

# Клеточная биология

Передача клеточных  
сигналов

Апоптоз

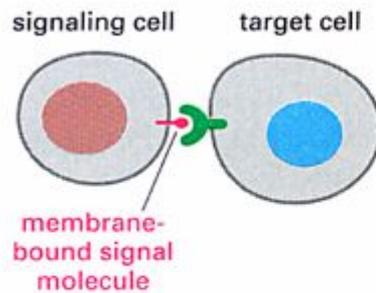
к.б.н., доцент Крылов П.А.

# Передача клеточного сигнала

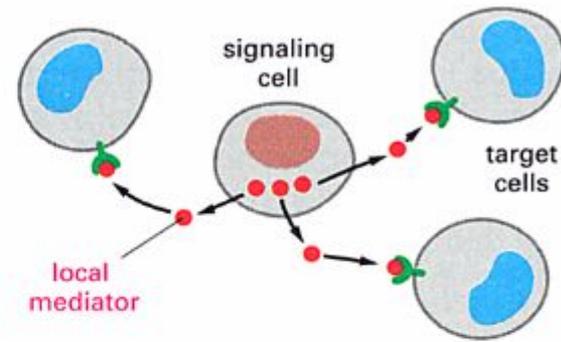
- Все внешние сигналы распознаются клетками с помощью специальных молекул – рецепторов
- 3 типа рецепторов: мембранные, цитоплазматические, ядерные
- 4 типа передачи сигналов: контактные взаимодействия, паракринные, синаптические и эндокринные.
- Высокопроницаемые контакты обеспечивают кооперацию клеток в одной ткани при генерации ответа на сигналы (сердечная мышца)
- Белки, участвующие в передаче сигнала в цитоплазме, часто собираются во временные кластеры – трансдуконы
- Система передачи сигнала устойчива к обычным колебаниям параметров внешней среды

