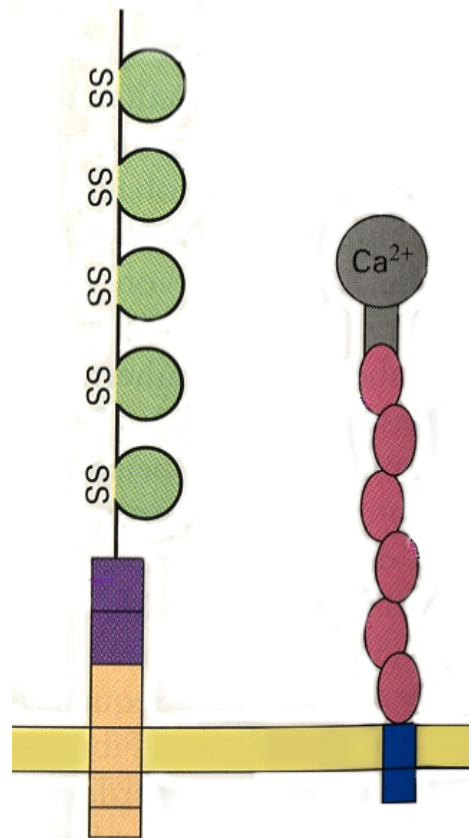


Тема 5. 5. Взаимодействие клеток многоклеточного организма

- **Механические контакты**
 - Плотные контакты
 - Десмосомы, опоясывающие десмосомы
 - Адгезия
- **Химическое взаимодействие**
 - Обмен низкомолекулярными соединениями
 - Химическая сигнализация

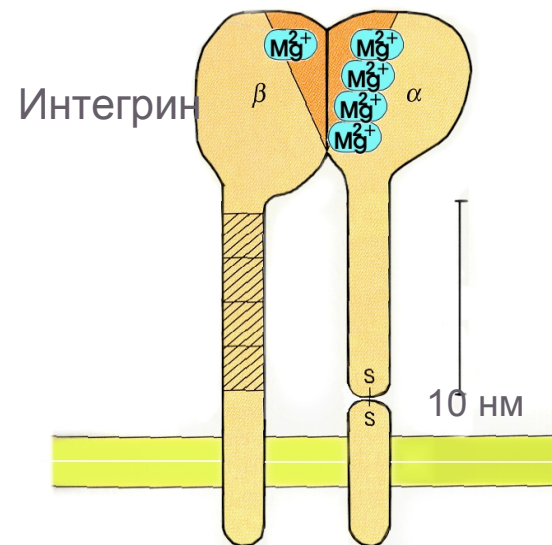
Механические контакты: адгезия через интегральные белки:

*Кадхерины, Селектины, Интегрины
N-CAM-белки адгезии нервных клеток*



N-CAM

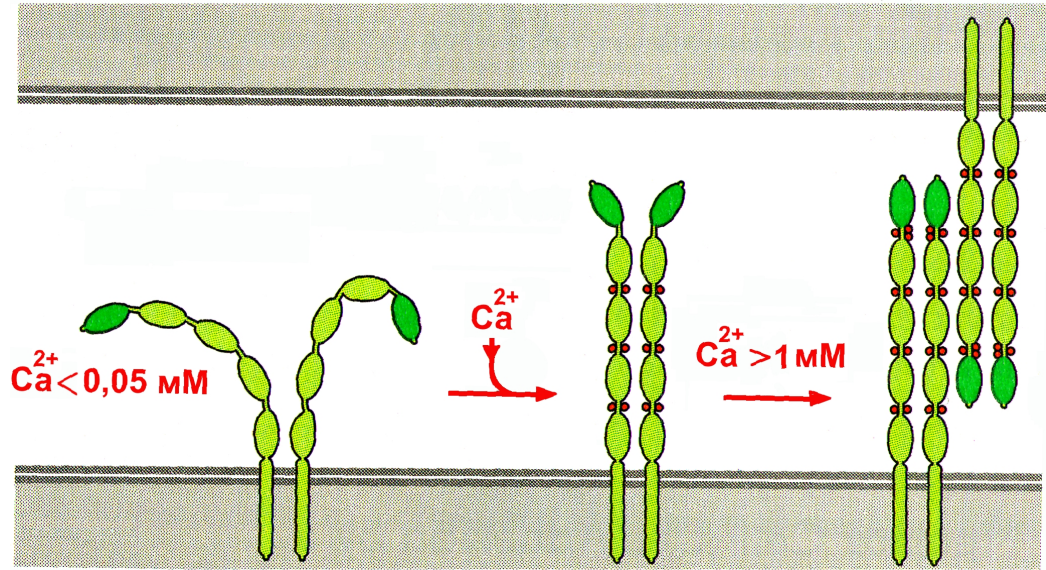
Селектин



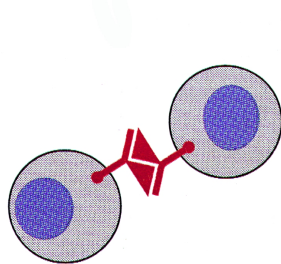
Цитозол

ь

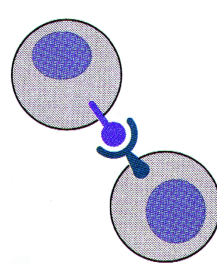
Адгезия зависит от концентрации двухвалентных катионов:
кальция и магния



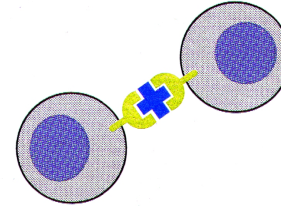
Адгезия может обеспечиваться соединением



одинаковых
молекул



разных
молекул



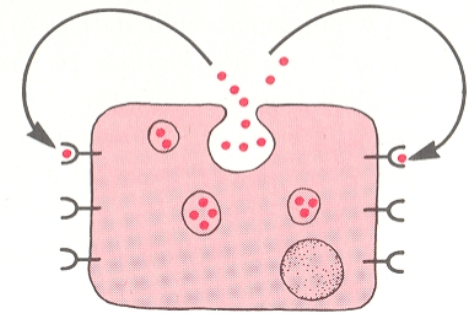
через внеклеточный
белок- посредник

Регуляция деятельности клеток

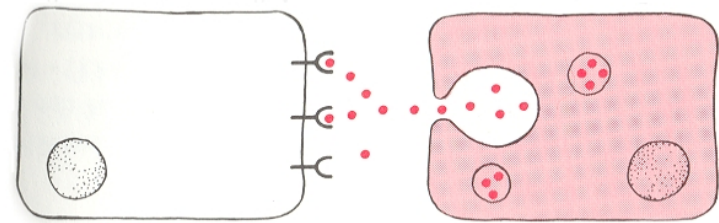
осуществляется сигнальными молекулами
(= лигандами) через рецептор

Короткоживущие лиганды действуют на близких расстояниях, долгоживущие – на далеко расположенные клетки

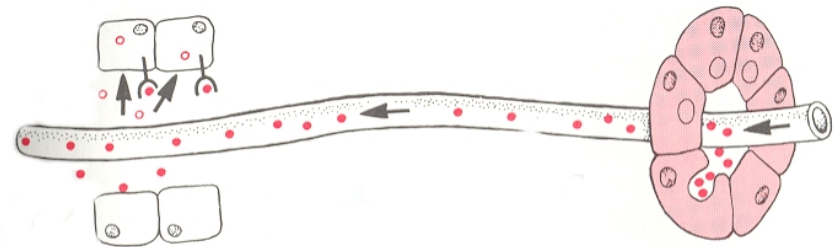
Аутокринная регуляция



Паракринная регуляция

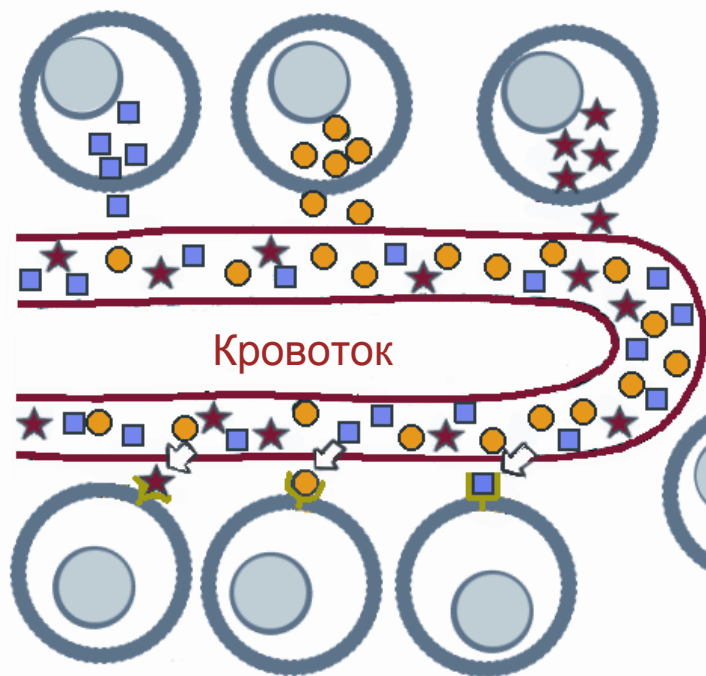


Эндокринная регуляция

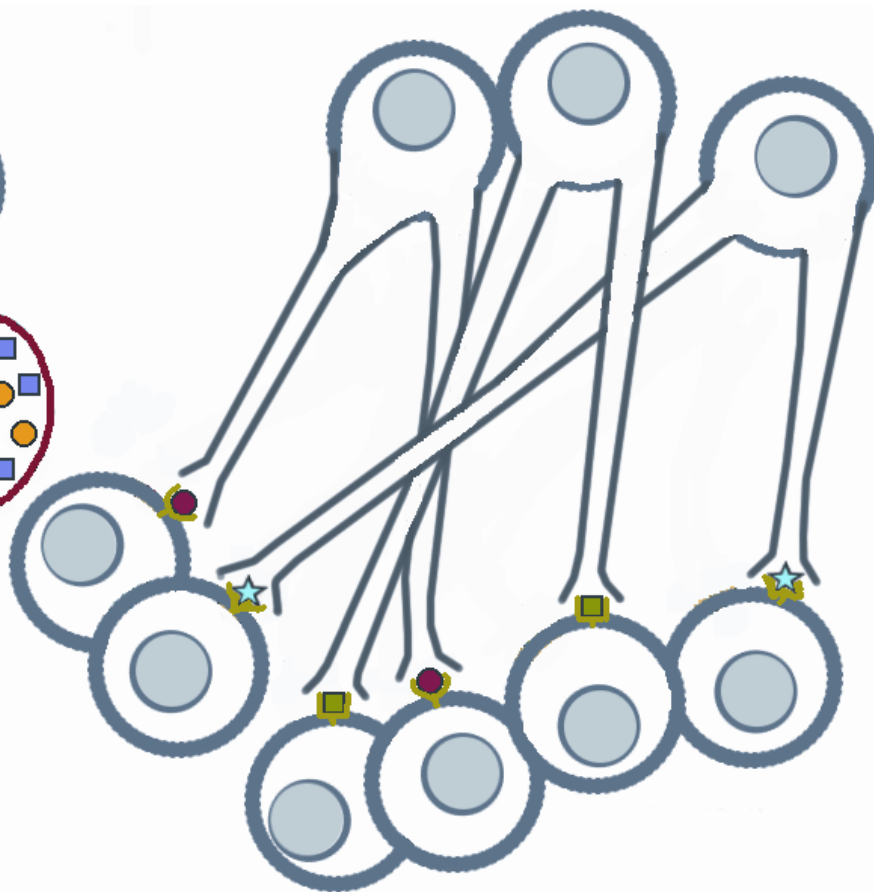


При медиаторной передаче лиганд доставляется к конкретной клетке по нервным отросткам

