

Б.Албертс
Д.Брей
Дж.Льюис
М.Рэфф
К.Робертс
Дж.Уотсон

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ КЛЕТКИ

В ПЯТИ ТОМАХ

5

Перевод с английского
канд. биол. наук Г. В. Крюковой
канд. биол. наук П. Л. Иванова
и канд. биол. наук Н. М. Руткевича

под редакцией чл.-корр. АН СССР
Г. П. Георгиева



Москва

«Мир»

1987

ББК 28.070
М75
УДК 576.3.7

Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рэфф М., Робертс К.,
Уотсон Дж.

**Молекулярная биология клетки: В 5-ти т. Т. 5. Пер.
М75 с англ.-- М.: Мир, 1987. 231 с., ил.**

Энциклопедически полная монография, написанная учеными США и Англии, среди которых лауреат Нобелевской премии Дж. Уотсон, уже известный советским читателям по книге «Молекулярная биология гена» (М.: Мир, 1978). Пятый том посвящен иммунной системе, нервной системе и особенностям растительных клеток.

Предназначена для биологов всех специальностей, преподавателей и студентов университетов, медицинских, педагогических и сельскохозяйственных институтов.

М $\frac{200140000-452}{041(01)-87}$ Подп. изд.

ББК 28.070

Редакция литературы по биологии



От клеток к многоклеточным организмам

17 Иммунная система

18 Нервная система

19 Особенности растительных
клеток

Наша иммунная система спасает нас от неминуемой смерти в результате инфекционных заболеваний. Любой ребенок, родившийся с сильно нарушенной функцией иммунной системы, обречен на скорую гибель, если не будут приняты чрезвычайные меры по его изоляции от множества инфекционных агентов – бактерий, вирусов, патогенных грибов и паразитов. Не только человек, но и любое позвоночное животное с иммунологической недостаточностью находится под угрозой смерти.

Все позвоночные имеют иммунную систему. У беспозвоночных защитные системы более примитивны; обычно их основу составляют фагоцитирующие клетки. Так называемые «профессиональные» фагоциты – главным образом макрофаги и полиморфноядерные лейкоциты – играют важную роль в защите от инфекции также и у позвоночных, но это лишь часть гораздо более сложной и совершенной защитной системы.

Иммунология, наука об иммунной системе, выросла из простого наблюдения: люди, перенесшие некоторые инфекционные заболевания, становятся к ним невосприимчивыми («иммунными»), т.е. редко заболевают ими снова. Такой иммунитет высокоспецифичен: тот, кто переболел корью, защищен от вируса кори, но не от других распространенных вирусов, таких как возбудители эпидемического паротита (свинки) или ветряной оспы. Подобного рода специфичность составляет фундаментальную особенность всех иммунных реакций.

В результате активности иммунной системы разрушаются и удаляются внедряющиеся чужеродные организмы и токсичные молекулы, которые эти организмы вырабатывают. Поскольку иммунная реакция направлена на разрушение вызвавших ее объектов, важно, чтобы ее запускали только чуждые организму молекулы, но не его собственные. Способность отличать *чуждое* от *своего* – второе фундаментальное свойство иммунной системы. Изредка случается, что она принимает «свое» за «чуждое» и начинает действовать против собственных клеток организма. Такие *аутоиммунные* реакции могут приводить к смертельному исходу.

Иммунная система выработалась в процессе эволюции позвоночных как средство защиты от заражения микроорганизмами и более крупными паразитами. Однако большая часть сведений об иммунитете была получена в результате изучения реакции лабораторных животных на введение неинфекционных агентов, таких как чужеродные белки и полисахариды. Почти любая макромолекула, чуждая организму реципиента, может вызвать иммунный ответ. Вещество, способное вызвать иммунный ответ, называют **антигеном**. Самое удивительное то, что иммунная система может различать антигены, весьма сходные между собой, например два белка, различающиеся только одной аминокислотой, или два оптических изомера.

Существуют два основных типа иммунных ответов. **Гуморальный ответ** состоит в выработке антител, которые циркулируют в крови и специфически

связываются с вызвавшими их синтез чужеродными молекулами. Связывание антител с антигеном облегчает поглощение антигена фагоцитами и часто активирует особую систему белков крови (называемую *комплементом*), которая способствует разрушению антигена. Иммунный ответ **клеточного типа** включает образование специализированных клеток, реагирующих с чужеродным антигеном главным образом на поверхности собственных клеток организма; при этом последние уничтожаются (если антиген – инфицирующий вирус) или же происходит разрушение антигена с помощью других клеток, таких как макрофаги.

В иммунологии мы сталкиваемся с тремя главными проблемами. Нужно понять, 1) как иммунная система специфически распознает миллионы различных чужеродных молекул и реагирует на них; 2) как она отличает эти чужеродные молекулы от своих и 3) как она различает разные группы внедряющихся микроорганизмов и «рассчитывает» свой ответ таким образом, чтобы эффективно очищать от них организм. Чтобы подойти к выяснению того, как решает иммунная система эти три сложнейшие задачи, мы сначала рассмотрим клеточные основы иммунитета, а затем подробно ознакомимся с функцией и структурой антител, системой комплемента и специфическими особенностями клеточного иммунитета.

17.1. Клеточная основа иммунитета

17.1.1. Иммунная система состоит из миллиардов лимфоцитов [1]

За иммунитет ответственны **лимфоциты** – одна из групп лейкоцитов. Они содержатся в больших количествах в крови и лимфе (бесцветная жидкость лимфатических сосудов, соединяющих между собой лимфатические узлы) и в специализированных лимфоидных тканях, таких как тимус (вилочковая железа), лимфатические узлы, селезенка и аппендикс (рис. 17-1).

Рис. 17-1. Схема лимфоидных тканей человека. Лимфоциты развиваются в тимусе и костном мозге (на схеме темноокрашенные участки), которые поэтому называют *центральными лимфоидными тканями*. Новообразованные лимфоциты мигрируют из этих центральных тканей в *периферические лимфоидные ткани* (светлоокрашенные участки), где они могут реагировать с антигеном.

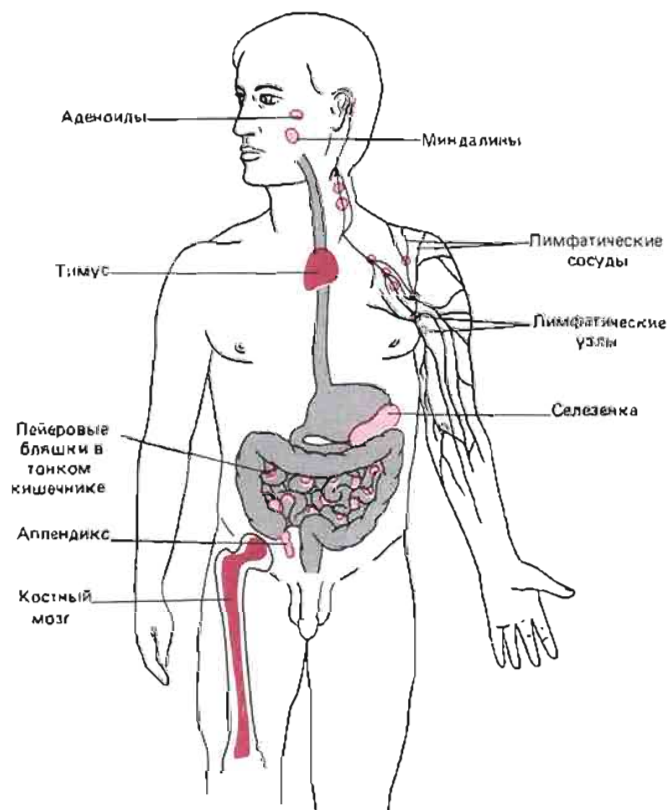
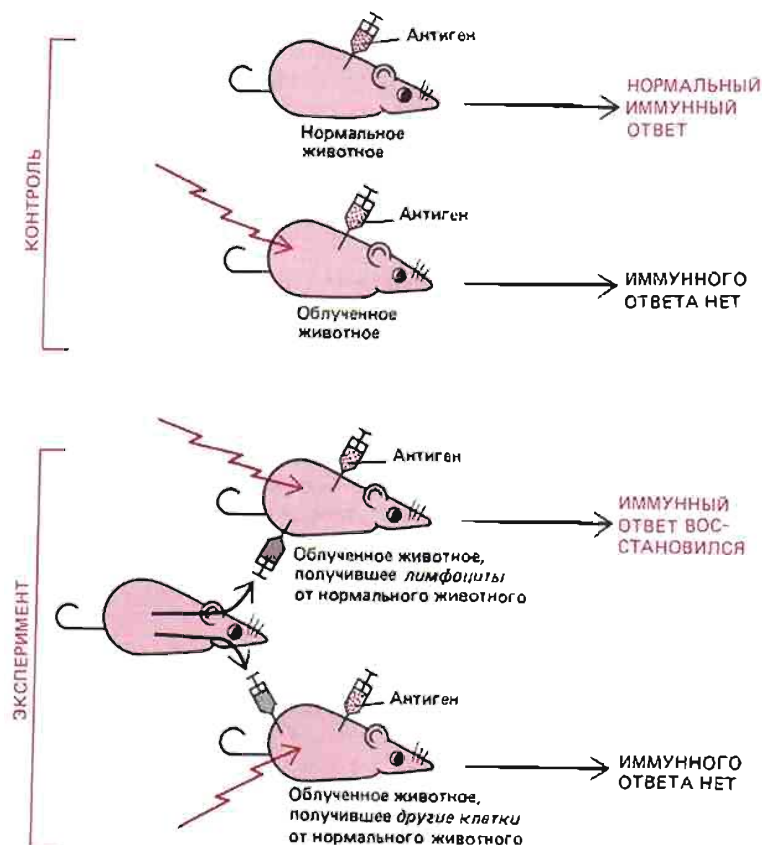


Рис. 17-2. Классический эксперимент, показывающий, что за узнавание чужеродных антигенов и реакцию на них ответственны лимфоциты. Важная особенность всех таких экспериментов с переносом клеток состоит в том, что донор и реципиент принадлежат к одной инбредной линии и поэтому генетически идентичны. Если лимфоциты донора ввести генетически отличающемуся от него животному, которое было подвергнуто облучению, то они будут реагировать против «чужеродных» для них антигенов реципиента и могут вызвать его гибель (см. разд. 17.6.9).

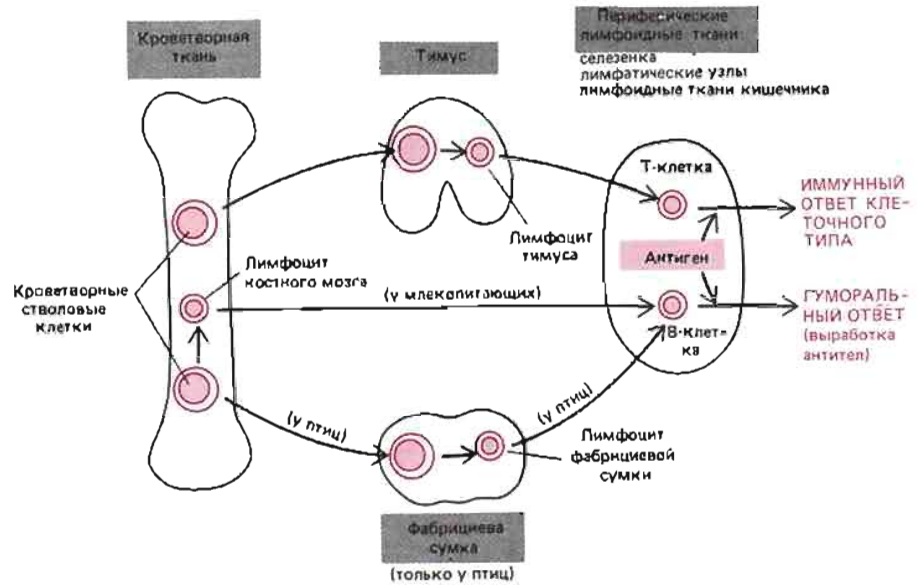


Общее число лимфоцитов в организме очень велико (у человека $\sim 2 \cdot 10^{12}$); по клеточной массе иммунная система сравнима с печенью или мозгом. Хотя лимфоциты уже давно признаны одним из клеточных компонентов крови, их центральная роль в иммунитете была продемонстрирована лишь в конце 50-х годов. В ретающих экспериментах крыс подвергали сильному облучению, приводившему к гибели большинства лейкоцитов, в том числе лимфоцитов. Облученным крысам, неспособным к иммунному ответу, можно было вводить клетки различных типов, чтобы выяснить, какие из них восстанавливают иммунную реактивность. Таким свойством обладали только лимфоциты (рис. 17-2). Поскольку восстанавливались как клеточные формы иммунного ответа, так и выработка антител, полученные результаты доказывали, что лимфоциты ответственны за оба класса иммунных ответов.

17.1.2. В-лимфоциты реализуют гуморальный иммунный ответ, а Т-лимфоциты – иммунный ответ клеточного типа [2]

В 60-х годах было установлено, что два основных класса иммунных реакций опосредуются двумя различными классами лимфоцитов: Т-клетки, развивающиеся в тимусе, ответственны за клеточный иммунитет; В-клетки, которые развиваются независимо от тимуса, вырабатывают антитела. Поэтому удаление тимуса у новорожденного животного сильно ослабляет у него клеточные иммунные реакции, но гораздо меньше сказывается на продукции антител. У птиц можно продемонстрировать обратный эффект: поскольку В-лимфоциты развиваются у них в фабрициевой сумке (свойственный только птицам лимфоидный орган, связанный с кишечником), удаление у цыплят фабрициевой сумки нарушает выработку антител, но мало влияет на клеточный иммунитет. Аналогичные различия обнаруживаются у детей, родившихся с нару-

Рис. 17-3. Развитие Т- и В-лимфоцитов. И у млекопитающих, и у птиц кроветворные стволовые клетки мигрируют с кровью в тимус и дифференцируются в лимфоциты тимуса. Некоторые из этих лимфоцитов в тимусе погибают, а некоторые мигрируют в периферические лимфоидные ткани и становятся Т-клетками. У птиц другие кроветворные стволовые клетки переходят в фабрициеву сумку, где дифференцируются в лимфоциты сумки; часть последних погибает, а некоторые мигрируют в периферические лимфоидные ткани и становятся В-клетками. У млекопитающих кроветворные стволовые клетки, предназначенные для того, чтобы стать В-клетками, дифференцируются в лимфоциты в самой кроветворной ткани, а затем переходят в периферические лимфоидные ткани и становятся здесь В-клетками.



шенным иммунитетом: одни дети не способны к выработке антител, но обладают нормальным клеточным иммунитетом, у других же наблюдается обратное соотношение. У детей с избирательным нарушением клеточных форм иммунитета почти всегда выявляются аномалии развития тимуса.

При исследовании животных с дефицитом Т-клеток (следствие раннего удаления или повреждения тимуса) было обнаружено загадочное явление: у этих животных не только отсутствовали клеточные иммунные реакции, но была также несколько понижена способность к выработке антител. Как мы увидим позже, это обусловлено тем, что некоторые из Т-клеток играют важную роль в регуляции иммунитета и функционируют как помощники В-клеток в процессе гуморального ответа.

17.1.3. Все лимфоциты развиваются из плюрипотентных стволовых клеток кроветворной ткани [3]

Лимфоциты развиваются из **плюрипотентных стволовых клеток**, которые дают начало всем клеткам крови, включая эритроциты, лейкоциты и тромбоциты (разд. 16.5.2). Эти стволовые клетки находятся главным образом в печени (у плода) и костном мозге (у взрослых). Некоторые из их потомков мигрируют из этих кроветворных тканей с током крови в тимус, где они размножаются и дифференцируются в лимфоциты. Поскольку тимус служит местом образования лимфоцитов, его называют **центральной лимфоидной тканью**. У птиц лимфоциты образуются также в фабрициевой сумке, поэтому она представляет собой отдельную центральную лимфоидную ткань.

Хотя многие лимфоциты гибнут вскоре после своей дифференцировки в центральной лимфоидной ткани, часть из них мигрирует с током крови в **периферические лимфоидные ткани** – лимфатические узлы, селезенку и некоторые участки пищеварительного тракта (пейеровы бляшки в тонком кишечнике, аппендикс, миндалины и аденоиды), где они становятся Т-лимфоцитами¹ и В-лимфоцитами². Именно в периферических лимфоидных тканях Т-клетки и В-клетки реагируют с чужеродными молекулами.

¹ Т.е. лимфоцитами, происходящими из тимуса.

² Т.е. лимфоцитами, происходящими у птиц из фабрициевой сумки (bursa Fabricii).

Млекопитающие не имеют фабрициевой сумки, и у них лимфоциты частично образуются из стволовых клеток в самих кроветворных тканях, а затем мигрируют в периферические лимфоидные ткани, чтобы стать В-лимфоцитами (рис. 17-3). Таким образом, у млекопитающих кроветворные ткани служат одновременно и центральными лимфоидными тканями.

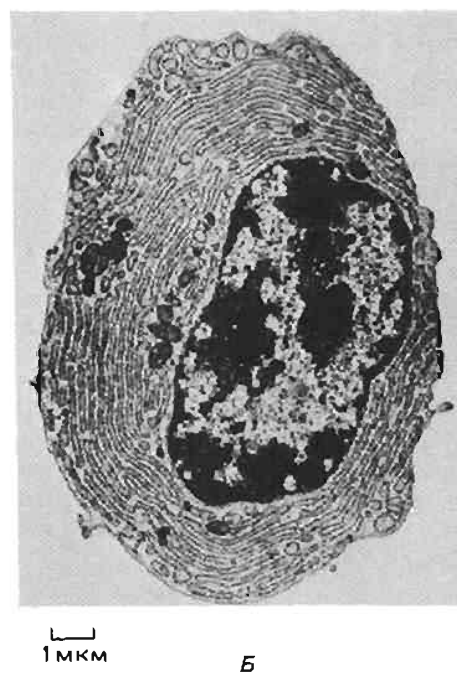
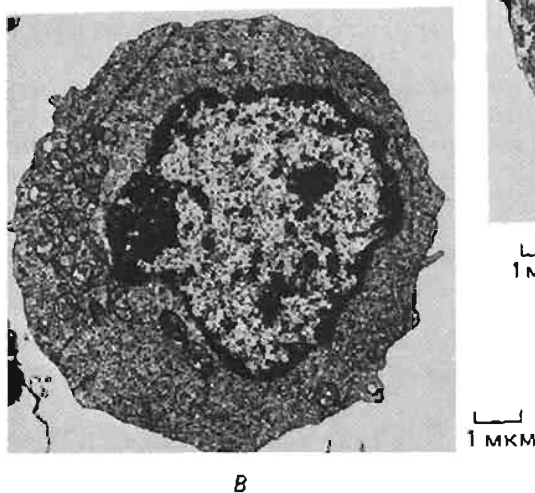
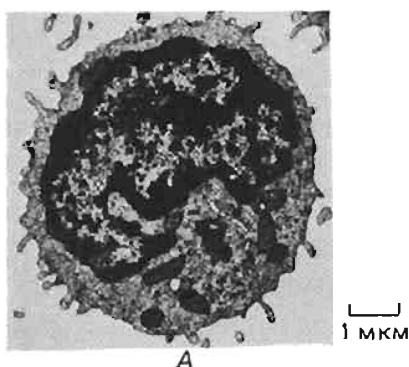
Поскольку миграция лимфоцитов из тимуса и фабрициевой сумки (и из кроветворных тканей у млекопитающих) происходит в основном на ранних стадиях развития, удаление какого-либо из этих органов у *взрослого* животного сравнительно слабо влияет на иммунные ответы; именно поэтому их роль в иммунитете так долго оставалась неизвестной. Тем не менее и в зрелом организме все время происходит медленное обновление лимфоцитов, и в течение всей жизни новые лимфоциты продолжают развиваться из стволовых клеток в центральных лимфоидных тканях.

17.1.4. Маркеры клеточной поверхности позволяют различать и разделять Т- и В-клетки [4]

Т- и В-лимфоциты становятся морфологически различимыми только после стимуляции антигеном. Нестимулированные («покоящиеся») Т- и В-клетки выглядят очень сходно, даже в электронном микроскопе: это обычно небольшие — лишь немногим крупнее эритроцита — клетки, в которых большую часть объема занимает ядро (рис. 17-4, А). Те и другие активируются антигеном, вызывающим их пролиферацию и дифференцировку. Активированные В-лимфоциты становятся в дальнейшем продуцентами антител. Из этих клеток наиболее зрелые — *плазматические клетки* с чрезвычайно развитым гранулярным эндоплазматическим ретикуломом, имеющие характерную морфоло-

Рис. 17-4. Электронные микрофотографии малого лимфоцита (А), активированной В-клетки (Б) и активированной Т-клетки (В).

Малый лимфоцит может быть Т-или В-клеткой, так как эти два вида лимфоцитов до их активации трудно различить по морфологическим признакам. Однако обратите внимание на то, что активированная В-клетка (плазматическая клетка) заполнена гранулярным эндоплазматическим ретикуломом (ЭР), полости которого набиты молекулами антител, тогда как в активированной Т-клетке относительно мало гранулярного ретикулума, но зато очень много свободных рибосом. Все три клетки представлены при одинаковом увеличении. (А и Б — из D. Zucker-Franklin et al. Atlas of Blood Cells: Function and Pathology, Philadelphia: Lea & Febiger, 1981; В — с любезного разрешения Stefanello de Petris.)



гию (рис. 17-4,Б). В отличие от этого активированные Т-лимфоциты содержат очень мало элементов ретикулума и не секретируют антител (рис. 17-4,В).

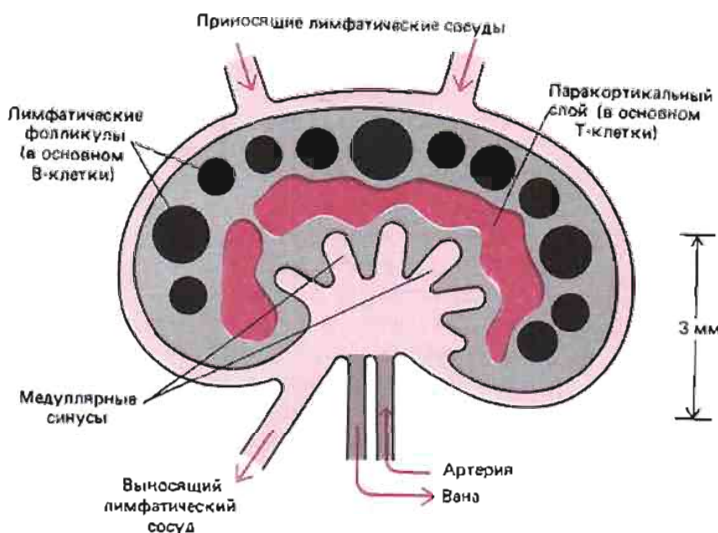
Поскольку и Т-, и В-лимфоциты встречаются во всех периферических лимфоидных тканях, нужно было найти удобные методы, которые позволяли бы различать и разделять эти два типа клеток, — только после этого можно было изучать их индивидуальные свойства. К счастью, различительными маркерами могут служить многочисленные белки плазматической мембраны, характерные только для Т- или только для В-клеток. Один из наиболее часто используемых маркеров — гликопротеин *Thy-1*, который у мышей имеется на Т-, но не на В-лимфоцитах; поэтому антитела к *Thy-1* можно использовать для удаления или очистки Т-клеток из смешанной популяции лимфоцитов мыши. Использование антигенных маркеров клеточной поверхности для различения и разделения Т- и В-клеток революционизировало клеточную иммунологию и сыграло важную роль в быстром прогрессе этой области знания в последние годы. У экспериментальных животных и у человека находят все больше и больше новых маркеров, характерных для функционально различных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов.

17.1.5. Большая часть лимфоцитов постоянно циркулирует между кровью и лимфой [5]

Подавляющее большинство Т- и В-лимфоцитов все время переходит из крови в лимфу и обратно. Они покидают кровоток, протискиваясь между специализированными эндотелиальными клетками, имеющимися в некоторых малых венах, и попадают в различные ткани, в том числе в лимфатические узлы. Пройдя через ткань, они накапливаются в малых лимфатических сосудах, связанных с лимфатическими узлами. Переходя во все более и более крупные сосуды, лимфоциты в конце концов попадают в главный лимфатический сосуд (*грудной проток*), по которому возвращаются в кровь. Такая постоянная циркуляция, по-видимому, обеспечивает контакт как можно большего числа соответствующих лимфоцитов с антигеном (и друг с другом, см. ниже) и служит для распределения Т- и В-клеток, активированных в результате этого контакта, по лимфоидным тканям всего тела.

В периферических лимфоидных тканях популяции Т- и В-клеток в значительной мере пространственно разделены и находятся в разных зонах (рис. 17-5). В те же самые зоны они мигрируют и при введении их другому животному. Молекулярная основа такого специфического распределения по зонам неизвестна. Однако резких границ между зонами, вероятно, нет, по-

Рис. 17-5. Упрощенная схема лимфатического узла человека. В-лимфоциты находятся главным образом в лимфатических фолликулах, а Т-лимфоциты — в основном в паракортикальном слое. Те и другие попадают в лимфатический узел из крови через небольшие специализированные вены в паракортикальном слое; Т-клетки остаются в этой зоне узла, а В-клетки переходят в лимфатические фолликулы. Со временем и Т-, и В-клетки мигрируют в медуллярные синусы и покидают узел через выносящий лимфатический сосуд. Лимфатические сосуды в конце концоввливаются в кровяное русло, что позволяет лимфоцитам начать следующий цикл.



сколько, как мы увидим, иммунный ответ, связанный с выработкой антител, в большинстве случаев требует взаимодействия между Т- и В-клетками.

В дополнение к этим общим различиям в путях миграции между Т- и В-клетками существуют в этом отношении столь же важные различия между разными группами клеток внутри каждого класса. Например, В-клетки определенного типа покидают кровяное русло в стенке тонкой кишки; эти клетки, в сущности, составляют специфическую для кишечного тракта подсистему лимфоцитов, специализированную для ответа на антигены, проникающие в организм через кишечник.

17.1.6. Работа иммунной системы основана на принципе клональной селекции [6]

Самое поразительное свойство иммунной системы – то, что она может высокоспецифичным образом реагировать на миллионы различных чужеродных антигенов. В прошлом были предложены две гипотезы для объяснения того, как иммунная система продуцирует столь разнообразные специфические антитела. *Инструктивная гипотеза*, весьма популярная в 40-х годах, состояла в том, что антитела синтезируются в виде развернутых полипептидных цепей, конечная конформация которых определяется антигеном, вокруг которого они и сворачиваются. В то время это казалось простейшим объяснением того факта, что животные могут вырабатывать специфические антитела к веществам, созданным человеком, которые не существуют в природе. Однако от инструктивной гипотезы пришлось отказаться, так как специалисты по химии белков установили, что трехмерная структура свернутой белковой молекулы, такой как молекула антитела, определяется только ее аминокислотной последовательностью. В самом деле, денатурированная (развернутая) молекула антитела может вновь свернуться с образованием исходного антигенсвязывающего участка даже в отсутствие антигена.

Инструктивная гипотеза в 50-х годах уступила место **теории клональной селекции**, которая ныне пользуется всеобщим признанием. Согласно этой теории, каждый лимфоцит в ходе своего развития приобретает способность реагировать с определенным антигеном, хотя раньше он никогда не подвергался его воздействию. Это обусловлено тем, что на поверхности клетки появляются белки-рецепторы, которые специфически соответствуют данному антигену. Связывание антигена с этими рецепторами активирует клетку, вызывая ее размножение и созревание ее потомков. Таким образом, чужеродный антиген селективно стимулирует те клетки, которые несут комплементарные ему специфические рецепторы и уже поэтому неизбежно будут реагировать именно на этот антиген – вот почему иммунные ответы антигенспецифичны (рис. 17-6).

Такую селекцию называют «клональной» потому, что иммунную систему, согласно этой теории, образуют миллионы различных клеточных «семейств», или *клонов*, каждый из которых состоит из Т- или В-лимфоцитов, происходящих от общего предка. Поскольку каждая клетка-предшественница уже детерминирована (или, как говорят, *коммитирована*) к выработке одного определенного антигенспецифического белка-рецептора, все клетки клона имеют одинаковую антигенную специфичность.

Таким образом, согласно теории клональной селекции, иммунную систему по принципу ее работы можно сравнить скорее с фабрикой готовой одежды, чем с ателье, где шьют по мерке. Вопрос о том, как организмы животного могут вырабатывать такое множество разных антител, становится поэтому проблемой генетики, а не белковой химии.

Получены убедительные подтверждения теории клональной селекции. Например, если лимфоциты животного, которое не было иммунизировано, инкубировать в пробирке с любым из нескольких меченых антигенов, например А, Б, В и Г, то только очень малая доля (< 0,01%) лимфоцитов будет связывать данный антиген. Это означает, что лишь немногие клетки несут специфичес-

Рис. 17-6. Схема теории клональной селекции. Антиген активирует только те клоны Т- и В-клеток, которые уже способны на него отвечать. Предполагается, что иммунная система состоит из миллионов различных клонов лимфоцитов, из которых сотни могут быть активированы данным антигеном.

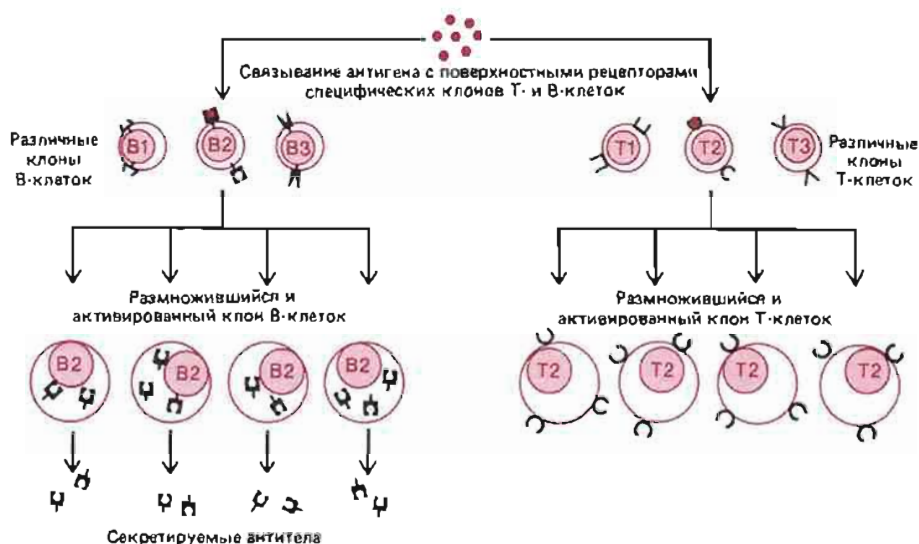
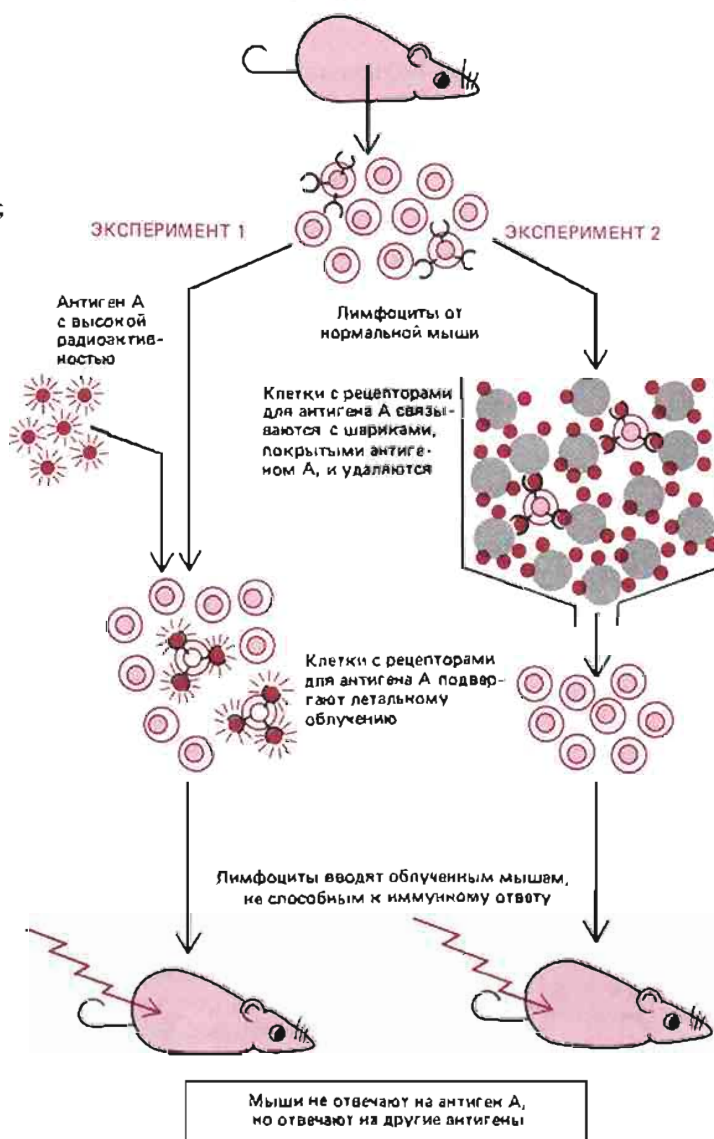


Рис. 17-7. Два типа экспериментов, подтверждающих теорию клональной селекции. Для простоты рецепторы клеточной поверхности показаны только на лимфоцитах, способных отвечать на антиген А; на самом деле все Т- и В-лимфоциты имеют на своей поверхности антиген-специфические рецепторы.



кие рецепторы для А, Б, В или Г. Такую интерпретацию подтверждает другой эксперимент. Антиген А делают столь радиоактивным, что любая связывающая его клетка получает летальную дозу облучения; остающаяся после этого популяция лимфоцитов не способна реагировать на антиген А, в то время как она продолжает нормально реагировать на Б, В и Г. Тот же эффект можно получить, если покрыть стеклянные шарики в колонке антигеном А, а затем пропускать через колонку лимфоциты. В таком опыте клетки с рецепторами для А связываются с шариками, тогда как другие клетки проходят через колонку; клетки, прошедшие через колонку, не взаимодействуют более с А, но нормально взаимодействуют с другими антигенами (рис. 17-7).

Эти два эксперимента показывают, что 1) лимфоциты коммитируются к реакции на определенный антиген еще до того, как они подвергнутся воздействию этого антигена; 2) лимфоциты обладают поверхностными рецепторами, специфически связывающими тот или иной антиген. Таким образом, подтверждаются два основных предсказания теории клональной селекции. Хотя в большинстве экспериментов такого рода изучались В-клетки и ответы, связанные с выработкой антител, сходные эксперименты с Т-клетками позволяют предполагать, что гипотеза клональной селекции справедлива и в отношении ответа с участием Т-лимфоцитов.

17.1.7. В большинстве случаев один антиген стимулирует много различных клонов лимфоцитов [7]

Большинство макромолекул, включая практически все белки и большую часть полисахаридов, могут служить антигенами. Те участки поверхности антигена, которые взаимодействуют с антигенсвязывающим участком молекулы антитела или же рецептора лимфоцита, называются **антигенными детерминантами**. Молекулы, которые хотя и связываются специфически с антителом или с рецептором лимфоцита, но не могут индуцировать иммунный ответ, называют **гаптенами**. Гаптен можно сделать полноценным антигеном, присоединив его к подходящей макромолекуле — **носителю**. В качестве гаптена в иммунологических экспериментах часто используют **динитрофенильную группу** (ДНФ), которую обычно пришивают к белку, чтобы сделать ее антигенной (рис. 17-8).

Большинство антигенов имеют на своей поверхности целый набор различных антигенных детерминант, которые стимулируют выработку антител или Т-клеточные ответы. Некоторые детерминанты более **иммуногенны** (т.е. лучше индуцируют иммунитет), чем другие, и реакция на них может доминировать в общем ответе; такие детерминанты называют **иммунодоминантными**.

Как и следует ожидать от системы, работающей по принципу клональной селекции, даже одиночная антигенная детерминанта будет, как правило, активировать много различных клонов с поверхностными рецепторами, обладающими разным сродством к данной детерминанте. Например, даже сравнительно простая структура ДНФ-группы обеспечивает возможность многих различных взаимодействий, и, когда эта группа связана с белком-носителем, она обычно стимулирует выработку сотен различных видов антител к ДНФ, каждый из которых является продуктом отдельного клона В-клеток. Такой ответ называют **поликлональным**. Когда реагируют лишь несколько клонов, ответ называют **олигоклональным**, а когда весь ответ сводится к реакции лишь одного клона В- или Т-клеток, его называют **моноклональным**. Ответы на большинство антигенов поликлональны.

О ранних биохимических событиях, происходящих при активации лимфоцитов, известно очень немного. Есть три причины скудости наших знаний об этом. Во-первых, хотя данный антиген обычно активирует сотни различных клонов лимфоцитов, это число ничтожно по сравнению с миллионами клонов, составляющих иммунную систему в целом, и их поэтому очень трудно выделять и изучать. Во-вторых, иммунный ответ выявляется лишь через не-

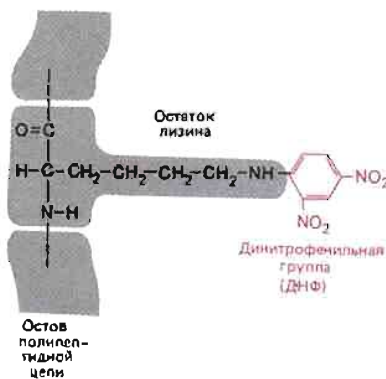


Рис. 17-8. Простой гаптен ДНФ, ковалентно связанный с боковой цепью лизина в белке. Гаптены могут индуцировать иммунный ответ, только будучи связанными с подобным макромолекулярным носителем.

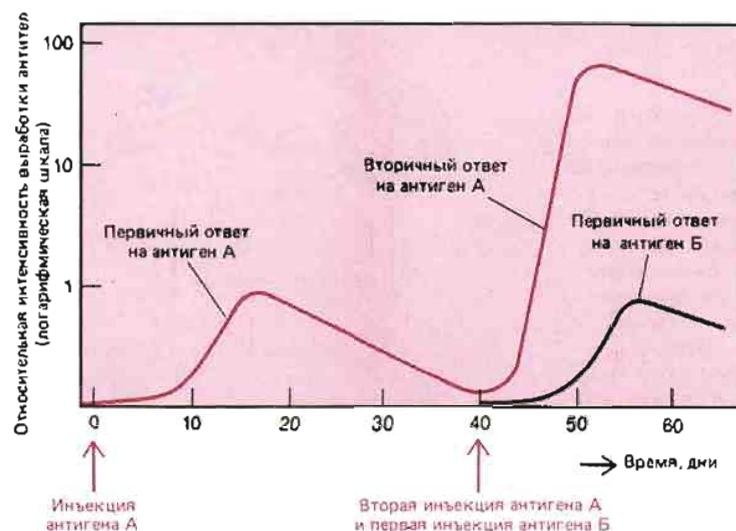
сколько дней после того, как антиген связался с лимфоцитом, и в это время можно наблюдать лишь отдаленные последствия тех ранних событий, которые происходили при активации. И наконец, третья, самая важная, причина состоит в том, что почти все лимфоцитарные реакции на антигены включают сложные взаимодействия между клетками разных типов. Поэтому изучать ранние биохимические изменения в клетках любого типа чрезвычайно трудно.

17.1.8. Иммунологическая память обусловлена ростом клонов и дифференцировкой лимфоцитов [8]

Иммунная система, так же как и нервная, обладает памятью. Именно поэтому мы можем приобретать пожизненный иммунитет ко многим вирусным заболеваниям, после того как однажды подверглись воздействию вируса. Аналогичное явление можно легко продемонстрировать и на экспериментальных животных. Если животному однократно ввести антиген А, то после лаг-периода продолжительностью в несколько дней у него появится иммунный ответ (либо гуморальный, либо клеточный). Этот ответ будет быстро (экспоненциально) усиливаться, а затем более плавно снижаться. Таково характерное протекание **первичного иммунного ответа**, наблюдаемого при первом контакте животного с антигеном. Если через несколько недель, месяцев или даже лет животному вновь ввести антиген А, у него появится **вторичный иммунный ответ**, существенно отличающийся от первичного: лаг-период короче, реакция сильнее и продолжительнее (рис. 17-9). Эти различия показывают, что животное «запомнило» свой первый контакт с антигеном А. Если же вместо повторной инъекции антигена А животному вводят другой антиген (например, антиген Б), реакция в этом случае носит характер первичного, а не вторичного иммунного ответа; следовательно, вторичный ответ отражает специфическую память именно об антигене А.

Теория клональной селекции составляет концептуальную основу для понимания клеточного механизма иммунологической памяти. В периферических лимфоидных тканях взрослого животного популяции Т- и В-лимфоцитов одновременно содержат клетки, находящиеся по меньшей мере на трех дискретных стадиях дифференцировки: *клетки-предшественники*, *клетки памяти* и *клетки-эффекторы*. Когда **клетки-предшественники** впервые встречаются с антигеном, некоторые из них стимулируются к размножению и становятся **клетками-эффекторами**, т.е. клетками, активно участвующими в создании иммунного ответа (Т-клетки-эффекторы реализуют клеточные ответы, а В-клетки-эффекторы секретируют антитела). Другие Т- и В-клетки-предшественники

Рис. 17-9. Схематический график первичного и вторичного гуморального ответа (образования антител), индуцированного соответственно первым и вторым введением антигена А. Обратите внимание, что вторичный ответ быстрее и сильнее первичного и что он специфичен в отношении А. Это показывает, что иммунная система специфически «запомнила» ранее введенный антиген А. Такого рода иммунологическая память выявляется при изучении не только В-клеточных, но и Т-клеточных иммунных ответов.



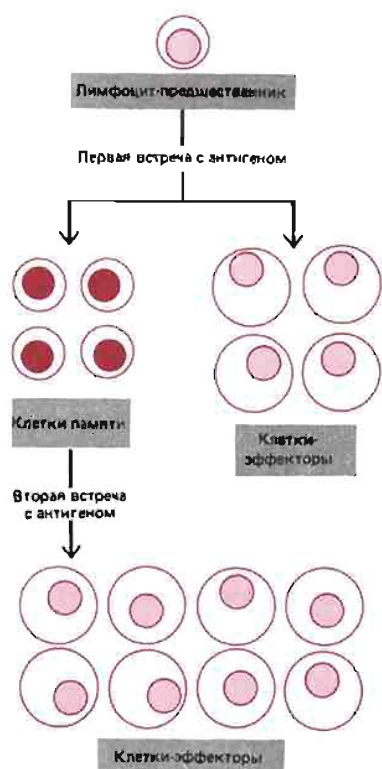


Рис. 17-10. Предшественники Т- или В-клеток, активированные специфическим антигеном, обычно начинают делиться и дифференцируются либо в клетки-эффекторы, либо в клетки памяти. При последующей встрече с антигеном клетки памяти размножаются, и некоторые из них дифференцируются в клетки-эффекторы быстрее, чем клетки-предшественники.

вместо этого стимулируются к размножению и дифференцировке в **клетки памяти**, т.е. такие клетки, которые сами не дают ответа, но легко превращаются в клетки-эффекторы при последующей встрече с тем же антигеном (рис. 17-10). Судя по некоторым данным, лимфоциты-предшественники часто остаются в периферических лимфоидных тканях и не циркулируют между кровью и лимфой. Более того, они живут сравнительно недолго и, вероятно, гибнут через несколько дней или недель, если не встречаются со своим специфическим антигеном. Клетки памяти, напротив, все время циркулируют и могут жить много месяцев или даже лет без деления.

В соответствии с этой схемой иммунологическая память создается при первичном ответе в результате того, что 1) пролиферация каждого лимфоцита-предшественника, активированного антигеном, умножает число клеток памяти – процесс, известный как *распространение клона*; 2) клетки памяти имеют большую продолжительность жизни и постоянно циркулируют между кровью и лимфой; 3) каждая клетка памяти проявляет большую готовность отвечать на антиген, чем клетка-предшественник. Таким образом, изменения, происходящие во время первичного ответа, приводят к тому, что большая часть клеток в рециркулирующем пуле лимфоцитов теперь «подогнана» к антигенному окружению животного и готова к немедленному действию.

17.1.9. Отсутствие иммунного ответа на собственные антигены организма обусловлено приобретенной иммунологической толерантностью [9]

Как может иммунная система отличать «чужое» от «своего»? Одна из возможностей состоит в том, что животное наследует гены, кодирующие рецепторы для чужих, но не для собственных антигенов, и поэтому его иммунная система генетически запрограммирована таким образом, чтобы отвечать только на чужие антигены. Возможно также, что иммунная система изначально способна отвечать и на свои, и на чужие антигены, но «учится» не отвечать на свои в раннем периоде развития. Почти несомненно верна вторая из этих гипотез. Первым свидетельством в пользу этого было наблюдение, сделанное в 1945 году. Как правило, при пересадке ткани от одного индивидуума другому трансплантат распознается иммунной системой как чужеродный и отторгается. Однако было обнаружено, что этого не происходит при пересадках кожи между дизиготными (т.е. неидентичными) коровами-близнецами, которые во время внутриутробного развития обменивались клетками крови в резуль-

Рис. 17-11. Наблюдение, впервые указавшее на то, что естественная иммунологическая толерантность приобретается, а не наследуется. Взрослые неидентичные коровы-близнецы, которые во время внутриутробного развития обменивались клетками крови через общую плаценту, при взаимных пересадках кожи не распознают трансплантированную ткань как чужеродную и не отторгают ее. Если же у каждого из таких близнецов была отдельная плацента, кожные трансплантаты после аналогичных пересадок отторгаются.

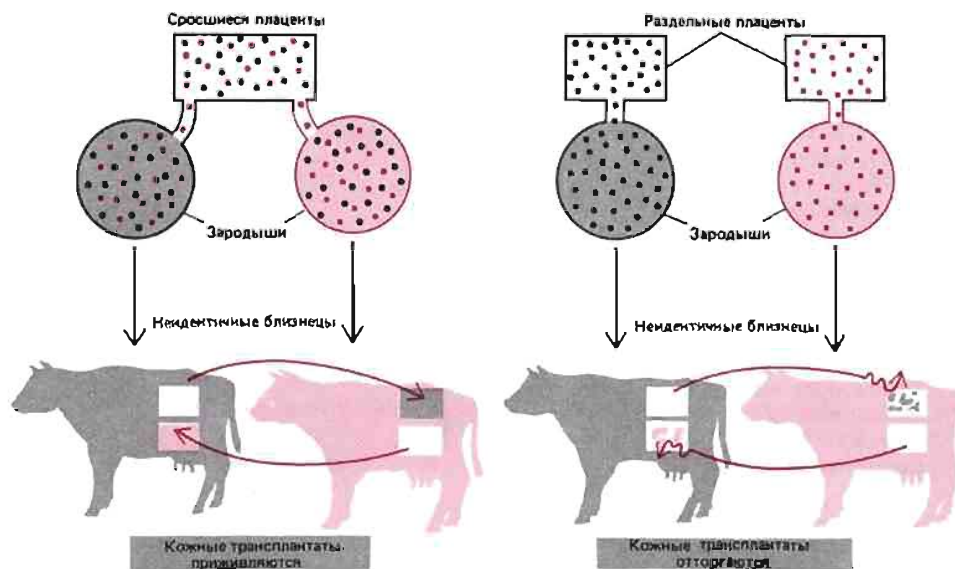
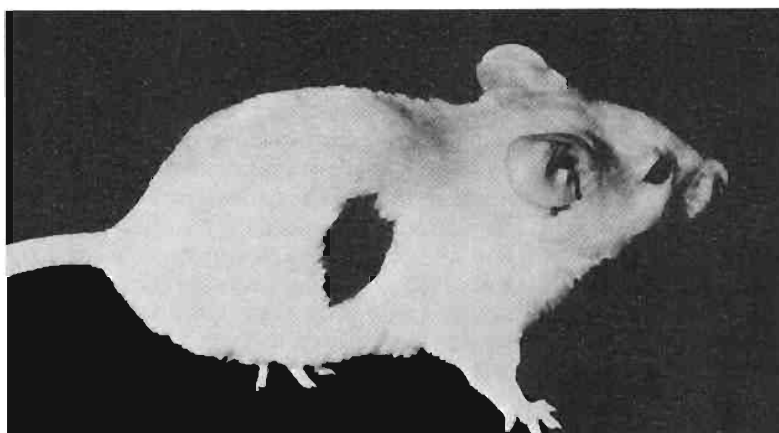


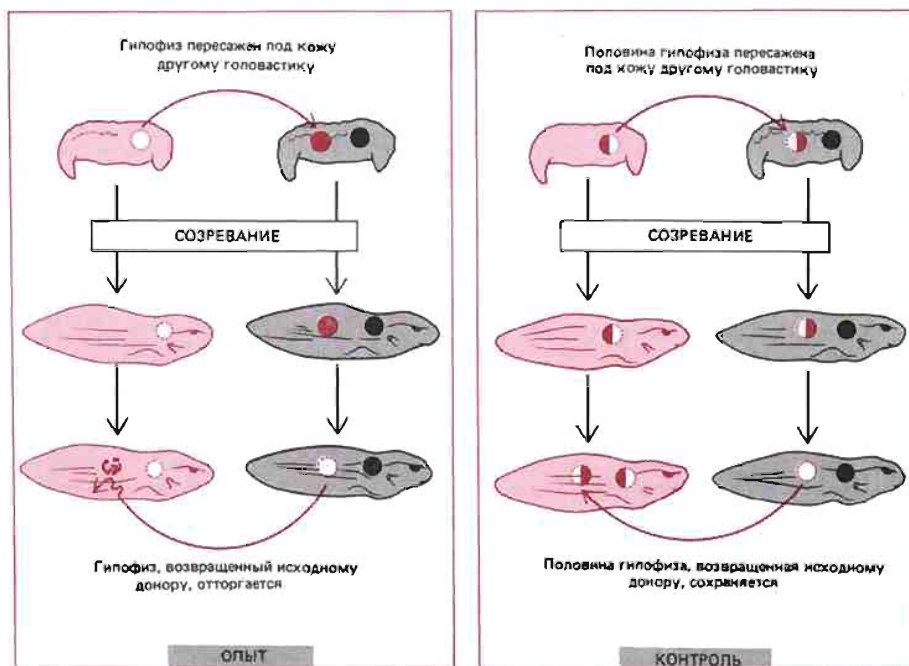
Рис. 17-12. Показанный здесь кожный лоскут, трансплантированный взрослой белой мышью от взрослой коричневой мыши, выжил в течение многих недель только потому, что белую мышь сделали иммунологически толерантной, введя ей сразу после рождения клетки крови от коричневой мыши. (I. Roitt, *Essential Immunology*, Oxford, Eng.: Blackwell Scientific, 1980.)



тате спонтанного сращения их плацент (рис. 17-11). Эти результаты позднее были воспроизведены на курах (путем соединения кровеносных сосудов двух разных эмбрионов) и на мышах (путем введения новорожденным мышатам клеток селезенки от мышей другой линии — эти клетки выживали в течение большей части жизни животного-реципиента). В обоих случаях, когда животные становились взрослыми, можно было пересаживать им ткань от временно присоединенной особи или от особи-донора, и трансплантат приживался (рис. 17-12), тогда как ткани, пересаженные от других, контрольных животных, отторгались. Таким образом, постоянное присутствие чужих антигенов начиная с того времени, когда иммунная система еще не созрела, приводит к перманентной блокаде иммунной реакции на эти чужеродные антигены. Такое состояние индуцированной антигенспецифической неспособности к иммунному ответу получило название **приобретенной иммунологической толерантности**.

Изыскный эксперимент, проведенный в 1962 г., показал, что неспособность иммунной системы животного реагировать на свои собственные ткани (*есте-*

Рис. 17-13. Схема эксперимента на головастиках древесной лягушки, который показал, что иммунная система позвоночных в принципе способна реагировать и с собственными тканями организма, но в процессе развития «обучается» не делать этого.



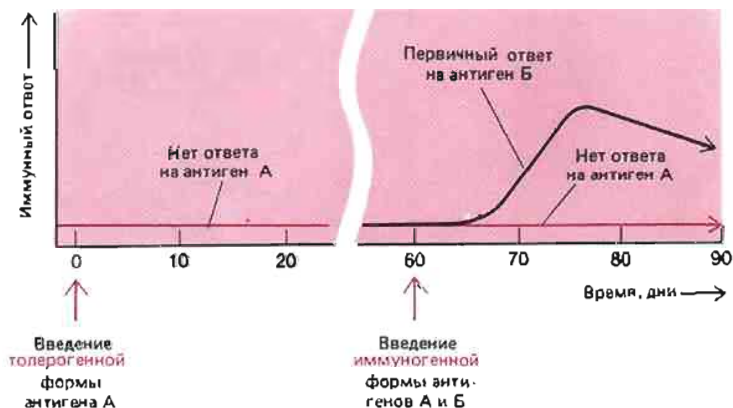
ственная иммунологическая толерантность) приобретается тем же самым путем — она не врожденная. В этом эксперименте был использован тот факт, что в большинстве тканей имеются уникальные тканеспецифические антигены, которые развивающаяся иммунная система должна «научиться» узнавать как свои. У головастика древесной лягушки удаляли гипофиз, так что в период созревания иммунной системы у него не было специфических антигенов этого органа. Гипофиз сохраняли живым, трансплантируя его под кожу другому головастику, иммунная система которого была незрелой и поэтому неспособной отторгнуть чужой гипофиз. После созревания иммунной системы у обоих животных гипофиз снова пересаживали его первоначальному владельцу, и, как это ни удивительно, он отторгался, как если бы был чужеродным. Если же удаляли и сохраняли под кожей другого головастика только половину гипофиза, его ткань после обратной пересадки не отторгалась (рис. 17-13). Таким образом, ясно, что иммунная система потенциально способна реагировать на антигены собственного организма, но «обучается» не делать этого. Другие эксперименты показали, что для поддержания естественной толерантности требуется постоянное присутствие «своих» антигенов; если тот или иной антиген удалить, организм животного через недели или месяцы снова приобретает способность отвечать на него иммунной реакцией.

Толерантность к собственным антигенам иногда нарушается, что приводит к реакции Т- или В-клеток (или тех и других) на антигены тканей собственного организма. Такие аутоиммунные реакции ответственны за целый ряд болезней. К ним относится, например, миастения (myasthenia gravis) — аутоиммунное заболевание, при котором вырабатываются антитела к ацетилхолиновым рецепторам на волокнах скелетных мышц; эти антитела препятствуют нормальному функционированию рецепторов. Такие больные страдают мышечной слабостью и могут умереть из-за недостаточной функции дыхательной мускулатуры.

17.1.10. Иммунологическую толерантность к чужеродным антигенам можно индуцировать и у взрослых животных [10]

У взрослого животного создать иммунологическую толерантность к чужеродным антигенам, как правило, гораздо труднее, чем на ранней стадии развития. Но в отношении некоторых антигенов это можно сделать экспериментально, вводя антиген 1) в очень больших дозах, 2) многократно в очень малых дозах, 3) вместе с иммунодепрессантом или 4) внутривенно после ультрацентрифугирования антигена с целью удалить все агрегаты (это позволяет обойти нормальные механизмы представления антигена, см. ниже). В таких случаях повторное введение того же антигена (в условиях, когда в норме индуцируется ответ) не только не вызывает вторичного иммунного ответа, но

Рис. 17-14. Экспериментальная индукция иммунологической толерантности к чужеродному антигену. Введение индуцирующей толерантность (толерогенной) дозы и (или) формы антигена А (см. текст) не только не вызывает иммунного ответа, но и приводит к тому, что животное становится специфически нечувствительным к дальнейшим инъекциям антигена А в той форме и тех дозах, которые в норме вызвали бы ответ. Можно видеть, что ответ на другой антиген, Б, не меняется.



часто вообще не может вызвать какой-либо реакции. Такие толерантные животные, однако, нормально реагируют на другие антигены; это показывает, что иммунологическая толерантность, так же как и иммунологическая память, антиген-специфична (рис. 17-14). Толерантными во взрослом организме могут стать и В-, и Т-клетки, однако в целом Т-клетки более восприимчивы к индукции толерантности.

Молекулярные механизмы возникновения толерантности к своим, и к чужим антигенам пока неизвестны. Есть данные о том, что на клеточном уровне механизмы этого феномена могут быть различными: в одних случаях клоны лимфоцитов, которые должны были бы реагировать на данный антиген, элиминируются; в других случаях они выживают, но их реакция на антиген специфически супрессируется особыми Т-лимфоцитами, получившими название *Т-клеток-супрессоров* (см. разд. 17.6.6).

Итак, связывание антигена с комплементарными ему рецепторами на Т-или В-лимфоцитах может привести к какому-либо из по меньшей мере трех следствий: 1) лимфоцит будет пролиферировать и дифференцироваться, чтобы стать в конце концов клеткой-эффектором или клеткой памяти; 2) он сделается толерантным или 3) антиген может на него никак не повлиять. Конкретное «решение» лимфоцита – включиться ему, выключиться или проигнорировать сигнал – зависит в большой степени от природы и концентрации антигена и от сложных взаимодействий между лимфоцитами разных классов и между лимфоцитами и специализированными макрофагоподобными *антиген-представляющими клетками*, которые будут описаны несколько позже. Оно зависит также от степени зрелости лимфоцита. Например, новообразованные В-клетки весьма восприимчивы к индукции толерантности, тогда как зрелые сравнительно устойчивы; это означает, что развивающиеся В-клетки с высоким сродством к «своим» молекулам, окружающим эти клетки, становятся толерантными и никогда уже не будут активироваться.

Заключение

Иммунная система выработалась в процессе эволюции позвоночных для защиты от инфекций. Она состоит из миллиардов лимфоцитов и включает миллионы различных клонов. Лимфоциты каждого клона несут на своей поверхности рецептор, который позволяет им связывать ту или иную «антигенную детерминанту» – определенную группировку в молекуле антигена. Существуют два класса лимфоцитов: В-клетки, вырабатывающие антитела, и Т-клетки, которые осуществляют иммунные реакции клеточного типа.

Уже на ранних стадиях своего развития В- и Т-клетки с рецепторами для антигенных детерминант молекул собственного организма элиминируются или супрессируются; в результате иммунная система в норме способна отвечать только на чужеродные антигены. Связывание чужеродного антигена с лимфоцитом вызывает иммунный ответ, направленный против этого антигена. При этом некоторые из лимфоцитов пролиферируют и дифференцируются в клетки памяти, так что при вторичном воздействии того же антигена иммунный ответ развивается быстрее и оказывается гораздо более сильным.

17.2. Функциональные свойства антител [11]

Единственная известная функция В-лимфоцитов – выработка антител. Уникальная особенность антител, отличающая их от всех других известных белков, состоит в том, что они могут существовать в миллионах разновидностей – каждая со своим уникальным участком для связывания антигена. В совокупности называемые *иммуноглобулинами* (сокращенно Ig) антитела образуют один из основных классов белков крови, составляя по весу примерно 20% суммарного белка плазмы.

17.2.1. Антиген-специфические рецепторы на В-клетках – это молекулы антител [12]

Как и предсказывала гипотеза клональной селекции, все молекулы антител, производимые какой-то одной В-клеткой, имеют одинаковый антиген-связывающий участок. Первые антитела, синтезированные вновь образовавшейся В-клеткой, не секретируются; вместо этого они встраиваются в плазматическую мембрану, где служат рецепторами для антигена. Каждая В-клетка имеет на своей плазматической мембране приблизительно 10^5 таких молекул.

Когда антиген присоединяется к молекулам антител на поверхности покоящейся В-клетки, это обычно инициирует сложную и малоизученную цепь событий, приводящую к клеточной пролиферации и дифференцировке с образованием клеток, секретирующих антитела. Такие клетки вырабатывают большие количества растворимых (не связанных с мембраной) антител с тем же антиген-связывающим участком, что и у антител на поверхности клетки, и выделяют эти антитела в кровь. Активированные В-клетки могут начать секретировать антитела, будучи еще малыми лимфоцитами; конечная стадия этого пути дифференцировки – большая плазматическая клетка (см. рис. 17-4, Б), которая выделяет антитела со скоростью около 2000 молекул в секунду. По-видимому, плазматические клетки используют для производства антител столь значительную часть мощности своего белоксинтезирующего аппарата, что не способны к дальнейшему росту и делению и погибают после нескольких дней секреции антител.

17.2.2. Можно стимулировать выработку антител В-клетками в культуральной чашке [13]

В 60-х годах были достигнуты важные успехи, открывшие новые пути изучения В-клеток. Первым из них была разработка метода локального гемолиза, который позволял идентифицировать и подсчитывать индивидуальные В-клетки, вырабатывающие антитела к определенному антигену. В простейшем варианте этого метода берут лимфоциты (обычно из селезенки) у животного, иммунизированного бараньими эритроцитами (БЭ). Их помещают затем в агар вместе с избытком БЭ. В результате на чашке получается «газон» из иммобилизованных БЭ с вкраплением лимфоцитов. В этих условиях клетки не могут передвигаться, но любые выделяемые В-клеткой антитела будут диффундировать и покрывать поверхность всех БЭ, находящихся поблизости. Такие покрытые антителами эритроциты можно лизировать, добавив комплемент (разд. 17.5). Таким образом, присутствие каждой выделяющей антитела клетки обнаруживается по прозрачному пятну («бляшке») в темном слое БЭ. Аналогичный метод можно использовать для подсчета клеток, вырабатывающих антитела к другим антигенам, таким как белки или полисахариды, если присоединить эти антигены к поверхности бараньих эритроцитов.

Вторым важным успехом было установление того факта, что можно заставить В-клетки вырабатывать антитела, приводя их в контакт с антигеном в культуре, где можно манипулировать взаимодействиями клеток и изменять условия среды. В результате удалось выяснить, что для выработки В-лимфоцитами антител к большинству антигенов необходимы еще Т-лимфоциты и специализированные антиген-представляющие клетки; происходящие при этом клеточные взаимодействия будут описаны несколько позже.

17.2.3. Антитела имеют два идентичных антиген-связывающих участка [11]

Простейшие молекулы антител имеют форму буквы Y с двумя идентичными антиген-связывающими участками – по одному на конце каждой из двух «ветвей» (рис. 17-15). Поскольку таких участков два, эти антитела называют *бивалентными*. Такие антитела могут сшивать молекулы антигена в обширную

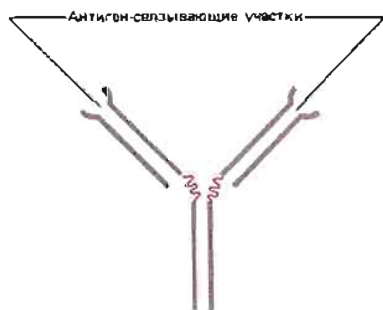


Рис. 17-15. Сильно упрощенная схема молекулы антитела с двумя идентичными антиген-связывающими участками.



Рис. 17-16. Шарнирный участок молекулы антитела повышает эффективность связывания молекул антигена и сшивания их друг с другом.

сеть, если каждая молекула антигена имеет три или большее число антигенных детерминант (см. рис. 17-30). Достигнув определенных размеров, такая сеть выпадает из раствора. Как мы увидим позже, тенденция больших иммунных комплексов к осаждению (*преципитации*) удобна для выявления антител и антигенов. Эффективность реакций связывания и сшивания антигена антителами значительно возрастает благодаря гибкому шарнирному участку в месте соединения обеих «ветвей» с «хвостом»: этот участок позволяет изменять расстояние между двумя антиген-связывающими участками (рис. 17-16).

Защитное действие антител объясняется не просто их способностью связывать антиген. Они выполняют и целый ряд других функций, в которых участвует «хвост». Эта область молекулы определяет, что произойдет с антигеном, если он оказался связанным. Антитела с одинаковыми антиген-связывающими участками могут иметь весьма разные «хвостовые» области, а потому и разные функциональные свойства.

17.2.4. Молекула антитела состоит из четырех полипептидных цепей — двух легких и двух тяжелых [14]

Основную структурную единицу молекулы антитела образуют четыре полипептидные цепи — две идентичные легкие (*L-цепи*, каждая примерно из 220 аминокислот) и две идентичные тяжелые (*H-цепи*, каждая примерно из 440 аминокислот). Все четыре цепи соединены между собой с помощью нековалентных взаимодействий и ковалентных связей (дисульфидных мостиков). Молекула состоит из двух одинаковых половинок, в которых *L-* и *H-цепи* вносят почти равный вклад в построение двух идентичных антиген-связывающих участков (рис. 17-17).

Протеолитические ферменты папаин и пепсин расщепляют молекулы антител на различные характерные фрагменты: *папаин* дает два отдельных

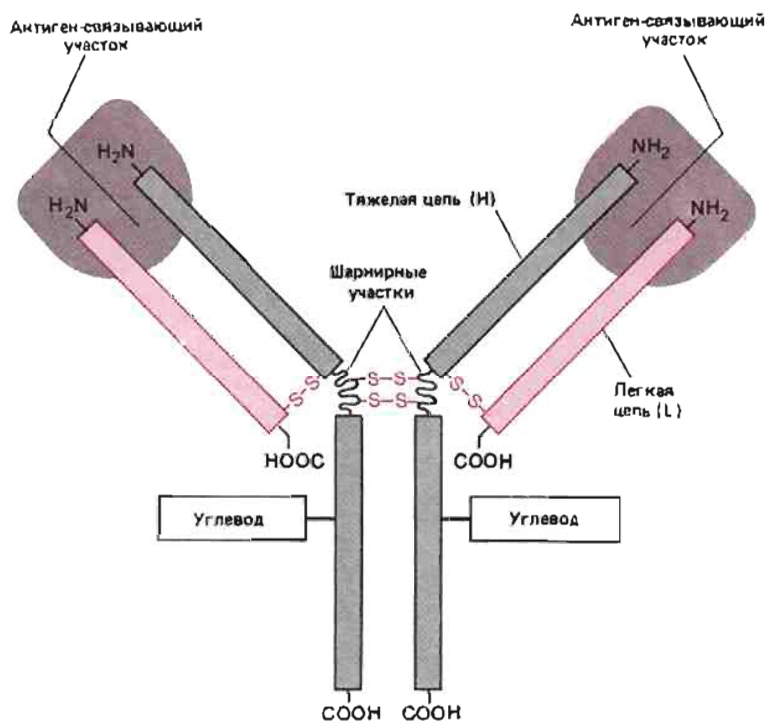
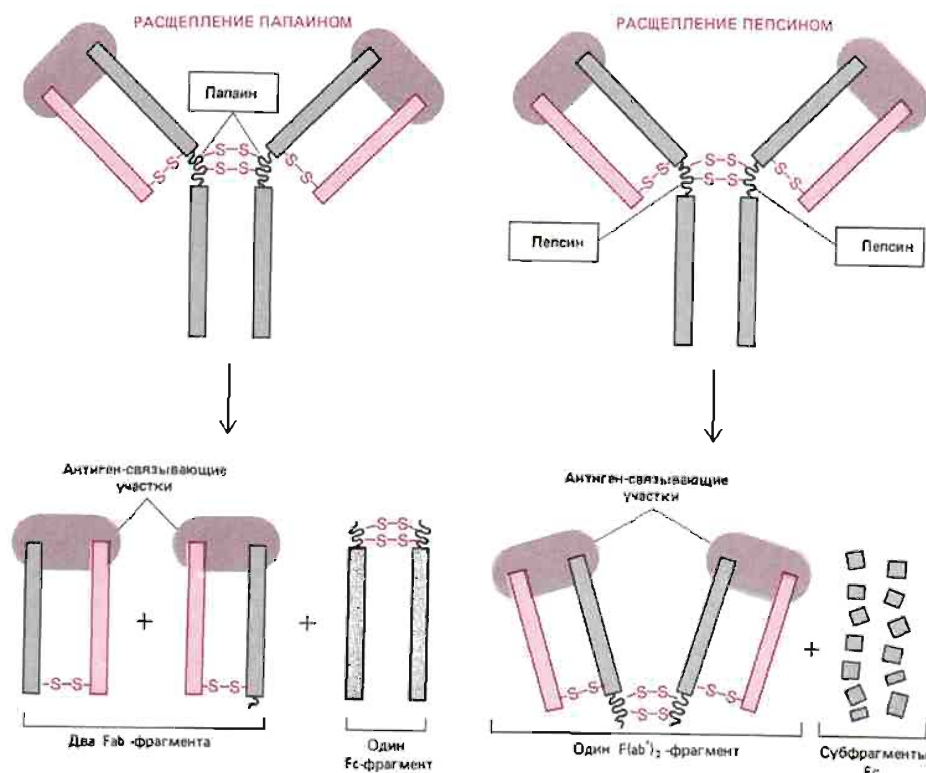


Рис. 17-17. Схематическое изображение типичной молекулы антитела, состоящей из двух идентичных тяжелых (*H*) и двух идентичных легких (*L*) цепей. Обратите внимание, что антиген-связывающие участки формируются за счет комплекса *N*-концевых областей *L-* и *H*-цепей, а область «хвоста» образуют только *H*-цепи. Каждая *H*-цепь содержит одну или несколько олигосахаридных цепочек, функция которых не известна.

Рис. 17-18. Различные фрагменты, образующиеся при расщеплении молекул антител двумя различными протеолитическими ферментами (папаином и пепсином), помогли исследователям в выяснении четырехцепочечной структуры антител.



идентичных Fab-фрагмента¹, каждый из которых обладает одним антиген-связывающим участком, и один Fc-фрагмент²; пепсин дает один крупный F(ab')₂-фрагмент, состоящий из двух ковалентно связанных F(ab')-фрагментов (каждый из которых немного больше, чем Fab-фрагмент), и много более мелких фрагментов (рис. 17-18). Поскольку F(ab')₂-фрагменты бивалентны, они в отличие от моновалентных Fab-фрагментов сохраняют способность связывать антигены и образовывать преципитаты. Ни один из этих фрагментов не обладает другими биологическими свойствами нативных молекул антител, поскольку они не содержат «хвостовой» (Fc) области, определяющей эти свойства.

17.2.5. Существует пять разных классов Н-цепей, каждый со своими особыми биологическими свойствами [11, 15]

У высших позвоночных существуют пять разных классов антител—IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, каждый со своим классом Н-цепей— α , δ , ϵ , γ и μ соответственно. Молекулы IgA содержат α -цепи, молекулы IgG— γ -цепи и т.д. (табл. 17-1). Кроме того, имеется ряд подклассов IgG и некоторых других иммуноглобулинов. Разные Н-цепи придают «хвостовым» областям антител различную конформацию и определяют характерные свойства каждого класса (рис. 17-19).

IgG-антитела составляют основной класс иммуноглобулинов, находящихся в крови. Они производятся в больших количествах при вторичном иммунном ответе. Fc-область молекул IgG связывается со специфическими рецепторами фагоцитирующих клеток, таких как макрофаги и полиморфноядерные лейкоциты, и в результате эти клетки могут более эффективно поглощать и разрушать внедрившиеся микроорганизмы, покрытые IgG-антителами, вы-

¹ Fab—сокращение слов fragment antigen binding.

² Fc означает «кристаллизуемый фрагмент» (от crystallizable).

Таблица 17-1. Свойства основных классов антител, образующихся у человека

	Класс антител									
	IgM		IgD		IgG		IgA		IgE	
Типы тяжелых цепей	μ		δ		γ		α		ϵ	
Типы легких цепей	κ или λ		κ или λ		κ или λ		κ или λ		κ или λ	
Число четырехцепочечных единиц	5		1		1		1 или 2		1	
Доля от общего количества Ig в крови, %	5		< 1		80		15		< 1	
Способность активировать комплемент	++++		—		++		—		—	
Прохождение через плаценту	—		—		+		—		—	
Связывание с «профессиональными» фагоцитами (макрофагами и полиморфноядерными лейкоцитами)	—		—		+		—		—	
Связывание с тучными клетками и базофилами	—		—		—		—		+	

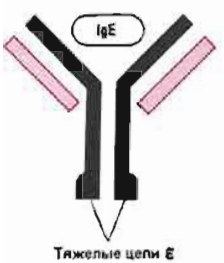
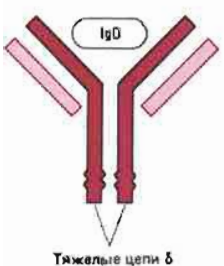
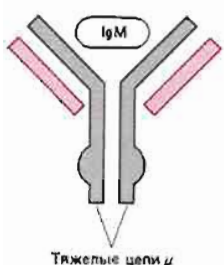
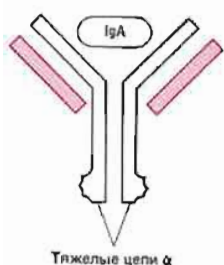
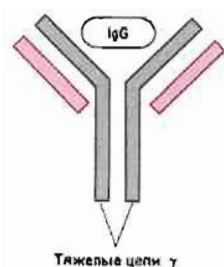


Рис. 17-19. Из этой сильно упрощенной схемы видно, что каждый класс антител имеет H-цепь определенного типа, которая придает «хвосту» антитела (Fc-области) определенную конформацию.

работанными в ответ на инфекцию (рис. 17-20). Это лишь один из способов борьбы молекул IgG с инфекцией. Fc-область IgG может связываться не только с фагоцитирующими клетками, но и с первым компонентом системы комплемента, тем самым активируя его; комплемент осуществляет биохимическую атаку, приводящую к гибели микроорганизма (разд. 17.5).

Молекулы IgG—единственные антитела, которые могут переходить от матери к плоду. Клетки плаценты, соприкасающиеся с материнской кровью, имеют рецепторы, связывающие Fc-области молекул IgG и обеспечивающие тем самым их переход в плод. Антитела сначала поглощаются путем эндоцитоза при участии рецепторов, а затем транспортируются через клетку и выводятся путем экзоцитоза в кровь плода. Антитела других классов не связываются с этими рецепторами и поэтому не могут проходить через плаценту.

Хотя IgG—явно преобладающий класс антител, образуемых при большинстве вторичных иммунных ответов, на ранних стадиях первичного иммунного ответа в кровь поступают главным образом антитела IgM. В секретируемой форме IgM представляет собой пентамер, состоящий из пяти четырехцепочечных единиц, так что в общей сложности IgM имеет 10 антиген-связывающих участков. Такие пентамеры даже более эффективно, чем IgG, активируют систему комплемента, когда они связываются с антигеном. Каждый пентамер содержит полипептидную цепь еще одного типа, называемую J-цепью (joining chain, ~20 000 дальтон). J-цепь синтезируется IgM-секретирующими клетками, ковалентно встраивается между двумя смежными Fc-областями и, по-видимому, инициирует процесс олигомеризации (рис. 17-21). IgM—это также первый класс антител, продуцируемых развивающимися В-клетками, хотя многие В-клетки со временем переключаются на выработку антител других классов. Непосредственные предшественники В-клеток, так называемые пре-В-клетки, вырабатывают μ -цепи (но не легкие цепи) и накапливают их. Позднее, когда в пре-В-клетках начинают синтезироваться и легкие цепи, они соединяются с μ -цепями, образуя с ними четырехцепочечные молекулы IgM (каждая с двумя μ -цепями и двумя легкими цепями), которые встраиваются в плазматическую мембрану, где служат рецепторами для антигена. С этого момента клетки становятся В-лимфоцитами и способны реагировать на антиген. Хотя встраиваться в мембраны (в качестве антиген-специфических рецепторов) и секретироваться в водорастворимой форме могут антитела всех классов, на поверхности большинства покоящихся В-клеток находятся главным образом антитела IgM и IgD. Удивительно, что лишь очень немногие В-клетки активируются для секреции антител IgD, и у этого класса не известно никакой функции, кроме роли рецепторов для антигена.

IgA—основной класс антител в секретах (молоке, слюне, слезах, секретах

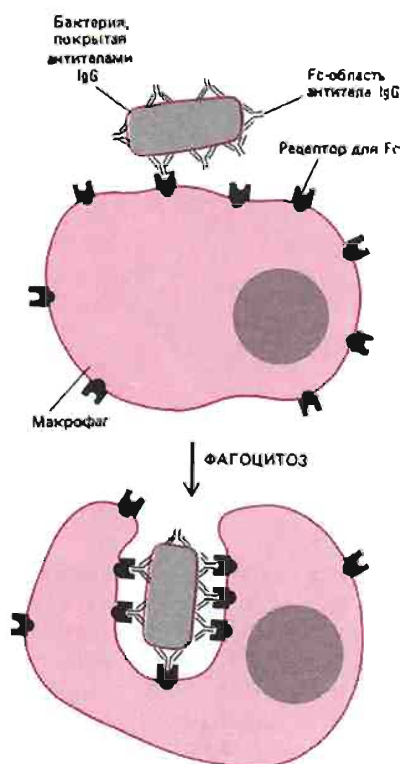


Рис. 17-20. Эта схема показывает, как бактерия, покрытая антителами IgG, эффективно фагоцитируется макрофагами, имеющими на своей поверхности рецепторы, способные связывать Fc-область молекулы IgG. Связывание бактерии с этими рецепторами активирует процесс фагоцитоза.

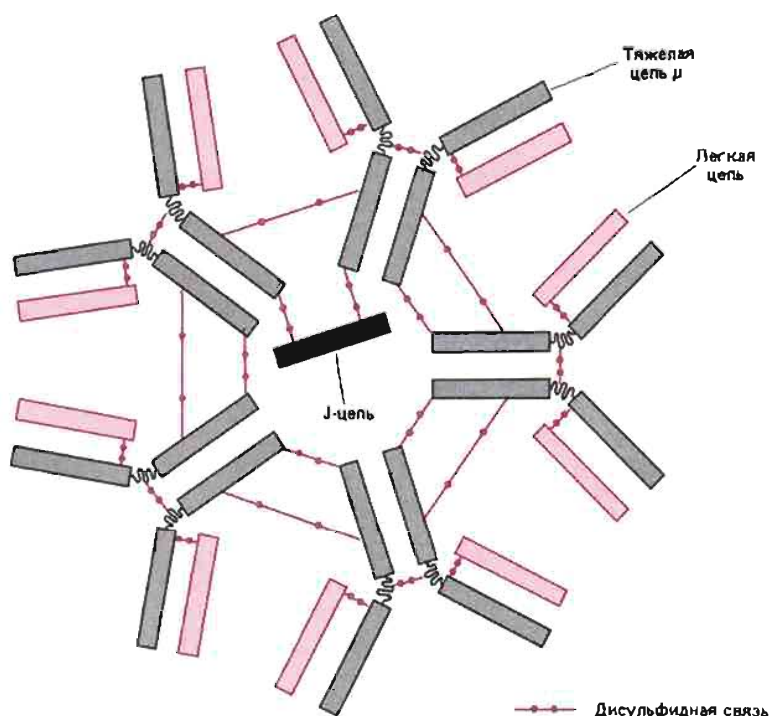


Рис. 17-21. Пентамерная молекула IgM. Пять субъединиц соединены дисульфидными связями. Как полагают, сборку пентамера инициирует единственная J-цепь, связанная дисульфидными мостиками с двумя тяжелыми μ-цепями.

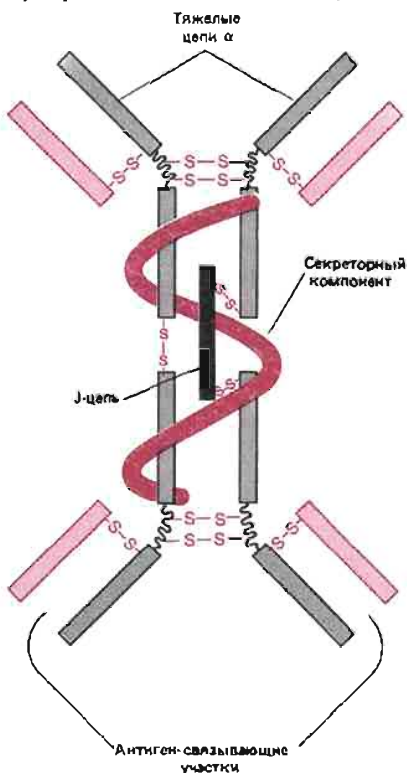


Рис. 17-22. Строение димерной молекулы антител IgA, содержащихся в секретах (сильно упрощенная схема). В дополнение к двум мономерам IgA, которые связаны одним дисульфидным мостиком между тяжелыми α-цепями, комплекс содержит также J-цепь и добавочную полипептидную цепь с мол. массой 71 000, называемую секреторным компонентом.

Рис. 17-23. Механизм переноса димерной молекулы IgA через эпителиальную клетку при участии секреторного компонента. Весь комплекс транспортируется из внеклеточной жидкости в просвет эпителиального протока железы. Секреторный компонент синтезируется эпителиальной клеткой как трансмембранный гликопротеин и служит рецептором для связывания димера IgA на базальной поверхности этой клетки. Комплекс секреторного компонента с IgA поступает в клетку в эндоцитозном пузырьке, который проходит клетку насквозь и подвергается экзоцитозу на ее апикальной поверхности. Затем часть секреторного компонента, связанная с димером IgA, отщепляется от трансмембранного «хвоста», высвобождая таким образом комплекс в проток.

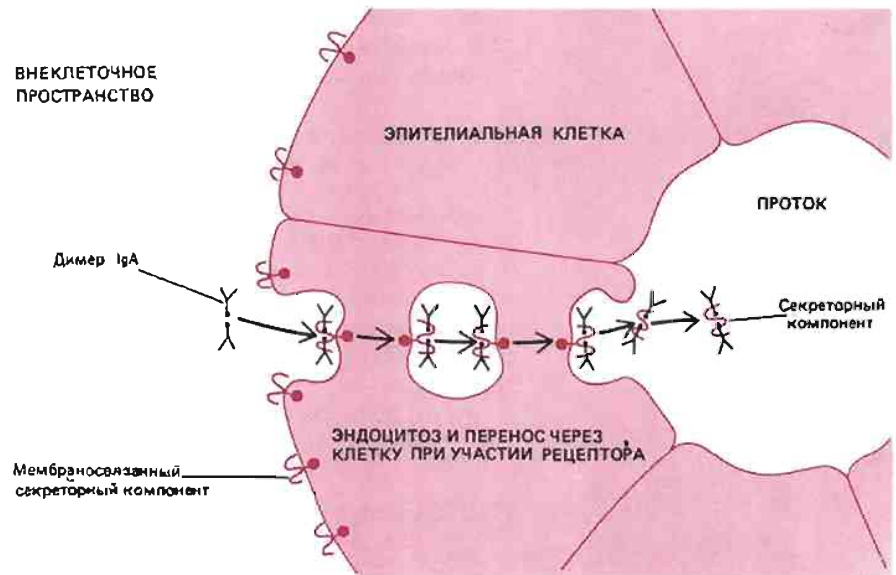
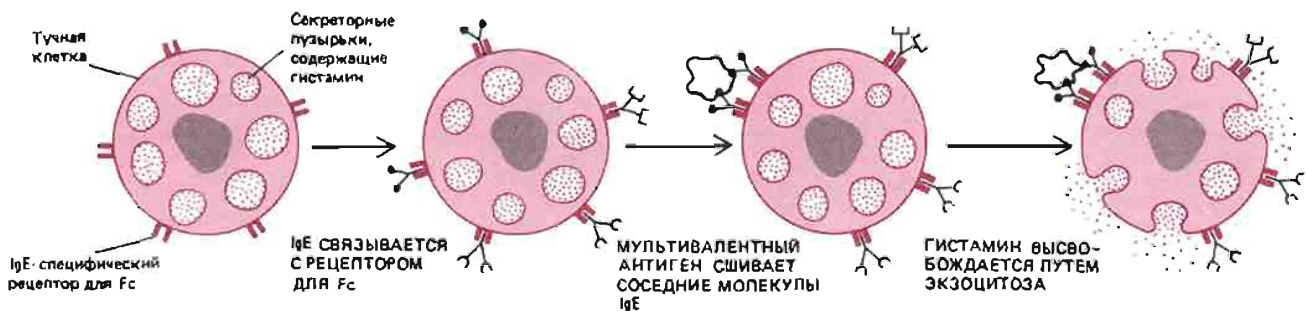


Рис. 17-24. На этой схеме показано, как тучные клетки (и базофилы) пассивно приобретают поверхностные рецепторы, связывающие антиген. Антитела IgE, выделяемые активированными В-лимфоцитами, попадают в ткани и связываются белками-рецепторами на поверхности тучных клеток, специфически узнающими Fc-область этих антител. Поэтому индивидуальные тучные клетки и базофилы (в отличие от В-клеток) имеют на своей поверхности антитела с целым рядом различных антиген-связывающих участков. Молекулы антигена сшивают мембраносвязанные антитела IgE, имеющие комплементарные им антиген-связывающие участки. В результате тучные клетки активируются и освобождают гистамин путем экзоцитоза.

дыхательных путей и кишечного тракта). Они существуют либо в виде четырехцепочечного мономера (подобно IgG), либо в виде димера. Молекулы IgA в составе секретов представляют собой димеры, содержащие одну J-цепь, а также дополнительную полипептидную цепь, называемую *секреторным компонентом* (рис. 17-22), которую димеры IgA приобретают на поверхности эпителиальных клеток, выстилающих кишечник, бронхи или протоки молочных, слюнных или слезных желез. Секреторный компонент синтезируется эпителиальными клетками и экспонируется вначале на их базальной поверхности, где служит рецептором для связывания IgA из крови. Образующиеся комплексы IgA с секреторным компонентом поглощаются путем эндоцитоза при участии рецепторов, проходят через цитоплазму эпителиальной клетки и выводятся в проток на противоположной стороне клетки (рис. 17-23). В дополнение к такой транспортной роли секреторный компонент, возможно, защищает молекулы IgA от переваривания протеолитическими ферментами секретов.

Fc-область молекул IgE связывается со специфическими рецепторными белками на поверхности тучных клеток в тканях и базофильных лейкоцитов в крови с очень высоким родством ($> 10^{10}$ литров/моль). В свою очередь связанные молекулы IgE служат рецепторами для антигена: присоединение к ним антигена приводит к секреции клетками биологически активных аминов (в частности, гистамина, а у некоторых видов — серотонина) (рис. 17-24). Эти амины вызывают расширение кровеносных сосудов и увеличивают проницаемость их стенок; они в большой мере ответственны за клинические проявления таких *аллергических реакций*, как сенная лихорадка, астма и крапив-



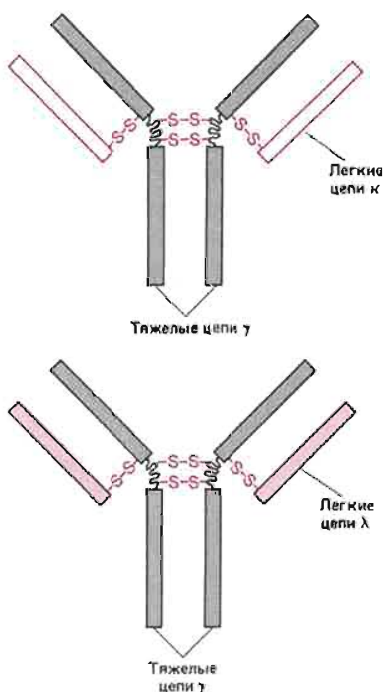


Рис. 17-25. В молекулах антител IgG могут быть легкие цепи κ или λ, но в каждой данной молекуле обе легкие цепи всегда идентичны.

нида. Их защитная функция менее ясна, однако предполагается, что они делают область воспаления более доступной для лейкоцитов, антител и компонентов комплемента.

17.2.6. Антитела могут иметь или κ-, или λ-цепи, но не те и другие

В дополнение к пяти классам H-цепей у высших позвоночных в антителах имеются два типа L-цепей—κ и λ, каждый из которых может быть ассоциирован с любой H-цепью (рис. 17-25). Однако индивидуальная молекула антитела всегда состоит из двух идентичных L-цепей и двух идентичных H-цепей; поэтому ее антиген-связывающие участки всегда совершенно одинаковы. Такая симметрия имеет решающее значение для сшивающей функции антител. Поэтому молекула иммуноглобулина может иметь L-цепи κ или λ, но не ту и другую одновременно. Каких-либо различий в биологической функции этих двух типов L-цепей пока не установлено.

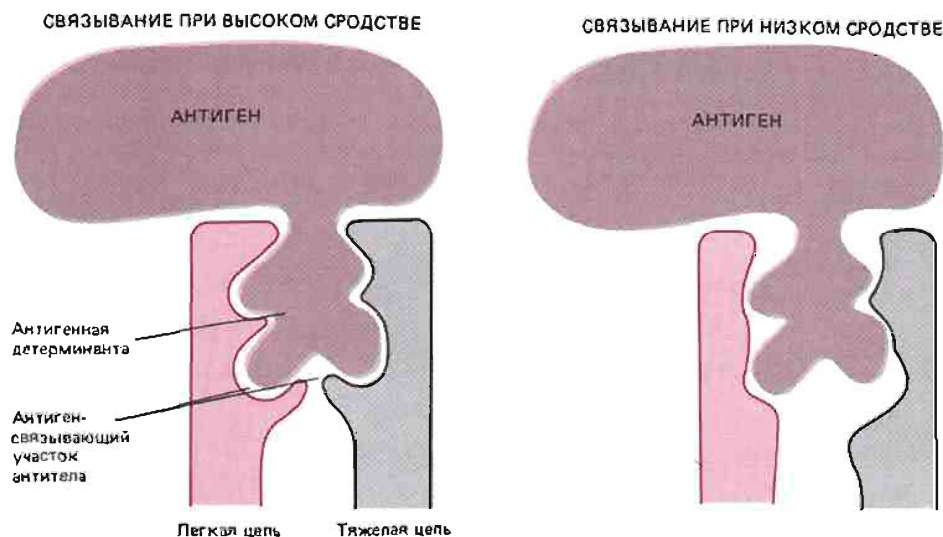
17.2.7. Сила взаимодействия антигена с антителом зависит как от сродства, так и от числа связывающих участков [11]

Связывание антигена с антителом, так же как и субстрата с ферментом, обратимо. Оно определяется суммой многих относительно слабых нековалентных взаимодействий, включая гидрофобные и водородные связи, вандерваальсовы силы и ионные взаимодействия. Эти слабые взаимодействия эффективны только в том случае, если молекулы антигена и антитела настолько комплементарны друг другу, что некоторые атомы антигена входят в соответствующие углубления на поверхности антитела. Комплементарные антигену области четырехцепочечной молекулы антитела—это ее два идентичных антиген-связывающих участка, а соответствующая область антигена—его антигенная детерминанта (рис. 17-26). Большинство антигенных макромолекул имеют много различных детерминант; если две из них или большее число (как в некоторых полимерах) одинаковы, антиген называют *мультивалентным* (рис. 17-27).

Обратимую реакцию между антигеном с одной антигенной детерминантой (Аг) и одним антиген-связывающим участком (Ат) можно представить следующим образом:



Рис. 17-26. Сильно упрощенная схема связывания антигенной детерминанты макромолекулы с антиген-связывающими участками двух различных антител—с высоким и с низким сродством к данному антигену. Антигенная детерминанта удерживается в связывающем участке различными слабыми нековалентными взаимодействиями. Обратите внимание на то, что в образование этого участка вносят свой вклад как легкая, так и тяжелая цепи молекулы антитела.



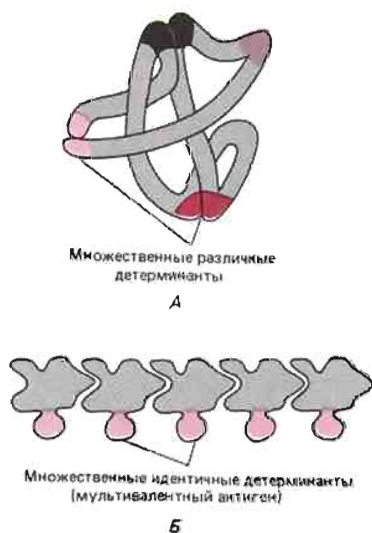


Рис. 17-27. Схематические изображения молекул с множественными антигенными детерминантами. А. Глобулярный белок, имеющий ряд различных антигенных детерминант. Обратите внимание, что разные области полипептидной цепи могут в свернутой структуре сближаться друг с другом, образуя единую антигенную детерминанту на поверхности белка. Б. Полимерная структура с повторяющимися идентичными антигенными детерминантами; такую молекулу называют мультивалентным антигеном.

Точка равновесия зависит как от концентраций Ат и Аг, так и от силы их взаимодействия. Очевидно, что с увеличением концентрации Аг все большая доля Ат будет ассоциирована с Аг. Силу взаимодействия обычно выражают константой сродства (K) (см. рис. 3-5):

$$K = [AgAt]/[Ag][At].$$

Эту константу сродства, иначе называемую константой ассоциации (K_a), можно определить, измерив концентрацию свободного Аг, необходимую для заполнения половины антиген-связывающих участков антитела. Когда половина участков заполнена, $[AgAt] = [At]$ и $K = 1/[Ag]$. Таким образом, константа сродства антитела к антигену равна величине, обратной концентрации антигена, дающей половину максимального связывания. Обычные значения K варьируют в широких пределах – от $5 \cdot 10^4$ до 10^{12} л/моль. Константа сродства, при которой молекулу иммуноглобулина перестают рассматривать как антитело к данному антигену, несколько произвольна, однако маловероятно, что антитело с K ниже 10^4 будет биологически эффективным.

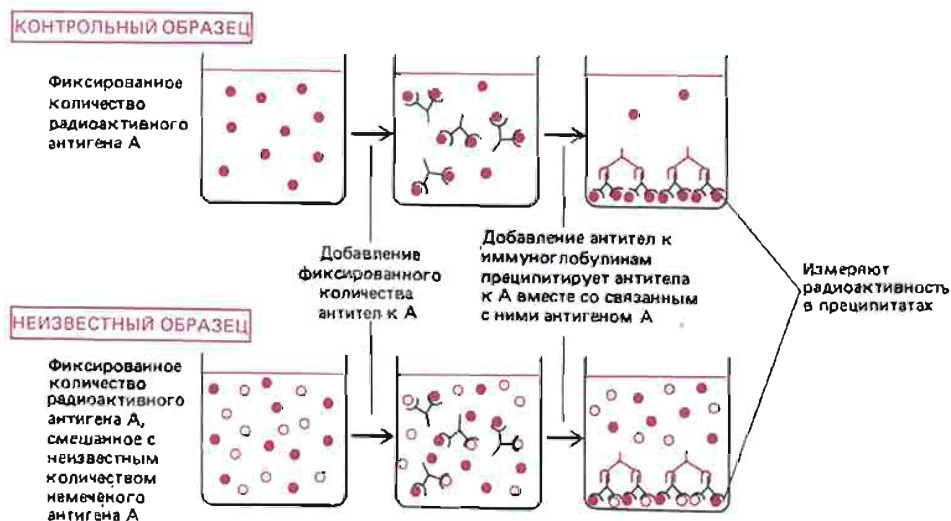
Сродство антитела к антигену зависит от того, насколько хорошо антигенная детерминанта соответствует отдельному антиген-связывающему участку, каким бы ни было число таких участков. В отличие от этого общая **авидность** антитела по отношению к мультивалентному антигену (такому, как полимер с повторяющимися субъединицами) характеризует **суммарную** силу взаимодействия всех связывающих участков антитела, вместе взятых. Типичная молекула IgG при вовлечении в реакцию обоих антиген-связывающих участков будет связываться с мультивалентным антигеном по меньшей мере в 10 000 раз сильнее, чем в том случае, когда вовлечен лишь один участок.

По той же причине, если сродство отдельных антиген-связывающих участков IgG и IgM одинаково, молекула IgM (имеющая 10 таких участков) проявит несравненно большую авидность к мультивалентному антигену, чем молекула IgG (имеющая 2 участка). Различие в авидности весьма важно, так как антитела, образующиеся на ранних стадиях иммунного ответа, обычно обладают значительно меньшим сродством к антигену, чем те, которые вырабатываются позже. (Повышение среднего сродства продуцируемых антител с течением времени после иммунизации называется **созреванием сродства**.) Благодаря высокой общей авидности антитела IgM – основной класс Ig, вырабатываемых в начале иммунного ответа, – могут эффективно функционировать даже при низком сродстве отдельных связывающих участков.

17.2.8. Взаимодействие антитела с антигеном можно выявить и количественно оценить многими способами [11, 16]

Высокая специфичность антител по отношению к антигену делает их гибким и действенным инструментом, который можно использовать для выявления, количественного определения и локализации множества разнообразных веществ, представляющих интерес для биолога. Но как можно обнаружить или измерить взаимодействие антитела с антигеном? Начальная реакция связывания антигена с антителом – так называемая **первичная реакция** – может быть измерена многими различными способами. При **радиоиммунном анализе**, позволяющем определять даже ничтожные количества материала, известное количество радиоактивного антигена вместе со стандартным количеством антител добавляют к образцу, содержащему неизвестное количество того же антигена в нерадиоактивной форме. Немеченый антиген конкурирует с меченым за связывающие участки антител, и чем больше данного антигена в образце, тем меньше радиоактивного антигена будет связано с антителом. Свободный радиоактивный антиген можно отделить от связанного, а затем измерять количество того и другого с помощью ряда методов, использующих различия в свойствах свободных и связанных молекул; один из общих подходов состоит в осаждении (преципитация) комплексов антиген-антитело антителами к иммуноглобулинам (рис. 17-28).

Рис. 17-28. Принцип метода радиоиммунного анализа. Немеченный антиген конкурирует с меченым антигеном за связывание с антителами. Это снижает количество радиоактивности в преципитате антитела с антигеном, и по величине этого снижения (в сравнении с контрольным образцом) можно определить концентрацию антигена в неизвестном образце.



Для выявления специфических молекул в клетках или тканях и для определения их локализации можно использовать радиоактивные и флуоресцентные антитела, а также антитела, соединенные с ферментом. В этих случаях связанные антитела идентифицируют с помощью радиоавтографии, флуоресцентной микроскопии или по окрашенному продукту ферментативной реакции (см. гл. 4).

Однако многие методы анализа основаны на *вторичных реакциях*, т.е. каких-то последствиях первичного взаимодействия антитела с антигеном. К этим вторичным реакциям относятся *преципитация*, *агглютинация клеток* и *связывание комплемента*. Последнюю реакцию можно использовать потому, что компоненты системы комплемента связываются только с антителом, находящимся в комплексе с антигеном; при этом исчезновение компонентов комплемента может служить мерой количества образующегося комплекса антиген–антитело. Однако чаще всего применяют реакцию преципитации антигена с антителом в жидкостях или гелях. Например, в *методе Ухтерлона* антиген и антитело помещают в отдельные лунки, вырезанные в агаровом геле. Реагенты диффундируют из лунок до тех пор, пока не встречаются друг с другом в оптимальных соотношениях для образования преципитата, который становится видимым как непрозрачная полоса, рассеивающая свет (рис. 17-29).

17.2.9. Размер образующихся комплексов антиген–антитело зависит от валентности антигена и от относительных концентраций антигена и антитела [11, 17]

Основа реакций преципитации – сшивание мультивалентных антигенов бивалентными антителами. Если присутствует только один вид антител, молекулы с одной антигенной детерминантой не могут быть сшиты. Если антиген бивалентен, он может образовать с антителами небольшие циклические комплексы или линейные цепочки, тогда как антиген с тремя и более антигенными детерминантами образует большие трехмерные сетки, которые быстро преципитируют (рис. 17-30). Фактически, однако, большая часть получаемых антисывороток к какому-либо антигену содержит множество различных антител, которые реагируют с разными детерминантами антигена и могут совместно участвовать в его сшивании. В отличие от этого гомогенные (моноклональные) антитела могут осаждать лишь молекулы с повторяющимися идентичными антигенными детерминантами (мультивалентный антиген, рис. 17-31).

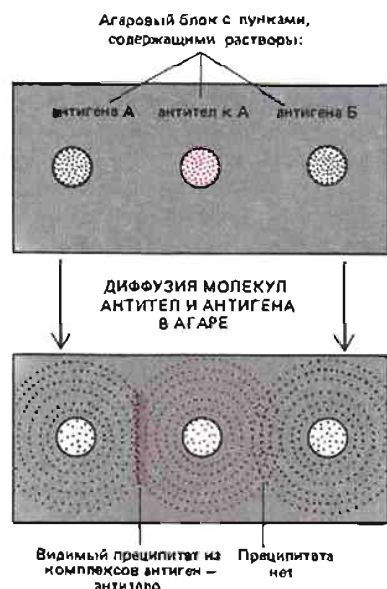


Рис. 17-29. Схема метода Ухтерлона, с помощью которого выявляют взаимодействие антигена с антителом. Антитела и антигены помещают в отдельные лунки в агаровом геле, и их молекулы диффундируют навстречу друг другу. Когда антиген и комплементарные ему антитела встречаются в оптимальных соотношениях, крупные комплексы антиген–антитело преципитируют (выпадают в осадок) и могут быть обнаружены по рассеянию света.

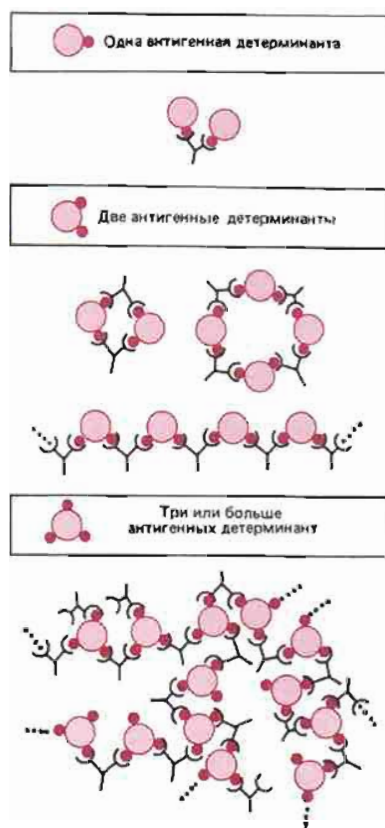


Рис. 17-30. Типы комплексов антиген-антитело, образующихся при разном числе антигенных детерминант у антигена. Здесь показано связывание антитела одного вида (моноклонального антитела) с антигенами, имеющими одну, две или три одинаковые антигенные детерминанты.

Если при данных валентностях антигена и антител возможно образование больших агрегатов, размеры образующихся комплексов антиген-антитело будут зависеть от относительных молярных концентраций двух участников реакции. В случае избытка антигена или антител образование больших комплексов маловероятно: при *избытке антигена* большинство комплексов будет содержать только одну молекулу антитела с молекулами антигена, присоединенными к каждому из ее антиген-связывающих участков; при *значительном избытке антител* большинство комплексов будет состоять из одной молекулы антигена и молекул антитела, присоединенных по одной к каждой из антигенных детерминант. Самые большие комплексы будут образовываться вблизи от точки молярной эквивалентности (рис. 17-32).

Размеры и состав комплексов антиген-антитело важны не только потому, что они влияют на реакции преципитации в пробирках: они играют также решающую роль в определении судьбы таких комплексов в организме. Комплексы, образующиеся при эквивалентности или при избытке антител, имеют много выступающих Fc-областей (рис. 17-32) и поэтому прочно связываются с Fc-рецепторами макрофагов и поглощаются этими клетками. Небольшие комплексы, образующиеся при избытке антигена, имеют лишь по одной Fc-области (рис. 17-32). Поэтому они слабо связываются с Fc-рецепторами на макрофагах и разрушаются менее эффективно. Вместо этого они часто осаждаются в мелких кровеносных сосудах кожи, почек, суставов и мозга, где активируют систему комплемента, вызывая воспаление и деструкцию ткани.

17.2.10. Антитела мобилизуют комплемент и различные клетки на борьбу с инфекцией [18]

Мы уже видели, каким образом антитела инициируют процесс уничтожения внедряющихся микроорганизмов с помощью фагоцитов и комплемента. Но это не единственные способы участия антител в защите от инфекции. Клетки, покрытые антителами, могут быть также убиты (без фагоцитоза) различными клетками с рецепторами, узнающими Fc-область антител. Наиболее активные из таких клеток называются **К-клетками**, или **киллерами**; они выглядят как лимфоциты, но не являются Т- или В-клетками. Механизм убивающего действия К-клеток неизвестен. Таким образом, хотя сами по себе антитела не могут убивать вторгающиеся организмы, они вызывают их гибель, мобилизуя комплемент, фагоциты и К-клетки (рис. 17-33). Кроме того, антитела могут присоединяться к вирусам или бактериальным токсинам (например, к столбнячному или ботулиническому токсину) и предотвращать их связывание с рецепторами на соответствующих клетках-мишенях. Неудивительно поэтому, что позвоночные быстро гибнут от инфекций, если они не способны вырабатывать антитела.

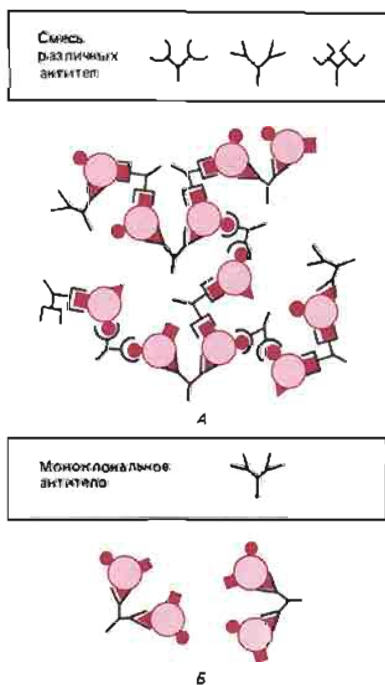


Рис. 17-31. А. Смесь различных антител, связывающихся с разными антигенными детерминантами одной и той же молекулы антигена. Эти антитела могут совместно образовывать сеть (преципитат). Такие смеси антител содержатся в обычных антисыворотках, получаемых против большей части макромолекул. Б. Моноклональное антитело менее эффективно, так как оно образует преципитат только с антигенами, имеющими несколько идентичных детерминант (как на рис. 17-30).

Рис. 17-32. Концентрации антитела и антигена влияют на размеры образующихся комплексов антиген-антитело. Самые большие комплексы образуются, когда те и другие молекулы присутствуют примерно в одинаковых молярных концентрациях («эквивалентность»), а самые малые – при большом избытке антигена. В последнем случае комплексы содержат всего лишь по одной молекуле антитела, поэтому внеклеточные жидкости плохо очищаются от таких комплексов макрофагами.

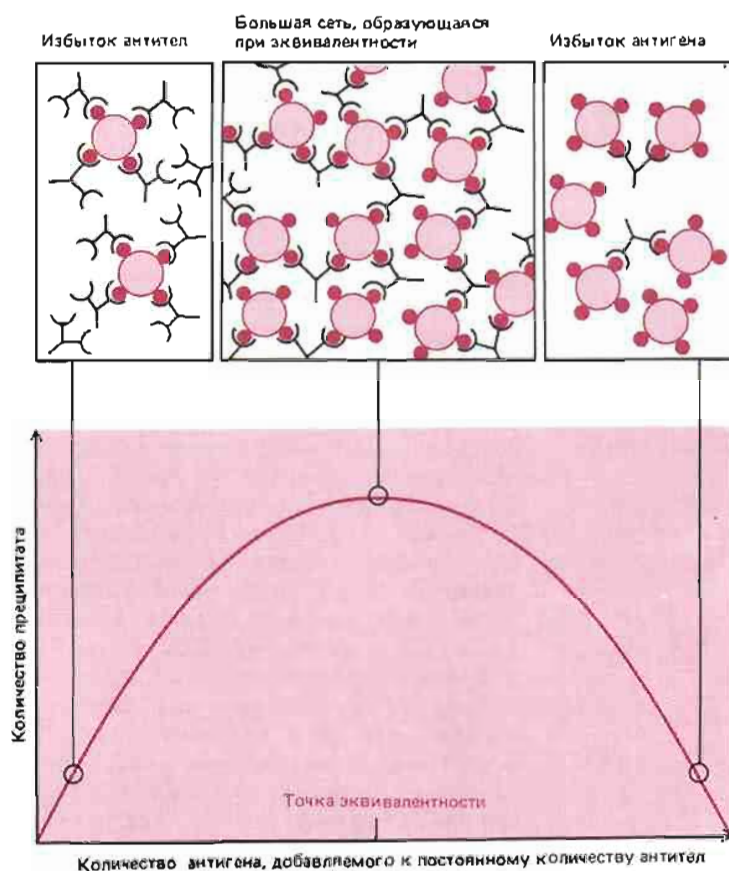
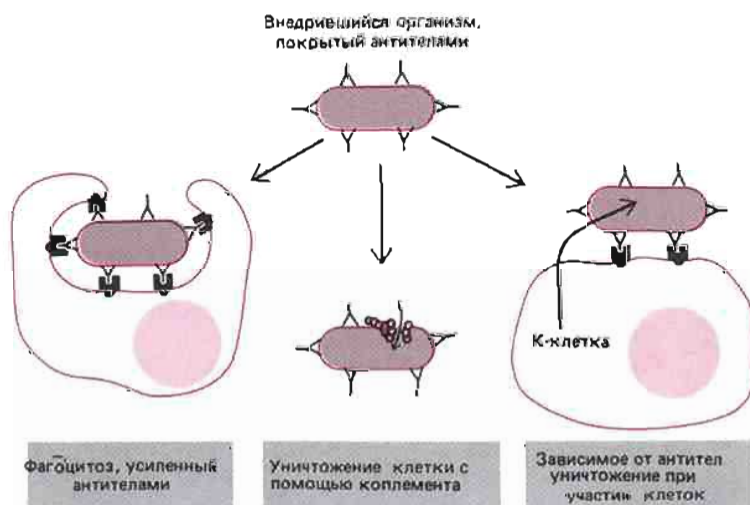


Рис. 17-33. Три механизма, с помощью которых антитела могут способствовать уничтожению внедряющихся микробов. Известно, что фагоцитоз, усиленный антителами, и уничтожение микроорганизмов при участии комплемента играют важную роль в защите от инфекций. Однако воздействие К-клеток было до сих пор продемонстрировано главным образом *in vitro* с использованием в качестве мишеней клеток позвоночных, покрытых антителами.



Заключение

Молекула антитела представляет собой белок, имеющий форму буквы Y, с двумя идентичными антиген-связывающими участками на концах боковых «ветвей» и с участками для связывания компонентов комплемента и/или различных рецепторов клеточной поверхности на Fc-области. Антитела защищают позвоночных от инфекций, инактивируя вирусы или бактериальные ток-

сины и мобилизуя комплемент и различные клетки, которые убивают и поглощают внедрившиеся микроорганизмы.

Каждый клон В-клеток вырабатывает молекулы антител с уникальным антиген-связывающим участком. Вначале молекулы встраиваются в плазматическую мембрану клетки, где они служат поверхностными рецепторами для антигена. Когда к таким рецепторам присоединяется антиген, В-клетки активируются, начинают размножаться и синтезируют большое количество растворимых антител с тем же самым антиген-связывающим участком. Эти антитела переходят в кровь.

Каждая молекула антитела составлена из двух идентичных тяжелых (H) цепей и двух идентичных легких (L) цепей. Части как H-, так и L-цепей образуют антиген-связывающие участки. Существует пять классов антител (IgA, IgD, IgE, IgG и IgM), имеющих различные H-цепи (α , δ , ϵ , γ и μ соответственно). H-цепи образуют Fc-область антитела, от которой зависит, какие другие белки будут связываться с антителом, что в свою очередь определяет биологические свойства данного класса антител. С любым классом H-цепей могут быть ассоциированы L-цепи любого типа (κ или λ).

17.3. Тонкая структура антител

Уникальная особенность антител состоит в том, что они существуют в огромном числе различных вариантов: каждый класс иммуноглобулинов содержит миллионы разных антител, каждое из которых отличается от других своим антиген-связывающим участком и аминокислотной последовательностью. Поэтому любой из таких видов антител составляет менее одной миллионной доли всех молекул иммуноглобулинов, имеющихся в крови. Этот факт поставил иммунохимиков перед чрезвычайно сложной проблемой белковой химии: каким образом можно получить достаточное количество какого-либо антитела для определения его аминокислотной последовательности и трехмерной структуры?

17.3.1. Миеломные белки – это гомогенные антитела, синтезируемые опухолевыми плазматическими клетками [11]

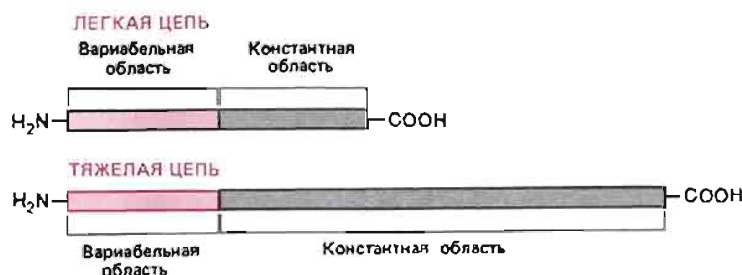
Проблема получения индивидуальных антител была решена благодаря специфическому свойству опухолевых клеток, образующихся при множественной миеломе – злокачественном заболевании, при котором в костном мозге развиваются множественные опухоли. Эти опухоли секретируют в кровь большие количества антител одного вида. Такие антитела гомогенны, или моноклональны, поскольку рак обычно начинается с неконтролируемого роста одной-единственной клетки; в данном случае это плазматическая клетка, секретирующая антитело. Антитело, накапливающееся в крови, называют миеломным белком.

Еще с прошлого столетия было известно, что моча больных, страдающих этим заболеванием, часто содержит необычные белки, названные белками Бенс-Джонса – по имени английского врача, который их впервые описал. Однако только в 50-х годах нашего века выяснилось, что эти белки представляют собой свободные L-цепи иммуноглобулинов. Значительная часть сведений о детальной структуре антител была получена при изучении миеломных белков из мочи или крови больных или же белков от мышей, у которых были целенаправленно индуцированы аналогичные формы рака.

17.3.2. L- и H-цепи состоят из константной и вариабельной областей [11, 19]

При сравнении аминокислотных последовательностей множества различных миеломных белков выявилась поразительная особенность, имеющая важный

Рис. 17-34. Как легкие, так и тяжелые цепи состоят из константной и вариабельной областей. У всех легких цепей данного типа (κ или λ) вся С-концевая половина имеет одинаковую последовательность аминокислот (иногда с небольшими различиями), тогда как все N-концевые половины различны. N-концевые вариабельные области тяжелых и легких цепей сходны по длине (около 110 аминокислотных остатков), тогда как константная область у тяжелых цепей в три-четыре раза (в зависимости от класса антител) длиннее, чем у легких цепей.



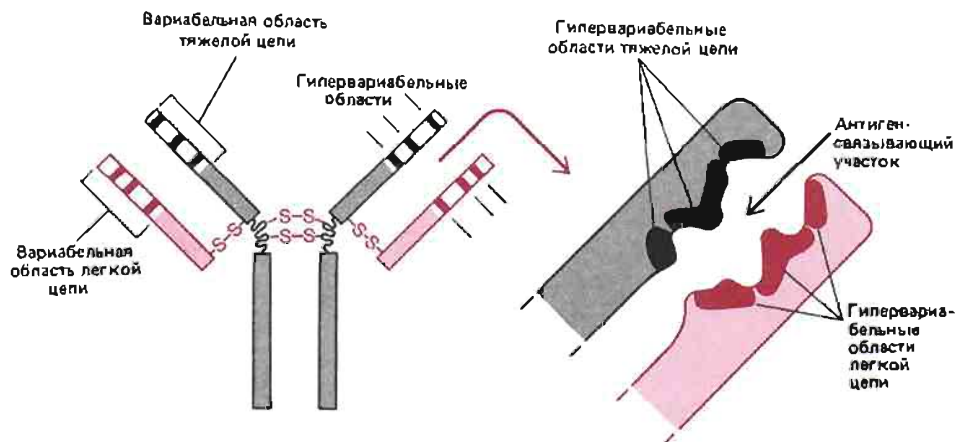
и неожиданный генетический подтекст. N-концевая часть последовательности как L-, так и H-цепей чрезвычайно изменчива, а С-концевая – постоянна. Например, если сравнить аминокислотные последовательности большого числа различных миеломных κ -цепей (каждая длиной около 220 аминокислот), то окажется, что С-концевые половины у них одинаковы или различаются лишь незначительно, тогда как N-концевые половины все разные. Таким образом, L-цепи содержат константную область примерно из 110 аминокислот и вариабельную область такой же длины. N-концевая вариабельная область H-цепей тоже состоит приблизительно из 110 аминокислот, а константная, в зависимости от класса антител, – из 330 или 440 аминокислот (рис. 17-34).

Именно N-концевые части L- и H-цепей совместно образуют антиген-связывающий участок, и вариабельность их аминокислотных последовательностей обеспечивает структурную основу для разнообразия таких участков. В связи с существованием вариабельной и константной областей в молекулах антител возникают важные генетические проблемы, которые мы обсудим позже; но еще до того как стало возможным прямое изучение этих вопросов, в результате исследования миеломных белков выяснились другие важные черты структуры антител.

17.3.3. Каждая L- и H-цепь содержит по три гипервариабельных области, которые совместно формируют антиген-связывающий участок [19, 20]

Только часть вариабельной области непосредственно участвует в связывании антигена. Этот вывод вначале был сделан в результате оценки максимальных размеров антиген-связывающего участка. Первые измерения, в которых «молекулярными линейками» служили олигомеры разной величины, были проведены с использованием антител к декстрану – полимеру D-глюкозы. Когда для ингибирования связывания декстрана с антителами к нему применяли дисахариды, трисахариды и олигосахариды большей длины, состоящие из остатков глюкозы, то их действие возрастало с увеличением длины цепи при-

Рис. 17-35. На этой схеме показано, как три гипервариабельные области каждой легкой и тяжелой цепи совместно образуют антиген-связывающий участок молекулы антитела.



мерно до шести мономеров; с олигосахаридами большей длины эффект не увеличивался. Это позволяло предполагать, что наиболее крупные антиген-связывающие участки могут контактировать самое большее с пятью или шестью сахарными остатками антигена. Поэтому казалось крайне маловероятным, что все 220 аминокислот переменных областей L- и H-цепей вносят непосредственный вклад в построение антиген-связывающего участка.

И действительно, теперь ясно, что связывающий участок антитела формируют всего лишь около 20–30 аминокислотных остатков переменной области каждой из цепей. Первым свидетельством в пользу этого явились данные об аминокислотных последовательностях, которые показали, что различия между переменными областями как в L-, так и в H-цепях в основном ограничены тремя небольшими гиперпеременными областями в каждой цепи. Остальные части, известные под названием *структурных областей*, относительно константны. Эти данные позволяли предсказать, что антиген-связывающий участок образуют всего лишь 5–10 аминокислот каждой гиперпеременной области (рис. 17-35). Это предсказание было впоследствии подтверждено рентгеноструктурным анализом антител (см. ниже).

17.3.4. L- и H-цепи образуют ряд повторяющихся доменов [11, 21]

Когда к концу 60-х годов была впервые определена полная последовательность аминокислот в одной из H-цепей, стала очевидной другая важная особенность структуры иммуноглобулинов. Оказалось, что константная область, которая в большинстве H-цепей примерно в три раза длиннее, чем в L-цепях, состоит из трех гомологичных сегментов, причем каждый из них, длиной около 110 аминокислот, содержит по одной внутрицепочечной дисульфидной связи. По последовательности аминокислот эти три сегмента в некоторой степени гомологичны также и константной области L-цепей. Единственные переменные домены в L- и H-цепях тоже гомологичны друг другу и в меньшей степени – константным доменам.

Эти данные позволили предсказать, что как L-, так и H-цепи построены из повторяющихся сегментов, или *доменов*, каждый из которых сворачивается независимо, образуя компактную функциональную единицу. И действительно (рис. 17-36), L-цепь состоит из одного переменного домена (V_L) и одного константного (C_L), а большинство H-цепей – из переменного домена (V_H)

Рис. 17-36. Схема, показывающая, как легкие и тяжелые цепи свернуты в повторяющиеся домены, сходные друг с другом. В то время как переменные домены тех и других цепей (V_L и V_H) образуют антиген-связывающие участки (см. рис. 17-35), константные домены тяжелых цепей (главным образом C_H2 и C_H3) определяют другие биологические свойства молекулы. Тяжелые цепи антител классов IgM и IgE имеют дополнительный константный домен C_H4 .

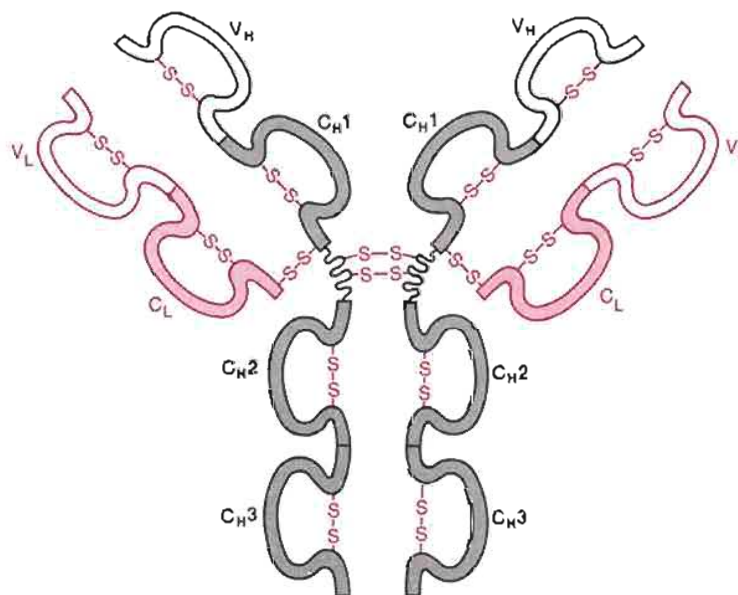
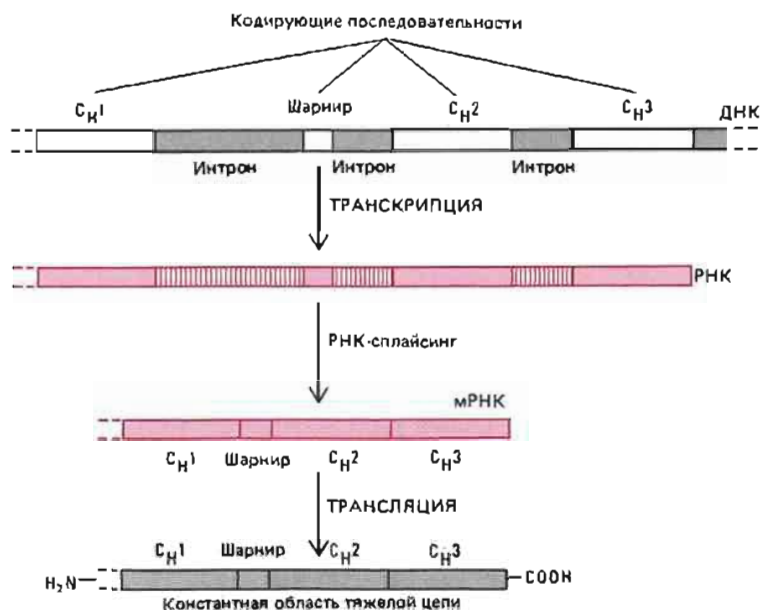


Рис. 17-37. Организация последовательностей ДНК, кодирующих константные области тяжелых цепей иммуноглобулинов. Обратите внимание на то, что последовательности, кодирующие каждый из доменов и шарнирный участок, разделены некодирующими последовательностями (интронами). Интроны удаляются путем сплайсинга первичных РНК-транскриптов при образовании мРНК. ДНК, кодирующая переменную область тяжелой цепи, не показана.



и трех отдельных константных доменов (C_{H1} , C_{H2} и C_{H3}). (Каждая μ - и ϵ -цепь содержит один переменный и четыре константных домена.) Варибельные домены ответственны за связывание антигена, а константные домены Н-цепей (за исключением C_{H1}) образуют Fc-область, определяющую биологические свойства антитела.

Гомология между этими доменами позволяет предположить, что цепи иммуноглобулинов возникли в ходе эволюции в результате ряда последовательных дупликаций одного исходного гена, который кодировал один-единственный домен с неизвестной функцией, состоявший из 110 аминокислот. С этой гипотезой согласуются недавно полученные данные о том, что каждый домен константной области Н-цепи кодируется последовательностью ДНК, отделенной от следующей кодирующей области вставочной последовательностью (т.е. *интроном* – разд. 8.2.6). Хотя при образовании мРНК последовательности, соответствующие интронам, из первичных РНК-транскриптов вырезаются (с последующим сплайсингом; рис. 17-37), присутствие интронов в ДНК могло облегчать случайную дупликацию тех сегментов ДНК, которые в ходе эволюции дали начало генам антител (см. разд. 8.6.5).

17.3.5. Рентгеноструктурные исследования выявили трехмерное строение доменов и антиген-связывающих участков иммуноглобулинов [19, 22]

Даже тогда, когда известна полная аминокислотная последовательность белка, из нее невозможно вывести его трехмерную структуру. Для этого необходим рентгеноструктурный анализ кристаллов данного белка. К настоящему времени кристаллизованы несколько фрагментов миеломных белков и одна интактная молекула IgG. Данные рентгеноструктурного анализа этих белков подтвердили предсказания иммунохимиков. Еще важнее то, что эти исследования позволили понять, каким образом на основе одной и той же структурной схемы конструируются миллионы различных антиген-связывающих участков.

