

ROBERT F. SCHMIDT (HRSG.) FLORIAN LANG (HRSG.)
MANFRED HECKMANN (HRSG.)

PHYSIOLOGIE DES MENSCHEN

mit Pathophysiologie

31., überarbeitete und aktualisierte Auflage

Mit 589 vierfarbigen Abbildungen in 1172 Einzeldarstellungen
und 85 Tabellen

Mit herausnehmbaren Repetitorium

 Springer

ПРЕДИСЛОВИЕ К ТРИДЦАТЬ ПЕРВОМУ ИЗДАНИЮ

Обширные знания по физиологии и патофизиологии человека служат основой успешного лечения. Только тот, кто понимает, как функционирует организм в норме, может распознать изменения при патологическом процессе, правильно интерпретировать их и предпринять необходимые для выздоровления меры.

Данный учебник на протяжении многих десятилетий служит почетной цели наилучшим образом готовить студентов медицинских специальностей к их ответственной работе. Составленная Германом Райном и дополненная Максом Шнайдером, эта книга была издана в совершенно новом виде в 1976 г. Робертом Ф. Шмидтом и Герхардом Тевсом. Далее во многих изданиях появились последовательные содержательные и дидактические дополнения, что утвердило положение книги как стандартного учебного пособия. С 29-го издания при участии соавтора Флориана Ланга были включены описания клинических случаев и патофизиологических процессов. Кроме того, были получены молекулярные и генетические данные, которые преимущественно характеризуют врачебную практику. В 31-м издании соавтором книги выступает нейрофизиолог Манфред Хекман. Он помогает Роберту Ф. Шмидту дать этой работе будущее.

Некоторые авторы ушли из издательства, и мы благодарим их за сотрудничество. В то же время это помогло приобрести целый ряд выдающихся

коллег в качестве новых авторов, а именно Ральфа Брандеса, Юргена Даута, Петера Йонаса, Карла Кунцельманна, Штефана Шлатта и Фридрику Верни. Мы благодарим их за проявленную готовность применить свои профессиональные навыки и способствовать повышению качества книги.

От имени всех авторов благодарим тех, кто оказал помощь в составлении и выпуске этого издания. Выражаем нашу благодарность госпоже Урсуле Иллиг за тщательное редактирование рукописей и в особенности сотрудникам издательства «Шпрингер»: Ренате Шеддин, Кристине Штреле и Акселю Трайберу, которые поддерживали нас на всех этапах планирования и создания этой книги.

Доктора Михаэля Фишера из Института медицинских и фармацевтических проблем (ИМФП) мы благодарим за множество ценных указаний. В заключение мы бы хотели также поблагодарить всех читателей, которые помогли нам своими предложениями по усовершенствованию книги. Просим вас и впредь поддерживать нас так же конструктивно.

Вюрцбург, Тюбинген, осень 2010 г.

*Роберт Ф. Шмидт
Флориан Ланг
Манфред Хекманн*

РЕДАКТОРЫ-СОСТАВИТЕЛИ



Роберт Ф. Шмидт

(Robert F. Schmidt)

Вюрцбург/Тюбинген

☞ физиология и патофизиология острых и хронических болей

♥ ценитель бирбаумерских вин и колбас из Трентино

Главы 8, 9, 10, 12



Флориан Ланг

(Florian Lang)

Тюбинген

☞ характеристика, регуляция и значение обменных процессов при высоком артериальном давлении, метаболический синдром, отношения «хозяин–патоген»

♥ с удовольствием обучается чему-нибудь у собственных детей и учеников

Главы 2, 21, 29, 31, 35



Манфред Хекманн

(Manfred Heckmann)

Вюрцбург

☞ ионные каналы и синаптическая передача

Глава 5



Ханс Бизальски
(Hans Biesalski)

Штутгарт

- ☞ антиоксиданты в базовых и клинических исследованиях, взаимодействие компонентов питания, генов и окружающей среды, проблемы питания в развивающихся странах

- ♥ любит готовить

Глава 37



Нильс Бирбаумер
(Niels Birbaumer)

Тюбинген

- ☞ пластичность мозга и обучение, нейротехнологии и компьютерные исследования мозга
- ♥ производитель вина и колбас, а также переводчик итальянской лирики

Главы 8, 9, 10, 11, 12

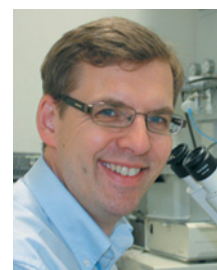


Урс Бутелье
(Urs Boutellier)

Цюрих

- ☞ физиология спорта: тренировка дыхательной мускулатуры, физиология мышц, диагностика

Глава 40



Ральф П. Брандес
(Ralf P. Brandes)

Франкфурт

- ☞ передача сигналов в клетке, а также физиология и патофизиология кислородных радикалов
- ♥ считает счастьем заниматься любимым делом профессионально и иметь право на свободу исследований

Глава 28



Юрген Даут
(Jürgen Daut)

Марбург

- ☞ структура и функции калиевых каналов, межклеточная передача мембранных белков, электрофизиология сердечной мышцы
- ♥ интересуется латиноамериканской музыкой, английской культурой, индийской кухней

Глава 26



Андреас Дойссен
(Andreas Deussen)

Дрезден

- ☞ регуляция кровоснабжения и обмен веществ в сердце, ишемия миокарда, математический анализ модели передачи субстрата и обмена веществ
- ♥ мечтает иметь проходимость коронарную систему кита

Глава 27



Йозеф Дудель
(Josef Dudel)

Мюнхен

- ☞ электрофизиология сердечной мышцы, механизмы передачи синапсов, лигандозависимые мембранные каналы
- ♥ как исследователь часто находил нечто иное, нежели ожидал; считает, что врач должен всегда учиться чему-то новому

Глава 5



Ульф Эйзель
(Ulf Eysel)

Бохум

- ☞ нейрофизиология и физиология органов чувств, структура, функции зрительной системы
- ♥ интересуется международными отношениями, любит музыку и спорт

Глава 18

**Бернд Факлер***(Bernd Fakler)*

Фрайбург

- ☞ функции и структура белков мембраны (прежде всего ионных каналов) и связанные с ними мультибелковые комплексы

Глава 4**Михаэль Фромм***(Michael Fromm)*

Берлин

- ☞ плотные контакты и эпителиальный транспорт, молекулярно-биологические, электрофизиологические и микроскопические техники
- ♥ интересуется музыкой (рок) и барокко

Глава 3**Эрих Гульбинс***(Erich Gulbins)*

Эссен

- ☞ передача сигналов в клетке сфинголипидами, апоптоз, биология опухолей, молекулярные механизмы бактериальных инфекций, муковисцидоз

Главы 2, 24**Германн О. Хандверкер***(Hermann O. Handwerker)*

Эрланген

- ☞ нейрофизиология и физиология органов чувств, в особенности патофизиология обработки боли
- ♥ считает, что хорошо иметь право всегда учиться чему-то еще

Глава 13**Ханс Хатт***(Hans Hatt)*

Бохум

- ☞ хемосенсорика (от молекулы к восприятию), активируемые лигандами ионные каналы
- ♥ известный и авторитетный исследователь в Бохуме

Глава 19**Вильфрид Йениг***(Wilfrid Jänig)*

Киль

- ☞ нейробиология вегетативной нервной системы, физиология и патофизиология боли
- ♥ нравится быть космополитом и чувствовать себя как дома не только в Киле

Главы 11, 20**Вольфганг Йелкманн***(Wolfgang Jelkmann)*

Любек

- ☞ гемопоэз, анемия, допинг, физиология роста
- ♥ иногда предпочитает оказаться на спортивной площадке

Главы 23, 34**Петер Йонас***(Peter Jonas)*

Клостернойбург/Вена

- ☞ пресинаптическая передача, механизмы синаптической передачи, функции нейронных сетей, механизмы осцилляторной активности в мозге

Глава 4



Карл Кунцельманн
(Karl Kunzelmann)

Регенсбург

- ☞ молекулярная физиология и патофизиология эпителиального транспорта, особенно при муковисцидозе, CFTR, Ca^{2+} -активируемые каналы хлорид-ионов (TMEM16A) и эпителиальные Na^{+} -каналы (ENaC)
- ♥ любит проводить время с друзьями

Глава 32



Карл Ланг
(Karl Lang)

Дюссельдорф

- ☞ антивирусная иммунная защита при персистирующей инфекции
- ♥ считает, что в лаборатории, как в футболе: побеждает команда

Глава 24



Франк Леманн-Хорн
(Frank Lehmann-Horn)

Ульм

- ☞ клеточная возбудимость, электромеханическое сопряжение, структура и функции ионных каналов, этиология и патогенез патологий каналов
- ♥ интересуется проектированием и изготовлением металлических конструкций

Глава 7



Вольфганг Линке
(Wolfgang Linke)

Бохум

- ☞ сократительная способность и эластичность сердечной и скелетных мышц, заболевания мышц, силовая спектроскопия молекул
- ♥ любит проигрывать музыкальные пьесы

Глава 6



Хайни Мурер
(Heini Murer)

Цюрих

- ☞ транспортные процессы в кишечнике и почках, метаболизм фосфатов
- ♥ любит горы так же сильно, как науку

Глава 31



Ханс Оберляйтнер
(Hans Oberleithner)

Мюнстер

- ☞ строение плазматической мембраны, динамика ядерной оболочки, альдостерон и гипертензия
- ♥ радуется мелочам жизни согласно девизу «маленькое прекрасно»

Глава 1



Понтус Перссон
(Pontus Persson)

Берлин

- ☞ ренин-ангиотензиновая система, регуляция кровообращения, главный редактор *American Journal of Physiology*
- ♥ чувствует себя отлично и на баскетбольной площадке, и в лаборатории

Главы 30, 39



Габриэлла Пфитцер
(Gabriele Pfützner)

Кельн

- ☞ регуляция сократительной способности гладкой мускулатуры и сердечной мышцы; врожденные сердечные патологии
- ♥ считает прекрасным иметь возможность общения со студентами и коллегами со всего мира

Глава 6



Ханс-Михаэль Пипер
(*Hans-Michael Piper*)

Гиссен

- ☞ патофизиология сердца и эндотелия
- ♥ считает изучение физиологии неотъемлемым связующим звеном между клеточной биологией и медициной

Глава 25



Ульрих Пол
(*Ulrich Pohl*)

Мюнхен

- ☞ регуляция кровоснабжения в процессе микроциркуляции; является главным редактором *Journal of Vascular Research*

Глава 36



Дительм В. Рихтер
(*Diethelm W. Richter*)

Геттинген

- ☞ интеграция биохимических сигнальных путей, экспрессия и внутриклеточное расположение рецепторов серотонина

Глава 33



Ханс-Георг Шайбле
(*Hans-Georg Schaible*)

Йена

- ☞ ноцицепция, первичные афференты, спинной мозг
- ♥ любит езду на велосипеде, фотографию

Глава 15



Мартин Шмельц
(*Martin Schmelz*)

Мангейм

- ☞ нейрофизиология между изучением боли в теории и исследованием на пациенте
- ♥ имеет девиз: Все будет хорошо!

