Володимир Ковтуненко

Вибрані розділи нейрохімії

26.3.2019

ЗМІСТ

1. Клітина
1. Субклітинні компоненти
2. Мембрана
3. Цитоскелет
4. Генетичний матеріал
5. Органели
    1. Ядро клітини
    2. Мітохондрії і хлоропласти
    3. Ендоплазматичний ретикулум
    4. Апарат Гольджі
    5. Рибосоми
    6. Лізосоми і перокисоми
    7. Центросома
    8. Вакуолі

2. Цитологія нервової тканини
1. Нейрон
    1. Сома
    2. Дендрити
    3. Аксон
    4. Типи нейронів
2. Нейроглія
    1. Астроцити
    2. Олігодендроцити
    3. Мікроглія
    4. Епендима

3. Клітинна мембрана
1. Одномембранні органели
    1. Ендоплазматична сітка
    2. Апарат Гольджі
    3. Лізосоми
    4. Вакуолі
2. Двомембранні органели

1. Ядро
2. Мітохондрія
3. Пластиди

3. Базис мембрани амфіфільні молекули
   1. Гідрофобна частина амфіфільних молекул
   2. Гідрофільна частина амфіфільних молекул
4. Діацилгліцерольна платформа ліпідів
   1. Одностадійна модифікація діацилгліцерольної платформи
   2. Двостадійна модифікація діацилгліцерольної платформи
      1. Фосфатидна кислота
      2. Фосфатидилхолін
      3. Фосфатидилетаноламін
      4. Кардіоліпін
      5. Фосфатидилінозитол
      6. Фосфатидилсерин
5. Церамідна платформа ліпідів
   1. Цераміди
      1. Двостадійна модифікація церамідної платформи. Фосфосфінголіпіди
      2. Одностадійна модифікація церамідної платформи. Гліколіпіди
         1. Цереброзиди
      3. Багатостадійна модифікація церамідної платформи
         1. Глобозиди
         2. Гангліозиди
6. Сфінголіпідози
7. Холестерол
8. Асиметрія ліпідних мембран
9. Електричні характеристики мембрани

4. Як речовині проникнути крізь мембрану ?

1. Пасивний транспорт речовини
2. Активний транспорт речовини
   1. Первинний активний транспорт

1. АТФ-синтаза
2. Протонна помпа

2. Вторинний активний транспорт
    1. Симпорт
    2. Антипорт

3. Заповнення синаптичної везікули

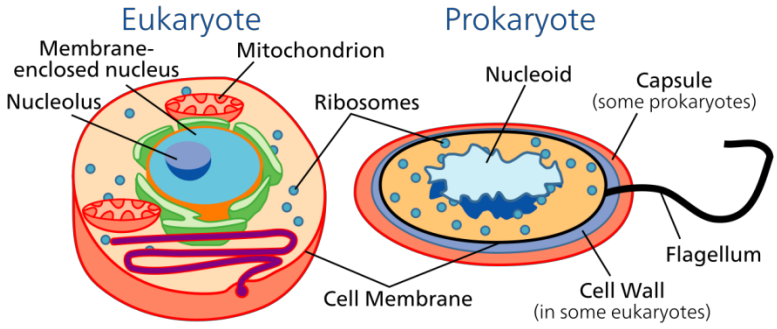
5. Принципи міжнейронального транспортування

1. Юкстакринний механізм
2. Ендокринна сигналізація
3. Аутокринна сигналізація
4. Сигналізація мембрано-асоційованими білками.
5. Паракринна сигналізація
    1. Синапс
    2. Класифікація синапсів
        1. За місцем їх розташування та приналежності
        2. За знаком їх дії
        3. За способом передачі сигналів
    3. Механізм функціонування хімічних синапсів
        1. Стадії нейротрансмісії в синапсі
        2. Сигнальна трансдукція
    4. Механізм функціонування електричних синапсів
6. Сигнальні молекули
    1. Медіатори
    2. Модулятори
    3. Нейрогормони
7. Рецептори
    1. Мембранні рецептори
    2. Внутрішньоклітинні рецептори
    3. Ядерні рецептори
    4. Іонотропні рецептори
        1. Потенціал-залежні іонні канали
        2. Ліганд-залежні іонні канали
    5. Метаботропні рецептори
        1. Конституція

2. Спосіб функціонування рецепторів GPCR

1.Клітина

Клітина є основною структурно-функціональною одиницею всіх відомих живих організмів. Це найменша одиниця життя, яку класифікують як живу істоту[1], і часто називають будівельними блоками життя. Організм може бути класифікований як одноклітинний, що складається з однієї клітини[2], або багатоклітинний (до них відносять рослини і тварини. Людина складається з близько 10 трильйонів (10^{13}) клітин. Більшість рослинних і тваринних клітин має розміри від 1 до 100 мкм , а отже, їх можна розгледіти тільки під мікроскопом. Слово *клітина* походить від латинського *cella*, що означає "маленька кімната". Описовий термін для маленьких живих біологічних структур був придуманий Робертом Гуком і згадується в книзі, опублікованій в 1665 році, коли він, вивчаючи будову корка, побачив в свій мікроскоп клітини які жили в невеликих кімнатах.



Порівняння особливостей еукаріотичних та прокаріотичних клітин.

Є два типи клітин: прокаріоти та еукаріоти. Прокаріотичні клітини, як правило, самодостані і не залежать від інших, в той час як еукаріотичні клітини часто зустрічаються в багатоклітинних

[1] Виняток складають віруси, які сформовані виключно з ДНК / РНК покритих білками і ліпідами.
[2] В тому числі більшість бактерій.

організмах. Рослини, тварини, гриби, слизевики, найпростіші і водорості все це еукаріоти. Останні приблизно в 15 разів ширше, ніж типовий прокаріот і можуть бути в 1000 разів більшими за об'ємом. Основна відмінність між прокаріотами і еукаріотами полягає в тому, що еукаріотичні клітини містять мембрано-зв'язані осередки, в яких мають місце конкретні метаболічні функції. Найбільш важливим серед них є ядро клітини з чітко окремленою мембраною, в якому знаходиться ДНК еукаріотичної клітини. Від цього ядра походить назва еукаріотів, що означає "істинне ядро». Інші відмінності включають в себе:

- ♦Плазматична мембрана нагадує за своїми функціями прокаріотичну, з незначними відмінностями в організації. Клітинна стінка може або не може бути присутня.
- ♦ДНК еукаріотів зорганізована в одній або кількох лінійних молекулах, які називаються хромосомами, які пов'язані з білками гістонів. Всі хромосоми ДНК зберігається в ядрі клітини, відмежовані від цитоплазми мембраною. Деякі еукаріотичні органели типу мітохондрій також містять ДНК.
- ♦Багато еукаріотичних клітин опушені первинними війки. Первинні війки грають важливу роль в хемочутливості, механочутливості і термочутливості. Війки таким чином, можна розглядати як «сенсорні клітинні антени, які координують велику кількість клітинних сигнальних шляхів, іноді поєднуючи сигналізацію з війчатою рухливістю або, навпаки, розділення і диференціювання клітин.
- ♦Еукаріоти можуть рухатися з використанням рухомих війок або джгутиків. Джгутики є більш складними.

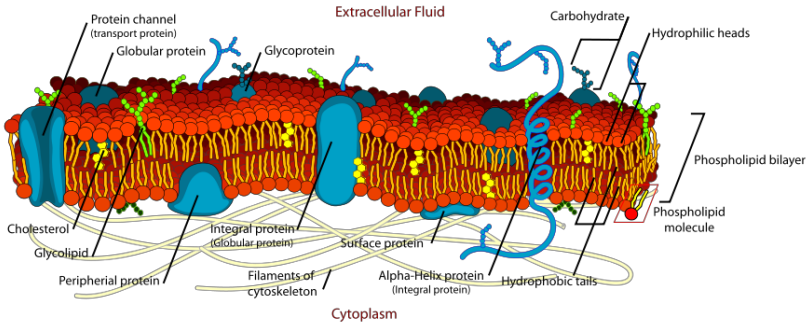
1.1.Субклітинні компоненти

Всі клітини, незалежно чи вони прокаріотичні або еукаріотичні, мають мембрану, яка огортає клітину, що відокремлює її оточення від зовнішнього середовища, регулює те, що рухається всередину і назовні (вибіркова проникність), і підтримує електричний потенціал клітини. Усередині мембрани, солона цитоплазма займає більшість клітинного об'єму. Усі клітини (крім червоних клітин крові і більшості органел) мають ДНК [спадковий матеріал генів], і РНК [що містить

необхідну інформацію для побудови різних білків, на кшталт ферментів], які є найважливішими кладовими клітини. Є також інші види біомолекул в клітинах.

1.2.Мембрана

Цитоплазма клітини оточена мембраною — *плазматичною мембраною.* Клітинна мембрана (також відома як плазмалемма або цитоплазматична мембрана) являє собою біологічну мембрану, яка відділяє внутрішню частину всіх клітин від зовнішнього середовища. Клітинна мембрана селективно проникна для іонів і органічних молекул і загалом контролює рух речовин в клітину і з клітини. Ця мембрана служить для розділення і захисту клітини від навколишнього середовища і складається в основному з подвійного шару ліпідів[3] і гідрофільних голівок за участю фосфору. Таке утворення має назву фосфоліпідного бішару.



Клітинна мембрана

Клітинні мембрани беруть участь в різних клітинних процесах, таких як клітинна адгезія, іонна провідність і клітинна сигналізація та служать в якості поверхні кріплення для кількох позаклітинних структур, в тому числі клітинної стінки, глікокаліксу і внутрішньоклітинного цитоскелета.

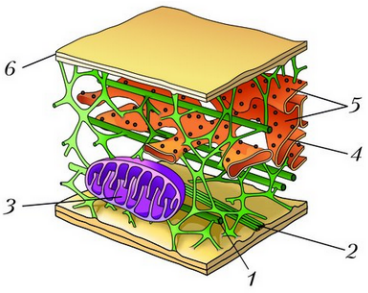
В мембрану вмонтовані різні білкові молекули, які діють як канали і насоси переміщуючи різні молекул в та із клітини. Мембрана, як

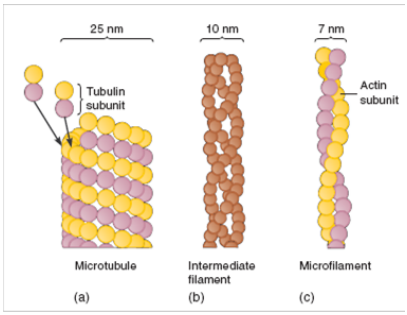
[3] Жирів – гідрофобних молекул.

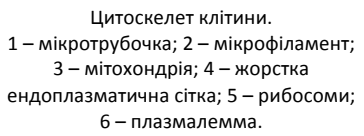
кажуть, «напівпроникна», оскільки вона може або дозволити речовині (молекулам чи іонам) проходити вільно, або проходити частково або зовсім не проходити крізь. Мембрана клітинної поверхні рецепторів також містить білки, які слугують клітині для виявлення зовнішніх сигнальних молекул, таких як, наприклад, гормони. Клітинна мембрана також грає роль в заякоренні цитоскелету, щоб забезпечити форму клітини в прикріпленні до позаклітинного матриксу та інших клітин, з метою утримування їх разом при формуванні тканини. Рух речовин через мембрану може бути або "пасивним", відбувається без введення клітинної енергії, або «активний», вимагаючи клітини витрачати енергію в транспортуванні. Клітинна мембрана працює як селективний фільтр, який дозволяє тільки певним речам увійти всередину або вийти за межі клітини.

1.3.Цитоскелет

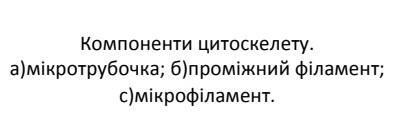
Цитоскелет представлений в клітинах всіх доменів життя (архей, прокаріоти, еукаріоти). Це динамічна структура, що постійно змінюється, до функцій якої входить підтримка і адаптація форми клітки до зовнішніх дій, екзо- і ендоцитозу, забезпечення руху клітини як цілого, активний внутрішньоклітинний транспорт і клітинне ділення. Цитоскелет утворений білками і бере участь у фіксації (заякоренню) органел на місці, допомагає під час ендоцитозу, поглинання зовнішнього матеріалу по клітині, і цитокинезі, поділ дочірніх клітин після поділу клітини, і рухає частини клітини в процесах їх змін і мобільності. Цитоскелету еукаріотів складається з мікрофіламентів, проміжні філаменти і мікротрубочки.







Цитоскелет клітини.
1 – мікротрубочка; 2 – мікрофіламент; 3 – мітохондрія; 4 – жорстка ендоплазматична сітка; 5 – рибосоми; 6 – плазмалемма.



Компоненти цитоскелету.
а)мікротрубочка; б)проміжний філамент; с)мікрофіламент.

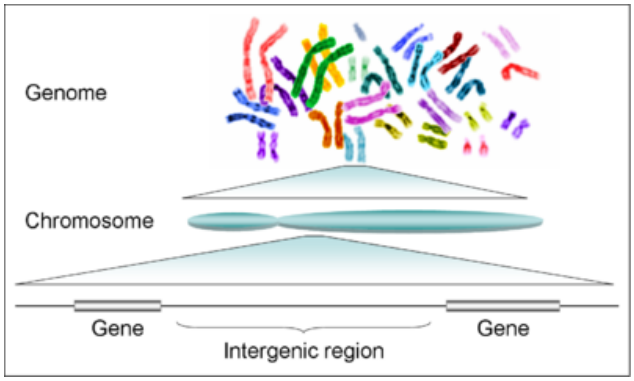
Існує велика кількість білків, пов'язаних з ними, кожен з яких контролює структуру клітини, направляючи, комплектації і вирівнювання ниток. Елементи цитоскелету є полімерами мономерами яких виступають певні білкові субодиниці. На відміну від інших біополімерів, таких як самі білки чи нуклеїнові кислоти, структурні одиниці цитоскелету сполучені одне з одним слабкими міжмолекулярними зв'язками. Полімерна будова вигідна через те, що дає змогу клітині швидко перегруповувати цитоскелет: білкові мономери маленькі, і вони можуть швидко дисоціювати у цитоплазмі, на відміну від довгих філаментів. Проміжні філаменти складаються із субодиниць, які самі є видовженими фібрилярними білками, в той час як мономерами мікрофіламентів та мікротрубочок є глобулярні білки актин і тубулін відповідно.Прокаріотичний цитоскелет вивчений в меншій мірі, але відомо, що він бере участь у підтриманні форми клітин, в полярності і цитокінезі.

1.4.Генетичний матеріал

Існують два різні види генетичного матеріалу: дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК) і рибонуклеїнова кислоти (РНК). У сучасній молекулярній біології і генетиці, під словом геном розуміють всю повноту спадкової інформації організму. Вона кодується або в у вигляді ДНК, або, як для багатьох видів вірусу, в РНК. Геном включає як гени[4], так і некодуючі послідовності ДНК/РНК. Генетичний матеріал відомих на сьогодні організмів — майже винятково ДНК. Деякі віруси (наприклад, ретровіруси) використовують РНК як свій генетичний матеріал. Тим не менш, першим генетичним матеріалом на Землі вважається РНК, спочатку представлений у вигляді здатних до само-реплікації молекул РНК, плаваючих у воді. Цей гіпотетичний період в еволюції клітинного життя відомий як «світ РНК». РНК використовується також для

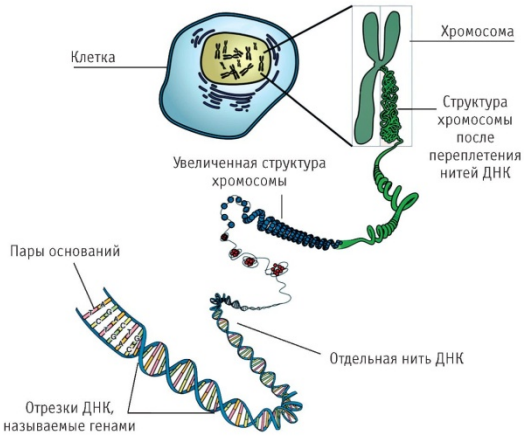
[4] Ділянка послідовності . якій відповідає цілком конкретний білок.

транспортної інформації (наприклад, мРНК) і у ферментативних функціях (наприклад, рибосомальною РНК) в організмах, які самі використовують ДНК для генетичного коду. Транспортна РНК (тРНК) молекули використовуються для додавання амінокислот під час



Геном людини складається з 23 пар хромосом (в сумі 46 хромосом), де кожна хромосома містить сотні генів, розділених міжгенним простором. Міжгенний простір містить регулятьрні ділянки і нічого не кодучу ДНК.

трансляції білка. Прокаріотичний генетичний матеріал організований у простій кільцевій молекулі ДНК (бактеріальна хромосома) в нуклеоїдній області цитоплазми. Генетичний матеріал еукаріотів поділяється на, лінійні молекули, які називаються хромосомами, локалізовані всередині дискретного ядра і, як правило, з додатковим генетичним матеріалом в деяких органелах, на кшталт мітохондрій і хлоропластів. Людська клітина має генетичний матеріал, що міститься в клітинних ядрах (ядерний геном) і в мітохондрії (мітохондріальний геном). У людини ядерний геном розділений на 23 пари лінійних молекул ДНК, які називаються хромосомами. Мітохондріальний геном являє собою кільцевої молекули ДНК відміну від ядерної ДНК. Незважаючи на те, мітохондріальні ДНК дуже малі в порівнянні з ядерними хромосомами, її коди охоплюють лише 13-ть білків, що беруть участь в мітохондріальної виробництва енергії і конкретних тРНК.



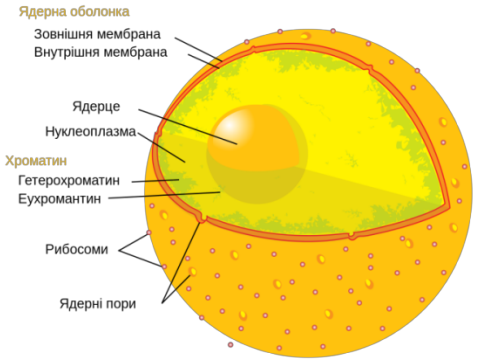
Генетичний код

1.5.Органели

В організмі людини міститься багато різних органів, таких як серце, легені, нирки, і кожен орган виконує свою функцію. Клітини також мають безліч «маленьких органів», які називаються органелами, що адаптовані і / або спеціалізовані для виконання однієї або декількох життєво важливих функцій. Як еукаріотичні, так і прокаріотичні клітини мають органели, але органели в клітинах еукаріотів, як правило, більш складні і можуть бути обмежені мембранами. У клітині є кілька типів органел. Деякі з них (такі, як ядро і апарат Гольджі), як правило, єдині, в той час як інших (наприклад, мітохондрії, лізосоми і пероксисоми) може бути безліч (сотні і тисячі). Цитозоль представляє собою драглисту рідину, що заповнює клітини і оточує органел.

1.5.1.Ядро клітини є тільки у еукаріотів. Це інформаційний центр клітини і найпомітніша органела. Тут локалізовані хромосоми клітини, і це місце, де відбуваються майже всі реплікація ДНК і синтез РНК (транскрипція). Ядро сферичне і відокремлене від цитоплазми подвійною мембраною, яка називається ядерної оболонкою. Ядерна оболонка ізолює та захищає ДНК клітини від різних впливів, які

можуть випадково пошкодити її структуру або заважати її функціонуванню. Під час процесінгу ДНК транскрибується, або копіюється в спеціальну РНК, яка називається інформаційною РНК (мРНК). Ця мРНК потім транспортується з ядра, де її послідовність нуклеотидів транслюється на конкретні молекули білка.

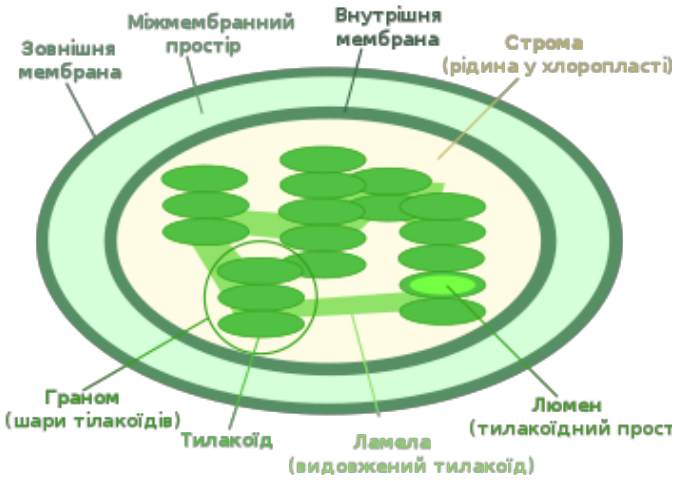


Діаграма клітинного ядра

Ядерце — немембранний внутрішньоядерний субкомпартмен, характерний для усіх без винятку ядерних організмів. Організований у вигляді комплексу білків і рибонуклеопротеїдів, що формується навколо ділянок ДНК, що містять гени рРНК — ядерцевих організаторів. Основна функція ядерця — збирання рибосомних субодиниць. У прокаріотів процесінг ДНК відбувається в цитоплазмі.

1.5.2.Мітохондрії і хлоропласти – двомембранні органели, що мають свій генетичний матеріал (ДНК) і є генераторами енергії. Присутні виключно у еукаріотів. Мітохондрії є самовідтворюваними органелами, які присутні у цитоплазмі всіх еукаріотичних клітин в різній кількості, формі і розмірах. Мітохондрії містять зовнішню та внутрішню мембрани, що складаються з фосфоліпідних дишарів та білків. Вони відіграють важливу роль у виробленні енергії в клітинах, яку виробляють шляхом окислювального фосфорилювання. Для генеруванні АТФ

використовують кисень для вивільнення енергії, накопиченої в поживних речовинах клітини (як правило, це стосується глюкози).



Внутрішня будова хлоропласту

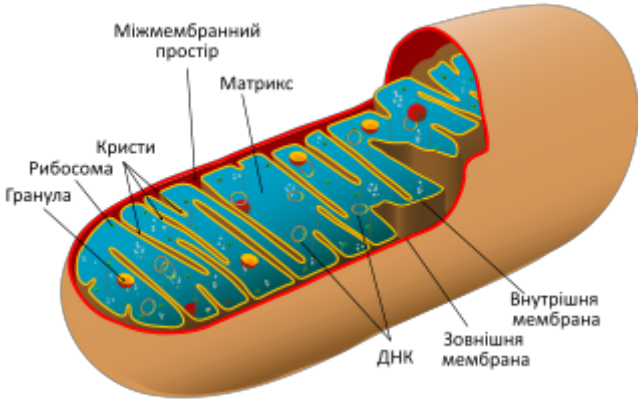
В мітохондріях відбувається дихання клітин. Хлоропла́сти — тип пластиди[5], органели, знайдена в клітинах рослин і деяких водоростей. Хлоропласти поглинають сонячне світло і використовують його разом з водою та вуглекислим газом для отримання енергії для рослини (у формі АТФ) шляхом фотосинтезу.

1.5.3.Ендоплазматичний ретикулум[6] або мережа — внутрішньоклітинна одномембранна органела виключно еукаріотів, що представляє собою розгалужену систему з оточених мембраною сплющених порожнин, бульбашок і канальців. Ендоплазматичний ретикулум (ER) є своєрідною транспортною мережею для молекул, призначених для певної модифікації і

[5] Пластиди (з *грец*. виліплений) – безбарвні тільця в цитоплазмі більшості рослин. В них відбуваються процеси біосинтезу, накопичення.

[6] Ретикулум від *лат*. сітка.

специфічного спрямування, у порівнянні з молекулами, які вільно плавають у цитоплазмі.



Структура мітохондрії

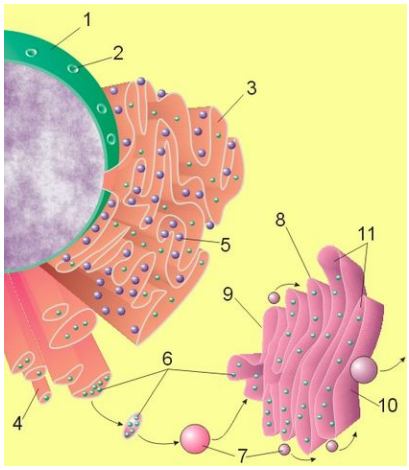
Ендоплазматичний ретикулум не є стабільною структурою і схильний до частих змін. Виділяють два типи ЕПР:

- Шорсткий (гранулярний) ендоплазматичний ретикулум,
- Гладкий (агранулярний) ендоплазматичний ретикулум.

На поверхні шорсткого ендоплазматичного ретикулума знаходиться велика кількість рибосом і білків для секреції в цитоплазму, які відсутні на поверхні гладкого ЕПР. Гладенький ER відіграє важливу роль в депонуванні та вивільненні іонів кальцію.

1.5.4.Апарат Гольджі – одномембранна органела, яка присутня тільки у еукаріотів. Основна функція апарату Гольджі полягає в обробці і упаковці синтезованих всередині клітиною макромолекул, таких як білки і ліпіди, перш ніж вони будуть спрямовані до місця призначення. Це особливо важливо при підготовці білків для секреції. Клітини синтезують велику кількість різних макромолекул, а апарат Гольджі є невід'ємною частиною їх модифікування, сортування та упаковки для клітинної секреції (екзоцитозу) або для власного використання в клітині. Це, перш за все, модифікація білків, доставлених від шорсткою

ендоплазматичного ретикулуму, але також він бере участь в транспорті ліпідів навколо клітини, і створенні лізосом.



Схематичне представлення клітинного ядра, ендоплазматичного ретикулума і комплексу Гольджі.
(1) Ядро клітини. (2) Пори ядерної мембрани. (3) Шорсткий (гранулярний) ендоплазматичний ретикулум. (4) Гладкий (агранулярний) ендоплазматичний ретикулум. (5) Рибосоми на поверхні шорсткого ендоплазматичного ретикулума. (6)Білки, що транспортуються. (7)Транспортні везикули. (8) Апарат Гольджі.

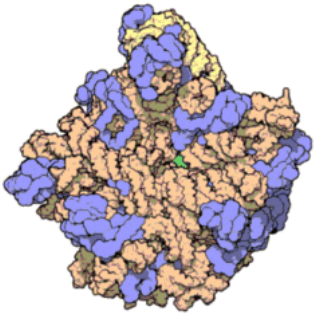


Мікрофотографія апарату Гольджі. У вигляді купи відно напівкруглі чорні кільця поблизу дна. Численні кільцеві везикули можна побачити в безпосередній близькості від органели.

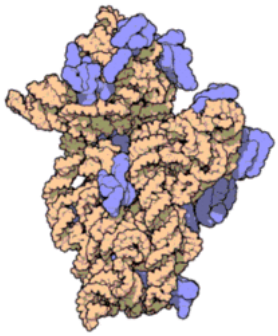
У цьому відношенні його можна порівняти з поштовим відділенням, яке створює пакети і етикетки для предметів, які він потім посилає в різні частини клітини.

1.5.5.Рибосоми: рибосома являє собою великий комплекс РНК і білкових молекул. Рибосома здійснює біосинтез білків транслюючи мРНК поліпептидний ланцюг. Рибосоми здатні виступати в якості складальної лінії, де мРНК з ядра використовуються для синтезу білків з амінокислот. Рибосоми можуть бути знайдені або вільно-плаваючі чи зв'язані з

мембраною (шорсткого ендоплазматичного ретикулума в клітинах еукаріотів, або клітинної мембрани у прокаріотів). Рибосоми прокаріотів та еукаріотів є дуже подібними за будовою та функцією, але відрізняються розміром. Вони складаються з двох субодиниць: однієї великої та однієї малої. Для процесу трансляції необхідна злагоджена взаємодія обох субодиниць, що разом становлять комплекс із молекулярною масою декілька мільйонів дальтон (Da).



Атомарна модель будови 50S рибосоми *Haloarcula marismortui*



Атомарна модель будови 30S рибосоми *Thermus thermophilus*

Субодиниці рибосом за звичай позначаються одиницями Сведберга (S), що є мірою швидкості седиментації під час центрифугування і залежать від маси, розміру та форми частинки.

1.5.6.Лізосоми і пероксисоми є тільки у еукаріотів. Лізосóма (від грец. лізис — розчинення) — одномембранна органела, що містить гідролітичні ферменти і виконує функцію внутрішньоклітинного розщеплення макромолекул. Лізосоми містять травні ферменти — більше 40 різних кислих гідролаз, зокрема протеази, нуклеази, ліпази, фосфоліпази, фосфатази, сульфатази. Оптимум *p*H для цих ферментів лежить у межах 4,5—5, саме така кислотність підтримується всередині лізосом. Вони переварюють надлишок або відпрацьовані органели, частинки їжі і захоплюють віруси або бактерій.

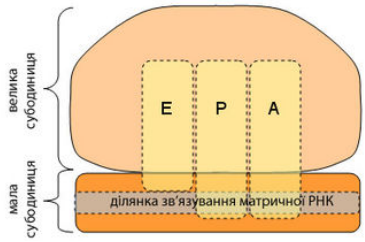
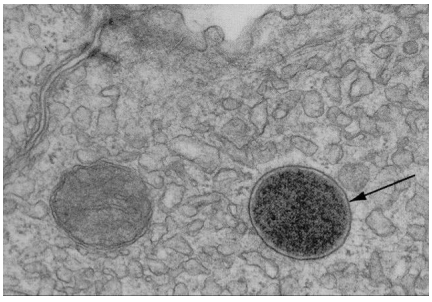


Схема зв'язуючих РНК ділянок рибосоми.
Буквами позначені ділянки зв'язування тРНК. A — аміноацил-тРНК-зв'язуюча ділянка, P — пептидил-тРНК-зв'язуюча ділянка, E — ділянка виходу тРНК (від англ. exit).

Пероксисо́ма — клітинна одномембранна органела, не містить ДНК і рибосом (на відміну від мітохондрій і хлоропластів). Пероксисоми наявні в усіх ядерних клітинах. Вони містять окиснювальні ферменти, які використовують молекулярний киссень для вилучення водню з певних органічних речовин. У пероксисомах також перебігає β-окиснення жирних кислот.





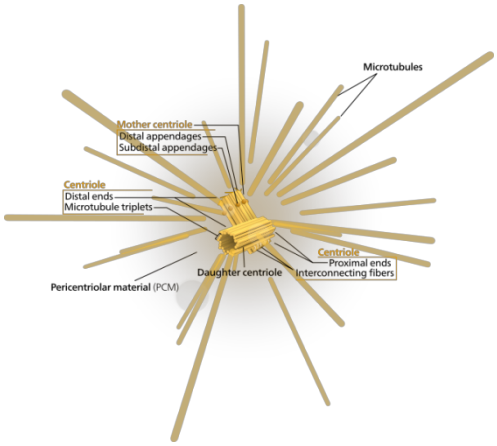
Будова лізосоми

Будова пероксисоми

Пероксисома має ферменти, які позбавляють клітину токсичних пероксидів. Клітина не в змозі вмістити цих руйнівних ферментів, якщо вони не містяться в мембрано-зв'язаних системах.

1.5.7.Центросома – особливий орган клітинного поділу; організатор цитоскелету. Центросоми виробляє мікротрубочки в

клітині. По суті це ключ до компонентів цитоскелету. Вона спрямовує транспорт через ендоплазматичний ретикулум і апарат Гольджі. Центросома складається з двох центріолей, які відділяються під час поділу клітини і допомагають у формуванні поділу. Одинокі центросоми присутні в клітинах тварин. Вони також знайдені в деяких грибів і водоростей клітини.



Структура центросоми

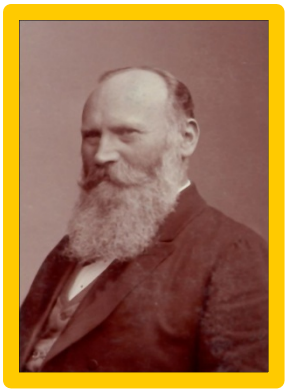
У переважній більшості випадків в клітині в нормі присутня тільки одна центросома. Аномальне збільшення числа центросом характерне для багатьох ракових клітин. Центросома складається з комплексу білкових субодиниць, що відповідають за ініціацію самозбирання і заякорювання мікротрубочок (γ- тубуліну, перицентріну і нінеїну). Кожна центріоль утворена дев'ятьма триплетами мікротрубочок, розташованих по кругу, а також ряду структур, утвореним центрином, ценексином і тектином.

1.5.8.Вакуолі: Вакуолі це своєрідний продовольчий магазин і відходи. Деякі вакуолі зберігають додаткову воду. Вони часто описуються, як простір заповнений рідиною і оточений мембраною. Деякі клітини, в першу чергу *Amoeba,* мають скоротливі вакуолі, яка може перекачувати воду з клітини, якщо її занадто багато. Вакуолі клітин еукаріотів зазвичай більше у рослин, ніж тварини.

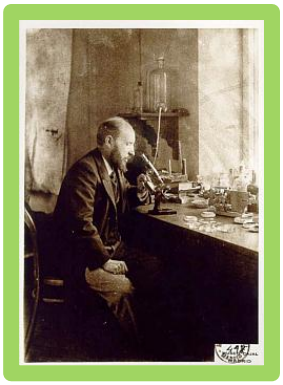
2. Цитологія нервової тканини

1. Нейрон
2. Нейроглія

Нервова тканина є основним компонентом двох частин нервової системи – головного і спинного мозку центральної нервової системи (ЦНС) і розгалуження периферичних нервів периферичної нервової системи (ПНС), яка регулює і контролює дії та функції організму.



Генріх Вальдейєр
1836 — 1921



Рамон-і-Кахаль
1852 - 1934

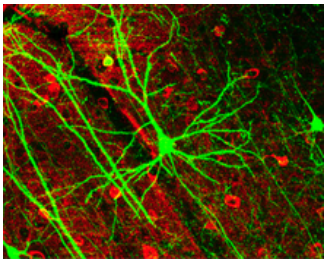
Німецький анатом та гістолог Генріх Вальдейер [1836-1921] у 1891 році сформулював нейронну теорію, згідно якої нервова система складається з багатьох окремих клітин — нейронів, а не з безперервної протоплазми, як постулювалося у відкинутій ним ретикулярній теорії. Остання описувала НС як об'єднання клітин, не розділених мембранами. Нейронна теорія була підтверджена роботами іспанського нейрогістолога Рамон-і-Кахаля [1852-1934, відкрив складові нейрона - аксони і дендрити, Нобель 1906 р.] й стала загальноприйнятою.

Як правило, нервова тканина підрозділяється на чотири типи. У центральній нервовій системі (ЦНС) такими типами тканин виступають сіра речовина і біла речовина. В периферичній нервовій

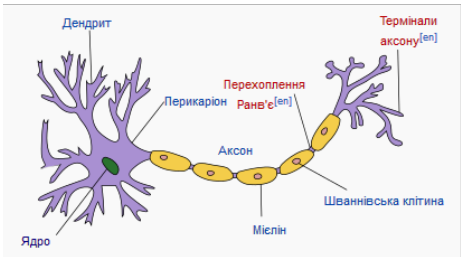
системі (ПНС) тканини – це нерви і ганглії. За її нейрональним і гліальним складом нервову тканину відносять до певної категорії. Вона складається з **нейронів**, або нервових клітин, які отримують і передають імпульси, і **нейроглії**. Нейроглія також відома як гліальні клітини або, частіше, просто глія (від грецького слова, яке означає клей) забезпечує структурну та метаболічну підтримку нейронів, допомагає поширенню нервового імпульсу, а також забезпечує постачання їм поживних речовин.

2.1.Нейрон

Нейрони є вузькоспеціалізованими клітинами для обробки і передачі сигналів. Враховуючи їх різноманіття функцій, які виконуються в різних частинах нервової системи, вони мають широкий спектр розміру і електрохімічних властивостей. Нейрони не утворюються внаслідок поділу клітин. У більшості випадків, нейрони генеруються із спеціальних типів стовбурових клітин. Цитологічно в першому наближенні розрізняють три частини нейрона сому, дендрити і аксон. Незважаючи на базову організацію, ідентичну з іншими клітинами, у нейронів яскраво виявлені риси, спричинені їхнєю адаптацією для передачі електричних сигналів.



Пірамідальні комірки нейронів



Типова структура нейрона

2.1.1.Сома - це тіло клітини нейрона [інша назва перикаріон]. Сома, як правило, компактна. Клітинні тіла нейронів можуть бути об'єднані в ансамблі, утворюючи вузли скупчення тіл нейронів, які називаються ганглії. Це своєрідні примножувачі імпульсів, які надходять з головного мозку і спрямовуються до внутрішніх (вісцеральних) органів. Розміри соми нейрона може варіювати від 4 до 100 мкм в

діаметрі, саме в них міститься клітинне ядро. В середині тіла нейрона синтезуються і накопичуються специфічні речовини. Тіло нейрона виконує метаболічні функції, пов'язані з життєдіяльністю й ростом клітини.

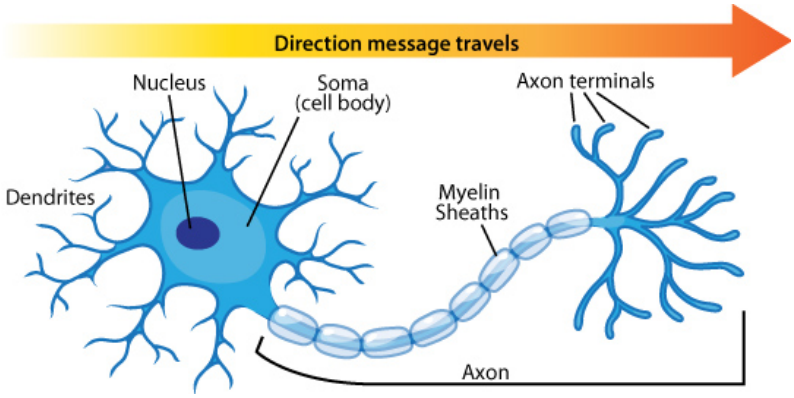


Схема будови нейрона

Сома нейрона містить ядро, синтез більшості білків відбувається тут. Нейронам притаманний набір органел, що не відрізняється від такого в інших типах клітин: ендоплазматичний ретикулум, апарат Гольджі, мітохондрії та велика кількість різних везикулярних структур. Але в нейронах ці органели часто локалізовані на обмежених ділянках клітини.

На додаток до локалізації органел, нейрони відрізняються від „звичайних" клітин за спеціалізацією фібрилярних та тубулярних білків, що складають цитоскелет. Незважаючи на те, що багато з цих білків – ізоформ актину, міозину, тубуліну і т. ін. – знайдені і в інших типах клітин, особливості їхньої організації в нейронах забезпечують саме специфічні функції нервових клітин, особливо що стосується процесів синаптиної передачі. Філаменти, мікротрубочки, везикулярні переміщувальні системи та несучі протеїни узгоджують ріст аксонів та дендритів; переміщення та остаточне розміщення мембранних компонентів, органел та везикул; а також контролюють активні процеси екзоцитозу та ендоцитозу, що необхідні для синаптичної передачі сигналів.

В сомі знаходиться комплекс Гольджі, гранулярна ендоплазматична сітка, мітохондрії, лізосоми, елементи цитоскелету. Аппарат Гольджі має особливість. Він розташований між ядром і місцем відходження від соми аксона, через який проходить енергійний транспорт білків, синтезованих в гранулярній ендоплазматичній сітці соми.

Мітохондрії чисельні. Оскільки нейрони характеризуються значною інтенсивністю процесів синтезу в них, то і енергетичне забезпечення синтезів має бути на рівні. Значні енергетичні потреби нейронів забезпечуються переважно аеробним метаболізмом, тому нейрони надзвичайно чутливі до дефіциту кисню (гіпоксії).

В нейронах (особливо з віком) накопичується пігмент ліпофусцин. Нейрони деяких структур мозку в нормі містять інші пігменти, тому такі утворення отримали свою назву (*substantia nigra, locus coeruleus*).

Тіло клітини нейрона підтримується складною сіткою структурних білків, званих нейрофіламентів, які зібрані в більші нейрофібрили. Мікротрубочки в сомі і дендритах (на відміну від аксонів) не мають спрямованої орієнтації.

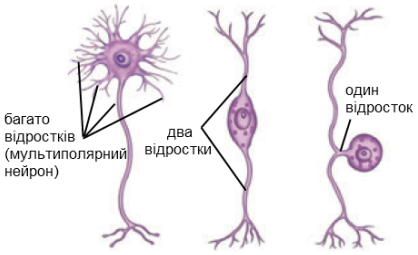
2.1.2.Дендрити - це першочергові приймачі синаптичних сигналів з синапсів[7], утворених відростками інших нейронів (також невелика частина синапсів може бути локалізованою і на тілі нейрона). Найпомітнішою ознакою нейронів до сигнальної та провідної функції є їх інтенсивне розгалуження. Найяскравіше воно виявляється у дендритів. Дендрити - це відростки, що виходять з тіла клітини. Вони можуть тягнутися на сотні мікрон та багаторазово розгалужуватися, утворюючи складне «дендритне дерево». На мікрорівні дендрити відрізняються високою концентрацією в них рибосом та специфічних цитоскелетних білків, що віддзеркалює їх сигнально-інтегруючу функцію.