Эндокринная регуляция



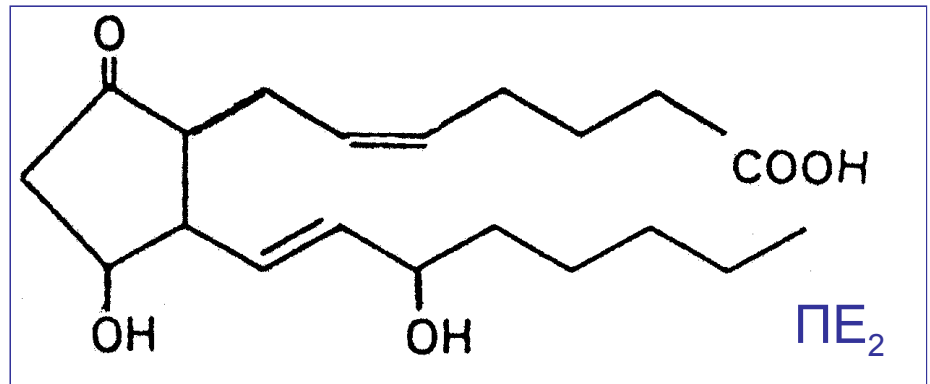
Медиаторная передача



Ауто- и паракринная регуляция

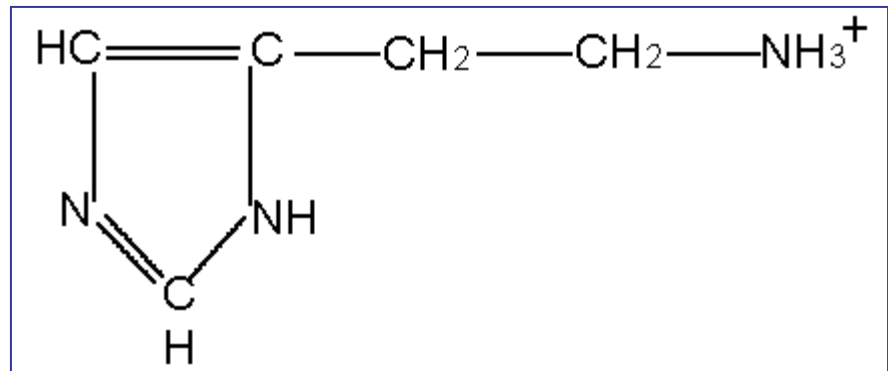
Простагландины

- Сокращение -расслабление гладкой мускулатуры
- Воспаление
- Агрегация тромбоцитов...

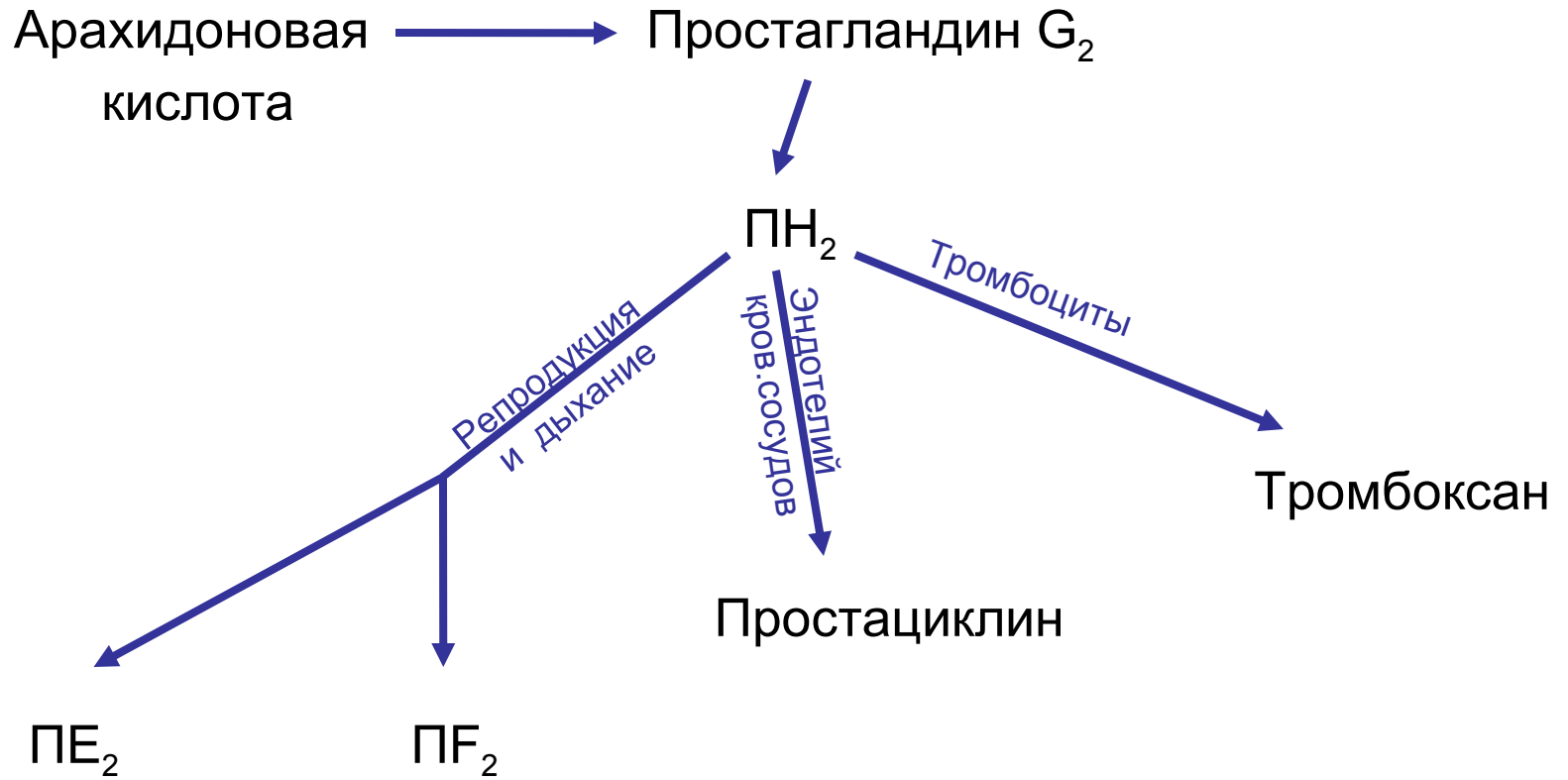


Гистамин

Аллергическая реакция



Простагландины синтезируются из арахидоновой кислоты



Простагландины - антагонисты:

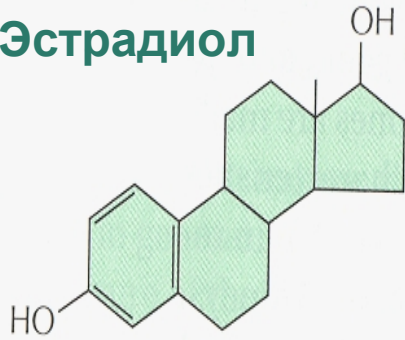
F_2 - E_2 .

F_2 синтезируется в легких, вызывает сокращение бронхов.

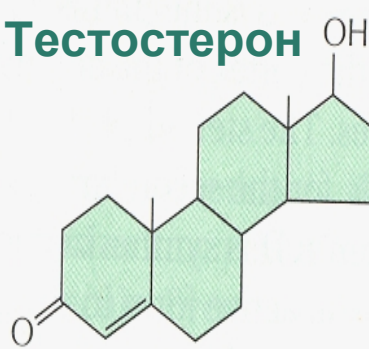
E_2 синтезируется в бронхах, вызывает расслабление мышц бронхов

Эндокринная регуляция. Жирорастворимые сигналы

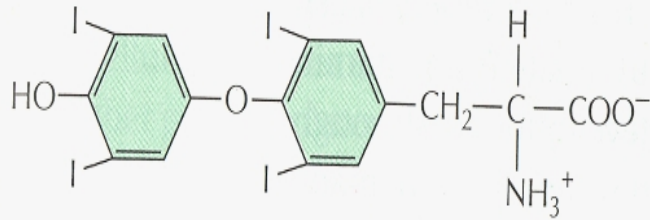
Эстрадиол



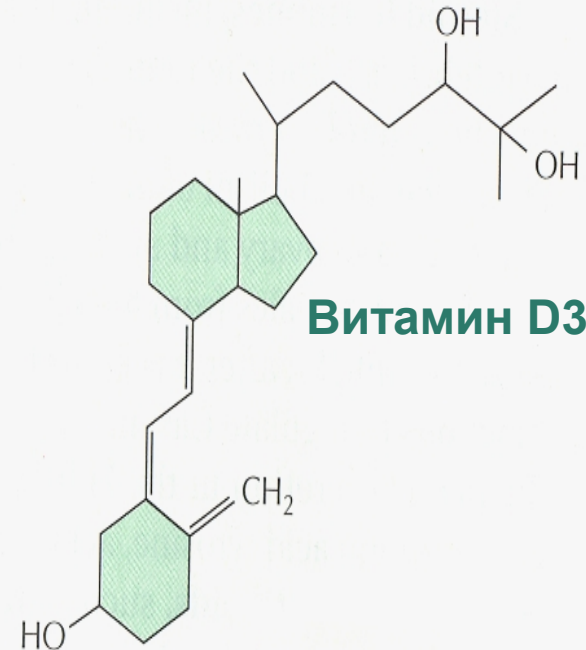
Тестостерон



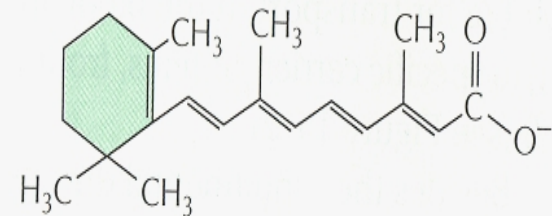
Тироксин



Витамин D3



Ретиноевая кислота

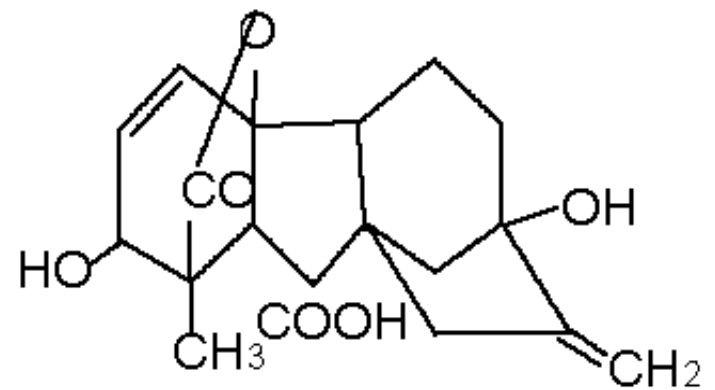
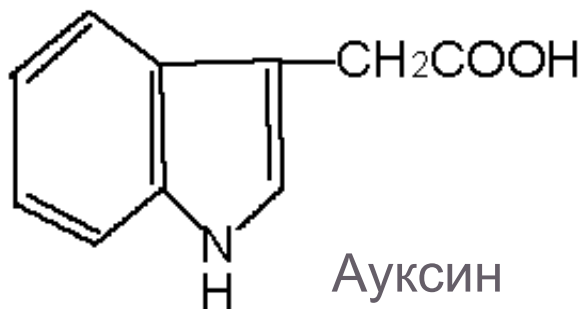
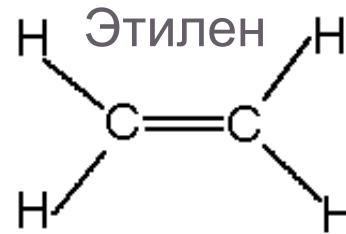
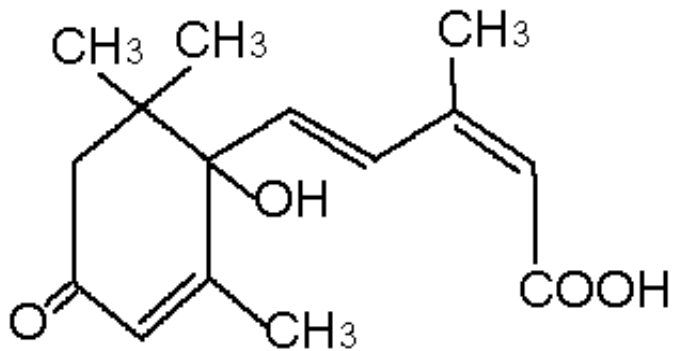


