

**Предмет и задачи  
молекулярной биологии.  
Молекулярные механизмы  
клеточных функций.**

# Предмет молекулярная биология

Цитологи и микроанатомы стали заниматься **клеточной биохимией и клеточной молекулярной биологией.**

- **Трехмерная конформация**
- **Электронный микроскоп**
- **Развитие методов иммунологии**
- **Использование антител позволило исследовать внутреннее содержимое клетки**

# Достижения науки

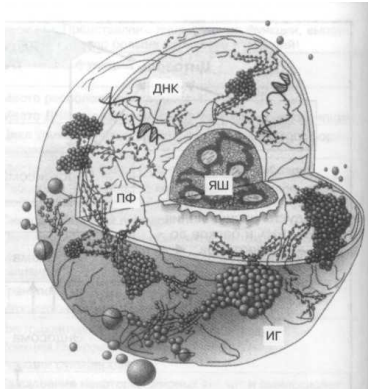


Рис. 3-4. Трехмерная модель ядра клетки млекопитающего. При электронной микроскопии видна гетерогенность различных участков ядра и ядрышка (ЯШ). Показаны участки ДНК, подвергающиеся транскрипции, и скопления гранул интерхроматина (ИГ), в которых транскрипция ДНК происходит одновременно со сплайсингом пре-мРНК (ПФ — перихроматинные фибриллы). (Воспроизведено из: Spector DL. Macromol domains within the cell nucleus. Annu Rev Cell 1993;9:302; с разрешения Annual Review of Cell Bi Volume 9, © 1993, by Annual Reviews, Inc.)



- Физическая и молекулярная биохимия открыла путь к пониманию трехмерной конформации молекул, контролирующей активность клетки.

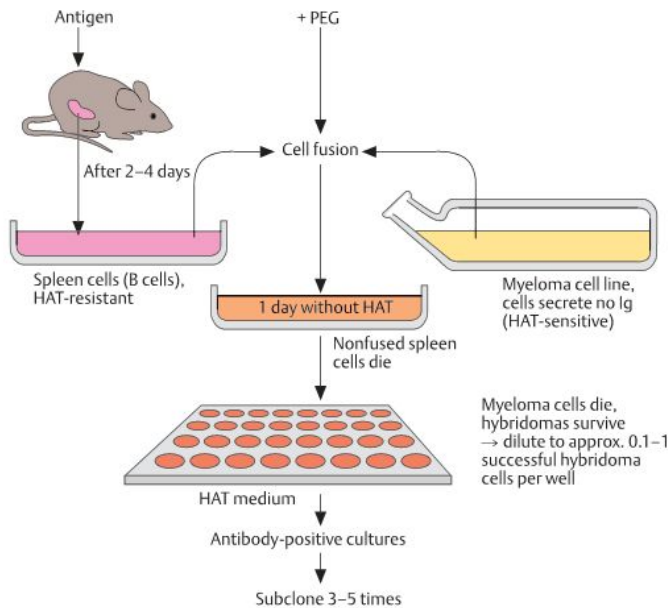
# Достижения науки



- С разработкой **электронного микроскопа** использование **электронных лучей** стало столь же важно в получении изображения клеток, как и использование **световых волн**.

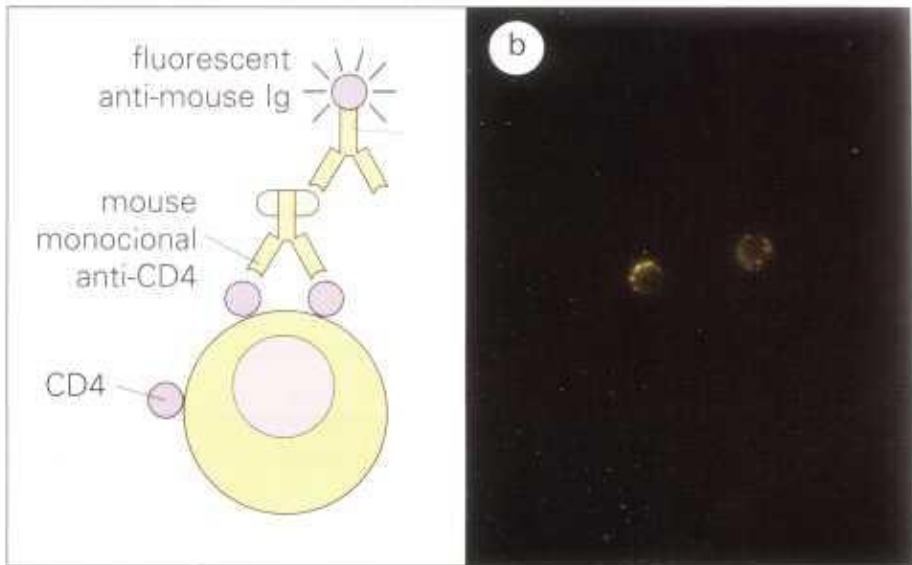
# Достижения науки

## Production of Monoclonal Antibodies



- Развитие **методов иммунологии** позволило понять процессы взаимодействия антиген—антитело и сделать открытие, что антитела могут точно распознавать молекулы внутри клетки.

# Достижения науки



**Fig. 14.31** Visualization of lymphocyte surface differentiation molecules by immunofluorescence. (a) The double antibody test using mouse monoclonal antibodies to the required surface molecule. (b) Direct demonstration of antibody receptors on the surface of two B lymphocytes by fluorescent anti-immunoglobulin. Aggregation and capping of the surface receptors by the anti-immunoglobulin reagent is evident.

- **Использование антител позволило цитологам исследовать внутреннее содержимое клетки способами, которые раньше были недоступны (моноклональные антитела).**

# История развития МБ

- Сегодня для изучения локализации, величины и взаимодействия даже крохотных количеств белков в разных отделах клетки применяют антитела.
- Трудно оценить какой-либо крупный скачок в биохимии, генетике, иммунологии, эмбриологии или физической химии как наиболее решающий для клеточной биологии
- Но если и было достижение, равное созданию микроскопа, то это — **использование антител для идентификации, локализации и прослеживания судьбы регуляторных белков внутри клетки.**



# История развития МБ

- Было показано, что отдельные типы клеток млекопитающих можно выращивать в лабораторных условиях.
- Эту технологию, называемую культурой тканей и клеток, стали применять для выращивания клеток всех органов, включая кожу, печень, почку, гипофиз, мышцу и даже некоторые типы клеток нервной системы.



HeLa – культура клеток



# История развития МБ

- Развитие этой технологии открыло путь к экспериментам, в которых **для клеток моделировали условия окружающей среды.**
- С использованием культуры клеток можно искусственно менять нормальные физиологические условия. Таким способом **можно изучить реакцию клетки** в тех случаях, когда изучение такой реакции невозможно при нахождении клеток *in situ*.

# История развития МБ

- Была накоплена информация о том, как клетки взаимодействуют друг с другом
- С использованием клеточных культур было четко доказано **значение молекул внеклеточного матрикса для роста и взаимодействия клеток.**
- Стали расширяться представления
- о делении клеток и молекулах, которые его контролируют,
- о старении клеток и
- различиях между нормальными клетками и клетками опухолей.

# История развития МБ

- С помощью антител и культуры клеток цитологи могут определить, какие молекулы отсутствуют, дефектны или гиперактивны при нарушении «социального поведения» клеток.
- Молекулы участвуют в функции клетки, **цитолог может выделить отдельную функцию**, молекула за молекулой, и изучить детали каждого взаимодействия, о чем нельзя было и мечтать два или три десятилетия назад

# История развития МБ



(A)

- Более того, в последние 10 лет стало возможным **встраивать гены в геном живых мышей** (получая так называемых **трансгенных мышей**) и изучать их функцию.
- Эта технология проложила дорогу к созданию животных, имеющих заданные дефекты, и к изучению их фенотипа как в развитии, так и во взрослом состоянии.



# История развития МБ

- Кроме того, путем введения отдельных онкогенов в определенные клетки стало возможным **получать** из этих клеток опухоли и **прививать их (опухоли)** животному или изучать в культуре ткани.

# История развития МБ



- Нельзя не подчеркнуть, как много информации о функциях человеческих клеток было получено при изучении менее сложных организмов.
- Мы приведем три различных организма и опишем, как каждый из них использовался.
- Первыми должны быть упомянуты **клетки дрожжей**; они особенно помогли пролить свет на молекулярные события клеточного цикла, так как с дрожжами легко манипулировать генетически и выращивать их в лаборатории.

# История развития МБ

## DNA Cloning

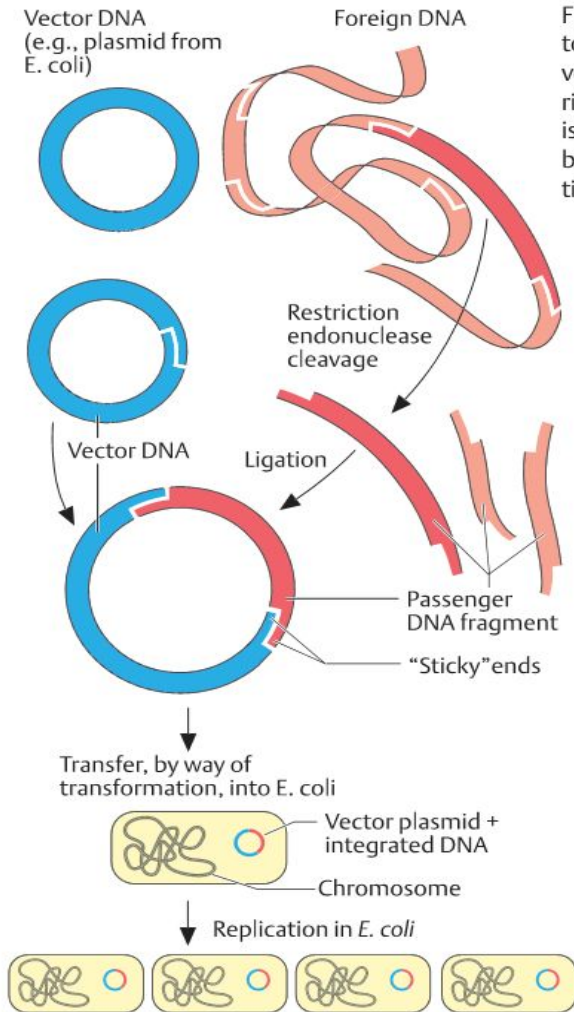


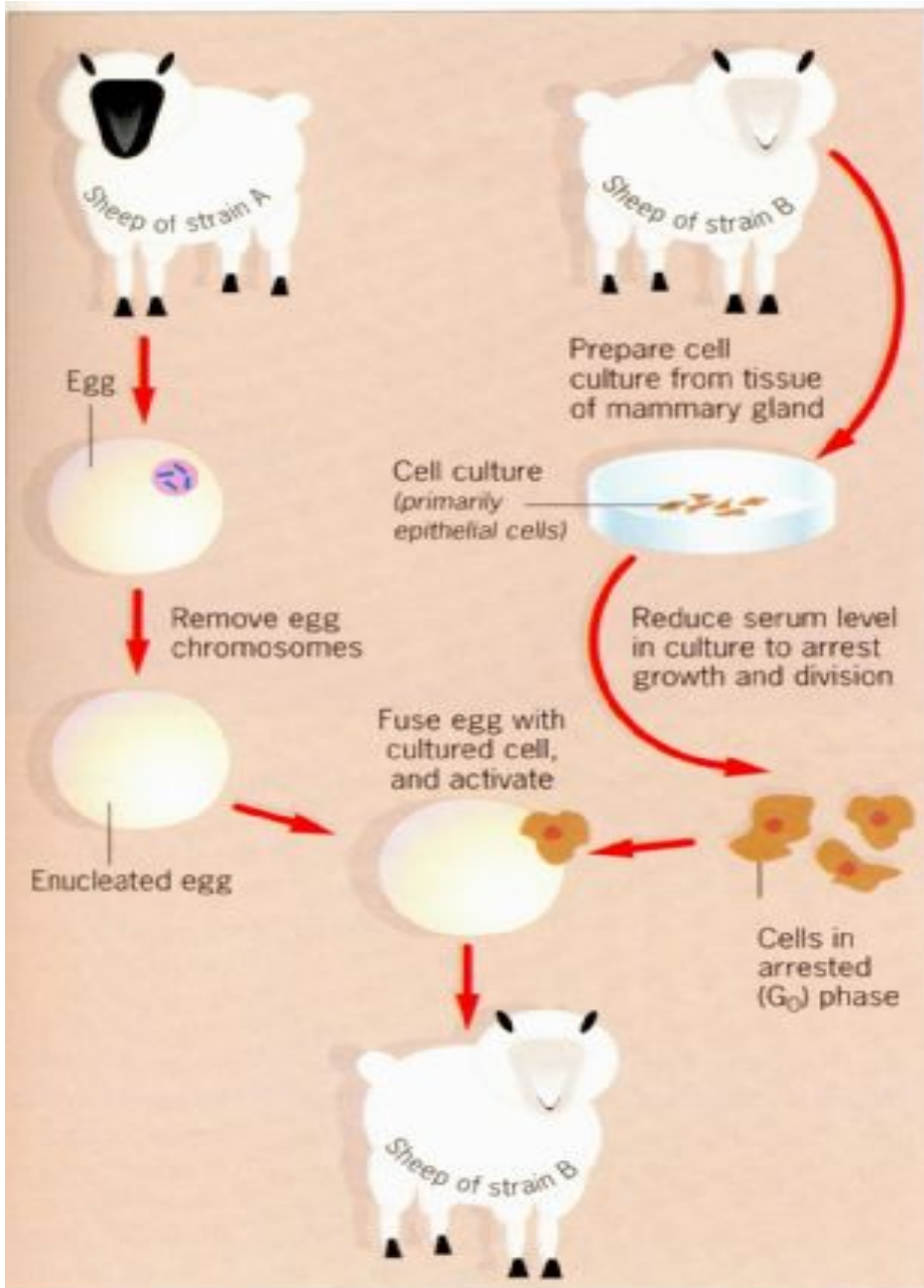
Fig. 3.24 The DNA sequence to be cloned is integrated in a vector DNA (plasmid, bacteriophage genome). This vector is then transferred into a host bacterium, e.g., *E. coli*, for identical replication.

- **Использование прокариот для имплантации необходимых генов животных клеток.**



# История развития МБ

- Клонирование



# История развития МБ

- **Киназы и циклины** (субъединицы белков, синтез и распад которых увеличивается и уменьшается в течение клеточного цикла) — **основные молекулы**, которые **руководят** клеткой **на всем протяжении цикла**.
- Изучение этих молекул сыграло существенную роль в формировании современных представлений о том, как развиваются клетки млекопитающих в течение клеточного цикла.