# 4 типа межклеточных сигналов

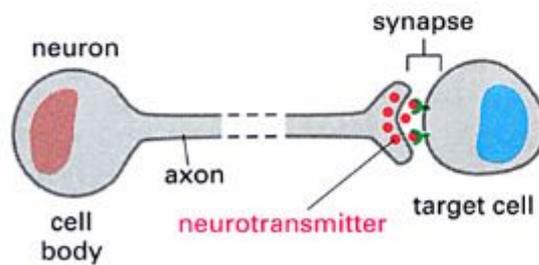
## контактный



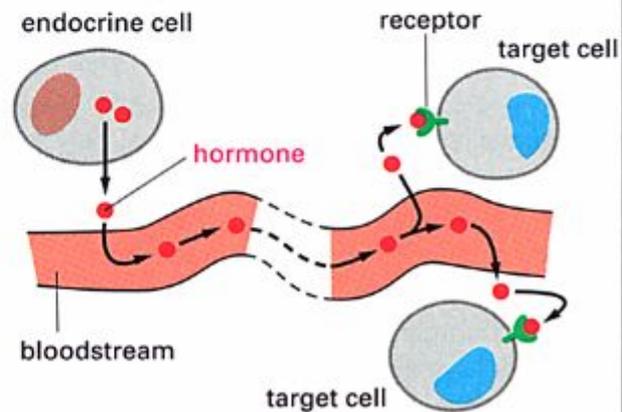
## паракриновый



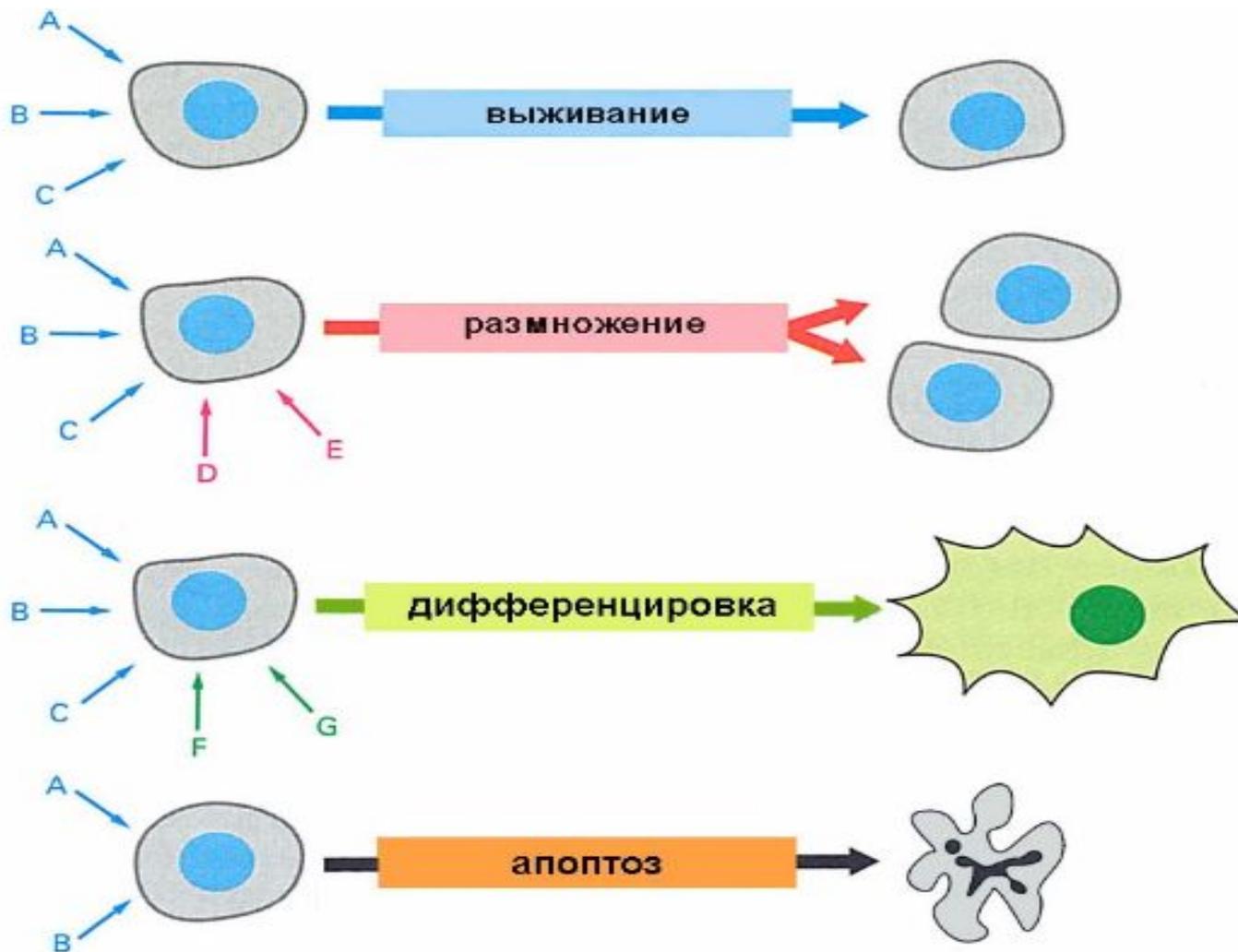
## синаптический



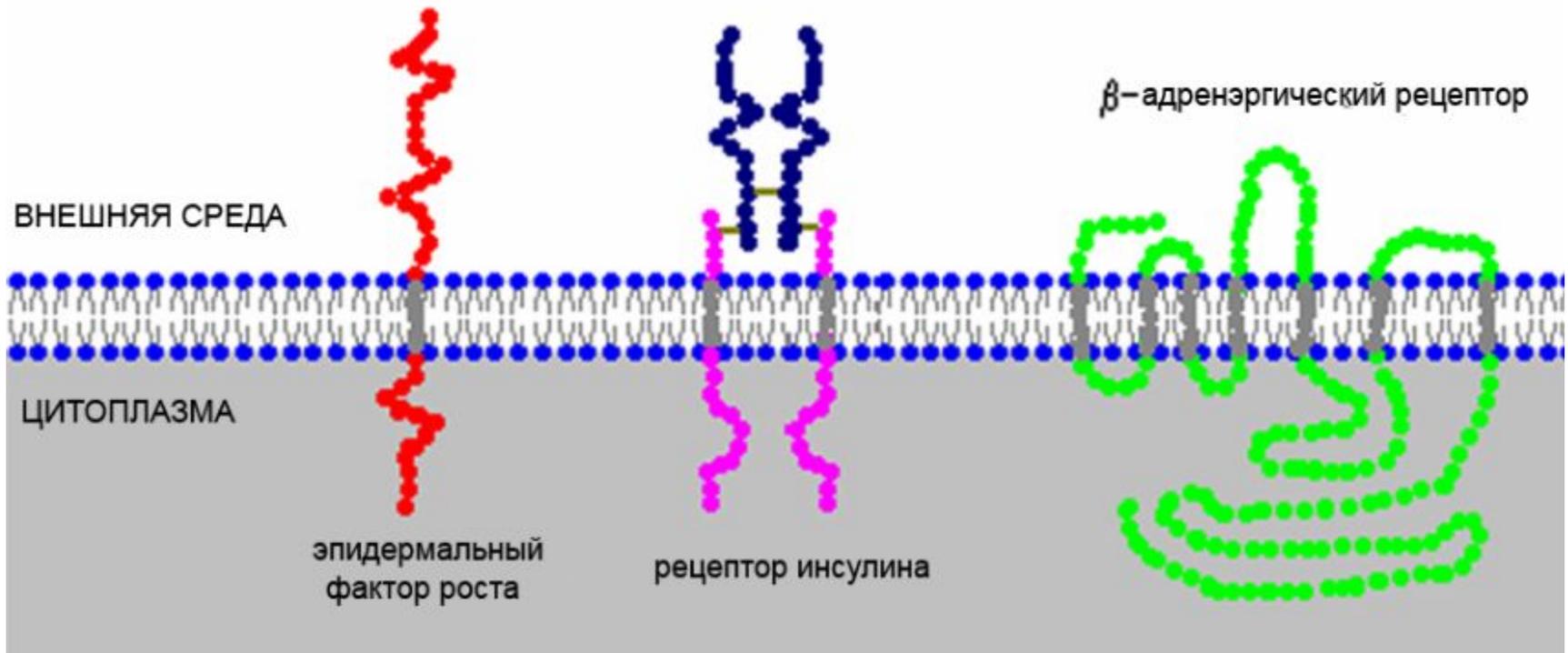
## эндокринный



# 4 типа клеточных ответов



# Поверхностные рецепторы



Внеклеточный домен – связывание лиганда

