

# Взаимодействие клеток многоклеточного организма

- **Механические контакты**

- Плотные контакты
- Десмосомы, опоясывающие десмосомы
- Адгезия

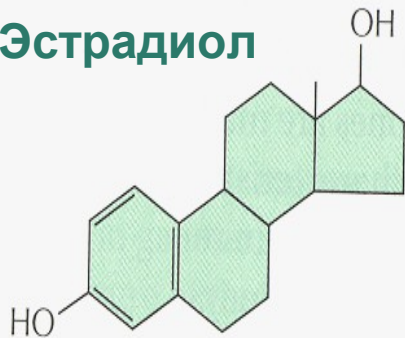
- **Химическое взаимодействие**

- Обмен низкомолекулярными соединениями
- Химическая сигнализация - это **регуляция деятельности клеток, которая осуществляется сигнальными молекулами (= лигандами) через рецептор**

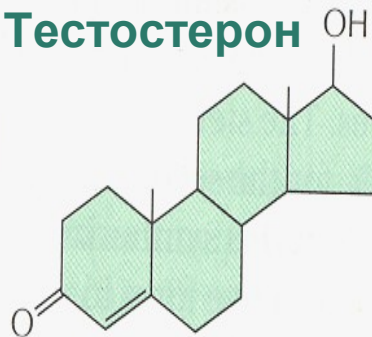
# Эндокринная регуляция.

## Некоторые жирорастворимые сигналы

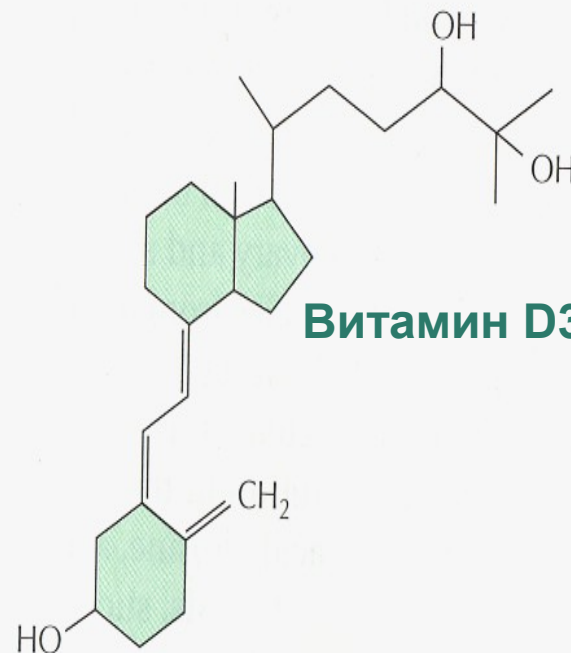
**Эстрадиол**



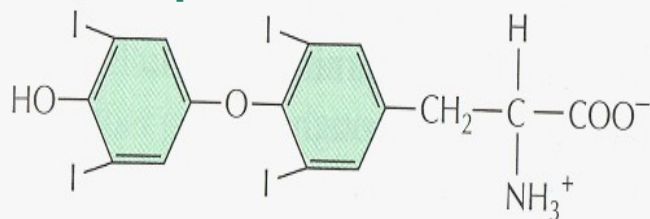
**Тестостерон**



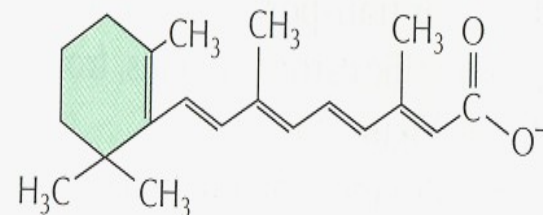
**Витамин D3**



**Тироксин**



**Ретиноевая кислота**



## Эндокринная регуляция.

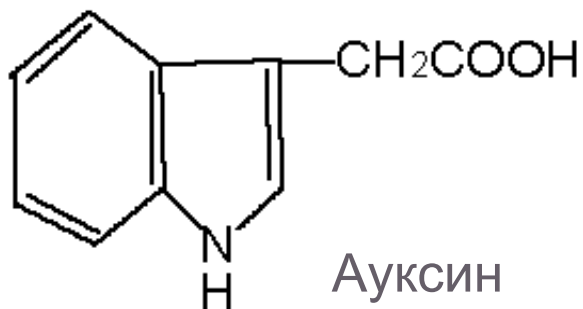
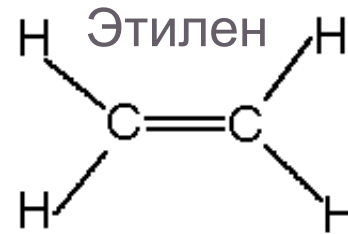
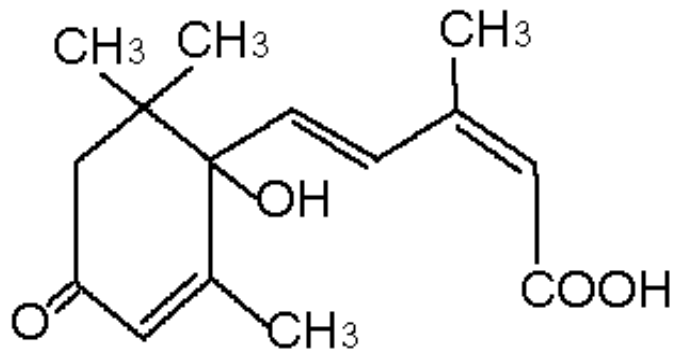
### Некоторые водорастворимые сигналы

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)	белок	$(125+125)/(109+109)/(109+109)$ АК

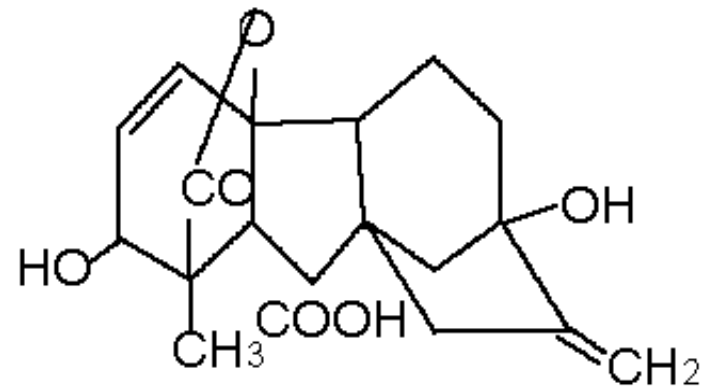
Механизмы взаимодействия с клеткой  
жирорастворимых и водорастворимых  
сигнальных молекул  
различаются