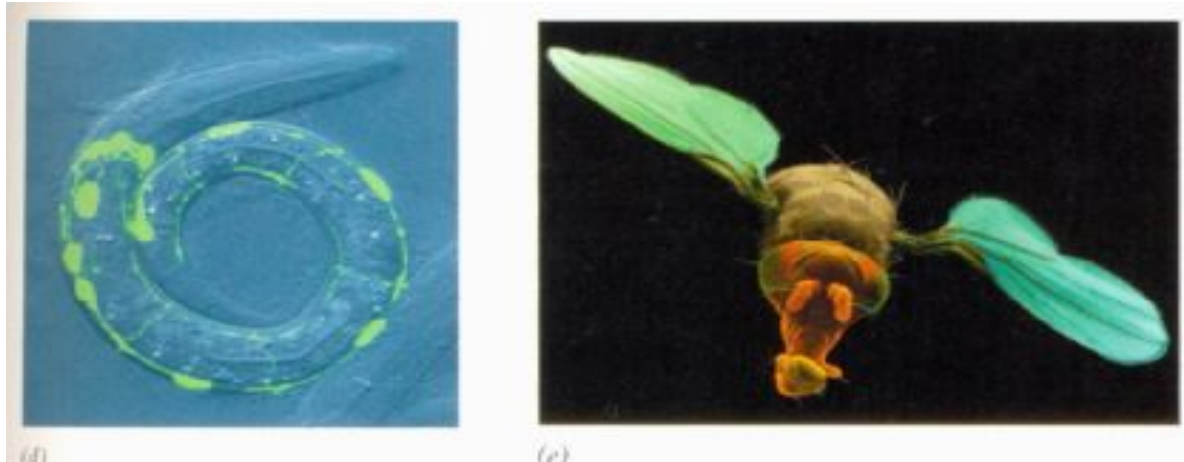
# История развития МБ

**Дрожжевые клетки также стали основной моделью для исследования молекулярных основ секреции:**

- **пути передвижения внутриклеточных везикул,**
- **сортировка белков и**
- **биогенез органелл**

**были поняты благодаря использованию дрожжевых клеток.**

# История развития МБ



Два абсолютно разных беспозвоночных организма, *Caenorhabditis elegans* (небольшая **нематода**) и *Drosophila melanogaster* (**плодовая мушка**), служат отличными моделями для:

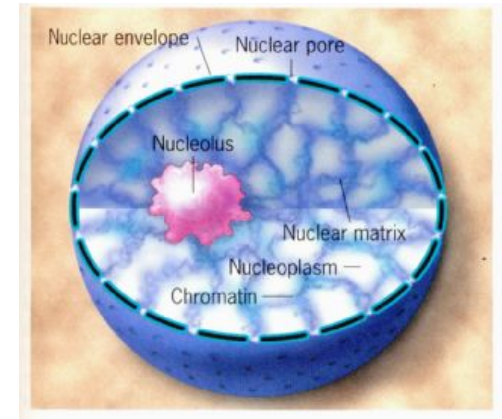
- изучения развития клетки,
- органогенеза,
- программируемой клеточной смерти и
- молекулярной генетики поведения клетки.

Врачи моментально оценили важность новых знаний о функции клетки, полученных на нематоде или плодовой мушке, и имеют большое значение для понимания поведения человеческих клеток.

# История развития МБ

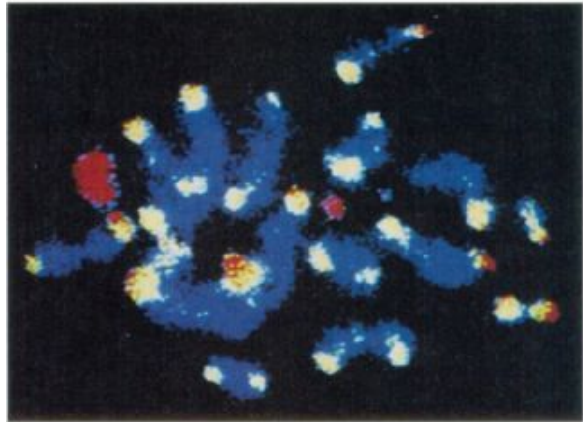
- Роль плодовой мушки в углублении наших знаний о **ранних стадиях развития и эмбриогенеза** была отмечена **присуждением Нобелевской премии** Christine Nusslein-Volhard (Германия), Eric Wieschaus (США) и Edward Lewis (США) (1995).
- В конечном итоге все **эукариотические клетки** используют **сходные молекулы** для выполнения **одинаковых функций**;
- таким образом, мы все взаимосвязаны и, вероятно, объединены общим происхождением. Чем лучше мы понимаем строение простых систем, тем больше мы узнаем о самих себе.

# Задачи МБ

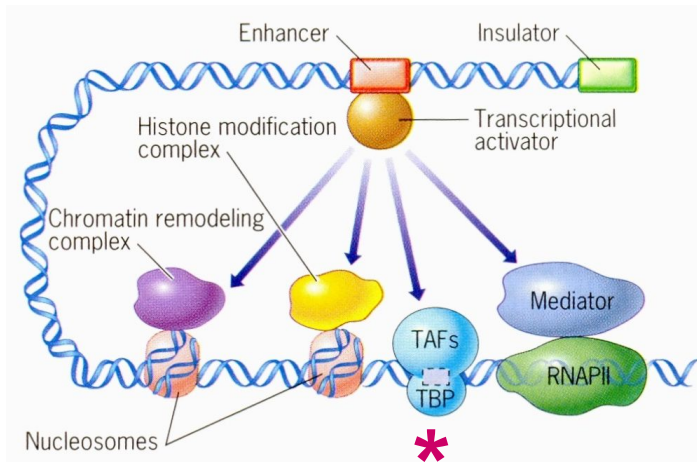


- Ядро: синтез ДНК и **теломераза**
- Ядро: экспрессия генов и **транскрипционные факторы**
- Цитоплазма: образование белков – трансляция, **фолдинг**, модификация
- Биомембраны: структура и участие в **межклеточных взаимодействиях**
- Передача внешнего сигнала в клетку и **внутриклеточные медиаторы**
- Узел проблем: **клеточный цикл, апоптоз и онкогенез**

# Задачи МБ



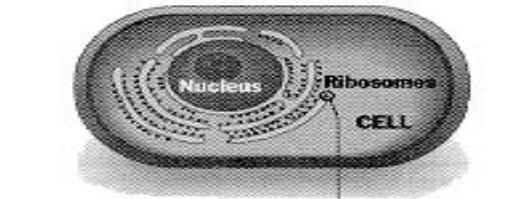
(b) Теломера 2 μm



- **Теломераза** – специальный фермент использующийся для поддержания длины теломерной ДНК и удлиняет G-цепь каждой теломеры.
- **Транскрипционные факторы** – это белки (**TBP** – **TATA Binding Protein** и **TAF** – **TATA Association Factors**) необходимые для транскрипции большинства генов.



# Задачи МБ



**Сборка протеина на рибосоме:**  
из отдельных аминокислотных оснований, по «инструкции» РНК на рибосоме собирается «нитка» протеина



Аминокислотные основания  
Amino acid chain

**Фолдинг протеина в организме:**  
после завершения сборки протеиновая нить сразу принимает «заданную» трехмерную пространственную структуру

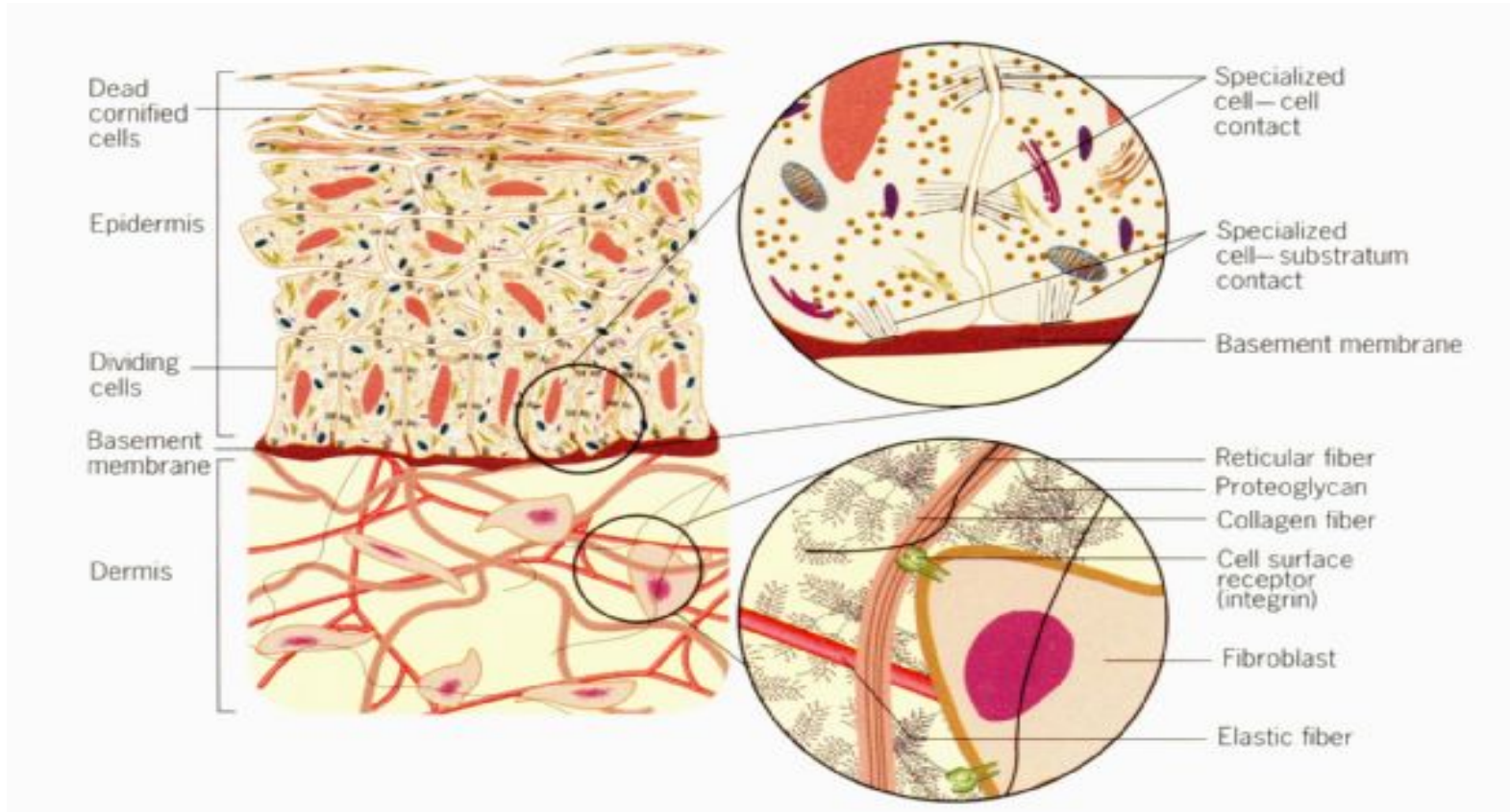


**Протеины могут «сворачиваться» в различные трехмерные структуры:**  
пространственная форма протеина обусловлена его функцией



- **Фолдинг**- сворачивание пептидной цепи в правильную трехмерную структуру и объединение нескольких субъединиц белка в единую макромолекулу.

# Задачи МБ



- **Межклеточные взаимодействия** – образование клеток друг с другом или с внеклеточными структурами относительно постоянные контакты.

# Задачи МБ

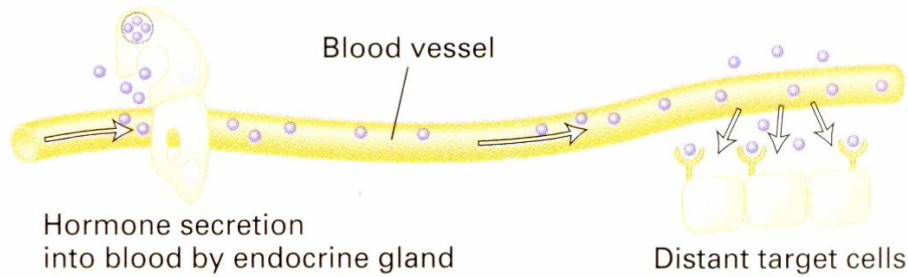
## Межклеточные контакты

- Контакты **простого типа** (межклеточные соединения и интердигитации)
- Контакты **скрепляющего типа** (десмосомы и адгезивный поясок)
- Контакты **запирающего типа** (плотное соединение)
- Контакты **коммуникационного типа** (щелевидные соединения и синапсы)

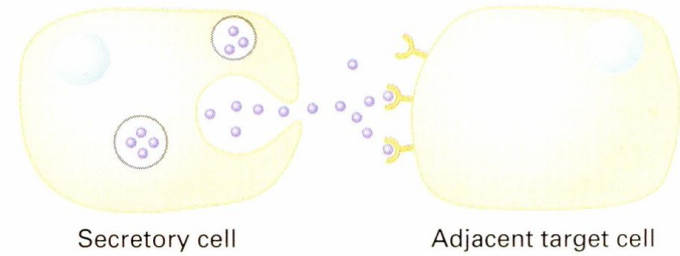
# Задачи МБ

- **Внутриклеточные медиаторы** – вещества, проводящие сигнал из плазмолеммы к специальным регуляторным белкам, взаимодействующим на ферменты метаболизма или на гены (через посредство транскрипционных факторов)
- К ним относятся: циклический АМФ (цАМФ), простагландины (производные арахидоновой кислоты), цГМФ, ионы  $Ca^{2+}$ , инозитфосфатиды, оксид азота (NO), Ras-белок и др.

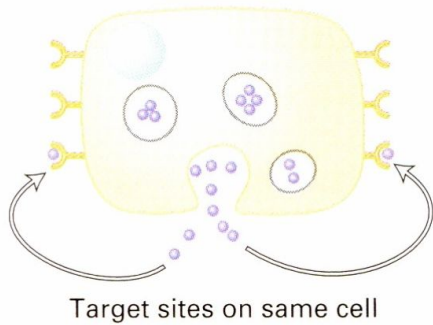
(a) Endocrine signaling



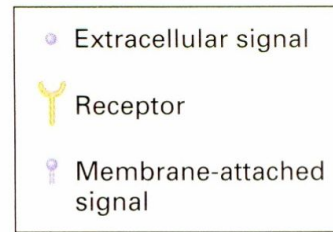
(b) Paracrine signaling



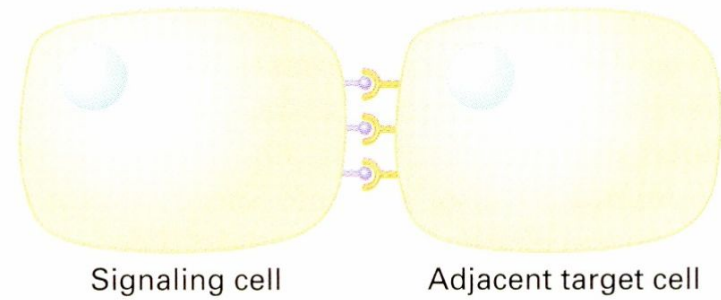
(c) Autocrine signaling



Key:

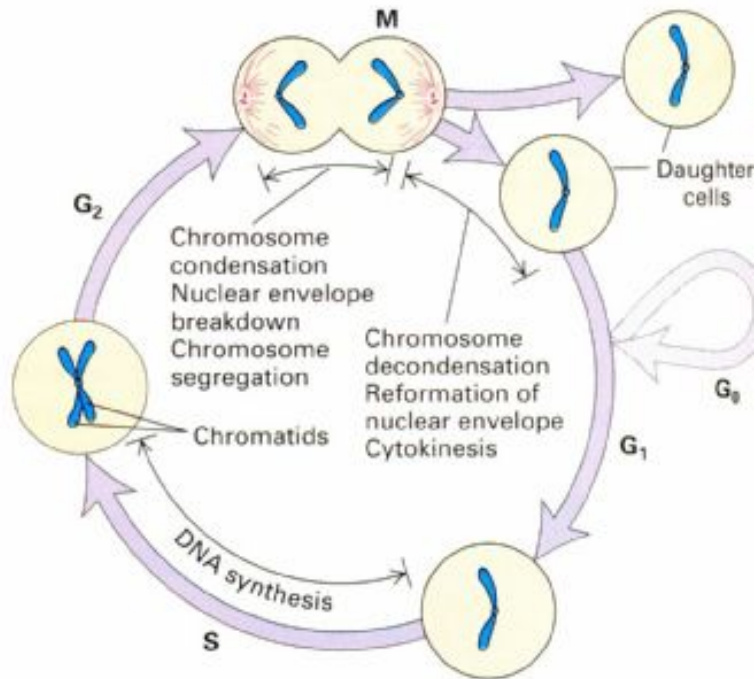


(d) Signaling by plasma membrane-attached proteins



▲ **FIGURE 20-1 General schemes of intercellular signaling in animals.** (a–c) Cell-to-cell signaling by extracellular chemicals occurs over distances from a few micrometers in autocrine and paracrine signaling to several meters in endocrine signaling. (d) Proteins attached to the plasma membrane of one cell can interact directly with receptors on an adjacent cell.

