

СИГНАЛЬНА СИСТЕМА

- **ПРОТООНКОГЕНИ** – клітинні гени, що відповідають за проліферацію та диференціацію клітин
- Продукти цих генів необхідні для нормальної диференціації клітин та міжклітинної взаємодії

ПРОТООНКОГЕНИ

Точкові
мутації

Ампліфікація

Інсерція

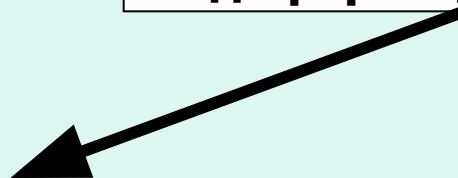
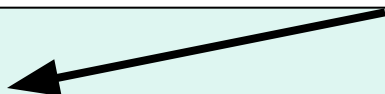
Транслокація

Перетворення протоонкогена
в онкоген

Посилений синтез
онкопротеїну

Інтенсивне розмноження
та порушення
диференціації клітин

Злоякісне переродження,
інвазія пухлинних клітин, метастази



Засоби доставки сигнальних молекул до клітин

Нейромедіатори

Білково-пептидні гормони

Стероїдні тиреоїдні гормони

Мембранні рецептори-каналоформери

Мембранні рецептори

Внутрішньоклітинні рецептори

Зміна мембранного потенціалу

Утворення вторинних посередників

Хімічна модифікація білків

**Ядро мРНК
Синтез білку**

Біологічний ефект

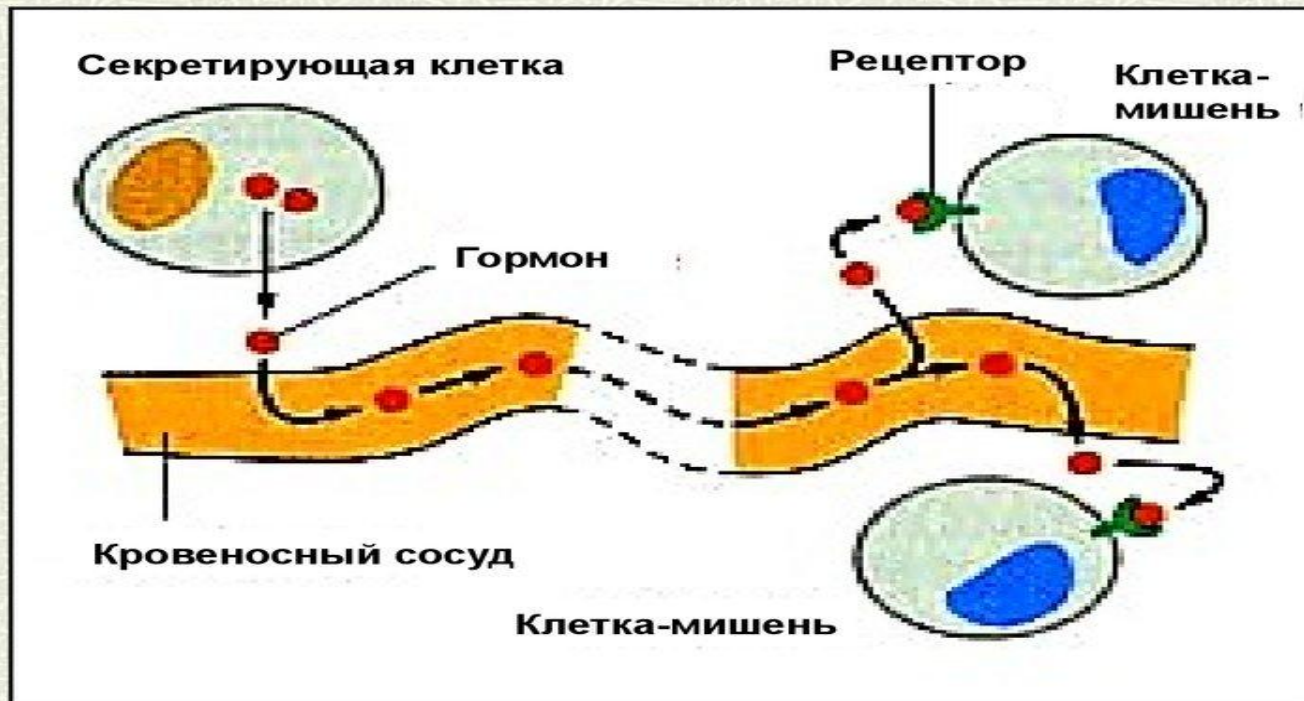
Мілісекунди

хвилини

години

ендокринний механізм – гормони діють на клітини відстані від місця синтезу

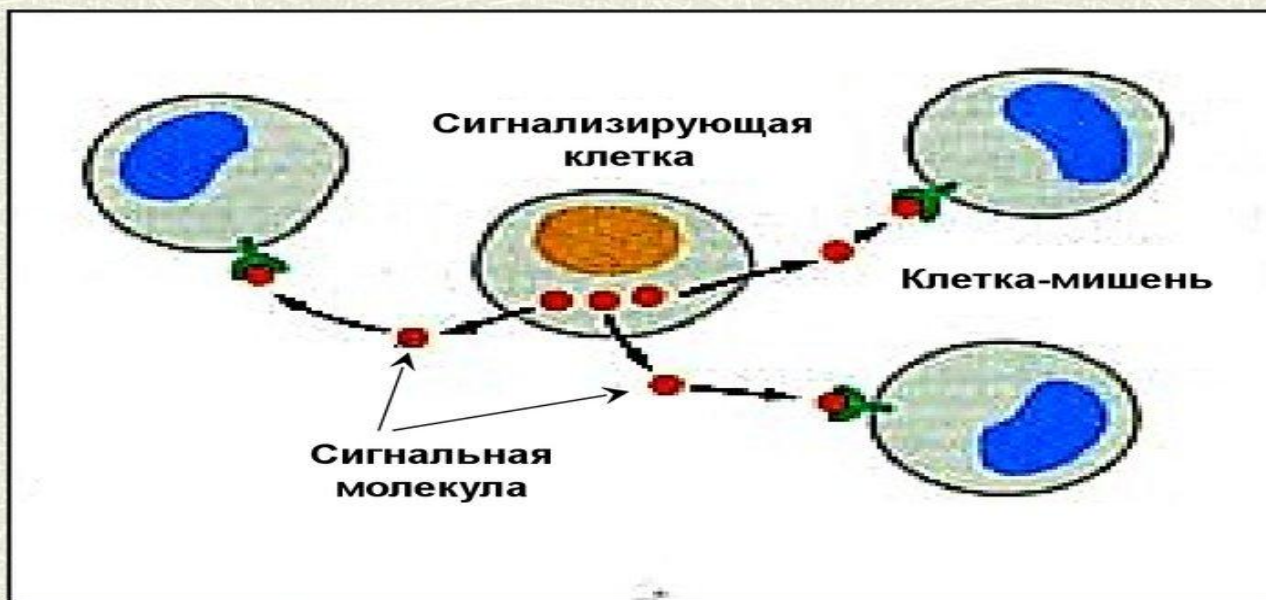
Эндокринная сигнализация



паракринний механізм – сигнальні молекули активують ближні, сусідні клітини того самого типу.

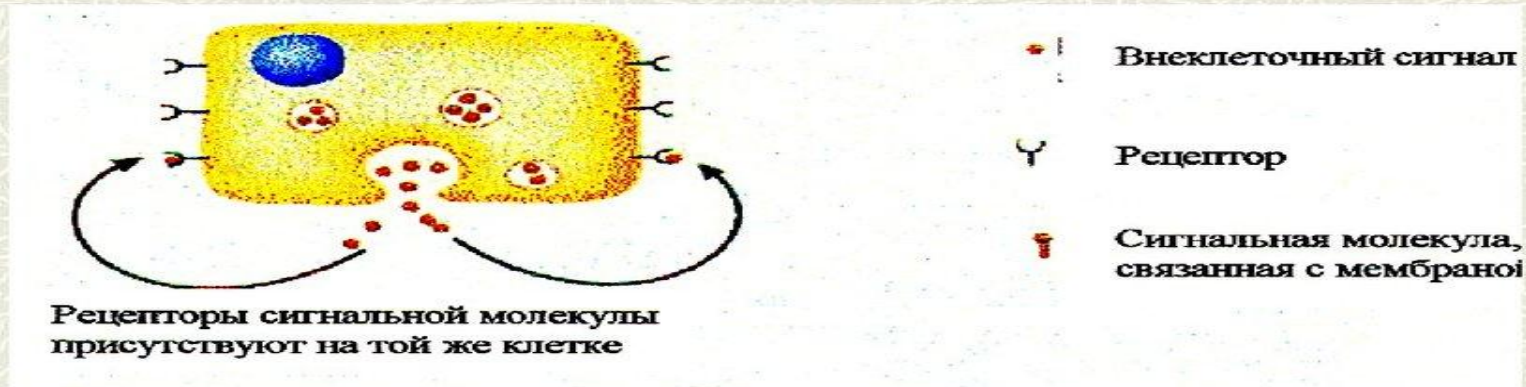
Сигнальні молекули при цьому не потрапляють у кровоток.