Эндокринная регуляция. Водорастворимые сигналы

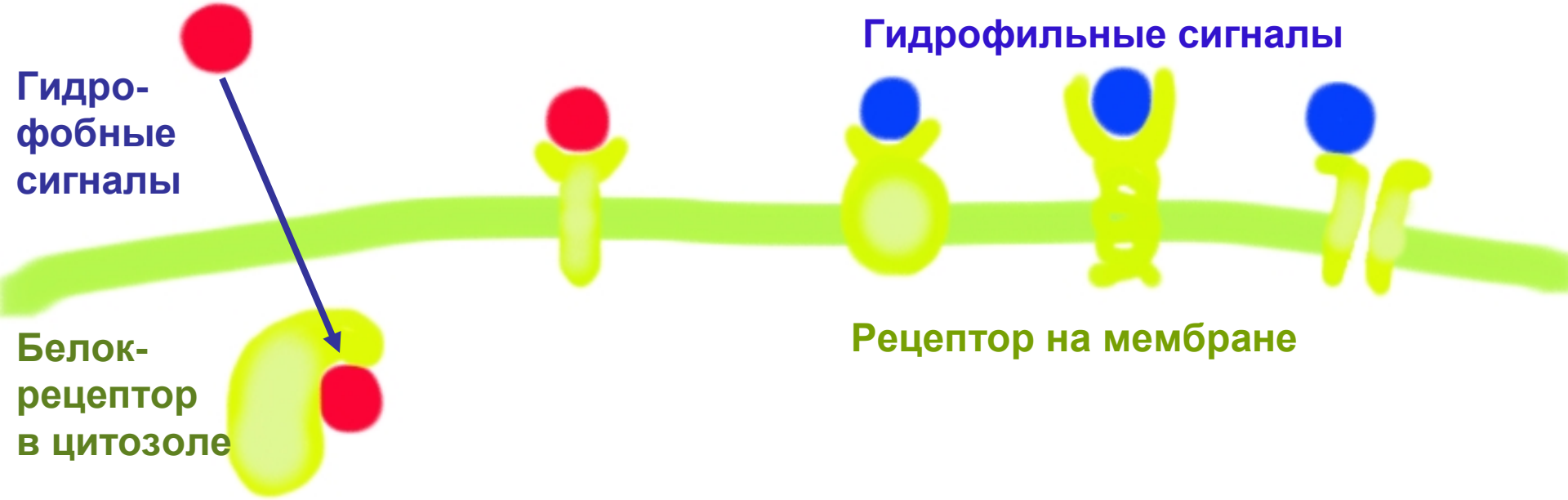
Инсулин -	белок	21 + 30 АК
Глюкагон -	пептид	29 АК
Инсулинподобный фактор роста (IGF-1)	полипептид	70 АК
Эпидермальный ростовой фактор (EGF)	полипептид	53 АК
Фактор роста тромбоцитов (PDGF) (109+109)АК	белок (125+125)/(109+109)/	

Гормоны растений:

Абсцизовая кислота



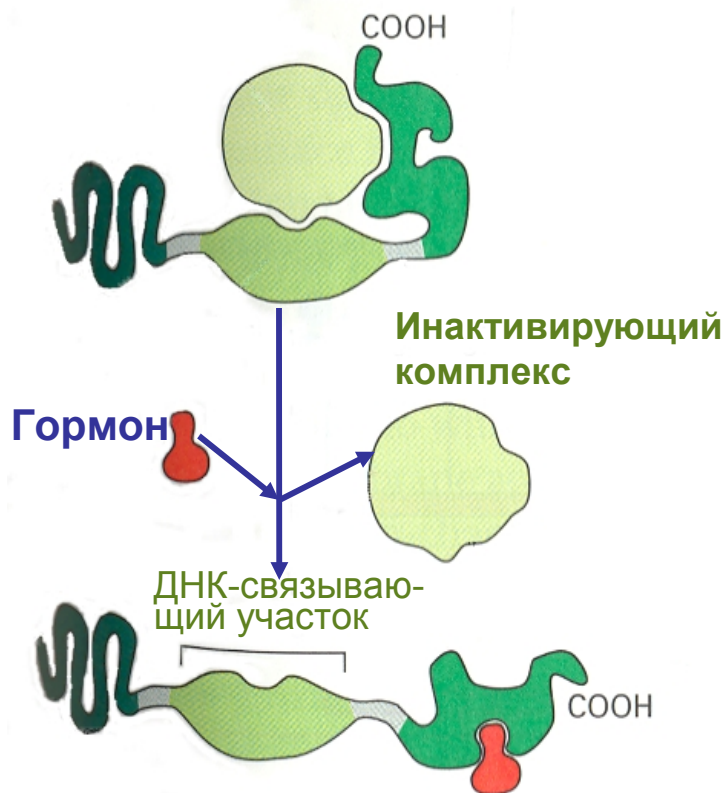
Гибберелин



Механизмы взаимодействия с клеткой жирорастворимых и водорастворимых сигнальных молекул различаются



Внутриклеточные рецепторы жирорастворимых гормонов



ДНК-связывающий домен в различных рецепторах:



В ответ на регулирующий сигнал

клетка прокариот отвечает включением или выключением транскрипции.

Эукариотическая клетка многоклеточного организма отвечает

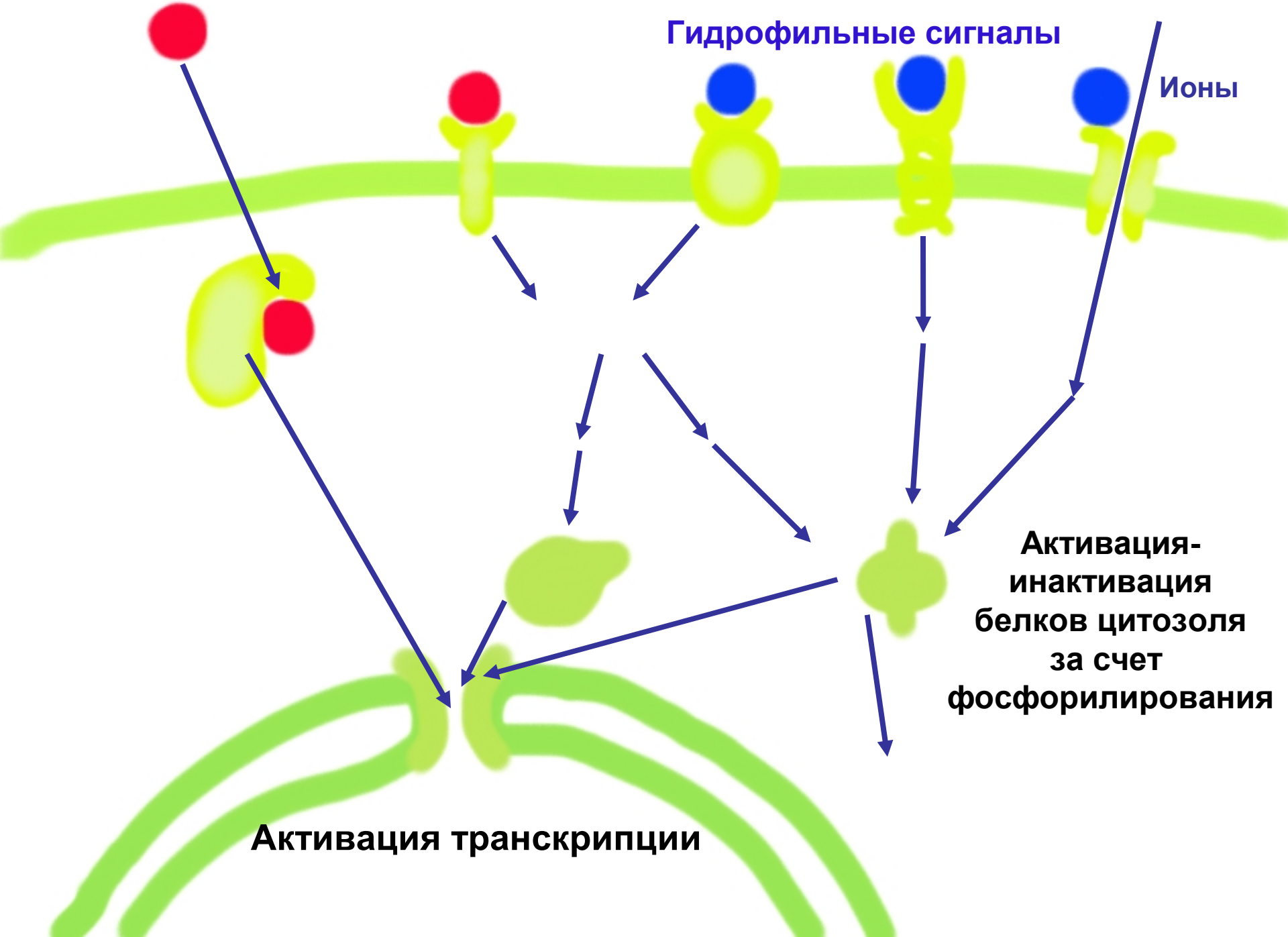
- либо включением/выключением (усилением/ослаблением) транскрипции,
- либо активацией/инактивацией белков, ранее синтезированных клеткой

