

## **ЛЕКЦИЯ №8**

***БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ***

***КЛЕТОЧНОЙ***

***СИГНАЛИЗАЦИИ***

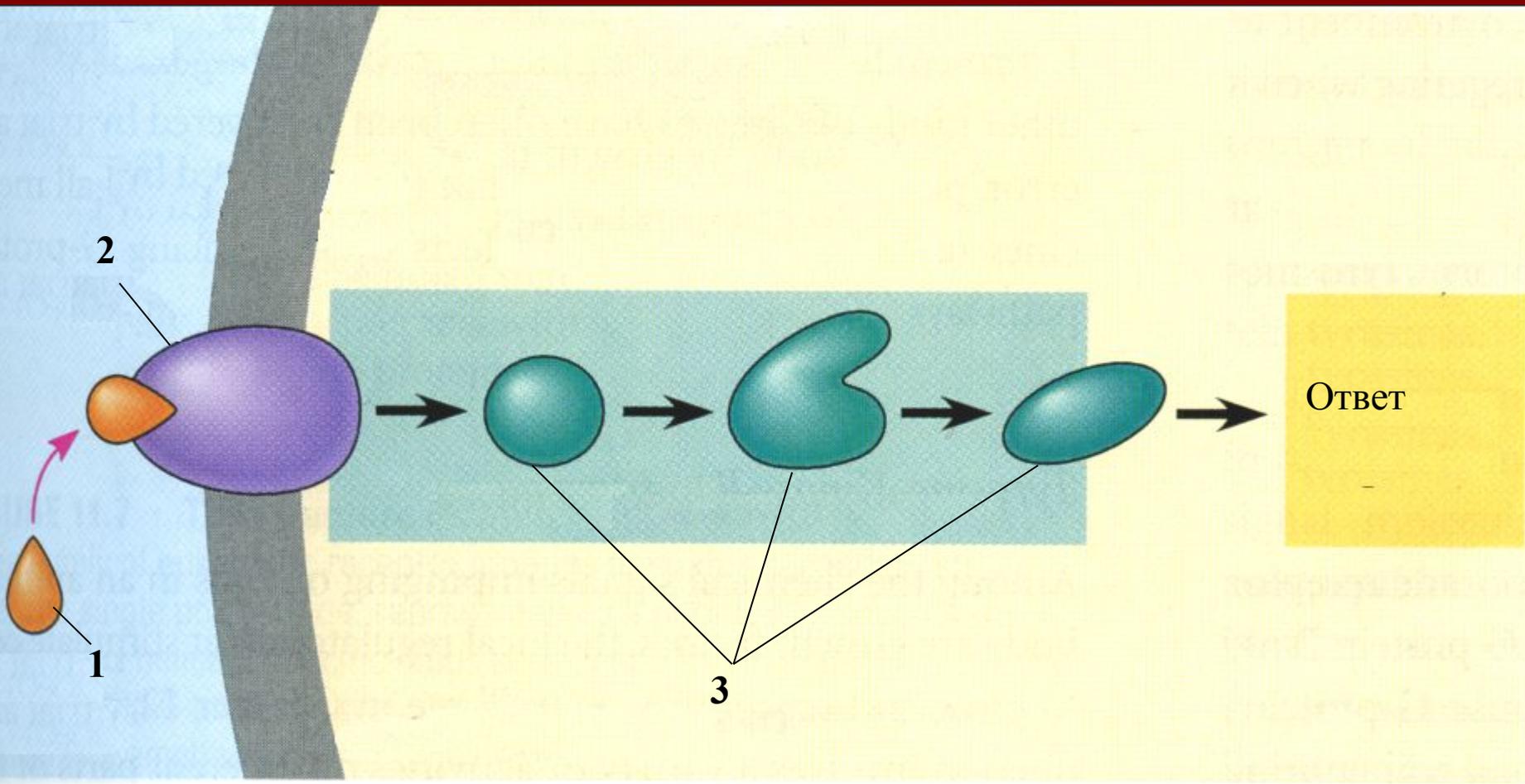
На лекции рассматриваются

следующие вопросы:

- понятие о клеточной сигнализации и ее типы;
- внутриклеточные рецепторы и их характеристика;
- поверхностные рецепторы и их характеристика;
- общие механизмы проведения сигнала;
- ответ клетки на действие сигнала

Клеточная сигнализация – это процесс получения и обработки клеткой информации, поступающей из окружающей среды в виде разнообразных сигналов физической или химической природы, результатом чего служит специфический ответ клетки на действие сигнала.

Клеточная сигнализация осуществляется сигнальными системами, материальную основу которых на молекулярном уровне составляют рецепторы, элементы сигнал передающих путей и эффекторные белки, реализующие ответ клетки на действие сигнала.



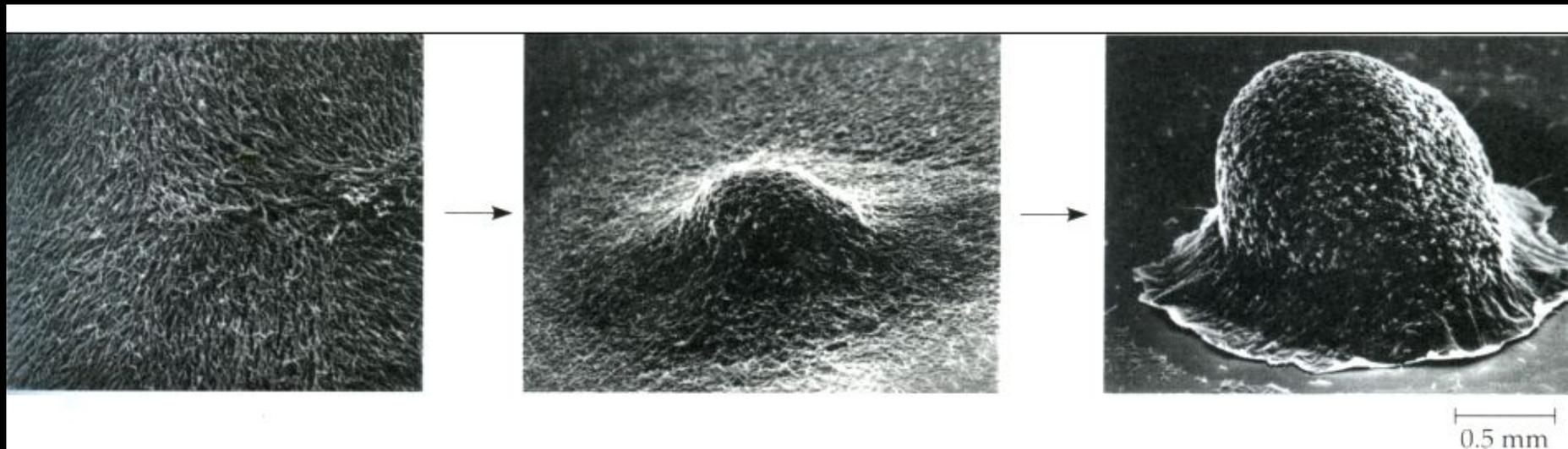
## Структура сигнальной системы

**1-сигнальная молекула; 2- рецептор; 3- релейные молекулы**

Общий принцип функционирования сигнальных систем состоит в том, что *внешний сигнал*, взаимодействуя с рецептором клеток-мишеней, вызывает изменение конформации рецептора и его активацию, результатом чего служит передача полученной рецептором информации к эффекторным белкам, обеспечивающим *ответ клетки на действие сигнала*.

Клеточная сигнализация играет большую роль в формировании адаптивных реакций про- и эукариотических организмов в ответ на действие факторов окружающей среды.

У многоклеточных животных клеточная сигнализация обеспечивает координацию и интеграцию деятельности составляющих их клеток в составе целостного организма.



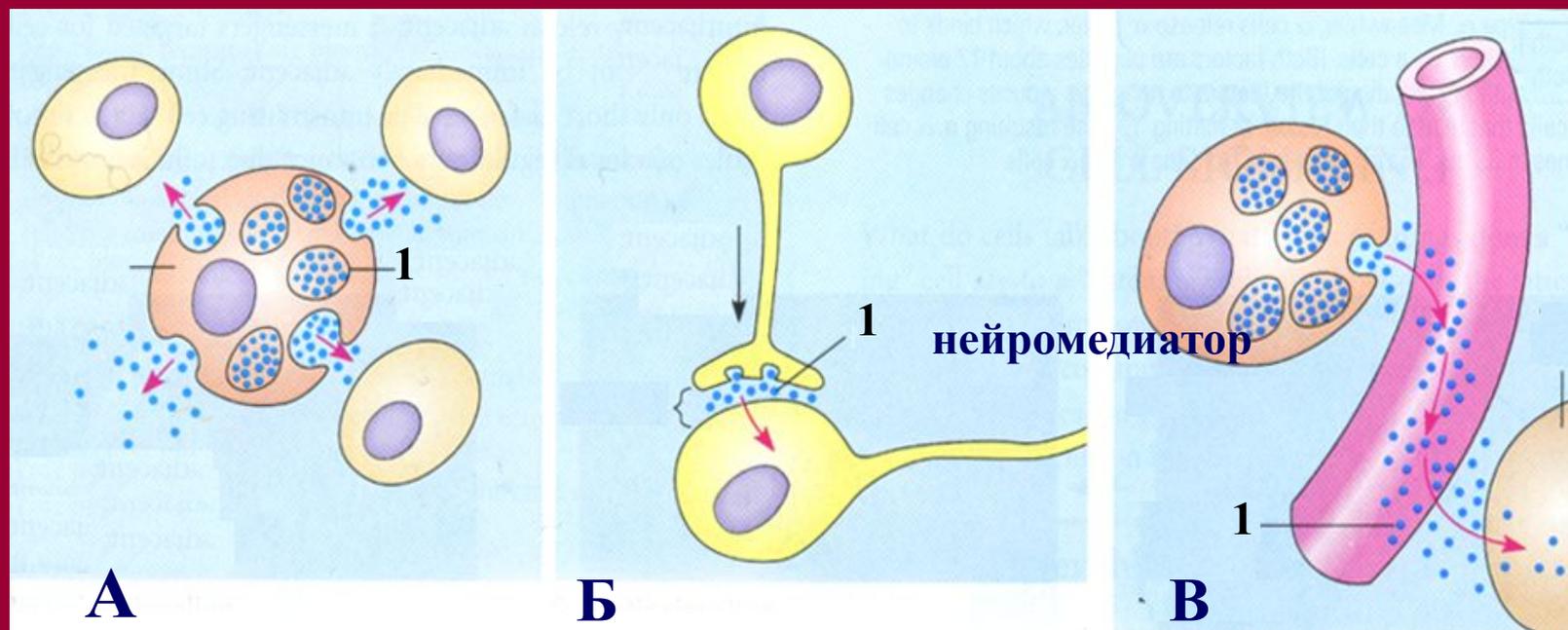
Клеточная сигнализация у прокариотических  
клеток