Паракринная сигнализация



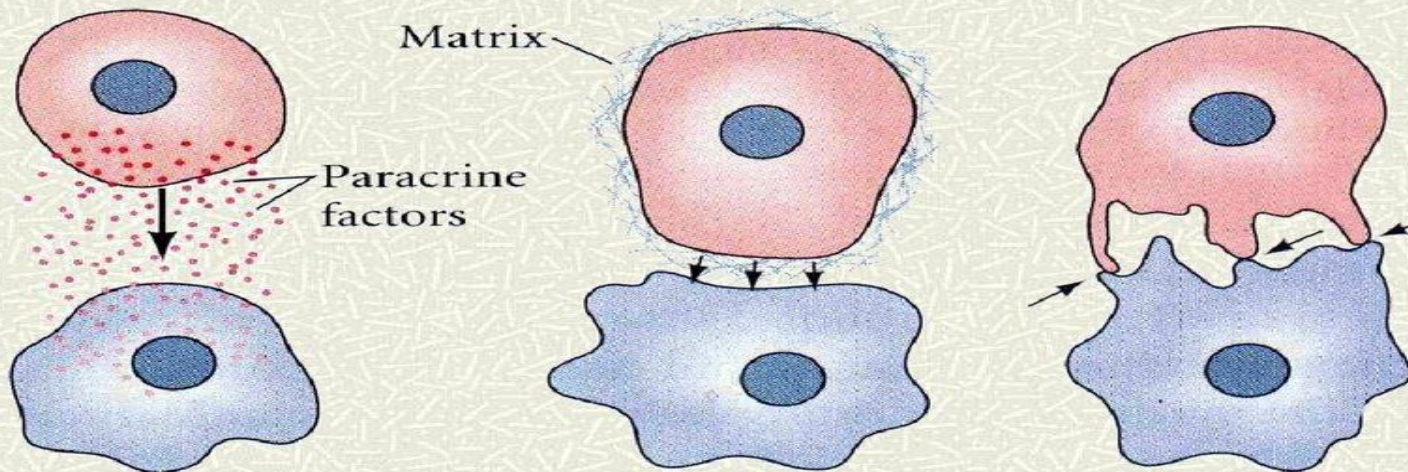
аутокринний механізм – клітина
відповідає на власний сигнал, тобто має на своїй
поверхні рецептори, необхідні для відповіді на
секретований ліганд

Аутокринная сигнализация



Юкстакринний механізм – задіяний в процесі прикріплення клітин, сигнал передається від однієї клітини до іншої через адгезивні контакти (при запаленнях).

Способы межклеточной сигнализации.



Химическая сигнализация с помощью секретируемых молекул

Контактная сигнализация с помощью молекул, связанных с мембраной

Контактная сигнализация через щелевые соединения

ФАКТОРИ РОСТУ

Фактори з широким діапазоном клітинної і тканинної специфічності:

тромбоцитарний фактор росту (PDGF);
епідермальний фактор росту (EGF);
фактори росту фібробластів (FGF - мають дев'ять ізоформ і володіють невеликою клітинною специфічністю).

Фактори, специфічні для визначених типів клітин

- 1) фактор росту нервів (NGF) (діє тільки на клітини нервової системи);
- 2) еритропоетин (EPO) (стимулює утворення еритроцитів в кістковому мозку);
- 3) інтерлейкін-2 та інтерлейкін-3 (фактори росту лімфоцитів).

РЕЦЕПТОРИ

- **рецептори**, які містять в своїй поліпептидній ланці тирозинкіназний домен, тобто фактично являються тирозинкіназами (наприклад, рецептори фактору росту);
- **рецептори**, які активуються специфічними цитоплазматичними тирозинкіназами (наприклад, рецептори інтерлейкінів);
- **рецептори**, які містять в своїй структурі серинтреонінкіназний домен (наприклад, родина трансформуючих факторів роста β (TGF- β));
- **інтегринові рецептори** (фізично зв'язують клітину з структурами позаклітинного матриксу).

Інформаційні сигнали, що виникають при активації цих рецепторів, приймають участь в механізмах проліферації або диференціації клітин.

Тирозинові протеїнкінази

- **контролюють фундаментальні клітинні процеси:** ріст, диференціація і трансформація, клітинна адгезія, сигнальна трансдукція, трансмембранна сигналізація.
- **Гіперекспресія генів тирозинових протеїнкіназ** активує мутації і викликає ряд патологічних процесів, що призводять до виникнення раку, незлоякісних проліферативних процесів типу атеросклерозу та псоріазу, запальних процесів.
- **Гіпоекспресія** також небезпечна, зменшення активності інсулінової тирозинкінази є причиною різних форм діабету, а клітинної тирозинкінази B – агамаглобулінемії

Фосфорилування білків

- контролює клітинний цикл та клітинний метаболізм
- може викликати різноманітні клітинні відповіді: ріст та диференціацію, стан мітозу або псевдомітозу, проліферативні процеси та трансформацію клітин

Фосфорилювання виконує дві основні функції в процесі передачі сигналу.