2.1.3.Аксон. Нервова тканина складається з нервових клітин різних типів, всі з яких мають аксон, довгу стеблиноподібну частину клітини, яка посилає сигнали зміною потенціалу дії до наступної клітини.

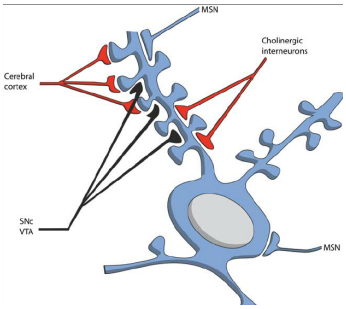
[7] Синаптичні контакти мають місце при передавання імпульсів від одного нейрона до іншого через синаптичну щілину (близько 50 нм).Основною якістю нейронів є здатність до збудження під впливом електричного сигналу та наявність синапсів — складних мембранних сполучень, що передають сигнали іншим клітинам.

Аксон являє собою особливе клітинне волокно, що виходить з тіла клітини у місці, називаному аксональним горбиком, і простягається на відстань, що в людини може складати близько 1 м, та навіть на більшу в деяких видів тварин. З тіла клітини часто виходить декілька дендритів, але не більше одного аксону, хоча останній може розгалужуватись сотні разів, утворюючи так звані колатералі. На більшості синапсів сигнали передаються від аксона одного нейрона до дендрита іншого. Кулеподібний кінець аксона, який називається терміналлю, відокремлений від дендрита наступного нейрона невеликою щілиною, яка називається синаптичною. Об'єм аксона може сягати 99% сумарного об'єму нейрона.

2.1.4.Типи нейронів. Незважаючи на базову організацію, ідентичну з іншими клітинами, у нейронів яскраво виявлені риси, спричинені їхнєю адаптацією для передачі електричних сигналів. Вони отримують і посилюють нервові імпульси, або потенціал дії, через свою мембрану до наступного нейрона. Реалізуючи передавання імпульсів, нейрони класифікуються за функціями і структурою.



Поділ нейронів за кількістю відростків: один відросток (чутливий нейрон), два відростки (вставний нейрон), багато відростків (має більшість нейронів людини — рухові нейрони).



Середні колючі нейрони стріатума. Скорочення: SNc: «чорна» компактна речовина; VTA: вентральна дахівка; MSN: інші середні колючі нейрони; cholinergic interneurons – вставний холінергічний нейрон; cerebral cortex – кора головного мозку.

Класифікація нейронів за функціями:

- ♦Сенсорні нейрони (аферентні): передача сенсорної інформації у вигляді потенціалу дії (нервових імпульсів) з ПНС в ЦНС

♦Моторні нейрони (еферентні): передача потенціалу дії з ЦНС до відповідного ефектора (м'яза, залози).

♦Вставні нейрони: клітини, які утворюють зв'язки між нейронами і процеси яких обмежується однією локальною областю в головному або спинному мозку.

Класифікація нейронів за структурою:

♦Багатополярні нейрони: Мають три або більше відростків, які відходять від соми. Ця група нейронів є основним типом у ЦНС і включає в себе вставні і рухові нейрони.

♦Біполярні нейрони: Сенсорні нейрони, які мають два відростки, які відходять від соми: один дендрит і один аксон

♦Псевдоуніполярні нейрони: сенсорні нейрони, які мають один відросток, який розпадається на дві гілки, утворюючи аксон і дендрит.

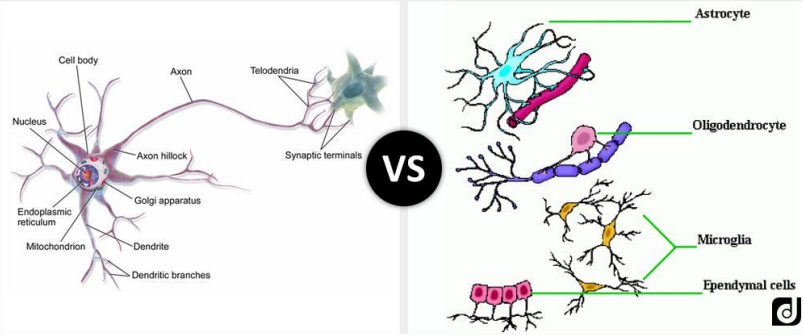
♦Колючі нейрони[8]. Середні колючі нейрони, також відомі як колючі проекційні нейрони, є особливим типом ГАМКергічних гальмівних клітин, що представляють 95% нейронів у людському стріатумі (смугастому тілі), структурі базальних гангліїв. Середні колючі нейрони є справді середніми за розміром нейронами з великими, далекоосяжними і екстенсивними дендритовими деревами (~ 500 мкм у діаметрі). Інформація як надходить з кортексу до середніх колючих нейронів, демонструє значну відмінність у тому, що кожен вхідний аксон утворює контакти з багатьма колючими нейронами, і кожен колючий нейрон отримує величезну кількість вхідних даних від різних вхідних аксонів. Оскільки ці входи глутаматергічні, вони демонструють збудливий вплив на гадбмуючі середні колючі нейрони.

2.2.Нейроглія

Мільярди взаємозв'язаних нейронів, які формують нервову систему, перебувають під захистом та в оточенні підтримуючих нервових клітин – так званої **нейроглії**. Але спочатку був відкритий у 1854 році

[8] Особлива група ГАМК-ергічних нейронів головного мозку.

міелін[9]. Р.Вірхов помітив оболонку навколо нервового волокна і запропонував назвати її міеліновою (гр. *myelòs* = мозок). Він же ввів термін нейроглія для опису *зв'язуючих елементів* між нейронами. Термін «глія» походить від грецького слова, що означає «клей», і віддзеркалює уявлення 19-го сторіччя про те, що гліальні клітини якимось чином утримують цілісність нервової системи. Попри те, що досі не знайдено доказів зв'язування нейронів в єдине ціле саме глією, цей термін зберігся.



Відмінності між нейронами та нейроглією.
Astrocyte – астроцити; Oligodendrocyte – олігодендроцити; Microglia – мікроглія; Ependymal cells – епендимні клітини

Але в залежності від частини нервової системи міелінова оболонка різниться. Якщо в ЦНС міелін утворюється гліальними клітинами які називаються олігодендроцитами, то на периферії вони вже мають іншу назву — шванівські клітини. За своїм складом ці утворення між собою схожі, а терміни нейроглія та міелін до певної міри синонімічні. Загальна кількість глії в нервовій системі помітно більша, ніж кількість нейронів: їхнє співвідношення по масі дорівнює приблизно 3:1, а за кількістю — 50:1 на користь глії. Клітини нейроглії, або гліальні клітини чи просто глія істотно відрізняються від нейронів.

1.На відміну від нейронів, клітини нейроглії менші і не здатні генерувати і проводити нервові імпульси. Це клітини, що локалізуються між тілами нейронів та їхніми відростками, які не

[9] Це зробив за допомогою звичайного світлового мікроскопа. патологоанатом Р.Вірховим (1821–1902.

здатні до збудження і забезпечують стабільність структури нервової системи та її захист.

2.Найбільша різниця полягає в тому, що глія безпосередньо не бере участь в генерації та проведенні нервових імпульсів, хоча її функцією є, зокрема, взаємоізоляція нервових контактів та підтримка функціонування нейронів.

3.На відміну від нейронів гліальні клітини можуть ділитися.

4.Нейроглія - це структуроформуючі мозок клітини.

5.Нейроглія – виконує трофічну функцію щодо нейронів. Сприяє живленню нейронів та циркуляції спинномозкової рідини, регулює водно-сольовий обмін тканини.

Для глії вважають доведеним існування таких функцій,

♦як підтримання гомеостатичного середовища існування нейронів,

♦модуляція рівню збудливості нейронів,

модуляція роботи синапсів шляхом контролю зворотнього захвату нейромедіатора з синаптичної щілини,

♦формування підтримуючої структури на деяких стадіях розвитку нейронів, та

♦протидія ушкодженню нейронів, тобто захисна функція (а подеколи і сприяння відновленню після ушкодження).

Існує кілька різновидів гліальних клітин, найдрібніші з яких мають здатність поглинати і руйнувати мікроорганізми. У зрілій ЦНС існують чотири типи гліальних клітин: астроглія, олігодендроглія, епендима та мікроглія. Макроглією називають сукупність астроглії та олігодендроглії. Мікрогліальні клітини називаються мікроглією, яка виконує функції клітини-макрофагів, які складають основну імунної системи для ЦНС.

Розглянемо типи гліальних клітин:

2.2.1.Астроцити. Це зіркоподібні макрогліальні клітини з багатьма відростками, виявлені в ЦНС. Вони є найпоширенішим типом клітин в головному мозку, і є невід'ємною частиною здорової ЦНС. Астроцити, найчисельніші з гліальних клітин і утворюють складні сітки у сірій речовині мозку. Назва клітин («астро» означає «зірчастий») зумовлена присутністю тонких відростків навколо них. Останні обволікають кровеносні капіляри і забезпечують транспорт речовин з

крові до нейронів головного і спинного мозку. Астроцити зустрічаються винятково в головному та спинному мозку і мають характерний малюнок тонких відростків, що надає клітині зіркоподібного вигляду.

Функції астроглії чисельні:

1.Транспорт метаболітів з капілярів мозку в нервову тканину. Серед функцій астроцитів помітна їх участь в метаболізмі ГАМК і глутамінової кислоти. Головний і спинний мозок, вважаються "імунно привілейованими" органами тому, що вони відокремлені від решти частин тіла за допомогою серії ендотеліальних клітин, відомих як гематоенцефалічний бар'єр. Є думка, що гліальні астроцити формують гематоенцефалічний бар'єр.

2.Регулювання хімічного складу міжклітинної рідини.

3.Структуро-формуюча функція. Астроцити ізолюють рецептивні поверхні нейронів.

4.Участь в патологічних процесах – проліферації і заміщення загинувших нейронів.

5.Астроцити сприяють росту аксонів.

6.Синтез біологічно активних сполук (фактор росту нервів, компоненти міжклітинного матриксу ламінін і фібронектин).

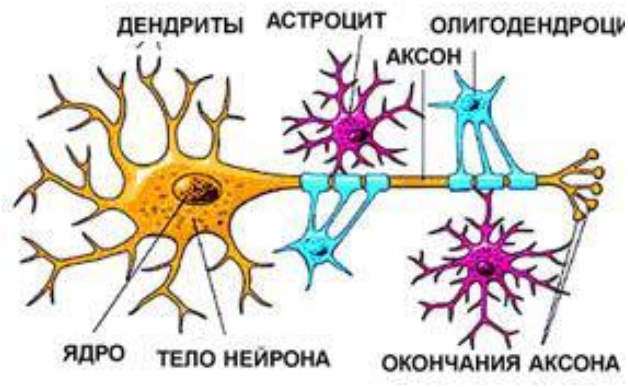
2.1.2.Олігодендроцити: (від грец. *ολίγος* — «небагато, мало»), або олігодендроглія — тип клітин мозку, різновид нейроглії. Більшість нервових аксонів та дендритів знаходиться в багатошаровій обгортці яку формує олігодендроцит. В ЦНС і ПНС обгортку складають 20-30 шарів мембрани олігодентроцитів[10]. Така шарувата жиро-насичена «обгортка» називається «міелін» і присутня навколо багатьох, але не всіх, аксонів всередині ЦНС.

Цікаво, що обгортки аксонів та дендритів олігодендроцитами в ЦНС і ПНС різняться. Олігодендроцити в ЦНС це клітини з невеликою кількістю (1-5) відростків і тому мають мало контактів з нейронами. Кожен олігодендроцит формує один сегмент міеліну для кількох сусідніх аксонів. Вони своєю плазматичною мембраною обгортають відростки нейронів головного і спинного мозку[11] і формують міелінову оболонку.

---

[10] Склад мембрани: 80% ліпідів і 20% білків.

[11] Дендрити та аксони.

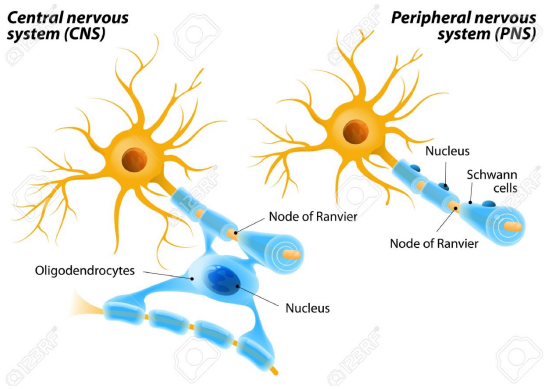


Малюнок який демонструє відмінності локалізації астроцитів та олігодендроцитів. Зверніть увагу, що контакт астроцита з аксоном має місце в перехваті Ранв'є. В ЦНС і ПНС міелінову обгортку складають 20-30 шарів мембрани олігодентроцитів. Шарувата жиро-насичена «обгортка», що називається «міелін», присутня навколо багатьох, але не всіх, аксонів всередині ЦНС. Між ділянками аксона, покритого міеліновою оболонкою, залишаються неміелінізовані зони – так звані перехвати Ранв'є.

Окремий олігодендроцит може взаємодіяти з 50 аксонами, загортаючи приблизно 1 мкм міелінової оболонки навколо кожного аксона. У ПНС олігодендроцит (тут він вже нз. Шванівською клітиною) може обгортати лише один аксон. Коли шванівська клітина оточує аксон, її ядро і цитоплазма витиснюються у зовнішній шар сформованої оболонки. Між ділянками аксона, покритого міеліновою оболонкою, залишаються неміелінізовані зони – так звані перехвати Ранв'є. Отже Шванівські клітини – це гліальні клітини, а, точніше, вищезгадані олігодендроцити. В нервовій системі олігодендроглія відповідальна за:

1.Формування шаруватої жиро-насиченої «обгортки», що називається «міелін», навколо багатьох, але не всіх, аксонів всередині ЦНС. Міелін відіграє важливу роль у позиціонуванні та ізолюванні аксонів.

2.Олігодендроцити відповідальні за функцію біологічного електричного ізолятора аксонів, у визначенні швидкості розповсюдження електричного нервового сигналу.

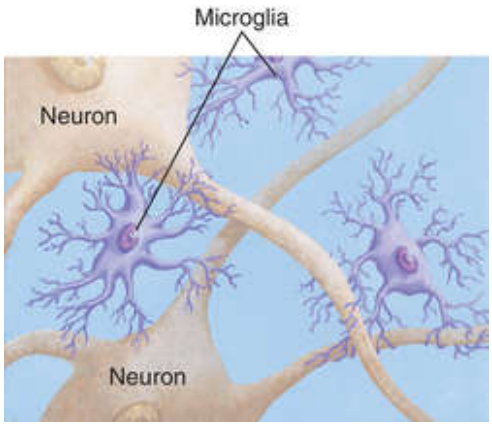


Олігодендроцити в ЦНС це клітини з невеликою кількістю відростків. Вони своєю плазматичною мембраною обгортають відростки нейронів головного і спинного **мозку** і формують мієлінову оболонку. Окремий олігодендроцит може взаємодіяти з 50 аксонами, загортаючи приблизно 1 мкм мієлінової оболонки навколо кожного аксона. У ПНС олігодендроцит (він вже нз. Шванівською клітиною) може обгортати лише один аксон. Коли шванівська клітина оточує аксон, її ядро і цитоплазма витиснюються у зовнішній шар сформованої оболонки.

2.2.3.Мікроглія — найдрібніші з усих глій. Мікроглія складає від 5 до 20% від усіх гліальних елементів.

♦Клітини мікроглії походять безпосередньо від стовбурових клітин («батьківських» клітин для всіх інших типів клітин в нервовій системі; астроцити та олігодендроцити розвиваються вже з мікроглії). Клітини мікроглії диференціюються в кістковому мозку з кровотворних стовбурних клітин, попередників всіх клітин крові. Під час кровотворення, деякі з цих стовбурових клітин диференціюються в моноцитах і подорожують з кісткового мозку в мозок, де вони осідають і далі диференціюються в мікроглію.

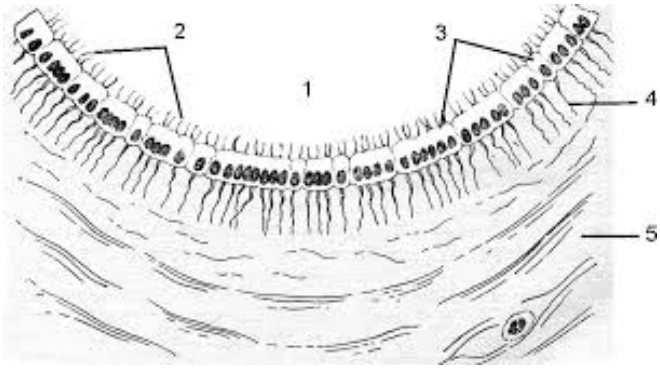
♦Мікроглія це тип гліальних клітин, які є макрофагами у головному і спинному мозку, і, таким чином, виступає в якості першої і основної форми активного імунного захисту в центральній нервовій системі (ЦНС).



Мікроглія постійно очищає ЦНС від пошкоджених нейронів і інфекційних агентів.

Мікроглія виконує захисну функцію, яка полягає в здатності поглинати і руйнувати мікроорганізми. Мікроглія запобігає більшості інфекцій досягнути уразливої нервової тканини. У випадку, коли інфекційні агенти безпосередньо попали в мозок або перетнули гематоенцефалічний бар'єр, клітини мікроглії повинні швидко реагувати на зменшення запалення і знищити інфекційні агенти, перш ніж вони пошкодять чутливу нервову тканину. Ця функція співзвучна з функцією макрофагів і , завдяки їй, мікроглія називають є «сміттярем» ЦНС. Вона поглинає загиблі клітини або клітини відокремлені від нормальних клітин з причини ушкодження. В разі ушкодження головного мозку кількість мікроглії на ушкодженій ділянці значно зростає. Деякі з «додаткових» клітин утворюються із вже існуючих в мозку клітин мікроглії, а деякі — з макрофагів, що мігрують до ушкодженої ділянки та потрапляють в мозок через місцеві розриви в кровоносних судинах.

2.2.4.Епе́ндима — тоненька епітеліальна мембрана, яка вистеляє стінки мозкових шлуночків і центральний канал спинного мозку. Епендимоцити — епітеліальні клітини нейроглії циліндричної форми, які виконують в ЦНС опорну, розділюючу і секреторну функції. Соми епендимоцитів витягнуті, а на вільному кінці – війки (які в багатьох відділах мозку втрачаються після народження особи). Биття війок сприяє циркуляції спинномозкової рідини.



Епендима.
1 - спинномозковий канал; 2 – війки і мікроворсинки епендимоцитів; 3 – епендимоцити; 4 – відростки епендимоцитів; 5 – сіра речовина мозку.

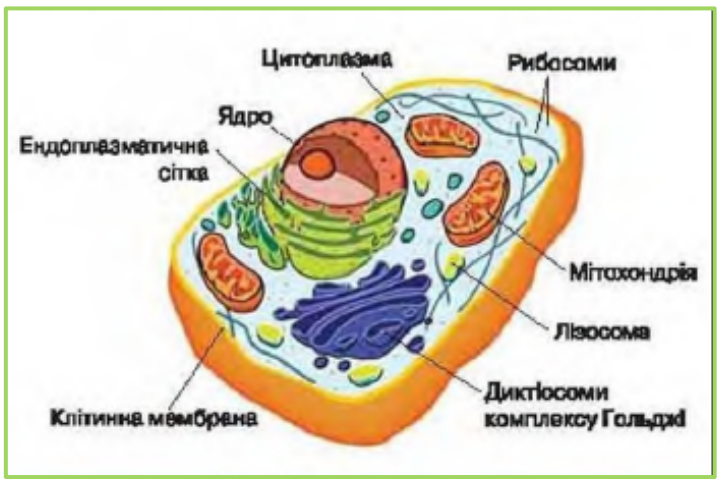
♦Як і макрофаги в інших тканинах, мікроглія секретує сигнальні молекули — насамперед широкий спектр цитокінів, котрі також продукуються клітинами імунної системи. Цитокіни можуть запобігати місцевим запаленням та впливати на процеси виживання або апоптозу оточуючих клітин. З огляду на цю функцію мікроглії деякі нейробіологи кваліфікують мікроглію як спеціалізований тип макрофагів.

Між сусідніми клітинами є щілеподібні сполучення, але щільне сполучення відсутнє. Тому спинномозкова рідина може проникати між ними в нервову тканину. Деякі епендимоцити виконують секреторну функцію, беручи участь в утворенні і регулюванні складу спинно-мозкової рідини.

Встановлено, що клітини епендими здатні секретувати деякі білки спинномозкової рідини й частково поглинати речовини з спинномозкової рідини (очищуючи її від продуктів метаболізму мозку, ліків, зокрема, антибіотиків.

3. Клітинна мембрана
1. Одномембранні органели
2. Двомембранні органели
3. Базис мембрани амфіфільні молекули
4. Діацилгліцерольна платформа ліпідів
5. Церамідна платформа ліпідів
6. Сфінголіпідози
7. Холестерол
8. Асиметрія ліпідних мембран
9. Електричні характеристики мембрани

Мембрана це своєрідний кордон, який обмежує в просторі клітину і утримує гіалоплазму (або цитозоль)[12]. Вона забезпечує цілісність клітиниі регулює обмін між клітиною і середовищем. Більшу частину гіалоплазми займає внутрішньоклітинна рідина.



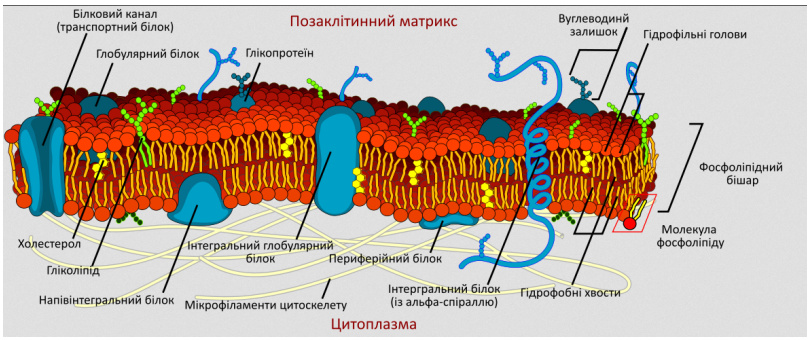
Клітинна мембрана: відокремлює вміст довільної клітини від зовнішнього середовища.

Але мембрана клітини утримує в гіалоплазмі низку потрібних для функціонування компонент. Останні локалізуються в компартментах, які, в свою чергу, також мають мембрани. Отже цитозоль поділяється

[12] Гіалоплазма (або цитозоль) — рідкий вміст клітини.

на компартменти за допомогою значної кількості різноманітних мембран. Історично, плазматичні мембрани реферувалися як **плазмалемма**[13]**.**

Покажемо деякі з них. Міоцити, або м'язові клітини – особливий тип клітин, які складають основну частину м'язової тканини. Це довгі витягнуті клітини, які розвиваються з клітин-попередників – так званих міобластів. Відомо декілька типів міоцитів: міоцити серцевого м'яза (кардіоміоцити), скелетних і гладеньких м'язів.



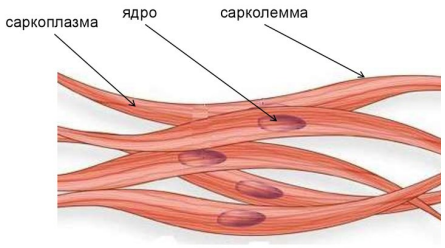
Компоненти плазмалеми.
Клітинні мембрани допомагають організму підтримувати гомеостаз шляхом контролю речовин. які входять, і які виходять з клітини.

Між двома сусідніми міоцитами є вставні диски (місця з'єднання), які утворені двома суміжними мембранами і забезпечують тісний контакт між клітинами. За допомогою вставних дисків міоцити зібрані в комплекси або волокна.

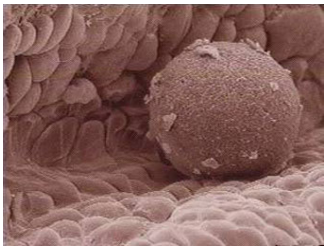
Функції цитоплазматичної мембрани:

- ♦Транспорт молекул – канали, пумпи
- ♦ Фагоцитоз, піноцитоз – поглинання частинок
- ♦Клітино - клітинна взаємодія – завдяки присутності гліканів
- ♦ Клітинна сигналізація – клітинна мембрана це зона присутності рецепторів, ферментів і білків

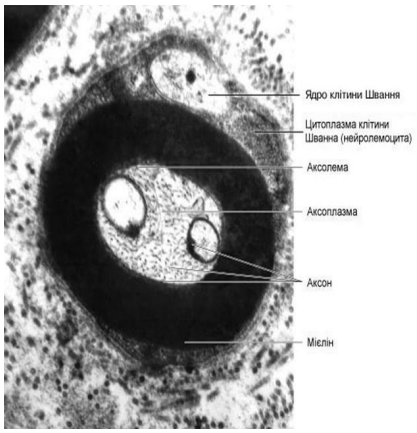
[13] Клітинна мембрана має кілька назв: або цитолемма, або плазмалемма, або плазматична мембрана.



Гладенький міоцит.
Одноядерна клітина оточена сарколемою. Міоцити лежать ланцюжком і утворюють м'язове волокно. **Сарколема** (*грец*., м'ясо, шкірка) — оболонка, що оточує м'язове волокно, сприяє його скороченню, а також виконує захисну функцію. Це дуже тонка, двошарова, прозора та еластична мембрана.



Ооци́т, яйцеклітина, — жіноча статева клітина[14].



Плазматична мембрана міелінізованого аксона називається аксолемою.[15]

[14] Оточена мембраною яка називається оолемою. Характерними особливостями яйцеклітин є те, що вони здебільшого мають великі розміри (не тільки в порівнянні з сперматозоїдом, але і з іншими клітинами організму), та не є активно рухливими. Оболонка складається з білків, які допомагають сперматозоїду потрапити до яйцеклітини та виконують видоспецифічну бар'єрну функцію, забезпечуючи потрапляння сперматозоїда лише відповідного виду.

♦ Захист клітинних органел

♦ Компартменталізація – відокремлення однієї частини клітини від інших

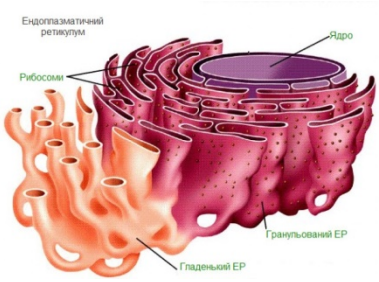
♦ Модифікація мембрани для спеціалізованих функцій – міелін це оболонка нейронів, мікроворсин в кишковику.

На малюнках наведено приклади клітин з різним типом мембран. Плазмалема клітини оточена мембраною, яка розглядається як подвійна. Проте в клітині є низка органел[16], які оточені однією або подвійною мембраною.

3.1.Одномембранні органели.

3.1.1.Ендоплазматична сітка.

Ендоплазматична сітка або ендоплазматичний ретикулум становить собою систему порожнин у вигляді мікроскопічних канальців та їхніх потовщень – цистерн. Діаметр канальців – 50-100 нм, а цистерн – до 1000. Обмежені вони однією мембраною та сполучаються між собою, утворюючи цілісну систему.



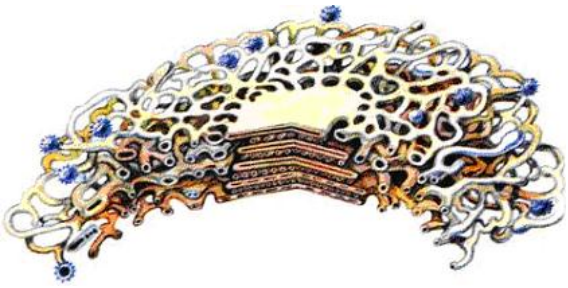
Ендоплазматична сітка або ендоплазматичний ретикулум становить собою систему порожнин у вигляді мікроскопічних канальців та їхніх потовщень – цистерн.

---

[15] Електронна мікрофотографія поперечно зрізаного міелінового нервового волокна; ×35000. У залежності від того, вкриті чи ні аксони мієліновою (м'якотною) оболонкою або позбавлені її, вони утворюють м'якотні або безм'якотні нервові волокна. Структура оболонок та діаметр аксонів, що складають нервове волокно, — фактори, що визначають швидкість передачі збудження по нерву.

[16] Органели – це замкнуті одинокі ділянки цитоплазми відділені від гіалоплазми мембранами.

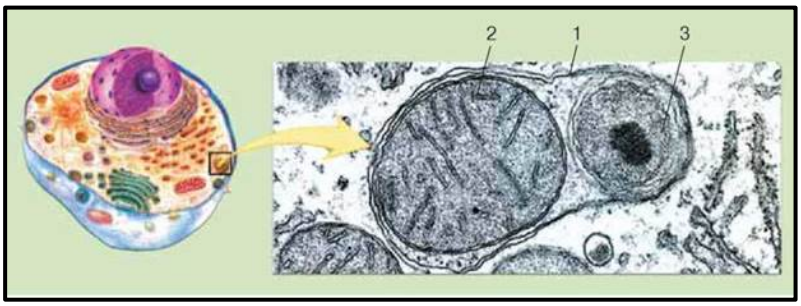
3.1.2.Апарат Гольджі. Комплекс Гольджі, утворений комплексом із десятків сплощених дископодібних мембранних цистерн, мішечків, трубочок і везикул. Внутрішній міжмембранний простір заповнений матриксом, що містить спеціальні ферменти.



Комплекс Гольджі, ансамбль утворений із десятків сплощених дископодібних мембранних цистерн, мішечків, трубочок і везикул.

Функції комплексу Гольджі:

- ♦нагромадження і модифікація синтезованих макромолекул;
- ♦утворення складних секретів і секреторних везикул;
- ♦синтез і модифікація вуглеводів, утворення гліко-протеїдів;
- ♦відіграє важливу роль у відновленні цитоплазматичної мембрани шляхом утворення мембранних везикул і наступного злиття з клітинною оболонкою;
- ♦утворення лізосом;
- ♦утворення пероксисом.



Вакуоля — обмежена мембраною органела, яка міститься в деяких еукаріотних клітинах і виконує різні функції (секреція, екскреція і зберігання запасних. Показано травну вакуолю (1), в якій перетравлюються мітохондрія (2) та пероксисома (3), термін життя яких вичерпано.

3.1.3.Лізосоми. Лізосома – це невелика (0, 2-0, 8 мкм), оточена мембраною клітинна органела, в об'ємі якої підтримується кисле середовище і знаходиться багато розчинних гідролітичних ферментів. Кожна лізосома вкрита щільною мембраною, що ізолює ферменти від цитоплазми. Вміст лізосом складають різні класи гідролітичних ферментів, наприклад, *протеази, нуклеази, ліпази, фосфоліпази* та ін., здатні переварювати білки, ліпіди, глікани, нуклеїнові кислоти. Лізосоми утворюються з бульбашок, що відокремлюються від комплексу Гольджі. Лізосома відповідає за внутріклітинне переварювання макромолекул.

3.1.4.Вакуолі. Назва походить від *лат*. вакуус – порожній. Це доволі чисельні органели клітини, які мають вигляд порожнин, оточених мембраною і заповнених рідиною. Вакуоля — виконує різні функції (секреція, екскреція і зберігання запасних речовин). У тваринних клітинах вакуолі виконують головним чином підрядну роль, асистуючи в процесах екзоцитозу і ендоцитозу.

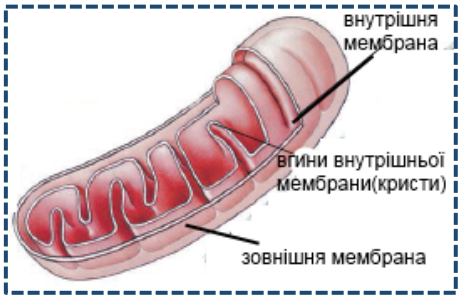
3.2.Двомембранні органели

3.2.1.Ядро

До **двомембранних** органел належить ядро клітини. (*лат*. nucleus) – клітинна органела (див.мал. на стор…), знайдена у більшості клітин еукаріотів і містить ядерні гени, які складають більшу частину генетичного матеріалу. Ядро має дві первинні функції: керування сигнальні хімічними реакціями в межах цитоплазми і збереження інформації, потрібної для поділу клітини. Воно оточено подвійною мембраною, яка називається ядерною оболонкою. Крізь внутрішню і зовнішню мембрани на деяких інтервалах проходять ядерні пори. Ядерна оболонка регулює і полегшує транспорт між ядром і цитоплазмою, відокремлюючи хімічні реакції, що відбуваються в цитоплазмі, від реакцій, що трапляються в межах ядра. Ядро звичайно має розмір 8-25 мікрометрів в діаметрі. Внутрішня частина ядра містить одне або декілька ядерець, оточених матрицею, яка називається нуклеоплазмою. Нуклеоплазма — гелеподібна рідина (подібна у цьому відношенні до цитоплазми), в якій розчинені багато речовин. Ці речовини включають нуклеотид-трифосфати, молекули,

ДНК, РНК та білки (ферменти та філаменти). Ядерце — щільна структура в ядрі, де збираються елементи рибосом. У ядрі може бути одне або декілька ядерець. Генетичний матеріал присутній в ядрі у вигляді хроматину, або комплексу білка і ДНК. ДНК присутня як цілий ряд дискретних молекул, відомих як хромосоми.

3.2.2.Мітохондрія. Це двомембранна органела, яка знайдена майже в усіх еукаріотах (див.мал.на стор….). Типова еукаріотична клітина містить близько 2 тис. мітохондрій. Мітохондрії мають свій власний генетичний матеріал та механізм виробництва власних РНК та протеїнів.



Мітохондрія. Мембрани мітохондрії.

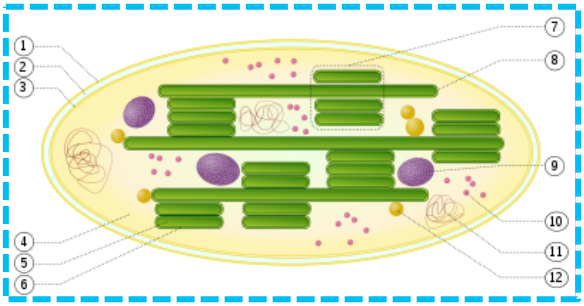
Органела складається з відділень, які виконують спеціалізовані функції. Ці відділення або зони включають зовнішню мембрану, міжмембранний простір, внутрішню мембрану, кристу та матрикс.

Зовнішня та внутрішня мембрани мітохондрій складаються з фосфоліпідних бішарів та білків.

Мембрани мають різні властивості. Через цю двомембранну організацію, існує п’ять окремих частин мітохондрії. Основна роль мітохондрій – виробництво АТФ, що відображається великою кількістю протеїнів на внутрішній мембрані. В цьому процесі поповнюються енергетичні запаси клітини у вигляді АТФ (шляхом фосфорилювання АДФ), через дихання. Мітохондрії іноді називають «клітинними електростанціями», тому що вони перетворюють молекули поживних речовин на енергію у формі АТФ через процес відомий як окислювальне фосфорилювання. Основний набір реакцій, залучених до синтезу АТФ, загалом відомий як цикл трикарбонових

кислот або цикл Кребса. В основі процесу лежить окиснення основних продуктів глюкози, пірувату та NADH, які виробляються в цитозолі. Цей процес клітинного дихання, також відомий як аеробне дихання, залежить від присутності кисню. Також мітохондрії беруть участь у регулюванні метаболізму клітини.

3.2.3.Пластиди[17] **.** Назва походить від грец. *plastos* — утворений, виліплений, оформлений. Основні основні органели рослин і водоростей. Покриті подвійною мембраною і мають в своєму складі багато копій кільцевої ДНК. Пластиди відповідають за фотосинтез, зберігання харчових запасів, подібних до крохмалю, і синтез багатьох класів молекул, таких як жирні кислоти і терпени, які потрібні клітині як будівельні блоки або для функціювання рослини.



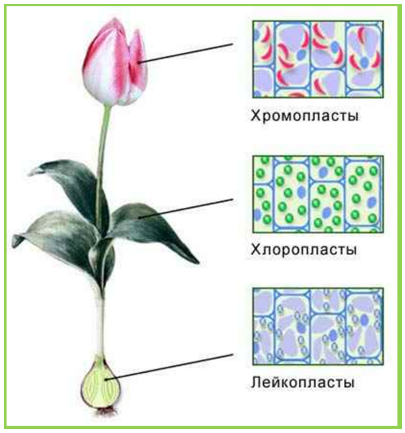
Хлоропласт. Тилакоїд — суб-органела, яка присутня в хлоропластах листків та інших зелених частин рослин. 1.зовнішня ембрана; 2.міжмембранний простір; 3.внутрішня мембрана (1+2+3: оболонка); 4.строма (рідина); 5.тилакоїд з проміжком всередині; 6.мембрана тилакоїда; 7.грана (стовпчик тилакоїдів); 8.тилакоїд; 9.зерно крохмалю; 10.рибосома; 11.пластидна ДНК; 12.крапля жиру.

У клітинах вищих рослин міститься від 10 до 200 пластид, розміром 3-10 мкм. Більшість з них має форму двоопуклої лінзи. Пластиди рослин можуть диференціюватися в наступні форми, залежно від потрібної для клітини функції:

[17] Пластиди (від грец. plastos — утворений, виліплений, оформлений) — основні органели рослин та водоростей. Покриті подвійною мембраною і мають в своєму складі багато копій кільцевоїДНК.

♦Лейкопласти — незабарвлені пластиди (грец. *leicos* — білий), як правило виконують функцію запасання речовин. Наприклад, у лейкопластах бульб картоплі накопичується крохмаль.

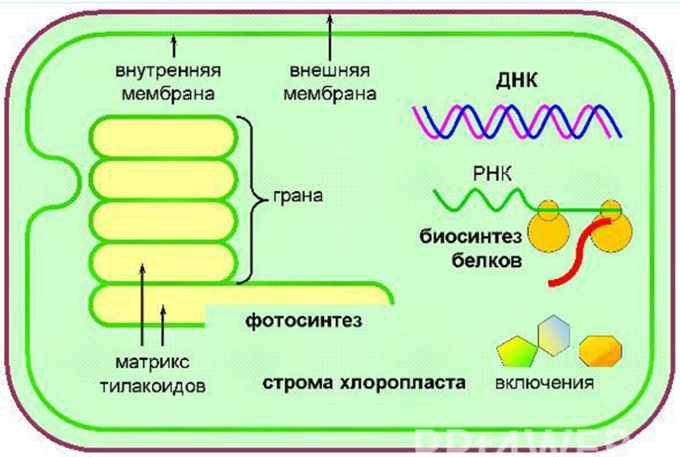
♦Хромопласти — пластиди, забарвлені в жовтий, червоний або помаранчевий колір (грец. *chromos* — забарвлений). Забарвлення хромопластів пов'язане з накопиченням в них каротиноїдів. Хромопласти визначають забарвлення осіннього листя, пелюсток квітів, коренеплодів, доспілих плодів.



Пластиди можуть диференціюватися в наступні форми, залежно від потрібної для клітини функції.

♦Хлоропласти (з грец. *chloros* — зелений) — пластиди, що містять фотосинтезуючі пігменти — хлорофіли. Хлоропласти поглинають сонячне світло і використовують його разом з водою та вуглекислим газом для отримання енергії для рослини (у формі АТФ) шляхом фотосинтезу. Мають зелене забарвлення, складну внутрішню структуру і вигляд двоопуклої лінзи, діаметром 5–8 мкм. Зовні хлоропласт оточений гладкою ліпопротеїновою мембраною. Внутрішня оболонка утворює систему паралельних вгинань. З внутрішньою мембраною хлоропласту пов'язані

тилакоїди[18] – структури, що нагадують пласкі цистерни. Саме на мембрані тилакоїду проходять реакцій світлової фази фотосинтезу.