# Задачи МБ

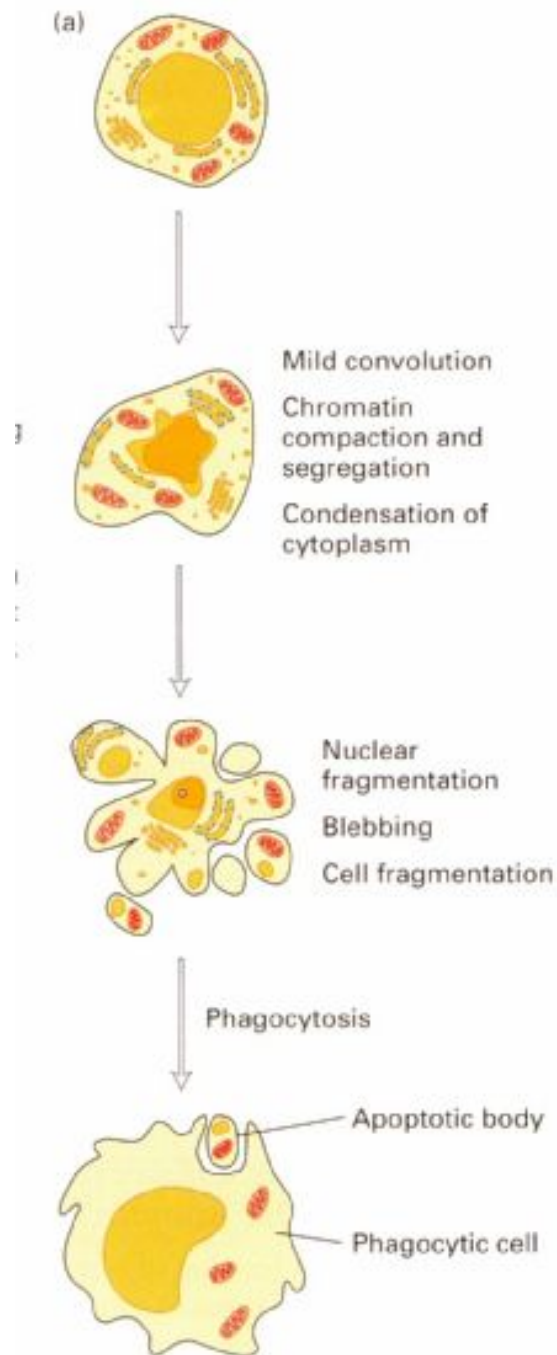


- **Клеточный цикл** - клетка вступает в процесс дифференцировки; регуляция клеточного цикла.



# Задачи МБ

- **АПОПТОЗ** – в клетке запускается механизм самоуничтожения





## Immunological Cell Death

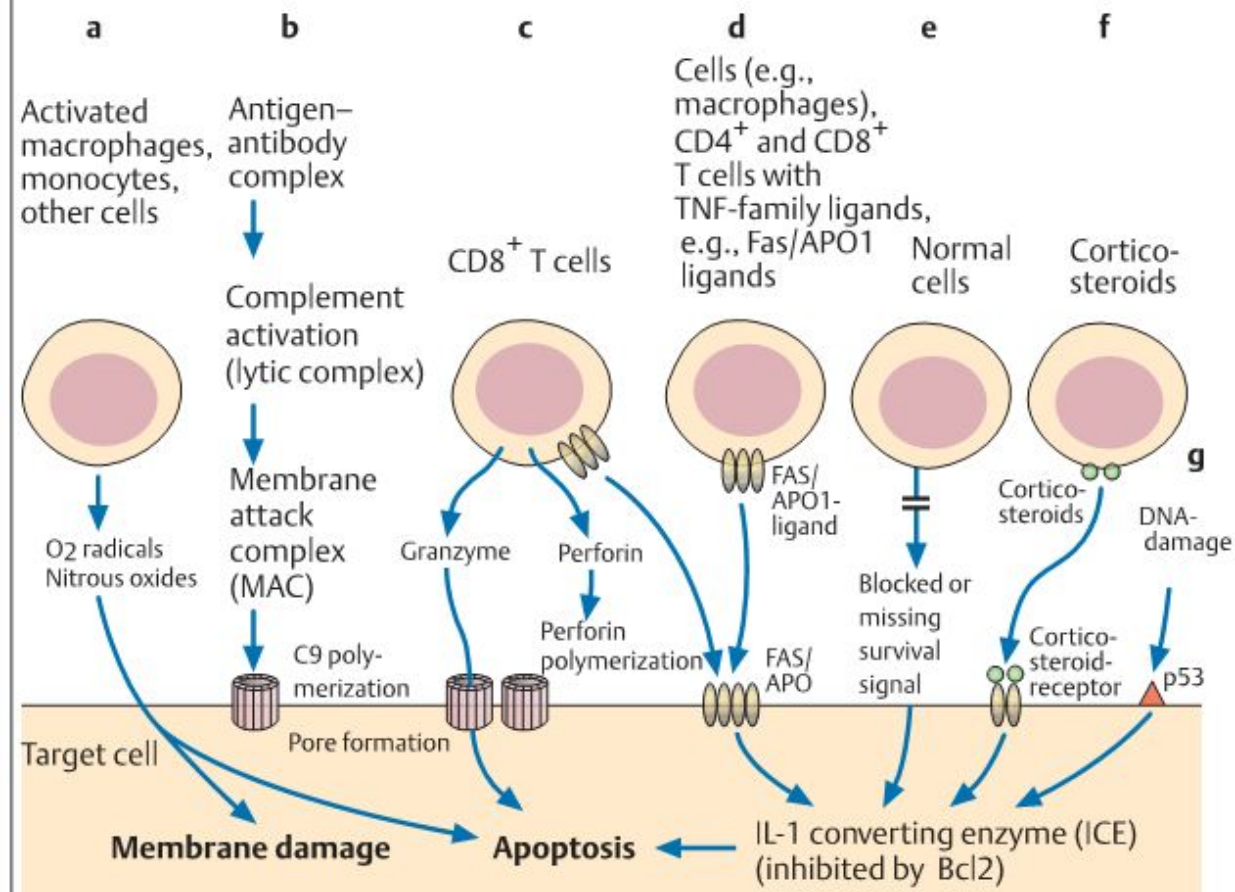
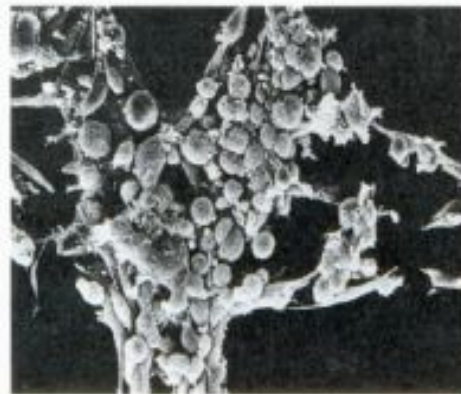
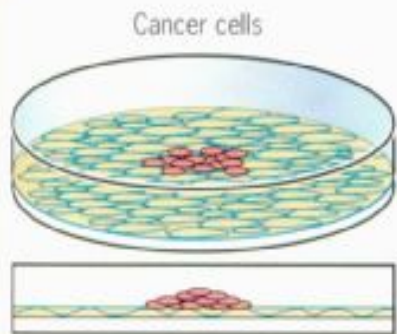
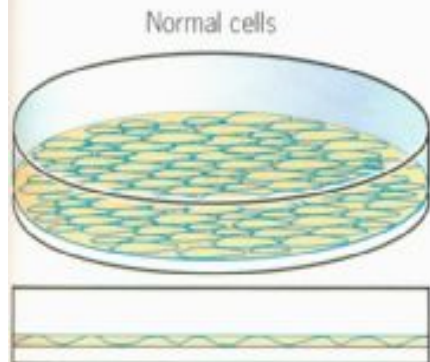


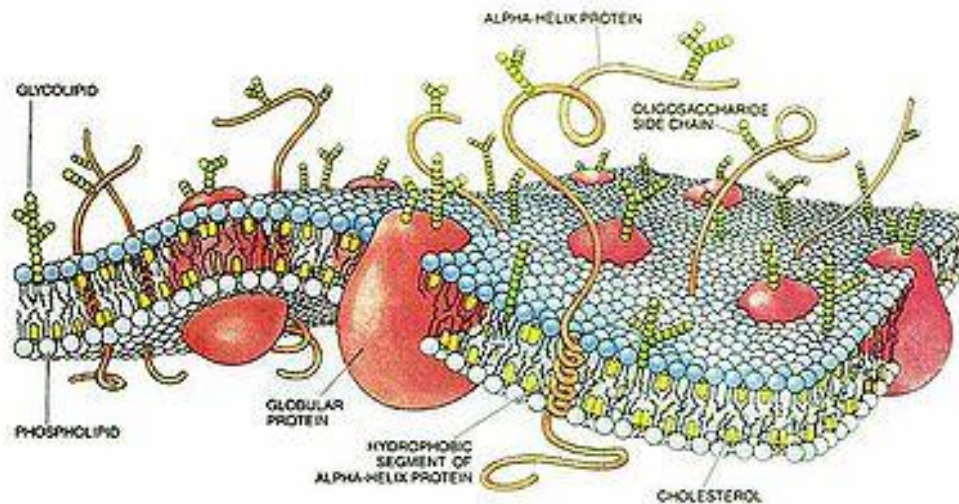
Fig. 2.17 Oxygen radicals and nitrous oxides (a), MAC resulting from complement activation (b) and perforin (c) all cause membrane damage which results in cell death. Ligand binding of Fas/APO (d), interrupted signal receptor conduction (e), corticosteroid binding to receptors and intracellular structures (f), and DNA damage (g) all result in alterations of intracellular signaling cascades and lead to cellular apoptosis. (Fas = F antigen; APO = apoptosis antigen; TNF = tumor necrosis factor; Bcl2 = B-cell leukemia-2 antigen [a protein that inhibits apoptosis].)

# Задачи МБ



- **Онкогенез** – клетка подвергается бласттрансформации, т.е. превращается в опухолевую клетку.

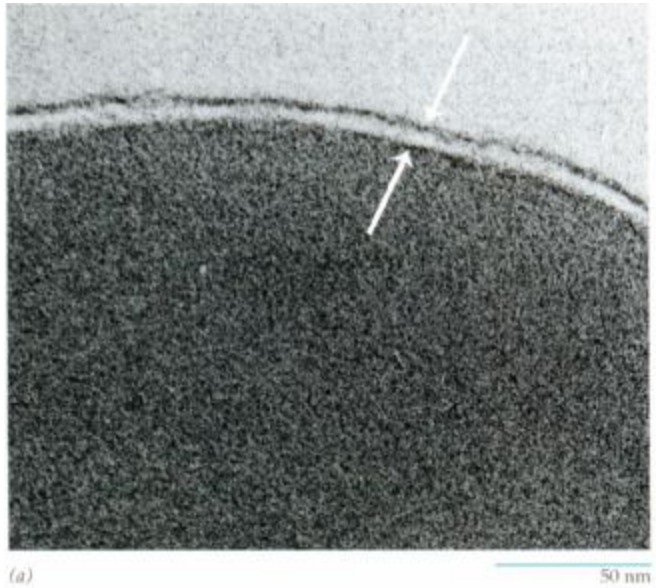
# Значение мембран в функционировании клеток



Плазматическая мембрана - **барьер**, который

- окружает цитоплазму, определяя **границы клетки**.
- содержит **молекулы**, которые **передают сигналы** с наружной стороны клетки в цитоплазму и к внутриклеточным органеллам.





**FIGURE 4.1 The trilaminar appearance of membranes.** (a) Electron micrograph showing the three-layered (trilaminar) structure of the plasma membrane of an erythrocyte after staining the tissue with the heavy metal osmium. Osmium binds preferentially to the polar head groups of the lipid bilayer, producing the trilaminar pattern. The arrows denote the inner and outer edges of the membrane. (b) The outer edge of a differentiated muscle cell grown in culture showing the similar trilaminar structure of both the plasma membrane (PM) and the membrane of the sarcoplasmic reticulum (SR), a calcium-storing compartment of the cytoplasm. (A: COURTESY OF J. D. ROBERTSON; B: FROM ANDREW R. MARKS, ET AL., J. CELL BIOL. 114:305, 1991; BY COPYRIGHT PERMISSION OF THE ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS.)