Трансмембранный домен – гидрофобный участок молекулы

Внутренний домен (цитоплазматический) – передача сигнала - эффекоп

# Взаимодействие лиганда-рецептор

1. Изменение конформации молекулы рецептора
2. Передача сигнала через мембраны: активация киназ, конформационные изменения, которые обеспечивает активацию G-белков и т.д.
3. Рециркуляция рецептора:
  - Восстановление начальной конформации
  - Интернализация комплекса рецептора с лиганда и отщепление лиганда в эндосомном цикле

# Ферменты, активируемые мембранными рецепторами

- Тирозин киназы
- Гетеротримерные G-белки
- Малые ГТФ-азы
- Серин-треониновые киназы
- Фосфатазы
- Киназы липидов
- Гидролазы

# G-белки

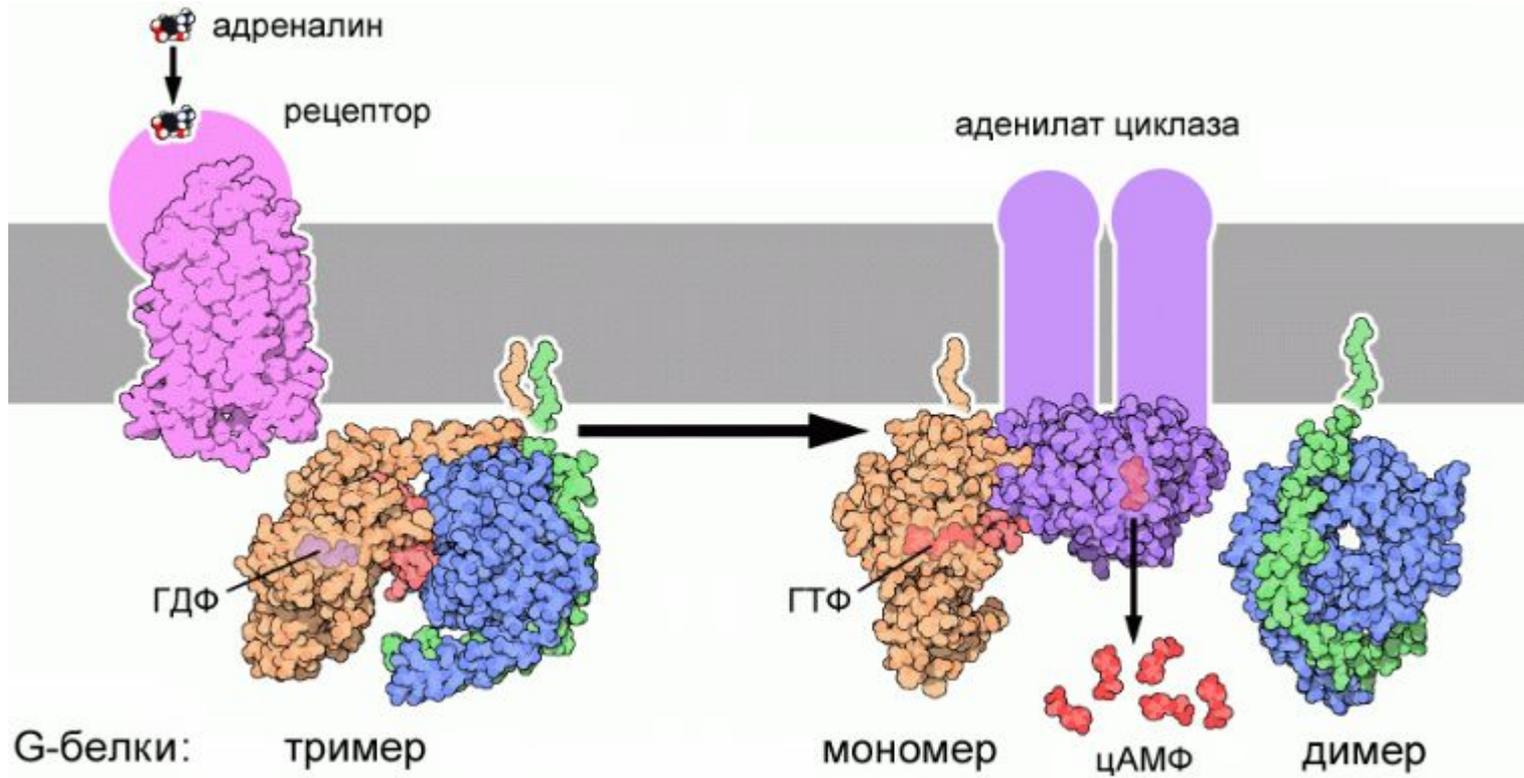
G-белки связывают ГДФ (не активные) / ГТФ (активные)