## Типы клеточной сигнализации с использованием химических сигнальных молекул:

- **паракринная** сигнализация характеризуется выделением клеткой химических веществ, которые оказывают действие лишь **на клетки ближайшего окружения**;
- **аутокринная** сигнализации, при которой клетка выделяет вещества, действующие **на ту же самую клетку**.
- **юкстакринная** сигнализация отличается передачей сигнала **от одной клетки другой в результате адгезии молекул**

- **синаптическая** сигнализация, встречается лишь у животных, имеющих **нервную систему**. Характеризуется секрецией нейронами в синаптическую щель **сигнальных молекул- нейромедиаторов**.

- **эндокринная** сигнализация характеризуется секрецией клетками эндокринных желез **сигнальных молекул - гормонов** в кровеносное русло или в тканевую жидкость, которые затем разносятся с током крови к клеткам - мишеням по всему организму.



## Типы клеточной сигнализации

А-паракринная сигнализация; Б-синаптическая  
сигнализация; В-эндокринная сигнализация

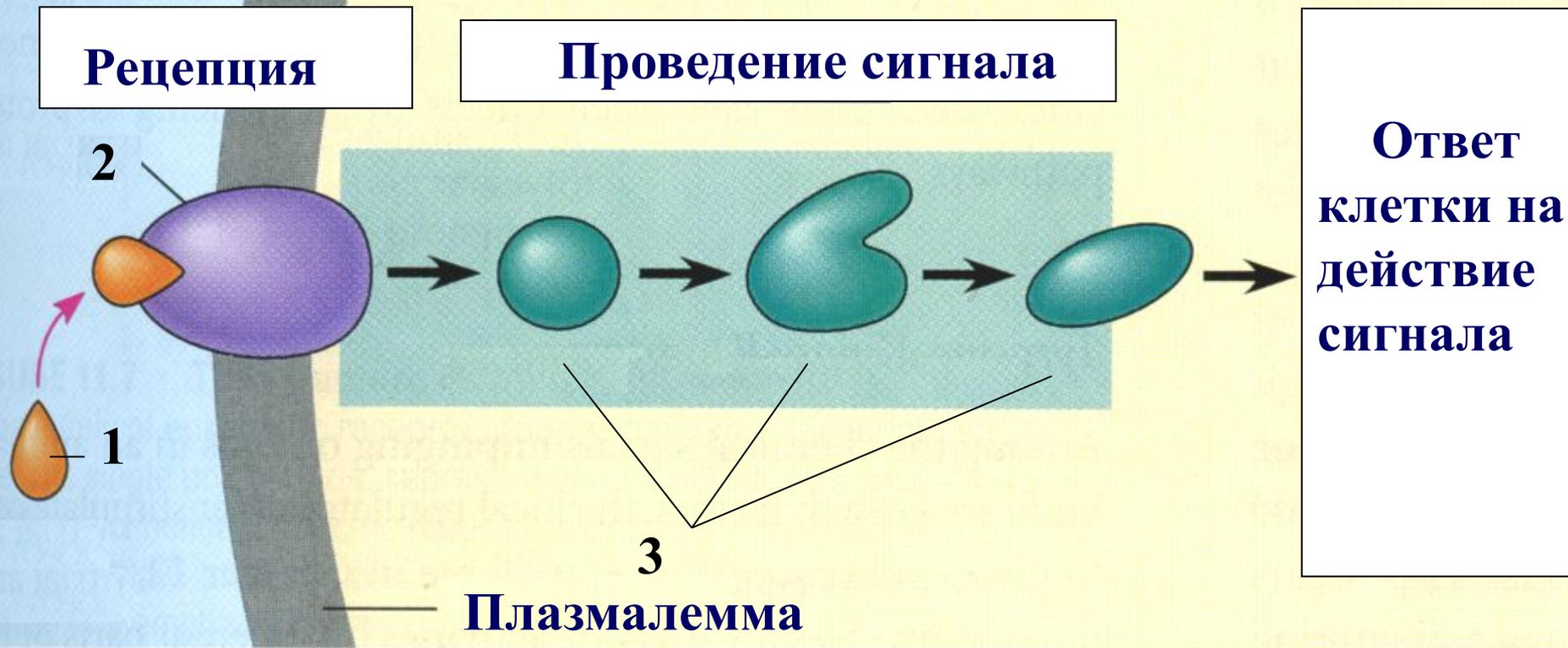
1- секретируемые сигнальные молекулы

## Характеристика химических сигнальных молекул

<b>Классы первичных посредников</b>	<b>Характеристика</b>	<b>Химическая природа и примеры.</b>
<b>Локальные химические медиаторы</b>	<b>Вещества, которые оказывают влияние лишь на соседние клетки.</b>	<b>В основном белки ( факторы роста, цитокины и др.)</b>
<b>Нейромедиаторы</b>	<b>Химические соединения, передающие сигнал в синапсах и действующие только на постсинаптическую клетку.</b>	<b>Пептиды (вазопрессин, окситоцин и др.), производные аминокислот (ацетилхолин, норадреналин и др.)</b>
<b>Гормоны</b>	<b>Вещества, выделяемые эндокринными клетками; влияют на клетки, расположенные на большом удалении от места секреции гормонов.</b>	<b>Белки (соматотропный гормон, инсулин и др.), стероиды (тестостерон, альдостерон и др.), производные аминокислот (тироксин, адреналин и др.)</b>

**Выделяют  
три стадии клеточной сигнализации:**

- **рецепция;**
- **проведение сигнала к эффекторным молекулам;**
- **ответ клетки на действие сигнальных молекул.**



## Общая схема сигнализации

1-сигнальная молекула; 2- рецептор; 3- релейные молекулы

Клетки-мишени распознают сигнальные молекулы с помощью рецепторов.

Механизм распознавания сигналов осуществляется на основе конформационного соответствия молекул лиганда и рецептора, которые «подходят» друг к другу также как «ключ подходит к замку».

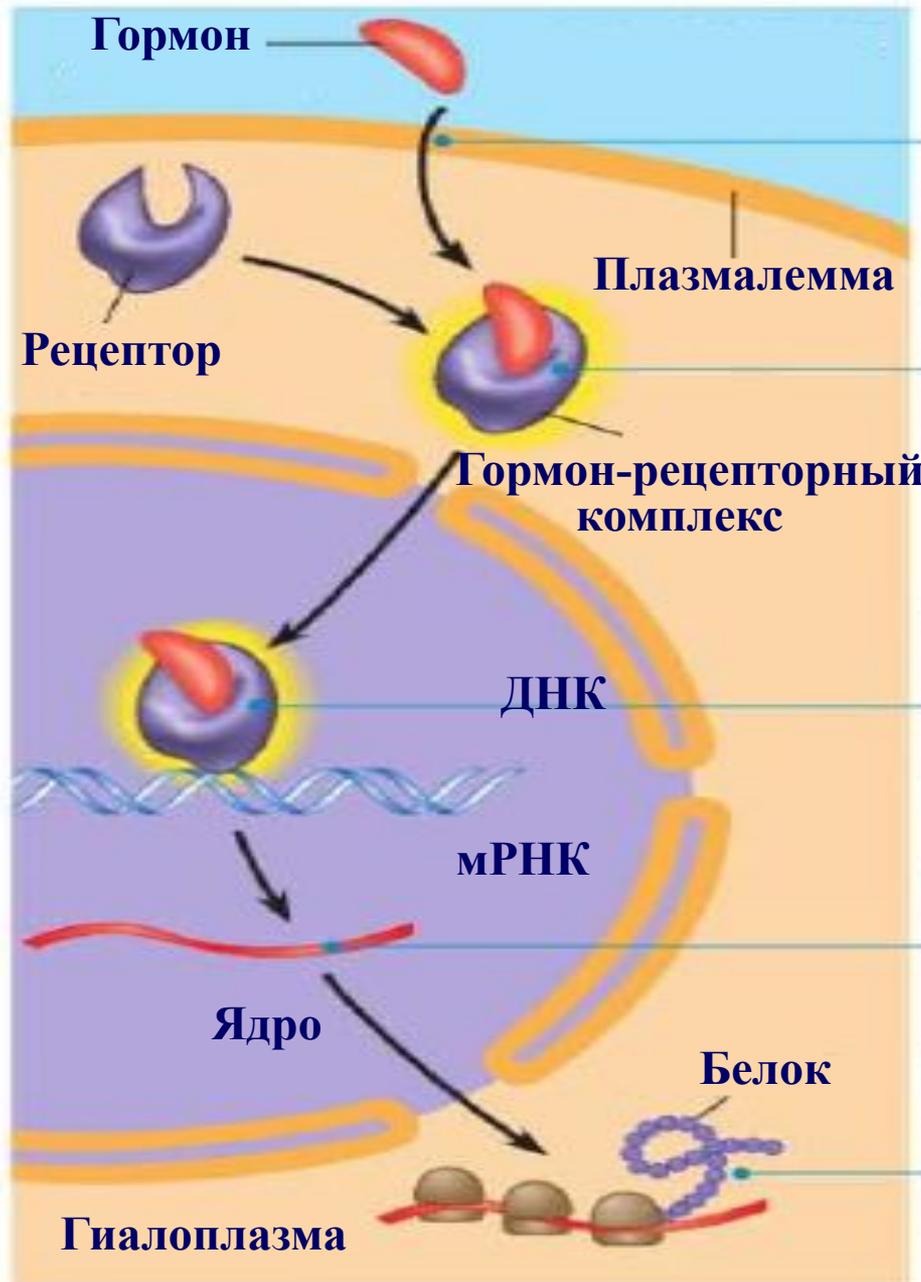
Рецепторы по локализации их в клетке подразделяют на две группы:

- внутриклеточные рецепторы;
- рецепторы клеточной поверхности

***Внутриклеточные*** рецепторы расположены в ***цитозоле*** клетки или **ядре**. Химическими сигналами для них служат ***молекулы, которые переносятся через липидный бислой*** плазматической мембраны посредством простой диффузии.