- **По-перше** - змінює конформацію білків і активує ферменти, які можуть проявляти кіназну активність.
- **По-друге** – фосфорилювання, особливо тирозину, створює в молекулах білків «стиковочні» ділянки. З появою таких ділянок в процес залучаються нові білки, які взаємодіють з вже активованими елементами сигнального шляху

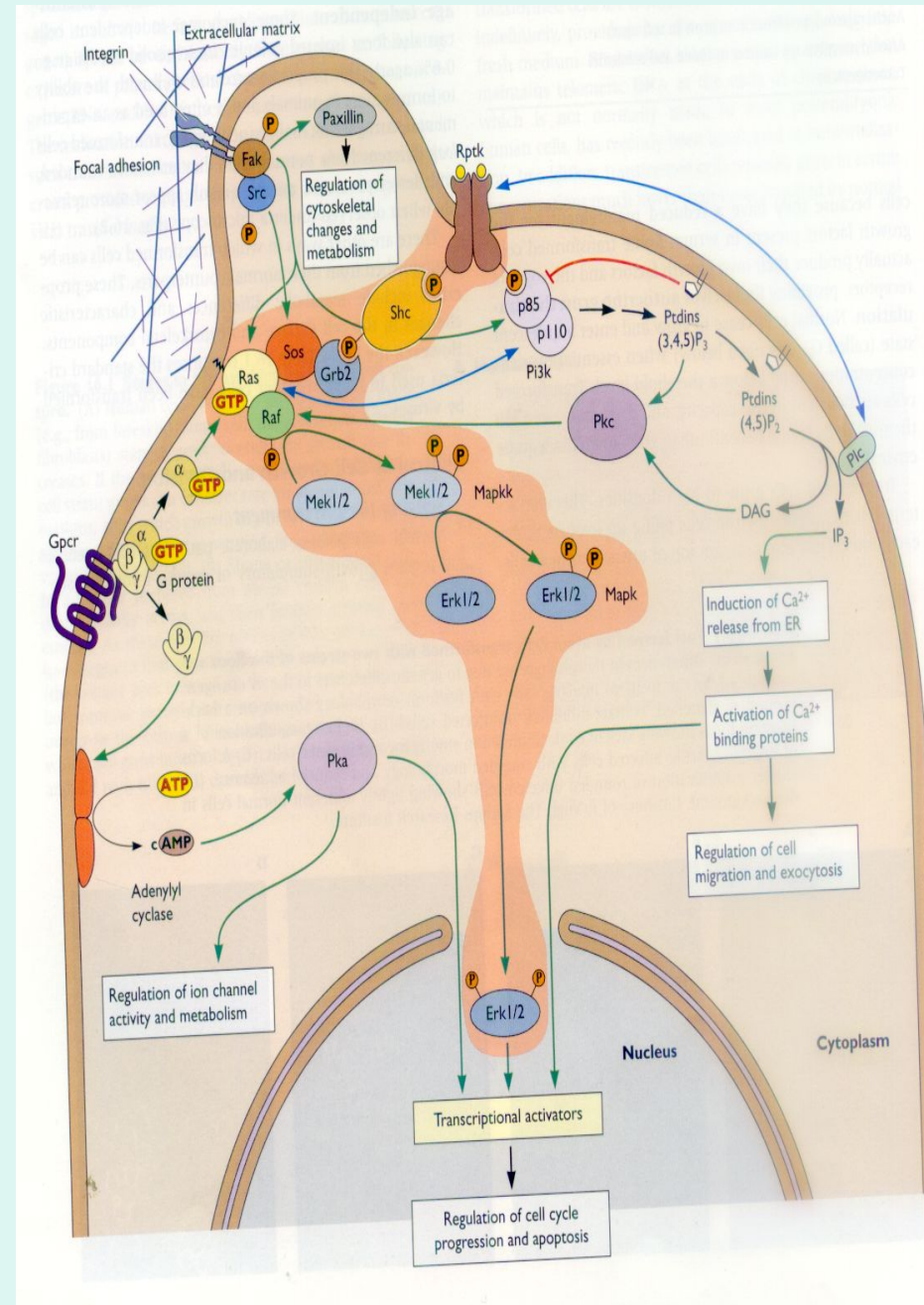
Клітини повинні відчувати мікрооточення

Відрізнити сигнал від інших

Доставити по призначенню

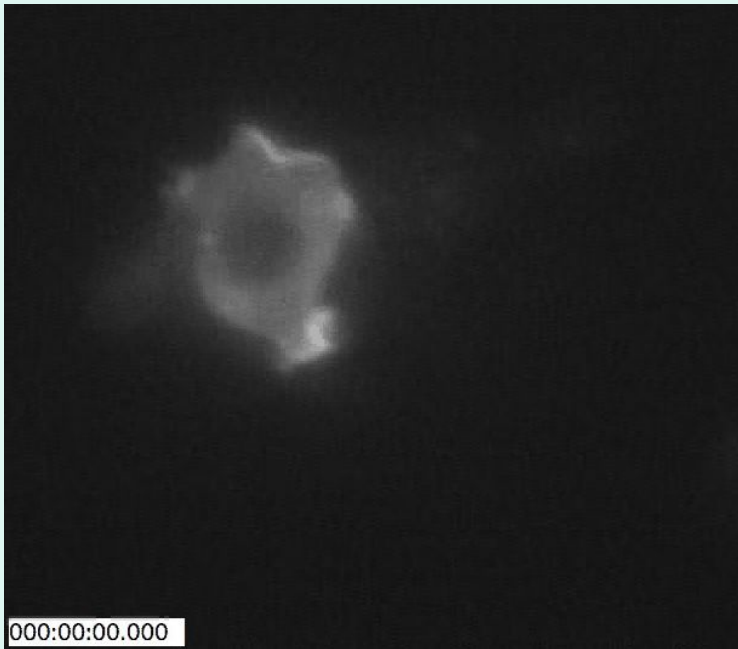
Адекватно прореагувати на отриманий сигнал

Виключити систему реагування відразу після зникнення сигналу з оточуючого середовища