Как показано на рис. 17-38, все домены Ig имеют очень сходную пространственную структуру, в основе которой лежит так называемая *иммуноглобулиновая укладка*. Каждый домен представляет собой, грубо говоря, цилиндр размером $4 \times 2,5 \times 2,5$ нм, построенный как «сэндвич» из двух белковых слоев: один слой образован тремя, а другой – четырьмя отрезками

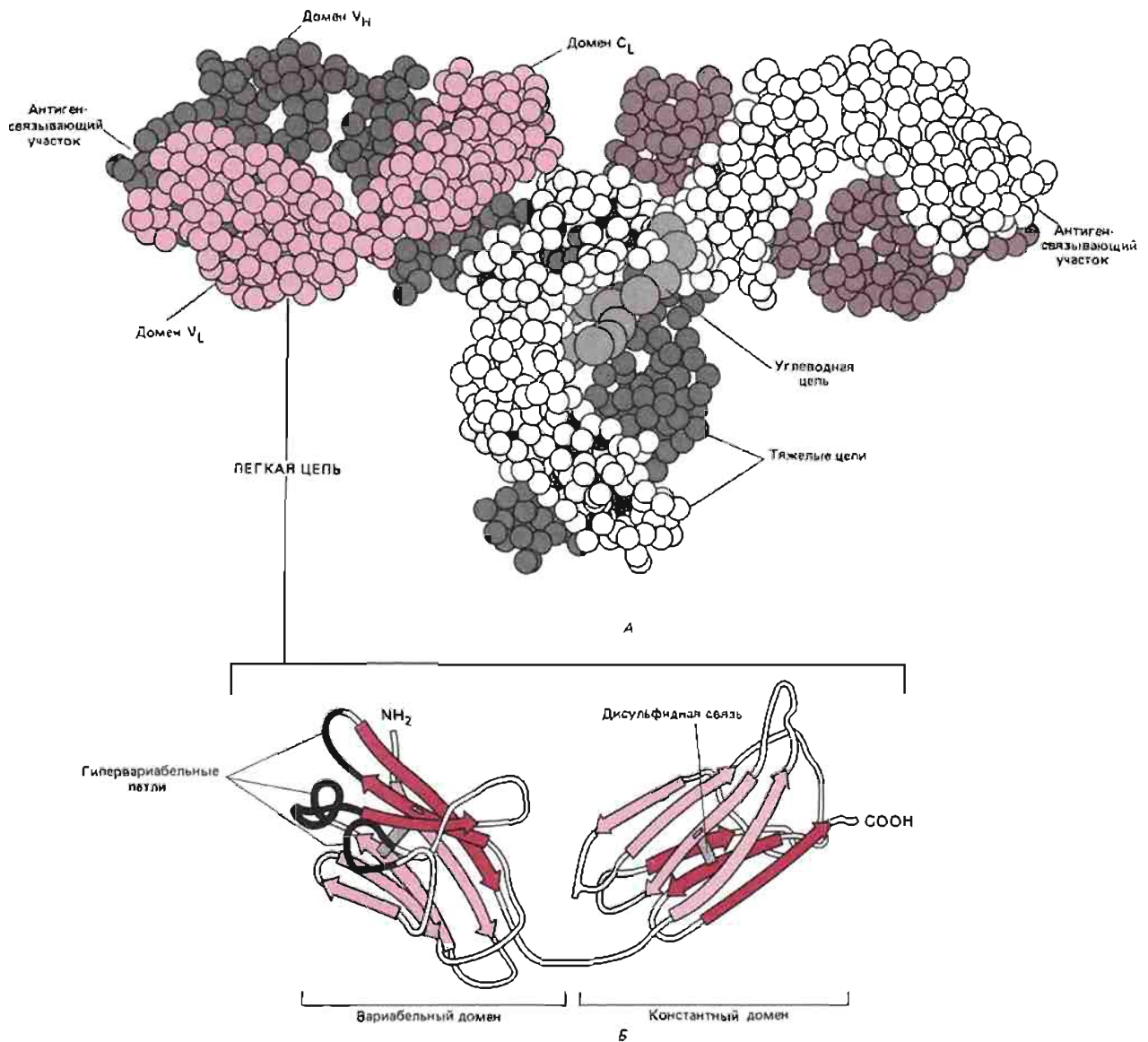


Рис. 17-38. Пространственная структура молекулы антитела IgG. А. Каждый аминокислотный остаток молекулы белка изображен здесь в виде маленького шарика. Одна из тяжелых цепей показана белым цветом, другая – темно-серым. Домены легких цепей показаны цветными. Олигосахаридная цепь, прикрепленная к домену C_H2 , изображена светло-серой. Б. Пространственная укладка всей легкой цепи. Как вариабельный, так и константный домены состоят из двух β -слоев (один из них составлен из трех отрезков

цепи, а другой – из четырех). Полипептидные цепи в этих двух слоях показаны разными цветами; слои соединены между собой дисульфидной связью. Обратите внимание, что все гипервариабельные области образуют петли на дальнем конце вариабельного домена, где они сближаются, формируя антиген-связывающий участок. (А – E. W. Silvertown et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 74, 5140, 1977; Б – M. Schiffer et al., Biochemistry, 12, 4620, 1973.)

полипептидной цепи. В каждом слое примыкающие друг к другу цепи антипараллельны и образуют β -слой (см. разд. 3.3.2). Два таких слоя расположены приблизительно параллельно друг другу и соединены одной внутрицепочечной дисульфидной связью.

Вариабельные домены уникальны в том отношении, что каждый из них имеет свой особенный набор из трех гипервариабельных областей, уложенных в три гипервариабельные петли. Гипервариабельные петли L- и H-вариабельных доменов собраны в группы, образующие антиген-связывающий

участок, как это и было предсказано (рис. 17-38). Важный принцип, раскрытый в результате проведенных исследований, состоит в том, что переменная область молекулы антитела состоит из весьма консервативной жесткой структуры, к одному из концов которой прикреплены гиперпеременные петли. Поэтому огромное разнообразие антиген-связывающих участков может создаваться путем изменения только гиперпеременных аминокислот, без нарушения общей для всех переменных областей пространственной структуры, необходимой для функционирования антитела.

Результаты рентгеноструктурного анализа кристаллов с антигенной детерминантой (гаптеном), присоединенной к антиген-связывающему участку, позволили установить, как именно (в ряде конкретных случаев) гиперпеременные петли L- и H-переменных доменов кооперируются и образуют одну обширную антиген-связывающую поверхность. Размеры и форма каждого отдельного участка варьируют в зависимости от конформации полипептидной цепи в гиперпеременных петлях, которая в свою очередь зависит от последовательности боковых цепей аминокислот, содержащихся в этих петлях. Таким образом, хотя общие принципы структуры антител сейчас уже понятны и даже определена детальная структура нескольких антиген-связывающих участков, мы, вероятно, никогда не будем знать конкретных деталей в миллионах других случаев.

Заключение

Каждая L- и H-цепь иммуноглобулина состоит из переменной области длиной примерно в 110 аминокислотных остатков на N-конце и следующей за ней константной области, которая имеет такую же длину в L-цепи и в три или четыре раза длиннее в H-цепи. Каждая цепь составлена из повторяющихся, сходным образом свернутых доменов: у L-цепи имеется один домен в переменной области (V_L) и один в константной области (C_L), а у H-цепи — один домен в переменной области (V_H) и три или четыре — в константной области (C_H). Изменчивость аминокислотной последовательности в переменных областях L- и H-цепей ограничена в основном несколькими небольшими гиперпеременными областями, которые пространственно сближены друг с другом на одном из концов молекулы и образуют здесь антиген-связывающий участок. Каждый такой участок имеет размеры, достаточные для того, чтобы контактировать с антигенной детерминантой, соответствующей по величине пяти или шести остаткам сахара.

17.4. Как создается разнообразие антител [23]

По имеющимся оценкам, у мыши может вырабатываться от 10^6 до 10^9 разных молекул антител, совокупность которых называют *репертуаром антител*. Этот репертуар, видимо, достаточно велик для того, чтобы почти для каждой антигенной детерминанты нашелся подходящий антиген-связывающий участок. Поскольку антитела представляют собой белки, а белки кодируются генами, способность животного производить миллионы разных антител ставит чрезвычайно сложную генетическую проблему: как синтезировать миллионы разных белков, не привлекая к этому чрезмерно большого числа генов? Неудивительно, что в решении этой проблемы участвует ряд уникальных генетических механизмов.

17.4.1. Каждая L- и H-цепь кодируется более чем одним генным сегментом [24]

Участие необычных генетических механизмов в образовании антител было очевидным задолго до того, как стало ясно, какой вклад вносят эти механизмы в разнообразие антиген-связывающих участков. Как уже говорилось,

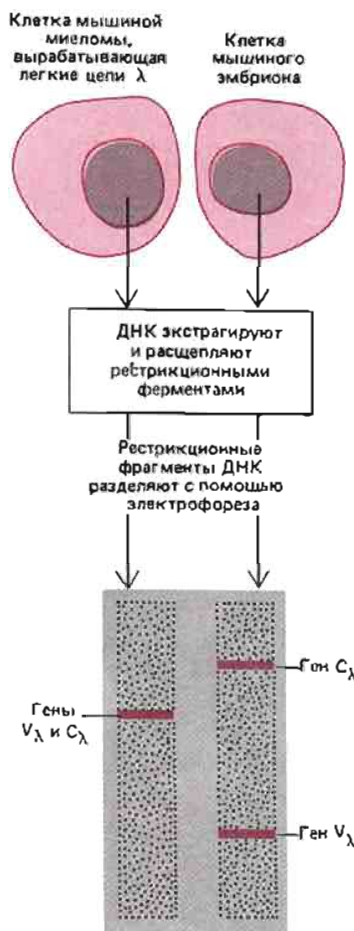


Рис. 17-39. Эксперимент, который прямо показал, что в ходе развития В-клеток ДНК подвергается перестройке. Была экстрагирована ДНК из мышинной опухоли плазматических клеток (миеломы), синтезирующей специфическую λ -легкую цепь, и из 13-дневного мышинного эмбриона. Ту и другую ДНК расщепляли рестрикционной эндонуклеазой, и полученные фрагменты подвергали электрофорезу в агаровом геле. Затем выявляли фрагменты, содержащие C_λ -кодирующие последовательности и определенные V_λ -кодирующие последовательности (для этого использовали гибридизацию с радиоактивными последовательностями ДНК, синтезированными *in vitro* путем копирования последовательностей V-области или C-области молекул мРНК, кодирующих λ -цепь в клетках специфической миеломы. В ДНК клеток миеломы V_λ - и C_λ -последовательности были обнаружены в составе одних и тех же фрагментов ДНК, тогда как в ДНК из эмбриона они оказались в разных фрагментах (как и в ДНК, экстрагированной из другой миеломной опухоли, вырабатывавшей другую легкую цепь).

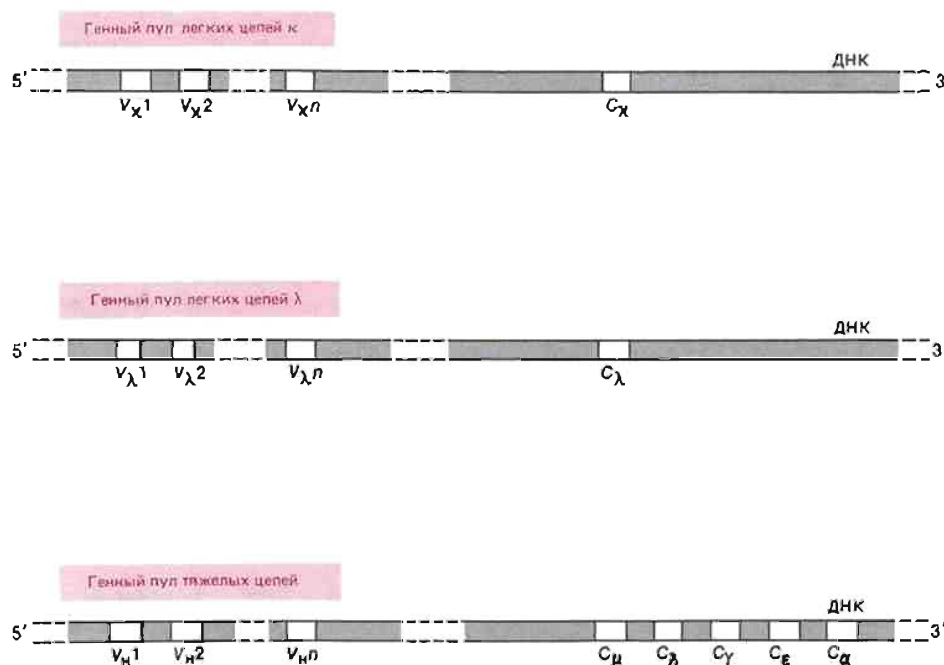
изучение аминокислотных последовательностей миеломных белков показало, что каждая цепь иммуноглобулина состоит из вариабельной (V) и константной (C) областей, и тогда возник вопрос: как такие цепи кодируются в геноме? Уже в то время предполагали, что V- и C-области каждой из цепей могут кодироваться двумя отдельными генами, которые каким-то образом соединяются перед экспрессией.

Первые прямые данные о перестройке ДНК в процессе развития В-клеток были получены в 1976 г. в экспериментах, в которых ДНК из ранних мышинных эмбрионов, неспособных к выработке антител, сравнивали с ДНК из клеток мышинной миеломы, вырабатывающих антитела. Эти два вида ДНК переваривали рестрикционной нуклеазой и полученные фрагменты гибридизовали с радиоактивными последовательностями ДНК, приготовленными путем копирования *in vitro* V- или C-последовательности молекул информационной РНК для L-цепей, выделенной из клеток миеломы (см. разд. 4.5.3). Как показали результаты этих опытов, специфические V- и C-кодирующие последовательности находились у эмбрионов в разных рестрикционных фрагментах ДНК, а в клетках миеломы – в одном и том же рестрикционном фрагменте (рис. 17-39). Таким образом, у зародыша, где гены иммуноглобулинов не экспрессируются, последовательности ДНК, кодирующие V- и C-области той или иной цепи, локализованы в различных участках генома; между тем в клетке миеломы, где уже образуются цепи иммуноглобулинов, эти две последовательности соединены вместе.

Сейчас известно, что для каждого типа цепей иммуноглобулинов – легких цепей κ , легких цепей λ и тяжелых цепей – существует отдельный «пул» (обширная группа) генов, которые могут быть использованы при синтезе каждой отдельной полипептидной цепи. Каждый такой пул содержит набор различных V-генов, расположенных на сотни тысяч нуклеотидов «выше» (т.е. ближе к 5'-концу кодирующей цепи ДНК) одного или нескольких C-генов. В процессе развития В-клеток любой из V-генов может быть транслоцирован таким образом, что он окажется рядом с определенным C-геном. Тогда, после того как произойдет такая перестройка ДНК, может синтезироваться цепь иммуноглобулина.

Пулы генов, кодирующие κ -, λ - и H-цепи, находятся в разных хромосомах. У мыши пул генов κ в хромосоме 6 содержит один C-ген (C_κ) и большой набор V-генов ($V_{\kappa 1}$, $V_{\kappa 2}$, $V_{\kappa 3}$...). Пул генов λ в хромосоме 16 содержит только два V-гена ($V_{\lambda 1}$ и $V_{\lambda 2}$), каждый из которых ассоциирован с одним или двумя разными C-генами (C_λ). Пул тяжелых цепей, находящийся в хромосоме 12, содержит большой набор V-генов (V_H) и упорядоченную группу различных C-

Рис. 17-40. Три разных пула иммуноглобулиновых генов у млекопитающих. Единый масштаб на рисунке не выдержан, а многие детали опущены.



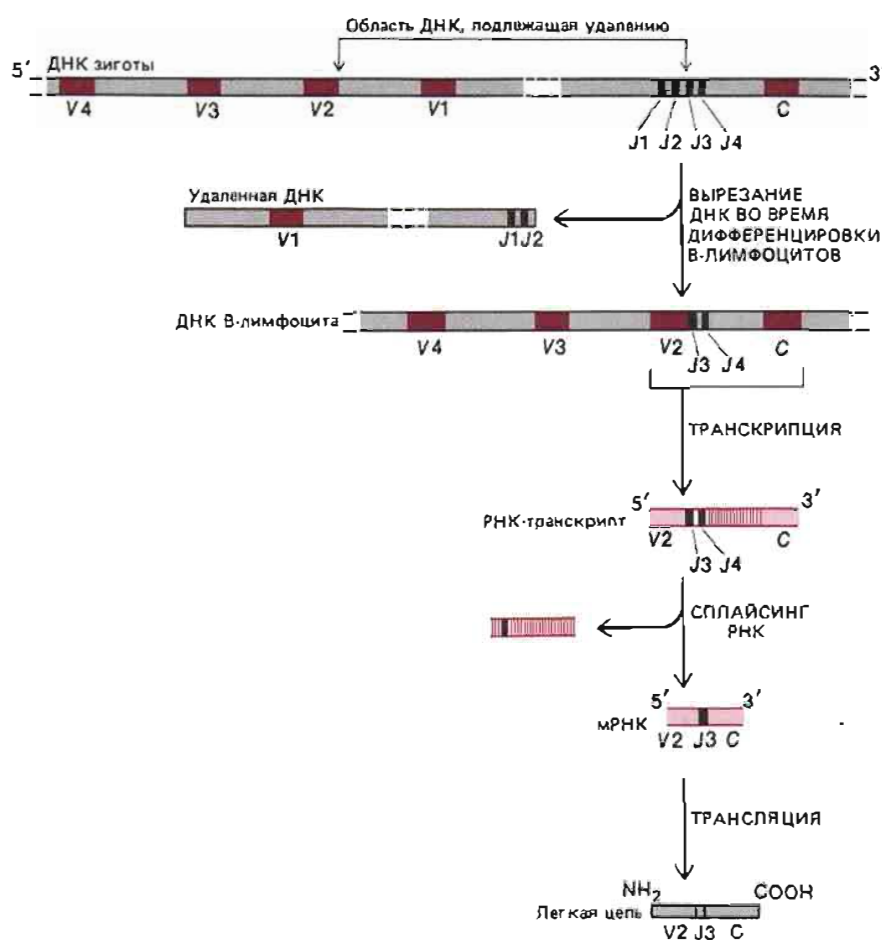
генов, каждый из которых кодирует отдельный класс тяжелых цепей (C_μ , C_δ , C_λ , C_ϵ и C_α) (рис. 17-40). В случае тяжелой цепи первоначальная транслокация V_H -гена всегда переносит его близко к C_μ -гену, поэтому первым антителом, синтезируемым развивающейся В-клеткой, всегда оказывается молекула класса IgM.

На самом деле эти пулы генов сложнее, чем показано на рис. 17-40. Вместо того чтобы кодироваться одним-единственным V-геном, как предполагалось вначале, каждая V-область полипептидной цепи кодируется двумя или тремя отдельными **геными сегментами**, которые объединяются в функциональный V-ген только тогда, когда происходит перестройка ДНК, соединяющая вместе V- и C-кодирующие области. Как мы увидим, такое объединение различных V-сегментов, приводящее к образованию гена V-области, существенно увеличивает разнообразие антиген-связывающих участков.

17.4.2. V-область каждой L-цепи кодируется двумя генными сегментами [25]

То, что V-области кодируются более чем одним генным сегментом, было установлено в 1978 г., когда был закончен первый анализ нуклеотидной последовательности одного из генов иммуноглобулинов — гена V_λ , выделенного из эмбриона мыши. Вместо того чтобы кодировать все 110 аминокислот V_λ -области, ген V_λ кодировал только 97 N-концевых аминокислот. Оказалось, что оставшиеся 13 аминокислот этой области кодируются отдельным коротким сегментом ДНК, расположенным на сотни тысяч нуклеотидов «ниже» и получившим название соединительного или J_λ -сегмента (не путать с белковой J-цепью, которая кодируется в другой части генома, — см. разд. 17.2.5). J_λ -сегмент всегда примыкает к C_λ -гену, от которого он отделен интроном. В ходе развития В-клетки V_λ -ген (который мы будем далее называть V_λ -сегментом, поскольку он кодирует лишь часть V_λ -области полипептидной цепи) транслоцируется таким образом, что оказывается рядом с J_λ -сегментом, так что в ДНК получается последовательность V_λ - J_λ -интрон- C_λ . Эта последовательность транскрибируется в молекулы РНК, из которых интроны позднее удаляются, так что после сплайсинга образуются молекулы мРНК с примы-

Рис. 17-41. Процесс соединения V-J, с которым связано образование κ -легкой цепи у мыши. В ДНК первичных половых клеток (где гены иммуноглобулинов не экспрессируются и поэтому не перестраиваются) четыре J-сегмента отделены друг от друга и от C-гена короткими интронами, а от V-сегментов – сотнями тысяч пар оснований. В ходе развития В-клеток определенный V-сегмент (в представленном здесь случае V2) перебрасывается в положение рядом с одним из J-сегментов (в данном случае J3) в результате делеции, разделяющей их ДНК. «Лишний» J-ген (J4) и последовательности интронов транскрибируются, а затем вырезаются из мРНК.



кающими друг к другу последовательностями V, J и C. Именно эти молекулы мРНК транслируются в полипептиды легкой цепи.

Впоследствии было установлено, что у мышей имеется несколько разных J-сегментов в каждом пуле генов для иммуноглобулинов: по одному ассоциировано с каждым C-геном в генном пуле λ -цепей и по четыре – в генных пулах κ - и μ -цепей (каждый C-ген отделен от соседнего с ним J-сегмента интроном). В период развития В-клеток в генных пулах κ - и μ -цепей любой V-сегмент может объединиться с любым J-сегментом, что увеличивает в четыре раза число V-областей, которые эти пулы могут производить. Кроме того, существуют некоторые различия в точном месте соединения V-J, и это приводит к еще большему разнообразию аминокислотных последовательностей. Существенно то, что сайт соединения V-J кодирует часть третьей гиперварибельной области легкой цепи.

После соединения V и J все «лишние» J-сегменты «ниже» присоединенного J-сегмента транскрибируются, а затем их последовательности, так же как и последовательности интронов, вырезаются из РНК-транскрипта (рис. 17-41).

Появляется все больше данных в пользу того, что соединение тех или иных V- и J-сегментов ДНК в процессе развития В-лимфоцитов сопровождается элиминацией всей лежащей между ними ДНК (см. рис. 17-41). Конкретный механизм соединения сегментов, которые могут быть удалены друг от друга на сотни тысяч нуклеотидов, остается загадкой. Однако обнаружены специфические, весьма консервативные последовательности ДНК, примыкающие «снизу» к V-сегментам и «сверху» к J-сегментам. Предполагается, что

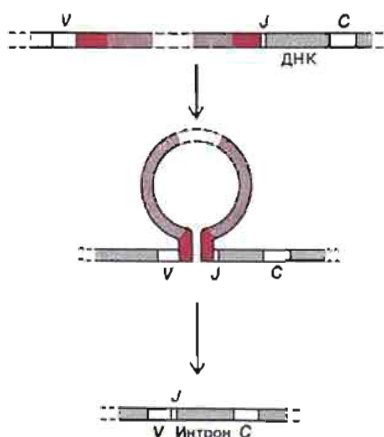


Рис. 17-42. Схема, иллюстрирующая возможную роль специфических последовательностей ДНК (показаны цветными), расположенных «ниже» V-сегмента и «выше» J-сегмента, в соединении V-J. Взаимодействие между этими последовательностями, вероятно, происходит при участии сайт-специфической рекомбинационной системы, катализирующей разрыв и воссоединение двойных спиралей ДНК в области этих последовательностей (см. разд. 5.5.6).

они могут служить сайтами узнавания для ферментов сайт-специфической рекомбинации ДНК (рис. 17-42), но такого рода ферменты пока не идентифицированы.

17.4.3. V-область каждой H-цепи кодируют три генных сегмента [26]

Сборка гена, кодирующего переменную область тяжелой цепи (V_H), — процесс еще более сложный, чем сборка гена переменной области легкой цепи (V_L). Здесь тоже участвует J-сегмент, однако в дополнение к этому некоторые аминокислоты третьего гиперварибельного участка V_H -области кодируются еще одним генным сегментом, получившим название D-сегмента (diversity gene segment). Число различных D-сегментов неизвестно, однако у мыши их не менее десятка. В результате серии сайт-специфических рекомбинаций D-сегмент соединяется с каким-либо из V_H - и с каким-либо из J_H -сегментов, что приводит к созданию функционального V_H -гена. Существование отдельных D-сегментов еще по меньшей мере в 10 раз увеличивает число различных V_H -областей, которые могут образоваться у мыши.

17.4.4. Разнообразие антител увеличивается благодаря соматической рекомбинации, соединению легких и тяжелых цепей в различных сочетаниях и возникновению соматических мутаций [23, 27]

В процессе эволюции иммунной системы выработался целый ряд различных механизмов, приводящих к большому разнообразию антиген-связывающих участков антител. Только часть из этих механизмов связана с описанными выше соматическими перестройками ДНК в ходе развития В-лимфоцитов. Эксперименты по подсчету числа генов с использованием метода гибридизации ДНК (см. разд. 4.5.5) показывают, что в геноме мыши, видимо, содержится несколько сотен V_H -сегментов, сходное число V_H -сегментов и только два V_L -сегмента. Из этого можно вычислить, что путем комбинирования различных унаследованных V-, D- и J-сегментов у мыши может образоваться по меньшей мере 10 000 разных V_H -областей и 1000 разных V_L -областей.

Один простой, но весьма важный механизм, сильно увеличивающий разнообразие антител, состоит в комбинировании различных L- и H-цепей, происходящем при сборке молекулы иммуноглобулина. Поскольку в антиген-связывающий участок антитела вносят вклад как L-, так и H-цепи, у животного с 1000 генов, кодирующих V_L -области, и с 10 000 генов, кодирующих V_H -области, продукты этих генов могли бы образовать $1000 \times 10 000$ различных комбинаций, т.е. 10^7 разных антиген-связывающих участков (если предположить, что при этом любая L-цепь может сочетаться с любой H-цепью).

Недавно было показано, что в генах V-области и поблизости от них происходят соматические мутации; вероятно, это увеличивает число разных антител по крайней мере в 10–100 раз. Механизмы, благодаря которым мутации возникают именно здесь, неизвестны. Однако было обнаружено, что мутации встречаются гораздо чаще в антителах IgG и IgA, чем в кодируемых тем же V_H -геном антителах IgM. Это, пожалуй, неудивительно, так как молекулы IgM вырабатываются на ранних стадиях иммунного ответа, а IgG и IgA появляются относительно поздно. Поэтому В-клетки, переключившиеся с IgM на IgG или IgA (см. разд. 17.4.7), как правило, претерпели большее число делений, чем В-клетки, продолжающие вырабатывать IgM, и поэтому, скорее всего, накопили больше мутаций. С другой стороны, может существовать механизм, повышающий частоту мутирования V-генов после того, как произойдет переключение с IgM на иммуноглобулины других классов. Как бы то ни было, изменение антиген-связывающих участков в результате соматических

мутаций может вести к тому, что антиген будет особенно эффективно вызывать пролиферацию тех В-клеток, у которых измененные антитела приобрели высокое сродство к антигену; возможно, что именно этим (по крайней мере отчасти) объясняется повышение сродства антител, наблюдаемое после иммунизации (созревание сродства). Таким образом, соматические мутации могут не только увеличивать разнообразие антител, но и служить для тонкой подстройки антител при иммунном ответе.

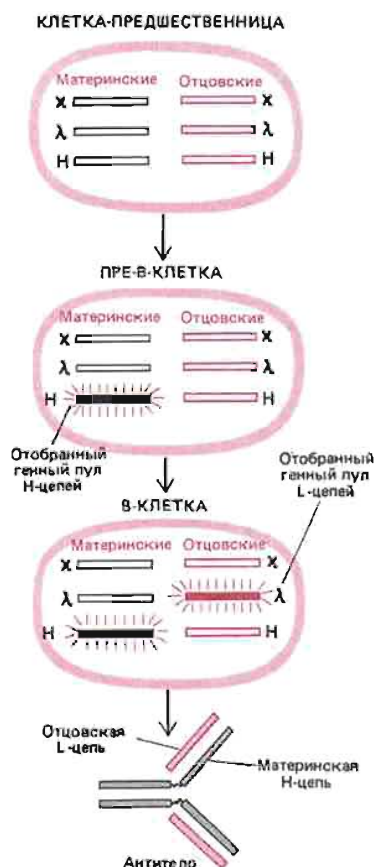


Рис. 17-43. Последовательный отбор активируемых генов иммуноглобулинов, который должен происходить в развивающихся В-клетках, для того чтобы они вырабатывали антитела только с одним типом антиген-связывающего участка. Каждая клетка должна отобрать один из четырех генных пулов L-цепей и один из двух генных пулов H-цепей. В ходе развития в клетке-предшественнице сначала активируется один генный пул тяжелых цепей, и она становится пре-В-клеткой, вырабатывающей свободные тяжелые цепи класса μ . После периода интенсивной пролиферации в пре-В-клетке активируется один пул легких цепей κ или λ , и она становится В-клеткой, вырабатывающей уникальную молекулу IgM.

17.4.5. Механизмы экспрессии генов антител обеспечивают моноспецифичность В-клеток [28]

Теория клональной селекции предсказала, а разнообразные эксперименты подтвердили, что отдельные В-клетки моноспецифичны, т.е. вырабатывают антитела с антиген-связывающим участком только одного типа. Значит, должен существовать какой-то механизм, ограничивающий возможности активации иммуноглобулиновых генов в индивидуальных В-клетках, так что эти клетки могут вырабатывать только один тип L-цепи и один тип H-цепи. Например, В-клетка не может одновременно производить легкие цепи κ и λ и поддерживать при этом моноспецифичность, так как эти две цепи почти всегда имели бы разные вариабельные области и потому образовывали бы молекулы антител с антиген-связывающими участками более чем одного вида. Действительно, в каждой В-клетке активируется либо один, либо другой из этих генных пулов, но никогда не активируются оба пула одновременно.

Более того, поскольку В-клетки (как все соматические клетки) диплоидны, каждая из них имеет шесть генных пулов, кодирующих антитела: по одному пулу для H-цепи, для λ -цепи и для κ -цепи от каждого из родителей. Моноспецифичность В-клеток означает, что в каждой клетке должны активироваться гены только двух из этих шести пулов — один из четырех генных пулов легких цепей и один из двух генных пулов тяжелых цепей (рис. 17-43). Таким образом, В-клетка должна делать выбор не только между κ и λ , но также и между материнскими и отцовскими генными пулами. Экспрессия только материнского или только отцовского аллеля гена Ig в любой данной В-клетке называется **аллельным исключением**. Материнские и отцовские аутосомные гены для других белков экспрессируются в клетке приблизительно одинаково. У позвоночных из этой закономерности выпадает (кроме генов иммуноглобулинов) только инактивация одной из двух X-хромосом у самок.

Почему важно, чтобы В-клетки были моноспецифичны? Моноспецифичность гарантирует, что каждая молекула антитела будет составлена из двух идентичных половинок и поэтому будет содержать два идентичных антиген-связывающих участка. По-видимому, это свойство выработалось в процессе эволюции потому, что оно наделяет антитела способностью образовывать обширные сети из связанных антигенов (см. рис. 17-30 и 17-31).

Механизмы, участвующие в аллельном исключении и в выборе одного типа L-цепей в ходе развития В-клеток, неизвестны. Одна из очевидных возможностей состоит в том, что в неэкспрессируемых генных пулах сегменты генов антител просто не подвергаются перегруппировке. Однако уже получены убедительные данные о том, что это не так. Часто в неэкспрессируемых хромосомах перестройки происходят, но неправильным образом и поэтому не могут обеспечить синтез цепей Ig, пригодных для построения антител. Это наводит на мысль, что, может быть, соединение сегментов генов V-области в ходе развития В-клеток — в известной степени случайный процесс, чаще приводящий к непродуктивным перестройкам, чем к продуктивным. В этом случае аллельное исключение могло бы быть просто результатом того, что очень низка вероятность успешной перестройки в более чем одном генном пуле для каждой цепи. Но это означало бы, что во многих клетках вообще не будет успешной перестройки и, следовательно, синтеза антител. Поскольку такие клетки не будут стимулироваться никаким антигеном, они должны бы-

Рис. 17-44. При активации антигеном В-клетка переключается с синтеза антител, связанных с плазматической мембраной, на выработку секретируемой формы тех же антител путем изменения образующихся в клетке РНК-транскриптов для Н-цепи. Обусловлено ли это изменением самой транскрипции или изменением способа присоединения poly(A) к 3'-концу первичного транскрипта, неизвестно. Две формы Н-цепи различаются только С-концевой областью: мембраносвязанная форма имеет гидрофобный «хвост», удерживающий ее в мембране, тогда как у секретируемой формы «хвост» гидрофильный, что позволяет ей выйти из клетки. Длинный РНК-транскрипт, определяющий мембраносвязанную форму Н-цепи, имеет донорный и акцепторный сайты, что дает возможность удалить путем сплайсинга последовательность РНК, кодирующую гидрофильный «хвост» секретируемой формы. В отличие от этого короткий РНК-транскрипт, определяющий секретируемую форму, имеет только донорный сайт; поэтому сплайсинг в этом случае невозможен.

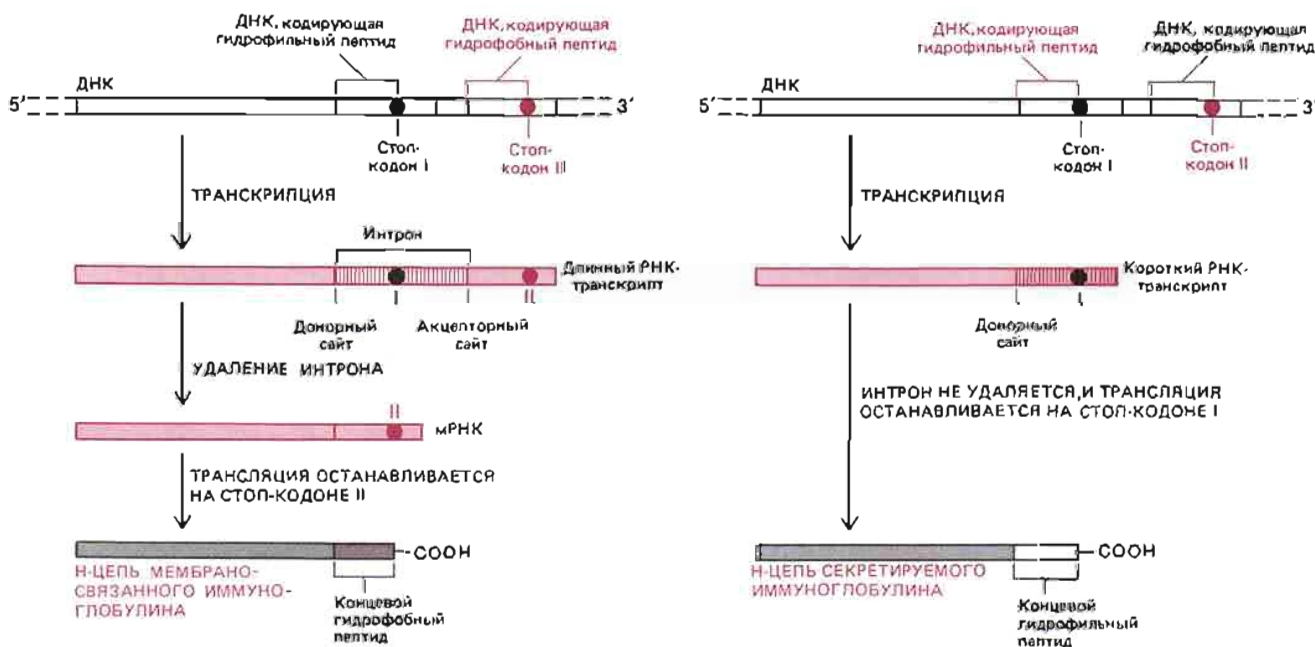
стро погибать. Подобный механизм представляется весьма расточительным, однако это может быть расплатой за моноспецифичность.

17.4.6. Переключение синтеза с мембраносвязанной на секретируемую форму одного и того же антитела происходит путем изменения РНК-транскриптов для Н-цепи [29]

Рассмотрев генетические механизмы, от которых зависит структура антиген-связывающего участка, мы перейдем теперь к механизмам, определяющим биологические свойства антитела, т. е. тип константной области тяжелой цепи. Если однажды сделанный выбор определенных сегментов ДНК для кодирования антиген-связывающего участка является окончательным и для самой В-клетки, и для ее потомков, то тип синтезируемой C_H -области может изменяться в процессе развития клетки.

Мы уже упоминали о том, что антитела всех классов могут синтезироваться как в мембраносвязанной, так и в растворимой, секретируемой форме. Мембраносвязанные антитела служат рецепторами для антигена на поверхности В-клеток. После стимуляции клетки антигеном те же самые антитела вырабатываются в секретируемой форме. В случае IgM эти две формы различаются только СС-концевым участком μ -цепи: у мембраносвязанных антител μ -цепь оканчивается гидрофобным участком, закрепляющим ее в липидном бислое плазматической мембраны В-клетки, тогда как у секретируемых антител IgM имеется вместо этого гидрофильный «хвост», позволяющий молекулам выходить из клетки. Способность В-клеток производить μ -цепи с константными областями двух различных типов сначала казалась парадоксальной, так как В-клетки содержат лишь одну копию гена C_μ на гаплоидный геном.

Парадокс был разрешен, когда выяснилось, что активация В-клеток антигеном приводит к изменению ядерных РНК-транскриптов для μ -цепи: новые транскрипты несколько короче тех, которые кодировали мембраносвязанную μ -цепь. В главе 8 (разд. 8.2.9.) уже говорилось о том, как последовательность РНК, кодирующая гидрофильный «хвост» секретируемой молекулы IgM, от-



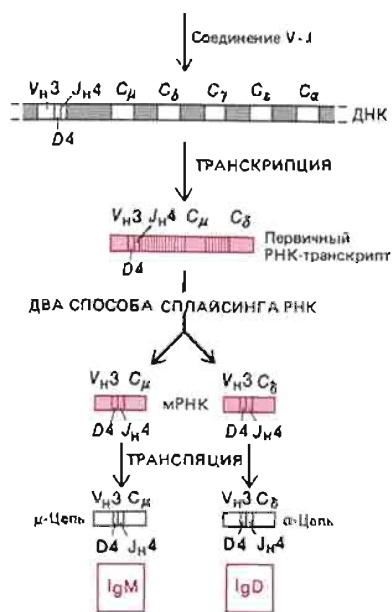


Рис. 17-45. Как полагают, в В-клетках, вырабатывающих одновременно мембраносвязанные антитела IgM и IgD с одинаковой специфичностью, синтезируются длинные РНК-транскрипты, содержащие как C_μ -, так и C_δ -последовательности. Такие транскрипты подвергаются сплайсингу двумя различными способами, приводящими к образованию молекул мРНК, у которых одна и та же V_H -последовательность соединена либо с C_μ -, либо с C_δ -последовательностью. Возможно, что РНК-транскрипты, синтезируемые в таких клетках, еще длиннее и содержат все различные C_H -последовательности.

резается от более длинного транскрипта для синтеза мембраносвязанной молекулы. Этот процесс показан на рис. 17-44. В переключении с мембраносвязанной на секретируемую форму антител других классов, вероятно, участвует сходный механизм.

17.4.7. В-клетки могут переключаться с выработки одного класса антител на выработку другого [30, 31]

Переключение синтеза с мембраносвязанной формы антител на секретируемую форму — не единственный вид изменений, которые могут происходить в С-области тяжелой цепи в ходе развития В-клеток. Все В-клетки начинают свою деятельность по синтезу антител с выработки IgM, но многие из них затем переключаются на выработку антител других классов, например IgG или IgA. Этот процесс называют **переключением класса**. Способность В-клеток изменять вырабатываемый ими класс антител без изменения антиген-связывающего участка означает, что один и тот же собранный V_H -ген может последовательно ассоциироваться с разными C_H -генами.

По-видимому, процесс переключения класса состоит из двух последовательных этапов. Сначала клетка, производящая мембраносвязанный IgM, может переключиться на одновременную выработку мембраносвязанного IgM и мембраносвязанной формы антител другого класса, например IgD. Как полагают, такая В-клетка продуцирует длинные первичные РНК-транскрипты, содержащие наряду с собранной последовательностью V_H -области как C_μ -, так и C_δ -последовательности. Такие транскрипты подвергаются затем сплайсингу двумя различными способами, приводящими к двум разным видам молекул мРНК. Оба вида кодируют одну и ту же V_H -область, но один вид содержит C_μ -, а другой — C_δ -последовательность (рис. 17-45). Вероятно, тот же механизм действует при переключении В-клетки на одновременную выработку мембраносвязанных форм IgM и одного из других классов антител — IgG, IgE или IgA.

Второй этап происходит тогда, когда В-клетка, одновременно вырабатывающая мембраносвязанные антитела класса IgM и какого-то второго класса, стимулируется антигеном и начинает уже *секретировать* антитела этого второго класса. Этот этап включает делецию ДНК. Например, клетка, синтезировавшая мембраносвязанные IgM и IgA в результате сплайсинга длинного РНК-транскрипта, содержавшего все последовательности C_H -генов и собранную последовательность V_H -генов со структурой $V_H2-D1-J_H3$, может начать секретировать IgA в результате делеции большей части ДНК между J_H3 и C_α , включавшей гены C_μ , C_δ , C_γ и C_ϵ (рис. 17-46). Доказательство того, что этот этап переключения класса включает делецию ДНК, было получено в опытах с клетками миеломы: оказалось, что клетки, секретирующие IgG, не содержат ДНК, кодирующей C_μ и C_δ , а клетки, выделяющие IgA, не содержат ДНК, кодирующей константные области тяжелых цепей всех остальных классов.

Способность любого собранного V_H -гена ассоциироваться с любым из C_H -генов имеет важный функциональный смысл: благодаря этой способности определенный антиген-связывающий участок, отобранный антигенами окружающей среды, может у данной особи быть распределен по всем классам иммуноглобулинов и может, таким образом, приобрести все биологические свойства, характерные для каждого из классов.

17.4.8. Идиотипы молекул антител служат основой иммунологической сети [32]

Антитела не только защищают организм от инфекций, но также играют важную роль в регуляции самих иммунных ответов. Окончание гуморального ответа на антиген бывает отчасти обусловлено связыванием секретируемых антител с антигеном, который в результате не может присоединяться

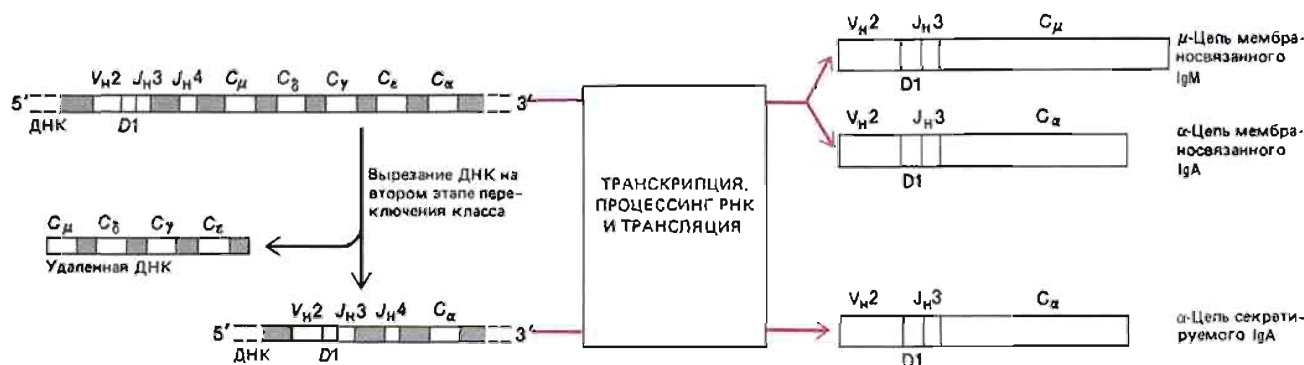


Рис. 17-46. Перестройка ДНК, происходящая на втором этапе переключения класса. Как полагают, в В-клетках, синтезирующих мембраносвязанные антитела двух классов—IgM и IgA—на основе V_H-гена со структурой V_H2-D1-J_H3, образуются длинные РНК-транскрипты, содержащие все последовательности генов C_H. Эти транскрипты подвергаются сплайсингу двумя разными способами с образованием молекул мРНК, имеющих одну и ту же V_H-последовательность, соединенную либо с C_μ, либо с C_α-последовательностью, как показано на рис. 17-45. При стимуляции такой клетки антигеном она начинает секретировать антитело IgA в результате удаления участка ДНК между J_H3 и C_α. Как и в случае IgM (см. рис. 17-44), константные области тяжелых цепей (C_α) секретируемых и мембраносвязанных антител IgA несколько различаются (на схеме это не показано).

к рецепторам В-клеток; поэтому стимуляция В-клеток прекращается. Наряду с таким простым ингибированием по типу обратной связи антитела могут участвовать и в более тонком механизме регуляции иммунитета, выступая как часть сложной **иммунологической сети**.

Иммуноглобулины сами представляют собой антигены, и можно получить антитела, которые будут узнавать антигенные детерминанты как константных, так и переменных участков цепей Ig. Антигенные детерминанты переменных областей L- и H-цепей, расположенные на антиген-связывающем участке антитела, называются **идиотипами** (рис. 17-47). Каждый специфический антиген-связывающий участок имеет свой характерный набор идиотипов. Поэтому у животного, обладающего миллионами различных антиген-связывающих участков, будут также миллионы различных идиотипов. Поскольку в организме каждый отдельный идиотип присутствует в очень малом количестве, животное не толерантно к своим собственным идиотипам. Будучи надлежащим образом иммунизирован каким-либо из своих антител, его организм будет давать и Т-, и В-клеточный иммунный ответ.

Можно ожидать, что животное, иммунизированное антигеном А, будет сначала вырабатывать большие количества антител к А, затем антител к идиотипам антител к А, а затем в свою очередь—антител к антиидиотипическим антителам и т. д. Действительно, такой тип реакций, дающих «сеть» антител, был продемонстрирован в условиях, когда большая часть антител, выработанных в ходе первоначального ответа на антиген, имела одинаковый идиотип. При такого рода *ограниченных* ответах активируются как процессы выработки антител, специфически узнающих доминантный идиотип, так и соответствующие Т-клетки; и те и другие могут либо ингибировать, либо усиливать ответ лимфоцитов, имеющих рецепторы с данным идиотипом. Можно показать, что такие антиидиотипические взаимодействия играют важную роль в регуляции ограниченных ответов, однако не ясно, регулируют ли они более обычные ответы, при которых вырабатываются антитела с множеством различных идиотипов.

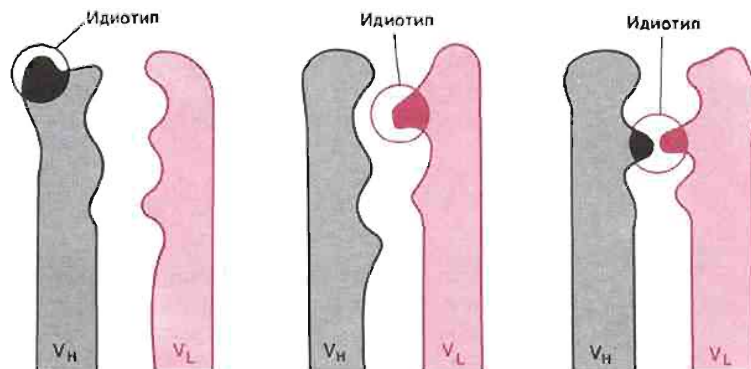


Рис. 17-47. Идиотип представляет собой антигенную детерминанту, ассоциированную с антиген-связывающим участком антитела. Он может быть образован областью V_H, областью V_L или обеими областями. Каждый из различных антиген-связывающих участков имеет свой собственный уникальный набор идиотипов.

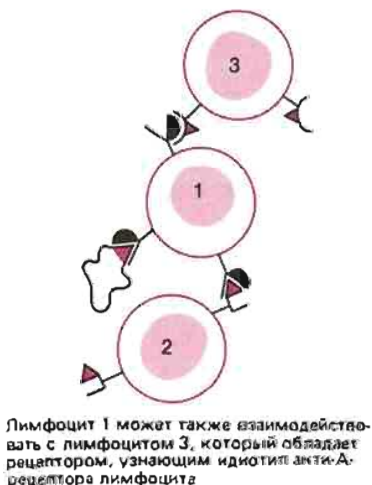


Рис. 17-48. Отдельный лимфоцит может быть функционально связан с другими лимфоцитами через взаимодействия идиотип-антиидиотип. Размеры такой идиотипической сети в принципе могут быть огромными, так как каждый лимфоцит, взаимодействующий, как показано на рисунке, с анти-А-лимфоцитом, может сходным образом реагировать и с другими лимфоцитами. Появляется все больше данных в пользу того, что взаимодействия типа идиотип-антиидиотип играют важную роль в регуляции по крайней мере некоторых иммунных ответов.

Каковы могут быть следствия того, что животное способно вырабатывать антитела против любого из его собственных идиотипов? По-видимому, существует по меньшей мере столько же различных идиотипов, сколько различных антиген-связывающих участков; поэтому в среднем антиген-связывающий участок должен узнавать по крайней мере один идиотип своей собственной иммунной системы. Следовательно, все антиген-связывающие участки иммунной системы потенциально связаны собой в сложную сеть взаимодействий идиотип-антиидиотип (рис. 17-48). Поскольку для Т- и В-клеток по крайней мере некоторые идиотипы являются общими (см. разд. 17.6), в этой сети, вероятно, участвуют оба класса лимфоцитов. Поэтому иммунный ответ следует рассматривать не как ответ независимых реагирующих с антигеном лимфоцитов, а как ревербирующее возмущение иммунологической сети.

Заключение

Антитела синтезируются при участии трех независимых генных пулов, кодирующих соответственно κ -, λ - и H-цепи. В каждом пуле отдельные генные сегменты, кодирующие разные части вариабельных областей L- и H-цепей, могут соединяться путем сайт-специфической рекомбинации в процессе дифференцировки В-клеток. Генные пулы L-цепей содержат один или несколько константных (C) генов и наборы вариабельных (V) и соединительных (J) генных сегментов. Генный пул H-цепей содержит набор C-генов и наборы V-, D- (diversity) и J-сегментов. Для того чтобы синтезировалась молекула антитела, нужно, чтобы V-сегмент рекомбинировал с J-сегментом с образованием V-гена легкой цепи, а V_H-сегмент гена рекомбинировал с D- и J_H-сегментами с образованием V-гена тяжелой цепи. Каждый из собранных генных сегментов транскрибируется затем с соответствующей последовательностью C-области, что дает молекулу мРНК, кодирующую всю полипептидную цепь. Комбинируя различным образом унаследованные генные сегменты, кодирующие V_L- и V_H-области, позвоночные могут вырабатывать тысячи различных L-цепей и тысячи различных H-цепей, которые могут ассоциировать с образованием миллионов разных молекул антител. Это число, возможно, увеличивается еще по крайней мере в десять-сто раз в результате соматических мутаций, происходящих в генных сегментах, кодирующих V-области.

Все В-клетки первоначально вырабатывают антитела IgM. Некоторые клетки затем переключаются на образование антител других классов, имеющих тот же антиген-связывающий участок, что и исходные антитела IgM. Такое переключение класса позволяет одним и тем же антиген-связывающим участкам распределяться между антителами с весьма различными биологическими свойствами.

17.5. Система комплемента [33]

Комплемент дополняет («комплементирует») действие антител, направленное на уничтожение чужеродных клеток. Он представляет собой главное оружие, с помощью которого антитела защищают организм позвоночного от боль-

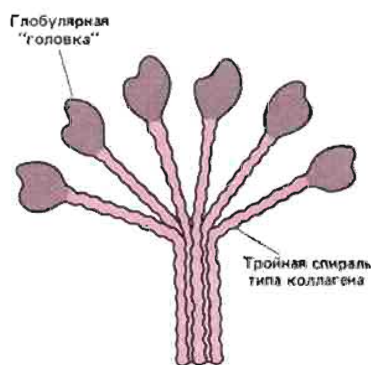
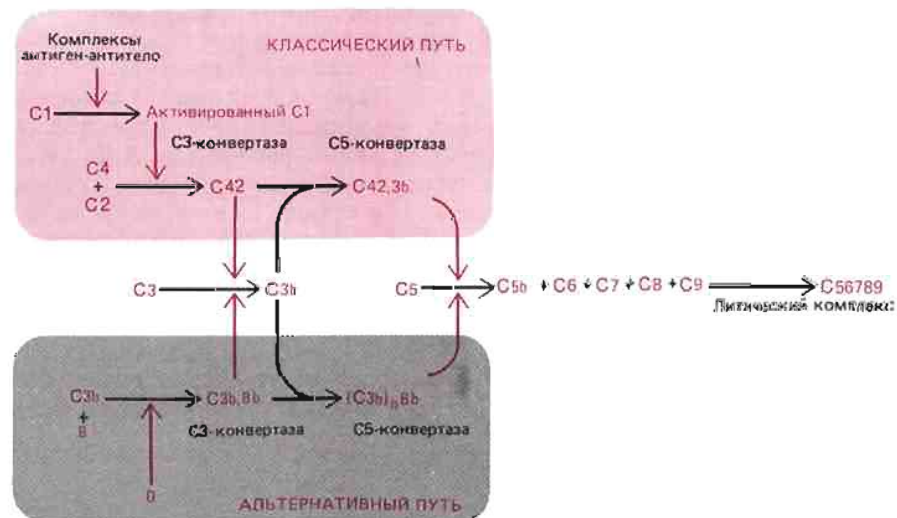


Рис. 17-50. Схематическое изображение необычной структуры C1q. Это большой белок (мол. масса около 400 000), состоящий из шести идентичных субъединиц, каждая из которых в свою очередь состоит из трех разных полипептидных цепей. С-концевые половины всех трех цепей каждой субъединицы образуют глобулярную структуру, тогда как N-концевые половины имеют аминокислотную последовательность, типичную для коллагена, и скручены в тройную спираль коллагенового типа (см. разд. 12.3.2). Все шесть субъединиц ковалентно связаны друг с другом дисульфидными связями между трехспиральными «хвостами» и образуют структуру, напоминающую пучок тюльпанов. К глобулярным «головкам» этой структуры могут присоединяться антитела IgG или IgM. Таким образом, каждая молекула C1q имеет шесть участков связывания антител.

или μ -цепью соответственно) только в том случае, если другой конец молекулы антитела уже связан с антигеном. Такое связывание с антителом активирует C1q, и в результате запускается ранний протеолитический каскад классического пути. Однако прежде чем произойдет активация, таким способом должна быть связана более чем одна «головка»; поэтому для приведения в действие классического пути требуется скопление чужеродных антигенных детерминант. Такие скопления часто встречаются на поверхности микроорганизмов.

Активация субкомпонента C1q комплекса C1 активирует C1r, который приобретает протеолитическую активность и в свою очередь расщепляет и тем самым активирует C1s. Затем активированный C1s последовательно расщепляет C4 и C2; активированный C4 сразу связывается с ближайшей мембраной, после чего присоединяет к себе активированный C2. В результате получается комплекс C42, который представляет собой C3-конвертазу классического пути. C42 расщепляет C3 с образованием двух фрагментов, C3a и C3b. Фрагмент C3b быстро связывается с мембраной-мишенью вблизи C42 с образованием комплекса C42,3b, т. е. C5-конвертазы классического пути. Эта конвертаза расщепляет C5 на C5a и C5b. Фрагмент C5b соединяется с C6, в результате чего инициируется сборка поздних компонентов с образованием литического комплекса (рис. 17-51).

Рис. 17-51. Сравнительная схема образования C3-конвертазы и C5-конвертазы классическим и альтернативным путями. В отличие от классического пути, запускаемого комплексами антиген-антитело, альтернативный путь приводится в действие субкомпонентом C3b, полисахаридами клеточных оболочек и другими активаторами. Активированные компоненты комплемента часто обозначают с помощью верхней черты (например, активированный C1 – как C1 $\bar{}$); чтобы упростить текст, мы не пользовались этим обозначением.



17.5.3. Альтернативный путь может прямо активироваться микроорганизмами

Одновременно с активацией классического пути приводится в действие также и альтернативный путь – цепь реакций с положительной обратной связью, усиливающая первоначальную выработку C3b. Однако этот путь может быть активирован и в отсутствие аятител полисахаридами, содержащимися в клеточных оболочках бактерий, дрожжей и простейших; полагают, что он обеспечивает «первую линию обороны» от инфекции, пока не сформировался иммунный ответ.

Основные компоненты альтернативного пути – C3b, фактор В и фактор D. Первый этап активации этого пути состоит в присоединении фактора В к мембраносвязанному C3b. Циркулирующий в крови в активной форме фактор D расщепляет связанный фактор В с образованием активного фрагмента Bb, и в результате получается C3-конвертаза альтернативного пути – C3b, Bb. C3-конвертаза в свою очередь дополнительно образует C3b. Несколько таких молекул C3b связывается с мембраной-мишенью вблизи C3b, Bb с образованием (C3b)_n Bb, т.е. C5-конвертазы альтернативного пути, которая расщепляет C5 и тем самым инициирует сборку литического комплекса (рис. 17-51). Поскольку для данного пути требуются ионы Mg^{2+} , но не Ca^{2+} , в эксперименте его можно легко отличить от классического пути, для которого необходимы оба этих иона.

Образуя C3b, классический путь автоматически активирует альтернативный путь. Но как этот последний активируется полисахаридами клеточной оболочки? Такая активация обусловлена тем, что из C3 с низкой скоростью спонтанно образуются C3b-подобные молекулы даже в том случае, когда каскад комплемента не активирован. В отличие от больших скоплений C3b, создающихся при классическом пути, большая часть спонтанно образующихся C3b-подобных молекул связывается поодиночке со случайно оказавшимися поблизости мембранами и быстро разрушается специфическими белками-ингибиторами (разд. 17.5.5). Однако полисахариды клеточной оболочки определенных типов микроорганизмов защищают такие мембраносвязанные C3b-подобные молекулы от деградации; в результате некоторые из этих молекул сохраняются и активируют альтернативный путь.

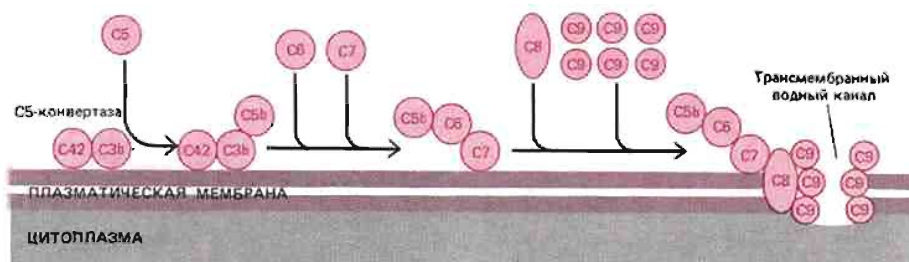
Фрагмент C3b, образующийся как при классическом, так и при альтернативном пути, обладает рядом важных свойств. Как мы уже видели, он активирует альтернативный путь с образованием добавочных количеств C3b и, соединяясь с C3-конвертазой, образует C5-конвертазу. Кроме того, C3b связывается со специфическими рецепторными белками на макрофагах и полиморфноядерных лейкоцитах и тем самым повышает способность этих клеток фагоцитировать ту клетку, к которой присоединился C3b. Таким образом, C3b играет важную роль в защите от микроорганизмов и в том случае, когда отсутствует литический комплекс.

В ходе каскадной активации комплемента в результате протеолиза различных компонентов образуется несколько небольших биологически активных белковых фрагментов. В их число входят C3a, C4a и C5a, которые стимулируют секрецию гистамина тучными клетками и базофильными лейкоцитами. C5a служит также хемотаксическим аттрактантом для полиморфноядерных лейкоцитов. Именно эти белковые фрагменты ответственны за местную воспалительную реакцию, которой обычно сопровождается активация комплемента.

17.5.4. В результате сборки поздних компонентов комплемента образуется трансмембранный литический комплекс [33, 34]

Сборка поздних компонентов начинается с расщепления C5 (на субкомпоненты C5a и C5b) C5-конвертазой, образующейся либо классическим, либо альтернативным путем. C5b остается связанным с C5-конвертазой и временно

Рис. 17-52. Схема сборки поздних компонентов комплемента с образованием трансмембранного канала. Самый канал образуют 12 молекул C9 в составе литического комплекса, состоящего из двух комплексов C56789.



имеет способность присоединять C6 с образованием C56, а затем C7 с образованием C567. Комплекс C567 прочно связывается с мембраной вблизи от участка, где была инициирована активация комплемента. К этому комплексу добавляется одна молекула C8 и шесть молекул C9, и получается комплекс C56789. Два таких комплекса объединяются и образуют большой **литический комплекс** массой около 2 млн. дальтон (рис. 17-52). Этот комплекс после негативного контрастирования имеет на электронных микрофотографиях характерный вид, отражающий кольцеобразное расположение компонентов (рис. 17-53). Литические комплексы делают мембрану проницаемой – они дестабилизируют липидный бислой и, кроме того, могут образовывать сквозные водные каналы. Поскольку малые молекулы могут проходить через мембрану около литических комплексов и через них, а макромолекулы остаются в клетке, внутри клетки осмотически накачивается вода, и в результате клетка набухает и лопается. Этот процесс настолько эффективен, что очень небольшое число комплексов C56789 (возможно, даже один) может убить клетку. Литический комплекс убивает даже такие клетки, для которых не характерны большие разности осмотического давления по обе стороны поверхностной мембраны и которые поэтому не подвержены осмотическому лизису; вероятно, это происходит из-за дезорганизации плазматических мембран.

17.5.5. Каскад комплемента точно регулируется и предназначен для атаки близлежащей мембраны

Поскольку каскад комплемента действует как усилитель (см. разд. 17.5.1), может вызывать воспаление и приводит к разрушению клеток, необходимо, чтобы ключевые активные компоненты инактивировались вскоре после их появления. Инактивация достигается по меньшей мере двумя способами. Во-первых, специфические белки-ингибиторы, содержащиеся в крови, останавливают каскад путем связывания или расщепления определенных компонентов, стоит им только активироваться в результате протеолиза. Например, некоторые белки-ингибиторы присоединяются к активированным компонентам комплекса C1 и блокируют их действие, в то время как другие расщепляют и тем самым инактивируют C3b. Без этих ингибиторов весь C3, имеющийся в сыворотке крови, мог бы быть израсходован из-за наличия положительной обратной связи в цепи реакций альтернативного пути.

Второй важный механизм регуляции основан на нестабильности некоторых активированных компонентов каскада; если они не связываются тотчас же с определенным компонентом цепи или с близлежащей мембраной, они быстро инактивируются. Особенно ярким примером служат активированные C4 и C3b. Когда любой из этих компонентов образуется путем расщепления предшественника, он претерпевает ряд быстрых конформационных изменений, приводящих к короткоживущей активной форме. Такая активная форма имеет гидрофобный участок, а также боковую цепь глутаминовой кислоты с высокой реакционной способностью, образующуюся при механическом разрыве необычной тиоэфирной связи в белке (рис. 17-54). В результате эта глу-

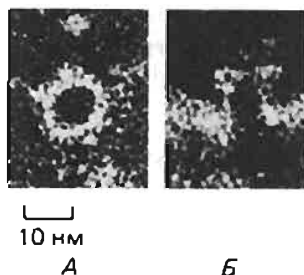


Рис. 17-53. Отверстия в плазматической мембране эритроцита – результат воздействия комплемента. Электронные микрофотографии (негативный контраст). На фото А отверстие видно сверху, на фото Б – сбоку. Контрастирующее вещество заполняет отдельные каналы, и поэтому они выглядят темными. (R. Doumashkin, Immunology, 35, 205–212, 1978.)

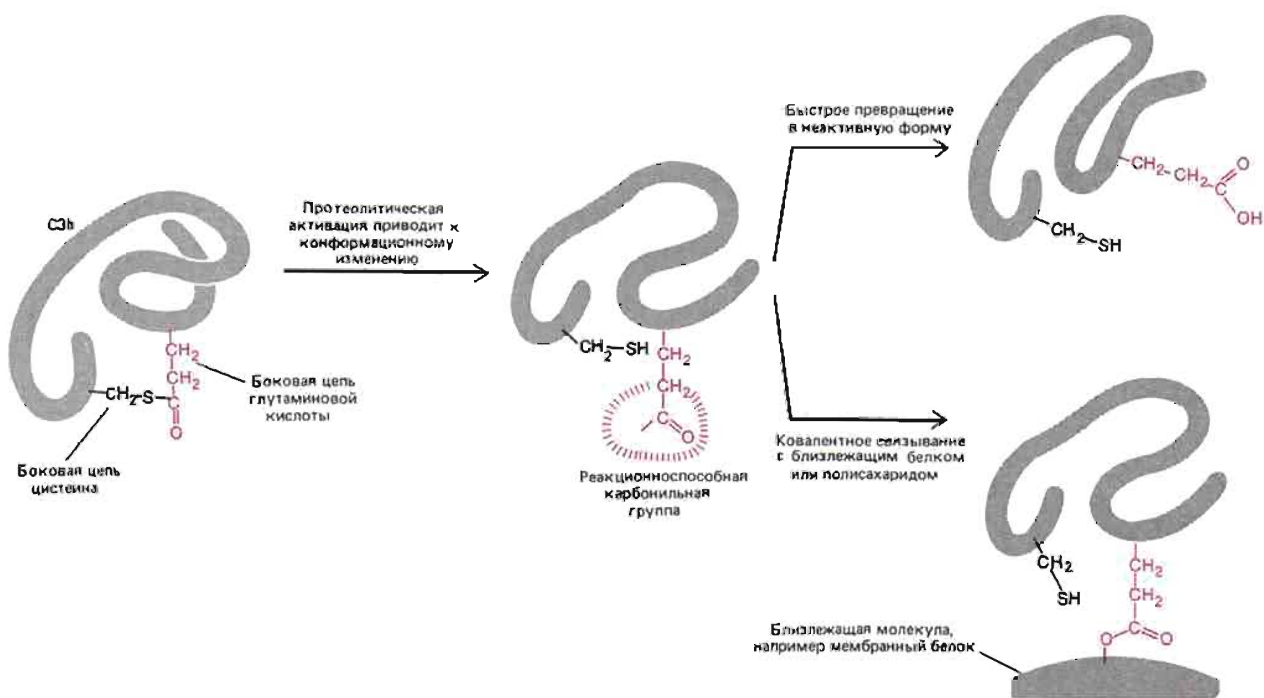


Рис. 17-54. Протеолитическая активация C3 или C4 ведет к изменению конформации белка. При этом разрывается показанная на рисунке необычная внутримолекулярная ковалентная связь. В результате разрыва этой тиозфирной связи между боковыми цепями белка образуется весьма реакционноспособная карбонильная группа, которая ковалентно присоединяется к другой макромолекуле, образуя с ней эфирную или амидную связь. Однако способность белка реагировать таким образом падает со временем полужизни около 60 мкс; поэтому он связывается только с мембранами, расположенными очень близко к тому месту, где произошла протеолитическая активация.

аминовая кислота образует ковалентную связь с белком или полисахаридом на близлежащей мембране. Поскольку время полужизни активных форм C4 и C3b очень мало (менее 0,1 мс), они обычно успевают связаться только с тем участком мембраны, который находится совсем близко к активировавшим их компонентам комплемента. Поэтому атака комплемента ограничивается лишь поверхностной мембраной микроорганизма и не распространяется на окружающие нормальные клетки хозяина.

Как в процессе эволюции могла выработаться столь сложная система? Несомненно, это должно было происходить путем последовательных шагов. При этом, видимо, многие из самых сложных компонентов, таких, как большой литический комплекс (компоненты C5–C9), появились сравнительно поздно. Кажется вероятным, что система первоначально формировалась вокруг компонента C3 и обеспечивала образование ковалентного комплекса между C3b и мембранами чужеродных клеток. Этот комплекс сам по себе значительно усиливает способность «профессиональных» фагоцитов поглощать и разрушать микроорганизмы. Действительно, люди, у которых отсутствует один из поздних компонентов и поэтому не может быть собран литический комплекс, защищены тем не менее от большинства типов бактерий.

Заключение

Система комплемента действует сама по себе и в кооперации с антителами, защищая организм позвоночного от инфекции. Она состоит главным образом из неактивных белков крови, которые последовательно активируются в усиленном каскаде реакций. Этот процесс может протекать либо по классическому пути, который запускается связыванием антител IgG или IgM с антигеном, либо по альтернативному пути, который может запускаться непосредственно клеточными стенками внедрившихся микроорганизмов. Наиболее важный компонент комплемента – белок C3, который активируется в результате протеолитического расщепления и затем ковалентно связывается с близлежащими мембранами; микроорганизмы, несущие на своей поверхности активированный C3 (C3b), легко поглощаются и разрушаются «профес-

сиональными» фагоцитами. Кроме того, C3b инициирует сборку поздних компонентов комплемента, которые образуют в мембране большой литический комплекс, убивающий клетку. При активации комплемента освобождается также ряд небольших растворимых пептидных фрагментов, привлекающих полиморфноядерные лейкоциты и стимулирующих секрецию гистамина тучными клетками; это приводит к воспалительной реакции в местах активации комплемента. Протеолитический каскад комплемента обеспечивает локальную атаку на мембраны клеток-мишеней, благодаря тому что некоторые из компонентов, включая C3b, остаются активированными менее одной десятой миллисекунды.

17.6. Т-лимфоциты и клеточный иммунитет

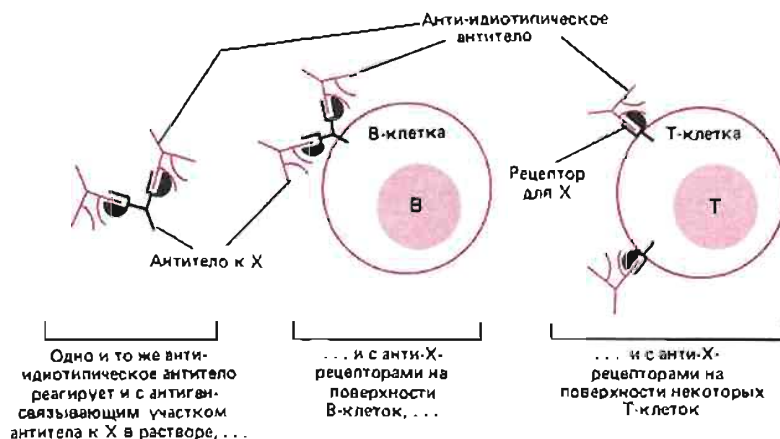
Разнообразные реакции Т-клеток в совокупности называют иммунным ответом клеточного типа. Как и образование антител, эти реакции играют у позвоночных важную роль в защите от инфекции, особенно при заражении определенными вирусами и грибами. Так же как и ответы, связанные с выработкой антител, они высокоспецифичны в отношении антигена. О Т-клетках и их реакциях известно значительно меньше, чем о В-клетках, — главным образом потому, что рецепторы и продукты Т-клеток пока еще плохо охарактеризованы по сравнению с антителами.

17.6.1. Загадка рецепторов Т-клеток [35]

Известно, что Т-клетки имеют на своей поверхности антиген-специфические рецепторы. Однако биохимическая природа этих рецепторов (особенно вопрос об их родстве с антителами) была предметом длительных дискуссий. С одной стороны, есть косвенные данные в пользу того, что по крайней мере некоторые Т-клетки используют для узнавания антигена антителоподобные рецепторы. С другой стороны, более прямые молекулярно-генетические данные указывают на то, что подобный механизм узнавания, по-видимому, не используется.

Непрямые данные были получены при изучении антиидиотипических антител. Как уже говорилось, можно получить антитела, которые узнают антигенные детерминанты антиген-связывающих участков других антител; такие детерминанты называются *идиотипами*. Антиидиотипические антитела, способные реагировать с антиген-связывающим участком растворимого антитела к некоторому антигену X, будут связываться не только с анти-X-антителами в растворе, но также и с В-клетками, имеющими на своей поверхности те же самые антитела (как рецепторы для антигена X). Неудивительно, что присоединение антиидиотипических антител к этим рецепторам на поверхности В-клеток может ингибировать способность В-клеток узнавать антиген X и отвечать на него. Было показано, что в некоторых случаях антиидиотипические антитела связываются с Т-клетками и тоже ингибируют их способность отвечать на антиген X (рис. 17-55). Генетические исследования позволяют предполагать, что идиотипы, общие для рецепторов В- и Т-клеток, могут кодироваться геными сегментами, определяющими переменные области Н-цепей иммуноглобулинов. Антиидиотипические антитела были использованы для выделения малых количеств рецепторов из плазматических мембран Т-клеток. Хотя эти рецепторы состоят из полипептидов, сходных по размерам с обычными Н-цепями, они не реагируют с антителами к константным областям каких-либо известных Н- или L-цепей иммуноглобулинов. Эти данные наводят на мысль, что рецепторы Т-клеток могут представлять собой какой-то новый класс Н-цепей, кодируемый специальным набором генов константной области и, возможно, некоторыми геными сегментами, кодирующими V_H-область обычных антител. Этой гипотезе противоречит то, что в экспериментах с использованием техники рекомбинантной ДНК не удалось

Рис. 17-55. Схема эксперимента, который позволяет предполагать, что В-клетки и Т-клетки, реагирующие с одним и тем же антигеном, иногда экспрессируют в составе рецепторов клеточной поверхности сходные идиотипы (антигенные детерминанты антиген-связывающего участка антитела).



продемонстрировать ожидавшихся перестроек системы V_H -, D- или J-сегментов в ДНК функционирующих Т-клеток; по-видимому, Т-клетки имеют свой собственный набор генов (или генных сегментов), кодирующих антиген-связывающие участки. В настоящее время проблема рецепторов Т-клеток остается нерешенной.

17.6.2. Различные ответы Т-лимфоцитов опосредуются разными субпопуляциями этих клеток [36]

При стимуляции антигеном Т-клетки делятся и дифференцируются в активные клетки-эффекторы, ответственные за различные иммунные реакции клеточного типа. Т-клетки осуществляют по меньшей мере три разные реакции: 1) они специфически убивают чужеродные клетки или собственные клетки организма, инфицированные вирусами; 2) они помогают специфическим Т- или В-лимфоцитам отвечать на антиген и могут активировать некоторые другие клетки (не лимфоциты), например макрофаги; 3) они супрессируют ответы специфических Т- или В-лимфоцитов. Эти различные функции осуществляют разные субпопуляции Т-клеток — *цитотоксическими Т-клетками*, *Т-клетками-хелперами* (или *индукторами*) и *Т-клетками-супрессорами* соответственно. Эти субпопуляции можно отличать друг от друга по экспрессируемым ими антигенам клеточной поверхности. Более того, имеются данные о том, что популяции Т-хелперов и Т-супрессоров сами по себе тоже гетерогенны. Например, Т-хелперы, активирующие В-клетки, по-видимому, отличаются от тех, которые активируют Т-супрессоры. Поскольку и Т-хелперы, и Т-супрессоры действуют как регуляторы иммунного ответа, эти два типа Т-лимфоцитов называют *Т-клетками-регуляторами*.

17.6.3. Цитотоксические Т-лимфоциты убивают клетки, инфицированные вирусами [37]

Когда цитотоксические Т-лимфоциты встречаются с чужеродными клетками или с клетками, инфицированными вирусом, они через несколько дней активируются и становятся эффекторными клетками, которые специфически связываются с активировавшими их клетками-мишенями и убивают их. Убивающую способность активированных цитотоксических Т-клеток удобнее всего оценивать, инкубируя их несколько часов с клетками-мишенями, содержащими ^{51}Cr , и измеряя количества радиоактивной метки, освобожденной из убитых клеток-мишеней. ^{51}Cr поглощается живыми клетками и освобождается только после их гибели.

Цитотоксические Т-клетки защищают нас от определенных вирусных заболеваний: реагируя с чужеродными вирусными антигенами, экспрессируемы-

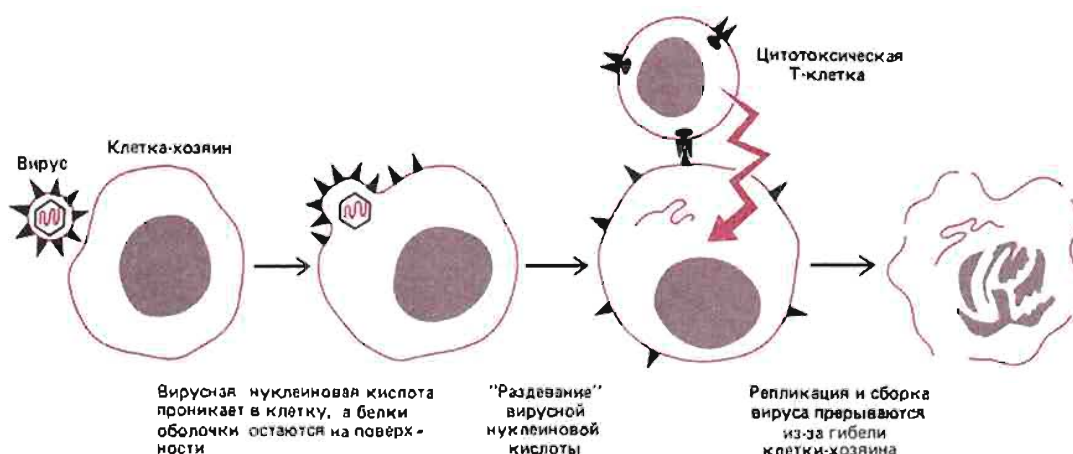


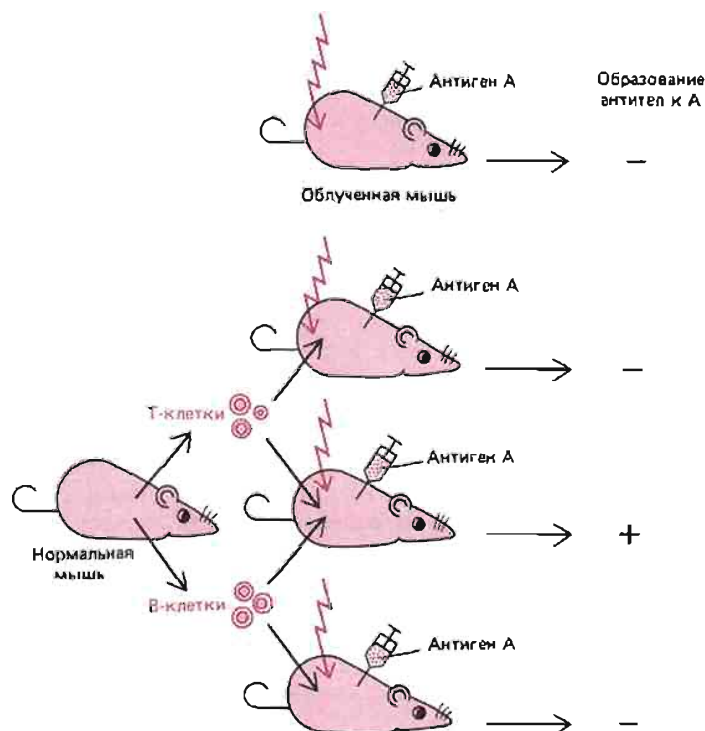
Рис. 17-56. Схема механизма, позволяющего цитотоксической Т-клетке узнавать вирусные антигены на поверхности инфицированной клетки и убивать эту клетку до начала репликации в ней вируса.

ми на поверхности зараженных клеток до начала репликации вируса, они убивают эти клетки и тем самым предотвращают размножение вируса (рис. 17-56). Хотя молекулярные механизмы, обуславливающие гибель клетки-мишени, неизвестны, ясно, что для этого необходим контакт между цитотоксическим Т-лимфоцитом и клеткой-мишенью и что такой контакт уже через несколько минут приводит к необратимому повреждению клетки-мишени. Было отмечено, что одиночные цитотоксические Т-клетки убивают помногу клеток-мишеней и сами при этом не повреждаются.

17.6.4. Т-клетки-хелперы необходимы большинству В- и Т-лимфоцитов для осуществления ответа на антиген [38]

Хотя Т-лимфоциты сами по себе не секретируют антитела, они нужны для выработки В-клетками антител к большинству антигенов. Это было впервые установлено в середине 60-х годов в экспериментах, в которых облученным

Рис. 17-57. Эксперимент, впервые показавший, что для образования антител животному, вероятно, необходимы Т-клетки, и В-клетки.



мышам вместе с антигеном вводили клетки тимуса или костного мозга. Мыши, получившие только клетки костного мозга или только клетки тимуса, были неспособны вырабатывать антитела. Однако, если вводилась смесь тех и других клеток, образовывались большие количества антител. Позднее было показано, что в экспериментах такого типа тимус поставляет Т-клетки, а костный мозг – В-клетки (рис. 17-57). Используя специфический хромосомный маркер, чтобы различать введенные Т- и В-клетки, удалось показать, что все лимфоциты, секретирующие антитела, – это В-клетки. Был сделан вывод, что Т-клетки, вероятно, помогают В-клеткам отвечать на антиген.

Т-лимфоциты, оказывающие такую помощь, выделяют сейчас в особый подкласс **Т-клеток-хелперов** (Т-хелперов). Кроме того, стало ясно, что Т-хелперы необходимы и для того, чтобы цитотоксические Т-клетки и Т-супрессоры могли реагировать на антиген.

Хотя для гуморального ответа на большинство антигенов (т.е. для выработки соответствующих антител) необходимы Т-хелперы, некоторые антигены могут активировать В-лимфоциты без помощи Т-клеток. Такие независимые от Т-клеток антигены обычно представляют собой большие полимеры с повторяющимися идентичными антигенными детерминантами.

17.6.5. Т-хелперы активируют макрофаги путем секреции лимфокинов [39]

Некоторые Т-хелперы отвечают на антиген, выделяя ряд различных веществ, которые активируют различные лейкоциты, в том числе и лимфоциты иных типов. Все эти факторы называют **лимфокинами** или, в некоторых случаях, **интерлейкинами** (что значит «посредники между лейкоцитами»). В отличие от антител эти вещества не узнают специфическим образом антиген, вызвавший их образование, и не реагируют с ним.

Один из самых важных и наиболее изученных лимфокинов – **фактор, ингибирующий миграцию макрофагов** (MIF – macrophage migration inhibiting factor), активирует находящиеся поблизости макрофаги, которые начинают более активно фагоцитировать и переваривать внедрившиеся организмы. Кроме того, как указывает его название, он ингибирует миграцию макрофагов, и поэтому они накапливаются в тех областях, где были активированы Т-клетки. Способность Т-клеток активировать макрофаги особенно важна для защиты от таких микроорганизмов, которые могут уцелеть при поглощении их неактивированными макрофагами. Один из таких организмов – возбудитель туберкулеза.

Иницируемая антигеном секреция лимфокинов Т-хелперами лежит в основе обычной кожной туберкулиновой пробы. Если туберкулин (экстракт бактерий – возбудителей туберкулеза) ввести в кожу человека, который был иммунизирован против туберкулеза или болел туберкулезом, в коже развивается характерный иммунный ответ. Его запускает в месте инъекции секреция лимфокинов Т-хелперами памяти, реагирующими на туберкулин. Лимфокины привлекают к этому участку кожи макрофагов, что вызывает характерное припухание – положительную реакцию на туберкулин.

Другой важный лимфокин, выделяемый определенными Т-хелперами, – это **фактор роста Т-клеток** (интерлейкин 2). Он связывается рецепторами на поверхности **активированных** Т-клеток и стимулирует их пролиферацию. Если Т-клетки активируются антигеном в культуре и при этом постоянно присутствует интерлейкин 2, то они делятся неограниченно. Таким путем можно получить антиген-специфические **линии Т-клеток**, производные от цитотоксических Т-клеток, Т-хелперов или Т-супрессоров. Некоторые из этих клеточных линий могут быть клонированы, и в результате получаются гомогенные популяции функционирующих антиген-специфических Т-лимфоцитов; это весьма многообещающий подход в области изучения клеточного иммунитета и иммунорегуляции.

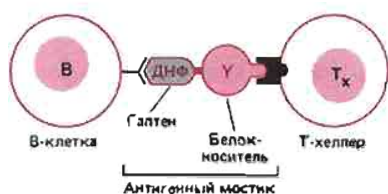


Рис. 17-59. Здесь показано, как Т-клетки-хелперы, реагирующие с Y, могли бы взаимодействовать с В-клетками, реагирующими с ДНФ, и активировать тем самым эти В-клетки для образования антител к ДНФ в эксперименте, показанном на рис. 17-58. На схеме изображены две клетки, связанные антигенным мостиком между рецепторами на их поверхности.

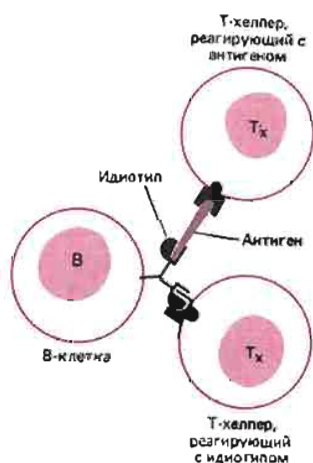


Рис. 17-60. Некоторые регуляторные Т-клетки взаимодействуют с лимфоцитами-мишенями путем узнавания антигена на поверхности лимфоцита, тогда как другие регуляторные Т-клетки узнают идиотипы рецепторов.

Обычно облученная мышь, получившая смесь Т- и В-клеток от мыши, иммунизированной ДНФ в комплексе с X (ДНФ-X), вырабатывает большие количества антител к гаптену ДНФ в ответ на инъекцию ДНФ-X. Но если той же самой мыши ввести ДНФ-Y-комплекс того же гаптена с другим белковым носителем (Y), она не будет вырабатывать антител к ДНФ. Такой «эффект носителя» показывает, что специфический носитель каким-то образом узнается при реакции образования антител на гаптен. Другой остроумный эксперимент показал, что носитель узнается Т-хелперами. Облученным мышам вводили Т- и В-клетки от мышей, иммунизированных, как и раньше, комплексом ДНФ-X, но с добавлением Т-клеток мышей, иммунизированных только носителем Y; в этом случае у мыши-реципиента вырабатывались антитела к ДНФ в ответ не только на ДНФ-X, но и на ДНФ-Y (рис. 17-58). Этот важный опыт показывает, что Т-клетки, реагирующие на какую-то одну детерминанту антигена (в данном случае на белок Y), могут быть нужны для того, чтобы помогать В-клеткам вырабатывать антитела к другой детерминанте того же антигена (в данном случае к ДНФ). Полагают, что при этом Т-хелперы каким-то образом вовлекаются во взаимодействие с В-клетками в результате узнавания антигена на поверхности последних. Простейшая модель, показывающая, как это может происходить, представлена на рис. 17-59. Сходные результаты, полученные для Т-супрессоров, позволяют предполагать, что и супрессоры узнают свои клетки-мишени тем же способом.

Другой способ узнавания определенных клеток-мишеней регуляторными Т-лимфоцитами состоит в использовании взаимодействий идиотип-антиидиотип. В случае иммунных ответов, при которых большая часть вырабатываемых антител имеет один и тот же идиотип, были обнаружены два типа Т-хелперов: один из них распознает чужеродный антиген на поверхности В-клеток, а второй узнает идиотип мембраносвязанных антител, функционирующих как поверхностные рецепторы на тех же В-клетках (рис. 17-60). Неясно, участвуют ли такие реагирующие на идиотип Т-хелперы в тех иммунных ответах, при которых вырабатываются антитела, имеющие много разных идиотипов.

17.6.8. Регуляторные Т-клетки могут воздействовать на лимфоциты-мишени путем секретиции растворимых хелперных или супрессорных факторов [42]

О молекулярных механизмах взаимодействия между лимфоцитами известно очень немного. Одна из возможностей состоит в том, что они связываются между собой мостиками из антигена или же непосредственно (за счет взаимодействия идиотип-антиидиотип), как показано на рис. 17-60; в этом случае могли бы использоваться сигнальные молекулы ближнего действия — мембраносвязанные или секретируемые. Однако лимфоциты, способные взаимодействовать при ответе на определенный антиген, составляют лишь очень малую долю всей популяции лимфоцитов, и кажется сомнительным, чтобы две клетки надлежащего рода могли объединиться в результате узнавания. По этой причине многие иммунологи пришли к мысли о том, что лимфоциты, возможно, передают друг другу сигналы путем секретиции специфических молекул, действующих на относительно больших расстояниях.

Действительно, из Т-лимфоцитов был выделен ряд растворимых регуляторных белков — хелперные факторы из Т-хелперов и супрессорные факторы из Т-супрессоров. Эти факторы большей частью обладают той же антигенной специфичностью и той же активностью, что и вырабатывающие их Т-клетки. (Этим они отличаются от лимфокинов или интерлейкинов, которые неспецифичны в отношении антигена.) Однако пока неясно, функционируют ли в норме эти антиген-специфические факторы в растворимой форме. Возможно, например, что они представляют собой мембраносвязанные рецепторы, оторвавшиеся от клеток. В самом деле, было показано, что некоторые из вы-

деленных факторов, так же как и некоторые рецепторы Т-клеток, реагируют с антиидиотипическими антителами; это позволяет предположить, что их антиген-связывающие участки кодируются (по крайней мере частично) V-сегментами из генного пула Н-цепей.

Другая очень интересная особенность многих из этих факторов – то, что они реагируют не только с антиидиотипическими антителами, но и с антителами к некоторым белкам, кодируемым генами *главного комплекса гистосовместимости* – большого хромосомного района, тесно связанного с функцией Т-клеток. Как мы увидим, этот комплекс генетических локусов первоначально был обнаружен, когда биологи начали изучать, почему ткани отторгаются при пересадке их от одного индивидуума другому.

17.6.9. В реакциях на трансплантат участвуют главным образом Т-лимфоциты [43]

Пересадка ткани донора другой особи того же вида (*аллотрансплантация*) или иного вида (*ксенотрансплантация*) приводит обычно к ее отторжению. Эксперименты по пересадке кожи между разными линиями мышей, проведенные в 50-х годах, показали, что **отторжение трансплантата** обусловлено иммунной реакцией на чужеродные антигены, находящиеся на поверхности его клеток. В настоящее время известно, что в этой реакции участвуют главным образом Т-лимфоциты, – вероятно, как цитотоксические, так и хелперы, хотя вопрос еще остается спорным. Отторжение – основное препятствие для пересадки органов у человека: трансплантированная почка или сердце обычно не выживает, если донор и реципиент различаются по генотипу (если они не идентичные близнецы); в таких случаях функцию иммунной системы реципиента подавляют лекарственными препаратами и подбирают донора и реципиента соответствующим образом, чтобы уменьшить антигенные различия между ними.

Отторжение пересаженной ткани организмом реципиента – весьма обычная реакция. Реже встречается обратная реакция – агрессия со стороны трансплантата по отношению к тканям реципиента. Такого рода явление часто наблюдается у больных, которым для лечения недостаточности иммунной системы трансплантируют костный мозг. У нормального индивидуума в случае такой трансплантации возникла бы иммунная реакция против пересаженных клеток (включая лимфоциты), и эти клетки подверглись бы разрушению. У больного с недостаточностью иммунной системы этого не происходит, и часто трансплантированные лимфоциты реагируют на собственные антигены реципиента – развивается реакция «**трансплантат против хозяина**», которая может привести к смертельному исходу. Как полагают, такой ответ осуществляется главным образом Т-хелперами; он составляет основное препятствие для пересадки костного мозга у человека.

Как отторжение трансплантата, так и реакцию «трансплантат против хозяина» можно моделировать аналогичными реакциями, происходящими при смешивании лимфоцитов одного индивидуума с лимфоцитами другого в культуре *in vitro*. В таких смесях происходит взаимная стимуляция и начинается деление Т-хелперов – это называют *реакцией бласт-трансформации в смешанной культуре лимфоцитов*. В ходе такой реакции активируются также цитотоксические Т-клетки, и они начинают убивать лимфоциты другого индивидуума.

Два описанных ответа *in vivo* и два ответа *in vitro* в совокупности называют **трансплантационными реакциями**. Все эти реакции направлены против чужеродных вариантов антигенов клеточной поверхности, называемых *трансплантационными антигенами* или *антигенами гистосовместимости*. Из них наибольшее значение имеют главные антигены гистосовместимости – семейство антигенов, кодируемое комплексом генов, получившим название **главного комплекса гистосовместимости** (*major histocompatibility complex*, МНС).

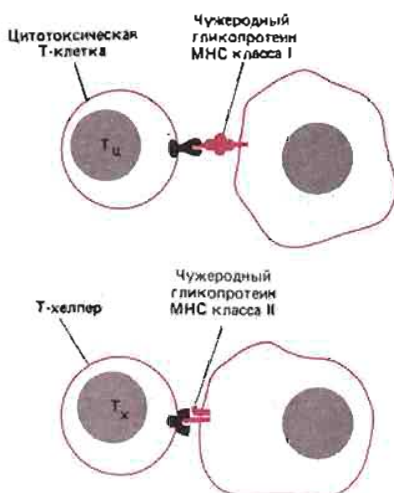


Рис. 17-61. При различных трансплантационных реакциях цитотоксические Т-клетки реагируют главным образом с чужеродными гликопротеинами МНС класса I, а Т-клетки-хелперы – в основном с чужеродными гликопротеинами класса II.

17.6.10. Т-лимфоциты, по-видимому, особо чувствительны к чужеродным МНС-антигенам [44]

Антигены главного комплекса гистосовместимости (МНС) примечательны по меньшей мере в двух отношениях. Во-первых, они занимают совершенно особое место среди антигенов-мишеней по своему значению при Т-клеточных трансплантационных реакциях, хотя Т-лимфоциты узнают также множество других антигенов на поверхности клеток. Во-вторых, узнавать чужеродные МНС-антигены может необычно большая доля Т-лимфоцитов: если на какой-либо обычный антиген иного типа отвечает менее 0,1% Т-клеток организма, то на МНС-антигены любого другого индивидуума реагируют уже около 5–10% Т-клеток! Этот последний факт очень трудно объяснить с помощью теории клональной селекции, которая предсказывает, что на любой антиген или даже на любую группу антигенов должна реагировать лишь очень малая доля всех лимфоцитов.

Позвоночные не нуждаются в защите от вторжения клеток других представителей того же вида. Поэтому необычная реактивность Т-лимфоцитов по отношению к чужеродным МНС-антигенам наводит на мысль, что молекулы МНС имеют какое-то особое значение для нормального Т-клеточного иммунитета.

17.6.11. Существуют два класса молекул МНС [45]

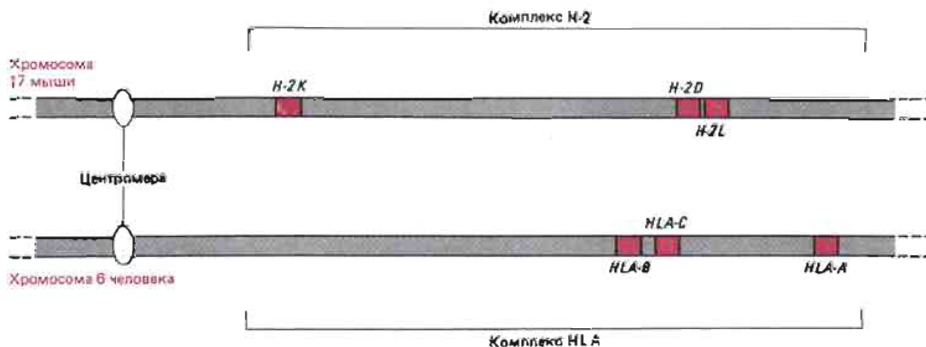
МНС-антигены имеются на поверхности клеток всех высших позвоночных. Впервые они были найдены у мышей и названы **антигенами H-2** (histocompatibility-2). У человека они носят название **HLA** (human-leucocyte-associated), так как они были первоначально обнаружены на лейкоцитах. Гены комплекса H-2 находятся в хромосоме 17 мыши; гены комплекса HLA – в коротком плече хромосомы 6 человека.

Каждый из двух основных классов МНС-антигенов – **класс I** и **класс II** – представляет собой набор гликопротеинов клеточной поверхности. При трансплантационных реакциях цитотоксические Т-клетки в основном отвечают на чужеродные гликопротеины класса I, а Т-хелперы – в основном на чужеродные гликопротеины класса II (рис. 17-61). Тот факт, что эти два класса МНС-антигенов стимулируют две разные субпопуляции Т-клеток, дает важный ключ к разгадке их функции.

17.6.12. Гликопротеины МНС класса I имеются практически на всех содержащих ядро клетках и исключительно полиморфны [45, 46]

Гликопротеины МНС класса I кодируются по меньшей мере тремя отдельными генетическими локусами, обозначаемыми **H-2K**, **H-2D** и **H-2L** у мыши и **HLA-A**, **HLA-B** и **HLA-C** у человека (рис. 17-62). Каждый из этих локусов

Рис. 17-62. Схема главного комплекса гистосовместимости (МНС) у мыши и у человека. Показано расположение локусов, кодирующих гликопротеины МНС класса I.



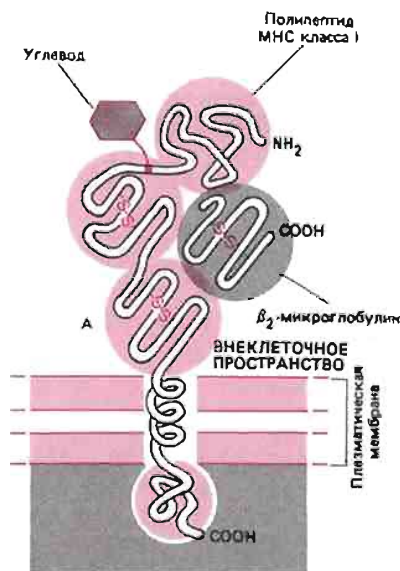


Рис. 17-63. Структура гликопротеина МНС класса I (схема). Такие молекулы экспрессируются на поверхности практически всех соматических клеток, имеющих ядро. Молекула нековалентно связана с полипептидной цепью меньшей величины — β_2 -микроглобулином, который гомологичен отдельному домену иммуноглобулинов и кодируется в МНС. Домен, обозначенный буквой А, тоже гомологичен домену иммуноглобулинов.

кодирует одну полипептидную цепь с мол. массой около 45 000 (~ 345 аминокислотных остатков). Каждый такой полипептид встроен в плазматическую мембрану. Он состоит из короткого гидрофильного С-концевого участка, расположенного внутри клетки, за которым следуют короткий гидрофобный участок, пронизывающий липидный бислой, а затем длинный N-концевой отрезок, выступающий наружу. Последний составляет около 80% общей массы молекулы и свернут в три отдельных домена, два из которых содержат одиночные внутрицепочечные дисульфидные мостики (рис. 17-63). Анализ аминокислотной последовательности позволяет предполагать, что три разных локуса МНС-антигенов класса I возникли путем дупликации генов.

Гликопротеинам МНС класса I свойственны три необычные особенности:

1. Эти антигены имеются на поверхности почти всех соматических клеток, обладающих ядром, где они могут составлять до 1% белка плазматической мембраны (около $5 \cdot 10^5$ молекул на клетку).

2. Они нековалентно ассоциированы с небольшим белком — β_2 -микроглобулином, который кодируется геном, находящимся в другой хромосоме. Анализ аминокислотной последовательности этого белка (мол. масса 11 500) показал, что он гомологичен отдельному домену иммуноглобулинов. Это указывает на эволюционную связь между гликопротеинами МНС класса I и иммуноглобулинами. В пользу такой связи свидетельствует, кроме того, найденная недавно гомология аминокислотных последовательностей между одной из петель (с дисульфидной связью) гликопротеинов класса I и одной из петель иммуноглобулинов.

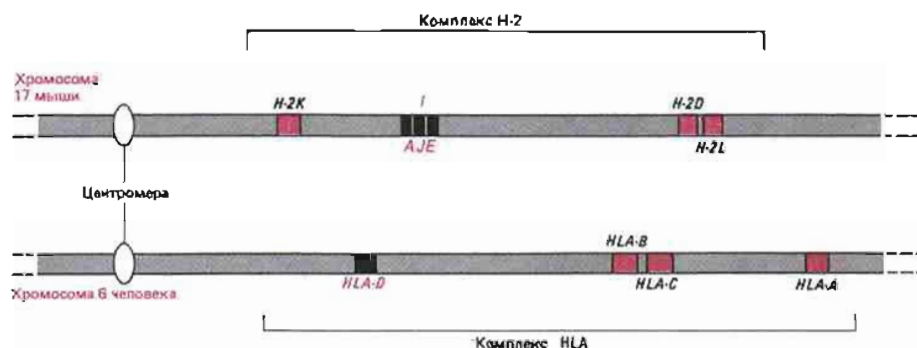
3. Локусы, кодирующие эти гликопротеины, — наиболее полиморфные из всех известных у высших позвоночных: в пределах вида в каждом локусе существует необычайно большое число разных аллелей (альтернативных форм одного и того же гена), причем каждый аллель встречается с относительно высокой частотой. Например, в локусах *H-2K* и *H-2D* известно более чем по 50 аллелей, и один аллель иногда может отличаться от другого по 25% аминокислотных остатков кодируемого белка.

Разнообразие гликопротеинов МНС класса I имеет совершенно иную природу, нежели разнообразие антител. Хотя у вида в целом могут встречаться сотни различных гликопротеинов этого класса, данная особь наследует лишь по одному аллелю каждого локуса от каждого из родителей, и поэтому у нее могут быть максимум две разные формы каждого гликопротеина. В отличие от этого антитела представлены у отдельной особи миллионами различных вариантов. Значение разнообразия антител очевидно, однако огромный полиморфизм гликопротеинов МНС в популяциях позвоночных остается одной из многих загадок, связанных с МНС.

17.6.13. Гены, кодирующие гликопротеины МНС класса II, были первоначально открыты как гены иммунного ответа (*Ir*) [47]

К открытию гликопротеинов МНС класса II привело установление того факта, что некоторые зависимые от Т-клеток иммунные ответы контролируются специфическими генами, не кодирующими антител. Когда разных морских свинок иммунизировали одним и тем же простым антигеном (например, синтетическим полипептидом, состоящим только из остатков лизина, — полилизинном), одни животные давали очень сильный иммунный ответ, другие же вообще не реагировали. При скрещивании двух «неотвечающих» особей все потомки оказывались тоже «неотвечающими», что указывало на генетический контроль способности реагировать на данный простой антиген. Когда «неотвечающих» (*rr*) скрещивали с «отвечающими» гетерозиготами (*Rr*), около половины потомков были «неотвечающими» (*rr*); это указывало на то, что способность реагировать на полилизин определяется одним доминантным геном, который был назван геном иммунного ответа (*Ir*). Ответы на различные антигены часто контролируются разными генами *Ir*.

Рис. 17-64. Схема генных комплексов H-2 и HLA: показано расположение локусов, кодирующих гликопротеины МНС класса I (красные участки) и класса II (черные участки). Полагают, что у мыши область I содержит три субобласти, хотя только для двух из них (A и E) были охарактеризованы белковые продукты (см. рис. 17-54). У человека область HLA-D тоже содержит несколько локусов.



Для выявления генов *Ir* нужно использовать простые антигены, например синтетические полимеры, имеющие лишь небольшое число различных антигенных детерминант. Поскольку природные белки — это сложные антигены с весьма разнообразными антигенными детерминантами, очень мала вероятность того, что особь не сможет ответить ни на одну из них (и будет поэтому зачислена в «неотвечающие»).

Сходные эксперименты с различными инбредными линиями мышей (т.е. линиями, в которых все мыши генетически однотипны) дали результаты, близкие к полученным ранее на морских свинках: при иммунизации простым синтетическим полимером некоторые линии давали сильный иммунный ответ Т-клеточного типа, тогда как другие линии совсем не реагировали. На специально выведенных линиях мышей, различавшихся только ограниченными участками генома (так называемых конгенных линиях), были проведены исследования по картированию генов *Ir*, и оказалось, что эти гены расположены в пределах генного комплекса H-2 в области между H-2K и H-2D, впоследствии названной I-областью. Сейчас у мышей описан уже ряд различных генов *Ir*, контролирующих зависимость от Т-клеток ответов на разные антигенные детерминанты, и определена их локализация в нескольких субобластях I-области (рис. 17-64). В большинстве таких локусов способность отвечать на антигенную детерминанту определяется доминантным аллелем, однако в отдельных случаях доминирует неспособность к ответу. В этих случаях можно показать, что наследственная неспособность к иммунному ответу обусловлена активностью Т-клеток-супрессоров, и гены, контролирующие ответ этих клеток на специфическую детерминанту, называют не *Ir*-генами, а генами иммунной супрессии (*Is*).

Через несколько лет после открытия генов *Ir* и картирования их в области МНС в той же области была открыта и картирована группа генов, определяющих антигены клеточной поверхности. Эти так называемые антигены, ассоциированные с I-областью (*Ia*), получившие теперь название антигенов МНС класса II, представляют собой весьма полиморфные гликопротеины. Однако они отличаются от антигенов МНС класса I тем, что далеко не так широко распространены в тканях: они свойственны только клеткам определенных типов, таким как большинство В-лимфоцитов, некоторые Т-лимфоциты, некоторые макрофаги и макрофагоподобные клетки, представляющие антиген Т-клеткам (так называемые антиген-представляющие клетки).

Гликопротеины МНС класса II состоят из двух нековалентно связанных полипептидных цепей — α -цепи с мол. массой около 33 000 и β -цепи с мол. массой около 28 000. Обе цепи кодируются генами I-области, проходят насквозь через плазматическую мембрану и гликозилируются (рис. 17-65). Данные об аминокислотной последовательности позволяют предполагать, что эти гликопротеины тоже содержат антителоподобные домены. Гликопротеины класса II кодируются у человека областью HLA-D (см. рис. 17-64).

Вначале взаимоотношения между гликопротеинами класса II и генами *Ir* были не ясны, но сейчас накапливается все больше данных в пользу того, что

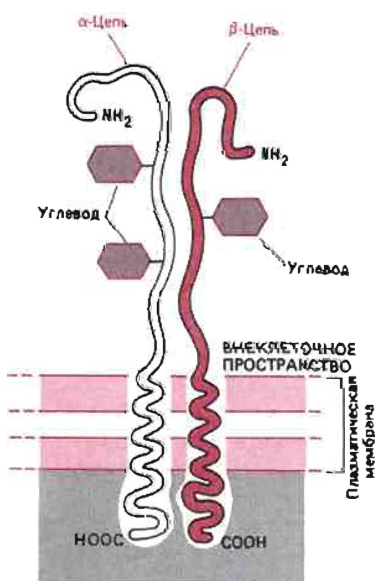


Рис. 17-65. Схема структуры гликопротеина МНС класса II. Субобласть I-A у мыши и область HLA-D у человека кодируют как α -цепи (мол. масса 33 000), так и β -цепи (мол. масса 28 000), тогда как субобласть E у мыши кодирует только α -цепи, которые объединяются с β -цепями, кодируемыми субобластью A.

по крайней мере некоторые из этих генов кодируют гликопротеины класса II. Каким же образом эти гликопротеины влияют на реактивность Т-клеток по отношению к специфическим антигенным детерминантам?

17.6.14. Т-лимфоциты узнают чужеродные антигены, ассоциированные с собственными молекулами МНС [48]

В течение многих лет комплекс МНС ставил перед иммунологами ряд трудных вопросов. Почему при трансплантационных реакциях Т-клетки проявляют столь высокую чувствительность к чужеродным антигенам МНС? Почему гликопротеины МНС столь полиморфны? Почему молекулы МНС класса I имеются почти на всех соматических клетках, содержащих ядро, а молекулы МНС класса II – в основном на клетках, имеющих отношение к иммунным ответам? Каким образом гликопротеины МНС класса II контролируют способность животного к зависимым от Т-клеток ответам на определенные антигенные детерминанты? Видимо, эти гликопротеины играют важную роль в функционировании Т-клеток, но в чем эта роль состоит?

Пожалуй, самый важный эксперимент, который помог прояснить загадку МНС, был проведен в 1974 году. Мышей линии X инфицировали вирусом А. Через семь дней в селезенке у этих мышей содержались активированные цитотоксические Т-клетки, которые в культуре ткани могли за несколько часов убить зараженные вирусом фибробласты линии X. При этом они убивали фибробласты, инфицированные только вирусом А, но не вирусом Б; следовательно, цитотоксические Т-клетки были вирус-специфичны. Однако неожиданно оказалось, что те же самые Т-клетки не убивают фибробластов, инфицированных тем же вирусом А, если эти фибробласты были взяты от мышей линии Y (рис. 17-66). Ясно, что цитотоксические Т-клетки, атакуя фибробласты, узнавали не один только вирус: они узнавали еще какой-то клеточный компонент, который присутствовал на фибробластах линии X, но не на фибробластах линии Y. Дальнейшие эксперименты показали, что таким клеточным компонентом были гликопротеины МНС класса I. Если фибробласты-мишени полностью отличались в генетическом отношении от инфицированных мышей, за исключением какого-либо локуса МНС класса I, то они легко уничтожались. Но если клетки-мишени отличались по этим локусам, но были идентичны по всему остальному геному с инфицированными мышами, то они не могли быть убиты. Следовательно, гликопротеины МНС класса I каким-то образом участвуют в представлении вирусных антигенов, связанных с клеточной поверхностью, цитотоксическим Т-клеткам.

Важные данные относительно функции молекул МНС класса II были получены при изучении пролиферативного ответа Т-хелперов памяти в культуре. Этот ответ зависит от присутствия в культуре антиген-представляющих клеток: Т-хелперы реагируют на антиген только в том случае, если он пред-

Рис. 17-66. Решающий эксперимент, который показал, что цитотоксические Т-лимфоциты помимо чужеродного (вирусного) антигена узнают и какой-то компонент поверхности инфицированной вирусом клетки. Путем повторения этого опыта с клетками-мишенями, отличающимися от клеток инфицированной мыши только по ограниченному участку генома, было показано, что компонент клеточной поверхности, узнаваемый цитотоксическими Т-лимфоцитами, представляет собой гликопротеин МНС класса I.

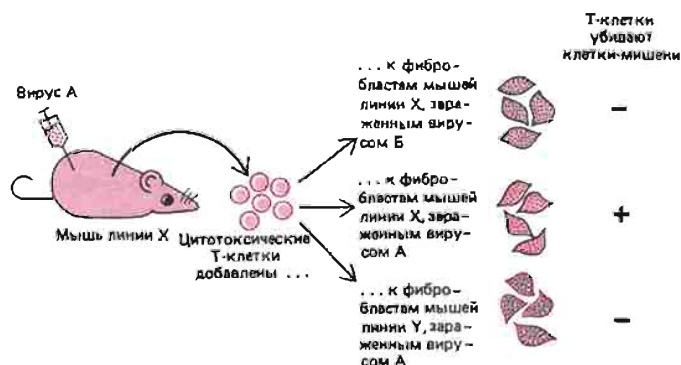




Рис. 17-67. Т-хелперы узнают чужеродные антигены на поверхности антиген-представляющей клетки в ассоциации с гликопротеинами МНС класса II, а цитотоксические Т-клетки узнают чужеродные (обычно вирусные) антигены на поверхности любой клетки-хозяина в ассоциации с гликопротеинами МНС класса I. Пока неизвестно, каким образом антиген ассоциирован с гликопротеинами МНС и используют ли Т-клетки один и тот же рецептор (как показано на рисунке) или два разных рецептора для узнавания антигена и гликопротеина МНС.

ставлен на поверхности антиген-представляющей клетки. Самый существенный факт состоял в том, что связывание специфических антител с гликопротеинами МНС класса II на поверхности антиген-представляющих клеток предотвращало представление этими клетками антигена Т-хелперам. Антитела к другим молекулам поверхности антиген-представляющих клеток, включая молекулы МНС класса I, не давали такого эффекта.

Из этих и из других подобных экспериментов можно сделать несколько важных выводов:

1. Большая часть Т-лимфоцитов не отвечает на антиген в растворе, но отвечает только на антиген, связанный с поверхностью клеток. Например, Т-хелперы реагируют на антиген, находящийся на поверхности антиген-представляющих клеток, а цитотоксические Т-клетки — на антиген, связанный с поверхностью соответствующих клеток-мишеней.

2. Большинство Т-лимфоцитов узнает антигены на поверхности клеток только тогда, когда эти антигены ассоциированы здесь с собственными МНС-гликопротеинами этих клеток; такое свойство Т-лимфоцитов называют ассоциативным узнаванием МНС.

3. Разные субпопуляции Т-лимфоцитов узнают антиген в ассоциации с различными классами гликопротеинов МНС. Некоторые Т-хелперы отвечают на антиген, ассоциированный с гликопротеинами класса II, а цитотоксические Т-клетки — на антиген в ассоциации с гликопротеинами класса I (рис. 17-67). Кроме того, есть данные о том, что по крайней мере некоторые Т-супрессоры реагируют на антиген в растворе так же, как и В-клетки, без ассоциативного узнавания МНС; в то же время другие Т-супрессоры могут отвечать на антиген, ассоциированный с молекулами МНС из особой подгруппы класса II, химическая структура которых неизвестна.

17.6.15. Гликопротеины МНС могут служить ориентирами для активации надлежащих субпопуляций Т-лимфоцитов [49]

Учитывая, что иммунная система эволюционировала как механизм, предотвращающий микробную инфекцию, можно отметить два очевидных преимущества ассоциативного узнавания МНС. Во-первых, оно фокусирует «внимание» Т-лимфоцитов на клеточных поверхностях. Например, связывание цитотоксическими Т-клетками свободного вируса (или растворимых вирусных антигенов) было бы неэффективно, так как рецепторы оказались бы занятыми и не могли бы разрушать инфицированные вирусом клетки. Во-вторых, оно может обеспечивать то, чтобы каждая категория антигенов вызывала иммунный ответ надлежащего типа; например, цитотоксические Т-клетки не могут обезвреживать чужеродные растворимые макромолекулы (бактериальные токсины и т.п.) и убивать бактерии или другие микроорганизмы, поэтому способность узнавать соответствующие антигены была бы для них совершенно ненужной.

Возможно, функция гликопротеинов МНС по крайней мере отчасти состоит в том, чтобы «наводить» определенные субпопуляции Т-клеток на подходящие для них антигены. Для этого может быть полезна и избирательная ассоциация гликопротеинов МНС только с антигенами определенных классов. Полагают, например, что вирусные антигены вступают в ассоциацию с гликопротеинами МНС класса I и благодаря этому способны активировать цитотоксические Т-лимфоциты. (Это позволило бы объяснить, почему едва ли не все соматические клетки, обладающие ядром, имеют на своей поверхности молекулы класса I: ведь все такие клетки могут инфицироваться вирусами.) Вероятно, другие антигены, например бактериальные, связываются с гликопротеинами класса II на поверхности антиген-представляющих клеток и тем самым стимулируют Т-хелперы, а те в свою очередь активируют В-клетки и макрофаги, что приводит к фагоцитозу и к уничтожению бактерий при участии комплемента.

Таблица 17-2. Особенности гликопротеинов МНС класса I и класса II

	Класс I	Класс II
Генетические локусы	<i>H-2K</i> , <i>H-2D</i> , <i>H-2L</i> у мыши <i>HLA-A</i> , <i>HLA-B</i> , <i>HLA-C</i> у человека	Область <i>I</i> у мыши <i>HLA-D</i> у человека
Субъединичная структура	Гликопротеин (45 000 дальтон) + β_2 -микроглобулин (11 500 дальтон)	α -Цепь (33 000 дальтон) + β -Цепь (28 000 дальтон)
Распределение по клеткам	На поверхности почти всех соматических клеток, содержащих ядро	На поверхности большинства В-клеток, некоторых Т-клеток и макрофагов, антиген-представляющих клеток, эпителиальных клеток тимуса
Участвует в представлении антигена	Цитотоксическим Т-клеткам	Т-хелперам
Полиморфизм	+++	++

Некоторые особенности генов и гликопротеинов МНС классов I и II сопоставлены в табл. 17-2.

17.6.16. Т-хелперы могут узнавать фрагменты чужеродных антигенов на поверхности антиген-представляющих клеток [50]

Молекулярные механизмы ассоциативного узнавания МНС неизвестны. Хотя имеются косвенные данные о том, что чужеродные антигены ассоциируются с гликопротеинами МНС, образуя с ними комплексы на поверхности клеток, природа этих комплексов остается неясной.

Поскольку большинство иммунных ответов инициируется Т-хелперами, особенно важен вопрос о том, как антигены активируют эти клетки. Мы уже видели, что Т-хелперы отвечают в первую очередь на антиген, связанный специализированными антиген-представляющими клетками. Но в какой молекулярной форме антиген может распознаваться Т-хелперами? Существуют косвенные данные о том, что по крайней мере некоторые из этих клеток узнают фрагменты переваренных чужеродных макромолекул, связанные с гликопротеинами МНС класса II на поверхности антиген-представляющих клеток; в результате Т-хелперы активируются. Гипотетическая схема этого процесса приведена на рис. 17-68. Активированная Т-клетка может затем узнать сходный комплекс антигенной детерминанты с гликопротеином МНС класса II на поверхности В-клетки и активировать эту клетку.

Каким образом Т-клетки одновременно узнают и чужеродный антиген, и гликопротеин МНС, пока не известно. Главное в этом вопросе состоит

Рис. 17-68. Гипотетическая схема возможной «обработки» антигена антиген-представляющими клетками.

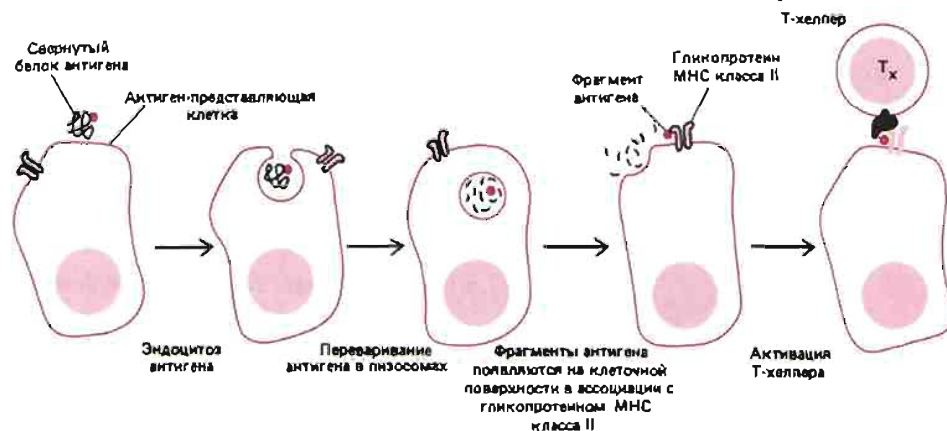




Рис. 17-69. Две альтернативные гипотезы о механизме узнавания Т-клетками антигена, ассоциированного с гликопротеинами МНС. Согласно гипотезе *двойного узнавания*, Т-клетки узнают чужеродный антиген и собственные гликопротеины МНС с помощью двух разных рецепторов. В соответствии с гипотезой *узнавания измененного «своего»* Т-клетки имеют однотипные рецепторы, узнающие комплекс чужеродного антигена с собственным гликопротеином МНС.

в том, имеют ли Т-клетки два разных поверхностных рецептора – один для узнавания чужеродного антигена и второй для узнавания гликопротеина МНС (*двойное узнавание*) – или один рецептор, узнающий комплекс антигена с молекулой МНС (*узнавание измененного «своего»*) (рис. 17-69). В любом случае особая чувствительность Т-клеток к чужеродным молекулам МНС при трансплантационных реакциях, вероятно, отражает тот факт, что эти клетки могут узнавать обычные чужеродные антигены только в ассоциации со «своими» гликопротеинами МНС. Возможно, многие Т-клетки реагируют с чужеродными гликопротеинами МНС потому, что эти молекулы (сами по себе или в комбинации с другими молекулами на поверхности чужеродной клетки) напоминают различные комплексы собственных молекул МНС с фрагментами обычных чужеродных антигенов.

17.6.17. Почему гликопротеины МНС столь полиморфны? [51]

Теперь, когда мы узнали, что гликопротеины МНС участвуют в представлении антигена Т-клеткам, гены *Ig* в значительной мере потеряли свою загадочность. По крайней мере мы видим, каким образом определенная аллельная форма гликопротеина МНС класса II (Р) могла бы быть неэффективна в представлении Т-хелперам какой-то антигенной детерминанты А, но могла бы тем не менее представлять другие антигенные детерминанты – В, С, D и т. д. Например, форма Р может быть не способна связать молекулу антигена таким образом, чтобы эффективно представить детерминанту А. В другом случае среди Т-клеток особей, имеющих аллель Р, может не быть Т-хелперов, способных узнать комбинацию Р + А, – если, например, комбинация Р + А окажется сходной с каким-то «своим» гликопротеином МНС (самим по себе или ассоциированным с какой-то другой «своей» молекулой). В этом случае Т-хелперы, реагирующие с Р + А, должны были элиминироваться при развитии толерантности ко всему «своему» в процессе онтогенеза лимфоцитов (такую толерантность мы кратко рассмотрим ниже).

Аналогичным образом, должны также существовать аллельные формы гликопротеинов класса I, влияющие на ответы цитотоксических Т-клеток по отношению к определенным антигенным детерминантам так же, как обычные гены *Ig* влияют на ответы Т-хелперов. Должны существовать и аллели МНС, особенно эффективные в представлении специфических антигенных детерминант определенным Т-супрессорам; эти аллели будут проявлять себя как гены иммунной супрессии (*Is*). И действительно, удастся выявить все больше и больше аллелей как одного, так и другого типа.

Гипотеза о том, что гликопротеины МНС, ассоциируясь с чужеродными антигенами, представляют эти антигены Т-клеткам, позволяет правдоподобно объяснить исключительный полиморфизм молекул МНС. В ходе эволюционного «сражения» между микробами и иммунной системой позвоночных микробы должны иметь склонность к изменению своих антигенов, чтобы избежать ассоциации с молекулами МНС. Если какое-нибудь изменение окажется в этом смысле эффективным, новая форма сможет широко распространиться и вызвать эпидемию (или эпизоотию). При таких обстоятельствах немногие особи вида-хозяина, продуцирующие новую молекулу МНС, которая может связываться с измененным антигеном микроорганизма, получают большое селективное преимущество. Таким образом, отбор будет способствовать поддержанию большого разнообразия молекул МНС в популяции.

17.6.18. Иммунная система неэффективна против большинства опухолей [52]

До недавнего времени считалось, что опухоли часто возникают у каждого из нас, однако на ранних стадиях своего развития они узнаются и элиминируются иммунной системой, особенно Т-клеточными ответами. Такое представле-

ние называют *гипотезой иммунного надзора*. Отдельные случаи спонтанной регрессии злокачественных опухолей рассматривались как свидетельство в ее пользу. Эта гипотеза предсказывает, что частота заболевания раком при недостаточной функции иммунной системы (у человека или экспериментальных животных) должна быть необычно высокой. В настоящее время четко показано, что в большинстве случаев это не так. Наиболее убедительные наблюдения были сделаны на мышах *nude* («голые»), которые лишены волосяного покрова и отличаются выраженным дефицитом Т-клеток (из-за существенной аномалии развития тимуса). При содержании в условиях, исключающих инфекцию, у этих мышей не наблюдается повышенной частоты спонтанных опухолей по сравнению с нормальными мышами, так же как и повышенной склонности к развитию опухолей при обработке химическими канцерогенами. Поэтому можно думать, что в норме Т-клеточный иммунитет не играет заметной роли в подавлении большинства видов спонтанного и химического канцерогенеза. С другой стороны, иммунная система действительно играет важную роль в защите экспериментальных позвоночных животных от подавляющего большинства опухолей, вызываемых вирусами; вероятно, она защищает и человека от некоторых опухолей вирусного происхождения. Иммунитет в отношении опухолей, индуцируемых вирусами, ничем не отличается от иммунитета ко многим другим вирусным инфекциям.

В настоящее время большой интерес вызывают вероятные неиммунологические механизмы, важные для защиты от рака. Две главные возможности состоят в том, что опухолевые клетки могут уничтожаться макрофагами или *естественными клетками-киллерами* (NK, natural killer cells). NK представляют собой небольшие лимфоцитоподобные клетки, которые спонтанно и относительно неспецифически убивают многие опухолевые и инфицированные вирусами клетки в культуре. В отличие от К-клеток (см. разд. 17.2.10) NK не нуждаются в том, чтобы их мишени были покрыты антителами. Каким образом NK отличают аномальные клетки от нормальных, неизвестно.

17.6.19. Иммунная система должна была решать три главные проблемы узнавания антигенов

Как уже говорилось в начале этой главы, задача распознавания антигенов иммунной системой связана с тремя главными проблемами. Во-первых, как можно различать отдельные чужеродные антигены среди их практически бесконечного множества и обеспечить специфический ответ на большинство этих антигенов, даже если они присутствуют в низких концентрациях? Во-вторых, как обеспечить соответствие иммунной реакции определенному классу внедрившегося антигена, чтобы можно было удалить его затем из организма? И наконец, в-третьих, как избежать реакций на многочисленные собственные антигены организма?

Первую проблему иммунная система решает, вырабатывая миллионы разных молекул иммуноглобулинов, имеющих различные антиген-связывающие участки, и распределяя их синтез между миллионами различных клонов лимфоцитов так, чтобы каждый клон производил молекулы с каким-то одним вариантом таких участков. Хотя чужеродных антигенов все равно больше, чем различных антиген-связывающих участков, каждый участок может реагировать с целым семейством сходных, но не идентичных антигенных детерминант; такие реакции носят название *перекрестных реакций*. Кроме того, с помощью ряда механизмов антиген концентрируется вблизи реагирующих лимфоцитов, что облегчает их активацию антигеном. По-видимому, важную роль в этом процессе играют антиген-представляющие клетки.

Решение второй проблемы — проблемы *соответствия реакции типу антигена* — может заключаться, по крайней мере отчасти, в функции гликопротеинов МНС. В иммунной системе имеется ряд различных классов и подклассов лимфоцитов; это прежде всего В-клетки, вырабатывающие антитела разных классов, и Т-клетки, обеспечивающие разные виды клеточных иммунных от-

ветов. Вероятно, гликопротеины МНС помогают направлять иммунную реакцию на путь, соответствующий данному антигену. Если это предположение верно, то гликопротеины МНС играют роль примитивных распознающих молекул, отличающих друг от друга разные классы антигенов; однако нужно еще выяснить, действительно ли они выполняют такую функцию, и если да, то каким образом.

Еще менее ясен третий вопрос—как иммунная система отличает «свои» антигены от «чужих». Некоторые из «своих» молекул изолированы в клетках и тканях и никогда не вступают в контакт с лимфоцитами; другие не могут стимулировать лимфоциты потому, что либо присутствуют в слишком низких концентрациях, либо не ассоциируются с гликопротеинами МНС. Эти собственные молекулы организма не беспокоят иммунную систему. Однако многие молекулы собственного организма доступны для лимфоцитов, могут вступать в ассоциацию с гликопротеинами МНС и активировать лимфоциты. Лимфоциты, узнающие эти собственные молекулы, должны быть инактивированы или устранены в ходе созревания иммунной системы. Это достигается уничтожением или супрессией (с помощью Т-супрессоров) либо соответствующих В-клеток и цитотоксических Т-клеток, либо Т-хелперов, необходимых для их активации, либо тех и других. Хотя этот процесс мало исследован, возможно, что выбор между уничтожением и супрессией определяется природой, местонахождением и концентрацией тех или иных собственных молекул.

Поразительная способность к узнаванию делает иммунную систему уникальной среди клеточных систем, за исключением, может быть, только нервной системы. В самом деле, иммунная и нервная системы имеют ряд общих свойств. Самое важное из них то, что обе системы состоят из очень большого числа фенотипически различающихся клеток, организованных в сложные сети. В пределах такой сети между отдельными клетками возможны как позитивные, так и негативные взаимодействия, причем ответ одной клетки распространяется в системе и сказывается на многих других клетках. В отличие от сети нейронов, относительно жестко фиксированной в пространстве, клетки, составляющие иммунологическую сеть, непрерывно перемещаются и лишь кратковременно взаимодействуют друг с другом. В следующей главе мы рассмотрим клетки нервной системы позвоночных, которая особенно выделяется среди других клеточных систем своей сложной и хитроумной организацией.

Заключение

Существуют по меньшей мере три функционально различных подкласса Т-лимфоцитов: 1) цитотоксические Т-клетки, способные непосредственно убивать чужеродные клетки или клетки, инфицированные вирусами; 2) Т-хелперы, которые могут помогать В-клеткам в создании гуморального иммунного ответа (образовании антител), помогать другим Т-клеткам в осуществлении иммунных ответов клеточного типа и активировать макрофаги; 3) Т-супрессоры, которые могут ингибировать реакцию В-клеток и других Т-клеток. Т-хелперы и Т-супрессоры—главные регуляторы иммунных ответов. Они взаимодействуют с лимфоцитами-мишенями, узнавая либо чужеродный антиген, либо идиотипы рецепторов на поверхности этих клеток-мишеней.