Внутриклеточные рецепторы не только распознают и связывают сигнальные молекулы, но и сами участвуют в передаче сигнала, выполняя часто функцию транскрипционных факторов.

# Передача сигнала внутриклеточным рецептором



Перенос гормона через плазмалемму

Связывание гормона с рецептором и активация рецептора

Перенос гормон-рецепторного комплекса в ядро и его связывание с регуляторными последовательностями гена

Транскрипция гена

Трансляция мРНК гена

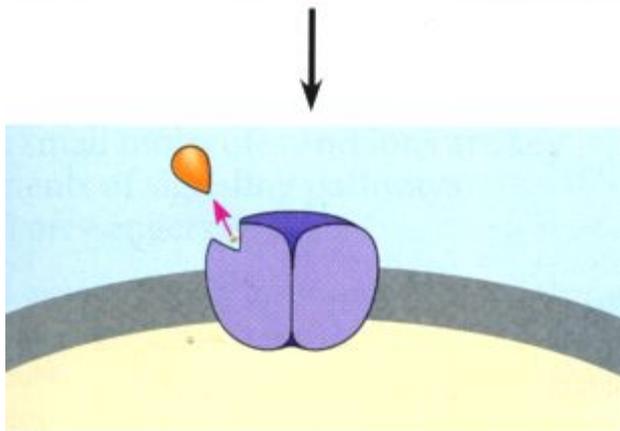
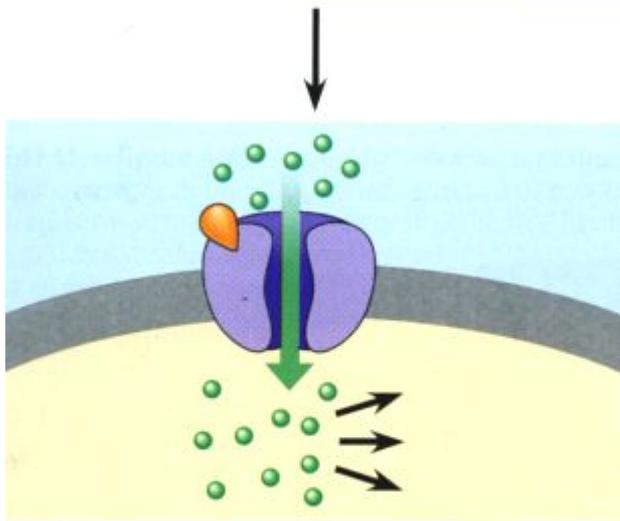
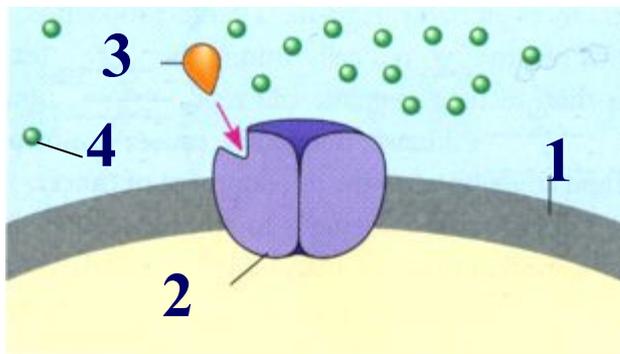
Рецепторы, расположенные в плазматической мембране, или *рецепторы клеточной поверхности*, относятся к интегральным мембранным белкам. Они взаимодействуют с сигнальными молекулами, общим признаком которых служит гидрофильность.

Выделяют три главных типа рецепторов  
клеточной поверхности:

- рецепторы ионных каналов;
- рецепторы, сопряженные с **G**- белками;
- каталитические рецепторы.

*Рецепторы ионных каналов* представляют собой *регулируемые лигандами ионные каналы.*

Сигнальные молекулы, связываясь с белком рецептором, изменяют его конформацию, в результате чего ионные каналы открываются или закрываются.



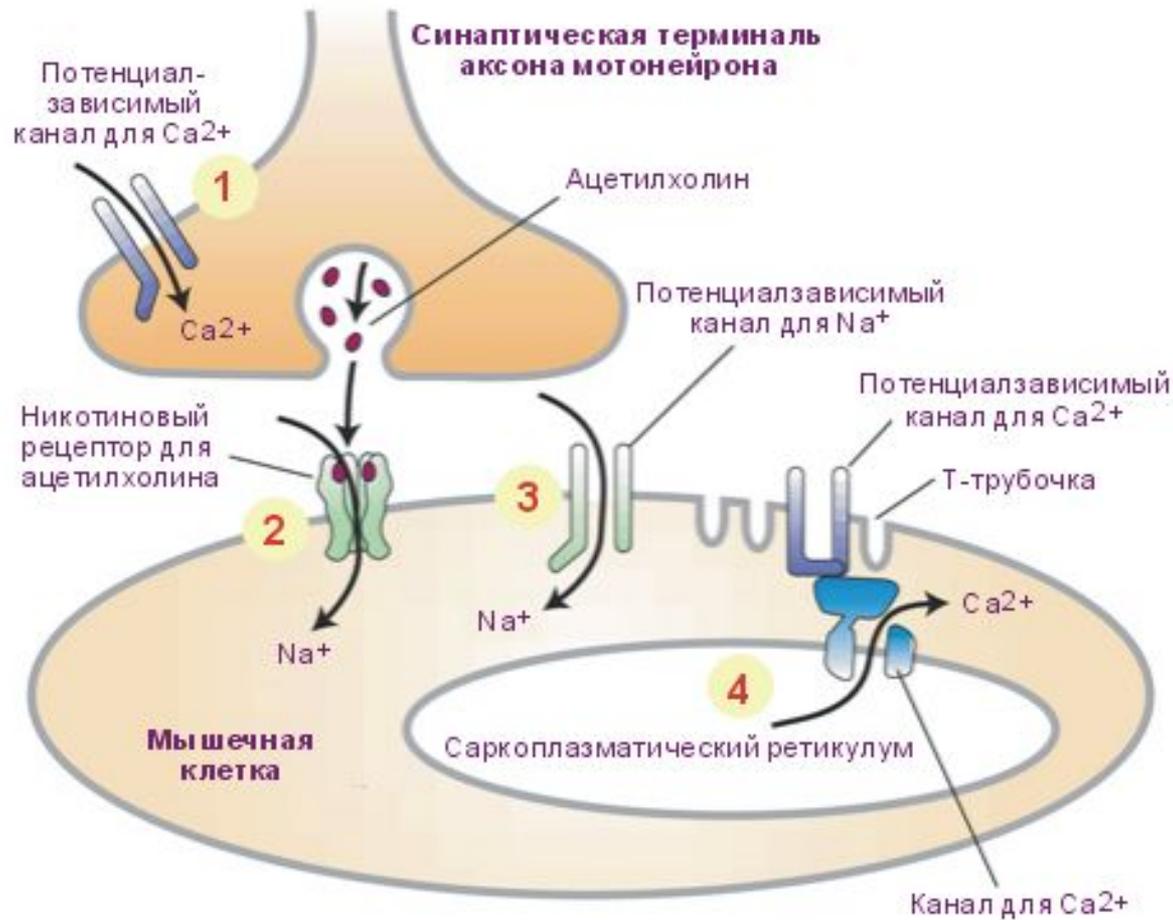
## Канальный рецептор

1- плазмалемма;

2- рецептор;

3- сигнальная молекула;