*Через транскрипцию
регулируются:*

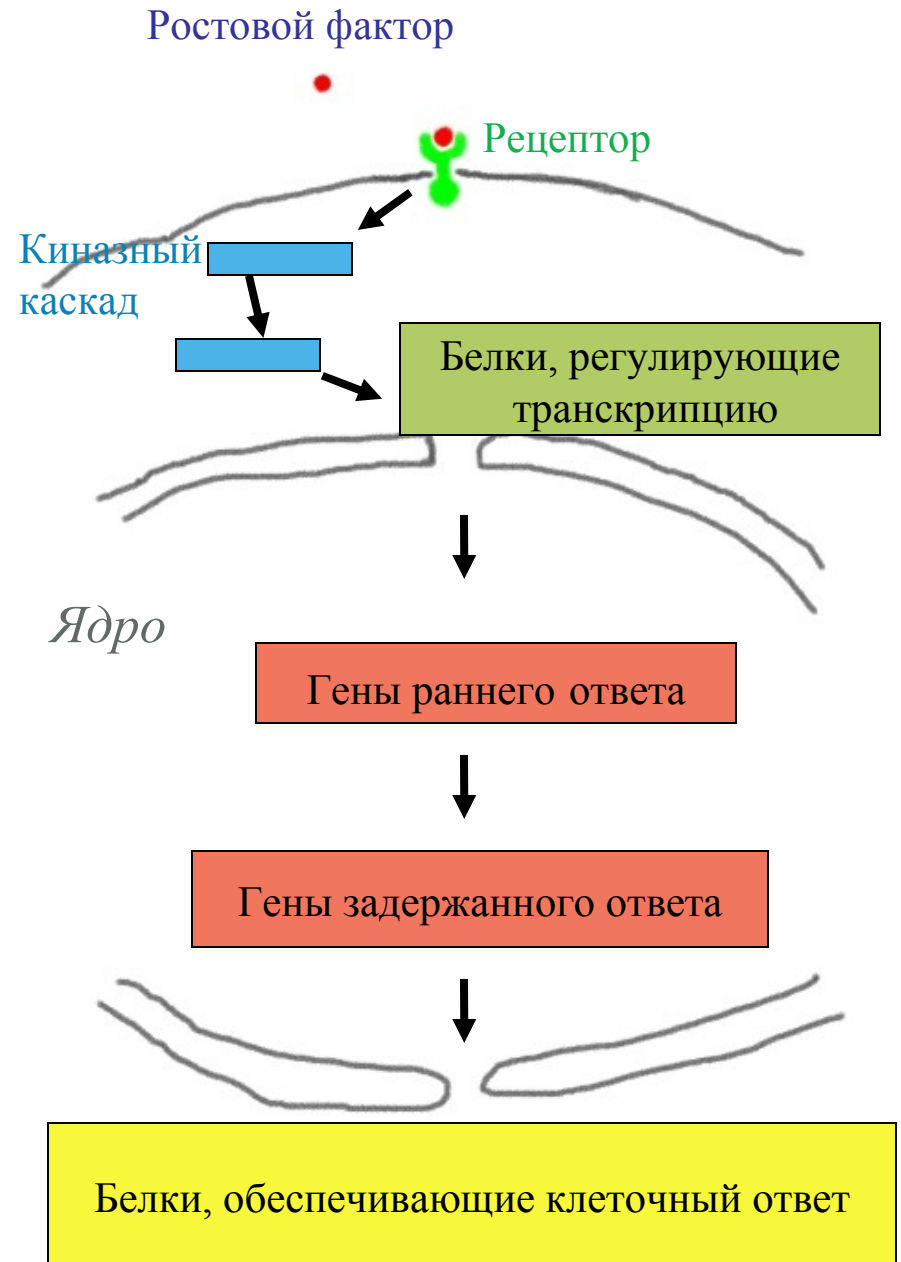
- Клеточная пролиферация
- Клеточная дифференцировка
- Клеточный шок
- Апоптоз
- Злокачественная трансформация

*Через
активацию/инактивацию
белков регулируются*

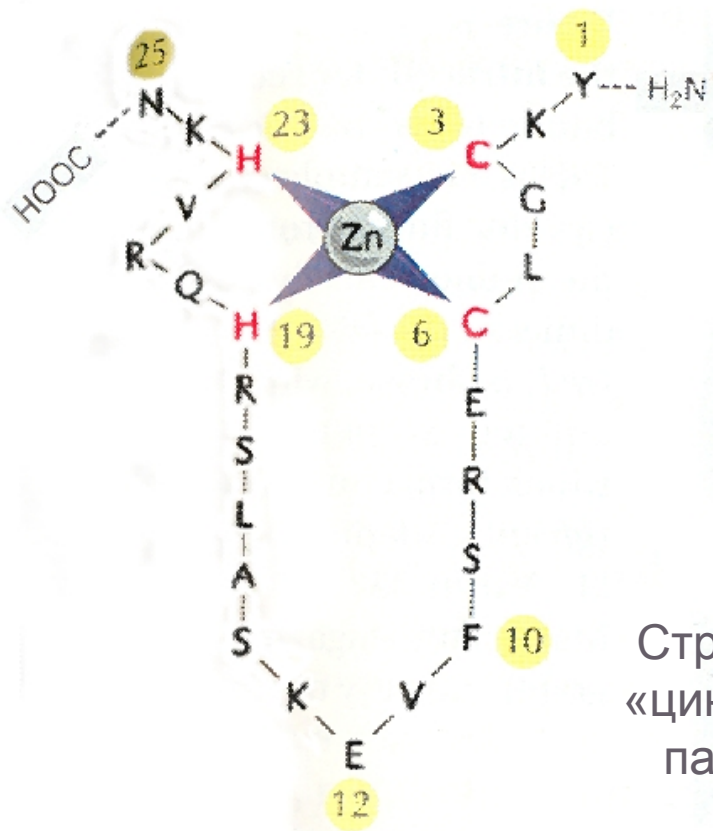
- Метаболизм
- Секреция
- Поступление веществ в клетку



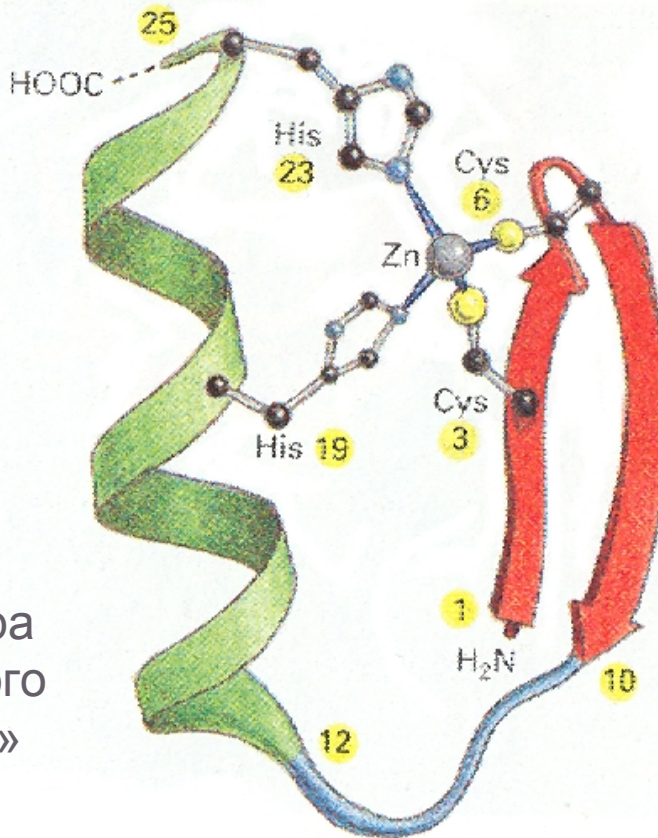
Активация транскрипции происходит в два этапа



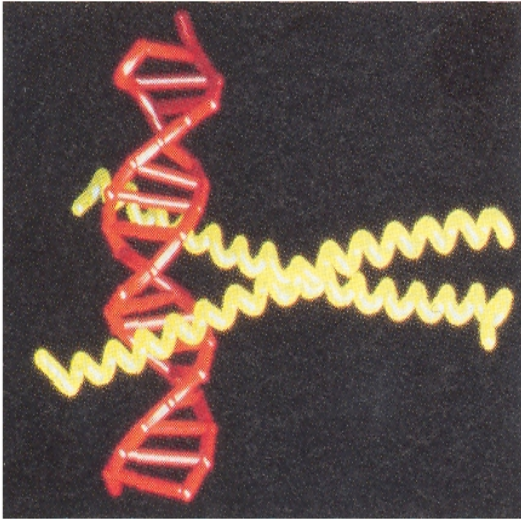
Белки, регулирующие транскрипцию содержат участки определенной структуры, взаимодействующие с ДНК



Структура «цинкового пальца»



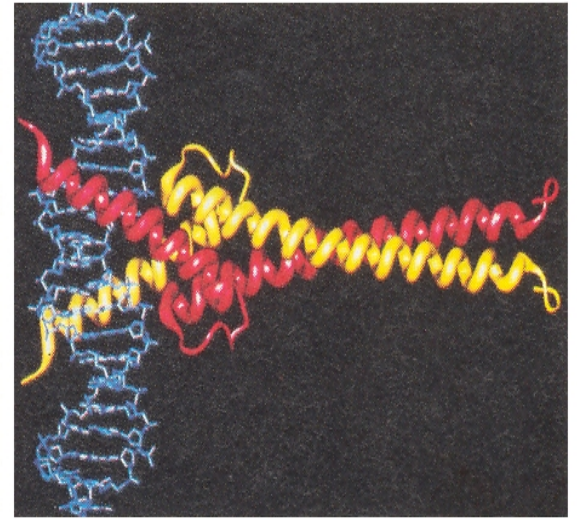
Белки, регулирующие транскрипцию, содержат участки определенной структуры, взаимодействующие с ДНК



«Ножницы»



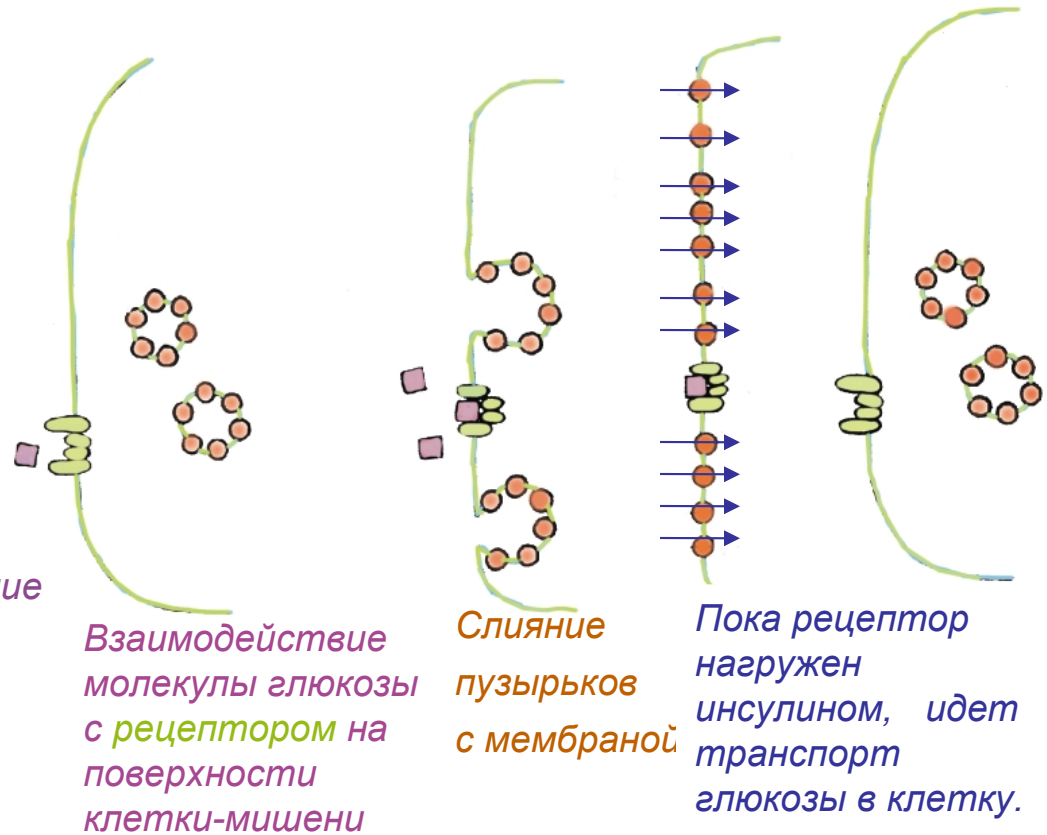
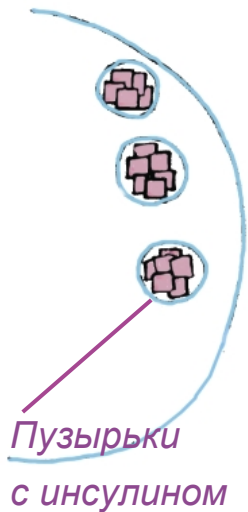
«Цинковые пальцы»