Будова хлоропласту

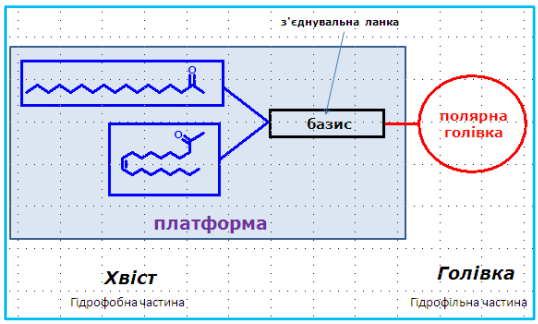
3.3.Базис мембрани – амфіфільні молекули

Біомембрана – це бішар, сформований об'єднанням гідрофобних ділянок особливих молекул. Головним будівельним матеріалом біомембран виступають *амфіфільні*[19] молекули ліпідів – сполук з гідрофобним хвостом і гідрофільною голівкою. Структурний базис різних типів мембран формується амфіфільними молекулами. Амфіфільність — це здатність молекул виявляти одночасно гідрофільні та гідрофобні (ліпофільні) властивості, завдяки наявності в цих молекулах зарядженої (або полярної) та неполярної частин. Зокрема, амфіфільним ліпідам характерна присутність гідрофобного хвоста й полярної голівки, яка може нести заряд або бути незарядженою. Амфіфільні речовини виявляють поверхневу

[18] Тилакоїди (від грец. *tylys* — здуття і *eidos* — вигляд) — замкнуті сплющені мішечки з двох мембран. Суб-органели, де фактично відбувається фотосинтез.
[19] Префікс амфі, на грецькій мові означає “з обох боків”, “навколо”, “подвійний”.

активність на межі поділу водної і гідрофобної фаз. Така будова дозволяє їм утворювати у водному середовищі міцели та бішари, останні становлять основу біологічних мембран. Розглянемо типи амфіфільних молекул.

Нейрональна мембрана характеризується кількома типами амфіфільних ліпідів. Вони мають назви: фосфоліпіди, гліколіпіди, холестерол. В різних типах клітин співвідношення цих ліпідів змінюється. Наприклад нейрональні клітини характеризуються таким співвідношенням різних компонент: холестерол : фосфоліпіди : гліколіпіди (4:3:2). Амфіфільність передбачає присутність в одній молекулі двох протилежних за своєю суттю ділянок: гідрофобної та гідрофільної. В ролі гідрофільної частини переважно виступає органічна катіонна або аніонна група, тоді як в ролі гідрофобної — довгий вуглеводневий ланцюг. Оскільки амфіфільні молекули містять дві важливі складові – гідрофобну та гідрофільну, то виникає питання, а що ж об'єднує ці дві протилежності ? А об'єднує її у відповідній платформі - базис. У природних об’єктів відомо два базиси (дві з’єднувальні ланки) для формування амфіфільних молекул.

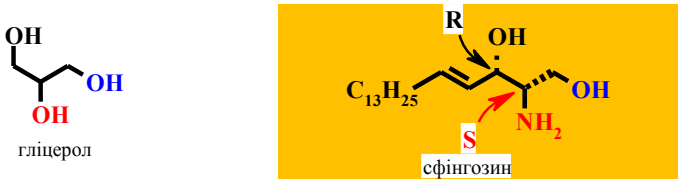


Конституція амфіфільної молекули

Відомо два типи базисів, які використовуються при формуванні ліпідів. Обидві вони класифікуються як спирти. Перший базис відомий Вам ще зі школи як гліцерол. А другий як сфінгозин.

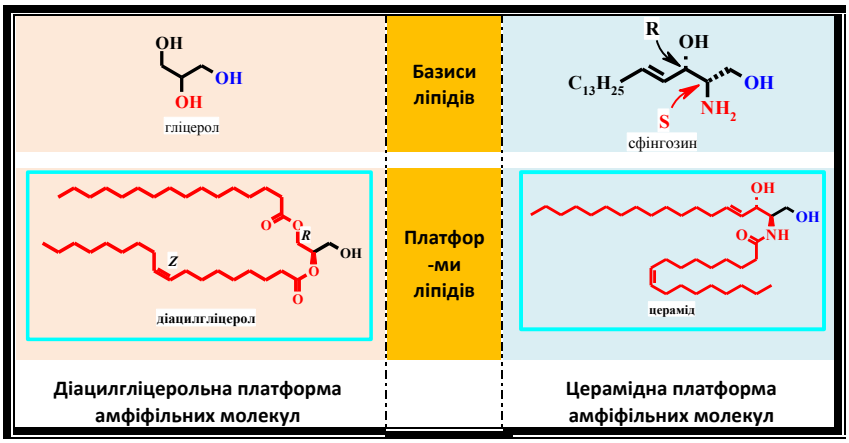
Сфінгозин (2-аміно-4-октадецен-1,3-діол) це аліфатичний аміноспирт з ненасиченим С18-вуглеводневим скелетом. У вказаній на мал. транскрипції має певну схожість з гліцеролом. Головні дві його

особливості – це присутність в будові довгого ненасиченого вуглеводневого ланцюга в 15 атомів Карбону, зв'язаного з одним з трьох атомів Карбону, і аміногрупи замість гідроксильної при центральному атомі.



Базис ліпідів

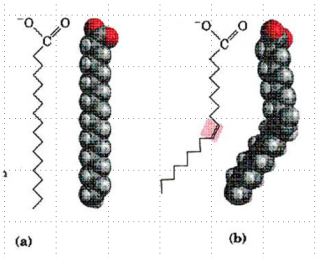
Сфінгозин – це базис сфінголіпідів, класу ліпідів клітинної мембрани, до якого входить такий важливий фосфоліпід як сфінгоміелін. Сфінголіпідні метаболіти, такі як цераміди, сфінгозини і сфінгозин-1-фосфати, є ліпідними сигнальними молекулами, що беруть участь в різноманітних клітинних процесах.



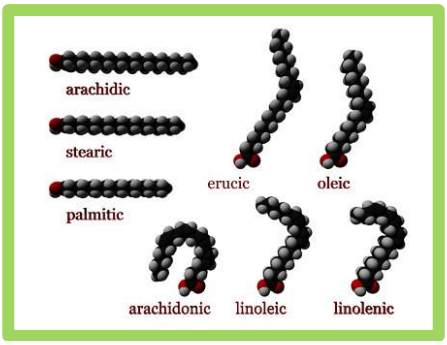
Ці два базиси лежать в основі формування платформи мембранних ліпідів клітин. Одна з платформ називається діацилгліцерольною, і є нічим іншим як звичайний гліцерол проацильований двома різними жирними кислотами: насиченою і ненасиченою. Інша – лежить в основі цераміду і має відношення до специфічного аміноспирту

сфінгозину. Його ацильовані за атомом Нітрогену похідні, які називаються церамідами, дуже поширені і мають надзвичайно важливі функції. Слово **церамід** походить від латинського CERA (віск) і амід. Церамід отримується в результаті приєднання моноенової жирної кислоти (в 22-26 атомів карбону, червоний колір) до центральної аміногрупи сфінгозину з утворенням амідного зв'язку. На малюнку показана олеїнова кислота (у 18 атомів).

3.3.1.Гідрофобна частина амфіфільних молекул. Гідрофобний хвіст, що становить три чверті довжини молекули фосфоліпіду, являє собою залишки жирних кислот, одна з яких насичена, а інша ненасичена, з подвійними карбо-карбоновими зв'язками. Гідрофобні властивості амфіфільних молекул сформовані доволі консервативним чином. Незалежно від платформи на базі якої сконструйована ліпідна мембрана гідрофобні властивості завжди пов'язують з присутністю залишків жирних кислот. Тобто таких, які мають довгі вуглеводневі радикали з кількістю атомів Карбону від 15 і вище. Причому ці жирні кислоти – можуть бути насиченими або ненасиченими. Найпопулярнішими жирними насиченими кислотами є пальмітинова ($C_{15}H_{31}$ -) та стеаринова ($C_{17}H_{35}$ -). Ненасиченою жирною кислотою майже завжди виступає олеїнова кислота ($C_{17}H_{33}$ -) і, саме в *цис*-конфігурації.

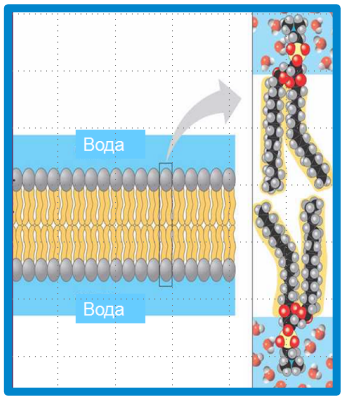


Стеаринова (a) та олеїнова (b) кислоти



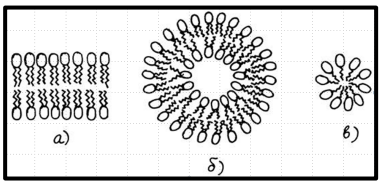
Об'ємні моделі жирних кислот. Подвійний зв'язок обумовлює вигинання хвоста молекули.

Z-Конфігурація олеїнової кислоти сприяє кращому зв'язуванню вуглеводневих радикалів [за рахунок їх переплетіння]. На малюнку зображені об'ємні моделі жирних кислот. Подвійний зв'язок зумовлює вигинання хвоста молекули.

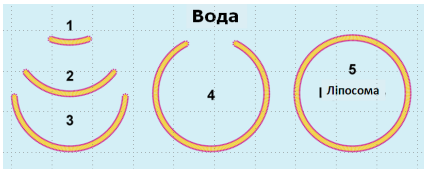


Ліпідний бішар. В мембранах є два шари молекул ліпідів, які гідрофільними кінцями спрямовані назовні, а гідрофобними – до центру мембрани.

Схематично жирні кислоти часто зображають у вигляді зигзагоподібної витягнутої лінії, яка є відбиттям жорсткості валентного кута атомів Карбону в 111° для насиченого і в 123° - для подвійного зв'язку.



Самозбірка ліпідів в водному розчині: а) ліпідний бішар; б) везикула (ліпосома); в) міцела.

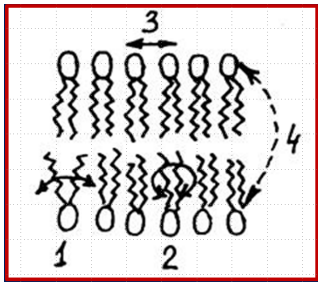


В суміші фосфоліпідів з водою самочинно утворюються ліпосоми.

Проте така конформація є умовною і справедливою лише для випадку, коли жирна кислота знаходиться в кристалічному стані.

У розчинах жирно-кислотний ланцюг може утворювати множину конформацій геть до клубка, в якому є лінійні ділянки різної довжини

і вигини. Клубки можуть злипатися між собою, утворюючи так звані міцели. В мембранах є два шари молекул ліпідів, які гідрофільними кінцями спрямовані назовні, а гідрофобними – до центру мембрани. Крім того, важливими складовими мембрани є вода та іони металів.Молекули ліпідів[20] за рахунок гідрофобних взаємодій здатні самодовільно об'єднуватись, утворюючи у воді протяжні бішарові структури (**а**), котрі намагаються замкнутися самі на себе, ховаючи гідрофобні ділянки від води. В результаті утворюються везикули (ліпосоми) (**б**). Процес цей називають самозбіркою. Кріогідратні сили, які розвиваються у бішарі [в прагненні виштовхнути молекули води назовні] відповідають за таку організацію. Таким чином, створення ліпідних бішарів і везикул – процес самодовільний, пов'язаний з фізико-хімічними особливостями фосфоліпідів і електростатичною дією водного оточення. Ліпосома — штучне одномембранне кулеподібне утворення - (близько 100 нм у діаметрі), що має подвійний ліпідний шар. Ліпосоми мають порожнину в середині, яка зазвичай заповнена розчинником (водою), але може використовуватись для доставки різноманітних речовин (скажімо, ліків) у клітини.



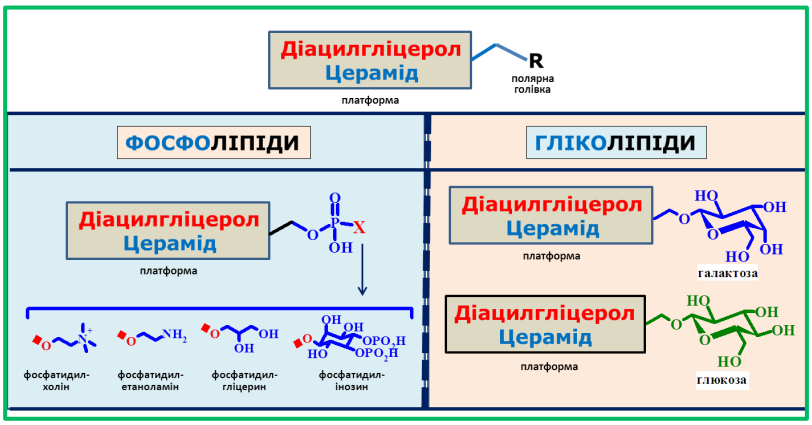
Різні види рухливості ліпідів у бішарі: 1 – сегментальна рухливість; 2 – обертальна рухливість; 3 – латеральна рухливість; 4 – перехід «flip – flop».

[20] Ліпі́ди — це група органічних, що входять до складу живих організмів і характеризуються нерозчинністю у воді та розчинністю в неполярних розчинниках, таких як діетиловий етер, хлороформ та бензен. Це визначення об'єднує велику кількість сполук різних за хімічною природою, зокрема таких як жирні кислоти, воски, фосфоліпіди, стероїди та багато інших.

В найпростішому варіанті розчин ліпіду в хлороформі переносять в колбу і упарюють. Отриману тонку плівку змочують буферним розчином й агресивно перемішують протягом години (з перервами). Далі, якщо потрібно отримати ліпосоми однорідного діаметра, отриманий розчин фільтрують через дрібнопористу мембрану (напр. 100 нм) кілька разів.

Для біомембран характерна певна рухливість, яка може бути диференційована. Різні види рухливості ліпідів у бішарі: 1 – сегментальна рухливість; 2 – обертальна рухливість; 3 – латеральна рухливість; 4 – перехід «flip – flop». Рухливість (жорсткість) і текучість мембран також залежить від складу амфіфільних молекул та від розташування білків у ліпідному шарі. Підвищена жорсткість мембрани обумовлена збільшенням співвідношення насичених і ненасичених жирних кислот, а також кількості холестерина. Молекулярні різновиди фосфоліпіду рухаються швидко як в площині мембрани, так і через подвійний шар в динамічній, але надзвичайно організованій формі. Ліпіди мембран та вмонтовані в них білки здатні до дифузії в межах шару паралельно до поверхні мембрани (латеральна дифузія). Поперечна дифузія в мембранах обмежена. Клітинні мембрани часто асиметричні, тобто є шари, які різняться за складом ліпідів і перехід окремої молекули з одного шару в інший (так званий фліп-флоп) утруднений.

3.3.2.Гідрофільна частина амфіфільних молекул. Полярна голівка амфіфільних молекул плазматичних мембран становить приблизно одну чверть всієї довжини молекули. Гідроксильна група є терміналлю кожного типу платформи. Її модифікація (а точніше регулювання полярності гідрофільної частини) може мати різну глибину ускладнення будови. Це може бути одностадійна модифікація, коли безпосередньо до платформи через етерний зв’язок приєднується нова гідрофільна молекула, але може бути і більш глибока трансформація: платформа спочатку через естерний зв’язок приєднує фосфат, а вже далі вже модифікуються гідрофільні характеристики фосфата. До складу мембран живих організмів входить важливі групи органічних речовин, які мають свою назву – ліпіди. Вони складають дві групи, в залежності від того, яка група [фосфат чи глікан] приєднання до платформи.



Характеристика двох типів полярної голівки амфіфільних молекул плазмалеми.

Перша група – це фосфоліпіди. Вони характеризуються нерозчинністю у воді та розчинністю в неполярних розчинниках, таких як діетиловий етер, хлороформ та бензен. Під ці характеристики підлягає значна кількість сполук, різних за хімічною природою. Зокрема такі як жирні кислоти, воски, фосфоліпіди, стероїди та багато інших. Друга група – це гліколіпіди. На відміну від фосфоліпідів вони краще сольватуються водою. Назва гліколіпіди походить *грец.* γλυκός (glykos) — солодкий та λίπος (lípos) — жир. Гліколіпіди це:

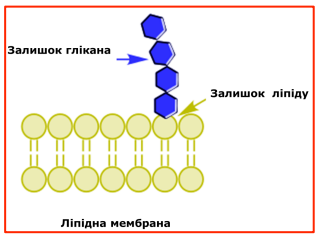
- ♦складні ліпіди, які утворюються в результаті поєднання ліпідної платформи з вуглеводами (гліканами).
- ♦в залежності від спирту, який входить до їх складу, поділяються на гліцероліпіди (платформа – діацилгліцерол) та глікосфінголіпіди (платформа – церамід).
- ♦глікосфінголіпіди можуть бути поєднанням молекули цераміду з одним або кількома залишками глікану.

3.3.Діацилгліцерольна платформа ліпідів.

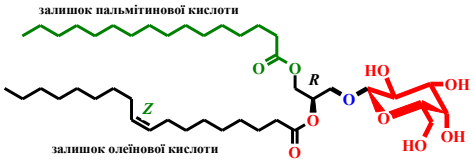
3.3.1.Одностадійна модифікація діацилгліцерольної платформи.

Одностадійну модифікацію діацилгліцерольної платформи представляють гліколіпіди - складні ліпіди, утворені поєднанням

ліпідів з гліканами. В молекулах гліколіпідів є полярні «голівки» (вуглевод) і неполярні «хвости» (залишки жирних кислот). Як амфіфільні молекули гліколіпіди входять до складу клітинних мембран і широко представлені в нервовій тканині, зокрема в тканині мозку. Вони переважно локалізовані на зовнішній поверхні плазматичної мембрани, де їх вуглеводневі компоненти входять в число інших вуглеводів клітинної поверхні. Гліцерогліколіпіди (глікозилгліцероли) — це похідні діацилгліцеролів, у яких, до третього атома карбону гліцеролу приєднаний глікозильним зв'язком моно- або олігосахарид. Особливе розмаїття цукрів відсутнє.



Будова гліколіпіда



Гліцерогліколіпід галактозилгліцерол

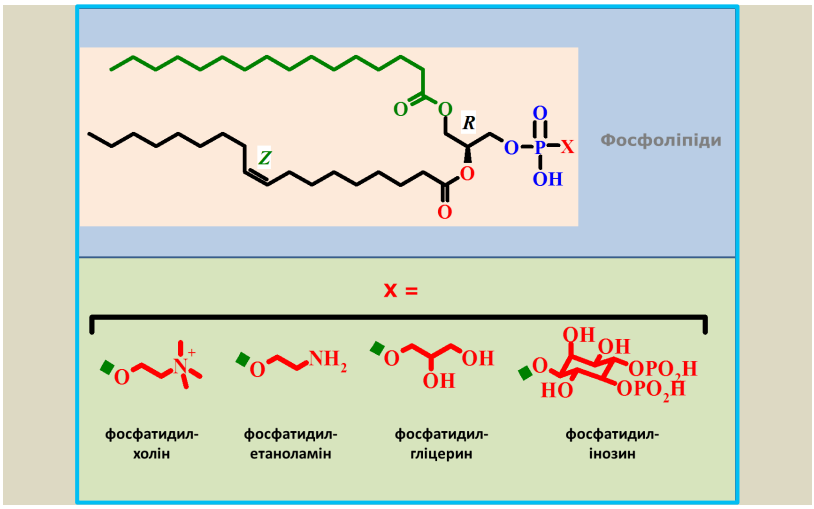
Серед органел клітин еукаріотів присутні так звані пластиди (див. стор.16). Пластиди — основні органели рослин та водоростей, які мають в своєму складі суб-органели - тилакоїди. Декілька шарів тилакоїдів разом називаються граном.

Мембрани тилакоїдів складені передусім з галактоліпідів та фосфоліпідів, які асиметрично розташовані вздовж і через мембрани. Галактоліпіди становлять від 70% до 80% всіх ліпідів мембран тилакоїдів, через що є найрозповсюдженішими мембранними ліпідами біосфери. На самій мембрані та у ній зосереджені фотосинтетичні пігменти – хлорофіли та допоміжні каротиноїди. В пластиді знаходиться еквівлент цитозолю – строма. В стромі знаходяться багато шарів тилакоїдів, суб-органел, де фактично відбувається фотосинтез.

3.3.2.Двостадійна модифікація діацилгліцерольної платформи.

Фосфоліпіди – складні ліпіди – інші назва фосфогліцериди. За хімічною природою це діестери фосфатної кислоти можна розглядати під різними кутами зору. Вони містять в своєму складі багатоатомний

спирт [гліцерол, який ацильовано залишками жирних кислот], залишок фосфатної кислоти, який етерифіковано різноманітними спиртами. Платформою для конструювання ліпідів цього типу є діацилгліцерол. Гліцеро-1-фосфат (α-гліцерофосфорна кислота) з *R*-конфігурацією – амфіфільна молекула, які поєднує полярну голівку ліпіду з гідрофобними хвостами жирних кислот.

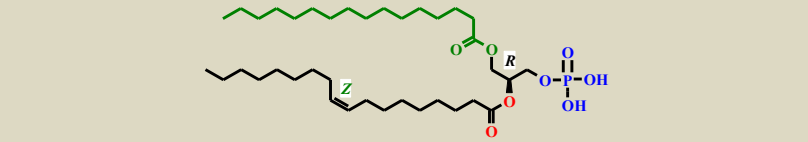


Будова фосфоліпідів

Отже діацилгліцерол як компонент моноестеру входить до складу фосфатидної кислоти. Варіації фосфоліпідів криються у естерифікації фосфатидної кислоти різноманітними спиртами. Подальші зміни пов'язані з групою X. На мал. показані найуживаніші полярні голівки фосфоліпідів гліцерольної платформи. Це можуть бути моноетаноламін, холін, інозитол чи нова молекула гліцеролу. У ролі гідрофільного радикалу найчастіше виступає холін або етаноламін. Фосфоліпіди можуть використовуватися як фармацевтичні препарати. Лікарські форми фосфоліпідів вилучають з сої і використовують в терапії цирроза печінки, хронічних гепатитів, радіаційного синдрому, токсичних уражень паренхіми печінки, токсикозу вагітних і жирової дегенерації тканини печінки рзної етіології. Найвідоміший препарат «Ессенціале форте Н™» фірми

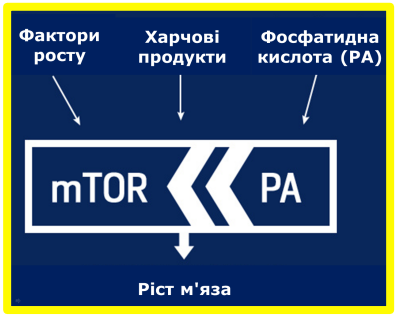
Санофі-Авенсіс. Есенціале форте виготовляють у вигляді желатинових капсул і розчину для внутрівенного введення.

3.4.2.1.Фосфатидна кислота - важливий сигналізуючий ліпід, який відіграє кілька важливих ролей у функціонуванні клітини, включаючи синтез білків.

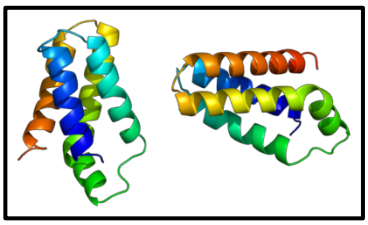


Фосфатидна кислота – базис фосфоліпідів гліцерольної платформи

Вона є базовою частиною клітинних мембран та біосинтетичним прекурсором до всіх ацилгліцерольних ліпідів клітини. Фосфатидна кислота є життєвоважливим клітинним ліпідом, який діє прямо або опосередковано. Встановлено, що прийом фосфатидної кислоти, як і відповідних фосфоліпідів з їжею [в комбінації з виконанням силових вправ] може краще стимулювати зростання м'язової сили й ріст м'язів, ніж виключно силові тренування.



Доведено, що активація mTOR рівноцінна зростанню м'яза, м'язової сили.



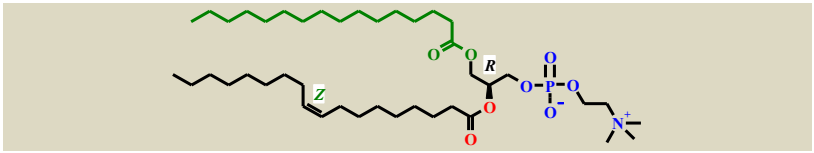
mTOR - головний фермент, який відповідальний за синтез білка в клітині[21].

Доведено, що екзогенна фосфатидна кислота стимулює в людському тілі метаболізм [обмін речовин] через сигнальний білок mTOR, який

[21] Офіційна назва **mTOR** - серин/треонінова протеїнкіназа ссавців. Ключовий компонент сигнального шляху, який регулює базові аспекти поведінки клітини.

бере участь в синтезі м'язового білка. З'ясовано, що саме білок mTOR активізується при виконанні фізичних вправ, а оскільки він входить до складу S-6 кінази, то і активує її. Цікаво, що приєднання фосфоліпіду до кінази S-6 може відбуватися незалежно від білка mTOR. Екзогенна фосфатидна кислота підсилює відгук, коли м'яз активізується фізичними вправами. Впродовж фізичних вправ, в тілі ініціюється ріст м'язів шляхом активації білка mTOR.mTOR - головний фермент, який відповідальний за синтез білка в клітині, який призводить до гіпертрофії (росту органа). Впродовж виконання будь-якої незвичної вправи, тіло вивільнює фосфатидну кислоту, яка активізує білок mTOR. Дослідження показали, що 750 mg доданої щодня фосфатидної кислоти до раціону спортсмена дозволив збільшити масу тіла на 50%, збільшив на 40% м'язів повну силу, збільшив до 60% втрати жирів, ніж контрольна група. Вживання більшої кількості фосфатидної кислоти активує білок mTOR, і провокує зростання синтезу білків в межах клітини. Це дозволяє значне зростання в рості маси м'яза і сили. Використання тільки 750 mg за день фосфатидної кислоти демонструє значні позитивні ефекти як на зростання м'язів так і сили.

3.4.2.2.Фосфатидилхолін. Найпоширенішими фосфогліцеридами, що входять до складу клітинних мембран флори і фауни, є фосфатидилхолін і його попередник фосфатидилетаноламін. Це головні компоненти ліпідного бішару, який забезпечує гомеостаз клітини.



Фосфатидилхолін

Типова молекула фосфоліпіду має гідрофільну полярну голівку, та два гідрофобних хвоста. У природних фосфогліцеридів, у першому положенні найчастіше розміщений залишок насиченої жирної кислоти (C21-C26), а в другому — ненасиченої (олеїнова –C18). Найпоширеніша комбінація пальмітинової і олеїнової кислот. Кожен ненасичений зв'язок обумовлює вигин вуглецевого ланцюга та дуже

важливий для зв'язку фосфоліпідів між собою в біологічних структурах.



Соя - головне джерело фосфатидилхоліну, яке застосовують в косметології. Основними фосфоліпідами, які містяться в соєвому лецитині, є фосфатидилхолін (19-21%), фосфатидилетаноламін (8-20%), інозитолвмісні фосфатиди (20-21%) та фосфатидилсерин (до 6%).

Фосфатна група у нейтральному середовищі несе негативний заряд, в той час, як Нітрогенвмісна сполука — позитивний (деякі фосфогліцериди можуть містити також і негативно заряджений або нейтральний радикал), отже ця частина молекули полярна, вона утворює гідрофільну голівку.

Лецити́ни (назва походить від *грец*. λέκιθος — жовток):

— це узагальнюючий термін, який наразі використовується щодо матеріалу, який отримують як побічний продукт при рафінуванні рослинних олій [переважно з соєвого масла] шляхом гідратації.

– це складна суміш, що містить 65-75% фосфоліпідів разом з тригліцеридами й незначною кількістю інших речовин.

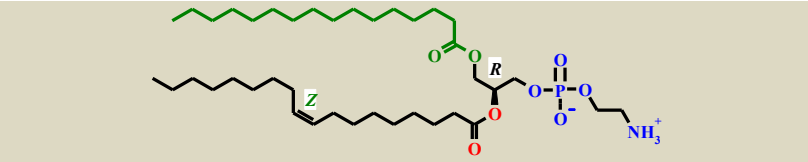
Комерційний лецитин отримують з соєвого масла. Лецитини є поверхнево - активними сполуками. Без лецитину клітинні мембрани втрачають свою еластичність. А присутність лецетину сприяє еластичним властивостям шкіри. Тому лецетин широко застосовується в косметичній промисловості. Лецитин – натуральний емульгатор. Він дозволяє отримувати стабільні емульсії в системі олія-вода. Завдяки цьому, він знаходить широке застосування в харчовій промисловості при виготовленні шоколаду (для зниження вязкості в роті й у якості антиоксиданта, перешкоджаючого старінню виробу). До лецитинів відносять харчову добавку Е322.

Як головний компонент лецетину фосфатидилхолін - життєва субстанція, яка знаходиться в кожній клітині людського тіла. Лецитини широко представлені в клітинах різних тканин. Вони виконують як метаболічні, так і структурні функції в мембранах. Оскільки лецитин є добрим гепатопротектором (захищає клітини печінки), його використовують при лікуванні хвороб печінки та жовчного міхура. При народженні і впродовж дитинства, концентрації фосфатидилхоліну високі (так високі аж до 90% клітинної мембрани), але впродовж життєвого шляху вони повільно виснажується, і, можливо, падають до такого низького рівня як 10% клітинної мембрани у літніх людей. Тому деякі дослідники в області здоров'я і харчування почали рекомендувати щоденне доповнення в раціон фосфатидилхоліну як шлях уповільнення старіння і покращення мозкового функціонування та місткості пам'яті.

3.4.2.3.Фосфатидилетаноламін [у минулому назва була кефалін].

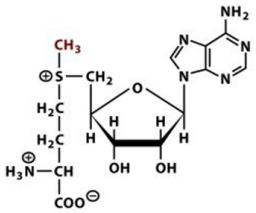
Термін «кефаліни» використовують головним чином для позначення не індивідуальних речовин, а неочищених фракцій фосфоліпідів. Зокрема термін стосується сумішей збагачених фосфатидилетаноламіном. Його знайдено в усіх живих клітинах і він складає 25% від всіх фосфоліпідів організму. В організмах вищих тварин фосфоліпіди синтезуються у всіх тканинах, але основним їх джерелом є печінка, а також тонкий кишковик. В харчових продуктах кількість фосфатидилетаноламіну приблизно така як і фосфатидилхоліну. Фосфатидилетаноламін відіграє життєво важливу роль у функціонуванні мембран нервових клітин. В людському організмі фосфатилетаноламін присутній зокрема в нервовій тканині такій, як наприклад, біла речовина мозку, нейрони, нейрональна тканина і в хребті. Тут його відсоток сягає 45.

Зовнішній лист бішару мембрани складається переважно з фосфатидилхоліну, сфінгоміеліну і гліколіпідів, тоді як внутрішній лист містить фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин і фосфатидилінозитол. Холестерол розподілено в обох листках. Фосфатидилетаноламін може бути перетворений у печінці на фосфатидилхолін, де вивільнюється найбільша кількість етаноламіну в організмі.

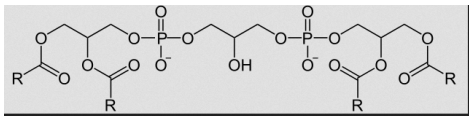


Фосфатидилетаноламін

Згодом аміногрупа фосфатидилетаноламіну за допомогою *S*-аденозилметионіну може бути прометильована, утворюючи фосфатидилхолін. Це відбувається у внутрішній (цитоплазматичній) частині подвійного шару ліпіду. Як полярна частина голівки амфіфільної молекули, фосфатидилетаноламін створює більш вязку ліпідну мембрану у порівнянні з фосфатидилхоліном.



S-аденозилметионін



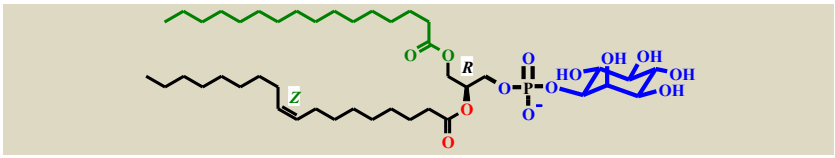
Дифосфатидилгліцерол - Кардіоліпін

Наприклад, температура топлення ди-олеїлфосфатидилетаноламіну є -16 °C, тоді як у ди-олеїлфосфатидилхоліну вона дорівнює -20 °C. Якщо ліпіди мають два пальмітоїльні ланцюги, фосфатидилетаноламін плавиться при 63°C, тоді як відповідний фосфатидилхолін танув би вже в 41 °C. Нижчі температури топлення відповідають, в спрощеному вигляді, більш рідким мембранам.

3.4.2.4.Кардіоліпін. Кардіоліпін – фосфоліпід, який є важливим компонентом внутрішньої мембрани мітохондрій, ліпідний склад якої включає близько 20% кардіоліпіна. Кардіоліпін необхідний для функціонування чисельних ферментів, які беруть участь в енергетичному обміні. Хімічно - кадіоліпін – це дифосфатидилгліцерол: два фосфатидилгліцерола з'єднані з гліцеролом, формуючи димерну структуру. За нормальних фізіологічних умов (*p*H 7) кардіоліпін несе тільки один негативний

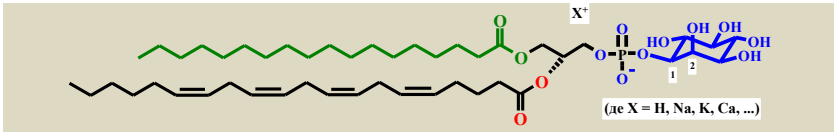
заряд. Гідроксильні групи (-ОН та $–O^-$) фосфатів утворюють при цьому внутрішньомолекулярні водневі зв'язки з центральною гідроксильною групою гліцеролу, формуючи біциклічну резонансну структуру. Ця структура зв'язує один протон, який потім використовується при окиснювальному фосфорилюванні. Така біциклічна структура «голівки» кардіоліпіна компактна, і мала відносно великого «хвоста», який сладається з чотирьох довгих ланцюгів.

3.4.2.5.Фосфатиди́лінозито́л. В структурі фосфатидилінозитолів відсутні групи з атомами Нітрогену. Вони відносяться до групи кислих гліцерофосфоліпідів. Негативний заряд голівок амфіфільних молекул відмічається саме в нього, та у фосфатидилсерину.



Фосфатиди́лінозито́л

Фосфоінозитиди розцінюються як найкисліші фосфоліпіди. Це мінорний фосфоліпід внутрішнього шару еукаріотів. Найзагальніші жирні кислоти фосфоінозитидів - стеаринова кислота [Me-$(CH_2)_{16}$-COOH] в позиції SN1 і арахідонова кислота, в позиції SN2.

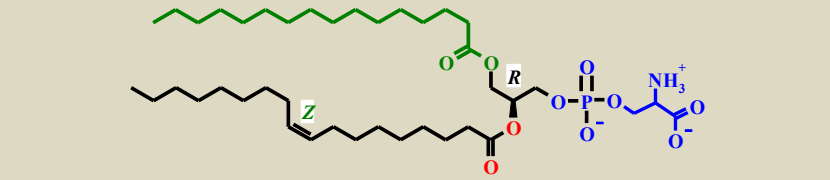


1-октадеканоїл,
2-(5Z,8Z,11Z,14Z-ейкозатетраеноїл)-*sn*-гліцеро-3-фосфо-(1'-*myo*-інозитол)

Вона показана на мал. Він є важливим компонентом *внутріклітинних* сигнальних шляхів.Фосфатилінозитоли активно беруть участь у клітинному сигналюванні. Так, фосфатидилінозитол є субстратом для значного числа сигнальних молекул – кіназ, які можуть приєднати до інозитолу фосфатну групу. Три з п'яти вільних гідроксильних груп інозитольного кільця в положеннях 3, 4 і 5 можуть

бути профосфорильовані під впливом таких кіназ. Положення 2 та 6 неприступні цим ферментам з причини просторових перешкод. Фосфатидилінозитоли містяться в тканинах мозку, де вони забезпечують процеси пов'язані з загальним обміном ліпідів, білків та гліканів.

3.4.2.6.Фосфатидилсерин. Із загальної кількості фосфоліпідів, виявлених в організмі людини, фосфатидилсерин складає менше 10%. Всього в людському організмі знаходиться приблизно 30 г фосфатидилсерину, причому близько половини цієї кількості (13 г), присутні в тканинах головного мозку. В клітининних мембранах фосфатидилсерин за рахунок постійної активності фосфоліпаз локалізується тільки на *цитозольній* частині ліпідного бішару. А от поява фосфатидилсерину на зовнішній поверхні клітини служить індикатором її апоптозу. (!) При цьому такі клітини поглинаються фагоцитами.



Фосфатидилсерин

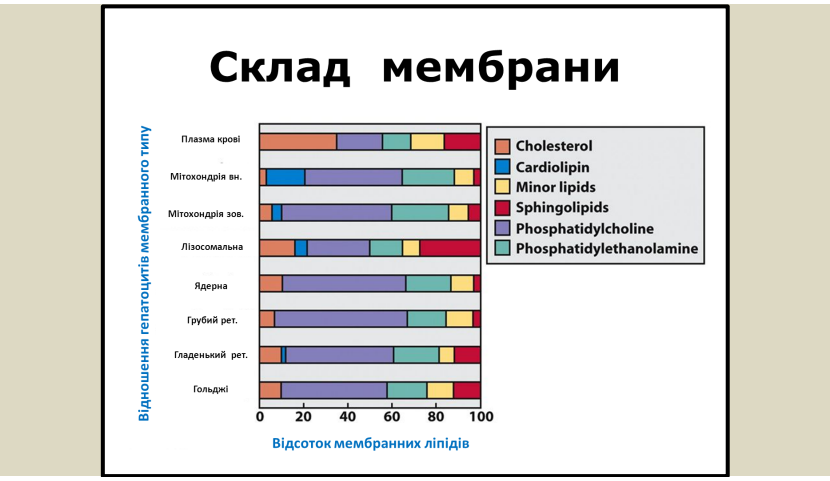
Полярна голівка фосфатидилсерину несе негативний заряд. Використовується як біологічно активна добавка до їжі.

Дослідження показали, що у спортсменів фосфатидилсерин підвищує результати, покращує гормональну відповідь на стрес, викликаний екстремальним фізичним навантаженням, і тим самим знижує рівень пошкодження м'язів. Доведено, що фосфатидилсерин може зменшувати ризики розвитку деменції і конгнітивної дисфункції у літніх людей.

3.5.Церамідна платформа ліпідів.

Платформою на базі якої конструюються сфінголіпіди є цераміди. А основою церамідів є аліфатичний аміноспирт сфінгозин . Сфінгозин має два хіральних центри. Головна його особливість – це присутність

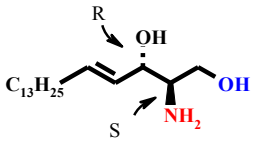
ненасиченого вуглеводневого ланцюга, зв'язаного з одним з трьох атомів карбону, і аміногрупа замість гідроксильної при центральному атомі. Сфінголіпіди не лише присутні в нервових клітинах, але й грають в них винятково важливу роль. Сфінголіпіди, в особливості вуглеводневі похідні – гангліозиди і цереброзиди – мають особливу роль в процесах комунікації клітини з оточуючим середовищем.



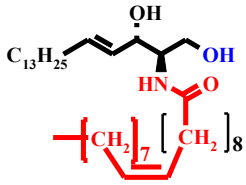
Розподіл мембранних ліпідів. В усіх місцях клітини фосфатидилхолін домінує. Велика частка також і фосфатидилетаноламіну.

Основна функція сфінголіпідів – участь в передачі сигналів з зовнішньої поверхні клітини в її внутрішній простір. Структура цих молекул і їх локалізація відповідає цій функції: сфінголіпіди складаються з ліпофільної (*церамід*) і гідрофільної (*глікан*) частин. Це дозволяє за допомогою цераміду міцно зафіксуватися в ліпідній фазі клітинної мембрани і разом з тим взаємодіяти з оточуючим полярним середовищем. Молекули сфінголіпідів орієнтовані виключно назовні, і з боку цитоплазми мембрана не містить їх вуглеводних залишків. Різноманіття вуглеводних частин сфінголіпідів робить ці ліпіди носіями специфічності і інформації. Метаболіти сфінголіпідів, такі як церамід, сфінгозин та сфінгозин-1-фосфат є

ліпідними сигнальними молекулами, що включені різноманітні клітинні процеси.

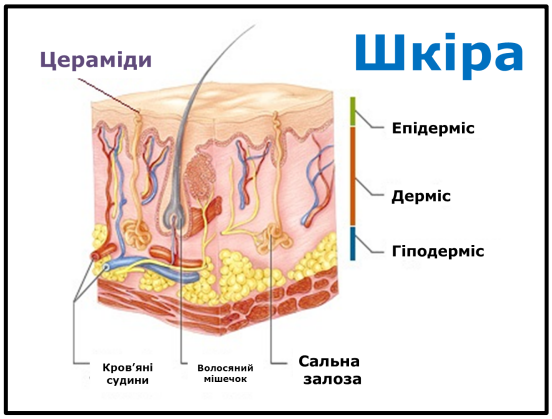


Сфінгозин.Сфінгозин (2-аміно-4-октадецен-1,3-діол) є 18 карбоновий аміноспирт з ненасиченим вуглеводневим ланцюгом. На базі молекули сфінгозину, як на платформі сформовані сфінголіпіди – клас ліпідів клітинної мембрани.