## У растений тоже есть гормоны:

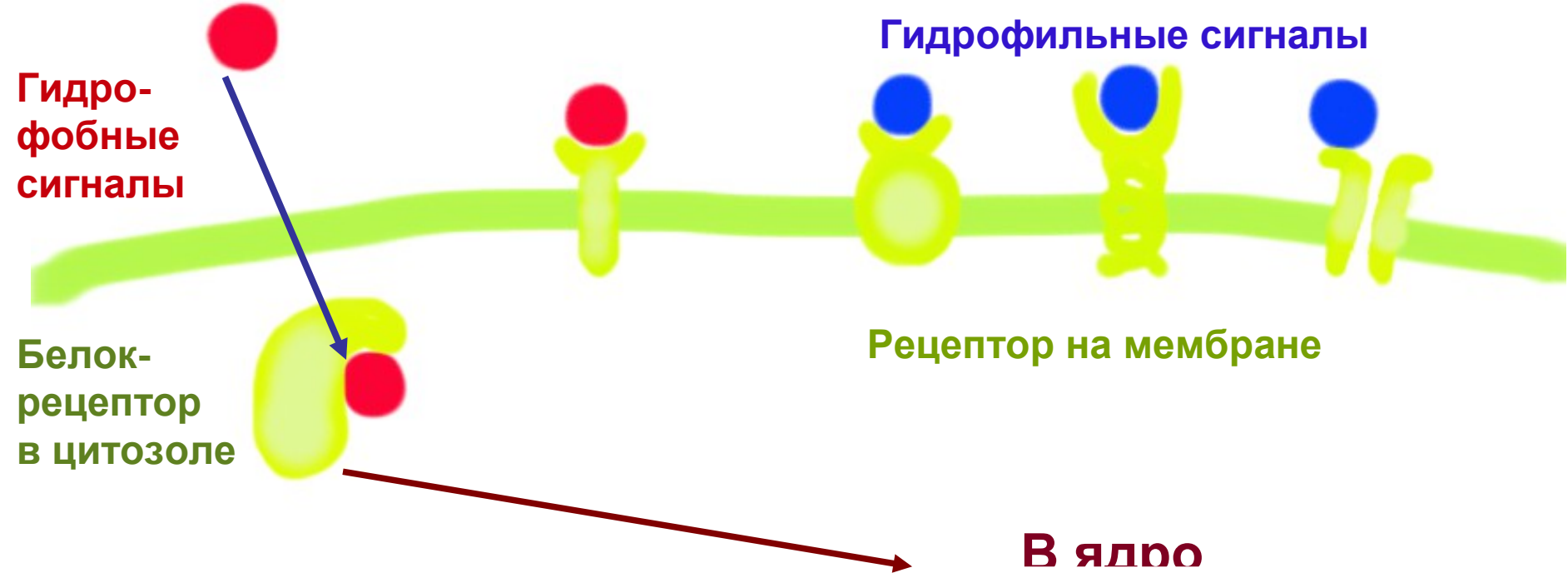
Абсцизовая кислота



Ауксин



Гиббереллин



**Гидрофобный лиганд** проходит через липидный слой мембраны и соединяется с водорастворимым белком-рецептором.

У рецептора открывается сигнал внутриядерной локализации, он попадает в ядро и связывается с ДНК. Начинается транскрипция.

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 ранее синтезированных белков*

*Через транскрипцию регулируются:*

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

*Через активацию/инактивацию белков регулируются*

- Метаболизм
- Секреция
- Поступление веществ в клетку

Клетка строго регулирует процессы, происходящие в клеточном цикле.

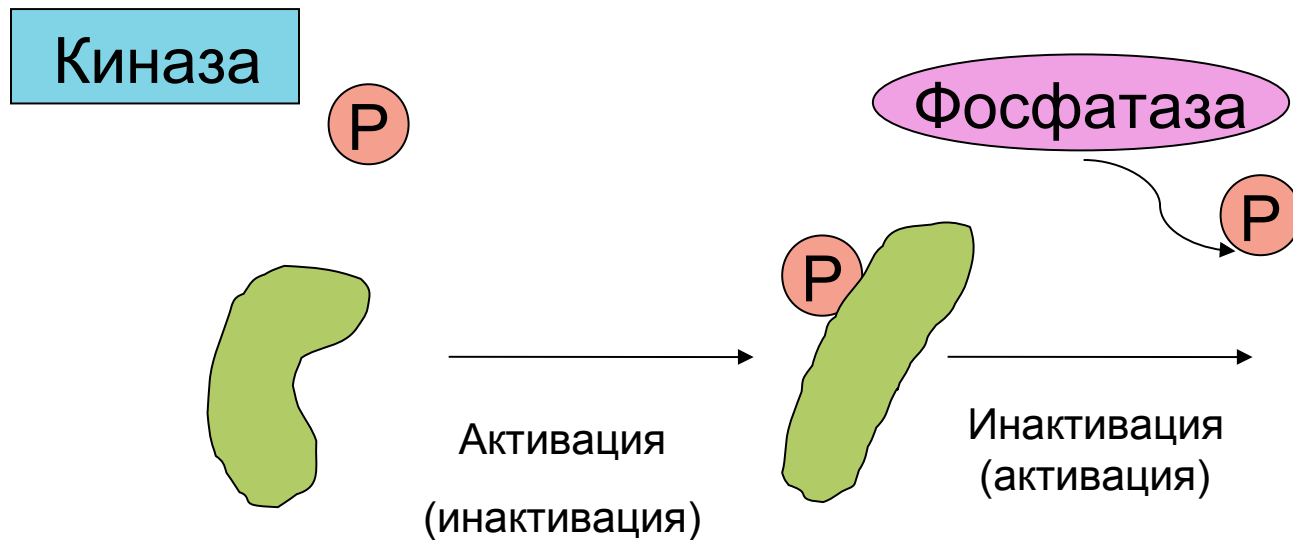
Существуют **механизмы:**

- активации или инактивации белков только в определенные моменты клеточного цикла.
- активации транскрипции и-РНК и трансляции новых белков
- быстрой деградации белков



Активация-инактивация ферментов осуществляется путем их фосфорилирования-дефосфорилирования.

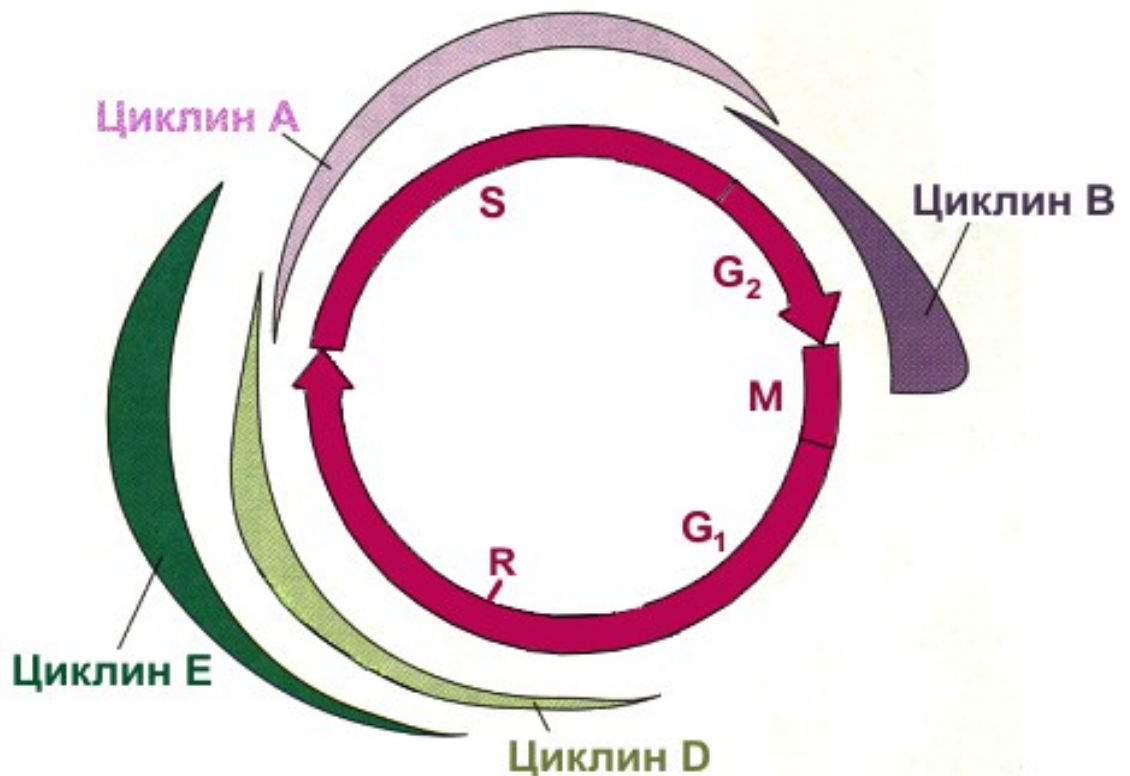
Фосфорилирование осуществляют ферменты **протеинкиназы**, дефосфорилирование - ферменты **протеинфосфатазы**.



Протеинкиназы и протеинфосфатазы в клетке существуют, но в клеточном цикле они не работают до тех пор, пока к ним не присоединятся циклины (Cyc), (поэтому их называют Циклин-зависимые киназы (Cyclin dependent kinase, Cdk)

в результате возникает комплекс Cyc/Cdk. Концентрация Cyc/Cdk нарастает взрывообразно.

