

Вступ до медичної біології. Структурно-функціональна організація клітини

Кафедра медичної біології ХНМУ
2015

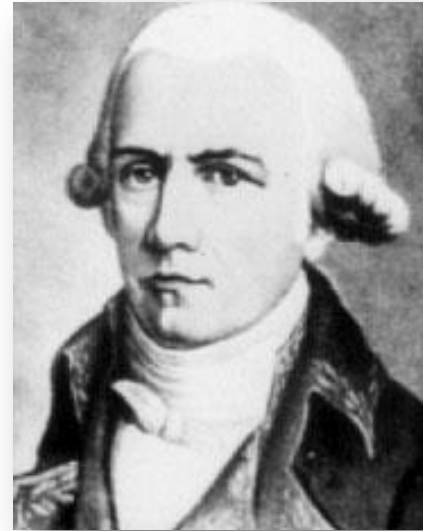
Питання лекції

- Медична біологія як наука. Предмет, задачі
- Загальна характеристика життя. Рівні організації живого
- Структурно-функціональна організація клітини

Медицина біологія як наука. Предмет, задачі

Біологія – наука про життя як особливе явище природи

- Термін «біологія» ввели на початку ХІХ сторіччя Ж.-Б. Ламарк і Готфрид Тревіранус незалежно один від одного



Ж.-Б. Ламарк



Г. Тревіранус

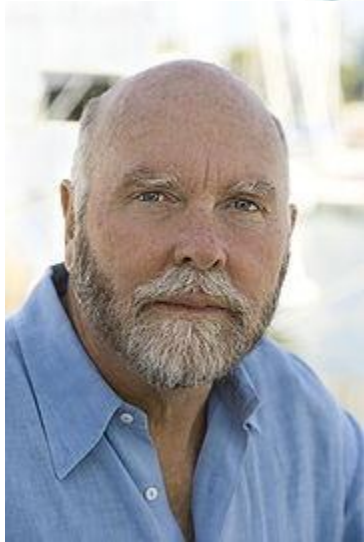
Предмет біології як навчальної дисципліни – життя в усіх його проявах:

- Будова
- Фізіологія
- Поведінка
- Онтогенез
- Філогенез
- Взаємовідносини організмів між собою та з оточуючим середовищем

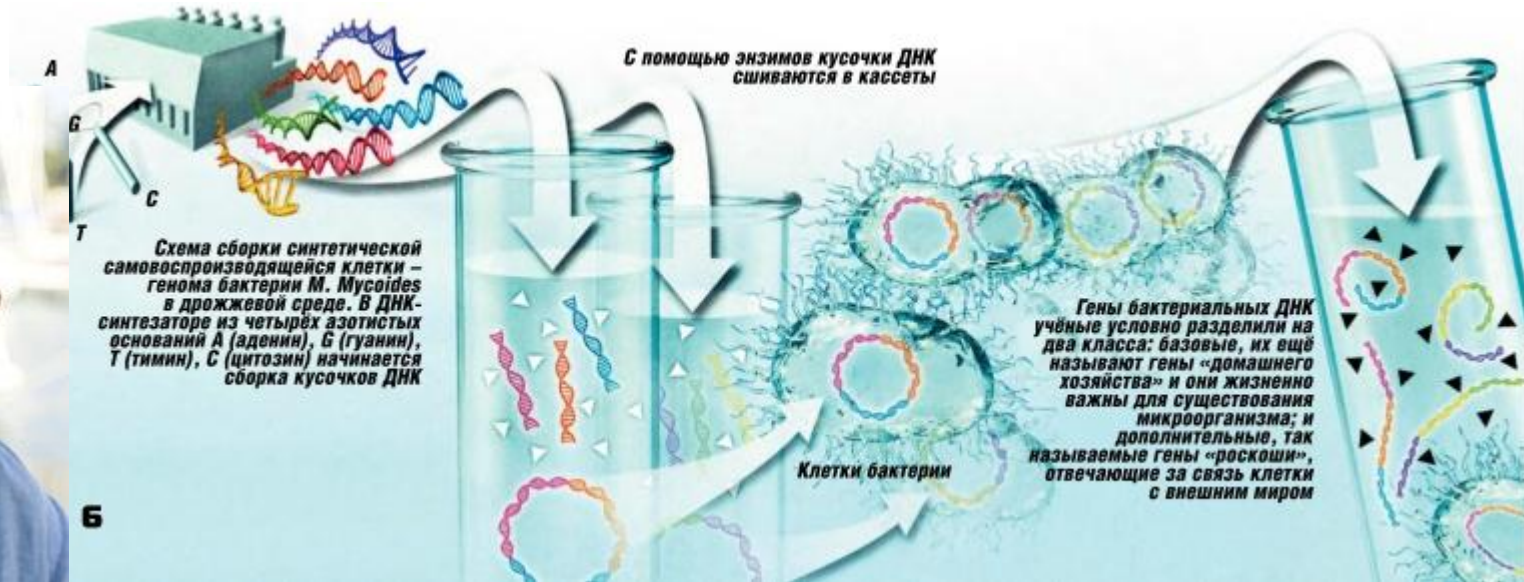
Сучасна біологія – комплекс наук

- Зоологія
- Ботаніка
- Протистологія
- Мікробіологія
- Вірусологія
- Ембріологія
- Генетика
- Молекулярна біологія
- Еволюційне учення
- Екологія

XXI сторіччя – сторіччя біології



Крейг Вентер



Створено штучну рибосому

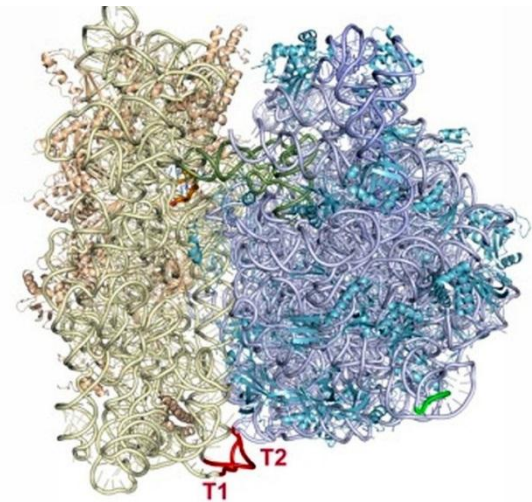
NATURE | LETTER

Protein synthesis by ribosomes with tethered subunits

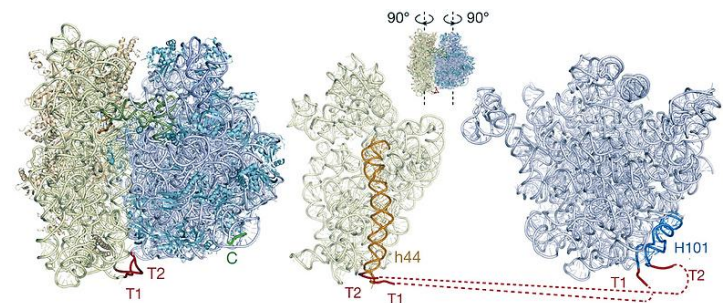
[Cédric Orelle](#), [Erik D. Carlson](#), [Teresa Szal](#), [Tanja Florin](#), [Michael C. Jewett](#)
& [Alexander S. Mankin](#)

Nature 524, 119–124 (06 August 2015) doi:10.1038/nature14862

The ribosome is a ribonucleoprotein machine responsible for protein synthesis. In all kingdoms of life it is composed of two subunits, each built on its own ribosomal RNA (rRNA) scaffold. The independent but coordinated functions of the subunits, including their ability to associate at initiation, rotate during elongation, and dissociate after protein release, are an established model of protein synthesis. Furthermore, the bipartite nature of the ribosome is presumed to be essential for biogenesis, since dedicated assembly factors keep immature ribosomal subunits apart and prevent them from translation initiation¹. Free exchange of the subunits limits the development of specialized orthogonal genetic systems that could be evolved for novel functions without interfering with native translation. Here we show that ribosomes with tethered and thus inseparable subunits (termed Ribo-T) are capable of successfully carrying out protein synthesis. By engineering a hybrid rRNA composed of both small and large subunit rRNA sequences, we produced a functional ribosome in which the subunits are covalently linked into a single entity by short RNA linkers. Notably, Ribo-T was not only functional *in vitro*, but was also able to support the growth of *Escherichia coli* cells even in the absence of wild-type ribosomes. We used Ribo-T to create the first fully orthogonal ribosome–messenger RNA system, and demonstrate its evolvability by selecting otherwise dominantly lethal rRNA mutations in the peptidyl transferase centre that facilitate the translation of a problematic protein sequence. Ribo-T can be used for exploring poorly understood functions of the ribosome, enabling orthogonal genetic systems, and engineering ribosomes with new functions.



Структура штучної рибосоми
(зображення: Nature / Orelle, et al.)



Утворення зв'язків між субодинацями
штучної рибосоми

Місце біології у системі медичної освіти

- **Медицина** - галузь науки і практична діяльність, спрямовані на
 - збереження і
 - зміцнення здоров'я людей,
 - запобігання та лікування захворювань

Роль біологічної підготовки у медичній освіті

- Існування людини залежить від загально-біологічних механізмів життєдіяльності
- Людина - невід'ємна частина природи - впливає на неї і знаходиться під її впливом

Ці двосторонні відносини багато в чому визначають стан здоров'я людини

- У боротьбі із захворюваннями біологічні знання і **«високі біотехнології»** посідають визначальне місце
- Медицина все більше стає **біомедициною**

Розшифровка геному людини: перспективи



- **2000 рік** – розшифровка геному людини
- **Френсіс Коллінз**, керівник американської програми «Геном людини», в 2000-му році дав **прогноз розвитку медицини і біології** в постгеномну еру:
- **2010 рік** – генетичне тестування, профілактичні заходи, що знижують ризик захворювань, і генна терапія до 25 спадкових захворювань. Медсестри починають виконувати медико-генетичні процедури. Широко доступна передімплантаційна діагностика
- **2020 рік** – на ринку з'являються ліки від діабету, гіпертонії та інших захворювань, розроблені на підставі геномної інформації. Розробляється терапія раку, прицільно спрямована на властивості ракових клітин визначених пухлин. Фармакогеномія стає загальноприйнятим підходом для створення багатьох ліків
- **2030 рік** – визначення послідовності нуклеотидів усього геному окремого індивіда стає звичайною процедурою, вартість якої менше 1000 \$. Каталогізовано гени, які беруть участь у процесі старіння. Проводяться клінічні випробування зі збільшення максимальної тривалості життя людини
- **2040 рік** – усі загальноприйняті заходи з охорони здоров'я ґрунтуються на геноміці. Визначається схильність до більшості хвороб (ще до народження). Доступною є ефективна профілактична медицина з урахуванням особливостей індивіда. Хвороби визначаються на ранніх стадіях шляхом молекулярного моніторингу. Для багатьох захворювань доступна генна терапія. Заміна ліків продуктами генів, що виробляються організмом при відповіді на терапію

Геном людини за 24 години

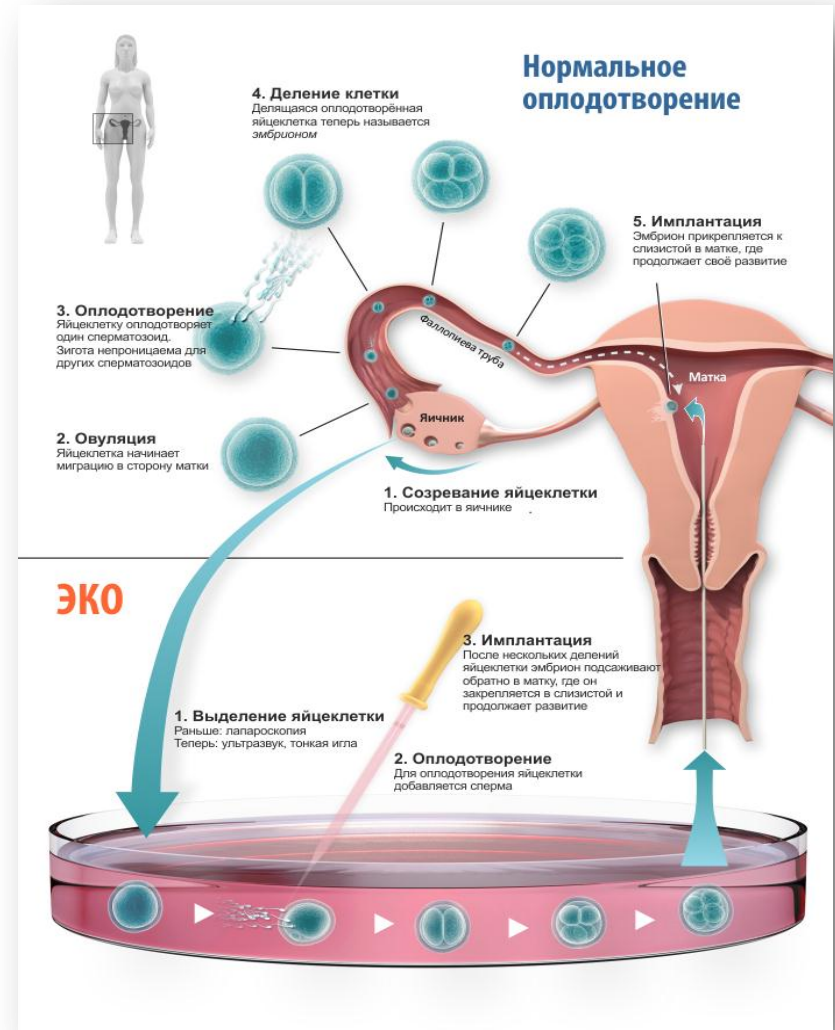
- Сучасні технології й обладнання дозволяють секвенувати геном людини за 24 години
- Витрати на секвенування становлять 1 000 \$ (ліміт, при якому секвенування стає доступним для пацієнтів)
- Зменшення часу й витрат на секвенування необхідні для обрання тактики лікування хворих на рак, складну інфекційну патологію
- Технології можуть використовуватися для діагностики рідких захворювань, діагностики хвороб новонароджених



Екстракорпоральне запліднення



- Більшість Нобелівських премій останніх років у номінації «з фізіології та медицини» було присвячено скоріше молекулярній біології, ніж медицині (2009 - за вивчення структури теломір та фермент теломераза; 2008 - за вірусологічні дослідження; 2007 - «нокаутні» миші)
- У 2010 році премію вручено британцю **Роберту Едвардсу** саме за медичні досягнення - «за розробку технології штучного запліднення»
- 25-го липня 1978 року на світ з'явилася перша «дитина з пробірки» — Луїза Браун, перша з 4 млн людей, які народилися завдяки фундаментальній науці



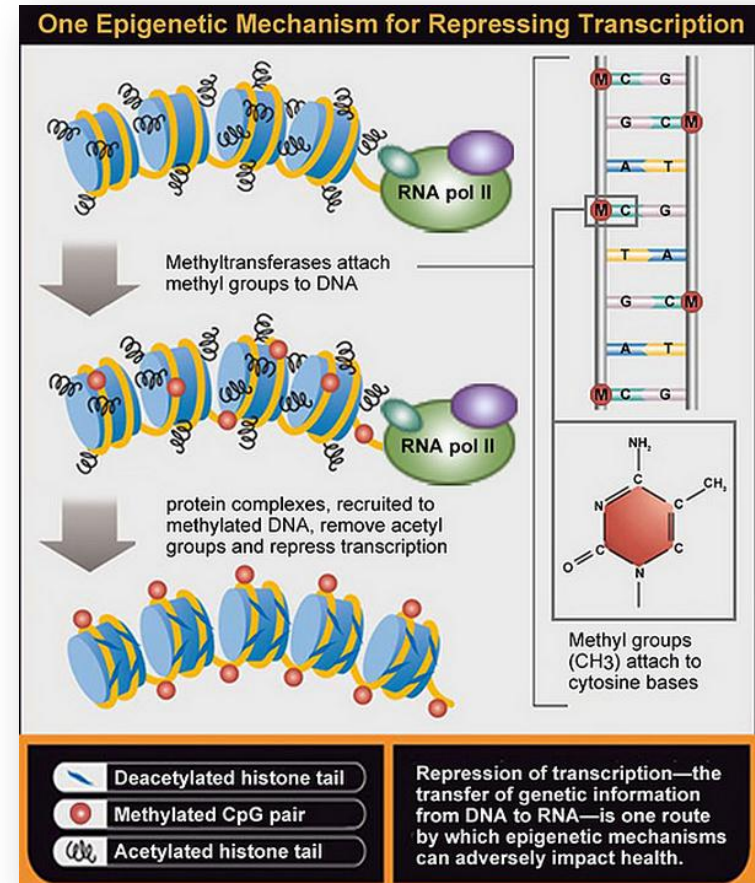
Японські науковці виявили людський ген старіння й навчилися впливати на нього



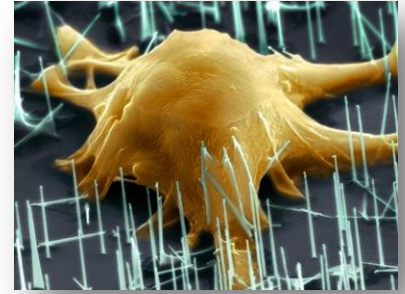
- Науковці з Університету Осаки виявили, що на старіння людини прямо впливає один із складних білків, що постійно знаходиться в крові, і знайшли спосіб впливати на нього, майже повністю зупиняючи процес старіння клітин в організмі
- Показано, що за старіння людських клітин безпосередньо відповідає **білок C1q**. Раніше вважали, що C1q захищає організм від дії збудників і формує імунну систему
- Вплив на білок C1q майже повністю призупиняє процес старіння
- Проте виникає інша проблема - переключення білка в «сонливий стан» позбавляє організм людини імунітету

Описано епігенетичний код старіння

- Дослідники Королівського коледжу Лондонського університету заявили, що їм вдалося розшифрувати **епігенетичні модифікації ДНК**, які можуть керувати старінням
- Крім **генетичного коду** існує ще й **епігенетичний**, коли активність генів змінюється під впливом **хімічних модифікацій ДНК** або **білків-гістонів**
- Розподіл цих модифікацій по геному й формує епігенетичний код, який без змін існує протягом дуже тривалого часу й **може навіть передаватися нащадкам**
- Завдяки такому коду ті ж самі гени у різних індивідів можуть працювати по-різному. Так відбувається зі старінням: один в свої п'ятдесят років виглядає на вісімдесят, а інший, вісімдесятирічний, — виглядає на п'ятдесят



Стовбурові клітини (stem cells)



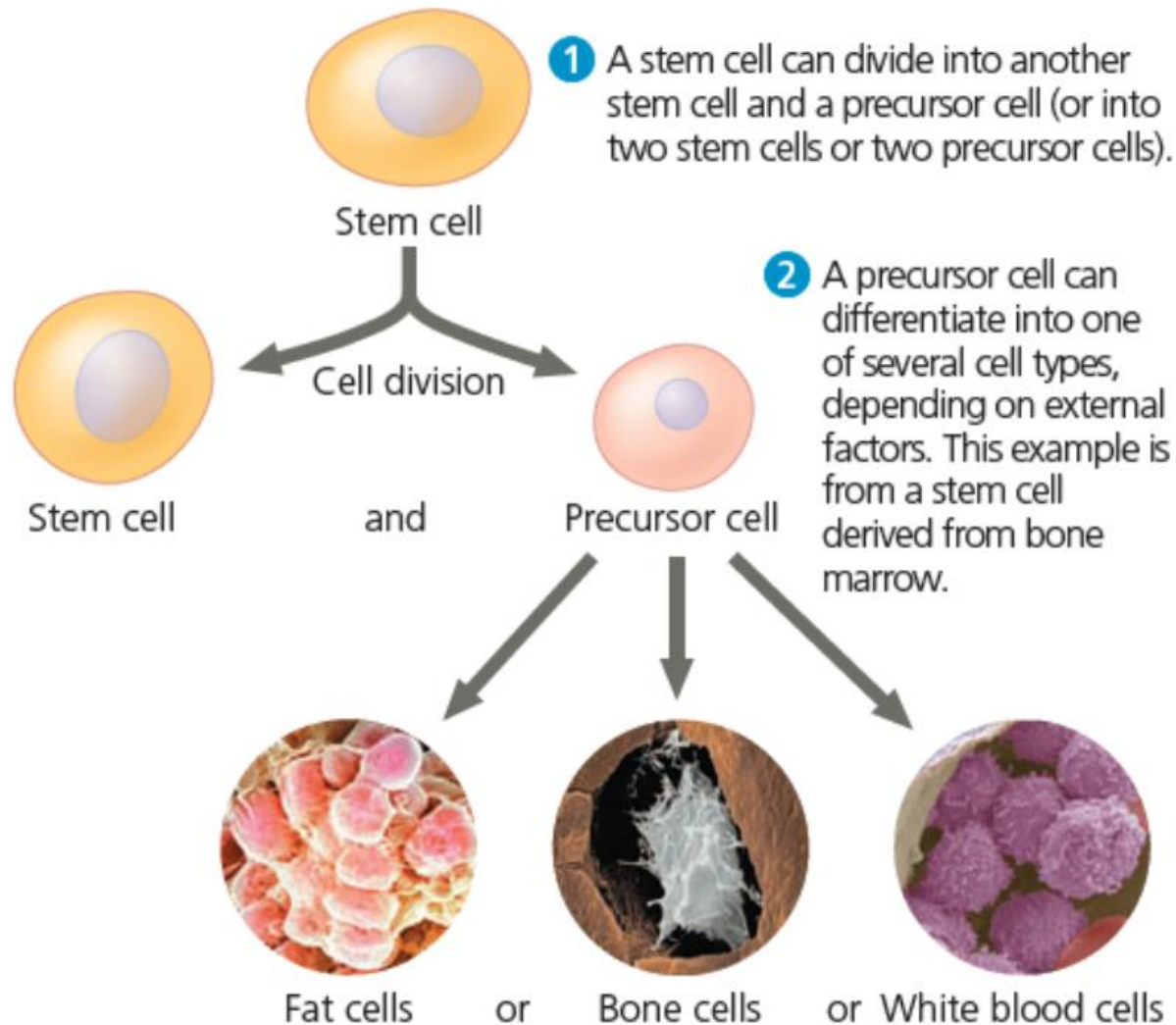
Олександр Максимов

- Термін «стовбурава клітина» було введено в науку на засіданні Товариства гематологів 1 червня 1909 року в Берліні російським гістологом **Олександром Максимовим**, який назвав так клітини крові, які здатні давати початок декільком іншим типам клітин
- У 1960-і роки було продемонстровано утворення колоній числених диференційованих клітин із клітин кісткового мозку, а в 1981-му році американський біолог **Мартін Еванс** уперше виділив недиференційовані плюрипотентні стовбу- рові клітини з ембріобласта миші. В 1998 році **Томпсоном** і **Герхартом** було отримано першу безсмертну лінію **ембріональних стовбурих клітин (ЕСК)** людини
- В 1999 році журнал *Science* визнав відкриття стовбурих клітин третьою за значущістю подією в біології після розшифровки подвійної спіралі ДНК і програми «Геном людини»
- **Потентність:** тотипотентність (зигота), плюрипотентність, мультипотентність, уніпотентність
- Ембріональні стовбурих клітини, стовбурих клітини дорослого організму



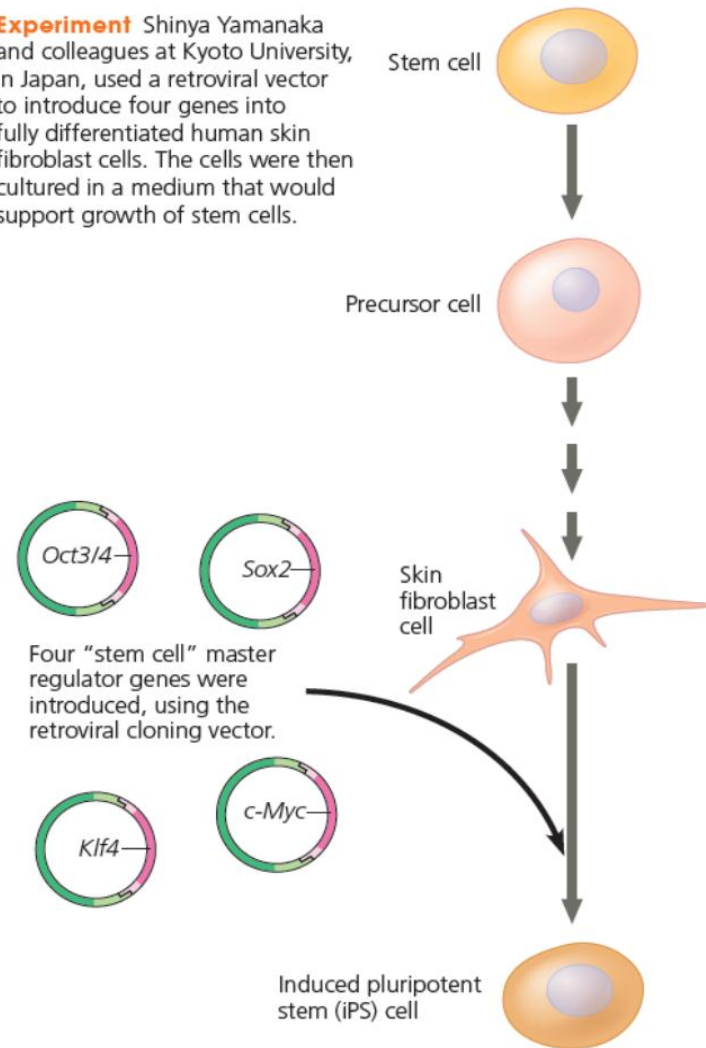
Мартін Еванс

Стовбурові клітини підтримують власну популяцію і дають початок диференційованим клітинам



«Депрограмування» повністю диференційованої клітини людини

Experiment Shinya Yamanaka and colleagues at Kyoto University, in Japan, used a retroviral vector to introduce four genes into fully differentiated human skin fibroblast cells. The cells were then cultured in a medium that would support growth of stem cells.

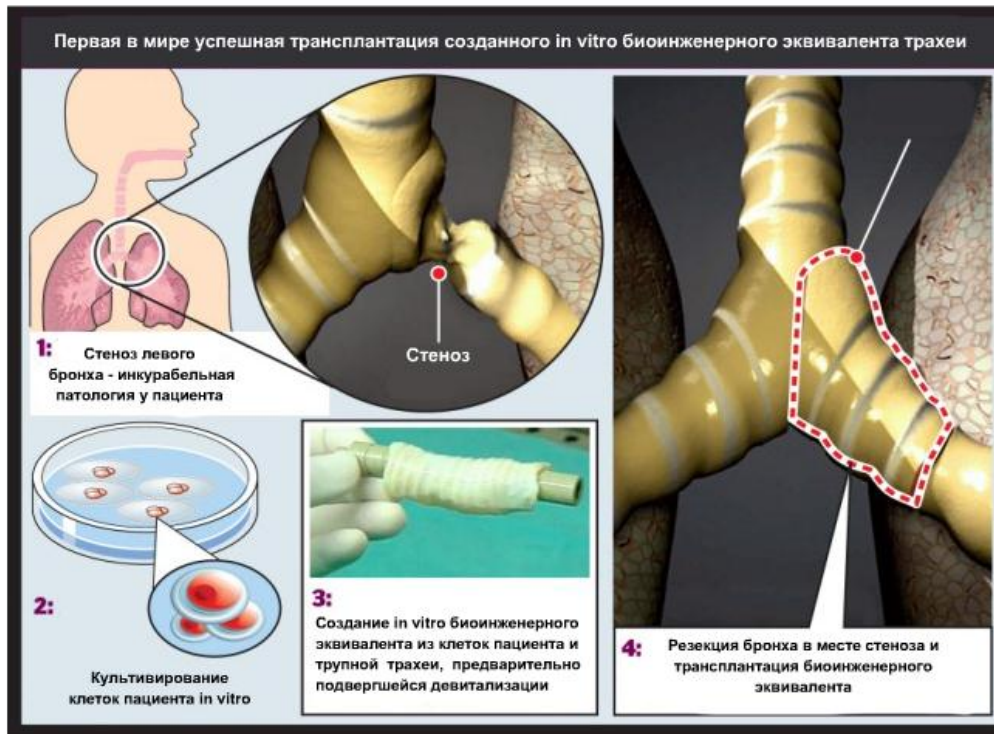


Results Two weeks later, the cells resembled embryonic stem cells in appearance and were actively dividing. Their gene expression patterns, gene methylation patterns, and other characteristics were also consistent with those of embryonic stem cells. The iPS cells were able to differentiate into heart muscle cells, as well as other cell types.

Conclusion The four genes induced differentiated skin cells to become pluripotent stem cells, with characteristics of embryonic stem cells.

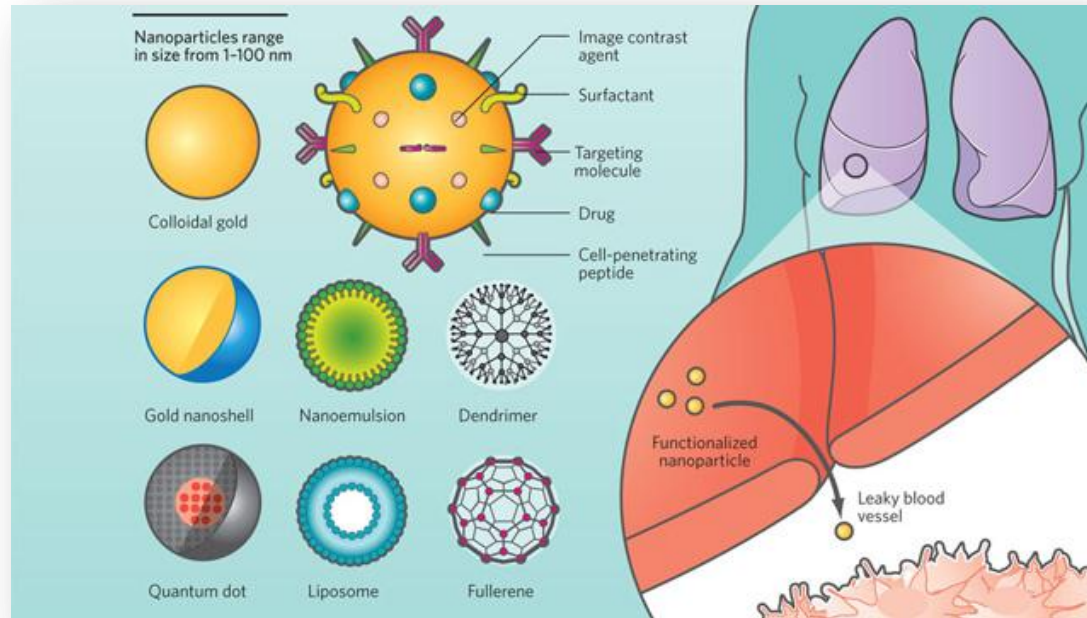
Source: K. Takahashi et al., Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors, *Cell* 131:861–872 (2007).