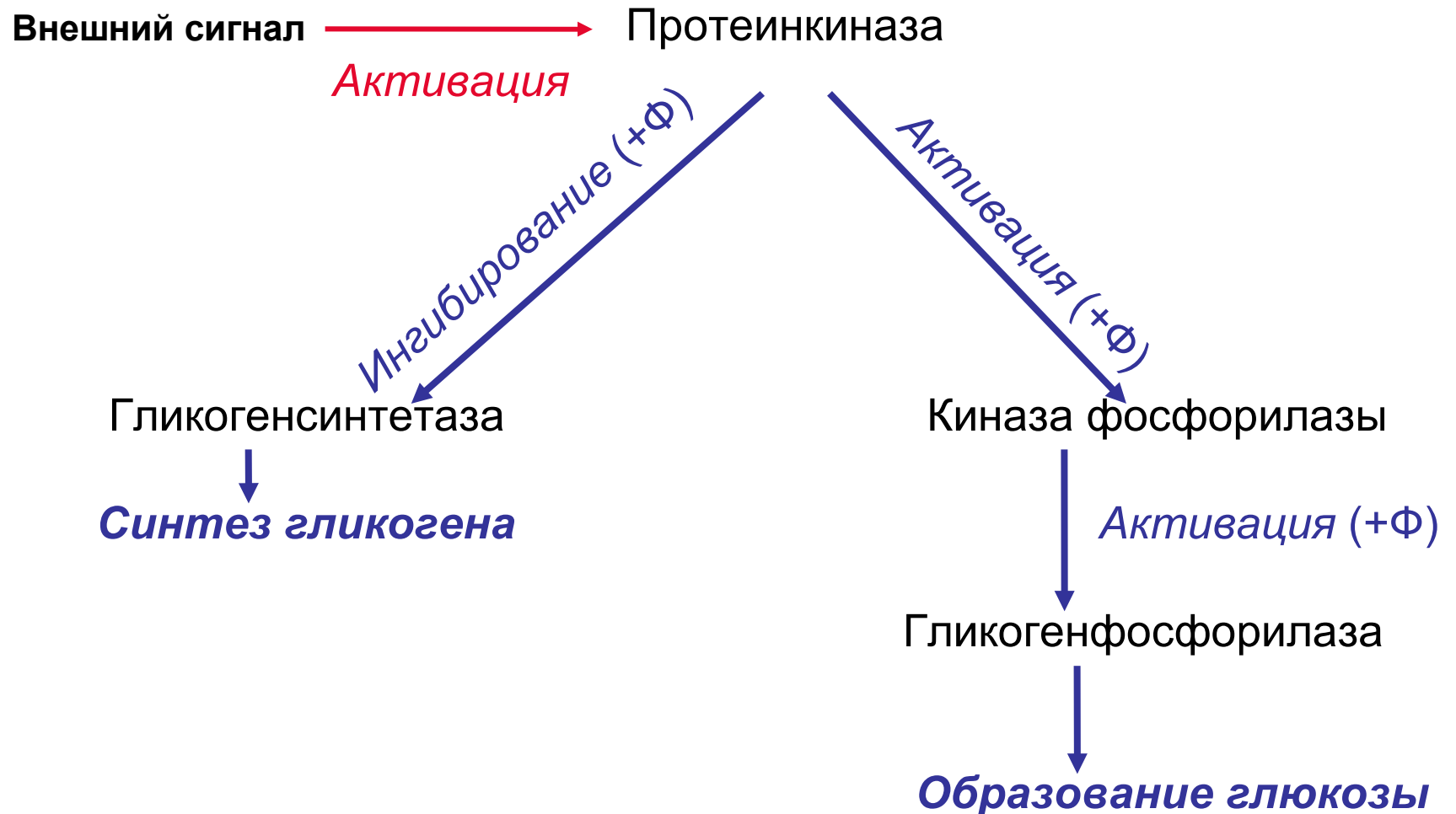
«Спираль-петля-спираль»

Пример регуляции секреции и поступления веществ в клетку

Клетка эндосекреции в поджелудочной железе



В результате фосфорилирования одни ферменты активируются,
другие инактивируются



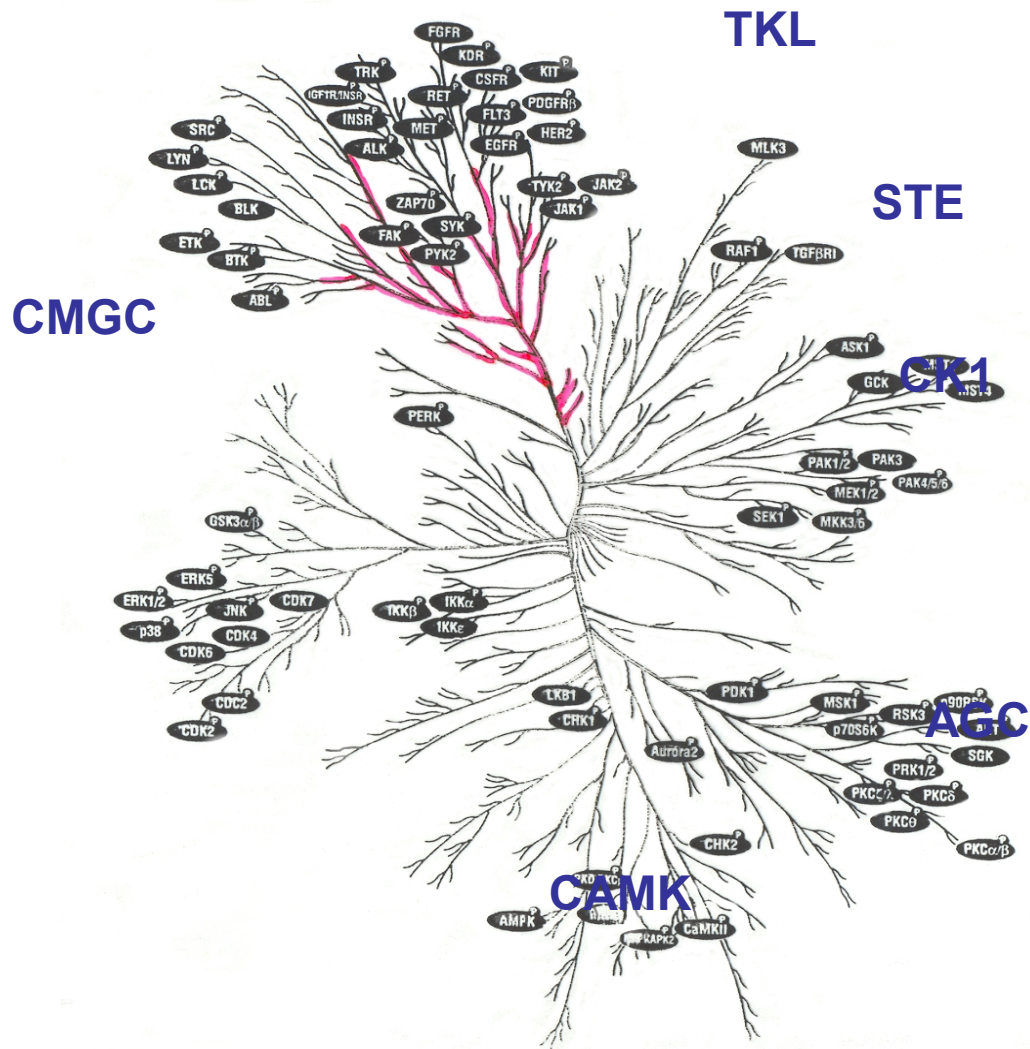
Протеинкиназы: мембранные и водорастворимые

Мембранные киназы фосфорилируют белки по тирозину

Через вторичный посредник включаются протеинкиназы, фосфорилирующие по серину и треонину