# Клеточные органеллы и их функции

| Органелла   | Маркер                 | Основные функции   |
|-------------|------------------------|--|
| Ядро        | ДНК                    | Хромосомы<br>Место синтеза РНК на матрице ДНК (транскрипция) |
| Митохондрия | Глутаматдегидрогеназа  | Цикл лимонной кислоты, окислительное фосфорилирование        |
| Рибосома    | Высокое содержание РНК | Место синтеза белка (трансляция с мРНК на белок)             |

# Клеточные органеллы и их функции

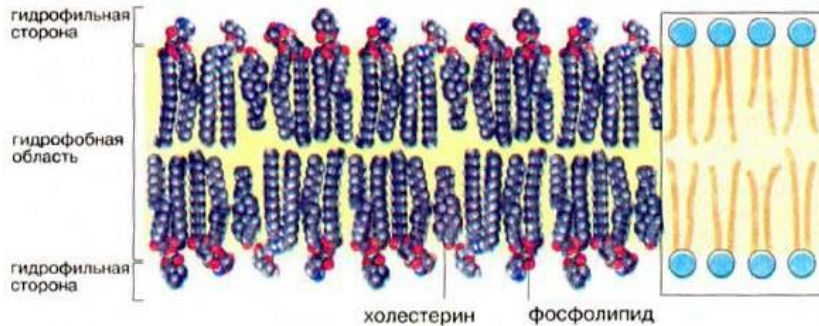
| Органелла                    | Маркер   | Основные функции   |
|------------------------------|--|--|
| Эндоплазматический ретикулум | Глюкозо-6-фосфатаза  | Рибосомы связанные с мембраной – главное место синтеза белка<br>Синтез различных липидов<br>Окисление многих ксенобиотиков (цитохром P450) |
| Лизосома                     | Кислая фосфатаза   | Место расположения многих гидролаз (ферментов, катализирующих реакции распада)   |
| Плазматическая мембрана      | Na <sup>+</sup> ,K <sup>+</sup> , АТФаза<br>5-нуклеотидаза | Транспорт молекул внутрь клетки и наружу<br>Межклеточные адгезия и взаимодействие  |
| Аппарат Гольджи              | Галактозилтрансфераза                                      | Внутриклеточная сортировка (компартаментация) белков<br>Реакции гликозилирования<br>Реакции сульфатирования                                |

# Клеточные органеллы и их функции

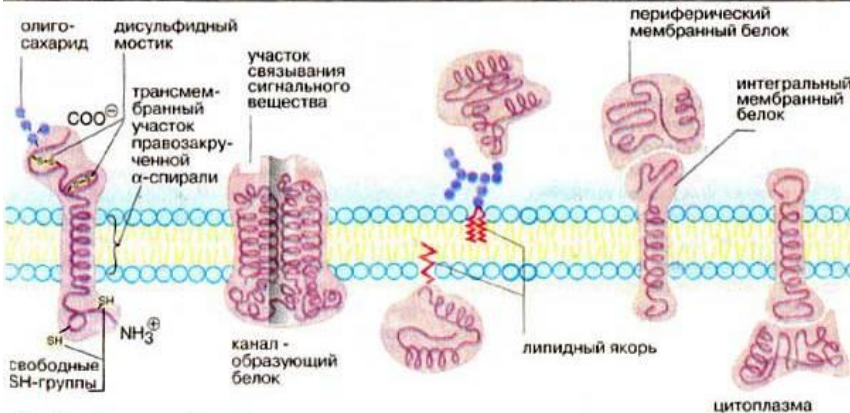
| <b>Органелла</b>   | <b>Маркер</b>  | <b>Основные функции</b>   |
|--------------------|--|---|
| <b>Пероксисома</b> | <b>Каталаза<br/>Оксидаза<br/>мочевой<br/>кислоты</b>     | <b>Разрушение определенных жирных кислот<br/>и аминокислот<br/>Производство и расщепление перекиси<br/>водорода</b> |
| <b>Цитоскелет</b>  | <b>Нет<br/>специфических<br/>ферментных<br/>маркеров</b> | <b>Микрофиламенты, микротрубочки,<br/>промежуточные филаменты</b>   |
| <b>Цитозоль</b>    | <b>Лактатдегидроге<br/>наза</b>                          | <b>Ферменты гликолиза и синтеза жирных<br/>кислот</b>   |



# Принципы строения мембраны



## Б. Мембранные липиды

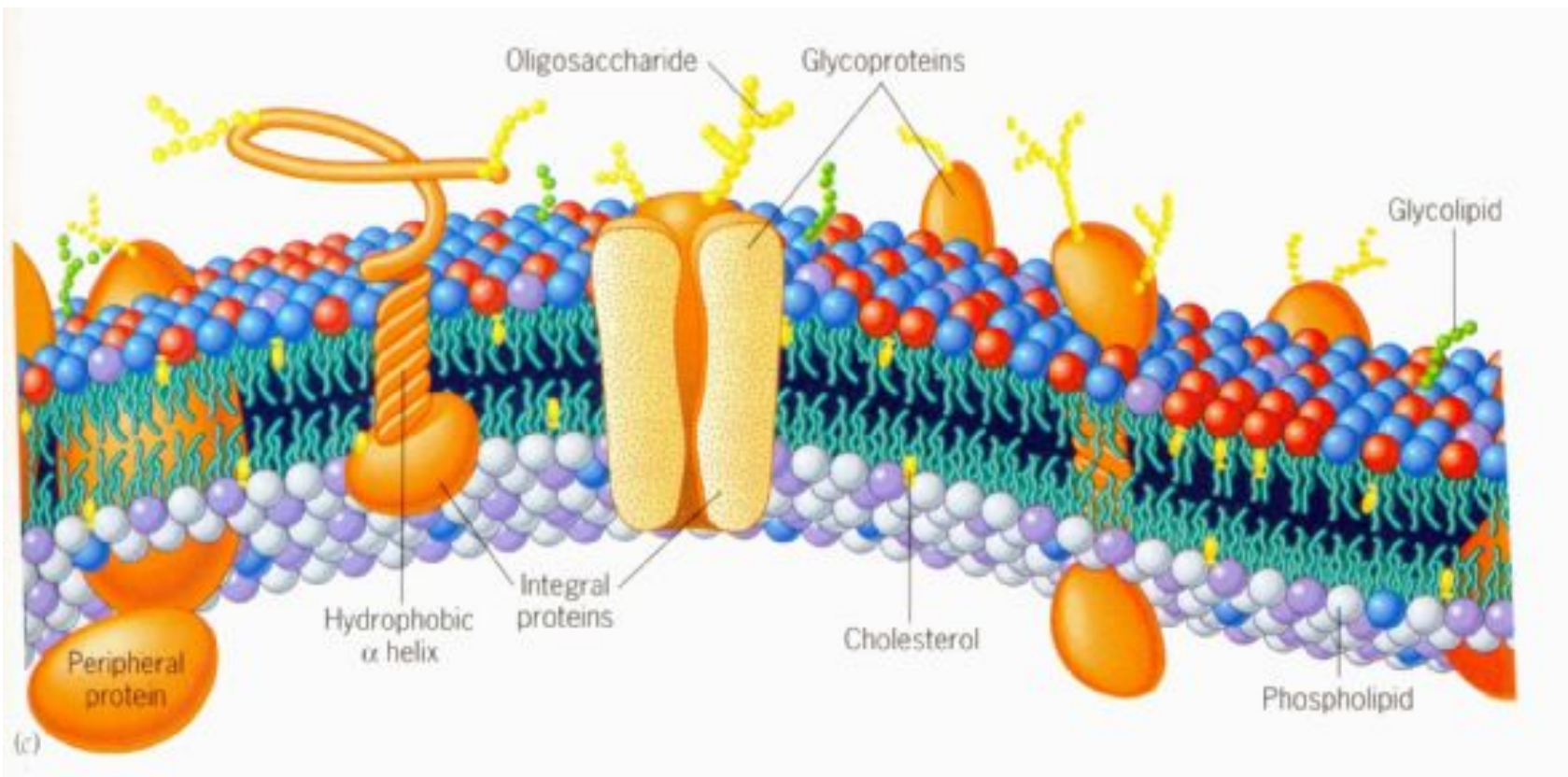


## В. Мембранные белки

Мембрана состоит из белков и липидов

Принципы строения:

1. Мембраны не однородны
2. Многие компоненты мембран находятся в состоянии непрерывного движения
3. Компоненты мембран чрезвычайно ассиметричны



**FIGURE 4.4** A brief history of the structure of the plasma membrane. (a) A revised 1954 version of the Davson-Danielli model showing the lipid bilayer, which is lined on both surfaces by a monomolecular layer of proteins that extend through the membrane to form protein-lined pores. (b) The fluid-mosaic model of membrane structure as initially proposed by Singer and Nicolson in 1972. Unlike previous models, the proteins penetrate the lipid bilayer. Although the original model shown here depicted a protein that was only partially embedded in the bilayer, lipid-penetrating proteins that have been studied span the entire bilayer. (c) A current representation of the plasma membrane showing the same basic organization as that proposed by Singer and Nicolson. The external

surface of most membrane proteins, as well as a small percentage of the phospholipids, contain short chains of sugars, making them glycoproteins and glycolipids. Those portions of the polypeptide chains that extend through the lipid bilayer typically occur as  $\alpha$  helices composed of hydrophobic amino acids. The two leaflets of the bilayer contain different types of lipids as indicated by the differently colored head groups. The outer leaflet is thought to contain microdomains ("rafts") consisting of clusters of specific lipid species. (A: FROM J. F. DANIELLI, COLLSTON PAPERS 7:8, 1954; A: REPRINTED WITH PERMISSION FROM S. J. SINGER AND G. L. NICOLSON, SCIENCE 175:720, 1972; COPYRIGHT 1972, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE.)

# ЦМ различных клеток

Table 4.1

Lipid Compositions  
of Some Biological Membranes\*

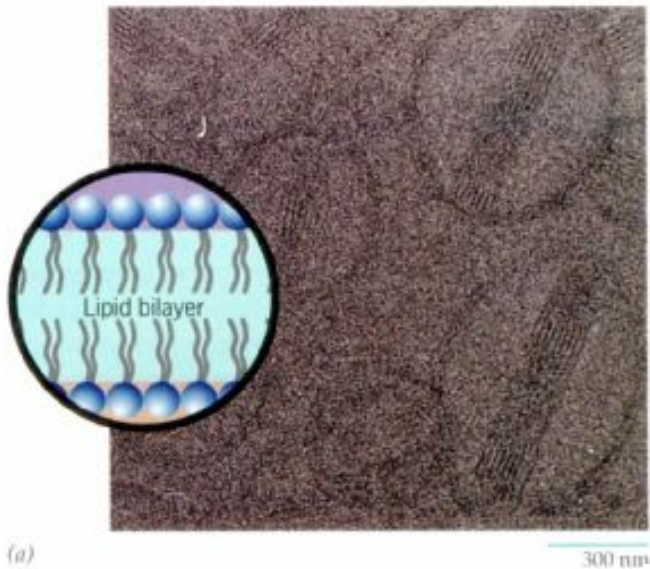
| Lipid                     | Human erythrocyte | Human myelin | Beef heart mitochondria | E. coli |
|---------------------------|-------------------|--------------|-------------------------|---------|
| Phosphatidic acid         | 1.5               | 0.5          | 0                       | 0       |
| Phosphatidylcholine       | 19                | 10           | 39                      | 0       |
| Phosphatidyl-ethanolamine | 18                | 20           | 27                      | 65      |
| Phosphatidylglycerol      | 0                 | 0            | 0                       | 18      |
| Phosphatidylserine        | 8.5               | 8.5          | 0.5                     | 0       |
| Cardiolipin               | 0                 | 0            | 22.5                    | 12      |
| Sphingomyelin             | 17.5              | 8.5          | 0                       | 0       |
| Glycolipids               | 10                | 26           | 0                       | 0       |
| Cholesterol               | 25                | 26           | 3                       | 0       |

\*The values given are weight percent of total lipid.

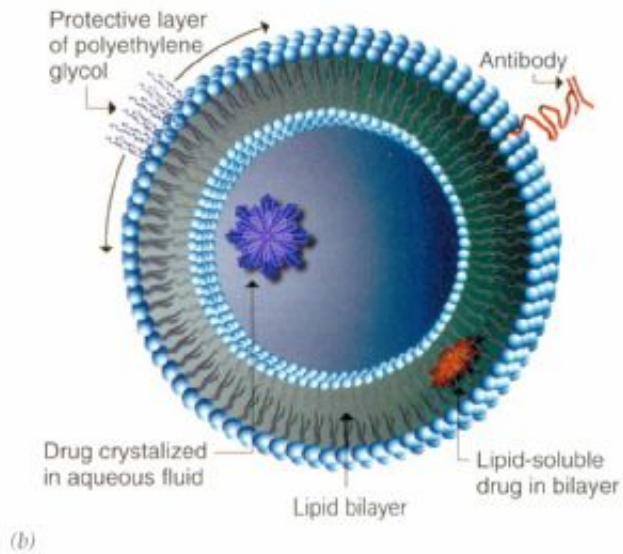
Source: C. Tanford, *The Hydrophobic Effect*, p. 109, copyright 1980, John Wiley & Sons, Inc. Reprinted by permission of John Wiley & Sons, Inc.



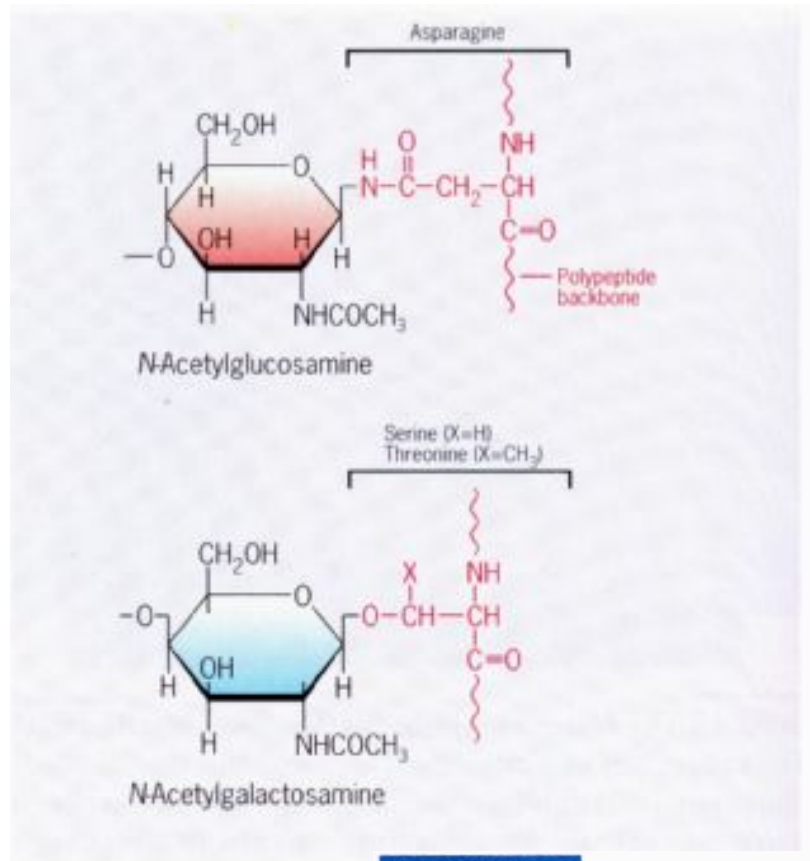
# Липосомы



**FIGURE 4.9 Liposomes.** (a) These liposomal vesicles, which range in diameter from about 40 to 100 nm, contain the anticancer drug doxorubicin. At high concentration, doxorubicin sulfate forms insoluble gel fibers, seen as dark bands within the vesicles. The walls of the liposomes consist of a single lipid bilayer as shown in the inset. (b) A schematic diagram of a stealth liposome containing a hydrophilic polymer (such as polyethylene glycol) to protect it from destruction by immune cells, antibody molecules that target it to specific body tissues, a water-soluble drug enclosed in the fluid-filled interior chamber, and a lipid-soluble drug in the bilayer. (A: COURTESY OF P. M. FREDERIK.)



# Типы полипептидов БМ

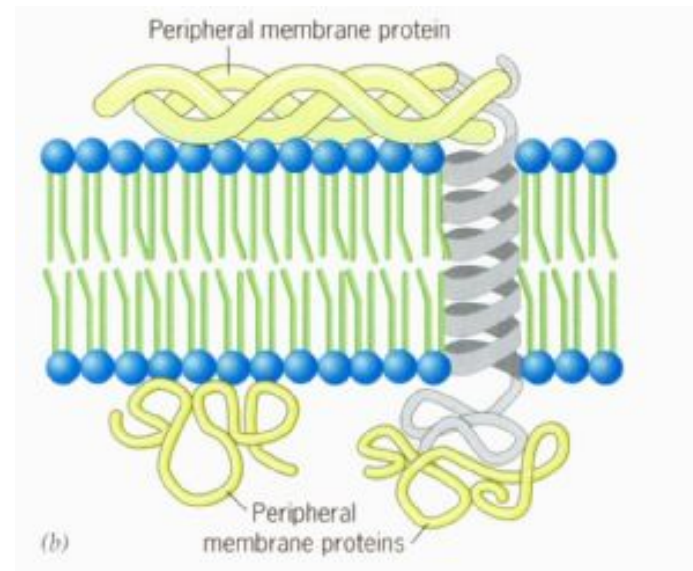
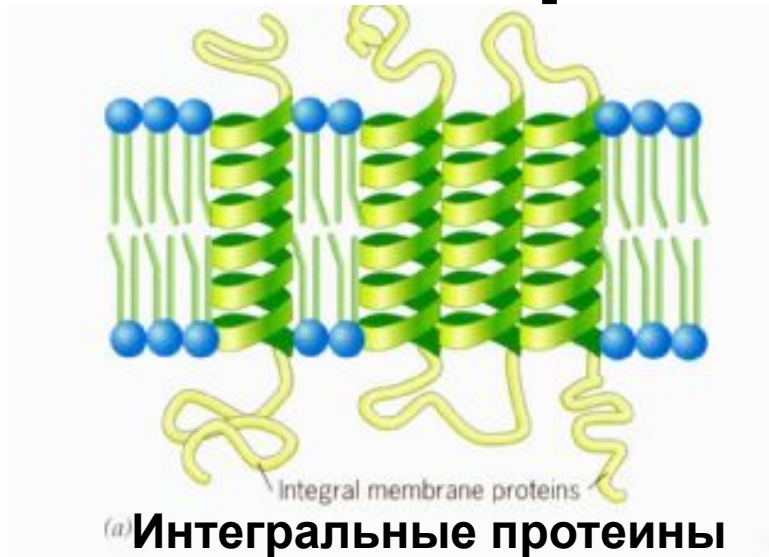


**FIGURE 4.10** Two types of linkages that join sugars to a polypeptide chain. The *N*-glycosidic linkage between asparagine and *N*-acetylglucosamine is more common than the *O*-glycosidic linkage between serine or threonine and *N*-acetylgalactosamine.