Генетична, клітинна, тканинна інженерія



- **Генетична інженерія (генна інженерія)** — сукупність прийомів, методів і технологій отримання рекомбінантних РНК і ДНК, виділення генів із організма (клітин), здійснення маніпуляцій із генами і введення їх до інших організмів
- **Клітинна інженерія** — сукупність методів конструювання нових клітин
- **Тканинна інженерія** — створення нових тканин і органів для реконструкції ушкоджених

Нанотехнології і наномедицина



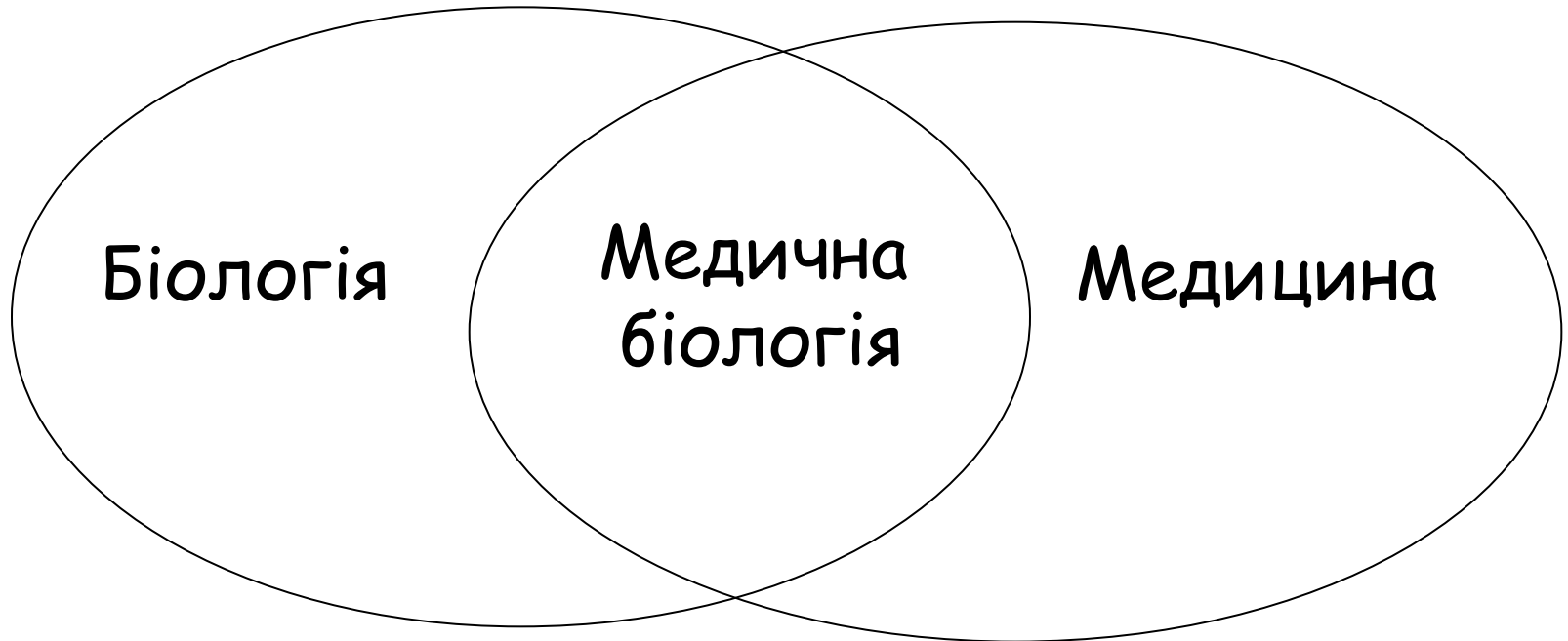
- Провісником нанотехнологій вважають доповідь **Ричарда Фейнмана** «Там унизу багато місця» («*There's Plenty of Room at the Bottom*»), зроблену ним у Каліфорнійському технологічному інституті в 1959 році
- У 1980-х роках термін «**нанотехнології**» активно використовувався **Еріком Дрекслером**, відомим ідеологом розширення горизонтів техносфери з використанням можливості маніпуляцій нанооб'єктами
- Нанотехнології, наномедицина, нанофармацевтика, нанобіотехнології - **нова ера в лікуванні хвороб**

Медична біологія як наука

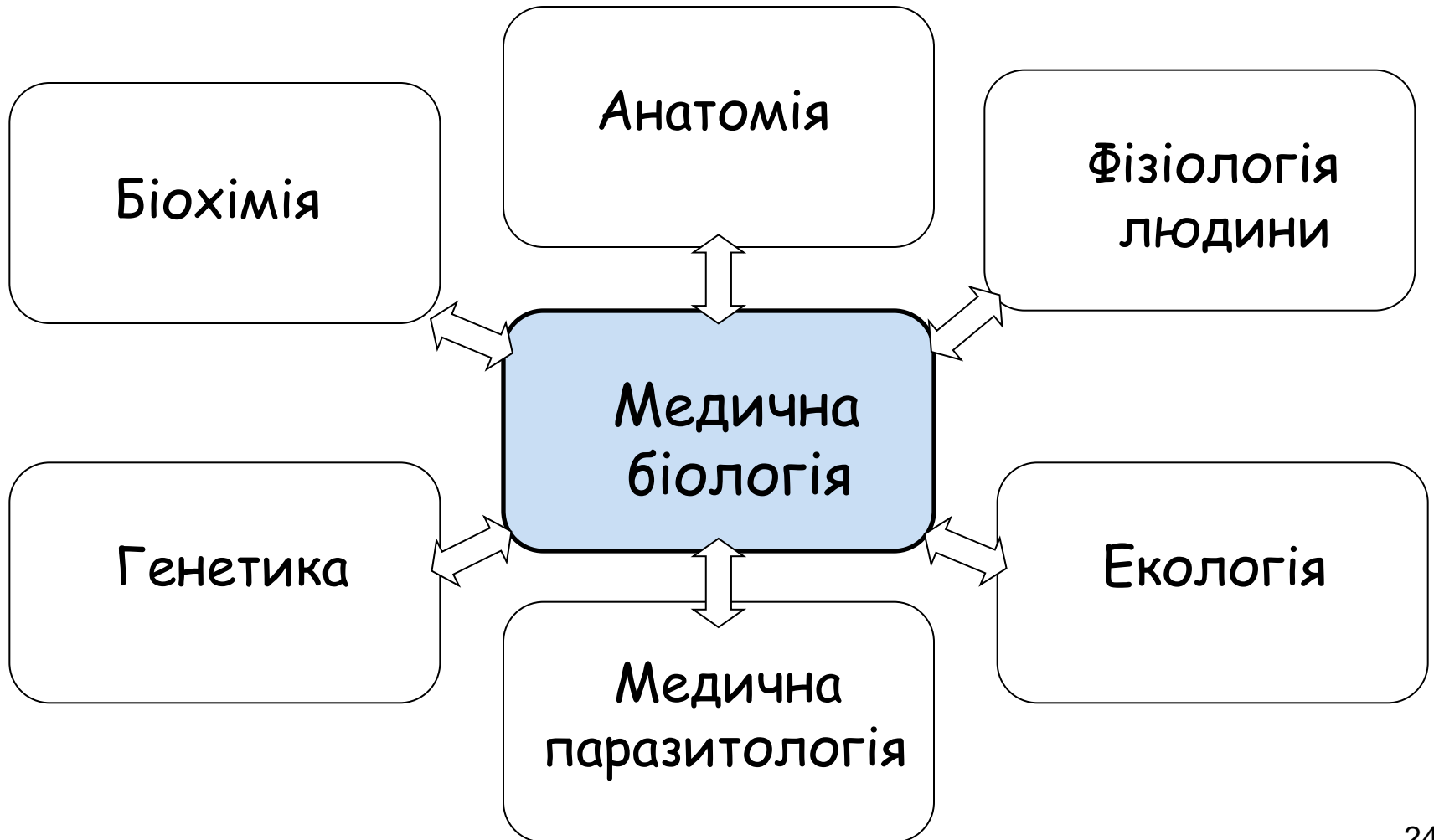
Медична біологія – це наука про основи життєдіяльності людини; наука, яка вивчає закономірності

- спадковості,
- мінливості,
- індивідуального розвитку і
- адаптації людини до умов оточуючого середовища у зв'язку з її біосоціальною сутністю і впливом різних чинників на здоров'я населення

Медична біологія – теоретична основа медицини, основа підготовки майбутніх лікарів



Зв'язок медичної біології з іншими дисциплінами



Задача медичної біології

Аналіз впливу на здоров'я людей
молекулярно-генетичних,
клітинних,
онтогенетичних,
популяційних
та екологічних чинників



Молекулярні механізми спадковості



Розмноження на клітинному рівні

Кафедра медичної біології ХНМУ

Брейгель Ян «Рай»



2009

Генетична інформація на організменому рівні. Взаємодія генів



Зчеплене успадкування. Генетика статі

Кафедра
медичної біології
ХНМУ

2009

Мінливість як властивість життя і генетичне явище

Кафедра медичної біології
ХНМУ



2009



Загальна характеристика життя. Рівні організації живого

Визначення життя

«Живлення, зростання і старіння»

(Аристотель)

«Стала одноманітність процесів за різних зовнішніх впливів»

(Г. Тревіранус)

*«Сукупність функцій,
що чинять опір смерті»*

(М. Біша)

«Складний хімічний процес»

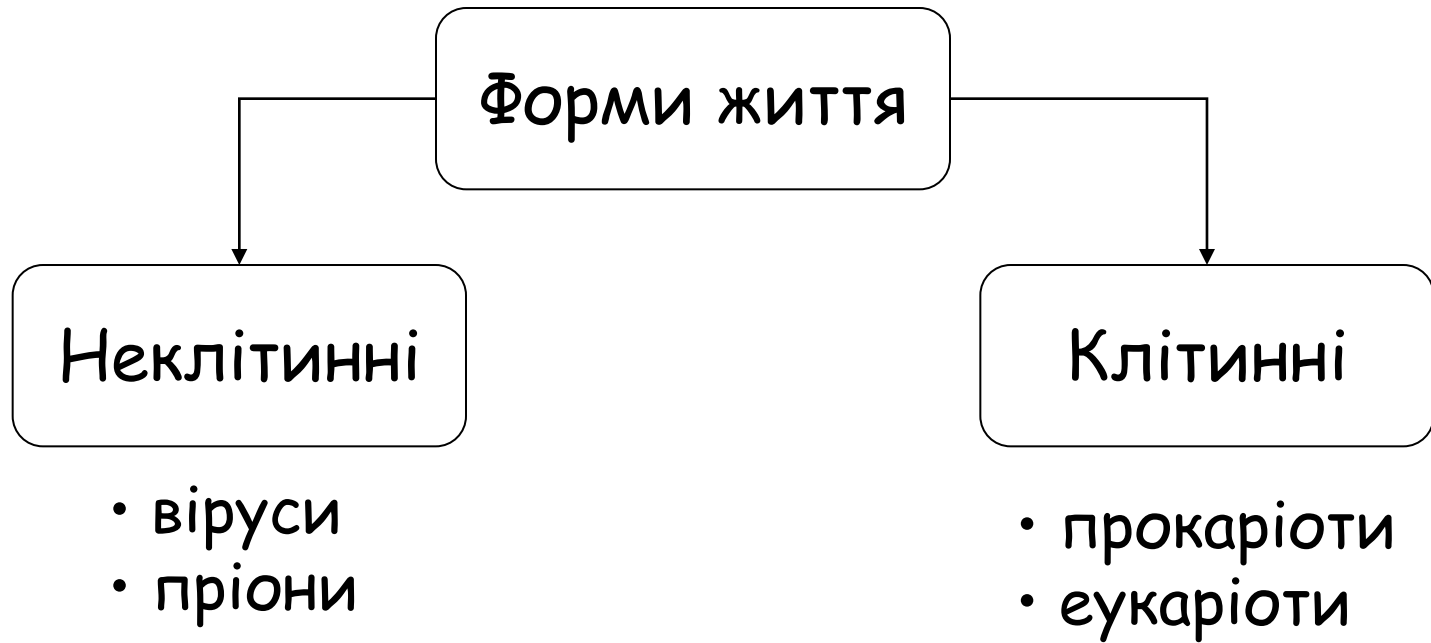
(І.П. Павлов)

«Особлива, дуже складна форма руху матерії»

(О.І. Опарін)

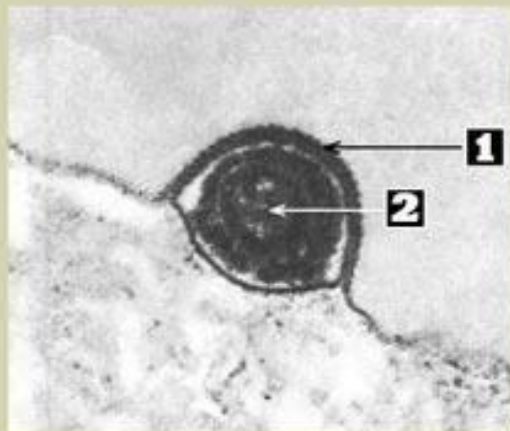
*«Життя є спосіб існування білкових тіл,
суттєвим моментом якого є постійний
обмін речовин із оточуючим їх
зовнішнім середовищем, причому із
припиненням цього обміну припиняється
і життя, що призводить до розпаду білка»
(Ф. Енгельс)*

Форми життя





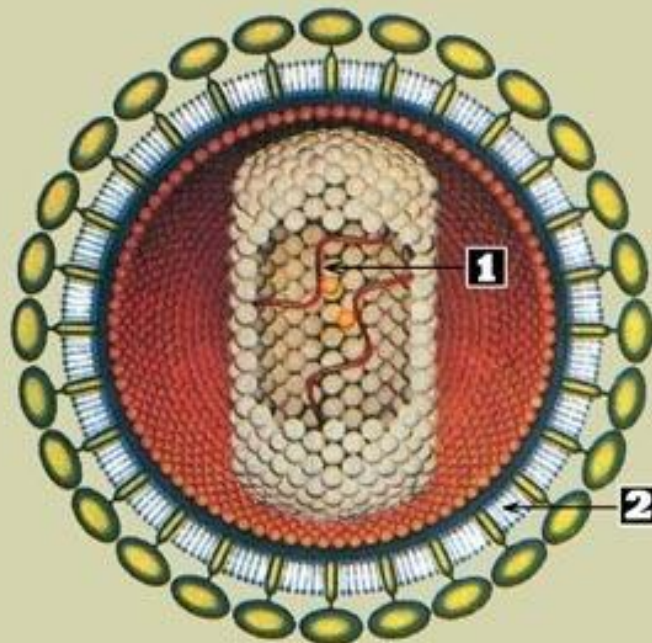
Неклітинні форми життя (віруси)



Електронограма x 95 000.

Цитоплазматическая мембрана клетки - хозяина образовала оболочку вокруг вируса.

1. Мембрана клетки-хозяина;
2. Вирусная частица.

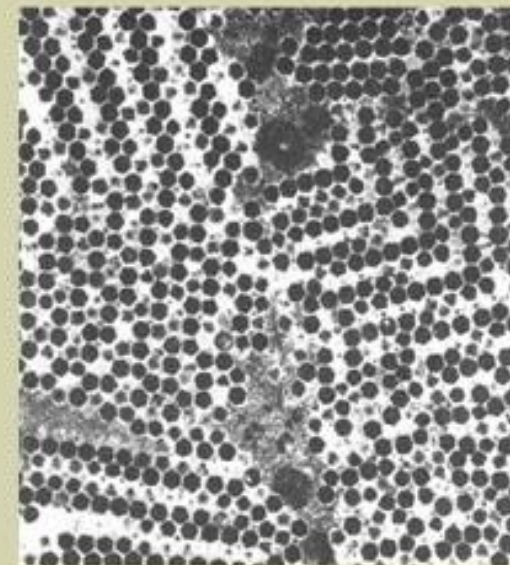


Вирусы - субмикроскопические доклеточные формы жизни, способные проникать в живые клетки и воспроизводиться внутри них. Вне организма или клетки вирусы образуют кристаллы, характерной формы и размера (для каждого вида).

Открыты Д. И. Ивановским в 1892 г.

Изучено около 3000 видов вирусов.

1. Молекула нуклеиновой кислоты - ДНК или РНК (чаще).
2. Белковая оболочка - капсид. (в ее состав могут входить углеводы или липиды).

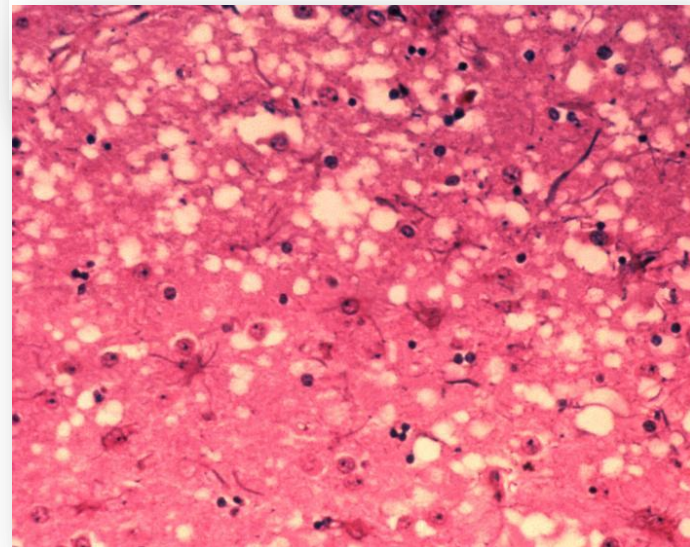
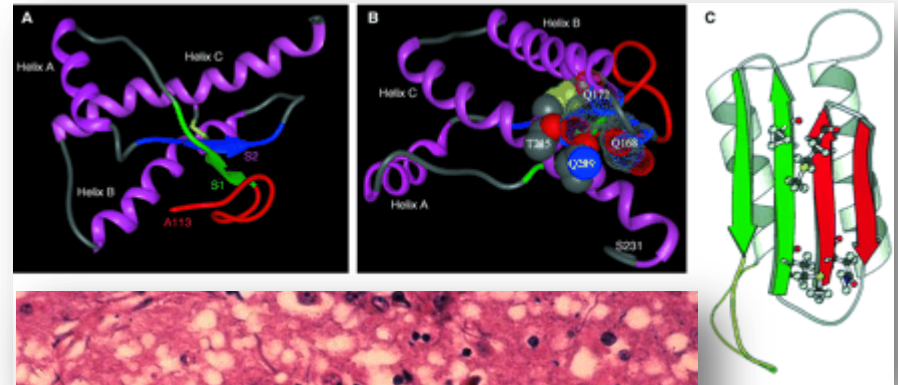


Електронограма x 95 000.

Клетка морского червя, зараженная вирусом.

Пріони

- Пріони (від англ. *proteinaceous infectious particles* — білкові заразні частинки) — особливий клас білкових інфекційних агентів (не містять нуклеїнових кислот), які викликають важкі хвороби ЦНС у людей та вищих тварин («повільні інфекції» - губчаста енцефалопатія, хвороба Крейтцфельда-Якоба)



У 1997 р. американському лікареві Стенлі Прузінеру була присуджена Нобелівська премія з фізіології та медицини за вивчення пріонів

Клеточные формы жизни (эукариоты - ядерные)

Одноклеточные

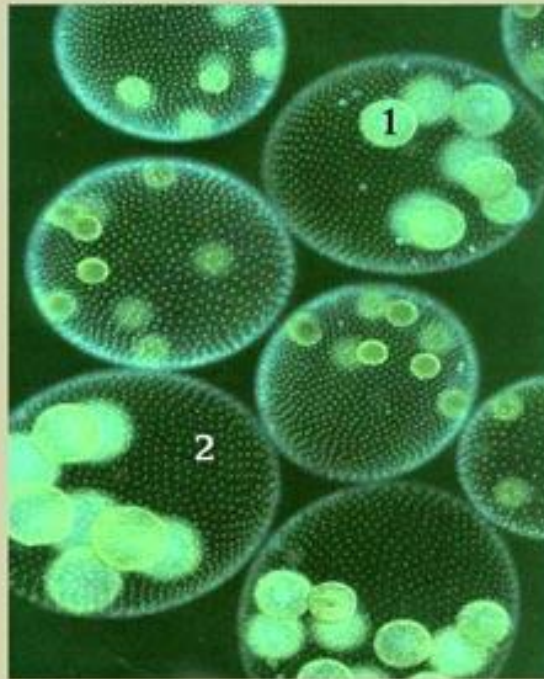
Амеба обыкновенная



Плесневой гриб
Мисор

Колониальные

вольвокс



В полости материнской колонии (2), состоящей из одинаковых вегетативных клеток расположены дочерние колонии (1).

Многоклеточные

Растения



Типы клеток проводящей
ткани

Животные



Типы клеток соединительной
ткани

Дифференцированные по структуре и функции клетки многоклеточных организмов образуют ткани и органы.

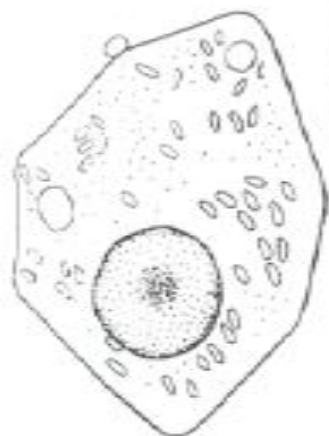


Нервная
клетка
человека

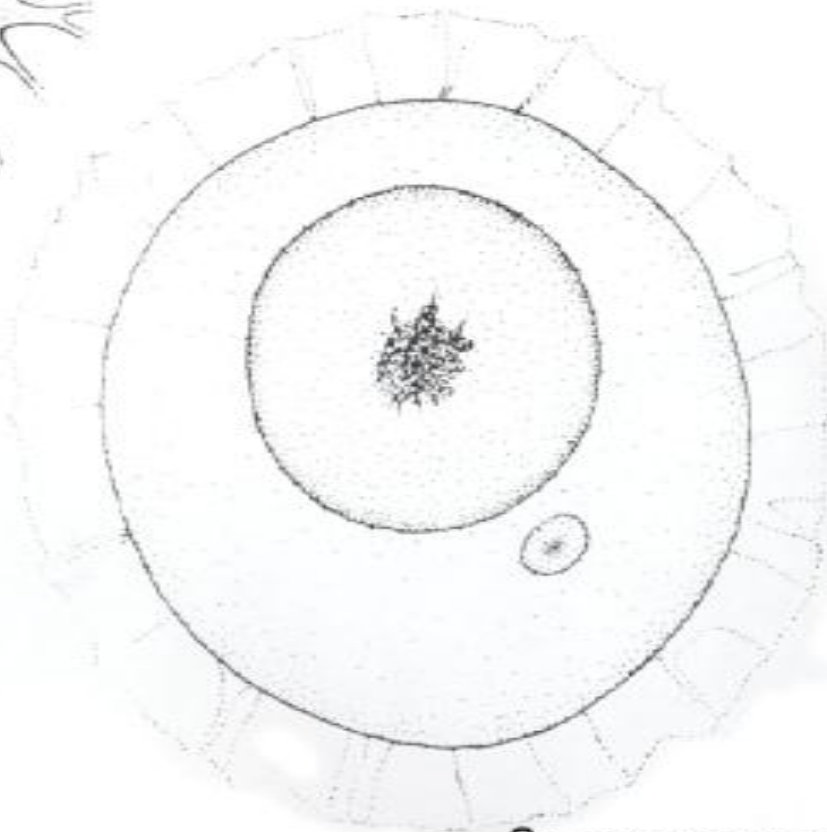
10 мкм



Клетки
дрожжей



Клетка печени
человека



Оплодотворенная
яйцеклетка
человека



Растительная
клетка

Клетки
кишечной палочки

Цианобактерии



Хламидомонада

Основні властивості живого

Фундаментальні властивості

- Самооновлення
- Саморегуляція (подразливість, збудливість)
- Самовідтворення

Найважливіші властивості

- Складність і високий ступень організації, здатність протистояти збільшенню ентропії
- Спеціалізація й виконання певних функцій
- Здатність до специфічного реагування
- Пристосованість до середовища існування
- Історичний розвиток

Основні властивості живого

Основні прояви живого

- Обмін речовин і енергії (живлення, дихання, виділення)
- Подразливість
- Гомеостаз
- Спадковість і мінливість
- Рост і розвиток
- Дискретність і цілісність

Стратегія життя

- Стійка здатність до передачі інформації та її реалізації
- Адаптація до умов оточуючого середовища
- Поступовий розвиток

Структурні рівні організації життя

- Молекулярно-генетичний
- Клітинний
- Органо-тканинний
- Онтогенетичний (організмовий)
- Популяційно-видовий
- Біогеоценологічний
- Біосферний



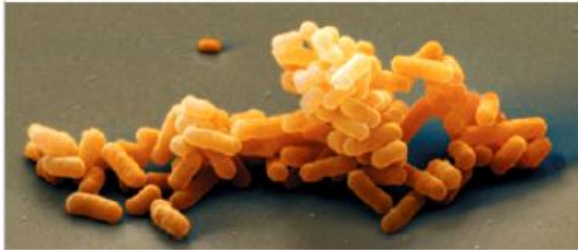
Ціле - більше, ніж
сума окремих частин

Елементарні одиниці й елементарні явища рівнів організації життя

Рівень організації	Елементарна одиниця	Елементарне явище
Молекулярно-генетичний	Ген	Редуплікація
Клітинний	Клітина	Клітинний метаболізм
Організмовий	Організм	Зміни організма в онтогенезі
Популяційно-видовий	Популяція	Вплив елементарних еволюційних факторів на генофонд популяції
Біогеоцотичний	Біогеоценози	Потоки енергії та колообіг речовин

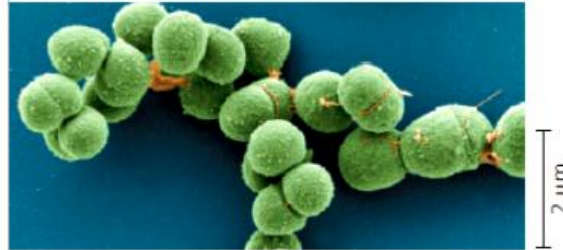
Три домени життя

(a) Domain Bacteria



Bacteria are the most diverse and widespread prokaryotes and are now classified into multiple kingdoms. Each rod-shaped structure in this photo is a bacterial cell.

(b) Domain Archaea



Some of the prokaryotes known as **archaea** live in Earth's extreme environments, such as salty lakes and boiling hot springs. Domain Archaea includes multiple kingdoms. Each round structure in this photo is an archaeal cell.

(c) Domain Eukarya



▶ **Kingdom Plantae** consists of terrestrial multicellular eukaryotes (land plants) that carry out photosynthesis, the conversion of light energy to the chemical energy in food.

▶ **Kingdom Fungi** is defined in part by the nutritional mode of its members (such as this mushroom), which absorb nutrients from outside their bodies.



▶ **Kingdom Animalia** consists of multicellular eukaryotes that ingest other organisms.

▶ **Protists** are mostly unicellular eukaryotes and some relatively simple multicellular relatives. Pictured here is an assortment of protists inhabiting pond water. Scientists are currently debating how to classify protists in a way that accurately reflects their evolutionary relationships.



