

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России)

СОГЛАСОВАНО

Заместитель директора
Института медицинского образования
по учебной и методической работе,
декан лечебного факультета
Г.А. Кухарчик

УТВЕРЖДАЮ

Директор
Института медицинского образования
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
Е.В. Пармон
«20» января 2026 г.

МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

по дисциплине **«БИОЛОГИЯ»**

специалитет по специальности
30.05.03 Медицинская кибернетика

Очная форма обучения

Санкт-Петербург
2026

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ №5	
СТРОЕНИЕ МЕМБРАНЫ, ТРАНСПОРТ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНУ. МЕМБРАННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ.....	9
ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ № 6	
ПУТИ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА В КЛЕТКЕ.	28
ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ №7	
БИОСИНТЕЗ МЕМБРАН. ЛИЗОСОМЫ, АУТОФАГИЯ. ВЕЗИКУЛЯРНЫЙ ТРАНСПОРТ. ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ.	37

ВВЕДЕНИЕ

Продолжительность изучения блока 2 «мембранные процессы» раздела «Биология клетки» курса «Биология человека» – 26 часов

Лекции – 6 часов

Практические занятия – 12

часов Самостоятельная работа

– 8 часов

Цель раздела состоит в формировании у обучающихся системных фундаментальных знаний, умений и навыков по биологическим, химическим и физическим закономерностям, протекающим в эукариотической клетке, представляющих наибольший интерес для практического здравоохранения, в подготовке обучающихся к системному восприятию общемедицинских, социальных и клинических дисциплин и формированию у них естественнонаучного мировоззрения и логики биологического мышления, необходимых для последующей практической деятельности врача.

Задачи:

- формирование у обучающихся представлений об основных закономерностях развития жизни и механизмах, обеспечивающих её поддержание на клеточном уровне организации;
- освоение обучающимися представлений о закономерностях процессов, связанных с плазматической мембраной;
- формирование у обучающихся знаний о структурно-функциональной организации эукариотической клетки, основных физико-химических процессах, молекулярных механизмах, связанных с мембранами клетки;
- формирование у обучающихся знаний о современных фундаментальных и прикладных исследованиях, реализуемых при изучении процессов, протекающих в эукариотической клетке;
- сформировать навыки работы с научной литературой и общения в научных дебатах.

Актуальность блока: данный блок вносит вклад в формирование следующих компетенций: УК-1, ОПК-10, ПК-7.

Требования к результатам освоения блока:

Наименование категории (группы) универсальных компетенций	Код и наименование универсальной компетенции	Индикаторы достижения компетенции
Системное и критическое мышление	УК-1. Способен осуществлять критический анализ проблемных ситуаций на основе системного подхода, вырабатывать стратегию действий	УК-1.1 Проводит критический анализ проблемной ситуации и формулирует оценочные суждения

В результате изучения программы дисциплины у обучающегося формируются следующие **обще профессиональные компетенции (ОПК):**

Наименование категории (группы) обще профессиональных компетенций	Код и наименование обще профессиональных компетенций	Индикаторы достижения компетенции
Информационная грамотность	ОПК-10. Способен решать стандартные задачи профессиональной деятельности с использованием информационных, библиографических ресурсов, медико-биологической терминологии, информационнокоммуникационных технологий и учетом основных требований информационной безопасности	ОПК-10.1 Использует современные информационные, коммуникационные средства и библиографические ресурсы в профессиональной деятельности

В результате изучения программы дисциплины у обучающегося формируются следующие **профессиональные компетенции (ПК):**

Тип задач профессиональной деятельности	Код и наименование профессиональной компетенции	Индикаторы достижения компетенции
научно-исследовательский	ПК-7. способность к проведению анализа научной литературы и публичному представлению медицинской информации	ПК-7.1 Умеет работать с научной и справочной литературой, электронными научными базами (платформами) и владеет современными технологиями поиска научной информации
		ПК-7.2 Представляет результаты анализа научной литературы в виде публичного выступления или письменного доклада

Тематический план занятий семинарского типа

Тема 5 (Практическое занятие) Строение мембраны, транспорт через мембрану. Мембранный потенциал.
Тема 6 (Практическое занятие) Внутриклеточная передача сигнала.
Тема 7 (Практическое занятие) Лизосомы, аутофагия. Везикулярный транспорт. Внеклеточные везикулы.

Место проведения занятий и оснащение: учебные аудитории и лаборатории, мультимедийные презентации, интерактивная доска, методические материалы.

Межпредметные и внутрипредметные связи: для изучения данного блока необходимы знания, умения и навыки, приобретенные в процессе изучения дисциплин «Биология», «Химия», «Биофизика» в средней школе.

ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПОСОБИЙ

Уважаемые студенты, напоминаем, что методические пособия не являются основной литературой для подготовки к практическим занятиям и экзаменам. Убедительно просим вас использовать при подготовке литературу, рекомендованную в Moodle на странице курса «Биология человека», в соответствующем разделе «Литература». Также обращаем внимание, что практические занятия по этой дисциплине относятся к семинарскому типу и предполагают высокий уровень домашней самоподготовки для эффективной дискуссии по теме на самом занятии

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ №5.

СТРОЕНИЕ МЕМБРАНЫ, ТРАНСПОРТ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНУ. МЕМБРАННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ

Автор раздела Шуйский Л.С.

Цель: познакомиться со структурой, свойствами и функциями различных семейств ионных каналов, сформировать представление о механизмах генерации потенциала покоя и потенциала действия. Изучить механизмы передачи химических сигналов в клетке.

Мотивация: занятие формирует представление о роли потенциал-активируемых ионных каналов в генерации потенциала действия в клетках возбудимых тканей, а также об основных механизмах рецепции внешних сигналов и их внутриклеточной трансдукции.

Продолжительность занятия: 4 академических часа.

План занятия:

1. Тестирование в Moodle по блоку «Строение клетки» и «Матричные процессы в клетке»
2. Устный опрос по теме лекции №6: *«Строение и биологическая функция мембраны, транспорт через мембрану, ионные каналы и мембранный потенциал»*
3. Изучение темы: основы мембранологии и биофизики клетки.
4. Ионные каналы. Трансмембранные потенциалы и механизмы их генерации.
Роль мутаций ионных каналов в развитии сердечных кардиомиопатий
5. Студенческий доклад на тему: «Механизм работы термочувствительного канала, его ингибиторы и активаторы»

Основные понятия

Быстрая инактивация (N-типа) происходит, когда подвижный сегмент из 22 остатков а.к., локализованный на N-конце белка, блокирует пору, связываясь с внутренним входом поры в открытой конформации. Удаление части N-конца отменяет инактивацию N-типа. Второе название быстрой инактивации – модель «мячик на цепочке».

Вольт-амперная характеристика (ВАХ) – это зависимость силы тока, протекающего через ионный канал от величины трансмембранного потенциала. Форма ВАХ является уникальной для каждого семейства ионных каналов. Также зависит от стехиометрии субъединиц.

Гиперполяризация - увеличение трансмембранной разности электрических потенциалов. **Гликокаликс** – надмембранный комплекс углеводной природы. Полисахариды с белками мембраны образуют сложные соединения – гликопротеиды, а с её липидами – гликолипиды. Образует углеводный чехол толщиной 3-4 нм, снижает скорость диффузии веществ и является остовом для ферментативных комплексов.

Деполаризация - уменьшение трансмембранной разности электрических потенциалов.

Ионное равновесие - уравнивание перемещения ионов через мембрану по химическому градиенту (разница концентраций ионов по обе стороны клеточной мембраны), противоположным перемещением ионов по электрическому градиенту (разность потенциалов по обе стороны клеточной мембраны)

Ионные каналы - трансмембранные порообразующие белковые комплексы, обеспечивающие перемещение ионов через клеточную мембрану в соответствии с электрохимическим градиентом

Натрий-калиевый (Na⁺/K⁺)-насос – трансмембранный белок, переносящий ионы калия и натрия против градиента их концентраций – 2 иона калия внутрь,

3 иона натрия наружу, с затратой энергии АТФ. Является компонентом активного транспорта, участвует в поддержании потенциала покоя.

Потенциал действия – распространяющаяся без затухания волна деполяризации, сменяющаяся реполяризацией клеточной мембраны, возникающая вследствие активации потенциал-зависимых натриевых, калиевых и кальциевых каналов.

Реполяризация – восстановление после деполяризации трансмембранной разности электрических потенциалов.

Селективный фильтр – большинство ионных каналов характеризуются избирательностью (селективностью), то есть через определенный вид каналов проходят только определенные ионы. По этому признаку различают натриевые (Na⁻), калиевые (K⁻), кальциевые (Ca⁻), хлорные (Cl⁻) каналы. Селективность каналов определяется размерами поры, размерами иона и его гидратной оболочки, зарядом иона, а также зарядом внутренней поверхности канала. Однако, встречаются и неселективные каналы, которые могут пропускать сразу несколько различных ионов, например, калий и натрий или хлор и калий. Есть каналы, через которые могут проходить все ионы и даже более крупные молекулы.

Субмембранный комплекс прилежит к плазмолемме в кортикальном слое цитоплазмы. Является периферической частью опорно-сократительной системы клетки. Состоит из белков цитоскелета.

Электрохимический градиент - совокупность трансмембранной разницы в концентрации данных ионов и напряжения электрического поля (разности потенциалов между наружной и внутренней поверхностями клеточной мембраны), определяющая силу и направление ионного тока через ионный канал.

Системы транспорта молекул через мембрану

Жирорастворимые и другие небольшие незаряженные молекулы преодолевают плазматическую мембрану путем простой диффузии по градиенту концентрации.

Другие молекулы нуждаются в мембранных транспортных белках, чтобы обеспечить их индивидуальное прохождение через плазматическую мембрану. Небольшим водорастворимым молекулам требуются высокоселективные белки-переносчики для переноса их через плазматическую мембрану. После связывания с молекулой белок-носитель претерпевает ряд конформационных изменений и высвобождает молекулу на другую сторону мембраны. Ионы и другие небольшие заряженные молекулы транспортируются через плазматическую мембрану с помощью белков ионоселективных каналов.

Основные категории интегральных мембранных белков: насосы, каналы, рецепторы, линкеры, ферменты и структурные белки. Эти категории не исключают друг друга. Структурный мембранный белок, участвующий в межклеточных соединениях, может одновременно служить рецептором, ферментом, линкером или комбинацией этих функций. Мембранные белки составляют более 30% всех белков. У человека более 300 генов кодируют ионные каналы. Мутации как минимум в 126 из этих генов связаны с развитием заболеваний.