# Важнейшие функции мембран

- **Контроль состава внутриклеточной среды**
- **Обеспечение и облегчение межклеточной и внутриклеточной передачи информации**
- **Обеспечение образования тканей с помощью межклеточных контактов**

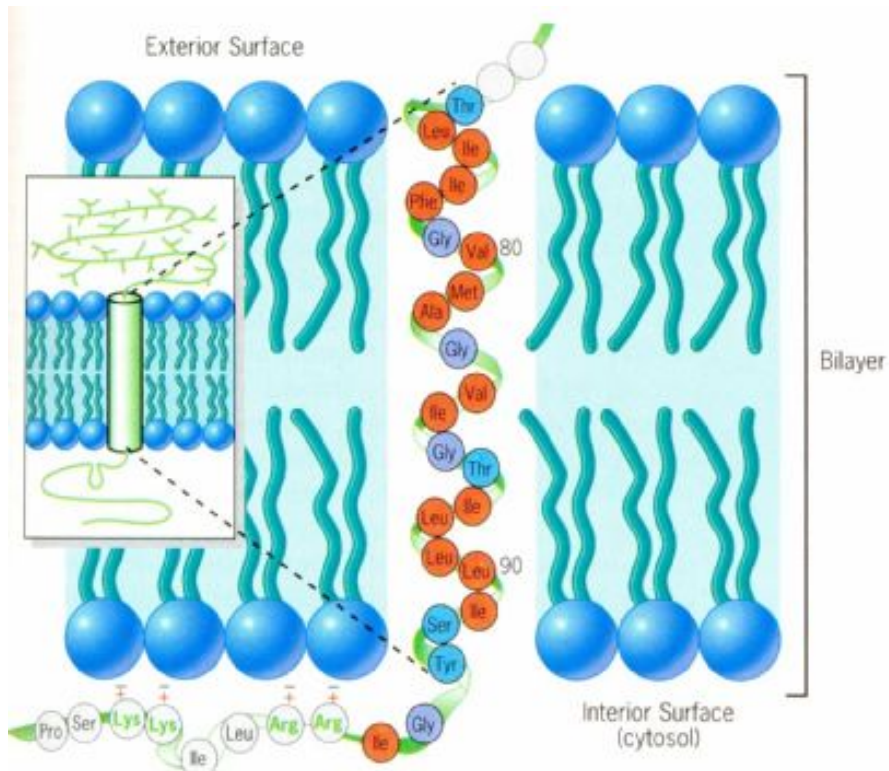
# Мембранные протеины



**FIGURE 4.12** Three classes of membrane protein. (a) Integral proteins typically contain one or more transmembrane helices (see Figure 5.4 for an exception). (b) Peripheral proteins are noncovalently bonded to the polar head groups of the lipid bilayer and/or to an integral membrane protein. (c) Lipid-anchored proteins are covalently bonded to a lipid group that resides within the membrane. The lipid can be phosphatidylinositol, a fatty acid, or a prenyl group (a long-chain hydrocarbon built from five-carbon isoprenoid units). I, inositol; GlcNAc, *N*-acetylglucosamine; Man, mannose; Etn, ethanolamine.



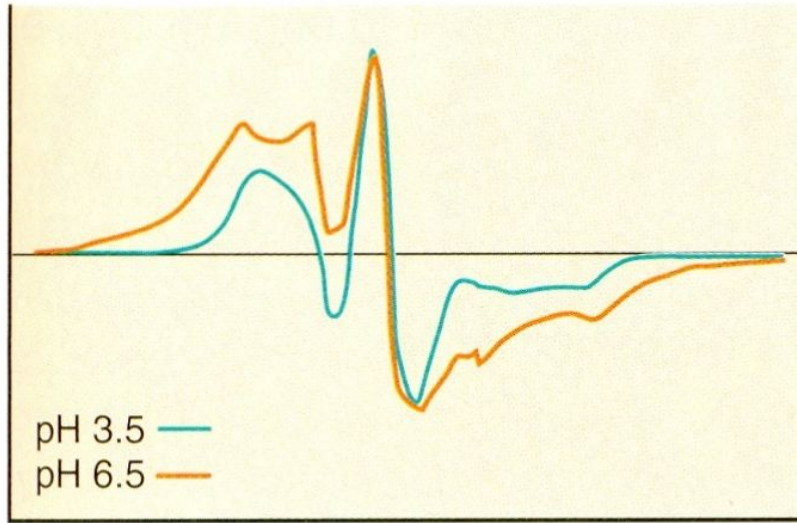
# Гликофорин А



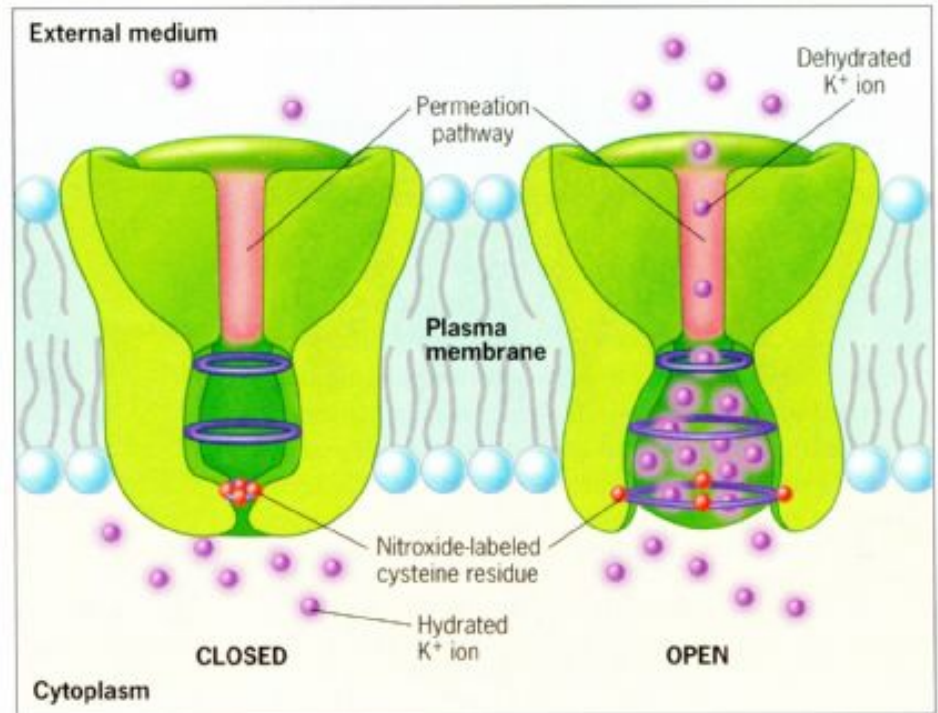
**FIGURE 4.17** Glycophorin A, an integral protein with a single transmembrane domain. The single  $\alpha$  helix that passes through the membrane consists predominantly of hydrophobic residues. The four positively charged amino acid residues of the cytoplasmic domain of the membrane form ionic bonds with negatively charged lipid head groups. Carbohydrates are attached to a number of amino acid residues on the outer surface of the protein (shown in the inset). All but one of the 16 oligosaccharides are small O-linked chains (the exception is a larger oligosaccharide linked to the asparagine residue at position 26). The role of glycophorin in the erythrocyte membrane is discussed on page 148.



# Калиевые каналы



(a)

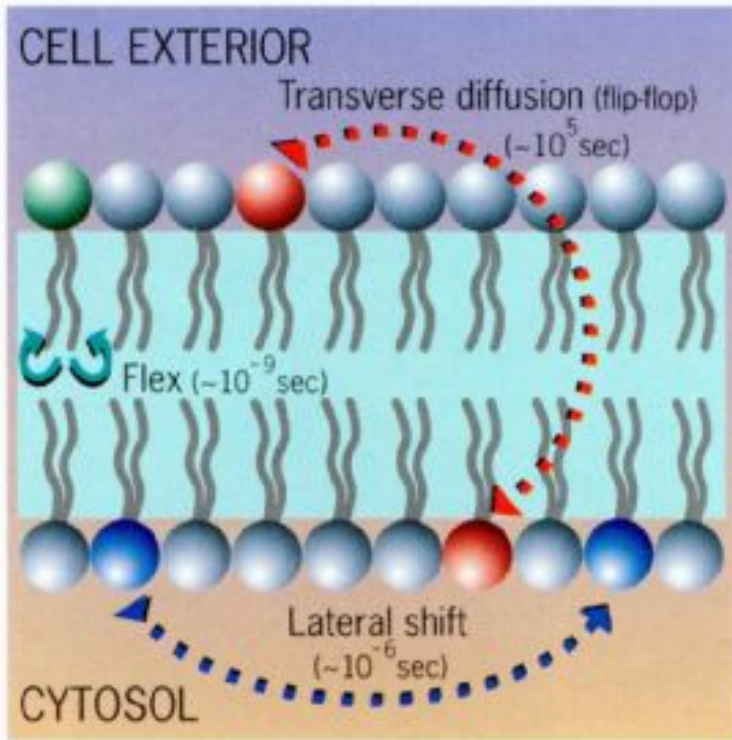


(b)

**FIGURE 4.20** Use of EPR spectroscopy to monitor changes in conformation of a bacterial K<sup>+</sup> ion channel as it opens and closes. (a) EPR spectra from nitroxides that have been attached to cysteine residues near the cytoplasmic end of the four transmembrane helices that line the channel. The cysteine residue in each helix replaces a glycine residue that is normally at that position. The shapes of the spectra depend on the distances between unpaired electrons in the nitroxides on

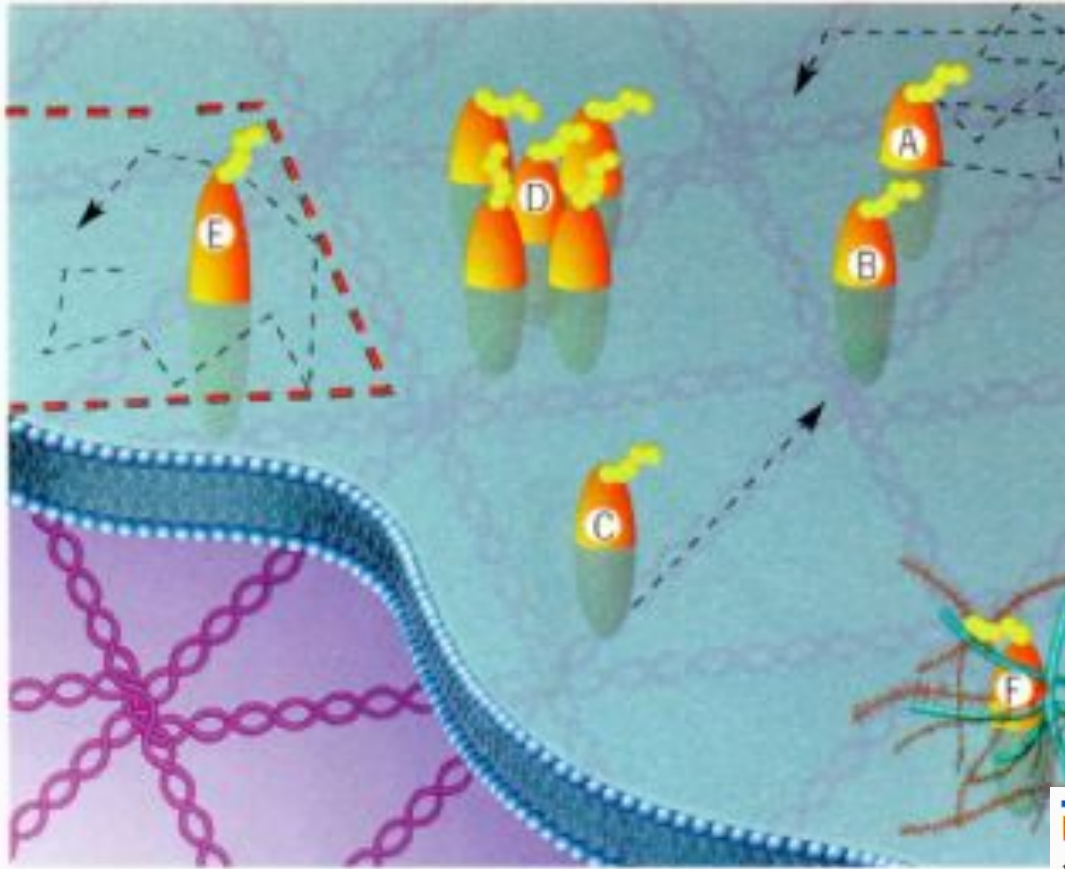
different subunits. (Nitroxides are described as “spin-labels,” and this technique is known as site-directed spin labeling). (b) A highly schematic model of the ion channel in the open and closed states based on the data from part a. Opening of the channel is accompanied by the movement of the four nitroxide groups apart from one another. (A: FROM E. PEROZO, ET AL., NATURE STRUCT. BIOL. 5:468, 1998.)

# Движение фосфолипидов в ЦМ



**FIGURE 4.24** The possible movements of phospholipids in a membrane. The types of movements in which membrane phospholipids can engage and the approximate time scales over which they occur. Whereas phospholipids move from one leaflet to another at a very slow rate, they diffuse laterally within a leaflet rapidly.