Структурно-функціональна організація клітини

Утворення клітини - якісний етап еволюції

- Поява прокаріот - 3,5 млрд. років тому - результат спонтанної агрегації органічних молекул
- Перші клітини використовували каталітичні властивості РНК і білків (РНК - спадковий матеріал)
- Надалі в процесі еволюції РНК як носій інформації було замінено на ДНК

- Появу еукаріотичних клітин пояснює **симбіотична теорія**
 - Клітина-хазяїн - анаероб
 - Проникнення у її середину аеробних клітин (стали мітохондріями)
 - Хлоропласти раніше були синьо-зеленими водоростями
- Основне підтвердження симбіотичної теорії - наявність ДНК у мітохондріях і хлоропластах

- Мембранні утворення клітин – похідні зовнішньої цитоплазматичної мембрани
- Генетичний матеріал ядра – можливо, генетичний матеріал симбіонтів
- Важливими етапами у розвитку життя була поява *мітозу*, а потім *мейозу*

Клітинна теорія

- Клітина (*грец. - cytos, лат. - cellula*)
- Виникнення цитології як науки пов'язано із клітинною теорією
- *Усі живі істоти складаються з клітин та їхніх похідних*

зоолог Теодор Шванн (1839)

ботанік Маттіас Шлейден (1838)



Шлейден (Schleiden) Маттіас
Якоб (05.04.1804, Гамбург -
23.06.1881, Франкфурт-на-Майні),
німецький ботанік. Професор
ботаніки Йенського університету
(1839-62), с 1863 - професор
антропології Дерптського
університету (Тарту).
Основний напрямок наукових
досліджень - цитологія і
фізіологія рослин

Положення клітинної теорії Т. Шванна

1. Клітина - основна структурна одиниця усіх організмів (рослин і тварин)
2. Рост, розвиток, диференціація рослинних і тваринних тканин пов'язані з процесами утворення клітин



Теодор Шванн (1810 - 1882)

Розвиток клітинної теорії Рудольфом Вірховом (1858)

- Основна наукова робота - «Целюлярна патологія» (1858)
- До Вірхова: основа усіх патологічних процесів - зміни у складі рідин і боротьба нематеріальних сил організму
- За Вірховом, хвороба пов'язана із певними змінами в клітинах



- Р. Вірхов започаткував науку *патологію* - основу медицини
- «Кожна клітина – із клітини» - інших способів на даний час невідомо
- **Поза клітиною немає життя**
- Найбільше значення в життєдіяльності клітин має не оболонка, а *цитоплазма і ядро*

Положення сучасної клітинної теорії

- Клітина – **елементарна одиниця** будови і розвитку усіх живих організмів
- Клітини всіх одно- і багатоклітинних організмів **гомологічні** (подібні) за походженням, будовою, хімічним складом, основними проявами життєдіяльності
- Кожна нова клітина утворюється виключно **із материнської клітини**, яка ділиться

- Клітини багатоклітинного організму, що розвивається з однієї клітини (зиготи, спори), утворюються внаслідок **спеціалізації** в ході індивідуального розвитку й утворюють **тканини**
- Із тканин утворюються **органи**, взаємопов'язані між собою і підпорядковані **нейро-ендокринно-імунній регуляції**

Значення клітинної теорії для медицини

- **Клітина** – одиниця патології (практично усі хвороби пов'язані зі змінами структури і функції клітин) – в організмі людини **200 типів** клітин
- **Порушення структури і функції клітин** – причини й наслідок патологічних процесів

Прокаріотичні й еукаріотичні клітини

- **Прокаріоти** – бактерії та синьо-зелені водорості (ціанобактерії) не мають типових ядер
- Розміри клітин (0,5 – 3 мкм)
- Відсутні ядерна мембрана і мембранні органели (занурення ззовні – *мезосоми*)

- Генетичний матеріал - **кільцева молекула ДНК**, упакована у вигляді петель
- **Клітинна стінка** (пептидогліканова)
- **Немає руху цитоплазми** (немає цитоскелету), немає амебоподібного руху
- Усюди поширені в природі



© LSF / Oxford Scientific Films



Dr. J. Deacon, University of Edinburgh School of Biology

Відбиток долоні
на поживному
середовищі
(колонії
мікробів)

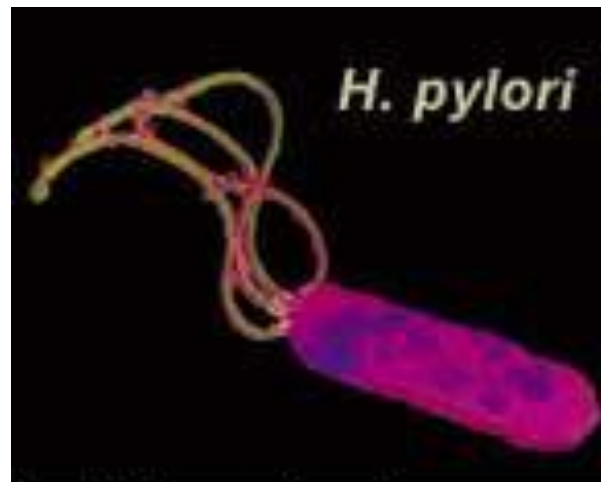
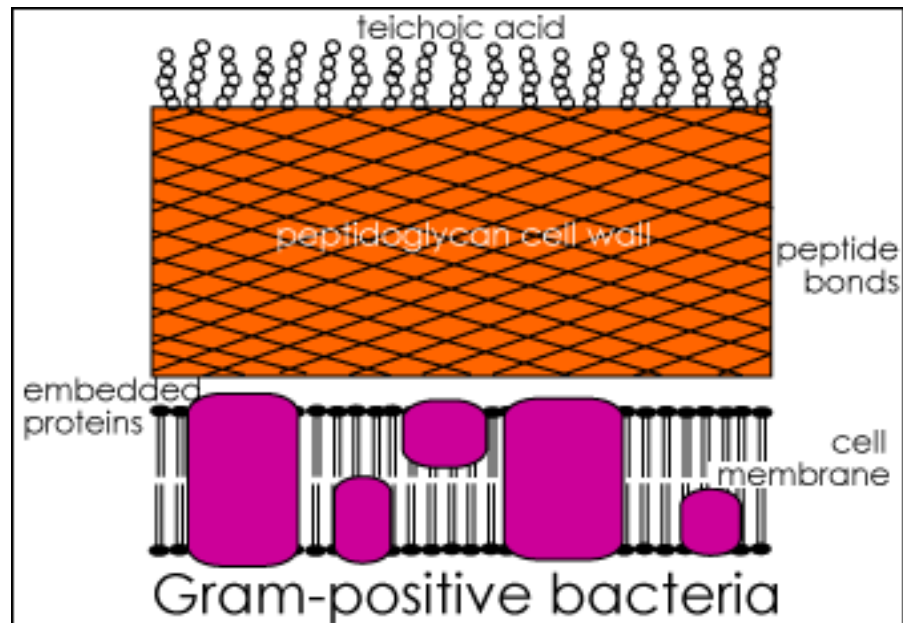
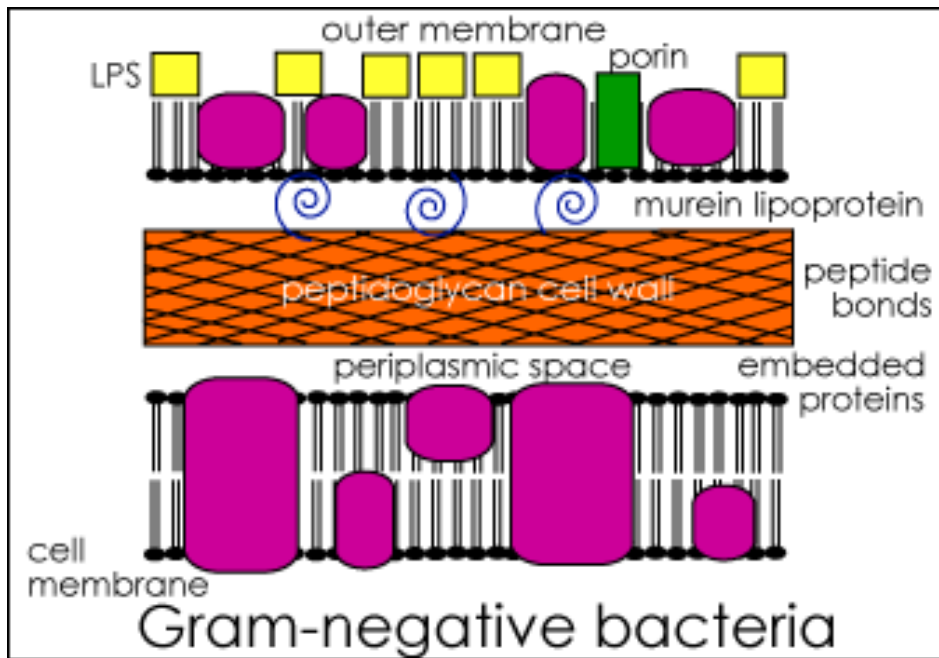
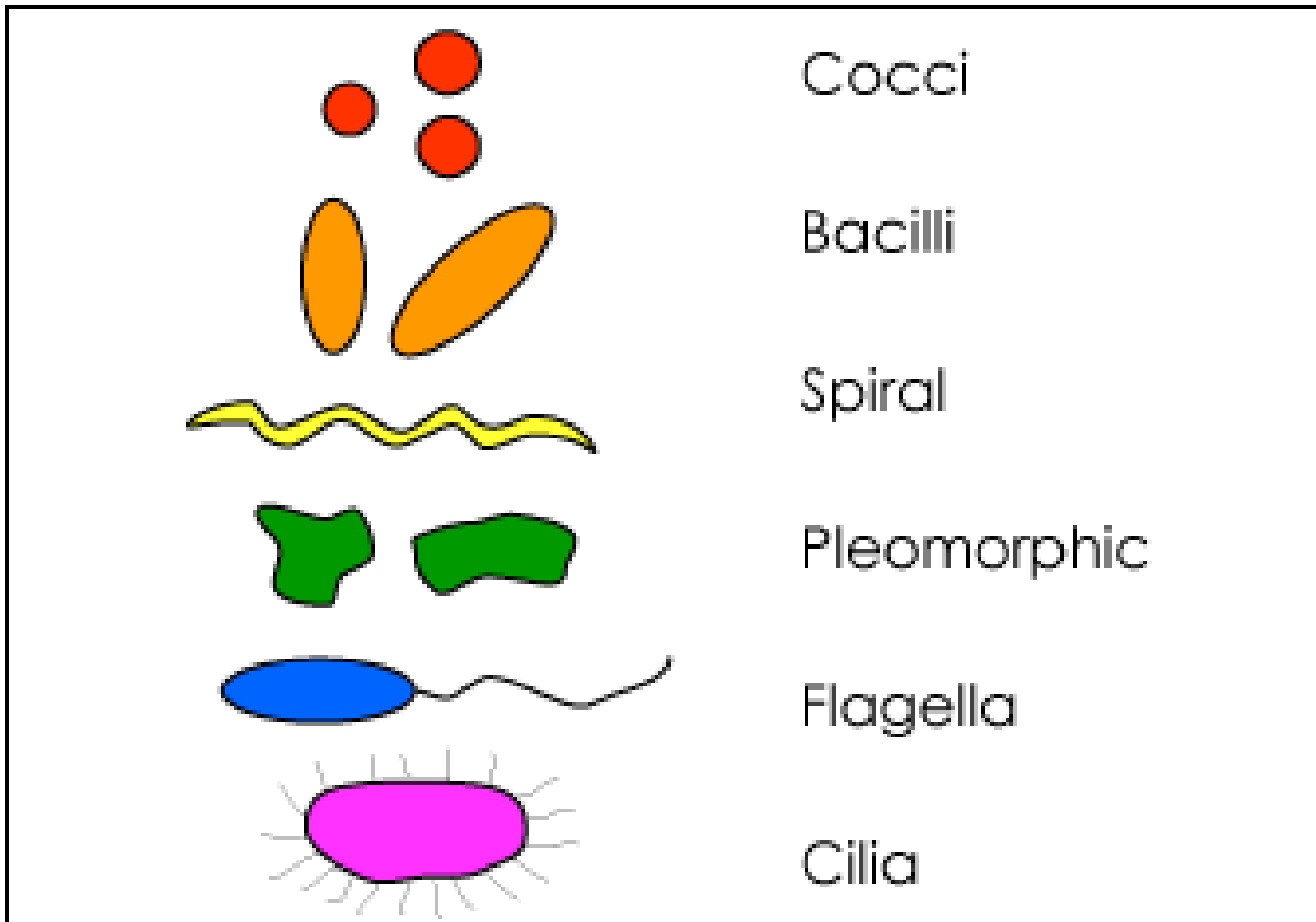


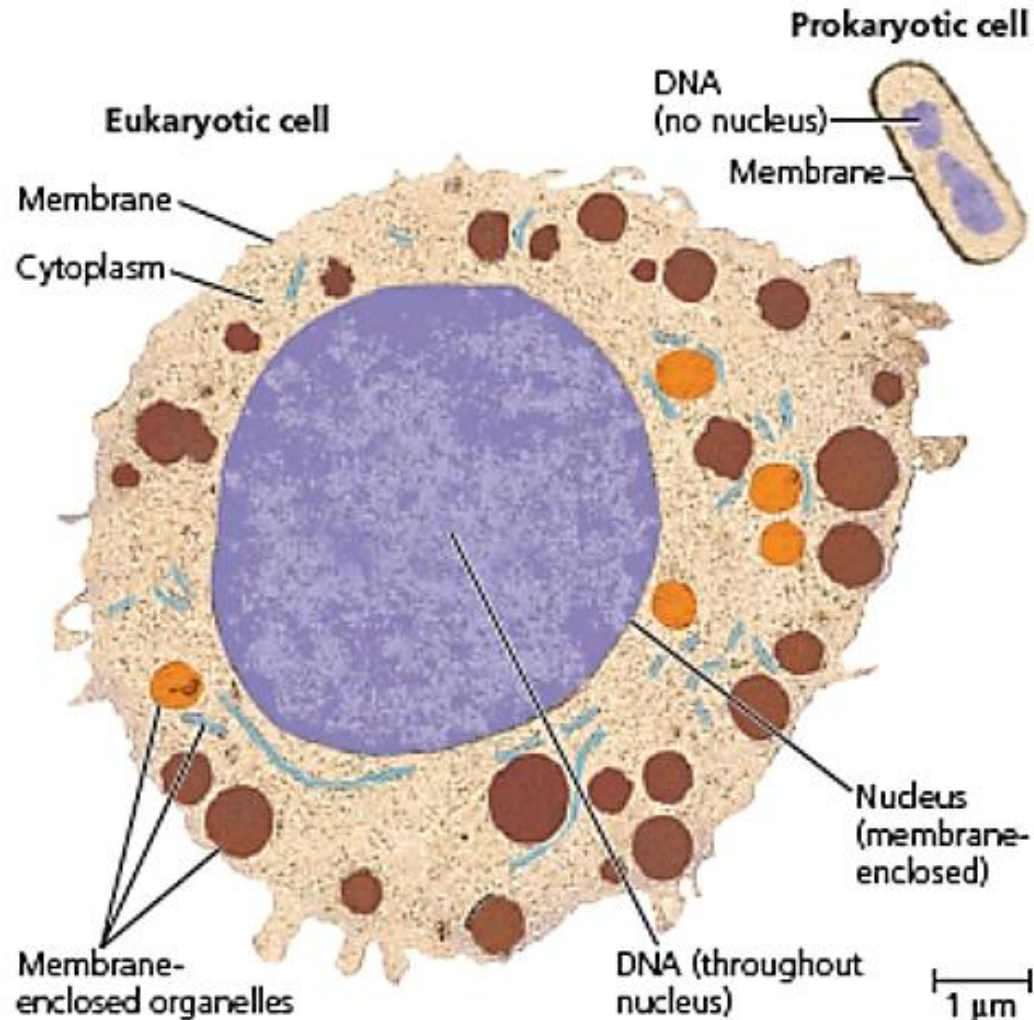
Photo Researchers, Inc.





Форма бактеріальних клітин

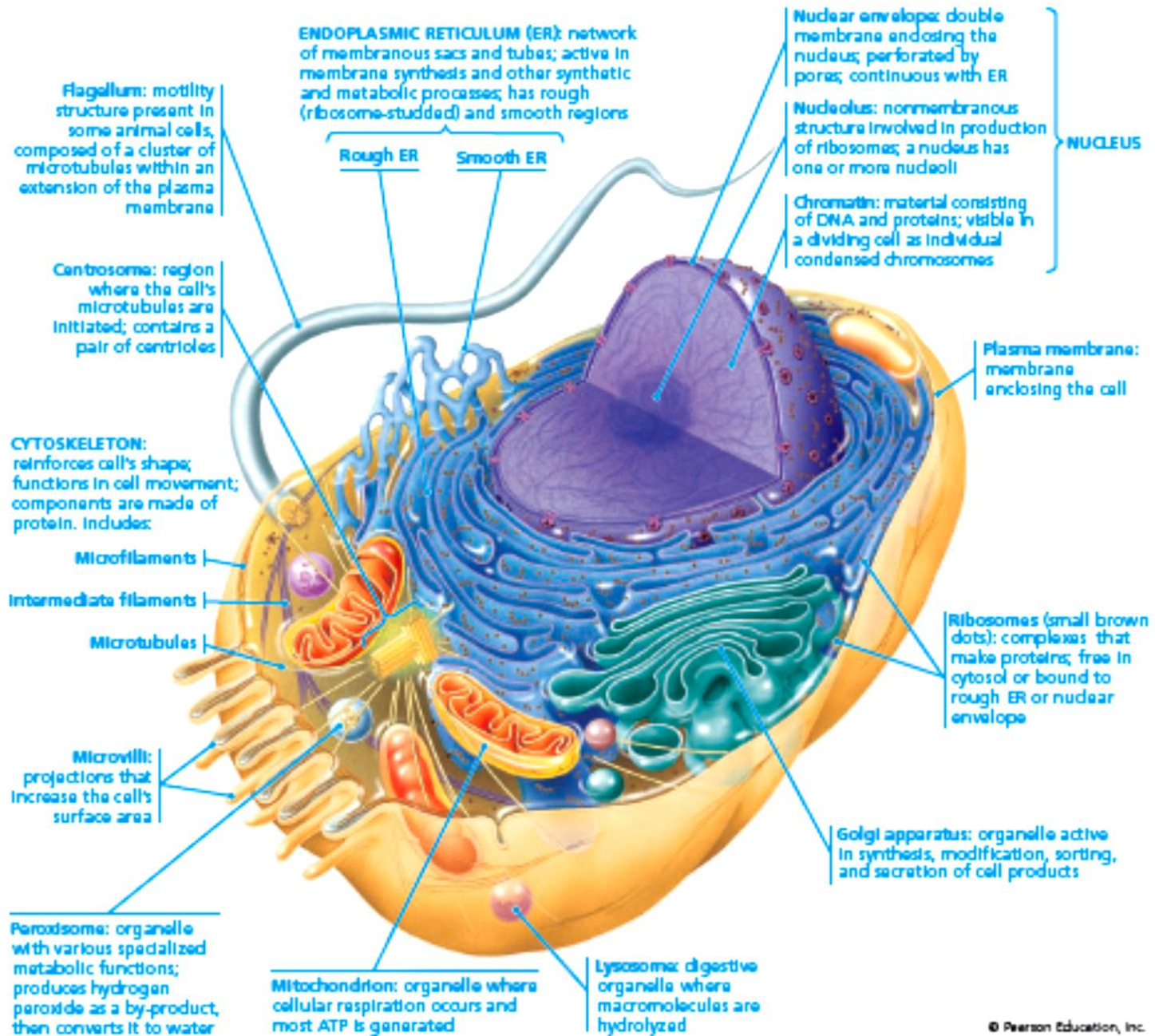
Порівняння прокаріотичних та еукаріотичних клітин за розмірами та складністю організації



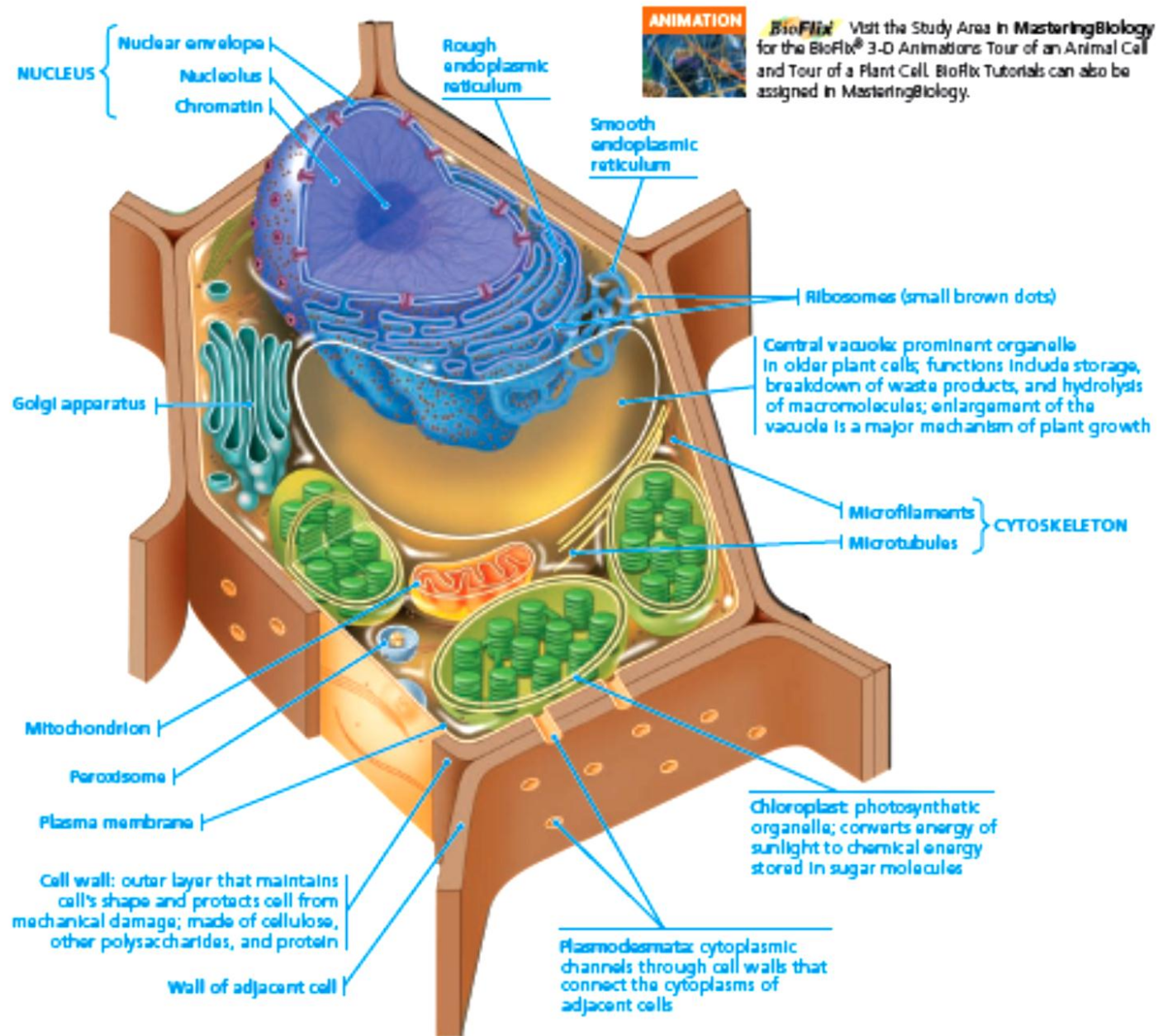
Еукаріоти

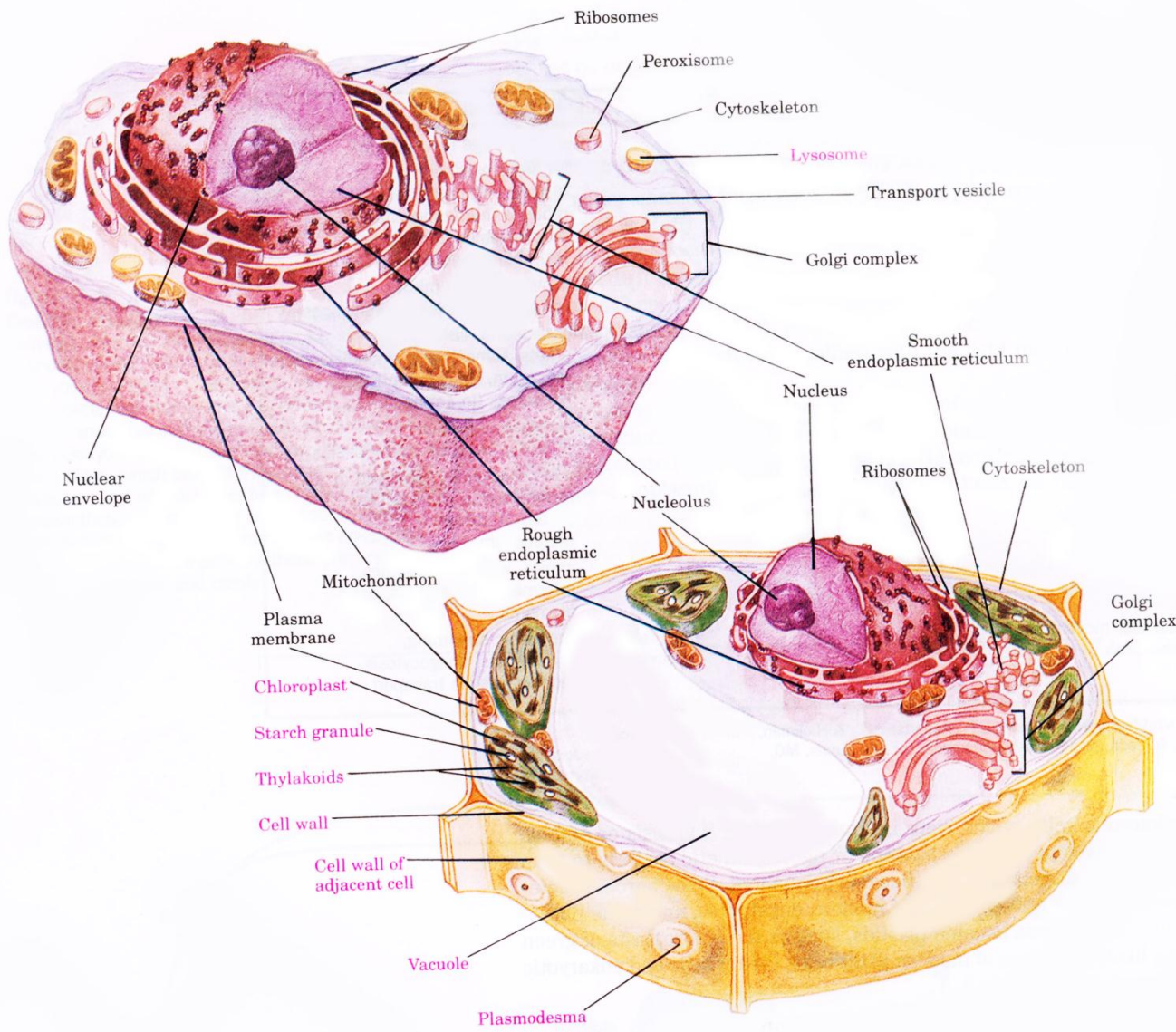
- Організми, клітини яких **мають ядро**, оточене мембранною оболонкою
- До еукаріотів належать Тварини, Рослини, Гриби
- Генетичний матеріал у **хромосомах** (ДНК + гістонові білки)
- Мітотичний поділ клітини
- Багато органел у клітині
- Клітини поділені мембранами на **компартменти**

Animal Cell (cutaway view of generalized cell)



Plant Cell (cutaway view of generalized cell)





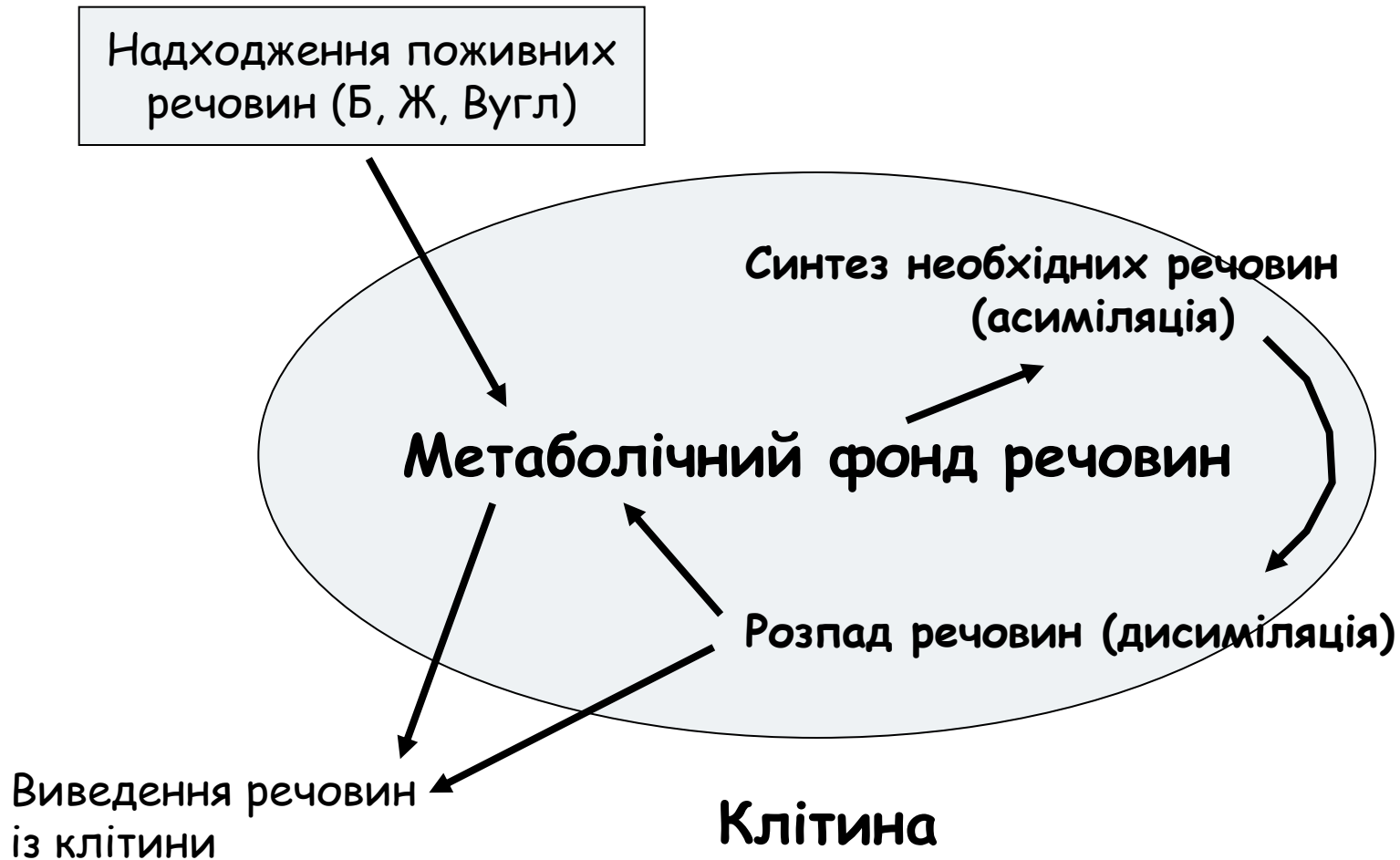
У тваринній клітині на відміну від рослинної:

- немає жорсткої клітинної стінки
- є центросоми
- можуть бути дрібні вакуолі
- немає пластид
- багато мітохондрій
- кристи мітохондрій пластинчасті (у рослин трубчасті)

Клітина як відкрита система

- Між клітиною та середовищем відбувається постійний обмін речовинами, енергією й інформацією
- Ці процеси забезпечують нормальне існування клітин у часі й просторі

Організація потоку речовин клітиною



Методи вивчення структури і функції клітин

- Мікроскопія
 - світлова
 - електронна
 - люмінесцентна ...
- Цитохімія і цитоспектрофотометрія
- Диференційне центрифугування
- Рентгеноструктурний аналіз
- Метод мічених атомів (авторадіографія)
- Метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР)

Основні хімічні сполуки клітини

• ОРГАНІЧНІ

- Білки
- Жири
- Вуглеводи
- Нуклеїнові
кислоти

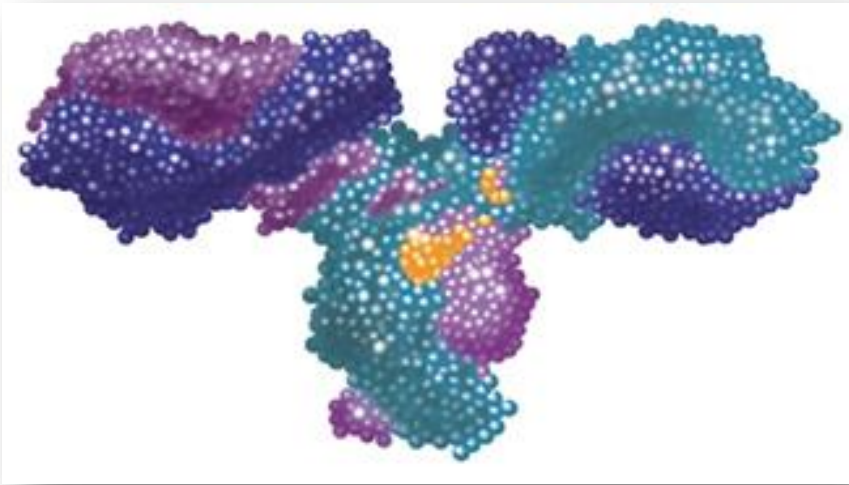
• НЕОРГАНІЧНІ

- Вода
- Мінеральні солі

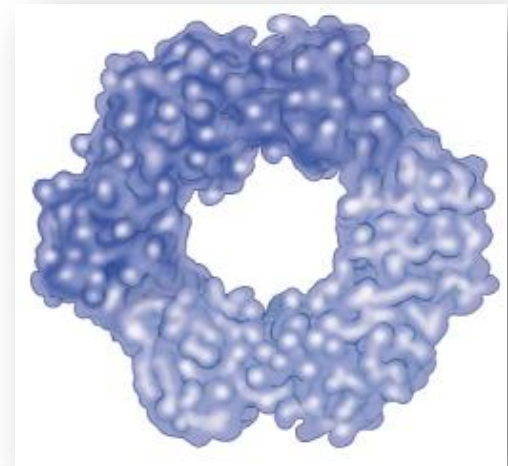
Склад хімічних сполук живої клітини

Тип сполуки	Середня молекулярна маса	Вміст у % на сиру масу
Вода	18	75 - 85
Інші неорганічні сполуки	20-150	1,0 - 1,5
Низькомолекулярні органічні сполуки		
Ліпіди й інші гідрофобні речовини	350 - 2500	1 - 5
Інші	90 - 2500	0,1 - 0,5
Високомолекулярні органічні сполуки		
Білки	$10^4 - 10^6$	10 - 20
Полісахариди	$10^4 - 10^6$	0,2 - 2,0
Нуклеїнові кислоти	$10^4 - 10^9$	1 - 2