Большая часть Т-лимфоцитов узнает чужеродные антигены только в том случае, если эти антигены ассоциированы на клеточных поверхностях с мембранными гликопротеинами, которые кодируются генами главного комплекса гистосовместимости (МНС). Существуют два основных класса гликопротеинов МНС: 1) гликопротеины класса I, имеющиеся на поверхности почти всех соматических клеток с ядрами,—они представляют вирусные антигены цитотоксическим Т-клеткам; 2) гликопротеины класса II, которые, будучи ассоциированы с чужеродными антигенами, узнаются Т-хелперами; они имеются на поверхности большинства В-клеток, некоторых Т-клеток и макрофагов и спе-

циализированных антиген-представляющих клеток. Как полагают, на всех этих клеточных поверхностях гликопротеины МНС служат примитивными антиген-связывающими рецепторами и таким образом помогают каждому классу чужеродных антигенов вызывать Т-клеточный ответ надлежащего типа. Тот факт, что определенные аллельные формы гликопротеинов МНС классов I и II неэффективны в представлении Т-клеткам определенных антигенных детерминант, позволяет объяснить, почему эти гликопротеины проявляют наибольший полиморфизм среди всех известных белков позвоночных.

Литература

Общая

- Benacerraf B., Unanue E. R. Textbook of Immunology, Baltimore, Williams and Wilkins, 1979.
- Cunningham A. J. Understanding Immunology, New York, Academic Press, 1978.
- Eisen H. N. Immunology, 3rd ed. New York, Harper and Row, 1981.
- Golub E. The Cellular Basis of the Immune Response, An Approach to Immunobiology, 2nd ed. Sunderland Ma., Sinauer, 1981.
- Hood L. E., Weissman I. L., Wood W. B. Immunology, 2nd ed. Menlo Park Ca., Benjamin-Cummings, 1982.
- McConnell I., Munro A., Waldmann H. The Immune System: A Course on the Molecular and Cellular Basis of Immunity, 2nd ed. Oxford, Eng., Blackwell, 1981.
- Roitt I. Essential Immunology, 4th ed. Oxford, Eng., Blackwell Scientific, 1980.

Цитированная

- Gowans J. L., McGregor D. D. The immunological activities of lymphocytes, *Prog. Allergy* 9, 1-78, 1965.
- Greaves M. F., Owen J. J. T., Raff M. C. T and B Lymphocytes: Origins, Properties and Roles in Immune Responses, Amsterdam, Excerpta Medica, 1973.
- Cooper M., Lawton A. The development of the immune system, *Sci. Am.*, 231(5), 59-72, 1974.
- Owen J. J. T. Ontogenesis of lymphocytes. In: B and T Cells in Immune Recognition (F. Loor, G. E. Roelants, eds.), pp. 21-34, New York, Wiley, 1977.
- Raff M. C. Cell-surface immunology, *Sci. Am.*, 234(5), 30-39, 1976.
- Reinherz E. L., Schlossman S. F. The differentiation and function of human T lymphocytes, *Cell*, 19, 821-827, 1980.
- Gowans J. L., Knight E. J. The route of re-circulation of lymphocytes in the rat, *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)*, 159, 257-282, 1964.
- Sprent J. Migration and lifespan of lymphocytes. In: B and T Cells in Immune Recognition (F. Loor, G. E. Roelants, eds.), pp. 59-82, New York, Wiley, 1977.
- Burnet F. M. The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity, Nashville Tn., Vanderbilt University Press, 1959.
- Ada G. Antigen binding cells in tolerance and immunity, *Transplant. Rev.*, 5, 105-129, 1970.
- Wigzell H. Specific fractionation of immunocompetent cells, *Transplant. Rev.*, 5, 76-104, 1970.
- Pink J. R. L., Askonas B. A. Diversity of antibodies to cross-reacting nitrophenyl haptens in inbred mice, *Eur. J. Immunol.*, 4, 426-429, 1974.
- Greaves M. F., Owen J. J. T., Raff M. C. T and Lymphocytes: Origins, Properties and Roles in Immune Responses, pp. 117-186, Amsterdam, Excerpta Medica, 1973.
- Owen R. D. Immunogenetic consequence of vascular anastomoses between bovine twins, *Science*, 102, 400-401, 1945.
- Billingham R. E., Brent L., Medawar P. B. Quantitative studies on tissue transplantation immunity. III. Actively acquired tolerance, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. (Biol.)*, 239, 357-414, 1956.
- Triplet E. L. On the mechanism of immunologic self-recognition, *J. Immunol.*, 89, 505-510, 1962.
- Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptors in myasthenia gravis and its animal model, *Adv. Immunol.*, 27, 1-50, 1979.
- Howard J. G., Mitchison N. A. Immunological tolerance, *Prog. Allergy*, 18, 43-96, 1975.
- Kabat E. A. Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry, 2nd ed. New York, Holt, Rinehart and Winston, 1976.

- Nisonoff A., Hopper J.E., Spring S.B. The Antibody Molecule, New York, Academic Press, 1975.
12. Warner N.L. Membrane immunoglobulins and antigen receptors on B and T lymphocytes, *Adv. Immunol.*, **19**, 67–216, 1974.
13. Jerne N.K. et al. Plaque forming cells: methodology and theory, *Transplant. Rev.*, **18**, 130–191, 1974.
- Dutton R.W., Mishell R.I. Cellular events in the immune response. The *in vitro* response of normal spleen cells to erythrocyte antigens, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **32**, 407–414, 1967.
14. Edelman G.M. The structure and function of antibodies. *Sci. Am.*, **223**(2), 34–42, 1970.
- Porter R.R. Structural studies of immunoglobulins, *Science*, **180**, 713–716, 1973.
15. Spiegelberg H.L. Biological activities of immunoglobulins of different classes and subclasses, *Adv. Immunol.*, **19**, 259–294, 1974.
- Fisher M.M., Nagy B., Bazin H., Underdown, B.J. Biliary transport of IgA: role of secretory component, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **76**, 2008–2012, 1979.
- Ishizaka T., Ishizaka K. Biology of Immunoglobulin E, *Prog. Allergy*, **19**, 60–121, 1975.
16. Yalow R.S. Radioimmunoassay, *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.*, **9**, 327–345, 1980.
17. Theofilopoulos A.N., Dixon F.J. The biology and detection of immune complexes, *Adv. Immunol.*, **28**, 89–221, 1979.
18. Roitt I. Essential Immunology, 4th ed., pp. 173–196, Oxford, Eng., Blackwell, 1980.
19. Capra J.D., Edmundson A.B. The antibody combining site, *Sci. Am.*, **236**(1), 50–59, 1977.
20. Wu T.T., Kabat E.A. An analysis of the sequences of variable regions of Bence Jones proteins and myeloma light chains and their implications for antibody complementarity, *J. Exp. Med.*, **132**, 211–250, 1970.
21. Edelman G.M. The structure and function of antibodies, *Sci. Am.*, **223**(2), 34–42, 1970.
- Sakano H. et al. Domains and the hinge region of an immunoglobulin heavy chain are encoded in separate DNA segments, *Nature*, **277**, 627–633, 1979.
22. Silberton E.W., Navia M.A., Davies D.R. Three-dimensional structure of an intact human immunoglobulin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **74**, 5140–5144, 1977.
- Amzel L.M., Poljak R.J. Three-dimensional structure of immunoglobulins, *Annu. Rev. Biochem.*, **48**, 961–967, 1979.
23. Adams J.M. The organization and expression of immunoglobulin genes, *Immunol. Today*, **1**, 10–17, 1980.
- Tonegawa S. et al. Somatic reorganization of immunoglobulin genes during lymphocyte differentiation, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **45**, 839–858, 1981.
- Leder P. The genetics of antibody diversity, *Sci. Am.*, **246**(5), 72–83, 1982.
24. Dreyer W.J., Bennett J.C. The molecular basis of antibody formation: a paradox, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **54**, 864–869, 1965.
- Hozumi N., Tonegawa S. Evidence for somatic rearrangement of immunoglobulin genes coding for variable and constant regions, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **73**, 3628–3632, 1976.
25. Tonegawa S., Maxam A.M., Tizard R., Bernard O., Gilbert W. Sequence of a mouse germ-line gene for a variable region of an immunoglobulin light chain, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **75**, 1485–1489, 1978.
26. Davls M.M. et al. An immunoglobulin heavy-chain gene is formed by at least two recombinational events, *Nature*, **283**, 733–739, 1980.
27. Leder P. The genetics of antibody diversity, *Sci. Am.*, **246**(5), 72–83, 1982.
- Gearhart P.J., Johnson N.D., Douglas R., Hood L. IgG antibodies to phosphorylcholine exhibit more diversity than their IgM counterparts, *Nature*, **291**, 29–34, 1981.
28. Perry R.P., Coleclough C., Weigert M. Reorganization and expression of immunoglobulin genes: status of allelic elements, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **45**, 925–933, 1981.
- Early P., Hood L. Allelic exclusion and nonproductive immunoglobulin gene rearrangements, *Cell*, **24**, 1–3, 1981.
29. Early P. et al. Two mRNAs can be produced from a single immunoglobulin μ gene by alternative RNA processing pathways, *Cell*, **20**, 313–319, 1980.
30. Lawton A.R., Kincade P.W., Cooper M.D. Sequential expression of germ line genes in development of immunoglobulin class diversity, *Fed. Proc.*, **34**, 33–39, 1975.
31. Yaoita Y., Kumagai Y., Okumura K., Honjo T. Expression of lymphocyte surface IgE does not require switch recombination, *Nature*, **297**, 697–699, 1982.
- Honjo T. et al. Rearrangements of immunoglobulin genes during differentiation and evolution, *Immunol. Rev.*, **59**, 33–67, 1981.
32. Jerne N.K. The immune system, *Sci. Am.*, **229**(1), 52–60, 1973.

- Jerne N. K. Toward a network theory of the immune system, *Ann. Immunol. Inst. Pasteur (Paris)*, **125C**, 378-389, 1974.
- Raff M. Immunological networks, *Nature*, **265**, 205-207, 1977.
33. Lachmann P. J. Complement, In: *Clinical Aspects of Immunology*, 4th ed. (P. J. Lachmann, K. Peters, eds.), pp. 18-49, Oxford, Eng., Blackwell, 1982.
- Müller-Eberhard H. J., Schreier R. D. Molecular biology and chemistry of the alternative pathway of complement, *Adv. Immunol.*, **29**, 1-53, 1980.
- Reid K. B. M., Porter R. R. The proteolytic activation systems of complement, *Annu. Rev. Biochem.*, **50**, 433-464, 1981.
34. Mayer M. M. The complement system, *Sci. Am.*, **229**(5), 54-66, 1973.
35. Binz H., Wigzell H. Antigen-binding, idiotype receptors from T lymphocytes: an analysis of their biochemistry, genetics, and use as immunogens to produce specific immune tolerance, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **41**, 275-284, 1977.
- Rajewsky I., Eichmann K. Antigen receptors of T helper cells, *Contemp. Top. Immunobiol.*, **7**, 69-112, 1977.
- Williamson A. R. Genes coding for T-lymphocyte receptors, *Immunol. Today*, **3**, 68-72, 1982.
36. Cantor H., Boyse E. A. Regulation of cellular and humoral immune responses by T-cell subclasses, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **41**, 23-32, 1977.
- Cantor H., Gershon R. K. Immunological circuits: cellular composition, *Fed. Proc.*, **38**, 2058-2064, 1979.
37. Blanden R. V. T cell response to viral and bacterial infection, *Transplant. Rev.*, **19**, 56-88, 1974.
- Zinkernagel R. M. Major transplantation antigens in host responses to infection, *Hosp. Pract.*, **13**(7), 83-92, 1978.
38. Cgaman H. N., Chaperon E. A. Immunologic complementation between thymus and marrow cells—a model for the two-cell theory of immunocompetence, *Transplant. Rev.*, **1**, 92-113, 1969.
- Davies A. J. S. The thymus and the cellular basis of immunity, *Transplant. Rev.*, **1**, 43-91, 1969.
39. Waksman B. H. Overview: biology of the lymphokines, In: *Biology of the Lymphokines* (S. Cohen, E. Pick, J. Oppenheim, eds.), pp. 585-616, New York, Academic Press, 1979.
- Watson J., Mochizuki D., Gillis S. T-cell growth factors: interleukin 2, *Immunol. Today*, **1**, 113-116, 1980.
- Schreier M. H., Iscove N. N., Tees R., Aarden L., von Boehmer H. Clones of killer and helper T cells: growth requirements, specificity and retention of function in long-term culture, *Immunol. Rev.*, **51**, 315-336, 1980.
- Paul W. E., Sredni B., Schwartz R. H. Long-term growth and cloning of non-transformed lymphocytes, *Nature*, **294**, 697-699, 1981.
40. Gershon R. K. T-cell control of antibody production, *Contemp. Top. Immunobiol.*, **3**, 1-40, 1974.
41. Mitchison N. A., Rajewsky K., Taylor R. B. Co-operation of antigenic determinants and of cells in the induction of antibodies, in: *Developmental Aspects of Antibody Formation and Structure*, Vol. 2 (J. Stertzl, I. Riha, eds.), pp. 547-561, New York, Academic Press, 1970.
- Woodland R., Cantor H. Idiotypic-specific T helper cells are required to induce idiotype-positive B memory cells to secrete antibody, *Eur. J. Immunol.*, **8**, 600-606, 1978.
42. Tada T., Okumura K. The role of antigen-specific T cell factors in the immune response, *Adv. Immunol.*, **28**, 1-87, 1979.
- Germain R. N., Benacerraf B. Helper and suppressor T-cell factors, *Springer Sem. Immunopathol.*, **3**, 93-127, 1980.
43. Billingham R., Silvers W. The Immunobiology of Transplantation, *Foundations of Immunology Series*, Englewood Cliffs, N.J., Prentice-Hall, 1971.
44. Simonsen M. On the nature and measurement of antigenic strength, *Transplant. Rev.*, **3**, 22-35, 1970.
- Wilson D. B., Howard J. C., Nowell P. C. Some biological aspects of lymphocytes reactive to strong histocompatibility alloantigens, *Transplant. Rev.*, **12**, 3-29, 1972.
45. Klein J. Biology of the Mouse Histocompatibility-2 Complex: Principles of Immunogenetics Applied to a Single System, New York, Springer-Verlag, 1975.
- Shreffler D. C., David C. S. The H-2 major histocompatibility complex and the I immune response region: genetic variation, function and organization, *Adv. Immunol.*, **20**, 125-195, 1975.

- van Rood J. J., de Vries R. R. P., Bradley B. A. Genetics and biology of the HLA system, In: The Role of the Major Histocompatibility Complex in Immunobiology (M. E. Dorf, ed.), pp. 59-113, New York, Garland STPM, 1981.
- Klein J., Juretic A., Constantin N. B., Nagy Z. A. The traditional and a new version of the mouse H-2 complex, *Nature*, **291**, 455-460, 1981.
46. Nathenson S. G., Uehara H., Ewenstein B. M., Kindt T. J., Coligan J. E. Primary structural analysis of the transplantation antigens of the murine H-2 major histocompatibility complex, *Annu. Rev. Biochem.*, **50**, 1025-1052, 1981.
- Ploegh H. L., Orr H. T., Strominger J. L. Major histocompatibility antigens: the human (HLA-A, -B, -C) and murine (H-2K, H-2D) class I molecules, *Cell*, **24**, 287-299, 1981.
47. McDevitt H. O., Benacerraf B. Genetic control of specific immune responses, *Adv. Immunol.*, **11**, 31-74, 1969.
- McDevitt H. O., Delovitch T. L., Press J. L., Murphy D. B. Genetic and functional analysis of the Ia antigens: their possible role in regulating the immune response, *Transplant. Rev.*, **30**, 197-235, 1976.
- Strominger J. L., et al. Biochemical analysis of products of the MHC. In: The Role of the Major Histocompatibility Complex in Immunobiology (M. E. Dorf, ed.), pp. 115-172, New York, Garland STPM, 1981.
48. Zinkernagel R. M., Doherty P. C. Restriction of in vitro T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system, *Nature*, **248**, 701-702, 1974.
- Zinkernagel R. M., Doherty P. C. MHC-restricted cytotoxic T cells; studies on the biological role of polymorphic major transplantation antigens determining T-cell restriction-specificity, function and responsiveness, *Adv. Immunol.*, **27**, 51-177, 1979.
- Shevach E. M., Paul W. E., Green I. Histocompatibility-linked immune response gene function in guinea pigs. Specific inhibition of antigen-induced lymphocyte proliferation by alloantisera, *J. Exp. Med.*, **136**, 1207-1221, 1972.
- Schwartz R. H., David C. S., Sachs D. H., Paul W. E. T lymphocyte-enriched murine peritoneal exudate cells. III. Inhibition of antigen-induced T lymphocyte proliferation with anti-Ia antisera, *J. Immunol.*, **117**, 531-540, 1976.
49. Zinkernagel R. M. Major transplantation antigens in host responses to infection, *Hosp. Pract.*, **13**(7), 83-92, 1978.
50. Benacerraf B. A hypothesis to relate the specificity of T lymphocytes and the activity of I region-specific Ir genes in macrophages and B lymphocytes, *J. Immunol.*, **120**, 1809-1812, 1978.
- Sprent J. Role of H-2 gene products in the function of T helper cells from normal and chimeric mice measured in vivo, *Immunol. Rev.*, **42**, 108-137, 1978.
51. Jerne N. K. The generation of self tolerance and of antibody diversity, *Eur. J. Immunol.*, **1**, 1-9, 1971.
- von Boehmer H., Haas W., Jerne N. K. Major histocompatibility complex-linked immune-responsiveness is acquired by lymphocytes of low-responder mice differentiating in thymus of high-responder mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **75**, 2439-2442, 1978.
- Schwartz R. H. A clonal deletion model for Ir gene control of the immune response, *Scand. J. Immunol.*, **7**, 3-10, 1978.
52. Möller G., Möller E. The concept of immunological surveillance against neoplasia, *Transplant. Rev.*, **28**, 3-16, 1976.
- Rygaard J., Povlsen C. O. Is immunological surveillance not a cell-mediated immune function? *Transplantation*, **17**, 135-136, 1974.
- Lachmann P. J., Mitchison N. A. Immune response to tumors. In: *Clinical Aspects of Immunology*, 4th ed. (P. Lachmann, K. Peters, eds.), pp. 1263-1278, Oxford, Eng., Blackwell, 1982.
- Kiehl R., Wigzell H. An analysis of murine NK cell as to structure, function and biological relevance, *Immunol. Rev.*, **44**, 165-208, 1979.

Можем ли мы надеяться, что поймем когда-нибудь работу нашего мозга? Сумеем ли мы полностью расшифровать организацию столь обширных и запутанных нервных сетей, состоящих из более чем 10^{10} нейронов, число связей между которыми еще в тысячу раз больше? Даже крупнейшие из современных компьютеров менее сложны и во многих отношениях обладают меньшими возможностями – так, во всяком случае, нам кажется. Наше понимание мозга настолько примитивно, что мы еще как следует не знаем, есть ли вообще смысл в подобном сравнении. Мы даже не в состоянии сказать, сколько имеется функционально различных категорий нервных клеток.

Тем не менее в этой области достигнуты важные успехи, особенно в результате изучения отдельной нервной клетки и составляющих ее молекул. Здесь по крайней мере может быть выделено несколько простых общих принципов, на основе которых должно строиться любое объяснение работы всей многоклеточной системы. В самом деле, как это ни парадоксально, мозг в целом остается самым таинственным органом нашего тела, хотя свойства отдельных нейронов изучены лучше, чем свойства любых других клеток. Исходя из этих свойств, мы уже начинаем объяснять действие малых частей огромной системы в целом организме. Поэтому в настоящей главе речь пойдет в основном о нервной клетке, причем мы будем двигаться от молекулярного уровня вверх. Мы рассмотрим, каким образом относительно небольшая группа мембранных белков (в основном это белки ионных каналов) позволяет клетке принимать сигналы извне, передавать эти сигналы и отвечать на них. В заключение мы познакомимся с тем, как нейроны в процессе своего развития образуют упорядоченную сеть связей, которая и составляет основу функционирующей нервной системы.

18.1. Клетки нервной системы: вводное описание

Прежде чем приступить к детальному рассмотрению клеток нервной системы, полезно вкратце познакомиться с некоторыми из их главных особенностей.

18.1.1. Нервные клетки передают электрические сигналы

Нервные клетки, или **нейроны**, принимают, проводят и передают электрические сигналы. Значение этих сигналов различно и зависит от того, какую роль играет данная клетка в функционировании нервной системы в целом (рис. 18-1). В *мотонейронах* (двигательных нейронах) сигналы служат командами для сокращения определенных мышц. В *сенсорных* (чувствительных) *нейронах* сигналы передают информацию о раздражителях определенного типа, таких как свет, механическая сила или химическое вещество, воздействующих на тот или иной участок тела. Сигналы *интернейронов* (вставочных нейронов) представляют собой результаты совместной переработки сенсорной информации из нескольких различных источников, приводящей к формированию адекватных двигательных команд. Но, несмотря на различные значения

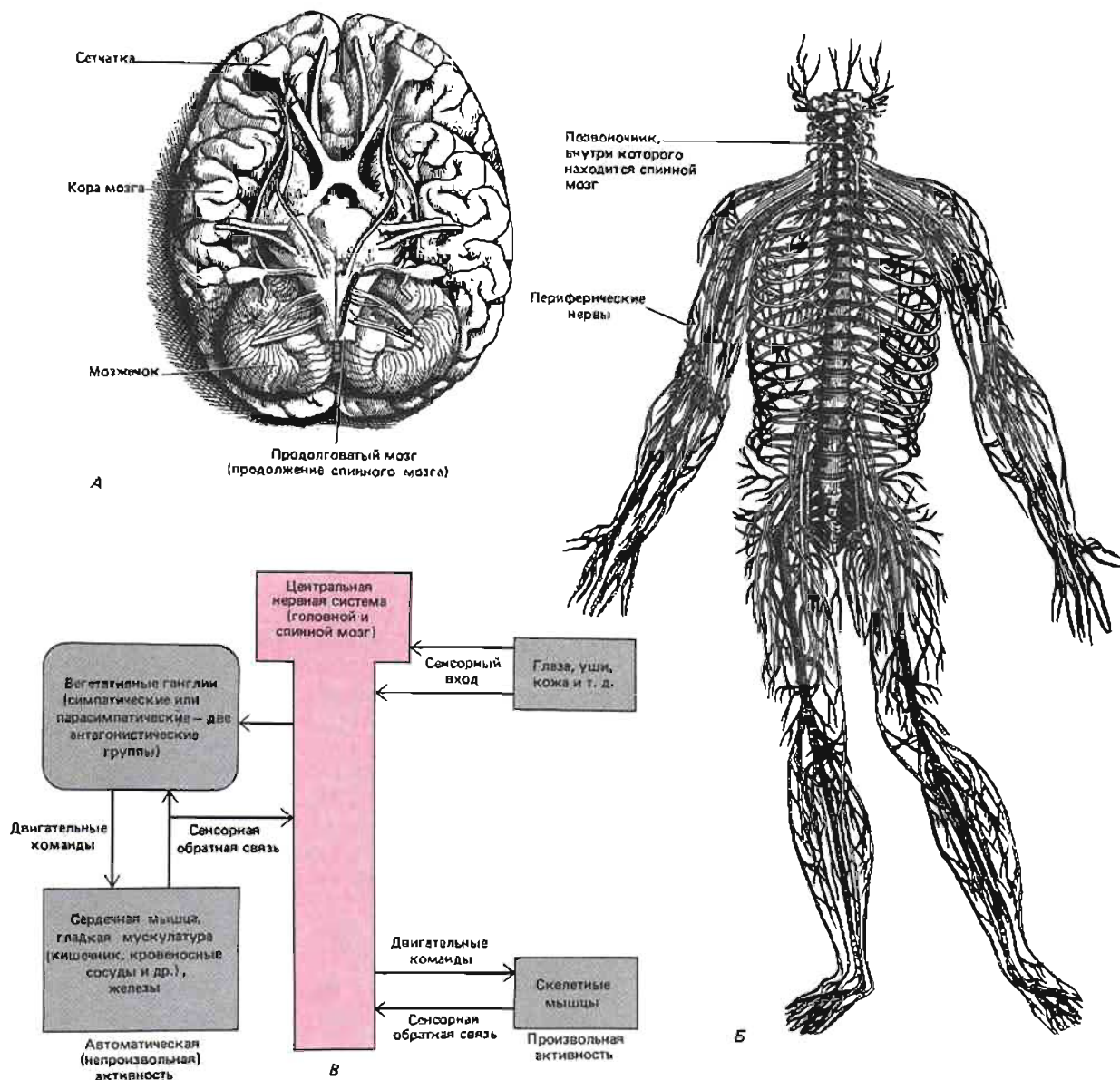
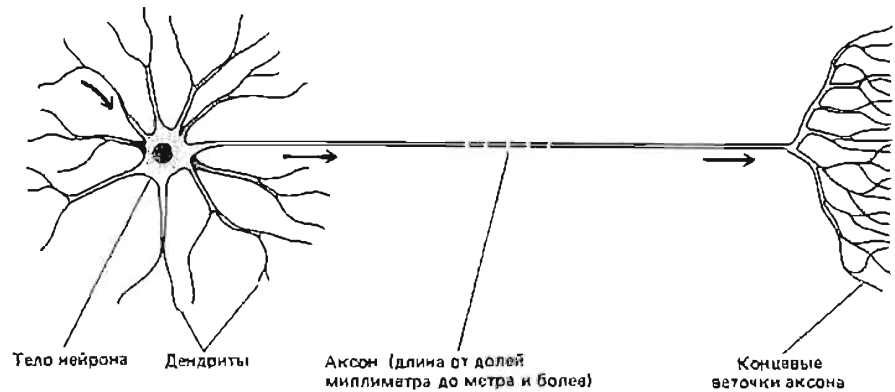


Рис. 18-1. Общая организация нервной системы позвоночных. **А.** Мозг человека, вид снизу. **Б.** Периферические нервы. **В.** Блок-схема нервной системы в целом. Каждый периферический нерв состоит из множества чрезвычайно длинных отростков нервных клеток – аксонов, из которых одни принадлежат сенсорным нейронам и передают информацию мозгу, а другие принадлежат мотонейронам и передают команды от мозга к мышцам. Тела нервных клеток расположены либо внутри центральной нервной системы (в случае мотонейронов, управляющих

скелетными мышцами), либо за ее пределами, где они группируются в *ганглии* (в случае сенсорных нейронов и вегетативных двигательных нейронов). В центральной нервной системе огромное большинство нервных клеток составляют вставочные нейроны (интернейроны), которые принимают сигналы от одних нервных клеток и передают их другим. Интернейроны образуют сложную сеть, служащую для переработки сенсорной информации и выработки двигательных команд (*А и В – из А. Vesalius, De Humani Corporis Fabrica. Basel, Switz.: Oporinus, 1543.*)

Рис. 18-2. Схематическое изображение типичного нейрона позвоночных. Стрелками указано направление передачи сигналов.



этих сигналов, природа их во всех случаях одинакова и состоит в изменении электрического потенциала на плазматической мембране нейрона. Передача сигналов основана на том, что электрическое возмущение, возникшее в одном участке клетки, распространяется на другие участки. Если нет дополнительного усиления, эти возмущения затухают по мере удаления от их источников. На коротких расстояниях затухание незначительно, и многие нейроны проводят сигналы пассивно, без усиления. Однако для дальней связи такого пассивного распространения сигнала недостаточно. Поэтому у нейронов с длинными отростками в ходе эволюции выработался активный сигнальный механизм, представляющий собой одно из самых удивительных и характерных свойств нейрона. Электрический стимул, сила которого превышает определенную пороговую величину, вызывает взрыв электрической активности, распространяющийся с большой скоростью вдоль плазматической мембраны нейрона. Эту бегущую волну возбуждения называют *потенциалом действия* или *нервным импульсом*. Потенциал действия передает информацию с одного конца нейрона на другой без затухания со скоростью до 100 м/с, а в некоторых нейронах еще быстрее.

Функция нейрона зависит от его формы – эта форма определяет, в каких местах возможен прием сигналов и к каким местам эти сигналы должны быть подведены. У человека длина мотонейрона, посылающего отросток от спинного мозга к мышце ступни, может достигать целого метра. Обычно можно выделить три главные части нейрона: **тело, дендриты и аксон** (рис. 18-2). Тело клетки – биосинтетический центр, где находятся ядро и почти все рибосомы, эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи. Дендриты представляют собой систему ветвящихся отростков, которые отходят от тела нейрона и увеличивают поверхность, способную принимать сигналы от других клеток. Аксон тоже отросток клетки, но обычно он только один и гораздо длиннее дендритов. Аксон проводит потенциалы действия от тела клетки к удаленной мишени. Дальний конец аксона обычно ветвится, что позволяет передавать сигнал одновременно во много пунктов.

18.1.2. Связь между нейронами осуществляется в синапсах с помощью химических сигналов

Сигналы, проводимые нейронами, передаются от одной клетки к другой в особых местах контакта, называемых **синапсами** (рис. 18-3). Обычно эта передача осуществляется, как это ни странно на первый взгляд, непрямым путем. Клетки электрически изолированы друг от друга: *пресинаптическая* клетка отделена от *постсинаптической* промежутком – *синаптической щели*. Изменение электрического потенциала в пресинаптической клетке приводит к высвобождению вещества, называемого **нейромедиатором** (или нейротрансмиттером), которое диффундирует через синаптическую щель и вызывает изменение электрофизиологического состояния постсинаптической клетки. Та-

Рис. 18-3. Схема типичного синапса. Электрический сигнал, arriving в окончание аксона клетки А, приводит к высвобождению в синаптическую щель химического посредника (нейромедиатора), который вызывает электрическое изменение в мембране дендрита клетки Б. Широкая стрелка указывает направление передачи сигнала. Аксон одного нейрона, такого как изображенный на рис. 18-2, образует иногда тысячи выходных синаптических соединений с другими клетками. И наоборот, нейрон может принимать сигналы через тысячи входных синаптических соединений, находящихся на его дендритах и теле.

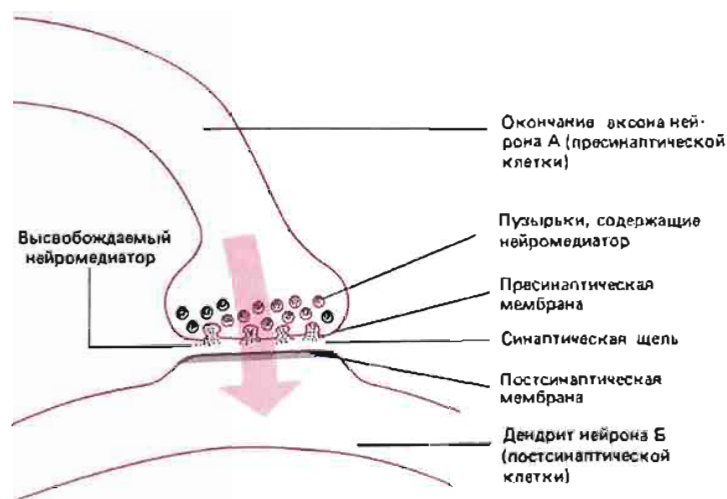
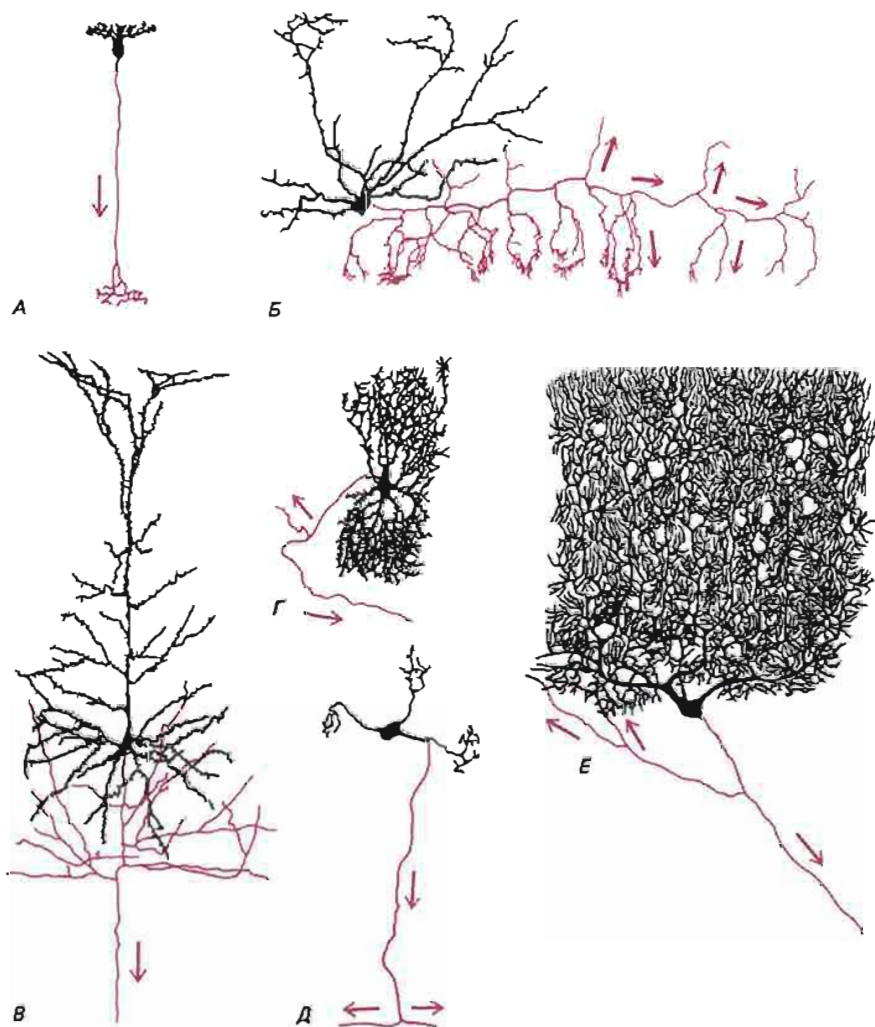


Рис. 18-4. Некоторые из многочисленных типов нервных клеток позвоночных, как они выглядят после окраски по Гольджи. Аксоны показаны красным цветом, тело клетки и дендриты — черным. У клеток А и Б короткие аксоны, которые изображены здесь полностью. У клеток В–Е длинные аксоны, на рисунке показаны только их начальные участки. А — биполярная клетка из сетчатки ящерицы; Б — корзинчатая клетка из мозжечка мыши; В — пирамидная клетка из коры головного мозга кролика; Г — нейрон из ствола мозга человека; Д — одна из клеток-зерен мозжечка кошки; Е — клетка Пуркинье из мозжечка. Рисунки сделаны в разных масштабах: длина биполярной клетки (А) около 100 мкм, тогда как изображенная на рисунке часть клетки Пуркинье (Е) имеет ширину около 400 мкм (длина ее аксона достигает нескольких сантиметров). (S. Ramón y Cajal, *Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des vertébrés*. Paris: Maloine, 1909–1911; reprinted, Madrid: C.S. I.C., 1972.)



ким образом, межнейронное взаимодействие связано с превращением электрического сигнала в химический, а химического – снова в электрический.

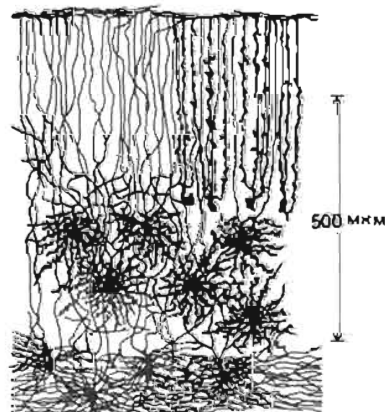
Нейроны различаются как по типу выделяемого ими нейромедиатора, так и по своей форме и размерам (рис. 18-4). Разнообразные нейроны объединены в чрезвычайно запутанную сеть, но у такой сети часто имеются особенности, помогающие разобраться в ее организации. Во многих случаях нейроны образуют упорядоченные системы с повторяющимися субструктурами. Например, показано, что зрительная зона коры головного мозга построена по модульному принципу, т. е. состоит из множества однотипных групп нейронов, получающих информацию от разных участков поля зрения, причем нейроны каждой группы связаны между собой одинаковым образом, так что все группы одинаковым образом обрабатывают свою долю зрительной информации.

18.1.3. Нервная ткань состоит из нейронов и глиальных клеток

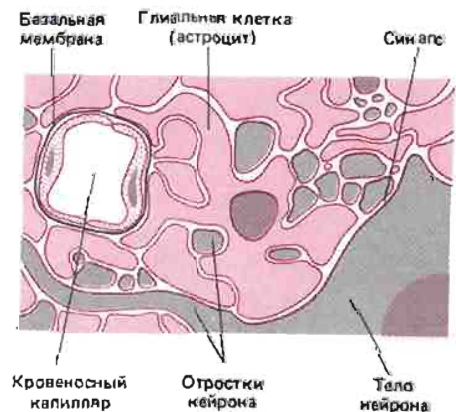
Нервная ткань состоит не только из нейронов, но всегда включает и поддерживающие, или *глиальные*, клетки (рис. 18-5). В головном мозгу млекопитающего соотношение клеток глиии к нейронам составляет примерно 10:1; глиальные клетки заполняют практически все пространство, не занятое нейронами и кровеносными сосудами. Глиальные элементы центральной нервной системы делятся на четыре основных класса: *астроциты*, *олигодендроциты*, *эпендимные клетки* и *микроглиальные клетки*. Астроциты обеспечивают как механическую, так и метаболическую поддержку тонкой и сложной системе нейронов, в них происходит синтез и распад важных для нейронов веществ. Кроме того, астроциты помогают контролировать ионный состав жидкости, окружающей нервные клетки. Олигодендроциты образуют изолирующую миелиновую оболочку вокруг отростков центральных нейронов (см. рис. 18-22). Эпендимные клетки выстилают внутренние полости центральной нервной системы, а микроглиальные клетки представляют собой специализированный тип макрофагов. В процессе развития зародыша глиальные клетки, по-видимому, направляют миграцию нейронов и рост аксонов и дендритов. Вероятно, у них есть и какие-то другие функции, пока не установленные.

На этом мы закончим наш вводный обзор; в последующих разделах мы перейдем к основной теме главы и вначале рассмотрим молекулярную основу электрического сигнала в нейроне.

Рис. 18-5. А. Глиальные клетки на срезе мозжечка, окрашенного по Гольджи; различные виды астроцитов – представители одного из четырех главных классов глиальных клеток центральной нервной системы позвоночных. **Б.** Схематический разрез участка головного мозга: видно, что отростки астроцитов (показаны цветом) заполняют пространства между нервными клетками и их отростками. Обратите внимание, что отростки астроцитов окружают стенку кровеносного капилляра; это может указывать на их роль в контроле химического окружения нейронов. Астроциты содержат особенно много специализированных промежуточных филаментов (кислый фибриллярный белок глии – см. разд. 10.6.3) и, вероятно, играют роль механической опоры, которой в остальных тканях служит внеклеточный матрикс. (А – из S. Ramón y Cajal, *Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des vertébrés*. Paris, Maloine, 1909–1911, reprinted, Madrid: C. S. I. C., 1972.)



А



Б

Заключение

Нейроны представляют собой клетки с длинными отростками, способные проводить электрические сигналы. Обычно сигналы воспринимаются дендритами и телом клетки, а затем передаются по аксону в виде потенциалов действия. Связь с другими нейронами осуществляется в синапсах, где сигналы передаются с помощью химического вещества – нейромедиатора. Помимо нейронов нервная ткань всегда содержит различные глиальные клетки, которые выполняют поддерживающую функцию.

18.2. Потенциал-зависимые ионные каналы и потенциал действия [1]

Разность потенциалов между внутренней и наружной сторонами плазматической мембраны – так называемый **мембранный потенциал** – зависит от распределения электрического заряда (рис. 18-6). Заряд переносят через мембрану нервной клетки небольшие неорганические ионы, главным образом Na^+ , K^+ , Cl^- и Ca^{2+} , причем проходят они через липидный бислой только по специальным каналам (см. гл. 6). При открывании или закрывании ионных каналов распределение зарядов изменяется и происходит сдвиг мембранного потенциала. Таким образом, передача сигнала нервными клетками зависит от каналов с регулируемой проницаемостью – так называемых **каналов с «воротами»**. Наиболее важны два типа каналов:

1) ионные каналы с потенциал-зависимыми воротами, в особенности Na^+ -каналы, которые играют ключевую роль в возникновении взрыва электрической активности, приводящей к распространению потенциалов действия по отростку нейрона, и

2) ионные каналы с лиганд-зависимыми воротами, которые превращают внеклеточные химические сигналы в электрические и играют центральную роль в функционировании синапсов. Эти два типа каналов свойственны не только нейронам, они найдены также и в других клетках, например в мышечных волокнах, где выполняют сходные функции.

18.2.1. Натриево-калиевый насос заряжает «батарею», доставляющую энергию для потенциалов действия [2]

Na^+ и K^+ – наиболее важные ионы, участвующие в проведении импульсов в большинстве нейронов. Подобно всем другим клеткам, нейроны расходуют много метаболической энергии на откачивание из клетки ионов Na^+ в обмен на K^+ с помощью $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -АТФазы, находящейся в плазматической мембране (разд. 6.4.6). В результате работы этого насоса концентрация Na^+ внутри клетки примерно в десять раз ниже, чем снаружи, тогда как ионов K^+ , наоборот, значительно больше снаружи, чем внутри. Эта разность концентраций служит источником энергии, необходимой для создания тока ионов через плазматическую мембрану. Запасы этой энергии весьма велики по сравнению с очень малыми энергетическими затратами на распространение одного потенциала действия и на связанный с этим кратковременный ионный ток. Даже если $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -АТФазу инактивировать каким-нибудь ингибитором, например убаином, типичная нервная клетка, действуя как хорошо заряженный аккумулятор, сможет провести много тысяч потенциалов действия, прежде чем запас энергии иссякнет. Это связано с тем, что даже очень небольшой поток ионов, направленный внутрь клетки, переносит достаточный заряд, чтобы вызвать значительное изменение мембранного потенциала (рис. 18-7). Поэтому можно считать концентрации ионов Na^+ и K^+ внутри и снаружи клетки практически постоянными даже в то время, когда клетка находится в состоянии электрической активности: ионные токи, связанные с потенциалом действия, настолько малы, что приводят лишь к ничтожным изменениям ионных концентраций.

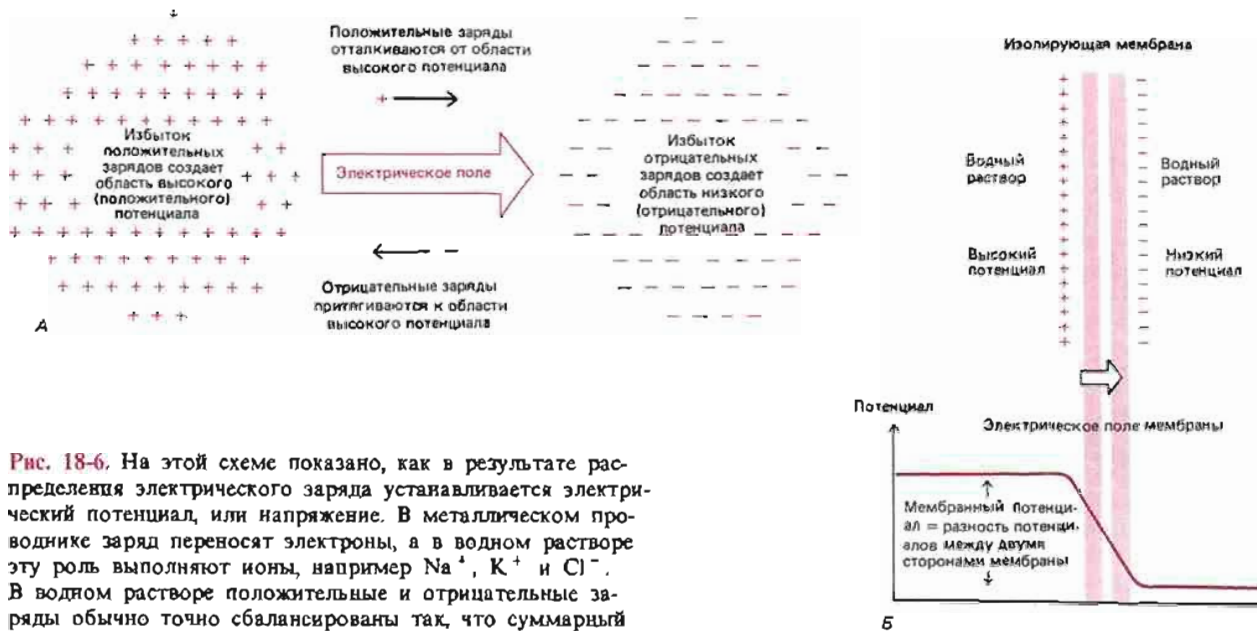


Рис. 18-6. На этой схеме показано, как в результате распределения электрического заряда устанавливается электрический потенциал, или напряжение. В металлическом проводнике заряд переносят электроны, а в водном растворе эту роль выполняют ионы, например Na^+ , K^+ и Cl^- . В водном растворе положительные и отрицательные заряды обычно точно сбалансированы так, что суммарный заряд в единице объема равен нулю, даже если общее число заряженных частиц очень велико. А. Избыток положительных зарядов создает область высокого электрического потенциала, отталкивающую другие положительные заряды и притягивающую отрицательные заряды. Избыток отрицательных зарядов оказывает противоположное действие. Б. Если положительный заряд, аккумулированный по одну сторону мембраны, уравновешен равным отрицательным зарядом по другую сторону, то между обеими сторонами мембраны устанавливается разность электрических потенциалов.

по одну сторону мембраны, уравновешен равным отрицательным зарядом по другую сторону, то между обеими сторонами мембраны устанавливается разность электрических потенциалов.

18.2.2. Мембранный потенциал зависит от избирательной проницаемости мембраны [3]

Зависимость мембранного потенциала от проницаемости мембраны составляет основу любой электрической активности нейронов. Об этой зависимости уже говорилось в главе 6, и теперь мы рассмотрим ее подробнее. Представим себе нервную клетку в состоянии покоя, когда внутриклеточные концентрации Na^+ и K^+ определяются равновесием между ионными токами, создаваемыми работой Na^+/K^+ -АТФазы, и обратным переходом Na^+ и K^+ «вниз» по градиентам их концентраций через «каналы утечки» (см. разд. 6.4.5). Состояние покоя в физических терминах определяется следующим образом: стационарное состояние, или **потенциал покоя**, — это мембранный потенциал, при котором суммарный ток ионов через мембрану равен нулю. Иными словами,

Рис. 18-7. Заряда, переносимого небольшим ионным током, достаточно для того, чтобы значительно изменить мембранный потенциал. Ионы, ответственные за мембранный потенциал, располагаются в поверхностном слое вблизи мембраны и удерживаются здесь благодаря электрическому притяжению к ионам противоположного знака, расположенным на другой стороне мембраны. Для типичного нейрона перемещение 1 мкКл заряда ($6 \cdot 10^{12}$ ионов) на 1 см^2 поверхности мембраны с одной стороны на другую изменило бы мембранный потенциал примерно на 1 В, т.е. мембрана имеет емкость около 1 мкФ/см^2 . Это означает, что, например, в аксоне диаметром 1 мкм количество ионов K^+ , которое должно выйти из клетки, чтобы изменить мембранный потенциал на 100 мВ, составляет всего лишь 1/10000 общего количества ионов K^+ в цитоплазме.

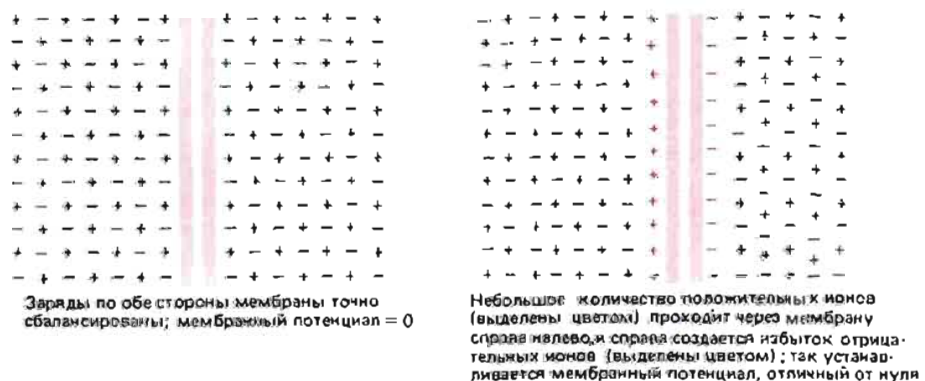
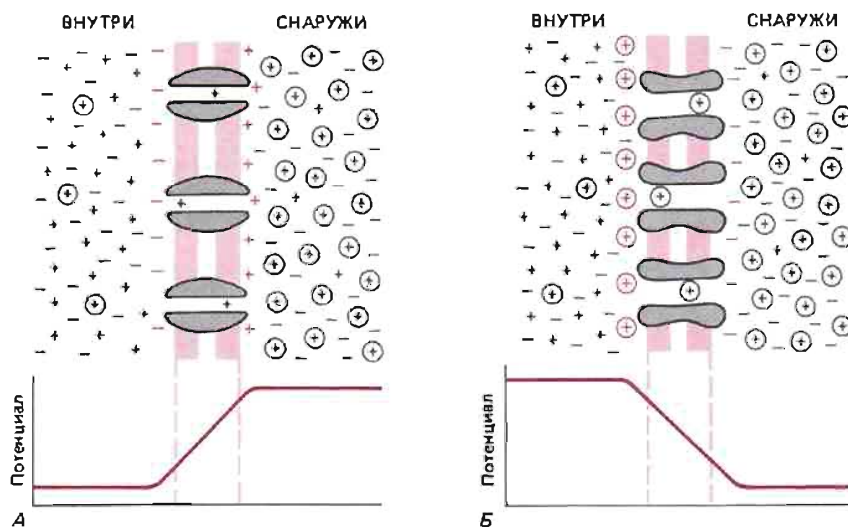


Рис. 18-8. Эта схема показывает, как трансмембранный градиент концентрации ионов может быть сбалансирован градиентом напряжения. Плюсы означают K^+ , плюсы в кружочке — Na^+ . Внутри клетки концентрация K^+ высокая, а снаружи низкая, тогда как концентрация Na^+ снаружи выше, чем внутри. А. Здесь мембранные каналы свободно пропускают ионы K^+ и не пропускают Na^+ , поэтому распределение ионов K^+ между двумя сторонами мембраны равновесное, а ионов Na^+ — неравновесное. Небольшое количество ионов K^+ выходит из клетки, и в результате у обеих поверхностей мембраны образуется заряженный слой (показан цветом). Выход ионов калия продолжается до тех пор, пока возникшая разность потенциалов не уравнивает действие градиента концентрации K^+ . При равновесии электрохимический градиент K^+ равен нулю; суммарный поток ионов K^+ тоже равен нулю. Б. Здесь, наоборот, мембранные каналы свободно пропускают только Na^+ . В результате устанавливается противоположно направленная (по сравнению со случаем А) разность потенциалов, которая точно уравнивает разность концентраций ионов Na^+ по обе стороны мембраны.



при потенциале покоя токи Na^+ , K^+ , Cl^- и других ионов, в отдельности не обязательно равны нулю, точно сбалансированы таким образом, что суммарные заряды по обе стороны мембраны не изменяются.

Движение любого отдельного вида ионов через мембранные каналы происходит за счет энергии *электрохимического градиента* данного иона. Этот градиент образуют две составляющие: градиент напряжения на мембране и градиент концентрации иона. Когда силы, создаваемые обоими градиентами, точно уравниваются друг друга, электрохимический градиент равен нулю, так же как и суммарный ток данного иона через мембрану (рис. 18-8). Состояние динамического равновесия количественно описывается простой формулой — *уравнением Нернста*. Если разность потенциалов между двумя сторонами мембраны обозначить V , а внутреннюю и наружную концентрации ионов — соответственно c_i и c_o , то суммарный ток ионов через мембрану будет равен нулю при условии, что

$$V = \frac{RT}{zF} \ln \frac{c_o}{c_i} = \frac{RT}{zF} \cdot 2,3 \log_{10} \frac{c_o}{c_i},$$

где R — газовая постоянная, T — абсолютная температура, F — постоянная Фарадея и z — валентность иона.

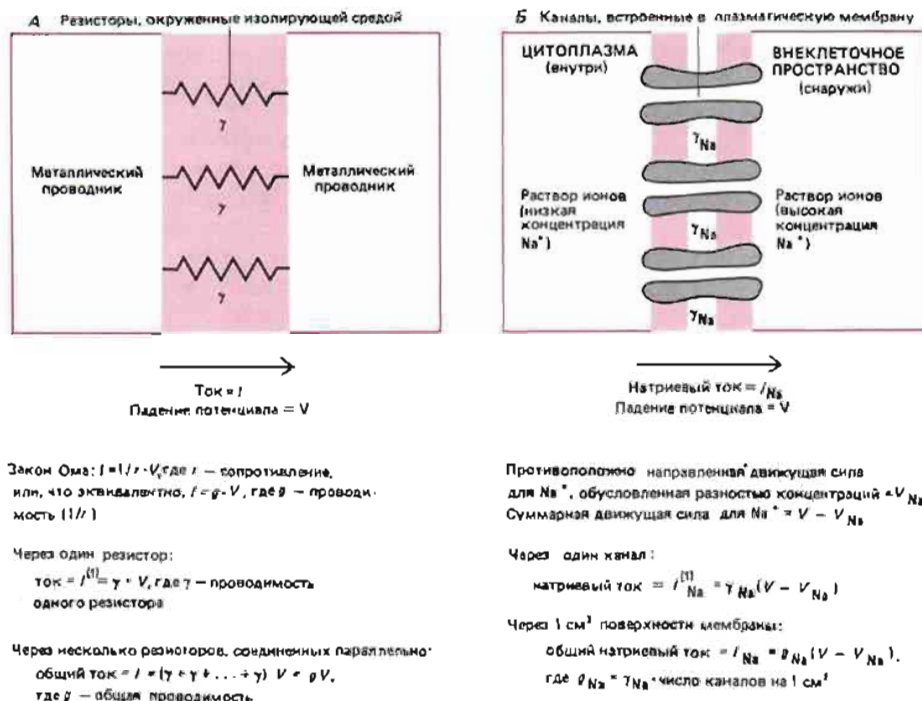
Для одновалентного иона при комнатной температуре

$$\frac{RT}{zF} \cdot 2,3 \approx 58 \text{ мВ}.$$

Таким образом, суммарный ток ионов Na^+ равен нулю, если мембранный потенциал, называемый в данном случае *натриевым равновесным потенциалом*, V_{Na} , равен $58 \log_{10} ([Na^+]_o / [Na^+]_i)$ мВ. Точно так же суммарный ток ионов K^+ будет равен нулю при значении мембранного потенциала $58 \log_{10} ([K^+]_o / [K^+]_i)$ мВ, что соответствует калиевому равновесному потенциалу, V_K . Обычные значения V_{Na} лежат в области между $+50$ и $+65$ мВ, а V_K — между -70 и -100 мВ.

Для любого данного мембранного потенциала суммарная сила, выталкивающая ионы из клетки, пропорциональна разности $V - V_{Na}$ для Na^+ и $V - V_K$ для K^+ . Фактическая величина тока каждого иона зависит не только от этой движущей силы, но и от того, насколько легко данный ион проходит через мембранные каналы (см. рис. 18-9). Если *проводимости* групп каналов для Na^+ и K^+ обозначить соответственно как g_{Na} и g_K , токи Na^+ и K^+ будут равны соответственно $g_{Na}(V - V_{Na})$ и $g_K(V - V_K)$. (Проводимость — величина,

Рис. 18-9. Зависимость между силой тока, напряжением, сопротивлением и проводимостью в обычной электрической цепи (А) и при ионном токе через мембрану клетки (Б). Во втором случае приведены уравнения для части электрического тока, переносимой ионами Na^+ ; уравнения для других ионных токов совершенно аналогичны, и общий ток представляет собой сумму вкладов, вносимых всеми видами ионов. Обратите внимание, что проводимость мембранного канала, в отличие от проводимости обычного сопротивления, не постоянна, а зависит от V и от концентрации Na^+ . Например, если концентрация Na^+ очень низка, проводимость для Na^+ будет очень малой. Обратите также внимание на то, что символ g_{Na} (или g_{K}), встречающийся в тексте, относится к общей проводимости всей группы натриевых (или калиевых) каналов мембраны; проводимость единичного канала обозначается как γ_{Na} (или γ_{K}).



обратная сопротивлению, — измеряется в единицах, обратных ому, или *сименсах*, S).

По определению при потенциале покоя токи различных ионов сбалансированы так, что суммарный электрический ток равен нулю. Таким образом, если V — потенциал покоя, то его величина должна удовлетворять следующему уравнению:

$$g_{\text{Na}}(V - V_{\text{Na}}) + g_{\text{K}}(V - V_{\text{K}}) + \text{ток, создаваемый } \text{Na}^+ \text{ K}^+ \text{-АТФазой,} + \text{ток, переносимый другими ионами,} = 0.$$

Так как каналы «утечки» гораздо более проницаемы для K^+ , чем для Na^+ , то g_{K} — величина относительно большая, а ток, создаваемый $\text{Na}^+ \text{ K}^+ \text{-АТФазой}$, и токи, связанные с передвижением других ионов, относительно малы. Поэтому ток K^+ может быть уравновешен другими токами, представленными в уравнении, лишь в том случае, если величина $V - V_{\text{K}}$ близка к нулю. Следовательно, потенциал покоя должен быть близок к равновесному потенциалу для калия V_{K} , величина которого обычно лежит в пределах от -70 до -100 мВ. Если мембранный потенциал будет отличаться от потенциала покоя V , возникнет суммарный поток ионов, который будет стремиться приблизить мембранный потенциал к уровню V .

По тем же самым причинам при увеличении проводимости для ионов Na^+ (g_{Na}) мембранный потенциал сместится к новому уровню, близкому к равновесному потенциалу для натрия (рис. 18-8, Б). В действительности именно это и происходит на короткий момент во время прохождения импульса (потенциала действия) в результате открывания потенциал-зависимых натриевых каналов. В отличие от каналов утечки эти каналы почти все закрыты, когда нейрон находится в состоянии покоя, и открываются только при изменении мембранного потенциала. Свойства потенциал-зависимых натриевых каналов будут подробно рассмотрены ниже.

18.2.3. Ионные каналы различаются по своей избирательности, воротным механизмам и чувствительности к специфическим токсинам [4]

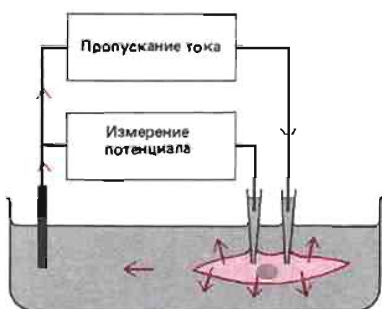


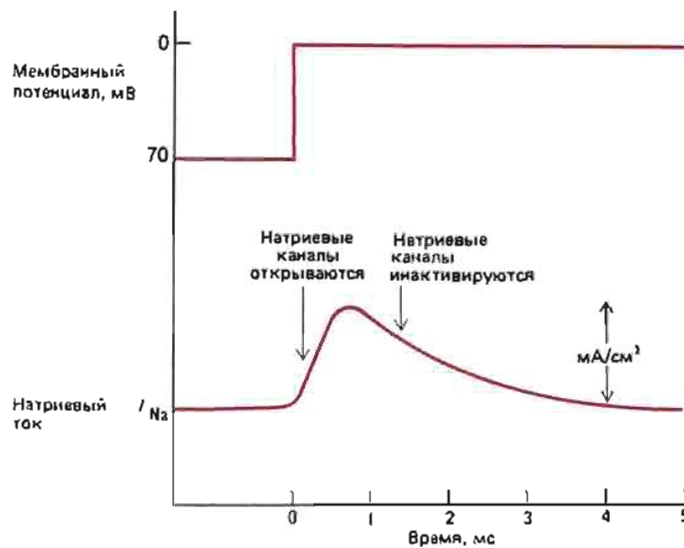
Рис. 18-10. Схема приспособления для изучения зависимости между мембранным потенциалом и током, проходящим через клеточную мембрану. Стрелки указывают направление тока. Чаще всего используются внутриклеточные электроды, изготовленные из тонкой стеклянной трубочки, кончик которой оттянут до диаметра в несколько долей микрометра и которая заполнена проводящим раствором электролита, например KCl. Когда электрод вводят в клетку, то мембрана плотно прилипает к стеклу электрода так, что внутренность электрода соединяется с внутренностью клетки, но изолируется от наружной жидкости. Недостаток этого метода состоит в том, что у сильно вытянутых клеток потенциал, измеренный на кончике электрода, может отличаться от потенциала в отдаленных частях клетки. При работе с некоторыми очень крупными клетками, такими как гигантский нейрон кальмара, эта проблема решается путем использования внутриклеточных электродов в виде тонких металлических проволок, тянущихся по всей длине аксона.

Методы изучения ионных каналов основаны главным образом на том факте, что ионный ток — это род электрического тока, который может быть измерен почти мгновенно с высокой точностью и чувствительностью. Обычно для этого в клетку, мембрана которой содержит изучаемые каналы, вводят два микроэлектрода (рис. 18-10). Одним из этих двух внутриклеточных электродов измеряют величину мембранного потенциала относительно третьего электрода, находящегося в среде, в которую помещена клетка. Другой электрод используют для пропускания тока, который можно измерять. Если ток направлен внутрь клетки, так что внутренний заряд изменяется в положительную сторону, то мембранный потенциал становится менее отрицательным по сравнению с нормальным потенциалом покоя. Сдвиг потенциала в этом направлении называют *деполяризацией*. При обратном направлении тока мембранный потенциал становится, напротив, более отрицательным, т.е. происходит *гиперполяризация*. И в том и в другом случае изменение мембранного потенциала приводит к возникновению ионного тока через мембранные каналы, уравновешивающего ток, пропускаемый с помощью электрода. Мембранный потенциал поддерживается на постоянном уровне тогда и только тогда, когда внутриклеточный заряд не уменьшается и не увеличивается; или, иными словами, тогда и только тогда, когда ионный ток, протекающий через мембранные каналы, в точности равен и противоположен по направлению току, подводимому через электрод. Следовательно, если мембранный потенциал остается на постоянном уровне, то по величине тока, протекающего по электроду, можно судить о токе через мембранные каналы. Таким образом, этот электрод служит одновременно и для контроля мембранного потенциала, и для измерения тока, проходящего через каналы. В качестве дополнительного усовершенствования можно с помощью надлежащей электронной схемы автоматически регулировать подачу тока в зависимости от сигнала с электрода, измеряющего потенциал, таким образом, чтобы удерживать мембранный потенциал на любом заданном уровне V . Такой метод называют *фиксацией напряжения*, а задаваемое значение V — *командным потенциалом*. Устанавливая разные значения командного потенциала и измеряя при этом ток, необходимый для их поддержания, можно исследовать зависимость мембранной проводимости от мембранного потенциала.

Ионы, создающие трансмембранный ток, можно идентифицировать, изменяя концентрацию определенных ионов в окружающей клетку среде и наблюдая, к чему это приводит. Например, натриевый ток через мембранные каналы будет зависеть от внеклеточной концентрации Na^+ и исчезнет, когда эта концентрация достигнет определенного уровня, при котором равновесный натриевый потенциал, V_{Na} , будет равен мембранному потенциалу, V . Токи через каналы с воротами и через каналы «утечки» тоже будут изменяться при изменении трансмембранных концентрационных градиентов, и поэтому их можно исследовать таким же способом. Потенциал-зависимые каналы могут быть обнаружены по внезапному изменению *проницаемости* мембраны для определенного иона при резком изменении V .

Подобные методы позволяют выявить вклад различных ионов в общий ток и идентифицировать токи, текущие по каналам с воротами. Но если ток переносится частично ионами Na^+ , а частично ионами K^+ , то проходят ли эти ионы через одни и те же или разные каналы? Открытие токсинов, специфичных в отношении каналов, помогло ответить на этот вопрос. Например, если во внешнюю среду добавить токсин из рыбы иглобрюха — *тетродотоксин*, — потенциал-зависимые натриевые каналы блокируются, в то время как калиевый ток остается неизменным. С другой стороны, ионы *тетраэтиламмония* блокируют потенциал-зависимые калиевые каналы, но не влияют на натриевый ток. Эти и другие наблюдения указывают на то, что существуют

Рис. 18-11. При внезапной деполяризации мембраны от уровня потенциала покоя до нового постоянного уровня наблюдается кратковременный натриевый ток, когда потенциал-зависимые натриевые каналы сначала открываются (быстро), а затем инактивируются (медленно). (Данные для гигантского аксона кальмара, полученные при 6°C.)



каналы по меньшей мере двух различных типов: одни избирательно проницаемы для Na^+ и блокируются тетродотоксином, а другие проницаемы для K^+ и блокируются ионами тетраэтиламмония.

18.2.4. При деполяризации натриевые каналы сначала открываются, а затем инактивируются [5]

По определению потенциал-зависимые каналы — это такие каналы, которые открываются и закрываются в ответ на изменение трансмембранного потенциала. Это наводит на мысль о каком-то простом механизме «включения» и «выключения» каналов. Но в случае натриевых каналов, ответственных за потенциал действия, этот механизм несколько сложнее, и существенную роль в нем играет временная задержка. Поведение канала можно исследовать с помощью описанного выше метода фиксации напряжения. Если мембранный потенциал поддерживать на уровне нормального потенциала покоя (примерно -70 мВ), натриевый ток практически отсутствует; это указывает на то, что почти все натриевые каналы закрыты. Если теперь резко сдвинуть мембранный потенциал в положительную сторону, скажем до 0 мВ, и удерживать клетку в таком деполяризованном состоянии, то потенциал-зависимые натриевые каналы откроются и ионы Na^+ потекут в клетку «вниз» по градиенту концентрации. Этот натриевый ток достигнет максимума примерно через $0,5$ мс после того, как установится новое значение потенциала. Однако уже спустя несколько миллисекунд ток падает почти до нуля, даже если мембрана остается деполяризованной (рис. 18-11). Значит, каналы открылись на какой-то момент и вновь закрылись. Закрывшись, каналы переходят в *инактивированное* состояние, которое явно отличается от их первоначального закрытого состояния, когда они еще были способны открыться в ответ на деполяризацию мембраны. Каналы остаются инактивированными до тех пор, пока мембранный потенциал не вернется к исходному отрицательному значению и не закончится восстановительный период длительностью в несколько миллисекунд.

18.2.5. Флуктуации трансмембранного тока позволяют предполагать, что каждый отдельный канал открывается и закрывается случайным образом [6]

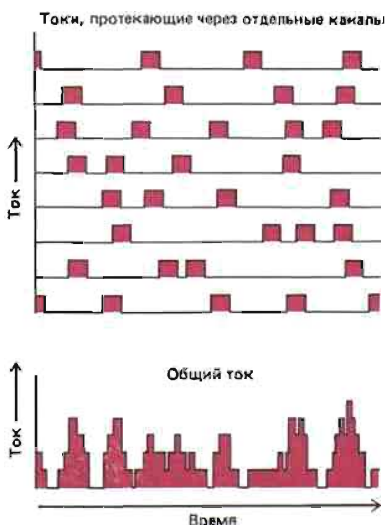


Рис. 18-12. Принципы флуктуационного анализа. Общий трансмембранный ток складывается из множества токов, проходящих через отдельные каналы. Если индивидуальные каналы открываются случайным образом независимо друг от друга (верхние графики), то должны наблюдаться случайные флуктуации общего тока (нижний график). Число каналов, вносящих вклад в общий ток, и ток, протекающий через единственный открытый канал, могут быть вычислены из величины флуктуаций и из среднего общего тока. Если через один открытый канал протекает ток I и среднее число каналов, открытых одновременно, равно n , то средняя величина общего тока составит In , а величина флуктуаций (т.е. стандартное отклонение общего тока от среднего) будет приблизительно равна $\sqrt{In}$. Поэтому величины n и I можно определить, измерив общий ток и его флуктуации. Вероятность того, что данный натриевый канал откроется сразу же после деполяризации, изменяется с течением времени (т.е. n не постоянно), и поэтому вычисления будут несколько сложнее, чем при постоянном n , хотя принципы остаются теми же.

Мембрана нервной клетки содержит много тысяч натриевых каналов с потенциал-зависимыми воротами, и общий натриевый ток складывается из токов, протекающих через все эти каналы. Как же в таком случае ведут себя отдельные каналы? Поскольку все они, видимо, идентичны по структуре, можно было бы думать, что ток, проходящий через каждый канал, возрастает и падает одновременно с увеличением и уменьшением общего тока, т.е. разные каналы одного и того же типа действуют строго синхронно. Вместо этого отдельные каналы после деполяризации могли бы внезапно открываться и закрываться по принципу «всё или ничего», но действовать асинхронно, несогласованно. Такие индивидуальные вариации могли бы усредняться и в целом давать плавную кривую тока. В этом случае при более детальном исследовании должны обнаружиться непредсказуемые колебания тока: на идеализированную кривую тока будут накладываться небольшие, но резкие беспорядочные флуктуации, отражающие открывание и закрывание отдельных каналов. И действительно, такие флуктуации можно наблюдать. Очевидно, индивидуальные каналы открываются не плавно и не вполне одновременно.

Таким образом, при невозможности получить прямые данные отдельные каналы можно изучать путем анализа флуктуаций тока — этот метод называют флуктуационным анализом (см. рис. 18-12). На основе предположения, что у каждого канала имеются только два возможных состояния проводимости — он либо полностью закрыт, либо полностью открыт — и переход из одного состояния в другое происходит мгновенно, с помощью флуктуационного анализа для проводимости одного открытого натриевого канала (в нерве лягушки) была получена величина около 10–11 См. Это означает, что при разности электрохимических потенциалов в 100 мВ через открытый канал протекает ток силой 10^{-12} А, что соответствует прохождению примерно 6000 ионов Na^+ в 1 мс. Эти подсчеты и предположения, на которых они базируются, были подтверждены более прямым методом *пэтч-клампа* (регистрация токов в очень малых участках мембраны, см. ниже).

18.2.6. Каналы с воротами открываются и закрываются по закону «всё или ничего» [7]

Метод *пэтч-клампа* дает редкую, почти уникальную возможность наблюдать кинетику поведения единичной белковой молекулы. Идея сама по себе проста, но осуществить ее — дело довольно хитрое. Стекланную микропипетку, заполненную солевым раствором, прижимают к поверхности клетки и через верхний конец слегка всасывают воздух, так чтобы мембрана втянулась в кончик микропипетки (рис. 18-13); если стекло чистое и мембрана не покрыта снаружи внеклеточным материалом, область контакта не будет пропускать тока.

Ток может теперь проходить в пипетку только через белковые каналы в мембране, закрывающей кончик пипетки. Если плотность расположения каналов невелика, а диаметр носика пипетки меньше 1 мкм, то в выделенном участке мембраны каналов будет немного — иногда только один или вообще ни одного. С помощью современной электронной аппаратуры можно регистрировать и измерять токи силой всего лишь около 10^{-12} А, протекающие через единственный канал при изменении разности потенциалов на данном участке мембраны. На рис. 18-14 представлено несколько типичных записей тока в одном потенциал-зависимом натриевом канале из мышечной клетки крысы. Видно, что канал открывается по принципу «всё или ничего». Открытые каналы обладают одинаковой проводимостью, но открываются и закрываются независимо друг от друга. Значит, суммарный ток через мембрану всей клетки с ее многочисленными каналами определяется не *степенью* открытия каналов, а *вероятностью быть открытым* для отдельного канала.

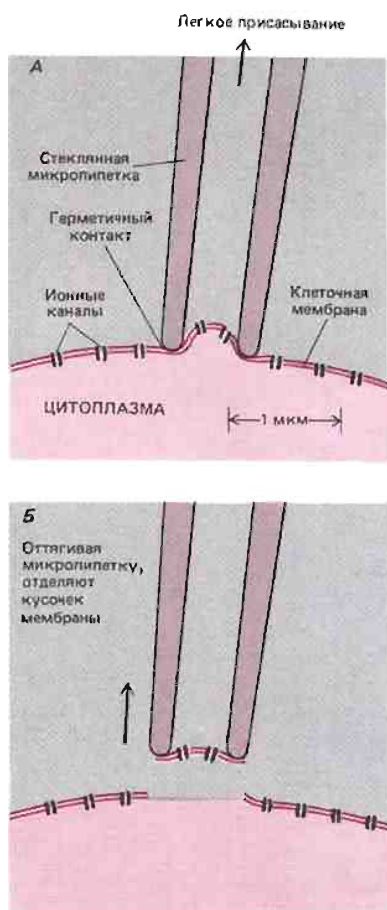


Рис. 18-13. Метод регистрации тока, проходящего через очень малый участок мембраны. Ток может войти в микропипетку или выйти из нее, только пройдя через канал или каналы, входящие на участке мембраны, закрывающем кончик пипетки. Этот ток можно регистрировать и при интактной клеточной мембране (А), и после отделения кусочка мембраны от клетки (Б). Преимущество второй методики состоит в том, что легко можно изменять состав раствора с любой стороны мембраны и наблюдать, как при этом изменяется поведение каналов.

18.2.7. Энергия различных конформационных состояний каналов контролируется электрическим полем мембраны [8]

Свойства потенциал-зависимых натриевых каналов заслуживают более детального рассмотрения, так как эти свойства типичны и для других потенциал-зависимых каналов, например калиевых. Во-первых, такие каналы избирательно проницаемы для определенных ионов. Во-вторых, они не открываются постепенно, а скачком переходят из одной дискретной конформации в другую. Эти каналы могут быть или полностью открыты, или полностью закрыты, но никогда не бывают открыты или закрыты частично. Имеется не менее двух различных «закрытых» конформаций – по меньшей мере одна, в которой канал способен открыться в ответ на изменение мембранного потенциала, и по меньшей мере одна, в которой канал инактивирован. Переход от одной конформации к другой представляет собой вероятностный процесс: имеется определенная вероятность того, что за единицу времени данная конформация при данных условиях сменится другой, подобно тому как для радиоактивного изотопа существует определенная вероятность распада в единицу времени. Частота смены конформаций характеризуется *временем релаксации*, аналогичным периоду полураспада радионуклеида. Используя такую терминологию, можно сказать, что натриевый канал в ответ на деполяризацию мембраны сначала открывается, а затем инактивируется потому, что время релаксации для перехода от закрытого, но способного к ответу состояния к «открытой» конформации значительно короче, чем для перехода от любой из этих конформаций к инактивированному состоянию.

Феномен потенциал-зависимых ворот может быть объяснен на основе простых физических принципов. Внутренность покоящегося нейрона на

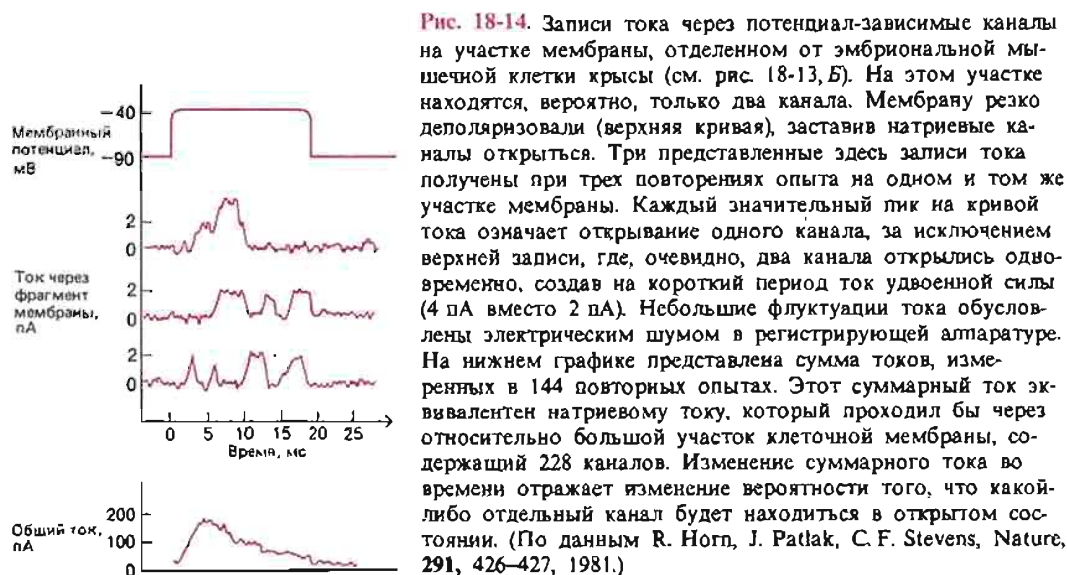
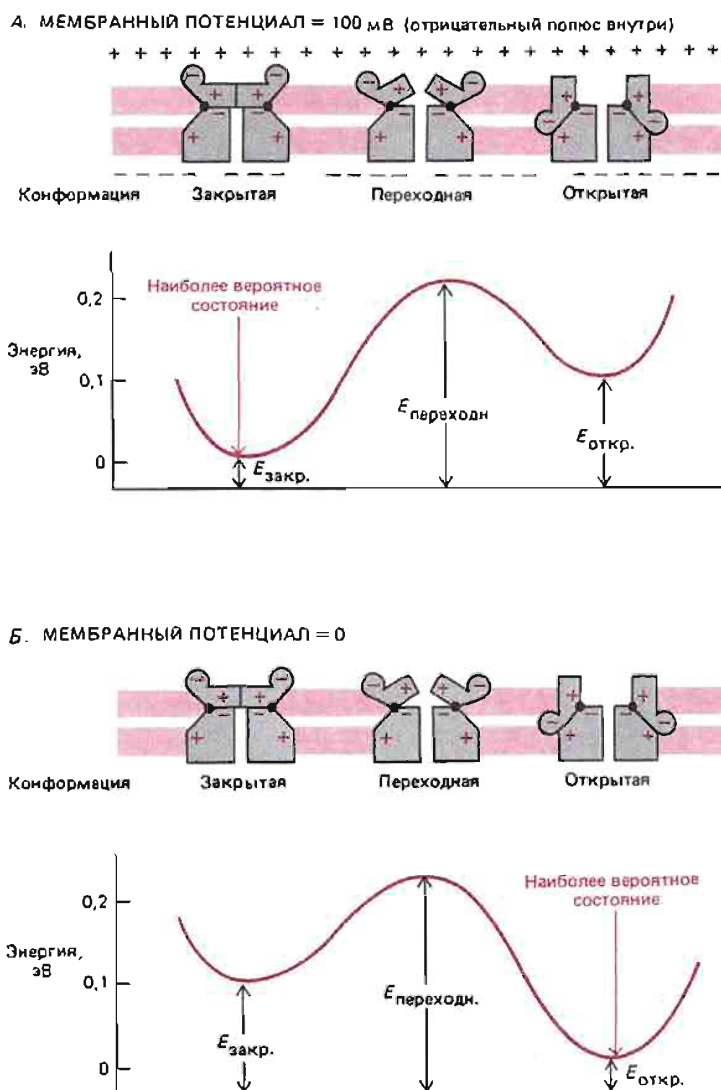


Рис. 18-14. Записи тока через потенциал-зависимые каналы на участке мембраны, отделенном от эмбриональной мышечной клетки крысы (см. рис. 18-13, Б). На этом участке находятся, вероятно, только два канала. Мембрану резко деполяризовали (верхняя кривая), заставив натриевые каналы открыться. Три представленные здесь записи тока получены при трех повторениях опыта на одном и том же участке мембраны. Каждый значительный пик на кривой тока означает открывание одного канала, за исключением верхней записи, где, очевидно, два канала открылись одновременно, создав на короткий период ток удвоенной силы (4 пА вместо 2 пА). Небольшие флуктуации тока обусловлены электрическим шумом в регистрирующей аппаратуре. На нижнем графике представлена сумма токов, измеренных в 144 повторных опытах. Этот суммарный ток эквивалентен натриевому току, который проходил бы через относительно большой участок клеточной мембраны, содержащий 228 каналов. Изменение суммарного тока во времени отражает изменение вероятности того, что какой-либо отдельный канал будет находиться в открытом состоянии. (По данным R. Horn, J. Padlak, C. F. Stevens, *Nature*, 291, 426–427, 1981.)

Рис. 18-15. Простая модель, иллюстрирующая зависимость между энергией потенциал-зависимого канала и его конформацией во время перехода от закрытого состояния к открытому. Внутренние силы, представленные здесь притяжением между зарядами на различных частях канала, делают открытую и закрытую конформации устойчивыми к небольшим случайным толчкам, но сильные толчки могут вызвать переход канала от одного состояния к другому. Открытая и закрытая конформации соответствуют минимумам энергии; энергия переходных состояний высока, и поэтому такие конформации нестабильны. Общая энергия E данной конформации зависит от мембранного потенциала. Когда мембрана сильно поляризована (А), наименьшей энергией будет обладать закрытая конформация, а при деполяризации (Б) — открытая конформация. Изменения конформации канала сопровождаются незначительными перемещениями заряда, которые могут быть обнаружены экспериментально; эти перемещения называют *воротными токами*.



50–100 мВ более электроотрицательна, чем внеклеточная среда. Такая разность потенциалов может показаться незначительной, но поскольку толщина клеточной мембраны всего лишь 5 нм, градиент напряжения здесь достигает величин порядка 100 000 В/см. Таким образом, белки мембраны подвергаются воздействию очень сильного электрического поля. Мембранные белки, подобно всем остальным, имеют заряженные группы на своей поверхности и полярные связи (обуславливающие дипольные моменты) между различными атомами; поэтому электрическое поле будет стремиться изменить структуру молекулы. С другой стороны, внутренние силы взаимодействия между различными частями белковой молекулы относительно велики и стремятся сохранить определенную стабильную конформацию белка; поэтому на многие мембранные белки изменение электрического поля мембраны не оказывает, вероятно, существенного влияния.

Однако у потенциал-зависимых каналов в ходе эволюции выработалась тонкая чувствительность к изменениям электрического поля. Очевидно, они состоят из белков, которые могут принимать несколько альтернативных конформаций, каждая из которых стабильна при воздействии малых сил, но может внезапно смениться другой конформацией, если белок подвергнется до-

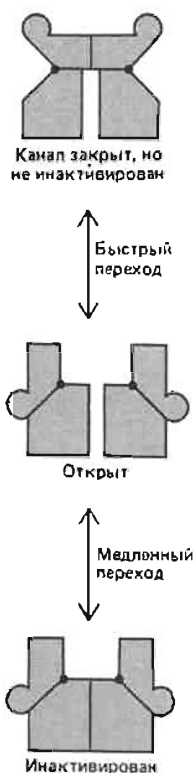


Рис. 18-16. Потенциал-зависимый натриевый канал может принимать по меньшей мере три разные квазистабильные конформации. Детальные измерения дают основание предполагать, что таких конформаций, вероятно, больше.

статочно сильному удару в результате теплового движения окружающих молекул (рис. 18-15). Для того чтобы белок (или комплекс белковых субъединиц) прошел через ряд нестабильных промежуточных конформаций, отделяющих одну квазистабильную конформацию от другой, требуется энергия. Чем выше этот энергетический барьер, тем реже осуществляется переход. Каналы очень редко будут принимать квазистабильные конформации с высокой энергией, обычно они находятся в низкоэнергетических состояниях. Если альтернативные конформации различаются распределением заряда, то при изменении электрического поля будут изменяться относительные энергии таких конформаций, а вместе с тем и вероятность принятия каналом той или иной конформации. Поведение потенциал-зависимых натриевых каналов можно легко интерпретировать на основе изложенных представлений (рис. 18-16).

18.2.8. Потенциал-зависимые натриевые каналы ответственны за возникновение потенциала действия [9]

Потенциал-зависимые натриевые каналы делают нервную клетку чувствительной к действию электрического поля и дают ей возможность проводить импульсы (потенциалы действия). Для того чтобы объяснить это, мы сначала познакомимся с последовательностью событий, происходящих при одновременном возбуждении всех участков клеточной мембраны. Затем мы рассмотрим, как возбуждение, возникшее на одном конце нервного волокна, распространяется по всей его длине.

Когда клеточная мембрана, содержащая много натриевых каналов, частично деполяризуется в ответ на кратковременный стимул, некоторые каналы быстро открываются, пропуская внутрь клетки ионы Na^+ . Переход положительных зарядов внутрь ведет к дальнейшей деполяризации мембраны, и в результате открывается еще больше каналов, пропускающих в клетку ионы Na^+ . Этот самоусиливающийся процесс продолжается до тех пор, пока мембранный потенциал, составлявший вначале -70 мВ (потенциал покоя) не дойдет до $+50$ мВ (равновесный потенциал Na^+). В этот момент, когда суммарная электрохимическая движущая сила для ионов Na^+ равна нулю, клетка могла бы перейти в новое состояние покоя, при котором все натриевые каналы постоянно открыты, если бы «открытая» конформация каналов была стабильной. От такого длительного электрического «спазма» клетку спасает автоматическая инактивация натриевых каналов, которые постепенно, один за другим, закрываются и остаются закрытыми, пока мембранный потенциал не вернется к исходной отрицательной величине, т.е. к уровню покоя. Весь цикл от момента воздействия стимула до возвращения к состоянию покоя занимает всего лишь несколько миллисекунд или даже меньше (рис. 18-17).

Во многих нейронах, хотя и не во всех (важное исключение составляют миелинизированные аксоны млекопитающих), возвращение к состоянию покоя ускоряется благодаря потенциал-зависимым калиевым каналам в плазматической мембране. Эти каналы, подобно натриевым, открываются в ответ на деполяризацию мембраны, но происходит это относительно медленно. Повышение проницаемости мембраны для ионов K^+ как раз в то время, когда натриевые каналы инактивируются, позволяет быстро сдвинуть мембранный потенциал до равновесного потенциала K^+ и тем самым вернуть мембрану в состояние покоя (рис. 18-18). В результате реполяризации мембраны калиевые каналы вновь закрываются, а натриевые могут теперь выйти из состояния инактивации. Таким образом, клеточная мембрана меньше чем за одну миллисекунду вновь приобретает способность отвечать на деполяризующий стимул.

Рис. 18-17. Кратковременный ток, частично деполяризующий мембрану, вызывает возникновение потенциала действия. На среднем графике сплошной кривой показаны происходящие при этом изменения потенциала, вызванные открытием и последующей инактивацией потенциал-зависимых натриевых каналов; пунктирная кривая показывает, как мембранный потенциал возвращался бы к уровню покоя после воздействия деполяризующего стимула, если бы в мембране не было потенциал-зависимых каналов. Заметим, что второй потенциал действия не может возникнуть до тех пор, пока натриевые каналы не выйдут из состояния инактивации, которым закончился предыдущий потенциал действия. Пока этого не произойдет, мембрана устойчива к стимуляции (*период рефрактерности*).

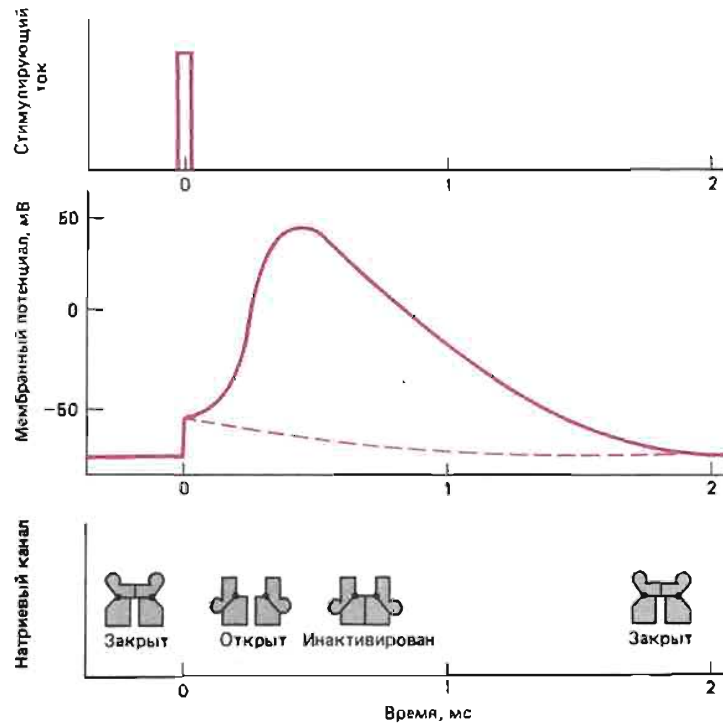
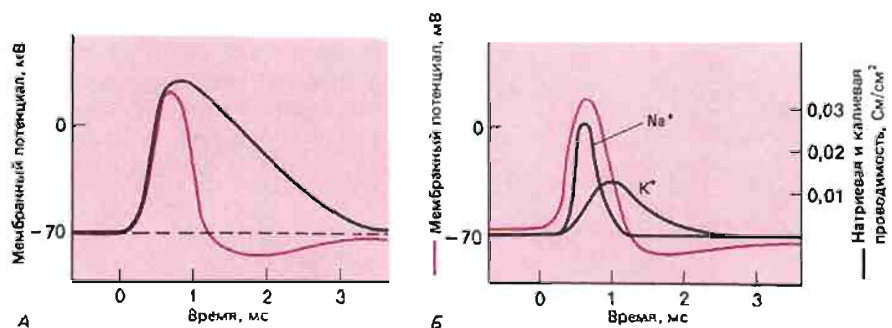


Рис. 18-18. Потенциал действия. А. Черная кривая – форма потенциала действия, развивающегося при участии только натриевых потенциал-зависимых каналов; цветная кривая – потенциал действия при наличии также и калиевых потенциал-зависимых каналов, помогающих быстрее вернуть мембранный потенциал к исходной отрицательной величине. Обратите внимание, что в присутствии калиевых каналов наблюдается небольшая гиперполяризация, вызванная возрастанием проницаемости мембраны к ионам K^+ . Б. Цветной линией показан тот же потенциал действия, который представлен цветной линией на графике А; черные кривые – изменение натриевой и калиевой проводимости мембраны во время потенциала действия. (A. L. Hodgkin, A. F. Huxley. J. Physiol., 117, 500–544, 1952.)



18.2.9. Потенциалы действия подчиняются закону «всё или ничего»

Только что описанная последовательность событий, когда самоусиливающаяся деполяризация начинается с небольшого изменения мембранного потенциала, характерна для потенциала действия. Чтобы открылось достаточное для запуска этого процесса число натриевых каналов, начальное снижение мембранного потенциала должно деполяризовать мембрану до некоторого *порогового* уровня. Если этот порог достигнут, дальнейшее усиление деполяризующего стимула уже не будет влиять на максимальную величину сдвига мембранного потенциала: однажды запущенный процесс самопроизвольно идет до конца независимо от силы первоначального стимула (рис. 18-19). Эту реакцию типа «всё или ничего» можно, как мы увидим позднее, противопоставить плавному (градуальному) изменению потенциала при открывании лиганд-зависимых каналов в синапсах. Именно благодаря этому принципу «всё или ничего» потенциалы действия могут передавать нервные сигналы на дальние расстояния без затухания или искажения.

Для того чтобы понять, как работает такой механизм, полезно сначала рассмотреть судьбу электрического возмущения, неспособного инициировать потенциал действия.

Рис. 18-19. Возникновение потенциалов действия по закону «всё или ничего». Группой кривых представлены ответы на возбуждающие стимулы разной силы. Стимулы, величина которых ниже порогового уровня, не возбуждают потенциала действия; надпороговые же стимулы вызывают потенциал действия максимальной амплитуды независимо от величины стимула.

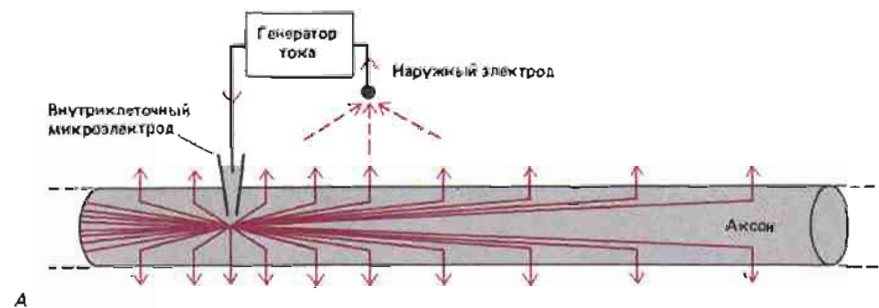
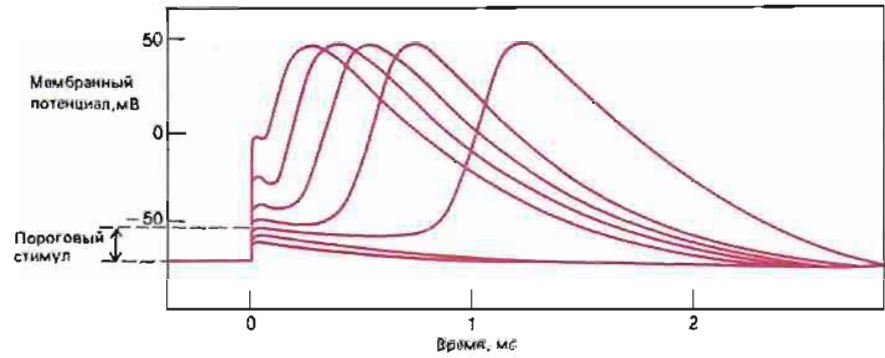
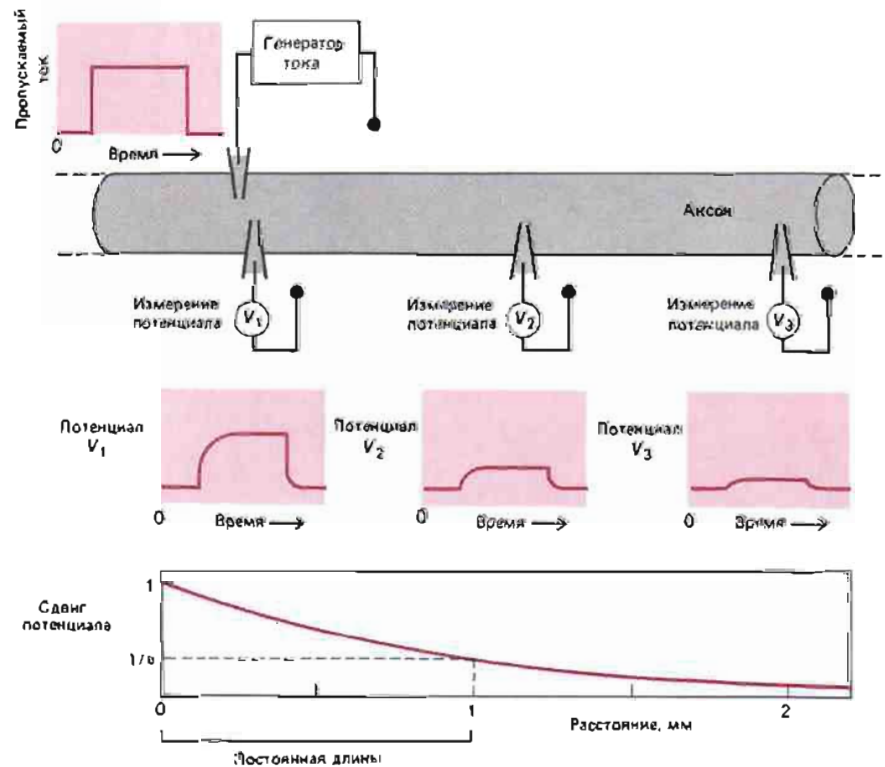


Рис. 18-20. Ток, подводимый к аксону через микроэлектрод, выходит наружу через плазматическую мембрану. Величина выходящего тока уменьшается экспоненциально с увеличением расстояния от микроэлектрода. Предполагается, что ток вызывает подпороговую деполяризацию мембраны. А. Схема распределения тока. Б. Здесь показано, как смещение мембранного потенциала, вызванное коротким толчком тока, уменьшается с увеличением расстояния от источника возмущения. Расстояние, на котором сдвиг мембранного потенциала уменьшается до $1/e$, называют *постоянной длины*. Постоянная длины варьирует в пределах примерно от 0,1 мм (для очень тонких аксонов с мембраной, относительно легко пропускающей ионы) до 5 мм (для очень толстых аксонов с относительно непроницаемой мембраной). В нашем примере эта постоянная равна 1 мм.

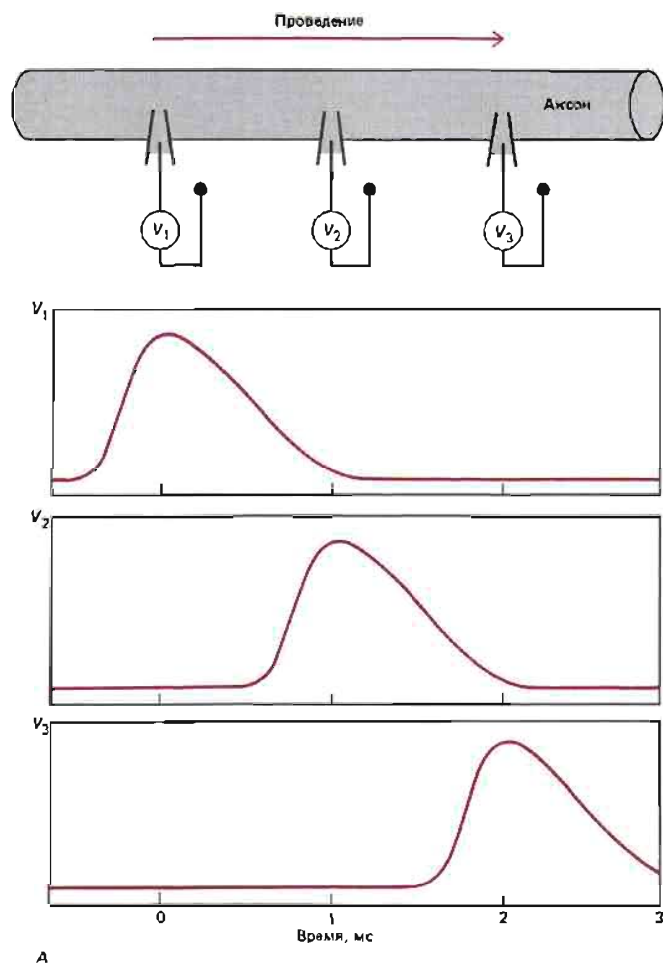


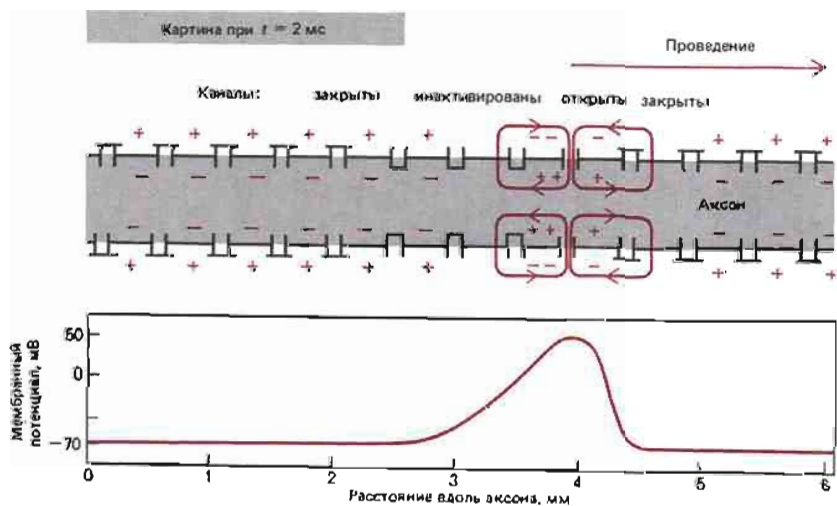
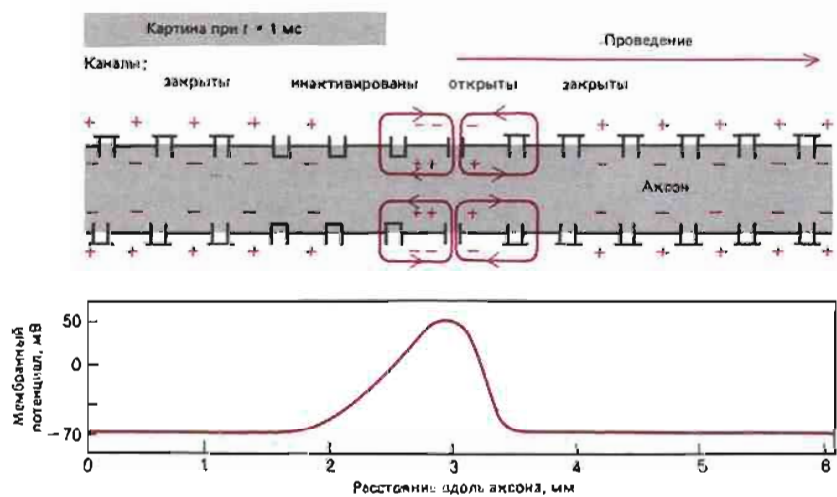
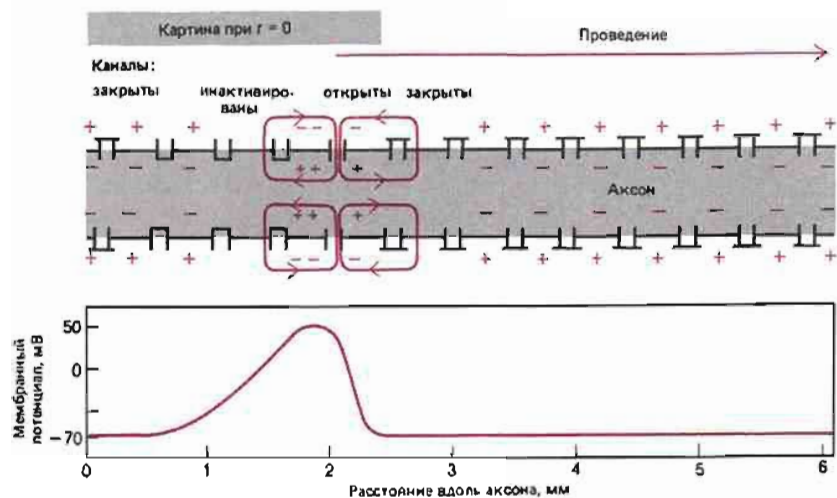
Б

18.2.10. Изменения потенциала могут распространяться в нервной клетке пассивно [10]

Пропуская электрический ток через введенный в клетку электрод, можно деполяризовать мембрану аксона в каком-то одном участке (рис. 18-20). Если сила тока мала, деполяризация будет подпороговой: натриевые каналы останутся закрытыми и потенциал действия не возникнет. Установится равновесное состояние, при котором ток, протекающий через микроэлектрод внутри клетки, сбалансирован током, текущим наружу через мембрану. Часть тока будет выходить вблизи электрода, а часть, прежде чем выйти из клетки, пройдет некоторое расстояние внутри аксона в том или другом направлении. Сила тока, проходящего по какому-либо из этих путей, будет зависеть от их сопротивления. Так как цитоплазма аксона оказывает некоторое сопротивление току, сила тока будет наибольшей вблизи микроэлектрода и наименьшей вдали от него. При таком распределении тока сдвиг мембранного потенциала уменьшается экспоненциально с увеличением расстояния от источника возмущения. Такого рода пассивное распространение электрического сигнала вдоль нервного волокна – без какого-либо усиления, обусловленного открытием потенциал-зависимых каналов, – аналогично распространению сигнала по телеграфному кабелю, лежащему на дне моря. По мере прохождения тока по осевому проводнику (цитоплазме) происходит некоторая утечка его через слой изоляции (мембрану) в окружающую среду, так что сигнал постепенно затухает. Поэтому электрические свойства, от которых зависит пассивное распространение сигналов, часто называют **кабельными свойствами аксона**.

Рис. 18-21. Схема распространения потенциала действия (нервного импульса). А. Потенциал, регистрируемый внутриклеточными электродами, расположенными вдоль аксона. Б. Конформационные изменения натриевых каналов и токи, обуславливающие распространение нервного импульса.





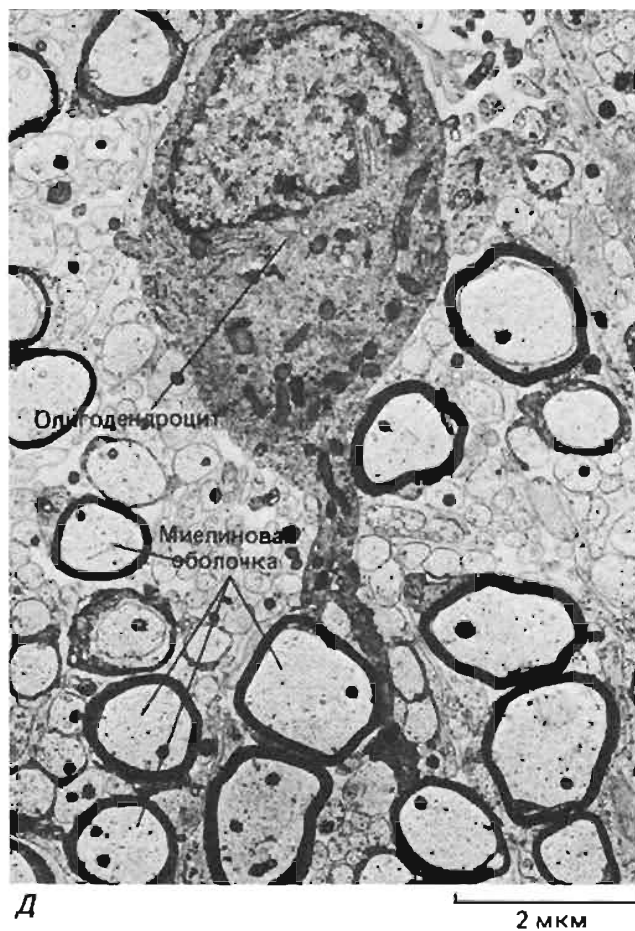
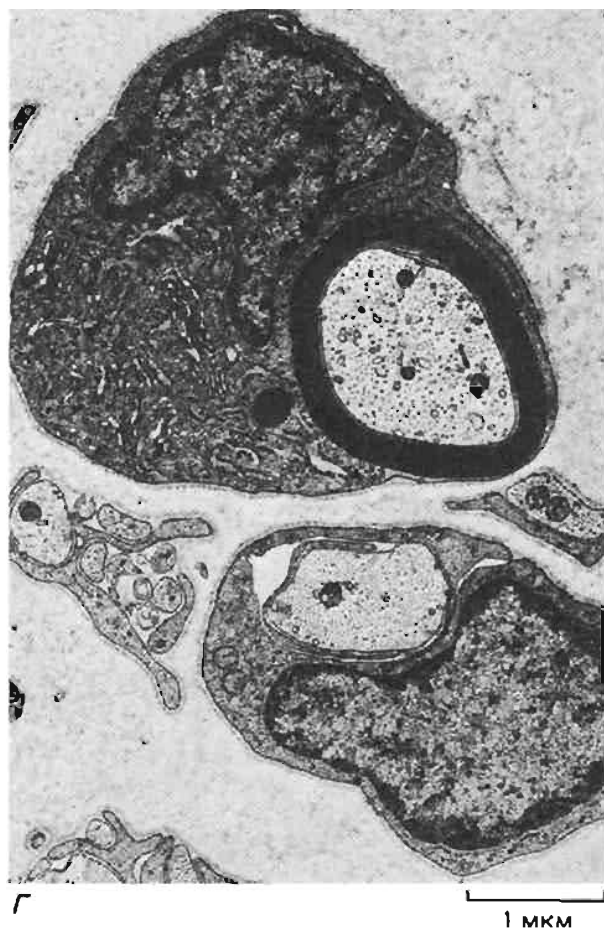
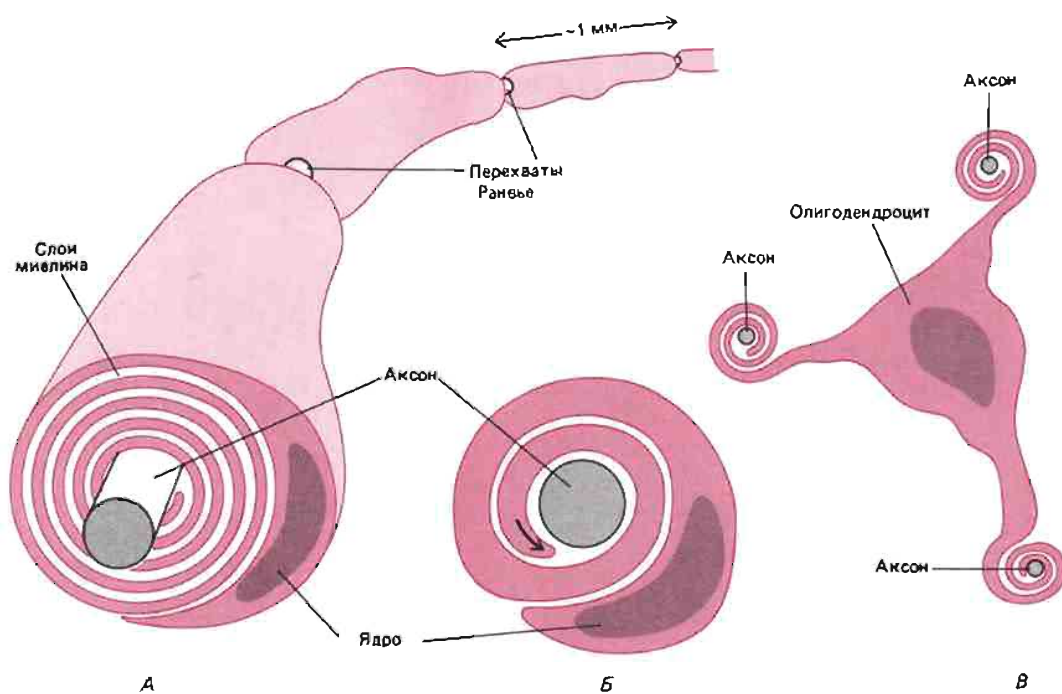


Рис. 18-22. А. Схематическое изображение миелинизированного аксона из периферического нерва. Плазматическая мембрана каждой шванновской клетки концентрическими слоями наматывается на аксон, образуя сегмент миелиновой оболочки длиной около 1 мм. Для большей ясности на рисунке слои миелина прилегают друг к другу не так плотно, как в действительности (см. Д). Б. Схематическое изображение шванновской клетки на начальной стадии образования спирали миелина вокруг аксона во время его развития. Обратите внимание на то, что «наматывание» мембраны шванновской клетки на аксон осуществляется за счет роста внутреннего края (помеченного стрелкой). В. Схематическое изображение олигодендрита, который формирует миелиновые оболочки в центральной нервной системе. Один олигодендрит миелинизирует несколько разных аксонов. Г. Срез нерва из ноги крысы (электронная микрофотография). Видны две шванновские клетки: одна только начала миелинизировать аксон, другая уже полностью сформировала почти зрелую миелиновую оболочку. Д. Олигодендрит из спинного мозга котенка (электронная микрофотография). Отходящие от него отростки миелинизируют по меньшей мере два аксона. (Г и Д — из C. Raine, in: Myelin [P. Morell, ed.] New York: Plenum, 1976.)

Впрочем, аксоны как проводники намного хуже электрических кабелей, и на расстояния, превышающие несколько миллиметров, сигналы путем пассивного распространения передаются неадекватно даже тогда, когда источником сигнала служит длительное возмущение. Еще хуже распространяются на большие расстояния непродолжительные сигналы, так как сдвиг мембранного потенциала, вызванный током, происходит не мгновенно, а требует какого-то времени. Необходимое время зависит от емкости мембраны, т.е. от заряда, который должен накопиться по ту и другую сторону мембраны, чтобы произошло данное изменение мембранного потенциала (см. рис. 18-7). Мембранная емкость обуславливает как замедление пассивной передачи сигналов вдоль аксона, так и искажение их. Например, резкий короткий стимул, приложенный к одной точке, регистрируется на расстоянии нескольких миллиметров уже как плавный, постепенно возрастающий и снижающийся потенциал с сильно уменьшенной амплитудой (см. рис. 18-20). Таким образом, для верной передачи сигналов на расстояния, превышающие несколько миллиметров, аксону необходим (помимо его пассивных кабельных свойств) активный механизм, поддерживающий силу сигнала на всем его пути.

18.2.11. Потенциалы действия обеспечивают быструю связь на дальних расстояниях [11]

Быстрая передача нервных сигналов на большие расстояния достигается путем использования потенциал-зависимых натриевых каналов, расположенных в мембране аксона достаточно плотно для того, чтобы обеспечить передачу импульсов (рис. 18-21). Если подвести к мембране аксона ток, деполяризующий ее до порогового уровня, то натриевые каналы откроются и начнут пропускать в клетку ионы Na^+ , произойдет дальнейшая местная деполяризация и в результате возникает потенциал действия. В результате перехода внутрь большого количества ионов Na^+ в аксоне возникнут продольные токи, деполяризующие соседние участки мембраны, подобно тому как это происходило при пропускании тока с помощью микроэлектрода в условиях пассивного распространения. Но теперь деполяризация смежных участков мембраны достигает такой величины, что возбуждает и их до порогового значения, и здесь в свою очередь возникает потенциал действия. Этот процесс распространяется вдоль аксона наподобие того, как бежит огонь по бикфордову шнуру, со скоростью от 1 до 100 м/с, в зависимости от типа аксона.

18.2.12. Миелинизация повышает скорость проведения импульсов

Все, что способствует скорости и эффективности пассивного распространения деполяризации, будет повышать скорость и эффективность распространения потенциалов действия. Одним из таких факторов может быть большой диаметр аксона. У некоторых беспозвоночных, например у кальмара, для быстрой передачи сигналов в ходе эволюции выработались гигантские аксоны толщиной до 1 мм. Однако позвоночные обладают еще лучшим приспособлением: столь же высокая скорость проведения сигналов достигается у них гораздо более экономным способом — путем изоляции большей части поверхности аксона миелиновой оболочкой. Эту оболочку образуют специализированные глияльные клетки — шванновские клетки в периферической и олигодендрциты в центральной нервной системе. Плазматическая мембрана этих клеток слой за слоем плотно наматывается на аксон (рис. 18-22). Каждая шванновская клетка миелинизирует один аксон, образуя сегмент оболочки длиной около миллиметра, а олигодендрциты формируют подобные сегменты оболочки одновременно у нескольких аксонов.

Миелиновая оболочка настолько толста и плотна (в некоторых случаях она состоит из сотен концентрических слоев), что почти полностью предотвращает утечку тока через прикрытые ею участки мембраны. Между двумя

соседними сегментами миелина остается узкий незащищенный участок мембраны (рис. 18-23). Эти так называемые *перехваты Ранвье* шириной всего лишь около 0,5 мкм являются центрами электрической активности. Почти все натриевые каналы сосредоточены в перехватах: здесь их тысячи на 1 мкм², тогда как участки мембраны, прикрытые миелиновой оболочкой, почти совсем не содержат таких каналов. Когда в области перехвата возникает потенциал действия, близлежащие участки мембраны деполяризуются обычным образом. Там, где мембрана покрыта оболочкой, она не способна возбуждаться, так как не имеет необходимых каналов; к тому же эти участки настолько хорошо изолированы, что вряд ли какой-то ток может пройти через мембрану. С другой стороны, миелинизированные участки обладают превосходными кабельными свойствами – низкой емкостью и высоким сопротивлением для утечки тока. Поэтому токи, связанные с потенциалом действия в области перехвата, быстро и эффективно направляются путем пассивного проведения к следующему перехвату, где возбуждают очередной потенциал действия. Такую проводимость называют *сальтаторной* – сигнал распространяется вдоль аксона, «перескакивая» с одного перехвата на другой. Миелинизация дает два главных преимущества: быстрее распространяется потенциал действия и экономится метаболическая энергия, так как активное возбуждение происходит лишь в небольших участках – перехватах Ранвье.

Заключение

Передача электрических сигналов нервной клеткой основана на изменении мембранного потенциала в результате прохождения относительно небольшого числа ионов через мембранные каналы. Эти ионы перемещаются за счет энергии, большой запас которой создается благодаря работе $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -АТФазного насоса, поддерживающего более низкую концентрацию Na^+ и более высокую концентрацию K^+ внутри клетки по сравнению с наружной средой. В покоящемся нейроне каналы избирательной «утечки» K^+ делают мембрану более проницаемой для калия, чем для других ионов, и поэтому мембранный потенциал покоя близок к равновесному потенциалу K^+ , составляющему примерно – 70 мВ. Внезапная деполяризация мембраны изменяет ее проницаемость, так как при этом открываются потенциал-зависимые натриевые каналы. Но, если деполяризованное состояние поддерживается, эти каналы вскоре инактивируются. Под влиянием мембранного электрического поля отдельные каналы совершают резкий переход от одной из возможных конформаций к другой. Потенциал действия инициируется тогда, когда под влиянием короткого деполяризующего стимула открывается часть потенциал-зависимых натриевых каналов, что делает мембрану более проницаемой для Na^+ и еще дальше смещает мембранный потенциал по направлению к равновесному натриевому потенциалу. В результате такой положительной обратной связи открывается еще больше натриевых каналов, и так продолжается до тех пор, пока не возникнет потенциал действия, подчиняющийся закону «всё или ничего». Потенциал действия быстро исчезает вследствие инактивации натриевых каналов, а во многих нейронах также и открытия потенциал-зависимых калиевых каналов. Распространение потенциала действия (импульса) по нервному волокну зависит от кабельных свойств этого волокна. Когда при импульсе мембрана на некотором участке деполяризуется, ток, проходящий здесь через натриевые каналы, деполяризует соседние участки мембраны, где в свою очередь возникают потенциалы действия. Во многих аксонах позвоночных высокая скорость и эффективность проведения импульсов достигается благодаря изоляции поверхности аксона миелиновой оболочкой, оставляющей открытыми лишь небольшие участки возбудимой мембраны.

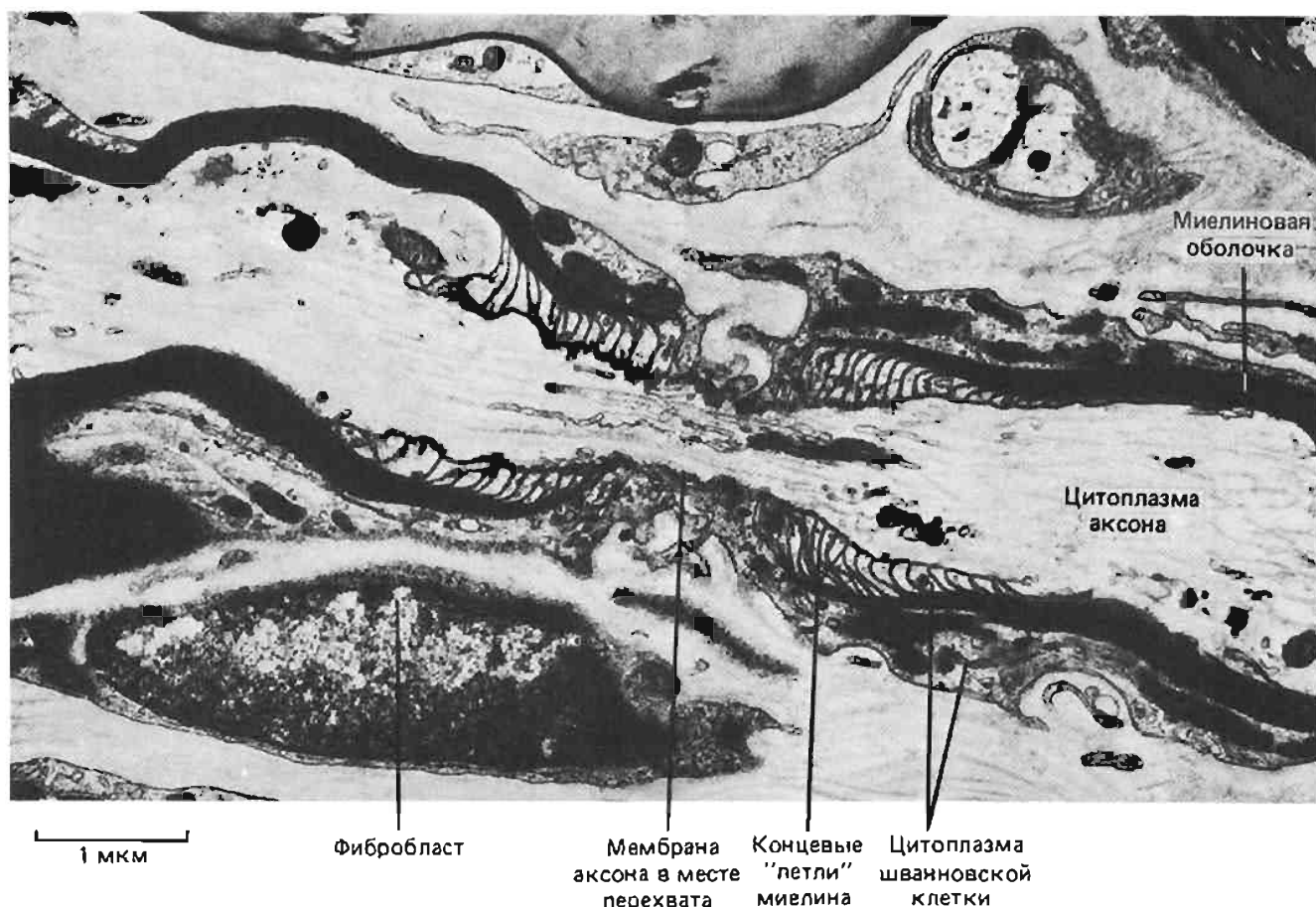


Рис. 18-23. Продольный срез аксона из периферического нерва (электронная микрофотография). Виден перехват Ранвье, где остается открытым небольшой участок плазматической мембраны аксона между двумя соседними сегментами миелиновой оболочки. (С любезного разрешения A. R. Lieberman.)

18.3. Синаптическая передача [13]

Самый простой способ передачи сигнала от нейрона к нейрону — это прямое электрическое взаимодействие через щелевые контакты. Такие **электрические синапсы** между нейронами встречаются в некоторых участках нервной системы у многих животных, в том числе и у позвоночных. Главное преимущество электрических синапсов состоит в том, что сигнал передается без задержки. С другой стороны, эти синапсы не приспособлены к выполнению некоторых функций и не могут так тонко регулироваться, как **химические синапсы**, через которые осуществляется большинство связей между нейронами. Электрическая связь через щелевые контакты была рассмотрена в главе 12 (разд. 12.2), здесь же речь будет идти только о химических синапсах.

Химическая передача в синапсах основана на тех же принципах, что и химическая сигнализация с помощью водорастворимых гормонов (гл. 13). В обоих случаях клетка путем экзоцитоза высвобождает в межклеточное пространство химическое вещество-посредник, которое затем воздействует на другую клетку или группу клеток, связываясь с мембранными рецепторными белками. В синапсе такой посредник — **нейромедиатор** — проходит путем диффузии от своего источника до мишени расстояние всего лишь в долю микрометра, тогда как гормон может перемещаться с током крови в отдаленные участки тела. Однако это не принципиальное различие. Некоторые вещества выполняют двойные обязанности — действуют и как циркулирующие гормоны, выделяемые клетками эндокринных желез, и как нейромедиаторы, высвобождаемые нервными окончаниями. Более того, некоторые клетки по своей форме и способности к проведению импульсов представляют собой типичные

нейроны, а в то же время окончания их отростков выбрасывают свое содержимое в кровь в качестве гормонов. К таким клеткам относятся нейросекреторные клетки гипоталамуса (разд. 13.1.1).

Синаптическая передача отличается от большинства систем гормональной регуляции тем, что здесь нужны специальные механизмы для преобразования электрических сигналов в химические и обратно. Прибытие нервных импульсов в пресинаптическое окончание должно приводить к высвобождению нейромедиатора, а связывание нейромедиатора с рецепторами на поверхности постсинаптической клетки – к изменению потенциала на ее мембране. В зависимости от типа рецептора, к которому они присоединяются, нейромедиаторы могут вызывать либо быстрый, но кратковременный эффект, либо замедленный, но более продолжительный. Эффекты первого рода опосредуются рецепторами, которые ведут себя как ионные каналы с воротами, т.е. связывание нейромедиатора почти мгновенно приводит к появлению тока через мембрану постсинаптической клетки; это самый типичный и наиболее изученный синаптический ответ. Но некоторые нейромедиаторы действуют скорее как гормоны или локальные медиаторы (разд. 13.1.6): они присоединяются к рецепторам, сопряженным с ферментами, например с аденилатциклазой, и вызывают более продолжительные изменения в постсинаптической клетке, изменяя концентрации вторых посредников, таких как cAMP (см. гл. 13). Таким образом, сигналы могут действовать в разных масштабах времени. С одной стороны, они обеспечивают быструю передачу сигналов, а с другой – служат местами, где электрические сигналы оставляют более стойкие следы, иногда на очень долгое время. Такие следы, как полагают, лежат в основе научения и памяти.

В этом разделе мы сначала рассмотрим молекулярные механизмы типичной «быстрой» формы синаптической передачи, в которой участвуют лиганд-зависимые ионные каналы; потом мы познакомимся с ролью синапсов в «вычислительной» функции нейрона – с тем, как сигналы из многих различных источников, сходящиеся на одном постсинаптическом нейроне, совместно контролируют его импульсную активность. После этого можно будет перейти к механизмам долговременных изменений в синапсах. Во всех этих процессах, так же как и в проведении импульсов, центральную роль играют мембранные каналы.

18.3.1. Нервно-мышечное соединение – наиболее изученный тип синапса [14]

Плотность расположения нейронов в мозгу настолько высока, что экспериментировать на отдельных мозговых синапсах чрезвычайно трудно. Поэтому функции синапса были детально изучены главным образом на соединении ме-

Рис. 18-24. Схемы строения нервно-мышечного соединения. Часто нервно-мышечное соединение называют «концевой пластинкой» из-за своеобразной формы окончания аксона у некоторых видов.

