

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

ЗАГАЛЬНА ЦИТОЛОГІЯ І ГІСТОЛОГІЯ

ПІДРУЧНИК

*Рекомендовано Міністерством освіти і науки України
як підручник для студентів біологічних спеціальностей
вищих навчальних закладів*



УДК 576.3(075.8)
ББК 28.05я73
З 14

Рецензенти:

д-р мед. наук, проф. О. М. Грабовий,
д-р біол. наук, проф. Т. Ю. Квітницька-Рижова,
д-р вет. наук, проф. В. Т. Хомич

*Затверджено Вченою радою
Київського національного університету імені Тараса Шевченка
5 березня 2007 року*

Авторський колектив: М. Е. Держинський (розд. 1, 2, 5, 7, 8, 18), Н. В. Скрипник (розд. 1, 3, 13, 14, 15, 17), Г. В. Островська (розд. 6, 19), С. М. Гарматіна (розд. 11, 12, 15, 16), Л. М. Пазюк (розд. 3, 17, 20), Н. О. Бузинська (розд. 10, 18), І. М. Варенюк (розд. 4, 5, 13, 18, 19), А. С. Пустовалов (розд. 2, 7, 8, 9, 17), О. К. Вороніна (розд. 10, 11, 15, 20).

З 14 Загальна цитологія і гістологія : підручник / М. Е. Держинський, Н. В. Скрипник, Г. В. Островська та ін. ; за ред. М. Е. Держинського ; упорядкування Н. В. Скрипник – К.: Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет", 2010. – 575 с.

ISBN 978-966-439-159-4

Системно викладено основи сучасної цитології і гістології з елементами ембріології. Проаналізовано нинішні уявлення щодо еволюції клітинної форми життя, основні етапи розвитку методів дослідження клітини й тканин. Наведено структурно-функціональний аналіз поверхневого апарату клітини та його участі в міжклітинній сигналізації й адгезії. Із сучасних позицій молекулярної біології висвітлено принципи структурно-функціональної організації цитозолю, клітинного ядра, органел. Подано системний аналіз основних закономірностей онтогенезу. З урахуванням гістофізіологічних підходів розглянуто особливості будови, розвитку й життєдіяльності тканин тваринного організму. Висвітлено закономірності змін у будові та функціях ультраклітинних структур, клітин і тканин із розвитком певних патологій. Наведено теоретичні та практичні аспекти застосування основних цитологічних і гістологічних прийомів, що ввійшли у практику біологів і патологів.

Для студентів біологічних факультетів вищих навчальних закладів.

**УДК 576.3(075.8)
ББК 28.05я73**

**Гриф надано Міністерством освіти і науки України
(лист 14/18.Г-2112 від 29.11.07)**

ISBN 978-966-439-159-4

©Держинський М. Е., Скрипник Н. В., Островська Г. В. та ін., 2010
© Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
ВПП "Київський університет", 2010

ЗМІСТ

ВСТУП	7	
Розділ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕВОЛЮЦІЮ КЛІТИНИ		
(<i>Н.В. Скрипник, М.Е. Дзержинський</i>)	9	
1.1. Від молекул до першої клітини.....	9	
1.2. Формування зовнішньої мембрани як ключовий момент в еволюції клітинних форм.....	15	
1.3. Від клітини прокаріотичної до еукаріотичної	19	
1.4. Загальні принципи компартменталізації еукаріотичної клітини	23	
1.5. Еволюційне походження мембранних органел.....	25	
Запитання й завдання для самоперевірки.....	30	
Розділ 2. МЕТОДИ ВИВЧЕННЯ КЛІТИН		
(<i>А.С. Пустовалов, М.Е. Дзержинський</i>).....	31	
2.1. З історії вивчення клітин	31	
2.2. Мікроскопічні методи дослідження клітин.....	44	
2.3. Методи підготовки матеріалу для цитологічних досліджень і методи дослідження клітини	53	
Запитання й завдання для самоперевірки.....	61	
Розділ 3. СТРУКТУРА Й ФУНКЦІЇ БІОЛОГІЧНИХ МЕМБРАН		
(<i>Н.В. Скрипник, А.М. Пазюк</i>)	63	
3.1. Хімічний склад і загальні принципи організації біологічних мембран.....	65	
3.2. Принципи структурно-функціональної організації плазматичної мембрани еукаріотичної клітини	75	
3.3. Мембранний транспорт.....	77	
3.4. Патологія плазматичної мембрани	95	
Запитання й завдання для самоперевірки.....	98	
Розділ 4. ЦИТОЗОЛЬ (<i>І.М. Варенюк</i>).....		99
4.1. Хімічний склад і головні функції цитозолю.....	99	
4.2. Включення	103	
Запитання й завдання для самоперевірки.....	110	

Розділ 5. ЦИТОСКЕЛЕТ (І.М. Варенюк, М.Е. Держинський)	111
5.1. Мікрофіламенти	111
5.2. Мікротрубочки	119
5.3. Проміжні філаменти.....	127
5.4. Взаємодії елементів цитоскелета.....	128
5.5. Патологія цитоскелета.....	130
Запитання й завдання для самоперевірки.....	132
Розділ 6. ЯДРО (Г.В. Островська)	133
6.1. Принципи структурно-функціональної організації еукаріотичного ядра.....	134
6.2. Молекулярна організація спадкового апарату	144
6.3. Хроматин і хромосоми	156
6.4. Ядерце	166
6.5. Патологія ядра.....	172
Запитання й завдання для самоперевірки.....	176
Розділ 7. БІОСИНТЕЗ БІЛКА (А.С. Пустовалов, М.Е. Держинський).....	179
Запитання й завдання для самоперевірки.....	188
Розділ 8. ВАКУОЛЯРНА СИСТЕМА (А.С. Пустовалов, М.Е. Держинський).....	189
8.1. Ендоплазматична сітка	189
8.2. Апарат Гольджі.....	202
8.3. Лізосоми	209
Запитання й завдання для самоперевірки.....	216
Розділ 9. ПЕРОКСИСОМИ (А.С. Пустовалов)	219
9.1. Структура й функції пероксисом	219
9.2. Біогенез пероксисом.....	221
9.3. Зміни пероксисом при патології.....	223
Запитання й завдання для самоперевірки.....	224
Розділ 10. СИСТЕМИ ЕНЕРГОЗАБЕЗПЕЧЕННЯ КЛІТИН (О.К. Вороніна, Н.О. Бузинська).....	225
10.1. Мітохондрії	226
10.2. Пластиди	241
Запитання й завдання для самоперевірки.....	247

Розділ 11. ВІДТВОРЕННЯ КЛІТИН. КЛІТИННИЙ ЦИКЛ

(С.М. Гарматіна, О.К. Вороніна).....	249
11.1. Поділ клітин. Мітоз	253
11.2. Регуляція клітинного циклу	266
11.3. Патологія мітозу	269
11.4. Реакція клітин на зовнішні впливи	270
11.5. Онкогенез	273
11.6. Загибель клітин	278
Запитання й завдання для самоперевірки.....	281

Розділ 12. ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ І РЕАКТИВНІ ЗМІНИ КЛІТИН

(С.М. Гарматіна).....	283
Запитання й завдання для самоперевірки.....	286

Розділ 13. ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ МІЖКЛІТИННИХ ВЗАЄМОДІЙ

(Н.В. Скрипник, О.К. Вороніна).....	287
13.1. Загальна структурно-функціональна характеристика позаклітинного матриксу.....	288
13.2. Упізнання та адгезія клітин.....	291
13.3. Міжклітинні контакти	295
Запитання й завдання для самоперевірки.....	311

Розділ 14. ІНФОРМАЦІЙНІ МІЖКЛІТИННІ ВЗАЄМОДІЇ

(Н.В. Скрипник).....	312
14.1. Типи надходження сигнальних молекул до клітин	313
14.2. Клітинні рецептори та їхня участь у процесах міжклітинної сигналізації	316
Запитання й завдання для самоперевірки.....	326

Розділ 15. ОСНОВИ БІОЛОГІЇ ІНДИВІДУАЛЬНОГО РОЗВИТКУ

(С.М. Гарматіна, Н.В. Скрипник, О.К. Вороніна).....	327
15.1. Основи гаметогенезу	328
15.2. Овогенез	336
15.3. Сперматогенез.....	340
15.4. Морфофізіологія статевих клітин	344
15.5. Загальна характеристика розвитку хребетних	349
15.6. Утворення зародкових листків і ембріональних зачатків тканин в ембріогенезі деяких хребетних	360
15.7. Провізорні органи зародка.....	368
Запитання для самоперевірки	371

Розділ 16. ВЧЕННЯ ПРО ТКАННИНИ (С.М. Гарматіна)	373
Розділ 17. ЕПІТЕЛІАЛЬНА ТКАННИНА	
(Л.М. Пазюк, Н.В. Скрипник, А.С. Пустовалов)	377
17.1. Покривний епітелій	382
17.2. Залозистий епітелій	395
Запитання для самоперевірки	408
Розділ 18. ТКАННИНИ ВНУТРІШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА	
(Н.О. Бузинська, І.М. Варенюк, М.Е. Дзержинський)	409
18.1. Сполучні тканини	409
18.2. Скелетні тканини	444
18.3. Кров	476
Запитання для самоперевірки	495
Розділ 19. М'ЯЗОВА ТКАННИНА	
(І.М. Варенюк, Г.В. Островська)	497
19.1. Непосмугована (гладенька) м'язова тканина	498
19.2. Посмугована скелетна м'язова тканина	501
19.3. Посмугована серцева м'язова тканина	509
Запитання для самоперевірки	512
Розділ 20. НЕРВОВА ТКАННИНА (Л.М. Пазюк, О.К. Вороніна)	513
20.1. Основи структурно-функціональної організації нейронів	514
20.2. Нейроглія	527
20.3. Нервові волокна	531
Запитання для самоперевірки	535
ПРИКЛАДИ ТЕСТОВИХ ЗАПИТАНЬ	536
Загальна цитологія	536
Біологія індивідуального розвитку	538
Гістологія	538
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	540
Основна	540
Додаткова	540
ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЖЧИК	542
ІМЕННИЙ ПОКАЖЧИК	568

ВСТУП

Клітинна форма організації живого, виникнув свого часу, стала основою всього подальшого розвитку органічного світу. Еволюція бактерій, найпростіших, синьозелених водоростей, інших організмів цілком відбувалась за рахунок структурних, функціональних і біохімічних перебудов клітини. У ході цієї еволюції виникли надзвичайно різноманітні клітинні форми, однак у цілому будова клітини принципових змін не зазнала.

Виникнення багатоклітинності різко поширило можливості прогресивної еволюції органічних форм. Центр еволюційного тяжіння перемістився з рівня клітинного на рівні вищого порядку – тканинний, організмний і популяційний, проте зміни клітинної структури не втратили при цьому свого еволюційного значення. Так, у тканинних клітинах у ході еволюції закріплюються особливості, корисні для індивіда й виду в цілому: клітина стає підпорядкованою частиною цілісного організму. З розвитком організму структура та функції клітин зазнають найрізноманітніших змін, зумовлених потребами цілісного організму (навіть якщо при цьому клітині завдається "індивідуальна шкода"). Наприклад, функціонування деяких секреторних клітин пов'язано з їхньою загибеллю, нервових – із втратою здатності до розмноження тощо.

Значення клітини як елементарної структурної та функціональної одиниці живого, як центру біохімічних реакцій, що відбуваються в організмі, та як носія матеріальної основи спадковості робить цитологію однією з найважливіших загальнобіологічних дисциплін.

Прогрес у будь-якій галузі науки суттєво змінює її проблематику, ставить перед нею нові завдання. Успіхи у вивченні клітини різко розширили коло питань, на вирішення яких направлені зусилля сучасних цитологів. Увагу науковців прикуто й до таких сфер, як ультратонка будова клітини й клітинних органел і регуляція фізіологічної та біохімічної активності клітин. Величезний інтерес викликають проблеми, пов'язані з механізмами міжклітинної комунікації та з базовими принципами регуляції клітинної спадковості. Практичного значення, недооцінити яке неможливо, набувають питання патогенезу на рівні клітини.

Як зазначалося, у ході еволюції при формуванні багатоклітинних організмів окремі клітини втрачали риси, необхідні для індивідуального виживання, і набували навичок "соціального існування", особли-

востей, які робили їх частиною цілісного організму. При цьому поступово утворювалися їхні різні морфофункціональні типи, що об'єднувалися у тканини, органи й системи органів із різними функціями. Але клітини при цьому залишалися провідними елементами тканинної системи, формуючи різноманітні клітинні похідні (у тому числі й міжклітинну речовину).

Властивості будь-якої тканини несуть відбиток її попередньої історії формування як у філогенезі, так і в онтогенезі. У ході історичного розвитку тваринного світу здійснювалось поступове закріплення властивостей окремих тканин, можливості їхніх взаємних перетворень обмежувались, проте кількість тканин поступово збільшувалася відповідно до їхньої зростаючої спеціалізації.

Мікроскопічну та субмікроскопічну будову, розвиток і життєдіяльність тканин багатоклітинних організмів вивчає гістологія – наука, нерозривно пов'язана з цитологією.

Сучасна гістологія розглядає широке коло як фундаментальних наукових, так і практичних прикладних завдань. Це й закономірності розвитку та диференціювання клітин і тканин, механізми адаптації на клітинному та тканинному рівнях, проблеми регенерації тканин і органів тощо. Досягнення патогістології широко використовуються в медицині, зокрема діагностиці, дозволяючи зрозуміти механізми розвитку хвороб і запропонувати способи їхнього лікування. При цьому вивчення будови різних структурних елементів тканин і органів проводиться з урахуванням функцій, що ними виконуються, використовується так званий гістофізіологічний підхід.

Слід ще звернути увагу на один надзвичайно важливий момент. Аналіз структур цитологічного або гістологічного рівня організації, що стають об'єктом дослідження, має проводитися з урахуванням особливостей онтогенезу як усього організму в цілому, так і окремих його підсистем. Це й зумовлює необхідність включення до базового курсу цитології та гістології основ біології індивідуального розвитку.

Пропонований навчальний посібник містить необхідні відомості як для отримання фундаментальних теоретичних знань із цитології, ембріології та гістології, так і для засвоєння основних сучасних методичних прийомів за цими трьома біологічними напрямками. Ураховуючи величезний науково-теоретичний і практичний спадок сучасної цитології та гістології, а також нинішні високі темпи розвитку біології клітини, автори підручника намагалися викласти базові основи сучасної цитології, гістології та біології індивідуального розвитку від класичних положень до найновіших досягнень і перспектив.

Розділ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕВОЛЮЦІЮ КЛІТИНИ

Еволюційна теорія є центральним принципом біології, який дозволяє зрозуміти величезне різноманіття органічного світу. Сучасна наука вважає, що в основі еволюції лежать два головні процеси. Це, по-перше, випадкові зміни генетичної інформації, які передаються від організму його нащадкам, по-друге – відбір генетичної інформації, що сприяє виживанню та розмноженню своїх носіїв. Безумовно, в еволюційному підході є своя небезпека: недостатність реального знання компенсується теоретичними припущеннями, деталі яких можуть бути помилковими, адже історія залишила дослідникам предкові форми організмів лише у вигляді викопних решток. Разом з тим, можна стверджувати, що кожний сучасний організм містить інформацію про ознаки живих організмів у минулому. Можна вважати, що біологічні молекули, які існують нині, дозволяють судити про еволюційний шлях, демонструючи фундаментальну подібність між найбільш далекими живими організмами та виявляючи певні відмінності між ними.

1.1. Від молекул до першої клітини

Умови, які існували на Землі в перший мільярд років її історії, усе ще є предметом суперечок. Але очевидною є практично повна відсутність кисню, а отже, і озонового шару атмосфери, що поглинає нині жорстке ультрафіолетове випромінювання. У цих умовах і виникли, як вважають, прості органічні молекули. Лабораторні експерименти підтвердили можливість такого процесу. Так, при нагріванні води в герметичній посудині, що містила CO_2 , CH_4 , NH_3 та H_2 , при пропусканні електричного розряду та застосуванні ультрафіолетового опромінення

було отримано ряд малих органічних молекул, таких як формальдегід, гліцин, оцтова, мурашина, молочна, синильна й аспарагінова кислоти, аланін, саркозин, сечовина.

Слід підкреслити, що серед утворених продуктів є деякі сполуки, такі як ціанистий водень (HCN) і формальдегід (HCHO), що легко вступають у наступні реакції у водному розчині. Проте найважливішим є те, що в експерименті вдалося отримати чотири основні класи внутрішньоклітинних малих молекул: амінокислоти, нуклеотиди, цукри й жирні кислоти, які, до того ж, утворюються досить легко.

Структурно-функціональні дослідження простих органічних молекул показали, що амінокислоти та нуклеотиди здатні, крім того, асоціюватися з утворенням великих полімерів. Дві амінокислоти можуть з'єднуватися пептидним зв'язком, а два нуклеотиди – фосфодієфірним. Послідовне повторення цієї реакції веде до утворення лінійних полімерів, поліпептидів і полінуклеотидів відповідно.

Здатність до утворення складних композицій із атомів стало важливою особливістю біогенної форми локалізації хімічних елементів у природі. Сьогодні практично не викликає сумніву, що біогенезу передувала хімічна еволюція, спрямована на стабілізацію таких молекулярних структур. Стійкість їхнього кінцевого стану зумовлюється енергетично найбільш "корисною" орієнтацією молекул. У випадку, коли просторове розташування молекул не є термодинамічно оптимальним або енергія зовнішнього середовища перевищує силу зв'язків між елементами структури, то значення її ентропії як міри невідповідності зростає і вона стає нестійкою. А це означає, що будь яка відкрита система, не ізольована від зовнішнього середовища, може стабілізуватися або в разі надходження вільної енергії ззовні, або при збільшенні ступеня організації та рівня структурної впорядкованості всієї системи. Саме ці механізми й лягли в основу функціонування біологічних структур, зумовили пристосувальні можливості живої системи.

Перші стабільні, структурно впорядковані молекулярні комплекси в добіологічних умовах, як вважають, могли утворитися декількома шляхами: при розігріві сухих органічних сполук або в результаті каталітичного ефекту високих концентрацій неорганічних поліфосфатів. У разі штучного відтворення подібної реакції виникають полімери різної довжини з випадковою послідовністю, в яких наявність даної амінокислоти чи нуклеотиду в кожному положенні визначається випадково. Але якщо полімер уже утворився, він здатний впливати на утворення інших полімерів.

Беручи до уваги унікальні властивості нуклеотидів і разом із тим їхню універсальність, можна припустити, що саме вони стали тією вдалою хімічною конструкцією, яка забезпечила перехід хімічної еволюції в біологічну. З погляду еволюції нуклеотиди виявилися поліфункціональними сполуками. Не кажучи вже про ДНК і РНК, згадаємо, що пурини з незначними модифікаціями нині представлені у вигляді макроергів (основного джерела вільної енергії – АТФ) та універсальних регуляторів біохімічних процесів (у вигляді циклічних нуклеотидів – цАМФ, цГМФ). Аденін у вигляді нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФ⁺), флавінаденіндинуклеотиду (ФАД) і коферменту А (КоА) входить до складу ключових ферментів, залучених до механізмів енергозабезпечення метаболічних реакцій.

Більш того, саме полінуклеотиди демонструють специфічні властивості, притаманні лише живим структурам, а саме матричне самовідтворення на основі інформації про особливості власної будови: полінуклеотиди можуть служити матрицею в реакції полімеризації і, таким чином, зумовлювати послідовність нуклеотидів у нових полінуклеотидах. Подібні матричні властивості базуються на специфічному, так званому комплементарному зв'язуванні полінуклеотидів Ц (цитозин) – Г (гуанін), А (аденін) – Т (тимін). Специфічне спарювання комплементарних нуклеотидів зіграло, як вважають сьогодні, вирішальну роль у виникненні життя. Так, при копіюванні полінуклеотиду, подібного до РНК, на першій стадії інформація, що міститься у вихідному ланцюзі, зберігається в новоутворених комплементарних ланцюгах. На другому етапі копіювання з використанням їх як матриці відновлює вихідну послідовність.

Прості й ефективні механізми комплементарного матричного копіювання є основними у процесах перенесення інформації в біологічних системах. Генетична інформація кожної клітини нині закодована в послідовності основ її полінуклеотидів і передається як спадщина завдяки комплементарному спарюванню основ.

Проте в будь-якому процесі копіювання можливі помилки й розмноження неточної копії оригіналу. А отже, у результаті численних циклів реплікації формується послідовність нуклеотидів, що суттєво відрізняється від вихідної – так формується різноманіття молекул. У випадку РНК відмінності, що виникали, спричинювали ще й функціональну дивергенцію молекул, адже РНК має хімічну індивідуальність, що впливає на її поведінку. Конкретна послідовність нуклеотидів зумовлює властивості молекули, особливо її конформацію в розчині. А тривимір-на упаковка полінуклеотиду впливає на його стабільність і здатність реплікуватися. У результаті молекули реплікативної суміші матимуть різну здатність до розмноження.

Зрозуміти закономірності хімічної еволюції молекулярних комплексів, а також їхню можливу роль у процесі виникнення та еволюційного вдосконалення органічної форми життя вдалося лише на основі детального аналізу їхніх біохімічних властивостей. Так, історія вивчення нуклеїнових кислот почалася в середині XIX ст. З ім'ям Ф. Мішера пов'язують відкриття в 1869 р. нуклеїнових ("ядерних") кислот, хоча сам термін з'явився пізніше – у 1889 р. А. Кьоссель у 1891 р., провівши гідроліз нуклеїнових кислот, установив, що вони складаються із залишку цукру, фосфорної кислоти та пуринових і піримідинових азотистих основ. Залежно від природи цукру, він поділив нуклеїнові кислоти на два типи: рибонуклеїнові (РНК) і дезоксирибонуклеїнові (ДНК). Було встановлено, що первинною структурою нуклеїнових кислот є ланцюг нуклеотидів, зв'язаних ковалентним 5'-3'-фосфодієфірним зв'язком. Полімерну ж природу цих кислот виявлено лише в 30-х рр. XX ст. Було встановлено, що їхня вторинна структура утворюється завдяки водневим зв'язкам між комплементарними основами.

Сама по собі вторинна структура нуклеїнових кислот нестійка, однак вона відіграє значну роль у просторовій організації макромолекул, що є особливо важливим, ураховуючи той факт, що їхня третинна структура жорстко визначена. Наприклад, деякі ділянки молекул РНК (на частку яких від загальної маси нуклеїнових кислот у організмі хребетних припадає 5–10 %) містять комплементарні послідовності, здатні взаємодіяти з утворенням водневих зв'язків, що зумовлює формування "шпильок" – специфічних петель на одноланцюговій молекулі РНК, утворення яких стабілізує просторову структуру молекули.

Серед полімерних РНК найхарактернішу просторову структуру має т-РНК (транспортна РНК, крім якої виділяють ще два види: інформаційну, або матричну РНК, і рибосомальну РНК), первинну структуру якої в 1965 р. установив Р. Холлі. Він же запропонував і модель її вторинної структури – "листок конюшини". Пізніше зусиллями дослідницьких груп А. Річа й А. Клута було встановлено третинну структуру т-РНК. З'ясувалось, що "листок конюшини" у просторі згинається, нагадуючи латинську літеру L. Подальшими лабораторними дослідженнями функціональних особливостей РНК було показано, що система її молекул у процесі штучного копіювання підлягає певному природному добору, за якого, залежно від конкретних умов, починає переважати та чи інша послідовність.

Отже, молекула РНК має дві важливі властивості: закодована в її нуклеотидній послідовності інформація передається в процесі реплікації, а унікальна просторова структура зумовлює характер взаємо-

дії з іншими молекулами та реакцію на зовнішні умови. Обидві ці властивості – інформаційна та функціональна – є необхідними передумовами еволюційного процесу. Нуклеотидна послідовність молекули РНК аналогічна спадковій інформації, або генотипу організму, а просторова упаковка фенотипу – сукупності ознак організму, які підлягають дії природного добору.

Відомо, що природний добір залежить від умов довкілля. Для молекули РНК, яка реплікується, критичним компонентом середовища є набір інших молекул РНК у ньому. Крім того, що ці молекули є матрицями у процесі власної реплікації, вони можуть каталізувати руйнування та утворення ковалентних зв'язків, у тому числі й зв'язків між нуклеотидами. Деякі спеціалізовані молекули РНК здатні каталізувати зміни в інших її молекулах, розрізаючи нуклеотидну послідовність у певній точці, інші типи молекул РНК здатні вирізати частину своєї власної нуклеотидної послідовності та з'єднувати відрізані кінці (сплайсинг). Кожна реакція, що каталізується РНК, залежить від специфічного розташування атомів на поверхні каталітичної молекули РНК. Це приводить до того, що один або декілька нуклеотидів стають високоактивними.

Таким чином, досить імовірно, що 3,5–4 млрд років тому самореплікація молекул РНК започаткувала еволюційний процес. Системи з різним набором послідовностей нуклеотидів конкурували за запаси попередників, необхідних їм для побудування копій (аналогічно тому, як конкурують тепер організми за харчові ресурси). Успіх залежав від точності та швидкості копіювання, а також від стабільності копій.

Хоча структура полінуклеотидів добре пристосована для збереження й передачі (реплікації) інформації, каталітичні можливості молекул РНК явно обмежені для забезпечення всіх функцій сучасної клітини. Більша універсальність притаманна поліпептидам, котрі складаються з амінокислот із хімічно різноманітними бічними ланцюгами та здатні утворювати різні просторові форми, насичені реакційно активними ділянками. Властивості поліпептидів роблять їх ідеальними для виконання численних структурних і функціональних завдань. Навіть поліпептиди з випадковою послідовністю, які виникають за дії добіотичних синтетичних механізмів, очевидно, мали каталітичні властивості, направлені щонайменше на полегшення реплікації РНК. Полінуклеотиди, які сприяють синтезові корисних поліпептидів у своєму оточенні, мали отримати більшу перевагу в боротьбі за існування. Але яким чином полінуклеотиди могли здійснювати подібний контроль? Як інформація, закодована в їхній послідовності, може ви-

значати послідовність полімерів іншого типу? Ясно, що полінуклеотиди мають діяти як каталізатори для збирання відібраних амінокислот. У сучасних організмів узгоджена система молекул РНК направляє синтез поліпептидів, тобто синтез білка, однак цей процес відбувається за участю інших білків, синтезованих попередньо. Існує припущення, що молекули РНК на самому початку направляли перший синтез білка без допомоги інших білків, взаємодіючи між собою за принципом комплементарності (відповідності).

Сьогодні збирання нових білків у клітині відбувається за участю рибосом, які містять декілька молекул РНК і понад 50 різних типів білків. Але саме рибосомальній РНК належить роль головного каталізатора в ході синтезу білка: ензиматично компетентні ділянки рибосомальної РНК мають пептидилтрансферазну активність і здатні каталізувати реакції транспептидації (нарощування поліпептидного ланцюга амінокислот) у процесі трансляційного білкового синтезу. Більш того, транспептидація каталізується виключно рибосомальними структурами, а сама реакція проходить із зниженням вільної енергії, тобто каталітично активні центри РНК здатні й без факторів елонгації у вигляді специфічних білків-каталізаторів до повільної неензиматичної трансляції й навіть без додаткових ГТФ- чи АТФ-джерел енергії.

Досить імовірно, що РНК свого часу примітивним чином направляла первинний синтез білків. Однак для ефективнішого біосинтезу треба було створити набір "інструментів", вірогідно білків, для полегшення як самої реплікації, так і синтезу самих "інструментів".

Синтез специфічних білків "під управлінням РНК" вимагав створення певного коду, за допомогою якого полінуклеотидна послідовність зумовлювала б послідовність амінокислот білка. Цей генетичний код, вибраний швидше за все випадково, залишається практично однаковим у всіх живих організмів. Існує думка, що всі сучасні клітини є нащадками однієї примітивної лінії клітин, що зуміла "розробити" ефективний механізм синтезу білка.

Як тільки еволюція нуклеїнових кислот просунулась до кодування ферментів, що забезпечують їхнє власне відновлення, поширення реплікативної системи повинно було різко прискоритися.

1.2. Формування зовнішньої мембрани як ключовий момент в еволюції клітинних форм

Якщо розвиток еволюційних подій за наведеним сценарієм є досить прийнятним, то далеким від розуміння залишається питання, на якому етапі хімічної еволюції починається власне виникнення життя та яким міг бути механізм цього процесу. Так чи інакше, найвагомішим фактором виникнення життя стало забезпечення умов для перебігу "необхідних" реакцій, оскільки зрозуміло, що у відкритій системі можливості для сприятливих хімічних трансформацій часто відсутні у зв'язку з певними кінетичними й термодинамічними обмеженнями. В умовах необмеженого простору, де в добіологічних умовах, як припускають, відбувалася спонтанна полімеризація нуклеотидів чи амінокислот, стан новоутворених форм мав бути дуже нестійким. Причиною цього мало бути "намагання" зовнішнього середовища, найімовірніше його водної фази, досягти максимальної ентропії. Вирішити проблему створення оптимальних умов для біогенезу можна було шляхом досягнення повної молекулярної комплементарності системи, що посилювало енергію зв'язування в ній. Але для багатьох молекулярних структур, а особливо для полімерів пептидної та нуклеотидної природи, це виявилось неприйнятним, на заваді стали особливості просторової організації їхніх молекул, зумовлені слабкими водневими зв'язками. І природа "використала" іншу, можливо, єдину правильну альтернативу – створення "індивідуальних" умов для тривалого існування "потрібних" для біогенезу молекул, ізоляцію їх від агресивного довкілля.

Справді, білки, що синтезувалися під контролем певного типу РНК, не могли б полегшити репродукцію саме цих молекул РНК, якщо б не утримувалися поблизу них. Більш того, поки білки вільно дифундували б у популяції РНК-реплікантив, вони рівною мірою сприяли б розмноженню будь якого з конкуруючих видів РНК. Якщо виникла РНК, що кодує "поліпшений" тип ферменту, новий фермент не здатний був би вибірково забезпечити виживання саме цієї РНК. Добір молекул РНК за якістю білків, які вони кодують, не міг початися раніше, ніж з'явився замкнений об'єм (компартмент), що замкнув у собі білки, утворені молекулою РНК. Отже, ці білки стають доступні лише для РНК, що їх породила.

Викладене вище робить зрозумілим той факт, що однією з вирішальних подій, які зумовили формування першої клітини, було форму-

вання зовнішньої мембрани. І найважливіша роль в еволюції клітинних мембран належить, очевидно, класу амфipатичних молекул, які мають одну гідрофобну (нерозчинну у воді), а іншу гідрофільну (розчинну у воді) частини. Коли такі молекули потрапляють у воду, вони розташовуються так, що їхні гідрофобні частини тісно контактують одна з одною, а гідрофільні – з водою. Амфipатичні молекули здатні спонтанно агрегувати, утворюючи двошарові структури у вигляді замкнутих пухирців із водним вмістом, ізольованим від зовнішнього середовища.

За своєю просторовою організацією така замкнута сферична форма мембрани, основу якої становлять ліпіди, є термодинамічно вигідною порівняно з іншими можливими варіантами розташування молекул. Крім того, конформаційна специфіка бішарової ліпідної мембрани передбачає автономність щодо зовнішнього середовища й одночасно селективний і контрольований зв'язок із ним. Зрозуміло, що утворена вдала форма закріпилася в процесі еволюції та створила передумови для формування механізмів гомеостазу, які стали одним із головних принципів феномену життя. Усі нині існуючі клітини оточені плазматичною мембраною, що складається з таких амфipатичних молекул, переважно фосфоліпідів і білків.

Фосфоліпіди – одна із груп ліпідів, які є похідними жирних кислот, спиртів і альдегідів. Гідрофобні властивості сполук цієї групи (як і класу ліпідів у цілому) зумовлені здебільшого наявністю в їхніх молекулах залишків вищих жирних кислот. До складу природних жирів, як правило, входять жирні кислоти з парним числом атомів карбону, оскільки вони синтезуються з двокарбонових одиниць, які утворюють нерозгалужений ланцюг карбонових атомів. Ланцюг може бути насиченим (не мати подвійних зв'язків) і ненасиченим (містити один чи більше подвійних зв'язків).

Молекули фосфоліпідів (або фосфогліцеридів) є похідними гліцеролу й містять крім гідрофобних залишків гідрофільні компоненти, до яких належать фосфорна кислота, спирти (холін, етаноламін), амінокислоти й багатоатомні спирти. Саме гідрофільні замісники визначають структурну різноманітність природних гліцерофосфоліпідів. Крім того, полярні групи надають молекулам фосфоліпідів здатності до взаємодії з водними розчинами електролітів. Фосфоліпіди, як і нейтральні ліпіди, існують у різних поліморфних формах, перехід між якими за фізіологічних умов здійснюється в разі зміни температури. При зростанні температури фосфоліпіди "плавляться" (проходячи через рідинно-кристалічний стан), гідрофобні ділянки молекули, котрі містять ацильні або алкільні залишки, "плавляться" при цьому за більш низької

температури, ніж уся молекула фосфоліпиду. Відмітимо, що здатність молекул фосфоліпідів до термотропних переходів має велике значення для регулювання функціональної активності білково-ліпідних комплексів у сучасних мембранах.

Незважаючи на те, що закони співіснування білків і ліпідів у сучасній мембрані та її штучних аналогах досить добре вивчено, ще й сьогодні не зовсім зрозуміло, в якій саме момент еволюції біологічного каталізу були сформовані перші клітини. Вони могли з'явитися, коли молекули фосфоліпідів добіотичного бульйону випадково зібралися в мембранну структуру, яка замкнула в собі суміш каталітичних молекул РНК, що реплікувалися. Однак прийнято вважати, що синтез білків відбувався до появи клітин. У будь-якому випадку, як тільки молекули РНК опинилися заточеними в мембрану, вони почали еволюціонувати не лише на основі своєї власної структури: нуклеотидні послідовності РНК могли тепер впливати на ознаки цілої клітини, діючи на інші молекули в тому ж компартменті, які, у свою чергу, "редагували" вихідні послідовності РНК.

В існуючих нині клітинах крім РНК присутній інший полінуклеотид – ДНК. Нуклеїнові кислоти, виділені вперше в 1869 р., були власне ДНК. Але аж до середини ХХ ст. їхня будова та просторова організація залишалися невідомими. У 1944 р. в експериментах, проведених О. Евері, К. Мак-Леодом і М. Мак-Карті, було продемонстровано, що здатність до утворення капсули в мутантного безкапсульного штаму пневмококів може бути відновлена шляхом уведення в його клітини очищеної ДНК пневмококів, здатних до синтезу капсули. Автори назвали агент, який відповідає за цю зміну, "трансформуючим фактором". Пізніші дослідження Д. Херші та М. Чейза із застосуванням радіоактивних міток не залишили сумніву, що саме ДНК є молекулярним носієм спадкової інформації в живих системах. Значну роль у визначенні будови нуклеїнових кислот відіграв американський біохімік Е. Чаргафф. Аналізуючи у 50-х рр. склад нуклеїнових кислот різної природи, він виявив, що співвідношення суми аденінів із тимінами до суми гуанінів із цитозинами є однаковим у ДНК різних клітин. Ця закономірність, що стала відомою як правило Чаргаффа, лежить в основі будови вторинної структури нуклеїнових кислот. Базуючись на даних рентгеноструктурного аналізу ДНК та правилі Чаргаффа, Дж. Уотсон і Ф. Крік запропонували на початку 50-х рр. модель тривимірної структури ДНК у вигляді "подвійної спіралі" (за що в 1962 р. були нагороджені Нобелівською премією в галузі фізіології та медицини). Два ланцюги "подвійної спіралі" в молекулі ДНК утримуються разом за

рахунок водневих зв'язків, які утворюються між пуриновими й піримідиновими основами. Утворення комплементарних пар при цьому є специфічним ($A = T$, $G \equiv C$). У дволанцюговій молекулі обмеження, зумовлені загальмованістю обертання між фосфодієфірним зв'язком (що з'єднує мономерні одиниці ДНК – пуринові й піримідинові нуклеотиди – в одиничний ланцюг), переважна "анти"-конфігурація глікозидних зв'язків і домінуючі таутомерні форми чотирьох основ є умовами, за яких А може утворювати міцну пару лише з Т, а Г – із Ц. Саме такий принцип формування зв'язків і пояснює правило Е. Чаргаффа.

У ході еволюції полінуклеотиди спеціалізувалися і тепер працюють спільно. Хімічні відмінності між цими двома типами молекул роблять їх пристосованими до різних завдань. Так, ДНК використовується для збереження генетичної інформації, оскільки її молекула стабільніша за РНК. Частково це зумовлюється тим, що в ДНК відсутня гідроксильна група цукру (її наявність у РНК робить молекулу чутливішою до гідролізу). Крім того, ДНК існує переважно у дволанцюговій формі, що дозволяє їй легко реплікуватися та репаруватися. Саме молекула ДНК стала молекулярним носієм спадковості в живих системах.

Після встановлення факту, що саме молекула ДНК зберігає генетичну інформацію, виникло питання про зміст цієї інформації та механізми її реалізації. Ще в 30-х рр. ХХ ст. Дж. Білл і Е. Татум висунули теорію "один ген – один фермент". Ф. Крік у 1958 р. припустив, що молекула РНК є проміжним передавачем інформації про білки-ферменти. А в 1961 р. Ф. Жакоб і М. Мано показали, що посередником між місцем зберігання спадкової інформації (ДНК) в ядрі та її реалізацією в цитоплазмі у процесі біосинтезу білка є матрична, або інформаційна РНК. Дослідженнями Ф. Кріка й С. Бреннера було встановлено, що генетична інформація реалізується через триплетний код – послідовність трьох нуклеотидів, яка відповідає одному амінокислотному залишкові. Першу спробу розшифрувати генетичний код здійснили в 1961 р. М. Ніренберг і Г. Маттеї, які показали, що триплет із трьох урацилів на інформаційній РНК відповідає амінокислоті фенілаланіну.

Нині генетичний код розшифровано повністю, встановлено його базові властивості (триплетність, лінійність, виродженість і універсальність). У молекулі ДНК за допомогою триплетного коду була розшифрована система генетичного кодування окремих білків. Був визначений ген як ділянка ДНК, що несе інформацію про один поліпептидний ланцюг або про одну молекулу РНК. Сьогодні гіпотеза "один ген – один фермент" зазнала уточнень: з'ясувалося, що складні білки з четвертинною структурою кодуються декількома генами. Крім того, було виявлено, що гени еукаріотів є складною мозаїкою з екзонів (ділянок,

які несуть генетичну інформацію) та інтронів (ділянок, які не несуть генетичної інформації). Так, ген β -ланцюга гемоглобіну має два інтрони та три екзони. Усі гени відомих нині білків ссавців і птахів містять інтрони (крім генів, кодуючих гістони, – білки, що формують так званий гістоновий кор, навколо якого закручується молекула ДНК). Припускають, що екзони відповідають первісним білкам, котрі утворилися в ході еволюції сучасних білків, а інтрони залучаються до регуляції експресії (вираження) генів в еукаріотів.

Підсумовуючи викладене, підкреслимо: генетичні та каталітичні властивості РНК дозволяють припустити, що саме ці молекули першими включилися в еволюцію. Після виникнення ефективного синтезу білка ДНК узяла на себе генетичну функцію, білки стали основними каталізаторами, а РНК залишилась головним чином як проміжний ланцюг між ними. ДНК стала необхідною лише тоді, коли будова клітини ускладнилася та зросла кількість необхідної для неї генетичної інформації, і вона стала значно більшою, ніж та, яку могли стабільно підтримувати молекули РНК.

1.3. Від клітини прокаріотичної до еукаріотичної

Першою клітинною формою, що утворилася в процесі еволюції, була прокаріотична, представлена найпростішими організмами розміром декілька мікрометрів, які часто мали додаткову сформовану клітинну стінку (рис. 1.1). Їхня плазмолема оточувала один цитоплазматичний компартмент, що містив ДНК, РНК, білки й малі молекули, виступаючи всередину з утворенням мезосом. Їхня цитоплазма мала вигляд матриксу різної щільності без явно виражених організованих внутрішніх структур. Розщеплення поживних речовин відбувалося в цитозолі, часто за участю мезосом. Існуючі прокаріотичні форми дають нам сьогодні практично повне уявлення стосовно структурно-функціональних особливостей своїх предків.

Розмноження відбувалося шляхом бінарного поділу. Велика його швидкість (частота становила 1 поділ за 20 хв) сприяла надзвичайно високій адаптивній спроможності прокаріотичних форм до змін довкілля. Утворилися форми, що використовували практично будь-які органічні молекули – поліпептиди, полісахариди, вуглеводи, жири й амінокислоти для отримання хімічної енергії та вуглецю, необхідного

для синтезу власної органіки. Подібний синтез є комплексом складних ланцюгових ферментативних перетворень. Саме з ускладненням і вдосконаленням таких метаболічних шляхів пов'язаний подальший прогрес клітинної форми життя.

Зауважимо, що спочатку в метаболічних реакціях потреби не було – клітини використовували примітивну органіку первісного бульйону. Зрозуміло, що за умови його виснаження перевагу мали отримати організми, здатні утворювати ферменти для синтезу органічних молекул. Це, як прийнято вважати, і спрямувало еволюційний процес у бік збільшення клітинного комплексу ферментів і, як результат, до формування метаболічних шляхів.

Вважають, що утворення ферментативних шляхів могло відбуватися у двох напрямках. По-перше, через залучення нових хімічних сполук для утворення необхідного хімічного комплексу (у разі його виснаження в довкіллі) із наступним поліпшенням процесу синтезу шляхом формування ферментативного апарату. По-друге, через появу нових хімічних форм, необхідних клітині, з однієї вихідної форми (нестачі якої клітина не відчуває) із наступним поліпшенням процесу синтезу шляхом формування ферментативного апарату.

Однак у будь-якому разі еволюція метаболічних шляхів відбувалася через послідовне додавання нових ферментативних реакцій до тих, що вже існували. А це означає, що реакції, які є найпоширенішими, фундаментальними, і є найдавнішими. Такими прадавніми в історії біохімії клітини є реакції за участю фосфатів цукрів – реакції гліколізу. Найдавніші з метаболічних перетворень мали бути анаеробними, оскільки вони формувалися в безкисневому оточенні. На користь такої думки слугує той факт, що практично в усіх клітинах здійснюється гліколіз, який супроводжується утворенням АТФ.

Поряд із найдавнішими формами перетворення фосфатів цукрів проходили сотні інших хімічних реакцій. Найцікавішою їхньою особливістю є той факт, що нині вони відбуваються в організмі будь-якого типу.

Ферменти, які каталізують головні метаболічні реакції, з дивергенцією організмів поступово модифікувалися, але не змінили своєї головної функції. Тому тотожність амінокислотних послідовностей одного й того самого типу ферменту в різних сучасних організмах є свідченням еволюційної близькості самих організмів.

Отже, найперші стадії метаболізму виникли в ході еволюції для того, щоб компенсувати нестачу органічних молекул у навколишньому середовищі. За логікою, перевагу мали отримати організми, здатні використовувати атоми карбону й нітрогену у вигляді CO_2 і N_2 з атмосфери.

Проте, незважаючи на поширеність карбону й молекулярного нітрогену в атмосфері, цього не трапилось завдяки їхній надзвичайній стабільності. Перетворення їх на придатну для використання форму вимагає багато енергії та значної кількості складних хімічних реакцій.

Так у ході еволюції виник механізм фотосинтезу. Імовірно, найпершою реакцією з використанням сонячного світла було фосфорилування нуклеотидів з утворенням АТФ. Іншою важливою віхою в еволюції біохімії клітини стало створення відновних еквівалентів. Атоми нітрогену й карбону в CO_2 і N_2 атмосфері існують в інертному стані. Одним із шляхів перетворення їх на реакційноздатні є відновлення, тобто передання їм електронів. Нині хлорофіл, використовуючи енергію сонячного світла, відбирає електрони у слабких донорів електронів і переносить їх на сильні акцептори, які у свою чергу потрібні для відновлення CO_2 і N_2 . Аналіз механізмів фотосинтезу в сучасних бактерій дозволяє зробити висновок, що одним із перших джерел електронів був H_2S , кінцевим продуктом обміну якого мала бути елементарна сірка. Значно пізніше виник більш складний, однак ефективніший процес вилучення електронів із води. У результаті як відходи у земній атмосфері починає накопичуватися кисень.

Одними з найбільш автономних організмів, існуючих і тепер, є ціанобактерії, які здатні фіксувати CO_2 і N_2 та існувати лише за рахунок води, повітря й сонячного світла. За одним із припущень, саме вони (за участю деяких інших форм бактерій) створили умови, в яких змогли розвинути більш складні типи організмів. Як тільки певна група організмів стала здатна синтезувати весь діапазон органічних компонентів клітини з неорганічних речовин, інші організми отримали можливість існувати за рахунок первинних продуцентів.

Ураховуючи високу хімічну активність кисню та його здатність реагувати з більшістю компонентів цитоплазми, можна дійти висновку, що для великої кількості ранніх організмів він був токсичним (як і для більшості анаеробних бактерій, існуючих нині). Однак саме завдяки своїй високій реакційній здатності кисень став постачальником хімічної енергії, найповніше здійснюючи процес окиснення хімічних сполук.

Таким чином, раніше утворені організми опинилися в довіклі, збагаченому киснем, який вони не в змозі були ані використовувати, ані "знешкоджувати". Деякі з них вимерли. Інші або розвинули здатність дихати, або знайшли анаеробні екологічні ніші. Але декотрі, вступивши в симбіоз із аеробними клітинами, утворили з ними міцну асоціацію. Це найприйнятніше пояснення походження мітохондрій і хлоропластів еукаріотичної клітини. Мітохондрії схожі на вільно існуючі прокаріотичні організми. Без них клітини тварин і грибів були б

анаеробними й залежними у своїх енергетичних потребах від гліколізу. Вважається, що еукаріотичні клітини є нащадками примітивних анаеробних організмів, які вижили у збагаченому киснем світі, поглинувши аеробні бактерії. Аналіз декількох сотень існуючих сьогодні видів одноклітинних еукаріотів доводить імовірність такого припущення.

Стосовно хлоропластів відзначимо, що вони здійснюють фотосинтез як прокаріоти – ціанобактерії, нагадуючи їх навіть за будовою. Існує припущення, що хлоропласти й ціанобактерії мають спільного предка, а мітохондрії походять від прокаріотів, "захоплених" колись еукаріотичною клітиною.

Появу мітохондрій в анаеробних еукаріотичних клітинах можна з упевненістю вважати важливим кроком в еволюції клітинних форм, оскільки разом із мітохондріями клітини отримали ефективне джерело енергії та змогли направити її на ускладнення своїх функцій.

Отримання клітиною мітохондрій повинно було мати декілька наслідків. Так, у прокаріотів плазмолема щільно пов'язана з утворенням енергії, тоді як в еукаріотів ця функція передається мітохондріям. Таке "вивільнення" плазмолеми еукаріотів дозволило їй отримати нові властивості: оскільки еукаріотичній клітині не треба підтримувати високий градієнт H^+ на своїй мембрані (що необхідно для утворення АТФ у прокаріотів), то в них виникає можливість використовувати зміни в іонній проникності плазмолеми з метою міжклітинної сигналізації. Як наслідок, в їхній плазматичній мембрані виникають іонні канали.

Усі компоненти або органели еукаріотичної клітини оточені в цілому однаковою мембраною, білково-ліпідним біомолекулярним бішаром. Органели відрізняються специфічними варіаціями в ліпідному та білковому складі, що допомагає визначити напрямок їхніх головних шляхів метаболізму. Рух речовин з однієї органели в іншу відбувається певними шляхами й за певними принципами, однак потік речовин – транспорт і міграція білків – здійснюються за різними механізмами, а саме потоком білків або везикул.

Внутрішньоклітинні компартменти – динамічні структури, вони можуть збільшуватися або зменшуватися за розміром, але не можуть формуватися *de novo*; цей процес вимагає інформації у вигляді рудимента або матриці від існуючої органели. Відносно положення чи розташування компонентів усередині клітини не є хаотичним; кожний компартмент займає положення, оптимальне для виконання його спеціалізованої функції.

1.4. Загальні принципи компартменталізації еукаріотичної клітини

Більшість з найважливіших біохімічних процесів у клітині відбувається в мембранах або на їхній поверхні. Так, для спряження транспорту протонів із синтезом АТФ при окисному фосфорилуванні та при фотосинтезі необхідним "знаряддям" є напівпроникна мембрана. Крім того, мембрани слугують каркасом для синтезу своїх власних компонентів. Внутрішні мембрани еукаріотичної клітини функціонально спеціалізовані, що є вирішальним фактором у розподілі численних процесів, які відбуваються в клітині (табл. 1.1).

Таблиця 1.1. Головні внутрішньоклітинні органели та їхні функції

Органела або клітинна фракція	Маркер	Головні функції
Ядро	ДНК	Місце розташування хроматину. Місце ДНК-спрямованого синтезу та РНК транскрипції
Мітохондрія	Глутаматдегідрогеназа	Цикл трикарбонових кислот, окиснювальне фосфорилування
Рибосома	Високий вміст РНК	Місце синтезу білка
Ендоплазматична сітка	Глюкозо-6-фосфатаза	Рибосоми, пов'язані з мембраною – головне місце синтезу білка. Синтез ліпідів. Окиснення ксенобіотиків (цитохром Р450)
Лізосома	Кисла фосфатаза	Місце розташування різноманітних гідролаз
Плазматична мембрана	Na ⁺ -K ⁺ -АТФаза 5'-нуклеотидаза	Транспорт молекул у клітину й із клітини. Міжклітинна адгезія та взаємодія
Апарат Гольджі	Галактозил-трансфераза	Внутрішньоклітинне сортування білків. Реакції глікозилування. Реакції сульфатування
Пероксисома	Каталаза. Оксидаза сечової кислоти	Руйнування деяких жирних кислот і амінокислот. Виробництво й розщеплення пероксиду водню
Цитоскелет	Специфічні маркери відсутні	Мікрофіламенти, мікротрубочки, проміжні філаменти
Цитозоль	Лактатдегідрогеназа	Ферменти гліколізу, синтезу жирних кислот

Органела є субклітинною морфофункціональною одиницею, яку можна виділити при центрифугуванні на високій швидкості. Ядро містить головну частину геному та є основним місцем синтезу ДНК і РНК. Цитоплазма, яка оточує ядро, складається з цитозолу й розташованих у ньому цитоплазматичних органел (рис. 1.1).

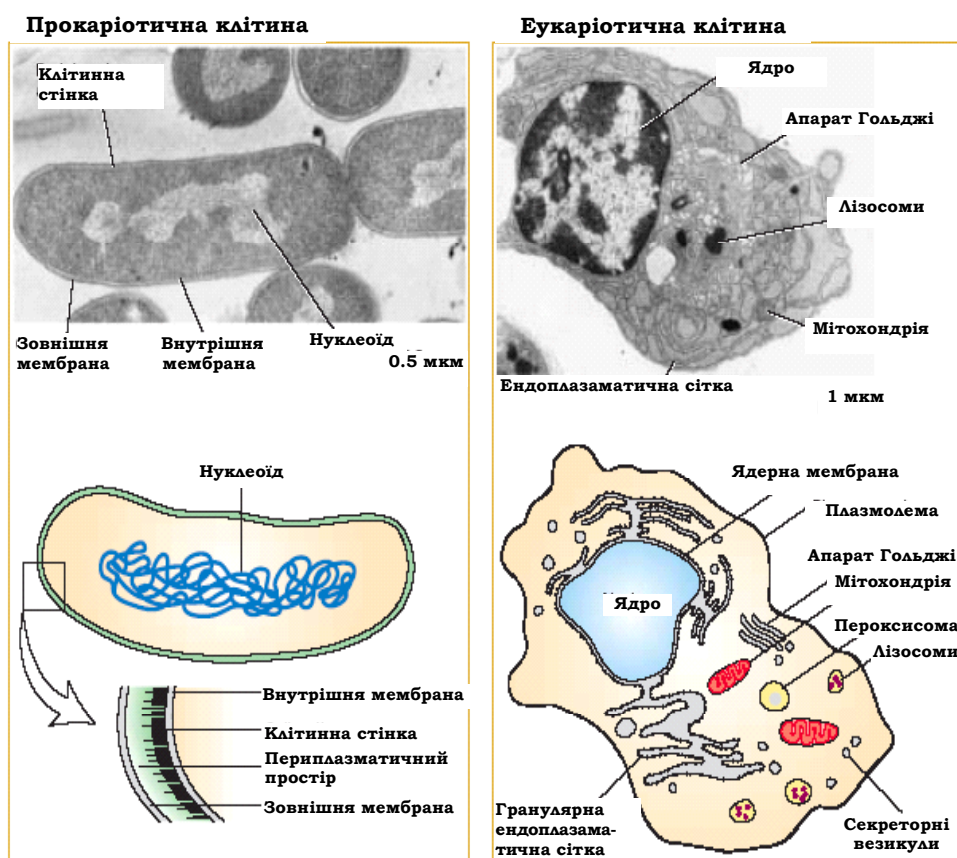


Рис. 1.1. Загальні принципи компартменталізації прокаріотичної та еукаріотичної клітин
(за Лодіи Х., Берк А., Мацудаїра П. та ін., 2004)

Об'єм цитозолу становить понад половину загального об'єму клітини. Саме в цитозолі здійснюється синтез білка й відбувається більшість реакцій проміжного обміну. Близько половини всіх мембран клітини оточують порожнини ендоплазматичної сітки (ЕПС). На оберненому до цитозолу боці ЕПС (гранулярної) містяться рибосоми, які забезпечують син-

тез інтегральних мембранних білків і розчинних білків, призначених для секреції. На мембранах ЕПС (але гладенької) синтезуються клітинні ліпіди. Апарат Гольджі складається з правильних стопок плоских мембранних мішечків, цистерн Гольджі, він отримує з ЕПС білки й ліпіди, забезпечує їхню ковалентну модифікацію та "відправляє" їх за призначенням.

Мітохондрії, а також хлоропласти рослинних клітин виробляють більшу частину АТФ, що використовується в реакціях біосинтезу, які вимагають надходження вільної енергії. Лізосоми містять травні ферменти, котрі руйнують відпрацьовані органели, а також частки й молекули, поглинуті клітиною ззовні унаслідок ендоцитозу. На шляху до лізосом поглинуті молекули та частки повинні пройти серію специфічних органел – ендосом. Нарешті, пероксисоми (мікротільця) є невеличкими пухирцями, що містять численні окиснювальні ферменти.

Крім указаних головних мембранних органел, клітина містить велику кількість дрібних пухирців-переносників речовини між органелами та пухирців, що зв'язуються з плазмомемою під час ендоцитозу й секреції.

Усі органели клітини можна поділити на дві групи: немембранні (рибосоми, центріолі) і мембранні, які у свою чергу поділяються на одномембранні (гранулярна та гладенька ЕПС, апарат Гольджі, лізосоми, пероксисоми) і двомембранні (ядро, мітохондрії та хлоропласти рослинної клітини).

З табл. 1.1 видно, що мембранні органели є дуже важливими структурами клітини, тому доцільно зупинитися окремо на питанні їхнього еволюційного походження.

1.5. Еволюційне походження мембранних органел

Прийнято вважати, що попередниками еукаріотичних клітин були організми, подібні до сучасних бактерій. У бактерій, як правило, відсутні внутрішні мембрани, а відповідні функції (транспорт іонів, синтез АТФ і ліпідів) виконує плазматична мембрана. Розміри сучасних еукаріотичних клітин перевищують розмір типової бактеріальної клітини в 10–30 разів. І зростання кількості внутрішньоклітинних мембран еукаріотів можна вважати адаптацією до збільшення розмірів їхніх клітин.

Еволюція внутрішньоклітинних мембран відбувалася, очевидно, паралельно зі спеціалізацією їхніх функцій. У деяких сучасних бактерій є певні ділянки плазмолем, на яких певні мембранні білки зібрані ра-

зом для виконання взаємопов'язаних функцій. Ілюстрацією можуть послужити "пурпурні мембрани" *Halobacterium*, які містять бактеріородопсин. Інший приклад – хроматофори фотосинтезуючих бактерій. Обидва ці комплекси можна вважати примітивними органелами. У деяких фотосинтезуючих бактерій ці ділянки перетворюються на глибокі впинання плазмолем. Іноколи ці впинання повністю відокремлюються, набувають форми замкнутих мембранних пухирців (**мезосоми**), призначених для фотосинтезу. Їхня внутрішня поверхня топологічно еквівалентна зовнішній поверхні мембрани клітини.

Можна припустити, що еукаріотична органела, яка виникла в результаті впинання й відокремлення, також буде мати внутрішню поверхню, топологічно еквівалентну зовнішній поверхні клітини (рис. 1.2). Саме так відбулося у випадку ЕПС, апарату Гольджі, ендосом і лізосом, а також багатьох проміжних пухирців, що беруть участь в ендоцитозі й секреції.

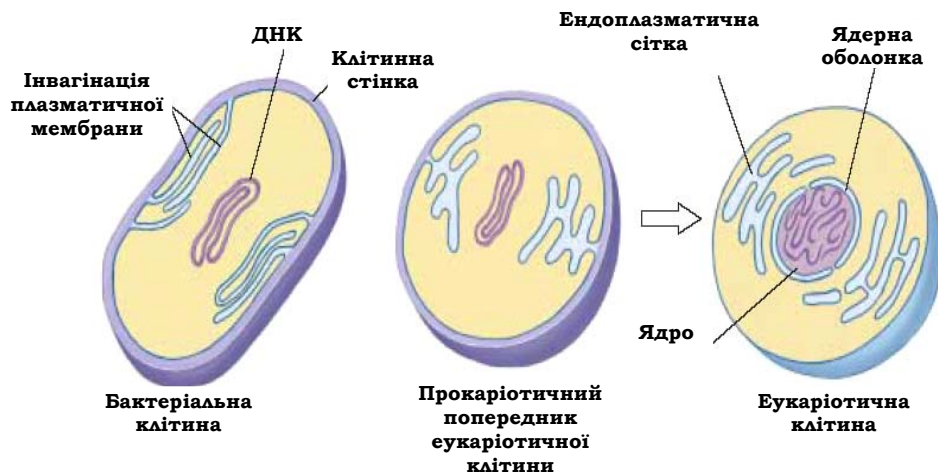


Рис. 1.2. Можливий механізм еволюційного утворення внутрішньо-клітинних компартментів
(за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

Мітохондрії та хлоропласти відрізняються від інших оточених мембраною органел тим, що мають свої особливі геноми. Природа останніх і подібність білків мітохондрій і хлоропластів до білків деяких сучасних бактерій свідчить на користь думки, що ці органели є похідними бактерій, які були захоплені іншими клітинами й спочатку існували в симбіозі з ними (рис. 1.3). Згідно з цим припущенням внутрішня мембрана мітохондрій і хлоропластів відповідає вихідній плазматичній мембрані бактерій, а матрикс цих органел є похідним бактеріальної цитоплазми.

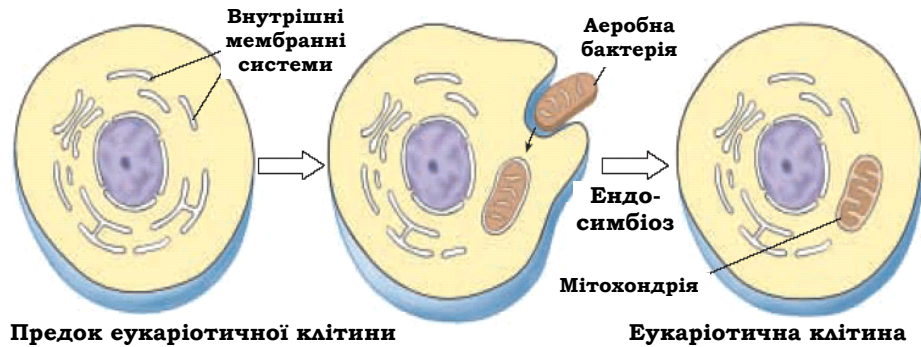


Рис. 1.3. Можливий механізм еволюційного утворення мітохондрій (за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

Пероксисоми, як і мітохондрії, є головним центром утилізації кисню в клітині. Припускають, що пероксисоми є залишками давніх органел, які виконували у примітивних предків еукаріотичних клітин усі функції метаболізму кисню. Коли в атмосфері почав накопичуватися O_2 , що вироблявся фотосинтезуючими бактеріями, він був, імовірно, токсичним для більшості клітин. Пероксисоми могли служити для зменшення концентрації O_2 у клітинах, одночасно використовуючи його хімічну активність для проведення окиснювальних реакцій. За цією гіпотезою наступна поява мітохондрій зробила пероксисоми значною мірою непотрібними, адже більшість реакцій, які проходили в них без виробництва енергії, тепер, за допомогою окиснювального фосфорилування, були спряжені з утворенням АТФ. Отже, окиснювальні реакції, які відбуваються в пероксисомах сучасних клітин, – це, ймовірно, ті реакції, котрі залишились необхідними, незважаючи на появу мітохондрій.

Походження клітинного ядра з подвійною мембраною більш загадкове. Як відомо, єдина бактеріальна хромосома прикріплена до специфічних ділянок із внутрішнього боку прокаріотичної плазмолемі за допомогою певних інтегральних білкових комплексів мембрани. Припускають, що подвійна ядерна оболонка могла утворитися шляхом глибокого подвійного впинання плазматичної мембрани (рис. 1.2). Ця гіпотеза пояснює, чому внутрішній простір ядра топологічно еквівалентний цитозолу. І справді, під час мітозу у вищих еукаріотів ядерна оболонка руйнується і вміст ядра повністю зміщується з цитозолем, чого ніколи не відбувається з іншими мембранними органелами. Таким чином, під час мітозу клітина тимчасово повертається до прокаріотичного стану, коли хромосоми не мають окремого компартменту.

Ця еволюційна схема дозволяє поділити головні внутрішньоклітинні компартменти еукаріотів на п'ять груп: ядро й цитозоль, пов'язані між собою ядерними порами (тому вони є топографічно нерозривними, хоча й різними функціонально); мітохондрії; хлоропласти; пероксисоми; а також система мембранних органел, що включає ЕПС, апарат Гольджі, ендосоми й лізосоми

Внутрішній простір органел, які становлять останню групу, пов'язаний між собою та з позаклітинним простором за допомогою транспортних пухирців, котрі відділяються від однієї органели й зливаються з іншою (рис. 1.4). Внутрішні простори цих органел топологічно еквівалентні один одному й позаклітинному простору та являють собою функціонально пов'язані частини єдиного комплексу.

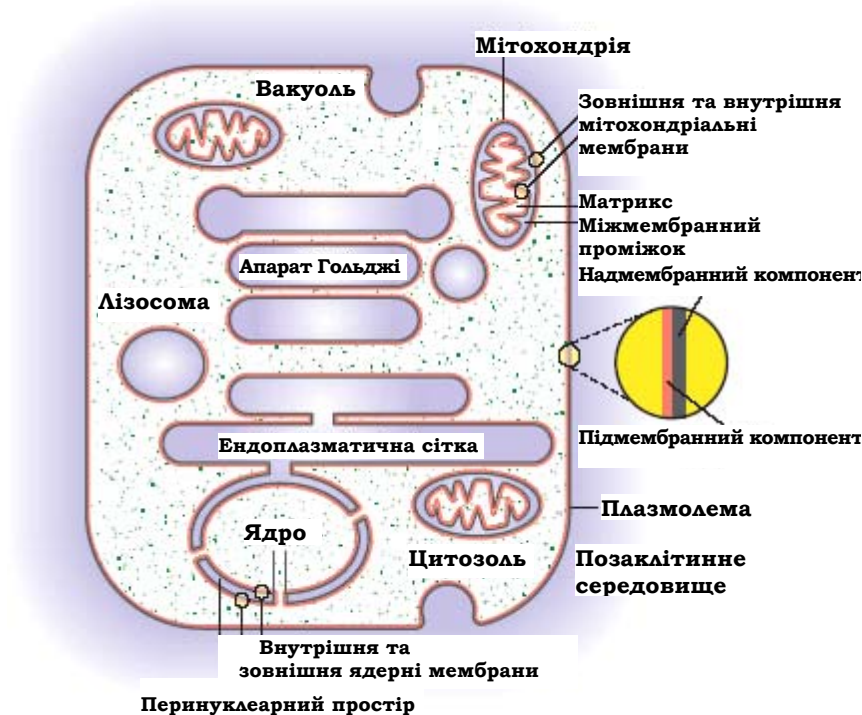


Рис. 1.4. Схема будови клітини.
Топологічно еквівалентні ділянки позначені кольором
(за Лодіш Х., Берк А., Мацудаїра П. та ін., 2004)

Нині беззаперечним фактом є те, що клітина – це самостійна елементарна структурна одиниця живого. Німецький учений Р. Вірхов свого часу писав, що клітина є останнім морфологічним елементом

усіх живих тіл, і ми не маємо права шукати дійсної життєдіяльності за її межами. Запропонована модель виникнення клітинної форми життя, аналіз головних закономірностей розвитку такої форми, а також базових механізмів, що лежать в основі його реалізації, дозволяє зрозуміти принципові засади, на яких був проведений розподіл двох рівнів організації клітини – про- та еукаріотичний.

До клітин прокаріотичного типу відносять бактерії та синьозелені водорості. Вони, як правило, менші за розміром, ніж еукаріоти, мають захисну оболонку (клітинну стінку), під якою розташована плазматична мембрана, яка оточує лише один компартмент, що містить РНК, ДНК і малі молекули. Їхня мембрана інвагує всередину, утворюючи мезосоми, цитоплазма не рухається, цитоскелет відсутній. Розщеплення поживних речовин відбувається в цитозолі, часто за участю згаданих вище мезосом. Ядро прокаріотів називається нуклеоїдом, оскільки не має ядерної мембрани, ядерця, мітотичного апарату, не містить ядерних білків гістонів, а є просто кільцевою молекулою ДНК, розташованою в центральній частині клітини (часто складеною у вигляді вісімки). Синтез білка в клітинах прокаріотів відбувається на вільних рибосомах. Розмножуються ці клітини шляхом бінарного простого поділу.

До еукаріотів належать усі інші одно- й багатоклітинні організми – гриби, рослини, тварини. Вони, на відміну від прокаріотів, мають чітко виражене ядро, що містить лінійні молекули ДНК, з'єднані з гістонами в хроматинові нитки (кількість ДНК при цьому є видовою ознакою). У цитоплазмі добре виражені мембранні й немембранні структури: органели та включення (рис. 1.3.). Еукаріоти мають мітотичний апарат, цитоплазма здатна рухатися, є цитоскелет, утворений білковими структурами – фібрилами й мікротрубочками. Розщеплення поживних речовин відбувається лише частково в цитозолі, головна ж частина – у спеціалізованих органелах. Білковий синтез частково проходить на вільних рибосомах у цитозолі, а частково – на рибосомах гранулярної ЕПС.

Незважаючи на визначені суттєві відмінності, клітина (як про-, так і еукаріотична) є центром усіх біохімічних процесів життєдіяльності. У ній закладено генетичний апарат, без якого неможливе успадкування головних ознак, характерних для певного виду та особини. Клітина лежить в основі еволюції всього різноманіття живих істот. Вона побудована за єдиним планом у всіх організмів і біохімічні процеси відбуваються в усіх клітинах принципово однаково.

Поряд з наявністю принципової подібності спостерігається суттєва варіативність структурної організації клітин. Ступінь і характер клітинних модифікацій залежить від характеру спеціалізації певних клітин багатоклітинного організму до виконання специфічних функцій.

Експериментальна й теоретична спадщина цитології знайшла своє узагальнення у клітинній теорії, основи якої було закладено ще в середині XIX ст. М. Шлейденом і Т. Шванном. У сучасному вигляді ця теорія має декілька положень (аксіом). Перша аксіома – клітина – це елементарна одиниця живого. Друга – клітини різних організмів гомологічні за своєю будовою. Третя – клітини можуть утворюватися тільки від попередньої клітини шляхом поділу. Четверта – клітини *поліпотентні*, тобто мають повний набір генетичної інформації, яка передається під час поділу від клітини до клітини. П'ята – генотипові та фенотипові особливості клітин мають пряму залежність. Шоста – клітини багатоклітинного організму взаємозв'язані міжклітинними, гуморальними й нервовими формами регуляції й підпорядковані вищим рівням організації живого.

Запитання й завдання для самоперевірки

1. Які характеристики живої системи вам відомі? Відповідь проілюструйте прикладами.
2. Сучасне поняття про живу систему.
3. Що вважають елементарною живою системою? Чому?
4. Чи можна вважати елементарною живою системою хлоропласт? Якщо можна, то чому?
5. Чи можна вважати елементарною живою системою мітохондрію? Чому?
6. Чи всі характеристики живої системи притаманні хлоропласту? Відповідь обґрунтуйте.
7. Чи всі характеристики живої системи властиві мітохондрії? Відповідь обґрунтуйте.
8. Які характеристики живої системи притаманні клітині? Відповідь обґрунтуйте.
9. Які існують гіпотези виникнення клітинної форми життя.
10. Походження еукаріотів.
11. Походження прокаріотів.
12. Теорії виникнення клітин сучасного еукаріотичного типу.
13. Теорії виникнення мітохондрій.
14. Теорії виникнення хлоропластів.
15. Теорія ендосимбіозу.
16. Теорії виникнення ядра.
17. Формування різноманіття внутрішніх мембран еукаріотичної клітини.
18. Збільшення кількості спеціалізованих клітин і вдосконалення методів координації їхньої активності як передумова еволюції вищих тварин.
19. Основні положення клітинної теорії.

Розділ 2

МЕТОДИ ВИВЧЕННЯ КЛІТИН

2.1. З історії вивчення клітин

Історія вивчення клітини невід'ємно пов'язана з історією розвитку методів її дослідження. Мікроскопічні дослідження дозволили накопичити дані з тонкої будови організмів, що дозволило зробити теоретичні узагальнення. В історії вчення про тканини та мікроскопічну будову органів розрізняють три періоди: домікроскопічний (тривалістю близько 2000 років), мікроскопічний (майже 300 років) і сучасний, який поєднує досягнення в галузі електронної мікроскопії, імуноцитохімії, цитофотометрії тощо (із середини XX ст.).

За свідченнями істориків у XVI ст. в західній Європі, зокрема в Голландії, відзначається інтенсивний розвиток оптичної техніки. Природно, що саме наприкінці цього століття з'являються перші складні оптичні прилади – телескоп і мікроскоп. Хто створив перший мікроскоп достеменно не відомо. Найпевніше, його неодноразово конструювали незалежно один від одного різні дослідники, майстри-шліфувальники скла та просто аматори модної справи. Історія зберегла імена голландців: майстра з виготовлення окулярів Г. Янсена та двох його синів, про мікроскоп яких, створений у 1590 р., є більш-менш надійні відомості. Цей громіздкий прилад (трубу довжиною 45 см і діаметром 5 см із позолоченої латуні підтримували три мідні дельфіни, предметний столик був у вигляді кола з чорного дерева) був подарований австрійському ерцгерцогу Альберту, правителю Бельгії.

Проте знадобилося понад 70 років, доки мікроскоп стали застосовувати в природознавстві: у середині XVII ст. англійський фізик Р. Гук у сконструйованому ним мікроскопі (рис. 2.1), який збільшував зображення в 40 разів, уперше побачив і замалював клітини в корку. Власне, виявлені й описані були не стільки самі клітини, скільки їхні целюлозні оболонки з порожнинами (рис. 2.2), названі порами, або

клітинами (*cellula*). Так у 1665 р. почалося вивчення клітинного рівня організації живої матерії. Незабаром спостереження, аналогічні тим, що провів Р. Гук, були зроблені й іншими дослідниками. При цьому пори Гука називали то пухирцями (Н. Грю), то мішечками (М. Мальпігі). Саме наступниками Р. Гука були виконані перші мікроскопічні описи рослинних і тваринних тканин, зокрема Н. Грю виділяв у рослинах щільні та пухкі тканини. Пухкі тканини ("паренхіми") він порівнював з піною пива чи яєчного білка, вважав їх рідкими утвореннями. Натомість щільні тканини нагадували йому переплетення мережива чи полотна. Ця аналогія і сприяла утвердженню терміну "тканина", яким з того часу почали позначати організовані сукупності клітин, подібних за структурою та функціями.

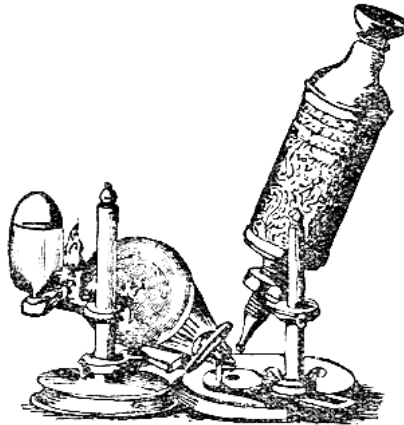


Рис. 2.1. Мікроскоп Р. Гука (за Льїним, 1954)

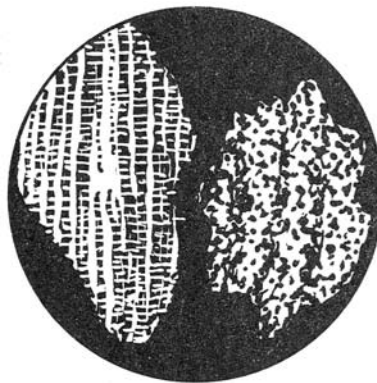


Рис. 2.2. Клітини корка на малюнку Р. Гука



Рис. 2.3. Сперматозоїд з малюнка Н. Хартсекара

У 1674 р., суттєво поліпшивши оптичні властивості мікроскопа (що дозволило побачити мікроскопічні об'єкти збільшеними у 270 разів), Антоні ван Левенгук уперше повідомив про відкриття одноклітинних організмів, а ще через дев'ять років – бактерій. Одночасно з Ніколасом Хартсекером у 1678 р. він відкриває сперматозоїд, помилово вважаючи при цьому, що виявив справжній зародок людини, який у подальшому не зазнає суттєвих перебудов, а лише збільшується в розмірах. Проте якщо Антоні ван Левенгук так і не зміг побачити у своєму мікроскопі "маленьку людину", то Н. Хартсекер урешті-решт просто намалював те, що хотів знайти (рис. 2.3).

У мікроскопічному дослідженні сперматозоїда відобразилась дискусія, що тривала на той момент уже понад дві тисячі років. Суперечка точилася навколо ключового питання ембріології: як утворюється новий організм?

Слово "ембріологія" походить від грецьких слів "ембріон" (зародок) і "логос" (наука). Слово ж "ембріо" означає "в оболонках", тобто малювався на увазі, що ембріологія вивчає ті стадії розвитку організму, які відбуваються до виходу організму з яйцевих оболонок. Дату появи ембріології встановити неможливо. Уже в стародавніх індуїстів певні уявлення про неї, хоча помилкові й наївні, можна знайти в "Книзі життя – Аюрведі". Відомо також, що протягом багатьох віків у Єгипті, Мексиці, Австралії, Полінезії, стародавній Греції особливо шанувались органи, які мали відношення до народження дитини – плацента й пуповина. В Європі навіть вірили, що доля людини пов'язана з долею цих органів.

Перші регулярні знання в області ембріології пов'язують з іменем Гіппократа (460–370 рр. до н. е.). Цей давньогрецький учений у своїх творах не тільки зумів систематизувати знання в області ембріології, але й доповнити їх своїми спостереженнями. Однак він помилово стверджував, що всі частини зародка утворюються в один і той же час, а розвиток організму являє собою лише розгортання та ріст утворених у яйці структур, тим самим створюючи помилкове вчення, яке отримало назву *преформізм*.

У IV ст. до н. е працював інший геніальний учений античної давнини – Арістотель (384–322 рр. до н. е.). Він започаткував загальну й порівняльну біологію, а його головна праця з ембріології називалася "Про виникнення тварин". Видатний мислитель і великий авторитет у багатьох галузях знань Арістотель дійшов висновку, що в ембріоні органи виникають не одразу, а поступово. Пізніше цю теорію назвали *теорією епігенезу*.

Один із великих дослідників і лікарів свого часу Клавдій Гален добре вивчив будову зародка й виділив чотири стадії його розвитку. Він описав судини пуповини, алантоїс, амніон.

Подальша історія тісно пов'язана з використанням мікроскопа, розробкою та застосуванням мікроскопічної техніки до об'єктів ембріології. Це дозволило відкрити не тільки сперматозоїд, але й фолікули яєчника, які першим описав Реньєр де Грааф. Але побачити ще не означає зрозуміти – де Грааф вирішив, що побачив яйце ссавця.

Учені розділилися на два табори: анімалькулісти вважали, що в сперматозоїді знаходиться маленький індивідум, який просто вигодовується в яйцеклітині; овісти ж припускали, що сама яйцеклітина містить маленький організм, а сперматозоїд якимось чином тільки стимулює його ріст. А. Левенгук і Н. Хартсекер були прибічниками анімалькулістів. Дискусії в рамках теорії вкладання точились, доки експерименти Ладзаро Спаланцані (1729–1799) не довели, що для початку розвитку потрібні як жіночі, так і чоловічі статеві клітини. І лише через 200 років після відкриття статевих клітин Оскар Гертвіг у 1876 р. довів, що зародок утворюється в результаті злиття сперматозоїда та яйцеклітини.

Англійський фізіолог Вільям Гарвей (1578–1657) у книзі "Про зародження тварин", яка вийшла у світ 1651 р., уперше після Арістотеля доповнив знання з ембріології систематичними даними про розвиток курячого яйця фактично з оогенезу, а також про розвиток яйцевих оболонок. В. Гарвей у своїй доктрині ("усе живе – з яйця") майже на століття випередив Франческо Реді в питанні про неможливість самозародження. Він установив у курячому яйці місце, в якому починається утворення зародка. В. Гарвей – автор терміна "епігенез" вважав, що жодна частина майбутнього плоду не існує в яйці реально, але всі частини знаходяться в ньому потенційно, тобто розвиток є поступовим і пов'язаним з ускладненням організації.

Антоні ван Левенгуку також належить першість у відкритті еритроцитів, однак він так і не зміг визначити подібності рослинної та тваринної клітин. Пізніше, у 1781 р., клітини тварин описав

Ф. Фонтана, але й ці дослідження тоді не привели до розуміння як універсальності клітинної будови, так і того, чим насправді є клітина.

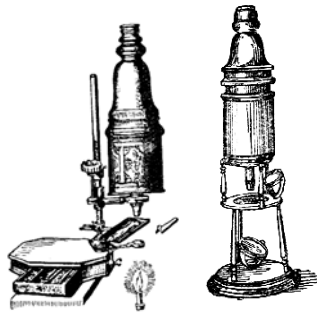


Рис. 2.4. Мікроскопи XVIII ст.
(за Ільїним, 1954)

Протягом XVIII ст. мікроскопічна техніка зазнає подальшого розвитку (рис. 2.4): ускладнюється система освітлення, поліпшується якість лінз. Аналізуються все нові й нові об'єкти. У кінці XVIII – на початку XIX ст. працюють багатьох вчених і майстрів були створені ахроматичні мікроскопи, які зробили достовірнішими мікроскопічні спостереження й дозволили перейти до систематичного вивчення структурних елементів різноманітних тваринних і рослинних організмів.

У Росії інтерес до медицини й зокрема до ембріології сильно виріс при правлінні царя Петра I. Із чудових колекцій, які він привіз із Західної Європи, виникла в Санкт-Петербурзі знаменита Кунсткамера, серед експонатів якої були препарати всіх стадій розвитку зародків людини.

Петербурзька Академія наук запрошувала біологів, котрі прославилися дослідженнями в ембріології. Одним із них був Каспар Фрідріх Вольф (1734–1794). Він у 1759 р. опублікував дисертацію на тему "Теорія зародження". Цей ембріолог був запеклим противником преформізму і стверджував, що епігенез є істинним розвитком не тільки у тварин, але й узагалі в природі. Саме Каспар Фрідріх Вольф обґрунтував теорію епігенезу, яка включала ідею прогресивного росту та диференціювання.

Інший видатний петербурзький ембріолог – Христіан Генріх Пандер (1794–1865), послідовник К. Вольфа, відомий тим, що у своїй праці "Матеріали до історії розвитку курчати в яйці" (1817) першим описав у складі курячого ембріона зародкові листки.

Я. Пуркінє в 1825–1827 рр. описав ядро в яйцеклітині курки, а потім ядра в клітинах різних тканин тварин. У 1833 р. Р. Броун, спостерігаючи за клітинами орхідей, уперше описує ядро клітини. Він зробив висновок, що ядро є обов'язковою частиною рослинної клітини.

У 20–30-ті роки XIX ст. Я. Пуркінє формулює поняття про "протоплазму" (цитоплазму) як основний вміст живої клітини (головним у клітині почали вважати вже не її стінку, а вміст – протоплазму). Поступово почав накопичуватись матеріал про мікроскопічну організацію тварин

і рослин та будову "клітин", уперше побачених Р. Гуком. Завершенням цього періоду є дослідження А. Дютроше, П. Горянінова, Я. Генле, М. Шлейдена й особливо Т. Шванна.

Накопичений величезний фактичний матеріал з мікроскопії живих об'єктів вимагав чіткого наукового аналізу та систематизації. У 1838 р. ботанік М. Шлейден (рис. 2.5) зробив перші узагальнення стосовно клітинної будови всіх рослинних організмів. Зоолог Т. Шванн 1839 р. поширює це узагальнення на всі тваринні організми, що й лягло в основу першого варіанта клітинної теорії, яка постулювала єдність клітинної будови всіх тваринних і рослинних організмів та принципову схожість (гомологію) клітин тваринних і рослинних організмів.

Разом із тим, М. Шлейден і Т. Шванн поділяли хибні, але прийняті на той час погляди, згідно з якими клітини утворюються шляхом кристалізації міжклітинної рідини, центром якої вважалося ядро. Тривалий час це положення було частиною клітинної теорії. виправив його Р. Вірхов, який сформулював тезу "кожна клітина від клітини", довівши, що єдино можливим шляхом утворення клітин є їхній поділ. Детальний опис процесів поділу клітин і відкриття хромосом пов'язані з працями цілого ряду науковців. Гофмейстер і Страсбургер на рослинних клітинах, Шнейдер і Флеммінг на тваринних з 1867 по 1882 р. досить детально описали мітоз і поведінку хромосом під час цього процесу. У 1887 р. Флемінгом був описаний інший тип поділу – мейоз.

Створення клітинної теорії в середині XIX ст. було подією величезного значення. Вона стала одним із вирішальних доказів єдності всієї живої природи, підґрунтям для розвитку таких дисциплін, як ембріологія, гістологія, фізіологія, теорія еволюції.

Паралельно з розвитком клітинної теорії складалось уявлення про те, що клітини у складі організму утворюють системи вищого порядку – тканини. У 1801 р. Французький анатом М.Ф.К. Біша (1771–1802) на основі мікроскопічних досліджень запропонував першу класифікацію тканин. Його учень К. Майер увів термін "гістологія" в праці "Про гістологію і нове розділення тканин тіла людини", яка вийшла в 1819 р.

Карл фон Бер (1792–1876) був одним із видатних природодослідників свого часу (географ, геолог, біолог). Він зробив визначне узагальнення, яке підняло ембріологію до рівня самостійної науки – описав розвиток усіх головних органів хребетних тварин і при цьому виявив подібність ембріонів вищих і нижчих тварин. Закономірність полягала в тому, що в ембріональному розвитку спочатку виникають ознаки типу, потім класу і в останню чергу – роду й виду (закон Бера). Карл Бер детально описав розвиток курячого зародку, розвив учення

про зародкові листки, описав хорду у птахів і ссавців, відкрив яйце-клітину у ссавців і багато іншого. Його вважають засновником ембріології як самостійної науки.

Установлення факту, що дорослий організм повністю складається з клітин і продуктів їхньої життєдіяльності, звільнило шлях до відкриття основної концепції ембріології: організм нової особини розвивається з однієї клітини, яка утворюється внаслідок злиття материнської та батьківської гамет під час запліднення.

У другій половині XIX ст. стало загальновизнаним, що клітини у складі багатоклітинних організмів існують не як самостійні, ізольовані одиниці, а як частини тканин. Першу класифікацію тканин запропонував І. Лейдиг у 1853 р. у своїй монографії "Анатомічні й гістологічні дослідження над рибами і рептиліями". Її прийняв А. Келлікер, використавши при написанні підручника з гістології, опублікованого в 1855 р. Емпірично було виділено чотири типи тканин: епітеліальні, сполучні, м'язові та нервові. Запропонованою класифікацією практично користуються й сьогодні.

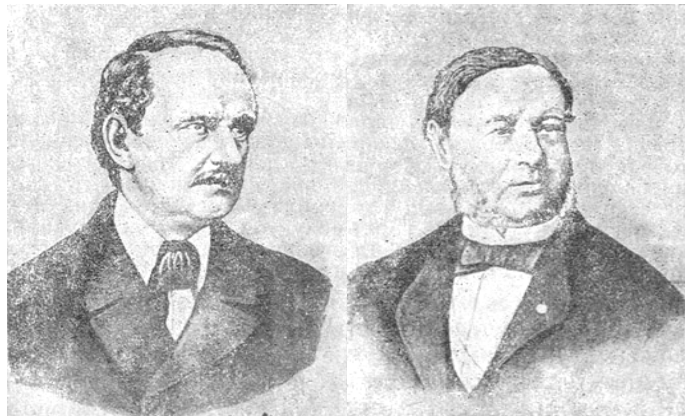


Рис. 2.5. М. Шлейден і Т. Шванн – засновники клітинної теорії

З розвитком уявлень про структуру живої клітини поглиблювались знання й про її хімічний склад. Визначальна роль у розвитку гістохімії (цитохімії) – науки про хімічний склад клітин і окремих її компонентів – належить французькому біологу Ф.-В. Распайлю. І хоча хімічні реакції ставили на зрізах мікропрепаратів і до нього (на зрізах рослинних тканин уже були виявлені танін і галова кислота (метод Лінка, 1807), крохмаль (метод де Клобі, 1814), проте саме Ф.-В. Распайль уперше

теоретично обґрунтував уже існуючі гістохімічні методи та розробив ряд нових, окресливши напрям перспективного розвитку гістохімії як науки. Він запропонував використовувати ксантопротейнову реакцію для визначення білків, фурфуролову – вуглеводів, альдегідну – триптофану. Модифікувавши ряд методів аналітичної хімії, учений застосував їх для визначення окремих речовин на мікроскопічних об'єктах. Ним також було розроблено техніку мікроспалювання для визначення вмісту в тканинах деяких неорганічних сполук і окремих хімічних елементів.

І хоча Науковий комітет Академії наук Франції не визнав революційних для свого часу підходів, це не зупинило ані Ф.-В. Распайля, ані його послідовників.

У другій половині XIX ст. наукова думка не могла розвиватися без подальших успіхів гістологічної техніки та методів мікроскопічного дослідження. У цей період почали застосовувати водяні й масляні імєрсійні об'єктиви, нові фіксатори (формалін, осмієва кислота), був винайдений мікротом. Також було розроблено низку нових гістохімічних методик, упроваджено в практику анілінові барвники й гематоксилін, що суттєво прискорило розвиток уявлень про структурованість протоплазми (цитоплазми) клітини. А. Колікер у 1857 р. вперше описав мітохондрії у м'язових клітинах, а Р. Альтман у 1894 р. і К. Бенда в 1897 р. – на інших об'єктах (саме К. Бенда й запропонував термін "мітохондрія"). Під назвою "тигроїд" Ф. Ніслем описано гранулярну ендоплазматичну сітку. Е. Ван Бенеден 1875 р. описав клітинний центр, а К. Бенда в 1889 р. – пластиди. У 1898 р. К. Гольджі, використавши техніку імпрегнації сріблом, відкрив пластинчастий комплекс, названий на його честь апаратом Гольджі. Метод імпрегнації сріблом дозволив провести фундаментальні дослідження нервової системи (Рамон-і-Кахаль) і створити основи нейрогістології.

У Російській імперії (і зокрема на теренах України) у другій половині XIX ст. працювали два видатні біологи – Ілля Ілліч Мечников (1845–1916) і Олександр Онуфрійович Ковалевський (1840–1901), які по праву вважаються засновниками нового напрямку – порівняльної еволюційної ембріології. Олександр Ковалевський з 1869 р. по 1873 р. працював у Київському, а з 1873 р. по 1890 р. – у Новоросійському (пізніше Одеському) університеті. Він досліджував і встановив загальні закономірності в розвитку безхребетних і хребетних тварин, поширив на безхребетних вчення про зародкові листки. І. Мечников відкрив явище фагоцитозу, яке інтерпретував як захисну

реакцію організму. Визнанням заслуг вченого стало присудження йому спільно з Паулем Ерліхом у 1908 р. Нобелівської премії за розробку вчення про імунітет.

Якщо в середині XIX ст. спостерігався розквіт еволюційної ембріології, то в кінці цього століття виникла ще одна її галузь – експериментальна. Одним із піонерів нової галузі був Вільгельм Ру (1850–1924), який назвав її "механікою розвитку". Основним у цьому напрямі став експериментальний метод, а головним завданням – причинний аналіз розвитку. Представники експериментальної ембріології, в основному німецькі біологи В. Ру, Г. Шпеманн, Г. Дріш та інші провели багато складних експериментів над зародками (розділення ранніх зародків на частини, пересадка їхніх частин з одних місць на інші, зміна хімічного складу середовища тощо), у результаті яких було отримано багато цінних знань для розуміння ембріонального розвитку.

Значному прогресові в цитологічних, гістологічних і ембріологічних дослідженнях сприяло створення в 1886 р. К. Цейсом і Е. Аббе світлового мікроскопа, який дозволяв розглядати об'єкти, розміри яких були на межі теоретично можливої роздільної здатності світлового мікроскопа. Наприкінці XIX ст. було також розроблено основи методу ліофільного сушіння. Завдяки успіхам, досягнутим у сфері вивчення будови клітини, у кінці XIX ст. були закладені підвалини сучасної цитології. Але мікроскопічні дослідження фіксованих клітин не дозволяли говорити про процеси життєдіяльності в них. Тому увагу вчених привернули методи культивування клітин і тканин (І. Скворцов, Р. Гаріссон, А. Каррель та ін.).

XX століття відкрило перед цитологією та гістологією нові горизонти – з'явилися принципово нові методи й напрями досліджень, наприклад, рентгенівський аналіз структур. Методи прижиттєвого введення барвників, застосовані багатьма тогочасними дослідниками, та інші методи зробили можливим вивчення фізіології гістологічних структур. У 1900 р. М. Гайдуков розробив метод дослідження живих об'єктів у мікроскопі темного поля. Тоді ж був винайдений мікроманіпулятор, за допомогою якого можна робити операції на окремих клітинах (видалення ядер, розрізи клітин тощо) з метою визначення їхньої ролі та значення в життєдіяльності організму.

Відкриття явища радіоактивності зробило можливим появу нового методу – авторадіографії, уперше застосованого Лекассаном у 1924 р. За його допомогою стало можливо відслідковувати шлях різних речовин у процесі функціонування клітини. Цього ж року Фельген і Россенбек запропонували метод визначення ДНК, який згодом став класичним.

Загалом ХХ ст. відзначається суттєвим прогресом у мікроскопічній техніці: у 1930 р. Лебедев створив перший інтерференційний мікроскоп, а в 1932 р. Зерніке винайшов фазово-контрастний, у 1930-х рр. також побачили світ перші електронні мікроскопи (1931 р. його розробив Руска, 1939 р. – Сіменс).

Вільямс і Віков у 1944 р. розробили метод контрастування металом і вже через рік Портер, Клод і Фуллам використали електронний мікроскоп для вивчення клітин у культурах після їхньої фіксації та забарвлення. У 1948 р. Пізу й Бейкеру вперше вдалося проаналізувати в електронному мікроскопі зрізи біологічних об'єктів. Ще через декілька років (1952) Палладе, Портером і Шестрандом було детально розроблено методи фіксації та виготовлення тонких зрізів. Це, зокрема, дозволило Хакслі показати, що скелетний м'яз містить сітки білкових філаментів, які перекриваються. Таким чином було отримано докази на користь гіпотези "ковзних ниток", що пояснює принцип скорочення м'яза. У 1930-ті рр. було закладено основи й іншого методу електронної мікроскопії – сканувальної (растрової). Кноль у 1935 р. запропонував ідею такого мікроскопа, а в 1938 р. фон Ардене створив його першу діючу модель.

Фундаментальним методом кількісного аналізу складу клітини став розроблений у 1936 р. Касперсоном метод цитофотометрії.

У 1930–1940-х рр. удосконалюються гістохімічні методи. Так, А. Шабадаш 1939 р. запропонував метод виявлення глікогену, а Гоморі й Такамацу – лужної фосфатази. У 1942 р. Браше винайшов спосіб одночасного виявлення ДНК і РНК.

У 1941 р. А. Кунс уперше використав зв'язані з флуоресцентними барвниками антитіла для виявлення певних антигенів. Так виник метод імуноцитохімії (імуногістохімії). Він дозволив вивчати вибірково вміст і розподіл у клітині окремих білків.

У другій половині ХХ ст. завдяки широкому застосуванню просвічувальних і сканувальних електронних мікроскопів було здійснено прорив у вирішенні деяких наукових питань, зокрема у вивченні біологічних мембран. Так, створення в 1953 р. ультрамікротома (Портер і Блюм) разом з використанням запропонованого Глауертом середовища для замикання – аралдиту – дозволили Робертсону в 1957 р. представити першу тришарову модель біологічної мембрани. Того ж року Стиром винайдено метод заморожування-сколювання, який згодом був удосконалений завдяки працям Мура й Мюреталера, а в 1966 р. Брентон застосував його для вивчення внутрішньої будови біологічних мембран.

У 1955–1959 рр. Холл, Бреннер і Хорн розробили метод негативного контрастування, а Сінгер уперше використав антитіла, зв'язані з феритином для виявлення молекул клітини за допомогою електронного мікроскопа. Так була започаткована електронна імуногістохімія.

Дещо пізніше, у 1963 р., Сабатіні, Бенш і Барнет почали використовувати глутаральдегід і осмієву кислоту для фіксації зразків для електронної мікроскопії.

Значного розвитку набули методи культури тканин і клітин. Завдяки їм стало можливим вивчати функціонування окремих клітин у стандартизованих умовах. У межах цього напрямку стало можливим вивчення ембріональних клітин, клонування тощо. На основі цих методів виникла така галузь, як біотехнологія.

У 1952 р. Номарський описав нову систему диференціального інтерференційного контрасту.

Науковий інтерес до прижиттєвого вивчення клітин в умовах клітинної культури зумовив появу та подальший розвиток нових мікроскопічних методів. Першим з них став метод конфокальної мікроскопії, який у поєднанні з імуногістохімічним забарвленням дозволив створювати тривимірне зображення живої клітини. Першу робочу модель такого мікроскопа було створено в 1955 р. М. Мінські для вивчення нервових закінчень у шкірі. Новим словом у мікроскопії стала сканувальна зондова мікроскопія, яка дала змогу досліджувати поверхню об'єкта з нечуваною до цього часу точністю. Перший сканувальний зондовий (тунельний) мікроскоп (в якому було застосовано так званий "тунельний ефект") був сконструйований у 1981 р. Г. Біннігом і Г. Роре. Наступного року Д. Пол запропонував сканувальний близькопольний мікроскоп, роздільна здатність якого досягала 50 нм. У 1989 р. побачив світ близькопольний акустичний мікроскоп з роздільною здатністю 10 нм, а через п'ять років (1994) – безапертурний близькопольний оптичний мікроскоп, роздільна здатність якого досягла 1 нм.

Систематичні гістологічні дослідження на теренах України почалися в XIX ст. Це було пов'язано зі створенням кафедр гістології на медичних факультетах Київського, Харківського, Львівського університетів. Корифеями української гістології стали видатні вчені – Володимир Бец, Никанор Хржонцевський, Владислав Шимонович.

Першу в Україні кафедру гістології організував і очолив Н. Хржонцевський у 1867 р. на медичному факультеті Харківського університету. Наукові роботи колективу кафедри стосувалися вивчення будови надниркових залоз, легень, кровопостачання нирок. Н. Хржонцевський запропонував метод прижиттєвої ін'єкції барвників у клітини та тканини.

У Львівському університеті в 1896 р. було організовано гістологічну лабораторію під керівництвом професора Генріха Кадія, а через рік кафедру гістології та ембріології очолив професор В. Шимонович. Він досконало володів гістологічною технікою, на основі власного ілюстративного матеріалу підготував підручник гістології людини, який витримав одинадцять перевидань п'ятьма мовами. Наукові праці вченого були присвячені вивченню гістофізіології надниркових залоз, а також нервових закінчень.

Розвиток гістологічної науки в Україні у XX ст. пов'язаний з перетворенням медичних факультетів університетів на самостійні вищі навчальні заклади та відкриттям медичних інститутів, де створювалися кафедри гістології.

Українська наука дала світу визначних ембріологів. Микола Каченко, вивчаючи будову людських атрофічних зародків, започаткував патологічну ембріологію. Він перший описав у сполучнотканинній основі ворсинок людського хоріона великі округлі клітини, які отримали назву клітин Гофбауера.

Семен Шахов завідував кафедрою гістології Київського (1930–1953), а потім Одеського (1954–1958) медичного інституту. Його основні роботи присвячені вивченню ембріогенезу людини в нормі та патології.

У розвиток ембріології значний внесок зробили вчені Кримського медичного інституту. Колектив кафедри гістології вивчав закономірності ембріонального гісто- й органогенезу в людини і тварин, функціональну морфологію плаценти. На кафедрі зібрано унікальну колекцію ранніх зародків, плодів і плацент людини.

Нині кафедри гістології та ембріології функціонують у 17 вищих навчальних медичних закладах України. Кафедра гістології в Київському університеті святого Володимира (тепер Київський національний університет імені Тараса Шевченка) була створена в 1868 р. Першим завідувачем став професор Петро Перемежко. Йому належать класичні роботи про мікроскопічну будову та ембріогенез селезінки, щитоподібної залози, гіпофіза. Він описав особливості перебігу мітозу клітин епідермісу, сполучної тканини, ендотелію, лейкоцитів. У 1906–1924 рр. кафедрою завідував Федір Ломінський – один із засновників гістофізіологічного напрямку в морфології. Він уперше описав мітотичний поділ у нейробластів. Професор Ломінський досліджував структуру кришталика, фізіологічну дегенерацію посмугованих м'язових волокон, реактивні зміни клітин підшлункової залози.

У 30-ті роки ХХ ст. дослідженнями з експериментальної морфології, анатомії, гістології та трансплантації керував Олексій Івакін. За його участю в період, коли він очолював кафедру, був надрукований перший український підручник з анатомії людини з елементами гістології та ембріології. Для навчання студентів при кафедрі було створено гістологічний музей.

У 1944 р. коли у складних умовах післявоєнної розрухи відновлював свою діяльність Київський університет, кафедру анатомії, гістології та ембріології очолив професор Борис Григорович Новиков (1909–1986). Наукові інтереси цього вченого завжди були пов'язані з проблемами біології розвитку, які формувалися під впливом О. Ковалевського, О. Северцова та І. Шмальгаузена. Б. Новиков вивчав роль гіпоталамо-гіпофізарної системи в регуляції процесів розмноження, росту, формотворення та пристосування нейроендокринної системи до факторів зовнішнього середовища, зокрема сезонну циклічність розмноження і фотоперіодизм. У 1959 р. Б. Новиков організував на базі Інституту фізіології Київського університету відділ фізіології розвитку, який став визначним осередком експериментальної роботи як у складі інституту, так і біологічного факультету. За його ініціативою на біологічних факультетах університетів було введено нормативний курс "Біологія індивідуального розвитку".

У 1981 р. на посаду завідувача кафедри цитології, гістології та біології розвитку було обрано доктора медичних наук, Лауреата Державної премії України Вадима Максимовича Гордієнка (р. н. 1930). Він – учень відомого гістофізіолога Б. Альошина. Наукові дослідження на кафедрі під керівництвом проф. В. Гордієнка були пов'язані з патоморфологічним аналізом ролі пептидергічних і нейромедіаторних систем гіпоталамуса в контролі функцій ендокринних залоз в онтогенезі та при метастазуванні злоякісних пухлин, що проводилися за комплексною науковою програмою "Здоров'я людини".

З 1997 р. кафедру очолює її вихованець професор Микола Едуардович Дзержинський (р. н. 1957), наукова діяльність якого формувалася під керівництвом професорів Б. Новикова й В. Гордієнка. Наукові дослідження на кафедрі під керівництвом професора М. Дзержинського присвячені гістофізіології нейроімуноендокринних міжсистемних взаємодій у тварин.

2.2. Мікроскопічні методи дослідження клітин

Незважаючи на те, що історія розвитку методу світлової мікроскопії нараховує не одне століття, він і сьогодні залишається незамінним методом цито- та гістофенотипування.

СВІТЛОВА МІКРОСКОПІЯ

Світловий мікроскоп складається з двох систем – оптичної та механічної. Перша система забезпечує створення зображення об'єкта, а друга підтримує частини першої в певному положенні. До оптичної системи належать дзеркальце, конденсор з діафрагмою та системою світлофільтрів, об'єктив, окуляр, бінокулярна насадка. До механічної – основа мікроскопа, штатив, мікро- та макрогвинти, гвинт конденсора, предметний столик із препаратом, револьверна голівка (на якій кріпляться об'єктиви), тубус.

Світло від його джерела (дзеркальце чи освітлювальний пристрій) іде до конденсора (рис. 2.6, а), який збирає окремі промені в пучок на препараті. Після проходження крізь об'єкт промені світла потрапляють до системи лінз об'єктива, де формується первинне зображення. За допомогою лінз об'єктива це зображення додатково збільшується.

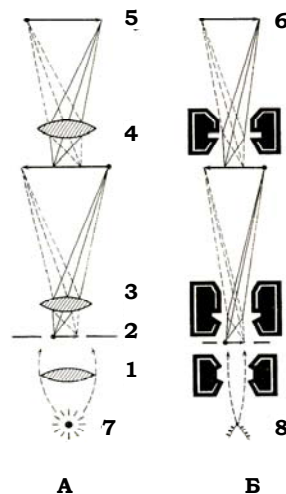


Рис. 2.6. Хід променів: А – у світловому; Б – в електронному мікроскопах:
1 – конденсор; 2 – препарат; 3 – об'єктив; 4 – окуляр; 5 – зображення;
6 – фотопластинка; 7 – джерело світла; 8 – джерело електронів
(за Ченцовим Ю.С., 1995)

Загальне збільшення мікроскопа знаходять як результат множення збільшення об'єктива на збільшення окуляра та (якщо мікроскоп біноккулярний) на збільшення біноккулярної насадки. Так, збільшення мікроскопа з об'єктивом $\times 40$, окуляром $\times 10$ і біноккулярною насадкою $\times 1,5$ буде 600-кратним ($40 \times 10 \times 1,5 = 600$). За допомогою світлового мікроскопа вдається досягнути збільшення у 2000–2500 разів.

Збільшення мікроскопа залежить від його **роздільної здатності**, тобто найменшої відстані між двома точками, які помітні роздільно. Чим менша частка помітна в мікроскоп, тим більша його роздільна здатність. Остання у свою чергу установлюється апертурою об'єктива (апертура – "діючий" отвір оптичної системи, визначається розмірами лінз або діафрагмами) і довжиною хвилі світла. Роздільна здатність мікроскопа обчислюється за формулою $d = (0,61 \times \lambda) / (n \times \sin \alpha)$,

де d – роздільна здатність, λ – довжина світлової хвилі (ділянка видимої частини – 400–700 нм), n – показник заломлення середовища між препаратом і першою (фронтальною) лінзою об'єктива, α – кут між оптичною віссю об'єктива та найбільш відхиленим променем, який потрапляє на об'єктив (тобто кут дифракції променів). Величину $n \times \sin \alpha$, яка є постійною для кожного об'єктива, називають **числовою апертурою**.

Для світлової мікроскопії знаменник формули оптимізований таким чином: для світла даної довжини світлової хвилі роздільну здатність можна обчислити за наближеною формулою $d \approx \lambda / 2$.

Підвищення роздільної здатності мікроскопа, що є необхідною умовою деталізації структури клітини, досягається двома шляхами. По-перше, збільшенням числової апертури об'єктива, по-друге, зменшенням довжини хвилі світла, яким освітлюється об'єкт.

З метою збільшення числової апертури збільшують "кут зору" об'єктива (як у таких з великим збільшенням) або застосовують його спеціальні імерсійні модифікації. Простір між препаратом і фронтальною лінзою такого спеціального об'єктива заповнюють **імерсійною рідиною**. Як такі рідини використовують воду ($n = 1,33$), гліцерин ($n = 1,45$), кедрову олію ($n = 1,51$) (порівняно з n повітря, що дорівнює 1). Оскільки показник заломлення імерсійних рідин більше 1, то числова апертура об'єктива зростає, і в нього можуть потрапляти промені, які разом з оптичною віссю об'єктива утворюють з оптичною віссю об'єктива більший кут, ніж у тому випадку, коли між фронтальною лінзою об'єктива та препаратом міститься повітря.

Інший шлях збільшення роздільної здатності мікроскопа передбачає застосування світла з довжиною хвилі меншою, ніж у променів видимого світла (фіолетове світло – близько 400 нм, зелене – близько 550 нм, червоне – близько 700 нм).

Обидві можливості збільшення роздільної здатності мікроскопа швидко вичерпуються. Так, при дослідженні препарату в променях білого світла без застосування імерсійних рідин d дорівнює 200–350 нм (або 0,2–0,35 мкм). Для порівняння, людське око має роздільну здатність 100 мкм (0,1 мм), отже, за допомогою приладу її буде збільшено в 1000 разів.

МІКРОСКОП ПОРІВНЯННЯ

Сьогодні існує багато різноманітних моделей світлових мікроскопів, які забезпечують можливість всебічного дослідження клітинних структур та їхніх функцій. Одним з різновидів світлового мікроскопа є **мікроскоп порівняння**, який дозволяє в одному полі зору побачити два об'єкти, котрі містяться на двох різних предметних столиках. Його використовують для більш зручного порівняння об'єктів (скажімо, нормальні та патологічно змінені клітини), оскільки дозволяє тримати в одному полі зору як досліджуваний, так і еталонний об'єкти.

МІКРОСКОПІЯ В ТЕМНОМУ ПОЛІ

Мікроскопія в темному полі, яка ґрунтується на явищі розсіювання світла між двома середовищами, що мають різні показники заломлення світла, вимагає застосування спеціального **темнопольного мікроскопа**, темнопольний конденсор якого забезпечує бічне освітлення об'єкта. Клітини препарату містять дрібні структури різної оптичної щільності, і при освітленні збоку на загальному темному фоні вони починають світитися. Світлова пляма, яка утворюється внаслідок розсіювання світла кожною часткою, за розмірами більша від самої частки. Це робить доступними для вивчення елементи клітини, розміри яких менші ніж 0,2 мкм, у відбитому від них світлі (**ефект Тиндаля**).

Темнопольний мікроскоп широко застосовують при дослідженні мікроорганізмів і клітинних культур. Це дозволяє відокремити живі клітини, в яких світиться лише оболонка, від мертвих, котрі світяться яскраво. Крім того, він відкриває перспективи для дослідження внутрішньоклітинних структур, мітохондрій і міофібрил.

ФАЗОВО-КОНТРАСТНА МІКРОСКОПІЯ

Фазово-контрастна мікроскопія дає можливість отримувати контрастні зображення прозорих і незабарвлених об'єктів, які практично неможливо побачити за допомогою стандартних методів світлового мікроскопічного аналізу. Метод ґрунтується на тому, що

окремі ділянки прозорого препарату відрізняються від навколишнього середовища за показником заломлення світла. Тому світлові хвилі, які проходять крізь них, поширюються з різною швидкістю, тобто має місце зсув фаз, що й відбивається на зміні яскравості.

За рахунок використання спеціальної кільцевої діафрагми конденсора й так званої фазової пластинки, у фазово-контрастному мікроскопі вдається досягти додаткового зсуву фази колювання світлових хвиль. Фазові зміни останніх при інтерференції перетворюються на світлові колювання різної амплітуди, що й формує контрастне зображення препарату, в якому розподіл освітленості відповідає розподілу фаз. Людське ж око чутливе саме до змін інтенсивності світла (а не фазових зсувів), яке залежить від амплітуди світлової хвилі.

Структури живої клітини з вищим показником заломлення хоч і є зовсім прозорими, у фазово-контрастному мікроскопі виглядають темнішими або світлішими, ніж оточуюче тло. Застосування мікроскопа дозволило вивчити процес мітозу, будову хромосоми, включення, проаналізувати характер впливу на клітину різних хімічних сполук, зокрема токсинів і отрут.

ІНТЕРФЕРЕНЦІЙНА МІКРОСКОПІЯ

Інтерференційна мікроскопія певним чином подібна до фазово-контрастної. Вона також дозволяє виявляти об'єкти, здатні впливати на фазу колювань світлової хвилі. Проте в інтерференційному мікроскопі світловий промінь, що має освітлювати об'єкт, розділяється на два когерентні (тобто однакові за всіма фізичними характеристиками). Один промінь проходить повз об'єкт, а інший – крізь нього. Після цього промені зливаються, *інтерферують*. Якщо в об'єкті немає структур, котрі змінюють фазу колювань, при інтерференції виникає промінь інтенсивніший, ніж обидва вихідних. Якщо ж зсув фази відбувся, то промені взаємно гасяться й об'єкт виглядає темнішим.

ПОЛЯРИЗАЦІЙНА МІКРОСКОПІЯ

Поляризаційна мікроскопія дозволяє виявляти об'єкти, здатні повертати площину поляризації світлового променя (їх називають анізотропними). Кожна світлова хвиля, крім таких характеристик, як амплітуда колювань, довжина хвилі, фаза, має ще й певну площин-

ну, в якій ці коливання відбуваються (рис. 2.7). У світлі, джерелом якого є сонце або настільна лампа, кожна хвиля світла має свою площину поляризації. Таке світло називається неполяризованим.

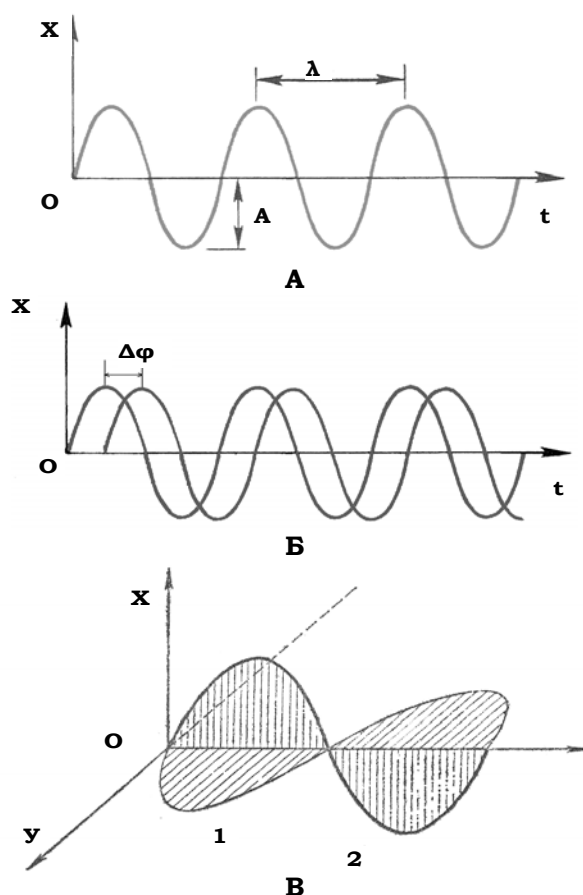


Рис. 2.7. Основні характеристики світлової хвилі:
 А – хвиля з амплітудою A та довжиною світлової хвилі λ ;
 Б – дві хвилі з однаковою амплітудою і довжиною хвилі,
 фази яких різняться на $\Delta\varphi$; В – дві хвилі (1 і 2)
 з однаковою амплітудою та довжиною хвилі,
 коливання якої відбуваються в різних площинах

Деякі речовини, наприклад ісландський шпат, здатні вибірково пропускати через себе лише хвилі з визначеною площиною поляризації, а решту гасити. За таким принципом працюють поляризатор

і аналізатор поляризаційного мікроскопа. Поляризатор міститься на шляху світла *до об'єкта*. Отже, об'єкт освітлюється поляризованим світлом, яке має одну єдину площину поляризації. Аналізатор розташований *за об'єктом* і дозволяє проходити крізь себе лише такому світлу, *площина поляризації якого перпендикулярна площині поляризації світла, яке пройшло крізь поляризатор*. Таким чином, якщо досліджуваний об'єкт є ізотропним, а отже, нездатним змінити площину поляризації світла, то світлові промені крізь аналізатор не пройдуть, а поле зору буде темним. Якщо ж на препараті є анізотропні структури, то ситуація стає дещо іншою. У цьому випадку світло розділяється на два промені. Перший (звичайний) не зазнає змін і зберігає площу поляризації. Другий має ті самі характеристики, що й звичайний, за винятком площини поляризації, яка в нього змінена на перпендикулярну. Саме такий "незвичайний" промінь, "повернутий навколо своєї осі", зможе пройти крізь аналізатор. Тому анізотропні об'єкти будуть виглядати в поляризаційному мікроскопі світлими.

Усі перераховані види мікроскопії розширюють можливості дослідження об'єктів мікросвіту, проте не дозволяють суттєво збільшити роздільну здатність мікроскопа.

УЛЬТОФІОЛЕТОВА МІКРОСКОПІЯ

Як було відмічено, роздільна здатність світлового мікроскопа приблизно дорівнює половині довжини світлової хвилі. Отже, якщо взяти світло з меншою, ніж звичайно, довжиною хвилі (ультрафіолетове світло, наприклад), то роздільну здатність мікроскопа можна було б значно збільшити. Однак людське око не здатне бачити ультрафіолетове випромінювання. Тому в **ультрафіолетовому мікроскопі** зображення виводять на фотоплівку або на люмінесцентний екран, на якому око вже зможе побачити зображення.

Люмінесцентна мікроскопія

Серед методів вивчення малих об'єктів **люмінесцентна мікроскопія** посідає особливе місце. У люмінесцентному мікроскопі об'єкт також освітлюється ультрафіолетовим світлом. Проте прилад даного типу застосовується для аналізу структур, здатних до люмінесценції – випромінювання під дією ультрафіолету променів з більшою довжиною світла. Так, хлорофіл у хлоропластах під дією ультрафіолету світиться червоним світлом.

ЕЛЕКТРОННА МІКРОСКОПІЯ

Просвічувальна (трансмісійна) електронна мікроскопія

Важливим етапом у розвитку мікроскопічної техніки стало створення **електронного мікроскопа**. Його загальний план будови досить схожий з планом будови звичайного світлового або ультрафіолетового мікроскопів. Тільки замість світлових променів у ньому використовується потік електронів, випромінюваний з **електронної гармати**. Між катодом і анодом електронної гармати створюється напруга 50–150 кВ, яка розганяє електрони до великої швидкості. При цьому електрони мають дуже малу довжину хвилі, тому електронний мікроскоп практично вирішує проблему роздільної здатності при вивченні біологічних об'єктів, оскільки в ньому можна побачити навіть окремі атоми, а не тільки молекули. Роздільна здатність сучасного електронного мікроскопа досягає 0,1 нм. Проте тут постають кілька інших проблем. Так, електрони дуже дрібні, а тому навіть молекули в повітрі здатні неконтрольовано відхиляти напрямок їхнього руху. Отже, з корпусу електронного мікроскопа треба відкачати повітря. У звичайному мікроскопі промені світла фокусують скляні лінзи, але тут їх також не можна застосувати, оскільки скло не просто відхилить електрони, а взагалі не пропустить їх далі. Тому замість скляних конденсора, об'єктива та окуляра в електронному мікроскопі послуговуються потужними електромагнітами.

Звичайно, жодна людина ще не бачила електрон "неозброєним оком", тому зображення в електронному мікроскопі створюється на люмінесцентному екрані чи фотоплівці. Така фотографія називається електронною грамою. Знімки зазвичай чорно-білі, тобто об'єкти на них різняться лише за ступенем яскравості, який залежить від того, наскільки проникні для електронів ті чи інші об'єкти. Але іноді ділянки з однаковим ступенем освітленості додатково забарвлюють у якийсь колір, ділянки з іншим ступенем освітленості – в інший і т. д. У результаті утворюється електронна грама із "симульованими кольорами".

Описаний тип електронного мікроскопа називається **просвічувальним, або трансмісійним** (рис. 2.8). Він дозволяє розглянути досить тонкі зрізи на препаратах (до 0,1 мкм). Товстіші – просто затримують, зупиняють потік електронів. Проте часто досліднику необхідно встановити тривимірну будову клітини. Для розв'язання цієї проблеми застосовують різні підходи. Один із них полягає у створенні тривимірної реконструкції на основі серійних зрізів. З цією метою зображення певної структури на кожному серійному зрізі послідовно вводять у комп'ютер і за допомогою спеціальної програми відтворюють тривимірний вигляд даної структури.

Високовольтна електронна мікроскопія

Інший підхід у вивченні малих об'єктів – застосування **високовольтного електронного мікроскопа**. Використання вищої напруги (1–3 млн вольтів) дозволяє розігнати електрони до більшої швидкості, а отже, вони зможуть проходити через товстіший зріз препарату, який можна буде розглядати на різних рівнях, безпосередньо створюючи уявлення про тривимірну будову досліджуваних структур. Роздільна здатність високовольтного електронного мікроскопа становить близько 0,5 нм.

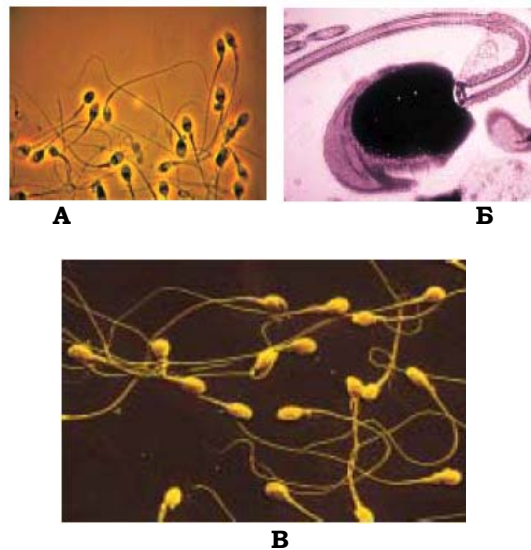


Рис. 2.8. Чоловічі статеві клітини. Зображення, отримані з використанням різних типів мікроскопів:
А – світловий; Б – трансмісійний електронний;
В – сканувальний електронний

Сканувальна (растрова) електронна мікроскопія

Для вивчення поверхонь біологічних об'єктів, зокрема тривимірної будови скелетів клітин, застосовують **сканувальну, або растрову, електронну мікроскопію**. При цьому методі пучок електронів проходить уздовж поверхні досліджуваного об'єкта й відбивається від нього в різні боки. Спеціальні детектори фіксують напрямок, в якому відбивається потік електронів, і на основі цього створюється тривимірна реконструкція поверхні досліджуваного об'єкта.

Конфокальна мікроскопія

Надзвичайно важливим методом, який дозволяє вивчати дуже дрібні об'єкти й водночас створювати тривимірні реконструкції живих клітин, є **конфокальна мікроскопія**. Ця методика полягає в тому, що за об'єктивом установлюють діафрагму, що звичайно зменшує поле зору практично до точки, проте дозволяє підвищити роздільну здатність і контрастність. Додатково світло також фокусують на тій самій точці препарату (рис. 2.9).

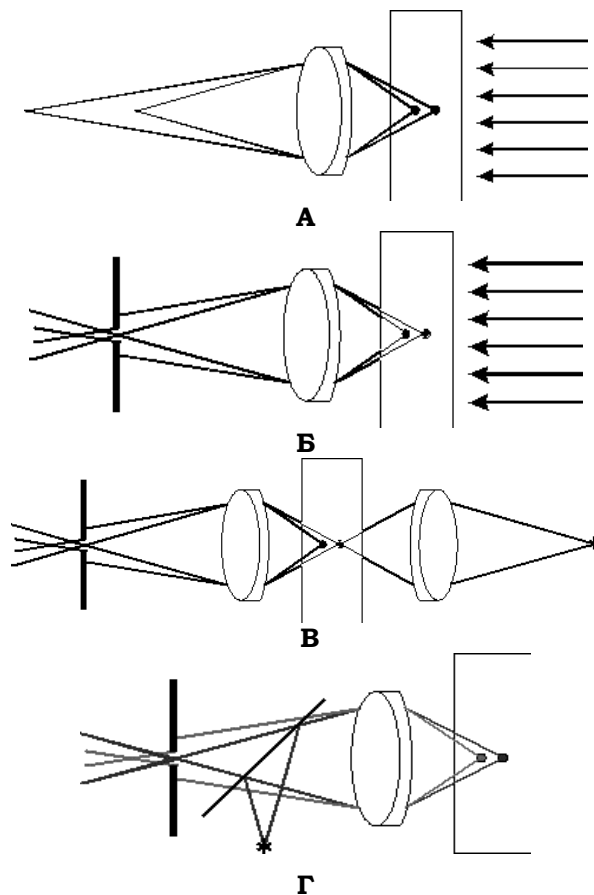


Рис. 2.9. Принцип роботи конфокального мікроскопа: А – хід променів у звичайному світловому мікроскопі, коли у фотоприймальний пристрій потрапляє світло з різних точок зразка; Б – застосування діафрагми дозволяє істотно знизити фонове підсвічування від точок зразка поза аналізованою ділянкою; В – додаткове підвищення контрасту досягається застосуванням підсвічування, що фокусує світло в аналізовану точку; Г – схема зі світлодіальною пластинкою спрощує конструкцію мікроскопа за рахунок подвійного використання об'єктива (для підсвічування та збирання відбитого сигналу)

Зображення створюється шляхом сканування препарату, тобто об'єкт досліджується точка за точкою. Сканувати можна не лише одну площину, а декілька, одну за одною. Потім на екрані комп'ютера можна відтворити об'ємне зображення досліджуваного об'єкта.

Як правило, конфокальний принцип поєднують з використанням флюоресценції. Використовують також не звичайне світло, а лазер. Сучасні конфокальні мікроскопи за роздільною здатністю порівнянні з ультрафіолетовими та електронними мікроскопами, проте на відміну від останніх дозволяють досліджувати живі об'єкти.

2.3. Методи підготовки матеріалу для цитологічних досліджень і методи дослідження клітини

Кожен із методів, який використовують в експериментальній цитології, має свої переваги й недоліки та характерну для кожного окремого методу сферу застосування.

Порівняння результатів, отриманих з використанням різних методів, дає можливість різнобічної характеристики досліджуваного об'єкта.

Розрізняють методи досліджень прижиттєві (*вітальні*) і *фіксованого матеріалу*.

ПРИЖИТТЄВІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Головною проблемою, з якою стикається дослідник при вивченні живих об'єктів, є низький показник заломлення світла вмістом живої клітини. Тому для спостереження за живими об'єктами застосовують методи темного поля, фазового контрасту, поляризаційну, флуоресцентну та конфокальну мікроскопію. Також для виділення окремих структур спеціально для прижиттєвих досліджень використовують барвники з якомога меншою токсичністю (***вітальні барвники***), які беруть у мінімальних концентраціях. Це янус зелений, нейтральний червоний, метиленовий синій тощо. При вивченні живих об'єктів, яким не властива власна флюоресценція, у люмінесцентній мікроскопії послуговуються флуоресцентними барвниками – *флюорохромами*.

Часто виникає необхідність втручання дослідника у процеси, що відбуваються в живій клітині. Для цього застосовують **мікрургію**

(мікрохірургію). За допомогою спеціальних приладів (мікроманіпуляторів) та інструментарію (скляних голок, піпеток, петель, електродів тощо) можна видаляти й пересаджувати з клітини в клітину ядра, окремі органели, визначати прижиттєву кислотність внутрішньоклітинних структур, вимірювати різницю потенціалів та ін.

Метод культури тканин і клітин

Метод культури тканин і клітин є особливим методом дослідження живих об'єктів. При цьому окремі клітини або невеликі ділянки органів вміщують у спеціальне поживне середовище, сприятливе для життєдіяльності та розмноження клітин. У такий спосіб можна простежити весь життєвий цикл клітин, вивчати їхню стійкість до окремих факторів зовнішнього середовища або вплив тих чи інших біологічно активних речовин безпосередньо на ті чи інші клітини. Подібні дослідження (*in vitro*) дозволяють зробити висновки саме про безпосередню взаємодію клітини і зовнішнього чинника. Проте в організмі впливи різноманітні та, як правило, опосередковані, тому не можна результати досліджень у клітинних культурах механічно переносити на живий організм. У цьому разі потрібні досліді *in vivo*, тобто на живому об'єкті.

Метод авторадіографії

Метод авторадіографії застосовують для вивчення шляхів руху та перетворення речовин у клітині. Ним можна скористатися для дослідження як клітин у культурі, так і фіксованого матеріалу. Для вивчення клітин цим способом у поживне середовище, культуру клітин (в їжу або в кров досліджуваного об'єкта) вводять речовину – попередник молекули, топографію біосинтезу якої потрібно вивчити. При цьому ця речовина повинна мати у своєму складі радіоактивний ізотоп (наприклад, ізотоп водню – тритій), що поступово розпадається. Місця його розпаду виявляються завдяки фотоемульсії, яка наноситься на препарат чи поверхню досліджуваних клітин по закінченні терміну експерименту. Варіюючи час, який мічений радіоактивним ізотопом попередник перебуває в організмі або клітині, можна встановити шляхи його руху по клітині чи органам тіла тощо.

МЕТОДИ РОБОТИ З ФІКСОВАНИМ МАТЕРІАЛОМ

Методи роботи з фіксованим матеріалом є також поширеними. Інколи (якщо, скажімо, працюють з електронним мікроскопом) попередня обробка матеріалу та умови мікроскопування повністю виключають можливість дослідження живої клітини. У цьому разі найваж-

ливішим виявляється вдала фіксація клітинного матеріалу, тобто така зупинка життєдіяльності клітини, за якої всі складові клітини залишалися б у місцях прижиттєвої локалізації в незміненому стані.

Розрізняють фізичні й хімічні методи фіксації. До **фізичних методів** відносять заморожування та фіксацію нагріванням або сушінням. Так, для приготування препарату для сканувального електронного мікроскопа застосовують метод заморожування-сколювання. Спочатку матеріал заморожують у рідкому азоті, що виключає утворення кристалів льоду, які можуть пошкодити матеріал. Потім заморожені клітини розколюють холодним ножом. Сколи при цьому, як правило, ідуть по середині біліпідного шару мембран. Потім матеріал нагрівають у вакуумі, у результаті частина льоду сублімується (переходить одразу в газоподібний стан). Унаслідок цього процесу поверхня сколу стає рельєфнішою. Потім на неї наносять тонку плівку важкого металу (золота, платини тощо), яка точно повторює рельєф поверхні об'єкта. Відтак власне клітину руйнують кислотою (цей процес називають травленням) і об'єктом мікроскопічного дослідження стає саме плівка з важкого металу – репліка.

Хімічні методи фіксації – це введення у клітину тієї чи іншої речовини або суміші, яка припиняє в ній процеси життєдіяльності, водночас зупиняючи всі процеси, зокрема процеси аутолітичного руйнування клітини. Різні фіксатори мають різні механізми дії. Деякі (спирти) осаджують (денатурують) білки, для інших (альдегіди) є властивим утворення молекулярних містків, що ковалентно зв'язують органічні молекули, обмежуючи їхню рухливість.

Розрізняють прості та складні фіксатори. Прості – це розчини якоїсь однієї сполуки, наприклад, 96°-й етиловий спирт або метанол, формалін (розчин формальдегіду у воді), розчин глутарового альдегіду тощо. Складні фіксатори (фіксуючі суміші) містять декілька речовин, що забезпечують швидшу (попередню) і надійнішу, але більш повільну фіксацію. Прикладами складних фіксаторів є суміші Буєну (формалін – пікринова кислота – оцтова кислота), Карнуа (етанол – хлороформ – оцтова кислота), Нікіфорова (етанол – діетиловий ефір), спиртово-оцтова кислота тощо.

Для досягнення якісної фіксації необхідно, щоб фіксатор якомога швидше досяг глибинних шарів фіксованого матеріалу, перш ніж прижиттєвий стан структур буде порушений унаслідок аутолітичних процесів, що проходять усередині загиблої клітини. Для цього об'єм фіксуючого розчину повинен перевищувати об'єм фіксованого матеріалу у 20–100 разів. Сам матеріал має бути зафіксований якомога швидше після взяття (біопсії чи забиття піддослідної тварини). З остан-

ньою вимогою пов'язані й обмеження щодо розміру фіксованого об'єкта: його діаметр має бути 1–3 мм, але не більше. Адже зі збільшенням розміру зростає час проникнення фіксатора в глибинні його шари, а це може погіршити якість матеріалу внаслідок аутолітичних процесів.

Якщо необхідно уявити цілісну картину в органі чи на великій ділянці тканини, то в цьому разі орган розділяють на зрізи товщиною в декілька міліметрів, що полегшує проникнення фіксатора всередину об'єкта, або ж застосовують метод перфузії (уведення фіксуєчого розчину через кровоносну систему органа чи цілісного організму). В останньому випадку спочатку кровоносні судини промивають фізіологічним розчином, а потім заповнюють фіксуєчою рідиною. Швидкість і якість фіксації під час перфузії робить цей метод досить популярним.

Приготування зрізів клітин

Для якісного мікроскопування необхідно приготувати тонкі зрізи досліджуваної тканини, оскільки товстий її шар непроникний для світла, а тим більше для електронів. Однак біологічний матеріал досить м'який, і це ускладнює приготування надто тонких зрізів. У такому разі працюють зі спеціальними пристосуваннями – *мікротомами*. Їх є кілька видів:

Вібратом – прилад, за допомогою якого можна отримувати зрізи з матеріалу, який не зазнав додаткової обробки, тобто нефіксованого. Він дозволяє робити зрізи навіть із живого матеріалу товщиною близько 20–50 мкм. Заморожувальні мікротоми (*кріотоми*) здатні зменшити товщину зрізу до 10–15 мкм. У цих мікротомах температура об'єкта знижується майже до -20°C . Відомо, що заморожені об'єкти можна розрізати на тонші шари (для прикладу: м'ясо в такому стані можна розрізати на дуже тонкі шматки). Для отримання найтонших зрізів (1–7 мкм і менше) застосовують заливку в пластичні середовища, а саме: целоїдин, парафін, парапласт і епоксидні смоли (епон, аралдит тощо). Целоїдинову, парафінову та парапластну заливку використовують, як правило, для світлової, а епоксидну – для електронної трансмісійної мікроскопії.

Найпоширенішою є заливка в парафін. Однак у цьому випадку певною проблемою є те, що парафін є гідрофобною речовиною, а більшість фіксаторів – водні розчини. Тому в цьому випадку матеріал проводять через ряд взаєморозчинних середовищ і в такий спосіб доводять його до парафіну. Наприклад, фіксований матеріал проводять через спирти, концентрація яких зростає, потім уміщують в органічний розчинник (ксілол, бензол, хлороформ тощо). Після того матеріал занурюють у суміш органічного розчинника з парафіном (так звана "гістологічна каша") і нарешті в чистий парафін або парапласт.

Залитий після цього в парафіновий або парапластний блок матеріал ріжуть на *санному* або *роторному* мікротомі. Ці два типи приладів різняться за розташуванням та рухливістю мікротомного ножа і препарату. У роторному мікротомі ніж закріплений нерухомо, а рухається об'єкт. У санному об'єкт подається на 3–7 мкм за один прохід угору, а рухається й робить зріз ніж.

Мікротомний ніж заточують так, щоб уникнути будь-яких нерівностей ріжучої кромки. Тільки її ідеально рівна поверхня забезпечує рівномірну товщину зрізу. Закріплюється ніж під кутом 10–15° до поверхні об'єкта.

Зрізи для електронної мікроскопії заливають в епоксидні смоли й ріжуть на *ультрамікротомі*, що дає можливість отримати їх товщиною в частки мікрометра. Якість зрізів у цьому разі контролюється під мікроскопом, а ніж для ультрамікротома роблять зі скла або алмазу.

Забарвлення зрізів клітин

Для виявлення певних структур отримані на мікротомі зрізи забарвлюють. Розрізняють *оглядові*, що дають можливість роздивитись загальну будову об'єкта, і *спеціальні* методи забарвлення, за допомогою яких можна побачити окремі елементи й деталі будови клітини. Для прижиттєвих досліджень клітин використовують вітальні барвники. Зрізи для електронної мікроскопії забарвлюються зразу під час фіксації. Матеріал у цьому випадку фіксують глутаровим альдегідом і осмієвою кислотою. Остання саме й зв'язується зі структурами в клітині, роблячи їх непрозорими для потоку електронів.

За фізико-хімічними властивостями барвники поділяють на *гідрофобні* (неполярні) і *гідрофільні* (полярні). Гідрофобні розчиняються в ліпідах і надають їм певного кольору. До цієї групи входять судан чорний, судан III тощо. Гідрофільні барвники поділяють на *кислотні*, *основні* та *нейтральні*. Кислотні забарвлюють основні (еозинофільні або оксифільні) структури в клітині, а основні з'єднуються з базифільними (кислими) структурами. Так, основний барвник гематоксилін забарвлює нуклеїнові кислоти в ядрі, а кислотний барвник еозин – основні білки цитоплазми. Нейтральні ж здатні забарвлювати як кислі, так і основні структури (наприклад, барвник Май-Грюнвальда).

Розрізняють також забарвлення *прогресивне* й *регресивне*. При першому препарат поступово зв'язує барвник, доки колір не досягає оптимуму. Під час другого препарат спочатку перефарбовують, після чого надлишок барвника відмивають, доки не буде досягнуто оптимуму.

Після забарвлення постійні препарати замикають у спеціальне середовище. Для цього використовують канадський або піхтовий бальзам (витяжки з кедрового або піхтового дерева), синтетичне середо-

вище DPX тощо. При цьому, якщо середовище не водорозчинне, то після забарвлення (наприклад, гематоксиліном та еозином) препарат необхідно зневоднити. Для цього його проводять через спирти зростаючої концентрації, органічний розчинник і замикають у вибране середовище (канадський бальзам).

ЦИТОХІМІЧНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для вивчення хімічного складу клітин і розташування певних класів хімічних речовин у клітині застосовують цитохімічні методи. В основі їх лежать методи аналітичної хімії, якими послуговуються для аналізу складу розчинів, але адаптовані під конкретні умови приготування цитологічного препарату. Тобто на препараті ставлять певну хімічну реакцію, за результатами якої роблять висновок про наявність або відсутність певного класу речовин у складі клітини. При цьому цитохімічні реакції є чутливішими, ніж відповідні реакції аналітичної хімії, оскільки результат реакції оцінюється не на око, а під мікроскопом, а отже, можна побачити найдрібніші часточки продукту реакції. Так, для реакції берлінської блакиті, завдяки якій можна виявити іони заліза, відповідна цитохімічна реакція є в 10000 разів чутливішою, ніж при проведенні цієї реакції в пробірці.

Нині відомо багато цитохімічних реакцій, які набули широкого поширення: нінгідрінова (для виявлення білків), ШІК-реакція на вуглеводи, реакція Фельгена на виявлення ДНК тощо. Важливим класом гістохімічних реакцій є реакції на виявлення ферментів. У цьому випадку на препарат наносять розчин субстрату реакції, яку каталізує фермент, а потім цитохімічно виявляють продукт цієї реакції. За розташуванням нерозчинного продукту визначають локалізацію досліджуваного ферменту. У такий спосіб виявляють кислу й лужну фосфатазу, пероксидазу та інші ферменти.

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ МЕТОДИ

Для виявлення певного типу молекул існують методи імуногістохімії. Вони дозволяють вибірково визначати локалізацію певних молекул, навіть за умови їхньої високої подібності до інших (наприклад, пролактину людини та пролактину птаха). Однак визначенню піддаються лише складні органічні речовини, які при введенні в організм тварини здатні викликати специфічну імунну відповідь – утворення антитіл. Імуногістохімічні методи засновані на використанні саме

антитіл – складних білкових молекул, які виробляються спеціалізованими клітинами й здатні зв'язувати молекули, котрі індукували їхнє утворення – *антигени*. Специфічність зв'язування антитіл з антигенами є надзвичайно високою, що й використовується в імуногістохімії.

Саме утворення комплексу антиген – антитіло є ключовим у будь-якому імуногістохімічному методі. Зв'язані ж антитіла виявляють по-різному. Можна помітити їх флуорохромом і побачити його в люмінесцентному мікроскопі, можна – радіоактивною міткою, яку виявлятимуть так само, як і при авторадіографії, а можна й ферментом, який буде встановлено гістохімічно. Для підвищення чутливості методу застосовують метод подвійних антитіл, коли до антитіл I порядку, що безпосередньо зв'язують досліджуваний білок, приєднуються так звані вторинні антитіла ("антитіла, що виявляють антитіла"), які вже й мають бути знайдені одним із описаних вище методів.

МЕТОДИ КІЛЬКІСНОЇ ОЦІНКИ

Для встановлення функціонального стану клітини іноді недостатньо лише визначити якісний склад цитоплазми, білків ядра тощо. Надзвичайно велике значення має з'ясування кількості досліджуваної речовини, що міститься в клітині. Суху масу речовини дозволяє визначити метод *інтерференційної мікроскопії*. Існує можливість кількісно оцінити результати авторадіографії. Що ж стосується кількісної оцінки результатів цитохімічних та імуногістохімічних реакцій, то найважливішим методом у цьому разі вважають цитофотометрію. Метод заснований на здатності забарвлених продуктів реакції поглинати світло заданої довжини хвилі. Зрозуміло, що для адекватної оцінки результатів усі препарати повинні мати однакову товщину, крім того, має бути стандартизована сама процедура забарвлення. Цитофотометрично можна визначати й кількість незабарвлених продуктів, наприклад нуклеїнових кислот, спроможних поглинати ультрафіолетове світло, а також здатних до флюоресценції речовин.

МЕТОД ДИФЕРЕНЦІЙНОГО ЦЕНТРИФУГУВАННЯ

Різниця в щільності та питомій вазі частин клітини використовується для відокремлення однакових органел з певної суміші клітин. Для цього клітини спочатку гомогенізують, а потім отриманий гомогенат центрифугують при різних швидкостях обертання центрифуги. Першими (при найменших швидкостях) осідають агрегати з кількох

клітин, потім – цілі клітини. Далі – ядра й мітохондрії, після них – гранулярна ЕПС, потім – гладенька ЕПС, апарат Гольджі, лізосоми (так звана мікросомальна фракція). Останніми (при найбільших обертах) осідають великі макромолекулярні комплекси (рибосоми тощо). Після кожного циклу обертання осад відбирають і далі центрифугують лише надосадову рідину.

Модифікацією описаного методу є центрифугування в градієнті щільності. У цьому випадку в центрифужну пробірку шарами наносять сахарозу або інший гель-утворювальний агент з різною щільністю (від найбільш до найменш щільного). Після однократного центрифугування описані фракції опускаються в пробірці на різну глибину, що дає змогу одразу їх розділити.

ВИКОРИСТАННЯ ФОТО-, КІНО- Й ВІДЕОТЕХНІКИ ТА КОМП'ЮТЕРНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Фото-, кіно- й відеотехніку застосовують у цитології в першу чергу для фіксації отриманого зображення. Інколи, наприклад при ультрафіолетовій і електронній мікроскопії, це є чи не єдиний метод узагалі отримати зображення досліджуваного об'єкта. При вивченні живих об'єктів підвищується роль кіно- та відеотехніки, за допомогою якої фіксують рух живих клітин, процеси поділу тощо. Особливо важливою в цьому разі є сповільнена кінозйомка, яка дає можливість потім побачити рух клітин у прискореному темпі.

Комп'ютерна цифрова обробка зображення підвищує його якість і навіть дозволяє виявити структури, котрі на оригінальних фотографіях виглядають малоконтрастними, розмитими. Оцифровані зображення використовуються також для морфометричних вимірювань (площі, периметра, діаметра досліджуваних структур).

Запитання й завдання для самоперевірки

1. Назвіть особливості розвитку цитології в кінці XIX ст.
2. З якими методами досліджень пов'язаний бурхливий розвиток цитології та гістології у XX ст.?
3. Які етапи можна виділити в історії вивчення клітин?
4. Роль Т. Шванна в розвитку цитології.
5. Який внесок зробив М. Шлейден у розвиток цитології.
6. Значення досліджень Р. Вірхова для розвитку цитології.
7. Яку роль відіграли роботи Р. Броуна в розвитку цитології?
8. Внесок Р. Гука в розвиток цитології.
9. Значення діяльності А. Левенгука для розвитку цитології.
10. Походження поняття "клітина".
11. Коли були описані основні органели клітини?
12. Назвіть елементи оптичної частини мікроскопа. Яке їхнє призначення?
13. Опишіть хід променів у світловому мікроскопі.
14. Яка різниця між роздільною здатністю та кратністю збільшення мікроскопа?
15. Чому не є доцільним створення світлового мікроскопа з дуже великою кратністю збільшення (наприклад, близько $\times 10000$)?
16. Що таке вітальні барвники? Які з них ви знаєте?
17. Перерахуйте основні етапи приготування постійного препарату?
18. Як зафіксувати матеріал для цитологічних досліджень?
19. Що таке фіксація? Які речовини можуть застосовуватися як фіксатори?
20. Які типи мікротомів вам відомі? З якою метою їх використовують?
21. Що таке кріотом? Яке його призначення?
22. Що таке ультрамікротом? Для чого його застосовують?
23. Як отримати зрізи тканин для світлової мікроскопії, не заливаючи їх у парафін або інші пластичні речовини?
24. Чим відрізняється процес виготовлення препаратів для світлової та електронної трансмісійної мікроскопії?
25. Які структури в клітині називаються базофільними й оксифільними?
26. До якої групи барвників відносять гематоксилін і еозин? Які структури в клітині вони забарвлюють?
27. Які існують методи забарвлення клітин?
28. Порівняйте методи цитохімії та імуноцитохімії.
29. Клітини відрізняються одна від одної різним складом білків (антигенів). Якими методами можна визначити ці відмінності?
30. Які кількісні методи визначення речовин у клітині вам відомі?
31. Назвіть методи одержання ізольованих органел.
32. Для чого застосовують мікрохірургію?
33. З якою метою послуговуються кіно-, фото- та відеотехнікою в цитологічних дослідженнях.
34. Які методи прижиттєвого дослідження клітин ви знаєте?

35. До складу клітин входять різні органічні речовини. Якими відомими вам методами можна виявити їхній якісний склад?
36. До складу клітин входять різні органічні речовини. Якими відомими вам методами можна виявити їхній кількісний склад?
37. Необхідно дослідити структури, розміри яких менше ніж 0,2 мкм, але більше ніж 0,1 мкм. Який метод світлової мікроскопії можна використати для дослідження?
38. Які методи світлової мікроскопії дозволяють побачити структури, дещо менші за роздільну здатність звичайного світлового мікроскопа?
39. Перед дослідником поставлено завдання – виявити структури, що містять ДНК і РНК. Які методи він повинен використати? Якими методами можна визначити кількість цих речовин?
40. Яким мікроскопом слід користуватися, щоб вивчити структуру клітинної мембрани товщиною 7–10 нм? Чому?
41. Охарактеризуйте можливості сканувальної електронної мікроскопії при дослідженні клітини.
42. Деякі речовини в клітині мають здатність флуоресціювати під дією ультрафіолетових променів. Який мікроскоп можна використати для їхніх досліджень? Чи можливе кількісне дослідження? Що можна зробити, якщо в самій речовині відсутня первинна люмінесценція?
43. За допомогою якого методу можна визначити шляхи транспорту речовин у клітині? Відповідь обґрунтуйте.
44. Відомо, що до складу нуклеїнових кислот входять азотисті основи. Які з них слід позначити для вибіркового виявлення в клітині ДНК і РНК за методом авторадіографії.
45. Опишіть принцип дії поляризаційного мікроскопа.
46. Поясніть, чи впливає на роздільну здатність мікроскопа метод фазового контрасту?
47. Чи впливає на роздільну здатність мікроскопа метод ультрафіолетової мікроскопії? Відповідь обґрунтуйте.
48. Що дозволяє визначити цитофотометрія? Принцип методу.
49. Що таке числова апертура мікроскопа?
50. Які іммерсійні рідини ви знаєте? З якою метою їх використовують?
51. Як розрахувати роздільну здатність мікроскопа?
52. Для чого використовують мікроскоп порівняння?
53. Охарактеризуйте метод фазово-контрастної мікроскопії.
54. Дайте визначення конфокальної мікроскопії.

Розділ 3

СТРУКТУРА Й ФУНКЦІЇ БІОЛОГІЧНИХ МЕМБРАН

Мембранні системи клітини тривалий час залишалися невідомими. Більш того, навіть після їхнього відкриття принципи структурно-функціональної організації цих систем викликали дискусії в багатьох дослідників. Уперше ідею про існування специфічного утворення, яке оточує кожен клітин, висунув у середині XIX ст. К. Бернар. Вивчаючи проникнення барвників у клітини, у 1855 р. К. Негеллі також дійшов висновку, що зовнішня частина протоплазми має бути вкрита особливою оболонкою, яка відіграє роль бар'єра проникності. Три десятиліття потому, повторюючи досліди К. Негеллі, В. Пфєффер показав, що ступінь набухання клітини залежить від концентрації оточуючого розчину. У 1890 р. В. Пфєффер на основі досліджень К. Бернара й К. Негеллі сформулював поняття клітинної, або плазматичної, мембрани як утворення, що регулює надходження у клітину та вихід із неї різних речовин. Перші дослідження хімічного складу й молекулярної організації пов'язані з іменем Е. Овертона, який у 1902 р., вивчаючи закономірності проникнення у клітину різних за природою речовин і виявивши, що найшвидше надходять ліпорозчинні речовини, припустив, що мембрана повністю або частково складається з ліпідів. У 30-ті рр. XX ст. Е. Гортєр і Ф. Грендел висунули припущення, що плазматична мембрана складається з подвійного шару ліпідів, який має бути пов'язаний з білками. У 1935 р. Л. Данієллі й Г. Даусон на основі проведеного аналізу поверхневого натягнення на межі поділу ліпідів з іншими речовинами висунули гіпотезу стосовно будови біологічних мембран, за якою останні складаються з подвійного ліпідного бішару, вкритого із зовнішнього та внутрішнього боків моношарами білків (так звана унітарна модель будови мембрани). Ґрунтуючись на ній, у 60-ті роки Дж. Робертсон стверджував, що всі мембрани однакові й побудовані саме за таким принципом.

Протягом досить тривалого часу ця думка лишалась непохитною, але й вона не встояла під тиском нових наукових доказів. Пошук спільних закономірностей і відмінностей в організації "родинних" мембран привів до розуміння того, що мембрани різних клітин і органел різняться за хімічним складом і за функціями, чому відповідає і певна структура мембрани. Крім того, було доведено, що висунуте свого часу В. Освальдом припущення про те, що плазматична мембрана клітин завдяки своїм властивостям напівпроникності є тією структурою, яка генерує різницю потенціалів – вірне.

Нині найприйнятнішою є рідинно-мозаїчна модель структури мембрани, висунута С. Сенгером і Дж. Нікольсоном у 1972 р. й удосконалена С. Сенгером у 1981 р. За цією моделлю певна частина ліпідів, що входить до складу плазматичної мембрани (близько 30 %) пов'язана з внутрішніми білками, а інші перебувають у рідкому стані, формуючи "ліпідне озеро", в якому "вільно плавають" внутрішні білки (рис. 3.1). На поверхні ліпідного шару розташовуються водорозчинні (поверхневі) білки.

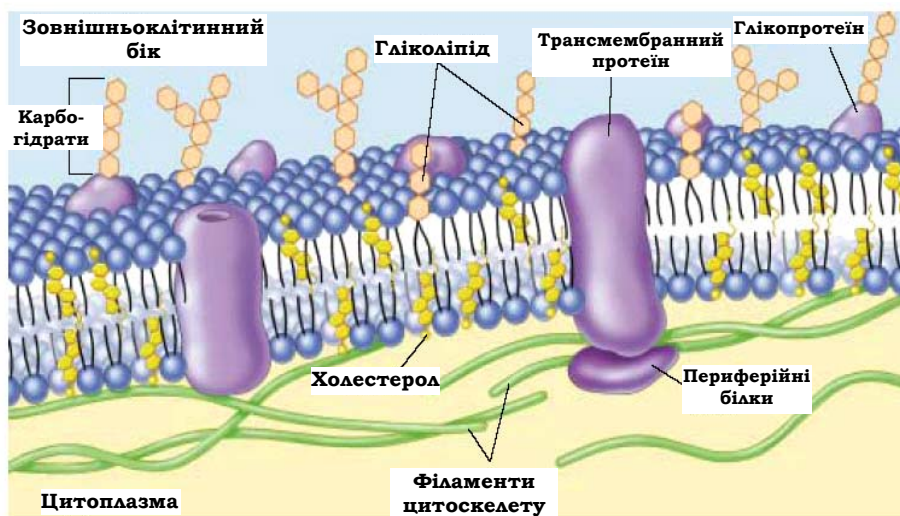


Рис. 3.1. Схематичне тривимірне зображення ділянки клітинної мембрани (за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

Ця модель передбачає можливість взаємодії поверхневих і внутрішніх або інтегральних мембранних білків з утворенням специфічних агрегатів (усередині або на поверхні мембрани) з гідрофільними порами чи каналами. Дана модель не суперечить і набутому числен-

ним доказам як хімічної, так і структурної гетерогенності клітинних мембран. І хоча всі вони мають бути певним чином хімічно та структурно подібними (організація ліпідів у вигляді бішару, наявність поверхневих і внутрішніх, у тому числі інтегральних, білків і вуглеводів на зовнішніх боках плазматичних мембран), різні їхні види мають різний якісний і кількісний склад ліпідних, білкових і вуглеводних компонентів. Так, у мембран з домінуючою бар'єрною та ізоляційною функцією, скажімо, у плазмолемі шваннівських клітин, що формують мієлінову оболонку нервових волокон, вміст ліпідів становить до 80 % від їхнього складу), а функціонально активні (ЕПР, мітохондрій) містять більше білків (до 70 %). Крім того, вони виявляють себе як достатньо лабільні системи, здатні в нормі адекватно реагувати на зміни різних функціональних станів організму в різні періоди онтогенезу.

3.1. Хімічний склад і загальні принципи організації біологічних мембран

Біологічні мембрани є складними надмолекулярними комплексами, до яких входять ліпіди, білки, вуглеводи й неорганічні речовини (вода, Ca^{2+} , Mg^{2+}). Слід підкреслити, що всі біологічні мембрани мають принципово однаковий хімічний склад, подібні закономірності організації хімічних компонентів, однак при цьому в них є істотні відмінності у структурі, які залежать від типу мембран і особливостей їхніх функцій.

До загальних принципів організації мембрани можна віднести, по-перше, її неоднорідність, по-друге, лабільність (частина мембранних складових перебуває у стані безперервного руху) і, по-третє, високий рівень асиметричності (зовнішній і внутрішній шари мембрани відрізняються за якісним і кількісним складом ліпідів; білки, мозаїчно розташовані серед ліпідів, мають чітке розмежування поза- та внутрішньоклітинних доменів).

У попередніх розділах уже йшлося про те, що еукаріотична клітина сьогодні постає як складна, скоординована система мембран і їхніх утворень. Крім плазматичної мембрани, яка, власне, формує клітину, відокремлюючи її від зовнішнього середовища, і забезпечує підтримання внутрішньоклітинного гомеостазу, клітини містять гетерогенну за хімічним складом і специфікою організації систему внутрішньоклітинних мембран. Це мембрани ЕПС, апарату Гольджі, лізосом, мітохондрій, пластид, численних внутрішньоклітинних вакуоль (піноцитозних, фагоцитозних, секреторних тощо) та ядерні. І кожна з них має свою хімічну

й функціональну індивідуальність. Уже зазначалося, що мембрана містить велику кількість білків, частина з яких має ферментативну активність. Деякі з цих ферментів локалізовані лише в певних мембранах, будучи їхніми хімічними маркерами (табл. 3.1). Синтез клітинних білків (детально його буде проаналізовано нижче) відбувається в цитозолі та на мембранах грЕПС, однак деякі білки мітохондрій і хлоропластів у рослин синтезуються в самих органелах. Так, цитозольний синтез забезпечує білкові потреби мітохондрій, ядра, пероксисом і власне цитозолю, тоді як на рибосомах грЕПС здійснюється синтез білків мембран ЕПС та апарату Гольджі, плазматичної мембрани, а також секреторних білків і лізосомних ферментів. Ліпіди мембран також синтезуються на ЕПС і переносяться до плазматичної мембрани.

Таблиця 3.1. Приклади ферментних маркерів деяких мембран

Мембрана	Маркерний фермент
Плазматична	5'-нуклеотидаза, аденілатциклаза, Na ⁺ -K ⁺ -АТФаза
Внутрішня мітохондріальна	АТФ-синтетаза
Ендоплазматична сітка	Глюкозо-6-фосфат
Апарат Гольджі	Галактозилтрансфераза

Перенесення як білків, так і ліпідів здійснюється транспортними пухирцями, тобто компоненти транспортуються у вигляді готових мембран, а це означає, що останні походять лише з попередніх мембран.

МЕМБРАННІ ЛІПІДИ

Ліпіди становлять у середньому близько 40 % від сухої маси мембран, 80 % з них припадає на гліцерофосфоліпіди (фосфогліцериди) (рис. 3.2., табл. 3.2).

Таблиця 3.2. Вміст головних типів мембранних ліпідів

Головні ліпіди мембрани	Заряд головної групи	Вміст, %
Фосфогліцериди	0 ... -2	50-90
Фосфатидилхолін	0	40-60
Фосфатидилетаноламін	0	20-30
Фосфатидилсерин	-1	5-15
Кардіоліпін	-2	0-20
Фосфатидилінозитол	-1	5-10
Сфінгомієлін	0	5-20
Холестерол	0	0-10

Як відомо, кількісний і якісний склад ліпідів у біологічних мембранах визначається характером функціональної активності останніх. Однак певні групи ліпідів є домінуючими, що визначається їхніми фізико-хімічними властивостями.

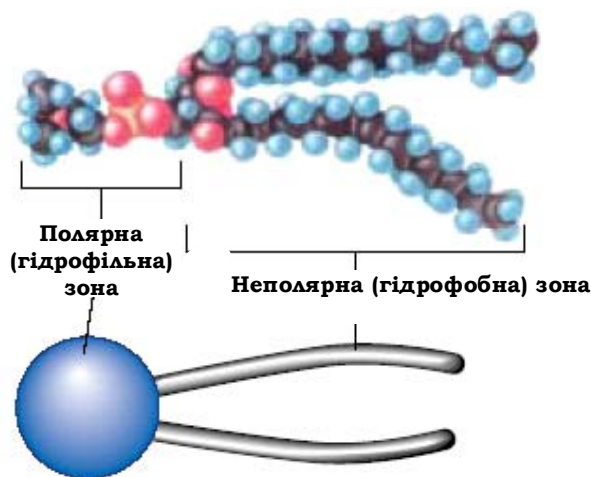


Рис. 3.2. Структура мембранного фосфоліпиду
(за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

Фосфогліцериди – основний клас ліпідів біологічних мембран – складаються з молекули гліцеролу, дві гідроксильні групи якого етерифіковані жирними кислотами, а третя – залишком фосфорної кислоти, етерифікованої спиртом. Більша частина полярних ліпідів має подібну будову з деякими відмінностями. Жирні ацильні ланцюги відрізняються за структурою, кількістю та розташуванням подвійних зв'язків, що суттєво впливає на властивості білково-ліпідного бішару. Атоми карбону, які утворюють подвійні зв'язки, не здатні вільно обертатися, займають фіксовану позицію і створюють вигини у вуглецевому ланцюзі, що запобігає щільній упаковці ліпідних хвостів і збільшує плинність мембрани в цілому (рис. 3.3).

Слід також підкреслити, що коротші ацильні ланцюги упаковані в менш щільні структури, що також сприяє зменшенню в'язкості мембрани. Загалом стабільність взаємодії залишків вуглеводних ланцюгів жирних кислот зумовлюється їхньою довжиною, насиченістю та розгалуженістю.

Разом із тим, ОН-група холестеролу локалізована ближче до головок інших ліпідів. Вона "цементує" гідрофільні частини компонентів мембрани, зменшуючи тим самим її проникність для невеликих молекул.

Більшість мембранних фосфоліпідів містить у своїх ацильних ланцюгах один або більше *цис*-подвійних зв'язків, що знижує щільність їхньої упаковки та збільшує їхню рухливість. У результаті мембрана стає менш в'язкою за фізіологічної температури.

У рухливій мембрані можуть виникати "порожнини", які полегшують рух через мембрану дрібних водорозчинних молекул, наприклад глюкози. Наявність холестеролу спричинює щільнішу упаковку мембрани в ділянці гідрофільних доменів, і одночасно заповнює порожнини, утворені вигином *цис*-подвійного зв'язку в ацильному ланцюгу ліпиду. Хоча молекули холестеролу здатні легко перескакувати між шарами (явище називається "фліп-флоп"), вони, як правило, скупчуються в зовнішньому шарі (потовщуючи його до того ж).

Слід підкреслити, що частка різних ліпідів у мембранах еукаріотичних клітин різних типів суттєво варіює, що певним чином визначає біологічні функції цих клітин (або окремих клітинних органел). Біологічна роль ліпідів кожної із згаданих груп визначається їхніми фізико-хімічними властивостями, а саме:

1. Здатність молекул ліпідів утворювати бішар зумовлюється їхнім **амфіпатичним** характером. У фосфоліпідах чітко можна виділити два домени: **гідрофільний** – фосфатну головку молекули із замісниками (хімічні властивості цього домену й зумовили його розчинність у воді) і **гідрофобний** – ацильні ланцюги, що відходять від гліцеринового остова (вони неполярні, а отже, і нерозчинні у воді) (рис. 3.2). На межі розподілу фаз "вода-повітря" такі молекули формують **мономолекулярний шар**, в якому гідрофільні домени (головки амфіпатичних ліпідів) будуть занурені у воду, а гідрофобні (ацильні ланцюги) – зорієнтовані в повітря. Такого ж типу мономолекулярний шар формують ліпіди й на межі розподілу між водною та ліпідною фазами (у ліпідну фазу зануряться неполярні (ліпофільні) вуглеводні ланцюги).

У водних розчинах амфіпатичні молекули створюватимуть специфічні агрегати – **міцели**, які можна вважати ліпідними біополімерами. Намагаючись повернутися до води (яка є полярним розчинником) своїми зарядженими "головками", ліпіди будуть створювати, залежно від умов, різні типи міцел. **Нормальні міцели** формуються за умови "багато води – мало ліпідів", **вивернуті міцели** – у разі "мало води – багато ліпідів", а **бішари** утворюються з подвійного шару ліпідів, у яких гідрофобні частини молекул повернуті одна до одної, а гідро-

фільні контактують з навколишнім (водним) середовищем (рис. 3.4). Ліпідний бішар здатний формуватися спонтанно, він є стійким завдяки своїм термодинамічним властивостям (а не за рахунок формування ковалентних зв'язків).

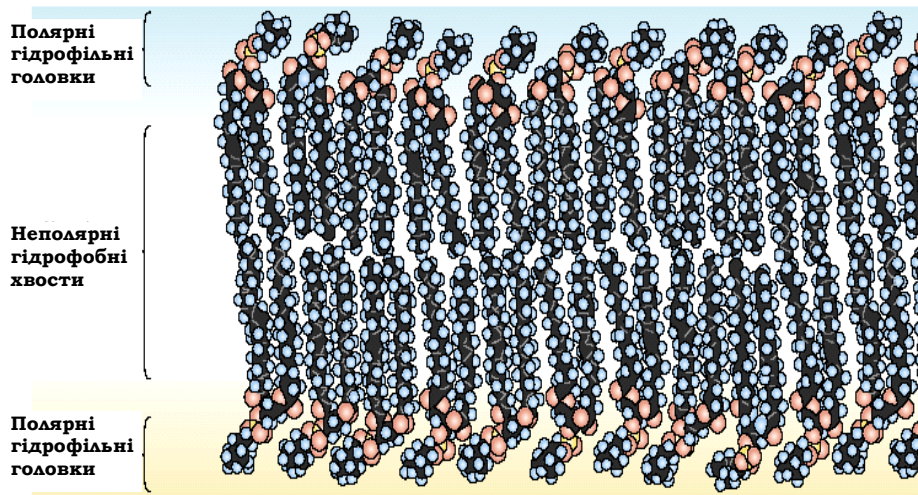


Рис. 3.4. Принцип структурної організації ліпідного бішару. Схема (за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

2. **В'язкість** мембранних ліпідів визначає певні властивості та особливості поведінки мембран у цілому. У свою чергу, в'язкість ліпідів у бішарі зумовлюють такі фактори, як кількість CH_2 -груп в ацильних ланцюгах, кількість подвійних зв'язків у ланцюгах, а також кількість холестеролу в бішарі. Чим довші й насиченіші ацильні ланцюги, тим щільніше вони можуть бути "упаковані". Щільна упаковка знижує плинність бішару. При цьому плинність мембрани є вищою в гідрофобній зоні, а гідрофільні зони, які містять полярні "головки" ліпідів, суттєво менш рухливі.

Ліпіди різних типів вбудовуються в мембрану з певною закономірністю. Групуєчись по-різному, вони можуть формувати на мембрані специфічні поля – *ліпідну мозаїку*. Так, у зоні контакту клітинної мембрани з іншою клітиною (чи субстратом) домінуючими є ліпіди з насиченими ацильними ланцюгами (що підвищує жорсткість мембрани в зоні контакту).

Хімічні властивості ліпідів (і, як результат, особливості структурної організації утвореного ними бішару) визначають здатність молекул ліпідів до руху в площині мембрани. Так, у мембранах клітин ссавців

вони перебувають у постійному русі. Мембранні ліпіди здатні й до переходів між зовнішнім і внутрішнім шарами в бішарові. Цей процес може здійснюватися шляхом звичайної, проте дуже повільної дифузії. А може реалізуватися шляхом "фліп-флопу". Ураховуючи той факт, що таке перескакування вимагає швидкого проходження полярного домену ліпиду через неполярну зону бішару (і навпаки), він реалізується за участю спеціального транслокаційного механізму.

Слід підкреслити, що зовнішні та внутрішні шари ліпідного бішару асиметричні за кількісним і якісним вмістом ліпідів. Наприклад, концентрація фосфатидилсерину (який має сумарний від'ємний заряд) вища в оберненому до цитозолу шарі мембрани (тому внутрішня її поверхня заряджена від'ємно щодо зовнішньої). У цьому ж внутрішньому шарі переважає й фосфатидилінозитол, залучений до передачі зовнішнього сигналу в цитоплазмі клітини. А, скажімо, гліколіпіди локалізуються практично завжди в зовнішньому шарі мембрани.

Існуюча ліпідна асиметрія зовнішнього та внутрішнього шарів мембрани підтримується за рахунок спеціальних механізмів. Цьому сприяє і надзвичайно низька швидкість дифузії ліпідів між шарами. Транслокація ж ліпідів шляхом перескакування з використанням спеціального механізму дозволяє клітинній мембрані адекватно реагувати на зміну фізіологічних умов (або фізіологічних вимог).

Мембранні ліпіди, крім своєї структурної ролі – фізичного бар'єра (про особливості якої детально йтиметься нижче), є дійовим елементом механізмів міжклітинної сигналізації. Так, у відповідь на певну стимуляцію може відбутися гідроліз певних фосфоліпідів мембрани з утворенням **діацилгліцеролу**, здатного розпадатися далі з вивільненням найпоширенішої в мембранах ссавців C_{20} -поліненасиченої жирної кислоти – **арахідонової**. Остання ж, у свою чергу, є попередником для синтезу **ейкозаноїдів**. Окиснені ейкозаноїди (простагландини, тромбоксани (перша група), а також гідрокси-, гідроксипероксигірні кислоти й лейкотрієни (що становлять другу групу) є гормоноподібними речовинами (медіаторами) із сильним, але короточасним ефектом. Так, простагландини утворюються через 10–20 с після стимуляції клітини, їхній синтез відбувається протягом 1–5 хв, після чого зупиняється. Вони (а також лейкотрієни) залучені до розвитку запальних, температурних і больових реакцій, індукції згортання крові, регуляції артеріального тиску тощо. Крім того, діацилгліцерол, високоактивна речовина ліпідної природи, залишаючись у мембрані (і не розпадаючись далі), виявляє здатність до латеральної дифузії. Переміщуючись у площині мембрани, він локалізується поблизу ферментів (кіназ), регулюючи їхню активність.

Крім діацилгліцеролу, результатом розщеплення мембранних фосфоліпідів є фосфорильований **інозитол**. Це гідрофільна молекула, яка виступає в ролі вторинного посередника, специфічного "передача" зовнішньоклітинного сигналу від клітинної мембрани у внутрішньоклітинне середовище, який здійснює свою функцію, зв'язуючись із внутрішньоклітинними рецепторами.

Наведені приклади наочно демонструють роль мембранних ліпідів як необхідного джерела отримання та інтерпретації зовнішніх сигналів, що надходять до клітини.

МЕМБРАННІ БІЛКИ

Білки становлять близько 50 % маси більшості клітинних мембран. Частина їх приєднується до ліпідного бішару амідним зв'язком між їхнім N-кінцевим залишком (найчастіше гліцином) і карбоксильною групою жирної кислоти (як правило, це міристинова чи пальмітинова жирні кислоти). Інша частина ліпід-зв'язаних білків утворює тіоефірний зв'язок між цистеїном і специфічною ізопреновою структурою (близькою за будовою до холестеролу). Деякі ж мембранні білки приєднуються до ліпідного бішару, а саме до мембранного ліпиду глікозилфосфоінозитиду, через вуглевод за допомогою фосфодіефірного зв'язку. Їх називають білками, приєднаними до *гліцеролфосфоінозитидного якоря* (ГФЯ).

При використанні мембрани еритроцитів як моделі було виявлено існування двох типів мембранних білків. Перша група складається з **периферійних білків**, не занурених у ліпідний бішар і не з'єднаних з ним ковалентно, а пов'язаних з мембраною лише іонними взаємодіями. Вони становлять близько 30 % від загальної кількості мембранних білків. При обробці мембрани буферними розчинами з високими концентраціями солей можна легко досягти вивільнення білків цього типу з неї в буфер. Типовими представниками цього класу мембранних білків із характерними структурно-функціональними ознаками можуть виступати *спектрин* (локалізований на внутрішній поверхні більшості клітинних мембран) і *фібронектин* (локалізований на зовнішній поверхні більшості клітин).

Білки другого типу – **інтегральні** – занурюються в товщу ліпідного бішару на різну глибину або пронизують його наскрізь (у цьому випадку їх називають **трансмембранними** (рис. 3.5)). Вони становлять близько 70 % загальної кількості білків мембрани. Білки цього типу амфіпатичні, тобто у них є як гідрофільні, так і гідрофобні ділянки.

Трансмембранні ділянки інтегральних білків (занурених у гідрофобне середовище всередині мембрани) мають переважну кількість неполярних амінокислот, упакованих у термодинамічно вигідну для бішару альфа-спіраль. Незначна ж кількість заряджених амінокислот майже повністю нейтралізується взаємодією з амінокислотами протилежного знаку. До інтегральних належать також білки, ковалентно (через вуглевод) зв'язані з молекулами мембрани.

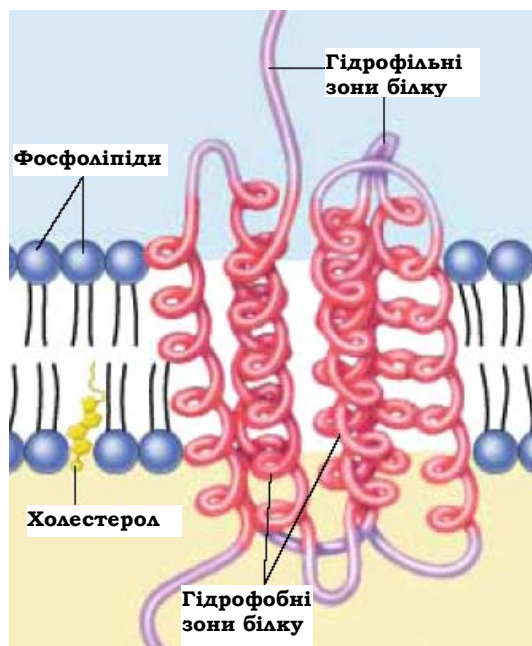


Рис. 3.5 Схема локалізації трансмембранного протеїну
(за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

Залежно від характеру вбудовування в ліпідний бішар (що спричинено особливостями хімічної структури) інтегральні трансмембранні білки поділяють на декілька груп. Перша з них складається з **монотопних білків**, тобто таких, що мають одну трансмембранну ділянку. Більшість із них є рецепторами, які зовнішньоклітинним доменом розпізнають зовнішньоклітинний сигнал, трансмембранним – вбудовані в ліпідний бішар мембрани, внутрішньоклітинний – містить каталітичний, або "активуючий", центр (детальніше розглядатиметься в наступних розділах). Інколи рецептор "збирається" з декількох монотопних білків, здатних переміщуватися у площині мембрани та групуватися

з утворенням одного рецептора з одним механізмом сприйняття зовнішньоклітинного сигналу та його передачі в середину клітини.

Трансмембранні білки, які мають більш ніж одну трансмембранну ділянку, тобто більше одного разу перетинають ліпідний бішар, називаються **політопними**. Переважна кількість їх належить до групи рецепторів, котрі активують каскад хімічних реакцій, що забезпечують передачу зовнішньоклітинного сигналу в середину клітини (про це детально йтиметься в розд. 13; 14).

Зауважимо, що більшість мембранних білків є інтегральними. Практично всі вони здатні до переміщення у площині мембрани, а деякі з них навіть на великі відстані. Зв'язок інтегральних мембранних білків з білками цитоскелета, різний за структурою та функціональним призначенням, зумовлює неоднакову здатність білків мембрани до латеральної дифузії. Крім того, інтегральні мембранні білки здатні за рахунок виникнення **білок-білкових** взаємодій досить тісно асоціюватися з периферійними білками мембрани.

МЕМБРАННІ ВУГЛЕВОДИ

Вуглеводи локалізовані переважно на протилежному від цитозолу боці мембран: у плазмолемі вони обернені в позаклітинне середовище, у внутрішньоклітинних мембранах – усередину оточеного мембраною компартменту. Представлені глікопротеїнами (протеогліканами) (близько 10 %) і гліколіпідами (5–26 %).

Кількісно та якісно вуглеводовмісні компоненти мембран суттєво варіюють залежно від типу клітин, а отже, і від особливостей функціонування їхніх мембран.

В еукаріотичних клітинах вуглеводовмісні сполуки беруть участь, по-перше, в утворенні **глікокаліксу** – збагаченої вуглеводами периферійної зони на поверхні більшості еукаріотичних клітин (рис. 3.6). До складу глікокаліксу відносять також глікопротеїни та протеоглікани, які секретуються клітинами й адсорбуються на клітинній поверхні. По-друге, вуглеводовмісні сполуки відіграють не останню роль у визначенні антигенних властивостей клітин, у формуванні рецепторів гормонів і нейромедіаторів, а також *базальної мембрани* (специфічного еластичного примембранного шару).

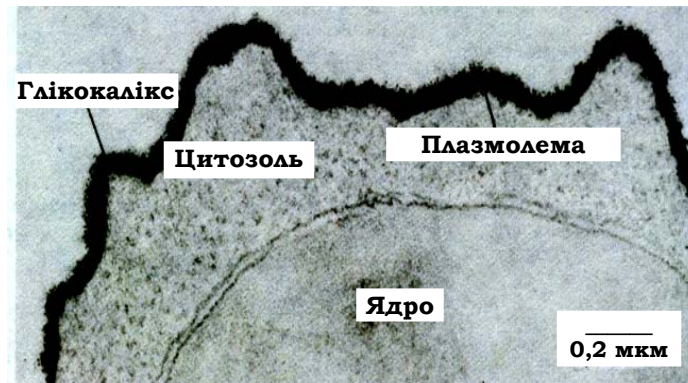


Рис. 3.6. Електроннограма поверхні лімфоциту.
Забарвлення рутенієвим червоним
(за Альбертс Б., Джонсон А., Левіс Дж. та ін., 2002)

3.2. Принципи структурно-функціональної організації плазматичної мембрани еукаріотичної клітини

У плазматичних мембранах усіх еукаріотичних клітин ліпідний бішар визначає головні структурні особливості (як і в мембранах будь якого типу), тоді як білки відповідають за більшість мембранних функцій. Будучи специфічними рецепторами, ферментами, молекулами адгезії, білки виступають ключовими елементами механізмів міжклітинної сигналізації, розпізнання позаклітинного сигналу та його передачі всередину клітини, процесів формування клітинних ансамблів тощо. Більшість з білків плазмолем, розташованих на поверхні мембрани, а також певні ліпіди зовнішнього боку ліпідного бішару ковалентно зв'язані з олігосахаридами, які залучаються до процесів міжклітинного розпізнання та розпізнання між клітинами й міжклітинним матриксом.

Визначені нами базові принципи структурно-функціональної організації плазматичної мембрани є загальними для всіх еукаріотичних організмів. Її особливості будови й "режим роботи" прямо пов'язані з "функціональним призначенням" клітини. Особливо актуально це для багатоклітинних еукаріотів, на "роботу" плазмолем яких активно впливають не стільки фактори довкілля, як міжклітинні взаємодії

у створених багатоклітинних ансамблях. До складу останніх можуть входити різні за будовою клітини: м'язові, нервові, епітеліальні тощо. Цей факт посилює гетерогенність (структурну й функціональну) поверхонь плазмолеми, які контактують з різними клітинними партнерами. Але навіть у межах відносно однорідної клітинної формації, наприклад в епітеліальній тканині, спостерігається бічна поверхнева гетерогенність плазмолеми. В епітеліоцитах визначають *базальну клітинну поверхню*, якою клітини контактують з позаклітинним матриксом, *базолатеральну поверхню*, якою вони прикріплюються до інших клітин у тканинному комплексі, та *апикальну*, вільну поверхню, тобто у клітині виявляється певна полярність. Зрозуміло, що кожна з поверхонь, потрапляючи в різне "оточення", формує свою власну індивідуальність як структурну, так і функціональну.

Так, апікальні поверхні клітин можуть мати високоспеціалізовані мембранні вирости – **мікрворсинки**. Вони суттєво збільшують площу поверхні епітеліоциту, тим самим збільшуючи, як мінімум, його всисну спроможність. Кожна з них має внутрішню основу (скелет) із зв'язаних між собою актинових філаментів, котрі, у свою чергу, зв'язані зі специфічними білками (які й забезпечують актиновому скелету можливість реалізувати своє фізіологічне призначення) і кортикальним цитоскелетом клітини. Останнє робить фізіологічні зміни поверхневого апарату клітини відчутними для внутрішньоклітинного середовища.