Білки – основні «робітники» клітини



Імуноглобулін

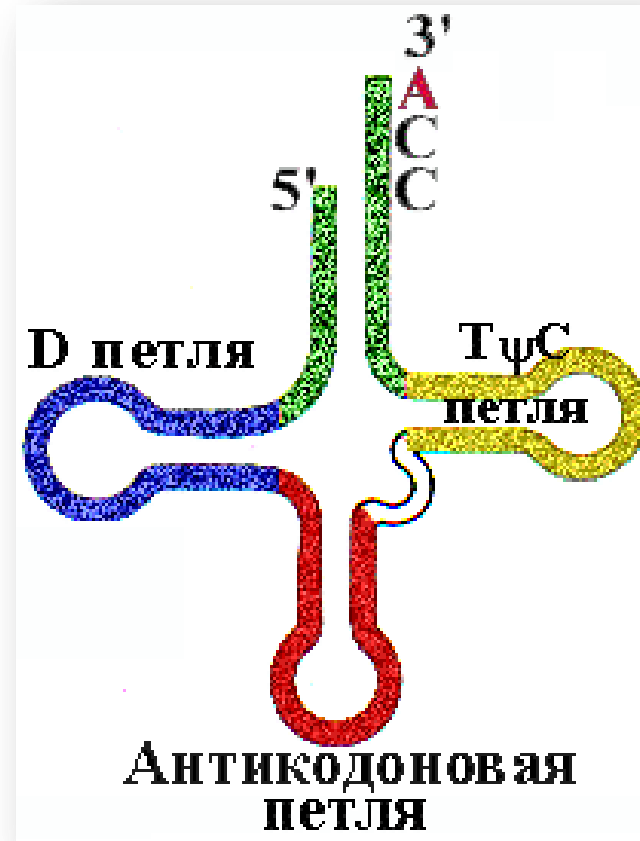
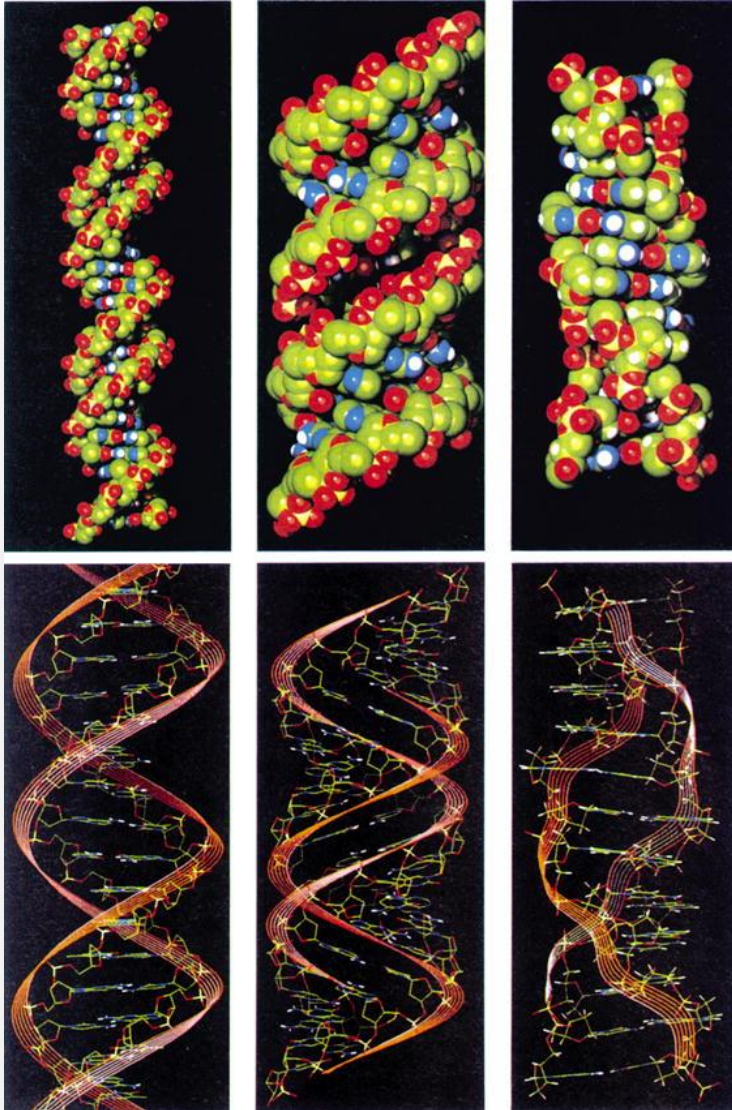


ДНК-полімераза

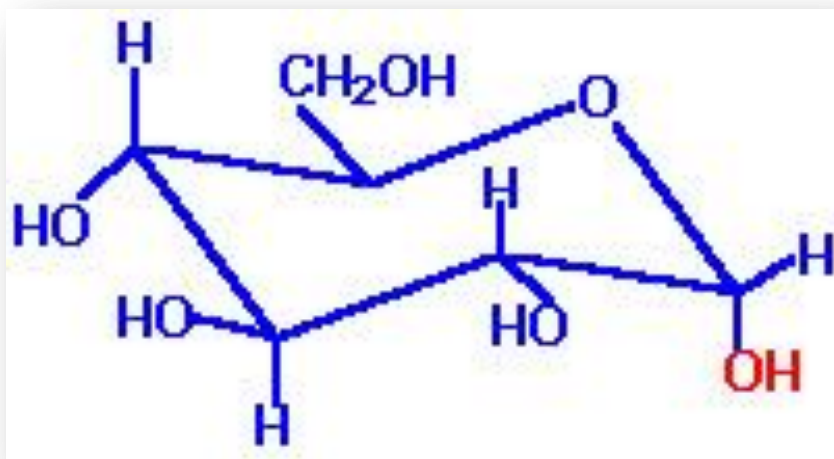


Колаген

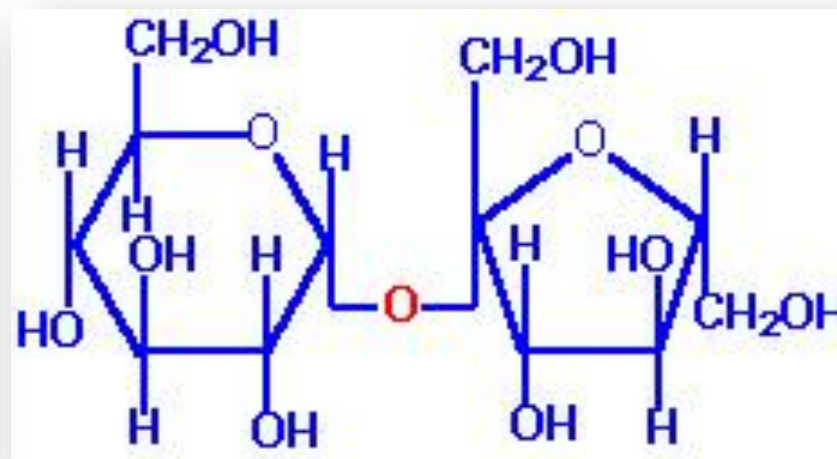
Нуклеїнові кислоти – молекули спадковості



Вуглеводи

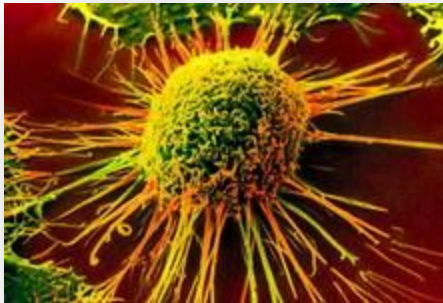


D - глюкоза



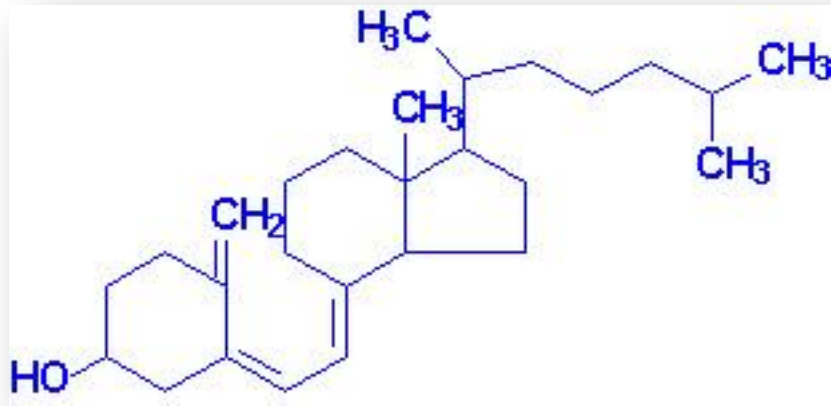
Сахароза

Науковці установили, що ракові клітини використовують для розмноження фруктозу

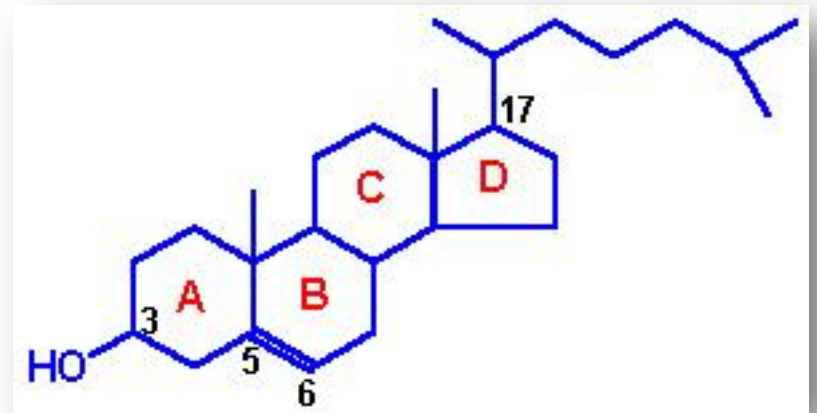


- Американські вчені встановили, що клітини пухлин підшлункової залози використовують для розмноження фруктозу, що спростовує існуюче уявлення про те, що для росту рака «придатні» будь-які цукри
- Група учених із Каліфорнійського університету з'ясувала, що ракові клітини використовують глюкозу і фруктозу по-різному. Це відкриття може пояснити результати інших досліджень, які показали, що вживання фруктози пов'язане з підвищеним ризиком раку підшлункової залози
- **Фруктоза міститься в газованих напоях, інших харчових продуктах**

Жири

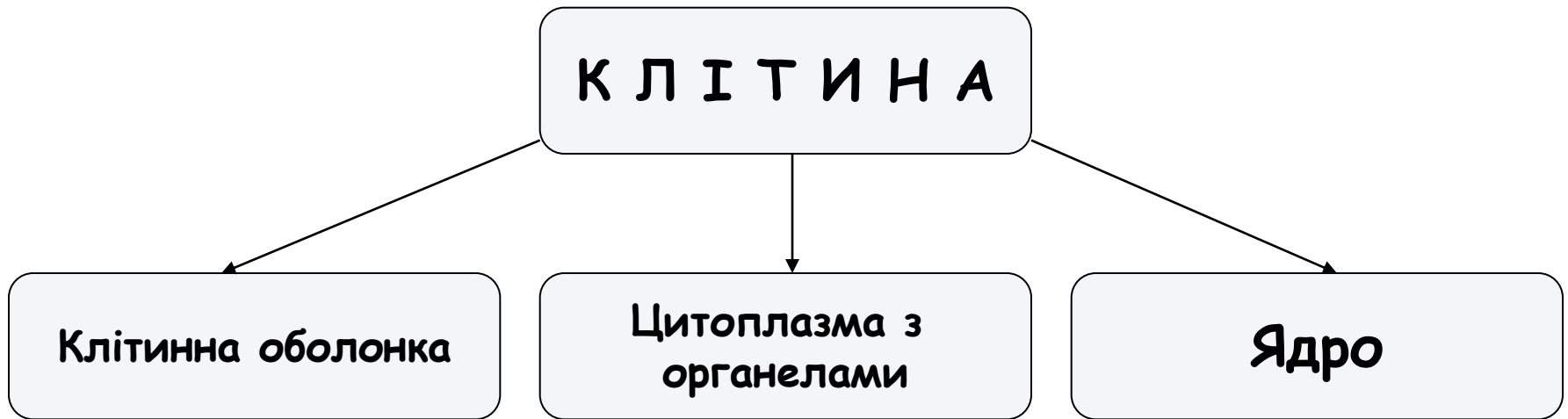


Холестерин



Вітамін D₃

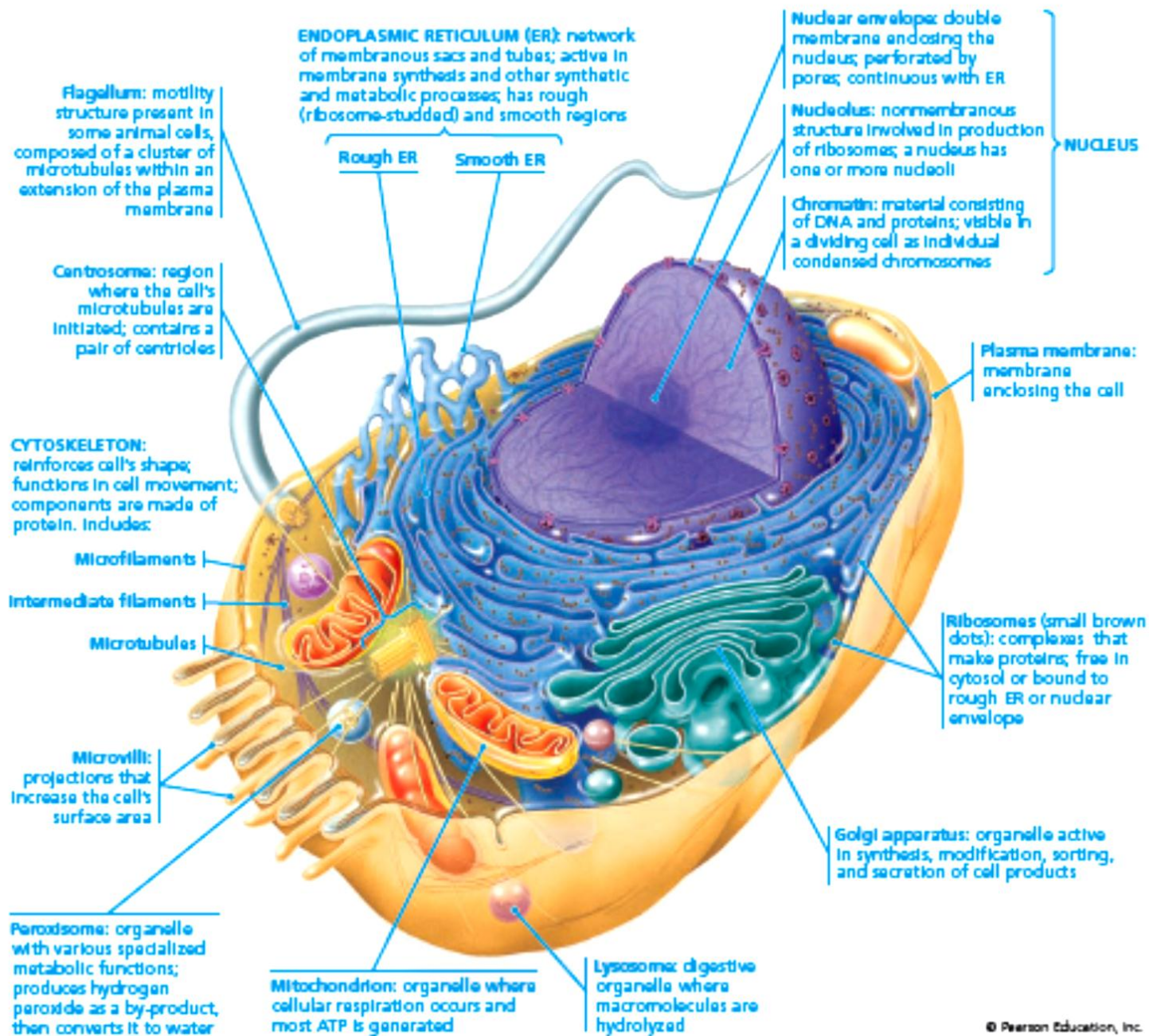
Загальний план будови тваринної клітини



- надмембранний комплекс
- цитоплазматична (клітинна, зовнішня) мембрана
- підмембранний комплекс

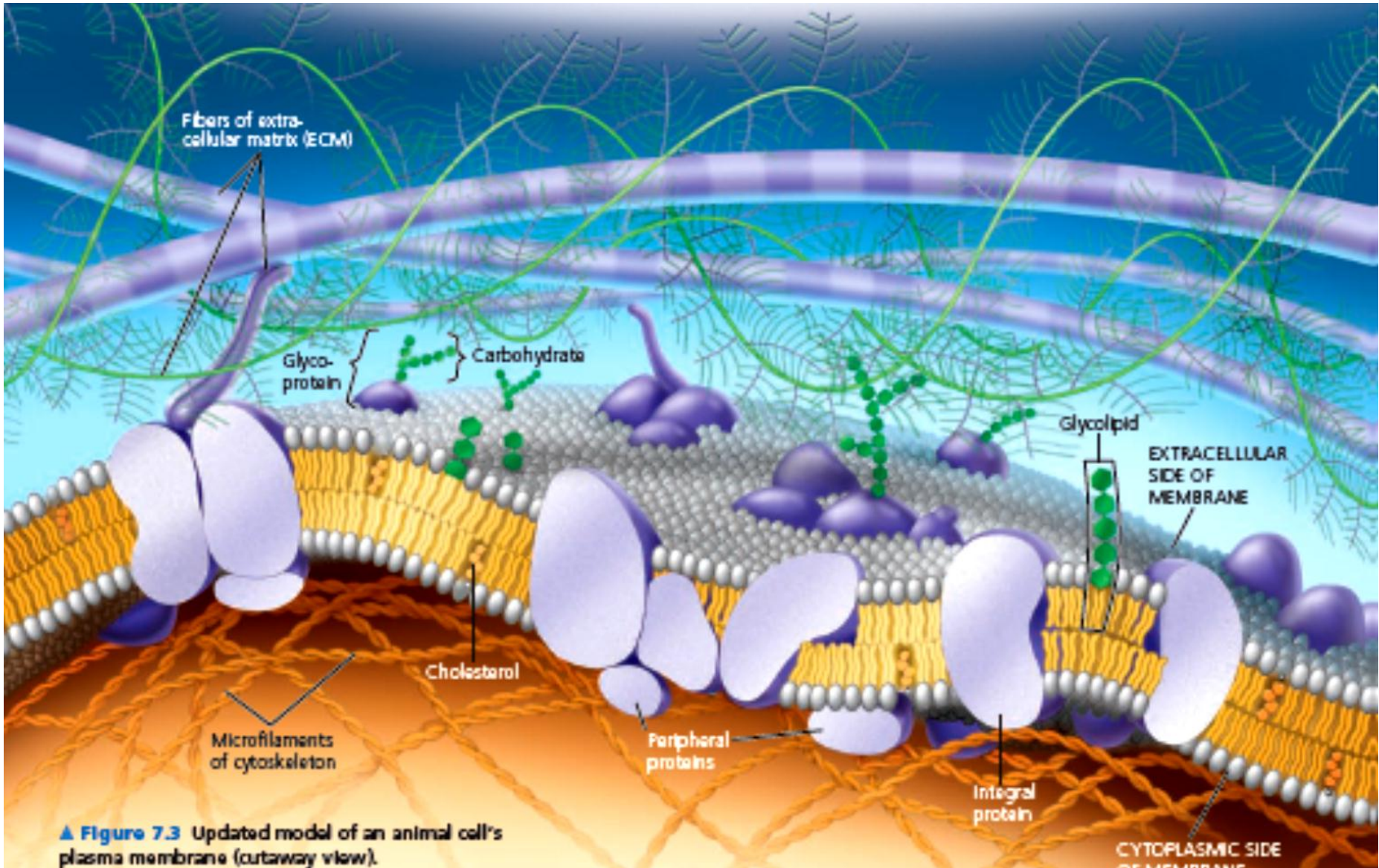
- гіалоплазма (цитозоль)
- органели
 - мембранні
 - немембранні
- включення

Animal Cell (cutaway view of generalized cell)



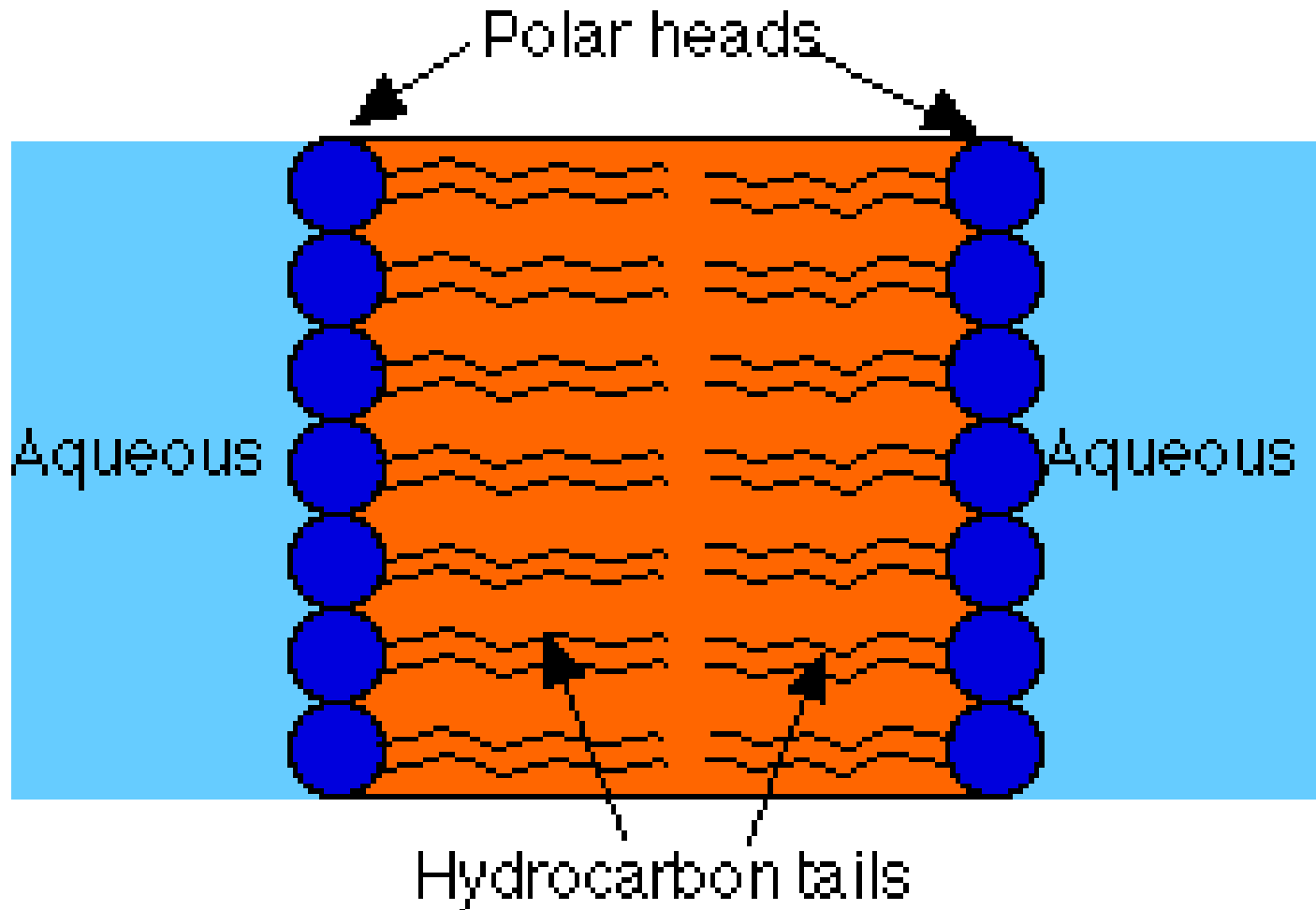
Клітинні мембрани

- Універсальна властивість усіх клітин - наявність **плазматичної мембрани**, яка вкриває й обмежує клітини в просторі
- Усі еукаріотичні клітини містять **систему взаємодіючих внутрішніх мембран**, що утворюють обмежені **компарменти** клітини



▲ **Figure 7.3** Updated model of an animal cell's plasma membrane (cutaway view).

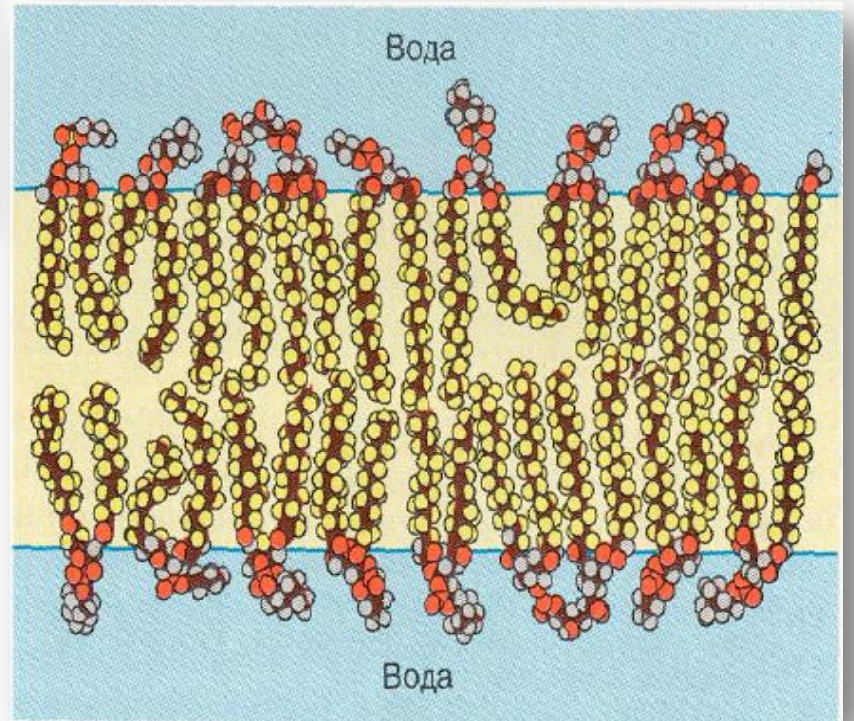
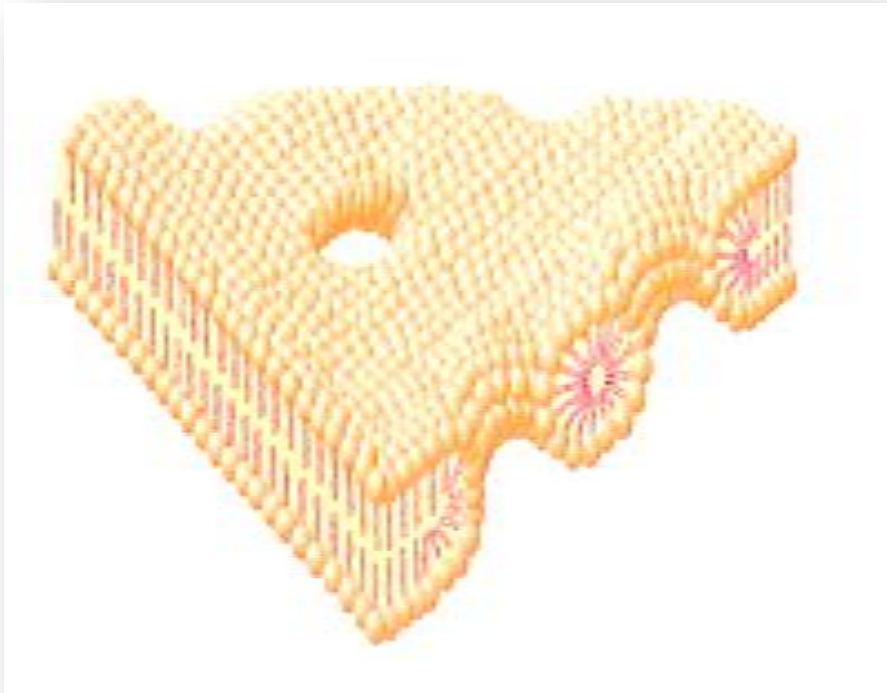
- Клітинні мембрани побудовані з ліпідів (фосфо-, гліколіпідів, холестерину) і білків



Ліпідний бішар

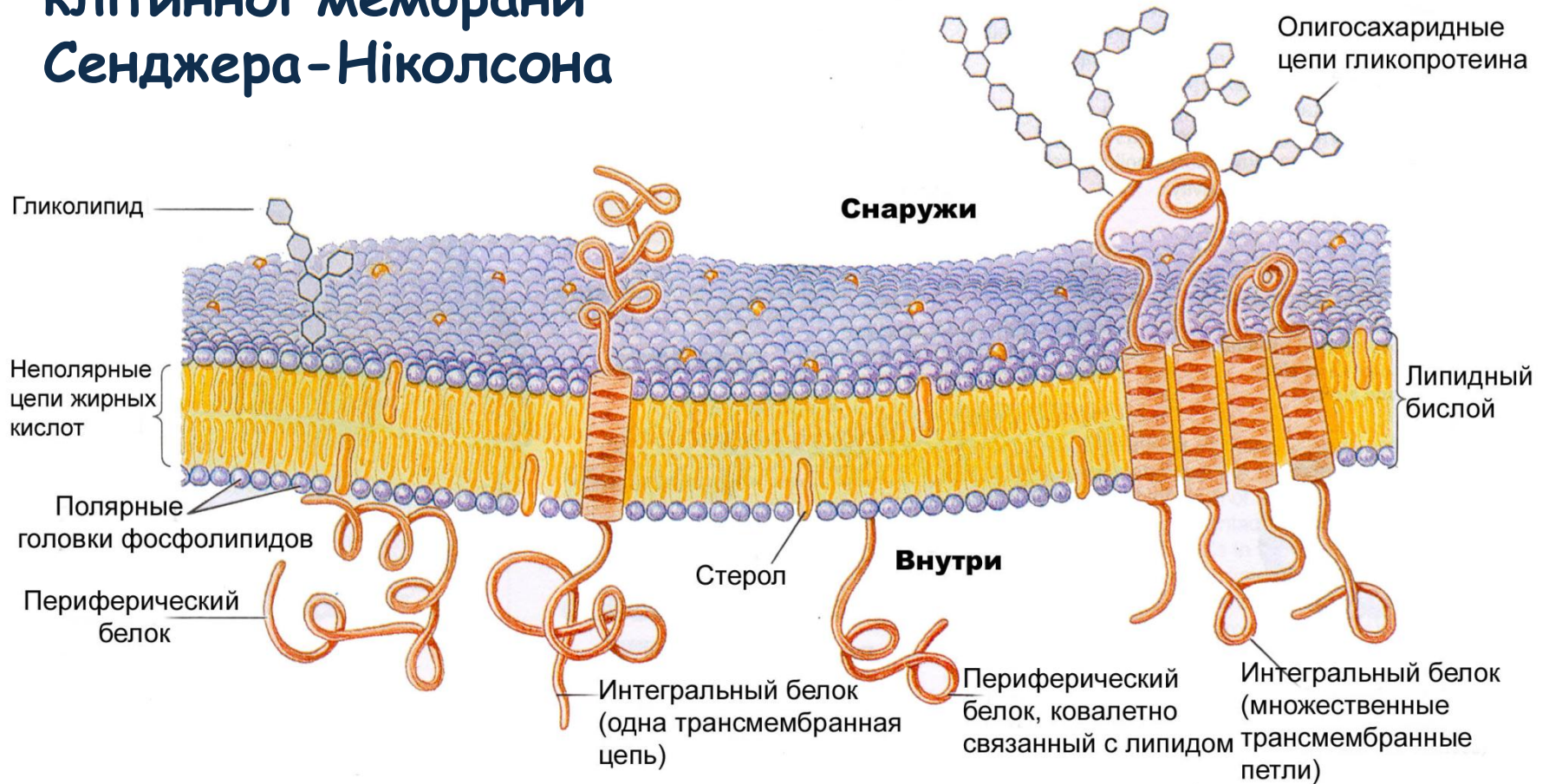
Властивості мембран

- Замкненість
- Текучість
- Асиметричність (різний склад зовнішньої та внутрішньої поверхонь)
- Селективна проникність