4- ионы кальция



**Передача сигнала никотиновым ацетилхолиновым рецептором**

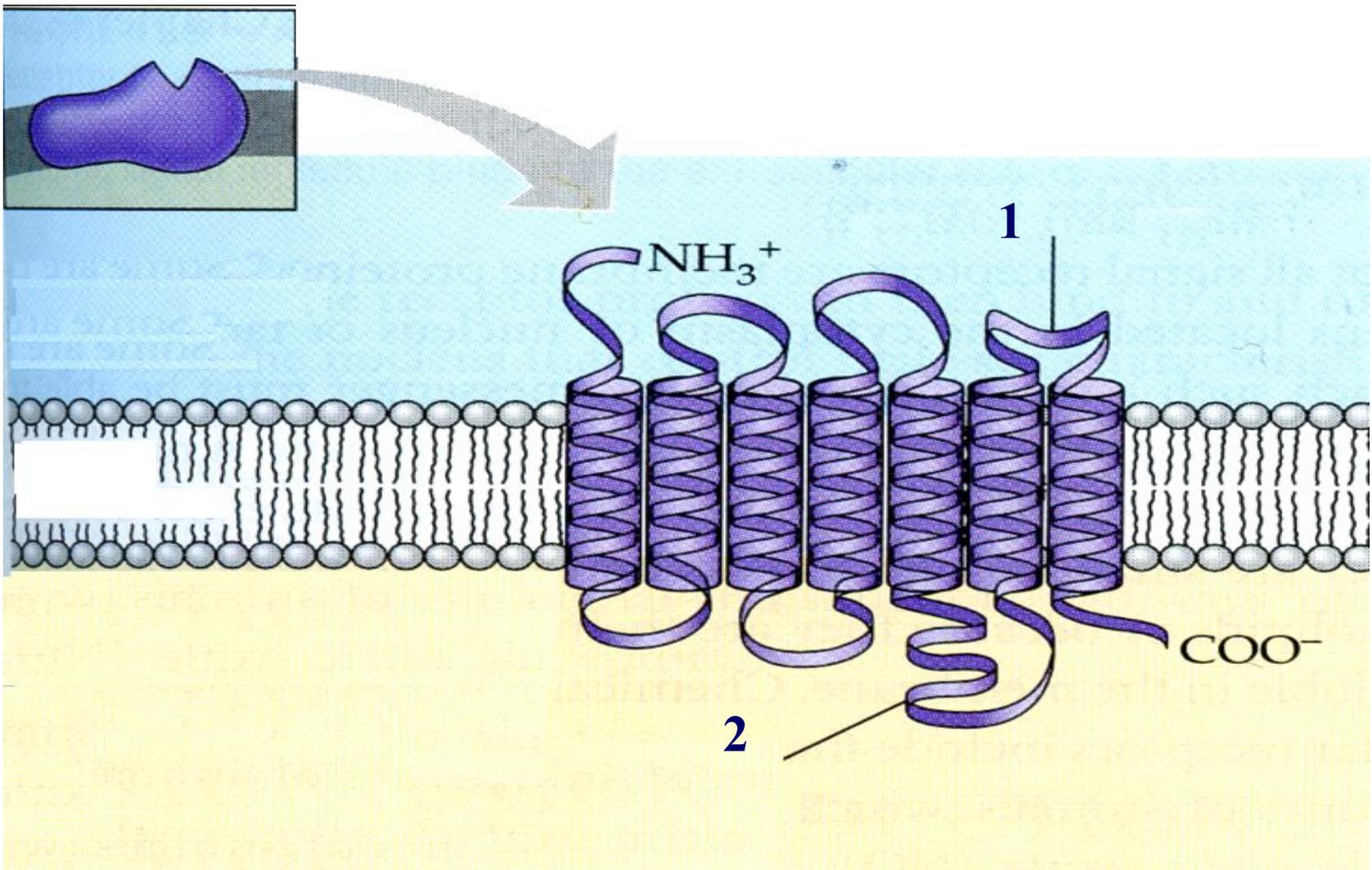
**1-2-3-4 – последовательность открытия ионных каналов.**

## Принцип работы ацетилхолинового рецептора

- проведение электрического импульса по нейрону;
- освобождение нейроном ацетилхолина в синаптическую щель;
- связывание ацетилхолина с рецептором ионного канала;
- открытие ионного канала;
- перенос катионов **Na<sup>+</sup>** в мышечную клетку;
- деполяризация мембраны и сокращение мышцы;
- удаление ацетилхолина из синаптической щели.

**Механизм синаптической передачи сигналов между электрически возбудимыми клетками с помощью рецепторов ионных каналов заключается в преобразовании ими химических сигналов в электрические.**

*Рецепторы, сопряженные с G-белками,*  
функционируют в тесной кооперации с  
регуляторными G-белками. Они  
встречаются у всех представителей  
эукариот и отличаются широкой  
функциональной специализацией.



**Структура рецептора, сопряженного с G-белками**

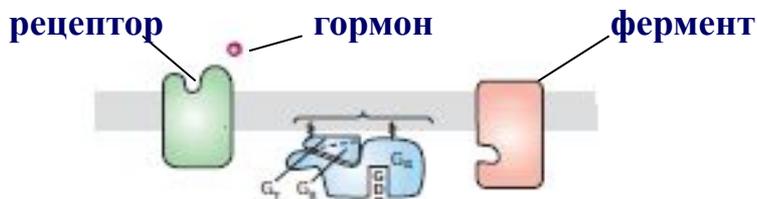
**1- сигнал-связывающий участок; 2-участок , взаимодействующий с G-белком**

Рецепторы, сопряженные с **G**-белками, *передают сигнал путем активации или инактивации определенных ферментов или ионных каналов, связанных с плазматической мембраной.*

Взаимодействие между рецептором и ферментом или ионным каналом осуществляется опосредованно через **G**-белки.

**G-белки** имеют центры связывания гуаниловых нуклеотидов: гуанозиндифосфата (ГДФ) и гуанозинтрифосфата (ГТФ). G-белки обладают **собственной фосфатазной активностью**, позволяющей им гидролизовать ГТФ до ГДФ.

G-белки функционируют как выключатели. Если с G-белком связан ГТФ, то **G-белок активен**. Если с G-белком связан ГДФ –то **G-белок неактивен**.

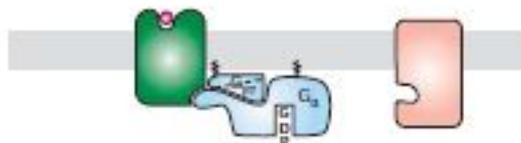


Неактивный рецептор и неактивный G-белок

Схема рецепции и инициации проведения сигнала с участием рецепторов, сопряженных с **G**-белками.



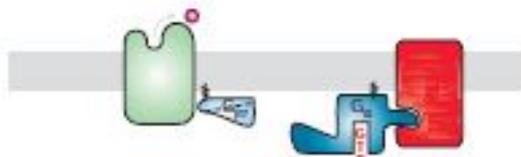
Активация рецептора



Связывание G-белка с рецептором



Активация G-белка



Связывание G-белка с ферментом; активация фермента; диссоциация гормона от рецептора



G-белок гидролизует ГТФ до ГДФ  
G-белок и рецептор возвращаются в исходное неактивное состояние

-  Неактивный рецептор
-  Активный рецептор
-  Неактивный фермент
-  Активный фермент

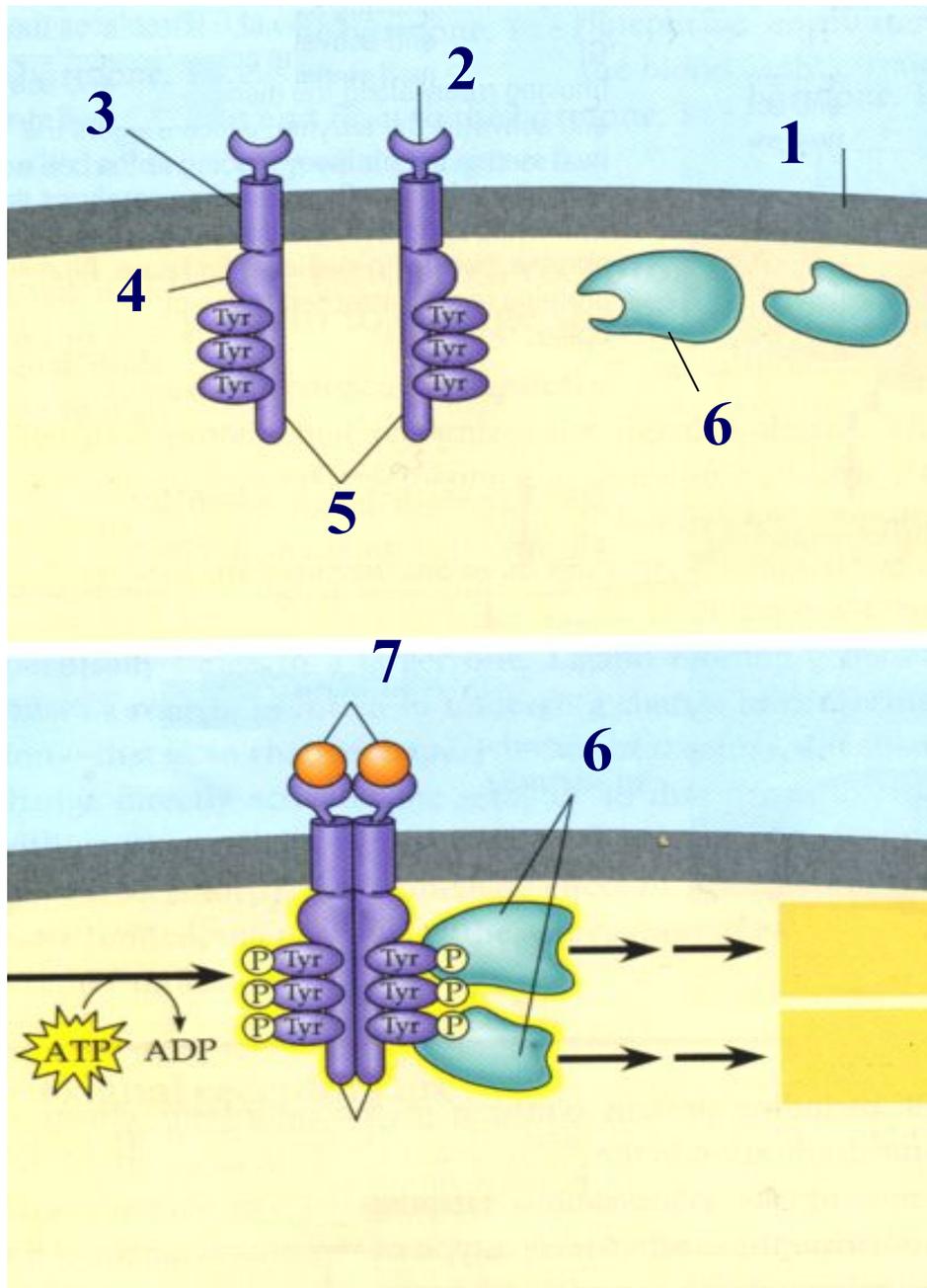
# Принцип работы рецептора, сопряженного с G-белком

- связывание сигнальной молекулы с рецептором;
- активация рецептора;
- связывание G-белка с рецептором;
- активация G-белка (замещение ГДФ на ГТФ);
- связывание G-белка с ферментом;
- активация фермента;
- диссоциация гормона от рецептора;
- гидролиз G-белком ГТФ до ГДФ;
- возврат G-белка и фермента в исходное состояние.