Концентрация циклинов меняется в ходе клеточного цикла за счет включения транскрипции и трансляции в определенное время клеточного цикла, и системы их быстрого разрушения

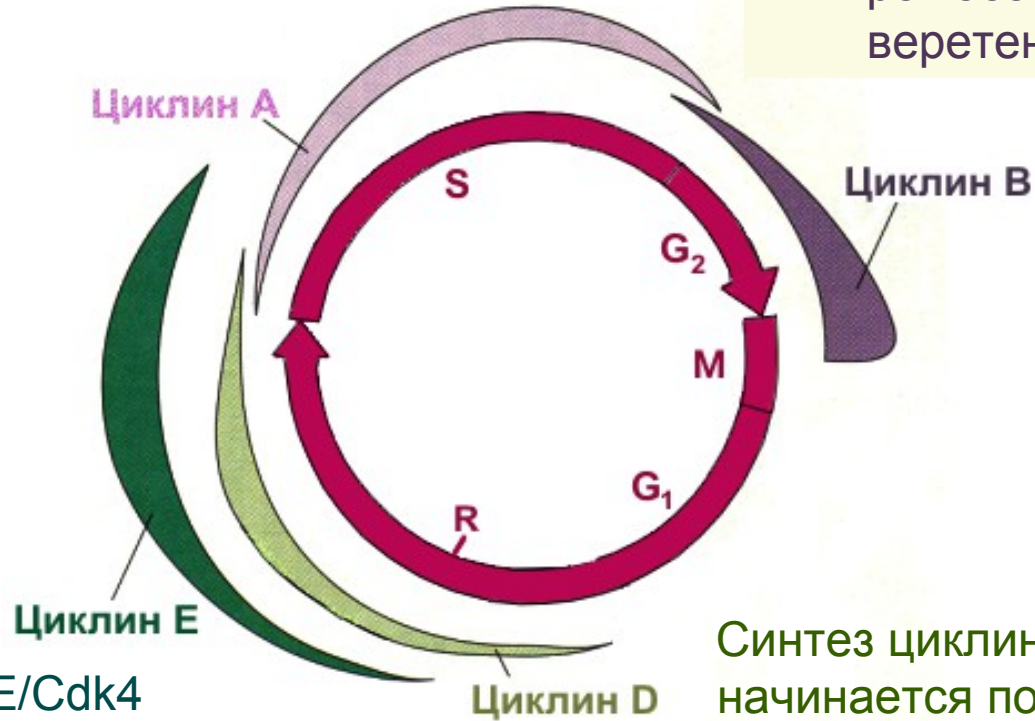


Комплекс Cys B/ Cdk1 активизирует белки, разрушающие ламину и ядерную оболочку, белки конденсации хромосом, сборки веретена и т.д.

Комплекс CysA/Cdk2 переводит клетку в G<sub>2</sub>

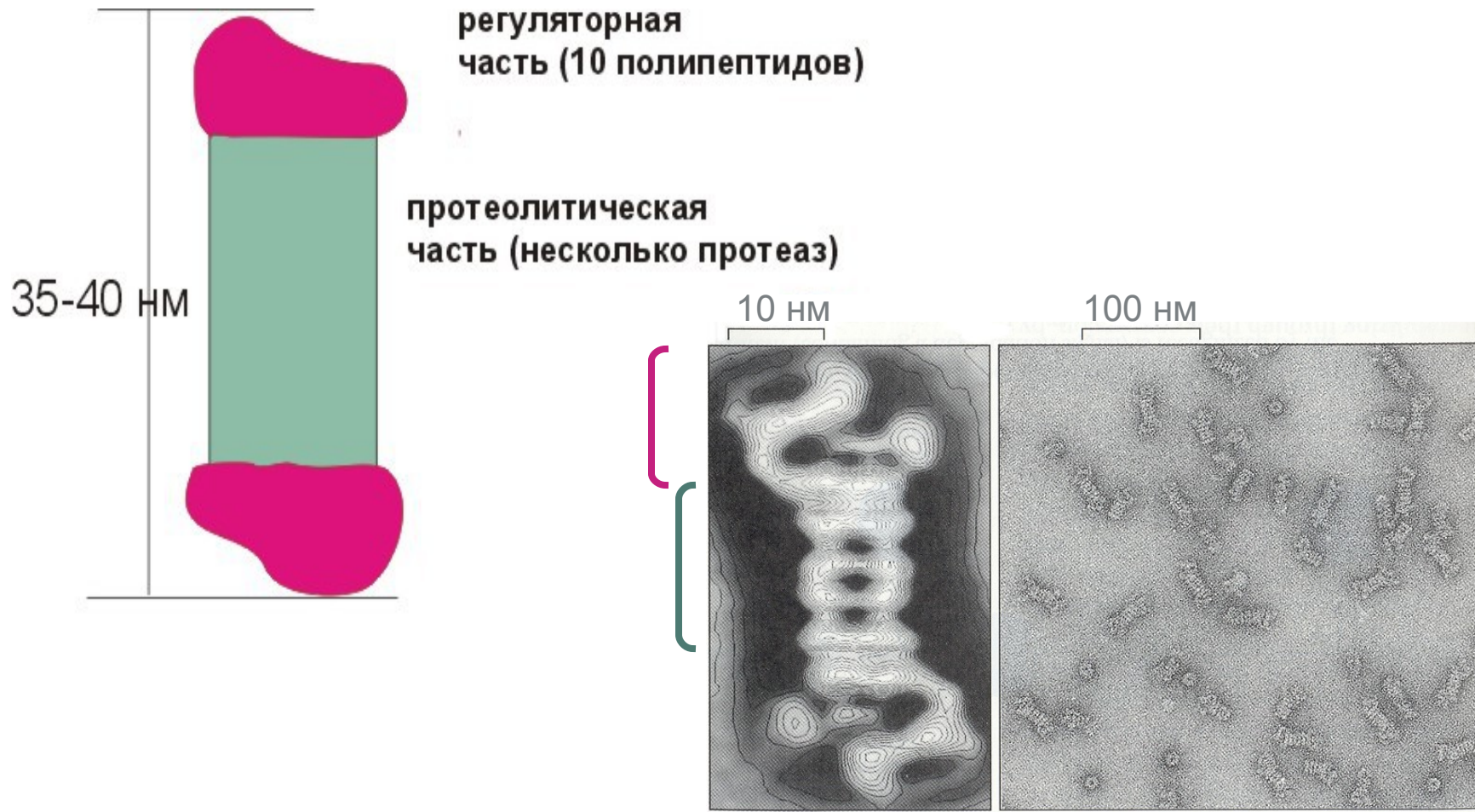
Комплекс CysE/Cdk2 фосфорилирует белки пререпликативного комплекса и запускает синтез ДНК

Комплекс Cys E/Cdk4 фосфорилирует белок-супрессор – начинается транскрипция многих генов, в том числе ДНК-полимеразы, Cys A