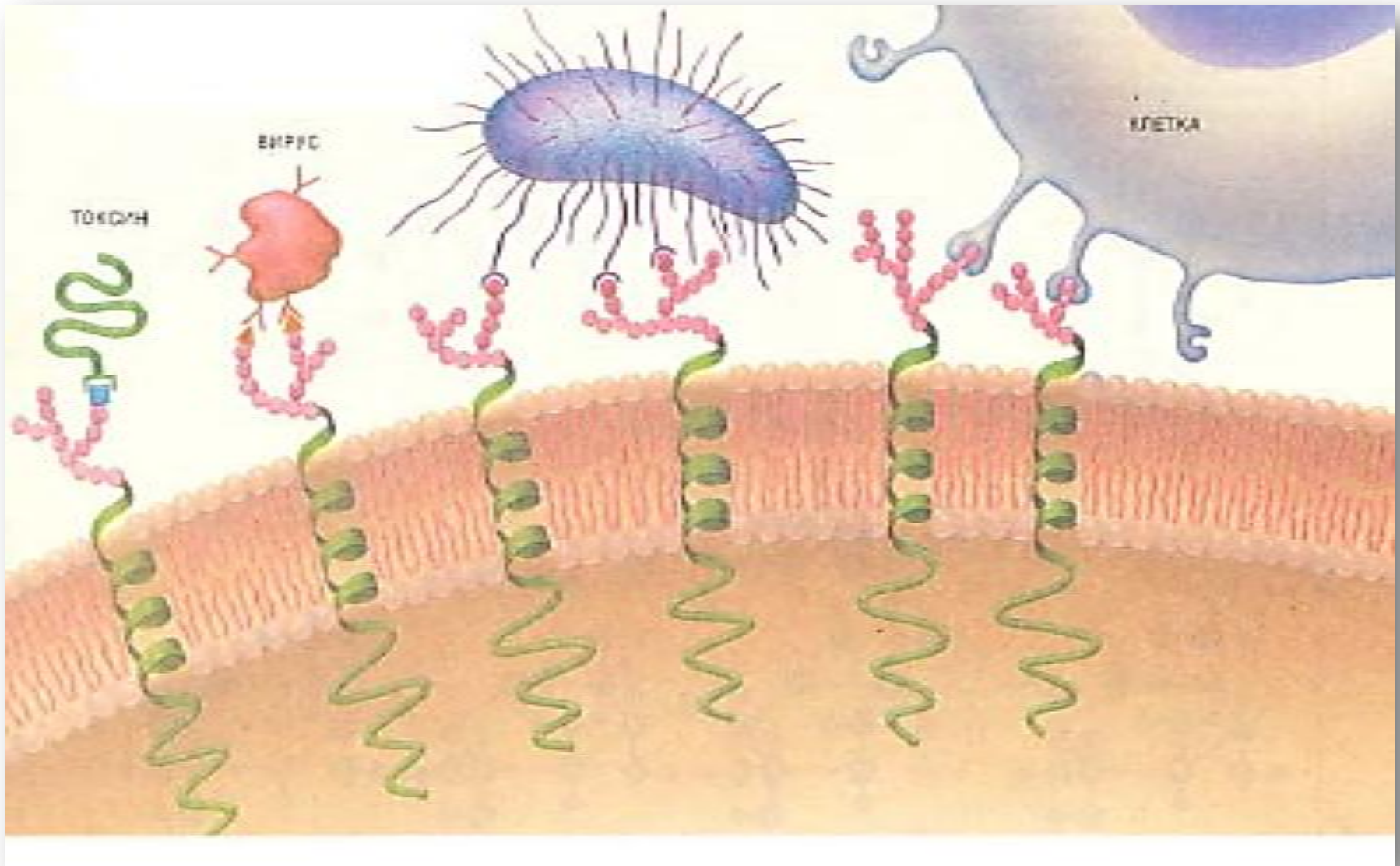


- Роль плазматичної мембрани - забезпечення взаємодії внутрішньої системи клітини із позаклітинною рідиною (ТКР), яка омиває усі клітини

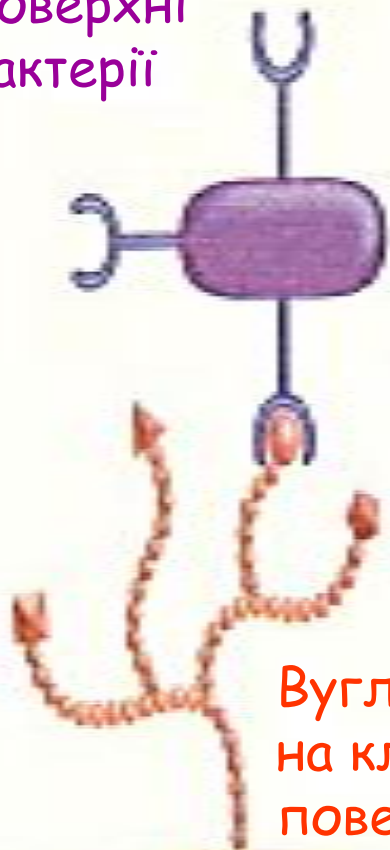
Рідинно-мозаїчна модель клітинної мембрани Сенджера-Ніколсона



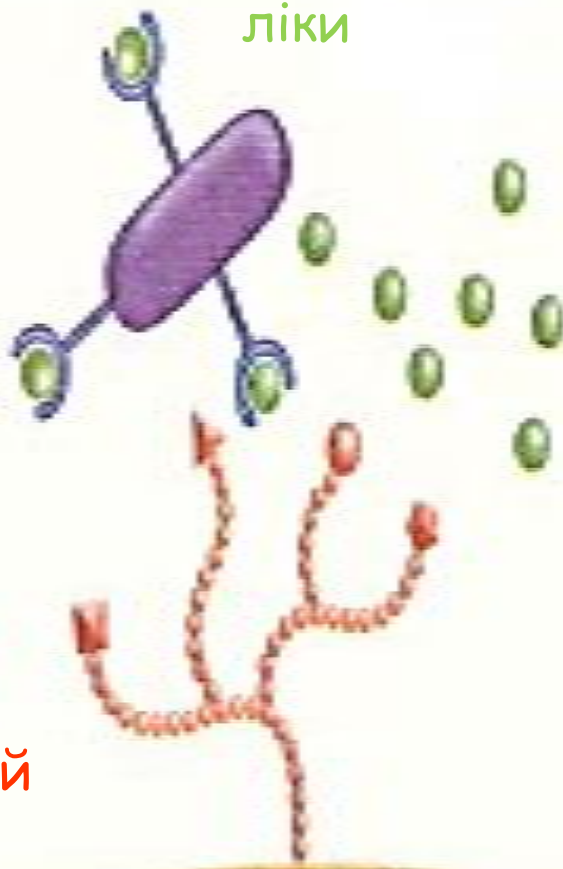
Олігосахариди у складі гліколіпідів і глікопептидів



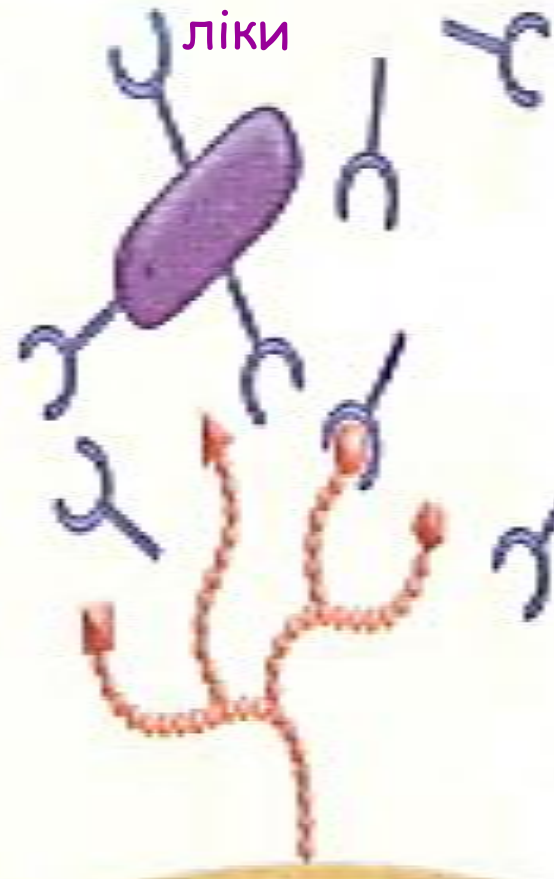
Лектини на
поверхні
бактерії



Вуглеводні
ліки



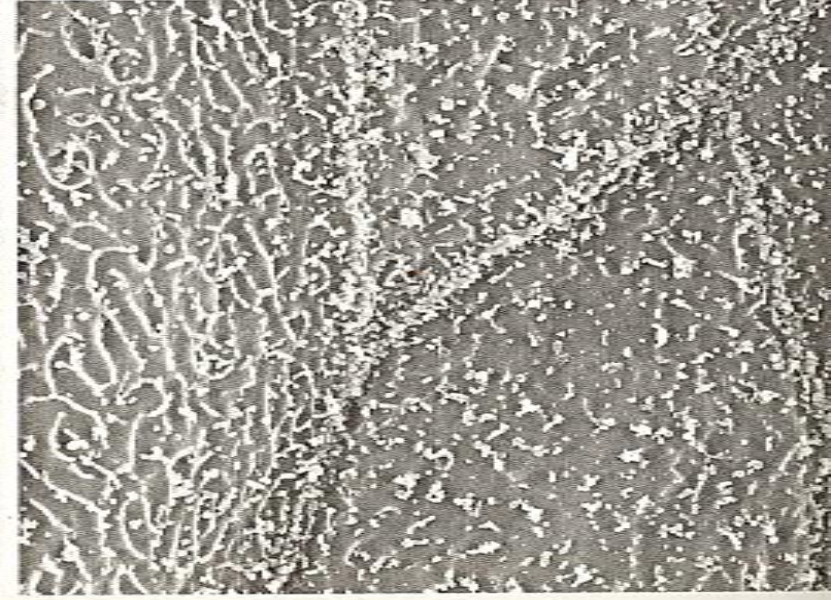
Лектинові
ліки



Вуглеводи
на клітинній
поверхні

Клітина

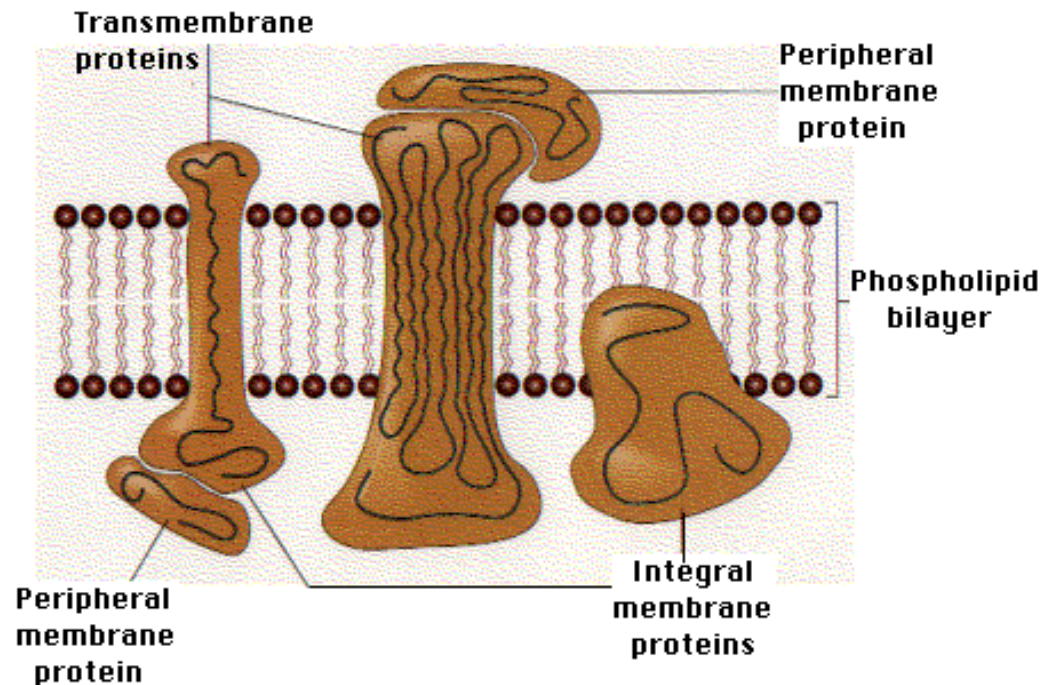




Клітини сечового міхура обробили "вуглеводним лікарським засобом" проти кишкової палички (праворуч).
Ліворуч - необроблені клітини

Білки мембран

- Поділяються на дві групи
 - інтегральні
 - периферійні
- **Інтегральні білки**
 - Міцно вмонтовані в бішар, взаємодіючи з його ліпідами
 - Трансмембранні білки пронизують мембрану наскрізь

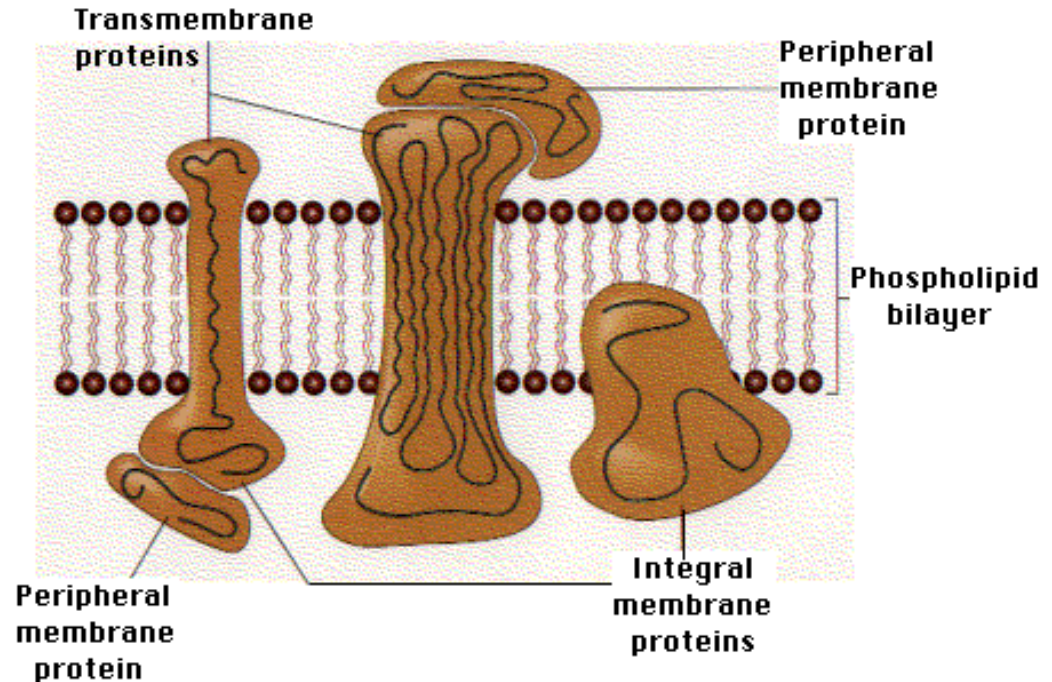


Приклади інтегральних білків:

- білки іонних каналів
- рецепторні білки

• Периферійні білки

- Знаходяться на внутрішній або зовнішній поверхнях мембрани
- Зв'язані полярними зв'язками із «голівками» фосфоліпідів та інтегральних білків
- Можуть частково занурюватися у гідрофобний шар



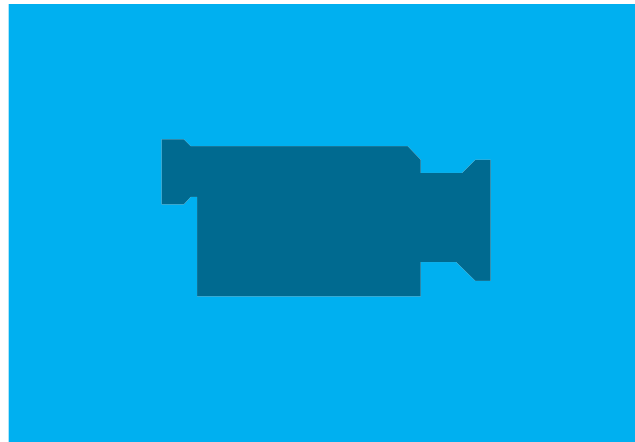
Приклади периферійних білків:

- рецепторні білки зовнішньої поверхні
- білки цитоскелету внутрішньої поверхні та ін.

Рухливість мембрани



Переміщення білків у мембрані



Різновиди біологічних мембран

- Існує декілька типів мембран, які відрізняються:
 - будовою
 - ферментативними властивостями білків
 - вмістом різних ліпідів
- Мембрани мітохондрій тонкі (5 нм)
- Мембрани комплексу Гольджі - товсті (6-9 нм)

Функції біологічних мембран

- Захисна
- Компартментація клітин
- Утворення органел
- Рецепторна
- Забезпечення міжклітинних контактів
- Транспортна

Транспортна функція мембран

- Усі клітини потребують постійного притоку молекул та іонів із позаклітинної рідини
- Транспорт здійснюється:
 - через плазматичну мембрану (глюкоза, Na^+ , Ca^{2+})
 - через мембрани внутрішньоклітинних компартмен-тів - ядра, ЕТР, Мх (білки, мРНК, АТФ, Ca^{2+})

Транспорт молекул

малих

Пасивний

- проста дифузія
- полегшена дифузія
- осмос

- АТФ

Активний

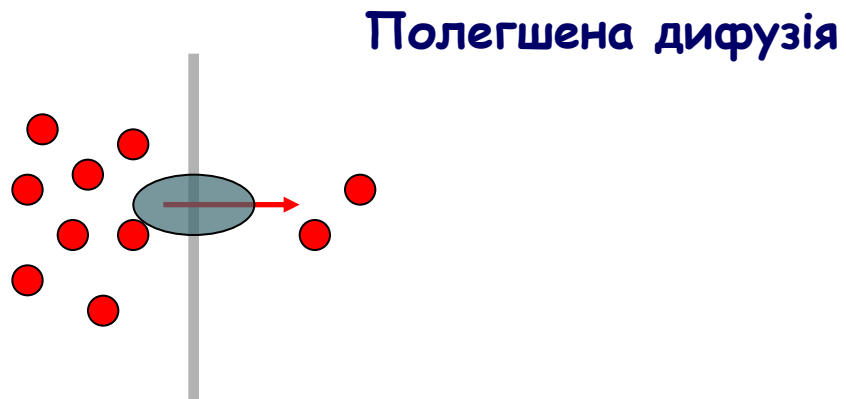
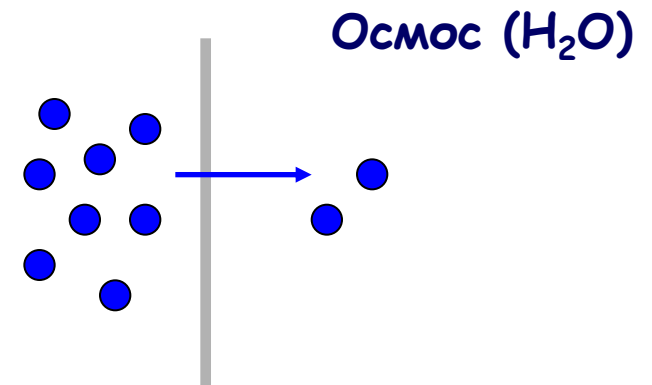
+ АТФ

великих

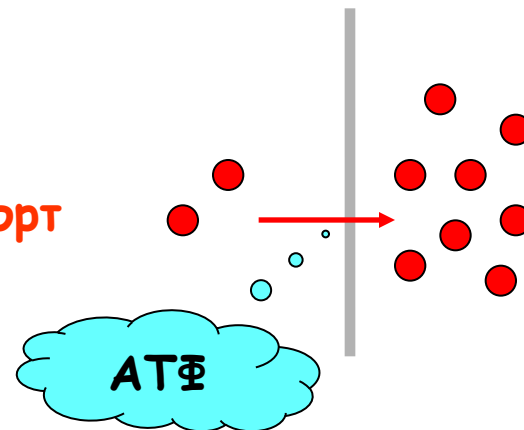
Ендоцитоз

- фагоцитоз
- піноцитоз
- ендоцитоз, опосередкований рецепторами

Екзоцитоз



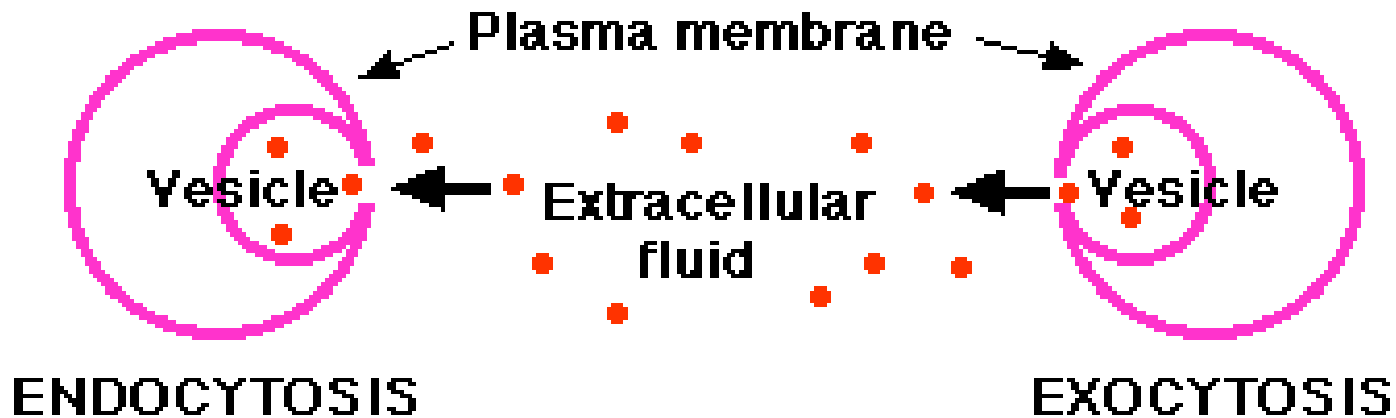
Активний транспорт



Мембранні транспортні білки

- Мембранні транспортні білки формують наскрізні шляхи через гідрофобний шар:
 - **білки – переносники** (трансмембранні, мають спорідненість до визначених молекул та забезпечують їх перенос через мембрану)
 - **іонні канали** (білки-транспортери, які формують пору в мембрані)

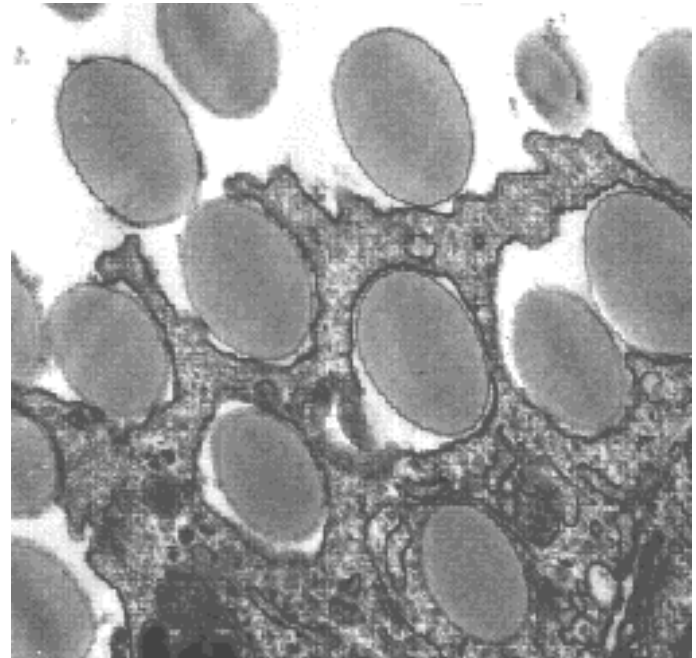
Транспорт великих молекул



- **Ендоцитоз** - це процес поглинання клітиною великих молекул, часток, мікроорганізмів, розчинених у ТКР
- **Екзоцитоз** - процес виділення клітиною макро-молекул

Ендоцитоз

- Інвагінований і відшнурований пухирець - **ендосома**
- **Різновиди ендоцитозу:**
 - **Фагоцитоз**
 - **Піноцитоз**
 - **Опосередкований рецепторами ендоцитоз**

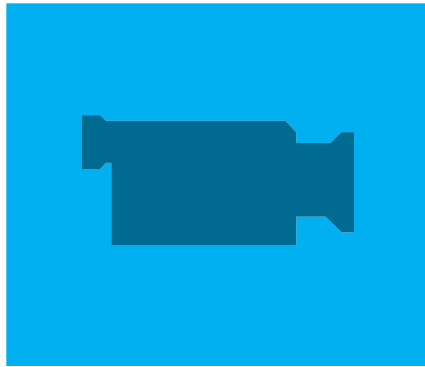


Фагоцити мурчача поглинають полістиренові краплини

Фагоцитоз

- **«Пожирання клітиною»:**
 - Призводить до поглинання клітиною **щільних часток** (напр. бактерій) із ПКР
 - Ендосома є такою великою, що має назву **фагосоми** або **вакуолі**
 - Фагоцитоз відбувається **спорадично тільки в певних спеціалізованих клітинах** (нейтрофіли, макрофаги, амеба)

Погоня нейтрофіла

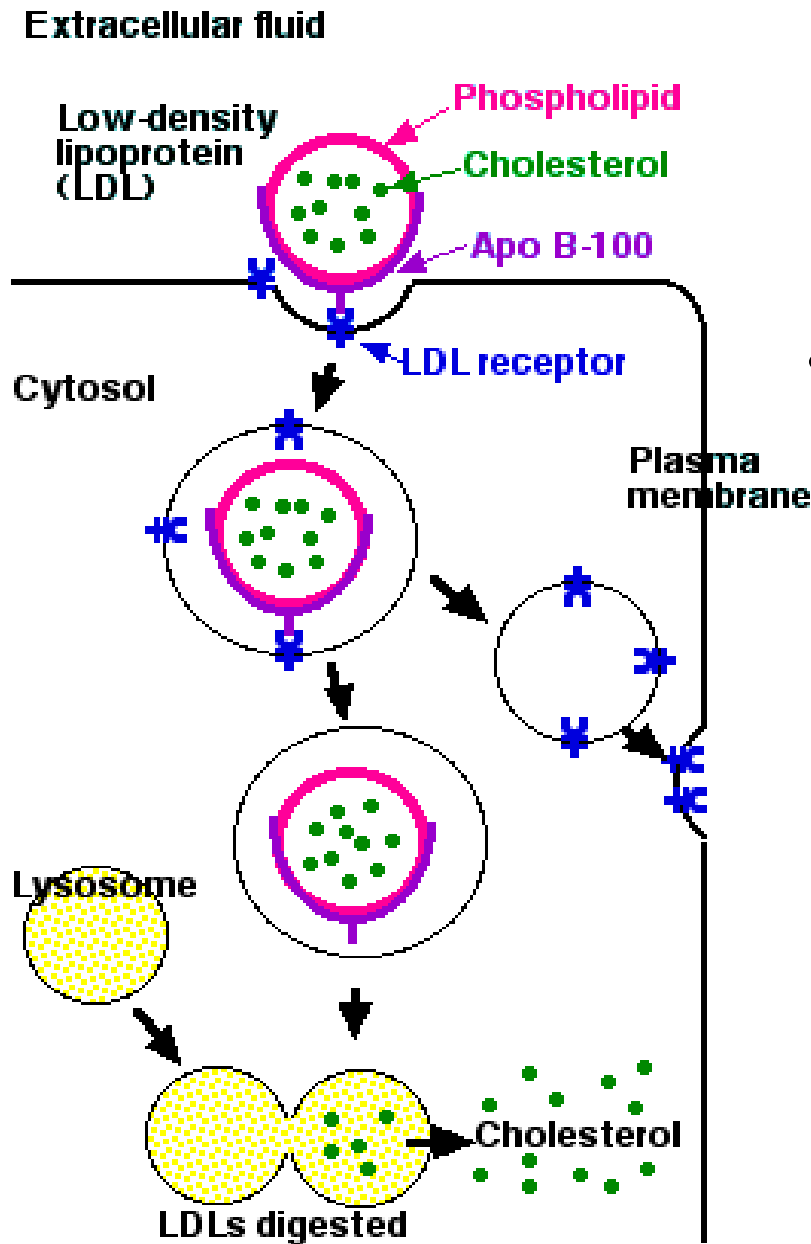


Піноцитоз

- **«Пиття клітиною»:**
 - краплини, що поглинаються, відносно малі
 - відбувається майже у всіх клітинах
 - відбувається постійно;
 - поглинаються розчинені у ТКР молекули й іони

Опосередкований рецепторами ендоцитоз

- Деякі інтегральні білки мембран клітин є рецепторами для визначених компонентів ПКР;
- Fe^{2+} + трансферин \rightarrow
(Fe^{2+} + трансферин) + рецептор клітини \rightarrow
[(Fe^{2+} + трансферин) + рецептор клітини]
 \rightarrow ендоцитоз

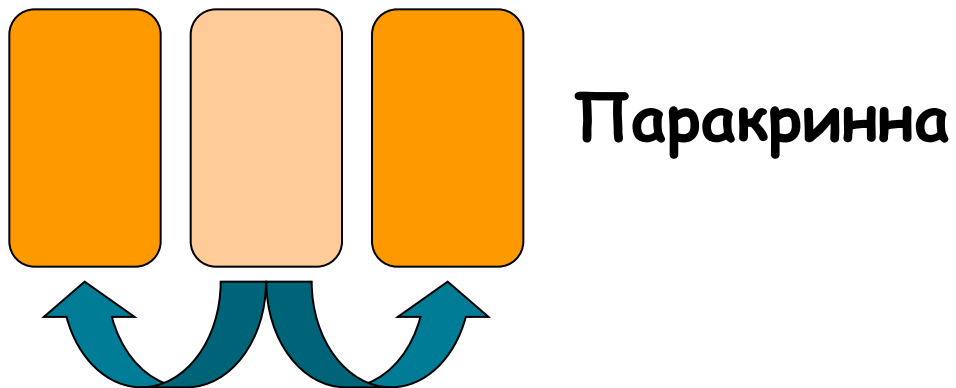


- Зустрічаються люди з уродженим генетичним дефектом генів рецепторів ЛПНЩ → → Холестерин ЛПНЩ залишається в крові → → Родинна гіперхолестеринемія

