspect Biol. Med. – 1970. V. 14. – P. 154-170.

Lehninger A.L. Bioenergetics. – N.Y., 1965.

Lehninger A. Biochemistry. Worth. – N.Y., 1975.

Nasonoff D.N. Die physiologische Bedeutung des Goldi-Apparates im Lichte der Vitalfarlungsmethode // Ztschr. Zellforsch. u. mikrosk. Anat. $-1926.-V.\ 3.-113\ p.$

Nirenberg N.W., Mattaei I.H. The dependence of cell free protein synthesis in E. coli on naturally occurring or synthetic polyribonucleotides // Proe. Nat. Acad. Sci., USA. – 1961. – V. 47. – P. 1588-1602.

Novikoff A. Mitochondria in the cell. – Vol. 2. – 299 p.

Oken. Lehrbuch der Naturphilosophie Zweite Auflage, 1831.

Palade G.E. The fine structure of mitochondria # Anat. Rec. - 1952. - V. 114.-427 p.

Palade G.E., Porter K. The endoplasmic reticulum of cells in situ // Anatom. Rec. -1952. - V. 112. -370 p.

Palade G.E. The ergastoplasm $/\!/$ J. Exp. Med. - 1953. - V. 98. - 607 p.

Pollicard A., Bessi M. Sur l'espace perinucleaire // Exptl. Cell Research. – 1956. – Vol. 11. – P. 490-492.

Purkinie. Symbolae ad oviavium hestoriam ante incubationem. – Lipsiae, 1830.

Racker E. The membrane of the mitochondrion // Scientific American. $-1968. - V.\ 218. - N_{\odot}\ 2. - P.\ 32-39.$

Schleiden. Grundzuge der wissenschaftlichen Botanik. – Leipzig, 1842.

Schleiden. Geschichte der Botanik. – Leipzig, 1859.

Schleiden. Beitragezur Phytogenesis Arch. Fur Anatomic. Physiologie und wiss, Medicin, 1838.

Schwann. Mikroskopische Untersuchungen uber die Uebereinstimmung in der Structur und dem Wachastum der Tiere und Pflanzen. – Berlin, 1839.

Steinert M. The ultrastructure of mitochondria // Proc. R. Soc. – 1969. – V. 173. – P. 63-70.

Stoeckenius W. Morphological observations on mitochondria and related structures // Ann. N.Y. Ac. Sc. – 1966. – V. 137. – 641 p.

Syostrand F.S. Electron microscopy of cell and tissues # In Oster G et Pollister A. -1956. - V. 3. -241 p.

Szent G. Von Nagyrapolt Albert. On oxidation, fermentation, vitamins, health and disease. – Baltimor, 1939.

Virchow. Goethe als Naturforscher. – Berlin, 1851.

Virchow. Die Zellularpathologie in ihrer Begrundung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. – Berlin, 1858.

Virchow. Vier Reden uber Leben und Kranksein. – Berlin, 1862.

Watson I.D., Crick F.H.C. Genetic implications of the structure of deoxyribonucleic acid. // Nature. – 1953. – V. 171. – P. 964-967.

Weiss I.M. The ergastoplasm $/\!/$ I. Exp. Med. - 1953. - Vol. 98. - 607 p.

Wilson E.B. The cell in development and inheritance, ist and 2nd. Editions, Macmillan. – N.Y., 1909.

Wolff C.F. Theories generations. – Halae, 1759.

Михаил Тимофеевич Луценко,

академик РАМН, д-р мед. наук

КИЛОИОИ ВИДОИ В ИЗИРИЕНИЕ

Руководство



Изд-во СО РАМН.

Сверстано редакционной службой ДНЦ ФПД СО РАМН. Формат $64\times80/16$. Усл. печ. л. 12,56. Тираж 1000. Заказ ____. Подписано к печати 24.06.11.