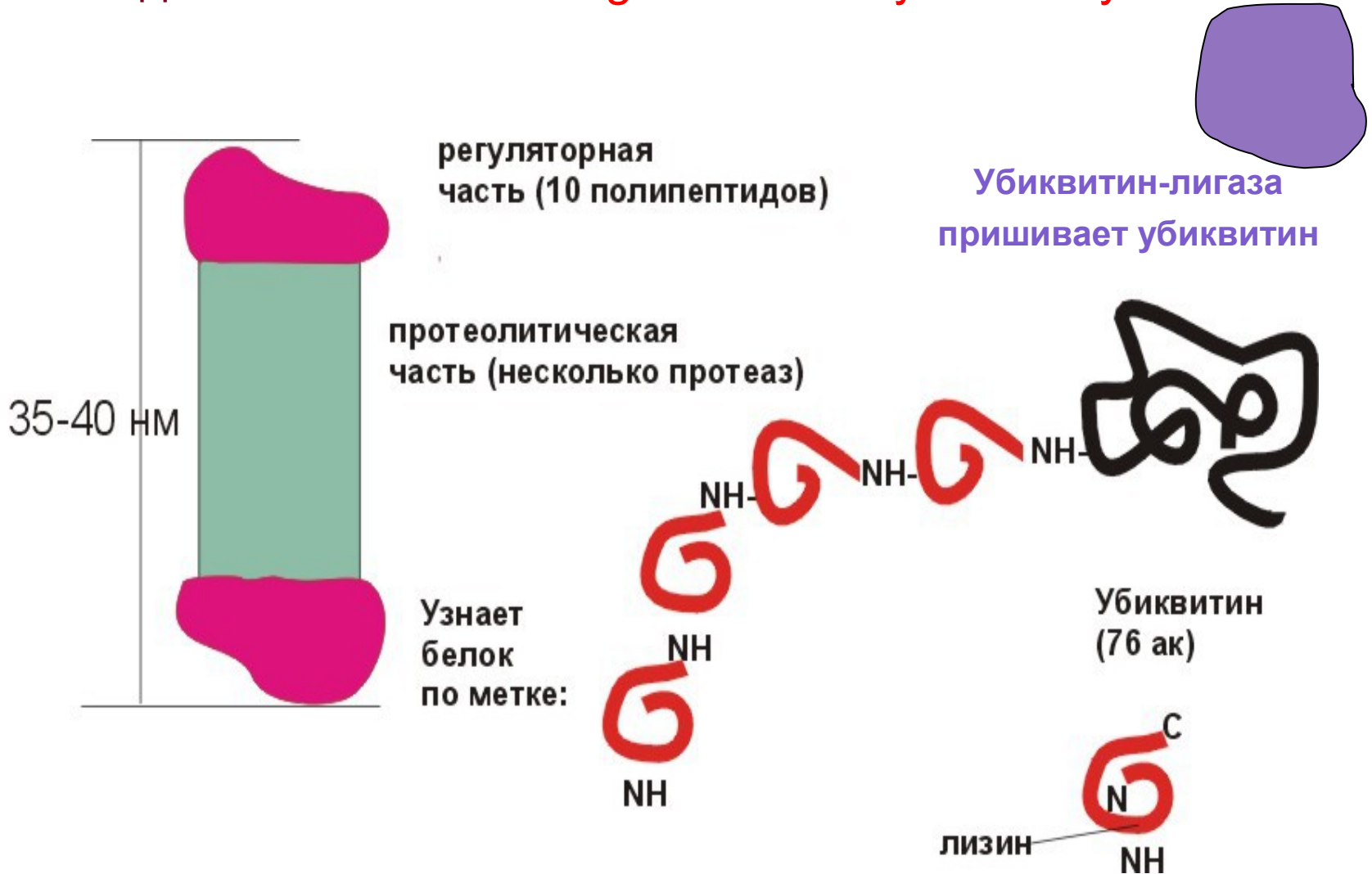


Синтез циклина D начинается после присоединения к рецептору на плазматической мембране сигнальной молекулы (фактора роста)

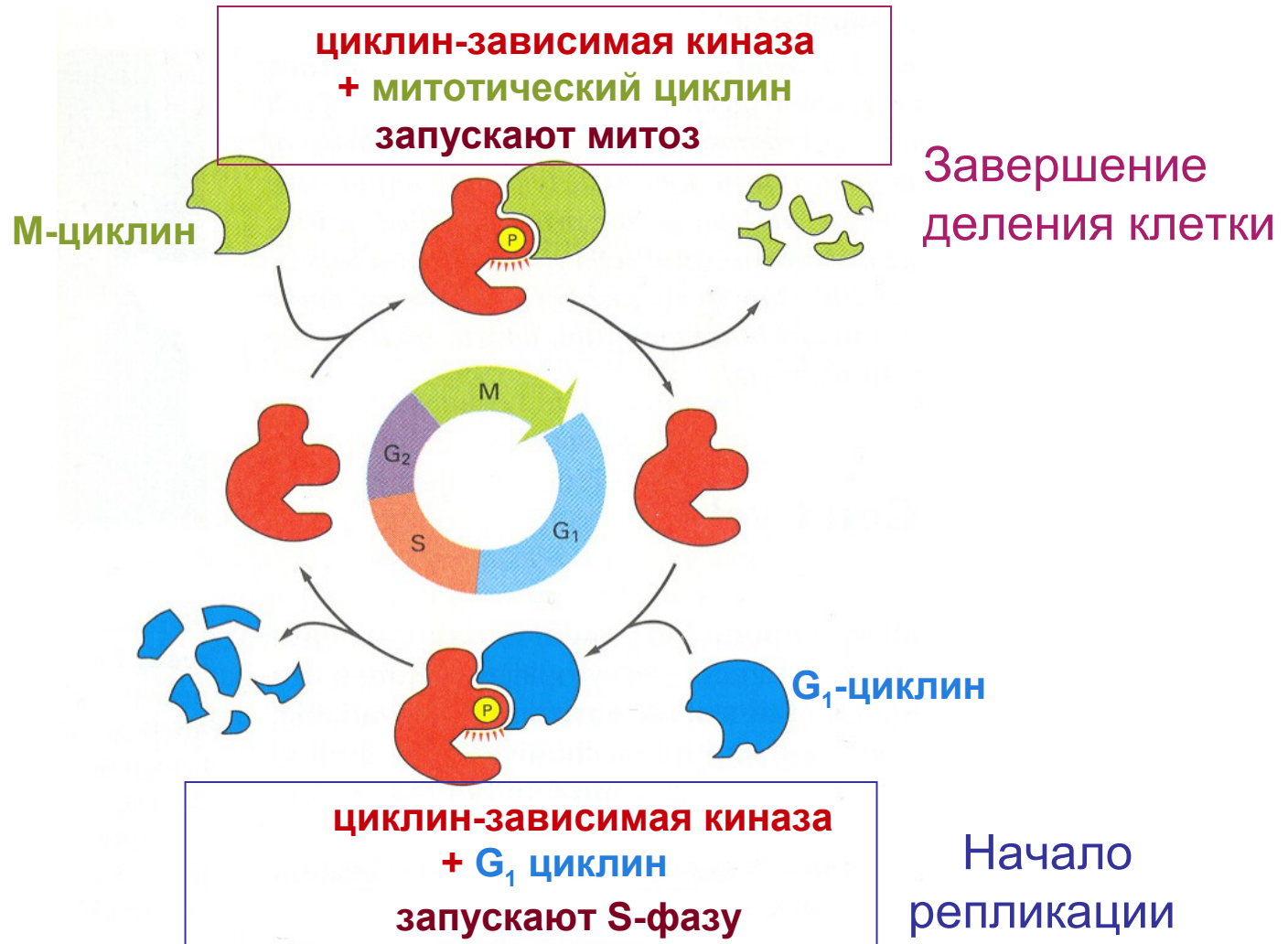
# Разрушают циклины белковые комплексы - 26S протеасомы



26S протеасома узнает белки, которые нужно разрушить по убиквитиновой метке. Метку ставит **убиквитинлигаза**, которая узнает циклины по аминокислотной последовательности: ...-Arg-N-N-Leu-Gly-N-Ile-Gly-N-...