Церамід
Платформа сфінголіпідів

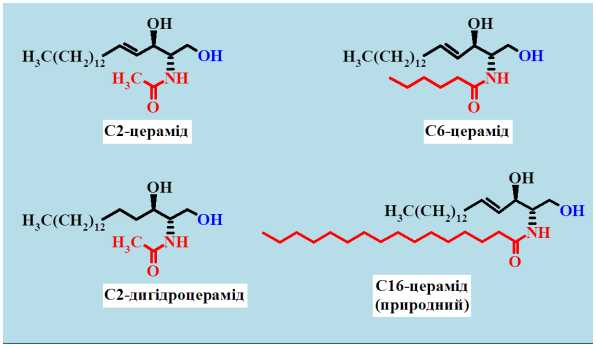
3.5.1.Цераміди — підклас ліпідних молекул, самий простий тип сфінголіпідів. Слово церамід походить від латинського ***cera*** (віск) і амід. Вони отримуються в результаті приєднання моноенової жирної кислоти (в 22-26 атомів карбону) до центральної аміногрупи сфінгозину з утворенням амідного зв'язку.



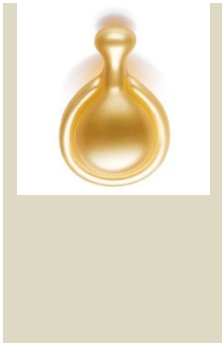
Локалізація церамідів в шкірі

На малюнку показана олеїнова кислота (у 18 атомів). N-Ацилсфінгозин (церамід) є продуктом першої стадії і вихідною речовиною для подальших реакцій, що ведуть до утворення складних

амфіфільних молекул (цереброзидів і гангліозидів). У високих концентраціях цераміди присутні в межах клітинної мембрани. В якості біологічно активного ліпіду, церамід бере участь в різних фізіологічних функціях, включаючи проліферація, апоптоз, зупинки росту клітин, диференціації, клітиному старінні, клітинній міграції та адгезії. Одна з найбільш вивчених ролей церамідів є функція проапоптичної молекули.



Формули церамідів, що мають застосування в практиці.



Ceramide Face Capsules - Elizabeth Arden

Апоптоз, або I тип запрограмованої загибелі клітини, має важливе значення для підтримки нормального клітинного гомеостазу і є важливою фізіологічною відповіддю на багато форм клітинного стресу. Накопичення цераміду було виявлено після обробки клітин апоптичними агентами, на кшталт іонізуючого випромінювання, УФ-світло, хіміотерапевтичних агентів.

Функції церамідів:

1.Цераміди є важливим ліпідним компонентом клітинної мембрани. Вони беруть участь як молекули попередники у синтезі сфінгомієлінових оболонок.

2.Цераміди відіграють роль в клітині не лише як елементи мембрани, але й як сигнальні молекули.

3.Цераміди є компонентами першородної змазки, воскової або сироподібної білої речовини, що покриває шкіру людських немовлят.

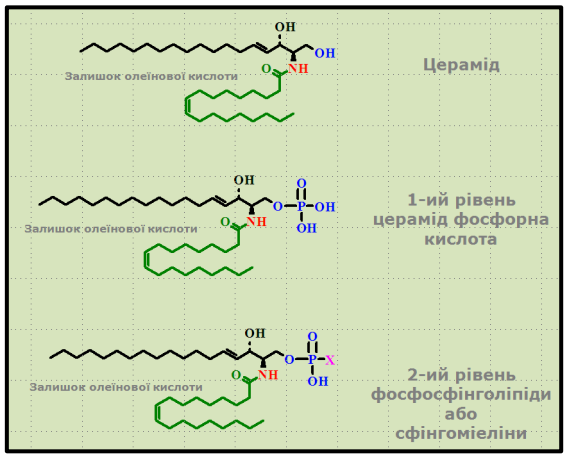
4.Основні компоненти рогового шару епідермісу шкіри людини. З віком відбувається зниження рівню цераміду і холестерину в роговому шарі шкіри людини. Цераміди різної будови складають основу низки косметичних засобів, які використовують для догляду за шкірою.

5.Разом з холестерином і насиченими жирними кислотами, цераміди створюють водонепроникний захисний шар, щоб запобігти надмірній втраті води за рахунок випаровування,та є бар'єром проти вступу мікроорганізмів.

6.Церамід – платформа з якої утворюються три класи негліцеролових ліпідів: а) сфінгоміеліни або інакше фосфосфіголіпіди; б) цереброзиди, в) гангліозиди. Сфінгомієліни найпоширеніші серед усіх ліпідів побудованих церамідній платформі у природі.

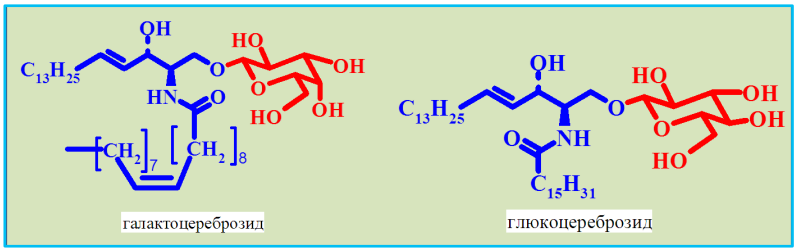
3.5.1.1.Двостадійна модифікація церамідної платформи. Фосфосфінголіпіди

Фосфоліпіди цього типу –– базис мембрани клітин мозку. В сірій речовині мозку фосфоліпіди складають більш ніж 60% від усіх ліпідів, а в білій – близько 40%.



Побудова фосфосфінгоміелінів

В білій речовині міститься більше холестерину, сфінгомієлінів і особливо цереброзидів, ніж у сірій речовині. Алгоритм утворення фосфоліпідів на базі церамідів тотожній алгоритму утворення гліцерольних фосфоліпідів.Сфінгоміеліни або (фосфосфінголіпіди) – це цераміди, які спочатку фосфорильовані фосфатною кислотою, а потім естерифіковані аміноспиртами на кшталт **X** = моноетаноламіну чи холіну. Це негліцеролові мембранні фосфоліпіди людини, особливо поширені у міеліновій оболонці, що оточує аксони деяких нервових клітин, та ганглії.



Глікосфінголіпіди або цереброзиди

У людини сфінгомієліни складають ~85% від усіх сфінголіпідів і 10-20 моль % від ліпідів клітинної мембрани. Значний вміст сфінгомієлінів присутній у мембранах нирок, печінки та інших органів. У ролі гідрофільного радикалу найчастіше виступає холін або моноетаноламін. Метаболіти сфінголіпідів, такі як церамід, сфінгозин та сфінгозин-1-фосфат є ліпідними сигнальними молекулами, що включені різноманітні клітинні процеси. Помічено, що біологічні та патологічні зміни в нервовій системі часто виникають як наслідок саме змін нейрональних мембран. З аномаліями будови мембран пов'язані чисельні дуже тяжкі хвороби, які мають назву сфінголіпідози: це хвороби Сендхофа-Яткевича, Тея-Сакса, Фабрі, Крабба, Гоше, Фарбера, Німана-Піке, які характеризуються появою розумової відсталості, збільшення печінки, поява хрипоти, дерматитів, деформації хребта, потовщення шкіри. Вони успадковуються по рецесивному та домінантному типу, мають найбільше поширення в замкнутих етнічних групах.

3.5.1.2. Одностадійна модифікація церамідної платформи. Гліколіпіди

В цій групі амфіфільних молекул фосфат відсутній. Назва гліколіпіди походить від *грец*.. γλυκός (glykos) — солодкий і λίπος (lípos) — жир. Це складні ліпіди, які утворюються в результаті поєднання платформ ліпідів з вуглеводами (гліканами). В залежності від ліпідної платформи гліколіпіди поділяються на гліцероліпіди[22] (платформа – діацилгліцерол) та сфінголіпіди (платформа – церамід). Розмаїття гліканової компоненти також відсутнє. Можливо лише два глікани в гліколіпіді: це або галактоза, або глюкоза. Гліколіпіди широко представлені в нервовій тканині, зокрема в тканинах мозку. Вони локалізовані переважно на зовнішній поверхні плазматичної мембрани, де їх вуглеводні компоненти входять в число інших вуглеводів клітинної поверхні. Гліколіпіди[23] – це:

- ♦складні ліпіди, які утворюються в результаті поєднання церамідної платформи з галактозою, або глюкозою.
- ♦глікосфінголіпіди це результат поєднання молекули цераміду з одним залишком глікану або кількома залишками глікану. Саме за кількістю приєднаних залишків глікану класифікують глікосфінголіпіди.

3.5.1.2.1.Цереброзиди. Цереброзиди — це сфінгогліколіпіди, гідрофільна частина яких представлена одним залишком моносахариду, зазвичай глюкози або галактози. Цереброзиди називаються моноглікозилцерамідами. В цереброзидах присутній глікозидний зв'язок між атомом карбону С1-оксигену цукру (в β-конфігурації). Оскільки цереброзиди не містять залишків фосфорної кислоти, то їхні полярні голівки не несуть заряду. Найпоширенішими в природі цереброзидами є похідні галактози. Глюкоцереброзиди присутні, головним чином, у ненейрональній тканині, зокрема у м'язах ссавців. Помічено, що відсутність фермента глюкозоцероброзидази веде до накопичення глюкоцереброзидів і асоціюється з хворобою Гоше. В ЦНС похідні галактози домінують серед цереброзидів і їх сульфоестерів сульфатидів. В білій речовині

---

[22] Див.стор. 21.

[23] Назва походить від *грец.* γλυκός (glykos) — солодкий і λίπος (lípos) — жир.

мозку галактоцерамід присутній у більш високій концентрації, ніж у сірій речовині; він є також характерним компонентом міеліну. Глюкоцерамід було знайдено як в астроцитах, так і в нейронах.

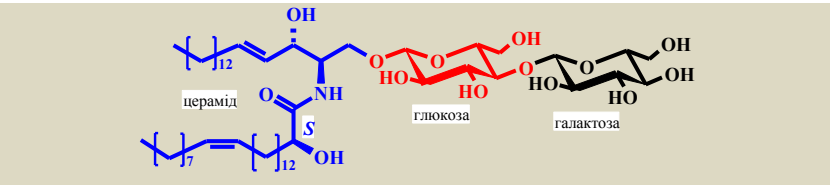
Класифікаційна таблиця мембранних ліпідів

	Компоненти мембранних ліпідів					
	Назва ліпіду	Платформа	Базис голівки	1-й доважок до голівки	2-й доважок до голівки	3-й доважок до голівки
1.	фосфоліпід	діацилгліцерол	фосфат	холін		
2.	фосфоліпід	діацилгліцерол	фосфат	моноетаноламін		
3.	фосфоліпід	діацилгліцерол	фосфат	інозитол		
4.	фосфоліпід	діацилгліцерол	фосфат	серин		
5.	гліколіпід	діацилгліцерол	галактоза			
6.	гліколіпід	діацилгліцерол	глюкоза			
7.	сфінгоміелін	церамід	фосфат	холін		
8.	сфінгоміелін	церамід	фосфат	моноетаноламін		
9.	цереброзид	церамід	галактоза			
10.	цереброзид	церамід	глюкоза			
11.	гангліозид	церамід	глюкоза	галактоза	N-ацетил-нейрамі-нова к-та	GalNAc

У 1882 році **Ф. Гоше** описав спадкову хворобу глюкозилцерамідний ліпідоз. Це найпоширеніша серед людей хвороба пов'язана з лізосомними накопиченнями. Причина – брак фермента глюкозоцереброзидази, який веде до накопичення глюкоцереброзида в багатьох тканинах [селезінці, печінці, нирках, легенях, мозку.] і, як наслідок, деформація органів.

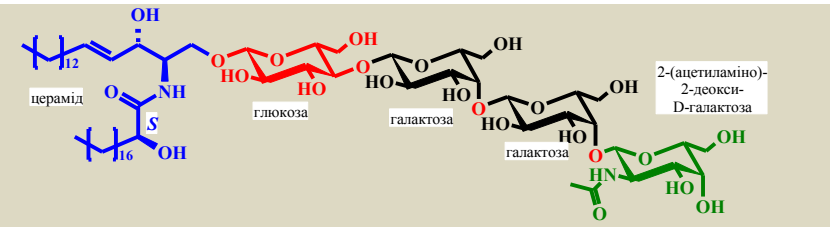
3.5.1.3.Багатостадійна модифікація церамідної платформи

3.5.1.3.1.Глобозиди — олігосахаридні похідні церамідів. На мал. показано глобозиди до складу яких входять два [послідовно церамід → глюкоза → галактоза] та чотири [послідовно церамід → глюкоза → галактоза → галактоза → N-ацетилгалактозамін] залишки гліканів.



Глобозид Gb2 - *S*

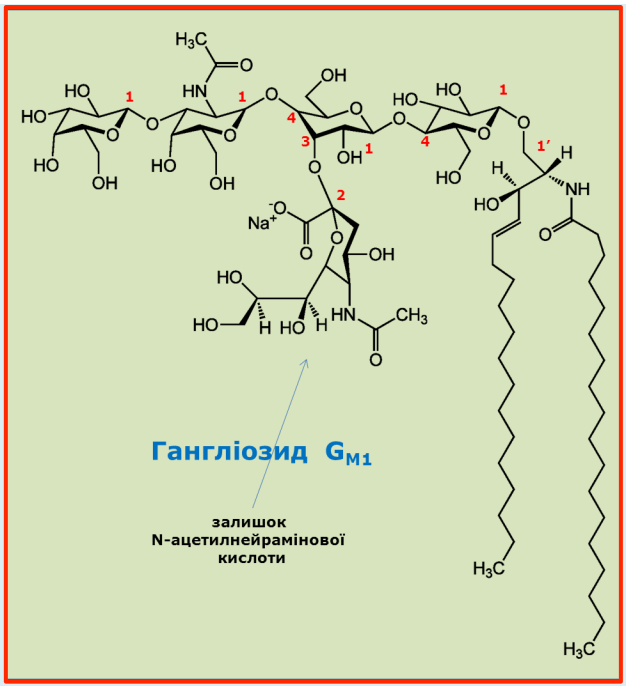
В останній сполуці в термінал олігосахариду з'являється похідне N-ацетилнейрамінової кислоти. Зверніть увагу, що першим цукром, який з'єднано з церамідом у всіх випадках є молекула глюкози. Сполуки формуються за рахунок β–глікозидного зв'язку. Це є нейтральні сполуки з *p*H = 7, оскільки вони не містять з вільну амінну функцію. Описано більше ніж 130 різних глобозидів, що розрізняється одні від інших жирними кислотами в церамідній платформі. Складові цераміду також мають певні зміни. Це стосується варіацій жирних кислот з дуже довгими ланцюгами, такі як, наприклад, **1.**лігноцеринова кислота $C_{23}H_{47}COOH$ (насичена) або **2.**нервонова кислота CH_3-$(CH_2)_7$-CH=CH-$(CH_2)_{13}$-COOH (ненасичена) або **3.**цереброновa кислота, яка відповідає α–гідроксильованій лігноцериновій кислоті [$C_{22}H_{45}CH(OH)COOH$].



Глоботетраозилцераміде (глобозид; Gb4Cer)

В процесі метаболізму бічні ланцюги глобозидів можуть бути розщеплені ферментами (галактозидазою або глюкозидазою). Генетично детермінований дефіцит або дефект α-галактозидази веде до розвитку хвороби **Фабрі** однієї з патологій чисельної групи лізосомних хвороб накопичення в клітинах глобозиду і глоботриазолілцераміду. Є рідкісною спадковою Х-зчепленою рецесивною лізосомальною хворобою накопичення. Поширеність

1:40 000 населення. Характеризується враженням шкіри тулуба у вигляді чисельних судинних утворень типу ангіом, яке супроводжується гіперкератозом, парестезіями [відчуття поколювання, лоскоту, печіння шкіри людини без видимого фізичного подразнення], болями у кінцівках, ураженнями очей, кишковика, нирок. Хвороба може впливати на слух



. Гострота втрати слуху приблизно в 60 разів більш поширена, ніж у загального населення. Загострення прогресивної тугоухості зазвичай починається у чоловіків і жінок в 2 і 4 десятиліття життя відповідно. Хворі жаліються на головні болі та запаморочення. Порушення мозкового кругообігу внаслідок накопичення сфінголіпідів виливається в ішемічні атаки, інсульти.

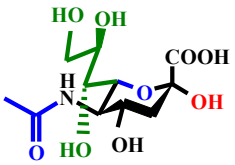
3.5.1.3.2.Гангліозиди. Характерна відмінність гангліозидів від решти сфінголіпідів – це присутність залишків N-ацетилнейрамінової

кислоти (NANA) та N-ацетиламіноцукрів (NAG). Оскільки NANA це кислота, то, зрозуміло, вона має негативний заряд і здатність зв'язувати іони та інші ліганди. Тому для гангліозидів передбачають наступні функції:

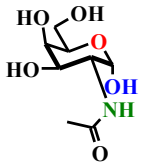
1.вони є рецепторами зовнішніх сигналів (наприклад, бактеріальними токсинами на кшталт токсинів правця, ботулізму, холери).

2.разом з глікопротеїнами вони відповідають за специфічність клітинної поверхні, розпізнавання клітин та їх адгезію.

При вірусній інвазії відбувається зміна гангліозидного складу клітин. Гангліозиди локалізовані на зовнішній поверхні нейронів відіграють важливу роль в розвитку нервової системи, контролюючи «правильність» міжклітинних зв'язків. А будучи присутніми в складі мембран аксонів, вони контролюють також комунікації міжмембранами аксонів і олігодендроцитів. Відомо понад 60 гангліозидів, що різняться головним чином позицією та числом залишків NANA. На відміну від цереброзидів гангліозиди виявлено переважно в сірій речовині мозку і в клітинах нейронів.



N-Ацетилнейрамінова кислота (NANA)[24].

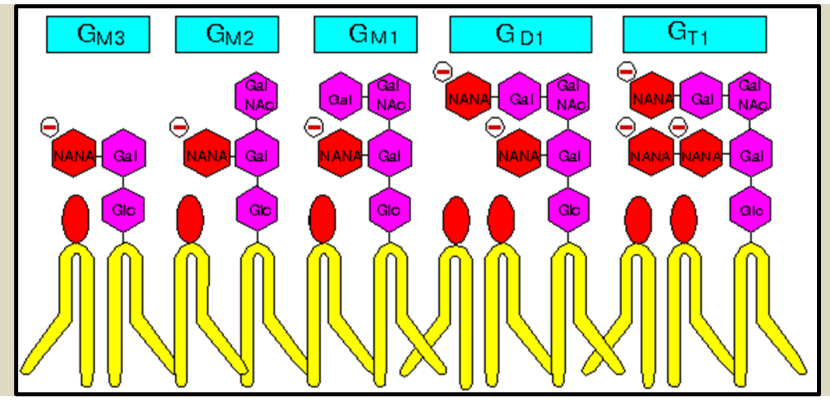


2-(Ацетиламіно)-2-деокси-D-галактоза (GalNAc)

Їх концентрація в білій речовині складає лише 10% вмісту в сірій речовині. Структурна різноманітність гангліозидів – не що інше як результат варіацій в композиції і послідовності цукрових залишків. Позначаються гангліозиди так: G_{M3} , G_{M2} , G_{M1} , G_{D1}, G_{T1} . Літера G вказує, що це гангліозид. Нижній індекс у вигляді літер M, D, T і Q означає, что молекула гангліозида містить 1, 2, 3 або 4 залишки

[24]В основі сіалових кислот лежить структура нейрамінової кислоти - моносахарида з дев'ятикарбоновим ланцюгом**.** Сіалових кислот багато. Їх сукупність - є не що інше як нейрамінова кислота модифікована за атомами Нітрогену чи Оксигену.

сіалової кислоти[25]. Відзначте, що буква М в гангліозиді G_{M2} означає присутність монозалишка NANA. У всіх гангліозидів церамід зв'язується через атом С-1 до β-глікозильного залишку, який, у свою чергу, пов'язаний до β-галактозильного залишку.



Гангліозиди. Скорочення: NANA –N-ацетилнейрамінова кислота, Gal – галактоза, Glc – глюкоза, GalNAc –N-ацетил 2-дезокси-2-аміногалактоза. G_M – моно – один залишок сіалової кислоти; G_D – ди – два залишки сіалової кислоти; G_T – три – три залишки сіалової кислоти. Цифра 1, 2, 3 – це вказана різниця між числом 5 і числом незаряджених залишків вуглеводів.

Олігосахаридні групи гангліозидів розташовуються далеко за межами поверхні клітинної мембрани і є характерними поверхневими маркерами, які можуть служити в якості специфічних факторів клітинного розпізнавання і міжклітинного зв'язку. Ці вуглеводні групи також діють як специфічні рецептори для деяких гіпофізарних глікопротеїнових гормонів і для деяких бактеріальних білкових токсинів, таких як холерний токсин. Функції гангліозидів як специфічних визначаючих факторів дозволяють припустити їх важливу роль в процесах росту і диференціювання тканин, а також в канцерогенезі. Було виявлено, що утворення пухлини може індукувати синтез нового доповнення до гангліозиду, і дуже низькі

[25]Цифра 1, 2, 3 при букві М, D, Т– вказує різницю між 5 і числом незаряджених залишків вуглеводів

концентрації такого специфічного гангліозиду в свою чергу можуть індукувати диференціювання культивованих нейрональних клітин пухлини.

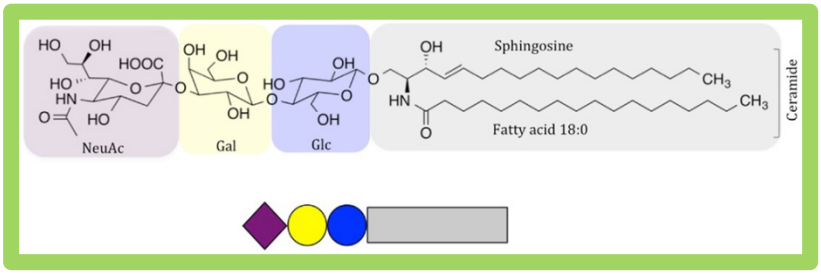


Схема гангліозида NeuAc G_{M3} . Конституцію гангліозида: церамідна платформа → β-глікозидний зв'язок з *D*-глюкозою → з 4 позиції *D*-глюкози β-глікозидний зв'язок з молекулою *D*-галактози → з 3 позиції *D*-галактози β-глікозидним зв'язком приєднана N-ацетилнейрамінова кислотаКвадрат фіолетового кольору - *N*-ацетилнейрамінова кислота; жовтий круг – D-галактоза; синій круг - D-глюкоза; сірий прямокутник – церамід. Цифра 3 при літері М : результат 5-2=3.

3.5.Сфінголіпідо́зи.

Це группа лізосомних хвороб[26] накопичення, пов'язаних з порушенням метаболізму сфінголіпідів. Захворювання характеризується недостатньою кількістю β-гексозамінідаз – ферментів лізосом, які беруть участь в розщепленні гангліозида G_{M2} і глобозида. β-Гексозамінідаза – життєво важливий гідролітичний фермент, виявлений в лізосомах, які розщеплюють ліпіди. У випадку генетично обумовленого дефіцита чи дефекту, коли β-гексозамінідаза не функціонує необхідним чином, і, як наслідок, в нервовій тканині накопичуються гангліозиди, які викликають характерні клінічні симптоми.

G_{M2} Гангліозидоз. Більшість варіантів G_{M2} гангліозидозу розвивається на початку життя (коли активно розвивається мозок) і сприяє його швидкій біодеградації. Як правило G_{M2} гангліозидози є фатальними.

[26] Це хвороби Сендхофа-Яткевича, Фабрі, Крабба, Гоше, Фарбера, Німана-Піке, які характеризуються появою розумової відсталості, збільшення печінки, поява хрипоти, дерматитів, деформації хребта, потовщення шкіри.

Два варіанти захворювання більш відомі під власними іменами, отриманими на честь авторів, вперше описавших їх клінічну картину: хвороба Тея-Сакса, хвороба Сандхоффа.

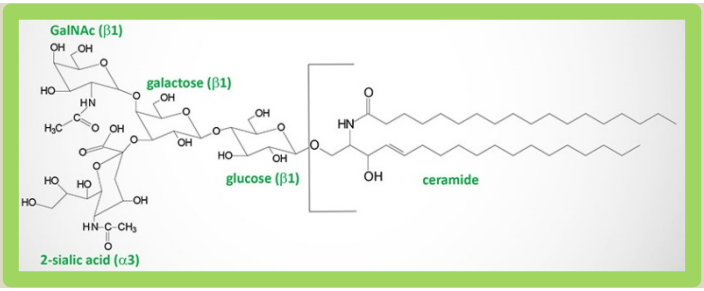


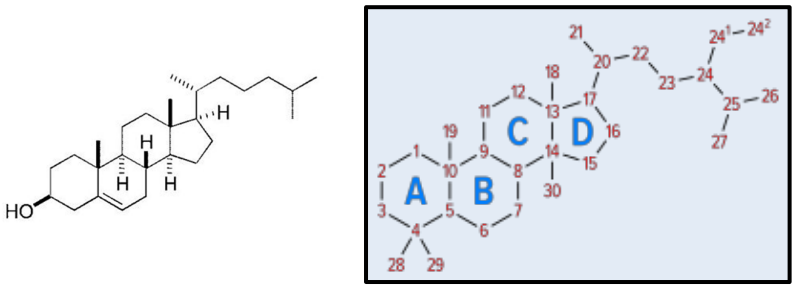
Схема гангліозиду G_{M2}

Хвороба Тея-Сакса (також відома як G_{M2} гангліоліпідоз, або дефіцит гексозамінідази, або рання дитяча амавротична ідіотія) викликана мутацією в гені HEXA, кодуючому субодиницю А. Ген локалізовано в довгому плечі хромосоми 15. Хвороба Сандхоффа викликана мутацією в гені HEXB, кодуючому α-субодиницю гексоамінідаз А та В. Мутації в генах, що кодують ці ферменти, провокує до накопичення частково зруйнованих гангліозидів в лізосомах, що в свою чергу призводить до групи захворювань - гангліозидозів. В кінцевому рахунку клітини ганглій надзвичайно набухають, порушуючи нормальні функції нейронів. Це аутосомно-рецесивне генетичне захворювання, яке спричинює прогресуюче погіршення розумових і фізичних здібностей дитини. Новонароджені з цією спадковою хворобою в перші місяці життя розвиваються нормально. Проте, у віці близько півроку виникає регрес в психічному і фізичному розвитку. Дитина втрачає зір, слух, здатність ковтати. З'являються судоми. М'язи перестають скорочуватися, наступає параліч. Смерть наступає у віці до 4 років. Захворювання спричинює генетичний дефект конкретного гена. Відомі вроджені метаболічні вади успадковуються по рецесивному та домінантному типу, мають найбільше поширення в замкнутих етнічних групах. Якщо народжена дитина уражена хворобою Тея-Сакса, то це означає, що вона успадкувала по одній

копії дефектного гена від кожного з батьків. На сьогодні не існує жодних ефективних ліків чи інших методів лікування для цієї хвороби.
G_{M1} Гангліозидоз. Рання дитяча форма G_{M1} гангліозидозу — найважкі форма цього підтипу гангліозидозу, яка виявляється одразу після народження дитини. Симптоми дитячого G_{M1} гангліозидозу можуть включати появу нейродегенерації, судоми, збільшення розміру печінки та селезінки, скелетні порушення, зниження рухливості суставів, збільшений живіт, м'язову слабість, порушення ходи. Такі діти по досягненню 1 року можуть стати сліпими і глухими і часто помипаюит у віці 3 років від серцево-судинних ускладнень або пневмонії.

3.7.Холестерол

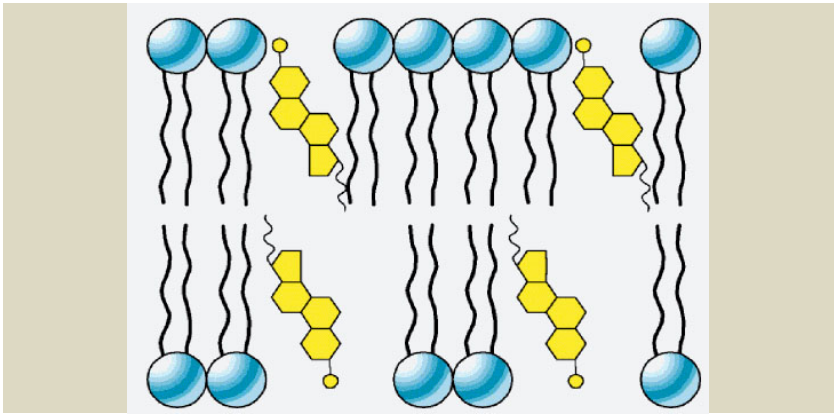
До складу клітинних мембран входить холестерол – найпоширеніший стероїд у тварин. Стероїди – похідні насиченого поліциклічного вуглеводня додекагідро-1*H*-циклопента[*a*]фенантрена [чорний колір]. Холестерол н/р у воді, розчинний у жирах і органічних розчинниках. Холестерол має 256 стереоізомерів, які є результатом його 8 стереоцентрів.



(10*R*,13*R*)-10,13-диметил-17-(6-метилгептан-2-іл)-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-додекагідро-1*H*-циклопента[*a*]фенантрен-3-ол. Тривіальна назва холестерол

Тільки двоє із стереоізомерів має біохімічне значення (*nat*-холестерол і *ent*-холестерол, для природного і енантіомера, відповідно), і тільки один з них є природним (*nat*-холестерол).
Розміри й властивості холестеролу, специфічна здатність одночасно вступати як в гідрофільні, так і в гідрофобні взаємодії робить його

ідеальним компонентом біологічних мембран.Холестерол забезпечує стійкість клітинних мембран в широкому інтервалі температур. Проте, з огляду на структуру очевидно, що холестерол є слабо амфіфільною сполукою. Жорсткість поліциклічного кільця холестерола передається мембранам, в яких він присутній. Він займає простір між гідрофобними хвостами лігандів і не дозволяє їм згинатися. Тому мембрани з малим вмістом холестеролу гнучкіші, а з підвищеним – більш жорсткі та крихкі. Також холестерол служить «гальмом», яке перешкоджає переміщенню полярних молекул з клітини в міжклітинний простір і навпаки.



Розміщення молекул холестеролу в ліпідному бішарі плазмолеми.

Похідні холестеролу присутні в певних кількостях як в рослинах, так і в тканинах тварин, й виконують різні функції: від статевих гормонів у тварин до попередників вітамінів у рослин. Близько 80% необхідно для функціонування людини холестеролу виробляється самим організмом : печінкою, кишковиком, нирками, наднирниками, статевими залозами. Решта 20% надходить з їжею. В значній кількості акумулюється холестерол в нервовій та жировій тканинах, печінці тощо. Наприклад, холестерол складає від 40 до 60% всіх ліпідів еритроцитів ссавців. В нейрональній мембрані співвідношення холестерол : фосфоліпіди : гліколіпіди складають співвідношення 4:3:2. В білій речовині мозку міститься більше холестеролу,

сфінгомієлінів і особливо цереброзидів, ніж у сірій речовині. І при цьому цікаво, що стероїдний скелет рідко зустрічається в рослинних клітинах. Розміри й властивості холестеролу, специфічна здатність одночасно вступати як в гідрофільні, так і в гідрофобні взаємодії робить його ідеальним компонентом біологічних мембран. Холестерол забезпечує стійкість клітинних мембран в широкому інтервалі температур. Проте, з огляду на структуру очевидно, що холестерол є слабо амфіфільною сполукою.

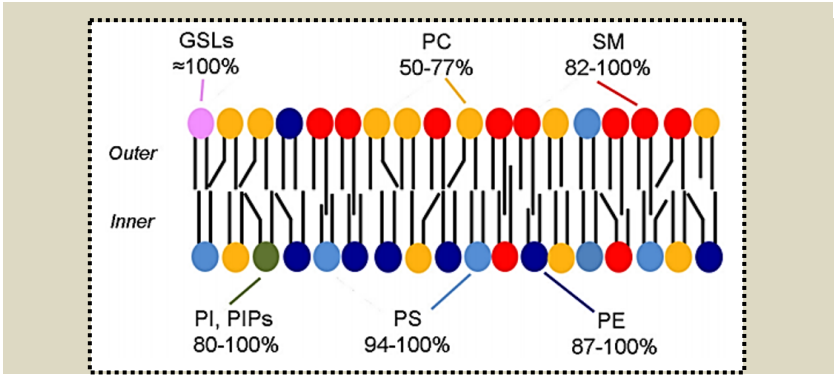
Жорсткість поліциклічного кільця холестерола передається мембранам, в яких він присутній. Він займає простір між гідрофобними хвостами лігандів і не дозволяє їм згинатися. Тому мембрани з малим вмістом холестеролу гнучкіші, а з підвищеним – більш жорсткі та крихкі. Також холестерол служить «гальмом», яке перешкоджає переміщенню полярних молекул з клітини в клітину. Вони присутні в певних кількостях як в рослинах, так і в тканинах тварин, й виконують різні функції: від статевих гормонів у тварин до попередників вітамінів у рослин. Холестерол – це попередник всіх стероїдних гормонів у тварин. Зокрема у людей холестерол є вихідною речовиною синтезу чоловічого статевого гормона тестостерона або жіночого статевого гормона естрогена; він необхідний для синтезу вітаміна D[27]. Синтез чисельних стероїдних гормонів (включаючи кортизол, адьдостерон, статеві гормони: естрогени, прогестерон, тестостерон), жовчних кислот на базі холестеролу відбувається в надниркові залозі та гіпофізі. Проблеми холестеролу та серцево-судинні захворювання постійно знаходяться під увагою суспільства.

3.8.Асиметрія ліпідних мембран

Асиметрія функціонально важлива. Фосфоліпіди і гліколіпіди асиметрично розподіляються в плазматичній ліпідній бішаровій мембрані. Хоча кожний моношар ліпідів, утворений амфіфільними молекулами орієнтованими однаково, склад моношарів мембрани досить часто різний. В історичному плані, асиметрія ліпідів була

[27] Біологічна роль вітамîна D пов'язана з їх активною участю в обміні іонів кальцію. Вони стимулюють засвоєння цього елемента з відкладанням його у кістках.

вперше встановлена на мембрані плазми еритроцитів, яка була широко використана як модель для дослідження біологічних мембран. Фосфоліпідна композиція на зовнішній поверхні мембрани еритроцитів багата сфінгоміелінами і фосфатилхоліном (PC). Всі молекули гліколіпідів [цереброзиди, глобозиди та гангліозиди] також розташовуються в зовнішньому шарі плазмалеми. Оскільки клітини існують у водному просторі, то важливим є їх ефективна сольватація. Саме присутність значної кількості гліканів на поверхні клітинної мембрани визначає значний об'єм утримуваної води плазмолемою. Вуглеводні частини білків, як і ліпідів, завжди розміщуються в зовнішньому шарі мембрани.



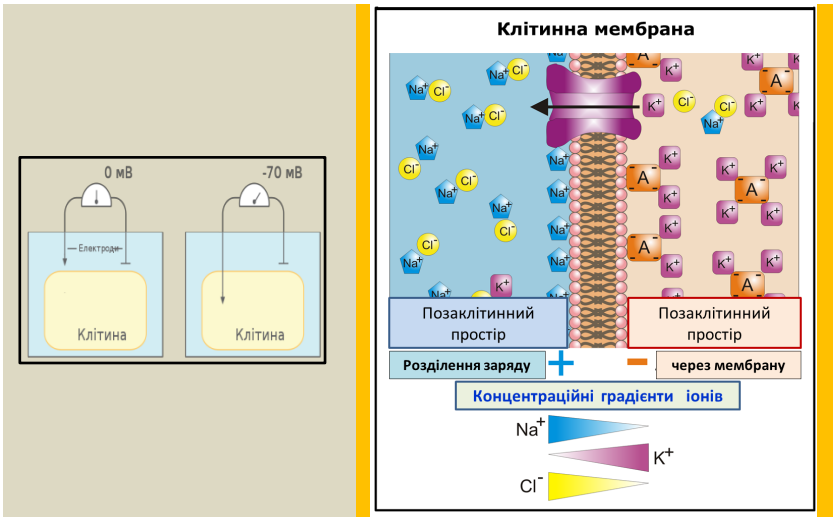
Поширення фосфоліпідів на поверхнях мембрани людських еритроцитів. Скорочення: PE – фосфатидилетаноламін, PC – фосфатидилхолін, PS – фосфатидилсерин, PI – фосфатидилінозитол, SM – сфінгоміелін, PIPs – фосфорильовані фосфатидил іноситоли (PI). Кольором відмічається асиметрія розподілу фосфоліпідів. Відсоток зазначає кількість типу амфіфільних молекул представлених на тій чи іншій поверхні

З іншого боку, внутрішня поверхні збагачена фосфатидил-етаноламіном (PE), фосфатидилінозитолом (PI) і фосфатидилсерином (PS) з яких формуються більш рідкі подвійні шари, ніж зовнішні поверхні збагачені фосфоліпідами. До того ж, фосфатидилсерин (PS) і фосфатидилінозитол (PI) внутрішньої поверхні несуть негативний заряд, який взаємодіє з позитивно зарядженими залишками амінокислот поблизу цитоплазматичного закінчення трансмембранного домену білків, що проходять мембрану. У деяких випадках, ті ж різновиди фосфоліпіду можуть мати різні ацильні

ланцюги у порівнянні з протилежною поверхнею.Цікаво, що переміщення фосфоліпідів з метою підтримувати асиметрію в подвійному шарі ліпіду є активним «фліп-флоп» процесом, здійснюваний за допомогою АТФ. Холестерол розподіляється однаково в обох моношарах мембрани. А білки вмонтовуються в бішар зі специфічною орієнтацією, яка є критичною для реалізації їх функції.

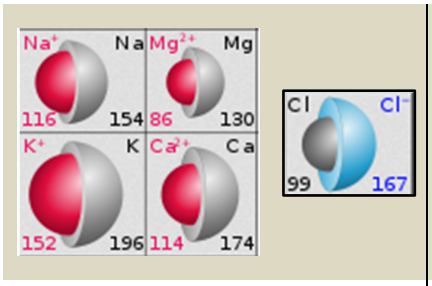
3.9.Електричні характеристики мембрани

Нервові клітини передають сигнали у вигляді електричних імпульсів на значні відстані зі швидкістю кілька сотень метрів в секунду. Нервова клітина осцилює між двома станами: спокою і збудження. З початку 20 століття вже було відомо, що між зовнішньою і внутрішньою поверхнями клітини встановлюється різниця електричних потенціалів.

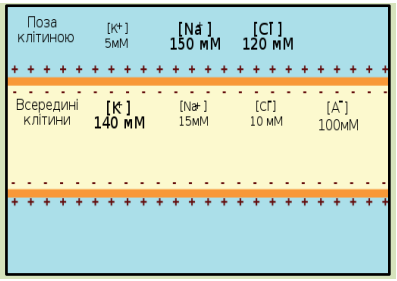


Реєстрація мембранного потенціалу спокою. На мал. зліва мікроелектрод не введений у клітину і різниця потенціалів рівна нулю. При введенні електрода в клітину реєструється напруга у приблизно −70 мВ. На мал. справа розподіл іонів при потенціалі «спокою».

Така різниця дістала назву мембранного потенціалу. Згідно сучасним уявленням морфологія клітинних мембран визначає їх *електричні характеристики*. Електричні явища в нервовому волокні, згідно з мембранною теорією, спричинені селективною проникністю мембрани нейрона для іонів калію і натрію.Мікроелектрод, вживлений в клітину, реєструє щодо зовнішнього середовища мембранний потенціал ~ -70 мВ.Це так званий потенціал «спокою», який типовий не лише нервовим клітинам, але й спостерігається у різних клітин. У м'язових клітин, наприклад, він досягає -90 мВ. Яка природа виникнення потенціалу спокою ?



Розміри атомів та їх іонів в pm [пікометрах, 1 Å = 100 pm]

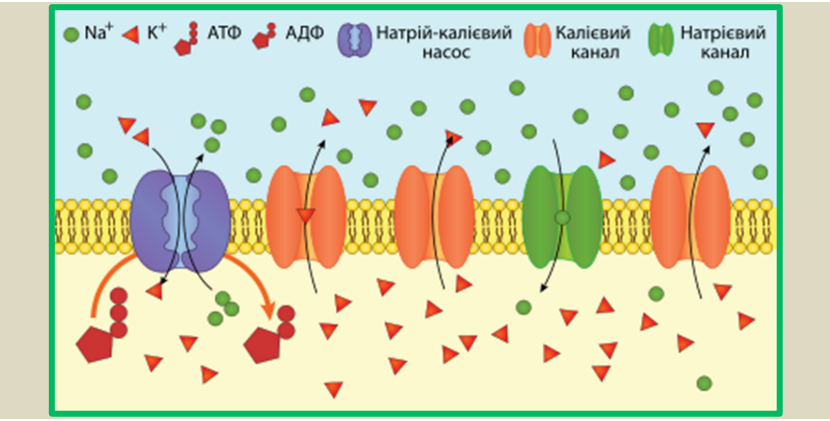


Розподіл іонів між цитозолем та міжклітинним простором (наведені концентрації).