# Движение интегральных белков ЦМ

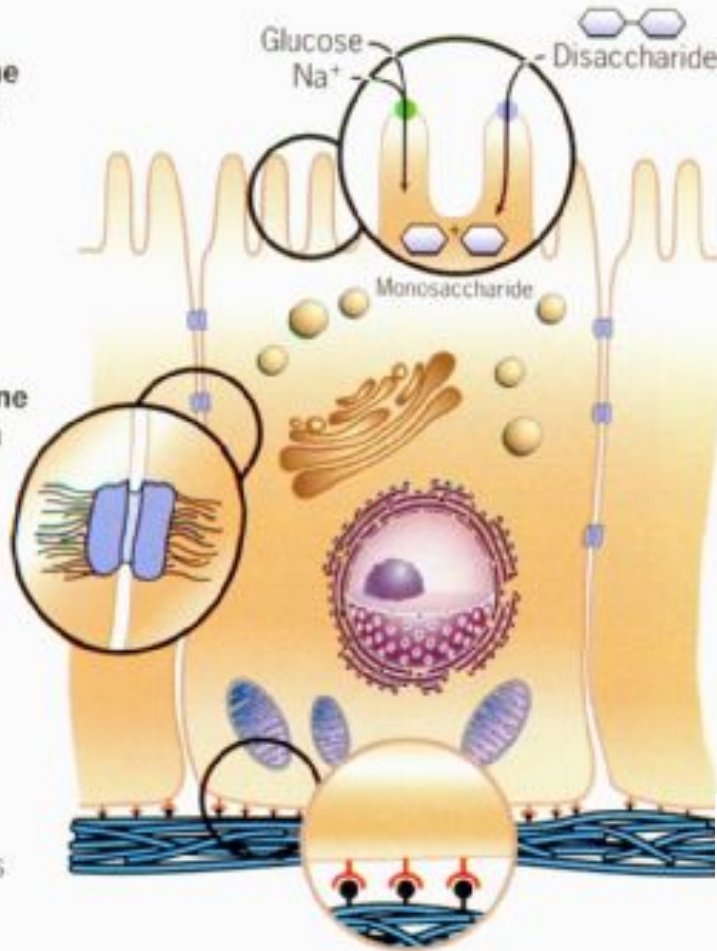


**FIGURE 4.27** Patterns of movement of integral membrane proteins. Depending on the cell type and the conditions, integral membrane proteins can exhibit several different types of mobility. Protein A is capable of diffusing randomly throughout the membrane, though its rate of movement may be limited; protein B is immobilized as the result of its interaction with the underlying membrane skeleton; protein C is being moved in a particular direction as the result of its interaction with a motor protein at the cytoplasmic surface of the membrane; movement of protein D is restricted by other integral proteins of the membrane; movement of protein E is restricted by fences formed by proteins of the membrane skeleton; movement of protein F is restrained by extracellular materials.



### Apical plasma membrane

- regulation of nutrient and water intake
- regulated secretion
- protection



### Lateral plasma membrane

- cell contact and adhesion
- cell communication

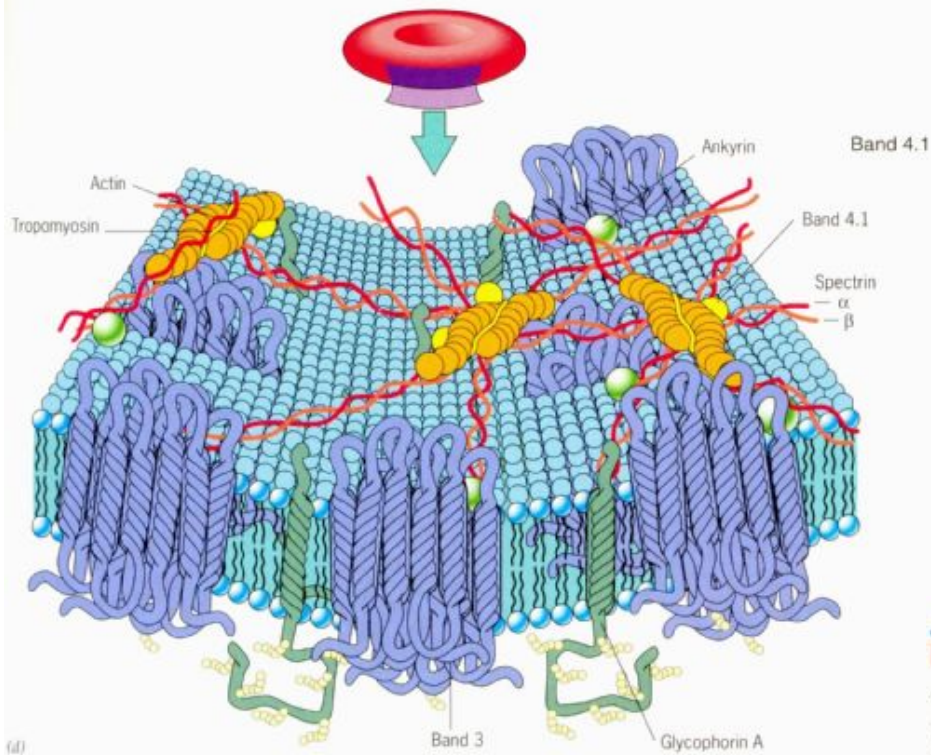
### Basal membrane

- cell-substratum contact
- generation of ion gradients

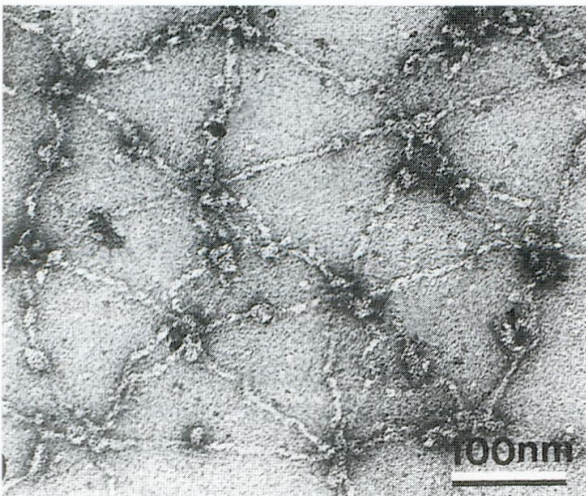
## Функции ЦМ эпителиальных клеток

**FIGURE 4.29** Differentiated functions of the plasma membrane of an epithelial cell. The apical surface of this intestinal epithelial cell contains integral proteins that function in ion transport and hydrolysis of disaccharides, such as sucrose and lactose; the lateral surface contains integral proteins that function in intercellular interaction; and the basal surface contains integral proteins that function in the association of the cell with the underlying basement membrane.

# ЦМ эритроцитов



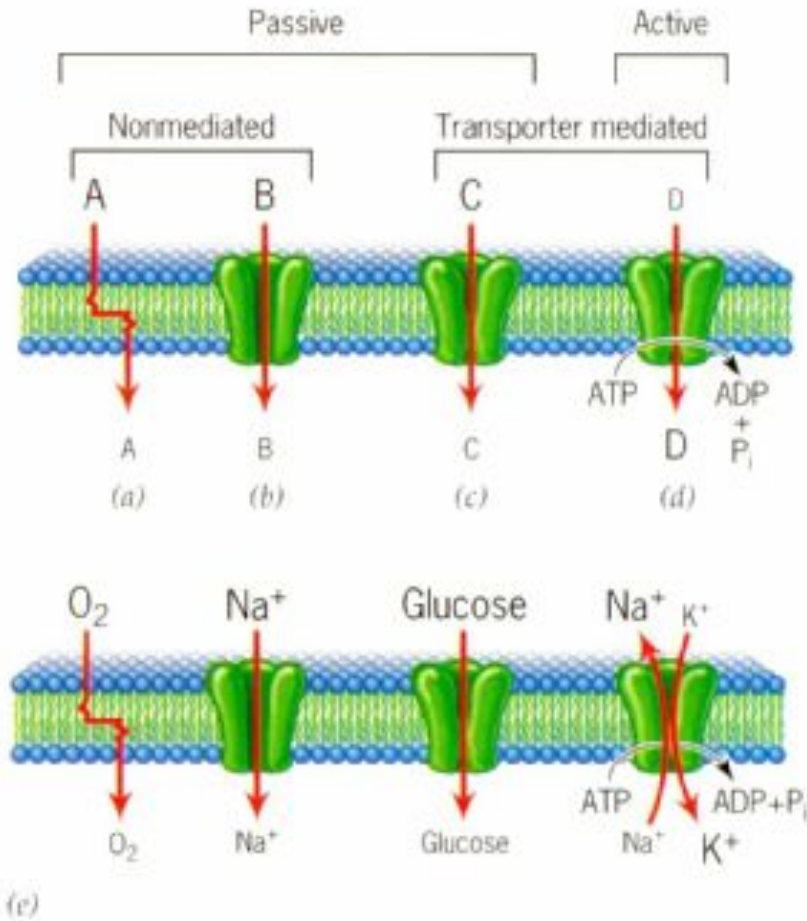
**FIGURE 4.31** The plasma membrane of the human erythrocyte. (a) Scanning electron micrograph of human erythrocytes. (b) Micrograph showing plasma membrane ghosts, which were isolated by allowing erythrocytes to swell and hemolyze as described in the text. (c) The results of SDS-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) used to fractionate the proteins of the erythrocyte membrane, which are identified at the side of the gel. (d) A model of the erythrocyte plasma membrane as viewed from the internal surface, showing the integral proteins embedded in the lipid bilayer and the arrangement of peripheral proteins that make up the membrane's internal skeleton. The band 3 dimer shown here is simplified. The band 4.1 protein stabilizes actin-spectrin complexes. (e) Electron micrograph showing the arrangement of the proteins of the inner membrane skeleton. (A: FROM FRANÇOIS M. M. MOREL, RICHARD F. BAKER, AND HAROLD WAYLAND, J. CELL BIOL. 48:91, 1971; B: COURTESY OF JOSEPH F. HOFFMAN; C: REPRODUCED, WITH PERMISSION, FROM V. T. MARCHESI, H. FURTHMAYR, AND M. TOMITA, ANNU. REV. BIOCHEM. VOL. 45; © 1976 BY ANNUAL REVIEWS INC.; D: AFTER D. VOET AND J. G. VOET, BIOCHEMISTRY, 2D ED.; COPYRIGHT © 1995, JOHN WILEY & SONS, INC.; E: FROM SHIH-CHUN LIU, LAURA H. DERICK, AND JIRI PALEK, J. CELL BIOL. 104:527, 1987; A, E: BY COPYRIGHT PERMISSION OF THE ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS.)



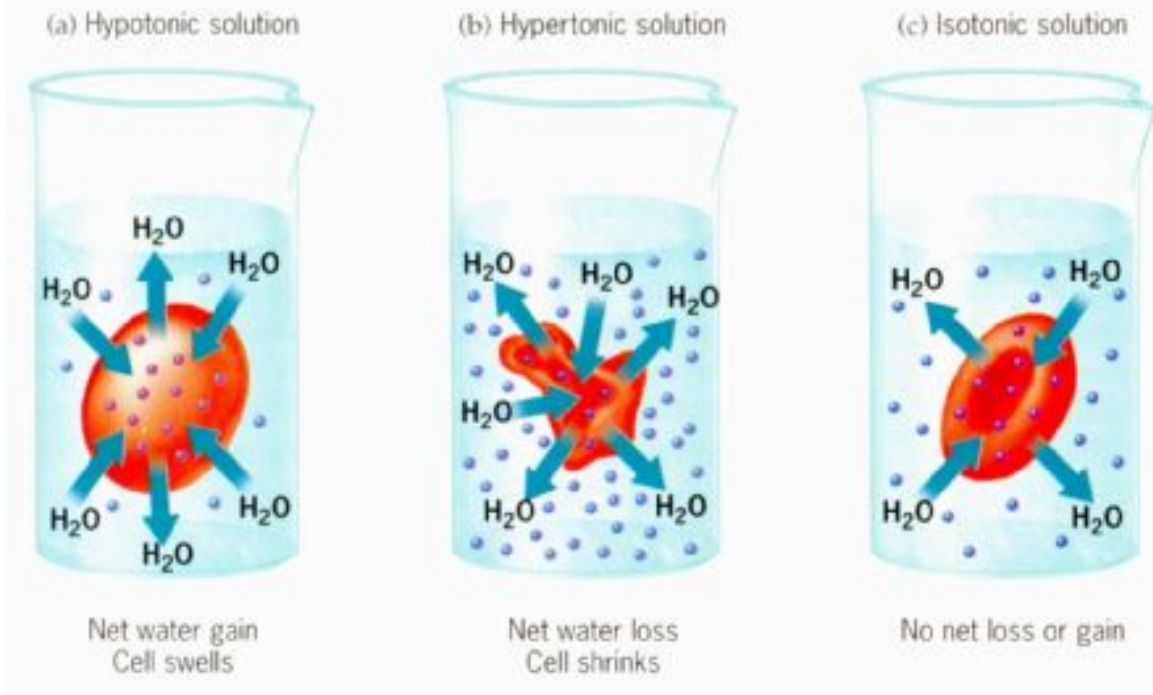
(e)



# Механизмы прохождения веществ через мембрану



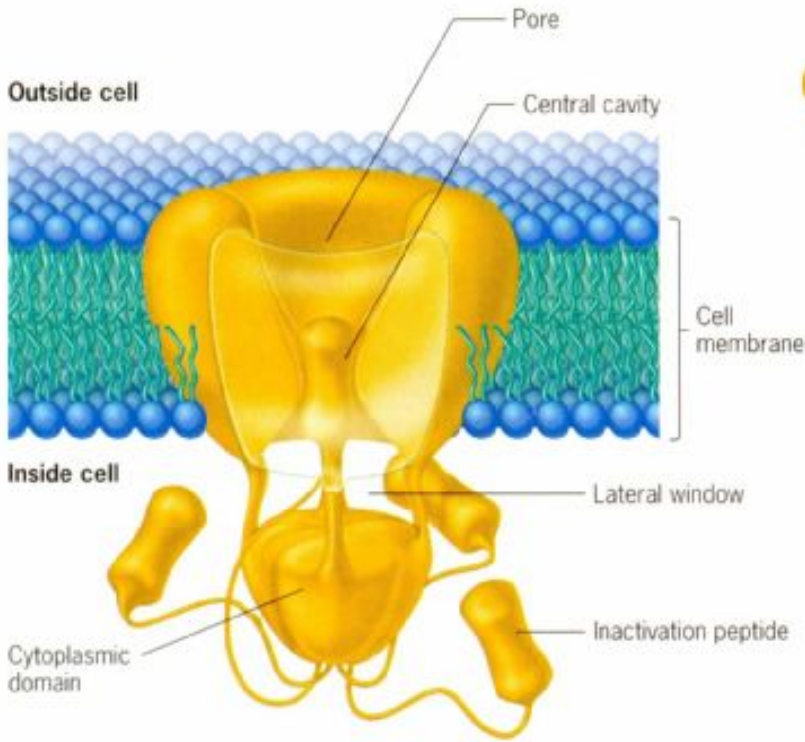
**FIGURE 4.32** Four basic mechanisms by which solute molecules move across membranes. The relative sizes of the letters indicate the directions of the concentration gradients. (a) Simple diffusion through the bilayer, which always proceeds from high to low concentration. (b) Simple diffusion through an aqueous channel formed within an integral membrane protein or a cluster of such proteins. As in a, movement is always down a concentration gradient. (c) Facilitated diffusion in which solute molecules bind specifically to a membrane protein carrier (a facilitative transporter). As in a and b, movement is always from high to low concentration. (d) Active transport by means of a protein transporter with a specific binding site that undergoes a change in affinity driven with energy released by an exergonic process, such as ATP hydrolysis. Movement occurs against a concentration gradient. (e) Examples of each type of mechanism as it occurs in the membrane of an erythrocyte.