ВВЕДЕНИЕ В МОЛЕКУЛЯРНУЮ БИОФИЗИКУ ИОННЫХ КАНАЛОВ

Многообразие ионных каналов связано не только с разнообразием генов, кодирующих определенные типы каналов, что ведет к молекулярным комбинациям мономера, но и с процессом альтернативного сплайсинга, что позволяет одному и тому же гену продуцировать множественные варианты и, следовательно, различные белковые продукты. Отсюда, в основе разнообразия «изотипов» каналов лежит несколько генетических и молекулярных механизмов: 1) кодирование различными генами различных изотипов каналов;

2) альтернативный сплайсинг, при котором канальный пептид может кодироваться различными участками ДНК (экзонами). Транскрипция различных сочетающихся экзонов приводит к образованию изотипов каналов; 3) сочетание различных субъединиц в пределах одного подсемейства ионных каналов; 4) комбинация порообразующей субъединицы (порообразующих субъединиц) с различными вариантами вспомогательных субъединиц.

Ионный канал характеризуется двумя состояниями - *открытым и закрытым*. Причем переход из закрытого состояния в открытое и обратно происходит практически мгновенно. Особенностью работы канала является то, что он открывается только на определенное время. Время открытого состояния канала меняется случайным образом при каждом открытии, но среднее время открытого состояния - характерная величина для данного вида каналов, а все вариации происходят вокруг этого среднего показателя. Обычно ионный канал открывается на 1 мсек.

Каналы возбудимых клеток можно разделить на два типа: первый – каналы покоя, которые спонтанно открываются и закрываются без внешних воздействий. Важны для генерации МП покоя. Второй тип - gate-каналы, или воротные каналы (gate - ворота). В покое эти каналы закрыты и могут открываться под действием тех или иных раздражителей.

Раздражители могут действовать непосредственно на канал или опосредовано через посредников. Некоторые разновидности таких каналов принимают участие в генерации электрических сигналов возбудимых клеток (ПД, синаптических и рецепторных потенциалов).

По механизму активации можно выделить:

- Потенциал-активируемые ионные каналы - семейство ионных каналов, активирующихся вследствие изменения мембранного потенциала (деполяризация или гиперполяризация), содержащиеся в составе

порообразующей субъединицы сенсор напряжения электрического поля на клеточной мембране.

- Лиганд-активируемые ионные каналы (или ионотропные рецепторы) - группа ионных каналов, активирующихся в ответ на связывание молекулы лиганда. Например, Ацетилхолиновый рецептор открывается при аллостерическом связывании ацетилхолина (ACh) с белками канала. nAChR имеет два сайта связывания АХ и после открытия проводит как Ca^{2+} , так и Na^+ .
- Механочувствительные ионные каналы – широкая группа ионных каналов, являющихся непосредственно, или опосредованно рецепторами механических изменений. Например, к механочувствительным ионным каналам относят эпителиальные натриевые каналы, экспрессирующиеся в канальцах почек.

Молекулярная топология каналов. Исследуя последовательность полярных, гидрофобных и заряженных аминокислот в первичной структуре белка, а также предполагаемую вторичную структуру белка, можно сделать предсказания о топологии мембраны белка ионного канала. Учитывая толщину плазматической мембраны (3-4 нанометра), подсчитано, что для ее полного растяжения потребуется минимум 20 аминокислот. Были исследованы аминокислотные последовательности всех потенциалуправляемых ионных каналов, и было выяснено, что все они имеют общую структурную организацию. Когда в структуре белка присутствуют заряженные аминокислоты, они могут тянуться в том или ином направлении за счет изменения напряжения на клеточной мембране. Трансмембранный сегмент S4 в каждом домене всех потенциалуправляемых ионных каналов содержит серию из четырех-восьми положительно заряженных аминокислот (обычно аргинина) в каждом третьем положении аминокислоты в α -спирали. *Субъединицы* ионного канала представляют собой полипептиды, организованный в виде нескольких трансмембранных доменов. У некоторых каналов можно отдельно выделить

отдельную *поробразующую субъединицу (альфа-субъединица)*, которая состоит из отдельные трансмембранных сегментов внутри доменов полипептида, которые участвуют в организации гидрофильной трансмембранной поры. Так и *вспомогательную, или бетасубъединицу*, выполняющую сигнальную, регуляторную и рецепторную функции. Анализ работы потенциал-активируемых Na-каналов методами фиксации потенциала на гигантских аксонах беспозвоночных и миелинизированных нервных волокнах позвоночных животных, позволил исследователям создать модели работы Na-канала. Воротный механизм Na-канала характеризуется 4 процессами: активация при деполяризации, инактивация при длительной деполяризации, деактивация после реполяризации и реактивация канала при его выходе из инактивированного состояния. Na-каналы закрыты при нормальных значениях мембранного потенциала покоя и открываются на 1 мс и менее при деполяризации.

Na-каналы фосфорилируются протеинкиназами A и C, что приводит к уменьшению их проводимости без существенного изменения потенциал-зависимости активации и инактивации.

Основные функции потенциал-зависимых каналов:

- Генерация потенциала действия.
- Преобразование электрических сигналов в химические сигналы для стимуляции секреции, активации протеинкиназ, запуска мышечного сокращения или влияния на экспрессию генов.

Na-каналы принимают участие в создании определенной внутриклеточной концентрации ионов Na, которая влияет на внутриклеточную концентрацию ионов Ca через работу Na/Ca обменника. Как следствие - увеличение внутриклеточной концентрации ионов Na вызывает значительное усиление секреции медиатора.

Потенциал-активируемые кальциевые каналы плазматической мембраны (Ca_v) обеспечивают поступление ионов Ca в цитоплазму клетки и выполняют важные и многочисленные функции - поддержание определенной

внутриклеточной концентрации ионов Ca, инициация секреции медиаторов и гормонов, формирование кратковременных и долговременных форм синаптической пластичности в ЦНС, регуляция экспрессии генов и т.д.

Ca-каналы плазматической мембраны обеспечивают поступление в цитоплазму внеклеточного кальция, а Ca-каналы внутриклеточных органелл обеспечивают поступление в цитоплазму кальция, запасенного во внутриклеточных структурах: митохондрии и гладкий ЭПР, в мышце - саркоплазматический ретикулум (СПР)). На мембранах ЭПР и СПР описаны два основных типа лиганд-активируемых Ca-каналов: инозитолтрифосфатные и рианодиновые Ca-каналы плазматической. По порогу активации выделяют высокопороговые, активирующиеся при значительных сдвигах мембранного потенциала, и низкопороговые Ca-каналы, открывающиеся при потенциалах близких к мембранному потенциалу покоя.

Модели активации потенциал-активируемых ионных каналов

Согласно традиционной модели активации канала деполяризация мембраны вызывает смещение положительных зарядов в направлении внеклеточной среды, поэтому весь сегмент перемещается в том же направлении, при этом четвертый сегмент любой субъединицы движется внутри собственной небольшой полости, образованной другими частями молекулы, например, сегментами S1-S3. Перемещение S4 влечет за собой дополнительные изменения конформации белковой молекулы, которые приводят к открытию канала. В состоянии покоя отрицательный внутриклеточный заряд притягивает сегмент в направлении цитоплазмы.

Согласно новым представлениям, потенциал-чувствительные элементы S4 сегмента находятся на внешней поверхности α -субъединицы, образуя «лопасти». В состоянии покоя «лопасти» расположены ближе к внутренней стороне мембраны, и канал имеет конусообразную форму. При деполяризации мембраны сегмент S4 перемещается и занимает вертикальное положение, перенося таким образом заряды через электрическое поле. В результате α -субъединицы приобретают цилиндрическую форму, и канал открывается.

Каждый канал характеризуется проводимостью и проницаемостью. Величина тока, проходящего через ионный канал, является прямым отражением того, как быстро заряженные ионы движутся через канал. Ток ионов в значительной степени зависит от трансмембранного потенциала. Если концентрация ионов по обе стороны мембраны одинакова, то ток через открытый канал (i), равен $i = \gamma \times V$, где V - потенциал на мембране. Эта формула представляет собой преобразованный закон Ома. Константа γ называется проводимостью канала. В зависимости от величины этой константы различают каналы с высокой и низкой проводимостью. При одном и том же потенциале на мембране канал с высокой проводимостью проводит больший ток по сравнению с каналом, имеющим низкую проводимость. Проводимость одиночных ионных каналов измеряется в пикосименсах (пСм, 10^{-12} См).

Проводимость ионного канала зависит от двух факторов: во-первых, от того, с какой легкостью ионы проходят через открытый канал. Это внутреннее свойство канала известно как проницаемость канала. Во-вторых, проводимость зависит от концентрации ионов около устья канала. Так, в отсутствие ионов как внутри, так и снаружи клетки не может быть и тока независимо от величины проницаемости канала и разности потенциалов на мембране. Отсюда, взаимоотношения между проницаемостью и проводимостью могут быть представлены следующим образом:

- Открытый канал \sim проницаемость.
- Проницаемость + ионы \sim проводимость.