Являются тримерами, молекулярный вес 17 кДа

Принцип работы заключается в запуске внутриклеточных сигнальных каскадов в комплексе с ГТФ

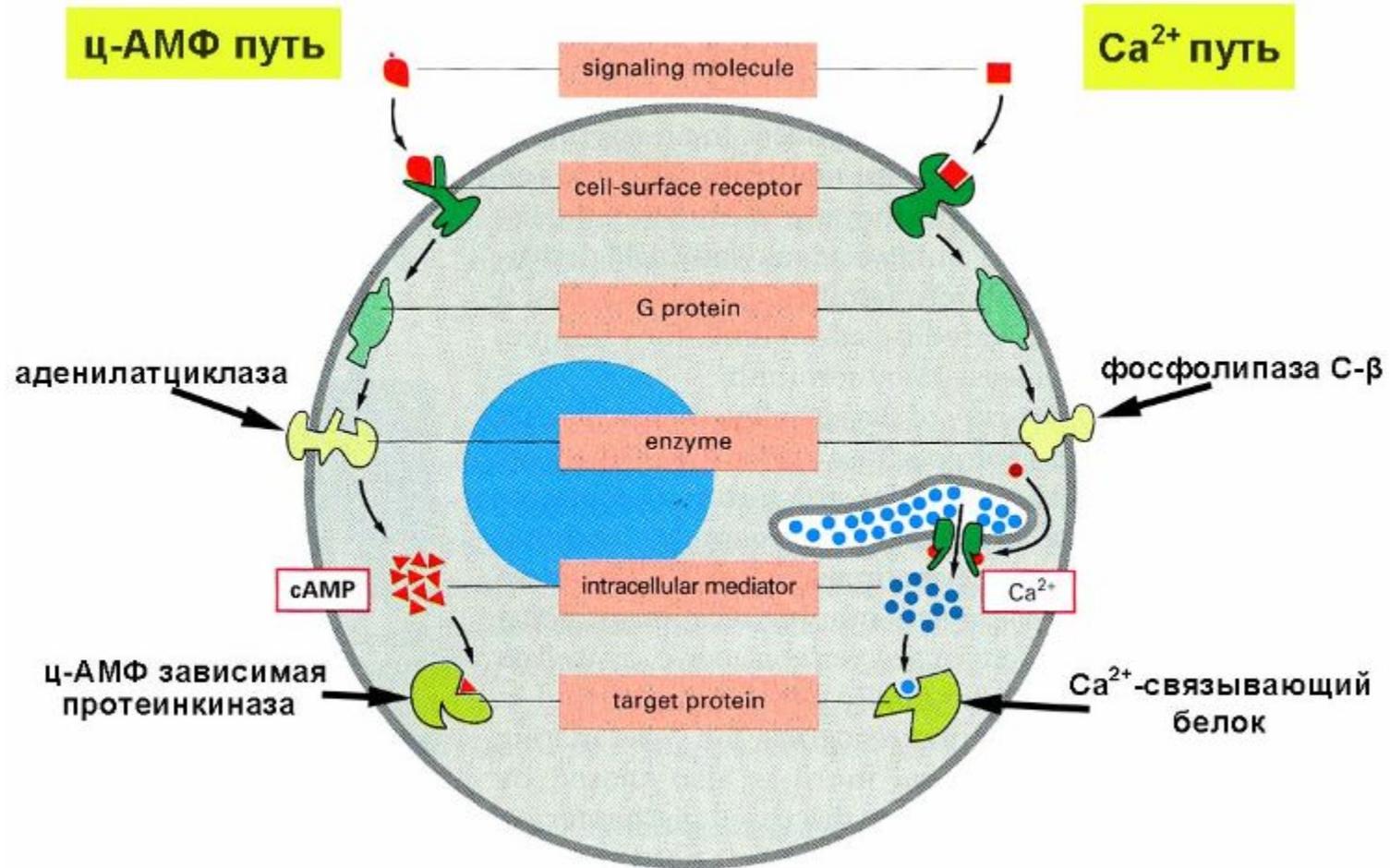
Примеры: аденилатциклаза (цАМФ – зависимая протеинкиназа)