Глава 13



Штефан Шлатт
(*Stefan Schlatt*)

Мюнстер

- ☞ стволовые клетки
- ☞ эндокринные нарушения и нарушения развития, сохранение способности к деторождению у онкологических пациентов
- ♥ любит езду на мотоцикле, спорт

Глава 22



Оливер Тьюс
(*Oliver Thews*)

Халле

- ☞ патофизиология опухолей, гипоксия тканей, кровоснабжение опухолей
- ♥ любит преподавать

Глава 32



Рольф-Детлеф Трееде
(*Rolf-Detlef Treede*)

Мангейм

- ☞ нейрофизиология и физиология органов чувств, клиническая нейрофизиология, нейропатическая боль
- ♥ любит проводить время с семьей, играть на скрипке

Глава 14



Петер Вупель

(Peter Vaupel)

Майнц

- ☞ биология опухолей, патофизиология злокачественных опухолей, зависящий от гипоксии злокачественный рост опухолей, экспериментальная терапия опухолей
- ♥ интересуется горными походами и экстремальными путешествиями

Глава 38



Фридерика Верни

(Friederike Werny)

Мюнстер

- ☞ сохранение способности к деторождению у онкологических пациентов, мужская гормональная контрацепция
- ♥ любит игру на пианино, церковный орган, флейту, гитару, народные танцы

Глава 22



Томас фон Зглиницки

(Thomas von Zglinicki)

Ньюкасл-апон-Тайн
(Великобритания)

- ☞ клеточная биология, теломеры, оксидативный стресс
- ♥ предпочел бы стареть немного медленнее

Глава 41



Ханс-Петер Ценнер

(Hans-Peter Zenner)

Тюбинген

- ☞ хирургия среднего уха для коррекции слуха у слабослышащих операции по вживлению кохлеарного импланта у слабослышащих, хирургия основания черепа, удаление раковой опухоли гортани

Главы 16, 17

СПИСОК АВТОРОВ

Prof. Dr. H. K. Biesalski

Universität Hohenheim
Institut für Biologische Chemie und
Ernährungswissenschaften
Garbenstraße 30
70593 Stuttgart

Prof. Dr. Dr. h. c. N. Birbaumer

Universität Tübingen
Institut für Medizinische Psychologie und
Verhaltensneurobiologie
Gartenstraße 29
72074 Tübingen

Prof. Dr. U. Boutellier

ETH und Universität Zürich
Institut für Bewegungswissenschaften und Sport
Physiologisches Institut
Winterthurerstr. 190
CH-8057 Zürich

Prof. Dr. R. Brandes

Institut für Kardiovaskuläre Physiologie
Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60596 Frankfurt

Prof. Dr. Dr. J. Daut

Institut für Physiologie und Pathophysiologie
Philipps-Universität Marburg
Deutschhausstr. 2
35037 Marburg

Prof. Dr. A. Deussen

Technische Universität
Institut für Physiologie
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Prof. Dr. J. Dudel

Technische Universität München
Institut für Neurowissenschaften
Biedersteinerstr. 29
80802 München

Prof. Dr. U. Eysel

Ruhr-Universität
Institut für Physiologie
Universitätsstr. 150
44801 Bochum

Prof. Dr. B. Fakler

Universität Freiburg
Physiologie II
Hermann-Herder-Str. 7

79104 Freiburg

Prof. Dr. M. Fromm

Charite-Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin Institut für Klinische
Physiologie
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin

Prof. Dr. E. Gulbins

Universitätsklinikum Essen
Institut für Molekularbiologie
Hufelandstr. 55
45122 Essen

Prof. Dr. Dr. h. c. H.O. Handwerker

Universität Erlangen
Institut für Physiologie & Pathophysiologie
Universitätsstr. 17
91054 Erlangen

Prof. Dr. Dr. H. Hatt

Ruhr Universität
Lehrstuhl für Zellphysiologie
Universitätsstr. 150, Gebäude ND
44801 Bochum

Prof. Dr. M. Heckmann

Universität Würzburg
Physiologisches Institut
Röntgenring 9
97070 Würzburg

Prof. Dr. W. Jänig

Christian-Albrechts-Universität
Physiologisches Institut
Olshausenstr. 40
24098 Kiel

Prof. Dr. W. Jelkmann

Universität zu Lübeck
Institut für Physiologie
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Prof. Dr. P. Jonas

IST Austria
Am Campus 1
A-3400 Klosterneuburg

Prof. Dr. K. Kunzelmann

Institut für Physiologie
Universität Regensburg
Universitätsstr. 31
93053 Regensburg

Prof. Dr. F. Lang

Eberhard-Karls-Universität
Physiologisches Institut
Gmelinstr. 5
72076 Tübingen

Dr. K. C. Lang

Humboldt Research Group
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und
Infektiologie Heinrich Heine Universität
Universitätsstr. 1
Geb 23.12. U1, Raum 41
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. Dr. h. c. F. Lehmann-Horn

Universität Ulm
Institut für Angewandte Physiologie
Albert-Einstein-Allee 11
89069 Ulm

Prof. Dr. W. A. Linke

Physiologisches Institut
Abt. f. Kardiovaskuläre Physiologie
Ruhr-Universität-Bochum
MA 3/56
44780 Bochum

Prof. Dr. H. Murer

Universität Zürich
Physiologisches Institut
Winterthurerstr. 190
CH-8057 Zürich

Prof. Dr. H. Oberleithner

Universität Münster
Institut für Physiologie II
Robert-Koch-Str. 27 A
48149 Münster

Prof. Dr. P. B. Persson

HU Berlin
Universitätsklinikum Charité Institut für Physiologie
Tucholskystr. 2
10117 Berlin

Prof. Dr. G. Pfitzer

Universität Köln
Institut für Vegetative Physiologie
Robert-Koch-Str. 39
50931 Köln

Prof. Dr. Dr. H. M. Piper

Justus-Liebig-Universität Gießen
Physiologisches Institut im FB Medizin
Aulweg 129
35392 Gießen

Prof. Dr. U. Pohl

LMU München
Institut für Physiologie
Schillerstr. 44
80336 München

Prof. Dr. D. W. Richter

Georg-August-Universität

Zentrum Physiologie und Pathophysiologie
Humboldtallee 23
37073 Göttingen

Prof. Dr. H-G. Schaible

Universität Jena
Institut für Physiologie
Teichgraben 8
07740 Jena

Prof. Dr. S. Schlatt

Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie
Universitätsklinikum Münster
Domagkstr. 11
48129 Münster

Prof. Dr. M. Schmelz, Ph. D.

Universität Heidelberg
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Mannheim
Theodor Kutzer Ufer 1–3
68135 Mannheim

Prof. Dr. Dr. h. c. R. F. Schmidt, Ph. D.

Universität Würzburg
Physiologisches Institut
Röntgenring 9
97070 Würzburg

Prof. Dr. O. Thews

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Julius-Bernstein-Institut für Physiologie
Magdeburger Str. 6
06097 Halle/Saale

Prof. Dr. R.-D. Treede

Lehrstuhl für Neurophysiologie
Med. Fakultät Mannheim Universität Heidelberg
Ludolf-Koehl-Str. 13–17
68167 Mannheim

Prof. Dr. P. Vaupel

Universität Mainz
Institut für Physiologie und Pathophysiologie
Duesbergweg 6
55099 Mainz

Dr. Friederike Werny

Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie
Universitätsklinikum Münster
Domagkstr. 11
48129 Münster

Prof. Dr. T. von Zglinicki

University of Newcastle
Henry Wellcome Laboratory for Biogerontology
Institute for Ageing and health
Westgate Road
Newcastle upon Tyne NE46BE, UK

Prof. Dr. Dr. h. c. H.P. Zenner

Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und
Ohrenheilkunde
Elfriede-Aulhorn-Str. 5
72076 Tübingen

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к тридцать первому изданию	5
--	---

Составители	7
-------------------	---

Список авторов	13
----------------------	----

I. Общая физиология клетки

Глава 1. Основы физиологии клетки	20
---	----

Ханс Оберляйтнер

Введение	20
----------------	----

1.1. Состав клетки	20
--------------------------	----

1.2. Цитоскелет и клеточная динамика	27
--	----

1.3. Функциональные системы клетки	31
--	----

1.4. Воспроизведение и рост клеток	35
--	----

1.5. Регуляция объема клетки	39
------------------------------------	----

Литература	42
------------------	----

Глава 2. Передача сигнала	43
---------------------------------	----

Эрих Гульбинс, Флориан Ланг

Введение	43
----------------	----

2.1. Регуляция активности эффекторных молекул	43
---	----

2.2. Рецепторы и гетеротримерные G-белки	44
--	----

2.3. Циклические нуклеотиды в роли вторичных мессенджеров	46
---	----

2.4. Сигналы, опосредуемые кальцием	48
---	----

2.5. Регуляция пролиферации и гибели клетки	50
---	----

2.6. Эйкозаноиды	53
------------------------	----

Литература	55
------------------	----

Глава 3. Транспорт веществ через мембраны и эпителиальные ткани	56
---	----

Михаэль Фромм

Введение	56
----------------	----

3.1. Трансмембранные транспортные белки	56
---	----

3.2. Взаимодействие транспортной и барьерной функций эпителиев	58
--	----

3.3. Активный и пассивный транспорт	62
---	----

3.4. Расположение транспортеров в эпителиальных клетках	66
---	----

Литература	70
------------------	----

Глава 4. Основы клеточной возбудимости	71
--	----

Бернд Факлер, Петер Йонас

Введение	71
----------------	----

4.1. Принципы функционирования ионных каналов	71
---	----

4.2. Структура потенциалуправляемых катионных каналов	75
---	----

4.3. Воротные механизмы катионных каналов	79
---	----

4.4. Анионные каналы	83
----------------------------	----

4.5. Лигандактивируемые ионные каналы	85
---	----

4.6. Мембранный потенциал покоя и потенциалы действия	87
---	----

4.7. Распространение электрических сигналов в мембране нейронов	93
---	----

4.8. Ритмическая активность и кодирование информации в нервной системе	97
--	----

Литература	99
------------------	----

Глава 5. Синаптическая передача	100
---------------------------------------	-----

Манфред Хекманн, Йозеф Дудель

Введение	100
----------------	-----

5.1. Химическая синаптическая передача. Возбуждение и торможение	100
--	-----

5.2. Синаптические медиаторы	104
------------------------------------	-----

5.3. Взаимодействие синапсов	107
------------------------------------	-----

5.4. Механизм высвобождения медиатора, синаптическое облегчение	111
---	-----

5.5. Синаптические рецепторы	115
------------------------------------	-----

5.6. Синаптическая пластичность	119
---------------------------------------	-----