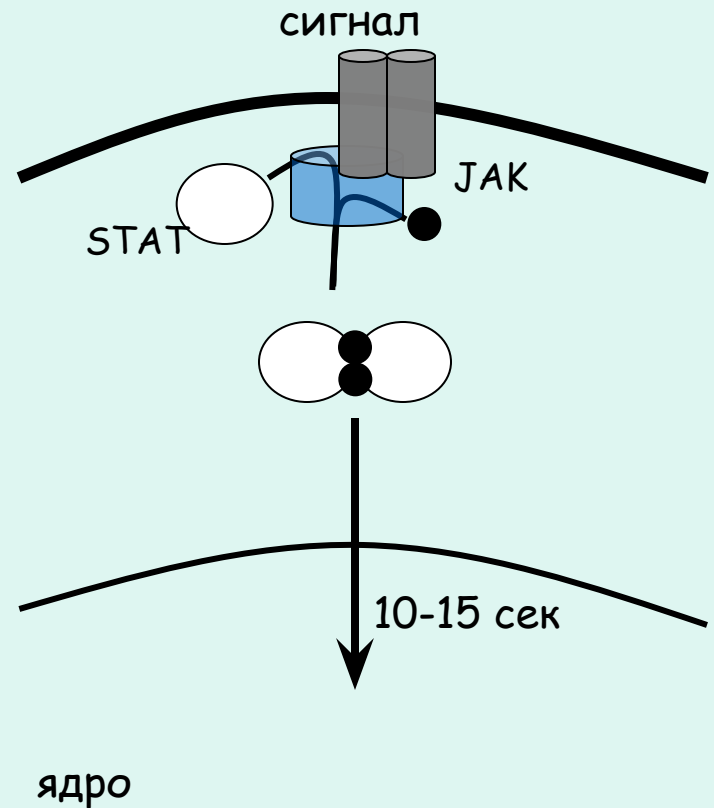
Кінетика передачі сигналу

а. Транслокація в мембрану

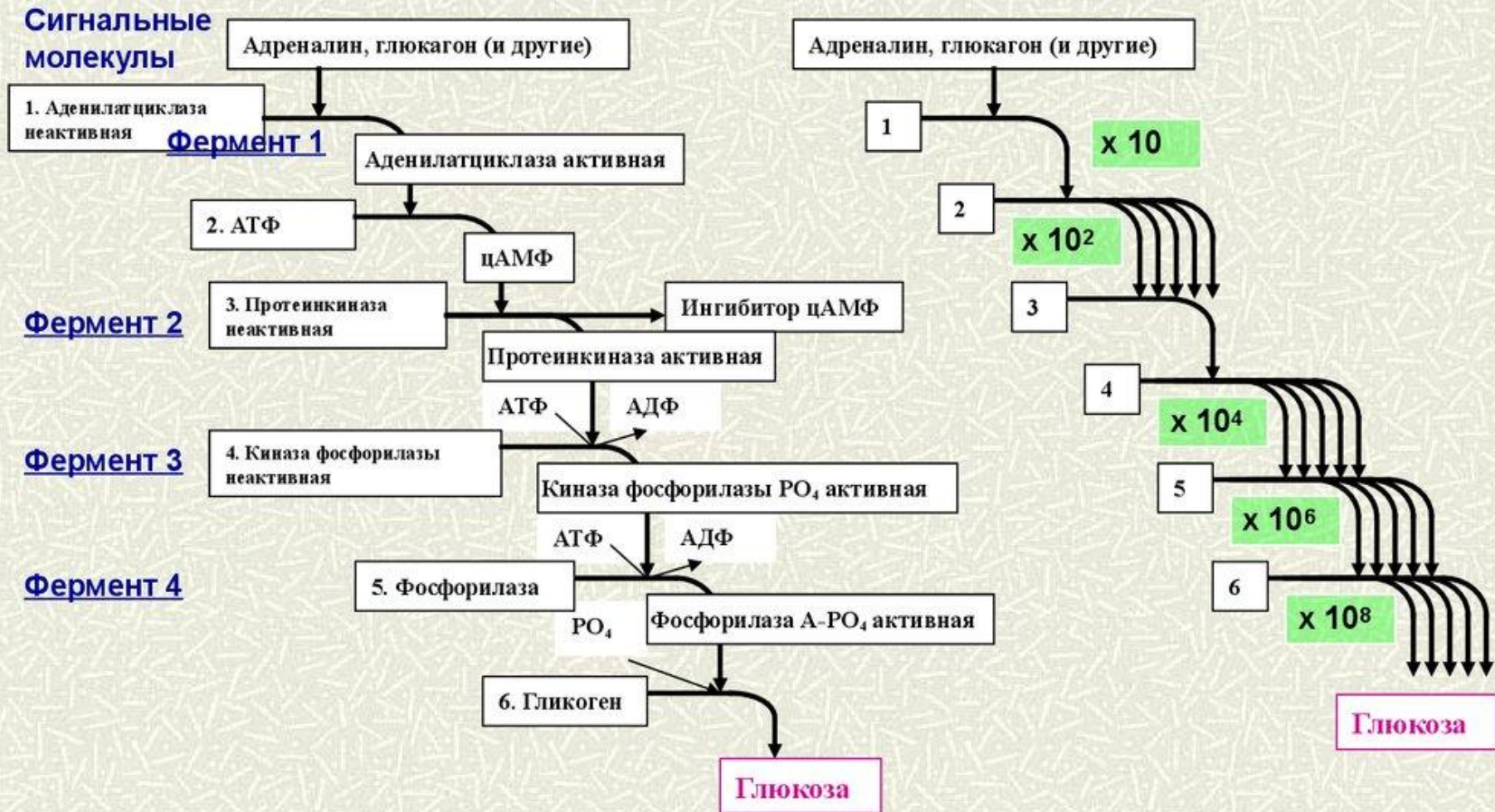


PH-domain protein (CRAC)
fused to GFP translocates
to plasma membrane
(4 сек)