Іншим варіантом спеціалізованої модифікації апікальної поверхні є формування **війок**, як, наприклад, в епітеліоцитах покриву дихального шляху в бронхіолах. Війки, як і мікротрубочки, мають високоорганізовану систему внутрішнього скелета, що в даному випадку складається з мікротрубочок, організованих за певним принципом. Організована таким чином апікальна поверхня добре пристосована для видалення непотрібних часток із дихальних шляхів (детально про будову мікрворсинок і війок йдеться у розділі "Цитоскелет").

Епітеліальні клітини у складі тканини беруть участь у формуванні епітеліальних покривів і вистілок, тобто клітинних утворень, найголовнішою функцією яких має бути бар'єрна. Це вимагає від епітеліоцитів насамперед утворення міцного міжклітинного з'єднання. Реалізується воно за участю спеціалізованих *міжклітинних контактів*, до формування яких залученні спеціалізовані трансмембранні білки на базолатеральних поверхнях контактуючих клітин. Щільний контакт, локалізований між клітинами дуже близько до їхньої апікальної поверхні, адгезивний пояс, розташований нижче, – усе це міцно з'єднує клітини, запобігаючи подоланню розчинними речовинами епітеліаль-

ного бар'єра. Крім того, вони унеможливають латеральну дифузію мембранних білків апікальної поверхні в базолатеральну зону (і навпаки), білків, які створюють системи клітинного розпізнання, адгезії, транспорту тощо. Це посилює мембранну полярність (детально особливості структурно-функціональної організації міжклітинних контактів і мембранних рецепторів описано в розд. 13; 14). Не меншу індивідуальність виявляє й базальна поверхня епітеліоцитів, яка забезпечує їм можливість кріпитися до спеціалізованої базальної мембрани, яка підстилає епітеліальний пласт. З цього боку клітина також "озброєна" спеціалізованими трансмембранними лінкерами, що формують специфічні міжклітинні контакти.

3.3. Мембранний транспорт

ПРОНИКНІСТЬ ПЛАЗМАТИЧНОЇ МЕМБРАНИ КЛІТИНИ

Гідрофобність внутрішньої області ліпідного бішару плазматичної мембрани робить її практично непроникним бар'єром для більшості полярних молекул. Ця властивість зумовлена необхідністю "утримання" всередині водорозчинного вмісту клітини. Однак для нормального метаболізму клітина весь час потребує наявності водорозчинних молекул, транспорт яких здійснюється спеціалізованими шляхами перенесення. Окрім цього, клітинам необхідно регулювати внутрішньоклітинні концентрації певних іонів. Вибіркова проникність плазмолемі разом з механізмами активного транспорту через неї створюють суттєву різницю в іонному (і не лише) складові цитозолю та позаклітинної рідини. Це дозволяє мембранам запасати потенційну енергію у вигляді градієнтів концентрацій іонів. Такі трансмембранні іонні градієнти використовуються клітиною для здійснення різних транспортних процесів, для передачі електричних сигналів, а також для синтезу АТФ на внутрішньоклітинних мембранах органел (мітохондрій і пластид).

Пасивний транспорт

Теоретично будь-яка молекула за достатньо тривалий час здатна перетнути позбавлений білків ліпідний бішар за рахунок **дифузії за градієнтом концентрації**. Але слід зазначити, що чим менша сама молекула, чим більша вона гідрофобна й чим менше вона утворює водневих

зв'язків, тим швидше вона дифундує через бішар мембрани. Так, клітинні мембрани здатні пропускати воду й малі неполярні молекули за рахунок простої фізичної дифузії. Що стосується заряджених молекул (незалежно від їхнього розміру), то для них ліпідний бішар практично непроникний – "заважають" заряд і високий ступінь гідратації.

Розрізняють просту й полегшену дифузію. У випадку **простої дифузії** речовина безпосередньо дифундує через мембрану з компартменту з більшою її концентрацією в компартмент з меншою. Дифундувати таким чином здатні низькомолекулярні гідрофобні органічні сполуки (жирні кислоти, сечовина), а також невеликі нейтральні молекули (вода, кисень, діоксид вуглецю тощо).

Однак клітинні мембрани проникні й для полярних молекул – вуглеводів, амінокислот, нуклеотидів та інших метаболітів, які повільно проходять крізь бішари. За перенесення подібних розчинених речовин через клітинні мембрани відповідають специфічні **мембранні транспортні білки**. Вони є в біологічних мембранах будь-якого типу. Такі білки виявляють специфічність щодо речовини, яку вони транспортують: певний білок "обслуговує" молекули лише певного класу (наприклад, неорганічні іони, вуглеводи або амінокислоти), а нерідко й лише якогось одного певного представника молекул цих класів.

Вузьку специфічність транспортних білків було вперше наочно продемонстровано при вивченні бактеріальних мутацій: з'ясувалось, що певні спадкові зміни, які відбуваються в одному-єдиному певному гені приводять до зникнення у бактерій здатності переносити через плазмолему певні вуглеводи. Аналогічні мутації відомі також і в людини. Вони спричиняють різноманітні спадкові хвороби, пов'язані з порушенням транспорту певних речовин, наприклад, у нирках або кишечнику. Так, при *цистинурії* втрачається здатність транспортувати певні амінокислоти (включаючи цистинзв'язаний дисульфідним зв'язком димер цистеїну) із сечовини або кишечнику в кров, що викликає накопичення цистину в сечовині й приводить до утворення цистинових "камінчиків" у нирках.

Результатом довгого й ретельного вивчення мембранних транспортних білків було встановлення того факту, що вони переважно є трансмембранними політопними білками, здатними забезпечувати шляхом формування наскрізних проходів перенесення специфічних речовин через мембрану без їхнього (речовин) прямого контакту з гідрофобною серцевиною ліпідного бішару.

Сьогодні достатньо добре вивчено і функціональну специфіку, і особливості локалізації мембранних транспортних білків, а також визначено два основні їхні класи: **каналоутворювальні білки та білки-переносники** (транспортери або транслокатори), які різняться механізмом перенесення речовин через ліпідний бішар.

Каналоутворювальні білки забезпечують транспорт за допомогою двох можливих механізмів. При одному з них між субодиницями каналоутворювальних білків завжди наявний відкритий гідрофільний канал, доступний лише для речовин певного розміру й заряду. За іншою моделлю, подібний канал відкривається лише за умови специфічного зв'язування з одним із його боків специфічного ліганду – речовини, що має транспортуватися.

Білки-переносники здійснюють транспорт певного розчинного, специфічно зв'язаного з ними ліганду внаслідок певних зворотних конформаційних змін, спричинених самим процесом зв'язування ліганду з білком-переносником. Унаслідок таких конформаційних змін розчинений ліганд, що зв'язався з транспортером з одного боку мембрани, вивільнюється з іншого.

Білки-переносники мають певну специфічність щодо речовини, яку вони переносять, при цьому сам процес перенесення не викликає, як правило, її модифікаційних змін. Вважають, що транспортери складаються переважно з декількох трансмембранних білкових субодиниць.

Деякі білки-переносники забезпечують **уніпорт** – просте перенесення певної розчинної речовини з одного боку мембрани на інший, інші працюють як **котранспортні системи** (рис. 3.7), в яких перенесення однієї розчинної речовини залежить від одночасного чи послідовного перенесення іншої в тому самому напрямку (**симпорт**) або в протилежному (**антипорт**).

Зв'язування розчиненої речовини може бути специфічно блоковано як конкурентними інгібіторами, що борються за одну ділянку зв'язування, так і неконкурентними, які зв'язуються в іншому місці, але специфічно впливають на структуру переносника.

Однак незалежно від механізму напрямку і швидкості перенесення речовини визначається різницею її концентрацій по обидва боки мембрани, а саме перенесення здійснюється за участю спеціальної допоміжної білкової системи, робота якої не вимагає енергетичних затрат. Такий тип транспорту речовин через мембрану є **пасивним**, він називається **полегшеною дифузією** (рис. 3.8).

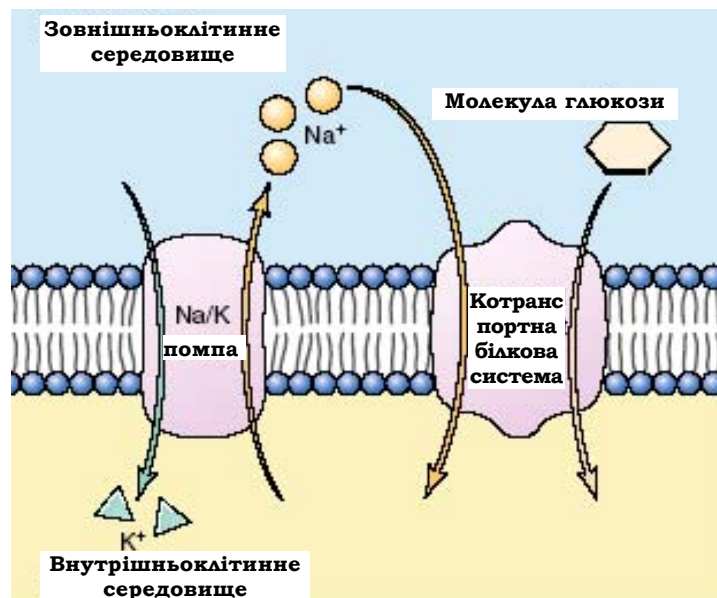


Рис. 3.7. Принцип роботи котранспортної системи. Білки-переносники здійснюють транспорт іонів Na^+ у клітину за напрямком їхнього електрохімічного градієнта, одночасно транспортуючи в тому ж напрямку, але проти градієнта концентрації молекулу глюкози (за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

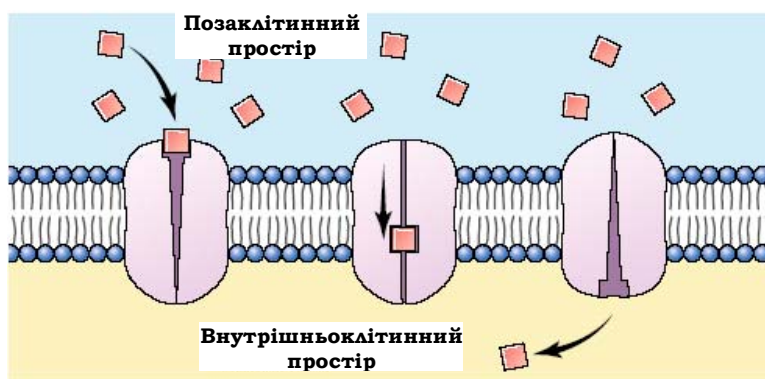


Рис. 3.8. Схема мембранного транспорту шляхом полегшеної дифузії (за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

Якщо молекула речовини, що транспортується, не має заряду, то напрямок пасивного переміщення визначається лише різницею концентрацій цієї речовини по обидва боки мембрани (**градієнтом концентрації**). Проте якщо молекула заряджена, то на її переміщення впливають як градієнт концентрації, так і різниця електричних потенціалів на сторонах мембрани (**мембранний потенціал**). Разом концентраційний і електричний градієнти становлять **електрохімічний градієнт**. Раніше вже йшлося, що фактично в будь-якій плазматичній мембрані є градієнт електричного поля, при цьому внутрішній бік мембрани заряджений негативно відносно зовнішнього. Такий мембранний потенціал полегшує проникнення в клітину позитивно заряджених іонів, але заважає проходженню всередину іонів, заряджених негативно.

Зрозуміло, що підвищення електрохімічного градієнта прискорює транспорт шляхом полегшеної дифузії. Однак при безперервному підвищенні концентрації ліганду з одного боку мембрани, тобто при безперервному підвищенні концентраційного градієнта, швидкість перенесення може зростати не безкінечно – виникає **явище насичення**. Подібне є характерним і для ферментів. Така аналогія дає можливість розглядати транслокази як "ферменти", що каналізують переміщення речовин через мембрани.

Іонофори. Існує група невеликих гідрофобних молекул, розчинних у ліпідних бішарах мембран, здатних підвищувати їхню проникність для іонів. Більшість таких молекул, названих **іонофорами**, синтезується мікроорганізмами. Вони "екранують" заряд іона, який транспортують, що й забезпечує його проходження через гідрофобну внутрішню зону ліпідного бішару мембрани. Оскільки іонофори не пов'язані з джерелами енергії, сприяючи транспорту іонів за їхнім електрохімічним градієнтом, вони можуть розглядатися як "система сприяння" процесу полегшеної дифузії.

Існують декілька типів іонофорів. По-перше, це **рухливі переносники іонів**, прикладом яких є антибіотик *валіномицин*. Він переміщує один іон K^+ (за електрохімічним градієнтом), захоплюючи його з одного боку мембрани, дифундуючи з ним через бішар, і вивільнюючи його з другого боку. Інший іонофор – A23187 – транспортує двовалентні катіони, такі як іони Ca^{2+} або Mg^{2+} . Але на відміну від попереднього, він, як правило, відіграє роль іонообмінника – на кожний двовалентний катіон, що вноситься ним у клітину, цей іонофор видаляє назовні два іони H^+ .

Другий тип іонофорів – **каналоутворювальні**. Таким, наприклад, є *граміцидин А*, дві молекули якого з'єднуються в ліпідному бішарі мембрани, формуючи трансмембранний канал, що дозволяє мо-

новалентним катіонам (іонам H^+ найлегше, іонам K^+ не дуже легко, а Na^+ важко) проходити мембраною за їхніми електрохімічними градієнтами. Утворені димери непостійні, вони весь час виникають і дисоціюють, тому сформований канал залишається відкритим лише протягом 1 с. Але за наявності великого електрохімічного градієнта граміцидин А допомагає пропустити близько 20000 катіонів на один відкритий канал за 1 мс, що в 1000 разів більше, ніж може перенести за цей час одна молекула рухливого переносника.

Каналоутворювальні білки, як відомо, формують у мембранах пори, заповнені водою. Зауважимо, що такі пори, наприклад, у зовнішніх мембранах бактерій, у мембранах мітохондрій і хлоропластів відносно неспецифічні й великі за розміром, тоді як у плазматичних тваринних мембран і рослинних клітин вони менші й високоспецифічні. Майже всі білкові канали слугують для специфічного транспорту іонів, тому їх називають **іонними каналами**. Останні ніколи не працюють сумісно з джерелом енергії. Транспорт, який вони здійснюють, завжди пасивний і дозволяє специфічним іонам, головним чином Na^+ , K^+ , Ca^{2+} або Cl^- , дифундувати за їхнім електрохімічним градієнтом через ліпідний бішар.

Іонні канали всіх клітин є інтегральними мембранними білками, які регулюють надходження специфічних іонів через мембрану. Пори іонних каналів (специфічне молекулярне сито) вузькі, тому під час проходження через них іони скидають гідратну оболонку, утворюючи після цього слабкі електростатичні зв'язки з полярними амінокислотами вздовж стінок каналу. Оскільки втрата іоном молекули води є енергетично невигідною, іон переходить по каналу лише тоді, коли електростатичні взаємодії компенсують втрату води. Через такий канал у бішарі можуть проходити лише іони певного розміру.

При збільшенні концентрації іонів з одного боку мембрани їхній потік через канал збільшується пропорційно, але до певного рівня. Усі відомі іонні канали можуть перебувати у двох конформаційних станах: 1) канал відкритий, іони переміщуються залежно від градієнту концентрації; 2) канал закритий і не пропускає іони. Зміна конформаційних станів регулюється за **ворітним механізмом**, який зводиться до значних конформаційних змін білкових субодиниць каналів.

Регуляція конформаційного стану іонного каналу здійснюється різними способами. Скажімо, відкриття каналів може відбуватися у відповідь на зв'язування специфічних хімічних сигнальних молекул (лігандів) зі специфічними доменами цих каналів (**лігандозалежні ворітні канали**). У ролі сигнальних лігандів при цьому можуть ви-

ступати позаклітинні посередники (**нейротрансмітери** або **нейромедіатори (нейротрансмітерозалежні канали)**), або внутрішньоклітинні посередники, наприклад, іони (**іонозалежні канали**), нуклеотиди (**нуклеотидозалежні канали**) або ГТФ-зв'язувальні регуляторні білки (**G-білокрегулюючі канали**).

В іншому разі активація каналів може здійснюватися за рахунок зміни мембранного потенціалу (**потенціалозалежні ворітні канали**). Або ж вони відкриваються у відповідь на механічне розтягнення мембрани (**канали, що відкриваються механічно, або механочутливі канали**).

Отже, каналні "ворота", відкриваються лише на короткий час і лише у відповідь на специфічні збудження мембрани. При цьому активність різних каналів може змінюватися під впливом різних факторів, у результаті певних метаболічних реакцій, унаслідок фосфорилювання, за дії певних токсинів і лікарських речовин.

Іонні канали, маючи вибірккову селективність, з одного боку, забезпечують підтримання внутрішньоклітинного гомеостазу, а з іншого – реалізуючи транспорт певних іонів лише у відповідь на дію певних сигнальних чинників, залучаються до процесів міжклітинної сигналізації. Так, нервова клітина, маючи до п'яти різних типів іонних каналів, за їхньою участю реалізує електричну збудливість (як і м'язові волокна) і здійснює в більшості випадків передачу електричних сигналів у нервовій системі.

Іонні канали виявлені не лише в електрично збудливих клітинах. Є вони в усіх тваринних клітинах, виявляються в деяких рослинних, а також у клітинах мікроорганізмів. Найпоширенішими серед них можна вважати **K⁺-канали**, виявлені в плазматичних мембранах майже всіх тваринних клітин. Оскільки для їхнього відкривання скоріш за все не потрібно специфічного мембранного збудження, їх ще називають *калієвими проточними каналами*. Вони є ключовими чинниками у процесі відновлення мембранного потенціалу спокою після збуджувальної деполяризації.

K⁺-канали функціонують як транслокази за будь-якого функціонального стану клітини. Завдяки цьому через них повертається в позаклітинне середовище певна кількість іонів K⁺, напрямок руху яких зумовлюється сильним концентраційним градієнтом, створеним Na⁺/K⁺-насосом (див. нижче). Вихід уже відносно невеликої кількості іонів K⁺ створює таку різницю потенціалів між боками мембрани, яка енергетично врівноважує концентраційний градієнт, настає динамічна рівновага, і подальша дифузія іонів K⁺ через канали зупиняється.

У результаті зовнішньо- та внутрішньоклітинні концентрації цих іонів практично не змінюються, проте клітина набуває трансмембранного потенціалу. Припускають, що ці канали здатні пропускати й іони Na^+ , хоч і з меншою швидкістю, ніж іони K^+ .

Na^+ -канали. Їх виявлено лише в мембранах, здатних до збудження: у плазмолемі нервових клітин, м'язових волокон, сперматозоїдів, сенсорних клітин органів чуття тощо. Відкриття цих каналів у будь-якій ділянці мембрани індукується зниженням (за модулем) трансмембранного потенціалу даної ділянки. Таке зниження, як правило, є наслідком збудження сусідньої ділянки мембрани. Виняток становлять світлочутливі клітини сітківки ока, тут при збудженні Na^+ -канали закриваються.

Через відкриті канали іони Na^+ переносяться всередину клітини (чи волокна) відповідно до його електрохімічного градієнта. Таким чином ззовні знижується надлишок позитивних зарядів, що створюється калієвими каналами. Тому різниця потенціалів (за модулем) знижується ще більше, що індукує відкриття ще закритих натрієвих каналів. Процес посилюється сам по собі й швидко розвивається.

Ca^{2+} -канали. Активація кальцієвих каналів здійснюється за участю різних механізмів залежно від типу каналу: існують лігандозалежні, потенціалозалежні та механочутливі Ca^{2+} -канали. При їхньому відкритті іони Ca^{2+} швидко надходять у цитозоль, різко збільшуючи свою локальну концентрацію та активуючи чутливі до них клітинні механізми. Потік іонів кальцію, спрямований за ступеневим градієнтом у відповідь на зовнішні сигнали, є одним із засобів передачі сигналів через плазматичну мембрану. Це робить зрозумілим той факт, що концентрація вільних іонів Ca^{2+} зростає короткочасно: для підтримання чутливості такого сигнального механізму концентрація Ca^{2+} в цитозолі повинна підтримуватися на досить низькому рівні та в разі її сигнал-індукованого зростання швидко й ефективно повертатися до початкового рівня.

Відновлення "базової" концентрації іонів кальцію забезпечується системами відкачування Ca^{2+} із цитозолу специфічними Ca^{2+} -насосами, такими як **$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -антипорт**. Напрямок руху кальцію через $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -антипорт (котранспортну систему, в якій транспортування іонів Na^+ в одному напрямку залежить від перенесення іонів Ca^{2+} у протилежному) може бути спрямованим як усередину клітини, так і назовні, залежно від градієнта іонів Na^+ (тому активність цього насоса частково залежить від Na^+/K^+ -насоса, що є головним чинником у підтриманні градієнта іонів Na^+ (див. нижче)). Однією з головних властивостей $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -насоса є його здатність сприяти відновленню внутрішньоклітинної концентрації кальцію після нейронної деполяри-

зації. Після деполяризації плазматичної мембрани клітини, зумовленої підвищенням внутрішньоклітинної концентрації Na^+ , початковий потік кальцію через цей антипорт буде направлений усередину клітини, тоді як після реполяризації, чому сприяє функціонування Na^+/K^+ -насоса, потік іонів Ca^{2+} спрямовується назовні.

Ca^{2+} -АТФаза, специфічний ензим плазматичної мембрани, який складається з одного-єдиного поліпептиду, що здійснює спряжене з гідролізом АТФ відкачування іонів Ca^{2+} із цитозолу, також залучений до механізму підтримання кальцієвого гомеостазу в клітині. Висока активність АТФази частково регулюється **кальмодуліном**, цитозольним кальційзв'язувальним білком з високим ступенем спорідненості до іонів Ca^{2+} . Кальмодулін можна вважати внутрішньоклітинним рецептором для цих іонів, він бере участь у більшості процесів, які ними регулюються.

Активний транспорт

Цей вид мембранного транспорту здійснюється за участю спеціального транспортного білка-переносника – **транслокази**. На відміну від полегшеної дифузії, до реалізації якої залучені також специфічні білки-транспортери, активне перенесення відбувається **проти градієнта концентрації** речовини, що транспортується. Таке перенесення розчинної молекули через мембрану потребує затрати енергії, а це означає, що транспортна система має здійснювати й енергетичне забезпечення.

Проблема енергозабезпечення активного транспорту може розв'язуватися декількома шляхами. По-перше, спряженням перенесення речовини з реакцією, що забезпечує виділення енергії (наприклад, гідролізом АТФ). При цьому сама транслоказа може мати АТФазну активність (як у випадку Ca^{2+} -насоса в цистернах саркоплазматичного ретикулума м'язових волокон). Або ж гідроліз АТФ здійснює складніша послідовність реакцій, спряжених з перенесенням речовини. У цих випадках, а особливо у другому, механізм фосфорилування, будучи достатньо складним, ретельно контролюється. До його здійснення залучається низка окремих мембранних білків, а також донор високоенергетичного фосфату (фосфоенолпіруват).

У плазматичних мембранах аеробних бактерій, у внутрішніх мембранах мітохондрій і тилакоїдних мембранах хлоропластів джерелом енергії для активного транспорту слугує також окисно-відновний процес. Так, у мітохондріях під час переміщення електронів по так званому дихальному ланцюгу (ланцюгу ферментних комплексів на внутрішньому боці внутрішньої мітохондріальної мембрани) вивільнюється енергія, яка використовується для транспорту H^+ через внут-

рішню мембрану мітохондрії (тобто для відкачування протонів з матриксу в міжмембранний простір). Створений таким чином протонний градієнт дає необхідну енергію для наступного синтезу АТФ специфічними ферментами АТФсинтетазами. Останні, як і транспортні АТФази, здатні працювати в обох напрямках залежно від умов: або гідролізувати АТФ і перекачувати H^+ через мембрану в міжмембранний проміжок, або синтезувати АТФ при проходженні потоку протонів через молекули ферментів у зворотному напрямку.

Прикладом використання сонячного світла як джерела енергії у процесі активного транспорту є фотоактивуючий протонний насос у *Holobacterium*. Певна ділянка плазмолемі ("пурпурна мембрана") бактерій *Holobacterium halobium* містить молекули одного білка – **бактеріородопсину**, кожна молекула якого також має одну поглинаючу світло простетичну групу, або хромофор (який називають **ретиналем**) (рис. 3.9).

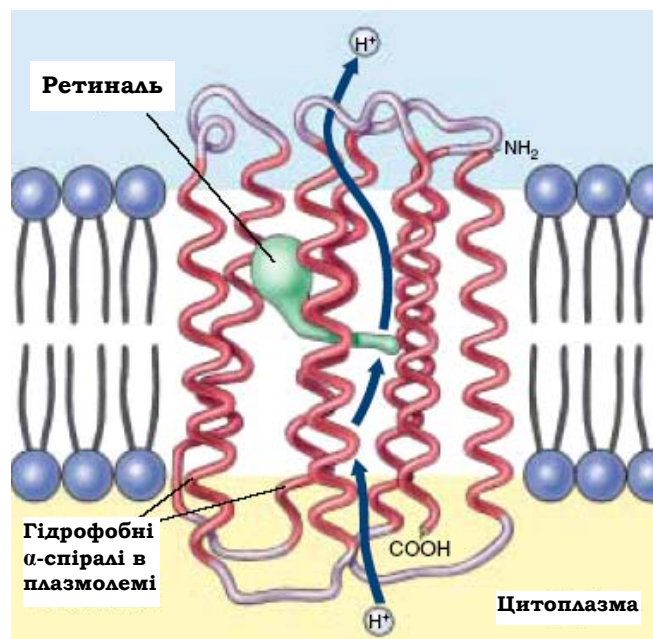


Рис. 3.9. Схема локалізації фотоактивуючого протонного насосу в мембрані *Holobacterium halobium* (за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

Ця простетична група, подібна до вітаміну А та ідентична хромофору, виявленому в родопсині паличок сітківки ока у хребетних, ковалентно зв'язана з бічним ланцюгом лізину у специфічному білку. При активації світлом збуджений хромофор викликає конформаційні зміни в білку, у результаті чого два протони переносяться з внутрішньої поверхні клітини на зовнішню. Унаслідок такого перенесення у клітині виникає електрохімічний (протонний) градієнт, який забезпечує синтез АТФ за допомогою АТФсинтетази плазматичної мембрани.

Принципово іншим підходом у розв'язання проблеми енергозабезпечення активного транспорту через мембрану можна вважати спряження перенесення певної речовини X (проти градієнта концентрації) з пасивним перенесенням іншої речовини Y (за градієнтом її концентрації). У цьому разі вивільнення енергії під час переміщення речовини Y має переважати затрати енергії на переміщення речовини X . Такий підхід може реалізуватися такими шляхами:

- шляхом симпорту – обидві речовини переносяться транслоказою в один бік. Молекули Y дифундують (полегшена дифузія) за градієнтом своєї концентрації й "тягнуть" за собою сполуку X . Прикладом такої транспортної "співдружності" може бути реабсорбція глюкози в каналах нирок, яка проникає в епітеліальну клітину шляхом симпорту з іонами натрію;

- шляхом антипорту – речовини переносяться транслоказою у протилежних напрямках (молекула Y обмінюється на молекулу X). Так, майже всі клітини хребетних мають у складі своєї плазмолеми **Na^+/H^+ -переносник-обмінник**, який відіграє ключову роль у підтриманні внутрішньоклітинного рівня рН (як правило, на рівні 7,1–7,2). Він забезпечує спряження вивільнення в позаклітинне середовище шляхом полегшеної дифузії іонів H^+ (видаляється надлишок іонів H^+ , утворених у результаті клітинних реакцій окиснення) з енергетично ємним (активним) транспортом іонів Na^+ до внутрішньоклітинного середовища.

Робота Na^+/H^+ -обмінника регулюється рівнем рН: при його зростанні він інактивується, при зниженні – активність обмінника збільшується. Регуляція зумовлена процесом зв'язування іонів H^+ з регуляторною ділянкою обмінника, локалізованою на цитоплазматичному боці плазматичної мембрани. Na^+/H^+ -обмінник залучається не лише до підтримання внутрішньоклітинного рівня рН (що є життєво важливим для клітини), але й до складних процесів перетворення зовнішньоклітинних сигналів на внутрішньоклітинні.

Слід підкреслити, що в еукаріотів антипорт, подібний до Na^+/H^+ -обмінника, досить рідко використовується як засіб енергозабезпечення

трансмембранного перенесення. Поширенішою є система, в якій шляхом антипорту одразу обидві речовини транспортуються проти градієнтів своїх концентрацій. Джерелом енергії при цьому є АТФ. Прикладом може слугувати Na^+/K^+ -насос, виявлений у плазматичних мембранах практично всіх тварин (рис. 3.10). Na^+/K^+ -АТФаза активно перекачує іони Na^+ назовні, а іони K^+ усередину клітини проти їхніх електрохімічних градієнтів: при гідролізі всередині клітини кожної молекули АТФ три іони Na^+ викачуються з клітини і два іони K^+ закачуються у клітину.

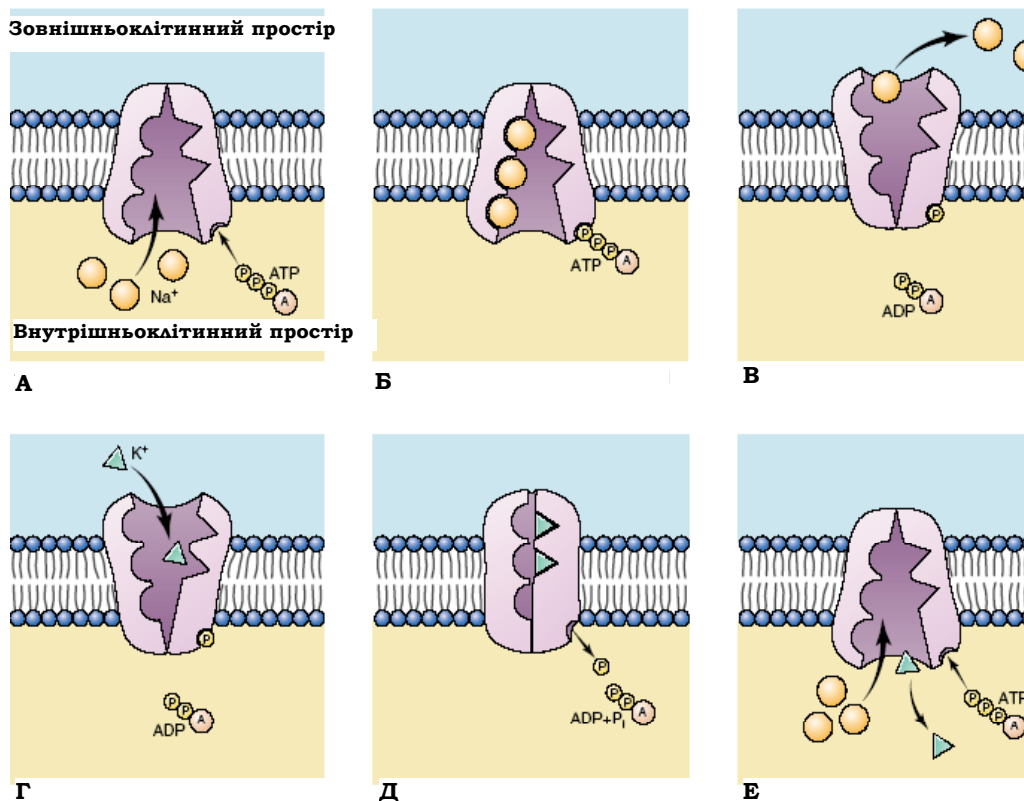


Рис. 3.10. Принцип роботи Na^+/K^+ -насосу: А – інтегральний глікопротеїн Na^+/K^+ -насосу зв'язує іони Na^+ ; Б – фосфорилування білків насосу; В – фосфорилування білків насосу спричинює зміну їхньої конформації, що викликає вивільнення іонів Na^+ назовні; Г – зовнішньоклітинний калій зв'язується зі специфічними сайтами зв'язування; Д – зв'язування калію викликає дефосфорилування білків насосу; Е – дефосфорилування білків насосу викликає повернення їх до вихідного конформаційного стану (за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

Na^+/K^+ -насос є інтегральним глікопротеїном, що складається з двох субодиниць – α (95000 Да) і β (40000 Да), при цьому остання локалізована на зовнішньому боці мембрани й саме вона пов'язана з олігосахаридними ланцюгами. Завдяки діяльності цього комплексу створюється різко асиметричний розподіл іонів Na^+ між поза- та внутрішньоклітинним середовищем: концентрація іонів Na^+ значно вище поза клітиною, а іонів K^+ – усередині, що необхідно для реалізації життєво важливих клітинних процесів. Так, створений насосом градієнт іонів Na^+ регулює об'єм клітини за рахунок осмотичних ефектів, транспорт вуглеводів і амінокислот у клітину, забезпечує поширення потенціалу дії в електрично збуджувальних нервових клітинах тощо. Тому не дивно, що майже третина всієї енергії, необхідної для життєдіяльності тваринної клітини, витрачається саме на роботу цього насоса.

Na^+/K^+ -насос може працювати й у протилежному напрямку, забезпечуючи синтез АТФ. Якщо градієнти концентрацій іонів Na^+ і K^+ збільшити так, що енергія їхніх електрохімічних градієнтів буде вищою за хімічну енергію гідролізу АТФ, то іони проходять крізь мембрану за їхнім електрохімічним градієнтом, а АТФ синтезуватиметься з ортофосфату та АДФ.

Везикулярний транспорт

Особливість структурної організації мембрани, специфіка її хімічного складу забезпечує здійснення ще одного типу транспорту речовин через мембрану, принципово відмінного від попередніх. Пакуючись особливим чином у мембранний пухирець (везикулу), речовина здатна перетинати мембрану в результаті здійснення специфічних цитозів.

Ендоцитоз – це везикулярне захоплення рідини, макромолекул або невеликих часток у клітину. Можна виділити щонайменше три механізми ендоцитозу: піноцитоз, або клатриннезалежний ендоцитоз, рецепторно-опосередкований, або клатринзалежний ендоцитоз, фагоцитоз.

Піноцитоз є конститутивним процесом, який забезпечує перенесення речовин рідинної фази позаклітинного середовища – води, дрібних молекул, розчинних білків. На поверхні клітини формуються дрібні інвагінації, які перетворюються на **піноцитозні пухирці**, а після відщеплення (уже всередині клітини) зливаються з утворенням первинних (ранніх) ендосом. Інколи пухирці, що формуються, є великими макропіноцитозними утвореннями, які створюють складчастість мембрани.

Процес піноцитозу може бути досить інтенсивним: у деяких клітинах до 100 % плазматичної мембрани поглинається та відновлюється протягом години. З часом утворені ранні ендосоми (периферійні)

зміщуються у глибок клітини та зливаються з первинною власною лізосою (перинуклеарною) з утворенням вторинної власної лізосоми гетерофагічного типу (які інколи називають пізніми ендосомами, або мультівезикулярними тільцями).

Рецепторно-опосередкований ендоцитоз є специфічним процесом перенесення молекул, до якого залучаються специфічні поверхневі рецептори (рис. 3.11). Розташування рецепторів у мембранах різних клітин і характер їхнього зв'язування з певними речовинами є вибірконими, тож рецепторно-опосередкований ендоцитоз забезпечує вибіркове зв'язування молекул у позаклітинному розчині. При цьому, якщо специфічний рецептор після зв'язування ліганду й поглинання не повертається до плазмолем, то клітина стає рефрактерною до цього ліганду.

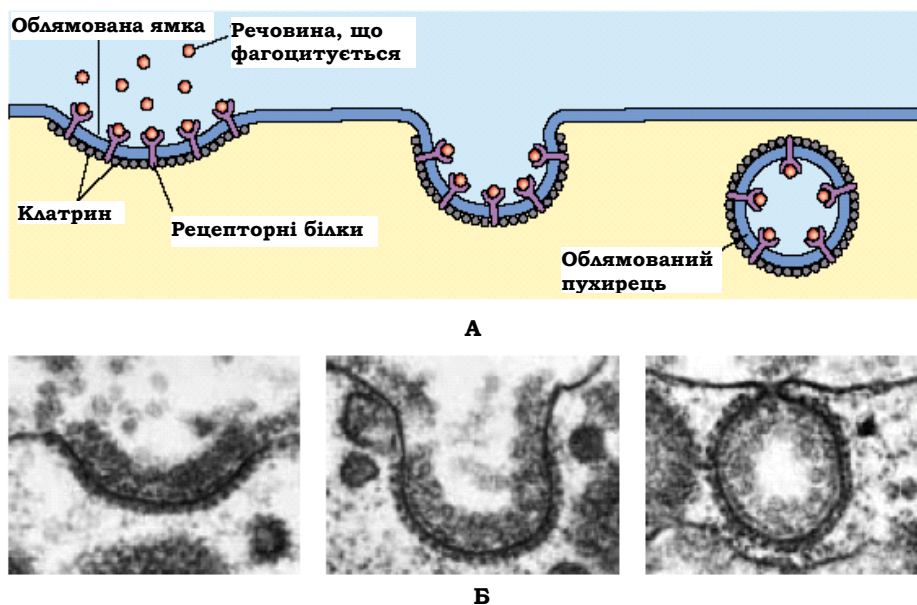


Рис. 3.11. Рецепторно-опосередкований ендоцитоз.

А – схема рецепторно-опосередкованого ендоцитозу;

Б – рецепторно-опосередкований ендоцитоз, електроннограма (x80000)

(за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

Рецепторно-опосередкований ендоцитоз принципово відмінний від звичайного піноцитозу та фагоцитозу. Цим шляхом у клітину надходять речовини двох функціонально різних груп. Перша – це *ліпопротеїни низької щільності, транспортні білки*, які доставляють поживні речовини, білок *трансферрин*, що транспортує залізо тощо.

До другої групи молекул належать *фактори росту*, у тому числі *тромбоцитарний і епідермальний, інсулін*, а також деякі з цитокінів.

Початкові етапи процесу ендоцитозу для молекул обох груп однаковий. Лігандозв'язувальні рецептори накопичуються у специфічних, невеликих за розміром поглибленнях плазмолемі – **облямованих ямках**, укритих з боку цитозоллю **клатрином**, після чого ямки формують **облямовані пухирці**. Клатринова оболонка пухирця відділяється, вивільнений клатрин повертається до плазматичної мембрани, а оголений пухирець (первинна ендосома) зливається з перинуклеарною ендосомою з утворенням наприкінці мультивезикулярного тільца.

Транспортування молекул другої групи має принципову відмінність, пов'язану з тим, що процеси, які проходять зі зв'язуванням ліганду з рецептором, спричиняють клітинну відповідь. А отже, їхній ендоцитоз необхідний для видалення їхніх власних рецепторів з поверхні плазмолемі та зменшення здатності клітин відповідати на ліганд.

Слід зауважити, що деякі рецептори не рухаються до облямованих ямок до зв'язування з лігандом. Так, епідермальний фактор росту в незв'язаному стані дифузно розподіляється по поверхні клітини. Після утворення комплексу ліганд – рецептор, він швидко рухається до облямованої ямки й поглинається. Інколи незв'язані рецептори, навпаки, рухаються до утвореної ямки й поглинаються без зв'язування з лігандом. Це характерно для рецепторів транспортних молекул, таких як ліпопротеїни низької щільності, трансферин, сіалоглікопротеїн тощо.

І нарешті, **фагоцитоз** визначається як поглинання клітинами відносно великих (до 0,5 мкм) часток за допомогою *клатринонезалежного, актинозалежного механізму*. Він запускається при взаємодії молекул часток з поверхневим рецептором клітини. Фагоцитоз характерний і для одноклітинних, і для багатоклітинних організмів. Він є ключовим механізмом захисту організму-хазяїна від мікроорганізмів, механізмом загоєння ран і оновлення тканин при їхньому старінні чи пошкодженні, захисту мікроорганізмів від прямої руйнівної дії анти-тіл і білків комплементу та цитотоксичних клітин.

Фагоцитоз у ссавців здебільшого здійснюється клітинами трьох типів – нейтрофілами, моноцитами й макрофагами. На поверхні цих клітин виявлені спеціальні рецептори, призначені для розпізнання неантигензв'язувальної ділянки імуноглобулінів або інших молекул, які належать до імунної системи організму-хазяїна, і проведення процесу фагоцитозу. Антитіла й білки комплементу в плазмі оточують поверхню клітини мікроорганізму (цей процес назвали *опсонізацією*), що й спричинює її зв'язування з рецептором фагоциту й сам фагоцитоз.

Крім згаданих "професійних" фагоцитів, деякі інші клітини також здатні до фагоцитозу (епітеліоцити, фібробласти тощо). Останні, не маючи поверхневих рецепторів професійних макрофагів, використовують для зв'язування рецептори для білків позаклітинного матриксу – фібронектину, ламініну тощо.

Поглинання опсонізованих часток здійснюється за механізмом *блискавки*: частка спочатку зв'язується з першим (Fc) рецептором на поверхні фагоциту, після чого здійснюється послідовне з'єднання з іншими поверхневими рецепторами клітини, що й зумовлює утворення фагосоми.

Поглинуті фагосоми, заливаючись під плазматичною мембраною, утворюють ранні (периферійні) ендосоми. В їхній порожнині рН дорівнює 6.0, що приводить до розриву зв'язку між лігандом і рецептором. Рецептори при цьому можуть відділятися та шляхом везикулярного транспорту повертатися до плазматичної мембрани, або разом із лігандом перетравлюватися в перинуклеарній ендосомі.

Однак деякі з комплексів ліганд – рецептор при зниженому рН не розпадаються, а відокремлюються в окремі пухирці, які заливаються потім з іншими внутрішньоклітинними мембранами або певними ділянками плазмолемми. Цей процес називали *трансцитозом*, він є специфічним механізмом транспортування деяких екзогенних молекул до різних мішеней усередині клітини або їхнього переміщення від одного шару клітин до інших у тканинах. При трансцитозі ні ліганд, ні рецептор не руйнуються, вивільнений наприкінці рецептор повертається до вихідної точки за новим лігандом. Прикладом такого процесу може слугувати транспорт материнських імуноглобулінів через епітеліоцити кишечника новонародженого. Материнські антитіла транспортуються в клітини молочної залози та з молоком потрапляють в організм дитини. Антитіла зв'язуються зі своїми рецепторами, сортуються в ранні ендосоми епітеліоцитів кишечника й за допомогою трансцитозу проходять їх наскрізь у складі пухирців, що відокремились від ранніх ендосом. Ці транспортні пухирці заливаються з плазмолемою на базолатеральній поверхні клітини, де рН наближається до нейтрального, що й спричинює від'єднання ліганду від рецептора та вивільнення в позаклітинний простір. Імуноглобуліни збираються в лімфатичні судини й потрапляють у кров новонародженого.

Екзоцитоз. Це протилежний ендоцитозу за напрямком процес виведення утворених клітиною макромолекул у позаклітинне середовище (секреція) за участю транспортних везикул (рис. 3.12). Клітинні механізми транспорту білків і злиття мембран, яке забезпечує процес секреції, однакові для всіх видів організмів, від дріжджів до ссавців.

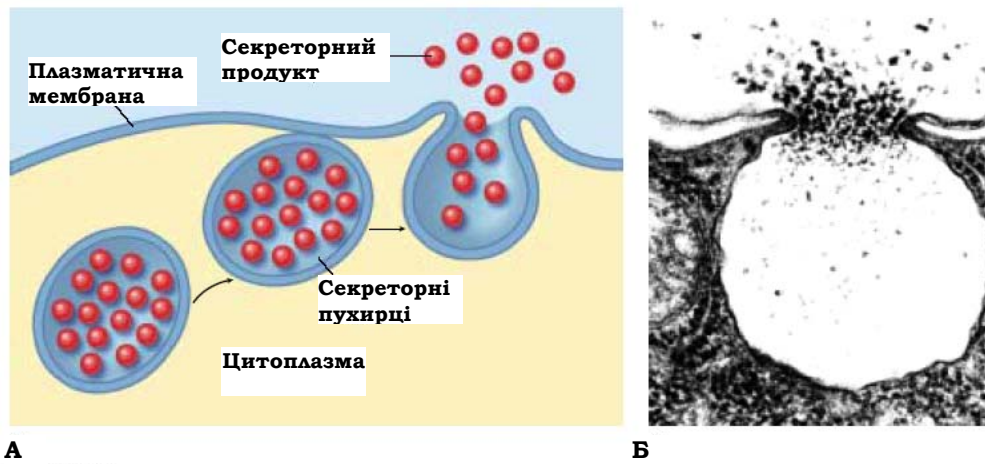


Рис. 3.12. Екзоцитоз. А – загальна схема екзоцитозу;
Б – електронна фоторафія, що ілюструє процес екзоцитозу
(за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

Більшість клітин, залежно від їхньої структури й функції, продукують пептидні гормони, травні ферменти, антитіла, білки сироватки, фактори росту та інші молекули, що секретуються. Наприклад, фібробласти секретують такі компоненти базальної мембрани, як колаген, ламінін і фібронектин. Згадані процеси забезпечуються шляхом **конститутивної секреції**: білки постійно переміщуються в оточенні мембранних пухирців від транссітки Гольджі (у самому апараті Гольджі призначені на експорт білки зазнають остаточної модифікації, а в спеціалізованій зоні органели вони вибірково пакуються в різні за призначенням транспортні пухирці, про що детально йтиметься в наступних розділах) до плазмолемі, з якою вони зливаються та вивільнюють свій вміст шляхом екзоцитозу в міжклітинний проміжок. Конститутивна секреція є постійним процесом, що не вимагає зовнішніх для клітини сигналів (і не залежить від наявності іонів кальцію).

В ендокринних і екзокринних клітинах, а також нейронах здійснюється **регульована секреція**. У цих клітинах білки накопичуються протягом декількох годин (днів) у великих за розміром гранулах (до 0,5 мкм у діаметрі), які накопичуються під плазмолемою. Ці гранули не зливаються з плазмолемою та не вивільнюють свій вміст, доки клітина не буде активована для екзоцитозу за допомогою зовнішніх стимулів, гормональних або нервових.

Сигнальний стимул викликає тимчасове надходження іонів кальцію через плазматичну мембрану, що збільшує цитозольну концентрацію Ca^{2+} до 1 мкмоль/л. Це тимчасове збільшення концентрації Ca^{2+} активує інші внутрішньоклітинні ефекторні молекули, що приводить до злиття з плазмолемою мембрани гранул і вивільнення вмісту останніх у позаклітинне середовище. Регульована секреція вимагає обов'язкової присутності іонів Ca^{2+} , а отже, зв'язування позаклітинного кальцію знижує стимульовану секрецію ендокринних клітин і нейронів.

Слід підкреслити ще один важливий аспект, пов'язаний з процесами екзоцитозу – участь у формуванні транспортних пухирців спеціалізованих білків, зокрема клатрину. Механізм утворення облямованих пухирців є характерним не лише, навіть не стільки, для процесів секреції, як для ендоцитозу. Уже було розглянуто процес, за яким поглинання ліганд-рецепторних комплексів з поверхні плазматичної мембрани відбувається шляхом утворення облямованих ямок, які потім перетворюються на облямовані пухирці. Специфічні комплекси білка клатрину формують кошикоподібну структуру, в яку і втягується мембранний бішар. У випадку плазматичної мембрани (при ендоцитозі) позаклітинна речовина зв'язується з поверхнею пухирця, що формується. Речовина ж із порожнини апарату Гольджі (при екзоцитозі), навпаки, втягується в пухирець, який формується на внутрішньоклітинній мембрані. Таким чином, укриті клатрином пухирці залучені до транспорту речовин від плазматичної мембрани до ендосом і від апарату Гольджі до плазматичної мембрани.

Клатрин є гексамером, який складається з трьох великих і трьох дрібніших поліпептидів (така структура називається *трискеліоном*). При утворенні транспортних пухирців формується кошикоподібний утвір, який з'єднується з 5–6 іншими клатриновими одиницями. Клатриновий "кошик", як показав електронно-мікроскопічний аналіз, може мати пентагональну або гексагональну конфігурацію, однак залишається нез'ясованим, що ініціює його утворення. Відомо лише, що процес ендоцитозу супроводжується потовщенням мембрани в місцях його формування. Інвагінація мембрани в кошик формує мембранну ямку. Продовження групування молекул клатрину закінчується відщепленням від мембрани повністю облямованого пухирця, після чого клатриновий кошик руйнується. Припускають, що процес руйнування є енергозалежним і в його реалізації не останню роль відіграють іони Ca^{2+} .

Для реалізації цільового надходження відокремлених від донорної мембрани пухирців (але не їхнього довільного з'єднання з довільною мембраною) кожний із них має спеціальну рецепторну молекулу.

Акцепторна ж (цільова) мембрана також має відповідний спеціальний рецептор. Для злиття мембрани пухирця з акцепторною мембраною необхідним є, крім цього, також спеціальний білок злиття – *фузійний білок*. Він дестабілізує гідрофільні сили в місці взаємодії двох мембран. Коли дві мембранні поверхні наближаються одна до одної, гідрофобний домен білка злиття направляє молекули води в різні боки й зовнішні ліпідні шари зливаються один з одним. Те саме відбувається і при злитті внутрішніх шарів. Але незважаючи на те, що фузійний білок ссавців ідентифіковано, фізико-хімічні аспекти мембранного злиття ще не з'ясовані.

3.4. Патологія плазматичної мембрани

До патологічних змін плазмолемі структурного характеру відносять, по-перше, **посилене везикулоутворення (посилений ендодцитоз – "мінус-мембрана")**. Ця зміна, як правило, спричинена зростанням проникності плазматичної мембрани й приводить до дефіциту її поверхні. У деяких випадках при набряку клітини мікровезикули можуть мати переважно крайове розташування на плазмолемі, що і є ознакою значного набухання клітини і, відповідно, її плазмолемі. У разі подальшого зростання набряку повністю використовується "резерв" плазматичної мембрани, унаслідок чого порушується її цілісність, що викликає некроз клітини. Крім того, за допомогою мікропіноцитозних везикул до клітини можуть потрапляти віруси.

Протилежним щодо дії є збільшення поверхні плазмолемі ("**+**"-мембрана) за рахунок мембран мікропіноцитозних везикул, що є ознакою стрімкого набухання клітини. Загальна поверхня плазмолемі натягується і збільшується.

Утворення мікроклазматозних виростів – мікроклазматоз і клазматоз – це відокремлення частини цитоплазми, оточеної плазматичною мембраною з наступним її розпадом і реутилізацією в позаклітинному середовищі. **Клазматоз** (грец. *clasma* – фрагмент) уперше описав ще в 1890 р. Ранв'є як явище, при якому вирости клітинної поверхні відриваються від поверхні й потрапляють у міжклітинний простір. Як мікроклазмацитоз, так і клазмацитоз викликають різні фактори впливу на клітину (антигени, імунні комплекси, гіпоксія тощо).

Потовщення структурних компонентів плазмолемі як результат порушення проникливості мембран. Однією з причин цієї патології є зменшення кількості іонів кальцію в міжклітинній рідині.

ні, що викликає зміни натрій-калієвого обміну, унаслідок чого в клітині накопичується рідина. Іншою причиною може бути зменшення кількості фосфоліпідів мембрани в результаті посилення дії фосфоліпаз.

Утворення в плазмолемі широких мікропор. У нормі їхня ширина не перевищує 0,4–0,6 нм, тоді як при пошкодженні вона може досягати 9 нм, що приводить до ізоосмотичного набухання клітини, її перерозтягування і в подальшому – до розриву її мембрани.

Локальні пошкодження плазматичної мембрани (до 1 мкм) можуть бути пов'язані як з лізисом мембран, так і з пошкодженням фосфоліпідів. Причиною цього може бути дія фосфоліпаз або вплив значної кількості продуктів перексидного окиснення ліпідів.

Збільшення об'єму клітини за рахунок надходження великої кількості води у зв'язку з аномалією осмотичного тиску супроводжується появою щілин і навіть розривів у мембрані. Якщо останні не збільшуються, то щілини закриваються і зникають.

Зміни рухливості мембран і форми клітин. Розрізняють два типи змін, пов'язаних з порушенням рухливості мембран: випинання мембрани назовні – *екзотропія* та впинання всередину цитоплазми – *езотропія*. При екзотропії мембрана, що випинається в позаклітинний простір, утворює оточену мембраною структуру. При езотропії виникає порожнина, оточена мембраною. Іншими чинниками зміни форми клітин можуть бути спрощення клітинної поверхні (втрата малих відростків), деформації чи атрофії спеціалізованих структур (атрофія мікроворсинок ентероцитів при хворобах тонкої кишки з розвитком синдрому мальабсорбції).

Отже, пошкодження плазмолемі приводять до розладу активного мембранного транспорту: концентрація інтра- та екстрацелюлярного натрію і калію вирівнюється, у клітину проникають низькомолекулярні аніони, а потім і катіони, підвищується внутрішньоклітинний осмотичний тиск.

Структурним виявом порушення водно-електролітного обміну є набухання й набряк клітини. Зміни активного мембранного транспорту можуть зумовити також вибіркове проникнення в клітину деяких продуктів обміну (білків, ліпідів, вуглеводів, пігментів) і накопичення їх після виснаження ферментних систем, які мали б метаболізувати ці продукти. Так, розвиваються *клітинні дистрофії інфільтраційного генезу* (жирова дистрофія гепатоцитів при гіперліпідеміях; гіаліново-крапельна дистрофія нефроцитів при нефротичному синдромі). Інфільтрація – надмірне проникнення продуктів обміну з крові з подальшим накопиченням. При значному пошкодженні плазмолемі та потраплянні в клітину токсичних або біологічно активних речовин можлива деструкція

структурних компонентів клітини з вивільненням хімічних речовин, які входять до їхнього складу (білків, ліпідів та ін.). Це веде до накопичення їх у клітині. У цих випадках виникають *клітинні дистрофії декомпозиційного генезу* (жирова дистрофія міокарда при дифтерії, гідропічна дистрофія гепатоцитів при вірусному гепатиті).

Інфільтраційний механізм під час розвитку дистрофії може змінюватися декомпозиційним. В окремих випадках при пошкодженні плазмолемми в цитоплазму проникають речовини, які порушують синтез того чи іншого метаболіту, унаслідок чого виникають різні види клітинних дистрофій. У разі значних її пошкоджень настає *некроз клітини* (змертвіння, загибель клітин і тканин у живому організмі). Обмежене (локальне) пошкодження може бути відновлене, однак із деякою втратою мембрани (наприклад, в еритроцитах цей процес приводить до формування мікросфероцитів).

Причинами пошкодження цитоплазматичної мембрани можуть бути, по-перше, дія фізичних і хімічних факторів (висока й низька температура, хімічні речовини тощо). По-друге, утворення вільних радикалів (дуже нестабільних частинок з непарною кількістю електронів на зовнішній орбіті), які містять активований кисень, з наступною реакцією між ними й ліпідами мембрани клітини (пероксидне окиснення ліпідів), у результаті чого вивільнюється надмірна енергія. По-третє, активація системи комплементу, комплексу плазматичних білків (C1–C9), які існують у неактивній формі й становлять близько 10 % глобулінів крові. При активації його кінцеві продукти, ймовірно комплекси C5b, C6, C7, C8 і C9, виявляють фосфоліпазну активність, тобто можуть ферментативно пошкоджувати мембрану. Це явище (фіксація компліменту та його активація) – важливий компонент імунної відповіді, за якої знищуються клітини, розпізнані як "чужі". По-четверте, лізис ферментами. Наприклад, панкреатичні ліпази, що з надлишком виділяються при гострому панкреатиті, і ферменти, котрі синтезуються *Clostridium perfringens* (один із збудників газової гангрени), викликають широкий некроз мембран. По-п'яте, лізис вірусами, який здійснюється як шляхом прямого вставлення цитопатичних вірусів у мембрану клітини, так і опосередковано – через імунну відповідь на вірусні антигени, розташовані на поверхні інфікованих клітин.

Запитання й завдання для самоперевірки

1. Який хімічний склад біологічних мембран?
2. Опишіть загальний принцип організації біологічних мембран.
3. Дайте загальну характеристику мембранних ліпідів.
4. Назвіть властивості мембранних ліпідів.
5. Перерахуйте способи з'єднання білків з мембранами.
6. Чим відрізняються інтегральні та поверхневі білки клітинних мембран?
7. Охарактеризуйте вуглеводний компонент біологічних мембран.
8. Яку роль виконують вуглеводи мембран?
9. З чим пов'язана асиметрія біологічних мембран?
10. У чому полягає суть визначення мембрани як твердо-каркасно-рідинно-мозаїчної системи?
11. Назвіть функції біологічних мембран.
12. Які особливості хімічного складу плазмолем?
13. Чим відрізняється плазмолема від ендоплазматичних мембран?
14. Назвіть основні функції плазмолем.
15. Як залежить жорсткість мембрани від її хімічного складу?
16. Як зміняться властивості плазмолем в разі зміни в ній кількості холестеролу? Чому?
17. Як зміняться властивості плазмолем при зміні в ній кількості фосфоліпідів, до складу яких входять ненасичені жирні кислоти? Чому?
18. Як виглядає плазматична мембрана на електроннограмі (збільшення $\times 20000$ і більше) при контрастуванні осмієвою кислотою? Чим це зумовлено?
19. Що таке глікокалікс, де він розташований, чи є він обов'язковим компонентом усіх мембран, яка його хімічна природа, як він з'єднаний з білками й ліпідами плазмолем?
20. Чим відрізняється пасивний і активний транспорт через біологічні мембрани?
21. За допомогою чого відбувається полегшена дифузія через клітинну мембрану?
22. Ззовні клітини містяться іони, концентрація яких більша у внутрішньому середовищі клітини. Чи можуть вони проникнути в клітину? Якщо можуть, то яким чином?
23. Перерахуйте іони, вміст яких у цитоплазмі в нормі більший, ніж у навколишньому середовищі й навпаки.
24. Яка відмінність між іонними каналами та іонними насосами?
25. Чи потрібна енергія для виконання функції іонними каналами? Відповідь обґрунтуйте.
26. Чи потрібна енергія для виконання функції іонними насосами? Відповідь обґрунтуйте.
27. Охарактеризуйте типи ендоцитозу та їхнє фізіологічне значення.
28. Яким чином до клітини можуть надходити макромолекули? Опишіть ці процеси.
29. Із чим пов'язана патологія плазматичних мембран?
30. Які типи патології мембран ви знаєте?

Розділ 4

ЦИТОЗОЛЬ

4.1. Хімічний склад і головні функції цитозолю

Цитоплазмою називають частину клітини, розташовану між плазмолемою та ядром. Цитоплазма клітин різних типів може мати різний об'єм. При цьому у функціонально однорідних клітинах об'єм цитоплазми, як правило, корелює з об'ємом ядра: при збільшенні об'єму ядра збільшується і об'єм цитоплазми. Співвідношення між об'ємами ядра й цитоплазми називають **ядерно-цитоплазматичним співвідношенням** і визначають як

$$ЯЦС = V_{\text{я}} / (V_{\text{к}} - V_{\text{я}}),$$

де $V_{\text{я}}$ – об'єм ядра, $V_{\text{к}}$ – об'єм клітини.

Уперше існування залежності об'єму цитоплазми від об'єму ядра було виявлено Р. Гертвігом у 1908 р. Ним же був запропонований принцип визначення ядерно-цитоплазматичного співвідношення.

Цитоплазма є складною системою, до якої належать цитозоль, цитоскелет, органели та включення. Існування цитоплазми як системи та адекватні умовам довкілля її системні зміни можливі лише в разі узгодженого співіснування та скоординованої дії всіх її складових елементів.

ЦИТОЗОЛЬ

Цитозоль, який називають також *гіалоплазмою* (від грец. *hyalos* – скло) – прозорою плазмою, клітинним матриксом або основною речовиною, становить близько 55 % від загального об'єму клітини. Він є складною колоїдною системою клітини, її справжнім внутрішнім се-

редовищем. Саме в цитозолі здійснюються реакції проміжного обміну – комплексу хімічних реакцій, за допомогою яких клітина розщеплює одні малі органічні молекули й синтезує інші, які відіграють роль попередників макромолекул. Крім того, цитозоль здатний до так званих динамічних переходів, пов'язаних з відповідними до фізіологічних потреб клітини змінами агрегатних станів.

Хімічний склад цитозолю

Для вивчення хімічного складу цитозолю застосовують біохімічні методи. Одержують гомогенат клітин, який шляхом диференційного центрифугування розділяють на фракції. Після осадження всіх важких компонентів клітини залишається рідина, яка і є рідинним компонентом цитоплазми – цитозолем.

Основною хімічною речовиною цитозолю є вода, кількість якої може змінюватись залежно від віку організму та функціонального стану клітин. В ембріональних клітинах кількість води може досягати 90 %, при старінні її об'єм у клітинах може зменшуватись до 45–55 %. Близько 20 % цитозолю становлять білки, здебільшого ферменти, які каталізують реакції проміжного обміну (тому цитозоль і називають системою проміжного обміну клітини). Крім ферментів, він містить білки, які зумовлюють *процесинг* (дозрівання) синтезованих білків, *стресорні білки*, а також *шаперони*, білки елементів цитоскелета (актин, тубулін) тощо.

У цитозолі можуть накопичуватися ліпіди, в основному нейтральні жири, які утворюють краплиноподібні включення. Присутні також жирні кислоти та спирти.

Вуглеводи представлені моно-, ди- та полісахаридами. Полісахариди (крохмаль у рослинних клітинах і глікоген у тваринних), як і нейтральні жири, утворюють включення.

Цитозоль є місцем скоординованої "співпраці" різних типів молекул РНК – інформаційних (іРНК), рибосомних (рРНК) і транспортних (тРНК), існуючих, як правило, у комплексі з білками. іРНК може формувати разом зі специфічними білками невеликі гранули – *інформосоми*. Останні можуть перебувати в цитозолі у вільному стані або бути зв'язаними з рибосомами. рРНК у цитозолі входить до складу субодиниць рибосом. Найімовірніше, що й тРНК утворює комплекси з білками, які виявлені, наприклад, в яйцеклітинах амфібій під час овогенезу. У таких рибонуклеопротеїдних комплексах тРНК може зберігатися достатньо довго: як показано для амфібій – аж до стадії гастрюляції ембріогенезу. На сьогоднішній день у цитозолі виявлені й невеличкі кільцеві молекули ДНК, так звані *еукаріотичні плазмід*и. Механізм їхнього

утворення та роль не в кожному випадку зрозумілі, але незаперечним є той факт, що у великій кількості вони присутні в клітинах злоякісних пухлин, а також у бластомерах на ранніх стадіях ембріогенезу.

Отже, у цитозолі наявні всі класи біополімерів, а також їхні мономері. Крім органічних сполук тут присутні різні неорганічні іони: (Na^+ , K^+ , H^+ , Ca^{2+} , Cl^- , HCO_3^- , HPO_4^{2-} , H_2PO_4^- , HSO_4^-) тощо. Наявні також мікроелементи, необхідні для нормального функціонування клітини.

Цитозоль має різний хімічний склад у різних частинах клітини. Біохімічна організація його в ділянці розташування апарату Гольджі або мітохондрій є специфічною й саме такою, що забезпечує функціонування цих органел.

Отже, цитозоль – це **складний колоїдний розчин**, який містить **дисперсне середовище** (розчинник) і **дисперсну фазу** (дрібні частинки – завись у дисперсному середовищі).

Фізико-хімічні властивості цитозолю

Цитозоль є дуже цікавою системою клітини, він може поводитись і як тверде тіло, бо має здатність до пружної деформації, і як рідина, оскільки спроможний до плинності. Агрегатний стан цитозолю може змінюватися залежно від дії факторів зовнішнього середовища або внутрішніх потреб клітини. Він може перебувати у двох агрегатних станах: золю (більш рідкому) і гелю (густішому, драглистому, желеподібному), тобто поводити себе як **тиксотропний** гель. Коли цитозоль перебуває у стані гелю, то частинки дисперсної фази з'єднані між собою у тривимірну сітку. Дисперсне середовище міститься в порожнинах цієї сітки, таким чином, уся система позбавлена плинності. Коли ж він знаходиться в стані золю, то згадана тривимірна сітка частково руйнується й система в цілому стає більш плинною. Цілоком зрозуміло, що від стану цитозолю залежить швидкість біохімічних реакцій, які в ньому відбуваються. Більш того, його в'язкість може змінюватися окремо в різних ділянках клітини, що впливає на реакції, які там відбуваються.

Золь-гель-переходи цитозолю залежать від багатьох факторів: тиску, температури, концентрації деяких іонів (наприклад, Ca^{2+} , Mg^{2+}). Велику роль у таких переходах відіграють його білки, особливо актин (білок цитоскелета, який входить до складу мікрофіламентів). Його в цитозолі не м'язових клітин може бути до 10 % від загальної кількості білків. Цей глобулярний білок може бути наявним у двох формах: у вигляді окремих молекул або у вигляді фібрил, коли глобули актину збираються в ланцюжки. До регуляції збирання та розбирання актинових мікрофіламентів залучені певні цитоплазматичні білки. Зокрема, білок *фімбрин* стабілізує фібрилярну форму актину,

а *гельзолін* – глобулярну. У процесі переходу цитозолу в стан гелю актин полімеризується й утворює тривимірну сітку фібрил, яка є каркасом гелю, що формується. Білки, які зв'язують актин, виконують роль зшивок між ланцюгами актину.

Крім полімеризації-деполімеризації актину зміни агрегатного стану цитозолу, імовірно, залежать і від полімеризації-деполімеризації білка тубуліну. Він також існує у вигляді окремих молекул, які при полімеризації утворюють мікротрубочки.

Важливим показником цитозолу є його рН, який у нормі становить близько 6,8. Значення рН у різних його ділянках визначають введенням у клітину барвників-індикаторів, які змінюють свій колір залежно від концентрації іонів водню в середовищі. Цитозоль може виконувати роль буфера. Так, якщо додавати кислоти або луги в міжклітинне середовище або вводити їх мікропіпеткою в клітину, то рН цитозолу спочатку змінюється, але якщо клітина функціонує нормально, значення рН її цитозолу дуже швидко відновлюється до властивого йому рівня. Підтримка сталого рН необхідна для нормального перебігу ферментативних реакцій у клітині.

Структура цитозолу

У світловому мікроскопі цитозоль має вигляд відносно безструктурної речовини, а на електроніграмах – гомогенної або тонкозернистої. Тільки деякі хімічні речовини, що входять до складу клітинних включень (див. нижче), виявляються при спеціальному забарвленні.

Функціональне значення цитозолу

Функціональне значення цитозолу полягає насамперед у тому, що він об'єднує всі клітинні структури й забезпечує їхню хімічну взаємодію. Через цитозоль відбуваються майже всі транспортні процеси та процеси дифузії різних речовин. Осмотичні й буферні властивості цитоплазми також в основному забезпечуються ним. У ньому локалізовані ферменти, залучені до синтезу й розщеплення амінокислот, нуклеотидів, жирних кислот і вуглеводів, тобто проходять *реакції проміжного обміну*. Саме в цитозолі відбувається анаеробне розщеплення глюкози (також фруктози або галактози) – *гліколіз*, унаслідок якого утворюються дві молекули АТФ і трикарбонові сполуки. Останні можуть переміщуватися в мітохондрії, де відбувається їхнє окиснення в циклі Кребса з утворенням 36 молекул АТФ, а також CO_2 і H_2O .

У цитозолі на вільних рибосомах або полісомах починається синтез усіх білків клітини. Зауважимо, що синтез секреторних білків і призначених для позаклітинного матриксу, плазматичної мембрани, елементів

вакуолярної системи, починається в цитозолі, але завершується на мембранах гранулярної ендоплазматичної сітки, тоді як процес синтезу білків для власних потреб цитозолю (ферментів синтезу й розщеплення амінокислот, нуклеотидів, вуглеводів, шаперонів тощо), білків ядра, пероксисом і певної частини мітохондріальних білків повністю відбувається в цитозолі. Слід наголосити, що синтез будь-яких білків у ньому проходить за допомогою органел, які називають рибосомами.

Білки в процесі трансляції або одразу по її закінченні повинні набути правильної вторинної, третинної та четвертинної структури. Від правильної просторової організації білка залежить його функціональна активність. Білки, які мають неправильно згорнутий поліпептидний ланцюг, функціонально неактивні. Процес згортання поліпептидного ланцюга в правильну тривимірну структуру називається дозріванням, або **фолдингом**, білків. Крім того, цитозоль є місцем, де здійснюються специфічні посттрансляційні модифікації білків і за певних умов – їхній специфічний розпад (детальніше – у розділі про біосинтез білка).

4.2. Включення

Поряд з органелами та цитозолем включення є ще одним компонентом цитоплазми. Але вони, на відміну від органел і цитозолю, є непостійними структурами цитоплазми. Включення можуть бути різноманітними як за хімічною природою, так і за функцією в клітині. Особливо різноманітні вони в рослинних клітинах. Існує декілька їхніх класифікацій.

КЛАСИФІКАЦІЯ ВКЛЮЧЕНЬ ЗА ХІМІЧНОЮ ПРИРОДОЮ

За *хімічною природою* включення можуть бути: **білковими** (наприклад, алейронові зерна в рослинних клітинах), **вуглеводними** (крохмальні зерна в клітинах рослин чи глікогенові включення в клітинах тварин), **ліпідними** (жирові краплини в цитоплазмі деяких клітин), **терпеноїдної природи** (включення ефірних олій, смол, каучуку в клітинах ряду рослин), **глікозидами**, **алкалоїдами**, **мінеральними** (кристали оксалату або карбонату кальцію в клітинах деяких рослин).

КЛАСИФІКАЦІЯ ВКЛЮЧЕНЬ ЗА ФУНКЦІОНАЛЬНИМ ПРИЗНАЧЕННЯМ

За *функціональним призначенням* включення бувають трофічними, секреторними, екскреторними, пігментними й захисними.

Трофічні включення

Трофічні включення – це різного роду запасні поживні речовини. Живі організми, як відомо, періодично потрапляють в умови, коли вони не можуть отримувати необхідну їм кількість поживних речовин. А тому в ході еволюції вони пристосувалися накопичувати їх про запас. Тобто в сприятливий для годівлі сезон живі організми споживають поживних речовин більше, ніж їм потрібно для життєдіяльності. У цьому випадку надлишкові поживні речовини відкладаються в клітинах у вигляді включень, які називають трофічними.

Деякі органи або частини тіла рослин і тварин спеціально призначені для запасання поживних речовин. У тварин це жирова тканина, у рослин – бульби, потовщені кореневища, ендосперм насіння.

Запасатися можуть різні за хімічною природою речовини: ліпіди, вуглеводи, білки. Так, до трофічних включень належать жирові краплини, крохмальні та алейронові зерна, включення глікогену, жовткові включення тощо. Пізніше, коли організм опиняється в несприятливих умовах, ці запасені речовини використовуються. Багато трофічних включень містять також яйцеклітини тварин і клітини насіння в рослин. Ці речовини використовуються відповідно під час ембріонального розвитку та при проростанні насіння.

Секреторні включення

Секреторні включення – різні за хімічною природою речовини (білки, вуглеводи, глікопротеїди тощо), які синтезуються клітиною, виводяться з неї та функціонують поза її межами. Так, до них належать секреторні гранули з травними ферментами в клітинах підшлункової залози, а також з гормонами, які "очікують" відповідного сигналу для виведення з клітини.

Найчастіше ці включення існують у вигляді секреторних везикул чи пухирців, оточених однією мембраною. Як правило, такі пухирці відокремлюються від апарату Гольджі, перебувають деякий час у клітині, потім шляхом екзоцитозу виводять свій вміст за її межі.

Екскреторні включення

Екскреторні включення – різноманітні продукти метаболізму, які залишились на певний час у клітині. Прикладом є включення смол у клітинах хвойних рослин. У клітинах тварин до екскреторних вклю-

чень можна віднести постлізосоми (залишкові тільця), які можуть накопичуватися в цитоплазмі. Скажімо, клітина поглинула шляхом фагоцитозу якийсь субстрат. Вона його може перетравити в лізосомах. Але найчастіше субстрат повністю не перетравлюється. Його рештки залишаються в лізосомі, яка тепер називатиметься постлізосомою, або залишковим тільцем, і вона може викинути їх за межі клітини шляхом екзоцитозу, але може й залишити. В останньому випадку вони стають екскреторними включеннями. Деякі дослідники вважають, що саме в такий спосіб накопичуються включення ліпофусцину (див. нижче) у нейронах і деяких інших клітинах при старінні.

Пігментні включення

Пігментні включення – це різні забарвлені речовини (пігменти), які зустрічаються в цитоплазмі й надають клітині певного кольору. Пігменти можуть бути *ендогенного походження*, тобто утворюватися в самій клітині, або *екзогенного* – надходити до неї ззовні. Відповідно й пігментні включення поділяють на ендogenousні та екзогенні. До пігментних відносять, наприклад, зерна меланіну в меланоцитах шкіри, включення ліпофусцину в нейронах, а також інколи гемоглобін, міоглобін, хлорофіл, каротиноїди.

Захисні включення

Захисні включення утворюються в клітинах рослин і тварин і слугують для захисту організму. Так, у деяких рослин накопичуються включення глікозидів чи алкалоїдів, які є отруйними для тварин: у такий спосіб ці рослини захищають себе від поїдання ними. До захисних можна також віднести включення пігменту меланіну, який міститься в клітинах шкіри й захищає організм від дії ультрафіолетових променів. За допомогою меланінових і деяких інших включень створюється забарвлення поверхні тіла тварини, що допомагає у створенні маскувального забарвлення. Деякі тварини, для прикладу візьмемо восьминога чи хамелеона, мають здатність швидко змінювати інтенсивність і відтінки свого забарвлення саме за рахунок перерозподілу пігментів у клітинах шкіри. Найчастіше в клітинах живих організмів зустрічаються наступні включення (рис. 4.1).

Алейронові зерна належать до трофічних білкових включень. Це запасні поживні речовини білкової природи. Вони є в клітинах багатьох рослин, та найбільше їх у клітинах насінин.

Білок у таких включеннях може міститися або у вигляді аморфної маси, або мати форму кристалоподібних утворень – кристалоїдів. Білкові кристалоїди локалізуються в цитоплазмі або в клітинному соку, інколи – в ядрі, пероксисомах і пластидах. До складу алейронових зерен, окрім білкових кристалоїдів, можуть входити кристали оксалату каль-

цію, а також глобоїди – структури сферичної форми, побудовані з кальцієво-магнієвої солі інозиттрифосфornoї кислоти. Вважають, що глобоїди є джерелом кальцію, магнію й фосфору та сприяють розчиненню запасних білків алейронових зерен під час проростання насіння.

Алейронові зерна часто є видоспецифічними, що може бути використано для визначення видової належності таких рослин.

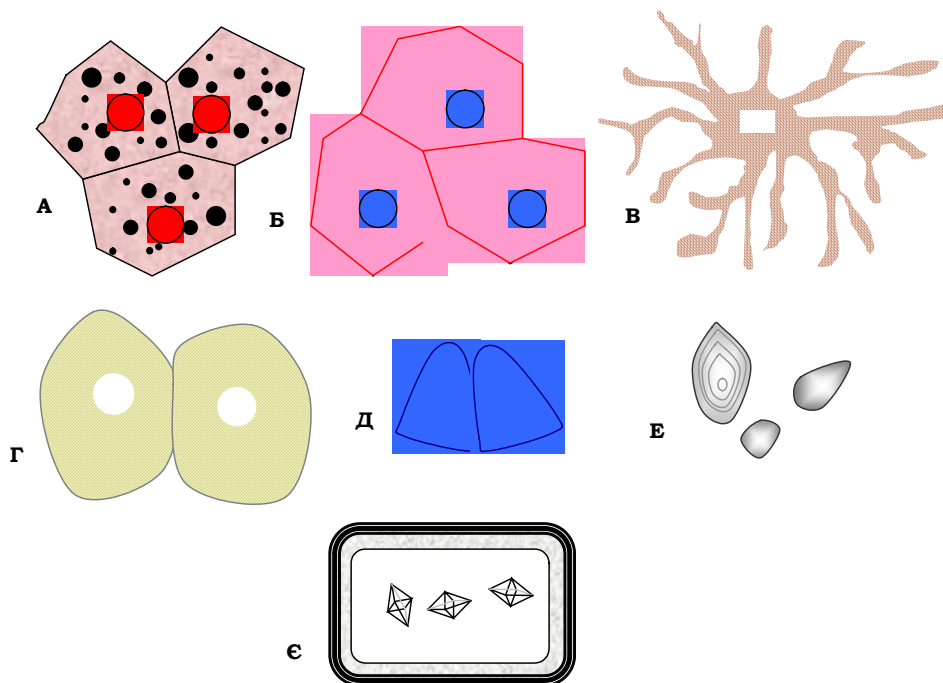


Рис. 4.1. Включення рослинних і тваринних клітин:

- А – жирові краплини в клітинах печінки; Б – включення глікогену у клітинах печінки; В – включення меланіну в меланоцитах шкіри; Г – жовткові включення в бластомерах амфібії; Д – секреторні включення в клітинах підшлункової залози; Е – крохмальні зерна картоплі; Є – включення оксалату кальцію в рослинній клітині

Жовткові включення належать до трофічних включень. За хімічною природою вони є змішаними білково-ліпідними. Містяться в яйцеклітинах майже всіх тварин. Вони синтезуються в ендоплазматичній сітці, потім модифікуються та сегрегуються в апараті Гольджі. Жовток, синтезований власне яйцеклітиною, називається *ендогенним*.

У більшості живих організмів жовток синтезується не лише яйцеклітиною, а й клітинами інших органів, наприклад печінки, а потім надхо-

дить до яйцеклітини. Це *екзогенний жовток*. Жовткові включення використовуються як енергетичний і пластичний матеріал при розвитку зародка. В яйцеклітинах різних тварин міститься неоднакова кількість включень. За цією ознакою яйцеклітини поділяють на алецитальні (без жовтка), оліголецитальні (жовткових включень мало), мезолецитальні (мають середню кількість включень), полілецитальні (включень багато).

Жовткові включення, крім того, можуть мати різну локалізацію в яйцеклітині. Якщо вони рівномірно заповнюють цитоплазму, то таку яйцеклітину називають ізолецитальною, якщо знаходяться лише біля одного полюса яйцеклітини (вегетативного) – телолецитальною. А якщо включення є скрізь у цитоплазмі, окрім центральної навколоядерної зони та периферійної кортикальної зони цитоплазми, то ця яйцеклітина центролецитальна. Кількість і характер розташування жовткових включень у яйцеклітині впливає на тип поділу зиготи.

Крохмальні зерна. Це вуглеводні трофічні включення рослинних клітин. Крохмаль за хімічною природою – полісахарид, мономерами якого є молекули глюкози. Розрізняють крохмаль асиміляційний (первинний), транзиторийний і запасний. *Асиміляційний крохмаль* у вигляді дрібних зерен накопичується у хлоропластах листків та інших фотосинтезуючих частинах рослинного організму. *Транзиторийний крохмаль* утворюється тимчасово в ході переміщення вуглеводів від місць синтезу до місць споживання чи відкладання про запас. *Запасний крохмаль* у вигляді зерен різного розміру й форми відкладається у спеціалізованих запасуючих тканинах і органах рослинного організму (в ендоспермі, бульбах, кореневищах тощо). Звідти він мобілізується в міру потреби. Форма й розміри крохмальних зерен є ознаками цих включень, специфічними для певних рослин.

При утворенні крохмального зерна спочатку формується його ядро. Потім навколо нього концентричними шарами відкладається крохмаль. Формується просте крохмальне зерно. Декілька таких зерен можуть з'єднуватися між собою, утворюючи складне крохмальне зерно.

Крохмальні зерна є практично в усіх рослин, особливо багаті на них клітини бульб картоплі, зернівки злаків, сім'ядолі бобових. Виявити їх можна під звичайним або поляризаційним мікроскопом без будь-якого спеціального забарвлення (або з використанням звичайного йоду, який надає цим зернам синьо-фіолетового кольору).

Окрім крохмалю, у рослинах може відкладатися про запас інший полісахарид – *інулін*, виявлений, наприклад, у айстрових.

Включення глікогену. Такі включення належать до вуглеводних трофічних включень клітин тварин. Глікоген за своєю хімічною природою є полісахаридом, побудованим з мономерів глюкози. Ці включення зустрічаються в клітинах печінки, м'язів. У разі недостатнього надходження поживних речовин глікоген розпадається до молекул

глюкози, які потім включаються в процес гліколізу. При цьому вивільнюється енергія, яка запасається у вигляді АТФ і використовується для енергетичних потреб клітини. Виявити глікогенові включення можна забарвленням за методом Беста.

Жирові краплини є трофічними ліпідними включеннями. Вони у вигляді краплин різних розмірів зустрічаються як у рослинних, так і у тваринних клітинах. У тварин вони містяться в клітинах білої та бурої жирової тканини, а також у клітинах печінки. У рослин багатими на ліпідні включення є клітини насіння, особливо у таких культур, як соняшник, льон, конопля, ріпак, кокосова пальма, оливи.

Як правило, запасуються жири у вигляді триацилгліцеролів, їхні молекули складаються з одного залишку гліцеролу та приєднаних до нього трьох залишків жирних кислот. Ці кислоти, які входять до складу жирів, у тварин в основному насичені, а в рослин, навпаки, ненасичені. Тому рослинні жири (їх називають оліями) порівняно з тваринними зустрічаються рідше.

Жирові включення є основними запасними речовинами, які використовуються в процесах енергетичного обміну. При голодуванні вони розщеплюються, при цьому вивільнюється велика кількість енергії, котра запасується у вигляді АТФ і використовується для енергетичних потреб клітини. У клітинах бурої жирової тканини при розпаді жирів вивільнюється енергія, яка розсіюється у вигляді тепла і в холодну пору року йде на зігрів тіла тварини. Тому бура жирова тканина найчастіше зустрічається у тварин, які впадають у зимову сплячку. При розпаді жирів утворюється також вода, тому в деяких тварин (наприклад, у верблюдів) біла жирова тканина відіграє роль депо води.

Ліпідні включення можна виявити за допомогою ліпофільних барвників (осмієвої кислоти, судану тощо).

Включення меланіну належать до пігментних включень. У хребетних вони містяться у спеціальних клітинах шкіри – *пігментоцитах*, мають вигляд дрібних коричневих зерняток і забезпечують колір шкіри. Вважають, що вони захищають організм від шкідливої дії ультрафіолетових променів, тому їх можна ще віднести до захисних включень.

Включення ліпофусцину також відносять до пігментних включень. Вони наявні в багатьох клітинах тваринного організму, особливо багато їх у нервових клітинах. Їхня кількість зростає при старінні, тому ліпофусцин ще називають пігментом старіння.

Функціональне призначення ліпофусцинових включень і процес утворення їх до кінця не з'ясовані. Найпоширенішою є думка, що ліпофусцинові гранули є неперетравленими рештками, які накопичуються в постлізосомах, а отже, вони є баластним матеріалом. Тому ці включення можна також зарахувати до групи екскреторних. Крім того, ви-

явлення в ліпофусцині міоглобіноподібних речовин і каротиноїдів дало можливість пов'язати його зі створенням внутрішньоклітинного депо кисню, що дозволяє клітинам теплокровних тварин компенсувати малу швидкість надходження кисню в умовах гіпоксії, викликаній старінням.

Включення ефірних олій спостерігаються в ефіроолійних рослин, в яких вони зазвичай скупчуються у спеціальних клітинах. Найчастіше ці включення рідкі, хоча можуть бути й твердими (такою, наприклад, є камфора). Ефірні олії є терпеноїдними сполуками; в основі їхньої структури лежить молекула ізопрену. Функціональну роль цих включень до кінця не з'ясовано.

Включення смол існують у клітинах ряду рослин. Особливо багатими на них є хвойні рослини. Смоли мають високу в'язкість, не розчиняються у воді. За хімічною природою вони є терпеноїдними сполуками. Вважають, що смоли є кінцевими продуктами життєдіяльності рослин і не відіграють суттєвої ролі в їхньому метаболізмі.

Включення каучуку. Такі включення притаманні каучуконосним рослинам: гевеї, кок-сагизу, тау-сагизу. Каучук – високополімерна сполука терпеноїдної природи. Ці включення містяться у спеціальних секреторних клітинах – молочниках.

Включення глікозидів зустрічаються в клітинах майже всіх рослин. Це органічні сполуки, які складаються з моносахаридів (глюкози, рамнози, арабінози), сполучених з молекулами спиртів, альдегідів чи фенолів. Вони водорозчинні й містяться в центральній вакуолі клітини.

Переважає більшість рослин має незначну кількість глікозидів, проте існують і такі, що багаті на ці сполуки. Серед глікозидів є отруйні, наприклад, соланін у картоплі, амігдалін у насінні слив. Функціональне значення глікозидів ще не повністю з'ясовано. Вважають, що ті, які мають токсичні властивості, служать для захисту рослин від поїдання їх тваринами. Тому ці включення можна віднести до захисних.

Визначити глікозиди в клітині можна за допомогою специфічних цитохімічних реакцій.

Включення алкалоїдів є в клітинах деяких рослин. Це азотовмісні органічні гетероциклічні сполуки. Переважає більшість алкалоїдів токсичні для людини та тварин. Вони поділяються на два типи: розчинні й нерозчинні. У різних рослинах містяться різні алкалоїди: нікотин – у тютюні, морфін – у маку, хінін – у хінному дереві, атропін – у беладоні, кофеїн – у кавовому дереві та в чайному кущі, теобромін – у какао.

Функціональне значення алкалоїдів остаточно не з'ясовано. Припускають, що ці речовини з токсичними властивостями слугують для захисту рослин від поїдання їх тваринами. Можливо також, що вони беруть участь у процесах обміну деяких азотовмісних речовин. Визначити їх у клітині можна, застосовуючи специфічні цитохімічні реакції.

Включення оксалату кальцію. Це найпоширеніший тип *мінеральних включень*. Вони зустрічаються в різних формах і в багатьох рослин, мають вигляд кристалів призматичної, октаедричної, голчасної або іншої форми. Вони найчастіше містяться в центральній вакуолі, але можуть локалізуватися і в цитоплазмі.

Оксалат кальцію утворюється внаслідок взаємодії щавлевої кислоти з іонами кальцію. Сьогодні не існує одностайної думки щодо ролі кристалів оксалату кальцію в клітинах рослин. Одні фахівці вважають, що утворення цього включення нейтралізує токсичну дію щавлевої кислоти, інші стверджують, що не щавлевої кислоти, а навпаки – іонів кальцію, висока концентрація яких є шкідливою для рослинних клітин. І нарешті, деякі дослідники припускають, що оксалат кальцію відкладається про запас і є депо іонів кальцію.

Окрім оксалату кальцію в клітинах рослин спостерігаються й інші мінеральні включення, наприклад, карбонату кальцію (які мають вигляд гроноподібних утворень), сульфату кальцію, виннокислого кальцію, діоксиду кремнію.

Запитання й завдання для самоперевірки

1. Який хімічний склад цитозолю?
2. Назвіть фізико-хімічні властивості цитозолю.
3. Від чого залежить в'язкість цитозолю?
4. Які механізми забезпечують переходи золь-гель?
5. Які метаболічні процеси відбуваються в цитозолі?
6. Назвіть хімічні реакції, які проходять у цитозолі.
7. Чи відбуваються в цитозолі реакції проміжного обміну? Наведіть приклади.
8. Як зміниться швидкість біохімічних реакцій, котрі проходять у гіалоплазмі при полімеризації білка актину?
9. Назвіть функції цитозолю.
10. У чому полягає буферна функція цитозолю?
11. Чим зумовлена гетерогенність цитозолю?
12. Типи включень за функціональним призначенням.
13. Охарактеризуйте трофічні включення.
14. Що таке секреторні включення? Наведіть приклади.
15. Які включення можуть виконувати захисну функцію?
16. Яка роль пігментних включень? Наведіть приклади.
17. Типи включень за хімічною природою.
18. Охарактеризуйте жирові включення.
19. Дайте визначення білкових включень.
20. Що таке вуглеводні включення.
21. Які ви знаєте мінеральні включення?

Розділ 5

ЦИТОСКЕЛЕТ

Цитоскелет – це опорно-рухова система клітини. Основними його функціями є підтримка форми клітини та забезпечення переміщення як клітини в цілому, так і внутрішньоклітинних компонентів усередині клітини. Цитоскелет складається з трьох основних компонентів: **мікрофіламентів**, **мікротрубочок** і **проміжних філаментів**.

5.1. Мікрофіламенти

Мікрофіламенти – це довгі нитчасті утворення діаметром приблизно 7 нм. У клітині вони є скрізь у цитоплазмі, але особливо багатий на них кортикальний (периферійний, поверхневий) її шар.

Мікрофіламенти побудовані з білка **актину**, молекула якого являє собою глобулярний поліпептид, що складається з 375 амінокислот. Коли молекули актину формують мікрофіламент, то вони об'єднуються одна з одною "голова у хвіст" у волокнисту структуру (рис. 5.1).

Молекули актину



Рис. 5.1. Будова мікрофіламента

Молекули актину упаковані в ній у щільну спіраль, на один виток якої припадає приблизно два мономері актину. Така будова мікрофіламента нагадує два взаємно скручені ланцюжки з кроком 37 нм, проте ця подібність помилкова. Процес об'єднання мономерів актину в мікрофіламент називається полімеризацією актину. Але полімеризується не весь актин, який є в клітині. Певна частина його молекул завжди перебуває у вільному деполімеризованому стані. Полімеризовану частину ак-

тину інколи називають *F-актином*, або *фібрилярним актином*, а деполімеризовану (вільну) – *G-актином*, або *глобулярним актином*.

Два кінці мікрофіламента неоднакові; розрізняють плюс-кінець ("+"-кінець), до якого молекули актину здебільшого приєднуються, і мінус-кінець ("-"-кінець), від якого найчастіше від'єднуються. Тому на "+"-кінці йде збирання мікрофіламента, а на "-"-кінці – його розбирання, завдяки чому мікрофіламенти можуть переміщуватись (рис. 5.2). Це явище називають **тредмілінгом**.

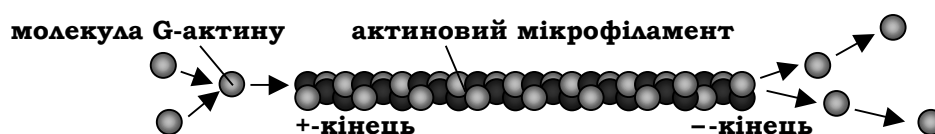


Рис. 5.2. Схема тредмілінгу актинового мікрофіламента

Процес збирання і розбирання мікрофіламентів відбувається безперервно. Це необхідно для постійної перебудови цитоскелета в міру потреб клітини.

Таблиця 5.1. Актинозв'язувальні білки

Назва білка	Функція
Тимозин-β4	Зв'язується з мономерами актину, запобігаючи їхній полімеризації
Профілін	Зв'язується з мономерами актину; регулює зв'язування мономерів актину з тимозином-β4
Гельзолін	Сприяє розбиранню мікрофіламентів
Фімбрин	Сприяє збиранню мікрофіламентів, зв'язує мікрофіламенти в пучки
Філамін	Сприяє збиранню мікрофіламентів, зв'язує мікрофіламенти у тривимірну сітку
Вілін	Зв'язує мікрофіламенти в паралельні пучки у мікроворсинках
Спектрин	Приєднує мікрофіламенти до плазмалеми або до проміжних філаментів
Кепіруючий білок	Закриває "+"-кінці мікрофіламентів і бере участь у прикріпленні їх до плазмалеми
α-актинін	Зв'язує мікрофіламенти в пучки; бере участь в утворенні фокальних контактів
Тропоміозин	Стабілізує мікрофіламенти, прикріплюючись до них по довжині
Міозини	Моторні білки, які можуть переміщуватись по мікрофіламенту від "+"-кінця до "-"-кінця, пересуваючи за собою ті чи інші внутрішньоклітинні структури

Ряд речовин можуть заблокувати процес збирання або розбирання мікрофіламентів. *Цитохалазини*, наприклад, зв'язуються з "+"-кінцем мікрофіламента й не дають новим молекулам актину приєднуватись до нього. А оскільки молекули актину продовжують від'єднуватись від "-"-кінця, то це веде до розбирання мікрофіламентів. *Фаллоїдини*, навпаки, приєднуючись до "-"-кінців мікрофіламентів, не дають їм розбиратись.

З мікрофіламентами асоційований ряд інших білків, які допомагають мікрофіламентам виконувати їхні функції. Найголовніші актинозв'язувальні білки наведено в табл. 5.1, а схема їхньої взаємодії з актиновими мікрофіламентами – на рис. 5.3.

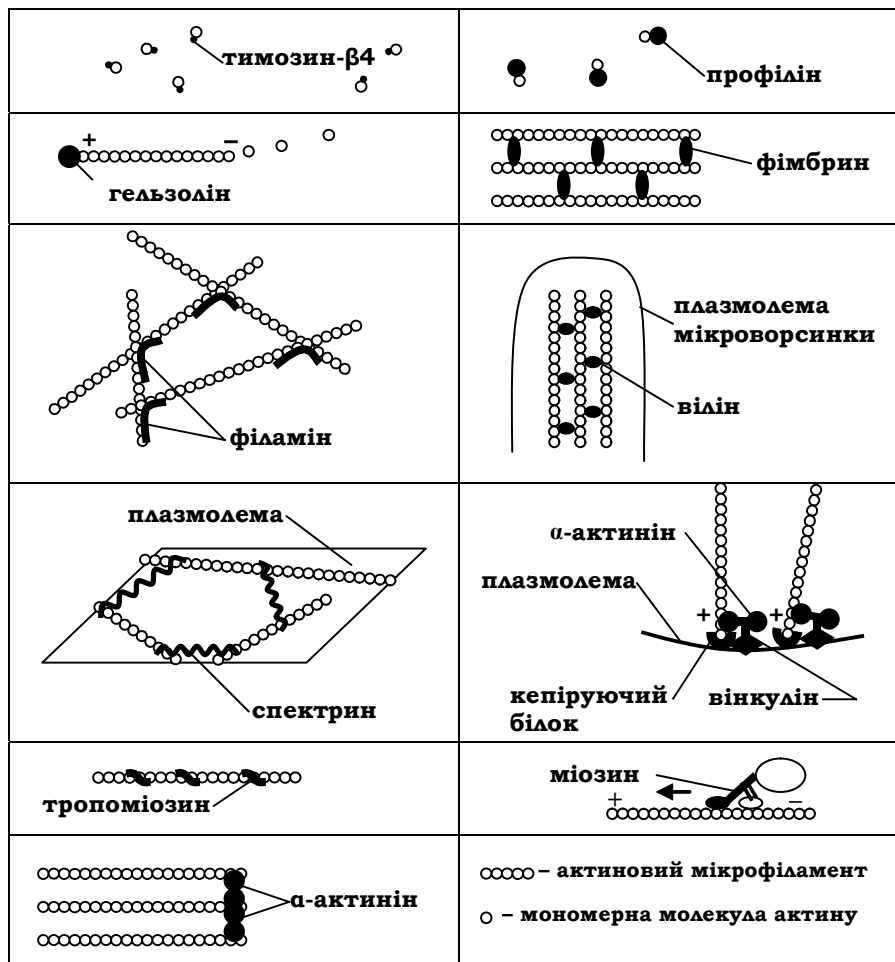


Рис. 5.3. Схема взаємодії актинозв'язувальних білків з мікрофіламентами

Основні функції мікрофіламентів такі:

- участь у гелі-золь-переходах цитозолю;
- участь у підтриманні форми клітини;
- утворення мікроворсинок;
- участь у формуванні проміжного міжклітинного контакту;
- участь у переміщенні внутрішньоклітинних компонентів:
 - а) за рахунок збирання – розбирання (триміліну);
 - б) за рахунок транспорту по них, як "по рейках";
- утворення псевдоподій;
- формування скоротливого кільця при цитотомії (поділі цитоплазми) у ході мітозу тваринної клітини;
- забезпечення скорочення м'язових клітин (разом з міозином).

Велика кількість мікрофіламентів розташована в кортикальному шарі цитоплазми. Тут вони формують тривимірну (у деяких випадках двовимірну) сітку одразу під плазмолемою клітини (рис. 5.4). Ця актинова сітка бере участь у стабілізації форми клітини. Наприклад, в еритроцитах (які мають двовимірну актинову кортикальну сітку) форма двояковгнутого диска повністю забезпечується таким поверхневим цитоскелетом. Якщо його зруйнувати, то еритроцит набуває сферичної форми.

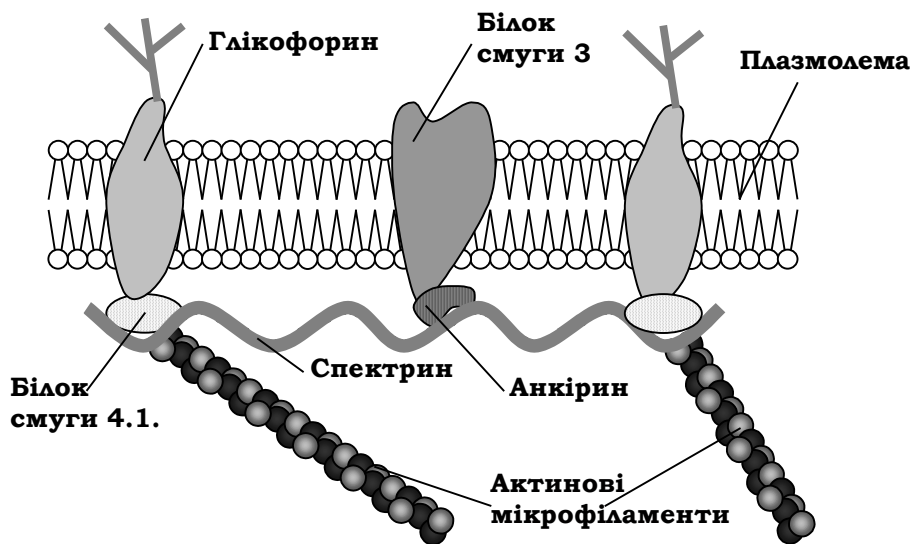


Рис. 5.4. Схема будови кортикального цитоскелета

Актинові мікрофіламенти в кортикальному шарі цитоплазми зв'язані з білком *спектрином* (рис. 5.4). Спектрин, у свою чергу, за допомогою *анкірину* пов'язаний з білком *смуги 3* (інтегральним білком плазмолеми) і за допомогою білка *смуги 4.1* – з *глікофорином* (ще одним інтегральним білком плазмолеми).

За допомогою мікрофіламентів формуються **мікрроворсинки** – тонкі пальцеподібні вирости плазмолеми, які збільшують площу контакту плазмолеми з міжклітинним простором, що збільшує, наприклад, площу всисної поверхні в епітелії кишечника. У середині кожної мікрроворсинки є пучок із 20–30 паралельних мікрофіламентів, які беруть початок від основи мікрроворсинки й простягаються до її верхівки (рис. 5.5). "+"-Кінці всіх мікрофіламентів спрямовані до верхівки мікрроворсинки. У такий спосіб сітка цих утворень кріпиться до плазмолеми і підтримує її форму. На верхівці ворсинки (+)-кінці актинових філаментів захищені від деполімеризації кепіруючими білками, які формують тут електроннощільну масу, так звану аморфну шапочку. Між собою мікрофіламенти скріплені за допомогою актинозв'язувальних білків – *фібріну*, *фасцину* і *віліну*, а до плазмолеми вони прикріплюються за допомогою *міозину I* та *кальмодуліну*. В основі кожної мікрроворсинки мікрофіламенти за допомогою спектрину прикріплені до так званої *термінальної сітки*, побудованої з проміжних філаментів.

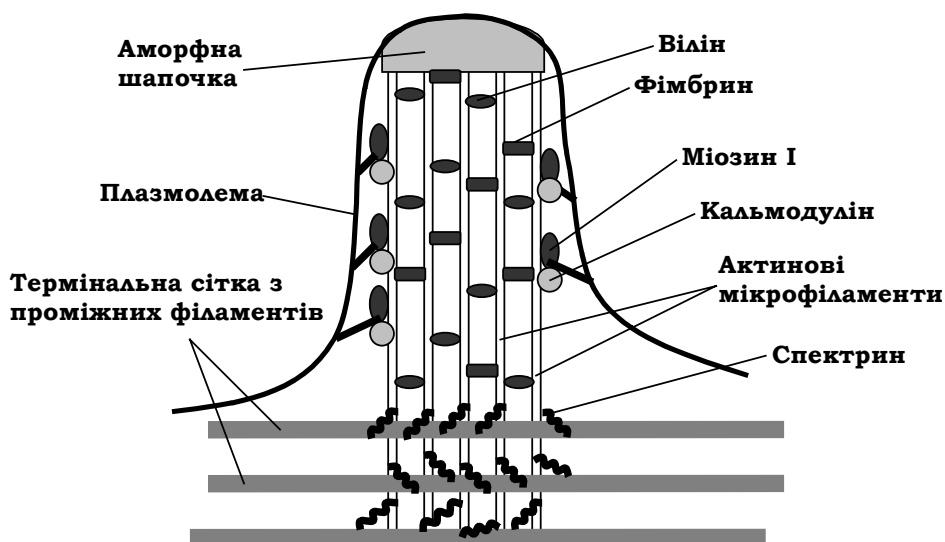


Рис. 5.5. Схема будови мікрроворсинки

Мікрофіламенти виявлені в проміжному контакті, який відносять до групи механічних міжклітинних контактів. Вони також беруть участь у внутрішньоклітинному транспорті, і можуть переміщувати внутрішньоклітинні структури двома способами. Раніше уже йшлося, що за рахунок збирання на "+"-кінці й розбирання на "-"-кінці мікрофіламенти можуть переміщуватися по клітині (тредмілінг). Якщо ж до цього компонента буде прикріплено якусь внутрішньоклітинну структуру (скажімо, певну органелу), то вона також переміститься разом з ним. Проте поширенішим є інший вид транспорту за участю мікрофіламентів. Вони можуть слугувати "рейками", по яких переміщуються внутрішньоклітинні компоненти. "Локомотивами" тут є так звані "білки-мотори". Одним своїм кінцем ці білки прикріплюються до внутрішньоклітинної структури, котру слід перемістити, а другим – до мікрофіламента. Використовуючи енергію гідролізу АТФ, вони рухаються по мікрофіламенту й тягнуть цю структуру в потрібне місце (рис. 5.6).

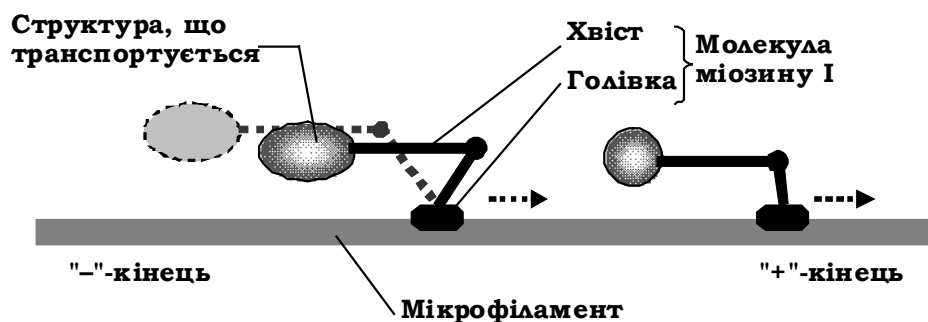


Рис. 5.6. Схема транспорту по мікрофіламенту за допомогою моторного міозину I

Актин-асоційованими білками-моторами є велика родина *міозинів*, які мають головні домени з АТФазною активністю (зв'язуються з актиновими мікрофіламентами) і фібрилярні хвостові домени (зв'язуються зі структурою, яку вони переміщують по мікрофіламенту). Найбільш поширеними і вивченими є міозин II (димерний білок, існує переважно в м'язових клітинах, забезпечуючи їхнє скорочення, також бере участь у формуванні борозни поділу наприкінці мітозу), міозин I (мономерний білок з коротким хвостовим доменом, забезпечує перенесення різних клітинних структур уздовж мікрофіламентів) і міозин V (димер, з великою фібрилярною частиною, залучений у транспорт органел). Завдяки енергії розщеплення АТФ головним доменом міозини можуть переміщуватись по мікрофіламенту від "-"-кінця до "+"-кінця.

Дві молекули міозину можуть зв'язатись між собою своїми хвостовими доменами, а своїми головними доменами прикріпитись до двох сусідніх мікрофіламентів, розміщених антипаралельно (так, як показано на рис. 5.7). У цьому випадку рух головок міозину по мікрофіламентах у протилежних напрямках зумовить ковзання цих двох мікрофіламентів один відносно одного. Подібний механізм лежить в основі скорочення у м'язових волокнах і в роботі актиноміозинового скоротливого кільця, яке формується при поділі цитоплазми під час мітозу тваринної клітини. Завдяки ковзанню мікрофіламентів один відносно одного це скоротливе кільце стягується, тягнучи за собою плазмолему, і в такий спосіб розділяє материнську клітину на дві дочірні.

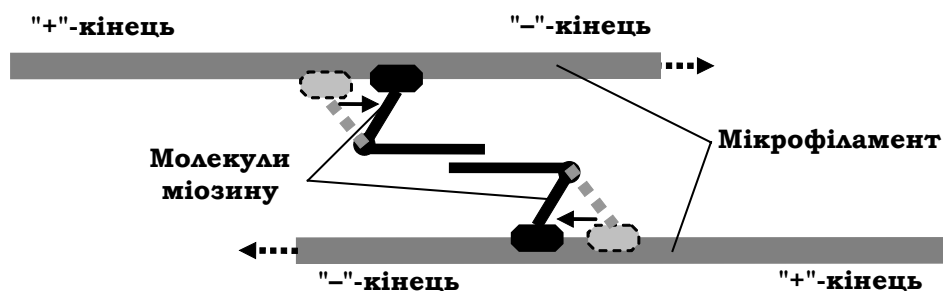


Рис. 5.7. Схема ковзання актинових мікрофіламентів один відносно одного

Актинові мікрофіламенти беруть участь в утворенні **псевдоподій** (рис. 5.8), за допомогою яких відбувається переміщення ряду клітин. Так переміщуються амеби (одноклітинні організми) (тому цей спосіб переміщення клітин ще називають амебоїдним рухом), макрофаги та нейтрофіли (клітини, які виконують функцію поглинання (фагоцитозу) мікроорганізмів і сторонніх часток, що потрапили в організм). У цілому механізм амебоїдного руху виглядає наступним чином. Клітина викидає в різні боки одразу декілька псевдоподій. Деякі з них прикріплюються до поверхні, по якій переміщується клітина, а деякі не можуть прикріпитись і втягуються назад. Після прикріплення однієї якоїсь псевдоподії до поверхні всі інші втягуються, а клітина немов би "підтягується" за допомогою прикріпленої псевдоподії. Таким чином, клітина переміщується на певну відстань у напрямку, де відбулося прикріплення псевдоподії. На сьогодні ще не з'ясовані всі деталі руху клітин за допомогою псевдоподій.

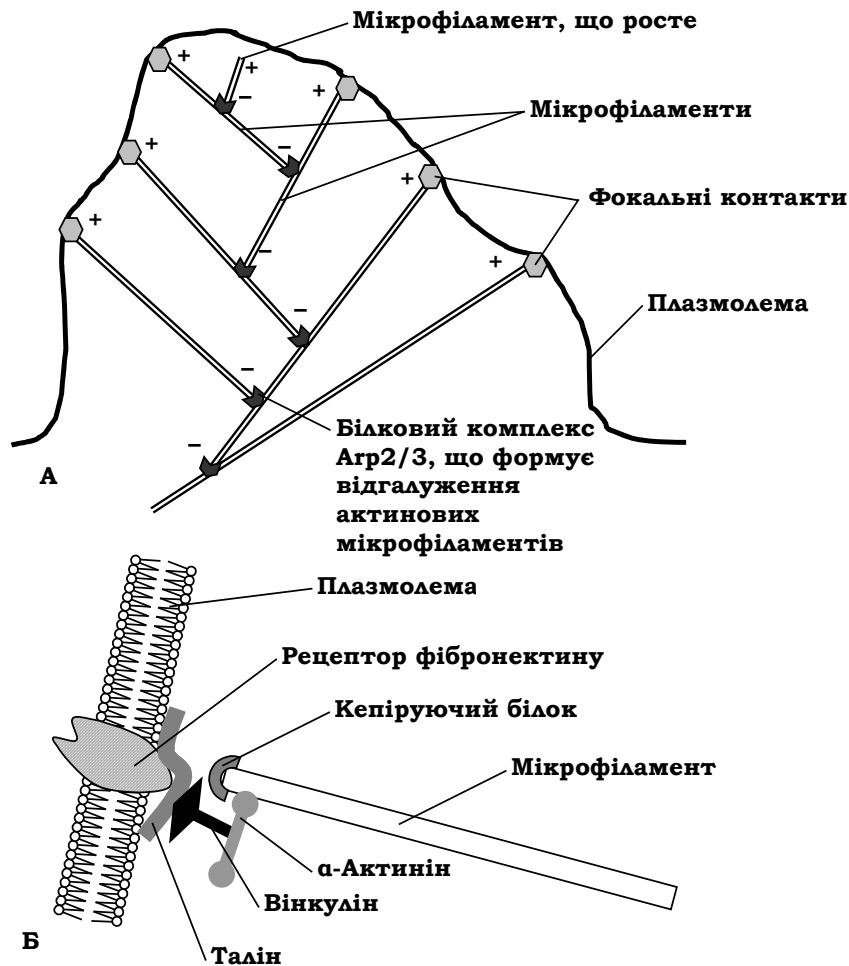


Рис. 5.8. Будова псевдоподій:

А – можливий механізм утворення псевдоподії;
 Б – схема будови фокального контакту у фібробласта

Найкраще механізм такого руху вивчено у фібробластів – клітин сполучної тканини, які синтезують міжклітинну речовину цієї тканини, і здатні переміщуватись по її волокнах. Виявлено, що у фібробластів до цитоплазматичного боку плазмолеми в місці, де викидається псевдоподія, підходять мікрофіламенти. Останні розміщуються тут або паралельним пучком, або формують розгалужені структури (рис. 5.8, А). Своїми "+"-кінцями мікрофіламенти повернуті до плаз-

молеми. У міру зростання вони стають довшими, формуються нові відгалуження, що веде до вип'ячування плазмолеми в цьому місці. До плазмолеми мікрофіламенти кріпляться за допомогою декількох додаткових білків (рис. 5.8, Б). Безпосередньо до актинового філамента приєднується *α*-актинін і *кепіруючий білок*, який закриває "+"-кінець мікрофіламента. З цими білками зв'язаний *вінкулін*, він своїм іншим кінцем приєднується до білка *таліну*, який може взаємодіяти з рецептором *фібронектину*. Цей рецептор повністю пронизує плазмолему, і з протилежного боку взаємодіє з фібронектиновим пучком. У такий спосіб формується **фокальний контакт**. За його допомогою фібробласт прикріплюється до волокон позаклітинного матриксу й може по них переміщуватись. Подібний механізм, очевидно, лежить і в основі амебоїдного руху, властивого іншим клітинам.

5.2. Мікротрубочки

Ще одним компонентом цитоскелета є мікротрубочки – довгі трубчасті утворення. У цитоплазмі інтерфазної клітини вони, як правило, радіально розходяться від клітинного центра, розміщеного поблизу ядра. Деяка кількість мікротрубочок не зв'язана з клітинним центром і лежить вільно в цитоплазмі.

Мікротрубочки складаються з білка **тубуліну**. Існують α - і β -тубуліни. Це глобулярні поліпептиди з молекулярною масою близько 54 кДа. Одна молекула α - та одна β -тубуліну утворюють димер. Тубулінові димери з'єднуються один з одним "голова у хвіст" і формують протофібрилу. Тринадцять таких протофібрил розміщуються по колу й формують стінку мікротрубочки (рис. 5.9), порожньої всередині. Зовнішній її діаметр становить ~25 нм, внутрішній ~15, а товщина стінки ~5 нм. Збирання цих компонентів цитоскелета відбувається в *центрах організації мікротрубочок* (ЦОМТ). Такими ЦОМТ у тваринних клітинах виступають головки сателітів центріолей і фібрилярне гало останніх (див. нижче).

Подібно до мікрофіламентів, у мікротрубочки також розрізняють "+"- і "-"-кінець. До "+"-кінця молекули тубуліну в основному приєднуються, а від "-"-кінця в основному від'єднуються. Тому на "+"-кінці йде збирання мікротрубочки, а на "-"-кінці – її розбирання, завдяки чому мікротрубочки, як і мікрофіламенти, можуть переміщуватись, тобто також здатні до *тредмілінгу*.

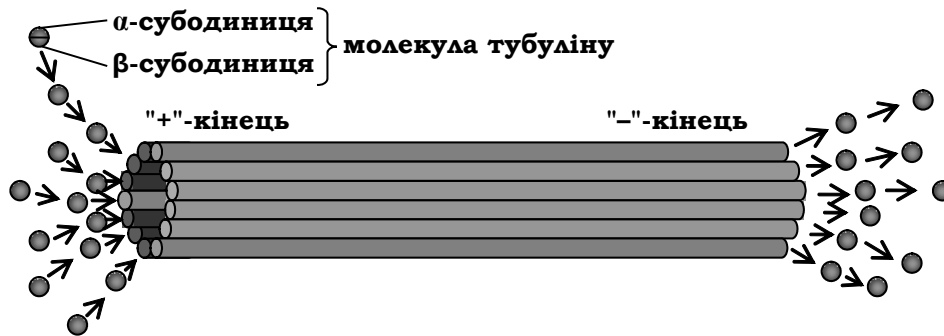


Рис. 5.9. Схема будови мікротрубочки

Процес збирання та розбирання мікротрубочок відбувається безперервно. Це необхідно для постійної перебудови цитоскелета в міру потреб клітини. Є речовини, які можуть заблокувати процес збирання (колхіцин, вінбластин тощо) або розбирання мікротрубочок (наприклад, таксол).

Під час виконання своїх функцій тубулінові мікротрубочки взаємодіють з БАР-, або MAP-білками (*білки, асоційовані з мікротрубочками; microtubule-associated proteins*). Вони регулюють процес збирання-розбирання мікротрубочок, а також їхню взаємодію з іншими компонентами клітини.

Основними функціями мікротрубочок є:

- участь у гелі-золь-переходах цитозолю;
- участь у підтриманні форми клітини;
- участь у переміщенні внутрішньоклітинних компонентів :
 - а) за рахунок збирання-розбирання (трєдмілінгу);
 - б) за рахунок транспортування по них, як по рейках;
- закріплення органел та інших внутрішньоклітинних структур у певних місцях клітини;
- участь в утворенні центріолей;
- утворення війок і джгутиків;
- утворення веретена поділу в ході мітозу.

Участь мікротрубочок у гелі-золь-переходах цитозолю, так само як і мікрофіламентів, зумовлена їхньою здатністю до збирання й розбирання. Коли більшість молекул тубуліну зібрані в мікротрубочки (полімеризовані), то цитозоль перебуває в стані гелю. Якщо ж більшість їх знаходиться у вільному (деполімеризованому) стані, то цитозоль – у стані золю.

Роль мікротрубочок у процесах внутрішньоклітинного транспорту є дещо подібною до ролі мікрофіламентів. Вони можуть сприяти переміщенню внутрішньоклітинних компонентів або за рахунок білків-

моторів, які рухаються по мікротрубочках, як по рейках, або за рахунок одночасної дії білків-моторів і процесів збирання-розбирання мікротрубочок. До моторних білків системи мікротрубочок належать *динеїни* й *кінезини*. Вони, подібно до міозинів, одним своїм кінцем прикріплюються до мікротрубочки, а іншим – до внутрішньоклітинної структури, яку слід перемістити (наприклад, до органели чи до секреторного пухирця). Використовуючи енергію гідролізу АТФ, білки-мотори рухаються по мікротрубочці та, будучи зв'язаними іншим кінцем з органелою, тягнуть її за собою (рис. 5.10). Динеїни рухаються по мікротрубочці від "+"-кінця до "-"-кінця, а кінезини – від "-"-кінця до "+"-кінця мікротрубочки.

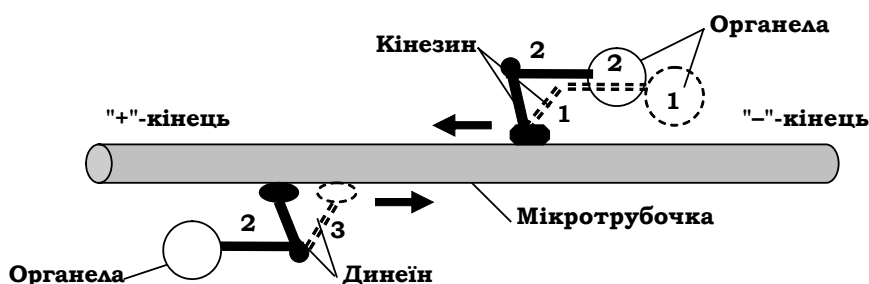


Рис. 5.10. Схема транспорту по мікротрубочці за допомогою білків-моторів динеїну та кінезину. (Можливий механізм транспорту: 1 – вихідний стан; 2 – зміна конформації білка-мотора й підтягування органели; 3 – переміщення голівки білка-мотора по мікротрубочці. Стадія 1 у динеїну та стадія 3 у кінезину не показані)

Є БАМ-білки, які одним своїм кінцем прикріплюються до мікротрубочки (але не переміщуються по ній), а іншим – до тієї чи іншої органели. У результаті органела закріплюється в певному місці клітини. Можливо, що саме в такий спосіб закріплені в клітині апарат Гольджі, цистерни ендоплазматичної сітки та мітохондрії.

Мікротрубочки також входять до складу **центріолей**. Центріоль має циліндричну форму. Діаметр її становить близько 0,15 мкм, а висота 0,3–0,5 мкм. Стінка центріолярного циліндра побудована з дев'яти триплетів мікротрубочок (рис. 5.11, 5.12).

Кожен триплет розміщений під кутом 40° щодо радіуса центріолі й складається з трьох мікротрубочок, які позначаються літерами А, В і С. А-мікротрубочка кожного триплету має типову будову – вона містить 13 протофібрил. В-мікротрубочка прилягає до А-мікротрубочки, а С-мікротрубочка – до В-мікротрубочки. В-мікротрубочка складається з 11 власних протофібрил, ще 2 протофібрили в неї є спільними з А-мікротрубочкою. С-мікротрубочка також складається з 11 про-

тофібрил і має ще 2 протофібрили, спільні з В-мікротрубочкою. Від А-мікротрубочки кожного триплету відходять по два вирости (зовнішній і внутрішній), які називаються ручками. Зовнішній виріст направлений до С-мікротрубочки сусіднього триплету, внутрішній – до центра центріолярного циліндра. Обидва вирости складаються з білка динеїну. Усі триплети занурені в електроннощільний дрібнозернистий матрикс. У центрі центріолі мікротрубочок немає (рис. 5.12). Тому систему мікротрубочок центріолі описують формулою $9 \times 3 + 0$.

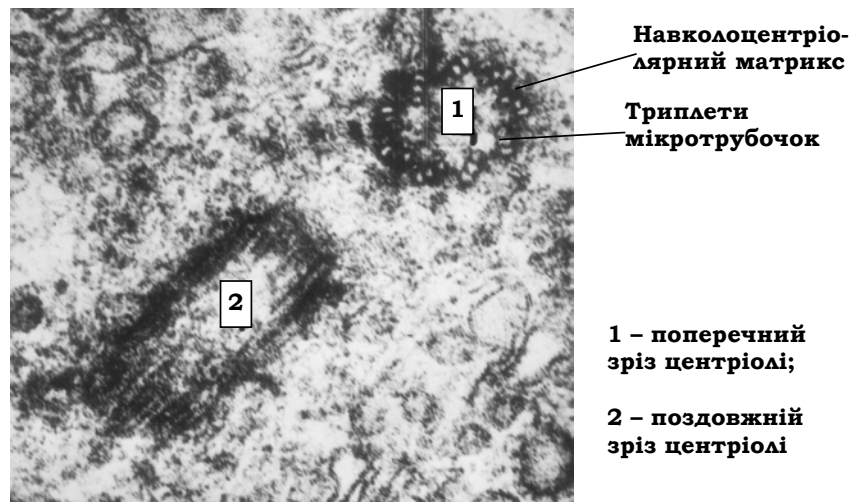


Рис. 5.11. Електронограма диплосоми (пари центріолей). Контрастування ураніацетатом і осмієвою кислотою. $\times 900$

Центральна частина центріолі на одному з кінців – дистальному – не містить ніяких структур, а на іншому – проксимальному – є центральна втулка зі спицями. Спиць дев'ять, вони відходять по одній від центральної втулки до кожного триплету. Центральна втулка зі спицями займає приблизно від $3/4$ до $1/5$ висоти центріолярного циліндра. На центріолі може не бути більше ніяких додаткових структур, проте може міститися фібрилярне гало або сателіти. Останні складаються з конусоподібної ніжки та округлої головки. Головки сателітів є центрами організації мікротрубочок (ЦОМТ) під час інтерфази, саме від них починається формування нових мікротрубочок цитоплазми. Мікротрубочки при цьому є закріпленими своїм "-"-кінцем на голівці сателіта. Через деякий час вони можуть відриватись від голівок сателітів і перебувати самотійно в цитоплазмі. Фібрилярне гало виконує роль ЦОМТ під час мітозу, від нього відходять мікротрубочки веретена поділу (рис. 5.12).

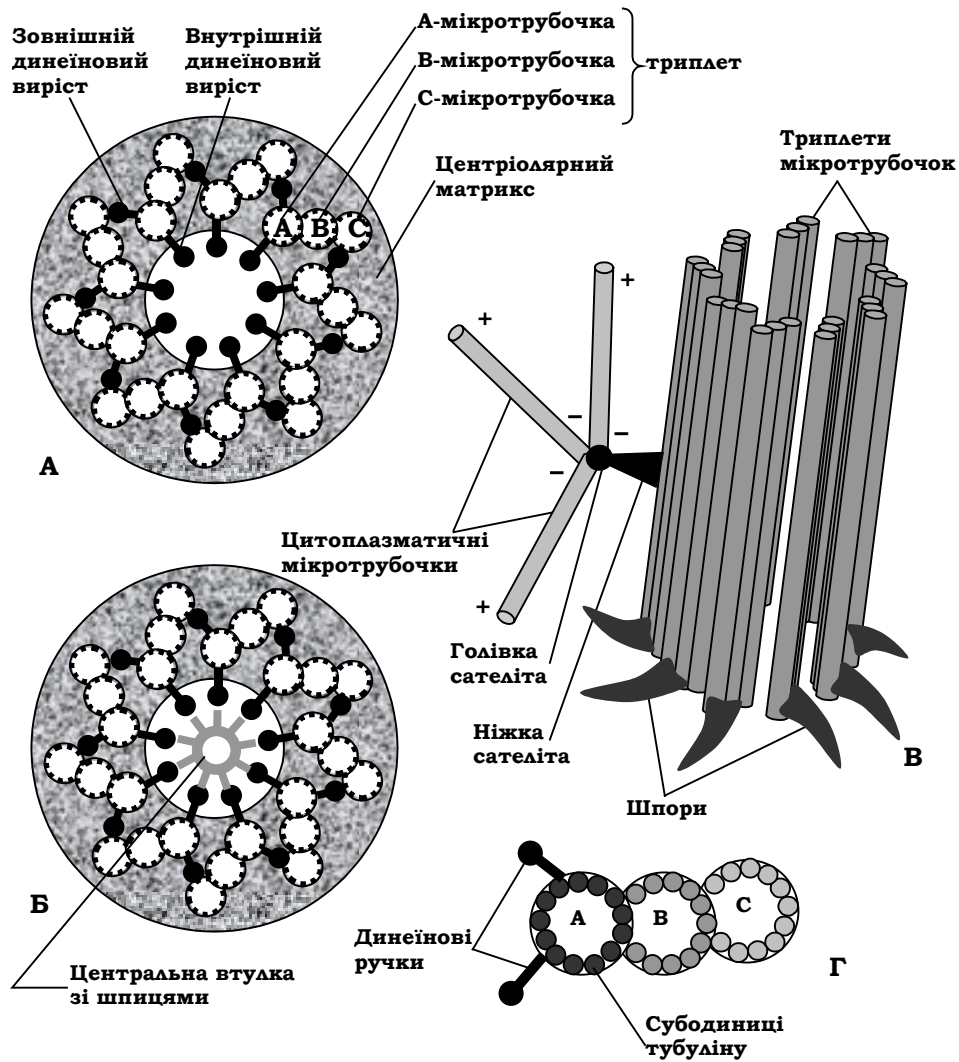


Рис. 5.12. Будова центріолі: А – зріз через дистальну частину центріолі; Б – зріз через проксимальну її частину; В – об'ємний вигляд центріолі (центріольний матрикс не показаний); Г – будова триплету центріолі

Кількість центріолей і наявність або відсутність сателітів чи фібрилярного гало закономірно змінюються протягом клітинного циклу (рис. 5.13).

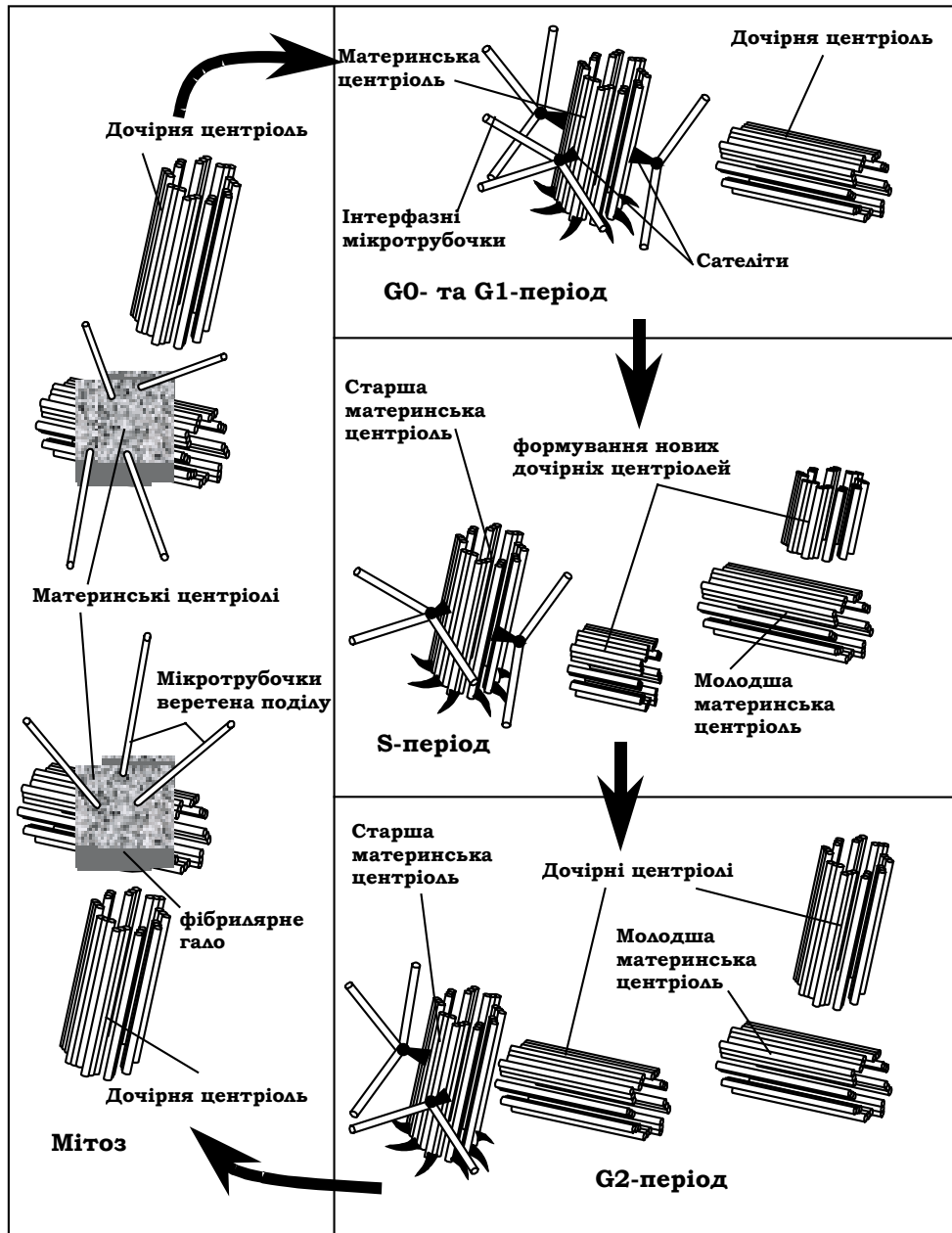


Рис. 5.13. Зміна будови та кількості центріолей протягом клітинного циклу (центріольний цикл)

На G0- і G1-стадіях інтерфази в клітині містяться дві центріолі: материнська й дочірня (див. рис. 5.13). Таку пару центріолей називають **диплосомою**, або **клітинним центром**. Ці дві центріолі розміщені під прямим кутом одна до одної. При цьому дочірня центріоль повернута до материнської своїм проксимальним кінцем. На материнській центріолі є сателіти, від яких відходять мікротрубочки. На дочірній сателітів та інших додаткових структур немає, вона "гола".

На S-стадії інтерфази центріолі подвоюються. Для цього материнська й дочірня центріолі розходяться. Перпендикулярно до кожної з них закладаються нові центріолі. По закінченні S-фази й протягом усієї G2-фази в клітині присутні чотири центріолі, при цьому лише на одній із них (найстаршій) розміщені сателіти, інші три центріолі – "голі".

На початку мітозу сателіти з найстаршої центріолі зникають, мікротрубочки в цитоплазмі розбираються. Одна пара центріолей (диплосома) відходить до одного полюсу клітини, а інша – до протилежного. Навколо материнської центріолі в кожній диплосомі утворюється фібрилярне гало, від якого формуються мікротрубочки веретена поділу. Дочірні центріолі в складі кожної диплосоми залишаються "голими". Після цитотомії (поділу цитоплазми) у складі кожної з двох новоутворених клітин залишається по одній диплосомі.

По закінченні мітозу мікротрубочки веретена поділу розбираються, на материнській центріолі зникає фібрилярне гало й формуються сателіти. Від них починається утворення мікротрубочок, які функціонуватимуть в інтерфазі. Настає новий G1-період.

Мікротрубочки є також основними компонентами **війок** і **джгутиків** – органів руху в деяких найпростіших, у сперматозоїдів. За їхньою допомогою клітини слизової оболонки носа переміщують слиз разом із частинками пилу тощо.

В основі кожного джгутика та кожної війки міститься структура – базальне тільце (рис. 5.14, б), яке дуже подібне за будовою до центріолі й, мабуть, з неї утворюється. Стінка базального тільця побудована з дев'яти триплетів мікротрубочок, у центральній його частині мікротрубочок немає. Через це систему мікротрубочок базального тільця описують формулою $9 \times 3 + 0$.

Кожен джгутик або війка ззовні вкриті плазмолемою, під якою міститься **аксонема** – структура, побудована з мікротрубочок. Аксонема у війки та джгутика побудована з дев'яти пар мікротрубочок – дуплетів. Кожен дуплет складається з А- і В-мікротрубочок. Як і в центріолі та базального тільця, А-мікротрубочка утворена з 13 протофібрил, а В-мікротрубочка прилягає до А-мікротрубочки й має 11 власних

протофібрил і 2 протофібрили в неї спільні з А-мікротрубочкою. А- і В-мікротрубочки аксономи продовжуються від А- і В-мікротрубочок базального тільця. У центрі аксономи є ще одна пара мікротрубочок. Кожна з них сформована з 13 протофібрил. Таким чином, систему мікротрубочок аксономи війок і джгутиків зображують у вигляді формули $9 \times 2 + 2$ (рис. 5.14, а). Крім того, мікротрубочки під час мітозу або мейозу утворюють веретено поділу – структуру, яка забезпечує розходження хромосом до дочірніх клітин.

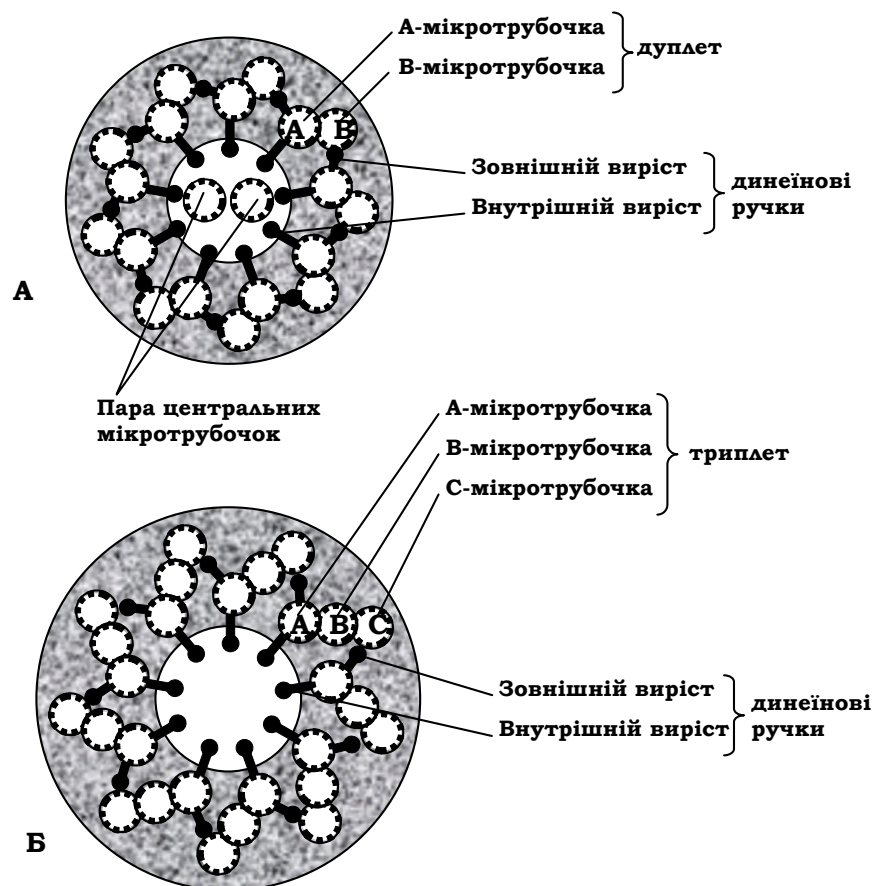


Рис. 5.14. Будова війок і джгутиків:

А – будова аксономи джгутика й війки; Б – будова базального тільця

5.3. Проміжні філаменти

Проміжні філаменти є третім компонентом цитоскелета. Це довгі нитчасті утворення діаметром близько 10 нм, що в різних напрямках пронизують цитоплазму. Вони можуть формувати термінальну сітку по периферії клітини й "корзинку" навколо ядра. Крім того, проміжні філаменти формують ядерну ламіну.

Проміжні філаменти в клітинах різних тканин тваринного організму складаються з різних білків (табл. 5.2), які, на відміну від актину й тубуліну, мають не глобулярну, а фібрилярну будову. У клітинах рослин ці філаменти не виявлені.

Таблиця 5.2. Білки проміжних філаментів

Назва білка	Молекулярна маса, кДа	Розміщення
Кератини (кислі й основні)	40–70	Епітеліальні клітини
Віментин	54	Клітини сполучних тканин
Десмін	53	М'язові клітини
Гліальний фібрилярний кислий білок	50	Клітини нейроглії
Білок нейрофіламентів	60–130	Нейрони
Ламіни А, В, С	65–75	Ядерна ламіна

Усі проміжні філаменти побудовані за єдиним планом. Спочатку дві молекули відповідного білка (кератину, якщо проміжний філамент міститься в епітеліальній клітині; віментину – якщо в сполучній; десміну – якщо в м'язовій і т.д.) об'єднуються в димер (рис. 5.15). С-кінці обох білкових молекул розташовуються на одному кінці димеру, а N-кінці – на іншому. Потім два димери об'єднуються в антипаралельний тетрамер – на кожному його кінці знаходяться С-кінці молекул одного димеру й N-кінці молекул іншого. Саме через те, що на обох кінцях проміжного волокна частина молекул розташована С-кінцем, а частина – N-кінцем, проміжні філаменти, на відміну від мікрофіламентів і мікротрубочок, не мають "+"- і "-"-кінців, а обидва вони рівнозначні. Тетрамери далі складаються "голова у хвіст" і формують протофіламент, а вісім таких протофіламентів, розміщуючись паралельним пучком, утворюють проміжне волокно (рис. 5.15). Оскільки, як зазначено вище, проміжні філаменти не мають "+"- і "-"-кінців, то вони не здатні до тредмілінгу.

Проміжні філаменти, на відміну від мікрофіламентів і мікротрубочок, не зазнають постійного збирання-розбирання. Це найстабільніші компоненти цитоскелета. Саме тому основною їхньою функцією

є механічна, каркасна. Наприклад, проміжні філаменти добре розвинені в нейронах і підтримують аксони та дендрити цих клітин.

Ці філаменти входять до складу десмосом і напівдесмосом – механічних міжклітинних контактів. Крім того, вони є в ядрі, де формують *ядерну ламіну*, яка підтримує цілісність і форму ядра, служить для прикріплення хромосом до його поверхневого апарату.

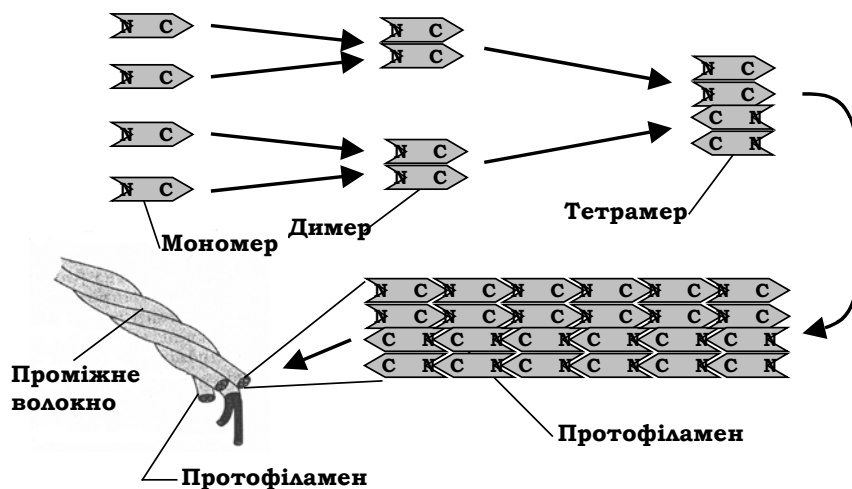


Рис. 5.15. Схема будови проміжного філамента

5.4. Взаємодії елементів цитоскелета

Мікрофіламенти, мікротрубочки та проміжні філаменти функціонують не ізольовано, а взаємодіють між собою. Так, усі ці елементи беруть участь у підтриманні форми клітини.

Мікротрубочки радіально розходяться від клітинного центра до периферії клітини. Додатково форма клітини стабілізується завдяки кортикальному шарові цитоплазми, збагаченому мікрофіламентами. Проміжні філаменти створюють механічний каркас у цитоплазмі та в ядрі клітини. Особливо велика роль проміжних філаментів у підтриманні структури клітинних відростків, наприклад, аксонів і дендритів у нервових клітинах. Структура мікроворсинок підтримується завдяки актиновим мікрофіламентам, розташованим паралельним пучком уздовж мікроворсинки. Своїми кінцями біля її основи мікрофіламенти приєднуються до сітки з проміжних філаментів.

Мікротрубочки слугують рейками, уздовж яких за допомогою моторних білків динеїну й кінезину здійснюється транспорт внутрішньоклітинних структур. Вважається, що в такий спосіб мікротрубочки забезпечують перебіг процесів екзоцитозу та ендоцитозу. Проте внутрішньоклітинні структури можуть рухатися й уздовж мікрофіламентів. Таке переміщення відбувається завдяки іншому білку-мотору – міозину. Мікротрубочки є основним компонентом аксонем джгутиків і війок. Ці структури здійснюють рух клітин у просторі або якихось рідин відносно самих клітин. Мікрофіламенти ж забезпечують переміщення клітин за допомогою псевдоподій. Тобто завдяки узгодженій роботі мікротрубочок і мікрофіламентів здійснюються різні внутрішньоклітинні рухи та транспорт самих клітин у просторі.

Під час поділу клітини мікротрубочки утворюють веретено поділу. За його допомогою відбувається розходження хромосом до полюсів. Актинові філаменти у тваринних клітинах у цей час разом з білком-мотором міозином формують актиноміозинове скоротливе кільце по екватору клітини. Воно забезпечує поділ клітини на дві дочірні.

Під час ембріонального та постембріонального розвитку здійснюється переміщення клітин і цілих клітинних пластів, зміна їхньої форми тощо. Усі ці процеси також забезпечуються узгодженою роботою елементів цитоскелета. Наприклад, під час закладки нервової трубки (цей процес називається нейруляцією) клітини ектодерми на спинній частині зародка (тобто клітини нервових валиків) спочатку стають вищими, а потім замикаються у трубку (рис. 5.16).

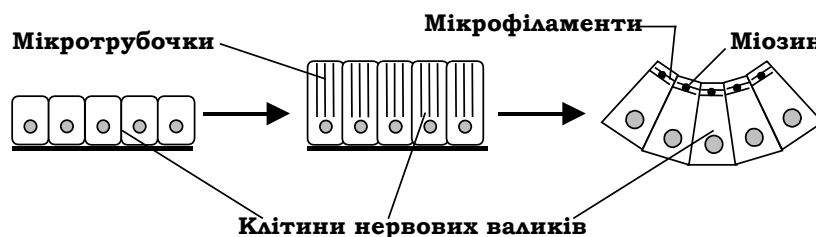


Рис. 5.16. Участь цитоскелета в нейруляції

Показано, що збільшення висоти клітин відбувається через видо-вження мікротрубочок, які розміщуються паралельно апікально-базальній осі клітини (рис. 5.16). Потім в апікальній частині клітини формується актиноміозинове скоротливе кільце, подібне до скоротливого кільця, яке формувалося під час поділу клітини. Завдяки скороченню цього кільця апікальна частина клітин звужується, клі-

тини стають трапецієподібними. А оскільки цей процес відбувається узгоджено в усіх клітинах майбутньої нервової трубки, то це веде до замикання пласта клітин у трубку.

Клітини у складі багатоклітинного організму можуть бути з'єднаними між собою міжклітинними контактами. В утворенні деяких механічних міжклітинних контактів беруть участь мікро- та проміжні філаменти. У десмосомі до плазмолем двох контактуючих клітин підходять проміжні філаменти. Тут ці філаменти взаємодіють з білками *десмоплакінами*, а останні – з *десмоглїнами* – інтегральними глікопротеїдами плазмолем. Десмоглїни цих двох клітин з'єднуються між собою, забезпечуючи, по-суті, об'єднання проміжних філаментів двох сусідніх клітин між собою, що дозволяє останнім міцніше прикріпитись одна до одної. Подібну структуру має й так званий проміжний контакт, в якому контактують мікрофіламенти двох сусідніх клітин. Отже, елементи цитоскелета формують єдину опорно-рухову систему клітини.

5.5. Патологія цитоскелета

Елементи цитоскелета, як і сам він у цілому, зазнають різноманітних змін при розвитку багатьох хвороб і патологічних станів. Це певним чином відбивається на тих чи інших функціях клітини.

Патологія мікрофіламентів є достатньо різноманітною. З порушенням їхньої функції пов'язують, наприклад, деякі види *холестазу* – застою жовчі. Показано, що пригнічення скоротливої здатності мікрофіламентів гепатоцитів спричинює зменшення розміру просвіту жовчних каналців, результатом чого є застій жовчі.

Збільшення кількості мікрофіламентів описано в клітинах злоякісних пухлин, особливо в зонах інвазії пухлини. Аналогічне зростання характерне для деяких репаративних процесів, скажімо, для загоювання ран.

Патологія проміжних філаментів пов'язана переважно з їхнім накопиченням у клітині, що спостерігається, наприклад, при утворенні алкогольного гіаліну (тілець Меллорі), хворобі Альцгеймера та деяких формах кардіоміопатій.

Відомий американський патолог Меллорі на початку XX ст. описав у клітинах печінки (гепатоцитах) при алкоголізмі гіалінові включення неправильної форми (*алкогольний гіалін*), які назвали на його честь тільцями Меллорі. Алкогольний гіалін, що їх формує, виявляють не лише в гепатоцитах, а також у ацинусах підшлункової залози та нейронах головного мозку. Нині накопичення проміжних філаментів

у клітинах епітеліального та мезенхімного походження вважається морфологічною ознакою хронічного алкоголізму. *Гіалін Меллорі*, хоча найчастіше й виникає при алкогольному цирозі, проте утворюється також і при розвитку інших хвороб, таких як індійський дитячий цироз, гепатоцеребральна дистрофія (хвороба Вільсона – Коновалова), первинний біліарний цироз. Він має характерну ультраструктуру. Зауважимо, однак, що утворення алкогольного гіаліну з проміжних філаментів визнається не всіма дослідниками.

Хвороба Альцгеймера, або "*пресенільна*" *деменція*, супроводжується утворенням фібрилярних мас у нейронах кори головного мозку літніх людей. Утворені фібрилярні маси є патологічно зміненими нейрофіламентами, які формують сплетення. Клінічними проявами даної патології є недоумство.

Спадкова нейропатія гігантських аксонів пов'язана з утворенням сплетень нейрофіламентів уздовж аксонів периферійних нервів і в нервових сплетеннях.

Кардіоміопатії зумовлені порушенням метаболізму десміну проміжних філаментів. Їхня клініка виявляється прогресуючою недостатністю міокарда й характеризується масивними відкладеннями в кардіоміоцитах матеріалу, який складається з проміжних філаментів.

Патологія мікротрубочок також може бути основою деяких хвороб. Як приклад можна навести *синдром нерухомих війок (уроджений синдром Картагенера)*. При цьому захворюванні війки епітелію дихальних шляхів і слизової оболонки середнього вуха стають малорухливими. У результаті різко знижується, аж до його повного припинення, транспорт слизу. Це, у свою чергу, приводить до хронічного запалення дихальних шляхів і середнього вуха. У таких хворих розвивається також безпліддя, бо джгутики сперматозоїдів втрачають здатність рухатися. Мала рухливість війок і джгутиків при цій хворобі виникає через дефект або повну відсутність білка динеїну (у нормі війки рухаються в результаті переміщення дублетів мікротрубочок саме завдяки наявності в ручках цього білка). Причиною дефекту динеїну є мутація гена, котрий кодує цей білок.

Відсутність зв'язку між периферійними та центральними дуплетами у війках також спричинює їхню малорухливість, унаслідок чого розвиваються найрізноманітніші патології. Так, при інфекційних бронхітах через малорухливість війок відсутній рух слизу в бронхах. Патологічна зміна війок часто виявляється в курців, при цьому відмічають появу безлічі дуплетів і відзначають їхню малорухливість. Розмноження центріолей з утворенням "*кист війок*" часто спостерігається в генітальному тракті жінок при хронічних запаленнях (гонорея, хламідіоз, уреаплазмоз тощо).

Запитання й завдання для самоперевірки

1. Ультраструктурна будова мікротрубочки.
2. Ультраструктурна будова актинових філаментів.
3. Ультраструктурна будова мікрофіламентів.
4. Що таке тредмілінг?
5. Ультраструктурна будова проміжних філаментів.
6. Які функції виконують проміжні філаменти?
7. Як відрізняються за хімічним складом проміжні філаменти у клітинах різних тканин?
8. Якщо обробили клітину антитілами до тубуліну, де вони будуть локалізовані? Чому?
9. Якщо обробити клітину антитілами до актину, де вони будуть локалізовані? Чому?
10. Яким чином мікрофіламенти можуть зумовлювати рух внутрішньоклітинних компонентів?
11. Як саме мікротрубочки можуть зумовлювати рух внутрішньоклітинних компонентів?
12. Назвіть функції білків динеїнів і кінезинів?
13. Які типи руху клітин зумовлюють мікротрубочки?
14. Які типи руху клітин зумовлюють мікрофіламенти?
15. У клітині зруйновано мікрофіламенти та мікротрубочки. У результаті припинився процес виведення секрету. Чому?
16. Які функції клітини порушуються, якщо в ній викликати деполімеризацію актинових філаментів?
17. Які особливості будови кортикального шару цитоплазми?
18. Чим відрізняється кортикальна цитоплазма від внутрішніх ділянок цитоплазми?
19. Як впливає концентрація іонів Ca^{2+} на цитоскелет?
20. Як впливає колхіцин на цитоскелет?
21. Характер дії цитохалазинів на цитоскелет.
22. Будова центріолі.
23. Чи всі еукаріотичні клітини мають центріолі? Відповідь поясніть.
24. За допомогою мікроманіпулятора з клітини видалили центріолі клітинного центру. Як це відобразиться на життєдіяльності клітини?
25. Опишіть будову базального тільця.
26. Яка структура та функції війок?
27. Опишіть структуру й функції джгутиків.
28. Охарактеризуйте структуру й функції мікроворсинок.
29. Чим відрізняється будова центріолі та джгутика?

Розділ 6

ЯДРО

Ядро (*nucleus, karyon*) – обов'язкова частина клітин багатьох одноклітинних і всіх багатоклітинних організмів. Саме за наявності чи відсутності оформленого ядра з оболонкою всі клітинні організми поділяють на два основні надцарства.

Prokaryota – усі бактерії, включаючи архе- та ціанобактерії, вони не мають оточеного мембраною ядра, а їхня генетична система не відокремлена від цитоплазми й формує в ній скупчення – **нуклеоїд** – ДНК-вмісна зона. Найчастіше вона розташована в центрі клітини, являє собою одну кільцеву молекулу ДНК, не з'єднану з гістоновими білками й прикріплену в одній точці до внутрішньої мембрани клітини. Мітоз у прокаріотів відсутній. Поділ нуклеоїду відбувається після завершення реплікації ДНК за рахунок розходження дочірніх молекул ДНК, яке забезпечується ростом клітинної мембрани.

Eucaryota – усі вищі тварини й рослини, одно- й багатоклітинні водорості, гриби та Найпростіші. Їхні ядра мають обов'язкову структуру – двомембранну ядерну оболонку зі спеціальними утвореннями – ядерними порами. Ядерна ДНК локалізована в хромосомах (різної кількості залежно від виду організмів). Зазвичай вона є не кільцевою, а лінійною молекулою. ДНК з'єднана з гістонами і, як правило, утворює з ними нуклеосомні структури (див. нижче). Поділ еукаріотичного ядра та генетичного матеріалу забезпечується складним скоординованим процесом – мітозом.

Виділяють також проміжну групу організмів – надцарство *Mesocaryota* (динофітові водорості) – з проміжним типом організації генетичного апарату. Їхнє ядро (**динокаріон**) має ядерну мембрану, містить різну кількість хромосом (5–284) зі значним вмістом ДНК, яка за кінетичними параметрами нагадує еукаріотичну, але хромосоми постійно конденсовані. Гістони й нуклеосомна організація не виявлені, але є незначна кількість гістоноподібних білків. Розподіл хромосом під час поділу клітини, очевидно, опосередковується їхнім контактом з ядерною мембраною.

6.1. Принципи структурно-функціональної організації еукаріотичного ядра

ФУНКЦІЇ ЕУКАРІОТИЧНОГО ЯДРА

Оскільки ядро містить геном клітини, воно відповідає за більшість процесів, які визначають життєдіяльність клітини – керує білковим синтезом, фізіологічними і морфологічними процесами у клітині. В ядрі відбувається більшість етапів реалізації генетичної інформації еукаріотичної клітини – реплікація ДНК, транскрипція та **процесинг** ("дозрівання") усіх видів РНК, у тому числі формування рибосомних субодиниць. Тільки кінцева стадія генної експресії – трансляція (біо-синтез білка) – локалізується в цитоплазмі. Таким чином, ядро є не лише місцем збереження генетичного матеріалу, але й місцем, де цей матеріал функціонує і відновлюється.

Усі функції ядра можна поділити на дві основні групи:

I. Збереження генетичної інформації в ряду поколінь клітин і організмів.

- 1) Репарація ДНК.
- 2) Реплікація ДНК.
- 3) Регуляція процесів точного розподілу молекул ДНК при поділі клітини.

II. Реалізація генетичної інформації (у ряду ДНК→РНК→білок), створення апарату білкового синтезу.

- 1) Транскрипція всіх видів РНК.
- 2) Процесинг (дозрівання, сортування) усіх видів РНК.
- 3) Утворення субодиниць рибосом.
- 4) Регуляція синтетичних процесів.

III. Можна виділити також третю групу функцій ядра – забезпечення рекомбінації генетичного матеріалу (при кросинговері під час мейозу), що є основою комбінативної мінливості.

ЗАГАЛЬНОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЯДРА

Хоча ядра всіх клітин одного організму містять однакову кількість генетичного матеріалу, у різних типах клітин спостерігаються значні відмінності в розмірі, формі та локалізації ядра в клітині.

Основні компоненти ядра (рис. 6.1):

- ядерна оболонка (каріолема);
- ядерний сік (каріоплазма);
- хроматин (хромосоми);
- ядере.



Рис. 6.1. Загальна схема будови ядра

Форма ядра

Форма ядра може бути округла, овальна, полігональна, неправильна, у тому числі лопатоподібна, витягнута (веретеноподібна), бобоподібна, ниркоподібна, підковоподібна, у вигляді перекрученого джгута, булавоподібна і т. д. Зазвичай вона адаптована до форми всієї клітини. У більшості типів клітин ядро має сферичну форму (рис. 6.2). Проте в циліндричних або веретеноподібних клітинах ядро також циліндричне або овальне з поздовжньою віссю, паралельною осі клітини (рис. 6.3). У клітинах пласкої форми воно може бути дискподібним (рис. 6.4).

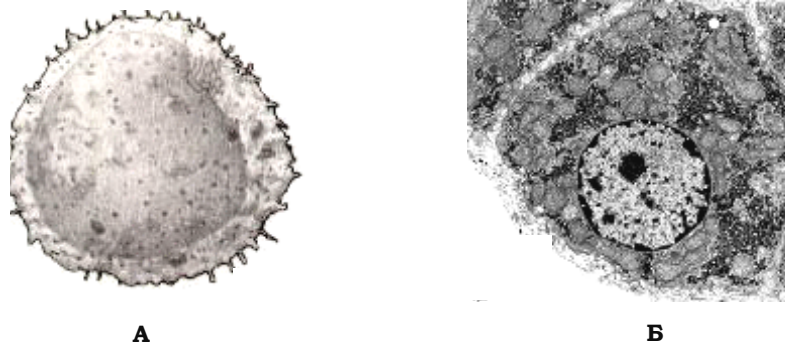


Рис. 6.2. Сферичне ядро лімфоцита (А) (схематичне зображення) і гепатоцита мавпи (Б) (електронна мікрофотографія)



Рис. 6.3. Видовжена форма ядер в епітеліоцитах тонкого кишечника



Рис. 6.4. Дискподібні ядра у клітинах шкіри жаби

Незвичайні форми ядер виявлені в клітинах крові – гранулоцитах, які належать до лейкоцитів. Їхні ядра мають неправильну часточкову структуру (сегментоване ядро), характерну для того чи іншого типу лейкоцита (рис. 6.5, 6.6), яка, до того ж, змінюється у процесі формування клітин, тому такі клітини називають також поліморфоядерними лейкоцитами.

У клітинах гладеньких м'язів форма ядра динамічна, у них виявляється пряме видовжене ядро в стадії спокою і скручене (штопороподібне) – під час скорочення. Деякі клітини, наприклад мегакаріоцити (попередники тромбоцитів), мають великі часточкові ядра. В ядрах інших клітин зустрічаються інвагінації (впинання) ядерної оболонки з боку цитоплазми, скажімо, у клітинах епіфіза (пінеалоцитах) або клітинах перехідного епітелію сечового міхура.

Розташування ядер

У більшості клітин ядро займає центральну частину клітини, тоді як інші органели розташовані навколо нього випадковим чином. У деяких клітинах зі спеціалізованими функціями органели мають певну просто-

рову організацію. У них ядро може бути зафіксоване в іншій частині клітини (ексцентрично) або на її периферії, прилягаючи до клітинної мембрани, як у випадку багатоядерної клітини скелетного м'яза.

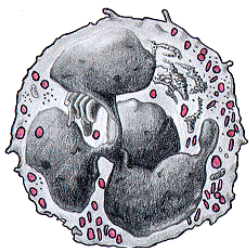


Рис. 6.5. Зрілий сегментоядерний нейтрофіл (схематичне зображення). Ядро розділене на 2–5 часток, з'єднаних тонкими ядерними філаментами



Рис. 6.6. Моноцит – найбільший із лейкоцитів (схематичне зображення). Має нирко- або підковоподібне ядро, іноді – двочасточкове

В унівакуолярних адипоцитах (жирових клітинах) велика ліпідна крапля, яка займає більшу частину цитоплазми, також відсуває дискподібне ядро від центра клітини (рис. 6.7).

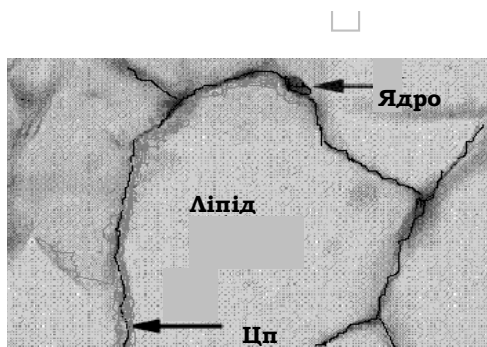


Рис. 6.7. Унівакуолярний адипоцит. Клітина має тонкий обідок цитоплазми (Цп), яким оточена єдина велика жирова крапля. Ядро зміщене на периферію клітини

Кількість ядер

Більшість клітин містить тільки одне ядро. Проте можуть зустрічатися і два в клітинах печінки (гепатоцитах), поверхневих клітинах перехідного епітелію (сечової системи), парієтальних клітинах (шлунка), хондроцитах, клітинах серцевого м'яза. Клітини з багатьма ядрами походять від клітин, які зливаються під час розвитку, формуючи синцитій: синцитіотрофобласт, який є поверхневим епітелієм плаценти (рис. 6.8), остеокласти (резорбтивні клітини

кісткової тканини), хондрокласти (резорбтивні клітини хряща) і волокна скелетних м'язів. Перші три різні типи клітин містять близько 3–8 ядер, у волокнах скелетного м'яза їх нараховують від кількох сотень до декількох тисяч.

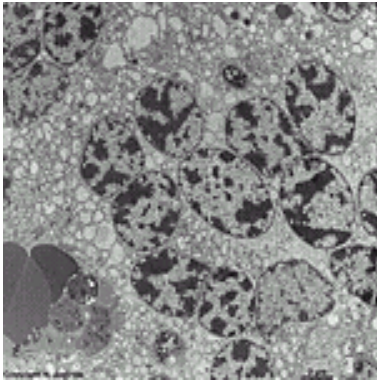


Рис. 6.8. Багатоядерний синцитіотрофобласт із плаценти людини (електронограма)

В інфузорій клітини мають ядра двох різних типів, з різними функціями – макронуклеус (поліплоїдне) і мікронуклеус (диплоїдне). Для деяких клітин вузької спеціалізації (еритроцити, тромбоцити) характерна вторинна відсутність ядра.

Розміри ядра

Розміри ядер коливаються від 1 мкм (у деяких найпростіших) до 1 мм (в яйцеклітинах деяких риб і амфібій). Середній діаметр ядра – від 5 до 10 мкм. Його об'єм становить у середньому 5–10 % від усього клітинного об'єму, із значними коливаннями залежно від типу клітини. Він може змінюва-

тись залежно від функціональної активності клітини й самого ядра. Співвідношення об'ємів ядра та клітини (**ядерно-цитоплазматичне співвідношення**) також залежить від функцій останньої. У дуже малих клітинах, наприклад лімфоцитах або клітинах мікроглії, співвідношення ядро / цитоплазма становить понад 50 %, у жирових клітинах при високому вмісті ліпідів воно може бути менше ніж 1 %. Метаболічно неактивні клітини мають менше ядро, ніж активні. Об'єм ядра збільшується із збільшенням активності клітини, при цьому в ньому зростає ступінь деконденсації активного хроматину, який бере участь у процесі **транскрипції** – копіюванні генетичної інформації на матричну рибонуклеїнову кислоту (м-РНК), яка надалі транспортується в цитоплазму для біосинтезу білка (**трансляції**). Більшість клітин має один хромосомний набір у ядрі, тобто є **диплоїдними** (кожна хромосома представлена парною), деякі клітини, наприклад клітини печінки або клітини серцевого м'яза, можуть бути **поліплоїдними** й містити більше одного хромосомного набору, що теж відбивається на розмірах ядра. Збільшення співвідношення ядро / цитоплазма може бути важливим для вирішення питання про належність клітини до злоякісного стану, за якого клітини набувають збільшеного хромосомного набору.

Ядро відокремлене від цитоплазми ядерною оболонкою. Внутрішній його вміст, який називається **каріоплазмою**, або **каріолімфою**, включає більш або менш щільну сітку хроматину та ядерця. У світловому мікроскопі ядра виглядають як однорідні структури

з ділянками більшої щільності, які і є гранулами хроматину або зоною ядерця. Після фіксації та забарвлення тканини кислий (через збагаченість нуклеїновими кислотами) хроматин є базофільним, тобто може інтенсивно забарвлюватись основними барвниками. У багатьох випадках ядра забарвлюються більш інтенсивно, ніж цитоплазма. Хроматин може виявлятися у вигляді тонких волокон світлішого (диспергованого) **еухроматину** або як грудки щільніше упакованого (конденсованого) **гетерохроматину**. Ці дві форми хроматину краще видимі в електронному мікроскопі. У деяких клітинах у жінок і в самиць ссавців виявляються невеликі більш щільні агрегати гетерохроматину, який прилягає до ядерної мембрани – це Х-хроматин, або тільце Барра, що містить одну інактивовану Х-хромосому (статеву). У сегментованих ядрах поліморфоядерних лейкоцитів тільця Барра утворюють вип'ячування в бік цитоплазми, яке часто має форму "барабанної палички".

Під час поділу клітини (мітоз або мейоз) в ядрі відбуваються характерні каскади значних морфологічних змін, пов'язаних із процесом розподілу хромосом.

При цитологічному дослідженні препаратів опис морфології ядра має велике значення як у фундаментальних, так і в клінічних діагностичних дослідженнях. При цьому враховують форму й розмір ядра, його розташування та інтенсивність забарвлення; ядерно-цитоплазматичне співвідношення; характер будови хроматину; кількість, форму й розміри ядерця, чіткість їхніх меж; стан ядерної мембрани (чіткість її контурів, присутність "розривів", інвагінацій) наявність багатоядерних клітин, клітин у стадії мітозу, уому числі з атиповими мітозами; можливу наявність ядерних включень.

ПОВЕРХНЕВИЙ АПАРАТ ЯДРА

Ядерна оболонка

Ядерна оболонка (каріолема) складається з двох ядерних мембран – зовнішньої та внутрішньої, розділених **перинуклеарним простором (люменом)** шириною 20–60 нм, який становить єдине ціле з порожнинами ендоплазматичної сітки (ЕПС). Зовнішня мембрана ядерної оболонки має низку структурних особливостей, за якими її об'єднують з мембранами ЕПС – на ній міститься велика кількість рибосом, спостерігається її безпосередній перехід у систему каналів ЕПС. Зовнішня мембрана ядра може утворювати пухирцеподібні, трубчасті або складчасті вирости в бік цитоплазми. Внутрішня мембрана відрізняється від зовнішньої тим, що на ній немає рибосом і не спостерігається її злиття та перехід у мембрани ЕПС. Проте вона

здатна також утворювати вирости як у бік ядра, так і в перинуклеарний простір. Крім самостійних виростів зовнішньої або внутрішньої мембрани ядерної оболонки, у багатьох типах клітин спостерігається утворення інвагінацій, або вип'ячувань, оболонки ядра в цілому, в якому задіяні одночасно обидві мембрани.

За загальною будовою ядерні мембрани подібні до всіх інших клітинних мембран, тобто є білково-ліпідним бішаром, але мають характерну особливість, властиву тільки ядерній оболонці – особливі пори (**ядерно-поровий комплекс**), діаметром 60–100 нм, які об'єднують дві ядерні мембрани й забезпечують процеси транспорту між ядром і цитоплазмою.

Хімічний склад ядерних мембран

Основними хімічними компонентами ядерних мембран є ліпіди (13–35 %) і білки (50–75 %).

За ліпідним складом вони дуже наближені до мембран ЕПС, характеризуються відносно низькою кількістю холестеролу й високим вмістом фосфоліпідів, збагачених насиченими жирними кислотами. Внутрішня ядерна мембрана містить мало сфінгомієліну.

Білковий склад – різноманітний, багато в чому близький до мембран ЕПС, але розрізняється в зовнішній і внутрішній мембранах. У них виявлені білки, пов'язані з процесами транспорту іонів Ca^{2+} , ферменти системи окисного фосфорилування, транспортні АТФази, білки, які забезпечують зв'язок хроматину з мембраною тощо. Особливою фракцією є білки ядерно-порових комплексів – **нуклеопорини**.

Ядерна ламіна

Ядерна ламіна – волокнисто-сітчаста структура, яка прилягає до всієї внутрішньої поверхні ядерної оболонки (за винятком ділянок пор) і забезпечує структурну підтримку ядра. Ядерна ламіна складається зі споріднених білків *ламів*. Більшість клітин ссавців містить чотири різні ламіни – А, В₁, В₂ і С. Усі ламіни – фібрилярні білки (60–80 кДа), які належать до системи проміжних філаментів цитоскелета. Як і інші білки проміжних філаментів, вони взаємодіють один з одним, формуючи спочатку спіральні-скручені димери, які надалі поєднуються у фібрили й формують сіткоподібні структури. Із внутрішньою ядерною мембраною ламіна пов'язана через специфічні інтегральні білки мембрани. З іншого боку, білки ядерної ламіни пов'язані також з білками хроматину, що забезпечує його прикріплення до ядерної мембрани. Під час мітозу відбувається фосфорилування кінців ламів, унаслідок чого змінюється їхній заряд і вони відштовхуються один від одного, сітчаста структура ядерної ламіни руйнується і ядерна оболонка, втрачаючи структурну цілісність, розпадається на

окремі вакуолі. Наприкінці мітозу (під час телофази) відбувається зворотний процес дефосфорилування ламінів, що сприяє їхньому збиранню й відновленню ядерної оболонки та ядра в цілому.

Ядерно-поровий комплекс

Пори в ядерній оболонці (ядерно-поровий комплекс) організовані за участю спеціальних білків із загальною назвою *нуклеопорини*. Для ядерної пори характерна симетрія восьмого порядку (октагональна) – кількість більшості білків у її складі кратна восьми.

Ядерно-поровий комплекс (ЯПК) має дуже великі розміри – близько 125000 кДа (у хребетних), що приблизно в 30 разів більше за рибосому. Він складається з множинних копій 50–100 різних білків. Кількість пор на 1 ядро становить близько 190 у дріжджах, 3000–5000 тис. у клітинах людини, що діляться, і 5107 у зрілих ооцитах *Xenopus*. Ядерно-порові комплекси добре помітні на електронних мікрофотографіях ядерної оболонки великих ядер ооцитів амфібій (рис. 6.9).

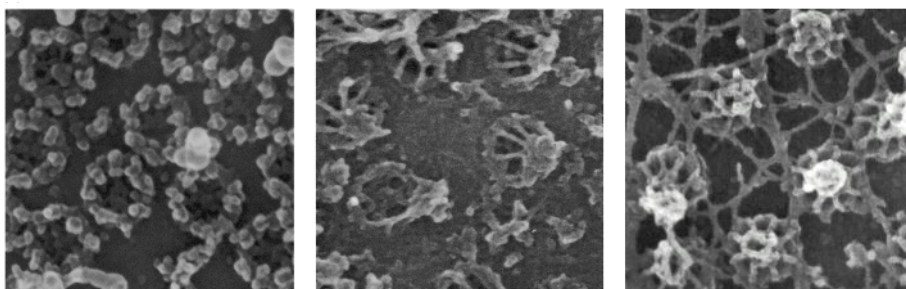


Рис. 6.9 Ядерна оболонка ооцитів *Xenopus* у сканувальному електронному мікроскопі (за Лодіш І., Берк А., Зіпурськи С. та ін., 2002)

На базі таких фотографій створено модель ЯПК (рис. 6.10). І на цитоплазматичній, і на ядерній поверхні пори виступають білкові кільця – цитоплазматичне та ядерне. Цитоплазматичне кільце несе 8 вільних філаментів. Ядерне кільце підтримує 8 філаментів довжиною близько 100 нм, дистальні кінці яких з'єднані **термінальним кільцем**, формуючи структуру, яку називають **ядерним кошиком**. Ядерне кільце також безпосередньо приєднане до ядерної ламіни. У простір каналу пори обернені 8 симетричних білкових утворів, що нагадують спиці колеса. У центрі комплексу – вхід у канал пори. Часто в каналі помітна електронощільна гранула, функціональна природа якої остаточно невідома. За різними припущеннями це може бути або функціональний компонент самої пори (що на даний час вважається більш імовірним), або певний комплекс, який транспортується через неї в цей час.

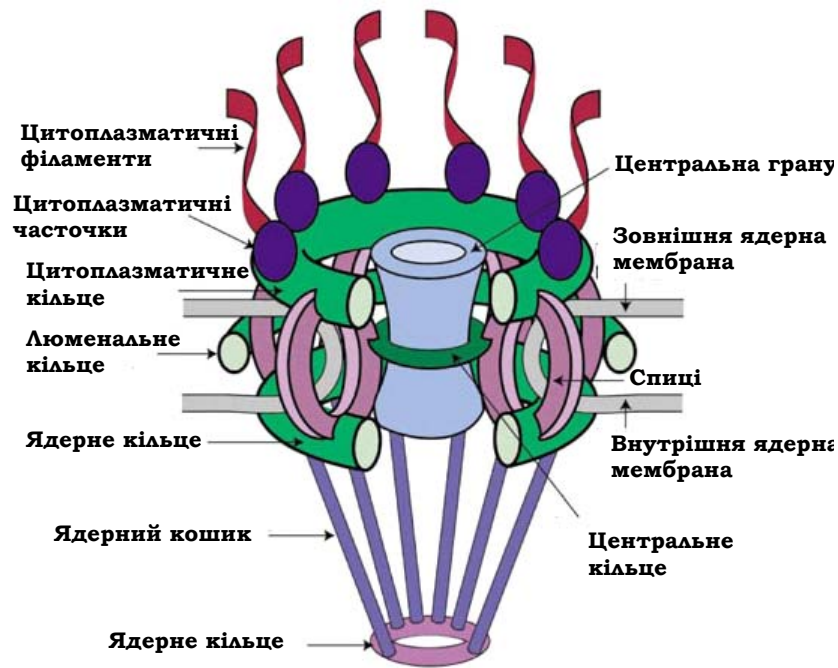


Рис. 6.10. Схема будови ядерно-порового комплексу

За даними електронної мікроскопії ядерна пора є досить лабільною структурою, яка у відповідь на різні стимули може змінювати свій радіус і, можливо, провідність.

Через ядерно-поровий комплекс відбувається обмін речовинами між ядром і цитоплазмою. Нуклеоцитоплазматичний транспорт можна поділити на пасивний і активний. **Пасивний транспорт** відбувається за рахунок дифузії речовин через пори. Дифундувати через заповнені водою канали в ЯПК можуть іони, малі метаболіти і глобулярні білки близько 60 кДа. **Активний транспорт** великих субстратів – це специфічний процес, який потребує енергетичних витрат.

Через ЯПК активно транспортуються великі білки та рибонуклеопро-теїнові комплекси близько 25 нм у діаметрі, які не можуть проходити за рахунок дифузії. Усі рибонуклеїнові кислоти, що синтезуються в ядрі, повинні експортуватися в цитозоль, перш ніж вони зможуть функціонувати в процесі білкового синтезу. І навпаки, усі білки, що містяться в ядрі, мають бути імпортовані до нього з цитоплазми, де вони синтезуються на рибосомах. ЯПК діє як селективний канал, через який ці макромолекули вибірково транспортуються в ядро і з нього.

В активному транспорті макромолекул через ЯПК беруть участь спеціальні білки-**транспортини**. Їх поділяють на **експортини** (транспорт ядро → цитоплазма) та **імпортини** (цитоплазма → ядро). Загалом нуклеоцитоплазматичний транспорт можна уявити наступним чином. Спочатку в донорному компартменті (звідки субстрат транспортується) відбувається формування комплексу вантаж – транспортини. Потім комплекс тимчасово закріплюється на білках ядерної пори, розпізнається і транслокується через неї в акцепторний компартмент (в який спрямований транспорт). Просуванню вантажного комплексу крізь пору сприяють її цитоплазматичні та ядерні філаменти. Далі комплекс дисоціює, а вантаж вивільнюється. Транспортини, які брали участь в утворенні комплексу, повертаються в донорний компартмент. Білки-транспортини, що переносять різні види РНК і рибонуклеопро-теїнів з ядра в цитоплазму, мають у своєму складі спеціальні короткі амінокислотні послідовності – **сигнали ядерного експорту**, завдяки яким вантаж пропускається через пору. Білки ж, які транспортуються з цитоплазми в ядро, несуть подібні послідовності іншого складу (**сигнали ядерної локалізації**) безпосередньо у своїй молекулі. Серед транспортинів є як суто специфічні для перенесення певних молекул, так і такі, що можуть транспортувати декілька різних субстратів.

У більшості випадків джерелом енергії для активного нуклеоцитоплазматичного транспорту є гідроліз ГТФ. Його забезпечує спеціальний білок із ГТФазною активністю, який також входить до складу транспортного комплексу (RAN-білок).

Ядра є складно структурованими, а ядерний метаболізм має складну просторову організацію. Внутрішня архітектура ядра включає два взаємопов'язані структурні компоненти – хроматин, що містить нуклеїнові кислоти, і ядерний матрикс.

ЯДЕРНИЙ МАТРИКС

Ядерний матрикс (ядерний скелет) – це каркасна внутрішньоядерна система, яка слугує для об'єднання всіх ядерних компонентів. Уперше його було виявлено в дослідженнях І. Збарського і С. Дебова (1948) як сітчасту структуру, котра залишається після обробки ядер концентрованими сольовими розчинами (2 моль/л NaCl). За даними електронної мікроскопії до складу ядерного матриксу, який виявляється після біохімічних екстракцій (обробка неіонними детергентами, нуклеазами, концентрованими сольовими розчинами), входять три відмінні структурні компоненти: *периферична ядерна ламіна з поровими комплексами*, *внутрішньоядерна фібрилярно-гранулярна сітка* й *залиш-*

кові ядерця. Іноді ядерним матриксом називають тільки внутрішньо-ядерну сітку. Внутрішньоядерна фібрилярна сітка виявляє набагато більшу лабільність порівняно з ядерною ламіною. Залежно від типу клітини та процедури виділення, внутрішні сітчасті структури і / або залишкові ядерця можуть бути відсутніми, тоді як ламіна завжди є наявною.