Проницаемость канала определяется особенностями прохождения ионов через канал. Одним из возможных механизмов движения ионов является диффузия через водную среду, заполняющую пору канала. Представление о диффузии лежало в основе ранних гипотез о процессе ионной проницаемости. Однако, для большинства каналов простая диффузия описывает ионную проницаемость недостаточно адекватно. Главная причина в том, что проникающие ионы вступают во взаимодействие с белками ионного канала. Так, в растворе благодаря наличию заряда ионы всегда покрыты гидратной оболочкой. Если

пора ионного канала узкая, необходимо некоторое количество энергии, чтобы освободить ион от ассоциированных молекул воды и позволить ему проникнуть через этот участок. Кроме этого, в канале ион может быть объектом притяжения или отталкивания зарядами стенки канала. Взаимодействие иона со стенками ионного канала может приводить к своеобразным «перескокам» иона с одного центра связывания на другой. Такие взаимодействия иона могут влиять как на ионную избирательность, так и на проницаемость ионных каналов. Передвижение ионов в канале обеспечивается наличием *двух движущих сил*. Первая – это *химическая движущая сила*, которая определяется разностью концентраций ионов снаружи и внутри клетки. Концентрация ионов снаружи и внутри клетки неодинакова, что связано с работой специальных мембранных транспортных систем-переносчиков (насосов). Вторая сила - *электрическая движущая сила*, зависящая от потенциала на мембране. Проследим взаимодействие движущих сил на примере К-канала. Если К-канал открыт, а на мембране существует концентрационный градиент для калия, то ионы K^+ начинают двигаться через канал и выходят из клетки. Ионы K^+ несут положительные заряды, поэтому снаружи мембрана заряжается положительно, а потеря положительных зарядов клеткой ведет к появлению отрицательного заряда на внутренней поверхности мембраны. В результате этого на мембране формируется разность потенциалов (с отрицательным зарядом внутри). **Равновесный потенциал** зависит только от концентрации ионов по обе стороны мембраны, но не от свойств ионного канала или механизма проникновения ионов через канал. Экспериментальные определения в скелетных мышцах млекопитающих показали, что равновесный потенциал для ионов K^+ составляет -95 мВ (знак показывает заряд на внутренней поверхности мембраны), ионов Na^+ - $+67$ мВ, ионов Ca^{2+} - $+123$ мВ. Для Cl^- равновесный потенциал составляет -89 мВ. Равновесный потенциал можно рассчитать по уравнению Нернста. На основе представлений о равновесном потенциале становится ясным, какая сила в естественных условиях обеспечивает движение ионов через каналы. По формуле $i = g \times V$ - ионный ток, текущий через канал,

пропорционален потенциалу на мембране, но эта формула не учитывает градиента концентрации и равновесного потенциала для иона. Например, при потенциале -95 мВ тока через К-каналы не будет, поскольку этот потенциал равен калиевому равновесному потенциалу, при потенциале $+67$ мВ не будет тока через Na-каналы, при $+123$ мВ - через Ca-каналы.

Потенциал покоя - трансмембранная разность электрических потенциалов, формирующаяся работой натрий-калиевой АТФазы (вынос из клетки ионов натрия и внос в клетку ионов калия в соотношении 3/2, т.е. создание трансмембранного градиента для этих ионов и диффузией положительно заряженных ионов калия из клетки в окружающую среду по градиенту концентрации).

Уравнение Нернста - уравнение, связывающее величину равновесного потенциала для данного иона и отношение его концентраций по разные стороны клеточной мембраны.

$$E_{eq} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[X]_{out}}{[X]_{in}}$$

E_{eq} - равновесный потенциал,

R - газовая постоянная,

T - абсолютная температура (в

градусах Кельвина), F –

константа Фарадея, z –

валентность иона,

$[X]_{out}$, и $[X]_{in}$ - концентрации данного иона снаружи и внутри клетки.

Биологическое значение уравнения Нернста. Если мембрана становится более проницаемой для определенных ионов, то мембранный потенциал будет меняться, приближаясь к значению потенциала Нернста для этих ионов (обычно становясь более положительным при деполяризации мембраны).

Уравнение Голдмана-Ходжкина-Катца - уравнение для расчета величины мембранного потенциала покоя в зависимости от проницаемости клеточной мембраны для данных ионов и их вне-и внутриклеточной концентраций.

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_{Na^+} [Na^+]_{out} + P_{K^+} [K^+]_{out} + P_{Cl^-} [Cl^-]_{in}}{P_{Na^+} [Na^+]_{in} + P_{K^+} [K^+]_{in} + P_{Cl^-} [Cl^-]_{out}} \right)$$

E_m – мембранный потенциал покоя,

R - газовая постоянная,

T - абсолютная температура (в градусах Кельвина),

F – константа Фарадея,

P – коэффициент мембранной проницаемости для ионов,

$[Na^+]_{out}$ и $[Na^+]_{in}$ - вне-и внутриклеточная концентрации ионов.

Биологическое значение уравнения Голдмана-Ходжкина-Катца: оно позволяет рассчитать электрический потенциал через мембрану клетки, учитывая концентрации различных ионов внутри и вне клетки, а также проницаемость мембраны для этих ионов.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ДЕФЕКТАМИ ФУНКЦИИ ИОННЫХ КАНАЛОВ

Каналопатии

Каналопатии - генетически обусловленные заболевания, связанные с нарушением структуры и функции ионных каналов.

Сердечные каналопатии довольно редко выявляются в обычной клинической практике, но при этом являются одной из основных причин внезапной сердечной смерти (ВСС) у детей и лиц молодого возраста, не имеющих органических и структурных заболеваний сердца.

Кроме генетического разнообразия сердечные каналопатии имеют еще целый ряд генетических особенностей:

- Низкая пенетрантность
- Корреляция генотип/фенотип слабо выражена и имеется у малого количества генотипов
- Полилокусные (один фенотип – несколько генов)
- Имеются аллельные серии заболеваний (один ген – несколько фенотипов)
- Мутации de novo
- Генетическая неуловимость (20-25% для LQTS и 75% для BrS)
- Бессимптомные носители имеют меньший риск ВСС, но он существенно повышается при лекарственном индуцировании.

Генетические варианты в гене SCN5A, кодирующем сердечную изоформу потенциалзависимого натриевого канала NaV1.5, были обнаружены у множества пациентов с различными наследственными заболеваниями сердца. Актуальными проблемами современной электрофизиологии являются, с одной стороны, поиск механизмов развития заболевания и, с другой — поиск способов коррекции дисфункции натриевого тока при патологических состояниях.

Генетический анализ нужен не только для уточнения генетической формы заболевания и подтверждения диагноза, но и для правильной оценки риска ВСС, подбора индивидуальной (в ряде случаев гено-специфической) тактики лечения, проведения каскадного скрининга семьи и медико-генетического консультирования, что особенно важно в случае отсутствия структурных изменений и при бессимптомном течении заболевания.

Необходимо учитывать, что ДНК-диагностика в отношении сердечных каналопатий обладает лишь подтверждающей силой, поскольку отрицательный генетический анализ при наличии положительной клинической картины никак не позволяет исключить заболевание. Принято полагать, что клиническая

симптоматика и данные анамнеза являются основными критериями в постановке диагноза той или иной сердечной каналопатии, а генетический анализ - вспомогательное действие, важное для дальнейшего понимания патогенеза этих заболеваний.

Синдром удлиненного интервала QT (LQT) – усиление работы натриевого канала связано с чрезмерным входящим натриевым током в клетку и увеличением времени реполяризации.

Биофизические изменения, основающие усиление функции Na^+ каналов

За счет увеличения притока Na^+ увеличивается продолжительность ПД, что может вызывать аритмические явления.

Механизмы, которые могут быть ответственны за усиление функции I_{Na} :

- увеличенный ток задержки $\text{I}_{\text{Na,L}}$,
- повышение пика I_{Na} ,
- снижение скорости инактивации,
- увеличенный ток окна,
- сдвиги в зависимости от напряжения (не)активации, которые приводят к увеличению тока окна.

Синдром Бругада – Мутации в SCN5A , обнаруженные при синдроме являются снижающими функцию Na^+ канала, loss-of-function. Уменьшение плотности Na^+ тока I_{Na} снижает скорость фазы ПД и замедляет проведение ПД. Образуется «уязвимое окно» для повторного входа импульса (re-entry) и для возникновения желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков.

Задания, используемые для текущего контроля знаний

Контрольные вопросы:

1. Плазматическая мембрана: свойства и функции. Локализация липидов в бислое (по материалам лекции №6)
2. Транспорт веществ через мембрану. Примеры классификаций ионных каналов бислое (по материалам лекции №6)
3. Молекулярная топология и основные структуры в составе потенциал-активируемого, лиганд-активируемого и механочувствительного ионного канала
4. Биофизические свойства ионных каналов. Механизмы активации и инактивации
5. Природные блокаторы/активаторы ионных каналов. Фармакологическое значение
6. Метод локальной фиксации потенциала и его конфигурации. Каналопатии
7. Механизм формирования потенциала покоя и величина потенциала. Равновесные потенциалы и уравнение Нернста
8. Механизм генерации потенциала действия нейрона. Участие ионных каналов в формировании различных фаз ПД
9. Механизм генерации потенциала действия кардиомиоцита. Участие ионных каналов в формировании различных фаз ПД
10. Механизм генерации потенциала действия пейсмекерной клетки синоатриального узла. Участие ионных каналов в формировании различных фаз ПД

Вопросы для самоподготовки:

1. Понятие жидкостно-мозаичной модели мембраны.
2. Мембранный рафт. Роль холестерина.
3. Механизмы пассивного транспорта веществ в клетку
4. Структура, роль и функция натрий-калиевой АТФазы.
5. Основные отличия вторично-активного транспорта от первично-активного транспорта
6. Особенности строения и функции подмембранного комплекса
7. Особенности строения и функции гликокаликса
8. Классификация трансмембранных белков, какие функции они выполняют
9. Какие структуры ионного канала обеспечивают его селективность
10. Ионный состав клетки. Регуляция осмотического давления

Список литературы:

1. Ян Кольман, Клаус-Генрих Рем. Наглядная биохимия.
<https://www.chem.msu.ru/rus/teaching/kolman>
2. А.Л. Зефирова, Г.Ф. Ситдикова. Ионные каналы возбудимой клетки (структура, функция, патология)/ монография, Казань: Арт-кафе, 2010, 270 с
3. Крутецкая З.И., Лонский А.В. Биофизика мембран. Учебное пособие. — Санкт-Петербург: издательство С.-Петербургского университета, 1994. — 294 с.
4. Холл Д. Э. Медицинская физиология по Гайтону и Холту / Д. Э. Холл, М. Э. Холл, Е. В. Никенина. - 3-е изд., испр. и доп.. - М : Логосфера, 2024
5. Самойлов, В. О. Медицинская биофизика: учебник / В. О. Самойлов. — 3-е изд. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2013.

Примеры тестовых заданий

Вопрос №1. Способность ионных каналов избирательно пропускать ионы какого-либо одного типа называется

- А) селективность
- Б) рефрактерность
- В) избирательность
- Г) независимость
- Д) дискретность

Вопрос №2. Прохождение тока через отдельный ионный канал не зависит от того, идет ли ток через другие каналы. Это проявление: А) дискретного характера проводимости

- Б) независимой работы отдельных каналов
- В) зависимости параметров канала от мембранного потенциала
- Г) наличия селективного фильтра
- Д) механизма инактивации

Вопрос №3. На проводимость ионных каналов влияет

- А) наличие селективного фильтра
- Б) наличие воротной части
- В) независимость работы отдельных каналов
- Г) изменение (транс)мембранного потенциала
- Д) дискретный характер проводимости

Вопрос №4. Ионный канал

- может находиться А) только в открытом состоянии.