Мембрана клітини виконує роль ефективного бар'єру на шляху іонів, і її проникливість різна для різних типів іонів. Причина хоча б у тому, що радіуси іонів різні. До виникнення мембранного потенціалу спокою призводять два фактори:

- **По-перше**, концентрації різних іонів відрізняються зовні та всереднині клітини. Найважливішу роль у формуванні мембранного потенціалу відіграють іони калію, натрію та хлору. Концентрації цих іонів відрізняються по дві сторони мембрани.
- **По-друге** мембрана є напівпроникною: одні іони можуть через неї проникати, інші — ні. Згідно з мембранною теорією, електричні явища в нервовому волокні визначаються селективною проникністю мембрани нейрона для іонів калію і натрію. Так, вона практично непроникна для іонів натрію, але пропускає іони калію.

Обидва ці фактори залежать від наявності у мембрані спеціальних білків: концентраційні градієнти створюють іонні насоси, а проникність мембрани для іонів забезпечують іонні канали.Na/K-АТФаза є ферментом зовнішньої мембрани клітин всіх тканин, який приймає участь в підтриманні однієї з важливих властивостей, яка дозволяє відрізнити живі клітини від мертвих, - асиметричного розподілу іонів Натрію та Калію по обидві сторони клітинної мембрани. Асиметричний розподіл одновалентних катіонів важливий і для формування мембранного потенціалу клітини, і для транспорту метаболітів через клітинну мембрану, і для регуляції внутрішньоклітинних реакцій обміну речовин.



Типи іонних каналів. У формуванні мембранного потенціалу спокою бере участь найтрій-калієва АТФ-аза, калієві та натрієві канали . Натрій калієвий насос при допомозі енергії АТФ обмінює 2 іони Калію з міжклітинного простору на 3 іони Натрію з цитозолю.

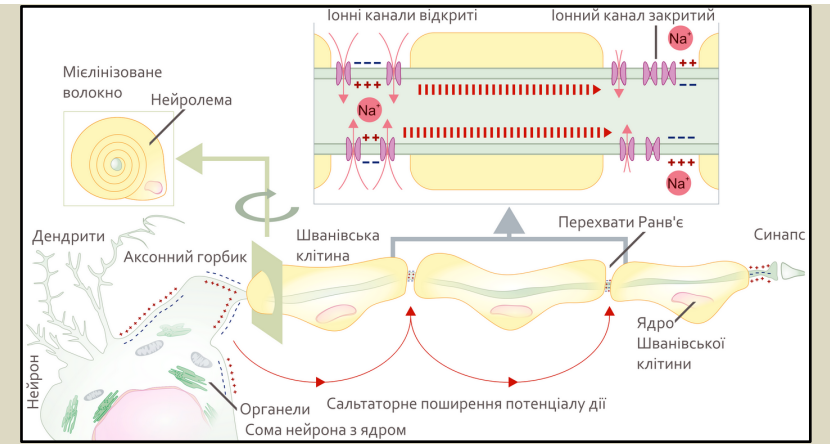
В нейтральну плазмалему вмонтовані іонні канали, які можуть бути відкриті чи закриті для проходження таких іонів як натрію, калію, хлориду чи кальцію. З причини існування іонних каналів, їх присутність визначає різні концентраційні градієнти. Концентраційні градієнти катіонів калію та натрію — це хімічна форма потенційної енергії. У перетворенні цієї енергії в електричну беруть участь іонні канали — пори, сформовані скупченнями спеціальних трансмембранних білків.

В стані спокою.В мембрані нейрона калієві канали відкриті завжди, а більшість натрієвих каналів — закриті. Завдяки наявності градієнта концентрації швидкість дифузії іонів калію з клітини вища, ніж в клітину. І катіони калію виходять з клітини до тих пір, поки їх не почнуть стримувати аніони хлору, які плазмалема не пропускає. Отже, дифузія іонів K^+ через калієві канали є вирішальною для створення мембранного потенціалу[28]. У випадку локальних змін концентрації, вказаний розподіл іонів підтримується натрій-калієвим насосом у плазматичній мембрані — білком що використовує енергію АТФ для закачування K^+ у клітину і викачування Na^+ із неї. Коли іони дифундують крізь канал, вони переносять одиницю електричного заряду. І будь-який сумарний рух позитивних або негативних іонів через мембрану буде створювати напругу, або різницю потенціалів по дві сторони мембрани. При цьому аніони хлору, що залишаються в клітині і для яких мембрана непроникна, створюють сумарний негативний заряд на внутрішній частині плазмолеми. Деякі іонні канали дозволяють проходження всіх іонів, засновуючись виключно на електрохімічному потенціалі. Проте типовий канал має ширину лише для одного атому завширшки і дозволяє проходження лише певного типу іонів, наприклад натрію або калію. Розглянемо принцип роботи іонних каналів на прикладі натрієвого каналу. Вважають, що в стані спокою натрієвий канал закритий. При деполяризації клітинної мембрани до певного рівня відбувається відкриття активаційних воріт (активація) і посилення надходження іонів Na^+ всередину клітини. Через кілька мілісекунд після відкриття активаційних воріт відбувається їх закриття воріт. Інактивація розвивається в клітинній мембрані дуже швидко і ступінь інактивації залежить від величини та часу дії деполяризуючого стимулу. Робота натрієвих каналів визначається величиною мембранного потенціалу. Розраховано, що активований натрієвий канал пропускає всього 6000 іонів за 1 мс. Стан збудження нейрона можна визначити як тимчасове відхилення мембранного потенціалу від стану спокою, викликаного зовнішнім стимулом. Цей електричний чи хімічний стимул збуджує мембрану, змінюючи її іонну провідність.

[28] Парадокс полягає в тому, що іон калію найбільший за розмірами, але саме він легко проходить мембрану в обидва напрями.

Збудження поширюється від стимульованої ділянки до найближчих областей мембрани, в яких спостерігається зміна провідності, а отже і потенціалу. Таке поширення збудження називається імпульсом.

Потенціал дії – це хвиля збудження, яка переміщується по плазмалемі. Це короткочасні амплітудні зміни мембранного потенціалу спокою, які виникають при збудженні. По суті це електричний розряд — швидка короткочасна зміна потенціалу на невеликій ділянці мембрани збудливої клітини (нейрона або м'язового волокна), в результаті якого зовнішня поверхня цієї ділянки стає негативно зарядженою по відношенню до сусідніх ділянок мембрани, тоді як його внутрішня поверхня стає позитивно зарядженою по відношенню до сусідніх ділянок мембрани.

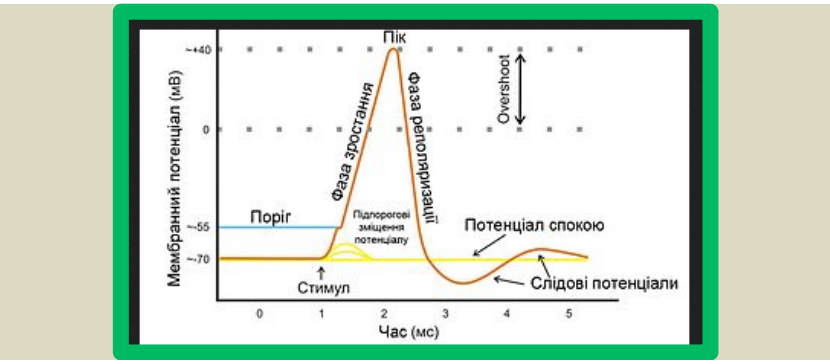


Розповсюдження потенціалу дії по мієлінізованому волокні периферичної нервової системи.

Потенціал дії є фізичною основою нервового або м'язового імпульсу, який відіграє сигнальну (регуляторну) роль. Потенціал дії формується в області аксонального горбочка [він розташований безпосередньо при виході аксона з соми]. І поширюється по нейрону у вигляді хвилі деполяризації аксональної мембрани, по ходу його руху виникають так звані електротонічні токи за рахунок короткочасного включення натрієвих каналів вздовж нейрона [при цьому електричний потенціал з -70 *mV* піднімається до приблизно - 15 *mV*]. Деполяризація:

потенціалозалежні натрієві канали відкриваються, і іони натрію входять в аксон. По мірі входження іонів натрію в аксон деполяризація мембрани зростає, внаслідок чого відкривається більша кількість натрієвих каналів, через які надходять нові іони, які приводять до подальшої деполяризації.Цей процес продовжується до тих пір, поки негативний заряд (потенціал спокою), що виник на внутрішньому боці мембрани не почне стримувати дифундуючі з клітини позитивно заряджені іони калію. Цей електричний чи хімічний стимул збуджує мембрану, змінюючи її іонну провідність. Його можна порівняти з розрядкою й зарядкою конденсатора.

Порогова величина: стимул достатній сильний для того, щоб ініціювати імпульс, називається порговим стимулом. Він запускає деполяризацію мембрани нейрона, а потім механізми позитивного зворотного зв'язку забезпечує її продовження. Стимули, які не досягли порогової величини, називаються передпороговими. Окремий передпороговий стимул нездатний викликати потенціал дії, проте серія таких стимулів може мати кумулятивний ефект, що приведе до виникнення імпульса. Цей феномен називається сумування імпульсів.



Схематичний потенціал дії

Деполяризація: потенціалозалежні натрієві канали відкриваються, і іони натрію входять в аксон. По мірі входження іонів натрію в аксон деполяризація мембрани зростає, внаслідок чого відкривається більша кількість натрієвих каналів, через які надходять нові іони, які

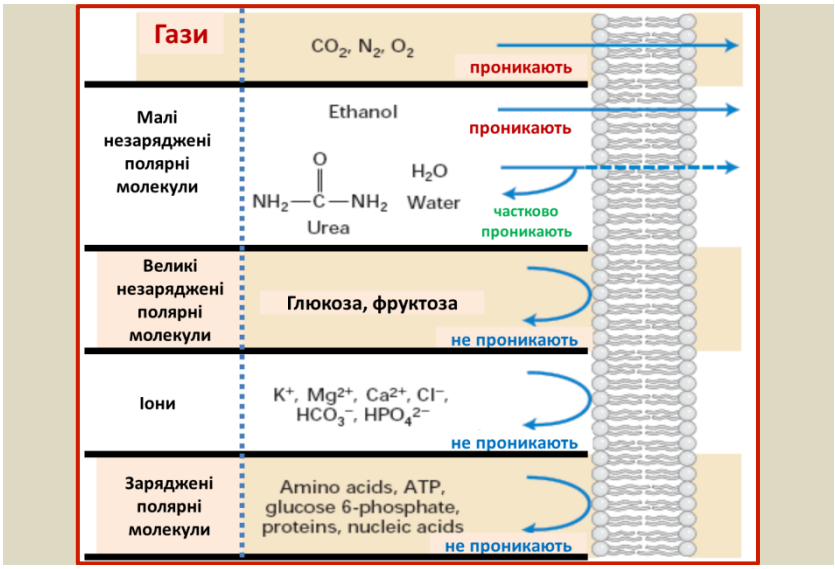
приводять до подальшої деполяризації (що приводить до зменшення мембранного потенціалу). Цей процес продовжується до тих пір, поки негативний заряд (потенціал спокою), що виник на внутрішньому боці мембрани не почне стримувати дифундуючі з клітини позитивно заряджені іони калію. Цей електричний чи хімічний стимул збуджує мембрану, змінюючи її іонну провідність. Цей процес можна порівняти з розрядкою й зарядкою конденсатора. Деполяризація мембрани призводить до реверсії мембранного потенціалу (він стає позитивним). У фазі овершута Na^+-струм починає стрімко знижуватися, що пов'язано з інактивацією потенціал-залежних Na^+-каналів (час відкритого стану — долі мілісекунди) і зникненням електрохімічного градієнта Na^+.

Реполяризація: натрієві канали зачиняються; в той же час калієві – відкриті, так що іони калію можуть виходити з аксону з двох причин: А)вниз по градієнту концентрації калію; Б)вниз по електрохімічному градієнту. Тобто Калієві канали, що відкриваються слідом відновлюють нормальний потенціал спокою мембрани [цей процес називається реполяризацією мембрани] й готують її таким чином для проведення наступного імпульсу.

4. Як речовині проникнути крізь мембрану ?

1. **Пасивний транспорт речовини**
2. **Активний транспорт речовини**

Клітинна мембрана є селективно пропускаючим бар‘єром між клітиною і позаклітинним середовищем. Її пропускні властивості гарантують, що необхідні молекул такі, як іони, глюкоза, аміно кислоти і ліпіди можуть легко потрапити до клітини, напівпродукти метаболізму залишаться у клітині, а непотрібні сполуки залишать клітину. Селективна проникність мембрани дозволяє клітині підтримувати постійне внутрішнє середовище. Рух майже всіх іонів і молекул крізь клітинну мембрану регулюється селективними мембранними транспортними білками зануреними у ліпідний бішар.



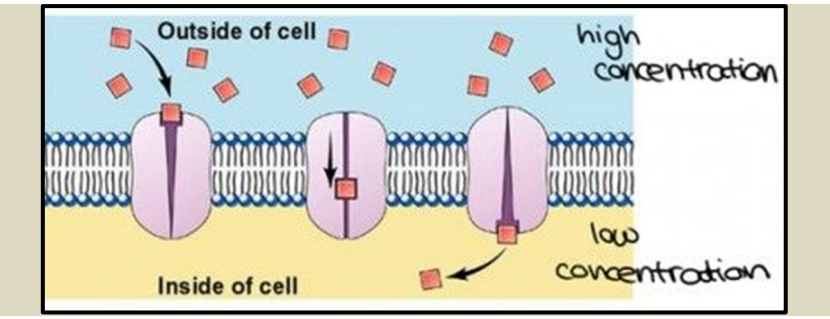
Відносна проникність чистого ліпідного бішару для різних молекул

Плазмалеми містять два класи обов'язкових компонент: транспортні пристрої з білками для зворотнього захоплення (рісайклінгу) і білки для реалізації участі органели (везікули) в процесах екзоцитозу чи ендоцитозу. З цією метою в плазмалему вмонтовані канали, які допомагають вводити у водне середовище всередині везікули

необхідні компоненти. Доставка необхідних речей в клітину чи органелу може бути забезпечена різного роду обмінники. Транспорт молекул у везікулу може бути пасивним і активним[29]. Спершу про пасивний транспорт.

4.1.Пасивний транспорт речовини.

Це вирівнювання концентрації, яке відбувається без участі енергії – за рахунок дифузійних процесів. І тому перенесення молекул й іонів через мембрану здійснюється в напрямку меншої їх концентрації. Пасивний транспорт не пов'язаний з витратою хімічної енергії. Він прагне вирівняти концентрації частинок по різні боки від мембрани, тобто звести до нуля величини їх градієнтів. Розрізняють декілька типів пасивного транспорту: дифу́зія (з лат. *diffusio* — поширення) в біологічних системах.

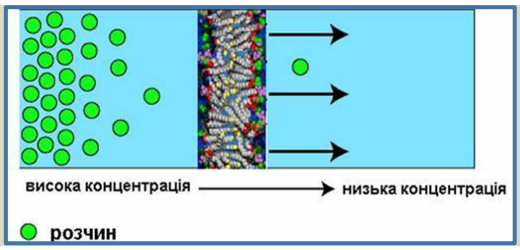


Приклади пасивного транспорту крізь мембрану. Полегшена дифузія — перенесення іонів спеціальними молекулами-переносниками за рахунок дифузії переносника разом з речовиною.

Дифузія — процес взаємного проникнення речовин при безпосередньому контакті або контакті крізь порувату перегородку. Проста дифузія через ліпідний шар підпорядковується рівнянню Нернста-Планка. У живій клітині така дифузія забезпечує проходження кисню і вуглекислого газу, ряду лікарських речовин. Однак проста дифузія проходить досить повільно і не може забезпечити клітину в потрібній кількості поживними речовинами.

[29] З використанням енергії АТФ,

Відбувається вона в напрямку зменшення концентрації речовин і триває до рівномірного розподілу речовини в усьому об'ємі, який вона займає. Полегшена дифузія — перенесення іонів спеціальними молекулами-переносниками за рахунок дифузії переносника разом з речовиною. Найбільш докладно це явище вивчене для випадку перенесення іонів деякими антибіотиками, наприклад валіноміцином. Встановлено, що валіноміцин різко підвищує проникність мембрани для іонів К+ завдяки специфіки своєї структури. У ньому формується порожнина, в яку точно і міцно вписується іон $К^+$ (іон Na^+ занадто великий для порожнини в молекулі валіноміцина).



Приклади пасивного транспорту крізь мембрану.
Дифузія через цитоплазматичну мембрану бактерій

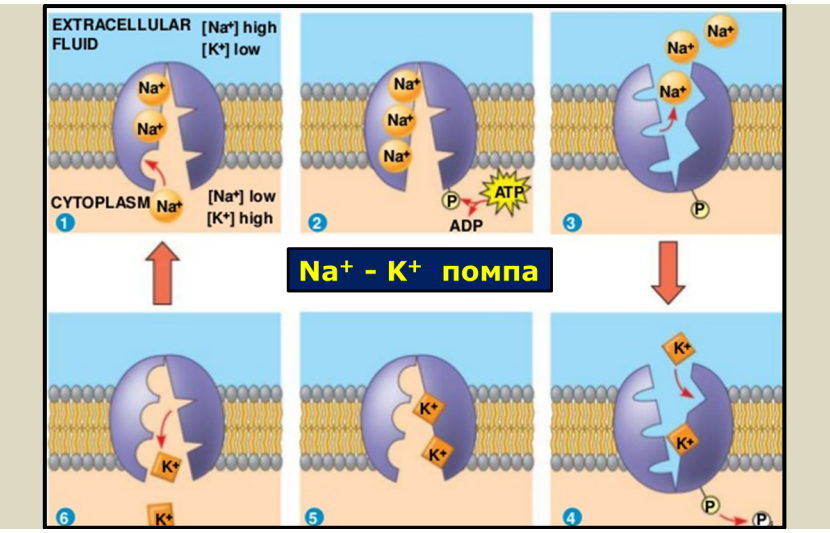
Молекула валіноміцина, «захопивши» іон $К^+$, утворює розчинний у ліпідах комплекс і проходить через мембрану, потім іон $К^+$ залишається, а переносник йде назад. Транспорт через канали (пори). Канал — ділянку мембрани, що включає білкові молекули і ліпіди, який утворює в мембрані прохід. Цей прохід допускає проникнення через мембрану молекул води, великих іонів. Наявність каналів збільшує проникність молекул. Проникність молекул залежить від числа каналів і від від розмірів каналу. Канали можуть буди хемоспецифічними і виявляти селективність щодо різних іонів.

4.2.Активний транспорт.

Це перенесення речовини крізь клітинну або внутріклітинну мембрану, яке відбувається з області низької концентрації в область високої, тобто з витратою вільної енергії організму. В більшості випадків джерелом енергії для реалізації активного транспорту

служить енергія зв'язків АТФ. Є два головні типи активного транспорту: первинний і вторинний.

4.2.1.Первинний активний транспорт. У первинному транспорті, енергія АТФ безпосередньо використовується для перенесення бажаної молекули або іону через мембрану незалежно від будь-яких інших молекул. Це транспорт проти градієнта концентрації, який забезпечується присутністю спеціальних білкових комплексів, які називаються насосами або помпами і використовують енергію АТФ (транспортні АТФази).



Первинний активний транспорт.

Більшість ферментів, які використовують цей вид транспорту, — трансмембранні АТФази. Na/K-АТФаза є ферментом зовнішньої мембрани клітин всіх тканин, який приймає участь в підтриманні однієї з важливих властивостей, що дозволяє відрізнити живі клітини від мертвих, - асиметричного розподілу іонів Натрію та Калію по обидві сторони клітинної мембрани. Асиметричний розподіл одновалентних катіонів важливий для формування мембранного потенціалу клітини, і для транспорту метаболітів через клітинну мембрану, і для регуляції внутрішньоклітинних реакцій обміну

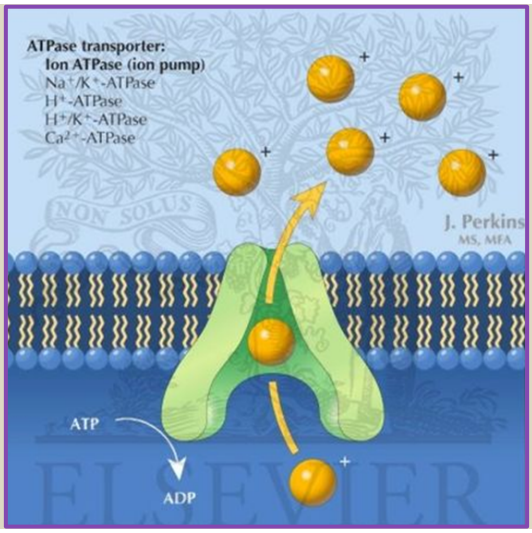
речовин. Але постає питання навіщо клітина концентрує в цитозолі Калій та виводить Натрій, а не навпаки? А відповідь може мати кілька варіантів:

♦1.щоб створити середовище з протилежним (асиметричним) іонним складом відносно зовнішнього середовища, яким для первинних організмів була морська вода.

♦2.Чи саме завдяки відмінностям у властивостях іонів Натрію та Калію?

♦3.Чи, нарешті, внаслідок їх різного впливу на метаболізм клітини?

Прийнятною відповіддю можуть бути такі роздуми: Натрій та Калій в іонізованому стані не відрізняються один від одного за зарядом та числом створюваних ними координаційних зв'язків, але суттєво відрізняються за величиною граничної температури, тобто тієї температури, вище яких дозволена їх гідратація ($T_{гран}$). Для Натрію

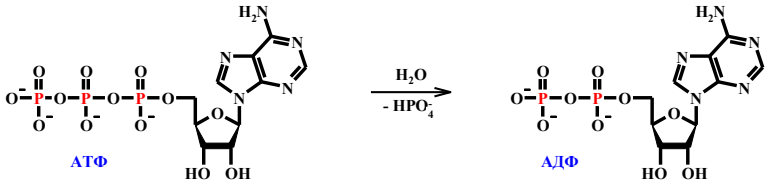


Типи помп: **Na^+/ K^+** -АТФаза; **H^+** -АФТФаза; **H^+/ K^+** -АТФаза; **Ca^{2+}** –АТФаза.

вона дорівнює +20°С, а для Калію +70°С. Таким чином, в діапазоні температур вище +20°С, в якому функціонує більшість живих організмів, Натрій легко взаємодіє з молекулами води, утворюючи

гідратну оболонку, а Калій відштовхує воду і тому не має гідратної оболонки (табл. 2). Таким чином, іон Калію за своїми властивостями є більш гідрофобним, ніж іон Натрію. Оскільки гідратований іон Натрію близький за розмірами до негідратованого іону Калію, то вони не відрізняються один від одного ні за зарядом, ні за розміром. Найбільш суттєвою відмінністю для їх дискримінації є величина гідрофобності.

Аденозинтрифосфатази або АТФ-ази — клас ферментів, які каталізують розклад аденозинтрифосфату (АТФ) на аденозиндифосфат (АДФ) та вільний фосфат-іон. Під час втрати молекули фосфатної кислоти звільняється енергія, яку фермент використовує для проведення інших хімічних реакцій, які інакше не були б можливими. Цей процес широко використовується всіма відомими формами життя. Цей клас ферментів є інтегральними мембранними білками (розміщеними всередині біологічних мембран), і допомагають рухати розчини крізь мембрану, зазвичай проти градієнту концентрації.

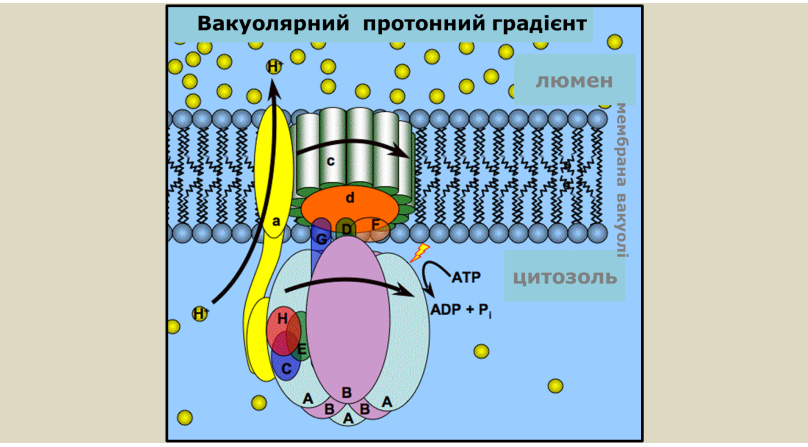


$\Delta G^0 = -30{,}5$ кДж/моль (-7,3 ккал/моль)

Вони називаються *трансмембранними* АТФ-азами. Прикладом такої АТФази може бути везікулярна АТФаза (або просто V-АТФаза)[30]. АТФ-синтаза розташовується на одній з мембран клітини і складається із зануреного в неї домена F_0 і виступаючого в матрикс або цитоплазму домена F_1, сполучених субодиницею **γ**. Віддалено фермент нагадує плодове тіло гриба (у зв'язку з чим в літературі по клітинній біології, особливо старій, АТФ-синтазу іноді називали «грибоподібним тілом»).

[30] АТФ-аза вмонтована у мембрану везікули. Позначається як везикулярна V-АТФаза або протонна помпа.

4.2.1.1.АТФ-синтаза. Це фермент, що здійснює реакцію синтезу АТФ з АДФ і аніону фосфату зазвичай за рахунок енергії трансмембранного електрохімічного потенціалу протонів (тобто комбінації градієнту протонів і електричної напруги), а у деяких організмів за рахунок електрохімічного потенціалу іонів натрію, перетворюючи її, таким чином, на енергію хімічних зв'язків, яка потім може використовуватися клітиною в біохімічних реакціях. У випадку, коли фермент проводить зворотний процес — формує трансмембранний протонний градієнт за рахунок гідролізу АТФ, його можуть називати *АТФазою*[31]. Везікулярна H^+-АТРаза (протонна помпа або V-АТФаза) це еволюційно давній фермент, що виконує різноманітні фукції в організмах еукаріотів. Але можливий і зворотній варант коли процес спрямований на утворення АТФ шляхом об'єднання АДФ і фосфату.

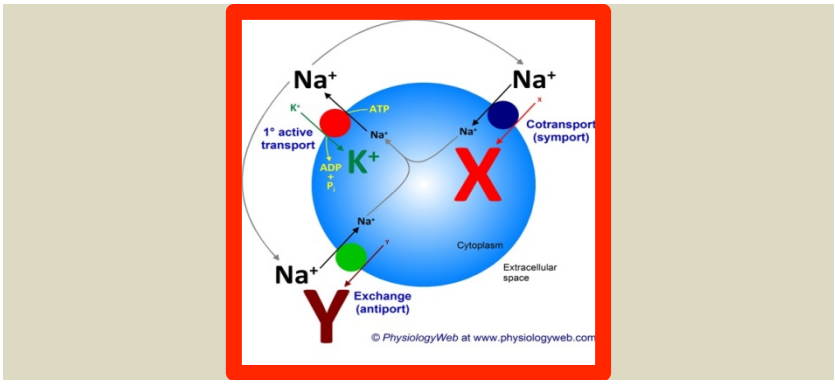


Молекулярна машина. Показана будова везикулярної АТФ синтази.

V-АТФаза присутня в багатьох внутрішньоклітинних органелах і транспортує протони крізь їх плазматичні мембрани органел. Оскільки помпування протонів потребує енергетичного забезпечення, то V-АТФаза використовує енергію гідролізу АТФ для їх транспорту крізь плазмалеми клітин та мембрани

[31] Серед АТФаз - V-АТФаза дріжджів найкраще досліджена.

внутрішньоклітинних органел еукаріот. При його функціонуванні пуста везікула заповнюється протонами, а у домені F_1 при цьому синтезується АТФ з АДФ та фосфат-іону. Механізм дії V-АТФази базується на конформаційних змінах структури білка. Є щонайменше 13 субодиниць, що утворюють функціональний комплекс V-АТФази, який складається з двох доменів мембранного і каталітичного (водорозчинного). Субодиниці належать до домену F_o (мембранні, зв'язані субодиниці, малі літери на малюнку) або до домену F_1 (периферійно пов'язані великі літери на малюнку). Домен F_1 відповідає за гідроліз АТФ, тоді як домен F_o відповідає за протонний транспорт. Обертання центральної осі ротора спричинене гідролізом АТФ в каталітичному АВ домені призводить до руху стовбура субодиниць повз **a** субодиницю, яка реалізує протонний транспорт через мембрану.

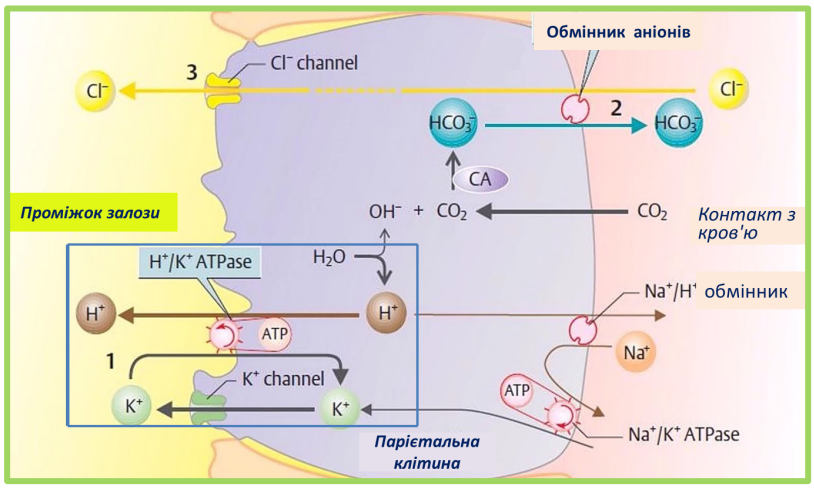


Приклади вторинного активного транспорту по механізму симпортера і антипортера.

Ідея, згідно якої при гідролізі однієї молекули АТФ відбувається транспорт двох протонів була запропонова Джонсоном в 1982 році. **4.2.1.2.Протонна помпа** (синоніми: протонний насос, H^+/K^+-АТФаза, воднево-калієва аденозинтрифосфатаза) — білок, який відіграє важливу роль при секреції соляної кислоти у шлунку. H^+/K^+-АТФаза транспортує протон H^+ з цитоплазми парієтальних[32] клітин в простір

[32] Парієтальні клітини (обкладаючі) шлунку. Секреція париетальними клітинами шлунка соляної кислоти здійснюється шляхом трансмембранного переносу іонів водню і

шлунку через апікальну мембрану в обмін на іон калію K^+, який вона переносить всередину клітини. При цьому обидва катіони транспортуються проти електрохімічного градієнта. Джерелом енергії для цього транспорту служить гідроліз АТФ. Одночасно з іонами водню H^+ в проміжок шлунка шляхом активного транспорту проти градієнта переносяться іони хлору Cl^-. Іони калію K^+ покидають клітину по градієнту концентрації разом з іонами хлору Cl^- через апікальну мембрану парієтальних клітин.



Механізм секреції HCl в шлунку.

Протонна помпа – інтегральний мембранний білок, який переміщує протони крізь мембрану клітин, мітохондрій або інші органели. В процесі клітинного дихання протонні помпи забирають протони з матриксу і вивільнюють їх у внутрішній простір. В цих закритих зсередини органелах формується градієнт як *p*H, так і електричного заряду і створюється електрохімічний потенціал, який служить запасом енергії для органели. Сама мембрана органели при цьому схожа на греблю на річці, не пускаючи протони назад в матрикс.

протонного насоса. 1 млрд цих клітин протягом години секретує приблизно 23 ммоль соляної кислоти. Максимальний об'єм секреції соляної кислоти у чоловіків – 22-29 ммоль, а у жінок – 16-21 ммоль.

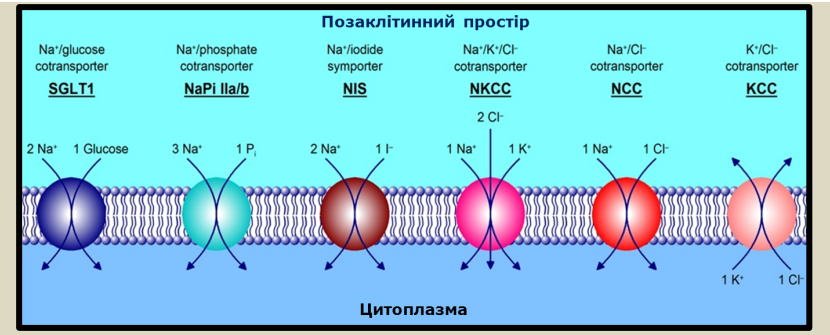
Оскільки помпа прокачує протони проти градієнта, ця робота потребує енергетичних витрат. Сама помпа не створює енергію. Вона лише переводить енергію АТФ в потенційну енергію електрохімічного градієнта.

4.2.2.Вторинний активний транспорт – забезпечує транспорт гліканів, амінокислот, іонів Ca^{2+} білками транспортерами проти концентраційного градієнта за рахунок транспорта Na^{+} по концентраційному градієнту. У вторинному активному транспорті, АТФ не використовується; натомість, енергія береться за рахунок різниці електрохімічних потенціалів іншої молекули. Вторинний активний транспорт (див. мал.) спостерігається при дифузії іншої молекули **X** або **Y** через мембрани. Перш за все в клітині необхідно створити дефіцит іонів Na^{+}. Цьому сприяє первинний активний транспорт створюваний Na^{+}/K^{+} –АТФазою. Спостерігається обмін трьох іонів натрію (з цитозолю) на два іони Калію (з позаклітинної рідини). Na^{+}/K^{+} –АТФаза найпоширеніша, універсальна до всіх форм клітинного життя за своєю суттю є калій-натрієвий насос, який допомогає підтримувати в клітині концентраційний градієнт для Na^{+}. Саме останній є базисом для проведення вторинного активного транспорту молекул **X** або **Y** через мембрани. Вторинний активний транспорт може бути однонаправленим (симпорт), або різнонаправленим (антипорт) з рухом іонів Na^{+} в клітину.

4.2.2.1.Симпорт.Такий тип перетину мембрани має місце, наприклад, при транспорті глюкози проти градієнта концентрації при зниженні потоку іонів Na^{+} вздовж його концентраційного градієнту, попередньо встановленого Na^{+}/K^{+} помпою. Керуючий градієнт концентрації іонів Na^{+} встановлюється первинною активною транспортною системою [Na^{+}/K^{+} помпою] для подальшого переміщення в цитоплазму розчиненої речовини **X**. Оскільки при транспортуванні глюкози АТФ не використовується тому це розглядається як непрямий активний транспорт. АТФ потрібне лише для підтримки градієнта іонів натрію.

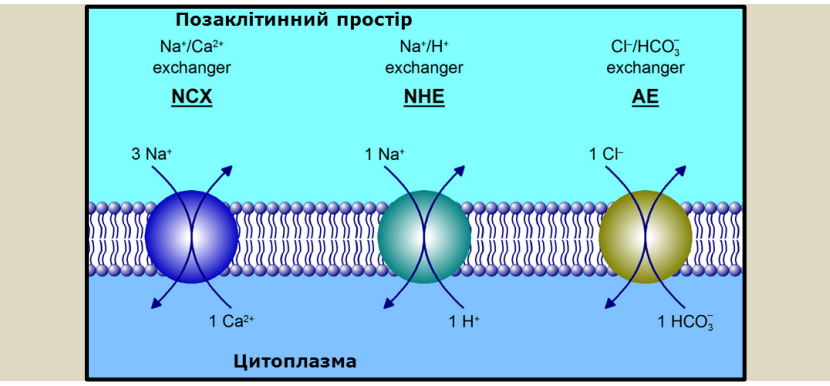
4.2.2.2.Антипорт. Інший варіат транспортування має назву антипорт Це перенесення двох речовин через перешкоду в протилежних напрямах. Інша назва антипортерів — обмінник — це інтегральний мембранний білок який реалізує активний транспорт двох або більше

молекул чи іонів (звісно, розчинних) через плазматичну мембрану в протилежних напрямах.



Приклади різноманітних симпортерів, які базуються концентраційним градієнтом іонів Na^+, попередньо встановленого Na^+/K^+ АТФазою.

При вторинному активному транспорті, один напрям руху частинки розчину за його електрохімічним градієнтом, дозволяє іншим частинкам рухатися проти свого власного електрохімічного градієнта. Цікаво, що транспорт, можливо, включає одну або більше частинок з кожного виду розчину. Наприклад, первинний активний транспорт в Na^+/K^+ АТФаза у еукаріотичних плазматичних мембранах працює по принципу антипорта, качаючи іони натрію з клітини, а іони калію – всередину клітини. Ще одним прикладом антипорта є натрій-кальцієвий обмінник. Це трансмембранний білок плазмалеми, який транспортує іони кальцію з клітини в обмін на іони натрію, які надходять до клітини (механізм антипорта). Наприклад, обмінник Na^+/Ca^{2+}, використаний багатьма клітинами, щоб перемістити цитоплазматичний кальцій, обмінюючи один іон кальцію на три натрієві іони. Обмін Na^+/Ca^{2+}, використовується багатьма клітинами, щоб перемістити цитоплазматичний кальцій. При цьому відбувається обмін одного іона кальцію на **три** натрієві іони. Обмінник використовує енергію накопичену в електрохімічному градієнті натрія, пропускаючи три іони натрію в клітину по градієнту концентрації і виводячи один іон кальцію з клітини проти градієнта концентрації (вторинний активний транспорт).



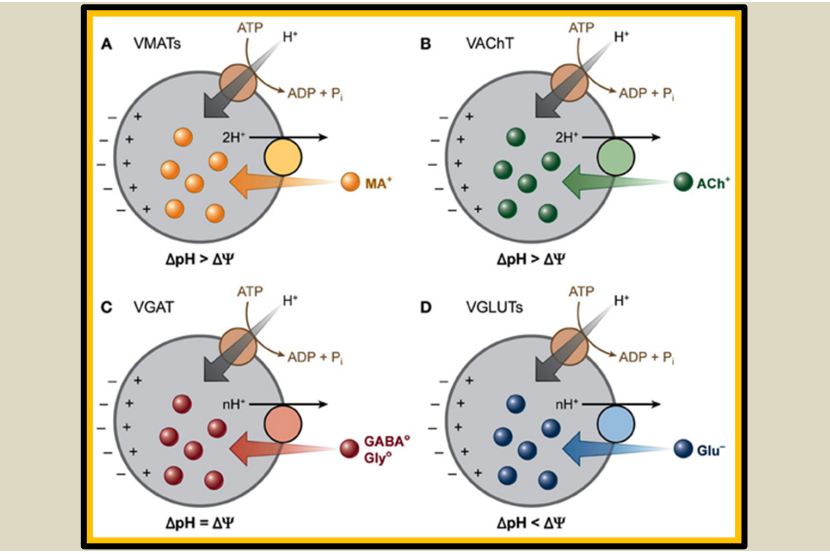
Обмінники Na^+/Ca^{2+}, Na^+/H^+, Cl^-/HCO_3^- - приклади антипортерів

Обмінник існує в різних типах кліток багатьох тварин і є одним з найважливіших клітинних механізмів видалення іонів кальцію. H^+/Na^+-антипортер або обмінник - мембранний протеїн, знайдений у багатьох клітин, і особливо у нефронів нирки. Особливо у вставочних клітинах збираючого канал і в епітеліальних клітинах проксимально згорнутої трубочки. Мембранний насос передусім відповідальний за підтримку балансу pH.