Ядерний матрикс достатньо складний комплекс елементів, функціонально та структурно пов'язаних один з одним. Структурна біохімія внутрішнього ядерного матриксу значно менш досліджена порівняно зі структурою ядерної ламіни, хоча багато його білків ідентифіковано. Однак мало відомо про те, як вони збираються для утворення волокон, філаментів та інших компонентів внутрішнього ядерного матриксу. У підтриманні його структури відіграють значну роль металопротеїнові взаємодії, зокрема іони Mg^{2+} .

Білки, що входять до складу ядерного матриксу, зв'язують певні послідовності ДНК, які називаються SAR або MAR (ділянки, пов'язані зі скелетом – *scaffold-associated regions* або з матриксом – *matrix-associated regions*). Вважається, що такі послідовності утворюють основу петель ДНК при формуванні хромосом. Завдяки сайтам прикріплення хромосом матрикс може брати участь в їхній організації, визначати взаємну локалізацію генів, регулювати транскрипцію та реплікацію ДНК у ядрі. Та оскільки структурні компоненти матриксу ще остаточно не ідентифіковано, залишається невідомим, чи відповідає матрикс, отриманий в експериментах, структурі, присутній в інтактних клітинах.

Каріоплазма, або ядерний сік, у вигляді безструктурної маси оточує хроматин і ядерця.

6.2. Молекулярна організація спадкового апарату

Здатність клітин підтримувати високу впорядкованість організації залежить від генетичної інформації, котра реалізується, зберігається і відтворюється в ДНК, синтезі РНК і білків.

ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕЇНОВА КИСЛОТА

Генетична інформація, яка має бути стабільною і стійкою до зовнішніх факторів, зберігається в ядрі в молекулах дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Усі молекули ДНК (як про-, так і еукаріотичних клітин) побудовані з чотирьох типів нуклеотидів, кожний з яких скла-

дається з азотистої основи, цукру – дезоксирибози та залишку фосфорної кислоти. У ДНК є чотири типи азотистих основ: **аденін** (А) і **гуанін** (Г) (пуринові) та **цитозин** (Ц) і **тимін** (Т) (піримідинові). Нуклеотиди зв'язані в довгі **полінуклеотидні ланцюги** (рис. 6.11, А) ковалентними фосфодієфірними зв'язками, які з'єднують п'ятий атом вуглецю (позначається 5') однієї дезоксирибози з третім (3') вуглецевим атомом наступної дезоксирибози (рис. 6.11, Б).

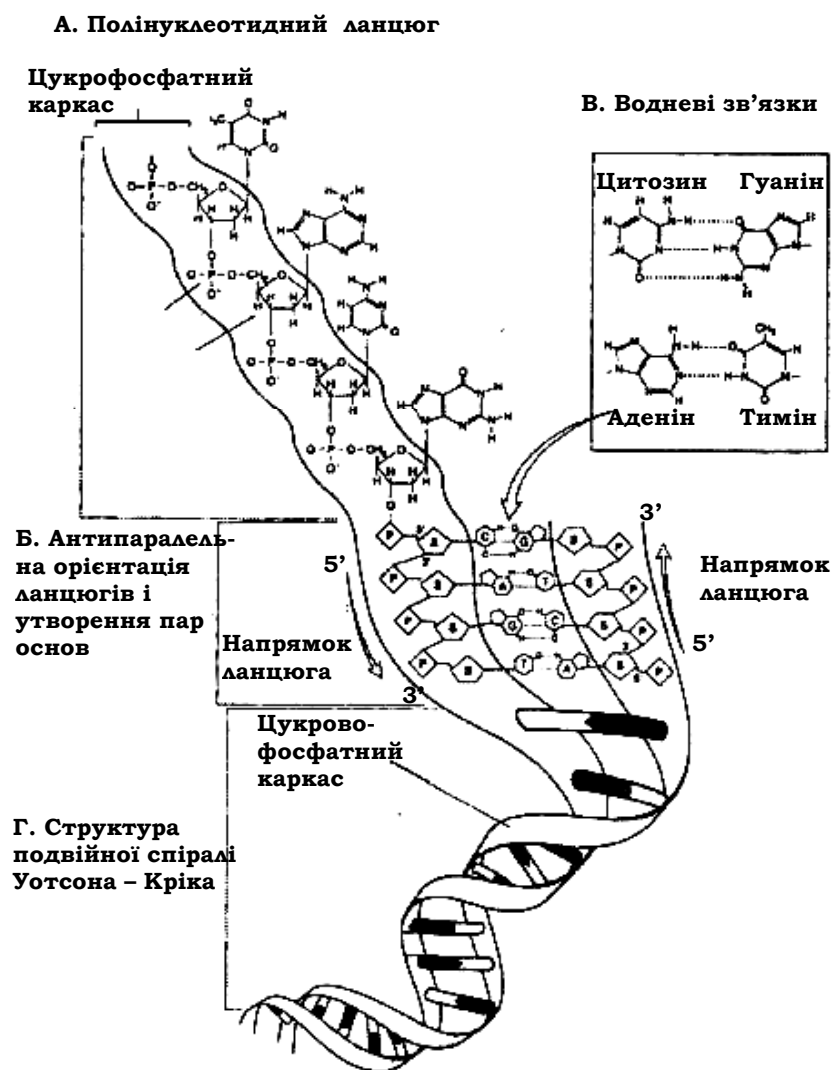


Рис. 6.11. Схема будови ДНК

Первинна структура молекули ДНК (послідовність нуклеотидів) специфічна для кожної природної ДНК і є кодовою формою запису біологічної інформації – **генетичного коду**.

Молекула ДНК міститься в клітині переважно у вигляді спіралі з двох ланцюгів, які закручені навколо однієї загальної осі й мають **антипаралельну** (протилежну) орієнтацію. Антипаралельна орієнтація, або полярність молекули ДНК, є важливим поняттям у біохімії ДНК. Рис. 6.11, Б ілюструє полярність двох ланцюгів ДНК у спіралі, де напрямки $5' \rightarrow 3'$ є протилежно спрямованими. Така орієнтація ланцюгів є важливою при розумінні багатьох функцій і процесів у клітині, в яких беруть участь ДНК і РНК. У подвійній спіралі ДНК пуринові та піримідинові основи обернені одна до одної. При цьому аденін (А) одного ланцюга завжди зв'язується водневими зв'язками з тиміном (Т) другого, а гуанін (Г) – завжди з цитозином (Ц) (рис. 6.11, В). Утворення таких постійних пар у подвійній спіралі має назву **комплементарності**. Отже, спіраль ДНК утворюється послідовністю пар основ А-Т і Г-Ц уздовж полінуклеотидних ланцюгів. Різноманітні варіації в послідовності нуклеотидів уздовж ланцюга визначають функції кожної ділянки молекули ДНК і їхню роль у передачі інформації на молекули РНК, а через останні – і на молекули білків.

Макромолекулярну структуру ДНК встановлено Дж. Уотсоном і Ф. Криком у 1953 р. За цією моделлю (рис. 6.11, Г) дезоксирибофосфатний остов молекули ДНК розташований зовні молекули, а азотисті основи (площина яких перпендикулярна осі спіралі) – усередині. Два ланцюги ДНК обертаються один навколо одного й утримуються за рахунок водневих зв'язків між азотистими основами. У спрощеному вигляді модель нагадує скручену навколо своєї осі мотузкову драбину, "щаблі" якої утворені парами основ А-Т і Г-Ц (рис. 6.11, Г). На кожний оберт спіралі припадає 10 пар основ, що становить 3,4 нм. Отже, відстань між двома парами основ – 0,34 нм. Ці величини є постійними для ДНК усіх організмів.

Загальна кількість ДНК у кожній клітині містить усю генетичну інформацію організму й позначається як **геном**. Існують геноми ядерний, мітохондріальний і геном пластид. Розглянемо тільки ядерний геном. У різних видів організмів його розмір неоднаковий (табл. 6.1). Геном людини містить близько $3,3 \times 10^9$ пар основ (п. о.) на гаплоїдне ядро, що в 1000 разів більше, ніж у бактеріальній клітині. Прямої кореляції між кількістю ДНК і еволюційним рівнем організму немає.

Соматичні клітини містять диплоїдний ($2n$) геном, статеві – гаплоїдний (n). У клітинах молекули ДНК можуть існувати в різних формах. Наприклад, бактеріальні клітини, мітохондрії та хлоропласти мають

дволанцюгові кільцеві молекули ДНК, а деякі віруси ссавців – лінійні одноланцюгові молекули ДНК. Клітини людини (за винятком сперматозоїдів і яйцеклітин) мають у ядрі 46 молекул лінійних двонитчастих ДНК, кожна з яких зв'язується з білками, утворюючи структури, які називаються **хромосомами**.

Послідовність нуклеотидів у молекулі ДНК визначає послідовність амінокислот кожного з білків в організмі людини. Будь-яка зміна в цій послідовності, навіть заміна однієї пари основ із загальної кількості ($3,3 \times 10^9$ пар основ), може привести до зміни у структурі білка та до втрати або зміни його функції.

Екзонно-інтронна організація генів

В еукаріотів не встановлено чіткої *оперонної* організації генів. Гени, які визначають синтез ферментів одного ланцюга біохімічних реакцій, можуть бути розсіяні в геномі й, очевидно, не мають, як у прокаріотів, єдиної регулюючої системи. Нуклеотидні послідовності у складі самих структурних генів поділяють на два типи – **інтрони** та **екзони**. Інтрони (від англ. *intron (intervening sequence)* – проміжна послідовність) є ділянками молекули ДНК (гена) еукаріотів, які не несуть генетичної інформації. Припускають, що інтрони мають регуляторне значення, хоча точна їхня функція невідома. Екзони (англ. *ex-[pression]on* – вираженість) – ділянки генів еукаріотів, які несуть повну генетичну інформацію, що кодує синтез білка. У кожному гені фрагменти з екзонів та інтронів чергуються.

Таблиця 6.1. Розмір геному різних організмів

Об'єкт	Розмір гаплоїдного геному, пар нуклеотидів
Мікоплазми	10^4 – 10^6
Еубактерії (E. coli)	10^5 – 10^7
Гриби	$(2-5) \times 10^7$
Водорості	$(5-7) \times 10^7$
Черви	$\sim 10^8$
Молюски	5×10^8 – 5×10^9
Комахи	10^8 – 5×10^9
Ракоподібні	$\sim 10^9$
Голкошкірі	2×10^8 – 2×10^9
Риби	3×10^8 – 10^{10}
Амфібії	7×10^8 – 7×10^{10}
Рептилії	$(2-3) \times 10^9$
Птахи	10^9
Ссавці	3×10^9
Квіткові рослини	2×10^8 – 10^{11}

РИБОНУКЛЕЇНОВІ КИСЛОТИ

Молекули рибонуклеїнових кислот (РНК) *транскрибуються* (копіюються, синтезуються) безпосередньо з молекул ДНК і присутні в ядрі, цитоплазмі й мітохондріях. Основна функція молекул РНК – участь у процесах перенесення інформації від ДНК до білка. Молекули РНК, як і ДНК, складаються з нуклеотидів, зв'язаних 3'-5'-фосфодієфірними зв'язками, але зустрічаються в основному у вигляді одониткових полінуклеотидних ланцюгів і зазвичай коротші, ніж більшість молекул ДНК. Молекули РНК, як і ДНК, побудовані з основ А, Г, Ц, але замість тиміну (Т) містять урацил (У). Ще однією із значних відмінностей є присутність цукру рибози в РНК замість дезоксирибози в ДНК. Як і ланцюги спіралі ДНК, одностанцюгові молекули РНК мають направленість 5'→3'. Якщо молекула закрутилася навколо себе, у деяких її місцях можуть зустрітися окремі ділянки з протилежною направленістю та комплементарними основами. Завдяки цьому одностанцюгова молекула РНК утворює двостанцюговий фрагмент. Такі ділянки мають назву "шпилька". За будовою вони нагадують одониткову петлю, яка "сидить" на двонитковій "ніжці". Такі структури завжди присутні в молекулах тРНК. *Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки* надають молекулі РНК вторинної та третинної структури, що робить молекулу РНК компактнішою і стабільнішою. Крім того, наявність вторинної структури забезпечує молекулі РНК здатність ефективніше виконувати її біологічні функції порівняно з лінійною формою.

У клітинах людини є декілька основних класів молекул РНК:

- Матрична, або інформаційна (мРНК, іРНК).
- Транспортна РНК (тРНК).
- Рибосомальна РНК (рРНК).
- Гетерогенна ядерна РНК (гяРНК).
- Мала ядерна РНК (мяРНК).
- Мала ядерцева РНК.

Матрична (інформаційна) РНК

Матрична, або інформаційна РНК, становить 2–5 % від усієї РНК у клітині. Її молекули короткоживучі, вони є основними переносниками інформації ("месенджерами") від ДНК до білоксинтезуючої системи й характеризуються великою різноманітністю залежно від того, які білки кодують. Це інформаційні матриці, які визначають амінокислотні послідовності в молекулах поліпептидів, що синтезуються на рибосомах.

Транспортна РНК

Транспортна РНК – це невеликі полінуклеотидні ланцюги довжиною 74–95 нуклеотидів, вона становить 10–20 % клітинної РНК. Її головна роль – перенесення амінокислот до рибосом під час синтезу білка. Для кожної з 20 амінокислот, які входять до складу білків, існують свої специфічні тРНК, котрі "впізнають" цю амінокислоту (для кожної амінокислоти існує декілька видів "своєї" тРНК). Первинна структура тРНК, що визначається послідовністю нуклеотидів, формує вторинну структуру тРНК у вигляді листка конюшини. Остання зумовлює тривимірну третинну структуру, для якої характерне утворення двох перпендикулярно розташованих подвійних ланцюгів. Один із них утворений **акцепторною зоною**, другий – **антикодonoвою**. До акцепторної зони приєднується амінокислота, а на антикодonoвій розміщений **антикодон** (триплет нуклеотидів, комплементарний кодону мРНК). Ці ділянки максимально віддалені одна від одної. Стабільність третинної структури тРНК підтримується завдяки виникненню додаткових водневих зв'язків між основами полінуклеотидного ланцюга, які локалізуються в різних її ділянках, але просторово наближені у третинній структурі.

Рибосомальна РНК

Рибосомальна РНК – найзначніший за кількістю клас РНК, становить близько 80 % від загального вмісту РНК у клітині. Міститься в рибосомах у зв'язаному з білками стані. Різноманітна за розмірами, які відрізняються у про- та еукаріотів. Кожний з типів молекул РНК відіграє специфічну роль у процесах транскрипції (перенесення інформації від ДНК до РНК) або *трансляції* (перенесення інформації від РНК до білка).

Гетерогенна ядерна РНК

Гетерогенна ядерна РНК є безпосереднім продуктом транскрипції, вона комплементарна одному з ланцюгів ДНК і є попередником інформаційної РНК. **Мала ядерна РНК** асоційована зі специфічними білками й бере участь у перетворенні гнРНК на іРНК до її виходу з ядра в цитоплазму. **Мала ядерцева РНК** функціонує в ядерці, відіграє певну роль у формуванні субодиниць рибосом.

Молекули РНК беруть участь у багатьох етапах перенесення інформації від ДНК до білка. Усі ці етапи мають проходити з великою точністю, щоб забезпечити повне перенесення інформації в цілому.

РЕПЛІКАЦІЯ ДНК

Клітина передає генетичний матеріал своїм нащадкам, реплікуючи (подвоюючи) весь свій геном перед поділом (під час S-періоду інтерфази). Цей процес повинен здійснитися протягом 7–8 год без помилок, без

втрата частини геному або надлишкових копіювань окремих його фрагментів. Під час реплікації два ланцюги спіралі розділяються, кожна нитка слугує матрицею для синтезу нового, дочірнього ланцюга, тобто у двох нових молекулах ДНК одна нитка стара, друга – нова. Такий тип реплікації називають **напівконсервативним** (рис. 6.12).

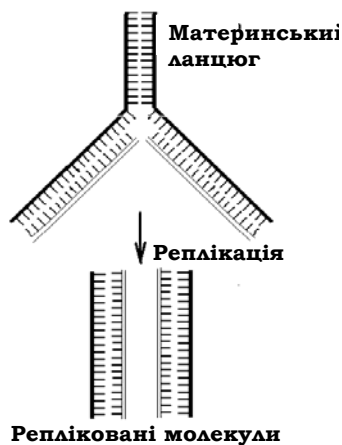


Рис. 6.12. Схема напівконсервативного типу реплікації ДНК

Завдяки здатності азотистих основ нуклеотидів утворювати за допомогою водневих зв'язків комплементарні пари, нуклеотидна послідовність молекул ДНК є однаковою у двох дочірніх клітинах та ідентична вихідній материнській молекулі.

Процес реплікації ДНК у хромосомах може починатися одночасно в багатьох місцях (до декількох тисяч). Такі місця називають **точкою (сайтом) початку реплікації** (або *ori* – від англ. *origin*, походження). Завдяки великій кількості таких сайтів весь процес реплікації проходить швидко. У точці *ori* починається розплетення подвійної спіралі й формується **реплікативне вічко**. Два його роздвоєні кінці називають

реплікативними вилками. При подальшому розплетенні вічка і приєднанні всіх необхідних для реплікації компонентів утворюється **реплікон** – структура, яка є одиницею реплікації (рис. 6.13). У його утворенні беруть участь ферменти (геліказа, топоізомераза) і дестабілізуючі білки. Фермент **геліказа** розплітає ланцюги спіралі ДНК. **Топоізомераза** (або **гіраза**) – фермент, що робить "надрізи" на одному з ланцюгів попереду реплікативної вилки, щоб у спіралі перед нею не виникало надмірного скручування. **Дестабілізуючі білки** (SSB – від *single strand binding*) утримують одониткові ланцюги в розплетеному стані.

Синтез нового ланцюга ДНК (з'єднання вільних нуклеотидів фосфодіефірними зв'язками) здійснює фермент **ДНК-полімераза**. Узагалі, у клітинах людини відомо п'ять типів ДНК-полімерази (α , β , γ , σ , ϵ), кожна з яких виконує специфічні функції, але всі вони мають такі особливості:

- можуть тільки нарощувати вже існуючий фрагмент ланцюга, спарений з матричним ланцюгом, а не починати його заново з будь-якого місця (*de novo*);
- можуть приєднувати нові нуклеотиди тільки до 3'-кінця, який росте, тобто новий ланцюг завжди "росте" в напрямку 5'→3'.

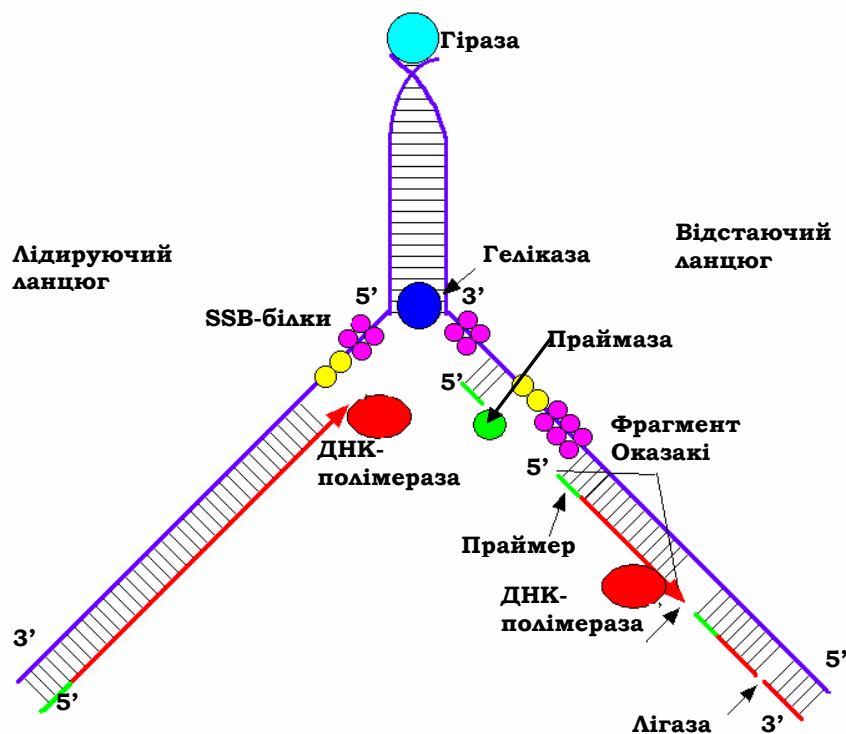


Рис. 6.13. Схема реплікації ДНК у ядрі
(реплікон на одній із реплікативних вилок)

Напрямок росту одного з нових ланцюгів збігається з напрямком розкручування реплікативної вилки, реплікація на ньому проходить безперервно й тому він називається **лідируючим** (або провідним). Для другого – **відстаючого** (у зв'язку з явищем антипаралельності ланцюгів) цей напрямок протилежний. Для забезпечення всіх умов функціонування ДНК-полімерази на матричному відстаючому ланцюзі спочатку формується короткий (приблизно 10 нуклеотидів) ланцюжок – **затравка**, або **праймер**, з рибонуклеотидів за допомогою РНК-полімерази, або праймази. Від 3'-кінця праймера ДНК-полімераза вже може будувати далі ланцюг із ДНК-нуклеотидів у напрямку 5'→3'. Пізніше праймери видаляються ферментом РНК-нуклеазою. Отже, у цьому випадку синтез відбувається короткими фрагментами (приблизно 200 нуклеотидів) і кожного разу наступний праймер утворюється нижче по ходу розплетення спіралі. Такі окремі фрагменти ДНК-ланцюга називаються **фрагментами Оказаки**.

РЕПАРАЦІЯ ДНК

Для підтримання сталості генетичного матеріалу потрібний не лише надзвичайно точний механізм реплікації, але й механізм виправлення помилок, які все ж таки можуть виникати при реплікації (приблизно 1 помилка на кожні 1–10 млрд пар основ), або під дією різноманітних факторів (мутагенних). Ці механізми називаються *репарацією ДНК*. Якщо вони не спрацювують, зміни в ДНК (мутації) закріплюються і передаються наступним поколінням клітин. Для видалення помилок у ДНК у ядрах клітин еукаріотів є декілька систем репарації, які поділяють на *прямі* (специфічні ферменти безпосередньо виправляють певні типи пошкоджень ДНК) і *непрямі*, в яких задіяна ціла система ферментів і факторів. У разі непрямой репарації видаляється пошкоджений фрагмент на одному з ланцюгів разом із неушкодженими сусідніми ділянками, після чого на цьому місці синтезується новий фрагмент (за принципом комплементарності на основі неушкодженого ланцюга). Прикладом такого механізму є **ексцизійна** репарація (*excision* – вирізання), схему якої наведено на рис. 6.14.

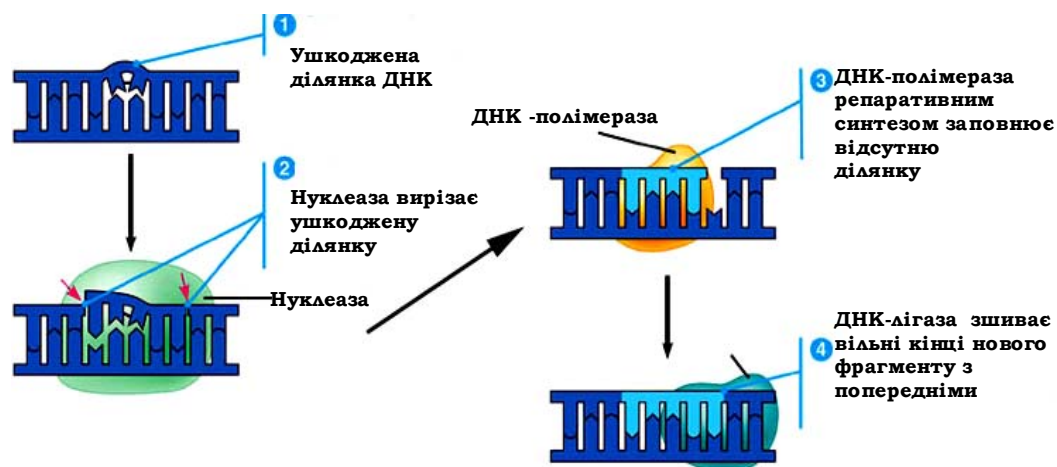


Рис. 6.14. Схема процесу ексцизійної репарації ДНК у ядрі

ТРАНСКРИПЦІЯ РНК

Біологічна інформація, яка зберігається в ДНК, має бути експресована (реалізована) у клітині. Перші етапи експресії генів здійснюються в ядрі шляхом *транскрипції* інформації ДНК у різні форми РНК за учас-

тю ферменту РНК-полімерази. РНК-полімераза, зчитуючи інформацію з ДНК-матриці, каталізує формування фосфодієфірних зв'язків між рибонуклеотидами, що приєднуються до ланцюга РНК, який росте.

На відміну від прокаріотів, у яких синтез усіх видів РНК здійснюється одним і тим самим ферментом, в еукаріотів є три ядерні РНК-полімерази (I, II, III), а також мітохондріальні та хлоропластні РНК-полімерази. РНК-полімераза I транскрибує гени, які кодують більшість рРНК; РНК-полімераза II транскрибує матричні РНК, а також синтезує деякі малі ядерні РНК; РНК-полімераза III транскрибує гени, котрі кодують усі тРНК і один із видів рРНК (5S-РНК). Кожна РНК-полімераза є складною молекулою з великою молекулярною вагою.

Субстратами для РНК-полімераз слугують рибонуклеозидтрифосфати (активовані нуклеотиди). Весь процес транскрипції здійснюється за рахунок енергії макроергічних зв'язків таких нуклеотидів.

Принципи транскрипції: (1) – комплементарність; (2) – антипаралельність; (3) – уніполярність; (4) – відсутність потреби в праймері (затравці); (5) – асиметричність, тобто РНК синтезується комплементарно й антипаралельно ланцюгу ДНК, який транскрибується. Ріст ланцюга РНК відбувається тільки в напрямку 5'→3'. Для початку синтезу РНК фермент не потребує полі- або олігонуклеотидної затравки. Першим у РНК завжди є пуриновий нуклеотид у формі трифосфату.

Важливу роль в **ініціації транскрипції** відіграють такі специфічні нуклеотидні послідовності на ДНК, як **ТАТА-послідовність** та **ініціатор**, котрі містяться на 5'-кінці гена і входять до складу його **промотора**. Функція промотора – визначення локалізації та напрямку транскрипції на ДНК-матриці. Приєднання РНК-полімерази до промотора опосередковується великою кількістю білків – **транскрипційних факторів** (TF). Останні можуть зв'язуватися з промотором або один з одним, спрямовуючи РНК-полімеразу на транскрипцію певного гена. Різні клітини в організмі містять ідентичні послідовності ДНК, проте вони можуть експресувати різні гени в різний час у відповідь на різні сигнали, що й визначає функціонально-морфологічні відмінності різних клітин. Саме контролювання варіюючої експресії генів і є функцією взаємодії різноманітних TF у різних клітинах.

В ініціації транскрипції всіх генів є деякі основні етапи, один з яких – прикріплення до ТАТА-послідовності в промоторі білка, відомого як ТАТА-зв'язувальний білок (англ. – TBP). Одразу після цього інші фактори транскрипції приєднуються до TBP або безпосередньо до ДНК, формуючи складний ДНК-білковий комплекс, який притягує РНК-полімеразу до промотора. Для початку та продовження транс-

крипції (**елонгації** – нарощення ланцюга РНК) два ланцюги ДНК мають бути розплетені ДНК-геліказою, активність якої також пов'язана з деякими ТФ. Копіюється тільки один із двох ланцюгів ДНК ("матричний", у напрямку 3'→5'), що визначається наявністю додаткових послідовностей у промоторі, таких як ініціатор.

Рух РНК-полімерази по матричному ланцюгу ДНК триває до досягнення специфічних **сайтів термінації** (припинення), після чого комплекс РНК-полімерази з новосинтезованою РНК від'єднується від матриці й розпадається.

ПРОЦЕСИНГ РНК

Первинний транскрипт РНК (копія з певного гена на ДНК) не є остаточною біологічною формою РНК. Усі види РНК повинні пройти процесинг (ряд додаткових перетворень) у ядрі, перш ніж вони набудуть такої форми, в якій будуть здатні транспортуватись у цитоплазму й функціонувати в біосинтезі білка.

Найбільший процесинг у ядрі відбувається з молекулами мРНК (рис. 6.15). мРНК синтезується як великий первинний транскрипт, відомий як гетероядерна РНК (гяРНК). Після утворення первинного транскрипту з ним відбуваються три незалежні процеси. Першим етапом процесингу гяРНК є **кепінг** (англ. *capping*, приєднання "шапочки") – приєднання до 5'-кінця РНК особливого нуклеозиду – 7-метилгуанозину, яке робить молекулу РНК стійкішою до руйнівної дії ферментів екзонуклеаз і підвищує її стабільність. Другий етап процесингу гяРНК відбувається на 3'-кінці РНК, поблизу якого розташована сигнальна послідовність нуклеотидів ААУААА (сигнал поліаденілювання). Вона впізнається нуклеазою, яка відщеплює від РНК невеликий фрагмент, після чого інший фермент (полі-А-полімераза) приєднує сюди ланцюг із залишків аденозину (50–200 залишків, так званий полі-А-хвіст), який також сприяє стабільності мРНК і, крім того, полегшує її транспорт через ядерно-поровий комплекс. Завершальним етапом процесингу є видалення інтронів і з'єднання екзонів, що залишилися (**сплайсинг**).

Реакції сплайсингу каталізуються в **сплайсосомах** – комплексах гетерогенної ядерної РНК із малими ядерними РНК (мяРНК) і низкою білкових факторів сплайсингу. Функцією сплайсосом є впізнавання специфічних нуклеотидних послідовностей на межах екзонів та інтронів і видалення останніх із формуванням тілець у вигляді ласо. По завершенні сплайсингу його продукти дисоціюють зі сплайсосоми. Останні утворюються лише в еукаріотичних ядрах, оскільки у прокаріотів інтрони в мРНК відсутні.

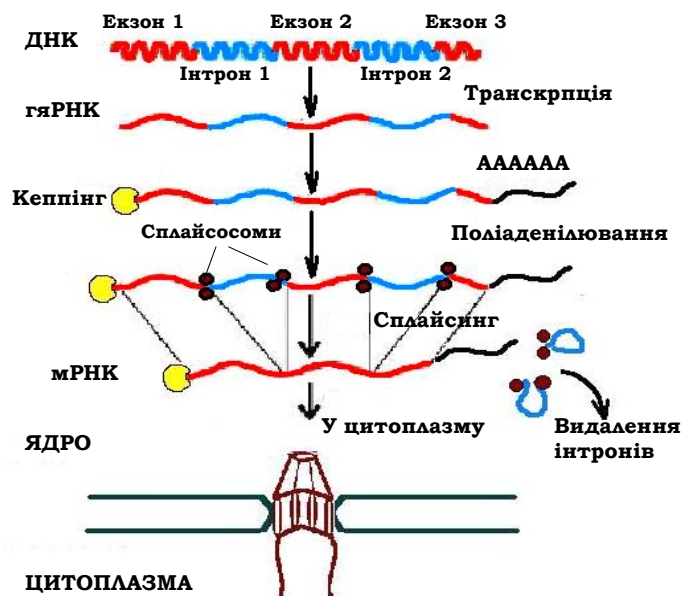


Рис. 6.15. Схема процесингу мРНК в ядрі еукаріотів

Іноді зустрічається сплайсинг, який відбувається без участі сплайсосом (**самосплайсинг**). У цьому випадку процес вирізання інтронів і зшивання екзонів забезпечується послідовністю нуклеотидів РНК, яка входить до складу інтронної ділянки.

Розподіл ділянок РНК-транскрипту на екзони та інтрони не завжди однаковий у різних клітинах організму. Ділянка, котра в одній клітині вирізається як інтрон, в іншій може залишитися у складі зрілої мРНК як типовий екзон. Також межі інтронів і екзонів у різних клітинах можуть виявитись неоднаковими. Це явище назвали **альтернативним сплайсингом**.

У результаті альтернативного сплайсингу виявляється можливим утворення на основі однієї молекули РНК кількох білкових молекул. Так, один і той же первинний транскрипт у клітині щитовидної залози дасть початок гормону кальцитоніну, а в нервовій тканині приведе до утворення зовсім іншого пептидного гормону (*CGRP* – *calcitonin-gene-related peptide*). Проте в більшості випадків у результаті альтернативного сплайсингу утворюються мРНК, які кодують білки, схожі за будовою та функціями, а саме **ізоформи**. Так утворюються різні варіанти білків фібронектинів, тропоміозинів тощо. Після завершення процесингу зріла мРНК набуває здатності транспортуватися з ядра в цитоплазму.

Процесинг рРНК і тРНК значно простіший. Процесинг рРНК включає її метилювання та видалення фрагментів первинного транскрипту РНКазми. Частини, що залишились, є вже зрілими рРНК, які включаються до складу рибосомних субодиниць. Попередник тРНК узагалі тільки розрізається на фрагменти.

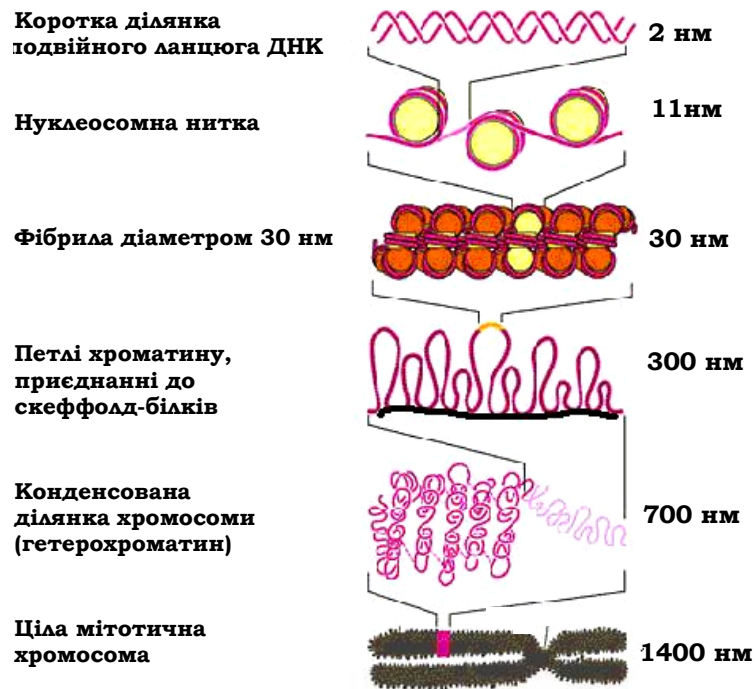
6.3. Хроматин і хромосоми

В ядрі кожної соматичної клітини людини міститься 46 молекул ДНК, загальною кількістю $6,6 \times 10^9$ пар основ (п. о.), що становить близько 2 м. Проте вся вона впаковується в ядрі клітини й під час метафази ступінь її компактизації досягає 10^4 разів. Забезпечення правильності компактної упаковки молекул ДНК є необхідною умовою перебігу процесів транскрипції, репарації та реплікації ДНК і рівномірного розподілу подвоєного набору ДНК між дочірніми клітинами під час мітозу. За допомогою спеціальних механізмів молекули ДНК компактизуються в ядрі, утворюючи *хромосоми*, хімічною основою яких є **хроматин** – комплекс ДНК (30–45 %) з **гістонами** (30–50 %, особливий клас білків основної природи) і негістоновими білками (4–33 %).

Хроматин добре виявляється як зони щільної речовини при спостереженні живих клітин або клітин після фіксації та забарвлення різними барвниками, особливо основними. Завдяки цій здатності він і отримав назву "хроматин" – від грец. *chroma* – колір, фарба. Здатність хроматину сприймати основні барвники вказує на його кислотні властивості, які визначаються вмістом ДНК у ньому. Такими ж хімічними властивостями та здатністю до забарвлення характеризуються й хромосоми, що формуються як щільні, видимі у світловому мікроскопі тільця із хроматину при його конденсації під час поділу клітини.

ДНК на всіх стадіях клітинного циклу перебуває в комплексі з гістонами – особливим класом висококонсервативних білків невеликого розміру, збагачених позитивно зарядженими амінокислотними залишками аргініну й лізину, завдяки чому вони мають яскраво виражені основні властивості. Позитивно заряджені гістони утворюють сильні іонні зв'язки з від'ємно зарядженою ДНК, формуючи **нуклеосоми** (рис. 6.16, а, б). Кожна нуклеосома має **серцевину (кор)** із восьми гістонових білків (типу H2A, H2B, H3 і H4 – по дві молекули кожного), навколо якої обкручуються приблизно два витки спіралі ДНК (146 п. о.).

Між кожними двома нуклеосомами залишається вільна ("**лінкер-на**") ДНК, довжиною 50–60 п. о. Під електронним мікроскопом нуклеосомна нитка має вигляд намиста.



РЕЗУЛЬТАТ: Кожна молекула ДНК упакована в мітотичну хромосому, яка в 50000 разів коротша, ніж розправлений ланцюг

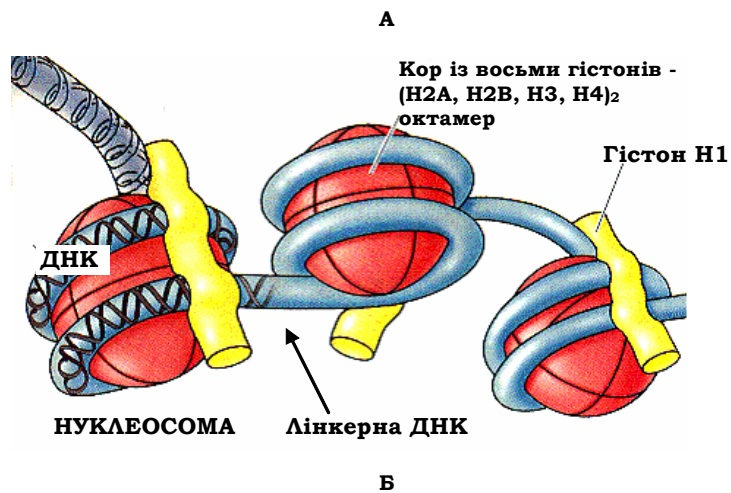


Рис. 6.16. Рівні упаковки молекули ДНК у складі хромосом (А), будова нуклеосоми (Б) (за Альбертс Б., Джонсон А., Левіс Дж. та ін., 2002)

П'ятий гістон, H1, приєднаний до ДНК у лінкерній ділянці й бере участь у формуванні вищих рівнів компактизації структури хроматину. Ланцюги нуклеосом можуть бути скручені у фібрилу діаметром від 20 до 30 нм, формуючи соленоїдну структуру, в якій на один оберт припадає шість нуклеосом. Ця структура стабілізована взаємодіями між різними молекулами H1. Така фібрила може спостерігатися як у метафазних хромосомах, так і в інтерфазному ядрі, і ймовірно є природною конформацією транскрипційно неактивного в даний час хроматину. Порівняно з вільною ДНК її упаковка в нуклеосомних ланцюгах є в 5–7 разів компактнішою, а в 20–30 нм соленоїді – у 40 разів.

Додаткова компактизація (рис. 6.16, а) досягається шляхом укладання такої спіралі у вигляді петель, які утримуються негістоновими білками. При цьому петлі, які містять 5000–10000 пар основ, прикріплюються до *осьових (скелетних) білкових структур (скефолду, scaffold)*. Осьові структури складаються з негістонових білків, подібних до білків ядерного матриксу. Хроматин такого рівня компактизації вважається низькоконденсованим, його називають **еухроматином** (від грец. *eu* – добре, повністю). Переважна його частина може бути транскрипційно активною. Більш конденсований (за рахунок додаткового скручування петельних структур) хроматин – **гетерохроматин** (від грец. *hetero* – інший) – транскрипційно неактивний. Під час поділу клітини (мітозу) практично весь хроматин (включаючи еухроматинові ділянки) переходить до стану гетерохроматину. Із нього формуються **хроматиди** хромосом, добре видимі під світловим мікроскопом (рис. 6.16, а).

Хоча основна маса білків хроматину припадає на гістони, у ньому також є й інші білки – негістонові. Серед них, крім білків скефолду, – фактори транскрипції, білки, які регулюють реплікацію, ферменти репарації тощо.

Отже, хромосоми клітин можуть перебувати у двох структурно-функціональних станах: у робочому, частково або повністю деконденсованому, коли за їхньою участю в інтерфазному ядрі відбуваються процеси транскрипції та редуплікації, і в неактивному – у стані метаболічного спокою при максимальній їхній конденсації, коли вони виконують функцію розподілу й перенесення генетичного матеріалу в дочірні клітини.

В інтерфазному ядрі індивідуальні хромосоми не розрізняються. Різні їхні ділянки, залежно від функціональної активності, перебувають у стані еухроматину (на електронно-мікроскопічних фотографіях – світлий, диспергований) або гетерохроматину (темні, щільно упаковані ділянки) (рис. 6.17). Більша частина гетерохроматину прилягає до ядерної оболонки (пристінковий хроматин), за винятком ділянок ядерних пор.

Хромосоми приєднуються до мембрани ядерної оболонки через білки ядерного матриксу, з'єднуючись із ними особливими ділянками ДНК – *MAR* (*matrix-associated regions*). Фібрили хроматину можуть переходити з одного стану в інший залежно від функціональної активності ядра. Гетерохроматин підрозділяють на два типи: **конститутивний**, тобто постійно конденсований і **факультативний** – хроматин, стан конденсації якого може змінюватись.

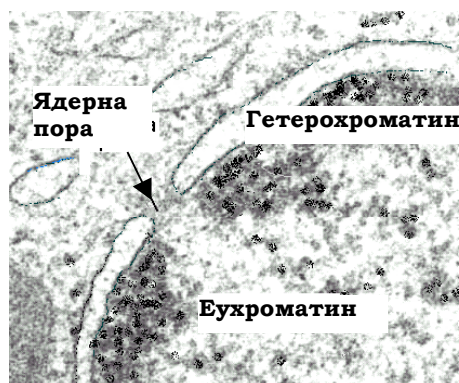


Рис. 6.17. Електронно-мікроскопічна фотографія інтерфазного ядра. Характерне розташування гетеро- та еухроматину

МОРФОЛОГІЯ МІТОТИЧНИХ ХРОМОСОМ

У хромосомах найвищого ступеня конденсації (під час поділу) виділяють ряд важливих структурних елементів (рис. 6.18).

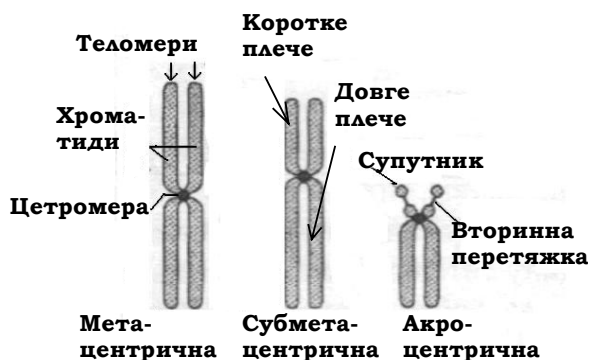


Рис. 6.18. Важливі структурні елементи мітотичних хромосом

Центромери, або первинні перетяжки, – це ділянки, в яких з'єднані дві сестринські хроматиди. Ділянки ДНК, котрі розташовуються в зонах центромер, мають високоповторювані послідовності. Залежно від розміщення, центромери хромосоми можуть мати плечі однакової чи різної довжини й класифікуватись як **метацентричні**, **субметацентричні** та **acroцентричні**. Центромера є структурою, важливою для правильного розподілу хроматид під час мітозу між дочірніми клітинами. На ній формується спеціальний білковий диск – **кінетохор**, до якого прикріплюються нитки веретена поділу.

Деякі хромосоми можуть мати ще й **вторинну перетяжку** (у цій ділянці розташована ДНК, яка відповідає за синтез рРНК і формування ядерця, тому її ще називають **ядерцевим організатором**). Ділянки хромосом, відокремлені вторинними перетяжками, називають **супутниками**.

Теломери локалізовані на обох кінцях кожної хроматиди всіх хромосом, складаються із множинних повторів особливих консервативних послідовностей ДНК і виконують низку дуже важливих функцій у клітині:

- підтримують стабільність хромосом, запобігають їхньому злипанню;
- захищають кінці хромосоми від руйнування нуклеазами;
- відіграють важливу роль у забезпеченні правильної реплікації кінців хромосом;
- забезпечують контроль нормального клітинного росту.

Наявність теломер на кінцях хромосом – сигнал того, що хромосома нормальна. Якщо в клітині з'являється пошкоджена хромосома або її фрагмент, то такі структури позбавлені теломер хоча б на одному з кінців. Системи контролю за пошкодженням ДНК (вони є в усіх нормальних клітинах) упізнають такі кінці й зупиняють процеси клітинного циклу, щоб дати можливість системам репарації усунути пошкодження. Якщо ж це з якоїсь причини неможливо, у клітині може бути запущений механізм запрограмованої загибелі (*апоптоз*).

Через молекулярні особливості процесу реплікації ДНК при кожній наступній реплікації в нормальній соматичній клітині теломери втрачають 50–100 пар основ. Такому вкороченню може запобігати фермент *теломераза*, присутній в активному стані тільки в зародкових і стовбурових клітинах. В інших соматичних клітинах, які ростуть і діляться, теломерази неактивні, їхні теломери поступово вкорочуються. Це може розглядатися як своєрідний мітотичний годинник, котрий сигналізує про необхідність запуску у старіючих клітинах ме-

ханізму апоптозу до того, як у їхніх ДНК із часом накопичаться й передадуться дочірнім клітинам не виправлені пошкодження.

Деякі ракові клітини здатні уникати такого контролю й стають "безсмертними". Їхні теломери залишаються стабільними за довжиною – це викликає нескінченний клітинний поділ і відсутність контролю з боку систем репарації. Припускається, що причиною цього є активація ферментів теломераз у ракових клітинах.

Структуру інтерфазного хроматину на рівні петель дуже добре видно в гігантських клітинах деяких комах. Часто в них після кількох циклів реплікації гомологічні хромосоми не відокремлюються одна від одної, а формують єдині гігантські комплекси – **політенні хромосоми**, які добре видно у світловому мікроскопі (рис. 6.19, 6.20).



Рис. 6.19. Повний набір політенних хромосом однієї клітини зі слинних залоз дрізофіли. Хромосоми розправлені для спостереження під мікроскопом. Дрізофіла має чотири пари хромосом, однак кожна з них тісно спарена зі своїм гомологом, тому кожна пара виглядає як єдина структура (за Альбертс Б., Джонсон А., Левіс Дж. та ін., 2002)

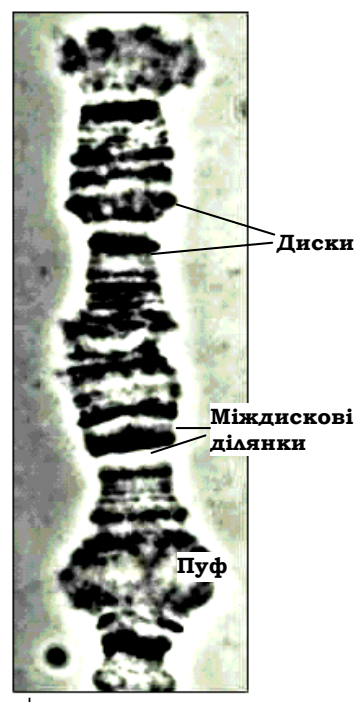


Рис. 6.20. Фрагмент політенної хромосоми з клітини слинної залози дрізофіли з характерною картиною розподілу дисків (за Альбертс Б., Джонсон А., Левіс Дж. та ін., 2002)

Політенні хромосоми найбільш вивчені у клітинах слинних залоз личинок дрозофіли, в яких ДНК у кожній із чотирьох хромосом реплікована в 10 циклах без розходження дочірніх хромосом, унаслідок чого в них виявляються вирівняні в один ряд 1024 (2^{10}) ідентичні нитки хроматину з нерівномірною спіралізацією (рис. 6.19). У них розрізняються темніші ділянки (**диски**), де міститься багато конденсованої ДНК, і світлі **міждискові ділянки**, де ДНК більш витягнута (рис. 6.20). Для кожного виду організмів розташування й ширина дисків строго специфічні, але частково можуть змінюватись при активації / інактивації хроматину під час процесів розвитку. При активації транскрипції генів ДНК дисків ще більше розгортається у вигляді петель. Тоді на політенних хромосомах, які вперше описав італійський учений Бальбіані, утворюються пухкі структури – **пуфи**, або **кільця Бальбіані**, названі на його честь. Політенні хромосоми широко використовуються для вивчення процесів, що відбуваються у хроматині. Їх застосовують для побудови карт хромосом (розташування генів по довжині хромосоми), виявлення хромосомних перебудов, визначення видової належності особин різних популяцій тощо.

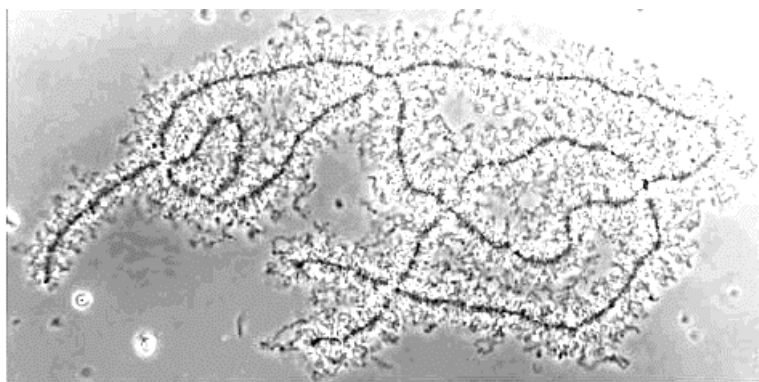
Організація хромосом може бути також легко візуалізована й у таких структурах, як **хромосоми типу лампових щіток** – це особлива форма, якої набувають хромосоми в багатьох тварин у ході овогенезу (розвитку жіночих статевих клітин) і значно меншою мірою – у сперматогенезі. Свою назву вони отримали завдяки великим розмірам і зовнішній подібності до щіток для чищення скла гасових ламп (рис. 6.21, 6.22). Ця подібність зумовлена високим ступенем деспіралізації хроматину в таких хромосомах і наявністю вздовж хромосомної осі численних хроматинових петель, на яких відбувається інтенсивна транскрипція багатьох послідовностей ДНК під час мейозу.

На початку мейозу кожна хромосома реплікується, потім їхні гомологічні подвоєні пари з'єднуються (кон'югують). У результаті утворюється структура, яка містить чотири репліковані молекули ДНК, або хроматиди.

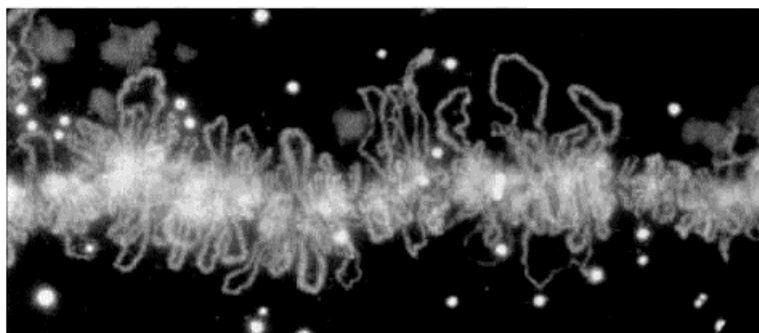
Стадія хромосом типу лампових щіток триває протягом місяців або років, у цей період овоцит синтезує та накопичує поживні речовини, необхідні для його остаточного розвитку в новий організм.

Хромосоми типу лампових щіток добре видимі навіть у світловому мікроскопі, де виглядають як низка великих петель хроматину, що відходять від лінійної хромосомної осі. На таких петлях можна навіть побачити працюючі структурні гени, на яких синтезується інформаційна РНК. Певна петля завжди містить одну й ту саму по-

слідовність ДНК і має однаковий розмір і розташування, поки овоцит росте. Однак більшість ДНК міститься не в петлях, а залишається висококонденсованою в складі **хромомерів** на осі, які взагалі не експресуються (рис. 6.22).



А



Б

Рис. 6.21. Хромосоми типу лампових щіток:

А – світлова мікрофотографія хромосоми типу лампових щіток з овоциту амфібії; Б – Флуоресцентна світлова мікрофотографія фрагмента хромосоми типу лампових щіток

Характер розташування й розмір петель хромосом типу лампових щіток є видоспецифічними. Найбільші вони в амфібій, тоді як у деяких видів організмів узагалі не виявляються, наприклад у риб. Проте при введенні в овоцити амфібій ДНК від організмів, які зазвичай не продукують хромосоми типу лампових щіток, вона набуває форми

саме таких хромосом. На основі цих експериментів припустили, що інтерфазні хромосоми всіх еукаріотів організовані в петлі, які зазвичай є надто малими й нестійкими, щоб їх можна було легко спостерігати. Уводячи таку ДНК, скажімо, ссавців у овоцити амфібій для формування видимих хромосом типу лампових щіток, можна було б проводити детальний аналіз кореляції між структурою петель, розташуванням генів і певними послідовностями на ДНК.

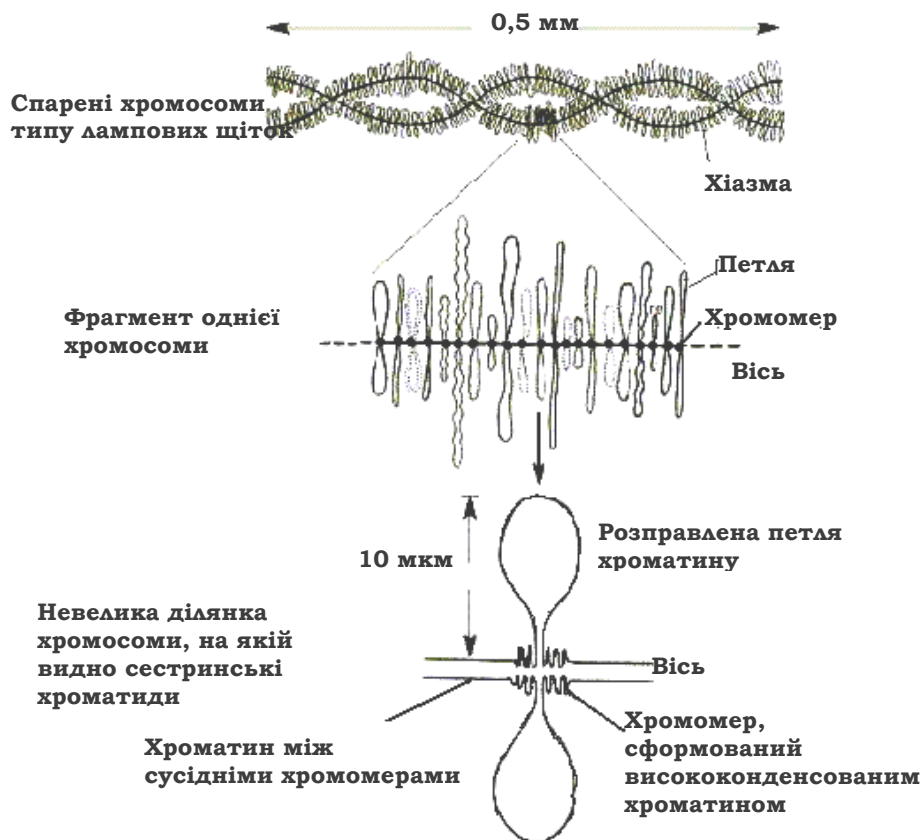


Рис. 6.22. Модель будови хромосоми типу лампових щіток
(за Альбертс Б., Джонсон А., Левіс Дж. та ін., 2002)

Сукупність ознак хромосомного набору (кількість, розмір, форма), характерних для того чи іншого виду (рис. 6.23), називається **каріотипом**.

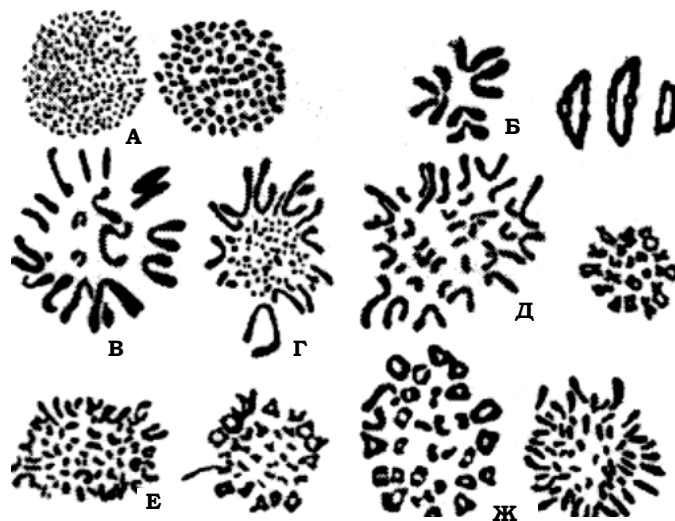


Рис. 6.23. Приклади каріотипів різних видів тварин:
 А – річковий рак ($2n = 196$); Б – комар *Culex* ($2n = 6$); В – щука ($2n = 18$);
 Г – курка; Д – кішка ($2n = 38$); Е – кінь ($2n = 66$); Ж – бик ($2n = 60$)

До 1971 р. хромосоми класифікували тільки за розміром і розташуванням центромери (Денверська номенклатура). У стандартному каріотипі людини 22 пари **аутосом** (нестатеві хромосоми) залежно від розміру були розподілені на 7 груп і позначені великими латинськими літерами від А до G. Пара **статевих хромосом** (гоносом) розташовується окремо. За цією номенклатурою буває важко розрізнити хромосоми в межах однієї групи.

У 1971 р. на конференції в Парижі було прийнято номенклатуру, що дозволяє ідентифікувати як кожну хромосому, так і окремі її фрагменти. Завдяки специфічним методам фарбування флуоресцентними барвниками, наприклад *хінакрином*, у кожній парі хромосом виявляються суворо індивідуальні набори темних і світлих смуг різної ширини (рис. 6.24).

Крім того, застосовуються спеціальні символи, прийняті в Міжнародній системі класифікації хромосом людини (ISCN – *International System of Human Chromosome Nomenclature*), за допомогою яких позначають різні їхні ділянки, структурні особливості (втрата ділянки, перенесення фрагмента з однієї хромосоми на іншу, перевертання якогось фрагмента тощо). Усі ці особливості, які є відхиленням від норми, лежать в основі спадкових захворювань людини.

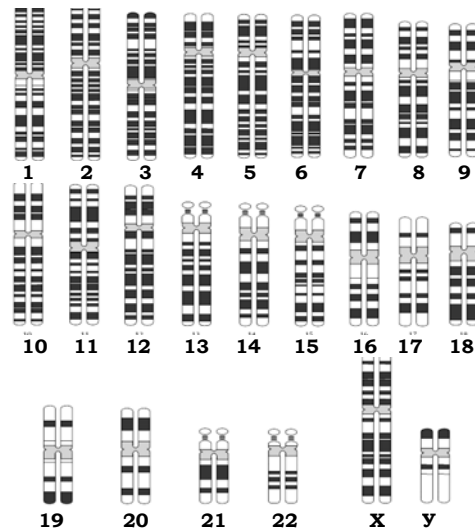


Рис. 6.24. Ідіограма хромосом людини, побудована та пронумерована згідно з Паризькою класифікацією

Розташування хромосом у ряд по групах з урахуванням їхніх розмірів та інших морфологічних особливостей, передбачених Денверською й Паризькою номенклатурами, називається **ідіограмою** (від грец. *idios* – особливий, своєрідний і *gramma* – рисунок, лінія. Порівняльний аналіз ідіограм використовується в каріосистематиці для виявлення спорідненості різних груп організмів на основі подібності та відмінності їхніх хромосомних наборів.

6.4. Ядерце

Ядерце (лат. *nucleolus*) – щільне тільце всередині ядра більшості клітин еукаріотів, не оточене мембраною (рис. 6.25). Воно є місцем синтезу рибосомних РНК і формування субодиниць рибосом.

Рибосомні РНК транскрибуються з генів, представлених у геномі багатьма послідовно розташованими копіями (**тандемами**). Така повторюваність цих генів визначається потребою клітини у великій кількості рРНК, безпосередніх продуктів транскрипції генів рРНК. Три гени (18S-, 28S- і 5.8S-рРНК) об'єднані в один **рибосомний повтор** (РП).

З первинного продукту його транскрипції вищеплюються три функціональні молекули рРНК, які беруть участь у формуванні рибосом. Рибосомний повтор транскрибується РНК-полімеразою-I, транскрипцію здійснює специфічний комплекс білків.

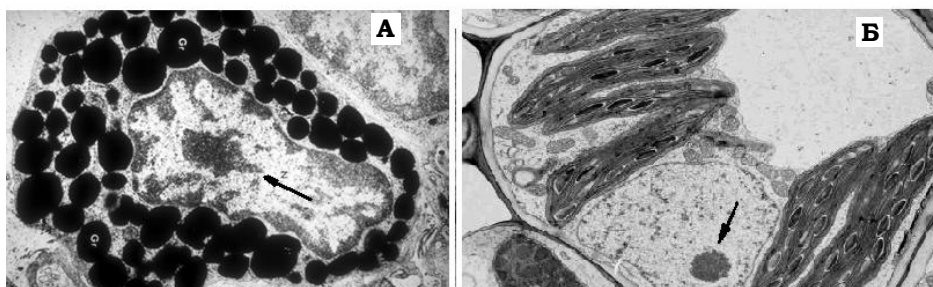


Рис. 6.25. Ядерце (позначено стрілками) в ядрах клітин:
А – тваринної (тучної); Б – рослинної

Молекула ДНК рибосомного повтору (рДНК) складається із транскрибованої ділянки та проміжної – *спейсера*, який не транскрибується (рис. 6.26). У клітинах людини кластери рибосомних повторів локалізуються в коротких плечах п'яти пар акроцентричних хромосом, формуючи **ядерцеорганізуючі регіони** (ЯОР), або **ядерцеві організатори**, метафазних хромосом. Кластери рДНК в окремих ЯОР помітно розрізняються за розміром. ЯОР у метафазних хромосомах добре виявляються селективним забарвленням азотнокислим сріблом. Завдяки цьому методу було чітко показано, що гени рРНК розташовуються тільки в ділянці вторинної перетяжки, утворюючи навколо неї нещільне гало, яке не виявляється стандартними методами забарвлення метафазних хромосом.

АРХІТЕКТУРА ЯДЕРЦЯ

Через високу щільність і показник заломлення ядерце було одним із перших субклітинних компартментів, виявлених мікроскопістами. За даними електронної мікроскопії, ядерце найбільш високоорганізованих еукаріотів містить три основні морфологічні компоненти: **фібрилярний центр, щільний фібрилярний компонент (зона) і гранулярний компонент** (рис. 6.27). Кожний із них пов'язаний із певними процесами формування рибосом.

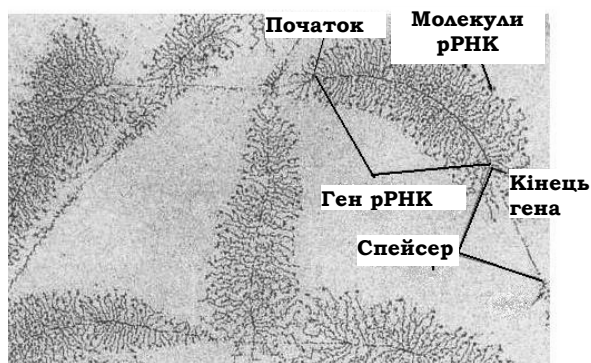


Рис. 6.26. Транскрипція кластерів генів рибосомальних РНК

Фібрилярні центри ядерець містять кілька сотень копій генів рРНК, розташованих у ядерцевих організаторах. Новоутворені транскрипти рРНК віддаляються від матриці ДНК і виявляються спочатку в щільному фібрилярному компоненті й пізніше – у гранулярному. Біогенез рРНК включає складний набір реакцій пост-транскрипційного процесингу, при цьому точно встановлено, що вихідна пре-рРНК міститься в щільному фібрилярному компоненті, тоді як події пізнього процесингу відбуваються у гранулярному. Нарешті, пре-рибосомні часточки (субодиниці рибосом) переміщуються в цитоплазму через ядерні пори.

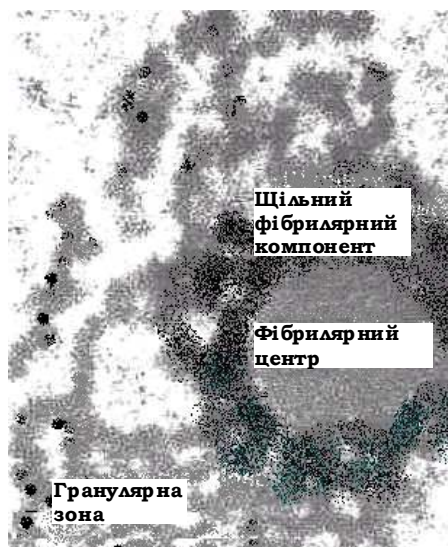


Рис. 6.27. Ультраструктура ядерець (електронно-мікроскопічна фотографія)

У дріжджовій клітині в середньому щосекунди утворюється 40 рибосом. Це означає, що з ядра щосекунди експортуються 80 рибосомних субодиниць. Транспорт рибосом є енергозалежним односпрямованим процесом, до якого залучені специфічні транспортні фактори.

Ядерце значно варіює морфологічно залежно від типу клітини. У найпростіших еукаріотичних дріжджових клітинах – це єдина серпоподібна структура, яка безпосередньо прилягає до ядерної оболонки й займає до однієї третини ядра. У ньому практично не розрізняються три основні морфологічні компоненти ядерця хребетних. У тваринних і рослинних клітинах ядерця є дуже динамічними структурами, які виявляють значну варіабельність залежно від активності. Повністю активне ядерце велике, зі значним взаємопроникненням зон фібрилярних центрів, щільного фібрилярного та гранулярного компонентів. І навпаки, у клітин у стані спокою або клітин з ядерцевою інактивацією після вимушеної затримки транскрипції ядерце маленьке й компактне, в якому різні морфологічні компоненти мають тенденцію чітко розділятися на суміжні блоки.

У дріжджів ядерце залишається інтактним (незмінним) під час мітозу, а протягом його останніх стадій розділяється по мітотичному веретену навпіл. А ядерце багатоклітинних організмів розбирається під час мітозу й різні ядерцеві білки упорядковано залишають ядерцеву структуру. Спочатку зникає гранулярний компонент, за ним – щільний фібрилярний. Одночасно на хромосомах стають видимими ядерцеорганізуючі регіони (ЯОР), які при електронній мікроскопії виявляють морфологію, подібну до фібрилярних центрів. Наприкінці мітозу в новосформованих ядрах перед початком транскрипції виникають маленькі округлі структури – **передядерцеві (пренуклеоларні) тільца**. Початок транскрипції генів рРНК РНКполімеразою І викликає притягування цих тілець до ЯОР і поступове формування повного ядерця.

ЗБИРАННЯ ЯДЕРЦЕВОГО КОМПАРТМЕНТА

Нині загальноприйнято, що ядерце є результатом об'єднання одиниць транскрипції з послідовним залученням факторів процесингу новоутвореної РНК. Хоча гени рРНК характеризуються дуже високою активністю транскрипції, становлячи близько 60 % від загального синтезу РНК в активних клітинах, не всі копії рРНК-генів постійно активні. Приблизно половина з них у нормі репресована. Вважається, що в первинному зближенні всіх рРНК-генів із різних пар хромосом,

а отже, і формуванні ядерцевого компартмента, і в репресії непотрібних на даний час копій генів рРНК бере участь білок родини *Sir* (*Silent Information Regulatory*). Білки цієї родини забезпечують також тісне зближення хроматинових фібрил при формуванні конденсованого, генетично неактивного, гетерохроматину в інших частинах ядра. Назва їх походить від англійського слова *silent* – мовчазний, тихий.

Гетерохроматинова репресія частини рДНК є також захисним механізмом, який обмежує гомологічну рекомбінацію (обмін подібними фрагментами) у ділянках ДНК ядерця, котрі містять множинні повтори. При порушенні цього механізму неконтрольована рекомбінація в ядерці зумовлює утворення позахромосомних копій рДНК, які накопичуються у вигляді сотень малих кілець і нерівномірно розподіляються між дочірніми клітинами під час мітозу. Накопичення материнськими клітинами позахромосомних кільцевих рДНК веде до зменшення здатності клітин до поділу. Цей феномен пов'язують зі старінням клітини.

В еукаріотичних організмів біосинтез рибосом – це тонко регульований процес, який швидко адаптується до змін навколишніх умов. Центральним процесом такої адаптації є регуляція транскрипції рРНК генів. Показано, що в ядерці активність транскрипції може регулюватися швидше зміною рівня транскрипції активних рРНК-генів, ніж активацією "мовчазних" одиниць транскрипції, які перебувають у гетерохроматиновому стані. Еухроматинові рРНК-гени можуть бути транскрипційно більш або менш активні, залежно від регулюючих сигналів.

Первинний транскрипт, кодований рДНК – великий попередник рибосомної РНК (пре-рРНК), який проходить ще посттранскрипційний процесинг. Він включає видалення довгих спейсерних послідовностей і численні нуклеотидні модифікації. Збирання рибосоми відбувається одночасно з цим процесом дозрівання і включає асоціацію пре-рРНК з 5S рРНК (яка синтезується поза ядерцем), а також із 70–80 різними рибосомними білками. Гени цих білків також транскрибуються поза ядерцем, а самі білки синтезуються на мРНК у цитоплазмі, після чого надходять у ядро через ядерні пори. Особливо помітним компонентом ядерця є **нуклеолін**, добре вивчений білок, присутній у ядерці у великих кількостях. Нуклеолін добре забарвлюється сріблом, як і все ядро в цілому.

Під час процесингу гігантський рибонуклеопротейновий комплекс пре-РНК (45S-РНК) поступово втрачає частину білків і послідовностей РНК і потім специфічно розщеплюється, утворюючи самостійні попередники великої і малої рибосомних субодиниць. Через 30 хв (за даними радіоактивного мічення) перші зрілі малі субодиниці рибосом

виходять із ядерця і з'являються в цитоплазмі. Збирання великих рибосомних субодиниць, що містять 28S-РНК, 5,8S-РНК і 5S-РНК, потребує дещо більшого часу (близько 1 год), тому в ядерці накопичується значно більше недоформованих великих субодиниць, ніж малих. Завершальні стадії дозрівання рибосом здійснюються тільки після виходу рибосомних субодиниць із ядра в цитоплазму. Цим досягається ізоляція функціонуючих рибосом від незрілих ядерних транскриптів.

Процес збирання рибосом вимагає координованої дії багатьох факторів, включаючи нуклеази, малі ядерцеві РНК і багато нерибосомних білків, які мають бути залучені в ядерце. Загальна структурна особливість ядерцевих білків – наявність РНК-розпізнавального мотиву, який зв'язує або рРНК на різних стадіях дозрівання, або малу ядерцеву РНК. Малі ядерцеві РНК відповідають не лише за процеси розщеплення, які вкорочують довгу пре-рРНК, а також і за керування хімічними модифікаціями нуклеотидів у ній. Загальну схему формування рибосомних субодиниць зображено на рис. 6.28.

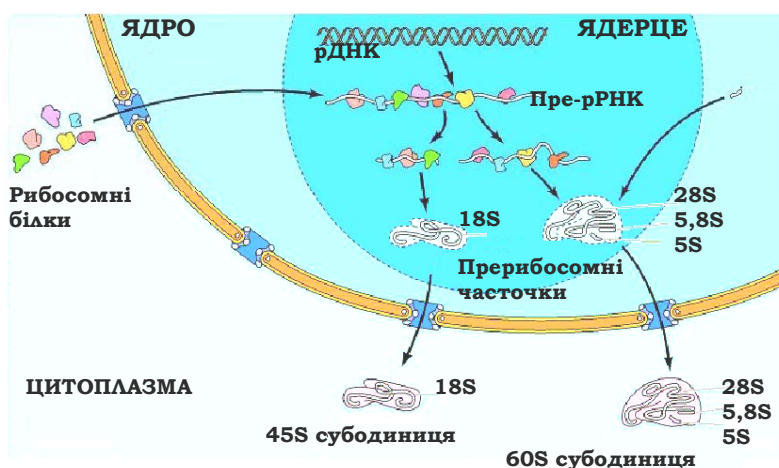


Рис. 6.28. Збирання рибосом. Рибосомальні білки імпортується в ядерце з цитоплазми й починають збиратися на пре-рРНК до її розрізання. Після процесингу пре-рРНК приєднує додаткові рибосомальні білки та 5S рРНК (яка синтезується в іншій частині ядра), формуючи пре-рибосомні часточки. Останній етап – експорт прерибосомних часточок в цитоплазму, які стають малою (40S) і великою (60S) рибосомними субодиницями (за Купер Г., 2000)

Ядерце, крім виконання основної функції, пов'язаної з біогенезом рибосом, а також його участі у процесах старіння клітини, може регулювати окремі етапи клітинного циклу – вхід клітин у мейоз та актив-

ність фосфатази *Cdc 14* – одного з ферментів, який контролює проходження телофази мітозу. Існують дані, що повторювані послідовності рДНК ядерця є місцем збирання регуляторного білкового комплексу *RENT* (**r**egulator of **n**ucleolar silencing and **t**elophase exit), до складу якого входить указана фосфатаза та три інші білки, які й забезпечують регуляторні функції ядерця.

6.5. Патологія ядра

Функціональний стан ядра суттєво впливає на характер функціональної активності всієї клітини і, очевидно, корелює з його розміром. Підвищеній синтетичній активності клітини відповідає велике округле ядро, тоді як при зниженні біосинтетичних процесів зменшується площа ядра та його діаметр.

Структура й розміри ядра в першу чергу залежать від їхньої плоїдності. Тетраплоїдні ядра мають більший діаметр, ніж диплоїдні; октаплоїдні – більший, ніж тетраплоїдні.

Поліплоїдні клітини виявляють у тканинах людини в нормі, як, скажімо, мегакаріоцити кісткового мозку, що утворились в результаті ендорепродукції. Однак найчастіше збільшення кількості поліплоїдних клітин спостерігається при старінні, репаративній регенерації (у печінці, наприклад), гіпертрофії міокарда, при пухлинному рості. У злоякісних пухлинах часто виявляється також *анеуплоїдія*.

Розподіл хроматину є відображенням функціонального стану ядра. Домінування в ядрі гетеро- чи еухроматину свідчить про різні стани його активності; перший із них вважається малоактивним або неактивним; другий – досить активним. Оскільки ядро може переходити зі стану функціонального спокою у стан високої функціональної активності й навпаки, морфологічна картина розподілу хроматину у вигляді гетеро- та еухроматину не може вважатися статичною. При цьому можлива як *гетерохроматизація*, так і *еухроматизація* ядер, механізми яких вивчені ще недостатньо.

Не є одностайним і визначення чинників розподілу хроматину в ядрі. Так, *маргінація хроматину*, тобто розташування його під ядерною оболонкою у вигляді стрічки чи маленьких грудочок (при цьому ядро дещо зменшене в об'ємі), трактується і як ознака активності ядра, і як вияв

його пошкодження. Конгломерат хроматину виникає в результаті зниження рН клітин при посиленому гліколізі. Цей процес є безпосередньою відповіддю на різноманітну агресію і, певно, перший її вияв.

Конденсація еухроматинових структур (*гіперхроматоз* стінки ядра), яка відображає інактивацію активних ділянок транскрипції, розглядається лише як патологічне явище, як передвісник загибелі клітини. До патологічних змін ядра можна віднести також і його *дисфункціональний (токсичний) набряк*, який зустрічається при різноманітних пошкодженнях клітин. У цьому разі відбувається зміна колоїдно-осмотичного стану ядра (а також цитоплазми) унаслідок гальмування транспорту речовин через клітинну мембрану.

Пошкодження (*альтерації*) ядер можуть бути оборотними (*сублетальні альтерації*) і необоротними (*летальними, або смертельними*). До перших відносять конденсацію й маргінацію хроматину, до других – такі морфологічні зміни ядра, як пікноз, каріорексис і каріолізис.

Пікноз – зморщення ядерного матеріалу в однорідну гіперхромну масу, яка інтенсивно забарвлюється. Ядро стає гомогенним, інтенсивно базифільним і зморщеним. Очевидно, що коли ядро пікнотичне – воно мертво. Нитки хроматину конденсуються в результаті дії ДНКаз та лізосомних катепсинів.

Каріорексис (*rexis* – розрив) – розпад конденсованого хроматину на невеликі неправильної форми фрагменти, які можуть міститися всередині ядерної оболонки, якщо вона збережена, або розташовуються у цитоплазмі в разі її деструкції.

Каріолізис (*lysis* – розчинення, розплавлення) – повне розчинення ядра, тобто це вид загибелі ядра, за якої хроматин дезінтегрується. Створюється враження, що у клітині нібито відсутнє ядро – воно практично не забарвлюється.

Вважають, що каріопікноз, каріорексис і каріолізис є послідовними стадіями загибелі ядра. Насправді дуже часто, але не завжди, каріорексис може не статися, якщо клітина загине відразу після пікнозу або каріорексису, а фрагменти хроматину при цьому елімінуються.

Важливою діагностичною ознакою є зміни форми ядра. Нині виявлені такі патологічні зміни, як **деформація ядер** цитоплазматичними включеннями при дистрофічних процесах, **поліморфізм ядер** при запаленні (*гранулематоз*) і пухлинному рості (*клітинний атипізм*). Форма ядра може змінюватись також у зв'язку з утворенням множинних випинань ядра в цитоплазму, що зумовлено збільшенням поверхні ядра і свідчить про підвищення його синтетичної активності.

Певною формою патології можна вважати зміни кількості ядер у клітині: багатоядерність, появу "супутника ядра" та без'ядерність.

Багатоядерність виникає при злитті декількох клітин або при порушенні мітозу, коли відбувається поділ ядра без наступного поділу цитоплазми, що досить часто спостерігається після опромінення, при злоякісному рості або при введенні цитостатиків (хоча багатоядерними є й нормальні клітини, такі як остеокласти, мегакаріоцити, синцитіотрофобласти).

"Супутниками ядра", каріомерами (маленькими ядрами), називають дрібні, подібні до ядра утворення з відповідною структурою і власною оболонкою, які розташовані в цитоплазмі біля незмінених ядер. Причиною утворення їх вважають хромосомні мутації. Такими є каріомери в клітинах злоякісних пухлин за наявності значної кількості фігур патологічних мітозів.

Без'ядерність щодо функціональної оцінки клітини трактується неоднозначно. Відомі без'ядерні клітинні структури, що є життєздатними (еритроцити, тромбоцити). При патологічних станах можна інколи спостерігати життєздатність частин цитоплазми, відділених від клітини. Однак без'ядерність може свідчити й про загибель ядра, що проявляється каріокінезом, каріорексисом і каріолізісом.

Залишки ядерної субстанції виникають при перніціозній анемії в еритроцитах, де виявлені *тільця Жоллі* – дрібні округлі зернятка в цитоплазмі, які забарвлюють азуром-2 та еозином у червонувато-фіолетовий колір.

Патологічні зміни можуть відбуватися також і в **ядерцях**. За нормальних умов їхні розміри та структура здебільшого адекватні інтенсивності білкового синтезу. З розвитком певних патологій, наприклад у пухлинах, висока функціональна (секреторна) активність клітин часто супроводжується збільшенням об'єму, а інколи й кількості ядерців та їхньої вакуолізації. У цих випадках говорять про ядерцеву *гідропію*, або *гідропічне ядерце*.

Зміни ядерців мають важливе значення в морфофункціональній оцінці стану клітини, оскільки з ними пов'язані процеси транскрипції рРНК. Розміри ядерців залежать також від типу клітин та їхньої функції. **Збільшення розмірів і кількості ядерців** говорить про зростання їхньої функціональної активності, що відбивається на підвищенні білкового синтезу. **Гіпергранульовані ядерця** з переважанням гранулярного компонента ядер над фібрилярним можуть свідчити про різний функціональний стан як ядерцев, так і клітини в цілому. Наявність таких ядерців корелює з підвищеною базофілією цитоплазми й указує на підви-

щений синтез рРНК на фоні порушення виходу гранул. Такі *гіперфункціональні ядериця* зустрічаються в молодих плазматичних клітинах, активних фібробластах, гепатоцитах і в багатьох клітинах пухлин.

Розпушування (дисоціація) ядерець (або *гіпогрануляція*) є результатом виведення рРНК до цитоплазми або гальмування ядерцевої транскрипції. Ядро зменшується в розмірах, спостерігається виражена конденсація ядерцевого хроматину, відбувається поділ гранул і протеїнових ниток. Такі зміни мають місце при енергетичному дефіциті клітини, а також у разі дії різних агентів, таких як актиноміцин, афлатоксин, іонізуюча радіація.

Певні патологічні стани клітин пов'язані з утворенням ядерних включень – ядерних цитоплазматичних, дійсних ядерних і ядерних вірусообумовлених.

Ядерними цитоплазматичними включеннями називають відокремлені частини цитоплазми в ядрі. Вони можуть вміщувати всі складові частини клітини (органели, пігменти, глікоген тощо). У більшості випадків їхнє виникнення пов'язане з порушенням мітотичного розподілу.

Дійсними ядерними включеннями вважаються ті, що розташовані всередині ядра (каріоплазми) і містять речовини, які зустрічаються в цитоплазмі (білок, глікоген, ліпіди тощо). Здебільшого ці речовини проникають із цитоплазми в ядро через непошкоджені чи пошкоджені пори ядерної оболонки або через зруйновану ядерну оболонку. Можливе також проникнення цих речовин у ядро при мітозі. Такими є, наприклад, включення глікогену в ядрах гепатоцитів при цукровому діабеті ("ядерний глікоген", "дірчасті, пусті ядра"), а також сферичні, лінійні, фібрилярні структури, природа яких не відома. У гліальних клітинах фібрилярні структури виявляються після впливу гідрооксиду алюмінію $Al(OH)_3$. Поява сферичних тіл пов'язана з підвищеним синтезом протеїнів і накопичуванням фібрилярних структур. Складні структури виникають у гепатоцитах і епітеліальних клітинах каналців нирок після впливу важких металів (Pb і Vi).

Вірусообумовлені ядерні включення – це включення вірусу в каріоплазмі або включення білкових часточок, які утворюються при внутрішньоядерному розмноженні вірусів.

Ядерна оболонка виконує ряд важливих функцій, порушення яких викликає розвиток патології клітини. До її патологій відносять: **утворення внутрішньоядерних трубчастих систем**, які відходять від внутрішньої ядерної мембрани, **поява вакуоль** у перинуклеарній зоні та в нуклеоплазмі (при гіпертрофії міокарда, легеневого склерозі, пухлинах печінки).

З розвитком певних патологій у ядрах можуть формуватися **справжні та псевдовакуолі**. У разі впливу ряду хвороботворних чинників (скажімо, у відповідь на дію радіації) ядерна мембрана може ставати переривчастою, наприклад при дилатації перинуклеарних цистерн, або ж утворювати локальні пухирці шляхом інвагінації внутрішньої ядерної мембрани. Це і є справжні внутрішньоядерні вакуолі.

Псевдовакуолі формуються шляхом внутрішньоядерної інвагінації цитоплазми, оточені двома ядерними мембранами й містять різноманітні частинки, органели, зокрема рибосоми. Вони характерні для деяких типів клітин, таких як менінгеальні, шваннівські, невусні та інші, а також виявляються в пухлинах. Псевдовакуолі верифікуються в гепатоцитах у разі різних метаболічних порушень.

Запитання й завдання для самоперевірки

1. Назвіть функції ядра.
2. З яких основних компонентів складається ядро?
3. Який хімічний склад каріоплазми (ядерного соку)?
4. Який склад і функції ядерного матриксу?
5. Назвіть основні компоненти, з яких складається ядерна оболонка (поверхневий апарат ядра).
6. Порівняйте будову й хімічний склад зовнішньої та внутрішньої мембран ядра. Що таке перинуклеарний простір?
7. Що таке ядерна ламіна? Де вона розміщена? Яка її будова? Які функції ядерної ламіни?
8. Що таке нуклеопорини?
9. Як побудована ядерна пора?
10. Яким чином білки проникають із цитоплазми в ядро?
11. Чим відрізняються білки, які для виконання своїх функцій транспортуються в ядро, від решти білків цитоплазми?
12. Про що свідчить збільшення кількості ядерних пор?
13. Що таке ядерно-цитоплазматичне співвідношення? Як його розрахувати?
14. На що вказує збільшення та зменшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення?
15. Які зміни відбуваються в ядрі при зростанні функціональної активності клітини?
16. Які зміни відбуваються в ядрі в разі зниження функціональної активності клітини?
17. Які морфологічні критерії функціональної активності клітини вам відомі?

18. У першій клітині спостерігається велике ядро з незначною кількістю гетерохроматину, у другій – ядро середніх розмірів, у каріоплазмі видно численні брилки гетерохроматину. Порівняйте синтетичну активність цих двох клітин.

19. У першій клітині спостерігається ядро середніх розмірів з помірною кількістю гетерохроматину, у другій – мале темне ядро. Порівняйте синтетичну активність цих двох клітин.

20. У першій клітині спостерігається велике світле ядро з незначною кількістю гетерохроматину, у другій – мале темне ядро. Порівняйте синтетичну активність цих двох клітин.

21. Перерахуйте основні рівні компактизації ДНК.

22. Будова подвійної спіралі ДНК. Завдяки яким зв'язкам стабілізується подвійна спіраль ДНК?

23. Що таке гістони? Які гістони ви знаєте?

24. Де зустрічаються гістонові білки? Яка їхня функція та розташування?

25. Функції негістонових ядерних білків. Наведіть приклади.

26. Що таке нуклеосома?

27. Які гістонові білки входять у нуклеосому?

28. Зі скількох молекул білків і яких саме складається "кор" нуклеосоми?

29. Де розташований гістон H1?

30. Що таке лінкерна ділянка в нуклеосомній нитці?

31. Чим утворені 30 нм фібрили ДНП?

32. Розкажіть про будову метафазної хромосоми.

33. Що таке теломери? Їхні функції.

34. Порівняйте первинну і вторинну перетяжки в хромосомі.

35. Що таке плечі хромосоми? На які типи поділяються хромосоми залежно від співвідношення довжини плечей?

36. Дайте визначення центромери.

37. Поясніть значення термінів "геном", "каріотип", "ідеограма".

38. Хроматин, його види.

39. Назвіть відмінності гетеро- та еухроматину.

40. Що таке конститутивний і факультативний гетерохроматин? Яка між ними різниця?

41. Що відбувається з ділянкою ДНП при її переході зі стану еухроматину в стан факультативного гетерохроматину? Відповідь обґрунтуйте.

42. Поясніть, що відбувається з ділянкою ДНП при її переході зі стану факультативного гетерохроматину в стан еухроматину?

43. Що таке статевий хроматин? Де він зустрічається?

44. Яка функція пристінкового гетерохроматину? В яких місцях поверхневого апарату ядра він відсутній?

45. Як закріплені хромосоми в ядрі?

46. Що таке політенні хромосоми? Як вони утворюються?

47. Дайте визначення пувів. Як вони утворюються? Які процеси в них відбуваються?

48. В яких клітинах і коли можна спостерігати хромосоми типу лампових щіток?
49. Поясніть, чим зумовлена характерна структура хромосом типу лампових щіток.
50. Опишіть ультраструктурну будову ядерця.
51. Хімічний склад ядерця.
52. Що таке фібрилярний і гранулярний компонент ядерця? Їхнє взаємне розміщення.
53. Які процеси відбуваються в кожному із структурних компонентів ядерця?
54. Порівняйте ультраструктурну будову активного й неактивного ядерця.
55. При забарвленні гематоксиліном і еозином одне ядро стає великим і рожевим, а інше – маленьким і фіолетовим. Які висновки можна зробити про функціональну активність цих двох ядерць? Відповідь обґрунтуйте.
56. Яку функцію виконує ядро?
57. Де міститься ядерцевий організатор?
58. Як саме можна визначити найбільшу можливу кількість ядерць у клітині?
59. Поясніть функціональне значення множинності повторів генів рРНК.
60. Чи є ядро постійною структурою в ядрі? Відповідь обґрунтуйте.

Розділ 7

БІОСИНТЕЗ БІЛКА

Білки є найважливішим (після нуклеїнових кислот) класом хімічних речовин, необхідних для життєдіяльності клітини. Недарма білки становлять понад половину сухої маси клітини. Вони виконують надзвичайно широкий спектр функцій, серед яких каталітична (білки виступають як ферменти-ензими), транспортна (найрізноманітніші системи молекулярного транспорту в мембранах), рецепція та розпізнання інших речовин (гормонів, антигенів, елементів міжклітинного матриксу) тощо. Цей спектр функцій забезпечують тисячі білкових молекул, які розрізняються як за первинною будовою (послідовністю амінокислот), так і за способом згортання білкової молекули. Крім того, більшість білків у клітині зазнають тих чи інших модифікацій. До них приєднуються олігосахариди, метильні, ацильні та інші функціональні групи. На можливість виконання білком його функції впливає і тривалість життя білкової молекули, що суворо контролюється з боку клітини як цілісної біологічної системи.

Синтезуються білки в цитозолі в результаті процесу матричного синтезу (трансляції), в якому роль матриці (шаблону, що містить інформацію про первинну будову білкової молекули) відіграє молекула матричної або інформаційної РНК (мРНК).

Трансляцією (від лат. *translatio* – переклад) називають синтез поліпептидних ланцюгів за матрицею мРНК, який здійснюють рибосоми. При цьому справді відбувається переклад з мови нуклеотидів, згідно з якою кожна амінокислота кодується послідовністю з трьох нуклеотидів (триплет, кодон), на мову амінокислотної послідовності, власне з якої й складається білок.

Амінокислоти, з яких буде побудовано білок, переносять до рибосом транспортні РНК (тРНК). Їхні невеликі молекули побудовані лише із 70–90 нуклеотидів (у тому числі й з такими невластивими іншим молекулам РНК азотистими основами, як, скажімо, дигідроуридин), ланцюг яких згортається у структуру на зразок листа конюшини (рис. 7.1).

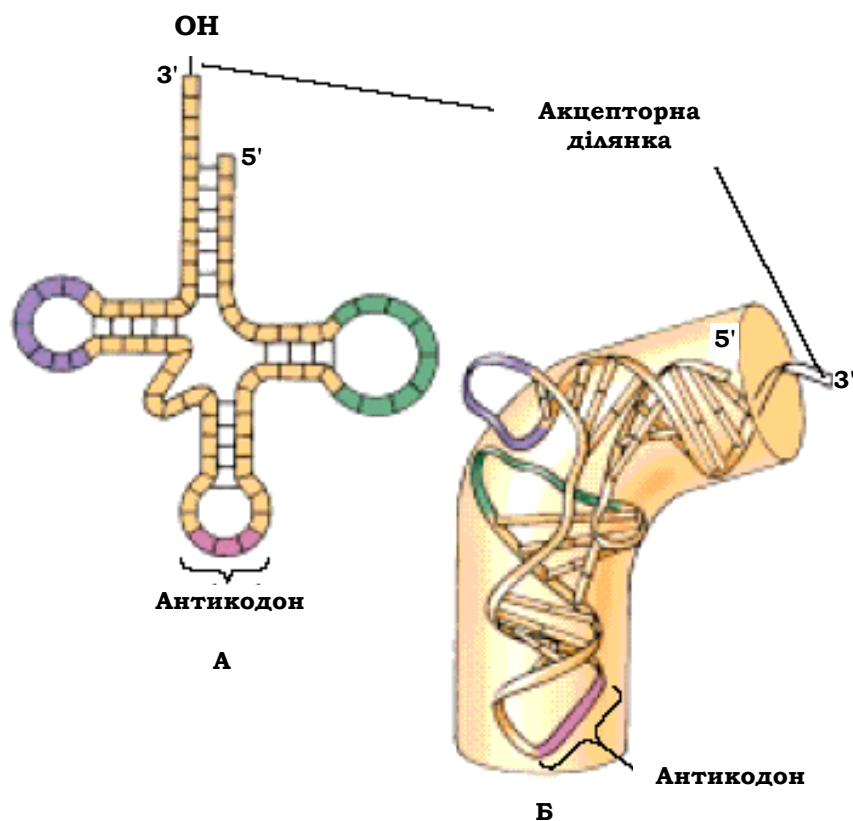


Рис. 7.1. Будова типової тРНК: А – механізм спарювання основ у відповідних ділянках молекули (структура "конюшиного листа");
Б – тривимірна конформація молекули
(за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

Для кожної з 20 амінокислот існує від однієї до декількох тРНК, які здатні приєднуватися до специфічного кодона на іРНК за допомогою комплементарної ділянки на одній зі своїх петель – антикодона, водночас тримаючи на 3'-кінці приєднану амінокислоту. Унаслідок цього амінокислоти вишиковуються в порядку, продиктованому послідовністю триплетів нуклеотидів на іРНК.

Приєднання амінокислоти до тРНК також активує амінокислоту, адже на її карбоксильному кінці виникає багатий енергією зв'язок, що дає їй можливість реагувати з аміногрупою сусідньої амінокислоти, тобто робить можливим утворення пептидного зв'язку.

Правильне з'єднання амінокислот з відповідними тРНК забезпечують специфічні ферменти – аміноацил-тРНК-синтетази. Ця реакція потребує енергії АТФ і наявності іонів магнію.

Наступні дії, які, власне, і становлять трансляцію, можна поділити на три етапи, це: **ініціація** (початок синтезу поліпептиду), **елонгація** (продовження синтезу) і **термінація** (зупинка синтезу й вивільнення готового поліпептидного ланцюга).

ІНІЦІАЦІЯ ТРАНСЛЯЦІЇ

Для **ініціації трансляції** потрібно, щоб мРНК своїм "кепом" на 5'-кінці приєдналась до малої субодиниці рибосоми, яка у свою чергу має з'єднатися з великою субодиницею. Для нормального перебігу цього процесу необхідна ціла низка білкових **факторів ініціації** (IF_1 , IF_2 , IF_3) а також наявність іонів магнію і ГТФ. Для початку білкового синтезу потрібно, щоб мала субодиниця рибосоми знайшла на РНК так званий **старт-кодон** (АУГ), що кодує амінокислоту метіонін. До нього має приєднатися ініціаторна тРНК, яка несе амінокислоту метіонін (в еукаріотів) або формілметіонін (у прокаріотичних організмів). Зайняти правильну позицію ініціаторній тРНК допомагає один із факторів ініціації (в еукаріотів eIF-2).

В утвореному комплексі активної рибосоми з мРНК існують дві ділянки зв'язування тРНК: аміноацильна (А-ділянка) і пептидильна (Р-ділянка). Саме до А-ділянки приєднується аміноацильована тРНК, що тільки-но підійшла до рибосоми. На Р-ділянці закріплено пептидил-тРНК, яка несе на собі синтезовану частину поліпептиду, продовження якого і є процесом **елонгації**.

ЕЛОНГАЦІЯ ТРАНСЛЯЦІЇ

Процес **елонгації** поділяють на три стадії:

- 1) кодонозалежне зв'язування аміноацил-тРНК з А-ділянкою;
- 2) **транспептидація**, яка полягає в утворенні пептидного зв'язку й переміщенні пептиду з тРНК, розташованій на Р-ділянці, на амінокислотну частину аміноацил-тРНК, яка міститься на А-ділянці. У результаті аміноацил-тРНК перетворюється на пептидил-тРНК;
- 3) **транслокація** пептидил-тРНК з А- на Р-ділянку.

Кодонозалежне зв'язування аміноацил-тРНК відбувається за участю ГТФ і забезпечується білками, які називаються факторами елонгації (наприклад, $EF-T_U$, $EF-T_S$). При цьому кодон на мРНК спарюється за принципом комплементарності з антикодоном на тРНК.

На другому етапі карбоксильний кінець поліпептидного ланцюга відокремлюється від молекули тРНК, яка міститься в Р-ділянці й утворює пептидний зв'язок з амінокислотою, приєднаною до молекули тРНК в А-ділянці. Цю реакцію каталізує фермент пептидилтрансфераза.

На третьому етапі новоутворена пептидил-тРНК переноситься до Р-ділянки рибосоми, тоді як сама рибосома пересувається вздовж молекули мРНК на три нуклеотиди. Цей етап також потребує затрат енергії й супроводжується гідролізом ГТФ. Транспортна РНК, яка відокремилася від поліпептиду під час другого етапу, вивільняється і приєднується до цитоплазматичного пулу тРНК. По завершенні третього етапу незайнята А-ділянка може прийняти нову аміноацил-тРНК. Таким чином, цикл може повторитися знову.

ТЕРМІНАЦІЯ ТРАНСЛЯЦІЇ

Завершення процесу синтезу, або **термінація** трансляції, відбувається тоді, коли рибосома досягає одного з трьох **термінуючих**, або **стоп-кодонів** (UAA, UAG, UGA). Особливі цитоплазматичні білки, які називаються **факторами вивільнення**, або **факторами термінації** (наприклад, у прокаріотів – RF_1 , RF_2 , RF_3 ; в еукаріотів – eRF), безпосередньо зв'язуються зі стоп-кодоном, що досяг А-ділянки рибосоми. Ці білки взаємодіють з рибосомою та викликають гідроліз зв'язку між тРНК і пептидом молекули пептидил-тРНК у Р-ділянці. Ці процеси також потребують енергії ГТФ. Після вивільнення новосинтезованого пептиду від рибосоми відокремлюються й фактори термінації. Потім від неї за допомогою спеціального фактора відщеплюється також деацильована тРНК. Вільна рибосома розпадається на дві субодиниці.

Синтез поліпептиду проходить досить швидко. Один цикл елонгації триває лише близько $1/20$ с, а синтез одного поліпептиду продовжується від 20 до 560 с. Проте навіть поки відбувається цей короткий процес, на одній молекулі мРНК запускається синтез кількох поліпептидів. У результаті утворюється **полісома** (полірибосома) – структура, яка складається з декількох рибосом, з'єднаних з однією молекулою мРНК. Середня відстань між рибосомами в полісомі становить близько 80 нуклеотидів.

ФОЛДИНГ

Фолдингом називається процес набуття синтезованим поліпептидним ланцюгом визначеної робочої конформації. У довгому поліпептидному ланцюзі можливе вільне обертання атомів навколо багатьох зв'язків, унаслідок чого остов молекули надзвичайно гнучкий. Тому білкова молекула потенційно може набувати величезної кількості просторово впорядкованих форм (конформацій). Однак більшість поліпептидних ланцюгів існують лише в одній конформації, яка врешті-решт визначається послідовністю амінокислот у поліпептиді. Це зумовлено тим, що бічні групи амінокислот взаємодіють одна з одною та з водою з утворенням слабких нековалентних зв'язків. При цьому амінокислоти з полярними бічними групами розташовуються на периферії білка, тоді як амінокислоти з гідрофобними властивостями займають положення в центрі білкової глобули (рис. 7.2).

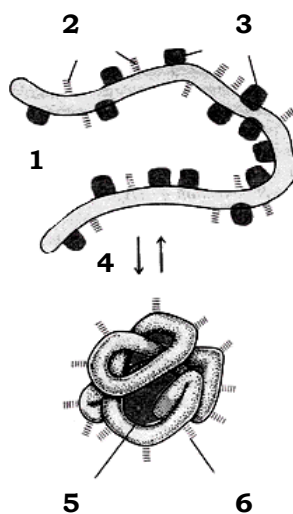


Рис. 7.2. Схема згортання білка у глобулу: полярні бічні групи амінокислот прагнуть розміститися на зовнішній поверхні білка, де вони можуть взаємодіяти з водою; неполярні розташовані усередині, де утворюють "заховане" від води гідрофобне "ядро" 1 – не згорнутий поліпептид; 2 – полярні бічні групи; 3 – неполярні бічні групи; 4 – згорнута конформація у водному середовищі; 5 – гідрофобна ділянка серцевини містить неполярні бічні групи; 6 – полярні бічні групи можуть утворювати водневі зв'язки (за Альбертс Б., Джонсон А., Левіс Дж. та ін., 2002)

Фолдинг білків, які синтезуються на вільних рибосомах, відбувається в цитозолі. Спочатку білок набуває вторинної структури, яка, нагадаємо, формується за рахунок водневих зв'язків між NH- і CO-групами різних амінокислотних залишків у складі поліпептидного ланцюга. Вторинна структура може бути представлена α -спіраллю або β -складчастою структурою. У випадку α -спіралі остов поліпептидного ланцюга закручується у спіраль, а радикали амінокислот повернуті назовні. Стабілізується α -спіраль водневими зв'язками між NH-групою одного амінокислотного залишку й CO-групою іншого такого залишку, відділеного від першого трьома амінокислотними залишками, тобто водневі зв'язки формуються між 1 і 4, 2 і 5, 3 і 6 і т. д. амінокислотними залишками. У випадку β -складчастої структури остов поліпептидного ланцюга має зигзагоподібну конфігурацію. Стабілізується ця структура також водневими зв'язками між NH- і CO-групами амінокислотних залишків. Далі формується третинна структура білка. Під останньою розуміють просторову укладку α -спіральних, β -складчастих і безструктурних ділянок поліпептидного ланцюга. Третинна структура білка формується за рахунок утворення різного роду зв'язків між радикалами амінокислотних залишків. Це можуть бути дисульфідні зв'язки між SH-групами залишків цистеїну, іонні та водневі – між полярними радикалами амінокислотних залишків, гідрофобні й вандерваальсові – між неполярними радикалами амінокислотних залишків. Якщо білок складається з декількох субодиниць, то вони після набуття правильної вторинної та третинної структури об'єднуються між собою і формують четвертинну структуру білка.

Набувати правильної вторинної, третинної та четвертинної структури самостійно можуть лише невеликі білки, а для фолдингу більших потрібні спеціальні білки: **шаперони** й ферменти **фолдази**. Фолдазою є, наприклад, пептидидисульфідізомераза в ендоплазматичній сітці. Цей фермент каталізує переміщення дисульфідних зв'язків у білках. Без пептидидисульфідізомерази дисульфідні зв'язки можуть утворитися не між тими залишками цистеїну, що потрібно. Так, фермент рибонуклеаза має вісім залишків цистеїну – у 26, 40, 58, 65, 72, 84, 95 і 110 положеннях. Правильна й найбільш енергетично вигідна третинна структура цього ферменту сформується лише у випадку, якщо дисульфідні зв'язки утворюються між залишками цистеїну у 26 і 84, 40 і 95, 58 і 110 та 65 і 72 положеннях. У всіх інших випадках (а це ще 104 комбінації!) цей білок набуде такої тре-

тинної структури, яка зробить його функціонально неактивним. Навіть якщо така неправильна третинна структура й буде менш енергетично вигідною, то білок все одно не зможе її змінити, оскільки для розриву дисульфідного зв'язку, який є ковалентним, потрібно багато енергії. Фолдаза пептидидисульфідізомераза лабілізує утворені дисульфідні зв'язки, роблячи їх доступними для самостійного розриву, і білок отримує можливість шляхом випадкового перебору знайти таку комбінацію дисульфідних зв'язків, яка відповідає найбільш енергетично вигідній просторовій структурі.

Шаперони відрізняються від фолдаз тим, що вони не каталізують ніяких реакцій, а дозволяють поліпептиду швидко перебрати велику кількість конформацій і зупинитися на найбільш енергетично вигідній. Шаперонову активність виявляють декілька груп білків, це, наприклад, білки теплового шоку в цитозолі та білок *BiP* у цистернах ендоплазматичної сітки.

Підкреслимо, що шаперони виконують декілька функцій. По-перше, вони запобігають утворенню неправильних взаємодій між новосинтезованими поліпептидними ланцюгами або частинами одного ланцюга. По-друге, якщо такі неправильні слабкі зв'язки все ж утворились, то шаперони лабілізують ці зв'язки. По-третє, вони контролюють рефолдинг білків. **Рефолдингом**, або **ренатурацією** білка, називається процес відновлення правильної вторинної, третинної і четвертинної структури білка, яка була порушена під час дії тих чи інших денатуруючих агентів (підвищеної температури, опромінення, певних хімічних сполук).

Шаперони забезпечують і власне згортання. При цьому іноді трапляються й помилки. Неправильно згорнутий шаперон стає **пріоном** – білком, який забезпечує невірне згортання інших білків. Оскільки невірно згорнуті білки стають менш уразливими до дії внутрішньоклітинних протеаз, пріони поступово накопичуються в організмі, що врешті-решт приводить до важких захворювань (куру, скреїпі, "коров'ячий сказ" та ін.).

При обробці певними агентами та дії деяких фізичних впливів (скажімо, підвищення температури) білок може втратити визначену конформацію, розгорнутися (денатурація). По закінченні дії денатуруючого агента білок може відновити вихідну конформацію як самостійно, так і за допомогою шаперонів, білків теплового шоку.

ПОСТТРАНСЛЯЦІЙНІ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКА

Більшість білкових молекул у клітині перебувають у модифікованому стані. На сьогодні описано понад 100 ковалентних модифікацій, яких зазнають білки в цитозолі. Це найрізноманітніші форми метилювання, ацетилювання, аденілювання, уридинування, приєднання коферментів тощо. Ці модифікації носять, як правило, оборотний характер, що робить їх надзвичайно цінними для регуляції метаболічних процесів у клітині. Одні посттрансляційні модифікації регулюють функціональну активність білків (наприклад, фосфорилювання і дефосфорилювання), інші – необхідні для набуття ферментом функціональної активності (наприклад, приєднання коферментів). Є посттрансляційні модифікації, потрібні для доставки білків за місцем призначення. Прикладом останньої може бути приєднання до білка жирної кислоти. Ця кислота в подальшому вбудовується у ліпідний бішар мембрани з цитозольного боку і в такий спосіб приєднує білок до мембрани.

Але найпоширенішим типом ковалентних модифікацій білків у цитозолі є *фосфорилювання* ОН-груп бічних ланцюгів серину, треоніну і тирозину в білку. За існуючими оцінками, у тваринних клітинах цим способом модифікується близько 10 % білків цитозолу. Зрідка в цитозолі зустрічається і *глікозилювання*. У незначній кількості цитоплазматичних білків до бічної ОН-групи серину або треоніну приєднується N-ацетилглюкозамін (рис. 7.3).

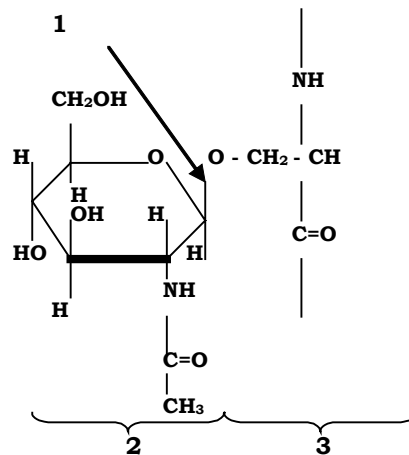


Рис. 7.3. Єдина відома форма глікозилювання, що відбувається в цитозолі клітин ссавців – приєднання N-ацетилглюкозаміну до залишків серину чи треоніну в білку:
1 – O-глікозидний зв'язок; 2 – N-ацетилглюкозамін;
3 – залишок серину

ТЕРМІН ЖИТТЯ БІЛКОВОЇ МОЛЕКУЛИ

Кожна молекула білка існує в клітині певний час, після чого вона піддається протеолізу, тобто розщеплюється на амінокислоти. Цей механізм захищає клітину від старих білкових молекул, які за час свого довгого життя можуть зазнавати помилкових модифікацій, що змінюють їхню активність. Також це є засобом більш тонкої регуляції у відповідь на швидку зміну умов навколишнього середовища, що робить необхідним постійну зміну складу білкового пулу в клітині. Крім того, процеси протеолізу мають захистити клітину від мутантних, помилково синтезованих білків і білків, які не потрапили вчасно в компартмент, де вони функціонують у нормі (наприклад, в ендоплазматичну сітку).

Існують декілька механізмів знищення старих білків. Для одного з них має значення перша амінокислота в білковій послідовності. Так, амінокислоти Met, Ser, Thr, Ala, Val, Cys, Gly і Pro, які займають перше положення (на N-кінці поліпептиду), стабілізують його і захищають від негайної протеолітичної атаки. Решта амінокислот викликають швидкий протеоліз білка. "Дестабілізуючі" амінокислоти практично ніколи не займають перше положення в білках цитозолу, проте часто зустрічаються на N-кінці білків, що функціонують в інших компартментах (наприклад, в ендоплазматичній сітці). Унаслідок цього поліпептид, який помилково не був відправлений до ЕПС, не буде функціонувати в цитозолі, а розпадеться через невеликий проміжок часу.

Усі білки одразу після синтезу несуть на N-кінці стабілізуючу амінокислоту *метіонін*, який майже зразу видаляється специфічним ферментом. Замість нього іншим ферментом до N-кінця білка може бути приєднана "дестабілізуюча" амінокислота. У цьому разі також буде утворений білок з малим терміном існування.

В еукаріотів має місце **убікітинозалежний протеоліз**. При такому протеолізі з білком, що підлягає руйнуванню, зв'язується велика кількість копій невеликого білка **убікітину (убіквітину)**. При цьому убікітин приєднується до тих білків, що на N-кінці несуть "дестабілізуючу" амінокислоту. До першої молекули убікітину згодом приєднується друга, третя і так далі, поки не утворюється великий розгалужений ланцюг. Цей ланцюг розпізнається убікітинозалежною протеазою, яка розщеплює білок і вивільняє окремі молекули убікітину.

Убікітин у першу чергу приєднується до денатурованих, аномально згорнутих білків, а також тих, що містять окиснені чи інші аномальні амінокислоти, навіть якщо на N-кінці у них є "стабілізуюча" амінокислота. Протеоліз денатурованих білків починається з розпізнавання гідрофобних амінокислот, які в нормі мають розташовуватися всередині гло-

були, тоді як у неправильно згорнутому поліпептиді вони можуть опинитися на поверхні глобули. Після цього від пошкодженої білкової молекули відщеплюється N-кінцевий фрагмент для того, щоб білок починався саме з "дестабілізуючої" амінокислоти. Далі поліпептид руйнується завдяки убікітинозалежному механізму, як було описано вище.

Під час синтезу поліпептиду на рибосомі він захищений від протеолізу апаратом трансляції. Також захист від протеолізу забезпечує ацетилювання N-кінцевої амінокислоти. У такий спосіб захищені, наприклад, білки-гістони, що, як правило, містяться в ядрі клітини, однак під час її поділу потрапляють до цитозолю. Кожен із гістонів несе на собі одну молекулу убікітину, проте не зазнає передчасного протеолізу.

Запитання й завдання для самоперевірки

1. Як відбувається ініціація біосинтезу білка?
2. Що відбувається на стадії елонгації в процесі біосинтезу білка?
3. Як відбувається термінація біосинтезу білка?
4. Які типи РНК ви знаєте та які функції вони виконують?
5. Що таке фолдинг білка?
6. Які посттрансляційні модифікації білків вам відомі?
7. Яка функція убікітину?
8. Що необхідно для ініціації біосинтезу білка?
9. Що потрібно для елонгації біосинтезу білка?
10. Що необхідно для термінації біосинтезу білка?
11. Яка функція шаперонів?
12. Що таке пріони?
13. Як визначається термін життя білкової молекули?

Розділ 8

ВАКУОЛЯРНА СИСТЕМА

Вакуолярною системою називають систему одномоембранних органел, які виконують загальну функцію синтезу, модифікації, сортування та виведення з клітини біополімерів (як правило, глікопротеїдів), а також функцію синтезу складових мембран цієї системи, плазмолеми та інших клітинних мембран.

До вакуолярної системи належать гладенька й гранулярна ендоплазматична сітка, апарат Гольджі, різні типи лізосом, екзоцитозних пухирців, секреторних гранул тощо.

8.1. Ендоплазматична сітка

Ендоплазматична сітка (ЕПС, ендоплазматичний ретикулум, ЕР) є типовою органелою всіх еукаріотичних організмів. Ця органела має звивисту мембрану, що може становити більше половини всіх клітинних мембран. При цьому вона утворює безперервну поверхню, що оточує єдиний внутрішній простір органели. Порожнина ЕПС може займати до 10 % загального об'єму клітини. ЕПС – це набір витягнутих і сплосчених цистерн, що оточують ядро й зливаються з його зовнішньою поверхнею.

Ендоплазматична сітка поділяється на два субкомпартменти – дві функціонально та морфологічно відмінні частини, які іноді розглядають як дві окремі органели. Це гладенька, або агранулярна, ЕПС (глЕПС, або аЕПС) і гранулярна, або шорстка, ЕПС (грЕПС, або шЕПС), що містить на своїй поверхні рибосоми (рис. 8.1). Хоча цистерни гладенької та гранулярної сітки безпосередньо сполучаються одна з одною, мембранні білки, які забезпечують функціональні особливості обох видів ЕПС, утримуються в межах субкомпартментів.

Крім того, виділяють ще проміжний ретикулум, який за своїми властивостями подібний до гранулярного, але не містить на своїй поверхні рибосом. Саме від нього відокремлюються мембранні мікропухирці, котрі переносять мембранний і глікопротеїдний матеріал до апарату Гольджі.

ГЛАДЕНЬКА ЕНДОПЛАЗМАТИЧНА СІТКА

Цистерни гЛЕПС дрібніші, вони не утворюють широких сплюснених структур. гЛЕПС нагадує ажурну сіточку, сплетену з тендітних трубочок, які перебувають у стані постійного руху, зміни (рис. 8.1). Гладенька ендоплазматична сітка не несе на своїй поверхні зв'язаних рибосом і білків, здатних забезпечувати таке зв'язування. Основними функціями гЛЕПС є синтез ліпідів і олігосахаридів, участь у процесах детоксикації, депонування іонів кальцію.

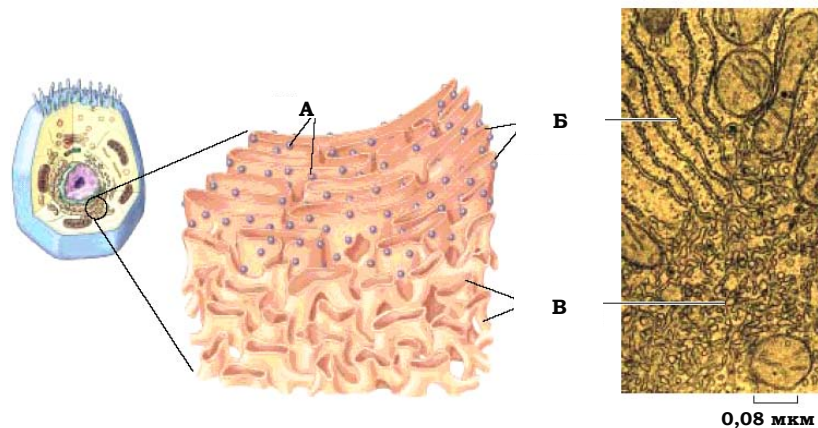


Рис. 8.1. Ендоплазматична сітка. А – рибосоми на мембранах гранулярної ендоплазматичної сітки; Б – гранулярна ендоплазматична сітка; В – гладенька ендоплазматична сітка (за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

У мембрані гЛЕПС утворюються майже всі ліпіди, необхідні для побудови мембран клітини, включаючи фосфоліпіди й холестерол. Основним фосфоліпідом, який синтезується на гЛЕПС, є фосфатидилхолін.

Фосфатидилхолін утворюється з двох жирних кислот – гліцерофосфату й холіну в три етапи на цитозольному боці мембрани (Р-поверхні). На першому етапі фермент ацилтрансфераза додає до гліцерофосфату дві жирні кислоти, у результаті утворюється фосфатидилова кислота, яка занурюється залишками жирних кислот у біліпідний шар. Унаслідок цього відбувається збільшення розмірів бішару. На наступних етапах формується полярна "голова" ліпиду. Подібним чином утворюються й інші фосфоліпіди.

Деякі ліпідні молекули потребують особливих перетворень, що не відбуваються у гЛЕПС, проте здійснюються на мітохондріальних мембранах. Так, фосфатидилетаноламін може утворитися з фосфатидилсерину шляхом декарбоксилювання полярної головки лише там. Також на мем-

бранах мітохондрій проходять процеси модифікації стероїдів. Мітохондрії (так само як пероксисоми) не пов'язані з ЕПС системами мембранного транспорту, а тому не можуть отримати ліпіди з мікропухирцями. Ліпіди їм доставляють специфічні білки-переносники, які здатні екстрагувати ліпід із бішару однієї органели, перенести його до іншої й вивільнити його там (рис. 8.2). Розчинні білки-переносники фосфоліпідів можуть перерозподіляти фосфоліпіди між мембранними органелами. Перенесення фосфатидилхоліну з ЕПС до мітохондрій загалом може відбуватись спонтанно, оскільки його концентрація в мембрані ЕПС (де він синтезується) висока, а в зовнішній мітохондріальній мембрані – низька. Завдяки подібній системі кооперації органел мітохондрія отримує всі необхідні їй ліпіди, а органели вакуолярної системи – фосфатидилетаноламін.

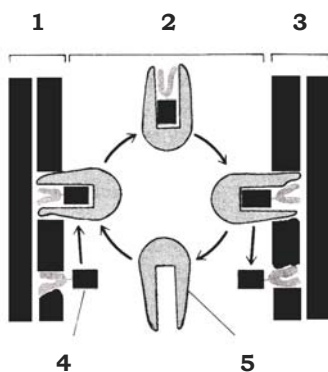


Рис. 8.2. Схема транспорту мітохондріальних ліпідів:
1 – мембрана ЕПС; 2 – цитозоль; 3 – зовнішня мембрана мітохондрії;
4 – головна група фосфатидилхоліну; 5 – білок, що обмінює фосфоліпіди
(за Альбертс Б., Джонсон А., Левіс Дж. та ін., 2002)

Ліпіди, як уже зазначалося, формуються на цитоплазматичному боці мембрани ЕПС. Перенесення новосинтезованих молекул ліпідів на внутрішній бік мембрани ЕПС має відбуватись завдяки процесу, відомому як "фліп-флоп"-перехід. Цей процес час від часу відбувається в мембрані спонтанно, проте частота подібного спонтанного переходу дуже низька. У мембрані гЛЕПС цей процес здійснюється зі швидкістю в 100000 разів більшою, ніж можна очікувати при спонтанному його перебігу.

Імовірно, у гЛЕПС є специфічний транслокатор фосфоліпідів ("ліпаза"), що переносить холіновмісні фосфоліпіди (але не етаноламіно-, серино- чи інозитоловмісні) з однієї половини бішару в іншу. Саме цей транслокатор відповідає за асиметричне розташування фосфоліпідів у бішарі. Крім того, у гЛЕПС синтезується церамід – попередник сфінгомієліну та глікосфінголіпідів, які утворюються з нього вже в апараті Гольджі.

глЕПС безпосередньо бере участь у метаболізмі вуглеводів. Так, глікоген відкладається в ділянках, вільних від цистерн грЕПС, проте збагачених каналцями глЕПС. Іншою функцією глЕПС є синтез олігосахаридів – попередників бічних глікозильних груп глікопротеїдів. Цей процес відбувається за участю великого гідрофобного ліпиду – доліхолу, який спочатку приєднує залишки N-ацетилглюкозаміну й манози на Р-поверхні мембрани ЕПС, а потім переходить на Е-поверхню (рис. 8.3).

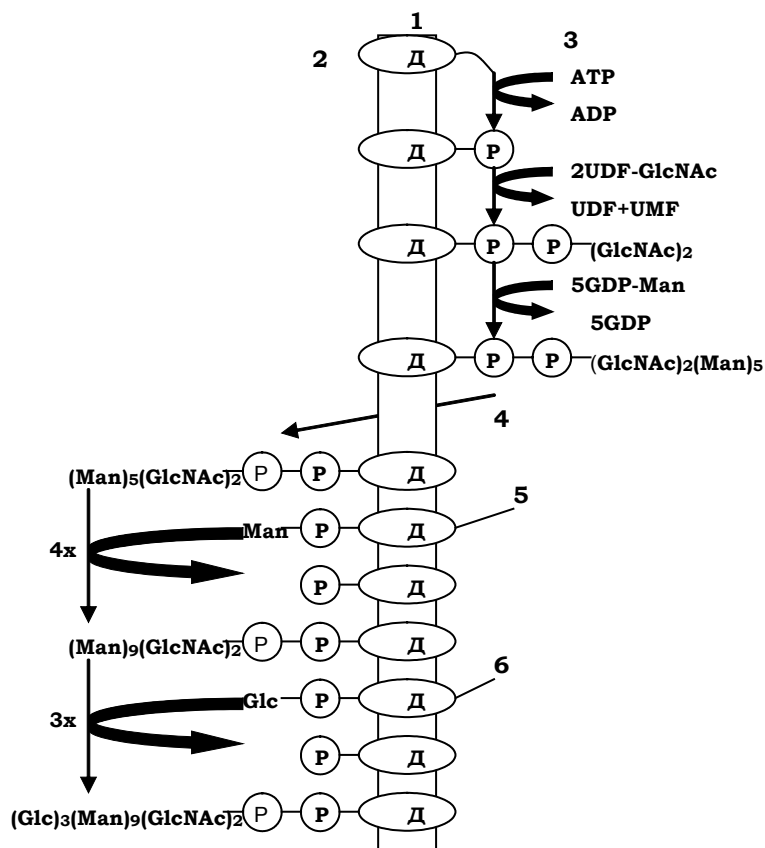


Рис. 8.3. Синтез ліпідзв'язаного олігосахариду, що переноситься до залишків аспарагіну на внутрішньому боці мембрани ЕС:
 GlcNAc – N-ацетилглюкозамін, Man – маноза, Glc – глюкоза, ATP – АТФ, ADP – АДФ, GDP – ГТФ, UDP – УДФ, UMP – УМФ, Д – доліхол, Р – фосфат, 1 – ліпідний бішар мембрани ЕПС, 2 – просвіт ЕПС, 3 – цитозоль, 4 – "перескакування в мембрані", 5 – донор манози, що складається з фосфату доліхолу та ГТФ-манози, 6 – донор глюкози, який складається з фосфату доліхолу та УДФ-глюкози

Доліхол є досить гідрофобною молекулою, тому "фліп-флоп"-перехід здійснюється в цьому разі досить просто. Уже в середині цистерни ЕПС відбувається добудова олігосахариду залишками манози та глюкози.

Гладенька ЕПС також бере участь у процесах детоксикації (разом із пероксисомами та мітохондріями). Одним із ферментів гЛЕПС, що каталізує реакції детоксикації (при барбітуратних отруєннях, прийомі деяких фармакологічних препаратів тощо) є цитохром р450. Цей білок використовує високоенергетичні електрони, отримані від NADPH для приєднання гідроксильних груп до шкідливих водонерозчинних вуглеводів, які потрапляють до бішару. Потім до цих гідроксильних груп додаються залишки сульфатів чи глюкуронової кислоти, у результаті чого токсична молекула стає водорозчинною й може залишити клітину і згодом виділитися із сечею. У випадку гострої детоксикації об'єм гЛЕПС може збільшуватися в декілька разів, по закінченні ж цих процесів зайва кількість гЛЕПС знищується за допомогою аутофагосом.

Ще однією функцією гЛЕПС є депонування іонів кальцію. Особливого розвитку ця функція набуває у м'язових клітинах, де гЛЕПС перетворюється на саркоплазматичну сітку (чи ретикулум). Основна функція цього спеціалізованого варіанта гЛЕПС – захоплення з цитозоллю, депонування і швидке вивільнення Ca^{2+} під час м'язового скорочення. Слід зауважити, що великі обсяги кальцію депонуються і в мітохондрії, однак лише гЛЕПС може швидко звільняти і так само швидко захоплювати з цитозоллю великі об'єми кальцію. Ці функції забезпечують селективні кальцієві канали та Ca^{2+} -АТФази відповідно.

ГРАНУЛЯРНА ЕНДОПЛАЗМАТИЧНА СІТКА

ГрЕПС є другою складовою частиною ЕПС. Її цистерни, як правило, містять на своїй поверхні рибосоми, що активно синтезують білки, які під час трансляції надходять до порожнини цистерн ендоплазматичної сітки (рис. 8.1). Цистерни грЕПС, широкі й пласкі, лежать правильними стопками, при цьому відстань між окремими цистернами дещо більша, ніж товщина цистерн. У деяких випадках, коли на грЕПС іде інтенсивний білковий синтез, цистерни можуть розширюватися й навіть займати більшу частину цитоплазми клітини.

Гранулярна ЕПС може бути представлена в клітинах або у вигляді окремих розрізнених цистерн, або ж їхніми локальними скупченнями (**ергастоплазма**). Перший тип гранулярної ЕПС характерний для недиференційованих клітин або клітин з низькою метаболічною активністю. Ергастоплазма характерна для клітин, які активно синтезують

секреторні білки. Так, у клітинах печінки гранулярна ЕПС зібрана в окремі зони (тільця Берга), так само як у деяких нервових клітинах (тигроїд). У клітинах підшлункової залози ергастоплазма у вигляді щільно упакованих мембранних цистерн займає базальну й навколо-ядерну ділянки клітини.

Головною функцією грЕПС є участь у синтезі білків, їхньому згортанні та глікозилюванні. На відміну від вільних рибосом цитозолі, які синтезують так звані "білки хатнього господарства", тобто білки для власних потреб клітини, рибосоми на грЕПС синтезують експортні білки, білки лізосом та інтегральні білки мембран (табл. 8.1).

Таблиця 8.1. Місця синтезу деяких груп білків

Група білків	Місце синтезу
Білки "хатнього господарства", у тому числі ферменти, гістони, негістонові білки, складові цитоскелета тощо	Вільні рибосоми в цитозолі
Мітохондріальні білки	Вільні рибосоми в цитозолі та власні рибосоми мітохондрій
Білки пероксисом	Вільні рибосоми в цитозолі
Заякорені й поверхневі білки Р-поверхні органел вакуолярної системи та плазмолемі	" – "
Заякорені й поверхневі білки Е-поверхні органел вакуолярної системи та плазмолемі	Рибосоми на грЕПС
Інтегральні білки органел вакуолярної системи та плазмолемі	" – "
Експортні білки й глікопротеїни, у тому числі гормони, антитіла, складові позаклітинної речовини тощо	" – "

Усі білки, що повинні синтезуватись на мембранах грЕПС, починають свій синтез на вільній рибосомі в цитозолі, проте досить швидко цей процес припиняється, і рибосома разом з іРНК і новосинтезованим олігопептидом переноситься до цистерни грЕПС, де й продовжує свій синтез. Причиною цього є наявність на початку поліпептиду, який має синтезуватись на зв'язаних із грЕПС рибосомах так званої **сигнальної послідовності**, або **N-кінцевого лідерного пептиду**, який складається з гідрофобних амінокислот. Цей сигнальний пептид розпізнається рибонуклеопротеїдною часткою – **СРЧ (частка, що розпізнає сигнал)**, або **SRP (signal-recognition particle)**. СРЧ є складним комплексом із шести поліпептидних ланцюгів і молекули 7SL-РНК (рис. 8.4).

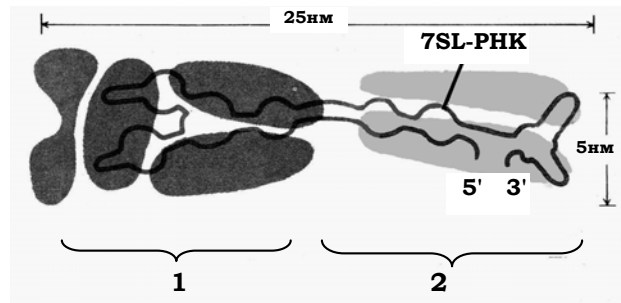


Рис. 8.4. Спрощена схема частки, що розпізнає сигнал:
1 – домен, що розпізнає сигнальний пептид; 2 – домен,
який може зв'язуватися з А-ділянкою рибосоми
(за Альбертс Б., Джонсон А., Левіс Дж. та ін., 2002)

При цьому стає можливим продовження трансляції. N-сигнальна послідовність захоплюється **транслоконом** – великим білковим комплексом – і переноситься через мембрану, утворюючи структуру на зразок петлі. N-кінець білкової молекули залишається з боку Р-поверхні мембрани.

Однією частиною СРЧ зв'язується з N-сигнальною послідовністю, а іншою – з рибосомою поблизу А-ділянки. При цьому блокується надходження до А-ділянки нової аміноацил-тРНК і синтез білка тимчасово припиняється.

Синтез білка відновлюється лише після зв'язування СРЧ з інтегральним білковим рецептором, розташованим у мембрані цистерни грЕПС. Зв'язуючись з рецептором, СРЧ водночас зв'язує з грЕПС і рибосому.

Під час синтезу поліпептид (як правило, побудований з гідрофільних амінокислот) переноситься через ліпідний бішар і опиняється в просвіті грЕПС. Тепер лише N-сигнальна послідовність підтримує його зв'язок з мембраною. Якщо ця послідовність відрізається, то отриманий водорозчинний білок вільно пересувається всередині цистерни ЕПС і згодом буде виведений поза межі клітини. Тобто це є класичний експортний білок (рис. 8.5, А).

Якщо при перенесенні поліпептиду крізь мембрану зустрінеється послідовність з гідрофобних амінокислот (**стоп-послідовність**) перенесення пептиду крізь мембрану буде зупинено. Після відрізання N-сигнальної послідовності утвориться пептид, який міститиме один домен у порожнині цистерни грЕПС, другий – у порожнині мембрани (стоп-послідовність) і третій – обернений до цитозолу (рис. 8.5, Б). Крім цих випадків можливе приєднання частини білка до "якоря" з жирної кислоти або глікозилфосфатидилінозиту (рис. 8.6).

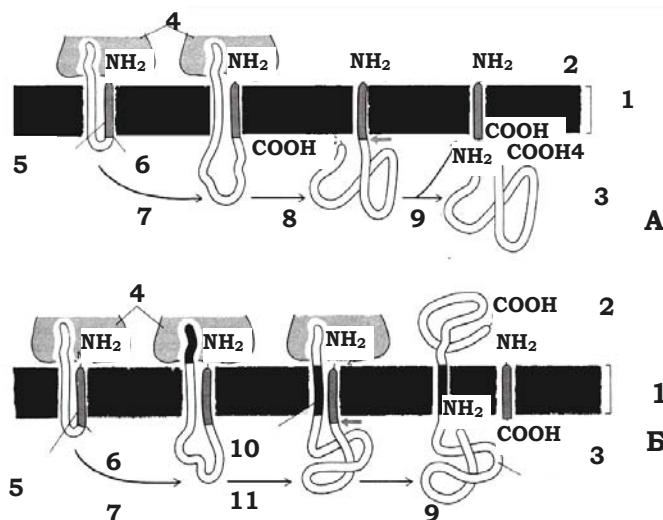


Рис. 8.5. Два випадки перенесення білка через мембрану грЕПС:
 1 – ліпідний бішар, 2 – цитозоль, 3 – просвіт ЕПС, 4 – рибосома,
 5 – специфічно зв'язаний сигнальний пептид (старт-пептид),
 6 – сайт розщеплення, 7 – перенесення, 8 – перенесення завершено,
 9 – відщеплення старт-пептиду, 10 – стоп-пептид, 11 – перенесення зупинено
 (за Альбертс Б., Джонсон А., Левіс Дж. та ін., 2002)

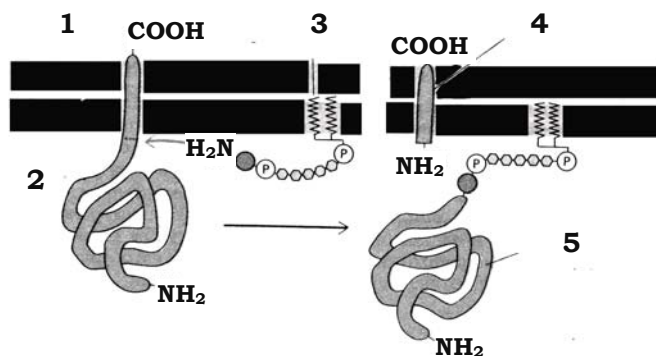


Рис. 8.6. Утворення білка, зв'язаного з мембраною за допомогою "якоря" з фосфатидилінозиту. По завершенні синтезу білка, фермент у грЕПС відрізає білок від його мембранної С-кінцевої частини, одночасно приєднуючи його до глікозилфосфатидилінозиту. 1 – цитозоль; 2 – порожнина ЕПС; 3 – глікозилфосфатидилінозитол; 4 – відщеплений С-кінцевий пептид; 5 – білок, ковалентно приєднаний до ліпідного "якоря" у мембрані (за Альбертс Б., Джонсон А., Левіс Дж. та ін., 2002)

Якщо присутній лише лідерний пептид, що індукує початок перенесення, а стоп-пептид відсутній, поліпептид переноситься крізь мембрану повністю, а після відрізання лідерного пептиду в просвіт грЕПС вивільнюється зрілий розчинний білок (рис. 8.5, А). Якщо ж є і лідерний (стартовий) пептид, і стоп-пептид, який зупиняє перенесення поліпептидного ланцюга крізь мембрану, то після закінчення синтезу й відрізання лідерного пептиду утворюється інтегральний білок (рис. 8.5, Б), що пронизує мембрану один раз.

Окремо слід обговорити механізм утворення білків, які декілька разів пронизують мембрани. У цьому разі пептид містить декілька стартових і стопових гідрофобних послідовностей, які відповідно починають або призупиняють перенесення білкової молекули через мембрану грЕПС. Знаючи послідовність амінокислот у білку, а отже, і положення цих гідрофобних послідовностей, можна в першому наближенні передбачити розташування білкових доменів (табл. 8.2).

Таблиця 8.2. Орієнтовне розташування доменів у трансмембранному білку, що кілька разів пронизує мембрану

№ домену	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Гідрофобний (–) або гідрофільний (+)	+	–	+	–	+	–	+	–	+	–	+
Розташування	Р	І	Е	І	Р	І	Е	І	Р	І	Е
Примітки	Н	ЛП	СР	стоп		старт		стоп		старт	С

Примітки: "+" – гідрофільний; "–" – гідрофобний; Р – розміщений на цитоплазматичному боці; Е – розміщений у просвіті цистерни; І – розміщений у середині бішару; Н – N-кінцевий домен; ЛП – містить лідерну (N-сигнальну) послідовність; СР – може містити сайт розрізання; стоп – містить сигнал закінчення перенесення поліпептидного ланцюга через мембрану грЕПС; старт – містить сигнал початку перенесення поліпептидного ланцюга через мембрану грЕПС; С – С-кінцевий домен.

Після перенесення білка через мембрану грЕПС він має згорнутися. Під час фолдингу білки в ЕПС стикаються з проблемою, яка практично відсутня в цитозолі: простір грЕПС переповнений незгорнутими білками. У правильно згорнутому білку гідрофобні послідовності сховано всередині білкової глобули, і новоутворений у цитозолі білок, який набув відповідної конформації, не має шансів "зацепитися" своїми гідрофобними ділянками за функціонально активний білок цитозолу, яких у цьому компартменті більшість.

У грЕПС ситуація інша: більшість білків у порожнині її цистерн тимчасові, вони з часом надходять до апарату Гольджі. Тому у відносно невеликому об'ємі цистерни сконцентровано багато незгорнутих білків, які легко зчепляються своїми гідрофобними послідовностями, утворюючи страшенне сплетення, розібратися в якому досить важко.

Згортання білків, що потрапили до грЕПС допомагає **зв'язувальний білок** (BiP), який має шаперонну активність. Він зв'язується із зовнішніми гідрофобними ділянками неправильно згорнутих білків і запобігає їхньому переходу в інші компартменти, аж поки вони не згорнуться правильно.

Білки в цистерні грЕПС зустрічаються ще з однією проблемою, яка не властива цитоплазматичним білкам. Це – формування дисульфідних містків. Залишки амінокислоти цистеїну в цитозолі підтримуються у відновленій (–SH) формі завдяки наявності відновлювальних агентів: трипептиду глутатіону та невеликого білка тіоредоксину. У грЕПС цих агентів немає і між різними залишками цистеїну утворюються дисульфідні (–S–S–) містки. Оскільки в цистерні ЕПС одночасно згортається багато білків, цей процес часто проходить з помилками.

Виправляти такі помилки допомагає фермент дисульфідізомераза. Цей білок прикріплений до внутрішньої поверхні мембрани ЕПС. За однією з моделей він розрізає дисульфідні містки неправильно згорнутих білків, даючи їм можливість за невеликий відрізок часу перебрати багато варіантів конформації, доки не буде досягнуто найбільш енергетично вигідної. Це буде означати, що білок згорнуто вірно.

Після того, як новоутворений білок згорнувся правильно, він зазнає посттрансляційної модифікації. На відміну від цитозолу, де найчастішою модифікацією є фосфорилування залишків серину або треоніну, у порожнині грЕПС більшість білків зазнають глікозилювання. При цьому олігосахарид, що містить у своєму складі залишки 14 моносахаридів (два N-ацетилглюкозаміну, дев'ять манози та три глюкози) відщеплюється від доліхолу, на якому його було синтезовано, і приєднується до –NH₂ бічної групи амінокислоти аспарагіну (рис. 8.7). Тому таке глікозилювання називається N-глікозилюванням. Сигналом приєднання олігосахариду є послідовність амінокислот Asn–X–Ser або Asn–X–Thr (де X – будь-яка амінокислота, крім проліну). Цікаво, що подібних послідовностей менше саме в білках ЕПС, а в цитоплазматичних білках їх порівняно багато. Імовірно, зменшення у білках ЕПС кількості цих послідовностей було пов'язано зі складністю згортання білків, що мали багато бічних N-глікозильних груп.

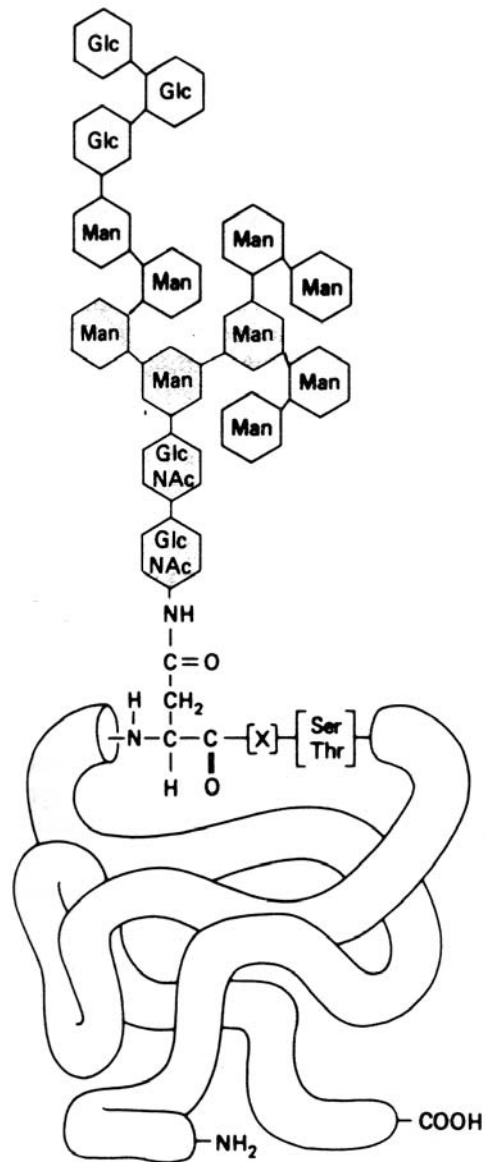


Рис. 8.7. Структура зв'язаного з аспарагіном олігосахариду, що додається до більшості білків на внутрішньому боці мембрани грЕПС.

GlcNAc – N-ацетилглюкозамін; Man – маноза, Glc – глюкоза.

Виділено пунктиром моносахариди, що складають стабільний "кор" олігосахариду. Інші моносахариди є замінними

(за Альбертс Б., Джонсон А., Левіс Дж. та ін., 2002)

Усі білки й глікопротеїди, які повинні залишитися в порожнині чи в складі мембран ЕПС, мають невелику амінокислотну послідовність, що отримала назву "**сигнал утримання**". Решта білків і олігосахаридів мають бути переправлені до апарату Гольджі, де вони зазнають нових модифікацій.

Процес переправлення мембранних везикул до апарату Гольджі здійснює *проміжний ретикулум*, або *везикулярно-тубулярна група* – позбавлена рибосом ділянка грЕПС, яка утворює мембранні вирости й від якої час від часу відшнуровуються невеликі мікропухирці. Останні вкриті білковим шаром, побудованим комплексом COP II, що складається з кількох гетеродимерів, зв'язаних з мембраною за допомогою білка *Sar 1p*.

Від зони проміжного ретикулуму до апарату Гольджі тягнеться велика кількість мікротрубочок, котрі забезпечують потрапляння мікропухирців до апарату Гольджі.

Після втрати білкової облямівки пухирці зливаються один з одним і транспортуються до *цис*-компартменту апарату Гольджі, з мембранами якого вони мають злитися. За точність злиття відповідають **SNARE-білки**. **V-SNARE** – інтегральний білок облямованих пухирців. На *цис*-компартменті апарату Гольджі розташовані білки **T-SNARE** та **SNAP25**, з якими V-SNARE має взаємодіяти для успішного злиття обох мембран.

ЗМІНИ грЕПС ПРИ ПАТОЛОГІЇ

Найчастіше патологічні зміни ЕПС виражаються гіперплазією та атрофією. Зустрічаються також спрощення структури й дезагрегація (дисоціація) рибосом і полісом.

Гіперплазія грЕПС і рибосом – тобто збільшення кількості цистерн і рибосом – світлооптично визначається підвищенням базофілії цитоплазми і свідчить про підвищення інтенсивності білкового синтезу в клітині. При електронно-мікроскопічному дослідженні можна виявити підвищення синтезу та екскреції білка або на фоні посилення його синтезу, або гальмування виведення із клітини.

У клітинах, які інтенсивно секретують і екскретують білок, наприклад у активних фібробластах, спостерігається гіперплазія грЕПС, цистерни якої розширені й майже порожні. При цьому апарат Гольджі, що бере участь у виведенні із клітини синтезованого білка, добре розвинений. У клітинах, які інтенсивно секретують білок, але з порушенням його екскреції, у розширених гіперплазованих цистернах ЕПС, на яких розташована велика кількість рибосом і полісом, накопичується електронно-щільний матеріал, іноді відбувається його кристалізація. Апарат Гольджі в таких випадках недостатньо розвинений.

Атрофія грЕПС – зменшення її розмірів – світлооптично виявляється зниженням базofilії цитоплазми, а електронно-мікроскопічно – зменшенням розмірів каналців і загального об'єму сітки, кількості та розмірів рибосом. Це свідчить про зниження білковосинтетичної функції клітини (і, як результат, про зниження його секреції) і виявляється при білковому дефіциті під час голодування, при хворобах печінки, старінні.

Спрощення структури грЕПС сітки клітин свідчить про недостатність клітинного диференціювання й зустрічається найчастіше в клітинах злоякісних пухлин.

Дезагрегація (дисоціація) рибосом і полісом – виявляється в порушенні рибосомально-мембранних взаємовідносин, "неорганізований" асоціації рибосом у полісоми. Ця патологія є виразом спрощення будови ЕПС. Зустрічається в недиференційованих і пухлинних клітинах, а також у диференційованих при кисневому голодуванні й дефіциті білка в організмі.

ЕПС і система оксигеназ зі змішаною функцією. Деякі чужорідні речовини, які зазнають метаболічних перетворень в ЕПС, здатні взаємодіяти з макромолекулами клітини, що приводить до її пошкодження. Каталізаторами таких метаболічних процесів в ЕПС є група споріднених NADH- і O_2 -залежних ферментів. Це – монооксигенази (гідроксилази) або оксигенази зі змішаною функцією (ОЗФ). Оксигенази – гемовмісні ферменти класу оксиредуктаз, що каталізують процеси вільного окиснення субстрату шляхом приєднання двох атомів кисню. Монооксигенази приєднують один атом кисню до субстрату, другий використовують для окиснення НАДФ·Н₂. Кисень включається до субстрату безпосередньо. Функція оксигеназ – пластична, її субстратами є холестерин, стероїди, ненасичені жирні кислоти.

Головною оксигеназою цієї системи є цитохром-Р-450. Її знайдено в ЕПС клітин багатьох органів (печінка, легені, кишки, кора надниркових залоз, шкіра). Ця система може, крім гідроксилювання стероїдів, утилізувати деякі ліпофільні ендогенні (жирні кислоти) та екзогенні (лікарські препарати, органічні розчинники, карциногени) речовини. Метаболізм сторонніх ліпофільних речовин потребує складної взаємодії ряду ферментативних процесів, в яких система ОЗФ – цитохром Р-450 посідає центральне місце. Такий метаболізм не завжди викликає інактивацію метаболічних речовин. Можливим є утворення реакційноздатних оксигенованих продуктів, які взаємодіють з нуклеїновими кислотами й білками клітини, що викликає їхнє пошкодження. Основний механізм такого пошкодження – це генерація супероксидних радикалів O_2 і пероксиду водню, що індукують переокиснення ліпідів.

Патологія рибосом, пов'язаних з ЕПС. При патології рибосоми зазнають суттєвих морфологічних змін, набуваючи вигляду добре окреслених геометричних фігур. Так, у пухлинних клітинах лімфони Беркіта вони мають вигляд спіралі. Аналогічні зміни спостерігаються в клітинах і при гіпотермії, кисневому голодуванні та дефіциті білка в організмі.

ЗМІНИ гЛЕПС ПРИ ПАТОЛОГІЇ

Серед найпоширеніших патологічних змін органели визначають гіперплазію та атрофію.

Гіперплазія мембран гЛЕПС проявляється збільшенням і розширенням її каналців, при цьому спостерігається, як правило, посилення синтетичної активності. Цей процес часто супроводжується порушенням внутрішньоклітинного транспорту, у розширених каналцях ЕПС накопичуються продукти синтезу, апарат Гольджі при цьому редукований. Показано, що в разі дефіциту певних ферментів (при ферментопатіях) уповільнюється внутрішньоклітинний транспорт, що супроводжується накопиченням у розширених цистернах ЕПС води, спричинюючи гідрофічну дистрофію або жирову дистрофію ліпідів і ліпопротеїдів.

Біохімічно показано, що в каналцях гЛЕПС при отруєнні збільшується кількість ензимів, які відповідають за детоксикацію. Подібні зміни є неспецифічними й спостерігаються за дії афлотоксину, тетрахлористого вуглецю, ДДТ, диметилнітрозаміну, фосфору, прогестерону, при вірусних інфекціях або пухлинах (гепатома).

Атрофія, а потім і редукція гЛЕПС виникає при гострому або хронічному пошкодженні клітин різними отрутами й токсичними речовинами, а також при білковому голодуванні.

8.2. Апарат Гольджі

СТРУКТУРА Й ФУНКЦІЇ АПАРАТУ ГОЛЬДЖІ

Апарат Гольджі (або комплекс Гольджі) розташований біля клітинного центру та ядра. Це стопка цистерн, проміжки між якими менші за товщину цистерн. Часто апарат Гольджі має форму кубка (рис. 8.8), зовнішнім боком якого є **цис-полюс**, або **поверхня формування**, а з внутрішнього боку містяться **транс-полюс** і секреторні пухирці. Основною його функцією є модифікація олігосахаридів, які входять до складу глікопротеїдів. Апарат Гольджі складається

з трьох функціонально відмінних компартментів: **цис-, проміжного та транс-компартментів**. Також окремим функціональним компартментом є **транс-сітка Гольджі** (ТСГ) – трубчастий ретикулум, розташований біля транс-полюса апарату Гольджі. До складу комплексу входять також дрібні мембранні пухирці (пухирці Гольджі), які транспортують білки й ліпіди з одного компартменту в інший.

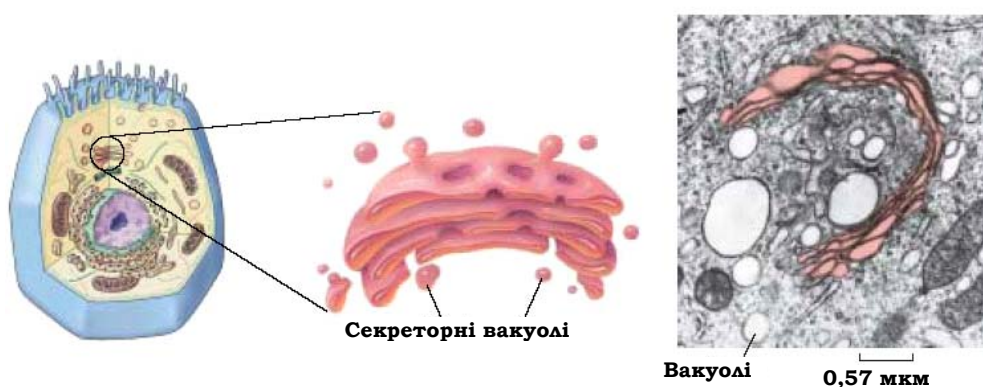


Рис. 8.8. Будова апарату Гольджі
(за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

Усі компартменти апарату Гольджі мають біохімічні та функціональні особливості. Так, осмій забарвлює лише цистерни цис-компартменту, фермент нуклеозиддифосфатаза є маркерним ферментом транс-компартменту, а кисла фосфатаза – ТСГ. Також у кожному з компартментів відбуваються притаманні лише йому реакції модифікації N-зв'язаних олігосахаридів (рис. 8.9). Саме тому в стопці апарату Гольджі (у рослин таку стопку називають диктіосоною) не буває менше 3–4 цистерн. У тих випадках, коли кількість цистерн перевищує 20, припускають, що один компартмент представлений кількома функціонально еквівалентними цистернами. Однак, можливо, що в цьому випадку має місце більш тонка спеціалізація окремих цистерн.

Перші етапи модифікації олігосахаридів відбуваються вже в цис-компартменті апарату Гольджі. Тут деякі з них зазнають фосфорилування. Ця модифікація може кардинальним чином вплинути на подальшу долю глікопротеїду.

Частина глікопротеїдів має втратити більшу частину молекули N-зв'язаного олігосахариду. У цьому разі від вихідної молекули залишається лише "кор" (два залишки N-ацетилглюкозаміну й три – манози (див рис. 8.9)). Натомість до олігосахариду в наступних компарт-

ментах приєднується цілий ряд різноманітних олігосахаридів. Таким чином формуються "складні олігосахариди". Фосфорилювання окремих залишків може унеможливити процес утворення "складного олігосахариду", і тоді утвориться "олігосахарид, багатий на манозу", що зазнає порівняно мало змін під час свого утворення.

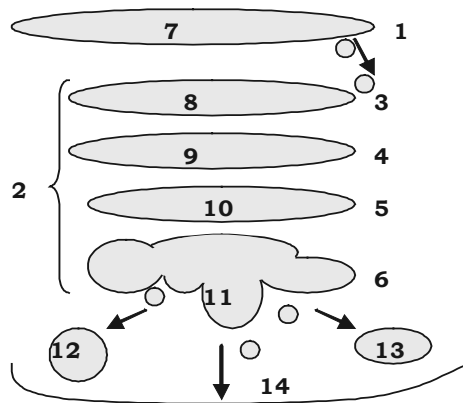


Рис. 8.9. Місця перебігу деяких реакцій модифікацій

N-зв'язаних олігосахаридів: 1 – ЕПС; 2 – апарат Гольджі; 3 – цис-, 4 – проміжний і 5 – транс-компартменти апарату Гольджі; 6 – транс-сітка Гольджі; 7 – синтез білка; 8 – фосфорилювання лізосомних олігосахаридів; 9 – видалення манози й додавання N-ацетилглюкозаміну; 10 – додавання галактози й сілової кислоти; 11 – сортування; 12 – лізосома; 13 – секреторний пухирець; 14 – плазматична мембрана

У проміжному компартменті локалізовані ферменти, які починають радикально переробляти олігосахаридний компонент глікопротеїдів (у першу чергу "складні олігосахариди"). Тут від олігосахариду відщеплюються декілька залишків манози. Замість неї до олігосахаридного остова приєднуються залишки N-ацетилглюкозаміну.

Завершується утворення "складного олігосахариду" у транс-компартменті апарату Гольджі, де до молекули олігосахариду додається галактоза й сілова (N-ацетилнейрамінова) кислота. Остання є надзвичайно важливою для глікопротеїдів, оскільки є єдиним їхнім компонентом, що має власний негативний заряд.

У транс-сітці Гольджі відбувається сортування білкових і глікопротеїдних молекул, їхній розподіл на такі, що ввійдуть до складу лізосом; що мають негайно покинути клітину завдяки механізму конститутивного екзоцитозу (див. нижче); що ввійдуть до складу секреторних гранул і залишать клітину лише у відповідь на певний зовнішній сигнал.

Також у ТСГ відбувається процес **обмеженого протеолізу** білкових продуктів. Такої процедури зазнають невеликі молекули, наприклад енкефаліни, що просто не можуть бути синтезовані на рибосомах у дозрілій олігопептидній формі. Обмеженому протеолізу піддаються також активні ферменти, які мають почати працювати лише за межами клітини. У деяких білках, наприклад інсуліні, значна частина молекули на початкових етапах відіграє структурну роль і забезпечує правильне згортання молекули та утворення дисульфідних містків. Для активації ж дозрілого продукту потрібно видалити більшу частину молекули. Активна форма інсуліну складається з двох невеликих поліпептидів, з'єднаних між собою двома дисульфідними містками. Саме утворення цих містків є можливим лише за наявності великої молекули, в якій обидва поліпептиди інсуліну з'єднані великим поліпептидним ланцюгом (рис. 8.10).

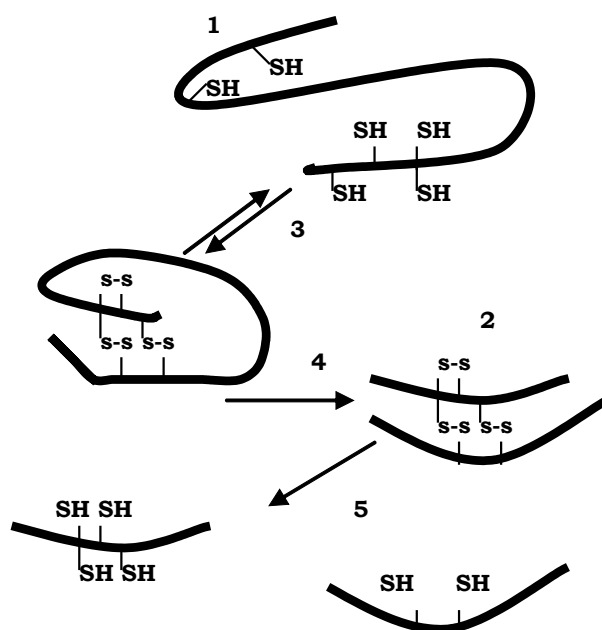


Рис. 8.10. Післятрансляційний процесинг молекули інсуліну:
 1 – проінсулін; 2 – інсулін; 3 – згортання білкової молекули з утворенням конформації, яка стабілізується дисульфідними зв'язками;
 4 – видалення сполучного пептиду дає готову молекулу інсуліну, що складається з двох ланцюгів; 5 – відновлення приводить до незворотного розділення двох ланцюгів
 (за Альбертс Б., Джонсон А., Левіс Дж. та ін., 2002)

Обмежений протеоліз може приводити також до синтезу кількох різних молекул з різною функціональною активністю. Так, АКТГ, α - і β -МСГ, мет-енкефалін, β -ліпотропін і деякі інші біологічно активні молекули синтезуються шляхом протеолізу молекули-попередника проопіомеланокортину.

В апараті Гольджі відбуваються також інші реакції, зокрема О-глікозилювання (приєднання олігосахаридних залишків до -ОН груп серину та треоніну). Також тут утворюються сфінголіпіди: приєднання холінового залишку до цераміду приводить до утворення сфінгомиеліну, а глікосфінголіпіди виникають у результаті глікозилювання цераміду. Також у апараті Гольджі відбувається збирання протеогліканів позаклітинного матриксу.

Окремою проблемою є перенесення білків і глікопротеїдів з одного компартменту в інший. Установлено, принаймні для деяких речовин, що загальним правилом ("по замовчанню") є постійне перенесення білків і глікопротеїдів за маршрутом: ЕПС $\rightarrow$ цис-компартмент $\rightarrow$ проміжний компартмент $\rightarrow$ транс-компартмент $\rightarrow$ ТСГ $\rightarrow$ облямовані пухирці $\rightarrow$ плазмолема.

У результаті проходження за цим маршрутом глікопротеїд виводиться назовні унаслідок процесу, який називається **конститутивний екзоцитоз**. Цей процес відбувається в клітині постійно. У результаті за межі клітини виводяться молекули, які є складовими позаклітинного матриксу (муцини та глікопротеїди), білки й глікопротеїди глікокаліксу та плазмолемі, спеціальні білки, які забезпечують приєднання клітини до субстрату, а також дефектні чи аномальні форми білків.

Разом з описаним нерегульованим шляхом існують і такі, для проходження по яких необхідний той чи інший сигнал – маркер. Так, білки, що мають потрапити в лізосоми фібробластів, повинні нести на своїй поверхні маннозо-6-фосфатну (М-6-Ф) групу. Цей маркер утворюється в цис-компартменті апарату Гольджі при фосфорилюванні N-зв'язаного олігосахаридного залишку.

Якщо ж із якихось причин цей маркер не може утворитися (скажімо, при дефекті ферменту, який здійснює фосфорилювання, або мутації в гені самого лізосомного білка, або при дефекті в рецепторних молекулах ТСГ, що мають розпізнати М-6-Ф), лізосомні білки не потрапляють у лізосоми, проте їх можна виявити в зовнішньому середовищі. Тобто в цьому разі молекули виводяться назовні шляхом конститутивного екзоцитозу. Цікаво, що при І-клітинній хворобі (*inclusion*

cell disease), викликаний саме пошкодженням ферменту, що утворює М-6-Ф, N-зв'язаний олігосахарид, який у нормі залишається багатим на манозу, зазнає перетворень, як "складний".

За нормальних умов М-6-Ф-маркер розпізнається у ТСГ специфічними рецепторами, які збираються разом і переносять лізосомні білки та глікопротеїди до складу *клатринових облямованих пухирців*. Після розбирання клатринової облямівки ці пухирці можуть злитися з лізосомами і передати їм пул необхідних білків і глікопротеїдів. При цьому М-6-Ф-рецептори не залишаються у складі лізосом назавжди, а знову об'єднуються разом і відокремлюються від лізосоми з утворенням нового клатринового пухирця, який здатен перенести М-6-Ф-рецептори назад до ТСГ. Механізм такого "повернення мембран" зображено на рис. 8.11.

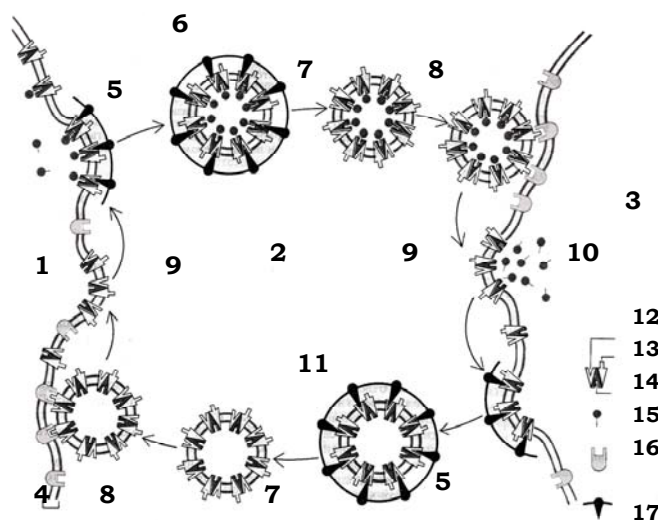


Рис. 8.11. Механізм перенесення лізосомних гідролаз від ТСГ до лізосом і повернення рецепторів М-6-Ф на мембрани ТСГ:

- 1 – порожнина апарату Гольджі; 2 – цитозоль; 3 – порожнина лізосоми;
- 4 – ліпідний бішар; 5 – відокремлення; 6 – завантажений облямований транспортний пухирець; 7 – "роздягання"; 8 – стикування; 9 – злиття;
- 10 – доставлений вантаж; 11 – порожній облямований транспортний пухирець;
- 12 – клатриновий акцептор; 13 – маркер стикування; 14 – рецептор для молекули "вантаж"; 15 – молекула "вантажу"; 16 – акцептор для маркера стикування;
- 17 – молекула клатрину (за Альбертс Б., Джонсон А., Левіс Дж. та ін., 2002)

Слід зауважити, що М-6-Ф є не єдиним маркером лізосомних білків. Під час І-клітинної хвороби, про яку йшлося вище, порушується транспорт ферментів лише в лізосоми фібробластів, але не в лізосоми клітин печінки.

Завдяки іншим сигналам білки та глікопротеїди можуть опинитися в секреторних гранулах. Ще один тип маркера потребують клітини, в яких різні частини плазмолемі розрізняються за хімічним складом і специфікою функціонування. Прикладом подібних клітин є епітеліальні. У них чітко розрізняється апікальна (звернена до порожнин, наприклад, до порожнини кишки) і базолатеральна (що контактує з внутрішнім середовищем організму) поверхні. При цьому, якщо на одну з поверхонь ще можна виводити продукти конститутивним шляхом, то для виведення речовин на іншу потрібен спеціальний сигнал. Наявність розбіжностей між цими двома поверхнями демонструють віруси, котрі використовують білоксинтезуючу систему клітини для утворення і виведення в зовнішнє середовище своїх копій. Так, вірус грипу виводиться лише на апікальну поверхню, а вірус везикулярного стоматиту – лише на базолатеральну.

Іноді необхідно, щоб білок залишився в певному компартменті. У цьому разі його молекула повинна містити той чи інший "сигнал утримання", що розпізнається рецепторами в потрібному компартменті.

ЗМІНИ АПАРАТУ ГОЛЬДЖІ ПРИ ПАТОЛОГІЇ

Морфологічні прояви порушень секреторної функції апарату виявляються у вигляді гіпертрофії, гіперплазії або атрофії.

Гіпертрофія апарату Гольджі виявляється у збільшенні площі його мембран і кількості секреторних гранул за рахунок гіперплазії мембран, через що підвищується секреція білків, глікопротеїдів і полісахаридів. При цьому зростає кількість секреторних гранул і везикул у цитоплазмі за межами апарату Гольджі. Як правило, гіпертрофія останнього поєднується з гіперплазією ЕПС. Коли ж синтез тих або інших речовин є більшим за можливість їхньої секреції та виведення, ці речовини вибірково накопичуються в гіпертрофованому апараті Гольджі, що може спричинити його пошкодження. Таким є, наприклад, накопичення жовчі в апараті Гольджі гепатоцитів при холестазі (зупинці виведення жовчі з жовчних протоків).

Атрофія апарату Гольджі супроводжується зниженням його функціональної активності й редукацією (зменшенням) кількості й навіть повною втратою секреторних гранул і вакуоль. Однією з причин такого

зниження може бути недостатність білкових запасів у організмі (білкове голодування), у разі якого спостерігається також атрофія ЕПС. Іншою причиною зниження функції апарату Гольджі є пошкодження клітинного конвєсра, тобто порушення взаємодії з ЕПС. У таких випадках розвивається гіперплазія ЕПС і підвищується її функціональна активність, у цитоплазмі ж з'являється багато секреторних гранул і вакуоль.

8.3. Лізосоми

СТРУКТУРА, ФУНКЦІЇ ТА ТИПИ ЛІЗОСОМ

Структура лізосом

Лізосомами називають одномембранні органели, які являють собою невеликі мембранні везикули, наповнені гідролітичними ферментами, необхідними для контрольованого внутрішньоклітинного розщеплення макромолекул. Понад 40 ферментів, виявлених у лізосомах (це різноманітні нуклеази, протеази, глікозидази, ліпази, фосфатази, сульфатази, фосфоліпази тощо) належать до групи кислих гідролаз, найактивніших при рН 5,0. Саме такий рівень рН виявляється в "робочих" лізосомах. Необхідність підтримання кислого середовища у лізосомах зумовлює наявність у їхніх мембранах специфічних протонних насосів, що працюють з використанням енергії АТФ. Такі витрати виправдані, оскільки при порушенні цілісності лізосомної мембрани більш лужне середовище в цитозолі автоматично "вимикає" гідролітичні ферменти, які за інших умов були б для клітини дуже небезпечними.

Захист від перетравлення лізосомними протеазами своїх власних, лізосомних, білків забезпечується високим рівнем глікозилюваності останніх. До того ж деякі гідролітичні ферменти зв'язані з мембраною лізосоми таким чином, що не можуть досягти своїми активними центрами мембранних білків.

Лізосоми є складною, гетерогенною популяцією цитоплазматичних структур, які мають на перший погляд відносно просту будову, яка нагадує вакуоль. Поліморфізм лізосом визначається їхнім призначенням – виконання функції своєрідної внутрішньоклітинної травної системи, характерними рисами якої є дискретний характер, постійна мінливість та їхня безперервна взаємодія. Крім того, лізосоми тісно пов'язані з процесами ендо- й екзоцитозу, аутофагії, секреції та кри-

нофагії. Сучасні уявлення про генез лізосом базується на численних дослідженнях, виконаних за допомогою різних методологічних підходів, що об'єднують як методи електронної мікроскопії, цитохімії та радіоавтографії, так і прийоми біохімічного аналізу.

Класифікація лізосом

За класифікацією Де Дюва (1971) лізосоми можна поділити на три головні підгрупи – прелізосоми, власне лізосоми та постлізосоми.

До **прелізосом** відносять утворені шляхом ендоцитозу гетерофагосоми (фагосоми, ендоцитозні вакуолі, периферійні ендосоми, ранні ендосоми, фагоцитозні, піноцитозні, травні вакуолі в одноклітинних) та утворені в процесі аутофагії аутофагосоми (аутофагічні та аутолітичні вакуолі, аутофагічні тільця, сегресоми, цитосегресоми, цитолізосоми, ділянки вогнища розпаду). Їхньою характерною рисою є відсутність лізосомних ферментів: як гетеро-, так і аутофагосоми містять лише речовини, призначені для перетравлення, але не мають у своєму складі гідролаз (рис. 8.12).



Рис. 8.12. Біогенез лізосом
(за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

Власне лізосоми поділяють на дві великі підгрупи – первинні та вторинні.

Первинні лізосоми (протолізосоми, перинуклеарні ендосоми, гранули накопичення, щільні тільця, цитоплазматичні гранули лейкоцитів, кортикальні гранули ооцитів, інколи пухирці Гольджі тощо) є новоутвореними структурами, які містять лише недавно синтезовані ферменти (гідролази), але не залучені до процесу перетравлення певних речовин.

Вторинні лізосоми, на відміну від первинних, мають у своєму складі як гідролази, так і речовини, призначені для перетравлення, частково перетравлені речовини або їхні рештки. Оскільки речовини, що залучаються до процесу перетравлення, можуть бути екзогенного та ендогенного походження, то й вторинні лізосоми відповідно поділяють на **вторинні лізосоми гетерофагічного типу** (гетеролізосоми, гетерофаголізосоми, фаголізосоми, перетравлювальні вакуолі) та **аутофагічного типу** (аутолізосоми, аутофаголізосоми, цитолізосоми, аутофагічні вакуолі). Вторинні лізосоми як гетеро-, так і аутофагічного типу також диференціюють залежно від стадії перетравлення замкненого в них матеріалу на **ранні** та **пізні гетеро-** й **аутолізосоми**. При цьому, якщо в ранніх вторинних лізосомах, особливо аутолізосомах, ще чітко розпізнається структура перетравлювального матеріалу (у випадку аутолізосом – структура сегрегованих мітохондрій, фрагментів ендоплазматичного ретикулума тощо), то в пізніх вторинних лізосомах їхні структурні особливості вже неможливо диференціювати. Необхідно відмітити, що пізні гетеро- та аутолізосоми внаслідок численних взаємодій як одна з одною, так і з первинними лізосомами часто набувають вигляду **мультивезикулярних тілець**. Найпізніша стадія морфогенезу вторинних лізосом обох типів характеризується поступовим накопиченням у них неперетравлених решток. На цій стадії вторинні лізосоми прийнято називати телолізосомами.

До **постлізосом** (третинних лізосом, мультивезикулярних тілець) належать вакуолеподібні структури, які мають у своєму складі лише неперетравлений матеріал як екзогенного, так і ендогенного походження й не містять гідролітичних ферментів (залишкові тільця, інколи – щільні тільця, мієліноподібні фігури, ліпофусцинові гранули).

Фізіологічні функції лізосом

Нині є безсумнівним, що лізосоми залучені до численних внутрішньоклітинних процесів, і виконують при цьому важливі фізіологічні функції. До функцій, пов'язаних з гетерофагічним процесом відносять участь лізосом у внутрішньоклітинному перетравленні біополіме-

рів, у лізисі мікроорганізмів і вірусів (захисна функція), у початковій стадії імуногенезу та в біосинтезі біологічно активних речовин, а також у позаклітинному гідролізі біополімерів. А до функцій, пов'язаних з аутофагічним процесом – участь лізосом у ферментативному очищенні від структур і макромолекул, які втратили функціональне значення, у процесах ембріонального та постембріонального розвитку (у процесах клітинного диференціювання, регресії, інволюції тощо), у регуляції рівня секреції (кринографія), в утилізації надлишку акумульованих у клітині поживних речовин, в ендогенному живленні при дефіциті поживних речовин (реконструктивна функція), у початковій стадії імуногенезу.

Розглядаючи лізосоми в еволюційному плані, можна переконатися, що в найпростіших одноклітинних переважають явища гетерофагічного типу, а з їхнім розвитком поступово зростає значення аутофагічних процесів у клітинах високо розвинених організмів.

ЗМІНИ ЛІЗОСОМ ПРИ ПАТОЛОГІЇ

Фізіологічна і патологічна активність лізосом залежить головним чином від двох факторів:

- стану (стабільності) мембран лізосом;
- активності їхніх ферментів.

Патологія лізосом пов'язана з дестабілізацією лізосомних мембран і лізосомними ферментопатіями, які приводять до накопичення в клітині деяких початкових або проміжних продуктів обміну речовин.

Дестабілізація мембран лізосом. Дестабілізацію (лабілізацію) мембран лізосом можуть зумовити впливи різних речовин і агентів – **лабілізаторів** мембран лізосом (наприклад, вітамінів А, D, К тощо). Пошкоджуючий вплив на мембрани лізосом можуть справляти деякі мікотоксини, різні канцерогенні речовини, фосфоліпази, активатори і продукти пероксидного окиснення, діоксид кремнію. Дестабілізацію мембран лізосом можуть викликати гіпоксія, порушення кислотно-лужної рівноваги, голодування, білкова недостатність, зміни гормонального статусу, шок, травми, а також великі оперативні втручання.

Дестабілізація (лабілізація) лізосомних мембран визначається появою тріщин і розривів. У цих випадках гідролази дифундують у клітину, що приводить до її некрозу або прогресуючого руйнування шляхом самоперетравлення.

Антагоністами лабілізаторів лізосомальних мембран є їхні **стабілізатори**, які захищають їх від зовнішнього впливу. До них належать холестерол, кортикоїди, вітамін Е в малих дозах, антигістамін, речовини, які здатні підвищувати резистентність клітин.

Серед патологічних станів, пов'язаних з пошкодженням лізосомних мембран, найбільш вивченими є хвороби суглобів. Важливу роль у їхньому патогенезі відіграють комплекси ферментів, які вивільнюються з лізосом. В основному, це кислі гідролази, і передусім протеази типу катепсину Д, які здатні руйнувати глікопротеїдні структури хряща, а також глюкуронідази, колагенази і катіонні білки. Речовини, що стабілізують лізосомні мембрани (до них належать, наприклад, саліцилати – солі саліцилової кислоти, і серед них – аспірин), значно зменшують ступінь запалення.

Одним із перспективних напрямків лікування пухлин є розробка лікарських препаратів, які діють на лізосомні ферменти. Так, при застосуванні цитотоксину або його комбінацій з вітаміном А виявлено збільшення кількості лізосом у клітинах, активація кислої фосфатази та вихід її в цитоплазму, що приводить до виникнення дистрофічних змін у клітинах пухлин і затримує їхній ріст.

Хвороби накопичення. Серед спадкових хвороб, пов'язаних із порушенням функції лізосом, які називають **лізосомними хворобами**, перш за все слід назвати спадкові **лізосомні ензимопатії**. Вони є наслідками первинних генних мутацій і проявляються недостатністю чи повною відсутністю певного ферменту або синтезом білкових молекул із зниженою біокаталітичною активністю. Дефект (або відсутність) одного чи декількох лізосомних ферментів приводить до накопичення у клітині речовин. Тому спадкові лізосомні ензимопатії віднесені до групи **хвороб накопичення, або тезауризмозів**.

Група спадкових лізосомних ензимопатій досить велика. Вона включає глікогенози (хвороба Помпе), гангліозидози (хвороби Тея – Сакса, Сандхофа, ювенільний гангліозидоз), гепатози (хвороби печінки, за якої виявляється дистрофія паренхіми внаслідок первинного порушення обміну речовин у гепатоцитах), ожиріння (недостатність ліпаз адипоцитів).

Спадкові паренхіматозні диспротейнози. До групи паренхіматозних диспротейнозів належить ряд дистрофій, в основі яких лежать порушення внутрішньоклітинного метаболізму деяких амінокислот через спадкову недостатність ферментів, тобто внаслідок

спадкової ферментопатії. Такі дистрофії відносять також до хвороб накопичення. Найяскравішими прикладами спадкових дистрофій, пов'язаних з порушенням внутрішньоклітинного метаболізму амінокислот, є цистиноз, тирозиноз, фенілпіровиноградна олігофренія (фенілкетонурія) (табл. 8.3).

Таблиця 8.3. Види спадкових дистрофій, пов'язаних з порушенням внутрішньоклітинного метаболізму амінокислот

Назва	Дефіцит ферменту	Локалізація накопичень амінокислоти
Цистиноз	Невідомий	Печінка, нирки, селезінка, очі, кістковий мозок, лімфатичні вузли, шкіра
Тирозиноз	Тирозинамінотрансфераза або оксидаза параоксифенілпіровиноградної кислоти	Печінка, нирки, кістки
Фенілпіровиноградна олігофренія	Фенілаланін-4-гідроксилаза	Нервова система, м'язи, шкіра, кров, сеча

Спадкові ліпідози. До групи спадкових ліпідозів слід віднести системні ліпідози, які виникають унаслідок спадкового дефіциту ферментів, які беруть участь у метаболізмі певних ліпідів (табл. 8.4). Системні ліпідози належать до спадкових ферментопатій (хвороби накопичення), оскільки дефіцит ферменту означає накопичення субстрату, тобто ліпідів, у клітинах.