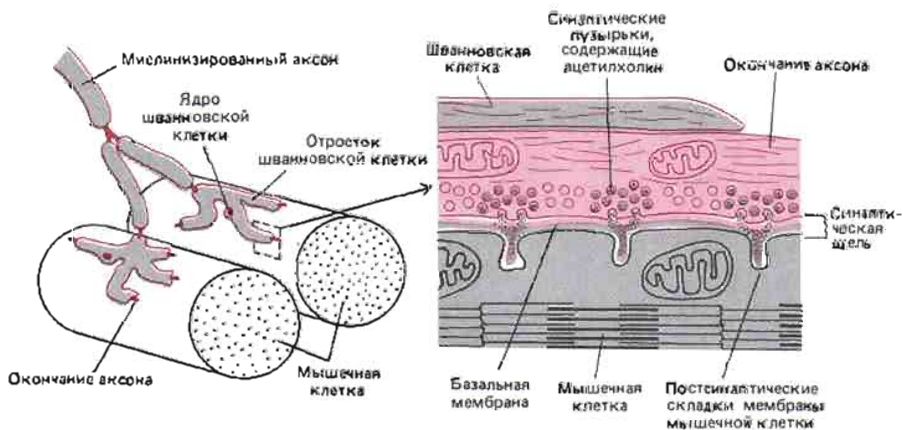


Рис. 18-25. А. Электронная микрофотография части нервно-мышечного соединения. Б. Электронная микрофотография небольшого участка мозга крысы (часть претектального ядра оливы). Здесь хорошо видны два синапса; можно различить пре- и постсинаптические мембраны, синаптическую щель между ними и синаптические пузырьки в пресинаптическом участке. Эти два синапса различаются величиной и формой синаптических пузырьков: в синапсе I типа пузырьки круглые, тогда как в синапсе II типа они уплощенные и, как полагают, содержат другой медиатор. Обратите внимание на то, что в мозговых синапсах между пре- и постсинаптической мембранами нет базальной мембраны, хотя и здесь можно заметить некоторое количество внеклеточного материала, похожего на вещество, которое находят в области десмосом. Отсутствие базальной мембраны — это главная структурная особенность, отличающая синапсы центральной нервной системы от нервно-мышечных соединений. Обратите также внимание на характерное утолщение как постсинаптической, так (хотя и в меньшей степени) и пресинаптической мембраны; оно видно на обеих снимках. [С любезного разрешения John Heuser (А) и G. Campbell, A. R. Liebermann (Б).]

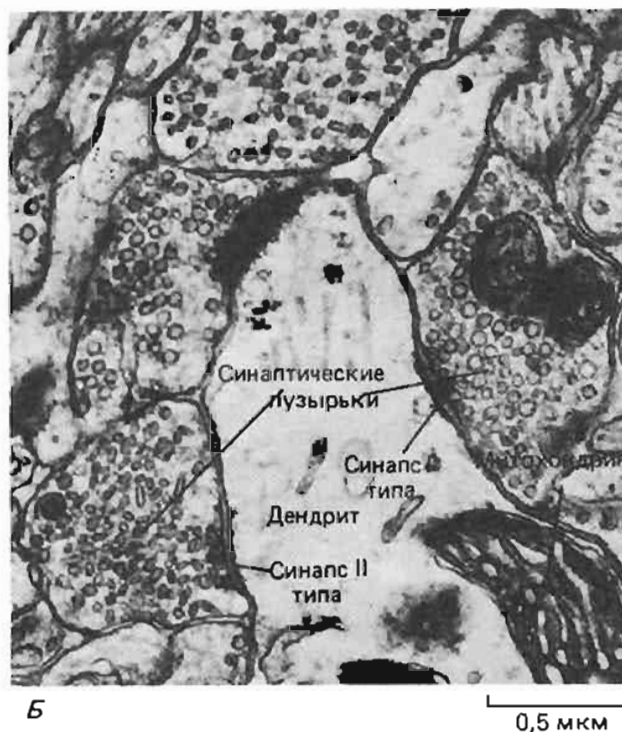
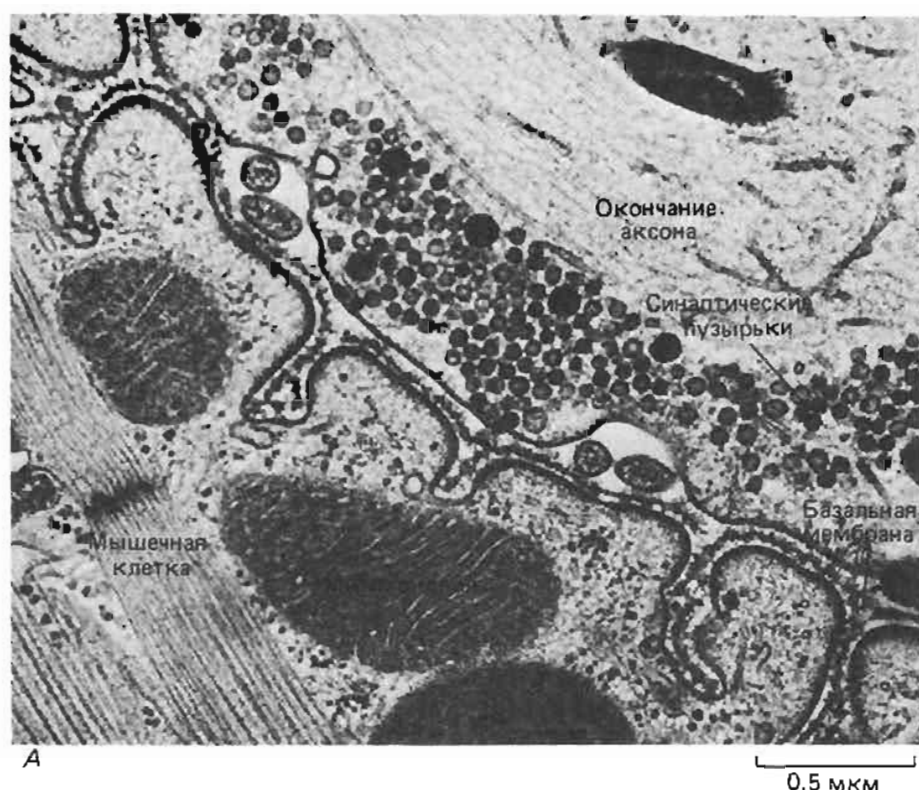
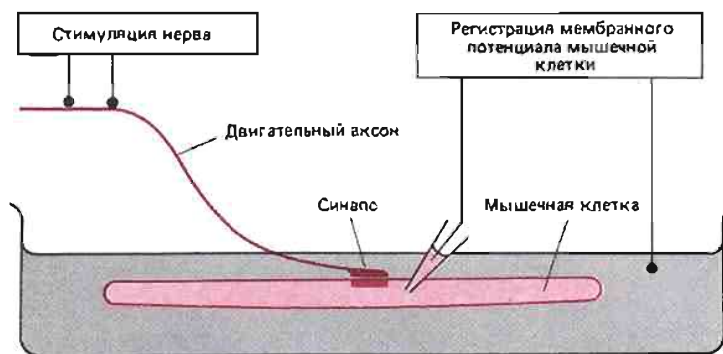


Рис. 18-26. Схема постановки эксперимента при изучении синаптической передачи в нервно-мышечном соединении.



жду нервом и скелетной мышцей лягушки и, в меньшей степени, на синапсах между гигантскими нейронами моллюсков.

Скелетные мышечные волокна позвоночных, подобно нервным клеткам, способны возбуждаться под действием электрического тока, и **нервно-мышечное соединение** (рис. 18-24) может служить хорошей моделью химического синапса вообще. На рис. 18-25 сравнивается тонкая структура этого синапса с типичным синапсом между двумя нейронами головного мозга. Двигательный нерв и иннервируемую им мышцу можно отделить от окружающей ткани и поддерживать в функционирующем состоянии в среде определенного состава. Возбуждая нерв через наружные электроды, можно с помощью внутриклеточного микроэлектрода регистрировать ответ одиночной мышечной клетки (рис. 18-26). Микроэлектрод сравнительно легко ввести в волокно скелетной мышцы, так как это очень крупная клетка (порядка 100 мкм в диаметре).

Этот простой препарат использовался во множестве успешных экспериментов, которые были начаты в 50-х годах нашего века. Еще раньше, в 30-е годы, было обнаружено, что стимуляция двигательного нерва вызывает высвобождение ацетилхолина и что ацетилхолин в свою очередь заставляет скелетную мышцу сокращаться. Таким образом, ацетилхолин был идентифицирован как **нейромедиатор** в нервно-мышечном соединении. Но как же происходит высвобождение ацетилхолина и как он оказывает воздействие на мышцу?

18.3.2. Потенциалы действия вызывают экзоцитоз, открывая потенциал-зависимые кальциевые каналы [15]

В результате открывания и закрывания натриевых каналов нервный импульс распространяется вдоль аксона, пока не достигнет его окончания — места контакта с мышечной клеткой. Здесь под его воздействием открываются потенциал-зависимые кальциевые каналы, и ионы Ca^{2+} входят в аксон, в результате чего клетка путем экзоцитоза высвобождает ацетилхолин.

Два простых наблюдения показывают, что для синаптической передачи необходим приток ионов Ca^{2+} в окончание аксона. Во-первых, если во внеклеточной среде Ca^{2+} отсутствует, медиатор не высвобождается и передачи сигнала не происходит. Во-вторых, если искусственно ввести Ca^{2+} в цитоплазму нервного окончания при помощи микропипетки, выход нейромедиатора происходит даже без электрической стимуляции аксона. (Это трудно осуществить на нервно-мышечном соединении из-за малых размеров окончания аксона; поэтому такой эксперимент был проведен на синапсе между гигантскими нейронами кальмара.) Эти наблюдения позволили воссоздать последовательность событий, происходящих в окончании аксона, которая описана ниже.

При деполяризации мембраны кальциевые каналы, подобно натриевым, открываются, но они отличаются от натриевых в двух важных отношениях:

во-первых, они избирательно проницаемы для Ca^{2+} , а не для Na^{2+} или каких-либо других ионов; во-вторых, они не так быстро инактивируются и обычно остаются открытыми в течение всего периода деполяризации. В большинстве аксонов кальциевые каналы имеются только в пресинаптической мембране, и даже здесь их сравнительно немного. По этой причине, а также потому, что внешние и внутриклеточные концентрации Ca^{2+} относительно низки, ток, протекающий через кальциевые каналы, обычно мал по сравнению с токами, проходящими через многочисленные потенциал-зависимые натриевые и калиевые каналы в окончании аксона. Поэтому изменения потенциала здесь зависят главным образом от свойств натриевых и калиевых каналов. Однако есть исключение из этого правила: в некоторых случаях потенциал-зависимые кальциевые каналы более многочисленны, они стимулируют высвобождение нейромедиатора и служат важнейшим фактором электрической возбудимости пресинаптического окончания.

Входящий кальциевый ток, хотя он и невелик, оказывает в клетке значительное воздействие. В то время как концентрация Ca^{2+} вне клетки обычно выше 10^{-3} М, в цитозоле она составляет не более 10^{-7} М. При таком крутом концентрационном градиенте и значительной разности потенциалов через открытые каналы внутрь аксона переходит достаточно ионов Ca^{2+} , для того чтобы концентрация их внутри окончания аксона увеличилась в десять-сто раз, в результате чего клетка начинает выделять нейромедиатор. Концентрация свободных ионов Ca^{2+} возрастает лишь на короткое время, так как Са-связывающие белки, Са-изолирующие пузырьки и митохондрии быстро поглощают кальциевые ионы, перешедшие в окончание аксона.

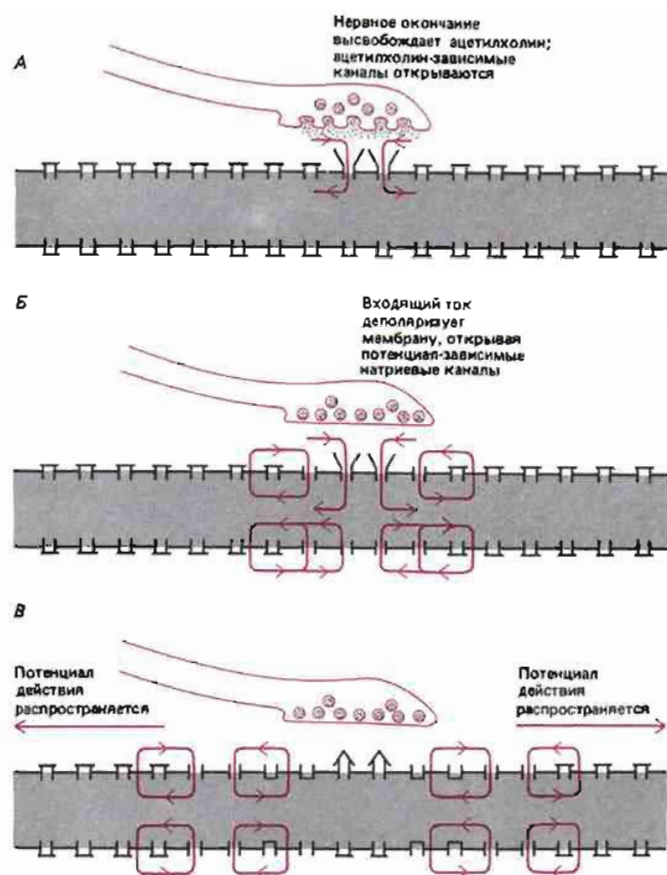
Нейромедиатор хранится в мелких секреторных пузырьках, называемых синаптическими пузырьками, которые находятся внутри окончания около пресинаптической мембраны. Повышение концентрации Ca^{2+} внутри окончания приводит к тому, что пузырьки сливаются с пресинаптической мембраной и их содержимое выбрасывается в синаптическую щель (см. рис. 7-55). Число пузырьков, «разгружающихся» в единицу времени, резко возрастает с повышением концентрации Ca^{2+} в окончании аксона, особенно в нервно-мышечном соединении, где скорость освобождения нейромедиатора растет пропорционально почти четвертой степени концентрации Ca^{2+} в клетке: повышения этой концентрации на 20% достаточно для того, чтобы выделение медиатора удвоилось. Это делает синаптическую передачу чрезвычайно чувствительной к таким факторам, как длительность потенциала действия, определяющая время, в течение которого кальциевые каналы остаются открытыми, и величину ионного тока через них. Позже мы увидим, как эта чувствительность используется для регуляции эффективности синаптической передачи.

18.3.3. Нейромедиатор высвобождается «квантами» случайным образом [16]

Диаметр синаптических пузырьков варьирует в пределах от 40 нм (пузырьки, содержащие ацетилхолин) до 200 нм (пузырьки с другими нейромедиаторами), и их хорошо видно на электронных микрофотографиях синапсов (рис. 18-25). Типичное окончание аксона в нервно-мышечном соединении содержит много тысяч таких пузырьков, из которых под действием одного нервного импульса опорожняется только несколько сотен. Разработанные в последнее время методики позволяют фиксировать пузырьки в момент слияния их с пресинаптической мембраной; это достигается быстрым замораживанием ткани в первые миллисекунды после стимуляции нерва (см. разд. 7.4.10). Однако все имеющиеся данные о механизме высвобождения медиатора были первоначально получены в электрофизиологических экспериментах.

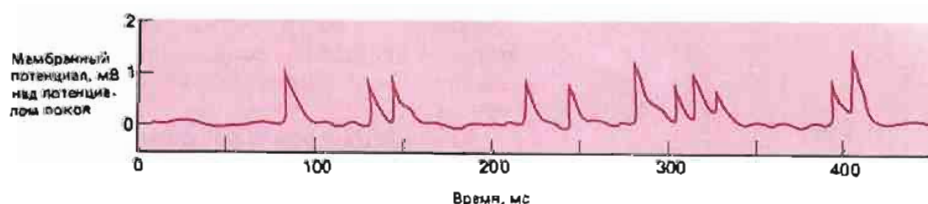
Каждый пузырек, выбрасывая свое содержимое в синаптическую щель, вызывает изменение мембранного потенциала постсинаптической клетки, и это можно регистрировать с помощью внутриклеточного электрода. Стимуляция

Рис. 18-27. На этих схемах показано, как открытие ацетилхолин-зависимых ионных каналов в нервно-мышечном соединении приводит к распространению вдоль мышечного волокна потенциалов действия, вызывающих в свою очередь сокращение волокна.



нерва обычно приводит к мгновенному опорожнению такого большого количества пузырьков, что мембрана мышечного волокна деполяризуется до пороговой величины и генерирует потенциал действия. Это возбуждение распространяется по всему волокну (рис. 18-27), вызывая его сокращение, как это описано в разд. 10.1.11. Даже тогда когда в окончание аксона не поступают импульсы, вблизи синапса наблюдаются отдельные кратковременные сдвиги потенциала мышечной мембраны в сторону деполяризации. Эти так называемые **миниатюрные синаптические потенциалы** (рис. 18-28) имеют примерно одинаковую амплитуду всего лишь около 1 мВ, что намного ниже порогового уровня; возникают эти потенциалы случайным образом с достаточно низкой вероятностью, в среднем приблизительно раз в секунду. Каждый миниатюрный потенциал — это результат слияния одного синаптического пузырька с пресинаптической мембраной, т.е. результат выброса содержимого одного пузырька. Амплитуда постоянна потому, что пузырьки содержат практически одинаковое число молекул ацетилхолина порядка 10 000. Это минимальная порция, своего рода квант, выделяемого медиатора. Сигналам большей силы соответствуют величины, кратные этому кванту. Ионы Ca^{2+} , входящие

Рис. 18-28. Миниатюрные синаптические потенциалы (часто называемые «миниатюрными потенциалами концевой пластинки»), зарегистрированные в мышце лягушки с помощью внутриклеточного электрода, помещенного вблизи нервно-мышечного соединения. Каждый пик — это постсинаптический потенциал, возникший в результате высвобождения медиатора из одного синаптического пузырька. Этот процесс осуществляется случайным образом, обычно с частотой около одного пузырька в секунду, но в данном примере гораздо чаще. (P. Fatt, B. Katz, J. Physiol., 117, 109–128, 1952.)



в окончание аксона во время потенциала действия, повышают частоту опорожнения пузырьков до такой степени, что за доли миллисекунды может освободиться несколько сотен квантов медиатора. Тем не менее процесс остается вероятностным, и единичная стимуляция нерва не всегда производит в точности одинаковый постсинаптический эффект: если в среднем высвобождается 300 квантов медиатора, то в каждом отдельном случае число их может быть несколько больше или меньше.

18.3.4. Лиганд-зависимые каналы снова преобразуют химический сигнал в электрический

В синапсе мембрана мышечной клетки ведет себя как *преобразователь*, который превращает химический сигнал, т.е. определенную концентрацию нейромедиатора, в сигнал электрический. Это осуществляется с помощью лиганд-зависимых ионных каналов, находящихся в постсинаптической мембране. Связывание нейромедиатора с этими каналами с наружной стороны мембраны вызывает изменение их конформации – каналы открываются, пропуская через мембрану ионы и тем самым изменяя мембранный потенциал. В отличие от потенциал-зависимых каналов, ответственных за возникновение потенциалов действия и выделение медиатора, лиганд-зависимые каналы относительно нечувствительны к изменениям мембранного потенциала (рис. 18-29) и потому не способны к самоусиливающемуся возбуждению типа «всё или ничего». Вместо этого они генерируют электрический сигнал, сила которого зависит от интенсивности и продолжительности внешнего химического сигнала, т.е. от того, сколько медиатора выводится в синаптическую щель и как долго он там остается. Это свойство лиганд-зависимых каналов важно для обработки информации в синапсах, и мы рассмотрим его позднее.

Постсинаптические лиганд-зависимые каналы обладают еще двумя важными свойствами. Во-первых, рецепторы, связанные с каналами, специфичны, подобно ферментам, лишь по отношению к определенным лигандам и поэтому отвечают на воздействие только одного нейромедиатора – того, который высвобождается из пресинаптического окончания; другие медиаторы не оказывают практически никакого эффекта. Во-вторых, для каналов разного типа характерна различная ионная специфичность: одни могут избирательно пропускать Na^+ , другие – K^+ , третьи – Cl^- и т.д.; могут быть и такие, которые мало избирательны по отношению к различным катионам, но не пропускают анионы. Однако ионная специфичность постоянна для данной постсинаптической мембраны: обычно все каналы в синапсе обладают одной и той же избирательностью.

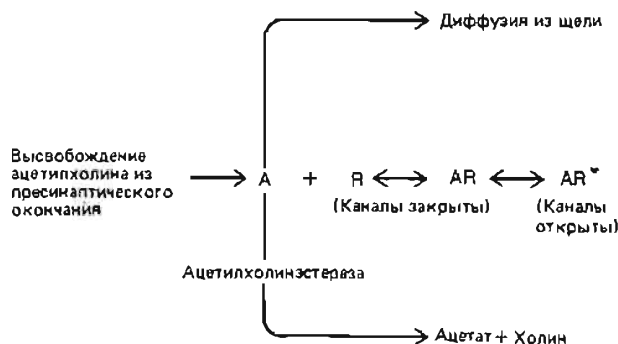
18.3.5. Ацетилхолиновый рецептор представляет собой лиганд-зависимый катионный канал [17]

Из всех лиганд-зависимых ионных каналов наиболее изучен ацетилхолиновый канал в мембране скелетного мышечного волокна. Эта молекула, называемая **ацетилхолиновым рецептором**, имеет массу 250 000 дальтон и представляет со-

Рис. 18-29. Схема функционирования лиганд- и потенциал-зависимых каналов. Стрелками указаны причинно-следственные связи.



Рис. 18-30. Общая схема процессов, происходящих в нервно-мышечном соединении при участии ацетилхолина и ацетилхолинового рецептора. А – ацетилхолин; R – ацетилхолиновый рецептор в постсинаптической мембране.



бой пентамерный гликопротеин, состоящий из трансмембранных полипептидов четырех разных типов. Каждый из этих четырех полипептидов кодируется отдельным геном, хотя все четыре во многом сходны по последовательности аминокислот, что говорит о происхождении их генов от общего гена-предшественника. Два из пяти полипептидов пентамера – α -цепи – идентичны и образуют места связывания ацетилхолина. Две молекулы ацетилхолина присоединяются к пентамерному комплексу со слабой кооперативностью и вызывают конформационное изменение, приводящее к открытию канала.

Ацетилхолин-зависимый канал, подобно потенциал-зависимому натриевому каналу, имеет несколько дискретных альтернативных конформаций и в присутствии лиганда переходит из одного состояния в другое, внезапно открываясь или закрываясь (рис. 18-30). Связав ацетилхолин и перейдя в открытое состояние, канал остается в течение некоторого времени открытым; это время случайным образом варьирует и составляет в среднем 1 мс. При длительном воздействии ацетилхолина (что в нормальных условиях случается редко) канал переходит в состояние *десенситилизации*, аналогичное инактивированному состоянию натриевых каналов. В открытой конформации канал имеет просвет, сужающийся от наружного конца диаметром 2,5 нм к внутреннему концу диаметром 0,65 нм. Заряды распределены по стенке канала таким образом, что отрицательные ионы не проходят через него, а положительные могут проникать в клетку. Ток создают в основном ионы Na^+ и K^+ , а также некоторое количество ионов Ca^{2+} . Так как в отношении катионов заметной избирательности нет, вклад каждого катиона в каналный ток зависит главным образом от его концентрации и электрохимической движущей силы. Если разность потенциалов на мембране мышечной клетки равна потенциалу покоя, то суммарная движущая сила для K^+ близка к нулю, так как градиент заряда почти уравновешивается градиентом концентрации K^+ . С другой стороны, для Na^+ направление градиентов заряда и концентрации совпадает, и их совместное действие стремится перемещать ионы в клетку. (Это относится и к ионам Ca^{2+} , хотя внеклеточная концентрация их настолько ниже концентрации Na^+ , что доля кальция во всем ионном токе, направленном внутрь клетки, невелика.) Поэтому открытие каналов в ацетилхолиновых рецепторах приводит к значительному притоку катионов в клетку и в результате к деполяризации мембраны.

18.3.6. Ацетилхолин удаляется из синаптической щели путем диффузии или в результате гидролиза [18]

Для того чтобы функция постсинаптической клетки строго контролировалась сигналами, поступающими от пресинаптической клетки, постсинаптическое возбуждение должно быстро спадать, как только пресинаптическая клетка придет в состояние покоя. В нервно-мышечном соединении это достигается путем быстрого удаления ацетилхолина из синаптической щели с помощью двух механизмов (рис. 18-30): во-первых, ацетилхолин рассеивается в резуль-

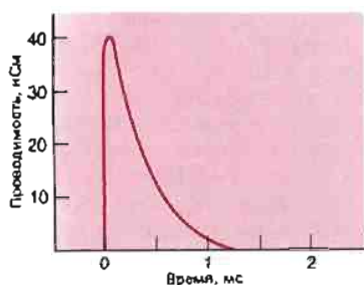


Рис. 18-31. Изменение проводимости постсинаптической мембраны в нервно-мышечном соединении лягушки, вызванное одним «квантом» ацетилхолина (содержимым одного синаптического пузырька). В момент пика проводимости бывает открыто примерно 1600 каналов, каждый из которых остается открытым в среднем в течение 400 мкс.

тате диффузии, которая благодаря малым расстояниям происходит очень быстро; во-вторых, он расщепляется *ацетилхолинэстеразой* на ацетат и холин. Этот фермент, выделяемый мышечными клетками, прикрепляется с помощью коллагеноподобного «хвоста» к базальной мембране, отделяющей нервное окончание от мембраны мышечной клетки. Одна молекула ацетилхолинэстеразы способна гидролизовать до 10 молекул ацетилхолина в 1 мс, так что весь медиатор удаляется из синаптической щели через несколько сотен микросекунд после его освобождения из нервного окончания. Таким образом, период, когда ацетилхолин может связываться с рецепторами и переводить их в открытую конформацию, изменяя тем самым проводимость постсинаптической мембраны, очень короток (рис. 18-31); благодаря этому временная картина воздействия пресинаптических сигналов четко отображается в картине постсинаптических ответов.

18.3.7. Существуют возбуждающие и тормозные синапсы [19]

Хотя нервно-мышечное соединение представляет собой лишь один из множества видов химических синапсов, ему присущи основные черты, свойственные всем синапсам (рис. 18-32):

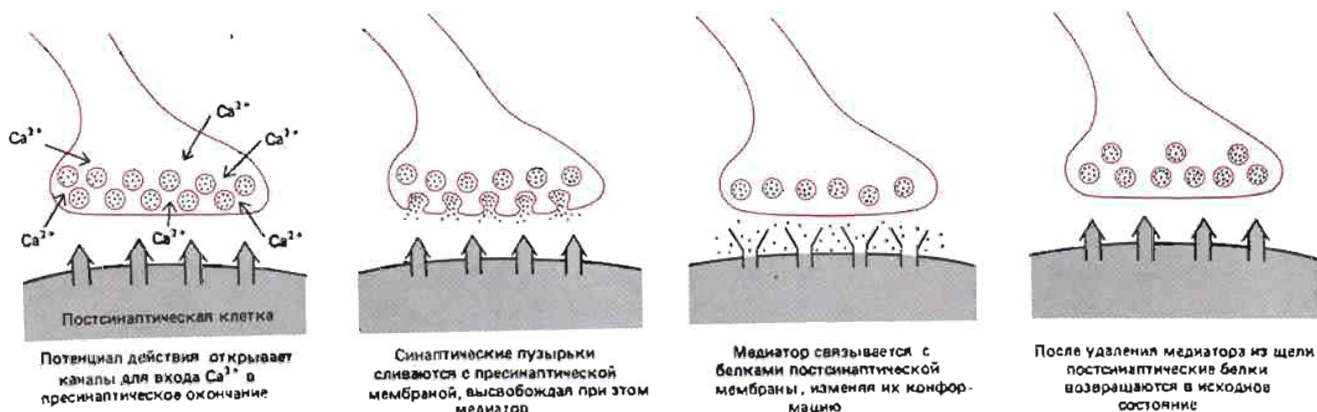
1. Выделение нейромедиатора из пресинаптического нервного окончания стимулируется ионами Ca^{2+} .
2. Медиатор диффундирует через синаптическую щель и воздействует на постсинаптическую клетку, присоединяясь к рецепторным белкам постсинаптической мембраны.
3. Воздействие медиатора быстро прекращается в результате удаления его из синаптической щели.

Рассмотрим теперь коротко некоторые варианты этого общего механизма.

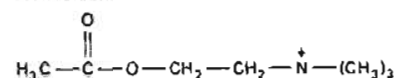
Помимо ацетилхолина есть и много других нейромедиаторов. Их можно подразделить на две главные группы: 1) небольшие молекулы, такие как ацетилхолин и некоторые *моноамины* и *аминокислоты*, и 2) *нейропептиды* (рис. 18-33). Обычно полагали, что каждый зрелый нейрон выделяет только один вид медиатора — общий для всех синапсов данного нейрона. Однако в настоящее время это положение пересматривается, и есть данные, что во многих синапсах нейропептид, по-видимому, выделяется совместно с нейромедиатором другого типа.

Значение различных нейромедиаторов связано не столько с их химической структурой, сколько с различным поведением постсинаптических рецепторных белков, к которым они присоединяются. Как мы уже видели, ацетилхолиновый рецептор в мембране волокна скелетной мышцы — это катионный канал, который открывается под действием ацетилхолина, в результате чего

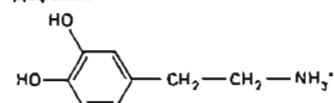
Рис. 18-32. Важнейшие события, происходящие в синапсе. Рецепторные белки постсинаптической мембраны могут быть либо ионными каналами, как показано на рисунке, либо ферментами.



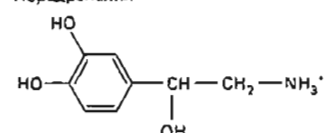
Ацетилхолин



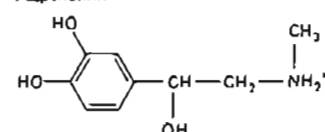
Дофамин



Норадреналин

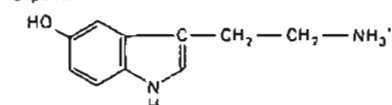


Адреналин

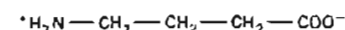


А

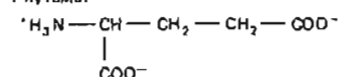
Серотонин



γ-Аминomásляная кислота (ГАМК)



Глутамат



Глицин

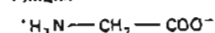
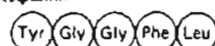


Рис. 18-33. А. Некоторые из небольших молекул, идентифицированных как нейромедиаторы. Ацетилхолин, дофамин, норадреналин, адреналин и серотонин (5-гидрокси-триптамин) представляют собой моноамины; ГАМК, глутаминовая кислота и глицин — аминокислоты. Б. Небольшая выборка из многочисленных нейропептидов, которые, как полагают, действуют в качестве нейромедиаторов. (Стоящая на конце молекулы группа NH_2 указывает на то, что аминокислота модифицирована в амид, а знак p перед молекулой означает, что аминокислота представлена в пиоформе.)

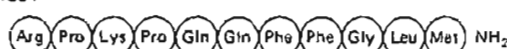
Met-энкефалин



Leu-энкефалин



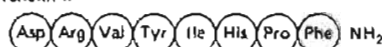
Вещество P



Нейротензин



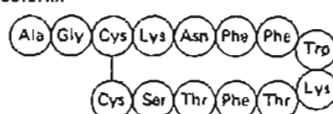
Ангиотензин II



Вазоактивный пептид кишечника



Самостатин



Б

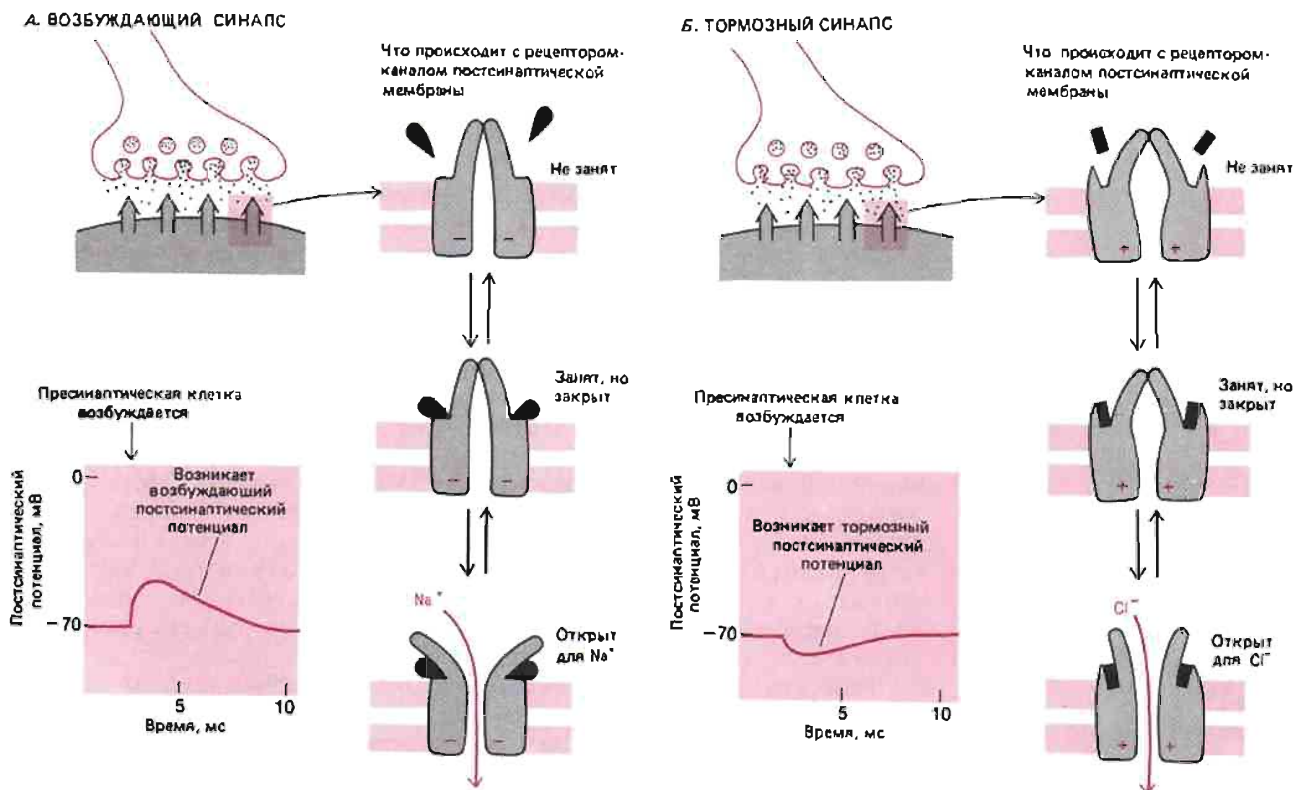


Рис. 18-34. Сравнение механизмов действия возбуждающих (А) и тормозных (Б) синапсов. Эффект нейромедиатора зависит от ионной избирательности каналов с «воротами», связанных с рецептором.

клетка деполяризуется до порогового уровня и генерирует потенциал действия. Таким образом, этот рецептор передает *возбуждающий* эффект. Некоторые другие рецепторы, например связывающие γ -аминомасляную кислоту (ГАМК), передают *тормозный* эффект, уменьшая возбудимость постсинаптической мембраны (рис. 18-34). Рецептор ГАМК, подобно ацетилхолиновому рецептору, тоже ионный канал с воротами, но он обладает иной специфичностью в отношении ионов — пропускает малые отрицательные ионы, в основном Cl^- , и непроницаем для положительных ионов. Концентрация Cl^- вне клетки намного выше, чем внутри, в соответствии с равновесным потенциалом Cl^- , который близок к нормальному потенциалу покоя или даже более отрицателен. Поэтому открывание хлоридных каналов удерживает мембрану в поляризованном или даже гиперполяризованном состоянии, тем самым затрудняя деполяризацию клетки и, значит, ее возбуждение.

Имеются не только разные типы рецепторов для разных медиаторов — может также быть несколько различных рецепторов для одного и того же медиатора. Например, ацетилхолин по-разному влияет на клетки скелетных мышц и сердечной мышцы, возбуждая первые и тормозя вторые, так как в этих двух тканях имеются разные ацетилхолиновые рецепторы.

Синапсы различны и в других отношениях. Например, механизм, прекращающий действие ГАМК, отличается от описанного выше механизма удаления ацетилхолина. ГАМК не гидролизруется в синаптической щели, а вновь поглощается пресинаптическими окончаниями, из которых она вышла, или близлежащими глиальными клетками. И те и другие имеют в своих плазматических мембранах особые транспортные белки, активно переносящие ГАМК. Сходные механизмы используются и для прекращения действия многих других медиаторов.

18.3.8. В некоторых синапсах действие нейромедиатора не связано с прямым влиянием на регулируемые ионные токи, а осуществляется при участии внутриклеточного второго посредника [20]

Итак, синапсы можно подразделить на возбуждающие и тормозные. Лиганд-зависимые ионные каналы постсинаптической мембраны могут реализовывать как тот, так и другой эффект, в зависимости от ионной избирательности данных каналов. Но, как мы уже отмечали, ионные каналы с воротами – не единственные белки постсинаптической мембраны, с которыми взаимодействуют медиаторы. Существует совершенно иной механизм синаптической передачи: рецепторы сопряжены здесь с мембранными белками, вызывающими образование второго посредника в постсинаптической клетке (см. разд. 13.3.3). Например, как полагают, многие рецепторы для моноаминов *норадреналина* и *дофамина* относятся именно к этому типу. Связывание медиатора с рецептором активирует *аденилатциклазу*, повышая тем самым внутриклеточную концентрацию циклического АМР. Циклический АМР в свою очередь активирует протеинкиназы, фосфорилирующие в клетке определенные белки; например, они могут фосфорилировать ионные каналы и таким образом изменять электрическое состояние клетки. Конечный эффект может быть или возбуждающим, или тормозным. Действительно, циклический АМР способен в принципе вызвать изменение в любом регуляторном механизме клетки вплоть до экспрессии генов.

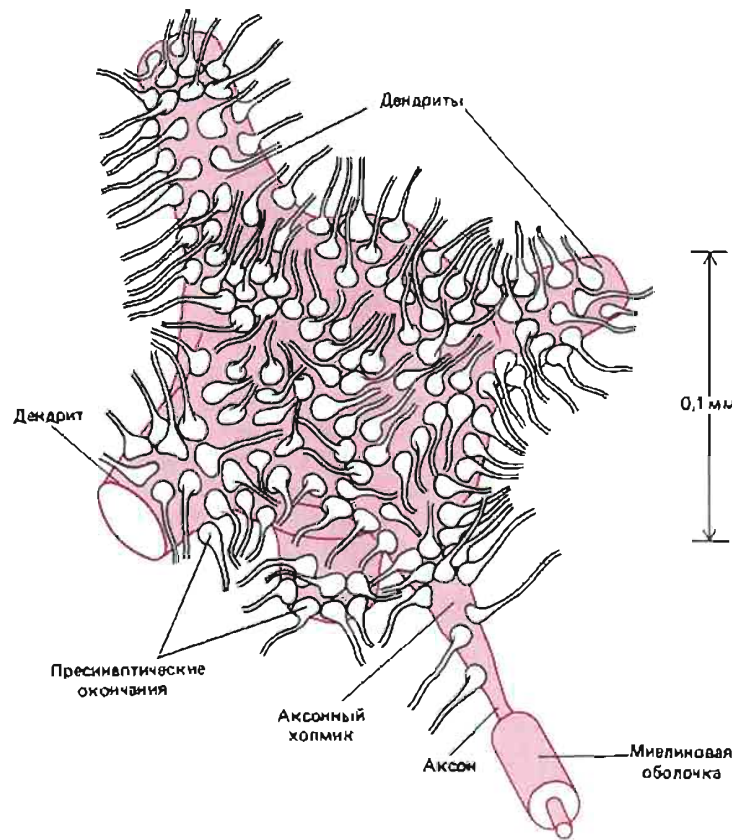
Благодаря разнообразию рецепторных белков нейромедиаторы производят множество различных эффектов в постсинаптической клетке. Как правило, лиганд-зависимые ионные каналы ответственны за эффекты, измеряемые во времени миллисекундами или, самое большее, секундами, тогда как действие систем со вторым посредником продолжается секунды, минуты или еще дольше. Перейдем теперь к вопросу о том, каким же образом различные типы синапсов – возбуждающие и тормозные, быстрые и медленные – участвуют в процессах обработки информации нервной системой.

18.3.9. При возбуждении одного нейрона комбинируется много входных синаптических сигналов

Клетка скелетной мышцы позвоночного принимает обычно только один сигнал от единственного мотонейрона, тело которого находится в спинном мозгу. В отличие от этого на самом мотонейроне синапсы образуют несколько тысяч нервных окончаний от сотен и тысяч различных нейронов; его тело и дендриты почти полностью покрыты синапсами (рис. 18-35). Некоторые из этих синапсов передают сигналы от головного мозга, другие доставляют сенсорную информацию от мышц и кожи, третьи сообщают результаты «вычислений», производимых вставочными нейронами спинного мозга. Мотонейроны должны интегрировать информацию, получаемую из этих разнообразных источников, и принимать решение: отвечать ли на нее, посылая сигналы по своим собственным аксонам, или же оставаться в покое.

Мотонейрон служит типичным примером того, как отдельные нейроны участвуют в фундаментальной задаче «вычисления» нужного выходного сигнала в ответ на сложную совокупность входных сигналов. Некоторые из множества синапсов на двигательном нейроне будут стремиться возбудить его, а другие – затормозить. Хотя мотонейрон выделяет лишь один тип медиатора, он обладает различными типами рецепторных белков, которые сосредоточены на различных постсинаптических участках его мембраны. Когда пресинаптическая клетка посылает импульс, в соответствующем синапсе происходит характерное изменение потенциала – возникает **постсинаптический потенциал (ПСП)**. Деполяризация соответствует возбуждающему ПСП, а гиперполяризация – тормозному. В то время как потенциалы действия, генерируемые разными нейронами, примерно одинаковы, ПСП, возникающие в раз-

Рис. 18-35. Схематическое изображение тела спинномозгового мотонейрона. Показана лишь небольшая часть из многих тысяч нервных окончаний, образующих синапсы на клетке и приносящих сигналы от других частей организма для регулирования ее импульсного разряда. Участки плазматической мембраны мотонейрона, не занятые синаптическими окончаниями, покрыты глияльными клетками (на рисунке не показаны).



ных входных синапсах на одном и том же нейроне, очень сильно варьируют как по величине, так и по продолжительности. В одном синапсе на мотонейроне приходящий нервный импульс может вызвать деполяризацию в 0,1 мВ, а в другом – деполяризацию в 20 мВ. Если степень деполяризации окажется одинаковой, эффект будет тем сильнее, чем больше область синаптического контакта, но природа системы такова, что даже малые по величине ПСП, суммируясь, могут давать большой эффект.

18.3.10. Мембранный потенциал тела нейрона представляет собой результат суммации всех постсинаптических потенциалов [21]

Мембрана дендритов и клеточного тела, хотя она и богата рецепторными белками, содержит очень мало потенциал-зависимых натриевых каналов и поэтому относительно невозбудима. Индивидуальные ПСП, как правило, не приводят к возникновению потенциалов действия. Каждый приходящий сигнал точно отображается величиной градуального ПСП, которая уменьшается по мере удаления от входного синапса. Если сигналы одновременно приходят к нескольким синапсам, находящимся в одном и том же участке дендрита, то общий ПСП в этом участке будет приблизительно равен сумме отдельных ПСП, причем тормозные ПСП суммируются с отрицательным знаком. Кроме того, суммарное электрическое возмущение, возникшее в одном постсинаптическом участке, будет распространяться на другие участки благодаря пассивным кабельным свойствам мембраны дендрита. Тело нейрона, расположенное в центре основной области входных сигналов, относительно мало (обычно менее 100 мкм в диаметре) по сравнению с «деревом» дендритов (длина ветвей которого может измеряться миллиметрами). Поэтому мемб-

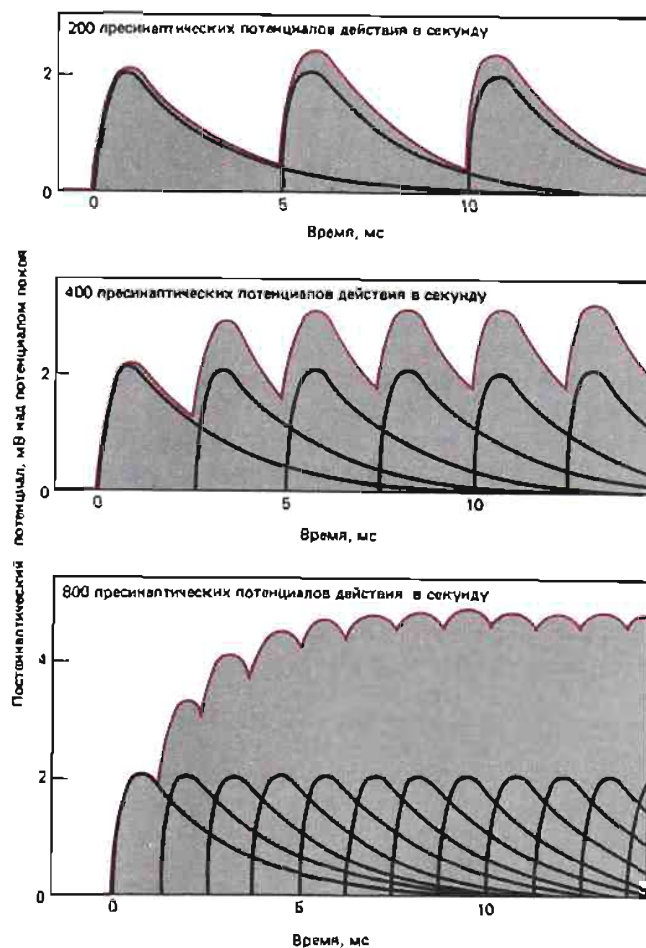
ранний потенциал клеточного тела и потенциалы ближайших к нему частей отростков будут примерно одинаковы и будут представлять собой совокупный результат эффектов, производимых входными сигналами с учетом удаленности того или иного сигнала от тела клетки. Таким образом, можно сказать, что суммарный постсинаптический потенциал нейрона – это результат пространственной суммации всех воспринятых стимулов. Если преобладают возбуждающие входные сигналы, то клетка деполяризуется, если тормозные – гиперполяризуется.

18.3.11. Временная суммация преобразует частоту пресинаптических сигналов в величину ПСП

Пространственная суммация – это один из двух ключевых аспектов механизма, с помощью которого нейрон обрабатывает получаемую им информацию; другой аспект – **временная суммация**. Пространственная суммация интегрирует эффекты от сигналов, принятых одновременно разными участками мембраны, а временная объединяет сигналы, поступившие в разное время.

Импульс (потенциал действия), пришедший в синапс, создает здесь ПСП, который быстро достигает пика и затем экспоненциально снижается до исходного уровня покоя. Если до того, как первый ПСП полностью затухнет, придет еще один импульс, то второй ПСП суммируется с оставшимся «шлейфом» первого. Если после некоторого периода покоя придет длинный залп быстро повторяющихся импульсов, то каждый последующий ПСП будет на-

Рис. 18-36. Временная суммация. Черными кривыми показан индивидуальный вклад каждого из последовательных пресинаптических импульсов в суммарный постсинаптический потенциал.



кладываться на предыдущий, давая в итоге большой длительный ПСП, величина которого отражает частоту разряда пресинаптического нейрона (рис. 18-36). В этом и состоит суть временной суммации – частота получаемых сигналов преобразуется в величину суммарного ПСП.

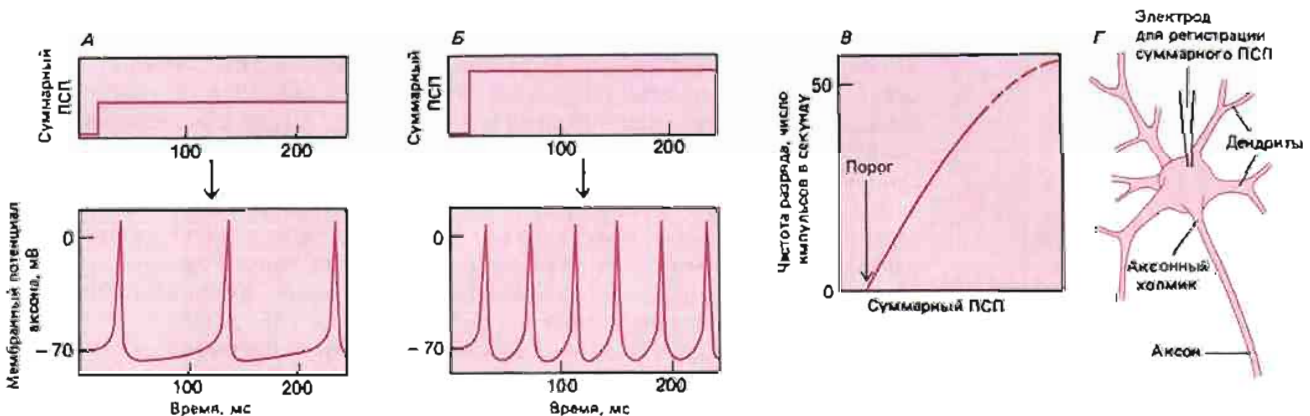
18.3.12. Для передачи информации на большие расстояния суммарный ПСП снова преобразуется в частоту нервных импульсов [22]

Благодаря временной и пространственной суммации частоты импульсных разрядов множества нейронов могут совместно контролировать мембранный потенциал тела одного постсинаптического нейрона. Конечным результатом этой интеграции всех входных сигналов будет выработка постсинаптической клеткой определенного ответа, обычно в виде импульсов для передачи сигналов другим клеткам, нередко находящимся в отдаленных частях организма. Ответный сигнал должен отражать величину суммарного ПСП в теле нейрона. Но если этот ПСП может плавно изменяться, то потенциалы действия (нервные импульсы) имеют постоянную амплитуду и распространяются по закону «всё или ничего». Единственной свободной переменной при передаче сигналов с помощью импульсов остается временной интервал между последовательными импульсами. Поэтому для передачи информации на большие расстояния величина суммарного ПСП должна быть преобразована, или *перекодирована*, в новую форму. Суммарный ПСП кодируется в виде *частоты* импульсного разряда (рис. 18-37). Такое кодирование достигается с помощью специальной группы потенциал-зависимых ионных каналов, расположенных в основании аксона, вблизи клеточного тела, в области, называемой **аксонным холмиком** (см. рис. 18-35).

Прежде чем объяснять, как действуют эти каналы, нужно сделать некоторые уточнения. Мы только что представили переработку информации нейроном как двустадийный процесс, в котором сначала приходят к синапсам сигналы совместно создают суммарный ПСП, а затем этот ПСП возбуждает потенциалы действия в аксонном холмике. Такая схема, дающая представление о механизме в целом, все же сильно упрощает действительную картину. Само по себе возбуждение импульса приводит к резким изменениям мембранного потенциала всего тела клетки, которые уже не будут непосредственно отражать суммарную синаптическую стимуляцию, получаемую клеткой. Чем же в таком случае будет отображаться истинная сила стимуляции?

Одним из таких показателей стимуляции может быть ток, направленный в тело клетки: входные синаптические стимулы вызывают деполяризацию, что дает возможность положительным зарядам переходить внутрь. Суммарный эффект можно сравнить с эффектом деполяризующего тока, который пропускают с помощью микроэлектрода и который тоже вызывает длитель-

Рис. 18-37. Перекодирование суммарного ПСП в частоту импульсного разряда на выходе нейрона (в аксоне). Из графиков А и Б видно, как частота импульсов в аксоне возрастает при увеличении суммарного ПСП; на графике В представлена общая зависимость. Г – способ измерения суммарного ПСП. А и Б: на верхних графиках – суммарная интенсивность синаптической стимуляции, воспринимаемой телом клетки; на нижних графиках – соответствующие разряды импульсов, посылаемых по аксону. На верхних графиках показано, как выглядели бы ПСП, если бы импульсный разряд каким-то образом блокировался.



ную импульсацию нейрона. В результате притока заряда деполяризация мембраны аксонного холмика постепенно достигает порогового уровня, затем мембрана быстро разряжается, генерируя потенциал действия, и возвращается в первоначальное состояние (см. ниже); после этого мембранный потенциал вновь достигает порогового уровня, и весь цикл повторяется. Чем больше деполяризующий ток, тем скорее деполяризация достигает пороговой величины и тем выше частота возникновения импульсов. Очень трудно провести точный анализ кодирующего механизма. В нижеследующем чисто качественном описании мы будем употреблять выражение «сила синаптической стимуляции» или «суммарный ПСП», имея в виду тот суммарный ПСП, который имел бы место, если бы генерирование импульсов каким-то образом подавлялось.

18.3.13. Кодирование требует совместного действия различных потенциал-зависимых каналов [23]

Проведение импульсов определяется в основном (а во многих аксонах позвоночных почти полностью) функцией потенциал-зависимых натриевых каналов. Импульсы первоначально генерируются мембраной аксонного холмика, где таких каналов много. Но для осуществления особой функции кодирования мембрана аксонного холмика должна помимо натриевых каналов содержать еще по меньшей мере четыре класса каналов с воротными механизмами — три избирательно проницаемых для K^+ и один для Ca^{2+} . Три разновидности калиевых каналов с воротами обладают совершенно разными свойствами, и мы будем называть их соответственно *медленными*, *быстрыми* и *Ca^{2+} -зависимыми* каналами. Кодирующие функции всей этой системы каналов наиболее полно изучены на гигантских нейронах моллюсков, но те же принципы, по всей видимости, используются и в нейронах позвоночных.

Чтобы понять, для чего нужны каналы нескольких типов, посмотрим, как будет вести себя мембрана нервной клетки, содержащая только один вид потенциал-зависимых каналов — натриевые каналы. При слабой синаптической стимуляции, не доводящей деполяризацию мембраны аксонного холмика до порогового уровня, потенциал действия не возникнет. При постепенном усилении стимуляции порог будет достигнут, натриевые каналы откроются и возникнет потенциал действия. В результате последующей инактивации натриевых каналов возникший потенциал действия исчезнет. Прежде чем сможет возникнуть другой потенциал действия, эти каналы должны выйти из инактивированного состояния. Но для этого нужно, чтобы мембранный потенциал вернулся к большому отрицательному значению, а этого не произойдет, пока поддерживается сильный деполяризующий стимул. Поэтому после каждого импульса для реполяризации, необходимой для возникновения следующего импульса, нужен еще какой-то вид каналов. Эту задачу выполняют *медленные калиевые каналы*, о которых мы уже упоминали (разд. 18.2.8), суждая распространение потенциала действия. В ответ на деполяризацию мембраны эти каналы открываются так же, как и натриевые, но происходит это с некоторым запаздыванием. Открываясь во время спада потенциала действия, калиевые каналы позволяют ионам K^+ выходить из клетки, тем самым препятствуя действию деполяризующего стимула и возвращая мембранный потенциал к уровню равновесного потенциала K . Этот потенциал настолько отрицателен, что натриевые каналы выводятся из состояния инактивации. Кроме того, и выход K^+ из клетки прекращается: реполяризация мембраны приводит к тому, что медленные калиевые каналы опять закрываются (прежде чем успеют инактивироваться). Как только произойдет реполяризация мембраны, деполяризующие стимулы вновь становятся способными поднять мембранный потенциал до порогового уровня и возбудить очередной потенциал действия. Благодаря этому непрерывная стимуляция дендритов и тела клетки приводит к повторяющемуся возбуждению аксона.

18.3.14. Быстрые калиевые каналы способствуют тому, чтобы частота разряда была пропорциональна величине стимула [24]

Однако непрерывности разряда для функции нейрона недостаточно — нужно еще, чтобы частота этого разряда отражала интенсивность стимуляции. Детальные расчеты показывают, что простая система натриевых и медленных калиевых каналов не отвечает поставленным требованиям. Если сила непрерывной стимуляции клетки ниже определенного порогового уровня, потенциал действия не возникнет совсем; если же она превысит порог, то сразу начнется частая импульсация. Проблему решают быстрые калиевые каналы. В открытом состоянии эти каналы препятствуют действию деполяризующих стимулов и тормозят возникновение импульсов, а открывание этих каналов регулируется таким образом, что они снижают частоту разряда при уровнях стимуляции, которые лишь немного выше порогового уровня. Таким путем быстрые калиевые каналы способствуют более плавной зависимости между интенсивностью стимуляции и частотой разряда.

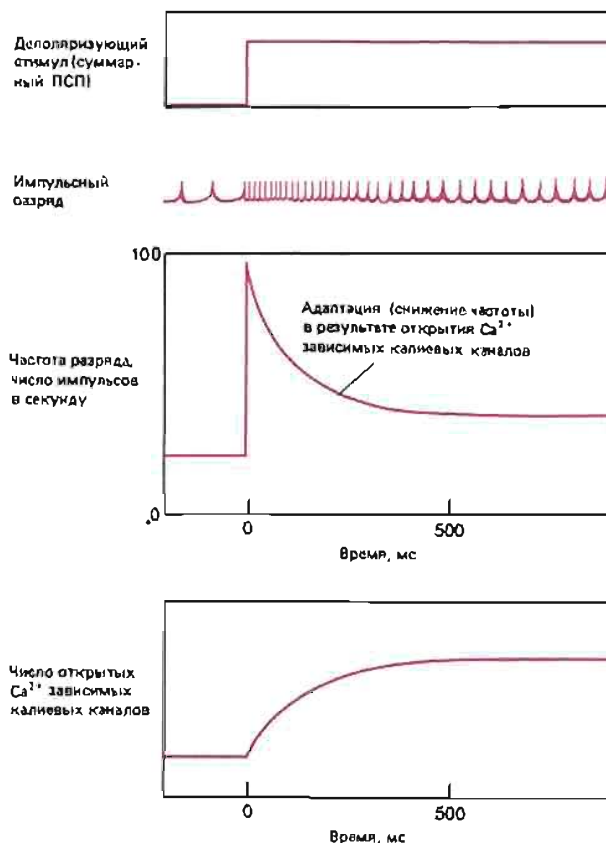
В принципе быстрые калиевые каналы функционируют таким же образом, как и потенциал-зависимые натриевые: они быстро открываются при деполяризации мембраны и затем полностью инактивируются. Но в отличие от натриевых быстрые калиевые каналы медленнее выходят из состояния инактивации, и для этого требуется возвращение мембранного потенциала к еще более отрицательному уровню. Трудно предугадать состояние мембраны на основе простых качественных соображений, но полный математический анализ функции нейронов одного или двух типов показал, что вся сложная последовательность актов открытия, закрытия и инактивации потенциал-зависимых каналов обеспечивает пропорциональность между частотой разряда и силой деполяризующего стимула в очень широком диапазоне (рис. 18-37). Вероятно, во многих нейронах такого рода градуальное изменение частоты разряда достигается таким же путем.

18.3.15. Адаптация уменьшает реакцию на постоянный стимул [25]

Дальнейшее усовершенствование процесса кодирования, весьма широко распространенное, осуществляется с помощью каналов двух типов, о которых уже упоминалось, — потенциал-зависимых кальциевых каналов и Ca^{2+} -активируемых калиевых каналов. Первые — такие же (или почти такие же), как и те, которые участвуют в высвобождении нейромедиатора из пресинаптических нервных окончаний; они находятся вблизи аксонного холмика и открываются при возникновении потенциала действия, пропуская Ca^{2+} внутрь аксона. Вторые — Ca^{2+} -активируемые калиевые каналы — отличны от всех других, описанных ранее. Они открываются в ответ на повышение концентрации Ca^{2+} у внутренней поверхности мембраны.

Представим себе, что сильный и продолжительный деполяризующий стимул приводит к возникновению длинного залпа импульсов (рис. 18-38). В результате каждого импульса в клетку через потенциал-зависимые кальциевые каналы переходит небольшое количество ионов Ca^{2+} , так что внутриклеточная концентрация этих ионов постепенно поднимается до высокого уровня. В результате открываются Ca^{2+} -активируемые калиевые каналы и проницаемость мембраны для K^+ повышается, что затрудняет деполяризацию и увеличивает интервалы между последовательными импульсами. Таким образом, если на нейрон длительно воздействует постоянный стимул, сила ответа постепенно снижается. Это явление называют **адаптацией**. Благодаря адаптации нейрон, так же как и нервная система в целом, способен с высокой чувствительностью реагировать на *изменение* стимула, даже если оно происходит на фоне сильной постоянной стимуляции. Это один из главных механизмов, благодаря которому мы, например, не замечаем постоянного давления одежды

Рис. 18-38. Адаптация. При длительной стимуляции постоянной силы реакция клетки на стимул постепенно ослабевает, что выражается в уменьшении частоты импульсного разряда.



на наше тело, но в то же время быстро реагируем на внезапное прикосновение к плечу или на неожиданный звук на фоне монотонного шума уличного движения.

18.3.16. Сигналы могут передаваться не только по аксонам [26]

В типичном нейроне, о котором говорилось выше, дендриты и тело клетки в результате синаптической передачи принимают сигналы, тогда как аксон проводит импульсы к другим клеткам; электрические сигналы передаются по дендриту в результате пассивного распространения, и в аксонном холмике они преобразуются в потенциал действия. Однако все эти особенности могут варьировать: многие типы нейронов не соответствуют данной схеме, хотя на молекулярном уровне в основе их функционирования лежат те же принципы. Например, у большинства беспозвоночных нейроны чаще всего имеют *униполярную* организацию (рис. 18-39): тело клетки связано одним-единственным «стебельком» с системой ветвящихся клеточных отростков, среди которых не всегда можно отличить дендриты от аксона. И у позвоночных, и у беспозвоночных часто встречаются отростки, похожие на дендриты, но формирующие как пре-, так и постсинаптические структуры и способные как передавать сигналы, так и принимать их от других клеток. И наоборот, входные синаптические сигналы иногда воспринимаются некоторыми «стратегическими» участками аксона — например, вблизи окончания, где эти сигналы могут усиливать или тормозить высвобождение нейромедиатора (рис. 18-40).

Синапсы, через которые дендриты передают стимулы другой клетке, играют важную роль в связи между нейронами, расположенными друг от друга на расстоянии нескольких миллиметров или ближе. На такие расстояния электрические сигналы могут передаваться по дендриту пассивным путем

Рис. 18-39. Нейроны мухи: строение их типично для большинства нейронов беспозвоночных животных, у которых тела нервных клеток соединяются с системой отростков при помощи стебелька и не имеют дендритов, отходящих прямо от клеточного тела. Сходной организацией обладают и сенсорные нейроны из спинномозговых ганглиев позвоночных (N. Strausfeld, Atlas of an Insect Brain, New York: Springer, 1976.)

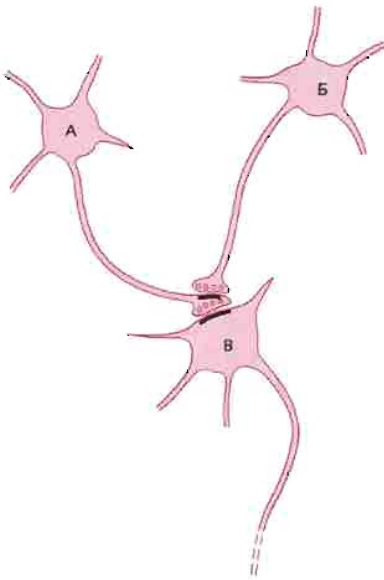
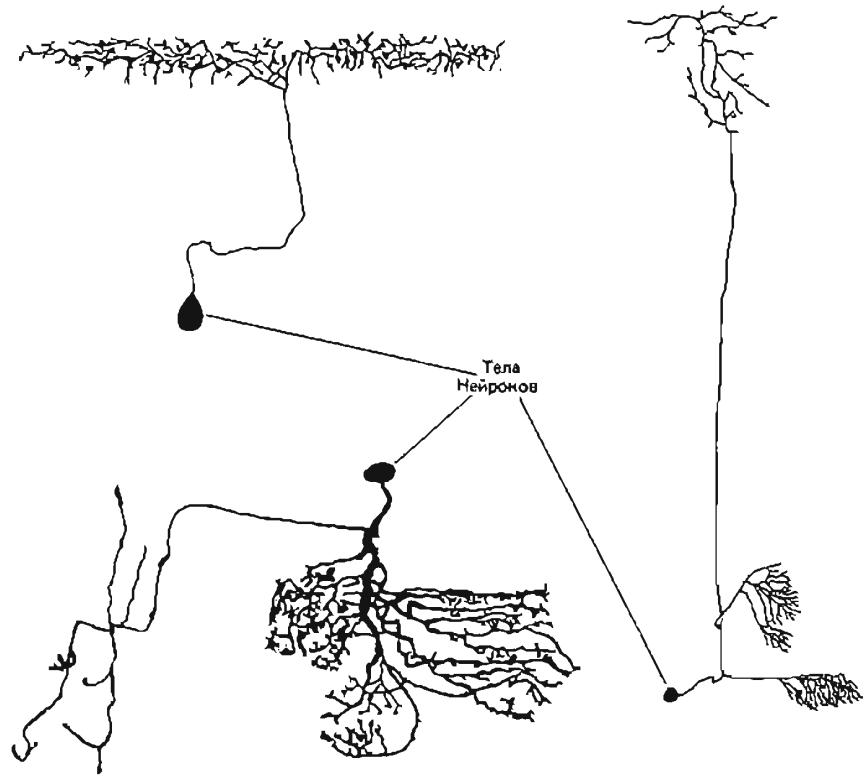


Рис. 18-40. Аксоаксонный синапс. Нейромедиатор, выделяемый окончанием аксона клетки Б, воздействует на каналы в окончании аксона клетки А, изменяя тем самым число квантов нейромедиатора, поступающего на клетку В при возбуждении Б. Если возбуждение Б ослабляет силу стимуляции В клеткой А, говорят, что Б осуществляет пресинаптическое торможение. Противоположный эффект называют пресинаптическим облегчением.



от постсинаптического участка, где эти сигналы восприняты, до пресинаптического участка, где они регулируют высвобождение медиатора. Встречаются даже нейроны, вовсе не имеющие аксона, не проводящие потенциалов действия и передающие все свои сигналы через дендриты. Если дендритное дерево велико, то отдельные части его могут служить более или менее независимыми путями для связи и передачи информации. Кроме того, у некоторых нейронов в мембране дендритов имеются потенциал-зависимые каналы, что делает дендриты способными к электрическому возбуждению.

Заключение

Нервные сигналы переходят от клетки к клетке через синапсы, которые могут быть электрическими (щелевые контакты) или химическими. В химическом синапсе деполяризация пресинаптической мембраны в результате прибытия нервного импульса открывает потенциал-зависимые кальциевые каналы, вызывая тем самым приток Ca^{2+} в клетку, что приводит к освобождению нейромедиатора из синаптических пузырьков. Медиатор диффундирует в синаптическую щель и связывается с рецепторными белками в мембране постсинаптической клетки; в конечном итоге медиатор удаляется из синаптической щели путем диффузии, ферментативного расщепления или обратного поглощения выделившей его клеткой. Через рецепторные белки, образующие лиганд-зависимые каналы, реализуется быстрый постсинаптический эффект нейромедиатора — открытие каналов приводит к возникновению возбуждающего или тормозного постсинаптического потенциала в соответствии с ионной специфичностью каналов. При участии рецепторов, сопряженных с ферментами, например с аденилатциклазой, обычно осуществляются медленные и более продолжительные эффекты.

У типичного нейрона дендриты и тело принимают множество различных возбуждающих и тормозных синаптических сигналов, которые подвергаются пространственной и временной суммации и создают суммарный постсинапти-

ческий потенциал тела клетки. Для передачи сигналов на большие расстояния величина суммарного постсинаптического потенциала преобразуется (перекодируется) в частоту импульсного разряда при помощи системы каналов с воротными механизмами, находящейся в мембране аксонного холмика. Перекодирующему механизму часто свойственна способность к адаптации, и тогда клетка слабо реагирует на постоянный стимул, но чувствительна ко всякому изменению его силы. Есть много вариантов описанной общей схемы: например, не все нейроны дают ответ в виде потенциалов действия, дендриты могут быть не только постсинаптическими, но и пресинаптическими, а аксон – не только пресинаптическим, но и постсинаптическим.

18.4. Ионные каналы и память

Тех немногих типов ионных каналов, которые мы рассмотрели в этой главе, по-видимому, достаточно для того, чтобы объяснить все основные формы нейронной сигнализации. Различное распределение этих каналов в разных сочетаниях на тех или иных участках мембраны нейрона позволяет осуществлять множество разнообразных функций. Каждый тип нейронов благодаря своему специфическому набору и распределению каналов обладает собственной «манерой» передачи и переработки информации. Поэтому факторы, определяющие пространственное расположение каналов и регулирующие их число, играют важнейшую роль в детерминации поведения данного нейрона. К сожалению, эти факторы еще очень плохо изучены.

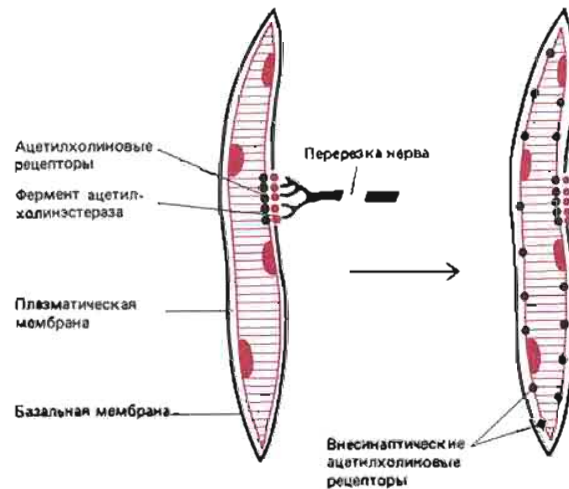
Регуляция осуществляется на многих уровнях, начиная с экспрессии генов. В одних клетках тот или иной канальный белок синтезируется, в других – нет. После синтеза этот белок направляется к надлежащему участку плазматической мембраны. Как и другие мембранные белки, он подвергается затем обновлению путем расщепления и замены вновь синтезированными молекулами. Скорость этого обновления весьма изменчива и может специально регулироваться. Обычно канальный белок сохраняется в мембране несколько дней, прежде чем перейдет в цитоплазму путем эндоцитоза и будет расщеплен лизосомными ферментами. За гораздо более короткие промежутки времени, измеряемые уже минутами, а не часами и днями, изменяется число многих функционально активных каналов в результате ковалентной модификации их молекул: канальные белки могут фосфорилироваться или метилироваться, что приводит к открытию или закрытию каналов. Такие модификации могут быть инициированы внеклеточными стимулами, в механизме действия которых участвуют вторые посредники, такие как циклический АМР.

В этом разделе мы обсудим некоторые данные о регуляции распределения ионных каналов, полученные при изучении механизмов дегенерации и регенерации нервно-мышечных синапсов. Затем будет рассмотрен вопрос о том, как на основе этой регуляции можно было бы объяснить некоторые формы памяти.

18.4.1. Распределение ионных каналов в мембране мышечной клетки изменяется в ответ на денервацию [27]

В течение жизни одни синапсы могут исчезать, а другие – создаваться заново. Такие изменения проще всего наблюдать в нервно-мышечной системе позвоночных. Если у взрослого животного перерезать нерв, иннервирующий мышцу, то отрезающая часть аксона денервирует и мышца уже не может получать входные синаптические сигналы. Однако тела мотонейронов, находящиеся в спинном мозгу, обычно сохраняются, и их перерезанные аксоны начинают снова расти по направлению к денервированной мышце. Механизм роста аксона будет рассмотрен позже, а сейчас важно отметить, что регенерирующие аксоны, достигнув мышцы, прекращают свой рост и образуют синапсы. Хотя это происходит преимущественно в местах прежних нервно-мышечных соеди-

Рис. 18-41. На этой схеме показано, как изменяется распределение ацетилхолиновых рецепторов в мембране мышечного волокна в результате его денервации. Обратите внимание на то, что в месте прежнего нервно-мышечного соединения сохраняется высокая концентрация рецепторов; кроме того, на остальной поверхности волокна появляются новые рецепторы.



нений, возможно образование синапсов и в иных участках мышечной клетки. Это дает возможность изучать изменения в специализации мембраны, связанные с разрушением и созданием синапсов.

У взрослого млекопитающего каждое волокно скелетной мышцы имеет в норме лишь один синапс, и почти все ацетилхолиновые рецепторы сосредоточены на участке мембраны, лежащем под окончанием аксона; концентрация этих рецепторов здесь более чем в тысячу раз выше, нежели в областях, удаленных от синапса. С помощью флуоресцирующих антител (см. разд. 6.2.15) было показано, что рецепторы в области синапса каким-то образом закреплены и не могут свободно перемещаться в плоскости мембраны. Кроме того, эти белки лишь медленно обновляются – время их службы составляет не меньше пяти дней.

После денервации мышцы в результате перерезки ее нерва рецепторы в области синаптического соединения остаются на месте, в то время как на участках мембраны вне синапса происходят радикальные изменения. За несколько дней синтезируется и включается в мембрану по всей поверхности клетки множество новых ацетилхолиновых рецепторов, что делает клетку *сверхчувствительной* к ацетилхолину (рис. 18-41). Время обновления этих «внесинаптических» рецепторов относительно велико, порядка одного дня; плотность расположения их лежит где-то в промежутке между нормальной плотностью рецепторов в синапсе и нормальной плотностью их в мембране за пределами синапса. Электрическая возбудимость мембраны изменяется и в результате включения в нее потенциал-зависимых кальциевых каналов, которые могут обеспечить проведение Ca^{2+} -зависимых потенциалов действия даже в том случае, если натриевые каналы блокированы тетродотоксином. В то же время мембрана мышечной клетки изменяет свою восприимчивость к новой иннервации: денервированная мышечная клетка способна образовывать новые синапсы с регенерирующим аксоном, тогда как нормально иннервированная клетка этого не делает. По-видимому, весь комплекс этих изменений связан с потребностью денервированной клетки в реиннервации.

18.4.2. Восприимчивость мышечной клетки к реиннервации

можно изменить с помощью электрического раздражения [28]

По-видимому, все только что описанные изменения, связанные с денервацией, обусловлены тем, что нормальная стимуляция мышечной клетки прекращается. Эффект денервации можно имитировать с помощью анестезии нерва, блокирующей проведение импульсов. Если лишенную иннервации мышцу искусственно стимулировать через вживленные в клетку металлические электроды,

то чувствительность внесинаптических участков мембраны к ацетилхолину будет подавлена, а образование новых синапсов прекратится. Этот пример иллюстрирует очень важный принцип, на котором мы остановимся позднее, а именно: электрическая активность может регулировать развитие синаптических соединений.

Как только денервированная мышца реиннервируется, ацетилхолиновые рецепторы, появившиеся на всей поверхности мембраны, исчезают, и только в местах новообразованных нервно-мышечных соединений они сохраняются в большом количестве. Особенно удивительно то, что концентрация ацетилхолиновых рецепторов остается высокой также и в местах прежних нервно-мышечных контактов, даже если там нет нервных окончаний, образующих синапс. Кроме того, эти прежние места сохраняют способность к образованию синапсов с аксоном, который может появиться позднее, тогда как окружающая мембрана, где чувствительность к ацетилхолину подавлена, к этому уже не способна. Это указывает на существование каких-то прочных структур, способствующих сохранению высокой концентрации ацетилхолиновых рецепторов в области бывшего синапса и тем самым отмечающих «предпочтительное» место, где аксон может образовать синапс даже в условиях электрической стимуляции мышцы. Но что же удерживает компоненты синапса на месте?

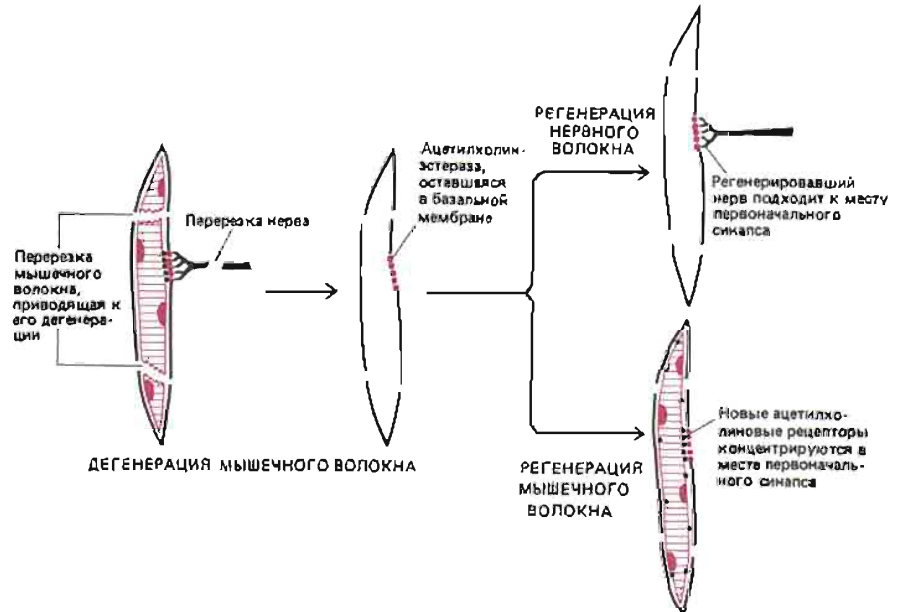
18.4.3. Место синаптического контакта отличается устойчивой специализацией базальной мембраны

Каждую мышечную клетку окружает базальная мембрана. В местах нервно-мышечного соединения она отделяет плазматическую мембрану мышцы от окончания аксона, так что высвобождаемые последним молекулы ацетилхолина должны пройти через базальную мембрану, прежде чем достигнут постсинаптических рецепторов (см. рис. 18-25, А). В случае сильного повреждения мышечное волокно дегенерирует, отмирает, и его остатки уничтожаются макрофагами. Однако базальная мембрана при этом сохраняется и служит как бы «формой», в которой из оставшихся стволовых клеток может образоваться новое мышечное волокно (см. разд. 16.6.4). Даже тогда, когда разрушено не только мышечное волокно, но и нервное окончание, место прежнего нервно-мышечного контакта все еще можно определить по неровной поверхности базальной мембраны в этом участке – следу характерных складок в соответствующем участке плазматической мембраны мышечной клетки. Кроме того, эта **синаптическая базальная мембрана** обладает особыми химическими свойствами, и можно получить антитела, которые будут избирательно связываться с ее поверхностью.

Синаптическая базальная мембрана действительно *определяет* локализацию остальных компонентов синапса. Это было доказано в серии экспериментов на амфибиях (рис. 18-42). Во-первых, после одновременного разрушения нерва и мышечной клетки, когда остается лишь пустая оболочка из базальной мембраны, можно легко убедиться, что синаптический участок базальной мембраны специфически удерживает молекулы ацетилхолинэстеразы, которая в нормальном синапсе гидролизует выделяемый нервным окончанием ацетилхолин. Ацетилхолинэстераза остается присоединенной к базальной мембране с помощью коллагеноподобного «хвоста» даже после полного уничтожения мышечной клетки.

Во-вторых, можно показать, что базальная мембрана удерживает аксон в месте синапса. Если разрушить только мышечную клетку, окончание аксона остается связанным с базальной мембраной на протяжении многих дней. С другой стороны, удаление базальной мембраны с помощью коллагеназы приводит к тому, что окончание аксона отделяется, даже при сохранности мышечной клетки. Самое удивительное то, что базальная мембрана способна «указать» регенерирующему аксону место прежнего нервно-мышечного контакта и вызвать локальную дифференцировку аксона с образованием зрелого

Рис. 18-42. Схема экспериментов, показавших, что локализация компонентов сигнала определяется особыми свойствами базальной мембраны в области нервно-мышечного соединения.



синаптического окончания. Это можно продемонстрировать в следующем опыте: нерв и мышечную клетку разрушают, а затем дают возможность нерву регенерировать, и хотя чехол из базальной мембраны остается пустым, регенерирующий аксон отыскивает место первоначального синапса и образует здесь синаптическое окончание точно так же, как если бы под базальной мембраной находилась мышечная клетка.

И наконец, было показано, что синаптическая базальная мембрана контролирует специализацию постсинаптической мембраны мышечной клетки — она определяет локализацию ацетилхолиновых рецепторов именно в этой области. Это было установлено в опыте, противоположном только что описанному; нерв и мышечное волокно здесь тоже разрушали, оставляя пустую оболочку из базальной мембраны, но теперь регенерировала мышца, а регенерацию нерва блокировали. Оказалось, что ацетилхолиновые рецепторы регенерировавшей мышечной клетки находятся преимущественно в области прежнего синаптического контакта, несмотря на отсутствие нерва.

Вероятно, большую часть синаптической базальной мембраны секретирует мышечное волокно, хотя и окончание аксона, возможно, вносит свой вклад. По-видимому, в результате раннего взаимодействия двух клеток создается структура, стабилизирующая синаптическую связь между ними.

18.4.4. В основе механизмов памяти лежит пластичность синапсов [30]

Образование или разрушение синапса — это событие, последствия которого могут сказываться в течение всей жизни. На примере нервно-мышечного соединения видно, что образование синапсов может регулироваться электрической активностью. Хотя изучение центральной нервной системы связано с гораздо большими трудностями, есть основания думать, что здесь действуют те же самые принципы (некоторые данные в пользу этого будут рассмотрены в конце главы в связи с проблемой развития нервных структур). По-видимому, синаптическим связям как центральной, так и периферической нервной системы свойственна *пластичность*: индивидуальный опыт может влиять на синапсы путем стимуляции или подавления электрической активности и тем самым вызывать стойкие изменения в поведении особи. Благодаря этому нервная система приобретает долговременную память. Хотя и общепризнано,

что в основе памяти лежат синаптические изменения, до сих пор не ясно, какова здесь роль изменений на клеточном уровне, когда перестраиваются нервные структуры, видимые в микроскоп, и более тонких модификаций, влияющих на эффективность синаптической передачи без изменения геометрии синапсов. Имеются четкие примеры пластичности на том и другом уровне. Структурные изменения, несомненно, важны для закрепления некоторых долговременных эффектов, но они происходят слишком медленно, чтобы на их основе можно было объяснить кратковременную память, следы которой сохраняются лишь несколько минут или часов. Как полагают, кратковременные эффекты связаны с регуляцией ионных каналов. Молекулярные основы этого явления выяснены только в нескольких случаях, один из которых мы сейчас рассмотрим.

18.4.5. Кратковременная память обусловлена модификацией белков ионных каналов [31]

Морской брюхоногий моллюск *Aplysia* вытягивает жабру в ответ на прикосновение к сифону (рис. 18-43). При многократном повторении такого стимула происходит **привыкание**: реакция становится слабой или исчезает вовсе. По своей биологической функции привыкание сходно с адаптацией, но оно развивается более медленно и, как мы увидим, связано с другим участком нервного пути. Какой-либо резкий раздражитель, например сильный механический толчок или электрический удар, снимает привыкание и повышает чувствительность животного так, что оно опять очень живо реагирует на прикосновение к сифону. Этот эффект **сенситизации**, вызванный болевым стимулом, сохраняется в течение многих минут, часов, а иногда даже дней и представляет собой простую форму кратковременной памяти. Описанные модификации поведения удалось связать с изменениями, происходящими в определенной

Рис. 18-43. Морская улитка *Aplysia* (вид со спинной стороны). Лежащий сверху лоскут ткани отогнут, что позволяет видеть жабру, защищенную мантией и раковиной. (По J. Giant, Mem. Soc. Zool. France, 14, 219, 1901.)

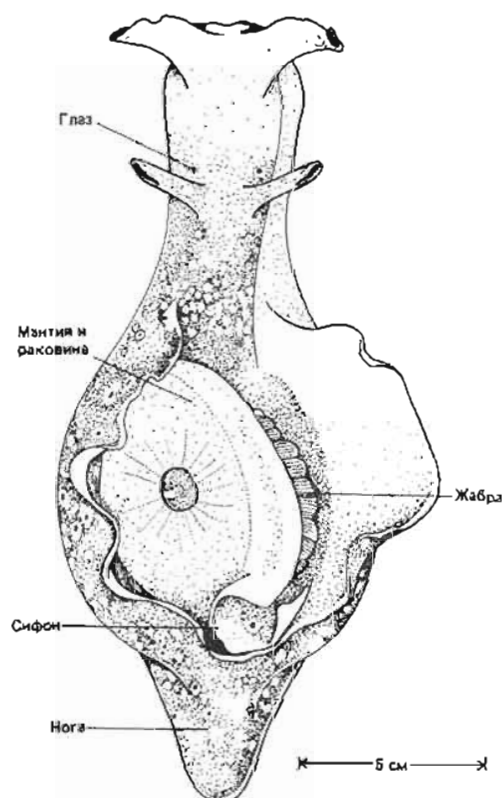
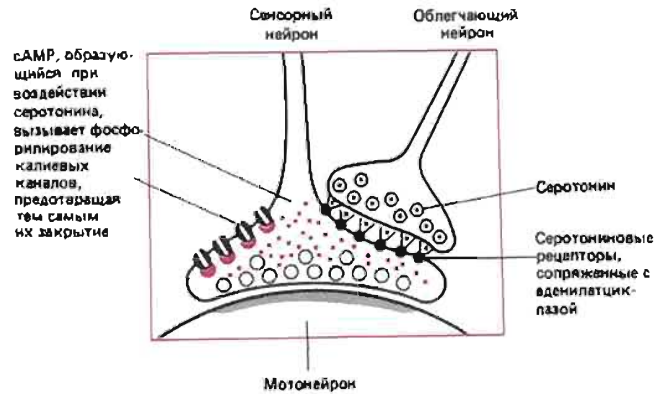


Рис. 18-44 Схема синаптического механизма, лежащего в основе облегчения рефлекса втягивания жабры у *Aplysia*.



группе синапсов нейронной цепи, ответственной за рефлекс втягивания жабры.

Прикосновение к сифону ведет к возбуждению группы *сенсорных нейронов*. Эти нейроны образуют возбуждающие синапсы на других нейронах, которые непосредственно управляют мышцами, втягивающими жабру. Реакцию последней группы нейронов на импульсы от сенсорных нейронов можно регистрировать внутриклеточным электродом; оказывается, во время привыкания величина постсинаптического потенциала при повторном возбуждении уменьшается. При сенситизации наблюдается обратный эффект – постсинаптический потенциал возрастает. И в том и в другом случае изменение величины потенциала – это результат изменения количества медиатора, высвобождаемого из пресинаптических окончаний возбужденных сенсорных нейронов. Высвобождение медиатора контролируется ионами Ca^{2+} , входящими в окончание под действием нервных импульсов. В случае привыкания повторяющееся возбуждение сенсорных клеток модифицирует белки каналов в окончаниях их аксонов таким образом, что приток Ca^{2+} в клетку уменьшается; напротив, при сенситизации поступление Ca^{2+} в клетку возрастает. Наиболее понятны молекулярные механизмы изменений, происходящих при сенситизации.

В случае сенситизации количество нейромедиатора, выделяемого сенсорными нейронами, изменяется в результате возбуждения еще одной группы клеток – нейронов, отвечающих на болевой стимул. Эти *облегчающие нейроны* образуют синапсы на пресинаптических окончаниях сенсорных нейронов (рис. 18-44). Облегчающие нейроны выделяют серотонин, который воздействует на мембрану окончания сенсорного нейрона, связываясь с рецепторами, сопряженными с аденилатциклазой. Активация аденилатциклазы ведет к повышению концентрации циклического АМР в окончании, а циклический АМР в свою очередь активирует протеинкиназу. Полагают, что протеинкиназа фосфорилирует калиевые каналы в мембране окончания сенсорного нейрона и в результате эти каналы закрываются. Блокада калиевых каналов приводит к тому, что приходящий в окончание потенциал действия спадает медленнее обычного. «Продленные» потенциалы действия удерживают потенциал-зависимые кальциевые каналы в открытом состоянии более длительное время, вследствие чего приток ионов Ca^{2+} возрастает, а это в свою очередь ведет к опорожнению большего числа синаптических пузырьков; в результате создается больший постсинаптический потенциал в мотонейроне и происходит более энергичное втягивание жабры.

Такой детальный анализ всей цепи событий оказался возможным благодаря крупным размерам нейронов (порядка 100 мкм), которые легко идентифицировать, что позволяет вводить в клетку микроэлектроды и производить внутриклеточные инъекции. Например, роль фосфорилирования, осуществляемого протеинкиназой, была установлена путем прямой инъекции протеинкиназы в сенсорный нейрон; наступавшая при этом сенситизация была неотличима от сенситизации, вызываемой раздражением облегчающих нейронов.

18.4.6. Память остается загадкой [30, 32]

В мозгу млекопитающих тоже обнаружены синапсы, эффективность которых можно быстро и надолго изменить путем соответствующей стимуляции, хотя изучение механизма этих явлений связано с гораздо большими техническими трудностями. Наиболее четкие примеры относятся к гиппокампу – области мозга, которая, судя по многим данным, каким-то образом участвует в образовании следов памяти. При разрушении гиппокампа утрачивается способность вспоминать совсем недавние события и запоминать новые, хотя ранее существовавшие долговременные следы памяти сохраняются. Видимо, эти долговременные следы хранятся в какой-то другой области, возможно в виде структурных изменений в синапсах коры головного мозга. Есть и другие наблюдения, позволяющие думать, что в основе долговременной и кратковременной памяти лежат разные механизмы. Например, человек, на какое-то время потерявший сознание в результате сильного удара по голове, придя в себя, не сможет восстановить в памяти события, происшедшие непосредственно перед травмой, но будет помнить о том, что случилось, скажем, за полчаса до того.

И все-таки, несмотря на кое-какие физиологические и биохимические данные, огромную массу психологических наблюдений и понимание некоторых общих принципов, мы почти ничего не знаем о клеточной основе памяти у позвоночных – ни о деталях строения соответствующих нервных сетей, ни о молекулярных изменениях, происходящих под влиянием индивидуального опыта. Однако при рассмотрении развития нервных структур мы представим ряд добавочных фактов, имеющих отношение к этой проблеме.

Заключение

Для передачи нервных сигналов необходимо строго регулируемое распределение ионных каналов в плазматической мембране. При разрушении и образовании синапсов это распределение изменяется. Нормальное иннервированное волокно скелетной мышцы имеет ацетилхолиновые рецепторы только в области нервно-мышечного соединения, проводит потенциалы действия при помощи потенциал-зависимых натриевых каналов и не образует новых синапсов на своей поверхности. После денервации мышечного волокна ацетилхолиновые рецепторы и потенциал-зависимые кальциевые каналы появляются во всей плазматической мембране и вся клеточная поверхность приобретает способность к образованию новых синапсов. Эти изменения контролируются главным образом количеством стимулов, получаемых клеткой. Место установления нервно-мышечного контакта отличается определенной специализацией базальной мембраны, от которой, по-видимому, зависит как распределение ацетилхолиновых рецепторов в мышечной плазматической мембране, так и положение пресинаптического окончания аксона.

*Помимо того что синапсы исчезают и образуются вновь, может изменяться их эффективность. Изменения синапсов, обусловленные нервной активностью, служат основой памяти. Как показали эксперименты, в основе одной простой формы научения у моллюска *Aplysia* лежит то, что в определенных синапсах происходит фосфорилирование ионных каналов, когда выделяемый здесь нейромедиатор стимулирует внутриклеточное образование циклического АМР, активирующего протеинкиназу.*

18.5. Ввод сенсорной информации

Нервная система регулирует поведение в соответствии с внешними обстоятельствами и координирует активность внутренних органов. Чтобы осуществлять эти функции, нервная система должна получать сенсорную информацию и реагировать на нее сигналами, контролирующими сокращение мышц

и секретно желез. Мы уже вкратце обсуждали механизм посылки таких сигналов (по крайней мере в случае управления скелетными мышцами); рассмотрим теперь механизмы приема сенсорной информации.

Любой сигнал, получаемый нервной системой, должен прежде всего преобразоваться в электрический. Значение электрического сигнала будет зависеть от устройства, осуществившего этот перевод из одной формы в другую – от так называемого **преобразователя**. Каждый преобразователь реагирует на внешние факторы (или события) определенного рода, такие как свет, температура, химическое вещество, механическая сила или перемещение. В одних случаях преобразователь представляет собой часть нейрона, проводящего импульсы, в других – это часть сенсорной клетки, специально приспособленной для преобразования сигналов, но не участвующей в осуществлении дальнейшей связи; такая клетка передает затем свои сигналы близлежащему нейрону через синапс.

Через преобразователи в нервную систему поступает огромный поток сенсорной информации. Мозг должен переработать эту информацию и извлечь из нее существенные элементы: он должен выделить слова из шумового фона, узнать лицо среди разного рода светлых и темных пятен и т.п. Это второй, нейронный, этап переработки сенсорной информации, он требует более тонких и сложных операций, чем переработка на уровне преобразователей.

В целом молекулярные механизмы преобразования сенсорных сигналов и последующей переработки их мозгом еще плохо изучены. Наибольшее понимание происходящего на обоих уровнях достигнуто при изучении зрительной системы позвоночных. Однако прежде чем перейти к зрению, мы рассмотрим два других вида сенсорных устройств – рецепторы растяжения в мышцах и звуковые рецепторы уха, на примере которых будет проиллюстрирован ряд важных общих принципов преобразования сенсорной информации.

18.5.1. Силу стимула отражает величина рецепторного потенциала [33]

В некотором смысле практически каждый нейрон ведет себя как хеморецептор: в ответ на химическую стимуляцию в синапсах он генерирует электрический сигнал. Как мы уже видели, факторы химической природы воздействуют на мембранные ионные каналы, изменяя их проницаемость и тем самым вызывая сдвиг мембранного потенциала (постсинаптический потенциал). Этот электрический эффект может плавно изменяться в соответствии с интенсивностью стимула. Для передачи сигналов на большие расстояния величина электрического сигнала на входе нейрона кодируется частотой импульсного разряда на выходе. Обычно клетка способна адаптироваться, ослабляя ответ на постоянный стимул, и в то же время генерировать сильный выходной сигнал при изменении силы раздражителя.

Почти в точности на тех же принципах основано преобразование сигналов в органах чувств. Это можно хорошо проиллюстрировать на примере мышечных рецепторов растяжения, где первоначальный стимул, вызывающий изменение проницаемости мембраны, имеет механическую, а не химическую природу. Рецепторы растяжения доставляют нервной системе информацию о длине мышцы и скорости ее изменения. Эта сенсорная обратная связь (наряду с сигналами от головного мозга и некоторых частей спинного мозга) помогает регулировать импульсацию двигательных нейронов, как это объяснено в подписи к рис. 18-45. Каждая мышца содержит группы видоизмененных мышечных волокон, образующих так называемые *мышечные веретена*. Каждое отдельное волокно в веретене обвито окончаниями сенсорных нейронов (рис. 18-45). При растяжении волокон веретена в этих нейронах возникают импульсы (потенциалы действия), которые передаются в спинной мозг. Электрическое поведение одного сенсорного нейрона можно исследовать с помощью внутриклеточного электрода, помещенного около того места, где нейрон прилегает к волокну. Частота импульсного разряда градуально

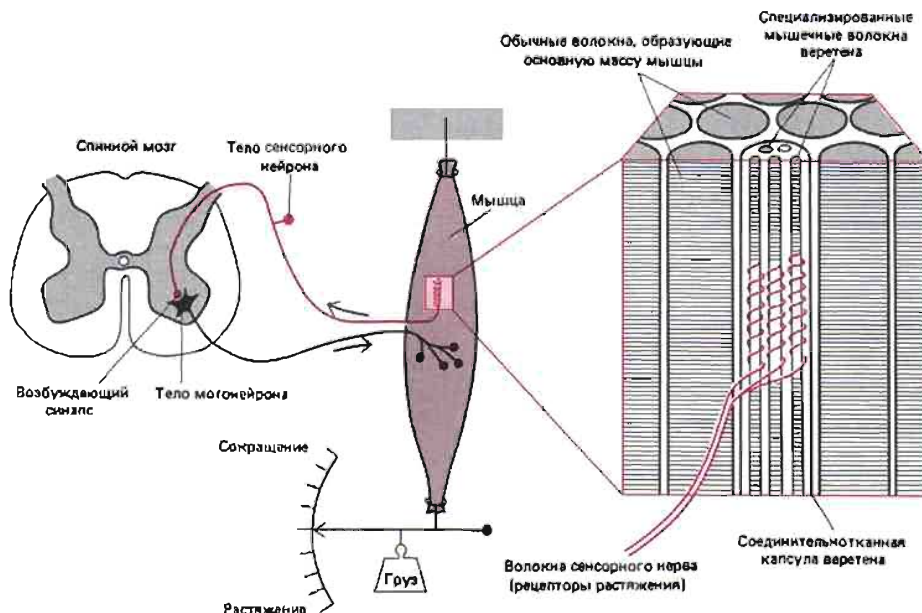


Рис. 18-45. Импульсация мотонейронов регулируется с помощью рецепторов растяжения скелетной мышцы (мышечных веретен), которые обеспечивают сенсорную обратную связь через возбуждающие синапсы, находящиеся в спинном мозгу. Основная схема представлена слева; справа – упрощенное изображение мышечного веретена, где происходит преобразование сенсорных сигналов. При растягивании мышцы сигнал от рецепторов возбуждает мотонейроны, заставляя их дать команду для сокращения мышцы, что препятствует ее дальнейшему растяжению. Такая *моносинаптическая рефлекторная дуга* имеет особое значение при поддержании заданной позы. Такая же дуга лежит и в основе коленного рефлекса, когда в результате резкого удара под коленную чашку находящееся там сухожилие растягивает мышцу-разгибатель и побуждает волокна мышечных веретен подать сигнал для сокращения мышцы, выпрямляющей ногу. Специализированные мышечные

волокна веретен располагаются параллельно остальным волокнам мышцы и растягиваются при растяжении всей мышцы. Способные к растяжению средние участки волокон веретена, вокруг которых намотаны окончания сенсорных нейронов, содержат клеточные ядра, но практически лишены сократительных элементов. Волокна веретен короче и тоньше, чем обычные мышечные волокна (15–30 и 50–100 мкм в диаметре соответственно). Они имеют свою собственную двигательную иннервацию (на рисунке не показана), роль которой подобна роли нулевой отметки на измерительном приборе, – она устанавливает «нулевую» точку растяжения веретена на таком уровне, какой требуется в данный момент, и в результате автоматически поддерживается поза, задаваемая двигательными областями головного мозга. Существует несколько разновидностей мышечных веретен, различающихся по структуре и иннервации.

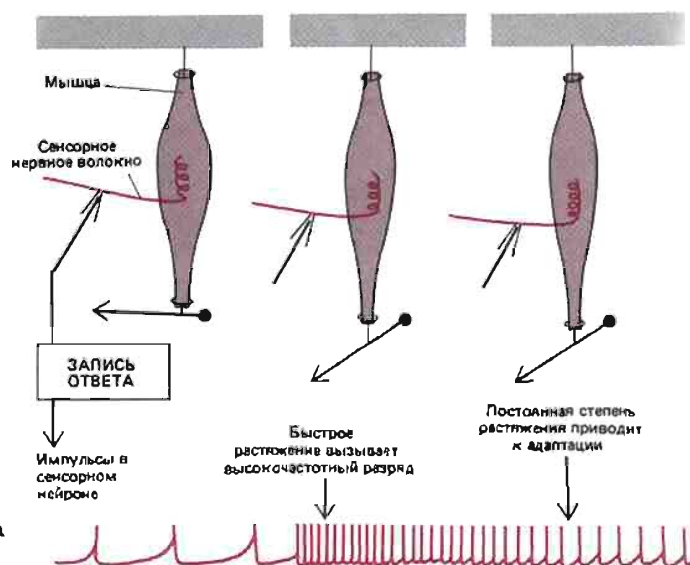


Рис. 18-46. Адаптация рецептора растяжения мышцы.

изменяется в соответствии со степенью или быстротой растяжения. Большинство сенсорных нейронов свойственна заметная адаптация: при постоянном растяжении нейрон дает слабый ответ, который, однако, резко усиливается, если растяжение быстро нарастает (рис. 18-46). Если подавить возникновение импульсов, блокировав натриевые каналы тетродотоксином, то станет ясно, что главный эффект растяжения состоит в градуальной местной деполяризации окончания сенсорного нейрона. Этот эффект называют **рецепторным потенциалом**; он аналогичен постсинаптическому потенциалу и сходным образом контролирует частоту импульсного разряда. Способность генерировать рецепторные потенциалы – общая черта всех сенсорных преобразователей, связанных с нервной системой.

18.5.2. Сенсорные рецепторы проявляют узкую избирательность в отношении стимулов [34]

Чем уже диапазон чувствительности преобразователя, тем точнее информация, которую он доставляет нервной системе. Специализация свойственна даже рецепторам растяжения мышц: например, некоторые из них реагируют на постоянное растяжение, другие – только на изменение степени растяжения. Однако наиболее тонкой избирательностью отличаются **волосковые клетки** – слуховые рецепторы позвоночных, улавливающие звуки. Подобно большинству других рецепторов, волосковые клетки частично обязаны своей избирательностью фильтрующему действию структур, в которые они включены, а частично – свойствам, присущим самим клеткам.

Слуховые волосковые клетки получили свое название благодаря *стереоцилиям*, выступающим над их поверхностью (рис. 18-47), строение которых было рассмотрено в главе 10 (разд. 10.5.2). Волосковые клетки располагаются рядами вдоль **базиллярной мембраны** – тонкой упругой пластинки, образующей перегородку между двумя параллельными заполненными жидкостью каналами ушной улитки. Кончики стереоцилий большинства клеток частично проникают в нависающий над ними слой внеклеточного материала, называемый *текториальной мембраной* (рис. 18-48). Звуковые волны, распространяющиеся вдоль базиллярной мембраны, вызывают ничтожное смещение слуховых волосковых клеток относительно текториальной мембраны, в результате чего сте-

Рис. 18-47. Участок ушной улитки (микрофотография, полученная с помощью сканирующего электронного микроскопа). Видны наружные волосковые клетки, на верхушках которых V-образными рядами расположены стереоцилии.

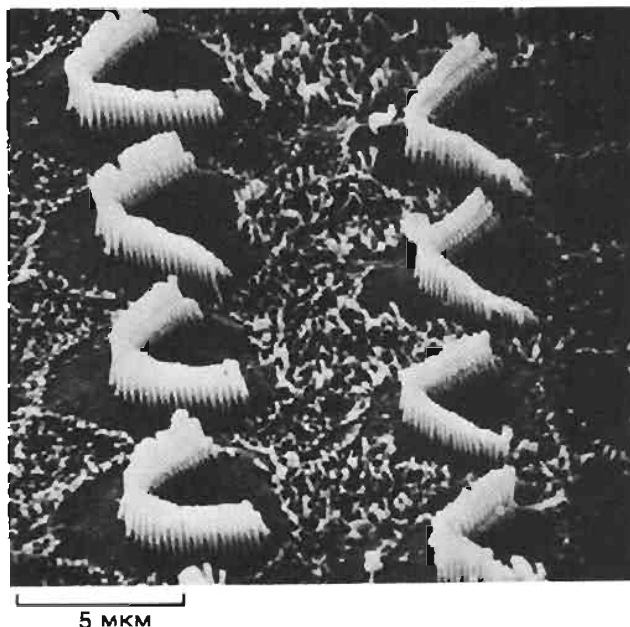
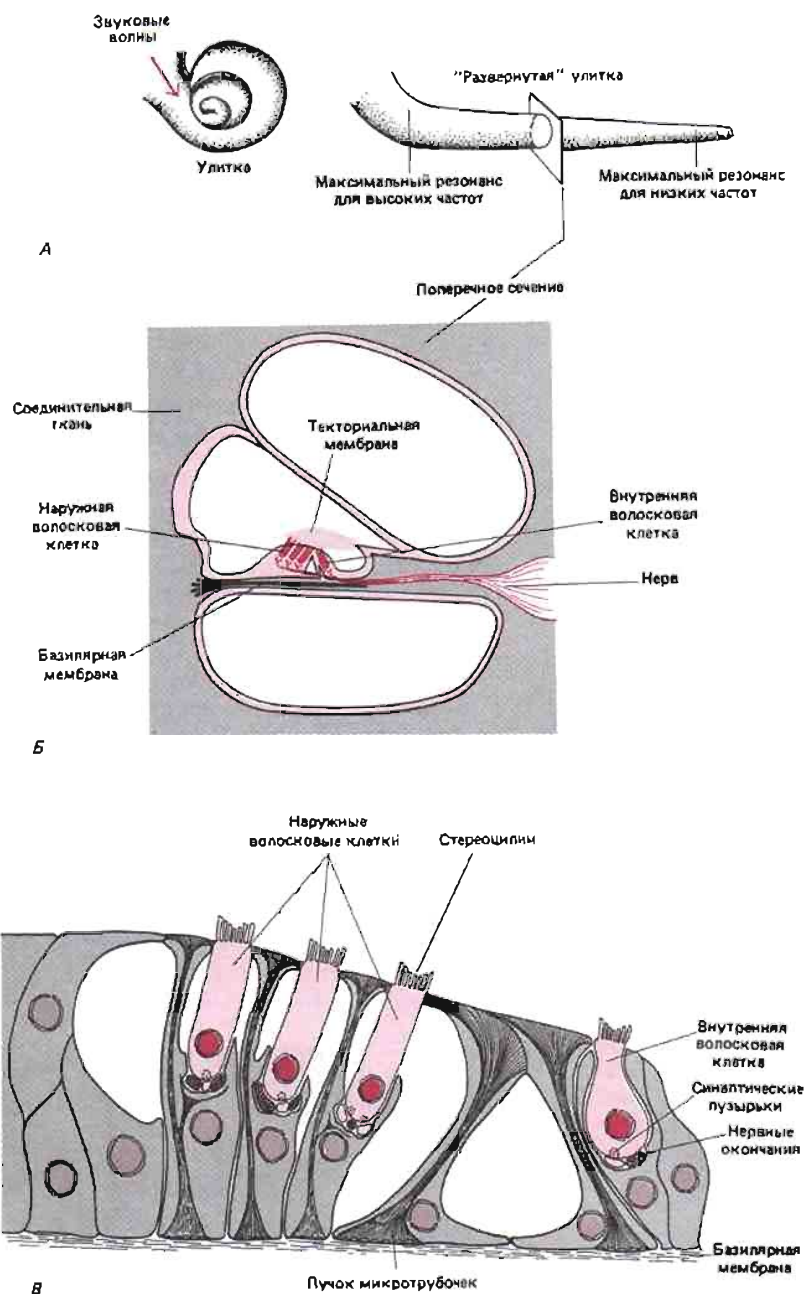


Рис. 18-48. Здесь схематически представлена часть слуховой системы млекопитающего — показаны сложные вспомогательные приспособления, передающие звуковые вибрации слуховым волосковым клеткам. **А.** Внешний вид улитки при небольшом увеличении. **Б.** Улитка в поперечном разрезе при большем увеличении. Видно, что слуховые волосковые клетки расположены на базилярной мембране, а их стереоцилии частично погружены в нависающую над ними текториальную мембрану. **В.** Слуховые волосковые клетки при сильном увеличении (выделены розовым цветом) и окружающие их высокоспециализированные опорные клетки. Волосковые клетки образуют синаптические соединения, через которые они передают рецепторный потенциал нейронам, и имеются также синапсы, передающие сигналы в обратном направлении — от центральной нервной системы волосковым клеткам; возможно, эти сигналы изменяют чувствительность последних. Слуховые стимулы воспринимаются главным образом внутренними волосковыми клетками, и хотя этих клеток имеется всего лишь около 4000 (а наружных — около 200 000), более 90% волокон в слуховых нервах связано с внутренними волосковыми клетками. (*В* — из A. W. Ham, D. H. Cottrick, *Histology*, 5th. ed., Philadelphia: Lippincott, 1979.)



реоцилии наклоняются. В ответ на эту деформацию в слуховых волосковых клетках возникает рецепторный потенциал, и сигнал передается через химический синапс на окончания слуховых нейронов.

Устройство улитки таково, что звуковые волны при прохождении через нее изменяют свою амплитуду. Высокочастотные волны достигают максимальной амплитуды на одном конце улитки, а низкочастотные — на другом. Таким образом, улитка напоминает спектроскоп, распределяя звуки различной частоты по различным расположенным слуховым волосковым клеткам. Рецепторные потенциалы, возникающие в определенной группе этих клеток, сигнализируют о наличии звука определенной частоты.

Однако этот механизм позволяет лишь частично объяснить очень высокую избирательность слуховых рецепторов. Ответ волосковых клеток не про-

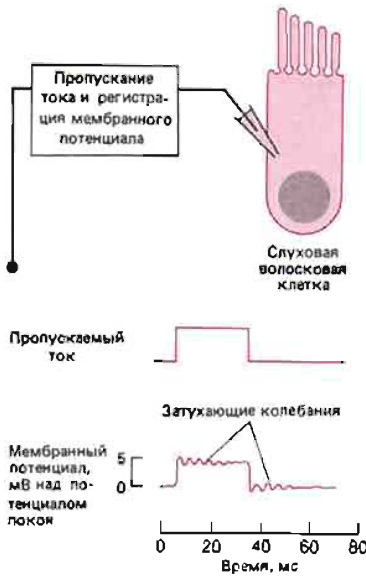


Рис. 18-49. Явление резонанса в слуховой волосковой клетке из уха черепахи. Импульсный электрический стимул вызывает возникновение затухающих колебаний мембранного потенциала, частота которых совпадает со звуковой частотой, к которой данная клетка наиболее чувствительна.

сто пропорционален амплитуде вибрации того участка базилярной мембраны, на котором они расположены, но еще более тонко связан со звуком определенной частоты. Это дает основание предположить, что существует второй этап частотной фильтрации, связанный с волосковыми клетками. Природу и локализацию этого второго частотного фильтра у млекопитающих выяснить пока не удалось, несмотря на все экспериментальные усилия.

У рептилий, например у черепахи, улитка устроена несколько по-иному и базилярная мембрана не играет главной роли в различении частот. За селективность всецело ответственны волосковые клетки; по-видимому, каждая из них индивидуально настроена на определенную частоту вибрации. Данные о существовании такой «настройки» были получены при исследовании электрических реакций слуховых волосковых клеток черепахи. Внутриклеточный электрод можно использовать как для записи потенциала внутри волосковой клетки, так и для пропускания тока. Когда внезапно подается или выключается небольшой постоянный ток, мембранный потенциал начинает осциллировать («дрожать») подобно гонгу после удара (рис. 18-49). Иными словами, клетка ведет себя как демпфированный электрический резонатор. Характеристическая частота электрических колебаний каждой волосковой клетки точно соответствует частоте звука, к которой она наиболее чувствительна. Механизм осцилляции не известен, хотя в принципе возможно, что за такую реакцию ответственны определенные сочетания потенциал-зависимых ионных каналов.

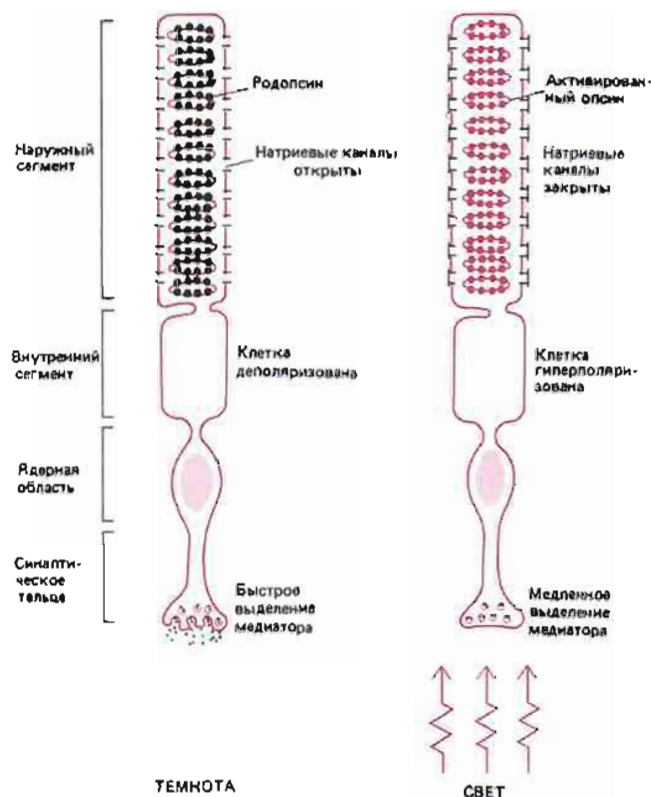
Природа сопряжения механической деформации с электрическим ответом остается совершенно непонятной. Преобразующая система в ухе млекопитающего работает в диапазоне интенсивностей звука, охватывающем более семи порядков величины, и позволяет слышать настолько слабые звуки, что амплитуда вызываемой ими вибрации базилярной мембраны не превышает доли диаметра водородного атома.

18.5.3. Палочки в сетчатке глаза способны обнаружить один фотон [35]

Преобразователи, благодаря которым мы воспринимаем свет, тоже феноменально чувствительны, но механизм их функционирования изучен гораздо лучше. Как уже говорилось в главе 16, в глазу позвоночного имеются два вида фоторецепторных клеток: колбочки, которые служат для цветового зрения и требуют сравнительно сильной освещенности, и палочки, обеспечивающие монохроматическое зрение при слабом свете. Палочка может произвести ощутимый электрический сигнал в ответ на один-единственный фотон, и человек уже способен воспринять пять фотонов как вспышку света. Механизм действия палочек и колбочек, по-видимому, сходен, но палочки лучше изучены.

Палочка (см. разд. 16.2.2) состоит из *наружного сегмента*, содержащего световоспринимающий аппарат, *внутреннего сегмента*, где находится множество митохондрий, ядерной области и (в основании клетки) *синаптического тельца*, образующего контакты с нервными клетками сетчатки. Как это ни удивительно, но в темноте клетка очень сильно деполяризована; эта деполяризация удерживает потенциал-зависимые кальциевые каналы синаптического тельца в открытом состоянии, и переход ионов Ca^{2+} внутрь клетки приводит к непрерывному высвобождению медиатора. Деполяризация обусловлена тем, что в плазматической мембране наружного сегмента открыты натриевые каналы. При воздействии света эти каналы закрываются, так что рецепторный потенциал приобретает форму *гиперполяризации*, приводящей к уменьшению скорости выделения медиатора (рис. 18-50). Так как медиатор оказывает тормозящее действие на многие постсинаптические нейроны, эти нейроны при освещении растормаживаются и в результате возбуждаются. Скорость высвобождения медиатора фоторецепторами изменяется в соответствии с интенсивностью света: чем ярче свет, тем значительнее гиперполяризация и тем силь-

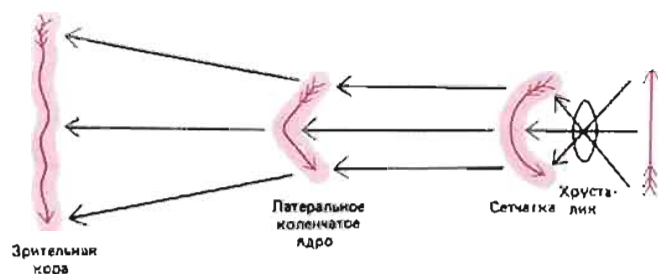
Рис. 18-50. Схема реакции фоторецепторной клетки (палочки) на освещение.



нее снижается выделение медиатора. Когда клетка находится в состоянии наибольшей чувствительности, поглощение одного фотона снижает приток Na^+ на миллион или более ионов, и гиперполяризация при этом достигает 1 мВ. Каким же образом воздействие света приводит к закрытию натриевых каналов?

Наружный сегмент, где происходят ключевые события, представляет собой цилиндр, одетый плазматической мембраной и содержащий около тысячи дисков, плотно упакованных в виде стопки. Каждый диск — это замкнутый плоский мешочек, образованный мембраной, в которой находятся светочувствительные молекулы родопсина; плотность упаковки этих молекул составляет примерно 10^5 на 1 мкм^2 . Молекула родопсина состоит из трансмембранного полипептида опсина и простетической группы — 11-цис-ретиная, который и поглощает свет. При поглощении фотона 11-цис-ретиналь изомеризуется в полностью-транс-ретиналь, который затем отделяется от опсина; в результате опсин изменяет свою конформацию, и это каким-то образом приводит к закрытию натриевых каналов плазматической мембраны. Можно думать, что в цитоплазме наружного сегмента существует «второй посредник», связывающий эти два пространственно разобщенных события. Хотя природа второго посредника достоверно не установлена, есть данные в пользу того, что эту функцию выполняют ионы Ca^{2+} . Очевидно, свет вызывает высвобождение их из дисков в цитоплазму, и повышение цитоплазматического уровня Ca^{2+} ведет к закрытию натриевых каналов. В то же время конформационные изменения родопсина инициируют каскад ферментативных реакций, приводящих к снижению концентрации циклического GMP в цитоплазме в результате повышения активности фермента фосфодиэстеразы, разрушающего циклический GMP. Какую роль играет изменение уровня циклического GMP, пока не ясно.

Рис. 18-51. Схема главных зрительных путей у млекопитающих. Свет от смежных участков поля зрения фокусируется на смежные группы фоторецепторов, и возникающие нервные сигналы передаются по параллельным путям на все более высокие уровни зрительной системы. На каждом уровне видимый мир (представленный на схеме вертикальной стрелкой) проецируется упорядоченным образом на слой нейронов. Это очень упрощенная схема — она не показывает, каким образом информация от правого и от левого глаза объединяется, обеспечивая стереоскопическое зрение.

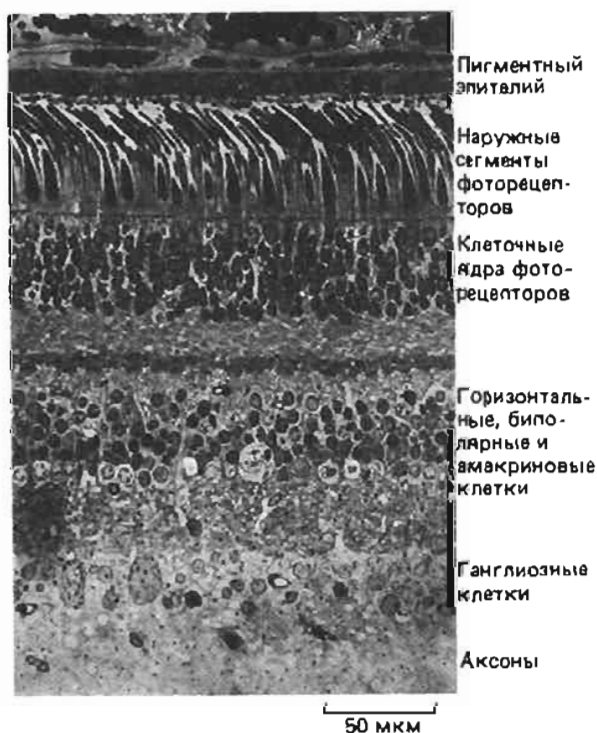


18.5.4. Видимый мир последовательно проецируется на ряд нейронных систем [36]

Состояние внешнего мира представлено в нервной системе потенциалами в упорядоченных клеточных подсистемах, различных для разных аспектов внешнего мира, воспринимаемых преобразователями разного типа. В пределах данной модальности, такой как зрение, первичное отображение осуществляется в самих рецепторных клетках. Потенциал каждого фоторецептора отражает яркость определенной точки видимой картины. Информация от фоторецептора передается через последовательные группы нейронов и перерабатывается на каждом этапе, пока не достигнет высших мозговых центров, где комбинируется с информацией, приходящей от других сенсорных систем, и используется для выработки выходных сигналов, управляющих поведением.

Сигналы от смежных участков поля зрения проецируются на смежные участки сетчатки, воспринимаются смежными фоторецепторами и передаются по параллельным путям на смежные нейроны каждого из иерархических уровней (рис. 18-51). Таким образом, видимая картина отображается в виде проекций на последовательные поля нервных клеток, начиная с сетчатки и кончая зрительной зоной коры головного мозга. Прежде чем рассматри-

Рис. 18-52. Микрофотография среза сетчатки. Можно видеть, что клетки располагаются в виде нескольких хорошо различимых слоев. Направление падающего света — снизу вверх через все эти слои. Таким образом, свет, прежде чем достигнуть фоторецепторных клеток, должен пройти через нейроны, участвующие в передаче зрительных сигналов мозгу. Затем сигналы, генерируемые фоторецепторами, проходят через промежуточные слои нейронов к ганглиозным клеткам, которые передают информацию мозгу в виде потенциалов действия. Схема строения сетчатки приведена на рис. 16-8. (С любезного разрешения John Marshall.)



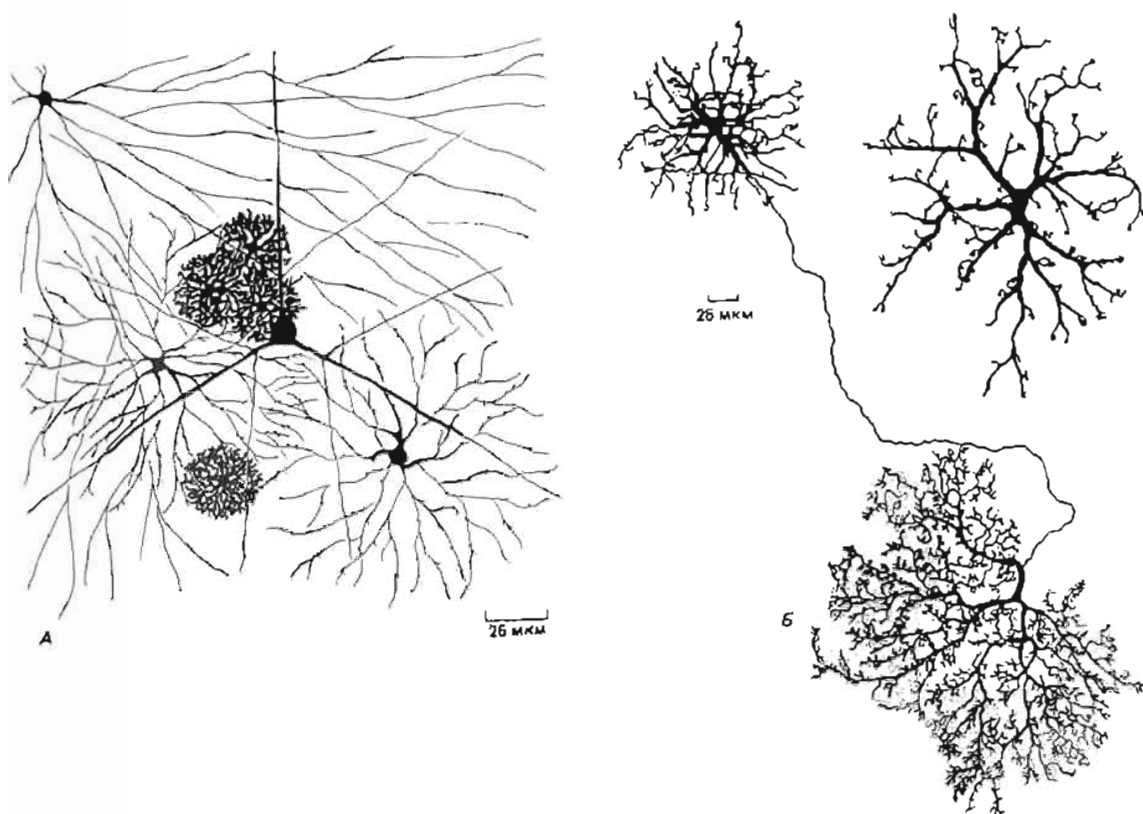
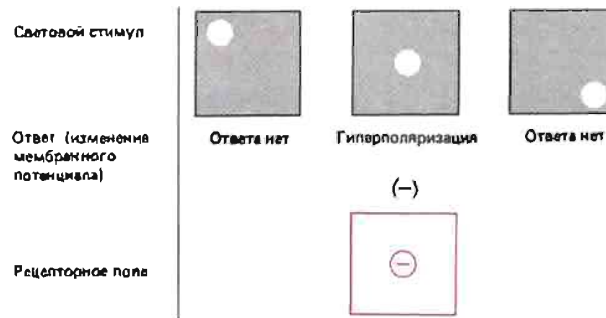


Рис. 18-53. Амакриновые клетки из сетчатки обезьяны (А) и горизонтальные клетки из сетчатки кошки (Б), окрашенные по Гольджи. У клеток того и другого типа аксоны короткие или их нет вовсе. Представленные здесь восемь амакриновых клеток (А) относятся по меньшей мере к четырем различным подтипам, и все они не имеют аксонов. Две горизонтальные клетки (Б) отличаются друг от друга тем, что одна имеет аксон (с многочисленными концевыми разветвлениями), а у другой аксона нет. Амакриновые клетки, отличающиеся друг от друга по форме, различаются и в химическом отношении: их можно разделить не менее чем на шесть подтипов по содержащимся в них нейрорепептидам. (А — из В. В. Boycott, J. E. Dowling, Philos. Trans. R. Soc. London (Biol.), 255, 109-184, 1969; Б — из В. В. Boycott, in: Essays on the Nervous System [R. Bellairs and E. G. Groux, eds.], Oxford, Eng.: Clarendon Press, 1974.)

вать обработку зрительной информации, происходящую на этом пути, необходимо рассмотреть анатомические связи между соответствующими нервными структурами.

Фоторецепторы передают свою информацию через синапсы в систему нейронов, находящуюся в среднем слое сетчатки. Этот слой состоит из биполярных, горизонтальных и амакриновых клеток (рис. 18-52). Нейроны всех этих трех классов настолько малы, что могут проводить сигналы путем пассивного распространения: потенциалы действия в них не возникают. У горизонтальных и амакриновых клеток (рис. 18-53) отростки направлены в стороны, параллельно плоскости сетчатки, тогда как у биполярных клеток они ориентированы перпендикулярно и обеспечивают прямую связь со следующим слоем — с ганглиозными клетками сетчатки. Ганглиозные клетки посылают аксоны к мозгу, кодируя зрительную информацию в форме потенциалов действия. У млекопитающих информация, воспринимаемая глазом, поступает главным образом в первичную зрительную зону коры головного мозга (или, как говорят ради краткости, в зрительную кору) через синапсы мозговой «передаточной станции», называемой латеральным коллатеральным ядром (рис. 18-51). В зрительной коре, которая состоит из нескольких слоев нейронов, зрительная информация вновь переходит от слоя к слою в направлении, более или менее перпендикулярном к поверхности коры мозга. Из первичной зрительной зоны нервные волокна передают информацию другим областям коры. (Картина усложняется тем, что информация от правого и от левого глаза поступает в одну и ту же область зрительной коры, но мы отложим рассмотрение этого обстоятельства до конца главы.)

Рис. 18-54. Рецептивное поле фоторецепторной клетки – палочки. Рецептивное поле определяют, регистрируя ответы клетки при различном положении и различной форме светового стимула. У данного фоторецептора оно очень простое: клетка реагирует (гиперполяризуется) тогда и только тогда, когда в определенном участке поля зрения появляется светлое пятно (освещенность других участков при этом не имеет значения). Такое рецептивное поле изображают минусом в кружке (означающим гиперполяризацию), который ставят в соответствующем месте поля зрения.