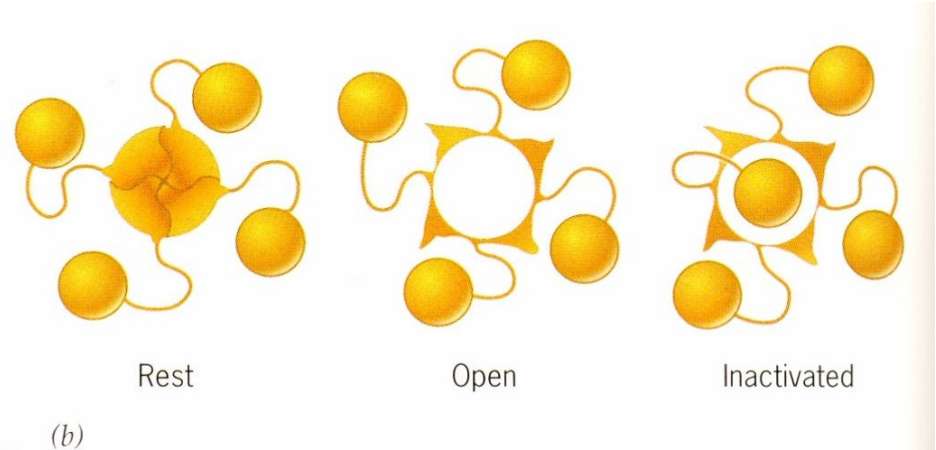
**FIGURE 4.34** The effects of differences in the concentration of solutes on opposite sides of the plasma membrane. (a) A cell placed in a hypotonic solution (one having a lower solute concentration than the cell) swells because of a net gain of water by osmosis. (b) A cell in a hypertonic solution shrinks because of a net loss of water by osmosis. (c) A cell placed in an isotonic solution maintains a constant volume because the inward flux of water is equal to the outward flux.

## Механизмы прохождения веществ через мембрану

# Ионные каналы ЦМ

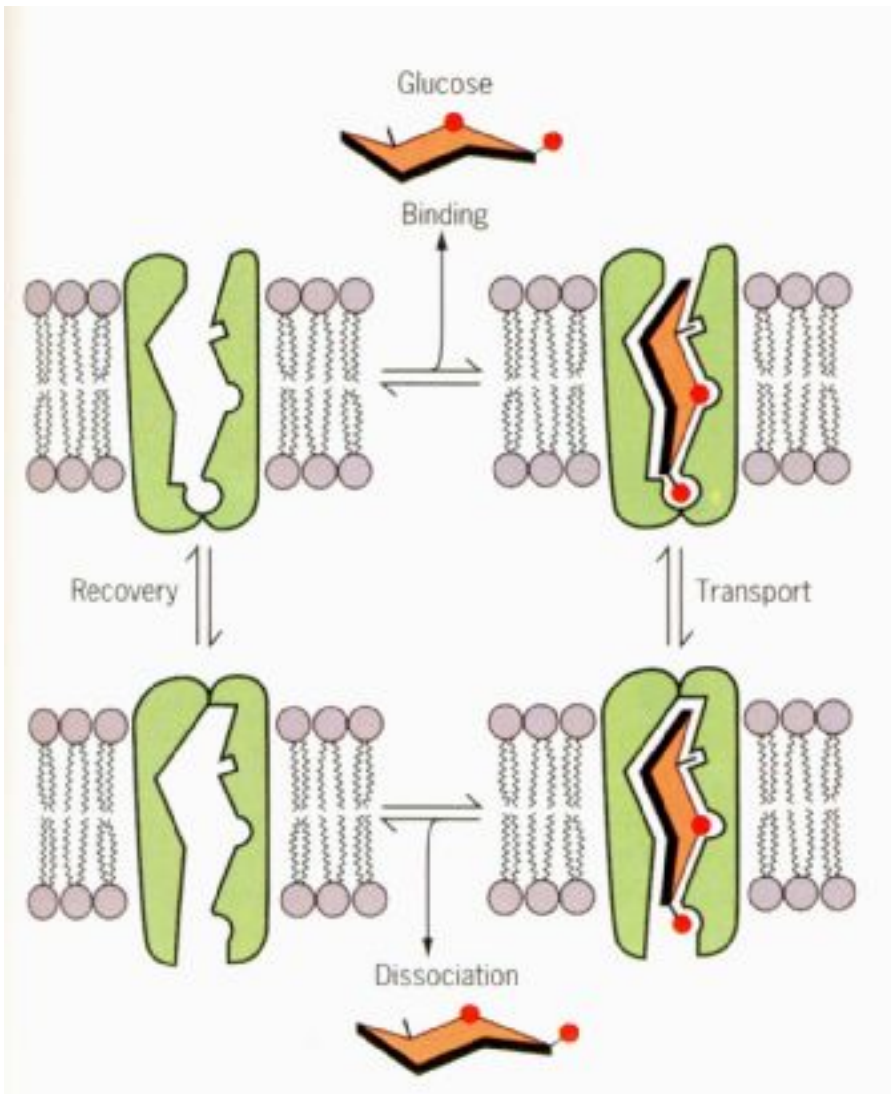


(a)



**FIGURE 4.42** Conformational states of a voltage-gated K<sup>+</sup> ion channel. (a) Three-dimensional model of an entire eukaryotic K<sup>+</sup> ion channel showing both the membrane-bound and cytoplasmic domains. Inactivation of channel activity occurs as the N-terminal portion of the polypeptide, which is called the inactivation peptide, fits into the cytoplasmic opening of the channel. (b) Schematic representation of a view into a K<sup>+</sup> ion channel, perpendicular to the membrane from the cytoplasmic side, showing the channel in the closed (resting), open, and inactivated state. (B: REPRINTED FROM NEURON, VOL. 20, C. M. ARMSTRONG AND B. HILLE, VOLTAGE-GATED ION CHANNELS AND ELECTRICAL EXCITABILITY, PAGE 377; COPYRIGHT 1998, WITH PERMISSION FROM ELSEVIER SCIENCE.)

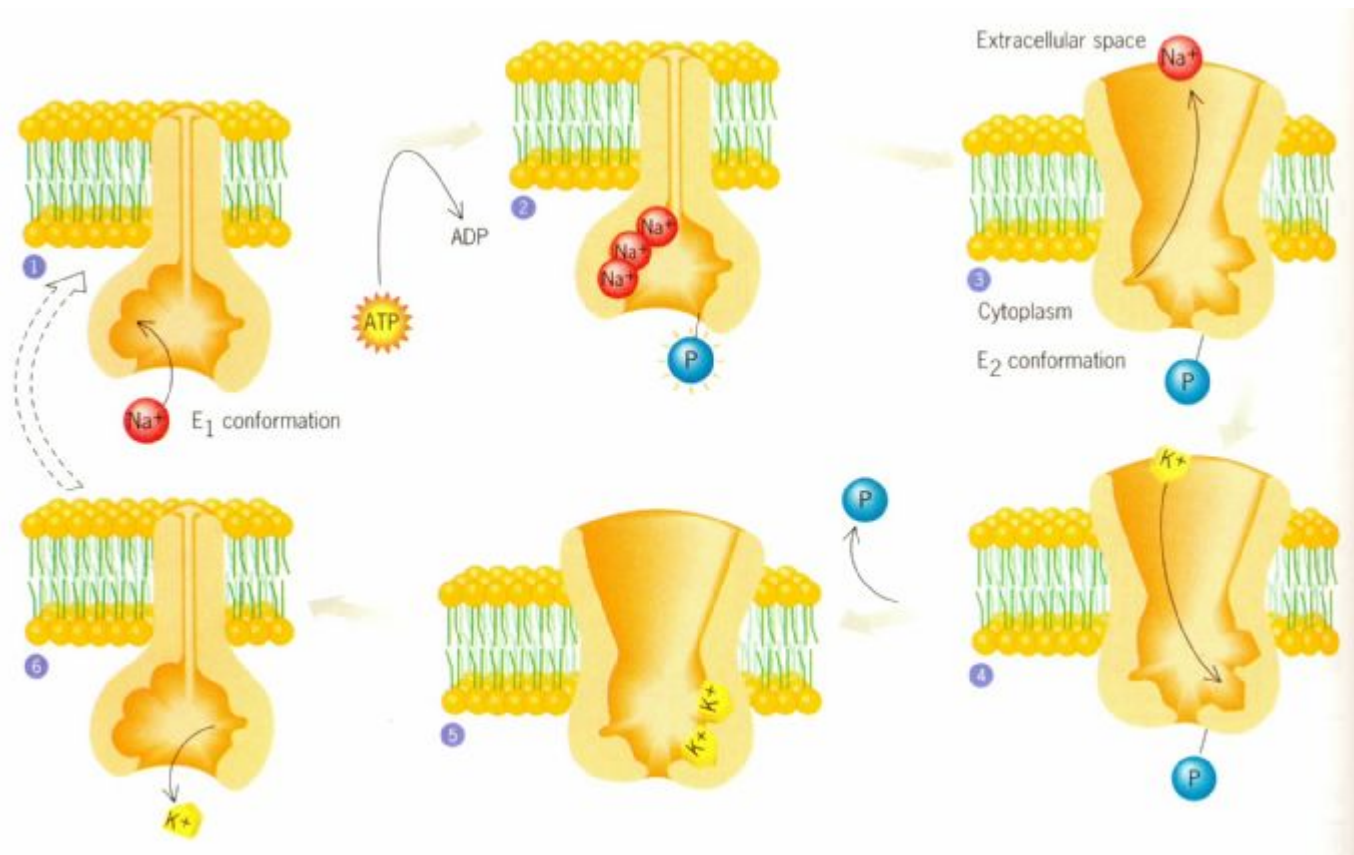




# Ионные каналы

**FIGURE 4.43 Facilitated diffusion.** A schematic model for the facilitated diffusion of glucose depicts the alternating conformation of a carrier that exposes the glucose binding site to either the inside or outside of the membrane. (AFTER S. A. BALDWIN AND G. E. LIENHARD, TRENDS BIOCHEM. SCI. 6:210, 1981.)

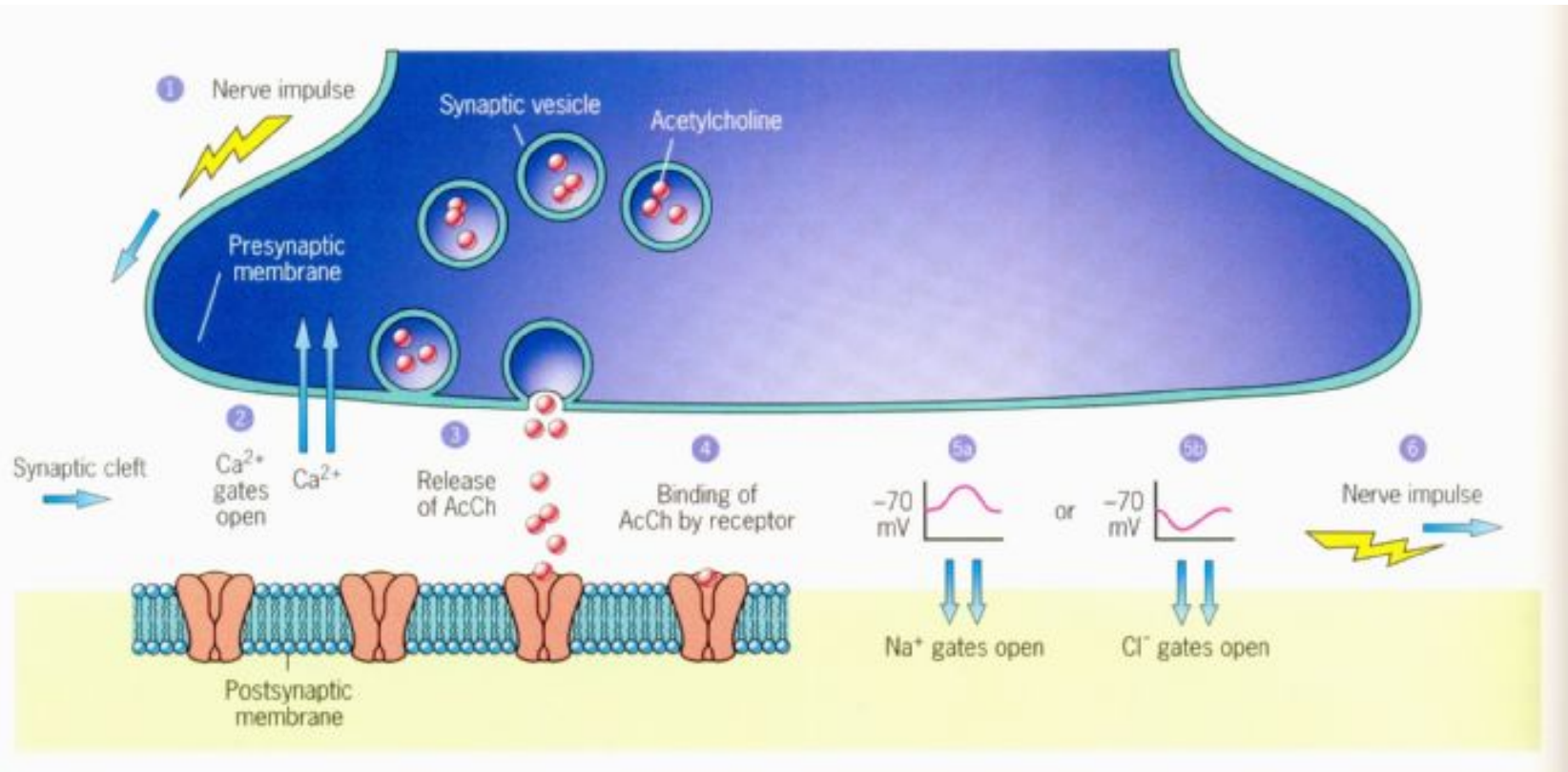
# Ионные каналы



**FIGURE 4.45** Simplified schematic model of the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase transport cycle. Sodium ions (1) bind to the protein on the inside of the membrane. ATP is hydrolyzed, and the phosphate is transferred to the protein (2), changing its conformation (3) and allowing sodium ions to be expelled to the external space. Potassium ions then bind to the protein (4), and the phosphate group is subsequently lost (5), which causes the protein to

snap back to its original conformation, allowing the potassium ions to diffuse into the cell (6). Note that the actual Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase is composed of two different membrane-spanning subunits: a larger  $\alpha$  subunit, which carries out the transport activity, and a smaller  $\beta$  subunit, which functions primarily in the maturation and assembly of the pump within the membrane. (Steps where ATP binds to the protein prior to hydrolysis are not included.)

# Передача сигнала в нейронах



**FIGURE 4.55** The sequence of events during synaptic transmission with acetylcholine as the neurotransmitter.

During steps 1–4, a nerve impulse reaches the terminal knob of the axon, calcium gates open leading to an influx of  $\text{Ca}^{2+}$ , and acetylcholine is released from synaptic vesicles and binds to receptors on the postsynaptic membrane. If the binding of the neurotransmitter molecules causes a depolarization of the postsynaptic membrane (as

in 5a), a nerve impulse may be generated there (6). If, however, the binding of neurotransmitter causes a hyperpolarization of the postsynaptic membrane (5b), the target cell is inhibited, making it more difficult for an impulse to be generated in the target cell by other excitatory stimulation. The breakdown of the neurotransmitter by acetylcholinesterase is not shown.