5.7. Электрическая синаптическая передача	122
---	-----

Литература	124
------------------	-----

Глава 6. Механизмы мышечного сокращения	126
---	-----

Вольфганг Линке, Габриэлла Пфитцер

Введение	126
----------------	-----

6.1. Типы мышц и клеточное строение мышечных волокон	126
--	-----

6.2. Молекулярные механизмы сокращения поперечно-полосатых мышц	130
---	-----

6.3. Активация сокращения поперечно-полосатой мышцы	133
---	-----

6.4. Нейрорегуляция мышечной силы	136
---	-----

6.5. Механика сокращения скелетной мышцы	139
--	-----

6.6. Энергетика сокращения скелетной мышцы	144
--	-----

6.7. Строение, функции и сокращение гладкой мускулатуры	146
6.8. Регуляция сокращений гладкой мускулатуры.	149
Литература	155

II. Интегративные функции нервной системы

Глава 7. Двигательные системы. 158 *Франк Леманн-Хорн*

Введение	158
7.1. Спинальные рефлексы.	158
7.2. Механизмы спинального постсинаптического торможения	169
7.3. Проприоспинальный аппарат спинного мозга	172
7.4. Рефлекторный контроль положения тела в пространстве	174
7.5. Оптимизация поддержания позы и целенаправленных движений мозжечком	176
7.6. Оптимизация целенаправленных движений базальными ганглиями.	183
7.7. Функциональная организация моторных областей коры	187
7.8. Готовность и начало действий.	193
7.9. Контроль торможения и возбуждения: обзор	196
Литература	199

Глава 8. Общая физиология коры больших полушарий 200 *Нильс Бирбаумер, Роберт Ф. Шмидт*

Введение	200
8.1. Строение коры больших полушарий.	200
8.2. Анализ электрической и магнитной активности головного мозга.	206
8.3. Анализ деятельности головного мозга при помощи связанных с событиями потенциалов.	211
8.4. Способы визуализации функциональной активности головного мозга	213
Литература	218

Глава 9. Ритм сна–бодрствования и внимание 219 *Нильс Бирбаумер, Роберт Ф. Шмидт*

Введение	219
9.1. Циркадианная периодичность как основа ритма сна и бодрствования	219
9.2. Цикл сна–бодрствования у человека	223
9.3. Физиологические функции стадий сна	228
9.4. Нейробиология внимания	230
9.5. Подкорковые системы активации	235
Литература	240

Глава 10. Обучение и память. 241 *Нильс Бирбаумер, Роберт Ф. Шмидт*

Введение	241
10.1. Формы обучения и памяти	242
10.2. Пластичность мозга и обучение	246
10.3. Клеточные и молекулярные механизмы обучения и памяти	250
10.4. Нейропсихология обучения и памяти	254
Литература	259

Глава 11. Мотивация и эмоции 260 *Вильфрид Йениг, Нильс Бирбаумер*

Введение	260
11.1. Эмоции как физиологические реакции приспособления	260
11.2. Центральные представительства эмоций.	263
11.3. Радость и зависимость.	268
11.4. Половое поведение.	273
11.5. Голод	275
Литература	279

Глава 12. Когнитивные функции и мышление 281 *Нильс Бирбаумер, Роберт Ф. Шмидт*

Введение	281
12.1. Церебральная асимметрия	281
12.2. Нейронные основы коммуникации и языка	284
12.3. Ассоциативные области неокортекса: высшие психические функции и социальное поведение	287
Литература	292

III. Физиология чувств

Глава 13. Общая физиология чувств 294 *Германн О. Хандверкер, Мартин Шмельц*

Введение	294
13.1. Физиология органов чувств и психология восприятия	294
13.2. Модальности чувств и отбор органов чувств для адекватных форм раздражения	297
13.3. Передача информации в рецепторы и афферентные нейроны.	299
13.4. Молекулярные механизмы трансдукции.	302
13.5. Переработка информации в нейронной сети	304
13.6. Сенсорные пороги	308
13.7. Психофизические отношения	311
13.8. Интегративная сенсорная физиология	314
Литература	316

Глава 14. Соматосенсорная система 317*Рольф-Детлеф Трееде*

Введение	317
14.1. Субмодальности и соматосенсорные проводящие пути	318
14.2. Функциональные свойства соматосенсорных нейронов	320
14.3. Механорецепция	328
14.4. Проприоцепция	332
14.5. Терморецепция	335
14.6. Ноцицепция	338
14.7. Висцерорецепция	339
14.8. Функциональная оценка соматосенсорной системы в клинике	341
14.9. Развитие и пластичность в зрелом возрасте	343
Литература	344

Глава 15. Ноцицепция и боль 346*Ханс-Георг Шайбле*

Введение	346
15.1. Субъективное ощущение боли и ноцицептивная система	346
15.2. Периферическая ноцицептивная система	349
15.3. Спинальная ноцицептивная система	352
15.4. Таламокортикальная ноцицептивная система и эндогенные системы контроля боли	355
15.5. Клинически значимые виды боли	357
15.6. Основы терапии боли	361
Литература	363

Глава 16. Коммуникация человека: слух и речь ... 364*Ханс-Петер Ценнер*

Введение	364
16.1. Ухо и звук	364
16.2. Проведение звука во внутреннее ухо	368
16.3. Трансдукция звука во внутреннем ухе	370
16.4. Трансформация сигнала от чувствительной клетки к слуховому нерву	375
16.5. Частотная избирательность: основа понимания речи	376
16.6. Передача и обработка информации в ЦНС	378
16.7. Голос и речь	383
Литература	386

Глава 17. Чувство равновесия и восприятие движения и положения человека 387*Ханс-Петер Ценнер*

Введение	387
17.1. Органы равновесия во внутреннем ухе	387

17.2. Чувство равновесия через измерение ускорения	389
17.3. Центральная вестибулярная система	392
Литература	396

Глава 18. Зрение и движения глаз 397*Ульф Эйзель*

Введение	397
18.1. Свет	397
18.2. Глаз и диоптрический аппарат	399
18.3. Рефлекторная регуляция остроты зрения и ширины зрачка	403
18.4. Движения глаза	406
18.5. Сетчатка: строение, прием сигнала и его обработка	411
18.6. Психофизика восприятия светотени	418
18.7. Обработка сигналов в зрительной системе мозга	420
18.8. Клинически-диагностическое применение элементарной физиологии зрения	426
18.9. Восприятие глубины пространства	429
18.10. Восприятие цвета	430
18.11. Нейрофизиологические основы когнитивных зрительных функций	435
Литература	441

Глава 19. Вкус и обоняние 442*Ханс Хатт*

Введение	442
19.1. Строение органов вкуса и их связь с центральными структурами	442
19.2. Вкусовые качества и обработка сигнала	444
19.3. Свойства вкусового ощущения	448
19.4. Строение обонятельной системы и ее центральные органы	449
19.5. Распознавание запахов и его нейрофизиологические основы	451
19.6. Функционально важные качества обоняния	455
Литература	457

IV. Регуляция вегетативных функций**Глава 20. Вегетативная нервная система 460***Вильфрид Йениг*

Введение	460
20.1. Периферическая вегетативная нервная система: симпатический и парасимпатический отделы	460
20.2. Медиаторы и их рецепторы в симпатическом и парасимпатическом отделах	465

20.3. Передача сигнала в периферической симпатической и парасимпатической нервной системе	468
20.4. Энтеральная нервная система	473
20.5. Организация вегетативной нервной системы в спинном мозге	475
20.6. Организация вегетативной нервной системы в нижнем стволе мозга	479
20.7. Мочеиспускание и дефекация	481
20.8. Генитальные рефлексы	485
20.9. Гипоталамус	489
Литература	495

Глава 21. Гормоны 496

Флориан Ланг

Введение	496
21.1. Общие аспекты эндокринной регуляции.	496

21.2. Гипоталамус и гипофиз	502
21.3. Гормоны щитовидной железы	507
21.4. Гормоны поджелудочной железы	510
21.5. Гормоны коры надпочечников	515
Литература	523

Глава 22. Размножение 524

Фридерика Верни, Штефан Шлатт

Введение	524
22.1. Развитие зародыша и стволовые клетки	524
22.2. Эндокринная регуляция репродуктивных органов: гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось	526
22.3. Репродуктивные функции мужчины	529
22.4. Репродуктивные функции женщины	531
22.5. Репродуктивные функции в жизненном цикле	536
Литература	537

I

ОБЩАЯ ФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТКИ

ГЛАВА 1. ОСНОВЫ ФИЗИОЛОГИИ КЛЕТКИ

ГЛАВА 2. ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА

ГЛАВА 3. ТРАНСПОРТ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ И ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ТКАНИ

ГЛАВА 4. ОСНОВЫ КЛЕТОЧНОЙ ВОЗБУДИМОСТИ

ГЛАВА 5. СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА

ГЛАВА 6. МЕХАНИЗМЫ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

Глава 1

Основы физиологии клетки

Ханс Оберляйтнер

Введение

Сколько клеток в организме человека? Примерно 25 трлн (25×10^{12}) красных кровяных клеток (эритроцитов) транспортируют кислород воздуха из легких в ткани. Еще 75 трлн клеток выполняют другие функции; в совокупности насчитывается около 100 трлн клеток. Хотя разные клетки существенно отличаются друг от друга, у них есть нечто общее: все они нуждаются в кислороде. Любая пища (будь то пицца, колбаса, шоколад и т. д.) преобразуется в энергию, а продукты распада выделяются в окружающую тканевую жидкость. Клетки живут до тех пор, пока имеют достаточно энергетических субстратов, воды, разнообразных ионов и строительных веществ.

Внутриклеточная жидкость существенно отличается от внеклеточной. Жидкость, окружающая клетки, обеспечивает контакт с внешним миром, тогда как от внутренней среды зависят функции клетки. Таким образом, у всех клеток принципиально единая организация. Однако при этом клетка определенного типа обладает особыми свойствами, обеспечивающими ее специфическую функцию. Мышечная клетка сокращается, нервная клетка передает информацию, а почечная клетка транспортирует вещества.

1.1. Состав клетки

Химические компоненты

! Вода, электролиты, белки, липиды и углеводы — химические компоненты клетки.

Вода. До 70–85% содержимого клетки составляет вода. В ней химически растворены многие

вещества клетки. Некоторые из них находятся во взвешенном состоянии в виде крупных частиц. Химические реакции между растворенными веществами происходят или в свободной воде, или в поверхностных клеточных структурах, например в мембранах.

Ионы. Ионы образуются из солей, кристаллическую структуру которых разрушает вода. Дипольные молекулы воды окружают ионы, обеспечивая их растворимость. Благодаря электрическим зарядам ионы (греч. *ion* — странник) перемещаются в электрическом поле. Будучи маленькими подвижными клеточными элементами (размеры иона вместе с водной оболочкой около 100 пм в зависимости от природы иона), ионы создают предпосылки для химических взаимодействий между крупными органическими молекулами (их размеры достигают 1–10 нм в зависимости от молекулы).