Таблиця 8.4. Хвороби, пов'язані з накопиченням ліпідів у клітинах

Назва хвороби	Дефіцит ферменту	Локалізація	Діагностичний критерій при біопсії
Гоше – цереброзидліпідоз	Глюкоцереброзидаза	Печінка, селезінка, кістковий мозок, ЦНС (у дітей)	Клітини Гоше
Німанна – Піка (сфінгомелініліпідоз)	Сфінгомеліназа	Печінка, селезінка, кістковий мозок, ЦНС	Клітини Піка
Тея – Сакса (гангліозидліпідоз)	Гексозамінідаза	ЦНС, нервові сплетення, печінка, селезінка	Зміни сплетення Мейснера
Норманна – Ландінга (генералізований гангліозидоз)	β-галактозидаза	ЦНС, нервові сплетення, печінка, селезінка, кістковий мозок, нирки	Відсутній

Залежно від типу ліпідів, накопичуваних в клітинах, розрізняють: цереброзидліпідоз (хвороба Гоше), сфінгом'єлінліпідоз (хвороба Німанна – Піка), гангліозидліпідоз (хвороба Тея – Сакса), генералізований гангліозидоз (хвороба Нормана – Ландінга) та ін. Найчастіше ліпиди накопичуються в печінці, селезінці, кістковому мозку, ЦНС і нервових сплетеннях. При цьому з'являються характерні для того чи іншого типу ліпідозу клітини (клітини Гоше, Піка), що має діагностичне значення при вивченні біоптатів.

Спадкові глікогенози. Спадкові вуглеводні дистрофії, в основі яких лежать порушення обміну глікогену, називаються глікогенозами. Вони зумовлені відсутністю або недостатністю ферменту, який бере участь у розщепленні глікогену, що депонується (тому глікогенози відносять до спадкових ферментопатій, або хвороб накопичення). На сьогодні добре вивчено шість типів глікогенозів, зумовлених спадковою недостатністю шістьох різноманітних ферментів. Це хвороби Гірке (I тип), Помпе (II тип), Мак-Ардля (V тип) і Герса (VI тип), за яких структура глікогену, що накопичується у тканинах, не порушується, і хвороби Форбса – Корі (III тип) та Андерсена (IV тип) – у цьому разі вона різко змінюється.

Морфологічна діагностика глікогенозу того чи іншого типу можлива при дослідженні біопсії за допомогою гістоферментних методів, а також з урахуванням локалізації накопичень глікогену (табл. 8.5).

Таблиця 8.5. Типи глікогенозів

Назва хвороби	Дефіцит ферменту	Локалізація накопичень глікогену
<i>Без порушення структури глікогену</i>		
Гірке (I тип)	Глюкозо-6-фосфатаза	Печінка, нирки
Помпе (II тип)	Кисла α -глюкозидаза	Гладенькі та скелетні м'язи, міокард
Мак – Ардля (V тип)	Система фосфорилаз м'язів	Скелетні м'язи
Герса (VI тип)	Фосфорилаза печінки	Печінка
<i>З порушенням структури глікогену</i>		
Форбса – Корі, лімітдекстриноз (III тип)	Аміло-1,6-глюкозидаза	Печінка, м'язи, серце
Андерсена, амілопектиноз (IV тип)	Аміло-(1,4-1,6)-трансглюкозидаза	Печінка, селезінка, лімфатичні вузли

Вираз "лізосомні хвороби" відображає генетичний дефіцит лізосомних ферментів, а не власне пошкодження лізосом. Існує рідкісна хвороба Шедіака – Хігачі, у хворих на неї виявляються великі гранули в пошкоджених лізосомах нейтрофілів крові.

Феномен накопичення в лізосомах міді й феритину при гемохроматозі лежить в основі хвороби Вільсона.

Запитання й завдання для самоперевірки

1. Які види ендоплазматичної сітки ви знаєте? Які їхні функції?
2. Що таке саркоплазматична сітка? В яких клітинах вона є? Опишіть її функції в цих клітинах.
3. Що таке тигроїд?
4. Дайте порівняльну характеристику гладенької та гранулярної ендоплазматичної сітки.
5. Що таке проміжний ретикулум (проміжна ендоплазматична сітка)?
6. Що таке ергастоплазма? Про що свідчить її наявність у клітині?
7. Як на електронограмі відрізнити гранулярну ендоплазматичну сітку від гладенької, а також від інших органел клітини?
8. У клітині сильно розвинена гладенька ендоплазматична сітка. Про яку функцію клітини це свідчить?
9. Яка роль гладенької ендоплазматичної сітки в процесах детоксикації?
10. Синтез яких речовин активується в клітині при збільшенні кількості мембран гладенької ендоплазматичної сітки? Відповідь обґрунтуйте.
11. Поясніть, про що свідчить збільшення товщини й кількості цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки.
12. Чим відрізняється синтез білків "на експорт" від синтезу трансмембранних білків плазмолемі?
13. У чому полягає різниця між синтезом білків "домашнього господарства" і синтезом білків для плазмолемі?
14. Чим відрізняється синтез білків "домашнього господарства" від синтезу білків на "на експорт"?
15. Яка будова та функції сигнал-розпізнавальної частки (СРЧ-частки)?
16. Що таке N-сигнальна послідовність? Яка її функція?
17. Як зміниться подальша доля пептиду, якщо під час його синтезу видалити N-сигнальну послідовність?
18. Як відбувається фіксація рибосом на ендоплазматичній сітці?
19. З якими органелами пов'язаний синтез білкових гормонів у клітині? Відповідь обґрунтуйте.

20. В яких органелах клітини відбувається синтез мембранних ліпідів і збирання біомембран? Опишіть цей процес.
21. Які посттрансляційні модифікації білків відбуваються в гранулярній ендоплазматичній сітці?
22. Які сучасні уявлення про механізм транспорту поліпептидного ланцюга через мембрану гранулярної ендоплазматичної сітки?
23. Яких змін зазнає гЛЕПС при патології?
24. Яких змін зазнає гРЕПС при патології?
25. Будова диктіосоми апарату Гольджі.
26. Які функції виконує комплекс Гольджі?
27. За допомогою мікроманіпулятора з клітини видалили апарат Гольджі. Що трапиться?
28. Як забезпечується компартменталізація апарату Гольджі?
29. Як розрізнити апарат Гольджі на електронограмі?
30. Що таке *цис*- та *транс*-полюси апарату Гольджі? Яка між ними різниця?
31. Чому в апараті Гольджі не може бути менше 3–4 цистерн?
32. Яка мінімальна кількість цистерн може бути в складі диктіосоми апарату Гольджі? Чому?
33. Біогенез апарату Гольджі.
34. Які процеси відбуваються у *цис*-компартменті апарату Гольджі?
35. Як здійснюється транспорт білків між цистернами апарату Гольджі?
36. Які процеси відбуваються у проміжному компартменті апарату Гольджі?
37. Які процеси відбуваються у *транс*-компартменті апарату Гольджі?
38. Які процеси відбуваються у *транс*-сітці апарату Гольджі?
39. Опишіть механізм сортування білків у апараті Гольджі.
40. Яка роль клатринових облямованих пухирців?
41. Які посттрансляційні модифікації білків відбуваються в апараті Гольджі?
42. Які органели беруть участь в утворенні секреторних гранул?
43. В яких компартментах клітини відбувається приєднання олігосахаридів до білків та їхня модифікація?
44. Яких змін зазнає апарат Гольджі при патології?
45. Як утворюються аутофагосоми? Яку функцію вони виконують?
46. Класифікація лізосом.
47. Чим відрізняються лізосоми різних типів?
48. Біогенез лізосом.
49. Які зміни відбуваються в клітині при порушенні мембрани лізосом?
50. Який рівень рН у лізосомах? Завдяки якому механізму він підтримується на цьому рівні? Яке це має значення для забезпечення функціонування лізосом?
51. Навіщо в мембрані лізосом є H^+ -насос (H^+ -помпа)?
52. Як відбувається руйнування пошкоджених чи старих частин клітини (органел, мембран тощо)?

53. Які ферменти містяться в первинних лізосомах (прелізосомах)? Яку функцію виконують ці органели?
54. Що таке первинні лізосоми (прелізосоми)? Як вони утворюються?
55. Що таке постлізосоми? Як вони утворюються?
56. Чому при порушенні цілісності однієї чи декількох лізосом лізису клітини не відбувається?
57. У клітині виявлено велику кількість вторинних лізосом, залишкових тілець, фагосом. На якій функції спеціалізується ця клітина?
58. Які є порушення в клітині, якщо в ній накопичуються постлізосоми?
59. Як зміниться подальша доля пептиду, якщо в цис-цистерні апарату Гольджі до нього помилково не буде приєднаний маннозо-6-фосфатний маркер?
60. У лізосомах клітин хворої людини немає кислих гідролаз. Проте вони виявляються в міжклітинній речовині. Яка можлива причина цього явища? Як воно називається?
61. У кровоносну судину щура ввели трипановий синій. В яких видах лізосом і в яких клітинах можна буде знайти цей барвник? Відповідь обґрунтуйте.

Розділ 9

ПЕРОКСИСОМИ

9.1. Структура й функції пероксисом

МОРФОЛОГІЯ ПЕРОКСИСОМ

Пероксисоми (мікротільця) – це невеликі кулеподібні одномембранні органели, які мають вигляд мембранних пухирців діаметром до 0,5 мкм. Характерною особливістю цієї групи органел є наявність нуклеоїда – електронічно щільної кристалоїдної структури всередині органели. Незважаючи на назву, ця структура не містить нуклеїнових кислот. Вона складається з ферменту уратоксидази та мікротрубочок (рис. 9.1).

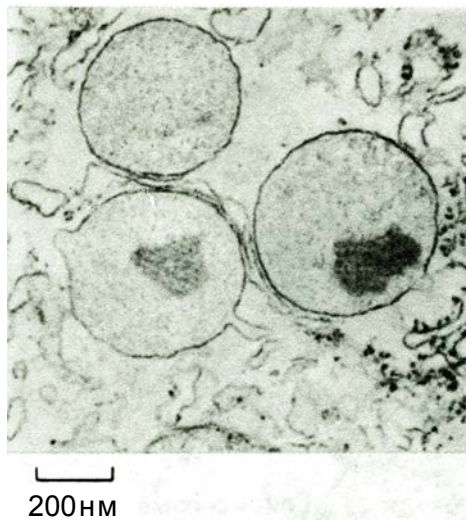


Рис. 9.1. Пероксисоми в клітині печінки щура(електронограма)
(за Альбертс Б., Джонсон А., Левіс Дж. та ін., 2002)

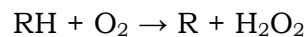
Функції пероксисом

Пероксисоми є постійною складовою практично всіх еукаріотичних клітин. Проте їхні функції можуть суттєво відрізнятися в різних організмів і в різних типах тканин.

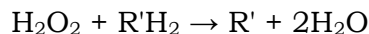
Подібно до мітохондрій, пероксисоми є одним із центрів утилізації кисню в клітині. Тут є декілька окиснювальних ферментів – *каталаза*, *оксидаза D-амінокислот*, *уратоксидаза*. Вважається, що пероксисоми є залишком давньої органели, що в анаеробних безмітохондріальних предків еукаріотів виконувала функції "захисту" від кисню. У цих організмів протопероксисома переводила кисень у пероксид водню (H_2O_2), який потім утилізувався в реакціях окиснення різних органічних речовин. При цьому енергія, що виділялась під час подібних реакцій, втрачалася для клітини.

Наступна поява мітохондрій зробила пероксисоми певною мірою непотрібними, оскільки більшість реакцій, які відбувалися в них без вироблення енергії, тепер за допомогою окисного фосфорилування в мітохондріях були спряжені з утворенням АТФ. Але незважаючи на часткову втрату функцій, пероксисома залишилась важливою клітинною органелою, змінивши в процесі еволюції свою роль у клітинному метаболізмі.

Пероксисома, як і її еволюційний попередник, опікується в клітині перш за все реакціями синтезу та утилізації пероксиду водню. H_2O_2 утворюється в пероксисомі в результаті реакції



Потім каталаза (фермент, що становить до 40 % від загальної маси білка пероксисом) використовує H_2O_2 для окиснення різноманітних субстратів (фенолів, мурашиної кислоти, формальдегіду, спиртів) у реакції



Реалізація пероксисомою цих реакцій дає змогу знешкоджувати отруйні для організму речовини й залучатися до реакцій детоксикації. При цьому відмітимо, що пероксисоми в цьому процесі тісно взаємодіють із гЛЕПС і мітохондріями. У клітинах печінки, які спеціалізуються на реакціях детоксикації, саме ці три органели виявляються в найбільшій кількості.

Слід зауважити, що коли в клітині накопичується надлишок H_2O_2 , пероксисома перетворює його в реакції



У цій реакції кисень утворюється, проте він не становить загрози для організму, оскільки утилізується мітохондріями, з якими пероксисома, як правило, перебуває "в тісному контакті".

Залежно від потреб пероксисома може перемикатися з виконання однієї функції на виконання іншої. Клітини дріжджів, що вирощуються на середовищі з підвищеним вмістом метанолу, мають великі пероксисоми, які окиснюють метанол за описаною схемою. Якщо ж вирощувати дріжджі на культурі з високим вмістом жирних кислот, то пероксисоми починають розщеплювати їх на ацетил-CoA.

У рослинному насінні пероксисоми виконують подібну функцію, беручи участь у гліоксилатному циклі (серії реакцій, які забезпечують перетворення жирів на цукри). Такий спеціалізований тип пероксисом називають **гліоксисомами**.

Унікальною є участь пероксисом у процесі фотодихання в рослинах. Цей процес викликаний помилкою ферменту RuBisCo, відповідального за фіксацію CO₂. Іноді цей фермент помилково приєднує O₂ замість CO₂. Виправляється помилка в результаті серії реакцій, які відбуваються в хлоропласті, мітохондрії та пероксисомі, які перебувають у функціональній взаємодії (так звана "тріада"). Таким чином, сучасні пероксисоми виконують ряд спеціалізованих функцій, пов'язаних з метаболізмом кисню та пероксиду водню.

9.2. Біогенез пероксисом

Пероксисоми не містять власного генетичного й білоксинтезуючого апарату, а також не входять до складу вакуолярної системи, тому що не пов'язані процесами везикулярного транспорту з її органелами (ЕПС, апаратом Гольджі, лізосомами). Водночас показано, що нові пероксисоми утворюються шляхом поділу.

Ліпіди пероксисоми отримують завдяки діяльності білків-переносників ліпідів, здатних екстрагувати ліпіди з мембрани глЕПС і переносити їх до інших органел. Фосфатиділхолін чи фосфатиділсерин надходить до пероксисоми безпосередньо від глЕПС, а фосфатиділетаноламін попередньо проходить обробку на зовнішній мембрані мітохондрії.

Білки пероксисоми отримують із цитозолі завдяки специфічним білкам-рецепторам для імпорту. Усі білки пероксисом (у тому числі й самі рецептори) утворюються на рибосомах у цитозолі. Усі вони містять специфічну послідовність амінокислот, яка розпізнається рецепторами пероксисоми. Після цього білок або "протягується" в порожнину пероксисоми, або вбудовується в її мембрану. Пероксисома не може утворитися *de novo*. Щоб почалося її збирання потрібна хоча б одна пероксисома, яка спочатку збільшиться в розмірах, завдяки описаним процесам, а потім поділиться (рис. 9.2).

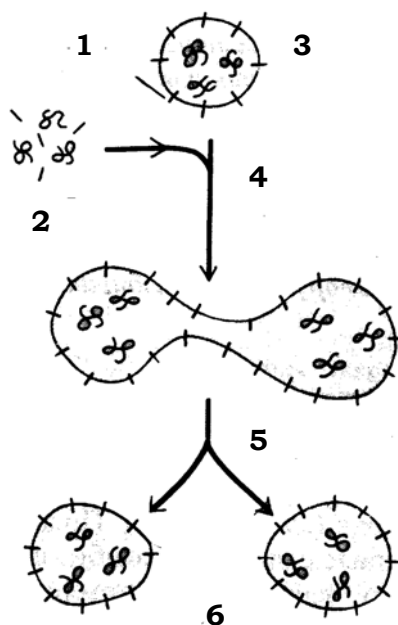


Рис. 9.2. Збирання та поділ пероксисом:
 1 – специфічний білок-рецептор, що каталізує імпорт білків;
 2 – захоплення специфічних білків цитозолі; 3 – пероксисома;
 4 – ріст; 5 – поділ; 6 – дочірні пероксисоми
 (за Альбертс Б., Джонсон А., Левіс Дж. та ін., 2002)

9.3. Зміни пероксисом при патології

При багатьох хворобах людини виявлені як кількісні, так і якісні зміни пероксисом.

Збільшення кількості пероксисом і підвищення каталазної активності в гепатоцитах і нефроцитах спричинюється цілим рядом медикаментозних препаратів з гіполіпопротеїнічними властивостями, а в кардіоміоцитах – у разі тривалого вживання етанолу. Збільшення кількості пероксисом у гепатоцитах описано також при вірусному гепатиті.

Зменшення кількості пероксисом (особливо в гепатоцитах) спричинюється використанням речовин, які гальмують синтез каталаз, у людини виявляється при запаленні та пухлинних процесах. Значні дефекти пероксисом виявлені при гіперліпідемії та гіперхолестеринемії (руйнування пероксисом відбувається шляхом аутолізу або аутофагії).

Зміни нуклеоїду та матриксу пероксисом. У людини патологічні зміни матриксу пероксисом виявляють при ішемічному некрозі та вірусному гепатиті. Стосовно нуклеоїду, то можлива як його деградація (при гепатоцеребральній дистрофії), так і новоутворення (при ідіопатичному холестазі).

Пероксисомні хвороби. Сьогодні відомо три синдроми, які розглядають як спадкові пероксисомні хвороби: акаталаземія, цереброгепаторенальний синдром Целвегера й системна недостатність карнітину.

Акаталаземія – захворювання, в основі якого лежить різке зниження активності каталази в клітинах печінки та інших органах унаслідок зниження її термостабільності. Основним клінічним проявом цього захворювання є гангренозна ротова порожнина, укрита виразками.

Цереброгепаторенальний синдром Целвегера характеризується відсутністю пероксисом у гепатоцитах; зниженням каталазної активності печінки до 20 і більше відсотків; редукцією ендоплазматичного ретикулуму; атрофією і зменшенням кількості мітохондрій; збільшенням у гепатоцитах кількості гранул глікогену та ліпідних вакуоль. Головним клінічним проявом недостатності пероксисом є порушення синтезу жовчних кислот.

Система недостатності карнітину (вітамінної сполуки) характеризується міопатією з періодичними порушеннями функції печінки та головного мозку. Значний дефіцит карнітину виявляється у скелетних м'язах, печінці, плазмі крові. Ця патологія супроводжується окисненням жирних кислот у скелетних м'язах, печінці, плазмі крові. У клініці спостерігається міопатія з періодичними порушеннями функції печінки й головного мозку.

Запитання й завдання для самоперевірки

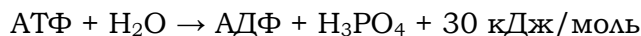
1. Які функції виконують пероксисоми?
2. Як можна на електронограмі відрізнити пероксисоми від лізосом у клітині?
3. Назвіть відомі вам ферменти пероксисом. Які функції вони виконують?
4. Який вигляд має нуклеоїд у пероксисомі на електронограмі? З чого складається нуклеоїд?
5. Як відбувається окиснення субстратів у пероксисомах?
6. Яка роль пероксисом у процесах детоксикації?
7. Яку роль виконують пероксисоми в нейтрофілах?
8. Що таке пероксисомні хвороби?
9. Які пероксисомні хвороби ви знаєте?

Розділ 10

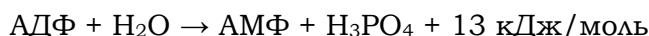
СИСТЕМИ ЕНЕРГОЗАБЕЗПЕЧЕННЯ КЛІТИН

У відповідності до закону збереження енергії всі функції живого організму реалізуються за рахунок зовнішніх джерел енергії, які можуть бути двох типів. **Автотрофні організми** (прокаріоти й рослини) можуть утворювати органічні сполуки (насамперед вуглеводи з CO_2 і води) з неорганічних сполук, використовуючи як додаткове джерело енергії світло (*фотосинтез* у зелених рослин) або окиснення неорганічних сполук (*хемосинтез* у бактерій). **Гетеротрофні організми** (багато видів грибів, бактерій, усі тварини) самі не можуть створювати органічні сполуки з неорганічних, а повинні споживати органічні сполуки, створені автотрофними організмами, і використовувати енергію перенесення електронів при окисненні органічних субстратів (*дихання*).

Енергія не використовується в клітинах одразу, а спочатку запасється у вигляді високоенергетичних (*макроергічних*) молекул – як правило, у формі **АТФ (аденозинтрифосфату)**. АТФ складається з аденіну (пуринова сполука), рибози (5-вуглецевий цукор) і трьох молекул фосфорної кислоти. Фосфатні групи поєднані між собою так званими "високоенергетичними" зв'язками. Один такий зв'язок віддає при його гідролізі 25–30 кДж/моль енергії – набагато більше, ніж при роз'єднанні звичайного фосфатного ефірного зв'язку (8–13 кДж/моль). У результаті гідролітичного відщеплення однієї (кінцевої) фосфатної групи від молекули АТФ утворюється **аденозиндифосфат (АДФ)**:



При відщепленні другої фосфатної групи утворюється **аденозинмонофосфат (АМФ)**, причому при від'єднанні останньої фосфатної групи вивільняється лише 13 кДж/моль:



АТФ є універсальним носієм енергії для забезпечення будь-яких клітинних процесів: активний транспорт речовин, синтетичні процеси, механічна робота тощо. АТФ здатна до дуже швидкого відновлення. У людини кожна молекула АТФ розщеплюється й знову відтворюється 2400 разів на добу, таким чином, середня тривалість її життя становить менше 1 хв.

У клітинах тварин синтез АТФ відбувається в спеціальних органелах – **мітохондріях**. У рослинних клітинах, крім мітохондрій, в енергозабезпеченні велику роль відіграють **хлоропласти** – один із видів пластид. Мітохондрії та хлоропласти загалом подібні за структурою, виконують подібні енергетичні функції та, імовірно, мають спільне походження.

Спільним у їхній будові є те, що вони відділені від гіалоплазми двома мембранами – **зовнішньою** та **внутрішньою**. Тому в мітохондрій і пластид розрізняють дві порожнини (простори): **міжмембранну** – між зовнішньою та внутрішньою мембранами та **матрикс**, обмежений внутрішньою мембраною. У мітохондрій і пластид внутрішня мембрана утворює в матриксі впинання, складки різної форми, на яких локалізуються поліферментні комплекси, відповідальні за виконання основних функцій: окисного фосфорилування в мітохондріях або фосфорилування в хлоропластах.

Існують свідчення, що хлоропласти й мітохондрії виникли еволюційним шляхом із вільноіснуючих автотрофних клітин, які утворили симбіотичний комплекс із гетеротрофними клітинами (*гіпотеза ендосимбіозу*). Так, у матриксі мітохондрій і пластид містяться власні елементи авторепродукції цих органел: кільцева ДНК, РНК, рибосоми, які певною мірою визначають їхні автономні властивості. Крім того, розмножуються обидві органели поділом навпіл, відносно незалежно від поділу клітини.

За іншими уявленнями, мітохондрії та пластиди утворились із впинань плазмолем, які оточили або плазмідиди (короткі кільцеві позагеномні подвійні спіралі ДНК), або частини примітивного геному клітини.

10.1. Мітохондрії

Мітохондрії, або хондріосоми (від грец. *mitos* – нитка, *chondrion* – зернівка, *soma* – тільце), – двомембранні органели енергетичного обміну, які зустрічаються практично в усіх еукаріотичних клітинах. Хоча мітохондрії настільки великі, що їх можна спостерігати у світловому мікроскопі, їхні функції були визначені лише після 1948 р., коли була розроблена методика отримання інтактних мітохондрій.

Кількість, форма, розміри мітохондрій, їхня структура, конформація крист залежать як від типу клітин, так і від їхнього функціонального стану. Так, великі найпростіші містять до 500000 мітохондрій, тоді як у гепатоциті печінки щура може бути до 1000 мітохондрій, а при стимулюванні функціональної активності печінки ця кількість збільшується вдвічі.

Розміри мітохондрій, хоча й варіюють, однак у більшості клітин товщина цих структур відносно стала (близько 0,5 мкм), а довжина змінюється, досягаючи в нитчастих форм десятків мікрометрів. Форма мітохондрій є дуже різноманітною: кулястою, ниткоподібною тощо. Крім того, досить часто мітохондрії галузяться. Необхідно підкреслити, що достовірно оцінювати кількість і розміри мітохондрій у клітині дуже складно. У світловому мікроскопі на пофарбованих препаратах далеко не завжди можна дослідити реальні розміри мітохондрій. Вивчаючи мітохондрії за допомогою електронного мікроскопа на ультратонких зрізах, також важко з'ясувати справжню їхню довжину, оскільки на зріз потрапляє лише незначний об'єм даної мітохондрії. Більше того, на зрізі можна одночасно побачити декілька площин перерізу однієї й тієї самої мітохондрії. Сьогодні лише просторова тривимірна реконструкція (засобами електронної мікроскопії або томографії з використанням комп'ютерної обробки зображень) дозволяє відповісти, чи маємо справу з багатьма простими мітохондріями, чи з однією органелою складної форми.

Розміщені мітохондрії в клітинах, як правило, у тих місцях, де виникає особлива потреба в АТФ. Наприклад, у скелетних м'язах мітохондрії містяться безпосередньо серед міофібрил, у сперматозоїдах і джгутикових найпростіших мітохондрії утворюють скупчення біля основи джгутика – це пов'язано з необхідністю використання АТФ для руху джгутиків і війок. У секреторних клітинах, які синтезують велику кількість білків, мітохондрії тісно пов'язані із зонами ергастоплазми, оскільки, найпевніше, вони постачають АТФ для активації амінокислот і синтезу білка на рибосомах. В аксонах нервових клітин мітохондрії розміщуються біля синапсів, де відбувається процес передачі нервового імпульсу.

Мітохондрії здатні до переміщення за допомогою мікротрубочок цитоскелета (швидкість переміщення може бути досить високою – до 0,6 мкм/с).

У прокаріотів мітохондрій немає, а вивільнення енергії при окисненні субстратів відбувається в плазматичній мембрані та її структурованих впинаннях, або тилакоїдах.

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ МІТОХОНДРІЙ

Мітохондрія оточена двома мембранами, між якими знаходиться міжмембранний простір. Внутрішній вміст мітохондрії називається матриксом (рис. 10.1).

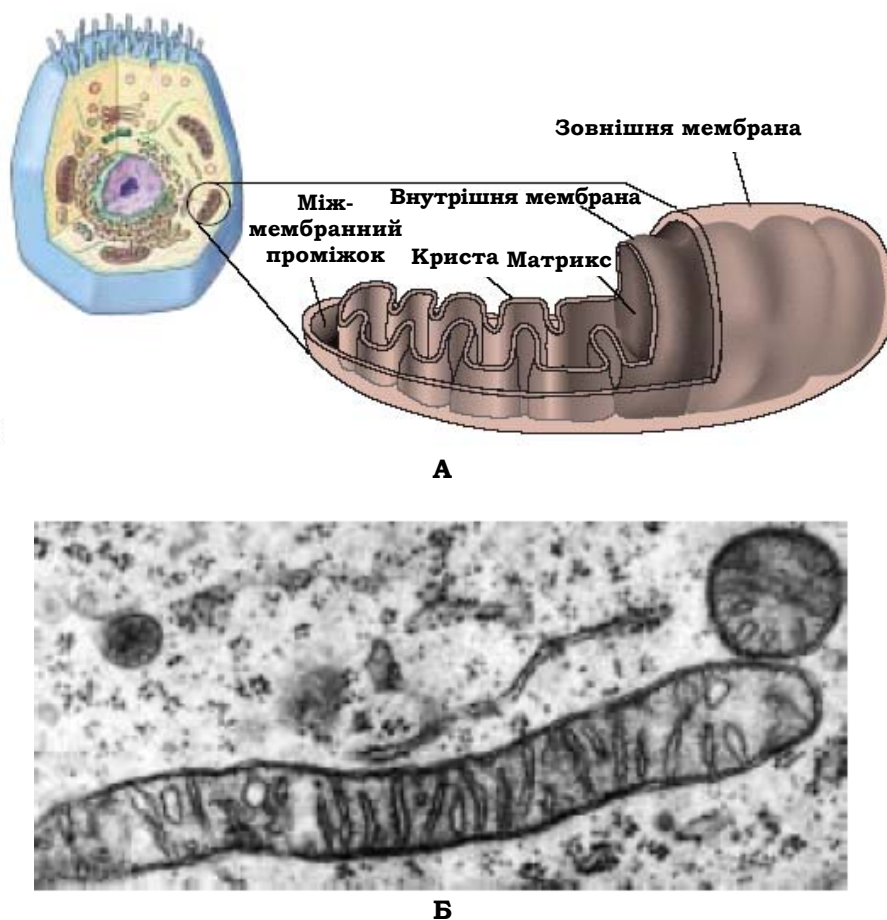


Рис. 10.1. Схема будови (А) та електронограма (Б) мітохондрії
(за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

Зовнішня мітохондріальна мембрана відокремлює мітохондрію від гіалоплазми, її товщина становить близько 7–10 нм. Вона замкнена сама на себе, оскільки не пов'язана з іншими мембранами клітини, має рівні контури, не утворює впинань і складок. За хімічним складом по-

дібна до інших мембран еукаріотичної клітини (за винятком плазмолемми): містить 40 % ліпідів (багато холестеролу, фосфатидилетаноламіну, лецитину, фосфатидилінозиту, не містить кардіоліпіну), 60 % білків.

Зовнішня мембрана містить багато білків **поринів**, між молекулами яких у ній утворюються гідрофільні канали, через це вона нагадує сито, проникне для досить великих молекул масою до 10000 Д (іони, амінокислоти, АДФ, АТФ, сахароза, проміжні продукти дихання). Крім того, зовнішня мембрана містить ферменти обміну фосфоліпідів і активації жирних кислот (ацил-СоА-синтетаза), а також моноаміноксидазу.

Основною функцією зовнішньої мітохондріальної мембрани є відокремлення внутрішніх частин мітохондрії (у тому числі й внутрішньої мембрани) від гіалоплазми.

Міжмембранний (перимітохондріальний) простір має товщину близько 10–20 нм, але може розширюватись або звужуватись. Тут є декілька АТФ-залежних ферментів фосфорилування нуклеотидів (нуклеозид-дифосфатів, креатиніну, АМФ).

Внутрішня мітохондріальна мембрана (її товщина близько 7 нм) утворює численні випини – **кристи**, – які збільшують загальну площу поверхні мембрани. У 1953 р. вперше було опубліковано електронні мікрофотографії мітохондрій і описано кристи. Орієнтація крист щодо довгої осі мітохондрії є різною в різних клітинах: вона може бути перпендикулярною в клітинах печінки, нирок, тоді як у серцевому м'язі – повздовжньою. Часто кристи можуть галузитись або утворювати пальцеподібні відростки, звиватись і не мати вираженої орієнтації. У найпростіших, одноклітинних водоростей, у деяких клітинах вищих рослин і тварин кристи мають вигляд трубок.

Внутрішня мембрана дуже багата на білки (до 75 %, із яких 2/3 – інтегральні), містить мало холестеролу, фосфатидилетаноламіну, дуже багато фосфоліпиду **кардіоліпіну** (він зустрічається ще тільки в мембранах тилакоїдів пластид і в прокаріотів) і **лецитину**, майже нема фосфатидилінозиту – цим вона подібна до мембран бактерій (табл. 10.1). Кардіоліпін робить мембрану непроникною для іонів. У цілому внутрішня мітохондріальна мембрана майже непроникна для речовин із масою понад 100 Д, тому вона містить транспортні білки для активного (енергозалежного) транспорту (іонів, глюкози, проміжних продуктів дихання, амінокислот, АТФ і АДФ, фосфату тощо). До складу внутрішньої мембрани та крист входять також:

- інтегральні білки ферментів перенесення електронів (**дихального ланцюга**);

- периферичні мембранні білки дегідрогенази, які окиснюють субстрати дихання, що містяться в матриксі, і передають протони до дихального ланцюга;
- АТФ-синтетазний комплекс (у внутрішній мембрані та кристах з боку мітохондріального матриксу): білкові частки 7–9 нм діаметром на ніжці 4 нм завдовжки, їх може бути до 400 на 1 мкм²;
- транспортні білки, що регулюють транспорт метаболітів у матрикс і з нього.

Таблиця 10.1. Морфологічна, фізична й хімічна характеристика внутрішньої та зовнішньої мембран мітохондрій клітин печінки

	Внутрішня мембрана	Зовнішня мембрана
Морфологічні особливості		
Товщина	5–7 нм	5–7 нм
Форма	Складчаста	Гладенька
Поверхня	Зовнішня поверхня гладенька; внутрішня складається з регулярно розташованих фрагментів	Зовнішня поверхня гладенька; внутрішня поверхня має нерегулярно розташовані канали
Вплив екстракції фосфоліпідів	Двошарова структура залишається незачепленою	Двошарова структура руйнується
Фізичні властивості		
Щільність	1,192–1,230	1,094–1,122
Проникність	Селективна	Навіть великі молекули проникають вільно
Рентгеноструктурні дані	Цілком подібні	
Хімічні властивості		
Масове співвідношення фосфоліпідів і білків	0,27	0,82
Вміст кардіоліпіну	Високий	Низький
Вміст фосфатидилінозиту	Низький	Високий
Вміст холестерину	Низький	– " –
Убіхінон	Присутній	Відсутній
Моноаміноксидаза	Відсутній	Присутній
Цитохромоксидаза	Присутній	Відсутній

Матрикс має тонкозернисту гомогенну будову й містить деякі ферменти циклу трикарбонових кислот (циклу Кребса, або лимонної кислоти) та окиснення жирних кислот, а також проміжні продукти

обміну. Оскільки інші ферменти окисного фосфорилування є периферичними білками внутрішньої мембрани, то всі процеси відбуваються безпосередньо поблизу неї, тоді як у центральній частині матриксу здійснюється дегідрогенізація пірувату, що передує циклу Кребса, а також мітохондріальний біосинтез (амінокислот, стероїдів). Відповідно, мітохондрії, спеціалізовані для продукції енергії (наприклад, у м'язових клітинах), багаті на кристи, а мітохондрії з високою інтенсивністю біосинтетичних процесів (наприклад, у печінці) бідні на кристи й багаті на матрикс.

У матриксі спостерігаються округлі гранули розміром до 20–50 нм, які містять білок, фосфоліпіди, фосфат, іони кальцію й магнію та, як вважають, пов'язані з накопиченням цих іонів. Крім того, у матриксі знаходиться **генетична система мітохондрій**: декілька (2–6) ідентичних копій мітохондріальної ДНК (кільцева, дволанцюгова, завдовжки до 25 мкм у найпростіших і рослин і 5 мкм – у вищих тварин, вільна від гістонів і негістонових білків, містить інтрони), рибосоми, тРНК, рРНК, мРНК. Усі мітохондріальні ДНК представлені численними копіями, зібраними в групи – кластери. Загальна кількість мітохондріальної ДНК на клітину становить близько 1 %.

Синтез мітохондріальної ДНК не зв'язаний із синтезом ДНК у ядрі. Як і в бактерій, мітохондріальна ДНК зібрана в окрему зону – нуклеоїд. У довгих мітохондріях може бути від 1 до 10 нуклеоїдів.

рРНК і рибосоми мітохондрій різко відрізняються від цитоплазматичних. Якщо в цитоплазмі є 80S рибосоми, то рибосоми мітохондрій рослинних клітин належать до 70S рибосом (складаються з 30S і 50S субодиниць, містять 16S і 23S РНК, характерні для прокаріотичних клітин), а в мітохондріях тваринних клітин знайдено дрібніші рибосоми (близько 50S). Рибосомні РНК мітохондрій синтезуються на мітохондріальних ДНК. У матриксі на рибосомах відбувається синтез білків. Мітохондріальний геном забезпечує синтез 22 тРНК і 13 білків. Триплетний код мітохондріальної синтетичної системи відрізняється від того, який використовується в цитозолі. Незважаючи на наявність начебто всіх компонентів, необхідних для синтезу білків, невеликі молекули мітохондріальної ДНК не можуть кодувати всі мітохондріальні білки, а лише невелику частину їх. Так, ДНК розміром 15 т.п.н. може кодувати білки із сумарною молекулярною масою близько 6×10^5 . У той же час сумарна молекулярна маса білків частки дихального ансамблю мітохондрії досягає близько 2×10^6 . Беручи до уваги, що крім білків окисного фосфорилування мітохондрії містять ферменти циклу трикарбонових кислот, ферменти синтезу ДНК і РНК, ферменти ак-

тивації амінокислот тощо, зрозуміло, що для кодування цих численних білків, а також рРНК і тРНК, кількості мітохондріальної ДНК явно не вистачає. Тепер є переконливі докази того, що більша частина білків мітохондрій перебуває під генетичним контролем клітинного ядра й синтезується поза мітохондріями. Так, цитохром с утворюється в цитозолі, а з дев'яти поліпептидних ланцюгів у складі АТФсинтетази лише один синтезується в матриксі мітохондрій тварин. Мітохондріальна ДНК кодує лише деякі мітохондріальні структурні білки мембран, які відповідають за правильну інтеграцію в мітохондріальних мембранах окремих функціональних компонентів. Більшість мітохондріальних білків синтезується на рибосомах у цитозолі. Ці білки мають спеціальні сигнальні послідовності, які розпізнаються рецепторами на зовнішній мембрані мітохондрій. Вони можуть вбудовуватися в зовнішню мітохондріальну мембрану, після чого переміщуватись на внутрішню. Це перенесення відбувається в точках контакту зовнішньої та внутрішньої мембран. Більшість ліпідів мітохондрій також синтезується в цитоплазмі.

Мітохондрії живуть декілька днів і розмножуються поперечним поділом або відокремленням, яким передують реплікація ДНК.

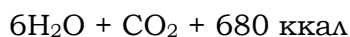
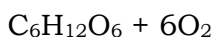
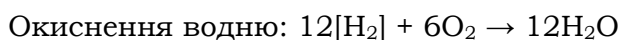
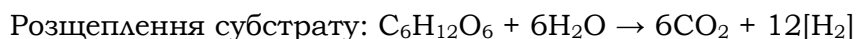
ФУНКЦІЇ МІТОХОНДРІЙ

Основною функцією мітохондрій є аеробний синтез АТФ, який відбувається в результаті окиснення органічних субстратів (*дихання*).

Дихання полягає в аеробному окисненні субстрату (у першу чергу, вуглеводів, а також жирів і білків) до бідних енергією неорганічних сполук і спрямоване на утилізацію енергії, яка при цьому вивільнюється.

Щоб забезпечити себе енергоємним "паливом", клітина запасає жири як джерело жирних кислот, глікоген (тваринні клітини) або крохмаль (рослинні клітини) як джерело вуглеводів (глюкози). При окисненні жирів вивільняється в шість разів більше енергії, ніж при окисненні рівної кількості глікогену. Запасів глікогену в організмі дорослої людини середньої ваги вистачає на один день нормальної активності, тоді як запасів жирів вистачить на місяць. Однак основним субстратом дихання є вуглеводи, тоді як запаси жирів використовуються під час голодування (навіть після нічного голодування відбувається мобілізація запасів жиру). Надлишок вуглеводів іде на поповнення запасів глікогену й жирів. Слід відмітити, що, хоча вуглеводи у клітинах тварин легко перетворюються на жири, зворотне перетворення неможливе.

По суті, дихання зводиться до двох процесів. Перший із них – це поступове **розщеплення субстрату** з відбиранням водню $[H_2]$, який зв'язується з коферментами. Другий – поступове **окиснення водню** $[H_2]$ у результаті перенесення його на кисень. Сумарне рівняння дихання виглядає так (для вуглеводів):



Процеси окиснення та накопичення енергії в клітині здійснюються в декілька етапів.

Жири перетворюються на жирні кислоти за допомогою ферментів, розташованих на зовнішній і внутрішній мембрані мітохондрій, і переносяться в її матрикс. Тут молекула жирної кислоти поступово піддається повному розщепленню в циклі реакцій, за один оберт якого вона втрачає два вуглецеві атоми з утворенням однієї молекули ацетил-СоА. Далі відбувається подальше окиснення ацетил-СоА в циклі лимонної кислоти.

Початкові процеси окиснення *вуглеводів* проходять у цитозолі й не потребують участі кисню. Вони називаються анаеробним окисненням, або гліколізом. **Гліколіз** – окиснення шестивуглецевої молекули глюкози до двох тривуглецевих молекул пірувату.

У результаті гліколізу глюкоза розпадається до тріоз, при цьому витрачається дві молекули АТФ, і синтезується чотири молекули АТФ. У кінцевому результаті клітина отримує дві молекули АТФ. В енергетичному відношенні цей процес малоефективний: із 680 ккал, які є у зв'язках 1 моля глюкози, вивільнюється менше 10 % енергії, тому піруват бере участь у подальшому окисненні, яке відбувається в мітохондріях.

Наступний етап здійснюється в матриксі мітохондрій. Спочатку піруват (тривуглецева сполука) окиснюється до ацетил-СоА (двовуглецевої сполуки), втрачаючи молекулу CO_2 . Ацетил-СоА вступає в **цикл лимонної кислоти** (цикл Кребса, або цикл трикарбонових кислот (рис. 10.2).

Цикл названо на честь Ганса Кребса, який описав багато із цих реакцій, за що в 1953 р. отримав Нобелівську премію. Ацетил-СоА, зв'язуючись з оксалоацетатом (чотиривуглецева сполука), утворює лимонну кислоту (шестивуглецеву сполуку). Далі проходить цикл окиснення її до чотиривуглецевого оксалоацетату, який знову зв'язується з ацетил-

CoA, і цикл повторюється. При цьому окисненні виділяються дві молекули CO_2 , а електрони, які звільнились при окисненні, переносяться на акцепторні молекули коферментів (НАД – нікотинамідаденіндинуклеотид і ФАД – флавінаденіндинуклеотид), які передають їх до ланцюга перенесення електронів (дихального ланцюга). Отже, у циклі трикарбонових кислот нема самого синтезу АТФ, а відбувається окиснення молекул, перенесення електронів на акцептори й виділення CO_2 .

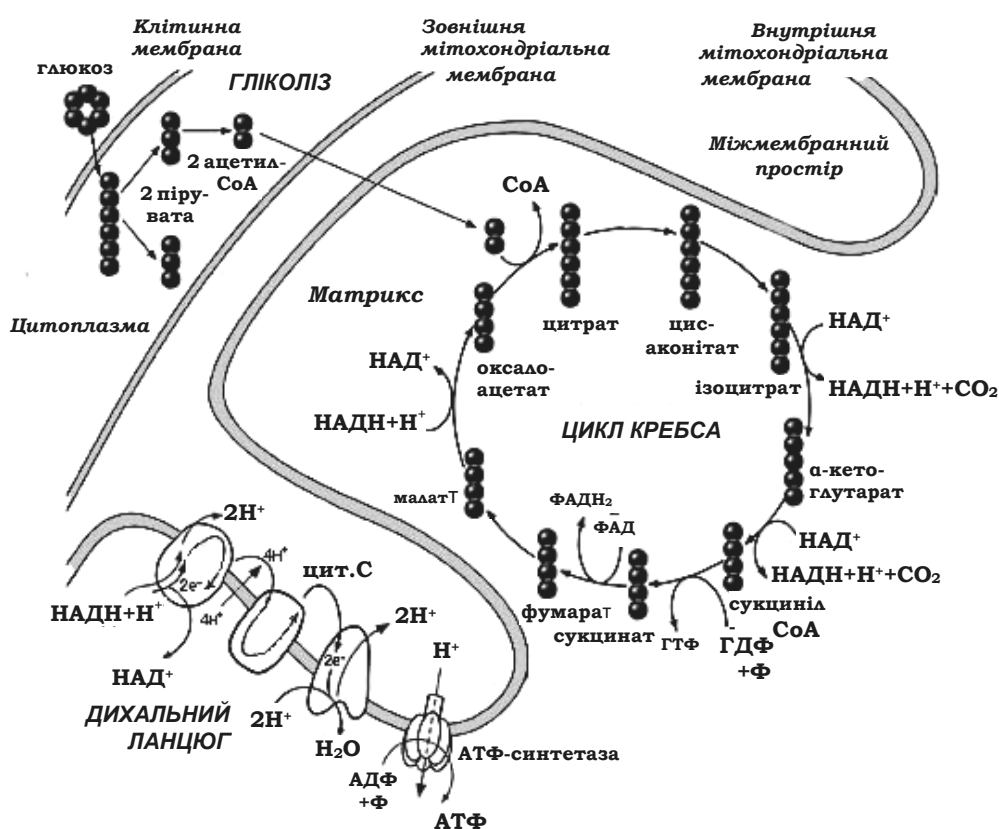


Рис. 10.2. Схема окиснення глюкози й синтезу АТФ

Електрони й протони водню переносяться за допомогою молекули НАД до **дихального ланцюга** (до кисню) (рис. 10.3). Дихальний ланцюг є головною системою перетворення енергії в мітохондріях, по ньому здійснюється транспорт електронів у міжмембранний простір. У цю транспортну систему електронів входять три великі білкові комплекси

(у складі яких є два флавіни (сукцинатдегідрогеназа та НАД-дегідрогеназа) і чотири цитохроми, залізо й мідь); а також убіхінон, який являє собою невелику гідрофобну молекулу, не зв'язану з білком, розчинену в ліпідному бішарі й відповідальну за поступове перенесення високоенергетичних електронів, які приносяться НАД, на молекулярний кисень.

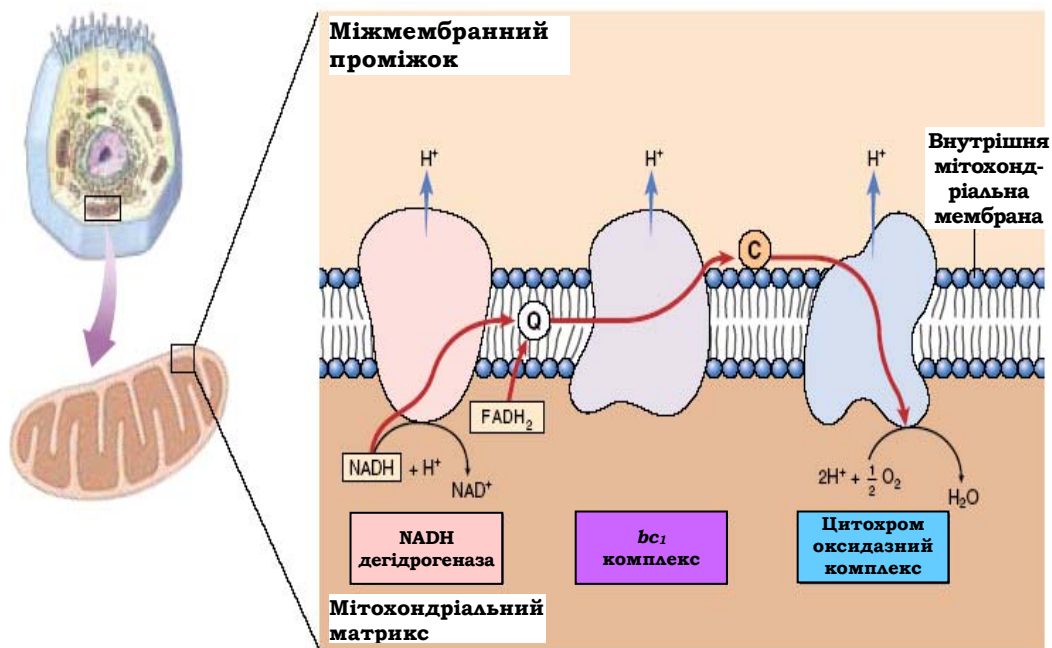


Рис. 10.3. Схема електронно-транспортного ланцюга
(за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

На дихальному ланцюгу відбувається окиснення водню (а не вуглеводів, як при гліколізі). Цьому процесу передують розщеплення водневих атомів на електрони й протони. Атом водню (H) складається з одного електрона (e^-) і одного протона (H^+). Електрони переходять на перший із численних переносників електронів, розміщених у внутрішній мітохондріальній мембрані. На цьому етапі електрони володіють великою енергією, яка поступово зменшується під час проходження їх через ланцюг різних переносників у дихальному ланцюгу. Найчастіше електрони переходять від одного атома металу до іншого. Кожен із металів міцно пов'язаний з білковою молекулою, яка впливає на його спорідненість до електронів; кожному комплексу властива більша

спорідненість до електронів, ніж попередньому. Електрони передаються по ланцюгу доти, поки не з'єднаються з молекулярним киснем, який найбільш споріднений до електронів.

Отже, у результаті перенесення електронів по дихальному ланцюгу відбувається перехід позитивно заряджених іонів водню (протонів) через мембрану з матриксу в міжмембранний простір і, відповідно, виникнення електрохімічного градієнта протонів на мембрані (внутрішній бік мембрани заряджений негативно, а зовнішній – позитивно).

Енергія електронів запасасться за участю ланцюга перенесення електронів, локалізованого на внутрішній мембрані, у вигляді енергії трансмембранного електрохімічного протонного градієнта. Цей градієнт у свою чергу використовується специфічним білковим комплексом внутрішньої мембрани **АТФсинтетазою** для синтезу АТФ з АДФ (аденозиндифосфат) і неорганічного фосфату.

Фермент АТФсинтетаза є білковим комплексом, через який протони перетікають назад у матрикс, і який використовує енергію протонного току для синтезу АТФ. В електронному мікроскопі АТФсинтетази виглядають як грибоподібні тіла, що вистеляють поверхню мембран, обернену до матриксу. Ці тілця мають "ніжку" і голівку діаметром 8–9 нм. АТФсинтетазу можна розділити на F_0 - і F_1 -субодиниці. F_0 компонент АТФсинтетази складається з шести окремих субодиниць, більшість з яких зв'язані з мембранним бішаром F_1 – це сферичний компонент білкового комплексу.

Дихальний ланцюг є головною системою перетворення енергії в мітохондріях. У ній послідовно окиснюються і відновлюються елементи дихального ланцюга, у результаті чого вивільнюється невеликими порціями енергія. За рахунок цієї енергії з АДФ і фосфату утворюється АТФ. Тому говорять, що процес окиснення (перенесення електронів) спряжений із фосфорилуванням ($\text{АДФ} + \text{P}_n \rightarrow \text{АТФ}$), тобто відбувається процес окиснювального фосфорилування.

Перенесення АТФ, що утворюється в мітохондріях, у цитозоль здійснюється завдяки *обмінній дифузії*. Мітохондріальна мембрана містить високоспецифічний переносник АДФ/АТФтранслоказу, яка каталізує перенесення однієї молекули АТФ з матриксу в цитоплазму з одночасним перенесенням однієї молекули АДФ в іншому напрямку (антипорт).

Завершуючи розгляд головних функцій мітохондрій, підкреслимо, що крім описаних процесів у мітохондріях відбувається синтез деяких амінокислот (глутаміну, цитруліну), стероїдних гормонів, а також активне накопичення неорганічних іонів. Мітохондрії відіграють ключову роль у депонуванні іонів кальцію, що вкрай важливо для реалізації кальційопосередкованої внутрішньоклітинної сигналізації.

При дегенеративних змінах у клітинах мітохондрії можуть виступати основним джерелом вільних радикалів і деяких сигнальних молекул (АТФ, глутамат, цитохром С), поява яких спричиняє апоптоз.

Хондріом – це сукупність усіх мітохондрій в одній клітині. У багатьох клітинах він представлений розрізненими численними мітохондріями, які розкидані досить рівномірно по всій цитоплазмі. В інших випадках мітохондрії локалізуються групами в місцях інтенсивного витрачання АТФ. В обох випадках мітохондрії функціонують поодинокі, проте їхня кооперативна робота координується (можливо, якимись сигналами з цитоплазми).

Однак існує і зовсім інший тип хондріома, коли замість дрібних розрізнених мітохондрій у клітині розміщується одна гігантська розгалужена мітохондрія. У цьому разі йдеться не про окремі мітохондрії, а про складну мітохондріальну систему, або мітохондріальний ретикулум. У цій гігантській розгалуженій мітохондріальній системі внутрішні й зовнішні мембрани об'єднуються в одне ціле. За *хеміосмотичною теорією*, електрохімічний протонний градієнт, який виник на поверхні внутрішньої мембрани, рівномірно розподіляється по поверхні внутрішньої мембрани мітохондрій. Тому в будь-якій точці поверхні внутрішньої мембрани такої розгалуженої мітохондрії може здійснюватися синтез АТФ, яка буде надходити в будь-яку точку цитоплазми, де є в цьому необхідність. Мітохондріальний ретикулум є електричним провідником, що сполучає віддалені точки такої системи.

Мітохондріальний ретикулум може бути корисним не лише для дрібних рухомих клітин, таких як хлорела, але й для більших, там, де необхідна кооперація та синхронізація в роботі багатьох структурних одиниць, таких як, наприклад, міофібрили в скелетних м'язах. Відростки м'язових мітохондрій галузяться на великі відстані, при цьому оточують кожну міофібрилу в м'язовому волокні, утворюючи типовий мітохондріальний ретикулум. Уздовж міофібрили розміщуються й нитчасті мітохондрії, які об'єднують мітохондріальний ретикулум. Між розгалуженими й нитчастими мітохондріями існують спеціальні міжмітохондріальні контакти (ММК), утворені щільно прилягаючими мітохондріальними мембранами контактуючих мітохондрій. Через ці структури відбувається об'єднання сусідніх мітохондрій і мітохондріального ретикулума в єдину енергетичну систему. Усі міофібрили в м'язовому волокні скорочуються синхронно по всій довжині, отже, і АТФ повинна надходити на будь-якій ділянці цієї складної машини синхронно, а це може відбуватись лише в тому разі, якщо величезна кількість розгалужених мітохондрій буде зв'язана між собою контактами (ММК).

ММК виявлені й у волокнах скелетних м'язів, і в кардіоміоцитах. Кількість їх у кардіоміоцитах змінюється залежно від функціонального навантаження на серце. Збільшується кількість ММК і при підвищенні фізичних навантажень на серце. Навпаки, при обмеженні навантаження на серцевий м'яз відбувається різке скорочення їхньої кількості. Узагалі наявність ММК характерна для хондріомів скорочувальних структур.

ПАТОЛОГІЯ МІТОХОНДРІЙ

Незважаючи на те, що в мітохондріях є власна ДНК, вона має обмежений об'єм кодування, і більшість мітохондріальних білків кодується ядерними генами. дуже багато мутацій генів, які кодують ферменти окисного фосфорилування. Наприклад, деякі рідкісні генетичні хвороби у людини пов'язані з порушенням метаболізму пірувату на етапі, коли він перетворюється на ацетил-СоА перед входженням у цикл трикарбонових кислот. Узагалі, дефекти на будь-якому етапі окисного фосфорилування можуть приводити до порушення роботи м'язів і головного мозку.

Гіпоглікемія. Глюкоза є головним субстратом для синтезу АТФ у більшості тканин і єдиним джерелом енергії в нейронах головного мозку. При гіпоглікемії, яка супроводжується зниженням рівня глюкози в крові, порушується синтез АТФ, що найвідчутніше відбивається саме в мозку.

Гіпоксія. Гіпоксія – це нестача кисню в клітинах, яка може виникати за різних обставин:

- за наявності механічної перепони для дихання або при хворобах легень, що супроводжуються порушенням оксигенації крові;
- при ішемії, або порушенні припливу артеріальної крові до тканин унаслідок загальних порушень циркуляції або з виникненням місцевої перепони для течії крові;
- при анемії (тобто, коли знижується кількість еритроцитів і/або рівень гемоглобіну в крові), що приводить до зниження транспорту кисню кров'ю;
- у разі порушення структури гемоглобіну (наприклад, при отруєнні чадним газом (СО)), при якому утворюється карбоксигемоглобін, не здатний переносити кисень).

Пригнічення ферментів. Наприклад, при отруєнні ціаністим калієм. Ця речовина пригнічує цитохромоксидазу – кінцевий фермент у дихальному ланцюзі, що викликає гострий дефіцит АТФ в усіх клітинах органів і швидкої смерті.

Роз'єднання окисного фосфорилування. Роз'єднання окиснення та фосфорилування відбувається шляхом хімічних реакцій або ж фізичного відокремлення ферментів від мітохондріальної мембрани. Мітохондріальний набряк, який є загальною ознакою для більшості типів пошкоджень, є причиною роз'єднання окиснювального фосфорилування.

Збільшення кількості мітохондрій (гіперплазія). Кількість мітохондрій непостійна. Їхня гіперплазія відображає посилення окиснювального фосфорилування у клітині. Світлова мікроскопія дозволяє визначити збільшення кількості мітохондрій на основі появи в цитоплазмі клітин оксифільних гранул. Така поява спостерігається при гіпертрофії, проліферації та трансформації клітин, особливо після пошкодження тканини. Значне зростання кількості мітохондрій виявляється в онкоцитах у щитоподібній, паращитоподібних, слинних, бронхіальних і молочних залозах, а також і при інших патологічних станах, наприклад при запаленнях.

Зменшення кількості мітохондрій характерне для гіпобіотичних процесів, таких як, наприклад, старіння клітин та їхня атрофія.

Зміна розмірів мітохондрій. Розміри мітохондрій можуть коливатися в досить значних межах – від гігантських до різко редукованих форм. Мітохондрії здатні до аутореплікації (як і пластиди рослинних клітин). Вони можуть рости й ділитися, досягати гігантських розмірів, інколи розміру, більшого за ядро. Такі гіганти називаються *мегамітохондріями*. У світловому мікроскопі їх можна побачити у вигляді світлих круглих, дуже оксифільних кульок. Мегамітохондрії утворюються в гепатоцитах при алкоголізмі й цирозах печінки, в епітеліальних клітинах каналців нирок при нефротичному синдромі, при інтоксикації бромідами та при деяких м'язових захворюваннях. Зауважимо, що після усунення інтоксикації вже через декілька годин відбувається повернення гігантських мітохондрій до нормальних розмірів.

Зміна форми мітохондрій найчастіше зумовлена їхнім набряканням, спричиненим проникненням у мітохондрію води. Спостерігається, як правило, при голодуванні, гіпоксії, інтоксикаціях, пропасниці, м'язових захворюваннях, застосуванні тироксину тощо.

Конденсація й набряк мітохондрій можуть відображати функціональну напругу клітини, але найчастіше це пов'язано з кисневим голодуванням. Ці зміни нерідко є оборотні. Але коли процес прогресує, це приводить до тяжкої деструкції мітохондрій і, як результат, до загибелі клітини. У мітохондріях при цьому відбувається ущільнення вмісту внутрішньої камери, деформація крист, гомогенізація матриксу й поява в ньому пластинчастого матеріалу. У подальшому спостерігається

кальцифікація матриксу (на внутрішній мембрані утворюються преципітати фосфату кальцію), потім зникнення мітохондріальних гранул, і врешті виникають розриви зовнішньої мембрани мітохондрій.

In vitro було визначено два типи набрякання. До першого вважають належним незначне набрякання, при якому мітохондрії здатні повернутися до нормального стану. До другого типу відносять необоротне набрякання, що виникає в результаті збільшення проникності внутрішньої мітохондріальної мембрани. Наслідком цього є розгладження й фрагментація крист, що супроводжується *in vivo* зникненням гранул мітохондріального матриксу, які спочатку просвітлюються, потім ущільнюються, утворюючи пластівці у внутрішній камері. Завершальний етап характеризується тим, що обидві мембрани – внутрішня й зовнішня – розриваються.

Зміни структури крист мітохондрій – це зміни їхніх розмірів, форми та кількості. Деформація крист і зменшення кількості їх спостерігається при зниженій активності мітохондрій. Збільшення кількості є свідченням зростаючих функціональних потреб клітини.

Зміна структури щільних гранул мітохондріального матриксу. Однією з важливих функцій мітохондрій є транспорт кальцію. Кальцій може накопичуватися мітохондріями у значній кількості разом з неорганічним фосфатом у вигляді гранул діаметром від 20 до 50 нм. Окрім кальцію, магнію, фосфору й інших неорганічних речовин, до складу щільних гранул можуть входити протеїни та ліпіди.

У нормі в клітинах, залучених до активного транспорту кальцію (остеокластах, остеобластах тощо), виявляється значна кількість таких гранул. При розвитку деяких хвороб (коронарна хвороба серця), синдромів (хронічна ниркова недостатність) і патологічних станів (отруєння тіоацетатамідом, папаїном, йодоформом тощо) клітини відповідають на пошкодження також численною появою в мітохондріальному матриксі великих щільних гранул кальцію. Часом така кальцифікація мітохондрій може викликати смертельне пошкодження клітини, інколи вона є процесом оборотним. Гіперплазія таких гранул виявлена при ішемії міокарда, у гепатоцитах – при інтоксикації чотирихлористим вуглецем, у м'язових клітинах при тетанусі (комплексі симптомів, що включає судоми, напади, порушення ЦНС, ПНС). Зменшення ж або навіть зникнення щільних гранул відбувається в онкоцитах, гепатоцитах і клітинах кишкового епітелію при ішемії.

Внутрішньомітохондріальна кальцифікація може бути пов'язана як з надмірним надходженням кальцію в клітину внаслідок первинного пошкодження плазматичної мембрани, так і з первинними

порушеннями транспорту кальцію мітохондріями. У випадках первинного пошкодження плазматичної мембрани надмірне надходження кальцію в клітину приводить до накопичення його в мітохондріях, що спричинює порушення синтезу АТФ. Первинні порушення мітохондріального транспорту кальцію зустрічаються при захворюваннях скелетних м'язів – різноманітних міопатіях (хворобі Люффа, синдромі Кернса – Сайра). Незважаючи на високий рівень ендогенного кальцію, при розвитку цих хвороб мітохондрії можуть додатково накопичувати значну його кількість. У такому разі можна говорити про "хвороби порушеного мітохондріального транспорту".

10.2. Пластиди

Пластиди – мембранні органели, які знаходяться у фотосинтезуючих еукаріотичних організмах (вищі рослини, водорості, деякі одноклітинні організми). Подібно до мітохондрій, вони оточені двома мембранами, в їхньому матриксі є власна геномна система, функції пластид пов'язані з енергозабезпеченням клітини.

Ембріональні клітини містять незрілі незабарвлені **пропластиди**, які мають неправильну форму, дві мембрани та здатні до амебоїдних рухів. Під дією світла вони, залежно від типу тканини, розвиваються в зелені **хлоропласти** або в їхні похідні, філогенетично більш пізні форми пластид – у жовті чи червоні **хромопласти** або в безбарвні **лейкопласти**.

ХЛОРОПЛАСТИ

Містяться в клітинах рослин, які перебувають на світлі: у листі, біля поверхні стебла, у молодих плодах тощо. Ці клітини мають зелені пігменти **хлорофіли** й зазвичай самі зелені, якщо цей колір не маскується іншими наявними пігментами (як, скажімо, у бурих чи червоних водоростей).

В основі організації хлоропластів лежать ті самі принципи, що і в будові мітохондрій. Як правило, хлоропласти досить численні (десятки й сотні на клітину), різної форми, розміром 3–10 мкм. У клітинах деяких зелених водоростей зустрічаються поодинокі гігантські хлоропласти (хроматофори), що сягають у довжину 50 мкм.

Хлоропласти, як і мітохондрії, є структурами, оточеними двома мембранами – зовнішньою та внутрішньою, завтовшки близько 7 мкм кожна. Мембрани відділені одна від одної **міжмембранним простором**, що сягає близько 20-30 нм. Зовнішня мембрана, як і в мітохондрій, дуже проникна, внутрішня – менш проникна, містить спеціальні транспортні білки. Внутрішня мембрана оточує велику безбарвну центральну область – **строму**, яка аналогічна матриксу мітохондрій і містить велику кількість розчинних ферментів. Крім них, у стромі хлоропластів є молекули ДНК, рибосоми; в ній відбувається первинне відкладання основного запасного полісахариду *крохмалю* у вигляді крохмальних зерен.

На відміну від мітохондрій, в еукаріотичних клітинах внутрішня мембрана хлоропластів не утворює кристи, на ній нема ланцюга перенесення електронів. Фотосинтезуюча, поглинаюча світло система, електронотransпортний ланцюг і АТФсинтетаза знаходяться у третій мембрані, що формує групу сплосчених дископодібних зелених мішків (цистерн) – **тилакоїдів**, які пронизують строму. Розрізняють **тилакоїди стром** та **тилакоїди гран**; останні є групою тилакоїдів, які утворюють щільні стопки (**гран**) розміром 0,3–0,5 мкм. Кількість їх у гранах дуже варіює: від декількох до 50 і більше. Внутрішні порожнини більшості (або навіть усіх) тилакоїдів поєднані між собою, утворюючи третій компартмент хлоропласта – **тилакоїдний простір**. Розмір міжмембранного простору в них становить 20–30 нм (рис. 10.4).

Хлоропласти мають три мембрани – зовнішню, внутрішню і тилакоїдну, які ділять органелу на три внутрішні компартменти: міжмембранний простір, строму й тилакоїдний простір. У тилакоїдній мембрані містяться всі енергетичні системи хлоропласта. На електронній мікрофотографії ці мембрани виглядають розбитими на окремі фрагменти, які мають вигляд сплосчених пухирців, але в хлоропласті вони, можливо, поєднані в одну мембрану, що утворює численні складки. Як видно з рис. 10.3, окремі тилакоїди зв'язані між собою в стопкоподібні структури – гран.

Хлоропласти зелених водоростей, які не мають гран, містять **піреноїди** – круглі щільні ділянки стром, пронизані нечисленними тилакоїдами, в яких накопичуються крохмальні зерна або краплини жиру. Фотосинтезуючі прокаріоти не мають хлоропластів, але в них є численні тилакоїди, оточені плазматичною мембраною.

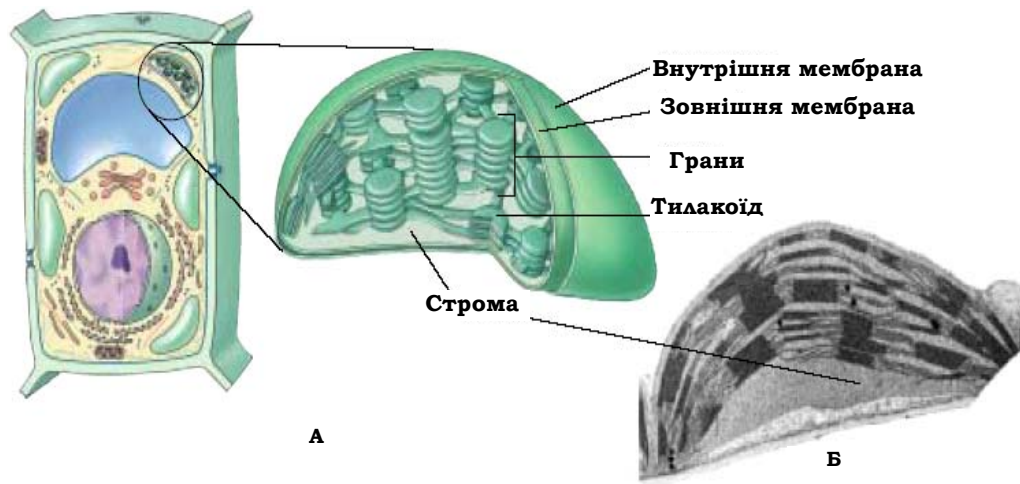


Рис. 10.4. Схема будови (А) та електронограма (Б) хлоропласта
(за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

Мембрани тилакоїдів завтовшки 7–12 нм, дуже багаті на білки (близько 50 %, понад 40 різних білків), серед ліпідів переважають гліколіпіди (моногалактозилдигліцерид), є також фосфоліпіди (у тому числі кардіоліпін) і специфічний сульфоліпід, зустрічаються різні хінони.

У мембранах тилакоїдів відбувається та частина реакцій фотосинтезу, з якою пов'язане перетворення енергії сонячного світла – **світлові реакції**. Тут є щільно розташовані комплекси інтегральних білків, які беруть участь у цих процесах:

- хлорофіловмісна **фотосистема II** (ФС II) і світлозбиральний комплекс (СЗК);
- хлорофіловмісна **фотосистема I** (ФС I);
- білки **ланцюга перенесення електронів** (у тому числі цитохроми);
- мембранна **АТФаза** (АТФсинтетаза), що продукує АТФ.

Слід звернути увагу, що в мембранах тилакоїдів сферична "головка" АТФсинтетази виступає в бік строми, тоді як у мітохондріях – із внутрішньої мітохондріальної мембрани в бік матриксу.

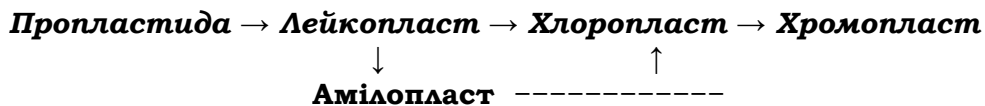
У **стромі** хлоропластів відбуваються біохімічні синтези – **темнові реакції** перетворення речовин, у результаті яких продукується "асиміляційний крохмаль", зерна якого тут і відкладаються.

Також у стромі знаходяться елементи **генетичної системи пластид**: ДНК, мРНК, тРНК, рРНК і 70S-рибосоми (гомологічні рибосомам прокаріотів). У кожному хлоропласті є 3–30 ідентичних копій

кільцевих ДНК, які більші за мітохондріальні (50–150 мкм), несуть гени з інтронами та вільні від гістонів і негістонових хромосомних білків. ДНК пластид кодують рРНК, тРНК, ДНК- і РНК-полімерази, деякі білки рибосом, білки АТФази, цитохроми пластид і більшість ферментів темнових реакцій фотосинтезу. Однак більша частина білків пластид кодується в хромосомах у ядрі. Розмноження пластид пов'язане з реплікацією їхньої ДНК і подальшим поділом органели навпіл.

ПЕРЕБУДОВИ ПЛАСТИД

Для пластид характерні порівняно легкі перетворення одного типу на інший. Цей процес розвитку різних пластид можна зобразити в такому вигляді:



ПРОПЛАСТИДИ

Пропластиди – дрібні (до 1 мкм), різноманітні за формою, обмежені двома мембранами, недиференційовані пластиди, що зустрічаються в меристемі клітин кореня та пагона. Із пропластид, залежно від їхнього місцезнаходження в рослині, можуть утворюватися різні типи пластид. Їхній подальший розвиток залежить також від умов існування рослин. При нормальному освітленні пропластиди перетворюються на хлоропласти (під час розвитку виникають трубочасті інвагінації внутрішньої мембрани). У разі відсутності світла замість гран і ламел строми утворюється *проламелярне тіло* – пухирці й канали. Проламелярними їх називають, щоб підкреслити той факт, що вони є попередниками ламел. Після стимуляції світлом структури проламелярних тіл змінюють свою орієнтацію і трансформуються в систему тилакоїдних мембран.

Пластиди, у яких є проламелярні тіла називають **етіопластами**. Їх можна розглядати як певну стадію розвитку хлоропластів. Етіопласти утворюються в первинних листках або сім'ядолях проростків до їхнього виходу на світло.

Лейкопласти

Лейкопласти – невеликі безбарвні пластиди круглої або видовженої форми, розміщені, як правило, у клітинах підземних частин рослин, насіння, серцевині стебла тощо. Вони відрізняються від хлоропластів відсутністю розвиненої ламелярної системи, мають ДНК, зерна крохмалю, одинокі тилакоїди та **пластидні центри** (це скупчення пухирців або мережа розгалужених трубочок). На світлі лейкопласти здатні до утворення нормальних тилакоїдних структур, що приводить до перетворення їх на хлоропласти.

Частіше зустрічаються **амілопласти**, які утворюють крохмаль із глюкози й накопичують його в бульбах, кореневищах, ендоспермі тощо.

Хромопласти

Хромопласти зумовляють жовтий, жовтогарячий і червоний колір квітів, пагонів, плодів, коренів тощо. Вони можуть бути різної форми, не мають тилакоїдів, містять понад 50 **каротиноїдів** у різних білкових структурах. Утворюються ці органели з хлоропластів (шляхом руйнування тилакоїдів і хлорофілу й посиленого відкладання каротиноїдів) або з інших типів пластид. Процеси зміни хлоропластів та їхнє знебарвлення спряжені з поступовим зменшенням кількості мембран у пластиді й зникненням хлорофілу та крохмалю. Отже, хромопласти можна вважати дегенеруючою формою пластид, в якій спостерігається розпад ліпопротеїдних комплексів.

Біологічна роль хромопластів полягає в тому, що вони створюють кольорову зорову принаду для тварин, чим сприяють запиленню квітів і поширенню плодів рослин.

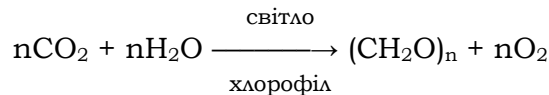
ФУНКЦІЇ ХЛОРОПЛАСТІВ (ФОТОСИНТЕЗ)

Хлоропласти – це структури, в яких відбуваються фотосинтетичні процеси, суть яких полягає в перетворенні енергії світла на хімічну енергію органічних речовин, насамперед вуглеводів, які синтезуються у хлоропластах з енергетично бідних сполук – із CO_2 і H_2O . Додатковим результатом цих реакцій є продукція молекулярного кисню (O_2).

Хлоропласти містять спеціальні зелені пігменти **хлорофіли**, здатні поглинати світло для фотосинтезу. Крім них, усі хлоропласти мають жовті, жовтогарячі або червоні **каротиноїди**, а також інші пігменти.

Поглинання світлових променів із певною довжиною хвилі викликає зміни у структурі молекули хлорофілу, при цьому вона переходить у збуджений, активований стан. Енергія, яка вивільнюється з активованого хлорофілу, через ряд проміжних етапів передається певним синтетичним процесам, які приводять до синтезу АТФ і відновлення акцептора електронів **НАДФ** (**нікотинамідаденіндинуклеотид-фосфату**) з утворенням НАДФ·Н, які далі використовуються в реакції зв'язування CO₂ у синтезі вуглеводів.

Сумарна реакція фотосинтезу може бути виражена таким чином:



Отже, головний процес – це зв'язування двоокису вуглецю з використанням води для утворення різних вуглеводів і виділення кисню. Молекула кисню, що виділяється у процесі фотосинтезу, утворюється за рахунок гідролізу молекули води. Біохімічні дослідження показали, що процес фотосинтезу є складним ланцюгом подій, що складається з двох фаз – світлової й темної. Перша, що проходить лише на світлі, пов'язана з поглинанням світла хлорофілами з перебігом фотохімічної реакції (*реакція Хілла*). У другій фазі, яка може йти в темряві, відбувається фіксація й відновлення CO₂, що приводить до синтезу вуглеводів.

У результаті **світлової фази** енергія світла збуджує електрони в молекулах хлорофілу, що робить можливим перенесення цих електронів по окиснювальному ланцюгу в тилакоїдній мембрані, подібно до того, як електрони транспортуються по дихальному ланцюгу на внутрішній мембрані мітохондрій. Енергія, що вивільнюється під час такого перенесення електронів, використовується для перекачування протонів через тилакоїдну мембрану, а протонорушійна сила, яка виникає внаслідок цього, приводить у дію АТФсинтетазу, утворюючи АТФ. У ході описаного процесу високоенергетичні електрони врешті відновлюють НАДФ до НАДФ·Н. Джерелом електронів, які беруть участь у цих реакціях, є вода, при окисненні якої виділяється молекулярний кисень (O₂).

У **темнову фазу** здійснюється перетворення CO₂ на вуглеводи (*фіксація вуглецю*), причому як джерело енергії та відновник використовуються відповідно АТФ і НАДФ·Н, що були синтезовані протягом світлової фази. Темнові реакції починаються у стромі хлоро-

пластів і продовжуються в цитозолі. Хоча ці реакції залежать від продуктів світлової фази, їх називають темновими, оскільки вони не потребують прямої участі світла.

Отримані при фотосинтезі АТФ і НАДФ є джерелом енергії для різних біосинтетичних реакцій, які відбуваються у стромі, у тому числі й для життєво важливого циклу фіксації CO_2 , що приводить до утворення вуглеводів. Ці вуглеводи у вигляді тривуглецевих фосфоцукрів разом з іншими продуктами метаболізму хлоропластів транспортуються в цитоплазму клітини.

Запитання й завдання для самоперевірки

1. Охарактеризуйте зовнішню мітохондріальну мембрану. Яка її роль?
2. Дайте визначення зовнішньої мітохондріальної камери (міжмембранного простору).
3. Дайте визначення внутрішньої мітохондріальної мембрани. Які процеси відбуваються в ній?
4. Охарактеризуйте внутрішню мітохондріальну камеру (матрикс мітохондрій). Які процеси відбуваються в матриксі мітохондрій?
5. Роль АТФсинтетазного комплексу в мітохондріях. Охарактеризуйте дихальні ансамблі мітохондрій.
6. Які структури мітохондрії забезпечують існування електрохімічного градієнта? Відповідь обґрунтуйте.
7. Який хімічний склад матриксу мітохондрій?
8. Охарактеризуйте білоксинтезуючу систему мітохондрій.
9. Що таке порин? Як забезпечується транспорт речовин із цитоплазми до матриксу мітохондрій? Які речовини транспортуються таким чином?
10. Про що свідчить наявність великої кількості крист у мітохондріях?
11. Як може змінюватись структура мітохондрій?
12. Охарактеризуйте генетичний апарат мітохондрій.
13. Де синтезуються білки для мітохондрій?
14. За допомогою мікроманіпулятора з клітини видалили мітохондрії. Як це відобразиться на життєдіяльності клітини?
15. Яке значення має цикл трикарбонових кислот (цикл Кребса) у життєдіяльності клітин еукаріотів? Де він відбувається?
16. Що таке кристи? Яка їхня роль? Яку форму вони можуть мати?
17. Порівняйте зовнішню та внутрішню мембрани мітохондрій, їхній хімічний склад.
18. Назвіть процеси, в яких бере участь мітохондрія.

19. Які ознаки в будові мітохондрій указують на їхнє ендосимбіотичне походження? Відповідь поясніть.
20. Охарактеризуйте мітохондріальний ретикулум і гігантський мітохондріон.
21. Чим відрізняється генетичний апарат мітохондрій від генетичного апарату ядра?
22. У мембранах крист мітохондрій клітин бурої жирової тканини присутній білок, що дозволяє протонам проходити крізь внутрішню мембрану, оминаючи АТФсинтетазний комплекс. Як змінюється при цьому функція мітохондрій? Відповідь поясніть.
23. Які процеси здійснюються у стромі хлоропластів?
24. Які процеси відбуваються на мембранах тилакоїдів?
25. Поясніть терміни: тилакоїд, ламела, грани, кристи.
26. Яке значення має цикл Кальвіна – Бенсона в життєдіяльності клітин рослин. Де він відбувається?
27. Яке значення має фотодихання в життєдіяльності клітин рослин. З якими органелами пов'язаний цей процес?
28. Які типи включень можна побачити у хлоропласті на електронограмі?
29. Де у хлоропласті містяться пігменти: хлорофіл і каротиноїди? Яку функцію вони виконують?
30. Порівняйте процеси, які відбуваються на мембранах тилакоїдів і крист.
31. Поясніть терміни: хлоропласт, хромопласт, лейкопласт.
32. На електронограмі у стромі хлоропласта видно велику кількість дрібних гранул. Що це може бути? Яка їхня функція?
33. Опишіть загальну схему фотосинтезу.

Розділ 11

ВІДТВОРЕННЯ КЛІТИН. КЛІТИННИЙ ЦИКЛ

Один із постулатів клітинної теорії проголошує, що відтворення кількості клітин, їхнє розмноження відбуваються шляхом поділу вихідної клітини. Поділу клітин передують редуплікація їхньої генетичної матриці, синтез ДНК. Це правило є загальним для прокаріотичних і еукаріотичних клітин.

Клітини мають різну тривалість життєвого циклу, який *визначається як період від одного поділу до іншого, чи (у випадку виходу клітини з циклу репродукції) включає час диференціації, функціонування, старіння й загибелі*. У клітинах тварин інтервал між мітозами (клітинний цикл, точніше – мітотичний) становить приблизно 10–24 год. Клітинам (навіть спорідненим генетично) визначені різні шляхи розвитку й неоднакова тривалість життя.

У тканинах існують стовбурові, камбіальні (малодиференційовані) і спеціалізовані (чи диференційовані) клітини. Стовбурові клітини, однак, виявлені не в усіх видах тканин і основною їхньою функцією є необмежена в часі підтримка популяції малодиференційованих клітин. Як правило, стовбурові клітини перебувають у фазі проліферативного спокою.

Камбіальні клітини не вступають на шлях спеціалізації, а у визначеному режимі проліферують, забезпечуючи процеси фізіологічної регенерації тканин. У різних тканинах камбіальні клітини мають неоднакову тривалість життя, що зв'язано з активністю відновлення й регенерації тканини, специфікою функцій та ін. Тривалість життя камбіальних клітин у тканинах з високим рівнем відновлення структурних елементів, наприклад епідермісу, відносно невелика, а в кістковій і м'язовій тканині – міосателітоцитів – порівнянна з тривалістю життя організму.

Тривалість життя спеціалізованих клітин теж різна і залежить від багатьох причин, у тому числі від характеру функціональної спеціалізації. Наприклад, гранулоцити крові живуть недовго (після виходу в спо-

лучну тканину гинуть через 7–8 діб). Високоспеціалізовані еритроцити (які в ході спеціалізації втратили практично все й перетворилися на унікальну за своєю структурою частину диферона) – живуть близько 120 діб. Більшість клітин нервової та м'язових тканин живуть довго.

Розподіл клітин на камбіальні й спеціалізовані доволі умовний через те, що нерідко клітина, почавши спеціалізацію, може зупинитися й вступити в цикл поділу.

В організмі є тканини, що постійно оновлюються – кровотворні, різні епітелії. У таких тканинах існує частина клітин, які постійно діляться, замінюючи клітинні типи, що гинуть (наприклад, клітини базального шару покривного епітелію, крипт кишечника, кровотворні клітини кісткового мозку). Багато клітин, що не розмножуються у звичайних умовах, знову отримують цю властивість під час процесів репаративної регенерації органів і тканин. Клітини, які розмножуються, мають різну кількість ДНК залежно від стадії клітинного циклу. Це спостерігається при розмноженні як соматичних, так і статевих клітин.

Як відомо, гамети (статеві чоловічі й жіночі клітини) несуть одиничний (гаплоїдний) набір хромосом, а отже, містять ДНК у два рази менше, ніж усі інші клітини організму. Такі статеві клітини (сперматозоїди й овоцити) з одиничним набором хромосом називають гаплоїдними. Плоїдність позначають буквою n . Так, клітини з $1n$ – гаплоїдні, із $2n$ – диплоїдні, із $3n$ – триплоїдні й т. д. Відповідно, і кількість ДНК на клітину (c) залежить від її плоїдності: клітини з $2n$ кількістю хромосом містять $2c$ кількості ДНК. При заплідненні відбувається злиття двох клітин, кожна з яких несе $1n$ набір хромосом, тому утворюється диплоїдна ($2n$, $2c$) клітина – зигота. Надалі в результаті поділу диплоїдної зиготи й наступного поділу диплоїдних клітин розвивається організм, клітини якого (крім дозрілих статевих) будуть диплоїдними.

При вивченні клітинного циклу диплоїдних клітин у їхній популяції можна спостерігати як диплоїдні ($2n$), так і тетраплоїдні ($4n$) та інтерфазні клітини з проміжною кількістю ДНК. Така гетерогенність визначається тим, що подвоєння ДНК відбувається у визначений період інтерфази.

КЛІТИННИЙ ЦИКЛ

Весь клітинний цикл складається з чотирьох періодів: власне **мітозу** (M), **пресинтетичного** (G_1 , від англ. *gap* – проміжок), **синтетичного** (S) (від англ. *synthesis*) і **постсинтетичного** (G_2) періодів **інтерфази** (рис. 11.1). У G_1 -періоді, що настає відразу після поділу, клітини відновлюють вміст цитоплазматичних білків, розмір дочірніх

клітин досягає материнського. Клітини мають диплоїдну кількість ДНК на одне ядро (2с). У цей період починається підготовка клітини до синтезу ДНК (S-період).

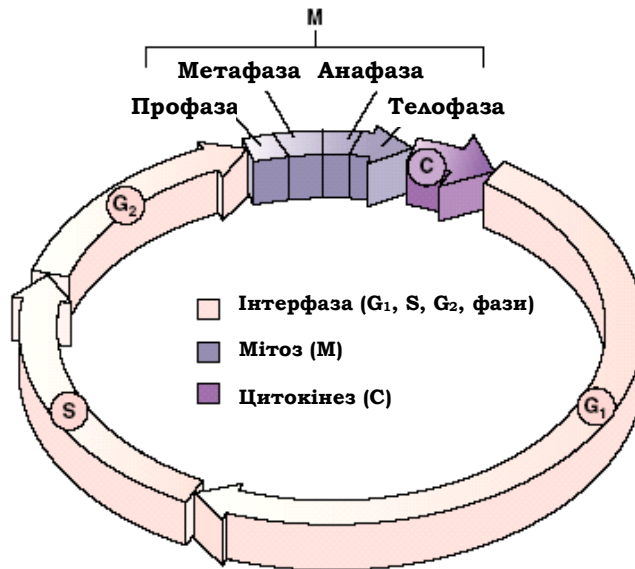


Рис. 11.1. Схема клітинного циклу
(за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

Виявлено, що пригнічення синтезу білка чи іРНК у G_1 -періоді запобігає настанню S-періоду, тому що протягом G_1 -періоду відбуваються синтези ферментів, необхідних для утворення попередників ДНК (наприклад, нуклеотидфосфокіназ), ферментів метаболізму РНК і білка. Це збігається зі збільшенням синтезу РНК і білка. При цьому різко підвищується активність ферментів, що беруть участь в енергетичному обміні. У G_1 -періоді "приймається рішення" про вступ клітини до чергового мітотичного циклу або припинення поділів. Цей момент називали **точкою рестрикції**. Клітини, які пройдуть її, неминуче завершать клітинний цикл незалежно від зовнішніх умов.

На початку G_1 -періоду утворюються цитоплазматичні мікротрубочки, які заповнюють всю цитоплазму. В їхньому формуванні бере участь материнська центріоль, на поверхні якої виникають сателіти, у котрих є ніжка й голівка, від якої починають рости в довжину мікротрубочки.

У S-періоді відбувається подвоєння ДНК (крім центромерних ділянок) і хромосомних білків. Інтенсивний синтез усіх фракцій гістонів необхідний для забезпечення нуклеосомної упаковки синтезованої ДНК.

У цитоплазмі подвоюються центріолі. У цей час біля кожної центріолі (як материнської, так і дочірньої), які розійшлися ще в телофазі, закладаються нові центріольярні циліндри – процентріолі. Важливо відмітити, що розмноження центріолей не пов'язано з їхнім поділом, брунькуванням чи фрагментацією, а відбувається шляхом утворення зачатка (процентріолі) поблизу й перпендикулярно до материнської центріолі. Деякі вчені припускають, що центріоль належить до компонентів цитоплазми, здатних до саморедуплікації, як і мітохондрії та пластиди, хоча прямих доказів про наявність ДНК у складі центріолей немає. У S-періоді під час дуплікації материнська центріоль продовжує бути центром утворення цитоплазматичних мікротрубочок. У результаті процесу дуплікації біля кожної центріолі виростає нова дочірня центріоль, тому по завершенні цього періоду в клітині є вже дві диплосоми.

До кінця періоду клітина стає тетраплоїдною. У різних клітинах, що перебувають у S-періоді, можна знайти різні кількості ДНК – від 2 до 4 с. Це пов'язано з тим, що дослідженню підлягають клітини на різних етапах синтезу ДНК (тільки-но почали синтез або вже завершили його). S-період є вузловим у клітинному циклі. Без проходження синтезу ДНК невідомо жодного випадку переходу клітин до мітотичного поділу. Єдиним винятком є другий поділ дозрівання статевих клітин у мейозі, коли між двома поділами немає синтезу ДНК. У S-періоді рівень синтезу РНК зростає відповідно до збільшення кількості ДНК, досягаючи свого максимуму в G_2 -періоді.

Постсинтетична (G_2) фаза називається також премітотичною. У клітині починається підготовка до чергового поділу. У цей час зникають сателіти на материнській диплосомі (так називають стару материнську центріоль з новою дочірньою), а обидві материнські центріолі в обох диплосомах покриваються фібрилярним гало, від якого в профазі починають відростати мітотичні трубочки. Паралельно цьому в цитоплазмі мікротрубочки зникають і клітина прагне набутися кулеподібної форми. У даній фазі відбувається синтез іРНК, необхідний для проходження мітозу. Трохи раніше синтезується рРНК. Серед білків, які синтезуються в цей час, особливе місце посідають білки мітотичного веретена.

Наприкінці G_2 -періоду чи в мітозі з конденсацією мітотичних хромосом синтез РНК різко знижується й цілком припиняється під час мітозу. Синтез білка під час мітозу спадає до 25 % від вихідного рівня й у наступних періодах досягає свого максимуму в G_2 -періоді, повторюючи в цілому характер синтезу РНК. Стадії G_1 , S і G_2 разом становлять інтерфазу.

У дозріваючих тканинах рослин і тварин завжди є клітини, які перебувають ніби поза циклом. Їх прийнято називати клітинами G_0 -періоду. Це клітини, які після мітозу не вступають у пресинтетичний період (G_1). Саме вони являють собою так звані спочиваючі клітини, які тимчасово чи остаточно перестали розмножуватися. У деяких тканинах такі клітини можуть існувати тривалий час, не змінюючи особливо своїх морфологічних властивостей: вони зберігають здатність до поділу. Це камбіальні клітини (наприклад, стовбурові в кровотворній тканині). Частіше втрата (хоча б і тимчасова) здатності поділятися супроводжується спеціалізацією й диференціацією. Клітини, що диференціюються, виходять із циклу, але в особливих умовах можуть знову входити в нього. Повертаючись під дією зовнішніх сигналів у мітотичний цикл, клітини вступають в його S-період. Наприклад, більшість клітин печінки перебуває в G_0 -періоді: вони не синтезують ДНК і не діляться. Однак при видаленні частини печінки в експериментальних тварин багато клітин починають підготовку до мітозу (G_1 -період), переходять до синтезу ДНК і можуть мітотично ділитися. В інших випадках, наприклад в епідермісі шкіри, після виходу з циклу розмноження й диференціації клітини якийсь час функціонують, а потім гинуть (зроговілі клітини покривного епітелію). Багато клітин цілком втрачають здатність повертатися в мітотичний цикл. Так, нейрони головного мозку і кардіоміоцити постійно перебувають у G_0 -періоді (до смерті організму).

Отже, клітинні цикли достатньо різноманітні. Вони можуть розрізнятися у клітин навіть однієї популяції, наприклад: одні стовбурові клітини можуть покоїтись, інші – ділитись, треті – вступати в диференціацію, четверті – гинути шляхом некрозу або апоптозу, п'яті – перероджуватись у пухлинні клітини.

11.1. Поділ клітин. Мітоз

Мітоз (*mitosis*), кариокінез, чи непрямий поділ, – універсальний спосіб розмноження шляхом поділу будь-яких еукаріотичних клітин. При цьому конденсовані й уже редуліковані хромосоми переходять у компактну форму мітотичних хромосом, утворюється веретено поділу, яке бере участь у сегрегації та перенесенні хромосом (ахроматиновий мітотичний апарат), відбувається розходження хромосом до протилежних полюсів клітини й поділ тіла клітини (цитокінез, цитотомія).

Необхідність у складному процесі мітотичного поділу виникла в ході еволюції з появою клітин з різко збільшеною кількістю ДНК, упакованої в хромосоми. Реалізація такого поділу стала можливою завдяки виникненню мітотичного апарату, що дозволив точно розділити подвоєні хромосоми між дочірніми клітинами.

Мітоз усіх еукаріотичних клітин пов'язаний з утворенням спеціального апарату клітинного поділу. Розходження редуплікованих хромосом здійснюється за допомогою веретена поділу, яке складається з мікротрубочок (рис. 11.2).

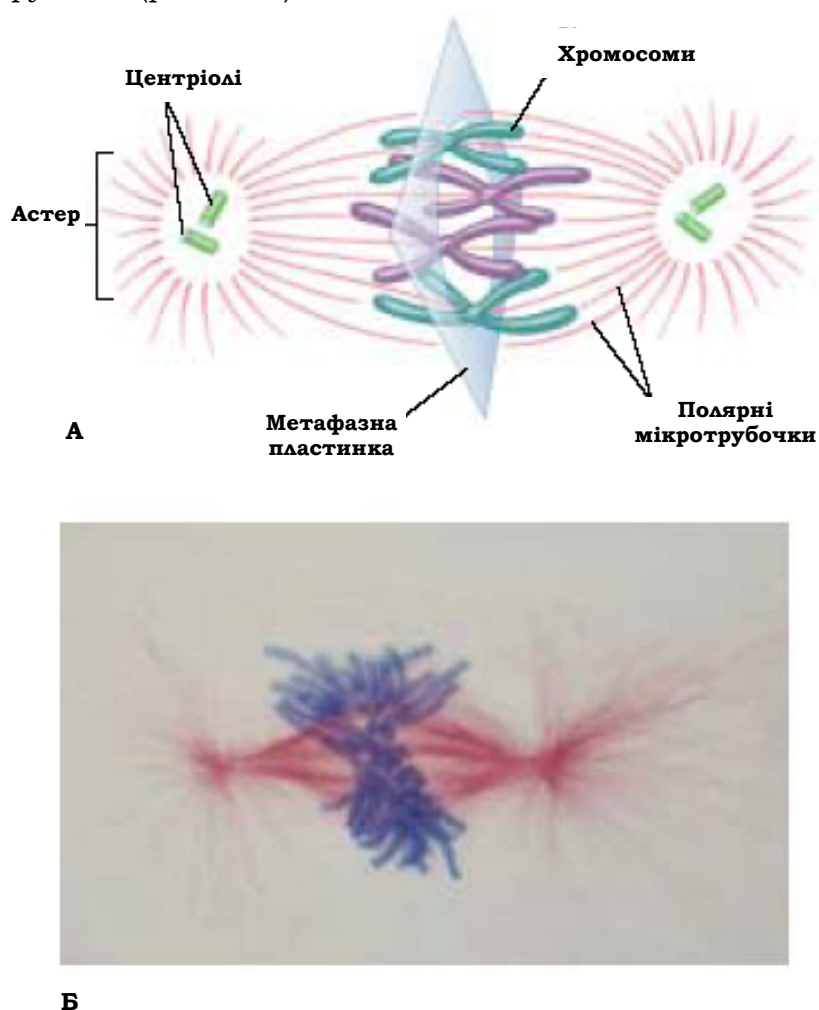


Рис. 11.2. Схема будови (А) і мікрофотографія веретена поділу (Б)
(за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

В утворенні веретена поділу в усіх еукаріотичних клітинах беруть участь полярні тільця веретена (полюси) і кінетохори хромосом. Полярні тільця, або центросоми, є центрами організації мікротрубочок.

Від них своїми "+"-кінцями відростають мікротрубочки, які тягнуться до хромосом. У клітинах тварин до центросом входять і центріолі. Але в багатьох еукаріотів центріолей немає, а центри організації мікротрубочок присутні у вигляді безструктурних зон, від яких відходять численні мікротрубочки. Другою структурою, характерною для мітотичного поділу, є кінетохори, які зв'язують мікротрубочки веретена з хромосомами. Саме кінетохори відповідають за переміщення хромосом під час клітинного поділу. Отже, полярні тільця (центросоми), мікротрубочки веретена й кінетохори хромосом є в усіх еукаріотичних клітин і забезпечують складний процес розходження реплікованих хромосом.

РІЗНІ ТИПИ МІТОЗУ ЕУКАРІОТІВ

Найпростішим типом мітозу є **плевромітоз** (рис. 11.3). Він дещо нагадує бінарний поділ прокаріотичних клітин. При закритому плевромітозі (закритий тому, що розходження хромосом відбувається без порушення ядерної оболонки) центрами організації мікротрубочок є не центріолі, а інші структури, які містяться на внутрішньому боці ядерної мембрани. Це так звані полярні тільця невизначеної морфології, від яких відходять мікротрубочки. Весь процес утворення мітотичного апарату й розходження хромосом відбувається під ядерною оболонкою. Такий тип мітозу зустрічається серед найпростіших, у грибів. Існують форми напівзакритого плевромітозу, коли на полюсах сформованого веретена ядерна оболонка руйнується.

Другою формою мітозу є **ортомітоз** (рис. 11.3). У цьому випадку центр організації мікротрубочок розміщується в цитоплазмі й із самого початку йде утворення двохполюсного веретена. Є три форми ортомітозу: *відкритий* (звичайний мітоз), *напівзакритий* і *закритий*. При напівзакритому ортомітозі ядерна оболонка зберігається протягом усього мітозу, за виключенням полярних зон. Центром організації мікротрубочок може бути гранулярний матеріал або навіть центріолі. Ця форма мітозу зустрічається в зооспорах зелених, бурих і червоних водоростей, у деяких нижчих грибів. При закритому ортомітозі повністю зберігається ядерна оболонка, під якою утворюється справжнє веретено. Такого типу мітози характерні для поділу мікронуклеусів інфузорій і в інших найпростіших. При відкритому ортомітозі ядерна оболонка повністю розпадається. Цей тип поділу характерний для клітин тварин, вищих рослин і деяких найпростіших. Ця форма мітозу представлена **астральним** і **анастральним** типами (рис. 11.4).

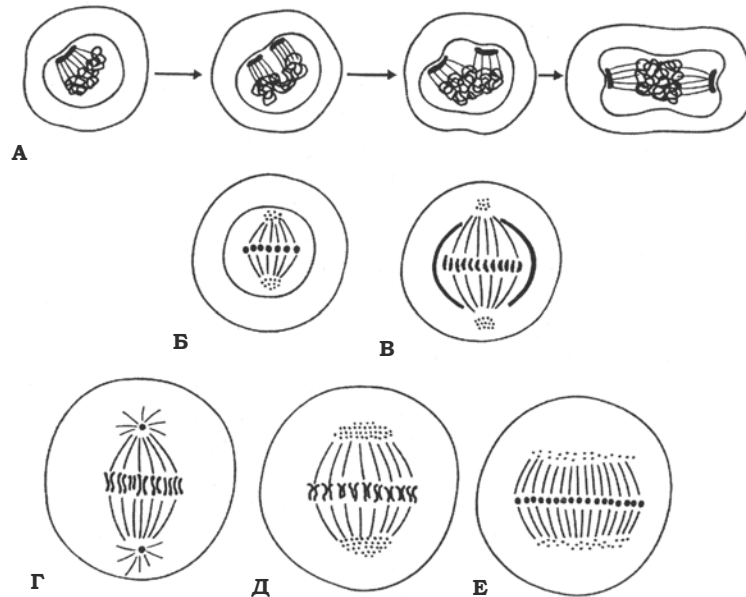


Рис. 11.3. Типи мітотичного поділу клітин еукаріотичних організмів: А – плевромітоз дріжджової клітини; Б – ортомітоз закритий; В – ортомітоз напівзакритий; Г-Е – ортомітоз відкритий: Г – мітоз тваринної клітини; Д – мітоз клітини вищих рослин; Е – мітоз амеби (за Ченцовим Ю.С., 2004)

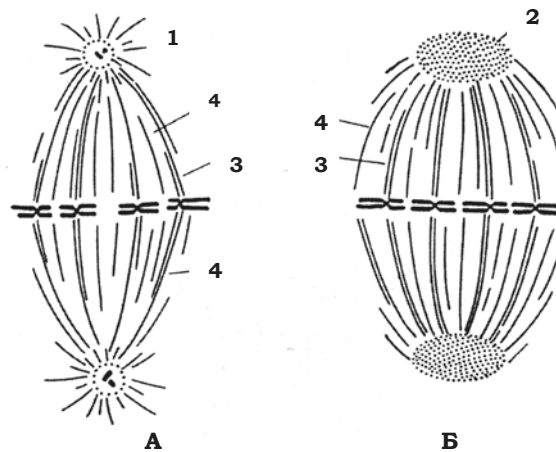


Рис. 11.4. Астральний (А) та анастральний (Б) типи веретена поділу в метафазі відкритого ортомітозу: 1 – астер – променисте сійво навколо центріолей на полюсі веретена; 2 – аморфна полярна "шапочка" на полюсі веретена; 3 – кінетохорні мікротрубочки; 4 – полярні мікротрубочки (за Ченцовим Ю.С., 2004)

Головною особливістю мітозу є виникнення структур веретена поділу. **Мітотичне веретено** – це сукупність хромосом, полюсів і волокон. Волокнами веретена можуть бути поодинокі мікротрубочки або їхні пучки. Починаються мікротрубочки від полюсів веретена. Формування веретена поділу завершується при досягненні стадії метафази. До складу сформованого веретена поділу, яке у тваринних клітинах має веретеноподібну форму, входять мікротрубочки трьох видів:

- кінетохорні – зв'язують кожну хроматиду, приєднуючись до її кінетохору, з однією з диплосом;
- полярні – ідуть від однієї з диплосом до центра веретена, де перекриваються з мікротрубочками від протилежного полюса;
- астральні – направлені від диплосом до поверхні клітини й утворюють "променисте саяво" навколо полюсів.

Мітотичні фігури поділяються на два типи. *Астральний* тип веретена характеризується тим, що його полюси представлені невеликою областю, до якої сходяться мікротрубочки. Як правило, у полюсах астральних веретен розміщуються центросоми, які містять центріолі. Полярні зони при *анастральному* типі веретена широкі, їх називають полярними шапочками, до їхнього складу не входять центріолі. Волокна веретена розходяться від усієї зони полярних шапочок, а не від однієї точки. Цей тип веретена характерний для клітин вищих рослин.

ДИНАМІКА МІТОЗУ

Процес непрямого поділу клітин прийнято підрозділяти на кілька основних фаз: профаза, метафаза, анафаза, телофаза (рис. 11.5). Межі між фазами встановити точно дуже важко, оскільки сам мітоз – це безперервний процес і зміна фаз відбувається поступово. Єдина фаза, яка має реальний початок, це анафаза – початок руху хромосом до полюсів. Тривалість окремих фаз мітозу різна, найкоротша за часом анафаза.

Профаза

Після закінчення S-періоду кількість ДНК у інтерфазному ядрі дорівнює 4 с, оскільки відбулося подвоєння хромосомного матеріалу. Однак морфологічно реєструвати подвоєння кількості хромосом у цій стадії не завжди вдається. Власне хромосоми, як щільні ниткоподібні тіла, починають виявлятися мікроскопічно на початку процесу поділу клітини, а саме в профазі мітотичного поділу клітини. Якщо спробувати підрахувати кількість хромосом у профазі, то їхня кількість дорівнюватиме 2 *n*. Але це помилкове враження, адже в профазі кожна

з хромосом подвійна, що є результатом їхньої редуплікації в інтерфазі. У ранній профазі ці сестринські хромосоми – хроматиди – зв'язані між собою за допомогою білків-когезинів, які утворюють ці зв'язки ще в S-періоді під час подвоєння хромосом.

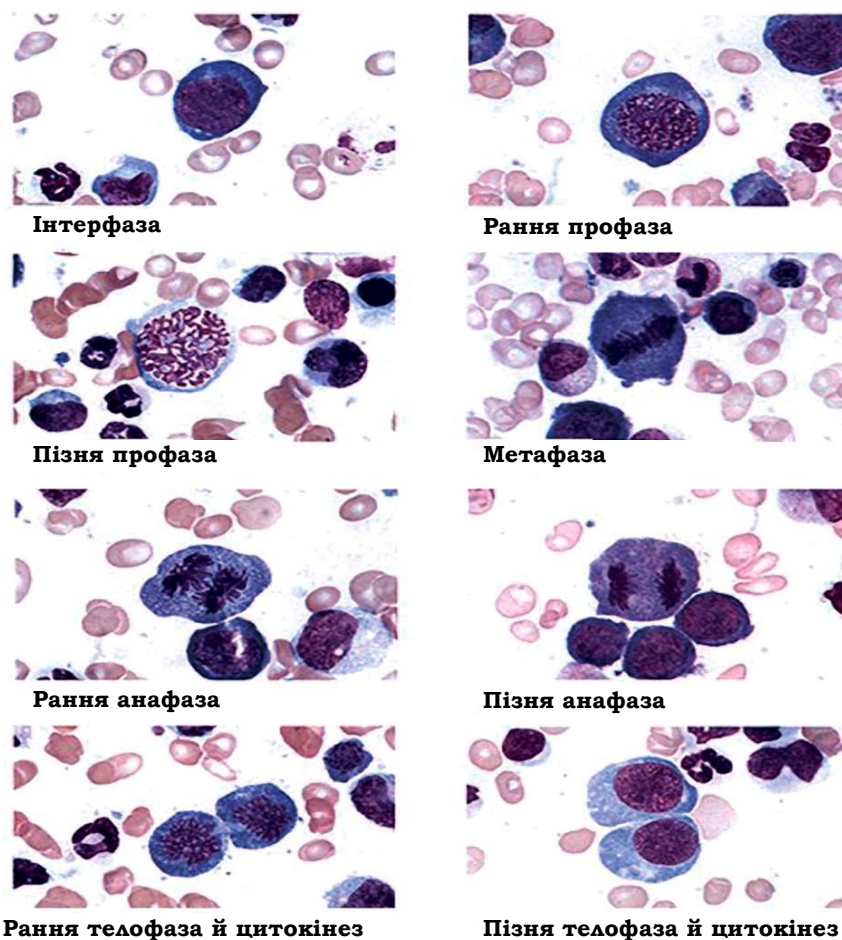


Рис. 11.5. Стадії мітозу тваринної клітини

У пізній профазі зв'язок між сестринськими хроматидами зберігається тільки в ділянці центромери. У цей період на ній формуються кінетохори, по одному на кожній хроматиді. Кінетохори – спеціальні мультибілкові комплекси, морфологічно вони дуже подібні в різних організмів, мають однакову будову, починаючи від діатомових водоростей і закінчуючи людиною. Це тришарові структури, вони мають

внутрішній щільний шар, що прилягає до тіла хромосоми, *середній пухкий і зовнішній щільний шари*. Від зовнішнього шару відходить багато фібрил, утворюючи так звану фіброзну корону кінетохору. У загальній формі кінетохори мають вигляд пластинок або дисків, які містяться в центромері. Функціональна роль кінетохорів полягає у зв'язуванні між собою сестринських хроматид, у закріпленні міотичних мікротрубочок, у регуляції роз'єднання хромосом і в русі хромосом під час мітозу за участю мікротрубочок.

Подвійність хромосом у мітозі спостерігається в живих клітинах наприкінці профазі, коли видно, що загальна їхня кількість у клітині, яка починає ділитися, дорівнює $4n$. Отже, уже на початку профазі хромосоми складаються з двох хроматид. Кількість їх ($4n$) у профазі точно відповідає кількості ДНК ($4c$).

Паралельно конденсації хромосом у профазі відбуваються зникнення й дезінтеграція ядерець у результаті інактивації рибосомних генів у зоні ядерцевих організаторів. Більша частина ядерцевих білків дисоціює й у вільному вигляді зустрічається в цитоплазмі клітини або зв'язується з поверхнею хромосом.

Одночасно з цим у середині профазі відбувається фосфорилування деяких білків ядерної ламіни, яка починає розпадатись. При цьому губиться зв'язок ядерної оболонки з хромосомами, зникають ядерні пори, оболонка розпадається спочатку на фрагменти, а потім на дрібні мембранні пухирці. У цей час змінюються і структури, пов'язані з синтезом білка. Відбувається зменшення кількості грЕПС, вона розпадається на короткі цистерни й вакуолі, кількість рибосом на її мембранах різко зменшується. Значно (до 25 %) редукується кількість полісом як на мембранах, так і в цитозолі, що є ознакою загального падіння рівня синтезу білка в клітинах, що діляться. Дезорганізується та апарат Гольджі, який втрачає свою локалізацію, розпадається на окремі диктіосоми, які хаотично розміщуються в цитоплазмі.

Друга найважливіша подія мітозу теж відбувається під час профазі – це утворення веретена поділу. У профазі дві диплосомы (кожна з яких – це пара центріолей) починають розходитися до протилежних кінців клітини, де будуть пізніше формуватися полюси веретена. До кожного полюса відходить по подвійній центріолі, диплосомі. На початку профазі розбираються мікротрубочки в цитоплазмі й починається бурхливий ріст астральних мікротрубочок навколо кожної диплосомы. Усі мікротрубочки, які відходять від центросом, ростуть вперед своїми "+"-кінцями. Активовані центросомы – це майбутні полюси поділу – починають розходитись на деяку відстань. Механізм такого профазного розходження полюсів такий: антипаралельні мікро-

трубочки, які йдуть назустріч одна одній, взаємодіють між собою, що приводить до розштовхування полюсів. Це відбувається за рахунок взаємодії з мікротрубочками кінезиноподібних білків, які в центральній частині веретена розміщують міжполюсні мікротрубочки паралельно одна одній. Одночасно з цим продовжується їхня полімеризація і ріст, які супроводжуються їхнім розштовхуванням у напрямку до полюсів за рахунок роботи кінезиноподібних білків. У цей час при утворенні веретена мікротрубочки з кінетохорами хромосом ще не зв'язані.

Метафаза

Метафаза триває близько третини часу всього мітозу. Хромосоми досягають максимального ступеня конденсації. Під час метафази закінчується утворення веретена поділу шляхом полімеризації білка тубуліну. Незважаючи на деяку стабілізацію пучків мікротрубочок, продовжується їхнє постійне оновлення за рахунок збирання й розбирання тубулінів. Під час метафази хромосоми розміщуються таким чином, що їхні кінетохори обернені до протилежних полюсів (рис. 11.6). Якщо подивитись на метафазну клітину з боку полюса, то можна бачити, що центромерні ділянки хромосом повернені до центра веретена, плечі – до периферії. Таке розміщення хромосом називають материнською зіркою. До кінця метафази завершується процес розмежування сестринських хроматид за рахунок руйнування когезинових комплексів між ними.

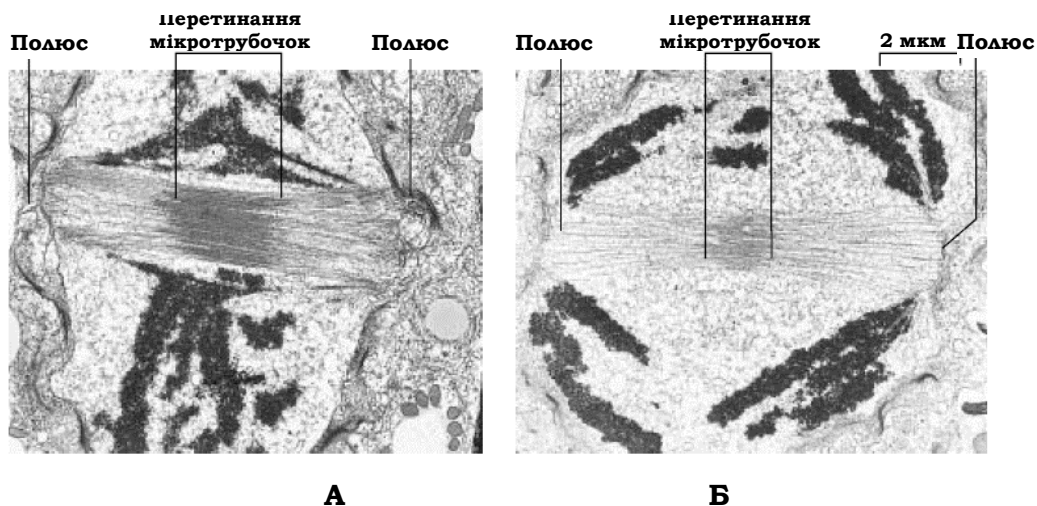


Рис. 11.6. Електроннограми стадії метафази (А) та анафази (Б) клітинного поділу діатомової водорості (за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

До кінця метафази поділ хроматид завершується. Плечі хроматид лежать паралельно одне одному, між ними добре помітно щілину їхнього поділу. Останнім місцем, де контакт між хроматидами зберігається, є центромера.

Анафаза

Анафаза починається раптово. Хроматиди всі одночасно втрачають зв'язок одна з однією в області центромер і синхронно починають віддалятися одна від одної у напрямку до протилежних полюсів клітини. У цей час відбувається одночасна деградація центромерних когезинів, які зв'язували до цього часу сестринські хроматиди. Таке одночасне відділення хроматид дозволяє почати їхнє синхронне розходження. Швидкість руху хромосом рівномірна, вона може досягати 0,5–2 мкм/хв. Анафаза – найкоротша стадія мітозу (кілька відсотків від усього часу), але за цей період відбувається ряд подій. Головними з них є розведення двох хроматид кожної хромосоми до протилежних полюсів. Розходження хромосом у напрямку до полюсів здійснюється одночасно з розходженням самих полюсів.

Під час руху хромосоми змінюють свою орієнтацію і часто набувають V-подібної форми. Центромерні ділянки хромосом направлені в бік полюсів поділу, а теломери – до центру веретена.

Власне розходження хромосом складається з двох процесів:

- розходження за рахунок часткової деполімеризації кінетохорних мікротрубочок (анафаза А, рання);
- розходження за рахунок подовження полярних мікротрубочок і розштовхування полюсів (анафаза В, пізня).

Доведено, що розходження хромосом пов'язано з укорочуванням, деполімеризацією мікротрубочок у ділянці кінетохорів хромосом (рис. 11.7). Мікротрубочки розбираються з "+"-кінців, які прилягають до кінетохорів, а хромосома рухається в напрямку до "-"-кінця мікротрубочок, розміщеного в ділянці центросоми. Виявилось, що такий рух хромосом залежить від присутності АТФ і від наявності достатньої кількості Ca^{2+} . До складу корони кінетохору, в яку вмонтовані "+"-кінці мікротрубочок, входить білок динеїн, що є мотором, який підтягає хромосому по мікротрубочці до полюса (рис. 11.8). Одночасно з цим відбувається деполімеризація кінетохорних мікротрубочок на "+"-кінці, який контактує з кінетохором. Додаткове розходження полюсів у анафазі забезпечується за рахунок нарощування "+"-кінців міжполюсних мікротрубочок, які значно збільшуються в довжину, що спричиняє віддалення полюсів один від одного. Взаємодія між цими

антипаралельними мікротрубочками, яка зумовлює їхнє ковзання, визначається іншими моторними кінезиноподібними білками. Крім того, полюси додатково підтягуються до периферії клітини за рахунок взаємодії з астральними мікротрубочками динеїноподібних білків, розташованих на плазматичній мембрані.

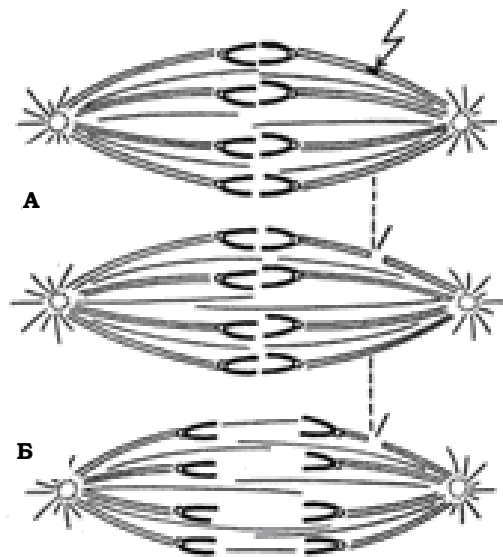


Рис. 11.7. Розходження хромосом у анафазі, зумовлене деполімеризацією мікротрубочок в районі кінетохорів: А – забарвлений флуоресцентними барвниками пучок мікротрубочок (показано стрілкою); Б – наближення хромосоми до променистої (астральної) ділянки (за Ченцовим Ю.С., 2004)

Телофаза

Телофаза починається із зупинки розходження диплоїдних ($2n$) наборів хромосом (рання телофаза) і закінчується початком реконструкції нового інтерфазного ядра (пізня телофаза, ранній G_1 -період) і поділом вихідної клітини на дві дочірні (цитокінез, цитотомія). У ранній телофазі хромосоми, не змінюючи своєї орієнтації (центромерні ділянки – до полюса, теломерні – до центра веретена), починають деконденсуватися і збільшуватися в об'ємі. У місцях їхніх контактів з мембранними пухирцями цитоплазми утворюється нова ядерна оболонка, в яку вбудовуються комплекси ядерних пор, через які проникають білки, що формують ядерну ламіну. Після замикання ядерної оболонки починається формування нових ядерець. Клітина переходить у новий G_1 -період.

У телофазі починається і закінчується процес руйнування мітотичного апарату – мікротрубочок. Він іде від полюсів до екватора, у середній частині веретена мікротрубочки зберігаються найдовше.

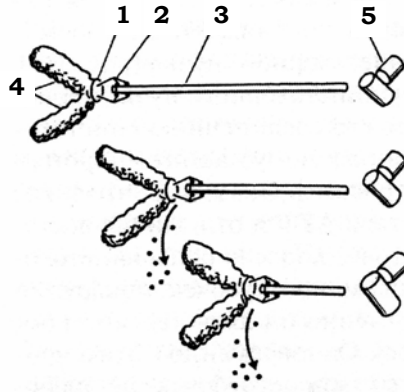


Рис. 11.8. Схема участі динеїнових молекул у підтягуванні хромосоми до полюса при одночасному розбиранні мікротрубочок (показано стрілками): 1 – кінетохор, 2 – динеїнові ручки, 3 – мікротрубочка, 4 – плечі хромосоми, 5 – клітинний центр (за Ченцовим Ю.С., 2004)

Важлива подія телофазі – поділ клітинного тіла, **цитотомія**, або **цитокинез**, що відбувається в клітинах тварин шляхом утворення перетяжки в результаті вгинання плазматичної мембрани всередину клітини. При цьому в кортикальному, підмембранному шарі цитоплазми розташовуються скорочувальні елементи типу актинових фібрил і короткі паличкоподібні молекули з полімеризованого міозину II. Взаємне ковзання цих компонентів приводить до зменшення діаметра кільця й до вгинання плазматичної мембрани в ділянці цього кільця, що завершується поділом материнської клітини перетяжкою на дві дочірні.

Процес цитотомії рослинних клітин різко відрізняється від поділу перетяжкою клітин тваринного походження (рис. 11.9).

У кінці телофазі відбувається розбирання мікротрубочок у полярних областях, але мікротрубочки між двома новими ядрами залишаються, крім того, утворюються ще й нові. З пучками мікротрубочок зв'язуються численні дрібні вакуолі, які є похідними апарату Гольджі й містять пектинові речовини. За допомогою мікротрубочок численні вакуолі рухаються до екваторіальної площини, де зливаються один з одним і утворюють усередині клітини сплюснену вакуоль – **фрагмопласт**, який розростається до периферії клітини, включаючи все но-

ві й нові вакуолі. Так створюється первинна клітинна стінка. Урешті-решт мембрани фрагмопласта зливаються з плазматичною мембраною, відбувається відособлення двох нових клітин (рис. 11.9).

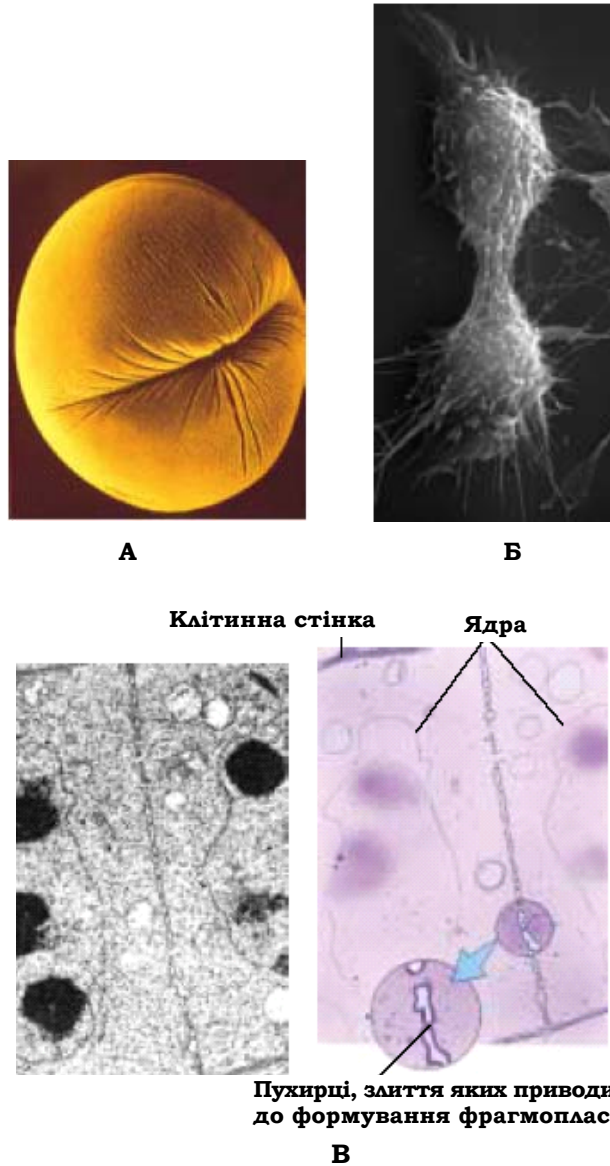


Рис. 11.9. Порівняння цитотомії тваринної та рослинної клітини.
А – яйцеклітина морського їжака (×30); Б – тваринна клітина;
В – рослинна клітина (за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

При ушкодженні мітотичного апарату, викликаному дією холоду чи агентами, що спричиняють деполімеризацію тубулінів, може відбутися затримка мітозу в метафазі, або розсіювання хромосом. При порушеннях репродукції центріолей можуть виникати багатополюсні й асиметричні мітози тощо. Порушення цитотомії приводять до появи гігантських ядер або багатоядерних клітин. Тривалість мітозу залежить від деяких факторів, особливо температури середовища. Ушкодження хромосом і мітотичного апарату під впливом несприятливих факторів, у тому числі токсичних хімічних речовин, супроводжуються утворенням атипових мітозів (розсіювання хромосом у профазі, утворення анафазних мостів, багатополюсних мітозів тощо).

ПОЛІПЛОЇДІЯ

Поліплоїдія – утворення клітин з підвищеним вмістом ДНК. Такі поліплоїдні клітини з'являються в результаті відсутності чи незавершеності окремих етапів мітозу.

Поява поліплоїдних соматичних клітин може спостерігатися при блокаді поділу клітинного тіла. У печінці дорослих ссавців крім диплоїдних зустрічаються тетра- і октаплоїдні ($4n$ і $8n$) клітини, а також двоядерні клітини різного ступеня плоїдності. Процес поліплоїдизації цих клітин відбувається в такий спосіб.

Після S-періоду клітини, які мають $4c$ ДНК, вступають у мітотичний поділ, проходять усі його стадії, включаючи телофазу, але не приступають до цитотомії. Утворюється двоядерна клітина ($2 \times 2n$).

Якщо вона знову проходить S-період, то обидва ядра в такій клітині міститимуть по $4c$ ДНК і $4n$ хромосом. Така двоядерна клітина входить у мітоз, на стадії метафазі відбувається об'єднання хромосомних наборів (загальна кількість хромосом дорівнює $8n$), а потім – нормальний поділ, у результаті якого утворюються дві тетраплоїдні клітини. Цей процес поперемінної появи двоядерних і одноядерних клітин зумовлює появу ядер з $8n$, $16n$, навіть $32n$ кількістю хромосом. Подібним чином утворюються поліплоїдні клітини в печінці, в епітелії сечового міхура, у пігментному епітелії сітківки, в ацинарних відділах слинних і підшлункової залоз, мегакаріоцити червоного кісткового мозку. Необхідно зауважити, що поліплоїдизація соматичних клітин зустрічається на термінальних періодах розвитку клітин, тканин і органів. Вона здебільшого характерна для спеціалізованих, диференційованих клітин. Немає її при генеративних процесах, таких як ембріогенез (крім провізорних органів), утворенні статевих клітин і серед стовбурових клітин.

Особливий спосіб поліплоїдизації – **ендоредуплікація**. При цьому в клітині відбувається кілька циклів редуплікації ДНК без наступного утворення мітотичних хромосом і мітозу. Це приводить до прогресивного збільшення кількості ДНК у ядрі. У деяких випадках інтерфазні репліковані хромосоми залишаються зв'язаними одна з одною, унаслідок чого всередині інтерфазного ядра помітні політенні (багатонитчасті) хромосоми, які містять багато сотень копій ДНК. Такі хромосоми виявляються в клітинах слинних залоз деяких комах навіть за звичайної світлової мікроскопії (див. розділ 6.3).

11.2. Регуляція клітинного циклу

Клітинний цикл регулюється численними поза- і внутрішньоклітинними механізмами. До позаклітинних відносять впливи на клітину цитокінів, факторів росту, гормональних і нейрогенних стимулів. Роль внутрішньоклітинних регуляторів відіграють специфічні білки цитоплазми.

Протягом кожного клітинного циклу існують кілька критичних періодів, що відповідають переходу клітини з однієї фази циклу в іншу. При порушенні внутрішньої системи контролю клітина під впливом власних факторів регуляції елімінується **апоптозом** або на якийсь час затримується в одній із фаз циклу. Ключове значення в проходженні кожної фази циклу й підготовці клітини до вступу в наступну фазу має спільний вплив внутрішньоклітинних **циклінів, циклінзалежних кіназ (Cdk – cyclin-dependent kinases), анафазу-стимулюючого білкового комплексу** й інших протеолітичних ензимів. Кожна з циклінозалежних кіназ активує чи пригнічує шляхом фосфорилування певні білки, які включаються у відповідну фазу циклу.

Молекула будь-якої *Cdk* складається лише з одної субодиниці, для активації якої необхідне приєднання спеціального білка – цикліну, концентрація якого в клітині змінюється циклічним чином (звідси й назва). Отже, в активній формі протеїнкінази (*Cdk*) є комплексами циклін-*Cdk*, де циклін є активуючою, а *Cdk* – каталітичною субодиницею.

Група **циклінів** включає G_1 -цикліни, цикліни S- і М-фаз клітинного циклу. Відповідно до цих форм у клітині існують **циклінозалежні кінази** G_1 -, S- і М-фаз клітинного циклу. У ході циклу вміст циклінів істотно змінюється, тоді як рівні циклінозалежних кіназ залишаються відносно стабільними. Збільшення рівня тих чи інших циклінів є сиг-

налом, що спонукає клітину до проходження чергової фази циклу. Наприклад, збільшення рівня G_1 -циклінів є сигналом для підготовки хромосом до реплікації, а входження клітини в S-фазу здійснюється при збільшенні рівня S-фази стимулюючого фактора, що приводить до реплікації ДНК і центріолей.

По завершенні реплікації ДНК рівень указаних циклінів знижується й зростає рівень мітотичних циклінів (у G_2 -фазу циклу). Так, мітоз виникає при активації M-фази-стимулюючого фактора, що є комплексом мітотичних циклінів і циклінозалежної кінази M-фази.

Даний пептидний комплекс ініціює формування мітотичного веретена, руйнування ядерної оболонки, конденсацію хромосом і входження клітини в метафазу мітозу. З цього моменту активується інший пептидний комплекс – стимулюючий анафазу, завдяки якому сестринські хроматиди починають розходитися до полюсів клітини, при цьому цикліни M-фази руйнуються й у клітині ініціюється синтез G_1 -циклінів для наступного циклу. Назва "циклін" не зв'язана ані з циклічністю в будові білка, ані з залежністю його активності від певних циклічних молекул (наприклад, цАМФ). Термін відображає лише той факт, що концентрація циклінів у клітині протягом клітинного циклу змінюється циклічним чином.

Отже, усі критичні періоди проходження клітинного циклу перебувають під контролем комплексу внутрішньоклітинних протеїнів. Мутації генів, що кодують деякі з них, називаються онкогенними. Так, у нормі білок p53 сприймає порушення структури ДНК і зупиняє клітину при проходженні нею G_1 - чи G_2 -фаз клітинного циклу. У випадку виникнення порушень у реплікації ДНК білок p53 бере участь в ініціації апоптозу. Ген, котрий кодує даний білок, є пухлинно-супресивним. Існують і деякі інші білки, які беруть участь у визначенні ушкоджень синтезу ДНК, завдяки яким переривається клітинний цикл і стає неможливим мітотичний поділ (за рахунок блокування розходження сестриних хроматид у анафазі мітозу).

Регуляція клітинного циклу здійснюється за допомогою оборотного фосфорилування/дефосфорилування регуляторних білків. Ключовим білком, що регулює вступ клітини в мітоз (G_2 /M-перехід), є специфічна серин/треонін-протеїнкіназа, яку називають *фактором дозрівання* (ФД) (MPF, від англ. *mitosis promoting factor*). В активній формі фермент каталізує фосфорилування багатьох білків, що беруть участь у мітозі, таких, наприклад, як гістон H1, що входить до складу хроматину, ламін (компонент цитоскелета, виявлений

у ядерній мембрані), фактори транскрипції, білки мітотичного веретена й деякі ферменти. Фосфорилування цих білків запускає процес мітозу. Після його завершення регуляторна субодиниця ФД, циклін, маркується убікітином і піддається протеолізу. Тепер настає черга протеїнів-фосфатаз, що дефосфорилують білки, які брали участь у мітозі, після чого клітина повертається у стан інтерфази.

ФД – гетеродимерний фермент, що включає регуляторну субодиницю, циклін і каталітичну субодиницю, циклінозалежну кіназу {ЦЗК (CDK від англ. *cyclin dependent kinase*) чи p34^{cdc2}; 34 кДа}. Активною формою ферменту є лише димер ЦЗК+циклін. Крім того, активність протеїнкінази регулюється шляхом зворотного фосфорилування самого ферменту.

Клітини хребетних тварин містять різні цикліни й циклінозалежні кінази. Різноманітні сполучення двох субодиниць ферменту регулюють запуск мітозу, початок процесу транскрипції у G₁-фазі, перехід критичної точки після завершення транскрипції, початок процесу реплікації ДНК у S-періоді інтерфази (стартовий перехід) та інші ключові переходи клітинного циклу.

В овоцитах жаби входження в мітоз (G₂/М-перехід) регулюється шляхом зміни концентрації цикліну, який безупинно синтезується в інтерфазі до досягнення максимальної концентрації у фазі М, коли запускається весь каскад фосфорилування білків, каталізований ФД. До закінчення мітозу циклін швидко руйнується протеїназами, які також активуються ФД. В інших клітинних системах активність ФД регулюється за рахунок різного ступеня фосфорилування самого ферменту.

У ході мітотичного циклу в клітині, крім реалізації відповідних процесів, має здійснюватися контроль за їхніми результатами, найголовніше – за станом хромосом. Виділяють чотири точки перевірки циклу: у G₁-, S-, G₂ періодах і в метафазі мітозу. Зокрема, у точці перевірки G₁-періоду контролюється стан ДНК (на наявність у ній дволанцюгових розривів), правильність сегрегації хромосом під час попереднього поділу та структура системи мікротрубочок. У метафазі в точці перевірки визначається правильність збирання веретена поділу. Якщо результат контролю незадовільний, то клітина або затримується на даній стадії циклу (для усунення дефектів), або вступає в апоптоз – процес самознищення.

11.3. Патологія мітозу

Ефективність контролю клітинного циклу не завжди буває стовідсотковою. Цим пояснюється поява як пухлинних клітин (утворення котрих завжди пов'язано з трансформацією певної сукупності генів), так і вікових змін у популяції клітин, які діляться.

Процес мітотичного поділу клітин дуже чутливий до дії найрізноманітніших факторів. Найчастіше зустрічається **зупинка мітозу на стадії метафази**. Це відбувається в результаті змін у структурі веретена поділу. Багато речовин, що зупиняють мітоз (наприклад, такі *цитостатики*, як *колхіцин* і *колцемід*), перешкоджають полімеризації тубулінів. У результаті цього нові мікротрубочки веретена не утворюються, а готові цілком розкладаються. При цьому мітотичні хромосоми збираються в центрі клітини, але не утворюють метафазну пластинку, а розташовуються без усякого порядку (К-мітоз). До подібних результатів приводить дія на клітину інгібіторів синтезу АТФ (*динітрофенол*, *олігоміцин*) і деяких отруйних речовин (*меркаптоetanол*). Якщо дія цих факторів короткочасна, то можливі відновлення мікротрубочок веретена і клітинний поділ. Якщо впливи помірні, то клітини можуть не загинути, а без мітозу входити в наступний клітинний цикл. У цьому разі хромосоми, які не розійшлися, деконденсуються, утворюється нова ядерна оболонка і нове, але вже тетраплоїдне ядро, яке переходить у G₁-фазу. Так виникають поліплоїдні клітини за дії колхіцину.

До аномалій поділу клітин відносять і **багатополюсні мітози**. У цьому випадку в метафазі утворюється не біполярне веретено, а веретено з трьома чи чотирма полюсами. Така аномалія пов'язана з порушеннями функцій центріолей: диплосома розпадається на дві активні моноцентріолі. Ці зміни можуть відбуватися спонтанно (що характерно для пухлинних клітин) або після дії різних інгібіторів мітотичного поділу. Такі аномальні три- і чотириполюсні мітотичні фігури можуть вступати в анафазу і брати участь у розходженні хромосом до полюсів, після чого може настати цитотомія з утворенням трьох або чотирьох клітин. У цих випадках не відбувається рівномірного розподілу хромосом, а утворені клітини отримують випадкові та зменшені хромосомні набори. Клітини з ненормальною кількістю хромосом називають **анеуплоїдними**. Вони, як правило, швидко гинуть.

Порушення мітотичного поділу можуть бути пов'язані зі *структурними змінами самих хромосом*. Так, вплив різних форм променистої енергії (ультрафіолетове світло, рентгенівські промені тощо) або різних алкілувальних сполук (іприт та ін.) може викликати порушення структури хромосом і, як результат, зміни перебігу мітозу. У результаті таких впливів виникають *хромосомні аберації*. При розриві хромосоми та її частина, яка не містить центромер, не бере участі у хромосомному поділі, відстає від основної маси хромосом і випадково виявляється в одній з дочірніх клітин. Такий фрагмент хромосоми в інтерфазі покривається власною ядерною оболонкою (виникає додаткове мікроядро). Зрозуміло, що при цьому дочірні клітини будуть анеуплоїдними.

В інших випадках у результаті об'єднання двох ушкоджених хромосом виникає одна, але з двома центромерами, які розтягуються до протилежних полюсів. При цьому між двома групами хромосом у анафазі й телофазі спостерігається "місток", виникає розтягнута аберантна хромосома.

Аномалії мітотичного поділу можуть бути спричинені порушеннями цитотомії. У цьому випадку виникають дво- й багатоядерні клітини, що пов'язано з пригніченням утворення актинових мікрофіламентів, які беруть участь у формуванні клітинної перетяжки наприкінці телофазі.

11.4. Реакція клітин на зовнішні впливи

Організм і його клітини постійно піддаються впливу найрізноманітніших хімічних, фізичних або біогенних факторів, які можуть викликати первинне порушення однієї чи декількох клітинних структур, що у свою чергу приводить до функціональних порушень. Залежно від інтенсивності, тривалості й характеру дії фактора кількість ушкоджених клітин може бути різною. Змінені в результаті ушкодження клітини можуть пристосовуватися до дії фактора – відновлюватися, реактивуватися після припинення його впливу чи змінитися необоротно й загинути. Зрозуміло, що морфофізіологія клітин у цих станах дуже різноманітна. На різні фактори у разі оборотного ушкодження клітини відповідають низкою змін.

Одним із проявів загальноклітинної реакції на ушкодження є *зміна здатності клітини зв'язувати різні барвники*. Так, нормальні клітини, поглинаючи з позаклітинного середовища розчинені в ньому

барвники, відкладають їх у вигляді гранул. Таке гранулоутворення відбувається в цитоплазмі, ядро при цьому залишається безбарвним. При ушкодженні клітин багатьма фізичними (нагрівання, тиск) чи хімічними факторами (зміна рН середовища, додавання спирту чи якого-небудь іншого денатуруючого агента) гранулоутворення припиняється, цитоплазма та ядро дифузно забарвлюються барвником, що проникає в клітину. Якщо після усунення дії фактора клітині вдається відновитися до норми, то знову відновлюється її здатність до гранулоутворення. При різних ушкодженнях клітин значно знижується окисне фосфорилування: припиняється синтез АТФ і зростає споживання кисню. Для ушкоджених клітин характерне посилення гліколітичних процесів, зменшення кількості АТФ, активація протеолізу. Сукупність оборотних неспецифічних змін цитоплазми, що виникають під впливом різних агентів, була позначена терміном "**паранекроз**".

Найчастішою зміною структури ядра за різних впливів на клітину є *конденсація хроматину*, що може свідчити про зменшення інтенсивності синтетичних процесів. При загибелі клітини відбуваються агрегація хроматину, збирання його в грубі згустки всередині ядра (**пikноз**), що часто завершується розпадом на частини (**каріорексис**) чи розчиненням ядра (**каріолізис**). Ядерця при пригніченні синтезу рРНК зменшуються в розмірах, втрачають гранули, фрагментуються.

Зміни каріолеми найчастіше спостерігаються у вигляді звивистості її контуру, що нерідко поєднується з пікнозом ядра, розширенням перинуклеарного простору (набрякання). На ранніх етапах ушкоджені клітини часто набувають кулястої форми і втрачають численні клітинні вирости й мікроворсинки. Надалі, навпаки, зміни плазмолеми зводяться до появи на поверхні клітин різних виростів чи дрібних міхурів. На початкових стадіях порушення окисного фосфорилування відбувається стискання мітохондріального матриксу й деяке розширення міжмембранного простору. Надалі цей тип реакції мітохондрій може змінитися їхнім набряканням, що особливо часто спостерігається за всіляких патологічних змін клітин. Мітохондрії при цьому набувають сферичної форми і збільшуються в розмірах, відбувається обводнювання матриксу, він стає світлим. Набряк мітохондрій, як правило, супроводжується редукцією кількості й розміру крист. У разі незворотного ушкодження мітохондрій відбувається розрив їхніх мембран, матрикс змішується з гіалоплазмою.

Система ендоплазматичної сітки найчастіше піддається вакуолізації й розпаду на дрібні пухирці. При цьому на мембранах гранулярної сітки кількість рибосом зменшується, що однозначно вказує на

зниження активності білкового синтезу. Цистерни апарату Гольджі також можуть збільшуватися в об'ємі або розпадатися на дрібні вакуолі. В ушкоджених клітинах відбувається активація лізосом, збільшується кількість аутофагосом. При важких клітинних ушкодженнях мембрани лізосом розриваються й лізосомні гідролази починають руйнувати самі клітини – відбувається лізис клітин.

Ушкоджені клітини різко знижують мітотичну активність, часто затримуються на різних стадіях мітозу, головним чином через порушення мітотичного апарату, дуже чутливого до змін внутрішньоклітинного середовища. Якщо зміни в клітині не зайшли занадто далеко, відбувається репарація клітинних ушкоджень, повернення клітини до нормального функціонального стану. Процеси відновлення внутрішньоклітинних структур називають *внутрішньоклітинною регенерацією*.

Репарація клітин буває повною (коли відновлюються всі їхні властивості) чи неповною. В останньому випадку після зняття дії ушкоджуючого фактора нормалізуються деякі функції клітин, однак через якийсь час вони вже без усякого помітного впливу гинуть. Особливо часто це спостерігається при ушкодженні клітинного ядра.

Ушкодження клітин зовнішніми та внутрішніми факторами може викликати порушення регуляції їхнього метаболізму. При цьому відбувається інтенсивне накопичення чи, навпаки, резорбція ряду клітинних включень. Крім того, спостерігається порушення регуляції проникності клітинних мембран, що приводить до вакуолізації мембранних органел. У патологічній анатомії такі зміни у структурі клітин називають *дистрофіями*. Так, у разі жирової дистрофії в клітинах накопичуються жирові включення. Часто в цитоплазмі змінених клітин виявляються скупчення ліпопротеїдних комплексів, які мають вигляд багатошарових мембранних структур. Порушення регуляторних процесів метаболізму цукрів викликає патологічне відкладення й нагромадження глікогену (вуглеводна дистрофія), що, імовірно, пов'язано з недостатністю ферменту, який розщеплює глікоген (глюкозо-6-фосфатази). Часто у змінених клітинах тварин відбувається відкладення різних пігментів, білкових гранул (білкова дистрофія) та ін.

Особливою формою патологічного порушення регуляторних процесів можуть бути порушення спеціалізації клітин, одним із проявів яких є злоякісний пухлинний ріст. Пухлинні клітини характеризуються невимірним, необмеженим розмноженням, порушенням рівня диференціації, змінами будови клітин, відносною автономністю від ре-

гуляторних впливів з боку організму, здатністю до метастазування. Усі ці властивості пухлинні клітини зберігають від покоління до покоління, тобто злоякісність є їхньою спадкоємною особливістю. Тому ракові клітини є мутантними зі зміненою генетичною структурою. Саме зміною генотипу клітини можна пояснити безупинну передачу дочірнім клітинам дефектної (у відношенні регуляції) інформації.

11.5. Онкогенез

Онкогенами називають гени, які викликають розвиток пухлин. Вірусні онкогени спочатку були виявлені в онкогенних вірусів. Клітинні онкогени – протоонкогени – є майже точними копіями (гомологами) вірусних онкогенів. Кодовані такими генами білки беруть участь у регуляції процесів росту й диференціації, особливо клітинної проліферації. Контроль за функціонуванням цих генів здійснюється генами-онкосупресорами (антионкогенами).

Протоонкогени набувають властивості онкогенів за рахунок мутації, делеції, суперекспресії, тобто вони можуть викликати розвиток пухлини, якщо одночасно є порушеною регуляція з боку генів-супресорів.

ПРОДУКТИ ОНКОГЕНІВ: БІОХІМІЧНІ ФУНКЦІЇ

Загальною ознакою всіх онкогенів є кодування білків, які беруть участь у передачі сигналу, пов'язаного з ростом і поділом клітини. Ліганди, кодовані протоонкогенами, виявляються як позаклітинні продукти. Вони гомологічні факторам росту. Кодовані протоонкогенами мембранні рецептори подібні до рецепторів першого типу з одним трансмембранним доменом, який має тирозинкіназну активність і здатний зв'язувати гормони й ростові фактори.

У нормальних клітинах білки, що зв'язують ГТФ, присутні як у плазматичній мембрані, так і в цитоплазмі. Мембранні G-білки передають сигнал від рецепторів третього типу, які мають сім трансмембранних тяжів, на ефекторні системи плазматичної мембрани. Внутрішньоклітинні G-білки беруть участь у регуляції синтезу та транспорту білків. G-білки повільно гідролізують ГТФ до ГДФ і переходять у неактивний стан. Білки, кодовані протоонкогеном *ras* та іншими онкогенами, споріднені з білками, котрі зв'язують ГТФ.

Ядерні рецептори гормонів передають сигнал від ліпофільних сигнальних речовин шляхом регуляції транскрипції визначених генів. Деякі протоонкогени належать до цієї родини лігандактивованих факторів транскрипції.

Ядерні онкосупресори блокують вступ диференційованих клітин у мітотичний цикл. Їхні кодувальні гени також можуть бути віднесені до антионкогенів.

ДНК-зв'язувальні білки хроматину мають різноманітні функції. Деякі онкогени виявляють подібність до факторів транскрипції.

Протеїнкінази відіграють центральну роль у механізмі внутрішньоклітинної передачі сигналу. Ці ферменти каталізують фосфорилювання білків, модулюючи їхню біологічну активність, що повертається до норми лише після дії протеїнів-фосфатаз. Конверсія білків шляхом фосфорилювання (протеїнкіназами) і дефосфорилювання (протеїнфосфатазами) вважається основним механізмом регуляції багатьох внутрішньоклітинних процесів. До родини протеїнкіназ належать багато білків, кодованих протоонкогенами.

Велика родина протеїнкіназ підрозділяється на групи як за механізмом активації, так і за типом субстрату. Протеїнкінази А активуються цАМФ, G – цГМФ, C – діацилгліцеролом (ДАГ), Ca^{2+} -кальмодулінзалежні кінази – іонами кальцію. Класифікація за типом субстрату залежить від того, яка амінокислота фосфорилюється даним ферментом. Відомі тирозинкінази й серин-треонінкінази. При цьому кінази можуть мати широкий спектр специфічності за субстратом чи фосфорилювати тільки деякі білки. Багато які з протеїнкіназ є розчинними білками, інші належать до мембранних білків із трансмембранними доменами або можуть бути закорені на мембрані за допомогою жирних кислот.

КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Клітини організму зазвичай перебувають під суворим "соціальним" контролем: поділ відбувається до утворення контактів із сусідніми клітинами, після чого процес зупиняється. Таке явище відоме як *контактне гальмування*. Винятком є ембріональні клітини, епітелій кишечника (постійна заміна клітин, що відмирають), клітини кісткового мозку (кровотворна система) і пухлинні клітини. Неконтрольована проліферація вважається найважливішою ознакою пухлинних клітин.

Якщо нормальні клітини в умовах *in vitro* можуть розмножуватися мітотично до встановлення контакту із сусідніми клітинами (20–60 циклів), то пухлинні клітини діляться необмежено довго й не підлягають контактному гальмуванню.

Трансформація клітин

Перетворення нормальної клітини в пухлинну називають *трансформацією*. У медицині прийнято розрізняти доброякісні та злоякісні види пухлин. Доброякісні ростуть відносно повільно й складаються з диференційованих клітин. Злоякісні, навпаки, демонструють здатність до швидкого й інвазивного росту й до метастазування (утворення вторинних пухлин). Відповідно до походження розрізняють близько 100 різних видів пухлин. В Європі та Північній Америці смертність від онкозахворювань становить понад 20 % від загальної кількості летальних випадків.

Для нормальних клітин характерні всі властивості цілком диференційованих клітин, що виконують в організмі визначені функції. Вони не поділяються й зазвичай перебувають у фазі спокою (G_0 -фазі). Ці клітини поліморфні, їхня форма визначається структурованим цитоскелетом.

Пухлинні клітини, навпаки, часто недиференційовані, за деякими властивостями вони нагадують ембріональні, діляться необмежено; у них змінена клітинна мембрана й вони нечутливі до контактного гальмування. Цитоскелет у цих клітин також змінений, часто редукований, через що вони мають більш-менш округлу форму. Пухлинні клітини можуть містити кілька ядер, не типових за формою та розмірами.

Для клінічної ідентифікації пухлин важливо мати у своєму розпорядженні пухлинні маркери. Зазвичай це білки, які продукуються пухлинною клітиною (група 1) або синтезуються іншими клітинами, взаємодіючими з пухлинними (група 2). До пухлинних маркерів групи 1 належать пухлиноасоційовані антигени, секретовані гормони й ферменти.

Перетворення нормальної клітини на трансформовану – процес багатадійний.

Ініціація. Майже кожна пухлина починається з ушкодження ДНК в окремій клітині. Цей генетичний дефект може бути викликаний канцерогенами, наприклад канцерогенними речовинами, зокрема компонентами тютюнового диму, фізичними факторами (УФ-випромінювання, рентгенівські промені) чи онкогенними вірусами. Очевидно, протягом людського життя чимало клітин організму із загальної їхньої кількості 10^{14} отримує ушкодження ДНК. Однак для ініціації пухлини

важливі лише ушкодження протоонкогенів. Ці ушкодження є найважливішим фактором, який визначає трансформацію соматичної клітини в пухлинну. Ініціацію пухлини може викликати й ушкодження антионкогена (гена-онкосупресора).

Промоція пухлини. *Промоція пухлини* – це переважне розмноження змінених клітин, ушкоджених пухлиноініціюючими факторами. Такий процес може тривати роками. Як модельні речовини, що ініціюють розвиток пухлини, використовуються форболові ефіри – речовини рослинного походження (з рослин родини молочайних), що є активаторами протеїнкіназ С.

Прогресія пухлини. *Прогресія пухлини* – це процеси розмноження пухлинних клітин, інвазії та метастазування, що ведуть до появи злоякісної пухлини.

ЦИТОСТАТИКИ

Пухлина складається з трансформованих клітин, які завдяки мутації ростуть безконтрольно. Більшість трансформованих клітин розпізнаються й усуваються імунною системою. Ослаблення захисних сил організму спричиняє швидкий розвиток пухлини. Можна намагатися стримати ріст пухлини методами фізіо- чи хіміотерапії. З цією метою використовують рентгенівське опромінення, яке завдяки мутагенній дії блокує розмноження клітин. Ще більшого поширення набуло стримування пухлинного росту за допомогою хіміотерапії. Речовини, які застосовуються з цією метою називаються *цитостатиками*. На жаль, як опромінення, так і хіміотерапія – методи недостатньо селективні, тобто при такому впливі на організм ушкоджуються й нормальні клітини, унаслідок чого часто спостерігаються побічні ефекти.

Більшість цитостатиків прямо чи побічно гальмують подвоєння ДНК у S-фазі клітинного циклу. Перша група речовин (А) взаємодіє з молекулами ДНК, блокуючи при цьому процеси транскрипції й реплікації. Друга група цитостатиків (Б) гальмує синтез попередників ДНК.

До агентів, що алкілюють, відносять хімічні сполуки, які утворюють ковалентні зв'язки з нуклеїновими основами. Якщо в таких речовинах присутні два реакційноздатні угруповання, то у двонитковій ДНК утворюються внутрішньо- та міжмолекулярні містки, що приводить до вигину подвійної спіралі. Як приклад можна навести циклофосфамід і неорганічний комплекс цисплатин. Агенти, що інтерка-

люють, такі як адриаміцин, вбудовуються між площинами нуклеїнових основ за рахунок нековалентних зв'язків і викликають локальні зміни просторової структури ДНК.

АНТИМЕТАБОЛІТИ

Антиметаболітами називають інгібітори ферментів, які вибірково блокують метаболічні шляхи. Більшість важливих у клінічному відношенні цитостатиків утручаються в біосинтез нуклеотидів. Багато хто з них є похідними нуклеїнових основ чи нуклеотидів і служать конкурентними інгібіторами відповідних ферментів. Деякі антиметаболіти вбудовуються в ДНК і тим самим перешкоджають реплікації.

Уведені в організм цитостатики часто діють опосередковано, тобто набувають активності в результаті метаболічної трансформації. Так, аналог аденіну 6-меркаптопурин спочатку перетворюється на моноклеотид, тіоінозинмонофосфат [тІМФ (tIMP)]. З тІМФ через низку проміжних стадій виходить тдГТФ (tdGTP) (сірковмісне похідне дГТФ), що вбудовується в ДНК, де утворює поперечні зв'язки й викликає інші аномалії. Ще одним активним похідним 6-меркаптопурину є S-метил-тІМФ, інгібітор амідифосфорибозилтрансферази.

Гідроксисечовина вибірково пригнічує рибонуклеотидредуктазу. Ця сполука як пастка вільних радикалів нейтралізує тирозин-радикал, необхідний для функціонування редуктази.

Два інші важливі цитостатики перешкоджають синтезу тиміну на стадії дезоксимононуклеотиду. Дезоксимононуклеотид, який утворюється з 5-фторурацилу чи відповідного нуклеозиду, пригнічує тимідилатсинтазу. Пригнічення засновано на тому, що атом фтору в піримідиновому циклі не заміщується на метильну групу. Крім того, фторовмісний аналог вбудовується в ДНК.

Для тимідилатсинтази допоміжним ферментом є дигідрофолатредуктаза. Цей фермент бере участь у регенерації коферменту N^5, N^{10} -метилентГФ (N^5, N^{10} -methylene-THF): із споживанням НАДФН він відновлює ДГФ до ТГФ. Аналог фолієвої кислоти метотрексат (цитостатик, що часто застосовується) є надзвичайно ефективним конкурентним інгібітором дигідрофолатредуктази. Дія цитостатика приводить до виснаження клітин щодо N^5, N^{10} -метилентГФ, а отже, до зупинки синтезу ДНК.

У разі необоротного ушкодження клітини гинуть. Дати визначення моменту клітинної смерті дуже важко (так само, як і при смерті цілого організму), тому що вмирання – це не одномоментне явище, а процес.

11.6. Загибель клітин

Кількість клітин у тканині регулюється двома процесами – проліферацією клітин і програмованою, або фізіологічною, загибеллю клітин (апоптозом). Обидва процеси в організмі перебувають під контролем стимулюючих або пригнічуючих факторів, які присутні в розчинній формі чи експресуються на поверхні сусідніх клітин. Розрізняють дві форми загибелі клітин – некроз і апоптоз.

НЕКРОЗ

Некроз викликається здебільшого різними зовнішніми факторами, хімічними або фізичними, котрі прямо чи опосередковано впливають на проникність мембран або на клітинну енергетику. Некроз розвивається при дуже сильному пошкодженні клітини або в разі такої ж сильної зміни умов її існування. В усіх цих випадках спостерігається досить монотонна послідовність порушення клітинної морфофізіології. Загальним є те, що в клітині змінюється іонний склад, уже на ранніх стадіях пошкоджується плазмолема, підвищується її проникність для води та іонів. Це приводить до набрякання клітини в цілому, ядра й інших мембранних структур, тобто об'єм клітини при некрозі збільшується. Через пошкодження лізосомних мембран відбувається самоперетравлювання клітини ферментами лізосом. Спостерігається припинення синтезу АТФ, білків, нуклеїнових кислот, деградація ДНК. У результаті каріолізису хроматин зникає. Закінчується некроз розривом плазмолеми та вивільненням продуктів клітинного розпаду в міжклітинне середовище. Це викликає пошкодження сусідніх клітин (де також починаються процеси апоптозу або некрозу) і початок запального процесу. Весь процес некрозу може завершитись за одну годину.

АПОПТОЗ

Апоптоз – це генетично запрограмована загибель клітин, яка приводить до "охайного" розбирання й видалення клітин. На відміну від некрозу, апоптоз – активний процес. Він може проходити без первинного порушення клітинного метаболізму. При цьому в результаті впливу різних стимулів відбувається активація в ядрі деяких генів, відповідальних за самознищення клітини. Це гени "запрограмованої" загибелі клітини. Програма такого самознищення може включатися в результаті

впливу на клітину сигнальних молекул (часто це різні білкові фактори або гормони). Так, деякі лейкоцити гинуть, якщо на них діють глюкокортикоїди. Активацію генів самознищення може викликати припинення дії регулюючого сигналу. Наприклад, після видалення сім'яників гинуть клітини передміхурової залози. Така, начебто без причини, загибель клітин зустрічається дуже часто при нормальному ембріональному розвитку організму. Клітини тканин хвоста пуголовків гинуть під впливом тиреоїдних гормонів. Гинуть клітини ембріональних зачатків: клітини протоки первинної нирки, нейробласти периферійних гангліїв тощо. У дорослому організмі апоптозу підлягають клітини молочної залози під час її інволюції, клітини жовтого тіла яєчника та ін.

Процес апоптозу значно відрізняється від некрозу. На ранніх його стадіях рівень кальцію в цитоплазмі зростає, але при цьому мембранні органели не змінюються, рівень синтезу РНК і білка не зменшується. Пізніше в ядрі активуються спеціальні ендонуклеази, відбувається розщеплення ДНК не до нуклеотидів, а лише до нуклеосомних фрагментів, хроматин характерно конденсується, утворюючи грубі скупчення по периферії ядра. Починається фрагментація ядер, вони розпадаються на "мікроядра", кожне з яких покрите ядерною мембраною. Після цього процесу або одночасно з ним цитоплазма також починає фрагментуватися. Від клітини відокремлюються великі фрагменти, що часто містять "мікроядра" – *апоптичні тільця*. При цьому клітина начебто розсипається. Апоптичні тільця в нормі фагоцитуються й підлягають лізису.

Механізм запуску програми самознищення такий. У складі плазми ідентифіковані рецептори загибелі клітин (Fas, рецептор TNF тощо), функція яких пов'язана з передачею цитотоксичних сигналів у цитозоль. Шляхи передачі сигналів апоптозу від різних рецепторів подібні. Внутрішньоклітинними ферментами, що ініціюють апоптоз (фрагментацію ДНК, порушення структури протеїнів, активацію кіназ і порушення клітинного циклу), є ферменти родини цистеїновмісних протеаз, іменованих *каспазами* (каспази 1–14). Очевидно, каспази (точніше, неактивні попередники каспаз – прокаспази) є в цитоплазмі практично всіх клітин. Серед них виділяють ряд ключових активаторів (ефекторів, або "виконавців") апоптозу. Передача сигналу для початку апоптозу від рецептора до ефектора здійснюється великою групою адаптерних білків, що містять домени клітинної загибелі (наприклад, FADD-Fas-асоційований білок клітинної загибелі). За дії ліганду на рецептор виникає реакція, у результаті якої адаптерні білки взаємодіють одним кінцем своєї молекули з рецепторним білком, а іншим – зі специфічним фрагментом молекули каспази. Останнє зумовлює виник-

нення каскаду реакцій, підсумком якого є загибель клітини. Апоптоз – енергозалежний процес, оскільки з мембранами мітохондрій зв'язані адаптерні білки, котрі активують каспазу-9. Порушення внутрішньоклітинних процесів і енергозабезпечення клітин несуть зміни в природний для апоптозу хід подій, змінюючи тип загибелі клітини. Визначену роль у перебігу апоптозу відіграє апарат Гольджі, оскільки порушення білково-ліпідних взаємодій і внутрішньоклітинного транспорту білків є дуже значимим для розвитку клітинної загибелі.

Апоптоз запускається зовнішніми сигналами, що надходять різними сигнальними шляхами, більшість з яких дійсно запускають апоптоз, однак деякі шляхи його блокують.

Фактор некрозу пухлин [α -ФНП (TNF- α)] зв'язується з ФНП-рецептором першого типу й запускає апоптоз. Головну роль в регуляції апоптозу відіграють цистеїнові протеїнази, споріднені інтерлейкін-1 β -конвертазі (ІК). Припускають, що активація цих протеїніназ через ФНП-рецептор відбувається як багатоступінчастий процес білок-білкової взаємодії. ІК-подібні протеїнази специфічним чином розщеплюють полі-(Адф-рибозил)-полімеразу (ПАРП), білки sn-рибонуклеопротеїдного комплексу, ламін (білок ядерної мембрани) та ін. Ці змінені за рахунок протеолізу білки запускають процес апоптозу.

Аналогічним чином реалізується сигнал від Fas-ліганду, білка клітинної мембрани сусідніх клітин. Fas-ліганд у вигляді тримера зв'язується з Fas-рецептором. Потім, за аналогією з ФНП-рецептором, сигнал передається на цистеїнові протеїнінази. Для ФНП- і Fas-специфічних рецепторів характерно, що вони активуються шляхом утворення олігомерів.

Джерелом сигналу може бути й клітинне ядро. Так, білок p53, продукт онкосупресорного гена, що теж активує цистеїнові протеїнінази, може бути активований за допомогою нерепарабельного розриву ДНК, порушення розходження хромосом у мітозі, руйнування мікротрубочок. Сам білок p53 регулює активність декількох груп генів: активує гени, які відповідають за зупинку клітинного поділу, запускають апоптоз, а також репресує гени, котрі його стримують. Через посередництво білка p53 клітина у відповідь на порушення своєї структури або затримується на тій або іншій стадії мітотичного циклу й виправляє свої пошкодження, або взагалі припиняє поділ і вступає в процес клітинного старіння, або здійснює апоптоз. У клітинах білок p53 постійно синтезується й постійно руйнується. Тому в клітинах більшості тканин середня тривалість життя молекул білка та їхня концентрація досить низька. Втрата клітиною білка p53 веде до підвищеної швидкості росту пухлини.

Сигналам, які активують апоптоз, протистоять інші сигнали, що блокують його. Таким сигналом можуть бути білки родини Bcl2/Bax, яка включає понад два десятки членів. Найважливіші представники Bcl-2 і Bcl-x у нормальних клітинах містяться у складі мітохондріальних мембран і закривають канали для білків, які активують каспазний каскад. Цим вони захищають клітину від спонтанного апоптозу. Хоча ці білки й вбудовані в мітохондріальні мембрани, їхні гени локалізуються не в мітохондріальній, а в ядерній ДНК. Ген цього білка присутній у геномі деяких вірусів. За допомогою продукту цього гена віруси перешкоджають передчасній загибелі клітини-господаря за допомогою апоптозу.

Запитання й завдання для самоперевірки

1. Які періоди можна виділити в клітинному циклі?
2. Які механізми регуляції клітинного циклу ви знаєте?
3. Що таке G₀-період? Для яких клітин він характерний?
4. Охарактеризуйте пресинтетичний G₁-період. Які процеси відбуваються в цей період у клітині?
5. Охарактеризуйте синтетичний S-період. Які процеси відбуваються в цей період у клітині?
6. Що таке постсинтетичний G₂-період. Назвіть, які процеси проходять у цей період у клітині.
7. Як змінюється кількість ДНК протягом клітинного циклу?
8. Що таке точка рестрикції?
9. Як регулюється клітинний цикл?
10. Що означає термін "циклін"?
11. До чого приводить збільшення вмісту циклінів під час клітинного циклу?
12. Чи змінюється під час клітинного циклу рівень циклінозалежних кіназ?
13. Яку роль відіграє білок p53 під час мітотичного циклу?
14. Який білок регулює вступ клітини в мітоз?
15. Що являє собою фактор дозрівання?
16. Назвіть фази, з яких складається процес мітотичного поділу клітини? Як на світлооптичному рівні можна відрізнити клітини, що перебувають на різних стадіях мітозу?
17. Що таке профаза. Які процеси відбуваються в цей період у клітині?
18. Дайте визначення метафази. Які процеси проходять у цей період у клітині?
19. Що забезпечує розташування хромосом у метафазі у вигляді метафазної пластинки?

20. Дайте визначення анафази. Які процеси відбуваються в цей період у клітині?
21. Як переміщуються хромосоми під час мітозу? Які механізми забезпечують ці рухи?
22. Що таке кінетохор? Яка його функція?
23. Дайте визначення телофази. Назвіть процеси, які відбуваються в цей період у клітині.
24. Що таке цитокінез? Як саме він відбувається у клітинах рослин?
25. Порівняйте процес цитокінезу у тваринних і рослинних клітинах.
26. Чим відрізняється мітоз від амітозу?
27. Чим відрізняється мітоз тваринної та рослинної клітин?
28. Як відрізняється будова цитоскелета в клітинах в інтерфазі й під час мітозу?
29. Які зміни протягом клітинного циклу відбуваються з цитоскелетом?
30. Яких змін протягом клітинного циклу зазнає ядро і хроматин?
31. Яких змін протягом клітинного циклу зазнають одномембранні органи клітин?
32. У клітину ввели речовину, котра блокує роботу ферментів ДНК-полімерази. Які процеси в клітині та в які періоди клітинного циклу постраждають? Відповідь обґрунтуйте.
33. Які етапи клітинного циклу будуть порушені, якщо вводити в клітину колхіцин? Відповідь обґрунтуйте.
34. У результаті порушення нормального перебігу клітинного циклу утворилась одна поліплоїдна клітина. Які етапи клітинного циклу пройшли нормально? На якому етапі нормальний перебіг подій було порушено? Укажіть можливі причини цього.
35. У результаті порушення нормального перебігу клітинного циклу утворилась одна двоядерна клітина. Які етапи клітинного циклу пройшли нормально? На якому етапі нормальний перебіг подій було порушено? Укажіть можливі причини цього.
36. Які речовини можуть зупинити мітоз?
37. Чи можливе відновлення мікротрубочок веретена поділу після дії на клітину отруйних речовин?
38. Що являють собою багатополюсні мітози?
39. Які клітини називають анеуплоїдними?
40. Які морфологічні ознаки пікнозу, каріорексису й каріолізу?
41. Що відбувається з клітиною в разі неповної репарації?
42. Що називається трансформацією клітин?
43. Які морфологічні зміни спостерігаються в пухлинних клітинах?
44. Які речовини називаються цитостатиками й навіщо вони застосовуються?
45. Що таке апоптоз?
46. Що таке некроз?

Розділ 12

ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ І РЕАКТИВНІ ЗМІНИ КЛІТИН

Диференціація – це сукупність процесів, у результаті яких між клітинами спільного походження виникають стабільні морфофункціональні відмінності. Процеси диференціації мають місце на всіх етапах онтогенезу. В яйцеклітині відбувається овоплазматична сегрегація, яка визначає напрямок розвитку бластомерів у зародках ряду видів тварин. Під час цього етапу диференціації, який називається **овотиповим**, існують біохімічні відмінності між різними ділянками цитоплазми зиготи. Ці ділянки (їх називають презумптивними), потрапляючи при дробленні зиготи в той або інший бластомер, визначають напрямок його подальшої диференціації.

Бластомерний етап – між бластомерами виникають біохімічні та морфологічні відмінності, які підсилюються в міру дроблення.

Гастреляційний етап – між клітинами посилюються біохімічні й морфологічні відмінності, можливості ж їхнього подальшого специфічного розвитку все більше звужуються. Підкреслимо, що стимулювати диференціацію клітин можуть зовнішні індуктори, які виробляються сусідніми клітинами, або такі, що продукуються в самій клітині відповідно до раніше запущеної програми власного розвитку.

Ранній гістогенетичний етап – поява зачатків тканин.

Пізній гістогенетичний етап – формування тканин і органів.

У ході гастреляції, закладання й розвитку органів відбуваються різноманітні процеси морфологічної, фізіолого-біохімічної та функціональної диференціації клітин. При цьому клітини, які диференціюються, стають усе більш залежними одна від одної та від організму як цілісної системи, а отже, усе менше здатними до самозабезпечення. Процеси диференціювання відбуваються і в дорослому організмі, вони лежать в основі оновлення багатьох тканин.

Таким чином, здатність до диференціації є характерною не лише для клітин організму, який розвивається, вона зберігається і в клітинах дорослої особини.

Диференціація клітин – це виникнення стійких розходжень у їхній будові у зв'язку зі спеціалізацією щодо виконання визначених функцій. В основі диференціації клітин лежать процеси синтезу специфічних білків, тобто диференціальна експресія генів. Молекулярні основи синтезу білків складаються з транскрипції первинної структури мРНК на основі інформації ДНК; процесингу мРНК, у результаті якого з новоствореного ланцюга видаляються незмістовні послідовності нуклеотидів (сплайсинг), переходу новоствореної мРНК у цитоплазму й трансляції – синтезу білка на апараті синтезу білків клітини.

Диференціація супроводжується змінами якісних, кількісних і часових параметрів життєдіяльності клітин. Вона, як правило, пов'язана з ускладненням структури клітини й включає характерні морфологічні зміни: придбання визначеної форми та розмірів ядра й клітини; установлення закономірних відносин між ядром і цитоплазмою; розвиток органел загального значення; утворення спеціальних органел; синтез специфічних включень; утворення міжклітинної речовини (ступінь її розвитку); поява міжклітинних взаємодій і встановлення міжклітинних і спеціалізованих контактів. Змінюється форма клітин. Так, епітеліальні клітини набувають кубічної, призматичної чи пласкої форм. Клітини тканин внутрішнього середовища різноманітніші за формою. Сполучнотканинні клітини виробляють міжклітинну речовину, а м'язові містять міофібрили. Між нейронами формуються синаптичні контакти.

Для різних клітин характерні визначені взаємини між процесами диференціації й поділу. Однак у цілому в міру підвищення ступеня диференціації здатність клітин до поділу закономірно зменшується.

У гістогенезі клітини визначеного цитотипу інтегруються та частково втрачають свою відносну автономність, властиву ранній (проліферативній) стадії. Останнє відбувається внаслідок формування надклітинних регуляторних механізмів, що здійснюють вплив на цитодиференціацію. У період формування міжклітинної інтеграції провідну роль відіграє плазмолема та її рецепторний комплекс. При цьому клітини одного цитотипу характеризуються мозаїкою циторцепції, що створює умови для адаптивної селекції

клітин. Останнє є одним із механізмів формування оптимального співвідношення базисних процесів гістогенезу – проліферації, диференціації та загибелі клітин.

Реактивні процеси в клітинах за дії на організм екстремальних факторів середовища супроводжуються зміною клітинних органел, набряканням мітохондрій, розпадом мітохондріальних крист, дезорганізацією ЕПС, пікнозом ядра. При наростанні ступеня ушкодження ці дистрофічні зміни стають необоротними, і клітина розпадається, піддаючись некрозу.

Розглядаючи клітину як елементарну одиницю живої матерії із загальнобіологічних позицій, важливо визначити її положення й роль у складі ієрархічно більш високоорганізованої біологічної системи – організму. Тут вона виступає як провідна структурно-функціональна одиниця самостійного рівня структурної організації живого – тканини.

У тканині кожен тип клітин запрограмований на виконання ряду спеціальних функцій. Щоб їх виконувати відповідно до потреб і адаптивних потенцій тканини, клітина має активно сприймати тканинне оточення, реагувати на нього і змінювати свою функціональну активність залежно від загальнотканинного гомеостазу. Для цього в клітині значна її частина представлена мембранними структурами, найважливішою з яких у цьому відношенні є плазмолема. Будучи пограничним молекулярним комплексом клітини, плазмолема за допомогою свого рецепторного апарату зв'язує внутрішньоклітинне середовище з тканинним, роблячи клітину лише відносно автономною морфофункціональною одиницею тканини; забезпечує міжклітинні відносини і взаємодію регуляторних механізмів тканини з внутрішньоклітинними структурами і є найважливішою частиною системоутворювального механізму гістогенезу.

Сприймаючи зміни міжклітинного середовища (мікрооточення), плазмолема передає цю інформацію з трансдукторної мережі всередину клітини на ключові функціональні комплекси (ензимні білки, депо кальцію, ядро тощо), які забезпечують перебудову фізіологічної активності клітини в повній відповідності до реактивності тканини в цілому. Плазмолема, будучи своєрідною винесеною на периферію частиною загальноклітинної мембранної системи, є прямим продовженням цього складного внутрішньоклітинного мембранного конвеєра, представленого ендоплазматичною сіткою, апаратом Гольджі, ядерною мембраною, що реалізує всі загальнометаболічні й спеціальні функції клітини.

Завдяки тісному посередницькому контакту плазмолем з тканинним середовищем, з одного боку, і прямому зв'язку з ключовими внутрішньоклітинними функціональними комплексами, з іншого, клітина є цілісною, стійкою та надзвичайно динамічною біологічною системою на всіх етапах свого життєвого циклу в складі тканин. Останні, у силу ієрархічної організації живого, розвиваються й функціонують на основі своїх власних законів.

Запитання й завдання для самоперевірки

1. Що таке диференціація клітин?
2. Які морфологічні зміни відбуваються в клітині під час диференціювання?
3. Чи існує залежність між диференціацією і поділом клітини?
4. Які етапи диференціації клітин вам відомі?
5. Яка роль плазмолем в утворенні міжклітинної інтеграції?
6. Яким чином клітина сприймає тканинне оточення?
7. Чому клітина порівняно автономна структурно-функціональна одиниця тканини?
8. Чому клітина є цілісною стійкою і разом з тим надзвичайно динамічною біологічною системою?

Розділ 13

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ МІЖКЛІТИННИХ ВЗАЄМОДІЙ

Термін "міжклітинні взаємодії" відносять до тих ситуацій, коли окрема клітина або група клітин тим чи іншим шляхом отримує вплив з боку інших клітин. За характером такі "впливи" можуть бути найрізноманітнішими, як і відповідь клітини на них. Так, бактеріофаг певного штаму взаємодіє лише з певними видами бактеріальних клітин. Клітини пилкової трубки рослин чітко розпізнають "свій" пилок, так само, як і тваринні клітини при трансплантації тканин чітко відрізняють "своє" та "прийшло". Подібний феномен розпізнавання лежить в основі процесів ембріонального диференціювання та органогенезу. Клітини ранніх зародків амфібій на всій поверхні утворюють псевдоподії, намагаючись приєднатися до інших клітин. Фібробласти – витягнуті веретеноподібні клітини, що зустрічаються у сполучній тканині й мезенхімі, – виділяють тонкий шар цитоплазми, відомий під назвою ундулюючої мембрани. Саме за рахунок її формування фібробласти здатні злипатися один з одним, втрачаючи свою рухливість (так зване "контактне гальмування"). Навпаки, клітини нервового гребеня, з яких утворюються нервові ганглії та меланофори, взаємовідштовхуються завдяки продукованим ними хімічним речовинам, що спричинюють негативний хемотаксис.

Необхідно підкреслити, що тканина, орган, система органів будь-якого організму, як і сам він у цілому – не є лише механічною сумою гістологічних елементів. Система гістологічних елементів формується, функціонує та оновлюється лише за умови їхнього взаємовпізнання, контактування та інформаційних взаємодій, тобто численних процесів, які об'єднуються терміном **міжклітинні взаємодії**.

Клітина, сприймаючи різні сигнали, трансформує їх певним чином, відповідаючи тим самим на зміни оточуючого середовища. Плазматична мембрана при цьому є місцем сприйняття подразників

зовнішнього (стосовно клітини) середовища. Останні можуть бути різні за природою: *фізичні* (скажімо, кванти світла у фоторецепторах), *хімічні* (наприклад, смакові молекули, рН), *механічні* (тиск або розтягнення у механорецепторах), або *сигнали інформативного характеру* (гормони та нейромедіатори) *із внутрішнього середовища організму*. За участю плазмолемі відбувається формування клітинної відповіді на отриманий сигнал. Як характер самої відповіді, так і процес її формування залежить від багатьох чинників (природи зовнішнього подразника, хімічної природи сигнальної молекули (у випадку сигналу інформативного характеру), типу сприймаючої клітини, її віку, фізіологічного стану тощо).

13.1. Загальна структурно-функціональна характеристика позаклітинного матриксу

Будь-яка клітина багатоклітинного організму перебуває у специфічному "оточенні", структурно-морфологічні та хімічні особливості якого визначаються багатьма факторами. Але беручи до уваги той факт, що клітини всіх організмів подібні за своєю будовою, слушно припустити, що їхнє мікрооточення повинно мати спільні риси.

Практика біологічних досліджень підтвердила подібне припущення. Так, було з'ясовано, що **позаклітинний матрикс** (тканинний матрикс, міжклітинна речовина) складається з основної речовини й волокон, що містяться в ній (*колагенових, еластичних, ретикулінових*). Структури тканинного матриксу побудовані з молекул, які синтезуються самими клітинами й секретуються в позаклітинне середовище. У свою чергу компоненти позаклітинного матриксу впливають на клітини (наприклад, контролюють їхню проліферацію та диференціацію).

Основна речовина складається з аморфного, відносно прозорого матеріалу з властивостями *гелю*. Її компоненти формують середовище для проходження молекул, обміну речовин із кров'ю і міцно зв'язані з волокнами позаклітинного матриксу.

У складі основної речовини визначають *глікозаміноглікани, протеоглікани, глікопротеїни*.

Волокнистий компонент є складним угрупованням мережі переплетених макромолекул *колагену, полісахаридів і глікопротеїнів*.

Позаклітинний матрикс є "середовищем існування" клітини. Зрозуміло, що він відіграє велику роль як у її життєдіяльності, так і в процесах створення та підтримання клітинних угруповань (клітинних ансамблів). До базових функцій позаклітинного матриксу можна віднести його роль як "пакувального матеріалу", який амортизує та підтримує клітини, бере участь у процесах передачі сигналу, підтримання форми клітин, розвитку клітин, їхньої міграції та росту.