- Б) только в закрытом состоянии
- В) в двух состояниях: открытом и закрытом
- Г) в дискретном состоянии
- Д) в ионном состоянии

Вопрос №5. Ионные каналы представляют собой

- А) мультислойный комплекс липидов
- Б) липидный монослой, содержащий белки
- В) липидную липосому, в центр которой внедрены белки.
- Г) суспензия липидов и полисахаридов
- Д) комплекс трансмембранных белков, образующих гидрофильную пору

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ № 6

ПУТИ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА В КЛЕТКЕ.

Автор раздела Бутылин П.А.

Частные случаи путей передачи сигнала и их взаимодействия: рецепторы эпидермального фактора роста, цитокинов, факторов развития

Цель: принципы и механизмы, с помощью которых реализуется обработка и передача информации от входящих сигналов внутрь клетки, на примере передачи сигнала с рецепторов эпидермального фактора роста, рецепторов TGF- β , NOTCH рецептора.

Мотивация: сформировать представление о реализации принципиальной схемы рецепторвторичный мессенджер-транскрипционный фактор.

План занятия:

1. Тестовый и устный опрос по теме лекции: «Рецепторная роль плазмалеммы. Разновидности рецепторов».
2. Рассмотрение сигнального пути рецептора TGF- β
3. Рассмотрение сигнального пути NOTCH рецептора
4. Рассмотрение сигнального пути рецептора эпидермального фактора роста
5. Рассмотрение сигнального пути рецепторов адреналина

Основные понятия.

Внутриклеточная система передачи сигнала обеспечивает обработку информации, поступающую от рецептора и трансформацию таких сигналов в клеточные реакции. Первым этапом коммуникации является связывание

лиганда с рецептором, приводящее к изменению его конформации, в результате чего происходит активация следующего звена - системы вторичных мессенджеров (рис.1). Основной задачей системы передачи сигнала является активация эффекторов-клеточных механизмов, которые приведут к изменениям клеточного метаболизма. Эффекторными реакциями, активирующимися за короткое время, может быть, например, сокращение или движение клетки, запуск метаболической реакции, например глюконеогенеза и др. Эффекторные реакции замедленного типа чаще всего задействуют системы белков, регулирующих транскрипцию генов. Причем часто один белок меняет активность (подавляет или стимулирует) целого ансамбля генов, в результате изменения белкового состава в клетке значительно меняются метаболические пути. Одним из примеров комплексной перестройки клеточного метаболизма является активация дифференцировки.

Вторичный мессенджер – молекула, которая опосредует передачу сигнала внутри клетки. Часто система вторичных мессенджеров состоит из последовательного взаимодействия целого ряда молекул, последовательно действующих друг на друга. Вторичными мессенджерами могут быть белки, например Ras или MAPK. Часто вторичными мессенжерами являются небольшие молекулы: циклический АМФ (цАМФ), циклический ГМФ (цГМФ), инозитолтрифосфат (ИФ3), диацилглицерол (ДАГ); ионы кальция Ca^{2+} , оксид азота-NO. Увеличение уровня таких молекул служит сигналом для активации белков, которые в свою очередь могут активировать эффекторные системы.

Протеинкиназа (киназа) – белок, который в активном состоянии переносит остаток фосфорной кислоты с АДФ к белковому радикалу (чаще на остаток тирозина). Примером может служить каскад MAP-киназ (митоген активируемые белки), комплекс белков, активация которых приводит к запуску реакций пролиферации.

Каскад начинается с киназы Raf, чья активность регулируется ГТФазой RAS. Активированная Raf фосфорилирует MEK, та, в свою очередь, фосфорилирует ERK. ERK переносится в ядро, взаимодействуя там с факторами транскрипции, активируя программу подготовки к делению. Каскадный принцип активации позволяет в несколько раз усилить сигнал к делению. Эта же особенность делает MAP-киназы частой мишенью при опухолевой трансформации, и хотя мутации в белках, кодирующих сами MAP-киназы, встречаются редко, гиперактивация этого пути встречается во многих опухолевых клетках.

Протеинфосфатаза (фосфатаза) – белок, осуществляющий реакцию отщепления фосфорной кислоты. Фосфатазы имеют высокую избирательность и действуют часто на специфическую аминокислоту в составе белка, выполняя таким образом функцию, обратную протеинкиназам.

G-белки – ГТФазы, белки, способные менять своё состояние, находясь либо в активированном, связанном с ГТФ состоянии, или в инактивированном, связанном с ГДФ. Сам обмен ГДФ на ГТФ и обратно осуществляется под действием дополнительных белков, контролирующих состояние ГТФ-азы. Основные две разновидности G-белков: мономерная, например RAS, или тримерная- в этом случае белок состоит из трех субъединиц, одна из которых является Gбелком, а две другие выполняют дополнительные функции. Такой вариант встречается в составе

Типы мембранных рецепторов:

Рецепторы, связанные с гетеротримерными G-белками (например, рецептор соматостатина); Рецепторы, ассоциированные с тирозинкиназной активностью (например, рецептор эпидермального фактора роста).

Внутриклеточные рецепторы-рецепторы к жирорастворимым молекулам (например, тиреоидным гормонам), способным проникать через плазматическую мембрану. После связывания с лигандом транспортируются в ядро, где участвуют в регуляции экспрессии генов.

TGF-В – трансформирующий фактор роста бэта1 - цитокин, контролирующей пролиферацию и дифференцировку в широком спектре клеток. Канонический путь передачи сигнала начинается со связывания с рецептором второго типа, который, в свою очередь, соединяется с рецептором первого типа, приобретая тирозинкиназную активность. Рецептор фосфорилирует белки семейства SMAD, которые формируют различные гетеротримерные комплексы, транспортируются в ядро и регулируют работу целого ряда генов. Эпителлиальные клетки отвечают на сигнал, поступающий с TGF-В рецептора, остановкой пролиферации. В лимфоцитах и гепатоцитах сигнал с TGF-В рецептора может вызывать активацию альтернативного пути, что приводит к запуску апоптоза.

TGF-В рецептор относится к суперсемейству, которое включает в себя около 40 белков, в том числе активины, ингибины, факторы морфогенеза костей (BMP).

NOTCH - сигнальный путь, лиганды и рецепторы, которого находятся на клеточной мембране. Передача сигнала с NOTCH рецептора необходима для развития многих органов и тканей в эмбриогенезе.

Эпидермальный фактор роста - белок, стимулирующий пролиферацию эпителиальных клеток. Передача сигнала включает в себя связывание с рецептором, димеризацию рецептора, активацию рецептор-ассоциированных тирозинкиназ, что, в свою очередь, приводит к активации нескольких сигнальных путей: через систему малых ГТФаз RAS активируется каскад MAP киназ; посредством PI3-киназы активируется пролиферативная киназа mTOR, а через посредничество Jak2 происходит активация STAT3. Каждый из путей приводит к активации транскрипционных факторов, что приводит к запуску клеточного роста и деления. HER2 - эпидермальный фактор роста, гиперэкспрессия одной субъединицы которого приводит к гиперактивации сигнальных путей рецептора ЭФР, что ведёт к неконтролируемой пролиферации клетки. Опухоли молочной железы, характеризующиеся гиперэкспрессией HER2, отличаются активным ростом и часто резистентны к терапии.

Рецептор адреналина

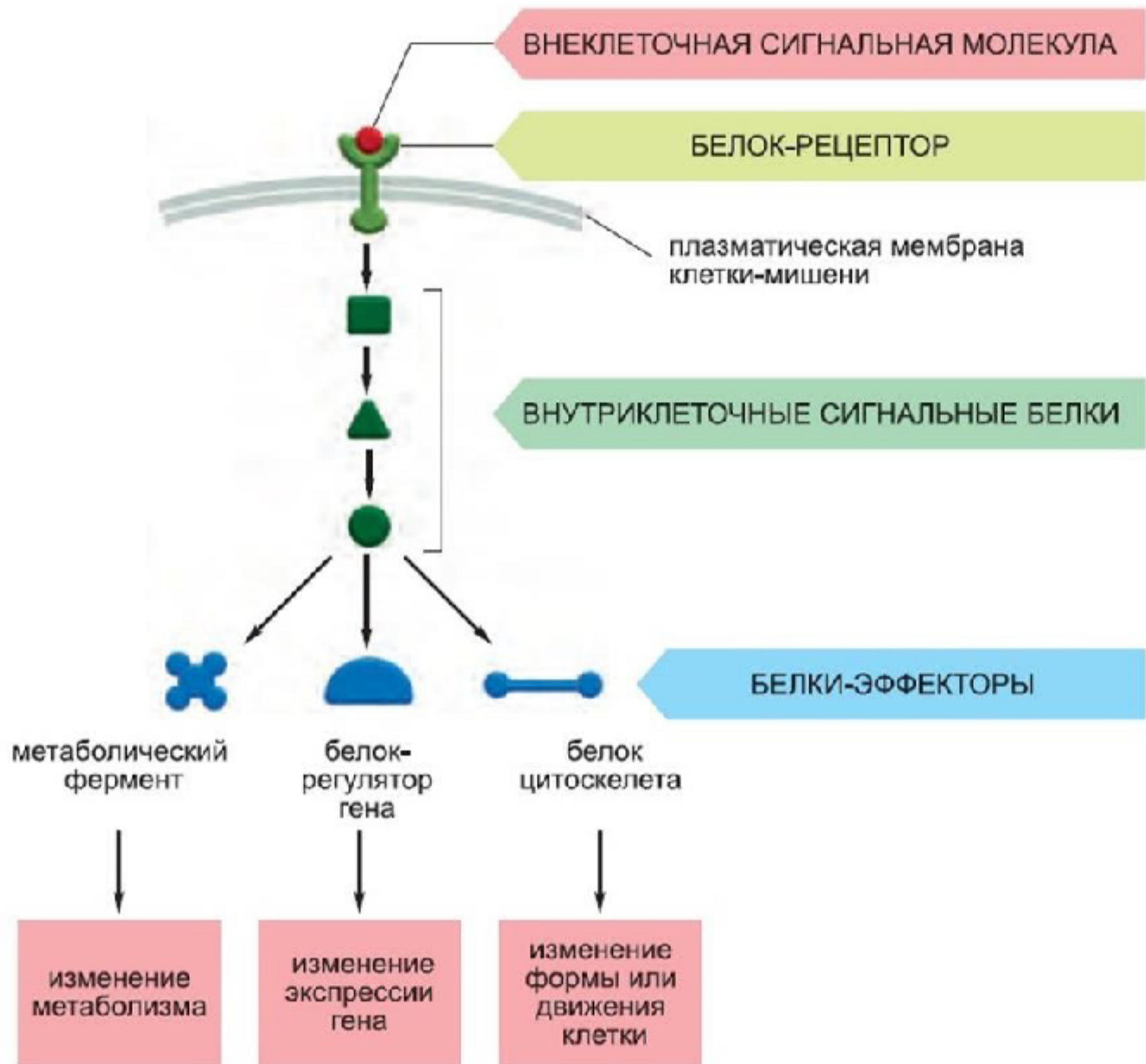


Рисунок 1. Схема проведения сигнала от мембранного рецептора. Альбертс, 2013

Задания, используемые для текущего контроля знаний

Контрольные вопросы:

1. Какие процессы в клетке могут запускаться сигналами, полученными с клеточных рецепторов?
2. Какие вы знаете виды клеточных рецепторов?