4.3.Заповнення синаптичних везікули

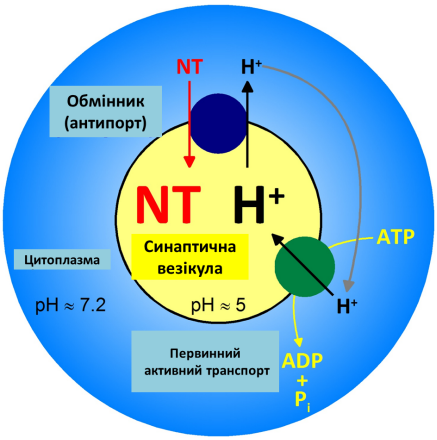
Везікули містять два класи обов'язкових компонент: транспортні білки з білками для зворотнього захоплення і білки для реалізації участі везікули в процесах екзоцитозу, ендоцитозу та рісайклінгу. Зокрема в нього вмонтовані помпи, які використовуючи енергію АТФ, дозволяють вводити у водне середовище всередині везікули необхідні сполуки проти градієнта концентрації. Також присутні різного типу обмінники. Везикулярний транспортер переміщує нейротрансмітери з цитоплазми клітини в синаптичну везикулу. Оскільки медіаторів багато, то багато і нейромедіаторних транспортерів, які регулюють введення нейромедіаторів у міхурець. На мал. справа показано заповнення синаптичних везікул чотирьох типів нейромедіаторів: моноамінами, ацетилхоліном, γ-аміномасляною кислотою та глутаматом. Заповнення синаптичного міхурця відбуваться за два кроки. Перший крок полягає в заповненні

пустого міхурця протонами і досягненні pH близького до 5 одиниць. Це завдання виконує протонний насос V-АТФаза. Вона генерує електрохімічний градієнт мембрани, який складається з двох чинників: концентрації (ΔpH) і мембранного потенціалу (Δψ).



Процес заповнення везікули нейромедіаторами : VMATs – везікулярний транспортер моноамінів; VAChT –везікулярний транспортер ацетилхоліну; VGAT – везікулярний транспортер ГАМК; VGLUTs – везікулярний транспортер глутамата.

Виникає різниця концентрацій протонів (ΔpH) між міхурцем і цитоплазмою в якій pH~7,2. Ця різниця називається концентраційним градієнтом. Другий крок відбувається з участю білків-транспортерів які реалізують обмін протонів (їх вихід з міхурця) на молекули нейромедіаторів (вони заповнюють міхурець). Такий антипортер істотно залежить від градієнта електричного поля (Δψ) в мембрані оскільки – внутрішня сторона мембрани міхурця зазвичай заряджена протилежним чином по відношенню до зовнішньої. Різні везікулярні транспортери залежать від величин двох компонент (ΔpH і Δψ) цього градієнта.



Процес заповнення везікули медіатором двостадійний.
Скорочення NT – нейротрансміттер.

Транспорт позитивно заряджених субстратів за допомогою VMATs – везікулярного транспортера моноамінів **(A)** та VAChT –везікулярного транспортера ацетилхоліну **(B)** зв'язаний з обміном на два протони, і тому залежить передусім від зміни ΔpH. За допомогою везікулярного транспортера VGAT медіатори ГАМК і гліцин переносяться через мембрану як нейтральні цвіттеріони. Таке перенесення однаково залежить як від хімічних (ΔpH) , так і електричних компонент (Δψ) електрохімічного градієнта **(C).** Везікулярний транспортер глутамата VGLUTs переносить негативно заряджений глутамат і отже покладається більше на електричну компоненту Δψ градієнта , ніж на концентраційну ΔpH **(D).**

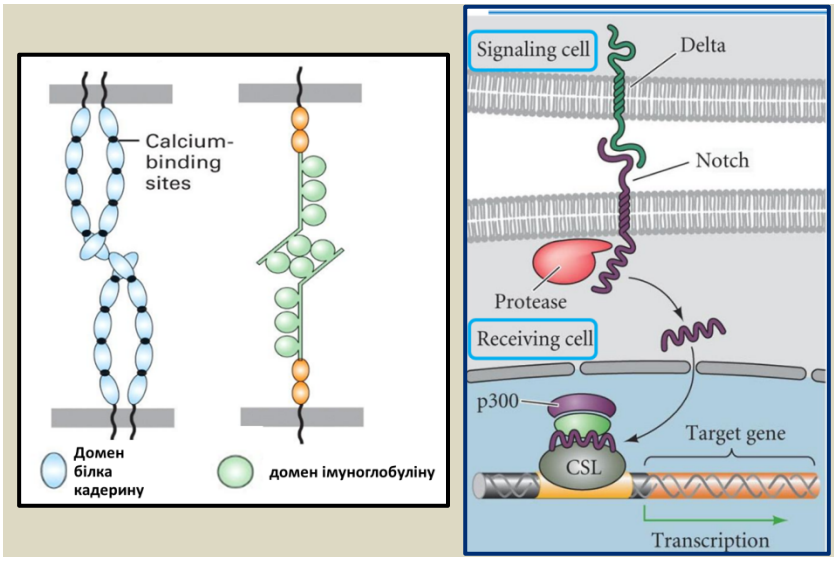
5. Принципи міжнейронального транспортування
1. Юкстакринний механізм
2. Ендокринна сигналізація
3. Аутокринна сигналізація
4. Сигналізація мембрано-асоційованими білками.
5. Паракринна сигналізація
    1. Синапс
    2. Класифікація синапсів
        1. За місцем їх розташування та приналежності
        2. За знаком їх дії
        3. За способом передачі сигналів
    3. Механізм функціонування хімічних синапсів
        1. Стадії нейротрансмісії в синапсі
        2. Сигнальна трансдукція
    4. Механізм функціонування електричних синапсів
6. Сигнальні молекули
    1. Медіатори
    2. Модулятори
    3. Нейрогормони

5.Пинципи міжнейронального транспортування

Спілкування між окремими нейронами в рамках багатоклітинного організму може відбуватися кількома способами.

5.1.Юкстакринний механізм. Клітини обмінюються інформацією через прямі контакти по юкстакринному механізму. Здійснюється через передачу сигнальних молекул безпосередньо від зовнішньої поверхні мембрани однієї клітини на мембрану іншій. Це відбувається за умови безпосереднього контакту (прикріплення, адгезійного зчеплення) мембран двох клітин. Таке прикріплення відбувається, наприклад, при взаємодії лейкоцитів і тромбоцитів з ендотелієм кровоносних капілярів на місці, де є запальний процес. На мембранах, які вистеляють капіляри клітин, на місці запалення з'являються сигнальні молекули, які пов'язуються з рецепторами певних видів лейкоцитів. Такий зв'язок призводить до активації

прикріплення лейкоцитів до кровоносної судини. Потім може відбутися цілий каскад біологічних реакцій, які забезпечують перехід лейкоцитів з капіляра у тканину і пригнічення ними запальної реакції.



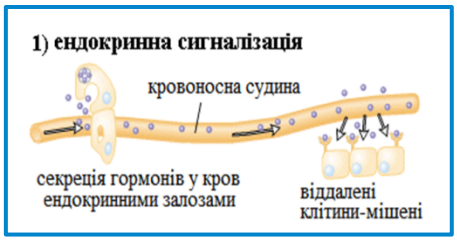
Приклад юкстакринної взаємодії двох клітин. Контактна сигналізація між клітинами через білки клітинної адгезії **CAM** (Cell-Adhesion Molecules). Юкстакринна взаємодія мембранозв'язаних форм регулятора на ефекторній клітині з мембранозв'язаним рецептором сусідньої клітини-мішені.

Приклад юкстакринної взаємодії двох клітин.
Notch рецептор - однопрохідний трансмембранний білок. Він є гетеро-олігомером, складеним з великого позаклітинного домену, який асоціюється з кальцій-залежною нековалентною взаємодією з меншою частиною **Notch** білка, складеного з короткого позаклітинного регіону, і єдиного трансмембранного домену, і маленького внутрішньоклітинного домену. **Notch** сигналінг грає головну роль в регулювання ембріонального розвитку.

При юкстакринній взаємодії передавання сигналу від рецептора може змінити експресію генів, що забезпечить довготривалу

відповідь. Механізм Notch-сигналізування є прикладом юкстакринного сигналізування (також відомого як контакт-залежне сигалізування), в якому дві сусідні клітини утворюють фізичний контакт для сполучення. Така потреба прямого контакту дозволяє дуже точно контролювати диференціацію клітин під час ембріонального розвитку. Ссавці мають чотири різні Notch рецептори. Notch рецептор - однопрохідний трансмембранний білок. Він є гетеро-олігомером, складеним з великого позаклітинного домену, який асоціюється з кальцій-залежною нековалентною взаємодією з меншою частиною Notch білка, складеного з короткого позаклітинного регіону, і єдиного трансмембранного домену, і маленького внутрішньоклітинного домену. Notch сигналінг, ініціює розростання передачі сигналів протягом нейрогенезиса, і його активність гальмується задерев'янінням, щоб просувати нейрональне диференціювання. Воно грає головну роль в регулювання ембріонального розвитку.

5.2.Ендокринна сигналізація. Інші види сигналінгу пов’язані з перенесенням сигнальних молекул на певну відстань між клітинами: дуже коротка (нейромедіатори у синапсі), поруч з клітиною (паракринна регуляція) або через кров (ендокринна регуляція).



Варіанти трансдукції[33].
1.Сигналізація відбувається гормонами.

Зокрема відомі приклади, так званої, ендокринної сигналізації, яка полягає у початковому вивільненні у кровеносну систему гормонів з ендокринних залоз. Мандруючи з кров’ю, гормони знаходять віддалені клітини-мішені, які сприймають сигнал і реалізують

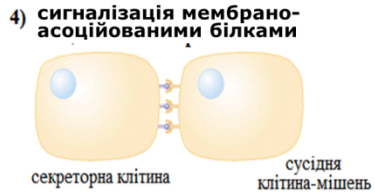
[33] З *англ.* transduction означає перетворення

відповідь. Ендокринна сигналізація відбувається за допомогою гормонів і відрізняється від інших нейрорегуляторів. Передбачається початкове вивільнення з ендокринних залоз у кровеносну систему гормонів. Нейрогормони знаходяться в постійній циркуляції по системі і циркулюючи повз нейрони вони можуть взаємодіяти з рецепторами, розташованими на нейронах. Тобто, мандруючи з кров'ю, гормони знаходять віддалені клітини-мішені, які сприймають сигнал і реалізують відповідь. При ендокринній сигналізації сигнальні молекули, які називаються гормонами, діють на цільові клітини дистанційно від місця їх синтезу в клітинах ендокринних органів. У тварин, ендокринні гормони за звичай переносяться з кров'ю від місць їх вивільнення до цілей.



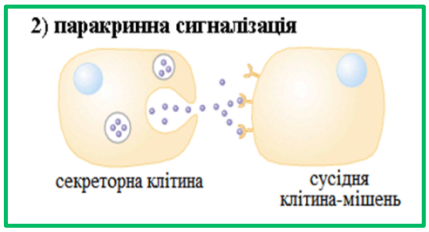
Варіанти трансдукції.
3.Саморегуляція клітини, через моніторинг позаклітинного простору.

5.3.Аутокринна сигналізація полягає у екзоцитозі нейроном сигнальних молекул у міжклітинний простір і сприйняття останніх власними рецепторами цього ж таки нейрона.
Саморегуляція клітини, через моніторинг позаклітинного простору. Відомі також випадки, коли “первинний” месенджер взаємодіє не з рецепторами постсинаптичної мембрани, а не діставшись їх, адаптується пресинаптичними рецепторами свого, власного, нейрона. Такі утворення тому і називаються ауторецепторами. Клітини реагують на сполуки, які ними ж вивільнені.
5.4.Сигналізація мембрано-асоційованими білками. Можливий також і четвертий варіант спілкування нейронів, коли мембрани двох контактуючих нейронів зближаються і їх мембрано-асоційовані білки вступають у взаємодію, утворюючи тісний контакт. Варіант передбачає тісний геп-контакт.



Варіанти трансдукції.
4.Білки однієї клітини асоційовані з білками іншої клітини і валивають на неї.

5.5. Паракринна сигналізація (вважається за класичний тип) передбачає вивільнення нейроном сигнальної молекули в міжклітинний простір і сприйняття сигналу рецепторами іншого нейрона. При паракринній сигналізації сигнальні молекули вивільнюються клітиною тільки для розповсюдження на цільові клітини, які перебувають у тісній близькості до неї.



Варіанти трансдукції[34].
2. Класичне синаптичне передавання.

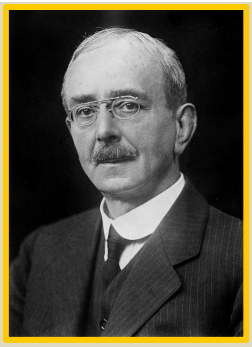
Провідність електричного імпульсу від однієї нервової клітини до іншого або від нервової клітини до м'язевої клітини (індукуючи або гальмуючи м'язову контрактацію) відбувається *via* паракринну сигналізацію. Сигнальні молекули, відомі, як паракринні фактори , поширюють вплив на відносно короткі відстані (місцева дія), в протилежність ендокринним чинникам (гормони, які подорожують на значно довші відстані через кровеносну систему), юкстакрінним взаємодіям і автокринним сигналізаціям. Клітини, які продукують паракринні фактори, вивільнюють їх у безпосереднє позаклітинне

[34] З *англ.* transduction означає перетворення

довкілля. Фактори потім подорожують до сусідніх клітин, в яких градієнт отриманого фактора, визначає результат. Проте, точна відстань, на яку паракринні фактори можуть подорожувати не є точно визначена. Паракринна сигналізація є формою клітин-клітинної комунікації, при якій клітина продукує сигнал, щоб викликати зміни в сусідніх клітинах, змінюючи їх поведінку або диференціацію тих клітин. Контакт клітин на коротких відстанях називається паракринним сигналізуванням.

5.5.1.Синапс. Структура синапса.

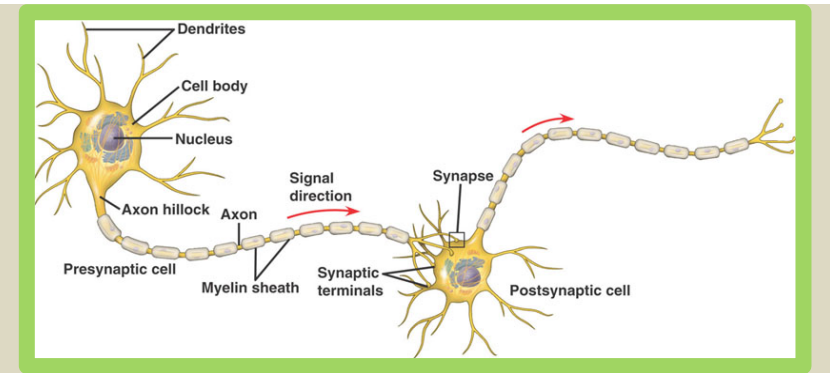
Реалізує паракринну сигналізацію клітин обасть плазмалеми, яка називається синапс. У 1897 році англійський нейрофізіолог Ч. Шерінгтон увів термін «синапс» для позначення гіпотетичного утворення, або області, спеціалізованій на обміні сигналами між клітинами. Синапс (*Synapsis* в перекладі з грецької означає сполучення, зв'язок) місце зовнішньої регуляції, місце на яке діють ліки та токсини.



Чарльз Шерінгтон
[1856-1952, Нобель 1932 р.]

Число міжнейрональних синапсів в багато разів перевищує кількість нервових клітин і характеризується астрономічними цифрами - 10^{15}-10^{16}. На одному вставочному або рушійному нейроні можуть утворитися синаптичні контакти аксонних закінчень сотень і тисяч нейронів. Ми вже згадували ідеї німецького анатома та гістолога Генріха Вальдейера [1836-1921], який у 1891 році сформулював нейронну теорію, згідно якої нервова система складається з багатьох

окремих клітин — нейронів. Пізніше нейронна теорія була підтверджена роботами іспанського нейрогістолога Рамон-і-Кахаля [1852-1934], який уточнив цитологію нейрона, відкривши аксони і дендрити. Такі погляди на нейрон стали на початку 20 століття загальноприйнятими.



Структура типового хімічного синапсу.
На мал. показано саме такий контакт між закінченням аксона першого нейрона і початком дендрита другого. Нейрон з якого надходить сигнал має назву пресинаптичного, а нейрон, що приймає сигнал називається постсинаптичним. А частину міжнейрональної області, яка знаходиться між вказаними елементами, називають синаптичною щілиною (вона досягає 50 нм). Синапс – це простір. При цьому виокремлюють область безпосереднього протистояння вказаних елементів, як синаптичну щілину.

Вони констатували, що нейрони знаходяться поблизу один від одного, що кожен з них має обмежуючу мембрану. Але залишалось незрозумілим два важливих питання:

1)Як пояснити докази про обмін інформацією між нейронами ?

2)Який механізм комунікації між нейронами?

У 1897 році англійський нейрофізіолог Чарльз Шерінгтон увів термін «синапс» для позначення гіпотетичного утворення, або області, спеціалізованій на обміні сигналами між клітинами. У перекладі з грец. *Synapsis* означає сполучення, зв'язок.

Синапс – місце контакту двох нейронів, в яком відбувається передача збудження або гальмування з одного нейрону на інший.

Кожен кубічний міліметр церебрального кортексу містить близько міліарда синапсів. Це місце зовнішньої регуляції, місце на яке діють ліки та токсини. Основна маса синапсів утворюється на дендритах нейрона, менша частина – на сомі і ще менша – на аксонах. На одному вставочному або рушійному нейроні можуть утворитися синаптичні контакти аксонних закінчень сотень і тисяч нейронів. Нейрон з якого надходить сигнал має назву пресинаптичного, а нейрон, що приймає сигнал називається постсинаптичним. Частина міжнейрональної області, яка знаходиться між вказаними елементами, називають синаптичною щілиною (вона досягає 50 нм). При цьому виокремлюють область безпосереднього протистояння вказаних елементів, як синаптичну область.

Міжнейрональні синапси мають такі особливості:

1.Синапси в ЦНС можуть бути не лише з хімічними, але й з електричними, або функціонувати за змішаним механізмом.

2.Передача інформації між нейронами відбувається при досягненні потенціалу дії на постсинаптичному нейроні, який можна зафіксувати лише при одночасній активації декількох нейронів (має бути просторове сумування);

3.Хімічні міжнейронні синапси можуть бути не лише збуджувальними, але й гальмівними.

Ці особливості обумовлені природою медіатора і специфічністю постсинаптичної клітини. Нейрон переносить свою інформацію за допомогою нервового імпульсу. Коли нервовий імпульс надходить до синапсу, він вивільнює в синаптичний простір сигнальні молекули, які впливають на іншу клітину гальмівним або збудливим чином. Доведено, що майже всі синапси передають збудження лише в одному напрямі — з пресинаптичного нейрона на постсинаптичний. При синаптичній передачі інформації полярність нейрона зберігається. В багатьох моментах міжклітинного спілкування нейронів функція останніх залежить від їх полярності. Особливість структури нейронів дозволяє потенціалам дії спрямовано подорожувати (від дендриту до соми, а далі вниз по аксону), щоб потім після передачі сигналу на постсинаптичний нейрон ініціювати в ньому ефектори. Нервові клітини вже давно розглядаються як моделі вивчення клітинної поляризації. А особливий інтерес складають

механізми, що лежать в основі розвитку поляризації компонентів синапсу. Є нагода згадати матеріал попереднього розділу – про мембрани. В цьому процесі особливу роль відіграють фосфатидилінозити (моно-PIP, ди-PIP_2, і три-PIP_3) - молекули, які, як було показано, впливають на нейрональну полярність[35]. Згадайте, в якому шарі мембрани локалізується фосфатидилінозитол 4,5-дифосфатом (PIP_2).

ПАМ'ЯТЬ.Загальноприйнято, що міжклітинне спілкування відіграє важливу роль у формуванні пам'яті. Сучасна нейрофізіологія розглядає синаптичні контакти між нейронами та їхні зміни як матеріальний носій пам'яті. Оскільки посередники активізують рецептори через синаптичну щілину, з'єднання між двома нейронами посилюється, коли одночасно обидва нейрони беруть участь в сигнальних механізмах передачі. Передбачається, що підсилення двох сполучених нервових шляхів призводить до зберігання інформації, генеруючи пам'ять[36]. Цей процес синаптичного зміцнення відомий як тривале потенціювання.

Нейротрансміттер деполяризує постсинаптичну мембрану, в наслідок чого зростає проникливість мембрани дендрита для іонів натрія, калія, хлора і виникає збуджувальний постсинаптичний потенціал (ЗПСП). Медіатор може гіперполяризувати постсинаптичну поверхню клітини, що викликає зростання проникливості мембрани тільки для іонів калію і хлора, і появу гальмівного постсинаптичного потенціалу (ГПСП). Наступний нейрон може бути з'єднаний з ще більшою кількістю нейронів, і якщо сумарно збудливих впливів більше, ніж гальмуючих, це також буде помічено, через створення

---

[35] Зокрема важливу роль в синаптичній полярності відіграє сигналізація фосфатидилінозитол 4,5-дифосфатом (PIP_2), яка регулюється інозитол монофосфатазою (IMPase).

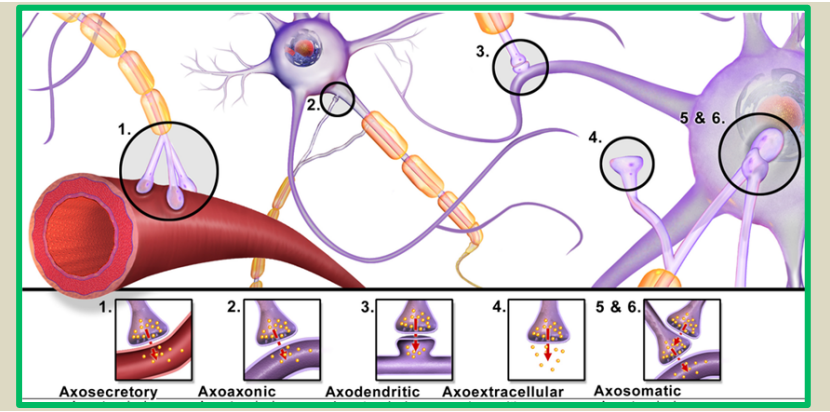
[36] Похідні пам'яті: *а)Генетична пам'ять* — спадкова пам'ять у ході якої зафіксована програма ембріонального та індивідуального розвитку індивіда. *б)Біологічна пам'ять* — властива всім живим істотам починаючи з одноклітиних, відображає індивідуальний розвиток після народження, адаптація до зовнішнього середовища. (Черепаха — море ; Людина - дихання, ковтання, зір) .*в)Психологічна пам'ять* — загально психічний процес відображення досвіду людини шляхом засвоєння, та подальшого відтворення (забування) будь-якої інформації.

нового потенціалу дії на горбку аксона у нейрона. Таким чином, передача інформації до ще одного наступного нейрону, провокує відчуття або дію. В нервовій тканині нейрони створюють мережі для проходження нервових імпульсів. Синапси здатні змінювати провідність сигнала по мережі нейронів. На цьому базується припцип навчання. В мережі при передачі сигнала можіть бути присутні активні і неактивні синапси, але останні можуть стати активними. Ця властивість нейрональної передачі дістала назву пластичності. Кожен нейрон має більше ніж 15000 з'єднань з іншими нейронами; причому нейрони не стикаються один з одним, а мають лише контактні синаптичні пункти.

5.5.2.Класифікація синапсів.

5.5.2.1.За місцем їх розташування та приналежності

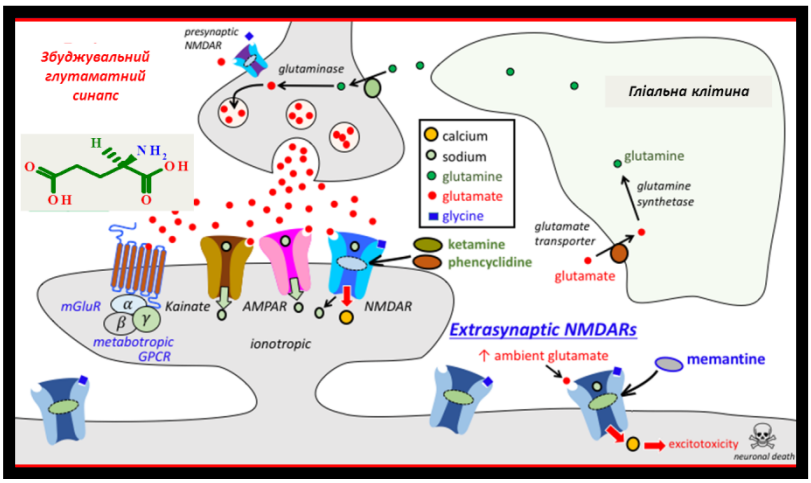
За місцем їх розташування та приналежності відповідним клітинам – нейро-м'язові, нейро-нейрональні, а серед останніх – аксономоматичні, аксонодендричні синапси (див. мал.). І при цьому можливий лише один її тип: сигнал з терміналі аксона першого нейрона передається на дендрит другого нейрона аналізується в його сомі і як ефект передається далі в напрямі власного аксона для поширення. Більшість синапсів саме такі, але є також інші типи з'єднань, показані на малюнку. Оскільки деякі нейрони можуть не мати дендритів чи аксону, синапси можуть сполучати аксон з аксоном, аксон — тіло клітини, дендрит з дендритом тощо. За місцем розташування та приналежності відповідним клітинам синапси можуть бути нейро-м'язові, нейро-нейрональні, а серед останніх – аксономоматичні, аксонодендричні синапси. Синапси можуть бути класифіковані по типу клітинних структур, що служать, як пре- чи пост-синаптичними компонентами. Велика більшість синапсів в нервовій системі ссавців є класичними аксо-дендритними синапсами (аксон передає сигнал на дендрит), проте, існує і різноманітність інших аранжувань. Вони включають також не обмежені аксо-аксонічні, дендро-дендричні, аксо-секреторні, сомато-дендритичні, дендро-соматичні і сомато-соматичні синапси. Аксон може мати синапс на дендриті, на сомі, або на іншому аксоні або терміналі аксона, також як і на кровотоку або дифузно розкидано в прилягаючій нервовій тканині.



На мал. показано можливі місця утворення синапсу. Назви синапсів: 1.аксосекреторний [терміналь аксона секретує в потік крові]; 2.аксоаксонічнічний [терміналь аксона секретує в інший аксон]; 3.аксодендритний [терміналь аксона закінчується на колючці дендриту]; 4.аксоекстра клітинний [аксон без сполучення – вивільнює секрет в позаклітинну рідину]; 5.аксосоматичний [терміналь аксона закінчується на сомі]; аксосинаптичний [закінчення терміналі аксона на іншій терміналі аксона].

5.5.2.2. За знаком їх дії – збуджуючі та гальмівні

Оскільки синапси здатні змінювати провідність сигнала від нейрона до нейрона то функціонально їх поділяють на збуджуючі і гальмівні. Перший тип синапсів сприяють виникненню збудження в постсинаптичній клітині (в них в результаті надходження імпульсу відбувається деполяризація мембрани, яка може викликати потенціал дії при певних умовах). Збуджувальні синапси ініціюють глутаматні нейрони (нейрони, які вивільнюють глутамінову кислоту). Електричні синапси звичайно бувають збудливими. Другий тип синапсів гальмівні. Вони, навпаки, припиняють або запобігають його появі, перешкоджають подальшому поширенню імпульсу. Зазвичай гальмівними є гліцинергічні (медіатор — гліцин) і ГАМК-ергічні синапси (медіатор — γ-аміномасляна кислота). Знак дії синапса визначається вивільненим нейромедіатором. Хімічні синапси можна класифікувати згідно вивільненим медіаторам.

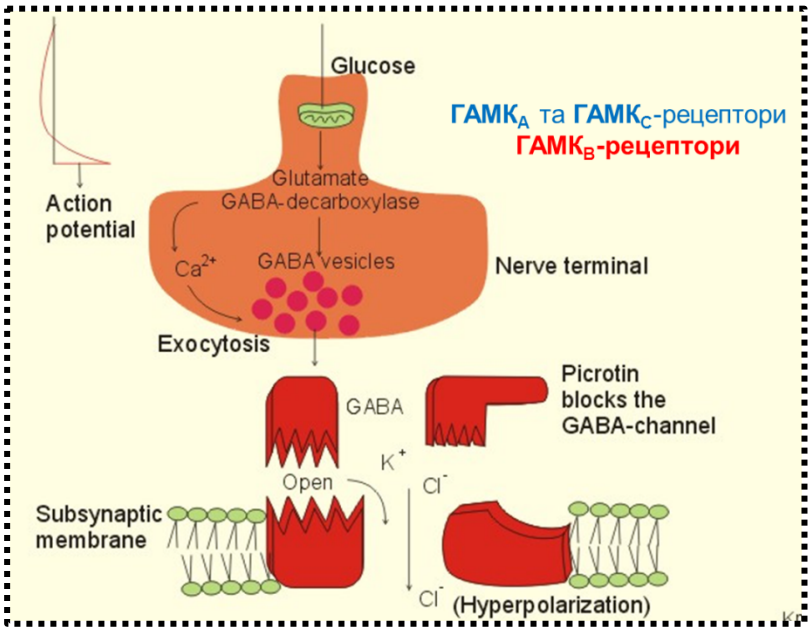


Приклад збуджувального синапса на основі глутамату.
Специфіка глутаматного рецептора полягає в тому що він утворює дві групи рецепторів: **1**.синаптичних (тих які локалізовані на постсинаптичній мембрані), так і 2.екстрасинаптичних (тих які розташовані поза синаптичною щілиною) рецепторів. В групі синаптичних рецепторів є два типи глутаматних рецепторів: це ті, які мають здатність активізувати ліганд-залежні іонні канали трьох типів. Іонотропні глутаматні рецептори представлені рецепторами трьох типів: NMDA(рецептор, який активується N-метил-D-аспартатом); AMPA(рецептор, який активується альфа-аміно-3-гідроксил-5-метил-4-ізоксозолпропіоновою кислотою) і каїнатний, які реалізують швидкі ефекти глутамату і після зв'язування з глутаматом відкривають канал для іонів кальцію та/або натрію. **2)** група метаботропних рецепторів.

Наприклад, синапси є зі сталим способом дії : глутаматергічні – медіатор глутамат (збуджувальні); ГАМК-ергічні — медіатор γ-аміномасляна кислота (гальмівні); гліцинергічні — медіатор гліцин (гальмівні). Але є й такі, що знак дії залежить в якій частині нервової системи розглядає синаптична передача. До них відносять холінергічні синапси — медіатор ацетилхолін; адренергічні синапси — медіатор норадреналін. Із-за складності сигнальної трансдукції через рецептор, хімічні синапси можуть мати складні ефекти на постсинаптичних клітинах.

5.5.2.3.За способом передачі сигналів – електричні (в яких сигнали передаються електричним струмом) і хімічні, в яких передавачем, трансміттером сигналу, або посередником, медіатором, є та чи інша

фізіологічно активна сполука. Існують і змішані – електрохімічні – синапси. Описано три типи синапсів — хімічний, електричний та спряжений (комбінація перших двох). В хімічному синапсі сама передача вимагає присутності хімічного посередника — молекули нейрохіміката.



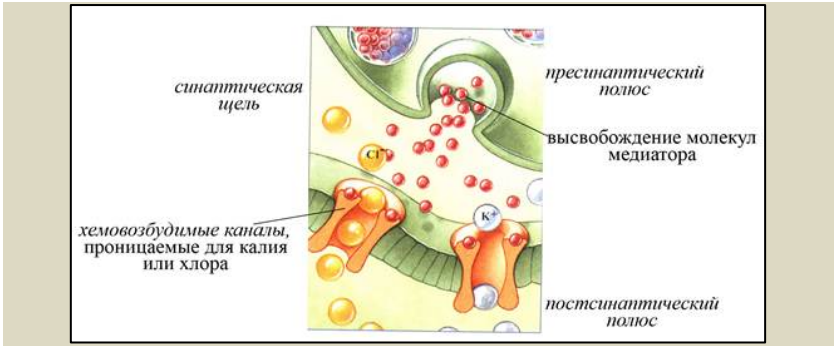
Приклад гальмівного синапса на основі γ-аміномасляної кислоти (ГАМК). Більшість ГАМК-рецепторів локалізована на постсинаптичній мембрані синапсів, і їхня активація призводить до зниження збудливості нейронів. Вони поділяються на два основні класи іонотропні (ГАМК$_A$ та ГАМК$_C$-рецептори) та метаботропні (ГАМК$_B$-рецептори).

Останній має свою назву — нейромедіатор або "первинний месенджер". Цей посередник, вивільнений з пресинаптичної мембрани, мандрує через міжнейрональний простір і взаємодіє з специфічним рецептором на постсинаптичній мембрані. Медіатор сприяє виникненню збудження в постсинаптичній клітці (в них в результаті надходження імпульсу відбувається деполяризація мембрани, яка може викликати потенціал дії при певних умовах).

Принципова відмінність між хімічним і електричним синапсами полягає в ширині синаптичної щілини.

5.5.3.Механізм функціонування хімічних синапсів.

5.5.3.1.Стадії нейротрансмісії в синапсі. Синапс є найважливішим типом контактів між нейронами. Кожен з хімічних синапсів складається з специфічних місць в яких мембрани двох нейронів знаходяться поблизу, а сама передача вимагає присутності хімічного посередника. Цей посередник називають нейромедіатором або "первинним месенджером". Термін "первинний" підкреслює, що саме він першим ініціює зміни в нейроні при зв'язуванні з ним. Цей посередник, випущений з пресинаптичної мембрани, мандрує через міжнейрональний простір і взаємодіє з специфічною ділянкою на постсинаптичній мембрані.



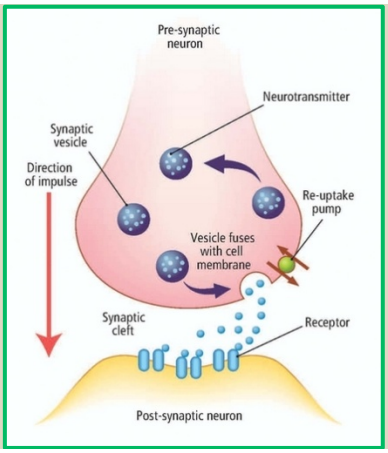
Модель хімічного синапсу

При цьому хімічна передача в синапсі пов'язана з трьома процесами:

1)вивільнення під впливом дії першого імпульсу медіатора з місць його зберігання (везікул, депо) в кінчиках аксонів через пресинаптичну мембрану в міжсинаптичний простір;

2)мандри посередника в міжсинаптичному просторі;

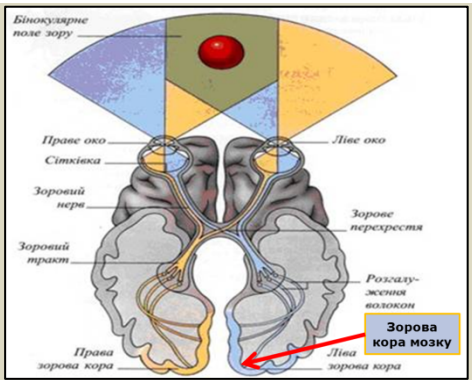
3)приєднання медіатора до рецепторних білків локалізованиз на певних ділянках дендритів і провокація змін у властивостей мембрани.



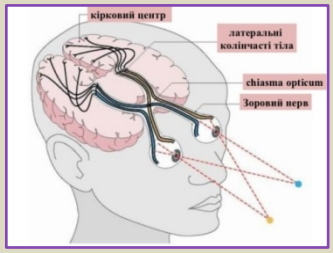
Модель хімічного синапсу

Ці зміни пов'язані головним чином з деполяризацією постсинаптичної нейронної мембрани, яка ініціює нову хвилю імпульсів, що поширюються за участю іонних каналів по мембрані інервованого нейрона, як по електричному дроті. Зверніть увагу, що механізми передачі сигналів самі по собі ще не дають уяви про функціонування НС. Сам по собі сигнал містить дуже мало інформації. Його специфічність визначається **місцем** його виникнення та місцем прийому, тобто клітинами, між якими він передається.

Це абстрактна схема передачі інформації, яка моделює передачу імпульсів з одного сайта на інший. І зверніть увагу. Що механізм передачі сигналів сам по собі ще не дає уяви про функціонування НС. Специфічність сигналу визначається **місцем** його виникнення та місцем прийому. Тобто визначальними є типи клітин організму, між якими сигнал передається. Особливий тип сигнальної трансдукції зустрічається при функціонуванні зорових, або слухових відчуттів. Наприклад, причина того, що ми чуємо, а не бачимо звук, лежить не в електричному або хімічному коді нервового імпульса.



Абстрактна схема передачі інформації з одного місця в інше.

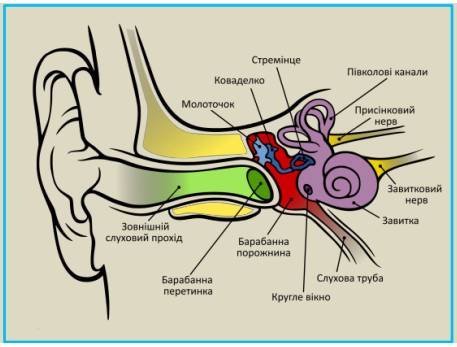


Зорові нейрони

Він визначається тим, що зорова кора потиличної долі головного мозку сполучена з нейронами сітківки ока, а не вуха. Світло є подразником світлочутливих рецепторів, розташованих у сітківці очного яблука. Ці рецептори — колбочкоподібнії та паличкові зорові клітини — є **першим** нейроном провідного шляху зорового аналізатора. **Другий** нейрон — це біполярні нейроцити, які з'єднують паличкові та колбочкові зорові клітини з вузловими клітинами сітківки. Аксони вузлових нейроцитів — **третіх** нейронів провідного шляху — утворюють зоровий нерв. Зоровий нерв через зоровий канал проникає в порожнину черепа, де з однойменним нервом другого ока утворює зорове перехрестя[37]. Перехрещуються присередні частини зорових нервів, які йдуть від присередніх половин сітківки. Після перехрестя вже формується зоровий шлях. У зорових шляхах проходять волокна не від сітківки одного ока, як у зоровому нерві, а від однойменних половин сітківки обох очей. Зоровий шлях закінчується в підкіркових зорових центрах. У них розміщуються **четверті** нейрони провідного шляху зорового аналізатора. Наприклад, причина того, що ми чуємо, а не бачимо звук, лежить не в електричному або хімічному коді нервового

[37] **Перехрест** (або *хіáзма*) **зорових нервів** — частина мозку, місце часткового перетинання волокон зорових нервів, розташоване в нижній частині головного мозку безпосередньо під гіпоталамусом.

імпульса. Звуки, що досягли нашого вуха, – це коливання повітряного середовища. Вушна раковина спрямовує звукові хвилі в слуховий прохід – трубку, розміщену всередині голови. Кінець трубки закритий шкірястою перегородкою – **барабанною перетинкою**. Вдаряючись об неї, звукові хвилі змушують її ко Коливання передаються маленьким слуховим кісточкам, а від них – завитці – одній з частин внутрішнього вуха. Завитка заповнена рідиною. Коли по ній пробігають хвилі, вони коливають чутливі волосинки рецепторних клітин, від яких відходять волокна слухового нерва. По нерву сигнали передаються в мозок.



Слухові нейрони

Отже якісна інформація, що передається нейроном, залежить виключно **від специфіки його сполучення** з іншими нейронами. А кількісна характеристика криється вже в самому сигналі. Сильний стимулятор посилає більше імпульсів від рецептора до сприймаючого органа, ніж слабкий.

5.5.3.1.Нейротрансмісія.

Нейрони утворюють мережі, через які проходять нервові імпульси. Кожен нейрон має більше, ніж 15000 з'єднань з іншими нейронами. Нейрон переносить свою інформацію за допомогою нервового імпульсу. Коли нервовий імпульс надходить до синапсу, він вивільнює медіатори, які впливають на іншу клітину гальмівним або збудливим чином. Наступний нейрон може бути з'єднаний з ще більшою кількістю нейронів, і якщо сумарно збудливих впливів більше, ніж гальмуючих, це також буде відзначено, як зростання нового потенціалу дії на горбку аксона нейрона. Таким чином,

передача інформацію до ще одного наступного нейрону, буде провокувати нові ефект або діїї. Нейротрансмісія[38] — процес завдяки якому нейрони спілкуються кожний з іншим. В структурах головного і спинного мозку трансмісія пояснює спосіб функціонування органу. Більше того її зміна допомагає пояснити ефекти психоактивних ліків, їх перетинання з нормальним нативним функціонуванням НС. Важливим наслідком трансмісії є трансдукція, при якій позаклітинні сигнальні молекули, що звуться лігандами (або медіаторами), зв'язуються з рецепторами і запускають зміни всередині клітині. Це не що інше як синаптична передача — процес, за допомогою якого сигнальні молекули вивільнені першим нейроном (пресинаптичним), приєднуються та активують рецептори другого нейрону (постсинаптичного). Нейротрансмісія відбувається в синапсі, і починається, коли потенціал дії ініціюється в пресинаптичному нейроні і приходить до терміналі аксона. Зв'язування нейротрансмітерів з рецепторами в постсинаптичному нейроні може викликати або короткострокові зміни, [як зміни мембранного потенціалу, які називаються постсинаптичними потенціалами], або довгострокові зміни шляхом активації сигнальних каскадів. Важливе значення має поширення нервових імпульсів. Ці сигнали передаються як до, так і від ЦНС за допомогою еферентних і аферентних нейронів для того, щоб зкоординувати гладкі, скелетні та серцеві м'язи, тілесні виділення і функції органів критичних для довгострокового виживання багатоклітинних організмів хребетних. Поширення імпульсу відбувається по нейронним мережам. За винятком випадків електричного синапсу через щілинні контакти, пересічно нейрони не стикаються один з одним, а спілкуються через контактні пункти, що називаються синапсами.