Молекули позаклітинного матриксу синтезуються локально. У цьому процесі беруть участь різні клітини, у тому числі **фібробласти**, які секретують **глікозаміноглікани**, **колаген**, **еластин**, **фібронектин**, **ламінін** тощо (рис. 13.1).

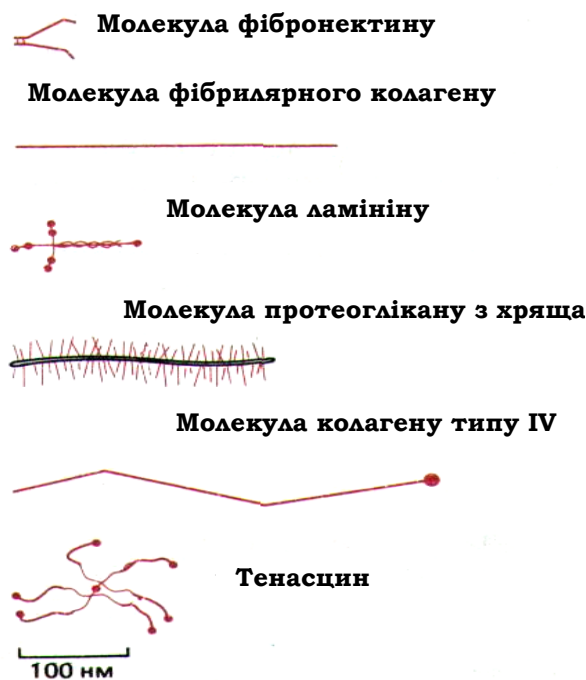


Рис. 13.1. Порівняння форми і розмірів деяких макромолекул позаклітинного матриксу (за Альбертс Б., Джонсон А., Левіс Дж. та ін., 2002)

Глікозаміноглікани представлені полісахаридними ланцюгами, які складаються з нерозгалужених ланцюгів дисахаридних залишків, що повторюються та ковалентно зв'язуються з білками з утворенням **протеогліканів** (рис. 13.2). Один із вуглеводів при цьому обов'язково є **аміноцукром** – **N-ацетилглюкозаміном** або **N-ацетилгалакто-**

заміном, які найчастіше є сульфатованими. Другий представлений або **глюкуроною**, або **ідуруною кислотою**. З'єднуючись з водою, протеоглікани утворюють рухливу гелеподібну масу, що й забезпечує реалізацію головних функцій позаклітинної речовини. Колагенові волокна, занурені в гелевий матрикс, забезпечують йому міцність, фібронектин – прикріплення клітин до елементів позаклітинного матриксу, а ламінін – їхнє прикріплення до базальної мембрани.

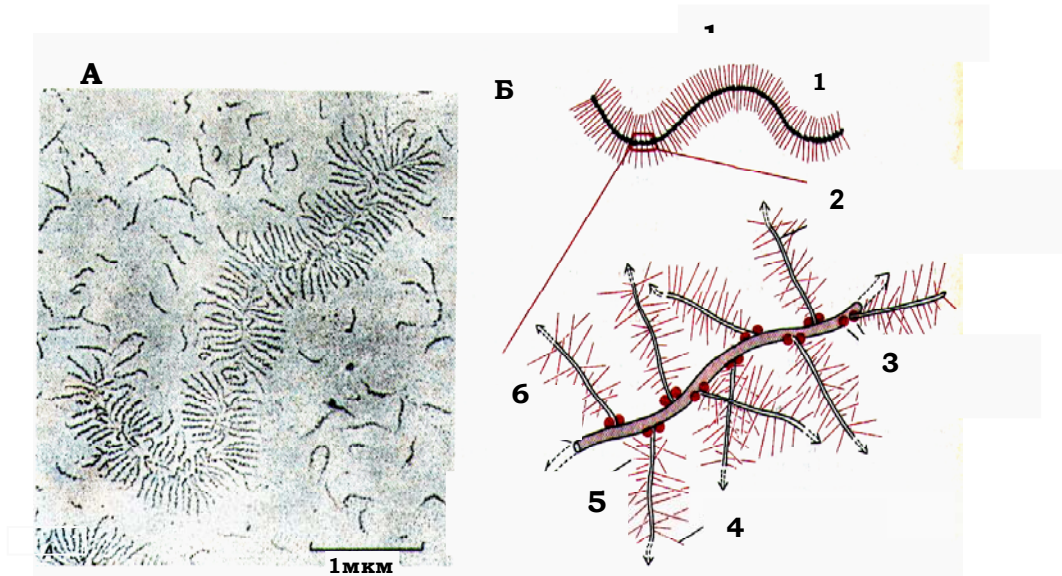


Рис. 13.2. Електронна мікрофотографія агрегату протеогліканів з ембріонального хряща корови (А) і схема його будови (Б).
1 – протеоглікановий агрегат, 2 – серцевинний білок,
3 – зв'язувальні білки, 4 – хондроїтинсульфат,
5 – кератансульфат, 6 – серцевина з гіалуронової кислоти
(за Альбертс Б., Джонсон А., Левіс Дж. та ін., 2002)

Глікозаміноглікани є кислими, негативно зарядженими сполуками: їхні дисахаридні одиниці містять багато *гідроксильних, карбоксильних і сульфатних* груп (наявність сульфатної або карбоксильної групи надає ланцюгу від'ємний заряд). Будучи гідрофільними, глікозаміноглікани адсорбують воду, що спричинює значне набрякання матриксу, створює умови для протистояння тиску (тому глікозаміноглікани входять до складу хрящів більшості суглобів).

До численної групи глікозаміногліканів належать **гіалуронова кислота, хондроїтинсульфат, дерматансульфат, гепарансульфат, гепаринсульфат, кератинсульфат**.

Глікопротеїни складаються з поліпептидних ланцюгів, з'єднаних розгалуженими полісахаридами. Розрізняють глікопротеїни, які формують фібрилярні структури (**фібронектин, фібрин, еластин**), і неволокнисті глікопротеїни (**ламінін, ентактин, тенасцин**).

Найпоширенішими білками позаклітинного матриксу ссавців є **колагени**, родина фібрилярних білків (їх сьогодні нараховують 19 типів), що секретуються клітинами сполучної тканини (фібробластами, хондробластами, остеобластами тощо). Колаген є головним компонентом і самої сполучної тканини.

Молекули колагенів мають характерну будову – довгу жорстку потрійну спіраль: три поліпептидні ланцюги колагену – α -ланцюги – скручені один з одним у правозакручену суперспіраль, що утворює стрижневу структуру, довжина спіралі – 300 нм, діаметр – 1,5 нм.

Колаген синтезується у вигляді попередників (про- α -ланцюгів, які підлягають значним післятрансляційним змінам) із сигнальним пептидом, що направляє їх до гранулярної ендоплазматичної сітки. Крім того, на N- та C-кінцях проколагенів є **пропептиди** (20 і 30 кДа відповідно), які відщеплюються вже після того, як потрібні спіралі колагену секретуються в позаклітинний простір. Після перенесення колагену в порожнину гранулярної ендоплазматичної сітки специфічні **гідроксилази** у присутності кофактора – аскорбінової кислоти (вітаміну С) гідрокслюють залишки проліну й лізину з утворенням **гідроксипроліну** та **гідроксилізину**. Після цього між про- α -ланцюгами утворюються водневі зв'язки й формується потрібна спіраль **проколагену**.

Припускають, що гідроксильні групи гідроксипроліну й лізину утворюють внутрішній ланцюг водневих зв'язків, який стабілізує потрійну спіраль. Молекули проколагену накопичуються в секреторних гранулах і вивільняються в позаклітинний простір, після чого специфічні аміно- та карбоксипептидази відщеплюють N- і C-кінцеві пропептиди, і проколаген перетворюється у зрілий колаген, триспіральні молекули якого збираються у волокна.

13.2. Упізнання та адгезія клітин

При формуванні тканини та в ході її функціонування важливу роль відіграють такі процеси міжклітинної комунікації, як упізнання та адгезія. **Упізнання** є специфічною взаємодією клітини з іншою клітиною або елементами позаклітинного матриксу. У результаті впізнання реалі-

зуються такі процеси, як регуляція міграції та адгезії клітин шляхом утворення адгезивних і спеціалізованих міжклітинних контактів, формування клітинних ансамблів (морфопоез) і регуляція взаємодії клітин у межах таких ансамблів, а також із клітинами інших структур.

Адгезію визначають як здатність клітин вибірково прикріплюватися одна до одної або до компонентів позаклітинного матриксу. Реалізують клітинну адгезію спеціальні глікопротеїни плазматичних мембран – **молекули адгезії**. Саме вони забезпечують прикріплення клітин до компонентів позаклітинного матриксу з формуванням точкових (**фокальних**) **адгезивних контактів** і взаємодію клітин між собою шляхом утворення **міжклітинних контактів**. Кожна тканина формується в результаті такої специфічної адгезії клітинних ансамблів, їхніх зв'язків із внутрішнім цитоскелетом і взаємодій з позаклітинним матриксом.

Усунення молекул адгезії з плазматичних мембран і розбирання адгезивних контактів дозволяє клітинам починати міграцію. Так, в ембріогенезі клітини нервового гребеня зв'язані між собою за допомогою трансмембранних глікопротеїнів – молекул адгезії нервових клітин (*N-CAM*) і *N-кадгерину*. Момент зникнення цих молекул адгезії збігається з початком активного виселення клітин із нервового гребеня. Крім того, упізнання мігруючими клітинами молекул адгезії на поверхні інших клітин або в позаклітинному матриксі забезпечує не випадкову, а цілеспрямовану міграцію клітин. Так, у наведеному прикладі міграція частини клітин нервового гребеня закінчується в зачатку гангліїв, де клітини зв'язуються за допомогою молекул адгезії (*N-CAM*) і диференціюються в нейрони. Таким чином, кінець міграції клітин відзначається початком адгезії.

Крім того, клітинна адгезія є важливим фактором формування клітинних скупчень практично в усіх типах тканин. Молекули адгезії при цьому є специфічними для кожного типу тканин. Так, *E-кадгерини* зв'язують клітини ембріональних тканин, *P-кадгерини* – клітини плаценти й епідерміса, *N-CAM* – клітини нервової системи тощо.

І нарешті, адгезія дозволяє клітинам обмінюватися інформацією через сигнальні молекули плазматичних мембран і спеціалізовані комунікаційні контакти. Утримання взаємодіючих клітин у стані контакту за допомогою трансмембранних молекул адгезії дозволяє іншим мембранним молекулам зв'язуватися між собою для передачі міжклітинних сигналів. Так, при взаємодії адгезивно зв'язаних відростків нейрона зі шваннівськими клітинами спеціальний мітоген, вбудований у мембрану нейрона, отримує можливість зв'язатися зі своїм рецептором у мембрані шваннівських клітин і стимулювати їхню проліферацію.

Як уже зазначалося, упізнання та адгезія клітин реалізуються за участю спеціалізованих молекул адгезії. Нині відомо принаймні чотири класи таких білків.

Кадгерини. За їхньою участю формуються **гомофільні** адгезивні контакти (рис. 13.3), які забезпечуються взаємодією подібних молекул адгезії (у контактах типу "клітина – клітина") за наявності іонів кальцію. До цього класу відносять понад 20 інтегральних високомолекулярних білків. Так, *E-кадгерини* експресуються на поверхні епітеліальних клітин у складі проміжних міжклітинних контактів і клітин концептусу до імплантації (увоморулін), а потім на пізніших стадіях розвитку (наприклад, у клітинах нейроектодерми). Вони зменшують рухливість клітин пухлин епітеліальних тканин. *N-кадгерин* присутній у нейронах, скелетному та серцевому м'язах, клітинах кришталика (бере участь у процесі подовження відростка нейрона). *M-кадгерин* з'являється в мітогенезі скелетного м'яза на етапі формування трубочок. *P-кадгерин* виявлений у кератиноцитах і клітинах плаценти.

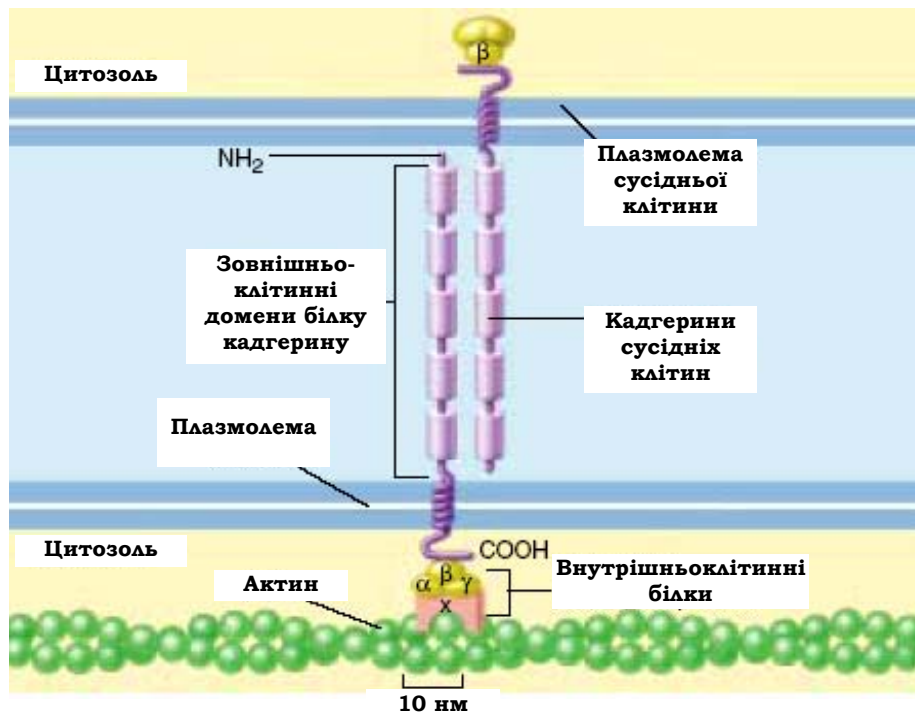


Рис. 13.3. Участь кадгеринів у формуванні міжклітинного контакту (гомофільний контакт) (за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

Другий клас молекул адгезії складають **імуноглобуліни**, які здійснюють як гомофільні, так і **гетерофільні** адгезивні контакти, в яких беруть участь адгезивні молекули різних класів (це контакти типу "клітина-клітина" і "клітина-субстрат").

Інтегрини (третій клас) об'єднує понад 20 відомих складних білків, які забезпечують зв'язок клітин з позаклітинним матриксом (рис. 13.4). Це трансмембранно локалізовані **сіалоглікопротеїни**, які беруть участь в утворенні трьох типів адгезивних контактів: "клітина-клітина", "клітина-матрикс" і "клітина-розчинний фактор".

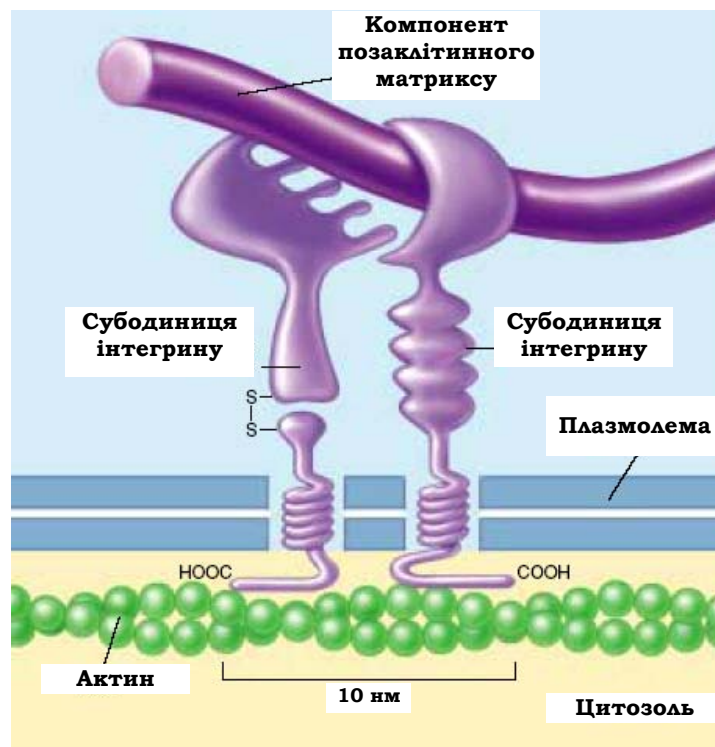


Рис. 13.4. Формування контакту типу "клітина-матрикс" за участю білка інтегрину і молекул позаклітинного матриксу (гетерофільний контакт) (за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

Інтегрини – гетеродимерні білки: вони складаються з двох нековалентно зв'язаних субодиниць – α - і β -. Кожна субодиниця має цитоплазматичний, трансмембранний і позаклітинний домени. Цито-

плазматичний домен взаємодіє з цитоскелетом клітини, позаклітинний – зв'язується з компонентами позаклітинного матриксу. Така взаємодія забезпечує двобічну передачу сигналу, наприклад, актинові філаменти цитоскелета клітин здатні змінювати орієнтацію молекул фібронектину, що секретуються, у позаклітинному матриксі.

Інтегрини виявляють активність за наявності іонів кальцію та магнію і беруть участь у передачі сигналів, які регулюють експресію генів і проліферацію.

Селектини – велика група *кальцієзалежних білків* позаклітинного матриксу з наявністю *лектиноподібного домену*, які здатні забезпечувати гетерофільну адгезію.

13.3. Міжклітинні контакти

У процесі еволюційного переходу від одно- до багатоклітинного організму сформувався механізм забезпечення з'єднання клітин і міжклітинного обміну інформацією. Під час нормального ембріогенезу морфогенетичні зміни обов'язково опосередковуються адгезивними взаємодіями, до яких відносять і контакти між сусідніми клітинами, і зв'язок клітин з позаклітинним матриксом. Для таких процесів, як проліферація, диференціація та рухливість клітин необхідна узгоджена активація поверхневих рецепторів і внутрішньоклітинного цитоскелета. Локальні зміни клітинної адгезії можуть привести до змін у цитоскелеті. Крім того, у процесі клітинного диференціювання може змінитися експресія генів, які кодують молекули адгезії або генів, що кодують білки цитоскелета. Сьогодні вже не викликає сумніву, що з'єднання ліганду з рецептором і керований цитоскелетом морфогенез є взаємозалежними процесами, які визначають поведінку клітин.

Міжклітинні контакти – це спеціалізовані структури, які з'єднують клітини при формуванні тканин, створюють бар'єри проникності й залучаються до процесів міжклітинної комунікації.

Міжклітинні контакти поділяють на три структурно-функціональні групи: **щільні** (замикальні), **прикріплювальні (адгезивні) контакти** (місце прикріплення актинових філаментів цитоскелетів (між клітинами – **адгезивні пояси**, а між клітиною та позаклі-

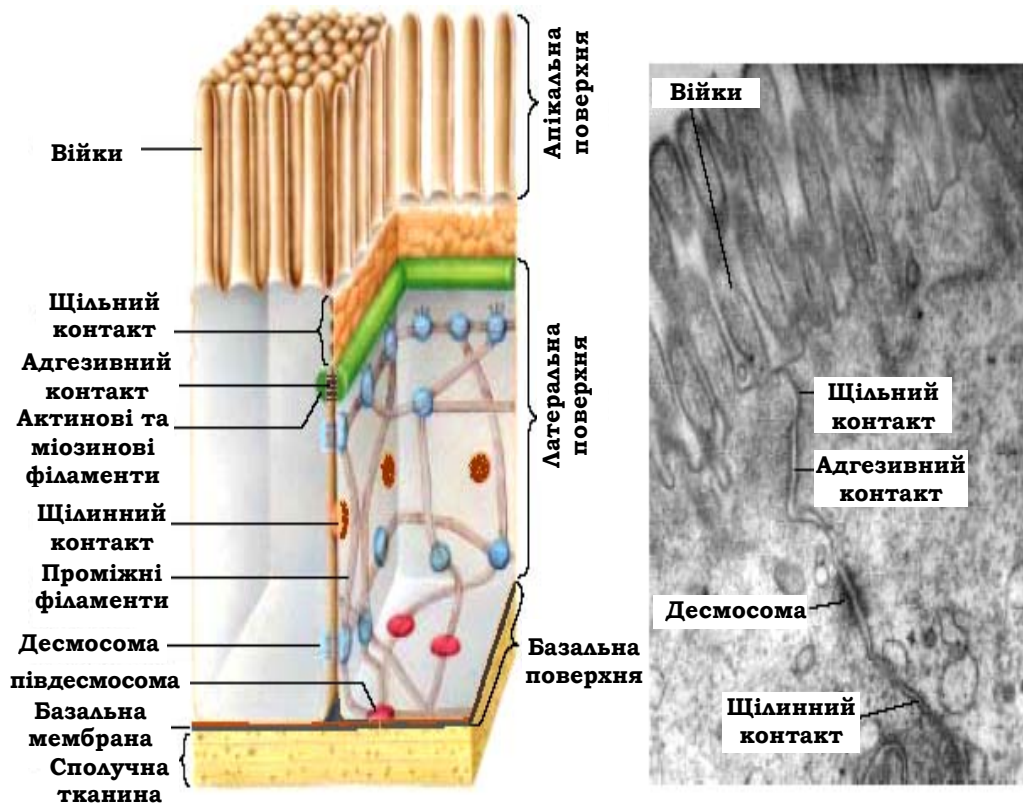


Рис. 13.6. Типи міжклітинних контактів
(за Лодіш Х., Берк А., Мацудаїра П. та ін., 2004)

ЩІЛЬНІ КОНТАКТИ

Цей тип міжклітинних з'єднань широко представлений в епітеліальній тканині. Він робить суттєвий внесок у функціональну асиметрію епітеліоцитів і впливає на характер вибіркової проникності, зумовлюючи структурну асиметрію плазматичної мембрани.

Молекулярний склад щільних контактів ще недостатньо вивчено. З погляду морфології вони є безперервними ланцюжками трансмембранних білків – точковими (фокальними) з'єднаннями між зовнішніми шарами сусідніх плазматичних мембран (рис. 13.7).

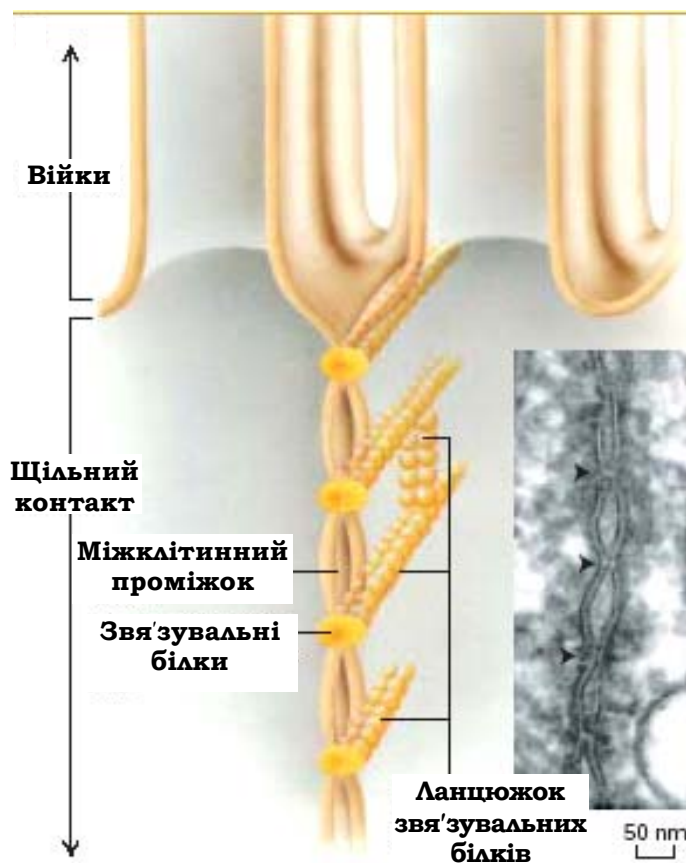


Рис. 13.7. Модель будови щільного міжклітинного контакту
(за Лодіш Х., Берк А., Мацудаїра П. та ін. 2004)

Такі з'єднання непроникні для великих молекул, а проникність для малих молекул та іонів зменшується в логарифмічній залежності від кількості таких контактів, ніби кожний контакт функціонує як незалежний бар'єр. Так, в епітелії тонкого кишечника щільні з'єднання в 10000 разів проникніші для іонів, ніж у епітелії сечового міхура.

Крім того, сформовані щільні контакти лежать в основі структурно-функціональної поляризації багатьох епітеліїв. Мембрана, обернена до зовнішнього середовища – **апикальна мембрана** – активно транспортує певні молекули до клітини. Друга поверхня клітин (**базолатеральна**) складається з двох компонентів: **латеральної мембрани** – поверхні, що стикається з сусідніми клітинами, і **базальної мембрани** – поверхні

контактування з позаклітинною рідиною та позаклітинним матриксом. Це означає, що певні клітинні білки (наприклад, переносники вуглеводів і амінокислот, іонні насоси тощо) розташовані або лише на апікальній, або на базолатеральній поверхні клітин.

Крім того, аналіз взаємодії епітеліальних клітин з різними мембранними білками вірусів, виявив їхнє вибіркове зв'язування або з апікальною, або з базолатеральною плазматичними мембранами. Відбруньковування вірусних часток також здійснюється від різних поверхонь інфікованих клітин.

Це є можливим лише за умови підтримання асиметрії плазматичних мембран, що й забезпечується щільними контактами, які перешкоджають дифузії мембранних білків між апікальною та базолатеральною поверхнями мембрани й щільно змикають сусідні клітини, попереджаючи проходження розчинних молекул між ними.

ПРИКРІПЛЮВАЛЬНІ КОНТАКТИ

Цей тип контактів з'єднує сусідні клітини та клітини з позаклітинним матриксом за участю з'єднань плазмолеми й білків цитоскелета, що перешкоджає механічному розтягненню клітини.

Прикріплювальні контакти складаються з білків двох функціональних типів: **внутрішньоклітинних прикріплювальних**, до яких приєднуються філаменти цитоскелета, і **трансмембранних лінкерних глікопротеїнів**, які своїми внутрішньоклітинними доменами зв'язані з прикріплювальними білками, а позаклітинними – або з аналогічними білками сусідніх клітин, або з білками базальної мембрани позаклітинного матриксу (рис. 13.5).

Прикріплювальні контакти особливо поширені в клітинах, які відчувають механічні навантаження, скажімо, у клітинах епідермісу шкіри та серцевого м'яза. За особливостями структурно-функціональної організації виділяють три типи прикріплювальних контактів: **адгезивні контакти, десмосоми й напівдесмосоми**.

Адгезивні контакти

Серед **адгезивних** контактів на сьогоднішній день описано два типи: *міжклітинні контакти* й *контакти між клітинами та матриксом*. У кожному з них виділяють три структурні ділянки. Перша містить актинові філаменти цитоскелета, друга є пластичною структурою, яка зв'язує філаменти з мембранами, третя складається з мембранних компонентів, які безпосередньо беруть участь у адгезивних взаємодіях.

Усі адгезивні контакти мають багато спільних компонентів, однак у кожного з них є спеціалізовані білки. Так, кадгерини виявляються лише в міжклітинних контактах, а інтегрини – і в міжклітинних, і в клітинно-матриксних.

Точкові (фокальні) адгезивні контакти. Прикріплення клітин до молекул адгезії позаклітинного матриксу реалізують **точкові (фокальні) адгезивні** контакти. В їхньому утворенні беруть участь трансмембранні рецептори – інтегрини (скажімо, рецептори до фібронектину), які об'єднують позаклітинні та внутрішньоклітинні структури.

Характер розподілу макромолекул адгезії, таких як, наприклад, фібронектин і вітронектин, у позаклітинному матриксі визначає місце остаточної локалізації клітин у тканині, що формується.

Крім згаданих інтегринів, до формування адгезивних контактів залучені **α -актинін** (бере участь у зв'язуванні актину з клітинною мембраною), **вінкулін** (зв'язує цитоплазматичну поверхню мембрани в адгезивних точкових і міжклітинних контактах із корковим F-актином), **талін** (зв'язує вінкулін та інтегрин).

Слід підкреслити, що клітини здатні до переміщення лише після дезінтеграції адгезивних контактів. Таку картину спостерігають при метастазуванні, коли окремі трансформовані клітини відділяються від злоякісної пухлини, мігрують і утворюють нові вогнища (метастази). Причиною таких ускладнень є дефекти генів, які кодують глікопротеїни клітинної адгезії. Так, метастази й розростання карцином шлунка, ендометрія та яєчника виникають унаслідок порушення адгезії пухлинних клітин, що містять мутантний ген E-кадгерину, та експресії його дефектного продукту.

Міжклітинні адгезивні контакти. У багатьох тканинах адгезивні контакти з'єднують актинові філаменти цитоплазми підмембранних комплексів сусідніх клітин. У епітеліальних тканинах вони утворюють безперервний пояс – **адгезивний пояс** – навколо кожної клітини нижче щільного контакту. Мембрани сусідніх клітин при цьому розділені проміжком шириною 10–20 нм, заповненим аморфним або фібрилярним матеріалом.

Пучки скоротливих актинових філаментів ідуть паралельно плазматичній мембрані епітеліального покриву і прикріплюються до смуги адгезії за допомогою внутрішньоклітинних прикріплювальних білків, таких як **α -, β -, γ -катеніни, вінкулін, α -актинін**.

Слід підкреслити роль трансмембранних Ca^{2+} -залежних рецепторів адгезії – трансмембранних лінкерних глікопротеїнів – кадгеринів у формуванні адгезивних поясів. Такий трансмембранний інтегрин

позаклітинним доменом зв'язується з білками базальної мембрани, а внутрішньоклітинним – з елементами цитоскелета. Отже, адгезивні пояси не лише з'єднують мембрани сусідніх клітин, але й, стабілізуючи їхні цитоскелети, додають жорсткості усій системі.

Зустрічаються адгезивні пояси в миготливому епітелії кишки (оперезувальна десмосома), у секреторному епітелії (ацинозні клітини екзокринної частини підшлункової залози), у міокарді (вставні диски), в епендимних клітинах ЦНС.

Десмосомні з'єднання

Десмосоми. Найпоширенішим типом міжклітинних контактів і найскладніше організованою спеціалізованою структурою клітинної адгезії, яка з'єднує клітинну мембрану з проміжними філаментами цитоскелета, є *десмосоми* (рис. 13.8). Вони та проміжні філаменти формують неперервну мережу, яка пронизує всю тканину й забезпечує їй значну стійкість до розтягнення.

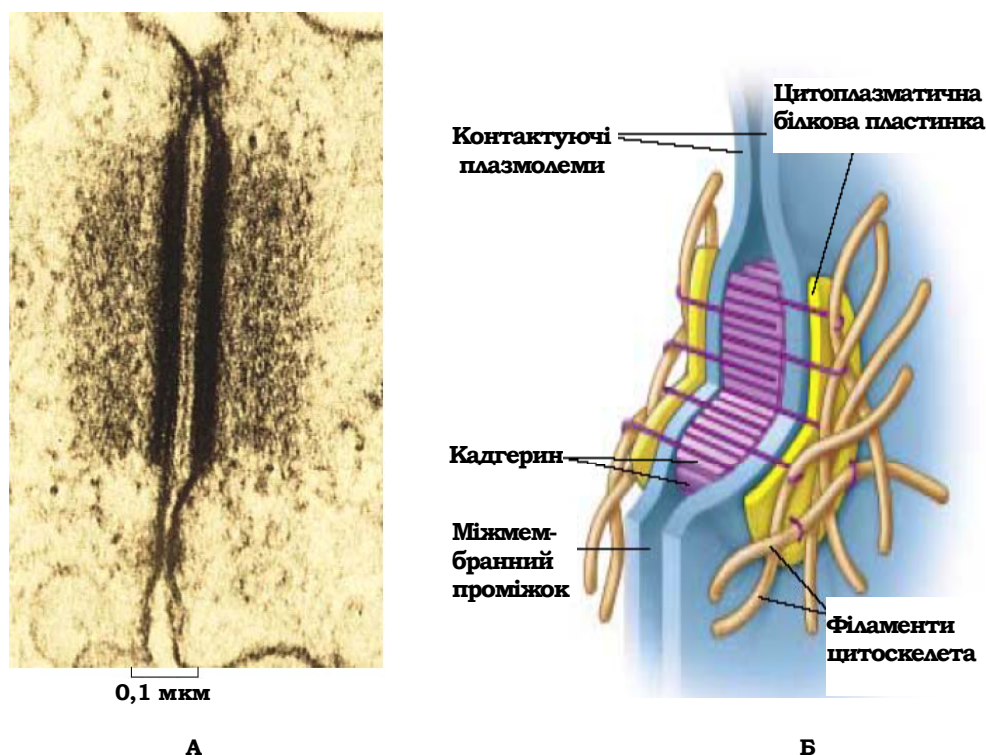


Рис. 13.8. Електронограма (А) і схема будови (Б) десмосоми (за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

У більшості епітеліальних клітин до десмосом прикріплюються *цитокератинові філаменти*, тоді як у кардіоміоцитах – *десмінові*. Десмосоми об'єднують дві форми з'єднань. Одна з них – **цитоплазматична пластинка** – здійснює зв'язок проміжних філаментів клітини з плазмолемою, друга – зв'язок плазмолеми з позаклітинним міжмембранним матеріалом (**десмоглією**) у межах десмосоми.

Білки проміжних філаментів прикріплюються до внутрішньої цитоплазматичної пластинки, утвореної комплексом білків – **десмоплакінів** і **плакоглобінів**, які зв'язані з цитоплазматичними хвостами трансмембранних білків родини кадгеринів – **десмоглеїнами** й **десмоколінами**.

Ділянки клітинних мембран, що входять до складу десмосоми, розділені шаром десмоглії товщиною 20–30 нм. Із внутрішнього боку до плазмолеми прилягає цитоплазматична пластинка товщина якої становить 10–40 нм із вплетеними в неї проміжними філаментами.

У десмосомах усіх клітинних типів, як уже згадувалось, присутні білки *плакоглобін*, *десмоплакін*, *десмоглеїн*, *десмоколін*, які формують дві лінії зв'язку в десмосомі. По-перше, *плакоглобін* (цитоплазматична пластинка) – *десмоглеїн* (Ca^{2+} -зв'язувальний трансмембранний білок у плазмолемі однієї клітини) – *десмоглеїн* (Ca^{2+} -зв'язувальний трансмембранний білок у плазмолемі іншої клітини) – *плакоглобін* (цитоплазматична пластинка). По-друге, *десмоплакін* (цитоплазматична пластинка) – *десмоколін* (Ca^{2+} -зв'язувальний трансмембранний білок у плазмолемі однієї клітини) – *десмоколін* (Ca^{2+} -зв'язувальний трансмембранний білок у плазмолемі іншої клітини) – *десмоплакін* (цитоплазматична пластинка).

Таким чином, лінкери внутрішньоклітинними доменами зв'язуються з пластинкою, а позаклітинними – між собою, утримуючи разом суміжні плазматичні мембрани та "об'єднуючи" проміжні філаменти кожної клітини в безперервну мережу всього епітеліального шару. Такий зв'язок є дуже важливим. Він підтримує структурну цілісність тканини і в комплексі з проміжними філаментами надає їй пружності.

За деяких форм захворювання шкіри (пемфігус, наприклад) утворюються антитіла до десмосомних лінкерних глікопротеїнів. Це приводить до руйнування десмосом між клітинами епідерміса, утворення численних пухирів у результаті проникнення тканинних речовин у розпушений епітелій. Важливо, що антитіла до таких глікопротеїнів руйнують десмосоми тільки у шкірі, а це означає, що десмосоми в інших тканинах мають іншу біохімічну природу.

Напівдесмосоми. *Напівдесмосоми* морфологічно подібні до десмосом, але за функціональними й біохімічними особливостями це різні структури. По-перше, вони з'єднують не плазматичні мембрани сусідніх клітин, а базальну поверхню клітин з базальною мембраною позаклітинного матриксу. По-друге, проміжні філаменти прикріплюються до десмосомних пластинок бічною поверхнею, а в напівдесмосомах – закінчуються в них. По-третє – трансмембранні білки, що прикріплюють клітину до матриксу, належать до родини інтегринових рецепторів, а не до кадгеринів, як у десмосомах. По-четверте, цитоплазматична пластинка напівдесмосоми містить **пемфігоїдний антиген**, відсутній у десмосомі.

Пемфігоїдний антиген – Ca^{2+} -зв'язувальний трансмембранний білок із родини кадгеринів, близький за амінокислотною послідовністю до десмоглеїну I. При захворюванні на пухирчатку неакантолітичну до пемфігоїдного антигену виробляються антитіла, які взаємодіють з ним. Це приводить до відшарування епітелію шкіри від базальної мембрани та утворення пухирців.

Напівдесмосоми зустрічаються у кератиноцитах базального шару епідермісу, а також у міоепітеліальних клітинах.

КОМУНІКАЦІЙНІ КОНТАКТИ

Комунікаційні контакти – це міжклітинні контакти, залучені до процесів передачі сигналів від клітини до клітини. До контактів цієї групи відносять **щілинні контакти** й **синапси**.

Щілинні контакти

Найпоширенішими є міжклітинні з'єднання комунікаційного типу. Через такі з'єднання з клітини в клітину можуть переходити іони й невеликі молекули (до 1,5 кДа), у тому числі й внутрішньоклітинні месенджери, що забезпечує електричне й метаболічне спряження контактуючих клітин.

Щілинний контакт складається з двох **конексонів** сусідніх плазматичних мембран, між якими є щілина шириною 2–4 нм (звідки й назва "щілинний"). Кожний конексон складається з шести трансмембранних білків (280 амінокислотних залишків, чотири рази перетинають мембрану) з водною порою в центрі, діаметром 1,5 нм. Два конексони сусідніх клітин з'єднуються у міжмембранному просторі з утворенням каналу між клітинами (рис. 13.9).

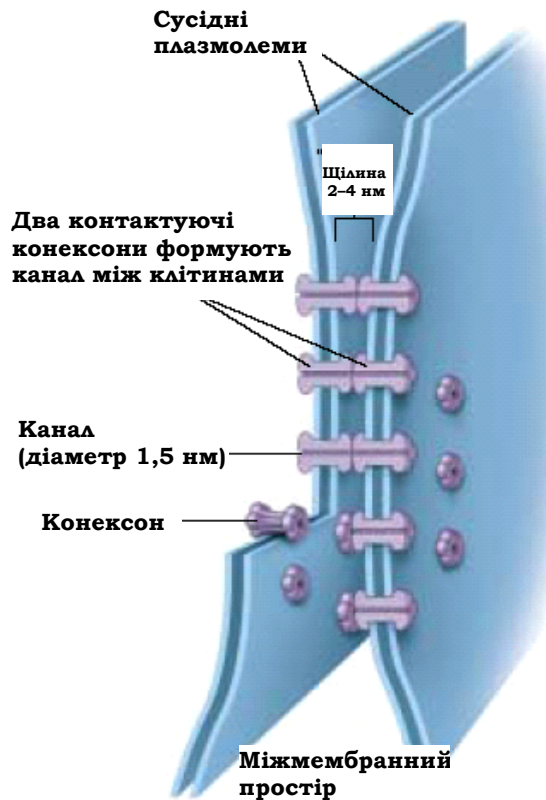


Рис. 13.9. Модель щілинного контакту
(за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

Білки, що входять до складу конексонів, називаються **конексинами** (мол. маса 26000–54000). Серед гетерогенної групи конексинів виділяють **конексин-43** (експресується у кардіоміоцитах), **конексин-32** (входить до складу щілинних контактів між гепатоцитами, знайдений у складі мієлінових волокон периферійного нерва); **конексин-37** (експресують клітини різних тканин і органів, включаючи серце, матку, яєчник, ендотеліальні клітини кровоносних судин).

Білки конексонів філогенетично давні, тому в культурі клітин щілинні контакти утворюються між клітинами, різними за походженням.

Проникність щілинних контактів регулюється рН і концентрацією іонів Ca^{2+} , що робить ці контакти подібними до іонних каналів. При пошкодженні клітини концентрація внутрішньоклітинного кальцію значно збільшується, а висока концентрація Ca^{2+} (10^{-4} моль/л і більше)

є причиною закриття клітиною власного конексону. Як результат, щілинний контакт припиняє пропускати в сусідню клітину будь-що, чим і перешкоджає розповсюдженню пошкодження по тканині.

Функціонування щілинних контактів забезпечує реалізацію метаболічної кооперації клітин, яку, наприклад, можна спостерігати при дії глюкагону на клітини печінки. У такому випадку в гепатоцитах збільшується кількість цАМФ, що сприяє (через відповідні протеїнази) розщепленню глікогену та фосфорилуванню білків конексонів. Останнє збільшує проникність щілинних контактів, цАМФ дифундує в сусідню клітину (на яку не діяв глюкагон) і сприяє розщепленню в ній глікогену – концентрація глюкози в крові зростає.

Щілинні контакти контролюють проникність між взаємодіючими клітинами, регулюють рівень внутрішньоклітинного Ca^{2+} , беруть участь у процесах регуляції росту та розвитку клітин (через щілинні контакти проходять низькомолекулярні речовини, які регулюють ці процеси), а також забезпечують поширення збудження (перехід іонів між м'язовими клітинами міокарда та між гладенькими міоцитами). Щілинні контакти зустрічаються у клітинах середньої частини морули, у вставних дисках міокарда, у гладеньких міоцитах.

Синапс

Мозок людини складається з приблизно 10^{11} нервових клітин, серед яких можна виділити понад 1000 різних типів. Утворення та функціонування такої складної структури є можливим лише за наявності високоспеціалізованої комунікаційної мережі.

На відміну від інших типів клітин, нейрони можуть специфічно контактувати з багатьма різними типами клітин: іншими нервовими клітинами, клітинами залоз, м'язовими клітинами тощо, які можуть бути розташовані при цьому на великій відстані. Цей зв'язок відрізняється високою швидкістю й точністю, які забезпечуються спеціалізованими структурними утвореннями – **синапсами** (грецькою означає "зв'язок", "застібка" або "гачок").

Термін і саме поняття синапсу було введено в біологію англійським фізіологом Чарльзом Шеррінгтоном у 1897 р. Але ще в 1850 р. Клод Бернард припустив, що контакт між нервовою клітиною та її мішенню має бути високоспеціалізованим. Однак незаперечні морфологічні докази існування синапсу було отримано лише в 1911 р. Сантьяго Рамон-і-Кахалом, який визначив два обов'язкові елементи синапсу: **пресинаптичне закінчення** та **постсинаптична сприймаюча ділянка**. Він також припустив існування третього елемента

синапсу – **синаптичної щілини** між пресинаптичною та постсинаптичною мембранами. Понад 30 років потому електронно-мікроскопічні дослідження нервово-м'язового сполучення сформували уявлення про синапс як про спеціалізовану ділянку, що містить малі **секреторні (синаптичні) пухирці** (близько 40 нм у діаметрі) і специфічні ущільнення, пов'язані з мембраною (рис. 13.10; 13.11). У 1950-х рр., завдяки роботам Палая, де Робертиса, Беннета, інших дослідників, це уявлення поширилось і на центральну нервову систему.

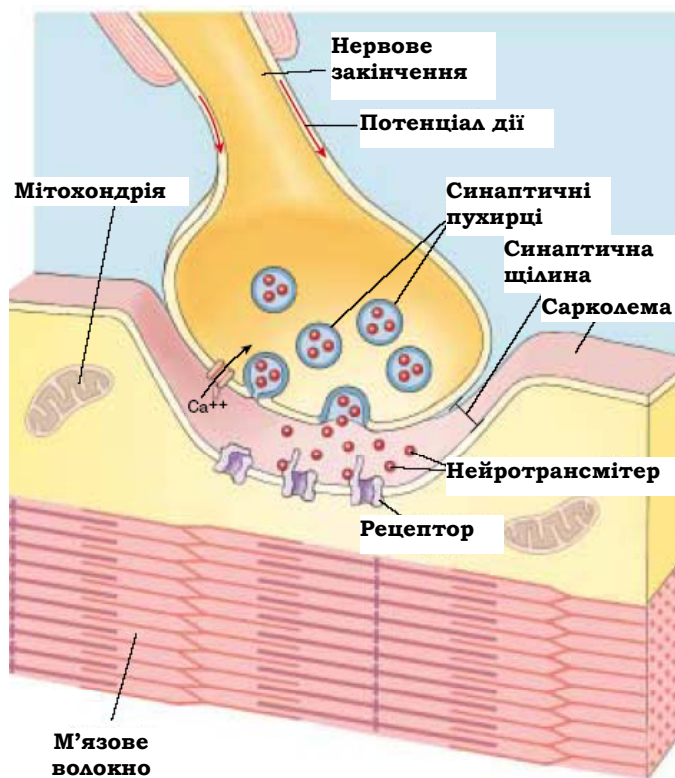


Рис. 13.10. Схема будови синаптичного контакту
(за Лодіш Х., Берк А., Мацудаїра П. та ін. 2004)

Сьогодні синапс визначають як спеціалізований міжклітинний контакт, що забезпечує передачу сигналів з однієї клітини на іншу, сформований клітинами збудливих тканин (нервовими клітинами між собою (синапс)) і нервовими та м'язовими клітинами (нервово-м'язовий синапс). Сигнальну молекулу називають **нейромедіатором**.



Рис. 13.11. Нервово-м'язовий контакт. Мікрофотографія (за Лодіні Х., Берк А., Мацудаїра П. та ін., 2004)

У синапсі розрізняють декілька частин. По-перше, **пресинаптичну**, до складу якої входять **пресинаптична мембрана** й **синаптичні пухирці** з нейромедіатором. У нервовому закінченні локалізовані також мітохондрії, котрі забезпечують необхідною енергією процес вивільнення нейромедіатору, ендосоми й мембранні пухирці, які залучені до мембранного кругообігу. Виявляють також елементи гладенької ендоплазматичної сітки, що виконує роль внутрішньоклітинних сховищ іонів Ca^{2+} .

Нервові закінчення містять два класи секреторних пухирців: **власне синаптичні** та **з електронощільним центром**. Вони розрізняються як за будовою, так і за своїми властивостями. Синаптичні пухирці – це високоспеціалізовані секреторні утворення, які зберігають і секретують небілкові нейромедіатори, такі як ацетилхолін, гліцин, глутамат, γ -аміномасляну кислоту. Такі нейромедіатори можуть синтезуватися за допомогою ферментів, які містяться як у тілі нейрона, так і в його закінченнях. Тому запаси медіатору в синапсі можуть відновлюватися досить швидко. Швидкий екзоцитоз синаптичних пухирців відбувається виключно в активній зоні в результаті електронної стимуляції нервового закінчення. Після екзоцитозу мембрани синап-

тичних пухирців формують мембранні пухирці, що повторно беруть участь у формуванні синаптичних пухирців. У кожному циклі екзоендоцитозу вони "перезаряджаються" нейромедіатором завдяки спеціалізованому транспортеру, який є в їхній мембрані.

Пухирці з електронощільним центром містять білкові нейромедіатори та аміни. Нейропептиди утворюються на рибосомах гранулярного ендоплазматичного ретикулума в тілі клітини, "дозрівають" у апараті Гольджі й переносяться упакованими в мембранні пухирці у нервовому закінченні за допомогою аксонного (антероградного) транспорту зі швидкістю до 400 мм на добу вздовж шляхів, утворюваних у відростках мікротрубочками. За своїми властивостями пухирці з електронощільним центром нагадують секреторні гранули ендокринних клітин, що містять білкові гормони та аміни. Їхній екзоцитоз не обмежується активними зонами.

Синаптичні пухирці й пухирці з електронощільним центром відіграють різну роль у нейронній передачі. Секреція через синаптичні пухирці відповідає за швидку передачу сигналу від точки до точки, тоді як інші залучені переважно до модуляторної передачі сигналу на велику відстань між нейронами й нейронами та іншими клітинами.

Постсинаптична частина представлена постсинаптичною мембраною з рецепторами для нейромедіатору, а також мітохондріями й елементами гладенької ендоплазматичної сітки. Головною ознакою постсинаптичної ділянки є потовщення мембрани і присутність електронощільного матеріалу (**постсинаптичного ущільнення**), який вистеляє її цитоплазматичну поверхню.

Головними функціональними елементами постсинаптичної ділянки є мембранні рецептори, які зв'язують молекули нейромедіатору, що приводить до відкриття іонних каналів. Перший тип рецепторів становлять рецептори, пов'язані з каналами. Це фактично лігандозалежні канали. Приєднання нейромедіатору змінює їхню конформацію так, що в мембрані утворюється відкритий канал для певних іонів. Такі рецептори опосередковують швидкі, прості й короткочасні ефекти. Місце їхнього впливу визначено з великою точністю: медіатор, який вивільнюється нервовим закінченням, впливає лише на одну постсинаптичну клітину. До цієї групи належать рецептори ацетилхоліну, глутамату, γ -аміномасляної кислоти та гліцину.

Другий тип рецепторів – це неканальні білки, які після приєднання нейромедіатору запускають каскад ферментативних реакцій, що приводить до утворення внутрішньоклітинних вторинних посередників.

Останні викликають зміни в постсинаптичній клітині, у тому числі й модифікацію іонних каналів клітинної мембрани. Такі рецептори опосередковують повільні, складні та тривалі ефекти. У цьому випадку медіатор, вивільнюваний нервовим закінченням, може впливати одночасно на декілька клітин, розташованих поблизу. Рецептори, не зв'язані з каналами, виконують нейромодуляторну роль у синаптичній передачі: вони впливають на швидкі відповіді, опосередковані рецепторами, пов'язаними з каналами, що локалізовані в тій же клітині.

Деякі небілкові нейромедіатори, наприклад глутамат, можуть зв'язуватись з рецепторами обох типів, викликаючи і швидку відповідь, і модуляторний ефект. Білкові нейромедіатори зв'язують тільки другий тип рецепторів. Активація рецепторів обох типів викликає послідовність реакцій, таких як фосфорилування ферментів і білків, що приводить до радикальних змін мембрани, цитоскелета й метаболізму як у нервовому закінченні, так і в нейроні в цілому. Означені зміни можуть бути як короткочасними, так і досить тривалими.

Проміжок між пре- та постсинаптичними мембранами, ширина якого становить 20–35 нм, називають **синаптичною щілиною**. У цю щілину із синаптичних пухирців вивільнюється нейромедіатор і через неї проходить до постсинаптичної мембрани.

З використанням техніки заморожування-сколювання та електронної мікроскопії були виявлені специфічні внутрішньомембранні частки білкової природи між внутрішніми й зовнішніми листками постсинаптичної мембрани. За високої щільності їхнього розташування в мембрані вони можуть слугувати додатковою ознакою визначення типу синапсу. Так, збудливі синапси містять на постсинаптичній мембрані в означеній зоні лігандозалежні канали (білкові канали, які відкриваються у відповідь на приєднання специфічного ліганду-медіатору). Пресинаптична мембрана може мати подібну зону внутрішньомембранних часток з високою щільністю розташування каналів для іонів Ca^{2+} , які відіграють важливу роль у синаптичній передачі та клітинному метаболізмі.

Хімічний синапс. Його основною функцією є передача через синаптичну щілину нервових імпульсів, які приходять до пресинаптичної мембрани. У результаті деполяризації пресинаптичної мембрани під дією нервового імпульсу відкриваються потенціалозалежні Ca^{2+} -канали, що приводить до збільшення мембранної провідності для іонів кальцію. Зростання концентрації цих катіонів і є початковим етапом ек-

зоцитозу нейромедіаторів. Медіатор дифундує через синаптичну щілину, зв'язується з рецепторними білками в мембрані постсинаптичної клітини і викликає генерацію постсинаптичних потенціалів. Час від моменту надходження нервового імпульсу до пресинаптичного закінчення до виникнення постсинаптичного потенціалу називають синаптичною затримкою.

Електричний синапс. У синапсах з **електричним механізмом** імпульс із пресинаптичної мембрани на постсинаптичну передається **електротонічно**. Така передача забезпечується завдяки дуже вузькій синаптичній щілині та наявності в обох мембранах каналів (подібних до щілинних), які й забезпечують проходження іонів з однієї контактуючої клітини в сусідню. У процесі еволюції нервової системи число електричних синапсів зменшується. У **синапсах зі змішаним механізмом** передавання сигналів відбувається одночасно як через медіатори, так і через потік іонів.

Вивільнення медіатору залежить від функціонування потенціалозалежних кальцієвих каналів. У стані спокою концентрація внутрішньоклітинних іонів кальцію становить близько 10^{-7} моль/л, що відповідає приблизно 100 іонам Ca^{2+} у $\mu\text{м}^3$. При збудженні через один Ca^{2+} -канал проходять сотні іонів Ca^{2+} , що збільшує концентрацію катіона в 100 разів. Такої концентрації Ca^{2+} достатньо, щоб активувати екзоцитоз медіатору та запустити процес фосфорилування (через Ca^{2+} -кальмодулінозалежні протеїнкінази) білка **синапсину** мембрани синаптичного пухирця, білка, який у фосфорильованому стані перестає "стримувати" синаптичні пухирці. Медіатор дифундує до постсинаптичної мембрани та активує два типи рецепторів: зв'язаних і незв'язаних з іонними каналами. Перші, лігандозалежні іонні канали, викликають швидкі (тривалістю мілісекунди) постсинаптичні ефекти, які закінчуються генерацією електричного імпульсу в постсинаптичній клітині. Приєднання медіатору до рецептора, не зв'язаного з каналами, запускає в постсинаптичній клітині каскад ферментативних реакцій. У більшості випадків такий каскад веде до активації мембранного G-білка, який або сам взаємодіє з іонними каналами, або регулює утворення внутрішньоклітинних посередників. Посередники або безпосередньо впливають на іонні канали, або активують кінази, що фосфорилують різні білки, у тому числі й каналні. Останні процеси є тривалими і впливають на ефективність наступної синаптичної передачі.

Запитання й завдання для самоперевірки

1. Хімічний склад і головні функції міжклітинної речовини.
2. Чим зумовлена міжклітинна адгезія?
3. Які структури забезпечують міжклітинну адгезію?
4. Які компоненти поверхневого апарату клітини забезпечують його адгезивні властивості?
5. Яке значення мають білки родини інтегринів?
6. Яке значення мають білки родини кадгеринів?
7. Охарактеризуйте простий контакт.
8. На електронограмі видно, що плазматичні мембрани сусідніх клітин утворюють складки. Який тип контакту представлений на електронограмі? Яку функцію він виконує?
9. Ультраструктура десмосоми.
10. Яка будова й функції десмосом?
11. Яка будова й функції напівдесмосом?
12. Порівняйте будову десмосоми та проміжного контакту (зони злипання).
13. Будова й функції щільного контакту.
14. Яка будова й функції нексусів?
15. Будова щільного контакту. Його функції.
16. Які типи контактів забезпечують перехід органічних молекул із клітини в клітину?
17. Охарактеризуйте комунікаційні контакти клітини.
18. Опишіть будову та функції щілинних контактів.
19. Які молекули можуть переміщуватись з однієї клітини до іншої? Які структури забезпечують їхнє переміщення?
20. Як на електронограмі відрізнити десмосому від щільного контакту?
21. Як на електронограмі відрізнити щільний контакт від простого контакту?
22. Як на електронограмі відрізнити десмосому від простого контакту?
23. Які структури клітини беруть участь в утворенні клітинних агрегатів?
24. Яка будова та функції синапсу?
25. Які існують типи синапсів?

Розділ 14

ІНФОРМАЦІЙНІ МІЖКЛІТИННІ ВЗАЄМОДІЇ

Усе різноманіття інформаційних міжклітинних взаємодій вкладається у схему послідовних подій, концепцію якої запропонував Пауль Ерліх (**концепція сигнал – відповідь**): **сигнал → рецептор → вторинний посередник → відповідь**. У відповідь на специфічний сигнал клітина, як правило, запускає молекулярний каскадний механізм, який реалізує **інтегративний** шлях біохімічної відповіді.

Найвідомішими **екзогенними сигнальними молекулами (первинними посередниками)** є гормони, але клітини здані реагувати й на інші біомолекулярні сигнали. Сигнальними молекулами можуть бути, поперше, **гідрофільні молекули** (наприклад, нейромедіатори, цитокіни, пептидні гормони, антигени), які зв'язуються з рецепторами плазмолемі (**мембранними рецепторами**), і, по-друге, **ліпофільні молекули**, здатні проходити через ліпідний бішар плазмолемі до цитозолу та зв'язуватися з внутрішньоклітинними рецепторами. Їхній транспорт до клітин-мішеней найчастіше здійснюється за допомогою білків-переносників, які утримують ліганд. Подібні сигнальні молекули регулюють клітинні процеси розвитку, диференціювання та метаболізм організму в цілому. До цієї групи відносять стероїди (наприклад, глюкокортикоїди, мінералокортикоїди, статеві стероїди), тиреоїдні гормони, тироксин, ретиноїди, велику групу молекул, структурно подібних до вітамінів А і D.

Слід наголосити, що за винятком незначних відмінностей, засоби передачі сигналу однакові для більшості клітин, а внутрішньоклітинні каскади ферментативних реакцій часто не залежать від типу сигнальної молекули. Коли така молекула зв'язується з клітинною поверхнею, запускається каскад реакцій, які викликають певні внутрішньоклітинні процеси, скажімо, початок проліферації. Підкреслимо, що різні клітини по-різному реагують на один і той самий сигнал: специфічність клітинної відповіді в більшості випадків визначається типом рецептора клітини, яка генерує відповідь (**клітини-мішені**). У клітинах кожного конкретного типу є характерний набір рецепторів, розташованих або на клі-

тинній поверхні, або в цитозолі, або безпосередньо в ядрі, які слугують для отримання *специфічного* сигналу та запуску *специфічного* каскаду ферментативних реакцій, що й спричиняє клітинну відповідь.

Слід відмітити, що фосфорилювання та дефосфорилювання є основними механізмами внутрішньоклітинної передачі сигналу. Важливу роль у цих процесах відіграють два типи ферментів – **кінази** й **фосфатази**. Більшість сигналів, що надходить у клітину, обробляється за допомогою кіназ.

Кіназами називаються ферменти, які забезпечують утворення фосфатних ефірів у білкових молекулах. Клітина має понад 500 різних кіназ, але серед них можна виділити два основні типи: **тирозин-кінази** (утворюють фосфатні зв'язки на тирозинових залишках специфічних субстратів) і **серин-треонінкінази** (утворюють фосфатні зв'язки на залишках серину й треоніну).

Фосфорилювання виконує дві основні функції в процесі передачі сигналу. По-перше, при фосфорилюванні змінюється конформація білків і активуються ферменти, які також можуть виявляти кіназну активність, тобто передача сигналу полягає у хвилеподібній активації білків. По-друге, фосфорилювання, особливо тирозину, створює в молекулах білків **стикувальні ділянки**, з появою яких до процесу залучаються нові білки, що взаємодіють з уже активованими елементами сигнального шляху.

Дефосфорилювання забезпечується специфічними **фосфатазами**, ферментами, які видаляють фосфати лише з певного субстрату. Рівень процесів фосфорилювання у клітині залежить від балансу між активними кіназами й фосфатазами.

Як вважають сьогодні, у процесі еволюції фосфатази практично не зазнали змін. Це означає, що вони залучені до реалізації життєво важливих функцій в усіх еукаріотичних клітинах. На підтвердження цього слугує той факт, що фосфорилювані залишки серину та треоніну становлять понад 97 % фосфатів, зв'язаних з білками активованих клітин.

14.1. Типи надходження сигнальних молекул до клітин

Результатом тривалих досліджень принципів міжклітинної комунікації стало з'ясування того факту, що для перенесення сигнальних молекул використовуються різні позаклітинні механізми: **телекринні** (у тому числі й ендокринні), **паракринні** (у тому числі синаптичні), **аутокринні** та **юстакринні** (рис. 14.1).

Ендокринний механізм є найбільш вивченим способом міжклітинної сигналізації. За класичним визначенням, гормон синтезується клітинами ендокринної залози й переноситься до клітин-мішеней з током крові. Оскільки поширення ендокринного сигналу визначається дифузією та кровотоком, воно відбувається досить повільно: час пошуку гормоном відповідної клітини-мішені вимірюється, як правило, хвилинами.

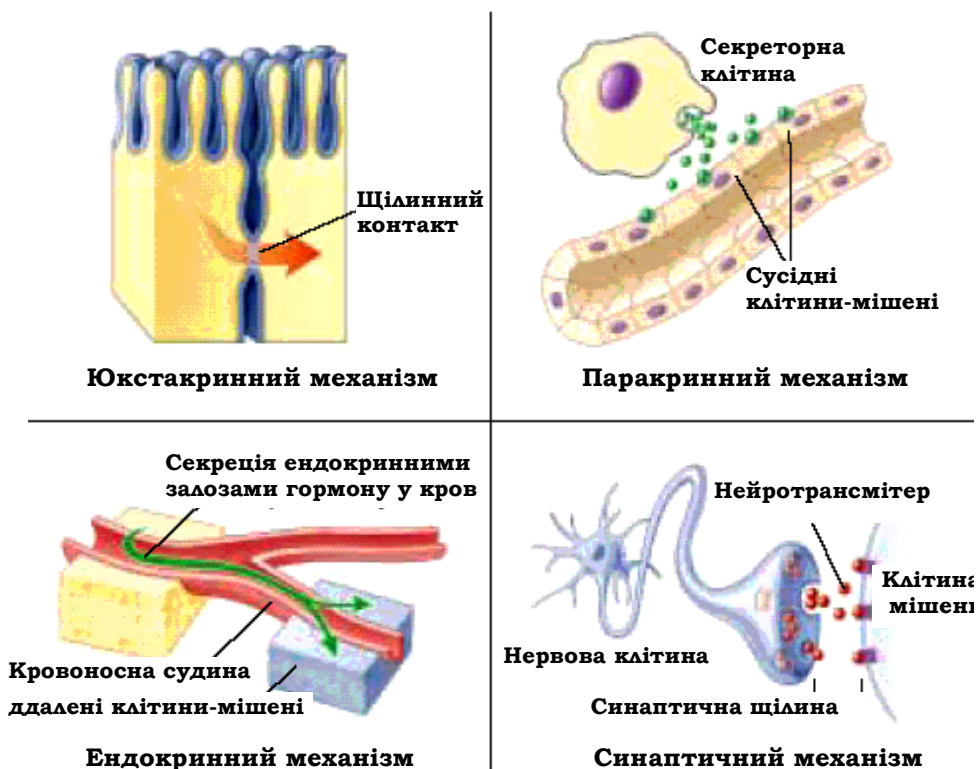


Рис. 14.1. Приклади основних типів позаклітинних механізмів передачі сигналу (за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

Специфічність сигналів у ендокринній системі визначається хімічною природою сигнальної речовини та природою рецепторів клітини-мішені: кожний тип ендокринної клітини секретує у кров свій тип гормону, клітина ж, що має комплементарний цьому гормону рецептор, дає відповідь, характерну для даної клітини.

Концентрація гормонів у крові та інтерстиційній рідині є достатньо низькою (менше 10^{-8} моль/л). Але гормони здатні викликати адекватну відповідь навіть за такої низької концентрації.

У випадку **паракринної** сигналізації клітини секретують сигнальні молекули, які активують клітини найближчого оточення. Розведення сигнальної хімічної речовини при цьому відбувається незначно. Такі **локальні хімічні медіатори** не надходять у кров у більш-менш значних кількостях, оскільки швидко поглинаються клітинами, руйнуються позаклітинними ферментами або іммобілізуються в позаклітинному матриксі.

Слід підкреслити, що хімічний сигнал нервової клітини може діяти як за паракринним (клітина → клітини), так і за синаптичним (клітина → клітина) механізмом. Нейрон секретує нейротрансмітер у синаптичну щілину, інший нейрон/нейрони (чи клітина-мішень) зв'язуються з цим нейротрансмітером і генерують біоелектричний сигнал. Концентрація сигнального ліганду в інтерстиційній рідині є достатньо високою. Так, концентрація ацетилхоліну в синаптичній щілині нервово-м'язового з'єднання становить 5×10^{-4} моль/л. Відповідно, рецептори нейромедіатору в синапсі мають низьку спорідненість до свого ліганду і не можуть помітним чином реагувати на низькі концентрації нейромедіатору, що надходить шляхом дифузії від сусідніх синапсів. Специфічність визначається тісним контактом між закінченням нервового волокна та специфікою системи "сигнального реагування" клітини-мішені. Нейромедіатор швидко видаляється із синаптичної щілини спеціальними гідролітичними ферментами або мембранними транспортними білками, які перекачують його назад до нервового закінчення. Цим досягається точність дії сигналу не лише в просторі, але й у часі.

Паракринний механізм є головним у процесах міжклітинної сигналізації при загоюванні ран, відновленні тканин і процесах ембріонального розвитку.

При **аутокринному механізмі** клітина відповідає на свій власний сигнал: вона виробляє сигнальну молекулу і в той же час несе на своїй поверхні рецептори, необхідні для відповіді на неї. Цей тип передачі сигналу – специфічна аутостимуляція – характерний для клітин імунної системи. Аутокринна й паракринна стимуляція часто здійснюються одночасно.

Юкстакринна сигнальна система залучена до процесу прикріплення клітин (наприклад, у прикріпленні клітин крові до ендотеліоцитів, клітин судинної стінки, при гемостазі або запаленні). При стимуляції юкстакринних клітин сигнал може передаватися від однієї клі-

тини до іншої через адгезійні контакти. Міжклітинна адгезія (зв'язування клітин) і передача сигналу є процесами, що тісно взаємопов'язані. Юкстакринний механізм зв'язує не лише клітини між собою, а також клітини з позаклітинним матриксом.

14.2. Клітинні рецептори та їхня участь у процесах міжклітинної сигналізації

Усі клітини організму постійно обмінюються різною інформацією. Щоб ідентифікувати в інформаційному потоці певну сигнальну молекулу клітина має експресувати специфічний набір рецепторів. Отже, клітина здатна відповісти лише на той сигнал, до якого вона має рецептор. Здатність клітини виконувати або не виконувати певну функцію часто базується саме на наявності або відсутності в неї певного рецептора. Набір рецепторів може змінюватися у процесі розвитку та диференціювання. Експресія або втрата рецептора є запрограмованими процесами клітинної диференціації.

Рецептори є високоспецифічними, їхня специфічність є однією з основних особливостей сигнальної системи. Але різні клітини здатні експресувати однакові рецептори, а отже, і зв'язувати однакові ліганди. Специфічність клітинної відповіді залежить не лише від специфічності ліганду та рецептора, але й від специфічності внутрішньоклітинної ланки передачі сигналу. Так, ацетилхолін викликає скорочення скелетних м'язів, розслаблення серцевого м'яза, посилення секреції секреторних клітин.

У процесах міжклітинної сигналізації важливою є не лише здатність клітини сприймати інформаційний сигнал за участю механізму активації рецепторів специфічним лігандом, але й здатність клітини пригнічувати його.

Існують різні механізми інактивації сигналу, що використовуються клітинами в процесі їхнього росту та диференціювання. По-перше, **поглинання** сигнального ліганд-рецепторного комплексу шляхом ендоцитозу. По-друге, **десенсибілізація** (зниження чутливості) рецептора, яка часто пов'язана з фосфорилуванням. Коли G-білок активує черговий елемент сигнального шляху, рецептор, який розташований з іншого боку білка, аутофосфорилується, що й знижує його чутливість до ліганду. Цей процес називають **гомологічною десенсибілізацією**. Якщо ж інша молекула фосфорилує рецептор і зменшує його

здатність до активації наступного компонента сигнального шляху, то це – **гетерологічна десенсибілізація**. І, по-третє, руйнування ефекторної молекули, або розділення пулів активуючих молекул.

За хімічною природою, як уже йшлося, сигнальні молекули можуть бути ліпофільними та гідрофільними, що й зумовлює відповідний розподіл рецепторів.

РЕЦЕПТОРИ ЛІПОФІЛЬНИХ СИГНАЛЬНИХ МОЛЕКУЛ

Не зв'язані з лігандом рецептори цієї родини найчастіше знаходяться в цитозолі, утворюючи комплекси з іншими білками. При проникненні ліганду в клітину він зв'язується з рецептором, утворений комплекс переноситься до ядра, де з'єднується зі специфічною послідовністю ДНК, розташованою в регуляторних ділянках гена. Іншими словами, ядерні рецептори – це **фактори транскрипції**, які активуються лігандом.

Деякі ядерні рецептори є протоонкогенами (наприклад, трансформуючий ген *ERBA*, що кодує рецептори T_3 і T_4), які при мутаціях перетворюються на онкогени, продукти яких ведуть до трансформації клітини.

Рецептори **стероїдних гормонів** є у складі великих білкових комплексів **шаперонів**, включаючи **білок теплового шоку 90** (hsp 90) та **імунофілін hsp 56**. Ці цитоплазматичні комплекси підтримують неактивну, але зручну для зв'язування з лігандом конформацію рецепторів. Зв'язування ліганду (гормону) з рецептором приводить до вивільнення білків теплового шоку. Після цього ліганд-рецепторний комплекс транспортується до ядра, де зв'язується зі специфічними послідовностями ДНК у промоторних ділянках специфічних генів. Ділянка ДНК гена-мішені, яка зв'язується з рецептором і називається **елементом гормональної відповіді**, є ідентичною для всіх стероїдних рецепторів.

Деякі рецепторні білки цієї групи здатні зв'язуватися з відповідними елементами гормональної відповіді навіть у неактивному стані. Такі незв'язані з лігандом рецептори часто діють як репресори гена. При зв'язуванні гормону з лігандзв'язувальним доменом рецептора відбуваються **алостеричні зміни**, які зумовлюють активацію гена. До такої репресорно-індукторної системи належать рецептори естрогенів і гормонів щитовидної залози.

Слід підкреслити, що ефекти стероїдної сигнальної системи виявляються після характерного **періоду затримки**, яка триває декілька годин: сигнальна система ліпофільних гормонів не активує гени швидкої відповіді. Фактично реакція клітини на збільшення концентрації стероїдних гормонів може зберігатися протягом декількох годин або днів.

РЕЦЕПТОРИ ГІДРОФІЛЬНИХ СИГНАЛЬНИХ МОЛЕКУЛ

Рецептори гідрофільних сигнальних молекул належать до групи інтегральних мембранних глікопротеїнів. Вони залучаються до численних процесів, включаючи:

- контроль проникності плазмолемі шляхом зміни конформації білкових іонних каналів (наприклад, н-холінорецептор);
- регуляцію надходження молекул у клітину (наприклад, холестерину за допомогою рецепторів ліпопротеїнів низької щільності);
- зв'язування молекул позаклітинного матриксу з елементами цитоскелета (скажімо, інтегринів, які беруть участь в утворенні міжклітинних контактів і контактів клітин з позаклітинним матриксом);
- реєстрацію присутності інформаційних сигналів (нейромедіаторів, квантів світла, запахових молекул, антигенів, цитокінів, гормонів пептидної природи тощо).

Розподіл мембранних рецепторів на підродини (підгрупи) ґрунтується на їхніх біохімічних відмінностях і функціональній специфіці. Мембранні рецептори поділяють на каталітичні, пов'язані з іонними каналами та такі, що оперують через G-білок (рис. 14.2).

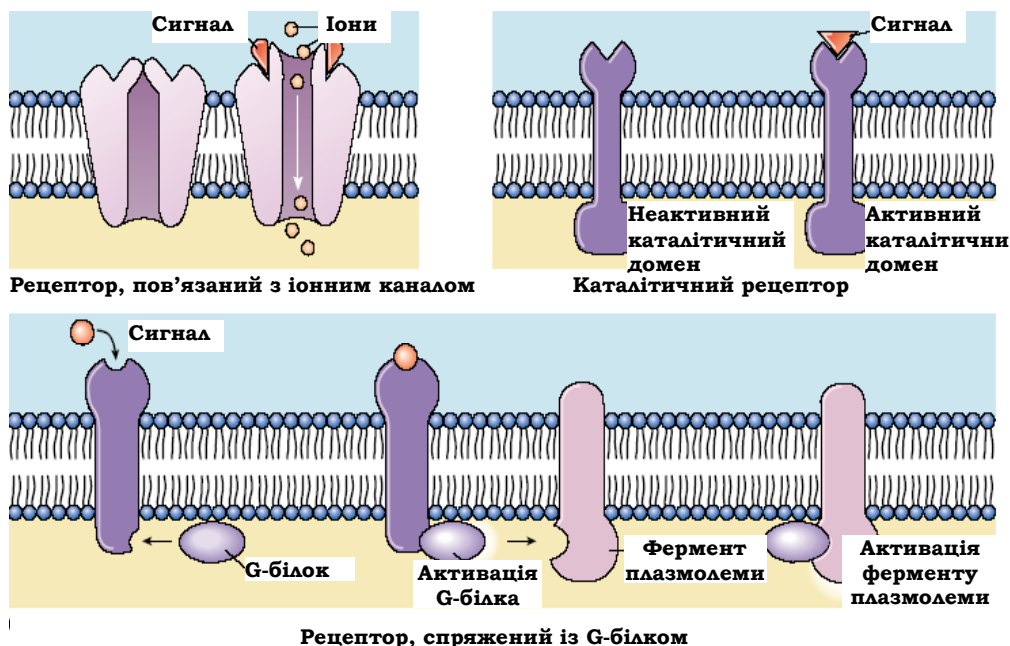


Рис. 14.2. Розподіл мембранних рецепторів на функціонально специфічні підродини (за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

КАТАЛІТИЧНІ РЕЦЕПТОРИ

Каталітичні рецептори – це трансмембранні білки, зовнішня частина яких містить лігандзв'язувальну ділянку, а цитоплазматична частина при активації функціонує як фермент.

Виділяють групу рецепторів з **кіназною** та **фосфатазною** каталітичною активністю. У першому випадку приєднання ліганду до рецептора (рецептори різноманітних факторів росту) спричинює активацію його кіназного каталітичного домену, який фосфорилує цитоплазматичні субстрати, утворюючи фосфатні зв'язки на тирозинових залишках специфічних субстратів (**тирозинкінази**) або на залишках серину й треоніну (**серин-треонінкінази**). При зв'язуванні ліганду з рецептором може активуватися також тирозинкіназа, яка нековалентно зв'язана з поверхневим рецептором (властиве для рецепторів цитокінів).

У другому випадку ліганд активує фосфатазний каталітичний домен, здатний видаляти фосфати з певного субстрату. Так само як є два типи кіназ, існує й два типи основних фосфатаз – **тирозинфосфатаза** та **серин-треонінфосфатаза**.

Рецептори як іонні канали

Зв'язування ліганду (нейромедіатору) з рецепторним білком викликає відкриття каналу, яке приводить до виходу або входу певних іонів.

Іонні канали всіх клітин є інтегральними мембранними білками, які регулюють надходження специфічних іонів через мембрану. Пори іонних каналів (специфічне молекулярне сито) вузькі, тому під час проходження через них іони скидають гідратну оболонку, утворюючи після цього слабкі електростатичні зв'язки з полярними амінокислотами вздовж стінок каналу. Оскільки втрата іоном молекули води є енергетично невигідною, іон переходить по каналу лише тоді, коли електростатичні взаємодії компенсують цю втрату. Через сформований каналними рецепторами в бішарі канал можуть проходити лише іони певного розміру. Найчастіше в еукаріотичних клітинах зустрічаються канали для іонів Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Cl^- .

Рецептори, спряжені з G-білками

Зв'язування ліганду з рецептором приводить до активації специфічних G-білків (рис. 14.3). Активованій G-білок у свою чергу спричинює зміну активності молекулярних мішеней (аденілатциклази, фосфоліпази, іонних каналів, цГМФ-фосфодіестерази).

G-білки не належать до класичних мембранних білків. Вони приєднані до цитоплазматичного боку плазмолем за допомогою специфічних ліпідних зв'язків.

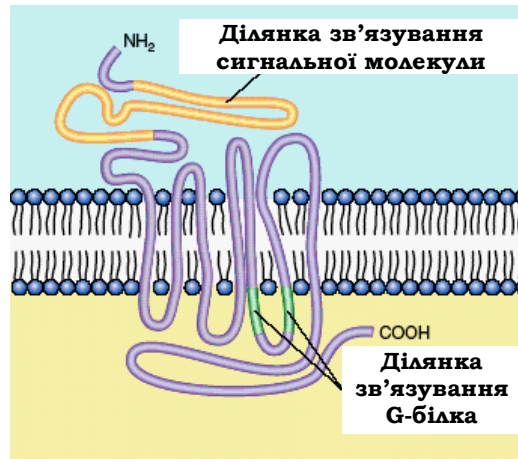


Рис. 14.3. Схема рецептора, спряженого з G-білком
(за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

Гетеротримерний G-білок складається з трьох субодиниць – α , β , γ , нековалентно зв'язаних між собою. α -Субодиниця є ГТФазою, здатною зв'язувати ГТФ і гідролізувати її до ГДФ. Існують різні форми α -субодиниць, кожна з яких виконує різні функції в процесі передачі сигналу, по-різному впливаючи на ефекторні молекули.

β - і γ -субодиниці утворюють димер, щільно з'єднуючись нековалентними зв'язками. Агрегація α -субодиниці-ГДФ і димеру з β - і γ -субодиниць утворює неактивний комплекс, який прикріплюється до С-кінцевої ділянки рецептора. Зв'язування ліганду з цим рецептором приводить до зміни конформації цитоплазматичного домену рецептора та наступної зміни конформації α -субодиниці. Останнє знижує спорідненість α -субодиниці до ГДФ і, як результат, ГДФ відщеплюється від активної ділянки α -субодиниці.

На зміну ГДФ до активної ділянки α -субодиниці приєднується ГТФ, чия внутрішньоклітинна концентрація в 10 разів вища за концентрацію ГДФ. Після зв'язування ГТФ α -субодиниця набуває активної конформації й відщеплюється від рецептора й від $\beta\gamma$ -димеру. ГТФ-зв'язана α -субодиниця активує різні ефекторні молекули (наприклад, аденілатциклазу, що утворює цАМФ). α -Субодиниця залишається в активному стані, поки ГТФаза, що входить до її складу, не гідролізує ГТФ до ГДФ. Одразу після гідролізу ГТФ α - і $\beta\gamma$ -субодиниці з'єднуються й повертаються до рецептора. Слід зауважити, що не лише α -субодиниця, але й $\beta\gamma$ -комплекс залучений до регуляції клітинної від-

повіді: він здатний також активувати ефекторні молекули (наприклад, мускаринові K^+ -канали).

G-білки відіграють ключову роль в активації каскаду ефекторних молекул, до яких належать аденілатциклаза, фосфоліпаза C (ФЛС), фосфоліпаза A_2 (ФЛА₂), фосфоінозитид-3-кіназа (ФІ₃-кіназа), кіназа β -адренорецептора (β АРК).

Взаємодія G-білків з аденілатциклазою (рис. 14.4). Хоча в регуляції беруть участь і α -субодиниця, і $\beta\gamma$ -комплекс, механізм регуляції специфічний для кожного ефектора. Так, існує декілька різних форм аденілатциклази, кожна з яких активується різними субодиницями G-білка: або α -субодиницею, або $\beta\gamma$, або обома субодиницями разом.

Аденілатциклаза каталізує утворення молекули вторинного месенджера cAMP.

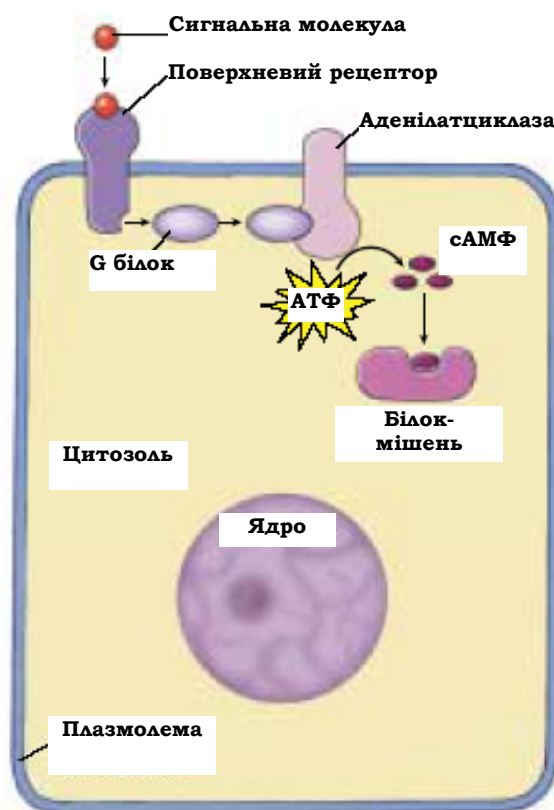


Рис. 14.4. Схема взаємодії G-білка з аденілатциклазою
(за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

Взаємодія G-білків з фосфоліпазою С (рис. 14.5). Нині виявлено вже декілька десятків рецепторів клітинної поверхні, через які відбувається передача сигналу за такою схемою: активація G-білка (G_P -білка) → активація ФЛС → швидкий гідроліз мінорних фосфоліпідів плазмолеми (інозитолфосфоліпідів; серед яких найважливішу роль у передачі сигналу грають дві фосфорильовані похідні **фосфатидилінозиту** – **фосфатидилінозитолфосфат** і **фосфатидилінозитол-4,5-біфосфат**, які містяться у внутрішньому ліпідному моношарові плазмолеми) → утворення **інозитол-1,4,5-трифосфату** й **діацилгліцеролу**.

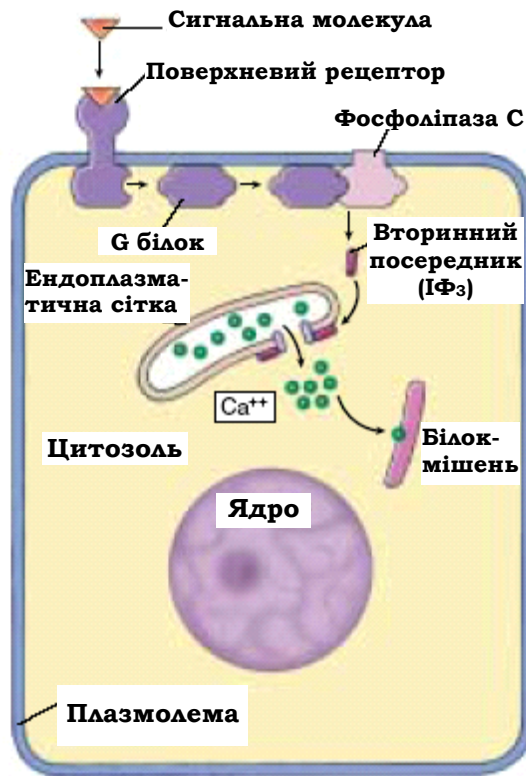


Рис. 14.5. Схема взаємодії G-білків з фосфоліпазою С
(за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

На цьому етапі шлях передачі сигналу розділяється на дві гілки.

1. Інозитол-1,4,5-трифосфат (невелика гідрофільна молекула) зв'язується з рецепторами на цитоплазматичній поверхні внутрішньоклітинних органел – Ca^{2+} -депо, що приводить до відкриття кальцієвих каналів у їхній мембрані й до викиду Ca^{2+} у цитозоль.

2. Діацилгліцерол (ліпідний компонент фосфатидилінозитолфосфату) у свою чергу, з одного боку, може розпадатися далі з вивільненням **арахідонової кислоти**, необхідної для синтезу **простагландинів** і близьких до них медіаторів ліпідної природи, а з іншого боку, що не менш важливо, разом із фосфоліпідом внутрішнього шару плазматичної мембрани – **фосфатидилсерином** – залучатися до активації **протеїнкінази С**, посилюючи її спорідненість до Ca^{2+} настільки, що вона стає активною вже за низьких концентрацій Ca^{2+} у цитозолі.

Активована С-кіназа у свою чергу переносить кінцеву фосфатну групу з АТФ на специфічні серинові або треонінові залишки білків-мішеней, активуючи тим самим, наприклад, Na^+/H^+ -обмінник плазматичної мембрани та іонні канали нейронів, змінюючи їхні властивості, збудливість самої клітини, а в деяких випадках, посилюючи транскрипцію певних генів (у промоторній зоні деяких генів є енхастерна послідовність, що впізнається регуляторним білком, активність якого зростає при активації С-кінази), залучаючись тим самим до принципів внутрішньоклітинних процесів, таких як ферментативна регуляція розвитку нейронів, виділення нейротрансмітерів, активація рецепторів та іонних каналів, синаптична пластичність.

Вторинні посередники – це невеликі молекули, які швидко й у великих кількостях синтезуються в клітині у відповідь на активацію рецептора й слугують для посилення молекулярного сигналу. Вони діють, як правило, протягом дуже короткого часу, після чого інактивуються за допомогою різних механізмів.

Сьогодні виділяють п'ять типів вторинних посередників (передавачів, або месенджерів), які є головними в процесах міжклітинної сигналізації: циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ); циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ); діацилгліцерол (ДАГ); інозитолтрифосфат (IP_3); кальцій.

цАМФ регулює різні функції клітини, у тому числі експресію різних генів, шляхом активації та пригнічення специфічних клітинних білків за участю цАМФ-залежної протеїнкінази А (ПКА).

цГМФ швидко синтезується **гуанілатциклазою** й руйнується **цГМФ-фосфодіестеразою**. цГМФ залучений до перетворення зорових сигналів у хребетних, реалізації сигналів, пов'язаних із системою оксиду азоту (NO), є регулятором каналної провідності клітини тощо.

ДАГ та інозитолтрифосфат (ІФ₃) утворюються зі спеціалізованого мембранного ліпиду, **інозитолфосфоліпиду (фосфатидилінозиту, ФІ)**. ДАГ складає внутрішньомембранний компонент цього ліпиду. ДАГ зв'язується з головною клітинною серин-треонінкіназою – мембранною **протеїнкіназою С (ПКС)** і бере участь у її короточасній (декілька секунд) активації. Активація цього ферменту більш тривалий час відбувається за участю інших ліпаз, активованих агоністами. Однак ДАГ розглядається як найважливіший інгібітор такої активації ПКС.

ІФ₃ – водорозчинний головний компонент фосфоінозитольного ліпиду. Після відщеплення від ліпиду ІФ₃ надходить у цитозоль, де зв'язується з білками Са²⁺-каналів, розташованих на внутрішньоклітинних мембранах. При цьому канали відкриваються й Са²⁺ переходить із внутрішньоклітинних депо в цитозоль.

Кальцій – один із головних вторинних посередників, який бере участь у передачі багатьох типів сигналів у клітину.

У клітині іони Са²⁺ діють як алостеричні ефектори: вони приєднуються до специфічних кальційзв'язувальних білків, змінюючи їхню конформацію й викликаючи тим самим їхню активацію. Більшість клітин містять різні за функціональною спрямованістю цитозольні кальційзв'язувальні білки, які здатні модулювати або медіювати дію іонів Са²⁺, акцептуючи їх із високою вибірковістю. Ці білки виявляють різноманітну активність, залучаючись до таких ключових процесів у клітині, як проліферація, організація цитоскелета, секреторні процеси, а в нервових клітинах – регуляція швидкого транспорту речовин, синтез і вивільнення нейротрансмітерів, збудливість мембрани.

Невеликі кислі білки, які належать до родини кальційзв'язувальних, поділяють на два типи – **"тригерні" та "буферні"**. Одним із найпоширеніших представників білків першого типу, виявленим у всіх тваринних і рослинних клітинах, є **кальмодулін** – невеликий поліпептид (14 кДа), із чотирма Са²⁺-зв'язувальними центрами (рис. 14.6). Комплекс Са²⁺-кальмодулін не виявляє власної ферментативної активності й діє лише зв'язуючись з іншими білками-мішенями (ферментами, мембранними транспортними білками)

і змінюючи їхню активність. Зрозуміло, що саме ці Ca^{2+} -кальмодулінзалежні білки й зумовляють специфічність відповіді клітини-мішені на підвищення концентрації вільного Ca^{2+} у цитозолі.

Представником кальційзв'язувальних білків "буферного" типу є, наприклад, **кальбіндин**, відкритий понад 20 років тому в нервовій і деяких інших тканинах. Він працює як дуже чутлива система контролю внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} , виконуючи роль кальцієвого буфера. Вилучаючи іони Ca^{2+} із цитозолу, він бере участь у їхньому депонуванні.

Іони Ca^{2+} депонуються в Ca^{2+} -запасальних цистернах глЕПС у стані неміцної асоціації з Ca^{2+} -зв'язувальними білками (такими як **кальсеквестрин**, **кальретикулін** тощо) і вивільнюються в цитозоль за градієнтом концентрації через Ca^{2+} -канали, які регулюються рецепторами інозитолтрифосфату й ріанодину.

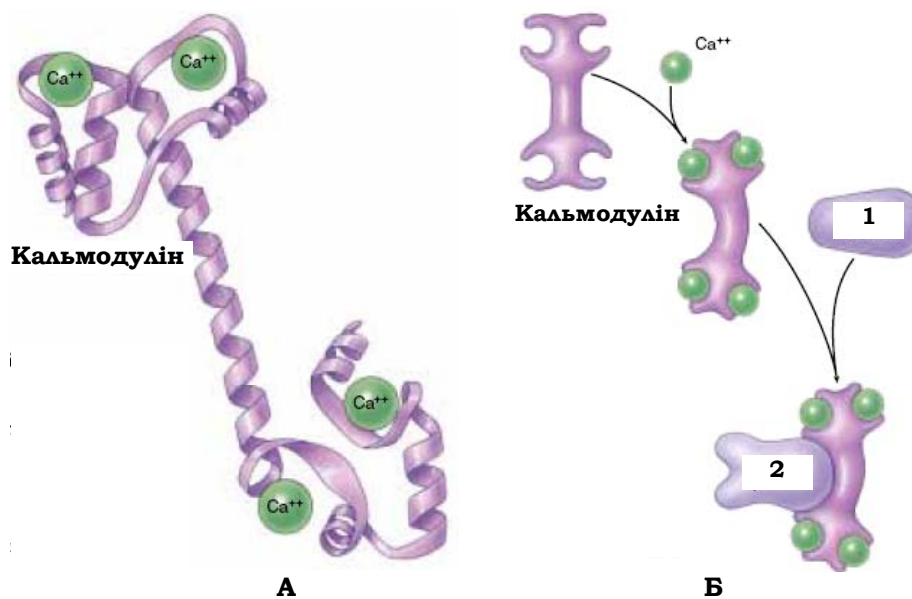


Рис. 14.6. Схема будови (А) і механізму активації (Б) кальмодуліну:
1 – неактивна молекула; 2 – активна молекула
(за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

Запитання й завдання для самоперевірки

1. Охарактеризуйте сучасну концепцію формування відповіді клітини на позаклітинний сигнал.
2. Дайте визначення процесів фосфорилювання та дефосфорилювання як важливої ланки внутрішньоклітинної передачі сигналу.
3. Що таке "сигнальна молекула".
4. Які типи сигнальних молекул ви знаєте?
5. Надходження сигнальних молекул до клітини: типи й стратегія реалізації.
6. У чому полягають рецепторні функції плазмолем?
7. Що таке "вторинні посередники" (медіатори)? Які вторинні посередники ви знаєте?
8. Як побудований рецептор біологічної мембрани?
9. Яку хімічну природу має рецептор біологічної мембрани?
10. Механізми інактивації клітиною отриманого сигналу.
11. Рецептори ліпофільних сигнальних молекул: локалізація в клітині та стратегія участі у формуванні клітинної відповіді.
12. Рецептори гідрофільних сигнальних молекул: типи, загальні принципи будови, стратегія участі в клітинній сигналізації.
13. Дайте визначення поняття "вторинні посередники".
14. Які типи вторинних посередників ви знаєте?

Розділ 15

ОСНОВИ БІОЛОГІЇ ІНДИВІДУАЛЬНОГО РОЗВИТКУ

Багатоклітинний живий організм є цілісною системою, в якій можна виділити ряд ієрархічних рівнів організації матерії: клітинний – тканинний – органний – системно-органний. Кожний рівень організації визначається певними морфофункціональними особливостями та принципами інтеграції в єдину систему – організм.

Гістологія (від грец. *histos* – тканина, *logos* – учення) – наука про будову, розвиток і життєдіяльність тканин багатоклітинних організмів.

Тканина – це система клітин і неклітинних структур, які об'єдналися у процесі еволюції для виконання певних функцій в організмі. Кожна тканина має специфічні особливості будови, розвитку й життєдіяльності, які відрізняють її від інших тканин.

Тісно пов'язана з гістологією наука про розвиток зародка – **ембріологія** (від грец. *embryon* – зародок, *logos* – вчення), оскільки визначення морфофункціональних особливостей певних структур організму є неможливим без урахування процесу їхнього виникнення та розвитку. Закономірності **гістогенезу** (механізму утворення тканин) визначають морфофункціональні особливості тканинних структур у постнатальному онтогенезі, зокрема їхню здатність до регенерації. Тому вивчення основних етапів ембріонального розвитку передуює вивченню тканин.

Основними завданнями гістології є дослідження морфофізіології тканин, з'ясування зв'язків між ними, розкриття закономірностей їхнього розвитку в онтогенезі, зокрема в ембріогенезі. Ембріогенез тісно пов'язаний із **прогенезом** (розвитком і дозріванням статевих клітин) і раннім постембріональним періодом. Так, формування тканин починається в ембріональний період (ембріональний гістогенез) і продовжується в постембріональному періоді (постембріональний гістогенез).

15.1. Основи гаметогенезу

У деяких тварин статеві клітини утворюються із соматичних клітин протягом усього онтогенезу, наприклад, у губок – з *амебоцитів* і *хоаноцитів*, у кишковопорожнинних – з *інтерстиціальних* клітин, у плоских хробаків – з *необластів*.

Для поліхет і олігохет характерне раннє відособлення зачатка статевих клітин, які утворюються із соматичних клітин.

Статеві клітини всіх інших груп тварин, у тому числі хребетних, формуються з особливого зачатка *первинних статевих клітин*, або **гоноцитів**. Цей зачаток у різних тварин відособлюється на різних стадіях ембріогенезу, але завжди окремо й незалежно від зачатка статеві залози (рис. 15.1).

Відповідно до сучасних уявлень у багатьох тварин (нематоди, членистоногі, хребетні) зачаток первинних статевих клітин, гоноцитів, відособлюється справді рано – на стадії гастрული або нейрули. У більшості членистоногих, нематод, безхвостих амфібій статеві клітини відособлюються вже в ході дроблення.

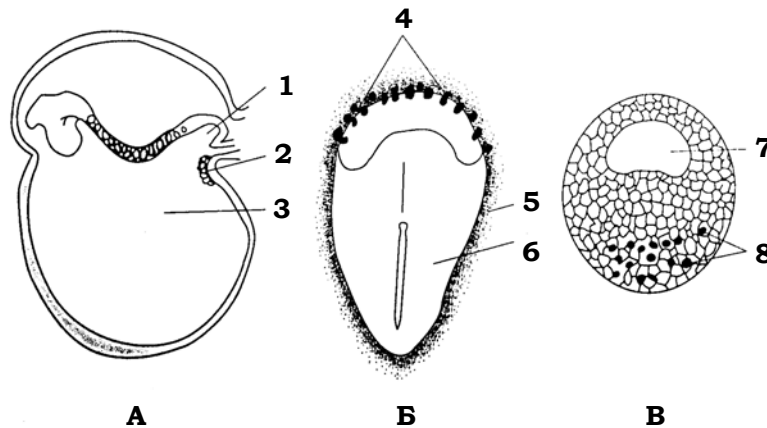


Рис. 15.1. Походження первинних статевих клітин у деяких хребетних:

А – зародок ссавців; Б – зародок птахів; В – бластула жаби.

- 1 – задня кишка; 2 – первинні статеві клітини; 3 – жовточний мішок;
- 4 – первинні статеві клітини на межі між світлою та темною зонами;
- 5 – темна зона (*area apraca*); 6 – світла зона (*area pellucida*); 7 – бластоцель;
- 8 – первинні статеві клітини в презумптивній ентодермі

На сьогоднішній день ще не з'ясовані остаточно причини, що спричиняють перетворення цих клітин саме на статеві. Але відомо, що у *Drosophila* визначальним фактором цього перетворення є певна ділянка цитоплазми яйцеклітини – *полярна плазма*, яка розташована на задньому полюсі яйцеклітини й містить дрібні гранули з великим вмістом РНК (полярні гранули). Клітини, отримуючи цю частину цитоплазми яйцеклітини з полярними гранулами, стають первинними статевими клітинами. Якщо полярну плазму ввести в передній полюс яйцеклітини, то статевими стануть зовсім інші клітини.

Статеві клітини відрізняються від соматичних не часом відособлення в онтогенезі, а тим, що вони зберігають свою тотипотентність.

Отже, первинні статеві клітини – гоноцити, з'являються в ембріогенезі раніше статевої залози й існують незалежно від неї. У ссавців ще до розвитку гонади вони активно переміщуються в організмі з потоками рідини. Перед міграцією статеві клітини декілька разів діляться, але з початком міграції їхній поділ припиняється. Опинившись поблизу статевої залози, гоноцити наближаються до неї амебоїдним рухом, приваблюючись фактором білкової природи, який виділяється гонадою. Після проникнення в залозу, статеві клітини розміщуються в ній у певних зонах: у самців у мозковому шарі гонади, у самок – у корковому. Мігруючі гоноцити, які опинились поза зачатками гонад, піддаються апоптозу й гинуть. У подальшому статеві клітини до їхнього дозрівання містяться в гонадах – сім'яниках і яєчниках. Дозрівання статевих клітин називають передзародковим розвитком, або гаметогенезом.

Гаметогенез – це процес утворення й дозрівання статевих клітин у статевих залозах: жіночих статевих клітин – яйцеклітин – у яєчниках (овогенез) і чоловічих статевих клітин – сперматозоїдів – у сім'яниках (сперматогенез).

МЕЙОЗ

Мейоз – поділ статевих клітин, результатом якого є утворення гамет із гаплоїдним набором хромосом. Мейоз складається з двох послідовних поділів, під час яких з однієї клітини з диплоїдним набором хромосом утворюються чотири гаплоїдні клітини.

Перший мейотичний поділ (редукційний)

В інтерфазі, яка передує першому мейотичному поділу, відбувається редуплікація молекул ДНК, унаслідок чого кожна хромосома складається з подвійної кількості молекул ДНК. На початку першого поділу відбуваються характерні зміни хромосом, відомі як стадії про-

фази мейозу. Вона має певні особливості. По-перше, ця стадія триває великий проміжок часу (від доби до декількох років). По друге, вона складається з декількох фаз. У профазі 1 мейотичного поділу спостерігається зростання об'єму овоцитів, в яких накопичуються поживні речовини. Особливістю профазі 1 мейозу є те, що, на відміну від звичайного мітозу, хромосоми здатні до синтезу РНК, часткового синтезу ДНК, тобто хромосоми 1 мейотичного поділу не перебувають у стані функціонального спокою, а беруть участь у певних подіях. Уся профаза 1 мейотичного поділу складається з декількох стадій: лептотена – стадія тонких ниток, зиготена – стадія кон'югуючих хромосом, пахітена – стадія товстих ниток, диплотена – стадія подвійних ниток, діакінез – стадія ниток, що розходяться.

Перша стадія профазі – **лептотена** (рис. 15.2). На цій стадії, як і на початку профазі мітозу, починається спіралізація інтерфазних редукованих хромосом і, як наслідок, вони стають помітними у вигляді тонких ниток. Кожна хромосома обома кінцями прикріплена до ядерної мембрани, вона складається з двох сестринських хроматид (настільки зближених, що кожна хромосома здається одиночною).

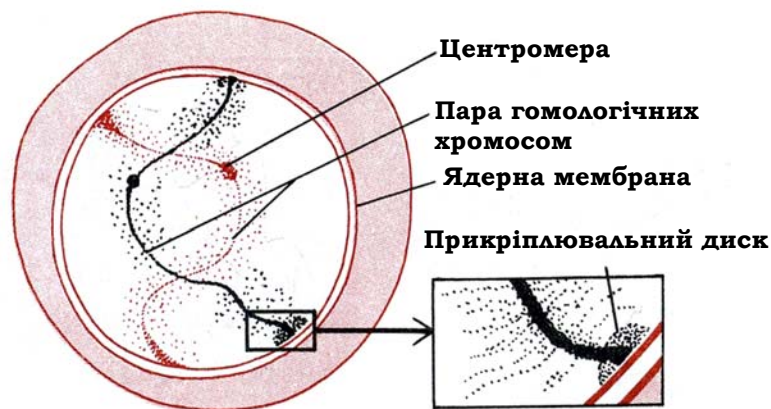


Рис. 15.2. Лептотена – перша стадія профазі I мейозу
(за Альбертс Б., Брей Д., Льюїс Дж. та ін., 1987)

Наступна стадія – **зиготена** (рис. 15.3) – визначається тим, що гомологічні хромосоми зближуються й кон'югують. Процес кон'югації забезпечує точне спарювання (*синапсис*) усіх гомологічних ділянок хромосом. Кон'югація починається зі зближення кінців двох гомологічних хромосом на ядерній мембрані.

Зауважимо, що синапсис може починатись і на внутрішніх ділянках хромосом, продовжуючись у напрямку до їхніх кінців.

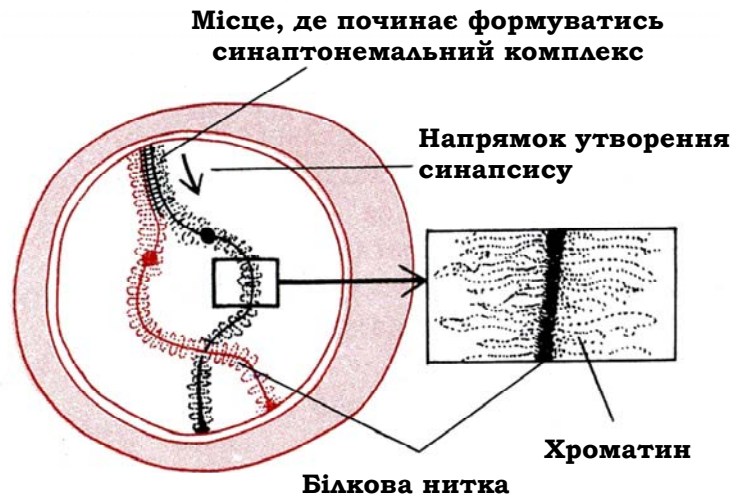


Рис. 15.3. Зиготена профазі I мейозу
(за Альбертс Б., Брей Д., Льюїс Дж. та ін., 1987)

Під час кон'югації між кон'югованими хромосомами утворюється так званий *синаптонемальний комплекс* (однак більша частина ДНК взаємодіючих хроматид міститься поза цим комплексом). Синаптонемальний комплекс складається з десяти білків із молекулярною масою від 26 до 190 кДа. Кожну пару хромосом, яка утворилася в профазі I мейозу, як правило, називають *бівалентом*. А оскільки кожна гомологічна хромосома пари складається із двох тісно зближених сестринських хроматид, то кожна пару хромосом називають "*тетрадою*". Отже, кількість бівалентів на ядро дорівнює гаплоїдній кількості хромосом.

Нині ще до кінця не зрозуміло, як у просторі ядра хромосоми знаходять тільки одного специфічного гомолога та як здійснюється їхнє розташування один біля одного. Однак відомо, що на відміну від мітозу, у профазі мейозу (і саме на стадії зиготени) синтезується невелика кількість специфічної ДНК, яку оназвали *zДНК*. Було визначено, що в лілейних вона збагачена Г-Ц парами та складається з унікальних послідовностей нуклеотидів. Ця ДНК розділена на невеликі ділянки по всій довжині хромосом. При звичайному мітотичному циклі вона синтезується одночасно з основною масою ДНК, тоді як при мейозі – лише в стадії зиготени.

При блокуванні цього додаткового синтезу ДНК кон'югація хромосом припиняється. Припускають, що специфічні за своєю будовою ділянки зДНК на гомологічних хромосомах ще на G_2 -стадії інтерфази овоциту "розпізнають" одна одну й на деякий час утворюють стабільні зв'язки для закріплення хромосом одна вздовж іншої. Пізніше цей зв'язок здійснюється синаптонемальним комплексом.

На стадії **пахітени** (рис. 15.4) кон'юговані хромосоми щільно прилягають одна до однієї та продовжують спіралізуватись. У результаті утворюється одна вкорочена потовщена мейотична хромосома. Кількість таких товстих пахітенних хромосом гаплоїдне ($1n$), але вони складаються з двох об'єднаних гомологів, кожен з яких має по дві сестринські хроматиди. Отже, кількість ДНК дорівнює $4c$, а хроматид – $4n$. На цій стадії відбувається надзвичайно важлива подія, характерна для мейозу – **кросинговер**, взаємний обмін ділянками по всій довжині хромосом. Морфологічно цей процес помітити неможливо.

У наступній стадії під час розходження біваленти залишаються зв'язаними **хіазмами** (рис. 15.5), які вважаються відповідними місцями обміну. У пахітені відбувається синтез невеликої кількості ДНК, яка йде на зшивання і відновлення цілісності молекул ДНК. У цьому процесі, мабуть, бере участь *рекомбінаційний вузлик*, який з'являється в повздовжній щілині синаптонемального комплексу (рис. 15.6).

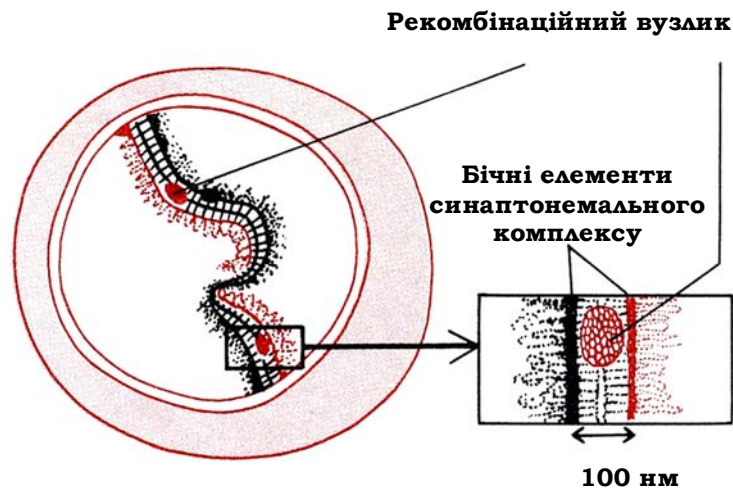


Рис. 15.4. Пахітена профазі I мейозу
(за Альбертс Б., Брей Д., Льюїс Дж. та ін., 1987)

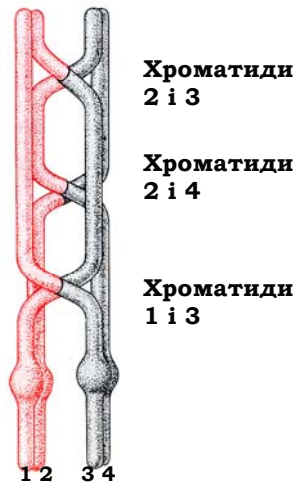


Рис. 15.5. Схематичне зображення хромосом, які утворюють хіазми
(за Альбертс Б., Брей Д., Льюїс Дж. та ін., 1987)

Рекомбінаційний вузлик є великим білковим ансамблем, розміром близько 90 нм. Його розміщення збігається з місцями хіазм, де відбувається кросинговер. На цій стадії починається активація транскрипційної активності хромосом. Саме в цей час у жіночих статевих клітинах відбувається ампліфікація рибосомних генів, активуються деякі хромери і утворюються хромосоми типу "лампових щіток".

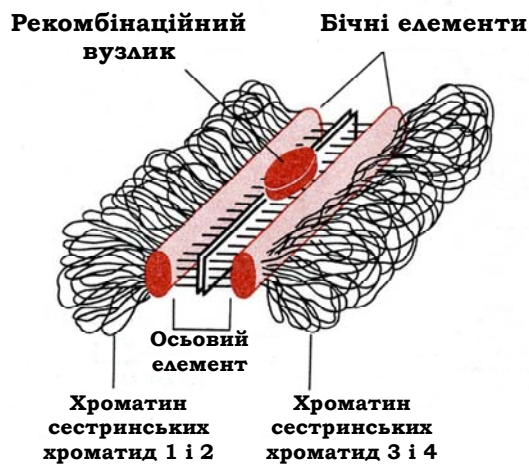


Рис. 15.6. Схематичне зображення синаптонемального комплексу
(за Альбертс Б., Брей Д., Льюїс Дж. та ін., 1987)

На стадії **диплотени** (рис. 15.7) гомологи розходяться. Синапто-немальний комплекс починає розпадатись, що дозволяє двом гомологічним хромосомам бівалента дещо відійти одна від одної.

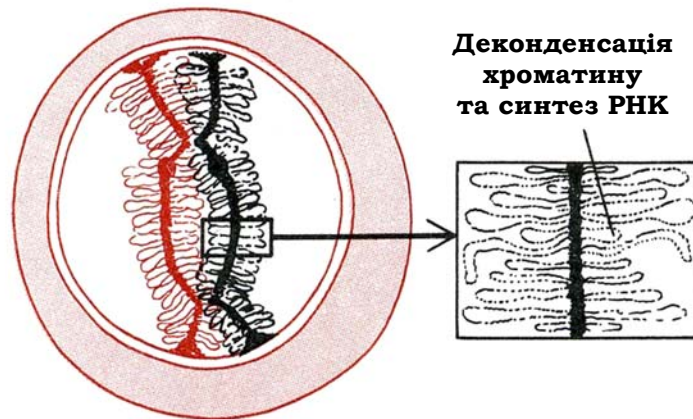


Рис. 15.7. Диплотена профазі I мейозу
(за Альбертс Б., Брей Д., Льюїс Дж. та ін., 1987)

Однак, хромосоми все ще зв'язані однією або декількома хіазмами, тобто місцями, де відбувся кросинговер. Слід підкреслити, що в різних видів розташування хіазм може бути різним на різних хромосомах. Довші хромосоми при цьому мають більше число хіазм, ніж короткі.

На стадії диплотени відбувається деяке вкорочення і конденсація хромосом, унаслідок чого чітко проявляється їхня чотиринитчаста структура. На цій стадії хромосоми мають вигляд "лампових щіток".

В овоцитах диплотена може розтягтись на місяці або роки, і зрозуміло чому: саме на цій стадії хромосоми деконденсуються й синтезують РНК, забезпечуючи яйцеклітину білками, необхідними для ранніх стадій розвитку зародка. Саме заради цього відбувається синтез величезної кількості рибосом на ампліфікованих ядерцях, а також інформаційної РНК на бічних петлях хромосом.

Стадія **діакінезу** (рис. 15.8) передуює метафазі. Синтез РНК не відбувається й хромосоми конденсуються, потовщуються та відділяються від ядерної мембрани. Тепер чітко видно, що кожний бівалент містить чотири окремі хроматиди, причому кожна пара сестринських хроматид сполучена *центромерою*, тоді як несестринські хроматиди, де відбувся кросинговер, зв'язані *хіазмами*.

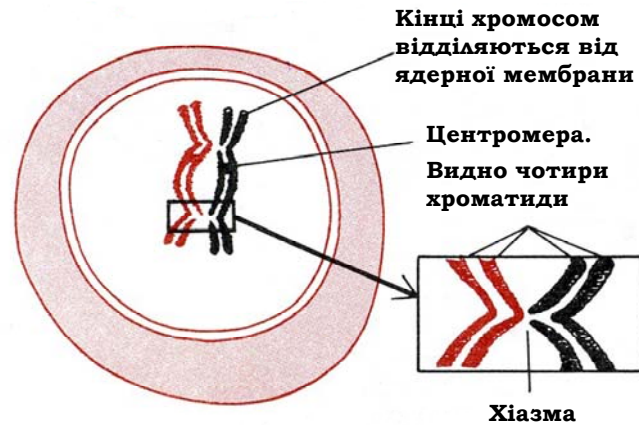


Рис. 15.8. Діакінез профазі I мейозу
(за Альбертс Б., Брей Д., Льюїс Дж. та ін., 1987)

У кінці профазі першого мейотичного поділу руйнується ядерна оболонка, займає своє положення веретено поділу, а гомологічні хромосоми попарно переміщуються до екватора клітини.

Під час першого мейотичного поділу хромосоми прикріплюються до ахроматинових ниток інакше, ніж при звичайному мітозі. До однієї нитки підходить зразу пара гомологічних хромосом і займає місце, яке при звичайному мітозі властиве одній хромосомі. При цьому одна пара гомологічних хромосом прикріплюється до нитки, що тягнеться до одного полюса, а друга – до нитки, що тягнеться до протилежного полюса. Кожна з гомологічних хромосом, складаючись із двох хроматид, розщеплюється вздовж. В анафазі гомологічні хромосоми, кожна з яких складається із двох хроматид, розходяться до протилежних полюсів. Таким чином, на кожному полюсі зосереджується вдвічі менша кількість подвійних хромосом, що знайшло відображення в назві цього поділу: його називають **редукційним**. Між двома поділами редуплікація не відбувається. Отже, до кінця першого поділу хромосомний набір редукується, перетворюючись із тетраплоїдного на диплоїдний, і, як при мітозі, з однієї клітини утворюється дві. Відмінність першого мейотичного поділу від мітотичного полягає в тому, що при першому поділі мейозу в кожную клітину потрапляють дві сестринські хроматиди, сполучені в області центромери, а при мітозі – дві розділені хроматиди.

Другий мейотичний поділ (екваційний)

Другий мейотичний поділ (екваційний) настає відразу після закінчення першого. Інтерфаза є дуже короткою, у ній не відбувається синтезу ДНК, у метафазі кожна подвійна хромосома (що склада-

ється з двох хроматид) розташовується в екваторіальній площині клітини, а в анафазі відбувається розходження хроматид до протилежних полюсів. Далі поділ відбувається як звичайний мітоз, і в результаті утворюються дві клітини. Отже, при другому мейотичному поділі клітина з $2c$ кількістю ДНК і $2n$ кількістю хроматид дає початок двом клітинам з гаплоїдним набором ДНК і хромосом.

Біологічне значення мейозу полягає в тому, що кожна з чотирьох новоутворених клітин буде мати вдвічі менше хромосом, а кожна хромосома – удвічі меншу кількість ДНК. Отже, загалом кількість хромосомних молекул ДНК зменшується в чотири рази. Крім того, при мейотичному поділі відбувається випадковий розподіл хромосом (які до того ж мали взаємний обмін ділянками) по дочірніх клітинах. Це й створює генетичну різноманітність у виникаючих гаплоїдних статевих клітинах.

15.2. Овогенез

Процес розвитку жіночих статевих клітин називається **овогенезом** (рис. 15.9; 15.10). Гооцити заселяють зачаток жіночої статевої гонади (яєчника), і весь подальший розвиток відбувається саме в ній. Закономірності овогенезу в принципі однакові в усіх тварин. Процес овогенезу складається з трьох періодів: розмноження, росту та дозрівання.

ПЕРІОД РОЗМНОЖЕННЯ

Потрапивши до яєчника, гооцити стають **овогоніями**. Це незрілі статеві клітини, здатні до мітозу. Вони вступають у перший період овогенезу – період розмноження. У цей період овогонії діляться мітотичним шляхом. Кількість поділів є видоспецифічною. У деяких тварин, наприклад у риб та амфібій, періодичність мітотичних поділів овогоній пов'язана із сезонним розмноженням і повторюється протягом усього життя. У ссавців овогенез починається під час внутрішньоутробного розвитку й завершується до моменту народження. Так, у людини максимальна кількість овогоній (6–7 млн) спостерігається у п'ятимісячного плоду. Далі відбувається дегенерація статевих клітин, кількість яких у новонародженої дівчинки залишається близько 1 млн, а до семи років скорочується до 300 тис.

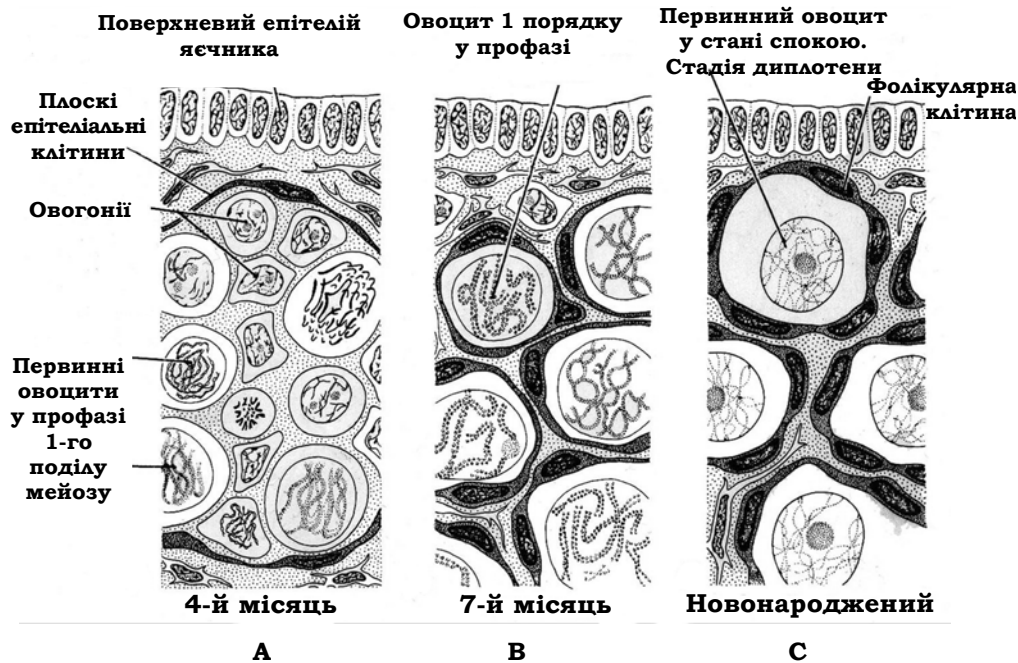


Рис. 15.9. Овогенез у плода людини (за Садлер Т., 1995)

ПЕРІОД РОСТУ

Статеві клітини в цьому періоді називаються **овоцитами першого порядку**, вони втрачають здатність до мітотичного поділу і вступають у профазу I мейозу. У цей період відбувається ріст статевих клітин.

Розрізняють два періоди росту статевих клітин – періоди малого й великого росту. У **період малого росту** об'єми ядра й цитоплазми збільшуються пропорційно й незначно. При цьому ядерно-цитоплазматичне співвідношення не порушується. На стадії диплотени профазу I мейозу призупиняється на термін від декількох днів до багатьох років (час зупинки є видоспецифічним). Під час цієї паузи овоцити I порядку формують зовнішні оболонки, кортикальні гранули, накопичують рибосоми, іРНК.

Така активність овоцитів відбивається на структурі їхніх ще досі спарених хромосом. Вони деспіралізуються та утворюють бічні петлі – набувають вигляду "лампових щіток", характерного для хромосом, які активно синтезують РНК. У **період великого росту** (вітелогенез), який починається лише з набуттям особою статевої зрілості, інтенсифікуються синтетичні процеси, що приводять до накопичення жовтка.

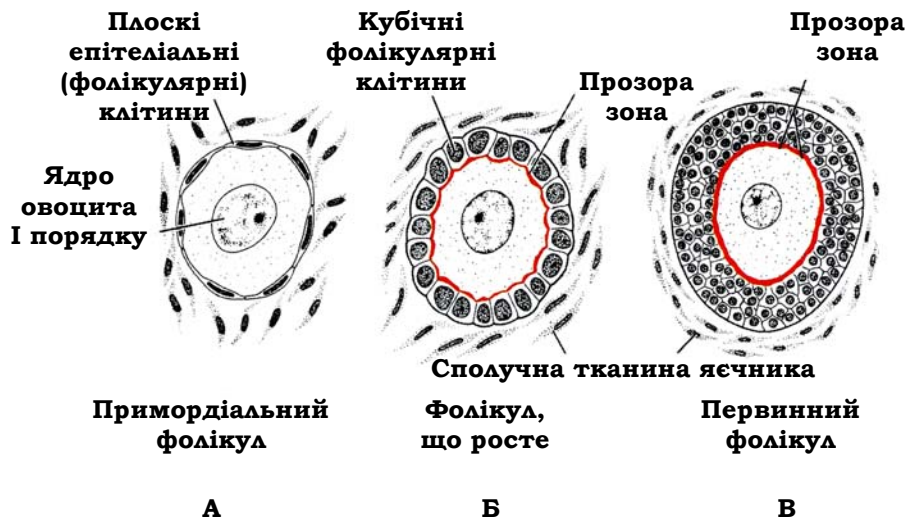


Рис. 15.10. Схема розвитку овоциту людини
(за Садлер Т., 1995)

ПЕРІОД ДОЗРІВАННЯ

У **період дозрівання** відбуваються два поділи: редукційний та еквацийний. Під впливом відповідних гормонів завершується I поділ мейозу. Гомологічні хромосоми розходяться в дочірні ядра, кожне з яких містить тепер тільки половину вихідної кількості хромосом. Від аналогічної фази мітозу ситуація відрізняється тим, що кожна хромосома складається тепер із двох сестринських хроматид. Але цитоплазма ділиться асиметрично. Один із двох овоцитів II порядку – це маленьке **полярне тільце**, а другий – велика клітина, в якій закладені всі можливості для подальшого розвитку (рис. 15.11).

У цей період відбувається другий поділ мейозу: дві сестринські хроматиди кожної хромосоми відокремлюються одна від одної. Процес відокремлення дуже нагадує анафазу мітозу, відмінність полягає в тому, що кількість хромосом відповідає тепер гаплоїдному набору. Після розходження хромосом цитоплазма великого овоциту II порядку знову ділиться асиметрично. У результаті утворюється зріла яйцеклітина та ще одне маленьке полярне тільце.

Обидві клітини отримують гаплоїдний набір хромосом. Завдячуючи двом несиметричним поділам цитоплазми овоцита зберігають великі розміри, хоча вони й пройшли через два поділи мейозу. Усі полярні тільця дуже малі, вони поступово дегенерують.

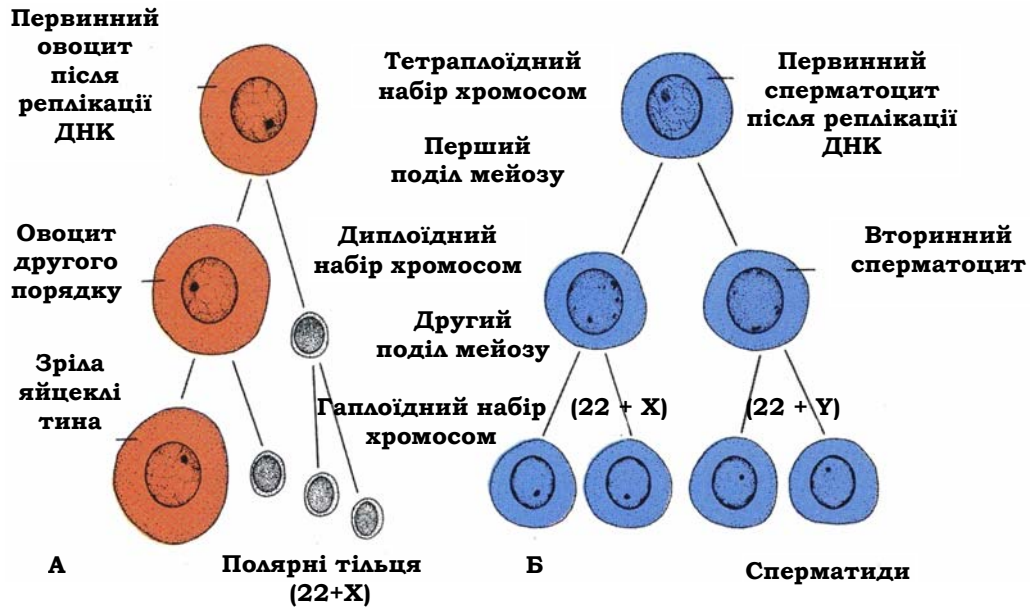


Рис. 15.11. Схема овогенезу (А) і сперматогенезу (Б)
(за Садлер Т., 1995)

На певній стадії описаного процесу, яка є видоспецифічною, яйцеклітина вивільнюється з яєчника – відбувається овуляція (рис. 15.12).

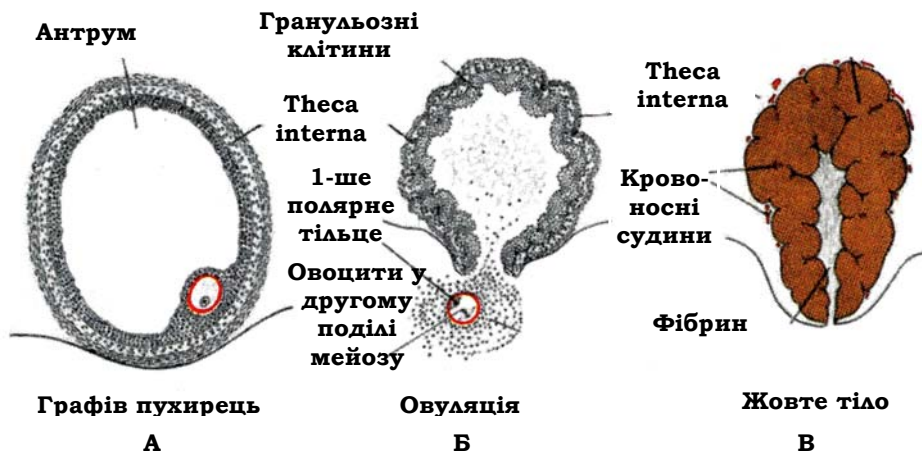


Рис. 15.12. Вивільнення яйцеклітини з яєчника (за Садлер Т., 1995)

15.3. Сперматогенез

Сперматогенез (процес розвитку чоловічих статевих клітин), як і овогенез (розвиток жіночих статевих клітин), є формуванням дозрілих гаплоїдних статевих клітин. Однак на відміну від овогенезу сперматогенез приводить до утворення клітин численних і рухливих (рис. 15.13). Крім того, чоловічі статеві клітини (сперматозоїди) розподіляються на певні групи, що є похідними однієї клітини та розвиваються як клон синцитіально зв'язаних клітин. Зауважимо, що сам розвиток сперматозоїдів у різних тварин подібний.

Процес сперматогенезу суттєво залежить від допоміжних обслуговуючих клітин соматичного походження. При цьому взаємне розташування статевих і соматичних обслуговуючих клітин достатньою мірою специфічно характеризує сам процес сперматогенезу.



Рис. 15.13. Схема сперматогенезу (за Садлер Т., 1995)

Характеризуючи сперматогенез, можна виділити ряд загальних моментів, спільних для всіх тварин:

1. Чоловічі статеві клітини ніколи не розвиваються поодиноці, а ростуть як клони синцитіально зв'язаних клітин, де всі клітини впливають одна на одну.

2. У більшості тварин у процесі сперматогенезу беруть участь допоміжні соматичні клітини: опорні, або трофічні, чи клітини Сертолі (що є клітинами фолікулярного епітелію).

3. Статеві клітини та зв'язані з ними допоміжні клітини на ранніх стадіях розвитку відокремлюються від клітин соми шаром клітин, який виконує бар'єрну функцію. Усередині ж самої гонади відбувається подальше структурне відособлення у вигляді цист або каналців, де створюється допоміжними фолікулярними клітинами специфічне середовище сперматогенезу.

Сперматогенез включає чотири періоди: розмноження, росту, дозрівання, формування (рис. 15.14).

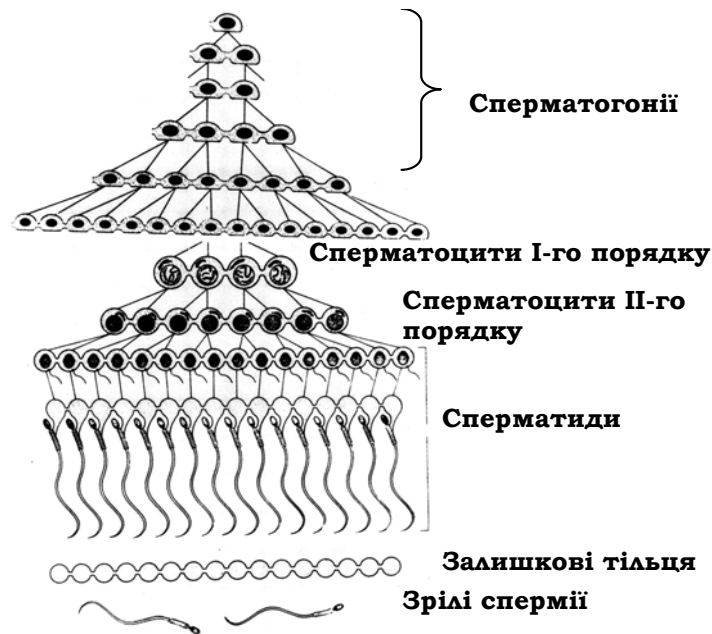


Рис. 15.14. Формування синцитіального клону чоловічих статевих клітин
(за Альбертс Б., Брей Д., Льюїс Дж. та ін., 1987)

ПЕРІОД РОЗМНОЖЕННЯ

Сперматогонії, які вступають у поділ (поділ мітотичний), мають найбільші розміри й називаються **первинними сперматогоніями**; клітини ж, котрі утворилися в результаті поділу первинних сперматогоніїв, називаються **вторинними сперматогоніями**.

Кількість мітотичних поділів сперматогоніїв є видоспецифічним, як правило, відбувається від трьох до восьми поділів. У результаті кількість клітин помітно зростає. Однак не сперматогонії дають основний кількісний приріст сперматозоїдів. Головне джерело поповнення останніх – утворення нових *гоніальних клітин* із *клональних первинних статевих клітин*, що вступають у сперматогенез. Отже, сперматогонії поповнюються за рахунок поділу стовбурових клітин чоловічої гонади, поділу, що може бути незалежним від самого процесу сперматогенезу. У певний момент дочірня клітина ділиться неповно, залишаючи місток, що зв'язує дочірні клітини, і вступає на шлях сперматогенезу. Утворені клітинні з'єднання (синтиціальний зв'язок) зберігаються протягом сперматогенезу від сперматогоній до пізніх сперматид. Він, з одного боку, забезпечує синхронність існування клітин клону, а з іншого – спричинює їхню гетерогенність і поліморфізм (тим самим сприяючи підвищенню їхньої життєздатності).

ПЕРІОД РОСТУ

Клітини, які закінчили поділ і вступили в період росту й дозрівання, називаються **сперматоцитами**. Сперматоцити, котрі інтенсивно ростуть, назвали **сперматоцитами I порядку**. Під час росту в цих клітинах відбуваються суттєві зміни, які можна вважати певною підготовкою до наступного редукційного поділу.

ПЕРІОД ДОЗРІВАННЯ

У цей період відбуваються редукційний та екваційний поділ мейозу, під час яких завершуються складні зміни ядер, що готує клітину до переходу до гаплоїдного стану.

По завершенню редукційного поділу мейозу сперматоцитів I порядку утворюються **сперматоцити II порядку**. При екваційному ж поділі останніх утворюються вже гаплоїдні сперматиди.

ПЕРІОД ФОРМУВАННЯ

Перетворення сперматид у сперматозоїди називається **сперміогенезом** (рис.15.15). На початку сперміогенезу клітини все ще зв'язані одна з одною цитоплазматичними містками, вони продовжують залишатись у складі синцитіального клону.

Під час сперміогенезу ядро сперматид ущільнюється і втрачає синтетичну активність. Апарат Гольджі опиняється на апікальному кінці

клітини, де утворює акросому. Нижче ядра одна під одною розташовуються центріолі. Розташована ближче до ядра центріоль називається *проксимальною*. Від іншої, *дистальної*, починає формуватися джгутик.

Підкреслимо, що диференціювання сперматозоїдів відбувається під специфічним генетичним контролем. Унікальною особливістю цього процесу є заміна гістонів на протаміни під час конденсації хроматину клітин, що формуються (ще задовго до завершення самого процесу сперматогенезу). Конденсація ж хроматину робить ядро нездатним до трансляції, необхідної для диференціювання сперматозоїдів. Зауважимо, що іРНК протамінів транскрибується в ранньому сперматогенезі й запасається у вигляді неактивних РНП.

Утворений джгутик сперматозоїда робить клітину рухливою (причиною нерухомості сперматозоїдів є відсутність динеїнових ручок в аксонемі). У деяких видів сперматозоїди не мають джгутика (аскарида, річковий рак). У мормірових риб із басейну річки Ніл сперматозоїд унікальний – у нього немає джгутика, є синтетично активне ядро неправильної форми й переміщується він подібно амебі.

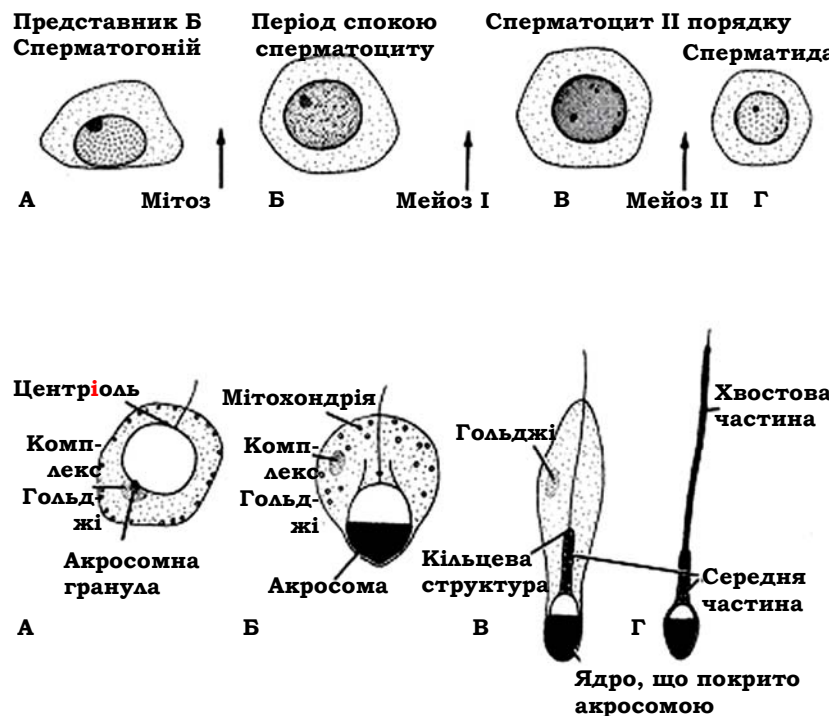


Рис. 15.15. Стадії сперматогенезу у ссавців (за Садлер Т., 1995)

15.4. Морфологія статевих клітин

ЯЙЦЕКЛІТИНА

Яйцеклітині властиві найширші потенції до подальшого розвитку. З її нащадків у майбутньому організмі може утворитись клітина будь-якого типу. Яйцеклітина спеціалізована до виконання однієї функції – побудови нового організму, що й спричинило розвиток її унікальних властивостей.

Яйцеклітина – це клітина відносно великого розміру, яка має гаплоїдний набір хромосом (у людини – 22 аутосоми й одна статеві Х-хромосома). У процесі розвитку яйцеклітини в її цитоплазмі здебільшого утворюється й накопичується жовток у вигляді зерен (запас поживних речовин для розвитку зародка в майбутньому). **Жовток** – це ліпофосфопротеїнові комплекси високої енергетичної цінності, нагромаджені в мішечках комплексу Гольджі. Особливо великі запаси поживних речовин відкладаються в яйцеклітинах тих організмів, що проходять довгий період ембріонального розвитку поза материнським організмом. Жовток може займати від 5 % до 95 % об'єму яйцеклітини.

Залежно від кількості жовтка яйцеклітини поділяють на **оліголецитальні** (більшість хробаків, молюсків, голкошкіри), **мезолецитальні** (амфібії, осетрові риби) і **полілецитальні** (більшість членистоногих, риби, рептилії, птахи). Збільшення кількості жовтка зумовлює збільшення розміру яйцеклітини. Так, у земноводних яйцеклітина має багато жовтка, у зв'язку з чим діаметр її досягає кількох міліметрів (рис. 15.16). В яйцеклітинах рептилій і птахів кількість жовтка настільки велика, що їхній діаметр досягає кількох сантиметрів. Найбільша яйцеклітина виявлена в оселедцевої акули, її розмір становить 22 см у діаметрі. В інших тварин яйцеклітина, навіть за наявності жовтка, не досягає таких розмірів. У ссавців безжовткова яйцеклітина має діаметр 60–300 мкм.

У цитоплазмі яйцеклітин міститься добре розвинена гранулярна ендоплазматична сітка, є значна кількість рибосом і різних видів РНК, а також тубулів. У периферійних зонах цитоплазми овоцита зосереджена значна кількість так званих *кортикальних гранул*. Останні є комплексами протеогліканів і глікопротеїнів, нагромадженими в складі мішечків комплексу Гольджі. Кортикальні гранули забезпечують утворення непроникної для сперматозоїдів оболонки запліднення, яка захищає овоцит від поліспермії.

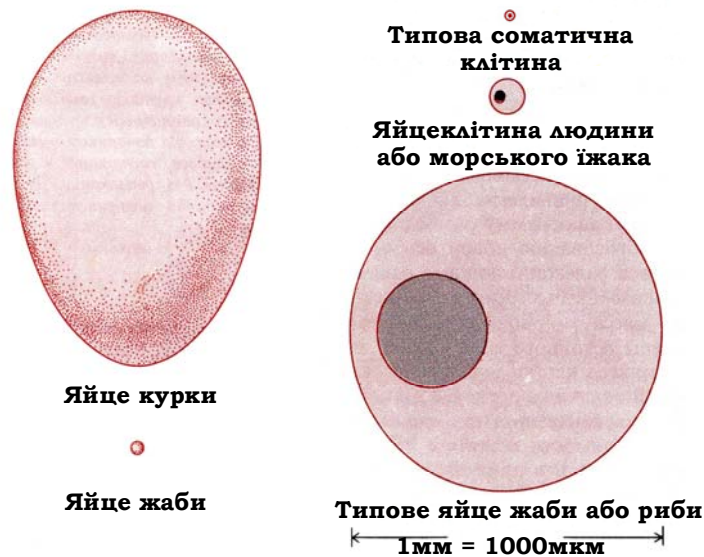


Рис. 15.16. Відносні розміри різних яйцеклітин у порівнянні з розміром типової соматичної клітини (за Альбертс Б., Брей Д., Льюїс Дж. та ін., 1987)

Кортикальні гранули розташовані рівномірно та симетрично, тоді як інші компоненти можуть бути розташовані асиметрично. Так, у яйцеклітинах жаби більша частина жовтка міститься на *вегетативному полюсі*, тоді як ядро розташоване ближче до *анімального полюса*. Полярність ембріона часто визначається полярністю яйцеклітини.

Ще однією характерною рисою яйцеклітин є наявність специфічної зовнішньої оболонки – покриву з особливої неклітинної речовини, яка складається в основному з глікопротеїнових молекул (рис. 15.17). Частину цих молекул створює сама яйцеклітина, решту – клітини, що її оточують. У тварин усіх видів оболонка яйцеклітин має внутрішній шар, що безпосередньо контактує із плазматичною мембраною яйцеклітини. У ссавців вона називається *zona pellucida*, а в інших тварин **вітеліновим шаром**, або **жовточною оболонкою**, яка захищає яйцеклітину від механічних пошкоджень. У деяких яйцеклітин цей шар діє як видоспецифічний бар'єр, що дозволяє проникати всередину сперматозоїдам тільки свого або дуже близького виду.

Жовточна оболонка є не єдиною додатковою оболонкою яйцеклітини, яка утворюється в ембріогенезі й забезпечує його нормальний перебіг. Крім жовточної може утворюватись цілий ряд додаткових спеціалізованих оболонок. Скажімо, яйцеклітина птаха після заплід-

нення вкривається білком, підшкаралуповою та шкаралуповою оболонками (*третинна оболонка*), разом з якими її й називають яйцем. У комах особливі клітини, що оточують яйцеклітину, утворюють тонку міцну оболонку – хоріон (*вторинна оболонка*). У птахів і рептилій є оболонки всіх трьох типів, однак від вторинної залишається небагато: головну захисну функцію бере на себе третинна оболонка, що й спричинює майже повне зникнення вторинної.

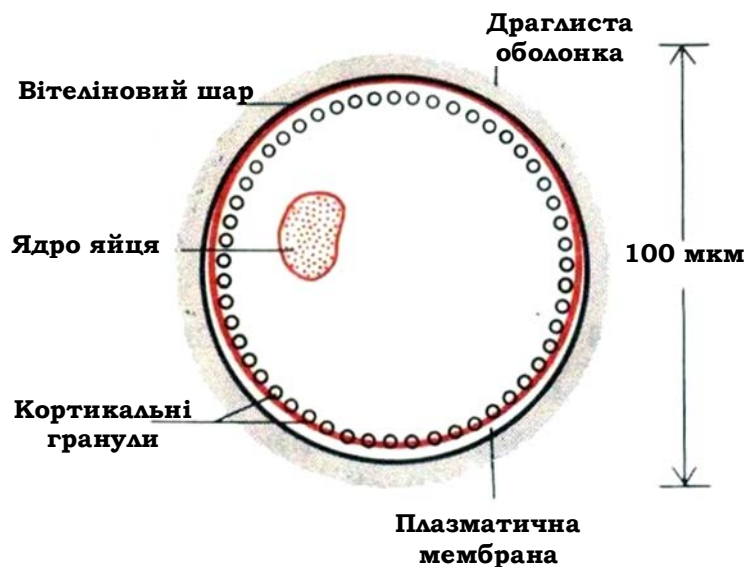


Рис. 15.17. Схема будови яйцеклітини морського їжака (за Альбертс Б., Брей Д., Льюїс Дж. та ін., 1987)

Яйцеклітина – це спеціалізована клітина, яка здатна дати початок новому організмові, проте лише за умови наявності зовнішнього поштовху. При статевому розмноженні такий стимулюючий вплив здійснюється сперматозоїдом.

СПЕРМАТОЗОЇД

Сперматозоїд – невелика рухома клітина (рис. 15.18). У тварин це здебільшого джгутикова клітина з головкою, яка містить гаплоїдне ядро. ДНК у ядрі сперматозоїда неактивна та впакована так, що об'єм її зведений до мінімуму. Хромосоми багатьох сперматозоїдів навіть не мають гістонів, замість них у ядрах сперматозоїдів містяться прості

білки з великим позитивним зарядом (протаміни). Ядро сперматозоїда у вигляді чохлика вкрите **акросомою** (видозміненим комплексом Гольджі). Вона має вигляд пухирця, заповненого гідролітичними ферментами, необхідними для розчинення оболонок яйцеклітини та успішної реалізації процесу запліднення. Серед цих ферментів особливої уваги заслуговують *акрозин* (руйнує прозору оболонку овоцита), *пенетраза* (дисоціює клітини променистого вінця), *гіалуронідаза* (розщеплює гіалуронову кислоту), *кисла фосфатаза* (руйнує форсхолін при проходженні спермійів через плазмолему овоцита).

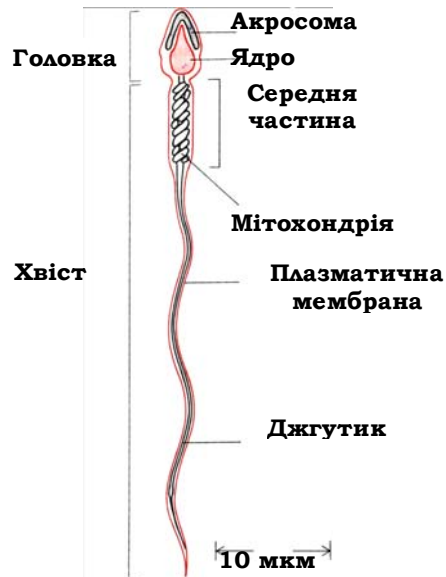


Рис. 15.18. Схема будови сперматозоїда
(за Альбертс Б., Брей Д., Льюїс Дж. та ін., 1987)

У багатьох видів (у морського їжака тощо) між ядром і акросомою є зона, в якій локалізований білок актин, вибухова полімеризація якого під час контакту сперматозоїда з оболонкою яйцеклітини приводить до виникнення специфічного *акросомного виросту*.

Задня частина сперматозоїда має витягнуту ниткоподібну форму й називається *хвостом*. Він включає зв'язувальну частину (шийку), проміжну, головну та кінцеву частини.

Шийка сперматозоїда – це вузька ділянка цитоплазми позаду ядра, в якій розміщена проксимальна центріоль. *Проміжна* частина сперматозоїда містить мікротрубочки з чітко впорядкованою організацією:

на периферії розташовані дев'ять пар мікротрубочок, у центрі проходить центральна пара (рис. 15.19). Навколо мікротрубочок локалізовані мітохондрії, які забезпечують енергією рухову активність сперматозоїда. У складі проміжної частини є також дистальна центріоль і циркулярні пучки мікрофібрил. Головний відділ хвоста утворений центральною парою мікротрубочок, на периферії розміщені дев'ять пар мікротрубочок, оточених плазмолемою з тонким прошарком цитоплазми. Будова кінцевої частини хвоста сперматозоїда нагадує будову головної частини, але в ній відсутні циркулярні пучки мікрофібрил, є лише поодинокі скоротливі мікрофіламенти.

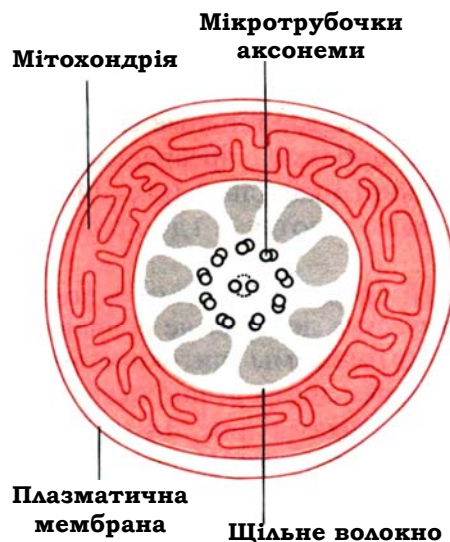


Рис. 15.19. Схема будови середньої частини сперматозоїда ссавців у поперечному розрізі (за Альбертс Б., Брей Д., Льюїс Дж. та ін., 1987)

Набір мікротрубочок "9+2" з динеїновими "ручками" властивий сперматозоїдам багатьох видів тварин, що свідчить про апробовану ефективність цієї структури. У ссавців зовні описаної вище структури розміщені ще дев'ять щільних жорстких волокон, не здатних скорочуватись. Імовірно, що ці волокна надають відносної жорсткості структурі сперматозоїда й запобігають різкому згинанню його голівки.

Морфофункціональні особливості сперматозоїда свідчать, очевидно, про високий рівень його спеціалізації. Робоча активність клітини зводиться лише до поступального руху в напрямку до яйцеклітини та наступного її запліднення. Напрямок руху до яйцеклітини визначається виділеними нею специфічними хімічними речовинами – гіногамонами.

15.5. Загальна характеристика розвитку хребетних

ПЕРІОДИЗАЦІЯ ІНДИВІДУАЛЬНОГО РОЗВИТКУ

Індивідуальний розвиток, або **онтогенез**, починається з моменту запліднення й завершується смертю організму. Розрізняють ембріональний і постембріональний періоди онтогенезу.

Ембріональний період розвитку (ембріогенез) є послідовністю біологічних процесів запліднення, дроблення, виникнення бластули й гаструди, відособлення зачатків органів і тканин, гісто- та органогенезу.

Запліднення

Це викликана сперматозоїдом активація яйця до розвитку з одночасною передачею яйцеклітині спадкового матеріалу батька. У процесі запліднення сперматозоїд зливається з яйцем, при цьому гаплоїдне ядро сперматозоїда об'єднується з гаплоїдним ядром зрілого яйця (що завершило поділ дозрівання) з утворенням диплоїдного ядра зиготи. **Зигота** є фактично зародком майбутнього організму, що складається з однієї клітини, в якій неповторним чином комбінуються генетичні властивості батьків. Утворена зигота набуває властивості **тоти-потентності** – здатності дати початок усій різноманітності клітин і тканин майбутнього організму.

За допомогою ферментів акросоми спермій локально руйнує оболонки яйцеклітини, після чого відбувається злиття його плазматичної мембрани з плазматичною мембраною яйцеклітини (рис. 15.20; 15.21). Потім в овоплазму проникає головка й проміжна частина спермія. Цей процес вимагає обов'язкової взаємодії рецепторів клітинних оболонок сперматозоїда та яйцеклітини.



Рис. 15.20. Схема акросомальної реакції у морського їжака (за Гілберт С., 1994)

Після проникнення генетичного матеріалу сперматозоїда в яйцеклітину виникає нова одноклітинна жива система – зигота з диплоїдним умістом хромосом.

Тривалість життя сперматозоїдів і яйцеклітин відносно невелика. Яйцеклітини багатьох безхребетних, а також риб і амфібій, мають бути запліднені одразу ж після овуляції. До моменту зустрічі з яйцеклітиною сперматозоїди повинні зберігати не тільки активний рух, але й свою *запліднювальну здатність* (тобто здатність до проникнення в яйцеклітину). Як правило, запліднювальну здатність сперматозоїди гублять значно раніше, ніж здатність до руху. Запліднювальна властивість сперматозоїдів морського їжака – 30 годин, а життєздатність – близько двох діб. Нерозбавлена сперма летючих мишей зберігає запліднювальну здатність у статевих шляхах самки до декількох місяців.

Запліднювальна здатність сперматозоїдів залежить від багатьох факторів, серед яких можна назвати концентрацію сперми, рН середовища, температуру, концентрацію діоксиду вуглецю тощо. У лужному середовищі сперматозоїди активніші, однак, швидко втрачаючи енергію, раніше гинуть. У підкисленому середовищі їхня активність менша, а тривалість життя більша.

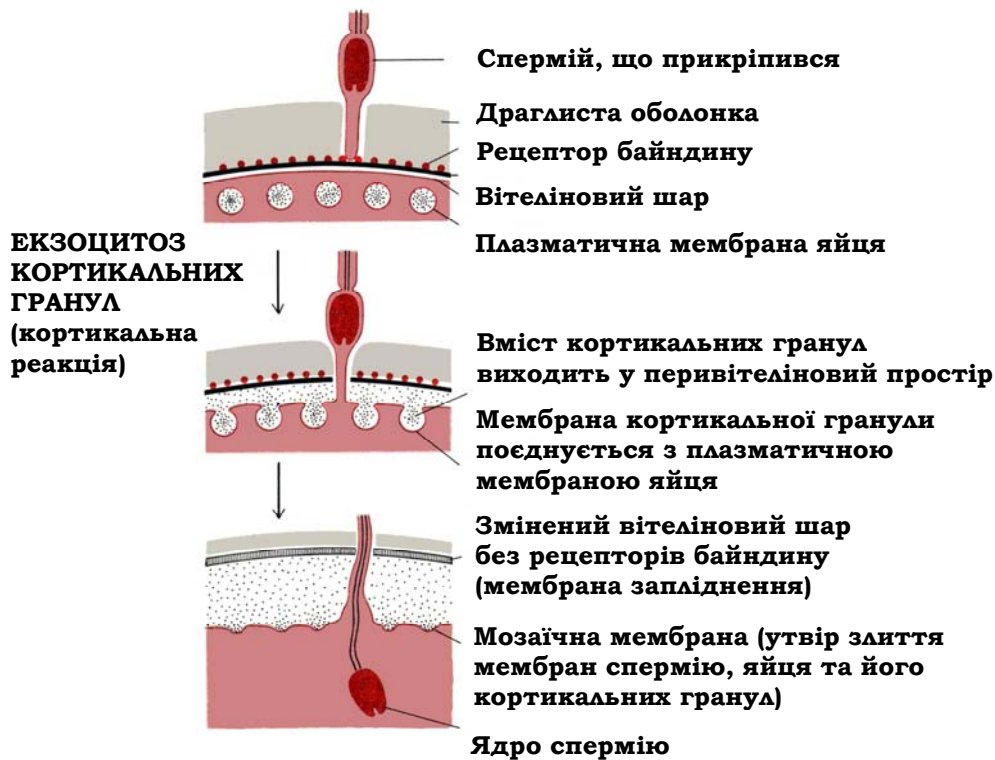


Рис. 15.21. Схема кортикальної реакції яйця (за Гілберт С., 1994)

У сім'яниках ссавців дозрілі сперматозоїди нерухомі, у придатках сім'яника в них відбувається заміна деяких білків і вуглеводів у мембрані. У статевих шляхах самки сперматозоїди підлягають реакції **капацитації**, унаслідок якої клітини стають рухливими й набувають здатності до запліднення. Умови, необхідні для капацитації є видоспецифічними. За однією з гіпотез суті природи капацитації полягає в тому, що в клітинній мембрані спермія співвідношення холестерин/фосфоліпіди в міру капацитації знижується (молекули альбуміну жіночих статевих шляхів самки здатні вилучати холестерин у спермію). Тільки такі сперматозоїди здатні пройти між фолікулярними клітинами променистого вінця (*corona radiata*), подолати блискучу оболонку (*zona pellucida*) і, взаємодіючи з жовтковою оболонкою яйця, проникнути всередину яйцеклітини.

Власне процес запліднення починається з контакту сперматозоїда і яйцеклітини. Він включає реакції активації сперматозоїда та яйцеклітини й процеси злиття гамет, тобто **плазмогамії** й **каріогамії**.

Дроблення

Під час дроблення організм стає багатоклітинним. Клітини, що утворюються в результаті дроблення, отримали назву **бластомери**.

Дроблення – це ряд послідовних мітотичних поділів зиготи, у результаті яких одна клітина – запліднена яйцеклітина – перетворюється на багатоклітинний комплекс. Важливою особливістю процесу дроблення є відсутність росту бластомерів під час їхньої вкороченої інтерфази, що й приводить до зменшення розмірів бластомерів з кожним новим поділом. При цьому загальна зовнішня форма зародка, як і його розмір, у процесі дроблення не змінюється, однак утворюється внутрішня (первинна) порожнина тіла – **бластоцель**.

Взаємне розміщення частин цитоплазми яйця в процесі дроблення майже не змінюється, однак зрозуміло, що вони потрапляють в різні бластомери. Дроблення продовжується доти, поки ядерно-цитоплазматичне співвідношення не досягне рівня, характерного для звичайних соматичних клітин (приблизно 1 : 6, тоді як вихідне співвідношення становило 1 : 500).

У процесі дроблення мітотичні цикли мають певні особливості. Синтез ДНК починається ще в пронуклеусах. Клітинні цикли вкорочені за рахунок редукції G_1 і G_2 періодів, а отже, синтетичні процеси, необхідні для підготовки чергового поділу, зведені до мінімуму. Усі потрібні елементи мітотичного дійства були утворені та запасені в зрілому яйці заздалегідь (під час овогенезу), але до кінця дроблення вони виснажуються, і за відсутності синтетичної активності це є ще одним фактором, який зумовлює закінчення цього етапу ембріогенезу.

S-Період дроблення вкорочений завдяки синхронізації реплікації в усіх репліконах геному. Клітини еукаріотів полірепліконні. Кожний реплікон може реплікуватись автономно. Синхронізація реплікації скорочує час її перебігу кратно числу репліконів, і полірепліконний геном при дробленні зиготи реплікується як монорепліконний геном клітин прокаріот.

Порядок дроблення визначається так званими правилами Сакса:

- 1) клітини мають тенденцію до поділу на рівновеликі дочірні;
- 2) кожна нова борозна має проходити під прямим кутом до попередньої;

а також законами О. Гертвіга:

- 1) ядро прагне зайняти центр активної цитоплазми;
- 2) активна вісь веретена поділу зазвичай збігається з напрямком найбільшої протяжності цитоплазми, а цитотомія має тенденцію до розділу плазми по центру клітини перпендикулярно довгій осі.

Характер дроблення залежить від типу яйцеклітини.

Яйцеклітини під час овогенезу накопичують видоспецифічну кількість поживних речовин, які розміщуються в цитоплазмі по-різному.

Залежно від кількості жовтка в овоплазмі розрізняють чотири типи яйцеклітин:

- 1) **полілецитальні** – багаті на жовток яйцеклітини (риби, плазуни, птахи);
- 2) **мезолецитальні** – містять помірну кількість жовтка (осетрові, амфібії);
- 3) **оліголецитальні** – містять невелику кількість жовтка (більшість хробаків, молюсків, голкошкірі)
- 4) **алецитальні** – зовсім не містять жовтка (пласкі хробаки).

Залежно від характеру розміщення жовтка в овоплазмі розрізняють два типи яйцеклітин:

- 1) **ізолецитальні** – жовток рівномірно розміщений в овоплазмі (більшість хробаків, молюски, голкошкірі);

- 2) **анізолецитальні** – нерівномірний розподіл жовтка.

Анізолецитальні яйцеклітини в свою чергу підрозділяють на:

- 1) **телолецитальні** – кількість жовтка наростає від анімального полюса до вегетативного – (риби, плазуни, птахи, осетрові, амфібії);

- 2) **центролецитальні** – вільна від жовткових гранул цитоплазма розміщена зразу ж під оболонкою яйця навколо ядра, яке займає центральне положення, і у вигляді тонких тяжів сполучає названі області. Проміжний простір заповнений жовтком (членистоногі).

Характер дроблення визначається кількістю жовтка й різним розміщенням його в цитоплазмі яйцеклітини. Алецитальні та оліголецитальні, а також ізолецитальні яйцеклітини розділяються повністю і рівномірно. Це **голобластичний** тип дроблення (рис. 15.22).

Меробластичний тип – це часткове розділення яйця, при якому борозни дроблення проникають усередину яйця, але не розділяють його повністю. Жовток залишається нерозділеним. До даного типу відносять поверхнєве та дискоїдальне дроблення:

♦ **поверхнєве** дроблення (полілецитальні, центролецитальні яйцеклітини) – це розділення поверхнєвого шару цитоплазми (з одичними ядрами, які попередньо багаторазово поділились) за допомогою перегородок, що направлені до поверхні яйця. Центральна частина яйця при цьому залишається не розділеною (членистоногі).

♦ **дискоїдальне** дроблення (полілецитальні, телолецитальні яйцеклітини) – борозни формуються вслід за поділом ядер, але не розділяють усе яйце, а тільки один із полюсів (риби, рептилії птахи) (рис. 15.23).

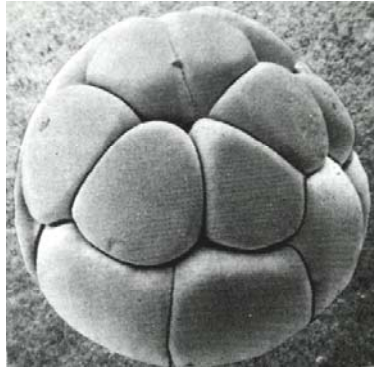


Рис. 15.22. Голобластичний тип дроблення
(за Гілберт С., 1994)

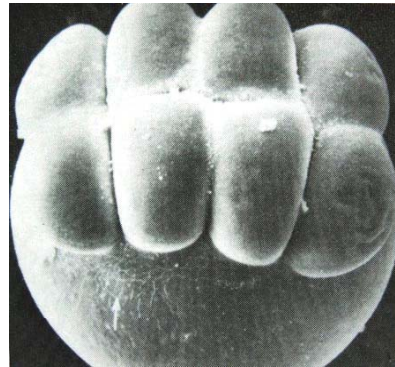


Рис. 15.23. Дискоїдальне дроблення
(за Гілберт С., 1994)

Дроблення завершується утворенням **бластули** – багатоклітинного зародка з більш або менш вираженою та заповненою рідиною порожниною всередині, яка називається порожниною дроблення, або **бластоцелем**. Стінка бластули називається **бластодермою**.

Існують різні типи бластул (що залежить від типу дроблення, варіант якого, у свою чергу, спричинюється морфологічними особливостями яйцеклітини).

Целобластула – складається з більш або менш однакових бластомерів, і має великий бластоцель усередині, утворений у результаті повного рівномірного дроблення.

Амфібластула (рис. 15.24) (дроблення повне, але не рівномірне) – складається з неоднакових за розмірами бластомерів: мікромерів і макромерів. Бластоцель невеликий і зсунутий до анімального полюса. У бластодермі визначається *дах* (анімальний полюс дроблення), *дно* (вегетативний полюс дроблення), *крайова зона*, розміщена між дном і дахом бластули.



Рис. 15.24. Амфібластула

Перибластула – не має бластоцеля й утворюється в результаті поверхневого дроблення.

Дискобластула – утворена диском бластомерів, які лежать на жовтку, що не роздробився.

Плакула – це бластула у вигляді двошарової пластинки, що має щільну порожнину.

Морулою іноді називають ранню бластулу, коли зародок містить уже досить значну кількість клітин (32–64), але порожнина дроблення ще не сформована (рис. 15.25).

Головним результатом процесу дроблення є збільшення кількості клітин зародка до такого критичного значення, за якого в клітинних пластах починають виникати механічні напруження, що індукують направлені переміщення клітин у певні ділянки зародка.

Бластомери розрізняються за величиною, кількістю жовтка, якістю цитоплазматичних включень і розташуванням у зародку. Перші відмінності між клітинами, які базуються на диференціальній активності генів зиготи, виникають у ході гастрულляції.



Рис. 15.25. Утворення морули (за Садлер Т., 1995)

Гастрულляція

Після утворення бластули починається період гаструлляції, під час якого формуються зародкові листки: ектодерма, ентодерма й мезодерма. Це означає, що з початком процесу гаструлляції започатковуються ембріональна диференціація і морфогенез. Період гаструлляції характеризується переміщенням окремих клітин, груп клітин і клітинних пластів, узгодженими змінами клітинної форми, поділом клітин, контактними взаємодіями (типу клітина–клітина), виселенням і вселенням клітин, що приводить урешті-решт до розшарування зародка на зародкові листки: екто-, мезо- та ентодерму (рис. 15.26).

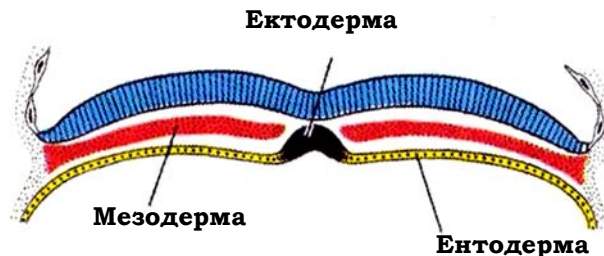


Рис. 15.26. Зародкові листки ембріона (за Садлер Т., 1995)

Зародкові листки в різних видів тварин є гомологічними утвореннями, тобто в ході розвитку вони дають ідентичні структури. Наприклад, ектодерма завжди розвивається в зовнішній покрив тіла, а з ентодерми завжди утворюється вистілка середньої кишки.

Клітини, які утворюються при поділі в період гастрულляції (на відміну від бластомерів періоду дроблення), ростуть (вони мають типову інтерфазу), збільшуючись до розмірів вихідної материнської клітини. Це, у свою чергу, приводить до збільшення розмірів самого зародка. Крім того, у ході гаструлляції підсилюються процеси детермінації клітин та інтеграції частин зародка.

Способи гаструлляції, тобто механізми утворення зародкових листків, є різними у тварин різних видів і визначаються будовою бластули. Існує чотири основні способи гаструлляції:

- **інвагінація** (вп'ячування) – у середину бластоцеля входять не окремі клітини, а ціла ділянка клітинного шару, яка не втрачає при цьому епітеліальної структури (сцифоїдні медузи, коралові поліпи) (рис. 15.27, А);

- **деламінація** (розшарування) – зустрічається в кишковопорожнинних, у яких дроблення завершується морулою без внутрішньої порожнини. Переміщення клітин практично відсутні (рис. 15.28, Б);

- **імміграція** (виселення) – спосіб, відкритий І.І. Мечниковим у 1886 р. – це вселення в порожнину бластоцеля окремих клітин зі стінки бластули (у деяких гідромедуз), є найбільш філогенетично давнім (рис. 15.28, А);

- **епіболія** (обростання) – це єдино можливий тип гаструлляційних рухів, коли інвагінація неможлива через малі розміри бластоцеля та інертність великих бластомерів (так, у малощетинкових хробаків спостерігається тільки епіболія) (рис. 15.27, Б).

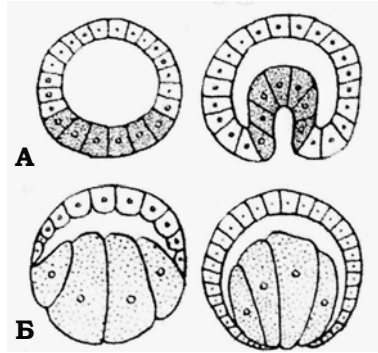


Рис. 15.27. Способи гастреляції:
А – інвагінація; Б – епіболія, або обростання

У процесі гастреляції відбувається утворення і третього зародкового листка – мезодерми. У деяких вищих тварин цей процес проходить одночасно з розвитком екто- і ентодерми. У більшості ж тварин мезодерма закладається пізніше й відокремлюється від ентодерми. Є два основні способи закладення мезодерми: ентероцельний і телобластичний.

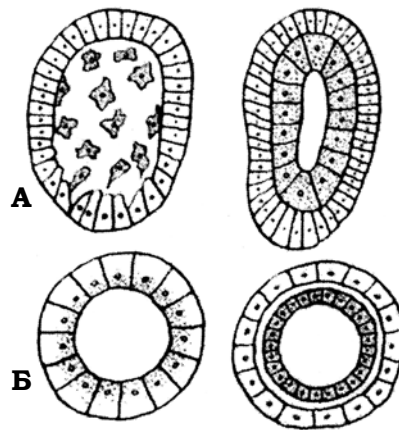


Рис. 15.28. Способи гастреляції:
А – імміграція; Б – деламінація

Ентероцельний спосіб характеризується тим, що мезодерма закладається у вигляді кишенькоподібних виростів з обох боків первинної кишки, які врастають у порожнину дроблення, між екто- і ентодермою. Порожнина мезодермальних виростів є зачатком вторинної порожнини тіла, або *целома* (рис. 15.29).

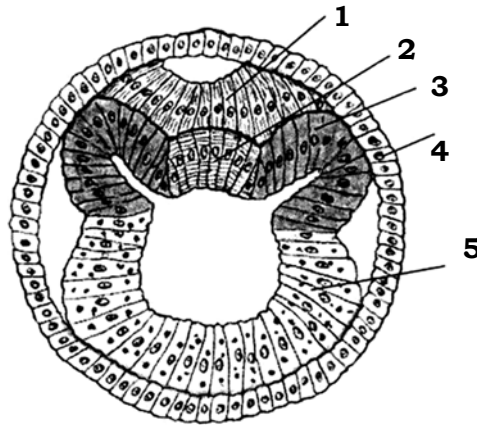


Рис. 15.29. Ентероцельний спосіб закладки мезодерми:
1 – нервова пластинка; 2 – зачаток хорди; 3 – мезодерма;
4 – шкірна ектодерма; 5 – кишкова ентодерма

Телобластичний спосіб характеризується тим, що мезодерма є похідною двох клітин – *телобластів*, які відокремлюються вже на стадії дроблення. У процесі гастрюляції вони розміщуються симетрично з боків первинної кишки на межі між екто- і ентодермою. Телобласти починають активно ділитись і нові мезодермальні клітини врос-тають тяжами між екто- і ентодермою. Самі телобласти залишаються на задньому кінці тіла.

У результаті гастрюляції виникає зародок – **гаструла**. Вона має порожнину – **гастроцель** (порожнина первинної кишки), в яку веде отвір – **бластопор** (первинний рот).

Важливим підсумком гастрюляції в хордових є формування в складі зародкових листків так званого осьового комплексу зачатків. Це розміщені по осі тіла зародка зачатки нервової системи (*нервова пластинка*) і хорди (*хордальна пластинка*), а також зачатки мезодерми, які лежать латерально відносно хордальної пластинки. Через щільне взаємоприлягання зачатків хорди й мезодерми їх часто називають **хордомезодермою**.

Спрямованість рухів клітин, а потім і їхня диференціація визначаються *індукцією* – впливом одних областей або зачатків зародка на інші. Такі області й зачатки отримали назву **організуючих центрів**, або *індукторів*. Теорія організуючих центрів, висунута Г. Шпеманом, установлює наявність у зародка на різних стадіях розвитку особливих областей, які мають індукуючий вплив на сусідні ділянки. До органі-

зуючих центрів, наприклад, належить передня (дорзальна) губа бластопора, яка індукує формування хордомезодерми, котра у свою чергу викликає диференціацію частини клітин ектодерми в нервову пластинку. Інший приклад – очний келих, який викликає інвагінацію ектодерми та утворення зачатка кришталика. У міру розвитку зародка в різних його ділянках виникають все нові індуктори, які визначають диференціацію оточуючих їх областей.

Механізм індукуючого впливу пов'язаний із виділенням особливих факторів, різних за хімічною природою речовин: білків, нуклеопро-теїдів, стероїдів тощо. Вважають, що важливу роль у регуляції міжклітинних взаємодій під час розвитку виконують також спеціалізовані міжклітинні з'єднання – щільні контакти, які з'являються вже під час дроблення між бластомерами, і, можливо, є першою системою передачі сигналів між клітинами, що виникає в онтогенезі.

Гістогенез і органогенез

Гістогенез – це процес формування тканин багатоклітинного організму. Гістогенез відбувається шляхом диференціації клітин, яка зумовлює їхню морфофункціональну спеціалізацію. Спеціалізація клітин виявляється в появі в них специфічних ознак і, як наслідок, у формуванні здатності до виконання ними певних функцій. **Ембріональний гістогенез** – процес виникнення спеціалізованих тканин із малодиференційованого клітинного матеріалу ембріональних зачатків, який відбувається протягом ембріонального розвитку організму. Ембріональні зачатки є джерелами розвитку тканин і органів у онтогенезі, вони представлені групами більш або менш диференційованих клітин (міжклітинної речовини зачатки не мають).

Гістогенез супроводжується розмноженням і ростом клітин, їхнім переміщенням – міграцією, диференціацією клітин та їхніх похідних, міжклітинними й міжтканинними взаємодіями, а також відмиранням клітин.

Одночасно з гістогенезом відбувається й **органогенез** – розвиток органів. При цьому темпи гісто- й органогенезу можуть не збігатися. У багатьох органах тканинна диференціація закінчується тільки після народження. Орган може набувати певної форми вже після закінчення диференціації тканин.

У процесі гістогенетичної диференціації відбувається спеціалізація тканинних зачатків і формування різних видів тканин. При диференціації клітин із вихідної стовбурової клітини утворюються **диферони** – послідовні ряди споріднених клітин. Кількість диферонів тканиноспецифічна.

Результатом гістогенетичних процесів є формування основних груп тканин – епітеліальних, крові, лімфи, сполучних, м'язових і нер-

вових. Їхнє формування починається в ембріональному періоді й закінчується після народження. Джерелами постембріонального розвитку тканин є відповідні стовбурові й напівстовбурові клітини, які зберігають високі потенції розвитку.

15.6. Утворення зародкових листків і ембріональних зачатків тканин в ембріогенезі деяких хребетних

ЛАНЦЕТНИК

Ланцетник є представником класу хордових тварин підтипу безчерепних. Мешкає він на піщаному дні в теплих морях, має невеликі розміри (до 8 см у довжину).

Яйцеклітина ланцетника оліго- та ізолецитальна. Запліднення зовнішнє. Дроблення зиготи повне, рівномірне, синхронне. У результаті чергування меридіональних і широтних борозен дроблення формується одношарова бластула з бластоцелем – порожниною, заповненою рідиною.

У ланцетника гастрюляція відбувається шляхом *інвагінації* – вегетативна частина бластули вп'ячується в анімальну (рис. 15.30). Вп'ячування поступово поглиблюється і врешті-решт формується двостінний зародок з отвором – *бластопором*, який веде у новоутворену порожнину – *гастроцель* (або порожнину первинної кишки).

У бластопорі розрізняють дорзальну, вентральну та дві латеральні губи. Так бластула перетворюється на гастролу. У ній матеріал зародка диференціюється на зовнішній листок – ектодерму, і внутрішній – ентодерму. У результаті інвагінації центр тяжіння зародка зміщується й зародок повертається бластопором догори. Поступово краї бластопору зникають і зародок видовжується. Розміщення клітин у складі губ бластопора визначає розвиток різних частин зародка. При гастрюляції з ентодерми відособлюються хорда й мезодерма, які розміщуються між екто- та ентодермою. Утворення мезодерми відбувається *ентероцельним* способом. Завершується гастрюляція утворенням осового комплексу зачатків і далі відособленням зачатків органів. Хорда індукує розвиток нервової трубки з ектодерми. Ця частина ектодерми потовщується, утворюється нервова пластинка, яка перетворюється на нервовий жолобок. Краї жолобка посту-

пово змикаються й утворюється нервова трубка. Ектодерма, яка залишилась – шкірна, зростається над нервовою трубкою. Нервова трубка деякий час на передньому й задньому кінцях має отвори – *нейропори*, за допомогою яких поєднується із зовнішнім середовищем. З часом нейропори заростають, не залишаючи після себе ніяких структур. Мезодерма розділяється на спинні сегменти – *соміти*. Кількість сомітів наростає з віком. У дорослого ланцетника їх 60–65 пар. Частина латерально розміщеної мезодерми не сегментується й розщеплюється на зовнішній (*парієтальний*) і внутрішній (*вісцеральний*) листки *спланхнотом*. Ці листки ростуть між екто- та ентодермою і зростаються під кишковою трубкою на вентральній стороні зародка, формуючи єдину вторинну порожнину – *целом*. На передньому кінці зародка виникає заглиблення (*ротова бухта*), яке росте у напрямку переднього відділу кишкової трубки. При контакті ектодерми ротової бухти та сліпого кінця кишкової трубки відбувається апоптоз клітин і виникає сполучення кишки із зовнішнім середовищем. Аналогічний процес відбувається й на задньому кінці зародка. З боків його головного відділу також виникає контакт шкірної ектодерми та кишкової ентодерми. У цьому місці відбувається прорив (формується зябровий апарат). Після цього зародок виходить із яйцевої оболонки в зовнішнє середовище у вигляді личинки.

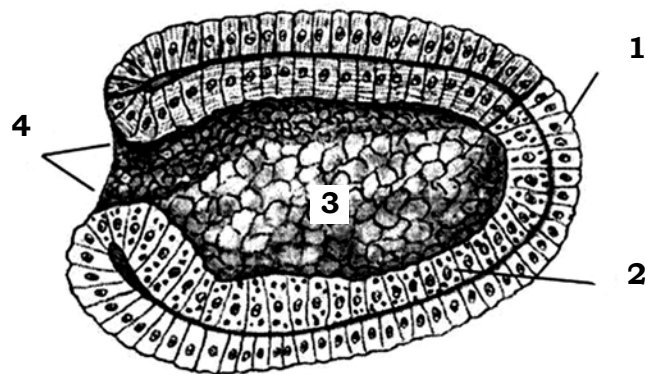


Рис. 15.30. Гастрюляція у ланцетника. 1 – ектодерма; 2 – ентодерма; 3 – гастрोцель; 4 – бластопор.

На прикладі розвитку ланцетника можна спостерігати закономірності переміщення клітин, формування зародкових листків, осового комплексу зачатків і відособлення зачатків органів і тканин.