Белки. Эти компоненты составляют 10–20% клеточной массы. Различают две категории белков: структурные и глобулярные.

Структурные белки обычно представляют собой филаменты (нити, длина которых измеряется в микрометрах, а толщина — в нанометрах), состоящие из многих отдельных молекул (100–10 000 мономеров) одного и того же типа. Все клетки принципиально сходны по строению и химическому составу, но в зависимости от выполняемых функций имеют дополнительные особенности. Структурные белки определяют чрезвычайное разнообразие **формы клеток** (рис. 1.1). Приведем примеры: для переноса кислорода дисковидных эритроцитов характерна двояковогнутая форма; транспортирующие соли эпителиальные клетки имеют выступающие реснички и щеточные каемки; у передающих информацию нервных клеток длина аксонов может составлять более метра. Конечно, форма и функции здесь неразделимы. Например, актиновые и миозинные филаменты придают мышечным клеткам

удлиненную форму и обеспечивают сократительную функцию.

Глобулярные белки — совершенно иной тип белков. Они имеют округлую форму (диаметр около 1–10 нм), встречаются в основном по одному или небольшими группами. Часто выполняют функции ферментов, участвуя в химических внутриклеточных процессах. Глобулярные белки закреплены в мембранах или свободно перемещаются в жидкой внутриклеточной среде. В пространственной организации клетки они, образно говоря, служат усердными компетентными работниками, без которых жизнь была бы невозможна.

Липиды. Это несколько типов соединений, объединенных общим свойством: они растворяются не в воде, а в жирах. К таким важным представителям липидов, как фосфолипиды и холестерин,

принадлежит примерно 2% общей клеточной массы. Вследствие своей нерастворимости в воде они объединяются в крупные структуры, создающие эффективные барьеры. Именно они образуют липидоподобную плазматическую мембрану, отделяющую клетку от внешней среды, а также разграничивают внутреннее пространство клетки на компартменты. Лишь благодаря таким полым функциональным образованиям, как эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи и клеточное ядро, возможно упорядоченное осуществление метаболических процессов.

В числе других липидов следует назвать нейтральные жиры — **триглицериды**. В адипоцитах (жировых клетках) им принадлежит до 90% клеточной массы. Вода здесь почти полностью вытеснена. Это важные энергозапасующие вещества, используемые по необходимости.

Углеводы. Во всех клетках есть легкодоступные энергозапасующие соединения в виде углеводов (около 1% общей клеточной массы). В мышцах они составляют 3%, в печени — даже 6%. Гликоген, полимер в виде цепочки из молекул глюкозы, служит энергетическим резервом; в случае потребности он сразу расщепляется на отдельные молекулы глюкозы. Углеводы сами по себе не образуют более сложных структурных элементов клетки, но функционируют в сочетании с белками. Они входят в состав молекул гликопротеинов в виде более или менее длинных боковых углеводных цепей, определяющих функции этих белков. Вновь синтезированные глобулярные белки находят свое место, например в составе клеточной мембраны, лишь с помощью этих боковых углеводных цепей, подобных антеннам.

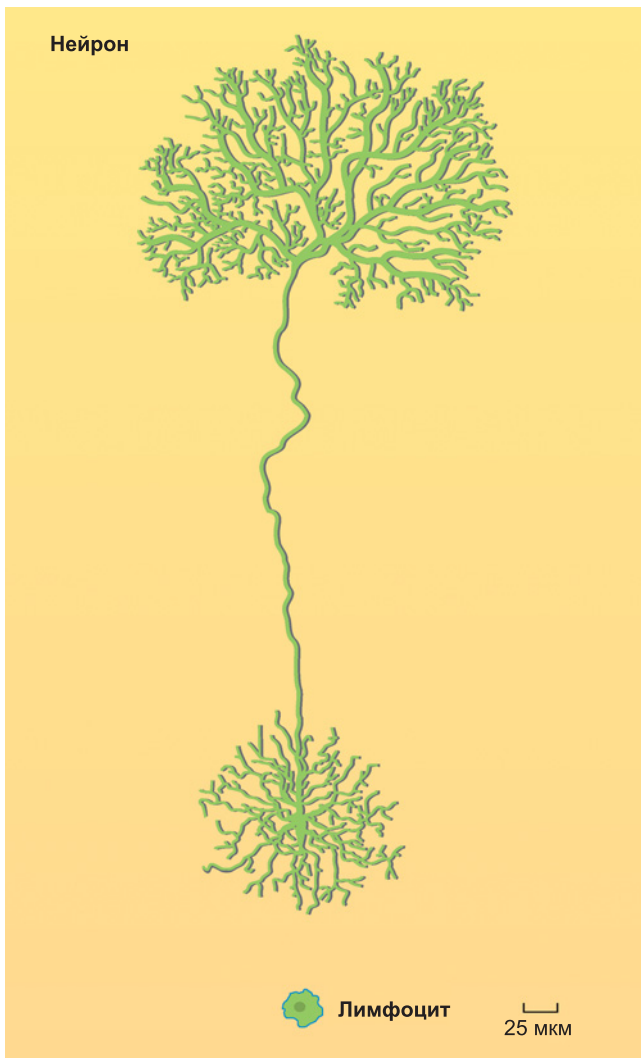


Рис. 1.1. Сопоставление общей структуры нервной клетки и клетки крови. Нейрон принадлежит сетчатке глаза. Лимфоцит сформировался в костном мозге. Обе клетки содержат по одному клеточному ядру с одними и теми же генами. Различия структуры той и другой клетки обусловлены только разной активностью генов.



Рис. 1.2. Общая структура клетки с ее органеллами (на примере клетки эпителия).

Биомембраны

❗ Клетка окружена мембраной, специфическое строение которой определяет ее функции.

После того как мы кратко рассмотрели химический состав клетки (рис. 1.2) и идентифицировали некоторые важные компоненты, обратим внимание на клеточную поверхность.

Клеточная мембрана. Каждую клетку окружает мембрана толщиной примерно 5 нм. Она состоит из белков (55%), фосфолипидов (25%), холестерина (13%), прочих липидов (4%), а также углеводов (3%). Конечно, эти цифры лишь усредненные значения, так как в каждом случае набор липидов специфичен. На рис. 1.3 схематично показано строение клеточной (плазматической) мембраны. Ее основа — **двойной слой липидов** (липидный бислой). Каждый из двух параллельно расположенных слоев состоит из плотно прилегающих друг к другу липидных молекул; они покрывают клетку, отделяя ее от внешней среды как физически, так и функционально.

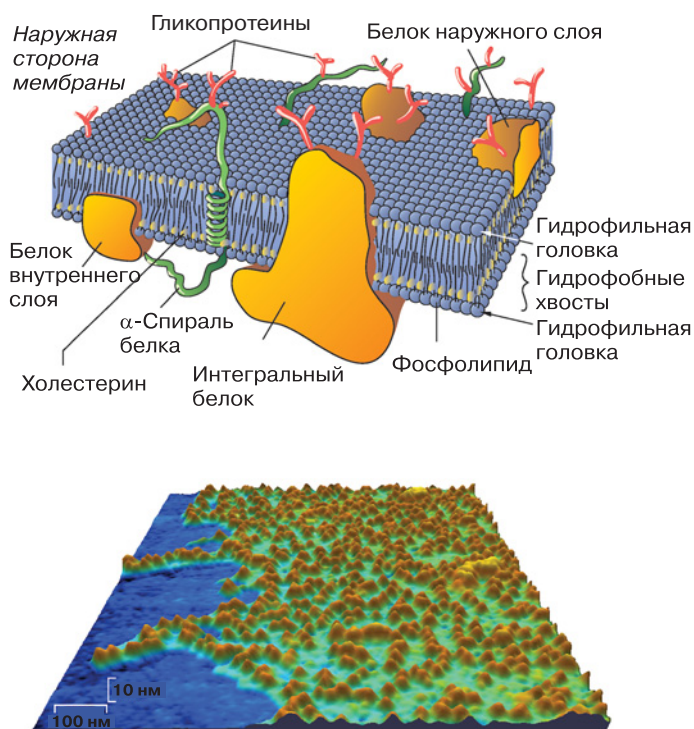


Рис. 1.3. Плазматическая мембрана. Вверху: фосфолипидный бислой содержит белки, которые либо пронизывают его (интегральные белки), либо их местоположение ограничено только наружным или внутренним слоем (периферические белки). Внизу: фрагмент реальной клеточной мембраны. Мембрана пластична, т. е. в живой клетке она постоянно меняет форму, а отдельные белки (ионные каналы, рецепторы, ферменты) появляются и исчезают. Изображение получено при помощи атомно-силового микроскопа

Фосфолипиды. Гидрофильная головка каждой молекулы фосфолипидов обращена наружу в водную среду межклеточного пространства, а гидрофобный хвост — к середине липидного бислоя навстречу другому параллельному слою. Присутствие таких **амфифильных молекул** (имеющих «сродство» одновременно к воде и к жирам) позволяет достигать сразу две цели: с одной стороны, клетка может беспрепятственно взаимодействовать со всеми веществами окружающей ее водной среды, а с другой — создает плотный барьер для защиты своей внутренней среды. Хотя вода и растворенные в ней вещества не могут проникнуть через барьер, это легко осуществляют жирорастворимые соединения, такие как кислород, углекислый газ и спирты.

Текучесть. Особое свойство липидной мембраны — ее чрезвычайная текучесть, или подвижность. Непрерывные изменения формы клеток, связанные с их перемещениями (**миграцией клеток**), делением (**клеточным митозом**), укорачиванием (**сокращением**), не сопровождаются растяжением мембраны (изменением местоположения фосфолипидов). В действительности мембрана сама перетекает туда, где требуется, поскольку она обладает собственным стабилизатором — холестерином.

Мембранные белки. На рис. 1.3 представлены причудливые образования, плавающие в липидном бислое, подобно айсбергам в океане. Это мембранные белки, большей частью гликопротеины. Различают два вида мембранных белков.

■ **Интегральные белки** пронизывают бислой мембраны насквозь, многие из них представляют собой структуры типа каналов (поры), через которые между внешним и внутриклеточным пространствами могут диффундировать в обоих направлениях молекулы воды или водорастворимые вещества, например ионы. Благодаря своим внутримолекулярным особенностям эти белковые каналы селективны, т. е. они пропускают вещества выборочно. Другие интегральные белки выполняют функции **молекул-переносчиков**. Они связывают и переносят вещества (например, сахара) через липидный слой, который иначе был бы для этих соединений непроницаем. Иногда транспорт направлен против диффузии, и тогда он называется **активным транспортом**. Основу его составляют интегральные мембранные белки — так называемые мембранные насосы (помпы). Поскольку активный транспорт потребляет энергию расщепления богатых энергией субстратов (таких как АТФ), белки-насосы одновременно являются ферментами (АТФазами).