Стадії нейротрансмісії в синапсі

1. Синтез нейромедіатора. Це може відбуватися в тілі клітини, в аксоні або в закінченні аксона.

2. Зберігання нейромедіатора в зберігаючих гранулах, або везикулах у закінченнях аксона.

---

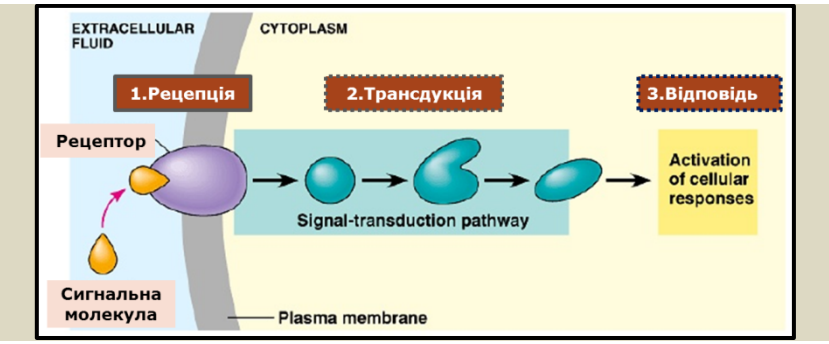
[38] З *лат*. transmission означає проходження, перетинання; від слова transmitto, що означає посилати, пропускати. З *англ.*transduction означає перетворення.

3. Потенціал дії приходить до закінчення аксона. Відкриваються кальцієві канали. Входження іонів Ca^{2+} в цитозоль аксона провокує запуск екзоцитозу медіатора в синаптичну щілину.

4. Після його вивільнення, трансміттер зв'язується і активує рецептори в постсинаптичній мембрані.

5. Медіатор діє протягом дуже короткого часу, після чого руйнується специфічним ферментом. Нейромедіатор або знищується ферментативно, або повертається в термінал, з якого він прийшов, де він може бути використаний повторно, або розкладається і видаляється

5.5.3.2.Сигнальна трансдукція — має на меті зв'язування позаклітинних сигнальних молекул, що звуться лігандами, з рецепторами, які запускають явища всередині клітині. Зв'язування сигнальної молекули з рецептором призводить до зміни конформації рецептора, що пов'язано з його активацією. Активація є завжди початковим кроком (першопричиною), що веде до кінцевих реакцій клітини (ефектів), які провокуються месенджерами. Не дивлячись на міріади кінцевих відповідей, всі вони є наслідком конформаційних змін певних клітинних білків. Сигнальна трансдукція відбувається, коли позаклітинна сигнальна молекула активує спеціальний — рецептор, розташований на поверхні клітини або всередині її. У свою чергу цей рецептор запускає ланку біохімічних процесів усередині клітини, формуючи відповідь. Залежно від клітини, відповідь впливає на метаболізм клітини, форму, експресію генів або здатність до поділу.



Три етапи сигнальної трансдукції

Шляхи сигнальної трансдукції включають внутрішньо зв'язані мережі білків, які контролюють відповідь клітини на зміни сигналізації шляхом виробництва нових білків. Прямі шляхи фізичних і хімічних процесів в клітині шляхом активації транскрипції нових білків.

Сигнальна трансдукція — має на меті зв'язування позаклітинних сигнальних молекул, що звуться лігандами, з рецепторами, які запускають явища всередині клітині. Сигнальна трансдукція має місце, коли позаклітинна сигнальна молекула активує спеціальний — рецептор, розташований на поверхні клітини або всередині її.

Сигнальна передача функціонує так само, як вимикач. Зв'язування сигнальної молекули з рецептором призводить до зміни конформації рецептора, що пов'язано з його активацією. Не дивлячись на міріади кінцевих відповідей, всі вони є наслідком саме конформаційних змін певних клітинних білків. Ця активація завжди є першим кроком (причиною), що веде до отримання відповіді (ефекту) акцептором сигналу.

Є два етапи в цьому процесі:

— Сигнальні молекули активують специфічний білок рецептора на клітинній мембрані.

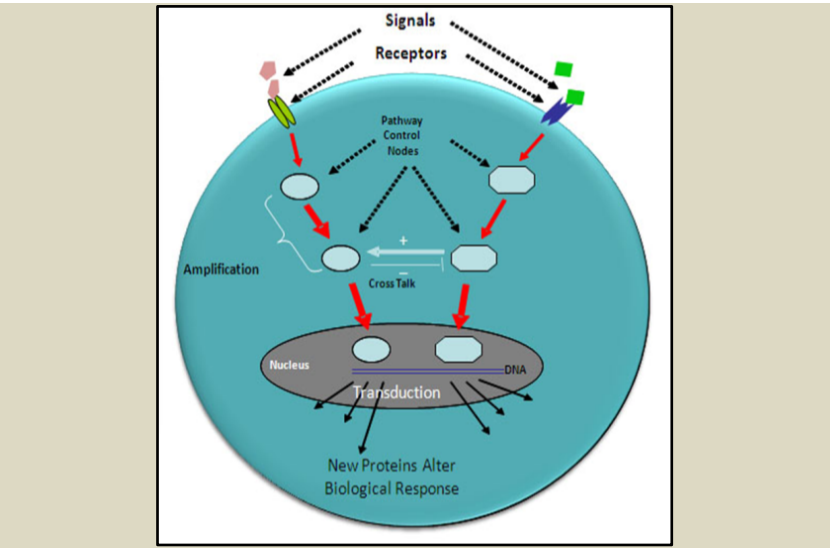
— Або активується вторинний месенджер, який передає сигнал всередині клітини, викликаючи фізіологічну реакцію.

У будь-якому кроці, сигнал може бути посилений. Таким чином, одна сигнальна молекула може викликати багато відповідей. Активація є завжди початковим кроком (першопричиною), що веде до кінцевих реакцій клітини (ефектів), які провокуються месенджерами[39]. У свою чергу рецептор запускає ланку біохімічних процесів усередині клітини, формуючи відповідь. Залежно від клітини, відповідь впливає на метаболізм клітини, форму, експресію генів або здатність до поділу; шляхом активації транскрипції нових білків.

5.5.4.Механізм функціонування електричних синапсів.

При взаємодії мембрано-асоційованих білків різних нейронів утворюється тісний контакт.

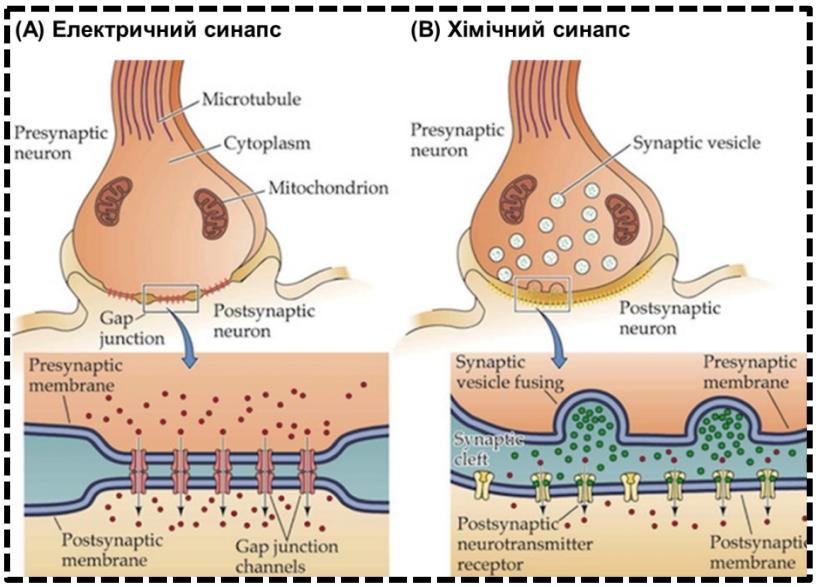
[39] Месенджер це посередник, який переносить інформацію здобуту рецептором від сигнальної молекули, до органел цитозолю, чи до генетичного матеріалу ядра.



Шляхи сигнальної трансдукції.

Саме це має місце у електричного синапса. Це особлива форма міжнейронального транспортування. Електричні синапси називаються щільними контактами або нексусами, геп-контактами. Вперше щілинні контакти виявлені у збудливих тканинах, таких як м'язова та нервова, де проходить формування електричні потенціали. Згодом було з'ясовано, що вони існують і в епітеліальній та сполучній тканинах багатоклітинних тварин.

Вперше електричні синапси були ідентифіковані в нервовій системі ракоподібних. Начасі виявлена невелика кількість електричних синапсів в мозку ссавців, і значна їх доля в ЦНС нижчих хребетних, особливо риб.Такі контакти вигідні у випадках, коли швидкість відіграє вирішальну роль, як, наприклад, у деяких рефлекторних дугах, що відповідають за втечу, у риб і комах, а також, коли група нейронів повинна діяти синхронно. Це дозволяє ракоподібним мінімізувати час між появою небезпеки та моторною реакцію на неї – що часто є критичним при втечі від хижака.



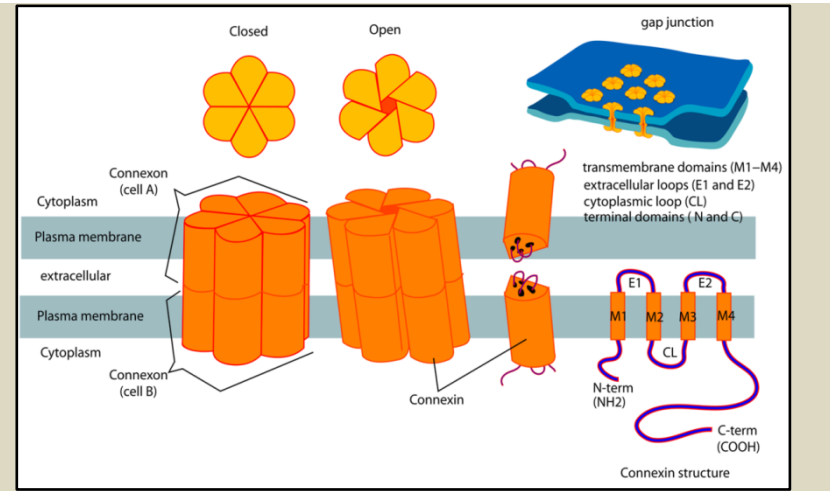
Порівняння електричного синапсу з хімічним.
На відміну від хімічного синапсу, синаптична щілина в електричному синапсі є надзвичайно вузькою (близько 2-4 нм, тоді як звичайний міжклітинний складає близько 20 нм). Електричний синапс дозволяє значно швидше поширення потенціалу дії ніж хімічні. Електричні синапси звичайно є збудливими, і виявлені у збудливих тканинах , де формуються електричні потенціали, таких тканинах як м'язова та нервова. Характерно, що електричні синапси забезпечують синхронізацію збудження різних популяцій нейронів і присутні в нервових шляхах, де потрібне додержання точно визначеного часу проходження нервового імпульсу. Через електричний синапс нервовий сигнал передається практично без затримки. Електричний синапсу дозволяє здійснення електричної провідності в обох напрямках (на відміну від хімічних).

Проте для нервової системи ссавців вони менш характерні, ніж хімічні. У хребетних тварин щільні контакти сполучають клітини серцевого м’яза, синхронізуючи їхні скорочення, а також клітини гладеньких м’язів кишківника, забезпечуючи їхні ритмічні перестальтичні скорочення. Мутації у генах багатьох конексинів є найчастішими причинами спадкової глухоти, що виникає внаслідок загибелі клітин кортієвого органа; мутації у гені конексину, експресія якого відбувається у фолікулах, призводить до безпліддя. Завдяки

прямому переходу іонів через такий синапс нервовий сигнал передається ними практично без затримки.

Нексуси — це тип міжклітинних контактів, що характеризуються наявністю білкових каналів, які дозволяють проходження іонів та невеликих молекул між сусідніми клітинами, таким чином зв'язуючи їх метаболічно та електрично (інколи терміном «щільний контакт» позначають самі канали). Щілинний контакт складається не з одного щілинного контакту, а з великої кількості таких каналів.

Проте найпринциповішим елементом нексусу є не сама щілина, а канали з білків конексинів або інексинів, що регулярно її перетинають.



Щілинний контакт двох нейронів через каналів білка конексину

Конексини — це білки із молекулярною масою 25-50 кДа, що перетинають мембрану чотири рази. Це особлива форма міжнейронального транспортування в яких клітини з'єднуються високопроникними контактами за допомогою особливих утворень, які називаються коннексонами. Шість таких молекул формують гексагональний циліндр — напівканал або конексон, який має діаметр приблизно 7—8 нм і просвіт шириною в 1,5 нм. Два конексони у мембранах сусідніх клітин з'єднуються між собою кінець

в кінець формуючи повний канал. З'єднання останніх формує просторово впорядковані гідрофільні протеїнові тунелі, кожний приблизно 5 нанометрів завширшки, котрі перфорують пре- та постсинаптичну мембрану і називаються *коннексонами.* Щілинні контакти мають форму круглих зон діаметром 0,5—5 мкм, у яких зосереджено від кількох до кількох тисяч міжклітинних каналів. Діаметр пори відкритого конексону становить близько 1,5 нм, вона забезпечує рідинний взаємозв'язок між двома нейронами – пре- та постсинаптичним - та уможливлює прохід через них іонів, амінокислот, нуклеотидів, вітамінів, моносахаридів, вторинних месенджерів типу *ц*-АМФ, інозитолтрифосфату та малих молекул, в тому числі штучно введених в клітину флуоресцентних барвників. Проте макромолекули пройти нексус не можуть. А у плазматичні мембрані постійно існує невелика кількість неспарених конексонів, які за нормальних умов підтримуються у закритій конформації. Оскільки конексони утримують мембрани на певній відстані одна від одної між ними зберігається щілина сталої ширини. Час півжиття одного конексона становить кілька годин. Нові конексони додаються шляхом злиття мембранних везікул із плазмолемою, після чого вони мігрують в її площині поки не досягнуть периферії нексуса і не сполучаться із конексонами на сусідній клітині. Щільні контакти є динамічними структурами і можуть швидко утворюватись, руйнуватись та змінюватись. Дослідження із флуоресцентно міченими конексинами показали, що нові конексони постійно додаються на периферії щілинного контакту, а старі забираються із середини та руйнуються.

5.6.Сигнальні молекули

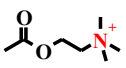
Передача інформації між нейронами в синапсі відбувається за допомогою сигнальних молекул[40] і має місце, коли позаклітинна молекула починає активувати специфічний білок, розташований на поверхні. Зовнішній сигнальний агент, який називається «первинним месенджером» не проникає всередину клітини, а специфічно взаємодіє з білками **зовнішньої** мембрани. В свою чергу, білок який

[40] Вони називаються медіаторами, посередниками або месенджерами.

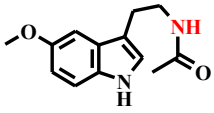
виконав роль рецептора запускає біохімічний ланцюг подій всередині клітини, створюючи відгук на сигнальну молекулу. Відгук може складати один або кілька кроків біохімічної послідовності. Сигнал може бути підсилений на кожній стадії. Таким чином, одна сигнальна молекула може викликати багато відгуків. В залежності від типу клітини, відгук змінює її метаболізм, форму, експресію генів або здатність до поділу.

NO

CO



ацетилхолін



мелатонін



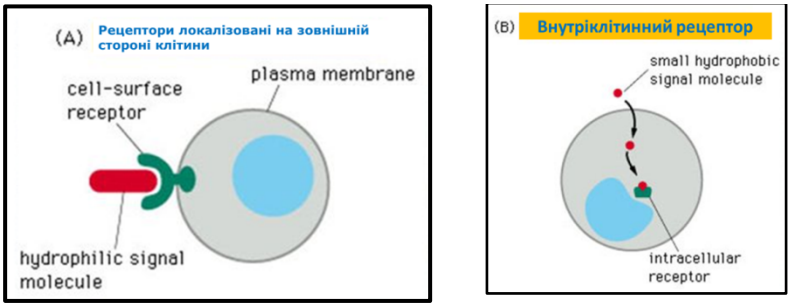
γ-інтерферон

Приклади сигнальних молекул

В класифікації сигнальних молекул не беруть до уваги молекулярну природу; медіатори розташовують за розміром від маленьких молекул, як наприклад, від дофаміну до нейропептидів на кшталт ендорфінів. В якості сигнальних молекул виступають різні хімічні сполуки [гормони, ейкозаноїди, фактори росту, нейромедіатори, газотрансміттери (NO, CO) та ін.] або фізичні фактори (наприклад, квант світла).

Сигнальними молекулами можуть бути різні речовини, як полярні, так і неполярні. **Неполярні** речовини, наприклад, стероїдні гормони або газотрансміттери здатні до дифузії. Вони проникають в клітину, долаючи самостійно ліпідний бішар, і взаємодіють там з розчинними білками цитозолю. **Полярні** сигнальні молекули гідрофільні і не здатні подолати плазмалему. Попадання їх в цитозоль забезпечують спеціальні білки-транспортери. Це інтегральні білки, які отримавши контакт зовні плазмалеми генерують внутріклітинний сигнал в цитозолі, ініціюючи етапи трансдукції всередині клітини. До полярних сигнальних молекул відносять білкові гормони (наприклад, глюкагон,

інсулін), нейромедіатори (наприклад, ацетилхолін, гліцин, ГАМК), фактори росту, цитокіни[41] ейкозаноїди.



Місце дії ліганда в залежності від його гідрофільності – гідрофобності.

Передача інформації від нейрона до нейрона відбувається «синапсах». Хімічні посередники в синаптичні передачі мають назву – нейрорегулятори. Це передавання реалізується за посередництва різних сигнальних молекул, які можуть мати назву медіатора, нейромодулятора чи нейрогормона. Але всі ці сполуки переносять інформацію між нейронами. Деякі сигнальні молекули, можливо, відповідають більш ніж одному принципу класифікації; наприклад, адреналін - медіатор, який секретується в ЦНС є одночасно гормоном, який продукується мозковою речовиною надниркової залози.

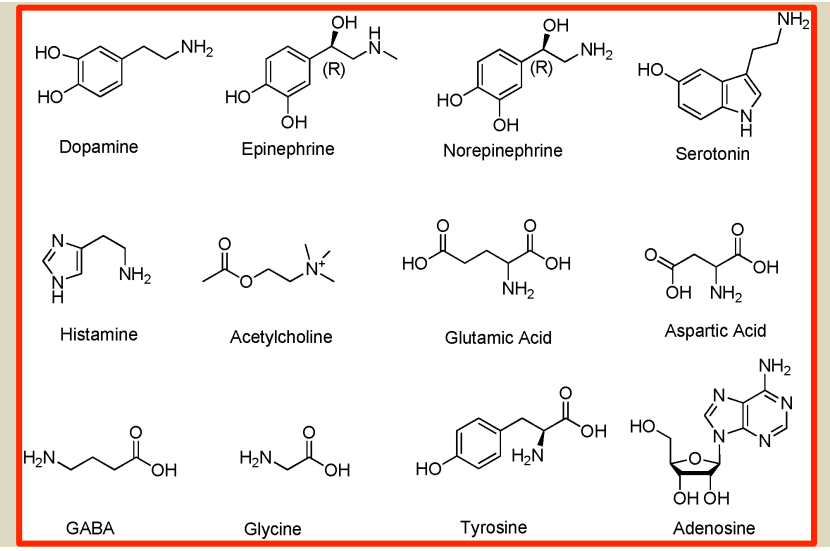
5.6.1.Медіатори. Передача інформації за допомогою медіаторів звичайно триває від 1 до 2 *мсек*, тоді як у випадку її опосередкуввання іншими нейрорегуляторами – значно довше. У більшості випадків, якщо не в усіх, згідно з постулатом Дейла, кожен нейрон використовує лише один медіатор. Одна з інтерпретацій принципа Дейла вважає, що один нейрон вивільнює тільки один вид медіатора. Проте в 2001 р. було продемостровано хибність такої

[41] Цитокіни — клас невеликих пептидів та білків (8-30 кДа), що регулюють міжклітинні і міжсистемні взаємодії в організмі, включаючи виживання клітин, стимуляцію або пригнічення їх росту, диференціацію, функціональну активність і апоптоз, а також забезпечують узгодженість дії імунної, ендокринної і нервової систем в нормальних умовах і у відповідь на патологічні дії.

інтерпретації принципа Дейла, оскільки доведено, що на додаток до класичних медіаторів типу ацетилхоліну або біогенних амінів нейрони вивільнюють також багато нейропептиди та амінокислоти. Дейл заропонував схему диференціації нейронів згідно з медіаторами, які вони звільняють. Згідно йому, нейрони, що вивільнюють норадреналін, називаються норадренергічними, нейрони, що вивільнюють ГАМК називаються ГАМК-ергічними, нейрони, які вивільнюють ацетилхолін називаються холінергічними і так далі. Вплив на постсинаптичний нейрон визначається не пресинаптичним нейроном або нейромедіатором, але типом рецептора, який активується. Нейромедіатор може розглядатися в якості ключа, а рецептор у якості замка: той же тип ключа може бути використаний для відкриття тільки одного типа рецепторів. По ефекту який медіатори справляють на рецептор їх поділяють на збуджувальні і гальмівні медіатори. Ця характеристика не завжди однозначна і пов'язана з місцем, де відбувається дія медіатора. Наприклад ацетилхолін при дії на м'язові клітини викликає збуджувальний ефект, тоді я в ЦНС його функції модуляторні. Збуджувальними медіаторами можуть бути аспарагінова і глутамінова кислоти, серотонін, таурин, пептиди, простагландини. В структурах головного мозку амінокислоти γ-аміномасляна і гліцин демонструють гальмівні ефекти. Перший нейрон впливає на другий нейрон, вивільнивши нейромедіатор, який зв'язується з хімічними рецепторами. Реакція нервової клітини є інтегративна, оскільки дендрити її можуть з'єднуватися з гальмівними і збуджувальними нейронами. Таким чином в основі міжнейронних зв'язків лежить взаємодія процесів збудження і гальмування. Різниця між збуджуючими і гальмуючими нейромедіаторами однак не є абсолютною. Швидше за все, це залежить від класу хімічних рецепторів, присутніх на постсинаптичних нейронах. В принципі, один нейрон, випускаючий один нейромедіатор, може мати збуджуючу дію на деякі цілі, інгібуючі ефекти на інших, і модулюючі на треті. Якщо деякі з медіаторів ведуть себе виключно як стимулюючі, або виключно гальмівні, то інші можуть функціонувати обома шляхами (наприклад, дофамін, ацетилхолін). Можливий варіант, коли медіатори діють або збуджуючи, або гальмівно на

різних синапсах одного й того ж нейрона. Два найбільш поширені нейротрансмітери в головному мозку, глутамат та ГАМК, мають активність, яка в основному відповідає один одному. Глутамат діє на декілька різних типів рецепторів, і має ефекти, які є збудливими в іонотропних рецепторів та модулюючими на метаботропні рецептори. Через таку узгодженість, загальноприйнятим для неврологів є спрощення термінології, посилаючись на клітини, які виділяють глутамат, як "збуджуючі нейрони", і клітини, які випускають ГАМК, як "гальмуючі нейрони». Так як більше 90% нейронів в мозку виділяють або глутамат, або ГАМК, ці мітки охоплюють переважну більшість нейронів. Нейромедіатор може розглядатися в якості ключа, а рецептор у якості замка: той же тип ключа може бути використаний для відкриття тільки одного типа рецепторів.

Нейромедіатори характеризуються здатністю взаємодіяти із специфічними білковими рецепторами клітинної мембрани, ініціюючи ланцюг біохімічних реакцій, що викликають зміну трансмембранного струму іонів, що приводить до деполяризації мембрани і виникнення потенціалу.



Найпоширеніші нейротрансміттери. До них входять також біля 50 пептидів, вазопресин, соматостатин..

Вимоги до медіаторів.

Для того, щоб мати право називатися медіатором сполука, яка претендує на це, має задовольняти певні вимоги.

1.Медіатор має знаходитися в терміналях нейрона.

2.Стимуляція нейрона повинна бути причиною викиду медіатора в міжсинаптичний простір в кількостях достатніх для виявлення своєї дії на постсинаптичному нейроні.

3.Ефект медіатора на постсинаптичну мембрану повинен бути тотожнім до того, який він викликає у пресинаптичного нейрона (оскільки мова йде про активацію тотожніх іонних каналів).

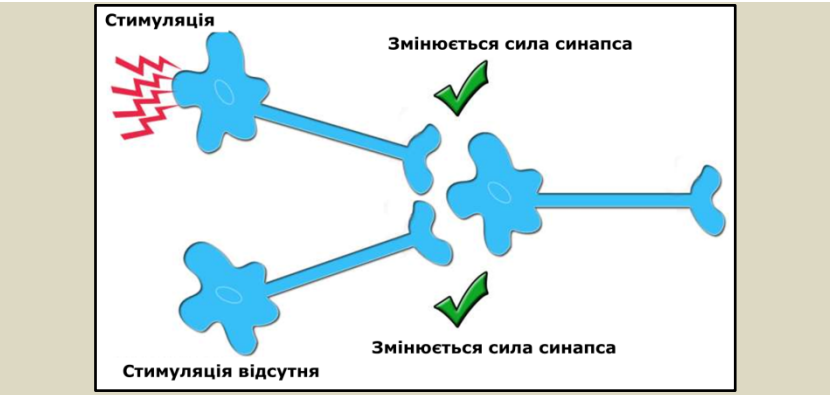
4.Фармакологічні агенти можуть змінювати криву "доза — відповідь" для медіатора на однакову величину й напрям, якщо при цьому адекватно змінюється й синаптичний потенціал.

5.Механізм дезактивації або метаболізму медіатора повинен відбуватися поблизу синапса.

Медіатори, які повністю відповідають всім вищевказаним критеріям розглядаються як дійсні й визначені. До них відносять ацетилхолін, дофамін, норадреналін, адреналін, гама-аміномасляну кислоту, серотонін та гліцин і вони показані на мал. Ті сполуки, що не повністю відповідають вищевказаним вимогам розглядаються як передбачувані медіатори. До них відносять глутамат, аспартат та субстанцію Р. Ті сполуки, що відповідають лише одному або двом критеріям слід розглядати лише як кандидати у медіатори. До таких відносять аденозин, *ц*АМФ, простагландини та більшість пептидів.

5.6.2.Модулятори. Нейромодулятори – це сигнальні молекули відмінні від медіаторів. Вони вивільнюються нейроном в синапс і постачають інформацію суміжному чи віддаленому нейронам, надаючи або підсилення, або гальмування активності. Нейромодуляція - це фізіологічний процес, за допомогою якого нейрон використовує медіатор, який він продукує для регулювання різних типів нейронів. Їх дія може бути описана як нейрон-нейронний обмін інформацією, краще ніж дія на специфічні постсинаптичні нейрони. Нейромодулятори, як і медіатори можуть бути викинуті з пресинаптичних мембран і виявити свої ефекти на

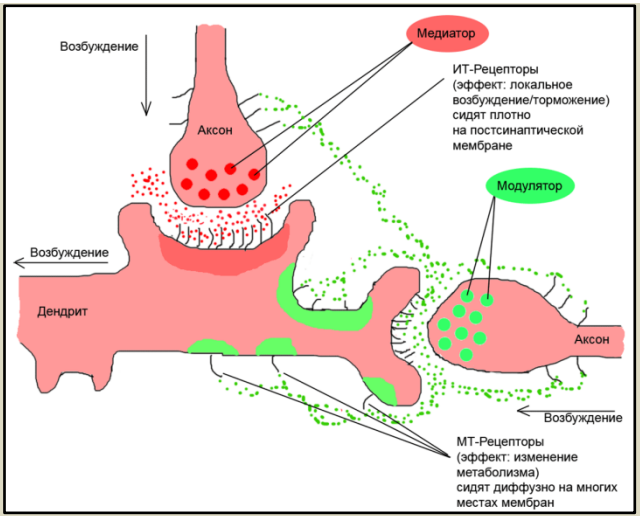
рецепторах. Але викид нейромодуляторів відбувається з ділянок мембран, що не беруть участь в синаптичній передачі. Дія має місце в аксоаксонічному синапсі.



Відмінності між медіаторами та модуляторами

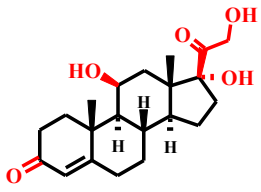
Аксон 1-го нейрона контактує з дендритом 2-го нейрона. Так от нейромодулятор, який діє на 1-ий нейрон може змінювати кількість вивільнюваних ним медіаторів, активуючи більше рецепторів в постсинаптичній мембрані, налаштовуючи його чутливість до медіатора; може змінювати швидкість синтезу медіатора, вивільнення, зворотнє захоплення або руйнування. А другий нейрон під вливом модулятора змінює чутливість своїх рецепторів. Це відрізняється від класичної синаптичної передачі, при якій один пресинаптичний нейрон безпосередньо впливає на свого постсинаптичного партнера. Своєрідний вплив «третьої особи». Взаємодіє нейромодулятор з рецепторами розташованими на багатьох інших нейронах. Нейромодулятори регулюють області або ділянки мозку. Таким чином, вони впливають на групу нейронів, спричиняючи регулювання цієї групи. Ефект, який вони викликають, значно довший за ті, які викликають медіатори на певних синапсах. В хімічному плані нейромодулятори – це гормони, нейропептиди і інші сигнальні молекули, які модифікують синаптичну трансмісію Нейромодулятори вивільнюються невеликими групами нейронів, дифундують крізь значні ділянки нервової системи, впливаючи при

цьому на багато нейронів. Приклади нейромодуляторів включають дофамін.

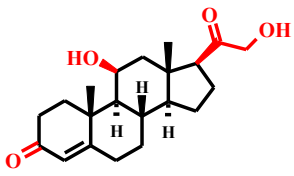


Відмінності між медіаторами та модуляторами

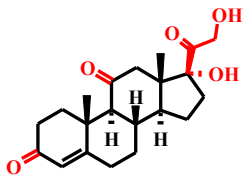
5.6.3.Нейрогормони. Нейрогормони – клас гормонів які беруть початок від нейронів мозку і розповсюджуються з потоком крові по тілу. Вони взаємодіють з рецепторами розташованими на нейронах й знаходяться в постійній циркуляції по системі (тобто мандруючи по всьому тілу на відміну від інших нейрорегуляторів). Нейрогормони (нейросекретини) — фізіологічно активні речовини, що виробляються особливими нейронами - нейросекреторними клітинами. Як і медіатори, нейрогормони секретуються нервовими закінченнями, але, на відміну від перших, виділяються в кров або тканинну рідину, що властиво гормонам. Нейрогормони регулюють діяльність клітин ендокринних залоз, а також впливають на клітини інших органів. Ці біологічно активні з'єднання поступають в гемолімфу, кров, спинномозкову і тканинну рідину з нервових тканин різних органів. Нейрогормони взаємодіють з рецепторами розташованими на нейронах й знаходяться в постійній циркуляції по системі (тобто мандруючи по всьому тілу на відміну від інших нейрорегуляторів).



гідрокортизон (кортизол)



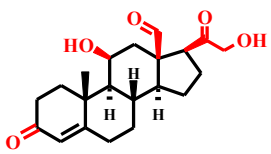
кортикостерон



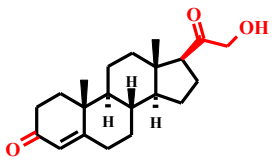
кортизон

Глюкокортикоїди - гідрокортизон, кортикостерон, кортизон - активують розпад білків в клітинах тканин, підвищують вміст амінокислот в крові, активують дезамінування амінокислот печінки і перетворення їх у вуглеводи, унаслідок чого підвищується вміст глюкози в крові. активують розпад білків в клітинах тканин, підвищують вміст амінокислот в крові. Глюкокортикоїди посилюють також жировий обмін. Відносяться до протизапальних гормонів, оскільки вони пригнічують утворення антитіл, розвиток набряку, знижують проникність мембран. Деякі з клітин кіркової речовини належать до системи «гіпоталамус—гіпофіз—кора надниркової залози» і служать джерелом кортикостероїдів.

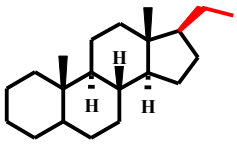
Внутрішньоклітинні сигналізуючі послідовності можуть бути запущені через клітина-субстратні взаємодії;
наприклад – білок інтегрін зв’язує ліганди на позаклітинній матриці і стероїдах. Більшість стероїдних гормонів мають рецептори всередині цитоплазми і діють стимулюванням зв'язування їх рецепторів з регіоном промотера генів, які піддаються впливам стероїдів.



альдостерон



дезоксикортикостерон



прегнан

Мінералокортико́їди — гормони,які синтезуються в клубочковій зоні кори надниркових залоз і регулюють водно-сольовий обмін в організмі. До мінералокортикоїдів належать альдостерон, 11-дезоксикортикостерон та деякі інші сполуки.

Глюкокортикоїди: гідрокортизон, кортикостерон, кортизон - активують розпад білків в клітинах тканин, підвищують вміст

амінокислот в крові, активують дезамінування амінокислот печінки і перетворення їх у вуглеводи, унаслідок чого підвищується вміст глюкози в крові. Глюкокортикоїди посилюють також жировий обмін. Відносяться до протизапальних гормонів, оскільки вони пригнічують утворення антитіл, розвиток набряку, знижують проникність мембран. В організмі людини є два джерела гормонів. Це гіпофіз та мозкова речовина надниркової залози. Кіркова надниркової залози секретує виділяє життєвоважливі гормони: мінералокортикоїди та статеві гормони. Гіпофіз розміром з горошину, розташований на нижній поверхні головного мозку в особливій «кишені», яка називається «турецьким сідлом». Турецьке сідло має захисний корпус з кісткових тканин. Залоза складається з трьох частин: передньої,проміжної і задньої. І кожна частина виробляє свій гормон:

- *Передня доля*, що здатна посилювати чи послаблювати синтез гормонів, які діють на інші залози.

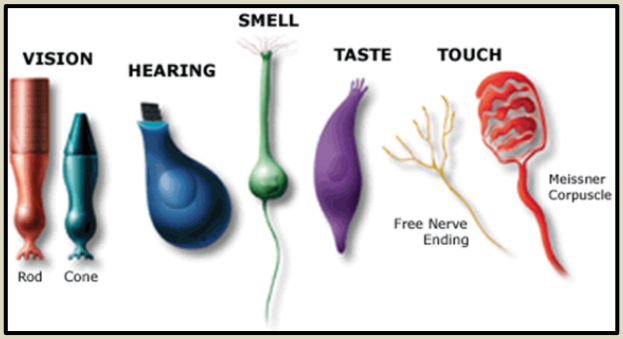
  Вона виробляє сім власних гормонів (соматотропний, тиреотропний, фолікулостимулюючий, лютеотропний, лютенізуючий, лактогенний та адренокортикотропний гормони).
- *В задній долі* накопичуються два гормони, що синтезуються гіпоталамусом : окситоцин і вазопресин.
- *В середній долі* виробляється меланофорний гормон, що сприяє синтезу меланіну, серотоніну, ацетилхоліну, гістаміну та інших.

5.7.Рецептори.

Хімічна речовина, що специфічно з'єднується з деяким рецептором, називається *лігандом* цього рецептору. Загальним правилом є те, що ….якщо в клітині знайдено рецептор для зв'язування деякої речовини штучного походження, ….то має існувати і природне з'єднання, з яким зв'язується даний рецептор (в більшості випадків така речовина виробляється в організмі, де знайдений рецептор) — так званий *ендогенний ліганд*.

Метою кожної сигнальної молекули є рецептор. Серед білків, вбудованих у клітинну мембрану, є і такі, що виконують роль рецепторів. Вони мають розвинуту доменну структуру з зовнішнього боку мембрани і здатні адаптувати до себе певні екзогенні ліганди.

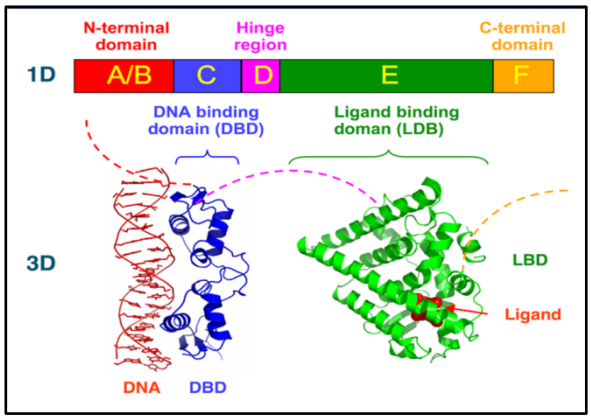
Саме цим процесом вони започатковують низку наступних дій, які відбуваються вже в цитозолі.



Для різних видів відчуттів відомі різні види клітинних рецепторів
Бачення: клітини паличок і колбочок локалізовані в сітківці ока спеціалізуються, у відповіді на електромагнітні хвилі світла. **Здатність чути**: слухові нейрональні рецептори покривають війки, які рухаються у відповідь на вібрації звуку. **Запахи**: нюхові нейрони у кінчику носа відповідають пахучим хімічним речовинам, що зв'язуються з ними. **Смак**: клітини рецептора на язиці і тильній стороні рота відповідають хімічним речовинам, що зв'язуються з ними. **Торкання**: Мейснерівські корпускули спеціалізуються, щоб надати швидку відповідь на дотик, коли вільні нервові закінчення приносять відчуття болю.

Тому вони відіграють виключно важливу роль при трансмісії нервових імпульсів і є центрами важливих регуляторних процесів в нейронах. В зв'язку з тим, що рецептори є об'єктом дії екзогенних лігандів, вони мають неабияке практичне та теоретичне значення.Рецептор — це велика білкова молекула або білковий комплекс, який специфічно реагує зміною своєї просторової конформації на приєднання до неї сигнальної молекули або на фізичний стимул (механічний, тепловий, електричний тощо). Рецепторний білок передає сигнал, який призводить до зміни функції клітини або її певної частини. Як правило, такі білки знаходяться на поверхні плазмалеми, клітинної органели або в цитоплазмі клітини. По локалізації розрізняють мембранні, цитоплазматичні і ядерні рецептори. За іншою класифікацією всі рецептори можна розділити на ті, які дають швидку відповідь (в межах мілісекунди) і ті, які відповідають повільно (в межах кількох хвилин і навіть годин, що

характеро для гормонів, які передають сигнал у внутрішньоклітинні рецептори.

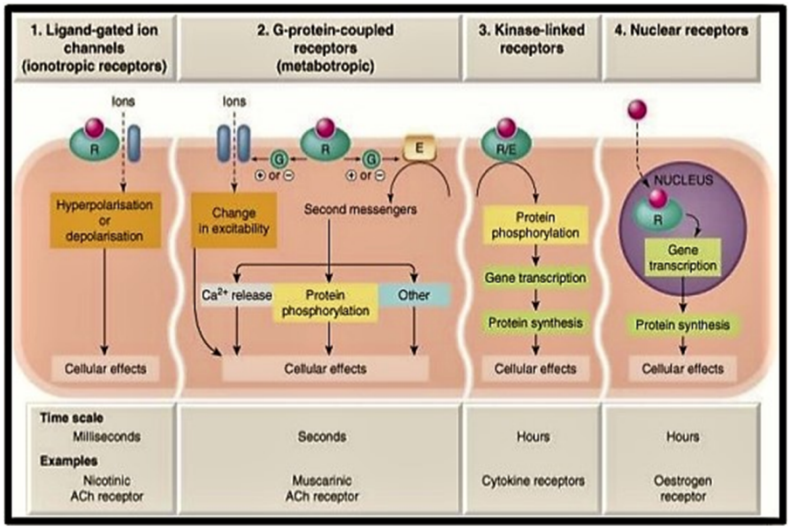


Структурна організація ядерних рецепторів.
Зверху показані схеми 1D амінокислотної послідовності ядерного рецептора. Нижче - 3D структури DBD (зв'язаного з ДНК) і LBD (зв'язаного із гормоном) доменів ядерних рецепторів. Структури, що показані відносяться до рецептора естрогену. Експериментальні структури N-кінцевого домену (A/B), петлевої області (D), і C-кінцевого домену (F) не було визначено, тому вони представлені червоною, фіолетовою, і помаранчевою пунктирними лініями, відповідно.