б. Транслокація в ядро

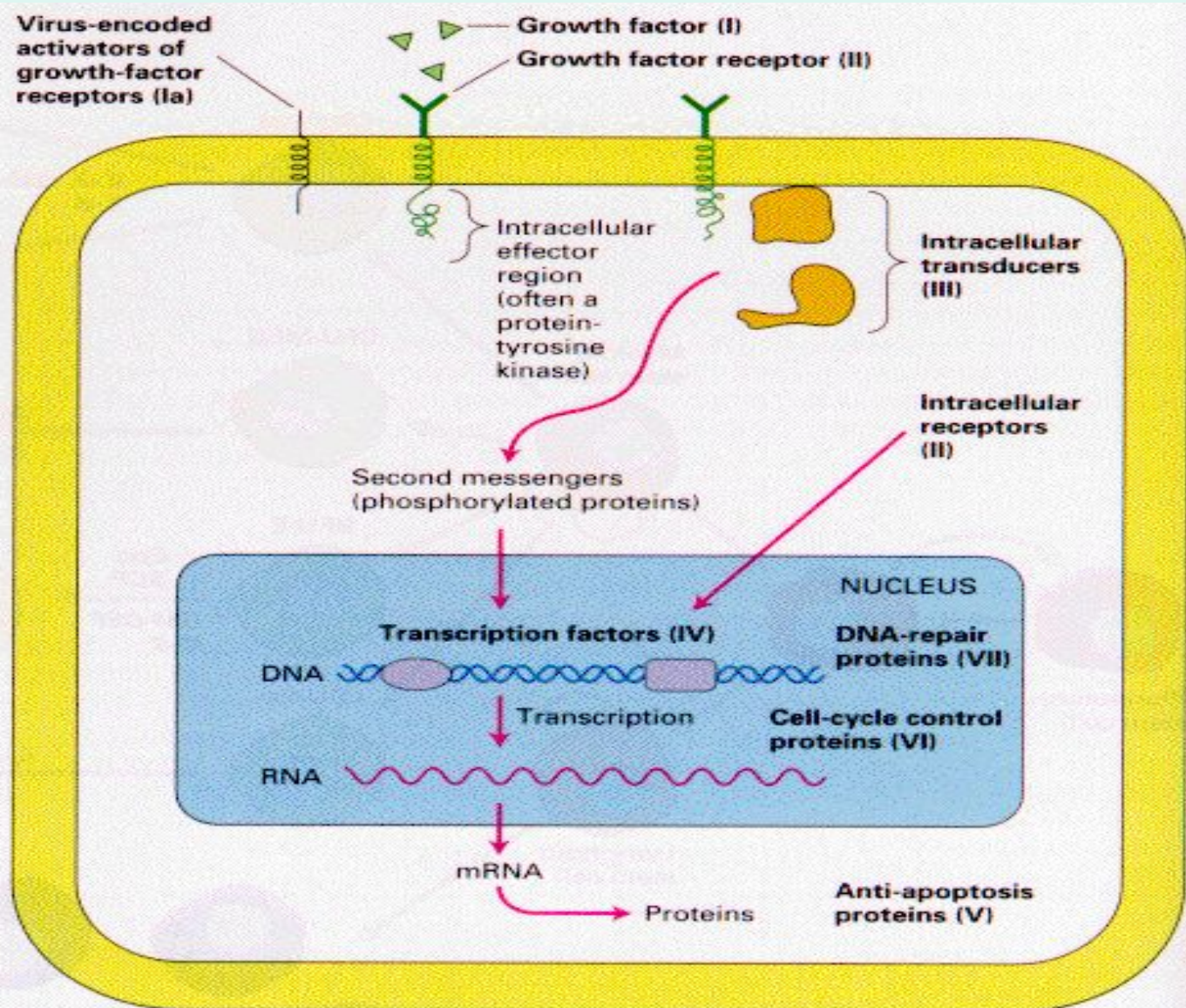


Каскадная регуляция сигнала



Сопряжение поверхностных рецепторов с активацией аденилатциклазы через G-белок позволяет не только преобразовывать внеклеточный сигнал во внутриклеточный, но и многократно его усиливать.