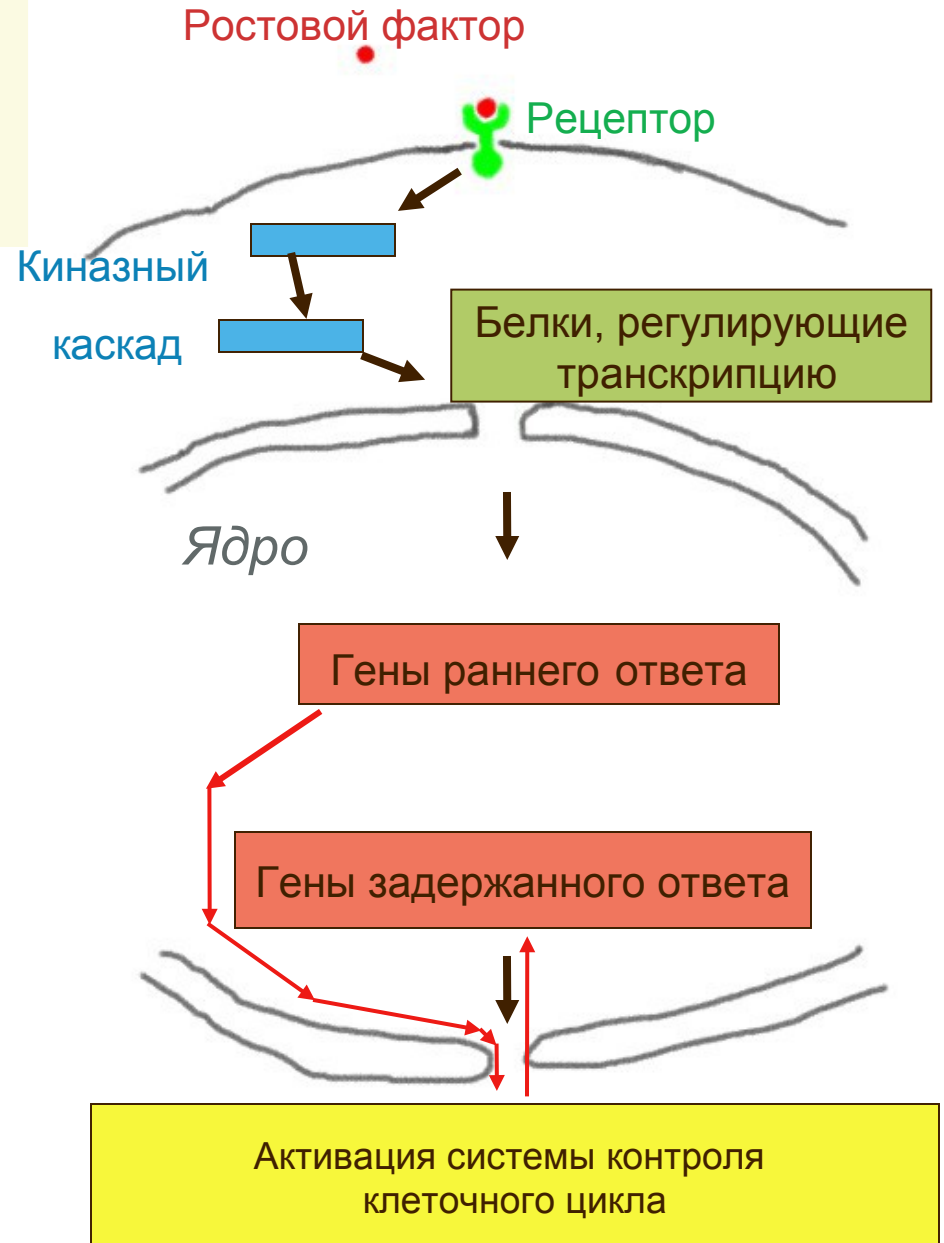


# Циклин-зависимая регуляция клеточного цикла на примере дрожжей. У них только одна Cdk и два циклина

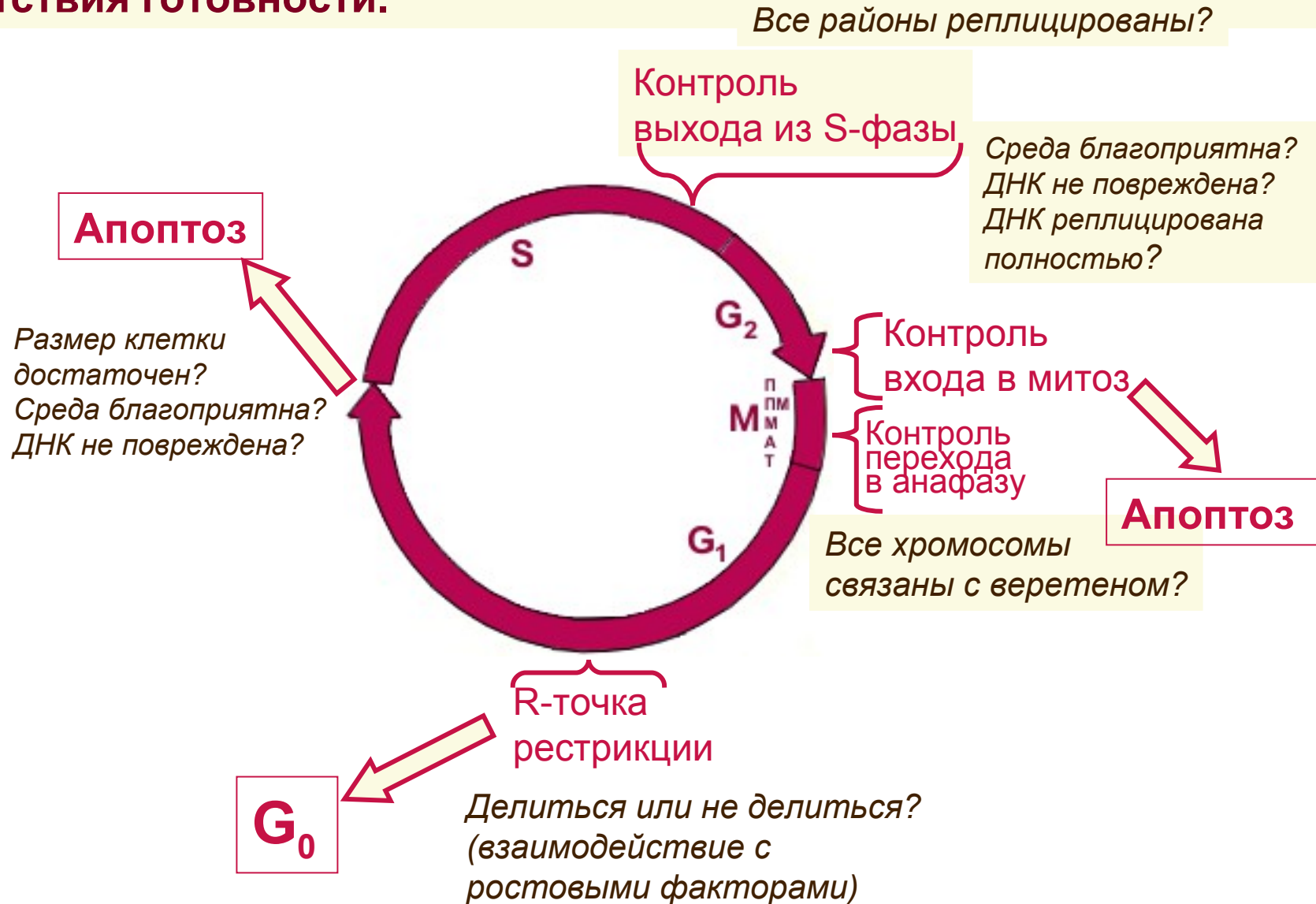


Подготовка к делению, т. е. переход  $G_1$ -S запускается у высших эукариот за счет включения транскрипции.

Подготовка к репликации начинается после появления сигнала «Надо делиться». Этими сигналами являются специальные молекулы **ростовые факторы**, или **митогены**.