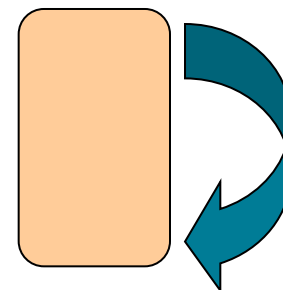
Компартментація клітини

- **Компартментація (компартменталізація) - це просторове розділення клітини внутрішніми мембранами на відсіки, у яких незалежно один від одного й одночасно відбуваються різні процеси**

Клітинна сигналізація



Autocrine

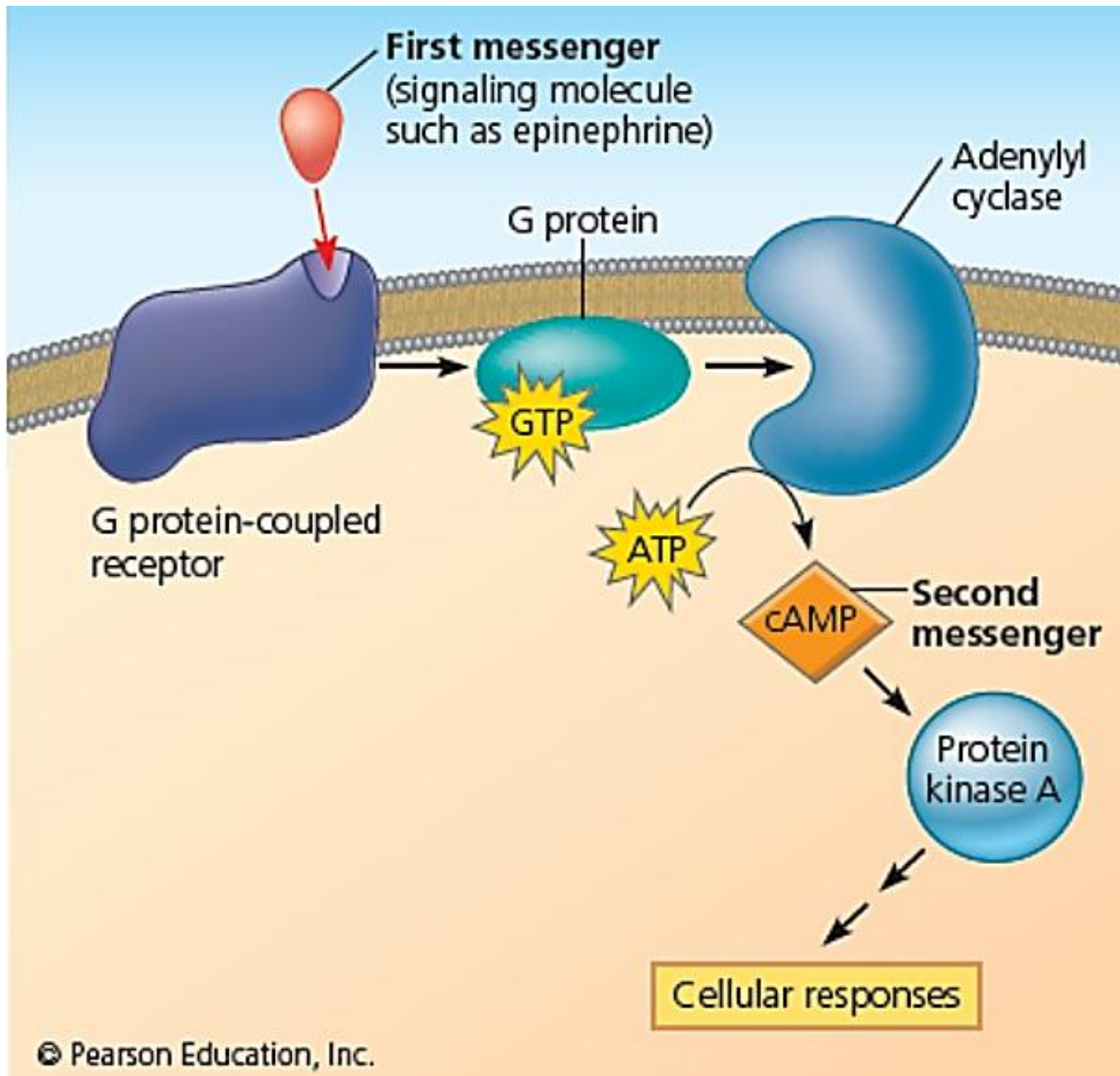


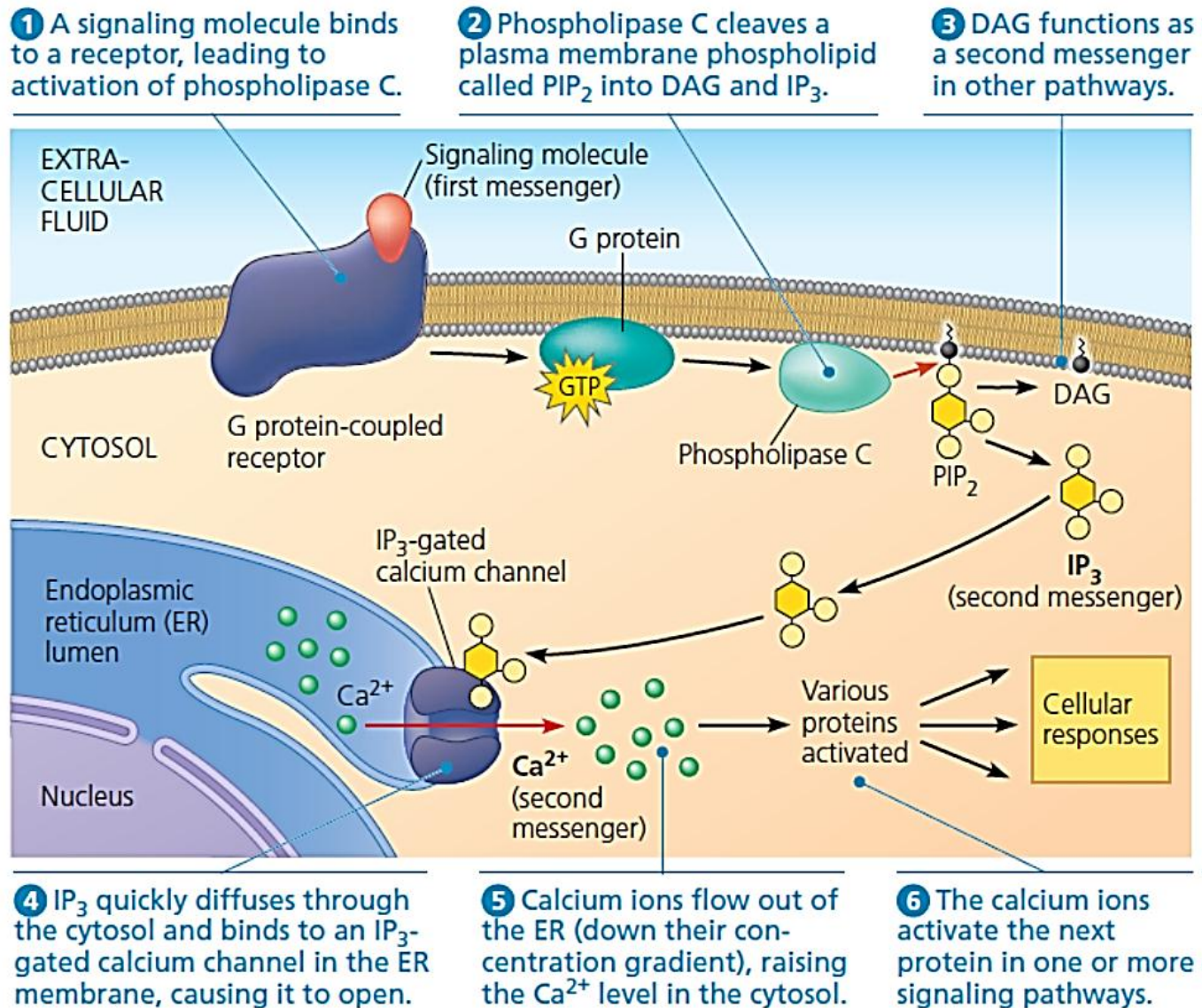
Сигнальні молекули можуть викликати:

- Швидкі зміни **метаболізму** клітини (наприклад, посилення розпаду глікогену під дією адреналіну)
- Швидкі зміни **електричного заряду** плазматичної мембрани (потенціал дії)
- Зміни **експресії генів** — транскрипції — в ядрі

Рецептори клітини

- Рецептори - це білки, що забезпечують зв'язування сигнальних молекул та ініціюють відповідні реакції клітини
- Бувають:
 - **внутрішньоклітинними**
 - **розташованими на плазматичній мембрані (поверхневими)**





▲ Figure 11.14 Calcium and IP₃ in signaling pathways. Calcium ions (Ca²⁺) and inositol trisphosphate (IP₃) function as second messengers in many signal transduction pathways. In this figure, the process is initiated by the binding of a signaling molecule to a G protein-coupled receptor. A receptor tyrosine kinase could also initiate this pathway by activating phospholipase C.

Рецептори у міжклітинній взаємодії



Лейкоцити в осередку запалення

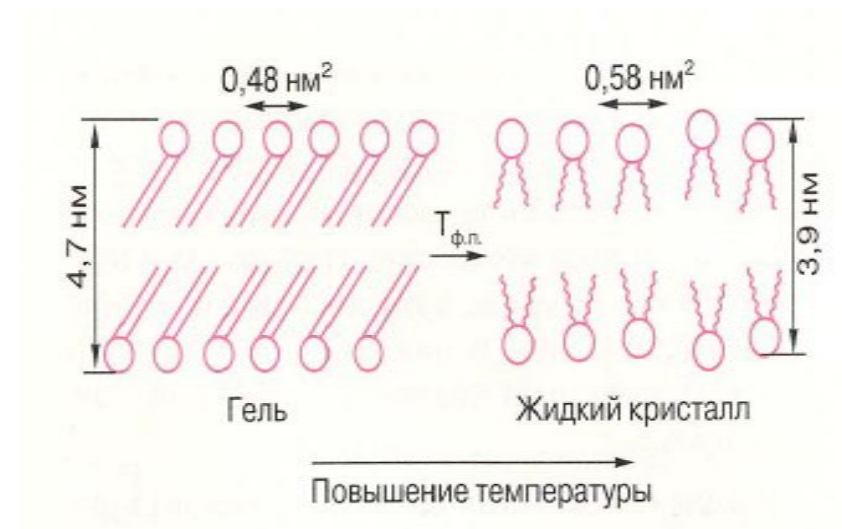
Цитоплазма і цитоскелет

- Цитоплазма - це внутрішній вміст клітини, за винятком ядра
- Цитоплазма складається з:
 - цитозолю (цитоплазматичний матрикс)
 - органел
 - включень



Цитозоль

- Складає більшу частину цитоплазми, оточує органели
- Є колоїдом, що включає білки, жири, вугле-води, неорганічні сполуки
- Може бути в стані золю та гелю



Циклоз

- Циклоз – рух ділянок цитоплазми, зумовлений переходом останніх із стану золь у гель і навпаки (процес лежить в основі формування псевдоподій у амеби і лейкоцитів)

Функції цитозоля

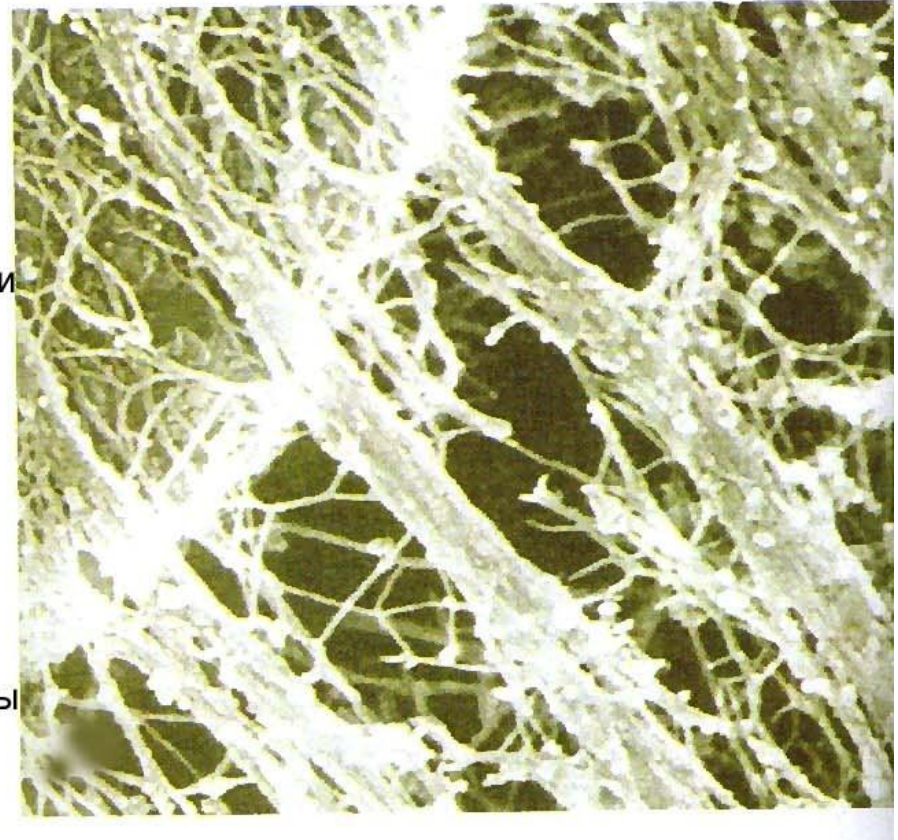
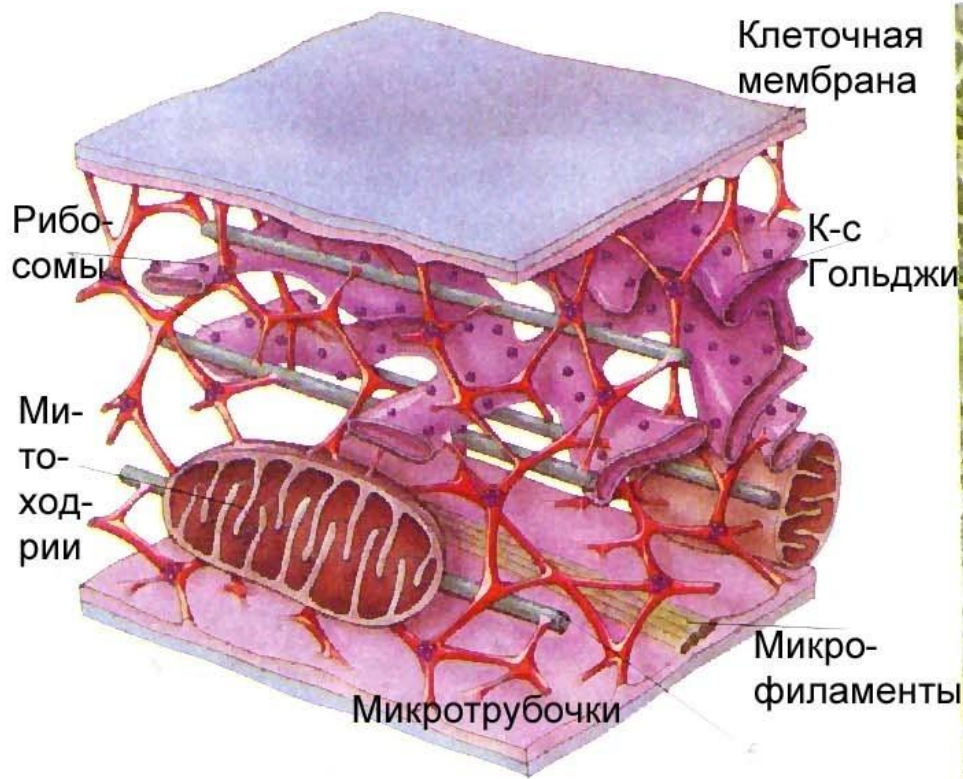
- Підтримка метаболізму
 - середовище перебігу біохімічних процесів (гліколізу, глюконеогенезу, синтезу білків, синтезу жирних кислот і т.п.)
 - забезпечення функціонування органел
 - підтримка гомеостазу клітини
 - функція резервуару речовин
- Забезпечення росту й диференцировки клітини

Цитоскелет

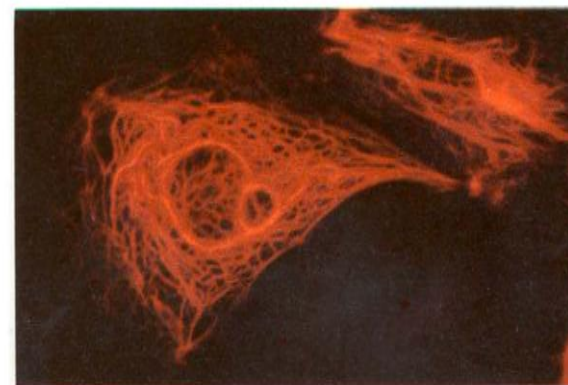
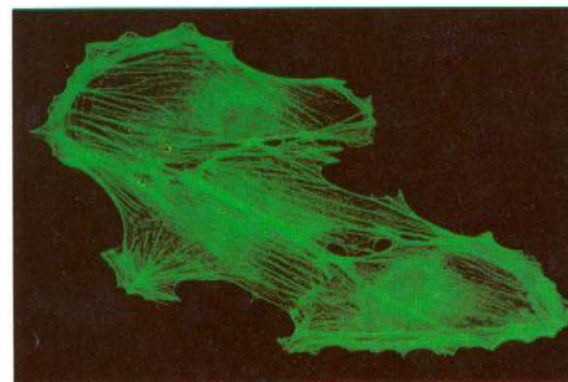
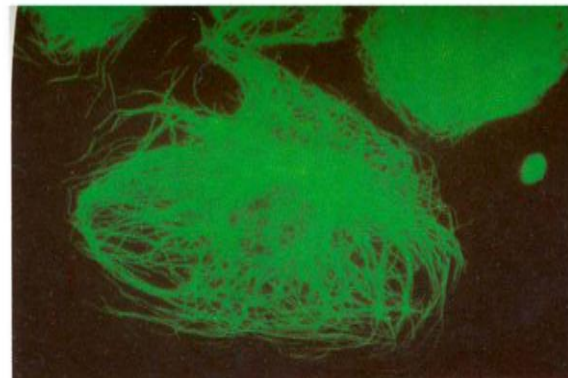
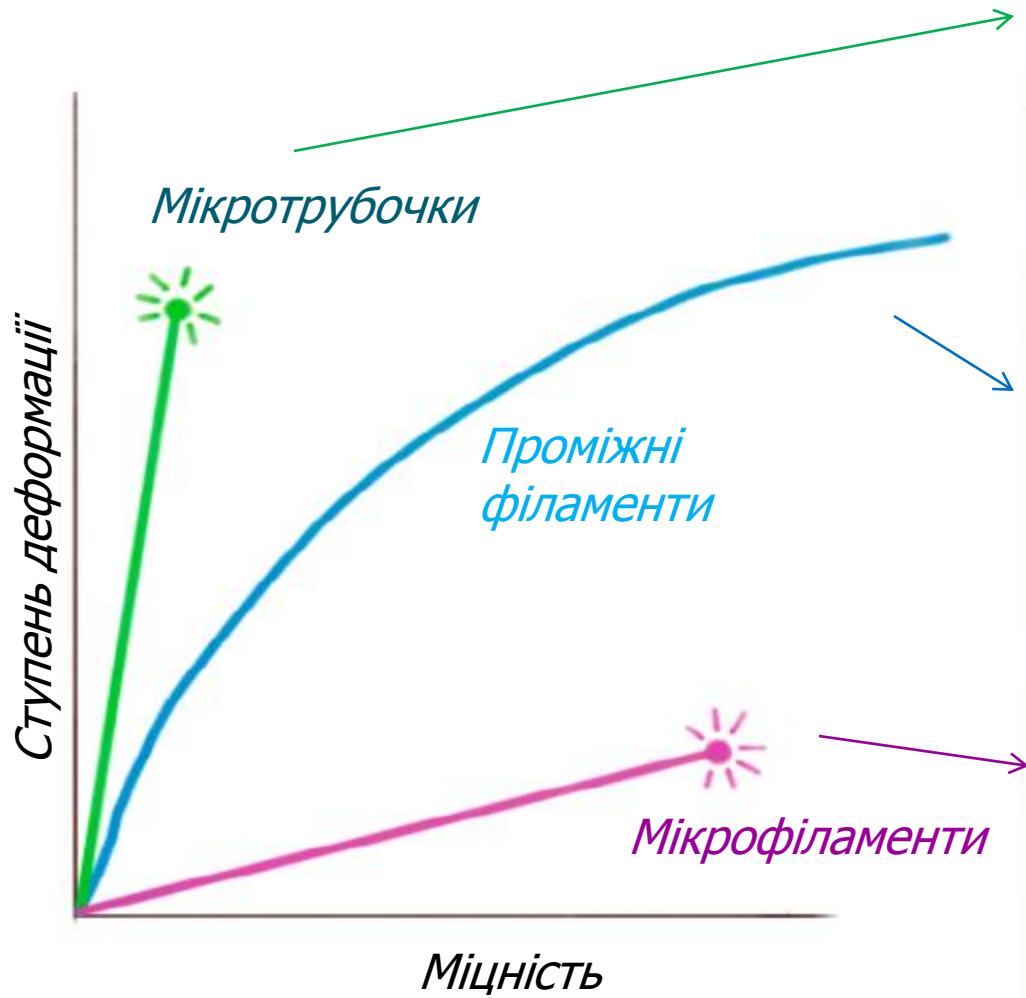
- Цитоскелет - це мережа білкових ниток і мікротрубочок, які прилягають до внутрішньої поверхні ЦПМ і пронизують увесь простір клітини
- Характерний для усіх еукаріотичних клітин (у прокаріотів немає)

Функції цитоскелету

- Підтримка форми клітини
- Забезпечення механічної міцності
- Забезпечення механізмів руху
- Утворення веретена поділу при мітозі й мейозі
- Внутрішньоклітинний транспорт органел



- Цитоскелет включає:
 - актинові нитки (мікрофіламенти);
 - проміжні філаменти;
 - мікротрубочки



Актинові філаменти (нитки)

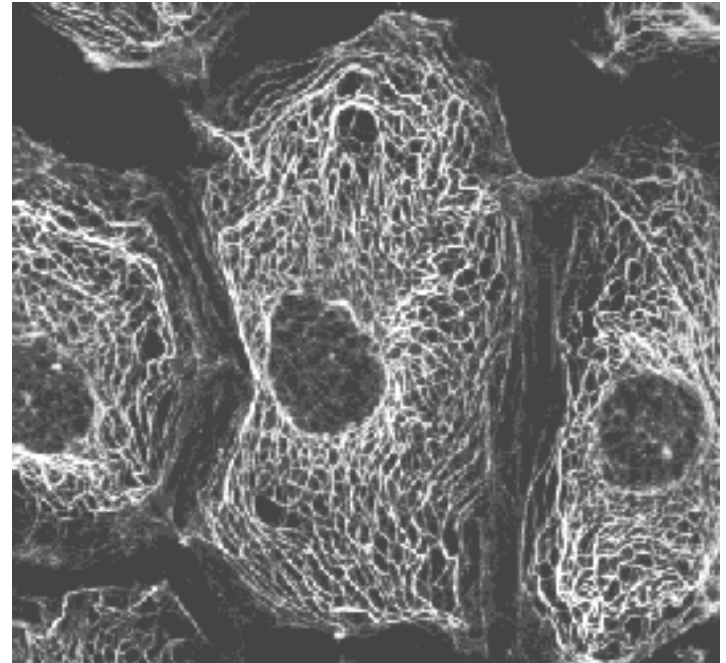
- Продукт полімерізації білка **актину** в дуже тонкі нитки (8 нм у діаметрі) - мікрофіламенти
- **Деякі функції мікрофіламентів:**
 - Утворюють смуги на внутрішній поверхні ЦТМ для надання механічної жорсткості клітині
 - Поєднують транс-мембранні білки з цитоплазматичними білками
- Якорять центросоми на протилежних полюсах клітини під час мітозу
- Беруть участь у поділі тваринної клітини при цитокінезі
- Генерують потік цитоплазми у деяких клітинах
- Генерують рух клітин (лейкоцитів, амеб)
- Взаємодіють із міозином у м'язових волокнах

Проміжні філаменти (нитки)

- Цитоплазматичні волокна діаметром 10 нм (між 8 нм мікрофіламентів і 25 нм мікротрубочок)
- Існує декілька типів проміжних філаментів, побудованих із одного або декількох білків

Білки проміжних філаментів

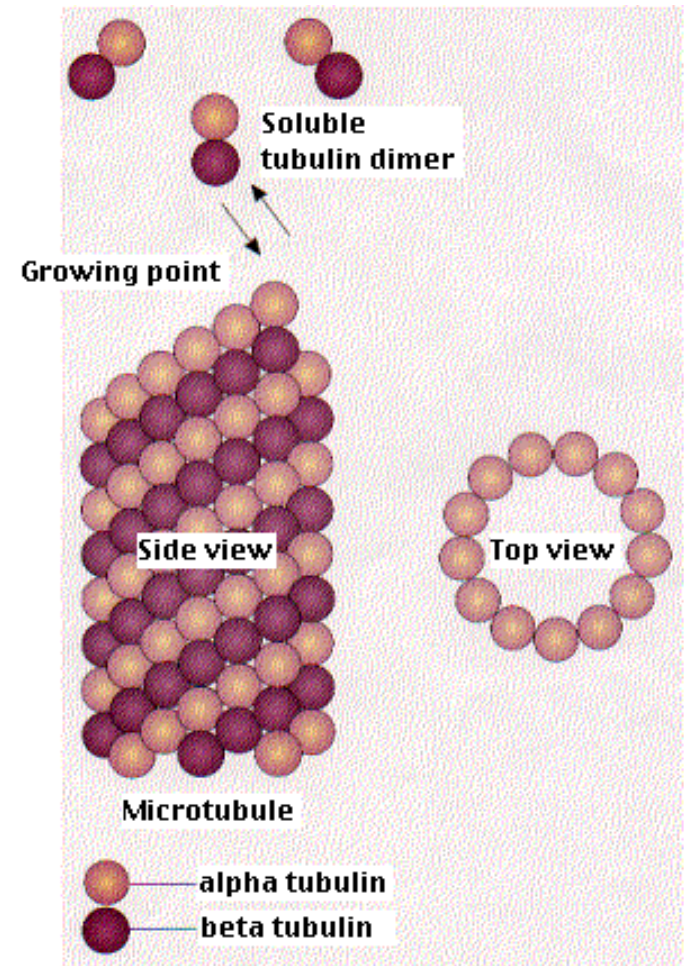
- **кератини** визначаються в епітеліальних клітинах, утворюють волосся й нігті;
- **ядерні ламіни** утворюють мережу, що стабілізує внутрішню мембрану ядерної оболонки;
- **білки нейрофіламентів** зміцнюють довгі аксони нейронів;
- **віментини** забезпечують механічну міцність м'язових та інших клітин



Ядра в епітеліальних клітинах утримуються розгалуженою мережею проміжних філаментів, утворених кератинами

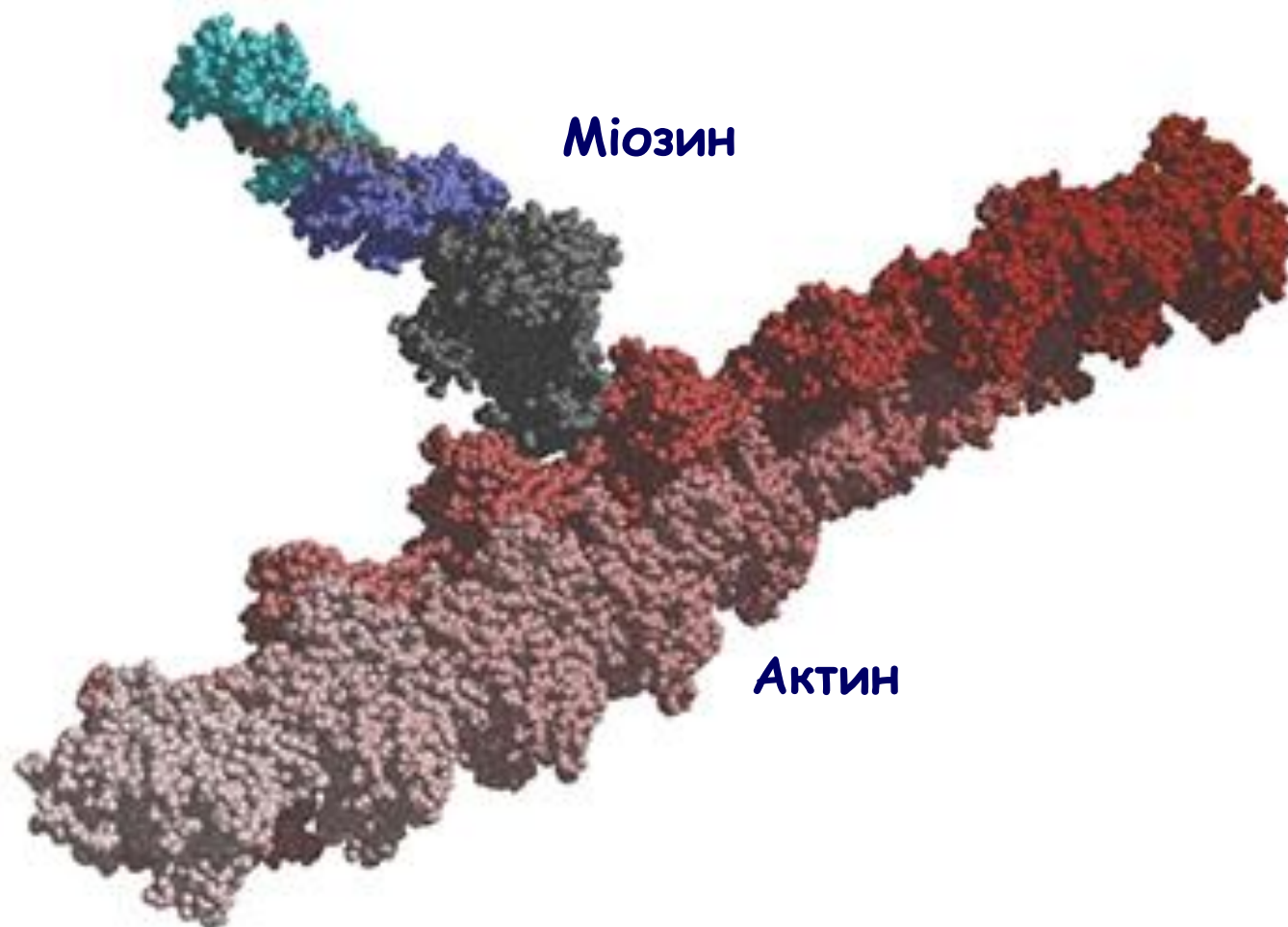
Мікротрубочки

- міцні, пусті зсередини циліндри діаметром біля 25 нм
- мають різну довжину, але вона в 1000 разів може перевищувати їхню товщину
- будуються зборкою димерів альфа-тубуліну й бета-тубуліну
- ростуть і розбираються з обох кінців мікротрубочки (є «+» та «-» кінці)
- визначаються у тваринних і рослинних клітинах