# Механизм работы G-белков



Связывание гормона с рецепторов – активация тримерного G-белка – замена ГДФ на ГТФ – диссоциация тримера – ГТФ-мономер активирует аденилатциклазу – синтез ц-АМФ

# Механизм работы G-белков



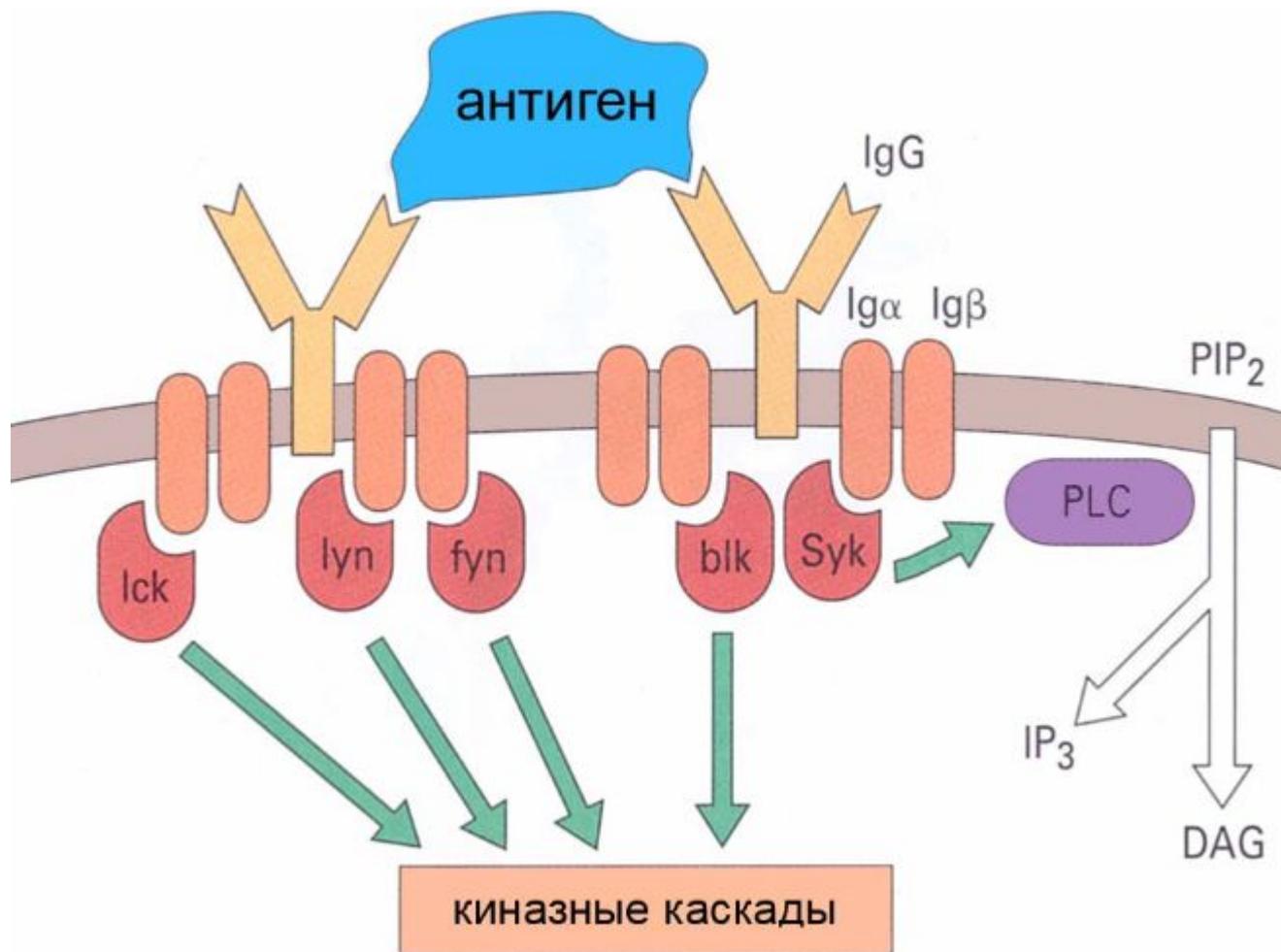
# Интегрины

- Гетеродимерные белки и имеют один трансмембранный домен.  
Локализация в мембране постоянна.
- Внешний домен сильно гликолизирован
- Не имеют киназной активности, но активируют киназы
- Взаимодействует с внеклеточным матриксом и с цитоскелетом
- Передают сигналы всех типов клеточных ответов

# Каскад передачи сигнала



# Пример рецептор BCR



# Ядерные рецепторы

Строение – димеры (гомодимеры, гетеродимеры)

Ядерные рецепторы делятся на 2 типа

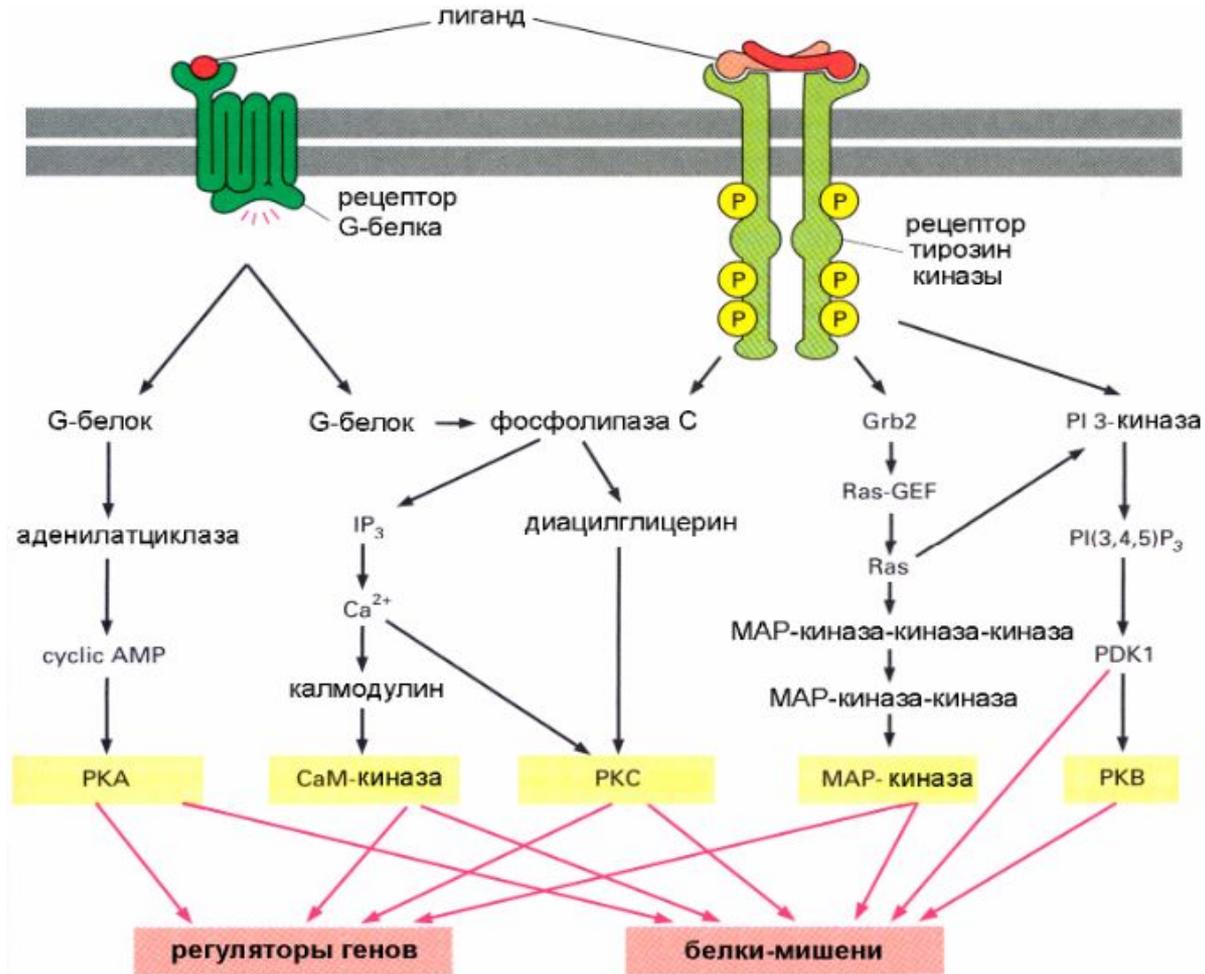
Лигандами являются водорастворимые и водонерастворимые гормоны