*Каталитические рецепторы* обладают собственной *ферментативной активностью*.

Сигнальные системы с участием каталитических рецепторов играют большую роль в регуляции метаболизма, роста, деления и дифференцировки клеток.

# Тирозинкиназный рецептор



- 1 - плазмалемма;
- 2 - сигнал-связывающий участок;
- 3 - мембранный домен;
- 4,5 - тирозин-киназные рецепторные белки;
- 6 - релейный белок;
- 7- сигнальная молекула.

**Цитоплазматический домен рецептора функционирует как тирозинкиназа — фермент, который переносит фосфатные группы от АТФ на гидроксильную группу тирозиновых остатков белков.**

## **Принцип работы тирозинкиназного рецептора**

- связывание сигнальной молекулы с рецептором;**
- агрегация двух полипептидных цепей рецептора с образованием димерного белка;**
- перекрестное автофосфорилирование тирозиновых остатков цитоплазматических доменов рецептора;**
- активация рецептора;**
- активация рецептором релейных белков.**

**Передача сигнала от рецепторов клеточной поверхности к эффекторным молекулам включает цепь молекулярных взаимодействий релейных белковых молекул, которые сопровождаются специфическими изменениями их конформации и биологической активности.**

**Сигнал, подобно падающему домино, передается другим релейным молекулам, последовательно активируя их, и достигает, в конце концов, эффекторных белков, реализующих ответную реакцию клетки.**

**Многие релейные белки**, участвующие в проведении сигнала от рецепторов клеточной поверхности к эффекторным белкам представляют собой *протеинкиназы* — ферменты, которые переносят фосфатную группу от молекул АТФ на другие белковые молекулы, в результате чего биологическая активность фосфорилированных белков изменяется. **Цитоплазматические протеинкиназы**, участвующие в передаче сигнала в клетке, отличаются высокой специфичностью по отношению к своему субстрату, благодаря чему достигается «адресное» фосфорилирование только определенных белков.

Наряду с протеинкиназами большую роль в передаче сигналов играют ферменты *протеинфосфатазы*, которые быстро удаляют **фосфатные группы** от белков. Этот процесс получил название дефосфорилирования. За счет дефосфорилирования протеинфосфатазами белков, ранее фосфорилированных протеинкиназами, достигается переход их из активного в исходное неактивное состояние, что делает возможным проведение нового сигнала от рецептора.



## Каскад реакций фософорилирования

1,2,3,-неактивные протеинкиназы; 1<sup>а</sup>, 2<sup>а</sup>, 3<sup>а</sup> -активные протеинкиназы;  
 4- неактивный белок; 5- активный белок; 6-протеинфосфатазы

Система, обеспечивающая фосфорилирование и дефосфорилирование релейных белков в клетке, действует как «молекулярный выключатель», который активирует или инактивирует белки, участвующие в проведении сигнала.

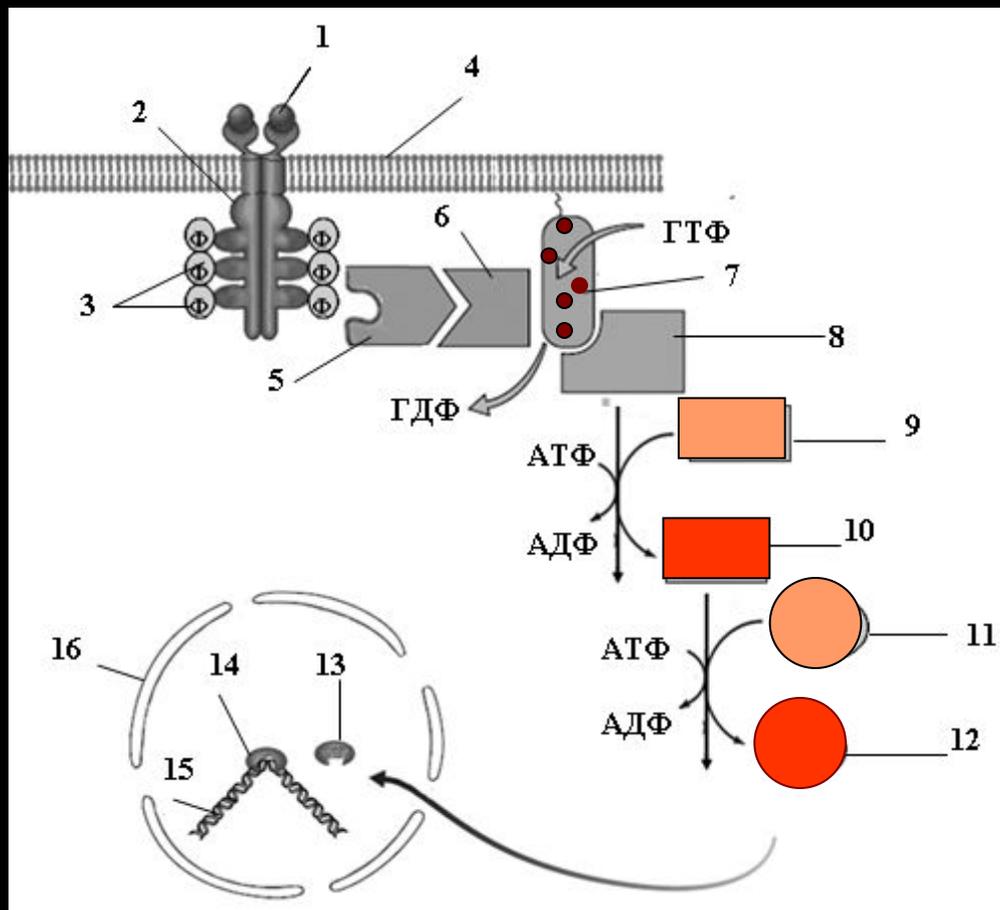
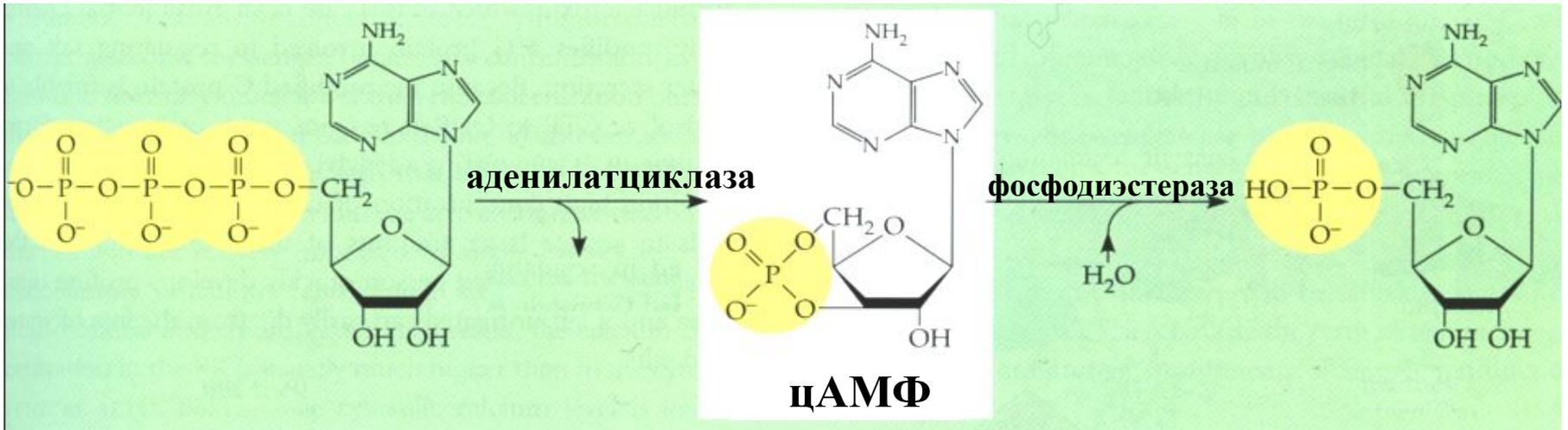


Схема проведения сигнала от рецепторов клеточной поверхности при связывании с ними факторов роста:

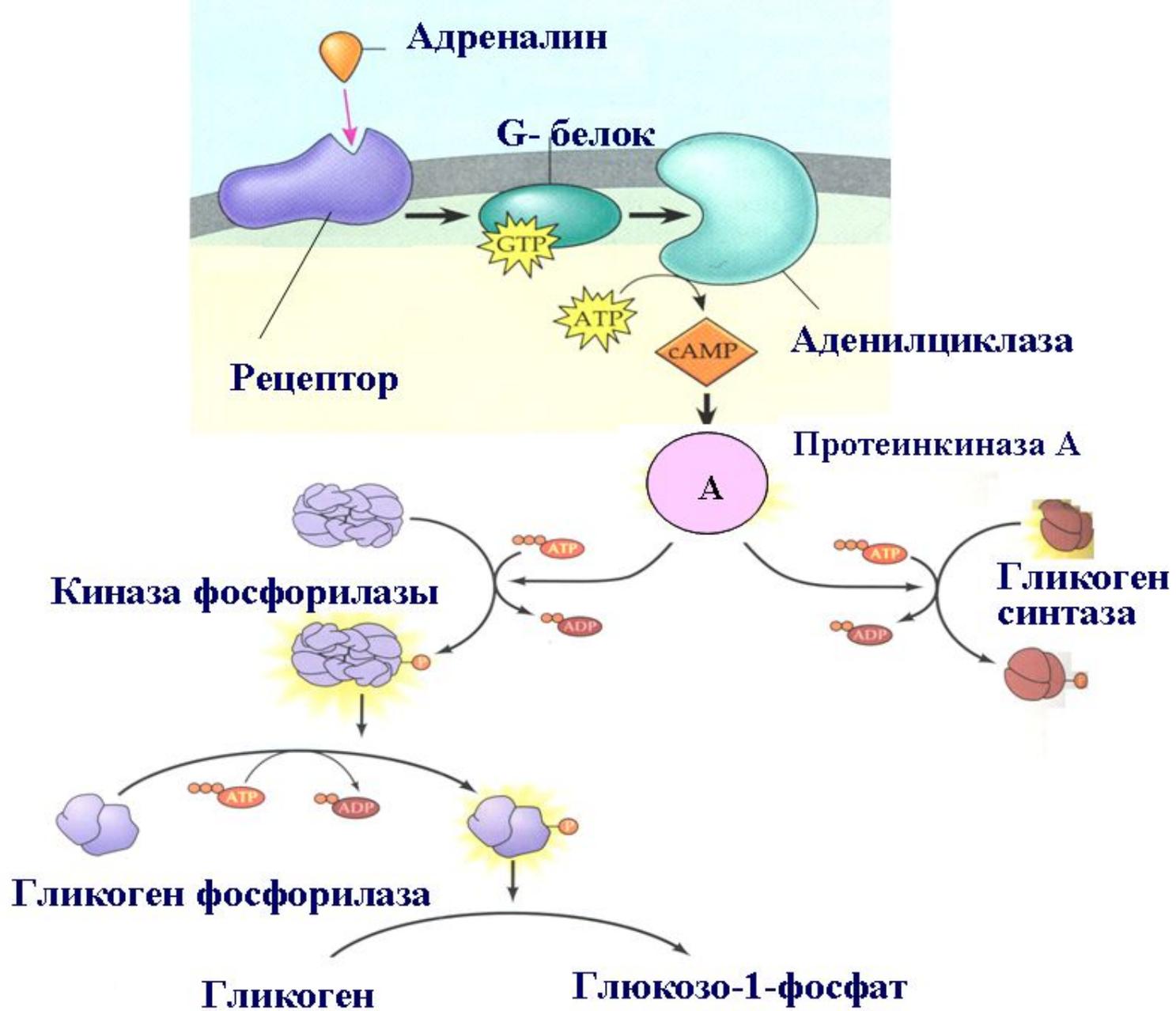
**1-сигнальная молекула (фактор роста); 2-активный тирозинкиназный рецептор; 3-фосфорилированные остатки тирозина цитоплазматических доменов; 5- Grb-белок; 6- SOS-белок; 7-Ras –белок; 8 активная МАКК; 9-неактивная МАКК; 10- активная МАКК; 11- неактивная МАК; 12- активная МАК; 13- неактивный транскрипционный фактор; 14-активный транскрипционный фактор; 15 ген контролирующей клеточное деление; 16-ядро**

Во многих сигнальных путях в проведении сигнала, наряду с белками, участвуют малые небелковые молекулы и ионы, которые получили название *вторичных посредников* или *вторичных мессенджеров*.

К наиболее распространенным вторичным посредникам относятся циклический аденозин монофосфат (цАМФ) и ионы  $\text{Ca}^{2+}$ .



## Преобразования циклического аденозинмонофосфата



**Схема проведения сигнала при взаимодействии адреналина с  $\beta$ - адренергическим рецептором клетки печени.**

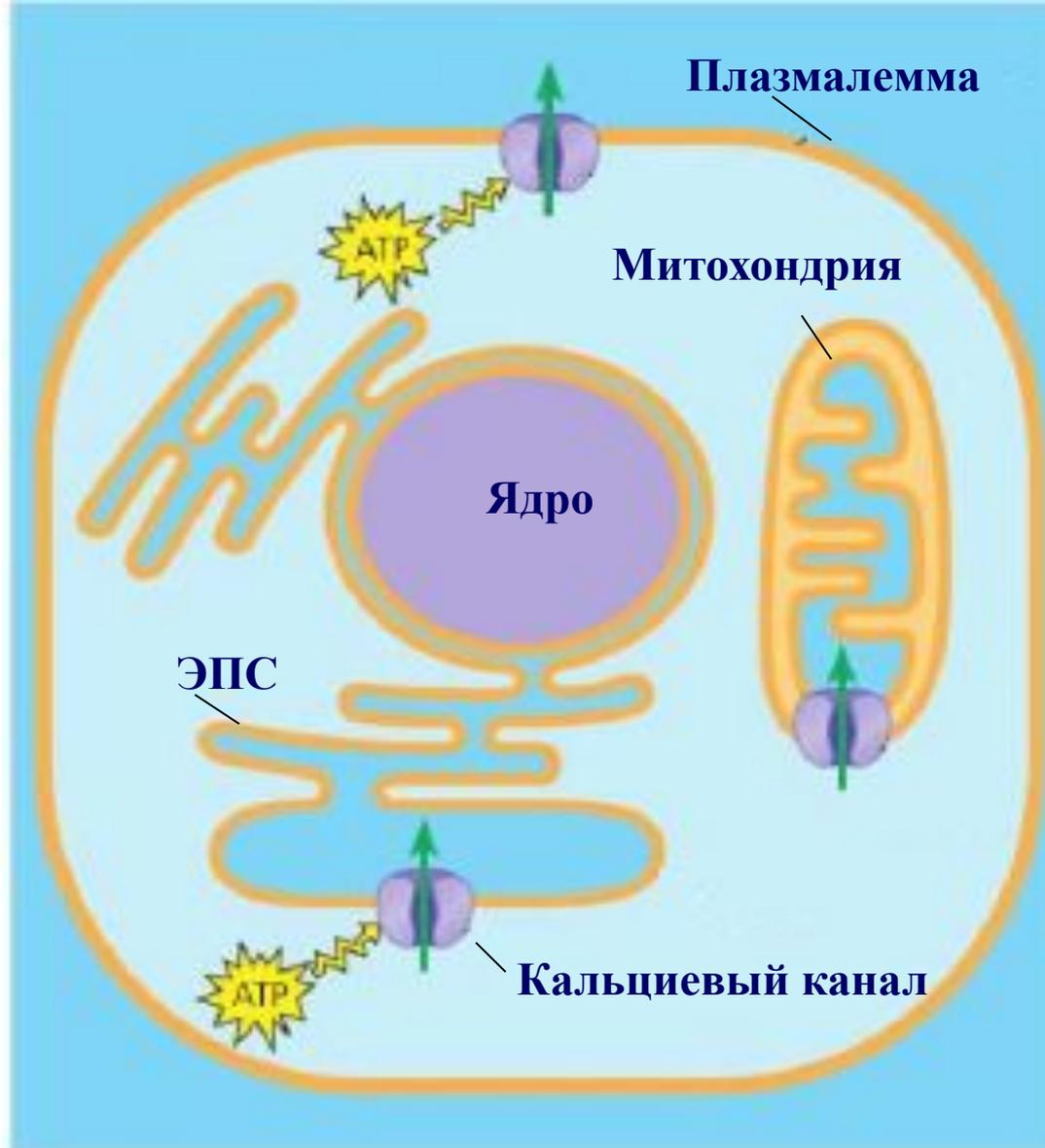
**Общая схема проведения сигнала в клетке печени.  
при взаимодействии адреналина с рецептором, сопряженным с  
G- белком:**

- связывание адреналина с рецептором;
- активация рецептора;
- активация G белка рецептором, в результате чего ГДФ, связанный с G- белком, замещается на ГТФ;
- активация G- белком фермента аденилциклазы;
- превращение аденилциклазой АТФ в цАМФ;
- активация цАМФ протеинкиназы А;
- активация протеинкиназой А фермента киназы фосфорилазы;
- активация ферментом киназа фосфорилазой фермента гликогенфосфорилазы;
- деполимеризации гликогена гликогенфосфорилазой с образованием глюкозо-1 фосфата.

Действие адреналина сопровождается усилением распада гликогена и прекращением его синтеза , что способствует максимальной мобилизации энергетических ресурсов организма в условиях стресса.