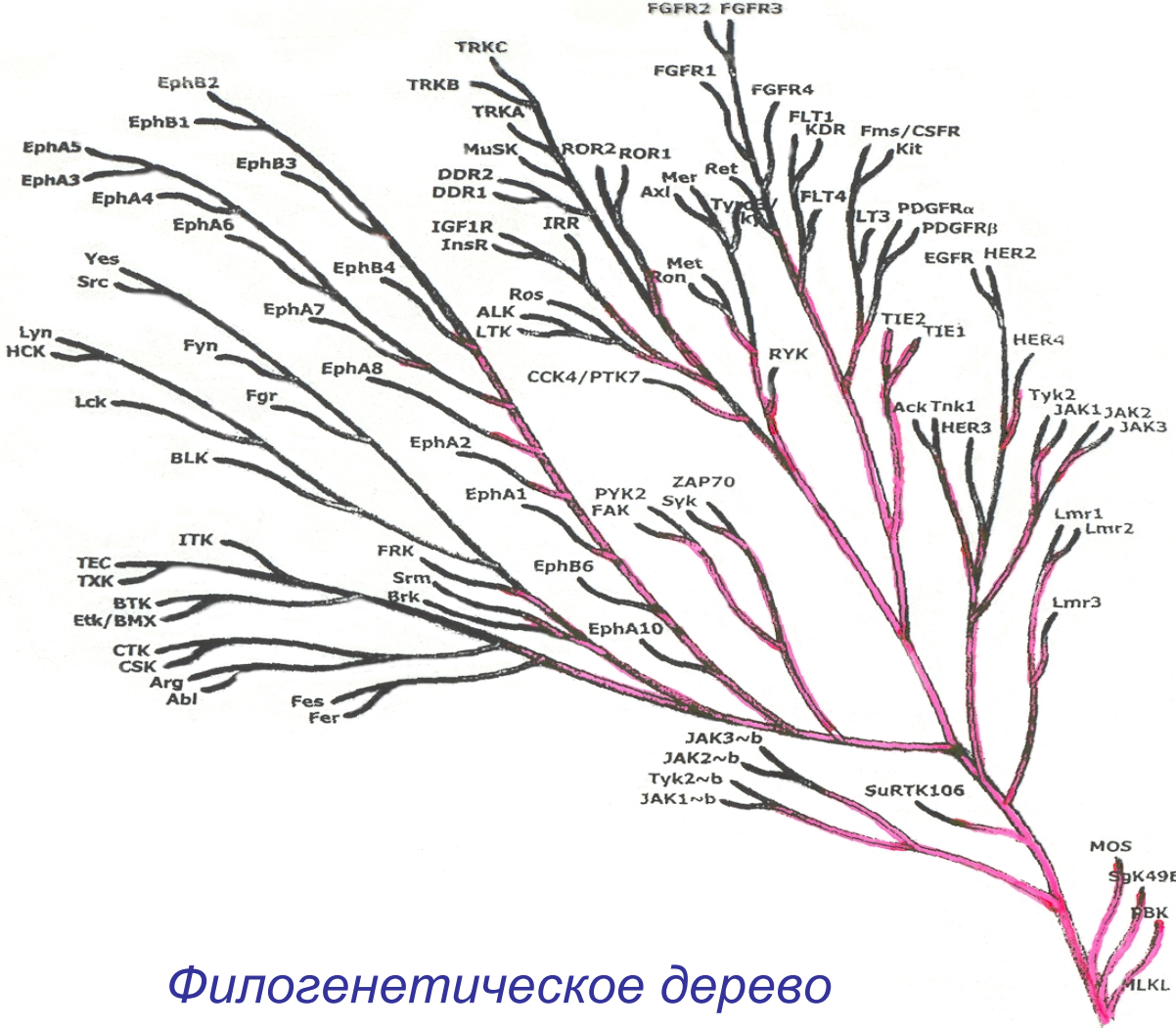
Протеинкиназы очень разнообразны

Тирозиновые киназы



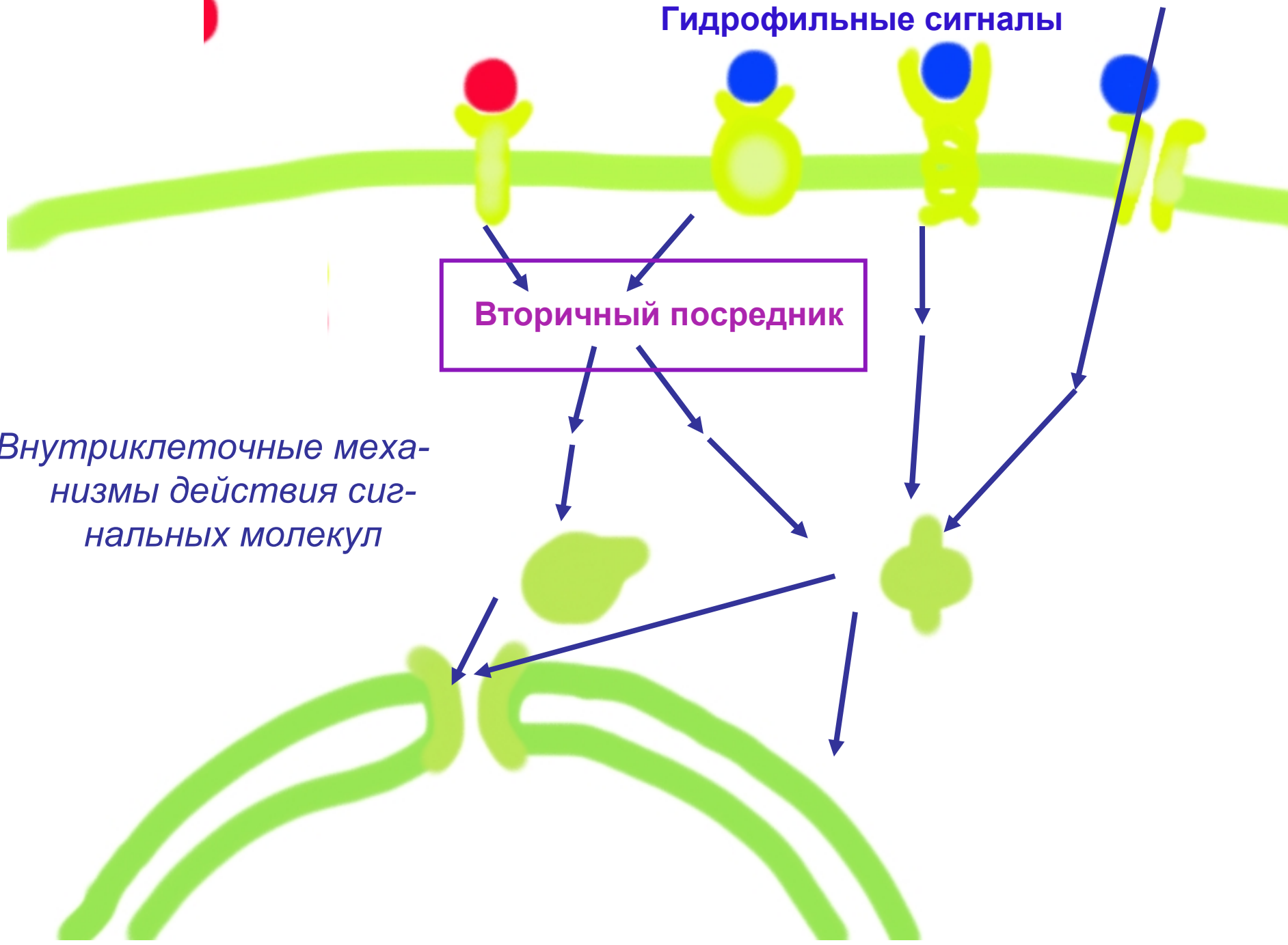
Филогенетическое
дерево
протеинкиназ

Протеинкиназы очень разнообразны



Филогенетическое дерево тирозиновых киназ

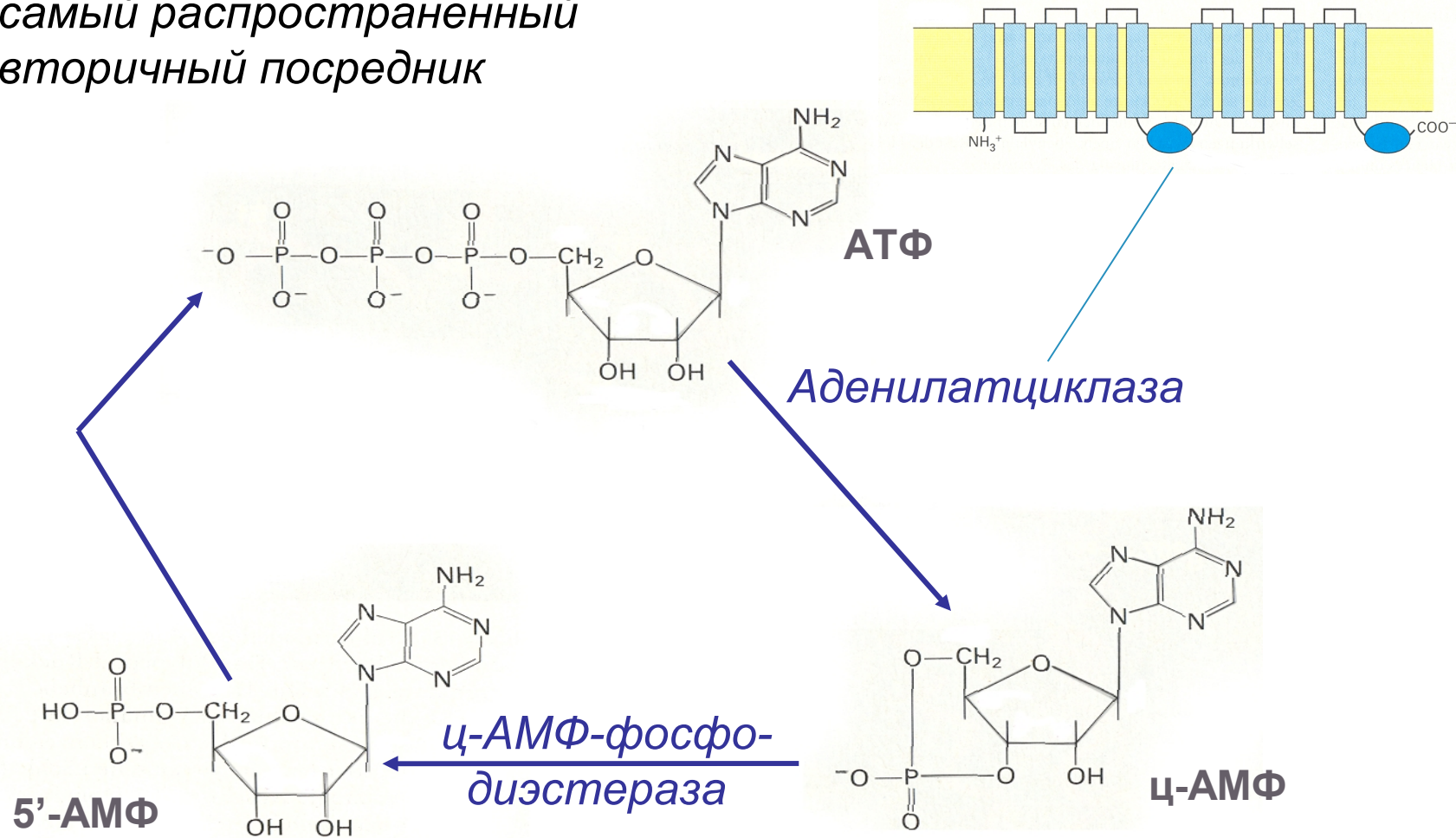
Гидрофильные сигналы



Вторичный посредник

Внутриклеточные механизмы действия сигнальных молекул

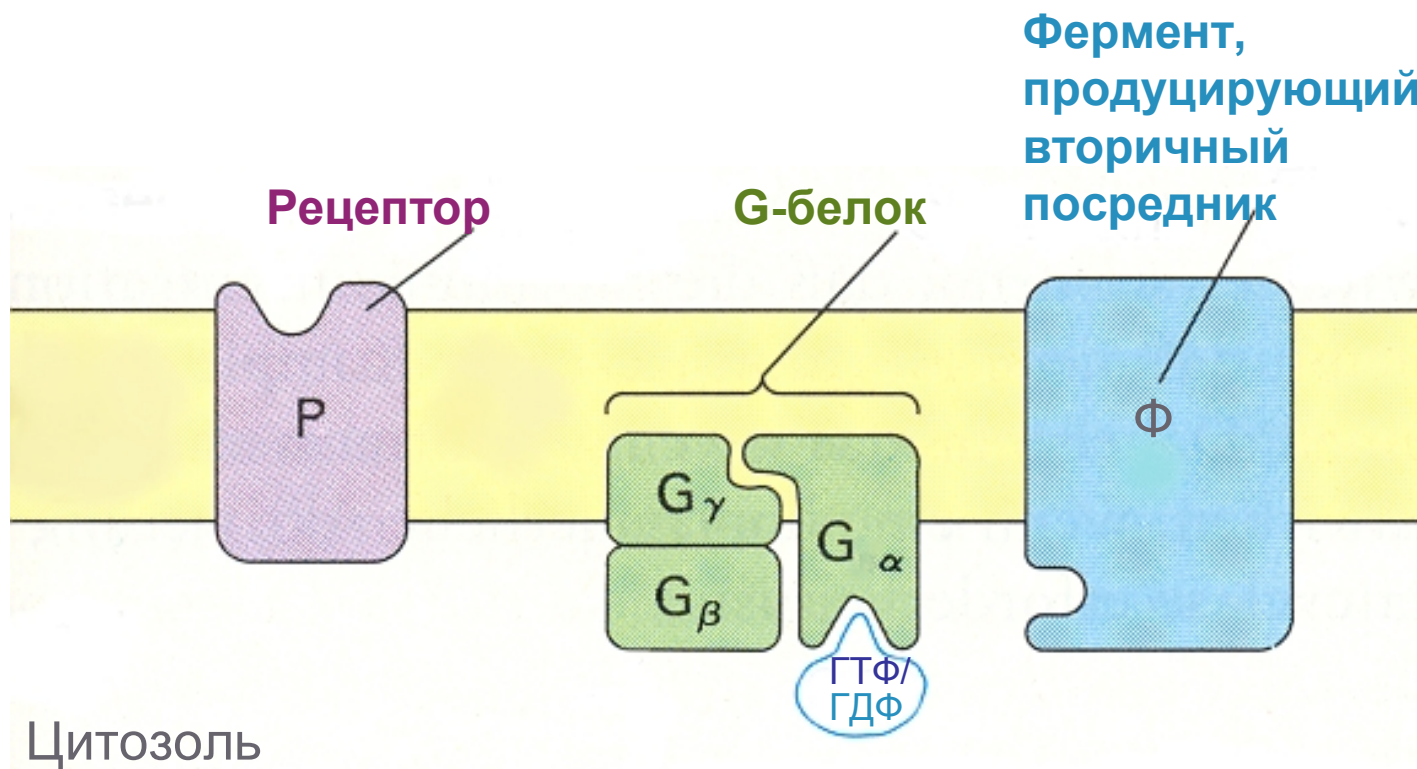
*Циклический АМФ -
самый распространенный
вторичный посредник*