АМФІБІЇ

Яйцеклітини амфібій містять значно більше жовтка порівняно з яйцеклітинами ланцетника, при цьому основна частина жовтка розташовується у вегетативній половині. Дроблення у амфібій повне, нерівномірне, закінчується утворенням *амфібластули*, бластоцель якої зміщений до анімального полюса, а стінка є багат шаровою. В амфібластулі розрізняють дах, який відповідає анімальній половині, і значно масивніше дно – уся вегетативна частина.

Під час гастрюляції одночасно з угинанням вегетативного матеріалу відбувається розтягнення всієї пігментованої анімальної половини (рис. 15.31). Гастрюляція починається з появи невеликого вгинання у вигляді серпоподібної борозенки в області ентодермального матеріалу. Поява серпоподібної борозенки означає початок переміщення клітинного матеріалу з поверхні всередину зародка. Спочатку впинається матеріал ентодерми, за ним починає рух матеріал хордомезодерми, який підвертається через мезодерму. Найінтенсивніше цей процес відбувається у спинній частині зародка, де підгортається хордальний зачаток. Переміщуючись усередину, він сильно витягується по довжині зародка й розміщується вздовж його спинної сторони. З витягуванням зачатка хорди ентодермальний зачаток просувається до переднього кінця зародка, до його анімального полюса. Підгортання майбутньої мезодерми починається в тій частині, яка межує із зачатком хорди, а потім до пересувань долучається вся мезодерма.

Разом із просуванням матеріалів усередину зародка борозенка стає довшою, набуває вигляду підкови, а потім замикається в кільце. Так утворюється бластопор. Те місце, де з'являється борозенка, називається *спинною губою*. Місце змикання кільця, яке розташоване напроти місця появи борозенки, утворює черевну губу бластопора. По боках розміщені бічні губи. Отже, зачаток хорди підгортається через спинну губу бластопора, переміщення мезодерми починається через бічні губи. До моменту змикання бластопора вся ентодерма вже занурена всередину й тільки частина її, відома під назвою *жовтчної пробки*, виходить за межі отвору.

Одночасно із зануренням ентодермального поля й підгортанням крайової зони всередину дуже сильно розтягується анімальна частина зародка (майбутня ектодерма). Матеріал нервової системи сильно витягується й до кінця гастрюляції розміщується над хордою вздовж спинного боку зародка у вигляді нервової пластинки. Краї нервової пластинки піднімаються й утворюють нервові валики. Сама пластинка прогинається і перетворюється на жолобок, який тягнеться вздовж

усього тіла зародка. Валики змикаються, утворюючи нервову трубку, яка занурюється всередину зародка. Одночасно з утворенням нервової трубки змінюються і внутрішні частини зародка. Найсуттєвіші зміни відбуваються в матеріалі мезодерми.

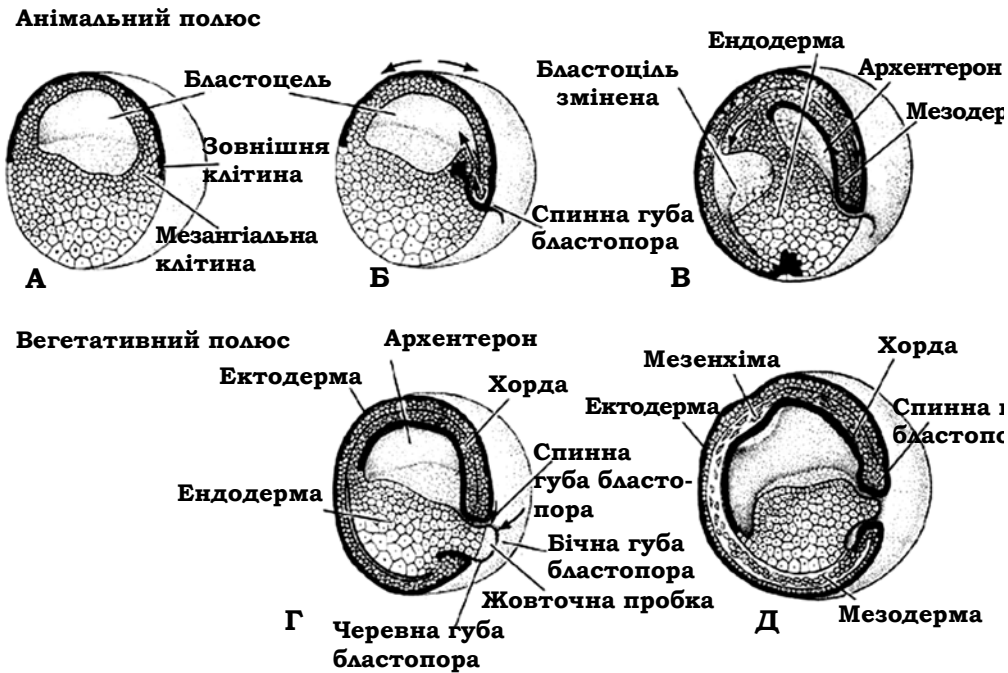


Рис. 15.31. Гастреляція у амфібій (за Гілберт С., 1994)

Суцільний мезодермальний зачаток, розміщений уздовж обох боків хорди, розділяється на спинну й черевну частини. Спинна мезодерма розділяється на сегменти – соміти. Черевна мезодерма не сегментується й у вигляді двох бічних мезодермальних пластинок розміщується по боках кишки, зберігаючи зв'язок зі спинною мезодермою. Спочатку це щільні утворення, а потім кожна бічна пластинка перетворюється на мішок. Внутрішня стінка називається вісцеральним листком, а зовнішня – парієтальним. Щілини між листками – зачаток вторинної порожнини тіла – целома.

Паралельно з диференціацією мезодерми формується кишка. Рот утворюється в передній частині тіла, де проривається головна кишка. Анальний отвір у безхвостих амфібій утворюється нижче місця заростання бластопора, у хвостатих в анальний отвір переходить весь бластопор.

ПТАХИ

Яйцеклітина у птахів поліцитарна. У відкладеному яйці птахів міститься не яйцеклітина, а багатоклітинний зародок на стадії бластули або ранньої гаструли. Яйцеклітина, переміщуючись по яйцеводу, запліднюється. Діаметр яйцеклітини, яка овулювала, становить 50 мкм, поступово розмір збільшується до 6 мм, а потім і до 35 мм.

Жовток, що відкладається в яйцеклітині птахів, синтезується в печінці, переноситься у фолікулярні клітини, а потім у цитоплазму яйця. У рептилій і птахів спостерігається поліспермія, і хоча з жіночим пронуклеусом зливається один чоловічий, зайві спермії – *мероцити* (блукаючі ядра) сприяють переробці жовтка.

Дроблення зиготи птахів неповне, часткове, дискоїдальне (рис. 15.32). Перші три борозни дроблення – радіальні, потім з'являються широтні і тангенціальні смуги. При дробленні виникають бластомери різного розміру. Формується багат шарова *дискобластула*, яка лежить на жовтку.

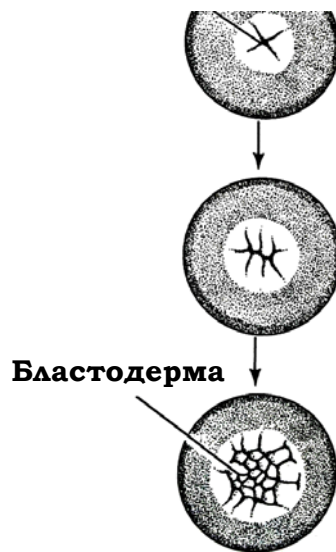


Рис. 15.32. Дроблення у птахів

Як уже згадувалось, на момент відкладання яйця зародок перебуває на першій стадії гаструляції. Це виявляється відособленням поззародкової ентодерми шляхом *деламінації* дискобластули та виникненням двошарового зародка (рис. 15.33).

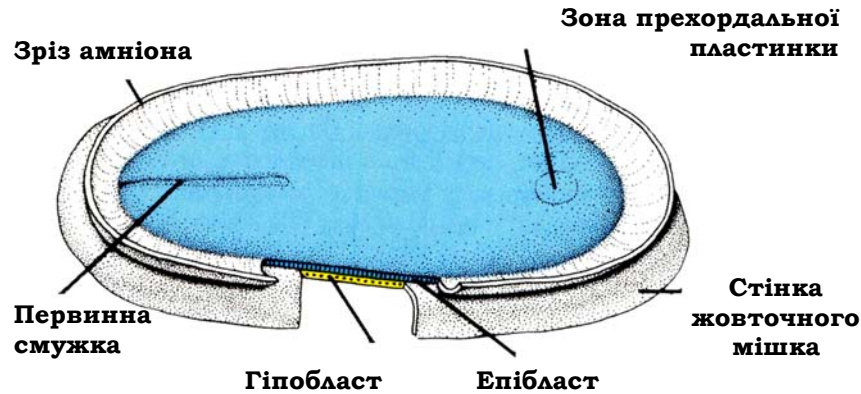


Рис. 15.33. Початок гастрляції у птахів (за Садлер Т., 1995).

Виникає *епібласт* – зовнішня частина і *гіпобласт* – внутрішня частина дискобластули. Периферична частина гіпобласта пізніше утворює позазародкову ентодерму, яка здійснить обростання жовтка, формуючи *жовточний мішок*.

Жовточний мішок – *провізорний орган* (тимчасовий), виконує трофічну та кровотворну функції. Ентодерма жовточного мішка є джерелом первинних статевих клітин.

Епібласт дає початок трьом зародковим листкам. Саме тут виникають клітинні потоки внаслідок асинхронного дроблення клітин та їхнього направленого переміщення (клітини переміщуються протягом 3–4 год. інкубації). Клітини латеральних частин епібласта переміщуються в каудальну частину зародка і, зустрічаючись там, рухаються по серединній лінії епібласта до головного кінця. До 12-ї год. інкубації клітинний потік має вигляд первинної смужки. Другий потік клітин (повільніший) переміщується з боку головного кінця зародка й рухається по середній частині епібласта назустріч першому потоку. Місце зустрічі двох потоків позначається як *гензенівський*, або *первинний*, вузлик. На вершині гензенівського вузлика з'являється *первинна ямка*, а по середній лінії первинної смужки – *первинна борозенка* як продовження первинної ямки. Обидві ці структури розглядаються як гомолог бластопора.

Друга фаза гастрляції – *імміграція* (рис.15.34). В області переднього краю гензенівського вузлика клітини, підгортаючись, проходять через ямку і поширюються в напрямку головного кінця зародка, формуючи головний відросток – зачаток хорди (*нотохорд*).

У свою чергу, зачаток хорди індукує ранню детермінацію клітин нервової пластинки у складі епібласта. Одночасно з матеріалом хорди з протилежного краю гензенівського вузлика та передньої частини

первинної смужки в імміграцію залучаються нові клітини, проте останні включаються до складу гіпобласта головної частини зародка. При цьому відбувається деформація гензенівського вузлика і вкорочення первинної смужки. Усі ці процеси проходять протягом 8–10 год. Клітини частини первинної смужки, яка залишилась, – це сомато-і спланхномезодерма. Ці клітини через 15 год. інкубації починають рух і мігрують уздовж первинної смужки, поширюючись над гіпобластом по боках від хорди, яка подовжується.

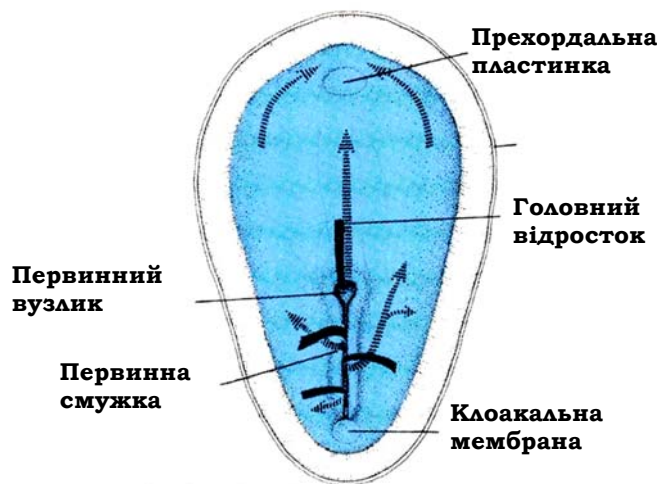


Рис. 15.34. Друга фаза гастрляції у птахів (за Садлер Т., 1995)

Отже, у результаті імміграції з епібласта виселяється матеріал хорди, прехордальної пластинки й мезодерми, що супроводжується деформацією, укороченням і зникненням гензенівського вузлика та первинної смужки. Матеріал епібласта, що залишився, є ектодермою, яка містить у своєму складі клітини майбутньої нервової трубки. Хорда індукує розвиток нервового жолобка, який у подальшому буде згортатися в трубку й занурюватися під ектодерму, формуючи нервову трубку.

Сегментована мезодерма диференціюється на *соміти* й *нефротомі*, несегментована мезодерма утворює *спланхнотом*, який надалі розширюється на *вісцеральний* і *парієтальний* листки зі щілиноподібною *целомічною* порожниною між ними. До складу соміту входять *склеротом*, *дерматом* і *міотом*. Унаслідок складних формоутворювальних процесів зі склеротома виникають зачатки хребців, ребер, лопаток та інших кісток скелета. Дерматом є джерелом розвитку сполучної тканини шкіри, а міотом – це джерело розвитку скелетної

м'язової тканини. Під хордою розташована ентодерма, яка згортається в кишкову трубку, з'єднану із жовтком. Так виникають ембріональні зачатки органів і тканин.

Паралельно утворенню тіла зародка відбувається утворення позазародкових оболонок, або *провізорних органів*. У зародків вищих хребетних є чотири види оболонок – *амніон, хоріон, алантоїс і жовточний мішок*.

ССАВЦІ

Ссавці в процесі еволюції перейшли до живонародження. Ембріон розвивається в спеціальному органі – матці, де здійснюється його забезпечення поживними речовинами і киснем за рахунок материнського організму. Зв'язок зародка з материнським організмом здійснює *плацента*.

Запліднення у плацентарних ссавців внутрішнє. Дроблення зиготи повне, асинхронне, у результаті дроблення формується морула. У подальшому виникає зародок з порожниною – *бластоциста* (рис. 15.35), в якій виділяється дві частини – внутрішня клітинна маса – *ембріобласт*, і зовнішній шар клітин – *трофобласт*.

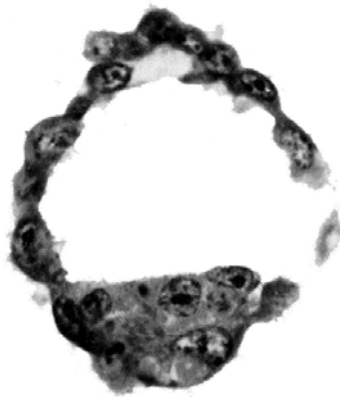


Рис. 15.35. Бластоциста у ссавців

Клітини трофобласта секретують рідину в порожнину бластоцисти та взаємодіють зі слизовою оболонкою матки при імплантації зародка.

Імплантація здійснюється протягом двох діб. Навколо ембріобласта рано утворюється позазародкова мезенхіма, яка підстиляє трофобласт ізсередини. Обидві структури відповідальні за розвиток *хоріона* – оболонки, яка зі слизовою оболонкою матки формує плаценту.

Тільки після імплантації зародка стають можливими розвиток інших позазародкових органів і перехід до гаструляції, гісто- та органогенезу.

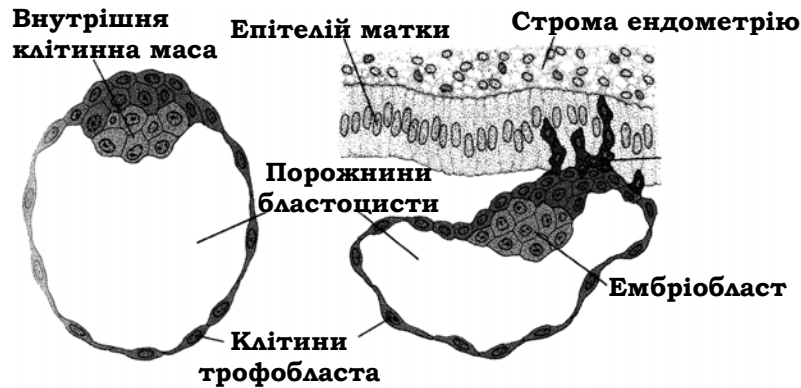


Рис. 15.36. Імплантація зародка у ссавців (за Садлер Т., 1995)

Розвиток жовтчного мішка хоча й відбувається, функцію живлення зародка він не виконує. У стінці жовтчного мішка знайдено первинні статеві клітини, стовбурові клітини крові, а також судини. Амніон, алантоїс і жовтчний мішок розвиваються із клітин ембріобласта.

15.7. Провізорні органи зародка

Провізорні (тимчасові) органи утворюються і функціонують лише в ембріональному періоді. Вони виникли як важливі еволюційні пристосування, що створюють оптимальні умови для розвитку зародка. Провізорні органи забезпечують живлення, газообмін, захист зародка, а також видалення продуктів його метаболізму. Крім того, завдяки цим органам, зародок постійно перебуває у водному середовищі, подібному до того, в якому розвивались його предки.

У зародків хребетних є чотири типи позазародкових структур: амніон, жовтчний мішок, алантоїс і хоріон (рис. 15.37).

Амніон – оболонка, яка створює замкнену порожнину навколо зародка. Амніотична оболонка секретує рідину, яка омиває зародок і оберігає його від висихання. Вона складається з позазародкової ектодерми й парієтального листка позазародкової мезодерми. Це еволюційне пристосування є настільки важливим, що рептилій, птахів і ссавців об'єднують у групу під загальною назвою *Amniota*. Відповідно, риби та амфібії, які не мають амніона, називаються *Anamnia*.

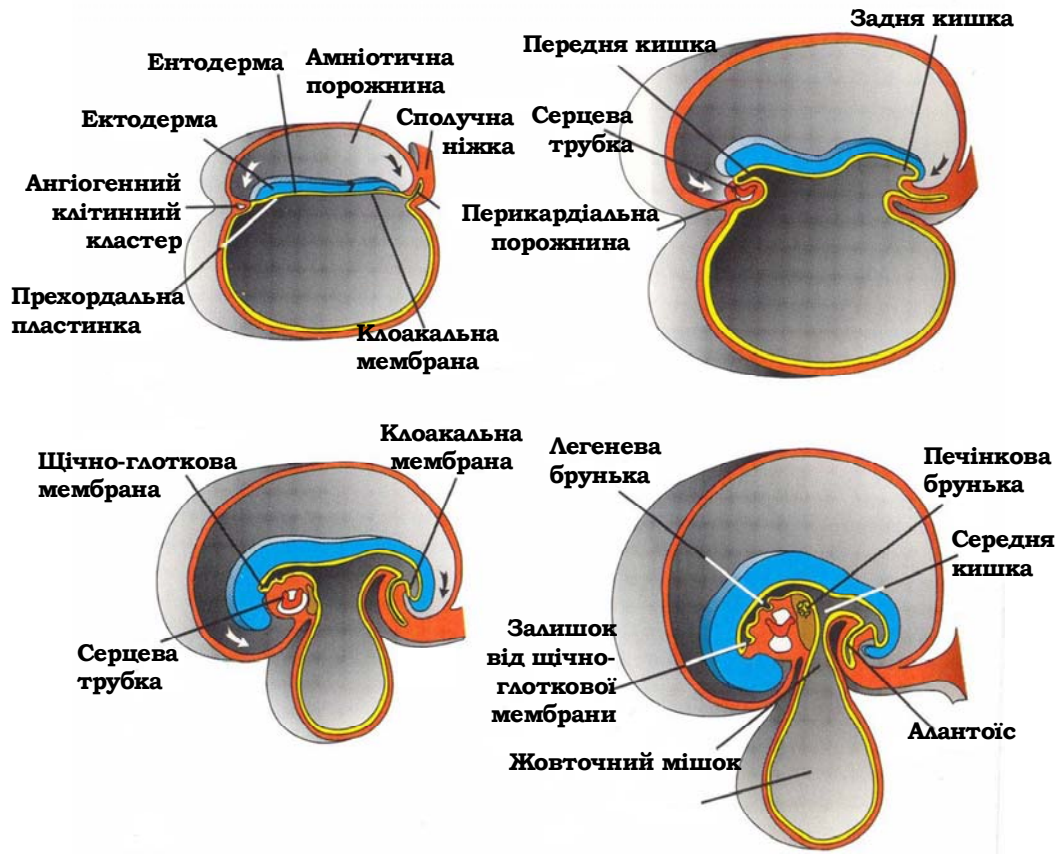


Рис. 15.37. Утворення позазародкових оболонок (за Садлер Т., 1995)

У представників тварин з телolecитальними яйцеклітинами (риби, рептилії, птахи) виникає **жовточний мішок**. Він забезпечує живлення зародка і складається з позазародкової ентодерми й вісцерального листка позазародкової мезодерми. Стінка жовточного мішка є джерелом первинних статевих клітин. А також органом кровотворення. У ссавців, незважаючи на відсутність у їхніх яйцеклітинах запасів жовтка, жовточний мішок зберігається, підтверджуючи біогенетичний закон – онтогенез коротко повторює філогенез.

Алантоїс – утворюється як виріст вентральної стінки ранньої задньої кишки і складається з позазародкової ентодерми й вісцерального листка позазародкової мезодерми. Основні його функції – накопичення та виділення продуктів метаболізму, газообмін, утворення позазародкових судин і підведення їх до хоріона.

Зовнішня позазародкова оболонка – це **хоріон**. У рептилій і птахів вона щільно прилягає до *підшкаралупових* оболонок і *шкаралупи* й забезпечує газообмін між яйцем і зовнішнім середовищем. У представників цих класів тварин оболонку частіше називають *серозою*. До її складу входить позазародкова ектодерма та парієтальний листок позазародкової мезодерми. У ссавців позазародкова ектодерма замінюється особливим видом епітеліальних клітин ектодерми – *трофобластом* (зовнішні клітини бластоцисти). Хоріон і сероза сильно васкуляризовані, тому що їхня мезодерма й мезодерма алантоїса зростаються, а алантоїс, як уже згадувалось, підводить судини до мезодерми хоріона. Ці судини зв'язуються із судинами зародка, забезпечуючи його всім необхідним (поживними речовинами, киснем тощо). Хоріон бере участь не лише в диханні зародка, але й у живленні, виділенні продуктів обміну, синтезі гормонів. Крім того, хоріон є частиною ще одного спеціального органа, який з'являється у ссавців – **плаценти**. Хоріон, утворений розгалуженими ворсинками із судинами (*третинні ворсинки*), формує *плідну частину плаценти*, а видозмінена ділянка слизової оболонки матки, з якою контактує хоріон, є *материнською частиною плаценти*. Плацента формує гематоплацентарний бар'єр, який поряд з іншими важливими функціями слугує також для захисту організму матері від антигенів плоду, перешкоджаючи розвитку імунного конфлікту.

За ступенем складності плаценти поділяють на епітеліохоріальні, десмохоріальні, ендотеліохоріальні та гемохоріальні.

Епітеліохоріальна, або напівплацента, має найпростішу будову. Вона є у свиней, коней, верблюдів і деяких інших ссавців. При її утворенні на поверхні хоріона з'являються ворсинки у формі невеликих горбиків. Вони ніби занурюються у відповідні заглибини слизової матки, при цьому ніякого пошкодження тканин не відбувається.

Десмохоріальна плацента властива жуйним. Вона характеризується встановленням більш тісного зв'язку хоріона зі стінкою матки. У місці контакту з ворсинками хоріона епітелій слизової оболонки матки руйнується. Розгалужені ворсинки занурюються в сполучну тканину, наближаючись до кровоносних судин матері.

Ендотеліохоріальна плацента характеризується руйнуванням не тільки епітелію слизової матки, але й сполучної тканини. Ворсинки хоріона торкаються судин і відділені від материнської крові тільки їхньою ендотеліальною стінкою. Властива хижим.

Гемохоріальна плацента притаманна комахоїдним, гризунам, приматам і людині. При встановленні контакту плода з материнським організмом відбуваються глибокі зміни в матці: зникають залози, час-

тково руйнується сполучна тканина й навіть стінки судин. На місці зруйнованих тканин утворюються великі порожнини, заповнені кров'ю. Ворсинки хоріона омиваються кров'ю і всмоктують поживні речовини. Прямого сполучення між судинами ворсинок і матки немає, весь обмін речовин відбувається через тонку стінку ворсинок.

Таким чином, появі тканин при розвитку хребетних передують процеси, які зв'язані з дробленням, гастрюляцією та відособленням ембріональних зачатків тканин. Після закладання комплексу ембріональних зачатків тканин починається період гістогенезу й органогенезу, під час яких спостерігається диференціація і спеціалізація клітинного матеріалу ембріональних зачатків, що приводить до виникнення й розвитку тканин.

Запитання для самоперевірки

1. Будова сперматозоїда.
2. Будова яйцеклітини.
3. Що таке первинна, вторинна та третинна оболонки яйцеклітини? Поясніть на прикладі оболонок яєць птахів.
4. Відмінність сперматогенезу від оогенезу.
5. Загальні риси мейозу. Суть цього процесу.
6. Охарактеризуйте профазу мейозу.
7. В якій фазі мейозу відбувається кросинговер? Які його механізми та біологічне значення?
8. Яка різниця між первинними та вторинними фолікулами. Чим останній відрізняється від Граафова пухирця?
9. Назвіть заслуги Бера в ембріології.
10. У чому полягає дистантна взаємодія гамет?
11. У чому полягає контактна взаємодія гамет?
12. Що таке поліспермія? У чому полягає швидка блокада яйцеклітини від поліспермії?
13. У чому полягає повільний блок яйцеклітини від поліспермії?
14. Які зміни відбуваються з жовтковою оболонкою під час кортикальної реакції?
15. Які яйцеклітини виділяють за кількістю та за розподілом жовтка? Наведіть приклади.
16. Сформулюйте правила Гертвіга – Сакса.
17. Назвіть особливості періоду дроблення.
18. Які різновиди повного та неповного дроблення ви знаєте? Наведіть приклади.

19. Які типи дроблення розрізняють за взаємним розміщенням бластосфер? Наведіть приклади.
20. Які типи бластул ви знаєте? В яких тварин вони зустрічаються?
21. Опишіть чотири основні способи гастрюляції.
22. Як відбувається гастрюляція в амфібій?
23. Як відбувається гастрюляція у птахів?
24. Що таке ембріональна індукція? Наведіть приклад найбільш раннього індукційного впливу в розвитку амфібій.
25. Дайте визначення нейруляції.
26. Опишіть механізм формування нервової трубки під час нейруляції.
27. Назвіть перші етапи диференціації мезодерми.
28. Які структури формуються з ектодерми?
29. Які структури формуються з ентодерми?
30. Які структури формуються з мезодерми?
31. Що таке детермінація та диференціація?
32. Роль морфогенів при органогенезі на прикладі розвитку кінцівки.
33. Індукційні впливи під час розвитку ока.
34. Природний партеногенез.
35. Що таке імплантація і коли вона відбувається в людини?
36. Які ви знаєте провізорні органи у амніот?

Розділ 16

ВЧЕННЯ ПРО ТКАНИНИ

Багатоклітинна істота – це відкрита система з ієрархічно підпорядкованими рівнями організації живої матерії (молекулярний, клітинний, тканинний, органний і системний). Загальна гістологія вивчає організм на тканинному рівні.

Тканина – це система організму, що сформувалась у філогенезі, складається з клітин та їхніх похідних і виконує специфічні функції. В утворенні тканин в онтогенезі беруть участь клітини, *надклітинні комплекси* (симпласти, синцитії) і *постклітинні структури* (еритроцити, кератиноцити), а також *міжклітинна речовина* (волокна та основна аморфна речовина). При цьому кожна тканина відрізняється певним складом перерахованих елементів. У свою чергу, цей склад зумовлює специфічні функції кожної тканини. Основні властивості тканини забезпечують клітини. Клітини у тканинній системі взаємодіють між собою і з міжклітинною речовиною, завдяки чому тканина функціонує як єдине ціле.

Крім спеціалізованих клітин, у багатьох тканинах присутні й клітини-попередники. Як правило, деякі такі клітини зберігають здатність до поділу. Малодиференційовані клітини, що здатні до проліферації та є джерелом поновлення тканин, називаються **камбіальними**.

Щодо способу розміщення клітин камбій поділяють на три типи:

1. *Локалізований камбій* – камбіальні клітини розміщені в певному локусі тканини (наприклад, в епідермісі камбіальні клітини містяться в базальному шарі).

2. *Дифузний камбій* – камбіальні клітини розміщені по всій тканині (сполучні тканини).

3. *Винесений камбій* – камбіальні клітини тканини знаходяться за її межами (хрящові тканини).

Є й безкамбіальні тканини – вони містять тільки диференційовані клітини. Їх можна поділити на два типи:

1. В одних безкамбіальних тканинах диференційовані клітини зберігають здатність до поділу, яка виявляється при стимулюючих впливах (епітелій печінки, нирковий епітелій).

2. В інших безкамбіальних тканинах клітини остаточно втратили здатність до поділу. Це нервова й серцева м'язова тканини. У них регенерація неможлива.

Гістогенез тканин відбувається в ембріональному періоді онтогенезу після утворення зародкових листків. Усі клітини багатоклітинного організму розвиваються з однієї клітини – зиготи. Отже, зигота є **тотипотентною**, тобто здатна давати початок будь-якій клітині. Така здатність зберігається до стадії 4–8 бластомерів. Наступні клітини (бластомери, клітини зародкових листків) спроможні давати початок не всім, але багатьом різним видам клітин. У ході подальшого ембріонального розвитку виникають різні стовбурові клітини. Деякі із них можуть розвиватися в різні види дозрілих клітин, залишаючись **поліпотентними**. Інші виявляються **уніпотентними** – можуть розвиватися тільки в одному напрямку.

Перехід від тоти- до уніпотентності означає, що в процесі ембріогенезу відбувається поступове обмеження можливих напрямків розвитку клітин. Цей феномен називається **комітуванням**. Механізм комітування – це стійка репресія одних і дерепресія інших генів. Отже, з розвитком у клітинах поступово змінюється спектр функціонально активних генів, що й визначає все більш вузький і конкретний напрямок розвитку клітин.

На певній стадії комітування приводить до того, що у клітин залишається тільки один шлях розвитку: така клітина називається **детермінованою**. Детермінація є вужчим поняттям, ніж комітування. Детермінована клітина, реалізуючи програму розвитку, з часом змінює морфологію та функції. Такі події визначаються як диференціація. Отже, **диференціація** – це послідовні зміни структури та функції клітини (зумовлені генетичною програмою розвитку), які приводять до утворення високоспеціалізованих клітин. Таким чином, диференціація – більш загальне поняття, ніж комітування та детермінація.

Сукупність клітин, які послідовно розвиваються від одного типу стовбурових клітин до зрілої спеціалізованої клітини називають **дифероном**, або **гістогенетичним рядом**. У тканині можуть бути присутніми клітини декількох диферонів. Одні з них можуть бути представлені всіма клітинами, а інші – тільки спеціалізованими (без попередніх клітинних форм).

Диференційовані клітини виробляють **кейлони** – інгібітори клітинних поділів. Коли дозрілих клітин багато, їхні кейлони гальмують поділ клітин-попередників. І навпаки: у разі недостатньої кількості дозрілих клітин вплив кейлонів послаблюється і камбіальні клітини починають ділитися та вступати в диференціацію.

Існують ще й інші регулятори диференціації. В ембріональному періоді – це тканинні індуктори. Так, хорда, впливаючи на ектодерму, викликає розвиток нервової системи. Після народження на деякі види диференціації впливають гормоноподібні речовини: нирки, наприклад, виділяють еритропоєтин, що стимулює еритропоез у червоному кістковому мозку.

Регулятори клітинної диференціації впливають як на кількість клітин, що вступають у цей процес, так і на кількість клітин, які завершили диференціацію, але не на швидкість самої диференціації.

Підсумовуючи викладене, можна дати загальне визначення поняття **тканина** – це філогенетично сформована система організму, яка складається з одного або декількох диферонів клітин та їхніх похідних і виконує специфічні функції завдяки сукупній діяльності всіх її елементів.

ПРИНЦИПИ КЛАСИФІКАЦІЇ ТКАНИН

Класифікацію тканин здійснюють на підставі двох принципів: *морфофункціонального* і *гістогенетичного*.

Спільність будови тканин, які мають подібні функціональні ознаки, дозволила об'єднати їх у чотири **морфофункціональні групи**:

Епітелії – у зв'язку з виконанням перш за все бар'єрних функцій;

Тканини внутрішнього середовища (кров, лімфа, сполучні тканини) – у зв'язку із забезпеченням гомеостазу, трофічної, захисної, опорної функції;

М'язові – у зв'язку із забезпеченням рухливості тіла, опорної функції;

Нервові – у зв'язку зі здійсненням інтегративних реакцій на основі генерації та проведення збудження.

Разом з тим, тканини, які входять у різні морфофункціональні групи, але розвиваються з одного зачатка, мають спільні властивості, які не завжди помітні за звичайних умов, проте можуть виявлятися при патології або в ході регенерації після пошкодження. Так, гладенькі міоцити мезенхімного походження та фібробласти, що також розвиваються з мезенхіми, близькі між собою, а в деяких пухлинах можуть зустрічатися перехідні форми між ними.

Наявність спільних властивостей у тканин, які розвиваються з одного ембріонального зачатка, дозволяє об'єднати їх в окремі *гістогенетичні* тканинні типи: *епідермальний, ентероцелодермальний, ангіодермальний, нейтральний, ентомезенхімний, міотомний, хордоїдний*.

Морфофункціональна й генетична класифікація доповнює одна одну. Після того як у результаті гастрюляції виникають три зародкові листки, кожний із них містить різні ембріональні зачатки. Тканини, які розвиваються з будь-якого зачатка, відповідно до морфофункціональних ознак можуть належати до різних груп.

Оскільки сукупність клітин, які входять в один ембріональний зачаток, слугує джерелом розвитку декількох тканин, у ході гістогенезу здійснюється подальша детермінація. Вона охоплює менші ділянки геному, ніж це було в ході утворення зачатків, тому відмінності між тканинами, які належать до одного типу, менш різкі, порівняно з тканинами, що належать до різних типів. Це виявляється, зокрема, у тому, що в межах одного типу можливі випадки перетворення однієї тканини в іншу (метаплазія), скажімо, багаторядного епітелію в багатoshаровий у ході репаративної регенерації.

Розділ 17

ЕПІТЕЛІАЛЬНА ТКАНИНА

Епітеліальні тканини (*textus epithelialis*) найдавніші гістологічні структури, які у філо- та онтогенезі виникають першими. Існують дві класифікації епітеліальних тканин: за походженням – гістогенетична класифікація М.Г. Хлопіна та за морфологічними ознаками – морфофункціональна класифікація фон Лейдіга.

Гістогенетична класифікація М.Г. Хлопіна ґрунтується на походженні різних видів епітелію з різних зародкових листків. Установлено, що в процесі гістогенезу епітелії розвиваються з різних джерел (табл. 17.1). Як правило, епітелій, що розвивається з ектодерми, покриваючи організм із зовнішнього боку, є багатошаровим, тоді як "внутрішні" епітелії за будовою є переважно одношаровими.

Найуживанішою в гістології є морфофункціональна класифікація, в основі якої лежать особливості будови, функції та місцезнаходження різних видів епітелію. Згідно з цією класифікацією розрізняють **покривний** і **залозистий** епітелії.

Епітеліальні тканини, що покривають організм ззовні та вистеляють його різні порожнини, органи та судини, відносять до покривних епітеліальних тканин. Характерною особливістю епітеліїв цієї групи є їхнє місцезнаходження в організмі – на межі, що відокремлює організм від зовнішнього чи внутрішнього середовища і здійснює з ними зв'язок.

Залозистий епітелій містить особливі залозисті клітини **гландулоцити** або **ендокриноцити**), які утворюють в організмі **екзокринні, ендокринні** та **змішані** залози.

МОРФОЛОГІЧНІ ОЗНАКИ ЕПІТЕЛІЇВ ТА ЇХНІ ФУНКЦІЇ

Хоча епітеліальні тканини є різномірною як за походженням, так і за функціональним призначенням групою тканин багатоклітинних організмів, однак для них характерні певні загальні принципи організації (підкреслимо, що деякі з наведених нижче ознак є не характерними для ендокринних залоз).

Таблиця 17.1. Класифікація епітеліїв за походженням

Джерело	Тип епітелію	Приклади	Будова епітелію
Ектодерма	Епідермальний	Епітелій шкіри, ротової порожнини, стравоходу, рогівки ока, піхви, респіраторного відділу легень. Сальні, слинні, потові, молочні залози, аденогіпофіз, щитоподібна й парашитоподібна залози	Багатошаровий зроговілий, незроговілий
Ентодерма	Ентеро-дермальний (енто-дермальний)	Епітелій шлунка, тонкої та майже всієї товстої кишки, паренхіма печінки й підшлункової залози	Одношаровий призматичний
Мезодерма	Целонефро-дермальний	Епітелій серозних оболонок, каналців нирок, сім'явиносних проток, матки	Одношаровий плоский; кубічний, призматичний
Нервова трубка	Епендимогліальний	Епітелій порожнин мозку – епендима шлуночків мозку та спинномозкового каналу	Одношаровий
Мезенхіма	Ангіо-дермальний	Ендотелій судин	Одношаровий плоский

1. Епітелії утворюються з усіх трьох зародкових листків (табл. 17.1). Так, багатошаровий епітелій шкіри (епідерміс), що покриває тіло з зовнішнього боку, розвивається з ектодерми; порожнини органів травної (шлунк, кишечник) і дихальної (трахея, бронхи, альвеоли) систем вистелені відповідними видами одношарового епітелію, які розвиваються з ентодерми; серозні оболонки (перикардіальна, плевральна, черевна) і епітелій сечовидільної та статеві систем мають мезодермальне походження. Слід зауважити, що деякі гістологи відносять ендотелій судин (ангіодермальний тип епітелію) до сполучної тканини.

2. У складі епітеліальної тканини *практично відсутня міжклітинна речовина*. Основну масу епітелію становлять спеціалізовані клітини – *епітеліоцити*, які, щільно з'єднуючись між собою міцними *адгезійними* (проміжні контакти, десмосоми й напівдесмосоми) і *замикальними* (щільними) контактами, забезпечують захисну та бар'єрну функції епітелію.

За формою епітеліоцити можуть бути плоскими (висота клітин менша за їхню ширину), кубічними (висота й ширина клітин однакова)

і призматичними (висота клітин значно більша, ніж їхня ширина). На апікальній поверхні епітеліоцити можуть мати війки чи мікроворсинки. Назви епітеліоцитів відповідають їхнім формам – *плоскі, кубічні, циліндричні, війчасті, келихоподібні епітеліоцити* тощо.

3. Епітеліальні тканини утворюють *суцільний(і) шар(и)* клітин. Товщина шарів може бути різною. Залозистий епітелій може утворювати тяжі (трабекули), островці, фолікули, трубочки та поодинокі скупчення клітин у різних органах.

4. Епітеліоцити й епітеліальні шари є *полярними*, особливо характерна ця ознака для покривного епітелію. Полярність епітеліоцитів і окремих шарів пояснюється тим, що в них на підставі структурно-функціональних ознак можна розрізнити дві частини (полюси): *апикальну* (поверхневу; від гр. *арех* – верхівка) і *базальну* (звернену до базальної мембрани).

Важливою рисою виявленої асиметрії, спільної як для одно-, так і для багатошарових епітеліїв, є відмінність у локалізації різних ліпідів у плазмолемі апікального та базального полюсів епітеліоцитів. Така хімічна відмінність різних частин клітини, зрозуміло, пов'язана з їхніми функціональними відмінностями.

Полярність одношарового епітелію полягає в наступному. Епітеліоцити цього різновиду епітелію на апікальному полюсі, зверненому до просвіту органа, містять мікроворсинки або війки, а в цитоплазмі – секреторні пухирці чи гетерофагосоми. При цьому плазмолемі бічних поверхонь апікального полюса утворюють міцні міжклітинні контакти, забезпечуючи бар'єр непроникності (поглинання речовин стає можливим лише через плазмолему апікальної поверхні). Базальна ж частина епітеліоцитів містить ядро та більшість органел. Так, мітохондрії локалізовані переважно в базальній частині, де існує підвищений попит на АТФ, необхідну для роботи іонних насосів плазмолемі клітини (саме тут відбувається активний транспорт у клітину певних іонів і локалізовані транспортні системи різних амінокислот).

Полярність багатошарових епітеліїв виявляється в різній будові, властивостях і функціях клітин шарів, з яких вони складені. Це явище отримало назву *вертикальної анізоморфії*. Шари, котрі лежать на базальній мембрані та ближче до неї (базальний і проміжний) складені з призматичних і полігональних клітин, здатних до поділу. При цьому поверхневі шари містять більш сплюснені клітини або навіть складаються з мертвих клітин (як в епідермісі шкіри – багатошаровий зроговілий епітелій), утворюючих роговий шар.

Слід зауважити, що для залозистого епітелію більшості ендокринних залоз полярність не характерна.

5. Епітелій завжди лежить на *базальній мембрані*, яка відділяє його від пухкої сполучної тканини. Виняток становлять гепатоцити печінки, епендимоцити, деякі ендокриноцити.

Базальна мембрана – це особлива структура, що у світловому мікроскопі має вигляд гомогенної пластинки, до якої прикріплюються епітеліоцити за допомогою особливих міжклітинних контактів – *напівдесмосом*. Товщина базальної мембрани не перевищує 1 мкм, вона завжди повторює контури базальної поверхні епітеліоцитів і розташована на відстані 40 нм від неї (що відповідає товщині глікокаліксу епітеліальних клітин).

Базальна мембрана інтенсивно забарвлюється солями хрому й реактивом Шиффа, що свідчить про високий вміст вуглеводних компонентів. В її складі виявляються як фібрилярні структури, так і аморфна речовина, представлена протеогліканами та глікопротеїнами. Компоненти базальної мембрани синтезуються епітеліоцитами та клітинами сполучної тканини.

За даними ультрамікроскопічних досліджень у складі базальної мембрани, як правило, розрізняють три шари (пластинки): **світла**, **темна** та **ретикулярна**.

Безпосередньо під плазмолемою епітеліоцитів розташований електропрозорий дрібнозернистий шар (*світла пластинка*) завтовшки 30–50 нм, до якої від напівдесмосом епітеліоцитів направляються якірні філаменти. У складі світлої пластинки виявлено глікопротеїни, зокрема ламінін (зв'язує епітеліоцити з колагеном IV типу), та протеоглікани (гепарансульфат). Далі розташована *темна щільна пластинка* товщиною 50–60 нм, яка утворюється з дрібнозернистої речовини та фібрил. За складом вона має якірні фібрили (колаген VII типу), колагени IV та іноді V типів, ентактин (глікопротеїн, що зв'язує ламінін з колагеном IV типу), гепарансульфат і адгезійний глікопротеїн фібронектин. Останнім компонентом у базальній мембрані є *ретикулярна пластинка* (як компонент базальної мембрани вона визнається не всіма авторами). Ця пластинка має вигляд переплетених колагенових фібрил сполучної тканини, що пов'язані з якірними фібрилами. За товщиною вона значно більша, ніж попередні пластинки. Серед її фібрил є колагенові (колаген I) і ретикулярні (колаген III) фібрили. До ретикулярного шару базальної мембрани прилягають, як правило, упорядковані шари колагенових волокон, розташовані паралельно поверхні епітелію.

Базальна мембрана бере участь у забезпеченні епітеліально-сполучнотканинних взаємовідносин, виконуючи трофічну й бар'єрну функції та слугує для прикріплення епітеліоцитів.

Базальну мембрану розглядають як перешкоду для росту епітелію вглиб. При пухлинних розростаннях епітелію вона руйнується під дією речовин, котрі виділяються трансформованими клітинами – це дозволяє раковим клітинам проростати в сусідню сполучну тканину.

6. Маркерами епітеліїв є *цитокератини* – білки проміжних філаментів епітеліоцитів. Відомо понад 30 різних форм цитокератинів, які відповідають різним типам епітелію. Це має важливе діагностичне значення в медицині для визначення належності досліджуваного матеріалу до певного виду епітелію (особливого значення набуває таке визначення при ідентифікації пухлини, оскільки білки проміжних філаментів не змінюються навіть у разі глибокої онкотрансформації, і призначенні відповідного лікування).

7. Кровоносні й лімфатичні судини в епітелії відсутні, вони містяться у сполучній тканині, яка підстеляє епітелій.

8. Живлення епітеліоцитів здійснюється за допомогою дифузії (так званий *дифузний тип живлення*). Оскільки в епітеліальних тканинах відсутні кровоносні судини, то обмін речовинами (у тому числі поживними речовинами та газами) між епітелієм і кровоносними судинами відбувається шляхом дифузії (транспорту молекул і атомів за градієнтом концентрації) через базальну мембрану.

9. Епітелій іннервований: серед епітеліоцитів виявлено багато нервових закінчень, що є рецепторами (аферентні нервові закінчення чутливих нейронів) різної модальності (механо-, термо-, тактильні рецептори тощо).

10. Однією з характерних ознак покривного епітелію є *висока регенераційна здатність*. *Фізіологічна регенерація*, яка відбувається протягом усього життя організму, пов'язана з оновленням епітеліальних клітин внутрішніх органів, слизових і серозних оболонок за рахунок поділу стовбурових клітин (камбіальні малодиференційовані клітини, що зберігають здатність до поділу). Подібна регенерація постійно відбувається в епідермісі шкіри, де періодично спостерігається *десквамація* (злушення) зроговілих клітин із заміною їх новими клітинами, які утворюються шляхом мітотичного поділу стовбурових клітин росткового шару.

У занурених у внутрішнє середовище епітеліальних клітинах регенераторні можливості знижені (у деяких випадках аж до повного їхнього зникнення), що, наприклад, доведено для β -клітин острівців Лангерганса підшлункової залози.

У деяких видів епітеліїв (канальці нирок, аденогіпофіз) здатність до регенерації хоча й доведена, однак механізми її залишаються незрозумілими. Показано лише, що регенерація цих паренхіматозних клітин

(високоспеціалізованих клітин, які забезпечують функції певного органа (наприклад, для нирок – нефроцити)) вимагає цілісності сполучнотканинної основи цього органа. Так, при некрозі клітин каналців нирки, при гострій нирковій недостатності зі збереженням сполучнотканинної основи ниркових каналців регенерація відбувається швидко, втрачені клітини замінюються шляхом поділу клітин каналців, які залишилися живими. У випадку одночасного некрозу паренхіми та сполучної основи тканини при інфаркті нирки регенерація відсутня, а загоєння відбувається шляхом формування сполучнотканинного рубця.

ФУНКЦІЇ ЕПІТЕЛІАЛЬНОЇ ТКАНИНИ В ОРГАНІЗМІ

Функції епітеліальної тканини в організмі:

захисна – захищає організм від пошкоджувальної дії фізичних і хімічних факторів зовнішнього середовища;

бар'єрна – розмежування середовищ шляхом утворення надійних бар'єрів з епітеліальних клітин, з'єднаних міцними контактами;

секреторна (видільна) – екзоцитоз слизу, який виробляється спеціальними слизовими клітинами епітелію шлунка та статевих шляхів, келихоподібними клітинами в епітелії кишечника, трахеї й бронхів; секреція ферментів, гормонів, факторів росту, що синтезують екзотата ендокринні залози;

транспортна – транспорт газів (O_2 і CO_2) через епітелій альвеол легень, амінокислот і глюкози за допомогою спеціальних транспортних білків в епітелії кишки, IgA (імуноглобулін А) та інших молекул на поверхню епітеліальних пластів;

всмоктувальна – епітеліоцити каналців нирки беруть участь у піноцитозі; епітеліоцити кишечника – в усмоктуванні продуктів травлення; більшість епітеліальних клітин – в опосередкованому рецепторами ендоцитозі.

17.1. Покривний епітелій

За кількістю клітинних шарів (один чи більше) розрізняють **одношаровий** та **багатошаровий** (табл. 17.2., рис. 17.1) типи покривних епітеліїв. До того ж епітелії розрізняють за формою клітин: **плоский, кубічний, призматичний** тощо. У свою чергу, багатошарові епітелії прийнято розрізняти за здатністю до зроговіння.

Таблиця 17.2. Класифікація покривних епітеліїв

I. Одношаровий		II. Багатошаровий		
Однорядний	Багаторядний	Зроговілий	Незроговілий	Перехідний
Плоский Кубічний Призматичний Необлямований Облямований	Призматичний війчастий (миготливий)	Плоский	Плоский Кубічний	

ОДНОШАРОВИЙ ЕПІТЕЛІЙ

Одношаровий епітелій – це один із видів покривного епітелію, утворений епітеліоцитами, які лежать в один шар на базальній мембрані. Цей епітелій вистеляє у хребетних тварин різні внутрішні органи та порожнини, тоді як у безхребетних він виявляється й на поверхні тіла.

Одношаровий епітелій може бути однорядним і багаторядним (рис. 17.1).

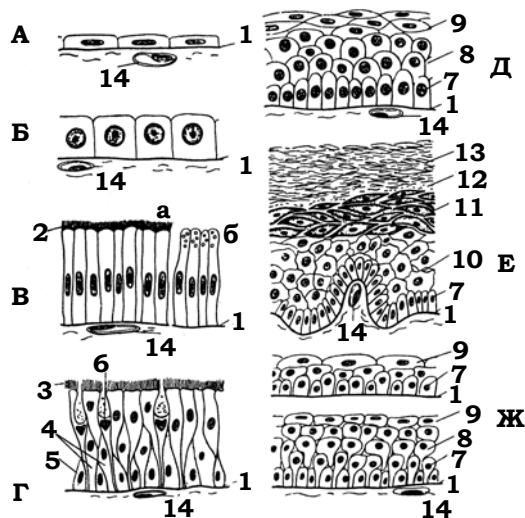


Рис. 17.1. Будова різних видів епітелію. А – одношаровий плоский;

Б – одношаровий кубічний; В – одношаровий циліндричний (а – облямований, б – без облямівок); Г – одношаровий багаторядний війчастий; Д – багатошаровий плоский незроговілий; Е – багатошаровий плоский зроговілий; Ж – багатошаровий перехідний (верхня частина рис. – у розтягнутому стані, нижня – у скороченому):
1 – базальна мембрана, 2 – облямівка з мікрроворсинок, 3 – війчасті епітеліоцити, 4 – довгі вставні клітини, 5 – короткі вставні клітини, 6 – келихоподібні клітини (одноклітинна ендоепітеліальна залоза), 7 – базальний шар, 8 – проміжний шар, 9 – поверхневий шар, 10 – шипуватий шар, 11 – зернистий шар, 12 – блискучий шар, 13 – роговий шар, 14 – кровоносні капіляри (за Афанасьєвим Ю.І. та ін., 1990)

Одношаровий однорядний епітелій

Одношаровий однорядний епітелій складається з одного шару епітеліоцитів, у якому ядра розташовані на одному рівні, нібито в один ряд (наприклад, епітелій шлунка, кишечника, каналців нирки). За формою поперечного розрізу клітин одношаровий епітелій поділяють на **плоский, кубічний, призматичний**. Крім того, одношаровий епітелій, який на поверхні може мати або не мати облямівку, утворену мікроворсинками, називають відповідно **облямованим** чи **необлямованим** (рис. 17.1).

Плоский епітелій

Прикладом одношарового однорядного плоского епітелію є мезотелій і ендотелій.

Мезотелій (рис. 17.2) має мезодермальне походження. Він вистеляє поверхні серозних оболонок (плевру, епі- та перикард, очеревину). Мезотелій утворює тонкий шар, який складений полігональними мезотеліоцитами із зубчастими краями та двома чи більше ядрами. На вільній поверхні клітини є поодинокі мікроворсинки. Через мезотелій відбувається виділення та всмоктування серозної рідини завдяки здатності його клітин до піноцитозу. До того ж, мезотеліальна вистілка створює сприятливі умови для ковзання внутрішніх органів і попереджує утворення сполучнотканинних спайок.

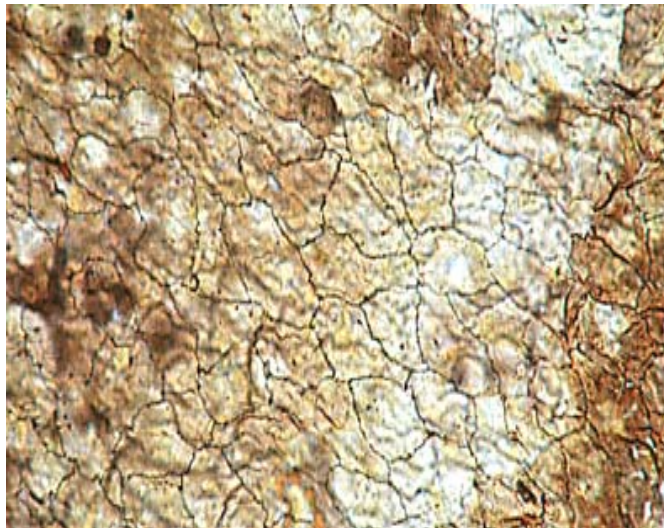


Рис. 17.2. Мезотелій. Одношаровий плоский епітелій. Мікрофотографія (імпрегнація сріблом, Об. X40, Ок. X10)

Ендотелій вистеляє із внутрішньої сторони стінки серця, кровоносні та лімфатичні судини. Він має вигляд сплющеного шару клітин, що лежать на базальній мембрані. Ендотеліоцити бідні на органели, але в цитоплазмі містять піноцитозні пухирці. Ендотелій бере участь в обміні речовин та газів між кров'ю та тканинами організму (явище *трансцитозу*). При пошкодженні цілісності ендотеліальної вистілки судин можливе утворення тромбів.

Одношаровий кубічний і циліндричний епітелій

Одношаровий кубічний і циліндричний епітелії вистеляють збіральні трубки нирок – каналці, де збирається сеча. Стінки цих каналців утворені одним шаром епітеліоцитів (нефроцитів), які можуть бути, у залежності від місцезнаходження в нирці, кубічними або призматичними (циліндричними) (рис.17.3). Нефроцити розрізняються також за своїми функціями: одні з них виконують функцію фільтрації, інші – всмоктувальну, треті – секреторну функцію. Цитоплазма цих клітин, як правило, є непрозорою. Ядра в кубічних епітеліоцитах розташовані по центру клітин, у циліндричних – ближче до її базального полюса (апикальний полюс цих клітин обернений до просвіту каналця). У деяких каналцях нирок кубічні епітеліоцити на апікальній поверхні мають мікрроворсинки, які утворюють щіткову облямівку (облямований епітелій).

Одношаровий кубічний епітелій вистеляє також дрібні вивідні протоки екзокринних залоз, бронхіоли легень.

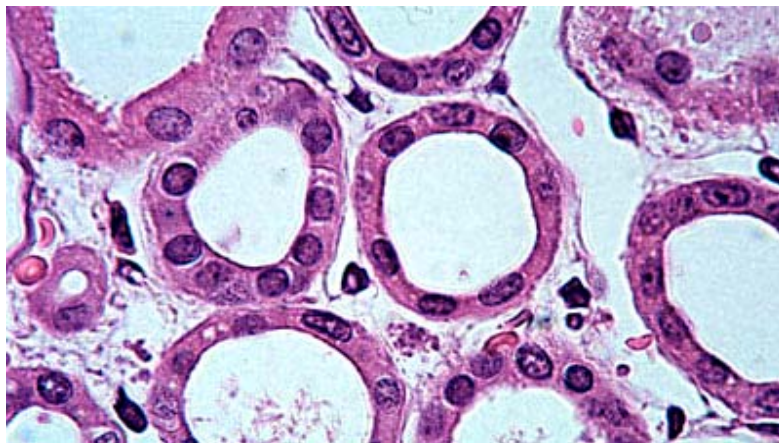


Рис. 17.3. Нефроцити каналців дистального відділу нирок. Одношаровий кубічний епітелій. Мікрофотографія (забарвлення гематоксиліном і еозином, Об. X40, Ок. X10)

Одношаровий циліндричний облямований епітелій вистеляє поверхню кишечника, яка утворює численні ворсинки й крипти (пальцеподібні вирости й заглибини), а також виявлений у жовчному міхурі (рис. 17.4).

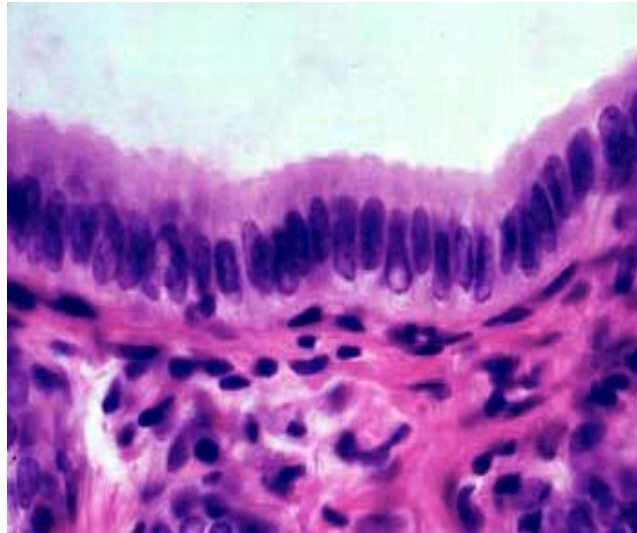


Рис. 17.4. Одношаровий циліндричний облямований епітелій жовчного міхура. Мікрофотографія (забарвлення гематоксином і еозином, Об.Х40, Ок.Х15)

Епітелій кишечника відіграє важливу роль у трофіці організму, здійснюючи транспорт поживних речовин із кишкової порожнини до крові й лімфи завдяки процесам усмоктування. Доведено, що за його участю здійснюється пристінкове травлення – процес гідролізу олігосахаридів, розщеплення тригліцеридів відбувається поза межами клітин, з наступним усмоктуванням продуктів гідролізу.

Циліндричні епітеліоцити кишечника отримали назву *ентероцити* (рис. 17.5). Термін їхнього життя – 7 діб. Клітини мають видовжені ядра. На поверхні клітин є тонка облямівка з мікроворсинок, яка на препаратах має вигляд безструктурної рожевої кутикули.

За будовою мікроворсинки відносять до похідних плазматичної мембрани. Вони мають вигляд цитоплазматичних виростів, стрижень яких утворений паралельно розташованими 30 актиновими мікрофіламентами, які знаходяться на відстані 10 нм і поєднані між собою за допомогою актинозв'язувальних білків фімбрину, фасцину та віліну. Периферійні актинові мікрофіламенти взаємодіють з міозином I та кальмодуліном, локалізованим із внутрішньої поверхні плазмолем.

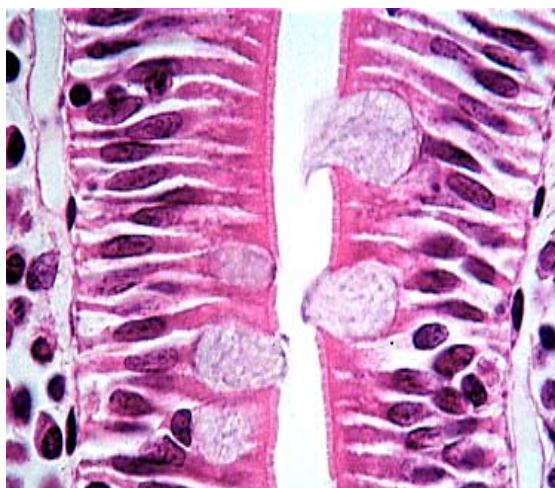


Рис. 17.5. Одношаровий циліндричний облямований епітелій тонкого кишечника.
Мікрофотографія (забарвлення гематоксиліном і еозином, Об. Х40, Ок. Х15)

Показано, що "+"-кінці двох переплетених філаментів F-актину спрямовані до верхівки мікроворсинки, де виявляється аморфна зона, яка інтенсивно забарвлюється – вона утворена білками, котрі кепують актинові філаменти, запобігаючи їхній деполімеризації. З іншого кінця актинові мікрофіламенти ворсинки взаємодіють за допомогою білка спектрину з проміжними філаментами, розташованими паралельно поверхні клітини.

Головною функцією мікроворсинок є збільшення площі контакту поверхні ентероцитів із внутрішнім середовищем, а отже, збільшення ефективності транспорту поживних речовин у кров. У разі активного всмоктування висота мікроворсинок збільшується. Між ентероцитами містяться келихоподібні клітини, що виробляють слиз, який виділяється на поверхню епітелію у просвіт кишечника (про будову цих клітин ітиметься далі) (рис. 17.5).

Регенерація ентероцитів ворсинки відбувається за рахунок розмноження клітин крипт. Гістохімічними та біохімічними методами з'ясовано, що при переході епітеліальної клітини із крипти до ворсинки змінюються її ферментативні властивості, тобто відбувається поступове дозрівання. У міру пересування молодих клітин до верхівки ворсинки завершується їхня спеціалізація й вони злущуються.

Існують різні модифікації одношарового циліндричного епітелію: **залозистий** і **миготливий**. Одношаровий циліндричний залозистий епітелій зустрічається в шлунку й каналі шийки матки. Він склада-

ється з циліндричних клітин (без мікроборсинок), які виробляють слиз аналогічно келихоподібним клітинам, тобто є секреторними (тому їх називають *гланулоцитами*). Одношаровий циліндричний миготливий епітелій локалізований у матці та яйцеводах. Циліндричні епітеліоцити цих органів мають на апікальній поверхні війки, скоординована дія яких сприяє просуванню яйцеклітини.

Наведені приклади одношарових епітеліальних тканин належать до **однорядних** епітеліїв, але поряд із ними в організмі існують одношарові **багаторядні** епітелії, в яких усі клітини лежать на базальній мембрані, але за розподілом ядер в епітеліальному шарі складається враження багат шаровості (тому їх називають *псевдобагат шаровими* епітеліями).

Одношаровий багаторядний епітелій

Одношаровий багаторядний епітелій утворюється одним шаром різних за будовою та формою епітеліоцитів. Ядра цих клітин розташовані на різних рівнях (рядах) і тому їх відносять до багаторядних епітеліїв. Такий епітелій вистеляє верхні дихальні шляхи, наприклад трахею, у хребетних тварин (рис. 17.6), тоді як у безхребетних – поверхню тіла чи кишечник. Називається він **війчастим (миготливим)** епітелієм. До його складу входять чотири типи клітин: *війчасті, келихоподібні, низькі та високі вставні епітеліоцити*.

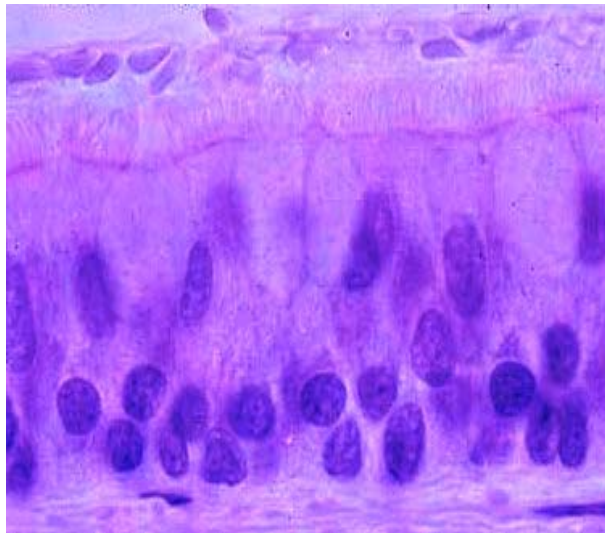


Рис. 17.6. Одношаровий багаторядний війчастий епітелій трахеї.
Мікрофотографія (зabarвлення гематоксиліном і еозином, Об. X40, Ок. X15)

Війчасті (миготливі) епітеліоцити

Війчасті (миготливі) епітеліоцити мають клиноподібну форму (апикальна частина розширена, базальна – звужена). На своїй апікальній поверхні вони мають від 250 до 300 війок, а їхній базальний кінець розміщений на базальній мембрані.

Війки апікальної поверхні цього епітелію формують посмутовану суцільну смужку – *цїткову облямівку* (не плутати з облямівкою, утвореною з мікроворсинок). Власне війки за будовою є виростами клітини довжиною 5–10 мкм і шириною 0,2 мкм, у складі яких розрізняють аксонему та базальне тільце. Аксонема – головний структурний елемент війки, він складається з 9 периферійних пар мікротрубочок і 2 поодиноких центральних мікротрубочок ($9 \times 2 + 2$). Кожна периферійна пара утворена повною мікротрубочкою А (13 тубулінових протофібрил) і неповною мікротрубочкою В (11 тубулінових протофібрил і 2 протофібрили, спільні з А-мікротрубочкою). Центральні мікротрубочки побудовані з 13 протофібрил. З мікротрубочкою А зв'язані зовнішні та внутрішні вирости – динеїнові ручки, які мають АТФазну активність. Окрім того, периферійні пари поєднані між собою перетинками з білка нексину. Аксонема утворюється шляхом самозбирання з білкових субодиниць за участю базального тільця, яке є матрицею при її організації. Базальне тільце міститься в основі війок; воно утворене 9 триплетами мікротрубочок (9×3) і є подібним до будови центріолі. Для війок характерний циклічний хвилеподібний рух, який забезпечує рух слизу (а разом із ним – сторонніх часток і відмерлих клітин).

Вставні (проміжні) клітини своєю

Вставні (проміжні) клітини своєю широкою основою лежать на базальній мембрані. Поступово звужуючись, вони розміщуються між війчастими клітинами, але не доходять до просвіту. Ядра вставних клітин лежать нижче рівня ядер війчастих епітеліоцитів. Розрізняють два види вставних клітин: **низькі** та **високі**.

Келихоподібні клітини

Серед клітин війчастого епітелію зустрічаються **келихоподібні клітини** (рис. 17.5). Таку назву вони отримали за свою келихоподібну форму. Це високі клітини, які звуженим кінцем прикріплені до базальної мембрани, а їхні розширені дистальні кінці доходять до вільної поверхні, ніби розсуваючи миготливі клітини. Келихоподібні клітини практично не мають війок і виробляють слиз, який виділяється на поверхню епітелію. Вони мають ядра, відтіснені накопичуваним секретом до їхньої основи, добре розвинену гранулярну ендоплазма-

тичну сітку, з якою пов'язаний синтез вуглеводів (компонентів секреторного слизу), комплекс Гольджі та численні секреторні пухирці. Келихоподібні клітини є прикладом одноклітинної екзокринної залози у складі одношарового багаторядного миготливого епітелію.

БАГАТОШАРОВИЙ ЕПІТЕЛІЙ

Багатошаровий епітелій – це один із видів *покривного* епітелію хребетних тварин, що має декілька шарів клітин, кожний з яких також може складатися з декількох рядів клітин.

Розрізняють багатошарові епітелії за формою клітин поверхневого шару й наявністю рогового шару (здатністю до зроговіння): плоский зроговілий, плоский і кубічний незроговілий і перехідний.

Багатошаровий плоский зроговілий епітелій

Багатошаровий плоский зроговілий епітелій – це один із видів покривного епітелію, що утворений шарами епітеліоцитів, при цьому тільки нижній шар клітин лежить на базальній мембрані, тоді як клітини верхніх шарів набувають сплющеної форми й не мають зв'язку з базальною мембраною; вони поступово гинуть і злушчуються. Цей процес назвали "*зроговінням* епітелію". Він полягає в тому, що живі *кератиноцити* перетворюються на мертві рогові *лусочки* (постклітинні структури), що утворюють роговий шар епітелію, який виконує захисну функцію. Відновлення структури багатошарового зроговілого епітелію стає можливим завдяки поділу клітин нижніх шарів (явище *фізіологічної регенерації*). В організмі тварин і людини такий епітелій називається епідермісом.

Епідерміс (багатошаровий плоский зроговілий епітелій) покриває поверхню шкіри (рис. 17.7). Він складається з різних за своєю структурою та властивостями п'яти шарів: базального, шипуватого (остистого), зернистого, блискучого, рогового.

На базальній мембрані безпосередньо лежить один ряд циліндричних або кубічних епітеліальних клітин (кератиноцитів), які утворюють *базальний шар*. Кератиноцити цього шару є малодиференційованими стовбуровими клітинами, у цитоплазмі яких містяться кератинові філаменти. Над базальним шаром розміщується близько 4–8 рядів великих клітин. Вони мають назву *шипуваті (остисті)* і в сукупності складають *шипуватий (остистий) шар*. Часто цей шар разом із базальним об'єднують у *ростковий шар*. Клітини шипуватого шару неправильної форми, мають крилоподібні вирости, які проникають між сусідніми кліти-

нами. На поверхні клітин знаходяться структури, що забезпечують з'єднання їх між собою. Світлооптично ці структури виглядають як перетинки між клітинами, однак реального злиття клітин у зонах цих перетинок не відбувається (тут локалізовані десмосомні міжклітинні контакти).

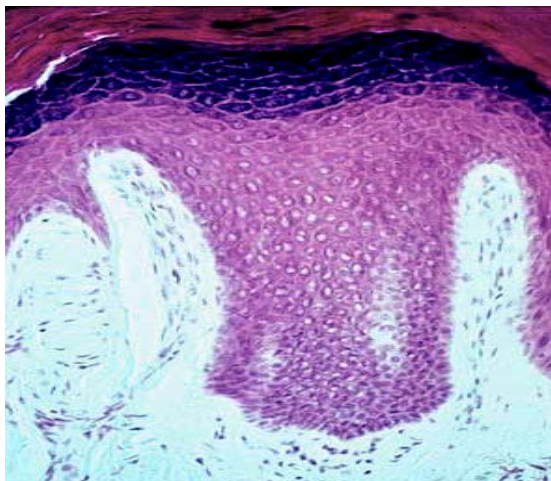


Рис. 17.7. Епідерміс шкіри. Багатошаровий зроговілий плоский епітелій. Мікрофотографія (зabarвлення гематоксиліном і еозином, Об. Х40, Ок. Х15)

Базальний і шипуватий шари є ростковим шаром, клітини якого поділяються, підтримуючи існування епідермісу як тканини, що постійно оновлюється.

Серед кератиноцитів є пігментні клітини (*меланоцити*), що містять меланін (включення брунатного кольору), клітини *Лангерганса* (дендритні макрофаги), клітини *Меркеля* (механорецептори).

У клітинах шипуватого шару починається синтез речовин, які забезпечують подальше зроговіння епітелію. А вже починаючи з наступного *зернистого* шару спостерігається поступове перетворення живих епітеліоцитів на рогові лусочки. Зернистий шар має 2–4 ряди плоских веретеноподібних клітин зі сплюсненими ядрами. Цитоплазма цих клітин заповнена гранулами двох типів: великі *кератогіалінові* гранули (розміром 0,5–1 мкм), до їхнього складу входить профілагрин (попередник білка філагрина, який є своєрідним матриксом для занурення кератинових філаментів та їхньої організації в великі пучки); дрібні *пластинчасті* гранули (розміром 250 нм), що містять ферменти, ліпіди.

Над зернистим шаром видно яскраво-червону смужку (рис. 17.7). Це *блискучий* шар – перехідний шар від живих клітин до рогових лу-

сочок. Тут межі клітин майже не помітні, ядра піддаються *каріорексису* (розпад ядра на фрагменти), органели на стадії деградації, цитоплазма заповнена попередником кератину *елеїдином*.

Над блискучим шаром розташований *роговий шар*, який найкраще виражений у тих ділянках тіла, що піддаються тертю (долоні рук, піддошви ніг). Роговий шар складається з великої кількості рядів плоских мертвих рогових лусочок, які мають вигляд 14-гранника. У них потовщена щільна оболонка (15 нм) за рахунок відкладання із внутрішнього боку плазмолемі різних білків: інволюкрина, цистатина-α, лорикрина тощо. Вміст лусочки складається з численних пучків дозрілого кератину, який характеризується нерозчинністю у воді й високою стійкістю до хімічних агентів. Процес дозрівання кератину полягає в агрегації та стабілізації кератинових філаментів і збагаченні їх сіркою, що досягається утворенням поперечних дисульфідних зв'язків. Цей процес ініціюється філагрином і відбувається при переході епітеліоцитів із зернистого шару в блискучий і роговий.

Рогові лусочки деякий час тримаються разом у складі шарів завдяки ще збереженим десмосомам, а також за рахунок взаємопроникнення борозен та гребінців лусочок. Останні поверхневі шари лусочок втрачають зв'язки один з одним і злущуються.

Під епідермісом міститься **дерма** – сполучнотканинна частина шкіри, представлена волокнистою сполучною тканиною, в якій знаходяться кровоносні судини, нервові волокна та їхні закінчення. Вона утворена двома шарами: сосочковим і сітчастим. *Сосочковий шар дерми* випинається в ростковий шар епідермісу у вигляді пальцеподібних виступів. За будовою він належить до пухкої сполучної тканини. Нижче під ним лежить сітчастий шар, утворений щільною неоформленою сполучною тканиною. Тут пучки колагенових волокон щільно переплітаються, тому цей шар дуже міцний. Найглибше лежить підшкірна жирова клітковина.

Багатошаровий незроговілий епітелій

Багатошаровий незроговілий епітелій – другий вид багатошарового покривного епітелію. Він вистеляє слизову оболонку рота, стравохід, рогівку ока, піхву тощо. Спільною ознакою багатошарових незроговілих епітеліїв є відсутність процесів зроговіння, тобто в складі епітелію відсутній роговий (мертвий) шар.

В організмі розрізняють два види незроговілого епітелію за формою клітин поверхневого шару: **плоский** (рогівка, порожнина рота, стравохід, піхва,) і **кубічний** (вивідні протоки потових і сальних залоз).

Багатошаровий незроговілий епітелій має три шари: базальний, проміжний (шипуватий), поверхневий. Безпосередньо на базальній мембрані лежить *базальний шар* клітин циліндричної форми, в яких ядра розташовані в середній або навіть у верхній частині клітин. Над цим шаром лежить *проміжний шар*. Він складається з 3–4 рядів великих шипуватих (остистих) клітин, які заходять поміж клітинами нижнього ряду загостреними виступами, тоді як їхня апікальна частина широка й округла. Чим ближче до поверхні, тим більше клітин сплюснується та змінюється форма їхніх ядер: від вертикально-видовжених у циліндричних епітеліоцитах до округлих у епітеліоцитах проміжного шару. До того ж клітини зовнішнього відділу проміжного шару накопичують *кератогіалін* у вигляді дрібних гранул.

Поверхневий шар представлений клітинами, які набувають або плоскої, або кубічної форми, що відповідає плоскому та кубічному незроговілому епітелію відповідно. Слід зауважити, що поверхневі епітеліоцити відрізняються потовщеною плазмолемою, бідністю органел та зменшеними за розміром ядрами з ознаками їхньої деградації, у цитоплазмі пухко розташовані кератинові філаменти, які за своїм складом відрізняються від аналогічних у рогових лусочках. Тут періодично відбувається десквамація (злущення) поверхневих епітеліоцитів, які замінюються іншими за рахунок поділу стовбурових клітин базального шару.

Перехідний епітелій

Перехідний епітелій належить до багатошарових епітеліїв. Він зустрічається у вистілці органів сечовидільної системи (сечоводи, сечовий міхур, ниркові миски, чашечки), тобто там, де відбувається значне розтягнення при заповненні їх сечею (рис. 17.8). Назва "перехідний епітелій" пояснюється зміною його будови відповідно до двох фізіологічних станів: розтягненню та скороченню. У перехідному епітелії розрізняють три шари: базальний, проміжний, покривний. *Базальний шар* утворений дрібними клітинами, що мають на зрізах трикутну форму й своєю основою лежать на базальній мембрані. Над базальним шаром розташований *проміжний шар*. У його складі є *грушоподібні* клітини, які в стані скорочення утворюють більш виражений (у декілька рядів) проміжний шар. Своєю вузькою частиною ці клітини з'єднані з базальною мембраною. Уважають, що при розтягненні ці клітини займають місце серед базальних епітеліоцитів і, таким чином, площа поверхні структури збільшується, тоді як при розслабленні утворюються додаткові ряди клітин проміжного шару. *Покривний шар* утворений великими, поліморфними клітинами з декількома ядрами, що виступають

у порожнину органа закругленими апікальними верхівками у звичайному (скороченому) стані, тоді як при розтягненні органа апікальні поверхні витягуються й клітини набувають сплющеної форми.

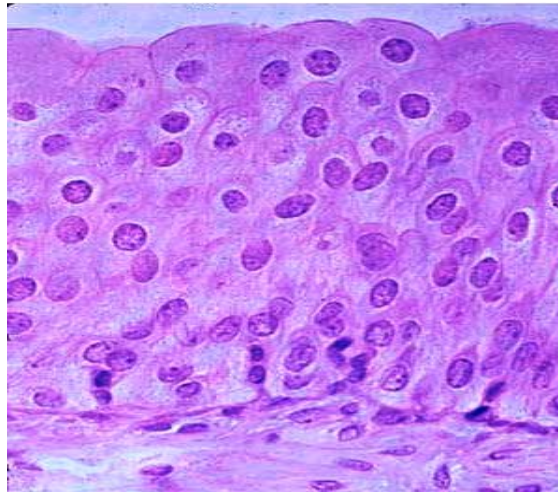


Рис. 17.8. Багат шаровий перехідний епітелій сечового міхура. Мікрофотографія (забарвлення гематоксином та еозином, Об. X40, Ок. X15)

До складу плазмолемі поверхневих клітин входять спеціальні пластинки гексагональної форми. *Пластинки* – це ділянки плазмолемі площею 0,05–0,25 мкм², на частку яких припадає 75 % поверхні клітини. Пластинки вміщують внутрішньомембранні білкові частинки розміром близько 12 нм, кожна з яких утворена шістьма субодинацями діаметром 5 нм. Розташування спеціальних пластинок між гнучкими ділянками надає поверхні клітин мозаїчного вигляду. При розслабленні плазмолема поверхневих клітин може складатися в гнучких ділянках між пластинками. І навпаки, при сильному розтягненні органів епітеліальний шар значно потоншується, кількість рядів клітин у проміжному шарі зменшується, а клітини всіх шарів стають більш сплюсненими. При цьому плазмолема поверхневих клітин згладжується, сильно розтягуючись за рахунок включення до свого складу дископодібних пухирців цитоплазми, що є резервом плазмолемі. Вважають, що наявність пластинок в апікальній плазмолемі поверхневих клітин і щільних контактів на латеральних поверхнях цих клітин забезпечують непроникність перехідного епітелію до води. Завдяки такій властивості гіпертонічна сеча, що збирається в сечовому міхурі, не розводиться ізотонічною рідиною з кровоносних судин, які містяться в сполучній тканині під цим епітелієм.

17.2. Залозистий епітелій

Залозистий епітелій (*epithelium glandulare*) – це один із видів епітеліальних тканин, які утворюють в організмі людини та тварин залози, що виробляють біологічно активні сполуки: секрети чи гормони. Клітини залозистого епітелію називають *секреторними, залозистими клітинами, або гландулоцитами*.

КЛАСИФІКАЦІЯ ЗАЛОЗ

В організмі залозистий епітелій утворює екзокринні та ендокринні залози (рис. 17.9).

Екзокринні залози – це залози зовнішньої секреції, тому що синтезовані ними секрети надходять у протоки, які відкриваються назовні : у порожнину організму або на його поверхню.

Ендокринні залози – це залози внутрішньої секреції, тому що виділяють синтезовані ними гормони в кров та лімфу.

Для позначення клітин ендокринних залоз використовують переважно термін **ендокриноцити**, тоді як клітини екзокринних залоз називають **гландулоцитами** або **екзокриноцитами**.

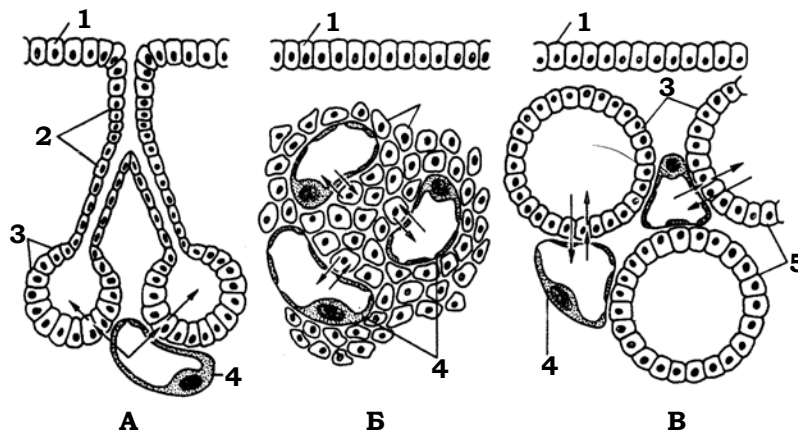


Рис. 17.9. Будова екзокринних та ендокринних залоз:

А – екзокринна залоза; Б – ендокринна залоза з компактним розташуванням ендокриноцитів; Б' – ендокринна залоза, що складається з фолікулів:
 1 – покривний епітелій; 2 – вивідні протоки; 3 – секреторні клітини;
 4 – кровоносні капіляри; 5 – фолікули; стрілками показано напрямок транспорту вихідних продуктів для синтезу та готового секрету
 (за Афанасьєвим Ю.І. та ін., 1990)

ЕКЗОКРИННІ ЗАЛОЗИ

Серед екзокринних залоз є одно- та багатоклітинні (табл. 17.3). Одноклітинні залози, як правило, **ендоепітеліальні** (містяться у складі епітелію, це, наприклад, келихоподібна клітина, яка виробляє слиз). Залози **екзоепітеліальні** – ті, що розташовані під епітелієм у дермі, зазвичай вони багатоклітинні (потова, сальна та інші залози).

За хімічною природою секрету залози поділяють на **білкові** – виділяють ферменти; **слизисті** – глікопротеїни; **сальні** – жири; **білково-слизисті**. Так, секрет молочної залози є досить складною водною емульсією, до якої входять ліпіди (тригліцериди, жирні кислоти), різні білки, вуглеводи, солі й вода, тобто залоза виробляє змішаний секрет. Потові ж залози виділяють піт, у якому 98 % – це вода, а 2 % – органічні (продукти білкового обміну) і неорганічні сполуки (скажімо, хлорид натрію). Фізіологічне значення секретів різне: вони забезпечують захист від шкідливого впливу зовнішнього середовища (слиз, сальний жир), процеси травлення (ферменти шлунково-кишкового тракту), є власне харчовими продуктами (молоко).

Таблиця 17.3. Класифікація екзокринних залоз

За кількістю клітин	Одноклітинні	Функціонують як самостійні утворення (келихоподібні клітини кишечнику)
	Багатоклітинні	Залозу утворюють багато клітин (більшість залоз)
За розміщенням щодо епітеліального шару	Ендоепітеліальні	Знаходяться у складі епітелію
	Екзоепітеліальні	Розташовані під епітелієм
За хімічною природою секрету	Білкові	Виділяють, наприклад, ферменти
	Слизові	Виділяють глікопротеїни
	Сальні	Виділяють жири
	Змішані	Білково-слизовий секрет
За типом секреції	Апокриновий	Виділення секрету відбувається з частковим руйнуванням апікальної поверхні гландулоцитів (зелена залоза рака, деякі потові залози людини, молочна залоза)
	Мерокриновий	Виділення секрету без руйнування плазмолем та цитоплазми гландулоцитів (залози шлунка, кишечнику)
	Голокриновий	Тотальне руйнування гландулоцитів при виділенні секрету (сальна залоза)

Будова екзокринних залоз

Екзокринні залози складаються із **секреторного відділу** та **вивідної протоки**. Продукти секреції виділяються спочатку в просвіт секреторного відділу, а потім у вивідну протоку, яка відкривається на поверхню шкіри або в порожнину органів, вистелених епітелієм.

Секреторний (кінцевий) відділ утворений гландулоцитами, тобто залозистими клітинами, які синтезують, накопичують, зберігають і виділяють секрети в просвіт секреторного відділу.

Гландулоцити, досить різноманітні за формою та ультраструктурою, лежать на базальній мембрані. На їхніх бічних поверхнях, на відміну від базальної поверхні, утворюються десмосоми та щільні контакти. Гландулоцити відрізняються від інших клітин полярним розташуванням органел, наявністю секреторних гранул, крім того, на апікальній поверхні вони можуть утворювати мікроворсинки. Ядра гландулоцитів здебільшого великі, з декількома ядерцями, поверхня ядра нерівна. У цитоплазмі гландулоцитів, котрі синтезують білковий секрет, добре розвинений гранулярний ендоплазматичний ретикулум, а там, де синтезуються небілкові секрети (ліпіди, вуглеводи), краще розвинений агранулярний ендоплазматичний ретикулум. Комплекс Гольджі, який відповідає за виведення секреторних пухирців із клітини, завжди добре розвинений. Процеси секреції (синтез і виведення секретів) потребують значної кількості енергії, тому гландулоцити містять численні мітохондрії.

У складі секреторного відділу залоз епідермального типу (потові, молочні, слинні залози) є особливі клітини – *міоепітеліальні*, розташовані між залозистими клітинами та базальною мембраною. Вони мають форму відростка й утворюють сітку на поверхні кінцевого відділу, з'єднуючись своїми кінцями. При скороченні міоепітеліальних клітин секрет просувається з порожнини секреторного відділу до вивідної протоки.

Вивідна протока вистелена покривним епітелієм (найчастіше одношаровим). Вона призначена забезпечувати відтік і виділення секрету назовні. У потових та слинних залозах клітини вивідних проток змінюють склад секрету, впливаючи на вміст іонів і води в ньому. У деяких вивідних проток можуть бути міоепітеліальні клітини. Складні залози мають вивідні протоки, які галузяться, різні їхні ділянки можуть відрізнятися за будовою.

Епітелій секреторного відділу та вивідних проток утворює *паренхіму залози* (це спеціалізована частина органа, яка відповідає за виконання його функції). Строма залози представлена елементами сполучної тканини, у складі яких виявляються кровоносні, лімфатичні судини й нерви, що утворюють каркас органа й забезпечують трофіку

залози. Слід зауважити, що в деяких залозах, наприклад шлунка й матки, розрізнити на препаратах кінцеві відділи та вивідні протоки дуже важко, оскільки всі клітини є залозистими.

Головною функцією гландулоцитів є секреція (від лат. *secretion* – виділення). **Секреція** – складний процес, включає чотири фази: поглинання гландулоцитами з крові й лімфи вихідних продуктів; синтез і накопичення секрету; виділення секрету та відновлення будови гландулоцитів.

Фаза поглинання гландулоцитами з крові та лімфи вихідних продуктів відбувається через плазмолему базальної частини клітини. Цей процес триває постійно, тільки клітини деяких залоз, наприклад стероїдопродукуючих, можуть накопичувати субстрати для подальшого синтезу.

Фаза синтезу й накопичення секрету забезпечується процесами транскрипції та трансляції за участю ендоплазматичної сітки, комплексу Гольджі й мітохондрій. При накопиченні секреторних гранул відбувається їхнє злиття з утворенням великих секреторних гранул, розташованих переважно біля апікальної поверхні клітини в екзокринних залозах чи базальної поверхні – в ендокринних залозах. Гормони, як правило, не накопичуються в клітинах, а виділяються після їхнього синтезу в кров чи лімфу.

Фаза виділення секрету – екструзія. Здійснюється різними механізмами залежно від типу секреції, а саме: *мерокринової, апокринової, голокринової* (див. нижче). У більшості випадків виділення секреторних гранул з клітини відбувається шляхом екзоцитозу (у випадку, коли секрет має білкову природу). Якщо секрет має ліпідну природу (наприклад, тиреоїдні та стероїдні гормони), виведення його з клітини відбувається шляхом дифузії.

Фаза відновлення будови гландулоцитів – це стадія, коли процеси внутрішньоклітинної регенерації повертають клітини до вихідного стану.

Морфологічна класифікація екзокринних залоз

Морфологічна класифікація екзокринних залоз ґрунтується на особливостях будови вивідних протоків та секреторних відділів. Згідно з цією класифікацією всі залози можна поділити на прості та складні (рис. 17.10).

Проста залоза – має нерозгалужену вивідну протоку та секреторний відділ у вигляді трубки (трубчаста) або пухирця (альвеолярна).

Складна залоза – у неї є головна вивідна протока, розгалужена на додаткові дрібніші (наприклад, між- та внутрішньочасточкові протоки) і численні секреторні відділи (слинна, молочна, підшлункова залози тощо). Складні екзокринні залози більші за розміром, ніж прості, а їхня паренхіма (функціональна частина органа) поділена на частки й часточки.

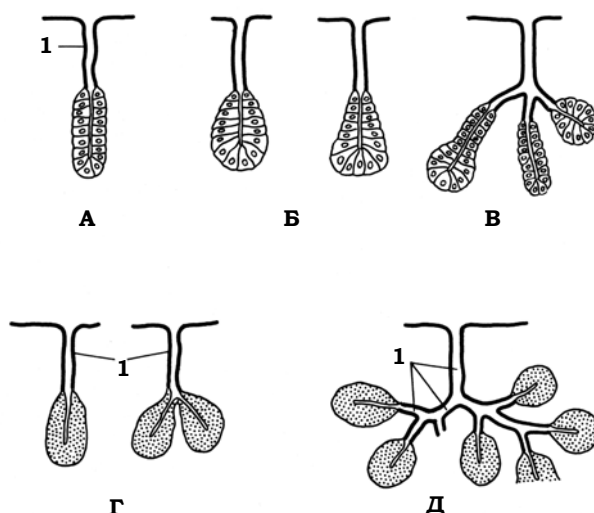


Рис. 17.10. Будова секреторних відділів різних екзокринних залоз:
 А – трубчаста залоза; Б – альвеолярна та ацинозна залози;
 В – трубчасто-альвеолярна залоза; Г – прості залози (нерозгалужена та розгалужена); Д – складна залоза: 1 – вивідна протока залози
 (за Хем А., Кормак Д., 1983)

Залози поділяють на **трубчасті**, **альвеолярні** та **альвеолярно-трубчасті** залежно від особливості будови (форми) їхніх секреторних відділів. У першому випадку секреторні одиниці залози мають трубчасту форму, у другому – альвеолярну, у третьому – екзокринна залоза складної розгалуженої будови має секреторні відділи водночас і альвеолярної, і трубчастої форми (наприклад, молочна залоза).

Таблиця 17.4. Морфологічна класифікація екзокринних залоз

За галуженням вивідних протоків	прості (протоки не галузяться)
	складні (протоки галузяться)
За формою секреторних відділів	трубчасті
	альвеолярні
	альвеолярно-трубчасті
За галуженням секреторних відділів	нерозгалужені
	розгалужені

Прикладом простих **трубчастих** залоз є фундальні залози шлунка і потові залози (деякі потові залози мають кінець у вигляді вузла) (рис. 17.11).

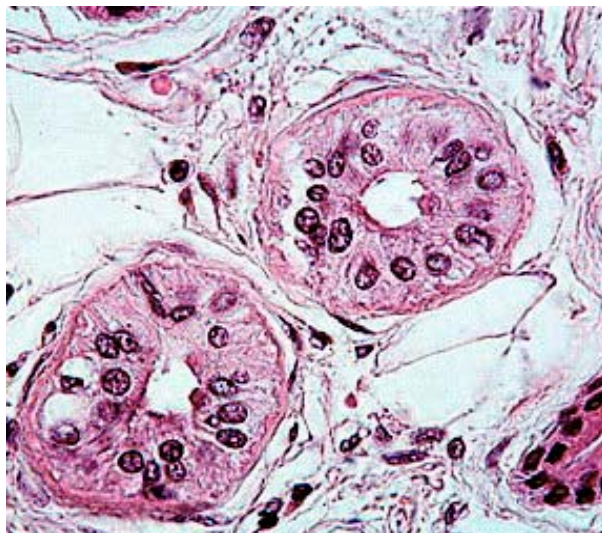


Рис. 17.11. Потова залоза. Проста трубчаста залоза. Мікрофотографія (зabarвлення гематоксиліном та еозином, Об. X90, Ок. X10)

Стінки секреторного відділу фундальної залози шлунка вистелені клітинами декількох типів, з яких утворене тіло залози та її дно. Основна маса клітин невеликі за розмірами – це *головні* клітини, які виробляють фермент *пепсин*, і *додаткові*, що виділяють *слиз*. Є ще невелика кількість великих, округлих клітин – це *обкладові* клітини, що синтезують *соляну кислоту*.

До **альвеолярних** залоз належать ацинуси підшлункової залози (складна залоза) (рис. 17.12), сальна залоза (проста залоза) (рис. 17.13) тощо.

Слід зазначити, що прості залози можуть мати одну вивідну протоку, але декілька кінцевих відділів, тобто секреторний відділ розгалужується – така залоза належить до простої розгалуженої. Так, сальна залоза є простою розгалуженою альвеолярною залозою, а фундальні залози шлунка – простою розгалуженою трубчастою залозою.

Класифікація залоз за типом секреції

Розрізняють три типи екзокринної секреції (рис. 17.14).

Апокриновий – це такий тип секреції, при якому виділення секрету відбувається з частковим руйнуванням апікальної поверхні гландулоцитів (назва терміна походить від грец. *apex* – верхівка та *krino* – виділяю). Розрізняють *мікро-* та *макроапокриновий* тип секреції залежно від ступеня руйнування клітини. До залоз із таким типом сек-

реції відносять, наприклад, зелену залозу рака, потові залози в деяких ділянках шкіри та молочну залозу (яка за апокриновим типом виділяє один із компонентів молока).

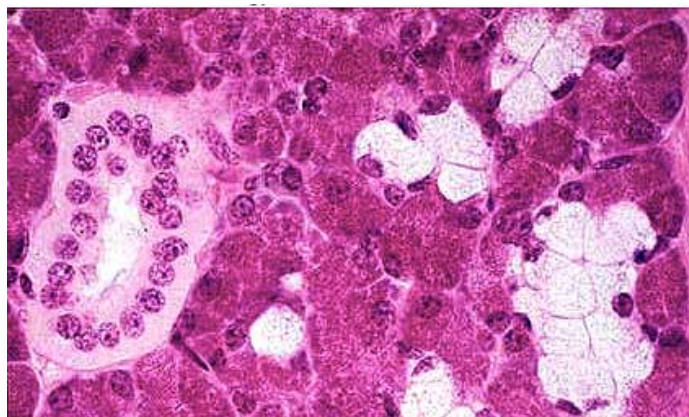


Рис. 17.12. Ацинуси підшлункової залози. Складна альвеолярна залоза: серозні клітини, які містять зимоген (сукупність ферментів) – темні; слизисті клітини – білі; вивідна протока – рожева зліва. Мікрофотографія (зabarвлення гематоксиліном та еозином, Об. X40, Ок. X15)

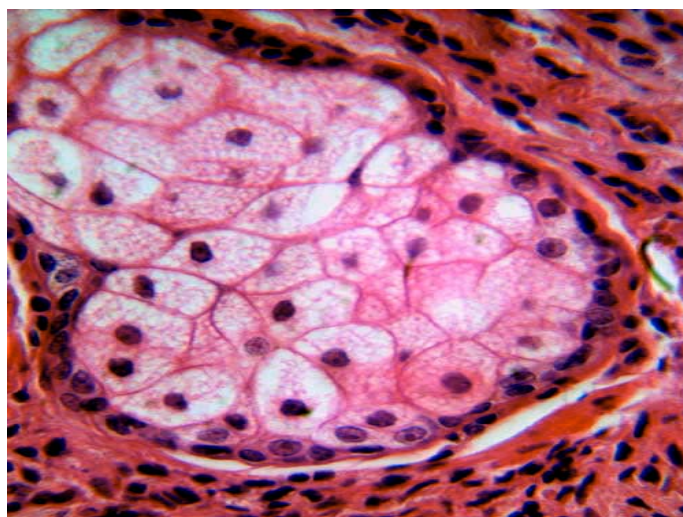


Рис. 17.13. Сальна залоза. Проста альвеолярна залоза. Голокриновий тип секреції. Мікрофотографія (зabarвлення гематоксиліном та еозином, Об. X40, Ок. X15)

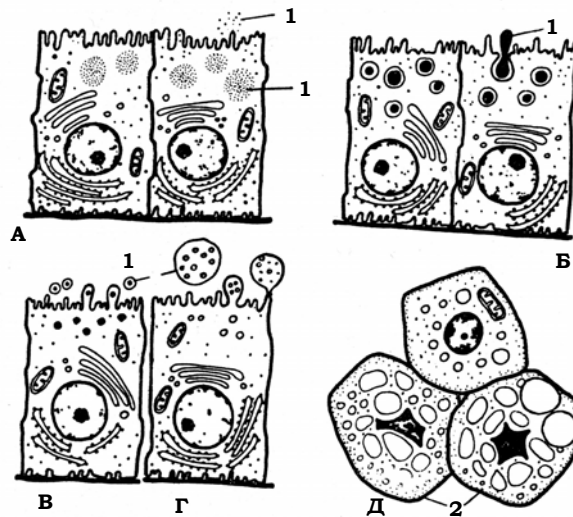


Рис. 17.14. Типи секреції: А – мерокриновий (шляхом дифузії секрету);
 Б – мерокриновий (шляхом екзоцитозу секреторних гранул);
 В – мікроапокриновий; Г – макроапокриновий; Д – голокриновий;
 1 – секреторний матеріал, 2 – секреторні клітини (гандулоцити),
 що накопичують секрет (за Афанасьєвим Ю.І. та ін., 1990)

Зелена залоза річкового рака є органом виділення. Її секреторна частина має вигляд численних камер, вистелених одношаровим залозистим епітелієм. Гандулоцити на початкових стадіях секреції мають кубічну форму. Секрет у них накопичується в апікальній частині клітини, цитоплазма при цьому розріджується й частково використовується для його утворення. Так поступово утворюються виступи і здуття, неоднакові за формою та розміром, а клітини стають вищими й набувають призматичної форми. Потім ці здуття разом з апікальною частиною клітини відриваються від неї та залишаються лежати біля клітини у вигляді краплин або пухирців, де секрет повністю дозріває. Після виділення секрету клітина стає набагато нижчою й на її вільній поверхні з'являється виїмка. З часом клітина відновлює свій нормальний розмір і в ній знову повторюється секреторний цикл.

Мерокриновий тип секреції характеризується виділенням секрету без руйнування плазмолем та цитоплазми гандулоцитів (наприклад, залози шлунково-кишкового тракту) (назва терміна походить від грец. *meros* – частина та *krino* – виділяю).

Голокриновий тип секреції пов'язаний з повним руйнуванням гандулоцитів при виділенні секрету (наприклад, сальна залоза шкіри людини), тобто їхнім тотальним перетворенням на мертвий пухирець зі

шкірним салом (жиром) і десквамацією клітин у просвіт секреторного відділу, звідки вони потрапляють до вивідних проток (рис. 17.13). Назва терміна походить від грецьких слів *holo* – весь, цілий і *krino* – виділяю.

Сальна залоза шкіри людини розташована біля коренів волосся, її протоки впадають у волоссяний мішок, який оточує корінь волоса. Кінцеві відділи залози мають характерну гроноподібну форму (рис. 17.13). Вони вистелені шаром дрібних стовбурових клітин. У результаті проліферації цих клітин у порожнину залози виштовхуються все нові й нові клітини. Водночас у їхній цитоплазмі накопичуються дрібні жирові вакуолі, утворені в результаті синтезу ліпідів. Чим ближче клітини лежать до вивідної протоки, тим більше в них накопичується жиру й відбувається їхнє переродження. Далі клітини повністю руйнуються та перетворюються на пухирці з секретом, які потім виділяються вивідною протокою на поверхню й утворюють сальну плівку волосся та епідермісу.

Регенерація екзокринних залоз можлива шляхом розмноження стовбурових клітин і внутрішньоклітинної регенерації.

Регуляція функції екзокринних залоз здійснюється переважно вегетативною нервовою системою (симпатичним і парасимпатичним відділами). Робота деяких залоз регулюється гормонами: секреція молочної залози відбувається під впливом гормону аденогіпофіза пролактину; функціонування залоз шлунково-кишкового тракту регулюється травними гормонами (гастрином, секретином тощо); секрецію сальних залоз посилює чоловічий статевий гормон (тестостерон).

ЕНДОКРИННІ ЗАЛОЗИ

Ендокринні залози (залози внутрішньої секреції) відрізняються від екзокринних тим, що не мають вивідних протоків, інтенсивно васкуляризовані (отримують інтенсивне кровопостачання) та іннервовані. Ендокриноцити синтезують гормони, які виділяються безпосередньо в кров і лімфу, а деякі – у ліквор головного мозку (наприклад, епіфіз, гіпоталамус).

Термін "гормон" (від грец. *hormaino* – спонукаю, збуджую) був запропонований англійськими фізіологами Бейліссом і Старлінгом у 1902 р. для відомого в той час секретину, котрий був виділений зі стінки дванадцятипалої кишки й посилював секрецію підшлункової залози. Зараз відомо понад 50 гормонів. Це найважливіші біологічні регулятори обміну речовин і функцій людини. Ендокринні залози в деяких випадках секретують не сам активний гормон, а його найближчий попередник (прогормон), який стає активним на периферії.

Багато гормонів синтезується хоча й обмеженим, але не одиничним типом клітинних популяцій. Так, чоловічі статеві гормони синтезуються сім'яниками, яєчниками, корою надниркових залоз; жіночі статеві гормони – яєчниками, сім'яниками, плацентою; глюкагон – підшлунковою залозою й кишечником; інсулін – підшлунковою та слинними залозами; гонадотропіни – гіпофізом і плацентою. Очевидно, що декілька місць утворення гормонів створюють додаткові компенсаторні можливості в ендокринній системі.

До ендокринної системи хребетних тварин відносять: гіпофіз, щитоподібну й паращитоподібну залози, острівці Лангерганса підшлункової залози, надниркові залози, яєчники, сім'яники, плаценту, епіфіз, тимус.

Залози внутрішньої секреції мають переважно епітеліальне походження (виняток становить мозкова речовина надниркових залоз). Епітеліальні клітини утворюють більшість ендокринних залоз. Крім того, існують спеціалізовані залозисті клітини – нейросекреторні. Вони представлені особливими нейронами гіпоталамуса, що трансформують нервові імпульси в секреторний процес.

Сукупність ендокринних залоз і окремих ендокриноцитів, що реалізують свої функції гуморальним шляхом за допомогою гормонів, утворюють в організмі ендокринну систему.

Головна роль ендокринних залоз в організмі полягає в підтримці нормального рівня гомеостазу через регуляцію всіх видів обміну речовин. Ендокринні залози забезпечують взаємодію організму з внутрішнім і зовнішнім середовищем, його адаптацію, а також інтеграцію організму в єдину систему. В онтогенезі з ними пов'язано формування організму та диференціація клітин і тканин.

За будовою ендокринні залози дуже різноманітні. Популяції ендокринних клітин можуть утворювати цілий ендокринний орган (щитоподібна залоза, гіпофіз) або є окремими осередками в ньому (острівці Лангерганса в підшлунковій залозі чи інтерстиціальні клітини Лейдіга в чоловічих гонадах). Ось чому останні називають залозами змішаної секреції. Окремі ендокриноцити є в складі органів шлунково-кишкового тракту, нирках і серці.

Однією з найцікавіших ендокринних залоз є **щитоподібна залоза**, гормони якої регулюють усі види обміну речовин, діяльність ЦНС, диференціацію клітин і тканин та їхній ріст, залучаються до терморегуляції. Ця залоза має кровообіг, який у декілька разів інтенсивніший, ніж у кінцівках. Паренхіма щитоподібної залози складена фолікулами (мають вигляд пухирців), що вистелені тиреоїдним епітелієм, клітини якого називаються тироцитами (рис. 17.15).

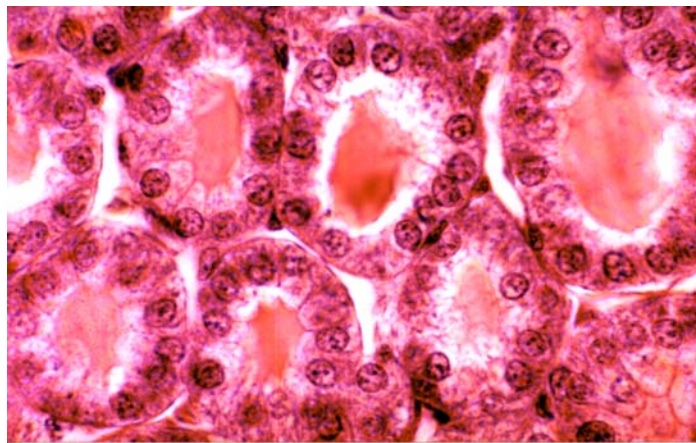


Рис. 17.15. Щитоподібна залоза. Ендокринна залоза. Мікрофотографія (зabarвлення гематоксиліном та еозином, Об. X40, Ок. X10)

У порожнині фолікула міститься колоїд, у якому в складі тиреоглобуліну депонуються тиреоїдні гормони (тироксин і трийодтиронін). Це єдина залоза, яка може зберігати свої гормони в порожнині фолікула. Усі інші ендокринні залози виділяють гормони в кров і лімфу практично не накопичуючи їх у клітинах. При помірному функціональному стані фолікули щитоподібної залози вистелені кубічним тиреоїдним епітелієм. Стан гіперфункції щитоподібної залози виявляється у збільшенні висоти тиреоїдного епітелію. Тироцити при цьому набувають призматичної форми, а колоїд піддається резорбції (стає рідким, з резорбційними вакуолями). У разі гіпофункції тиреоїдний епітелій стає плоским (що свідчить про зниження синтетичної активності тироцитів), колоїд – дуже щільним (у результаті посилення процесів депонування гормонів).

Специфічною особливістю тироцитів є здатність до активного поглинання, накопичення атомів йоду і включення їх до складу тиреоїдних гормонів (тироксин, трийодтиронін). Ось чому наявний в організмі йод завжди міститься в щитоподібній залозі. Вміст йоду в ній перевищує ці показники в інших тканинах і сироватці крові в 10–100 разів. Включення атомів йоду до складу тиреоїдних гормонів відбувається в колоїді поблизу апікальної частини тироцита.

Фаза виведення тиреоїдних гормонів починається з реабсорбції колоїду шляхом його фагоцитозу тироцитами за допомогою псевдоподій, які утворюються на апікальних поверхнях цих клітин (макроендоцитоз). Надалі процеси поглинання відбуваються без утворення псевдоподій, а шляхом піноцитозу (мікроендоцитоз). У цитоплазмі ти-

роцитів з'являються краплі колоїду, з якими зливаються лізосоми. Під дією ферментів тиреоглобулін розщеплюється з вивільненням тироксину й трийодтироніну, що накопичуються у вакуолях, які зміщуються до базальної частини тироциту. Далі тиреоїдні гормони потрапляють через базальну мембрану та перикапілярний простір у кровоносні й частково в лімфатичні капіляри.

Отже, якщо нервова система забезпечує швидкий і короткочасний спосіб регуляції шляхом іннервації органів, то ендокринна система здійснює повільний, дистантний (гормони діють на органи-мішені, котрі знаходяться на великій відстані від самих залоз), але тривалий вплив гуморальним шляхом.

Гуморальним шляхом здійснюється регуляція функцій і власне ендокринних залоз. Домінуюча роль у регуляції ендокринних функцій належить гіпоталамо-гіпофізарній нейросекреторній системі. Безпосередньо на клітини ендокринних залоз впливають відповідні гормони аденогіпофіза.

Аденогіпофіз – це ендокринна залоза, дистальна частка якої складена трабекулами з хромофобних і хромофільних клітин (ацидофіли й базофіли) (рис. 17.16). Останні синтезують специфічні аденогіпофізотропні гормони, які регулюють функції відповідних залоз (наприклад, тиреотропний гормон – щитоподібну залозу; адренокортикотропний гормон – кору надниркових залоз; лютеїнізуючий і фолікуло-стимулюючий гормони – статеві залози).

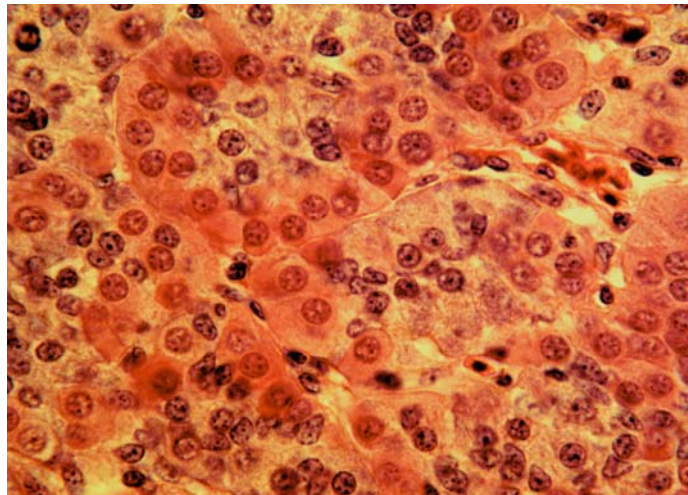


Рис. 17.16. Аденогіпофіз. Дистальна частка.
Аденотропоцити зібрані в трабекули. Мікрофотографія
(забарвлення сумішшю Маллорі за Гендейгайном, Об. X90, Ок. X10)

Функція аденогіпофіза у свою чергу регулюється гормонами гіпоталамуса, що синтезуються нейросекреторними клітинами, зібраними в ядра (див.: нервова тканина (рис. 17.17). Уперше на здатність типових нервових клітин синтезувати секрети звернув Е. Шарпер (1928), який запропонував назвати цей феномен терміном "нейросекреція". У гіпоталамусі синтезуються та вивільнюються у кров портальної системи гіпофіза такі гормони, як *ліберини* та *стати́ни* (вони можуть потрапляти також у ліквор III шлуночка мозку). Ліберини мають стимулюючий вплив на функцію клітин аденогіпофіза, а стати́ни, навпаки, – пригнічувальний.

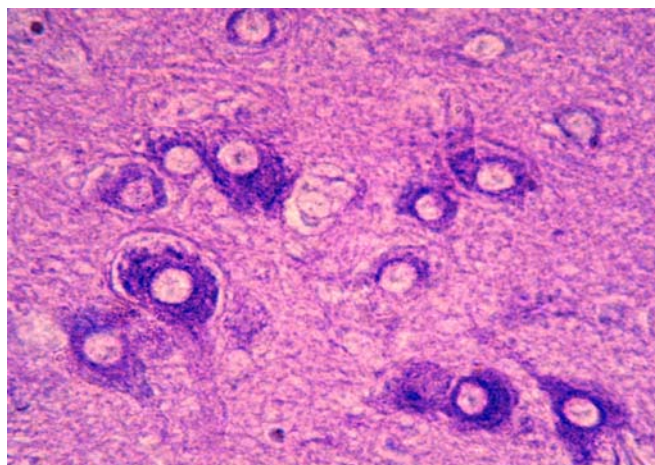


Рис. 17.17. Нейросекреторні клітини СОЯ гіпоталамуса. Мікрофотографія (забарвлення паральдегідфуксином і метиленовим синім, Об. Х40, Ок. Х15)

Між усіма ланками нейроендокринної системи існує прямий і зворотний зв'язок. Відповідно до принципу прямих зв'язків гормони гіпоталамуса посилюють синтез гормонів аденогіпофіза, останні стимулюють функцію периферійних ендокринних залоз. Якщо рівень гормону ендокринної залози перевищує нормальні значення, включається регуляція за принципом зворотних зв'язків, тобто зменшується синтез гормонів гіпоталамуса та гіпофіза. У результаті рівень гормону повертається до нормальних значень. Аналогічним чином регулюється стан гіпофункції, коли рівень гормону занадто низький.

Сьогодні показано, що й сам гіпоталамус перебуває під контролем багатьох інших нейромедіаторних систем головного мозку (холін-, дофамін-, ГАМК-, серотонінергічних тощо), які залучаються до регуляції нейроендокринної функції.

Оскільки ендокринні залози іннервовані, не можна виключати можливості певного впливу на секреторний процес і з боку нервової системи.

Запитання для самоперевірки

1. Назвіть морфологічні ознаки епітелію.
2. Охарактеризуйте регенераційну здатність і проліферацію різних епітеліїв.
3. Будова та функції базальної мембрани.
4. Що є маркерами епітеліїв?
5. Функції одношарового епітелію.
6. Іннервація одношарового епітелію.
7. Охарактеризуйте будову мезотелію та ендотелію.
8. Яким чином клітини епітеліальних шарів утримуються разом?
9. Характеристика одношарового багаторядного епітелію.
10. Порівняйте будову облямованого та миготливого епітелію.
11. Будова та функція келихоподібних клітин.
12. Особливості будови війчастих епітеліоцитів.
13. Перерахуйте відмінності в будові покривного епітелію від епітеліїв, що вистеляють організм зсередини.
14. Навіть загальні ознаки будови епітелію шкіри, рогівки ока й ротової порожнини.
15. Які існують види кератиноцитів у складі епідермісу шкіри?
16. Опишіть механізм утворення рогового шару епітелію шкіри.
17. Особливості будови рогового шару епідермісу шкіри на різних ділянках тіла (долоні, обличчя тощо).
18. Морфофункціональні особливості перехідного епітелію.
19. Класифікація екзокринних залоз.
20. Особливості будови секреторної клітини.
21. Наведіть приклад одноклітинної екзокринної залози.
22. Охарактеризуйте мерокриновий тип секреції.
23. Назвіть тип секреції з повним руйнуванням залозистих клітин.
24. Живлення залозистого епітелію.
25. Особливості іннервації залозистого епітелію.
26. Наведіть приклади залоз, для яких характерний апокриновий тип секреції.
27. Будова секреторного відділу й вивідної протоки екзокринних залоз.
28. Охарактеризуйте фази секреції, що відбуваються у glanduloцитах.
29. Поняття проста і складна екзокринна залоза. Наведіть приклади.
30. Будова та особливості регенерації сальної залози.
31. Дайте визначення альвеолярної та трубчастої залоз. Наведіть приклади.
32. Особливості регенерації залозистого епітелію.
33. Дайте морфофункціональну характеристику фундальних залоз шлунка.
34. Хімічна природа секрету та тип секреції сальної залози.
35. Функції яких залоз зовнішньої секреції регулюються гормонами?
36. Дайте загальну характеристику ендокринним залозам.
37. Назвіть функції залоз внутрішньої секреції.
38. Поясніть принцип гуморальної регуляції функцій ендокринних залоз.
39. Будова щитоподібної залози та її функції в організмі.
40. Поняття нейросекреції.
41. Регуляція функцій екзокринних і ендокринних залоз.
42. Поняття "змішана залоза". Наведіть приклади.

Розділ 18

ТКАНИНИ ВНУТРІШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА

Система тканин внутрішнього середовища включає кров і кровотворні тканини; сполучні тканини: власне сполучні (волокнисті) – пухку та щільну – і сполучні тканини зі спеціальними властивостями (жирову, ретикулярну, пігментну), а також скелетні (хрящову й кісткову) тканини.

Для всіх тканин внутрішнього середовища характерними є наявність сильно розвиненої міжклітинної речовини (основної та волокнистої), хімічний склад, структура та об'єм якої визначають фізичні властивості кожного з типів сполучної тканини, велика різноманітність клітинних типів, наявність клітинних популяцій, що оновлюються, а також здатність багатьох із різновидів клітин до активного руху.

18.1. Сполучні тканини

Сполучна тканина дуже поширена в організмі: немає жодного органу, де б не зустрічався той чи інший її тип. Таку назву вона отримала через свою здатність об'єднувати інші тканини та бути для них опорою. Зумовлена ця здатність тим, що певні клітини сполучної тканини виділяють специфічний міжклітинний матеріал, у деяких випадках дуже міцний. Саме він і несе "відповідальність" за підтримку цілісності багатоклітинного організму та надання йому відповідної форми.

Розрізняють два класи сполучних тканин: власне сполучні (волокнисті) і сполучні зі спеціальними властивостями. Волокнисті сполучні тканини (залежно від кількісного співвідношення волокон і основної речовини в міжклітинному матриксі) прийнято поділяти на пухку та

щільну. Щільну волокнисту сполучну тканину у свою чергу поділяють на оформлену й неформлену, що визначається організацією волокон в основній речовині. До сполучних тканин зі спеціальними властивостями відносять ембріональну (мезенхіму), жирову й ретикулярну тканини, яким властива однотипність клітинного складу.

Усі сполучні тканини є тканинами мезенхімного походження. Вони не тільки забезпечують підтримку та цілісність інших тканин і органів, а й формують строму органів, містять кровоносні та лімфатичні судини, виступаючи тим самим середовищем для обміну поживними речовинами, метаболітами, газами тощо. Крім того, вони здійснюють захисну функцію, наприклад імунну, відновляють ушкоджені органи; містять "енергетичні запаси" організму. Відзначимо, що кожна з цих властивостей певною мірою притаманна будь-якому з типів сполучної тканини, кожний з яких при цьому має свою індивідуальну функціональну специфіку.

ВЛАСНЕ СПОЛУЧНІ (ВОЛОКНИСТІ) ТКАНИНИ

Загальна характеристика

власне сполучної (волокнистої) тканини

З усіх сполучних тканин власне сполучна (волокниста) тканина є найцікавішою через те, що містить усі основні види міжклітинної речовини й усе розмаїття клітин, які присутні в інших типах сполучної тканини. Пухка сполучна тканина виконує також усі функції, характерні для будь-якої зі сполучних тканин. Тому на прикладі організації пухкої сполучної тканини можна ознайомитися з усіма типами клітин і варіантами міжклітинного складу сполучних тканин.

Основна речовина сполучних тканин

Основна речовина сполучної тканини є мікроскопічно не структурованим (аморфним) середовищем, у якому містяться клітини й волокна. Вона виникає на ранніх стадіях розвитку цієї тканини, і в процесі подальшої диференціації відбувається її спеціалізація.

У пухкій сполучній тканині наявні декілька типів міжклітинної речовини, які можна вважати прототипами матеріалів, що синтезуються іншими типами сполучної тканини.

Основна речовина (більш пізня назва якої – аморфний компонент міжклітинної речовини пухкої сполучної тканини) є гелеподібною речовиною, що містить цілий ряд сполук, серед яких велике значення мають *глікозаміноглікани*, *протеоглікани* та *глікопротеїни*, і порівняно велику кількість тканинної рідини, зв'язаної з цими макромолекулами. У свою чергу, макромолекули цих речовин міцно пов'язані з волокнами позаклі-

тинного матриксу – *колагеновими, еластиновими та ретикуліновими*. Тканинна рідина, яка міститься в міжклітинних проміжках, зв'язується з компонентами основної речовини, утворюючи середовище для дифузії молекул (поживних речовин і продуктів обміну) через сполучну тканину з капілярів до клітин різних тканин і у зворотному напрямку. Тканинна рідина надходить із крові та втримується в певному місці саме завдяки м'якому гелю – аморфному компоненту основної речовини. Установлено, що кількість цієї рідини в тканині зумовлюється різницею гідростатичного тиску крові, величина якого залежить від довжини капілярів і осмотичного тиску плазми крові всередині них.

Після встановлення полісахаридної природи аморфного компонента основної речовини, для полісахаридів, що його складають, було обрано назву кислі **мукополісахариди**. Латинський префікс *муко-* означає слизову, в'язку природу рідини. Кислими полісахариди аморфної речовини названі через те, що вони містять багато кислотних груп (аміногруп та сульфатних груп). Це надає їм високої полярності й гідрофільності, а отже, здатності втримувати значну кількість рідини.

За новою термінологією ці полісахариди мають назву **глікозаміноглікани**. Серед них розрізняють п'ять типів: *гіалуронова кислота, хондроїтинсульфат, дерматансульфат, кератансульфат, гепарансульфат*. Співвідношення різних глікозаміногліканів у міжклітинній речовині значною мірою визначає гістологічний тип сполучної тканини.

Гіалуронова кислота є полісахаридною молекулою, побудованою з дисахаридних послідовностей, які повторюються. Кожний такий дисахарид складається з N-ацетилгалактозаміну й D-глюкуронової кислоти. Молекула гіалуронової кислоти не містить бічних сульфатних груп (тобто, на відміну від інших глікозаміногліканів, вона не сульфатована) і не пов'язана ковалентно з білками. Серед інших глікозаміногліканів гіалуронова кислота за вмістом переважає в пухкій сполучній тканині, склоподібному тілі, у хрящі та шкірі.

Глікозаміноглікани інших чотирьох типів є сульфатованими.

Молекули глікозаміногліканів формують сітку, комірки, канали, по яких циркулює тканинна рідина, це створює певний молекулярний бар'єр для бактерій і вірусів. Окрім того, що сульфатовані глікозаміноглікани втримують тканинну рідину й тим самим забезпечують дифузію речовин, вони можуть виконувати також опорну функцію, оскільки деякі з них є досить твердими гелями. В аморфному компоненті пухкої сполучної тканини їхня кількість незначна.

Гепарансульфат за своїми хімічними властивостями наближений до гепарину, але не так сильно сульфатований, а за будовою близький до гіалуронової кислоти. Він міститься на поверхнях багатьох клітин і входить до складу базальних мембран. Гепарин – сильний анти-

коагулянт. **Хондроїтин-4-сульфат** і **хондроїтин-6-сульфат** – для цих двох сполук характерною є дисахаридна одиниця, яка складається з N-ацетилгалактозаміну й D-глюкуронової кислоти, що повторюються приблизно 60 разів, ковалентно зв'язуючись у молекулу. Їх багато у хрящі, кістці, шкірі та рогівці. У **дерматансульфаті** дисахаридна одиниця, що повторюється, містить N-ацетилгалактозамін-4-сульфат і L-ідуонову кислоту. Він є у стінці кровоносних судин, сухожиллях, сполучній тканині легенів. **Кератансульфат** містить N-ацетилглюкозамін-6-сульфат і галактозу, ступінь його сульфатування може варіювати. Виявляється в пухкій сполучній тканині та рогівці.

Сульфатовані глікозаміноглікани ковалентно приєднані до специфічної білкової волокнистоподібної матриці, створеної **протеогліканами** – макромолекулами, які містять 90–95 % вуглеводів. Вони можуть і нековалентно зв'язуватися з ланцюгами гіалуронової кислоти, формуючи ще більші молекулярні комплекси.

Глікопротеїни складаються з поліпептидних ланцюгів, з'єднаних із розгалуженими полісахаридами, і зв'язують клітини з позаклітинним матриксом. Розрізняють глікопротеїни, які формують фібрилярні структури (фібронектин, фібрин, еластин) та не волокнисті глікопротеїни (ламінін, тенасцин і ентактини).

Головними продуцентами мукополісахаридів у сполучній тканині є фібробласти. Глікозаміноглікани утворюються у вакуолях апарату Гольджі цих клітин і виводяться в позаклітинне середовище. Сульфатування мукополісахаридів може відбуватися як у клітинах, так і в міжклітинній речовині, але поблизу клітин, що продукують ферменти для забезпечення цього процесу.

Фібробласти є основним, але, можливо, не єдиним джерелом утворення білків і мукополісахаридів основної речовини сполучної тканини. Сталість складу основної речовини підтримується завдяки роботі регулюючих механізмів як загального характеру, наприклад гормонів, так і місцевого значення. Фібробласт може перебудовувати свій метаболізм і продукувати, наприклад, під час ембріонального розвитку або при запаленні, спочатку мукополісахариди, а потім переважно колагенові білки.

Зауважимо, що відносна кількість аморфного компонента в сполучній тканині також залежить від віку. Так, у плода та новонародженого синтезується порівняно багато колагену й еластину. Однак з роками їхня частка зменшується, що легко прослідкувати на прикладі шкіри (шар сполучної тканини поступово витончується і шкіра стає зморшкуватою).

Як уже було відмічено, утримання та циркуляція тканинної рідини в пухкій сполучній тканині здійснюється завдяки її аморфному компоненту, а саме молекулярній гідрофільній сітці з ланцюгів гліко-

заміногліканів. Між молекулами глікозаміногліканів можуть формуватися також звивисті канали, по яких здатна поширюватися тканинна рідина з розчиненими в ній речовинами. Завдяки таким каналам є можливою обмежена циркуляція тканинної рідини по "лабіринту", утвореному макромолекулами; при цьому відбувається обмін між рідиною, що втримується в "лабіринті", і відносно вільною рідиною, яка повільно циркулює в каналах.

Підкреслимо, що розміри каналів, якими циркулює тканинна рідина, є замалими для переміщення ними високомолекулярних сполук (такі сполуки проходять іншим, непрямим шляхом). Окрім цього, їхнє пересування обмежують тертя та заряд молекул оточення.

Тому є підстави вважати, що основна міжклітинна речовина є певним бар'єром, що запобігає поширенню не лише високомолекулярних сполук, але й, скажімо, бактерій по організму (зауважимо, однак, що деякі бактерії здатні розріджувати основну речовину за допомогою ферменту гіалуронідази, який деполімеризує гіалуронову кислоту).

Натомість низькомолекулярні сполуки (іони та гази) легко дифундують не лише через тканинну рідину, вони легко долають бар'єр у вигляді епітеліальних клітин, які утворюють стінки капілярів. Останні побудовані в основному з одного шару епітеліальних клітин мезенхімного походження, їх називають *ендотеліальними*. Краї цих клітин завжди щільно прилягають один до одного й з'єднані щільними контактами. Практично всюди (винятком є головний мозок) контакти не оточують повністю кожну ендотеліальну клітину, а перериваються, залишаючи вузькі щілини між краями суміжних клітин. Однак ці щілини настільки вузькі, що крізь них можуть пройти тільки вода, кристалоїди та розчинені гази. За нормальних умов вони не бувають достатньо широкими, щоб пропустити з плазми крові великі макромолекули, тому через ці щілини виходить дуже мало білка.

Таким чином, існує два протидіючі тиски, які приводять до виділення тканинної рідини крізь ці вузькі щілини на одному боці капіляра (гідростатичний тиск) та зворотного її всмоктування – на іншому (осмотичний тиск).

Кров переходить з артеріол до капілярів під порівняно низьким тиском. Слід зауважити, що кров є доволі в'язкою рідиною, оскільки містить не тільки клітини, а й макромолекули білків плазми, тобто кров – це колоїдний розчин. Унаслідок цього гідростатичний тиск крові знижується від артеріального кінця капіляра до венозного. У зв'язку з цим гідростатичний тиск, який виштовхує воду крізь вузькі щілини між суміжними ендотеліальними клітинами, стає все меншим при русі крові по капіляру.

Білкові макромолекули в плазмі крові впливають на утворення та величину осмотичного тиску. Підвищення осмотичного тиску сприяє надходженню тканинної рідини знову до капілярів проти сили гідростатичного тиску. В артеріальних кінцях капілярів гідростатичний тиск вищий за осмотичний тиск плазми крові й вода виштовхується крізь щілини між ендотеліальними клітинами, утворюючи тканинну рідину. Біля венозного кінця капіляра гідростатичний тиск зменшується, стає дещо нижче осмотичного (що зумовлюється колоїдами крові) і тканинна рідина знову надходить до капіляра.

Зазвичай біля артеріальних кінців капілярів утворюється більше тканинної рідини, ніж усмоктується на венозних кінцях. Однак пухка сполучна тканина в нормі не набрякає від надмірності тканинної рідини, оскільки утворений її надлишок (той, що не всмоктується) відводиться іншою мережею капілярів – лімфатичними капілярами, в яких міститься лімфа (від лат. *lympha* – чиста вода). Лімфатичні капіляри утворюють дуже складні мережі, які відводять лімфу в більші лімфатичні судини, які відкриваються у дві лімфатичні протоки, що повертають лімфу, зібрану з усього тіла, до великих вен. Тому частина тканинної рідини, яка перейшла в лімфатичні капіляри, знову повертається до кровоносної системи, але іншим шляхом.

Лімфатичні капіляри беруть участь у регуляції не тільки кількості, але й складу тканинної рідини. Загальновизнано, що кровоносні капіляри пропускають якусь кількість білка до аморфної міжклітинної речовини. І якби не лімфатичний дренаж тканинної рідини, то накопичення білків і підвищення осмотичного тиску приводило б до збільшення вмісту води в тканинній рідині, тобто завдяки лімфатичним капілярам, які безперервно відводять білки, не відбувається їхнього накопичення в міжклітинній речовині.

Отже, основна речовина сполучної тканини відіграє важливу роль у метаболізмі всього організму. Порушення її фізико-хімічних властивостей може бути причиною деяких тяжких захворювань або фактором, що спричиняє ускладнення їхнього перебігу.

Волокна міжклітинної речовини сполучних тканин

Колагенові волокна

У більшості сполучних тканин присутні колагенові волокна. Саме вони надають тканинам міцності. Нині описано близько 30 типів колагену в хребетних і 10 – у безхребетних тварин, які різняться за амінокислотним складом. Проте за загальною будовою всі молекули колагену є подібними – являють собою спіраль із трьох α -ланцюжків. Довжина такої спіралі становить близько 300 нм, діаметр – 1,5 нм.

Усі типи колагену містять ділянки, в яких повторюється послідовність трьох амінокислот із гліцином у третьому положенні. Перша амінокислота в такій послідовності може бути будь-якою, друга – пролін, гідроксипролін або лізин.

Найбільш розповсюдженими у сполучній тканині є колагенові волокна перших п'яти типів, на них припадає до 95 % всіх відомих колагенів. Тип I – напоширеніший – утворює фібрили, які можна бачити у світловий мікроскоп, синтезується фібробластами, остеобластами, гладенькими м'язовими клітинами, деякими епітеліоцитами, локалізується у власне сполучній тканині (пухкій і щільній). Тип II синтезується хондробластами, хондроцитами, нервовими клітинами сітківки (міститься в гіаліновому хрящі). Тип III входить до складу ретикулінових волокон, утворюючи нізну підтримуючу сітку в деяких органах і тканинах (наприклад, у печінці, кістковому мозку, лімфоїдних органах, у шкірі плода, в артеріях). Тип IV утворює сітчасті структури базальних мембран. Тип V присутній у кровоносних судинах, навколо гладеньких м'язових клітин та в кістковому матриксі, синтезується гладенькими м'язовими клітинами й остеобластами.

Більшість сполучних тканин містить колагени I, III, V типів.

Утворення колагенових волокон проходить у два етапи – внутрішньоклітинний і позаклітинний. Збирання або трансляція поліпептидних про- α -ланцюгів здійснюється у гранулярній ендоплазматичній сітці. Потім у цистернах комплексу Гольджі відбувається посттрансляційна модифікація – послідовне гідроксилювання та глікозилювання поліпептидів із наступним об'єднанням уже про- α -ланцюжків по три у спіраль – так утворюється молекула *проколагену*. Молекули проколагену накопичуються в секреторних пухирцях і виводяться із клітини. При цьому кінцеві ділянки про- α -ланцюгів з'єднуються дисульфідними, а самі ланцюги – водневими зв'язками. Для утворення поперечних зв'язків між поліпептидними ланцюгами потрібні певні кофактори (скажімо, вітамін C, при нестачі якого колагеногенез різко гальмується).

Поза клітиною проходить декілька наступних послідовних етапів: завдяки відщепленню кінцевих фрагментів від молекули проколагену утворюється *тропоколаген*; потім відбувається збирання фібрил із молекул тропоколагену й фіксація зібраної структури за допомогою ковалентних зв'язків. При послідовному об'єднанні молекул тропоколагену в ланцюг вони спонтанно з'єднуються кінець у кінець та боками. При цьому між хвостовим і головним кінцями сусідніх молекул зберігається щілина завширшки 35 нм. Кожна молекула в ланцюзі зміщена одна відносно іншої на чверть її довжини, що є причиною чергування світлих і темних смуг із періодичністю 65 нм (рис. 18.1).

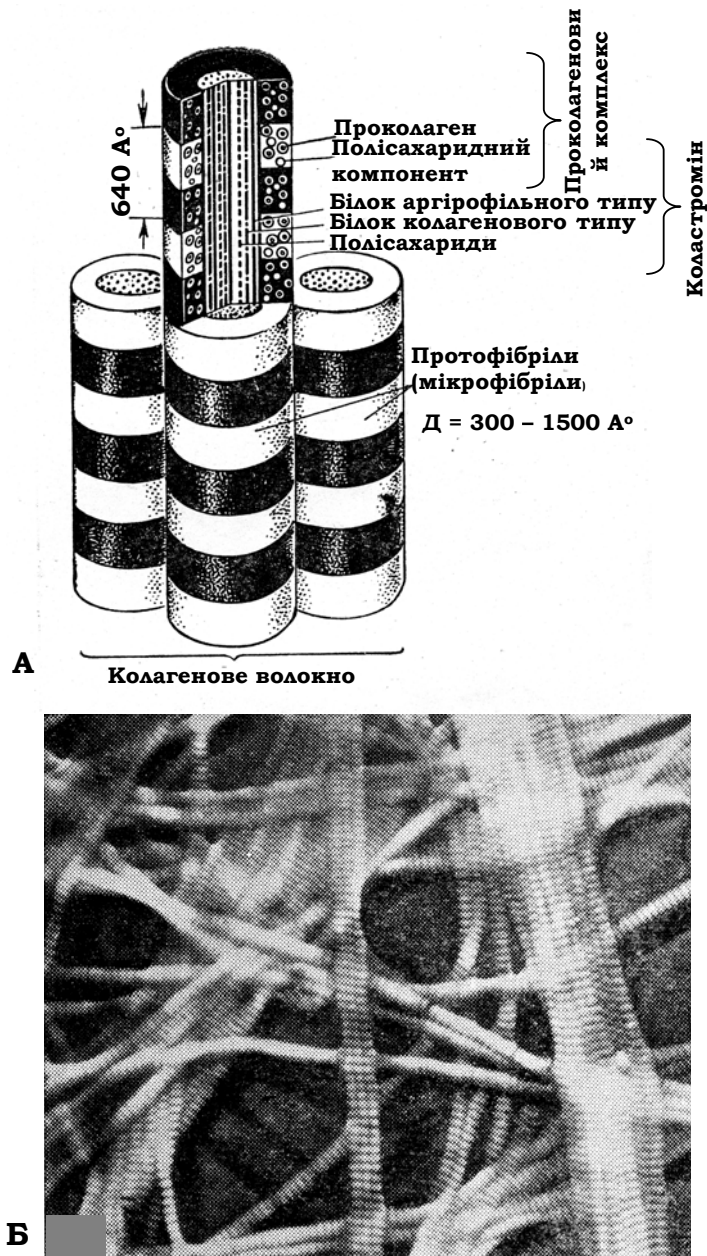


Рис. 18.1. Ультраструктура колагенових волокон. А – схема; Б – електроннограма. Збільшення X 21000. Чергування світлих і темних смужок з періодом 6,5 нм у колагенових протофібрилах (за Єлесеєвим В.Г. та ін., 1967)

При електронно-мікроскопічному дослідженні світлі смуги помітні в ділянках перекриття всіх ланцюгів із тропоколагену, темні смуги відповідають щілинам між хвостовими кінцями молекул. Товстіші фібрили утворюються шляхом приєднання нових молекул тропоколагену. Взаємодія колагену з глікозаміногліканами та фібронектином регулює збирання фібрил (див. рис. 18.1). Колагенове волокно формується з багатьох пов'язаних із глікопротеїнами колагенових фібрил.

Найхарактернішими властивостями амінокислотного складу колагену є наявність амінокислоти гліцину (26 % від загального вмісту амінокислот), проліну та оксипроліну (разом близько 30 %). Оксипролін є типовою для колагену речовиною, його хімічним маркером. Колаген перетравлюється пепсином і колагеназою, набрякає у воді й розчинах слабких кислот і лугів.

Колагенові волокна дуже міцні. Модуль їхньої пружності становить 6 кг/мм². Ці волокна мають велику міцність на розрив. Сукупність колагенових волокон із поперечним перерізом 1 см² може витримати навантаження до 500 кг. Така їхня властивість пов'язана з особливостями надмолекулярної організації волокон, побудованих за принципом каната, в якому тонкі нитки сплітаються одна з одною в міцний комплекс, що не розтягується. Спіральне закручування захоплює не тільки субодініти в макромолекулі колагену, але й протофібрили й навіть фібрили.

Колагенові пучки – це сукупність колагенових волокон, занурених у міжклітинний матрикс.

Еластичні волокна

Другий тип волокон, що міститься в пухкій сполучній тканині та деяких інших її різновидах – еластичні. Ці волокна присутні в еластичному хрящі, шкірі, легенях, кровоносних судинах.

У їхній структурі немає фібрил, вони сильно заломлюють світло й мають спорідненість до анілінових барвників, таких, наприклад, як орсеїн і резорцин-фуксин. Ця властивість дає можливість чітко відрізняти їх від колагенових волокон, які не сприймають ці барвники. Товщина еластичних волокон дуже різна. У пухкій сполучній тканині вони мають поперечник не більше за 1–3 мкм, тоді як в еластичних зв'язках їхня товщина перевищує 10 мкм. В еластичних волокнах відсутня поздовжня посмугованість.

Еластичні волокна містять два білкові компоненти. Центральну частину волокна становить аморфний білок *еластин* (на електронно-мікроскопічних знімках він виглядає світлим через те, що не має спорідненості до солей важких металів). Еластин є глікопротеїном, як і колаген, він містить багато гліцину та проліну. Характерною для еластину є наявність двох унікальних амінокислот – *десмозину* та *ізодес-*

мозину, які утворюють в еластині поперечні зшивки. Зовні волокно оточене та пронизане великою кількістю ниткоподібних електронощільних компонентів – вони називаються мікрофібрилами. Їхній діаметр становить 11 нм, сформовані вони з білка *фібриліну*. Цей білок відносно багатий на полярні амінокислоти (тому на електронних знімках він краще помітний, ніж еластин) і вуглеводи (містить їх до 5 %).

Попередник еластину – *проеластин*, синтезується практично так само, як і колаген. Однак спочатку фібробластам необхідно відкласти пучки мікрофібрил, оскільки саме вони слугують каркасом для утворення волокон з еластину (аморфного матеріалу). Без мікрофібрил з еластину виникали б тільки кульки неправильної форми, він не створив би більш або менш циліндричних волокон. Каркас із мікрофібрил будується в безпосередній близькості від фібробласта, іноді вздовж жолобка на його поверхні. Після того як каркас сформований, аморфний матеріал (еластин) починає перетворюватися на волокно, і деякі пучки мікрофібрил опиняються всередині волокна, а інші формують оболонку навколо нього.

Проеластин, який секретують фібробласти, перетворюється на *тропоеластин* так само, як колаген перетворюється на тропоколаген, тобто шляхом ферментативного видалення хвостової ділянки молекули. Потім інший фермент, що міститься в міжклітинному просторі, лізин-оксидаза, з'єднує лізинові групи чотирьох тропоеластинових молекул разом, що приводить до утворення *десмозину* (та ізодезмозину), який поперечно зшиває тропоеластинові молекули, при цьому утворюється еластин. Як і в колагені, ступінь поперечного зв'язування еластину підсилюється з віком, що може викликати небажані наслідки, оскільки зменшується еластичність стінок артерій.

Фібробласти й гладенькі м'язові клітини синтезують еластин і фібрилін на мембранах гранулярної ендоплазматичної сітки. У комплексі Гольджі відбувається остаточний посттрансляційний процесинг поліпептидів та їхня упаковка в секреторні гранули, які забезпечують вихід речовин у міжклітинне середовище.

Еластичні волокна мають відносно невелику міцність. Модуль їхньої пружності 3,8–6,3 кг/см². Дуже висока еластичність цих волокон пов'язана з тим, що молекули еластину існують як хаотично розташовані кільця. У результаті утворення міжмолекулярних зв'язків між поліпептидами еластину формується пружна сітка молекул, яка здатна після деформації набувати вихідної форми.

Ретикулінові (аргірофільні) волокна

У пухкій і деяких інших типах сполучної тканини в стромі кровотворних органів, печінці, у внутрішній оболонці судин тощо зустріча-

ються, крім колагенових та еластичних, так звані ретикулінові волокна. Вони виявляються на гістологічних препаратах при імпрегнації сріблом і тому їх відносять до аргірофільних волокон.

Ретикулінові волокна є тонкими нитками діаметром 0,5–2,0 мкм, що складаються з колагену III типу, в якому підвищений уміст цистеїну й гексозаміну. Ці нитки тісно пов'язані з глікопротеїнами та протеогліканами. Компоненти ретикулінового волокна синтезуються ретикулярними клітинами та гладенькими м'язовими клітинами. Ці волокна називають ретикуліновими через те, що вони розташовані у вигляді мережі або решітки (ретикулума).

За амінокислотним складом ретикулін відрізняється від колагену й еластину більшим умістом серину, оксигліцину та глютамінової кислоти. Ретикулін містить більше оксипроліну, ніж еластин, і менше, ніж колаген.

Клітини пухкої сполучної тканини

До клітинного компонента пухкої сполучної тканини належать фібробласти, фіброцити, тучні клітини, макрофаги, ендотеліальні адвентиційні клітини, лейкоцити, плазматичні клітини, перицити й адипоцити. Деякі із них утворюються безпосередньо із зародкової тканини (мезенхіми), яка в пренатальний період знаходиться в тих самих місцях, що й постнатальна дозріла форма тканини. Інші клітини розвиваються з мезенхіми в інших ділянках тіла, а потім потрапляють до кровотоку й звідти мігрують до пухкої сполучної тканини в певний період її розвитку. Тому клітини сполучних і скелетних тканин можна класифікувати за різними ознаками (наприклад, резиденти та мігранти) або за належністю до різних функціональних груп.

Клітини-резиденти – фібробласти та фіброцити (волокниста сполучна тканина), хондробласти й хондроцити (хрящова тканина), остеобласти й остецити (кісткова тканина), тучні клітини, макрофаги, адипоцити. Вони постійно перебувають у даному типі тканини.

Клітини-мігранти – лейкоцити (нейтрофіли, еозинофіли, базофіли, моноцити), плазматичні клітини. Надходять до сполучної тканини з кров'яного русла при виникненні центрів запалення. Лімфоцити, виконуючи імунологічний контроль, постійно циркулюють між кров'ю, сполучними тканинами та лімфою.

За функціональною спеціалізацією клітини сполучної тканини можна поділити на такі групи:

- клітини, що відповідають за синтез молекул позаклітинної речовини та підтримання структурної цілісності тканини (фібробласти);
- відповідальні за накопичення та метаболізм жиру (адипоцити);

• клітини із захисними функціями (тучні, макрофаги та всі типи лейкоцитів).

Усі перераховані клітини походять із мезенхіми.

Фібробласти

Фібробласти (від. лат. *fibra* – волокно та грец. *blastos* – зародок) є найпоширенішими клітинами сполучної тканини. За формою вони дуже різні (від веретеноподібних до зірчастих), розміром близько 20 мкм (рис. 18.2). У пухкій сполучній тканині фібробласти розміщуються вільно з утворенням відростків (рис. 18.3). У цитоплазмі фібробластів можна виділити дві зони: екзоплазматичну (зовнішню), яка є слабо забарвленою, і ендоплазматичну (внутрішню), що інтенсивно забарвлюється основними барвниками. У дозрілих фібробластів (фіброцитів) зона ендоплазми зменшується. Ендоплазма фібробласта багата на органели: мітохондрії, гранулярний ендоплазматичний ретикулум, елементи внутрішньоклітинного сітчастого апарату. Ядра фібробластів розташовані в ендоплазмі, мають овальну форму й містять дрібнозернистий хроматин (рис. 18.3). Під час руху ці клітини набувають полярності й тоді на головному полюсі з'являються короткі рухомі відростки-псевдоподії, які мають можливість видовжуватись і закріплюватись на субстраті. Потім вони скорочуються й тягнуть за собою клітину. Фібробласти здатні до проліферації та міграції.

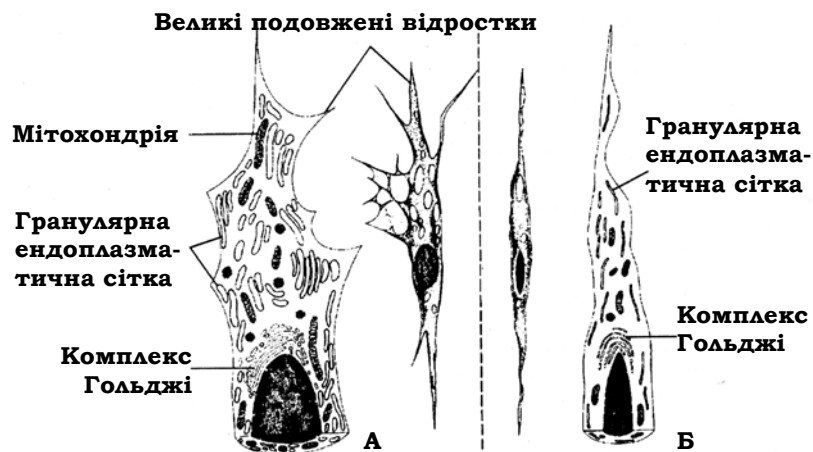


Рис. 18.2. Будова фібробласта (А) і фіброцита (Б). Фібробласт (активна форма клітини) містить добре виражені органели: гранулярну ендоплазматичну сітку, комплекс Гольджі, мітохондрії, утворює великі видовжені відростки. Фіброцит має значно меншу кількість органел, набуває веретеноподібної форми, відростки зникають (за Улумбековим Е.Г, Челишевим Ю.О., 1983)

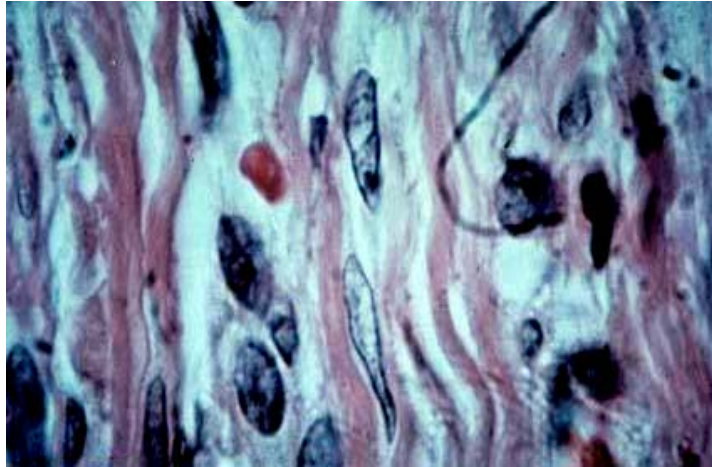


Рис. 18.3. Фібробласти – клітини неправильної видовженої форми з великими відростками. Мікрофотографія (забарвлення гематоксином та еозином, Об. 40, Ок. 15)

У сполучній тканині можна зустріти фібробласти різного ступеня зрілості. На зрізах, забарвлених гематоксином-еозином, молоді фібробласти відрізняються від фіброцитів більшою кількістю базofil'ної цитоплазми, що оточує ядро (див. рис. 18.4). Крім того, ядро молодого активного фібробласта містить ядерце, яке добре виявляється. Такі морфологічні характеристики свідчать про те, що клітина активно здійснює синтез білків (як тих, що необхідні для росту та поділу самих фіброblastів, так і секреторних білків для утворення компонентів міжклітинної речовини). Після того як фібробласт уже синтезував певну кількість міжклітинної речовини, його цитоплазма забарвлюється слабо; такий фібробласт називають фіброцитом. Дуже ймовірно, що при виключенні генів, які контролюють синтез міжклітинної речовини та її компонентів, у фібробласта пригнічується активність генів, які регулюють його ріст і проліферацію. Однак фіброцит, хоч більше й не ділиться, ще здатний секретувати деяку кількість міжклітинної речовини (такі фіброцити здатні включати мічений пролін – амінокислоту, необхідну для синтезу колагену).

Основними функціями фіброblastів є вироблення міжклітинної речовини сполучної тканини, а також синтез і секреція колонієстимулюючих факторів. Але слід зауважити, що хоча фібробласти й синтезують різні компоненти міжклітинної речовини сполучної тканини, вони не є єдиними "постачальниками" колагенових і еластичних волокон і аморфної міжклітинної речовини. Виявлено, що колаген, глікозаміноглікани

та протеоглікани хряща й кістки продукуються клітинами, подібними до фібробластів, – хондро- та остеобластами. До того ж, у тканинах, які утворюють клітини крові, ретикулінові волокна синтезуються спеціальними клітинами – ретикулоцитами. Крім того, гладенькі м'язові клітини можуть синтезувати білок еластичних волокон. Отже, фібробласт можна вважати активною секреторною клітиною. Фібробласти секретують три основні продукти: проколаген, глікозаміноглікани та проеластин.

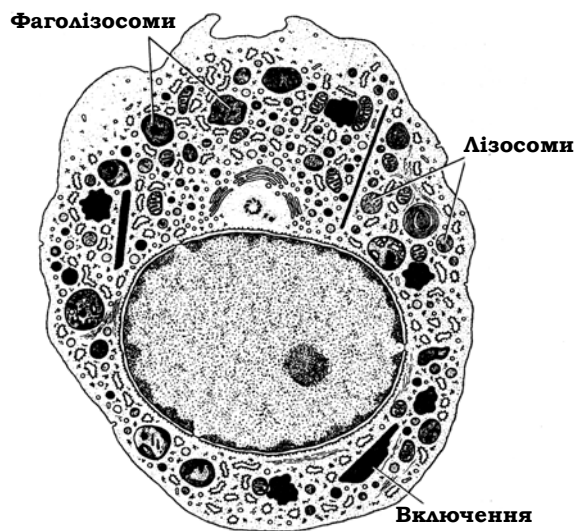


Рис. 18.4. Макрофаг (схема). Ядро зазвичай неправильної форми, із заглибленнями. У цитоплазмі присутні рибосоми, мітохондрії, мульти-везикулярні тіลця. Добре розвинуті комплекс Гольджі та гранулярна ендоплазматична сітка. Багато лізосом. Характерною є наявність великої кількості фагосом, фаголізосом та залишкових тілеч. Клітина утворює цитоплазматичні відростки, що беруть участь у міграції та фагоцитозі (за Улумбековим Е.Г., Челишевим Ю.О., 1983)

Крім своєї активної секреторної діяльності, що є одним із головних чинників формування міжклітинної речовини, фібробласти також беруть участь у захисних реакціях. Так, під час запалення та при загоєнні ран фібробласти активуються макрофагами, які секретують певні фактори – *bFGF* (фактор росту фібробластів β) і *PDGF* (тромбоцитарний фактор росту). Унаслідок цього фібробласти активно проліферують і мігрують до місця запалення, зв'язуючись із фібрилярними структурами через фібрoneктин. Водночас вони активно синтезують речовини позаклітинного матриксу. Фібробласти містять колагенази – ферменти, що руйнують колаген. Руйнуючи старий і синтезуючи новий

колаген, фібробласт забезпечує його перебудову та утворення рубців на місці ушкодження або запалення. Існують дані про те, що фібробласти в рані або в зоні запалення походять із кістковомозкових клітин-попередників фібробластів. Наприклад, під час регенерації сухожиль виявлено, що відновлення відбувається новими фібробластами (можливо перицитами), які потрапили в пошкоджену ділянку разом із проростаючими сюди капілярами.

Фіброцити

Старі фібробласти (фіброцити) оточені колагеновими волокнами, утвореними фібробластами на ранніх стадіях розвитку. У щільній сполучній тканині фіброцит має веретеноподібну форму, оскільки він розміщений між двома паралельними волокнами позаклітинного матриксу (див. рис. 18.3). У фіброцитів практично не помітна цитоплазма, а про їхню наявність на гістологічних зрізах судять за слабо забарвленими ядрами. Щільне ядро видовжене вздовж клітини. Є цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, невелика кількість мітохондрій, комплекс Гольджі розвинений слабо. Клітина містить небагато секреторних гранул. Головною функцією фіброцитів є підтримання тканинної структури за рахунок повільного оновлення компонентів позаклітинного матриксу. При загоєнні ран фіброцит може бути простимульований до синтетичної активності. Активований фіброцит набуває схожості з фібробластом.

Гладенькі м'язові клітини

Ці клітини мають веретеноподібну форму й центрально розміщене видовжене ядро. У пухкій сполучній тканині вони містяться у стінках артеріол, з яких кров переходить у капіляри, і в стінках великих венул, що відводять кров із капілярів. Гладенькі м'язові клітини розміщені завжди так, що оточують просвіт судини безпосередньо ззовні ендотеліальної вистілки.

Макрофаги

Термін "макрофаг" означає в перекладі "великий пожирач" (рис. 18.4). Макрофаги є диференційованою формою моноцитів. Вони виявлені в усіх тканинах та органах. Ці клітини здатні до швидкого пересування. Термін життя макрофагів – до декількох місяців. Тканинні макрофаги зберігають здатність до поділу.

Розрізняють *резидентні* та *рухливі* (викликані) макрофаги. Резидентні знаходяться в тканинах у нормі, тобто коли немає запалення. Серед них розрізняють *вільні* – округлої форми та *фіксовані* – зірчастої форми клітини, які своїми відростками прикріплюються до матриксу або контактують з іншими клітинами (рис. 18.5).

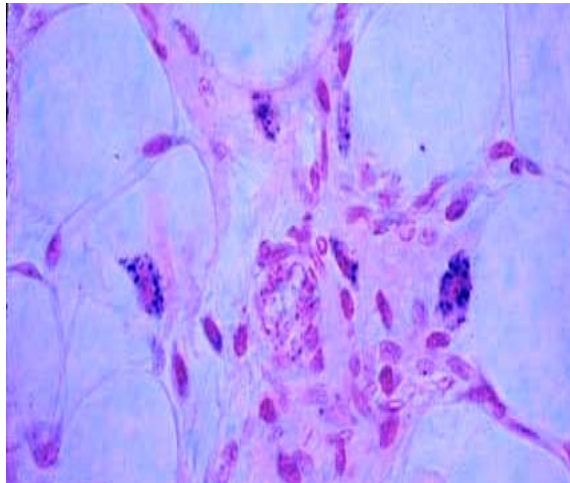


Рис. 18.5. Макрофаги. Клітина має цитоплазматичні відростки, які беруть участь у міграції та фагоцитозі. Ядро неправильної форми. У цитоплазмі багато лізосом, фагосом, фаголізосом, залишкових тілець. Мікрофотографія (забарвлення гематоксиліном та еозином, Об. Х40, Ок. Х15)

Макрофаги сполучної тканини є частиною системи мононуклеарних фагоцитів. Клітини цієї системи відрізняються від інших фагоцитуючих клітин за трьома критеріями: мають морфологію макрофагів, походять із кісткового мозку, їхню фагоцитуючу активність модулюють імуноглобуліни (Ig).

Зовнішній вигляд макрофагів мінливий. Межі деяких макрофагів, що вільно розміщені в пухкій сполучній тканині виявляються при електронно-мікроскопічному дослідженні неправильними через наявність великої кількості псевдоподій, складок поверхні та пальцеподібних відростків, які відходять від клітини в різних напрямках. Окрім цього, глибоко в цитоплазму можуть занурюватись випинання плазматичної мембрани, і якщо зріз пройшов через них навкіс, їх можна бачити як порожні пухирці. Більшість таких утинань зберігає зв'язок із поверхнею клітини.

Цитоплазма цих клітин різко відмежована від оточуючої міжклітинної речовини. У невеликій кількості в ній виявлені цистерни гранулярного ретикулума, помірно розвинений комплекс Гольджі, є мітохондрії та, що особливо характерно, виявлення фагосом допомагає розпізнати макрофаги на електронних знімках. Крім того, макрофаги містять численні лізосоми, які можуть бути зв'язані з фагосомами. Ядра в макрофагів неправильної форми, із заглибленнями. Хроматин має вигляд грубих глиб.

В активованих макрофагах збільшена кількість лізосом і краще виявлена ендоплазматична сітка. При занесенні інфекції або чужорідного тіла макрофаги збільшуються в розмірах та починають виявляти амебоїдну рухливість і фагоцитарну активність. Структурами внутрішньоклітинного травлення є фагосоми, лізосоми, фаголізосоми та залишкові тіลця. Неперетравлений залишковий матеріал може видалятися з макрофага шляхом екзоцитозу.

Активований макрофаг секретує понад 60 різних факторів, таких, наприклад, як речовини з високою антибактеріальною активністю (лізоцим, кислі гідролази тощо), ліпідні медіатори запалення (простагландини, фактор активації тромбоцитів), інтерферон (блокує реплікацію вірусів), ферменти, що руйнують позаклітинний матрикс (еластаза, гіалуронідаза, колагеназа), фактори росту, необхідні для проліферації, міграції та диференціації клітин.

Велетенські клітини

Велетенська клітина є кінцевою стадією диференціації моноцита й макрофага. Ці багатоядерні клітини утворюються (що відбувається далеко не завжди) в області запалення в результаті злиття декількох моноцитів або макрофагів.

Велетенські клітини відіграють помітну роль в утворенні гранульом та є звичайними при туберкульозі. В останньому випадку формування цих клітин спричиняється злиттям макрофагів, ушкоджених у результаті фагоцитозу мікобактерій. При цьому центральна частина утвореної велетенської клітини піддається некрозу, а на периферії залишається кільце з ядер макрофагів.

Велетенські клітини можуть функціонувати і як нормальні клітини організму. При перебудові кісткової тканини, яка відбувається протягом усього життя (хоча найактивніше – під час росту організму), простежується як утворення нової, так і резорбція існуючої кістки, що реалізується за участю остеобластів, утворених у результаті злиття макрофагів.

Тучні клітини

Тучні клітини (або базофіли, або лаброцити) походять зі стовбурових кровотворних клітин у кістковому мозку, а завершують диференціацію в сполучній тканині. Це резидентні клітини сполучної тканини. Розташовані вони переважно вздовж невеликих кровоносних судин, під шкірою, у слизовій оболонці органів дихальної та травної систем і в черевній порожнині.

Тучні клітини мають неправильну овальну форму через велику кількість цитоплазматичних відростків. Невелике щільне ядро звичайної будови, розміщене по центру клітини (рис. 18.6; 18.7).

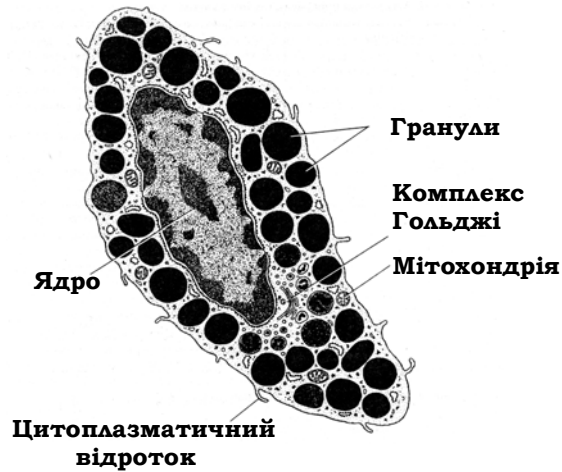


Рис. 18.6. Тучна клітина (схема). Ядро округле. У цитоплазмі мало мітохондрій, помірно розвинені гранулярна ендоплазматична сітка та комплекс Гольджі. Клітина містить численні крупні гранули різні за структурою та щільністю. Утворює цитоплазматичні відростки (за Улумбековим Е.Г, Челишевим Ю.О., 1983)

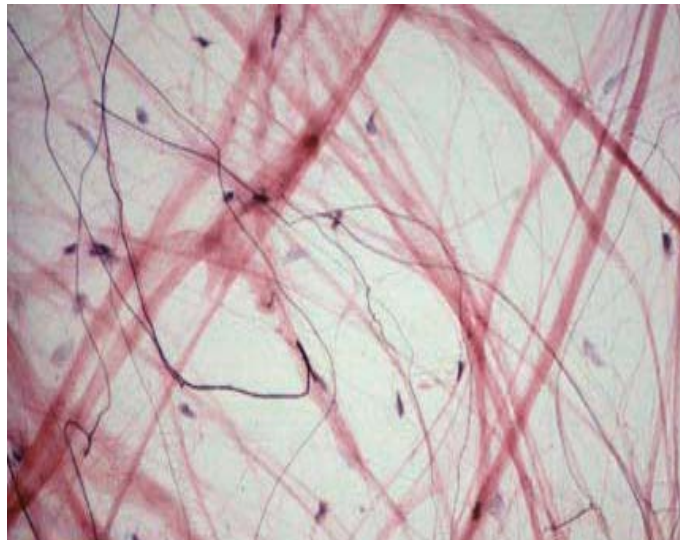


Рис. 18.7. Пухка волокниста сполучна тканина. Найкраще видно тучні клітини, заповнені гранулами, макрофаги, ядра фіброblastів і волокна міжклітинної речовини. Мікрофотографія (забарвлення азуром та еозином, Об. X40, Ок. X10)

У цитоплазмі містяться численні мітохондрії округлої форми, чітко виявляються помірно розвинені гранулярна та гладенька ендоплазматичні сітки та добре розвинений комплекс Гольджі.

Основною характеристикою цитоплазми є наявність у ній великої кількості метакрохроматинових зерен, або гранул. Назва цих гранул походить від терміну "метакромазія", що означає здатність біологічних субстратів при фарбуванні змінювати колір тіазинових барвників на інший. Така здатність зумовлена наявністю кислих груп у молекулах субстрату. За своїм забарвленням ці зерна нагадують гранули базофілів крові й містять біологічно активні речовини, медіатори та ферменти. Серед них слід виділити **гепарин** (сульфатований мукополісахарид, антикоагулянт, модулює активність інших медіаторів); **гістамін** (похідне амінокислоти гістидину, діє на вісцеральні (гладенькі) м'язи, викликаючи їхнє скорочення, веде до підвищення проникності капілярів, спричинює хемокінез, бронхоспазм, стимулює аферентні нерви); **протеази** (трипаза, розщеплює фібриноген, викликає руйнування тканинного матриксу); **кислі гідролази** (лізосомні ферменти, які разом із нейтральними протеазами руйнують комплекси глікопротеїнів і протеогліканів); **хімаза** (специфічний білок тучних клітин, який бере участь у розщепленні компонентів міжклітинного матриксу).

Морфологія та хімія метакрохроматинових гранул є видоспецифічною. Так, у щурів і мишей тучні клітини синтезують і виділяють не гістамін, а серотонін (5-гідрокситриптамін), який також, як і гістамін, є вазоактивним, тобто впливає на діаметр кровоносних судин. Додамо також, що тучні клітини не мають монополії на гістамін, гранули з ним і гепарином є й у базофілах крові.

Одна з базових функцій тучних клітин ґрунтується на зв'язуванні й накопиченні в цитоплазмі сульфатованих мукополісахаридів. Завдяки цій властивості тучні клітини регулюють склад основної речовини сполучної тканини. Крім того, тучні клітини беруть участь у реакціях запалення та алергічних реакціях гіперчутливості миттєвого типу (вони виробляють цитокіни та є головним місцем синтезу й зберігання гістаміну в тканинах). Так, сьогодні добре відомо, що перша доза антигену викликає утворення специфічних антитіл, які прикріплюються до тучних клітин у такий спосіб, що антигензв'язувальні ділянки залишаються вільними та здатними взаємодіяти з антигеном (тучні клітини мають на поверхні рецептори до так званої константної (неспецифічної) області антитіла, тому в прикріплених до клітин антитілах варіабельні ділянки з антигенною специфічністю обернені назовні). І в разі подальшого надходження антигену, останній швидко з'єднується зі специфічними до нього антитілами на поверхні тучних клітин, що призводить до утворення комплексу антиген – антитіло (чим і зумовлена участь тучних клі-

тин у захисті організму від інфекції). Однак комплекси, утворені в такий спосіб можуть спричинювати екзоцитоз метакроматинових гранул і вивільнення гістаміну та інших хімічних медіаторів, які можуть викликати симптоми анафілаксії та алергії. Цим симптомам можна запобігти введенням антигістамінових препаратів, що запобігають виділенню гістаміну з тучних клітин.

Існує ще один метод лікування алергії шляхом тривалої десенсибілізації – хворому на алергію вводяться мінімальні, але постійно зростаючі дози антигену, що викликає в нього утворення на цей антиген великої кількості антитіл іншого, ніж зазвичай, класу (IgI, а не IgE). IgI виробляються в разі досить тривалої імунізації й не здатні прикріплюватись до поверхні тучних клітин або базофілів, тому вони не викликають вивільнення гістаміну. Однак вони можуть конкурувати з IgE-антитілами за алерген і блокувати їхню реакцію з алергеном. Якщо в організмі хворого утвориться достатня кількість блокуючих антитіл IgI, то вони поєднуються з незначною кількістю антигену, що потрапив до організму, і останній уже не вступає у взаємодію з IgE-антитілами, розміщеними на тучних клітинах і базофілах. У результаті гістамін не виділяється й симптоми алергії не розвиваються.

Крім гістаміну тучні клітини виділяють ще декілька речовин, що діють як медіатори при алергії та при запаленні. Одна з них за своїм ефектом схожа на гістамін, але дає триваліший ефект. Її називають *повільно реагуючою речовиною анафілаксії*. За хімічною природою це кислий сірковмісний ліпopeптид. Він не зберігається в тучних клітинах, а утворюється лише у відповідь на взаємодію антиген – антитіло, яка проходить на поверхні цих клітин.

Інший важливий медіатор (за хімічною природою – кислий пептид) при вивільненні з тучних клітин вибірково притягує один із типів клітин крові – еозинофіли. Він носить назву *фактора притягнення еозинофілів при анафілаксії*.

Розмножуються тучні клітини надзвичайно рідко, їхня кількість змінюється залежно від віку.

Лейкоцити

Лейкоцити присутні в сполучній тканині в невеликій кількості, але в слизовій оболонці кишечника їх багато. Нейтрофіли зустрічаються рідко, еозинофілів більше. Є також базофіли, лімфоцити та плазматичні клітини.

Плазматичні клітини (плазмоцити)

Плазмоцити – клітини, що продукують антитіла – виявлені в пухкій сполучній тканині під епітеліальною вистілкою кишечника й диxальних шляхів, у мигдалинах, селезінці, лімфовузлах, печінці, а також у стромі слинних залоз.

Плазмоцити є досить дрібними клітинами майже округлої форми з великими округлими або овальними ядрами, розташованими ексцентрично. Ядерний хроматин плазмоцитів, як правило, крупно-глибчастий, розташовується радіально, у центрі ядра знаходиться велике ядерце. Цитоплазма плазмоцитів має всі ознаки секреторної клітини: вона практично вся заповнена масою великих цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, має високу базофілію, при цьому тільки обмежена зона, розташована по один бік ядра, є слабкобазофільною (тут локалізований клітинний центр і внутрішньоклітинний сітчастий апарат). У дозрілих плазматичних клітинах іноді видно ацидофільні крапельки або тільця Руселя (великі скупчення секрету в гранулярному ендоплазматичному ретикулумі). Існує думка, що наявність цих тілець є ознакою початку дегенерації клітини. Плазматична мембрана плазмоцитів часто утворює пальцеподібні вирости.

Як уже йшлося, плазматичні клітини забезпечують утворення антитіл у відповідь на вторгнення у внутрішнє середовище генетично чужорідного матеріалу – антигену. Як антиген можуть виступати макромолекули вірусів, бактерій, найпростіших, чужорідні молекули деяких інертних матеріалів, котрі потрапляють до організму (пил, пилок), деякі лікарські речовини тощо.

Імуноглобуліни, які синтезовані плазматичними клітинами пухкої сполучної тканини й лімфатичної тканини, потрапляють у кровоток через лімфу. Плазматичні клітини селезінки мають більш прямий доступ до кровоносних судин.

Плазмоцити пухкої сполучної тканини є мігрантами, які не розвиваються з первинної мезенхіми тієї частини тіла, де пізніше будуть функціонувати. Вони утворюються з клітин В-лімфоцитів, які проникають у ті місця, де пізніше з'являться плазматичні клітини. Фактично плазмоцити є імунологічно активованими В-лімфоцитами, які відповідають за синтез імуноглобулінів.

Перицити

Нині вже не викликає здивування той факт, що в сполучній тканині дорослого організму присутні клітини, які суттєво зберігають потенції мезенхіми. У пухкій сполучній тканині такими клітинами є перицити. Вони прилягають ззовні до артеріол, венул і капілярів, але не виходять за базальну пластинку. Найбільше їх у посткапілярних венулах.

Перицити, або перикапілярні клітини, вважають скоротливими клітинами, що забезпечують змінність просвіту капіляра. Вони були описані наприкінці дев'ятнадцятого століття видатними гістологами Феліксом Маршаном і, пізніше, Олександром Максимовим. Обидва

дослідники схилилися до думки, що в постнатальний період мають продовжувати існувати відносно недиференційовані мезенхімні клітини, тісно пов'язані з капілярами. До такого висновку вони прийшли, базуючись на тому, що в пухкій сполучній тканині часом розвивається фрагмент кістки (наприклад, поряд зі шрамом або близько від звальнілої стінки артерії). Клітини ж, відповідальні за утворення кістки в таких ділянках, розвиваються із клітин, що проростають у зону ушкодження разом із капілярами. Більш того, при пошкодженні сполучної тканини для її відновлення необхідне утворення нових кровоносних судин. Ендотелій капілярів швидко проліферує та проростає в рану, утворюючи нові капіляри. Із часом деякі з таких капілярів стають крупними судинами, артеріолами або венулами, у стінках яких є гладенькі міоцити. Відомо, що клітини гладеньких м'язів утворюються з перицитів. Окрім того, при загоєнні ран іноді відбувається інтенсивний ріст фібробластів, оскільки саме ці клітини синтезують міжклітинну речовину пухкої сполучної тканини. Вважають, що основними попередниками фібробластів є перицити, які проліферують водночас із ендотеліальними клітинами в ході відновлення тканини.

Перицити – це клітини відростчастої форми, мають дископодібне ядро з невеликими заглибленнями, містять звичайний набір органел, мультивезикулярні тільця, мікротрубочки та глікоген. Навколо ядра (довжина якого в декілька разів перевищує ширину) та у відростках присутні скоротливі білки, зокрема актин і міозин. Перицити вкриті базальною мембраною й тісно пов'язані з ендотеліальними клітинами (з утворенням адгезивних і щільних контактів). Від тіла клітини відходять цитоплазматичні відростки, що охоплюють капіляр, з яким вони пов'язані.

Жирові клітини – адипоцити

Першою ознакою того, що клітина мезенхімного походження починає функціонувати як жирова, слугує поява в її цитоплазмі крапельок жиру. У жировій клітині ці крапельки зазвичай зливаються між собою та утворюють одну-єдину краплю жиру, яка відтісняє цитоплазму до периферії, після чого та залишається у вигляді тонкої смужки, біля клітинної оболонки; ядро при цьому стає сплюсненим. Навколо ядра розміщені вільні рибосоми, гладенька й гранулярна ендоплазматична сітка, комплекс Гольджі та мітохондрії. Вважають, що, хоча шар цитоплазми витончується, загальна її кількість не зменшується.

Жирові клітини кулеподібної форми, мають найбільші розміри серед решти клітин сполучної тканини: діаметр диференційованої клітини становить 120 мкм. Містяться жирові клітини в пухкій сполучній тканині, здебільшого по ходу кровоносних судин, а в деяких діля-

нках організму (під шкірою, у сальнику тощо) утворюють значні накопичення, що дозволяє визначити спеціальну жирову тканину, побудовану майже виключно із жирових клітин.

Ці клітини походять від мезенхімних клітин, розміщених в основному навколо капілярів (їх іноді називають перикапілярними або адвентиціальними клітинами). Можливе утворення адипоцитів із гістіоцитів, які фагоцитують жирові краплі. У процесі диференціації в жировій клітині накопичуються спочатку дрібні краплі нейтрального жиру, потім вони зливаються в більш крупні. У клітинах білої жирової тканини всі краплини об'єднуються разом.

Основна функція жирових клітин полягає в депонуванні жиру як макроергічної сполуки. Ці клітини здатні синтезувати жирні кислоти із глюкози та амінокислот. Вільні жирні кислоти потрапляють в адипоцити й запасуються у вигляді тригліцеридів.

Жир, що міститься у клітині, синтезується самою клітиною з речовин, які доставляє кров. Їхнім джерелом може бути жир, вуглеводи, білки, які надходять з їжею.

В організмі нейтральні жири (тригліцериди), перетравлюються головним чином ферментом ліпазою, що виділяє підшлункова залоза у дванадцятипалу кишку. Її дії сприяє жовч, яка виділяється печінкою також у дванадцятипалу кишку. Компоненти жовчі емульгують жири, завдяки чому дія ліпази стає ефективнішою. У результаті перетравлення деякі жири розщеплюються на жирні кислоти й гліцерол, а інші – тільки до моногліцеридів. Жирні кислоти всмоктуються через плазматичну мембрану епітеліальних клітин кишечника. У цих клітинах синтезується гліцерофосфат, який з'єднується з жирними кислотами на гладенькому ендоплазматичному ретикулумі з утворенням нових тригліцеридів. Моногліцериди, що всмокталися, також з'єднуються з жирними кислотами на гладенькому ендоплазматичному ретикулумі з утворенням нових тригліцеридів.

Наново побудований тригліцерид транспортується до латеральних частин плазматичної мембрани епітеліальних клітин кишечника в пухирцях, що відділяються від ендоплазматичного ретикулума, на якому він був сформований. Підійшовши до плазматичної мембрани, пухирці зливаються з нею, вивільнюючи краплинки жиру в простір між двома суміжними епітеліальними клітинами.

Жирові краплинки потрапляють до тканинної рідини під епітелієм, а потім переходять з нею в лімфатичні капіляри сполучної тканини, що лежить під епітелієм. Після вживання жирної їжі лімфа може мати молочний відтінок (іноді такий відтінок може бути навіть у плазми

крові). Краплинки жиру, які присутні в лімфі (до 1 мкм у діаметрі), були названі *хіломікронами* (від грец. *hilos* – сок і *mikros* – маленький). Крім тригліцеридів хіломікрони містять фосфоліпіди, ефіри холестерину та деяку кількість ліпопротеїдів.

Коли кров, що містить хіломікрони, проходить по капілярах, ліпопротеїди піддаються дії ліпопротеїдліпази – ферменту, що синтезується ендотеліальними клітинами цих судин. Фермент знов розщеплює тригліцериди на жирні кислоти та гліцерол. У разі, якщо цей процес проходить у капілярах жирової тканини, то жирні кислоти можуть усмоктуватися жировою клітиною й з'єднуватися із синтезованим у ній гліцерофосфатом. Після того як кров звільниться від хіломікронів, у ній ще залишатимуться ліпіди у формі ліпопротеїдів, що синтезуються печінкою (частково з ліпідного матеріалу, котрий поглинула сама печінка).

Отже, під дією ліпопротеїдліпази з хіломікронів та ліпопротеїдів крові вилучаються жирні кислоти, які надходять до клітин жирової тканини. Там жирні кислоти знов швидко перетворюються на тригліцериди шляхом реакції, в якій бере участь гліцерофосфат. Цю речовину можна отримати тільки в результаті метаболізму глюкози, який відбувається в жировій клітині.

У жировій клітині ліпідні краплини не оточені мембраною, на відміну від жирових краплин в епітеліальних клітинах. Тут вони вкриті особливим шаром, що складається з упорядковано розташованих тонких ниток. Новий жир спочатку з'являється в цитоплазмі у вигляді дрібних крапельок, які називаються ліпосомами (їх можна виділити з гомогенату жирових клітин). Їхній діаметр може бути як удвічі менший, так і вдвічі більший за діаметр хіломікронів. Будівельною сировиною для утворення жиру можуть бути також вуглеводи та білки, що розщеплюються в тонкому кишечнику до моносахаридів і амінокислот відповідно.