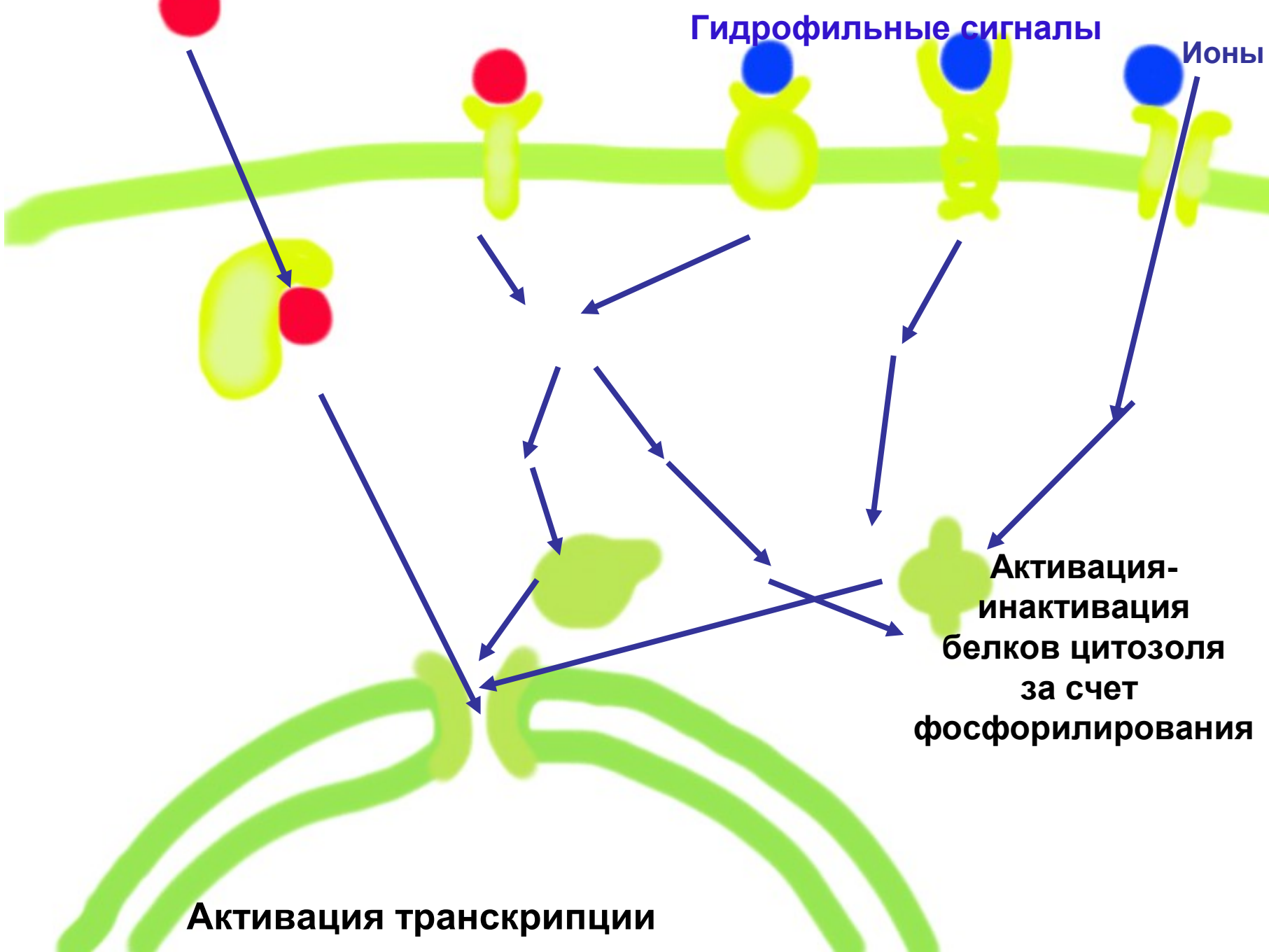
**Точки контроля клеточного цикла (checkpoints)— проверка готовности клетки к переходу в новую фазу и задержка в случае отсутствия готовности.**





**Таким образом молекулярный механизм регуляции клеточного цикла осуществляется благодаря:**

- активации-инактивации ранее синтезированных белков,
- активации транскрипции и-РНК и трансляции новых белков
- существованию системы быстрой разрушения белков
- наличию точек контроля клеточного цикла



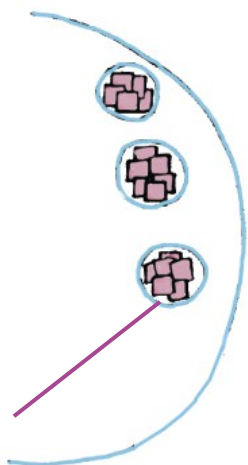
Рецепторы для гидрофильных сигналов могут быть **протеинкиназами**, когда они фосфорилируют белки, и те активируются /инактивируются.

Рецепторы могут быть канало-образующими белками. В этом случае присоединение сигнальной молекулы открывает ионный канал, и ионы активируют/инактивируют **протеинкиназы**.

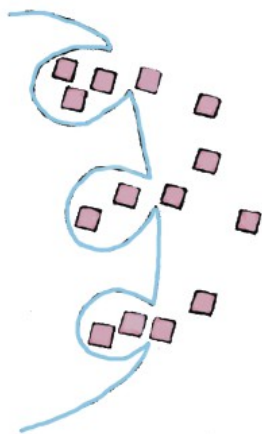
Часто присоединение сигнала к рецептору запускает систему синтеза **вторичных посредников** - небольших водорастворимых молекул, которые активируют/инактивируют **протеинкиназы**.