3. Что такое вторичный мессенджер?
4. Приведите примеры различных типов рецепторов.
5. Принцип активации рецептора, связанного с G-белком.
6. Принцип активации рецептора, имеющего тирозинкиназную активность.
7. На примере одного из сигнальных путей разберите: активацию, инактивацию, лиганд, рецептор, вторичный мессенджер, эффектор передачи сигнала.
8. Что такое каскадный принцип усиления сигнала? Приведите пример.

Вопросы для самопроверки

1. Какие принципы лежат в основе получения сигналов клеткой?
 1. Опишите типы сигналов, которые может получать клетка, и принципы их восприятия.
 2. Какой принцип работы рецепторов с цитоплазматической локализацией?
 3. Какие типы мембранных рецепторов вы знаете?
 4. Типы эффекторных реакций в клетке, в чём особенность активации?
 5. Принцип активации рецепторов связанных с G- белком.
 6. Принцип активации рецепторов с тирозинкиназной активностью.
 7. Вторичные мессенджеры- малые молекулы, примеры сигнальных путей.
 8. Пример каскадной активации сигнала в клетке.
 9. Примеры взаимодействий сигнальных путей в клетке.

Примеры тестовых заданий для текущего контроля знаний:

1. Расставьте в правильном порядке процессы:
 - а. Связывание с лигандом
 - б. Активация рецептора
 - в. Преобразование сигнала
 - г. Активация эффектора
2. Расставьте в правильном порядке события и участников пути от рецептора эпидермального фактора роста.
 - а. Связь EGF с рецептором.
 - б. Димеризация и аутофосфорилирование хвостовых частей рецептора.
 - в. Активация мономерной ГТФазы Ras
 - г. Активация каскада киназ MAP-киназы.
 - д. Рост и деление клетки.
3. Расставьте в правильном порядке процессы:
 - а. Сокращение мышечной клетки
 - б. Выход кальция из ЭПС в цитоплазму
 - в. Передача сигнала на ЭПС
 - г. Связывание рецептора на мышечной клетке с ацетилхолином
 - д. Выход ацетилхолина из моторного нейрона
4. Расставьте в правильном порядке события и участников пути с участием производных липидов.
 - а. Расщепление фосфолипида мембраны на PI3 и DAG
 - б. Получение клеткой сигнала к сокращению, через рецептор, сопряженный с G-белком.
 - в. Активация фосфолипазы C (PLC)
 - г. Выход Ca⁺⁺ из ЭПС в цитоплазму
 - д. Запуск сокращения мышечной клетки
5. К малым внутриклеточным сигнальным молекулам относят: (можно выбрать несколько ответов)
 - а. Фосфатазы
 - б. Киназы
 - в. G-белок
 - г. Ca⁺⁺
 - д. DAG
 - е. NO
 - ж. цГМФ

Рекомендованная литература

1. Молекулярная биология клетки. В 3-х томах: учебное издание / Альбертс Б., Джонсон А., Льюис Д. – М.: Институт прикладной математики (ИПМ) РАН, 2013. Глава 15. Механизмы межклеточной сигнализации.
2. Основы молекулярной биологии клетки: учебное издание / Брюс Альбертс, Деннис Брей, Карен Хогкин, Александр Джонсон, Джулиан Льюис, Мартин Рэфф, Кейт Робертс, Питер Уолтер. -М.: Лаборатория знаний, 2023.
3. Клетки по Льюису: учебное издание / Кассимерис Линн, Лингапта Вишванат Р., Плоггер Джордж ; Издательство: Лаборатория знаний, 2021. Глава 18. Функционирование внутриклеточных систем передачи сигналов.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ №7
БИОСИНТЕЗ МЕМБРАН. ЛИЗОСОМЫ, АУТОФАГИЯ.
ВЕЗИКУЛЯРНЫЙ ТРАНСПОРТ.
ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ.

Автор раздела Приходько С.С.

Цель: изучить механизмы биосинтеза клеточных мембран; образование, функционирование и деградацию лизосом; процесс аутофагии, внеклеточные везикулы, роль мембранных структур в межклеточной коммуникации.

Мотивация: сформировать представление о биосинтезе клеточных мембран и образовании лизосом, о функциональном единстве процессов, связанных с клеточными мембранными структурами, о роли внеклеточных везикул в межклеточной коммуникации.

Продолжительность занятия: 4 академических часа.

План занятия: 1. **Письменный опрос** по теме практического занятия «Ионная селективность. Сигнализация и ионные токи. Мембранный потенциал покоя и потенциал действия. Вольтамперные характеристики каналов. Примеры путей передачи сигнала и их взаимодействия».

2. Надмембранный и субмембранный комплексы клетки. Изучение основных липидов клеточной мембраны, механизма распределения мембранных липидов, формирования асимметрии билипидного слоя. Способы доставки мембран к другим органеллам. Участники процесса везикулярного транспорта и этапы слияния везикул.

3. Рассмотрение образования, функционирования и деградации лизосом. Лизосомальные протеиназы и их функции. Пути деградации веществ с участием лизосом.

4. Рассмотрение процесса аутофагии и его роли в жизнедеятельности клетки, в физиологических и патологических процессах.

5. Внеклеточные везикулы. Определение, функции, биогенез и обсуждение роли внеклеточных везикул в межклеточной коммуникации.

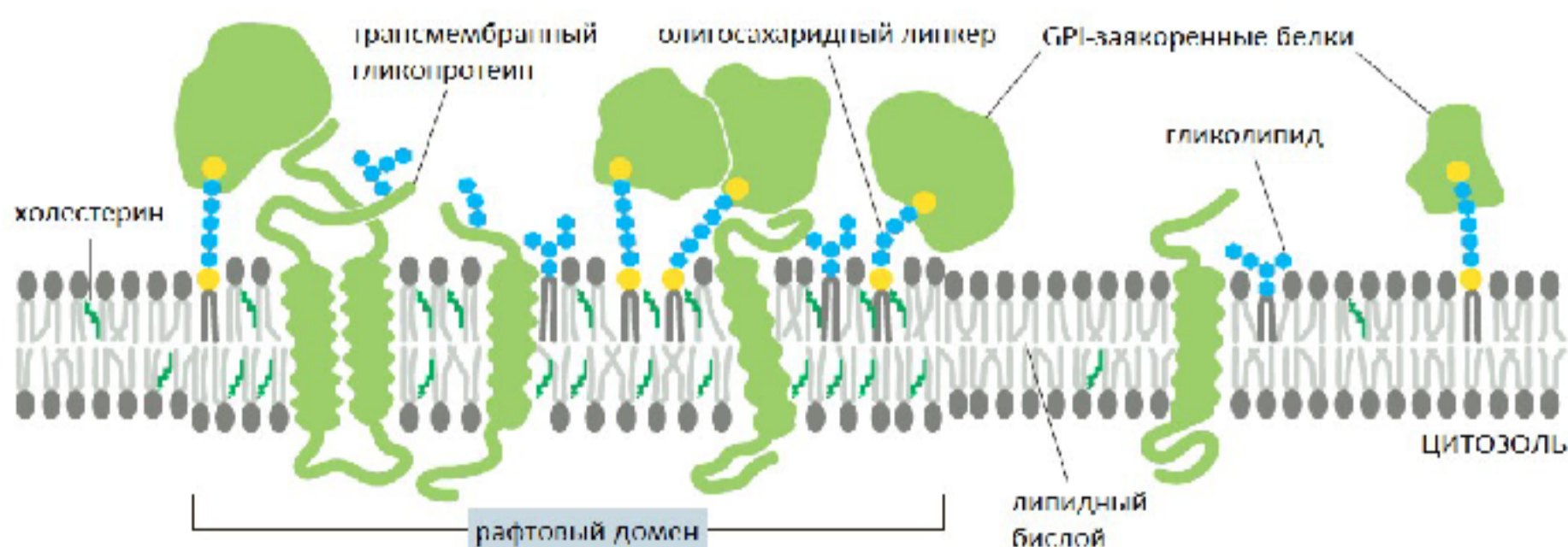
Основные понятия

РАЗДЕЛ 1. СТРОЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН И ИХ БИОСИНТЕЗ

Синтез мембран - образование билипидного слоя происходит в эндоплазматическом ретикулуме, а созревание мембран уже в составе комплекса Гольджи. В момент синтеза компонентов мембраны формируется асимметрия липидного состава на внешней и внутренней стороне мембраны, необходимая для возможности клетки проводить сигналы снаружи-внутри и наоборот.

В состав клеточных мембран входят липиды трех групп: фосфоглицеролипиды, выполняющие в основном структурную роль, сфинголипиды (фосфосфинголипиды и гликолипиды) – входящие в состав особых участков мембраны и составляющих элементы гликокаликса, а также холестерин, регулирующий вязкость мембраны.

Липидные рафты — особые участки плазматической мембраны, обогащенные гликосфинголипидами и холестерином, часто содержащие трансмембранные белки и координирующие клеточные процессы, служащие организующими центрами для сборки сигнальных молекул.



Строение липидного рафта.