7 класів білків контролюють клітинний ріст



1. Фактор росту

2. Рецептор для ФР

3. Внутрішньоклітинний трансдуктор

4. Фактори транскрипції

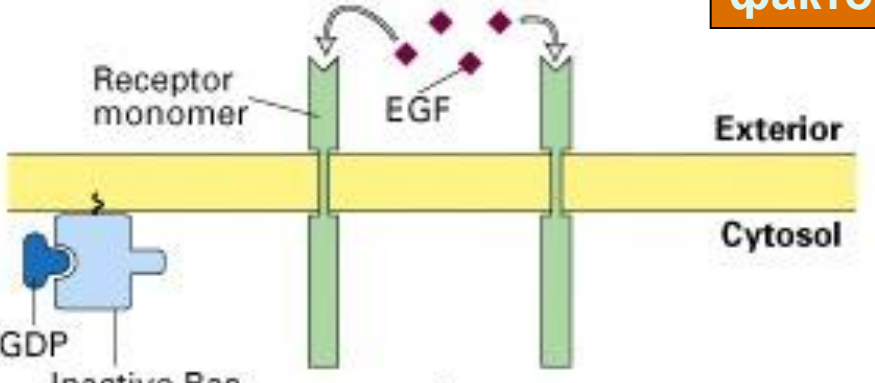
5. Антиапоптозні білки

6. Білки контролю за клітинним циклом

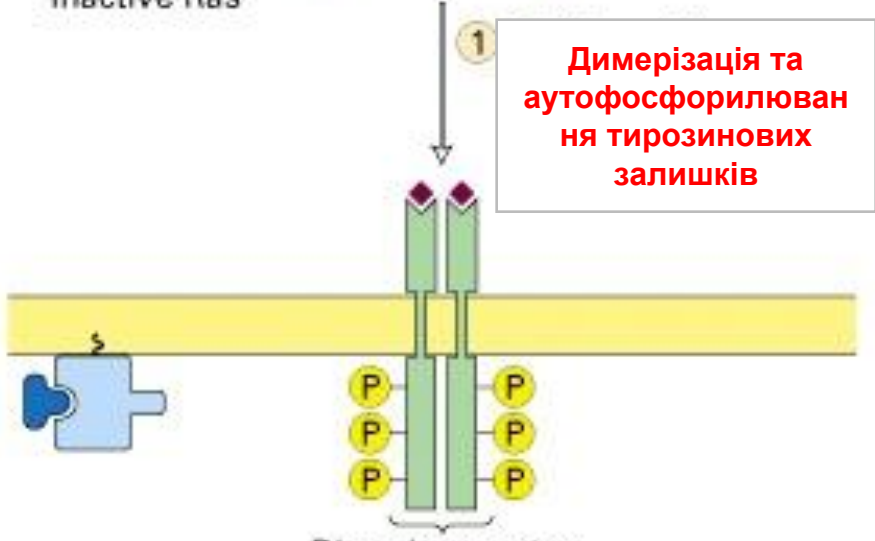
7. Білки ДНК-репарації