Якщо за якихось причин енергії "зовні" не вистачає для потреби організму, то задовольнити її можна за рахунок запасів, накопичених жировими клітинами із застосуванням системи тканинної ліпази. Тканинна ліпазна система складається з гормонозалежної *тригліцеридліпази* та *моногліцеридліпази*. Активація тригліцеридліпази (і наступне розщеплення тригліцеридів) відбувається після взаємодії будь-якого ліполітичного гормону (наприклад, адреналіну або норадреналіну) зі специфічним рецептором на клітинній поверхні. У результаті цієї взаємодії рівень внутрішньоклітинного цАМФ підвищується, що викликає активацію клітинної ліпази. Функціонування цієї системи призводить до розщеплення тригліцеридів жирових глобул на поверхні клітин. Жирні кислоти, які вивільнюються, можуть проходити крізь

мембрану жирової клітини й потрапляти в загальний кровотік. У крові вони зв'язуються з альбуміном, який їх переносить, і транспортуються до інших клітин за потребою.

Адвентиційні клітини

Малоспеціалізовані клітини, що супроводжують кровоносні судини називають адвентиційними. Вони мають сплюснену або веретеноподібну форму зі слабкобазофільною цитоплазмою, овальним ядром і невеликою кількістю органел. У процесі диференціації ці клітини можуть перетворюватись на фібробласти, міофібробласти й адипоцити.

Ретикулярні клітини

Ретикулярні клітини утворюють строму кровотворних органів – червоного кісткового мозку та лімфатичних вузлів. Їх можна також зустріти в слизовій оболонці практично всіх органів: кишечника, нирок тощо. Це відростчасті клітини зі світлою слабкобазофільною цитоплазмою без гранулярних включень. Ядра клітин овальні, з дрібнозернистим хроматином. Вони рідко діляться та вважаються малодиференційованими. Важливою властивістю цих клітин є їхня здатність округлюватись при подразненні, ізолюючись від контактів із сусідніми клітинами та ретикулярними волокнами, з якими за звичайних умов тісно пов'язані. При цьому вони виявляють здатність до фагоцитозу не тільки бактерій, але й клітинного детриту, а також захвату від'ємно заряджених колоїдних часточок.

Ретикулярні клітини строми кровотворних органів, гістіоцити-макрофаги, зірчасті клітини печінки та синусоїдів кровотворних органів, ендотеліальні клітини надниркових залоз і гіпофіза, нарешті, "пилкові клітини" легенів є дифузно розташованою в організмі системою клітин, здатних до фагоцитозу – специфічною *макрофагічною* системою. Учення про макрофагічну систему закладено І.І. Мечниковим у 1882 р. Клітини цієї системи здатні не лише до фагоцитозу бактерій і перетравлення продуктів розпаду, але й до виконання одного з перших етапів в імунологічних реакціях – захоплення та перероблення антигенів.

Пігментні клітини, хроматофори

У пухкій сполучній тканині можуть зустрічатися клітини, цитоплазма яких містить велику кількість зерен пігменту (найчастіше *меланіну*). Ці клітини-хроматофори мають мінливу форму (вони можуть бути веретеноподібними або мати розгалужені відростки) і здатні до руху. У хребетних тварин найбільшого розвитку й складності будови хроматофори досягають у риб, амфібій і рептилій.

Серед пігментних клітин є два різновиди. Одні клітини – *меланоцити* – самі синтезують пігмент із його попередника *промеланіну* (це, наприклад, пігментні клітини судинної оболонки ока). Інші ж захоплюють уже готовий пігмент, тобто є по суті макрофагами.

Під регулюючим впливом нервової та гуморальної систем хроматофори здатні змінювати свою форму (вони можуть або втягувати свої відростки, або сильно випинати їх), що зумовлює швидку зміну забарвлення тварини. Це має важливе пристосувальне значення.

Тканина з великою кількістю меланоцитів зустрічається у людини в райдужці, судинній оболонці ока, у дуже пігментованих ділянках шкіри, у родимих плямах.

Пухка сполучна тканина

З усіх різновидів волокнистої сполучної тканини найпоширенішою є пухка неоформлена сполучна тканина, яку можна вважати певним прототипом сполучної тканини: вона містить у собі всі типи міжклітинної речовини, представлені в інших різновидах сполучної тканини, а також усі різновиди типів клітин (рис. 18.8; 18.9). Більш того, пухка сполучна тканина виконує й усі функції, властиві для кожної із груп сполучної тканини: трофічну, захисну (клітини беруть активну участь в імунних реакціях і реакціях запалення), замісну та механічну. Усі ці функції спрямовані на підтримку гомеостазу, біологічної сталості організму, здійснюються вони за участю клітин і міжклітинної речовини сполучної тканини.

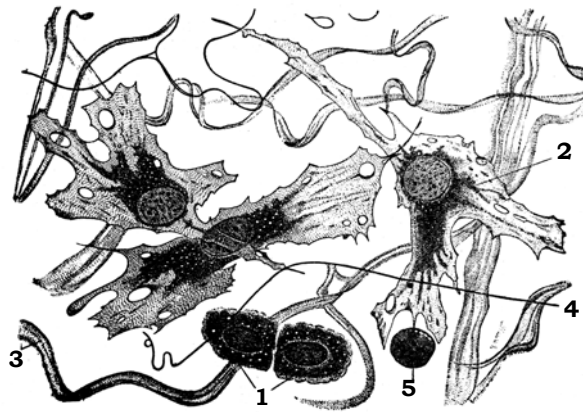


Рис. 18.8. Пухка сполучна тканина (схема): 1 – тучна клітина; 2 – фібробласт; 3 – колагенові волокна; 4 – еластичні волокна; 5 – лейкоцит (за Єлесеєвим В.Г. та ін., 1967)

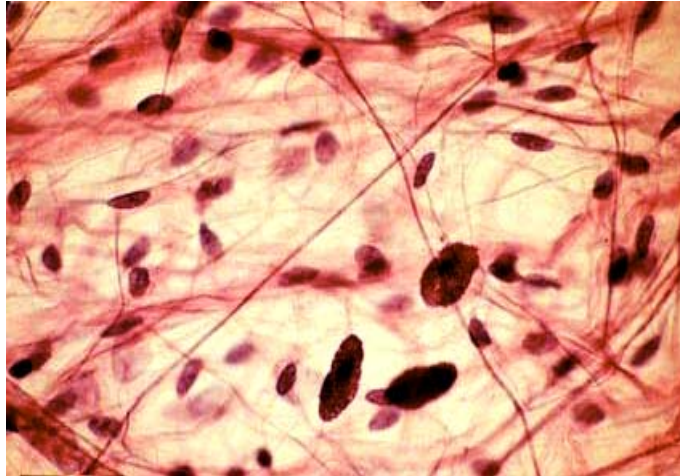


Рис. 18.9. Пухка сполучна тканина. Хаотично розташовані волокна основної речовини пухкої сполучної тканини: колагенові (товсті) і тонкі еластичні. Видно ядра фібробластів. Мікрофотографія (зabarвлення гематоксиліном та еозином, Об. X40, Ок. X15)

Ця тканина широко поширена в організмі. Вона супроводжує всі кровоносні судини, утворює строму органів, формує підшкірну клітковину тощо. До складу пухкої сполучної тканини входять різноманітні клітини: фібробласти й фіброцити, гістіоцити-макрофаги, тучні клітини, перицити, адипоцити, пігментні клітини, плазматичні клітини, лейкоцити. Міжклітинна речовина складається з досить сильно розвиненої основної речовини й волокон (відносно невеликої кількості колагенових та еластичних), які занурені в аморфну масу без певного орієнтування. Саме завдяки цьому тканина називається неоформленою пухкою.

Завдяки високогідрофільній сітці з глікозаміногліканів у міжклітинній речовині пухкої сполучної тканини добре втримується велика кількість тканинної рідини.

В ембріогенезі розвиток сполучної тканини пов'язаний із мезенхімою. При цьому деякі клітини, хоча й утворюються з мезенхіми, розвиваються в інших ділянках тіла, потім потрапляють до кровотоку та мігрують до пухкої сполучної тканини.

Отже, клітини пухкої сполучної тканини утворюють змішану популяцію, яка складається з резидентних клітин і клітин, які сюди мігрували.

Як відомо, у дорослому організмі мезенхіма відсутня, але оновлення сполучної тканини триває – гістогенез здійснюється шляхом диференціації стовбурової кровотворної клітини в макрофаги, плазматичні та тучні клітини й частково у фібробласти.

Щільна сполучна тканина

Для щільної сполучної тканини характерним є сильний розвиток волокнистих структур, які надають їй більшої щільності та міцності (рис. 18.10). Клітин і основної речовини в щільній сполучній тканині небагато. Між волокнами міститься велика кількість невпорядкованих фібрилярних структур. Аморфної речовини ця тканина має мало. Клітинна різноманітність невелика, при цьому клітини, як правило, дуже стиснуті волокнами, що їх оточують.



Рис. 18.10. Щільна неоформлена волокниста сполучна тканина.
Сітчастий шар дерми: 1 – фібробласт, 2 – товсті пучки колагенових волокон, 3 – еластичні волокна, 4 – малі лімфоцити, 5 – вена, 6 – малодиференційовані клітини (за Максимовим)
(за Єлєсєєвим В.Г. та ін., 1967)

Із щільної сполучної тканини в організмі складається велика кількість оболонок органів, суглобів, протоків, м'язів та нервів. Вона утворює оболонки центральної нервової системи (головного та спинного мозку).

Розрізняють неоформлену й оформлену щільну сполучну тканину. До **неоформленої** відносять сітчастий шар дерми (рис. 18.11), сполучну тканину оболонок, які покривають суглоби й деякі внутрішні органи. Із клітинних типів у цій тканині присутні майже виключно фіб-

робласти, макрофаги й тучні клітини. Колагенові та еластичні волокна розміщені щільно, але невпорядковано, або взагалі в різних площинах – залежно від призначення певної тканини.

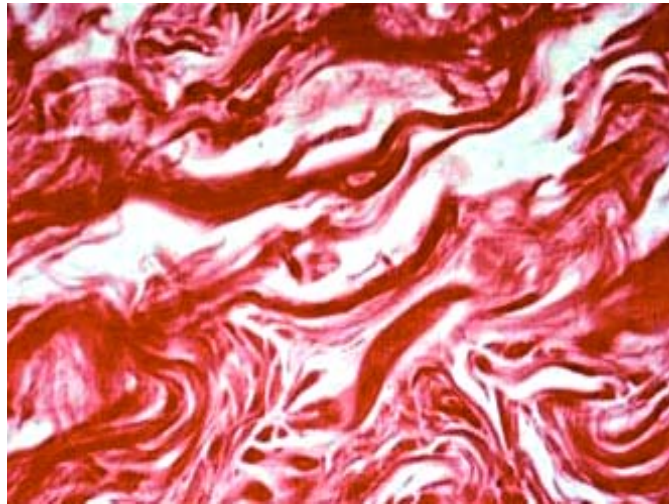


Рис. 18.11. Щільна неоформлена сполучна тканина (сітчастий шар дерми): пучки колагенових волокон, сплетених між собою в різних напрямках. Мікрофотографія (забарвлення гематоксиліном та еозином, Об. Х40, Ок. Х15)

Так, у шарах щільної неоформленої сполучної тканини, до якої належать апоневрози та футляри, волокна розміщені в різних напрямках; така тканина може витримувати розтягнення в усіх напрямках. У такій тканині як сітчастий шар дерми (що складає основу шкіри) волокна розміщені як у різних площинах, так і в різних напрямках, тому дерма здатна витримувати розтягнення в будь-якому напрямку.

Капсули багатьох органів (лімфатичних вузлів, селезінки тощо) утворені з тонкої щільної неоформленої тканини. Часто такого ж типу сполучна тканина проростає від капсули всередину органа у вигляді септ або трабекул.

До **оформленої** щільної сполучної тканини відносять сухожилля та зв'язки. Для волокнистої сполучної тканини **сухожиль** характерним є паралельне розташування колагенових волокон, які щільно прилягають одне до одного (рис. 18.12). Кожне з волокон, так само як і в пухкій сполучній тканині, складається з фібрил, які будуються з ультрамікроскопічних філаментів, утворених молекулами тропоколагену.

Між колагеновими волокнами рядами розташовуються фіброцити. Короткі відростки фіброцитів, які звужуються в напрямку своїх закінчень, охоплюють багатогранні або неправильно округлі в поперечнику колагенові волокна.

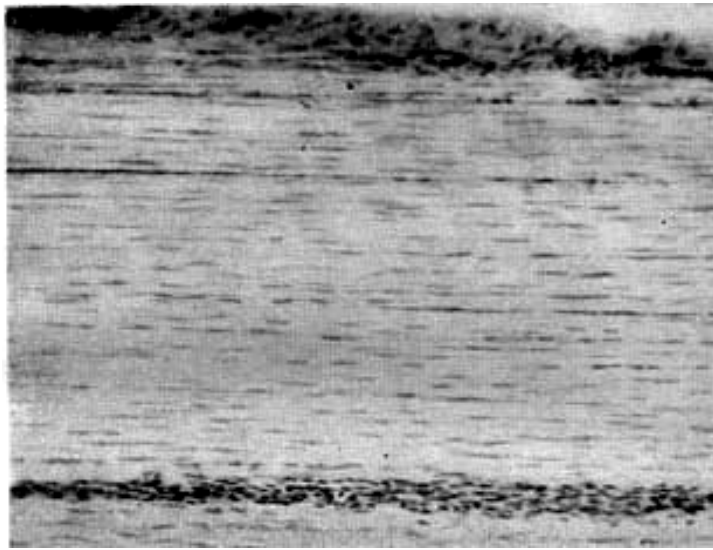


Рис. 18.12. Щільна оформлена сполучна тканина (сухожилля в повздовжньому розрізі) (за Єлєсєєвим В.Г. та ін., 1967)

Сухожилля в цілому мають досить складну організацію. Колагенові волокна, що розташовані паралельно одне одному називають *пучками першого порядку*. Вони розділяються фіброцитами. Групи пучків першого порядку (по 50–100 волокон) об'єднуються в більш товсті пучки, укриті сполучнотканинною оболонкою, яка несе кровоносні судини й нервові гілочки. Це *пучки другого порядку*. Групи таких пучків знову охоплюються загальною, більш товстою, сполучнотканинною оболонкою й утворюють *пучки третього порядку*. Можливе існування пучків четвертого, а інколи й п'ятого порядку. Пучок останнього порядку, тобто все сухожилля в цілому буває вкрите найбільш розвиненою сполучнотканинною оболонкою, наділеною кровоносними судинами й нервами – *перитенонієм*, а всі пучки більш низьких порядків (крім першого, не вкритого сполучною тканиною) покриті оболонками, які називаються *ендотенонієм*. Фіброцити є високодиференційованими, не здатними до мітотичного поділу клітинами.

Сухожилля виникають в ембріогенезі у вигляді щільних тяжів фібробластів, орієнтованих в одній площині. У подальшому процесі проліферації фібробласти вишиковуються в ряди, вивільнюючи вздовж них синтезований колаген доти, поки не виникне структура з паралельно розташованих тяжів клітин і волокон (при цьому змінюється їхнє співвідношення – на початку розвитку переважають клітини, а наприкінці – міжклітинна речовина; фіброцити ж розміщуються ланцюжками у вузьких проміжках між волокнами). По закінченні розвитку сухожилля практично повністю деваскуляризовані.

Регенерація сухожиль у постембріогенезі відбувається за рахунок фібробластів (або із внутрішньої оболонки піхви або, у разі її відсутності, за рахунок фібробластів оточуючої пухкої сполучної тканини), процес відновлення при цьому проходить так само, як і процес розвитку. У ході відновлення деякі молоді клітини проростають у розірвані кінці, де заново утворений колаген з'єднується зі старим. Оскільки між фібробластами накопичується все більше й більше колагену, капілярне кровопостачання припиняється, і відновлена ділянка залишається без капілярів.

За допомогою сухожиль здійснюється прикріплення м'язів до кісток або до хрящів. Фібробласти, розташовані в місцях прикріплення сухожилля, мають певні особливості. Такі клітини здатні виробляти не лише колаген, але й міжклітинну речовину кісткової або хрящової тканини (формуючи специфічне покриття кістки або хряща). У такий спосіб здійснюється поступовий перехід від щільної сполучної тканини до суміші, що складається із клітин щільної сполучної тканини та/або кісткової чи хрящової.

Зв'язки в цілому побудовані подібно до сухожиль. У них так само як і в сухожиллях сильно розвинені волокнисті елементи, які впорядковано впаковані паралельними тяжами.

Але в деяких зв'язках, наприклад вийній або в справжніх голосових, основними елементами, що визначають їхні механічні властивості, є еластичні, а не колагенові (як у сухожиллях) волокна (рис. 18.13). Такі зв'язки називають еластичними зв'язками. На відміну від колагенових, еластичні волокна не відзначаються особливою міцністю, але мають високий ступінь еластичності, розтягнення та гнучкості. Вони кріпляться до частин скелета, які зміщуються одна відносно іншої. Так, у вийній зв'язці, яка є класичним прикладом еластичних зв'язок, вони прикріплюються до остистих відростків рухомих шийних хребців. Кожне еластичне волокно охоплене в зв'язці тонким прошарком сполучної тканини. У цих прошарках знаходяться й фіброцити, які

мають видовжену форму. Розділення на пучки 2-го, 3-го тощо порядків у зв'язках не спостерігається. Прошарки пухкої сполучної тканини з тонкими колагеновими волокнами проходять через усю зв'язку в цілому. Ззовні вона вкрита більш товстим шаром сполучної тканини.

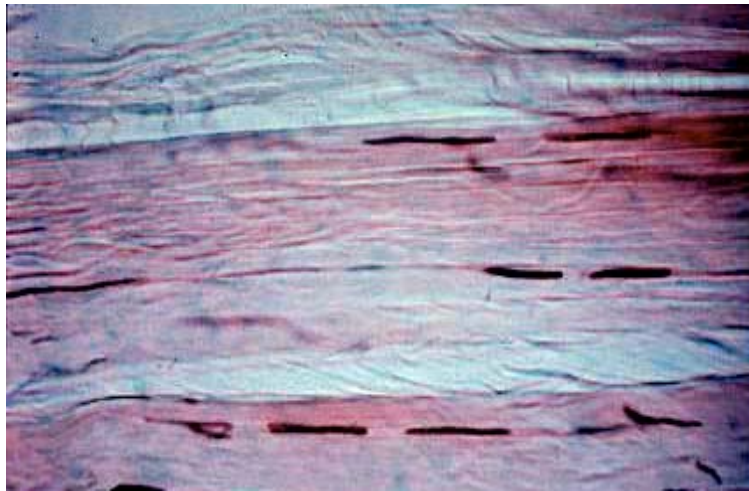


Рис. 18.13. Щільна оформлена сполучна тканина. На повздовжньому зрізі видно пучки товстих еластичних волокон, розташованих паралельно одне одному. Між ними – забарвлені в рожевий колір тонкі хвилясті колагенові волокна. Між волокнами видно ядра фіброцитів. Мікрофотографія (забарвлення гематоксиліном та еозином, Об.Х8, Ок.Х10)

СПОЛУЧНІ ТКАНІНИ ЗІ СПЕЦІАЛЬНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

Ембріональна сполучна тканина (мезенхіма)

Мезенхіма є зародковою тканиною, яка отримала таку назву (від грец. *mesos* – середній та *enkhima* – налите) через те, що більша частина її походить із мезодерми – середнього зародкового листка. Але частина її, особливо в головному відділі тіла, розвивається з ектодерми.

Мезенхіма виглядає як пухка сітка, утворена клітинами, які за формою нагадують більш-менш правильні зірки та мають блідо забарвлену цитоплазму. Відростки багатьох із цих клітин поєднані з відростками інших мезенхімних клітин з утворенням синцитію. Зазвичай клітини розміщені доволі далеко одна від одної (рис. 18.14).

Міжклітинний простір заповнений драглистою аморфною речовиною в якій у міру розвитку з'являються тонкі волокна. Оскільки мезенхіма є ембріональною тканиною, в її клітинах часто відбуваються мітози. Морфологічно всі клітини мало чим відрізняються одна від одної й тільки дуже чутливі методи дослідження, наприклад, імуногістохімічні, здатні виявити в складі мезенхіми клітини різної природи.



Рис. 18.14. Мезенхіма. Клітини мають зірчасту форму та з'єднуються між собою довгими відростками (від 2 до 4 цитоплазматичних відростків), ядра клітин великі з декількома ядерцями. Мікрофотографія (забарвлення гематоксиліном та еозином, Об.Х90, Ок.Х10)

Мезенхіма добре розвинена в плоді. У клітинах цієї тканини часто відбуваються мітози, вона є джерелом виникнення всіх клітин сполучних тканин.

Ретикулярна тканина

Якщо в органах основна частина строми представлена ретикулярними клітинами (фібробластами) і ретикулярними волокнами – говорять про ретикулярну тканину (рис. 18.15). Така тканина утворює строму кровотворних органів, оточує синусоїди печінки. Завдяки довгим відросткам фібробластів і ретикулярним волокнам ретикулярна тканина має будову, схожу на пухку сітку. У ретикулярній тканині зазвичай присутні макрофаги. У кровотворних органах ретикулярна тканина складає мікрооточення для клітин крові, що розвиваються.

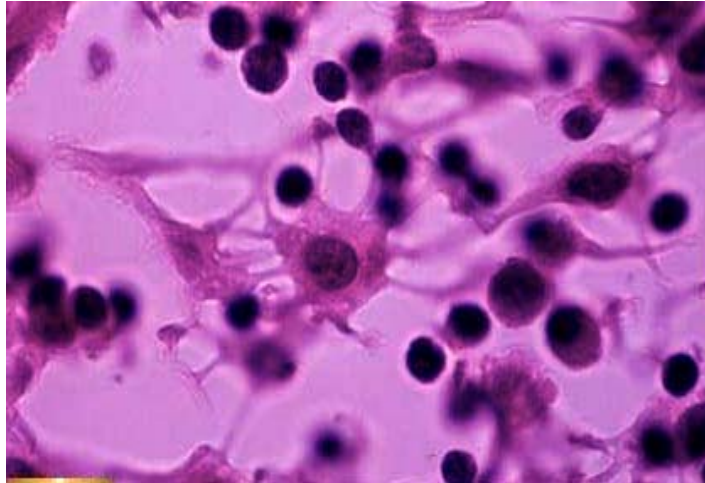


Рис. 18.15. Ретикулярна тканина Ретикулярні клітини.
Мікрофотографія (зabarвлення гематоксином та еозином, Об. 90, Ок. 10)

Жирова тканина

Клітини жирової тканини утворюють специфічні скупчення – дольки. Дольки відокремлені одна від одної й підтримуються перетинками з пухкої сполучної тканини. Саме по сполучній тканині в жирову проходять кровоносні судини та нерви. Окремі жирові клітини оточені сіткою ретикулярних і колагенових волокон, у петлях якої проходить багато капілярів та нервів (рис. 18.16; 18.17). У сполучнотканинних перетинках присутні фіброblastи та тучні клітини. Приблизно 50 % клітин жирової тканини складають клітини строми.

Розрізняють білу та буру жирові тканини. Біла характерна для ссавців, з неї складається практично вся жирова тканина організму. Іноді вона може мати жовтий відтінок через присутність у ній каротину. Біла жирова тканина становить 15–20 % маси тіла самців і на 5 % більше – у самиць. Вона має специфічну метаболічну активність, бере участь у поглинанні з крові, синтезі, зберіганні та мобілізації нейтральних ліпідів.

Бура жирова тканина в людини у значній кількості має місце лише в ранньому дитинстві (навколо лопаток і по боковій поверхні тулуба). У новонародженого вона бере участь у терморегуляції. У дорослому віці бурий жир зустрічається в невеликій кількості в середостінні, уздовж аорти та під шкірою між лопатками. Серед тварин ця тканина розвинена у гризунів і деяких інших тварин, які впадають у зимову сплячку. Вона насичена кровоносними капілярами, які утворюють сітку навколо кожного адипоциту. Її клітини містять багато мітохондрій.

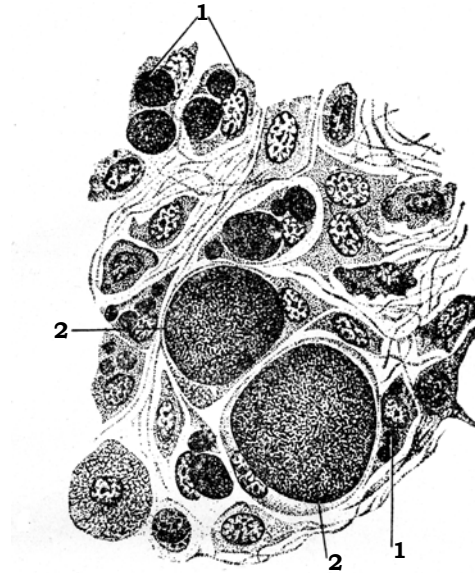


Рис. 18.16. Жирова тканина після фіксації осмієвою кислотою. Схема.
1 – макрофаг; 2 – жирові клітини (за Єлесеєвим В.Г. та ін., 1967)

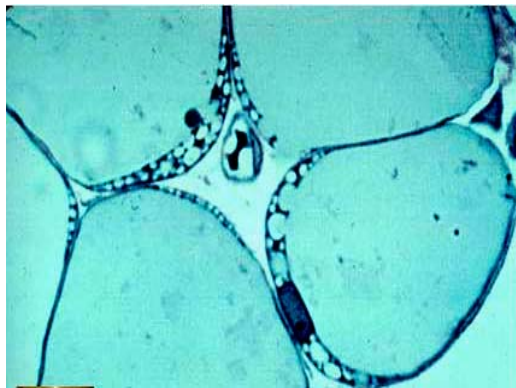


Рис. 18.17. Жирова тканина. Жирові клітини: крапля жиру
займає майже весь об'єм клітини, ядро притиснуте до плазмолемми
в тонкому прошарку цитоплазми. Мікрофотографія
(забарвлення гематоксиліном, Об. X40, Ок. X15)

Діаметр клітин бурої жирової тканини у 10 разів менший, ніж білих жирових клітин. Включення жиру в клітинах бурої тканини завжди дрібно дисперговані, а між краплями жиру в цитоплазмі розташовані елементи гранулярного ретикулума, включення глікогену, еле-

менти системи Гольджі, численні крупні мітохондрії (що є важливим для теплопродукції). Буре забарвлення цих клітин пов'язують із залізовмісними пігментами мітохондрій. Клітини бурої жирової тканини мають виражену симпатичну іннервацію.

На розподіл жирової тканини в організмі впливають статеві гормони й гормони кори надниркових залоз. Так, адреналін та норадреналін, індукуючи утворення цАМФ у бурих жирових клітинах, підвищують активність тканинної ліпази яка вивільнює жирні кислоти із тригліцеридів. Тобто адреналін і норадреналін можуть впливати на пробудження тварин після зимової сплячки.

Узимку інтенсивність метаболічних процесів у тварин, які впадають у сплячку, є надзвичайно низькою, і жирні кислоти, накопичені в жирових клітинах, діють таким чином, що розділяють окислювальні процеси та утворення АТФ, у результаті чого значна доля енергії, що генерується, вивільнюється у вигляді тепла. Цей процес є унікальною властивістю бурого жиру.

Крім того, активним регулятором діяльності жирових клітин є інсулін. Плазмалема жирових клітин містить інсулінові рецептори, активація яких спричинює підсилення поглинання глюкози, прискорення синтезу жиру з неї та підвищення активності ліпопротеїніліпази. Унаслідок цього до крові потрапляє більше жирних кислот із хіломікронів, ліпідів і ліпопротеїдів. Разом із тим інсулін уповільнює мобілізацію жиру з жирових клітин, пригнічує дію ферментів, що відповідають за розщеплення жиру.

18.2. Скелетні тканини

Скелетні тканини представлені хрящовими та кістковими тканинами.

ХРЯЩОВА ТКАНИНА

Хрящова тканина належить до високоспеціалізованої групи сполучних тканин з яскраво вираженими механічними властивостями. У плода вона виконує формоутворюючу функцію, а в дорослому організмі – опорну.

Хрящ складається із хрящових клітин і міжклітинної речовини – хрящового матриксу, молекулярними особливостями якого визначаються такі властивості хряща, як щільність та пружність. Хрящ не містить кровоносних судин.

Хрящова тканина одержала свій максимальний розвиток у хребетних тварин, але зустрічається й у деяких безхребетних. Так, головоногі молюски містять мікроскопічно однорідну щільну міжклітинну речовину та відростчасті клітини, схожі на фібробласти.

По завершенні росту організму в постнатальному періоді хрящі розміщуються в ділянках двох типів.

По-перше, в організмі існує ряд позаклітинних хрящових структур. Так, у стінці трахеї знаходяться підковоподібні хрящові кільця (вони підтримують сталу форму трахеї). Хрящові структури неправильної форми знаходяться в стінках крупних бронхів. Хрящові пластинки є в гортані, носі, євстахієвій трубі. Хрящі забезпечують жорсткість та водночас досить гнучкість з'єднання ребер із грудиною, що дозволяє грудній клітці змінювати об'єм у процесі дихання.

По-друге, хрящі локалізовані в рухомих з'єднаннях кісток – суглобах (кінці кісток у суглобах укриті хрящовою тканиною – суглобним хрящем). Вони є також у деяких суглобах з обмеженою рухливістю.

Розрізняють гіаліновий, еластичний та волокнистий хрящі.

Гіаліновий хрящ

Найпоширенішим типом хрящової тканини є гіаліновий хрящ. Із цієї тканини побудована основна частина хрящів повітроносних шляхів, внутрішньої частини ребер, поверхонь суглобів. В ембріонів гіаліновий хрящ утворює більшість частин скелета. В організмі, що росте, при переломах на місці хряща відбувається утворення кісткової тканини.

Клітини хрящової тканини

Хондроцити – це оточені матриксом дозрілі клітини хрящової тканини. Вони мають кулеподібну або овальну форму й містять одне або два ядра. У багатьох випадках у хондроцитів є відростки. Їхня довга вісь проходить паралельно поверхні хряща.

Хрящові клітини називають хондроцитами незалежно від того, чи утворені вони з мезенхіми скелетного зачатка, чи при диференціації клітин хондрогенного шару, про що йтиметься нижче. Вони секретують навколо себе міжклітинну речовину й у результаті цього процесу опиняються в невеликих порожнинах – **лакунах**. Лакуна, яка утворена на той момент, коли хондроцит припиняє секретувати міжклітинну речовину, називається *первинною лакуною*. Але такі хондроцити ще декілька разів здатні до поділу (процес інтерстиціального росту, див. нижче). І якщо поділ відбувається, дочірні клітини залишаються в тій самій лакуні, відмежовуючись одна від одної лише тоненьким прошарком міжклітинної речовини (рис. 18.18).

Іноді кожна з них ділиться ще раз, тоді в первинній лакуні міститься водночас чотири клітини. Таке утворення має назву – *клітинного гнізда*, або **ізогенної групи клітин**.

Кожна з клітин секретує певну кількість міжклітинної речовини для утворення тонкого прошарку між сестринськими клітинами. Отже, кожна з них буде розміщена у своїй маленькій порожнині, яка буде відповідати – *вторинній лакуні*. Таким чином, усі вторинні лакуни однієї ізогенної групи містяться в первинній лакуні. Міжклітинна речовина в молодій хрящовій тканині достатньо пластична й не гальмує інтенсивні ростові процеси.

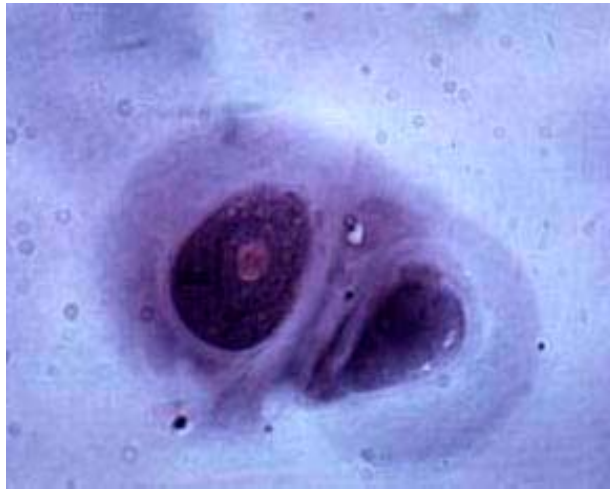


Рис. 18.18. Хондроцити. Ізогенна група з двох клітин. Кожний хондроцит міститься в міжклітинній речовині, що повторює обриси клітини. Міжклітинна речовина, яка оточує клітини у вигляді тонкого обідка, оксифільна. Її називають капсулою. Мікрофотографія. (зabarвлення гематоксилином та еозином, Об. X40, Ок. X15)

Отже, хрящові клітини ізогенних груп є клонами, оскільки вони походять від однієї хрящової клітини, яка першою потрапила в первинну лакуну. Хондроцити мають здатність змінювати свої розміри та форму (це відповідає ступеню їхньої дозрілості). Молоді хондроцити не мають правильної сферичної форми, вони сплюснені. Старі або дозрілі хрящові клітини набувають більших розмірів та округлої форми. У цитоплазмі великих хондроцитів містяться глікоген і ліпіди. Таким чином, розмір та форма є ознаками, за якими виявляються дозрілість та ступінь диференціації хондроцита.

Хондроцити повністю заповнюють свої лакуни. По периферії вони мають деяку кількість пірамідальних відростків (цитоплазматичних ніжок), які в різних місцях впираються в оточуючий матрикс. Ядра хондроцитів мають неправильну овальну форму, містять як конденсований, так і деконденсований хроматин, причому перший міститься на внутрішній поверхні ядерної оболонки, а також у вигляді глибок між деконденсованим хроматином.

Цитоплазма містить набір органел, характерний для епітеліальної секреторної клітини, але їхнє розташування є не менш полярним (рис. 18.19). У клітинах добре розвинений гранулярний ендоплазматичний ретикулум, який має багато перевантажених і сильно розширених цистерн. Апарат Гольджі міститься безпосередньо біля ядра. У цій же зоні знаходяться й секреторні пухирці. Мітохондрій небагато. Узагалі, органели хондроцитів схожі з органелами фібробластів, які також секретують компоненти волокнистої й аморфної міжклітинної речовини.

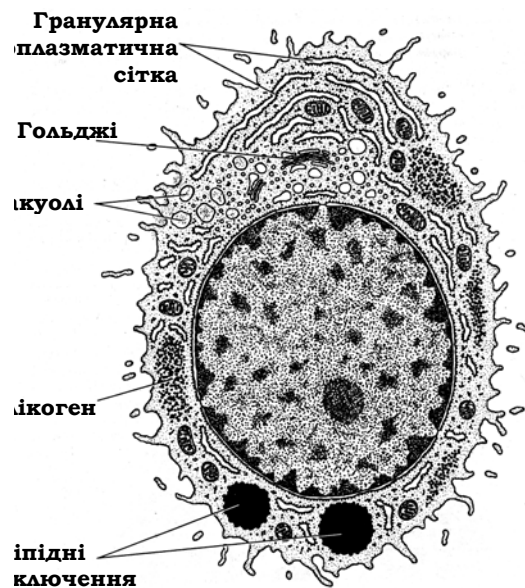


Рис. 18.19. Хондроцит. Схема. Поверхню клітини складають численні відростки. Цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки розширені. Містить багато глікогену та ліпідів (за Улумбековим Е.Г., Челишевим Ю.О., 1983)

Диференціюються хондроцити з хондрогенних клітин через стадію **хондробластів**. Хондрогенні клітини, що походять з мезенхіми, диференціюються в хондробласти, які починають синтезувати й сек-

ретувати речовини хрящового матриксу. Першою ознакою диференціації для хрящових клітин є синтез ними протеогліканів. Останні гальмують адгезію клітин, що стимулює диференціацію хондроцитів.

Міжклітинна речовина

Хрящова тканина завжди багата на міжклітинну речовину (рис. 18.20). Міжклітинна речовина гіалінового хряща сильно гідратована (загальний склад води в деяких хрящах сягає 70–80 %), що дозволяє речовинам із судин охрястя (оболонка хряща) дифундувати в матриксі та здійснювати живлення хондроцитів.

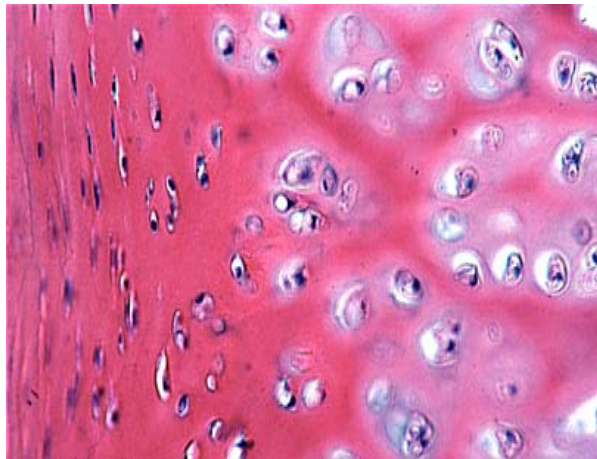


Рис. 18.20. Міжклітинна речовина навколо ізогенних груп хондроцитів. Оксифільність міжклітинної речовини всередині лакуни зумовлена наявністю великої кількості колагенових фібрил, що утворюють капсулу лакуни. У міжклітинній речовині поміж лакунами переважає протеоглікановий матрикс, який має базофільну реакцію. Мікрофотографія (зabarвлення гематоксином та еозином, Об. X90, Ок. X10)

Важливе значення для забезпечення міцності та щільності хряща мають білки хрящового матриксу. Функціонально найважливішими серед них є колагени, протеоглікани й хондронектин.

Так, у міжклітинній речовині хрящової тканини представлені **колагени** декількох типів. *Колаген II типу* складає до 40 % маси сухої речовини хряща, він утворює колагенові волокна. *Колаген IX типу* зшиває колагенові волокна (його α_2 -ланцюжок ковалентно зв'язує хондроїтинсульфат). *Колаген VI типу* знайдений у матриксі гіалінового та еластичного хрящів, а також у міжхребцевих дисках. *Колаген X типу* є рідкісною формою колагену, він синтезується під час заміщення хряща кістковою тканиною.

Колагенові волокна занурені в макромолекулярні агрегати **протеогліканів** – гігантських молекул, які секретують хондроцити. Основу цих молекул складає гіалуронова кислота. Від неї в різні боки розгалужуються поліпептидні ланцюги так званих центральних білків, до яких приєднується велика кількість полісахаридних ланцюгів. До глобулярного кінця центрального білка приєднані короткі олігосахариди, до протилежного кінця – хондроїтинсульфати. По всій довжині центрального ланцюга до нього приєднані молекули кератансульфату та олігосахаридів.

Головною функцією протеогліканів є зв'язування води в хрящовому матриксі та забезпечення дифузії. Молекула протеоглікану зв'язує таку кількість води, що за масою набагато перевищує її власну. Чим довші молекули хондроїтинсульфату в складі протеоглікану, тим більше зв'язується води. Кількість структурованої води визначає пружність хряща.

Отже, якщо колаген зумовлює міцність хряща, то протеоглікани визначають його пружність. Крім того, протеоглікани займають великий об'єм у тканинному матриксі й взаємодіючи з колагенами регулюють товщину колагенових фібрил.

Хондронектин контролює консистенцію матриксу, він є важливим для розвитку хряща та підтримання його структури. Молекула хондронектину має ділянки зв'язування колагену II типу, протеогліканів. У хондроцитів на плазмолемі є рецептори до хондронектину.

Існує два типи хрящового матриксу: **територіальний** та **інтертериторіальний**. Ізогенні групи оточені міжклітинною речовиною з базofilною реакцією, яка зумовлена високою концентрацією кислих мукополісахаридів. Такі зони називають *територіями*, а базofilний матрикс – територіальним. Території розташовані в хрящовій тканині на деякій відстані одна від одної, причому відстань зростає у міру старіння хряща. Простір між територіями – інтертериторіальний, відповідно заповнений інтертериторіальною речовиною. Інтертериторіальний матрикс містить менше глікозаміногліканів, але більше колагену.

Гістогенез і ріст хряща

В ембріогенезі хрящ утворюється з мезенхіми. У тих місцях, де має виникнути хрящ, клітини мезенхіми розміщуються настільки щільно, що при малому збільшенні їх навіть не можна розрізнити як окремі. Ділянку щільно впакованих клітин мезенхіми, з яких потім буде утворена хрящова тканина називають *зачатком*. Клітини мезенхіми, які знаходяться в центральній частині зачатка, починають диференціюватися й перетворюватися на клітини хряща, які гістологічно ідентифікуються за міжклітинною речовиною, яку вони виробляють, і яка їх оточує та відмежовує від усіх інших клітин.

Клітини мезенхіми, які оточують хрящ, що розвивається, залишаються щільно впакованими. Досить скоро з них утворюється щільна оболонка, що зветься **перихондрієм (охрястям**, вона вкриває хрящ зверху) (рис. 18.21). Клітини її внутрішнього шару залишаються мало-диференційованими й складають **хондрогенний шар** охрястя. Вони здатні проліферувати та диференціюватися в хрящові, формуючи зовнішню частину хрящової тканини на додаток до тієї, що вже існує. Клітини мезенхіми зовнішнього шару охрястя диференціюються у фібробласти, які утворюють колаген. У результаті вся структура виявляється повністю вкритою волокнистою тканиною, яка має назву **волокнистого шару охрястя**.

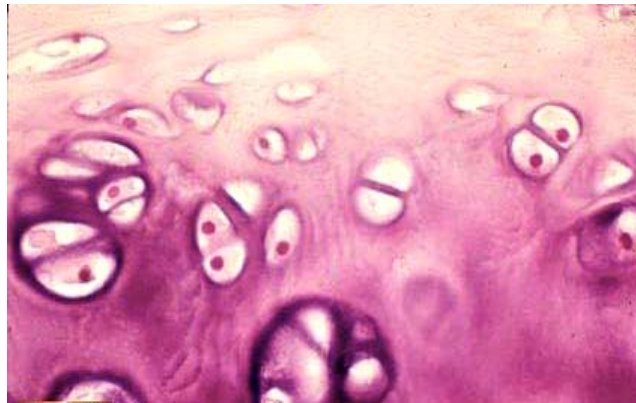


Рис. 18.21. Гіалінова хрящова тканина. Клітинний (внутрішній) шар охрястя (клітини – хондробласти плескуватої форми); молоді хондроцити (мають овальну форму та розмір більший за хондробласти); дозрілі хондроцити (великі овальні клітини, які утворюють ізогенні групи). Мікрофотографія (забарвлення гематоксилином та еозином, Об.Х90, Ок.Х10)

Отже, у плода охрястя утворює шар ущільненої мезенхіми, яка знаходиться навколо зачатка. У постнатальному онтогенезі, хрящ ззовні повністю (за виключенням суглобової поверхні) укритий охрястям, сформованим щільною волокнистою неоформленою сполучною тканиною. Охрястя складається із зовнішнього шару (**волокнистого**), який містить пучки колагенових волокон (колаген І типу), між волокнами розгалужені кровоносні судини й нервові закінчення та внутрішнього шару (**клітинного**), що складається з видовжених хондрогенних клітин.

Охрястя поступово переходить у поверхневі шари хряща. Клітини в цій зоні хряща бувають плескуватими й розташовуються поодинокі в міжклітинній речовині хряща. Їх називають хондробластами.

Ріст хряща відбувається як ізсередини (інтерстиціальний ріст), так і ззовні (апозиційний) (рис. 18.22). Спосіб збільшення маси органа за рахунок проліферації клітин у товщі хряща й утворення ними міжклітинної речовини називається **інтерстиційним** ростом.

Хрящі, як органи, завжди оточені багатим на судини охрястям, у якому містяться малодиференційовані хондрогенні клітини. Саме за рахунок їхнього розмноження та подальшого утворення молодими хондроцитами міжклітинної речовини відбувається формування шарів новоутвореної хрящової тканини по периферії хряща. Такий тип росту носить назву **апозиційного**.

Гістогенез хряща стимулюють тироксин, тестостерон і соматотропін, а пригнічують кортизол, гідрокортизон та естрадіол.

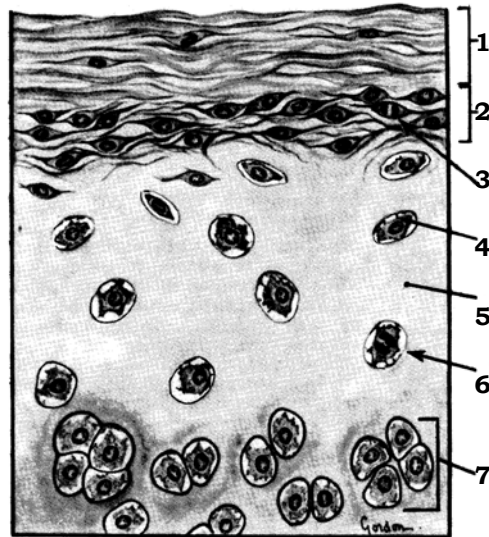


Рис. 18.22. Схема зрізу гіалінового хряща, укритего охрястям, і механізми апозиційного та інтерстиційного росту.

1 – волокнистий шар охрястя, 2 – хондрогенний шар охрястя,
3 – апозиційний ріст, 4 – хондроцит в лакуні, 5 – міжклітинна речовина,
6 – інтерстиційний ріст, 7 – ізогенна група (за Хем А., Кормак Д., 1983)

Хрящова тканина не містить капілярів. Але вміст рідини в хрящовій тканині настільки великий (75 % міжклітинної речовини хряща припадають на рідину, яка втримується макромолекулярною сіткою із протеогліканів), що це дозволяє газам, поживним речовинам і продуктам метаболізму дифундувати між хондроцитами, розміщеними в лакунах до капілярів, розташованих ззовні хряща. Але при просочуванні клітинного матриксу солями кальцію дифузія порушується й хрящ гине.

З віком у гіалінових хрящах розвиваються відчутні дегенеративні процеси (гіпертрофія, загибель хрящових клітин тощо). У дуже великих і старих хрящах навколо базофільних територій відбувається відокремлення у вигляді кільця зони оксифільної міжклітинної речовини (територія виглядає як двошарова).

Дегенеративні зміни приводять до зміни якості неколагенового компоненту матриксу – оголюються колагенові волокна. Якщо процес поглиблюється, колагенові волокна вільно виступають на суглобовій поверхні подібно до "ворсинок" килима.

Проліферативні зміни можна спостерігати на периферії суглобового хряща, особливо в перехідних ділянках і в місцях прикріплення сухожилів і зв'язок. У цих місцях хрящ проліферує й заміщується кістковою тканиною так, що виникають "шпори" – остеофіти, які розростаються й утворюють навколо суглоба випини. Поєднання таких дегенеративних і проліферативних змін приводить до розвитку такої хвороби як остеоартрит.

Регенерація гіалінового хряща дуже незначна. Вона відбувається досить ефективно тільки в ранньому дитинстві. У процесах регенерації хряща та його фізіологічної перебудови важливу роль відіграють клітини охрястя. За рахунок їхнього розмноження хрящова тканина відновлюється.

Еластичний хрящ

Другим типом хряща є еластична хрящова тканина (рис. 18.23), яка зустрічається у надгортаннику, вушній раковині, евстахієвій трубці, у крилах носа.

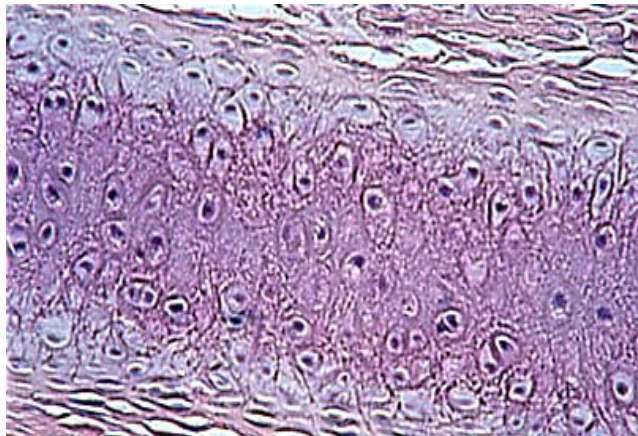


Рис. 18.23. Еластична хрящова тканина. Зона охрястя.
Ізогенні групи хондробластів, що розміщені перпендикулярно охрястю.
Мікрофотографія (забарвлення гематоксилином, Об.Х40, Ок.Х15)

У міжклітинній речовині цього хряща є значна кількість еластичних волокон, які утворюють структуру у вигляді повсті між окремими хрящовими клітинами та ізогенними групами (рис. 18.24). Саме еластичні волокна надають цьому хрящу жовтуватого кольору. На відміну від гіалінового, він менше піддається дегенерації, містить менше ліпідів, глікогену, хондроїтинсульфатів та не підлягає звапнінню.

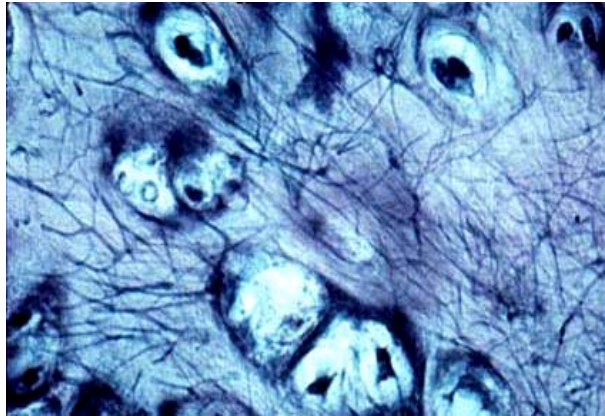


Рис. 18.24. Еластична хрящова тканина. Зона молодого хряща. Ізогенні групи хондробластів представлені великими, овальними клітинами зі світлою цитоплазмою). Сітка звивистих еластичних волокон міжклітинної речовини. Мікрофотографія (забарвлення гематоксиліном, Об.Х40, Ок.Х15)

Волокнистий хрящ

Третій тип хряща – волокнистий хрящ. Він розміщується завжди в тих ділянках, де відбувається перехід сухожиль або зв'язок у гіаліновий хрящ.

Волокнистий хрящ має вигляд гіалінового хряща, що проріс колагеновими пучками, які в решті-решт розщеплюються до тонкофібрилярної сітки. Цей різновид хряща можна зустріти в міжхребцевих дисках, та в круглій зв'язці стегна (рис. 18.25).

Якщо продивлятися препарат, починаючи від гіалінового хряща в напрямку до сухожилля, можна помітити, як типові хондроцити, що мають овальну або округлу форму поступово сплющуються, і починають розташовуватись рядами, подібно до сухожильних клітин, між колагеновими волокнами (рис. 18.26).

Таким чином, волокниста хрящова тканина є перехідною формою між гіаліноюю та тим або іншим типом волокнистої щільної сполучної тканини, наприклад, сухожиллям.

Волокнистий хрящ несе значне механічне навантаження як при стисненні, так і при розтягненні.

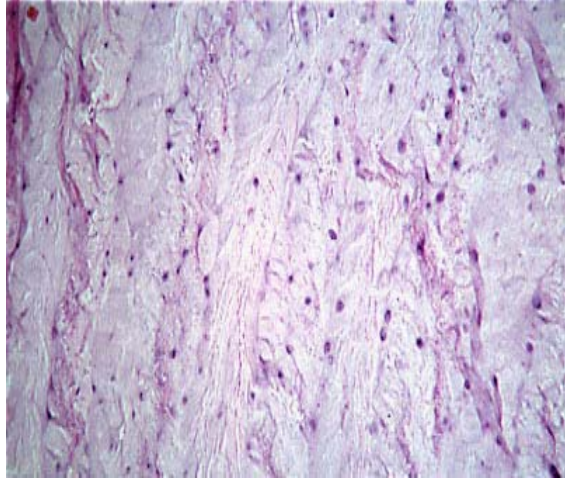


Рис. 18.25. Волокниста хрящова тканина. Хондроцити поодинокі. У міжклітинній речовині багато колагенових волокон. Мікрофотографія (забарвлення гематоксиліном та еозином, Об.Х40, Ок.Х15)

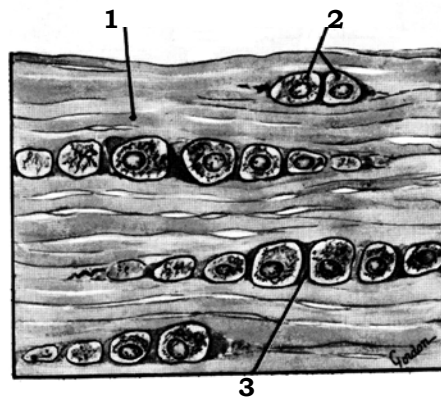


Рис. 18.26. Ділянка волокнистого хряща на місці прикріплення сухожилля. Схема (за Хемом А., Кормаком Д., 1983)

Хрящі мають у різних своїх ділянках різну спрямованість напрямку колагенових фібрил. В охрясті та зоні хряща, що з ним межує, вони завжди розташовуються паралельно до поверхні органа, тоді як у глибоких ділянках хряща спрямованість фібрил виявляється перпендикулярною до поверхні. Така архітектоніка фібрилярних елементів забезпечує тканині найбільшу стійкість до стискання й розриву.

КІСТКОВА ТКАНИНА

Загальна характеристика кісткової тканини

Кісткова тканина належить до різновиду сполучних тканин з яскраво вираженими механічними функціями. Ця тканина формує кістяк хребетних тварин і визначає форму тіла і його рухові можливості. Кісткова тканина відіграє важливу роль у мінеральному обміні організму, оскільки в міжклітинній речовині кісток містяться фосфорнокислі солі кальцію, магнію, фтору. Близько 97 % усього кальцію, що є в організмі, міститься в кістковій тканині.

Подібно до хрящової тканини, кісткова тканина побудована із клітин та міжклітинної речовини (матриксу), яка, як і в хрящі, складається з колагенових волокон, що оточені аморфним компонентом. Однак співвідношення між цими компонентами в матриксі кісткової тканини інше – тут більше колагену, ніж у хрящі (крім того, кісткова тканина містить і колаген, і аморфний компонент дещо іншого складу).

Мінеральні речовини становлять 65–70 % від сухої ваги кістки, а 30–35 % припадає на частку органічних речовин.

Неорганічна складова кісткової тканини багата на кальцій (35 %) і фосфор (50 %), який утворює кристали гідроксиапатиту, а також входить до складу інших неорганічних сполук.

Органічна частина утворена колагеном (до складу кісткового матриксу входять колаген I типу (90–95 %) і колаген V типу), неколагеновими білками (остеонектин, остеокальцин, протеоглікани, сіалопротеїни, протеоліпіди, фосфопротеїни) і глікозаміногліканами (хондроїтинсульфат, кератансульфат). Органічні речовини кісткового матриксу синтезують остеобласти.

Міцність і пружність кісток пов'язана з високим умістом у них колагену й мінеральних солей. Якщо кістку прожарити при високій температурі, тобто видалити з неї органічні речовини, вона стає крихкою, а якщо обробити кислотами, видаливши мінеральні солі, у кістці зберігається гнучкий пружний остов.

Кісткові клітини, як і хрящові, розміщені в лакунах усередині матриксу. У кістці ці клітини називають остеоцитами (від грец. *osteon* – кістка). Колагенові протофібрили в кістковій тканині розміщуються як поблизу клітин, так і на відстані від них. Навколо клітин волоконця розташовуються без певної орієнтації, а в звапнілій частині міжклітинної речовини вони можуть лежати пучками. Строкатість первинних фібрил добре помітна навіть у звапнілій кістці.

Звапніння кісток відбувається після утворення первинних фібрил, і кристали з'являються у вигляді паличок, пов'язаних із колагеном. У сформованій кістці кристали оксіапатиту виявляються не тільки всередині фібрил, де часто повторюється їхній періодичний малюнок, але й між первинними фібрилами. Тільки в безпосередній близькості до клітин звапніння міжклітинної речовини не відбувається.

Також, аналогічно хрящовим структурам, кістка вкрита з поверхні оболонкою, яка зветься **периостом** (від. грец. *peri* – навколо) або **окістям**. Подібно до хрящової кісткова тканина також розвивається з мезенхіми. Але мікрооточення, у якому розвивається кістка, інше. Кістки утворюються з ділянок мезенхіми, які містять капіляри.

Клітини кісткової тканини

У кістці присутні два морфофункціональних типи клітин – клітини одного з них постійно беруть участь у безперервному процесі перебудови кісткової тканини, а клітини іншого типу – в її руйнуванні.

Послідовність процесу диференціації клітин, які будують кісткову тканину, виглядає так: **остеогенна клітина – остеобласт – остеоцит**. Клітини, що руйнують тканину – **остеокласти**.

Кожний із типів цих клітин має свої морфологічні й функціональні особливості.

Остеогенні клітини

Остеогенні клітини походять із мезенхіми. Якщо насичення середовища киснем високе – вони диференціюються в остеобласти, а якщо низьке – у хондрогенні клітини.

Остеогенні клітини розміщені на кістковій поверхні в складі двох шарів: 1) найглибшого шару **окістя (периосту)**, що вкриває зовнішню поверхню будь-якої кістки; і 2) **ендосту** (від грец. *endon* – усередині), який вистеляє внутрішні поверхні всіх порожнин у кістках (порожнини, у яких розміщується кістковий мозок, гаверсові канали компактної кістки, порожнини губчастої кісткової тканини). Остеогенні клітини розсіяні також усередині тканини, яка складає основу кісткового мозку.

Недиференційовані клітини рідко мають морфологічні ознаки, за якими їх можна було б ідентифікувати. Тому остеогенні клітини, що знаходяться в стані спокою в периості та ендості, ідентифікуються за локалізацією. Упевнитися в тому, що тонкі пласкі клітини на поверхні є остеогенними, можна лише за умов їхньої активації під дією подразника, що викликав би їхню проліферацію та диференціацію в остеобласти або хондробласти, які можна ідентифікувати за морфологічними ознаками.

Активовані остеогенні клітини відрізняються від остеогенних клітин, що перебувають в стані спокою, більшою округлістю та довжиною, хоча ще зберігають веретеноподібну форму. Ядро й цитоплазма стають більш базофільними, що свідчить про підвищену кількість РНК. Ультраструктура цитоплазми остеогенних клітин варіює залежно від ступеня їхньої диференціації. Вважають, що базофілія цитоплазми в найменш диференційованих остеогенних клітинах зумовлена, головним чином, вільними рибосомами, активність яких має відношення до ростових процесів. Після того як остеогенні клітини диференціюються в остеобласти, їхня базофілія більшою мірою буде визначатися гранулярним ендоплазматичним ретикулулом.

Більша частина остеогенних клітин диференціюється в остеобласти. Після утворення нової кісткової тканини на поверхні вже існуючої, остеобласти, що розміщені більш глибоко, перетворюються на остеоцити. Між старою й новоутвореною кістковою тканиною знаходиться лінія цементації. Ця нова структура тканини утворилася в результаті активації періосту. Шар остеобластів у цьому місці підготовлений для утворення додаткової кісткової тканини. Остеогенний шар окістя стає тоншим, а його клітини повертаються до неактивного стану. Зазвичай між шаром остеобластів і поверхнею нової кістки є клітини, які можна вважати проміжними між остеобластами й остеоцитами. Розмір новоутворених остеоцитів змінюється залежно від їхнього віку. Ті, що утворились раніше й розміщені глибше, будуть меншими за ті, що виникли пізніше. Відстань між остеоцитами є більшою, ніж між остеобластами.

Остеогенні клітини більше відповідають визначенню стовбурових або плюрипотентних клітин (клітини з великими потенційними можливостями), тому що термін "клітини-попередники" не включає в себе поняття про плюрипотентність, а також здатність до інтенсивної проліферації протягом постнатального онтогенезу.

У зв'язку із процесом ендохондральної осифікації пренатальне утворення кісткової й хрящової тканин можна прослідкувати до єдиних плюрипотентних прабатьківських клітин, і розвиток будь-якої із цих тканин на будь-якій ділянці залежить від прабатьківських (остеогенних) клітин, що диференціюються в різному мікрооточенні.

Вторинна хрящова тканина, яка утворює суглобові хрящі кісток, що утворені шляхом інтрамембранної осифікації виникає з мезенхімних клітин. Суглобова хрящова тканина розміщена в місцях утворення суглобів і тому в пренатальному періоді життя (після утворення кісток) підлягає впливу фізичних навантажень, таких як тиск, або інші механічні фактори. Такі дії будуть перешкоджати росту в мезенхімі

капілярів, але за таких обставин зберігаються умови (відсутність кровонесних капілярів) для розвитку хряща з ущільнених клітин мезенхіми, що знаходяться в цьому місці.

Ще одним підтвердженням статусу остеогенних клітин як стовбурових є явище ектопічного остеогенезу. Термін ектопічний (грецькою означає зміщений) відносять до осифікації в такому місці, де зазвичай кістки не утворюються. Ектопічні кістки іноді з'являються в стінках артерій людей похилого віку, у застарілих операційних рубцях і в нирках при деяких хронічних захворюваннях. Цікавим також є той факт, що після ектопічного виникнення кістки починається гемопоез у стромі будь якої порожнини, яка утворюється в ектопічній кістці. Це явище пояснюється тим, що клітини колонієутворювальних одиниць (КУО), циркулюючи по крові, осідають і диференціюються в клітини крові саме тому, що остеогенні клітини створюють для цього сприятливе мікрооточення.

Остеобласти

Остеобласти – це клітини, які розвиваються з остеогенних клітин. У сформованій кістці вони зустрічаються тільки в ділянках, де відбувається її перебудова. В ембріональній кістці остеобласти вкривають усі поверхні перетинок оссеоїдної (незв'язної, молоді) тканини.

Основною функцією остеобластів є синтез та секреція органічного матриксу кістки навколо своїх відростків так, щоб викликати утворення каналців. Допоміжною функцією остеобластів може бути участь у процесі кальцифікації матриксу.

Ці клітини мають здебільшого кубічну форму, але інколи бувають полігональними та циліндричними. Остеобласти не діляться. Ядра остеобластів розміщені зазвичай ексцентрично і як подалі від кісткової речовини. Їхня цитоплазма базofilна, з інтенсивно розвиненою гранулярною ендоплазматичною сіткою та комплексом Гольджі. Клітини містять також мітохондрії та ліпідні включення. За допомогою коротких відростків, які містять актинові мікрофіламенти, остеобласти встановлюють контакт із сусідніми остеобластами та остеоцитами. Характерним для остеобластів є висока активність у їхній цитоплазмі лужної фосфатази, яка відіграє важливу роль у мінералізації матриксу. Остеобласти виділяють так звані матриксові пухирці, які містять ліпіди, Ca^{2+} , лужну та інші фосфатази. Остеобласти, як правило, оточує остеїд – немінералізований кістковий матрикс. У міру диференціювання та появи матриксових пухирців остеїд починає кальцифікуватися (див. далі).

У периферійній цитоплазмі остеобластів дуже мало органел, натомість тут містяться пучки дуже тонких ниток – мікрофіламентів від 5 до 7 нм завтовшки. Ці філаменти у великій кількості проникають у цитоплазматичні відростки остеобластів.

Отже, остеобласт є типовою секреторною клітиною. Основним продуктом його секреторної активності є проколаген, аморфні компоненти кісткового матриксу та деякі ферменти.

Остеоцити

Дозрілі клітини, які вже не розмножуються, називаються остеоцитами. Утворюються вони з остеобластів. На не декальцинованих зрізах помітно, що остеоцити в лакунах відмежовані від кальцинованого матриксу, що їх оточує, остеοїдним шаром (який не піддається звапнінню). Гранична лінія між плазматичною мембраною остеοцита й остеοїдним шаром не завжди добре помітна. Остеοїдний шар завширшки такий самий, як і шар цитоплазми між плазматичною мембраною та ядром (рис. 18.27). Колагенові фібрили остеοїдного шару, які розташовані хаотично, на повздовжньому зрізі мають характерну поперечну посмугованість. Цитоплазма деяких остеοцитів прилягає до кальцинованого матриксу.

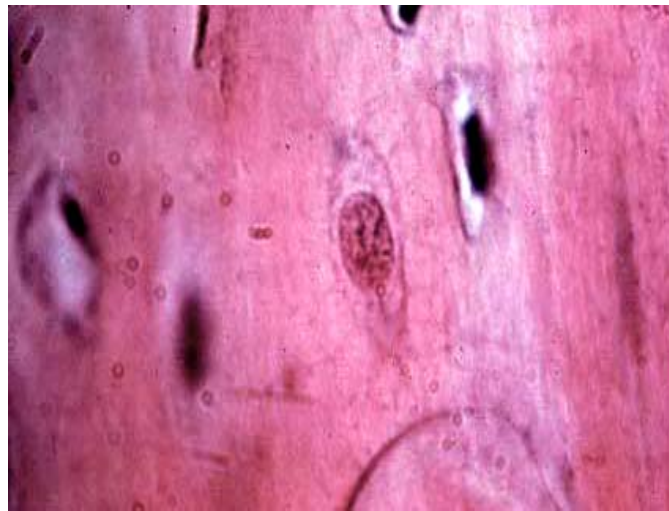


Рис. 18.27. Остеοцит. Лакуна. Тонкі відростки відходять по кісткових канальцях. Мікрофотографія (забарвлення гематоксиліном та еозином, Об.Х90, Ок.Х10)

У клітинних тілах остеοцитів також містяться філаменти, такі самі як у відростках, але тільки в ділянках, близьких до плазматичної мембрани. У клітинних тілах знайдено мікротрубочки (у відростках їх немає). Зустріти інші органи в остеοцитах можна тільки залежно від їхнього

віку. Органели молодих остеоцитів схожі з органелами остеобластів, однак коли вони стають старшими, вміст компонентів гранулярного ендоплазматичного ретикулу та апарату Гольджі зменшується.

Відростки сусідніх клітин з'єднуються один з одним значною частиною бічних поверхонь по типу щілинних контактів. Таким шляхом від одного остеоцита до іншого можуть переходити електроліти й невеликі молекули.

Остеоцити розміщуються, як правило, на відстані 0,1–0,2 мм від капіляра – джерела їхнього живлення. Це означає, що каналцевий механізм, за допомогою якого остеоцити живляться й звільняються від кінцевих продуктів метаболізму, має дуже обмежені можливості для транспортування. Існує три можливі засоби, за допомогою яких може працювати цей механізм.

По-перше, той факт, що цитоплазматичні відростки остеоцитів поєднані за допомогою щілинних контактів, дозволяє припускати наявність прямого транспорту деяких іонів та невеликих молекул із цитоплазми одного остеоцита до цитоплазми іншого. Компоненти живлення транспортуються по капіляру, що обслуговує комплекс остеоцитів, як, наприклад, у гаверсовій системі (див. нижче).

По-друге, між клітинним тілом остеоцита і стінками лакуни, в якій він міститься, а також між відростками остеоцитів і стінками каналців, які оточують ці відростки, має знаходитись тканинна рідина. Остеоцити відносять до клітин сполучної тканини, а, як відомо, усі клітини цього типу омиваються тканинною рідиною. Та хоча більша частина тканинної рідини зв'язана аморфним компонентом остеїдної тканини, наявність її в лакунах і каналцях (чи то у вільному стані, чи в остеїдній тканині) свідчить про можливість дифузного обміну речовин завдяки їй між остеоцитами та капілярами в каналах гаверсової системи, у щільній кістковій тканині або в порожнинах губчастої кістки.

Третій механізм забезпечення живлення остеоцитів полягає в циркуляції тканинної рідини в лакунах каналцевої системи. Така циркуляція можлива під дією гідростатичного тиску між внутрішніми та зовнішніми ділянками молоді кістки в дрібних тварин.

У щільних кістках великих тварин і людини лакунарно-каналцева циркуляція тканинної рідини під дією різниці гідростатичного та осмотичного тисків не відбувається.

На гістологічних зрізах можна помітити, що відростки подовжуються або скорочуються. Це означає, що тканинна рідина весь час переміщується каналцями. У такий спосіб підтримується постійна концентрація речовин, які дифундують із каналців та лакун. Цим можна пояснити обмежену циркуляцію.

Основні функції остеоцитів полягають у забезпеченні цілісності матриксу та вивільненні з кісткової тканини кальцію (коли в ньому виникає потреба в інших структурах організму).

Остеоцити є "більш дозрілими" остеобластами, тому вони продовжують, хоча й меншою мірою, виконувати функцію остеобластів. Вони підтримують у належному стані органічний матрикс. Крім того, секретують ферменти й матриксові пухирці, беручи участь у стабілізації мінерального складу матриксу. Вони відіграють роль у підтримці цілісності кісткової структури, оскільки кістка, що не містить живих остеоцитів, сприймається остеокластами як чужорідне тіло й підлягає резорбції.

Це теорія побудована на визнанні за остеоцитами здатності брати участь у резорбції кістки, у результаті чого відбувається вивільнення кальцію в кров. Цей процес назвали *остеоцитарним остеолізом*.

Остеокласти

Це великі багатоядерні клітини (рис. 18.28), які можна виявити на кісткових поверхнях там, де відбувається резорбція. Гістологічним доведенням того, що остеокласти виконують резорбцію, є їхнє розташування в невеликих ними ж зроблених заглибленнях, які називаються *лакунами Хоушіна*.

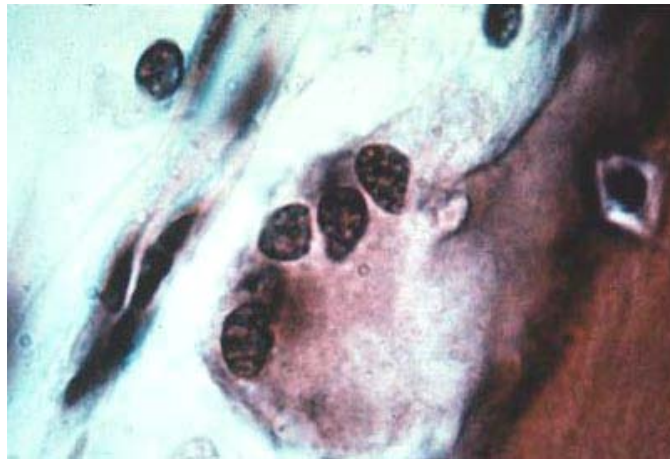


Рис. 18.28. Остеокласт. Світла зона (ближче до базальної сторони клітини) оточує гофровану облямівку (безпосередньо прилягає до кісткового матриксу), везикулярна зона (в ній містяться лізосоми), базальна зона (розташовані ядра, мітохондрії, гранулярна ендоплазматична сітка та комплекс Гольджі). Мікрофотографія (забарвлення гематоксиліном та еозином, Об. X90, Ок. X10)

Ядер в остеокластах може бути від двох до сотні та більше. Іноді на зрізах помітні темні, зморшкуваті, неправильної форми або пікнотичні ядра характерні для старих і вмираючих клітин.

Цитоплазма, залежно від функціональної стадії, може бути базофільною або ацидофільною. Зазвичай на тому боці клітини, що розміщений ближче до кісткової поверхні, ядер менше, ніж на протилежному боці. Цитоплазма більшості остеокластів поблизу кісткової поверхні слабо забарвлена й сильно вакуолізована.

Між остеокластами та кістковою поверхнею, особливо якщо вони знаходяться в лакуні Хоушіпа, можна спостерігати щетинкоподібні прямі структури. Їх називають *щітковою* або *посмугованою облямівкою*. Фактично, це частина кістки, яка утворюється в результаті її резорбції.

Утворюються остеокласти в результаті злиття макрофагів але самі вони не є фагоцитами.

Остеокласт є, певною мірою, полярною клітиною, що містить чотири зони цитоплазми, які непомітно переходять одна в одну. Чотири ділянки цитоплазми розміщені в наступному порядку.

Гофрована облямівка – це ділянка спеціалізованої цитоплазми функціонуючого остеокласта, що прилягає безпосередньо до кісткової поверхні, де відбувається резорбція. Плазматична мембрана зібрана в цьому місці складками й має відростки, що подібні до ворсинок, кінчики яких сягають кісткової поверхні, а іноді навіть впинаються в неї. Діаметр відростків не однаковий по всій їхній довжині; часто вони розгалужуються та анастомозують між собою, нагадуючи сплутану сітку зі складок і ворсинкоподібних відростків. Між відростками є проміжки з тканинною рідиною, які глибоко впинаються в плазматичну мембрану.

Внутрішня (обернена до цитоплазми) поверхня плазматичної мембрани, яка покриває відростки й вистеляє пухирці в зоні гофрованої облямівки вкрита тонкими *щетинкоподібними структурами* довжиною 15–20 нм. Відстань між їхніми центрами складає 20–25 нм. Подібний тип покриття був виявлений у пухирцях, що розташовані безпосередньо під гофрованою облямівкою.

Гофровану облямівку не помітно на остеокластах, якщо вони не межують із кісткою. Якщо остеокласт втрачає зв'язок із кістковою тканиною, то гофрована облямівка та світла зона зникають. В остеокласті можна знайти декілька гофрованих облямівок, якщо він контактує з кісткою не в одному місці.

Існують деякі фактори, які впливають на утворення остеокластів та гофрованої облямівки. Спочатку макрофаги сходяться до оголених звапнілих поверхонь. Відомо, що остеокласти не утворюються в зоні

остеоїдної тканини, тому, напевне, саме мінеральні компоненти матриксу приваблюють макрофагів. У нормі всі кісткові поверхні вкриті або вистелені остеогенними клітинами, що не викликає утворення остеокластів. Місце, де накопичуються макрофаги й зливаються з утворенням остеокластів, точно не відомо. Можливо, цей процес проходить поблизу оголеної звапнілої кісткової поверхні.

На сьогодні з'ясовано, що гофрована облямівка є причиною резорбції, а щіткова – її наслідком. Єдиними структурами, які могли б виглядати у світловому мікроскопі як відносно прямі товсті щетинки та які вже виявлені за допомогою електронного мікроскопа, є колагенові фібрили кальцинованої кістки або хряща, розташовані в місцях, де вони підходять приблизно під прямими кутами до поверхні, що піддається резорбції. У ході цього процесу мінеральний компонент, розташований між фібрилами, видаляється, а останні звільняються й тому добре помітні у світловий мікроскоп. Фібрили простягаються на невелику відстань у проміжки гофрованої облямівки.

Гофрована облямівка межує з наступною зоною цитоплазми – світлою зоною. **Світла зона** також прилягає до кістки та, подібно поясу, оповиває зону гофрованої облямівки. Плазматична мембрана тут не утворює відростків, а повторює контури кісткової поверхні. Ця зона названа світлою тому, що цитоплазма тут практично не містить органел (за виключенням філаментів). Але в ній є щільні смуги, орієнтовані перпендикулярно до поверхні кістки. Ці пучки складені з мікрофіламентів, що містять актин. Актиновмісні філаменти допомагають утримуватись клітині в потрібному місці на поверхні кістки, правильно спрямовуючи периферійну сторону їхньої гофрованої облямівки.

Ділянка пухирців та вакуолей (**везикулярна**) – це найвіддаленіша від кісткової поверхні частина гофрованої облямівки, що проникає в ділянку цитоплазми (для неї характерна присутність пухирців різного розміру, пов'язаних із мембраною). Великі пухирці називають вакуолями. Вони мають мембрану, тобто відповідають структурі вакуолі. Проміжки між ворсинкоподібними відростками гофрованої облямівки являють собою єдине ціле з багатьма "пухирцями" з везикулярної зони. Отже, так звані "пухирці" сильно заглиблені в плазматичну мембрану проміжками, що мають приблизно циліндричну форму й проникають із ділянки гофрованої облямівки у везикулярну. На косих або поперечних зрізах вони виглядають як пухирці.

Питання про походження та природу пухирців є вирішальним питанням, пов'язаним із проблемою функції остеокластів. Існує три можливі джерела пухирців.

Структури, що виглядають як пухирці на зрізах, можуть бути продовженням проміжків між ворсинкоподібними відростками гофрованої облямівки. Якщо це так, то їхні порожнини мають бути заповнені тканинною рідиною, і розчинені в ній речовини будуть легко потрапляти в проміжки між ворсинкоподібними відростками.

Пухирці можуть утворюватись в попередньо описаний спосіб і потім відділятися від кінців проміжків. Отже, їхній уміст уже не буде пов'язаний із тканинною рідиною.

Пухирці можуть бути фагосомами, що утворилися із плазматичної мембрани, яка вистеляє проміжки між ворсинкоподібними відростками гофрованої облямівки. Тому можна уявити, що вони містять фагоцитований матеріал і здатні зливатися з первинними лізосомами, утворюючи вторинні лізосоми, де їхній уміст буде перетравлюватися.

Базальна зона клітини містить декілька ядер. У цитоплазмі, що прилягає до ядер розміщуються мітохондрії. Ця зона остеокласту є ділянкою, де виробляється енергія й розташований механізм, за допомогою якого ця енергія використовується. Тут можна бачити центріолі, значну кількість рибосом і полірибосом, компоненти гранулярного ендоплазматичного ретикулума й багато мішечків Гольджі. Від стопок Гольджі відділяються секреторні пухирці. Деякі з них містять темні округлі тіла, відокремлені від оточуючої мембрани невеликою відстанню, але всі вони є секреторними пухирцями того чи іншого типу. Уміст пухирців після злиття з плазматичною мембраною клітини вивільнюється за її межі. Таким чином, базальна ділянка клітини суттєво відрізняється від інших ділянок, які не мають органел, окрім мікротрубочок і мікрофіламентів.

Гофрована облямівка характеризується великою площиною плазматичної мембрани, яка при цьому щільно впакована. Мембрана виконує дві функції: поглинання та виведення назовні вмісту секреторних пухирців, що відділилися від стопок Гольджі. Світла зона забезпечує прикріплення остеокласта його гофрованою облямівкою до кістки. Базальна частина важлива з багатьох причин. Вона є джерелом енергетичних запасів клітини. Також тут містяться ядра, що належали клітинам, які злилися при утворенні остеокласта, а також багато мітохондрій. І нарешті, сильно розвинений апарат Гольджі визначає призначення остеокласта як секреторної клітини. Саме апарат Гольджі утворює два типи секреторних пухирців. Пухирці одного типу рухаються назовні клітини й виводять свій уміст у тканинну рідину. Інші залишаються в клітині у вигляді лізосом.

Функція ферментів, що надходять у тканинну рідину із кригт гофрованої облямівки полягає в тому, що вони перетравлюють неколагенові органічні компоненти кісткового матриксу, з яким пов'язана неорганіч-

на речовина. Цей процес приводить до фрагментації кальцинованого матриксу, пов'язаного з колагеновими фібрилами, які продовжують існувати аж до повного перетравлення з утворенням щіткової облямівки.

У зоні гофрованої облямівки значення рН завжди знижене, тобто відбувається виділення кислоти. Відносно погано розчинні солі кісткової тканини слугують буфером у кислому середовищі, підтримуючи кислотність у визначених межах. У той же час, ці солі перетворюються на кислі, стають більш розчинними й постійно переходять у розчин.

Класифікація кісткової тканини

На мікроскопічному рівні розрізняють грубоволокнисту (первинну, або недозрілу) і пластинчасту (вторинну, або дозрілу) кісткові тканини. На макроскопічному рівні в кістці виділяють губчасту та компактну речовину, тобто кістка як орган складається з губчастої речовини й тонкого шару компактної, розташованого по периферії. Губчаста речовина формує внутрішню частину кістки. Структура її являє собою масу кісткових трабекул, розміщених відповідно до напрямку дії сил стиснення та розтягнення. Компактна кістка, яка побудована з компактної речовини, представлена пластинчастою кістковою тканиною.

Губчаста кістка – це маса кісткових трабекул, переплетених між собою, які оточують порожнини з кістковим мозком. Трабекула містить остецити, із зовнішнього боку оточена одним шаром остеобластів.

Компактна кістка не містить трабекул і представлена кістковою речовиною з дрібними порожнинами.

Грубоволокниста кісткова тканина

У цій тканині між товстими пучками колагенових волокон розміщені остецити. Колагенові волокна проходять у різних напрямках. Для грубоволокнистої тканини характерними ознаками є велика кількість протеогліканів і глікопротеїнів, виражена базофілія матриксу, низький уміст мінеральних солей. Тут міститься більше остецитів, ніж у пластинчастій кістковій тканині. Недозріла грубоволокниста кісткова тканина присутня в плоді. У дорослих вона зберігається в місцях прикріплення сухожиль до кісток, поблизу черепних швів, у зубних альвеолах, у кістковому лабіринті внутрішнього вуха.

Дозріла (вторинна), або пластинчаста, кісткова тканина

Вона утворює так звану компактну кістку. Пластинчаста кісткова тканина формується шляхом утворення нових шарів на поверхні кістки. Структурно-функціональною одиницею цієї тканини є остеон (рис. 18.29).

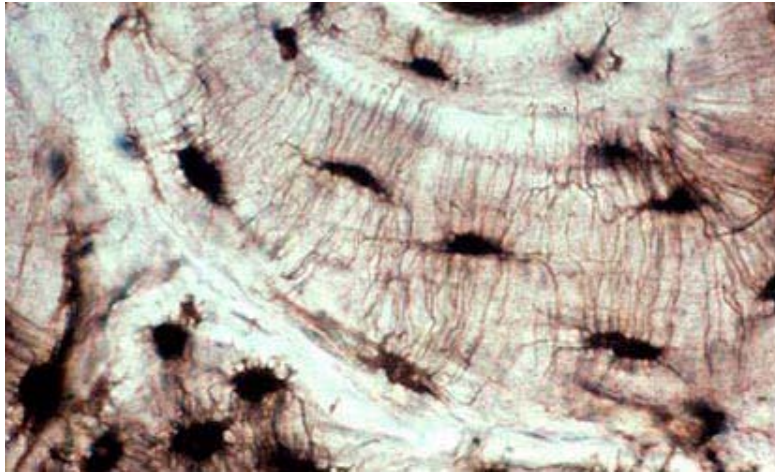


Рис. 18.29. Гаверсова система. Мікрофотографія (забарвлення тіаніном і пікриною кислотою за Шморлем, Об. X40, Ок. X15)

Кісткова пластинка – це шар кісткової тканини завтовшки 3–7 мкм. Між сусідніми пластинками в лакунах розміщені остецити, а в товщі пластинки в кісткових канальцях проходять їхні відростки. Колагенові волокна в межах пластинки орієнтовані впорядковано й лежать під кутом 90° до волокон сусідньої пластинки, що забезпечує більшу міцність пластинчастій кістці.

Остеон, або **система Гаверса**, – це сукупність від 4 до 20 концентричних пластинок.

Утворення остеона починається з центральної частини (місця його майбутнього каналу), де в складі сполучної тканини проходять кровоносні судини. Частина ця оточена шаром остеобластів, а ззовні лежить шар остеїда. Наступний шар остеобластів і відповідний йому шар остеїда утворюється ближче до центру остеона й має вже менший діаметр. Спочатку звапнінню піддаються периферичні пластинки остеона, а потім центральні. У міру звапніння матриксу остеобласти диференціюються в остецити. По зовнішній поверхні остеона на межі з мінералізованим кістковим матриксом проходить фронт звапніння, де починається відкладання мінеральних солей. Діаметр остеона визначається відстанню, на яку ефективно дифундують речовини до периферичних остеоцитів із центрально розміщеної кровоносної судини. Канал остеона заповнений пухкою сполучною тканиною з кровоносними судинами та нервами. Сусідні остеони сполучаються між собою **каналами Фолькмана**, за їхньою допомогою відбувається

також зв'язок із судинами й нервами окістя. Із зовнішнього боку остеон обмежений **спайною лінією** (лінія цементації), яка відмежовує його від фрагментів старих остеонів.

Остеони в компактній кістці не зберігаються протягом усього життя, а піддаються постійній резорбції. Їхні фрагменти завжди присутні між сформованими остеонами пластинчастої кістки у вигляді вставних кісткових пластинок. У ході резорбції остеонів утворюються порожнини видовженої циліндричної форми, вистелені остеогенними клітинами. У цих порожнинах формуються нові остеони.

Періост (окістя). Окістя вкриває ззовні всю кістку, за винятком суглобової поверхні. Окістя є джерелом остеогенних клітин для розвитку, росту та регенерації кісткової тканини. У періості виділяють два шари – зовнішній і внутрішній. Зовнішній шар утворюється, коли клітини ущільненої мезенхіми, які розміщені близько до зовнішньої поверхні зачатку кістки, починають диференціюватися у фібробласти. Вони й утворюють зовнішній шар окістя – **волокнистий**, представлений волокнистою сполучною тканиною. Внутрішній, або **остеогенний**, шар окістя складається з остеогенних клітин і остеобластів. Його наскрізь пронизують пучки колагенових волокон (волокон Шарпея), які прямують до кістки та входять у її матрикс, чим забезпечують міцне з'єднання окістя з поверхнею кістки.

Ендост – тонка оболонка, яка вистеляє кістку з внутрішнього боку там, де міститься кістковий мозок. Ендост складається з тих самих шарів, що й періост, але вони не так чітко виражені.

Кісткова тканина перебудовується протягом життя організму (у ній відбувається обмін органічних і мінеральних речовин). Вона поєднує в собі дві несумісні на перший погляд властивості: високу міцність і стійкість до зовнішніх впливів, з одного боку, і вражаючу мінливість залежно від сили та спрямування механічного навантаження, з іншого.

Гістогенез кістки

Осифікація та кальцифікація

Ці два поняття ні в якому разі не можна розуміти як один і той же процес. Коли кістка нормально кальцифікується, осифікацію можна визначити як процес, який включає секрецію спеціалізованими клітинами органічного матриксу кістки з його майбутньою кальцифікацією. Термін осифікація може бути використаний також для визначення процесів, пов'язаних з утворенням клітин, які формують кісткову тканину, разом із майбутнім виробленням ними органічного матриксу.

Інакше кажучи, є можливою кальцифікація без осифікації та осифікація без кальцифікації. В останньому випадку результатом процесу буде утворення остеοїдної (кісткоподібної) тканини або передкістки.

Осифікація без кальцифікації можлива, наприклад, у тих умовах особливого харчового раціону, коли концентрація іонів кальцію та/або фосфору в крові знижується настільки, що неможливе утворення $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ у тих ділянках, де зазвичай проходить кальцифікація. Остеогенез у цих випадках відбувається, але в результаті утворюється тільки некальцинований кістковий матрикс (остеоїдна тканина). Такий остеогенез відбувається при захворюваннях, пов'язаних з аліментарною недостатністю – при рахіті в малих дітей і остеомалачії.

Утворення остеοїдної тканини (попередника кістки) – це нормальне явище в загальному процесі остеогенезу, так само, як і утворення попередника дентину – нормальне явище при кальцифікації дентину в зубі, що розвивається. Для остеобластів першим кроком у процесі остеогенезу є секреція органічного матриксу. Це збігається з появою колагенових волокон, які знаходяться на значній відстані в ще незначній кількості аморфної речовини. Найближчий до остеобласта шар такого матриксу зазвичай лишається некальцинованим хоча б деякий час. Інакше кажучи, матрикс новоутвореної кістки спочатку існує як остеοїдна тканина. Отже, спочатку кальцифікується найвіддаленіша від остеобласта остеοїдна тканина, а та ділянка, де відбувається цей процес називається *фронтом кальцифікації*.

Кальцифікація кісткової тканини, що розвивається, полягає у відкладенні солей кальцію в новоутворений матрикс. Ці солі можуть бути виявлені в тканинній рідині, яка омиває матрикс, куди він потрапляє із циркулюючої крові. У вже сформованій кістці мінеральний компонент представлений у вигляді кристалів, схожих із кристалами гідроксиапатиту $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, але починається процес із відкладення аморфного $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Тобто кальцифікація – це відкладення в матриксі кальцію у вигляді аморфного $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. У майбутньому з аморфного фосфату кальцію утворюються кристали апатиту.

Остеοїдна тканина містить у декілька разів більше неколагенових білків і майже вдвічі більше глікозаміногліканів, ніж кальцифікована кістка. Це дозволяє припустити, що значна частина органічного аморфного кісткового матриксу існує у вигляді протеогліканів і глікопротеїдів, які й забезпечують подальший хід процесу звапніння, після чого більша частина аморфного компонента втрачається. У зв'язку з тим, що під час процесу звапніння органічні міжклітинні речовини повинні адсорбувати значну кількість мінеральної речовини без значного збільшення загального об'єму, то зрозуміло, що при цьому щось попередньо має зникнути з органічного матриксу. Цим "щось" є вода (у вигляді

тканинної рідини), що втримувалася протеогліканами і глікопротеїдами; останні й самі частково втрачаються з рідиною, яку вони зв'язують. Однак виникає запитання: чому не піддається звапнінню міжклітинна речовина звичайної сполучної тканини. Відповіддю на це є існування інгібіторів кальцифікації, які в нормі перешкоджають випадінню осадів кальцію в м'яких тканинах. До найактивніших інгібіторів належать пірофосфати, фосфонати та біфосфонати. Цікаво, що в ділянці фронтів кальцифікації складається конкурентна ситуація, в якій діє фактор, що локально збільшує концентрацію іонів $(\text{PO}_4)_2$, і фермент, який руйнує неорганічний пірофосфат – інгібітор кальцифікації. Структурними компонентами, котрі беруть участь в ініціації звапніння, є також матриксні пухирці – округлі тільця розміром від 30 нм до 1 мкм, які помітні як у хрящовій, так і в кістковій тканині.

Кожний такий пухирець оточений мембраною, ідентичною плазматичній мембрані. Щодо виникнення пухирців, то тепер вважають, що вони відділяються від клітинних мембран хондробластів або остеобластів. Таке саме відділення спостерігається і в одонтобластів під час мінералізації дентину. Матриксні пухирці містять ліпіди та накопичують кальцій. Вони мають також ферментативну активність. Найбільш характерною для них є активність лужної фосфатази. Імовірно, що, ініціюючи звапніння, вони здатні виконувати ще декілька функцій. По-перше, вони накопичують кальцій. По-друге, фосфатаза, яка міститься в них, здійснює гідроліз ефіру фосфорної кислоти з утворенням ортофосфату, здатним взаємодіяти з кальцієм, що зібраний у пухирцях з утворенням осаду. Окрім того, пухирці містять пірофосфатазу – фермент, що руйнує неорганічний пірофосфат, який діє як інгібітор кальцифікації.

Процес утворення кісток, так само як і хрящів, можна розглядати на тканинному й органному рівнях. Утворення кістки як тканини пов'язане з диференціацією спеціальних стовбурових клітин. Існує дві незалежні популяції стовбурових клітин, які містяться в червоному кістковому мозку: одна з них дає попередників кров'яних і деяких сполучнотканинних клітин (еритроцитів, гранулоцитів, лімфоцитів, моноцитів, тучних і плазматичних клітин), друга популяція диференціюється в напрямку утворення **механоцитів**, зокрема остеоцитів.

У процесі розвитку й оновлення кісткової тканини частина стовбурових клітин стає на шлях диференціації, переходячи в популяцію інтенсивно проліферуючих остеогенних клітин, розташованих в окісті, і в подальшому диференціюються в остеобласти. Остеобласти вже не здатні до поділу, проте інтенсивно виробляють міжклітинну речовину, яка відкладається в базальному напрямку. Розміщені вони на перетинках первинної кісткової міжклітинної речовини. Під час цього процесу деяка кількість остеобластів відступає в міру вироблення

міжклітинної речовини, а частина з них поступово оточується цією речовиною і перетворюється в остеоцити. Це популяція клітин, які диференціюються, не діляться, і з часом гинуть.

Джерелом фізіологічної регенерації (оновлення) кістки протягом життя організму слугують місцеві остеогенні й малодиференційовані клітини, які приносить кров. Ці самі клітини беруть участь у відновленні кістки після її травмування.

Кістки як органи під час ембріогенезу виникають двома шляхами: безпосередньо з мезенхіми, це так званий **внутрішньомембранний остеогенез** (так утворюються майже всі кістки черепа), і шляхом заміщення кістковою тканиною, тобто **ендохондральний остеогенез** із попередньо утвореної хрящової моделі даної кістки (у такий спосіб виникають, наприклад, кістки кінцівок).

Внутрішньомембранний остеогенез

На місці майбутніх кісток з'являються скупчення мезенхімних клітин – первинні центри скостеніння. Між ними відкладаються товстіші, ніж у інших ділянках мезенхіми, колагенові волокна. Ці волокна розсувають клітини, які в цей час активно проліферують і стають остеобластами. Останні продукують не тільки тропоколаген, а й мукополісахариди, завдяки чому міжклітинна речовина майбутньої кістки (остеоїд) набуває базofilії та метакромазії. Остеогенні клітини перетворюються на остеобласти, які більш активно виділяють остеоїд.

Перетинки кісткової речовини при даному типі гістогенезу розташовуються в різних напрямках, утворюючи складне мереживо. На поверхні цих перетинок розміщуються остеобласти, а всередині остеоїдної тканини визначаються окремі остеоцити. Перетинки поступово збільшуються в товщину й довжину завдяки відкладенню нових порцій остеоїдної субстанції. Частина остеобластів перетворюється на остеоцити. Цитоплазма таких клітин стає менш базofilією і синтез міжклітинної речовини в них припиняється. З потовщенням перетинок остеоїдної тканини відбувається її осифікація, а остеоцити виявляються замуrowаними в мінералізований остеоїд. Слід відзначити, що кісткова тканина, яка виникла первинно, ще не має пластинчастої будови: це грубоволокниста кістка. Поступово відбувається заміна грубоволокнистої кістки на пластинчасту. Перебудова її здійснюється за участю остеокластів, які починають резорбувати міжклітинну речовину майже відразу після початку її утворення.

Відкладання кісткової міжклітинної речовини у вигляді кісткових пластинок з упорядкованим розміщенням осейових волокон починається при більш чіткій синхронізації діяльності остеобластів і вдосконаленні кровопостачання кістки.

При розвитку черепних кісток шари сполучної тканини, що покривають їх ззовні й усередині, диференціюються в періост, і кістки продовжують рости апозиційним шляхом. У подальшому утворена таким шляхом кістка перебудовується в компактну. У середніх шарах черепних кісток відбувається руйнування кісткових перетинок (тут процеси руйнування переважають над новоутворенням міжклітинної речовини). Унаслідок цього в глибині кісток черепа утворюється губчаста тканина з широкими порожнинами, що містять кістковий мозок.

Ендохондральний остеогенез

У деяких ділянках скелета кістки утворюються не безпосередньо шляхом диференціювання мезенхіми, а як було вже зазначено, на місці первинно утвореної хрящової моделі даної кістки (рис. 18.30). Так, трубчасті кістки кінцівок ембріона спочатку будуються із хрящової тканини, яка пізніше заміщується кістковою. Виділяють два етапи – утворення первинних, а потім – вторинних центрів осифікації.

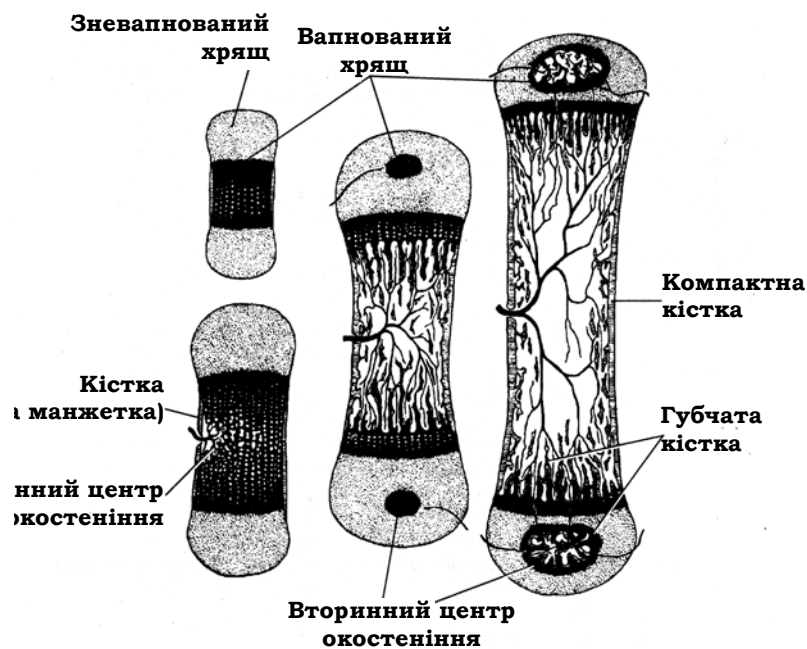


Рис. 18.30. Ендохондральний остеогенез. Хрящ не перетворюється на кістку, а заміщується нею. З кровоносними судинами у хрящову модель потрапляють остеогенні клітини. Остеокласти руйнують мінералізований хрящовий матрикс, а остеобласти будують кісткову тканину
(за Улумбековим Е.Г., Челишевим Ю.О., 1983)

Хрящовий зачаток кістки вже досить рано набуває форми, що відповідає майбутній кістці як органа. Хрящові моделі побудовані з типового молодого гіалінового хряща. Вони бувають оточені охрястям і всередині в них відсутні кровоносні судини.

На певному етапі розвитку починається деструкція, осифікація хряща й заміна його кісткою, спочатку в області діафізів, а потім і в епіфізах трубчастих кісток.

Виникнення ознак дегенерації хряща буває пов'язане з труднощами в живленні тих його ділянок, що розташовані далеко від охрястя. У хрящі, який дегенерує, клітини набрякають, лакуни, в яких вони містяться, зливаються й утворюються порожнини. Міжклітинна речовина починає просочуватися солями кальцію й на препаратах інтенсивно забарвлюється гематоксиліном. Такі зміни настають насамперед у невеликій зоні всередині діафіза – у первинному центрі осифікації. Майже водночас із появою перших ознак дегенерації хряща в охрясті в ділянці, що охоплює середину діафіза, починається утворення кісткової тканини (перихондральна осифікація). При цьому охрястя перетворюється в окістя і його малодиференційовані клітини, стають остеобластами. Після цього новоутворені остеобласти починають продукувати кісткову міжклітинну речовину. Перетинки грубоволокнистої кістки, що виникають, утворюють навколо середини діафіза кісткову манжетку з грубоволокнистої кісткової речовини. Поява кісткової тканини, яка оточує у вигляді широкого кільця середину діафіза, ще сильніше порушує дифузний спосіб живлення хряща.

У підготовлений до руйнування хрящ із охрястя прориваються кровоносні судини й сполучна тканина, що їх супроводжує. Частина її клітин стає багатоядерними остеокластами й руйнує хрящову міжклітинну речовину. У результаті деструктивних змін хряща, розкриття лакун і лізису основної речовини в ньому виникають порожнини, які заповнюються молодими клітинами остеогенної тканини, а також клітинами ембріонального червоного кісткового мозку (кровотворної тканини).

Утворення вторинного центру осифікації пов'язане з ростом кісткової манжетки. Руйнування хряща остеокластами кісткової манжетки в діафізі поступово прогресує, спрямовуючись від середини його в бік епіфізів. Хрящова тканина в діафізах руйнується лише частково. Від неї залишаються окремі перетинки з нерівними (завдяки лізуючій дії остеокластів) обрисами. На таких хрящових балках розміщуються малодиференційовані мезенхімні та інші клітини, які заповнюють порожнину діафіза. Перетворюючись на остеогенні клітини та остеобласти, вони починають відкладати кісткову міжклі-

тинну речовину на хрящову основу. Частина остеобластів при цьому занурюється в остеїдну тканину і стає остеоцитами. Так виникає ендохондральна кісткова тканина.

У подальшому завдяки росту хряща, що триває в області епіфіза, а також збільшенню маси перихондральної кістки в діяфізах, відбувається збільшення обсягу всієї хрящової моделі кістки.

У ході розвитку кісткова манжетка поступово подовжується в напрямку до епіфізів. Тут процес осифікації проходить так само й починають формуватися вторинні центри осифікації. Коли новоутворена хрящова тканина заповнить весь епіфіз, хрящова тканина залишається у вигляді вузьких смуг тільки на поверхні (суглобовий хрящ) та між епіфізом і діяфізом (метафізом) у вигляді епіфізарної хрящової пластинки. Вона різко відмежована від кістково-мозкової порожнини діяфіза так званою лінією скостеніння, тобто поверхнею із зубчастим краєм, яка перпендикулярна до вісі кістки.

У подовженні трубчастих кісток бере участь епіфізарна хрящова пластинка, яка складається з таких зон: резервної; розмноження; гіпертрофії клітин і дозрівання хряща; кальцифікації хряща та скостеніння (рис. 18.31).

Резервна зона хряща, що перебуває в стані спокою розміщена в епіфізарній ділянці пластинки. Складається вона з гіалінового хряща з невеликими хондроцитами. У зоні розмноження знаходиться велика кількість хрящових клітин, які піддаються поділу. У зоні гіпертрофії та дозрівання хряща містяться великі вакуолізовані клітини, що припинили мітози. У зоні кальцифікації хряща проходить мінералізація хрящового матриксу та загибель хондроцитів. А в порожнини зв'язного хрящового матриксу з боку діяфіза проростають кровоносні судини із супроводжуючими їх остеогенними клітинами. У зоні скостеніння на місці зв'язного хряща формується кісткова тканина. Тут з'являються остеокласти, які руйнують комплекс "осифікований хрящ – осифікована кістка".

Осифікація епіфізарних пластинок відбувається в людини у віці 17–23 років, після чого ріст припиняється. Хрящові клітини в епіфізарній пластинці розміщуються одна над другою, утворюючи ніби "монетні стовпчики". Цю зону називають клітинними колонками.

В епіфізі осифікація настає пізніше, ніж у діяфізі. У людини, наприклад, епіфізи при народженні ще цілком складені з хряща, тоді як діяфізи бувають побудовані з кісткової тканини як перихондрального, так і ендохондрального походження. У подальшому при розвитку кісткової тканини в епіфізах грубоволокниста тканина заміщується на губчасту, а в діяфізах – на компактну.

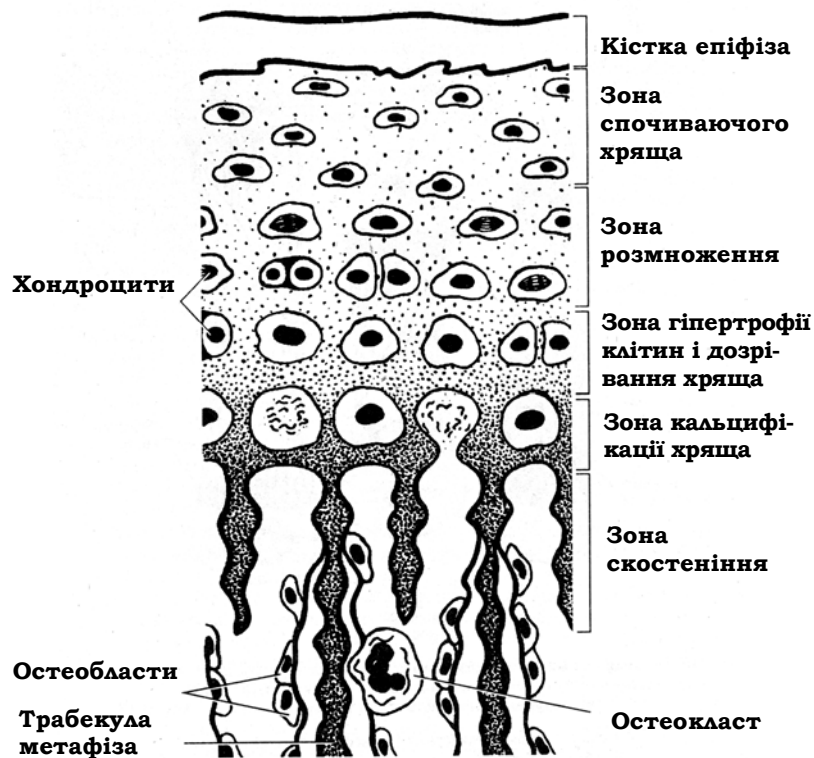


Рис. 18.31. Епіфізарна пластинка. Епіфізарна частина пластинки утворена ділянкою хряща, що перебуває у стані спокою. Вона представлена гіаліновим хрящем. У зоні розмноження присутні численні хондроцити, що діляться. Хондроцити, які вийшли з мітозу (великі вакуолізовані клітини) утворюють зону гіпертрофії та дозрівання хряща. Мінералізація хряща й загибель хондроцитів відбуваються в зоні кальцифікації хряща. У зоні скостеніння на місці звапнілого хряща формується кісткова тканина (за Улумбековим Е.Г., Челишевим Ю.О., 1983)

У кістковій тканині водночас і постійно здійснюються процеси резорбції старої кістки й формування нової (рис.18.32). Кістка є динамічною системою, що постійно змінюється. Так, ділянки кістки, які підлягають стисненню – резорбуються. Навпаки, у ділянках, до яких прикладені зусилля розтягнення, утворюється нова кісткова тканина. Вважають, що остеобласти та остеоцити чутливі до п'єзоелектричних струмів, що виникають при деформації кістки. Вони впливають на інтенсивність остеогенезу, а гуморальні фактори контролюють активність остеокластів, тобто відбувається адаптивна перебудова кісткової тканини.

Регенерація кісток як органів після їхніх переломів та інших травм пов'язана з розмноженням остеогенних клітин окістя. Між кінцями уламків кістки формується нова тканина – кісткова мозоля. Частина остеогенних клітин окістя диференціюється в остеобласти, які утворюють кісткові трабекули, що міцно закріплюються на матриксі уламка. Швидкість розмноження остеогенних клітин у зовнішній частині мозолі перевищує темпи проростання кровоносних судин, що зумовлює перетворення остеогенних клітин у хрящові. Утворений гіаліновий хрящ поступово заповнює кісткову мозолю, а в подальшому (у міру звапніння) заміщується губчастою кісткою. Після цього кісткова мозоля перебудовується: губчаста кістка між уламками змінюється на компактну й відновлюється первинна конфігурація кістки.

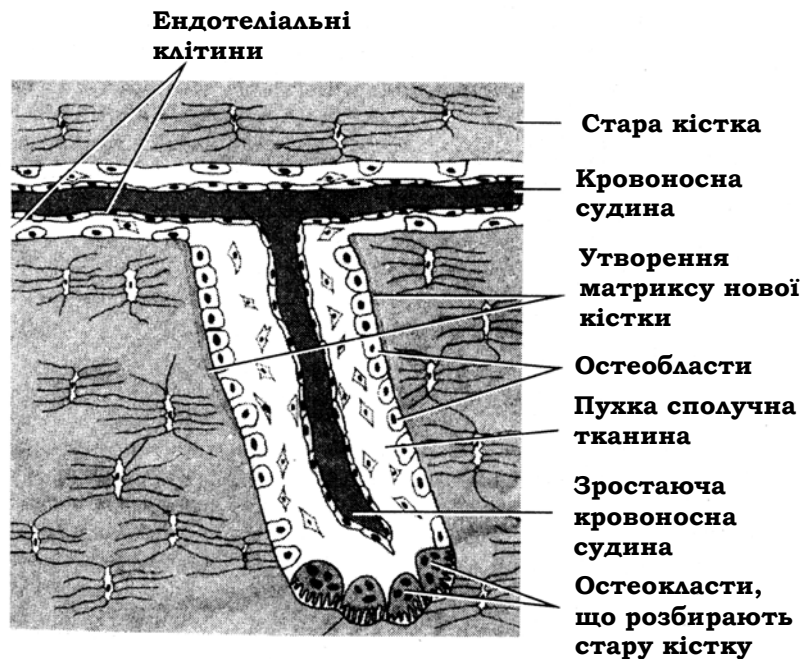


Рис. 18.32. Формування нового остеона. Остеокласти руйнують стару кістку, просуваючись зі швидкістю 50 мкм на добу. До утвореного тунелю потрапляють остеобласти й, розміщуючись уздовж його боків, синтезують речовину для остеїда, що відкладається ззовні від остеобластів.

За добу формується шар остеїда завтовшки 1–2 мкм
(за Улумбековим Е.Г., Челишевим Ю.О., 1983)

18.3. Кров

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КРОВІ

Кров є рухливою тканинною системою, яка складається з рідкої міжклітинної речовини (**плазми**) і клітин (**формених елементів**). Серед формених елементів крові виділяють еритроцити, лейкоцити й тромбоцити (кров'яні пластинки). Плазма становить 55–60 % об'єму крові, а формені елементи – 40–45 %. Основну масу клітин крові становлять еритроцити. Співвідношення між еритроцитами й плазмою крові називається гематокритним числом і має діагностичне значення. У нормі гематокрит становить 40–45 %. Загальна кількість крові в організмі людини дорівнює 4–6 л (близько 5–9 % від маси тіла).

Завдяки постійній циркуляції формених елементів і складових речовин плазми по кровоносних судинах кров об'єднує роботу всіх систем організму й виконує різноманітні життєво важливі функції:

- *дихальну* (перенесення кисню від легень до тканин і вуглекислого газу від тканин до легень);
- *трофічну* (транспортування поживних речовин від місця їхнього надходження до місця їхнього засвоєння);
- *захисну* (фагоцитоз лейкоцитами мікробів, що потрапляють в організм та продуктів деструкції клітин і тканин, знешкодження білками плазми токсинів і чужорідних білків у реакціях клітинного й гуморального імунітету);
- *регуляторну* (перенесення гормонів, ферментів і речовин, які впливають на життєдіяльність тканин і органів, від місць їхнього вироблення до місць їхньої активної дії);
- *екскреторну* (видільну) (перенесення кінцевих і проміжних продуктів обміну з місць їхнього утворення до нирок та інших видільних органів);
- *терморегуляторну* (охолодження кров'ю енергоємних органів і зігрівання органів, що втрачають тепло);
- *гомеостатичну* (регулювання внутрішнього обміну речовин в організмі та забезпечення сталості внутрішнього середовища організму).

Фізико-хімічні властивості крові:

густина – 1,060–1,064 г/мл;

осмотичний тиск – 7,6 атм (770 кПа, або 5770 мм рт. ст.);

pH – близько 7,33–7,45;

в'язкість – у 3–6 разів більша, ніж у води.

Гістогенетично, структурно та функціонально судинна кров є частиною системи крові й тісно пов'язана з органами кровотворення й кроворуїнування, пухкою сполучною тканиною та іншими тканинами й органами. Незважаючи на постійну зміну складу крові, її показники в кожний момент часу відповідають функціональному стану організму, тому дослідження крові є одним із найважливіших діагностичних методів. Вивченням системи крові в нормі та при патології займається наука гематологія (від грец. *haima* – кров, *logos* – учення).

Плазма крові

Плазма крові (міжклітинна речовина крові) – рідка складова частина крові, що включає 90–93 % води й 7–10 % сухого залишку, у складі якого близько 6,5–8,5 % білків, 1,1 % інших органічних сполук і 0,9 % мінеральних сполук. Основні органічні речовини плазми крові – білки (альбуміни, альфа-, бета-, гаммаглобуліни й фібриноген). Більшість білків крові утворюється в печінці. З білками крові пов'язаний онкотичний тиск (частина осмотичного тиску), який має суттєве значення в процесах транскapілярного обміну між складовими частинами плазми крові та міжклітинною речовиною сполучної тканини. Альбуміни забезпечують перенесення різних речовин: вільних жирних кислот, тироксину, білірубину та ін. Глобуліни теж виконують транспортну функцію (переносять глюкозу, мідь, залізо тощо), взаємодіють з іншими білками, змінюючи їх стан і активність (гаптоглобуліни), а також, – виступають в ролі антитіл (імуноглобулінів) (гаммаглобуліни). Фібриноген бере участь у процесах згортання крові. Частина плазми, що залишилася після осадження фібрину, називається сироваткою. Крім білків, до складу плазми крові входять ліпіди (нейтральні жири, жирні кислоти, холестерин, фосфоліпіди), вуглеводи (в основному глюкоза), сечовина, амінокислоти, неорганічні іони (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HCO_3^- , PO_4^{3-}).

Клітини крові

Клітини крові представлені еритроцитами, лейкоцитами та тромбоцитами (рис. 18.33; 18.34).

Клітинний склад крові вивчають здебільшого на мазках. Найпоширенішими методами фарбування мазків крові є фарбування за методами Романовського – Гімзи (азур II – еозином) (еозинатом метиленового синього, солянокислим метиленовим синім, еозинатом азура А, еозинатом азура В), Май-Грюнвальда (еозиновокислим метиленовим синім), Папенгейма (поєднання методів Романовського – Гімзи та Май-Грюнвальда), Райта й Лейшмана (еозином Y і метиленовим синім, азуром А, азуром В, метиленовим фіолетовим). Останнім часом для вивчення формених елементів крові застосовується також проточний цитофлюориметр.

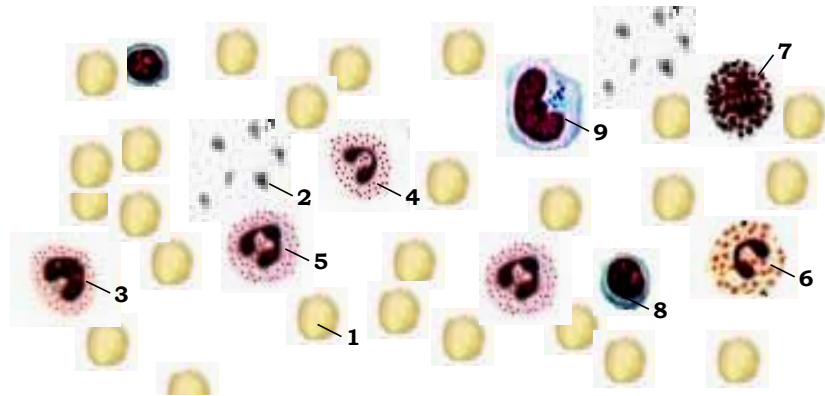


Рис. 18.33. Мазок крові людини. 1 – еритроцит; 2 – тромбоцит; 3 – юний нейтрофіл; 4 – паличкоядерний нейтрофіл; 5 – сегментоядерний нейтрофіл; 6 – еозинофіл; 7 – базофіл; 8 – лімфоцит; 9 – моноцит
(за Ю.І. Афанасьєвим, Н.О. Юріною, 1989)

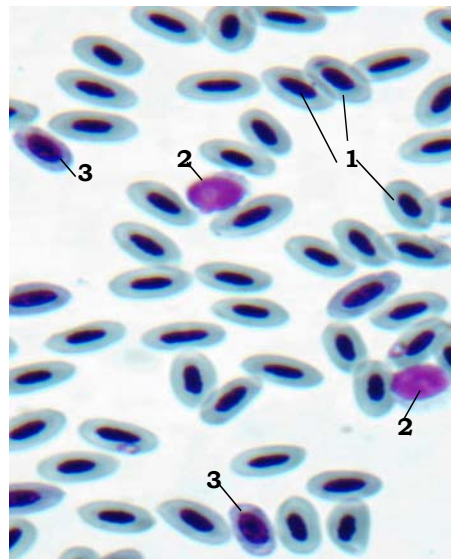


Рис. 18.34. Мазок крові птаха. 1 – еритроцит; 2 – лейкоцит; 3 – тромбоцит

Еритроцити. Еритроцити, або червоні кров'яні тіลця, – це високоспеціалізовані клітини крові хребетних тварин, основною функцією яких є дихальна – перенесення кисню від легенів до тканин і вуглекислого газу від тканин до легенів.

Еритроцити людини й майже всіх ссавців без'ядерні, по суті, це пост-клітинні структури (рис. 18.33). Еритроцити інших класів хребетних мають овальну, рідше – сферичну форму й містять ядро (рис. 18.34).

Кількість еритроцитів у 1 мкл крові чоловіків становить 4,5–5,0 млн, у жінок – 3,8–4,5 млн. Це число може змінюватися залежно від функціонального стану організму. Зменшення кількості еритроцитів нижче норми викликає анемію, зростання понад норму – поліцитемію.

Середній діаметр більшості еритроцитів у людини 7,1–7,9 мкм (нормоцити). Але близько 12 % еритроцитів мають діаметр понад 8 мкм (макроцити) і ще 12 % – менший ніж 7 мкм (мікроцити) (рис. 18.35). Підвищена варіабельність розмірів еритроцитів називається анізоцитозом.

Більшість еритроцитів у людини має форму двоввігнутих дисків, що забезпечують найбільшу площу поверхні для контакту із плазмою крові (дискоцити) (≈80 %). Але частина еритроцитів може мати й іншу форму: сферичну (сфероцити), відростчасту шипувату (ехіноцити), плоску (платоцити), куполоподібну (стоматоцити) та ін. (рис. 18.35). У більшості випадків, сфероцити та платоцити є старіючими формами еритроцитів. Значна варіабельність форм еритроцитів називається поїкілоцитозом.

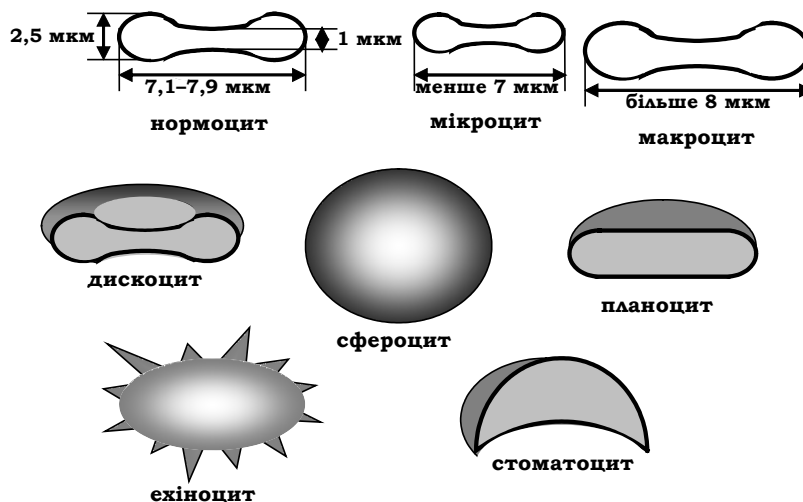


Рис. 18.35. Розміри й форма еритроцитів людини

При фарбуванні мазків крові за Романовським – Гімзою еритроцити забарвлюються еозином у рожевий колір. Ця здатність забарвлюватися кислими барвниками (ацидофілія) визначається вмістом у них гемоглобіну, тому по інтенсивності фарбування можна судити про насиченість еритроцитів гемоглобіном.

Зовні еритроцит укритий плазмолемою типової для клітин будови. У плазмолемі можуть знаходитись глікопротеїди – аглютиногени А чи В, які визначають групу крові, а також – резус-фактор. Під плазмолемою в кортикальному шарі цитоплазми розташований поверхневий цитоскелет еритроцита, побудований із білків актину й спектрину та ряду додаткових білків (див. розділ 5.1, рис. 5.4), який забезпечує підтримання форми еритроцита. При порушенні цього цитоскелета еритроцит набуває сферичної форми. Актинові мікрофіламенти в кортикальному шарі цитоплазми зв'язані з білком спектрином. Спектрин, у свою чергу, за допомогою анкірину пов'язаний із білком смуги 3 (інтегральним білком плазмолеми) і за допомогою білка смуги 4.1 – з глікофорином (ще одним інтегральним білком плазмолеми). У такий спосіб сітка мікрофіламентів прикріплюється до плазмолеми й підтримує форму еритроцита (рис. 18.35). Внутрішнього цитоскелета в нього немає. Еритроцити людини та ссавців, як уже зазначалося, не містять ядра; у них редукована переважна більшість органел. Через відсутність мітохондрій основним способом отримання енергії в еритроцитах є гліколіз; тому в їхній цитоплазмі містяться ферменти гліколізу, а також, – ферменти пентозофосфатного циклу.

У периферійній крові здорових людей є невелика кількість (близько 1–7 %) молодих без'ядерних попередників еритроцитів – поліхроматофільні еритроцити або ретикулоцити. Вони зберігають органели, які продовжують синтез гемоглобіну, і при фарбуванні за Романовським – Гімзою забарвлюються й кислим барвником еозином, і основним барвником азуром, а при фарбуванні діамант-крезиловим синім в їхній цитоплазмі виявляються сітчасті структури; саме тому ці клітини отримали назву ретикулоцити. Ця сітчаста субстанція являє собою артефакт, який виникає внаслідок агрегації органел клітини. У цитоплазмі ретикулоцитів є дрібні мітохондрії, центріолі, рибосоми. При подальшому дозріванні мітохондрії зменшуються в розмірах і кількості, полірибосоми розпадаються на окремі рибосоми. По мірі того, як ретикулоцит перетворює власні органели, у ньому з'являються вакуолі.

Основним білком еритроцита є **гемоглобін** (до 33 пг на еритроцит, що становить до 80-90 % сухого залишку еритроцита). Уміст гемоглобіну в нормі повинен становити 132–164 г/л у чоловіків і 115–145 г/л у жінок. Це хромопротеїд, який складається з чотирьох молекул залізовмісного порфірину (гема) (рис. 18.36) і чотирьох поліпептидних ланцюгів (глобіну). Наявність гемоглобіну забезпечує жовтий колір еритроцитів свіжої не пофарбованої крові, а сукупність еритроцитів надає крові червоного кольору.

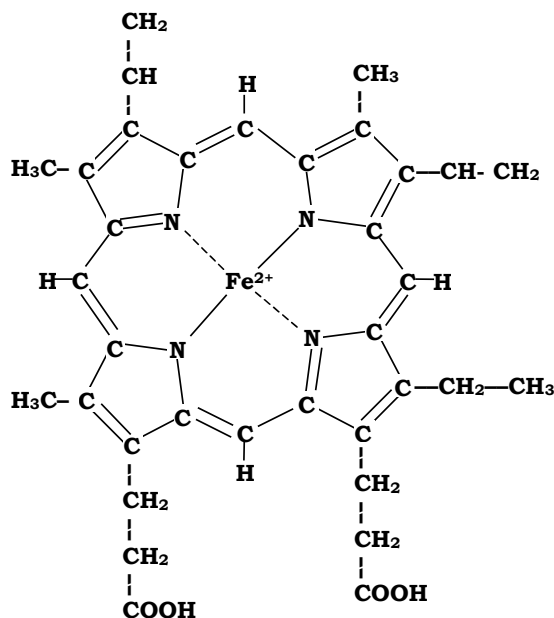


Рис. 18.36. Молекула гема

Гемоглобін забезпечує еритроциту виконання його основної функції – дихальної. При високому парціальному тиску кисню в легенях до атомів заліза, які містяться в складі гема гемоглобіну, за допомогою слабких координаційних зв'язків приєднуються молекули кисню, і утворюється оксигемоглобін. Одна молекула гемоглобіну може приєднувати 4 атоми O_2 , 1 грам гемоглобіну може приєднати 1,34 мл кисню (киснева ємність гемоглобіну). Оскільки залізо при приєднанні молекули O_2 не змінює своєї валентності, то цей процес називається оксигенацією, а не окисненням. Окиснення гемоглобіну може відбуватися під дією сильних окислювачів; при цьому утворюється метгемоглобін, який нездатний переносити кисень. До іона Fe^{2+} можуть приєднуватися деякі сполуки (наприклад, CO), утворюючи більш сильні зв'язки, ніж Fe^{2+} із киснем; такий гемоглобін теж уже нездатний приєднувати кисень. У тканинах, де парціальний тиск кисню низький, молекули O_2 від'єднуються від оксигемоглобіну. Оксигемоглобін, що віддав кисень, називається дезоксигемоглобіном.

Вуглекислий газ транспортується від тканин до легенів у плазмі крові в розчиненому стані (до 10 %), у зв'язаному з аміногрупами гемоглобіну стані (до 10 %), у вигляді HCO_3^- ($KHCO_3$ і $NaHCO_3$) (до 80 %). Вугільна

кислота, яка дисоціює на HCO_3^- і H^+ , утворюється з CO_2 і H_2O , за допомогою ферменту вугільної ангідрази, що теж міститься в еритроцитах.

У гіпотонічних розчинах оболонка еритроцита розривається, і гемоглобін виходить у плазму крові (гемоліз). Гемоліз також розвивається при переливанні несумісної за групою крові, дії деяких отрут і токсинів, що виділяються бактеріями й збудниками паразитарних хвороб. У гіпертонічних розчинах еритроцити віддають воду й зморщуються. Тому на практиці важливо при введенні в кров рідин контролювати ізотонічність розчину, що вводиться.

В еритроцитів порівняно з плазмою й лейкоцитами крові відносно велика щільність (питома вага). Якщо кров, попередньо оброблену протизгортаючими речовинами, помістити в пробірку, то спостерігається осідання еритроцитів. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), що становить у нормі до 10 мм/год. у чоловіків і до 14–15 мм/год. У жінок, має діагностичне значення.

Тривалість життя еритроцитів становить 100–120 днів. Віджилі еритроцити фагоцитуються макрофагами, головним чином, у селезінці, печінці та червоному кістковому мозку. При цьому від гема гемоглобіну відщеплюється залізо, яке транспортується в червоний кістковий мозок, де знову використовується при синтезі гемоглобіну еритроцитами, що розвиваються. Нові еритроцити утворюються в червоному кістковому мозку з еритробластів.

Лейкоцити. Лейкоцити, або білі кров'яні тільця, – це різноманітні за морфологічними ознаками й функціями клітини крові. У дорослої людини в 1 мкл крові кількість лейкоцитів становить 4000–9000. Збільшення числа лейкоцитів понад 9000 на 1 мкл крові називається лейкоцитозом і є характерною ознакою ряду патологічних процесів, зниження числа лейкоцитів нижче 4000 на 1 мкл крові – лейкопенія.

В організмі лейкоцити виконують різноманітні функції, спрямовані насамперед на захист від чужорідного впливу шляхом фагоцитарної активності, участі у формуванні гуморального та клітинного імунітету, а також у відновних процесах при пошкодженні тканин.

На основі відмінностей у морфологічних ознаках і у виконуваних функціях лейкоцити поділяють на декілька груп. Ті, у цитоплазмі яких міститься специфічна зернистість, називаються зернистими (гранулоцитами). Дозрілі гранулоцити, як правило, мають розчленоване на сегменти ядро (сегментоядерні гранулоцити). Відповідно до відмінностей у фарбуванні цитоплазматичної зернистості в цій групі виділяють три різновиди клітин: нейтрофільні, еозинофільні (ацидофільні) і базофільні гранулоцити, або нейтрофіли, еозинофіли (ацидо-

філи) і базофіли (рис. 18.33). Незернисті лейкоцити (агранулоцити) характеризуються відсутністю специфічної зернистості в цитоплазмі й несегментованими ядрами (мононуклеарні). У групі агранулоцитів виділяють два різновиди клітин: лімфоцити і моноцити (рис. 18.33).

У медичній практиці при аналізі крові важливе діагностичне значення має визначення процентного співвідношення між окремими видами лейкоцитів, яке називається лейкоцитарною формулою (лейкограмою, імунограмою). У нормі лейкоцитарна формула є такою: юні нейтрофіли – 0–0,5 %, паличкоядерні нейтрофіли – 1–6 %, сегментоядерні нейтрофіли – 45–70 %, еозинофіли – 0,5–5 %, базофіли – $\approx$ 0,5 %, лімфоцити – 18–40 %, моноцити – 2–9 %.

Нейтрофіли. Нейтрофіли, або нейтрофільні гранулоцити становлять 46–76 % від загальної кількості лейкоцитів. Діаметр клітини у свіжій краплі крові становить 7–9 мкм, у мазку – 10–12 мкм.

Цитоплазма забарвлюється слабо оксифільно; при фарбуванні за методом Романовського – Гімзи – у світло-рожевий колір. У цитоплазмі нейтрофілів слабо розвинені органели: є небагато мітохондрій, невеликий комплекс Гольджі, іноді зустрічаються елементи ендоплазматичної сітки. Є включення глікогену та ліпідів.

Характерна наявність гранул (зернистості). Зернистість дрібна, її погано видно як на свіжих, так і на фіксованих забарвлених препаратах; при фарбуванні за методом Романовського – Гімзи зернистість набуває рожево-фіолетового кольору. Гранули нейтрофілів поділяються на первинні (азурофільні) і вторинні (нейтрофільні, специфічні). Первинні гранули – це лізосоми; їхній діаметр приблизно 0,4 мкм. Вони містять кислу фосфатазу, різноманітні гідролази, мієлопероксидазу, а також білки з бактерицидними властивостями, зокрема лізоцим. Вторинні гранули – це так звана специфічна зернистість, її вміст 80–90 % від усієї зернистості в зрілих нейтрофілах, діаметр гранул – приблизно 0,2 мкм. Для їхнього хімічного складу характерна наявність лужної фосфатази, основних катіонних білків, фагоцитинів, лізоциму; тут відсутні лізосомальні ферменти і пероксидаза.

За формою ядра (відповідно до віку клітини) визначають три види нейтрофілів. Юні нейтрофіли є наймолодшими формами, ядро в них має бобовидну форму, їхня кількість невелика й становить 0–0,5 %. Паличкоядерні нейтрофіли мають ядро у вигляді зігнутої палички, яка нагадує літеру S, їхній уміст – 1–6 %. Сегментоядерні нейтрофіли є найбільш дозрілими формами, їхнє ядро складається з кількох сегментів, з'єднаних тонкими перетинками. Кількість сегментів від двох до п'яти, частіше три-чотири. Ядерний хроматин фарбується за мето-

дом Романовського – Гімзи в темно-фіолетовий колір. Ядра нейтрофілів жінок містять ще один додатковий сегмент, який називається по-різному: навколядерний сателіт, барабанна паличка, тільце Барра, статевий хроматин. Вважають, що там знаходиться одна з Х-хромосом у неактивному конденсованому стані. Мікроскопічне виявлення статевих хроматинів в клітинах крові дозволяє визначити її статеву приналежність, що може мати практичне значення (скажімо, у криміналістиці). Співвідношення трьох видів нейтрофілів має певне діагностичне значення й використовується в клініці. Наприклад, зростання кількості юних і паличкоядерних форм у сполученні з лейкоцитозом свідчить про наявність в організмі вогнища запалення.

Основна функція нейтрофілів – фагоцитоз мікроорганізмів. Нейтрофільні гранулоцити – дуже рухливі клітини, які мають високу фагоцитарну активність. Вони всього кілька годин циркулюють у судинній крові, а потім за механізмом позитивного хемотаксису мігрують у сполучну тканину, накопичуються у вогнищі запалення, де й виконують свою основну макрофагічну функцію. Нейтрофіли спочатку фагоцитують мікроорганізми з утворенням фагосом (рис. 18.37). Потім фагосоми зливаються зі специфічними гранулами; і за допомогою речовин, які містяться у вторинних гранулах, бактерії інактивуються. Зокрема, тут утворюються активні форми кисню (наприклад, супероксидний аніон-радикал O_2^-), які взаємодіють із макромолекулами мікроорганізму, припиняючи їхню функціональну активність. Далі з цим комплексом зливаються лізосоми, і за допомогою лізосомальних ферментів бактерії перетравлюються. У ряді випадків бактерії перед фагоцитозом піддаються опсонізації. При цьому антитіла IgG, вироблені В-лімфоцитами до цих бактерій, взаємодіють з останніми. Потім цей комплекс за допомогою Fc-фрагмента, який міститься в IgG, зв'язується з Fc-рецептором плазмолеми нейтрофіла й фагоцитується (рис. 18.37).

Показники функціональної активності нейтрофілів – фагоцитарна активність (відсоток фагоцитуючих клітин, який у нормі становить 69–99 %); фагоцитарний індекс (кількість мікроорганізмів, поглинутих однією клітиною, норма – 12–23).

Нові нейтрофіли утворюються в червоному кістковому мозку. Далі вони виходять у кров (тривалість їхньої циркуляції у крові – 2–34 год.), а з крові мігрують у тканини (там тривалість їхнього життя становить приблизно 2 доби).

Еозинофіли. Еозинофіли, або еозинофільні (ацидофільні) гранулоцити, становлять 0,5–5 % від загальної кількості лейкоцитів. Діаметр клітини у свіжій краплі крові 9–10 мкм, а в мазку 12–14 мкм.

Цитоплазма забарвлюється слабо оксифільно (при фарбуванні за методом Романовського – Гімзи вона забарвлюється у світло-рожевий колір). У цитоплазмі є основні органели, мітохондрії нечисленні.

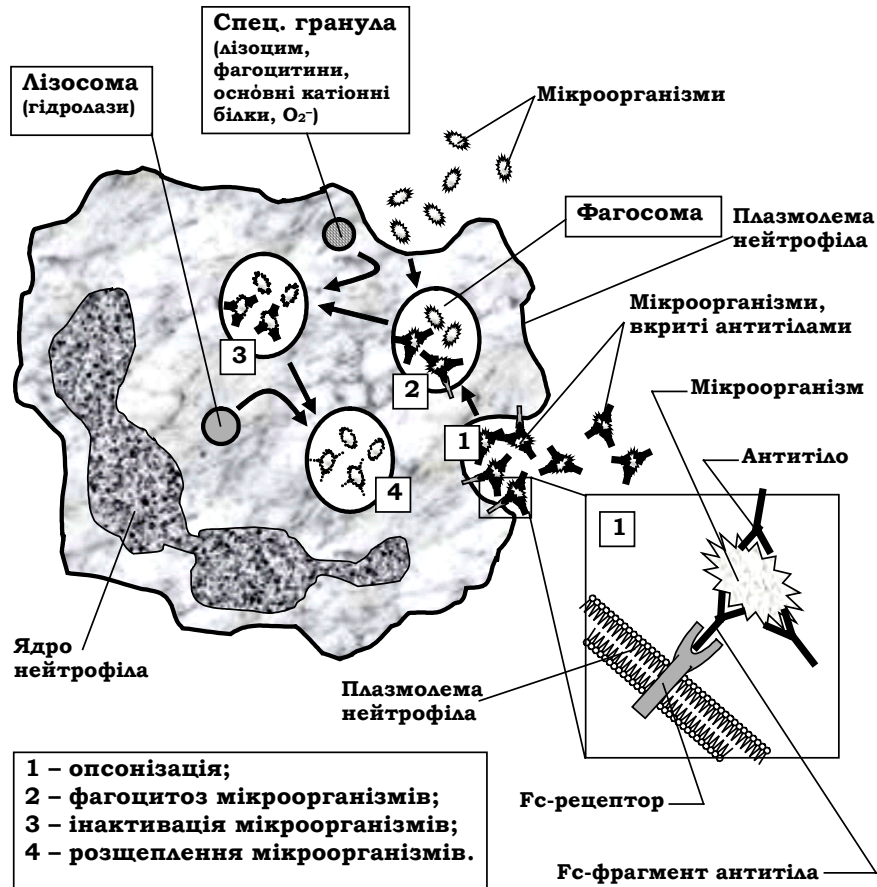


Рис. 18.37. Схема фагоцитозу мікроорганізмів нейтрофілами

Специфічна зернистість великих розмірів, овальна ($0,5\text{--}1,5 \times 0,3\text{--}1,0$ мкм), її добре видно. У гранулах еозинофілів є речовина, здатна до флуоресценції, тому ці клітини можна бачити в люмінесцентному мікроскопі. На препаратах, забарвлених за методом – Гімзи, специфічна зернистість еозинофілів (ацидофілів) яскраво-рожевого кольору. Ацидофілія гранул зумовлена наявністю основного білка, багатого на аргінін. Електронна мікроскопія виявляє у специфічних гранулах еозинофілів кристалоїдні структури пластинчастої будови, які занурені в дрібнозернистий аморфний матрикс. Серед речовин специфічних гранул ацидофі-

лів переважають гідролази та пероксидази, тому ці гранули вважають різновидом лізосом або пероксисом. Крім того, гранули еозинофілів містять фермент гістаміназу, а лізоцим і фагоцитин у них відсутні.

Еозинофіли в червоному кістковому мозку проходять ті самі стадії розвитку, що й нейтрофіли, тобто існують юні, паличкоядерні та сегментоядерні еозинофіли. Але оскільки вміст цих клітин у крові невеликий, юні й паличкоядерні форми еозинофілів трапляються дуже рідко й при обчисленнях лейкоцитарної формули не розділяються. Ядро в сегментоядерних еозинофілах найчастіше складається із двох, рідше з трьох сегментів. Останні більші, ніж у нейтрофілів. Структура ядра ніжніша, сегменти більш правильної форми.

Еозинофільні лейкоцити виконують декілька функцій. Вони рухомі, здатні до фагоцитозу, однак їхня фагоцитарна активність нижча, ніж у нейтрофілів. Еозинофіли беруть участь у захисних реакціях організму на сторонній білок, в алергічних та анафілактичних реакціях, зокрема в реакції гіперчутливості негайного типу. Активований еозинофіл може виділяти вміст гранул у міжклітинний простір шляхом екзоцитозу. Цей процес називається дегрануляцією. За допомогою гістамінази та інших ферментів, які вивільняються при дегрануляції, інактивуються гістамін та інші медіатори запалення, обмежується запальний процес; вони також можуть накопичувати цю речовину, фагоцитуючи гранули, які містять гістамін; а також адсорбувати його на цитолемі, яка містить рецептори до гістаміну. Крім того, еозинофіли беруть участь у локальному захисті від антигену, який проникає в організм місцево в малих дозах. Вони при цьому запобігають проникненню антигену в кров і нейтралізують метаболіти, які брали участь у знищенні антигену. Це захищає організм від великої кількості недоцільних генералізованих імунних реакцій. Ще однією функцією еозинофілів є їхня антипаразитарна дія: активовані еозинофіли відкладають пероксидазу та основний білок на поверхню паразита, що веде до його загибелі. Саме тому кількість еозинофілів зростає при алергічних захворюваннях, деяких інфекціях, гельмінтозах.

Еозинофіли утворюються в червоному кістковому мозку. Вони перебувають у крові 3–8 год, після чого мігрують у сполучну тканину органів, головним чином у слизові оболонки кишково-шлункового тракту, дихальних і видільних шляхів, де й функціонують.

Базофіли. Базофіли, або базофільні гранулоцити, становлять у середньому 0,5 % від загальної кількості лейкоцитів. Діаметр їх у краплі крові дорівнює 9 мкм, на мазках 11–12 мкм.

Цитоплазма забарвлюється слабо оксифільно (при фарбуванні за Романовським – Гімзою – у світло-рожевий колір). У цитоплазмі є всі основні органели: ендоплазматична сітка, апарат Гольджі, рибосоми, мітохондрії, а також цитоскелет.

Специфічна зернистість забарвлюється при фарбуванні за Романовським – Гімзою інтенсивно базofilно, метахроматично в пурпурно-фіолетовий колір, добре розчиняється у воді. Розміри гранул великі – від 0,5 до 1,2 мкм. Як уже було зазначено раніше, метахромазія – це здатність субстрату, що містить кислі групи, забарвлюватися в колір, який відрізняється від первинного кольору застосованого барвника. Метахромазія гранул зумовлена наявністю в них кислого глікозаміноглікану гепарину. Крім того, у гранулах містяться гістамін, серотонін, пероксидаза, кисла фосфатаза, а також фермент синтезу гістаміну – гістидиндекарбоксилаза.

Ядро базофілів сегментоване, рідше – бобо- або S-подібне. Ядро забарвлюється менш інтенсивно, ніж зернистість, унаслідок чого остання прикриває ядро, маскує його.

Базофіли – малорухомі клітини, майже не здатні до фагоцитозу. При дегрануляції базофілів із гранул виходять гістамін і гепарин. Гепарин є нативним антикоагулянтом, тому базофіли беруть участь у регуляції процесу зсідання крові. Гістамін зумовлює різке розширення судин, появу набряків тощо, тобто базофіли також регулюють проникність судин. Крім того, базофіли (теж завдяки виділенню гістаміну) беруть участь в алергічних реакціях (у реакції гіперчутливості негайного типу).

Як і інші види гранулоцитів, базофіли утворюються в червоному кістковому мозку. У крові вони перебувають 1–2 доби, після чого мігрують у тканини.

Лімфоцити. Лімфоцити в крові дорослих становлять 18–40 % від загальної кількості лейкоцитів. Це клітини округлої форми, розміром від 4,5 до 10 мкм. Мають велике кулясте ядро, яке займає майже всю клітину, розташоване в центрі або трохи ексцентрично. В ядрі багато гетерохроматину. Цитоплазма забарвлюється базofilно (за методом Романовського – Гімзи в блакитний колір) і оточує ядро у вигляді вузької облямівки або півмісяця. У цитоплазмі є світла перинуклеарна зона.

Морфологічно серед лімфоцитів розрізняють декілька типів клітин: 1) *малі світлі лімфоцити* (їх найбільше – 70–75 %, вони мають світлу цитоплазму з невеликою кількістю вільних рибосом і містять усі інші органели); 2) *малі темні лімфоцити* (становлять 12–13 %, у них темна електронощільна цитоплазма, багато вільних рибосом, незначна кількість мітохондрій і дуже слабо розвинуті інші органели); 3) *середні лімфоцити* (їх 10–12 %, хроматин менш конденсований порівняно з малими лімфоцитами, добре видно ядро, у цитоплазмі містяться практично всі органели); 4) *великі лімфоцити* (зустрічаються у дітей, а в дорослих практично відсутні; за морфологією схожі на

середні лімфоцити, проте ядро може бути не тільки округлим, але й бобоподібним); 5) *плазмоцити*, або лімфоплазмоцити (становлять 1–2 %, характерна їхня ознака – концентрично розташовані навколо ядра каналці ендоплазматичної сітки).

Попередники всіх лімфоцитів утворюються в червоному кістковому мозку. Потім одні з лімфоцитів проходять остаточне дозрівання в тимусі, тому називаються *тимусозалежними лімфоцитами (Т-лімфоцитами)*. Практично дозрілі Т-лімфоцити далі мігрують із тимуса в лімфатичні вузли та інші периферійні лімфоїдні органи. Є декілька різновидів Т-лімфоцитів, наприклад, *Т-кілери*, *Т-хелпери*, *Т-супресори*. Інші лімфоцити – *В-лімфоцити (бурсозалежні лімфоцити)* – проходять остаточне дозрівання у птахів у фабрицієвій сумці, а у ссавців і людини – у лімфатичних фолікулах шлунково-кишкового тракту та в інших периферійних лімфоїдних органах. Усі лімфоцити, як і інші типи лейкоцитів, здатні до міграції з кровоносних судин в оточуючі тканини для виконання своєї функції. Т-лімфоцити, крім того, здатні до рециркуляції – багаторазових виходів із крові у тканини й повернення назад. Характерною особливістю лімфоцитів є також їхня здатність при зустрічі з антигеном переходити у недиференційований стан, розмножуватись й диференціюватись в ефекторні клітини гуморального та клітинного імунітету.

За функціями лімфоцити поділяють на: 1) такі, що забезпечують гуморальний імунітет (В-лімфоцити); 2) що забезпечують клітинний імунітет (Т-кілери); 3) регулятори гуморального імунітету (Т-хелпери, Т-супресори); 4) клітини імунологічної пам'яті.

Т-лімфоцити (тимусозалежні лімфоцити), як уже зазначалось, проходять остаточне дозрівання в тимусі. Вони забезпечують реакції клітинного імунітету й регуляцію гуморального імунітету. Термін їхнього функціонування – декілька (навіть кілька десятків) років. Т-лімфоцити становлять 80 % від усіх лімфоцитів периферійної крові. Серед популяції Т-лімфоцитів розрізняють кілька субпопуляцій:

Т-кілери, або клітини-вбивці, вибірково знищують змінені клітини власного організму (які, наприклад, зазнали пухлинного переродження чи заражені вірусом), або ж чужі клітини (клітини трансплантату). Т-кілери запускають у таких клітинах процес апоптозу, тобто процес їхньої запрограмованої загибелі.

Т-хелпери (помічники) мають здатність специфічно розпізнавати антиген і посилювати утворення антитіл В-лімфоцитами.

Т-супресори пригнічують здатність В-лімфоцитів до продукції антитіл. Вони здійснюють припинення імунної відповіді. Дія Т-лімфоцитів на В-лімфоцити здійснюється за допомогою спеціальних розчинних речовин – лімфокінів, які продукуються ними при дії антигенів.

Антигенреактивні Т-лімфоцити першими реагують на антиген і виділяють медіатори, які запускають імунну відповідь. Вони сприяють проліферації Т-хелперів і Т-супресорів. Як правило, це відбувається в найближчому лімфатичному вузлі.

Т-клітини пам'яті подібні до антигенореактивних Т-лімфоцитів. Ці лімфоцити довгий час зберігають інформацію про антиген, і активуються при повторному потрапленні цього ж антигену в організм.

В-лімфоцити (бурсозалежні лімфоцити), як уже зазначалося, утворюються у птахів у фабрицієвій сумці, а у ссавців і людини – у лімфатичних фолікулах шлунково-кишкового тракту та інших периферійних лімфоїдних органах. Вони живуть недовго (тижні, місяці) і становлять близько 20 % від усіх лімфоцитів крові. В-лімфоцити забезпечують гуморальний імунітет. При проникненні антигену в організм В-лімфоцити здатні розмножуватись і перетворюватись на ефекторні клітини – *плазмоцити*, що продукують захисні білки-імунoglobulіни (антитіла) проти антигенів. При цьому в них дуже сильно розвивається гранулярна ендоплазматична сітка, яка концентричними колами розташовується навколо ядра (ергастоплазма). Хоча більшість В-лімфоцитів є виробниками антитіл, але серед них є також В-кілери, В-супресори, В-клітини пам'яті.

Чітких морфологічних відмінностей між Т- і В-лімфоцитами не знайдено. Електронно-мікроскопічні дані свідчать, що в В-лімфоцитах краще розвинена гранулярна ендоплазматична сітка, а в Т-лімфоцитах більше лізосом. Т-лімфоцити та їхні ядра менші за розмірами і в ядрах більше гетерохроматину. Т-лімфоцити містять кислу фосфатазу, а В-лімфоцити – лужну фосфатазу. Але чітко розрізнити Т- і В-лімфоцити та їхні субпопуляції можна лише імуноцитохімічними методами, більшість яких базується на специфічності будови мембран цих клітин. В-лімфоцити на своїй плазматичній мембрані містять поверхневі імуноглобуліни, Fc-рецептор до антитіл і деякі інші білки; а Т-лімфоцити – тета-антиген, антигени гістосумісності й ряд інших. За їхньою допомогою лімфоцити впізнають антиген і взаємодіють з іншими імунокомпетентними клітинами.

Крім того, у крові зустрічаються в малій кількості (не більше 5–10 % від усіх лімфоцитів) лімфоцити, які не мають маркерів, характерних для Т- чи В-лімфоцитів. Їх називають 0-лімфоцитами або ні Т-, ні В-лімфоцитами. До цієї групи відносять стовбурові гемопоетичні клітини, попередників Т- і В-лімфоцитів, природних кілерів, іноді – і В-кілерів.

Моноцити. Моноцити становлять 2–9 % від загальної кількості лейкоцитів. За діаметром ці клітини найбільші серед лейкоцитів, особливо на мазках, унаслідок їхнього сильного розпластування на склі (18–20 мкм). У краплі свіжої крові їхні розміри значно менші (10–12 мкм).

Цитоплазма забарвлюється базофільно й при фарбуванні за методом Романовського – Гімзи має світло-блакитний відтінок. У цитоплазмі містяться всі органели, численні лізосоми.

Ядро найчастіше бобоподібне, але може бути й іншої форми (підковоподібне, у вигляді вісімки тощо). Дрібні зерна гетерохроматину розсіяні по всьому ядру.

Моноцити рухомі, здатні до фагоцитозу й піноцитозу. Утворюються вони в червоному кістковому мозку. У крові перебувають недовго – від 36 до 104 год., після чого виходять із судин і мігрують через ендотелій капілярів і венул у сполучну тканину.

У сполучній тканині моноцити перетворюються у фіксовані або рухливі тканинні макрофаги, які є кінцевою стадією диференціації цих клітин крові. При цьому в них відбувається сильний розвиток лізосом, з'являються фагосоми. Головними функціями макрофагів є фагоцитоз мікроорганізмів та клітинного детриту (залишків загинлих клітин власного організму) і представлення чужорідного антигену імунокомпетентним клітинам. Разом із клітинами-попередниками (монобласти й промоноцити, які містяться в червоному кістковому мозку) і циркулюючими в крові моноцитами (транспортна форма) тканинні та органні макрофаги утворюють систему мононуклеарних фагоцитів, що беруть активну участь у фагоцитозі під час запальних реакцій, у тому числі й імунних.

Тромбоцити. Тромбоцити, або кров'яні пластинки, – у ссавців це дрібні (2–4 мкм) безколірні тільця округлої, овальної або веретеноподібної форми (рис. 18.33), які являють собою без'ядерні цитоплазматичні фрагменти, що відокремилися від мегакаріоцитів – гігантських клітин червоного кісткового мозку. В інших класів хордових тромбоцити є клітинами. У цих тварин вони найчастіше овальної форми і мають розміри, дещо менші за розміри еритроцитів (рис. 18.34).

У дорослих людей і дітей старшого віку кількість кров'яних пластинок становить 180000–320000 у 1 мкл крові. Зростання кількості тромбоцитів вище норми називається тромбоцитозом, а зменшення їхньої кількості нижче норми – тромбопенією.

У судинній крові тромбоцити існують близько 9–10 діб, після чого підлягають фагоцитозу, здебільшого в селезінці.

При фарбуванні азур II – еозином тромбоцити забарвлюються в рожевий або блакитний колір, що залежить від їхньої зрілості. При цьому методі фарбування в тромбоцитах виявляються дрібні гранули, які найчастіше фарбуються у фіолетово-блакитний колір. Плазмолема тромбоцита має впинання всередину, які формують розгалужену відкриту систему каналців. У цитоплазматичних гранулах містяться речовини, не-

обхідні для згортання крові: ПФ4, бета-тромбоглобін, фактор Віллебранда, фібриноген, тромбопластин, Ca^{2+} , простагландини, серотонін, гістамін.

Основна функція тромбоцитів – участь у процесі згортання крові. При пошкодженні стінки судини в місці пошкодження відбувається агрегація (склеювання) тромбоцитів. Тромбоцити приклеюються до колагенових волокон, розміщених одразу під ендотеліальними клітинами. Ці волокна входять до так званого субендотеліального шару і, зрозуміло, оголюються в місці ушкодження судини. При цьому вміст тромбоцитарних гранул виділяється шляхом екзоцитозу по системі впинань плазмолем (цей процес називається дегрануляцією тромбоцитів). Речовини, які виходять із гранул, активують подальшу агрегацію тромбоцитів у місці ушкодження. Врешті-решт формується тромбоцитарна пробка, яка закриває ушкоджену судину. Для невеликих судин цього, як правило, достатньо для зупинки кровотечі, а в більших судинах у подальшому активується ще й плазмова система згортання крові. При цьому в результаті дегрануляції тромбоцитів формується активний тромбопластин, який є одним з активаторів плазменної системи згортання крові.

КРОВОТВОРЕННЯ

Ембріональне кровотворення

В ембріона людини органами кровотворення (гемопоезу) стають послідовно та з частковим перекриттям: стінка жовточного мішка, печінка, селезінка, тимус і червоний кістковий мозок.

Спочатку клітини крові утворюються з мезенхіми жовточного мішка. У стінці жовткового мішка приблизно на три тижні ембріогенезу із клітин мезенхіми формуються кров'яні острівці. Клітини, які лежать по периферії острівця, перетворюються на ендотеліальні клітини стінки кровоносної судини. Клітини, які знаходяться в центрі острівця, стають еритроцитами. Лейкоцити та тромбоцити в цей час не утворюються. Кровотворення в стінці жовточного мішка припиняється приблизно на 12 тижні ембріогенезу. Стовбурові гемопоетичні клітини (описані нижче) заселяють печінку, селезінку та деякі інші органи, які стають органами кровотворення.

У печінці кровотворення розпочинається на 5–6 тижні ембріонального розвитку. Тут утворюються еритроцити, тромбоцити, гранулоцити. До кінця 5 місяця ембріогенезу інтенсивність кровотворення значно знижується, але в невеликій кількості може продовжуватись аж до перших тижнів постембріонального розвитку.

У селезінці кровотворення відбувається приблизно з 4 по 8 місяці ембріогенезу. Тут утворюються еритроцити, тромбоцити й гранулоцити. У кінці ембріогенезу найважливішою функцією селезінки стає утворення лімфоцитів.

У тимусі перші лімфоцити виникають на 7–8 тижні ембріогенезу. Цей орган поступово стає головним у остаточному формуванні Т-лімфоцитів. Під час статевого дозрівання тимус піддається інволюції.

У червоному кістковому мозку гемопоєз починається на 5 місяці ембріогенезу, а до кінця 7 місяця червоний кістковий мозок стає основним органом кровотворення, і залишається таким до кінця життя індивіда.

Постембріональне кровотворення

Клітини крові живуть недовго – від кількох годин до кількох років. А тому процес утворення нових клітин крові не може припинитись в ембріональний період, а повинен продовжуватись протягом усього життя організму (тобто і в постембріональний період). Кровотворення в постембріональний період, таким чином, являє собою процес фізіологічної регенерації крові.

Постембріональне кровотворення відбувається в мієлоїдній тканині (червоний кістковий мозок) і в лімфоїдній тканині (тимус, селезінка, лімфатичні вузли тощо). У дорослої людини еритроцити, тромбоцити та різні типи лейкоцитів (нейтрофіли, еозинофіли, базофіли, моноцити й попередники лімфоцитів) утворюються в червоному кістковому мозку. Червоний кістковий мозок знаходиться в епіфізах трубчастих кісток та в губчастій речовині плоских кісток. Остаточне розмноження й дозрівання лімфоцитів відбувається у вилочковій залозі (тимусі), лімфатичних вузлах, селезінці, мигдалинах та інших органах лімфоїдної системи.

Усі клітини крові розвиваються зі *стовбурових гемопоетичних клітин* – малодиференційованих клітин, які здатні розвиватися в усі види формених елементів крові (рис. 18.38). Стовбурові гемопоетичні клітини далі перетворюються в *напівстовбурові поліпотентні клітини-попередниці*, які можуть перетворюватися на декілька різних типів клітин крові (але не на всі!).

Поліпотентні напівстовбурові клітини-попередники в подальшому перетворюються на *уніпотентні напівстовбурові клітини-попередниці*, які вже є остаточно детермінованими і можуть перетворюватися лише в якийсь один тип формених елементів крові. Стовбурові, напівстовбурові поліпотентні та уніпотентні клітини-попередники морфологічно одна від одної не відрізняються. За морфологією та ультраструктурою вони схожі на малі темні лімфоцити, тобто мають округле компактне ядро й навколо нього вузький обідок базofil'ної цитоплазми, в якій мало органел.

Уніпотентні напівстовбурові клітини-попередники потім перетворюються на ті чи інші *бласти*, які отримують свою назву за назвою тих формених елементів, на які вони здатні перетворюватися, наприклад: еритробласт, лімфобласт, монобласт тощо. Бласти частково схожі на попередні

клітини, але мають дещо більші розміри, менш компактизоване й більше ядро та менш базофільну цитоплазму. Вони поступово диференціюються й перетворюються на відповідні формені елементи крові (рис. 18.38).

Розвиток еритроцитів називається еритропоезом (еритроцитопоезом), гранулоцитів – гранулоцитопоезом, тромбоцитів – тромбоцитопоезом, моноцитів – моноцитопоезом, лімфоцитів – лімфопоезом (лімфоцитопоезом, імунопоезом).

Утворення клітин крові регулюється гемопоетичними факторами росту. До них відносять колонієстимулюючі фактори, еритропоетин, тромбопоетин, лейкопоетини, інтерлейкіни.

Тромбоцитопоез. Тромбоцитопоез відбувається за схемою: мегакаріобласт → промегакаріоцит → мегакаріоцит → тромбоцити (рис. 18.38). У ході цього процесу відбувається зростання розмірів клітини, накопичення зернистості. Мегакаріоцит являє собою гігантську (до 60–120 мкм) клітину. Ядро поліморфне, лапчастої форми. Цитоплазма збагачена азурофільною (базофільною) зернистістю.

Характерна ознака – наявність каналців гладенької ендоплазматичної сітки; по ній відбувається від'єднання нових тромбоцитів.

Еритропоез. Еритропоез відбувається за схемою: еритробласт → проеритробласт (пронормоцит) → базофільний нормоцит → поліхроматофільний нормоцит → оксифільний (ацидофільний) нормоцит → ретикулоцит → еритроцит (рис. 18.38). Під час еритропоезу відбувається зменшення розмірів клітини; накопичення спочатку іРНК та вільних рибосом для синтезу гемоглобіну (цитоплазма через це стає дуже базофільною), а потім синтез самого гемоглобіну (цитоплазма стає оксифільною); на пізніших етапах – ущільнення й викидання ядра, редукція органел.

Гранулоцитопоез. Гранулоцитопоез є процесом утворення гранулоцитів – нейтрофілів, еозинофілів і базофілів. Він проходить за такою схемою: мієлобласт → промієлоцит → мієлоцит (нейтрофільний, еозинофільний чи базофільний) → метамієлоцит (юний гранулоцит) (нейтрофільний, еозинофільний чи базофільний) → паличкоядерний гранулоцит (нейтрофільний, еозинофільний чи базофільний) → сегментоядерний гранулоцит (нейтрофільний, еозинофільний чи базофільний). У міру перетворення на той чи інший тип гранулоцитів у їхніх попередників накопичується спочатку неспецифічна азурофільна, а потім відповідна специфічна зернистість. Ядро, яке в мієлобластів округле, набуває спочатку бобоподібної, потім – паличко- чи S-подібної, а ще пізніше – сегментованої форми (рис. 18.38).

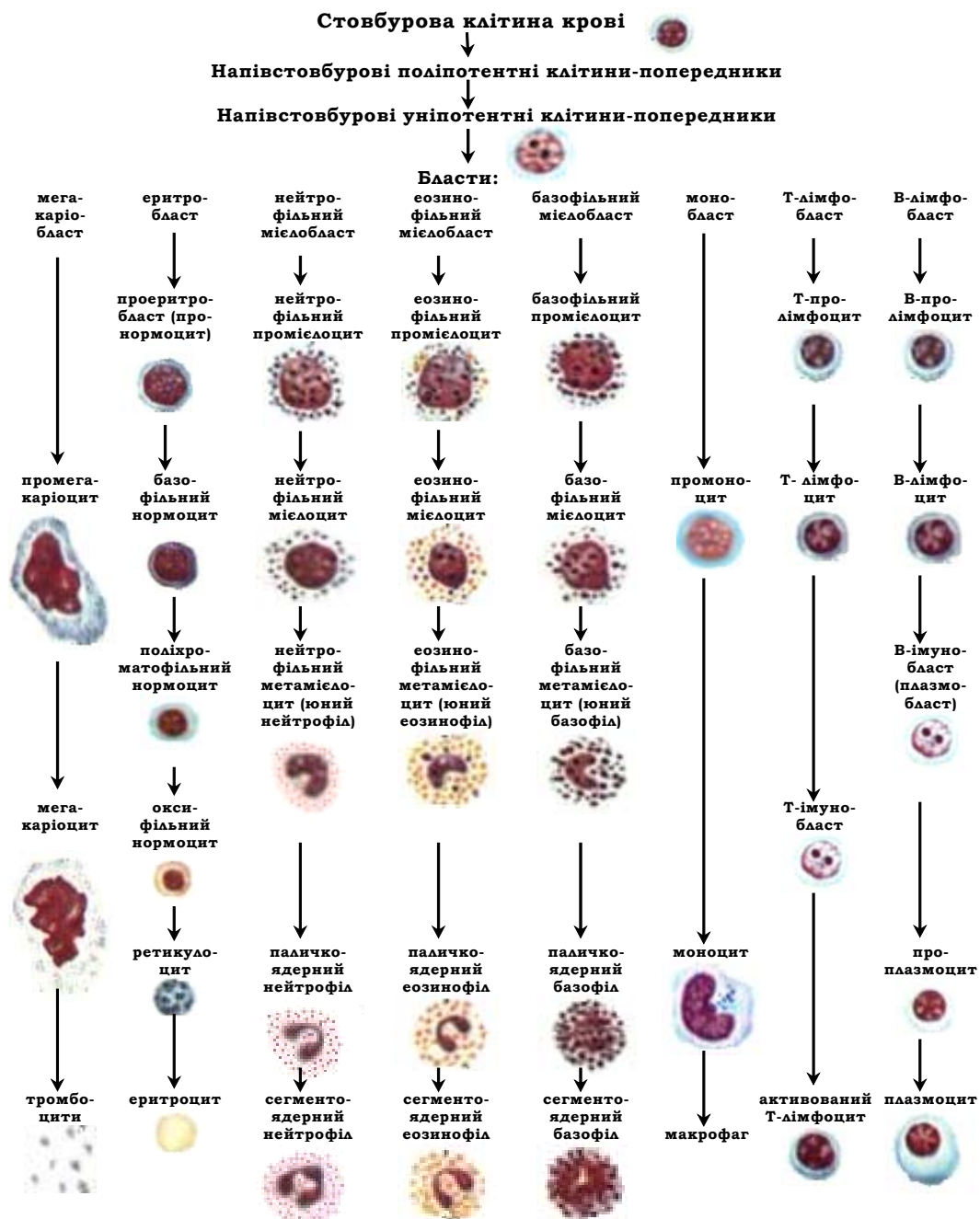


Рис. 18.38. Схема постембріонального кровотворення
(за Ю.І. Афанасьєвим, Н.О.Юріною, 1989, А.І. Воробйовим, 1985, зі змінами)

Лімфоцитопоез. Лімфоцитопоез. Родонаальною клітиною лімфатичного ряду є лімфобласт, який далі перетворюється на пролімфоцит, а останній – на лімфоцит. Хоча відчутних морфологічних змін при цьому не спостерігається, однак у цей час відбуваються значні функціональні перебудови. Під час лімфоцитопоезу попередники лімфоцитів проходять так звану антигенонезалежну диференціацію і перетворюються на той чи інший тип імунокомпетентних клітин – лімфоцитів (рис. 18.38).

Дозрілі лімфоцити при зустрічі з антигеном здатні переходити знову в недиференційований стан, розмножуватись й проходити антигензалежну диференціацію (рис. 18.38).

Моноцитопоез відбувається за такою схемою: монобласт → промоноцит → моноцит. Під час моноцитопоезу розміри клітини зростають, ядро набуває бобовидної форми (рис. 18.38).

Запитання для самоперевірки

1. Класифікація тканин внутрішнього середовища.
2. Назвіть основні функції пухкої сполучної тканини.
3. Що являє собою строма органів?
4. Які функції в організмі забезпечують щільні сполучні тканини?
5. Як за допомогою сполучної тканини забезпечується метаболічна функція?
6. Назвіть усі клітинні елементи, які можна зустріти в пухкій сполучній тканині.
7. З якими клітинами сполучної тканини пов'язаний захист організму від патогенних мікроорганізмів?
8. Які клітинні елементи сполучної тканини є мігрантами?
9. Охарактеризуйте типи волокон, котрі зустрічаються у власне сполучній тканині.
10. Колагенові волокна в сухожиллі лежать в одному напрямку, а в сітчастому шарі шкіри – у різних. Чим це пояснюється?
11. Охарактеризуйте хімічний склад і фізичні властивості еластичних волокон.
12. Охарактеризуйте хімічний склад і фізичні властивості колагенових волокон.
13. Дайте характеристику основної речовини сполучних тканин.
14. За якими показниками може відрізнятися позаклітинний матрикс різних типів сполучних тканин?
15. Охарактеризуйте тканини зі спеціальними властивостями.
16. Опишіть морфофункціональні особливості гіалінового хряща.
17. Які є тверді форми сполучної тканини?
18. Назвіть морфофункціональні особливості волокнистого хряща.
19. Будова та функції охрястя.
20. Який хімічний склад міжклітинної речовини хряща?
21. Що вам відомо про регенерацію хряща?

22. Розкажіть про васкуляризацію хряща.
23. Що таке ізогенні групи? Чим зумовлене їхнє утворення?
24. Маємо два препарати. На одному – еластичний хрящ, на другому – гіаліновий. За якими ознаками їх можна відрізнити?
25. Які морфологічні особливості клітин кісткової тканини?
26. Васкуляризація кісткової тканини.
27. Роль і значення окістя в регенерації кісткової тканини.
28. Опишіть розвиток кістки на місці хряща.
29. Як розвивається кістка зі скелетогенної мезенхіми?
30. Морфологічна характеристика остеокластів.
31. Ультраструктура та функції остеоцитів.
32. Опишіть будову остеона.
33. Який хімічний склад і фізичні особливості міжклітинної речовини кісткової тканини?
34. Які є різновиди кісткової тканини?
35. У трубчастій кістці між остеонами розташовані кісткові пластинки. Яке походження цих пластинок?
36. Дієта дитини має недостатню кількість солей кальцію. Як це позначиться на розвитку кісткової тканини?
37. У кістковій тканині існують клітини, що містять багато лізосом. Яку вони називаються?
38. Перерахуйте функції крові.
39. Що таке плазма крові та сироватка крові? Опишіть хімічний склад плазми крові.
40. Опишіть ультраструктурну будову еритроцитів.
41. Яка функція гемоглобіну? Будова гема. Різновиди гемоглобіну.
42. Класифікація та функції лейкоцитів. Лейкоцитарна формула.
43. Ультраструктурна будова та функції нейтрофілів.
44. Опишіть механізм знищення мікроорганізмів нейтрофілами. Що таке опсонізація?
45. Яка будова та функції еозинофілів?
46. Яка будова та функції базофілів?
47. Які є різновиди лімфоцитів? Назвіть їхні функції.
48. Як Т-кілери знищують чужі або змінені власні клітини?
49. Що таке антитіла? Якими клітинами вони виробляються?
50. Яка будова моноцитів? Яка роль цих клітин?
51. Яка ультраструктурна будова тромбоцитів?
52. Яка роль тромбоцитів у згортанні крові?
53. Де утворюються нові формені елементи крові?
54. Опишіть перші етапи диференціації стовбурової клітини крові.
55. Як утворюються нові тромбоцити?
56. Опишіть процес еритропоезу.
57. Де і як утворюються нові лімфоцити?
58. Що таке гранулоцитопоез?
59. Як утворюються нові моноцити? На які клітини вони потім перетворюються?

Розділ 19

М'ЯЗОВА ТКАНИНА

Основною функцією м'язової тканини є забезпечення рухових процесів усередині організму (крово- і лімфообіг, пересування їжі у травному тракті, повітря в дихальних шляхах, робота серця тощо), а також переміщення організму або його частин у просторі. Елементи м'язових тканин містять спеціальні органели (міофібрили). В основі їх лежать актинові та міозинові міофіламенти, які своєю взаємодією забезпечують процес скорочення і таким чином здійснюють функцію руху.

Існують дві класифікації м'язових тканин – морфофункціональна та онтогенетична. Відповідно до морфофункціональної класифікації м'язові тканини за особливостями будови, функціями та локалізацією поділяють на дві групи: *гладеньку* (непосмуговану) і *посмуговану*, яка у свою чергу поділяється на *скелетну* і *серцеву* (рис. 19.1).

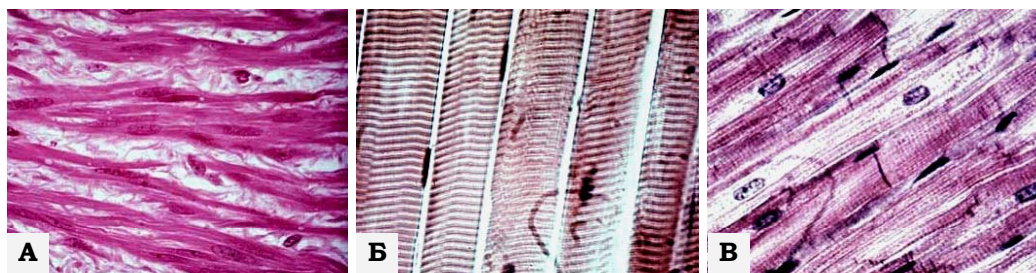


Рис. 19.1. Різновиди м'язової тканини: А – гладенька м'язова тканина;
Б – поперечно-посмугована скелетна м'язова тканина;
В – поперечно-посмугована серцева м'язова тканина

За онтогенетичною класифікацією, запропонованою М.Г. Хлопіним, м'язові тканини належать за їхнім походженням до п'яти гістогенетичних типів: 1) *соматичний* (походить із міотомів мезодермальних сомітів; сюди віднесено поперечно-посмуговану скелетну м'язову тканину); 2) *целомічний* (походить із вентрального листка бічної мезодерми; до

цього типу належить поперечно-посмутована серцева м'язова тканина); 3) *вісцеральний (мезенхімний)* (походить із мезенхіми; включає гладеньку м'язову тканину внутрішніх органів); 4) *невральний* (походить з нервової трубки; до цього типу віднесено гладенькі міоцити м'язів райдужної оболонки ока); 5) *епідермальний* (походить із шкірної ектодерми; включає міоепітеліальні кошикоподібні клітини потових, молочних, слинних і слізних залоз, які своїми скороченнями допомагають виведенню секрету).

19.1. Непосмутована (гладенька) м'язова тканина

Цей різновид м'язової тканини входить до складу стінок порожнистих внутрішніх органів (травний тракт, повітроносні, сечовивідні, статеві шляхи, судини), а також міститься в капсулах селезінки та лімфатичних вузлів, у шкірі.

У ході ембріогенезу гладенька м'язова тканина утворюється з мезенхіми. Гладенька мускулатура райдужної оболонки ока походить із нейральної ектодерми, а міоепітеліальні клітини – зі шкірної.

Гладенька м'язова тканина (рис. 19.1, А) складається з клітин – **гладеньких міоцитів**. Це веретеноподібні клітини довжиною від 20 до 100 мкм (у матці під час вагітності вони можуть досягати 500 мкм), діаметром від 5 до 20 мкм. У матці, ендокарді, аорті, сечовому міхурі трапляються розгалужені міоцити. Ядра міоцитів базофільні, видовженої форми, лежать у центральній широкій частині клітин, містять невелику кількість гетерохроматину, добре помітні ядерця. Коли міоцит скорочується, ядро вигинається й навіть штопороподібно закручується. Цитоплазма забарвлюється оксифільно з базофільним відтінком. У цитоплазмі багато мітохондрій. Є комплекс Гольджі та ендоплазматична сітка, особливо гладенька, вільні рибосоми. Цитоплазма міоцита містить також включення – жирові, вуглеводні та пігментні. Плазмолема утворює численні впинання, які переходять у дрібні пухирці (піноцитозні везикули й кавеоли). Ці везикули та кавеоли, а також цистерни гладенької ендоплазматичної сітки депонують іони кальцію, необхідні для функціонування скорочувального апарату (рис. 19.2).

У цитоплазмі гладеньких міоцитів також виявляються тонкі актинові міофіламенти, розташовані переважно поздовжньо, але не так упорядковано, як у посмутованих м'язах. Тому гладенькі міоцити не мають поперечної посмутованості. Фіксуються актинові філаменти до цитолеми або один до одного за допомогою електронощільних тілець,

побудованих із білка α -актиніну, утворюючи об'ємну сітку. У прикріпленні актинових міофіламентів до плазмолеми також бере участь вінкулін. Між актиновими філаментами розташовані молекули міозину.

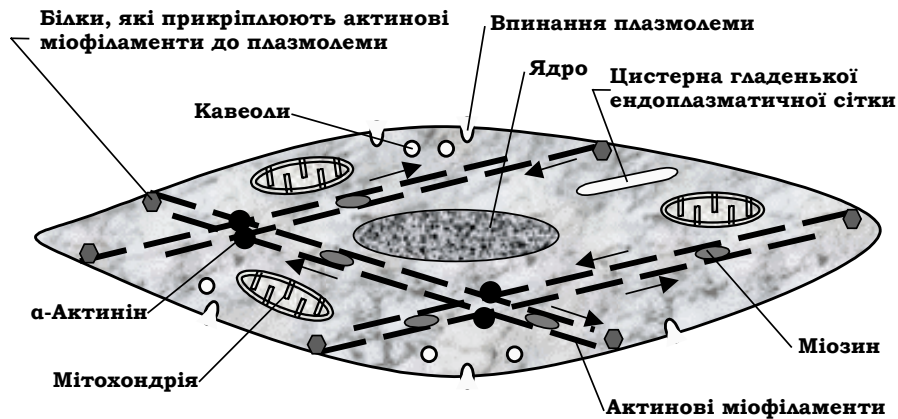


Рис. 19.2. Будова гладенького міоцита (схема). Стрілками вказано напрям переміщення актинових міофіламентів при скороченні міоцита

Гладенькі міоцити контактують між собою за допомогою щілинних контактів. Через ці контакти від одного міоцита до іншого здатні проходити іони Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} та інші. У такий спосіб збудження може передаватись від одного міоцита до інших.

Плазмолема кожного міоцита вкрита тонкою базальною мембраною. Далі йде сітка з ретикулярних, еластичних і тонких колагенових волокон (*ендомізій*). М'язові групи з 10–12 м'язових клітин об'єднуються в м'язові пласти, між якими лежить пухка сполучна тканина із кровоносними судинами та нервами (*перимізій*).

Іннервується гладенька м'язова тканина з боку вегетативної нервової системи. Нервові термінали не закінчуються безпосередньо на кожному міоциті, але завдяки дифузії нейромедіатору та щілинним контактам між міоцитами збудження передається на багато клітин.

Скорочення гладенького міоцита відбувається наступним чином. Коли під впливом потенціалу дії нервовою клітиною в зоні її пресинаптичної мембрани екзоцитується нейромедіатор, це зумовлює деполяризацію плазмолеми (постсинаптичної мембрани) гладенького міоцита (зауважимо, що деполяризацію можуть викликати й різні біологічно активні речовини). У результаті зміни мембранного потенціалу міоцита (через сигнальну систему, а саме: G-білок – фосфоліпаза C – інозитолтрифосфат) відкриваються лігандозалежні Ca^{2+} -канали везикул, кавеол

і цистерн гладенької ендоплазматичної сітки, що приводить до вивільнення в цитозоль іонів Ca^{2+} за градієнтом концентрації. Іони Ca^{2+} , чия концентрація в цитозолі стрімко, але ненадовго зростає, взаємодіючи з кальційзв'язувальним білком кальмодуліном, активують Ca^{2+} -кальмодулінозалежні кінази, що забезпечують фосфорилювання міозину. У фосфорильованому стані міозин збирається у волокна й стає здатним до взаємодії з актином. Завдяки міжмолекулярним взаємодіям із міозином актинові нитки пересуваються назустріч одна одній (детальніше – див. тему "Цитоскелет"), тяга передається на плазмолему й клітина скорочується.

Скорочується гладенька м'язова тканина ритмічно, повільно, але здатна довго знаходитись в стані скорочення, не втомлюючись при цьому. Такий тип скорочення називається *тонічним*. Повільне скорочення її зумовлено повільним циклом взаємодії міозину з актином. Гладенька мускулатура здатна до великої сили скорочень (наприклад, м'язова оболонка вагітної матки при пологах). Оскільки іннервується гладенька м'язова тканина вегетативною нервовою системою, то її скорочення є мимовільним, тобто не піддається контролю свідомості.

Розслаблення гладеньких міоцитів також запускається нервовими імпульсами або гуморальними чинниками. При цьому нейромедіатор або інша біологічно активна речовина взаємодіє з відповідним рецептором і через сигнальну систему G-білок – аденілатциклаза – цАМФ викликає активацію Ca^{2+} -насосів. Ca^{2+} -насоси кавеол і цистерн гладенької ендоплазматичної сітки закачують іони Ca^{2+} із цитозолу всередину цистерн і кавеол. Концентрація Ca^{2+} у цитозолі падає, що веде врешті-решт до дефосфорилювання міозину. Міозин у дефосфорилюваному стані стає нездатним до взаємодії з актиновими міофіламентами й розбирається на окремі молекули. Гладенький міоцит розслаблюється.