Слабые взаимодействия белок–белок, белок–липид и липид–липид усиливают друг друга, разделяя взаимодействующие компоненты на рафтовые домены. Эти домены обогащены

холестерином, сфинголипидами, гликолипидами, белками, закрепленными на

гликозилфосфатидинозитолу (GPI), и некоторыми трансмембранными белками, поэтому имеют увеличенную толщину мембраны.

По Molecular biology of the cell / Bruce Alberts, Rebecca Heald, Alexander Johnson, David

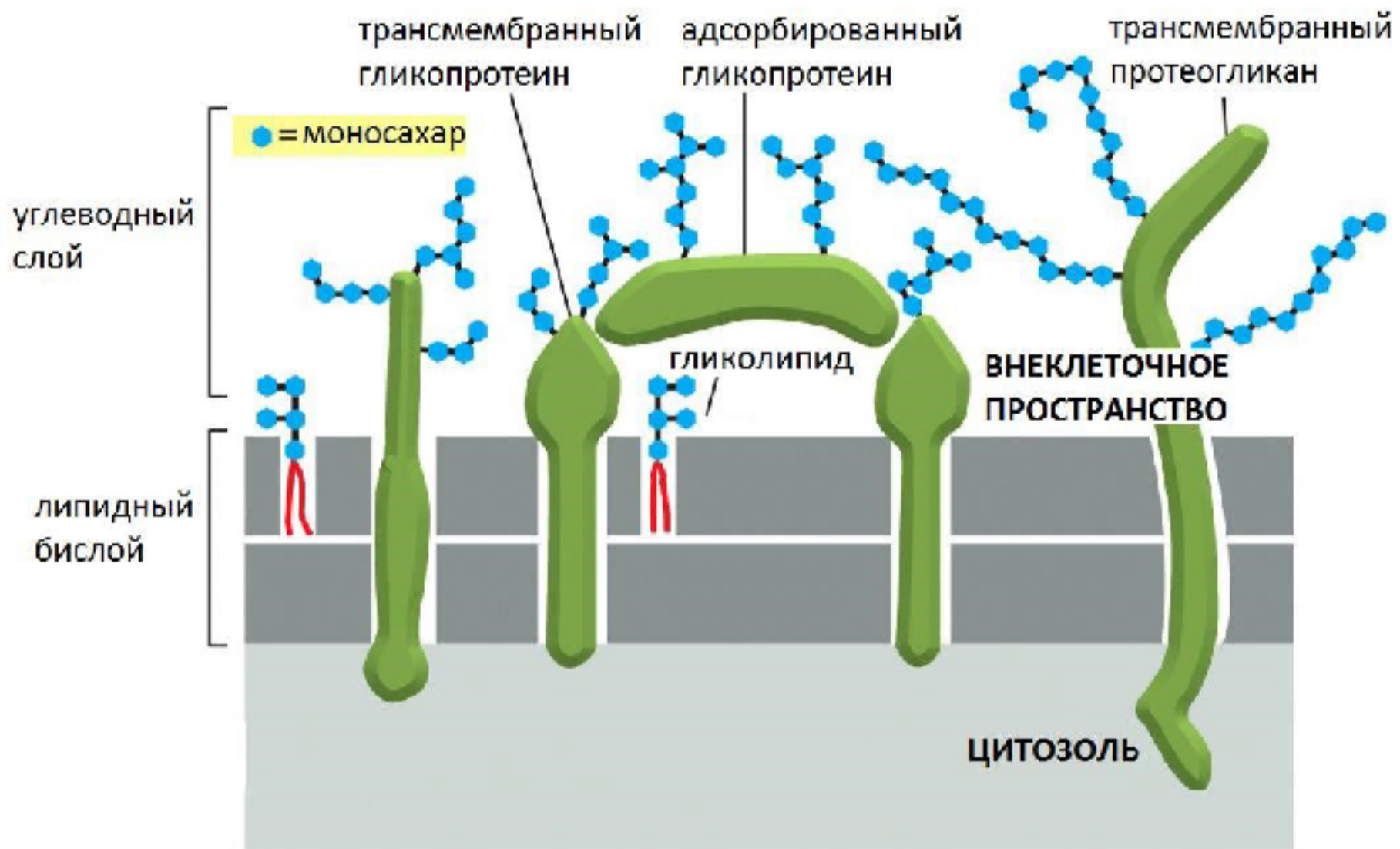
Morgan, Martin Raff, Keith Roberts, Peter Walter. Seventh edition. | New York : W. W. Norton & Company, [2022] | Identifiers: LCCN 2021049376 | ISBN 9780393884821 (hardcover) | ISBN 9780393884630 (epub). Перевод с английского Приходько С. С.

Флиппазы - ферменты, переносящие фосфолипиды с одного липидного слоя на другой с затратой энергии АТФ, формируют асимметрию липидного состава; **скрамблаза** - переносит липиды в обоих направлениях, восстанавливая равновесное содержание.

Гликокаликс – надмембранный комплекс клетки, углеводный слой на ее поверхности, состоящий из олигосахаридных боковых цепей гликолипидов, интегральных мембранных гликопротеинов и полисахаридных цепей интегральных мембранных протеогликанов.

Функции гликокаликса:

1. Защита клетки от действия ферментов,
2. Участие в клеточном распознавании и дифференцировке,
3. Пристеночное пищеварение,
4. Поддержание постоянного клеточного микроокружения путем избирательной фильтрации веществ и создания отрицательного заряда на поверхности клетки.



Строение гликокаликса. Все углеводные компоненты находятся на поверхности клетки. По *Molecular biology of the cell / Bruce Alberts, Rebecca Heald, Alexander Johnson, David*

Morgan, Martin Raff, Keith Roberts, Peter Walter. Seventh edition. | New York : W. W. Norton & Company, [2022] | Identifiers: LCCN 2021049376 | ISBN 9780393884821 (hardcover) | ISBN 9780393884630 (epub). Перевод с английского Приходько С. С.

Субмембранный комплекс клетки – представлен кортикальным цитоскелетом (в основном актиновые филаменты, спектрин у эритроцитов).

РАЗДЕЛ 2. ЛИЗОСОМЫ

Экзоцитоз – сложный многостадийный процесс, в результате которого большинство веществ секретируется эукариотическими клетками. Эти вещества (например, гормоны, нейромедиаторы и другие сигнальные молекулы) упаковываются в мембранные пузырьки, которые сливаются с плазмалеммой, высвобождая содержимое наружу.

Эндоцитоз – процесс захвата клеткой небольших молекул или частиц из внешней среды с помощью плазматической мембраны, которая заключает поглощаемый материал в мембранный пузырек. Различают несколько разновидностей эндоцитоза: фагоцитоз (поглощение и последующее переваривание твердых, обычно крупных частиц), пиноцитоз (поглощение и последующее переваривание капель жидкости) и рецептор-опосредованный эндоцитоз (избирательное поглощение веществ, при котором макромолекула связывается с рецептором клеточной поверхности и попадает внутрь клетки в окаймленных клатрином везикулах). Далее содержимое везикулы сливается с другими органеллами – ранними эндосомами, поздними эндосомами и лизосомами, в которых благодаря разным значениям кислотности поддерживается соответствующая активность ферментов, осуществляющих деградацию поступивших веществ.

Эндосомы - внутриклеточные везикулы, возникающие в результате слияния нескольких эндоцитозных пузырьков. Подвергаются дальнейшей сортировке или созреванию.

Лизосома – одномембранная органелла эукариотической клетки открытая в 1955 году бельгийским биохимиком Кристианом де Дювом, в которой поддерживается кислая среда для работы содержащихся в ней растворимых гидролитических ферментов. Лизосомы отделяются от аппарата Гольджи, или формируются из эндоцитозных пузырьков. Различают первичные и вторичные лизосомы. Первичные образуются в области аппарата Гольджи, в них находятся ферменты в неактивном состоянии, вторичные же содержат активные ферменты. Обычно ферменты лизосом активируются при понижении pH, поэтому во вторичной лизосоме среда более кислая. Различают несколько видов лизосом: гетеролизосомы (переваривающие материал, поступающий в клетку извне — путём фаго- или пиноцитоза) и аутолизосомы (разрушающие собственные белки или органеллы клетки). Наиболее широко используется следующая классификация лизосом и связанных с ними компартментов:

1) **Ранняя эндосома** — в неё поступают эндоцитозные пузырьки. Из ранней эндосомы рецепторы, отдавшие (из-за пониженного pH) свой груз, возвращаются на наружную мембрану.

2) **Поздняя эндосома** — в неё из ранней эндосомы поступают пузырьки с материалом, поглощённом при эндоцитозе, и пузырьки из аппарата Гольджи с гидролазами, помеченными специальной меткой для попадания в лизосомы (**маннозо-6-фосфат**). Рецепторы маннозо-6-фосфата нужны для формирования

везикулы с грузом (лизосомальными ферментами) после доставки ферментов в позднюю эндосому возвращаются из нее в аппарат Гольджи.

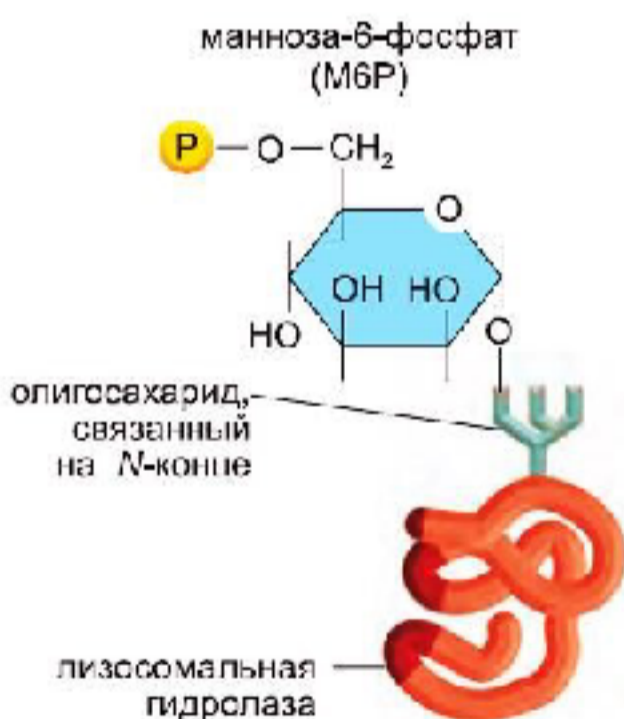
3) **Лизосома** — в неё из поздней эндосомы поступают пузырьки со смесью гидролаз и перевариваемого материала.