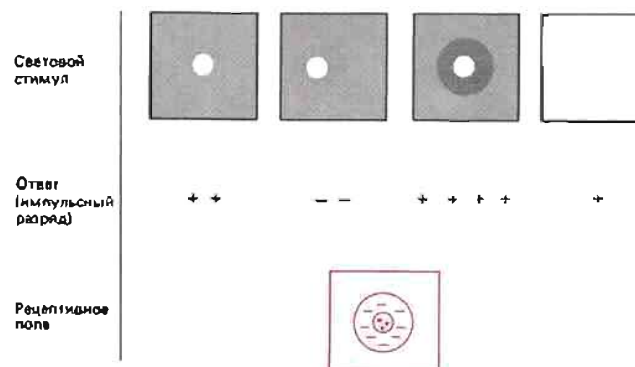


18.5.5. Нейроны высших уровней воспринимают наиболее сложные черты видимого мира [37]

Результаты чисто анатомических исследований не позволяют выяснить, как последовательные нейронные системы обрабатывают зрительную информацию. Для того чтобы понять переработку информации нервной системой, необходимо знать смысл электрического сигнала, поступающего от каждой клетки. Это несколько туманное утверждение можно переформулировать в точных операциональных понятиях: понять значение сигнала от данной клетки зрительной системы – это значит понять, какого рода внешнее событие или обстоятельство приводит к возбуждению данной клетки. Ответ можно получить, регистрируя электрическую активность клетки с помощью микроэлектрода в то время, когда в разных точках поля зрения животного будут появляться различные виды зрительных раздражителей.

Сенсорную область, на которую должен попасть стимул, чтобы повлиять на данный нейрон, называют **рецептивным полем** этого нейрона (рис. 18-54). Условия эффективности стимуляции каждого отдельного фоторецептора очень просты: на данный участок сетчатки должен падать свет с подходящей длиной волны. Но по мере перехода к высшим уровням зрительной системы условия эффективности стимула постепенно усложняются. Примером могут служить ганглиозные клетки сетчатки. Рецептивные поля этих клеток, как правило, шире, чем у отдельных фоторецепторов, и частично перекрывают друг друга. Типичная ганглиозная клетка отвечает на равномерное освещение очень слабо. Более того, небольшое пятно света, занимающее лишь часть рецептивного поля клетки, вызывает противоположные эффекты в зависимости от того, где оно находится – в центре или ближе к периферии рецептивного поля; например, оно может возбудить ганглиозную клетку, если будет находиться в центре, но окажет тормозное действие, находясь на периферии. Для такой ганглиозной клетки наиболее эффективным стимулом будет яркое круглое пятно, окруженное темным кольцом (рис. 18-55). Другие ганглиозные

Рис. 18-55. Более сложное рецептивное поле ганглиозной клетки сетчатки, определенное тем же методом (см. рис. 18-54). Представленная здесь ганглиозная клетка возбуждается при освещении небольшого пятна в центре ее рецептивного поля и тормозится световым пятном на периферии этого поля. Возбуждение и торможение выражаются в формуле увеличения (+) и уменьшения (-) частоты импульсного разряда. Даже в темноте клетка спонтанно генерирует потенциалы действия с какой-то низкой частотой. Наибольшую реакцию вызывает яркое светлое пятно, окруженное темным кольцом. Другие ганглиозные клетки ведут себя по-иному, например сильнее отвечают на темное пятно, окруженное светлым кольцом. Ганглиозные клетки обеих групп очень слабо реагируют на равномерное освещение: они служат детекторами контраста.



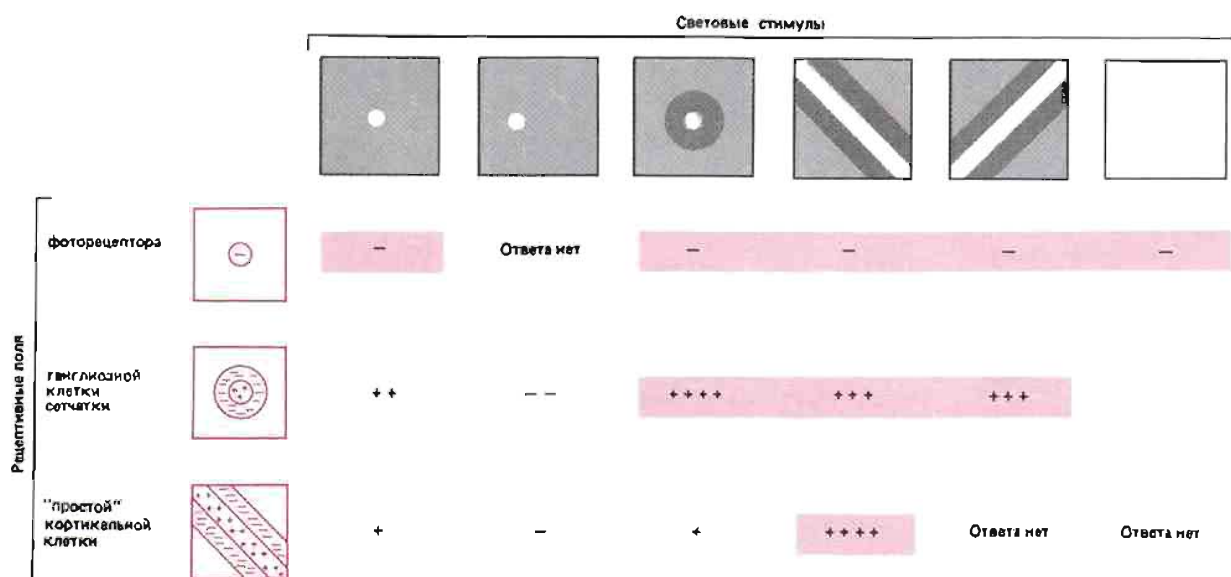


Рис. 18-56. Рецептивные поля клеток на последовательных уровнях зрительной системы млекопитающего и ответы этих клеток на различные световые стимулы. Квадратом представлен небольшой участок зрительного поля. Слева показаны рецептивные поля трех клеток, получающих информацию от данной области зрительного поля: фоторецептора, ганглиозной клетки сетчатки и «простой» клетки из зрительной коры головного мозга. Приводятся ответы клеток каждого типа на шесть различных стимулов. Следует отметить, что сильный ответ фоторецептора сигнализирует лишь о том, что в определенном участке зрительного поля имеется светлое пятно, освещенность же соседних точек поля не имеет никакого значения. С другой стороны, сильный ответ кортикальной клетки дает более полную информацию о пространственной структуре стимула (хотя информация о положении стимула в поле зрения передается несколько менее точно). На рисунке представлен только один тип ганглиозных клеток сетчатки и только один из многих типов кортикальных нейронов.

клетки сильнее реагируют на противоположный рисунок — на темное пятно со светлым окружением. Короче говоря, ганглиозные клетки служат детекторами пятен, контрастных по отношению к фону.

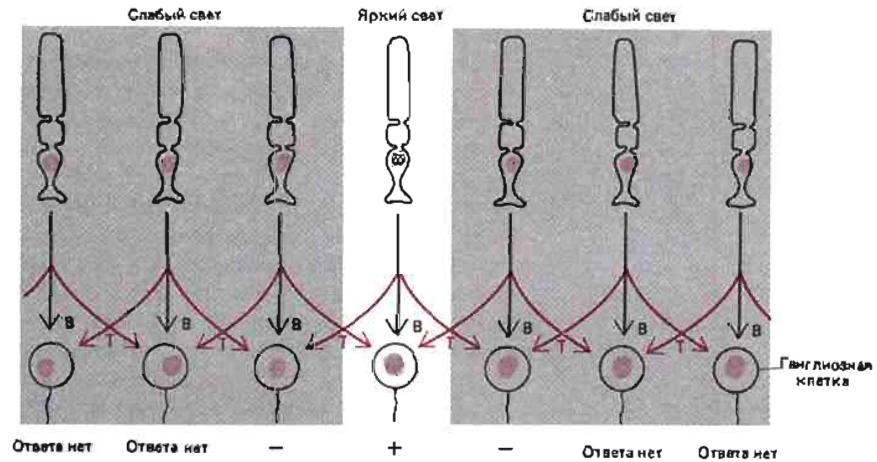
Для возбуждения клеток коры головного мозга требуются еще более специфические условия. Большая группа корковых нейронов хорошо реагирует только на светлую или темную полосу на контрастном фоне; для данного нейрона полоса должна находиться в определенной области зрительного поля и иметь определенную ориентацию относительно горизонтали (рис. 18-56). Еще один пример: некоторые корковые нейроны отвечают только в том случае, если стимул не только ориентирован определенным образом, но и перемещается в определенном направлении и имеет определенную длину и ширину.

18.5.6. Локальная обработка информации связана с конвергенцией, дивергенцией и латеральным торможением [38]

Поведение нейронов высших уровней, служащих детекторами сложных черт видимого мира, определяется первыми связями в зрительном пути. В качестве примера рассмотрим ганглиозную клетку сетчатки, реагирующую на яркое пятно, окруженное темным фоном. От чего зависит эта специфическая чувствительность?

Само строение сетчатки наводит на мысль об определенных способах обработки зрительной информации. Как показано на рис. 18-52, отдельная биполярная клетка принимает сигналы от нескольких смежных фоторецепторов и передает свой ответ нескольким смежным ганглиозным клеткам: в организации связей мы находим как *конвергенцию*, так и *дивергенцию*. Кроме того, наряду с биполярными клетками, передающими сигналы в направлении, перпендикулярном плоскости сетчатки, есть еще горизонтальные и амакриновые клетки, реализующие латеральное взаимодействие между соседними биполярными и ганглиозными клетками. Несмотря на сложность электрофизиологических деталей, основные принципы довольно просты. При соответствующем распределении тормозных и возбуждающих синапсов по «вертикальным» и «латеральным» связям можно передавать ганглиозным клеткам сигналы противоположного смысла. Например, свет, падающий на данный фоторецептор, может возбудить ганглиозную клетку, лежащую непосредственно под ним, но вызовет *латеральное торможение* окружающих ганглиозных клеток (рис. 18-57). Свет, падающий на соседний фоторецептор,

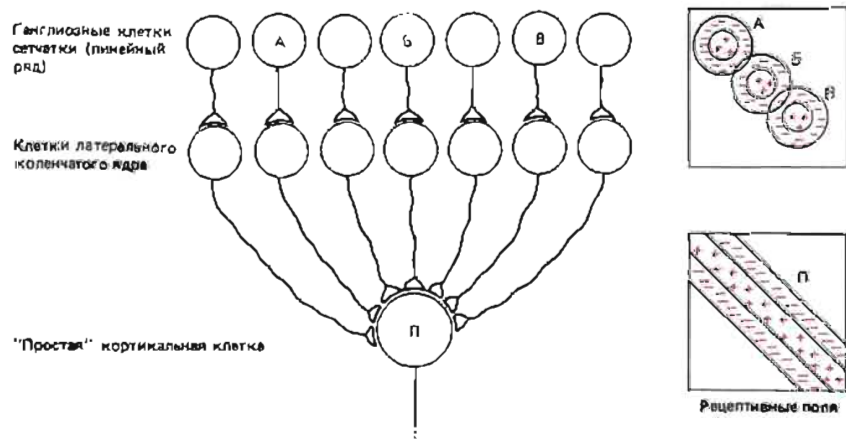
Рис. 18-57. Схема латерального торможения. В изображенной здесь «идеальной» системе расположение тормозных (Т) и возбуждающих (В) синапсов таково, что свет, падающий на фоторецептор, возбуждает ганглиозную клетку, расположенную непосредственно под ним, в то время как ганглиозные клетки по обе стороны от рецептора тормозятся. При однородном освещении ганглиозные клетки практически не дают ответа, так как возбуждающее действие уравновешено тормозным. Ганглиозные клетки реагируют только на контраст яркого и слабого света (такой случай представлен в средней части рисунка).



оказывает аналогичное действие, возбуждая другую ганглиозную клетку и тормозя ряд ранее возбужденных клеток. Если все фоторецепторы освещены одинаково, то для каждой ганглиозной клетки возбуждающие и тормозные воздействия будут приблизительно сбалансированы и клетка практически не даст ответа. Оптимальным раздражителем для ганглиозной клетки описанного типа будет яркое пятно (вызывающее возбуждение) на темном фоне (исключая торможение со стороны соседних клеток).

Конвергенция, дивергенция и латеральное торможение встречаются в нервной системе повсюду и играют важную роль в локальной обработке информации многими группами нейронов, лежащих рядом друг с другом и имеющих дело со связанными между собой сенсорными данными. В качестве следующего простого (хотя и гипотетического) примера на рис. 18-58 показано, каким образом корковая клетка могла бы избирательно реагировать на полосу, ориентированную определенным образом, в результате конвергенции сигналов от ряда ганглиозных клеток сетчатки. При помощи подобных механизмов типичный нейрон высшего уровня зрительной системы, возбуждаемый комбинацией сигналов от группы нейронов низшего уровня, может выявлять и более абстрактные, более сложные черты данного комплекса зрительных стимулов. Таким образом, информация, заключенная в электрическом сигнале отдельного нейрона, постепенно обогащается по мере передачи ее «вверх» по зрительным путям.

Рис. 18-58. Эта гипотетическая схема показывает, как сигналы от группы клеток, расположенных вдоль прямой линии и имеющих круглые рецептивные поля, могли бы совместно воздействовать на нейрон более высокого уровня (вроде «простой» кортикальной клетки, показанной на рис. 18-56) таким образом, чтобы этот нейрон избирательно реагировал на стимулы в виде полосы с определенной ориентацией. Полагают, что в действительности характер связей более сложен, чем это показано на схеме, и важную роль в специфических ответах кортикальных клеток играют тормозные синапсы.



Закключение

Специальные преобразователи переводят сенсорные стимулы в форму нервных сигналов. Например, в рецепторе растяжения мышцы окончание сенсорного нерва деполяризуется при растяжении и величина деполяризации—рецепторный потенциал—для дальнейшей передачи перекодировается в частоту импульсного разряда. Слуховые волосковые клетки, избирательно реагирующие на звуки определенной частоты, сами не посылают импульсов, а передают сигналы о величине рецепторного потенциала соседним нейронам через химические синапсы. Таким же образом действуют фоторецепторы глаза. В фоторецепторах свет вызывает конформационное изменение молекул родопсина, и это благодаря участию внутриклеточного второго посредника ведет к закрытию натриевых каналов в плазматической мембране, к ее гиперполяризации и в результате—к уменьшению количества высвобождаемого медиатора. Далее вставочные нейроны передают сигнал ганглиозным клеткам сетчатки, которые пересылают его в мозг в виде потенциалов действия. Проходя через нейронную сеть с конвергентными, дивергентными и тормозными латеральными связями, информация подвергается обработке, благодаря которой клетки высших уровней зрительной системы могут выявлять более сложные особенности пространственного распределения световых стимулов.

18.6. Развитие и сохранение структуры нервных клеток [39]

Нейроны не уникальны по своим электрическим свойствам. Проводить потенциалы действия способны большинство мышечных клеток, эпидермальные клетки головастика и даже клетки некоторых растений, таких как зеленая водоросль *Nitella*. Некоторые ооциты обладают электрической возбудимостью и при деполяризации поглощают Ca^{2+} , высвобождая после этого кортикальные гранулы, что очень напоминает выделение нейромедиатора нервным окончанием (см. разд. 14.4.5).

С другой стороны, в отношении размеров и формы нейроны поистине уникальны (см. рис. 18-4). Никакая другая клетка не может иметь длину 10 метров, как мотонейрон кита, или обладать, подобно мозжечковым клеткам Пуркинью, отростками, связанными с сотней тысяч других клеток (рис. 18-59). В этом разделе будут рассмотрены специальные механизмы, благодаря которым развивающийся нейрон может приобретать такую форму, а зрелый нейрон—сохранять ее. Это послужит нам отправной точкой для общего обсуждения клеточных механизмов развития нервной системы.

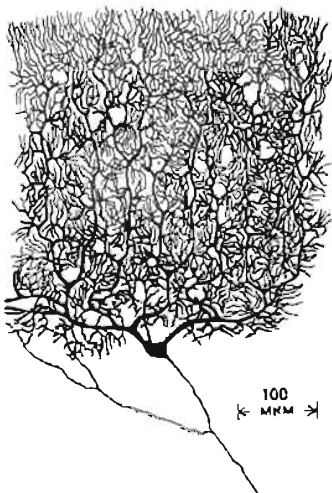


Рис. 18-59. Клетка Пуркинью из мозжечка человека. Показаны все дендритное «дерево» и начальный участок аксона. Эта клетка получает синаптические сигналы от примерно 100 000 других нейронов. Она составляет часть мозговой структуры, ответственной за контроль сложных движений.

18.6.1. Благодаря аксонному транспорту поддерживается химическая связь между телом нервной клетки и ее отдаленными частями [40, 41]

Для такого длинного и тонкого отростка, как аксон, толщина которого может составлять лишь миллионную долю его длины, всегда существует опасность быть поврежденным. Нейрону необходима какая-то внутренняя структура, обеспечивающая прочность, и такую структуру, по-видимому, образуют многочисленные *нейрофиламенты* и *микротрубочки*, пронизывающие цитоплазму практически всех отростков нервной клетки (рис. 18-60). Действительно, тубулин и белки нейрофиламентов вместе с актином составляют около половины всего белка мозга.

Цитоскелет нейрона важен в двух отношениях: он не только служит механической опорой, но и играет решающую роль в химической интеграции клетки, чрезвычайно удлинённая форма которой создает серьезные проблемы внутренней связи. Одно дело проводить потенциалы действия, и совсем другое—осуществлять транспорт молекул. Например, белки необходимы на всем протяжении аксона и дендритов, но «инструкции» по их синтезу содержатся

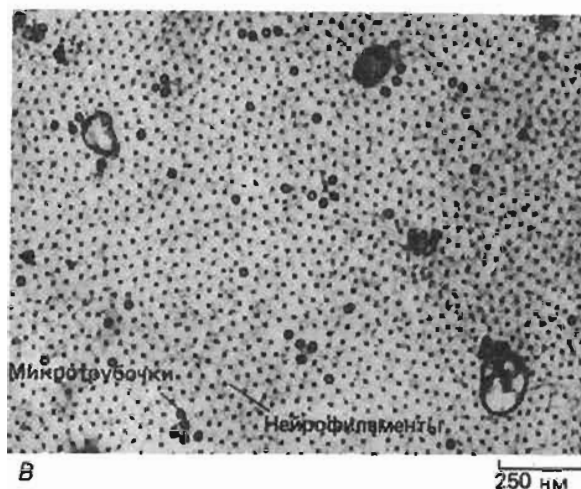
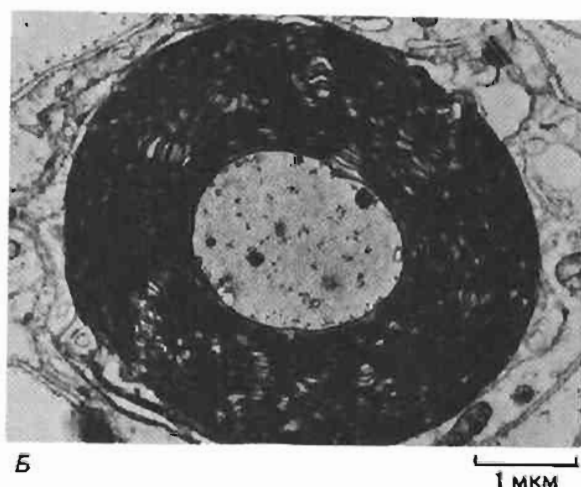
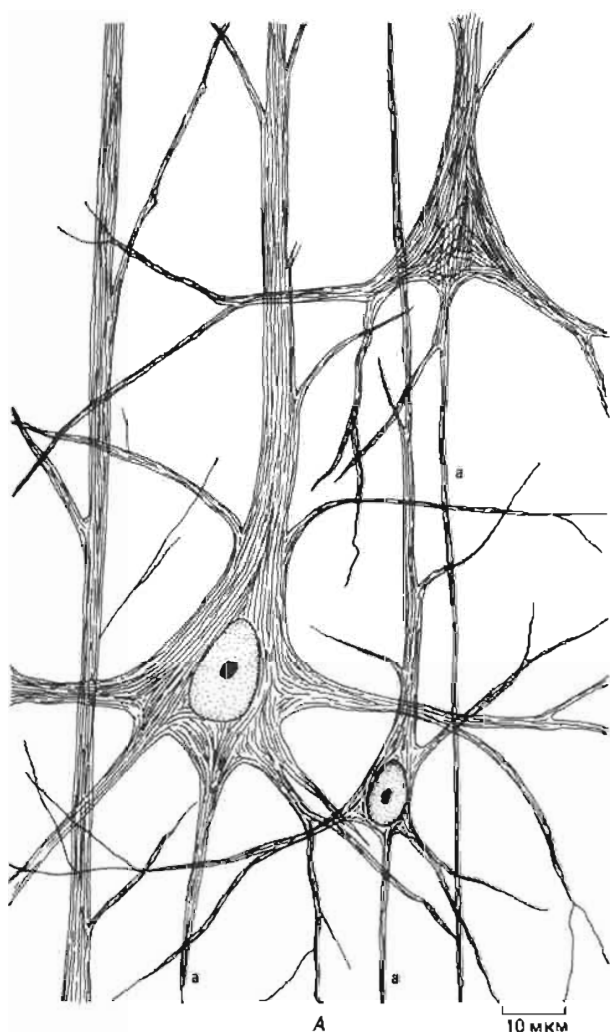


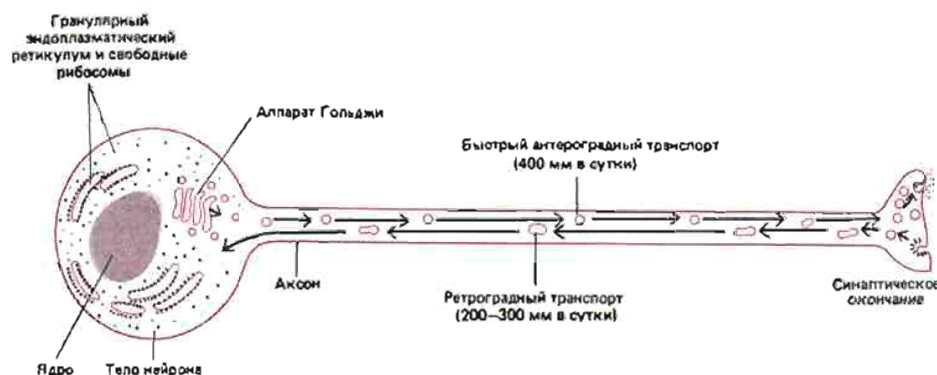
Рис. 18-60. Цитоскелет нейрона. А. Пирамидные клетки из зрительной коры, как они видны в световой микроскоп после ипрегнации серебром. Множество тонких фибрилл тянется вдоль дендритов и аксонов (а) и пронизывает тела клеток. Б. Электронная микрофотография поперечного среза сильно миелинизированного сенсорного аксона кошки. Цитоплазма аксона содержит много нейрофиламентов и микротрубочек, а также митохондрии и мембранные пузырьки. Миелиновая оболочка при фиксации препарата

деформировалась, благодаря чему можно видеть ее слоистую структуру. В. Участок цитоплазмы аксона, сходного с изображенным на предыдущем фото, при большем увеличении. Обратите внимание, что с мембранными пузырьками тесно связаны небольшие группы микротрубочек. (А — из S. Ramón y Cajal, *Histologie du Système Nerveux de l'Homme et de Vertébrés*. Paris: Maloine, 1909–1911; reprinted, Madrid: C.S.I.C., 1972. Б и В — с любезного разрешения John Hopkins.)

в ядре, которое может быть удалено на целый метр от места, где требуется белок. В таких условиях пассивной диффузии совершенно недостаточно: среднему по размерам белку для преодоления путем диффузии расстояния в 1 м понадобилось бы 50 лет. Следовательно, нейрону необходимы активные механизмы **аксонного транспорта**.

В типичном нейроне все рибосомы и гранулярный эндоплазматический ретикулум находятся в пределах клеточного тела, т.е. рядом с ядром, и поэтому все белки должны синтезироваться в этой области. Аппарат Гольджи, который служит источником мембран для отдаленных частей клетки, тоже расположен около ядра, обычно у основания аксона. Таким образом, нейрон можно рассматривать как секреторную клетку, в которой место выведения секрета находится на громадном расстоянии от места образования секреторных

Рис. 18-61. Нейрон как секреторная клетка, у которой места секреции (окончания аксона) расположены на большом расстоянии от места синтеза макромолекул (тела клетки). При такой организации необходим механизм быстрого аксонного транспорта. Из данной схемы не следует заключать, что все синаптические пузырьки транспортируются из тела клетки: в большинстве нейронов они образуются в основном путем повторного использования мембраны в окончании аксона.



пузырьков (рис. 18-61). Хотя окончания аксонов большинства нервных клеток содержат ферменты синтеза нейромедиатора и способны к повторному использованию мембраны синаптических пузырьков, существует постоянная потребность в доставке вновь синтезированных мембран и ферментов из тела клетки. В аксоне можно видеть мембранные пузырьки разнообразных размеров и формы, и если аксон где-то пережечь, такие пузырьки быстро скапливаются в этом месте. Скопление пузырьков происходит с обеих сторон от пережатого участка; значит, имеет место как *anterograde* транспорт от клеточного тела, так и обратный, или *retrograde*, транспорт от окончания аксона к телу клетки. «Возвращающиеся» пузырьки, которые обычно крупнее пузырьков, переносимых от тела нейрона, содержат остатки разрушенных структур, предназначенные для расщепления в лизосомах. В них часто содержатся также молекулы, поглощенные окончанием аксона из внесклеточной среды путем эндоцитоза.

18.6.2. Аксонный транспорт подразделяется на быстрые и медленные компоненты [41]

Пометив переносимые молекулы, можно измерить скорость перемещения пузырьков. Наиболее «быстрые» из пузырьков, участвующих в anterograde транспорте молекул, движутся со скоростью около 400 мм в сутки (у теплокровных животных). Эта скорость практически одинакова независимо от вида животного, толщины аксона и его электрической активности. В обратном направлении наибольшая скорость в полтора-два раза меньше. Передвижение более крупных пузырьков можно наблюдать в живых клетках в культуре ткани. Эти пузырьки продвигаются вперед рывками, скачкообразно — так, как если бы в каждом из них внезапно включался какой-то двигательный механизм. Еще не до конца ясно, как создается эта движущая сила, однако было установлено, что она связана с гидролизом АТФ. Аксон содержит наряду с микротрубочками и нейрофиламентами миозин и актин, и транспорт пузырьков может быть остановлен агентами, разрушающими актиновые филаменты или микротрубочки.

Передвижение по аксону пузырьков, переносящих липиды, гликопротеины мембран и материал для секреции, составляет *быстрый аксонный транспорт*. Кроме того, имеется *медленный аксонный транспорт*, в процессе которого перемещаются сами по себе белки цитоскелета, непрерывно выходящие из тела клетки, и ферменты цитозоля (см. разд. 10.7.2). Тубулин и белки нейрофиламентов движутся с наименьшей скоростью, примерно 1 мм в сутки или даже медленнее, что примерно соответствует скорости, с которой удлиняются микротрубочки путем присоединения тубулиновых мономеров в других структурах, таких как митотическое веретено. Подобные механизмы медленного и быстрого транспорта свойственны и дендритам. Таким образом, нейрон поддерживает и обновляет свою структуру и устраняет повреждения

своих длинных отростков, а также осуществляет химическую связь между ядром и наиболее удаленными частями клетки.

Перейдем теперь от проблемы поддержания структуры нейрона к проблеме ее развития.

18.6.3. На кончиках развивающихся аксонов и дендритов имеется конус роста [42]

Поскольку нейрон способен проводить импульсы (потенциалы действия) и с помощью синапсов принимать и передавать сигналы, его специфическая роль определяется его связями с другими клетками. Поэтому для того, чтобы понять, как нейрон приобретает определенную функцию, необходимо рассмотреть, как он направляет свои длинные отростки к соответствующим местам назначения и каким образом устанавливает упорядоченные синаптические связи. Особое внимание исследователей привлекают две структуры: *конус роста*, с помощью которого развивающийся отросток нервной клетки (аксон или дендрит) направляется к своей мишени, и *синапс*, который образуется, когда отросток достигнет цели. Конус роста играет центральную роль в образовании нервных связей. Описание поведения изолированного конуса роста послужит основой для последующего обсуждения развития нейронных систем.

Зрелый нейрон развивается из относительно небольшой клетки-предшественницы, которая перестает делиться еще до того, как выпустит свои отростки. Как правило, первым начинает расти аксон, а дендриты образуются несколько позже. Всю последовательность событий впервые наблюдали в интактной эмбриональной ткани, применяя окрашивание по Гольджи (рис. 18-62). Эта методика позволила выявить на конце развивающегося отростка нервной клетки своеобразное утолщение неправильной формы, которое, видимо, и прокладывает путь через окружающую ткань. Это и есть конус роста.

Большая часть имеющихся в настоящее время сведений о свойствах конусов роста получена в результате изучения нервной ткани в культуре. Зародышевые нервные клетки *in vitro* выпускают отростки, которые трудно идентифицировать как аксоны или дендриты и которые поэтому получили нейтральное название *нейритов*. Конус роста на конце каждого нейрита в культуральной чашке можно сравнить с кистью руки: он состоит из широкой уплощенной части нейрита, напоминающей ладонь, с множеством длинных тонких шипиков, похожих на пальцы (рис. 18-63). Эти микрошипики имеют толщину от 0,1 до 0,2 мкм и могут достигать 50 мкм в длину; широкая плоская область конуса роста имеет ширину и длину около 5 мкм, хотя

Рис. 18-62. Конусы роста в развивающемся спинном мозгу трехдневного куриного эмбриона, видимые на поперечном срезе мозга, окрашенном по Гольджи. У большинства нейронов, по-видимому, пока только один вытянутый отросток — будущий аксон. Конусы роста вставочных нейронов остаются внутри спинного мозга, конусы роста мотонейронов выходят из него (чтобы направиться к мышцам), а конусы роста сенсорных нейронов прорастают в спинной мозг с наружи (оттуда, где расположены их тела). Многие клетки центральных областей спинного мозга у эмбриона еще пролиферируют и пока не разделились на нейроны и глиальные клетки. (S. Ramón y Cajal, *Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés*, Paris: Maloine, 1909-1911; reprinted, Madrid: C.S.I.C., 1972.)

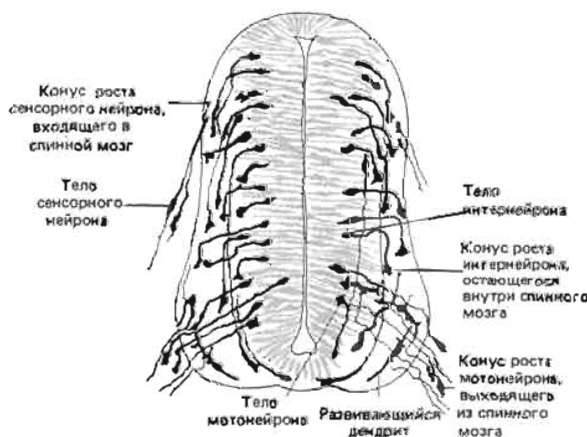
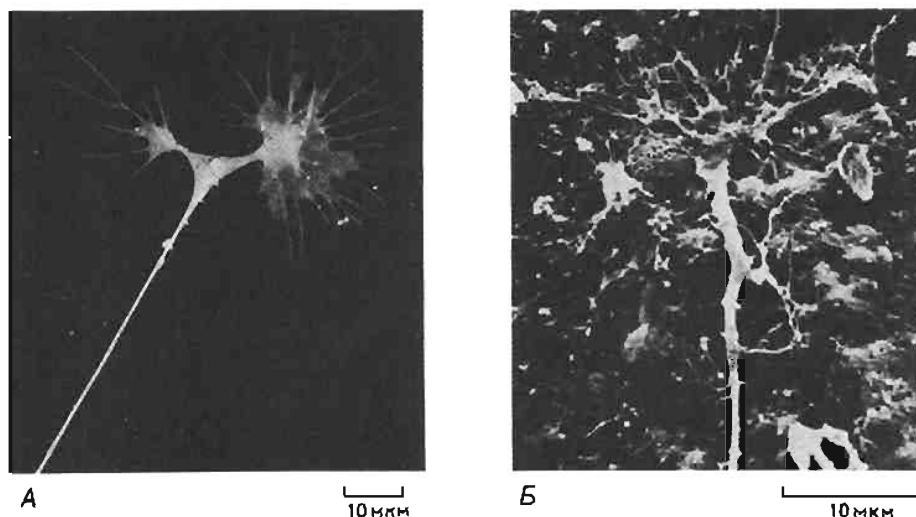


Рис. 18-63. Конусы роста: микрофотографии, полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа. А. Конусы роста на конце нейрита симпатического нейрона щипленка в культуре *in vitro*. Бывший ранее единственным, конус роста недавно разделился на два. Обратите внимание на многочисленные микрошпики и на то, что нейрит имеет вид туго натянутой струны. Б. Конус роста сенсорного нейрона *Xenopus*, «карабкающегося» по внутренней поверхности эпидермиса головастика *in vivo*. (А — из D. Bray; in: *Cell Behaviour* [R. Bellairs, A. Curtis, G. Dunn, eds.], Cambridge, Eng.: Cambridge University Press, 1982. Б — из A. Roberts, *Brain Res.*, 118, 526-530, 1976.)



точная форма ее может изменяться каждую минуту. «Перепонки» между микрошпиками конуса роста покрыты складчатой, «гофрированной» мембраной, похожей на мембрану переднего конца движущегося фибробласта (см. разд. 10.7.8). Сами микрошпики находятся в постоянном движении: в то время как одни втягиваются в конус роста, другие, наоборот, удлиняются, отклоняются в разные стороны, прикасаются к субстрату и могут прилипнуть к нему.

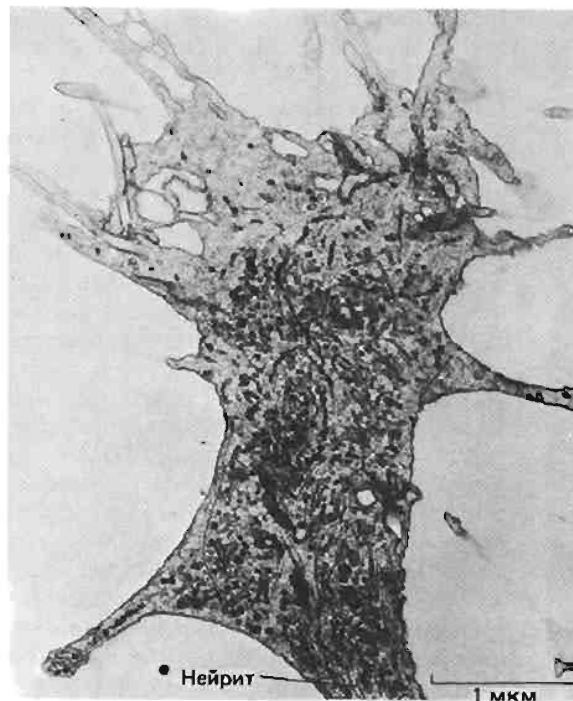
Эти наблюдения, а также другие, которые будут рассмотрены позже, позволяют предполагать, что продвижение конуса роста напоминает движение ведущего конца таких клеток, как фибробласты (см. гл. 10). Однако имеется по меньшей мере одно важное различие: ведущий конец фибробласта действует как локомоторный орган, тянущий за собой всю клетку, а конус роста заставляет нейрит удлиняться, тогда как тело клетки остается на месте. Какую роль в таком случае играет конус роста в сосредоточении материалов, необходимых для роста нейрита?

18.6.4. Белки цитоскелета и фрагменты мембраны, необходимые для роста, встраиваются в разных местах [42]

Некоторые указания относительно механизма роста нейритов дает изучение внутренней структуры развивающегося нейрона. Как и в зрелом нейроне, рибосомы в основном сосредоточены в теле клетки, где, следовательно, и происходит синтез белка. Нейрит содержит микротрубочки и нейрофиламенты, а также немногочисленные мембранные пузырьки и митохондрии. В отличие от этого широкая «ладонь» конуса роста заполнена мелкими, иногда соединенными друг с другом мембранными пузырьками неправильной формы, напоминающими гладкий эндоплазматический ретикулум (рис. 18-64). Непосредственно под «гофрированными» участками мембраны и в шипиках находится плотная масса перепутанных актиновых филаментов. Конус роста содержит также митохондрии. Микротрубочки и нейрофиламенты в этой области оканчиваются.

В принципе нейрит мог бы расти за счет включения нового материала либо у своего основания (вблизи тела клетки), либо на самом конце, либо же по всей длине. В действительности различные компоненты нейрита, по-видимому, встраиваются в разных местах (рис. 18-65). Вероятно, микротрубочки и нейрофиламенты удлиняются главным образом за счет добавления вновь синтезированных субъединиц у основания нейрита. Они продвигаются вперед

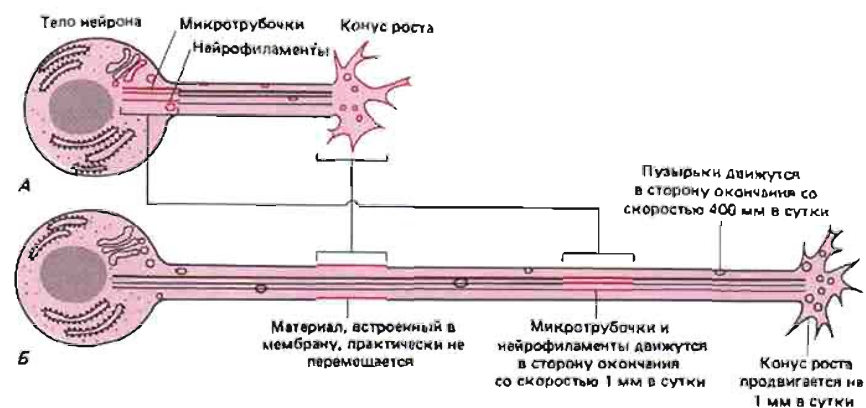
Рис. 18-64. Срез конуса роста (электронная микрофотография). Видны неправильные скопления пузырьков и элементов гладкого эндоплазматического ретикулума. (С любезного разрешения Gerald Shaw.)



со скоростью около миллиметра в сутки, что равно скорости «медленного» аксонного транспорта в зрелом нейроне. Поскольку примерно такова и средняя скорость продвижения конуса роста, возможно, что во время роста нейрита в его дальнем конце не происходит ни сборки, ни разрушения микротрубочек и нейрофиламентов.

С другой стороны, новый мембранный материал добавляется, видимо, у окончания. Конус роста—это область быстрого экзо- и эндоцитоза, о чем свидетельствует множество находящихся здесь пузырьков. Мелкие мембранные пузырьки переносятся по нейриту от тела клетки к конусу роста с потоком быстрого аксонного транспорта. Эти и другие наблюдения показывают, что мембранный материал, видимо, синтезируется в теле нейрона, переносится к конусу роста в виде пузырьков и включается здесь в плазматическую мембрану путем экзоцитоза, удлиняя таким образом нейрит (рис. 18-65).

Рис. 18-65. Предполагаемый ход сборки структурных компонентов нейрита по мере его роста. На схеме А новосинтезированный материал выделен красными контурами. На схеме Б красными линиями показано местонахождение того же материала спустя некоторое время. Микротрубочки и микрофиламенты медленно выталкиваются из тела в результате добавления к ним новых субъединиц, тогда как мембранные пузырьки быстро транспортируются к конусу роста, где включаются в плазматическую мембрану. В отличие от микротрубочек и микрофиламентов плазматическая мембрана нейрита, однажды сформировавшись, практически не изменяет своего положения относительно тела клетки: внеклеточные частицы, прилипшие к мембране, не передвигаются.



18.6.5. Без микротрубочек развивающийся нейрит вытягивается обратно, а без актиновых филаментов он не может продвигаться вперед [43]

Конус роста — это прежде всего орган, тянущий за собой нейрит, и поэтому ему необходимо прочное сцепление с субстратом, по которому он продвигается. Действительно, в культуре ткани это обычно единственный участок нейрита, прикрепляющийся к субстрату. Можно слегка сдвинуть среднюю часть нейрита в сторону, оставив при этом тело клетки и конус роста на месте. Если нейрит затем освободить, он, подобно натянутой струне, вернется в первоначальное положение. Если же конус роста отрезать, то остальной нейрит быстро вытягивается в тело клетки. Очевидно, нейрит находится в натянутом состоянии: конус роста тянет его вперед.

Для передвижения конуса роста необходимы актиновые филаменты. Если в культуральную среду добавить цитохалазин В, предотвращающий полимеризацию актина, движение микрофишеров конуса роста прекращается и аксон перестает продвигаться вперед. Тем не менее конус роста остается прикрепленным к субстрату, и нейрит сохраняет свою прежнюю длину. Если же в культуральную среду добавить колхицин, разрушающий микротрубочки, нейрит будет вытягиваться обратно в тело клетки. В то же время из проксимальных участков нейрита, которые до того были гладкими и прямыми, будут развиваться новые микрошпики и даже новые конусы роста. Поэтому было высказано предположение, что микротрубочки служат для стабилизации удлиняющегося нейрита и для ограничения участков, где может проявляться активность конусов роста, подобно тому как в фибробласте микротрубочки, по-видимому, определяют локализацию мембранной складчатости (см. разд. 10.7.4).

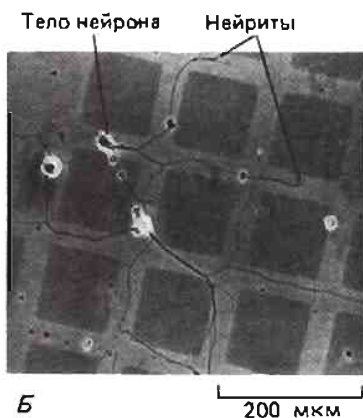
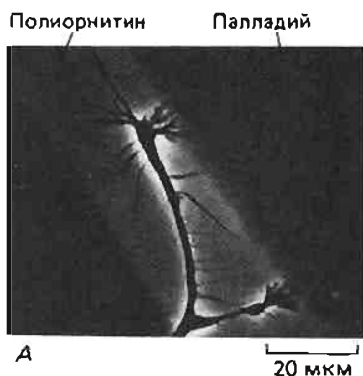


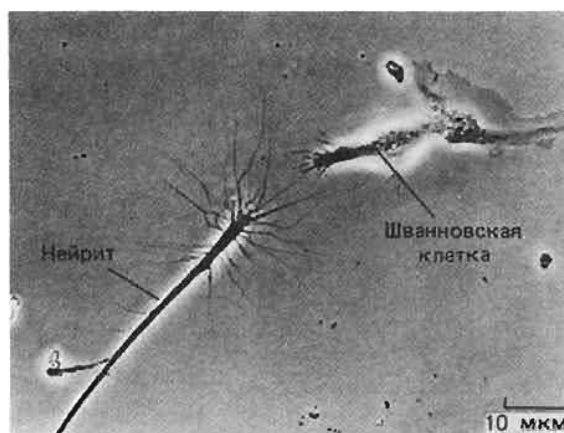
Рис. 18-66. Конусы роста на культуральной чашке, поверхность которой сначала покрыли полиорнитивом, а затем сверху нанесли квадратные пятна палладия (фазо-контрастные микрофотографии). Так как поверхность клеток заряжена отрицательно, аксоны сильно прилипают к полиорнитину, заряженному положительно. Конусы роста продвигаются по полиорнитинным «улицам» и обходят палладиевые участки. А. Конусы роста на границе двух субстратов при большем увеличении. Б. Та же культура при меньшем увеличении; пути, выбираемые конусами роста, видны по расположению соответствующих нейритов, которые прилипают к полиорнитину. (P. Letourneau, Dev. Biol., 44, 92–101, 1975.)

18.6.6. Пути продвижения конусов роста могут определяться локальными химическими особенностями субстрата [44]

Так же как и фибробласты, конусы роста отдают предпочтение тем субстратам, к которым они могут прочно «прилипнуть». В эксперименте клеткам можно предложить тот или иной выбор субстратов, выращивая нейроны в культуральных чашках, на поверхность которых нанесены пятна палладия (рис. 18-66). Субстрат, свободный от палладия, может быть обычным пластиком, к которому клетка прилипает менее прочно, чем к палладию, или может быть покрыт положительно заряженным полимером полиорнитинном, к которому клеточные мембраны (заряженные отрицательно) прилипают значительно прочнее, чем к металлу. В первом случае конусы роста остаются на участках с палладиевым покрытием и избегают пластиковой поверхности. Во втором они продвигаются по полоскам полиорнитина, обходя палладий. Материалы, подобные полиорнитину, обладают настолько сильными адгезивными свойствами, что не только сам конус роста, но и весь нейрит прилипает к субстрату, покрытому полиорнитинном. Тогда путь конуса роста как бы записывается в форме тянущегося за ним нейрита. Кроме того, в случае продвижения по липким субстратам конусы роста сильнее ветвятся.

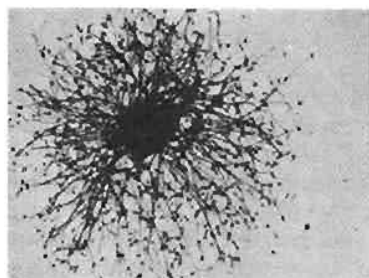
Субстраты, по которым продвигаются конусы роста в живом организме, плохо изучены, так же как и факторы, направляющие рост и контролирующее ветвление нейритов в условиях нормального развития. Однако существует один вид контактного контроля, важная роль которого ясно продемонстрирована как *in vivo*, так и *in vitro*, — направляющее действие других нервных волокон. Конусы роста прикрепляются к уже существующим нейритам и передвигаются вдоль них. Поэтому первые отрастающие нейриты играют роль пионеров, за которыми позже могут следовать другие. Так как существует сильная адгезия между нейритами и между нейритом и конусом роста, нервные волокна у взрослого животного оказываются сгруппированными в плотные параллельные пучки, или *фасцикулы*. Таким же путем

Рис. 18-67. Фазово-контрастная микрофотография, на которой виден конус роста сенсорного нейрона, продвигающийся по направлению к шванновской клетке в культуре *in vitro*. (С любезного разрешения Jennifer Pinder.)

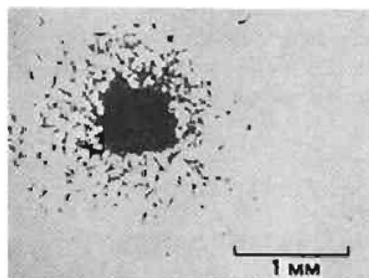


образуются видимые невооруженным глазом периферические нервы, которые проходят от центральной нервной системы к отдаленным частям тела (хотя впоследствии отдельные аксоны обособляются друг от друга оболочками из шванновских клеток). Был выделен гликопротеин, находящийся на поверхности нейронов («фактор адгезивности клеток») и обеспечивающий сцепление между развивающимися нейритами. Было также показано, что антитела к этому гликопротеину подавляют тенденцию развивающихся нейритов к образованию пучков.

Но остается еще неразрешенным вопрос, что направляет движение первых конусов роста. Одна из привлекательных гипотез, в пользу которой имеются некоторые данные, состоит в том, что микрошпики, действуя наподобие щупалец, исследуют окружающее пространство и распознают на поверхности других клеток специфические метки, служащие указателями направления (рис. 18-67). Чем длиннее микрошпики, тем больше расстояние, на котором конус роста может обнаружить клетку с такими указателями или клетку-мишень и изменить направление роста нейрита.



А



Б

Рис. 18-68. Микрофотография сенсорного ганглия, который рос в течение 36 ч *in vitro* в присутствии фактора роста нервов (А) и без него (Б). Нейриты отрастают от сенсорных нейронов только при наличии в среде этого фактора. В каждой культуре содержатся также шванновские клетки, которые мигрируют из ганглия; фактор роста нервов на них не действует. (С любезного разрешения Clive Thomas.)

18.6.7. Движение конусов роста некоторых нейронов направляется также хемотаксическими факторами, такими как фактор роста нервов [45]

Направление роста нервных волокон определяется не только контактными взаимодействиями, но и влиянием со стороны молекул, растворенных во внеклеточной жидкости. Это было четко продемонстрировано в случае фактора роста нервов (ФРН). Как уже говорилось в главе 13 (разд. 13.1.7), этот фактор необходим для выживания некоторых нейронов, в частности периферических сенсорных нейронов и некоторых периферических мотонейронов, иннервирующих гладкие мышцы и железы, — так называемых симпатических нейронов; он нужен этим нейронам, но в несколько больших количествах, также и для образования нейритов (рис. 18-68). В последнем случае ФРН должен воздействовать непосредственно на конус роста: если чувствительные к ФРН нейроны поместить в культуральную камеру, разделенную на отсеки, то они будут посылать отростки из одного отсека в другой только при условии, что во втором отсеке содержится ФРН (см. разд. 13.1.7). Конусы роста таких нейронов способны выбирать направление своего движения в зависимости от локального градиента концентрации ФРН. Это показывает следующий эксперимент *in vitro*: если микропипетку, содержащую ФРН, поместить вблизи конуса роста, но в стороне от линии его передвижения, конус роста повернет к источнику ФРН. Позднее мы увидим, какое значение имеют подобные эффекты *in vivo*.

18.6.8. Конус роста должен узнать свою мишень и остановиться

Конус роста должен в конце концов превратиться в нечто иное. Достигнув своей мишени, он должен как-то узнать об этом: здесь нужно будет сформировать синапсы и прекратить рост. Так как в теле зрелого нейрона к микротрубочкам и нейрофиламентам продолжают присоединяться новые субъединицы и эти скелетные структуры продвигаются по нейриту вперед, для создания синаптического окончания необходимо, чтобы на конце нейрита пришла в действие молекулярная «машина», разрушающая микротрубочки и нейрофиламенты сразу же при их появлении в окончании (см. гл. 10). Это изменение в поведении цитоскелета в нервном окончании должно также сопровождаться изменением в обороте материала мембраны. В развивающемся дендрите, образующем постсинаптическое окончание, экзоцитоз и эндоцитоз почти прекращаются, тогда как в развивающемся аксоне, образующем пресинаптическое окончание, непрерывные быстрые процессы экзоцитоза и эндоцитоза, свойственные конусу роста, должны уступить место Ca^{2+} -зависимому экзоцитозу и последующему поглощению выделенного вещества путем эндоцитоза, т. е. процессам, лежащим в основе синаптической передачи.

Предстоит еще установить, каким образом конус роста узнает надлежащее место своего назначения и как он трансформируется в синаптическое окончание. Эти вопросы составляют ядро проблемы, рассматриваемой в следующем разделе, — проблемы соединения нейронов в целостную функционирующую нервную систему.

Заключение

Цитоскелет нейрона состоит главным образом из нейрофиламентов, микротрубочек и актина. Он поддерживает характерную форму нейрона и обеспечивает транспорт материалов к телу клетки, где синтезируются белки и липиды, используемые в других местах, и в обратном направлении. Аксонный транспорт складывается из быстрого антероградного и ретроградного транспорта, осуществляемого пузырьками, которые движутся со скоростью более 400 мм в сутки, и медленного антероградного транспорта — переноса белков цитоскелета и цитозоля со скоростью несколько миллиметров в сутки. В растущем нейроне цитоскелет необходим для продвижения конуса роста, который тянет за собой удлиняющийся аксон или дендрит. По механизму своего передвижения конус роста сходен с фибробластом и, видимо, выбирает свой путь в результате контактных взаимодействий с субстратом, а также под хемотаксическим влиянием молекул, растворенных во внеклеточной жидкости, таких как фактор роста нервов.

18.7. Развитие нервно-мышечных соединений [46]

Сеть нервных связей у высших животных чрезвычайно обширна и сложна, и при изучении развития нервной системы центральная проблема состоит в том, почему образуются именно такие, а не какие-нибудь другие соединения. Связь нейронов с надлежащими клетками-партнерами в значительной степени запрограммирована, но не с абсолютной точностью. Вначале образуется как бы черновой вариант с избытком нейронов и синапсов, а затем первоначальная система соединений пересматривается и исправляется, ненужные соединения уничтожаются, что приводит в конечном итоге к строго упорядоченной сети связей. Во многих случаях этот процесс находится под контролем электрической активности: возбуждение нейронов может иметь решающее значение для закрепления или уничтожения той или иной связи. Таким образом, внешние раздражители, возбуждая соответствующие нейроны, влияют на развитие схемы нервных соединений. В результате этого нервная система сохраняет в себе следы прошлого опыта, что выражается в тончай-

ших изменениях структуры, общий план которой детерминирован генетически. По-видимому, предшествующий опыт, не имеющий особого значения для каких-то одних аспектов нервной организации, играет ключевую роль в развитии других. Схема соединений, контролирующая у птицы взмахи крыльев при полете и попеременное движение ног во время ходьбы, является в основном врожденной, а не приобретенной путем научения; с другой стороны, глаз млекопитающего, лишенного в раннем возрасте зрительной информации, утрачивает связи с нервными клетками мозга и становится бесполезным.

Этот раздел посвящен нервно-мышечной системе позвоночных, главным образом мотонейронам, иннервирующим мышцы конечностей, а в последнем разделе главы будет рассмотрена зрительная система позвоночных. На примере этих двух систем мы проиллюстрируем главные принципы развития нервных структур. Основные принципы поведения нервных клеток, насколько они сейчас известны, видимо, во многом одинаковы у беспозвоночных и позвоночных.

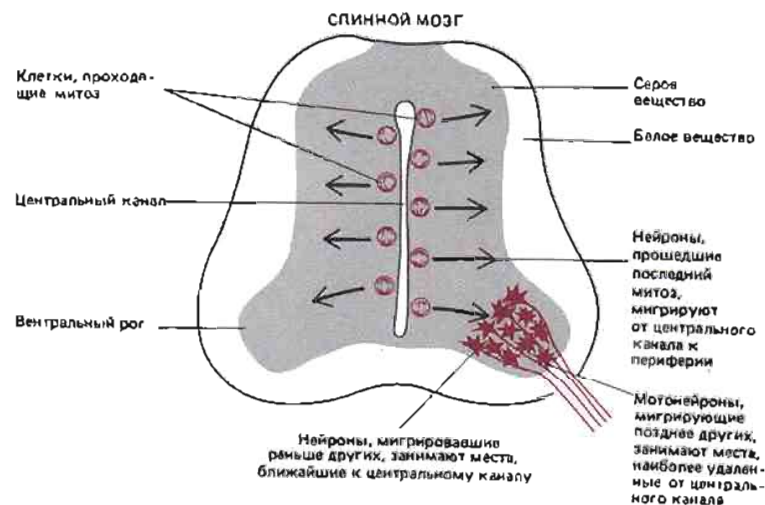
18.7.1. Мотонейроны, иннервирующие конечности, образуются в эпителии нервной трубки

Как уже говорилось в главе 15, нервная система позвоночных развивается из двух клеточных комплексов эктодермального происхождения – **нервной трубки** (разд. 15.2.8) и **нервного гребня** (разд. 16.9.4). Из нервной трубки развивается центральная нервная система (головной и спинной мозг), тогда как нервный гребень служит источником нейронов, тела которых лежат вне центральной нервной системы, и шванновских клеток, образующих миелиновую оболочку периферических нервов. Нервная трубка, которой здесь будет уделено основное внимание, вначале состоит из однослойного эпителия, клетки которого, размножаясь, дают начало как нейронам, так и глиальным клеткам центральной нервной системы. В дальнейшем этот эпителий утолщается и становится более сложным образованием со многими слоями клеток различного типа. Среди этих клеток находятся и мотонейроны, посылающие свои аксоны для иннервации мышц конечностей.

18.7.2. Радиальные глиальные клетки образуют временный «жаркас», направляющий миграцию незрелых нейронов [47]

Если нервная клетка установит надлежащие связи, то в принципе безразлично, где будет находиться ее тело. Однако для того, чтобы правильные соединения образовались, тело клетки должно быть в нужном месте или хотя бы

Рис. 18-69. Схематический поперечный разрез развивающегося спинного мозга. Показано, что предшественники нервных клеток проходят последний митоз около центрального канала, а затем мигрируют от него по радиальным направлениям. Область спинного мозга, выделенная на рисунке серым цветом, содержит множество клеточных тел и соответствует серому веществу зрелой нервной системы. Неокрашенная зона, соответствующая белому веществу, состоит главным образом из пучков аксонов, тянущихся вдоль спинного мозга и связывающих одну область серого вещества с другой (эта зона у взрослого имеет светлую окраску благодаря большому количеству миелина).



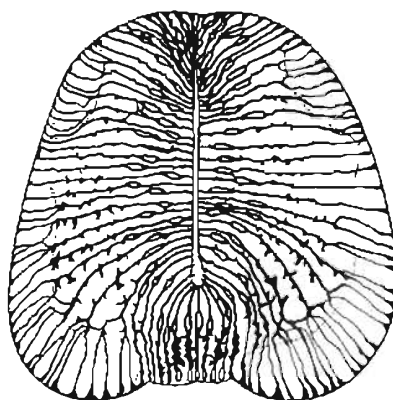


Рис. 18-70. Срез спинного мозга пятидневного куриного эмбриона, окрашенный по Гольджи. Видны радиальные глиальные клетки, которые тянутся от внутреннего просвета до поверхности. Клетки сходного типа направляют миграцию незрелых нейронов и в других частях центральной нервной системы. (S. Ramón y Cajal, *Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des vertébrés*, Paris, Maloine, 1909-1911; reprinted, Madrid: C.S.I.C., 1972.)

где-то поблизости. Поэтому росту аксонов и дендритов обычно предшествует фаза миграция, когда незрелые нейроны расселяются и находят себе постоянное место.

Такие миграции нейронов можно проследить, вводя в делящиеся клетки-предшественники ^3H -тимидин. Мотонейроны, которые будут иннервировать конечности, проходят последний митоз около просвета нервной трубки, а затем передвигаются в радиальных направлениях, чтобы разместиться в *вентральных* (у человека – передних) *рогах* будущего спинного мозга (рис. 18-69). Есть определенная связь между «датой рождения» мотонейрона (т.е. временем последнего митоза) и местом его окончательной локализации: как ни странно, клетки, образовавшиеся позднее, мигрируют дальше ранних и занимают места ближе к периферии.

Миграцию этих нейронов направляют специализированные клетки нервной трубки – *радиальные глиальные клетки* (рис. 18-70). Это клетки первоначального цилиндрического эпителия нервной трубки, которые все больше вытягивались по мере того, как стенка трубки росла и утолщалась. Каждая из радиальных глиальных клеток простирается от внутренней поверхности трубки до наружной. В некоторых участках развивающегося головного мозга приматов это расстояние может достигать 20 мм. Трехмерная реконструкция по электронным микрофотографиям серийных срезов показывает, что незрелые мигрирующие нейроны тесно примыкают к радиальным глиальным клеткам и, видимо, как бы ползут по ним (рис. 18-71).

Радиальные глиальные клетки сохраняются в течение многих дней (у некоторых видов – несколько месяцев) как популяция неделящихся клеток, ясно от-

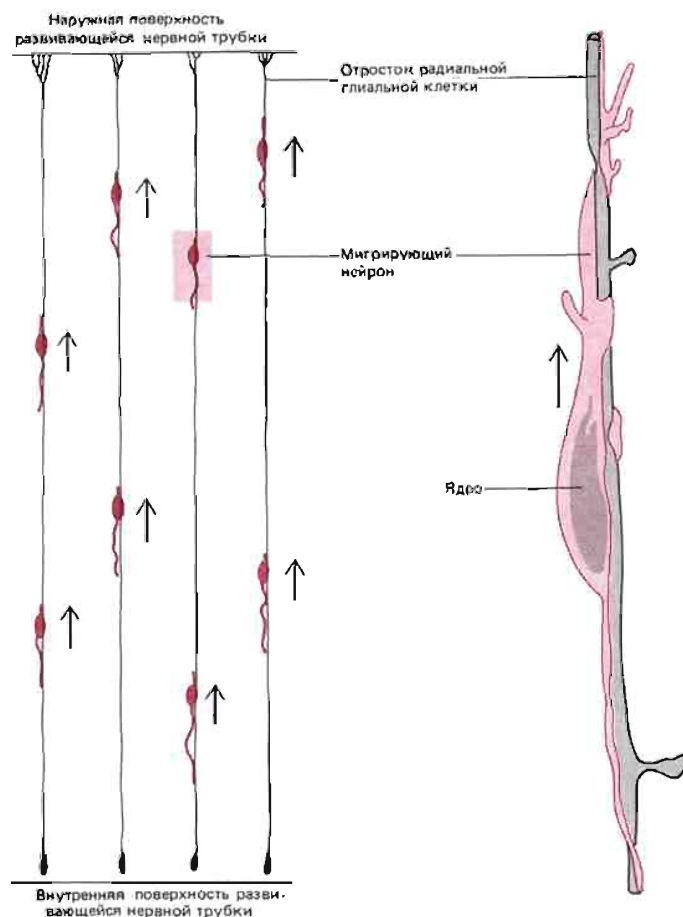


Рис. 18-71. Схематическое изображение незрелых нейронов, мигрирующих вдоль отростков радиальных глиальных клеток (на основе реконструкций, сделанных по серийным электронно-микроскопическим срезам развивающейся коры головного мозга обезьяны. (По P. Rakic, *J. Comp. Neurol.* 145, 61-84, 1972.)

личающихся от нейронов и их предшественников. Только к концу периода развития они в большинстве областей головного и спинного мозга исчезают; высказано предположение, что многие из них превращаются в *астроциты* (см. рис. 18-5). Таким образом, радиальные глиальные клетки можно рассматривать как часть аппарата развития—они необходимы в качестве «лесов» при построении сложных нервных структур, но в зрелой нервной системе почти нигде не сохраняются.

18.7.3. Аксоны растут по точно определенным путям по направлению к специфическим областям-мишеням [48]

После того как нейрон мигрировал в надлежащее место, он посылает аксон, который должен найти путь к нужной мишени. Так обстоит дело и с мотонейронами, иннервирующими конечности,—как только они заканчивают миграцию, у них начинают формироваться конусы роста. Эти последние проходят сквозь базальную мембрану, окружающую нервную трубку, и направляются через соединительную ткань зародыша к местам развития мышц. Конусы роста движутся по строго определенным путям: об этом свидетельствует точное подобие расположения нервов на двух сторонах тела (рис. 18-72). Даже чужеродные аксоны, в экспериментальных условиях вращающиеся в конечность в местах нормальной иннервации, используют почти в точности тот же стандартный набор путей, по которым могут свободно продвигаться конусы роста. Очевидно, эти пути определяются внутренней структурой самой конечности, но молекулярная основа такой направляющей системы остается загадкой. Видимо, по таким же предопределенным путям растут аксоны и в центральной нервной системе, где эти пути, вероятно, определяются местными особенностями глиальных клеток эмбриона.

Пути на своем протяжении ветвятся, и разные ветви ведут к разным мишеням. Поэтому в каждой точке ветвления перед конусом роста встает проблема выбора одного из возможных направлений. По-видимому, этот ряд последовательных выборов осуществляется в соответствии с точными правилами, и в результате создается высокоупорядоченная система соединений между нейронами и их клетками-мишенями. Это легко продемонстрировать на при-

Рис. 18-72. Зачатки крыльев восьмидневного куриного эмбриона (световая микрофотография; препарат окрашен серебром, чтобы показать расположение нервов). Сравните правое крыло с левым: нервы располагаются на обеих сторонах тела почти в точности симметрично, что указывает на существование системы, направляющей рост нервов.

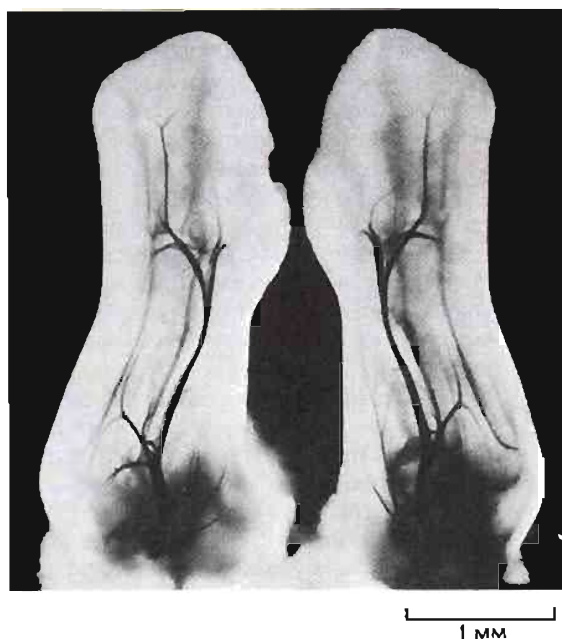
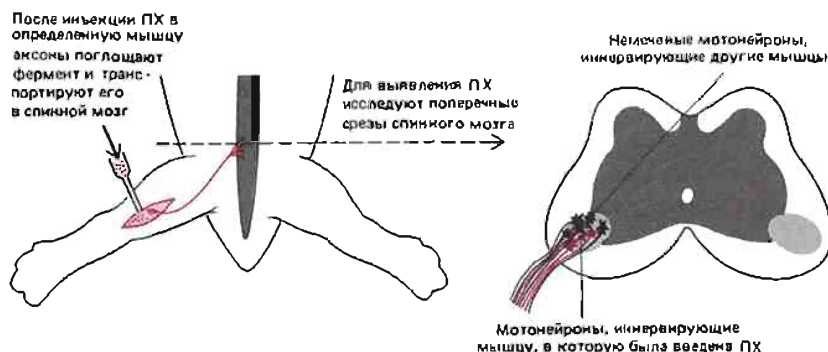


Рис. 18-73. Здесь показано, как можно использовать ретроградный транспорт пероксидазы хрена (ПХ) для идентификации спинномозговых мотонейронов, иннервирующих определенную мышцу. Обратите внимание, что каждая мышца связана нервом, содержащим отростки многих мотонейронов.



мере мотонейронов и мышц конечностей. Иннервацию каждой мышцы можно картировать с помощью метода, в котором используется явление ретроградного аксонного транспорта. В мышцу вводят вещество-индикатор, часть которого поглощается нервными окончаниями путем эндоцитоза. Удобным индикатором для этой цели служит фермент *пероксидаза хрена*, так как его можно обнаружить в очень малых количествах по окрашенным продуктам реакции, которую он катализирует. Индикатор переносится по аксону в спинной мозг, где позволяет выявить локализацию тел мотонейронов, иннервирующих данную мышцу (рис. 18-73). Оказалось, что тела клеток, иннервирующих одну и ту же мышцу, образуют компактную группу, расположенную в одном и том же месте у всех особей; тела клеток, иннервирующих разные мышцы, находятся в разных местах.

18.7.4. Схема нервных соединений определяется различиями в свойствах клеток, а не просто их местоположением [49]

Значение правильной системы связей между спинным мозгом и мускулатурой можно продемонстрировать, нарушив эти связи в эксперименте. Можно, например, так переместить нервы в ноге взрослой крысы, что нейроны, иннервирующие в норме главную мышцу-разгибатель, соединятся теперь со сгибателем, и наоборот. В этом случае у животного происходит необратимое извращение врожденных рефлексов: вместо того чтобы отдергивать лапу при воздействии болевого стимула, крыса вытягивает ее, что усиливает боль и степень повреждения. Так как неправильно образованные связи приводят к стойкому нарушению функции, чрезвычайно важно, чтобы во время развития они всегда устанавливались надлежащим образом.

Как же создается правильная система связей? Не определяется ли продвижение конусов роста к разным местам назначения просто различием в их исходной позиции? Эту гипотезу можно проверить, выяснив, какие соединения образуются в условиях, когда исходные позиции изменены. Например, на ранних стадиях развития куриного зародыша, пока еще не начался рост аксонов, можно вырезать кусочек нервной трубки и перевернуть ее на 180° (рис. 18-74). Тогда нейроны, изначально предназначенные для иннервации мышцы А, окажутся на месте нейронов для мышцы Б, и наоборот. В этом случае, если только перемещение не слишком велико, конусы роста перемещенных нейронов хотя и будут двигаться по измененным путям, но все же придут к мышцам, соответствующим первоначальному положению нейрона в нервной трубке. Это означает, что нейроны, предназначенные для иннервации разных мышц, не эквивалентны (см. разд. 15.5.7): они различаются не только по своему расположению, но и по каким-то внутренним химическим особенностям, определяющим специфический выбор мишени. В таких случаях говорят, что схема связей находится под контролем *нейронной специфичности*.

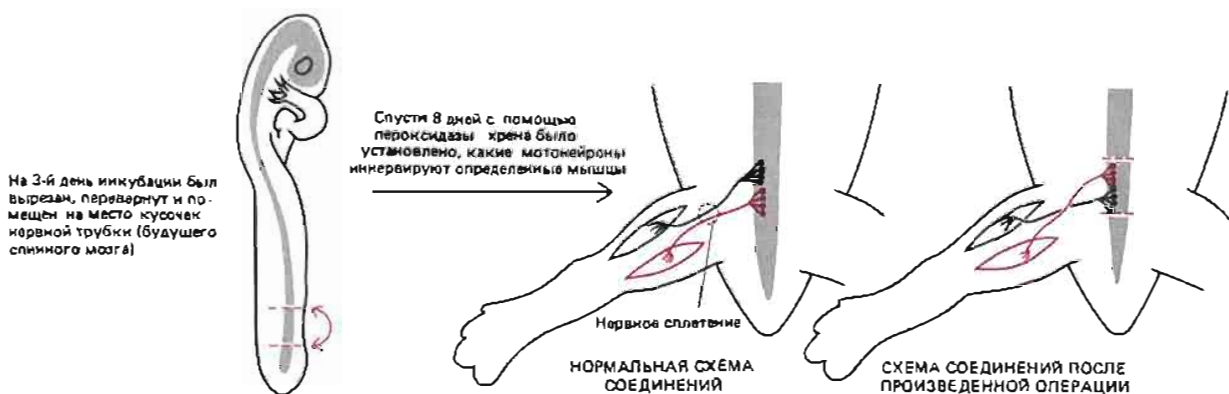


Рис. 18-74. Схематически представленный здесь эксперимент на курином зародыше показывает, что даже после перемещения мотонейроны посылают свои аксоны к тем мышцам, которые соответствуют первоначальному положению этих нейронов в эмбриональном спинном мозгу. Обратите внимание на то, что аксоны мотонейронов, расположенных в спинном мозгу на разных уровнях, сближаются, образуя сплетение у основания конечности, а затем вновь разделяются для иннервации различных мышц. Поэтому конус роста, проходящий через сплетение, имеет широкий выбор путей.

Хотя нейронная специфичность и предрасполагает клетку к образованию определенных связей, она не определяет однозначно, что должны создаваться именно эти и только эти связи. Существует предел изменения пути, на которое способен аксон ради того, чтобы иннервировать предназначенные для него мишени: если мотонейрон передвинуть слишком далеко от его первоначального места, он образует синапсы с другими мишенями. Более того, регенерирующие аксоны взрослого млекопитающего, в отличие от эмбриональных, будут образовывать синапсы без различия с любыми денервированными мышцами, которые можно специально поместить на их пути. В этом, пожалуй, нет ничего удивительного: механизмы нейронной специфичности выработались для того, чтобы управлять образованием связей в процессе нормального развития, а не в экспериментальных условиях.

Имеются данные, что нейронная специфичность свойственна также и зрительной системе. Видимо, во многих частях нервной системы при организации правильной схемы соединений между удаленными группами клеток важное значение имеет один и тот же способ, аналогичный цветовому кодированию проводов телефонного кабеля. Хотя детали молекулярных механизмов все еще остаются загадкой, кажется вероятным, что конусы роста выбирают определенные пути в результате прямого контакта с системой химических меток, «притягиваются» к специфическим областям-мишеням благодаря хемотаксическим сигналам и, наконец, находят свои клетки-мишени по специфическим молекулам на поверхности этих клеток. Возможно, нейронная специфичность играет определенную роль в выборе пути, в ответах на сигналы и в узнавании мишени.

18.7.5. Клетки, не образовавшие связей, погибают [50]

Ни одна из биологических систем не функционирует с абсолютной точностью, и особенно трудно достигнуть такой точности в нервной системе, где это особенно необходимо. Например, у некоторых особей неизбежно окажутся гены, определяющие, скажем, несколько большую величину мышц, а у других — гены, вызывающие небольшое отклонение в размерах мозга или длине конечностей. Так как в результате половой рекомбинации происходит перетасовка различных генов, нет никакой гарантии, что гены, влияющие на размеры и строение одной части тела, будут сочетаться с генами, вызывающими точно скоррелированные изменения других частей. Поэтому нередко будут возникать несоответствия между разными частями нервной системы или между мозгом и органами, которые он иннервирует. Чем сложнее организм и его нервная система, тем больше вероятность неполной согласованности в результате такой независимой изменчивости составных частей.

В ходе эволюции возникли такие механизмы развития нервной системы, которые позволяют производить дополнительную «настройку». Многие виды

клеток-мишеней погибают, если не иннервируются в определенные сроки. Развивающиеся эмбриональные нейроны тоже гибнут, если не установят контакт с клеткой-мишенью. Так уничтожаются «свободные концы» в системе связей. Это явление легко можно наблюдать в эксперименте. Если у куриного эмбриона на ранней стадии развития разрушить нервную трубку, то мышцы, которые впоследствии иннервировались бы ею, проходят первые стадии дифференцировки, но затем атрофируются и исчезают. И наоборот, если у зародыша удалить зачаток конечности раньше, чем он будет иннервирован, то соответствующие мотонейроны развивающегося спинного мозга пошлют свои аксоны к месту, где должна быть конечность, и образуют у основания удаленного зачатка спутанный клубок нервных волокон; но затем все эти нейроны, которые в нормальных условиях установили бы контакт с мышцами конечности, погибают.

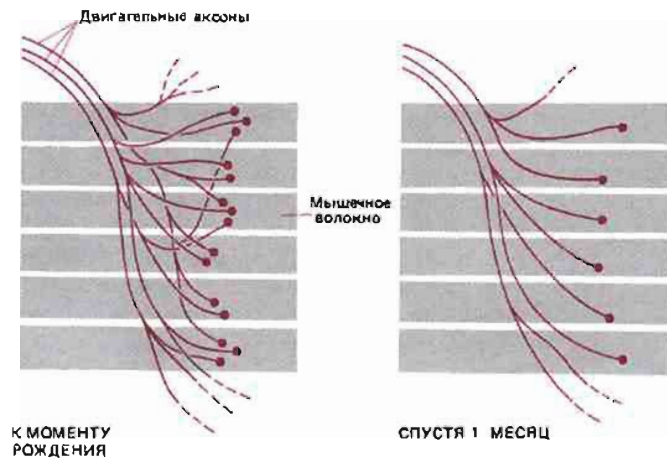
Механизм, лежащий в основе гибели нейронов, которые не смогли установить связь с клеткой-мишенью, все еще остается предметом гипотез. Согласно самой известной из них, гибель таких нейронов может быть обусловлена отсутствием некоего «фактора выживания», выделяемого нормальной клеткой-мишенью. Полагают, что этот фактор – какая-то специфическая молекула – поглощается окончаниями того аксона, который вступил в контакт, и затем доставляется путем ретроградного аксонного транспорта в тело клетки, что предотвращает ее гибель. По-видимому, для некоторых групп нейронов такого рода фактором выживания служит фактор роста нервов (разд. 13.17).

18.7.6. Гибель мотонейронов предотвращают вещества, блокирующие нервно-мышечную передачу [51]

Ввиду сказанного выше следует ожидать, что в процессе нормального развития *некоторые* нейроны будут гибнуть. На самом деле, однако, во многих частях нервной системы гибнет *поразительно большое* число нейронов, и причины этого отнюдь не ясны. Например, у зародышей позвоночных образуется вдвое больше двигательных нейронов, чем будет нужно в дальнейшем; число лишних нейронов сокращается в результате их гибели вскоре после образования нервно-мышечных синапсов. Имеются данные, что большая часть гибнущих нервных клеток уже соединена с мышцами, соответствующими положению этих клеток в спинном мозге. Однако мотонейронам нужно не только образовать синапсы на мышечных клетках, но и самим получать сигналы от других нейронов спинного мозга; возможно, гибнут именно те нейроны, которые не установили необходимых связей с другими нейронами.

Какова бы ни была роль регуляции числа мотонейронов у эмбриона, ее механизм находится в интересной зависимости от мышечной активности. У зародышей позвоночных начинаются беспорядочные, конвульсивные движения почти сразу же после того, как у них начинают формироваться нервно-мышечные соединения. Эти движения – результат спонтанного возникновения нервных импульсов в центральной нервной системе, и они наблюдаются даже у тех эмбрионов, у которых сенсорные нейроны разрушены. Если зародыша обработать ядом, блокирующим передачу в нервно-мышечных соединениях (таким, как кураре), то движения прекратятся. Можно было бы предположить, что подобное воздействие либо никак не повлияет на гибель мотонейронов, либо усилит ее. На самом деле эта обработка дает противоположный эффект: до тех пор пока поддерживается блокада, практически все мотонейроны сохраняются. Каков бы ни был механизм этого явления, ясно, что мышечная активность важна для нормального развития двигательной системы, точно так же как получение внешних стимулов необходимо для нормального развития сенсорных систем (см. ниже): в обоих случаях электрические сигналы способствуют поддержанию нервных связей.

Рис. 18-75. Устранение избытка синапсов в скелетной мышце млекопитающего после рождения. Для ясности на этой схеме показаны далеко не все концевые ветви двигательных аксонов; на самом деле один аксон в зрелой мышце иннервирует несколько сотен мышечных волокон.



18.7.7. Излишние синапсы уничтожаются в результате конкуренции [46, 52]

Даже после того как лишние мотонейроны погибают, в растущей мышце остается большой избыток синапсов. Причина этого избытка – то, что аксоны мотонейронов интенсивно ветвятся сразу же после проникновения в ткань мышцы. Каждый двигательный аксон с его многочисленными веточками образует синапсы на многих мышечных волокнах (по-видимому, совершенно хаотично), и в результате почти все волокна иннервируются более чем одним аксоном (рис. 18-75). Хотя это и дает гарантию, что каждое волокно будет иннервировано, такое ветвление ведет к образованию намного большего числа синапсов, чем требуется: ведь у взрослой особи каждое волокно скелетной мышцы имеет только один синапс, образованный одной из ветвей единственного аксона. Процесс элиминации излишних синапсов в процессе развития особенно хорошо изучен на крысах. Например, каждое волокно камбаловидной мышцы (*m. soleus*, часть икроножной мышцы) у новорожденных крысят в момент рождения иннервируется в среднем пятью аксонами, а через две-три недели после рождения это число снижается до одного. Понятно, что если бы излишек синапсов сокращался случайным образом, то какие-то волокна могли бы остаться совсем без синапсов, тогда как другие все еще были бы иннервированы несколькими аксонами. Тот факт, что каждое мышечное волокно сохраняет один и только один синапс, означает, что уничтожение лишних синапсов происходит в результате конкуренции: один аксон завоевывает постоянное место, а все остальные, сколько бы их ни было, исчезают. Сходное явление «перепроизводства» синапсов с последующим их уничтожением наблюдается и во многих других частях нервной системы; видимо, это обычный способ корректировки распределения связей вопреки некоторой хаотичности в поведении отдельных клеток. Молекулярный механизм и в этом случае не известен, хотя, как мы увидим позже (разд. 18.8.5), заметное влияние на исход конкуренции может оказывать электрическая активность.

18.7.8. Денервированные мышечные клетки выделяют фактор, стимулирующий проращивание аксонов [53]

С наступлением зрелости процессы, связанные с развитием нервной системы, не прекращаются. Как уже говорилось (разд. 18.4.1), у взрослых особей нервно-мышечные соединения могут регенерировать после перерезки нерва. Концы оставшихся частей аксонов, соединенных с телами нервных клеток, превращаются в конусы роста и прокладывают себе путь к денервированной мышце. Здесь они образуют синапсы главным образом в местах прежнего расположения синапсов, что определяется особенностями базальной мем-

браны в таких участках. Если синаптическая базальная мембрана, очевидно, способствует формированию стабильных синапсов окончаниями растущего аксона, то другие факторы могут вызывать обратную перестройку, в результате которой из зрелого нервного окончания прорастают конусы роста. Такие факторы играют важную роль в регенерации нервно-мышечных соединений в тех случаях, когда разрушены лишь некоторые, но не все мотонейроны, иннервирующие мышцу. В этих условиях денервированные мышечные волокна выделяют способный к диффузии фактор, стимулирующий образование новых конусов роста из нервных окончаний, сохранившихся на соседних иннервированных волокнах; эти новые веточки и образуют синапсы на денервированных волокнах. В данном случае корректировка числа синапсов в соответствии с размерами мышцы осуществляется не путем уничтожения излишних синапсов, а, наоборот, путем создания недостающих.

Фактор скелетной мышцы, вызывающий прорастание аксонов, пока не идентифицирован. Для гладких мышц, где наблюдаются аналогичные процессы, показано, что размеры иннервации в соответствии с требованиями мишени регулируются здесь фактором роста нервов (ФРН). Денервация приводит к освобождению ФРН из гладких мышц, и ФРН стимулирует рост аксонов по направлению к мышце для восстановления ее иннервации.

Химическая идентификация ФРН, который был открыт первым из многих веществ, регулирующих развитие нейронов, дала возможность начать изучение его действия на молекулярном уровне. Но хотя мы находимся уже на пути к выяснению молекулярной основы образования синапсов в некоторых частях периферической нервной системы, мы еще очень далеки от понимания того, как это происходит в головном и спинном мозгу. Однако даже здесь начинают проявляться некоторые общие закономерности образования синапсов; об этом будет идти речь в следующем разделе.

Заключение

Нейроны и глиальные клетки центральной нервной системы позвоночных образуются из клеток эпителия нервной трубки. Завершив последнее деление, нейроны обычно мигрируют упорядоченным образом вдоль отростков радиальных глиальных клеток на новые места, откуда нейроны посылают аксоны и дендриты по вполне определенным путям для установления надлежащей системы связей. По-видимому, образование нервно-мышечных соединений определяется нейронной специфичностью: мотонейроны, предназначенные для иннервации определенной мышцы, ведут себя так, как будто они обладают определенными свойствами, благодаря которым предпочтительно иннервируют именно эту мышцу, даже в случае искусственного перемещения тела нейрона. Мотонейроны, не установившие связи с мышцей, обычно погибают, как, впрочем, и многие мотонейроны, установившие такую связь. Выживание этих клеток каким-то образом зависит, по-видимому, от электрической активности: их гибель можно предотвратить с помощью веществ, блокирующих передачу возбуждения в нервно-мышечном синапсе. Выжившие нейроны сначала образуют излишек синапсов, так что каждая мышечная клетка получает аксоны от нескольких разных мотонейронов. Лишние синапсы затем уничтожаются в результате конкуренции, и мышечные клетки сохраняют по одному и только по одному синапсу. Если клетка мышцы полностью денервирована, она выделяет фактор, побуждающий ближайшие аксоны к образованию веточек для восстановления иннервации.

18.8. Нейронные проекции и развитие зрительной системы [54]

Огромное множество нейронов головного мозга можно грубо подразделить на сравнительно небольшое число функциональных типов, различающихся формой клетки, характером ее связей и выделяемыми нейромедиаторами.

Обычно тела нейронов, принадлежащих к одному типу, группируются в одной области мозга, образуют сходного рода связи и имеют сходную историю развития. Такое скопление нейронов называют *ядром*, если нейроны сгруппированы в виде клубка, или *пластинкой*, если они образуют тонкий, уплощенный слой. В головном мозгу типичное ядро может заключать в себе полдюжины различных типов нейронов, образующих крупную функциональную единицу, связанную с другими ядрами и пластинками мозга большими пучками аксонов – *волокнистыми трактами*. Таким образом, первый этап анатомического описания мозга состоит в перечислении ядер и пластинок и указании связей между ними.

На следующем уровне детализации можно сравнить нейроны, принадлежащие к одному типу, но занимающие разное положение в пределах данного ядра (или пластинки), и отметить, на какие точно места проецируются их связи в следующей подобной группе нейронов. Как правило, проекция бывает строго упорядоченной и подчиняется простому, но могущественному организационному принципу, а именно: соседние клетки одной группы проецируются на соседние места в другой. Поэтому можно говорить о непрерывном отображении одного множества нейронов на другое (см. рис. 18-51).

Как уже говорилось, такая организация, несомненно, важна для переработки сенсорной информации в зрительной системе, где двумерное изображение видимого мира, создающееся на сетчатке, проецируется – через ряд промежуточных нейронных уровней – на зрительную область коры головного мозга. Подобный принцип мы находим и в других сенсорных системах: в мозгу имеется «карта» (проекция) поверхности тела, отображающая картину осязательных стимулов, а также «карта» спектра слышимых звуков, располагаемых в соответствии с их высотой, и т. п. Во всех этих случаях многочисленные нейроны в каждой большой группе действуют параллельно, обрабатывая информацию одного и того же общего характера, но приходящую от разных областей воспринимаемого мира. Благодаря непрерывности отображения нейроны, имеющие дело с очень сходными сенсорными сигналами, расположены в тесном соседстве друг с другом и поэтому могут взаимодействовать при обработке информации. Кроме того, упорядоченность нейронных проекций на каждом уровне гарантирует, что каждый элемент информации после такой обработки не выпадет из общего контекста, сохранит связь с определенным участком воспринимаемого мира. Поэтому непрерывные нейронные проекции имеют фундаментальное значение для организации мозга позвоночных. Как же образуются такие непрерывные проекции в процессе развития нервной системы? Этот вопрос будет отправной точкой при рассмотрении формирования нервных связей в зрительной системе.

18.8.1. Проецирование видимого мира с сетчатки на зрительную крышу (ретино-тектальная проекция) находится под контролем нейронной специфичности [55]

С точки зрения развития лучше всего изучена нейронная проекция сетчатки на зрительную крышу у амфибий и рыб. (Зрительная крыша, или *tectum opticum*, – это область мозга, воспринимающая основную массу зрительной информации у высших позвоночных.) У многих представителей этих групп животных зрительный нерв, по волокнам которого идут сигналы от сетчатки глаза к мозгу, способен регенерировать после перерезки. Сначала животное слепнет, но через несколько недель или месяцев в результате регенерации нерва зрение восстанавливается. Регенерировавшие аксоны, подобно аксонам интактных животных, вновь создают проекцию сетчатки в зрительной крыше. Схему связей можно исследовать электрофизиологическим методом; в различные участки зрительной крыши вводят регистрирующий электрод, а затем, перемещая перед глазами животного какой-нибудь небольшой объект, находят для каждого участка такое положение этого объекта в зрительном поле, при котором в данном участке возникает электрическая реакция.

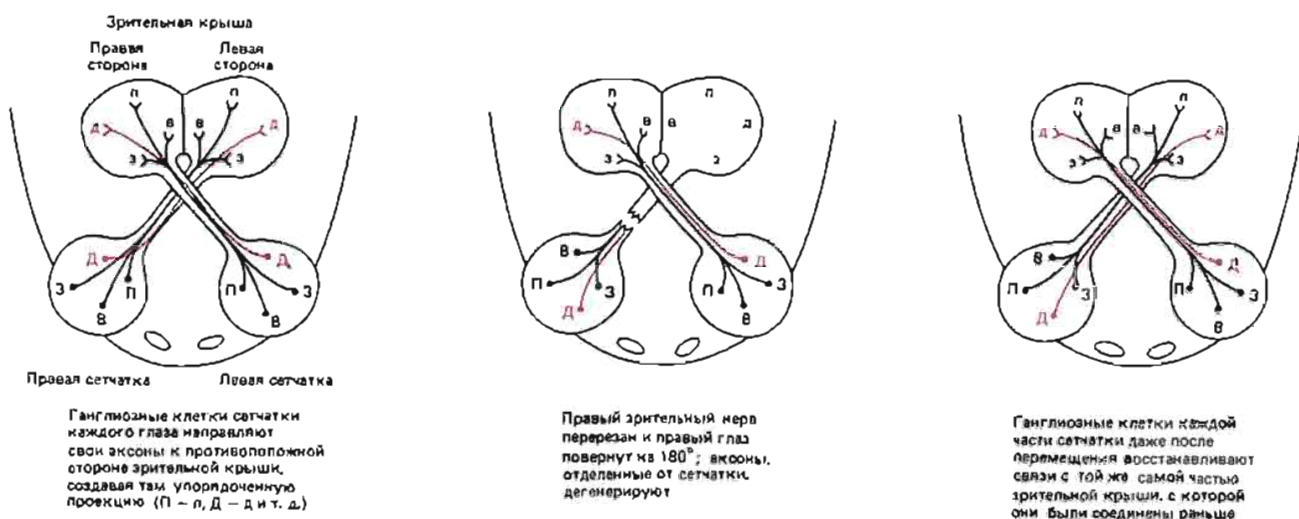


Рис. 18-76. Регенерация связей между глазом и мозгом у амфибий после перерезки зрительного нерва и поворота одного глаза на 180°. Аксоны от каждого участка перевернутой сетчатки регенерируют таким образом, что воссоединяются с тем участком зрительной крышки, который соответствует первоначальному положению тела данной клетки в сетчатке. Поэтому, например, свет, падающий на вентральную область перевернутой сетчатки, воспринимается так, как если бы он падал на ее дорсальную область.

Если одновременно с перерезкой зрительного нерва повернуть глазное яблоко на 180°, то перевернутая сетчатка и в этом случае восстанавливает свои связи с зрительной крышей, и животное снова начинает видеть. Однако теперь оно видит мир перевернутым: если, например, над головой животного подвесить пищу, оно сделает бросок не вверх, а вниз. Как показывает электрофизиологическое картирование, такое поведение животного обусловлено тем, что каждая область сетчатки восстанавливает связь с тем участком зрительной крышки, который соответствовал ей при *нормальном* положении глазного яблока (рис. 18-76). Это очень сходно с явлениями, наблюдаемыми при повороте части нервной трубки (разд. 18.7.4), и может быть объяснено на основе *нейронной специфичности*. Все выглядит так, как если бы каждый нейрон сетчатки в процессе развития приобретал специфическую позиционную метку, заставляющую его — где бы он позже ни оказался — устанавливать связь с определенным участком зрительной крышки. Согласно основной гипотезе нейронной специфичности, которая была впервые предложена для объяснения этих фактов, аксон каждого нейрона сетчатки способен узнать соответствующее ему место в зрительной крышке благодаря тому, что клетки зрительной крышки сами имеют набор таких же (или комплементарных) химических меток, которые зависят от положения той или иной клетки. Образование синаптической связи подчиняется следующему правилу: метка пресинаптического нейрона (т.е. аксона, растущего от сетчатки) должна точно соответствовать метке постсинаптического нейрона, находящегося в зрительной крышке.

В принципе механизм нейронной специфичности мог бы иметь универсальное значение и повсюду в нервной системе определять, какие клетки должны связаться друг с другом. На практике же (хотя для многих частей нервной системы уже получены убедительные данные в пользу нейронной специфичности) очень трудно точно установить, насколько велика роль такой специфичности в организации всей системы. Недавно, однако, был сделан важный шаг на пути к выяснению молекулярного механизма нейронной специфичности. С помощью моноклональных антител на поверхности клеток сетчатки куриного эмбриона был идентифицирован гликопротеин, который, подобно гипотетической метке нейронной специфичности, позволяя определить принадлежность клетки к той или иной области сетчатки. Концентрация этого маркера в сетчатке плавно изменяется — на одном ее полюсе его в 35 раз больше, чем на другом, и он присутствует почти на всех клетках сетчатки. Градиент концентрации маркера можно обнаружить уже на четвертый день эмбрионального развития, и он сохраняется в течение всего периода роста сетчатки. Возможно, что это и есть проявление позиционной метки, которую клетки приобретают уже на ранней стадии развития эмбриона и которая служит впоследствии направляющим фактором при образовании нервных связей.

18.8.2. Формирование нейронной проекции не находится под абсолютно жестким контролем нейронной специфичности [56]

Хотя нейронная специфичность и позволяет удовлетворительно объяснить развитие ретино-текстальной проекции, более подробные исследования показывают, что все это не так просто и ясно. Например, можно разрушить половину сетчатки и затем в последующие недели и месяцы регистрировать изменения в связях между зрительной крышей и оставшейся половиной сетчатки. Оказывается, окончания аксонов сохранившихся ретинальных клеток постепенно смещаются и распределяются на большую площадь, чтобы занять всю область зрительной крыши, но сохраняют при этом упорядоченное расположение. И наоборот, если разрушить половину зрительной крыши, проекция всей сетчатки постепенно упорядоченным образом сжимается до размеров оставшейся области.

Эти наблюдения можно объяснить, предположив, что схема связей контролируется с помощью нескольких различных механизмов, а именно: 1) входящие аксоны конкурируют за образование синапсов; 2) иннервированные или денервированные клетки зрительной крыши, подобно денервированным мышечным волокнам, служат источником стимулов, регулирующих образование пресинаптических нервных окончаний в соответствии с количеством клеток-мишеней; 3) между аксонами соседних клеток сетчатки имеется какое-то сходство, которое заставляет образовывать синапсы по соседству друг с другом и поддерживает целостность проекции даже тогда, когда она вся сдвигается (возможный механизм будет рассмотрен в разд. 18.8.7). Нейронная специфичность, дополняя действие перечисленных факторов, могла бы определять нужную ориентацию всей проекции. В таком случае нейроны данного участка сетчатки благодаря своим химическим особенностям могли бы оказывать при формировании синапсов *предпочтение* клеткам определенного участка зрительной крыши – без строгой обязательности такого выбора.

Набор подобного рода организационных принципов, действующих совместно при создании правильной проекции в ходе нормального развития, может давать противоречивые результаты в искусственных условиях эксперимента. Поэтому интерпретация многих экспериментальных данных затруднена и приводимые выше объяснения отчасти гипотетичны. Тем не менее результаты исследований на ретино-текстальной системе приводят к тому же общему выводу, что и данные о нервно-мышечных связях: нейронная специфичность существует, но не господствует безраздельно – образование синапсов регулируют и другие факторы.

18.8.3. Связи в зрительной системе детенышей млекопитающих подвержены влиянию сенсорного опыта [57]

У млекопитающих зрительные проекции создаются еще до рождения и мало доступны для экспериментального изучения, а после перерезки зрительного нерва его волокна не способны регенерировать. Однако в момент рождения зрительная система еще не созрела, и можно показать, что в первые месяцы или годы жизни в ней происходят процессы тонкой, но очень важной «доводки» под влиянием зрительного сенсорного опыта. Если в определенный *чувствительный период* эта система не получает достаточной зрительной информации, то такая «доводка» может быть серьезно нарушена. Типичный пример этого – так называемый «ленивый глаз». Дети, страдающие косоглазием, часто привыкают пользоваться только одним глазом, так как другой постоянно косит и на его сетчатке редко получается точно сфокусированное изображение. Если косоглазие вовремя исправить и ребенок научится пользоваться обоими глазами, то в дальнейшем оба глаза будут функционировать нормально. Но если не скорректировать косоглазие в детстве, то неиспользуемый глаз почти полностью и навсегда утратит способность видеть, и уже никакие

линзы не помогут. При этом внешний вид и строение глазного яблока остаются нормальными – дефект находится в мозгу.

Детальное изучение функций отдельных нейронов в зрительной системе млекопитающих с помощью электрофизиологических методов, описанных ранее (разд. 18.5.5), дало возможность установить клеточную основу подобных расстройств. Значение полученных результатов выходит за рамки зрительной системы, так как они очень ясно показали, каким образом прошлый опыт влияет на структуру мозга, а значит, и на его деятельность. Они выдвигают на первый план значение сенсорной стимуляции для развития ребенка и указывают на клеточный механизм, благодаря которому внешние раздражители могли бы оставлять след в мозгу и в период взрослой жизни.

18.8.4. Проекция сетчаток обоих глаз образует в зрительной зоне коры чередующиеся полосы [58]

Обсуждая влияние прошлого опыта на зрительную систему, мы сосредоточим свое внимание на развитии синаптических связей, благодаря которым информация, приходящая от двух глаз, объединяется, обеспечивая бинокулярное зрение. Для того чтобы объяснить образование таких связей, нужно сначала описать анатомию зрительной системы взрослого индивидуума. У такого млекопитающего, как обезьяна или кошка, оба глаза воспринимают почти одно и то же внешнее поле и посылают по зрительным путям сигналы в мозг таким образом, что два канала информации, относящейся к одному и тому же участку видимого мира, поступают в один и тот же участок мозга (рис. 18-77). Поэтому в левой зрительной коре имеются две упорядоченные проекции правой половины зрительного поля – одна от левого глаза, другая от правого. В мозгу эти две проекции накладываются друг на друга, хотя и не совсем точно. Входы от двух глаз несколько разделены в пространстве – они представлены узкими (0,4 мм) чередующимися полосками, так называемыми колонками глазодоминантности. Это можно показать путем введения в один глаз радиоактивных аминокислот. Меченые молекулы поглощаются нейронами сетчатки и транспортируются по аксонам нервных клеток в кору головного мозга, каким-то образом проходя через синапсы в «передаточных станциях» – латеральных колленчатых телах. На радиоавтографах срезов коры ясно видно, что меченые полосы, получающие информацию от «меченого» глаза, перемежаются немечеными полосами, получающими входные данные от «немеченого» глаза (рис. 18-78).

Рис. 18-77. Схема главных зрительных путей человека. Входные сигналы от правого и левого глаза распределяются таким образом, что информация об одних и тех же участках поля зрения попадает в одну и ту же область мозга. Обратите внимание, что вся информация, полученная левой стороной каждого глаза (соответствующая правой стороне зрительного поля), поступает в левую половину мозга и наоборот.

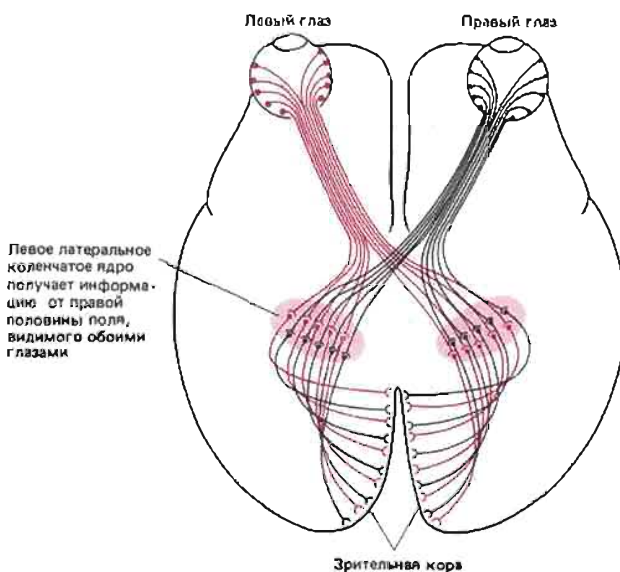
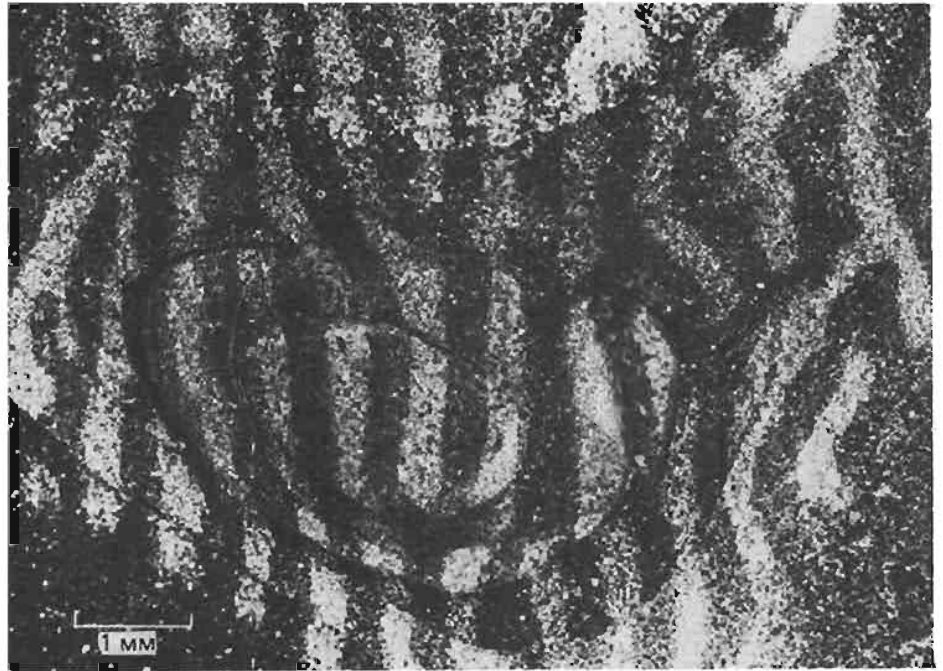


Рис. 18-78. Колонки глазодоминантности в зрительной коре мозга нормальной обезьяны. В один глаз вводили радиоактивный пролин, и животное жило еще 10 дней, в течение которых радиоактивная метка транспортировалась к частям коры, воспринимающим информацию от этого глаза. Затем готовили срезы коры, параллельные поверхности, и получали радиоавтограф. При исследовании радиоавтографа в темном поле зёрна серебра, лежащие над радиоактивным участком, выглядят светлыми на темном фоне. Приводимое здесь изображение смонтировано из микрофотографий нескольких последовательных срезов, проходивших через кору мозга на разной глубине. Колонки глазодоминантности, связанные с меченым глазом (*светлые полосы*), имеют ту же ширину, что и колонки, связанные с немеченым глазом (*темные полосы*). (D. H. Hubel, T. N. Wiesel, S. Le Vay, Philos. Trans. R. Soc. (Biol.) 278, 377–409, 1977.)

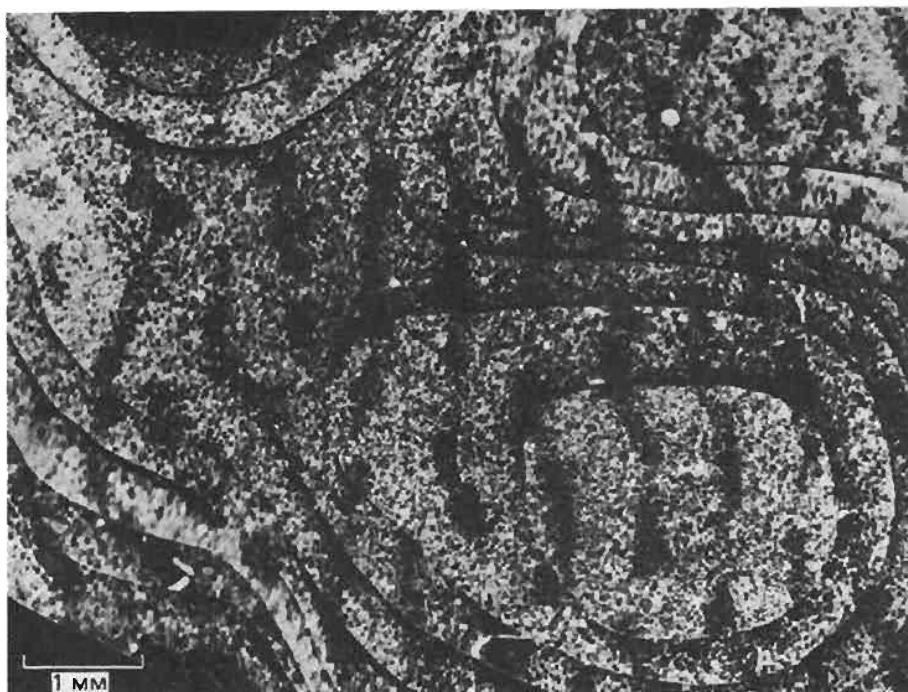


18.8.5. Активные синапсы стремятся занять место неактивных [58, 59]

Такой же метод радиоавтографии был использован при изучении развития колонок глазодоминантности (главным образом у кошек и обезьян). В самый ранний период жизни животного никаких колонок различить не удастся: проекции двух сетчаток всюду перекрываются, и каждая область зрительной коры получает информацию от обоих глаз. Лишь позднее (обычно в первые недели жизни) эти проекции разделяются на чередующиеся полосы таким образом, что нейроны двух соседних полосок получают большую часть информации от разных глаз. Это служит еще одним примером первоначального перепроизводства синапсов с последующей ликвидацией излишка, когда перекрывающиеся группы аксонных окончаний распределяются по разным участкам. Есть некоторые расхождения во мнениях о том, насколько этот этап развития зависит от зрительного восприятия; однако точно установлено, что даже после того, как колонки глазодоминантности образовались, существует период, когда отсутствие зрительных стимулов может привести к их разрушению, как это показано в эксперименте, описанном ниже.

Были взяты две обезьяны в возрасте трех недель, когда колонки глазодоминантности уже хорошо различимы. Одна обезьяна развивалась дальше в обычных условиях, а у другой — один глаз был специально закрыт на протяжении нескольких последующих недель. Оказалось, что такое отключение глаза во время чувствительного периода ведет к его полной или частичной слепоте. Что же это означает на клеточном уровне? Каждой обезьяне ввели в один глаз радиоактивную аминокислоту и через несколько дней, необходимых для переноса метки в мозг, обезьяны умертвили. На радиоавтографах срезов мозговой коры нормальной обезьяны были видны колонки глазодоминантности шириной около 0,4 мм, связанные с правым глазом, которые чередовались с колонками той же ширины, связанными с левым глазом (рис. 18-78). У другой обезьяны, у которой один глаз не получал зрительных стимулов, обнаружилась серьезная аномалия: ширина колонок, связанных с закрытым глазом, сократилась почти до нуля, тогда как колонки, связанные

Рис. 18-79. Колонки глазодоминантности в зрительной коре обезьяны, один глаз которой был закрыт во время чувствительного периода развития. В другой глаз ввели радиоактивный пролин и затем приготовили радиоавтограф (см. подпись к рис. 18-78). Колонки глазодоминантности, связанные с глазом, лишенным зрительной информации (темные полосы), оказались суженными, а связанные с другим глазом — расширенными. Если ввести метку в глаз, который был закрыт, получится обратная картина: узкие светлые полосы будут перемежаться с широкими темными. (D. H. Hubel, T. N. Wiesel, S. Le Vay, Philos. Trans. R. Soc. (Biol.) 278, 377–409, 1977.)



с нормальным глазом, расширились до 0,8 мм (рис. 18-79). Это означает, что нейроны, передающие сигналы от правого и левого глаза, конкурируют за образование синапсов, и результат такой конкуренции зависит от электрической активности: синапсы, образованные неактивными аксонами, имеют тенденцию исчезать, тогда как активные аксоны стремятся сохранять уже образованные синапсы и формировать новые. Поскольку зрительное восприятие оказывает свое действие, влияя на исход конкуренции, неиспользование обоих глаз (например, когда животное растет в темноте) приводит к гораздо менее выраженным последствиям.

18.8.6. Синхронно активные синапсы на одной и той же клетке укрепляют друг друга, а асинхронно активные конкурируют за выживание [57, 60]

Более детальные сведения о развитии нервных связей, лежащих в основе бинокулярного зрения, были получены в экспериментах, проводимых с целью выяснить роль отдельных клеток в функции зрительной коры. В этих экспериментах применялись электрофизиологические методы, описанные ранее (разд. 18.5.5). Аксоны, несущие зрительную информацию в кору, образуют синапсы в одном из ее средних слоев, где преобладают (по крайней мере у обезьян) монокулярные нейроны, т.е. типичный нейрон этого слоя возбуждается в ответ на стимул, видимый одним глазом (левым или правым), но невосприимчив к стимулам, воздействующим на другой глаз. Именно в этом слое колонки глазодоминантности выражены особенно отчетливо. Выше и ниже в коре имеются другие слои клеток, участвующие в дальнейшей обработке зрительной информации. Эти клетки в большинстве своем бинокулярны: они принимают входные сигналы от обоих глаз и разряжаются с максимальной частотой только тогда, когда соответствующий стимул воздействует на оба глаза одновременно.

К каким последствиям для кортикальных клеток приводит лишение зрительных стимулов в ранний период жизни? Прежде всего, как мы уже видели, при неиспользовании одного глаза наблюдается дефицит кортикальных кле-

ток, возбуждаемых этим глазом: во всех слоях коры большинство нейронов активируется сигналами только от того глаза, который нормально использовался. Но что произойдет, если лишит детеныша специфически бинокулярной стимуляции, позволяя ему смотреть тем или другим глазом в отдельности, но не обоими одновременно? Можно, например, поочередно закрывать ему на целый день то один глаз, то другой. После этого оказывается, что каждый глаз, исследуемый отдельно, активирует клетки каждого слоя коры таким же образом, как и в норме, но при одновременной стимуляции обоих глаз обнаруживается почти полное отсутствие бинокулярных клеток. Очевидно, для того чтобы у детеныша установились и поддерживались бинокулярные связи корковых нейронов, необходимо одновременное использование обоих глаз. Это означает, что для формирования прочных бинокулярных связей нужно, чтобы вставочные нейроны двух типов – «правые» и «левые», получающие монокулярную входную информацию от каждого глаза, не только совместно образовывали синапсы на одной и той же постсинаптической клетке, но и подвергались синхронной стимуляции в ранний период жизни.

Насколько точной должна быть синхронность? На этот вопрос позволяют ответить наблюдения над котенком, которого выращивали таким образом, что оба его глаза регулярно воспринимали одни и те же сцены, но с небольшим сдвигом во времени. Если временной интервал между изображениями, поступавшими на правый и на левый глаз, составлял несколько секунд или меньше, кортикальные соединения развивались нормально; но, если это время составляло 10 и более секунд, у котенка отмечался дефицит бинокулярных нейронов.

Результаты такого рода исследований, проведенных на интактном мозге, позволяют сформулировать следующее общее правило: нейроны, возбуждающиеся синхронно или с интервалом до нескольких секунд, имеют тенденцию взаимно поддерживать и укреплять синапсы, образованные ими на одной общей постсинаптической клетке, в то время как нейроны, возбуждающиеся более асинхронно, будут конкурировать за образование синапсов до тех пор, пока постсинаптическая клетка не останется под контролем лишь одного из этих нейронов. Говоря коротко, *в результате синхронного возбуждения устанавливаются конвергентные связи*. Назовем это *правилом ассоциативного синаптогенеза*. В результате этого регулярное восприятие одной и той же картины обоими глазами влияет определенным образом на схему связей в зрительной коре. В этом отношении структура мозга отражает индивидуальный опыт животного.

18.8.7. Схема соединений, образующихся в мозгу, отражает регулярную связь различных событий во внешнем мире [61]

Имеются веские данные в пользу того, что правило ассоциативного синаптогенеза действует и в других частях развивающейся нервной системы, где оно может служить другим важным целям. Например, предполагают, что это правило могло бы гарантировать непрерывность нейронных проекций в последовательных комплексах нервных клеток. Обычно окончание аксона для иннервации участка, содержащего много клеток-мишеней, разделяется на множество веточек. Две клетки, расположенные рядом в одном нейронном комплексе, часто возбуждаются одновременно, и поэтому их аксоны будут проявлять тенденцию к образованию синапсов на одной и той же клетке в следующем комплексе. В результате этого группы смежных нейронов первого комплекса будут, как правило, иннервировать смежные, частично перекрывающиеся участки второго.

Правило ассоциативного синаптогенеза служит, по-видимому, мощным организующим фактором для сенсорных систем. В принципе это правило могло бы обеспечить общий механизм создания таких нервных сетей, в которых отдельные клетки специфически отвечали бы на группу постоянно взаимосвязанных сенсорных стимулов любого рода. Возможно, что именно

таким образом мозг научается распознавать характерные комбинации каких-то элементов внешнего мира и отображать в своей собственной структуре и функции существование связей между различными внешними событиями. В этом заключается сущность ассоциативной памяти.

Нельзя сказать с определенностью, что лежит в основе процессов запоминания у взрослого индивидуума — создание и уничтожение синапсов или же какие-то более тонкие модификации. Тем не менее анализ развития бинокулярных зрительных связей ясно показал, как простое правило поведения нейронов позволяет иногда объяснить сложности организации нервной системы. О молекулярных механизмах, лежащих в основе ассоциативного синаптогенеза, практически ничего не известно, и это правило ставит перед нами еще одну нерешенную проблему в области молекулярной биологии клетки. Но оно дает также надежду, что решение этой проблемы приведет нас к более глубокому пониманию функциональной организации мозга.

Заключение

У амфибий и рыб клетки сетчатки направляют свои аксоны главным образом к зрительной крыше, в которой создается упорядоченная проекция видимого мира. После перерезки зрительного нерва эти аксоны регенерируют и вновь образуют упорядоченную проекцию. Если повернуть сетчатку относительно оптической оси глаза, регенерирующие аксоны связывают перемещенные нейроны сетчатки с теми же клетками зрительной крыши, которые соответствовали этим нейронам при первоначальном положении сетчатки, — так, как будто восстановление связей определяется нейронной специфичностью. Можно думать, что нейроны сетчатки несут определенные метки, зависящие от их местоположения, и аксоны этих нейронов предпочтительно соединяются с клетками зрительной крыши, несущими соответствующую метку. В то же время этим аксонам свойственны как конкурентные, так и кооперативные взаимодействия, благодаря чему их окончания упорядоченным образом распределяются по всей имеющейся поверхности зрительной крыши.

У млекопитающих процессы развития зрительной системы весьма чувствительны к зрительной стимуляции в течение некоторого критического периода после рождения. Если один глаз будет лишен стимулов, то область зрительной коры, соответствующую этому глазу, захватят аксоны, идущие от другого глаза. Если животное не использует оба глаза одновременно, то кортикальные связи, необходимые для нормального бинокулярного зрения, не устанавливаются. Эти явления позволяют предположительно сформулировать общее правило поведения нервных клеток: разные нейроны, связанные с одной и той же постсинаптической клеткой-мишенью, взаимно поддерживают и укрепляют свои синапсы на общей мишени, но только при условии, что эти нейроны возбуждаются одновременно. Это «правило ассоциативного синаптогенеза» служит механизмом, благодаря которому структура мозга может отражать связь между различными событиями внешнего мира.

Литература

Общая

- The Brain*, Sci. Am., 241 (3), 1979. (A whole issue devoted to neurobiology.)
 Cooke I., Lipkin M., eds. *Cellular Neurophysiology: A Source Book*, New York, Holt, Rinehart and Winston, 1972. (An anthology of the most important original papers, 1921–1967.)
 Jacobson M. *Developmental Neurobiology*, 2nd ed., New York, Plenum, 1978.
 Kandel E. R., Schwartz J. H. *Principles of Neural Science*, New York, Elsevier, 1981.
 Katz B. *Nerve, Muscle, and Synapse*, New York, McGraw-Hill, 1966.
 Kuffler S. W., Nicholls J. G. *From Neuron to Brain*, Sunderland Ma., Sinauer, 1976.
 Patterson P. H., Purves D. *Reading in Developmental Neurobiology*, Cold Spring Harbor, N. Y., Cold Spring Harbor Laboratory, 1982. (An anthology, mainly of recent papers.)
 Ramon y Cajal S. *Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés*, Paris,

Maloine, 1909-1911, Reprinted, Madrid, Consejo Superior de Investigaciones Cientificas, Instituto Ramon y Cajal, 1972.
 Schmidt R.F., ed. Fundamentals of Neurophysiology, 2nd ed., New York, Springer-Verlag, 1978.

Цитированная

1. Stevens C.F. The neuron, *Sci. Am.*, **241** (3), 55-65, 1979.
 Keynes R.D. Ion channels in the nerve-cell membrane, *Sci. Am.*, **240** (3), 126-133, 1979.
 Kuffer S.W., Nicholls J.G. From Neuron to Brain, pp. 88-144, Sunderland Ma., Sinauer, 1976.
 Hodgkin A.L. The Conduction of the Nervous Impulse, Liverpool, Eng., Liverpool University Press, 1964.
2. Hodgkin A.L., Keynes R.D. Active transport of cations in giant axons from *Sepia* and *Loligo*, *J. Physiol.*, **128**, 28-60, 1955.
3. Baker P.F., Hodgkin A.L., Shaw T.I. The effects of changes in internal ionic concentrations on the electrical properties of perfused giant axons, *J. Physiol.*, **164**, 355-374, 1962.
 Hodgkin A.L., Katz B. The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid, *J. Physiol.*, **108**, 37-77, 1949.
4. Hodgkin A.L., Huxley A.F., Katz B. Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of *Loligo*, *J. Physiol.*, **116**, 424-448, 1952.
 Hodgkin A.L., Huxley A.F. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*, *J. Physiol.*, **116**, 449-472, 1952.
 Stevens C.F. Ionic channels in neuromembranes: methods for studying their properties, In *Molluscan Nerve Cells, From Biophysics to Behavior* (J. Koester J.H. Byrne, eds.), pp. 11-31, Cold Spring Harbor, N.Y., Cold Spring Harbor Laboratory, 1980.
5. Hodgkin A.L., Huxley A.F. The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of *Loligo*, *J. Physiol.*, **116**, 497-506, 1952.
6. Stevens C.F. Study of membrane permeability changes by fluctuation analysis, *Nature*, **270**, 391-396, 1977.
7. Sigworth F.J., Neher E. Single Na^+ channel currents observed in cultured rat muscle cells, *Nature*, **287**, 447-449, 1980. Horn R., Patlak J., Stevens C.F. Sodium channels need not open before they inactivate, *Nature*, **291**, 426-427, 1981.
8. Ritchie J.M. A pharmacological approach to the structure of sodium channels in myelinated axons, *Annu. Rev. Neurosci.*, **2**, 341-362, 1979.
 Armstrong C.M. Sodium channels and gating currents, *Physiol. Rev.*, **61**, 644-683, 1981.
 Stevens C.F. Interactions between intrinsic membrane protein and electric field: an approach to studying nerve excitability, *Biophys. J.*, **22**, 295-306, 1978.
 Hille B. Ionic channels in excitable membranes: current problems and biophysical approaches, *Biophys. J.*, **22**, 283-294, 1978.
9. Hodgkin A.L., Huxley A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *J. Physiol.*, **117**, 500-544, 1952.
 Chiu S.Y., Ritchie J.M., Rogart R.B., Stagg D. A quantitative description of membrane currents in rabbit myelinated nerve, *J. Physiol.*, **292**, 149-166, 1979.
10. Hodgkin A.L., Rushton W.A.H. The electrical constants of a crustacean nerve fibre, *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)*, **133**, 444-479, 1946.
 Jack J. An introduction to linear cable theory, In *The Neurosciences, Fourth Study Program* (F.O. Schmitt, F.G. Worden, eds.), pp. 423-437, Cambridge Ma., MIT Press, 1979.
11. Rogart R. Sodium channels in nerve and muscle membrane, *Annu. Rev. Physiol.*, **43**, 711-725, 1981.
12. Morell P., Norton W.T. Myelin, *Sci. Am.*, **242** (5), 88-118, 1980.
 Bray G.M., Rasminsky M., Aguayo A.J. Interactions between axons and their sheath cells, *Annu. Rev. Neurosci.*, **4**, 127-162, 1981.
13. *The Synapse*, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. **40**, 1976.
 Katz B. Nerve, Muscle and Synapse, pp. 97-158, New York, McGraw-Hill, 1966.
 Kuffer S.W., Nicholls J.G. From Neuron to Brain, pp. 145-236, Sunderland Ma., Sinauer, 1976.
 Kandel E.R., Schwartz J.H. Principles of Neural Science, pp. 63-120, New York, Elsevier, 1981.
14. Peters A., Palay S.L., Webster H. de F. The Fine Structure of the Nervous System, Philadelphia, Saunders, 1976. (Contains an excellent collection of electron micrographs.)

- Heuser J. E., Reese T. Structure of the synapse, In *Handbook of Physiology, The Nervous System, Vol. 1, Cellular Biology of Neurons* (E. R. Kandel, ed.), pp. 261–294, Baltimore, Williams and Wilkins, 1977.
- Dale H. H., Feldberg W., Vogt M. Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings, *J. Physiol.*, **86**, 353–380, 1936.
- Fatt P., Katz B. An analysis of the end-plate potential recorded with an intracellular electrode, *J. Physiol.*, **115**, 320–370, 1951.
15. Katz B. *The Release of Neural Transmitter Substances*, Liverpool, Eng., Liverpool University Press, 1969.
- Katz B., Miledi R. The timing of calcium action during neuromuscular transmission, *J. Physiol.*, **189**, 535–544, 1967.
- Miledi R. Transmitter release induced by injection of calcium ions into nerve terminals, *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)*, **183**, 421–425, 1973.
- Kelly R. B., Deutsch J. W., Carlson S. S., Wagner J. A. Biochemistry of neurotransmitter release, *Annu. Rev. Neurosci.*, **2**, 399–446, 1979.
16. Heuser J. E. et al. Synaptic vesicle exocytosis captured by quick freezing and correlated with quantal transmitter release, *J. Cell Biol.*, **81**, 275–300, 1979.
- Fatt P., Katz B. Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings, *J. Physiol.*, **117**, 109–128, 1952.
- del Castillo J., Katz B. Quantal components of the end-plate potential, *J. Physiol.*, **124**, 560–573, 1954.
17. Lester H. A. The response to acetylcholine, *Sci. Am.*, **236** (2), 106–118, 1977.
- Raftery M. A., Hunkapiller M. W., Stader C. D., Hood L. E. Acetylcholine receptor: complex of homologous subunits, *Science*, **208**, 1454–1457, 1980.
- Klymkowsky M. W., Stroud R. M. Immunospecific identification and three-dimensional structure of a membrane-bound acetylcholine receptor from *Torpedo californica*, *J. Mol. Biol.*, **128**, 319–334, 1979.
- Sakmann B., Patlak J., Neher E. Single acetylcholine-activated channels show burst-kinetics in presence of desensitizing concentrations of agonist, *Nature*, **286**, 71–73, 1980.
18. Massoulie J., Bon S. The molecular forms of cholinesterase and acetylcholinesterase in vertebrates, *Annu. Rev. Neurosci.*, **5**, 57–106, 1982.
19. Iversen L. L. The chemistry of the brain, *Sci. Am.*, **241** (3), 134–149, 1979.
- Bloom F. E. Neuropeptides, *Sci. Am.*, **245** (4), 148–168, 1981.
- Cooper J. R., Bloom F. E., Roth R. H. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1978.
20. Harzell H. C. Mechanisms of slow postsynaptic potentials, *Nature*, **291**, 539–544, 1981.
- Kehoe J., Marty A. Certain slow synaptic responses: their properties and possible underlying mechanisms, *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.*, **9**, 437–465, 1980.
- Greengard P. Cyclic nucleotides, phosphorylated proteins, and the nervous system, *Fed. Proc.*, **38**, 2208–2217, 1979.
21. Kuffler S. W., Nicholls J. G. *From Neuron to Brain*, pp. 333–353, Sunderland Ma, Sinauer, 1976.
- Eccles J. C. *The Physiology of Synapses*, New York, Springer, 1964.
- Barrett J. N. Motoneuron dendrites: role in synaptic integration, *Fed. Proc.*, **34**, 1398–1407, 1975.
22. Coombs J. S., Curtis D. R., Eccles J. C. The generation of impulses in motoneurons, *J. Physiol.*, **139**, 232–249, 1957.
- Fuortes M. G. F., Frank K., Becker M. C. Steps in the production of motoneuron spikes, *J. Gen. Physiol.*, **40**, 735–752, 1957.
23. Koester J., Byrne J. H., eds. *Molluscan Nerve Cells: From Biophysics to Behavior*, pp. 125–180, Cold Spring Harbor Laboratory, 1980. (A collection of short papers on the role of membrane channels in neuronal firing behavior.)
24. Connor J. A., Stevens C. F. Prediction of repetitive firing behaviour from voltage clamp data on an isolated neurone soma, *J. Physiol.*, **213**, 31–53, 1971.
25. Meech R. W. Calcium-dependent potassium activation in nervous tissues, *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.*, **7**, 1–18, 1978.
26. Bullock T. H., Horridge G. A. *Structure and Function in the Nervous Systems of Invertebrates*, pp. 38–124, San Francisco, Freeman, 1965.
- Shepherd G. M. Microcircuits in the nervous system, *Sci. Am.*, **238** (2), 92–103, 1978.
27. Cotman C. W., Nieto-Samperdo M., Harris E. W. Synapse replacement in the nervous system of adult vertebrates, *Physiol. Rev.*, **61**, 684–784, 1981.
- Fambrough D. M. Control of acetylcholine receptors in skeletal muscle, *Physiol. Rev.*, **59**, 165–227, 1979.

- Pumplin D. W., Fambrough D. M. Turnover of acetylcholine receptors in skeletal muscle, *Annu. Rev. Physiol.*, **44**, 319-335, 1982.
28. Lømo T., Rosenthal J. Control of ACh sensitivity by muscle activity in the rat, *J. Physiol.*, **221**, 493-513, 1972.
- Frank E., Jansen J. K. S., Lømo T., Westgaard R. H. The interaction between foreign and original motor nerves innervating the soleus muscle of rats, *J. Physiol.*, **247**, 725-743, 1975.
- Lømo T., Jansen J. K. S. Requirements for formation and maintenance of neuromuscular connections, *Curr. Top. Dev. Biol.*, **16**, 253-281, 1980.
- Lømo T., Slater C. R. Acetylcholine sensitivity of developing ectopic nerve-muscle junctions in adult rat soleus muscles, *J. Physiol.*, **303**, 173-190, 1980.
29. Sanes J. R., Marshall L. M., McMahan U. J. Reinnervation of muscle fiber basal lamina after removal of myofibers, *J. Cell Biol.*, **78**, 176-198, 1978.
- Burden S. J., Sargent P. B., McMahan U. J. Acetylcholine receptors in regenerating muscle accumulate at original synaptic sites in the absence of the nerve, *J. Cell Biol.*, **82**, 412-425, 1979.
- Sanes J. R., Hall Z. W. Antibodies that bind specifically to synaptic sites on muscle fiber basal lamina, *J. Cell Biol.*, **83**, 357-370, 1979.
30. Tsukahara N. Synaptic plasticity in the mammalian central nervous system, *Annu. Rev. Neurosci.*, **4**, 351-379, 1981.
31. Kandel E. R. Small systems of neurons, *Sci. Am.*, **241**, (3), 66-76, 1979.
- Kandel E. R. Calcium and the control of synaptic strength by learning, *Nature*, **293**, 697-700, 1981.
32. Bliss T. V. P., Lømo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path, *J. Physiol.*, **232**, 331-356, 1973.
- Chung S.-H. Synaptic memory in the hippocampus, *Nature*, **266**, 677-678, 1977.
- Squire L. R. The neuropsychology of human memory, *Annu. Rev. Neurosci.*, **5**, 241-273, 1982.
33. Schmidt R. F., ed. *Fundamentals of Sensory Physiology*, New York, Springer-Verlag, 1978.
- Kuffler S. W., Nicholls J. G. *From Neuron to Brain*, pp. 307-331, Sunderland Ma, Sinauer, 1976.
- Katz B. Depolarization of sensory terminals and the initiation of impulses in the muscle spindle, *J. Physiol.*, **111**, 261-282, 1950.
34. Johnstone J. R. Basic problems of cochlear physiology, *Trends Neurosci.*, **4**, 106-109, 1981.
- Dallos P. Cochlear physiology, *Annu. Rev. Psychol.*, **32**, 153-190, 1981.
- Crawford A. C., Fettiplace R. An electrical tuning mechanism in turtle cochlear hair cells, *J. Physiol.*, **312**, 377-412, 1981.
35. Stryer L. *Biochemistry*, 2nd ed., pp. 896-905, San Francisco, Freeman, 1981.
- Bownds M. D. Molecular mechanisms of visual transduction, *Trends Neurosci.*, **4**, 214-217, 1981.
- Baylor D. A., Lamb T. D., Yau K.-W. Responses of retinal rods to single photons, *J. Physiol.*, **288**, 613-634, 1979.
36. Kuffler S. W., Nicholls J. G. *From Neuron to Brain*, pp. 16-73, Sunderland Ma, Sinauer, 1976.
37. Hubel D. H., Wiesel T. N. Brain mechanisms of vision, *Sci. Am.*, **241** (3), 150-162, 1979.
- Kuffler S. W. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina, *J. Neurophysiol.*, **16**, 37-68, 1953.
- Hubel D. H., Wiesel T. N. Ferrier Lecture: functional architecture of macaque monkey visual cortex, *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)*, **198**, 1-59, 1977.
- Hubel D. H. Exploration of the primary visual cortex, 1955-78, *Nature*, **299**, 515-524, 1982.
38. Dowling J. E. Information processing by local circuits: the vertebrate retina as a model system, In *Neurosciences, Fourth Study Program* (F. O. Schmitt, F. G. Worden, eds.), pp. 163-181, Cambridge Ma, MIT Press, 1979.
- Barlow H. B. David Hubel and Torsten Wiesel: their contributions towards understanding the primary visual cortex, *Trends Neurosci.*, **5**, 145-152, 1982.
39. Scott B. I. H. Electricity in plants, *Sci. Am.*, **207** (4), 107-117, 1962.
- Hagiwara S., Jaffe L. A. Electrical properties of egg cell membranes, *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.*, **8**, 385-416, 1979.
- Roberts A. Conducted impulses in the skin of young tadpoles, *Nature*, **222**, 1265-1266, 1969.