# **Контроль состава внутриклеточной среды**

- Формирование вокруг цитоплазмы барьера, который избирательно пропускает молекулы входящие в клетку и выходящие из нее.**
- Белки, образующие каналы и поры принимают участие транспорте молекул через мембрану**

# Обеспечение межклеточной и внутриклеточной передачи информации

## Перенос веществ и информации через мембраны

### 1. Трансмембранный транспорт мелких молекул

- Диффузия (пассивная и облегченная)
- Активный транспорт

### 2. Трансмембранный транспорт крупных молекул

- Эндоцитоз
- Экзоцитоз

# Обеспечение межклеточной и внутриклеточной передачи информации

## 3. Передача сигналов через мембраны

- Поверхностные клеточные рецепторы
  - а. Трансдукция сигнала (Например: глюкагон -> cAMP)
  - б. Интернализация сигнала (совмещенная с эндоцитозом, например, рецептор ЛНП, рецептор инсулина)
- Перенос к внутриклеточным рецепторам (стероидные гормоны; форма диффузии)

## 4. Межклеточные контакты и связи



# Обеспечение межклеточной и внутриклеточной передачи информации

- Поведение клетки регулируется ее непосредственным окружением и продуктами отдаленных клеток.
- Прекращение деления клеток при соприкосновении с другими клетками – **контактное торможение роста** (density-dependent inhibition, DDI)
- Мутантные клетки утрачивают способность к контактному ингибированию и продолжают расти и формировать слой за слоем. Образование опухоли.



# Обеспечение межклеточной и внутриклеточной передачи информации

- **Гомотипичные маркеры** –  
поверхностные молекулы клетки  
играющие важную роль в  
формировании тканей.
- Понимание процессов построения и  
регенерации тканей.

# Обеспечение образования тканей с помощью межклеточных контактов

- **Гликопротеины** – за счет остатков сиаловых кислот сообщают всей наружной поверхности клетки общий отрицательный заряд.
- **Гликолипиды**- формируют специфические поверхностные антигены и делают мембрану высокоиммуногенной.
- Разделение клеток на **«СВОИ»** и **«не СВОИ»**

# СВЯЗЬ С КЛИНИКОЙ

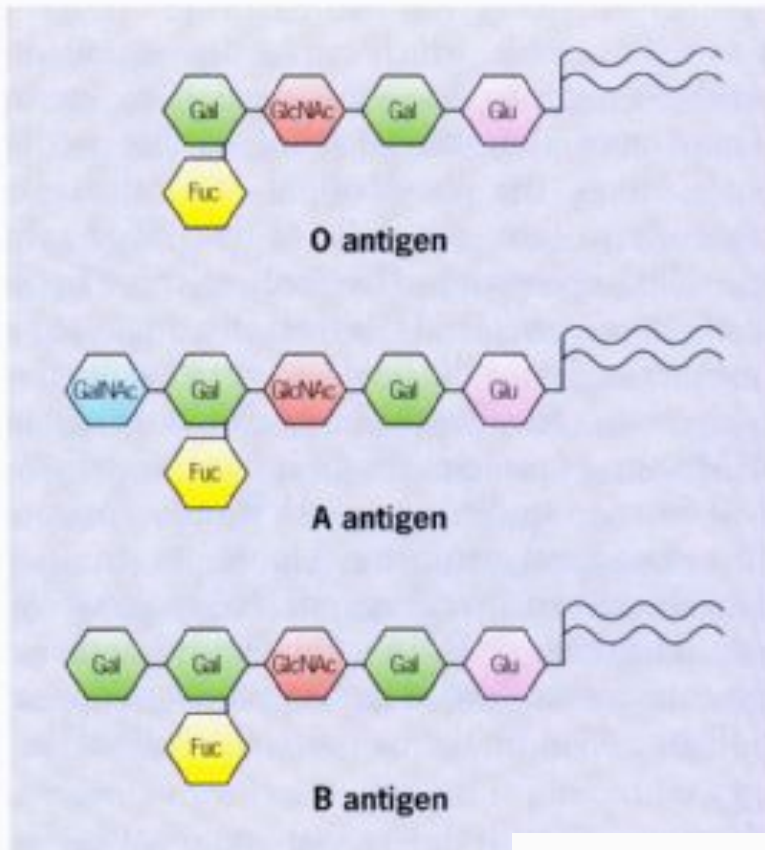
## 1. Переливание крови

- Антигены групп крови

## 2. Пересадка тканей

- Антигены гистосовместимости -  
главный комплекс  
гистосовместимости (МНС)

# Группы крови



**FIGURE 4.11 Blood group antigens.** Whether a person has type A, B, AB, or O blood is determined by a short chain of sugars covalently attached to membrane lipids and proteins of the red blood cell membrane. The oligosaccharides attached to membrane lipids (forming a ganglioside) that produce the A, B, and O blood types are shown here. A person with type AB blood has gangliosides with both the A and B structure. (Gal, galactose; GlcNAc, *N*-acetylglucosamine; Glu, glucose; Fuc, fucose; GalNAc, *N*-acetylgalactosamine.)

# Антигены гистосовместимости

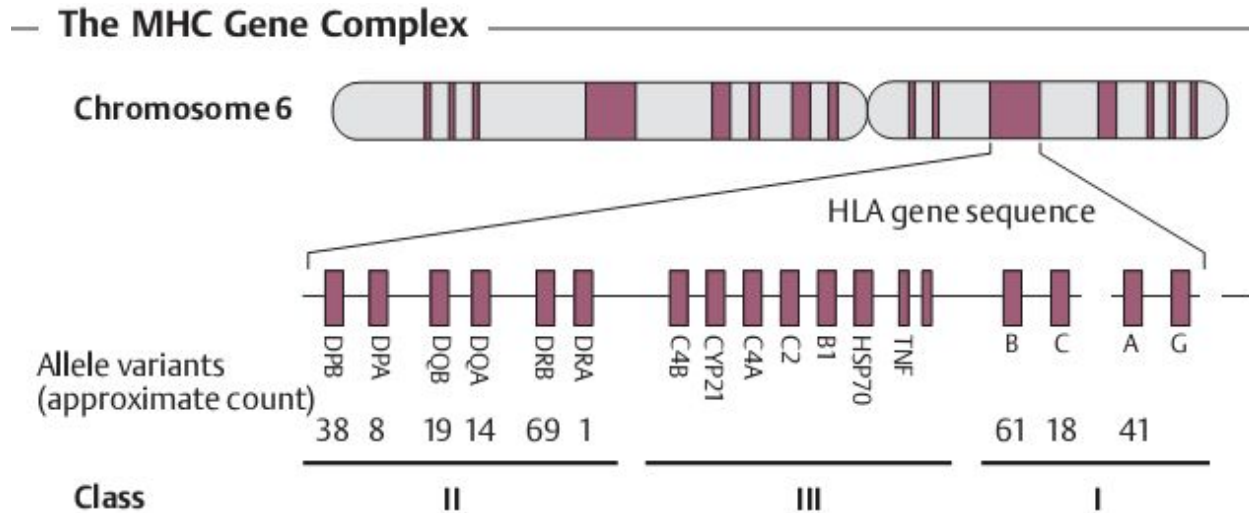
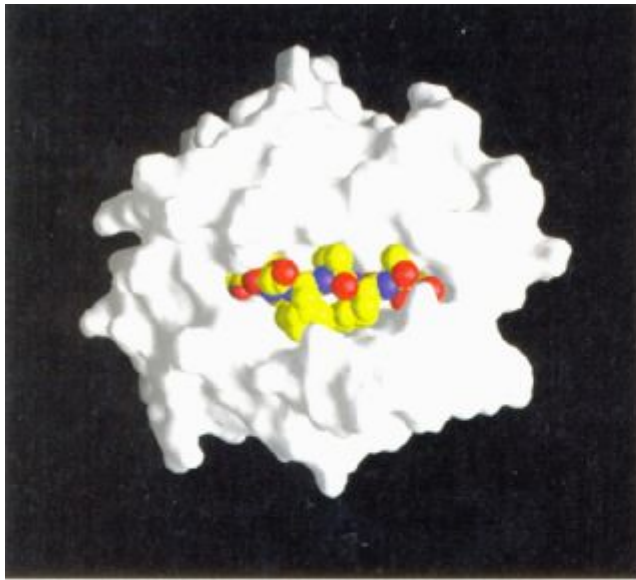


Fig. 2.6 The human major histocompatibility gene complex (HLA genes) is located on chromosome 6. There are three different classes of MHC molecules.

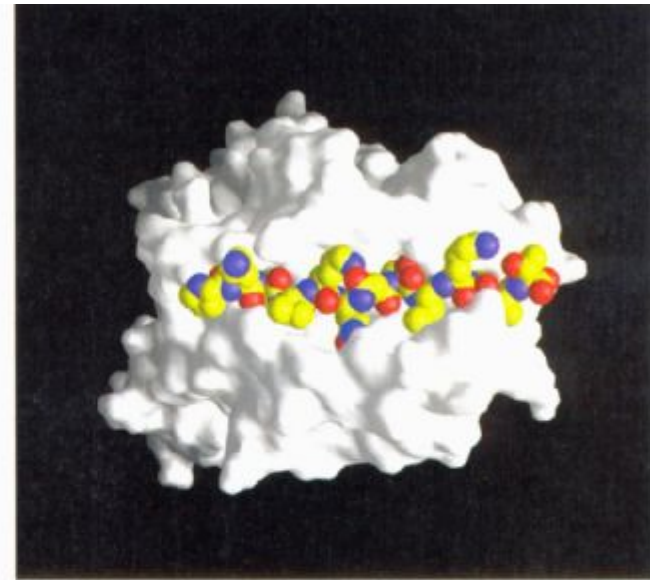
- Антигены гистосовместимости размещены на поверхности клеток
- Выделяют 3 класса

# Антигены гистосовместимости



(a)

**FIGURE 17.21** Peptides produced by antigen processing bind within a groove of the MHC protein molecule. These models illustrate the binding of peptides to an MHC class I (a) and MHC class II (b) molecule. The molecular surfaces of the MHC molecules are shown in white and the peptide in the peptide-binding site in



(b)

color. The peptide in *a* is derived from the influenza virus matrix protein, and the peptide in *b* is derived from influenza virus hemagglutinin protein. The N-terminus of each peptide is on the left. (A, B: COURTESY OF T. JARDETZKY, FROM TRENDS BIOCHEM. SCI. 22:378, 1997, WITH PERMISSION FROM ELSEVIER SCIENCE.)



## Interactions in T-Cell Antigen Recognition

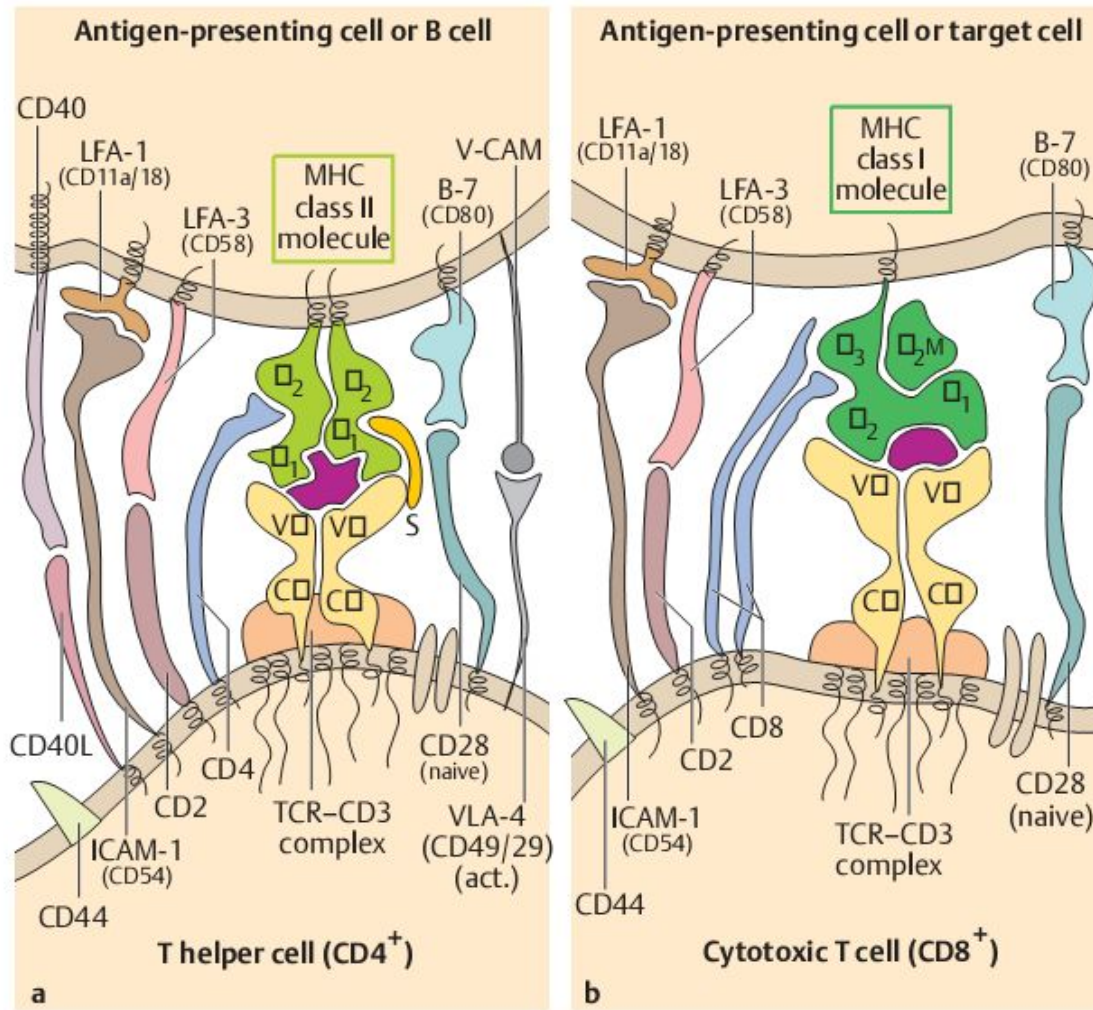
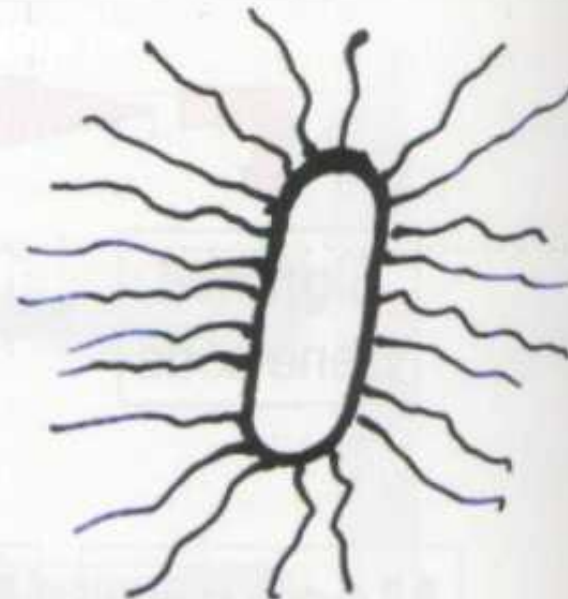


Fig. 2.9 **a** The interactions of APCs or B cells with  $CD4^+$  T cells (T helper cells) are mediated by MHC class II molecules (heterodimers). **b** Interactions between  $CD8^+$  T cells (cytotoxic T cells) and their target cells are mediated by MHC class I molecules. The presenting peptide is shown in violet. "S" indicates a superantigen, named after its capacity to activate many different T helper cells through its ability to bind to the constant regions of both the MHC and TCR molecules (naive = non-activated T cells, act. = activated T cells).





**Letter**

**Word**

**Sentence**

**Semantics**

**Grammar**

**Acoustic Wave**

**Amino acid**

**Protein**

**Protein Assembling**

**Protein Function**

**Folding**

**Conformational Wave**

Figure 11-5. Comparison of human and protein languages. The drawing signed "Catherine" depicts her schoolmistress.  
Diagram: Jean-Claude Pechère.