4) **Фагосома** — в неё попадают более крупные частицы (например, бактерии), поглощённые путём фагоцитоза. Фагосомы обычно сливаются с лизосомой.

5) **Аутофагосома** — окружённый двумя мембранами участок цитоплазмы, обычно включающий какие-либо органеллы и образующийся при макроаутофагии. Сливается с лизосомой.

6) **Мультивезикулярные тельца** — везикулы, содержащие внутри более мелкие одномембранные пузырьки. Образуются в результате процесса, напоминающего микроаутофагию, но содержат материал, полученный извне. В мелких пузырьках обычно остаются и затем подвергаются деградации рецепторы наружной мембраны (например, рецепторы эпидермального фактора роста). Также тут происходит формирование экзосом. 7) **Остаточные тельца (телолизосомы)** — пузырьки, содержащие непереваренный материал. В нормальных клетках сливаются с наружной мембраной и путём экзоцитоза выводятся из клетки. При старении или патологии могут накапливаться.

Маннозо-6-фосфат – сигнал сортировки лизосомных ферментов в комплексе Гольджи.



Структура маннозо-6-фосфата на лизосомальной гидролазе.

По *Molecular biology of the cell* / Bruce Alberts, Rebecca Heald,

Alexander Johnson, David Morgan, Martin Raff, Keith Roberts,

Peter Walter. Seventh edition. | New York :

W. W. Norton & Company, [2022] | Identifiers: LCCN 2021049376 | ISBN 9780393884821

(hardcover) | ISBN 9780393884630 (epub).

Перевод с английского Приходько С. С.

РАЗДЕЛ 3. АУТОФАГИЯ

Аутофагия (Автофагия) - процесс, утилизации ненужных или поврежденных структур и органелл эукариотической клетки при участии лизосом. Такая утилизация выполняет несколько важных функций — получение питательных веществ при голодании, поддержка клеточного гомеостаза и клеточного иммунитета, осуществление апоптоза и др.

Обычно выделяют три типа аутофагии — **микроаутофагию, макроаутофагию и шапероновую (шаперон-опосредованную) аутофагию**. При микроаутофагии макромолекулы и части клеточных мембран захватываются лизосомой. Таким путём клетка может переваривать белки при нехватке энергии или строительного материала (например, при голодании). При макроаутофагии участок цитоплазмы (часто содержащий какие-либо органеллы) окружается двойной мембраной и формирует аутофагосомы. Они сливаются с лизосомами, в которых органеллы и остальное содержимое перевариваются. При шапероноопосредованной аутофагии происходит направленный транспорт частично денатурированных белков из цитоплазмы через мембрану лизосомы в её полость, где они перевариваются. Этот тип аутофагии, описанный только для млекопитающих, индуцируется стрессом (например, при голодании или физических нагрузках). Она происходит при участии цитоплазматических белков-шаперонов семейства hsp-70, вспомогательных белков и LAMP-2, который служит мембранным рецептором комплекса шаперона и белка, подлежащего транспорту в лизосому.

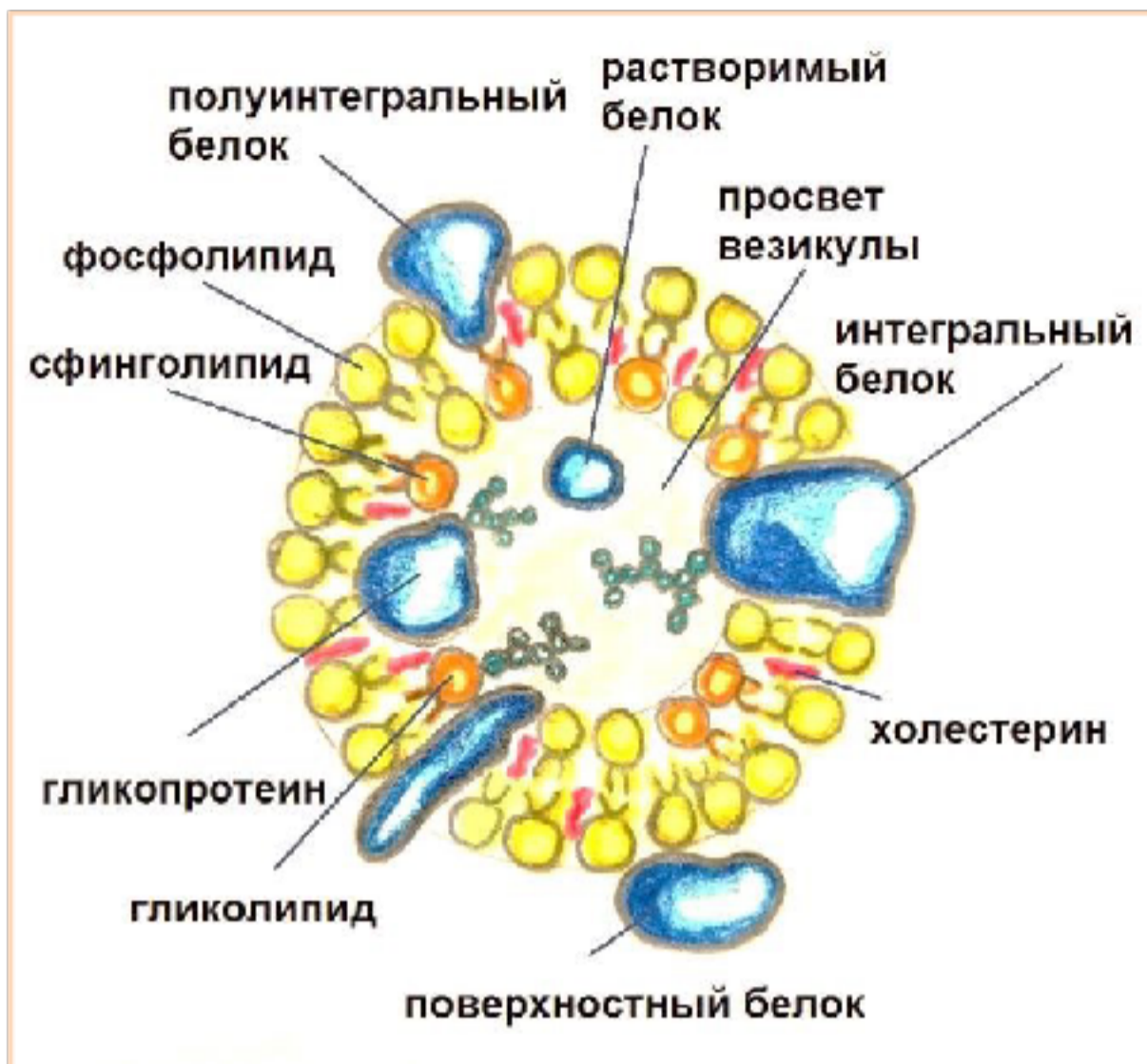
Гетерофагия – процесс поглощения и переваривания в лизосомах клеткой веществ, поступивших из внешней среды путем эндоцитоза. Примером может служить Рецепторопосредованный эндоцитоз липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), при котором ЛПНП частица связывается со специфическим рецептором на плазматической мембране, помещается в эндоцитозную везикулу и направляется на деградацию в лизосому, после чего свободный холестерин используется клеткой для своих нужд.

Митофагия – процесс разрушения митохондрий путем аутофагии. Разновидность макроаутофагии. Митофагия необходима для предотвращения накопления нефункциональных митохондрий, которые могут привести к гибели клетки или для поддержания функционирования клетки в условиях голодания (в этом случае будут разрушаться нормально работающие митохондрии). У дрожжей митофагия опосредуется белком аутофагии Atg32, у млекопитающих регуляция митофагии осуществляется белками PINK1 и паркином.

РАЗДЕЛ 4. ВЕЗИКУЛЯРНЫЙ ТРАНСПОРТ

Везикулярный транспорт – транспорт веществ между органеллами в эукариотической клетке с помощью мембранных пузырьков. Происходит между компонентами эндомембранной системы, к которой относятся: эндоплазматический ретикулум, комплекс Гольджи, ранние и поздние эндосомы, лизосомы, секреторные везикулы и плазматическая мембрана. Транспортные пузырьки отпочковываются от одного компартмента и сливаются с другим. При этом они переносят вещество в форме «груза» из пространства внутри замкнутого мембранного компартмента (люмена) и мембраны донорного компартмента в люмен и мембрану компартмента-мишени. Процессы образования, отделения пузырьков от одного компартмента и транспорта до целевого компартмента с последующим слиянием зависят от работы большого количества специальных белков и их комплексов (например, белков окаймления, моторных белков, мономерных ГТФаз Rab, комплекса SNARE и др.).

Везикула (пузырек) – маленькая округлая структура, состоящая из жидкости, окруженной липидным бислоем, образованная клеткой в процессе эндо- и экзоцитоза. Выделяют внутриклеточные (например, эндосомы, лизосомы, секреторные пузырьки) и внеклеточные везикулы (апоптотические тельца, микровезикулы и экзосомы). Внутриклеточные везикулы обеспечивают везикулярный транспорт и связь органелл эндомембранной системы друг с другом. Функции везикул разнообразны и определяются их молекулярным составом и происхождением.



Строение везикулы. Состоит из липидного бислоя и белков. В просвет везикулы могут попадать разнообразные растворимые молекулы. Рисунок Приходько С. С.

Окаймленный пузырьёк – небольшая мембранная органелла, покрытая оболочкой из белков (опушение/окаймление/кайма) на цитозольной стороне их мембраны, образованная отпочковыванием окаймленного белками участка.

Различают несколько основных типов окаймления (клатриновое, кавеолиновое, COP1, COP2, ретромерное) которые обеспечивают доставку везикул в определенных участках клетки. Наиболее изучены пузырьки, покрытые клатрином, которые перемещаются от транс-Гольджи сети до плазматической мембраны и обратно, обеспечивая этапы эндоцитозного и секреторного пути.