5.7.1.Мембранні рецептори (строк дії мілісекунди) – інтегральні олігомерні білки, що містять сайт для для зв'язування сигнальної молекули і центральний іонний канал. Трансмембранні рецептори – мембранні білки, які розміщуються і працюють не лише на зовнішній частині плазмолеми, але і в мембранах компартментів і органел клітини. Зв'язування з сигнальною молекулою (гормоном чи медіатором) відбувається з одного боку від мембрани, а клітинна відповідь формується на другій стороні від мембрани. Таким чином, вони відіграють унікальну і важливу роль в міжклітинних і внутріклітинних зв'язках і передачі сигнала. Рецептори другого типу (хвилини і більше) локалізовані в мембранах, не пов'язані з каналами і поділяють на дві великі групи:

1.каталітичні рецептори, що володіють власною тирозин-кіназною або гуанілциклазною активністю, і

2.рецептори, які взаємодіють через G-білок з мембранним ферментом.

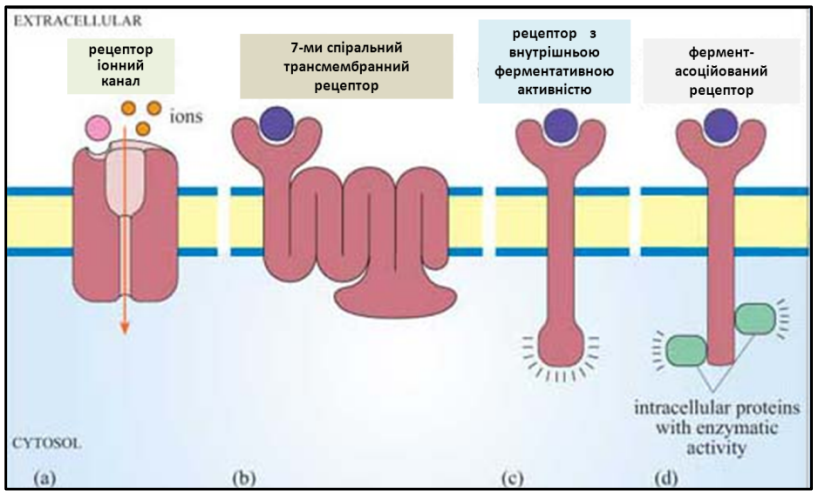


Типи рецепторів.
1.Ліганд залежні іонні канали (іонотропні рецептори); 2.G-білок спряжені рецептори (метаботропні); 3.Кіназо зв'язані рецептори; 4.Ядерні рецептори.

Зв'язування ліганда (наприклад гормона) з рецептором на зовнішній стороні плазмолеми веде до зміни активності цитоплазматичного фермента, який, в свою чергу, ініціює клітинну відповідь, тобто через мембрану переноситься інформація, а не заряди або які-небудь розчинені молекули. У випадку цитоплазматичних рецепторів через мембрану проходить гормон, а інформація про присутність гормона в клітині за допомогою рецептора передається в ядро. Різні клітини організма в залежності від виконуваних ними функцій мають певний набір рецепторів. В мембрані однієї клітини може бути більше десятка різних типів рецепторів. Взаємодіючи з рецептором, позаклітинні хімічні посередники виявляють вплив на метаболізм і функціональний стан (проліферацію, секрецію тощо) клітин-мішеней.

5.7.2.Внутрішньоклітинні рецептори розміщені усередині осередку замість того, щоб бути на його клітинній мембрані. Класичні гормони,

які користуються внутрішньоклітинними рецепторами, включають в себе щитовидні (тироїдні) і стероїдні гормони.

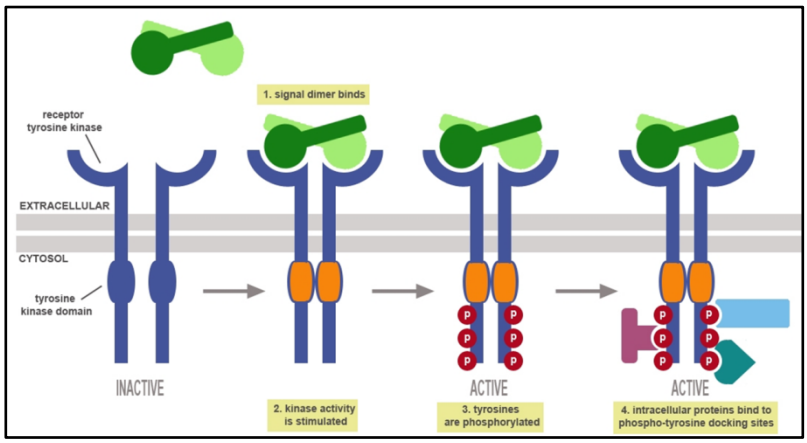


Чотири головні класи мембранних рецепторів : **(a)** рецептори іонного каналу, рецептори, які також служать елементом виконання (ефектором). Наприклад, один тип ацетилхолінових рецепторів є також іонним каналом, і належить до сім'ї так званих рецепторів – іонних каналів. У відповідь на ацетилхолін, ці рецептори дозволяють проходженню специфічних іонів, таким чином провокуючи зміни в мембранному потенціалі клітини. Ацетилхолінові рецептори надзвичайно важливі в передачі електричних сигналів між легко збудливими клітинами. **(b)** 7-спіральні трансмембранні рецептори (7TM рецептори); 7TM рецептори мають сім регіонів, що пронизують мембрану, позаклітинний N-термінал і хвіст внутріклітинного С-терміналу. Механізм активації більшості 7TM рецепторів включає з'єднання з G-білками , і в цьому випадку вони - також називаються G-білок спряженими рецепторами (GPCRs). Адреналінові рецептори є прикладами GPCRs рецепторів. **(c)** рецептори з властивою ферментною діяльністю);Рецептори, чий внутрішньоклітинний хвіст містить ферментну область, відомі як рецептори з властивою ферментною діяльністю. Ця група включає рецептор тирозин кіназ, залучений у відповідь до багатьох чинників росту. **(d)** рецептори асоційовані з ферментом (рецептори вербувальники).Рецептори, які вимагають асоціації з цитозольними білками або з білками, що зв'язані з мембраною і володіють ферментною активністю для передачі сигналів Ці рецептори не мають притаманої їм ферментної активності і мають назву ензим асоційованих рецепторів або рекрутованих (завербованих) рецепторів (хоча, власне кажучи, обидва як GPCRs, так і рецептори з властивою ферментною активністю також функціонують вербуючи цитозольні сигнальні молекули.

Прикладами внутрішньоклітинних рецепторів є:

1.клас ядерних рецепторів, розташованих в клітинному ядрі і цитоплазм; лігандами їх є позаклітинні ліпофільні гормони типу стероїдних гормонів.

2.рецептор інозитолтрифосфату IP3, розміщений на ендоплазматичному ретикулумі. Лігандом є вторинний месенджер інозитолтрифосфат (IP3).



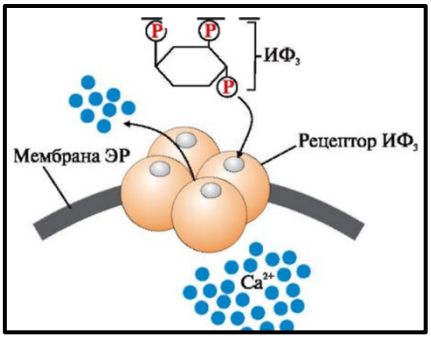
Рецептор з внутрішньою ферментативною активністю :

1.Сигнал провокує димеризацію білка; 2.Стимулюється кіназна активність; 3.Тирозини фосфорилюються; 4.Внутрішньоклітинні білки зв'язуються до місць докінгу (фосфотирозинів). Кінази це тип ензимів, що відповідають за трансфер фосфатної групи (див. нижче) від високо-енергетичної донорної молекули, такої як АТФ до специфічних цільових молекул (субстратів); процес називається фосфорилюванням. З іншого боку, ензими, які вилучають фосфатні групи з субстратів, називаються фосфатазами. Кінази, що специфічно фосфорилюють амінокислоту тирозин називаються тирозин кіназами. Коли фактор росту зв'язується з позаклітинним доменом рецептора тирозин кінази (РТК), спрацьовує його димеризація з іншими суміжними РТК. Димеризація призводить до швидкої активації білкових цитоплазматичних доменів кінази, першим субстратом для цих доменів є сам рецептор. Активований рецептор, в результаті, стає аутофосфорильованим по кільком специфічним внутрішньоклітинним залишкам тирозину.

Внутріклітинні рецептори – як правило, це фактори транскрипції (наприклад, рецептори глюкокортикоїдів) або білки, які взаємодіють з факторами транскрипції. Більшість внутріклітинних рецепторів з'язується з лігандами в цитоплазмі, переходить в активний стан, транспортується разом з лігандом в ядро клітини, там зв'язується з

ДНК і або індукує, або пригнічує експресію деякого гена або групи генів. Особливим механізмом дії володіє оксид Нітрогену (NO). Проникаючи крізь мембрану, цей гормон зв'язується з розчинною (цитозольною) гуанілатциклазою, яка одночасно є і рецептором оксиду Нітрогену, і ферментом, який синтезує вторинний месенджер цГМФ.

5.7.3.Ядерні рецептори — клас білків, які знаходиться всередині клітин і відповідають за детекцію стероїдних гормонів та гормонів щитовидної залози і деяких інших молекул. Також, ці рецептори працюють з іншими білками, за рахунок чого регулюють експресію певних генів, тим самим керуючи розвитком, гомеостазом, і обміном речовин в організмі. Унікальною властивістю ядерних рецепторів, що відрізняє їх від інших класів рецепторів є їх здатність безпосередньо взаємодіяти з та контролювати експресію геномної ДНК. Ці рецептори класифіковані як фактори транскрипції. Як наслідок, ядерні рецептори відіграють ключову роль в ембріональному розвитку, так і дорослому гомеостазі.



Ca^{2+}-канал мембрани ендоплазматичного ретикулуму регулюється інозитол- 1,4,5-трифосфатом. Скорочення: ЭР – ендоплазматичний ретикулум; $ИФ_3$ –інозитол-1,4,5-трифосфат-заякорений на ендоплазматичній сітці..

Відомо, що потенціал дії є основа передачи нервового імпульсу, а отже й контролю системи в цілому. Потенціал дії заснований на різниці концентрацій Ca^{2+} у клітині, та поза її межами. Практично усі процеси в клітині контролюються цією різницею потенціалів, починаючи від функції поділу клітини і закінчуючи програмованою її

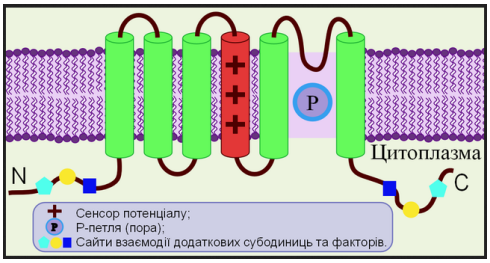
смертю, від реакції синапса, до скорочення м'яза. Але ненормована дія не тільки потенційно небезпечна, а й шкідлива. Саме тому, вміст Ca^{2+} у клітині повинен дуже жорстко контролюватися. Саме задля цього і існують IP_3 рецептори. Інозитол 1,4,5-трифосфат утворюється при гідролізі мембранного ліпіда фосфатидилінозитол-4,5-дифосфата при дії фермента фосфоліпази С. Інозитол 1,4,5-трифосфат зв'язується специфічними центрами Ca^{2+} канала мембрани ендоплазматичного ретикулума. Змінюється конформація білка і канал відкривається, а Ca^{2+} надходить в цитозоль по градієнту концентрації. Оскільки розміри кальцієвого каналу навіть при його максимальному розкритті невеликі (порядку нанометра), це створює можливість внутрішньоклітинного градієнту концентрацій і безліч можливих комбінацій відкриття. Рецептор інозитол трифосфату - комплекс мембранного глікопротеїну, що служить каналом Ca^{2+}, активізованим інозитол трифосфатом. IP_3 рецептори заякорений на ендоплазматичній сітці.

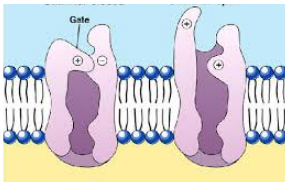
5.7.4.Іонотропні рецептори. Проходження сигналу через рецептор-іонний канал відбувається миттєво. Це приклад швидкої нейрональної передачі.

Іонні канали є пороутворюючими білками, які допомагають створювати і контролювати градієнт напруги з боків плазматичної мембрани клітин, дозволяючи потоку йонів рухатись за електрохімічним градієнтом. Іонні канали регулюють потік іонів через мембрану у всіх клітинах. Вони присутні на всіх мембранах клітини (плазматичній мембрані) і внутрішньоклітинних органелах (ядро, мітохондрії, ендоплазматичний ретикулум, апарат Гольджі та ін.). Іонні канали є інтегральними мембранними білками, або, що більш типово, ансамблем з кількох білків. Такі "мульти-субодиничні" ансамблі зазвичай включають кругове розташування ідентичних або гомологічних білків, щільно упакованих навколо заповненої водою пори, яка пронизує площину мембрани або бішар ліпідів. Деякі канали дозволяють проходження іонів грунтуючись виключно на їх заряді: позитивному (катіони) або негативному (аніони). Тим не менш, типічна пора каналу - один або два атоми в ширину в найвужчому місці, і є селективною для конкретних видів іонів, таких як Натрій і Калій. Ці іони рухаються через пору каналу майже так

само швидко, як іони рухаються через вільну рідину. У деяких іонних каналах проходження через пори регулюється «воротами», які можуть бути відкриті або закриті за допомогою хімічних або електричних сигналів, температури або механічної сили, в залежності від каналів. Іонні канали є ключовими компонентами в різних біологічних процесах, пов'язаних із швидкими змінами в клітинах, таких як скорочення серцевих, скелетних і гладких м'язів, епітеліальний транспорт поживних речовин і іонів, активація Т-клітин та викид інсуліну бета-клітинами підшлункової залози. В живій клітині є більш ніж 300 типів іонних каналів. Іонні канали можуть бути класифіковані за активацією, тобто за тим, що відкриває і закриває канали. Потенціал-залежні іонні канали відкриваються або закриваються залежно від градієнта напруги на плазматичній мембрані, в той час як ліганд-залежні іонні канали відкриваються або закриваються залежно від зв'язування лігандів з каналом.

5.7.4.1.Потенціал-залежні іонні канали. Для більшості потенціал-залежних іонних каналів пороутворюючі субодиниці називаються α субодиницями, в той час як допоміжні субодиниці позначається β, γ, і так далі. Потенціал-залежні іонні канали відкриваються і закриваються у відповідь на мембранний потенціал.





Потенціал-залежний іонний канал. Зліва канал закритий, справа – відкритий.

Схема молекулярної будови пороутворюючої α-субодиниці потенціал-залежного іонного каналу (на прикладі калієвого каналу).

Натрієві потенціал-залежні канали: Це сімейство містить щонайменше 9 членів і багато в чому відповідальне за створення та розповсюдження потенціалу дії. Пороутворюючі α субодиниці є дуже великими (до 4000 амінокислот) і складаються з чотирьох гомологічних повторюваних доменів (I-IV), кожен з яких містить шість

трансмембранних сегментів (S1-S6) загалом 24 трансмембранні сегменти.Потенціал-залежні кальцієві канали: Це сімейство складається з 10 членів, хоча ці члени, як відомо, складаються з з α2δ, β, γ і субодиниць. Ці канали відіграють важливу роль як у м'язовому скороченні, так і в збудженні нейронів з викидом медіатора. α-Субодиниці мають загальну структурну подібність з тими ж субодиницями натрієвих каналів і є однаково великими.

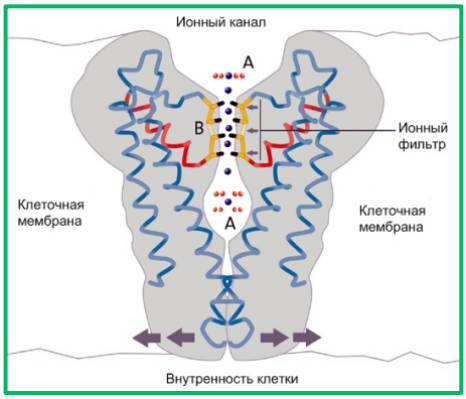
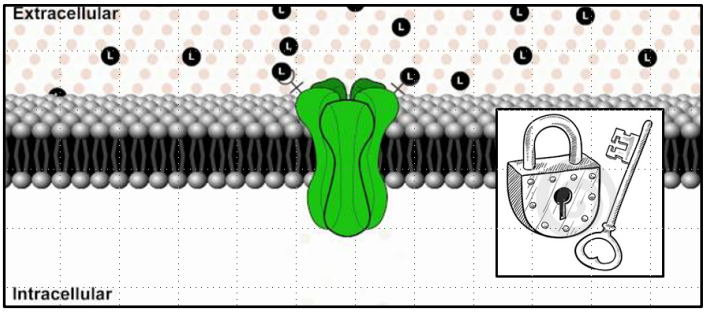


Схема молекулярної будови пороутворюючої α-субодиниці потенціал-залежного іонного каналу (на прикладі калієвого каналу).

Потенціал-залежні калієві канали: Це сімейство містить близько 40 членів, які в свою чергу діляться на 12 підродин. Ці канали відомі головним чином через свою роль в реполяризації клітинної мембрани. α-Субодиниці мають шість трансмембранних сегментів, гомологічних одному домену натрієвих каналів. Відповідно, вони збираються в тетрамери для формування функціонуючого каналу.

5.7.4.2.Ліганд-залежні іонні канали. Ліганд-активовані йонні канали опосередковують міжклітинний процес передачі інформації перетворенням зв'язування нейротрансмітера, який вивільнюється з пресинаптичної терміналі, в йонний потік у постсинаптичній мембрані, тим самим змінюючи мембранний потенціал. Вони є інтегральними олігомерними мембранними білками, що несуть ортостеричний зв'язувальний сайт для нейротрансмітера (агоніста) і йонними каналами, що пронизують мембрану. Також вони відомі як

іонотропні рецептори; ця група каналів відкривається у відповідь на зв’язування специфічної молекули ліганда з позаклітинним доменом рецепторного білка.

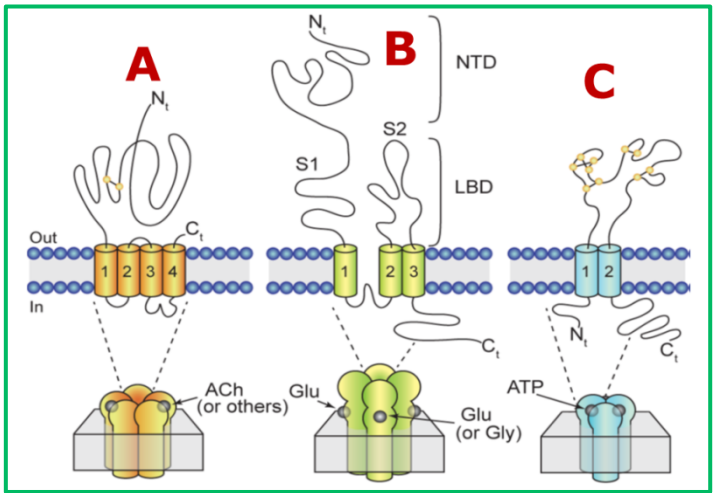


Ліганд-залежний іонний канал функціонує, як своєрідний замок. Якщо ключик (ліганд) підходить, то замок можна відкрити; якщо навпаки, то зусилля будуть марними.

Зв'язування ліганда викликає конформаційні зміни в структурі канального білку, які призводять до відкриття каналу і проходження потоку іонів через плазматичну мембрану. Прикладами таких каналів є катіон-проникні нікотинові ацетилхолінові рецептори, іонотропні глутаматні рецептори, АТФ-залежні рецептори P2X і аніон-проникні ГАМК-рецептори, залежні від γ-аміномасляної кислоти. Іонний канал регулюється лігандом і, як правило, дуже вибірково до одного або декількох іонів, таких як Na^+, K^+, Ca^{2+}, або Cl^-. Такі рецептори, що розташовані в синапсах перетворюють хімічний сигнал пресинаптично випущених нейромедіаторів безпосередньо і дуже швидко в постсинаптичний електричний сигнал. Кожна субодиниця пентамерного каналу складається з позаклітинного ліганд-зв'язуючого домену і трансмембранного домену. Кожен трансмембранний домен в пентамері включає в себе чотири трансмембранних спіралі. Багато важливих іонні каналів є ліганд-зв'язаними, і вони показують значну ступінь гомології на генетичному рівні. Тобто рецептор функціонує як йонний канал, створений самим білком і крізь нього проходять йони.

Геномні та ДНК-дослідження виявили, що існує три головні непов’язані між собою високоорганізовані суперродини ліганд-активованих йонних каналів, кожне пов’язане з унікальною

архітектурою (Мал.): перше (група **A**), назване, *цис*-петельними рецепторами, які утворюють пентамерні йонні канали, що управляються ацетилхоліном (ACh), γ-аміномасляною кислотою (ГАМК), гліцином (Gly), серотоніном чи 5-гідрокситриптаміном (5-ГТ); друге (група **B**) — йонотропні глутаматні рецептори (Glu), які є тетрамерними неселективними катіонними каналами (Na^+, K^+, Ca^{2+}), що активуються глутаматом; і нарешті (група **C**) P2X-рецептори (P2XРц), які є тримерними йонними каналами, що управляються АТФ.



Схематичне представлення мембранної топології й ансамблю субодиниць трьох суперсімейств ліганд-активованих йонних каналів: (A) *цис*-петлеві рецептори, (B) Glu та (C) P2X-рецептори. Збережені цистеїнові залишки включені в дисульфідний місток, показані жовтими кружечками, а N- та C-термінальний і трансмембранні ділянки також показані. Out – зовні, in – всередині клітини. Група **A :** nAChR, 5-HT_3R, $GABA_A$R, GlyR. Група **B :** Глутаматні рецептори: NMDAR, AMPAR, KainateR. Група **C** : P2XR.

1)Пентамерні рецептори (група **A**). Перше суперсімейство включає збуджувальні катіон-селективні нікотинові ацетилхолінові рецептори (nACh), 5-HT_3 рецептори та цинк-активований канал (ЦАК) і гальмуючі аніон-селективні $ГАМК_A$, стрихнін-чутливі гліцинові рецептори та глутамат-контрольовані хлоридні канали (GluCl). Вони є пентамерними структурами, утвореними ансамблем з п’яти ідентичних чи споріднених субодиниць і часто розглядаються як *цис*-

петлеві рецептори завдяки присутності в зовнішньоклітинному домені петлі з приблизно тринадцяти залишків, що граничить із двома канонічними цистеїновими залишками, які зв'язані внутрішньосубодиничним дисульфідним містком.

2) Тетрамерні рецептори (група **B**). Друге суперсімейство включає збуджувальні НМДА (N-метил-D-аспартат), АМПК (α-аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізооксазолпропіонова кислота) та каїнатні рецептори, названі початково завдяки їхньому переважному агоністу. Вони є тетрамерними структурами і Glu рецептори ссавців кодуються 18-ма генами, які, об'єднуючись, утворюють три головних сім'ї: АМПК (GluA1-4), каїнатні (GluK1-5) та НМДА (GluN1, GluN2A-D, GluN3A,B) рецептори.

3) Тримерні рецептори (група **C**). Третє суперсімейство ліганд-активованих йонних каналів складається зі збуджувальних АТФ-контрольованих P2X рецепторів (Рис 1C). Вони найбільш селективні щодо катіонів, за винятком одного підтипу (P2X5), який пропускає також хлорид-аніони. Як і *цис*-петлеві рецептори, ортостеричні зв'язувальні сайти розташовані на поверхні розділу між субодиницями. Після майже 20-ти років боротьби щодо прийняття пуринергічної нейротрансмісії, P2X-рецептори наразі є широко визнаними терапевтичними мішенями.

5.7.5.Метаботропні рецептори. Тип метаботропних рецепторів притаманий *М*-ацетилхоліновим, катехоламіновим (норадреналіновим, дофаміновимі), гістаміновим, серотоніновим, морфіновим, рецепторам $ГАМК_B$ та іншим, як первинним приймачам сигналів медіаторів, так і гормонів. Зв'язування ліганда з метаботропним рецептором це лише один крок при передачі ефекту ліганда у клітину. Подальше їх функціонування вимагає присутності ще кількох посередників – так званих G-білків, а далі ефекторів.

Наприклад, при зв'язуванні адренергічних рецепторів з катехоламінами: 1)зростає частота серцевих скорочень; 2)зінниця ока розшириться; 3)енергія системи мобілізується, і 4)кров'яний потік переорієнтується від неістотних в даній ситуації органів до скелетних м'язів.

Загалом механізми рецепторної відповіді мають як подальші наслідки: **1.**активацію вторинних месенджерів; **2.**генерацію

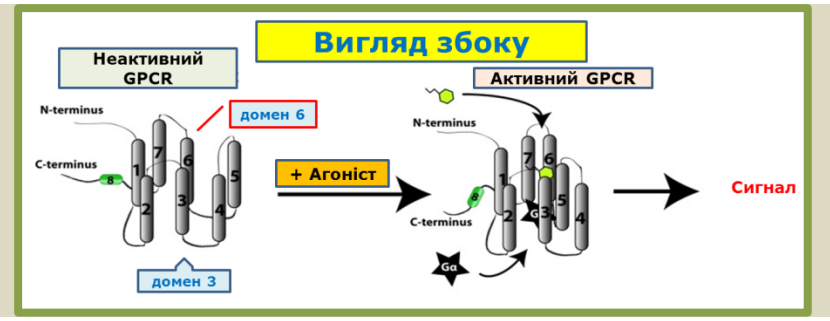
електричного потенціалу в мембрані нейронів; **3.**зміну експресії генів.

Хімічна речовина, що специфічно з'єднується з деяким рецептором, називається *лігандом* цього рецептору. Загальним правилом є те, що ….якщо в клітині знайдено рецептор для зв'язування деякої речовини штучного походження, ….то має існувати і природне з'єднання, з яким зв'язується даний рецептор (в більшості випадків така речовина виробляється в організмі, де знайдений рецептор) — так званий *ендогенний ліганд*.

Гетеротримерні G-білки були відкриті А.Гілманом та М.Родбеллом, за що у 1994 році вони отримали Нобелівську премію з фізіології та медицини. G-білок-спряжені рецептори беруть участь у найрізноманітніших фізіологічних процесах, включаючи відчуття смаку, зору та запаху, регуляцію тиску крові, імунологічну відповідь, поведінку, настрій. Людський геном кодує близько 350 рецепторів, звязаних **G**-білками, які координують гормони, фактори росту та інші ендогенні ліганди. Функції близько 150 рецепторів, виявлених в геномі людини, залишаються нез'ясованими. Станом на кінець 2014 року відома кристалічна структура 26 рецепторів, зв'язаних з їх агоністами, перша структура була отримана у 2007 році. …..приблизно половина відомих фармацевтичних препаратів діють через рецептори спряжені із G-білками.

5.7.5.1.Конституція. Складовими трансмісії через метаботропні рецептори є три компоненти: метаботропний рецептор, ліганд, G-білок. **1)**На клітинній поверхні, приєднання таких лігандів, як наприклад гормони і медіатори, активізує метаботропні [GPCR] рецептори, провокуючи конформаційні зміни. Лігандами у функціонуванні метаботропних рецепторів можуть бути майже всі найуживаніші нейромедіатори: ацетилхолін, катехоламіни (норадреналін, дофамін), серотонін, γ-аміномасляна кислота, гістамін, морфін, різні гормони. **2)**Метаботропні рецептори мають 7 трансмембранних α-спіралей (TM1-TM7), які є переважно гідрофобними й складаються з 25-35 амінокислотних залишків (а.к.з.), ….внутрішньоклітинний С-кінець, 12-359 а.к.з., та ….зовнішньоклітинний N-кінець довжиною 7-595 а.к.з. На зовнішній

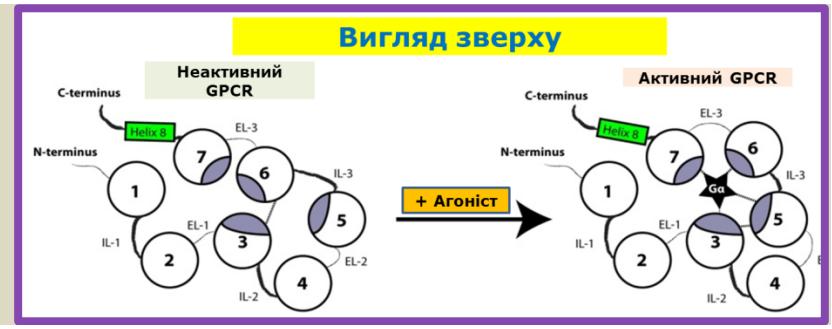
стороні мембрани N-кінець рецептора в різних місцях глікозильований залишками цукру.



Схема, що описує базову концепцію конформаційної активності спряжених з G-білками рецепторів. Ліганд, що зв'язується, руйнує іонний замок між E/DRY мотивом в третій трансмембраній спіралі (ТМ-3) та кислими залишками шостої трансмембранної спіралі (ТМ-6). В результаті, GPCR реорганізовується, щоб дозволити активацію G_{α} білка. Бічна перспектива це вигляд зверху і до сторони рецептора GPCR, оскільки він встановлений в плазмовій мембрані (мембранні ліпіди знехтувані для ясності).

Позаклітинна частина рецептора складається з петель, серед яких містяться два висококонсервативні залишки цистеїну, утворюючих дисульфідний зв'язок, що стабілізує екстрацелюлярний домен рецептора. Трансмембранні петлі формують бочкоподібну серцевину рецептора, ділянки між ними утворюють 3 езо- та 3 цитопетлі довжиною у 5-230 амінокислотних залишків. Сім доменів білка організовані по колу, в центрі якого знаходиться дивертикул, який і є сайтом зв'язування сигнальної молекули. Вважається, що молекула рецептора існує у конформаційній рівновазі між активним та неактивним станами. Зв'язуванням ліганда можна зсунути рівновагу рівновагу рецептора у бік активного стану. В нормальному стані рецептор «закритий» оскільки трансмембранні α-спіралі ТМ3 та ТМ6 зв’язані іонним зв’язком. Ліганд, що зв'язується, руйнує цей іонний зв'язок між трансмембранним доменом 3 та кислими залишками трансмембранного домена 6. Як наслідок цього спостерігається реорганізація доменів рецептора з метою активації субодиниць G-білка. Зверніть увагу на цитозольний С-кінець рецептора. Він також формує в цитозолі спіраль домена 8, який бере участь у активації

компонент G-білка. Чотири домени рецептора TM3, TM5, TM6 та TM7 під впливом агоніста реорганізуються, координуючись до α-субодиниці G-білка. **3)**G-білки є різних типів, але найбільшою їх родиною є гетеротримерні G-білки. G-білки (білки, що зв'язують гуанілові нуклеотиди) — це родина білків, що беруть участь у клітинному сигналюванні еукаріот. G-білки відіграють роль своєрідних перемикачів: вони можуть переходити з неактивного стану в активний і навпаки, відповідно вмикаючи або вимикаючи передачу певного сигналу всередині клітини. Свою назву ці білки отримали за здатність зв'язувати гуанілові нуклеотиди: у комплексі із гуанозиндифосфатом (ГДФ) вони є неактивними, а у комплексі із гуанозинтрифосфатом (ГТФ) — активні. Вони складаються з трьох субодиниць (α, β та γ) і тому називаються гетеротримерними G-білками[42].

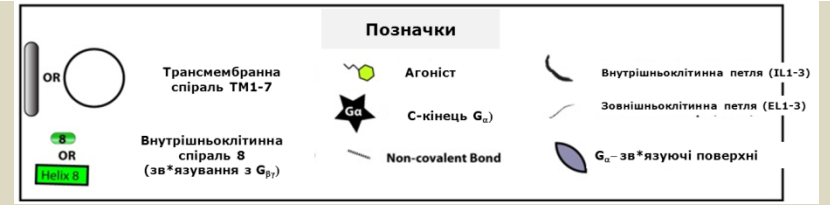


Внутрішньоклітинна перспектива показує вигляд, що дивиться вгору на плазмову мембрануа зсередини клітини. Внутріклітинні перспективи дивіться нижче плазматичної мембрани клітини. Бічна перспектива показана зверху збоку від рецептора спряженого з G-білком, як ансамбль в плазматичній мембрані (сама ліпідна мембрана відсутня для чіткості уявлень).

Допускається, що між собою G-білки різняться тільки структурою α-складових. При активації рецептором G-білка, комплекс $G_{\beta\gamma}$ звільняється від G_α субодиниці, дозволяючи останній субодиниці індивідуально функціонувати. β,γ— комплекс складається з G білків G_β [β-субодиниця] та G_γ [γ-субодиниця], які тісно пов'язані один до

[42] α- субодиниця та ДАГ заякорені у плазмолему.

одним. До складу β-субодиниці входить 7β-структур організованих як лопасті пропеллера. Із β-субодиницею тісно взаємодіє γ-субодиниця, разом вони утворюють єдину функціональну структуру, яка може дисоціювати тільки у випадку гідролізу білка. Весь G-білок заякорений у мембрані за допомогою двох ліпідів, один із яких ковалентно приєднаний до N-кінця α-субодиниці, інший до C-кінця γ-субодиниць. Тривалість сигналу від G-білка контролюється тривалістю об'єднання α-субодиниці з ГТФ, який може регулюватися RGS білками (Regulator of G protein Signalling) або ковалентними модифікаціями.



5.7.5.2.Спосіб функціонування рецепторів GPCR. Активація GPCR призводить до фосфорилювання G-білку, і саме через обмін ГДФ на ГТФ α-субодиниці, від якого G-білки й отримали свою назву. Фосфорильована α-субодиниця від'єднується від βγ-димеру. Вільні, вони можуть запускати різноманітні каскади біохімічних реакцій в клітині через вторинні месенджери. Це приклад повільної нейрональної передачі. Ще більш повільно передається інформація через гормональну систему.

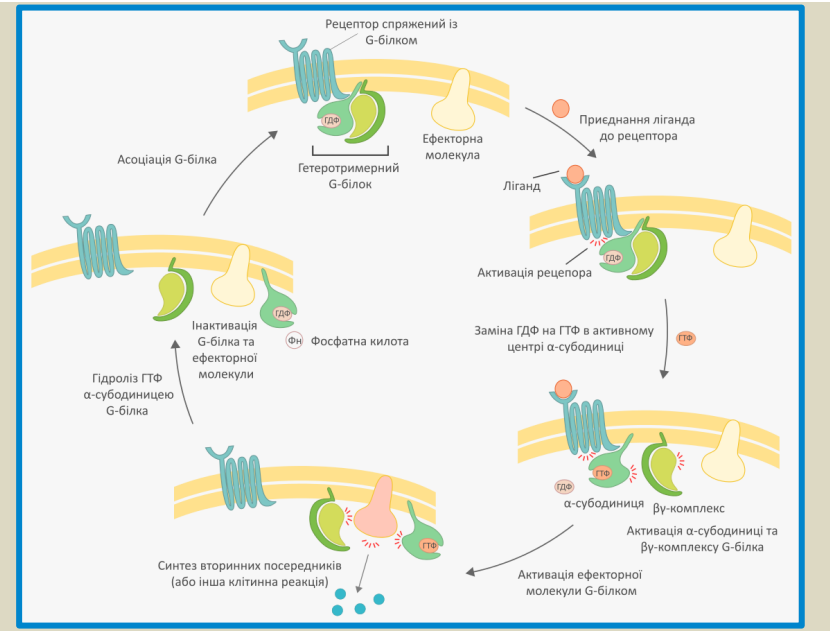
Відомо, шо неактивний G-білок зв'язаний з рецептором в його неактивному стані. Як тільки ліганд розпізнано, рецептор змінює конформацію і, таким чином, механічно активує G-білок.

Контакт ліганда - агоніста з рецепторним білком провокує його конформаційні зміни.

1)зростає афінність рецепторного білка до G-білка.

2)Ініціюється фосфорилювання ГДФ до ГТФ

3)паралельно при цьому слабне афінність G-білка до гуанозин дифосфату (ГДФ). Тобто активізований рецептор ініціює обмін зв'язаного внутрішнього ГДФ на ГТФ в межах α-субодиниці G-білка.



Активація G-білокспряженого рецептору, фосфорилювання ГДФ α-субодиниці, від'єднання її від βγ-димеру, активація сигнальних шляхів клітини.

4)синхронно зростає афінність α-субодиниці G-білка до гуанозин трифосфату (ГТФ).

5)α-субодиниця G-білка, набувши джерело енергії у вигляді молекули ГТФ вже *самостійно* може впливати на інші білки цитозолю (наприклад, на ефектори: ферменти чи іонні канали).

6)α-субодиниця G-білка разом з все більш асоційованим ГТФ, відокремлюється від трикомпонентного комплексу [рецептор - G-білок - ГТФ] і роз'єднавшись, ініціювати появу двох частинок: а) активної α-субодиниці в комплексі з ГТФ та б) димер з β,γ-субодиниць.

7)α-субодиниця та β,γ-димер спрямовуються на активацію конкретних ефекторів, такі як аденілатциклазата, іонні канали тощо.

8)α-субодиниця зв'язується з ефектором[43], змінюючи його функціональний стан. Активація аденілатциклази починається з моменту зв'язування її з α-субодиницею G-білка, а закінчується, коли комплекс гідролізує ГТФ і повертається у ГДФ-зв'язаний стан 9)На це зв'язування витрачається енергія переходу трифосфата у дифосфат. Але з втратою фосфатної групи α-складова G-білка з термінальним дифосфатом втрачає і спорідненість до ефекторного білка і, як наслідок, починає реалізовувати свою афінність до раніше покинутих колег по G-білку, знову приєднується до β,γ-субодиницям. 10)Утворений комплекс [α,β,γ-субодиниць G-білка в асоціації з ГДФ] не має спорідненості до рецепторного білка і, як наслідок, така система вертається до свого основного стану.

10) Функція β,γ— комплексу.

Нормальна роль β,γ— комплексу є гальмування G_α субодиниці. Проте, вільний $G_{\beta\gamma}$ може діяти сама як сигнальна молекула, активуючи інші вторинні месенджери або прямо регулюючи розкриття іонних каналів. Наприклад, функції $G_{\beta\gamma}$ комплексу включають:

♦Активацію фосфоліпази[44] A_2, коли він зв'язаний з гістаміновими рецепторами.

♦Пряме відкриття супряжених з G-білком внутрішніх випрямляючих калієвих каналів (GIRKs), які зв'язані з мускариновими ацетилхоліновими рецепторами.

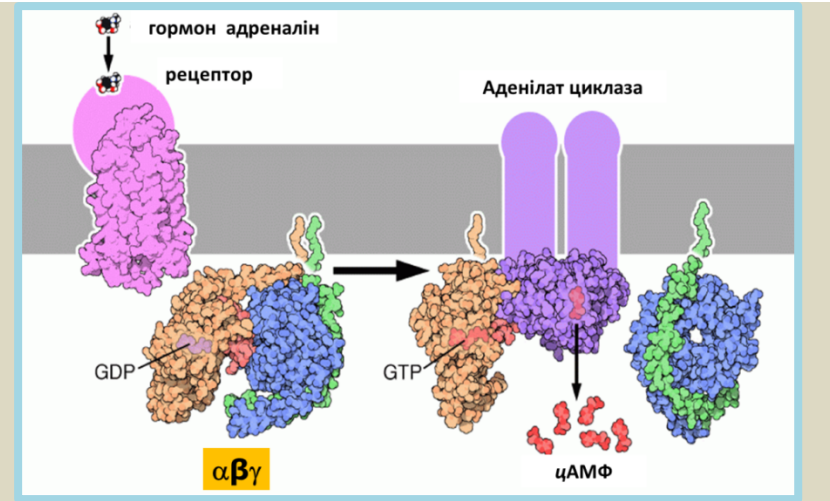
♦Активація кальцієвих канілів L-типу, як це спостерігається у фармакології H_3-гістамінових рецепторів.

---

[43] Це може бути фермент, наприклад, аденілатциклаза, фосфосфодіестераза, фосфоліпаза С. Ефекторний мембранний білок може бути йонним каналом, як у випадку *М*-холінорецепторів. Ефектори, в свою чергу, регулюють концентрації вторинних месенджерів типу цАМФ, діацилгліцеролу, концентрацію катіонів кальцію та натрію, які в решті решт приводять до фізіологічної відповіді, тимчасової, чи тривалої зазвичай через наступні регулювання транскрипції гена.

[44] Фосфоліпази (англ. phospholipase) — група ферментів (клас гідролаз), які каталізують процес гідролізу фосфоліпідів.

♦Активування фосфоліпази С, як мінорного механізму вивільнення гормонів провокуючих вивільнення гормонів росту.



Показано гетеротримерний G-білок заякорений до плазматичної мембрани. Отже цей комплекс не є інтегральним. Складається з трьох компонентів. α-Ланцюг показано жовтим. ГДФ – показано коричневим. β,γ— комплекс показано синім та зеленим.