**Использование в сигнальных системах ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в качестве вторичных посредников определяется двумя особенностями указанных ионов :**

- низкой концентрацией ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоле клетки (примерно в 10000 раз меньше, чем в окружающей клетку среде);**
- способностью ионов  $\text{Ca}^{2+}$  связываться с различными внутриклеточными белками и изменять их биологическую активность.**

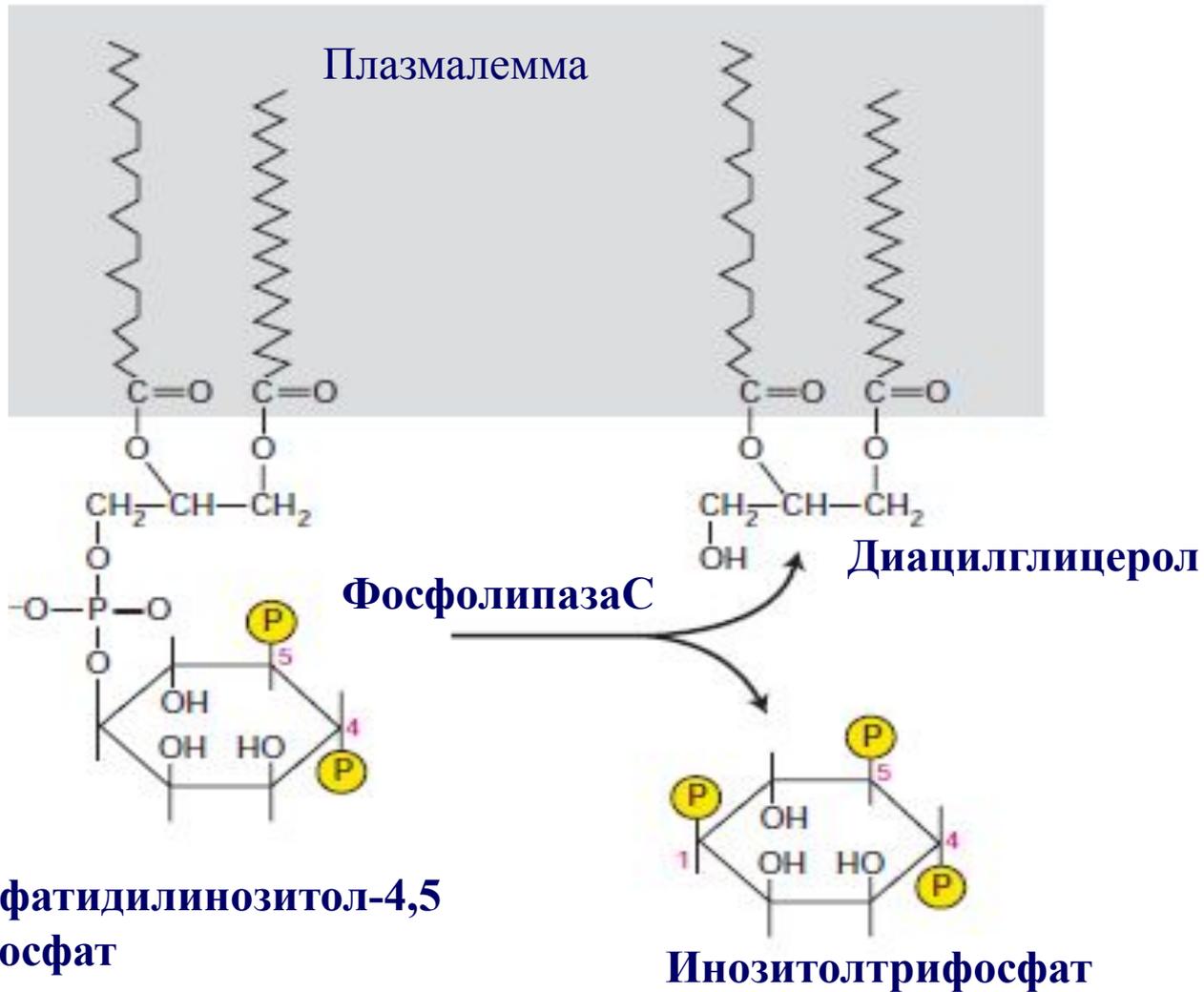


- Высокая концентрация ионов  $\text{Ca}^{2+}$
- Низкая концентрация ионов  $\text{Ca}^{2+}$

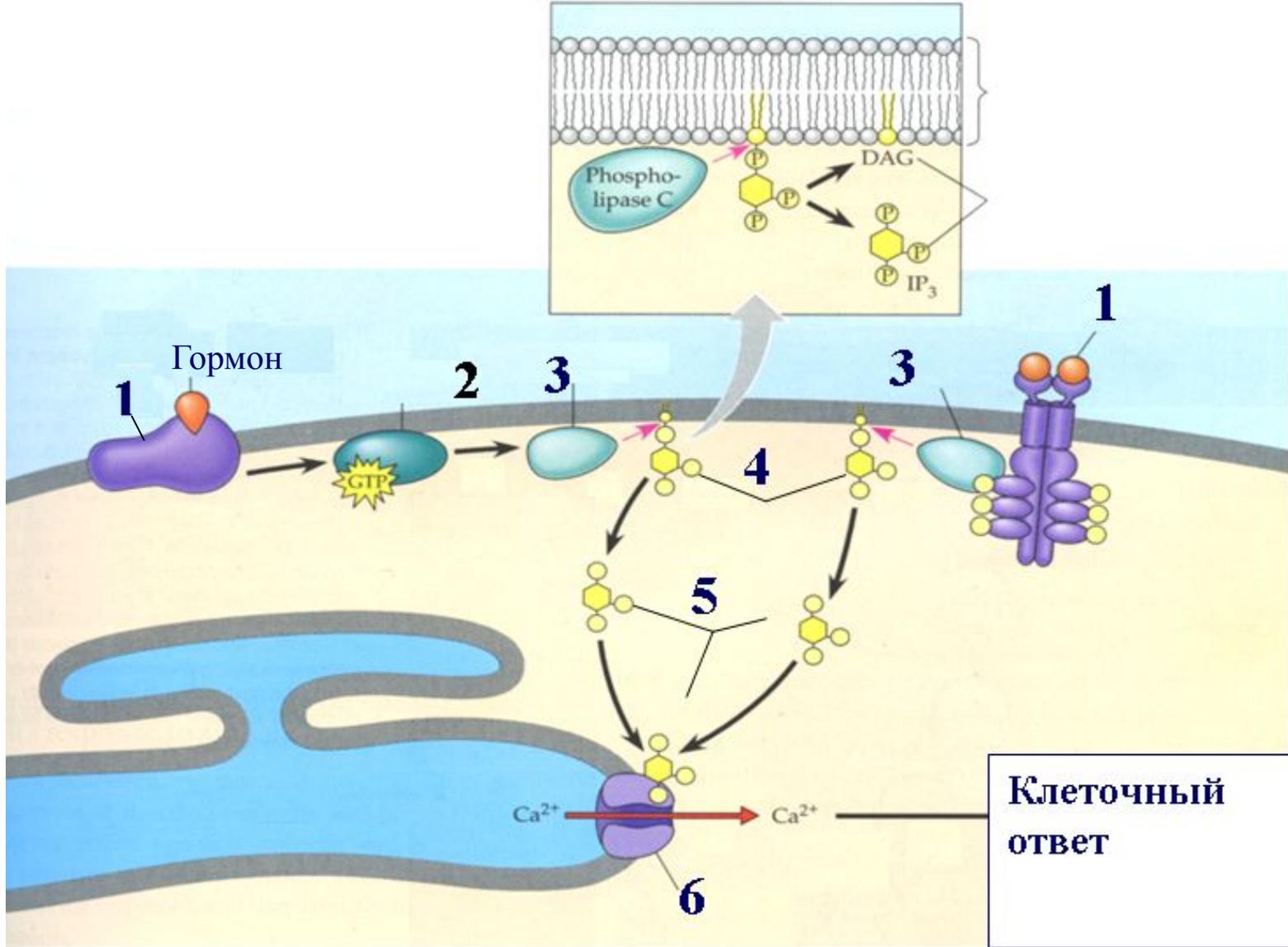
Схема транспорта ионов  $\text{Ca}^{++}$  из цитозоля клетки в окружающую среду эпс

В механизме проведения сигнала с участием ионов  $\text{Ca}^{++}$ , участвуют два других вторичных посредника: *инозитолтрифосфат и диацилглицерол.*

В клетках животных эти посредники образуются из мембранного липида фосфатидилинозитол-**4,5** дифосфата, под действием фермента фосфолипазы **C**, связанного с плазмалеммой клетки.



**Образование вторичных посредников инозитолтрифосфата и диацилглицерола в клетках млекопитающих**



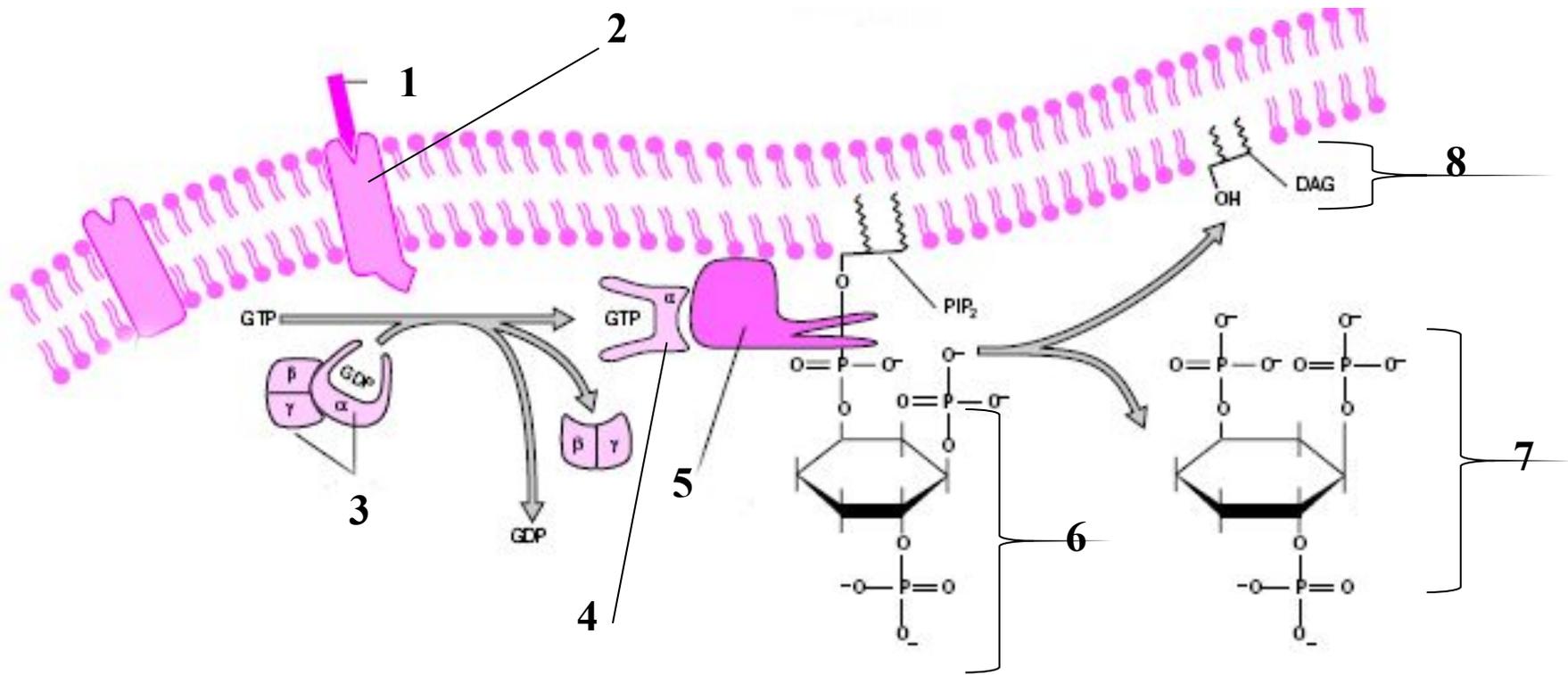
## Инозитол трифосфатный путь проведения сигнала