Принцип работы – комплексы лиганд-рецептор связываются со специфическими участками ДНК

Рецепторы содержат домен, активирующий транскрипцию

Каскад усиления: первичный, а затем вторичный ответ

# Основные сигнальные пути

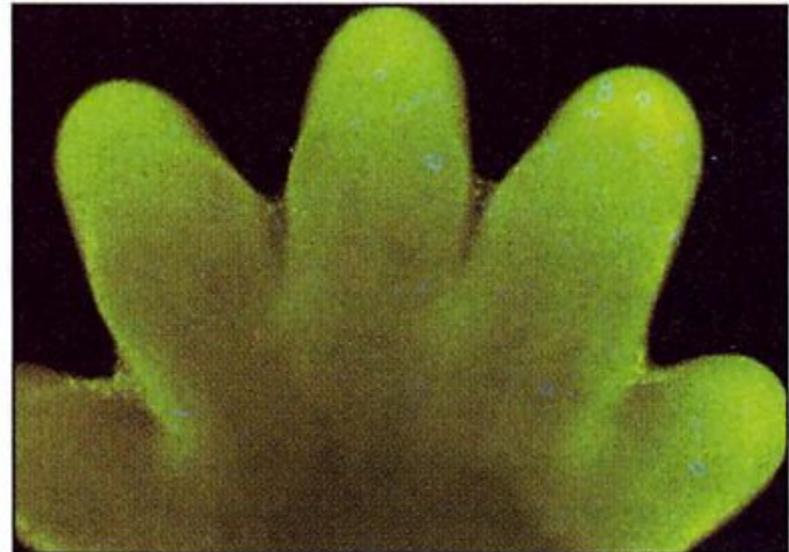
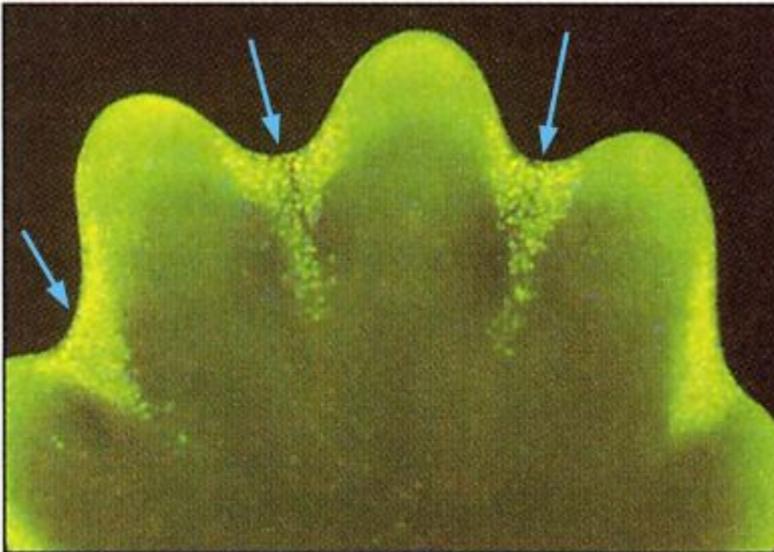


# Апоптоз и некроз

Некротическая гибель поврежденной клетки: набухание органелл, потеря целостности мембраны, индукция воспаления. Неконтролируемый процесс, быстрая гибель клетки

Апоптоз: сжатие, фрагментация клетки и ее фагоцитоз в отсутствие воспаления. Контролируемый процесс.