■ **Периферические белки** прочно закреплены в мембране гидрофобными боковыми цепями своих молекул, пронизывая ее, но не насквозь. Большей частью они находятся на внутренней стороне клеточной мембраны, часто в непосредственной близости от интегральных белков

клетки. Периферические белки часто обладают **ферментативными свойствами**, выполняя роль посредников между интегральными белками и другими внутриклеточными соединениями.

Гликокаликс. Мембранные углеводы почти всегда встречаются в сочетании с белками или липидами в виде гликопротеинов или гликолипидов. Большинство интегральных белков — гликопротеины, однако не менее 10% липидов тоже снабжены боковыми углеводными цепями. Подобно «нанометровым антеннам», углеводные цепи выступают от поверхности клетки во внеклеточное пространство. Другие углеводные соединения, заякоренные на боковых цепях белковых молекул, так называемые **протеогликаны**, более или менее свободно распределены на внешней стороне клеточной мембраны. Таким образом образуется углеводная оболочка клетки, или гликокаликс.

Гликокаликс выполняет ряд важных функций. Многие углеводные остатки несут **отрицательные заряды**, благодаря чему клетка может держать на расстоянии приближающиеся к ней другие отрицательно заряженные объекты. И наоборот, если гликокаликс другой клетки окажется комплементарным, может происходить сцепление клеток между собой. Некоторые микроскопические углеводные «антенны» служат **рецепторами** пептидных гормонов, например инсулина. В результате взаимодействия гормона с рецептором активируются ближайшие белки внутри клетки; в итоге запускаются внутриклеточные каскады ферментативных реакций (см. 1.1).

Цитоплазма

Цитоплазма содержит частицы и органеллы размером от нескольких нанометров до микрометров; прозрачная жидкость, в которой расположены эти структуры, называется цитозолем.

Цитоплазма и цитозоль. Под клеточной мембраной находится цитоплазма, в которой плотно упакованы жизненно важные клеточные структуры. Если их удалить, останется цитозоль — жидкость, содержащая свободные органические молекулы и неорганические ионы.

Эндоплазматический ретикулум. Часть внутриклеточного пространства, особенно вблизи клеточного ядра, заполнена густой трехмерной **сетью** тонких канальцев — эндоплазматическим ретикулумом (ЭР) (рис. 1.4). Стенки канальцев во многом сходны с клеточной мембраной и состоят из двух слоев, в которых находятся интегральные белки. Общая поверхность сети чрезвычайно велика. Она может превышать поверхность клетки в 40 раз (например, в клетках печени). Просвет канальцев заполнен эндоплазматическим матриксом — водянистой средой, которая существенно отличается от цитозоля.

Строение эндоплазматического ретикулума. Мембрана ЭР составляет единое целое с ядерной оболочкой, так что сеть канальцев вокруг клеточного ядра сообщается с **перинуклеарным пространством** ядерной оболочки. При участии непрерывно изменяющегося переплетения канальцев распределяются вещества внутри клетки. На обширной поверхности ЭР находятся разнообразные ферменты, выполняющие в клеточной «машине» важные метаболические функции. На внешней стороне мембраны значительной части эндоплазматического ретикулума размещены многочисленные **рибосомы** — крупные гранулы размером около 50 нм. Эту часть ЭР называют гранулярным, или шероховатым, ретикулумом. Рибосомы состоят из рибонуклеиновых кислот и белков. Их задача — синтез новых белковых молекул. Там, где внешняя сторона мембраны лишена рибосом, ЭР называется гладким или агранулярным. Здесь синтезируются липиды и происходят другие ферментативные процессы.

1.1. «Укус» скорпиона

Студенты-медики 4-го семестра Райнер и Флориан, путешествуя по Сахаре, для защиты от ветра выбрали место ночлега у подножия большой песчаной дюны. Когда утром Флориан стал надевать ботинки, стоявшие возле его спального мешка, он внезапно ощутил резкий укол в ступню. Инстинктивно выдернув ногу из ботинка, он успел заметить скрывшегося в песке бледно-желтого скорпиона размером с большой палец. Одновременно студент почувствовал усиление боли, и его охватил страх.

Патофизиология. Яды скорпионов, в том числе желтого скорпиона (*Leirus quinquestriatus*), представляют собой смесь небольших белковых молекул, взаимодействующих с белками биологических мембран. Эти токсины (например, **ибериотоксин**) блокируют ионные каналы (**Ca²⁺-активируемые калиевые каналы**, потенциалзависимые натриевые каналы и т. д.), нарушая клеточные функции. Особенно сильно страдает распространение импульсов в нервной системе. К тому же другие компоненты ядовитой смеси повышают проницаемость стенок кровеносных сосудов, так что вода выходит из сосудистого русла (появляются отеки).

Симптомы. Через несколько минут у Флориана возникла сильная боль, нога опухла и покраснела (**воспалительный отек**). Сердце стало сокращаться нерегулярно (**аритмия сердца**). Флориан побледнел (сужение сосудов кожи) и взмок от пота (**симпатический тонус**), возникла угроза потери сознания (нарушение функции синапсов в головном и спинном мозге).

Лечение. Райнер не потерял самообладания. Заметив признаки шока (учащенный неравномерный пульс, влажный лоб, нарастающую спутанность сознания), он сразу же сделал другу внутривенное введение изотонического раствора хлористого натрия и инъекцию **диазепама** (седативное, противотревожное средство) из аптечки неотложной помощи. Затем немедленно проветрил джип, разместил друга на заднем сиденье и повез его в ближайший населенный пункт в оазисе. Там Флориану были сделаны дополнительные инъекции, обеспечена поддержи-

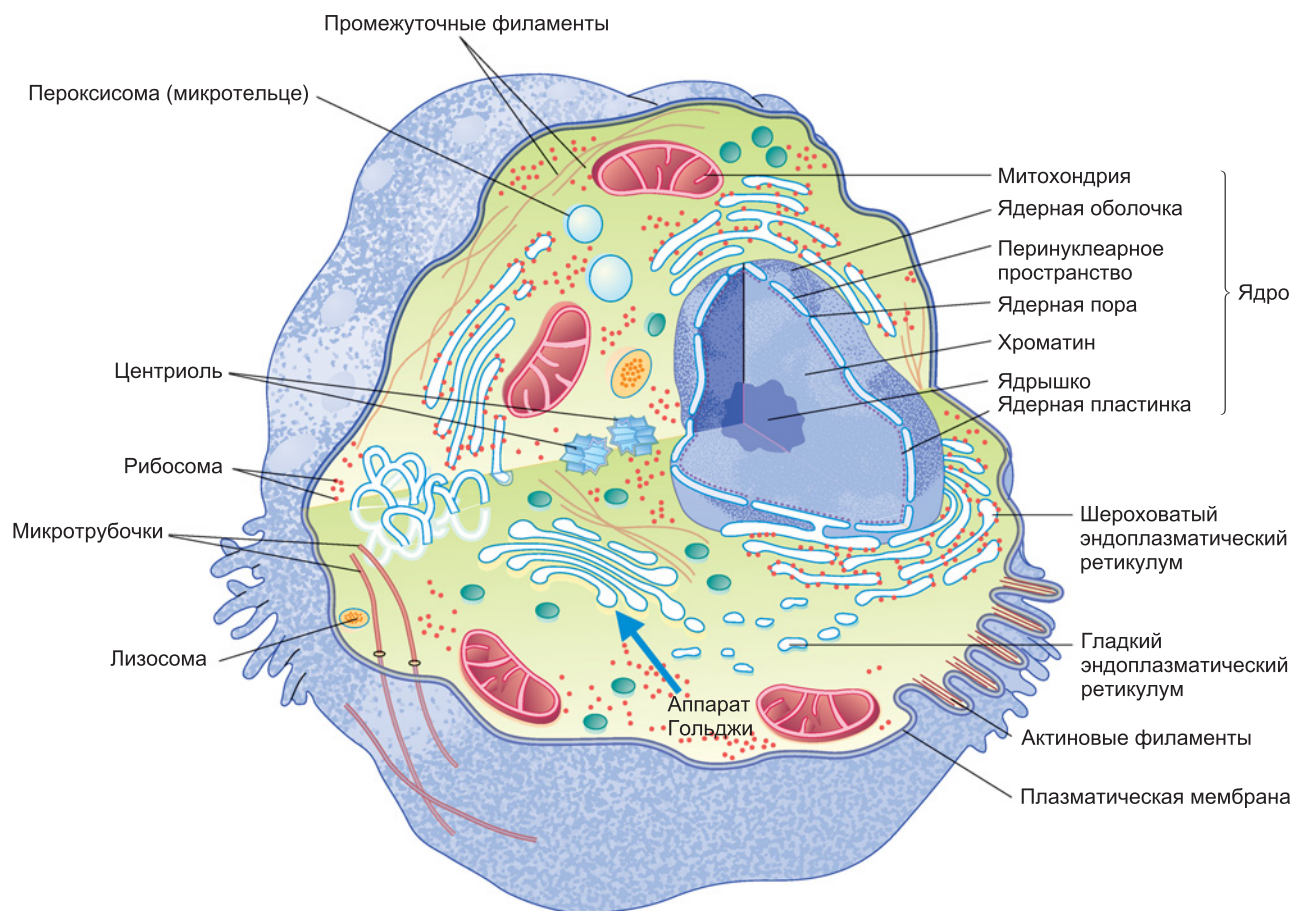


Рис. 1.4. Клетка: ядро, ядерная оболочка, эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи. Ядерная оболочка ассоциируется с эндоплазматическим ретикулумом. Она состоит из двух слоев, между которыми имеются промежутки — цистерны. Эндоплазматический ретикулум (ЭР) частично покрыт рибосомами (шероховатый ЭР), а частично свободен от них (гладкий ЭР). Аппарат Гольджи представляет собой «стопки» ограниченных мембранами полостей, от которых постоянно отпочковываются маленькие вздутия (везикулы). Последние содержат различные жизненно важные молекулы (например инсулин) и готовы к экзоцитозу. (По данным: Löffler, Petrides, 2002.)

вающая сердце медикаментозная терапия (**антиаритмические средства**), введены **диуретики**, чтобы устранить скопление воды в тканях мозга (предотвратить отек мозга) и в легочных альвеолах (не допустить отека легких). Эта симптоматическая терапия спасла ему жизнь. Через неделю Флориан снова сидел в джипе рядом со своим другом Райнером.

Аппарат Гольджи. Аппарат Гольджи можно считать «близким родственником» ЭР. Он состоит из цистерн — свободных от рибосом плоских мембранных мешочков, уложенных стопками у полюса клеточного ядра. Аппарат Гольджи (рис. 1.4) особенно хорошо развит в **секреторных клетках**. Он расположен на той стороне клетки, где из нее выделяется соответствующее вещество. Аппарат Гольджи и ЭР интенсивно сообщаются друг с другом. От ЭР постоянно отпочковываются мелкие **транспортные везикулы** (ЭР-везикулы), чтобы вскоре объединиться с аппаратом Гольджи. Таким образом вещества переходят из ЭР в аппарат Гольджи.