Функції мікротрубочок

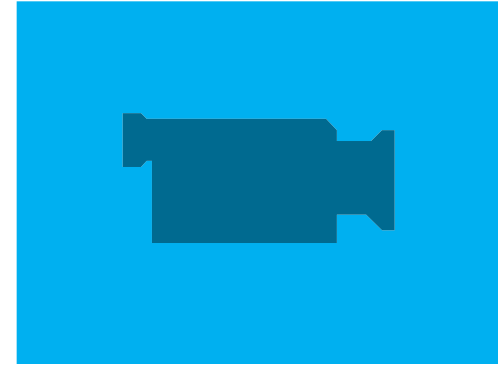
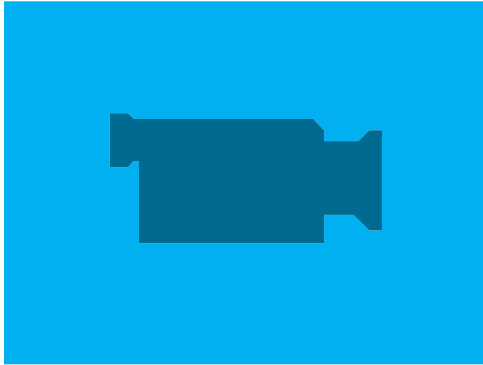
- Більшість функцій пов'язана з рухом, що забезпечується білковими «двигунами»
(використовують енергію АТФ для переміщення по мікротрубочці)
- Є такі мікротрубочкові двигуни:
 - **кінезини** (більшість з них рухається до плюс-кінця мікротрубочок) і
 - **динеїни** (рухаються до мінус-кінця)
 - **міозин**.
- Мікротрубочкові молекулярні «двигуни» беруть участь у:
 - Швидкому транспорту органел (мітохондрій, везикул)
 - Міграції хромосом при мітозі й мейозі
- У тваринних клітинах центр організації мікротрубочок - **центросома**



Міозин

АКТИН

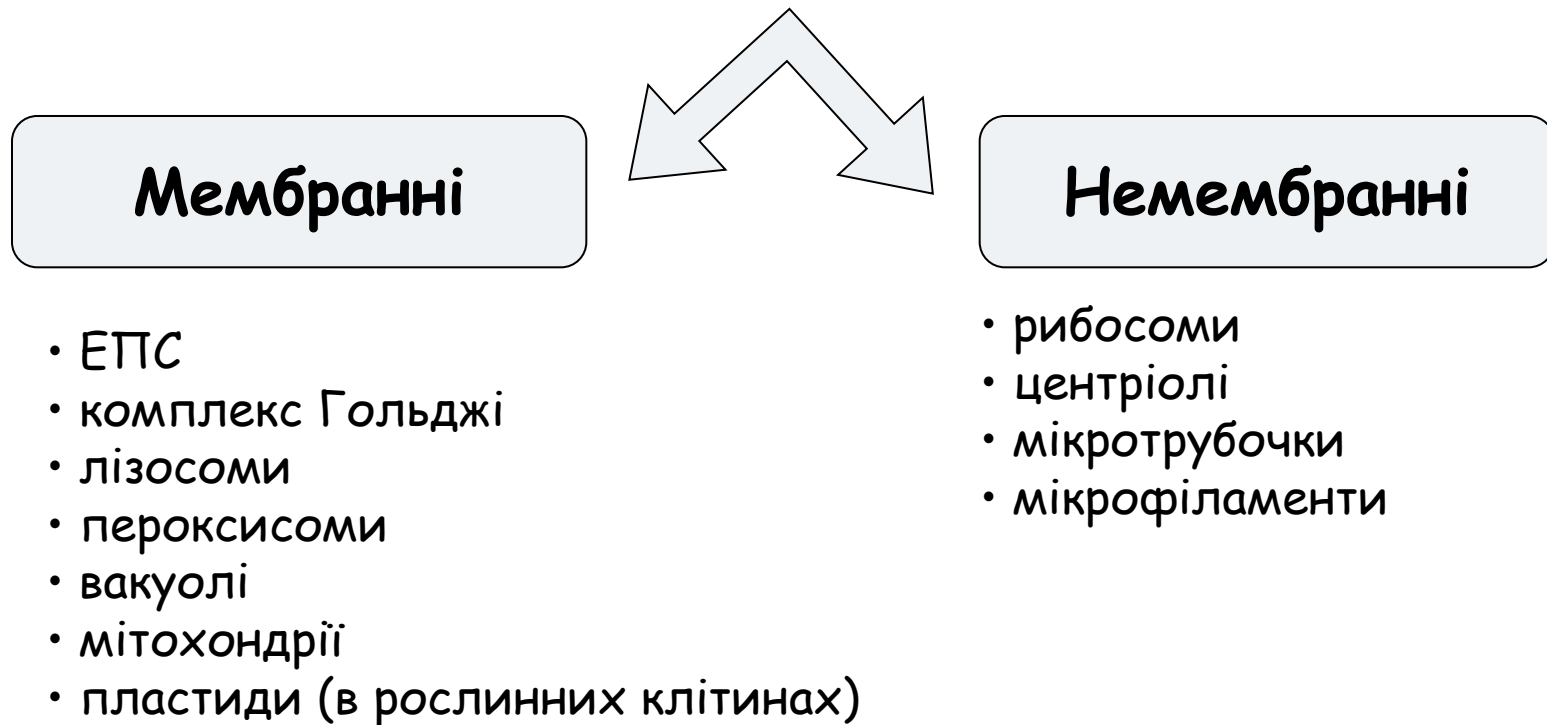
Мікротрубочки



Кінезин

Органели цитоплазми

- Постійні клітинні утворення із специфічною будовою і функціями



Органели

```
graph TD; A[Органели] --> B[Загального призначення]; A --> C[Спеціального призначення];
```

Загального призначення

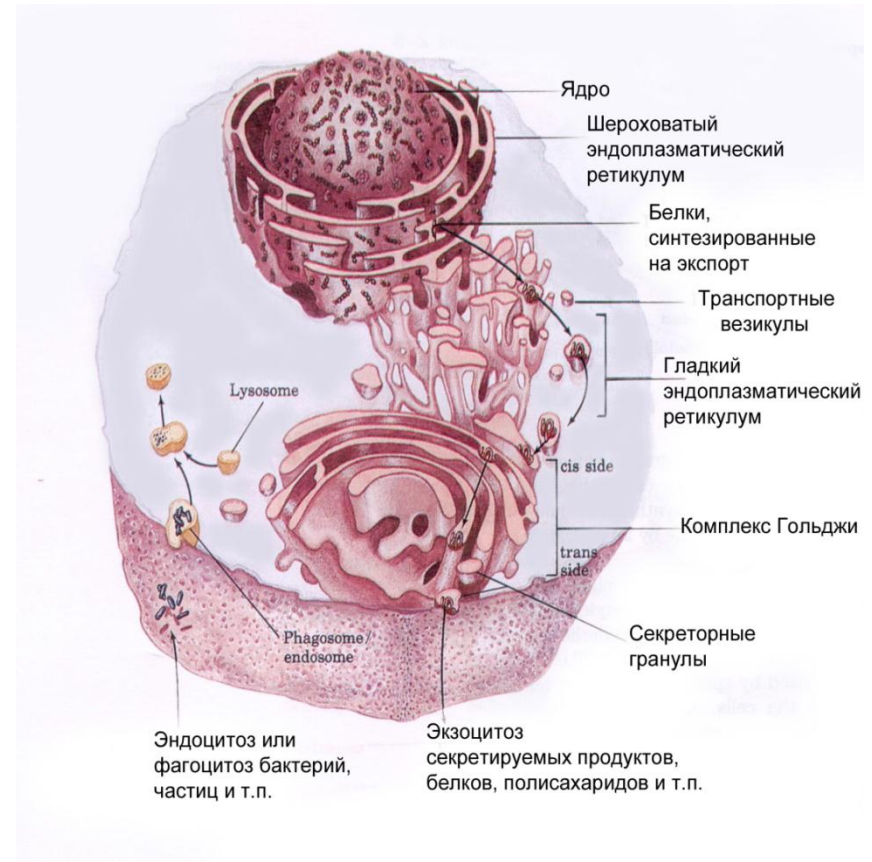
- представлені у всіх еукаріотичних клітинах

Спеціального призначення

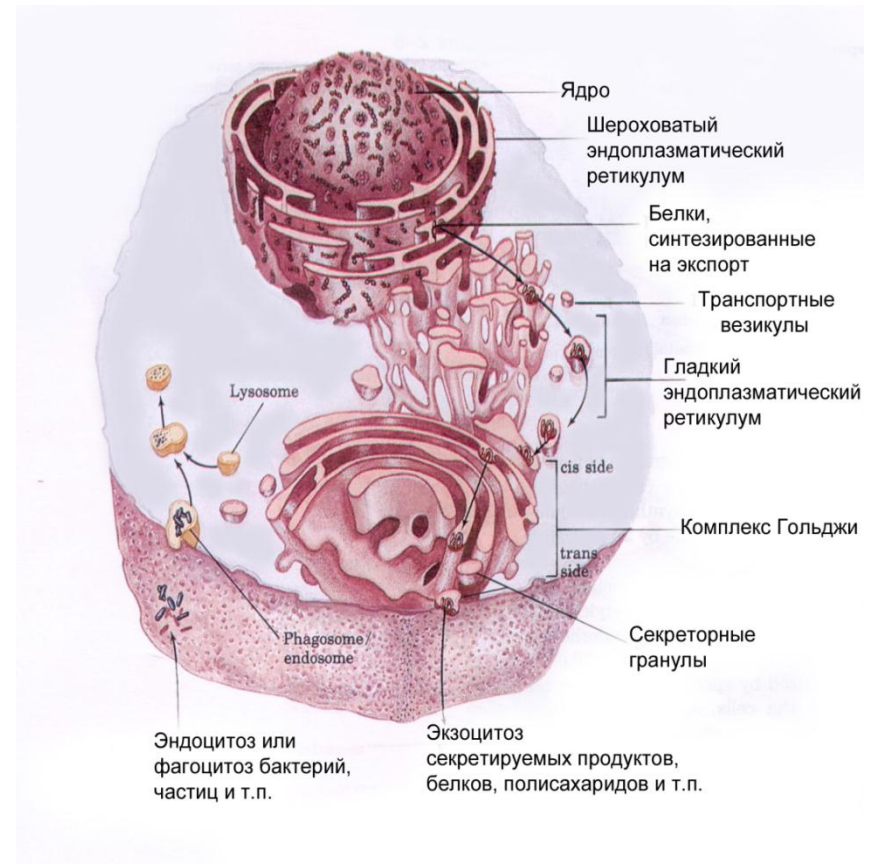
- джгутики
- скоротлива вакуоль
- ундулююча мембрана
- акросома сперматозоїда та ін.

Ендоплазматичний ретикулум (сітка)

- ЕПР присутній у всіх еу-каріотичних клітинах (окрім сперматозоїдів і зрілих еритроцитів)
- Є сіткою мембранних трубочок, цистерн і овальних везикул
- Щільно пов'язаний із оболонкою ядра



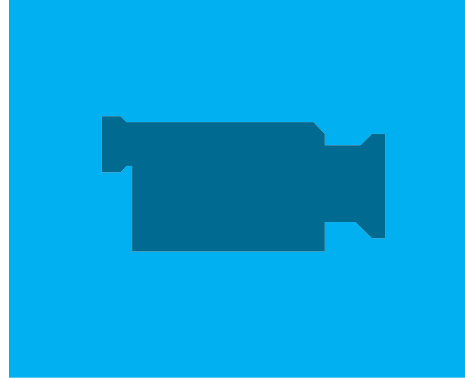
- Розрізняють ЕТР:
 - Гладенький (агранулярний)
 - Шорсткий (зернистий, гранулярний)
- Шорсткий на поверхні містить рибосоми
- ЕТР пронизує всю цитоплазму,
 - збільшує площу внутрішніх поверхонь клітини,
 - поділяє об'єм на відсіки



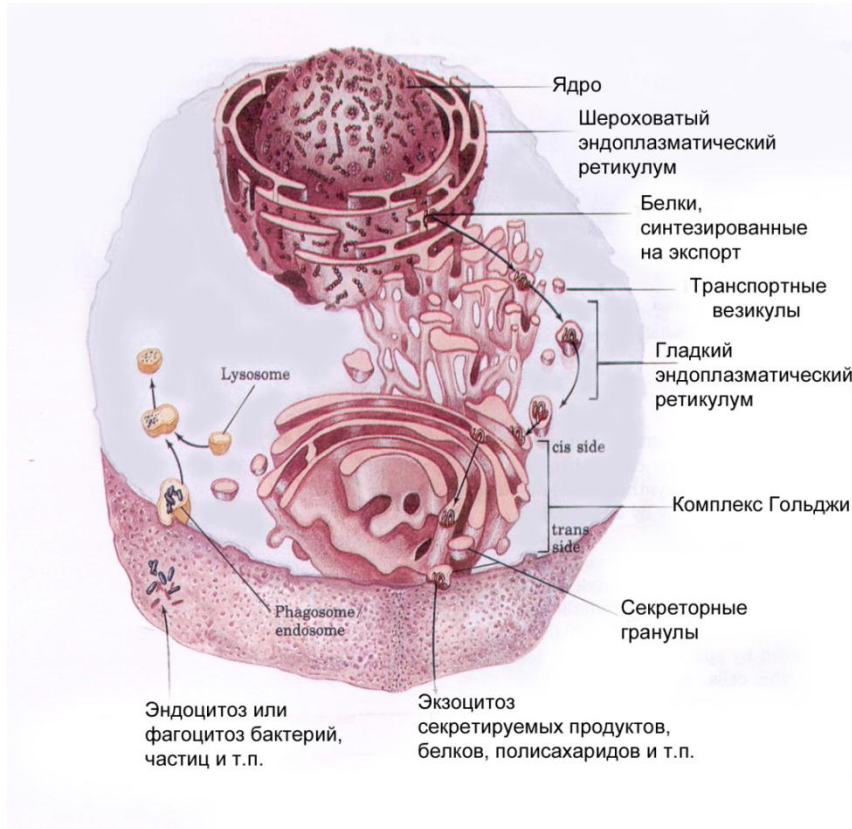
Загальні функції ЕТР

- Утворює спеціальний компартмент
- У матриксі ЕТР відбувається накопичення, зберігання й модифікація синтезованих речовин
- Бере участь у транспорті речовин у клітині (у порожнині ЕТР і за допомогою везикул)
- Збільшує мембранну поверхню клітини
- Мембрани ЕТР утворюють «внутрішній скелет» клітини

ЕТР - динамічна структура, що нагадує павутиння



Комплекс Гольджі



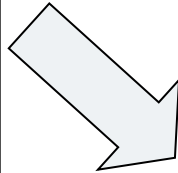
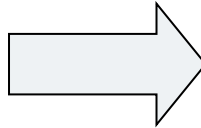
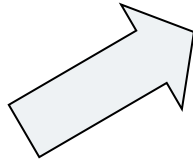
- Структура, призначена для сортування, обробки і транспортування білків, синтезованих у ЕТР
- Є цистернами, прилеглими одна до одної та розташованими між ЕТР і оболонкою клітини



POST

**Доля білків,
оброблених
у комплексі Гольджі**

**А
Д
Р
Е
С
А
Ц
І
Я**

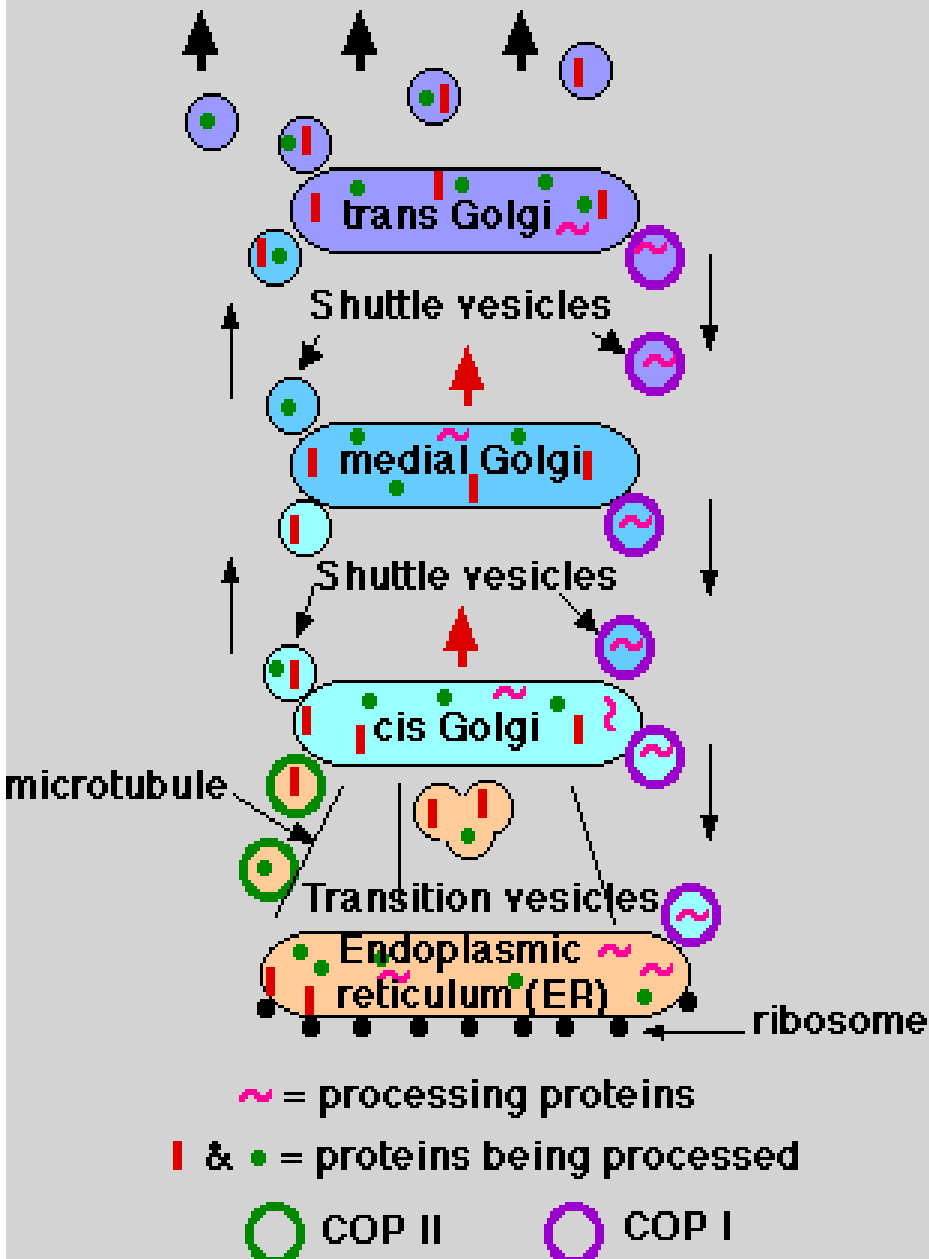


**Інтегральні білки
плазматичної
мембрани**

Білки лізосом

**Білки, що секретуються
з клітини (наприклад,
травні ферменти)**

To plasma membrane, storage vesicles, or lysosomes



- Основне перетворення білків у комплексі - глікозилування: приєднання молекули цукру з утворенням глікопротеїну
- У деяких клітинах, наприклад епітеліальних клітинах, що секретують слиз, кількість вуглеводів є дуже великою. Білки, що утворюються, носять назву **мукополісахаридів**
- Невеликі пептиди, наприклад, деякі **гормони** і **нейротрансмітери**, є дуже малими для прямого синтезу на рибосомах. Тому, спочатку синтезується великий попередник, який надалі у комплексі Гольджі розрізається на декілька активних фрагментів

Функції комплексу Гольджі

- Накопичення і модифікація синтезованих макромолекул
- Утворення складних секретів і секреторних везикул
- Синтез і модифікація вуглеводів, утворення глікопротеїнів
- Відновлення ЦТМ мембранними везикулами
- Утворення лізосом
- Утворення пероксисом

Спеціальні функції

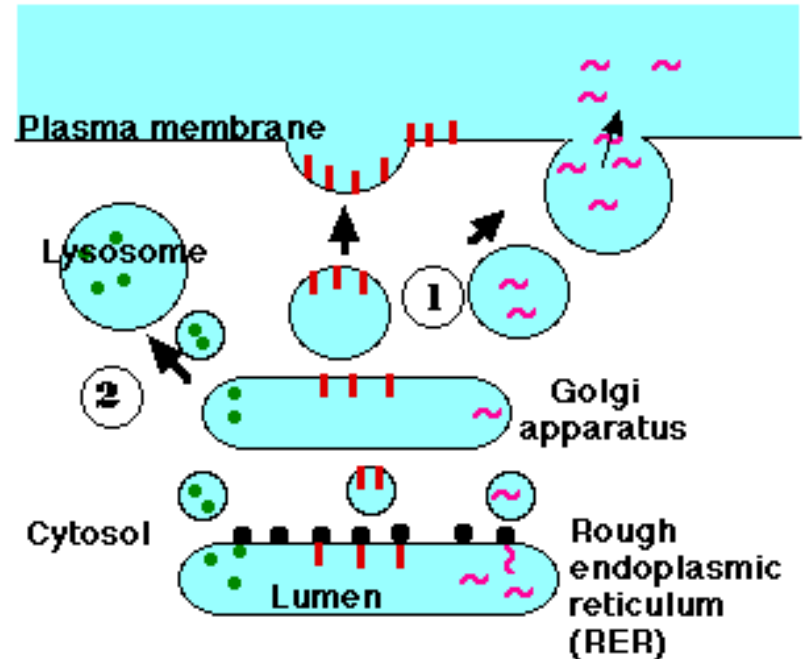
- Формування акросоми сперматозоїда
- Вітелогенез – процес синтезу й формування жовтка у яйцеклітині

Комплекс Гольджі



Лізосоми й пероксисоми

- Лізосоми - утворені одинарною мембранною сферичні тільця (0,2-0,8 мкм)
- Утворюються в комплексі Гольджі



■ = Integral membrane protein

~ = Secreted protein

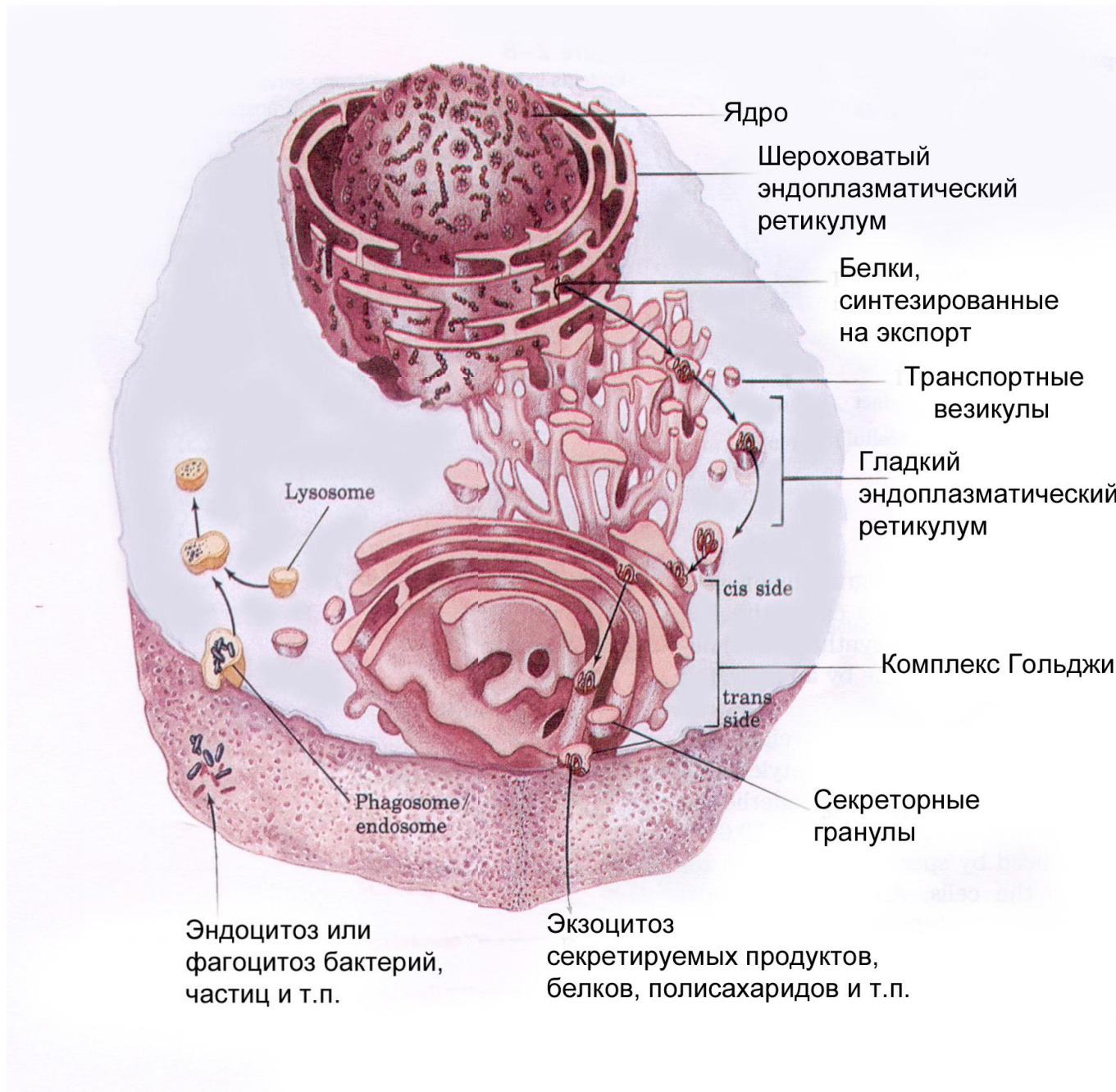
● = Lysosomal protein

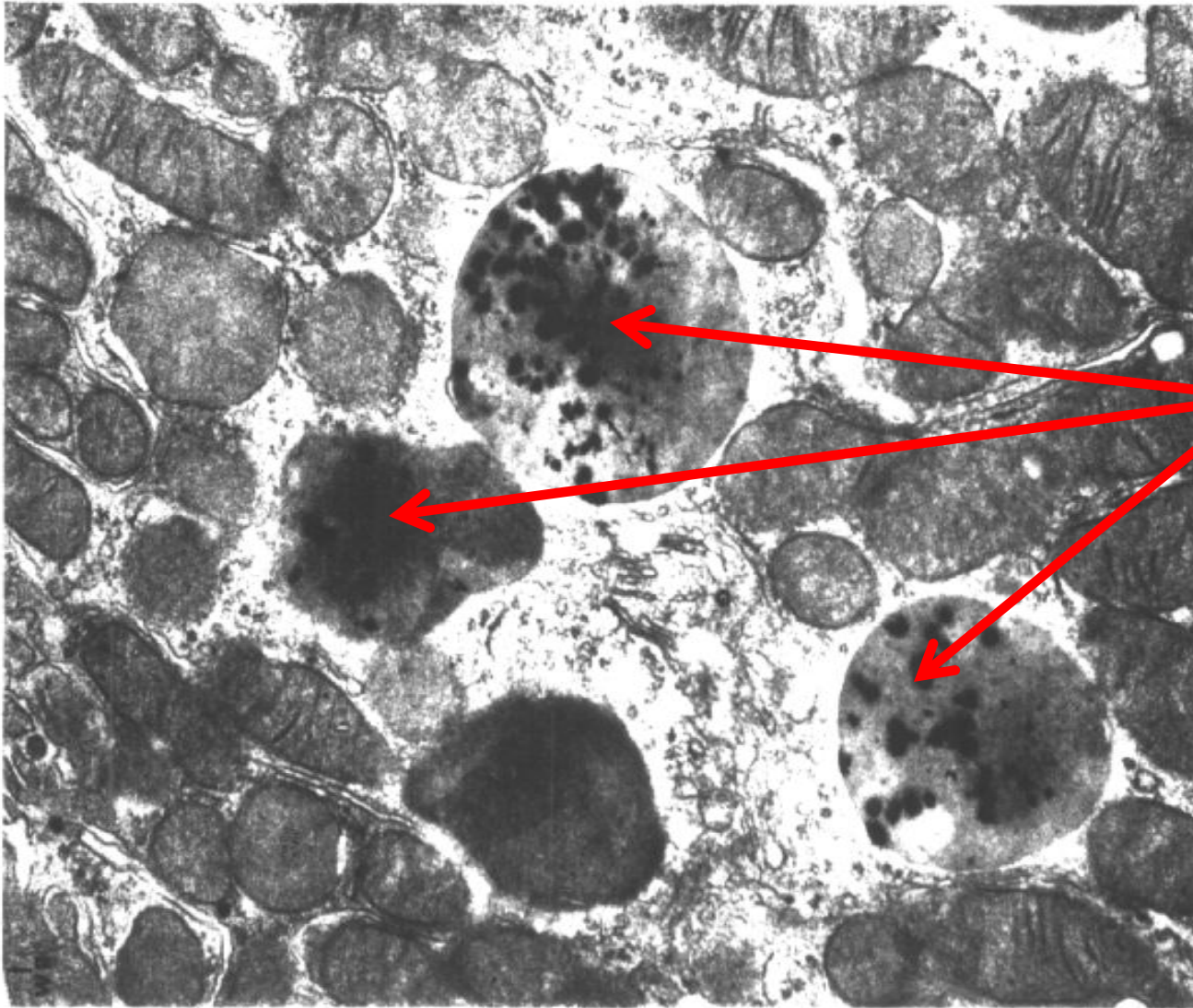
● = Ribosome

○ = Transport vesicle

Лізосоми

- Містять гідролітичні ферменти:
 - протеази
 - ліпази
 - нуклеази
 - полісахаридази
 - усього до 40 ферментів
- Середовище у лізосомах кисле (рН 5,0)
- Руйнують:
 - поживні молекули, що надійшли ендоситозом
 - мікроби, віруси
 - органели або цілі клітини (*аутофагія*)
- Пошкодження лізосом може спричиняти **лізис** клітини





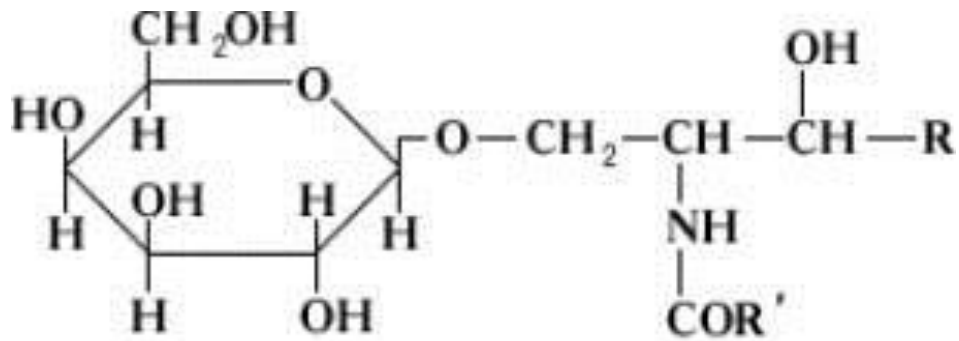
Лізосоми в
клітинах
печінки

Функції лізосом

- Травлення речовин, що надійшли з ПКР
- Перетравлення внутрішньоклітинних молекул і органел
- Перетравлення клітин, які загинули або виконали свої функції

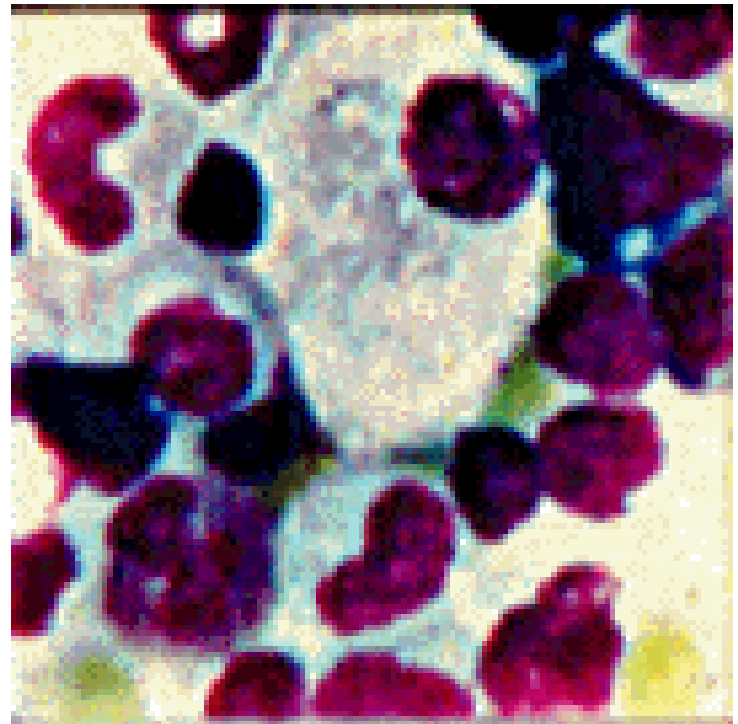
Лізосомальні хвороби накопичення

- Викликаються накопиченням макромолекул (білків, полісахаридів, ліпідів) у лізосомах внаслідок генетичних дефектів ферментів їхнього розщеплення
- **Нейрони ЦНС особливо чутливі до пошкоджень**
- Хворі найчастіше за усе мають два дефектні алеля гена, що кодує один гідролітичний фермент
- **Хвороба Тея-Сакса і хвороба Гоше — сфінголіпідози**
- Атеросклероз ? Ожиріння ?