40. Bray D., Gilbert D. Cytoskeletal elements in neurons, *Annu. Rev. Neurosci.*, **4**, 505-523, 1981.
41. Schwatz J. H. The transport of substances in nerve cells, *Sci. Am.*, **242**(4), 152-171, 1980.
 Grafstein B., Forman D. S. Intracellular transport in neurons, *Physiol. Rev.*, **60**, 1167-1283, 1980.
 Tytell M., Black M. M., Garner J. A., Lasek R. J. Axonal transport: each major rate component reflects the movement of distinct macromolecular complexes, *Science*, **214**, 179-181, 1981.
 Adams R. J. Organelle movement in axons depends on ATP, *Nature*, **297**, 327-329, 1982.
42. Johnston R. N., Wessells N. K. Regulation of the elongating nerve fiber, *Curr. Top. Dev. Biol.*, **16**, 165-206, 1980.
 Ramón y Cajal S. Recollections of My Life (E. H. Craigie, trans.), In *Memoirs of the American Philosophical Society*, Vol. 8, Philadelphia, 1937, Reprinted, Cambridge Ma, MIT Press, 1960, (The discovery of the growth cone is described in Part 2, Chapter 7.)
 Harrison R. G. On the origin and development of the nervous system studied by the methods of experimental embryology, *Proc. Soc. Lond. (Biol.)*, **118**, 155-196, 1935.
 Bray D., Bunge M. B. The growth cone in neurite extension, In *Locomotion of Tissue Cells*, Ciba Symp., **14**, 195-209, 1973.
43. Yamada K. M., Spooner B. S., Wessells N. K. Ultrastructure and function of growth cones and axons of cultured nerve cells, *J. Cell Biol.*, **49**, 614-635, 1971.
 Bray D., Thomas C., Shaw G. Growth cone formation in cultures of sensory neurons, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **75**, 5226-5229, 1978.
44. Letourneau P. C. Cell-to-substratum adhesion and guidance of axonal elongation, *Dev. Biol.*, **44**, 92-101, 1975.
 Wessells N. K. et al. Responses to cell contacts between growth cones, neurites and ganglionic non-neuronal cells, *J. Neurocytol.*, **9**, 647-664, 1980.
 Rutishauser U., Gall W. E., Edelman G. M. Adhesion among neural cells of the chick embryo, IV. Role of the cell surface molecule CAM in the formation of neurite bundles in cultures of spinal ganglia, *J. Cell Biol.*, **79**, 382-393, 1978.
 Ho R. K., Goodman C. S. Peripheral pathways are pioneered by an array of central and peripheral neurones in grasshopper embryos, *Nature*, **297**, 404-406, 1982.
45. Levi-Montalcini R., Calissano P. The nerve-growth factor, *Sci. Am.*, **240** (6), 68-77, 1979.
 Campenot R. B. Local control of neurite development by nerve growth factor, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **74**, 4516-4519, 1977.
 Gundersen R. W., Barrett J. N. Characterization of the turning response of dorsal root neurites toward nerve growth factor, *J. Cell Biol.*, **87**, 546-554, 1980.
 Greene L. A., Shooter E. M. The nerve growth factor: biochemistry, synthesis, and mechanism of action, *Annu. Rev. Neurosci.*, **3**, 353-402, 1980.
46. Cowan W. M. The development of the brain, *Sci. Am.*, **241** (3), 112-133, 1979.
 Purves D., Lichtman J. W. Elimination of synapses in the developing nervous system, *Science*, **210**, 153-157, 1980, (A very good brief review.)
 Anderson H., Edwards J. S., Palka J. Developmental neurobiology of invertebrates, *Annu. Rev. Neurosci.*, **3**, 97-139, 1980.
47. Hollyday M. Motoneuron histogenesis and the development of limb innervation, *Curr. Top. Dev. Biol.*, **15**, 181-216, 1980.
 Rakic P. Neuronal-glial interaction during brain development, *Trends Neurosci.*, **4**, 184-187, 1981.
 Caviness V. S., Rakic P. Mechanisms of cortical development: a view from mutations in mice, *Annu. Rev. Neurosci.*, **1**, 297-326, 1978.
48. Katz M. J., Lasek R. J., Nauta H. J. W. Ontogeny of substrate pathways and the origin of the neural circuit pattern, *Neuroscience*, **5**, 821-833, 1980.
 Constantine-Paton M. Axonal navigation, *Bioscience*, **29**, 526-532, 1979.
 Landmesser L. The development of motor projection patterns in the chick hind limb, *J. Physiol.*, **284**, 391-414, 1978.
 Lance-Jones C., Landmesser L. Pathway selection by chick lumbosacral motoneurons during normal development, *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)*, **214**, 1-18, 1981.
49. Sperry R. W. The growth of nerve circuitry, *Sci. Am.*, **201** (5), 68-75, 1959.
 Landmesser L. T. The generation of neuromuscular specificity, *Annu. Rev. Neurosci.*, **3**, 279-302, 1980.
 Lance-Jones C., Landmesser L. Motoneurone projection patterns in embryonic chick limbs following partial deletions of the spinal cord, *J. Physiol.*, **302**, 559-580, 1980.
 Sperry R. W. Chemoaffinity in the orderly growth of nerve fiber patterns and connections, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **50**, 703-710, 1963.

50. *Hamburger V.* Regression versus peripheral control of differentiation in motor hypoplasia, *Am. J. Anat.*, **102**, 365–410, 1958.
- Katz M.J., Lasek R.I.* Evolution of the nervous system: role of ontogenetic mechanisms in the evolution of matching populations, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **75**, 1349–1352, 1978.
51. *Oppenheim R.W.* Neuronal cell death and some related regressive phenomena during neurogenesis: a selective historical review and progress report, In *Studies in Developmental Neurobiology: Essays in Honor of Viktor Hamburger* (W.M. Cowan, ed.), pp. 74–133, New York, Oxford University Press, 1981.
- Jacobson M.* *Developmental Neurobiology*, 2nd ed., pp. 279–307, New York, Plenum, 1978.
- Hamburger V.* Some aspects of the embryology of behavior, *Q. Rev. Biol.*, **38**, 342–365, 1963.
- Pittman R.H., Oppenheim R.W.* Neuromuscular blockade increases motoneurone survival during normal cell death in the chick embryo, *Nature*, **271**, 364–366, 1978.
52. *Brown M.C., Jansen J.K.S., Van Essen D.* Polyneuronal innervation of skeletal muscle in new-born rats and its elimination during maturation, *J. Physiol.*, **261**, 387–422, 1976.
- Dennis M.J.* Development of the neuromuscular junction: inductive interactions between cells, *Annu. Rev. Neurosci.*, **4**, 43–68, 1981.
53. *Brown M.C., Holland R.L., Hopkins W.G.* Motor nerve sprouting, *Annu. Rev. Neurosci.*, **4**, 17–42, 1981.
- Ebendal T., Olson L., Seiger A., Hedlund K.-O.* Nerve growth factors in the rat iris, *Nature*, **286**, 25–28, 1980.
54. *Kandel E.R., Schwartz J.H.* *Principles of Neural Science*, pp. 170–198, New York, Elsevier, 1981.
55. *Gaze R.M.* *The Formation of Nerve Connections*, New York, Academic Press, 1970.
- Gottlieb D.I., Glaser L.* Cellular recognition during neural development, *Annu. Rev. Neurosci.*, **3**, 303–318, 1980.
- Trisler G.D., Schneider M.D., Nirenberg M.* A topographic gradient of molecules in retina can be used to identify neuron position, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **78**, 2145–2149, 1981.
56. *Gaze R.M.* The problem of specificity in the formation of nerve connections, In *Receptors and Recognition*, Vol. B4, *Specificity of Embryological Interactions* (D.R. Garrod, ed.), pp. 51–93, London, Chapman and Hall, 1978.
- Yoon M.G.* Progress of topographic regulation of the visual projection in the halved optic tectum of adult goldfish, *J. Physiol.*, **257**, 621–643, 1976.
57. *Barlow H.B.* Visual experience and cortical development, *Nature*, **258**, 199–204, 1975.
- Wiesel T.N.* Postnatal development of the visual cortex and the influence of environment, *Nature*, **299**, 583–591, 1982.
58. *Hubel D.H., Wiesel T.N., Le Vay S.* Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex, *Philos. Trans. R. Soc. (Biol.)*, **278**, 377–409, 1977.
59. *Rakic P.* Prenatal genesis of connections subserving ocular dominance in the rhesus monkey, *Nature*, **261**, 467–471, 1976.
- Swindale N.V.* Rules for pattern formation in mammalian visual cortex, *Trends Neurosci.*, **4**, 102–104, 1981.
60. *Le Vay S., Wiesel T.N., Hubel D.H.* The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys, *J. Comp. Neurol.*, **191**, 1–51, 1980.
- Hubel D.H., Wiesel T.N.* Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint, *J. Neurophysiol.*, **28**, 1041–1059, 1965.
- Blasdel G.G., Pettigrew J.D.* Degree of interocular synchrony required for maintenance of binocularity in kitten's visual cortex, *J. Neurophysiol.*, **42**, 1692–1710, 1979.
- Keating M.J.* The role of visual function in the patterning of binocular visual connexions, *Br. Med. Bull.*, **30**, 145–151, 1974.
61. *Purves D., Lichuman J.W.* Elimination of synapses in the developing nervous system, *Science*, **210**, 153–157, 1980.
- Chung S.H.* In search of the rules for nerve connections, *Cell*, **3**, 201–205, 1974.
- Willshaw D.J., von der Malsburg C.* How patterned neural connections can be set up by self-organization, *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)*, **194**, 431–445, 1976.

Особенности растительных клеток

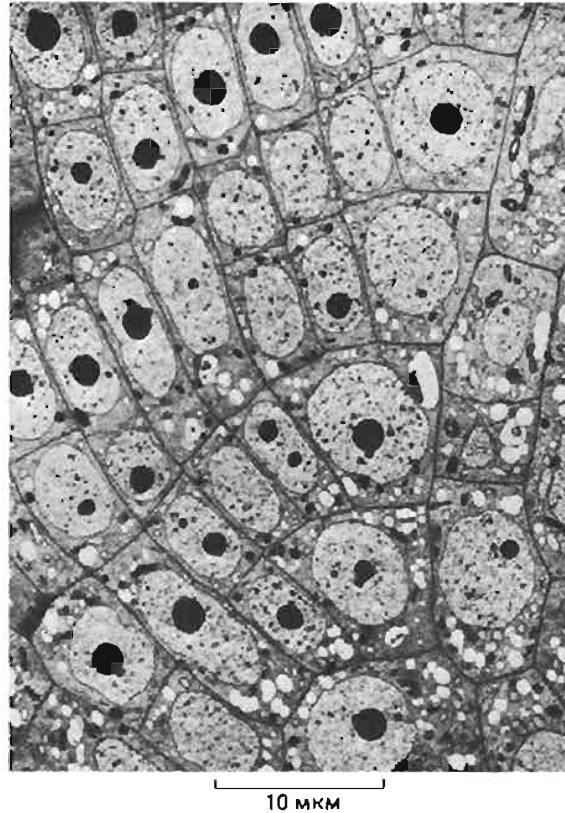
Каждый из нас легко отличит растение от зверя или птицы. Обычно нетрудно даже решить, какому организму – растительному или животному – принадлежит отдельная клетка, хотя здесь могут быть и проблематичные случаи. Но по мере более глубокого проникновения внутрь клетки, при исследовании ее цитоплазмы, органелл и, наконец, индивидуальных химических компонентов на первый план начинают выступать уже не различия, а черты сходства между двумя царствами живой природы. Лишь с помощью весьма тонких методов можно отличить растительные митохондрии, ядра и рибосомы от соответствующих животных органелл, а многие компоненты растительных и животных клеток, такие, например, как микротрубочки, практически неразличимы. Специфика растительной и животной жизни проявляется не в таких фундаментальных особенностях молекулярной организации живого, как репликация ДНК, биосинтез белков, процессы фосфорилирования в митохондриях или конструкция клеточных мембран, – скорее она связана с более специализированными функциями клеток и тканей. Большая часть различий между обоими царствами возникла в ходе эволюционной дивергенции, для которой отправными точками послужили два фундаментальных события: приобретение способности связывать углекислоту в процессе *фотосинтеза* (см. гл. 9) и появление жесткой *клеточной стенки* у предков современных растений. Отдаленные последствия второго из указанных событий и будут предметом обсуждения в этой главе.

19.1. Центральная роль клеточной стенки

Клеточная стенка у растений – это особая форма внеклеточного матрикса, который находится в тесном контакте с наружной поверхностью плазматической мембраны. На поверхности большинства животных клеток тоже имеются различные элементы внеклеточного матрикса (см. разд. 12.3), образующие так называемый гликокаликс, однако растительная клеточная стенка, как правило, гораздо толще и прочнее, имеет более упорядоченное строение и, что особенно важно, обладает большей жесткостью. С появлением относительно жесткой клеточной стенки, толщина которой варьирует в пределах от 0,1 мкм до многих десятков микрометров, растения утратили способность передвигаться и поэтому не приобрели в процессе эволюции ни мышц, ни костей, ни нервной системы. Можно даже сказать, что большая часть различий между растительными и животными организмами – в питании, пищеварении, осморегуляции, росте и размножении, в характере межклеточных связей, в защитных механизмах, равно как и в морфологии, – обязаны своим происхождением клеточной стенке растений.

Клеточная стенка окружает собственно клетку со всех сторон и служит связующим звеном между ней и соседними клетками, обеспечивая таким образом единство и целостность всего растительного организма (рис. 19-1). В жестких стенках растительных клеток образуются каналы, по которым циркулируют жидкости; с помощью этих жидкостей осуществляются, в частности, и межклеточные взаимодействия. Иными словами, у растений клеточные

Рис. 19-1. Электронная микрофотография кончика корня камыша. Видна регулярная структура, обусловленная упорядоченной последовательностью деления клеток с жесткими стенками. (С любезного разрешения В. Gunning.)



стенки призваны обеспечивать те функции, которые у животных выполняют скелет, кожа и система кровообращения. Не удивительно потому, что в ходе эволюции растений возникли весьма разнообразные по структуре и химическому составу типы клеточных стенок. Собственно говоря, растительные клетки различают и классифицируют именно по форме и природе клеточной стенки. Между прочим, толстые клеточные стенки, хорошо видимые на срезах пробки даже в примитивный микроскоп, позволили Роберту Гуку в 1663 г. открыть клетки, а форма их в этой ткани обусловила появление самого термина «клетка».

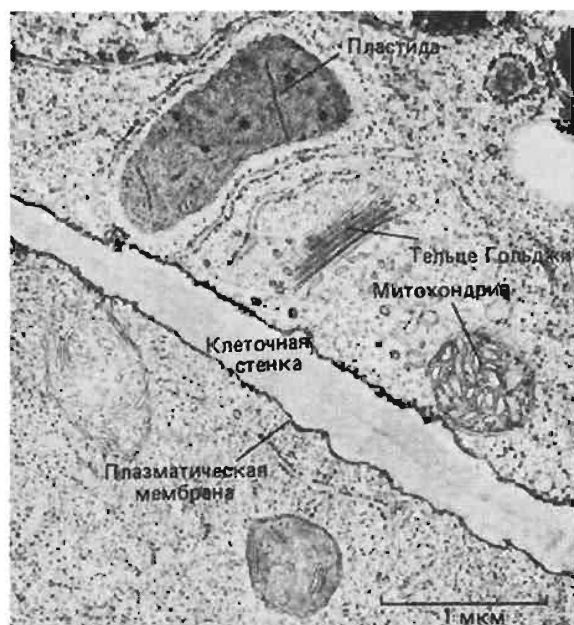
В настоящем разделе мы рассмотрим особенности жизни растительных клеток, связанные с наличием у них ригидных стенок. Но сначала обратимся к природе самой клеточной стенки.

19.1.1. Клеточная стенка образована волокнами целлюлозы, погруженными в полисахаридно-белковый матрикс [1]

В многоклеточном растении молодые клетки относительно малы по сравнению с клетками, закончившими свое развитие. Увеличение размеров молодых растущих клеток возможно благодаря тому, что стенка у них (рис. 19-2) гораздо тоньше, чем у зрелых клеток, и представляет собой полужесткую структуру. Стенки растущих клеток называют **первичными клеточными стенками**. Зрелые клетки могут сохранять первичную стенку, иногда значительно увеличивая ее толщину, или же в ряде случаев наращивают дополнительные упрочняющие слои иного состава, так называемую **вторичную клеточную стенку**.

Хотя первичные клеточные стенки высших растений сильно различаются деталями своей организации, они, подобно всем видам внеклеточного матрикса, используют один общий структурный принцип: они обязаны своей прочностью длинным волокнам, связанным в единую пространственную кон-

Рис. 19-2. Электронная микрофотография участка первичной клеточной стенки между двумя клетками в кончике корня салата. (B. Gunning, M. Steer. *Ultrastructure and the Biology of Plant Cells*, London: Arnold, 1975.)



струкцию молекулами белков и полисахаридов (рис. 19-3). Этот же структурный принцип лежит в основе строения таких хорошо известных материалов, как железобетон и стеклопластики, где прочные стержни или нити погружены в аморфный наполнитель (рис. 19-3). У высших растений волокнистые элементы клеточных стенок, как правило, состоят из полисахарида *целлюлозы* (это, пожалуй, самый распространенный вид органических макромолекул на Земле). Матрикс же образуют в основном два типа полисахаридных молекул – *гемицеллюлоза* и *пектин* (рис. 19-4). Точный состав клеточной стенки заметно варьирует в зависимости от вида и ткани, но основная конструкция одинакова: каркасные фибриллы и молекулы матрикса связаны друг с другом при помощи ковалентных сшивок и слабых взаимодействий в единую очень сложную структуру. Необычная сложность этой структуры пока не позволяет нам полностью описать все молекулярные компоненты какого-либо из известных типов клеточной стенки; во многом неясен и способ соединения этих компонентов.



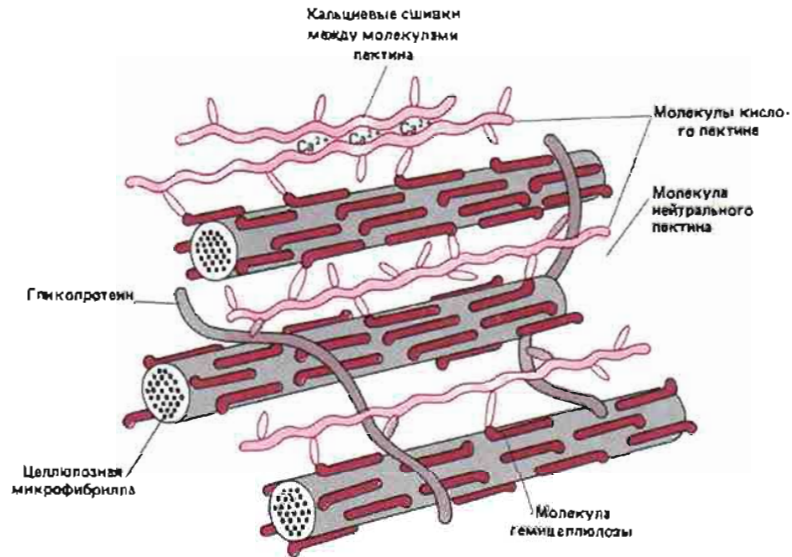
Рис. 19-3. Целлюлозные микрофибриллы первичной клеточной стенки. Благодаря напылению металлом хорошо видна сеть хаотично расположенных микрофибрилл (молекулы, образующие матрикс клеточной стенки, удалены). В некоторых типах клеточной стенки микрофибриллы могут располагаться намного более упорядоченно. (С любезного разрешения A. V. Wardrop.)

19.1.2. Каркасные фибриллы и полисахариды матрикса связаны друг с другом в единую пространственную конструкцию [1, 2]

Молекула *целлюлозы* представляет собой неразветвленную цепь из нескольких тысяч глюкозных остатков, соединенных между собой $\beta 1 \rightarrow 4$ -гликозидными связями. Такой тип связей обуславливает уплощенную, лентовидную форму молекулы, которая дополнительно стабилизируется внутримолекулярными водородными связями (рис. 19-5). Между соседними целлюлозными молекулами тоже образуются водородные связи, что приводит к формированию очень длинных высокоупорядоченных кристаллоподобных агрегатов, называемых *микрофибриллами*; каждый из таких агрегатов содержит 60–70 тесно прилегающих друг к другу параллельных и одинаково направленных целлюлозных цепей. Эти микрофибриллы (см. рис. 12-62) окружены множеством менее упорядоченных целлюлозных молекул, а также молекулами *гемицеллюлозы*.

Гемицеллюлоза – это собирательное название гетерогенной группы, объединяющей разветвленные полисахариды матрикса. Эти полисахариды способны нековалентно (но весьма прочно) связываться с поверхностью целлю-

Рис. 19-4. Схема возможного соединения двух основных компонентов первичной клеточной стенки – фибрилл и матрикса. Молекулы гемицеллюлозы (например, ксилоглюкана) прикреплены к поверхности целлюлозных микрофибрилл водородными связями. Некоторые из этих молекул нейтральных пектинов (например, арабиногалактанов) связаны также с молекулами кислых пектинов (например, с рамногалактуроналами). Гликопротеины клеточной стенки, вероятно, тоже связаны с молекулами пектина. Детали структуры целлюлозных микрофибрилл показаны на рис. 12-62 и 19-5.



лозных микрофибрилл, а также между собой; они формируют вокруг каждой микрофибриллы своего рода оболочку и с помощью водородных связей сшивают их друг с другом в сложную сеть. Известно много различных гемицеллюлоз, однако все они имеют сходное строение: молекула представляет собой длинную осевую цепь из сахарных остатков одного типа, соединенных В1 → 4-связями, от которой отходят короткие боковые цепи, образованные сахарами других типов (рис. 19-6). Сахарные остатки в гемицеллюлозах разного типа различны. Водородные связи с внешней поверхностью целлюлозных микрофибрилл образуют сахара осевой цепи. Растительные клетки синтезируют весьма разнообразные наборы гемицеллюлоз, в зависимости от вида растения и стадии его развития.

Третий из главных полисахаридных компонентов клеточной стенки – **пектины** – это тоже гетерогенная группа; к ней относятся разветвленные сильно гидратированные полимеры, содержащие много отрицательно заряженных остатков галактуроновой кислоты (рис. 19-7). Благодаря своему отрицательному заряду пектины эффективно связывают катионы; если к раствору, содержащему молекулы пектина, добавить ионы Ca^{2+} , эти ионы сшивают их, что приводит к желатинизации раствора. Есть данные о том, что такого рода кальциевые сшивки играют определенную роль в объединении компонентов клеточной стенки, однако полного представления о связях, выполняющих та-

Рис. 19-5. Две цепи целлюлозы, в которой глюкозные остатки соединены β -1,4-связями. Внутримолекулярные водородные связи стабилизируют каждую цепь, а межмолекулярные прочно сшивают соседние цепи в микрофибрилле.

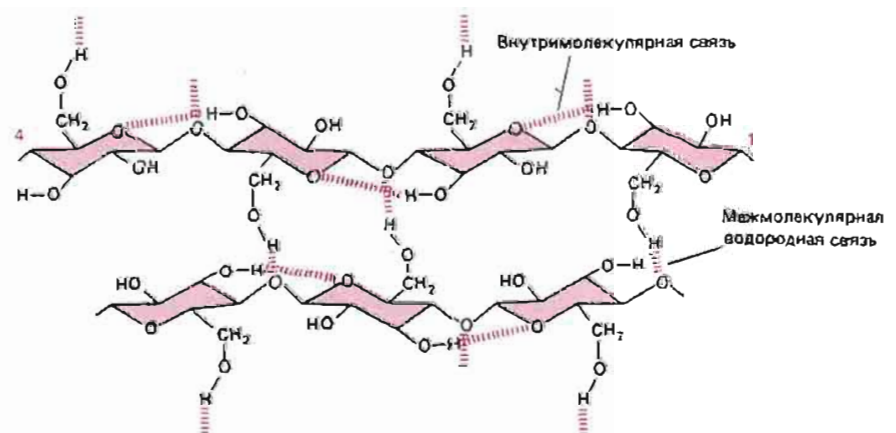


Рис. 19-6. Схема строения молекулы гемицеллюлозы из клеточной стенки типичного цветкового растения. Целлюлозоподобный остов молекулы состоит из остатков глюкозы и присоединен в клеточной стенке водородными связями к поверхности целлюлозной микрофибриллы. В данном случае изображен ксилоглюкан, в котором к глюкозным единицам осевой цепи присоединены остатки ксилозы; компонентами боковых олигосахаридных цепей могут быть и другие сахара, например галактоза и фукоза.

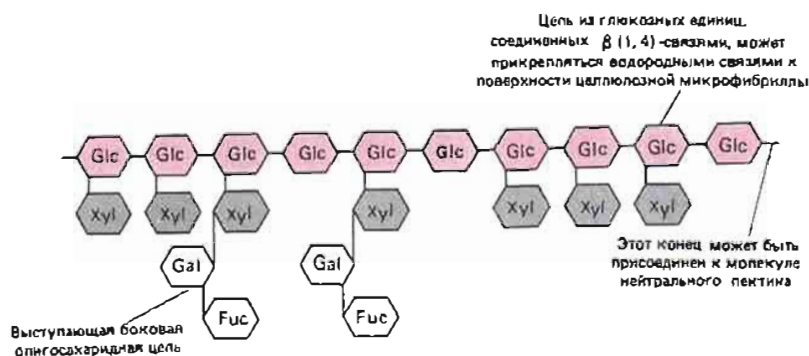
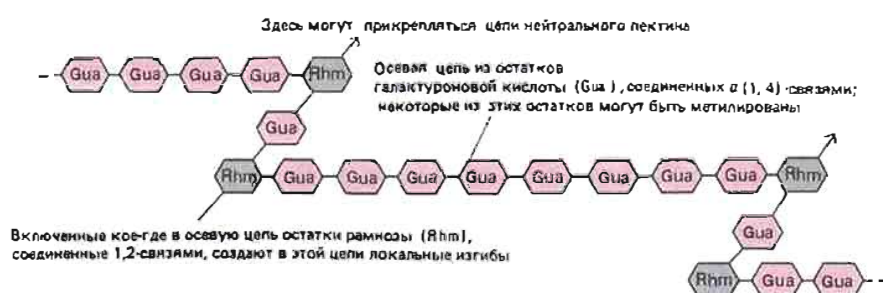


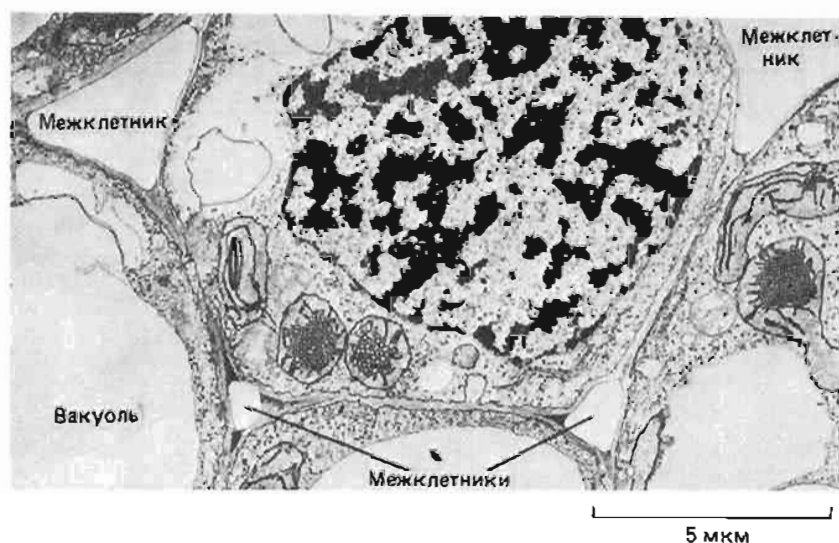
Рис. 19-7. Схема строения кислого пектина (рамногалактуронана) из клеточной стенки высшего растения. Показаны изломы линейной осевой цепи из отрицательно заряженных остатков галактуроновой кислоты; эти изломы обусловлены присутствием остатков рамнозы, которые служат местами прикрепления нейтральных пектинов, связывающих кислые пектины с молекулами гемицеллюлозы (см. рис. 19-4).



кую функцию, у нас пока нет. Особенно богата пектинами срединная пластинка, расположенная между стенками двух смежных клеток и обеспечивающая их сцепление. Это тот самый слой, в котором формируются межклеточные воздушные полости (межклетники), характерные для многих растительных тканей (рис. 19-8).

Кроме трех перечисленных классов полисахаридов в состав первичной клеточной стенки входят также небольшие количества белка. Главный белковый компонент содержит много остатков необычной аминокислоты гидроксипролина, с которой мы уже встречались в разделе, посвященном колла-

Рис. 19-8. Электронная микрофотография клеток в листе этилированного растения овса. Срединная пластинка, скрепляющая соседние клетки, в некоторых местах расщепилась, оставив небольшие воздушные полости. В листьях эти полости позволяют CO_2 диффундировать прямо к фотосинтезирующим клеткам. Поскольку в данном случае клетки еще никогда не были на свету, их пластиды не превратились в зрелые хлоропласты. [B. Gunning, in: *Biochemistry of Chloroplasts* (T. V. Goodwin, ed.), London: Academic Press, 1967.]



гену–белку внеклеточного матрикса животных (разд. 12.3.3). Однако у растений к гидроксипролину, а также к многочисленным остаткам серина присоединены короткие боковые олигосахаридные цепи, т.е. мы имеем дело с гликопротеинами. Поскольку очень трудно экстрагировать гликопротеины так, чтобы не нарушить целостность клеточной стенки, можно думать, что эти молекулы–наряду с целлюлозой, гемицеллюлозой и пектинами–составляют неотъемлемую часть опорной структуры матрикса клеточной стенки.

Для того чтобы клетка могла расти или изменять свою форму, клеточная стенка должна обладать способностью растягиваться и деформироваться. Так как целлюлозные микрофибриллы–образования довольно жесткие, для подобных изменений необходимо перемещение их относительно друг друга. Подвижность микрофибрилл зависит от их расположения в первичной клеточной стенке, а также от их связей с макромолекулами матрикса и от соединения этих последних между собой. К этому важному вопросу мы вернемся позже.

19.1.3. Малые размеры пор в клеточной стенке ограничивают обмен молекулами между растительной клеткой и ее окружением [3]

Все клетки поглощают питательные вещества и выводят продукты своего метаболизма через плазматическую мембрану. Этим же путем они получают различные химические сигналы из окружающей их среды. Однако в случае растительных клеток соответствующие молекулы должны проходить также и сквозь клеточную стенку. Поскольку матрикс клеточной стенки представляет собой сильно гидратированный полисахаридный гель (первичная стенка содержит по весу до 60% воды), вода, газы и небольшие водорастворимые молекулы легко преодолевают это препятствие. По сравнению с цитоплазматической мембраной клеточная стенка с ее сетчатой структурой лишь очень незначительно задерживает диффузию малых молекул, таких как H_2O , сахара или ионы K^+ . (Даже в тех случаях, когда толщина клеточной стенки достигает 15 мкм, на ее долю приходится только 10% того сопротивления, которое испытывают молекулы воды, циркулирующие между цитоплазмой и окружающей клетку средой; за остальные 90% ответственна плазматическая мембрана.) Макромолекулы проникают через стенку большинства растительных клеток с большим трудом. Как показали измерения, эффективный диаметр пор в клеточной стенке варьирует в пределах от 3,5 до 5,2 нм. Эта величина достаточно мала, чтобы очень сильно замедлять диффузию молекул, масса которых значительно превышает 15 000–20 000 дальтон. В некоторых случаях отложение восковой кутикулы (см. рис. 19–13, В) на внешней поверхности клеточной стенки еще больше затрудняет диффузию молекул. В других случаях, однако, поры могут быть крупнее и через них свободно выходят наружу продукты секреции, например компоненты слизи, молекулярная масса которых может превышать 100 000. Тем не менее, как общее правило, растениям приходится использовать малые молекулы; в частности, и для осуществления межклеточных сигнальных функций нужны вещества, легко проходящие через клеточную стенку. И действительно, у большинства известных сигнальных молекул (таких, как регуляторы роста–ауксины, цитокинины и гиббереллины) молекулярная масса не превышает 500 (разд. 19.4.4).

19.1.4. Высокая прочность клеточной стенки позволяет клеткам поддерживать избыточное внутреннее давление, называемое тургором [4]

Наличие прочной стенки дает возможность растительным клеткам функционировать в гипотоничной внутренней среде растения. Эта внеклеточная жидкая среда у высших растений включает суммарный объем водной фазы всех клеточных стенок и содержимое длинных трубочек (сосудов), образованных пустыми стенками отмерших клеток *ксилемы* (разд. 19.1.8). По этим трубоч-



Рис. 19-9. Растительная клетка, лишенная клеточной стенки, осмотически нестабильна: помещенная в воду, она быстро набухает и лопается. Если же клетка окружена жесткой стенкой, она может набухать лишь в ограниченной степени; избыточное гидростатическое давление, развивающееся внутри клетки, делает ее тургесцентной, в то время как клеточная стенка не дает ей лопнуть.

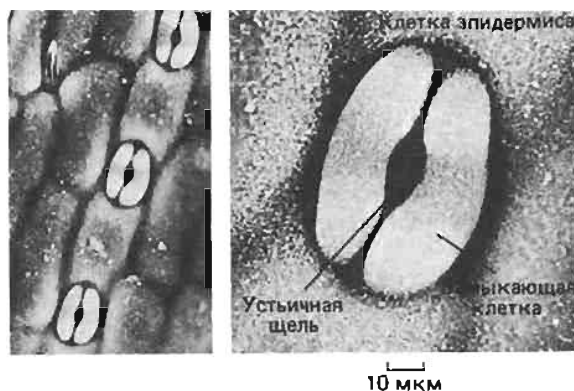
кам движется вода от корней к местам ее интенсивного испарения, происходящего главным образом в листьях (*транспирационный ток*). Хотя внеклеточная жидкость содержит больше растворенных веществ, чем вода внешней среды (например, почвенные растворы), она все же гипотонична по отношению к жидкой среде внутри клетки. Если разрушить клеточную стенку с помощью целлюлозы и других ферментов, расщепляющих ее составные части, можно получить *протопласт* — округлившуюся «голую» растительную клетку (рис. 19-9). В гипотонической среде, окружающей растительную клетку в обычных условиях, протопласты за счет осмоса поглощают воду, набухают и в конце концов лопаются. В отличие от этого клетки, имеющие стенку, в этих условиях хотя и набухают, но лишь в ограниченной степени: прочная клеточная стенка препятствует дальнейшему поступлению внутрь воды, и в клетке создается повышенное гидростатическое давление. Поэтому большинству растительных клеток (в отличие от животных) не нужно заботиться о том, чтобы уравнивать осмоларность клеточного содержимого и внеклеточной тканевой жидкости.

Возникающее вследствие осмотического дисбаланса этих двух сред избыточное гидростатическое давление внутри растительной клетки, называемое **тургорным давлением** (или просто **тургором**), имеет для растений жизненно важное значение. Тургор — главная сила, растягивающая клетку в период ее роста; он в значительной мере ответствен также за жесткость растительных тканей (сравните увядший лист обезвоженного растения с упругими листьями растения, получающего достаточно воды). Кроме того, изменения тургора обуславливают те ограниченные движения, которые можно наблюдать у растений, например движения замыкающих клеток устьиц, регулирующих транспирацию и газообмен между листьями и атмосферой (рис. 19-10), подвижность ловчих органов у насекомоядных растений или листьев у «растений-недотрог», чутко реагирующих на прикосновение.

19.1.5. Тургор регулируется по принципу обратной связи путем изменения концентраций внутриклеточных растворенных веществ [5]

Ввиду важнейшей роли тургорного давления в жизни растений не удивительно, что у растительных клеток выработались тонкие механизмы, регулирующие его величину. Эта величина сильно варьирует в зависимости от вида растения и типа клетки: у некоторых водорослей с крупными клетками она составляет всего пол-атмосферы, в то время как в замыкающих клетках устьиц может достигать 50 атмосфер. Клетки способны повышать тургорное давление, увеличивая концентрации осмотически активных молекул в цитозоле — либо за счет накачивания их внутрь из внеклеточной жидкости через плазматическую мембрану, либо за счет расщепления осмотически неак-

Рис. 19-10. Микрофотографии устьиц в эпидермисе листа тропического травянистого растения, полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа при разном увеличении. Регулируемые тургором движения двух замыкающих клеток изменяют величину отверстия, а тем самым и интенсивность газообмена между листом и окружающей средой. (С любезного разрешения Н. W. Woolhouse, G. J. Hills.)



тивных полимеров. В обоих случаях изменение тургорного давления регулируется по принципу обратной связи.

Как работают такие регуляторные системы? Эксперименты, проведенные с целью изучить быстрые реакции растительных клеток на изменения тургорного давления, показали, что «тензодатчики», возможно, находятся в плазматической мембране. Так, например, внезапное понижение тургорного давления индуцирует активный перенос определенных молекул или ионов, чаще всего ионов K^+ , внутрь клетки, тогда как повышение тургорного давления вызывает обратный эффект. Эти процессы протекают очень быстро и, по-видимому, связаны с какими-то изменениями в специфических транспортных белках плазматической мембраны. В отличие от этого образование осмотически активных молекул из запасных полимеров происходит более медленно.

Системы, регулирующие величину клеточного тургора, особенно важны для растений, обитающих в среде с экстремальными или непостоянными осмотическими свойствами. У форм, произрастающих в засушливых районах или на сильно засоленных почвах, в процессе эволюции выработались разнообразные приспособления для регуляции тургора. Например, растения засоленных местообитаний для поддержания тургора должны накапливать в своих жидкостях очень высокую концентрацию растворенных веществ. Поскольку накопление ионов (например, K^+) в таких больших количествах, вероятно, повлияло бы на активность жизненно важных ферментов, клетки этих растений накапливают специальные органические вещества – полигидроксиллированные соединения, такие как глицерол или маннитол, аминокислоты, например пролин, или же N-метилированные производные аминокислот, такие как глицинбетаин. Концентрация этих веществ в цитозоле может достигать очень высоких уровней. Таким образом, для регулирования клеточного тургора могут использоваться и биосинтетические процессы в цитоплазме, и транспорт ионов через плазматическую мембрану.

19.1.6. При образовании специализированных клеток происходит модификация клеточной стенки [6]

У цветкового растения основных типов клеток сравнительно немного, и их легко различить по форме и структуре клеточной стенки (рис. 19-11). Все они образуются из клеток с *первичной клеточной стенкой* в результате роста, за которым обычно следует период, когда клеточная стенка претерпевает специализированные изменения. После окончания роста снимаются ограничения, накладываемые на состав первичной стенки необходимостью ее растяжения. В частности, клеточная стенка может теперь значительно утолщаться. Иногда это утолщение обусловлено просто отложением дополнительных слоев материала первичной стенки. В других случаях откладываются новые слои совсем иного состава, образующие *вторичную клеточную стенку*. В целом же структура клеточной стенки тесно связана с теми функциями, которые должны выполнять клетки того или иного специализированного типа; именно поэтому клетки каждого типа легко отличить по морфологии.

Вторичная клеточная стенка обычно формируется между плазматической мембраной и первичной стенкой – часто путем последовательного наращивания слоев с различной ориентацией структурных элементов (рис. 19-12). В некоторых случаях, однако, «вторичные» макромолекулы включаются в состав уже существующей клеточной стенки (как, например, лигнин в клетках ксилемы) или откладываются на ее наружной стороне (кутин и воски на поверхности эпидермальных клеток). Новые полимеры, откладывающиеся во вторичной клеточной стенке, заменяют сильно гидратированные пектины, характерные для первичной стенки; поэтому вторичные слои гораздо более плотны и меньше гидратированы. Именно вторичная клеточная стенка ответственна за механическую прочность растительных тканей, и именно она является основой таких полезных материалов, как древесина и бумага.

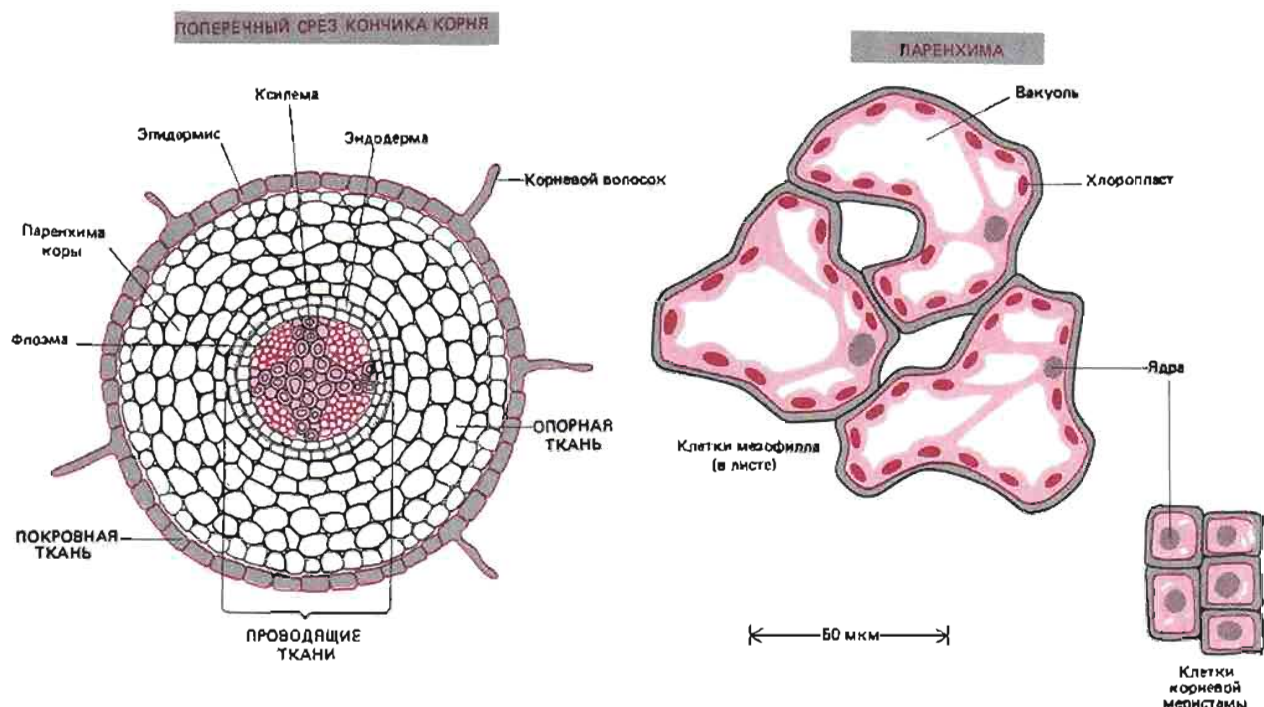
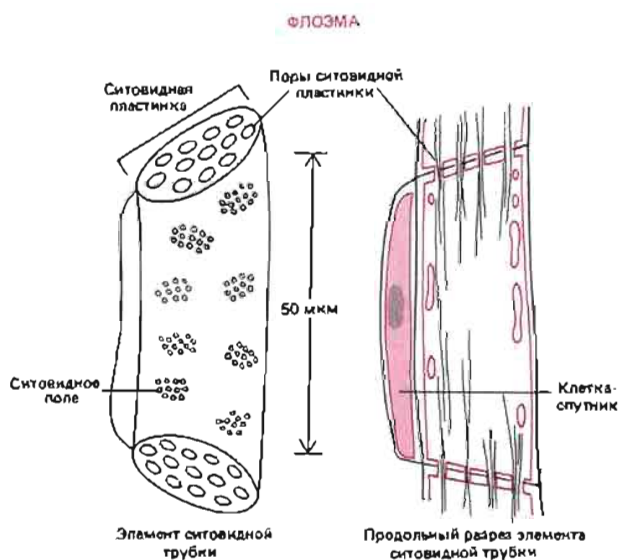


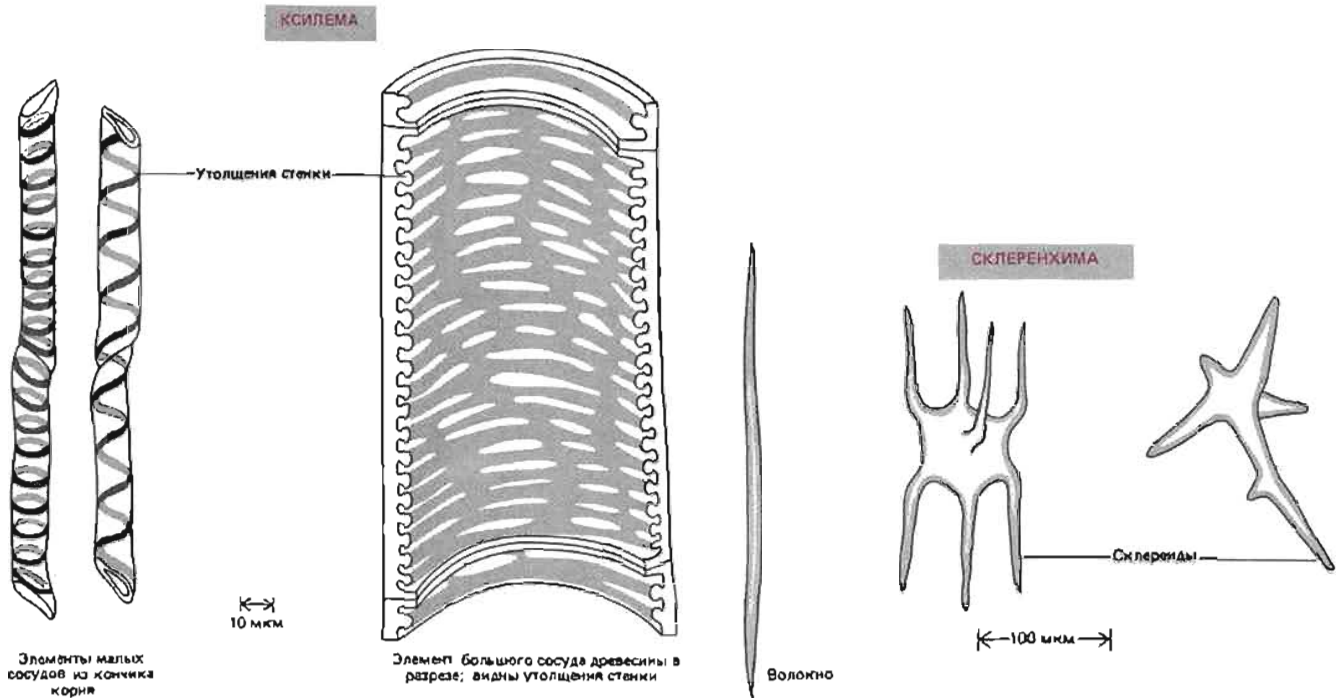
Рис. 19-11. Некоторые типы клеток и тканей высших растений. Существуют и другие типы специализированных клеток, не показанные на рисунках; к ним относятся, например, замыкающие клетки устьиц и передаточные клетки (о них упоминается в тексте этой главы). В целом следует отметить, что растения построены из сравнительно немногих типов клеток.

В различных органах высших растений (листьях, стеблях, корнях) можно выделить три характерные системы тканей – проводящую, опорную и покровную. Как видно на схематическом поперечном разрезе кончика корня, проводящие ткани погружены в опорную ткань, которую в свою очередь окружает покровная ткань. С некоторыми вариациями в расположении эти три системы формируют все части высшего растения. Каждая из перечисленных систем состоит из относительно небольшого числа основных типов клеток, пять из которых представлены на рисунках.

Флоэма – сложный комплекс клеток проводящей ткани, обеспечивающий транспорт растворенных органических веществ. Главные проводящие клетки флоэмы, соединенные встык одна за другой, образуют так называемые **ситовидные трубки**. Зрелые структурные элементы ситовидных трубок представляют собой живые клетки, сообщающиеся между собой через отверстия в торцевых участках их стенок (эти участки называются ситовидными пластинками). Поскольку эти клетки в процессе созревания утрачивают ядро и большую часть цитоплазмы, функцию их жизнеобеспечения берут на себя клетки-спутники, которые прилегают к ним и сообщаются с ними через поры ситовидных полей – перфорированных участков на боковой поверхности клеточной стенки.

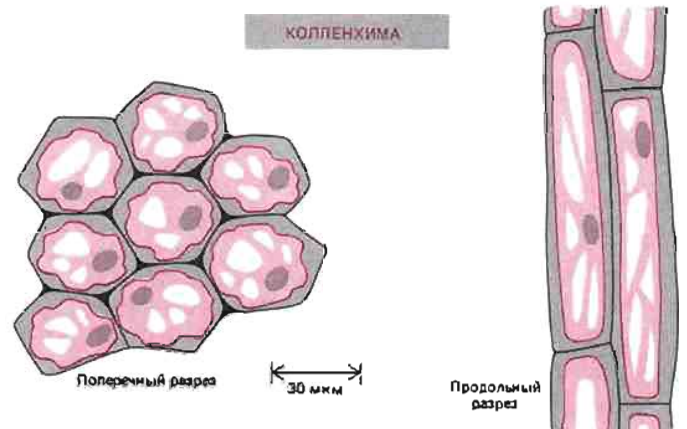
Паренхимные клетки имеются во всех тканевых системах. Это живые клетки, обычно способные к делению; они имеют тонкую первичную клеточную стенку и внешне представляются наименее специализированным типом клеток. К паренхимным клеткам относятся апикальные меристематические клетки корней и побегов, а также зеленые фотосинтезирующие клетки листьев.





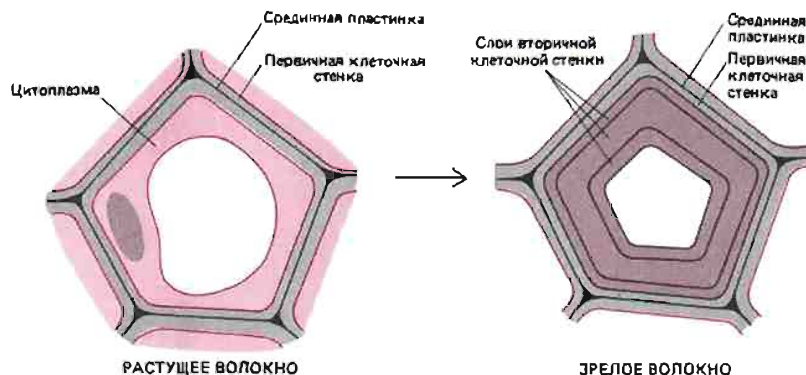
Ксилема – второй сложный компонент системы проводящих тканей. Ее главными клетками являются показанные здесь элементы сосудов, по которым транспортируется вода и растворенные в ней минеральные соли. Зрелые элементы сосудов представляют собой мертвые клетки. Боковые стенки их сильно лигнифицированы, и на их внутренней стороне имеются вторичные утолщения; торцевые же участки стенок почти полностью исчезают, что приводит к объединению последовательно расположенных элементов в длинные трубки – сосуды.

Склеренхима обычно состоит из мертвых клеток с толстой лигнифицированной вторичной стенкой; эта ткань выполняет опорную функцию и придает органам растения прочность. Известны два основных типа клеток склеренхимы: *волокна* (см. рис. 19-2), которые часто образуют пучки, и *склериды* – более короткие разветвленные клетки, встречающиеся в оболочках семян и плодах.



Колленхима образована живыми клетками, которые сходны с клетками паренхимы, но имеют обычно более вытянутую форму и неравномерно утолщенную клеточную стенку. Эти клетки придают растению прочность и являются элементом опорной системы.

Рис. 19-12. Формирование вторичной клеточной стенки волокна (схематический поперечный разрез). В данном случае три новых слоя материала клеточной стенки откладывались в первичной стенке. Поскольку ориентация целлюлозных микрофибрилл в каждом слое различна, клеточная стенка в конструктивном отношении напоминает многослойную фанеру. У многих волокон образование вторичной клеточной стенки завершается гибелью клетки.



19.1.7. У зрелых клеток стенка приспособлена к их функции [6, 7]

Стенки зрелых или дифференцированных растительных клеток чрезвычайно хорошо соответствуют функциям, выполняемым той или иной клеткой. Необходимые изменения достигаются путем строго контролируемого образования нового материала и частичного удаления старого, так что в надлежащих местах создается нужная пространственная структура. Чтобы проиллюстрировать разнообразие клеточных стенок, образуемых зрелыми растительными клетками, мы коротко рассмотрим три типа специализированных клеток – клетки флоэмы, ксилемы и эпидермиса.

Флоэмой называют сложную ткань, ответственную за транспорт продуктов фотосинтеза (обычно сахарозы) от фотосинтезирующих клеток к остальным частям растения. Главным проводящим компонентом флоэмы является *ситовидная трубка* – длинная колонка из живых цилиндрических клеток, которые сообщаются друг с другом через отверстия в торцевых участках их клеточных стенок (рис. 19-11). Сахароза поступает в клетки, образующие верхнюю часть ситовидной трубки, и в растворенном виде перемещается по трубке вниз, переходя из одной ее клетки в другую. Элементы ситовидных трубок развиваются из тонкостенных *прокамбиальных* или *камбиальных* клеток; их дифференцировка обычно сопровождается заметным утолщением первичной клеточной стенки, главным образом за счет отложения больших количеств целлюлозы и гемицеллюлозы. Одновременно в торцевых участках клеточной стенки в результате локального удаления ее материала образуются многочисленные поры, выстланные плазматической мембраной (рис. 19-13).

Ксилема – еще одна сложная ткань, которая тоже ведет начало от тонкостенных камбиальных клеток и состоит из трубчатых элементов. Она ответственна за транспорт воды и растворенных минеральных солей из корней во все остальные части растения. Главные элементы, выполняющие здесь транспортную функцию, – это *сосуды* и *трахеиды*. Образующие их трубчатые клетки имеют необычайно толстую вторичную клеточную стенку, укрепленную локальными отложениями лигнина, на долю которого приходится от 20 до 30% веса клеточной стенки (рис. 19-13). В отличие от клеток флоэмы, эти клетки отмирают, после того как их стенка окончательно сформируется. В начальный период дифференцировки ксилемы в клетках молодой растущей ткани происходит утолщение стенок за счет локальных отложений целлюлозы. Места этих отложений определяются пучками микротрубочек, формирующихся под плазматической мембраной. Довольно часто между этими пучками лежат элементы эндоплазматического ретикулума, маркирующие те зоны клеточной стенки, которые утолщаться не будут. Утолщенные участки впоследствии будут укреплены путем отложения лигнина – практически нерастворимого полимера, относящегося к одному из классов фенольных соединений. Лигнин образует обширную плотную трехмерную сетку, армирующую клеточные стенки, а на макроскопическом уровне получается такой хорошо знакомый нам материал, как древесина.

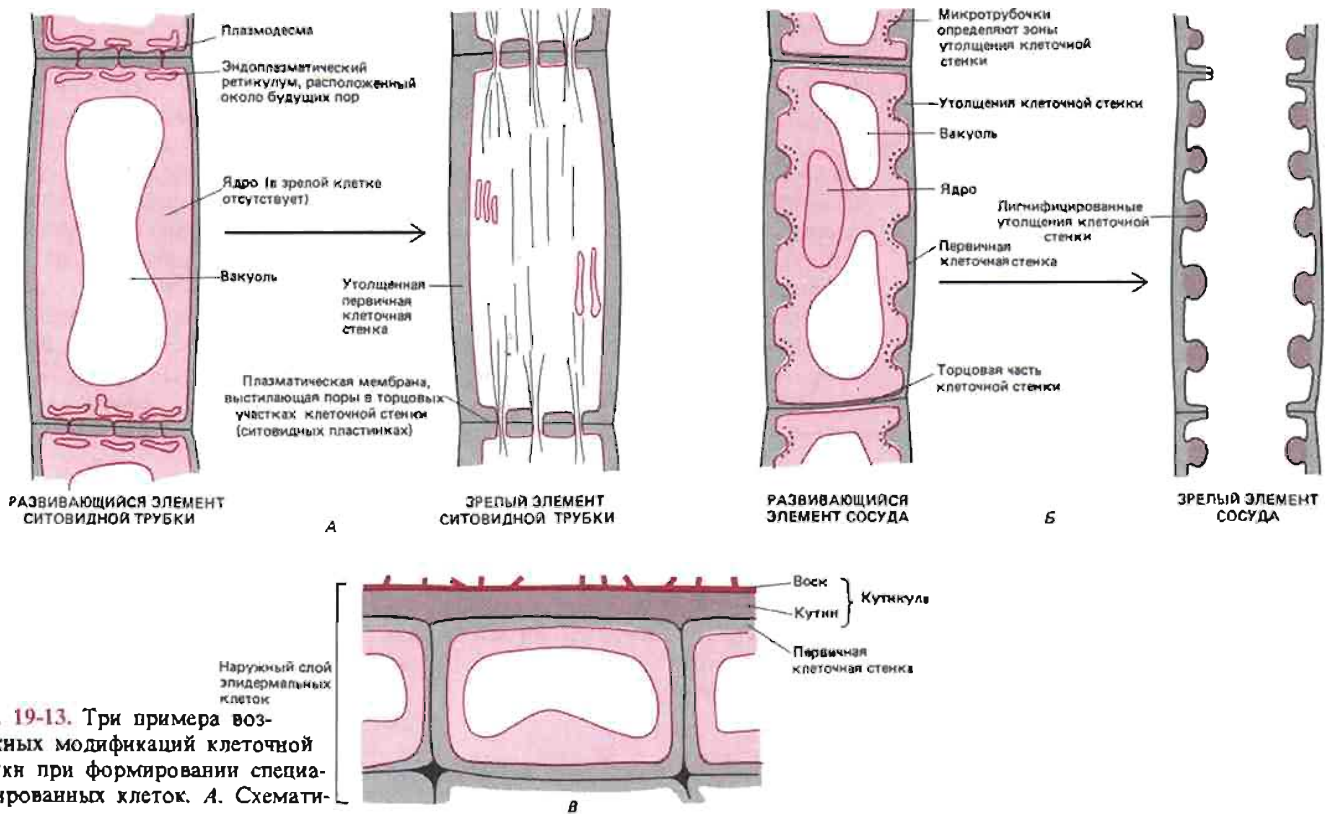


Рис. 19-13. Три примера возможных модификаций клеточной стенки при формировании специализированных клеток. **А.** Схематические продольные разрезы элемента ситовидной трубки флоэмы на разных стадиях развития. Первичная клеточная стенка утолщается, и ее торцевые участки превращаются в ситовидные пластинки с отверстиями, соединяющими соседние элементы трубки. Сформировавшиеся клетки сохраняют плазматическую мембрану, но утрачивают ядро и большую часть цитоплазмы. **Б.** Схематические продольные разрезы элемента малого сосуда ксилемы. На внутренней поверхности клеточной стенки образуются утолщения – чаще всего в виде колец или поясов, хотя в целом форма и характер этих вторичных отложений варьируют. В конце концов весь протопласт и торцевые участки клеточной стенки исчезают, и образуется полая, открытая с обоих концов трубка. **В.** Типичная зрелая клетка из эпидермиса листа (схематический разрез). На наружной поверхности толстой первичной клеточной стенки откладываются водонепроницаемые слои кутина и воска, в совокупности образующие кутикулу. Восковые отложения кутикулы часто создают на ее поверхности сложный рельеф.

Клетки эпидермиса покрывают наружную поверхность растения. У них обычно толстая первичная клеточная стенка. Кроме этого, в процессе своей дифференцировки они образуют на своей наружной стороне толстую плотную кутикулу, предохраняющую растение от инфекции, повреждения и потери влаги (рис. 19-13). Кутикула состоит главным образом из кутина (или суберина, если речь идет о коре), который представляет собой полимер высокомолекулярных жирных кислот; на поверхности растения он располагается в виде густой разветвленной сетки. Часто кутиновый слой бывает импрегнирован и даже покрыт сверху сложной смесью восков. Таким образом, кутикула растительных клеток по своей химической природе сильно отличается от кутикулы насекомых и ракообразных – последняя состоит из белков и полисахаридов.

Приведенные нами примеры дифференцированных растительных клеток показывают, что клеточная стенка – весьма сложная структура, форма и состав которой могут заметно изменяться в процессе роста и развития клетки. При этом возможно не только добавление нового материала, но и удаление в определенных местах материала, отложенного ранее (как, например, при образовании пор в ситовидных трубках флоэмы или создании сложного рельефа на поверхности пыльцевых зерен). Все это означает, что в цитоплазме каждой дифференцирующейся клетки на стадии формирования клеточной стенки действуют какие-то тонкие механизмы пространственного и временного контроля.

Заключение

Высшие растения построены из огромного числа клеток, которые соединены друг с другом и удерживаются на своих местах окружающими их жесткими клеточными стенками. Многие характерные особенности растений прямо или косвенно связаны с наличием этих стенок, состав и структура которых силь-

но варьирует в зависимости от типа клеток и выполняемых ими функций. Вместе с тем основные принципы построения всех клеточных стенок поразительно сходны: прочные волокна целлюлозы погружены в сложный трехмерный полисахаридный матрикс, который образуют связанные между собой молекулы пектинов и гемицеллюлозы. Эта так называемая первичная клеточная стенка способна выдерживать большие механические нагрузки и проницаема лишь для относительно небольших молекул. В водной среде растительная клетка, лишенная клеточной стенки (протопласт), интенсивно поглощает воду путем осмоса, набухает и лопается. При наличии же клеточной стенки набухание ограничивается благодаря ее упругости, и внутри создается давление, называемое тургорным давлением, или тургором (клеточная стенка действует подобно покрышке автомобильной шины, выдерживающей давление внутренней камеры, наполненной воздухом). Величина тургорного давления весьма тонко регулируется, так как этот параметр очень важен для роста клеток и для обеспечения механической жесткости тканей молодого растения.

В процессе формирования специализированных клеток, например клеток двух основных проводящих тканей – ксилемы и флоэмы, клеточная стенка подвергается модификации. Могут создаваться сильно упрочненные участки, что может быть связано с отложением одного или нескольких новых слоев (так называемая вторичная клеточная стенка); вместе с тем иногда происходит избирательное удаление части материала стенки, как, например, при образовании проводящих элементов – длинных колонок или трубок из соединенных встык цилиндрических клеток.

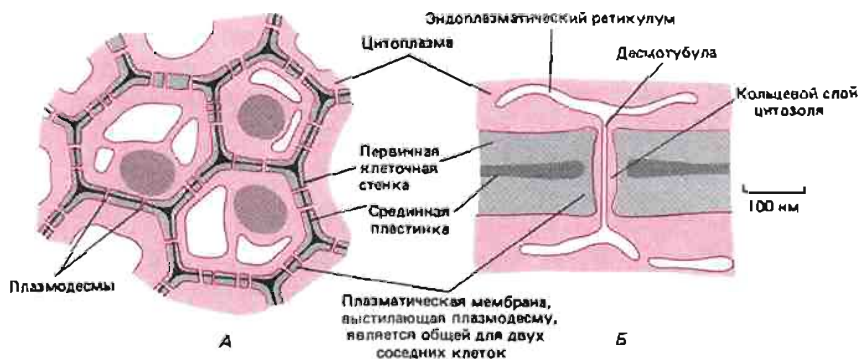
19.2. Взаимодействие клеток и межклеточные связи

В предыдущем разделе мы говорили о том, что жесткая клеточная стенка порождает весьма специфические проблемы в связи с ростом и развитием растительных клеток. Кроме того, она сильно ограничивает возможности взаимодействия клеток, замурованных в растительной ткани, друг с другом и с окружающей их средой. Ведь растения не имеют нервной системы, которая могла бы обеспечить оперативную связь между его различными частями. В настоящем разделе мы рассмотрим трудности, с которыми связано взаимодействие растительных клеток, и некоторые способы их преодоления, выработавшиеся у растений.

19.2.1. Растительные клетки соединены между собой специальными цитоплазматическими мостиками – так называемыми плазмодесмами [8]

За исключением очень немногих специализированных видов клеток, все живые клетки у высшего растения соединены со своими соседями при помощи тонких цитоплазматических каналов, называемых плазмодесмами, ко-

Рис. 19-14. А. Цитоплазматические каналы, называемые плазмодесмами, пронизывают клеточные стенки и соединяют в единое целое все клетки растения. Б. Плазмодесма выстлана цитоплазматической мембраной, без прерыва переходящей в мембраны обеих соседних клеток; обычно в просвете плазмодесмы находится тонкая цилиндрическая структура, так называемая десмотубула, которая является производным эндоплазматического ретикула.



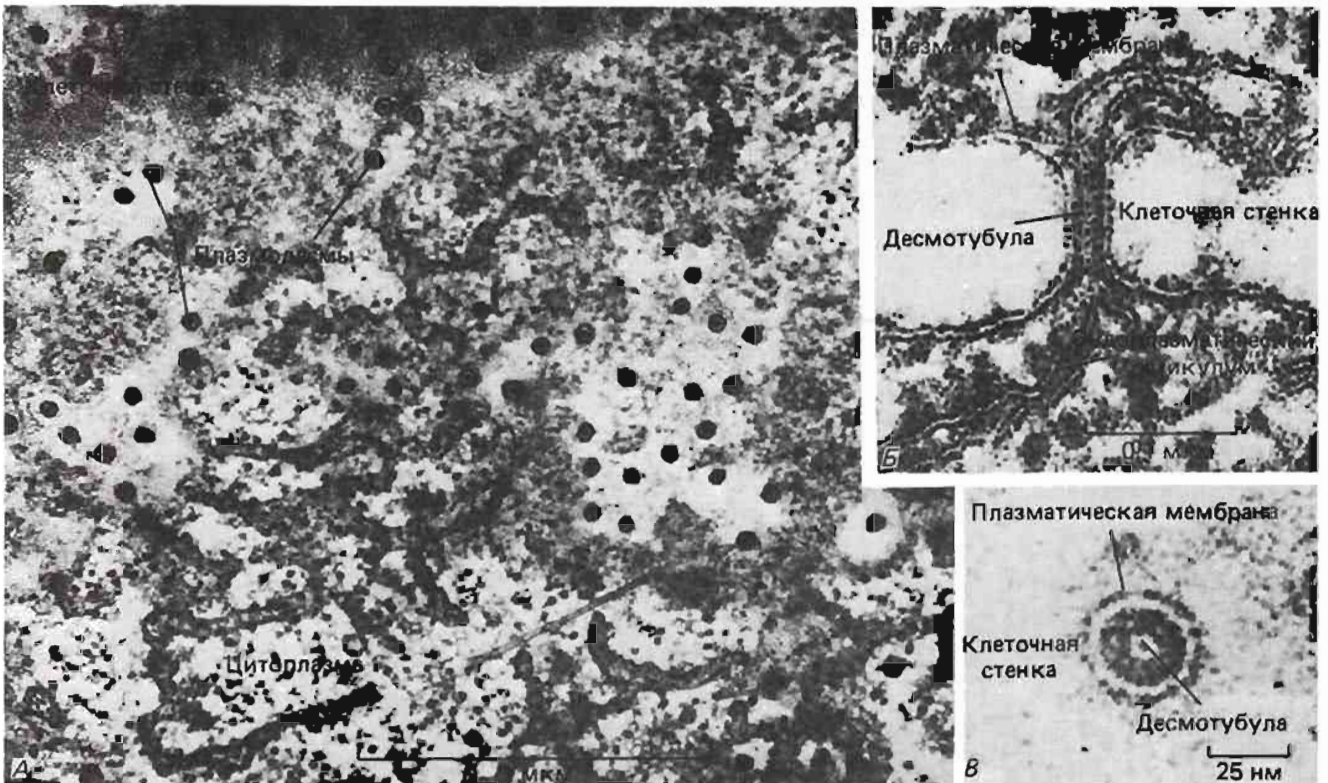


Рис. 19-15. Плазмодесмы на электронных микрофотографиях. **А.** Тангенциальный срез через стенку клетки из цветка *Abutilon*. Видны пронизывающие стенку многочисленные плазмодесмы, которые в данном случае служат для транспорта нектара. **Б.** Продольный срез плазмодесмы, соединяющей две клетки водяного папоротника. Плазматическая мембрана выстилает пору и не прерываясь переходит из одной клетки в другую. Хорошо различимы эндоплазматический ретикулум и связанная с ним центральная десмотубула. **В.** Такая же плазмодесма на поперечном срезе. (А — из В. Gunning, J. H. Hughes, Aust. J. Plant Physiol., 3, 619-637, 1976; Б и В — с любезного разрешения R. Overall.)

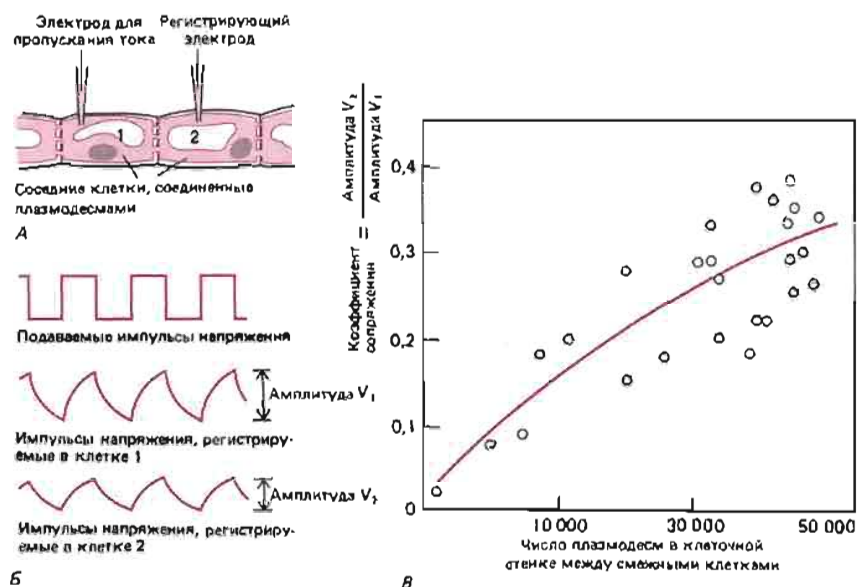
которые пронизывают разделяющие их клеточные стенки. Как показано на рис. 19-14, в области каждой плазмодесмы плазматическая мембрана одной клетки без перерыва переходит в мембрану соседней клетки. Сама плазмодесма представляет собой цилиндрический выстланный мембраной канал диаметром от 20 до 40 нм. По оси канала из одной клетки в другую тянется цилиндрическая трубочка меньшего диаметра — десмотубула, просвет которой, по данным электронной микроскопии, сообщается с полостями эндоплазматического ретикулума обеих смежных клеток (рис. 19-15). Пространство между наружной поверхностью десмотубулы и мембранной выстилкой плазмодесмы заполнено цитозолем (рис. 19-14). Очень часто у обоих концов канала отмечается сужение этого кольцевого слоя цитоплазмы. Возможно, что эти сужения играют очень важную роль, так как именно здесь каждая из клеток могла бы в принципе регулировать переход молекул из одной клетки в другую. В местах сужений в клеточной стенке были обнаружены кольцевые структуры из специализированного материала; это наводит на мысль о регуляторных устройствах клапанного типа, аналогичных сфинктерам животных.

Подавляющее большинство плазмодесм образуется в конце митоза, когда строится новая клеточная стенка, делящая родительскую клетку на две части (см. рис. 11-65). Хотя в дальнейшем могут происходить некоторые изменения, число и расположение плазмодесм в клеточной стенке в основном определяется именно на этом этапе.

19.2.2. Плазмодесмы позволяют молекулам непосредственно переходить из одной клетки в другую [8, 9]

Что же еще, помимо характерной структуры, может служить свидетельством в пользу предполагаемой роли плазмодесм в межклеточной связи? На эту роль косвенно указывает тот факт, что плазмодесмы особенно многочис-

Рис. 19-16. Опыт, демонстрирующий проведение тока плазмодесмами. В две смежные клетки водяного папоротника вводят электроды (А); на одну из них импульсами подают напряжение и одновременно измеряют сдвиги электрического потенциала в обеих клетках (Б). Зависимость степени затухания сигнала во второй клетке (коэффициента сопряжения) от общего числа плазмодесм, соединяющих две клетки, показана на графике (В): электрическое сопряжение клеток изменяется пропорционально числу плазмодесм. (По данным R. L. Overall, B. Gunning, *Protoplasma*, 111, 151-160, 1982.)



ленны в стенках клеток, группирующихся в зонах интенсивной секреции, например в нектарниках цветков. У таких клеток на 1 мкм^2 поверхности приходится 15 и более плазмодесм, тогда как у других клеток это число нередко бывает меньше единицы. Кроме того, есть данные о том, что скорость перехода растворенных веществ из одной растительной клетки в другую заведомо больше той, которую могла бы обеспечить одна лишь проницаемость плазматической мембраны.

Наиболее прямые указания на межклеточный транспорт через плазмодесмы были получены в экспериментах с введением красителей и с пропусканием электрического тока. Так, например, проционовые красители лишь с трудом проходят через плазматическую мембрану, однако после введения их с помощью микрокапилляра в одну из клеток листа элодеи они довольно быстро появляются в соседних клетках. Точно так же при подаче электрических импульсов внутрь одной из клеток эти импульсы регистрируются (хотя и в ослабленном виде) электродами в соседних клетках. Степень ослабления электрического сигнала зависит от плотности расположения плазмодесм и от числа клеток, находящихся между электродами (рис. 19-16). Кроме того, электрод, приложенный к наружной поверхности плазматической мембраны, не улавливает сигналов, поданных внутрь клетки; значит, они распространяются каким-то образом в обход высокого сопротивления мембраны.

Рис. 19-17. На этой электронной микрофотографии видно, как мелкие сферические вирусные частицы переходят по плазмодесме из одной клетки в другую. (С любезного разрешения К. Plaskitt.)



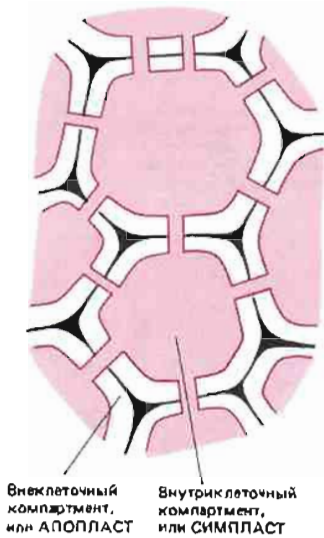


Рис. 19-18. Сильно схематизированное изображение группы растительных клеток, соединенных плазмодесмами. Плазматическая мембрана, выстилающая плазмодесмы, разделяет весь объем растения на два компартмента: внеклеточный (апопласт) и внутриклеточный (симпласт). Для большей ясности схемы клеточные оргanelлы не показаны.

Таким образом, имеющиеся данные говорят в пользу того, что именно плазмодесмы обеспечивают транспорт растворенных веществ между соседними растительными клетками, подобно тому как щелевые контакты обеспечивают межклеточный транспорт у животных (см. разд. 12.2.3). Хотя канал плазмодесмы по меньшей мере в 10 раз шире просвета щелевого контакта, вряд ли здесь может происходить свободный обмен макромолекулами: во многих случаях плазмодесмами соединены весьма различно дифференцированные клетки с очень несходной внутренней средой. Иными словами, плазмодесмальный транспорт, по всей видимости, подвержен избирательному контролю. Экспериментальные данные позволяют предполагать, что молекулы с массой более 800 дальтон не могут свободно проходить через плазмодесмы. Однако некоторые вирусы растений, по-видимому, способны преодолевать существующие барьеры и использовать плазмодесмы для проникновения из одной клетки в другую (рис. 19-17).

19.2.3. У высших растений биологические жидкости разделены на два больших компартмента — внутриклеточный и внеклеточный

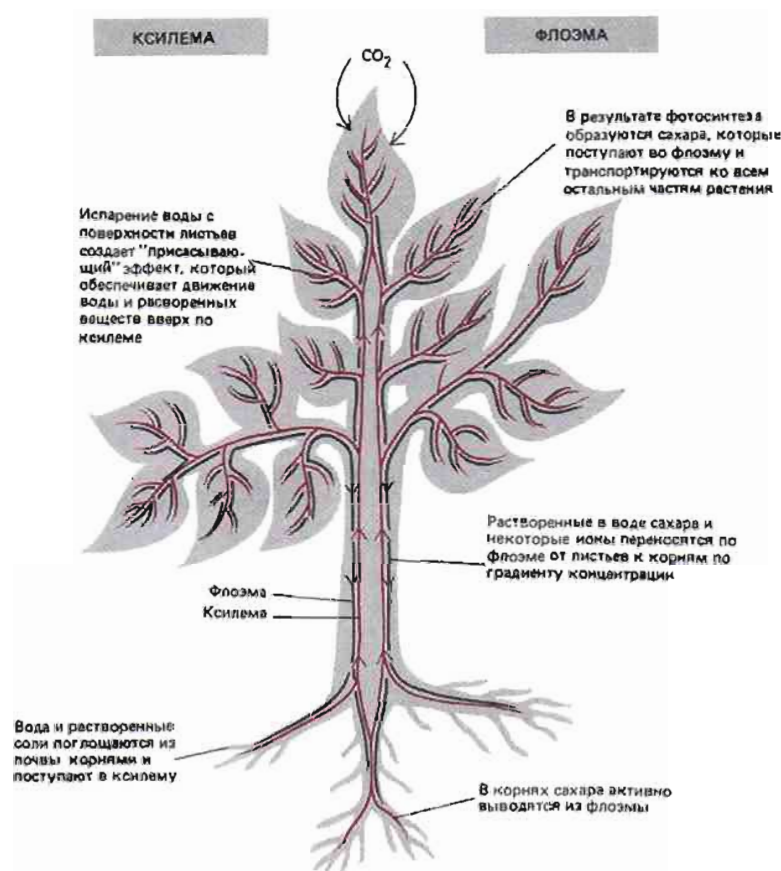
Благодаря плазмодесмам растительный организм оказывается не простой совокупностью отдельных клеток, а сложным сообществом взаимосвязанных живых протопластов. Поэтому все тело растения можно рассматривать как систему, которую образуют два компартмента: 1) внутриклеточный компартмент — так называемый **симпласт**, состоящий из объединенного множества протопластов (в том числе протопластов ситовидных трубок флоэмы) и ограниченный объединенной плазматической мембраной всех живых клеток, и 2) **внеклеточный компартмент**, или **апопласт**, включающий все клеточные стенки и мертвые пустые проводящие клетки ксилемы, а также находящуюся в них и в других воду (рис. 19-18). Оба компартмента имеют свои собственные транспортные системы, однако в определенных точках они могут сообщаться между собой, а также подвергаться локальной модификации для обеспечения контроля протекающих между ними обменных процессов.

19.2.4. В растительном организме жидкости транспортируются по проводящим элементам ксилемы и флоэмы [10]

Растительный мир представлен огромным многообразием форм — от одноклеточных организмов до крупных цветковых растений, состоящих из 10^{13} клеток (это примерно столько, сколько их имеется в организме взрослого человека). Многоклеточная организация, как и у животных, делает возможным разделение функций, при котором различные типы клеток дополняют друг друга благодаря специализации, приобретаемой ими в процессе дифференцировки.

Две важнейшие специфические для растений функции осуществляются **фотосинтезирующими клетками**, которые содержат хлоропласты и служат для всего организма источником органических веществ — продуктов ассимиляции углерода, и **всасывающими клетками**, которые поглощают из окружающей среды воду и растворенные минеральные вещества. У большинства высших растений эти две функции не могут выполняться одними и теми же клетками, так как для первой из них нужен свет, а вторая осуществляется в толще почвы в темноте. Для каждого из этих процессов требуется и ряд других условий. Фотосинтез, например, должен протекать в особой микросреде, где строго регулируется относительная влажность и содержание CO_2 . Достигается это с помощью устьиц — особых отверстий в покрытом кутикулой эпидермисе, которые способны открываться и закрываться в зависимости от тургора замыкающих клеток (рис. 19-10). С другой стороны, для эффективного поглощения веществ из почвы нужна очень большая всасывающая поверхность, которую обеспечивают корни; необходимы также мембранные транспортные

Рис. 19-19. Схематическое изображение двух главных проводящих систем – ксилемы и флоэмы; с их помощью вода и растворенные вещества транспортируются по всему растению. Это сильно упрощенная схема; в частности, на ней не отражен обмен водой между ксилемой и флоэмой, который в действительности осуществляется весьма интенсивно.



системы, к которым часто добавляются транспортные системы симбиотических микроорганизмов. Таким образом, фотосинтезирующие и всасывающие клетки взаимно питают друг друга, а вместе – снабжают все остальные части растения минеральными и органическими веществами, необходимыми для процессов биосинтеза (рис. 19-19).

Фотосинтезирующие и поглощающие ткани связаны с ксилемой и флоэмой, которые образуют разветвленную сеть проводящих элементов, обеспечивающих дальний транспорт (рис. 19-19 и 19-20). В ксилеме направлен в одну сторону – к местам испарения влаги. Здесь транспортируются главным образом минеральные соли и азотсодержащие соединения, которые, вероятно, поступают сюда в результате активной секреции их специализированными клетками корневой паренхимы. Утечка растворенных веществ в обратном направлении через апопласт на входных участках ксилемы блоки-

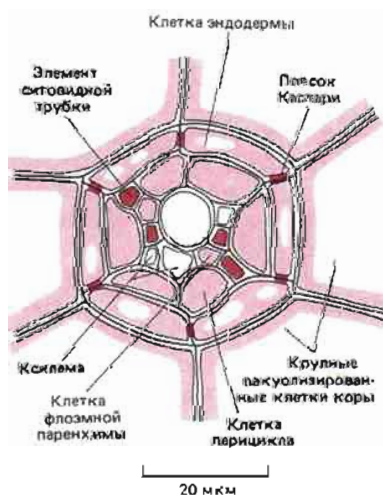


Рис. 19-20. Проводящая сеть низкоорганизованного растения – водного папоротника *Azolla* (схематический поперечный разрез осевой части корня). Здесь мы находим весьма простую картину расположения проводящих структур (изображены четыре сосуда ксилемы и четыре элемента ситовидных трубок флоэмы), тогда как у большинства высших растений распределение клеток проводящих тканей гораздо сложнее. Обратите внимание на то, что ксилема и флоэма окружены клетками эндодермы и что пояска Каспари, занимающие в эндодерме стратегические позиции, препятствуют утечке воды из сосудистой системы через апопласт. Детали строения пояска Каспари показаны на рис. 19-21.



Рис. 19-21. Поясок Каспари в области контакта двух клеток в эндодерме корня (см. рис. 19-20). В отличие от обычной первичной клеточной стенки поясок Каспари имеет гладкую текстуру из-за высокого содержания кутина; гидрофобные свойства кутина делают эти участки клеточной стенки непроницаемыми для воды. (B. Gunning, M. Steer. *Ultrastructure and the Biology of Plant Cells*, London: Arnold, 1975.)

руется так называемыми *поясками Каспари* (рис. 19-21), которые по своей функции аналогичны плотным контактам между соседними эпителиальными клетками животных. На выходе проводящих путей ксилемы особые паренхимные клетки, снабженные специфическими мембранными транспортными белками, перекачивают растворенные вещества в фотосинтезирующие ткани. Большая часть растворителя (воды), проходящего по сосудам ксилемы, в конце концов испаряется – в основном с поверхности фотосинтезирующих тканей листа. (Различные типы клеток, участвующие во всех этих процессах, показаны на рис. 19-11).

Транспорт веществ по флоэме – процесс более сложный, он не ограничен каким-то одним направлением: растворенные органические вещества, главным образом сахара, переносятся от мест их синтеза к местам потребления и хранения независимо от того, где эти места расположены. На входе и выходе проводящих путей здесь тоже работают различные специализированные клетки.

У животных клетки в зонах интенсивного поглощения или транспорта обычно немного увеличивают площадь своей плазматической мембраны, образуя множество тонких отростков, называемых микроворсинками (разд. 10.5.1). Жесткая оболочка не позволяет растительным клеткам использовать такой способ, поэтому они вынуждены искать иные пути. Специализированные *передаточные клетки* увеличивают свою поверхность за счет внутренних выростов клеточной стенки, выстланных плазматической мембраной (рис. 19-22). Эти клетки встречаются во многих местах, где происходит особенно интенсивный перенос веществ через плазматическую мембрану, например в жилках листа, где сахара поступает в сосудистую сеть флоэмы (рис. 19-23), или в местах активного переноса растворенных веществ из ксилемы в другие ткани.

Следует заметить, что транспорт жидкостей у растений имеет по меньшей мере две характерные особенности, отличающие его от аналогичного процесса у животных. Во-первых, животные имеют только одну транспортную систему – кровеносную, растения же обладают двумя различными системами – флоэмой и ксилемой. Во-вторых, у растений жидкости не циркулируют по замкнутому пути, подобно крови у животных; вместо этого здесь поддерживается постоянный ток воды от корней к листьям.

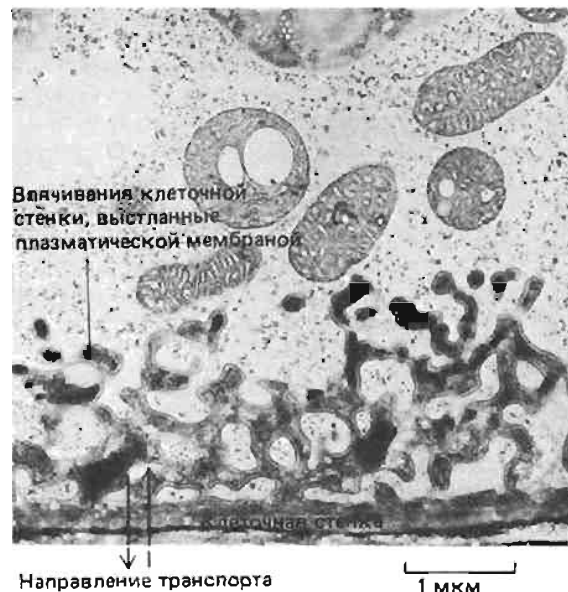


Рис. 19-22. Электронная микрофотография передаточной клетки, участвующей в транспорте метаболитов из облиственной части мха *Funaria* к спорофиту. Общая площадь ее плазматической мембраны значительно увеличена за счет сложных внутренних выростов клеточной стенки. (A. J. Browning, B. E. S. Gunning, *Protoplasma*, 93, 7-26, 1977.)

Рис. 19-23. Передаточные клетки в жилке листа. Элемент ситовидной трубки флоэмы (СТ) окружен клетками-спутниками (С) и флоэмной паренхимой (П). Обратите внимание на характерные для передаточных клеток внутренние выросты клеточной стенки. (С любезного разрешения В. Gunning.)



19.2.5. Хлоропласты используют энергию света для связывания CO_2 , что позволяет фотосинтезирующим тканям экспортировать сахарозу

Зеленые ткани растений своей окраской обязаны фотосинтетическому пигменту хлорофиллу, который в высоких концентрациях содержится в хлоропластах. Поглощение света хлорофиллом запускает в хлоропластах процессы переноса электронов, которые сопряжены с переносом протонов через мембраны тилакоидов и, как следствие, с запасанием энергии в биологически полезной форме (в виде молекул АТФ) и восстановительных эквивалентов (в виде NADPH). Полученные таким путем АТФ и NADPH в свою очередь используются хлоропластами для превращения CO_2 в сахара (см. гл. 9). При этом синтетическая активность хлоропластов такова, что позволяет фотосинтезирующим тканям экспортировать большие количества органических веществ во все остальные части растения. Эти вещества в основном представлены дисахаридом сахарозой, поэтому жидкость, заполняющая ситовидные трубки (флоэмный сок) содержит обычно от 10 до 25% сахарозы.

19.2.6. Симбиотические бактерии помогают некоторым растениям усваивать атмосферный азот [11]

Почти все минеральные вещества, поглощаемые корнями растений и транспортируемые по сосудам ксилемы, присутствуют в почве, куда они попадают главным образом в результате разрушения и выветривания горных пород. Исключение составляет азот: весь содержащийся в живых организмах азот происходит в конечном счете из азота атмосферы, который включился в состав органических соединений в результате процессов, требующих большой затраты энергии (вот почему так дороги искусственно производимые азотные удобрения). Единственными организмами, способными связывать (фиксировать) атмосферный азот, являются прокариоты (отдельные группы эубактерий и цианобактерий). Некоторые из них — свободноживущие почвенные организмы, другие же (как, например, бактерия *Rhizobium*) вступают в симбиотическую ассоциацию с корнями определенных растений, например бобовых — гороха, бобов и клевера.

Для осуществления симбиоза необходимо, чтобы бактерии и корневые волоски растения-хозяина сначала узнали друг друга. Судя по некоторым данным, в этом узнавании (как и во многих взаимодействиях патогенного организма с хозяином, см. ниже) участвует лектин — белок хозяина, узнающий видоспецифические углеводные компоненты на поверхности бактериальных клеток (разд. 19.2.7). Но каким бы ни был механизм узнавания, специфическое взаимодействие бактерий с корнем запускает сложную цепь событий, в результате которых бактерии проникают в клетки корня и стимулируют деле-

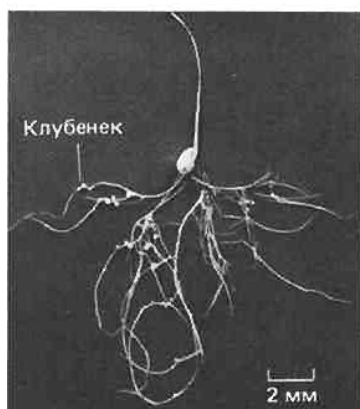
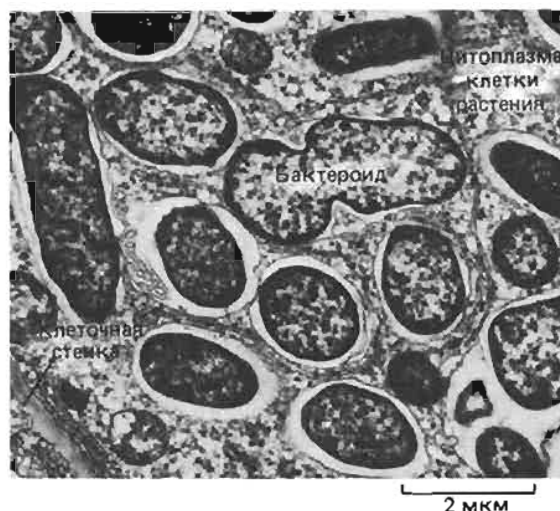


Рис. 19-24. Проросток гороха в симбиотической ассоциации с азотфиксирующими бактериями *Rhizobium*. Хорошо видны корневые клубеньки, в которых находятся бактерии. (С любезного разрешения А. Johnston.)

Рис. 19-25. Электронная микрофотография тонкого среза корневого клубенька гороха (см. рис. 19-24). Азотфиксирующие бактериоиды *Rhizobium*, окруженные мембраной, принадлежащей клетке-хозяину, заполняют всю цитоплазму этой клетки. (С любезного разрешения В. Huang, Q. S. Ma.)



ние клеток кортикального слоя – образуются *корневые клубеньки* (рис. 19-24). Каждый такой клубенок содержит огромное количество бактерий, масса которых составляет около половины его общей массы. Эти бактерии утратили большую часть собственной клеточной стенки, но плазматическая мембрана у них сохраняется, и каждая бактериальная клетка вдобавок окружается мембраной, являющейся продуктом клетки хозяина (рис. 19-25). Именно эти видоизмененные бактерии, называемые *бактериоидами*, фиксируют атмосферный азот, который в конце концов используется растением.

Бактериальный фермент, катализирующий связывание азота, представляет собой сложную белковую молекулу и носит название *нитрогеназы*. У симбиотических форм *Rhizobium* этот фермент катализирует превращение атмосферного азота в аммиак, который переходит в цитоплазму клеток растения-хозяина, где превращается в глутамин, глутаминовую кислоту и далее в остальные аминокислоты. Генетический анализ показал, что успешное осуществление симбиотической азотфиксации требует координированной экспрессии большого числа различных бактериальных генов и многих генов растения-хозяина. У *Rhizobium* большая часть генов, имеющих отношение к азотфиксации, – так называемых генов *nif* – сгруппирована в плазмиде, имеющейся у этой бактерии.

Бактериальная нитрогеназа инактивируется свободным кислородом, поэтому время ее полужизни на воздухе очень коротко. Это означает, что в процессе эволюции должны были выработаться сложные механизмы, способные обеспечить бактериоидам анаэробные условия в клетках корня при достаточном снабжении кислородом самих корней. В частности, *Rhizobium* индуцирует в клетках хозяина синтез *леггемоглобина* – связывающего кислород белка, аналогичного миоглобину млекопитающих. Молекулы леггемоглобина, окружая бактериоиды, препятствуют избыточному снабжению их кислородом.

Фиксация азота требует значительной затраты энергии. Растения используют для этого энергию солнечного света, улавливаемую в процессе фотосинтеза. Расчеты показали, что для связывания бактериоидами *Rhizobium* одной молекулы азота (N_2) необходимо 25–35 молекул АТФ.

19.2.7. Во взаимном узнавании клеток участвуют специфические последовательности углеводных остатков [12]

Узнавание клеток *Rhizobium* корнями бобовых – всего лишь один пример специфического взаимодействия растительной клетки с другими клетками. Это могут быть клетки других видов (например, патогенных грибов) или того же вида (например, пыльцевого зерна, попавшего на рыльце пестика). В настоя-

Таблица 19-1. Широко используемые лектины, препараты которых имеются в продаже, и специфические сахарные остатки, узнаваемые этими лектинами

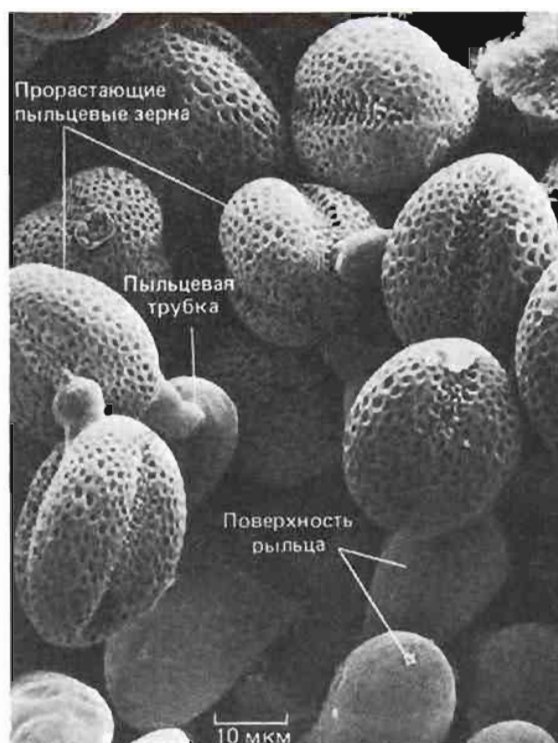
Лектины	Узнаваемые сахара
Конканавалин А (из канавалии мече-видной)	α -D-глюкоза и α -D-манноза
Соевый лектин	D-галактоза и N-ацетилгалактозамин
Лектин из зародышей пшеницы	N-ацетилглюкозамин
Лектины из семян лотоса	Фукоза
Картофельный лектин	N-ацетилглюкозамин

шее время накоплены убедительные данные в пользу того, что специфичность такого взаимодействия обусловлена строго определенными последовательностями сахарных остатков в молекулах полисахаридов, гликопротеинов и гликолипидов клеточной поверхности. В некоторых случаях изолированные олигосахаридные цепи, свойственные клеткам данного типа, сами по себе могут запускать в клетках другого типа характерную цепь химических реакций, обычно происходящих при взаимодействии этих клеток. Например, олигосахариды клеточной стенки некоторых растительных патогенов способны индуцировать типичные защитные реакции у растения-хозяина. Хотя пока еще не удалось выделить и охарактеризовать все молекулярные компоненты какой-либо системы клеточного узнавания у растений, считается общепризнанным, что важную роль в узнавании специфических олигосахаридов клеточной поверхности играют лектины.

Лектины — это белки или гликопротеины, имеющие два или большее число связывающих участков, которые узнают специфические последовательности сахарных остатков. Первоначально они были выделены из растений — ими богаты многие семена, — а позже их нашли у большинства живых организмов. Многие лектины из семян растений представляют собой высокотоксичные белки, которые выполняют защитные функции, предохраняя семена от поедания животными; другие виды лектинов, по-видимому, участвуют в клеточном узнавании. Ввиду способности лектинов связываться с гликопротеинами и гликолипидами клеточной поверхности их широко применяют в биохимических и цитологических исследованиях для определения локализации этих углеводсодержащих компонентов плазматической мембраны и для их выделения. Некоторые часто используемые растительные лектины и узнаваемые ими углеводные молекулы приведены в табл. 19-1.

Специфическое взаимодействие пыльцевых зерен с рыльцем пестика — хорошо изученный пример функционирования лектинов. Это взаимодействие побуждает клетки рыльца выделять воду, а увлажнение пыльцевого зерна в свою очередь индуцирует образование длинной пыльцевой трубки, необходимой для оплодотворения (рис. 19-26). Около половины всех известных цветковых растений имеют генетически детерминированные механизмы, препятствующие самоопылению и таким образом обеспечивающие аутбридинг. У крестоцветных, например, молекулярные компоненты системы узнавания — крупный гликопротеин, присутствующий в клейком секрете рыльца, и опознающий его лектин, находящийся на поверхности пыльцевых зерен, — кодируются геным комплексом *S*. Пыльца прорастает на рыльце и оплодотворяет яйцеклетку только в том случае, если у скрещиваемых растений экспрессируются разные аллели генов этого комплекса. Если пыльцу предварительно обработать очищенным гликопротеином, выделенным из рыльца растения, у которого экспрессируется тот же самый набор аллелей, она не прорастет даже на рыльце совместимого партнера. По-видимому, взаимодействие пыльцевого лектина со «своим» гликопротеином служит сигналом, эффективно блокирующим прорастание пыльцевого зерна и, следовательно, самооплодотворение. Специфические лектины и их эндогенные рецепторы в настоящее время выделены и охарактеризованы для многих систем узнавания растительных клеток.

Рис. 19-26. Пыльца на поверхности рыльца *Brassica*. На этой микрофотографии, полученной с помощью сканирующего электронного микроскопа, хорошо видна рельефная поверхность пыльцевых зерен; обратите внимание на образующие проросшими зернами пыльцевые трубки. (С любезного разрешения Н. G. Dickinson.)



Закключение

Наличие прочной, относительно непроницаемой клеточной стенки определяет специфику взаимодействия растительных клеток друг с другом, а также с окружающей средой. Все живые клетки растения связаны между собой плазмодесмами—миниатюрными регулируемым цитоплазматическими каналами, выстланными плазматической мембраной, которые пронизывают клеточные стенки и обеспечивают переход многих растворенных веществ из клетки в клетку. Таким образом, все живые протопласты растительного организма составляют единую систему—так называемый симпласт. Остальное пространство, занятое клеточными стенками и отмершими «пустыми» клетками, по которым в растении транспортируется большая часть воды, называют апопластом. Фотосинтезирующие клетки производят сахара, которые переходят во все остальные органы и ткани растения через живые клетки флоэмы, составляющие часть симпласта. Клетки корней поглощают из почвы воду и растворенные минеральные вещества, транспортируемые затем к листьям через отмершие клетки ксилемы, т. е. часть апопласта. Почти весь азот, содержащийся в связанном виде в живых организмах, происходит в конечном счете из азота атмосферы; азот воздуха фиксируется прокариотами, многие из которых образуют сложные симбиотические ассоциации с корнями растений. Явления специфического узнавания растительных клеток—взаимодействие растений с бактериями-симбионтами и с различными патогенами, избирательность при опылении цветковых растений и т. п.—обусловлены, видимо, узнаванием молекул, содержащих специфические последовательности сахарных остатков. Полагают, что в этих процессах узнавания участвуют лектины—весьма распространенные белки, опознающие те или иные сахара.



Рис. 19-27. Типичная пропластида в клетке из кончика корня бобов (электронная микрофотография). Оболочка пропластиды состоит из двух мембран; внутренняя система мембранных структур слабо развита. (B. Gunning, M. Steer. *Ultrastructure and the Biology of Plant Cells*, London: Arnold, 1975.)

Рис. 19-28. Электронная микрофотография этиопласта из этиолированного проростка овса. Кристаллоподобная структура, образованная внутренними мембранами, содержит протохлорофилл. (С любезного разрешения B. Gunning.)

19.3. Внутренняя организация растительных клеток

Клетки высших растений содержат все те внутриклеточные компартменты, которые ранее были описаны для животных клеток, — это цитозоль, аппарат Гольджи, эндоплазматический ретикулум, ядро, митохондрии, пероксисомы и лизосомы. Кроме того, растительные клетки обладают цитоскелетом, состоящим из актиновых филаментов и микротрубочек, которые неотличимы от соответствующих структур в клетках животных. Однако в клетках растений имеются два дополнительных мембранных компартмента — *вакуоли* и *пластиды*. Последние два типа органелл связаны с неподвижным образом жизни растений. Эти и другие особенности внутреннего строения растительных клеток будут предметом обсуждения в настоящем разделе.

19.3.1. Хлоропласты представляют собой род пластид — органелл, свойственных только растительным клеткам [13]

Из-за жестких клеточных стенок растения не могут питаться таким же способом, как животные. Поэтому растениям приходится использовать органические вещества, вырабатываемые их собственными фотосинтезирующими тканями. У зеленых растений фотосинтез происходит в **хлоропластах**, которые, таким образом, служат постоянным внутренним источником питательных веществ (разд. 9.3). Органические продукты фотосинтеза могут непосредственно использоваться клетками для различных процессов биосинтеза, могут запасаться в виде осмотически инертных полисахаридов (обычно крахмала) или превращаться в сравнительно низкомолекулярные сахара (как правило, сахарозу), которые транспортируются в другие ткани растения, например корни, в соответствии с метаболическими нуждами этих тканей.

Хлоропласты — это лишь один из видов близко родственных органелл, называемых **пластидами**. Всем пластидам свойствен ряд общих черт: прежде всего они имеют собственный небольшой геном и окружены оболочкой, пред-

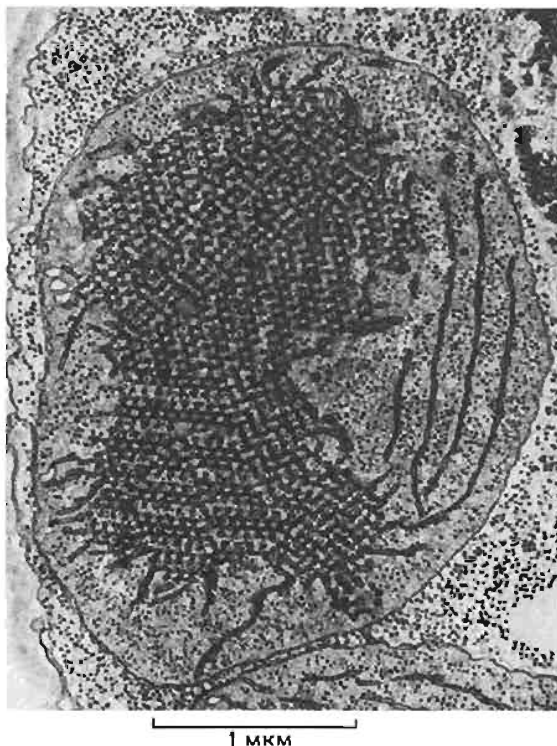
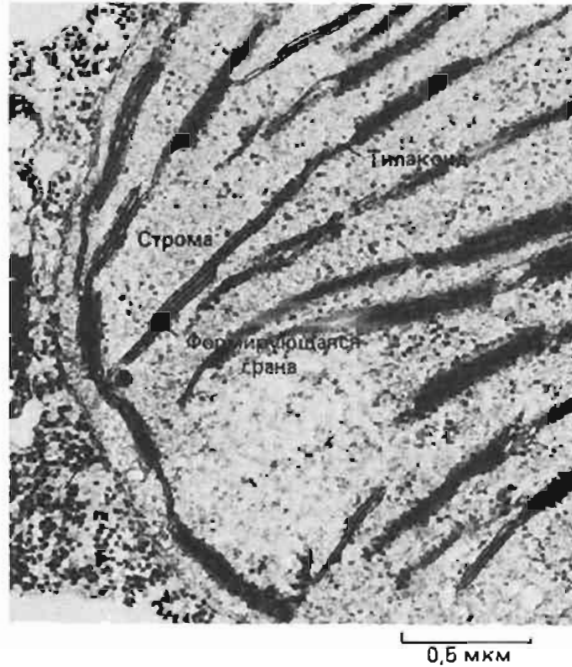


Рис. 19-29. Электронная микрофотография участка молодого зеленого хлоропласта из проростка овса. Происходит реорганизация мембранной системы этиопласта: в ней уже есть хлорофилл, образуются грани. (С любезного разрешения В. Gunning.)



ставляющей собой двойную мембрану. Поскольку структура и функции хлоропластов были подробно рассмотрены в главе 9, мы сосредоточим свое внимание на других представителях той же группы растительных органелл.

Все пластиды, включая хлоропласты, развиваются из **пропластид** — относительно мелких органелл, имеющих в *меристематических* клетках (рис. 19-27). Дальнейшая судьба пропластид определяется нуждами тех или иных дифференцированных клеток. Например, если лист растет в темноте, из находящихся в его клетках пропластид развиваются **этиопласты**. Внутренние мембраны этиопластов образуют кристаллоподобную структуру, содержащую вместо хлорофилла *протохлорофилл* (желтый предшественник хлорофилла) (рис. 19-28). Под действием света из этиопластов образуются хлоропласты благодаря превращению протохлорофилла в хлорофилл и синтезу новых мембран, пигментов, фотосинтетических ферментов и компонентов электронтранспортной цепи (рис. 19-29).

Рис. 19-30. Хромопласты из клеток оранжево-желтых лепестков нарцисса. Эти пластиды имеют извилистый контур; их хаотично расположенные внутренние мембраны содержат пигмент β -каротин, придающий лепесткам характерную окраску.

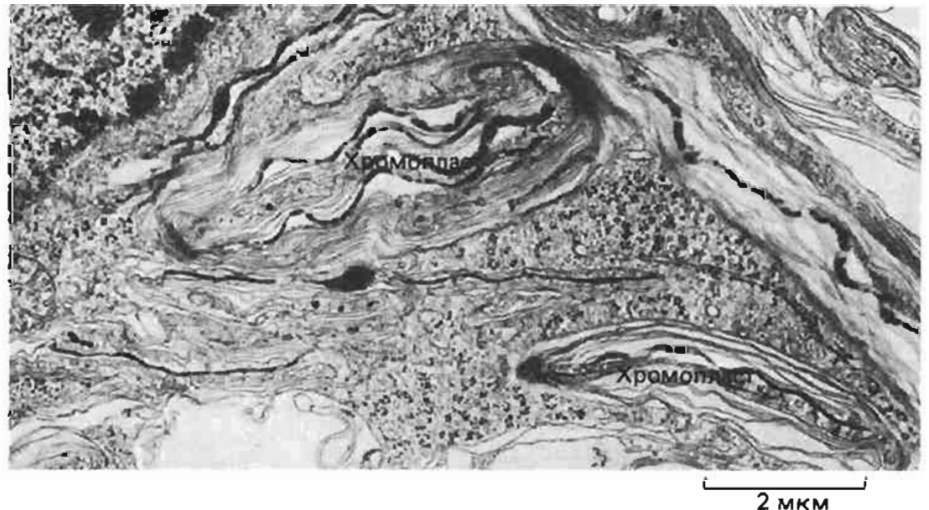
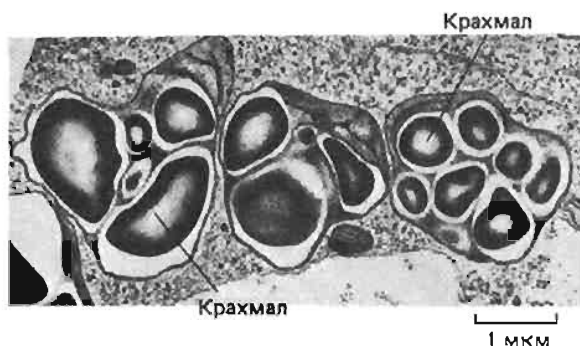


Рис. 19-31. Три амилопласта (пластиды, накапливающие крахмал) в клетке кончика корня сои. (С любезного разрешения В. Gunning.)



Пластиды того или иного типа обязательно присутствуют в каждой растительной клетке. Это могут быть **хромопласты** (рис. 19-30), в которых накапливаются каротиноидные пигменты, ответственные за желто-оранжевый или оранжево-красный цвет лепестков и плодов у многих растений. Это могут также быть **лейкопласты**, которые, кроме своих более крупных размеров, немногим отличаются от пропластид и имеются во многих эпидермальных и внутренних тканях, не приобретающих зеленой окраски и не способных к фотосинтезу. Распространенной формой лейкопластов являются **амилопласты** (рис. 19-31), которые служат хранилищами крахмала в запасующих тканях, а в некоторых клетках стебля, листьев и корней участвуют в механизме, ответственном за реакции растений на действие силы тяжести.

Хотя точно не известно, чем определяется превращение пропластиды в ту или иную форму пластид, очевидно, что существенную роль в регуляции этого процесса играет ядерный геном. Ядерные мутации могут изменять направление развития пропластид — например, вместо хромопластов будут образовываться хлоропласты или наоборот, — либо блокировать их развитие, и тогда будут получаться различные формы лейкопластов или же незрелые хлоропласты с аномальной пигментацией, которые свойственны многим декоративным растениям.

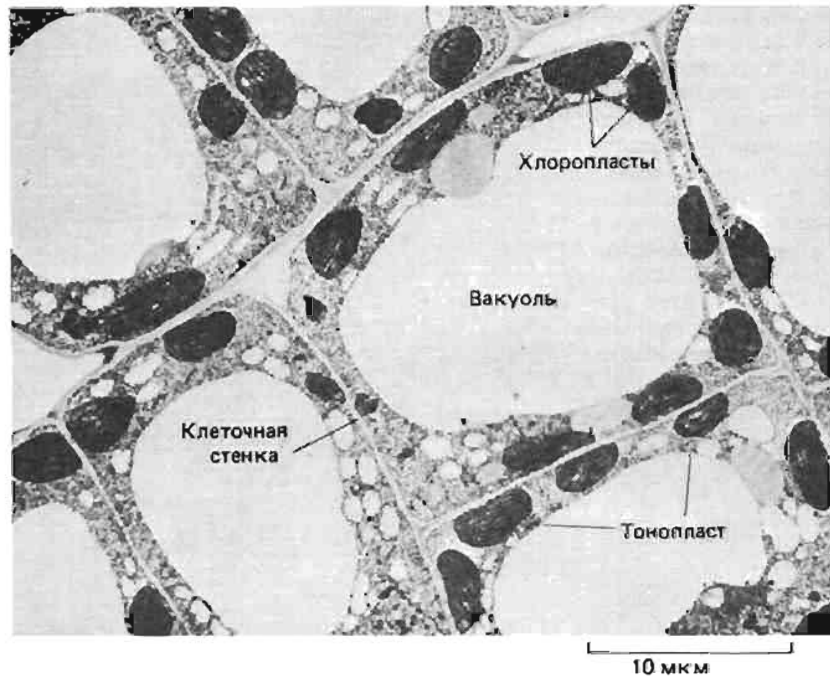
Все пластиды содержат множественные копии собственного генома, и большинство из них (если не все) способны размножаться внутри клетки делением (см. разд. 9.5.2). Единственный тип клеток, утративший пластиды, — это спермии некоторых высших растений; такие растения (например, кукуруза) получают пластиды только от яйцеклетки, из которой они развились, и в этом случае пластиды, подобно митохондриям у животных, наследуются по материнской линии.

19.3.2. Вакуоли растительных клеток — это органеллы с удивительно разнообразными функциями [14]

Весьма заметную особенность большинства растительных клеток представляет компартмент, состоящий из одной или нескольких полостей, называемых **вакуолями** (рис. 19-32), которые отделены от окружающей цитоплазмы одиночной мембраной — **тонопластом**. Как правило, вакуоли занимают больше 50% всего объема клетки, однако эта величина непостоянна: в зависимости от типа клетки она может составлять от 5 до 95%. Вакуоли служат для транспортировки и накопления питательных веществ, метаболитов и ненужных продуктов обмена. В известном смысле их можно рассматривать как аналог внеклеточного пространства у животных.

Вакуоли первоначально образуются в молодых делящихся клетках, вероятно путем слияния все большего числа пузырьков, отделяющихся от эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи. Как в структурном, так и в функциональном отношении они близки к лизосомам животных клеток; в частности, они тоже содержат множество различных гидролитических фер-

Рис. 19-32. Электронная микрофотография клеток в молодом листе табака. В этих сильно вакуолизованных клетках цитоплазма, в которой много хлоропластов, располагается на периферии в виде тонкого пристеночного слоя. (С любезного разрешения J. Burgess.)

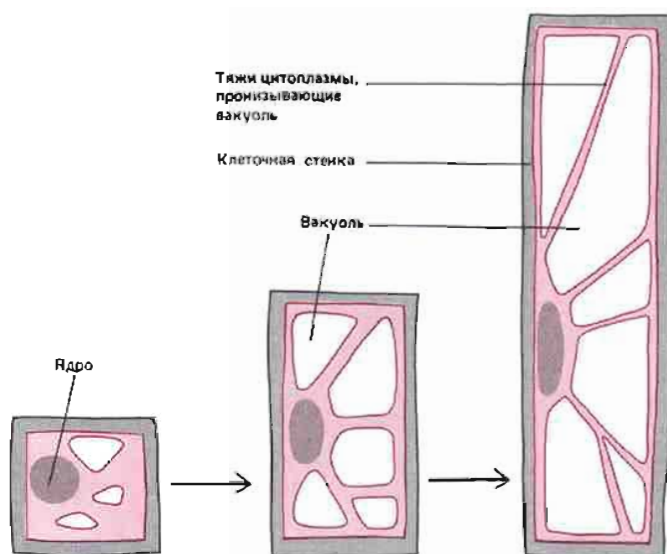


ментов. Вместе с тем функции вакуолей в растительных клетках поразительно многообразны. Мы рассмотрим только две из них – это заполнение внутреннего клеточного пространства и запасная функция.

19.3.3. Растительные клетки в процессе своего роста запасают в вакуолях воду [14]

Для растений очень важна функция заполнения внутреннего пространства, так как они, в отличие от животных, не могут передвигаться в поисках пищи и поэтому должны увеличивать свои размеры, чтобы лучше использовать энергию солнечного света. Жесткая клеточная стенка в сочетании с тургорным давлением придает растительным клеткам большую прочность, позволяющую им достигать весьма значительных размеров; как правило, объем клетки у растения намного больше, чем у животного. Однако для построения таких крупных клеток, сплошь заполненных цитоплазмой, и для поддержания их жизнедеятельности требовались бы немалые затраты. И хотя некоторые растительные клетки, например в зонах интенсивного деления, действительно увеличивают в процессе роста массу своей цитоплазмы, большая часть клеток вместо этого поглощает воду, увеличиваясь за счет растяжения клеточных стенок тургорным давлением. Вода накапливается в мелких вакуолях, которые затем сливаются, образуя одну большую вакуоль (рис. 19-33), которую обычно пересекают многочисленные тяжи цитоплазмы. Благодаря вакуолям отношение поверхности к объему цитоплазмы у большинства зрелых растительных клеток достигает значительной величины. Часто в таких клетках цитоплазма образует лишь тонкий слой около клеточной стенки. Например, в фотосинтезирующих клетках все хлоропласты сосредоточены в сравнительно тонком слое цитоплазмы, прилегающем к внутренней поверхности плазматической мембраны, что облегчает протекание обменных процессов (рис. 19-32). Иногда ядро и основная масса цитоплазмы располагаются в одном конце клетки, а большая часть вакуолярного компартмента – в другом. Подобная асимметрия часто свойственна клеткам, которым в связи с общим планом развития предстоит асимметричное деление. Следует заметить, однако, что вакуоли не оказывают физического давления на цитоплазму. По-

Рис. 19-33. Эта схема показывает, каким образом может происходить значительное увеличение клеточного объема без увеличения объема цитоплазмы. Растяжение клетки под действием тургора связано с поступлением воды в вакуоли. При этом цитоплазма в конце концов распределяется в виде тонкого пристеночного слоя, а в центральной части клетки остаются лишь тонкие цитоплазматические тяжи, отходящие от области ядра и пронизывающие вакуоль.



сколько все внутреннее содержимое клетки находится в условиях гидростатического равновесия, вакуоли не могут активно оттеснить или деформировать цитоплазму; как мы увидим позже, за то или иное расположение цитоплазмы в растительной клетке ответствен ее цитоскелет.

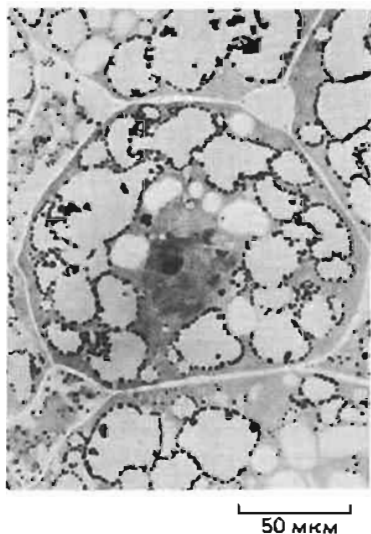


Рис. 19-34. Микрофотография клетки из семени гороха, полученная с помощью светового микроскопа. Начинается отложение белка (черные гранулы по краям многочисленных вакуолей). Семена бобовых растений накапливают в клеточных вакуолях большие количества запасного белка, который используется зародышем при прорастании семени. (С любезного разрешения S. Craig.)

19.3.4. Вакуоли могут служить запасными органеллами [14]

В вакуолях могут накапливаться и храниться самые различные молекулы, в том числе те необходимые для клетки вещества, которые потенциально опасны, если поступают в цитоплазму в больших количествах. Например, у некоторых растений в вакуолях специализированных клеток накапливаются такие хорошо известные продукты, как каучук и опиум. Даже вездесущие ионы Na^+ могут селективно накапливаться в этих органеллах, где их осмотическая активность способствует поддержанию тургорного давления. Исследования, проведенные на клетках *Nitella*, показали, что натриевые насосы в тонопласте поддерживают относительно низкую концентрацию Na^+ в цитозоле за счет создания 4–5-кратного избытка этих ионов в вакуолях. А поскольку вакуоль занимает в клетке *Nitella* гораздо больший объем, чем цитоплазма, получается, что основной пул клеточного натрия сосредоточен в вакуолях.

Различия в проницаемости плазматической мембраны и тонопласта обуславливают разницу в составе растворимых компонентов цитоплазмы и содержимого вакуоли. Проницаемость этих двух мембран регулируется тургорным давлением и зависит от множества мембранных транспортных белков, переносящих определенные сахара, аминокислоты и другие метаболиты через липидный бислой (см. гл. 6). По своему составу цитоплазма качественно и количественно отличается от содержимого вакуоли. Поскольку, однако, липидный бислой тонопласта не обладает механической прочностью, гидростатическое давление в цитоплазме и в вакуоли должно быть приблизительно одинаковым. Следовательно, эти два компартмента должны иметь одинаковый осмотический баланс, необходимый для поддержания тургора.

Среди продуктов, запасаемых в вакуолях, важное место занимают различные метаболиты. Например, растения-суккуленты ночью поглощают из воздуха двуокись углерода и хранят ее в вакуолях в форме малата, пока на следующий день он не будет с помощью солнечной энергии превращен в сахар. Органические молекулы могут храниться в вакуолях и в течение гораздо более длительного срока, как, например, запасные белки в клетках многих семян (рис. 19-34). Часто в одной и той же клетке имеются вакуоли, выполняю-

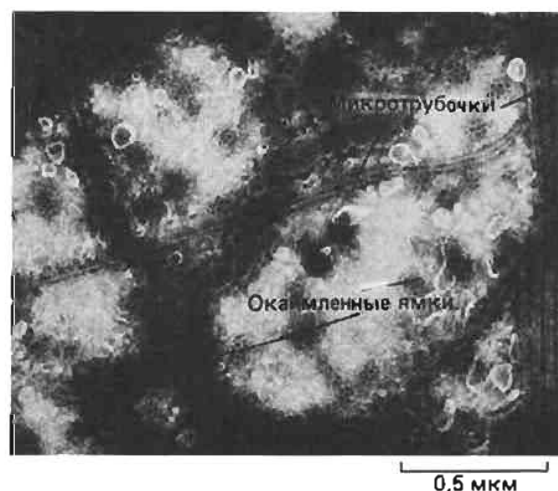
щие разные функции, — например, вакуоли лизосомного типа и запасные вакуоли.

Ряд веществ, накапливаемых в вакуолях, участвует во взаимодействии растений с животными или другими растениями. Антоцианины, например, придают окраску лепесткам цветков, что способствует привлечению насекомых-опылителей. Другие вещества выполняют защитные функции. Растения не могут передвигаться и таким образом избежать уничтожения травоядными животными; вместо этого они синтезируют бесчисленное множество ядовитых веществ, которые высвобождаются из вакуолей при повреждении клеток. Здесь можно найти и высокотоксичные алкалоиды, и просто неприятные на вкус вещества, отрицательно влияющие на пищеварение. На протяжении всей своей истории растения, так же как и животные, постоянно разнообразили средства ведения скрытой химической войны. Равновесие смещалось в ту или иную сторону, когда, например, в растительном мире возникал новый мощный репеллент для растительноядных видов или, наоборот, когда какое-нибудь насекомое в ходе эволюции научилось нейтрализовать или разрушать токсичный растительный метаболит и получало таким образом возможность поедать синтезирующее его растение. Сам токсин в этом случае мог становиться уже не репеллентом, а аттрактантом.

19.3.5. Растительные клетки выводят макромолекулы путем экзоцитоза, но, по-видимому, не поглощают их путем эндоцитоза [15]

Животные клетки осуществляют перенос макромолекул через плазматическую мембрану путем эндоцитоза и экзоцитоза (см. гл. 6). В клетках растений эти процессы сильно затруднены из-за наличия жесткой клеточной стенки и тургорного давления. Ограниченная проницаемость клеточной стенки не позволяет микрочастицам и большинству макромолекул вступать в прямой контакт с внешней поверхностью плазматической мембраны; поэтому растительные клетки за очень редким исключением не могут поглощать такие частицы путем эндоцитоза. Это ограничение распространяется даже на жидкофазный эндоцитоз малых молекул (разд. 6.5.4), так как плазматическая мембрана в обычных условиях прижата к клеточной стенке тургорным давлением. Тем не менее плазматическая мембрана растительной клетки образует многочисленные *окаймленные ямки*, которые, как полагают, отшнуровываются, образуя окаймленные эндоцитозные пузырьки (рис. 19-35) (см. также разд. 6.5.7).

Рис. 19-35. Плазматическая мембрана протопласта табака. Протопласт, иммобилизованный на сеточке для электронной микроскопии, вскрыли, отмыли его внутреннее содержимое и подвергли препарат негативному контрастированию для выявления структуры внутренней стороны мембраны. На снимке хорошо видны кортикальные микротрубочки и многочисленные окаймленные ямки. (С любезного разрешения С. Fowke.)



В отличие от эндоцитоза экзоцитоз в растительных клетках распространен достаточно широко. Как мы увидим, большинство растительных клеток способно секретировать различные макромолекулы, предварительно «упакованные» в аппарате Гольджи.

19.3.6. Пузырьки Гольджи доставляют материал для образования клеточной стенки к определенным участкам плазматической мембраны [16]

Большинство компонентов матрикса клеточной стенки транспортируется в пузырьках аппарата Гольджи к плазматической мембране, где затем выводится из клетки путем экзоцитоза (рис. 19-36). Химический состав и структура стенки в разных зонах клеточной поверхности различны, поэтому пузырьки с нужными материалами должны избирательно направляться к определенным участкам плазматической мембраны. Эту направленность обеспечивают (по крайней мере частично) элементы цитоскелета; одним из примеров может служить образование de novo первичной клеточной стенки после митоза (подробности см. в гл. 11, разд. 11.5.14). В конце телофазы между двумя дочерними ядрами остается пучок микротрубочек, расположенных параллельно оси веретена. Этот пучок состоит из двух наборов полосных микротрубочек веретена, обладающих противоположной полярностью; концы микротрубочек, принадлежащих к разным наборам, перекрываются в дискообразной области, называемой **фрагмопластом** и находящейся в плоскости экватора бывшего веретена деления. Транспортные пузырьки, содержащие различные предшественники клеточной стенки, в частности пектин, перемещаются вдоль этих ориентированных микротрубочек в сторону экватора и, достигнув центрального диска, сливаются друг с другом, образуя клеточную пластинку

Рис. 19-36. Электронная микрофотография молодого развивающегося элемента ксилемы пучка. Видны утолщения клеточной стенки, а также многочисленные тельца Гольджи и пузырьки, доставляющие материал для образования новых слоев клеточной стенки.