1- рецептор; 2 - G-белок; 3 - фосфолипаза C; 4- фосфатидинозитол-4,5 дифосфат; 5- инозитолтрифосфат; 6-кальциевый канал

# **Общая схема проведения сигнала с участием ионов кальция:**

- связывание сигнальной молекулы с рецептором;
- активация рецептора и G-белка;
- активации G-белком фермента фосфолипазы C;
- гидролиз под действием фосфолипазы C фосфатидинозитол - 4,5 дифосфата с образованием инозитолтрифосфата (PIP<sub>3</sub>) и диацилглицерола (DAG);
- связывание инозитолтрифосфата (PIP<sub>3</sub>) с рецепторами кальциевых каналов гладкой ЭПС;
- открытие кальциевых каналов ЭПС и выход ионов Ca<sup>2+</sup> из ЭПС в цитозоль;
- связывание ионов Ca<sup>2+</sup> с эффекторными белками и специфический ответ клетки на действие сигнала.

*Диацилглицерол активирует фермент протеинкиназу С, связанный с цитоплазматической мембраной клетки. Протеинкиназа С участвует во многих процессах, протекающих в клетке: клеточном делении, мембранном транспорте, секреции и др.*

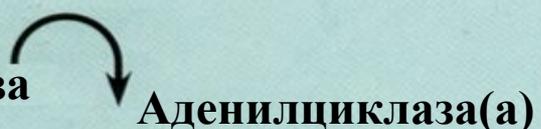
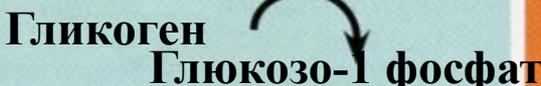


## Схема проведения сигнала при связывании АДФ с рецепторами тромбоцитов

1-АДФ; 2- рецептор; 3,4 G - белок; 5- фосфолипаза С; 6- фосфатидилинозитол-4,5 дифосфат ; 7- инозитолтрифосфат; 8 - диациглицерол

Наличие **нескольких релейных молекул**, вовлеченных в передачу сигнала, обеспечивает ■

- **усиление сигнала**;
- **возможность взаимодействия сигналов**, идущих *от разных рецепторов*;
- **возможность «ветвления» сигнальных путей**, идущих *от одного рецептора* и, как следствие этого, формирования нескольких ответных реакций клетки на действие одного и того же сигнала.

Сигнал, передающий путь	Кол-во акт молекул
Связывание адреналина с рецептором	1
	$10^2$
	$10^2$
	$10^4$
	$10^4$
	$10^5$
	$10^6$
	$10^8$

**Схема усиления сигнала при связывании адреналина с  $\beta$ - адренергическим рецептором клетки печени.**

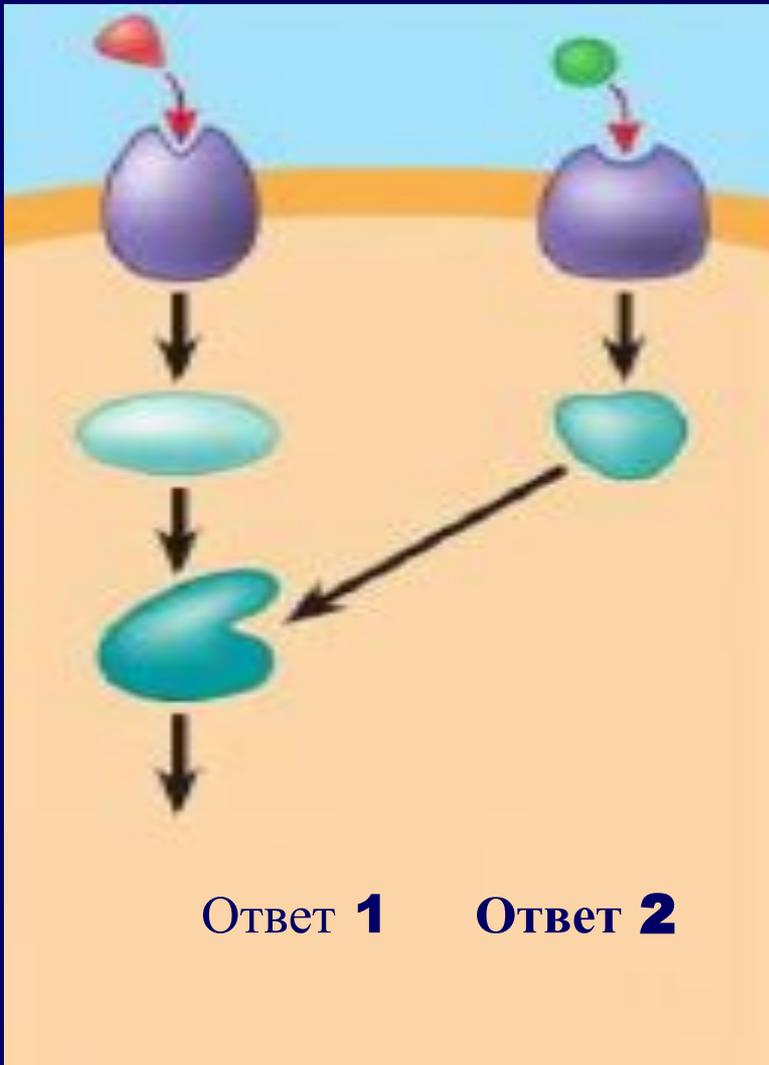


Схема взаимодействия сигналов,  
идущих от разных рецепторов

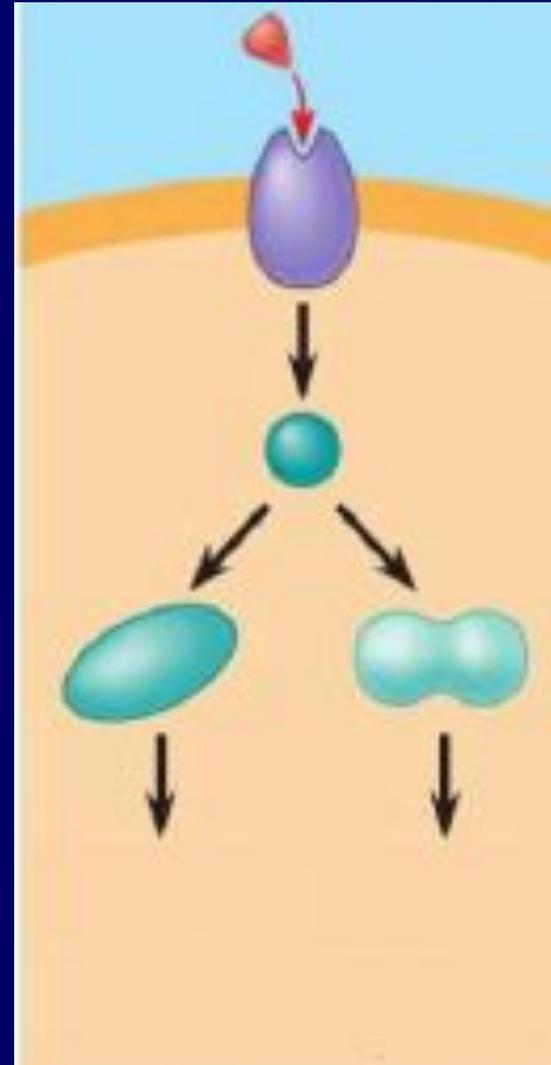


Схема «ветвления» сигнальных  
путей, идущих от одного  
рецептора

*Ответные реакции клеток на действие сигнальных молекул отличаются высокой специфичностью.*

Это означает, что одни и те же сигнальные молекулы, связываясь с рецепторами клеток разных типов, вызывают у них, как правило, разные ответы.

Специфичность ответа клетки на действие сигнальных молекул объясняется:

- способностью одних и тех же сигнальных молекул связываться с разными рецепторами;
- специфичностью набора эффекторных белков, присущего каждому типу клеток

*Обратимый характер изменений,*  
возникающих в ответ на действие  
сигнальных молекул, - необходимое условие  
функционирования сигнальных систем.  
Изменения, возникающие на всех этапах  
сигнализации, носят *локальный,*  
**кратковременный и обратимый** характер,  
благодаря чему клетки, возвращаются в  
исходное состояние и приобретают  
способность отвечать на новые сигналы.