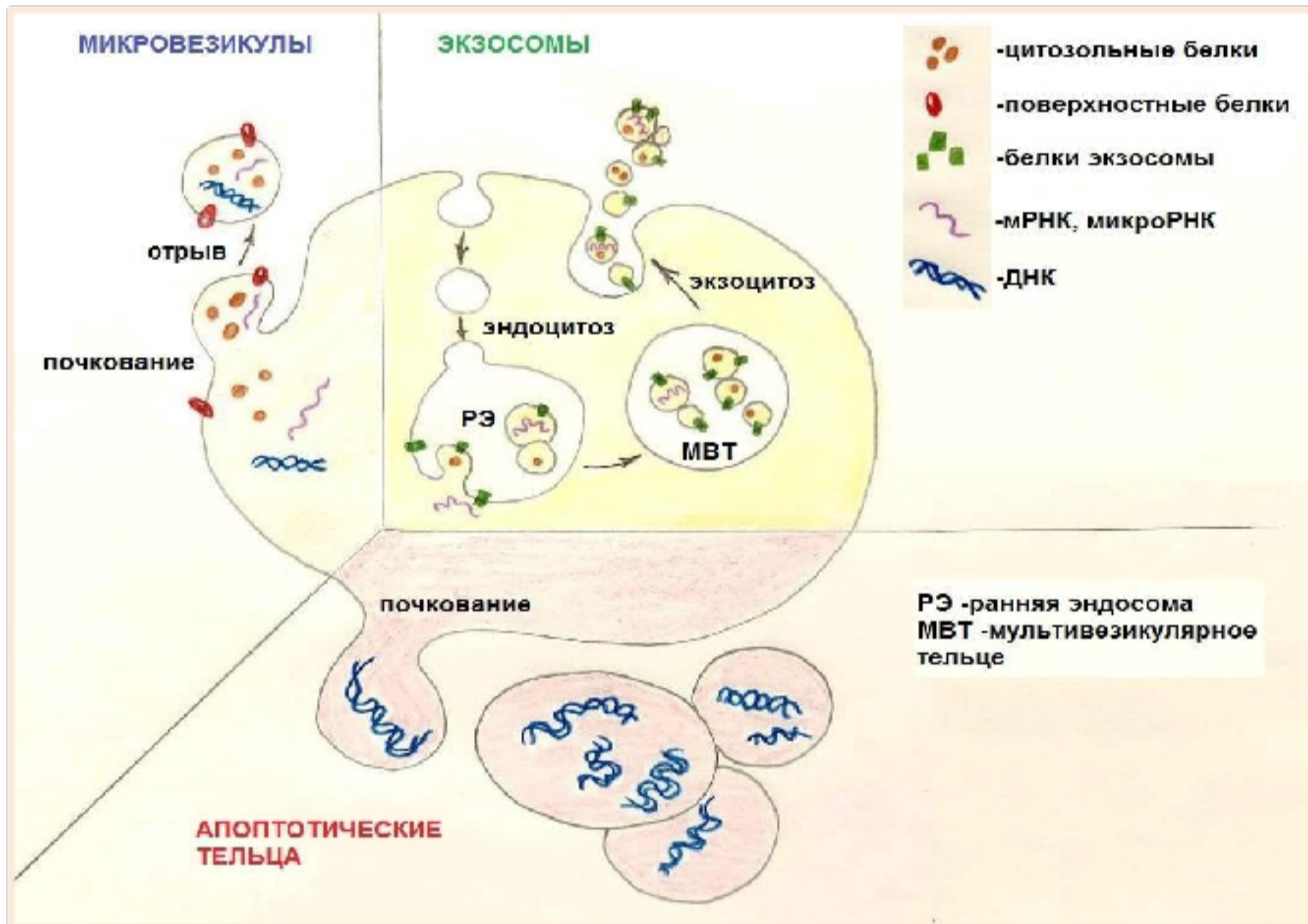
РАЗДЕЛ 5. ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ

Экстраклеточные везикулы (внеклеточные везикулы) – разнообразные по размеру (от 10 до 1000 нм в диаметре) и по происхождению - мембранные пузырьки. Активно выделяются клетками во внеклеточную среду, играют важную роль в межклеточных коммуникациях.

Экзосомы - везикулы, образующиеся в результате слияния мультивезикулярных телец с плазмалеммой, отличаются небольшим размером - от 40 до 100 нм в диаметре. Образуются после экзоцитоза мультивезикулярных телец.

Микровезикулы - везикулы, образующиеся в результате отпочковывания от плазматической мембраны клетки и имеющие размер от 50 до 500 нм в диаметре. Образуются отпочковыванием участка плазматической мембраны.

Апоптотические тельца – фрагменты клетки, подвергнутой процессу запрограммируемой клеточной гибели (апоптозу).



Типы внеклеточных везикул. Внеклеточные везикулы могут переносить различные грузы, включая белки, липиды и нуклеиновые кислоты. Конкретный состав будет

непосредственно влиять на судьбу и функцию внеклеточных везикул. По материалам <https://openlongevity.org/vesicles1>. Рисунок Приходько С. С.

Задания, используемые для текущего контроля знаний

Контрольные вопросы для текущего контроля знаний:

1. Основные липиды клеточных мембран, их структура и функции. Липидный рафт.
2. Надмембранный и субмембранный комплекс клетки, структура и функции.
3. Органеллы везикулярного транспорта.
4. Типы окаймления и основные пути сортировки везикул внутри клетки.
5. Этапы образования окаймлённых пузырьков.
6. Механизмы, обеспечивающие сортировку и слияние везикул.
7. Опишите различия (субстрат и клеточный механизм) рецептор-опосредованного эндоцитоза, фагоцитоза, пиноцитоза.
8. Приведите примеры ферментов лизосом. Какие условия нужны для их активации и попадания в лизосому?
9. Аутофагия, ее виды и значение для клетки.
10. Внеклеточные везикулы. Определение, классификация, роль для клетки. Опишите отличия апоптотических телец, микровезикул и экзосом.

Задания для самоподготовки и текущего контроля знаний:

1. Представим, что вы являетесь клеточным паразитом. Вы понимаете, что, проникая во внутрь клетки, вы можете попасть в лизосому. Предложите способы избежать этого?
2. Какова роль холестерина в клеточной мембране?
3. Какие ферменты участвуют в распределении липидов в эндоплазматическом ретикулуме? В клеточной мембране? Опишите механизм их действия.
4. Роль цитоскелета в везикулярном транспорте.
5. Какие сигналы в клетке могут привести к попаданию в лизосомы?
6. Что такое лизосомальные болезни накопления? Чем они опасны для клетки?

7. Рецептор-опосредованный эндоцитоз, сортировка поглощенных молекул.
8. Какую функцию в везикулярном транспорте выполняют Rab-белки?
9. Разновидности типов РНК, белков и липидов, присутствующих во внеклеточных везикулах.
10. Изучение роли внеклеточных везикул в физиологических и патологических процессах в организме человека.

Примеры тестовых заданий для текущего контроля знаний:

1. Ферментом лизосом является
 - a. Сфингомиелиназа
 - b. Сукцинатдегидрогеназа
 - c. MAP-киназа
 - d. АТФ-синтаза

2. Мембранный рафт обогащен:
 - a. фосфатидилсерином
 - b. холестеринном
 - c. коллагеном
 - d. гликолипидами
 - e. сфинголипидами

3. К эндомембранной системе клетки относятся:
 - a. Ранняя эндосома
 - b. Лизосома
 - c. Аппарат Гольджи
 - d. Митохондрия

4. Какие существуют пути транспорта белка из Аппарата Гольджи?
 - a. в ядро
 - б. в первичную лизосому
 - b. в. на плазмалемму
 - c. г. в митохондрию
 - d. д. в хлоропласт

5. Расставьте в правильном порядке события образования внутриклеточной везикулы

- a. окаймление клатрином
- b. связывание груза с рецептором
- c. снятие каймы
- d. присоединение к рецептору адапторного белка
- e. транспорт к мембране-мишени
- f. отделение везикулы динамином

6. Соотнесите клеточные процессы и связанные с ними события

А-Аутофагия

Б-Гетерофагия

1-переваривание собственной 4-окружение поглощаемой части поврежденной митохондрии двойной мембраной

2-поглощение железа из среды 5-окаймление везикулы клатрином

3-деградация белковых агрегатов 6- активное участие плазмалеммы клетки, расположенных в цитоплазме

Литература для подготовки:

1. Клетки по Льюису / Л. Кассимерис [и др.] - М.: Лаборатория знаний, пер. с англ. — К48 М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2018.— 1059 с.:ISBN 978-5-00101-961-9

Глава Мембраны и механизмы транспорта.

Глава Перемещение белков между мембранами.

2. Основы молекулярной биологии клетки: переводное издание / Б. Альбертс, Д. Брей, К.

Хогкин [и др.]; пер. с англ. под ред. С. М. Глаголева, Д. В. Ребрикова. - 3-е изд., испр.

- Москва: Лаборатория знаний, 2023. - 796 с.: ISBN 978-5-93208-248-5 Глава Строение мембраны

Глава Внутриклеточные компартменты и внутриклеточный транспорт

3. Основы биохимии Ленинджера. В 3 т. Т. 1. Основы биохимии, строение и катализ / Д. Нельсон, М. Кокс; пер. с англ. - 4-е изд, - М. : Лаборатория знаний, 2020.

Глава Липиды

Глава Биологические мембраны и транспорт

4. Overview of Extracellular Vesicles, Their Origin, Composition, Purpose, and Methods for Exosome Isolation and Analysis. Laura M. Doyle and Michael Zhuo Wang// Cells 2019, 8, 727; doi:10.3390/cells8070727

5. Exosomes and Ectosomes in Intercellular Communication. Jacopo Meldolesi//Current Biology 28, R435–R444, April 23, 2018; <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.01.059>

6. Maarten P. Bebelman, Martine J. Smit, D. Michiel Pegtel, S. Rubina Baglio. Biogenesis and function of extracellular vesicles in cancer. Pharmacology & Therapeutics, Volume 188, 2018, Pages 1-11, ISSN 0163-7258, <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.02.013>.

Отпечатано в типографии Katolin
СПб., ул. Черняховского 63-65А,
пом. 13, 2 этаж
тел. +7 981 987 7661
Формат: 148 х 210
Бумага: офсетная, 80 гр.
Тираж: 50 экз.
Заказ № 2525
Индивидуальный предприниматель
Яценко Инна Анатольевна
Юр. адрес: СПб, наб. Обводного канала, д. 123, кв. 4

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

Сертификат 2467499C3C31306F4631E1B65BA0E6A6

Владелец Пармон Елена Валерьевна

Действителен с 15.08.2025 по 08.11.2026