# Апоптоз при развитии конечности



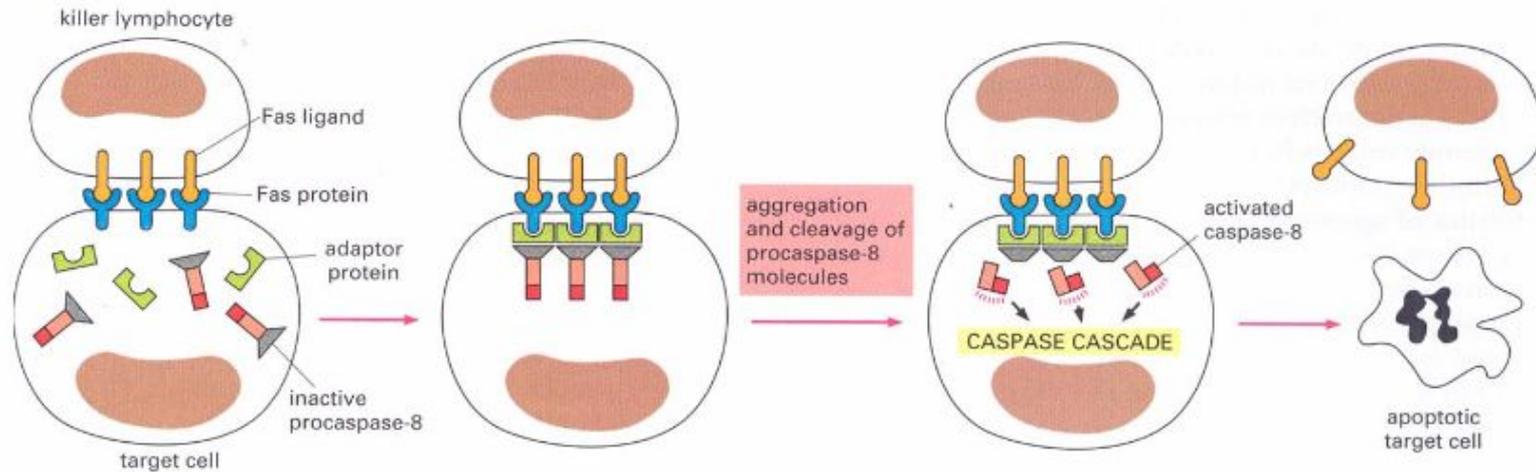
1 mm

# ИНДУКЦИЯ АПОПТОЗА

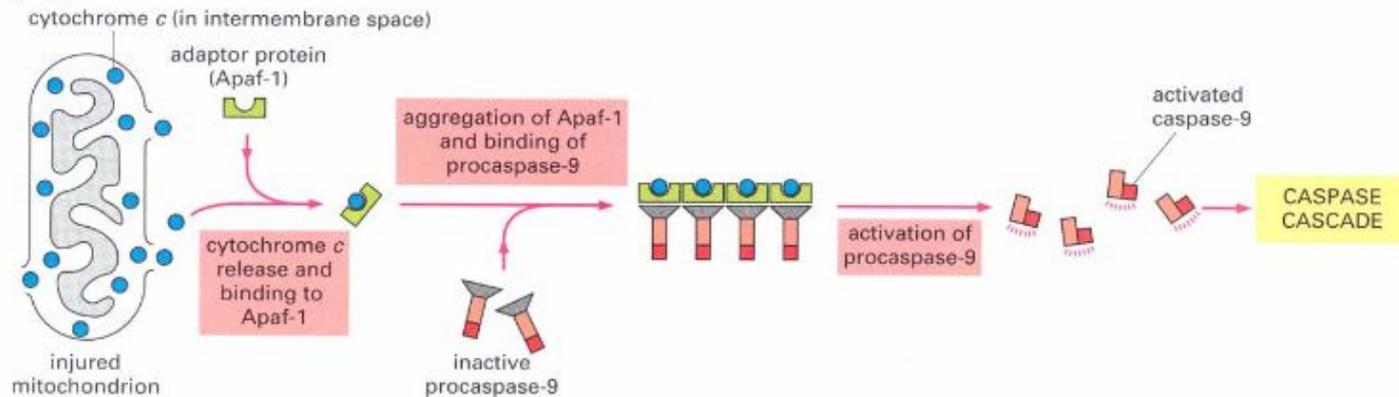
1. Внешний путь: Fas и TNF-рецептор.
2. Внутренний путь:
  1. Активация каспаз в результате выхода цитохрома C из митохондрий и нарушение комплекса Bcl-2-Apaf-1 (1-й фактор активации ферментов апоптоза)
  2. Неспецифическое повреждение комплекса Bcl-2-Apaf-1 активными формами кислорода.

# Основные пути апоптоза

## Внешняя активация



## Внутренняя активация



# Каспазы

- Семейство цитоплазматических ферментов обладающих протеолитической активностью
- Синтезируются и накапливаются в виде прокаспаз
- Активируются за счет фосфорилирования и отщепления фрагментов молекулы

# АПОПТОЗ - МЕХАНИЗМ

1. Выход цитохрома С из митохондрий, активация p53 или образование комплекса с Fas/TNF-рецептором
2. Активация прокаспаз 8 или 9 и запуск последующих каспаз
3. Деградация хроматина: расщепление и частичный гидролиз ДНК
4. Появление фосфатидилсерина на поверхности мембраны и налипание на нее аннексина V
5. Съезживание клетки.
6. Фрагментация клетки и ее фагоцитоз

# Физиологическая роль апоптоза

1. Регуляция численности клеточных популяций.
2. Удаление клеток без возникновения очага воспаления
3. Контроль пролиферации клеток
4. Борьба организма с вирусными инфекциями