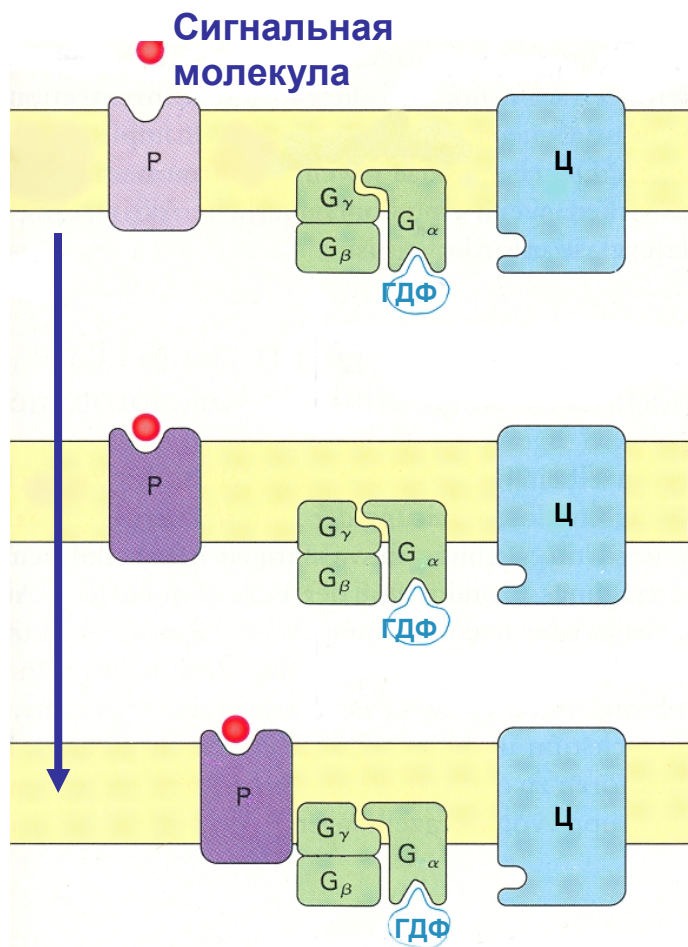


Вторичные посредники

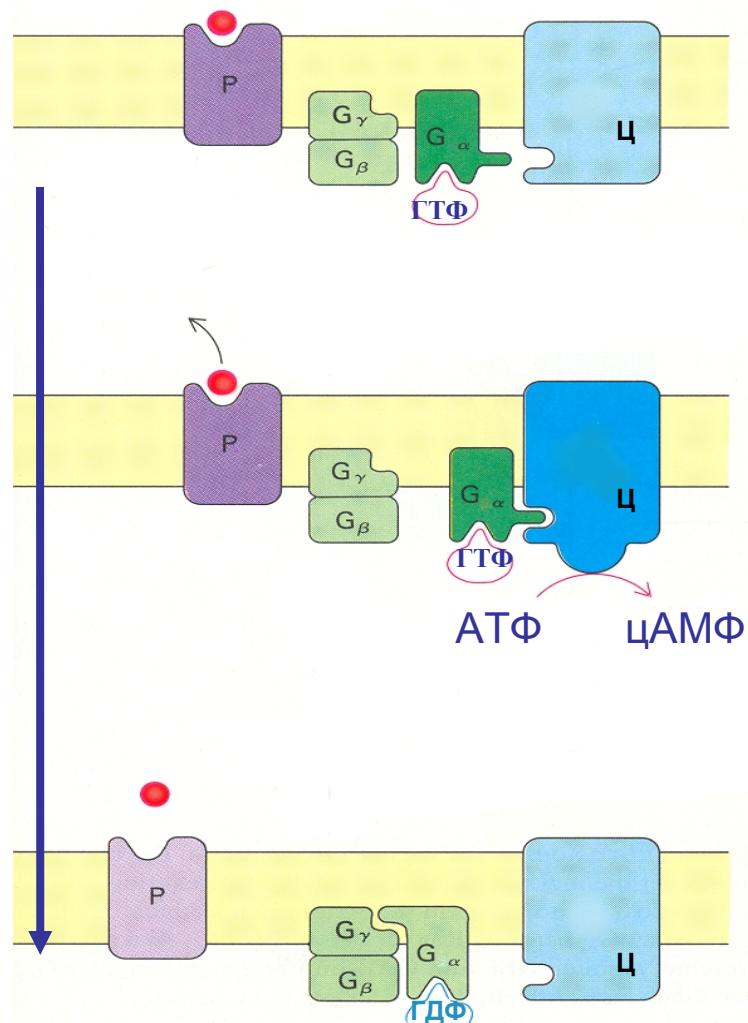
ц-АМФ	Ц	
Ca ⁺⁺ + кальмодулин (тропонин)	Ц	Ц
ц-ГМФ	Ц	
инозитолтрифосфат		М (Ц)
диацилглицерол		М
церамид		М
фосфатидная кислота		М
ц-АДФ	Ц	
5'-АМФ	Ц	
...		

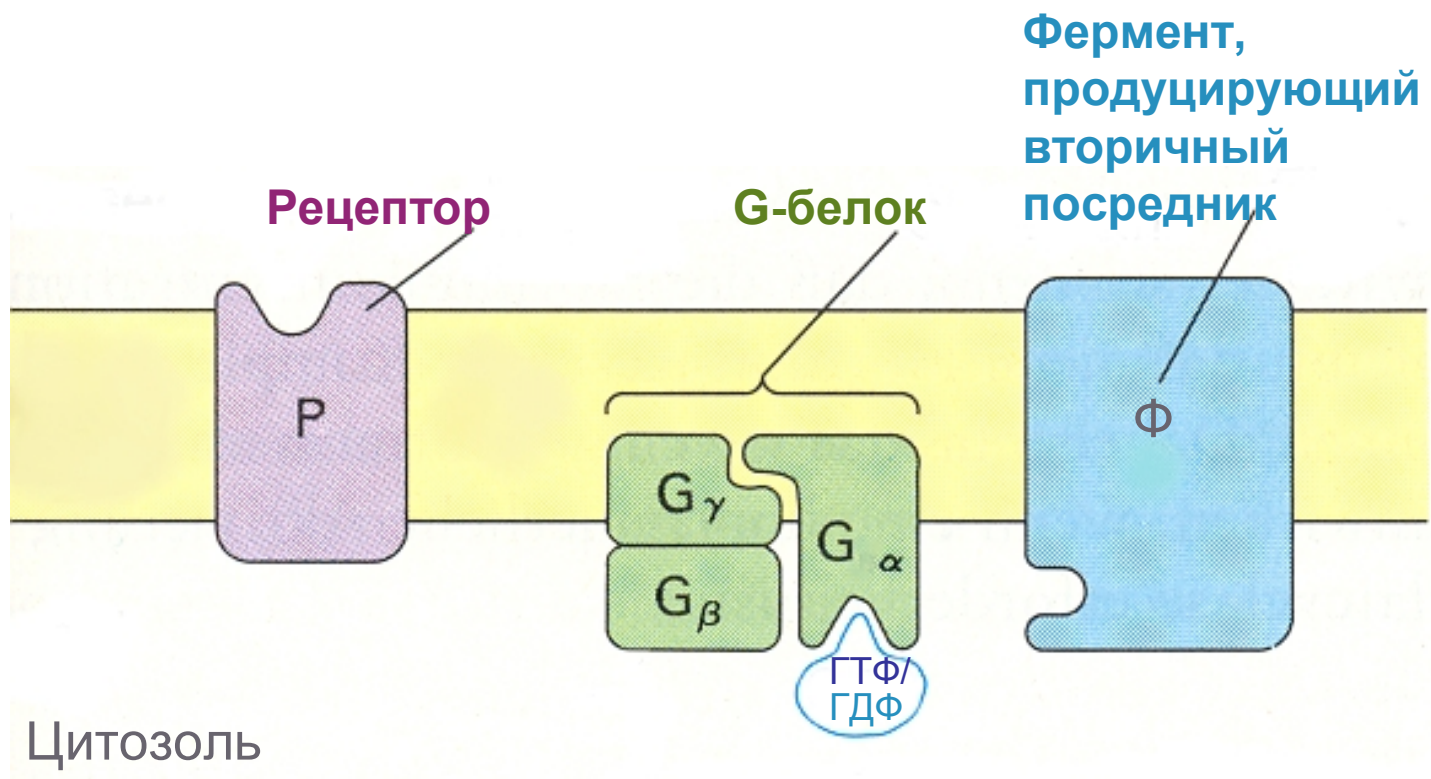
*Система передачи внешнего сигнала
через плазматическую мембрану с образованием
вторичного посредника*



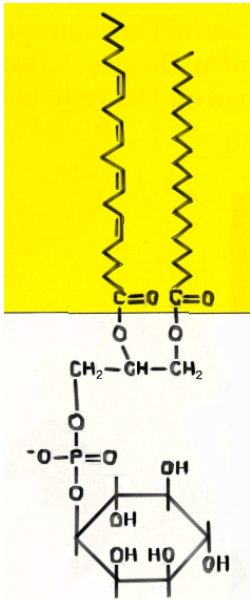


Механизм передачи внешнего сигнала через плазматическую мембрану





Фермент фосфолипаза синтезирует два вторичных посредника: мембранный и цитозольный

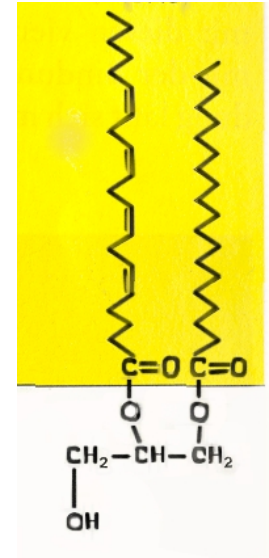
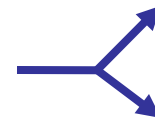


Фосфатидил-инозитол



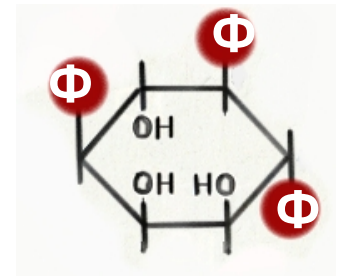
Фосфатидил-инозитол-дифосфат

Фосфолипаза



Диацил-глицерол

Инозитол-трифосфат



Регуляция делений созревания в оогенезе млекопитающих

Ооцит первого порядка «зависает» на стадии диакинеза-метафазы I. Блокирование мейоза осуществляется α -АМФ, поступающим из фолликулярных клеток по щелевым контактам

Повышение уровня лютеинизирующего гормона стимулирует выработку яичником прогестерона

Прогестерон связывается с рецепторами на плазматической мембране фолликулярных клеток и через G-белок ингибирует работу аденилатциклазы и синтеза α -АМФ. Мейоз продолжается.