Лизосомы. Эти пузырьковидные (везикулярные) образования отпочковываются от цистерн аппарата Гольджи и затем распределяются по всей цитоплазме. Они функционируют в качестве внутриклеточной пищеварительной системы, переваривая поврежденные структуры самой клетки, экзогенные питательные частицы и нежелательный чужеродный материал, например бактерии. Размеры лизосом значительно варьируют. Поскольку их диаметр составляет 250–750 нм, они различимы в лабораторном световом микроскопе хорошего качества. Каждая лизосома окружена мембраной — классическим липидным бислоем. В лизосомах много мелких гранул размером 5–8 нм. Это скопления более чем 40 пищеварительных ферментов (**гидролаз**). Они способны расщеплять белки до аминокислот, гликоген до глюкозы, а жиры до жирных кислот и глицерина.

Непосредственная функция **мембраны лизосом** — предотвращение прямого контакта гидролитических ферментов с внутренними структурами

клетки. Иначе последовало бы самопереваривание и гибель клетки. Вместе с тем в нормальных физиологических условиях ферменты лизосом могут использоваться для расщепления собственных полимеров клетки. При этом из длинных цепей крупных молекул образуется множество мелких молекул сахаров и аминокислот, которые могут быть удалены из клетки с помощью специфических механизмов или же участвовать в регуляции клеточного объема в качестве осмотически активных частиц.

Пероксисомы. Несмотря на их сходство с лизосомами, пероксисомы имеют два важных отличия.

- Отделяются не от аппарата Гольджи, а от гладкого ЭР либо образуются путем самовоспроизведения.
- Содержат не гидролазы, а **оксидазы**. Под действием этих ферментов при разрушении нежелательного органического материала возникает побочный продукт с высокой реакционной способностью, а именно перекись водорода (H_2O_2). С участием **каталазы**, одного из окислительных ферментов пероксисом, H_2O_2 окисляет чужеродные вещества, которые могут быть опасными для клетки.

Ядро – библиотека клетки

! Каждая клетка нашего организма содержит генетическую информацию, которую хранит клеточное ядро подобно жесткому диску.

Ядро. Для клетки ядро (рис. 1.5) служит «библиотекой». Оно содержит большое число молекул **ДНК**, составляющих наши гены. В генах заложены планы построения структурных белков клетки, а также ферментов цитоплазмы, контролирующих все клеточные процессы. Кроме того, гены управляют репродукцией. Первым ее этапом является воспроизведение самого гена, т. е. молекула ДНК удваивается с образованием двойного набора хромосом. На следующем этапе клетка делится на две дочерние (**митоз**), каждая из которых содержит обычный набор хромосом.

Клеточное ядро всегда находится в более или менее активном состоянии. В периоды между митозами гены постоянно транскрибируются; их копии, **РНК-транскрипты**, отправляются из ядра в рибосомы цитоплазмы, чтобы там посредством трансляции превратиться в белки. В процессе митоза вид ядра изменяется. **Хроматин**, который выглядел неструктурированным, преобразуется в высокоструктурированные хромосомы; через несколько минут они выстраиваются в обычный **набор хромосом** в каждой из дочерних клеток и в них создается ядерный хроматин. Как известно, способностью к делению обладают почти все клетки нашего орга-

низма, от часто делящихся клеток крови до очень редко делящихся мышечных клеток.

Ядерная оболочка. Интерфазное ядро окружено ядерной оболочкой, которая происходит от ЭР и остается соединенной с ним. Ядерная оболочка состоит из двух мембран; они всегда построены по тому же принципу, что и плазматическая мембрана (липидный бислой), и тесно примыкает к ядру. Между двумя слоями (внешней и внутренней ядерными мембранами) находится так называемое перинуклеарное пространство, щель в несколько нанометров шириной, которая, ко всему прочему, служит для клетки резервуаром Ca^{2+} . В основном ядерная оболочка является барьером, отделяющим цитоплазму от нуклеоплазмы.

Ядерные поры. Так называются крупные белковые комплексы (рис. 1.5), обеспечивающие жизненно важные пути сообщения между цитозолем и клеточным ядром. Эти надмолекулярные структуры с молекулярной массой ~120 МДа (1 МДа = 1000 кДа) состоят более чем из 100 белковых молекул и образуют **центральный транспортный канал** для макромолекул. Ядерные поры (наружный диаметр ~100 нм, длина ~60 нм) пронизывают два слоя ядерной оболочки и транспортируют вещества в обоих направлениях, например макромолекулы (полимеразы, рецепторы гормонов, факторы транскрипции) — из цитоплазмы в нуклеоплазму, а мРНК (относительно недавно транскрибированные) — в противоположном направлении. Эти транспортные процессы осуществляются через центральный канал каждой поры с потреблением энергии, которая, как обычно, вырабатывается из АТФ или ГТФ. Небольшие молекулы (их максимальные размеры ~40 кДа) диффундируют через центральные каналы диаметром ~8 нм. Прохождение больших молекул, например экспорт несущих мРНК **рибонуклеопротеинов** (~800 кДа), требует значительных конформационных изменений самих ядерных пор, так что центральный канал поры может расширяться до 40 нм.

■ **Ионная среда.** В жизненном цикле клетки есть такие физиологические состояния, когда ядерные поры совершенно непроницаемы даже для ионов. Подобные явления носят локальный характер. По-видимому, их функциональная роль заключается в создании кратковременного ионного градиента между цитоплазмой и нуклеоплазмой. Эта местная «особая среда» необходима для **транскрипции** специфических генов данного участка ядра. Ядерные оболочки некоторых типов соматических клеток нашего организма имеют ~1000–4000 пор. В способных к оплодотворению яйцеклетках количество ядерных пор на одно ядро гораздо больше (1–40 млн пор на ядро). Скорость транспорта макромолекул через индивидуальную ядерную пору соответствует примерно одной молекуле в секунду. Таким образом, ядерная оболочка представляет собой некий **пластичный барьер**: при митозе он полностью растворяется, а во время интерфазы действует как селективный барьер, который с помощью ядерных пор в значительной мере управляет экспрессией генов.

Ядрышки. Ядра большинства клеток нашего организма содержат одно или несколько ядрышек. Эти компактные на вид структуры лишены ограничивающей мембраны. Они состоят в основном из **РНК** и **рибосомных белков**. При усиленном синтезе белка число ядрышек значительно увеличивается. Формирование ядрышек — исключительная функция клеточного ядра. В фазе транскрипции образуется мРНК, которая частично депонируется в ядрышках, а частично перемещается в рибосомы цитоплазмы. Там образуются зрелые рибосомы и синтезируются белки.

■ **Генная терапия.** После расшифровки **генома человека** биологи и медики объединяют усилия в поиске методов включения специфических генов в интактные дифференцированные клетки человеческого организма. Эти гены должны заместить патологические (мутировавшие) гены и нормализовать функции клеток. Например можно ввести в легкие аэрозоль, который вместе с молекулами-носителями содержит гены, кодирующие конкретный мембранный белок (**CFTR-белок**) слизистой оболочки бронхов. Но поскольку гены проявляют активность, только когда они находятся в ядрах **клеток бронхиального эпителия**, им нужно преодолеть барьер ядерной оболочки. Гены, доставленные извне, на это не способны, так как в их молекулярной структуре отсутствует опознавательный признак, утверждающий их «молекулярную компетенцию». Поэтому сейчас

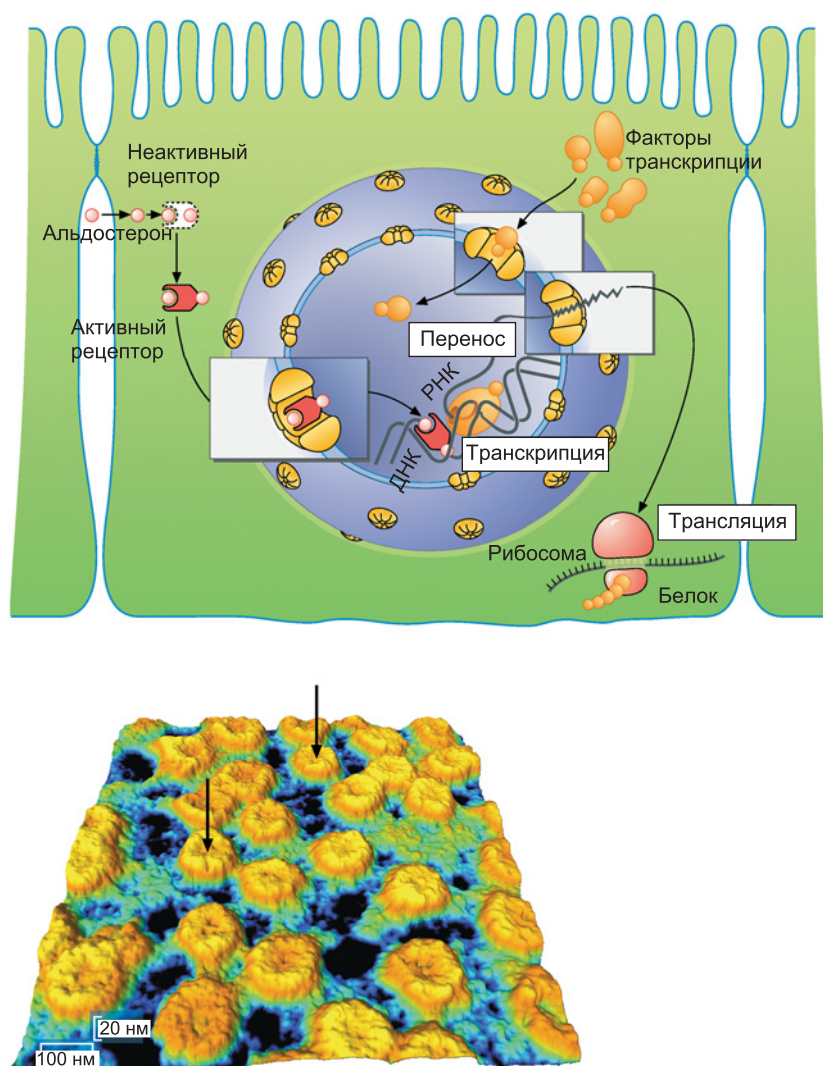


Рис. 1.5. Ядро в эпителиальной клетке. *Вверху:* функция клеточного ядра прослежена на примере судьбы альдостерона, липофильного стероидного гормона, легко проникающего в клетку. Этот гормон после активации его цитозольного рецептора поступает через ядерные поры в клетку. Происходит копирование определенных участков ДНК (транскрипция), которые через ядерные поры поступают в цитозоль, где на рибосомах синтезируются белки (трансляция). *Внизу:* фрагмент ядерной оболочки. Видны ядерные поры (наружный диаметр примерно 100 нм). Через их центральные отверстия (отмечены стрелками) рецепторы и другие макромолекулы проникают в ядро или выходят из него. Ядерные поры представляют собой селективные фильтры, от которых зависит, какие молекулы могут поступать в клеточное ядро, а какие выводятся наружу. Изображение получено при помощи атомно-силового микроскопа

интенсивно исследуются возможные факторы **расширения ядерных пор** — увеличения диаметра их наружного отверстия настолько, чтобы чужеродные гены временно получили доступ к ядру. Сведения о том, что на пропускную способность ядерных пор могут влиять различные собственные гормоны организма (например, **глюкокортикоиды**), открывают для генной терапии новые перспективы.