R и R' – алифатические радикалы

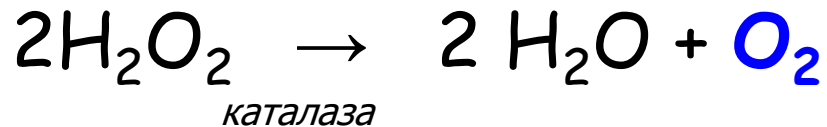
Накопичення глюкоцереброзидів



Gaucher cells. [Image credit: E. Beutler, Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA.]

Пероксисоми (мікротільця)

- Маленькі сферичні тільця, вкриті одинарною мембраною (0,3 - 1,0 мкм)
- Утворюються в комплексі Гольджі
- Містять в основному ферменти руйнації перекису водню H_2O_2



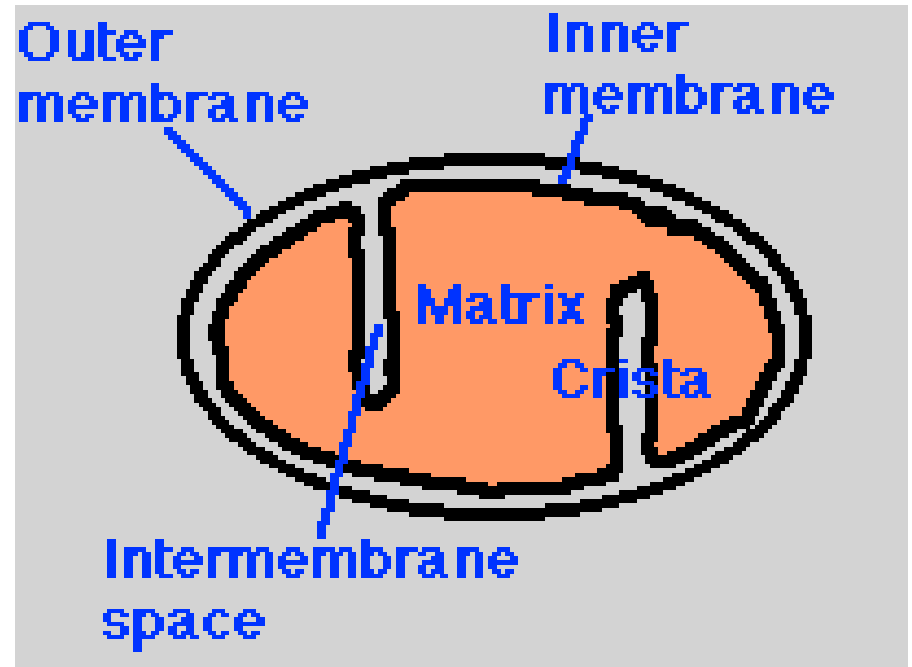
- Процес використовується лейкоцитами для знищення мікробів
- Бере участь в окисленні жирних кислот

Пероксисомні хвороби

- Група рідких спадкових захворювань, що супроводжуються порушенням функції пероксисом
- Спричиняються мутантними генами ферментів пероксисом
- **X-зчеплена адренолейкодистрофія (X-ALD):** порушення метаболізму жирних кислот, руйнування мієлінових волокон нейронів у хлопчиків
- Спроба пошуку ефективного лікування екранізована в 1992 році у фільмі «**Масло Лоренцо**»

Мітохондрії

- Двомембранні овальні органели (0,2 - 2 мкм)
- Мають автономність
- «Енергетичні станції» клітини - синтез АТФ - перетворення потенційної енергії поживних молекул в енергію АТФ (цикл Кребса, дихальний ланцюг)
- Мітохондрії розташовуються в клітині там, де необхідна енергія АТФ



Мітохондрії

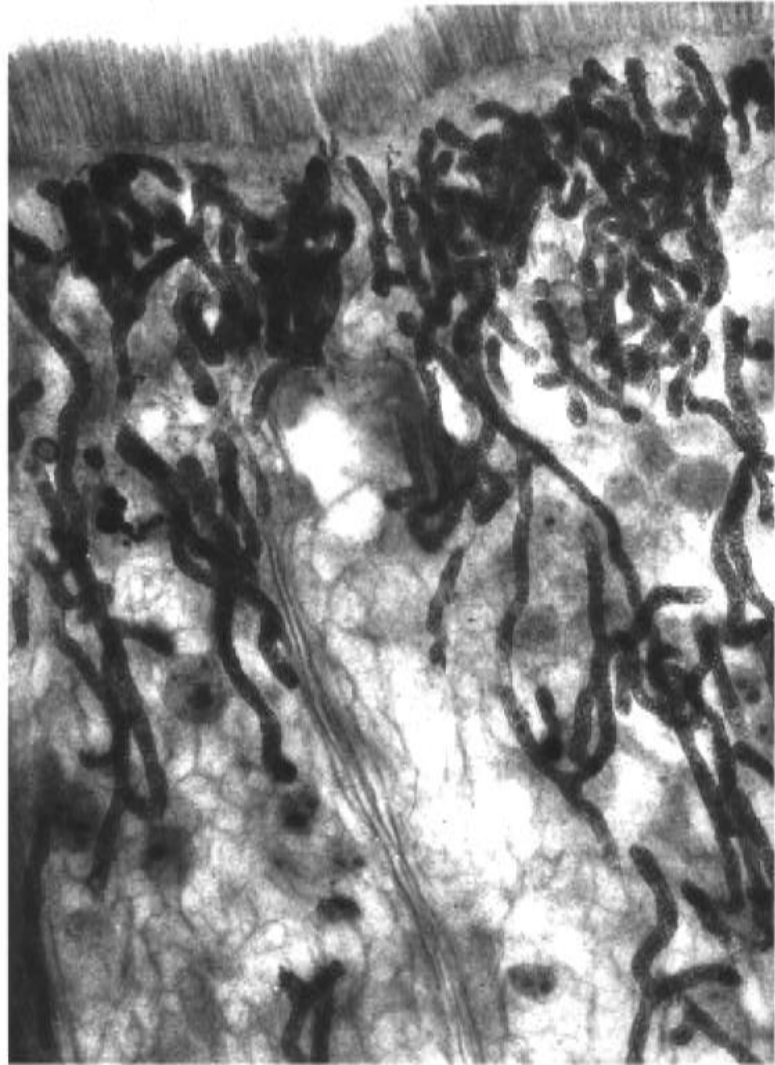


Мітохондрія з печінки щура



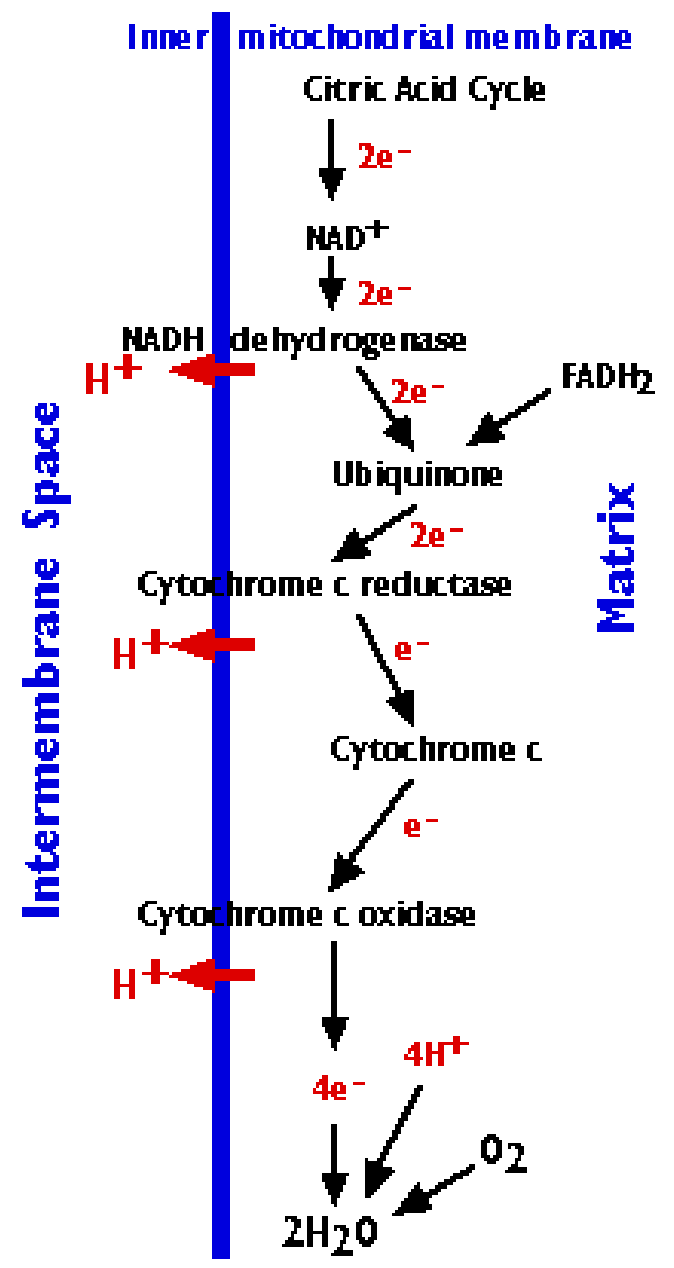
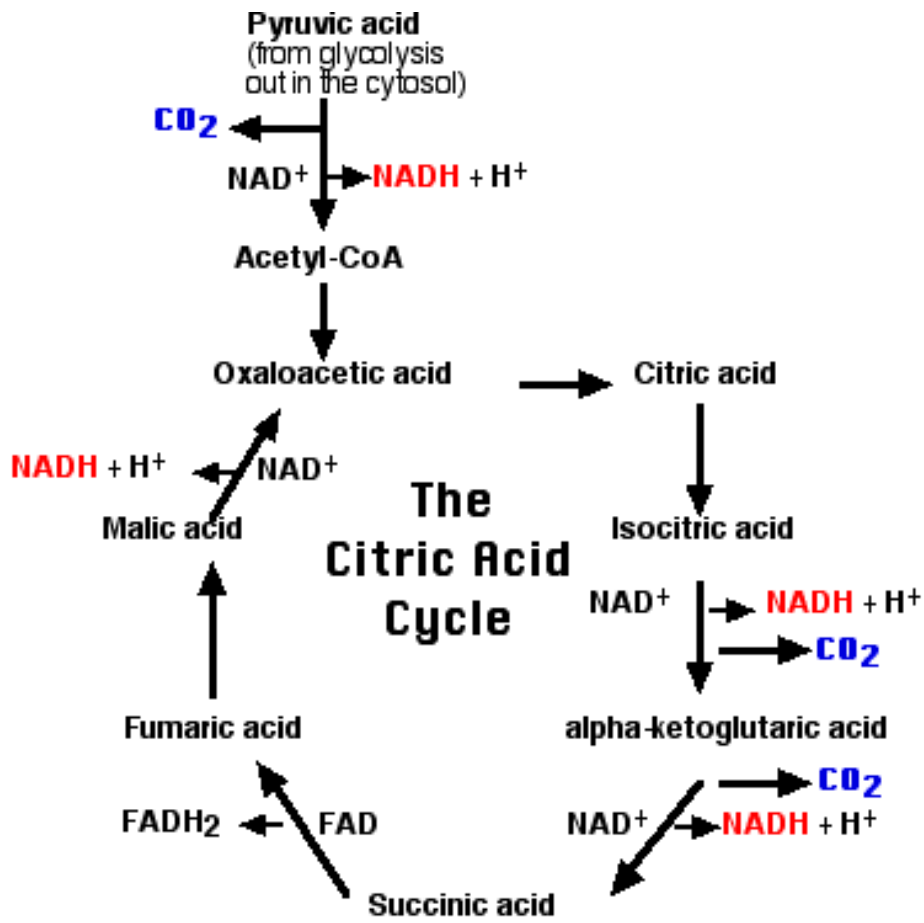
- Мітохондрії розташовуються в клітині там, де необхідна енергія АТФ

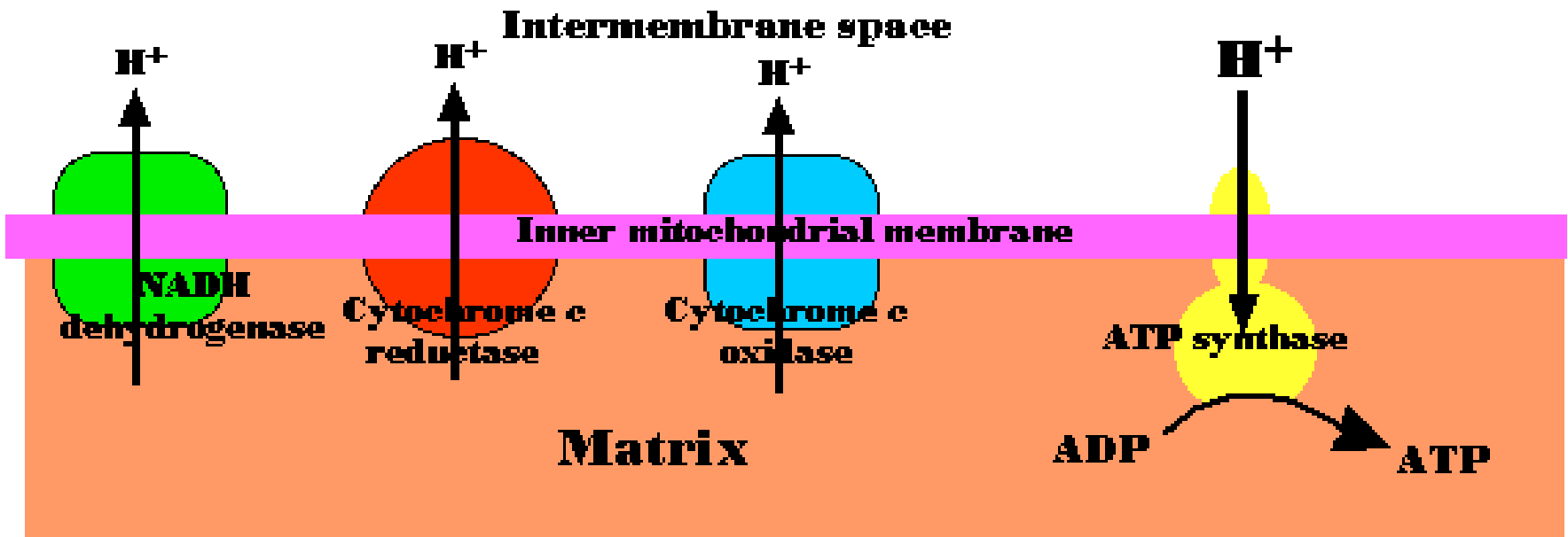
**Мітохондрії в клітинах
кишечника**



Функції мітохондрій

- Окислювальне фосфорилування
- Терморегуляція
- Розпад жирних кислот й утворення ацетил-КоА
- Подовження ланцюгів жирних кислот
- Синтез порфіринів
- Участь у синтезі стероїдних гормонів
- Участь в апоптозі
- Нейтралізація молочної кислоти
- Реплікація, транскрипція, трансляція





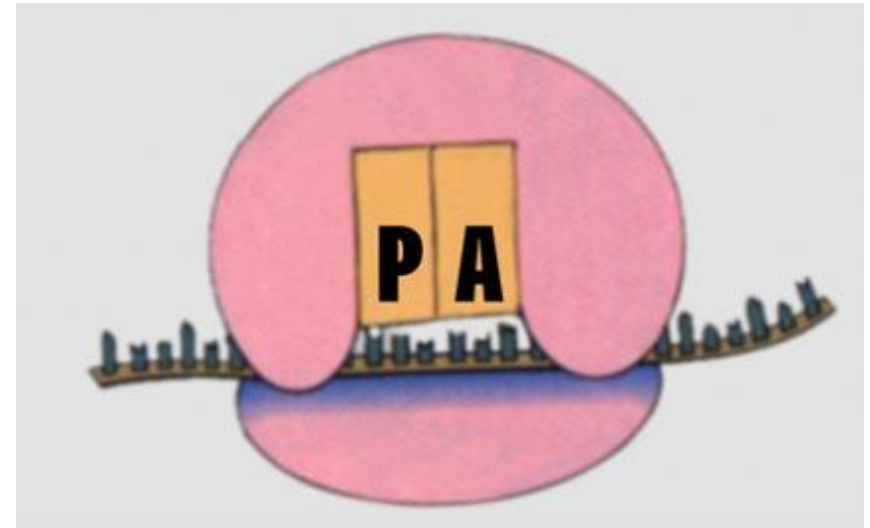
Мітохондріальні хвороби

- Більшість Мх білків кодується ядерною ДНК, менша частина - мтДНК
- Описано багато мутацій генів ферментів окислювального фосфорилування - основного джерела АТФ у клітині
- Симптоми: енцефаломіопатії, міопатії, кардіоміопатії
- Мутації мтДНК успадковуються по материнській лінії

Рибосоми

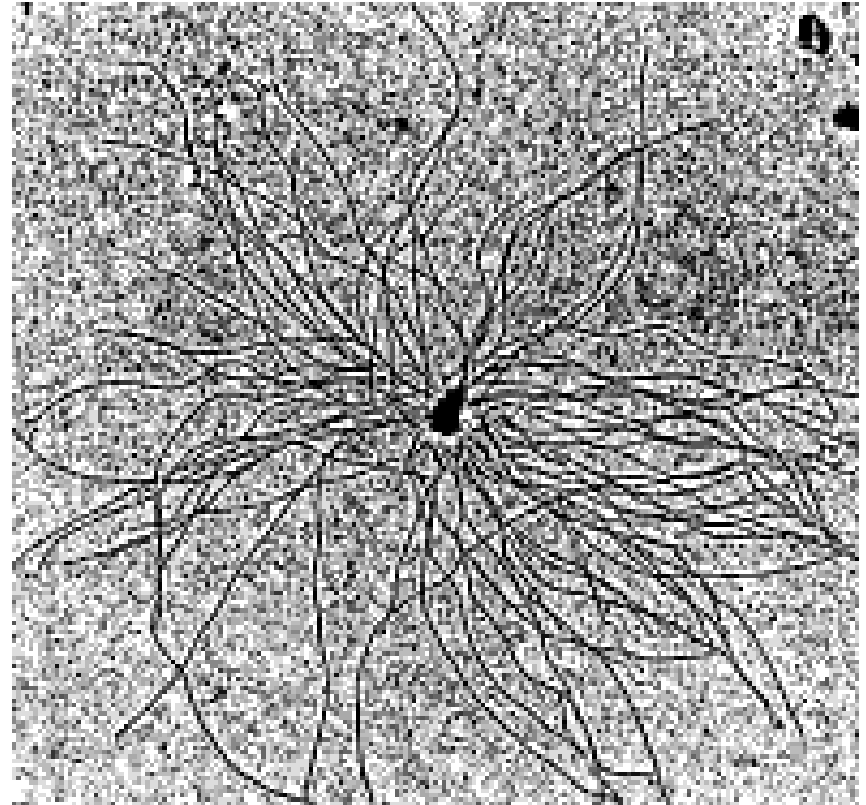
- Білок-синтезуючі машини клітини
- Сферичні тільця (15-25 нм)
- Транслюють інформацію, задовану в мРНК, у поліпептид - синтез білка
- Складаються з двох субодиниць (великої та малої)
- Субодиниці утворюються в ядерці, окремо одна від одної виходять із ядра і об'єднуються в цитоплазмі

- Хімічно складаються з рРНК і білків
- Знаходяться:
 - на шорсткому ЕТР
 - у вільному стані в цитозолі
 - у мітохондріях
 - у хлоропластах рослин
- Можуть утворювати полісоми



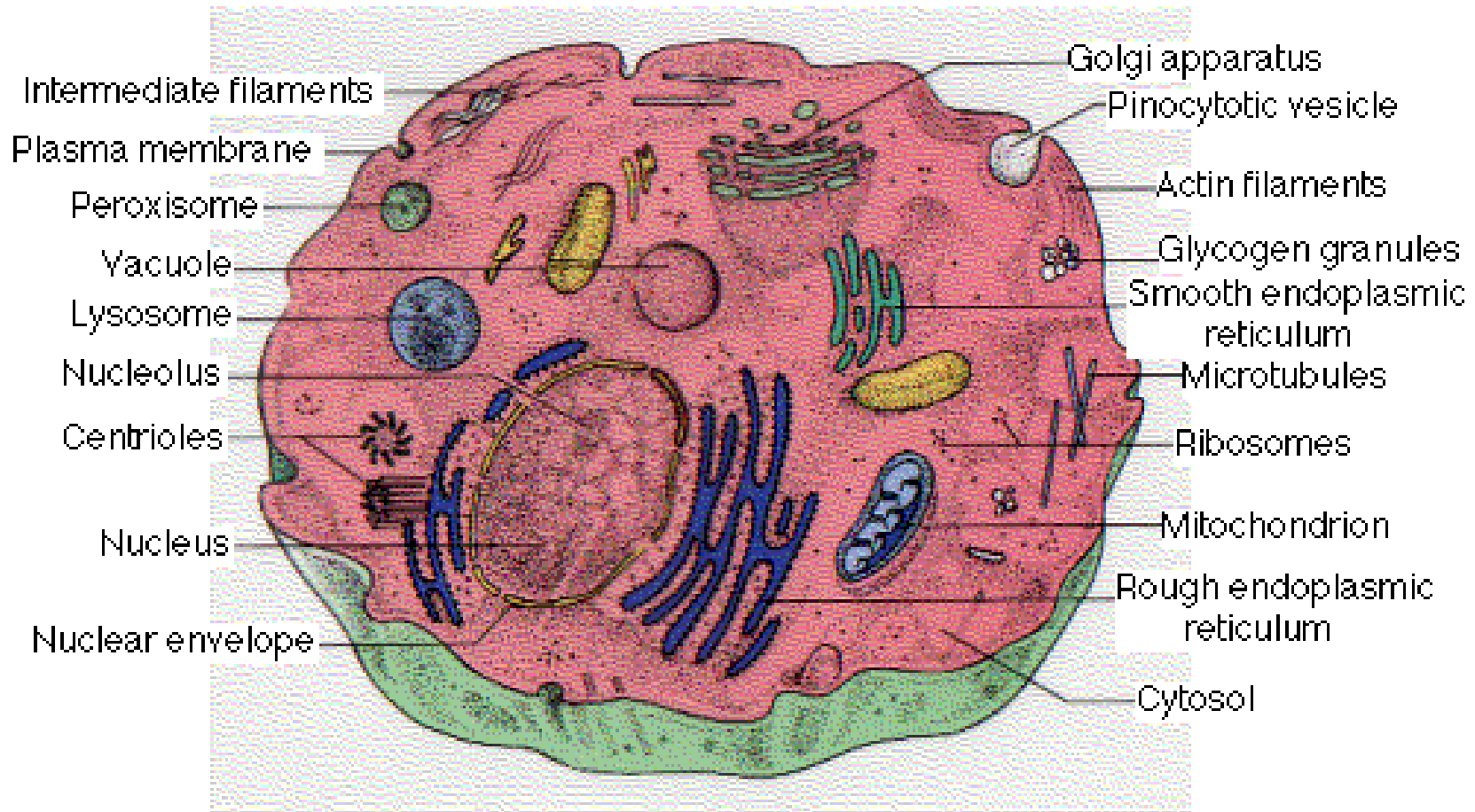
Клітинний центр (центросома)

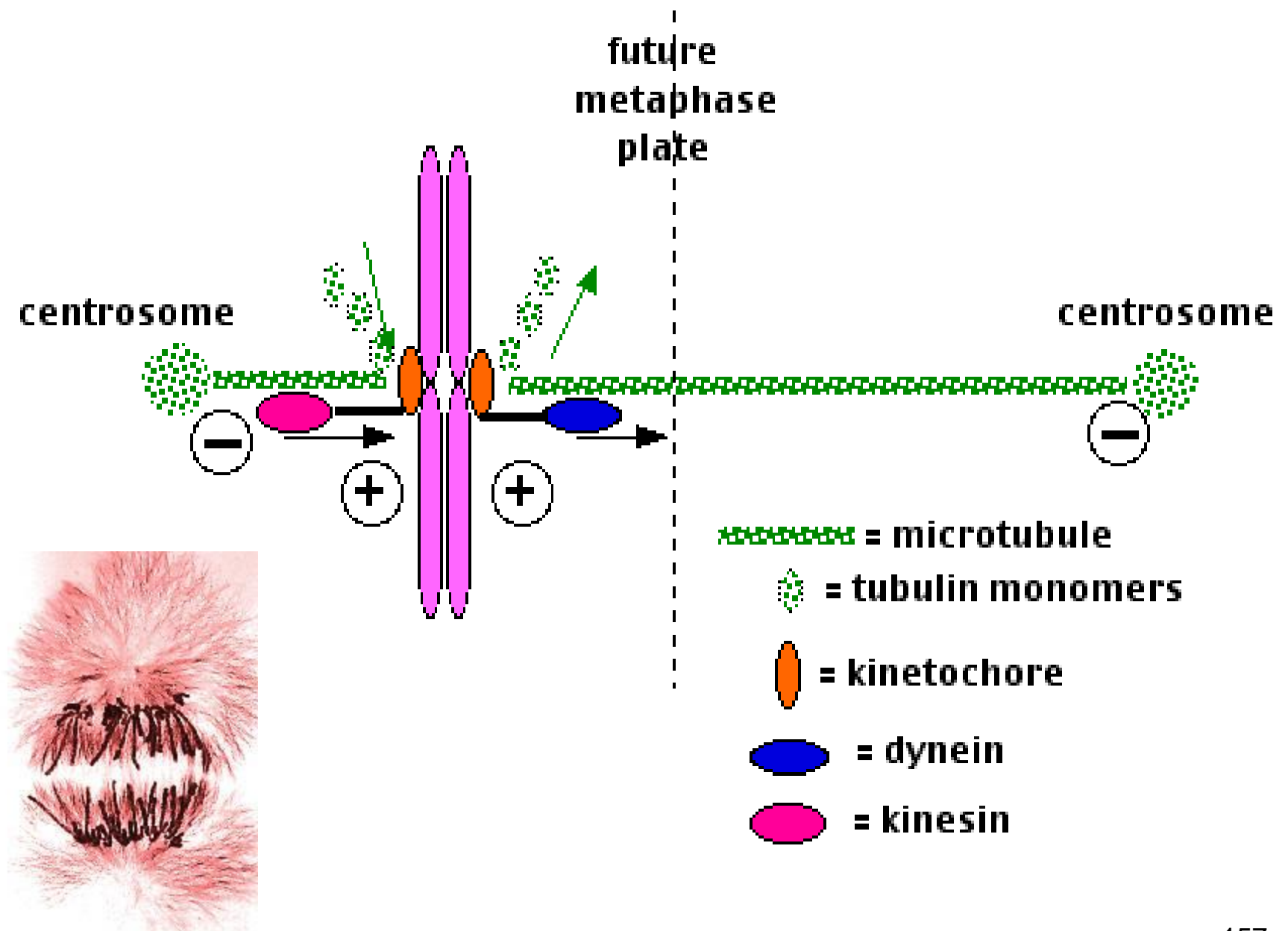
- Органела, що складається з двох утворень:
 - центріолей
 - променистої сфери
- Центріолі (2) складаються з 9 триплетів мікротрубочок і розташовуються перпендикулярно одна до одної
- Центросома бере участь в утворенні **веретена поділу**



Мікротрубочки, що ростуть *in vitro* з ізольованої центросоми

Центріолі - центр полімеризації мікротрубочок





Центросоми і рак

- Ракові клітини часто містять більше, ніж у нормі, кількість центросом
- Ракові клітини також **анеуплоїдні** (містять аномальне число хромосом)
- Беручи до уваги роль центросом у переміщенні хромосом, вважають, що ці два феномени взаємопов'язані
- Мутації гена **p53 супресора пухлин** спричиняють у клітині надлишкову реплікацію центросом

Дякую за увагу!