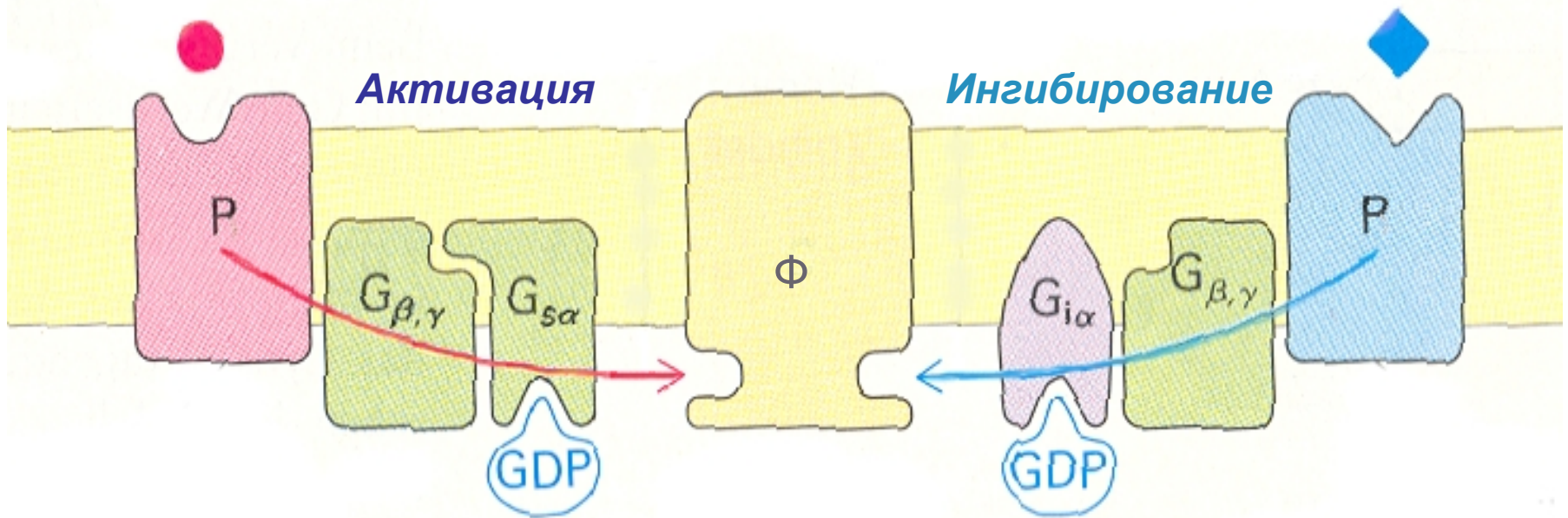
Ооцит второго порядка останавливается на стадии метафазы II

Проникновение спермия приводит к активации фосфолипазы, возникают диацилглицерол и инозитол-3-фосфат

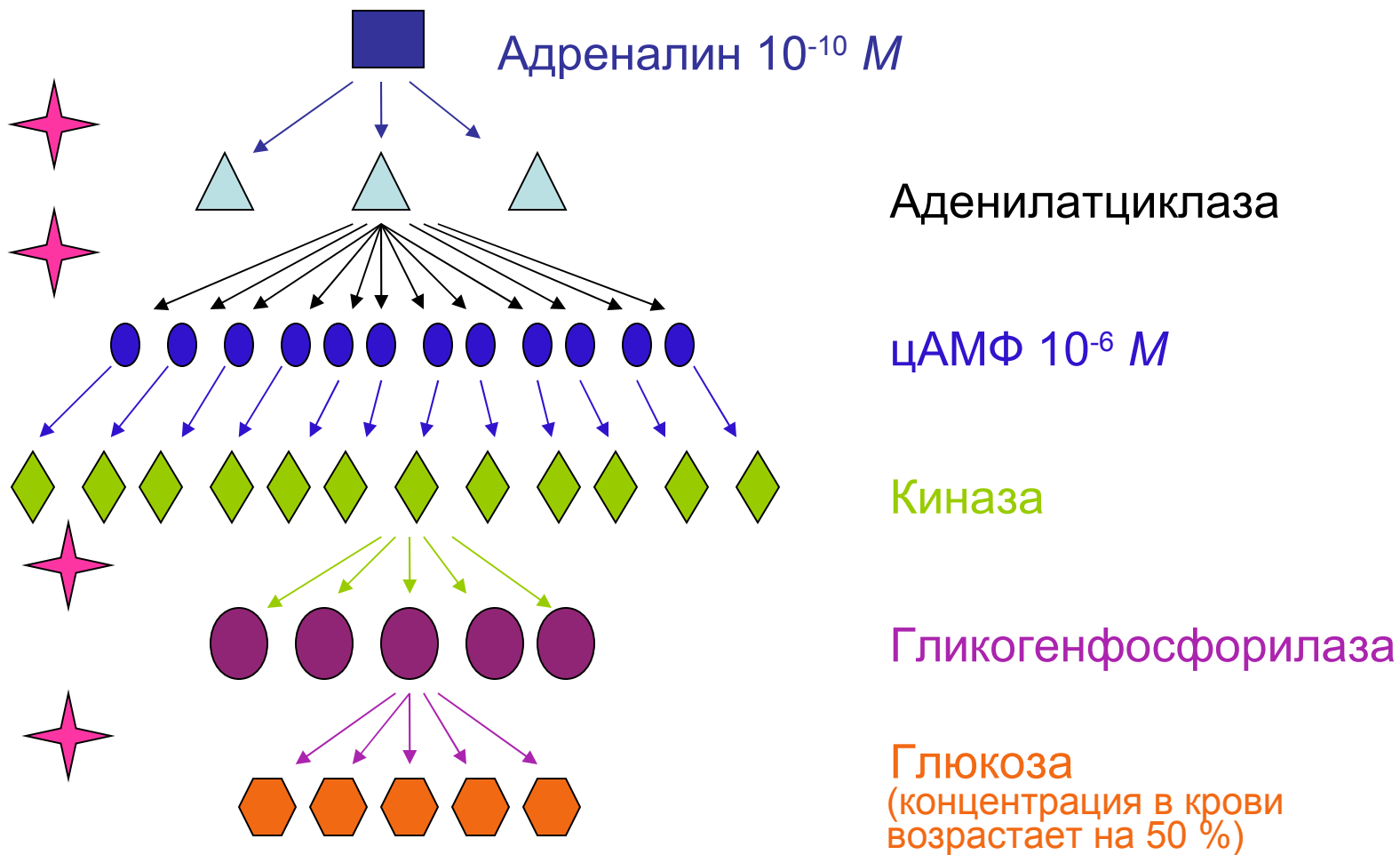
Диацилглицерол открывает Ca^{2+} -каналы в плазматической мембране а PI_2 - открывает Ca^{2+} -каналы внутриклеточных депо.

В результате на плазматической мембране запускается кортикальная реакция, а в цитозоле за счет активирования протеинкиназ и фосфорилирования - второе деление созревания

Фермент, синтезирующий вторичный посредник
можно активировать и ингибировать



*Каскад реакций в ответ на внешний сигнал усиливает
клеточный ответ*



Ограниченное число первичных и вторичных посредников обеспечивают огромное разнообразие клеточных функций

Сигнал	Рецептор	Вторичный посредник	Ткань	Клеточный ответ
Адреналин	альфа-рецептор	ц-АМФ	Кровь	Образование и агрегация тромбоцитов
		ц-АМФ	Печень	Распад гликогена
	бета-рецептор	Мышцы	Распад липидов	
		Жировые клетки	Расслабление	
		Гладкие мышцы	Секреция жидкости	
	Кишечник	Сердечная мышца	Увеличение частоты и силы сокращений	
Вазо-прессин	Рецептор вазо-прессина	$PI\bar{P}_2$ Ca^{++}	Печень	Распад гликогена

Взаимодействие клеток многоклеточного организма. Химическая сигнализация

Быстрый ответ
(нервный импульс)



Ионные каналы

Медленные ответы
(изменения
метаболизма и
функций)



*Вторичные посредники и
каскады протеинкиназ*

Поздние ответы
(пролиферация,
дифференцировка,
клеточный шок,
злокачественная
трансформация)

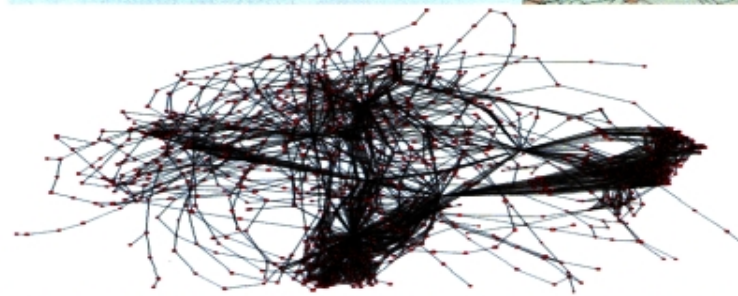


*Экспрессия ранних и
поздних генов*

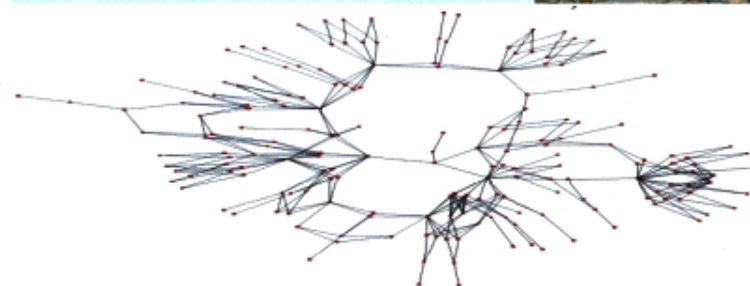
Уже первые результаты секвенирования генома человека показали, что информация о белках, участвующих в регуляции работы клетки, занимает в геноме значительную часть.

Геном человека	2,91 x 10 ⁹ н.п.
Повторяющаяся ДНК	50%
Экзоны 1,5 %	
Число псевдогенов	более 20 000
Число генов	~25 000
Иммуноглобулины	765 доменов
Белки с «цинковыми пальцами»	~ 700
Белки, связанные с ДНК	13,55%
Белки передачи сигналов	12,5 %
Рецепторы	5%
Протеинкиназы	2,8%
Ферменты (другие)	10,4 %
Цитоскелет	2,8%
Белки клеточной адгезии	1,9%

ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ
у кишечной палочки:
РЕГУЛЯТОРНАЯ КОМПОНЕНТА



ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ
у кишечной палочки:
МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ КОМПОНЕНТА



Засилье генной бюрократии
у кишечной палочки. Вот уж
воистину: на одного с сошкой —
пятнадцать с ложкой!

Данный рисунок генных сетей цикла трикарбоновых кислот *E.coli* хорошо демонстрирует соотношение между числом генов, ответственных за синтез участвующих в процессе ферментов, и числом генов, ответственных за его регуляцию [Н.А.Колчанов.Наука из первых рук, 2006]

Мутации, приводящие к трансформации клеток, затрагивают, прежде всего, регуляторные системы.

1. Мутация, дающая преимущество в росте
2. Следующая мутация такого же типа
3. Мутация, дающая независимость от факторов роста - формирование маленькой опухоли
4. Нестабильность хромосом. Дефект репараций .
5. Преодоление центральной гипоксии. Большая опухоль
6. Мутация в гене *p53*. Преодоление апоптоза
7. Мутация в гене *p16* - неспособность к остановке в G_1
8. Активация теломеразы. Приобретение бессмертия
9. Преодоление недостатка в кровоснабжения
10. Независимость от контактного торможения. Способность к инвазии
11. Способность к метастазированию

Протонкогены *известно более 60:*

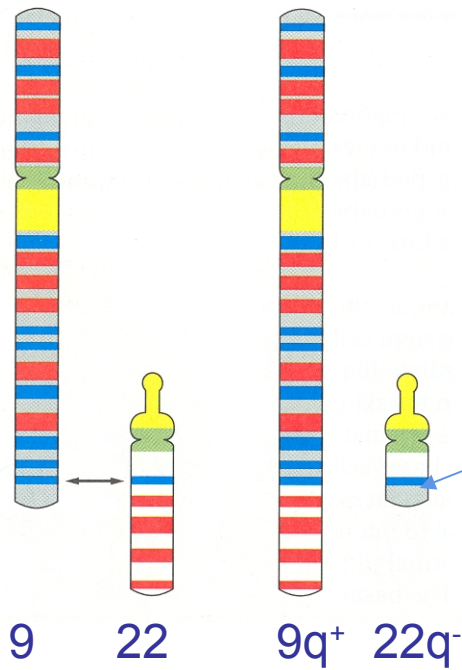
- гены протеинкиназ
- гены G-белков
- гены рецепторов факторов роста
- гены ядерных факторов транскрипции

Нестабильность хромосом. Дефект системы репарации ДНК увеличивает вероятность дальнейших мутаций.

HeLa 1952г.

Модальное число хромосом 1954	- 80 - 90
1959	- 50
1962	- 69
1976	- 72
1981	- 83

Филадельфийская хромосома при хроническом миелолейкозе



Локализация гена тирозиновой протеинкиназы