Коротко

Состав клетки

Хотя клетки нашего организма существенно варьируют по размерам, форме и функциям, они имеют принципиально сходную организацию. Каждая клетка окружена **плазматической мембраной**, которая предохраняет содержимое клетки от воздействия внешней среды. Сообщение между клеткой и внеклеточным пространством осуществляется посредством множества мембранных белков, выполняющих специфические задачи. Весь объем клетки заполняет **цитоплазма**. Помимо воды, свободных ионов и органических молекул она содержит ряд жизненно важных структур. В центре находится **клеточное ядро**, которое хранит всю генетическую информацию индивидуума. Доступ к генам регулируют поры ядерной оболочки. Ядро окружено сетью канальцев, мембран и везикул — это **эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи и лизосомы**. В них происходит синтез белковых молекул и ферментативное расщепление излишних органических молекул. Таким образом, каждая клетка представляет собой самостоятельное живое образование, способное воспринимать и перерабатывать внешние сигналы.

1.2. Цитоскелет и клеточная динамика

Каркас живой клетки

Всем клеткам в процессе их роста, деления, адаптивования к новой среде постоянно нужна реорганизация их содержимого; эту задачу выполняет цитоскелет — динамическая система филаментов.

Цитоскелет включает в себя три основных компонента: **актиновые филаменты, микротрубочки и промежуточные филаменты (рис. 1.6)**.

Актин. Актиновые филаменты представляют собой двухцепочечные спиралевидные полимеры белка актина. Это гибкие структуры диаметром 4–9 нм в виде линейных пучков, двумерных сетей и трехмерных гелей. Хотя актиновые филаменты встречаются в клетке повсеместно, сосредоточены они непосредственно под клеточной мембраной, кортексом клетки. **Актиновые филаменты** определяют форму клетки и играют решающую роль

в **движении клеток**. Однако во взаимодействии актина с другими конструктивными элементами клетки участвует много **дополнительных (вспомогательных) белков**, в том числе **моторные белки**, которые перемещают либо органеллы вдоль филаментов, либо сами филаменты.

Микротрубочки. Это длинные неветвящиеся цилиндры из белка тубулина. Их наружный диаметр ~25 нм, и они намного прочнее, чем актиновые филаменты. Все микротрубочки одним своим концом прикреплены к centrosome (клеточному «центру организации микротрубочек»), от которой они берут начало. Обычно centrosome расположена вблизи ядра. Микротрубочкам принадлежит исключительная роль в клеточном делении: они образуют биполярное **митотическое веретено**, в средней части которого находятся хромосомы (см. 1.2). Кроме того, они могут формировать подвижные клеточные выросты (реснички) на поверхности клеток, а также создают вдоль аксонов длинные прямые стержни, которые обеспечивают перемещение материала из тела клетки (сомы) на периферию (аксонный транспорт).

Промежуточные филаменты. Это волокна диаметром около 10 нм, перевитые наподобие веревки. Они принадлежат большому разнородному семейству и построены из различных белковых

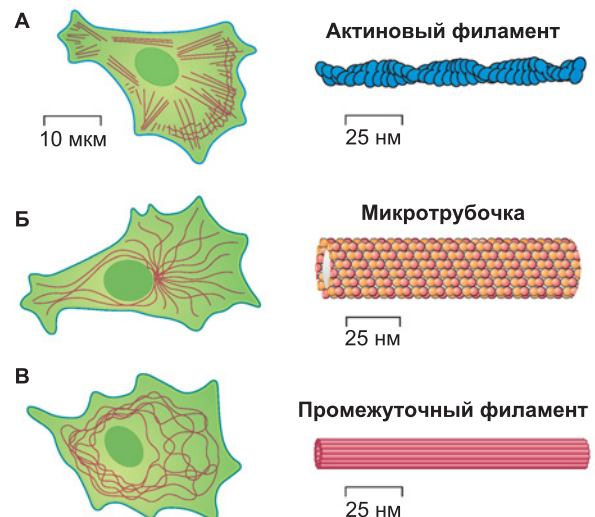


Рис. 1.6. Филаменты цитоскелета. А. Актиновые филаменты представляют собой двухцепочечные спиральные полимеры белка актина. Эти гибкие структуры диаметром 5–9 нм образуют и трехмерные гели. Актиновые филаменты в основном располагаются непосредственно под клеточной мембраной. Б. Микротрубочки — длинные цилиндры из белка тубулина, диаметром примерно 25 нм, более жесткие, чем актиновые филаменты. Вытянутые микротрубочки прикрепляются к концам centrosome. В. Промежуточные филаменты — это линейные волокна диаметром примерно 10 нм. Они построены из белков промежуточных филаментов и придают клеткам механическую прочность

молекул. На внутренней стороне оболочки ядра клетки промежуточные филаменты образуют густую сеть, так называемую **ядерную пластинку**, которая охватывает ДНК наподобие защитной оболочки. Кроме того, из промежуточных филаментов состоит крупноячеистая цитоплазматическая сеть, придающая клетке механическую прочность. В эпителии такая сеть распространяется даже между клетками, обеспечивая эпителиальной ткани очень высокую надежность. Примерами могут служить ситуации, требующие значительного растяжения ткани: прохождение пищи через кишечник (задействованы клетки слизистой оболочки кишечника), опорожнение мочевого пузыря (эпителиальные клетки мочевого пузыря), увеличение площади кожи живота во время беременности (клетки эпидермиса).

1.2. Отравление колхицином

Колхицин — яд безвременника осеннего (*Colchicum autumnale*). Отравление случается большей частью у детей (которые берут в рот стебли растения) либо в результате терапевтической передозировки при лечении подагры.

Патология. Связываясь с белками микротрубочек, колхицин ингибирует внутриклеточный транспорт и деление клеток (митотический яд).

Терапевтическое применение при подагре может сопровождаться накоплением мочевой кислоты в организме. В низких дозах колхицин подавляет захват фагоцитами кристаллов мочевой кислоты в тканях, подавляя таким образом воспалительный процесс.

Побочное действие. В более высоких дозах колхицин обладает антимитотическим действием, которое прежде всего затрагивает быстро делящиеся клетки эпителия и кроветворной системы. Это приводит к кровотечениям, диарее и нарушениям дыхания.

Моторные белки

❗ Моторные белки ассоциированы с цитоскелетом и транспортируют необходимые материалы в определенные участки клетки; транспорт происходит с затратой энергии, которую поставляет АТФ.

Молекулярные двигатели. Моторные белки — замечательные в своем роде молекулы, связанные с цитоскелетом (рис. 1.7). Снабжаемые энергией АТФ, они передвигаются вдоль филаментов цитоскелета. Существуют десятки различных **моторных (двигательных) белков**. Они различаются тем, что связываются с филаментом лишь одного типа, движутся по клетке только в конкретных направлениях, транспортируют определенный материал. Одни моторные белки перемещают митохондрии, стопки

мембран аппарата Гольджи и секреторные везикулы на свойственные им места. Другие изменяют относительное расположение филаментов цитоскелета; в результате развивается механическое усилие, которое в конечном счете приводит к сокращению мышц, биению ресничек или делению клеток.

Моторные белки цитоскелета присоединяются к соответствующим филаментам посредством **головного домена**, который связывается с АТФ, инициируя его гидролиз. Гидролиз АТФ сопровождается конформационными изменениями моторных белков. В зависимости от **конформации** белок связывается с филаментом или же освобождается от него. Таким способом моторный белок постепенно «едет» вдоль филамента. **Головной домен** молекулы задает направление, **хвостовой регион** — вид транспортируемого материала.

Миозин. Это первый моторный белок, получивший известность. Он генерирует силу, необходимую для **мышечного сокращения**. При связывании длинной «двухголовой» молекулы этого белка происходит гидролиз АТФ и филамент миозина скользит вдоль актинового филамента. Нужно отметить, что миозин обнаружен не только в мышечных клетках. Это целое молекулярное семейство, насчитывающее более дюжины представителей. Многообразные функции отдельных типов миозина до сих пор не вполне выяснены.

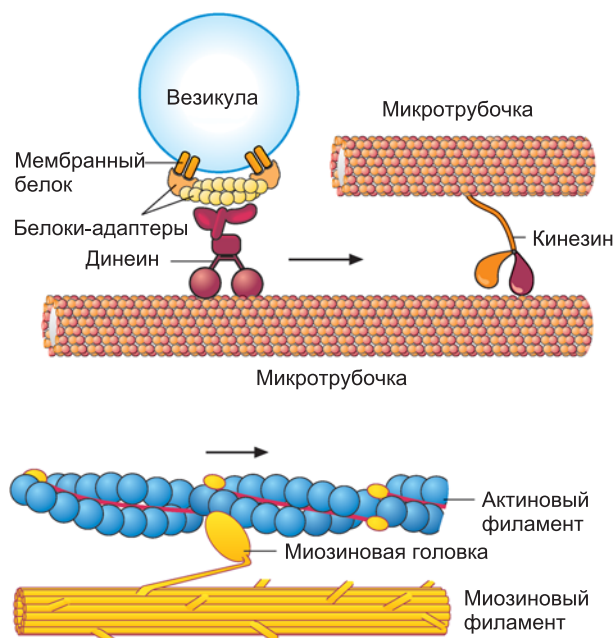


Рис. 1.7. Моторные белки. Вверху: динеин действует совместно с дополнительными белками, которые вступают в контакт с внутриклеточными везикулами. Кинезин продвигается вдоль микротрубочек, соединяясь при этом с соседними параллельно проходящими линейными структурами. Внизу: миозиновые головки выполняют «кивающие» движения, перемещаясь по актиновым филаментам

Кинезин. Моторный белок, который двигается вдоль **микротрубочек**. Его молекула несет две головки и сходна по своей структуре с мышечным миозином (миозином II). Кинезин принадлежит к обширному суперсемейству белков. Хвостовой регион большинства кинезинов имеет участок связывания для окруженных мембранами органелл либо для других микротрубочек. Многие члены этого суперсемейства выполняют важную роль в **формировании митотического веретена** и в расхождении хромосом при делении клетки.