Гладенька м'язова тканина відрізняється високою здатністю до регенерації. Гладенькі міоцити (насамперед малодиференційовані) мають здатність до мітотичного поділу. Регенерація можлива й за участю адвентиційних клітин сполучної тканини, а також стовбурових клітин. Це забезпечує відновлення клітин гладенької м'язової тканини і її перебудову в судинах, матці та інших органах.

У складі слинних, потових, слізних і молочних залоз містяться **міоепітеліальні клітини**. Вони ектодермального походження, мають відростчасту кошикоподібну форму. У цитоплазмі цих клітин міститься актиноміозиновий комплекс, подібний за будовою до такого комплексу гладеньких міоцитів. Міоепітеліальні клітини, скорочуючись, допомагають просуванню секрету з кінцевих відділів до вивідних протоків цих залоз. Остаточного не вирішено, чи слід ці клітини відносити до м'язової тканини.

У складі власне сполучної тканини є клітини (**міофібробласти**), які поєднують властивості звичайних фібробластів і гладеньких міоцитів. Міофібробласти, як і звичайні фібробласти, синтезують компоненти міжклітинної речовини сполучної тканини. Але, крім того, вони мають актиноміозиновий комплекс і здатні до скорочення.

19.2. Посмугована скелетна м'язова тканина

З цього різновиду м'язової тканини побудовані скелетні (соматичні) м'язи (рис. 19.1, Б). Джерелом її розвитку є клітини міотомів дорзальної мезодерми. Клітини міотомів можуть мігрувати в місця закладки конкретних м'язів, або ж диференціюватись на місці. Вони вже детерміновані. У місцях формування м'язів ці клітини розмножуються, вишиковуються ланцюжком, видовжуються, бічні межі між клітинами зникають і утворюються видовжені структури – м'язові волокна. Кожне з цих волокон у скелетному м'язі є *симпластом*. У процесі диференціації у м'язових волокнах формуються міофібрили з актинових і міозинових міофіламентів. Частина клітин не зливається в симпластичні м'язові волокна. Ці клітини залишаються малодиференційованими і є камбіальним резервом скелетних м'язів. Вони називаються міосателітоцитами.

Одиницею будови скелетної м'язової тканини є **м'язове волокно**. Воно має форму циліндра, кінці його можуть бути заокруглені, скошені або зазубрені (рис. 19.3). Діаметр становить 9–150 мкм (9 мкм у новонародженої дитини, 40–80 мкм у дорослих, 150 мкм у тренуваної людини, спортсмена). Довжина м'язового волокна часто збігається з довжиною м'яза й може бути різною залежно від його розмірів. До країв волокна приєднуються колагенові волокна сухожилля. Між м'язовими волокнами розташовані прошарки пухкої сполучної тканини, в яких проходять кровоносні судини й нерви. Кожне волокно оточене плазмолемою. Оскільки це плазмолема не окремої клітини, а міосимпласта, то вона називається сарколемою. Сарколема бере участь у проведенні імпульсів, які стимулюють м'яз. У певних місцях вона формує впинання всередину м'язового волокна, які називаються Т-трубочками (див. нижче). Зовні кожне м'язове волокно вкрите базальною мембраною, зв'язаною з ретикулярними та тонкими колагеновими волокнами оточуючої сполучної тканини. Частина гістологів називає сарколемою плазмолему міосимпласта разом із базальною мембраною.

Ядра, чисельність яких може досягати кількох десятків тисяч, як правило, лежать на периферії волокна, безпосередньо під плазмолемою. Вони мають видовжено-овальну форму, невелику кількість гетерохроматину, у них добре помітні ядерця.

У цитоплазмі (саркоплазмі) є загальні органели, включення (жирові, вуглеводні та пігментні) і спеціальні органели. Загальні органели містяться в основному по периферії волокна біля ядер. Мітохондрії великі, численні, розташовані не тільки по периферії волокна, а й між міофібрилами. Гранулярна ендоплазматична сітка та апарат Гольджі розвинені слабо. Гладенька ендоплазматична сітка розвинена дуже добре, вона має тут особливу будову та функції й називається саркоплазматичною сіткою.

У саркоплазмі міститься розчинний пігментний білок – **міоглобін**. За своєю хімічною будовою він дуже близький до гемоглобіну крові й теж здатний зв'язувати кисень і віддавати його за необхідності. Міоглобін забарвлює м'язові волокна в червоний колір.

Уся центральна частина волокна заповнена **міофібрилами**, розташованими вздовж м'язового волокна (рис. 19.3–19.5). Основу кожної міофібрили становлять тонкі (актинові) і товсті (міозинові) філаменти.

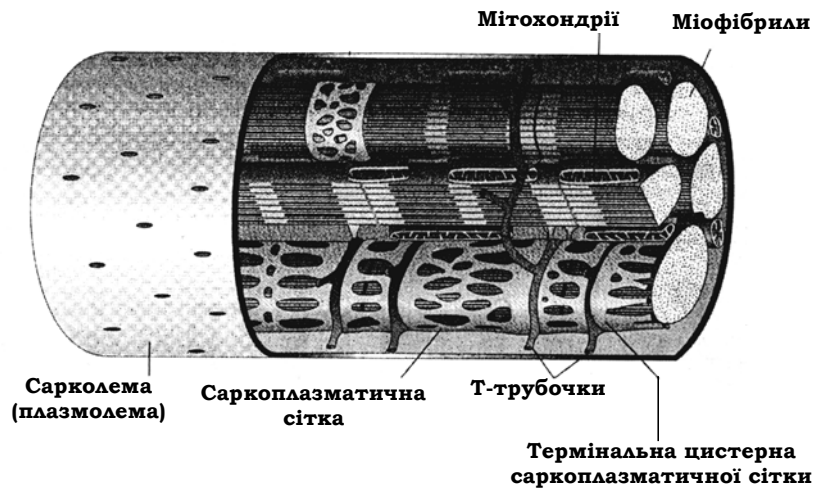


Рис. 19.3. Фрагмент поперечно-посмутованого м'язового волокна (об'ємний вигляд) (за Фаллер Д., Шилдс Д., 2003)

Кожний **тонкий міофіламент** являє собою немов би подвійну спіраль, побудовану з двох ланцюжків глобулярних молекул актину (остов філамента) (рис. 19.6, А). У поздовжніх спіральних жолобках

з обох боків від актинових ланцюжків лежать видовжені молекули тропоміозину – він закриває міозинозв'язувальні ділянки актину. До молекул тропоміозину на певних відстанях одна від одної приєднані молекули тропонінового комплексу, який складається із трьох видів тропоніну (глобулярних білків): С, Т, І. Тропонін С здатен зв'язуватись з іонами Ca^{2+} і за своєю будовою схожий до кальмодуліну. Тропонін Т зв'язується з тропоміозином, а тропонін І (інгібіторний) перешкоджає взаємодії актину з міозином. Отже, тропоміозин разом із тропоніном перешкоджає взаємодії актину з головками міозину товстого міофіламенту, коли м'яз перебуває в розслабленому стані. Діаметр тонких актинових ниток становить 5–7 нм, довжина – 1 мкм.

Кожен **товстий міофіламент** складається з 300–400 молекул міозину II (рис. 19.6, Б). Молекула міозину II складається із шести субодиниць: чотирьох легких і двох важких (рис. 19.6, В). Вона має дві глобулярні головки й видовжену хвостову частину з двома шарнірними ділянками, де вона може згинатись. Два важкі ланцюги міозину сплетені між собою й формують хвостову частину й голівки. Легкі ланцюги міозину входять до складу шийок: по два в кожен шийку. Головки міозину мають АТФазну активність, тобто здатні відщеплювати фосфат від АТФ з утворенням АДФ. Під час скорочення головки міозину приєднуються до молекул актину.

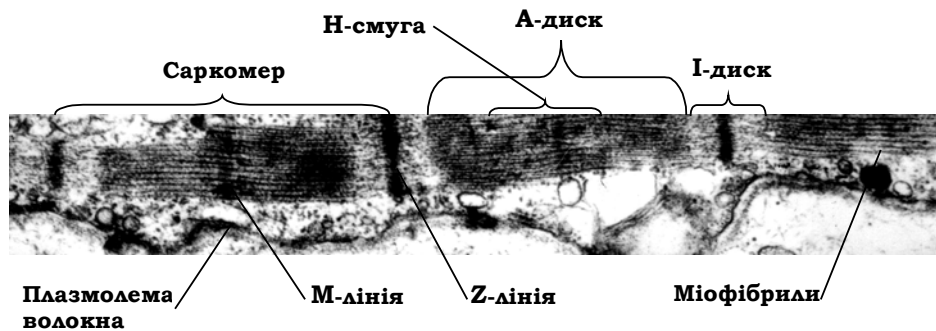


Рис. 19.4. Електронограма фрагмента посмугованого м'язового волокна. Контрастування ураніл-ацетатом і осміевою кислотою. $\times 6000$

У товстому філаменті молекули міозину лежать паралельно, утворюючи пучок (рис. 19.6, В). Половина їх обернена головками до одного кінця філамента, а половина – до іншого. Молекули міозину дещо зсунуті одна відносно одної, їхні головки розташовуються вздовж товстого філамента, за винятком його серединної частини, де головок немає зовсім. Товсті міозинові нитки мають діаметр 10–12 нм і довжину 1,5 мкм.

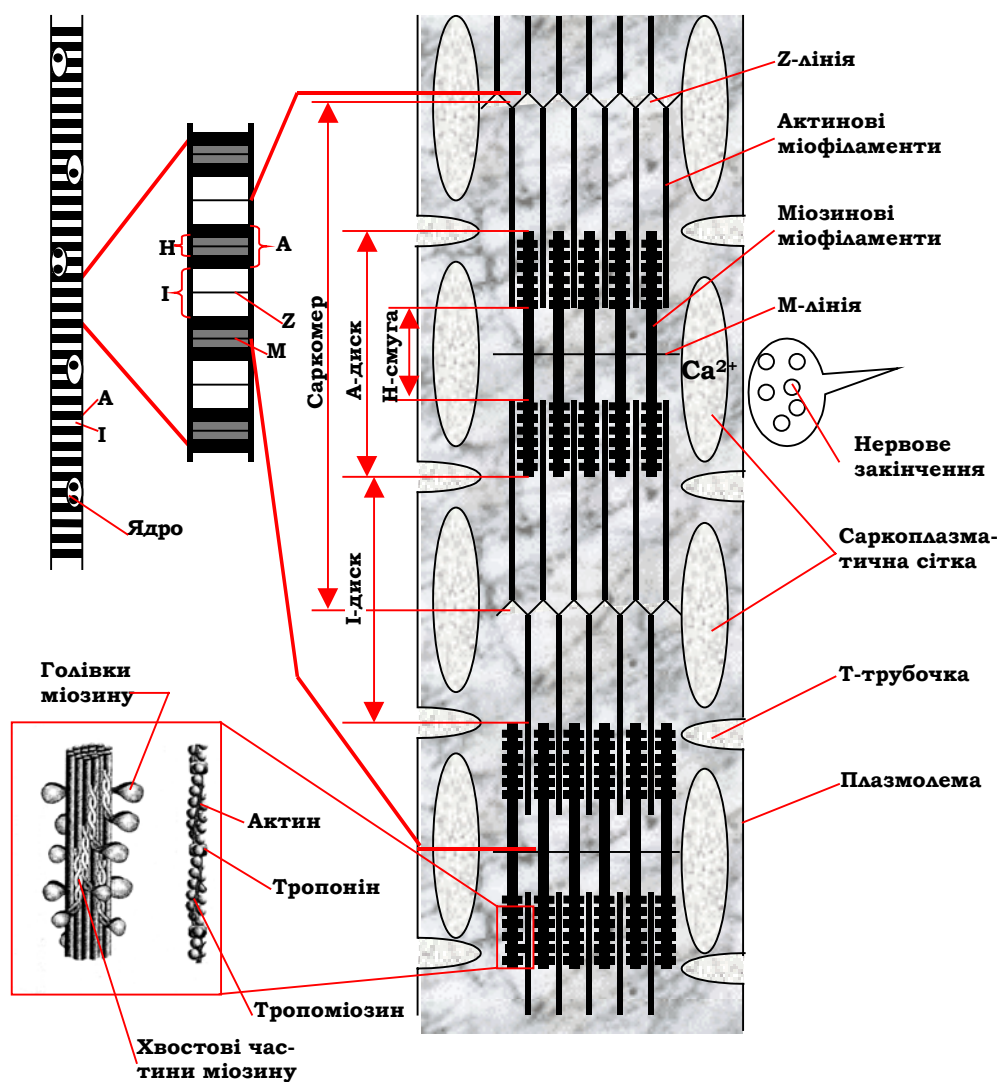


Рис. 19.5. Схема будови посмугованого м'язового волокна

Актинові та міозинові міофіламенти в посмугованому м'язовому волокні розташовані в чітко визначеному порядку, а саме так, як показано на рис. 19.5. Як видно з цього рисунка, актинові філаменти збираються в паралельні пучки, що йдуть уздовж м'язового волокна. Одним своїм кінцем вони прикріплюються до *телофрагми* або *Z-лінії* (Z-пластинки), яка йде впоперек м'язового волокна, а другий кінець у них вільний. Z-лінія зигзагоподібна, а точки прикріплення тонких

філаментів на одному боці Z-пластинки лежать навпроти проміжків між точками прикріплення таких філаментів з іншого її боку. Z-лінії побудовані з білка α -актиніну та деяких інших білків.

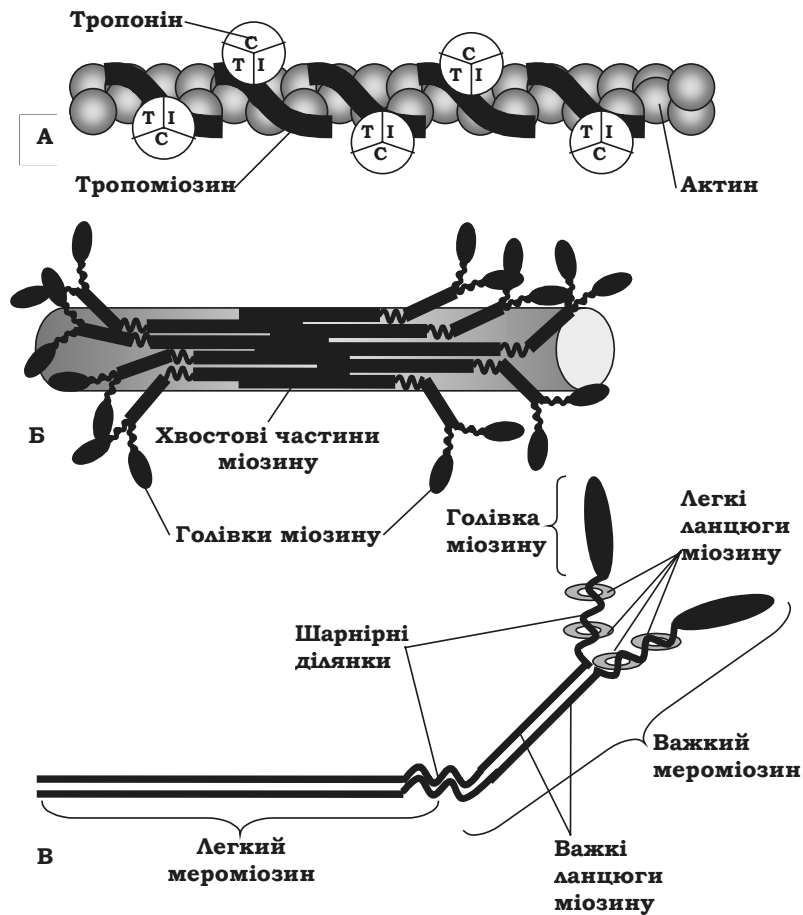


Рис. 19.6. Будова актинових і міозинових міофіламентів:

А – актиновий міофіламент; Б – міозиновий міофіламент; В – молекула міозину

Міозинові філаменти також збираються в паралельні пучки, що йдуть уздовж м'язового волокна. У своїй середній частині кожен такий пучок об'єднується *мезофрагмою*, або *М-лінією*, яка йде впоперек м'язового волокна. Ділянка між двома телофрагмами (Z-лініями) називається **саркомером** (від грец. *sarkos* – м'ясо та *meros* – частина) і є структурною одиницею поперечно-посмугованого м'язового волокна. Довжина саркомера становить 2–3 мкм.

Пучки актинових мікрофіламентів, що відходять від двох Z-дисків одного саркомера, між собою не контактують, але вони частково перекриваються з міозиновими волокнами, розташованими в центральній частині саркомера (рис. 19.5).

Отже, у саркомері формуються ділянки, в яких міститься або тільки один тип фібрил (актинові чи міозинові), або ж волокна одночасно двох типів (зона перекриття). Унаслідок такого впорядкованого розміщення тонких і товстих мікрофіламентів на поперечно-посмугованому волокні виникає ряд смуг (дисків) і ліній, які закономірно повторюються, а все волокно виглядає поперечно-посмугованим (рис. 19.3–19.5).

Зона з лише актиновими філаментами називається *I-диском*, а зона, де розташовані міозинові філаменти (самостійно, або перекриваючись з актиновими), – *A-диск*. Частина A-диска, де містяться лише міозинові філаменти, називається *H-смугою*. Таким чином, у волокні послідовно розташовані *темні анізотропні смуги* (або диски A) і *світлі ізотропні смуги* (або диски I). Анізотропні диски забарвлюються інтенсивніше, ніж ізотропні. Ізотропні диски мають здатність змінювати площину поляризації світла, і тому під поляризаційним мікроскопом виглядають світлими на темному тлі. У центрі темної A-смуги можна спостерігати світлішу ділянку – H-смугу. Посередині її знаходиться тонка темна *M-лінія*, або мезофрагма (місце прикріплення міозинових міофіламентів).

По периферії кожна міофібрила оточена **саркоплазматичним ретикулумом**, який є системою компонентів різної форми – від трубочок до сплюснених цистерн, що оточують міофібрили. Комплекс цих компонентів утворює ніби манжету навколо саркомера. Розширені краї манжет називають *термінальними цистернами*. У ссавців вони проходять на межі між A- та I-дисками саркомерів. Саркоплазматичний ретикулум є модифікованою гладенькою ендоплазматичною сіткою і виконує функцію депо іонів Ca^{2+} . У мембрану цієї сітки вбудовані Ca^{2+} -канали, через які іони Ca^{2+} виходять у цитозоль при ініціації скорочення, і Ca^{2+} -насоси, через які іони Ca^{2+} закачуються назад у цистерни саркоплазматичного ретикулума при розслабленні м'язового волокна. Усередині цих цистерн іони Ca^{2+} депонуються у зв'язаному з кальційзв'язувальним білком кальсеквестрином стані. Між двома сусідніми термінальними цистернами саркоплазматичного ретикулума розташована поперечна трубочка (Т-трубочка). **Т-трубочки** – це впинання плазмолемі м'язового волокна, які йдуть у поперечному напрямку на приблизно рівних відстанях. Усередині м'язового волокна Т-трубочки широко розгалужуються. Кожна з них контактує, як уже було зазначено, із двома термінальними цистернами саркоплазматичної сітки, утворюючи при цьому так звану *тріаду*. Остання включає одну Т-трубочку та дві термінальні цистерни.

Скорочення посмугованого м'язового волокна відбувається наступним чином. Потенціал дії спричинює екзоцитоз нейромедіатору з пресинаптичної ланки нервово-м'язового з'єднання. Нейромедіатор, у свою чергу, викликає деполяризацію сарколеми м'язового волокна. Деполяризація плазмолеми по Т-системі поширюється вглиб м'язового волокна, і врешті-решт закінчуються відкриттям потенціалозалежних Ca^{2+} -каналів у мембранах саркоплазматичної сітки.

Вивільнений у саркоплазму кальцій ініціює скорочення міофібрил. Іони Ca^{2+} взаємодіють з тропоніном (рис. 19.7, Б). Тропонін при цьому змінює свою конформацію і впливає на тропоміозин так, що молекули останнього зсуваються і відкривають міозинзв'язувальні ділянки актину, які здатні взаємодіяти з міозиновими головками (рис. 19.7, Б). Коли м'яз перебував у розслабленому стані, то тропонін і тропоміозин заважали взаємодії міозинових головок з актиновими міофіламентами, закриваючи міозинзв'язувальні ділянки актину (рис. 19.7, А). Тепер же головки міозину мають можливість приєднатися до актинових міофіламентів. Далі відбувається зміна конформації молекули міозину так, що головка міозину нахилиється і тягне за собою актиновий філамент у бік М-лінії (рис. 19.7, В). Саркомер при цьому вкорочується. Потім головка міозину зв'язується з молекулою АТФ і гідролізує її. При цьому головка міозину від'єднується від актинового міофіламента й повертається до своєї попередньої конформації (рис. 19.7, Г). Далі міозинова головка знову зв'язується з актиновим філаментом уже в іншому місці (рис. 19.7, Б) і цикл повторюється. Отже, скорочення поперечно-посмугованого м'язового волокна відбувається за рахунок взаємного ковзання тонких актинових і товстих міозинових міофібрил одні відносно одних. Під час розслаблення м'яза саркоплазматична сітка завдяки наявності в її мембрані Ca^{2+} -насоса забезпечує зворотний транспорт іонів кальцію від міофібрил до своїх порожнин, використовуючи для цього енергію АТФ. Іони Ca^{2+} від'єднуються від тропоніну, що веде до відновлення здатності тропоміозину перешкоджати взаємодії актинових міофіламентів з міозиновими головками. І м'яз розслаблюється.

Між базальною мембраною та плазмолемою симпласта розташовані **міосателітоцити**. Це одноядерні клітини, ядра яких подібні до ядер симпласта. Клітини мають лише стандартну систему клітинних органел, спеціальні органели відсутні. Міосателітоцити є камбіальним резервом скелетної м'язової тканини. Вони забезпечують ріст м'язових волокон у довжину. Крім того, у разі пошкодження м'яза ці клітини забезпечують його репаративну регенерацію.

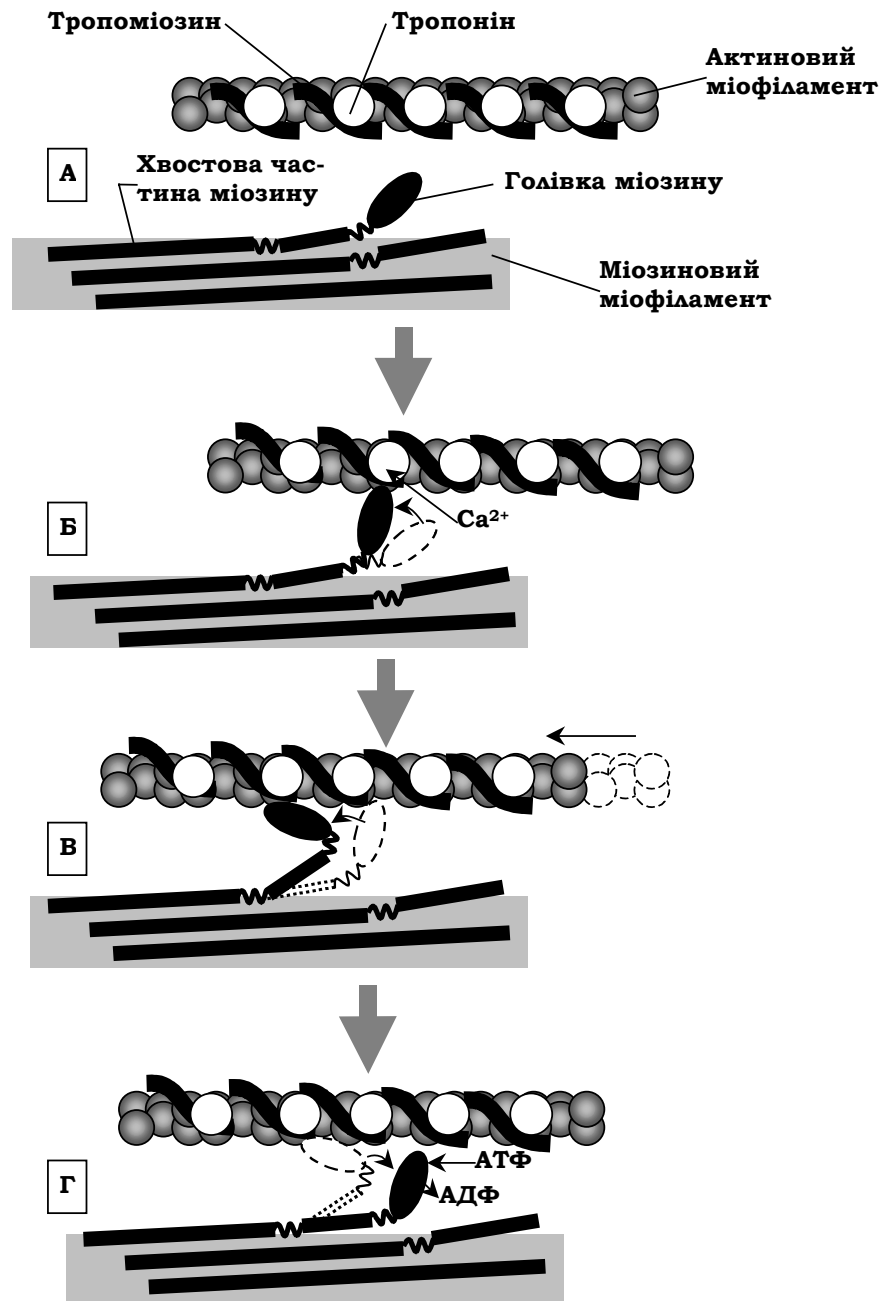


Рис. 19.7. Механізм скорочення посмугованого м'язового волокна

Еферентна (рухова) іннервація скелетних м'язів здійснюється з боку *мотонейронів*, розміщених у спинному й головному мозку. Тому скорочення цих м'язів залежить від свідомості, на відміну від мимовільного скорочення гладеньких м'язів. Посмугованим м'язам властивий так званий *тетанічний тип* скорочення, для якого характерні такі ознаки: скорочення сильні, швидкі (скорочення м'язових волокон у 10–25 разів швидші, ніж гладеньких м'язових клітин), не тривалі. Посмуговані м'язи швидше втомлюються і не можуть перебувати у стані скорочення так довго, як гладенькі.

Регенерація посмугованої скелетної м'язової тканини можлива за участю клітин-міосателітоцитів, які після пошкодження м'яза розмножуються і зливаються в нові м'язові волокна, подібно до того, як це відбувалося в ембріогенезі. Також у скелетних м'язових волокнах постійно відбуваються процеси внутрішньоклітинної регенерації. Наприклад, збільшення або зменшення об'єму м'яза (при зміні фізичного навантаження на нього) зумовлені здебільшого зростанням або зниженням кількості міофібрил у м'язових волокнах.

19.3. Посмугована серцева м'язова тканина

З цього різновиду м'язової тканини побудований міокард (серцевий м'яз) (рис. 19.1, В). У ході ембріогенезу міокард утворюється з вісцерального листка бічної мезодерми. Клітини видовжуються і складаються ланцюжком у м'язові волокна. Однак у міокарді, на відміну від скелетних м'язів, бічні межі клітин не руйнуються і тому симпласт тут не формується.

Серцевий м'яз побудований із волокон, які анастомозують між собою, утворюючи сітку. Між волокнами міститься пухка сполучна тканина, в якій проходять кровоносні судини та нерви.

Усі м'язові волокна серцевого м'яза утворені окремими одно- або двоядерними м'язовими клітинами, які називаються робочими **кардіоміоцитами**. Вони розташовані ланцюжком і мають видовжену форму, можуть бути розгалуженими. Довжина кардіоміоцитів становить 20–140 мкм, ширина 15–25 мкм. Ядро знаходиться в центрі клітини, на відміну від крайової локалізації ядер у скелетних м'язових волокнах. Біля ядра містяться нечисленні органели загального зна-

чення. У клітині багато мітохондрій. Добре розвинена гладенька ендоплазматична сітка, яка тут має будову, подібну до будови саркоплазматичної сітки скелетного м'язового волокна. Також є вп'ячування плазмолем, які формують Т-трубочки. Але Т-трубочки в серцевому м'язовому волокні, на відміну від скелетного, розташовані на рівні Z-ліній. Тому вони контактують не з двома, а з однією термінальною цистерною гладенької ендоплазматичної сітки й формують не тріади, а *діади*. Центральна частина кардіоміоцита заповнена тонкими і товстими міофібрилами, які утворюють саркомери, подібні до аналогічних утворень у скелетних м'язових волокнах.

Кардіоміоцити сполучаються між собою в ділянці так званих вставних дисків (рис. 19.8). На гістологічних препаратах вони мають вигляд темних смужок, що йдуть поперек волокна (рис. 19.1, В). У вставному диску є міжклітинні контакти двох типів: *десмосомоподібні* контакти (забезпечують міцне з'єднання клітин; у цих ділянках також прикріплюються тонкі міофіламенти); *щільні* контакти (забезпечують електричний зв'язок сусідніх клітин). Завдяки щільним контактам іони Na^+ , K^+ та інші можуть вільно переміщуватись від одного кардіоміоцита до сусіднього, викликаючи в останнього деполяризацію його мембрани та передаючи в такий спосіб на нього збудження (рис. 19.8).

Механізм скорочення в кардіоміоцитів такий самий, як і в скелетних м'язових волокнах.

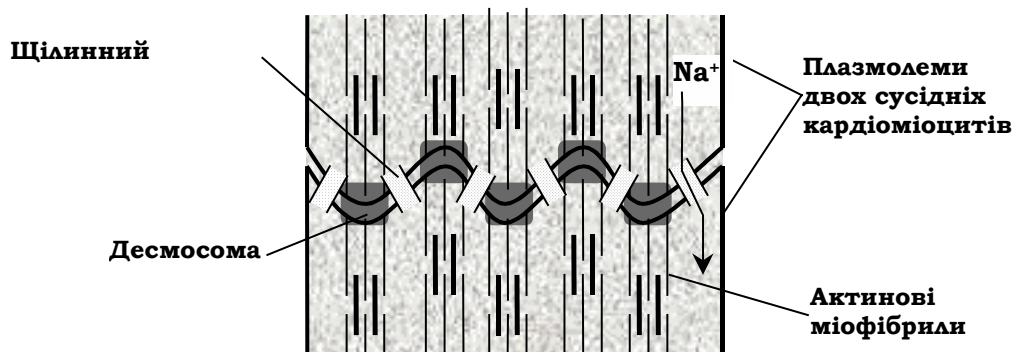


Рис. 19.8. Будова вставного диска між кардіоміоцитами

Описані кардіоміоцити називаються *робочими (або скоротливими, чи типовими)*. Вони є робочою мускулатурою серця. Але окрім робочих кардіоміоцитів існують також *водії ритму, провідні (або атипові) та секреторні кардіоміоцити*. Водії ритму та провідні серцеві міоцити належать до так званої провідної системи серця. Вони, на відміну від робочих кардіоміоцитів, мають меншу кількість міофібрил і менш упорядковане їхнє розміщення. Саркоплазматична сітка розвинена слабо, Т-система відсутня, є багато піноцитозних пухирців і кавеол з іонами Ca^{2+} . Клітини містять багато глікогенових включень. Їхня функція – генерація та проведення збудження до робочих кардіоміоцитів. Водії ритму здатні до спонтанної деполяризації плазмолеми. Вони генерують потенціали дії з частотою 60–90 за хвилину.

Секреторні кардіоміоцити містяться в передсердях. На відміну від робочих кардіоміоцитів, у них краще розвинений апарат Гольджі й наявні секреторні гранули. Секреторні кардіоміоцити виділяють *атріопептид* (натрієуретичний фактор), який бере участь у регуляції артеріального тиску.

Іннервується серцевий м'яз симпатичною та парасимпатичною вегетативною нервовою системою. Проте, на відміну від гладенької та поперечно-посмутованої скелетної м'язової тканини, у поперечно-посмутованій серцевій м'язовій тканині нервові імпульси не потрібні безпосередньо для генерації скорочення кардіоміоцитів. Серцевий м'яз має автономію, і здатний до самостійної генерації збудження та скорочення завдяки атиповим кардіоміоцитам – водіям ритму. Нервові імпульси впливають лише на частоту й силу серцевих скорочень, модулюючи таким чином роботу серця. На частоту й силу серцевих скорочень впливає також ряд гормонів та інших біологічно активних речовин.

Кардіоміоцити здатні лише до внутрішньоклітинної регенерації. Якщо з тих чи інших причин кардіоміоцити гинуть, то нові замість втрачених не утворюються, а це місце заповнюється власне сполучною тканиною. Таке заміщення кардіоміоцитів сполучною тканиною веде до зниження скоротливої здатності міокарда і, як наслідок, до розвитку серцевої недостатності.

Запитання для самоперевірки

1. Які існують різновиди м'язової тканини?
2. Яка будова посмутованого скелетного м'язового волокна?
3. Яку будову мають міосателітоцити? Яка їхня функція?
4. Що таке саркомер? Опишіть будову саркомера.
5. Як побудовані тонкі актинові міофіламенти?
6. Як побудовані товсті міозинові міофіламенти?
7. Опишіть механізм скорочення посмутованого м'язового волокна.
8. Що таке Т-трубочки та тріади? Яка їхня роль при скороченні посмутованого м'язового волокна?
9. Що таке А- та І-диски? Які частини саркомера їм відповідають?
10. Що таке Z-лінія? Який її білковий склад?
11. Ультраструктурна будова кардіоміоцита.
12. Які існують відмінності в будові скелетного та серцевого м'язового волокна?
13. Що таке вставні диски? Яка їхня будова та функції?
14. Що таке провідні кардіоміоцити? Чим вони відрізняються від робочих кардіоміоцитів за будовою та функціями?
15. Як скорочується посмутована серцева м'язова тканина?
16. Ультраструктурна будова міоцита гладенької м'язової тканини.
17. Де знаходиться гладенька м'язова тканина?
18. Порівняйте особливості скорочення посмутованої скелетної та гладенької м'язової тканин.
19. Який молекулярний механізм скорочення гладеньких міоцитів?

Розділ 20

НЕРВОВА ТКАНИНА

Нервова тканина (*textus nervosus*) в організмі людини та тварин утворює нервову систему. Дозріла нервова система складається приблизно з 10^{12} нервових клітин (нейронів або нейроцитів), які утворюють синаптичні контакти з 10^4 інших нейронів.

Гістологічними елементами нервової тканини, окрім нейроцитів, є нейроглія, нервові волокна, з яких побудовані головний і спинний мозок, нерви, нервові сплетення, нервові закінчення та стовбури, а також ганглії.

В ембріогенезі нервова тканина розвивається з нейроектодерми нервової трубки, зокрема з клітин, які називаються нейро- та гліобластами.

Нейробласти – це попередники всіх нейронів ЦНС, здатних до поділу. Вони утворюються з матричних клітин епендимного шару нервової трубки, котрі виселяються до мантійного шару. Ці клітини мають велике округле ядро, щільне ядерце та бліду цитоплазму.

Гліобласти – попередники нейроглії, а саме макроглії (астроцитів і олігодендроцитів), які здатні до поділу в постнатальному онтогенезі. Вони утворюються в результаті поділу матричних клітин епендимного шару нервової трубки.

Процес утворення нервової трубки називають *нейруляцією*. Нервова трубка є зачатком ЦНС у хордових тварин. Вона утворюється з нейроектодерми шляхом занурення нервової пластинки всередину зародка та замикання її країв. На передньому та задньому кінцях деякий час можуть бути *нейропори* – відкриті отвори, що закриваються пізніше. За будовою в нервовій трубці розрізняють внутрішню та зовнішню мембрани й шари, які лежать між ними: епендимний, мантійний, крайова вуаль.

Епендимний шар – виселяє нервову трубку з боку внутрішньої мембрани, матричні клітини цього шару є джерелом усіх клітин ЦНС, тут відбувається їхній поділ з утворенням нейро- та гліобластів, які

виселяються до інших шарів, і епендимоцитів, котрі залишаються на місці. У складі епендимного шару нервової трубки лежать тіла *радіальної глії* – це спеціальні підтримуючі клітини, відростки яких пронизують усі подальші шари, доходячи до зовнішньої поверхні. Вони забезпечують направлену міграцію клітин по своїх відростках з епендимного шару до зовнішніх шарів нервової трубки.

Мантійний шар – середній шар нервової трубки, куди виселяються нейро- та гліобласти, де вони пізніше перетворюються в нейрцити та нейроглію майбутньої сірої речовини.

Крайова вуаль – периферійний шар нервової трубки, що лежить безпосередньо під зовнішньою мембраною. При формуванні кори великих півкуль головного мозку та мозочка частина нейробластів виселяється з епендимного шару також до крайової вуалі. У мозочку так утворюються клітини Пуркін'є.

20. 1. Основи структурно-функціональної організації нейроцитів

Основним компонентом нервової тканини є **нейроцит**. Це збудливі клітини, які забезпечують передачу нервових імпульсів у синапсах за допомогою нейромедіаторів. Нервова клітина була відкрита Р. Дютроше в 1824 р. Термін "нейрон" був запропонований у 1891 р. В. Вальдейєром, одним із авторів так званої нейронної теорії. Згідно з цією теорією нервова система побудована з окремих нейронів з відростками, які контактують один з одним.

Підкреслимо, що значний внесок у вивчення морфології нервової системи зробили Камілло Гольджі та Рамон-і-Кахал, які в 1906 р. отримали Нобелівську премію з фізіології та медицині. На їхню честь названо нейрони мозочка.

Згідно з морфологічними дослідженнями нейроцити є відростчастими клітинами, в яких чітко розрізняють тіло (перикаріон), що вміщує ядро, органели, елементи цитоскелета й численні відростки (рис. 20.1).

Оболонка нервової клітини – **нейролема** відрізняється від плазмолем інших клітин високим умістом (до 79 %) різних ліпідів.

Серед відростків розрізняють короткі галузисті дендрити й один довгий аксон. З експресією специфічного фосфобілка GAP-43 пов'язують початок диференціації нейронів. Відросток, який накопичує білок GAP-43, у подальшому обов'язково стане аксоном.

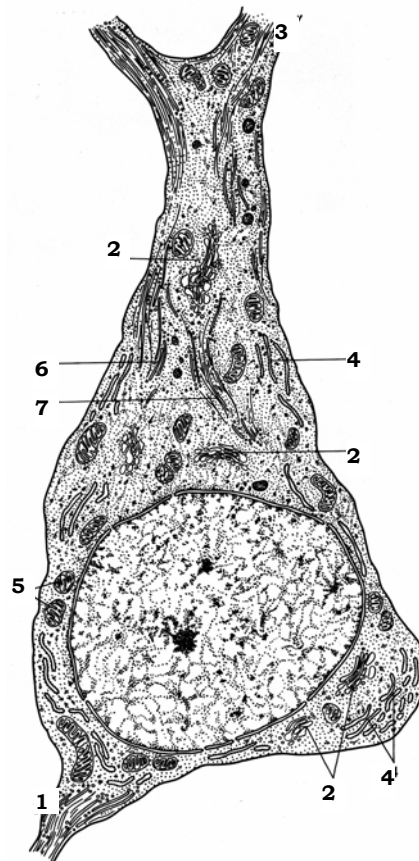


Рис. 20.1. Схема ультраструктурної будови перикаріону нейроцита:
1 – аксонний горбик; 2 – апарат Гольджі; 3 – дендрити; 4 – гранулярний
ендоплазматичний ретикулум; 5 – мітохондрії; 6 – мікротрубочки;
7 – філаменти (за Хем А., Кормак Д., 1983)

Аксон (синонім **нейрит**) – це найдовший відросток нейроцита, завжди один, проводить імпульси від тіла клітини, закінчується кінцевими розгалуженнями (**терміналлю**). Терміналі утворюють синапси на поверхні тіл різних клітин і вступають у контакт із відростками нейронів. На деякій відстані від аксона може відходити гілочка аксона (**колатераль**) під прямим кутом у бік, далі вона може повертатися до аксона й продовжувати рухатися вздовж нього або у зворотному напрямку. Аксон становить 99 % загального об'єму нейрона; його довжина може досягати 1,5 м (наприклад, аксон мотонейронів спинного

мозку, який іннервує кінцівки). У складі його аксоплазми є синаптичні пухирці, нейрофіламенти, мікротрубочки, мітохондрії, рибосоми, тощо. Для аксона характерний аксонний транспорт, який полягає в переміщенні різних речовин і органел по аксону від перикаріону вниз (**антероградний ток**) і вгору до перикаріону (**ретроградний ток**). Переміщення аксоплазми відбувається зі швидкістю 0,4 мм/год (повільний рух) і 4–41 мм/год (швидкий рух). У ході транспорту від перикаріону переносяться метаболіти, за рахунок яких у закінченнях аксонів утворюються медіатори та здійснюється енергетичне забезпечення цього синтезу; кисень, що використовується для окиснення в мітохондріях, які знаходяться в нервових закінченнях; білки іонних каналів, ферменти синтезу нейромедіатору; нейрогормони (в аксонах нейросекреторних клітин) тощо. При цьому багато з перерахованих речовин переносяться в розчинній формі, інші ж (наприклад, гормони й медіатори) – у складі пухирців або гранул. Розрахунки показують, що швидкий транспорт розчинених речовин здійснюється найпевніше не шляхом дифузії речовин або переміщенням рідини по нейротрубочках, а шляхом току рідини (під дією гідродинамічного тиску) через міжтубулярний простір. Пухирці ж і гранули транспортуються по мікротрубочках за допомогою моторних білків, які використовують енергію АТФ: *кінезин* забезпечує транспорт від перикаріону до периферії відростка, а *динейн* – у зворотному напрямку, до перикаріону. При цьому відповідний білок зв'язаний одним кінцем із пухирцем (або гранулою), а другим – з нейротрубочкою й робить крокові переміщення, рухаючись уздовж останньої, як по монорейці.

Унаслідок ретроградного аксонного транспортування до перикаріону надходять і накопичуються в лізосомах деякі невикористані синаптичні пухирці, окремі речовини, наприклад фактор росту нервів, а також різноманітні віруси, що проникають у нервові закінчення шляхом ендоцитозу.

Початковий сегмент аксону – **аксонний горбик** є ділянкою перикаріону з комплексом Гольджі, саме тут виникає потенціал дії, який поширюється далі по аксону.

Термін **дендрити** був запропонований В. Гісом у 1893 р. для численних коротких (виняток становлять дендрити чутливих нейронів спинномозкових гангліїв, що можуть досягати 1 м) галузистих відростків. Сам термін дендрити походить від грецького слова *dendron* – дерево, що вказує на їхню деревоподібну форму. Площа поверхні дендритів збільшена за рахунок **дендритних шипиків** – маленьких виростів різної форми, які містять велику кількість актину. У них знаходяться ци-

стерни гладенької ендоплазматичної сітки, які є депо Ca^{2+} . У філогенетично молодих відділах нервової системи шипики дуже численні (велика пірамідна клітина має близько 4000 шипиків). Проксимальні ділянки дендрита є продовженням перикаріону, тому вони вміщують рибосоми, елементи ендоплазматичної сітки та цитоскелета. Плазмолема дендритів має *постсинаптичні рецептори*. Дендрити, на відміну від аксонів, проводять нервовий імпульс до перикаріону. Для дендритів характерний рух сполук в обох напрямках – від перикаріону та до нього зі швидкістю 3 мм/год (дендритний потік).

Перикаріон (тіло нервової клітини) вміщує ядро, гранулярну ендоплазматичну сітку, мітохондрії, лізосоми, елементи цитоскелета, його діаметр варіює від 4 до 400 мкм і більше (рис. 20.1). Форма перикаріонів різноманітна (веретеноподібна, пірамідоподібна, зірчаста, грушоподібна). Ядро нейрона здебільшого велике, округлої форми з чітким великим ядерцем. Нервові клітини, як правило, диплоїдні, проте зустрічаються поліплоїдні (у складі вегетативних гангліїв). При забарвленні метиленовим синім у перикаріонах і дендритах нейроцитів виявляється специфічна структура – **тигроїд** (синонім – базофільна субстанція чи речовина Ніссля) (рис. 20.2). Уперше ці базофільні брилки були описані Ф. Нісслем. Виникнення цього терміна "тигроїд" дещо дивне: при забарвленні за Нісслем перикаріон справді нагадує хутро хижої кішки, але скоріше леопарда (плями), ніж тигра (смути).

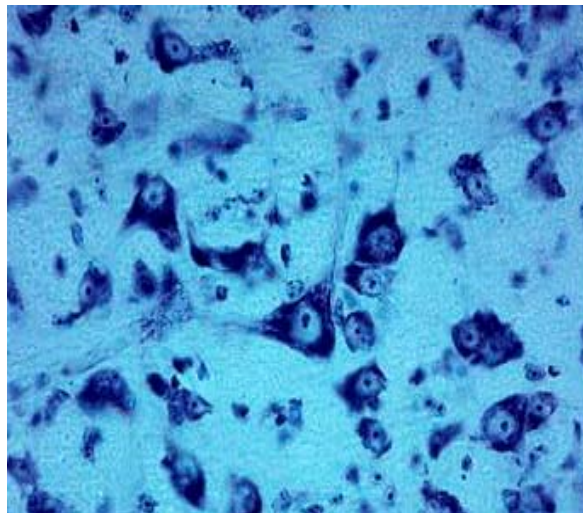


Рис. 20.2. Тигроїд. Субстанція Ніссля. Мікрофотографія (забарвлення метиленовим синім, Об. X20, Ок. X10)

Електронно-мікроскопічним еквівалентом тигроїда є добре розвинена гранулярна ендоплазматична сітка, оскільки більшість нейромедіаторів мають білкову природу. Отже, у нейронах відбувається інтенсивний синтез білків – мембранних, лізосомних і (або) експортних. Базофілія зумовлена великою кількістю РНК у складі рибосом. При порушенні цілісності нейрона спостерігається *тигроліз* – розпад тигроїдної речовини. Агранулярна ендоплазматична сітка виявляється в перикаріоні та відростках. Вільні рибосоми знаходяться між цистернами, утворюючи полісоми. Комплекс Гольджі добре розвинений, особливо у великих нейронах, де він розташований між ядром і місцем відгалуження аксона (аксонний горбик); його функція полягає в забезпеченні транспорту білків до аксона. У нейроплазмі знайдено пероксисоми, лізосоми, мультивезикулярні тільця, а також багато мітохондрій округлої, видовженої та розгалуженої форми, у матриксі яких майже відсутні щільні гранули (іони кальцію). Установлено, що мітохондрії весь час рухаються, змінюється їхня форма, місцезнаходження та кількість. Розрізняють дві популяції мітохондрій (у перикаріоні та відростках). Значні енергетичні потреби нейронів забезпечуються переважно аеробним метаболізмом, пов'язаним із мітохондріями. У зв'язку з цим останні, як і нейрони в цілому, дуже чутливі до гіпоксії та гіпоглікемії. При імпрегнації солями срібла в нервових клітинах виявляються специфічні компоненти – нейрофібрили, які є типовим артефактом. Морфологічним еквівалентом цих ниткоподібних структур є мікротрубочки, мікро- та нейрофіламенти (проміжні філаменти). Вважають, що в пучки ці нейротрубочки й нейрофіламенти об'єднуються лише в процесі виготовлення гістологічного препарату. У живому нейроні вони формують тривимірну сітку – найважливішу структуру цитоскелета. Мікротрубочки (діаметр 24 нм) забезпечують внутрішньоклітинний транспорт і переміщення органел та різних речовин (білки, нейромедіатори) по відростках, у тому числі аксонний транспорт. В аксоні мікротрубочки мають певну орієнтацію: "+"-кінцем направлені до терміналі, тоді як "-"-кінець – до перикаріону. До "+"-кінця рухаються мітохондрії та синаптичні везикули, а до "-"-кінця – рибосоми, мультивезикулярні тільця, елементи комплексу Гольджі.

Нейрофіламенти (діаметр 8–10 нм) займають у перикаріоні весь вільний від органел простір, до їхнього складу входять особливі білки системи проміжних філаментів. Вони не мають певної орієнтації, але частіше утворюють пухкі пучки, які дещо щільніші в ділянці аксонного горбика та початкових сегментах аксона. У складі цих пучків є мікротрубочки, кількість яких становить від 2 до 10 штук. Ці структури підтримують форму відростків, упорядковують розташування компонентів цитоплазми, беруть участь у русі нейроплазми в дендритах і аксоні.

Мікрофіламенти (діаметр 6 нм) за будовою та функцією не відрізняються від таких у звичайних соматичних клітинах.

У нервових клітинах виявлені включення та пігменти. Глікоген є переважно в клітинах нейроглії, мінімальна його кількість – у нейронах. З віком у нейронах головного мозку накопичується пігмент старіння *ліпофусцин*. У старості в деяких нейронах він може становити 25–50 % від об'єму цитоплазми. У середньому мозку є нейрони, які утворюють чорну субстанцію (*substantia nigra*). Назву цієї структури зумовлює темно-коричневий пігмент меланін, що міститься в перикаріонах відповідних нейронів.

КЛАСИФІКАЦІЯ НЕЙРОНІВ

Відомо, що нейрони відрізняються один від одного за численними ознаками. Існує безліч класифікацій нейроцитів. Зупинимося на деяких із них.

Класифікація нейронів за кількістю відростків

Аполярні – це нервові клітини, в яких відростки відсутні (наприклад, ранні нейробласти).

Уніполярні нейрони – це нейроцити, що мають тільки один єдиний відросток. В організмі існують **псевдоуніполярні** нейрони спинномозкових гангліїв, які насправді мають два відростки (центральный та периферійний) (рис. 20.3).

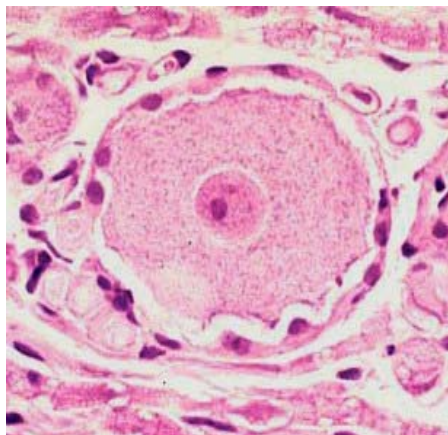


Рис. 20.3. Псевдоуніполярний нейрон спинномозкового ганглію.
Чутливий нейрон ЦНС. Мікрофотографія
(забарвлення гематоксином, Об. X90, Ок. X10)

Під час нейрогенезу від клітини спочатку відходять два відростки. Пізніше вони зливаються, утворюючи загальний стовбур, який на певній відстані від перикаріону Т-подібно розгалужується на периферійний (умовно дендрит) і центральний (умовно аксон) відростки. Біполярний нейрон – це нейроцит з одним аксоном та одним галузистим дендритом. В організмі біполярні нейрони представлені чутливими нейронами (це, наприклад, нюхові рецепторні нервові клітини або чутливі нейрони сітківки ока). **Мультиполярні** нейрони становлять переважну кількість усіх нейронів ЦНС, які мають багато відростків (один – завжди аксон, останні – галузисті дендрити). Класичним прикладом є мотонейрони передніх рогів спинного мозку (рис. 20.4).

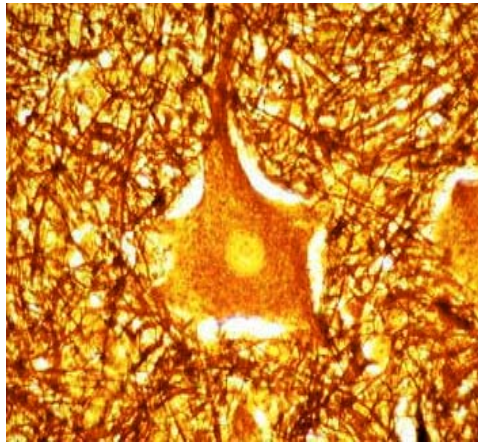


Рис. 20.4. Мультиполярний нейрон у сірій речовині мозку. Мікрофотографія (імпрегнація сріблом, Об. X40, Ок. X15)

Класифікація нейронів ЦНС за характером розгалуження дендритів

Розрізняють **ізодендритичні** (з великим радіусом розповсюдження нечисленних і майже негалузистих дендритів); **алодендритичні** (досить складний рисунок розгалуження дендритів); **ідіодендритичні** (клітини Пуркінє мозочка).

Класифікація нейронів за хімічною природою нейромедіатору та типом його рецепторів

Існують **холінергічні** нейрони, нейромедіатором яких є ацетилхолін (наприклад, мотонейрони передніх рогів спинного мозку, які іннервують скелетні м'язові волокна); **дофамінергічні** нейрони – нейромедіатором яких є дофамін.

діатор дофамін, прикладом цих клітин є нервові клітини чорної субстанції, аркуатне ядро гіпоталамуса; **адренергічні** нейрони – нейромедіатор норадреналін або адреналін (наприклад, нейрони блакитної плями мозку, постгангліонарні нейрони симпатичного відділу вегетативної нервової системи); **серотонінергічні** нейрони (нейромедіатор серотонін) розповсюджені в різних відділах головного мозку.

Одним із феноменів нервової системи є нейросекреторні нейрони, що знаходяться в гіпоталамічній ділянці мозку й зібрані в ядра (так називають скупчення нейроцитів головного мозку).

Нейросекреторні нейрони – за будовою це звичайні нервові клітини, які набувають здатності синтезувати пептидні чи моноамінові нейрогормони. На відміну від звичайних нейронів, утворений у них секрет вивільнюється не в ділянці синапсу (як медіатор), а в кров або мозкову рідину (як гормон) (тому їх і назвали нейросекреторні). Ці нейрони локалізовані у вищих хребетних у ядрах *гіпоталамуса* (наприклад: СОЯ – *супраоптичне* ядро, ПВЯ – *паравентрикулярне* ядро, АЯ – *аркуатне* ядро, усього в гіпоталамусі понад 30 ядер). Вони синтезують різні гіпоталамічні гормони: *нонапептиди* (окситоцин і вазопресин) і *ліберини* та *статини* (тироліберин, кортиколіберин, соматостатин) або *катехоламіни* (дофамін). Синтезовані гормони по аксонах потрапляють до серединного підвищення гіпоталамуса, де виділяються в капіляри портальної кровоносної системи, здійснюючи свій вплив на аденогіпофіз, чи накопичуються й виділяються в системний кровотік у нейрогіпофізі. Існує ще більш давній шлях їхнього транспорту до ліквора третього шлуночка мозку, а потім за допомогою *епендимних* клітин (таніцитів) до кровоносних судин.

Класифікація нейронів за довжиною аксона (довгий чи короткий)

Прийнято розрізняти клітини Гольджі I чи II типів: перші мають довгий аксон, тоді як другі – короткий.

Класифікація нейронів за напрямком передачі нервового імпульсу

Якщо збудження передається до центру, це – **аферентні** нейрони (наприклад, чутливі нейрони); до периферії – **еферентні** (наприклад, нейрони рухових шляхів і трактів).

СИНАПСИ

Кожен нейрон має специфічні контакти з багатьма клітинами-мішенями. Такі контакти названі **синапсами** (рис. 20.5). Цю назву запропоновано англійським нейрофізіологом Ч. Шеррінгтоном наприкінці ХІХ ст. Мозок людини має близько 10^{14} – 10^{15} синапсів, а довжина аксонів становить майже $3 \cdot 10^6$ кілометрів. На одну нервову клітину припадає в середньому 1000 синапсів. Передача нервового збудження від однієї до іншої нервової клітини здійснюється за допомогою нейромедіаторів у синапсах. В організмі є два види синапсів: хімічний та електричний.

Хімічний синапс – це один із головних видів синапсів у нервовій системі ссавців і людини, який забезпечує передачу нервового імпульсу (синоніми: нервово збудження, потенціал дії, спайк) до клітини-мішені завдяки хімічним речовинам – нейромедіаторам (рис. 20.5).

За будовою в хімічному синапсі розрізняють пре- та постсинаптичні ділянки, між якими є синаптична щілина.

Пресинаптична ділянка представлена спеціалізованою частиною терміналі відростка нейрона, в якій накопичуються синаптичні пухирці та є мітохондрії. Пресинаптична мембрана має потенціалозалежні Ca^{2+} -канали, які відкриваються при деполяризації мембрани, наслідком цього процесу є надходження Ca^{2+} до терміналі та екзоцитоз нейромедіатору до синаптичної щілини. Екзоцитоз нейромедіаторів можливий лише в потовщених ділянках пресинаптичної мембрани (її називають *активною зоною*), розташованих напроти рецепторів постсинаптичної мембрани. Пресинаптична мембрана має рецептори, з якими можуть взаємодіяти молекули нейромедіатору, що виділяється, для пригнічення секреції нового кванта за принципом зворотних зв'язків.

Постсинаптична ділянка представлена постсинаптичною мембраною клітин чи відростків. Вона містить рецептори до нейромедіаторів, іонні канали.

Між пре- та постсинаптичною мембранами є *синаптична щілина* (ділянка шириною 20–30 нм), куди виділяються кванти нейромедіаторів. Вона заповнена синаптичною базальною мембраною. Саме тут здійснюється інактивація невикористаного нейромедіатору. Окрім того, синаптична щілина втримує в синапсі терміналь і впливає на щільність рецепторів.

Синаптичні пухирці (синонім везикули) за будовою мають вигляд облямованих пухирців діаметром 40–50 нм, заповнених різними за хімічною природою нейромедіаторами (вони вміщують *квант нейро-*

медіатору, що становить декілька тисяч молекул нейромедіатору). Синаптичні пухирці можуть бути оптично прозорими, електронісильними або зі світлою зоною навколо електронісильного "ядра" в центрі пухирця. Їхній розмір і кількість можуть суттєво коливатися. До складу пухирця входять також молекули АТФ і різні катіони.

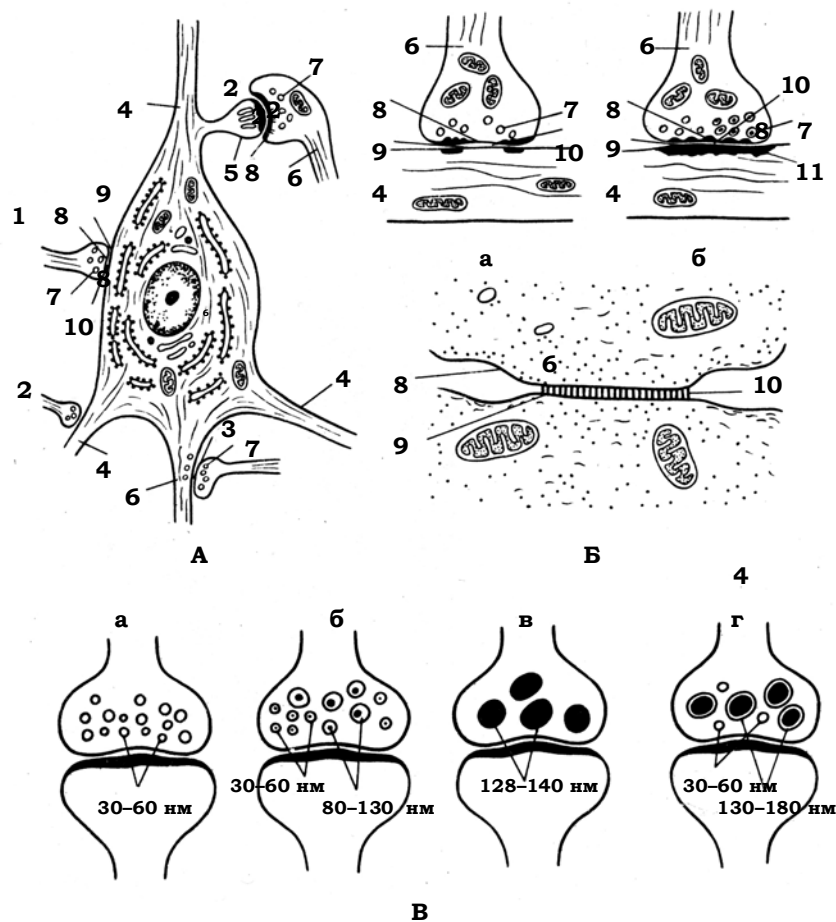


Рис. 20.5. Будова синапсів. А – схема цитотопографії синапсів;
 Б – схема будови синапсів: а – гальмівний тип; б – збудливий тип;
 в – електричний тип; В – схема будови синаптичних пухирців: а – холінергічні;
 б – адренергічні; в – пуринергічні; г – пептидергічні; 1 – аксосоматичний синапс;
 2 – аксо-дендритний синапс; 3 – аксо-аксональний синапс; 4 – дендрити;
 5 – дендритний шипик; 6 – аксон; 7 – синаптичні везикули; 8 – пресинаптична
 мембрана; 9 – постсинаптична мембрана; 10 – синаптична щілина;
 11 – постсинаптичне ущільнення (за Афанасьєвим Ю.І., Юріною Н.О., 1989)

Електричні синапси поширені в нервовій системі безхребетних тварин, нижчих хребетних; у ссавців і людини виявлені лише в нижній оливі, вестибулярному ядрі Дейтерса та ядрі трійчастого нерва. За будовою нагадують щілинні контакти, в яких нервові збудження передається у вигляді потенціалу дії (рис. 20.5). При цьому можлива передача у зворотному напрямку.

Принципи передачі нервового імпульсу

Синаптична передача зумовлена подіями, які відбуваються в пресинаптичній і постсинаптичній структурах. Пресинаптичний нейрон забезпечує виникнення сигналу за допомогою регульованого вивільнення нейромедіатору, а постсинаптична клітина сприймає цей сигнал рецепторами, локалізованими в постсинаптичній структурі. У пресинаптичному нервовому закінченні вивільнення нейромедіатору опосередковано екзоцитозом синаптичних пухирців. У цих пухирцях кисле середовище, рН 5,5, яке підтримується АТФазою, що транспортує протони через мембрану пухирців. Накопичення низькомолекулярних нейромедіаторів у пухирцях пов'язано з транспортними, що використовують енергію H^+ електрохімічного градієнта.

У нервовому закінченні секреторні пухирці зосереджені в резервному пулі, де вони зв'язані з цитоскелетом. Коли нервовий імпульс досягає терміналі, відкриваються кальцієві канали, які розташовані переважно в активній зоні плазматичної мембрани нервового закінчення. Ca^{2+} локально накопичується в активній зоні біля місця вивільнення нейромедіатору. Його концентрація досягає близько 100 мкмоль/л, що зумовлює значне збільшення ймовірності злиття пухирців із плазматичною мембраною й виходу нейромедіатору в синаптичну щілину. Білок мембрани пухирця *синаптоагмін* є "сенсором", котрий реагує на підвищення концентрації Ca^{2+} .

Везикули завдяки аксонному транспорту потрапляють до терміналі, де зберігаються поблизу пресинаптичної мембрани. Коли нервовий імпульс досягає терміналі, підвищується концентрація іонів Ca^{2+} у цитозолі, синаптичні пухирці зливаються в ділянці активних зон з пресинаптичною мембраною та відбувається секреція кванта нейромедіатору в синаптичну щілину. Далі нейромедіатор нетривало зв'язується зі своїми рецепторами на постсинаптичній мембрані, викликаючи зміну мембранного потенціалу в клітині-мішені. Решта нейромедіатору інактивується в синаптичній щілині або зворотно всмоктується пресинаптичною терміналлю й використовується для повторного синтезу нейромедіатору.

Серед нейромедіаторів переважають збуджувальні, такі як дофамін, норадреналін, адреналін, ацетилхолін, серотонін тощо. До гальмівних належать, наприклад, γ -аміномасляна кислота (ГАМК), гліцин.

Класифікація синапсів за морфологічними та функціональними ознаками

Аксо-аксональний синапс – це синапс між двома аксонами двох різних нейронів (рис. 20.5).

Аксодендритний синапс – синапс між аксоном одного нейрона та дендритом іншого нейрона (рис. 20.5).

Аксошипикий синапс – більшість збуджувальних синапсів локалізується в шипиках дендритів. При багатьох типах розумової відсталості в дітей, у тому числі таких, як синдром Дауна, крім зміни морфології шипиків відмічене зменшення їхньої щільності.

Аксосоматичний синапс – це синапс між терміналю аксона одного нейрона та перикаріоном іншого нейрона.

Дендро-дендритичний синапс – синапси між дендритами різних нейронів.

Збуджувальні синапси – це синапси, в яких деполяризація постсинаптичної мембрани викликає генерацію потенціалу дії, тобто нервові збудження передається без затримок із пресинаптичної ділянки до постсинаптичної.

Гальмівні синапси – це синапси, в яких виникає гіперполяризація постсинаптичної мембрани, у результаті чого потенціал дії не генерується, тобто передача нервового збудження гальмується.

Особливу будову має **нервово-м'язовий синапс**. Це один із видів рухових нервових закінчень, що існують у посмугованій скелетній мускулатурі. Нервово-м'язовий синапс представлений аксоном мотонейрона передніх рогів спинного мозку та посмугованим м'язовим волокном. Кожне м'язове волокно іннервується або окремими руховими аксонами, або його гілочками. Відомо, що м'язи ока мають індивідуальну іннервацію, тоді як більшість інших м'язів іннервуються розгалуженнями одного аксона (наприклад на м'язах тулуба, що відповідають за положення тіла, закінчуються сотні гілочок одного аксона). Згідно з електронно-мікроскопічних даних у будові нервово-м'язового синапсу розрізняють пре- та постсинаптичну частини. Пресинаптична частина – це терміналь аксона мотонейрона, який, підходячи до м'язового волокна, втрачає мієлінову оболонку. При цьому шваннівські клітини не зникають, а утворюють суцільну "шапочку" над терміналами. У складі терміналі виявлено численні мітохондрії та світлі синаптичні пухирці розміром 50 нм, що вміщують до 20 тис. молекул

ацетилхоліну. Пресинаптична мембрана має активні зони для екзоцитозу нейромедіатору та потенціалозалежні Ca^{2+} -канали. При деполяризації мембрани відкриваються Ca^{2+} -канали і тоді з міжклітинної рідини іони Ca^{2+} заходять до терміналі аксона, що викликає секрецію нейромедіатору. Постсинаптична частина представлена складочками сарколеми м'язового волокна, які збільшують поверхню постсинаптичної мембрани. Між пре- та постсинаптичними ланками є синаптична щілина, яка заповнена синаптичною базальною мембраною, котра утримує в ділянці синапсу терміналь аксона та контролює розташування холінорецепторів у постсинаптичній мембрані. Тут локалізується фермент ацетилхолінестераза, що бере участь в інактивації зайвого нейромедіатору, та сигнальні молекули. Постсинаптична мембрана вміщує значну кількість Н-холінорецепторів (20–30 тис. на 1 мкм^2), з якими зв'язується ацетилхолін. У результаті змінюється проникність сарколеми для різних іонів і виникає хвиля деполяризації, котра розповсюджується по Т-трубочках, досягаючи цистерн саркоплазматичного ретикулула, що спричиняє вихід іонів Ca^{2+} та подальші події скорочення м'язового волокна (дивись розд. 19).

РЕГЕНЕРАЦІЯ НЕЙРОНІВ

Раніше вважали, що нейрони – це стабільна популяція клітин, які втрачають здатність до мітотичного поділу в постнатальному періоді. Відновлення нейронів можливе лише за рахунок механізмів внутрішньоклітинної регенерації. Сьогодні нейрогістологи мають усе більше доказів того, що за певних умов поділ нейронів (вірніше, їхніх незрілих попередників) у головному мозку дорослої людини відбувається протягом усього життя. Це чітко доведено для нейронів гіпокампа приматів і людини. Показано, що в корі головного мозку дорослих мавп (префронтальна, темпоральна, задня парієтальна ділянки) утворюється декілька тисяч нейронів щодня. Спочатку нервові клітини розмножуються в ділянці мозку, яка називається субвентрикулярною зоною, а звідти мігрують до відповідних місць, де відбувається їхнє дозрівання.

При травмах відновлення нервових клітин, як показано, певним чином залежить від продукту експресії специфічного гена Hsp27 (як припускають, він захищає нейрони від смерті). При його введенні молоді нейроцити виявляють опір до надзвичайно сильних подразників. Отримані дані дають надію на лікування цілої низки нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Паркінсона, Альцгеймера, Хантінгтона й захворювань, що супроводжуються паралічем.

20.2. Нейроглія

Другим важливим компонентом нервової тканини є нейроглія. Цей термін був запропонований німецьким патологом Р. Вірховим, який уперше описав дрібні зірчасті та веретеноподібні клітини, що вистеляють стінки шлуночків головного мозку та центральний канал спинного мозку. Термін "нейроглія" в перекладі з грецької означає "клей" і підкреслює важливу функцію нейроглії як сполучного елемента між нейронами та посередника з кровоносними судинами (рис. 20.6).

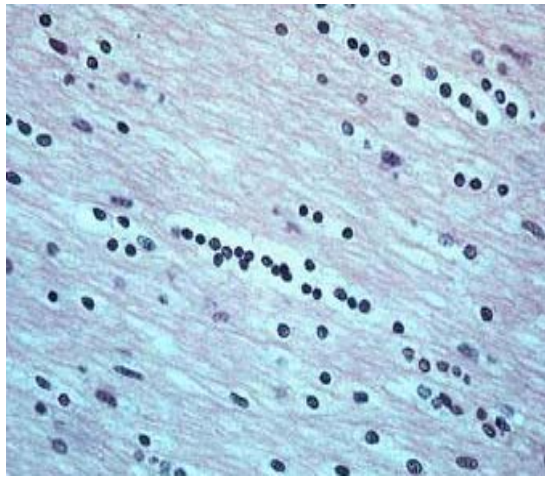


Рис. 20.6. Нейроглія білої речовини спинного мозку.
Мікрофотографія (забарвлення метиленовим синім, Об. X20, Ок. X10)

Гліоцити (клітини нейроглії) виконують у нервовій тканині захисну та опорно-трофічну функцію, а також відіграють певну роль у виникненні, передачі, проведенні нервового імпульсу та метаболізмі нейромедіаторів. Ці клітини становлять майже половину об'єму мозку. Мембранний потенціал клітин нейроглії значно вищий (90 мВ), ніж у звичайних нейронів (60–80 мВ). До того ж чутливість нейрогліальних клітин до зміни іонного складу позаклітинного середовища значно вища, ніж чутливість нейронів. Це пояснюється вищою активністю Na^+/K^+ -АТФази та проникністю мембрани клітин нейроглії. У разі сильного функціонального навантаження нейронів кількість клітин-сателітів навколо них відчутно збільшується; реактивні зміни нейронів також супроводжуються вираженими змінами перинейрональної глії. Клітини нейроглії можуть ділитися в постнатальному онтогенезі.

Розрізняють макро-, мікро- та епендимну глію. Попередниками макро- та епендимної глії є гліобласти. Вважають, що мікроглія має мезодермальне походження, можливо від промоноцитів кісткового мозку.

МАКРОГЛІЯ

Макроглія представлена клітинами, за розмірами меншими від типових нейроцитів, але більшими, ніж клітини мікроглії (рис. 20.3). Є декілька видів макрогліальних клітин: *астроцити*, *олігодендроцити* та *шваннівські клітини*.

Астроцити – це один із видів клітин макроглії (рис. 20.7; 20.8).



Рис. 20.7. Астроцити. Макроглія. Мікрофотографія (імпрегнація сріблом, Об. X90, Ок. X10)

Діаметр їхнього тіла становить 8–15 мкм. Вони зірчастої форми, їхні світлі ядра овальної форми містять невелику кількість зерен хроматину, ядра слабо виражені, у цитоплазмі серед органел можна побачити полісоми, мітохондрії та слабо розвинені елементи ендоплазматичної сітки, а також лізосоми. Астроцити своїми розгалуженими відростками обплітають усі нейрони, судини, епендиму шлуночків, закінчуючись на їхній поверхні розширеними астроцитарними (судинними) ніжками, які покривають 85 % поверхні базальної мембрани капілярів. На поверхні астроцитів містяться рецептори багатьох нейромедіаторів, маркером цих клітин є білок проміжних філаментів (гліальний фібрилярний кислий білок).

Існують два види астроцитів. *Протоплазматичні астроцити* знаходяться у сірій речовині мозку й становлять 45–60 % об'єму сірої речовини. Вони мають численні короткі розгалужені відростки. *Волокнисті астроцити* містяться в білій речовині й відрізняються довгими слабо розгалуженими відростками.

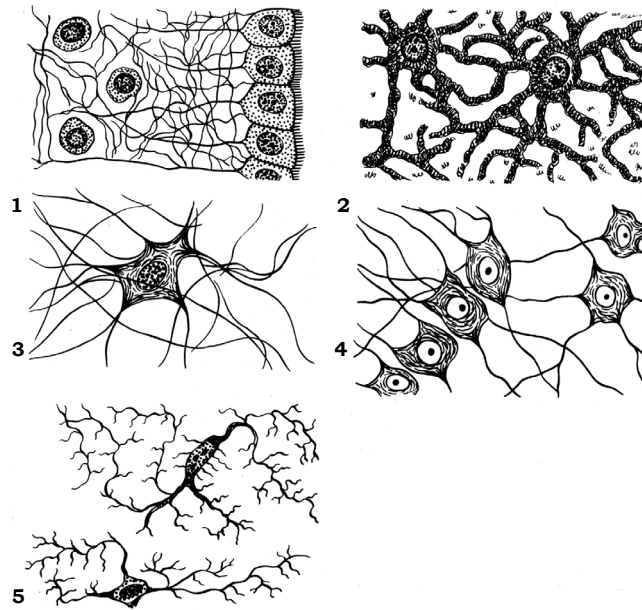


Рис. 20.8. Будова різних видів нейроглії: 1 – епендимоцити; 2 – протоплазматичні астроцити; 3 – волокнисті астроцити; 4 – олігодендроцити; 5 – мікроглія (за Афанасьєвим Ю.І., Юріною Н.О., 1989)

Функції астроглії є численними й дуже важливими для підтримання гомеостазу нервової тканини. Серед основних функцій астроцитів виділяють такі: забезпечення транспорту метаболітів із капілярів до нейронів, участь у формуванні гематоенцефалічного бар'єра та в метаболізмі глутамінової кислоти й ГАМК, ізоляція рецепторних поверхонь нейронів. Крім того, при патології вони здатні проліферувати й заміщувати мертві нейрони. Астроцити здатні до фагоцитозу, виробляють біологічно активні речовини (фактор росту нервів, компоненти міжклітинного матриксу ламінін і фібронектин), які сприяють росту аксона.

Олігодендроцити – це найчисленніший вид макроглії, який є лише в ЦНС (сіра й біла речовини). Їхня головна функція полягає в утворенні навколо відростків нейронів мієлінової оболонки. Одночасно

їхні відростки можуть намотуватись одразу на декілька аксонів. Відомо, що олігодендроцити також забезпечують метаболізм нейронів.

За розмірами олігодендроцити дрібніші, ніж астроцити, мають довгі слабо розгалужені відростки, що й зумовило їхню назву (оліго – малий) (рис. 20.8). Їхнє тіло має правильнішу округлу форму з рівними контурами. Клітини містять розвинені органели. Розрізняють два типи олігодендроцитів – світлі й темні.

Шваннівські клітини належать до мієліноутворювального виду макроглії, тобто їх можна вважати аналогами олігодендроцитів. Вони зустрічаються у складі мієлінових і немієлінових периферійних нервових волокон (кожна така клітина мієлінізує один аксон). Шваннівські клітини утворюють щільні контакти. Їхнім маркером є білок S100b. При спадковій хворобі Шарко – Марі – Тута ці клітини синтезують дефектний білок щільного контакту коннексин-32.

МІКРОГЛІЯ

До мікроглії відносять клітини, які можна вважати імунокомпетентними клітинами нервової системи. Уперше їх було описано Ортегою в 1919 р. Клітини мають незначні розміри (до 5 мкм), невизначену форму (від трикутної до видовженої), численні розгалужені відростки, темне ядро з великими брилками хроматину. У їхній цитоплазмі міститься багато лізосом, гранули ліпофусцину та щільні пластинчасті тіลця. Головною функцією цих клітин є фагоцитоз. При пошкодженні нервової тканини мікроглія дуже швидко розмножується та активується. Однак в інтактному мозку її функцію остаточно не з'ясовано.

Епендимна глія

Особливим різновидом нейроглії є **епендима (епендимна глія)**, яка вистеляє шлуночки головного мозку та спинномозковий канал, утворюючи епітеліоподібний шар. Форма епендимоцитів кубічна, вони можуть мати на апікальній поверхні війки (наприклад, епендимоцити в середньому мозку), формують міжклітинні проміжні, щільні та щільні контакти. Основна функція епендими полягає в утворенні бар'єра непроникності. Деякі епендимоцити, що входять до складу нейрогемальних органів мозку (субкомісуральний орган тощо), виконують секреторну функцію. У складі стінки III шлуночка гіпоталамуса на ділянці середнього підвищення є видозмінені епендимоцити – *таніцити*. На поверхні їх майже немає війок, їхні базальні частини переходить у довгі відростки, які закінчуються на капілярах головного мозку. Таніцити беруть участь у транспорті нейрогормонів із ліквора III шлуночка до крові.

20.3. Нервові волокна

Третім компонентом нервової тканини є нервові волокна. Це відростки нейронів, що проводять нервові імпульси. За будовою розрізняють два види нервових волокон: ті, що покриті оболонкою – мієлінові, та ті, у яких оболонки немає – немієлінові (термін мієлін є застарілим, насправді такої хімічної сполуки не існує). Процес утворення мієлінової оболонки називається мієлінізацією. У людини мієлінізація починається ще в ембріональному періоді, а закінчується приблизно у віці 4–7 років залежно від ділянки мозку. У разі розсіяного склерозу, важкого аутоімунного захворювання, у ЦНС відбувається багатовогнищева деструкція мієліну. Втрата мієліну супроводжується сповільненням або припиненням передавання імпульсів демієлінізованими аксонами.

Мієлінові нервові

Мієлінові нервові волокна покриті мієліновою оболонкою, утвореною в результаті нашарування навколо осового циліндра (переважно аксона) оболонок клітин нейроглії: шваннівської клітини (у ПНС) чи олігодендроцита (у ЦНС) (рис. 20.9). Їхній діаметр коливається від 1 до 20 мкм. Коли зникається плазмолема шваннівської клітини, утворюється *мезаксон* – місце контакту подвоєних мембран.

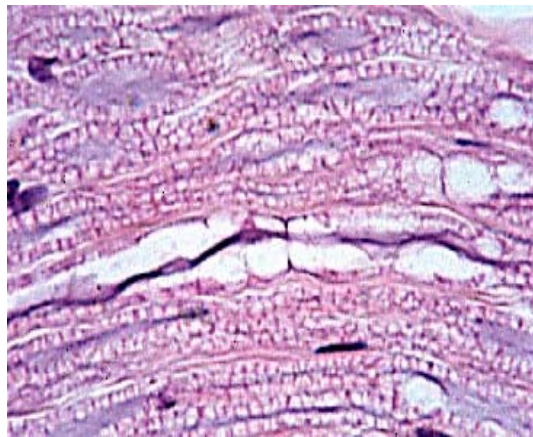


Рис. 20.9. Мієлінове нервові волокно. Мікрофотографія (забарвлення гематоксиліном, Об. Х40, Ок. Х10)

Кожна нейрогліальна клітина мієлінізує певний сегмент аксона, тобто мієлін переривається через регулярні проміжки – *перехвати Ранв'є*, ділянки, що не вкриті мієліном (рис. 20.10, 20.11). Аксолема

перехватів Ранв'є містить безліч потенціалозалежних Na^+ -каналів, які забезпечують стрибкоподібне (*сальтаторне*) проведення нервових імпульсів. Потенціал дії, виникаючи на аксонному горбику, ініціює відкриття потенціалозалежних Na^+ -каналів, стрімке надходження в клітину іонів Na^+ та їхній рух по мієліновому волокну до перехвату Ранв'є. У місці перехвату деполяризація нейролеми спричинює відкриття наступного пулу потенціалозалежних Na^+ -каналів і надходження у клітину наступної "порції" іонів Na^+ . Хвиля деполяризації нейролеми, поновлюючи сили в перехватах Ранв'є, поширюється по мієліновому волокну дуже швидко (ніби перестрибуючи від одного перехвату Ранв'є до іншого), досягаючи швидкості 70–120 м/с.

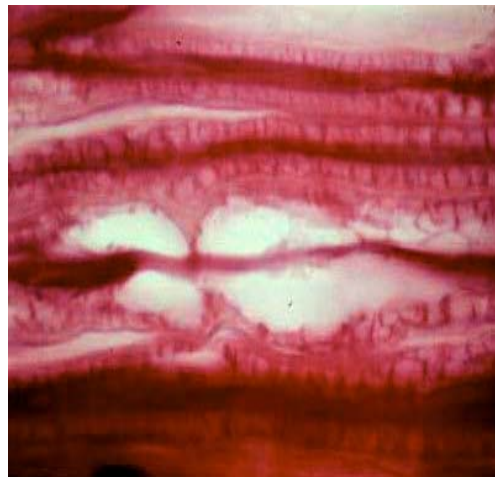


Рис. 20.10. Перехват Ранв'є на мієліновому нервовому волокні. Мікрофотографія (забарвлення гематоксином, Об. Х90, Ок. Х15)

На мієліновій оболонці відмічаються своєрідні ділянки розшарування мієліну – *насінки Шмідта – Лантермана* (містять цитоплазму шваннівських клітин), функцію яких остаточно не з'ясовано. Зовнішній шар мієліну вміщує цитоплазму з ядром і органелами шваннівської клітини.

Немієлінові нервові

Немієлінові нервові волокна утворені осьовими циліндрами, котрі лежать серед оточуючих їх шваннівських клітин нібито муфта. Зустрічаються вони лише у вегетативній нервовій системі. Їхній діаметр становить не більше 2 мкм. У складі цих волокон може бути від 5 до 21 осьового циліндра. Швидкість проведення нервових імпульсів не-

мієліновими волокнами в десятки разів менша (1–4 м/с), ніж мієліновими. Потенціал дії в немієлінових волокнах, виникаючи в аксонному горбку, іде поступово по плазмолемі до пресинаптичної ділянки.

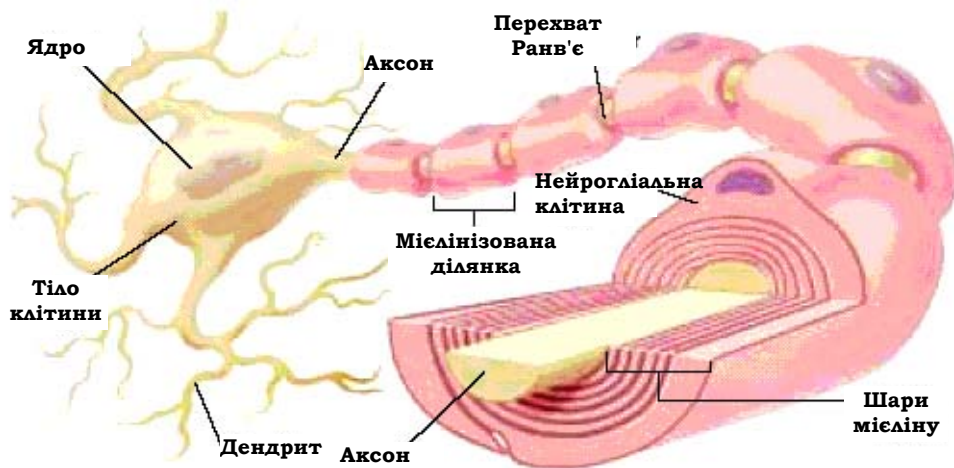


Рис. 20.11. Схема будови мієлінового нервового волокна
(за Равен П., Джонсон Г., Сінгер С. та ін., 2005)

Сукупність пучків мієлінових і немієлінових нервових волокон, утворюють **нерви**, які вкриті додатковими оболонками. **Ендоневрій** – це внутрішня оболонка нервів, що вкриває окремі нервові волокна, представлена пухкою сполучною тканиною, де зустрічаються кровоносні капіляри та *nervi nervorum*. **Периневрій** – це середня оболонка нервів, оточує пучки нервових волокон. Він складається із внутрішньої частини, а саме з епітеліоподібного шару периневральних клітин, та із зовнішньої, яка представлена щільною сполучною тканиною, де є артеріоли, венули, лімфатичні судини та *nervi nervorum*. **Епіневрій** – зовнішня оболонка нервів, вона об'єднує всі пучки у складі нерва; представлена волокнистою сполучною тканиною, в якій проходять артеріоли та венули, лімфатичні судини й *nervi nervorum*.

Нерви утворюють **нервові стовбури**, які входять до складу **судинно-нервових пучків** (нерв, артерія, вена, лімфатична судина).

Регенерація периферійного нерва відбувається за рахунок центрального відрізка, який зберігає зв'язок із тілом нейрона. Периферійний відрізок гине. Клітини шваннівської оболонки загублого перифе-

рійного відрізка нерва розмножуються. Вони розташовуються так, що утворюють футляр, в який врастають регенеруючі осьові циліндри з проксимального відрізка. Регенерація нервових волокон завершується їхньою мієлінізацією та відновленням нервових закінчень.

Якщо регенерація нерва в силу певних причин порушується (унаслідок значного розходження частин нерва, розвитку запального процесу тощо), то в місці його розриву формується рубець, в якому безладно розташовуються регенеруючі осьові циліндри проксимального відрізка нерва. Такі розростання називаються *ампутаційними невромами*. Вони перешкоджають регенерації та відновленню іннервації.

Усі нервові волокна закінчуються нервовими закінченнями, що отримали назву **аферентні** (синонім рецептори) та **еферентні** нервові закінчення, відповідно чутливі та рухові нервові закінчення.

Рецептори представлені нервовими закінченнями аксонів периферійних нервів. За будовою розрізняють рецептори *вільні* та *капсульовані*. За модальністю відомі *механорецептори*, *барорецептори*, *терморецептори*, існують рецептори, що сприймають зміну pH, pO_2 , pCO_2 тощо.

Усі види подразнень від рецепторів передаються до ЦНС. Вільні нервові закінчення – це термінальні розгалуження периферійного відростка чутливого нейрона. Найпоширенішими є сенсорні рецептори, що лежать у прошарках сполучної тканини внутрішніх органів, а також шкіри, де вони досягають зернистого шару епідермісу. Назва "вільні нервові закінчення" умовна, оскільки в їхньому складі виявлено допоміжні клітини, які контактують з нервовою терміналлю. Капсульовані нервові закінчення (або капсульовані тільця) – це переважно механорецептори, оточені сполучнотканинною капсулою, до складу яких обов'язково входять допоміжні клітини (аналогічні шваннівським). До цього типу також належать тільця Мейснера (рецептор у сосочковому шарі шкіри), тільця Пачіні (рецептор у сполучній тканині різних внутрішніх органів і шкіри), сухожилльні органи Гольджі (рецептор у зв'язках капсули суглобів), тільця Руфіні (рецептор у сполучній тканині шкіри та суглобів), м'язові веретена (чутливі рецептори скелетної мускулатури).

Еферентні нервові закінчення периферійних нервів – це рухові нервові закінчення. Наприклад: нервово-м'язові синапси у посмугованій м'язовій тканині або нервові закінчення у непосмугованій м'язовій тканині.

Запитання для самоперевірки

1. З якого зародкового листка утворюється нервова тканина?
2. Охарактеризуйте ультраструктуру нервових клітин.
3. Які існують маркери нервової тканини?
4. Морфофункціональні особливості відростків нервових клітин.
5. Поняття тигроїд (речовина Ніссля) і нейрофібрили.
6. Поясніть явище аксонного та дендритного транспорту.
7. Охарактеризуйте цитоскелет нейрона.
8. Опишіть будову та функції дендритних шипиків.
9. Наведіть приклади нейронів, які мають пігментні включення.
10. Класифікація нейронів за типом медіатору, який вони виділяють.
11. Класифікація нейронів за кількістю відростків.
12. Класифікація синапсів.
13. Яка загальна схема організації синапсів?
14. Класифікація синапсів за морфологічними та функціональними ознаками.
15. Опишіть будову пресинаптичної частини синапсу.
16. Дайте визначення синаптичних везикул. Наведіть приклади різних везикул.
17. Назвіть відмінності в будові постсинаптичної частини синапсу.
18. Яка будова нервово-м'язового синапсу?
19. Принцип передачі нервового імпульсу.
20. Класифікація нейронів за направленням передачі нервового імпульсу.
21. Поняття збуджуючі та гальмівні синапси.
22. Охарактеризуйте види нейроглії. Дайте їй функціональну характеристику.
23. Яка будова та функції олігодендроцитів і шваннівських клітин.
24. Що таке мієлінізація?
25. Функції нейроглії.
26. Поняття про гематоенцефалічний бар'єр.
27. Дайте характеристику астроцитам.
28. Походження мікроглії та її функції.
29. Що таке мієлінова оболонка, як вона утворюється?
30. Охарактеризуйте мієлінові волокна.
31. Які функції перехватів Ранв'є у складі мієлінових нервових волокон?
32. Для яких нервових волокон характерне сальтаторне проведення нервових імпульсів?
33. Де в нервовій системі зустрічається епендима?
34. Що ви знаєте про немієлінові волокна?
35. Охарактеризуйте загальну будову нервів.
36. Регенерація нервової тканини.
37. Уявлення про нейросекреторні клітини, їхня локалізація в організмі.
38. Опишіть загальну будову спинномозкових гангліїв.
39. Розкажіть про будову чутливого нейрона спинномозкових гангліїв.
40. Що таке рецептори, яка їхня природа та функції?

ПРИКЛАДИ ТЕСТОВИХ ЗАПИТАНЬ

ЗАГАЛЬНА ЦИТОЛОГІЯ

1. Яким чином за допомогою конденсора й діафрагми можна збільшити інтенсивність освітлення об'єктива:
а) опустити конденсор; б) збільшити отвір ірисової діафрагми;
в) підняти конденсор; г) зменшити отвір ірисової діафрагми?
2. Для дослідження живих об'єктів можна використовувати мікроскопію:
а) метод світлого поля; б) електронну; в) метод темного поля; г) метод фазового контрасту?
3. Прилад для препарування об'єктів, проведення тонких операцій на клітині й різних впливів на неї називається
4. Відомо, що до складу нуклеїнових кислот входять різні азотисті основи. Яку з них необхідно помітити радіоактивним ізотопом, щоб вибірково виявити методом радіоавтографії місця синтезу та транспорту РНК: а) аденін; б) тимін; в) гуанін; г) урацил; д) цитозин?
5. До систем активного транспорту належать:
а) $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -насос; б) H^+ -насос; в) полегшена дифузія; г) ендоцитоз; д) екзоцитоз; е) транспорт за допомогою білків-переносників; ж) Ca^{2+} -канал.
6. Полегшена дифузія відбувається завдяки:
а) насосам; б) переносникам; в) рецепторам; г) каналам.
7. Білки, що перетинають бішари мембран, є
8. Який пігмент містять пігментні включення, що є в клітинах шкіри людини:
а) білірубін; б) меланін; в) мелатонін; г) міозин; д) ліпофусцин?
9. Які трофічні включення можуть міститись у клітинах рослин:
а) жовткові включення; б) включення глікогену; в) включення крохмалю; г) жирові краплини; д) алейронові зерна?
10. Золь – це стан гіалоплазми.
11. Мікротрубочки складаються з: а) актину; б) віментину; в) десміну; г) кератину; д) білків нейрофіламентів; е) тубуліну.
12. Центріолі мають формулу: а) $9 \times 3 + 0$; б) $9 \times 2 + 2$; в) $9 \times 3 + 2$; г) $9 \times 2 + 0$.
13. Мікротрубочки (виберіть вірні твердження): а) є стійкими структурами; б) взаємодіють з кінезином; в) беруть участь у внутрішньоклітинному транспорті макромолекул і органел; г) забезпечують рухомість війок; д) полярні; е) складаються з актину.
14. Де знаходиться ядерцевий організатор: а) біля теломерів; б) на плечах хромосоми; в) на первинній перетяжці; г) на вторинній перетяжці; д) на супутнику?

15. Функції ядерної ламіни: а) є ЦОМТ веретена поділу; б) є ЦОМТ інтерфазної клітини; в) є місцем приєднання кінетохору хромосоми; г) є місцем утворення скоротливого кільця при цитокінезі; д) є місцем приєднання теломерів хромосоми.
16. Білки, що приєднують рибосоми до мембран гранулярної ендоплазматичної сітки, називаються
17. Що є маркером лізосомних ферментів при їхньому сортуванні в транс-сітці апарату Гольджі: а) глюкозо-6-фосфат; б) фруктозо-6-фосфат; в) манозо-6-фосфат; г) фруктозо-1, 6-біфосфат.
18. Чи вірно твердження, що цис-поліус апарату Гольджі повернутий до плазмолемі?
19. Який фермент у пероксисомах каталізує реакцію розщеплення пероксиду водню: а) каталаза; б) пероксидаза; в) оксидаза?
20. Де в мітохондріях міститься АТФ-синтетаза: а) у зовнішній мітохондріальній мембрані; б) у внутрішній мітохондріальній мембрані; в) у матриксі мітохондрії (у внутрішній мітохондріальній камері); г) у міжмембранному просторі (у зовнішній мітохондріальній камері)?
21. Що є акцептором іонів H^+ , які вивільняються в циклі Кребса: а) НАД; б) НАДФ; в) АТФ; г) ФАД; д) АДФ.
22. Де відбуваються реакції темної фази фотосинтезу: а) у ламелах; б) у гранах; в) у стромі?
23. Розташуйте у правильній послідовності стадії клітинного циклу: телофаза, S-період, метафаза, G1-період, профаза, прометафаза, G2-період, анафаза.
24. Кількість ДНК у ядрі дорівнює 4с. На якій стадії клітинного циклу може перебувати клітина: а) G1; б) G2; в) S; г) M; д) G0?
25. Під час мітозу у тваринній клітині можна виявити: а) ядерце; б) веретено поділу; в) фрагмопласт; г) центріолі; д) скоротливе кільце.
26. На стадії метафази мітозу кожна хромосома складається з: а) двох хроматид; б) чотирьох хроматид; в) однієї хроматиди; г) двох гомологічних хромосом.
27. Які з перерахованих міжклітинних контактів належать до ізолюючих: а) десмосома; б) напівдесмосома; в) проміжний контакт (зона злипання); г) щільний контакт; д) щільний контакт; е) простий контакт; ж) контакт типу "замок"; з) плазмодесма?
28. Чи вірним є твердження, що до складу десмосоми входять проміжні філаменти?
29. Міжклітинну адгезію забезпечують: а) кадгерини, б) кальбіндіни, в) інтегрини, г) фібронектини, д) колаген, е) ліпіди.
30. Вторинними медіаторами в клітинах можуть бути:
31. Речовина, яка взаємодіє з рецептором, називається

БІОЛОГІЯ ІНДИВІДУАЛЬНОГО РОЗВИТКУ

1. Сперматоцит 1-го порядку є: а) тетраплоїдним, б) диплоїдним, в) гаплоїдним.
2. За кількістю жовтка яйцеклітини тварин різних видів поділяються на:
3. Яку функцію виконує андрогамон 1: а) підсилює рухливість сперматозоїдів, б) пригнічує рухливість сперматозоїдів, в) викликає агрегацію сперматозоїдів, г) розчиняє оболонку яйця?
4. Екзоцитоз кортикальних гранул викликають іони: а) натрію, б) водню, в) кальцію, г) магнію.
5. До якого типу відноситься бластула жаби? а) целобластула, б) амфібластула, в) стеробластула, г) перибластула, д) дискобластула.
6. Назвіть тип яйцеклітини, тип дроблення, тип бластули та спосіб гастрюляції в морського їжака.
7. Перерахуйте чотири основні способи гастрюляції:
8. Чи є еквівалентними клітини зачатків передньої та задньої кінцівок? Так. Ні.
9. Які зародкові листки беруть участь в утворенні стінки жовточного мішка? а) ектодерма, б) ентодерма, в) вісцеральний листок мезодерми, г) парієтальний листок мезодерми.

ГІСТОЛОГІЯ

1. Проміжні філаменти епітеліальних клітин складаються з: а) актину, б) віментину, в) десміну, г) кератину, д) білків нейронфіламентів, е) тубуліну.
2. Які з перерахованих міжклітинних контактів присутні в клітинах епітеліальних тканин: а) десмосома; б) напівдесмосома; в) проміжний контакт (зона злипання); г) щільний контакт; д) плазмодесма; е) простий контакт; ж) контакт типу "замок"; з) плазмодесма.
3. Тип міжклітинних контактів, що забезпечує прикріплення епітеліоцитів до базальної мембрани, називається
4. За формою клітин епітеліальні тканини поділяють на
5. Укажіть місце локалізації багатошарового зроговілого епітелію: а) рогівка ока, б) епітелій дихальних шляхів, в) ендотелій кровоносних судин, г) епідерміс шкіри, д) епітелій ниркових каналців.
6. За формою секреторного відділу екзокринні залози бувають:
7. За морфологічною класифікацією сальна залоза людини є: а) проста нерозгалужена, б) проста розгалужена, в) складна нерозгалужена, г) складна розгалужена.
8. Розрізняють такі три типи секретції:
9. Біологічно активні речовини, що виділяються ендокринними залозами у кров, називаються

10. Проміжні філаменти у клітинах сполучної тканини складаються з: а) актину, б) віментину, в) десміну, г) кератину, д) білків нейрофіламентів, е) тубуліну.
11. Колагенові волокна у хрящовій тканині побудовані з: а) еластину, б) колагену 1 типу, в) колагену 2 типу, г) колагену 3 типу, ґ) колагену 4 типу.
12. Ретикулярні волокна побудовані з: а) еластину, б) колагену 1 типу, в) колагену 2 типу, г) колагену 3 типу, ґ) колагену 4 типу.
13. Із щільної оформленої сполучної тканини побудовані: а) фіброзні мембрани, б) сухожилля, в) капсула сім'яника та яєчника, г) зв'язки, д) строма внутрішніх органів.
14. З пухкої сполучної тканини побудовані: а) фіброзні мембрани, б) сухожилля, в) капсула сім'яника та яєчника, г) зв'язки, д) строма внутрішніх органів.
15. Перерахуйте клітини, що входять до складу кісткової тканини:
16. Які з перерахованих нижче клітин входять до складу власне сполучної тканини: а) фіброцити, б) фібробласти, в) епітеліоцити, г) пігментні клітини, д) ретикулоцити, е) адвертиційні клітини, є) жирові клітини, ж) ендотеліоцити, з) фагоцити.
17. Розрізняють такі типи м'язової тканини:
18. Для посмугової серцевої тканини характерно: а) присутність нексусів, б) відсутність нексусів, в) Т-трубочки формують із цистернами саркоплазматичної сітки триади, г) ядра розташовуються по периферії волокна, д) ядра розташовуються в центрі волокна, е) має клітинну будову, є) є симпластом.
19. Для посмугової скелетної тканини характерно: а) присутність нексусів, б) відсутність нексусів, в) Т-трубочки формують із цистернами саркоплазматичної сітки триади, г) ядра розташовуються по периферії волокна, д) ядра розташовуються в центрі волокна, е) має клітинну будову, є) є симпластом.
20. Перерахуйте типи клітин нейроглії:
21. Клітини, які вистеляють порожнини шлуночків мозку, називаються
22. Нейрони, що мають один аксон і один дендрит, за кількістю відростків належать до нейронів.
23. Проміжні філаменти нейроцитів складаються з: а) актину, б) віментину, в) десміну, г) кератину, д) білків нейрофіламентів, е) тубуліну.
24. Які з нейромедіаторів містяться в синапсах симпатичної нервової системи: а) дофамін, б) серотонін, в) ацетилхолін, г) адреналін, д) норадреналін, е) ГАМК.
25. Які з нейромедіаторів знаходяться в синапсах парасимпатичної нервової системи: а) дофамін, б) серотонін, в) ацетилхолін, г) адреналін, д) норадреналін, е) ГАМК.
26. Псевдоуніполярні нейрони містяться: а) у спинному мозку, б) у спинних гангліях, в) у гангліях симпатичної нервової системи, г) у гангліях парасимпатичної нервової системи.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

ОСНОВНА

- Албертс, Б., Брей, Д., Льюис, Дж. и др. Молекулярная биология клетки. – М., 1994.
- Верецагина, В.А. Основы общей цитологии. – М., 2007.
- Гистология / Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. – М., 1999.
- Дзержинський, М.Е., Гарматіна, С.М., Данілова, О.В., Пазюк, Л.М. Скрипник, Н.В. Навч. посіб. до лабораторних занять з нормативного курсу "Загальна цитологія та гістологія" для студ. біол. ф-ту. – К., 2006.
- Кузнецов, С.А., Мушкамбаров, Н.Н., Горячкина, В.А. Атлас по гистологии, цитологии и эмбриологии. – М., 2002.
- Лабораторные занятия по курсу гистологии, цитологии и эмбриологии / Под ред. Ю.И. Афанасьева, А.Н. Яцковского. – М., 1999.
- Трускавецький, Є.С. Цитологія. – К., 2004.
- Фаллер, Д.М., Шилдс, Д. Молекулярная биология клетки. – М., 2003.
- Ченцов, Ю.С. Введение в клеточную биологию. – М., 2004.
- Ченцов, Ю.С. Общая цитология. – М., 1995.
- Хем, А., Кормак, Д. Гистология. – М., 1983. – Т. 1–5.
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J. et al. Molecular Biology of the Cell. – N.Y., 2002.
- Lodish, H., Berk, A., Zipursky, S.L. et al. Molecular cell biology. – N.Y., 2002.
- Cooper, G.M. The cell: a molecular approach. – N.Y., 2000

ДОДАТКОВА

- Артишевский, А.А., Леотюк, А.С., Слука, Б.А. Гистология с техникой гистологических исследований. – Минск, 1999.
- Афанасьев, Ю.И., Котовский, Е.Ф., Ноздрин, В.И. Лабораторные занятия по курсу гистологии, цитологии и эмбриологии. – М., 1990.
- Быков, В.А. Цитология и общая гистология. – СПб., 1998.
- Волков, К.С., Пасечко, Н.В. Ультраструктура клітин і тканин : навч. посібник-атлас з цитології і загальної гістології. – Тернопіль, 1997.
- Волкова, О.В., Елецкий, Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. – М., 1982.
- Волкова, О.В., Елецкий, Ю.К., Дубовая, Т.К. и др. Гистология, цитология и эмбриология. Атлас. – М., 1996.
- Гистология / Под ред. проф. В.Г.Елисеева. – М., 1963.
- Горальський, Л.П., Хомич, В.Т., Кононський, О.І. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи дослідження в нормі та при патології. – Житомир, 2005.

- Гордієнко, В.М., Держинський, М.Е., Гарматіна, С.М. та ін. Методичні рекомендації до лабораторних занять з курсу "Загальна цитологія та гістологія" для студентів біологічного факультету. – К., 1997.
- Грин, Н., Стаут, У., Тейлор, Д. Биология : в 3 т. – М., 1990.
- Дюв, К., де. Путешествие в мир живой клетки. – М., 1987.
- Елисеев, В.Г., Афанасьев, Ю.И., Котовский, Е.Ф. Атлас микроскопического и ультрамикроскопического строения клеток, тканей, органов. – М., 1970.
- Зенгбуш, П. Молекулярная и клеточная биология : в 3 т. – М., 1982.
- Карупу, В.Я. Электронная микроскопия. – К., 1984.
- Кононский, А.И. Гистохимия. – К., 1976.
- Кучеренко, М.С., Бабенюк, Ю.Д., Васильев, О.М. Біохімія. – К., 2002.
- Лилли, Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. – М., 1969.
- Малый практикум по цитологии / Под ред. Ю.С. Ченцова. – М., 1977.
- Меркулов, П.И. Курс патологистологической техники. – Л., 1969.
- Микроскопическая техника / Под ред. Д.С. Саркисова, Ю.А. Перова. – М., 1996.
- Мушамбаров, Н.Н., Кузнецов, С.А. Молекулярная биология. – М., 2003.
- Паушева, З.П. Практикум по цитологии растений. – М., 1988.
- Ролан, Ж.-К., Селоши, А., Селоши, Д. Атлас по биологии клетки. – М., 1978.
- Роскин, Г.И., Левинсон, Б.А. Микроскопическая техника. – М., 1951.
- Руководство по гематологии : в 2 т.; под ред. Воробьева А.И. – М., 1985.
- Руководство по гематологии : в 3 т.; под ред. Воробьева А.И. – М., 2002.
- Свенсон, К., Уэбстер, П. Клетка. – М., 1980.
- Струков, А.І., Серов, В.В. Патологічна анатомія. – Х., 1999.
- Уикли, Б. Электронная микроскопия для начинающих. – М., 1975.
- Шиффман, Ф.Дж. Патофизиология крови. – М., 2001.
- Шлопов, В.Г. Основи патологічної анатомії людини. – К., 1999.

ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЖЧИК

А

Автотрофні організми – 223, 224
адгезивний пояс – 76, 289, 290, 291, 292, 293, 297, 298
адгезивні контакти – 289, 290, 291, 292, 293, 297, 298, 313, 374, 426
адгезія клітин – 23, 75, 77, 289, 290, 291, 293, 297, 298, 308, 313, 374, 444, 533
аденілатциклаза – 66, 316, 317, 318, 496
аденін – 11, 17, 145, 146, 223, 274, 532
аденозиндифосфат (АДФ) – 223, 234
аденозинмонофосфат (АМФ) – 223, 320
аденозинтрифосфат (АТФ) – 11, 14, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 66, 77, 85, 86, 87, 88, 89, 102, 107, 108, 116, 121, 181, 192, 209, 218, 223, 224, 225, 227, 228, 230, 231, 232, 234, 235, 236, 238, 241, 243, 244, 259, 267, 268, 276, 320, 375, 440, 499, 503, 512, 519, 533
адипоцит – 137, 212, 415, 426, 427, 429, 431, 439
аеробні організми – 21, 22, 85
акаталаземія – 221
акросома – 339, 343, 345, 346
акроцентричні хромосоми – 160, 167
аксонема – 125, 126, 129, 339, 385

активний транспорт – 77, 84, 85, 86, 87, 96, 98, 142, 143, 224, 227, 238, 295, 375, 383, 401, 532
актин – 76, 100, 101, 102, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 119, 127, 128, 129, 132, 261, 268, 292, 293, 297, 298, 343, 382, 383, 426, 454, 459, 476, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 508, 512, 532, 534, 535
акцептор – 21, 207, 231, 232, 243, 533
акцепторна зона – 149
акцепторна мембрана – 21
алейронові зерна – 103, 104, 105, 106, 532
алкалоїди – 103, 105, 109
алкогольний гіалін – 130, 131
алантоїс – 34, 363, 364, 365, 366
альтернативний сплайсинг – 155
амебоцит – 324
амінокислоти – 10, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 23, 73, 78, 82, 89, 102, 103, 111, 143, 147, 148, 149, 156, 179, 180, 181, 182, 183, 186, 187, 188, 194, 196, 197, 198, 213, 218, 219, 225, 227, 229, 234, 272, 295, 300, 301, 316, 375, 378, 410, 411, 413, 414, 415, 417, 423, 427, 728, 473
амніон – 34, 363, 364,
ампліфікація – 329
амфібластула – 350, 358, 534

анаеробні організми – 21, 22, 218,
 анаеробні процеси – 20, 102, 231
 анафілаксія – 424
 анкірин – 115, 476
 антикодон – 149, 180, 182
 антиметаболіти – 274
 антипорт – 79, 84, 85, 87, 88, 234
 антитіла – 40, 41, 58, 59, 91, 92, 93, 132, 194, 299, 300, 423, 422, 425, 473, 480, 484, 485, 492
 апарат (комплекс) Гольджі – 23, 25, 26, 28, 38, 60, 65, 66, 93, 94, 101, 104, 106, 121, 189, 191, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 215, 216, 219, 257, 261, 269, 277, 283, 305, 338, 340, 343, 386, 393, 394, 408, 411, 414, 416, 418, 419, 420, 422, 423, 426, 440, 443, 454, 456, 457, 460, 479, 483, 494, 498, 507, 511, 512, 514, 533
 апертура – 45, 62
 апозиційний ріст – 446, 447
 апоптичні тільця – 276
 апоптоз – 160, 161, 234, 251, 264, 265, 266, 275, 276, 277, 278, 280, 325, 357, 484
 арахідонова кислота – 71, 320
 артефакт – 476, 514
 астральні мікротрубочки – 255, 257, 260
 атрофія – 96, 200, 201, 202, 208, 221, 237

АТФаза – 66, 85, 86, 88, 116, 140, 193, 241, 385, 499, 520, 523
 АТФсинтетаза – 86, 87, 230, 234, 240, 241, 244, 245
 аутолізосоми – 210
 аутосоми – 165, 340

Б

Базальна мембрана – 74, 77, 93, 288, 295, 297, 298, 300, 375, 376, 377, 379, 381, 384, 385, 386, 389, 393, 402, 404, 407, 411, 426, 495, 497, 498, 503, 518, 522, 525, 534
 базальне тільце – 125, 126, 132, 385
 базофіли – 402, 415, 421, 423, 424, 474, 478, 479, 482, 483, 486, 488, 489, 492
 бактерії – 7, 21, 22, 25, 26, 27, 29, 33, 78, 82, 85, 86, 133, 146, 147, 223, 227, 229, 285, 407, 409, 421, 425, 429, 478, 480
 бактеріородопсин – 26, 86
 барвник Май-Грюнвальда – 57, 473
 барвники – 38, 39, 40, 42, 53, 57, 61, 63, 102, 108, 139, 156, 165, 216, 260, 268, 413, 416, 423, 475, 476, 483
 білки – 14, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 32, 38, 40, 55, 57, 58, 59, 61, 63, 64, 65, 66, 67, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 97, 98, 100, 101, 102, 103, 104,

- 105, 106, 110, 111, 112, 113,
114, 115, 116, 120, 121, 122,
127, 129, 130, 131, 132, 133,
134, 138, 140, 141, 142, 143,
144, 146, 147, 148, 149, 150,
153, 154, 155, 156, 158, 160,
167, 169, 170, 171, 172, 174,
175, 176, 177, 179, 181, 182,
183, 184, 185, 186, 187, 188,
189, 190, 191, 193, 194, 195,
196, 197, 198, 199, 200, 201,
202, 203, 204, 205, 206, 207,
208, 209, 212, 215, 216, 218,
219, 220, 225, 227, 228, 229,
230, 232, 234, 236, 239, 241,
243, 245, 249, 250, 256, 257,
258, 260, 264, 265, 266, 269,
270, 271, 272, 277, 278, 287,
288, 289, 290, 291, 292, 293,
294, 295, 296, 297, 298, 299,
300, 301, 302, 304, 305, 306,
308, 310, 312, 313, 314, 316,
317, 318, 319, 320, 325, 327,
329, 330, 342, 343, 347, 355,
377, 378, 382, 383, 385, 387,
388, 390, 392, 393, 394, 407,
408, 409, 410, 413, 414, 417,
426, 427, 428, 444, 445, 451,
464, 472, 473, 476, 479, 481,
485, 495, 496, 499, 501, 502,
508, 512, 514, 532, 533, 534,
535
білки, асоційовані з мікротру-
бочками – 120, 121
білки-переносники – 79, 80, 191
білок нейрофіламентів – 127,
532, 535
біноккулярна насадка – 44, 45
біогенез – 10, 15, 168, 171,
210, 216, 219
біологічні мембрани – 15, 16,
17, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28,
29, 30, 40, 55, 62, 63, 64, 65,
66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73,
74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81,
82, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90,
91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98,
102, 103, 104, 133, 137, 139,
140, 159, 166, 173, 175, 176,
179, 186, 189, 190, 191, 192,
194, 195, 196, 197, 198, 199,
200, 201, 202, 203, 206, 207,
209, 211, 212, 215, 216, 217,
219, 224, 225, 226, 227, 228,
229, 230, 231, 233, 234, 235,
236, 237, 238, 239, 240, 241,
242, 243, 245, 253, 257, 260,
261, 262, 265, 269, 270, 271,
272, 275, 276, 277, 278, 283,
285, 288, 290, 294, 295, 296,
297, 298, 299, 300, 301, 303,
304, 305, 306, 307, 308, 312,
316, 319, 320, 321, 322, 326,
330, 341, 345, 347, 375, 376,
382, 414, 420, 425, 427, 428,
455, 458, 459, 460, 465, 485,
495, 502, 503, 506, 509, 510,
518, 519, 520, 521, 522, 532,
533
біосинтез білка – 14, 18, 134,
138, 154, 179, 180, 181, 182,
183, 184, 185, 186, 187, 188
біотехнологія – 41
бластодерма – 350
бластопор – 354, 355, 356, 357,
358, 359, 361

бластоцель – 324, 348, 350, 351, 352, 356, 358
бластоциста – 363, 366

В

Вакуолярна система – 103, 189, 191, 194, 219,
везикулярний транспорт – 89, 92, 219
веретено поділу – 120, 123, 125, 126, 129, 160, 169, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 257, 258, 259, 260, 261, 265, 266, 267, 280, 331, 348, 387, 533
високовольтний електронний мікроскоп – 51
війка – 76, 125, 126, 131, 375, 384, 385, 526
вілін – 112, 115, 382
вільна ("лінкерна") ДНК – 156, 158, 177
віментин – 127, 532, 534, 535
вітальні барвники – 53, 57, 61
включення – 8, 29, 47, 99, 100, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 130, 173, 175, 270, 387, 439, 440, 454, 479, 494, 498, 515, 531, 532
включення глікогену – 100, 103, 104, 106, 107, 175, 192, 214, 221
власне лізосоми – 90, 209
внутрішньоядерна фібрилярно-гранулярна сітка – 143
внутрішня мітохондріальна мембрана – 27, 224, 227, 228,
волокниста сполучна тканина – 388, 405, 406, 415, 422, 430, 432, 433, 446, 463, 491, 529

волокнистий компонент матриксу – 286
волокнистий хрящ – 441, 449, 450
ворітний механізм – 82
вроджений синдром Картагенера – 131
вторинна перетяжка – 160, 167, 177, 532
вторинні лізосоми – 90, 209, 210, 211, 216, 460
вторинні посередники – 72, 306, 308, 309, 320, 321, 322
вуглеводи – 19, 38, 58, 65, 72, 73, 74, 78, 89, 96, 98, 102, 103, 104, 107, 110, 192, 193, 214, 223, 230, 231, 233, 243, 244, 287, 295, 347, 376, 385, 392, 393, 408, 414, 427, 428, 473, 494, 498

Г

Гамети – 37, 248, 325, 347, 367
гаметогенез – 324, 325
гангліозиди – 68
гастроцель – 354, 356, 357
гаструла – 324, 354, 356, 360
гаструляція – 100, 281, 351, 352, 353, 354, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 367, 368, 372, 534
гель – 60, 101, 114, 120
гельзолін – 101
гематоксилін – 38, 57, 58, 61, 178, 417, 468
гематологія – 473
гемоглобін – 19, 105, 236, 476, 477, 478, 489, 492, 498

- ген – 18, 19, 78, 131, 144, 147, 152, 153, 154, 162, 164, 166, 167, 168, 169, 170, 178, 208, 236, 241, 257, 265, 266, 270, 271, 276, 278, 282, 293, 298, 314, 320, 329, 351, 370, 417, 522
- генетична система мітохондрій – 229
- генетична система пластид – 241
- генетичний код – 146
- геном – 146, 150, 160, 229, 348, 372
- гепарансульфат – 288, 376, 407
- гепатоцеребральна дистрофія – 131, 221
- гетерогенна ядерна РНК (гЯРНК) – 148, 149, 154
- гетеротрофні організми – 223, 224
- гетерохроматин – 139, 158, 159, 170, 172, 176, 177, 483, 485, 486, 494, 498
- гіаліновий хрящ – 411, 441, 444, 446, 447, 448, 449, 468, 469, 471, 491, 492
- гіалуронова кислота – 288, 343, 407, 408, 409, 445
- гідроксилази – 201, 213, 289
- гідролітичні ферменти – 208, 209, 211, 223, 312, 343
- гіпертрофія – 172, 175, 208, 237, 447, 469, 470
- гіперхроматоз – 173,
- гіпотеза ендосимбіозу – 21, 30, 224
- гіпофіз – 42, 43, 374, 377, 399, 400, 402, 403, 429, 517
- гістамін – 423, 424, 482, 483, 487
- гістогенез – 281, 282, 283, 323, 355, 367, 370, 371, 372, 431, 445, 447, 463, 466
- гістологія – 8, 36, 37, 39, 41, 42, 61, 323, 369, 373, 534
- гістони – 19, 29, 133, 156, 158, 177, 188, 194, 229, 241, 249, 265, 339, 342
- гістохімія – 37, 38
- гланулоцит – 373, 384, 391, 392, 393, 394, 396, 398, 404
- гліальний фібрилярний кислий білок – 127, 525
- глікозаміноглікани – 286, 287, 288, 406, 407, 408, 413, 418, 431, 445, 451, 464, 483
- глікозиди – 103, 105, 109, 208
- глікозилування – 23, 186, 194, 198, 205, 411
- глікокалікс – 74, 98, 206, 376
- гліколіз – 20, 22, 23, 102, 107, 172, 231, 233, 476
- глікопротеїни – 74, 88, 89, 91, 194, 286, 288, 290, 292, 297, 298, 299, 315, 340, 341, 376, 392, 406, 408, 413, 415, 423, 461
- глікофорин – 115, 476
- гліоксисома – 219
- гмутатіон – 198
- голобластичний тип дроблення – 349, 350
- гоноцит – 324, 325, 332
- гормон – 71, 74, 93, 104, 155, 179, 194, 215, 234, 271, 273, 276, 286, 305, 309, 311, 312, 314, 315, 334, 366, 378, 391,

394, 399, 400, 401, 402, 403,
404, 408, 428, 440, 472, 507,
512, 517, 527
грани – 240, 245
гранулярний компонент – 167,
169, 177
гриби – 21, 29, 133, 147, 223,
253
грубоволокниста кісткова тка-
нина – 461, 466, 468, 469
гуанілатциклаза – 320
гуанін – 11, 17, 145, 146, 532

Д

Дегідрогенази – 23, 227, 232
деламінація – 352, 353, 360
денатурація – 185
дерма – 288, 433
дерматансульфат – 288, 407,
408,
десенсибілізація – 313, 314, 424
десмін – 127, 131, 299, 532,
534
десмоглеїни – 299, 300
десмоколіни – 299
десмоплакіни – 130, 299
десмосоми – 128, 293, 297,
298, 299, 300, 308, 374, 387,
388, 393, 533
джгутик – 120, 125, 126, 129,
131, 132, 135, 225, 339, 342
дзеркальце – 44
динеїн – 121, 122, 131, 132,
259, 261, 512
диплосома – 122, 125, 250,
255, 257, 267
дискобластула – 351, 360, 361,
534

дискоїдальне дроблення – 349,
350, 360
дисульфідізомераза – 198
дисульфідні зв'язки – 78, 183,
184, 185, 198, 204, 205, 388,
411
дисфункціональний (токсич-
ний) набряк – 173
диференціація клітин – 247,
251, 270, 281, 284
дифузія – 71, 74, 77, 78, 79,
80, 81, 83, 85, 87, 98, 102,
142, 234, 268, 296, 311, 312,
377, 394, 398, 407, 445, 447,
495, 532
дихальний ланцюг – 85, 227,
232, 233, 234, 236, 244
дихання – 227, 230, 236, 366,
441
діафіз – 468, 469
діацилгліцерол – 71, 72, 272,
319, 320
ДНК – 11, 12, 17, 18, 19, 23,
24, 29, 39, 40, 58, 62, 100,
133, 134, 144, 145, 146, 147,
148, 149, 151, 153, 164, 170,
173, 177, 224, 229, 230, 236,
239, 241, 242, 247, 248, 249,
250, 251, 257, 264, 266, 271,
273, 274, 275, 276, 277, 278,
279, 280, 282, 314, 325, 326,
327, 328, 332, 342, 348, 533
ДНК-полімераза – 150, 151,
280
дроблення – 107, 281, 324, 345,
348, 349, 350,

Е

- Еволюція – 7, 10, 14, 20, 25
 ейкозаноїди – 71
 екзокринні залози – 298, 373, 381, 386, 391, 392, 404
 екзокриноцит – 391
 екзон – 18, 19, 147, 154, 155,
 екзоцитоз – 92, 93, 94, 104, 105, 129, 189, 204, 206, 209, 304, 305, 307, 378, 394, 398, 421, 424, 482, 487, 503, 518, 520, 522, 532, 534
 екскреторні включення – 103, 104, 105, 108
 експортини – 142
 екструзія – 394
 ексцизійна репарація – 152
 еластин – 287, 289, 408, 413, 414, 415, 449, 535
 еластинові волокна – 407, 413, 449
 еластичний хрящ – 413, 441, 444, 448, 449, 492
 електричний синапс – 307
 електронний мікроскоп – 31, 40, 41, 44, 50, 61, 139, 156, 167, 169, 225, 234, 481, 532
 електрохімічний градієнт – 80, 81, 82, 84, 87, 88, 89, 233, 234, 235, 245, 520
 елонгація трансляції – 14, 153, 181, 182, 188
 ембріологія – 8, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 42, 43, 323, 367, 534
 ендокринні залози – 43, 373, 375, 378, 391, 394, 399, 400, 401, 403, 404
 ендоплазматична сітка – 24, 38, 66, 98, 103, 106, 121, 139, 184, 185, 187, 189, 215, 221, 269, 283, 289, 303, 305, 394, 427, 479, 483, 484, 494, 513, 524
 ендоплазматична сітка (гладенька) – 190, 305, 393, 423, 426, 427, 489, 494, 496, 498, 502, 505, 506, 513, 514
 ендоплазматична сітка (гранулярна) – 193, 305, 340, 385, 393, 411, 414, 416, 418, 421, 422, 423, 425, 426, 443, 453, 454, 456, 457, 460, 485, 498, 511, 513, 514, 533
 ендоредуплікація – 263
 ендосоми – 25, 26, 28, 89, 90, 91, 92, 94, 209, 303
 ендотелій – 42, 301, 312, 366, 374, 380, 381, 404, 409, 410, 419, 426, 428, 429, 486, 487, 534, 535
 ендотеліальні адвентиційні клітини – 415, 427, 429, 496
 ендцитоз – 25, 26, 89, 90, 91, 92, 94, 95, 98, 129, 209, 304, 313, 378, 401, 512, 532,
 ензим – 85, 179, 202, 264
 ентактин – 289, 376, 408
 ентоероцельний спосіб закладки мезодерми – 353, 354, 356
 ентоероцит – 96, 382, 383
 еозин – 57, 58, 61, 174, 178, 473, 475, 476, 486
 еозинофіл – 415, 424, 474, 478, 479, 480, 488, 489, 492
 епіболія – 352, 353
 епігенез – 34, 35
 епітелії – 37, 76, 131, 136, 137, 238, 248, 251, 263, 272, 291, 294, 295, 298, 299, 300, 337,

355, 369, 371, 372, 373, 424, 427, 534
 епітеліоцит – 76, 77, 92, 136, 294, 374, 376, 377, 388, 379, 411, 534
 епіфіз – 136, 399, 400, 468, 469
 ергастоплазма – 193, 194, 215, 225, 485
 еритроцит – 34, 72, 97, 114, 138, 174, 236, 248, 465, 472, 473, 474, 475, 486, 487, 488, 489, 492
 еукаріоти – 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 30, 65, 69, 74, 75, 87, 100, 132, 133, 134, 144, 147, 149, 152, 153, 154, 155, 164, 166, 167, 169, 170, 181, 182, 187, 189, 218, 224, 226, 239, 240, 245, 247, 251, 252, 253, 316, 348
 еухроматин – 139, 158, 159, 170, 172, 173, 177
 ефект Тиндаля – 46
 ефірні олії – 103, 109

Ж

Жири – 10, 19, 100, 108, 219, 230, 231, 392, 399, 415, 426, 427, 428, 440, 473
 жирні кислоти – 10, 16, 23, 67, 68, 71, 72, 78, 98, 102, 108, 186, 190, 196, 201, 219, 221, 227, 228, 230, 231, 272, 392, 427, 428, 440, 473
 жирова тканина – 104, 108, 405, 427, 428, 438, 440
 жирові клітини – 137, 138, 426, 428, 438, 440, 535

жирові краплини – 103, 104, 106, 108, 140, 241, 427, 532
 жовточна оболонка – 341, 347, 367
 жовткові включення – 104, 106, 107, 532
 жовток – 106, 334, 340, 341, 349, 351, 358, 360, 361, 363, 365, 367, 534
 жовточний мішок – 324, 361, 363, 364, 365, 487, 534

З

Забарвлення зрізів клітин – 40, 41, 57, 61, 107, 139, 156, 167, 178, 423, 513
 загальне збільшення мікроскопа – 45
 заливка у пластичні середовища – 56
 залишкові ядерця – 143, 144
 залозистий епітелій – 373, 375, 383, 391, 404
 заморожувальні мікротомі (кріотоми) – 56
 запалення – 131, 173, 212, 221, 237, 312, 408, 415, 418, 419, 421, 423, 424, 430, 480, 482
 запліднення – 37, 248, 340, 343, 345, 347, 356, 363
 зародковий листок – 35, 37, 38, 351, 352, 353, 356, 360, 361, 370, 372, 373, 374, 436, 531, 534
 затравка, або праймер – 151, 153
 захисні включення – 103, 105, 108, 109, 110

зв'язувальний білок (ВіР) – 185, 197
зовнішня мітохондріальна мембрана – 226, 227, 228
золь – 101, 110, 120

I

Ідіограма – 166
ізоформи – 155
імерсійна рідина – 45, 46, 62
імміграція – 352, 353, 361, 362
імпортини – 143
іmunітет – 39, 472, 478, 484, 485
імуноглобулін – 91, 92, 291, 378, 420, 425, 473, 485
імуноцитохімія (імуногістохімія) – 31, 40, 61, 485
інвагінація – 89, 94, 136, 139, 140, 175, 176, 242, 352, 353, 355, 356
індуктор – 281, 354, 355, 371
ініціатор – 153, 154
ініціація трансляції – 153, 181, 188, 265
інозитол – 72, 319
інтегральні білки – 25, 27, 64, 65, 72, 73, 74, 82, 98, 115, 130, 140, 194, 197, 200, 227, 241, 291, 315, 316, 476
інтегрини – 292, 293, 297, 298, 300, 308, 315, 533
інтерференційний мікроскоп – 40, 47, 59
інтрон – 19, 147, 154, 155, 229, 241
іонні канали – 22, 64, 79, 82, 83, 84, 87, 98, 193, 228, 301, 306, 307, 308, 315, 316, 318,

319, 320, 321, 496, 502, 503, 512, 518, 520, 522, 528, 532
іонофори – 81

K

Кадгерини – 290, 291, 297, 298, 299, 300, 308, 533
кальбіндин – 321
кальмодулін – 85, 115, 272, 321, 322, 382, 496, 499
кальретикулін – 321
кальсеквестрин – 321, 502
камбій – 247, 248, 251, 369, 371, 377, 497, 503
канадський, або піхтовий, бальзам – 58
канали Фолькмана – 463
каналоутворювальні білки – 79, каналоутворювальні іонофори – 81, 82,
канцерогенез – 272
капацитація – 347
кардіоліпін – 66, 227, 228, 241
кардіоміопатії – 130, 131
каріогамія – 347
каріолема – 135, 139, 269
каріолізис – 173, 174, 269, 276, 280
каріоплазма – 135, 138, 144, 175, 176
каріорексис – 173, 174, 269, 280, 387
каріотип – 164, 165, 177
каротиноїди – 105, 108, 243, 246
каспази – 277, 278
каталаза – 23, 218, 220, 221, 533
каучук – 103, 109

кейлони – 370, 371	377, 423, 428, 440, 445, 480,
кепіруючий білок – 112, 115,	482, 485, 496, 513, 518, 520,
119,	522, 525, 532, 533
кепінг – 154,	клонування – 41
кератансульфат – 288, 407, 408,	колаген – 93, 286, 287, 289,
445, 451	376, 408, 410, 411, 413, 414,
кератини – 127, 387, 388, 532,	417, 418, 435, 444, 445, 446,
534	451, 452, 533
кінази – 72, 264, 265, 266, 272,	колагенові волокна – 286, 288,
277, 279, 302, 308, 310, 316,	388, 407, 410, 411, 412, 413,
318, 320, 496	415, 430, 431, 432, 433, 434,
кінезин – 121, 129, 132, 512,	435, 436, 438, 444, 446, 448,
532	449, 450, 451, 461, 462, 463,
кінетохор – 160, 253, 254, 255,	464, 466, 487, 491, 495, 497,
256, 257, 258, 259, 260, 261,	535
279, 533	колхіцин – 120, 132, 267, 280
кінетохорні мікротрубочки – 259	колцемід – 267
кісткова тканина – 137, 247,	компартаменталізація – 23, 24,
405, 415, 421, 435, 440, 441,	215
444, 448, 451, 492, 535	конденсор – 44, 46, 47, 50, 532
клатрин – 89, 91, 94, 206, 207	конексини – 301
клітини Сертолі – 337	конексон – 301, 302
клітини-мігранти – 415	конститутивна секреція – 93
клітини-мішені – 92, 309, 311,	конститутивний гетерохрома-
312, 314, 316, 321, 518, 520	тин – 159, 177
клітини-резиденти – 415, 419,	конститутивний екзоцитоз –
421, 431	204, 206
клітинна теорія – 30, 36, 37, 247	контактне гальмування – 272,
клітинний центр – 38, 119, 120,	285
122, 125, 128, 132, 202, 250,	конфокальна мікроскопія – 41,
257, 261, 425	52, 62
клітинний цикл – 54, 248, 249,	кортикальна реакція – 347, 367
264, 265	кортикальні гранули – 209, 333,
клітинні рецептори – 72, 73, 74,	340, 341, 534
75, 77, 85, 90, 91, 92, 94, 95,	котранспортні системи – 79,
119, 196, 206, 207, 219, 220,	80, 84
230, 271, 277, 282, 283, 290,	кристи – 227, 229, 245,
293, 297, 300, 305, 306, 307,	кров – 54, 71, 78, 92, 96, 97,
309, 311, 312, 313, 322, 345,	136, 213, 214, 221, 236, 248,

286, 302, 311, 312, 355, 364,
366, 367, 381, 382, 383, 391,
394, 399, 401, 403, 405, 407,
409, 410, 415, 418, 419, 423,
424, 427, 428, 429, 437, 440,
454, 457, 464, 466, 472, 473,
492, 498, 517, 527
кровотворення – 365, 473, 487
кросинговер – 134, 328, 329,
330, 367
крохмальні зерна – 103, 104,
106, 239, 241

Л

Лакуна – 441, 442, 444, 447,
451, 455, 456, 457, 458, 462,
468
ламіни – 127, 140, 265, 277
ламінін – 92, 93, 287, 288, 289,
376, 524
ланцюг перенесення
електронів – 85, 227, 232, 233,
234, 240, 241
лейкопласти – 239, 242, 246
лейкоцит – 42, 136, 137, 139,
209, 276, 415, 416, 424, 430,
431, 472, 473, 474, 478, 479,
488, 492
лецитин – 227
лігандозалежні ворітні канали –
82, 84, 306, 307, 496
лізосоми – 23, 25, 26, 28, 60,
65, 66, 90, 104, 108, 189, 194,
203, 204, 206, 207, 216, 208,
219, 222, 269, 275, 402, 419,
420, 421, 423, 457, 460, 479,
480, 482, 485, 486, 492, 512,
513, 514, 524, 526
лізосомні ензимопатії – 212

ліквор – 399, 403, 517, 527
лімфа – 382, 394, 401, 410, 427,
428
лімфоцити – 75, 136, 138, 415,
424, 425, 432, 465, 474, 479,
480, 483, 488, 489, 491, 492
ліофільна сушка – 39
ліпіди – 16, 23, 25, 57, 63, 64,
65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72,
74, 75, 95, 96, 97, 98, 100, 103,
104, 106, 108, 137, 138, 140,
175, 186, 190, 191, 192, 201,
202, 213, 214, 215, 219, 227,
228, 229, 230, 232, 238, 241,
319, 320, 321, 375, 387, 392,
393, 394, 399, 421, 428, 438,
440, 442, 443, 449, 454, 465,
473, 479, 510, 533
ліпофусцин – 105, 108, 515,
526, 532
локальні хімічні медіатори –
312
люмінесцентний мікроскоп –
49, 53, 59, 481

М

Макрофаг – 91, 92, 117, 387,
415, 416, 418, 419, 421, 422,
429, 430, 431, 433, 437, 439,
458, 459, 478, 480, 486
мала ядерна РНК (мяРНК) –
148, 154
мала ядерцева РНК – 148, 149,
171
маннозо-6-фосфатна група –
206, 216
маргінація хроматину – 172,
173

- матрикс – 19, 27, 75, 76, 86, 92, 99, 102, 119, 122, 123, 143, 158, 159, 176, 179, 205, 206, 221, 227, 228, 229, 230, 231, 233, 234, 237, 238, 239, 241, 245, 269, 286, 287, 288, 289, 290, 292, 293, 295, 297, 300, 312, 313, 315, 387, 405, 407, 408, 411, 413, 418, 419, 421, 423, 440, 441, 443, 444, 445, 447, 448, 451, 454, 455, 457, 459, 461, 462, 463, 464, 465, 467, 469, 471, 481, 491, 514, 525, 533
- матрична, або інформаційна (мРНК, іРНК) – 12, 18, 100, 138, 148, 149, 153, 154, 155, 162, 177, 179, 180, 181, 182, 194, 229, 241, 249, 250, 282, 330, 333, 339, 489
- мезенхіма – 131, 285, 363, 371, 374, 406, 409, 415, 416, 425, 426, 427, 431, 436, 437, 441, 443, 445, 446, 452, 453, 454, 464, 466, 467, 468, 487, 492, 494
- мезодерма – 351, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 362, 364, 365, 366, 368, 374, 380, 436, 493, 497, 505, 524, 534
- мезосоми – 19, 26, 29
- мезотелій – 380, 404
- мейоз – 36, 126, 134, 139, 162, 171, 250, 325, 333, 334, 335, 338, 367
- меланін – 105, 106, 108, 387, 429, 430, 515, 532
- меланоцит – 105, 106, 387, 430
- мембранний потенціал – 81, 83, 84, 523
- мембранний транспорт – 23, 25, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 96, 98, 140, 142, 173, 179, 191, 219, 224, 227, 520
- меробластичний тип дроблення – 349
- мероцити – 360
- метафаза – 156, 158, 167, 254, 255, 258, 259, 263, 265, 266, 267, 279, 330, 332, 533
- метацентричні хромосоми – 160
- метиленовий синій – 53, 473, 513
- метод заморожування-сколювання – 40, 55, 306
- метод культури тканин і клітин – 40, 41, 46, 54, 108, 219, 301
- метод прижиттєвого (вітального) забарвлення – 53, 57
- миготливий епітелій – 298, 379, 383, 384, 385, 386, 404
- міграція – 22, 287, 289, 290, 325, 355, 416, 419, 420, 421, 484, 510
- міжклітинна речовина – 8, 36, 75, 95, 102, 118, 179, 216, 276, 282, 283, 286, 308, 369, 374, 386, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 413, 414, 417, 418, 420, 423, 426, 430, 431, 435, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 447, 449, 451, 452, 464, 465, 466, 467, 468, 472, 473, 491, 492, 497, 522, 525,

- міжклітинні взаємодії – 285, 309, 355,
міжклітинні контакти – 76, 77, 114, 115, 128, 130, 282, 289, 290, 291, 293, 298, 301, 315, 355, 375, 376, 387, 506, 526, 533, 534
міжклітинна сигналізація – 7, 22, 71, 75, 83, 283, 289, 310, 311, 312, 313, 320,
міжмембранний (перимітохондріальний) простір – 86, 224, 226, 227, 232, 233, 240, 245, 269, 301, 533
міжмітохондріальні контакти (ммк) – 235
міжполюсні мікротрубочки – 258, 259
мікро- та макрогвинт – 44
мікроворсинки – 76, 112, 115, 129, 269, 375, 380, 381, 382, 393
мікроманіпулятор – 39, 54, 132, 215, 245
мікроскоп – 31, 32, 33, 34, 35, 39, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 50, 51, 54, 55, 56, 57, 62, 107, 138, 139, 141, 142, 143, 156, 158, 161, 162, 225, 234, 236, 237, 264, 376, 411, 459, 481, 502
мікроскоп порівняння – 46, 62
мікроскопічна техніка – 34, 35, 40, 50
мікротом – 38, 40, 56, 57, 61
мікротомний ніж – 57
мікротрубочки – 23, 29, 76, 102, 119, 128, 129, 132, 249, 250, 253, 255, 257, 258, 259, 260, 261, 267, 305, 343, 385, 455, 511, 512, 514, 532
мікрофіламенти – 23, 111, 119, 120, 121, 127, 128, 129, 130, 132, 268, 343, 382, 383, 454, 459, 460, 476, 502, 515
мікрохірургія – 53, 61
міозин – 112, 114, 115, 116, 117, 121, 129, 155, 261, 382, 436, 493, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 508, 532
мітоз – 28, 36, 42, 47, 114, 116, 117, 120, 123, 125, 126, 133, 139, 140, 141, 156, 158, 160, 169, 170, 171, 173, 174, 175, 247, 248, 250, 251, 266, 269, 278, 279, 280, 326, 327, 331, 332, 334, 437, 469, 470, 533
мітотичне веретено – 120, 123, 125, 126, 129, 135, 160, 169, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 257, 258, 259, 260, 261, 265, 266, 267, 280, 331, 348, 533
мітохондрії – 21, 22, 23, 26, 27, 28, 30, 38, 46, 60, 65, 66, 77, 82, 85, 86, 101, 102, 103, 121, 146, 148, 153, 190, 191, 193, 210, 218, 219, 221, 224, 239, 240, 241, 244, 245, 269, 277, 278, 283, 303, 305, 343, 375, 393, 394, 416, 418, 419, 420, 422, 423, 426, 439, 440, 443, 454, 457, 460, 476, 479, 481, 483, 494, 498, 505, 511, 512, 513, 514, 518, 521, 524, 533
міцела – 69
монотопні білки – 73, 74

моноцит – 91, 137, 415, 419,
421, 465, 474, 479, 485, 486,
488, 489, 491, 492
морула – 302, 351, 352, 363
мультивезикулярні тіลця – 90,
91, 210, 211, 426, 514
м'язові тканини – 37, 38, 42,
76, 247, 248, 363, 370, 371,
493, 530, 535

Н

НАД (нікотинамідаденіндинук-
леотид) – 231, 232, 533
надниркова залоза –
НАДФ (нікотинамід-
аденіндинуклеотидфосфат) –
201, 243, 244, 275, 533
напівдесмосоми – 128, 293,
297, 300, 308, 374, 376, 533,
534
нейрогістологія – 38, 522
нейромедіатор – 43, 74, 83,
286, 303, 304, 305, 306, 316,
403, 495, 496, 503, 510, 512,
514, 516, 517, 518, 519, 520,
521, 522, 523, 525, 535
нейрон – 84, 93, 94, 105, 128,
130, 131, 236, 251, 282, 290,
291, 303, 304, 305, 306, 312,
320, 377, 400, 505, 509, 510,
511, 512, 513, 514, 515, 516,
517, 518, 520, 521, 522, 523,
524, 525, 526, 527, 530, 531,
534
нейросекреція – 403, 404
нейротрансмітери – 83, 312,
320, 321
нейрула – 324
нейруляція – 129, 368, 509

нейтральний червоний – 53
нейтрофіл – 91, 117, 137, 214,
222, 415, 474, 478, 479, 480,
481, 482, 488, 489, 492
некроз – 95, 97, 212, 221, 251,
268, 275, 276, 277, 280, 283,
378, 421
необласт – 324
неоформлена щільна сполучна
тканина – 388, 406, 430, 432,
433, 446
нервова тканина – 37, 155,
248, 321, 355, 370, 403, 509,
510, 525, 526, 527, 531
нервова трубка – 129, 130, 356,
357, 359, 362, 368, 509, 510
нуклеоїд – 29, 133, 217, 221,
222, 229
нуклеолін – 170
нуклеопорини – 140, 141, 176
нуклеосома – 133, 156, 157,
158, 177, 250, 276

О

Об'єктив – 38, 44, 45, 50, 52,
532
облямовані пухирці – 91, 94,
200, 206, 207, 216, 518
облямовані ямки – 91, 94,
обмежений протеоліз – 204
обмінна дифузія – 234
оболонки яйцеклітини – 341,
342, 345, 367
овогенез (оогенез) – 34, 100,
325, 332, 336, 348, 349, 367
овогонії – 332
овоцити (ооцити) – 141, 162,
163, 164, 209, 248, 266, 326,
328, 330, 333, 334, 340, 343

окисне фосфорилювання – 23, 27, 140, 218, 224, 228, 229, 234, 236, 268, 269
 окістя – 452, 453, 463, 465, 468, 471, 492
 оксалат кальцію – 103, 105, 106, 110
 оксидаза *d*-амінокислот – 218
 окуляр – 31, 44, 45, 50
 онкогенез – 270
 онтогенез – 8, 43, 65, 281, 323, 234, 325, 345, 355, 365, 369, 370, 373, 400, 446, 453, 509, 524
 оперон – 147
 органели – 7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 54, 59, 61, 64, 66, 69, 77, 93, 99, 101, 103, 116, 120, 121, 136, 137, 175, 176, 189, 191, 194, 201, 208, 215, 216, 217, 218, 219, 224, 225, 239, 240, 241, 243, 246, 270, 276, 280, 282, 319, 375, 381, 387, 389, 393, 416, 426, 429, 443, 454, 455, 456, 459, 460, 476, 479, 481, 483, 486, 488, 489, 493, 498, 503, 505, 510, 512, 514, 524, 526, 528, 532
 органогенез – 42, 285, 345, 355, 363, 367, 368
 ортомітоз – 253, 254
 основа мікроскопа – 44
 основна речовина – 99, 286, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 423, 431, 432, 468, 491
 остеоартрит – 448
 остеобласт – 238, 289, 411, 415, 418, 421, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 461, 462, 463,

464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471
 остеогенез – 454, 466, 467, 470
 остеокальцин – 451
 остеокласт – 137, 174, 238, 452, 457, 458, 459, 460, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 492
 остеон – 451, 462, 463, 471, 492
 остеонектин – 451
 остеоцит – 415, 452, 453, 454, 455, 461, 462, 465, 466, 469, 470, 492
 острівці Лангерганса підшлункової залози – 377, 400
 оформлена щільна сполучна тканина – 406, 432, 433, 434, 436, 535
 охрястя – 444, 445, 446, 447, 448, 450, 468, 491

П

Парафін – 56, 57, 61
 паразитоподібна залоза – 237, 374, 400
 пасивний транспорт – 79, 81, 82, 87, 98, 142
 пемфігоїдний антиген – 300
 первинні лізосоми – 90, 209, 216, 460
 передядерцеві (пренуклеоларні) тільця – 169
 перибластула – 351, 534
 перинуклеарний простір (люмен) – 139, 140, 175, 176, 269, 483
 периферійні білки – 72, 74,
 перицит – 415, 418, 425, 431

- пероксисоми – 23, 27, 28, 66, 103, 105, 191, 193, 194, 217, 222, 482, 514, 533
- перфузія – 56
- пігментні вклучення – 103, 105, 108, 110, 531, 532
- пігментні клітини – 387, 429, 430, 431, 494, 535
- пикноз – 173, 269, 280, 283
- піноцитоз – 65, 89, 90, 95, 209, 378, 380, 401, 486
- плазма крові – 221, 407, 409, 410, 410, 447, 472, 473, 475, 478, 492
- плазматичні клітини – 424, 425
- плазмогамія – 347
- плазмодесми – 293, 533
- плазмолема – 19, 22, 25, 26, 27, 65, 74, 75, 76, 77, 78, 84, 86, 87, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 112, 114, 115, 118, 119, 125, 130, 189, 194, 206, 207, 215, 224, 226, 269, 275, 276, 277, 282, 283, 284, 286, 294, 297, 299, 309, 315, 316, 319, 322, 343, 375, 376, 382, 388, 389, 390, 392, 394, 398, 439, 440, 445, 476, 480, 486, 487, 494, 495, 496, 497, 498, 502, 503, 506, 507, 510, 513, 527, 529, 533
- плакоглобін – 299
- плакула – 351
- пластиди – 38, 65, 77, 105, 146, 224, 227, 237, 239, 250
- пластидні центри – 242
- пластинчаста кісткова тканина – 461, 462, 463, 466
- плацента – 33, 42, 137, 290, 291, 363, 366, 400
- плевромітоз – 253, 254
- поверхнєве дроблення – 349, 351
- позаклітинний матрикс – 76, 92, 102, 119, 205, 206, 286, 289, 290, 292, 293, 295, 297, 300, 312, 313, 315, 322, 408, 418, 421, 491
- покровний епітелій – 248, 251, 373, 375, 377, 378, 391, 393, 404
- полегшена дифузія – 78, 79, 80, 81, 85, 87, 98, 532
- полінуклеотидні ланцюги – 145, 146, 148, 149
- поліпептиди – 10, 13, 14, 18, 19, 85, 94, 103, 111, 119, 148, 179, 181, 182, 183, 184, 185, 187, 188, 194, 196, 197, 204, 215, 230, 288, 289, 321, 408, 411, 414, 445, 476
- поліплоїдія – 263
- полісахариди – 19, 100, 107, 208, 239, 286, 287, 288, 382, 407, 408, 423, 445, 466
- полісоми – 102, 182, 200, 257, 514, 524
- поліспермія – 340, 360, 367
- політенні хромосоми – 161, 162, 177, 264
- політопні білки – 74, 78
- поляризаційна мікроскопія – 47, 49, 53, 62, 107, 502
- полярні тільця – 253, 335
- порин – 227, 245
- постлізосоми – 104, 108, 209, 211, 216

постсинаптична сприймальна ділянка – 303, 305
 постсинаптичне ущільнення – 305, 519
 постсинтетичний період – 248, 250, 279
 посттрансляційні модифікації білка – 103, 185, 188, 198, 215, 216, 411, 414
 правила Сакса – 348, 367
 предметний столик – 31, 44, 46
 пресинаптичне закінчення – 303, 307, 520
 пресинтетичний період – 248, 251, 279
 преформізм – 33, 35
 пріон – 185, 188
 прогресивне й регресивне забарвлення – 57
 прокаріоти – 19, 21, 22, 27, 28, 29, 30, 133, 147, 153, 154, 181, 182, 223, 225, 227, 229, 241, 247, 253, 348
 проколаген – 289, 411, 418, 455
 проліферація – 237, 270, 272, 275, 282, 286, 290, 293, 309, 321, 369, 399, 404, 416, 417, 421, 434, 446, 452, 453, 485
 проміжний ретикулум – 189, 198, 199, 215
 проміжні філаменти – 23, 111, 112, 115, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 140, 293, 298, 299, 300, 377, 383, 514, 525, 533
 проміжні контакти – 114, 115, 291, 308, 374, 526, 533
 промотор – 153, 154, 314, 320
 проопіомеланокортин – 205

пропептиди – 289,
 пропластиди – 239, 242
 проста дифузія – 78
 прості фіксатори – 55
 протеїнкінза с – 264, 273, 320
 протеоглікани – 74, 205, 286, 287, 288, 340, 376, 406, 408, 415, 418, 423, 444, 445, 447, 451, 461, 464, 465
 протеоліпіди – 451
 профаза – 250, 255, 263, 279, 326, 327, 328, 330, 331, 333, 367, 533
 профілагрин – 387
 профілін – 112
 процесинг – 100, 134, 154, 155, 156, 168, 169, 170, 171, 205, 282, 414
 псевдоподії – 114, 117, 118, 129, 285, 401, 416, 420
 пурины – 11, 12, 18, 145, 146, 153, 223
 пуфи – 162, 177
 пухка сполучна тканина – 376, 388, 405, 406, 407, 408, 410, 411, 413, 413, 414, 415, 422, 424, 425, 426, 430, 433, 434, 435, 435, 438, 462, 473, 491, 495, 497, 505, 514, 529, 535

Р

Радіоавтографія (авторадіографія) – 39, 54, 59, 62, 209, 532,
 реакції проміжного обміну – 24, 99, 100, 102, 110
 револьверна голівка – 44
 регенерація – 8, 172, 247, 248, 269, 275, 323, 370, 371, 372,

377, 378, 383, 386, 394, 399, 404, 418, 435, 448, 463, 466, 471, 488, 491, 492, 496, 503, 505, 507, 522, 530, 531, регульована секреція – 93, 94 ренатурація – 185 рентгенівський аналіз структур – 17, 39, 228, репарація – 134, 152, 156, 158, 160, 161, 269, 280 реплікація – 11, 12, 13, 14, 133, 134, 144, 149, 150, 151, 152, 156, 158, 160, 161, 230, 237, 241, 264, 265, 266, 274, 348, 421 реплікон – 150, 151, 348 ретикулін – 415 ретикулінові волокна – 286, 407, 411, 414, 418, 438, 495, 497, 535 ретикулярна тканина – 405, 406, 437, 438 ретикулярні клітини – 415, 429, 438 рефолдинг – 185 рецептори – 72, 73, 74, 75, 77, 85, 91, 92, 94, 95, 119, 196, 206, 207, 219, 220, 230, 271, 277, 278, 282, 283, 286, 290, 293, 297, 298, 300, 305, 306, 307, 309, 311, 312, 313, 322, 345, 377, 387, 423, 428, 440, 445, 480, 482, 485, 496, 513, 516, 518, 520, 522, 525, 530, 531, 532, 533 рецепторно-опосередкований ендоцитоз – 89, 90, 378 рибосомальна РНК (рРНК) – 12, 14, 100, 148, 149, 153, 156,	160, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 174, 178, 229, 241, 250, 269 рибосоми – 14, 23, 24, 25, 29, 60, 66, 100, 102, 103, 134, 139, 141, 142, 148, 149, 156, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 176, 179, 181, 182, 183, 188, 189, 190, 193, 194, 195, 196, 198, 200, 201, 204, 215, 219, 224, 225, 229, 230, 239, 241, 257, 269, 305, 330, 333, 340, 419, 426, 453, 460, 476, 483, 489, 494, 512, 513, 514, 533 рибосомний повтор (РП) – 166, 167 РНК – 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 23, 24, 29, 40, 62, 100, 134, 138, 143, 144, 146, 148, 149, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 160, 162, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 174, 178, 179, 180, 181, 182, 188, 194, 196, 224, 229, 241, 249, 250, 269, 276, 282, 325, 326, 330, 333, 339, 340, 453, 489, 514, 532 РНК-полімераза – 151, 152, 153, 154, 167, 241 роздільна здатність мікро скопа – 39, 41, 45, 46, 49, 50, 51, 52, 53, 61, 62 розмноження – 7, 9, 11, 15, 19, 43, 54, 131, 175, 241, 247, 248, 250, 251, 270, 273, 332, 337, 342, 355, 383, 399, 447, 448, 469, 470, 471, 488 рослини – 25, 29, 32, 34, 35, 36, 37, 66, 82, 83, 100, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110,

133, 147, 167, 169, 202, 219,
223, 224, 227, 229, 230, 237,
239, 242, 243, 246, 251, 253,
254, 255, 261, 262, 273, 279,
285, 293, 321, 532,
рухливі переносники іонів – 81

С

Сайти термінації – 154
самосплайсинг – 155
саркоплазматична сітка – 85,
193, 215, 498, 502, 503, 506,
522, 535
світловий мікроскоп – 39, 44,
46, 49, 50, 51, 52, 61, 102, 138,
156, 158, 161, 162, 224, 225,
237, 264, 376, 411, 459
секреторні включення – 103,
104, 110,
секреторні пухирці – 121, 202,
203, 304, 375, 386, 393, 411,
443, 460, 520
секреція – 25, 26, 92, 93, 94,
200, 208, 209, 211, 305, 313,
378, 391, 392, 393, 394, 396,
397, 298, 299, 400, 403, 404,
417, 454, 463, 464, 518, 520,
522, 534
селектини – 293
серотонін – 403, 423, 483, 487,
517, 521, 535
сигнали ядерного експорту –
143
сигнали ядерної локалізації –
143
сигнальна послідовність, або
n-кінцевий лідерний пептид –
195, 196, 215

симбіоз – 21, 30, 224
симпорт – 79, 87
синапс – 225, 293, 301, 303,
307, 308, 312, 510, 511, 517,
518, 519, 520, 521, 522, 530,
531, 535
синапсин – 307
синаптична щілина – 303, 306,
307, 312, 518, 519, 520, 522
синаптичні пухирці – 303, 304,
305, 306, 307, 512, 518, 519,
520, 521
синаптонемальний комплекс –
327, 328, 329, 330
синтетичний період – 251
сіалоглікопротеїни – 91, 292
сіалопротеїни – 451
сім'яник – 276, 325, 347, 400,
535
сканувальний близькопольний
мікроскоп – 41
сканувальний тунельний мікро-
скоп – 41
сканувальна (растрова) елект-
ронна мікроскопія – 40, 51, 55,
62, 141
скелет – 76, 143, 144, 362, 435,
441, 467
складні фіксатори – 55
скорочення м'яза – 40, 114,
116, 117, 129, 136, 193, 235,
313, 393, 493, 495, 496, 497,
499, 502, 503, 506, 507, 508,
522
слиз – 125, 131, 378, 383, 385,
386, 392, 396, 397, 407, 421,
424, 429
смоли – 56, 57, 103, 104, 109

соматичні клітини – 146, 156, 160, 248, 263, 273, 324, 325, 336, 337, 341, 348, 515
 соміт – 357, 359, 362, 493
 спадкова нейропатія гігантських аксонів – 131
 спадкові глікогенози – 214
 спадкові ліпідози – 213
 спадкові паренхіматозні диспротейнози – 213
 спектрин – 72, 112, 114, 115, 383, 476
 сперматиди – 338
 сперматогенез – 162, 325, 335, 336, 367
 сперматогонії – 337
 сперматозоїд – 33, 34, 84, 125, 131, 147, 225, 248, 325, 336, 338, 339, 340, 341, 342, 345, 346, 347, 367, 534
 сперматоцит – 338, 534
 сплайсинг – 13, 154, 155, 282
 сплайсосома – 154, 155
 сполучна тканина – 37, 42, 118, 127, 248, 285, 289, 355, 362, 366, 367, 369, 371, 374, 376, 377, 388, 390, 393, 405, 406, 440, 451, 473, 480, 482, 486, 491, 495, 496, 497, 498, 505, 507, 523, 529, 530, 535
 старт-кодон – 181
 статеві залози – 324, 325, 402
 статеві клітини – 34, 51, 146, 162, 248, 250, 263, 323, 324, 325, 329, 332, 333, 336, 337, 338, 340, 361, 364, 365, статеві хромосоми (гоносоми) – 139, 165
 стериди – 68

стовбурові клітини – 160, 247, 251, 263, 338, 355, 356, 364, 370, 377, 386, 389, 399, 421, 431, 453, 454, 465, 485, 487, 488, 492, 496
 стоп-послідовність – 196
 строма – 239, 240, 241, 242, 244, 245, 246, 393, 406, 414, 424, 429, 431, 437, 438, 454, 491, 533, 535
 субметацентричні хромосоми – 160
 суглоб – 212, 288, 432, 441, 446, 448, 453, 463, 530
 судан чорний – 57,
 сухожилля – 434, 435, 449, 450, 491, 497, 535
 сфінгозин – 68
 сфінголіпід – 68, 191, 205
 сфінгомієлін – 66, 140, 191, 205

Т

Талін – 119, 298
 тандеми – 166
 тата-послідовність – 153
 тварини – 8, 21, 29, 30, 32, 34, 35, 36, 38, 42, 43, 55, 58, 82, 83, 88, 89, 100, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 114, 117, 119, 127, 129, 133, 162, 165, 167, 169, 186, 223, 224, 227, 229, 230, 243, 247, 251, 253, 253, 254, 255, 256, 261, 262, 266, 270, 279, 281, 285, 321, 324, 332, 336, 337, 340, 341, 342, 343, 352, 353, 356, 365, 366, 368, 379, 384, 386, 400, 410, 429, 430, 438, 439, 440,

- 441, 451, 456, 474, 486, 509, 520, 533
тезауризми – 212
телобластичний спосіб закладки мезодерми – 353, 354
теломераза – 160, 161
теломери – 160, 161, 177, 259, 533
телофаза – 141, 171, 250, 255, 260, 263, 268, 279, 533
темнопольний мікроскоп – 39, 46, 53
тенасцин – 289, 408
термінальна сітка – 115, 127
термінальне кільце – 141
термінація трансляції – 154, 181, 182, 188
тестостерон – 399, 447
тигроїд – 38, 194, 215, 513, 514, 531
тилакоїди – 85, 225, 227, 240, 241, 242, 244, 245, 246
тимін – 11, 17, 145, 148, 274, 532
тимозин-β4 – 112
тимус – 400, 484, 487, 488, тирозинкіназа – 271, 272, 310, 316
тканина – 8, 32, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 54, 56, 61, 76, 91, 92, 97, 104, 107, 108, 117, 127, 132, 137, 139, 155, 172, 214, 218, 236, 237, 239, 245, 247, 248, 251, 263, 275, 276, 278, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 289, 290, 291, 293, 294, 297, 298, 299, 301, 303, 312, 321, 323, 345, 356, 366, 367, 369, 373, 405, 406, 494, 510
тканини внутрішнього середовища – 371, 406
топоізомераза – 150
транскрипційні фактори (TF) – 153, 154,
транскрипція – 134, 138, 144, 149, 152, 156, 158, 162, 166, 167, 168, 169, 170, 173, 174, 265, 266, 271
транслокази – 81, 83, 85, 87, 234
транслокація – 71, 181
транслокон – 195
трансляція – 14, 103, 134, 138, 149, 179, 181, 188, 193, 195, 282, 289, 339, 394, 411
трансмембранні білки – 72, 73, 74, 76, 78, 197, 215, 294, 299, 300, 301, 316
транспептидація – 14, 181
трансплантація – 43, 285
транс-поліус – 202, 216
транспортини – 142, 143
транспортна РНК (тРНК) – 12, 100, 148, 149, 153, 156, 179, 180, 181, 182, 196, 229, 241
транспортні білки – 227
транс-сітка Гольджі – 202, 203
трансформація клітин – 237, 272, 273, 280, 314,
транскитоз – 92, 381
тримілінг – 112, 114, 116, 119, 120, 127, 132
третій – 54
тромбоцит – 136, 138, 174, 421, 472, 473, 474, 486, 487, 488, 489, 492
тропоміозин – 112, 155, 499, 503

трофічні включення – 103, 104, 105, 106, 107, 108, 110, 532
 тубулін – 100, 102, 119, 120, 127, 132, 258, 263, 267, 340, 385, 532, 535
 тубус – 44
 тучна клітина – 415, 416, 421, 422, 423, 424, 430, 431, 433, 438, 465

У

Убікітин – 187, 188, 265
 ультрамікротом – 40, 57, 61
 ультрафіолетовий мікроскоп – 49, 50, 53, 60, 62
 уніпорт – 79
 уратоксидаза – 217, 218
 урацил – 18, 148, 532

Ф

Фагосоми – 92, 209, 216, 419, 420, 421, 460, 480, 486
 фагоцитоз – 38, 89, 90, 91, 92, 104, 117, 209, 401, 419, 420, 421, 429, 472, 480, 481, 482, 483, 486, 525, 526
 ФАД (флавінаденіндинуклеотид) – 11, 231, 533
 фазово-контрастна мікроскопія – 40, 46, 47, 62
 фактор дозрівання – 265, 279
 фактори ініціації – 181
 фактори термінації – 182
 факультативний гетерохроматин – 159, 177
 фасцин – 115, 382

фермент – 11, 14, 15, 18, 20, 23, 25, 58, 59, 66, 72, 75, 81, 85, 86, 93, 96, 97, 100, 102, 103, 104, 140, 147, 150, 151, 152, 153, 154, 158, 160, 161, 171, 179, 181, 182, 184, 185, 186, 187, 190, 193, 194, 196, 198, 201, 202, 204, 206, 208, 209, 211, 212, 213, 214, 216, 217, 218, 218, 219, 222, 224, 227, 228, 229, 230, 231, 234, 236, 239, 241, 249, 265, 266, 273, 274, 275, 277, 280, 304, 306, 307, 309, 310, 312, 316, 320, 321, 343, 345, 378, 383, 387, 392, 396, 397, 402, 408, 409, 414, 418, 421, 423, 427, 428, 440, 455, 457, 460, 465, 472, 476, 478, 479, 480, 482, 483, 512, 522, 533
 фібрилін – 289, 408, 414
 фібрилярний центр – 167, 168, 169
 фібробласт – 92, 118, 119, 174, 200, 206, 285, 287, 289, 371, 408, 411, 414, 415, 416, 417, 418, 422, 426, 429, 430, 431, 432, 434, 425, 437, 438, 441, 446, 463, 497, 525
 фібронектин – 72, 92, 93, 119, 155, 287, 288, 289, 292, 297, 376, 408, 418, 525, 533
 фіброцит – 415, 416, 417, 418, 431, 433, 434, 435, 436, 535
 фіксація – 40, 41, 55, 56, 57, 60, 61, 139, 156
 філагрин – 387, 388
 філамін – 112
 фімбрин – 101, 112, 115, 382

фліп-флоп – 69, 71, 191, 193
 фокальний контакт – 112, 118, 119, 290, 293, 294, 297
 фолдази – 184, 185
 фолдинг – 103, 183, 199, 197
 фолікул – 34, 367, 375, 391, 400, 401, 402, 484, 485
 формені елементи крові – 472, 473, 488, 489, 492
 фосфатази – 23, 40, 58, 171, 172, 202, 208, 212, 214, 265, 270, 271, 310, 316, 343, 454, 465, 479, 483, 485
 фосфатидилінозитол – 66, 71, 196, 227, 228, 319, 320
 фосфогліцерид – 16, 66, 67
 фосфодіестераза – 316, 320
 фосфоліпаза С – 318, 319, 495
 фосфоліпіди – 16, 17, 66, 67, 69, 71, 72, 96, 98, 140, 190, 191, 227, 228, 229, 241, 319, 320, 347, 428, 473
 фосфопротеїни – 340, 451
 фосфорилювання – 21, 23, 27, 83, 85, 88, 140, 186, 198, 203, 204, 206, 218, 224, 227, 228, 229, 234, 236, 257, 264, 265, 266, 268, 269, 271, 302, 306, 307, 310, 313, 322, 496
 фотосинтез – 21, 22, 23, 26, 27, 107, 223, 239, 240, 241, 243, 244, 246, 533
 фотосистема I – 241
 фотосистема II – 241
 фрагменти Оказакі – 151
 фрагмопласт – 261, 262, 533
 фузійний білок – 95

Х

Хвороба Альцгеймера – 130, 131, 523
 хвороби накопичення – 212, 213, 214
 хіазма – 328, 329, 330
 хімічний синапс –
 хлоропласти – 21, 22, 25, 26, 27, 28, 30, 49, 66, 82, 85, 107, 146, 153, 219, 224, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246
 хлорофіли – 21, 49, 105, 239, 241, 243, 244, 246
 хоаноцит – 324
 холестерол – 66, 68, 69, 70, 72, 98, 140, 190, 212
 хондріом – 234, 235
 хондробласт – 289, 411, 415, 443, 446, 448, 449, 452, 465
 хондроїтинсульфат – 288, 407, 444, 445, 449, 451
 хондронектин – 444, 445
 хондроцит – 137, 411, 415, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 449, 45, 469, 470
 хорда – 37, 354, 355, 356, 358, 359, 361, 362, 363, 371
 хоріон – 42, 342, 363, 364, 365, 366, 367
 хроматиди – 158, 160, 162, 255, 256, 257, 258, 259, 265, 327, 328, 330, 331, 332, 334, 533
 хроматин – 23, 29, 135, 138, 139, 140, 143, 144, 156, 170, 172, 173, 175, 176, 177, 265, 269, 271, 276, 279, 331, 339, 416, 420, 4223, 424, 425, 429, 443, 479, 480, 483, 485, 486, 494, 498, 524, 526

хроматофори – 26, 239, 429, 430
 хромопласти – 239, 242, 243, 446
 хромосома – 27, 28, 36, 47, 126, 128, 129, 133, 135, 138, 139, 144, 147, 150, 156, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 177, 241, 248, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 278, 279, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 340, 342, 346, 480, 532, 533,
 хромосоми типу лампових щіток – 162, 163, 164, 177, 329, 330, 333,
 хромосомні аберації – 267, 268
 хромосомний набір – 138, 161, 248, 331, 334, 340
 хрящова тканина – 369, 405, 415, 435, 440, 451, 452, 453, 465, 466, 467, 468, 469, 535

Ц

Целобластула – 350, 534
 целом – 353, 357, 359, 362, 493
 центр організації мікротрубочок – 253
 центріоль – 25, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 131, 132, 249, 250, 253, 254, 255, 257, 263, 265, 267, 343, 385, 460, 476, 532, 533
 цераміди – 68, 191, 205
 цереброгепаторенальний синдром Целвегера – 221
 цереброзиди – 68, 213, 214

цикл Кребса (цикл лимонної кислоти) – 102, 228, 229, 231, 245
 цикліни – 264, 265, 266, 279
 циклінозалежні кінази – 264, 265, 266, 279
 цис-поліус цистинури – 78
 цитозин – 11, 17, 145, 146, 532
 цитозоль – 19, 23, 24, 28, 29, 66, 71, 74, 77, 84, 85, 91, 94, 99, 114, 120, 142, 179, 183, 185, 186, 187, 188, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 207, 209, 219, 220, 229, 230, 231, 234, 244, 257, 277, 309, 310, 314, 319, 320, 321, 496, 502, 520
 цитологія – 7, 8, 30, 39, 43, 53, 60
 цитоплазма – 18, 19, 21, 24, 27, 29, 35, 38, 57, 59, 71, 87, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 107, 110, 111, 114, 117, 118, 119, 123, 125, 127, 128, 132, 133, 134, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 149, 154, 155, 168, 170, 171, 173, 174, 175, 182, 186, 193, 197, 198, 200, 208, 212, 229, 230, 234, 235, 237, 244, 245, 249, 250, 253, 257, 260, 261, 264, 268, 270, 271, 276, 277, 281, 282, 285, 292, 325, 333, 334, 340, 343, 348, 349, 351, 375, 381, 386, 387, 389, 390, 392, 393, 399, 401, 416, 417, 418, 420, 428, 429, 436, 439, 440, 442, 443, 453, 454, 455, 456, 458, 459, 460, 466, 481, 482, 483, 488, 489, 494,

496, 498, 509, 514, 515, 524, 526, 528
 цитоскелет – 23, 29, 74, 76, 99, 100, 101, 111, 132, 140, 194, 225, 265, 272, 279, 290, 292, 293, 294, 297, 298, 306, 315, 321, 476, 483, 510, 513, 514, 520, 531
 цитостатики – 174, 273, 274, 275, 280
 цитотомія, або цитокінез – 251, 260, 261, 279, 533
 цитофотометрія – 31, 40, 59, 62
 цитохімія – 31, 37, 58, 61, 109, 209
 ціанобактерії – 21, 22, 133

Ч

Частка, що розпізнає сигнал – 194, 196, 215

Ш

Шаперони – 100, 103, 184, 185, 188, 197, 314
 штатив – 44

Щ

Щитоподібна залоза – 237, 374, 400, 401, 402, 404
 щілинні контакти – 293, 301, 307, 308, 355, 426, 456, 495, 506, 520, 526, 533
 щільна сполучна тканина – 388, 405, 406, 411, 418, 432, 449, 491, 529, 535

щільний фібрилярний компонент (зона) – 167, 168, 169
 щільні контакти – 76, 293, 294, 298, 308, 393, 409, 526, 533

Я

Ядерна ламіна – 127, 128, 140, 141, 143, 144, 176, 260, 533
 ядерний матрикс – 143
 ядерно-поровий комплекс – 141, 142
 ядерно-цитоплазматичне співвідношення – 138, 139, 176, 333, 348
 ядерце – 29, 135, 138, 139, 143, 144, 149, 160, 166, 174, 175, 177, 178, 257, 269, 279, 330, 393, 417, 425, 437, 494, 498, 509, 513, 524
 ядерцеорганізуючі регіони (ЯОР), або ядерцеві організатори – 160, 167, 168, 169, 178, 257, 532
 ядро – 24, 28, 29, 35, 133, 189, 249, 268, 283, 327, 338, 339, 341, 343, 345, 348, 375, 417, 418, 420, 421, 426, 439, 453, 475, 478, 479, 482, 483, 484, 486, 488, 489, 491, 494, 505, 513, 517, 526
 яєчник – 34, 276, 298, 301, 325, 332, 335, 400, 535
 яйцеклітина – 34, 35, 37, 100, 104, 106, 107, 138, 147, 281, 325, 330, 334, 335, 340, 343, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 356, 358, 360, 365, 367, 384, 534
 янус зелений – 53

α -актинін – 112, 119, 297, 298,
495, 501

α -спіраль – 183

β -складчаста структура – 183

F-актин – 101, 112, 298

G₀-період – 125, 251, 272, 279,
533

G₁-період – 125, 248, 249, 250,
251, 260, 264, 266, 267, 279,
348, 533

G₂-період – 125, 248, 250, 265,
266, 279, 328, 348, 533

G-актин – 112

G-білки – 83, 271, 307, 313,
315, 316, 317, 318, 319, 495,
496

SNARE-білки – 200,

S-період – 125, 149, 249, 250,
251, 255, 256, 263, 264, 265,
266, 274, 279, 348, 483, 489,
533

zona pellucida – 341, 347

ІМЕННИЙ ПОКАЖЧИК

А

Аббе Е. – 39
Альтман Р. – 38
Ардене, фон – 40

Б

Барнет – 41
Бейкер – 40
Бенда К. – 38
Бенеден Е., ван – 38
Бенш – 41
Бер К., фон – 36, 367
Бернар К. – 63, 303
Бец В. – 41
Біда Дж. – 18
Бінніг Г. – 41
Біша М.Ф.К. – 36
Блюм – 40
Браше – 40
Бреннер С. – 18, 41
Брентон – 40
Броун Р. – 35, 61

В

Віков – 40
Вільямс – 40
Вірхов Р. – 29, 36, 61, 523
Вольф К.Ф. – 35

Г

Гайдуков М. – 39
Гален К. – 34
Гарвей В. – 34
Гаріссон Р. – 39

Генле Я. – 36
Гертвіг О. – 34, 99, 348, 367
Глауерт – 40
Гольджі К. – 38, 510
Гоморі – 40
Гортер Е. – 63
Горянінов П. – 36
Гофмейстер – 36
Грааф Р., де – 34
Грендел Ф. – 63
Грю Н. – 32
Гук Р. – 31, 32, 36, 61

Д

Данієлі А. – 63
Даусон Г. – 63
Дріш Г. – 39
Дюв, де – 209
Дютроше А. – 36, 510

Е

Евері О. – 17
Ерліх П. – 39

Ж

Жакоб Ф. – 18

К

Кадій Г. – 42
Каррель А. – 39
Касперсон – 40
Кащенко М. – 42
Келлікер А. – 37

Клобі, де – 37
Клод – 40
Кноль – 40
Ковалевський О.О. – 38, 43
Колікер А. – 38
Кребс Г. – 231
Крік Ф. – 17, 18
Кунс А. – 40

Л

Лебедев – 40
Левенгук А., ван – 33, 34, 61
Лейдіг І. – 37, 373
Лекассан – 39
Лінк – 37
Ломінський Ф. – 42

М

Майер К. – 36
Мак-Карті М. – 17
Мак-Леод К. – 17
Мальпігі М. – 32
Мано М. – 18
Маттеї Г. – 18
Мечников І.І. – 38, 352, 429
Мінські М. – 41
Мур – 40
Мюреталера – 40

Н

Негеллі К. – 63
Нікольсон Дж. – 64
Ніренберг М. – 18
Нісль Ф. – 38
Номарський – 41

О

Овертон Е. – 63
Освальд В. – 64

П

Палладе – 40
Пандер Х.Г. – 35
Перемежко П. – 42
Піз – 40
Пол Д.В. – 41
Портер – 40
Пуркінє Я. – 35
Пфеффер В. – 63

Р

Рамон-і-Кахаль С. – 303, 510
Распайль Ф.-В. – 37, 38
Реді Ф. – 34
Робертсон Дж. – 40, 63
Роре Г. – 41
Россенбек – 39
Ру В. – 39
Руска – 40

С

Сабатіні – 41
Сакс – 348
Сенгер С. – 64
Сіменс – 40
Сінгер – 41
Скворцов І.П. – 39
Спаланцані Л. – 34
Стир – 40
Страсбургер Е. – 36

Т

Такамацу – 40

Татум Е. – 18

У

Уїлкінс М. – 18

Уотсон Дж. – 17, 146

Ф

Фельген – 39

Флеммінг – 36

Фонтана Ф. – 34

Фуллам – 40

Х

Хакслі – 40

Хартсекер Н. – 33, 34

Херші Д. – 17

Холл – 12, 41

Хорн – 41

Хржонцевський Н. – 41, 42

Ц

Цейс К. – 39

Ч

Чаргафф Е. – 17, 18

Чейз М. – 17

Ш

Шабадаш А.А. – 40

Шахов С. – 42

Шванн Т. – 30, 36, 37, 61

Шестранд – 40

Шимонович В. – 41, 42

Шлейден М. – 30, 36, 37, 61

Шнейдер – 36

Шпеман Г. – 39, 354

Я

Янсен Г. – 31

[illegible]

[illegible]

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

[illegible]

Навчальне видання

ДЗЕРЖИНСЬКИЙ Микола Едуардович
СКРИПНИК Наталія В'ячеславівна
ОСТРОВСЬКА Галина Віталіївна
ГАРМАТИНА Софія Михайлівна
ПАЗЮК Любов Михайлівна
БУЗИНСЬКА Наталія Олександрівна
ВАРЕНЮК Ігор Миколайович
ПУСТОВАЛОВ Андрій Сергійович
ВОРОНІНА Олена Костянтинівна

ЗАГАЛЬНА ЦИТОЛОГІЯ І ГІСТОЛОГІЯ

ПІДРУЧНИК

Редактор *В. Р. Філь*

Оригінал-макет виготовлено Видавничо-поліграфічним центром "Київський університет"

Виконавець *К. Г. Степаненко, Г. Г. Пластуненко*



Підписано до друку 08.12.09. Формат 70х100^{1/16}. Вид. № 10. Гарнітура Bookman Old Style. Папір офсетний.
Друк офсетний. Наклад 300. Ум. друк. арк. 46,44. Обл.-вид. арк. 41,14. Зам. № 210-5109

Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет"
01601, Київ, б-р Т.Шевченка, 14, кімн. 43

☎ (38044) 239 32 22; (38044) 239 31 72; тел./факс (38044) 239 31 28
Свідоцтво внесено до Державного реєстру ДК № 1103 від 31.10.02