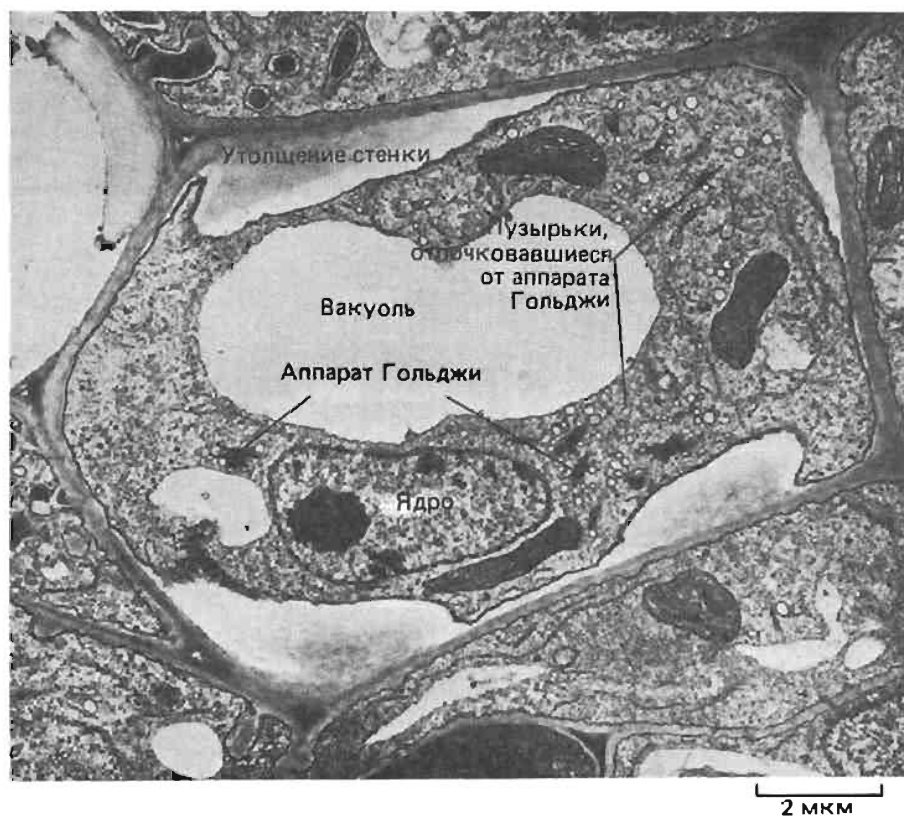


Рис. 19-37. Электронная микрофотография фрагмопласта в делящейся растительной клетке. Микротрубочки направляют движение пузырьков, содержащих предшественники клеточной стенки, к растущей клеточной пластинке (см. также рис. 11-65). (С любезного разрешения J. D. Pickett-Heaps.)



Рис. 19-38. Серия последовательных световых микрофотографий делящейся клетки тычиночного волоска. Цифрами указано время в минутах, прошедшее с момента начала съемки. Пузырьки, слияние которых приводит к образованию клеточной пластинки, становятся различимыми к 42-й минуте. Пластинка постепенно расширяется и в конце концов сливается со стенкой материнской клетки. (С любезного разрешения Р. К. Неплер.)

(рис. 19-37). Клеточная пластинка расширяется за счет все новых и новых пузырьков, направляемых сюда новыми микротрубочками, образующимися на периферии фрагмопласта, по мере того как более центрально расположенные микротрубочки распадаются. В конце концов растущая клеточная пластинка сливается со стенкой материнской клетки, что приводит к образованию двух отдельных дочерних клеток (рис. 19-38).

Позже, при формировании вторичной клеточной стенки, пути переноса материалов транспортными пузырьками, вероятно, определяются аналогичным

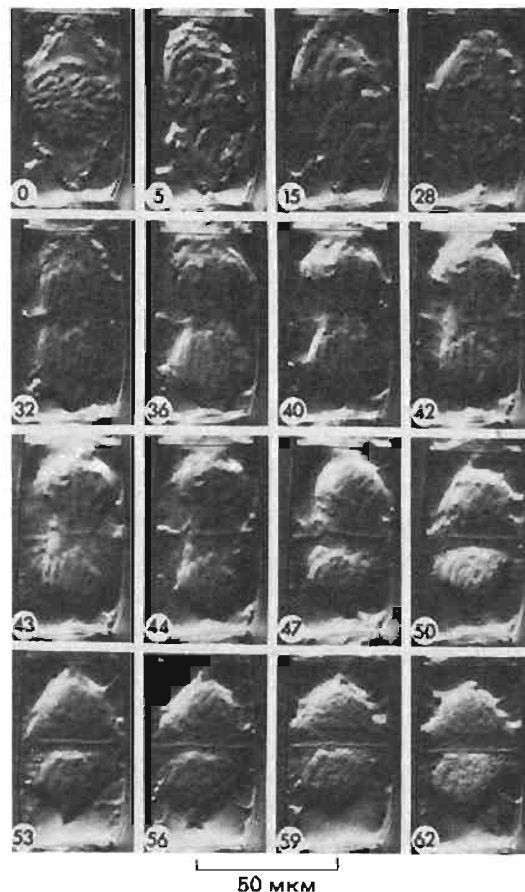


Рис. 19-39. Клетка волоска зеленой водоросли *Vulbochaete* (электронная микрофотография). Хорошо видны обособленные друг от друга стопки цистерн Гольджи и пузырьки, содержащие аморфный материал. В растительных клетках (в отличие от животных) цистерны Гольджи, принадлежащие к разным стопкам, не связаны между собой.

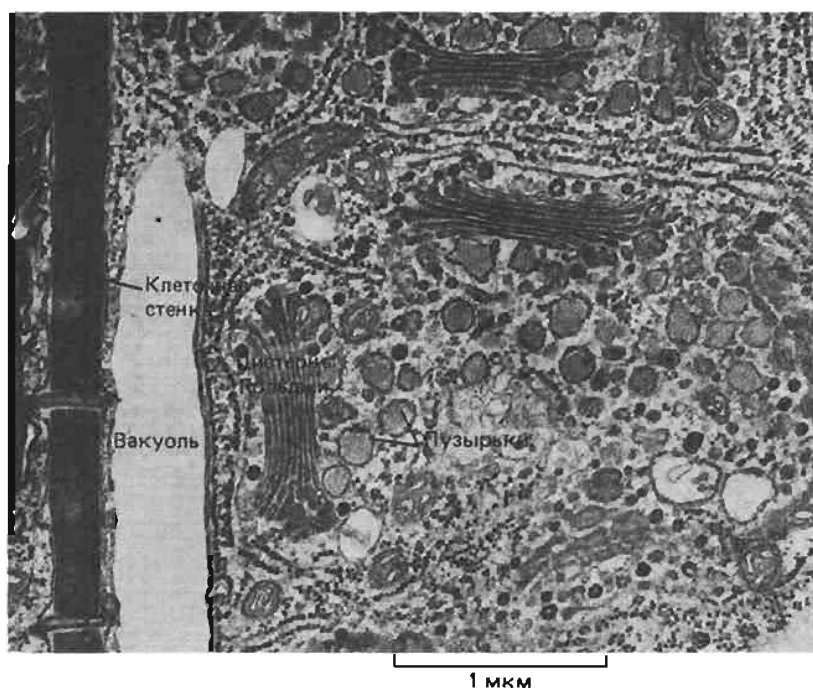
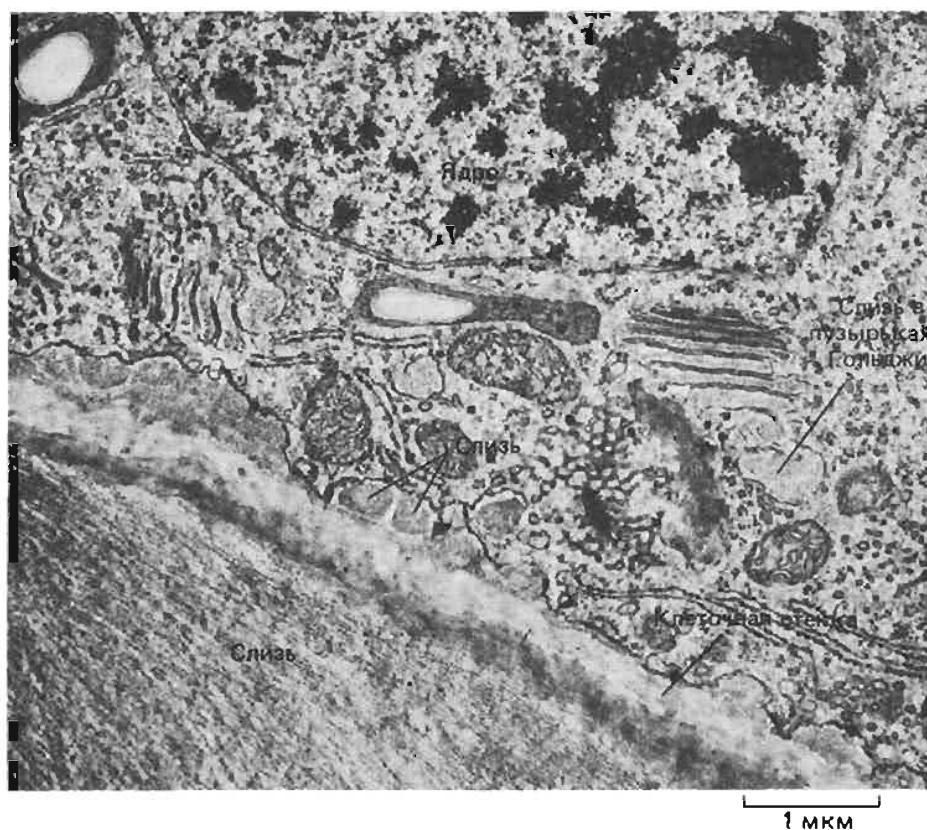


Рис. 19-40. Клетка корневого чехлика тимомфески (электронная микрофотография). В таких клетках аппарат Гольджи занят главным образом выработкой и секрецией слизи, которая, выделяясь на поверхности кончика корня, облегчает его продвижение в почве. Материал, идентичный содержимому цистерн Гольджи, можно видеть также в пузырьках и у наружной поверхности плазматической мембраны.



способом. Однако здесь возникает проблема, связанная с тем, что пузырьки, сливаясь с плазматической мембраной, добавляют к ней большое количество мембранного материала. В некоторых активно секретирующих клетках число пузырьков, участвующих в экзоцитозе, достаточно для того, чтобы за 20 минут удвоить первоначальную площадь плазматической мембраны. Ясно, что избыточный мембранный материал должен каким-то образом снова поступать в оборот. Вероятно, это происходит, как и у животных (разд. 6.5.7) путем образования многочисленных окаймленных ямок, которые можно видеть в плазматической мембране растительных клеток.

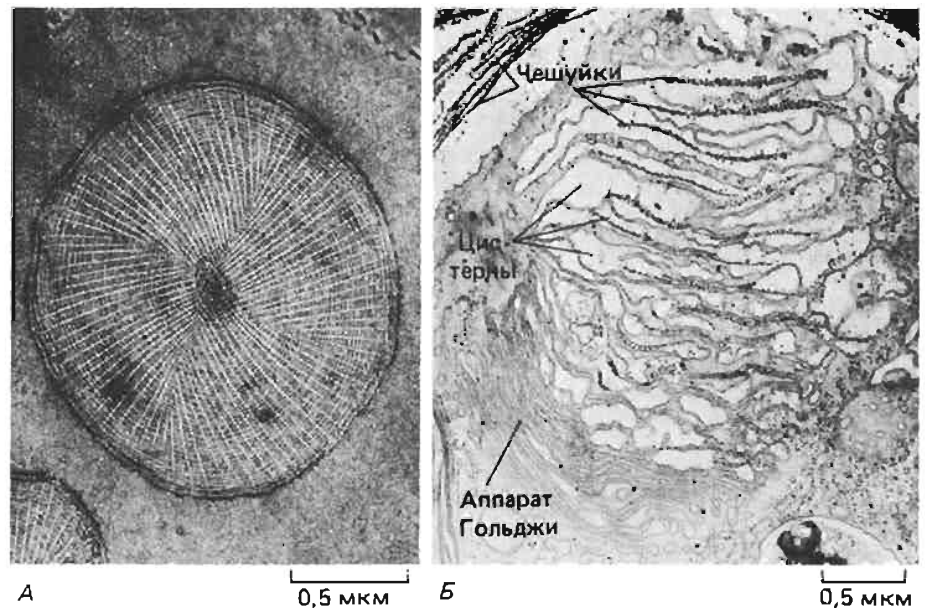
Аппарат Гольджи в растительных клетках состоит из стопок уплощенных цистерн. Основная его продукция – разнообразные внеклеточные полисахариды. В большинстве своем это нерастворимые компоненты клеточной стенки, но есть и растворимые продукты, например полисахариды, входящие в состав слизи, секретируемой кончиками корней для облегчения их продвижения в почве. Стопки цистерн Гольджи обособлены друг от друга, а не соединены, как в животных клетках (рис. 19-39 и 19-40). Возможно, это позволяет отдельным стопкам специализироваться на изготовлении какого-то одного продукта.

19.3.7. Синтез целлюлозы происходит на поверхности растительных клеток [17]

Полисахариды клеточной стенки обычно образуются в аппарате Гольджи и выводятся путем экзоцитоза, но из этого правила есть одно важное исключение: *целлюлоза* у большинства растений синтезируется на внешней поверхности клеток с помощью мембраносвязанного ферментного комплекса, субстратом для которого служит соединение сахара с нуклеотидом, вероятно UDP-глюкоза. Новообразованные целлюлозные цепи спонтанно объединяются в микрофибриллы, которые затем включаются в сложную структуру клеточной стенки.

Некоторые примитивные водоросли покрыты своеобразными дисковидными чешуйками, в состав которых входит целлюлоза. Эти чешуйки синтезируются в пузырьках Гольджи, после чего выводятся из клетки путем экзоцитоза. У этих организмов ферменты синтеза целлюлозы связаны с мембраной пузырьков (цистерн) Гольджи; при слиянии этих пузырьков с плазматической

Рис. 19-41. У водоросли *Pleurochrysis* клеточная стенка состоит из множества дискретных чешуек. А. Отдельная чешуйка (негативный контраст); ова представляет собой диск, образованный спирально расположенными целлюлозными микрофибриллами. Б. Чешуйки формируются в цистернах Гольджи – каждая чешуйка в отдельной цистерне – и затем включаются в состав клеточной стенки путем экзоцитоза. На этом препарате чешуйки хорошо видны благодаря специфической окраске на углеводы.



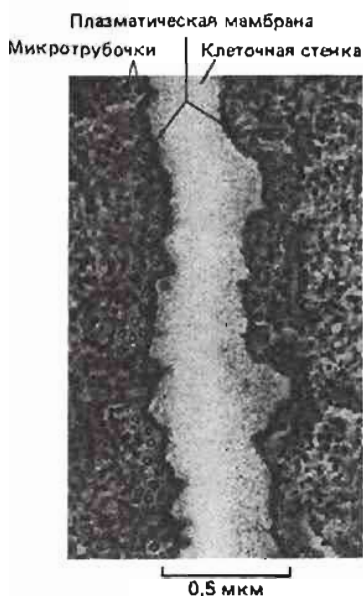


Рис. 19-42. Электронная микрофотография зоны контакта двух соседних клеток из кончика корня пшеницы. Видны многочисленные кортикальные микротрубочки, типичные для интерфазных клеток.

мембраной они становятся частью последней (рис. 19-41). По аналогии было высказано предположение, что и у высших растений ферментные комплексы, ответственные за синтез целлюлозы, попадают в плазматическую мембрану из пузырьков Гольджи, но переходят в активное состояние лишь после того, как будут экспонированы на наружной поверхности клетки.

19.3.8. Ориентацию целлюлозных микрофибрилл, откладывающихся на клеточной поверхности, определяют микротрубочки кортикального слоя [18]

Целлюлозные микрофибриллы в составе клеточной стенки часто имеют вполне определенную ориентацию. Но от чего зависит их расположение? Это важный вопрос, потому что, как мы увидим позже, ориентация целлюлозных микрофибрилл играет решающую роль в определении формы растительных клеток. Ответ на этот вопрос был подсказан тем фактом, что большинство микротрубочек в кортикальном слое цитоплазмы ориентировано так же, как и целлюлозные микрофибриллы, образующиеся в данное время в данном участке клетки.

Кортикальные микротрубочки, лежащие около внутренней поверхности плазматической мембраны (рис. 19-42), ориентированы большей частью перпендикулярно к длинной оси клетки (рис. 19-43). Эта система перекрывающихся микротрубочек окружает внутренность клетки сплошным упорядоченным слоем. В некоторых случаях между плазматической мембраной и лежащими под ней кортикальными микротрубочками можно видеть связующие структуры.

Согласованная ориентация микротрубочек, расположенных у внутренней поверхности плазматической мембраны, и целлюлозных микрофибрилл, образующихся на ее наружной стороне, характерна для многих клеток различного типа и разной формы (см., например, рис. 19-44). Это явление наблю-

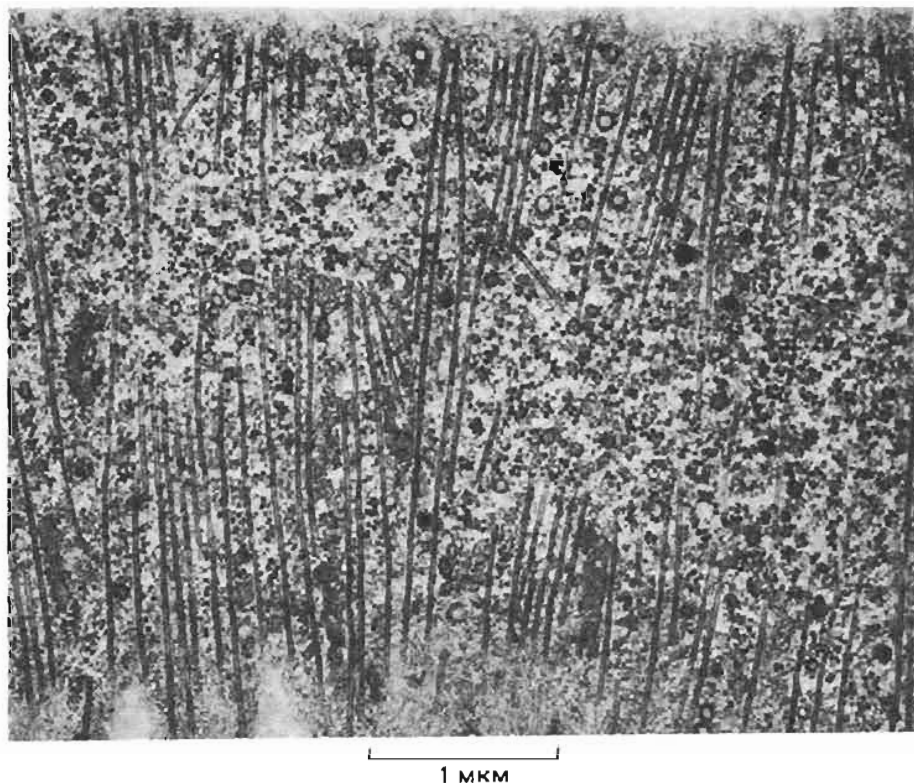


Рис. 19-43. Тангенциальный срез клетки из кончика корня тимовейки. Можно видеть кортикальные микротрубочки, лежащие под самой плазматической мембраной; они расположены под прямым углом к продольной оси клетки. (С любезного разрешения В. Gunning.)



Рис. 19-44. Тангенциальный срез клетки из кончика корня тимефевки. Здесь видно, что кортикальные микротрубочки ориентированы параллельно целлюлозным микрофибриллам, входящим в состав первичной клеточной стенки. (С любезного разрешения В. Gunning.)

дается при формировании как первичной, так и вторичной клеточной стенки, в частности, при локальном отложении дополнительных слоев, когда, например, образуются утолщения в определенных участках поверхности клеток ксилемы (см. рис. 19-13).

А что произойдет, если деполимеризовать все микротрубочки кортикальной системы, обработав растительную ткань колхицином (разд. 10.3.1)? Влияние такой обработки на последующее отложение целлюлозы не столь однозначно, как можно было бы ожидать. Колхицин не подавляет образование новых целлюлозных микрофибрилл, и в некоторых случаях клетки могут продолжать откладывать микрофибриллы, ориентированные в прежнем направлении. Однако любые изменения в расположении микрофибрилл, связанные с индивидуальным развитием клетки, полностью блокируются. Например, клетка ксилемы, у которой в норме на определенной стадии развития должны возникать регулярно расположенные утолщения клеточной стенки, в присутствии колхицина образует лишь неупорядоченные отложения внеклеточного материала. Таким образом, ранее существовавшая ориентация микрофибрилл может сохраняться и без микротрубочек, но любая стадия клеточного развития, связанная с отложением микрофибрилл, ориентированных по-иному, требует наличия интактных микротрубочек, определяющих эту новую ориентацию (рис. 19-45).

Способность микротрубочек кортикального слоя влиять на ориентацию образующихся целлюлозных микрофибрилл указывает на то, что эти микротрубочки каким-то образом — прямо или косвенно — связаны с внеклеточными компонентами, находящимися по другую сторону плазматической мембраны. Молекулярная основа этой связи неясна. Напомним, что цитоскелет животных клеток тоже имеет какую-то связь с компонентами внеклеточного матрикса и влияет на их взаимную ориентацию (см. разд. 12.3.3).

19.3.9. В крупных растительных клетках различные материалы перемещаются с ориентированным током цитоплазмы [19]

Клеточный метаболизм требует того, чтобы субстраты, промежуточные продукты, кофакторы, сигнальные молекулы и ферменты могли перемещаться из одной части клетки в другую. В мелких клетках, таких как бактерии или даже большинство животных клеток, диффузия дает возможность низкомолекулярным растворенным веществам в доли секунды преодолевать расстояния, сравнимые с размерами самой клетки. Однако растительные клетки благодаря наличию у них клеточной стенки, вакуолей и тургора могут достигать весьма крупных размеров: обычно их длина превышает 100 мкм, а в отдельных случаях измеряется миллиметрами и даже сантиметрами. Диффузия здесь относительно неэффективна, так как время, необходимое для того, чтобы какая-то молекула достигла места своего назначения с помощью одной только диффузии, пропорционально квадрату расстояния до этого мес-

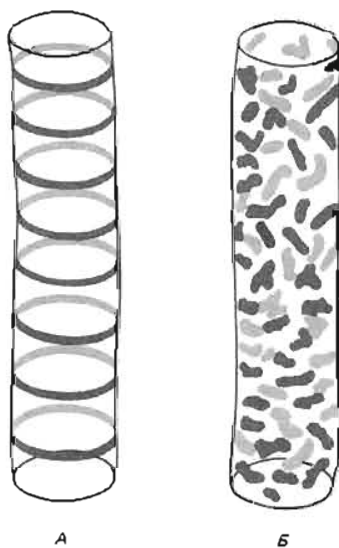


Рис. 19-45. Регулярная картина утолщений клеточной стенки, создающаяся при нормальной дифференцировке клеток ксилемы (А), определяется наличием упорядоченных ансамблей кортикальных микротрубочек. В присутствии колхицина кортикальные микротрубочки деполимеризуются и это ведет к неупорядоченному образованию утолщений (Б).

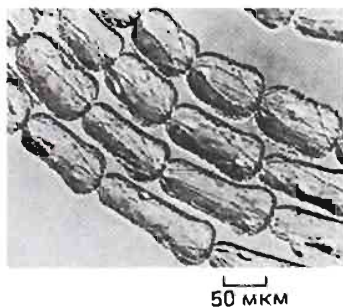


Рис. 19-46. Тычинки цветков *Tradescantia* покрыты длинными тонкими волосками, каждый из которых состоит из одного ряда крупных клеток. Несколько таких волосков показаны на этой микрофотографии, полученной с помощью интерференционно-контрастного микроскопа Номарского. Видны тонкие тяжи струящейся цитоплазмы, пересекающие очень крупные вакуоли.

та. Поэтому не удивительно, что в крупных растительных клетках существуют интенсивные токи цитоплазмы, перемешивающие ее компоненты и обеспечивающие их циркуляцию.

Как показало изучение живых растительных клеток, чем крупнее клетка, тем активнее движется ее цитоплазма. Для мелких клеток характерны скачкообразные перемещения органелл — сальтации (от лат. saltare — таять, прыгать). Как и в животных клетках, цитоплазматические частицы передвигаются здесь так, будто они время от времени получают сильный толчок то в одном, то в другом направлении. В более крупных клетках такое перемещение уже носит частично направленный характер, а в клетках, где цитоплазма образует лишь тонкий слой вокруг гигантской центральной вакуоли, часто можно наблюдать почти непрерывное круговое перемещение цитоплазмы со скоростью нескольких микрометров в секунду. Все эти цитоплазматические движения способствуют не только внутриклеточному передвижению веществ, но также и межклеточному транспорту, так как доставляют растворенные вещества к отверстиям плазмодесм, соединяющих соседние клетки.

Тонкие клетки, образующие волоски на поверхности растений, прозрачны, что позволяет без труда наблюдать движение цитоплазмы на живом объекте. Эти клетки содержат крупные вакуоли, через которые тянутся тонкие (толщиной около 1 мкм) жгуты цитоплазмы (рис. 19-46). Видно, как по этим цитоплазматическим тжам быстро движутся различные частицы, например митохондрии. Создается впечатление, что эти тжы расходятся из области, лежащей по соседству с клеточным ядром; при этом они непрерывно меняют свою форму и расположение, сливаются друг с другом, ветвятся, сжимаются, исчезают и образуются заново.

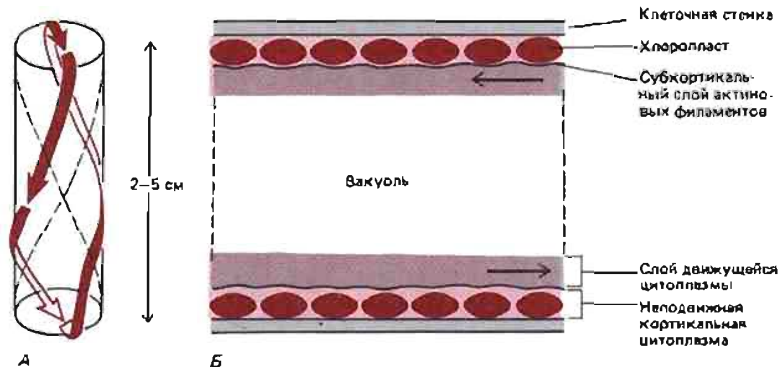
Ориентированное движение цитоплазмы, наблюдаемое в клетках высших растений, скорее всего связано с функцией актина. Гораздо более полно это явление изучено на примере гигантских клеток некоторых водорослей.

19.3.10. В гигантских клетках водорослей цитоплазматические токи обусловлены взаимодействием актина и миозина [19, 20]

Гигантские цилиндрические клетки зеленых водорослей *Chara* и *Nitella* достигают 2–5 см в длину. Эти многоядерные клетки демонстрируют движение цитоплазмы в наиболее впечатляющей форме. Бесконечная лента струящейся цитоплазмы, слегка отклоняясь по спирали, охватывает всю клетку по ее длинной оси (рис. 19-47). Цитоплазма движется всегда в одном направлении со скоростью около 75 мкм/с, увлекая с собой в этом непрерывном кружении внутренние мембранные системы, митохондрии и клеточные ядра.

Однако не вся масса цитоплазмы в этих клетках течет. Кортикальный слой неподвижен; этот слой, прилегающий к плазматической мембране, содержит хлоропласты, лежащие рядами параллельно направлению тока соседней цитоплазмы. Известно, что система, создающая движение, располагается

Рис. 19-47. Схема токов цитоплазмы в гигантских клетках водоросли *Nitella*. А. Путь движения цитоплазмы в цилиндрической клетке. Для ясности относительная ширина клетки преувеличена. Б. Продольный разрез участка клетки: показано взаимное расположение подвижных и неподвижных слоев цитоплазмы. Статичная кортикальная цитоплазма содержит хлоропласты, которые прикреплены к лежащим под ними пучкам актиновых филаментов. С внутренней стороны с этим субкортикальным слоем актиновых филаментов граничит слой подвижной цитоплазмы, содержащий ядра, митохондрии и другие органеллы. В реальной клетке вакуоль намного шире, чем показано на рисунке.



как раз на границе статичного, содержащего хлоропласты кортекса и подвижного слоя цитоплазмы. Уже с помощью светового микроскопа непосредственно под слоем хлоропластов можно различить тонкие фибриллы толщиной около 0,2 мкм. Электронно-микроскопические исследования показали, что эти фибриллы представляют собой пучки актиновых филаментов, ориентированных одинаковым образом. Полярность актиновых филаментов такова, что перемещение вдоль них других — миозиновых — филаментов могло бы создать наблюдаемый в клетке направленный ток цитоплазмы (разд. 10.5.11). Таким образом, не исключено, что органеллы в движущейся цитоплазме сцеплены с актиновыми филаментами, но не прямо, а через молекулы миозина, которые, используя энергию гидролиза АТР, скользят вдоль актиновых филаментов, увлекая за собой органеллы.

Наши сведения о структуре миозина растений пока довольно скудны, однако пучки актиновых филаментов найдены в самых разных растительных клетках, в том числе и в тех, что формируют волоски. Тот факт, что в большинстве клеток высших растений цитоплазма может двигаться во многих направлениях (в отличие от однонаправленного тока, характерного для гигантских клеток водорослей), позволяет думать, что соседние пучки актиновых филаментов здесь могут иметь противоположную полярность.

19.3.11. Отдельные участки цитоскелета растительной клетки могут подвергаться реорганизации в ответ на различные местные воздействия [21]

Многие клетки растений обладают способностью изменять расположение своих хлоропластов при изменении интенсивности света и направления падающих лучей. В условиях низкой освещенности хлоропласты имеют тенденцию располагаться в виде монослоя, перпендикулярного к лучам света, что позволяет им поглощать максимальное количество световой энергии. Наоборот, на ярком свете возникает защитная реакция — хлоропласты мигрируют и выстраиваются вдоль клеточных стенок, расположенных параллельно падающим лучам, тем самым уменьшая их эффект (рис. 19-48). Эти движения, почти наверняка связанные с работой актиновых филаментов, наиболее полно были изучены на двух видах водорослей.

У *Vaucheria* — нитчатой водоросли, крупные клетки которой содержат много хлоропластов, освещение небольшого участка затемненной клетки за-

Рис. 19-48. Перемещение хлоропластов в клетках листа у мха при изменении условий освещения. Световой поток направлен перпендикулярно к плоскости препарата. А. При слабом освещении дискообразные хлоропласты располагаются таким образом, чтобы поглощение света было максимальным. Б. После 30-минутной экспозиции того же участка листа на ярком свете хлоропласты переместились и расположены теперь у клеточных стенок, параллельных падающим лучам. В. В клетке (выделена контуром), которую пересекает граница освещенного и затемненного участка (прерывистая линия) хлоропласты расположены в разных участках по-разному. Это позволяет думать, что способность реагировать на изменение условий освещения присуща отдельным хлоропластам, а не клетке в целом. (С любезного разрешения В. Gunning.)

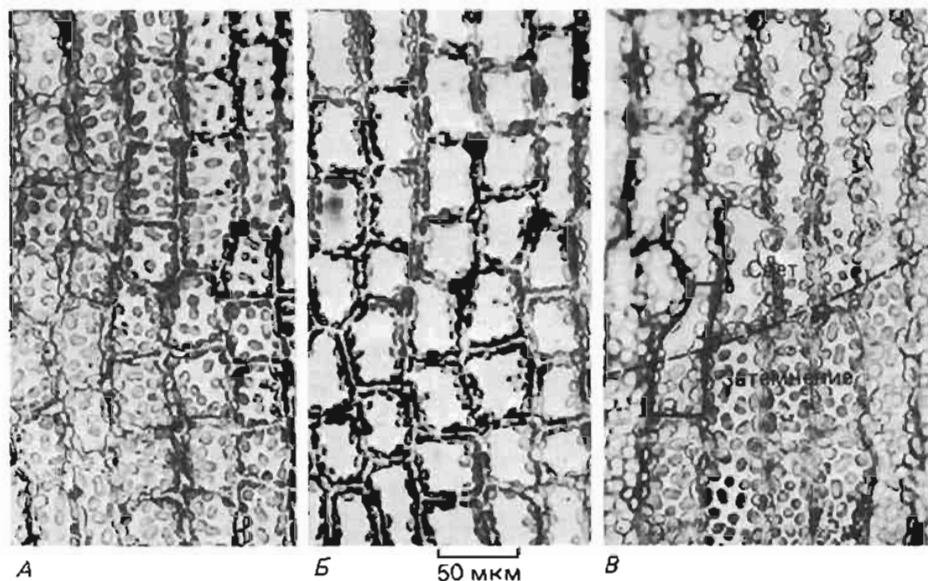
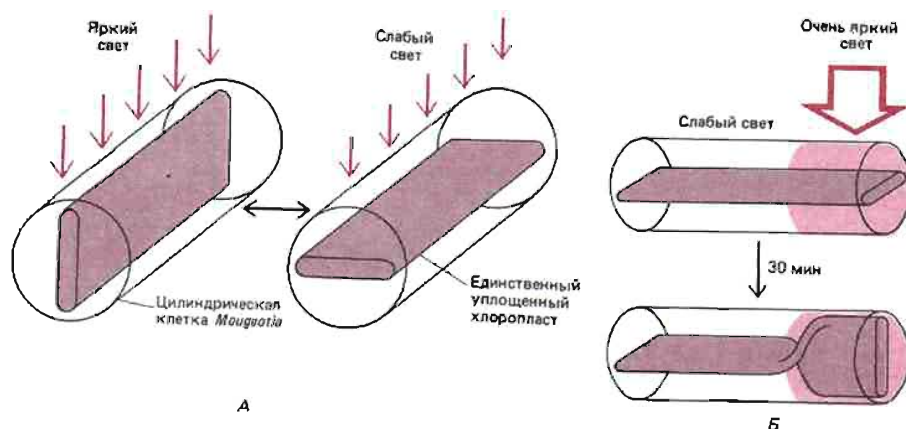


Рис. 19-49. Схема, иллюстрирующая движения хлоропласта в клетке зеленой водоросли *Mougeotia*. Цилиндрические клетки этой водоросли содержат один-единственный хлоропласт уплощенной формы, который поворачивается в соответствии с условиями освещения, регулируя тем самым количество поглощаемого света (А). Часть хлоропласта, на которую падает очень яркий свет, способна изменить свою ориентацию независимо от остальной его части, что указывает на локальный механизм реакции (Б).



ставляет хлоропласты мигрировать в освещенное место. Миграция начинается уже через 10 минут и сопровождается локальным образованием сети актиновых филаментов в освещенном участке.

У *Mougeotia* каждая цилиндрическая клетка содержит только один плоский хлоропласт. У этой водоросли хлоропласт при изменении условий освещения поворачивается и изменяет свою ориентацию таким образом, чтобы лежать вдоль падающих лучей или перпендикулярно к ним, в зависимости от силы света. Фоторецепторной молекулой, по-видимому, служит здесь фитохром (различные фитохромы участвуют во многих реакциях растений на свет). Он находится в самой плазматической мембране или очень близко к ней. Воздействие на него света приводит к местному поглощению клеткой ионов Ca^{2+} , которые активируют молекулярный механизм, ответственный за поворачивание хлоропласта. Если очень узким микролучом осветить лишь небольшую часть клетки, повернется только освещенная часть хлоропласта (рис. 19-49).

Эти и подобные им примеры свидетельствуют о том, что цитоскелет растительной клетки может специфическим образом реагировать на внешние стимулы. Более того, различные участки цитоскелета одной и той же клетки могут реагировать независимо друг от друга. Такой реактивный цитоскелет особенно полезен именно для растительных клеток, которые из-за жесткой клеточной стенки не могут передвигаться.

Заключение

Два типа органелл — пластиды и вакуоли — свойственны только растительным клеткам. Пластиды составляют неоднородную группу органелл, из которых наиболее известны фотосинтезирующие хлоропласты, имеющиеся во всех зеленых тканях. Вакуоль представляет собой крупную внутриклеточную полость, заполненную водным раствором того или иного состава и ограниченную мембраной, называемой тонопластом. Растительные клетки используют вакуоли в самых разных целях — например, для экономного заполнения внутриклеточного пространства при росте, для хранения запасов питательных веществ или для накопления вредных продуктов обмена. Хотя сами растительные клетки не обладают способностью двигаться, их цитоплазма, особенно в клетках с большими вакуолями, постоянно перемещивается в результате поддержания в ней направленных потоков. Показано, что по крайней мере в некоторых случаях движение цитоплазмы связано с функцией цитоплазматических актиновых филаментов.

Внутренняя организация клетки и ее цитоскелет играют важную роль в формировании клеточной стенки. Компоненты матрикса клеточной стенки вырабатываются и экспортируются аппаратом Гольджи, а целлюлозные микрофибриллы синтезируются на поверхности клетки. Как места отложения



Рис. 19-50. На этой сильно упрощенной схеме организации высшего растения показано расположение главных меристематических зон. Активность апикальных меристем корней и побегов ответственна за рост в длину, тогда как латеральные меристемы обеспечивают утолщение различных частей растения.

различных компонентов стенки, так и ориентация целлюлозных фибрилл определяются микротрубочками кортикального слоя. Элементы цитоскелета способны реагировать на различные внешние стимулы, что может, например, приводить к перемещению хлоропластов под влиянием света.

19.4. Рост и деление клеток

Различные органы растения образуются в результате сложного процесса, в котором реализуется генетическая программа деления клеток, их селективного роста и, наконец, дифференцировки. Поскольку растительные клетки имеют ригидную клеточную стенку и не могут передвигаться, в области морфогенеза растений особый интерес приобретают два вопроса: 1) чем детерминируется строгая последовательность клеточных делений, происходящих в определенных плоскостях? и 2) каким образом регулируются степень и направление роста отдельных клеток? Как мы увидим, за то и другое по крайней мере частично ответственны особые ансамбли микротрубочек, имеющиеся только в растительных клетках. Третий аспект развития – клеточная дифференцировка – регулируется гормонами и факторами внешней среды. В этом разделе мы рассмотрим в общих чертах то, что сейчас известно о делении, росте и дифференцировке растительных клеток.

19.4.1. Большинство новых клеток возникает в специальных участках, называемых меристемами [22]

Во время роста растения клеточное деление происходит почти исключительно в специализированных участках – меристемах. Они бывают двух типов: 1) апикальные меристемы на верхушках растущих побегов и на кончиках корней, обеспечивающие главным образом рост растения или его частей в длину (высоту), и 2) латеральные меристемы – цилиндрические прослойки незрелых клеток, дающие начало таким тканям, как древесина и кора, и обеспечивающие рост в толщину (рис. 19-50).

Меристемы обоих типов состоят из клеток, аналогичных животным стволовым клеткам, таким, например, как стволовые клетки крови или эпидермиса (разд. 16.4). Стволовые клетки (или *инициалы*, как их часто называют у растений) имеют тонкую стенку и при делении дают начало двум клеткам: одна из них остается стволовой и сохраняет способность к неограниченному делению, а другая обычно проходит еще несколько митозов и в конце концов дифференцируется в специализированную клетку. В ряде случаев – например, в кончике корня водяного папоротника *Azolla* – удалось проследить весь ход последовательных делений стволовой клетки (рис. 19-51), подобно тому как это было сделано для нематоды (разд. 15.8.2).

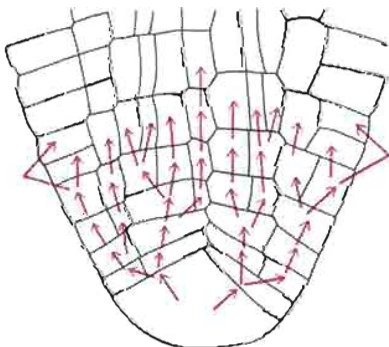


Рис. 19-51. Схематический продольный разрез кончика корня водяного папоротника *Azolla*. Стрелками показаны генетические отношения между клетками: каждое разветвление соответствует клеточному делению. Крупная апикальная стволовая клетка делится последовательно в трех плоскостях (на разрезе видны только две из них). Дочерние клетки в дальнейшем претерпевают запрограммированный ряд делений в строго определенных плоскостях, так что в принципе можно проследить родословную любой из примерно девяти тысяч клеток, составляющих корень. Корни высших растений в большинстве случаев устроены гораздо сложнее и содержат намного больше клеток, однако их рост и развитие определяется теми же закономерностями. Для простоты клетки корневого чехлика на схеме не показаны.

Рис. 19-52. Структурно-функциональная организация кончика растущего корня (показан участок длиной 2 мм). Весьма приблизительно обозначены границы трех зон, в которых происходит соответственно деление, рост и дифференцировка клеток.

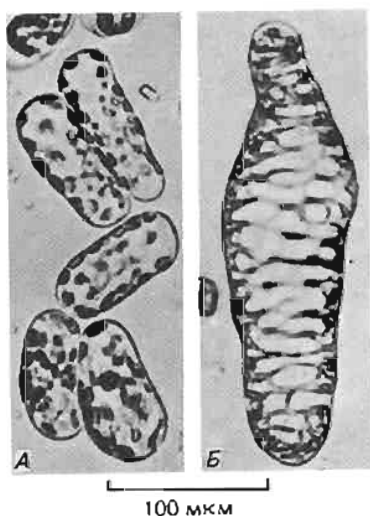
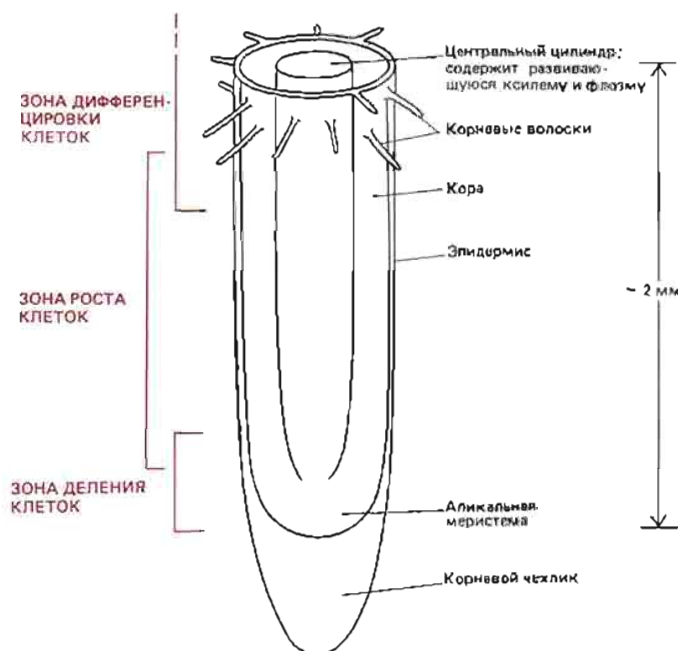


Рис. 19-53. Пример редифференциации зрелых клеток *in vitro*. А. Механически изолированные клетки листа *Zinnia*. Это зрелые фотосинтезирующие клетки с большими вакуолями и многочисленными хлоропластами. Б. После 8-дневной инкубации в соответствующей среде клетки, не переходя к делению, увеличились в размерах, утратили хлоропласты и сформировали систему регулярных утолщений клеточной стенки, характерную для сосудов ксилемы. (С любезного разрешения J. Burgess.)

Большинство клеток, образующихся в корневой меристеме, проходит три четкие стадии развития: 1) деление, 2) рост или удлинение и 3) дифференцировку. Разделение этих трех этапов во времени и пространстве создает характерную архитектуру кончика корня (рис. 19-52). Несмотря на некоторое перекрытие, в кончике корня сравнительно легко можно различить зону деления клеток, зону роста (зону удлинения, или растяжения, клеток) и зону клеточной дифференцировки. Часто, однако, процесс дифференцировки начинается еще тогда, когда клетка продолжает увеличиваться в размерах. После завершения дифференцировки клетки некоторых типов остаются живыми (например, клетки флоэмы), а другие отмирают (клетки сосудов ксилемы и трахеиды).

Следует отметить, что клеточное деление — не исключительная привилегия меристем. Некоторые очень крупные, сильно вакуолизированные клетки (а иногда и полностью дифференцированные) тоже способны делиться. Это может быть естественным ходом событий или же ответом на какие-то внешние стимулы, например на повреждение близлежащей ткани. Сохранение зрелыми клетками способности делиться — это одна из общих особенностей растений. У животных многие зрелые клетки также могут делиться, однако зрелые растительные клетки отличаются необычайной способностью дедифференцироваться и снова давать начало плюрипотентным клеткам, потомство которых может пойти по совершенно иным путям дифференцировки. Иногда в условиях эксперимента возможен даже переход одного клеточного типа в другой без промежуточных делений (рис. 19-53). Эта особенность, по-видимому, обусловлена требованиями адаптации: растениям, которые не могут двигаться и таким образом уберегать себя от повреждений, особенно полезно иметь эффективные механизмы регенерации клеток и тканей.

19.4.2. Форма растительной клетки определяется организацией целлюлозных микрофибрилл [23]

Форма растительной клетки — это результат ее контролируемого ориентированного роста, который играет важную роль в определении формы всего взрослого растения. Непосредственной механической причиной увеличения клеточного объема служит тургор, который изнутри «распирает» клетку

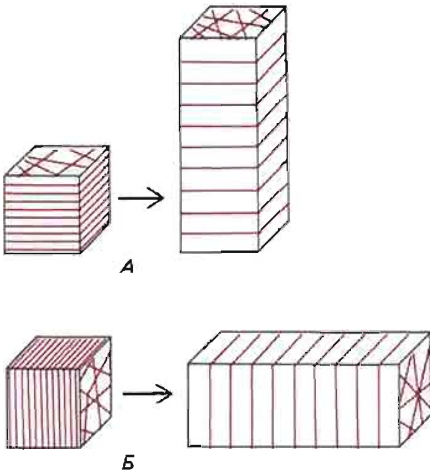


Рис. 19-54. На этой схеме показано, каким образом ориентация целлюлозных микрофибрилл в клеточной стенке влияет на направление, в котором удлиняется клетка. Если вначале были две клетки одинаковой формы (для простоты они изображены кубическими), но с различной ориентацией микрофибрилл в клеточной стенке, то тургорное давление будет растягивать их в разных направлениях — перпендикулярно направлению микрофибрилл. В свою очередь окончательная форма того или иного органа растения, например побега, существенно зависит от того, в каком направлении удлиняются его клетки.

с одинаковой силой во всех направлениях. Каким же образом эта ненаправленная сила используется для создания асимметричной формы клетки? Все дело здесь опять-таки в свойствах клеточной стенки.

Мы рассмотрим в качестве примера цилиндрическую клетку — одну из самых обычных форм у растений. В нормальных условиях такая клетка по мере роста увеличивается в длину гораздо больше, чем в толщину (см. рис. 19-33). Поскольку целлюлозные микрофибриллы клеточной стенки нерастяжимы, они должны скользить относительно друг друга, чтобы клетка могла расти. Микрофибриллы лежат в плоскости первичной клеточной стенки и часто определенным образом ориентированы. В округлых клетках расположение микрофибрилл носит более или менее случайный характер, но в удлиняющихся цилиндрических клетках в новообразованных слоях клеточной стенки они обычно лежат под прямым углом к длинной оси клетки, образуя вокруг всего цилиндра множество целлюлозных обручей. По мере отложения новых слоев клеточной стенки (наиболее «свежие» слои — ближайшие к плазматической мембране) степень упорядоченности целлюлозных микрофибрилл в разных слоях становится неодинаковой: в самых старых, наружных слоях в результате растяжения стенки микрофибриллы часто так изменяют свое направление, что от первоначальной организации не остается следов.

Обручи из целлюлозных микрофибрилл в новообразованных слоях клеточной стенки не позволяют клетке заметно расти в ширину, но не мешают ей постепенно растягиваться в длину под действием тургорного давления (рис. 19-54). Однако рост клетки может продолжаться лишь до тех пор, пока тургорное давление еще способно преодолеть сопротивление клеточной стенки растягивающим нагрузкам. Поэтому растительная клетка могла бы увеличивать свои размеры двумя способами: повышать тургор или ослаблять в определенных участках клеточную стенку. Есть убедительные данные о том, что растения используют второй способ. Ослабление клеточной стенки достигается локальной секрецией в нее протонов (H^+). При понижении pH в каком-либо участке клеточной стенки уменьшается число слабых связей, действующих в этом участке, и макромолекулярный каркас клеточной стенки начинает как бы расползаться под действием тургорного давления. Рост клетки облегчают и другие, более сложные изменения в ее стенке: происходит активация ферментов, гидролизующих гликозидные и иные ковалентные связи, и в то же время усиливается синтез и секреция новых микрофибрилл и компонентов матрикса клеточной стенки.

Закладка специфической организации клеточной стенки, определяющей будущую форму клетки, часто происходит намного раньше той стадии клеточного роста, на которой эта форма реализуется. Иными словами, клетки могут как бы заранее планировать свою будущую морфологию. Чем определяется вся сложная картина отложения материала клеточной стенки, до конца не ясно. Как мы уже говорили, решающая роль здесь, очевидно, принадлежит микротрубочкам кортикального слоя цитоплазмы, но каким образом растительные клетки контролируют расположение самих этих микротрубочек, неизвестно.

19.4.3. Плоскость будущего деления клетки определяется положением препрофазного пучка микротрубочек [24]

Для координированного роста всего растения нужно, чтобы клетки в некоторых его частях делились в определенной плоскости и в определенное время: это обеспечивало бы формирование правильно расположенных групп клеток. Микротрубочки играют важнейшую роль не только в работе митотического веретена, в образовании клеточной пластинки и в ориентации целлюлозных микрофибрилл в составе клеточной стенки (рис. 19-55 и 19-56): определение плоскости и точного места деления клетки — тоже функция микротрубочек.

У высших растений одним из ранних признаков того, что клетка собирает-

Рис. 19-55. Одиночная клетка моркови, растущая в культуре *in vitro*. Это сильно вытянутая цилиндрическая клетка была обработана флуоресцирующими антителами к тубулину, что позволило выявить опоясывающие ее кольцевые пучки микротрубочек. Ориентация микротрубочек в таких клетках определяет ориентацию целлюлозных микрофибрилл, откладывающихся в клеточной стенке. (С любезного разрешения С. W. Lloyd.)

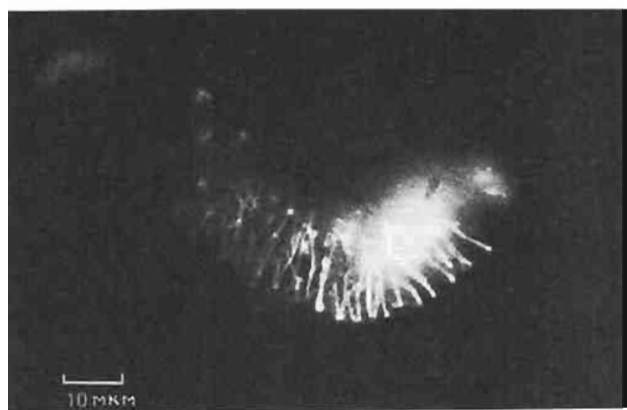


Рис. 19-56. Микрофотографии отдельных клеток из кончика корня, обработанных флуоресцирующими антителами к тубулину. Видна локализация микротрубочек на разных стадиях деления растительной клетки. А. Препрофазный пучок микротрубочек (показан стрелками) опоясывает клетку на стадии, непосредственно предшествующей митозу; другие микротрубочки окружают ядро. Б. После того как клетка приступила к митозу и хромосомы разделились, микротрубочки образовавшегося фрагмoplastа иницируют построение клеточной пластинки в начале цитокинеза. На этой стадии не остается никаких следов препрофазного пучка. В. На более поздней стадии цитокинеза микротрубочки концентрируются на периферии клеточной пластинки — в зоне ее роста. Сравните с рис. 11-65. (С любезного разрешения S. Wick.)

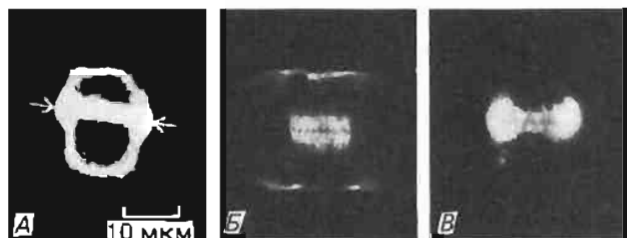
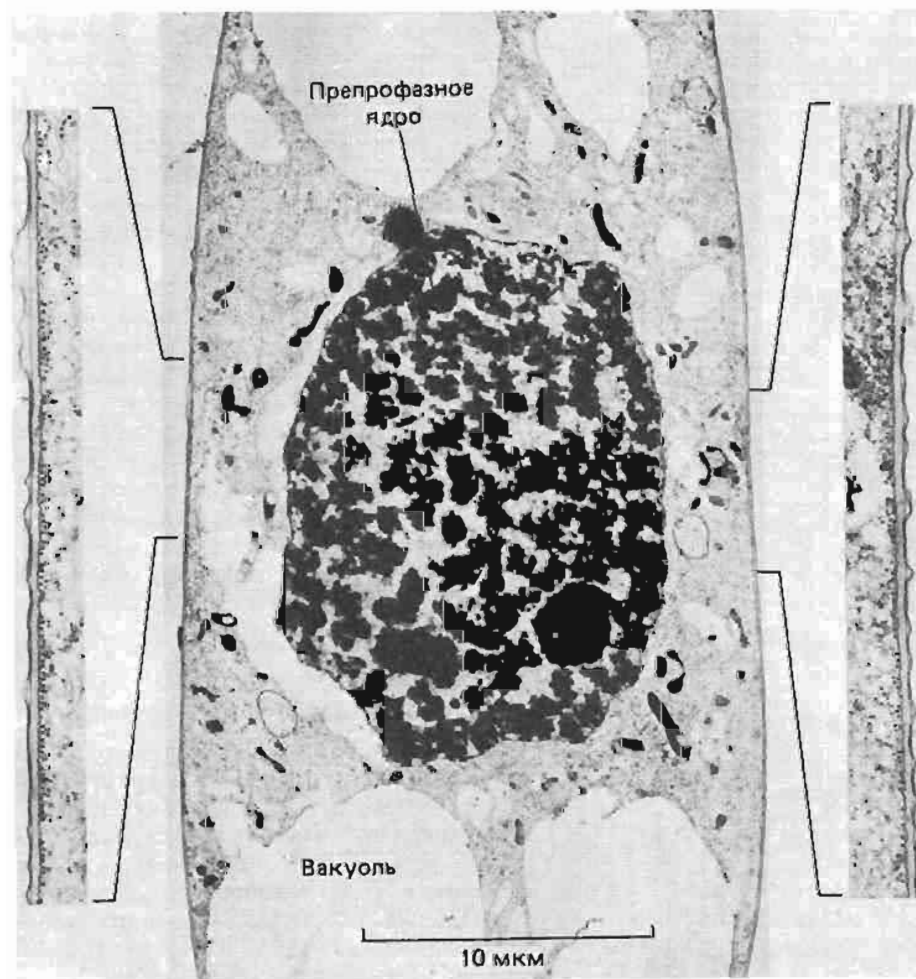


Рис. 19-57. Электронная микрофотография клетки тычиночного волоска непосредственно перед делением. Справа и слева показана область опоясывающего клетку препрофазного пучка при большем увеличении: в кортикальном слое видны многочисленные микротрубочки. Положение этого пучка определяет место соединения новой клеточной стенки со стенкой, оставшейся от материнской клетки, при завершении цитокинеза. (C. Busby, B. Gunning, Eur. J. Cell Biol., 21, 214-223, 1980.)



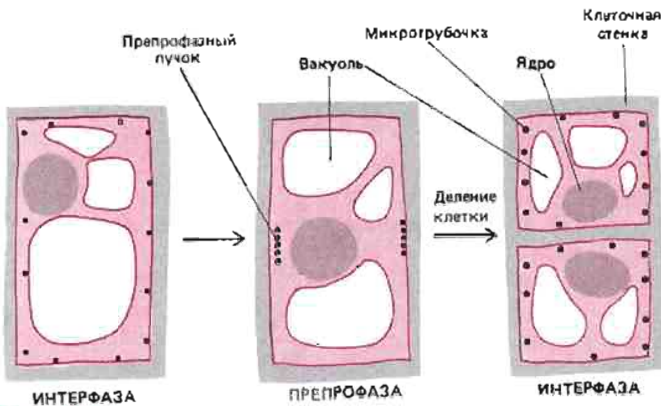


Рис. 19-58. Схема перераспределения кортикальных микротрубочек в ходе митотического цикла. В интерфазе кортикальные микротрубочки располагаются равномерно по всей периферии клетки. В препрофазе они концентрируются в виде компактного пучка, опоясывающего клетку. Этот препрофазный пучок микротрубочек точно определяет место соединения новообразованной и материнской клеточной стенки при последующем делении.

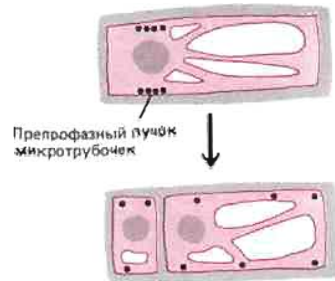
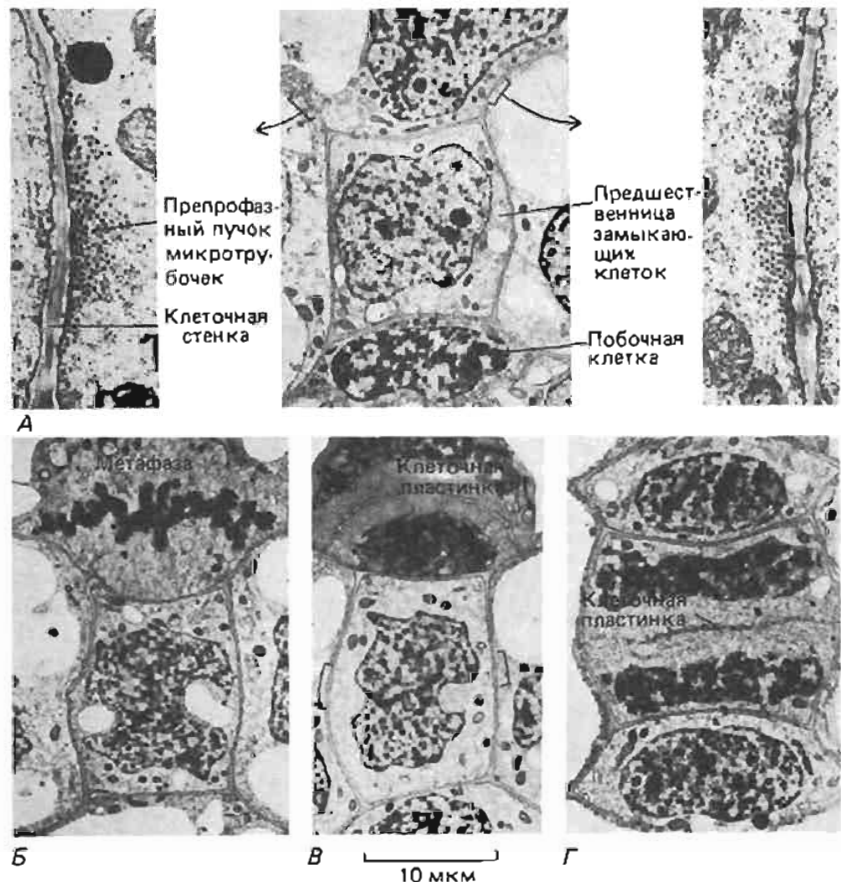


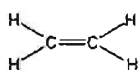
Рис. 19-59. Схематическое изображение удлиненной эпидермальной клетки корня, претерпевающей асимметричное деление: плоскость деления определяется положением препрофазного пучка микротрубочек. В результате такого деления большая дочерняя клетка остается эпидермальной, а меньшая дифференцируется в клетку корневого волоска.

Рис. 19-60. Эта серия электронных микрофотографий эпидермальных клеток листа сахарного тростника демонстрирует строгую последовательность симметричных и асимметричных клеточных делений, происходящих при образовании устьица. Плоскость каждого деления предопределяется препрофазным пучком микротрубочек. А. На среднем фото: верхняя клетка готовится к асимметричному митозу, в результате которого отделится побочная клетка (нижняя клетка уже разделилась, образовав другую побочную клетку). Положение препрофазного пучка отмечено скобками, а детали его структуры при большем увеличении показаны на фото слева и справа. Б. Верхняя клетка вступила в метафазу; препрофазный пучок исчез. В. В верхней клетке образуется клеточная пластинка; ее края заггибаются вниз, к месту бывшего препрофазного пучка. В то же время крупная центральная клетка – предшественница замыкающих клеток – готовится к симметричному делению; положение препрофазного пучка указано скобками. Г. В верхней клетке цитокinesis закончен, а в клетке-предшественнице замыкающих клеток близок к завершению. Сформировавшиеся устьица изображены на рис. 19-10. (С любезного разрешения С. Busby.)

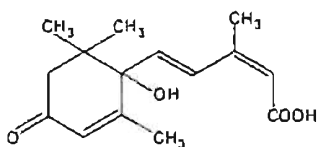


ся разделить, служит скопление микротрубочек (часто их бывает более сотни) в кортикальном слое в виде узкого пучка от 1 до 3 мкм шириной, который опоясывает клетку, располагаясь под самой плазматической мембраной (рис. 19-56, А и 19-57). Этот плотный пучок, появляющийся на месте обычно немногочисленных кортикальных микротрубочек, образуется перед профазой митоза, и поэтому его называют **препрофазным пучком** (или препрофазным пояском). К началу собственно митоза препрофазный пучок исчезает, однако он оставляет в кортексе клетки некий след: когда в поздней телофазе образуется новая клеточная пластинка, она растет по направлению к периферии и сливается как раз с той зоной материнской клеточной стенки, где раньше находился препрофазный пучок (рис. 19-58). Даже если после исчезновения препрофазного пучка сместить все содержимое клетки путем центрифугирования, растущая клеточная пластинка найдет обратный путь к той плоскости, которая была намечена препрофазным пучком.

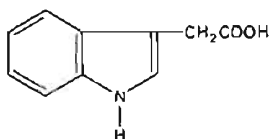
Независимо от того, будет ли деление симметричным или асимметричным, будет ли оно поперечным, продольным или тангенциальным, растительная клетка еще *до начала митоза* заранее определяет, где именно оно произойдет (рис. 19-59). Надо полагать, что микротрубочки препрофазного пучка, исчезающие к началу митоза, оставляют о себе некий локальный след в молекулярной памяти. Важность такой системы контроля клеточного деления очевидна, особенно ввиду того, что сильно асимметричное деление часто приводит к образованию двух дочерних клеток с разной онтогенетической судьбой: например, клетки устьиц, клетки корневых волосков или генеративные клетки пыльцевых зерен развиваются из меньших по величине продуктов асимметричного деления (рис. 19-60). Возможно, что эта особенность деления растительных клеток обусловлена утратой ими подвижности. Для неподвижных клеток важно, чтобы были точно определены места и плоскости их деления, так как наличие клеточных стенок делает пространственную реорганизацию после митоза невозможной.



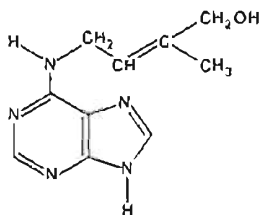
Этилен



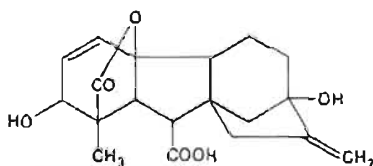
Абсцизовая кислота



Индоллил-3-уксусная кислота (ауксин)



Гибберелловая кислота (гиббереллин)



Зеатин (цитокинин)

Рис. 19-61. Структурные формулы представителей различных классов фитогормонов.

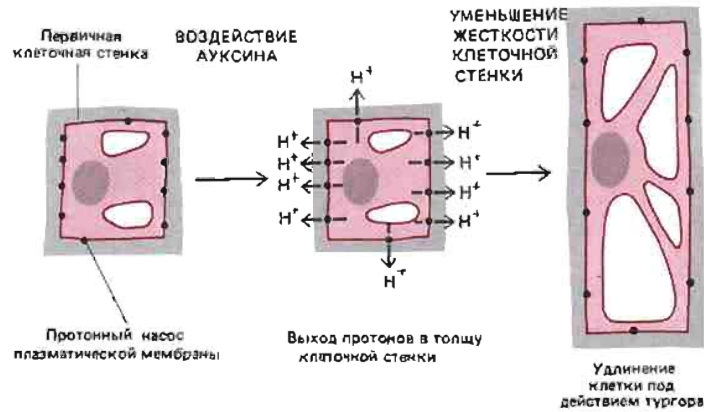
19.4.4. Рост и развитие растений находятся под гормональным контролем [25]

Координированные процессы клеточного деления, роста и дифференцировки, лежащие в основе развития растительного организма, контролируются как внешними, так и внутренними факторами. К *внешним факторам* относятся, например, гравитация, температура, продолжительность и интенсивность освещения. Механизмы воздействия этих факторов на процессы развития очень сложны, и мы не будем их здесь касаться. *Внутренние факторы*, участвующие в регуляции роста и развития растений, — это так называемые **фитогормоны**.

Известно только пять классов таких гормонов: **ауксины**, **гиббереллины**, **цитокнины**, **абсцизовая кислота** и газ **этилен**. Как показано на рис. 19-61, все это небольшие молекулы, способные легко проходить через клеточную стенку. Эти вещества вырабатываются в растительных клетках и обычно транспортируются по определенным путям к клеткам-мишеням. Так, например, суммарный поток ауксинов в побегах направлен от верхушки к основанию (скорость его около 1 см/ч). Несмотря на относительно малое число гормонов, растения справляются со своими регуляторными задачами благодаря многообразному использованию каждого гормона: их клетки, как правило, реагируют на определенные комбинации из двух или более гормонов. Кроме того, некоторые гормоны используются в разных концентрациях (возможны 10^4 – 10^5 -кратные различия), в зависимости от типа клетки-мишени. Ауксин и гиббереллин, например, оба стимулируют удлинение клеток в стеблях, а ауксин в сочетании с цитокинином контролирует рост боковых почек. Некоторые гормоны могут также действовать совместно с низкомолекулярными метаболитами: например, баланс концентраций ауксина и сахарозы, по-видимому, играет решающую роль в регуляции развития ксилемы и флоэмы.

Все гормоны способны вызывать в клетках-мишенях как быстрые, так

Рис. 19-62. Механизм действия ауксина. Этот гормон активирует протонные насосы плазматической мембраны, в результате чего протоны выходят из цитоплазмы в толщу клеточной стенки. Кислая среда ослабляет связи в первичной клеточной стенке, и последняя растягивается под действием тургорного давления. Направление этого растяжения определяется ориентацией целлюлозных микрофибрилл в клеточной стенке. Ауксин вызывает в клетке также и ряд более долговременных эффектов.



и относительно долговременные реакции. Как полагают, быстрые реакции на гормон во всех случаях связаны с изменением проницаемости плазматической мембраны. Например, при воздействии ауксина на клетку уже через несколько минут активируется мембранный протонный насос; местное закисление клеточной стенки в результате выхода в нее ионов H^+ приводит к уменьшению ее прочности из-за ослабления некоторых химических связей и, как следствие, к растяжению клетки под действием тургора (рис. 19-62). Ауксин оказывает и более длительное действие на такие растущие клетки — оно связано с изменениями в транскрипции генов и с синтезом и секрецией нового материала для упрочнения клеточной стенки. Эти эффекты уже, по-видимому, не зависят от активации протонного насоса, и лежащие в их основе механизмы неизвестны.

19.4.5. Метод культуры тканей облегчает изучение механизмов клеточной дифференцировки у растений [26]

Для клеток растений, в отличие от большинства животных клеток, дифференцировка может не быть конечным этапом развития. В определенных условиях многие из зрелых растительных клеток сохраняют способность делиться, а в некоторых случаях могут даже вступить на новый путь развития. Эта особенность растительных клеток наглядно проявляется при повреждении ткани, например при надрезе стебля. Некоторые клетки в области повреждения начинают делиться и закрывают рану, другие же могут подвергаться передифференцировке. Например, клетки коры могут превратиться в клетки ксилемы и таким образом восстановить непрерывность сосудов в области раны (рис. 19-63). Подобные процессы передифференцировки клеток возможны не только в целом растении: если культивировать растительную ткань в среде, содержащей необходимые питательные вещества и гормоны, многие из ее клеток начинают делиться; они способны к неограниченной пролиферации и в конце концов образуют массу относительно недифференцированных клеток, называемую каллусом.

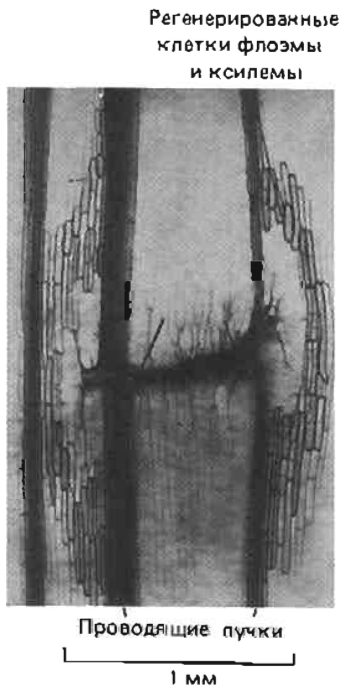


Рис. 19-63. Реакция на повреждение у распространенного комнатного растения *Coleus* (продольный срез стебля, световая микрофотография). Проводящие пучки в области раны были перерезаны. Семь дней спустя в результате стимуляции клеточного деления и передифференцировки близлежащих клеток коры возникло много новых клеток ксилемы и флоэмы и была восстановлена непрерывность проводящих структур в области повреждения. (С любезного разрешения N. P. Thomson.)

Рис. 19-64. Реакция каллуса на гормоны. Из небольших кусочков стебля *Freesia* были получены каллусы, которые затем культивировали в среде с ауксином (индолмасляной кислотой) и цитокинином (бензиламинопурином). Совместный эффект этих гормонов зависел от их количественного соотношения. В среде с высоким содержанием ауксина (2 мг/л) и низким содержанием цитокинина (0,25 мг/л) развивались корни (А). При низкой концентрации ауксина (0,25 мг/л) и высокой концентрации цитокинина (0,5 мг/л) происходило образование побегов (Б). (С любезного разрешения G. Hussey.)

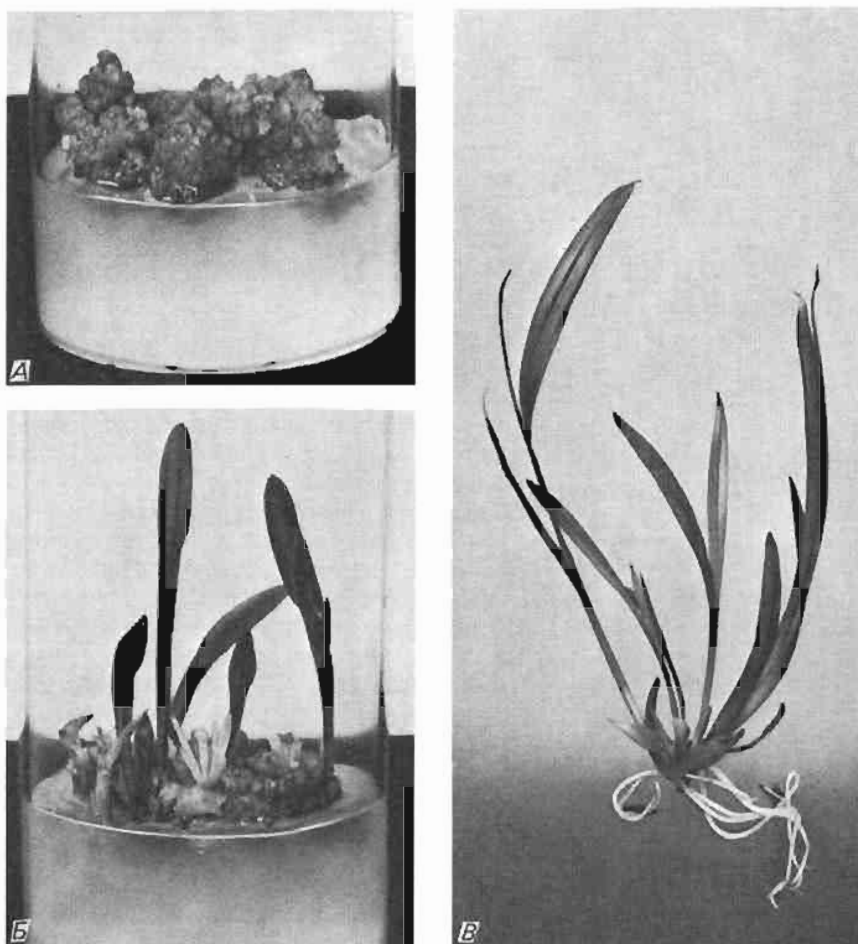
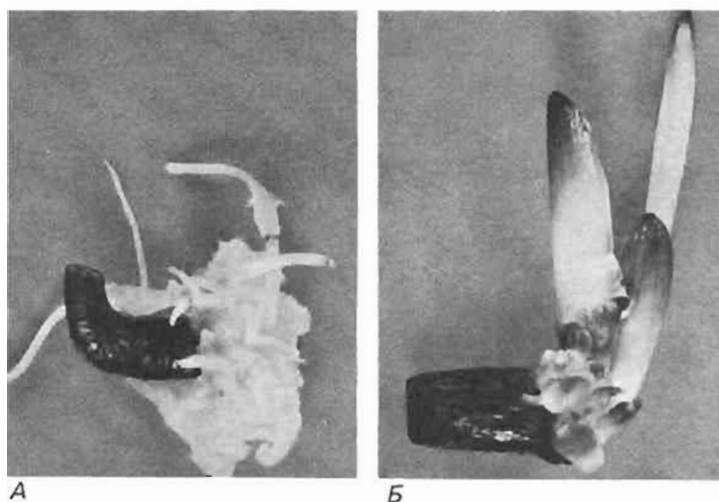


Рис. 19-65. Выращивание целого растения из культуры каллуса. В культуре каллуса *Freesia* (А) индуцировали сначала развитие побегов (Б), а затем корней (В), изменяя количественное соотношение гормонов в среде. (С любезного разрешения G. Hussey.)

Культуры каллуса, полученные из самых различных растений — табака, платана, моркови и многих других, — оказались чрезвычайно полезными при изучении клеточных основ морфогенеза и позволили многое узнать о том, как влияют на этот процесс фитогормоны. Например, в зависимости от соотношения концентраций ауксина и цитокинина культивируемые клетки могут

Рис. 19-66. Культуры каллуса можно поддерживать в жидкой среде в виде суспензии одиночных клеток. На микрофотографии показаны две такие клетки из каллуса платана. Это сильно вакуолизированные клетки с хорошо заметными цитоплазматическими тяжами, расходящимися от области ядра.

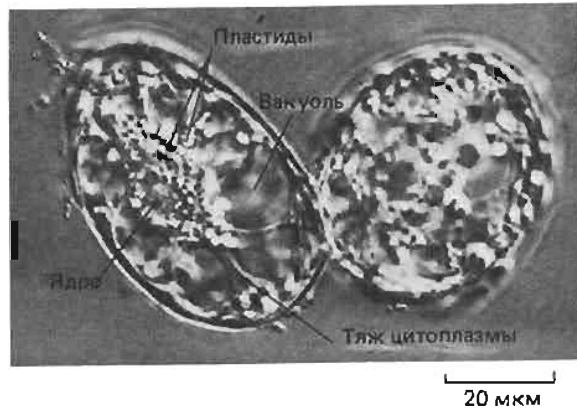
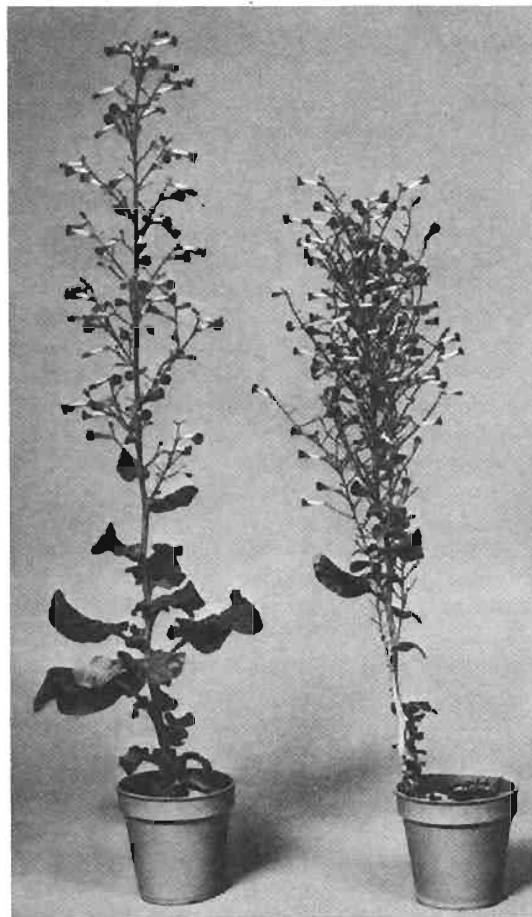


Рис. 19-67. Из пыльцевого зерна можно вырастить растение с гаплоидным набором хромосом. Слева показано нормальное диплоидное растение табака, а справа — гаплоидное, выросшее из одного пыльцевого зерна. Гаплоидные растения, иногда возникающие в природе, обычно отличаются от диплоидных меньшими размерами. (С любезного разрешения J. Dunwell.)



давать начало клеткам корней или побегов (рис. 19-64). Кроме того, в культурах каллуса можно индуцировать образование зародышей, каждый из которых способен дать начало целому растению (рис. 19-65).

Каллус можно механически разделить на одиночные клетки и небольшие комочки клеток и выращивать их затем в *суспензионной культуре*. В такой культуре клетки очень похожи друг на друга: все они имеют тонкую первичную клеточную стенку и крупные вакуоли, пересеченные тонкими цитоплазматическими нитями (рис. 19-66). В ряде случаев из одиночных клеток, выделенных из суспензии, удавалось вырастить целое взрослое растение. Эта

задача требует тщательной отработки условий культивирования, в частности очень точного управления гормональным балансом. Удачные результаты были получены с клетками таких растений, как картофель, табак, петуния и морковь (см. рис. 8-75). Способность одной единственной зрелой соматической клетки дать начало целому растению, в котором можно найти все обычные для него типы дифференцированных клеток, показывает, что в процессе нормальной клеточной дифференцировки у этих растений не происходит утраты или необратимой инактивации каких-либо генов.

Среди работ по дифференцировке отдельных растительных клеток в культуре особый интерес представляют эксперименты с незрелыми клетками пыльцы (микроспорами). Эти высокоспециализированные клетки, обладающие гаплоидным набором хромосом, с помощью ряда экспериментальных процедур можно заставить пролиферировать и дать начало целому растению (рис. 19-67). Гаплоидные организмы, выращенные подобным образом, могут иметь огромное научное и практическое значение для генетики и селекции растений. Успешные эксперименты были проведены в этом направлении с растениями табака и риса.

19.4.6. После удаления жесткой клеточной стенки с растительными клетками можно работать примерно так же, как с клетками животных [27]

Одна из трудностей работы с растениями и даже с их изолированными клетками состоит в том, что клеточные стенки закрывают прямой доступ к плазматической мембране. Здесь на помощь приходят ферменты, способные гидролизовать связи в полисахаридах клеточной стенки; клетки, обработанные такими ферментами, полностью лишаются своей жесткой оболочки, однако остаются жизнеспособными, если их поместить в среду, изотоничную по отношению к их цитоплазме (см. рис. 19-9). Такие «голые» растительные клетки сферической формы, называемые **протопластами**, в культуре *in vitro* долгое время сохраняют метаболическую активность, что дает возможность экспериментировать с ними примерно так же, как с животными клетками (рис. 19-68), что в ряде случаев весьма важно. Например, изучать вирусы растений было бы гораздо труднее без использования протопластов, при работе с которыми можно синхронно инфицировать вирусом всю клеточную популяцию. Выделение же из протопластов интактных органелл, таких как хлоропласты или вакуоли, — сейчас обычное дело. В настоящее время большой интерес к протопластам обусловлен еще и тем, что они способны сливаться друг с другом (в слиянии могут участвовать протопласты как одного вида, так и разных видов); при этом образуются стабильные гибридные продукты — так называемые гетерокарियोны. Такие гибридные протопласты, так же как и обычные, могут *in vitro* регенерировать клеточную стенку (рис. 19-69) и начать делиться. Во многих случаях, если произошло слияние не только цитоплазмы, но и ядер двух протопластов, принадлежащих к разным видам, из образовавшегося гетерокарियोна может развиваться целое растение — **соматический гибрид** этих двух видов. Таким образом, путем слияния протопластов разных видов растений, которые обычным способом не скрещиваются, можно в конечном счете получить совершенно новое растение. В большинстве случаев, однако, созданию генетически стабильной гибридной формы препятствуют некоторые пока еще мало изученные факторы, вызывающие элиминацию хромосом или обуславливающие несовместимость карิโอтипов.

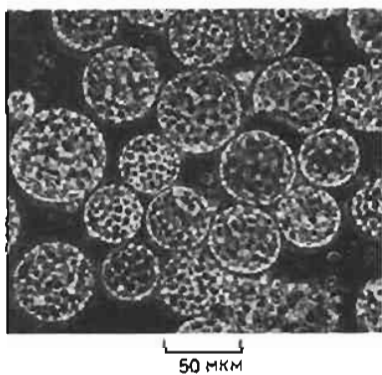


Рис. 19-68. Световая микрофотография протопластов, полученных из зеленых клеток листьев табака. Клетки, лишённые клеточной стенки, округляются; их можно сохранить только в изотоническом растворе сахара, уравновешивающем осмотическое давление их цитоплазмы. На периферии клеток видны многочисленные хлоропласты. (С любезного разрешения J. Burgess.)

Заключение

Растительные клетки лишены подвижности из-за своей жесткой клеточной стенки. Поэтому форма взрослого организма у многоклеточного растения определяется не сложными морфогенетическими движениями и миграциями клеток, как у животных, а точной пространственной ориентацией каждого

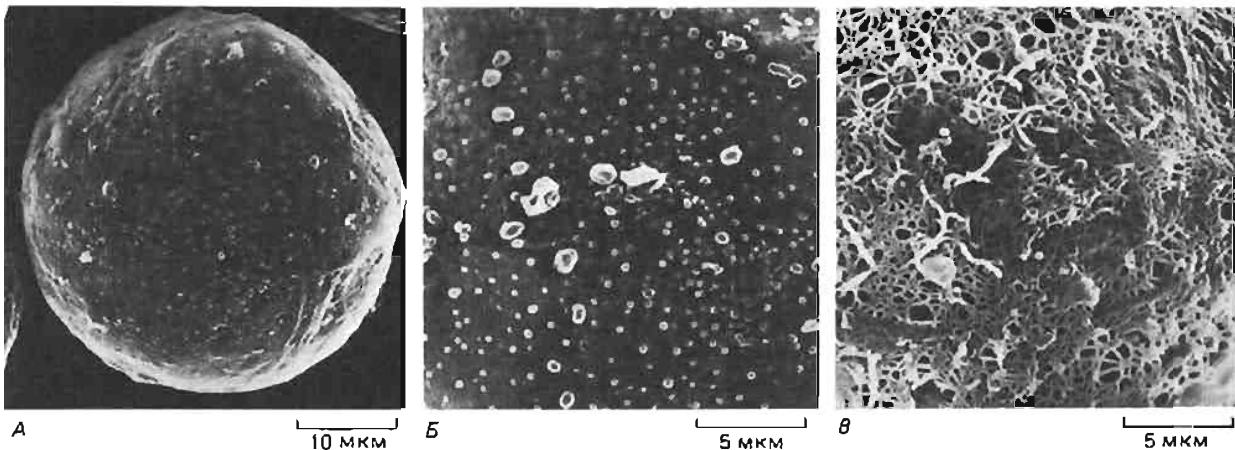


Рис. 19-69. Микрофотографии протопластов табака, полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа. Только что выделенный сферический протопласт (А) сходен с протопластами, изображенными на рис. 16-68. Клеточная стенка полностью удалена, и видна оголенная плазматическая мембрана (Б—она же при большем увеличении). Через некоторое время начинается регенерация клеточной стенки (В); на показанной здесь ранней стадии этого процесса на наружной поверхности плазматической мембраны хорошо видна новообразованная сеть целлюлозных микрофибрилл. (С любезного разрешения J. Burgess.)

клеточного деления и строго контролируемые процессами роста и дифференцировки клеток. Деление происходит главным образом в специализированных участках организма, называемых меристемами. Плоскость деления определяется ансамблем кортикальных микротрубочек, носящим название препрофазного пучка; особенно наглядно это проявляется в случае ряда важных асимметричных клеточных делений. Окончательная форма клетки зависит от специфической ориентации целлюлозных микрофибрилл в клеточной стенке, которая в свою очередь определяется ориентацией микротрубочек во время отложения данного слоя стенки. Координация процессов деления и дифференцировки клеток находится под контролем факторов внешней среды и собственных ростовых факторов организма—фитогормонов. Последние представляют собой низкомолекулярные вещества (как, например, ауксины и цитокинины), которые совместно оказывают влияние на процессы роста.

Многие аспекты роста и развития растительных клеток были исследованы на культивируемых клетках—как одиночных, так и в составе каллуса. Наиболее ярким проявлением тотипотентности многих соматических растительных клеток является их способность давать начало целому растению. Протопласты—растительные клетки, лишенные своей жесткой стенки,—можно изучать *in vitro* теми же методами, что и клетки животных; они тоже способны регенерировать целое растение.

Литература

Общая

- Cutler E. G. Plant Anatomy, 2nd., Part 1, Cells and Tissues, Part 2, Organs, London, Arnold, 1978.
 Esau K. Anatomy of Seed Plants, 2nd ed. New York, Wiley, 1977
 Gunning B. E. S., Steer M. W. Ultrastructure and the Biology of Plant Cells, London, Arnold, 1975.
 Raven P. H., Evert R. F., Curtis H. Biology of Plants, 3rd ed., New York, Worth, 1981.
 Stumpf P. K., Conn E. E. eds. The Biochemistry of Plants—A Comprehensive Treatise, 8 vols. New York, Academic Press, 1980, (Volume 1, The Plant Cell [N.E. Tolbert, ed.], is of particular relevance).
 Wareing P. F., Phillips I. D. J. Growth and Differentiation in Plants, 3rd ed., London, Pergamon, 1981.

Цитированная

1. Rees D. A. Polysaccharide Shapes, London, Chapman and Hall, 1977.
 Bauer W. D. Plant cell walls, in: The Molecular Biology of Plant Cells (H. Smith, ed.), pp. 6-23, Oxford, Engl. Blackwell, 1977.
 Roland J. C., Vian B. The wall of the growing plant cell: its three-dimensional organization, Int. Rev. Cytol., 61, 129-166, 1979.

2. *Aspinall G. O.* Chemistry of cell wall polysaccharides, in: *The Biochemistry of Plants—A Comprehensive Treatise*, Vol. 3 (J. Preiss, ed.), pp. 473–500, New York, Academic Press, 1980.
- Darvill A., McNeill M., Albersheim P., Delmer D.* The primary cell walls of flowering plants, in: *The Biochemistry of Plants—A Comprehensive Treatise*, Vol. 1 (N.E. Tolbert, ed.), pp. 91–162, New York, Academic Press, 1980.
- Tanner W., Loewus F. A.*, eds. *Encyclopedia of Plant Physiology*, New Series, Vol. 13B, *Plant Carbohydrates II, Extracellular Carbohydrates*, Heidelberg, Springer-Verlag, 1982.
3. *Milburn J. A.* *Water Flow in Plants*, London, Longman, 1979.
- Cerpita N., Sabulase D., Montezinos D., Delner D. P.* Determination of the pore size of cell walls of living plant cells, *Science*, **205**, 1144–1147, 1979.
4. *Raven P. H., Evert R. F., Curtis H.* *Biology of Plants*, 3rd ed., New York, Worth, 1981. (Chapters 3 and 28 are particularly relevant.)
5. *Baker D. A., Hall J. L.* *Ion Transport in Plant Cells and Tissues*, Amsterdam, North-Holland, 1975.
- Zimmerman U.* Cell turgor pressure regulation and turgor pressure-mediated transport processes, *Symp. Soc. Exp. Biol.*, **31**, 117–154, 1977.
6. *Esau K.* *Anatomy of Seed Plants*, 2nd ed., New York, Wiley, 1977 [Имеется русский перевод: К. Эзау. *Анатомия семенных растений*. Т. 1 и 2—М.: Мир, 1980.]
- Tanner W., Loewus F. A.*, eds. *Encyclopedia of Plant Physiology*, New Series, Vol. 13B, *Plant Carbohydrates II, Extracellular Carbohydrates*, Heidelberg, Springer-Verlag, 1982.
7. *Cronshaw J.* Phloem structure and function, *Annu. Rev. Plant Physiol.*, **32**, 465–484, 1981.
- Cutter E. G.* *Plant Anatomy*, 2nd ed., Part 1, *Cells and Tissues*, London, Arnold, 1978.
8. *Gunning B. E. S., Robards A. W.*, eds. *Intercellular Communication in Plants: Studies on Plasmodesmata*, New York, Springer-Verlag, 1976.
9. *Gunning B. E. S., Hughes J. E.* Quantitative assessment of symplastic transport of pre-nectar into trichomes of *Abutilon* nectaries, *Aust. J. Plant Physiol.*, **3**, 619–637, 1976.
10. *Gunning B. E. S.* Transfer cells and their roles in transport of solutes in plants, *Sci. Prog. (Oxford)*, **64**, 539–568, 1977.
- Milburn J. A.* *Water Flow in Plants*, London, Longman, 1979.
- Baker D. A.* *Transport Phenomena in Plants*, London, Chapman and Hall, 1978.
11. *Bauer W. D.* Infection of legumes by Rhizobia, *Annu. Rev. Plant Physiol.*, **32**, 407–484, 1981.
- Brill W. J.* Agricultural microbiology, *Sci. Am.*, **245**, 146–156, 1981.
12. *Heslop-Harrison J.* Cellular Recognition Systems in Plants, London, Arnold, 1978.
- Loewus F. A., Ryan C. A.*, eds. *The Phytochemistry of Cell Recognition and Cell Surface Interactions, Recent Advances in Phytochemistry*, Vol. 15, New York, Plenum, 1980.
- Barondes S. H.* Lectins: their multiple endogenous cellular functions, *Annu. Rev. Biochem.*, **50**, 207–231, 1981.
- Ferrari T. E., Bruns D., Wallace D. H.* Isolation of a plant glycoprotein involved with control of intercellular recognition, *Plant Physiol.*, **67**, 270–277, 1981.
- Ayers A. R., Ebel J., Finelli F., Berger N., Albersheim P.* Host pathogen interactions, *Plant. Physiol.*, **57**, 751–759, 1976. (This should be read in conjunction with the three related papers that follow it.)
13. *Thomson W. W.* Development of nongreen plastids, *Annu. Rev. Plant Physiol.*, **31**, 375–399, 1980.
14. *MacRobbie E. A. C.* Accumulation of ions in plant cell vacuoles, in: *Perspectives in Experimental Biology*, Vol. 2 (N. Sunderland, ed.), pp. 369–380, New York, Pergamon, 1976.
- Matile P.* Biochemistry and function of vacuoles, *Annu. Rev. Plant Physiol.*, **29**, 193–213, 1978.
- Boller T., Kende H.* Hydrolytic enzymes in the central vacuole of plant cells, *Plant Physiol.*, **63**, 1123–1132, 1979.
15. *Cram W. J.* Pinocytosis in plants, *New Phytol.*, **84**, 1–17, 1980.
16. *Mollenhauer H. H., Morré D. J.* The Golgi apparatus, in: *The Biochemistry of Plants—A Comprehensive Treatise*, Vol. 1 (N.E. Tolbert, ed.), pp. 438–489, New York, Academic Press, 1980.
- Northcote D. H.* Macromolecular aspects of cell wall differentiation, in: *Encyclopedia of Plant Physiology*, New Series, Vol. 14A, *Nucleic Acids and Proteins in Plants I* (D. Boulter, B. Parthier, eds.), pp. 637–655, Heidelberg, Springer-Verlag, 1982.

- Robinson D. G. Plant cell wall synthesis, *Adv. Bot. Res.*, **5**, 89–151, 1977.
17. Ross Calvin J. The biosynthesis of cellulose, in: *The Biochemistry of Plants—A Comprehensive Treatise*, Vol. 3 (J. Preiss, ed.), pp. 544–570, New York, Academic Press, 1980.
 18. Lloyd C. W., ed. *The Cytoskeleton in Plant Growth and Development*, London, Academic Press, 1982.
 19. Kamiya N. Physical and chemical basis of cytoplasmic streaming, *Annu. Rev. Plant Physiol.*, **32**, 205–236, 1981.
Williamson R. E. Actin in motile and other processes in plant cells, *Can. J. Bot.*, **58**, 766–772, 1980.
Palevitz B. A. Actin cables and cytoplasmic streaming in green plants, in: *Cell Motility* (R. Goldman, T. Pollard, J. Rosenbaum, eds.), pp. 601–611, Cold Spring Harbor, N. Y., Cold Spring Harbor Laboratory, 1976.
 20. Allen N. S. Cytoplasmic streaming and transport in the characean alga *Nitella*, *Can. J. Bot.*, **58**, 786–796, 1980.
Kersey Y. M., Helper P. K., Palevitz B. A., Wessels N. K. Polarity of actin filaments in Characean algae, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **73**, 165–167, 1976.
Williamson R. E., Ashley C. C. Free Ca^{2+} and cytoplasmic streaming in the alga *Chara*, *Nature*, **296**, 647–651, 1982.
 21. Virgin H. I. Light and chloroplast movements, *Symp. Soc. Expl. Biol.*, **22**, 329–352, 1968.
Haupt W. Light-mediated movement of chloroplasts, *Annu. Rev. Plant Physiol.*, **33**, 205–233, 1982.
Wagner G., Klein K. Mechanism of chloroplast movement in *Mougeotia*, *Protoplasma*, **109**, 169–185, 1981.
 22. Gunning B. E. S. Microtubules and cytomorphogenesis in a developing organ: the root primordium of *Azolla pinnata*, in: *Cytomorphogenesis in Plants* (O. Kiermayer, ed.), pp. 301–325, New York, Springer, 1981.
Cutter E. G. *Plant Anatomy*, 2nd ed., Part 2, Organs, London, Arnold, 1978.
 23. Green P. B. Organogenesis—a biophysical view, *Annu. Rev. Plant Physiol.*, **31**, 51–82, 1980.
Gunning B. E. S., Hardham A. R. Microtubules, *Annu. Rev. Plant Physiol.*, **33**, 651–698, 1982.
 24. Pickett-Heaps J. D., Northcote D. H. Organization of microtubules and endoplasmic reticulum during mitosis and cytokinesis in wheat meristems, *J. Cell Sci.*, **1**, 109–120, 1966.
Wick S. M., Seagull R. W., Osborn M., Weber K., Gunning B. E. S. Immunofluorescence microscopy of organized microtubule arrays in structurally stabilized meristematic plant cells, *J. Cell. Biol.*, **89**, 685–690, 1981.
Gunning B. E. S., Hardham A. R., Hughes J. E. Pre-prophase bands of microtubules in all categories of formative and proliferative cell division in *Azolla* roots, *Planta*, **143**, 145–160, 1978.
Gunning B. E. S., Hardham A. R. Microtubules, *Annu. Rev. Plant Physiol.*, **33**, 651–698, 1982.
 - Lloyd C. W., ed. *The Cytoskeleton in Plant Growth and Development*, London, Academic Press, 1982.
 25. Wareing P. F., Phillips I. D. J. *Growth and Differentiation in Plants*, 3rd ed. New York, Pergamon, 1981, (Chapters 3, 4 and 5 cover hormones and their action.)
Smith H., Grierson D., eds. *Molecular Biology of Plant Development*, Berkeley, Ca., University of California Press, 1982.
Trewavas A. J. Growth substance sensitivity: the limiting factor in plant development, *Plant Physiol.*, **55**, 60–72, 1982.
 26. Vasil I. K., ed. Perspectives in plant cell and tissue culture, *Int. Rev. Cytol. Suppl.*, **11A** and **B**, 1980.
Vasil I. K., Ahuja M. R., Vasil V. Plant tissue cultures in genetics and plant breeding, *Adv. Genet.*, **20**, 127–215, 1979.
Tran Thanh Van K. M. Control of morphogenesis in in vitro cultures, *Annu. Rev. Plant Physiol.*, **32**, 291–311, 1981.
Guha S., Maheshwari S. C. In vitro production of embryos from anthers of *Datura*, *Nature*, **204**, 497, 1964.
 27. Fowke L. C., Gamborg O. L. Applications of protoplasts to the study of plant cells, *Int. Rev. Cytol.*, **68**, 9–51, 1980.
Cocking E. C., Davey M. R., Pentel D., Power J. B. Aspects of plant genetic manipulation, *Nature*, **293**, 265–270, 1981.
Shepard J. F. The regeneration of potato plants from leaf cell protoplasts, *Sci. Am.*, **246**, 112–121, 1982.

Предметный указатель

(Если какому-либо предмету посвящен целый раздел, то в указателе дается только его первая страница **полужирным** шрифтом)

- Абсциссовая кислота V: 202
Авидность V: 27
Агар III: 236
Агглютинация клеток V: 28
Агрегация клеток III: 201–210
– центры III: 204
Адаптация нейрона к постоянному стимулу V: 109, 120
Адгезионные карты III: 211
Адгезия межклеточная III: 201, 209, 235
Аденилатциклаза III: 262; V: 104
– взаимодействие с рецепторным белком III: 264–268
– и механизмы памяти V: 117
– инактивация III: 284
Аденилирование I: 104; II: 14
Адениловая кислота II: 12
Аденин (А) I: 80, 120, 122; II: 23
– спонтанное дезаминирование II: 28, 29
Аденовирусы II: 43
S-Аденозилметионин I: 99; III: 288
Аденозиндифосфат (ADP) I: 92; III: 22, 27
– образование при гидролизе АТФ I: 95, 98
– превращение в АТФ I: 92; III: 22
Аденозинмонофосфат (AMP) I: 96
Аденозинтрифосфат (АТФ) I: 32, 99
– в жгутике спермия IV: 36
– в мышцах III: 80
– влияние на аксоному III: 93
– высвобождение энергии при гидролизе I: 86, 95–99. *См. также* Гидролиз АТФ
– ингибирование ключевых ферментов III: 33
– мечение I: 203
– образование I: 85, 87–90
– в митохондриях I: 94; III: 20–22, 26
– в хлоропластах III: 35, 36, 38, 43–45, 47
– при брожении III: 48
– роль в изменении конформации белка I: 157–158
– в фосфорилировании белков I: 157
– соотношение АТФ/АДП III: 27, 33
– строение I: 80
Аденозинтрифосфатаза (АТФ-аза) II: 104; III: 26
– актин-зависимая III: 81
– динисиноподобная III: 185
– Ca^{2+} II: 108
– F_0F_1 III: 26, 27
– F_1 III: 27
– $(\text{Na}^+ + \text{K}^+)$ I: 160; II: 104–109; V: 76
Аденозинтрифосфатсинтетаза (АТФ-синтетаза) I: 109; III: 11, 20, 25–28, 46
– бактерий III: 34
– митохондрий и хлоропластов III: 46, 69
Адиопциты III: 12
Адреналин (эпинефрин) III: 250, 264, 265
– структура V: 102
Адренокортикотропный гормон (АКТГ) III: 249, 265
5-Азациитидин IV: 136, 137
5-Азациотозин II: 287
Азотфиксация I: 94; V: 178–179
Акросома IV: 35–36
Акрсомальная реакция III: 98, 99; IV: 36, 41–42
Акрсомальный отросток III: 98, 99; IV: 42, 43
Аксональный синапс V: 111
Аксон (аксоны) I: 56; III: 122, 127; V: 72–74, 131
– кабельные свойства V: 88
– конус роста V: 133–138
– миелинизация V: 91
– регенерация V: 148
– рост и развитие V: 141–143
– транспорт белков III: 128. *См. также* Аксонный транспорт
Аксонема III: 89, 92–94
– жгутиков и спермиев IV: 35, 36
– движение III: 93, 96
Аксонный транспорт V: 130–133
– быстрый и медленный V: 132
– холм V: 107
АКТГ *см.* Адренокортикотропный гормон
Активный транспорт II: 102–112; III: 21
– векторный (направленный) II: 111, 157–159
– центр I: 85, 155
Актин I: 144, 177; III: 79, 84, 98; IV: 10, 171
– взаимодействие с белками III: 121
– гладких мышц III: 86
– немембранных клеток III: 110
– полимеризация III: 100–102
– растительных клеток V: 194
– роль в цитокinesis III: 191
– спермиев IV: 42, 43
– сравнение с тубулином III: 91
– «трёмиллин» III: 103
– эволюция III: 122
– G-актин III: 79
– F-актин III: 79
– α -актин III: 84, 119, 121
Актиновые гели III: 119
– филаменты (нити) (микрофиламенты) I: 40, 41, 52, 144, 177; III: 75, 79, 82–86, 97, 112–114, 240; V: 135, 136
– в десмосомах III: 212
– в мембранных клетках III: 110
– в растительных клетках V: 194–195
– в трансформированных клетках III: 151
– в фибробластах III: 117, 127
– в эпителии IV: 63
– образование и разрушение III: 98, 101
– полярность III: 102, 111
– приращение к клеточной мембране III: 116
– участие в рецепции звука III: 111
Актиномицин D II: 21; IV: 48
Алаин I: 74, 77
Аллели IV: 9
Аллельное исключение V: 41
Аллергические реакции V: 25
Аллолактоза II: 264
Аллостерические белки I: 155–160
Аллотрансплантация V: 57
Альвеолы IV: 158, 159
Альдегид I: 90
Альдегидная группа I: 70
Амакриновые клетки V: 126
Амавитин II: 21
Амебодное движение III: 117, 118
Амиды I: 67
Амилопласт V: 184
Аминоацил-тРНК II: 14, 18, 19
Аминоацил-тРНК-связывающий участок (А-участок) II: 18, 19
Аминоацил-тРНК-синтетаза II: 13–15
Аминогруппы ($-\text{NH}_2$) I: 66–68, 74
Аминокислотные замены II: 23, 24
– последовательности гистонов II: 206
– и конформация белка I: 132, 139
– методы исследования I: 200
– эволюция II: 24
– секвенаторы I: 200
Аминокислоты I: 22, 68, 74–77; II: 179
– адеилирование II: 14
– бактериальной клетки I: 68
– биосинтез I: 105
– буквенные символы I: 76
– в коллагене III: 224
– как нейромедиаторы V: 101, 102
– как сигнальные молекулы II: 248, 250
– незаменимые I: 94
– участие в круговороте азота I: 94
– в синтезе белка I: 76–77, 127–134; II: 7, 11–17
 γ -Аминомасляная кислота (ГАМК) III: 248, 254; V: 103
– структура V: 102
Аминоптерин I: 206
Амины I: 67

- Аммиак IV: 48
 Амнион IV: 66
 Амплификация ДНК (генов) II: 291; IV: 31
 -- у растений льна II: 303
 Амфибии, развитие IV: 59–65. *См. также* *Xenopus laevis*
 Амфипатические молекулы II: 67–68, 76, 77
 Анаболические реакции I: 85
 Анафаза мейоза IV: 23–26
 -- митоза III: 176–178, 183–189
 Анаэробное дыхание I: 31
 Ангиодермальная дисплазия II: 284
 Ангиотензин V: 102
 Анимальный полус IV: 29, 54
 Антенные комплексы III: 42
 Антероградный транспорт V: 132
 Антибиотики II: 21. *См. также* по названиям
 Т-Антиген II: 212, 213
 Антиген-антигено, комплексы V: 28, 46
 -- средство V: 27
 Антигенные детерминанты V: 14, 29. *См. также* Идиотипы
 Антигенный мостик V: 56
 Антиген-представляющие клетки V: 19, 20, 60, 63
 Антиген-связывающие участки *см.* Антигены
 Антигенспецифические рецепторы V: 20, 22
 Антигены I: 204, 206, 211, 212; II: 89; V: 6, 8, 13–15
 -- ассоциированные с I-областью (Ia) V: 60
 -- валентности V: 26–29
 -- вирусные V: 52–53
 -- главного комплекса гистосовместимости (МНС) V: 57–63
 -- на поверхности лимфоцитов V: 55
 -- H-2 V: 58, 60
 Антикодоны I: 130, 131; II: 13, 16
 Антимитотические агенты III: 97
 Антипараллельный β -слой I: 136, 137
 Антипорт II: 100; III: 34
 Антисыворотка I: 204
 Антитела I: 53; II: 89, 93. *См. также* Иммуноглобулины
 -- бивалентные II: 89, 90; V: 20–21
 -- взаимодействие с антигеном V: 20–21, 26–36, 46
 -- генетический контроль II: 292; V: 36–45
 -- использование для изучения макромолекул I: 201, 204, 206
 -- классификация V: 23
 -- мобилизация компонента V: 29
 -- моновалентные фрагменты II: 89, 90
 -- разнообразие V: 36, 40
 -- синтез V: 42–43
 -- соматическая рекомбинация их генов V: 40
 -- структура II: 299; V: 21, 26, 31. *См. также* Легкие цепи; Тяжелые цепи
 -- функциональные свойства V: 19
 Антральные фолликулы IV: 33, 34
 Апикальный эктодермальный гребень IV: 97, 101
 --- зона прогрессивного развития IV: 101–104
 Апопласт V: 175, 176
 Апурификация ДНК II: 25–27
 Аргинин I: 75, 76, 199
 Архебактерия I: 30
 Аспарагиновая кислота I: 75, 77; III: 254
 Астроциты V: 75
 Ауксин (индол-3-уксусная кислота) V: 202, 203
 Аутоиммунные реакции V: 6, 18
 Аутосомы II: 286
 Аутофагосомы II: 187
 Аффинная хроматография (хроматография по родству) I: 194, 195
 Аффинные колонки I: 194, 195
 Ацетилгалактозамин II: 75; III: 231; V: 180
 Ацетилглюкозамин I: 71; II: 176, 178; III: 231; V: 180
 Ацетилирование II: 149, 210
 Ацетилкофермент А (ацетил-СoA) I: 88, 91, 100; III: 10
 N-Ацетилнейраминавая кислота (NANA) *см.* Сиаловая кислота
 Ацетиловин II: 114, 180; III: 247, 248; IV: 125; V: 96
 -- структура V: 102
 -- удаление из синаптической щели V: 100
 Ацетилхолин-зависимые каналы V: 98–100
 Ацетиловые группы (ацетогруппы) I: 88, 91, 92, 99
 Ацетил-СoA *см.* Ацетилкофермент А
 Ацтирные клетки II: 154, 179, 180
 Аэробное окисление у бактерий I: 33
 ADP *см.* Аденозиндифосфат
 AMP *см.* Аденозинмонофосфат
 АТР *см.* Аденозинтрифосфат
 АТР-аза *см.* Аденозинтрифосфатаза
 АТР-синтетаза *см.* Аденозинтрифосфат-синтетаза
 Базальная мембрана III: 213; IV: 155, 157
 -- происхождение III: 220
 -- синаптическая III: 114–115
 -- содержание коллагенов III: 222, 237
 -- функции III: 239
 Базальное тельце (жгутиков и ресничек) III: 90, 93
 Базальные клетки IV: 153–157
 -- пластинки III: 208
 -- тельца III: 90, 107–109
 Базилярная мембрана V: 121, 122
 Базофилы IV: 161, 166; V: 25
 Байдин IV: 43, 44, 46
 Бактериальные жгутики III: 88
 Бактерии I: 30, 33, 39, 54, 164; III: 52
 -- активный транспорт веществ II: 111
 -- как модель органеллы II: 196
 -- преобразование энергии III: 34
 -- присоединение антител V: 24
 -- регуляция активности генов II: 266, 271
 -- репликация ДНК II: 40
 -- рибосомы I: 147; II: 143
 -- синтез аминокислот I: 105
 -- белки II: 21, 146, 149
 -- транспорт белков II: 159
 -- фиксация азота V: 178
 -- фотосинтезирующие III: 50, 51
 -- хемотаксис III: 285–290
 -- химический состав I: 68, 111
 Бактериородопсин II: 83, 95, 96, 102; III: 26
 Бактериофаги II: 42
 -- генетическая рекомбинация II: 59, 60
 -- геном II: 47
 -- ДНК, включение в хромосому бактерии II: 58, 59
 -- репликация II: 40
 -- жизненный цикл II: 47
 -- как вектор при клонировании ДНК I: 210
 -- лизогения II: 46
 -- развитие I: 26, 27
 -- сборка I: 147
 -- T4 I: 27; II: 43, 45
 -- λ II: 59, 60, 267, 282
 -- фX174 I: 124; II: 45
 Бактериоды V: 179
 Барра тельца II: 285
 Белки I: 22, 75; III: 233. *См. также* Гормоны; Мембранные белки; Нейромедиаторы; Тау-белки; Ферменты
 -- аксоны жгутиков и ресничек III: 92
 -- актив-связывающие III: 121
 -- ассоциированные с микротрубочками (MAP) III: 106
 -- влияние на рост клетки III: 156
 -- внутриклеточные II: 182, 194
 -- гликозилирование II: 162–166, 174–175
 -- деградация II: 150
 -- дефосфорилирование III: 273
 -- как катализаторы химических реакций *см.* Ферментативный катализ
 -- как регуляторы активности генов II: 211–213, 262–271, 286
 -- как химические медиаторы III: 248
 -- ковалентные модификации I: 107; II: 149; III: 275
 -- конформация, конформационные изменения I: 116, 132, 139, 141, 149, 155–159; II: 150; III: 275
 -- метилирование III: 288
 -- мышечные III: 84. *См. также* Актин; Миозин
 -- направленное выведение II: 158, 159
 -- обновление II: 150
 -- оболочки вирусов II: 138–139
 -- оплодотворения IV: 43, 44
 -- перенос в митохондрии и хлоропласты II: 64, 69
 -- переносчики III: 46; II: 102–103
 -- фосфолипиды II: 169
 -- прокариот и эукариот, сравнение I: 39
 -- размеры I: 113
 -- рекомбинация II: 53
 -- репликации II: 36–39. *См. также* Дестабилизирующие белки
 -- репрессоры генов II: 262–264
 -- секретиция II: 118–119
 -- семейства IV: 10–11
 -- синтез I: 26, 39, 43, 101, 127–131; II: 7, 143–151, 204, 260; III: 169
 -- блокирование II: 21, 144
 -- в клетках разных типов II: 260
 -- в митохондриях III: 54, 67
 -- генетический контроль II: 261–262, 269
 -- инициация II: 19–21
 -- на рибосомах II: 143
 -- регулирование II: 144–147
 -- элонгация II: 19
 -- спермия IV: 36

- α -спираль I: 134–137
- структура I: 132, 139. *См. также* Вторичная структура; Третичная структура; Четвертичная структура
- первичная I: 140
- «сосисочная модель» I: 135, 142
- терминальные II: 48
- транспорт II: 157, 197; III: 128
- фракционирование I: 192–200
- функции I: 148
- хлоропласты II: 151
- хромосом, негистоновые II: 151, 211, 217, 226, 274. *См. также* Гистоны
- цитоскелет III: 75
- «шагающие» I: 158
- эволюция I: 140, 141
- электрофорез I: 195–199
- эндоплазматического ретикулаума II: 157
- яйцеклетки IV: 48, 49
- Белковые агрегаты (белковые субъединицы) I: 139, 142–147
- «принцип ноуза» I: 147
- самосборка I: 142, 145
- спираль I: 144
- Белковый насос II: 162
- репрессор II: 213
- Белое вещество V: 139
- Белок C III: 84
- сг II: 267–268, 270
- G (вируса везикулярного стоматита) II: 158, 177
- гес II: 55
- Бенс-Джонса белки V: 31
- Беркитта лимфома II: 294; III: 152
- Бесклеточные системы I: 191
- Беспозвоночные III: 211, 214, 216
- Бесполое размножение IV: 7
- Биваленты IV: 16, 18, 19, 22
- Бикарбонат-ионы (HCO_3^-) I: 99
- Бинарное деление I: 30, 39
- Биологические мембраны *см.* Клеточные мембраны
- системы, упорядоченность I: 81
- часы I: 54
- Биосинтез (биосинтетические процессы), скорость III: 174
- координация I: 102
- сопряженные реакции I: 97–98
- Биосфера I: 33, 82
- Биотин I: 99, 100, 150; II: 149
- Биполярная клетка V: 74
- Бластомеры IV: 54, 67, 90
- Бластопор IV: 59, 60
- Бластоцель IV: 55, 56
- Бластоциста IV: 67, 68
- Бласт-трансформация в смешанной культуре лимфоцитов V: 57
- Бластула IV: 54–56
- «Блоттинг» I: 214
- Бокаловидные клетки IV: 152
- Боковые элементы IV: 19, 22
- Борозда деления III: 177, 189, 190
- Брожение I: 90; III: 48–50
- 5-Бромдезоксидин (Brd U) III: 166
- Бромистый циан I: 199
- Бурая жировая ткань III: 34
- Бутылковидные клетки IV: 59
- Быстрое замораживание I: 176
- Вазоактивный пептид кишечника V: 102
- Вазопрессин III: 250, 265
- Вакуоли I: 172; II: 117; III: 37
- аутофагирующие II: 181
- запасание веществ V: 186
- конденсирующие II: 180
- пищеварительные II: 187
- растительных клеток I: 35; V: 184–187
- Валин I: 77
- Валиномицин II: 115; III: 28
- Вандерваальсовы взаимодействия I: 113, 115
- Варибельная (V) область V: 31, 37–40. *См. также* Идиотипы
- Вегетативные нейроны IV: 124
- Вегетативный полюс IV: 29, 54
- Векторы клонирования I: 211
- Веретено *см.* Митотическое веретено
- Веслоногие рачки, элиминация хромосом II: 292
- Вещество P V: 102
- Взрывообразующая единица эритроидного ряда (ВОЕ-Э) IV: 167–168
- Виллин III: 111, 119, 121
- Виментин III: 123, 124
- Виябласти III: 98
- Винкристин III: 98
- Винкулин II: 117, 129, 155
- Вироиды II: 50
- Вирус Абельсона III: 154
- везикулярного стоматита (ВВС) II: 158
- гриппа II: 163
- карляковой кустистости томата I: 145
- леса Семлики II: 138–140
- саркомы Рауса III: 150, 154, 155
- Харви III: 154
- табачной мозаики (ВТМ) I: 145, 146
- Вирусы I: 145, 208; II: 42. *См. также* Бактериофаги; Онкогенные вирусы
- белковая оболочка I: 145–147
- включение в хромосомы хозяина II: 46, 50; III: 152–153
- геномы II: 44–47
- репликация II: 48
- жизненный цикл II: 44
- как мобильные гены II: 42
- латентная форма II: 46
- процессинг РНК-транскриптов II: 242
- пути перемещения по клетке II: 138–141; V: 174
- развитие I: 27
- самосборка I: 145–147
- синтез ферментов II: 45
- трансформирующие III: 129
- эволюция II: 48
- Витамины I: 100
- Вителлиновый слой IV: 28, 43, 44, 46, 47
- Вкусные почки IV: 135
- Внезародышевые структуры IV: 66
- Внеклеточный матрикс I: 48; III: 133, 201, 220–224, 230
- влияние на поведение клеток III: 240
- миксобактерий III: 203
- Внутренняя клеточная масса IV: 68
- мембрана митохондрий III: 8–11, 15–21, 25, 28–30. *См. также* Кристи
- Внутриклеточные мембраны I: 39, 154; II: 133–138. *См. также* Клеточные мембраны; Митохондриальные мембраны; Хлоропласты; Эндоплазматический ретикулум
- околоядерные I: 43; II: 252
- относительное содержание II: 136, 137
- рост II: 171
- слияние II: 181
- Внутримембранные частицы I: 175, 176; II: 84–86
- Вода, реабсорбция в почках III: 265
- структура и свойства I: 64–65
- Водородные ионы (pH) I: 65
- связи I: 64, 113
- между аминокислотами в белке I: 133, 136
- белками и нуклеотидами II: 213
- белком и лигандом I: 148
- Возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП) V: 103
- Волокнистые тракты V: 147
- Волосковые клетки (внутреннего уха) I: 174; III: 111, 117; V: 121–123
- Воротные токи V: 84
- Воротный механизм V: 80
- Воск V: 171
- Восстановление I: 84, 93, 100
- Всасывающие клетки V: 175
- Вторичная мезенхима IV: 58
- структура белка I: 139, 140
- Вторые посредники III: 271; V: 104
- усиление внеклеточных сигналов III: 277
- Высокоэнергетические связи I: 86
- Галактоза II: 75, 176, 178; III: 231; V: 180
- D-Галактозамин III: 231
- Галактозилтрансфераза II: 176
- Галактоцереброзид II: 73, 74
- Галактуроновая кислота V: 163, 164
- ГАМК *см.* γ -Аминомасляная кислота
- Гаметы *см.* Половые клетки
- Ганглии *см.* Нервные ганглии
- Ганглиозиды II: 74, 75
- Ганглиозные клетки V: 126–129
- Гаплоидное поколение, гаплоидная фаза IV: 7–8
- Гаплоидные растения V: 205
- Гапены V: 14
- Гастроваскулярная полость I: 49
- Гастротрипия IV: 54, 56, 66
- Гексозы I: 69, 70
- Гели внеклеточного матрикса III: 221, 233
- образование III: 236
- Гель $\rightarrow$ золь, переходы III: 118
- Гельзолин III: 121
- Гель-фильтрация I: 194, 195
- Гемагглютинин II: 163
- Гематоксилы I: 167
- Гемипеллюла V: 162–164
- Гемоглобин I: 131; II: 23, 24; IV: 73, 168
- генетический контроль II: 260
- эволюция II: 298
- Гемолитический V: 20
- Гемопозитическая (кровостворная) стволовая клетка IV: 160
- Гемы I: 150
- Ген *см.* Гены
- сг III: 154
- V_L (V_L -сегмент) V: 38–40
- Генетические локусы IV: 9
- комплекс bithoga IV: 81
- Генетический код I: 26, 128–129
- вырожденность I: 129; II: 16
- органелл III: 58
- расшифровка I: 191–192
- Генные сегменты, кодирование легкой

- и тяжелой цепей V: 36–40
 Геномные катаклизмы II: 302
 Геномы II: 300; IV: 74–75
 – вирусов II: 42–49
 – диплоидного вида IV: 13
 – дрозофилы II: 224–225, 296, 304
 – кукурузы II: 304
 – митохондрий III: 62
 – перестройки II: 291–294
 Гены I: 119, 127. *См. также* Генные сегменты; Мутации
 – аллельные IV: 9
 – антител V: 36–42
 – переменчивой и константной областей V: 37
 – включение, выключение I: 42; II: 282, 286, 289
 – гистонов II: 280, 300
 – гликопротеинов МНС V: 59
 – депрессия II: 263
 – клеточного деления III: 169–171
 – локализация I: 215
 – митохондриальные II: 60
 – новые, возникновение, влияние на эволюцию I: 140, II: 298; IV: 10, 12–14
 – перекрывающиеся II: 50
 – распространение в популяции IV: 10
 – репликация I: 125–126
 – РНК II: 273, 300
 – tandemно повторяющиеся II: 245, 273, 274
 – удвоение IV: 13
 – экспрессия I: 21, 42; II: 259, 261; IV: 73, 171. *См. также* Регуляция активности генов
 Гепарансульфат III: 231
 Гепарин III: 231
 Гепатоциты II: 143; IV: 143–146
 – гладкий эндоплазматический ретикулум в них II: 155
 – компартментализация II: 136
 – щелевые контакты III: 219, 220
 Гетерогенная ядерная РНК (гЯРНК) II: 233, 234, 239
 Гетерозиготы IV: 13
 Гетерокарион I: 186; II: 87
 Гетерохроматин II: 282–286; III: 166
 – конститутивный II: 283
 – факультативный II: 283, 284
 Гиалуронидаза III: 233
 Гиалуроновая кислота (гиалуронат) III: 230
 Гиббереллины V: 202
 Гибридизация клеток I: 186; II: 87
 – нуклеиновых кислот I: 208, 213, 280
 – in situ I: 215
 Гибридные клетки I: 186; II: 87, 88
 Гибридный дисгенез II: 304
 Гибридомы I: 205
 Гигантский нейрон кальмара V: 80, 108
 Гидра I: 49–52
 Гидрид-ион I: 90, 91, 99, 100; III: 17
 Гидроксилсин II: 222, 224
 Гидроксильная группа (—ОН) I: 66–68, 99
 Гидроксипролин II: 149; III: 224
 Гидролазы (гидролитические ферменты) II: 186–194
 Гидролиз АТФ I: 86, 95–98, 153, 159; II: 14, 37; III: 22, 26
 Гидрофильные молекулы I: 64
 Гидрофобные взаимодействия I: 65, 113, 114; II: 76
 – колонки I: 193
 – молекулы I: 64
 Гипервариабельные области V: 32
 – петли V: 35
 Гиперполяризация мембраны V: 80, 123, 127
 Гипоксантин II: 28
 Гипоталамус III: 246, 249, 250
 Гипофиз III: 246–250
 – ножка III: 246, 247
 Гираза II: 271
 Гистамин II: 119, 120
 – как химический медиатор III: 248, 254
 – роль в связывании антигена V: 25
 Гистидин I: 75, 76
 Гистон (*см. также* Гистоны)
 – H1 II: 208, 211, 274
 – H2A II: 206, 211, 232, 274; III: 163
 – H2B II: 206, 232; III: 163
 – H3 II: 206, 232; III: 163
 – H4 II: 24, 206, 232; III: 163
 Гистонацетилаза II: 210
 Гистондеацетилаза II: 210
 Гистоны I: 43, 46; II: 41, 151, 204–211, 232
 – ацетилирование II: 210
 – включение в хроматин III: 161–165
 – гетерогенность II: 209–211
 – нуклеосомные II: 206
 – регуляция активности генов II: 215
 Главный комплекс гистосовместимости (МНС) V: 57–64
 Гладкие мышцы (гладкая мускулатура) III: 86–87; IV: 170
 Гладкий эндоплазматический ретикулум II: 136, 152–157
 Глаз I: 57; IV: 133. *См. также* Зрение; Зрительная система
 Глазодоминантность V: 151–152
 Глиальные клетки III: 123, 124; V: 75
 – движение III: 118
 – радиальные V: 139
 Глиальный фибриллярный белок III: 123
 Гликоген I: 74; II: 142–143, 176; III: 265, 271–273
 Гликогенсинтетаза II: 142; III: 273
 Гликогенфосфорилаза I: 182; II: 142; III: 264, 271
 Гликозаминогликаны III: 221, 230–235
 Гликозилтрансфераза II: 166, 176
 Гликокаликс II: 97
 Гликолиз I: 31, 89, 90, 105–109; III: 33, 48
 Гликолипиды биологических мембран II: 67, 73, 96–98
 Гликолитические реакции I: 106
 Гликопротеины I: 73, 74, 179; II: 96–98, 162, 165, 175, 178
 – вирусной оболочки II: 138, 163, 177
 – главного комплекса гистосовместимости (МНС) V: 58–64
 – как сигнальные молекулы III: 249
 – кровяных клеток IV: 169
 – яйцеклеток IV: 43–47
 Гликофинголипиды II: 73, 74
 Гликофорин II: 79, 81, 86
 Гликозилатный путь II: 193
 Глюкозы II: 193
 Глицеральдегид-3-фосфат I: 89; III: 40, 46
 Глицерол II: 73
 Глицин I: 77; III: 222
 – как нейромедиатор III: 248, 254
 – структура V: 102
 Глобины II: 298; IV: 10
 Глобулярные белки I: 136, 144
 Глубокое травление I: 176
 Глутамин I: 77, 98
 Глутаминовая кислота (глутамат), в мозгу III: 254
 – синтез I: 98
 – структура I: 75, 77; V: 102
 Глутаральдегид I: 171
 Глутатион I: 134
 Глюкагон III: 265
 Глюкоза I: 86, 159; II: 75; III: 13; V: 180.
См. также Гликолиз; Глюкозный насос; Глюкокогенез
 – изомеры I: 70
 – перенос I: 99
 – строение I: 69, 70
 D-Глюкозамин I: 71
 Глюкозный насос I: 159, 160
 Глюкокогенез I: 105, 106
 D-Глюкуроновая кислота I: 71; III: 231
 Головастики лягушки III: 252
 Гольджи аппарат II: 135–137, 172
 – нейронов V: 131
 – новообразование I: 148
 – отпочковывание лизосом II: 188
 – сортировка белков II: 182, 194–195
 – строение II: 172–174, 184
 – у растений V: 191
 – участие в транспорте молекул II: 69
 – метод окраски нервной ткани V: 74, 75, 126
 – пузырьки V: 188
 – стопки (диктисомы) II: 134, 172, 173
 – цистерны II: 129, 173
 Гомеостазис (гомеостатические) мутации II: 268, 269; IV: 80–81
 Гомологичные хромосомы IV: 15–18
 Гонимые валлики IV: 122
 Гонадотропины (гонадотропные гормоны) IV: 32, 33
 Гонады IV: 27, 118
 Горизонтальные клетки сетчатки V: 126
 Гормон роста *см.* Соматотропин
 – щитовидной железы (тиреоидный гормон) III: 247, 250
 Гормон-рецепторные комплексы III: 257
 Гормоны I: 54; II: 149. *См. также* Вторые посредники; по названиям отдельных гормонов
 – действие, опосредуемое cAMP III: 265
 – как сигнальные молекулы III: 249–250
 – сравнение с нейромедиаторами III: 253
 Градиент величины сигнала IV: 98
 – концентрации I: 159; II: 101
 – плотности I: 190, 191
 Грампидин A II: 115
 Гранулоциты IV: 161
 Грибы I: 39
 Грудной проток V: 11
 Группы эквивалентности IV: 119
 Гуанилатциклаза III: 277
 Гуанин (G) I: 80, 120, 122; II: 23
 – спонтанное дезаминирование II: 28, 29
 Гуанозиндифосфат (GDP) I: 92
 Гуанозинтрифосфат (GTP) II: 144
 – образование в цикле лимонной кислоты I: 92
 Гуанозинтрифосфат-связывающий белок (GTP-связывающий белок) III:

- 266, 277, 278, 283
 Губки I: 48; II: 207
 Гуморальный ответ V: 6
 Г см. Гуанин
 GDP см. Гуанозиндифосфат
 GTP см. Гуанозинтрифосфат
 GTP-связывающий белок см. Гуанозин-трифосфат-связывающий белок
- Дауна синдром II: 293; IV: 35
 Двойная спираль ДНК I: 120–123; II: 28
 --- конформация, В- и Z-формы I: 123; II: 213–215
 --- расплетание II: 271–272
 --- разрыв и воссоединение II: 52–53
 --- ренатурация *in vitro* II: 53, 55
 --- ступенчатое соединение II: 52
 --- РНК, А-форма I: 123
 --- «шпилька» II: 11
 Двумерный электрофорез I: 197
 Дегидратация (конденсация), реакции I: 97, 98, 101
 7-Дегидрохолестерол I: 100
 Дедифференцировка II: 260
 Дезаминирование II: 25–29
 Дезоксирибоза I: 80
 Дезоксирибонуклеазы (ДНК-азы) II: 207, 216, 217
 Дезоксирибонуклеиновая кислота см. ДНК
 Дезоксирибонуклеозидтрифосфаты II: 30; III: 217
 Дезоксирибонуклеотиды I: 125
 Дезоксиколат II: 29
 Деление прокариот III: 195. *См. также* Бинарное деление; Клеточное деление
 Деления II: 291
 Денатурация белков I: 133; II: 77–78
 --- ДНК I: 213
 Дендриты I: 56; V: 73, 74
 --- конус роста V: 133
 --- передача сигналов V: 110
 --- транспорт веществ V: 132
 --- цитоскелет V: 131
 Денервация, влияние на ионные каналы V: 112
 --- на прорастание аксонов V: 145
 Дерма IV: 111, 135
 Дерматисульфат III: 230, 231
 Десенсибилизация (адаптация) клеток-мишеней III: 281
 Десмин III: 84, 123, 124
 Десмосомы III: 124, 211–213; IV: 154, 155. *См. также* Межклеточные контакты; Полудесмосомы
 --- опоясывающие III: 115, 211–212
 --- «точечные» III: 211–213
 Десмотубула V: 172, 173
 Дестабилизирующие белки (связывающие одноцепочечную ДНК, SSB-белки) II: 36–37, 39, 53–56
 Детергенты II: 77, 78
 Детерминация IV: 73
 --- определение IV: 75–76
 --- стволовых клеток крови IV: 165
 --- эпидермиса IV: 153
 Диабет III: 282
 Диакinesis IV: 18, 22
 Диктиосома (стопка Гольджи) II: 172, 173
 Димеры I: 143
 Динеин III: 92
 --- веретена III: 186, 187
 Динеиновые ручки II: 92, 94
 Динитрофенол (ДНФ) III: 33; V: 14, 55
 Диплоидное поколение, диплоидная фаза IV: 7–8
 Диплоидные виды IV: 11–14
 Диплотена IV: 18, 20, 22
 Дисахариды I: 69, 71
 Z-Диски III: 76, 77, 84, 125
 Дисульфидные связи (S—S-мостики) I: 133, 134
 Дифракционные картины I: 177–179
 Дифракция оптическая I: 166
 --- рентгеновских лучей I: 12, 177–182
 Дифференцировка клеток II: 260–261, 269; IV: 73
 --- генетическая регуляция II: 269–270
 --- и обновление клеток IV: 143–180
 --- растений V: 203
 Диффузия и скорость реакций I: 153, 154
 --- роль в молекулярном узнавании I: 116
 Дизитиламинотилцеллюлоза (ДЭАЭ-целлюлоза) I: 194
 ДНК I: 22, 28–29, 80; II: 6, 259. *См. также* Двойная спираль ДНК; кДНК; Одноцепочечная ДНК;
 --- в составе хромосом II: 205, 207–208, 211, 216, 226
 --- в яйцеклетке IV: 31, 48, 49
 --- вирусов и бактериофагов II: 45, 301
 --- включение в геном II: 46, 50
 --- декодирование IV: 7
 --- делеции и дупликации II: 291, 298
 --- как матрица I: 124–125; II: 8–11
 --- клонирование I: 208, 210, 212
 --- кодирующая I: 128; II: 205, 227. *См. также* Гены
 --- количество в клетке I: 43; II: 226–227
 --- кольцевая молекула I: 39; III: 57
 --- комплементарное взаимодействие между одиночной и двойной спиралью II: 55
 --- липкие концы I: 210
 --- металирование II: 287; IV: 136
 --- митохондрий и хлоропластов III: 55, 61
 --- некодирующая II: 226
 --- нуклеация II: 53
 --- образование дочерней цепи I: 125
 --- одноцепочечные разрывы II: 54
 --- организация и эволюция II: 295
 --- петельная II: 216
 --- перестройки V: 37, 39–40, 44
 --- локальные II: 289
 --- повторяющиеся последовательности (ДНК-повторы) I: 214; II: 295–301
 --- при дроблении яйца IV: 27, 54
 --- «проблема кручения» II: 37–39
 --- прокариот и эукариот, сравнение I: 39
 --- рекомбинантная I: 207, 217, 260; II: 56. *См. также* Рекомбинация генетическая
 --- разработка методов ее получения I: 208
 --- репарация II: 7, 22, 26
 --- связанная с рекомбинацией II: 58
 --- репликация I: 126–127; II: 7, 30, 33; III: 57; IV: 26. *См. также* Репликационная вилка; Репликационный глаз; Фаза S
 --- в ооците IV: 29
 --- направление 5' → 3' II: 33, 35
 --- при кроссинговере IV: 25
 --- точки начала III: 158, 164
 --- у вирусов II: 47
 --- рестрикция I: 209; V: 37
 --- сателлитная II: 284, 296
 --- синтетическая II: 34
 --- спонтанные повреждения II: 25
 --- структура I: 120–127; II: 205, 214, 215
 --- суперспирализация II: 271
 --- фрагменты I: 212–213; II: 33
 --- центромера III: 184
 --- «шпильки» II: 36
 --- «эгоистичная» II: 301
 ДНК-геликазы I: 158; II: 26–28, 37
 ДНК-гистоновый комплекс II: 211–213
 ДНК-зонд I: 213–215
 ДНК-копии (кДНК) I: 212; II: 262
 ДНК-лигаза I: 210; II: 26
 ДНК-полимераза I: 125, 212; II: 26, 30–34, 38; III: 160
 ДНК/РНК, гибридная спираль I: 212
 ДНК-содержащие вирусы (ДНК-вирусы) II: 48–49. *См. также* Онкогенные вирусы
 ДНК-топоизомеразы II: 37–39
 ДНК-транскрипты II: 301
 ДНФ см. Динитрофенол
 Додецилсульфат натрия (ДСН) I: 195; II: 77–79
 --- структура II: 77
 Долихол II: 166
 Домены I: 139–142; V: 33–36
 Дофамин III: 254
 --- структура V: 102, 104
 Дробление яйца III: 174; IV: 27, 54–55. *См. также* Гастрюляция
 --- дрозофилы IV: 90
 --- млекопитающих IV: 67
 --- спиральное (улитки) III: 132, 133
 Дрожжи I: 20; III: 58, 157, 158
 --- мутанты “petite” III: 60
 Дрозофила, зрение I: 56–58. *См. также* *Drosophila*
 --- мутанты IV: 94–95
 --- развитие, детерминация и дифференцировка IV: 77–92
 ДСН см. Додецилсульфат натрия
 Дупликация (ДНК, генов) II: 298; IV: 10, 13–14
 Дыхательная цепь III: 10, 16–20, 24. *См. также* Перенос протонов; Перенос электронов
 --- окислительно-восстановительные потенциалы III: 30
 --- ферментные комплексы III: 29
 Дыхательный контроль III: 33
 ДЭАЭ-целлюлоза I: 194
- Единица эволюционного времени II: 24
 Естественная иммунологическая толерантность V: 17–18
 Естественный отбор клеток IV: 182–183
 --- самореплицирующихся молекул I: 24
 --- элиминация вредных мутаций II: 23
- Жгуты III: 88
 --- бактерий III: 88, 286
 --- спермиев III: 9, 88; IV: 35–36
 Железосерные комплексы III: 18
 Желсы I: 45; IV: 112, 113
 Желток IV: 28, 29, 31–32
 Животные I: 39
 Жирные кислоты I: 22, 68

- насыщенные, ненасыщенные II: 68
- окисление III: 10, 13
- синтез в хлоропластах III: 47
- типы I: 72-74
- Жировая ткань III: 265
- Заливка ткани I: 167
- Замороженные срезы I: 168
- Замораживание-высушивание I: 175, 176
- Замораживание-скалывание I: 174; II: 84
- Замораживание-травление I: 174
- Замыкающие контакты III: 211
- Запасный белок V: 186
- Зародышевые клетки I: 51
- Зачатковый путь IV: 8
- Зеатин V: 202
- Зеленые водоросли I: 47
- Зигота I: 52; IV: 8, 44
- Зиготена IV: 18-22
- Зимогеновые гранулы II: 180
- Зимогены II: 150
- Злокачественные опухоли IV: 183
- Зрение стереоскопическое V: 125
- Зрительная кора см. Кора головного мозга
- система V: 125, 150
- детенышей млекопитающих V: 149
- дрозофилы I: 56-58
- развитие V: 146
- Идиотип-антиидиотип, взаимодействие V: 45
- Идиотипы V: 43, 51
- Идуридаза II: 190, 191
- Идуриновая кислота III: 231
- Изменение свободной энергии I: 96-98, 119; III: 22-23, 27
- Изолейцин I: 77, 105
- Изоферменты I: 105
- Изoeлектрическая точка I: 197
- Изoeлектрическое фокусирование I: 197
- Имагинальные диски IV: 77-81
- клетки IV: 77
- Иммунитет к вирусам V: 65
- клеточная основа V: 7
- Иммунная система V: 6
- и химическое узнавание I: 53
- Иммунный надзор V: 65
- ответ V: 6-18
- гуморальный V: 6, 8. См. также Антитела
- вторичный V: 15, 22
- клеточный V: 7-9, 51
- первичный V: 15, 23
- Иммуноглобулины (Ig) I: 136; II: 163; V: 19. См. также Антитела
- как антитела V: 44
- структура II: 299; V: 21, 26, 31
- IgA V: 23-25, 40, 43, 44
- IgG V: 24, 26, 27, 35, 40, 43, 46, 47
- IgD V: 23, 43
- IgE V: 23, 25, 33, 43
- IgL V: 23
- IgM V: 23, 24, 33, 40-44, 46, 47
- J-цепь V: 24, 25, 38
- Иммунологическая память V: 15
- сеть V: 43
- толерантность V: 16-19
- Иммунология V: 6
- Иммуноцитохимия I: 204
- Импульсная метка I: 202, 203
- Инбредные линии V: 8, 60
- Инвагинация IV: 57-60
- Инвазивный рост, метастазирование IV: 182
- Инверсия IV: 21, 24
- Ингибиторы синтеза белка II: 21, 144. См. также по названиям отдельных ингибиторов
- в митохондриях III: 67
- РНК II: 21
- Индолил-3-уксусная кислота (ауксин) V: 202
- Инициалы V: 197
- Инициаторный комплекс мРНК и рибосомы II: 19
- Инсерционный мутагенез III: 153
- Инструктивная гипотеза V: 12
- Инсулин II: 249, 251
- последовательность аминокислот I: 127
- связывание с рецепторами II: 126; III: 261
- секрета I: 148; II: 116
- Интеграза II: 47
- Интеркаляция правило IV: 106-110
- Интерлейкины V: 54
- Интернейроны V: 71
- Интерстициальный рост IV: 175
- Интерфаза мейоза IV: 23
- митоза III: 139, 177
- Интерференционный микроскоп I: 168
- Интерференция световых волн I: 166, 167
- Интроны (интронные последовательности; некодирующие, вставочные последовательности генов) I: 211, 214; II: 236-241, 244, 299-301
- акцепторный и донорный сайты II: 239, 240
- вырезание II: 239
- и кодирование иммуноглобулинов V: 34
- митохондриальной ДНК III: 61
- Информационные (матричные) РНК (мРНК) I: 128, 191-192; II: 7, 11, 143-149, 232, 241, 161, 301. См. также Кодовые; Процессинг РНК
- клонирование I: 211
- ковалентные модификации («эпигенетические») II: 233-235
- 5'-конец II: 147-148
- митохондрий III: 61-64
- полицистронная структура II: 148
- poly(A)-последовательности II: 147, 235, 236
- прокариот и эукариот, сравнение II: 147-148
- процессинг II: 235-241
- связывание с белком II: 146
- синтез см. Транскрипция
- содержание в клетке II: 232
- считывание I: 128-131
- хлоропластов III: 58
- экспорт в цитоплазму II: 244, 261, 281
- Информация в макромолекулах I: 113
- генетическая I: 20, 123-128
- декодирование II: 7
- при биосинтезе белка I: 131
- сенсорная V: 118; 128
- Инфузории I: 41, 42
- Ионные взаимодействия I: 113, 115
- градиенты I: 160; II: 109; V: 78
- в сопряженных клетках (ионное сопряжение) III: 218
- каналы I: 53; II: 112-115; III: 262; V: 80-86. См. также Ацетилхолин-зависимые каналы; Калиевые каналы; Кальциевые каналы; Натриевые каналы; Потенциал-зависимые каналы
- и память V: 112
- нервно-мышечного соединения V: 98-100, 112
- «с воротами» V: 76, 82, 103
- насосы I: 53. См. также Кальциевый насос; Натриево-кальцевый насос
- связи I: 115
- токи V: 76-84
- Ионообменная смола I: 195
- хроматография I: 193-195
- Ионообменные колодки I: 193-195
- Ионофоры II: 115; III: 33
- каналообразующие II: 115
- Ионы II: 99. См. также Водородные ионы; Калий, ионы; Кальций, ионы; Натрий, ионы
- влияние на оплодотворение IV: 44
- транспорт через мембраны II: 99, 103-115
- Калиевые каналы быстрые V: 109
- медленные V: 85, 86, 108
- проводимость V: 79
- Калий, ионы (K^+), градиент концентрации II: 103. См. также Натриево-кальцевый насос
- Каллус V: 203-205
- Кальмодулин II: 120; III: 87, 102, 276; IV: 47
- Кальциевые каналы III: 269
- потенциал-зависимые V: 96
- Кальциевый насос II: 108. См. также Ca^{2+} -АТФ-аза
- Кальций, ионы (Ca^{2+}), влияние на агрегацию клеток III: 208
- на конформацию белков III: 275
- на миозин III: 115
- на мышечное сокращение III: 85-87
- концентрация в яйцеклетке IV: 46, 49
- перекачивание из цитозоля в митохондрию III: 21
- участие в межклеточной химической сигнализации III: 261, 268, 271
- в разжижении гелей III: 119
- Кальций-зависимые каналы V: 108
- Кальций-связывающие белки III: 275
- Камбиальные клетки V: 170
- Каналообразующие (туннельные) белки II: 101, 102
- Каналы см. Ионные каналы
- Капсиллы IV: 148-151
- Капсиды II: 44, 50, 138; III: 151
- γ -Карбоксилглутамат II: 149
- Карбоксильная группа ($-COOH$) I: 14, 66-68, 72, 152, 197
- пальмитиновой кислоты I: 74
- перенос биотином I: 99
- полипептидной цепи II: 11, 15, 18, 19
- Карбоксиметилцеллюлоза (КМ-целлюлоза) I: 194
- Карбоновые кислоты I: 75, 90
- Кардиолипиды II: 168; III: 10
- Кариотип II: 219
- человека II: 251

- Кариотипирование по полосам хроматина II: 218–222
 Каркасные фибриллы V: 162
 β-Каротин V: 183
 Каспари пояска V: 176, 177
 Кассетный механизм II: 290, 291
 Катаболизм (катаболические реакции) I: 85, 87, 105; II: 192
 – координация с биосинтезом I: 102
 – окислительный I: 90
 Каталазы II: 192
 кДНК (ДНК-копия) I: 212; II: 262
 Кератансульфат III: 231
 Кератиновые филаменты (волокна) (тонофиламенты) III: 123–125, 212, 213; IV: 155
 Кератины I: 137; III: 123; IV: 73, 154, 156
 Кератоглиа IV: 154
 Кетогруппа I: 70
 Киллеры (К-клетки) см. Клетки-киллеры
 Килокалория I: 113
 Киваза легких цепей III: 86–87
 – фосфорилазы III: 271, 273
 – субъединицы III: 274, 275
 Кинетохоры III: 77, 181; IV: 25
 Кинесомы I: 169
 Кислая фосфатаза II: 174, 187, 188
 Кислород I: 83
 Кислотность раствора I: 65
 Кислоты I: 65
 Кишечная стенка III: 203
 – трубка IV: 57
 Кишечнополостные I: 49
 Кишечный эпителий, крипты IV: 182
 – обновление клеток III: 143; IV: 151, 152
 – чувствительность к тетрациклину III: 67
 Кишка IV: 61
 Клатрин II: 122–124, 182
 Клатриновая оболочка II: 124
 Клетки I: 11–17, 34–35, 102. См. также Дифференцировка клеток; Культура клеток; Миграция клеток; Стволовые клетки
 – адгезия III: 131, 151, 209, 210
 – альтруистическое поведение IV: 182–183
 – взаимодействие V: 172. См. также Межклеточные взаимодействия; Межклеточные контакты
 – движение I: 13–17; III: 114, 117, 133. См. также Ламеллоподии; Микрофиламенты; Фибробласт, движение
 – имитационные IV: 77
 – кончика корня III: 140
 – крови I: 45; IV: 160
 – Лангерганса IV: 154
 – Лейдига II: 152
 – Меркеля IV: 154
 – методы изучения I: 165, 167
 – мишени химических сигналов III: 245, 251, 253, 254, 259, 281
 – нематоды, исследование их судьбы в процессе развития IV: 113
 – перманентные IV: 137
 – пермиссивные, непермиссивные II: 48
 – размеры I: 166
 – реакция на химический сигнал III: 247–251
 – рост и деление III: 139, 169, 171
 – сателлиты IV: 173
 – синтез сигнальных молекул III: 148
 – синхронная популяция III: 143, 144
 – слияние IV: 121
 – слияние I: 186; II: 121. См. также Гетерокарионы
 – слонных желез II: 222
 – специализация IV: 75
 – типы I: 44–45, 52, 188; IV: 183
 – фракционирование I: 188; IV: 70
 – Хёрлера II: 191
 – химический состав I: 61, 68, 111
 – эволюция I: 21
 – эмбриональные, диссоциация и агрегация II: 208
 Клетки-зерна V: 74
 Клетки-киллеры (К-клетки) IV: 161; V: 29, 65
 – естественные (НК) V: 65
 Клетки-кормилиты IV: 31, 32
 Клетки-предшественники V: 15–16
 Т-Клетки см. Т-Лимфоциты
 Т-Клетки-супрессоры V: 19, 52, 55–56
 Клетки-эффекторы V: 15–16
 I-Клеточная болезнь II: 190
 Клеточная оболочка см. Гликокаликс
 – память I: 50; II: 266, 282; IV: 75
 – пластинка III: 178, 192; V: 182–183, 199–200
 – поверхность III: 240
 – различие Т- и В-клеток V: 10
 – содержание гликозаминогликанов III: 231
 – сигнализация I: 156
 – стенка I: 30, 35, 48, 172, 179; III: 236; V: 160–166
 – вторичная V: 161, 167, 170
 – матрикс V: 161–165
 – модификация V: 167
 – образование V: 188
 – утолщение V: 192–193, 198
 – теория I: 165
 Клеточное деление I: 39; II: 121; III: 139, 175. См. также Мейоз; Митоз
 – скорости III: 141
 – у растений V: 189, 197, 199
 – дыхание III: 23
 – ядро I: 35, 36, 39, 172; II: 135, 136, 196, 204
 – пересадка IV: 73–75
 – спермия IV: 37
 Клеточные клоны I: 50, 185, 211
 – колонии I: 47–48
 – кроветворных элементов IV: 163
 – линии I: 185
 Клеточные (биологические) мембраны II: 71, 75. См. также Внутриклеточные мембраны; Митохондриальные мембраны; Окончатые мембраны; Плазматическая мембрана; Пресинаптические мембраны; Эндоплазматический ретикулум
 – асимметрия II: 72, 96, 170–172
 – гиперполяризация V: 80, 123, 127
 – деполаризация II: 112; IV: 45–57, 49; V: 80–81
 – «застегивание» II: 128
 – зоны слияния II: 196–199
 – круговорот II: 180
 – липидный состав II: 71
 – межмембранное пространство II: 196; III: 8
 – происхождение I: 26
 – проницаемость II: 99
 – слияние и слияние II: 116–122
 – транспорт малых молекул II: 99
 – рецепторы см. Ацетилхолин-специфические рецепторы; Рецепторы
 Клеточный центр III: 97, 106, 130, 158, 177. См. также Центриолы
 – цикл III: 139–153, 169
 – длительность (время генерации) III: 141–145
 – последовательность событий III: 169
 – регуляция III: 139, 145, 147, 149, 150, 174
 – фазы III: 139–145. См. также по названиям фаз
 Кловальная селекция V: 12
 Клонирование генов IV: 74
 – ДНК I: 208, 210, 212
 – клеток I: 185
 Клов, развитие I: 51
 КМ-целлюлоза см. Карбоксиметилцеллюлоза
 Ковалентные связи I: 63, 66, 113, 152
 – сшивки коллагена и эластина III: 227–230
 Кодирование белков I: 43, 128. См. также Генетический код
 Кодоны (триплеты) I: 129–131; II: 13, 16
 – AUG II: 147–148
 Кожа IV: 111, 124, 135, 151
 – секреторные клетки IV: 158, 159
 – содержание гликозаминогликанов III: 231
 – коллагена III: 222
 Колбачки (сетчатки) IV: 141; V: 123
 Коллаген I: 148; III: 221–229, 237; IV: 10, 133, 175
 – структура I: 138; III: 224
 – типы III: 222, 223, 237
 Коллагеназа I: 188
 Коллагеновые волокна III: 223
 – фибриллы III: 223–229
 – взаимодействие с протеогликанами III: 235
 – ковалентные сшивки III: 227
 – расположение молекул коллагена III: 225–227
 Колленхима V: 169
 Колониальные организмы I: 47
 Колониеобразующие единицы (КОЕ) IV: 165
 – эритроидного ряда (КОЕ-Э) IV: 167–168
 Колхицин III: 98, 129, 130; V: 193
 – структура III: 98
 Колленид III: 98, 107
 Командный потенциал V: 80
 Коммитирование клеток IV: 168; V: 12
 Компартиментализация реакций метаболизма I: 108
 Компарменты I: 28
 – в клетках высших организмов I: 108; II: 133
 – в эмбрионах насекомых IV: 85–88
 – внутриклеточные I: 154; II: 135–138
 – сортировка ферментов II: 194
 Комплемент V: 23, 29, 45
 – активация V: 46–50
 – альтернативный путь V: 46, 48
 – классический путь V: 46–47
 – каскад V: 49
 – поздние компоненты V: 46, 49

- связывание V: 28
- Комплементарное матричное копирование I: 23, 122, 123
- Комплементарные цепи I: 122
- Кональбулин III: 279
- Конвергенция нервных связей V: 128
- Конвертазы V: 46-48
- Конгенные линии V: 60
- Конканавалин А I: 137; V: 180
- Конкурентный ингибитор III: 280
- Коннексоны III: 218
- Константа Михаэлиса (K_M) I: 152
- равновесия I: 118, 119
- скоростей ассоциации и диссоциации I: 118
- сродства I: 118
- Константная область V: 31, 37
- Конститутивные процессы II: 120
- Контактное торможение III: 147-148; IV: 180
- Конус роста аксонов и дендритов I: 56; V: 133-138
- Конъюгация галлоидных клеток II: 290
- хромосом IV: 15, 16, 18
- половых IV: 26
- Кооперативное связывание I: 156; II: 209
- Кооперация клеток I: 48
- Кора головного мозга, зрительная зона V: 126, 150
- Корзинчатая клетка V: 74
- Корневой чехлик V: 190
- Корневые клубеньки V: 179
- Кортизол III: 250, 257, 258, 265
- Кортикальная реакция IV: 46, 49
- Кортикальные гранулы IV: 28, 33, 45-47
- Кортикальный слой амёб и фибробластов III: 117
- инфузории I: 42
- яйца IV: 28
- Косоглазие V: 149-150
- Костная ткань, влияние гормонов III: 265
- содержание гликозаминогликанов III: 231
- коллагена III: 222
- Костный матрикс IV: 175-179
- мозг III: 67; IV: 161-165
- Котрансляционный импорт III: 65
- Котранспортные системы II: 100
- Кофакторы I: 99, 150; III: 118
- Коэффициент седиментации (S) I: 190, 191
- сопряжения V: 174
- Крахмал I: 74
- в пластах I: 37; III: 37; V: 182, 184
- Креатин III: 81
- Креатинкиназа III: 81
- Креатинфосфат III: 81
- Креатинфосфокиназа IV: 171
- Кристаллины IV: 73, 139
- Кристаллическая решетка I: 177
- Кровеносные сосуды IV: 146-149
- содержание гликозаминогликанов III: 231
- коллагена III: 222
- Кровотворные ткани V: 9
- Кровяные пластинки (тромбоциты) III: 99; IV: 160, 161, 164
- Кроссинговер II: 51-53, 56, 57; IV: 17-27
- между несестринскими хроматидами IV: 17
- Ксенотрансплантация V: 27
- Ксилема V: 165, 169-171, 188, 193
- движение жидкостей V: 175
- регенерация V: 203
- D-Ксилоза III: 231
- Культура клеток (я тканей) I: 183, 187
- напряженные нити III: 115
- растительных V: 203
- сократимые элементы III: 115
- Кумасси синий I: 167
- Куриный эмбрион, миграция клеток IV: 122-125
- развитие IV: 65, 96-104, 122-125
- конечности IV: 93, 96-104; V: 141
- перьев IV: 112
- регенерация конечности IV: 104-109
- Кутикула V: 171
- Кутин V: 171, 177
- «Кэп» (колпачок), «кэпинг» II: 91-93, 147-148, 233-235
- Кэпирующие белки III: 103, 121
- Лазерная микрохирургия IV: 117
- Лактоза I: 42; II: 264
- Лактозный оперон II: 263, 264
- Лактопероксидаза II: 86, 87
- Ламеллоподии I: 12-15; III: 114, 117-118
- влияние коллагена III: 130
- Ламинин III: 221, 239
- Латеральное коллатеральное ядро V: 126
- торможение V: 128
- Легтемоглобин V: 179
- Легкие цепи (L-цепи) V: 21, 26, 31-34, 40
- Лейкоз II: 294
- Лейкопласты V: 184
- Лейкоциты II: 126, 127; IV: 160-162
- полиморфноядерные II: 126, 127
- Лейцин II: 77; IV: 142
- Лекарственные препараты, ингибирующие белковый синтез III: 67
- Лектин II: 90; V: 178, 180
- Лен II: 302-304
- Лептотена IV: 18, 19, 21, 22
- Лиганд-зависимые каналы V: 99-100
- Лиганды I: 141, 142, 148, 151; II: 90
- инактивация рецепторов III: 282
- ингибирование транскрипции II: 265
- меченые III: 261
- сигнальные II: 264
- Лидерная последовательность II: 160
- Лизин I: 75, 76, 105, 199; III: 224
- Лизогения II: 46
- Лизогенная инфекция II: 268
- Лизосомные болезни II: 189-190
- Лизосомы I: 34; II: 122, 127, 135-137, 185-188
- вторичные II: 187
- гетерогенность II: 186-188
- наследственные нарушения II: 189-190
- первичные II: 187-189, 191
- перемещение по клетке III: 128
- разрушение лиганд-рецепторных комплексов III: 283
- расщепление макромолекул III: 185
- сортировка белков II: 194
- Лизопим I: 134-135, 151
- компьютерная модель I: 112
- Лимонная кислота (цитрат) I: 91; III: 14
- См. также Цикл лимонной кислоты
- Лимфатические узлы V: 11
- Лимфоидные ткани V: 7-9
- Лимфокины V: 54
- Лимфоциты IV: 131, 160-166; V: 7-19
- См. также В-лимфоциты: Т-лимфоциты
- геномные перестройки II: 292
- дифференцировка V: 15
- клоны, клonalная селекция V: 12-16
- «кэпинг» II: 91
- малые V: 10
- оболочка II: 97
- стимуляция антигеном V: 10
- В-Лимфоциты (В-клетки) V: 8-12, 20-21
- идиотипы V: 52
- моноспецифические V: 41
- образование V: 37
- синтез антител V: 10, 11, 42-43
- Т-Лимфоциты (Т-клетки) V: 8-12, 19
- активированные V: 10, 54
- антиген-специфические V: 54
- и клеточный иммунитет V: 51
- регуляторные V: 56
- секретирующие факторы V: 56
- субпопуляции V: 52-59, 62
- узнавание вирусных антигенов V: 53
- Линкерные участки II: 207
- Липидные агрегаты I: 73
- бислои II: 65, 167
- асимметрия II: 72
- взаимодействие с белками II: 71, 76
- молекулярный состав II: 67, 68, 71
- сплитание и слияние II: 120
- строение II: 69
- текучесть II: 70
- черные мембраны II: 69
- эндоплазматического ретикулума II: 167-168
- Липиды бактериальных клеток I: 68
- плазматической мембраны II: 65-73
- См. также Липидные бислои
- синтез II: 167-168
- транспорт внутри органелл II: 198-199
- Липовая кислота II: 149
- Липопротеины низкой плотности (ЛНП) II: 123-125
- Липосомы II: 69
- синтетические II: 26
- Лист V: 164, 166
- Литическая инфекция II: 268
- Литический комплекс V: 46, 48, 50
- Локальные химические медиаторы III: 245
- как факторы роста II: 255
- нервных окончаний (нейрорегуляторы) II: 253
- разрушение III: 252
- Люлиберин III: 249
- Лютеинизирующий гормон (ЛГ) III: 249, 265; IV: 34
- Макромолекулы I: 111
- в составе бактериальной клетки I: 68
- взаимодействие I: 113-117
- диффузия I: 117
- транспорт через мембраны II: 116
- ультрацентрифугирование I: 189
- электронная микроскопия I: 176
- Макрофаги II: 121, 126-128; IV: 131, 161-163, 166; V: 6
- активация Т-хелперами V: 54
- Малахитовый зеленый I: 167
- Малые молекулы I: 68, 95
- биосинтез I: 61
- диффузия I: 116, 117

- неполярные II: 100
- транспорт через мембрану II: 99
- Маявлоза II: 164, 165, 175, 178; III: 231; V: 180
- Манннзо-6-фосфат II: 191
- Манннзофосфатный маркер II: 191-192
- Материнская наследственность III: 132
- Матрица I: 123; II: 10
- Матричная РНК см. Информационная РНК
- Матричный синтез I: 23, 24
- Мегакарициты IV: 160, 161, 163, 164, 166
- Медиаторы см. Локальные химические медиаторы; Нейромедиаторы
- Медная сеточка (для ультратонких срезов) I: 172
- Межклетники V: 164
- Межклеточная (клеточная) адгезия III: 131, 151, 201
 - видоспецифическая III: 204-209
 - влияние фибронектина III: 235
 - химическая сигнализация III: 245. См. также Гормоны; Локальные химические медиаторы; Нейромедиаторы; Циклический АМР
 - адаптация (десенсибилизация) клеток-мишеней к сигналам III: 281
 - с участием вторых посредников III: 261, 271
 - рецепторов III: 247, 257-270
- Межклеточные взаимодействия (связи) I: 48, 50, 109; IV: 117-119. См. также Клеточные контакты; Межклеточная адгезия; Межклеточная химическая сигнализация; Межклеточные контакты; Эмбриональная индукция
- и дифференцировка III: 134
- ингибиторные взаимодействия IV: 119
- у растений V: 172
- контакты I: 175; III: 133, 201, 211. См. также Адгезионные контакты; Десмосомы; Замыкающие контакты; Плотные контакты; Проводящие контакты; Синапсы; Химические синапсы; Щелевые контакты; Электрические синапсы
- Межтканевые взаимодействия III: 222, 231
- Мезенхима IV: 96-98, 101, 104
 - вторичная, первичная IV: 56-58
- Мезодерма IV: 58
 - индукция нервной трубки IV: 111
- Мейоз I: 39; II: 51; IV: 7, 8, 15, 26. См. также Генетическая рекомбинация; Кроссинговер; Конъюгация хромосом; Хиазмы; названия отдельных фаз
- в оогенезе IV: 30
- в сперматогенезе IV: 36, 37
- второе деление IV: 16-17, 26
- первое деление IV: 16-17, 25, 26, 29, 30, 35
- Меланин IV: 133
- Меланоциты IV: 131
- Мембранные белки I: 160, 176; II: 71, 75, 78
 - в зонах слияния II: 97
 - интегральные II: 76
 - кластеризация II: 89-90
 - «сплыв» II: 91-93
 - латеральная диффузия II: 94
 - направленное течение II: 86
 - периплазматические II: 112
 - периферические II: 76
 - поверхность II: 78
 - «полоса II» II: 82, 84, 86
 - «сшивка» II: 89-92
 - транспортные II: 99-103
 - углеводы II: 96
- Мембранный потенциал II: 101, 103, 112; III: 20, 21, 218; V: 76-79. См. также Потенциал действия
- временная суммация V: 106
- и проницаемость V: 77
- тела нейрона V: 80, 105
- яйцеклетки IV: 45-46
- поток II: 92
- транспорт II: 99, 116
- Мембраносвязанные антитела V: 42
- Мембраны см. Внутриклеточные мембраны; Клеточные мембраны; Митохондриальные мембраны; Окончатые мембраны; Плазматическая мембрана; Пресинаптические мембраны; Хлоропласты
 - вокруг первой клетки I: 26-28
 - зоны слияния II: 196-199
 - искусственные II: 115
 - каналы см. Ионные каналы
 - круговорот II: 180-182
 - проницаемость V: 77-80
- Меристемы V: 197
- Меркаптоэтанол I: 196
- Метаболизм (См. также Метаболические пути; Цикл лимонной кислоты)
 - анаэробный, аэробный I: 39
 - компартментализация I: 108
 - окислительный I: 37
 - промежуточный II: 141
 - регуляция I: 102-105, 155
- Метаболическая кооперация клеток, метаболическое сопряжение III: 215, 217
- Метаболические пути (и метаболические реакции) I: 31, 62, 102
 - регуляция I: 104
- Метан I: 84
- Металлазия IV: 136
- Метастазирование IV: 182
- Метафаза мейоза IV: 23, 25, 26
 - митоза III: 176-178
 - расположение хромосом III: 182
- Метафазная пластинка III: 182-184
- Метафазные хромосомы II: 219, 221; III: 181
 - 1-Метиладенин IV: 32
- Метил-акцептирующие белки хемотаксиса (МБХ) III: 287-290
- 7-Метилгуанозин II: 147
- Метилтрансфераза III: 288
- 5-Метилурацил II: 28
- 5-Метилцитозин II: 287
- Метильная группа ($-\text{CH}_3$) I: 66-68
 - перенос I: 99
- Метионин I: 77, 105, 199
- Миграция клеток III: 202; IV: 121-126
- Миелин II: 73
- Миеллиновая оболочка I: 53; V: 91
- Мислома V: 31, 37
- Миеломные белки V: 31
- Микоплазмы I: 28
- Микроворсинки III: 99, 110
 - эпителиальных клеток II: 111
 - яйцеклетки IV: 43, 46
- Микроглия V: 75
- Микроглобулины V: 59
- Микроинъекции I: 207
- Микропиле IV: 45
- Микропласты I: 16
- Микроскопия I: 165
 - в светлом поле I: 169
 - важнейшие открытия I: 170
 - интерференционная I: 168, 169
 - фазово-контрастная I: 168-169
 - электронная I: 170-179; II: 84
- Микросомы II: 155-157
- Микротом I: 167
- Микротрабекулярная сеть III: 127, 128
- Микротрубочка I: 41; III: 9, 74, 75, 97, 106
 - в растительной клетке V: 192, 199
 - в эпителиях I: 205; IV: 63
 - веретена I: 46; III: 179, 181, 184-187
 - жгутиков и ресничек III: 89-95, 107
 - как организаторы цитоскелета III: 129
 - кинетохорные и полюсные III: 177, 182, 184, 187
 - кортикального слоя инфузории I: 42
 - нейронов V: 130-136
 - образование III: 100-105
 - полярность III: 102
 - препрофазный пучок III: 130; V: 199
 - скольжение III: 93-96
 - in vitro III: 100-102
 - центры организации III: 105, 106
- Микрофибриллы в растительной клетке V: 162-164, 170, 192
- Микрофиламенты см. Актиновые филаменты
- Микропили (микрошпиги, филоподии) I: 12-15; III: 112, 114, 131; V: 133-136
- Миксобактерии I: 47; III: 203
 - жизненный цикл III: 205
- Миксомицеты III: 204, 285
- Минорные белки, исследование методом рекомбинантных ДНК I: 215
- Миобласты IV: 171-173
 - миграция IV: 122
- Миоглобин I: 136, 137
- Миозин III: 80-86; IV: 171, 174
 - в гладких мышцах III: 86
 - в немембранных клетках III: 114-116, 120, 121
 - роль в цитокинезе III: 191
 - сокращение цитоплазматических гелей III: 119
 - строение III: 80, 81
 - шарнирные участки III: 83
- Миозиновые головки III: 82-84
 - субфрагменты (S1-фрагменты) III: 82
- Миозиновый стержень III: 82
- Миофибриллы I: 147; III: 76-77, 131
 - белковые компоненты III: 84
- Миофиламенты III: 76-81, 131
- Миозитиляльные клетки IV: 158, 159, 170
- Митоз (митотическое деление) I: 13, 39, 46, 118; III: 139-141, 171-174. См. также Клеточное деление; Митотическое веретено
 - поведение ядрышка II: 250
 - сравнение с мейозом IV: 15, 16, 23, 25-26, 153
 - стадии III: 175-179. См. также по названиям фаз
 - эволюция III: 195-196
- Митотическая рекомбинация IV: 82-85
 - сегрегация III: 60

- Митотические центры III: 177, 181. *См. также* Центриоли
- Митотический аппарат III: 175
- индекс III: 142
- Митотическое (клеточное) веретено I: 13, 41, 46; III: 130, 177, 179–182, 189. *См. также* Кинетохоры; Микротрубочки; Центриоли
- анастральное III: 181
- биполярное III: 175–178
- полярное тельце III: 158; IV: 29
- эволюция III: 196
- деление *см.* Клеточный цикл; Митоз; Цитокinesis
- Митохондриальные мембраны I: 37; II: 168–169, 196; III: 8–11, 15–21, 25, 28–29. *См. также* Внутренняя мембрана митохондрий; Наружная мембрана митохондрий
- место контакта наружной и внутренней мембран III: 65
- Митохондриальный геном III: 54–64, 68
- у дрожжей III: 59, 60
- у человека III: 62
- Митохондрии I: 35–39, 92, 93, 160, 172; II: 135–137, 151, 196; III: 8. *См. также* Митохондриальные мембраны; Митохондриальный геном
- биогенез, ядерный контроль III: 53, 66
- бурой жировой ткани III: 34
- включение фосфолипидов в мембраны II: 168; III: 66
- деление III: 55
- импорт белков III: 64–66, 69
- липидов II: 168–169; III: 66
- как преобразователи энергии III: 7
- кристы III: 10
- матрикс II: 196; III: 8, 10, 14
- межмембранное пространство III: 8, 11
- мембраны *см.* Митохондриальные мембраны
- перемещение по клетке III: 128
- перенос протонов III: 28
- происхождение и эволюция III: 51, 67
- роль в перекачивании Ca^{2+} из цитозоля III: 268
- сборка I: 147, 148
- спермиев III: 9; IV: 35
- строение I: 35; III: 8–11, 61
- субмитохондриальные частицы III: 25
- Михаэлиса константа (K_M) I: 152
- Млекопитающие, оплодотворение IV: 48
- эмбриогенез IV: 66
- Многоклеточные организмы I: 42, 46
- Мобильные генетические элементы I: 43; II: 42, 60–61, 301–304
- «Модель качающегося ящика» I: 85
- Мозг I: 58. *См. также* Кора головного мозга
- человека V: 72
- Молекулы *см.* Макромолекулы; Малые молекулы
- амфипатические II: 67–68
- перемещение в клетке и организме I: 202–204
- принцип равновесия I: 118
- развитие на пути к первой клетке I: 22
- структура I: 177
- тепловое движение I: 117
- Молекулярное узнавание I: 111
- Молекулярные насосы I: 160
- сигналы II: 244
- Моллюски IV: 9
- Молочная железа IV: 113, 158, 159
- кислота I: 109
- Моноамины V: 101, 102
- Моноклональные антитела I: 205
- Мономеры *см.* Малые молекулы
- Моносахариды I: 68–70
- Моноциты IV: 160, 161, 166
- Морской еж IV: 41
- оплодотворение IV: 43, 47–49
- развитие IV: 56–58
- Морула IV: 67, 68, 70
- Морфия III: 283
- Морфогенетические движения IV: 58
- Мотонейроны V: 71, 72, 104, 105, 120
- гибель V: 144
- развитие V: 139, 142, 143
- Мох, клетки листа V: 195
- Мочеполовая система IV: 61
- мРНК *см.* Информационная РНК
- Мукополисахаридоз II: 190
- Мультивезикулярные тельца II: 187
- Мультиферментные комплексы I: 153
- Муравьиная кислота III: 50
- Мутанты бактерий и хемотаксис II: 286
- по клеточному циклу III: 169–171
- с нарушениями репликации ДНК II: 40
- температурочувствительные III: 153
- *bitoraxoid* IV: 81
- *petite* III: 60
- Мутации I: 51, 104, 127; II: 226
- благоприятные IV: 9, 10, 12
- в добавочных копиях генов IV: 13, 14
- вредные II: 23; IV: 11–13
- гомеозисные IV: 80–81
- исправленные I: 216
- как ошибки репликации II: 126
- плана строения IV: 82
- соматические V: 40
- спонтанные II: 23
- у дрожжей III: 58
- частоты II: 23–25
- Мышечное сокращение I: 52; II: 76
- и гидролиз АТФ III: 80
- кальций-зависимое II: 85–87
- модель скользящих нитей II: 77–78
- Мышечные веретена V: 119, 120
- клетки (волокна) III: 76, 123, 238; IV: 170–172. *См. также* Миобласты; Миоэпителиальные клетки
- влияние гормонов III: 265
- денервация и реиннервация V: 112–114
- Мышцы I: 45, 109; III: 77; IV: 61. *См. также* Гладкие мышцы; Мышечное сокращение; Мышечные клетки; Сердечная мышца
- иннервация и дифференцировка IV: 174
- летательные (у насекомых) I: 176; III: 79, 80, 130, 131
- электростимуляция IV: 174
- Мышь, молочная железа IV: 113
- эмбриогенез IV: 66
- мяРНК *см.* Рибонуклеиновые частицы
- Надпочечники III: 250, 265; IV: 124
- Наружная митохондриальная мембрана III: 8, 11
- Насекомые *см.* Дрозофила; *Drosophila*;
- Таракан
- Наследственность, механизмы I: 125–127
- Натриево-кальцевый ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$) насос I: 159–160; II: 103–108. *См. также* Аденозинтрифосфатаза
- нервных клеток V: 76
- Натриевые каналы V: 79, 81–83
- конформационные изменения V: 85, 88
- насосы в тонопласте V: 186
- Натриевый равновесный потенциал V: 78
- Натрий, ионы (Na^+) в яйцеклетке IV: 48, 49
- влияние на образование бластоцеля IV: 55
- Негативное контрастирование I: 176
- Незаменимые аминокислоты I: 94
- Нейриты V: 133–137
- Нейромедиаторы I: 54; III: 245, 248, 250; V: 73
- в синапсе III: 211; V: 93, 101, 104
- возбуждающие III: 254
- вызвождение «квантами» V: 97
- тормозные III: 254
- Нейронная доктрина I: 183
- специфичность V: 142–143, 147–149
- Нейронные проекции V: 146
- Нейроны (нервные клетки) I: 49, 52, 54–58; II: 183; III: 123; IV: 131, 137. *См. также* Аксоны; Дендриты; Мотонейроны
- беспозвоночных V: 110, 111
- бинакулярные и моноккулярные V: 152
- вставочные (интернейроны) V: 72, 133
- гибель V: 143–144
- миграция V: 139
- облегчающие V: 117
- обонятельные IV: 153
- передача электрических сигналов V: 71
- поведение в культуре *in vitro* I: 55–56
- развитие и сохранение структуры V: 130
- роль в адаптации организма I: 54
- сенсорные V: 72, 117, 137
- сетчатки IV: 140
- симпатические III: 256
- скопления в мозгу (ядра) V: 147
- Нейропептиды V: 101, 102
- амакриновых клеток V: 126
- Нейросекреторные клетки III: 246
- Нейротензин V: 102
- Нейрофиламенты III: 122–124; V: 130, 134, 135
- Нейруляция IV: 56, 62
- Нейтральные мутации I: 127
- Нейтрофилы (полиморфноядерные лейкоциты) IV: 6, 160, 161, 166
- Нековалентные связи I: 113
- Некодирующие (вставочные) нуклеотидные последовательности *см.* Интроны
- Нексин III: 92
- Нематода IV: 113
- Неменделевское (цитоплазматическое) наследование III: 59, 60
- Неопластическая трансформация I: 185; III: 129, 150–151
- Нервная пластинка IV: 62
- система I: 54; IV: 62; V: 71. *См. также* Мотонейроны, Нейромедиаторы; Нейроны; Нейросекреторные клетки

- развитие I: 55; IV: 125
- регуляция секреции гормонов III: 247
- человека I: 55; V: 72
- ткань I: 44
- трубка IV: 62-64, 111; V: 139
- Нервно-мышечное соединение I: 52; II: 113, 182, 183; V: 94-101
- развитие V: 138
- распределение ионных каналов V: 112-117
- Нервные валики IV: 62
- ганглии V: 72
- сенсорные V: 137
- импульсы см. Потенциал действия
- клетки см. Нейроны
- окования III: 248, 256. *См. также* Синапсы
- связи V: 128
- Нервный гребень IV: 62, 122-125; V: 139
- миграция клеток III: 202, 204
- Нернста уравнение V: 78
- Несетринские хроматиды IV: 17
- Никотинамидадениндинуклеотид (NAD⁺, NADH) I: 89-93, 99-101, 107; III: 13-19, 33, 43, 48, 50
- Никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADP, NADPH) I: 99-101; III: 38-41, 43-45, 47, 49
- строение I: 91, 100
- Нитрат, восстановление до нитрита III: 47
- Нитрогеназа V: 179
- 2-Нитро-5-тиоцианбензоат I: 199
- Норадреналин III: 248, 254; V: 104
- структура V: 102
- Нуклеазы II: 27, 207
- Нуклеиновые кислоты I: 79, 80, 119. *См. также* ДНК; РНК
- как зонды I: 211
- репликация I: 24-26, 101
- структура I: 120-121
- Нуклеозиддифосфаты см. Аденозиндифосфат; Гуанозиндифосфат
- Нуклеозидтрифосфаты I: 92. *См. также* Аденозинтрифосфат; Гуанозинтрифосфат
- Нуклеозиды I: 79
- Нуклеосомные нити II: 208
- Нуклеосомы II: 41, 206-213, 225; III: 162
- расположение в хромосоме II: 216
- поведение во время транскрипции II: 232, 274-275
- строение II: 208
- фазирование II: 215, 216
- Нуклеотид-сахарные соединения II: 166, 176
- Нуклеотидные основания I: 75, 78, 79, 120, 122
- спаривание I: 125
- последовательности I: 127-131. *См. также* Полинуклеотиды
- в генах, определение I: 128, 212; II: 244
- подвижные II: 60-61. *См. также* Мобильные генетические элементы
- самокомплементарные II: 11
- Нуклеотиды I: 22-24, 75-80, 122, 125
- бактериальной клетки I: 68
- гидролиз I: 98
- ковалентная модификация II: 16-17
- необычные II: 16, 17
- синтетические II: 287
- NAD, NADH см. Никотинамидадениндинуклеотид
- NADH-дегидрогеназа III: 29
- NADP, NADPH см. Никотинамидадениндинуклеотидфосфат
- (Na⁺ + K⁺) насос см. Натриево-кальцевый насос
- (Na⁺ + K⁺)-АТФ-аза см. Аденозинтрифосфатаза
- Облегченная диффузия II: 101-103
- Обмен веществ см. Метаболизм; Промежуточный обмен
- Оболочка оплодотворения IV: 46, 47
- Обонятельный эпителий IV: 153
- Обратная связь, принцип I: 155
- транскрипция I: 212; II: 49; III: 152
- Обучение I: 56
- Овальбумин III: 279
- Овуляция IV: 29, 31
- Одноцепочечная ДНК I: 124; II: 36
- Оказки фрагменты II: 33
- Окаймленные пузырьки II: 122-126, 173, 181-184. *См. также* Гольджи аппарат
- ямки II: 122-126, 182, 183
- в растительных клетках V: 187
- Окисление I: 84, 100
- в митохондриях III: 10
- Окислительно-восстановительные потенциалы (редокс-потенциалы) III: 30, 44, 50
- Окислительное фосфорилирование I: 91-94, 108; III: 10, 15, 20
- хемосмотическая гипотеза III: 16, 34
- эволюция III: 50
- Окончатые мембраны II: 257
- Оксалоацетат I: 91, 93, 99; III: 14
- Оксядазы II: 192
- Окситоцин IV: 159
- Окоглотарат I: 93
- Олигодендрциты V: 75, 91
- Олигосахариды I: 69, 71, 185; II: 162-166, 175
- процессинг II: 176-178
- с фосфорилированным остатком маннозы II: 190
- сложные II: 175, 176
- Омматины I: 57
- Онкогенные (опухолеродные) вирусы II: 47-49; III: 150
- влияние на цитоскелет III: 129
- ДНК-содержащие II: 48; III: 151-152
- происхождение III: 156
- РНК-содержащие (ретровирусы) II: 47; III: 151-155
- Онкогены III: 153-158
- из опухолей человека III: 157
- Оогенез IV: 29-30, 34
- Оогонии IV: 28, 29, 31
- Ооциты IV: 22, 27, 29, 30, 33
- амплификация генов II: 292
- куриные, образование желтка II: 123
- лягушки, окончатые мембраны II: 257
- Оператор II: 263
- Опероны см. Лактозный оперон
- Опиатные рецепторы III: 283
- Оплодотворение IV: 7, 40. *См. также* Оболочка оплодотворения
- in vitro IV: 48
- Опоясывающая десмосома III: 211, 212
- Опсин V: 124
- Оптическая дифракция I: 166, 179
- Оптические изомеры I: 76
- Опухолевая трансформация см. Неопластическая трансформация
- Опухолеродные вирусы см. Онкогенные вирусы
- Опухоль (опухолевые клетки) III: 149; IV: 182-183; V: 64
- доброкачественные IV: 183
- механизм возникновения III: 156, 157
- Органеллы II: 133. *См. также по названиям отдельных органелл*
- ассоциация с цитоскелетом III: 128
- перемещение в растительной клетке V: 194
- прокариот I: 39
- распределение между дочерними клетками IV: 194
- с двойными мембранами II: 196
- ультрацентрифугирование I: 189
- электронная микроскопия I: 172, 173
- эукариотических клеток I: 34-39
- Органическая химия I: 63
- Осмос I: 65
- Основания I: 65. *См. также* Нуклеотидные основания
- Остаточное тельце III: 177, 191
- Остеобласты I: 42; IV: 176
- Остеонид см. Костный матрикс
- Остеокласты IV: 176-180
- Остеонектин IV: 176
- Остеоциты IV: 176, 177
- Оттенеение (в электронной микроскопии) I: 174, 175
- Палочки (сетчатки) IV: 141; V: 123-125
- рецептивное поле V: 127
- Пальмитиновая кислота I: 74
- Память и пластичность синапсов V: 115
- и распределение ионных каналов в плазматической мембране V: 112
- иммунологическая V: 15
- клеточная I: 50; II: 266, 282; IV: 75
- кратковременная V: 116
- Палаин III: 81; V: 21, 22
- Парамиция III: 284. *См. также* Paramecium
- Парасимпатические ганглии IV: 124
- Паратормон III: 249, 265
- Парацитарные железы III: 249
- Паренхимные клетки V: 168
- Партеногенез III: 108; IV: 44, 71
- Пассивный транспорт II: 101, 112
- Пахитена IV: 18-22
- Пектины III: 236; V: 162-164
- Пентозы I: 70
- Пепсин V: 22
- Пептидилтрансфераза II: 19, 144
- Пептидил-тРНК II: 15, 19
- Пептидил-тРНК-связывающий участок (Р-участок) II: 15, 18
- Пептидные связи I: 76; II: 19
- карты I: 199-200
- фрагменты I: 199
- Пептидогликаны II: 197
- Пептиды как медиаторы III: 248-250
- Первичная клеточная стенка V: 161, 162, 167
- ресничка III: 107
- Переваривание пищи IV: 143
- Передающие клетки V: 177, 178
- Передифференцировка IV: 136-137; V: 198
- Перекрестные реакции V: 65
- Перенос групп I: 99

- протонов в митохондриях III: 28–34. *См. также* Хемосмотическая гипотеза
- в хлоропластах III: 46
- электронов I: 93; III: 30, 31, 33. *См. также* Дыхательная цепь; Электрон-транспортная цепь
- в хлоропластах III: 42, 52
- у бактерий III: 52
- у сине-зеленых водорослей III: 51
- эволюция III: 48
- Пересадки *см.* Трансплантация
- Перинуклеарное пространство II: 252
- Периплазматические белки III: 287, 288
- Периплазматическое пространство II: 112
- Перихондрий IV: 175–177
- Перицентриолярный материал цитоплазмы III: 109
- Пермеаза (М-белок) II: 111
- Пероксидаза II: 121
- хрева V: 142
- Пероксисомы I: 34, 39; II: 135–137, 151, 185, 192–195
- Петельные домены (петельная структура, петельный хроматин) II: 216–226, 272, 275–280; III: 162
- разворачивание II: 275
- Печень I: 109; III: 249; IV: 61, 143. *См. также* Гепатоциты
- влияние гормонов III: 265
- содержание гликозаминогликанов III: 231
- цирроз IV: 146
- Пигментная ксеродерма II: 24
- Пигментные клетки IV: 124
- Пигментный эпителий (сетчатки) IV: 133
- «Пинг-понг» I: 159; II: 103, 105
- Пиноцитоз II: 116–117
- Пирамидные клетки V: 74, 131
- Пиридоксальфосфат II: 149
- Пиримидиновые основания I: 67, 78, 80
- Пирофосфат I: 96, 98; II: 31, 166
- Пируват I: 88, 90, 99, 107; III: 107
- Пируватдегидрогеназа I: 107; III: 13
- Пируваткарбоксилаза I: 99
- Пищеварительные ферменты IV: 73
- Плавучая плотность I: 190
- Плазматическая мембрана I: 28, 176; II: 65, 93, 137. *См. также* Межклеточные контакты; Мембранный потенциал
- белковые каналы II: 112
- белковый состав II: 71, 75
- в гетерокарионах II: 87, 88
- в местах межклеточных контактов III: 213–219
- воздействие комплемента V: 49
- липидный бислой II: 65–73, 81, 96, 100, 170
- миелиновых волокон V: 91
- обновление II: 92, 93; III: 134. *См. также* Экзоцитоз; Эндоцитоз
- плазмодесмы V: 173–175
- протопласта V: 207
- рецепторы для сигнальных молекул III: 261–268
- роль в оплодотворении IV: 41–44
- слияние II: 87, 120
- содержание гликолипидов II: 67, 73
- строение II: 66, 67, 84
- текучесть II: 70, 88
- транспорт макромолекул и частиц II: 116. *См. также* Экзоцитоз; Эндоцитоз
- малых молекул II: 99
- трансформированных клеток III: 151
- углеводный состав II: 96–99
- эритроцитов II: 66, 78
- Плазматические клетки V: 10, 31, 37
- Плазмиды I: 208–211; II: 50
- Плазмодесмы I: 48; III: 193; V: 172–175
- План строения тела IV: 64, 82
- Пластиды V: 182
- Пластинки прикрепления III: 116
- Пластохинон III: 44, 45
- Пластоцианин III: 44, 45
- Плацента IV: 66
- Плодовая мушка *см.* Дрозофила; *Drosophila*
- Плодовое тело I: 47; III: 204–206
- Плотные контакты III: 211, 213
- бластомеров IV: 55, 56
- эпителия II: 95
- Плотный матрикс IV: 175
- Поведение животных I: 56, 57
- Поверхностные рецепторы *см.* Рецепторы клеточной поверхности
- Подвижность клеток I: 12–16. *См. также* Клетки, движение
- Подвижные переносчики ионов II: 115
- (мобильные) элементы (гены) *см.* Мобильные генетические элементы
- Поджелудочная железа III: 249
- Позиционная информация IV: 96
- Позиционные сигналы III: 148
- Полиакриламидный гель I: 195–198
- Полибелки II: 148
- Полидезокситимидиловая кислота [poly(dT)] II: 236
- Полиизопреноиды I: 73
- Поликлональные участки (у дрозофилы) IV: 83
- poly(A)-Полимераза II: 233
- Полимеры (биологические) I: 22, 101–102
- Полиморфизм сбалансированный IV: 13
- Полиморфноядерные лейкоциты *см.* Нейтрофилы
- Полинуклеотиды (полинуклеотидные последовательности, цепи) I: 22–26, 32, 101, 124; II: 22, 214, 215
- антипараллельные I: 123
- как затравка II: 31
- матрица I: 23
- репликация I: 24–26, 98
- синтетические II: 236
- ССА I: 130
- poly(A) II: 147, 235, 236
- Полнпептиды (полнпептидные цепи) I: 22, 25, 75, 139; II: 15
- Полирибосомы *см.* Полисомы
- Полисахаридно-белковый матрикс (клеточной стенки) V: 161
- Полисахариды (полисахаридные цепи) I: 69, 71
- клеточной стенки II: 176; V: 161–165
- образование гелей III: 221, 233, 236
- синтез I: 101
- Полисомы I: 131; II: 143–146
- Полиспермия IV: 45–47
- Политенные хромосомы II: 217, 222–226; IV: 31. *См. также* Хромосомные пуфы
- диски и междисковые участки II: 224–225, 275, 276
- расположение в ядре II: 258, 259
- Полиуридиловая кислота [poly(U)] I: 23
- Половое размножение I: 52; IV: 7–13
- Половые клетки (гаметы) IV: 7, 15–17, 27, 181
- миграция IV: 122
- нематод IV: 118–119
- первичные I: 51
- хромосомы II: 284; IV: 20, 26
- «Полоса III» II: 79, 82, 85
- Полудесмосомы II: 213, 214
- Полярная плазма IV: 27
- Полярные гранулы IV: 27
- Поровый канал II: 256
- комплекс II: 256
- Поры клеточной стенки V: 165
- Постсинаптическая клетка V: 73
- мембрана V: 95
- Постсинаптический потенциал (ПСП) V: 103–108
- перекодирование V: 107
- Посттрансляционный импорт II: 161; III: 66
- Потенциал действия (нервный импульс) II: 114; III: 263, 281; V: 73, 76, 96
- возникновение V: 85
- закон «все или ничего» V: 86
- распространение по аксону V: 88–91, 107
- покоя V: 77
- Потенциал-зависимые каналы V: 76
- Потовые железы IV: 158
- Почечные клубочки III: 238
- Почки (выделительный орган) III: 265
- Почкование (у гидры) I: 20; IV: 7
- Правило ассоциативного синаптогенеза V: 153–154
- Праймеры II: 34, 35
- Пре-В-клетка V: 41
- Пресинаптическая клетка V: 73
- мембрана II: 183; V: 95. *См. также* Нервно-мышечные соединения
- Пресинаптические сигналы V: 106
- Пресинаптическое облегчение V: 111
- торможение V: 111
- Пресинаптическая V: 21, 28, 29
- Привыкание V: 116
- Прикрепительный диск IV: 22
- Примордиальные фолликулы IV: 32–35
- «Принцип новизны» I: 147
- Провирусы II: 46, 47, 50
- Проводящие контакты III: 211
- Прогестерон III: 265; IV: 32
- Проинсулин I: 148
- Происхождение жизни I: 21–22; II: 11
- Прокамбиальные клетки V: 170
- Прокариотические водоросли I: 37
- клетки I: 29–31, 39, 43
- сравнение с эукариотическими клетками I: 39
- Проколлаген III: 224, 225
- Проколлагенпептидазы III: 225
- Пролин I: 77
- Проллиферативные единицы IV: 154–156
- Проллиферация клеток IV: 87
- молочной железы IV: 159
- печени IV: 146
- стволовых IV: 151–152
- эндотелиальных IV: 148
- миобластов IV: 171
- Промежуточные филаменты III: 75, 115, 121–123, 190
- иммунофлуоресцентная микроско-

- пия III: 124–125, 133
Прометафаза III: 176–178, 182, 183
Промитохондрии III: 60
Промотор (старт-сигнал) II: 8–11, 36, 228
– и регуляция транскрипции II: 263–265
Пронуклеусы IV: 44
Пропластиды V: 182, 183
Просветивающий (трансмиссионный) электронный микроскоп (ПЭМ) I: 170, 171
Простагландины III: 248, 252, 253
Простейшие I: 41
Протеиназы I: 107; II: 149, 150; III: 129, 155
– роль в делении клеток III: 173–174
– субъединицы III: 271, 272
– Ca^{2+} -зависимые III: 116
– cAMP-зависимые III: 271
Протеинфосфатазы II: 150
Протеогликаны II: 97; III: 230, 234, 235
Протеолитические ферменты I: 140; IV: 46
Протеолитический каскад V: 46, 50
Протисты I: 39, 41
Протонный насос II: 83; V: 203
– градиент в митохондриях II: 8; III: 16, 19–21, 33–34
– в хлоропластах III: 44
Протонодвижущая сила III: 20, 27
Протонофоры (ионофоры) III: 33
Протоны (водородные ионы, H^+) IV: 48.
См. также Перенос протонов; Протонный градиент; Протонодвижущая сила
Протопласты V: 166, 171, 206–207
Протофиламенты III: 89, 91
Протохлорофилл V: 183
Профаза мейоза IV: 22, 23, 26, 30, 35, 36
– мейоза III: 174–178
Профилин III: 99, 121
Псевдоподия амёбы III: 117, 118
– клеток первичной мезенхимы IV: 56–58
Псориаз IV: 157
Пуриновые основания I: 67, 78, 80
Пурпурные клетки V: 74, 130
Пурины II: 21, 144
Пурпурная мембрана II: 83
Пуфы см. Хромосомные пуфы
Пыльцевые зерна V: 171, 181
– получение гаплоидных растений из них V: 205
Пэтчинг II: 90
Равновесие химических реакций I: 117–118, 153
Радиоавтография I: 204; II: 30
– гетерохроматина II: 283
– использование для изучения модификации углеводов II: 165, 178
– пуфов II: 275, 276
– электронная II: 165, 178, 179
Радиоактивные изотопы I: 201–204
Радиоиммунный анализ V: 27, 28
Развитие, генетический контроль IV: 77.
См. также Эмбриогенез
Размножение (воспроизведение) I: 51; IV: 7. См. также Половое размножение; Почкование
Разобшающие агенты III: 33, 34
Рах (раковые опухоли) II: 24, 48; III: 99; IV: 182
– неиммунологический механизм защиты V: 65
– толстого кишечника II: 24
Рамки считывания I: 128, 129; II: 19
Ранние перехваты V: 92, 93
Растения I: 39. См. также Растительные клетки
– C_3 , C_4 III: 41
Растительные клетки V: 160
– движение цитоплазмы V: 193
– строение I: 34–35; V: 182
Регенерационная бластема IV: 104
Регенерация интеркалярная (вставочная) IV: 105–110
– клеточной стенки V: 206
– конечностей IV: 104–109
– печени IV: 146
– правила интеркаляции, непрерывности, роста IV: 106–110
– растительных клеток V: 203
– связей между глазом и мозгом V: 148
Регуляторные белки I: 128; II: 211–213, 262, 266–271
– процессы III: 277, 279–281
Регуляторный центр I: 156
Регуляция активности генов II: 215, 268–275, 281, 286–291
– в клетках разных типов II: 261
– гормонами III: 279
– механизмы II: 282
– негативная II: 264
– позитивная II: 266
– у прокариот II: 262, 266, 286
– у эукариот II: 264, 268, 271–275
Редокс-потенциал см. Окислительно-восстановительные потенциалы
Рейннерия V: 113
Реконбинационные узелки IV: 19, 21, 22, 24
Реконбинация (генетическая) II: 7; IV: 7, 13, 14, 17. См. также Сайт-специфическая рекомбинация
– и миграция цепей II: 56, 57
– и обмен с перекрещиванием цепей II: 56
– между сестринскими хроматидами II: 53
– методы исследования I: 207
– механизмы II: 51, 54, 56
– общая II: 51–53, 58
– роль в эволюции белка II: 295, 299
Ренатурация РНК I: 213; II: 53
Рентгеновские лучи I: 179
Рентгеноструктурный анализ I: 178–182
– белков I: 134, 148, 178
– гликопротеинов I: 179
– иммуноглобулинов V: 34
Репликация (РНК-зависимые РНК-полимеразы) II: 47
Репликативные единицы III: 161, 166
Репликационная вилка II: 32, 37, 39; III: 158
– инициация II: 41
Репликационные белки II: 37
Репликационный глаз (пузырь) II: 41; III: 161
Репликация см. ДНК; Полинуклеотиды; РНК
– ошибки I: 24, 126–127
Реснички I: 147; II: 88, 95
– движение III: 88
– парамеций III: 132, 284
– сборка I: 147, 148
– строение III: 89
Рестриктирующие нуклеазы I: 208–210
Рестрикции точка III: 142, 143
Рестрикционная карта I: 210
Ретиналь II: 83; V: 124
Ретино-текстальная проекция V: 147
Ретровирусы см. Онкогенные вирусы
Рефлексо-интерференционная микроскопия III: 117
Рефлекторная дуга V: 120
Рефрактерность V: 86
Рецептивные поля V: 127–129
Рецепторные белки, взаимодействие с аденилатциклазой II: 264–268
– инактивация III: 282
– периплазматические III: 287
Рецепторный потенциал V: 119, 121
Рецепторы III: 247, 264. См. также Рецепторные белки
– ацетилхолиновые V: 99, 113
– «внесинаптические» V: 113
– внутриклеточные II: 191; III: 257
– клеточной поверхности II: 123–127; III: 261
– комплексы с гормонами III: 257
– растяжения V: 120. См. также Мышечные веретена
– сенсорные V: 121
– Т-клеток V: 51
Рецессивные летали (рецессивные летальные мутации) IV: 11, 12, 31, 39
Реципрокная межхромосомная транслокация II: 294
Рибоза I: 80, 128
Рибонуклеаза I: 148, 151
– панкреатическая III: 233
Рибонуклеиновая кислота см. РНК
Рибонуклеозидмонофосфаты II: 8
Рибонуклеозидтрифосфаты II: 8, 261
Рибонуклеопротеиновые частицы (комплексы) II: 233
– малые ядерные (мяРНК) II: 237
Рибосомная РНК (рРНК) I: 130; II: 11, 143, 234
– в яйцеклетках IV: 31
– синтез II: 245
– в хлоропластах III: 57
Рибосомы I: 13, 130; II: 7, 13, 17, 21, 172.
См. также Полисомы
– в лимфоцитах V: 10
– в митохондриях III: 58
– в нейронах V: 131
– в хлоропластах III: 57–58
– перемещение по клетке III: 128
– прокариот и эукариот II: 18, 143
– роль в синтезе белка II: 17–19, 143–146
– самосборка I: 147
– эндоплазматического ретикулума II: 152–161
Рибофорины II: 157, 160
Рибулозо-1,5-бисфосфат-карбоксилаза III: 64
Рибулозо-5-фосфат II: 40
Рибулозофосфат-карбоксилаза III: 39, 41
Рифампицин II: 21
РНК I: 22, 28, 29, 80, 128. См. также Гетерогенная ядерная РНК; Информационная РНК; Процессивная РНК; Рибосомная РНК; РНК-транскрипт; Транспортная РНК

- в мейозе IV: 22, 29
- в яйцеклетках IV: 31
- виды II: 234
- вирусов II: 47
- выделение и очистка II: 236, 238
- двухцепочечный участок I: 123
- копирование аминокислот I: 128
- при дроблении IV: 27, 54
- прокариот и эукариот, сравнение I: 39
- репликация I: 47
- процессинг I: 214; II: 10, 17, 204, 228, 235, 237, 241, 281; III: 63
- синтез I: 39; II: 8-11, 228; III: 169
- радиоавтографическое выявление II: 282, 283
- терминация II: 228
- структура I: 120-123
- А-форма I: 123
- «шишка» II: 11
- экспорт из ядра II: 244
- ЭС II: 213, 228, 229, 247, 248
- 5,8S II: 246, 248
- 18S II: 246
- 28S II: 246
- 45S II: 246-248
- РНК/ДНК-дуплекс II: 262
- РНК-затравка (праймер) II: 35, 36
- РНК-полимеразы II: 8, 228-235, 241, 247
- ингибирование транскрипции II: 263
- у *Escherichia coli* II: 11
- РНК-праймаза II: 35
- РНК-содержащие вирусы I: 145-146; II: 47
- РНК-транскрипты II: 233-237, 264; V: 42
- выщепление нитронных последовательностей II: 239
- изменение концевых участков II: 280
- процессинг II: 241, 244
- Роговица III: 221
- базальная мембрана III: 238
- содержание гликозаминогликанов III: 231
- коллагена III: 222
- Родамия I: 204
- Родописин II: 94; V: 124. См. также Бактериородопсин
- Рост клеток III: 139
- олухолевых III: 151
- рРНК см. Рибосомная РНК
- Рыбы, развитие IV: 65
- Сайт-специфическая рекомбинация II: 51, 58; V: 40
- Саламандра, развитие IV: 65
- Сальтаторная проводимость V: 92
- Самореплицирующиеся молекулы I: 24
- Самособирающиеся молекулы I: 142, 145-147
- Саркомеры III: 76, 77, 82
- Саркоплазматический ретикулум II: 108, 155; III: 85
- Сахара I: 22, 42, 68, 78, 82
- бактериальной клетки I: 68
- градиент концентрации II: 146
- образующие кор олигосахаридов II: 164, 175-176
- типы I: 69-71
- транспорт через плазматическую мембрану II: 100-101, 111
- Сахароза, экспорт из фотосинтезирующих тканей V: 178
- Сахарофосфатный остов (ДНК, РНК) I: 120-121
- Световая микроскопия, световой микроскоп I: 165, 166, 169-171
- Световые реакции I: 82
- Свободная энергия гидролиза АТФ I: 96, 119; III: 22, 27
- α - и β -Связи I: 71
- Секреторные клетки I: 133; II: 181
- кожи IV: 158, 159
- пузырьки II: 173, 179. См. также Гольджи аппарат
- Секреторный компонент (в антителах) V: 24, 25
- Селезенка IV: 165
- Семенники III: 250; IV: 27, 36
- Семенные каналы IV: 36, 38
- Сенсибилизация V: 116
- Сенсорные ганглии IV: 124
- нейроны V: 71, 72
- клетки I: 45
- Септированные синапсы III: 211, 214, 216
- Сердечная мышца III: 86; IV: 140
- окисление жирных кислот III: 13
- Сердечно-сосудистая система IV: 61. См. также Кровеносная система; Сердце
- Сердце, влияние гормонов III: 265
- содержание гликозаминогликанов III: 231
- Серин I: 74, 77, 104, 107, 149, 152
- Сериновые протеазы (протеиназы) I: 140, 152; IV: 10
- Серотонин (5-гидрокситриптами) III: 254
- и связывание антигена V: 25
- структура V: 102
- Серповидноклеточная анемия I: 200
- Серое вещество V: 139
- Серый серп IV: 55
- Сестринские хроматиды II: 52-54; IV: 15-18, 23-25
- Сетчатка III: 112; IV: 62-63, 113, 140; V: 125-129. См. также Колбочки; Палочки; Пигментный эпителий
- проспиривание видимого мира V: 147, 150
- Сиаловая кислота (N-ацетилнейраминовая кислота, NANA) II: 74, 75, 176, 178; III: 231
- Сигнал терминации транскрипции (стоп-кодов) II: 9, 11, 16
- Сигнальные молекулы III: 246
- водорастворимые и жирорастворимые III: 251
- верных окончаний III: 253
- пептиды II: 160
- последовательности II: 159-161
- Симбиотическая гипотеза (происхождения эукариотической клетки) I: 38; III: 67
- Симпатические ганглии IV: 124
- Симпласт V: 175
- Симпорт II: 100
- Синапсы V: 73. См. также Химические синапсы; Электрические синапсы
- активные, неактивные V: 151-153
- важнейшие события в них V: 101
- возбуждающие V: 101
- образование V: 133, 153. См. также Правило ассоциативного синаптогенеза
- пластичность V: 115
- строение V: 103
- тормозные V: 101, 129
- уничтожение V: 145
- Синаптическая базальная мембрана V: 114-115
- передача V: 93
- шель V: 73, 74, 100
- Синаптические потенциалы V: 98
- пузырьки II: 183; V: 97
- Синаптогенез V: 133, 153-154
- Синаптомембранный комплекс II: 58; IV: 18
- Синдром Дауна II: 293; IV: 35
- неподвижных ресничек (синдром Картагенера) III: 96
- тестикулярной феминизации III: 260
- Сине-зеленые водоросли (цианобактерии) III: 51
- Синовиальная жидкость III: 231
- Синцитий IV: 37
- Ситовидные трубки V: 168, 170, 171
- Сканирующий электронный микроскоп (СЭМ) I: 171, 173, 174
- Скелетные мышцы III: 76-78; IV: 169-171
- β -Складчатый слой (в белке) I: 134-137, 142
- Склеренхима V: 169
- Склериды V: 169
- Слизевик III: 204, 285
- жизненный цикл III: 207
- Соединительная ткань I: 44; IV: 61
- влияние на миграцию клеток IV: 123
- внеклеточный матрикс III: 221
- скелетная IV: 175
- Сократимое кольцо III: 114, 130, 189, 191
- Сократимые комплексы (в мышечных клетках) III: 114
- Соматические клетки I: 51; IV: 8, 181
- Соматический гибрид (растение) V: 206
- Соматомедины III: 249, 255
- Соматостатин (гормон роста) III: 244, 249, 250, 255
- структура V: 102
- Сомиты IV: 56, 63
- Сопряженная окислительно-восстановительная пара III: 30
- Сопряженные химические реакции I: 85, 86, 97
- Сосуды растений V: 170
- Спаривание оснований I: 80, 122
- и репарация и репликация ДНК II: 30
- и рекомбинация II: 51
- неоднозначное соответствие II: 16
- Спейсеры II: 246
- нетранслируемые II: 280
- Спектрин II: 79, 80
- Сперматиды IV: 36-38
- Сперматогенез IV: 36-38
- Сперматогонии IV: 36-38
- Сперматозоиды см. Спермии
- Сперматоциты IV: 19, 20, 27
- второго порядка IV: 37
- первого порядка IV: 36-39
- Спермии I: 52; II: 154, 258; IV: 6, 8, 9, 26, 29, 35-40
- активация IV: 41
- базальные тельца и центриоли III: 107
- дифференцировка IV: 38-40
- жгутики III: 9, 88; IV: 35-36
- слияние с яйцеклеткой III: 98-99
- Специализация клеток I: 48
- Спинной мозг V: 139-140

- Сплайсинг РНК II: 204, 236, 238, 243, 244
 -- и регуляция активности генов II: 273
 Споры (бактерий) I: 42
 Срединная пластинка V: 164
 Старт-сигнал *см.* Промотор
 Стволовые клетки IV: 143
 -- «бессмертные» IV: 156–157
 -- кроветворные IV: 160; V: 9
 -- плюрипотентные IV: 153, 160; V: 9
 -- скелетных мышц IV: 169
 -- у растений (инициали) V: 197–198
 -- эпидермиса IV: 151
 Стекловидное тело III: 222, 231
 Стероидомеры I: 70
 Стероиды III: 113; V: 121, 122
 Стероидные гормоны, механизм действия III: 257
 -- первичный и вторичный ответ III: 259
 -- регуляция активности генов III: 259
 Стероиды I: 73
 Стоп-сигнал (стоп-кодов, сигнал терминирования) II: 9, 11, 16, 19, 20
 Стрептомицин II: 21; III: 57
 Студенистая оболочка (*zona pellucida*) IV: 28, 29, 33, 41, 42, 44, 66, 67
 Субъединицы I: 101
 Субмитохондриальные частицы II: 25
 Судан черный I: 167
 Супрессорные факторы V: 56
 Т-Супрессоры *см.* Т-Клетки-супрессоры
 Суспензионная культура растительных клеток V: 206
 Сухожилия, связки III: 222, 235
 Сфингозин II: 73
 Сфингомиелин II: 72
 Сцинтилляционный счетчик I: 202
 Счетчики Гейгера I: 202
- Таксол III: 98
 Tandemные повторы II: 245, 273, 274, 300
 Таракад, развитие и регенерация конечности IV: 105–109
 Тау-белки III: 106
 Текториальная мембрана V: 121
 Теломеры II: 294
 Телофаза мейоза IV: 23, 26
 -- митоза III: 176–178, 188
 Темновые реакции I: 82
 Темнопольная микроскопия II: 190
 Темнопольный микроскоп I: 168
 Тепловая энергия I: 81
 Тепловое движение I: 117
 Теракардинома IV: 72
 Терафомы IV: 71, 183
 Терминальная сеть III: 110
 Терминирующие кодоны II: 19. *См. также* Стоп-сигнал
 Термодинамический анализ клетки I: 81–82
 Тестостерон II: 269; III: 250, 259
 Тетрада IV: 22
 Тетраоксид осмия I: 171
 Тетрациклин II: 21; III: 57, 67
 Тетразиламмоний V: 80
 Тетродотоксин V: 80
 Тиаминпиродифосфат I: 150
 Тиаминпиродифосфатаза II: 174
 Тилакоидная мембрана III: 36, 38
 Тилакоидное пространство III: 36, 38
 Тилакоиды III: 36–38
 Тимидин I: 204; III: 142, 217
 -- включение в мутантные клетки III: 217
 Тимидинкиназа III: 217
 Тимин (Т) I: 80, 120, 122, 128; II: 28
 -- образование димеров II: 25
 Тимус (вилочковая железа) V: 7–9
 Типы спаривания II: 290
 Тиреоглобулин II: 165
 Тиреоидный гормон *см.* Гормон щитовидной железы
 Тиреолиберин III: 247, 249
 Тиреотропный гормон (ТТГ) III: 247, 249, 262, 265
 Тирозин I: 77, 107, 199
 Тироксин III: 265
 Ткани, механизм возникновения III: 201
 -- приготовление срезов для световой микроскопии I: 167
 --- для электронной микроскопии I: 171–173; II: 165
 -- растений V: 168. *См. также* Ксилема; Флоэма
 Толерантность *см.* Иммунологическая толерантность
 Тополаст V: 184, 186
 Тонofilamenty *см.* Кератиновые филаменты
 Тормозный постсинаптический потенциал (ТПСП) V: 103
 Тотипотентность IV: 70
 Травление I: 176
 Трансдетерминация IV: 79
 Транскрипционная единица II: 230–233
 Транскрипция ДНК I: 43, 128; II: 8–11, 204, 230
 -- в клетках разных типов II: 261
 -- влияние стероидных гормонов III: 257
 --- суперспирализации ДНК II: 271
 -- генов 5S-РНК II: 213
 -- ингибирование II: 262
 Транслокация II: 294
 Трансляция РНК I: 15, 43, 131; II: 7, 16–21, 204
 -- инициация II: 19–21. *См. также* Промотор
 -- терминация II: 19. *См. также* Стоп-сигнал
 Трансмембранные белки II: 76
 Трансмембранный градиент V: 78
 -- ток V: 81
 Транспирационный ток V: 166
 Трансплантат, отторжение V: 57
 -- против хозяина V: 57
 Трансплантационные антигены (антигены гистосовместимости) V: 57
 Трансплантация IV: 97–103
 -- зона поляризующей активности IV: 98
 -- приживаемость трансплантата V: 16, 17, 57
 -- ядер IV: 73–75
 Транспозоны II: 304. *См. также* Мобильные генетические элементы
 Транспорт II: 99–132. *См. также* Активный транспорт
 -- в зонах слияния мембран II: 198–199
 -- в растительном организме V: 175
 -- кальция III: 21
 -- ретроградный V: 132, 142
 -- с помощью посттрансляционного импорта II: 161
 Транспортные белки II: 82, 84, 86
 -- пузырьки II: 169–170, 199
 -- РНК (тРНК) I: 129; II: 7, 11–19, 143, 234
 -- изменение конформации II: 12
 -- инициаторные II: 20
 -- связывание с рибосомой II: 18, 19
 -- синтез II: 245
 -- фенилаланиновые I: 130
 Трансфекция III: 153–154
 Трансформация II: 126
 Трансформированные клетки I: 185; III: 156, 237. *См. также* Неопластическая трансформация
 Трахеиды V: 170
 Тредмиллинг III: 103
 Треонин I: 77, 105, 107
 Третичная структура белка I: 140
 Триаилглицеролы (триглицериды) I: 72, 74; II: 141, 142; III: 12, 265
 «Тритгерный» белок (U-белок) III: 145
 Триглицериды *см.* Триаилглицеролы
 Триплеты *см.* Кодоны
 Трипсин I: 140, 178, 188, 199
 Триптофан I: 77, 199
 Трискелионы II: 123, 124
 Трисомия II: 293
 Тритон X-100 II: 77
 Тритоны, регенерация конечности IV: 104–105
 тРНК *см.* Транспортные РНК
 Тромбин I: 140
 Тромбоциты *см.* Кровяные пластинки
 Тропоколлаген III: 222, 225
 Тропомозин III: 84–86; IV: 171, 173
 -- немышечный III: 121
 Тропонин III: 84–86, 276; IV: 171, 173
 Трофобластодерма IV: 68
 Т-Трубочки III: 85
 Тубулин III: 89, 92, 98
 -- полимеризация III: 100
 -- сравнение с актином III: 91
 -- «тредмиллинг» III: 103
 -- эволюция III: 122
 Туникамицин II: 98, 194
 Тургор (тургорное давление) V: 165
 -- влияние ауксина V: 203
 -- регуляция V: 166
 Тучные клетки II: 119; III: 248; IV: 165, 166
 -- связывание антигена V: 25
 -- содержание гликозаминогликанов III: 231
 Тычиночные волоски V: 189, 194, 200
 Тяжелые цепи V: 21–26, 31–34, 40, 42
- Уабин II: 105–107
 Убиквитин II: 150, 211
 Убихинон (кофермент Q) III: 18, 29, 32, 52
 Углеводы I: 66
 -- мембран *см.* Мембранные углеводы
 -- модификация в аппарате Гольджи II: 174, 178
 -- насыщенные и ненасыщенные II: 68, 70
 Углерод I: 61, 84
 -- круговорот I: 83
 -- связанный с кислородом I: 67
 Углеродный скелет I: 66
 Узнавание белками нуклеиновых кислот II: 211–215
 -- в иммунологических процессах I: 53; V: 8, 53, 62–66
 -- «измененного своего» V: 64

- конусом роста аксона своей мишени V: 138
- межклеточное III: 201, 217; V: 179
- молекулярное I: 111, 116-119
- ошибки I: 118-119
- Улитка уха V: 121-123
- Ультрацентрифуга I: 189, 190
- Униполярные нейроны V: 110
- Унипорт II: 100
- Унипотентные клетки IV: 153
- Упорядоченность биологических систем I: 81, 95
- и гидролиз АТФ I: 86
- Уратоксидазы II: 192
- Урацил (U) I: 80, 128; II: 23, 25, 27-29
- Урацил-ДНК-гликозилаза II: 26-28
- Уридин I: 204; II: 275, 276, 283
- Уридинмонофосфаткиназа I: 186
- Устьица V: 166, 168
- Ухтерлони метод V: 28
- UDP-глюкоза I: 99
- Фабрициева сумка V: 8-9**
- Фаги см. Бактериофаги**
- Фагоцитоз I: 15, 53; II: 117, 126-128; V: 6, 24, 30**
- Фагоциты II: 126**
- Фаза синтеза ДНК (фаза S) III: 139-142, 158, 166-170**
- длительность III: 174
- репликационные вилки III: 158
- G₁ III: 139-146, 168-170
- G₂ III: 139, 168-170, 173
- Фазово-контрастная микроскопия I: 168; II: 226
- Фактор (факторы) агрегации клеток III: 207-209**
- инициации II: 20-21
- ингибирующий миграцию макрофагов (MIF) V: 54
- освобождения II: 19, 20
- роста I: 184, 261
- Т-клеток (интерлейкин 2) V: 54
- нервов (ФРН) III: 248, 255-256; V: 137, 146
- эпидермиса (ФРЭ) III: 156, 249, 262
- супрессорные V: 56
- транскрипции генов II: 213
- хелперные V: 56
- хемотаксиса V: 137
- эозинофилов III: 248
- Фаллоидин III: 98, 100, 129
- Фасцикулы V: 136
- Фенилаланин I: 77, 199; II: 12
- Фенотип I: 21, 24
- Ферментативная активность, влияние на метаболизм I: 104
- Ферментативные реакции I: 84
- Ферментативный катализ I: 150
- Ферментные каскады III: 277
- Ферментный комплекс III: 18-19, 29
- цитохромоксидазный III: 29
- b-c₁ III: 29, 35, 53
- b-f III: 44, 45
- NAD-дегидрогеназный III: 29
- Ферменты I: 84, 85, 153
- активное и неактивное состояния I: 107
- вирусов II: 45
- дыхательной цепи III: 18-19, 29
- ингибирование I: 104, 105
- как катализаторы I: 150, 153, 154
- ковалентные модификации I: 107
- лизосом II: 189-190
- пероксисом II: 193
- регулирующая активность III: 262
- трансмембранного транспорта II: 102, 109
- Ферредоксин III: 44, 45
- Ферритин I: 172, 204; II: 90
- Фибриллярные структуры III: 221
- полипептиды III: 122
- Фибриноген II: 23
- Фибриногенопептиды II: 23, 24
- Фибробласты I: 169, 183; II: 121, 123, 251; III: 123, 127, 129, 221, 223
- движение I: 12-16; III: 114, 117, 132-134
- межклеточные контакты III: 219
- сравнение с нейритом V: 136
- трансформированные III: 237
- Фиброин I: 128, 134; II: 23
- шелка II: 260
- Фибронектин III: 151, 221, 235, 237
- влияние на клеточную адгезию III: 235
- Фиксация азота I: 32, 94
- углерода I: 94; III: 39-41. *См. также* Цикл фиксации углерода
- у прокариотических водорослей III: 41
- Филаменты см. Микрофиламенты
- Филамин III: 119, 121
- Филогенетическое древо эволюции III: 51
- Филлоподии см. Микрошипы
- Фимбрин III: 111, 119, 121
- Фитогормоны V: 202-203
- Фитохромы V: 196
- Флавинадениндинуклеотид (FAD, FADH₂) I: 92-93; III: 13-16
- Флаводоксифил I: 151
- Флоэма V: 168, 170, 171
- движение жидкостей по ней V: 175
- регенерация клеток V: 203
- Флуктуационный анализ V: 82
- Флуоресцентный анализатор клеток (сортер) I: 188-189; III: 144, 145
- Флуоресцирующие красители I: 167
- Флюоресценция I: 204
- Фокальные контакты III: 116
- Фолликулоstimулирующий гормон (ФСГ) III: 249; IV: 33
- Фолликулы IV: 32-35
- Фолликулярные клетки II: 292; IV: 31-33
- N-формилметионин III: 58
- Фосфатаза III: 273
- Фосфатидилглицерол II: 168
- Фосфатидилсерин II: 72
- Фосфатидилхолин II: 68, 72, 167, 169
- Фосфатидилэтаноламин II: 72, 169
- Фосфатная группа I: 99
- Фосфаты I: 67, 78
- 3-Фосфоглицерат III: 39, 46
- Фосфодиестеразы III: 264
- Фосфолипидные мицеллы II: 68, 69
- Фосфолипидный бислой II: 68-70
- Фосфолипиды I: 74; II: 67-68
- перенос из одной мембраны в другую II: 169
- плазматической мембраны II: 67-73, 77
- формулы и символы II: 72
- эндоплазматического ретикулума II: 167-169
- Фосфопротеин-фосфатаза I: 107; III: 273, 274
- Фосфорилирование I: 157, 158, 160
- миозина III: 86
- Фосфофруктокиназа I: 107
- Фотодыхание II: 193; III: 41
- Фоторецепторные диски IV: 141; V: 124
- Фоторецепторы (фоторецепторные клетки) I: 57; IV: 140-142. *См. также* Колбочки, Палочки
- Фотосинтез I: 33, 37, 82-83; III: 38-43
- периодичность I: 54
- светозависимые реакции I: 82, 83; III: 38
- темновые реакции I: 82, 83; III: 39
- у зеленых серных бактерий III: 51
- Z-схема III: 43, 44
- Фотосинтезирующие клетки V: 175
- организмы I: 82; III: 35
- Фотосистемы III: 42, 44
- Фотофосфорилирование нециклическое III: 43
- циклическое III: 45
- Фрагментирующие белки III: 119
- Фрагмопласт III: 192, 193; V: 188
- Фракционирование клеток (и клеточного содержимого) I: 188
- L-Фруктоза III: 231
- Фруктозо-бисфосфатаза I: 107
- Фукоза V: 180
- Фумаровая кислота III: 50
- Халон (кейлон) IV: 157
- Хелатирующие соединения III: 188
- Хелперные факторы V: 56
- Т-Хелперы (Т-клетки-хелперы) V: 52-56, 62-64
- Хемиосмос III: 7-8, 16
- Хемиосмотическая гипотеза III: 34
- Хемотаксис II: 112; III: 201
- у бактерий III: 285-290
- у слизевиков III: 204, 285
- Хёрлера болезнь II: 198
- Хиазмы IV: 18, 22, 24, 25
- Химеры мышей IV: 70-72
- Химическая энергия I: 83
- сигнализация III: 245; V: 73, 99. *См. также* Локальные химические медиаторы; Межклеточная химическая сигнализация
- у одноклеточных организмов III: 284. *См. также* Хемотаксис
- Химические реакции, положение равновесия I: 117-118, 153
- сопряженные I: 85, 86
- синапсы III: 211, 245; V: 93
- Химотрипсин I: 140, 141, 149, 199
- Хлорамфеникол II: 21, 144; III: 57, 67
- Хлоропласты I: 35-39; II: 136, 151, 196; III: 7, 35; V: 182. *См. также* Тилакоиды
- биогенез III: 53, 66
- геном, генетическая система III: 54-58, 63, 68
- граны I: 37
- импорт белков III: 64-66
- межмембранное пространство III: 36
- мембраны III: 36-38, 46
- происхождение и эволюция I: 37; III: 51, 67
- пути метаболизма III: 46-47
- расположение и движение в цитоплазме

- ме V: 194–196
 – синтез липидов III: 66
 – строма II: 196; III: 36
 – сходство с митохондриями III: 35–38
 – участие в фотосинтезе V: 178
 Хлорохин II: 186
 Хлорофилл I: 33; III: 42
 Холат III: 29
 Холерный токсин III: 266
 Холестерол I: 100; II: 125
 – плазматическая мембрана II: 67, 70, 71
 – синтез I: 102
 Холин I: 74; II: 167
 Хондроитинсульфаты III: 231
 Хондроциты IV: 133, 134, 177
 Хорда III: 222
 Хорион IV: 28
 Хроматиды II: 218, 219; III: 177, 181, 184.
См. также Сестринские хроматиды
 – несестринские IV: 17, 22
 – прикрепление к веретеву III: 187
 – распределение между дочерними клетками III: 183–185
 Хроматин II: 41, 206–207, 210, 230–232, 246, 273; III: 174
 – включение гистонов III: 161
 – высококонденсированный II: 282
 – гиперчувствительность к ДНК-азе II: 216, 217
 – декомпактизация II: 273
 – и геномные перестройки II: 291–294
 – синаптоемального комплекса IV: 19–21
 – структура III: 162, 166
 Хроматиновые петли II: 218–224, 233, 251
 – фибриллы (волокна) II: 208, 217; III: 162
 Хроматография I: 192, 198
 – жидкостная I: 200
 Хромопласты V: 183, 184
 X-Хромосома II: 284
 Y-Хромосома II: 284
 Хромосомная теория наследственности IV: 15
 Хромосомные пuffs II: 224, 275–277
 – влияние экдизона III: 259
 Хромосомы I: 43, 46, 119; II: 205, 216; III: 160, 166. *См. также* Метафазные хромосомы
 – в яйцеклетке IV: 31
 – гетерокариона I: 186
 – делеции II: 291
 – механизм движения к полюсам III: 185
 – митотические II: 251, 283
 – нерасхождение IV: 25, 35
 – образование ядрышка II: 250
 – перестройки II: 291–294
 – преждевременная конденсация III: 173
 – профазные II: 221
 – сегменты II: 218
 – карта II: 221
 – слюнных желез *см.* Политенные хромосомы
 – соматических клеток II: 291
 – спермиев IV: 35
 – типа ламповых щеток II: 217, 278; IV: 22, 29
 – эмбриона дрозофилы II: 258, 259
 Хромосомные перестройки II: 291–294
 Хромосомы II: 258, 259, 283
 Хрусталик IV: 138–139
 – человека IV: 138
 Хрящ III: 220; IV: 175–180
 – содержание гликозаминогликанов III: 231
 – коллагена III: 222, 234
 Целлюлоза III: 236; V: 161
 – биосинтез V: 191
 – строение V: 163
 Целлюлозные микрофибриллы V: 198
 – ориентация V: 192, 199–200
 – протопласта V: 207
 Центральная нервная система V: 72
 Центриоли III: 106–109, 158, 177, 181
 – влияние на плоскость деления III: 130
 – дупликация III: 107, 159
 Центромера II: 218, 220; III: 177, 181, 184
 – в диакинезе IV: 22
 Цианобактерии (сине-зеленые водоросли) I: 32, 39; III: 51
 Цикл лимонной кислоты (цикл трикарбоновых кислот, цикл Кребса) I: 91, 108; II: 13
 – фиксации углерода (цикл Кальвина – Бенсона) III: 40
 Циклический АМР (сАМР) I: 54, 80; III: 261–264
 – и механизмы памяти V: 117
 – как медиатор III: 263, 271
 – GMP (сGMP) III: 277; V: 124
 Циклогексимид II: 21, 144; III: 54, 164
 Цистеин I: 77, 134, 199
 Цитозин (C) I: 80, 120, 122
 – дезаминирование II: 23, 25, 27–29
 Цитозоль I: 40; II: 133, 135–137, 141
 Цитокинез II: 139, 141, 175–178, 189; V: 199–201. *См. также* Клеточное деление
 – и распределение органелл между дочерними клетками III: 194
 – при сперматогенезе IV: 36
 – у растений II: 192–195
 Цитокинины V: 202
 Цитоплазма I: 36, 39; V: 193
 – сокращение III: 119
 Цитоплазматические мостики IV: 32, 36–39
 – мутанты III: 60
 Цитоплазматическое наследование III: 59, 60
 Цитоскелет I: 16, 35, 40, 52; II: 133; III: 75. *См. также* Микротрубочки
 – влияние трансформирующего вируса III: 129
 – нейрона V: 130–131, 134
 – передача дочерним клеткам III: 132
 – реорганизация V: 195
 – роль в движении клеток III: 133
 – в реакции клеток на твердый субстрат III: 131
 – связь с органеллами III: 128
 – с соседними клетками III: 133
 – структурная организация III: 125–128
 Цитотоксические Т-клетки V: 52–53, 61
 Цитохалазины III: 98, 100
 Цитохром III: 19
 – a III: 29
 – b III: 61
 – c I: 32, 151; II: 23, 24; III: 18, 19, 29, 30
 – P450 II: 155
 Цитохромоксидазный комплекс (цитохром *aa₃*) III: 29
 Цитрат *см.* Лимонная кислота
 сАМР *см.* Циклический АМР
 Человек, развитие IV: 65
 Челюсть IV: 180
 Черные мембраны II: 69
 Четвертичная структура белка I: 140
 Шарнирный участок V: 21, 34
 Шванновские клетки IV: 131; V: 91, 137
 Шероховатый (гранулярный) эндоплазматический ретикулум II: 136, 152–157, 165
 Шиповатые клетки IV: 154–156
 Шпорцевая лягушка *см.* *Xenopus laevis*
 Щелевые контакты III: 211, 214–219, 245; IV: 31, 34
 – между blastomерами IV: 56
 Щеточная каемка III: 110–112
 Щитовидная железа III: 250, 252, 265
 Эволюционное время, единицы II: 24
 – древо II: 299
 – родство между организмами I: 59
 Эволюция вирусов II: 49
 – глобинов II: 298
 – ДНК I: 32; II: 295
 – клеток I: 21
 – митохондрий и хлоропластов III: 51, 52, 67
 – от клеток к многоклеточным организмам I: 46
 – от прокариот к эукариотам I: 29
 – полового размножения II: 9–11
 – протеолитической активации комплекта V: 50
 – роль мутаций II: 23–24
 – ферментов II: 23
 – цепи переноса электронов III: 48
 Экдизон II: 276, 277; III: 259
 Экзоцитоз I: 40; II: 116–120, 180; V: 96
 – индуцированный II: 119
 – кортикальных гранул IV: 46, 49
 – у клеток молочной железы IV: 159
 – у растительных клеток V: 187
 – у спермиев IV: 36, 43
 – у эндотелиальных клеток IV: 148
 Эктодерма IV: 58–62, 111
 – кишечногополостных I: 49
 Эктоплазма III: 118
 Эластаза I: 140, 141, 149
 Эластин I: 138–139; III: 229
 Эластические волокна III: 229–230
 Электрические синапсы III: 211; V: 93
 Электрический потенциал клетки V: 77
 Электроды внутриклеточные V: 80
 Электронная микроскопия I: 170–182
 – методы приготовления препаратов I: 171. *См. также* Замораживание – скальвание; Замораживание – травление
 – цитоскелета III: 126
 – цитохимическое окрашивание II: 174, 187
 Электронные микроскопы I: 173–174
 Электронный парамагнитный резонанс (ЭПР) II: 70
 Электронтранспортная цепь III: 7, 49.
См. также Перенос электронов
 – эволюция III: 48

- Электроны, поток III: 51. *См. также*
 Перенос электронов
 -- обратный III: 33
 Электрофорез I: 195–199; III: 106. *См. также* Двумерный электрофорез
 -- в полиакриламидном геле I: 195; II: 78
 Электрохимический градиент I: 93, 95; II: 101, 115; III: 33; V: 78
 Элонгация полипептидной цепи II: 18, 19
 Эмбриогенез (эмбриональное развитие) IV: 49, 53–126. *См. также* Бластула; Гастрюла; Дробление; Нейруляция
 Эмбриональная индукция IV: 111–113
 Эмбриональные клетки III: 208
 -- поля IV: 95
 Эндодерма V: 176
 Эндокринная система III: 246, 254. *См. также* Гормоны; названия отдельных гормонов
 Эндокринные клетки III: 245
 Эндоплазма III: 118
 Эндоплазматический ретикулум (ЭР) I: 34, 39, 172; II: 118, 135–137, 151–157, 252. *См. также* Гладкий эндоплазматический ретикулум; Шероховатый эндоплазматический ретикулум
 -- лимфоцитов V: 10
 -- нейронов V: 131, 134, 135
 -- отпочковывание пероксисом II: 192
 -- переход в ядерную оболочку II: 252
 -- промежуточный II: 154
 -- роль в откачивании Ca^{2+} из цитозоля III: 268
 -- в синтезе гидролаз II: 189
 -- строение II: 151–154
 -- фибробласта III: 223
 -- цистерны II: 152, 153
 Эндорфин III: 284
 Эндосимбиотические бактерии III: 67
 Эндосомы II: 124, 139
 Эндотелиальные клетки IV: 131, 146–149
 Эндоцитоз I: 40; II: 116, 120
 -- в растительных клетках V: 187
 -- жидкофазный II: 120
 -- и перенос антител V: 25
 -- лиганд-индуцируемый II: 91, 92
 -- опосредуемый рецепторами II: 123
 -- поверхностных рецепторов III: 282
 -- поглощение белков и факторов роста III: 261
 Эндоцитозные пузырьки II: 121–125. *См. также* Охваченные пузырьки
 Энергия активации I: 84, 85
 -- взаимодействия молекул I: 117–118
 -- выделяемая при гидролизе АТФ I: 95
 -- при окислительных процессах I: 84–85, 90
 -- и упорядоченность биологических систем I: 81
 -- источники I: 87
 -- малых молекул I: 61
 -- преобразование в митохондриях и хлоропластах III: 7
 -- тепловая I: 81
 -- формы I: 86
 Энкефалины III: 248, 284
 -- структура V: 102
 Энтодерма IV: 58, 61
 -- кишечнополостных I: 49
 Эозинофилы III: 252; IV: 160, 161, 166
 Эпендимные клетки V: 75
 Эпидермальные клетки листа V: 201
 Эпидермис кожи, интеркалия IV: 108
 -- обновление IV: 151
 -- развитие и дифференцировка IV: 62, 111, 135
 -- листа растений V: 171
 Эпителий (эпителиальные клетки, эпителиальные слои) I: 12, 44, 45, 48–50, 205; II: 154, 181; III: 67, 123. *См. также* Кишечный эпителий
 -- желудочно-кишечного тракта IV: 144, 151, 152
 -- индукционные взаимодействия IV: 111
 -- межклеточные контакты III: 212–216, 219
 -- нервной трубки V: 139
 -- перенос антител V: 25
 -- ресничный III: 88
 -- сворачивание в трубку III: 212
 -- территориальная стабильность IV: 181
 Эритромицин II: 21; III: 57, 67
 Эритропоэз IV: 166
 Эритропоэтин IV: 166
 Эритроциты II: 66, 78, 85, 86; IV: 160–163, 166, 167
 -- бараньи V: 20
 -- получение «теней» II: 79
 Эстрадиол III: 250, 251, 279
 Эстрогены IV: 33
 Этиламин I: 74
 Этилен V: 202
 Этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) I: 188
 Этиопласт V: 182, 183
 Эубактерии I: 30
 Эукариотические клетки I: 34–42
 -- происхождение, сравнение с прокариотическими I: 39
 Эукариоты I: 29, 39
 Эухроматин II: 282, 283
 Ядерная (фибриллярная) ламина (пластинка) II: 253, 257; III: 188–189
 -- мембрана II: 252
 -- оболочка II: 196, 204, 252, 258
 -- изменения в митозе III: 188
 Ядерные поровые комплексы II: 199, 255–256, 258
 -- поры II: 252, 258; III: 188
 -- и транспорт II: 255–257
 Ядро *см.* Клеточное ядро
 Ядрышки II: 247
 -- в яйцеклетке IV: 31
 -- поведение в зиготе IV: 20
 -- в митозе II: 250
 -- строение II: 248
 Ядрышковые организаторы II: 247
 Яичники III: 250, 265; IV: 27, 33
 Яйцевая оболочка IV: 28
 Яйцевод III: 279; IV: 28
 Яйцеклетка (яйцо) III: 107; IV: 6, 8, 9, 26–35
 -- активация IV: 44, 48
 -- оплодотворение IV: 41–49
 -- полярность IV: 55
 -- созревание IV: 29
 «Якорная» клетка IV: 117
 Янтарная кислота III: 50

Указатель латинских названий

- Abutilon*, плазмодесмы V: 173
Actinosphaerium, микротрубочки III: 97
Amanita phalloides, выделение фаллоидина III: 100
Aplysia, жабра V: 116, 117
Ascaris, изменения хромосом II: 291–292
Azolla, деление стволовой клетки V: 197
- Bacillus subtilis*, секрция ферментов II: 159
Brassica, пыльцевые зерна V: 181
Bulbochaete, строение клетки волоска V: 190
- Caenorhabditis elegans*, онтогенез IV: 53, 113–117
Chara, движение цитоплазмы V: 194
Chlamydomonas I: 47
 – аппарат Гольджи II: 172
 – базальные тельца III: 107
 – ДНК органелл III: 56
 – жгутики III: 90, 96, 107
 – перенос белков III: 64
 – *reinhardtii*, жгутики III: 95
Cryptocodinium cohnii III: 195
Cyanophora paradoxa, симбиоз III: 38
Cyclops strenuus, гетерохроматин II: 292
- Dictyostelium discoideum*, агрегация клеток III: 207
 –– жизненный цикл III: 208
 –– плодовое тело, механизм формирования III: 204–208
 –– хемотаксис III: 285
mitis, хемотаксис III: 207
Didinium I: 41, 42
Drosophila, мейоз IV: 25, 27
 – оогенез IV: 31, 32
 – сперматогенез IV: 39
 – строение глаз I: 57
 – *melanogaster*, политенные хромосомы II: 224
 –– пухы II: 277
 –– хроматин эмбрионов III: 174
- Escherichia coli*, белки I: 198; II: 53
 –– синтез II: 146, 161
 –– включение бактериофага в хромосому II: 58, 59
 –– внутривидовая конкуренция IV: 182
 –– генетическая рекомбинация II: 51, 56
- деление II: 197
 –– ДНК II: 10, 226; IV: 114
 –– жгутики II: 286, 287
 –– заражение бактериофагом и его размножение в цитоплазме II: 43–45, 267, 268
 –– как модель органелл с двойными мембранами II: 196–200
 –– размеры II: 135
 –– регуляция активности генов II: 263, 264
 –– рибосомы III: 57, 58
 –– синтез РНК II: 11
 –– хемотаксис III: 285, 287
 –– хромосома II: 217, 262
 –– электронтранспортная система III: 50
- Euglena*, ДНК в органеллах III: 56
- Fucus*, транспортные белки II: 114
Funaria, передаточная клетка, участвующая в транспорте метаболитов V: 177
Freesia, каллусы V: 204
- Gonium* I: 47
Gonyaulax, фотосинтезирующая активность I: 54
- Haemaphysalis*, митоз III: 178
Halobacterium halobium, содержание бактериородопсина II: 83, 95, 96, 101, 109
Homo sapiens, мутационный груз II: 24–25
- Klebsormidium*, деление хлоропласта III: 55
Kluyveromyces, ДНК в органеллах III: 56
- Limnea peregra*, цитоскелет III: 132
- Melosira*, митоз III: 185
Mougeotia, хлоропласт V: 196
- Neurospora*, биохимическая генетика II: 244
 –– гены синтеза АТФазы III: 68
Nitella, движение цитоплазмы III: 118; V: 194
 –– проведение импульсов V: 130
 –– тонопласт V: 186
- Oedogonium*, митоз III: 182
Oncopeltus, хроматида II: 219
- Paramecium*, ДНК в органеллах III: 56
 – как пища для *Didinium* I: 42
 – цитоскелет III: 132
Parascaris equorum, хромосомы IV: 15
Physarum, движение цитоплазмы III: 118
Plasmodium, ДНК в органеллах III: 56
Pleurochrysis, клеточная стенка V: 191
- Rhizobium*, фиксация азота V: 178–179
- Saccharomyces*, ДНК в органеллах III: 56
 – *carlsbergensis*, биогенез митохондрий III: 58
 – *cerevisiae*, биогенез митохондрий III: 58
 –– мутанты по клеточному циклу III: 169–171
 –– половые типы (типы спаривания) II: 290
Saccinobacculus ambloaxostylus, базальные тельца жгутиков III: 107
Salmonella, двойная мембрана II: 196
 –– локальные перестройки ДНК II: 289–291
 –– синтез оболочки II: 59
 – *thyphimurium*, хемотаксис III: 285
Spiroplasma citrii I: 29
- Tetrahymena*, базальные тельца III: 107
 –– строение ресничек III: 93
Tradescantia, тычинки V: 194
- Vaucheria*, миграция хлоропластов V: 195
Volvox, строение и функция колоний I: 47–48
- Xenopus*, гены рРНК: 245
 – конус роста аксона V: 134
 – *laevis*, развитие, детерминация и дифференцировка IV: 54–56, 59, 60, 63, 64, 74
- Zinnia*, передифференцировка зрелых клеток V: 198

Оглавление

Часть III. От клеток к многоклеточным организмам (продолжение)

Глава 17. Иммунная система 6

- 17.1. Клеточная основа иммунитета 7
 - 17.1.1. Иммунная система состоит из миллиардов лимфоцитов 7
 - 17.1.2. В-лимфоциты реализуют гуморальный иммунный ответ, а Т-лимфоциты — иммунный ответ клеточного типа 8
 - 17.1.3. Все лимфоциты развиваются из плюрипотентных стволовых клеток кроветворной ткани 9
 - 17.1.4. Маркеры клеточной поверхности позволяют различать и разделять Т- и В-клетки 10
 - 17.1.5. Большая часть лимфоцитов постоянно циркулирует между кровью и лимфой 11
 - 17.1.6. Работа иммунной системы основана на принципе клональной селекции 12
 - 17.1.7. В большинстве случаев один антиген стимулирует много различных клонов лимфоцитов 14
 - 17.1.8. Иммунологическая память обусловлена ростом клонов и дифференцировкой лимфоцитов 15
 - 17.1.9. Отсутствие иммунного ответа на собственные антигены организма обусловлено приобретенной иммунологической толерантностью 16
 - 17.1.10. Иммунологическую толерантность к чужеродным антигенам можно индуцировать и у взрослых животных 18
 - 17.2. Функциональные свойства антител 19
 - 17.2.1. Антиген-специфические рецепторы на В-клетках — это молекулы антител 20
 - 17.2.2. Можно стимулировать выработку антител В-клетками в культуральной чашке 20
 - 17.2.3. Антитела имеют два идентичных антиген-связывающих участка 20
 - 17.2.4. Молекула антитела состоит из четырех полипептидных цепей — двух легких и двух тяжелых 21
 - 17.2.5. Существует пять разных классов Н-цепей, каждый со своими особыми биологическими свойствами 22
 - 17.2.6. Антитела могут иметь или κ - или λ -цепи, но не те и другие 26
 - 17.2.7. Сила взаимодействия антигена с антителом зависит как от сродства, так и от числа связывающих участков 26
 - 17.2.8. Взаимодействие антитела с антигеном можно выявить и количественно оценить многими способами 27
 - 17.2.9. Размер образующихся комплексов антиген-антитело зависит от валентности антигена и от относительных концентраций антигена и антитела 28
 - 17.2.10. Антитела мобилизуют комплемент и различают клетки на борьбу с инфекцией 29
 - 17.3. Тонкая структура антител 31
 - 17.3.1. Мислованные белки — это гомогенные антитела, синтезируемые опухолевыми плазматическими клетками 31
 - 17.3.2. L- и H-цепи состоят из константной и вариабельной областей 31
 - 17.3.3. Каждая L- и H-цепь содержит по три гипервариабельных области, которые совместно формируют антиген-связывающий участок 34
 - 17.3.4. L- и H-цепи образуют ряд повторяющихся доменов 33
 - 17.3.5. Рентгеноструктурные исследования выявили трехмерное строение доменов и антиген-связывающих участков иммуноглобулинов 34
 - 17.4. Как создается разнообразие антител 36
 - 17.4.1. Каждая L- и H-цепь кодируется более чем одним генным сегментом 36
 - 17.4.2. V-область каждой L-цепи кодируется двумя генными сегментами 38
 - 17.4.3. V-область каждой H-цепи кодируют три генных сегмента 40
 - 17.4.4. Разнообразие антител увеличивается благодаря соматической рекомбинации, соединению легких и тяжелых цепей в различных сочетаниях и возникновению соматических мутаций 40
 - 17.4.5. Механизмы экспрессии генов антител обеспечивают моноспецифичность В-клеток 41
 - 17.4.6. Переключение синтеза с мембраносвязанной на секретир-
руемую форму одного и того же антитела происходит путем изменения РНК-транскриптов для H-цепей 42
 - 17.4.7. В-клетки могут переключаться с выработки одного класса антител на выработку другого 43
 - 17.4.8. Идиотипы молекул антител служат основой иммунологической сети 43
 - 17.5. Система комплемента 45
 - 17.5.1. Активация комплемента представляет собой протеолитический каскад 46
 - 17.5.2. Классический путь активируется комплексами антиген-антитело 46
 - 17.5.3. Альтернативный путь может прямо активироваться микро-организмами 48
 - 17.5.4. В результате сборки поздних компонентов комплекса образуется трансмембранный литический комплекс 48
 - 17.5.5. Каскад комплемента точно регулируется и предназначен для атаки близлежащей мембраны 49
 - 17.6. Т-лимфоциты и клеточный иммунитет 51
 - 17.6.1. Загадка рецепторов Т-клеток 51
 - 17.6.2. Различные ответы Т-лимфоцитов опосредуются разными субпопуляциями этих клеток 52
 - 17.6.3. Цитотоксические Т-лимфоциты убивают клетки, инфицированные вирусами 50
 - 17.6.4. Т-клетки-хелперы необходимы большинству В- и Т-лимфоцитов для осуществления ответа на антиген 53
 - 17.6.5. Т-хелперы активируют макрофаги путем секреции лимфокинов 54
 - 17.6. Т-супрессоры ингибируют ответы других лимфоцитов 55
 - 17.6.7. Т-хелперы и Т-супрессоры могут узнавать чужеродные антигены на поверхности лимфоцитов-мишеней 55
 - 17.6.8. Регуляторные Т-клетки могут воздействовать на лимфоциты-мишени путем секреции растворимых хелперных или супрессорных факторов 56
 - 17.6.9. В реакциях на трансплантат участвуют главным образом Т-лимфоциты 57
 - 17.6.10. Т-лимфоциты, по-видимому, особо чувствительны к чужеродным МНС-антигенам 58
 - 17.6.11. Существуют два класса молекул МНС 58
 - 17.6.12. Гликопротеины МНС класса I имеются практически на всех содержащих ядро клетках и исключительно полиморфны 58
 - 17.6.13. Гены, кодирующие гликопротеины МНС класса II, были первоначально открыты как гены иммунного ответа (Ir) 59
 - 17.6.14. Т-лимфоциты узнают чужеродные антигены, ассоциированные с собственными молекулами МНС 61
 - 17.6.15. Гликопротеины МНС могут служить ориентирами для активации надлежащих субпопуляций Т-лимфоцитов 52
 - 17.6.16. Т-хелперы могут узнавать фрагменты чужеродных антигенов на поверхности антиген-представляющих клеток 63
 - 17.6.17. Почему гликопротеины МНС столь полиморфны? 64
 - 17.6.18. Иммунная система неэффективна против большинства опухолей 64
 - 17.6.19. Иммунная система должна была решать три главные проблемы узнавания антигенов 65
 - 17.7. Заключение 66
 - 17.8. Литература 67
- ### Глава 18. Нервная система 71
- 18.1. Клетки нервной системы: вводное описание 71
 - 18.1.1. Нервные клетки передают электрические сигналы 71
 - 18.1.2. Связь между нейронами осуществляется в синапсах с помощью химических сигналов 73
 - 18.1.3. Нервная ткань состоит из нейронов и глиальных клеток 75
 - 18.2. Потенциал-зависимые ионные каналы и потенциал действия 76
 - 18.2.1. Натриево-кальциевый насос заряжает «батарею», доставляющую энергию для потенциалов действия 76
 - 18.2.2. Мембранный потенциал зависит от избирательной проницаемости мембраны 77

- 18.2.3. Ионные каналы различаются по своей избирательности, воротным механизмам и чувствительности к специфическим токсинам 80
- 18.2.4. При деполяризации натриевые каналы сначала открываются, а затем инактивируются 81
- 18.2.5. Флуктуации трансмембранного тока позволяют предполагать, что каждый отдельный канал открывается и закрывается случайным образом 81
- 18.2.6. Каналы с воротами открываются и закрываются по закону «все или ничего» 82
- 18.2.7. Энергия различных конформационных состояний каналов контролируется электрическим полем мембраны 83
- 18.2.8. Потенциал-зависимые натриевые каналы ответственны за возникновение потенциала действия 85
- 18.2.9. Потенциалы действия подчиняются закону «все или ничего» 86
- 18.2.10. Изменения потенциала могут распространяться в нервной клетке пассивно 88
- 18.2.11. Потенциалы действия обеспечивают быструю связь на дальних расстояниях 91
- 18.2.12. Миелинизация повышает скорость проведения импульсов 91
- Заключение 92
- 18.3. Синаптическая передача 93
- 18.3.1. Нервно-мышечное соединение — наиболее изученный тип синапса 94
- 18.3.2. Потенциалы действия вызывают экзоцитоз, открывая потенциал-зависимые кальциевые каналы 96
- 18.3.3. Нейромедиатор высвобождается «квантами» случайным образом 97
- 18.3.4. Лиганд-зависимые каналы снова преобразуют химический сигнал в электрический 99
- 18.3.5. Ацетилхолиновый рецептор представляет собой лиганд-зависимый катионный канал 99
- 18.3.6. Ацетилхолин удаляется из синаптической щели путем диффузии или в результате гидролиза 100
- 18.3.7. Существуют возбуждающие и тормозные синапсы 101
- 18.3.8. В некоторых синапсах действие нейромедиатора не связано с прямым влиянием на регулируемые ионные токи, а осуществляется при участии внутриклеточного второго посредника 104
- 18.3.9. При возбуждении одного нейрона комбинируется много входных и синаптических сигналов 104
- 18.3.10. Мембранный потенциал тела нейрона представляет собой результат суммации всех постсинаптических потенциалов 105
- 18.3.11. Временная суммация преобразует частоту пресинаптических сигналов в величину ПСП 106
- 18.3.12. Для передачи информации на большие расстояния суммарный ПСП снова преобразуется в частоту нервных импульсов 107
- 18.3.13. Кодирование требует совместного действия различных потенциал-зависимых каналов 108
- 18.3.14. Быстрые кальциевые каналы способствуют тому, чтобы частота разряда была пропорциональна величине стимула 109
- 18.3.15. Адаптация уменьшает реакцию на постоянный стимул 109
- 18.3.16. Сигналы могут передаваться не только по аксонам 110
- Заключение 111
- 18.4. Ионные каналы и память 112
- 18.4.1. Распределение ионных каналов в мембране мышечной клетки изменяется в ответ на денервацию 112
- 18.4.2. Восприимчивость мышечной клетки к реиннервации можно изменить с помощью электрического раздражения 113
- 18.4.3. Место синаптического контакта отличается устойчивой специализацией базальной мембраны 114
- 18.4.4. В основе механизмов памяти лежит пластичность синапсов 115
- 18.4.5. Кратковременная память обусловлена модификацией белков ионных каналов 116
- 18.4.6. Память остается загадкой 118
- Заключение 118
- 18.5. Ввод сенсорной информации 118
- 18.5.1. Силу стимула отражает величина рецепторного потенциала 119
- 18.5.2. Сенсорные рецепторы проявляют узкую избирательность в отношении стимулов 121
- 18.5.3. Палочки в сетчатке глаза способны обнаружить один фотон 123
- 18.5.4. Видимый мир последовательно проследуется на ряд нейронных систем 125
- 18.5.5. Нейроны высших уровней воспринимают наиболее сложные черты видимого мира 127
- 18.5.6. Локальная обработка информации связана с конвергенцией, дивергенцией и латеральным торможением 128
- Заключение 130
- 18.6. Развитие и сохранение структуры нервных клеток 130
- 18.6.1. Благодаря аксонному транспорту поддерживается химическая связь между телом нервной клетки и ее отдаленными частями 130
- 18.6.2. Аксонный транспорт подразделяется на быстрые и медленные компоненты 132
- 18.6.3. На кончиках развивающихся аксонов и дендритов имеется конус роста 133
- 18.6.4. Белки цитоскелета и фрагменты мембраны, необходимые для роста, встраиваются в разных местах 134
- 18.6.5. Без микротрубочек развивающийся нейрит втягивается обратно, а без актиновых филаментов он не может продвигаться вперед 136
- 18.6.6. Пути продвижения конусов роста могут определяться локальными химическими особенностями субстрата 136
- 18.6.7. Движение конусов роста некоторых нейронов направляется также хемотаксическими факторами, такими как фактор роста нервов 137
- 18.6.8. Конус роста должен узнать свою мишень и остановиться 138
- Заключение 138
- 18.7. Развитие нервно-мышечных соединений 138
- 18.7.1. Мотонейроны, иннервирующие конечности, образуются в эпителии нервной трубки 139
- 18.7.2. Радиальные глиальные клетки образуют временный «каркас», направляющий миграцию незрелых нейронов 139
- 18.7.3. Аксоны растут по точно определенным путям по направлению к специфическим областям-мишеням 141
- 18.7.4. Схема нервных соединений определяется различиями в свойствах клеток, а не просто их местоположением 142
- 18.7.5. Клетки, не образовавшие связей, погибают 143
- 18.7.6. Гибель мотонейронов предотвращают вещества, блокирующие нервно-мышечную передачу 144
- 18.7.7. Излишние синапсы уничтожаются в результате конкуренции 145
- 18.7.8. Денервируемые мышечные клетки выделяют фактор, стимулирующий прорастание аксонов 145
- Заключение 145
- 18.8. Нейронные проекции и развитие зрительной системы 146
- 18.8.1. Проецирование видимого мира с сетчатки на зрительную крышу (ретинно-текстальная проекция) находится под контролем нейронной специфичности 147
- 18.8.2. Формирование нейронной проекции не находится под абсолютным жестким контролем нейронной специфичности 149
- 18.8.3. Связи в зрительной системе детеншей млекопитающих подвержены влиянию сенсорного опыта 149
- 18.8.4. Проекция сетчаток обоих глаз образует в зрительной зоне коры чередующиеся полосы 150
- 18.8.5. Активные синапсы стремятся занять место неактивных 151
- 18.8.6. Синапсы активно активны на одной и той же клетке укрепляют друг друга, а асинхронно активные конкурируют за выживание 152
- 18.8.7. Схема соединений, образующихся в мозгу, отражает регулярную связь различных событий во внешнем мире 153
- Заключение 154
- Литература 154
- Глава 19. Особенности растительных клеток 160**
- 19.1. Центральная роль клеточной стенки 160
- 19.1.1. Клеточная стенка образована волокнами целлюлозы, погруженными в полисахаридно-белковую матрицу 161
- 19.1.2. Каркасные фибриллы и полисахариды матрикса связаны друг с другом в единую пространственную конструкцию 162
- 19.1.3. Малые размеры пор в клеточной стенке ограничивают обмен молекулами между растительной клеткой и ее окружением 165
- 19.1.4. Высокая прочность клеточной стенки позволяет клеткам поддерживать избыточное внутреннее давление, называемое тургором 165
- 19.1.5. Тургор регулируется по принципу обратной связи путем изменения концентраций внутриклеточных растворенных веществ 166
- 19.1.6. При образовании специализированных клеток происходит модификация клеточной стенки 167
- 19.1.7. У зрелых клеток стенка приспособлена к их функции 170
- Заключение 171

- 19.2. Взаимодействие клеток и межклеточные связи 172
- 19.2.1. Растительные клетки соединены между собой специальными цитоплазматическими мостиками—так называемыми плазмодесмами 172
- 19.2.2. Плазмодесмы позволяют молекулам непосредственно переходить из одной клетки в другую 173
- 19.2.3. У высших растений биологические жидкости разделены на два больших компартмента—внутриклеточный и внеклеточный 175
- 19.2.4. В растительном организме жидкости транспортируются по проводящим элементам ксилемы и флоэмы 175
- 19.2.5. Хлоропласты используют энергию света для связывания CO_2 , что позволяет фотосинтезирующим тканям экспортировать сахарозу 178
- 19.2.6. Симбиотические бактерии помогают некоторым растениям усваивать атмосферный азот 178
- 19.2.7. Во взаимном узнавании клеток участвуют специфические последовательности углеводных остатков 179
- Заключение 181
- 19.3. Внутренняя организация растительных клеток 182
- 19.3.1. Хлоропласты представляют собой род пластид—органелл, свойственных только растительным клеткам 182
- 19.3.2. Вакуоли растительных клеток—это органеллы с удивительно разнообразными функциями 184
- 19.3.3. Растительные клетки в процессе своего роста запасают в вакуолях воду 185
- 19.3.4. Вакуоли могут служить запасными органеллами 186
- 19.3.5. Растительные клетки выводят макромолекулы путем экзцитоза, но, по-видимому, не поглощают их путем эндоцитоза 187
- 19.3.6. Пузырьки Гольджи доставляют материал для образования клеточной стенки к определенным участкам плазматической мембраны 188
- 19.3.7. Синтез целлюлозы происходит на поверхности растительных клеток 191
- 19.3.8. Ориентацию целлюлозных микрофибрилл, откладывающихся на клеточной поверхности, определяют микротрубочки кортикального слоя 192
- 19.3.9. В крупных растительных клетках различные материалы перемещаются с ориентированным током цитоплазмы 193
- 19.3.10. В гигантских клетках водорослей цитоплазматические токи обусловлены взаимодействием актина и миозина 194
- 19.3.11. Отдельные участки цитоскелета растительной клетки могут подвергаться реорганизации в ответ на различные местные воздействия 195
- Заключение 196
- 19.4. Рост и деление клеток 197
- 19.4.1. Большинство новых клеток возникает в специальных участках, называемых меристемах 197
- 19.4.2. Форма растительной клетки определяется организацией целлюлозных микрофибрилл 198
- 19.4.3. Плоскость будущего деления клетки определяется положением препрофазного пучка микротрубочек 199
- 19.4.4. Рост и развитие растений находятся под гормональным контролем 202
- 19.4.5. Метод культуры тканей облегчает изучение механизмов клеточной дифференцировки у растений 203
- 19.4.6. После удаления жесткой клеточной стенки с растительными клетками можно работать примерно так же, как с клетками животных 206
- Заключение 206
- Литература 207
- Предметный указатель 210
- Указатель латинских названий 228

УВАЖАЕМЫЙ ЧИТАТЕЛЬ!

Ваши замечания о содержании книги, ее оформлении, качестве перевода и другие просим присылать по адресу:

129820, Москва, И-110, ГСП, 1-й
Рижский пер., д. 2,
издательство «Мир»

МОНОГРАФИЯ

Брус Албертс,
Денис Брей,
Джулиан Льюис,
Мартин Рэфф,
Кейт Робертс,
Джеймс Уотсон

**МОЛЕКУЛЯРНАЯ
БИОЛОГИЯ
КЛЕТКИ**

Том 5

Спец. редактор: канд. биол. наук П. Л. Иванов.
Ст. научн. редактор Ю. И. Лашкевич.
Мл. редактор О. В. Шагинян. Художник Е. И. Волков.
Художественный редактор Л. М. Кузнецова. Технический редактор М. А. Страшнова.
Корректор С. А. Денисова.

ИБ № 5285

Сдано в набор 23.07.86. Подписано к печати 30.04.87. Формат 84 × 108¹/₁₆. Бумага офсетная № 1. Печать офсетная. Гарнитура таймс. Объем 7,25 бум. л. Усл. печ. л. 24,36. Усл. кр.-отт. 49,12. Уч.-изд. л. 27,54. Изд. № 4/4398. Тираж 13 500 экз. Зак. 802. Цена 2 р. 20 к.

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»

129820, ГСП, Москва, И-110, 1-й Рижский пер., 2

Можайский полиграфкомбинат Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли
г. Можайск, ул. Мира, 93.