Динеины. Это самые крупные из известных к настоящему времени моторных белков. В семействе динеинов можно выделить две основные группы. Цитоплазматические динеины транспортируют

везикулы по клетке и закрепляют аппарат Гольджи в клеточном центре. Другие динеины осуществляют быстрое скольжение **микротрубочек** при биении ресничек, например в эпителии дыхательных путей. Динеины относятся к самым быстрым молекулярным моторам. Они способны передвигать микротрубочки со скоростью 14 мкм/с, тогда как кинезины обеспечивают скорость максимум 2–3 мкм/с.

Перемещение клеток

❗ Клетки перемещаются в нашем организме иногда на значительные расстояния; форма движения зависит от типа клетки.

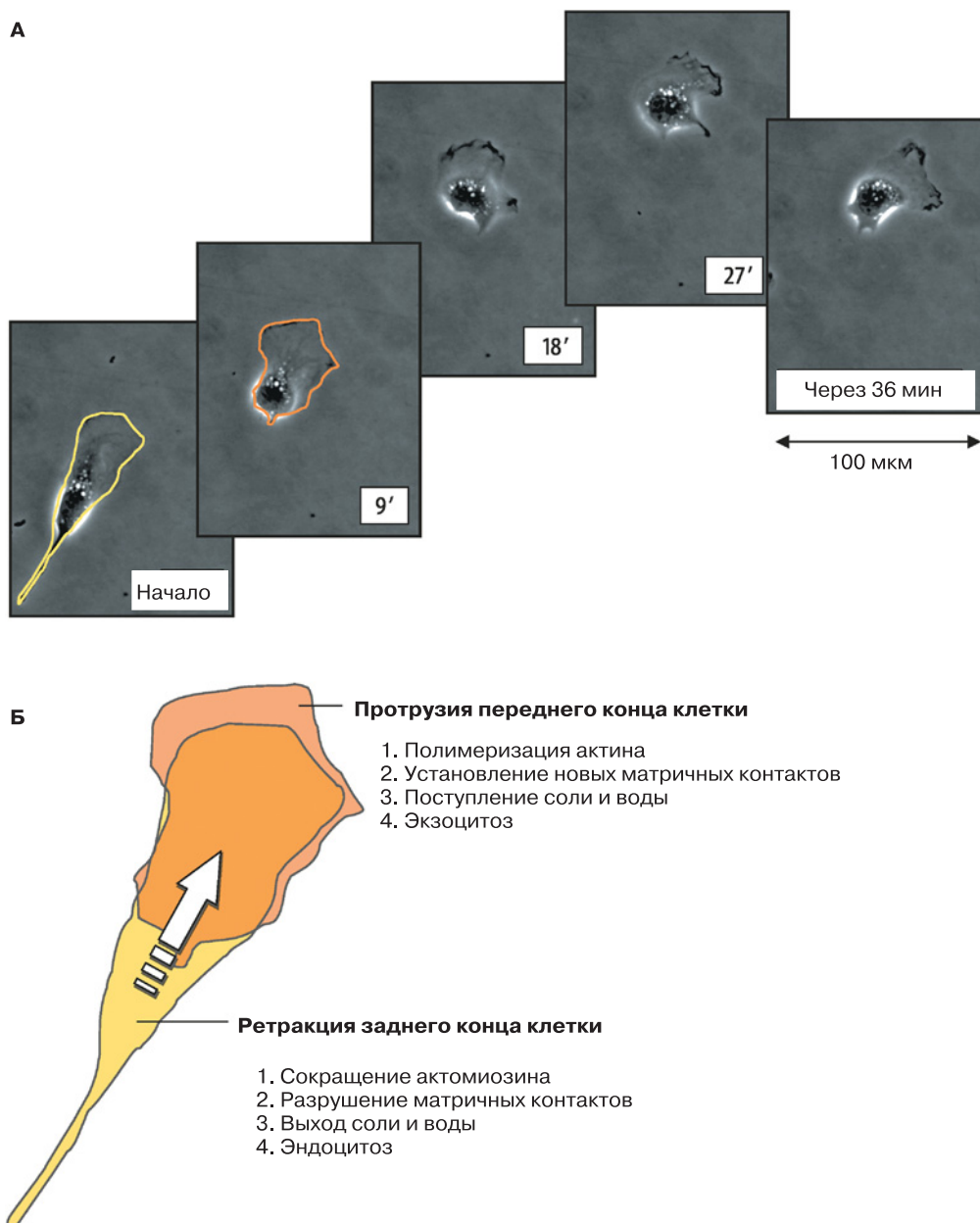


Рис. 1.8. Клеточная миграция. А, Б. Клетка перемещается, выдвигая свой ведущий край (ламеллоподию) и втягивая дистальный (хвостовой) конец

Ползание клеток. Миграция — важный физиологический и патофизиологический процесс в жизни клетки (рис. 1.8). Уже в ранний период **эмбриогенеза** клетки переползают на большие расстояния. В результате миграции клеток **нервной трубки** формируется нервная система эмбриона. Зародышевые нервные клетки (нейробласты), родившиеся в центральной нервной системе, перемещаются к своим окончательным рабочим позициям. Белые кровяные клетки (**лейкоциты**) «охотятся» за проникшими в организм бактериями и другими патогенами либо перемещаются в очаг воспаления. Клетки соединительной ткани (**фибробласты**) выходят в раны, обеспечивая их заживление (образование рубцов). Аналогичным образом ведут себя **эпителиальные клетки**, которые занимают места предшествующих клеток после их отмирания. Для роста и развития кровеносных сосудов (**ангиогенеза**) необходима миграция клеток эндотелия. И наконец, если мы обратимся к патофизиологическим аспектам, то увидим, что в результате подвижности **раковых клеток** образуются метастазы (вторичные новообразования) и таким образом опухоль распространяется в организме.

Скорость перемещения клеток значительно варьируется в зависимости от их типа. **Эпителиальные клетки** мигрируют со скоростью 0,1–0,2 мкм/мин, **лейкоциты** — до 5–10 мкм/мин, а некоторые клетки кожи достигают скорости до 30 мкм/мин. Несмотря на эти различия, механизмы миграции сходны для всех клеток нашего организма. В типичном случае на поверхности клетки формируются два полюса движения. «Передний» полюс клетки — **ламеллоподия**, пластинка толщиной ~300 нм, лишенная органелл. Противоположный «задний» полюс образован телом и хвостовой частью клетки.

Полимеризация актина. Передвижение клетки по твердому субстрату — сложный процесс, главную роль в котором играет гелеобразный кортикальный слой актиновых филаментов (кортекс), лежащий непосредственно под клеточной мембраной. Первый этап поступательного движения клетки соответствует полимеризации актина. При этом **актиновые филаменты** упираются в плазматическую мембрану и выпячивают ее наружу, создавая подвижные выступы клеточной поверхности — филоподии (микрошипы) и ламеллоподии (тонкие пластинчатые отростки), необходимые для передвижения клетки (**локомоции**). Если в эксперименте эти выросты отделить от клетки, они могут продолжать движение самостоятельно. Таким образом в результате циклов полимеризации—деполимеризации актина, при участии других моторных белков и с затратой энергии гидролиза АТФ в конечном счете может происходить направленное движение.

Поступательное движение клеток. Это движение обеспечивают по меньшей мере четыре молекулярных процесса.

- При временном локальном поступлении Ca^{2+} , других ионов и воды происходит разжижение богатого актином геля под клеточной мембраной, так что ламеллоподия обретает подвижность. Когда концентрация Ca^{2+} снижается и вода выходит из клетки, актин полимеризуется и толкает ламеллоподию вперед.
- Одновременно на противоположном конце клетки плазматическая мембрана инвагинирует и от нее отпочковываются внутриклеточные **эндоцитозные везикулы**. Они транспортируются вдоль микротрубочек к передней части клетки, или «ведущему краю» (*leading edge*), где встраиваются в липидный бислой плазматической мембраны (*lipid flow*).
- В передней части клетки посредством специфических **транспортных механизмов** (Na^+/H^+ -антипорта, $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -антипорта) поглощается NaCl вместе с водой. «Ведущий край» увеличивается в объеме и продвигается вперед.
- На противоположном, заднем, конце клетки ионы выходят из нее вместе с водой через **каналы**. При этом конец клетки укорачивается.

Клетка выстраивает перед собой участок внеклеточного **матрикса** (матричные белки), по которому продвигается вперед, как по асфальтированной улице. Получая энергию за счет процессов, упоминавшихся выше, клетка прикрепляется к внеклеточному матриксу, связываясь с белками интегринами. Такое связывание — **фокальные контакты** (*focal contacts*) — носит локальный и кратковременный характер.

Благодаря координированным молекулярным процессам осуществляется **скользящее движение**. Его направление определяют сигнальные вещества внешней среды (**хемотаксис**). Так, лейкоцит движется непосредственно к бактерии, поскольку она выделяет специфичные белковые молекулы-аттракторы.

Коротко

Цитоскелет и клеточная динамика

Форма и деятельность клетки зависят от динамических элементов ее структуры. **Актиновые филаменты** в основном располагаются непосредственно под плазматической мембраной. Они то образуются, то снова распадаются на отдельные молекулы, определяя подвижность всей клетки. Это служит предпосылкой для физиологически значимого передвижения клеток (**миграции**). Значительно более толстые **микротрубочки** представляют собой полые цилиндры, которые при клеточном делении упорядочивают положение хромосом и способствуют перемещению внутриклеточных компонентов. Механическую стабильность клеточного ядра обеспечивает лежащая под **ядерной оболочкой** густая сеть прочных **промежуточных филаментов**. За пределами ядра эти филаменты тянутся через всю клетку, поддерживая ее структуру в случае растяжения. К поверхности филаментов прикреплены моторные белки (**миозин, динеин и кинезин**); они опосредуют доставку определенных материалов к соответствующим участкам клетки.

Р. Ф. ШМИДТ, Ф. ЛАНГ, М. ХЕКМАНН

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА с основами патофизиологии

Это фундаментальное руководство, знакомое не одному поколению читателей, написано целым рядом авторитетных ученых. Оно переиздавалось более 30 раз на немецком и английском языках.

В настоящем издании современные сведения по физиологии человека изложены в доступной форме с множеством понятных цветных иллюстраций. Базовая информация по предмету сопровождается описанием клинических случаев и патофизиологических процессов, лежащих в основе различных заболеваний человека.

На протяжении многих десятилетий данный учебник служит почетной цели – готовить студентов-медиков к их ответственной работе.

Для студентов биологических и медицинских специальностей, а также физиологов и врачей. Книга будет полезна также изучающим биофизику, биохимию, фармакологию и психологию.

На русском языке выходит в двух томах.

Краткое содержание 1-го тома

- Общая физиология клетки
- Интегративные функции нервной системы
- Физиология чувств
- Регуляция вегетативных функций