# Пример регуляции секреции и поступления веществ в клетку

## Клетка эндосекреции в поджелудочной железе

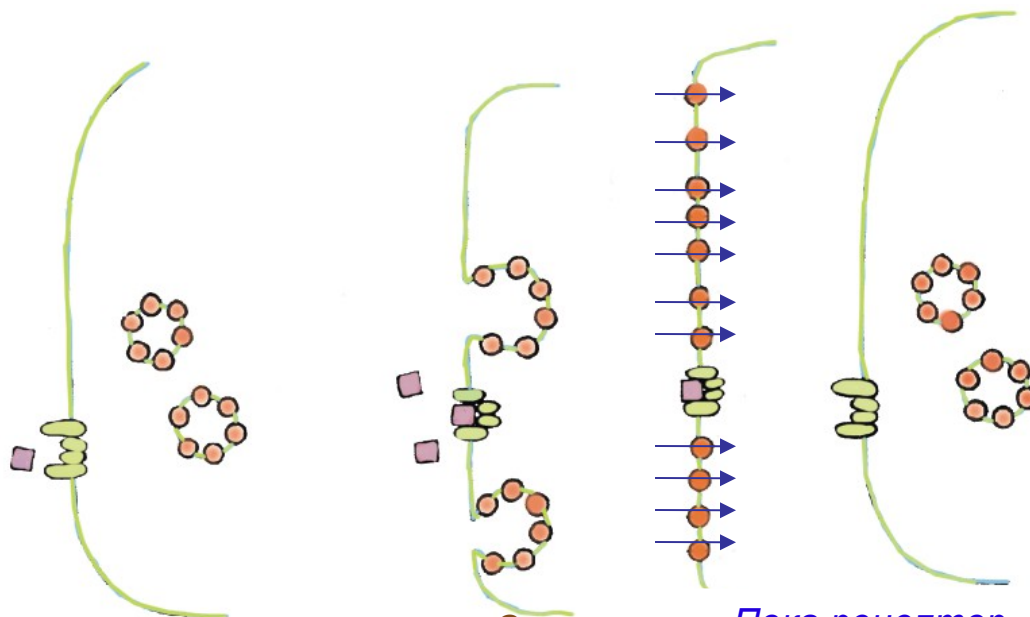


Пузырьки с инсулином



Секреция инсулина в ответ на появление глюкозы в крови

## Клетка-мишень действия инсулина

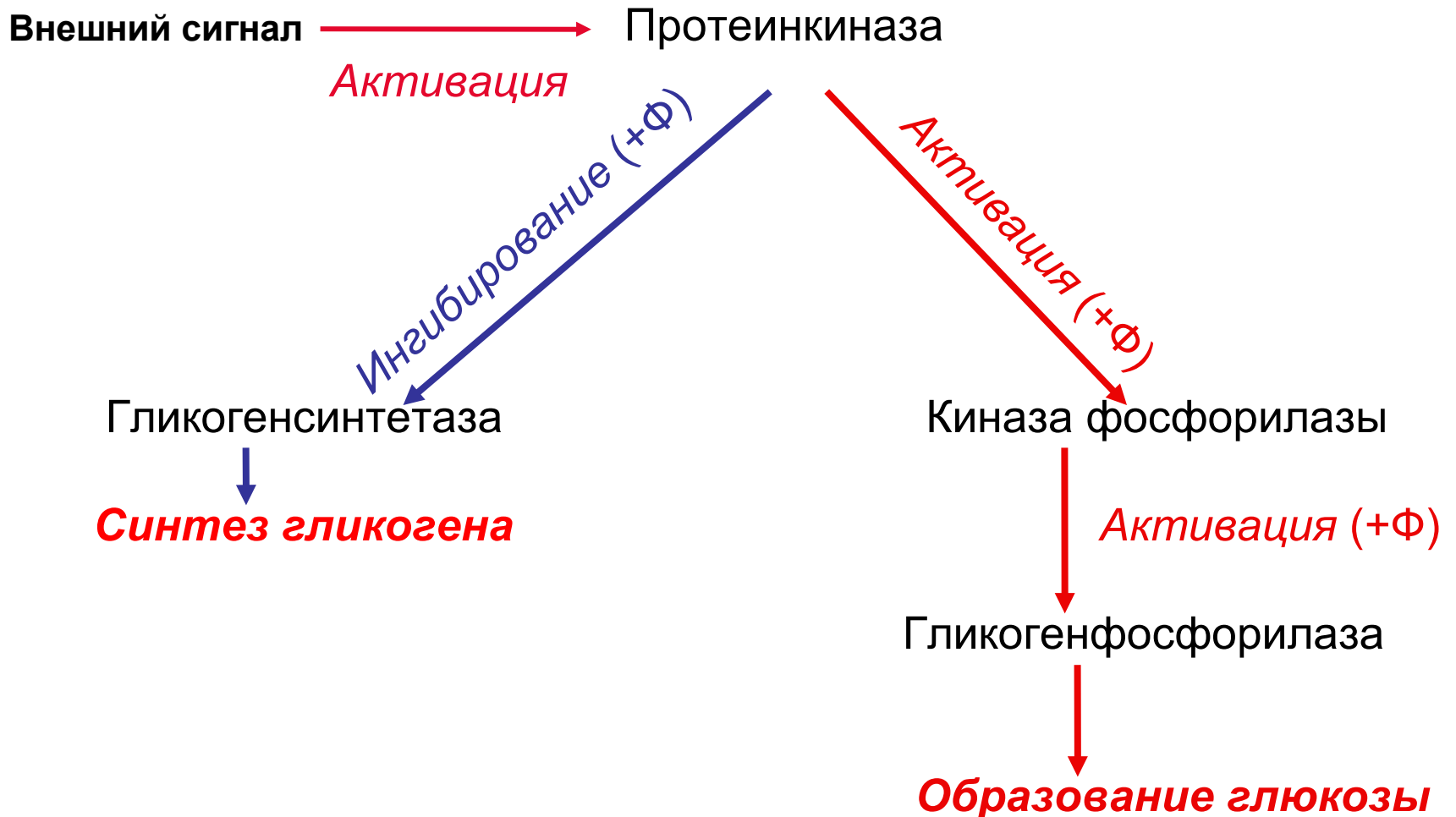


Взаимодействие молекулы инсулина с рецептором на поверхности клетки-мишени

Слияние пузырьков с мембраной

Пока рецептор нагружен инсулином, идет транспорт глюкозы в клетку.

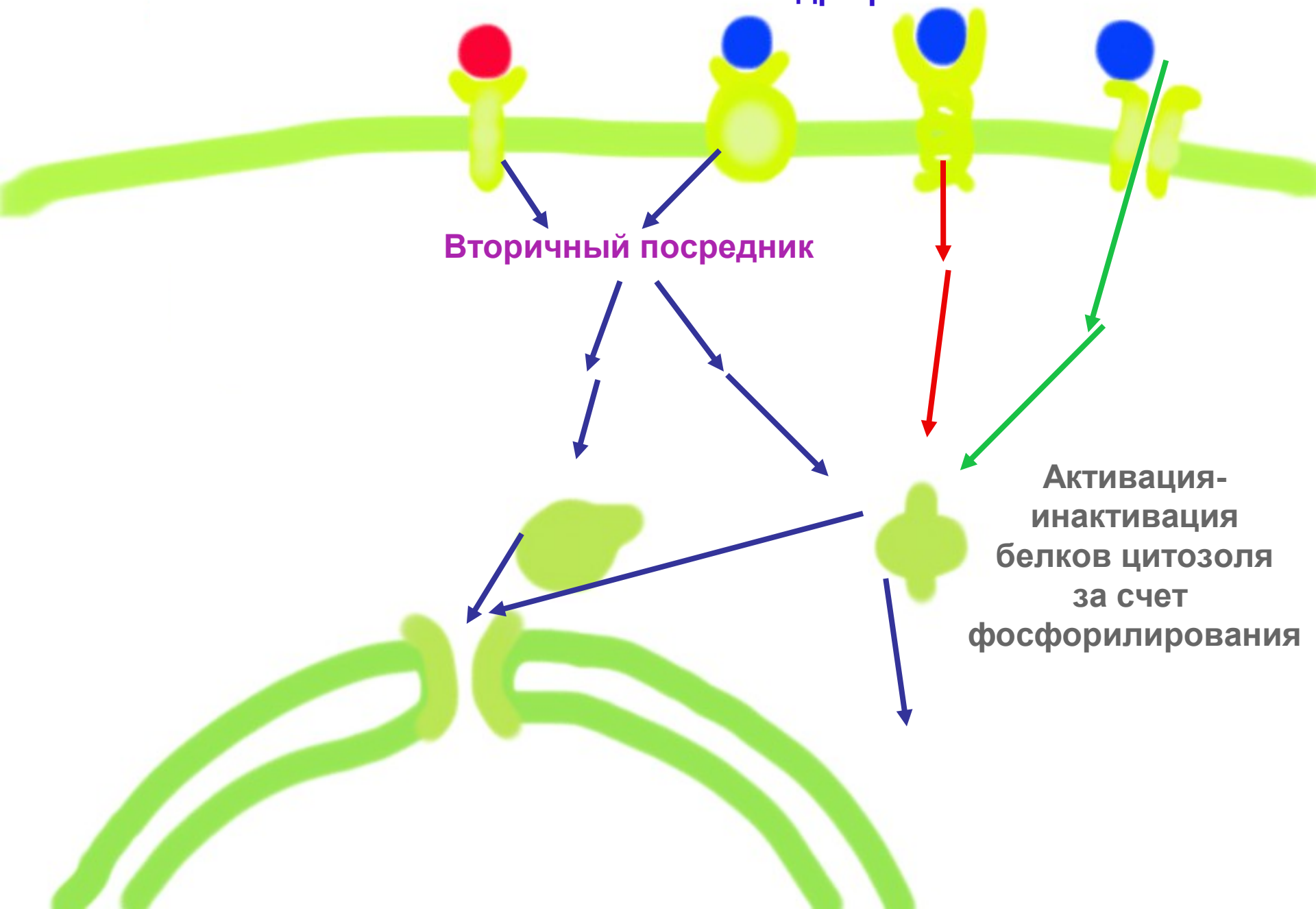
В результате фосфорилирования одни ферменты активируются, другие инактивируются



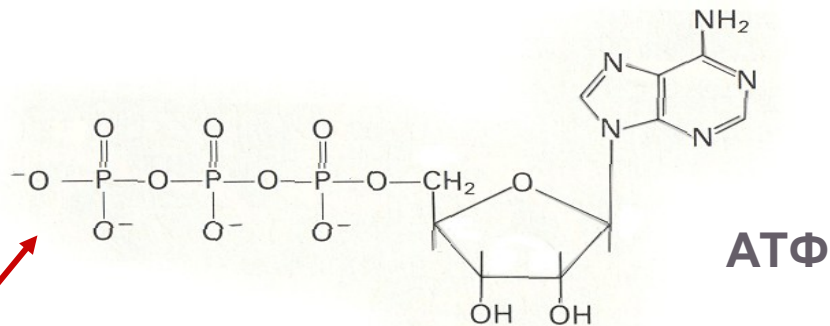
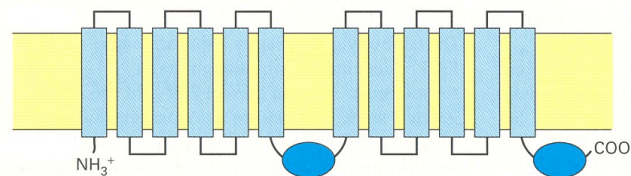
Гидрофильные сигналы

Вторичный посредник

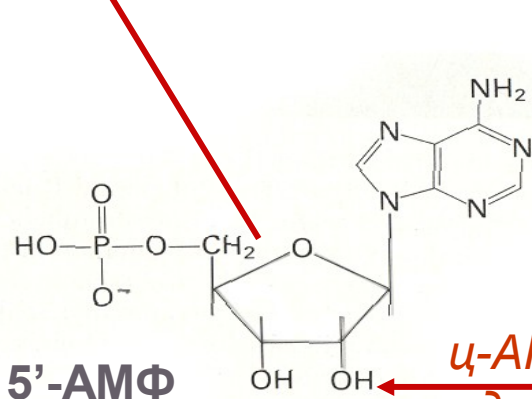
Активация-  
инактивация  
белков цитозоля  
за счет  
фосфорилирования



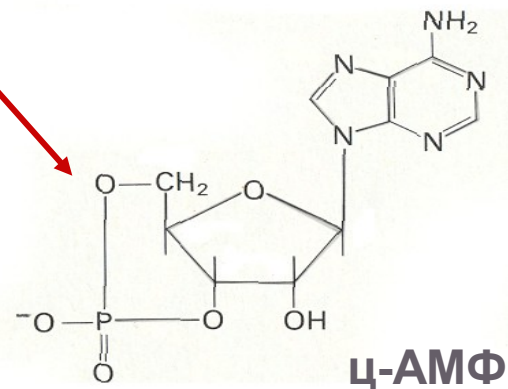
**Циклический АМФ -  
самый распространенный  
вторичный посредник**



*Аденилатциклаза*



*ц-АМФ-фосфо-  
диэстераза*



## Вторичные посредники

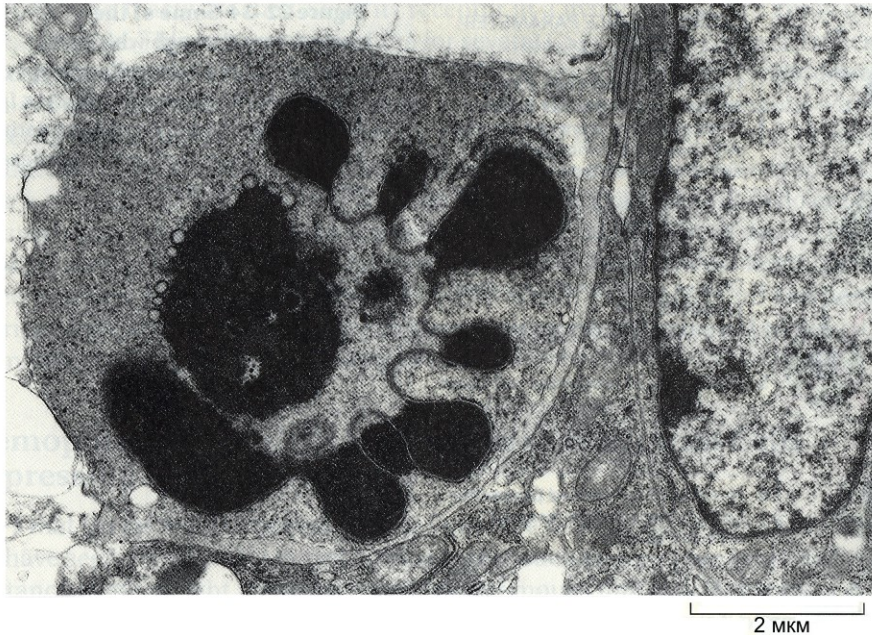
ц-АМФ	Ц
Ca <sup>++</sup> + кальмодулин (тропонин)	Ц
ц-ГМФ	Ц
инозитолтрифосфат	Ц (М)
диацилглицерол	М
церамид	М
фосфатидная кислота	М
ц-АДФ	Ц
5'-АМФ	Ц
...	



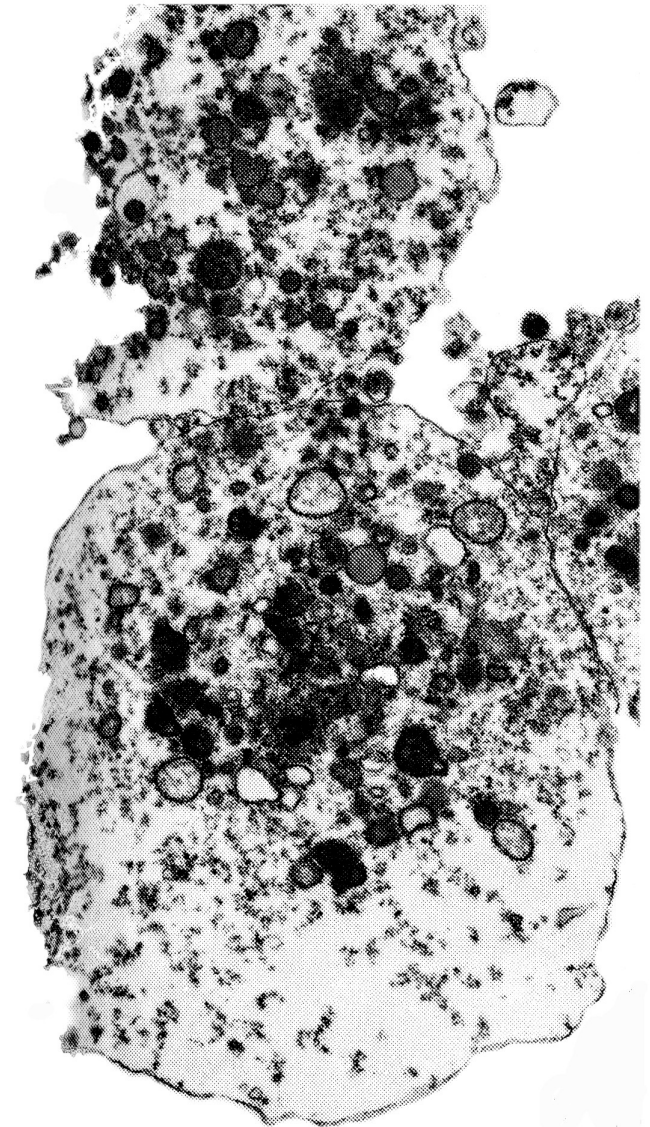
*Первые результаты секвенирования генома человека показали, что информация о белках, участвующих в регуляции работы клетки, занимает в геноме значительную часть.*

<b>Геном человека</b>	<b>2,91 x 10<sup>9</sup> н.п.</b>
Повторяющаяся ДНК	50%
Экзоны	1,5 %
Число псевдогенов	более 20 000
Число генов	~ 23 000,
Среди них гены:	
Иммуноглобулинов	765 доменов
<b>Белков, связанных с ДНК</b>	<b>13,55%</b>
<b>Белков передачи сигналов</b>	<b>12,5 %</b>
<b>Рецепторов</b>	<b>5%</b>
<b>Протеинкиназ</b>	<b>2,8%</b>
Ферментов (других)	10,4 %
Белков цитоскелета	2,8%
Белков клеточной адгезии	1,9%

# Апоптоз и некроз- две формы клеточной смерти



*Морфологические изменения в ядре апоптирующей клетки (слева) и в клетке, погибающей путем некроза (справа)*



# АПОПТОЗ

(АТФ-зависимый процесс)

- Уменьшение размеров клетки
- Нарушение проницаемости мембран
- Фрагментация ДНК (размер фрагментов около 50 000 п.н.)
- Увеличение  $Ca^{2+}$  в цитозоле
- Фрагментация ДНК (размер фрагментов около 150-200 п.н.)
- Дальнейшее сморщивание клетки
- Понижение pH в цитозоле
- Потеря функций мембран
- Распад на апоптозные тельца
- Органеллы интактны (кроме митохондрий)
- Фагоцитоз макрофагами и окружающими клетками (фосфатидилсерин как маркер)
- Воспаления нет

# Некроз

(может идти при 4°C)

- Набухание клетки и клеточных органелл, конденсация хроматина
- Полный лизис клетки
- Нарушение проницаемости и затем целостности мембраны
- Фрагментация ДНК после лизиса клетки
- Фагоцитоз макрофагами и лейкоцитами.
- Развивается воспаление.

## Апоптоз

Гибель пролиферирующих  
клеток

## Некроз

Гибель нейронов в  
эмбриогенезе, яйцевых  
фолликулов, клеток  
эпителия кишечника при  
обновлении, патологии

## Индукторы апоптоза

Дефицит факторов роста

Дефицит глюкозы

Химиотерапевтические вещества

Гипертермия

УФ- и гамма-излучение

Перекись водорода

Перекисное окисление липидов

Свободные радикалы

Вирусы

Потеря естественного окружения  
клеток

Экспрессия гена *P53*

Эспрессия протоонкогена *c-тус*

Другие факторы

Апоптоз и некроз могут  
вызываться и  
предотвращаться одними и  
теми же факторами. Часто  
для включения программы  
некроза концентрация  
повреждающего фактора  
должна быть выше.

Некроз рассматривают как «последний рубеж» на пути распространения инфицированных или поврежденных клеток