SOS –гуанін нуклеотидний фактор

SH2-білки - адапторні білки

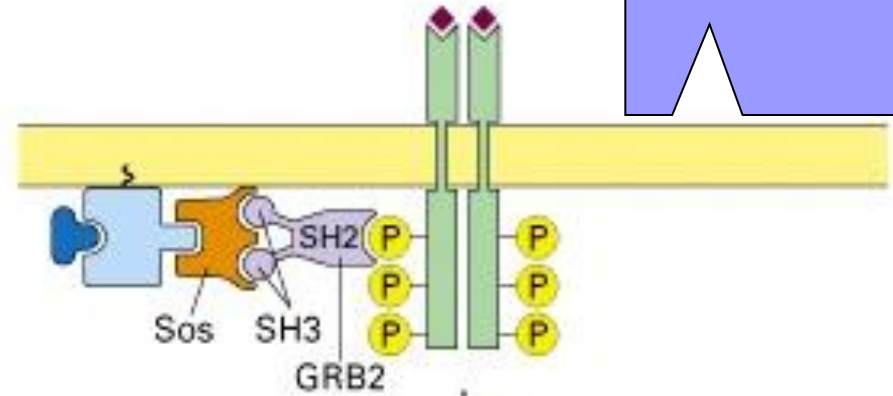


1
Димерізація та аутофосфорилування тирозинових залишків

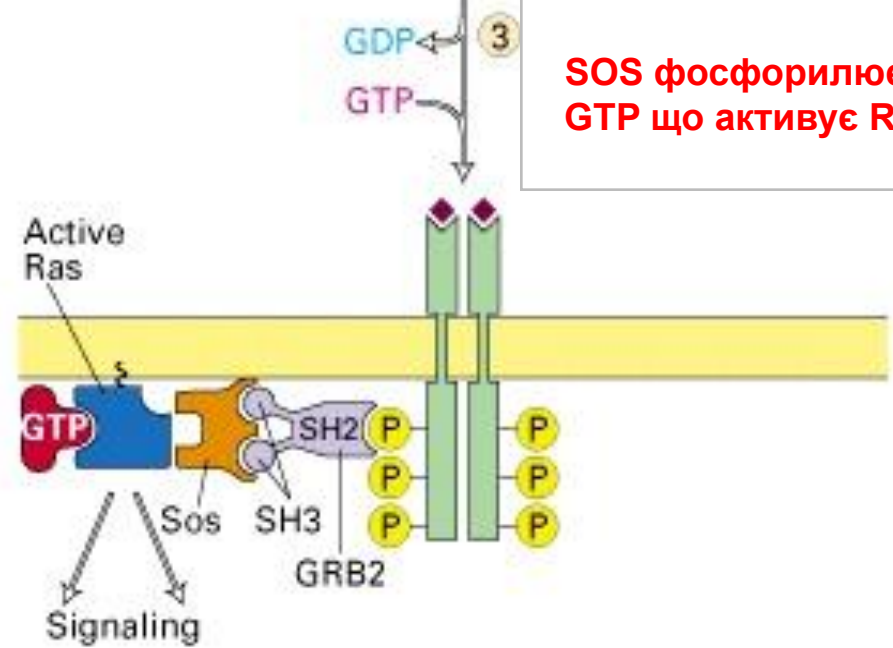


Ras - важливий G білок

2
Зв'язування GRB та SOS блокує рецептор для інактивації



3
SOS фосфорилує у GTP що активує Ras

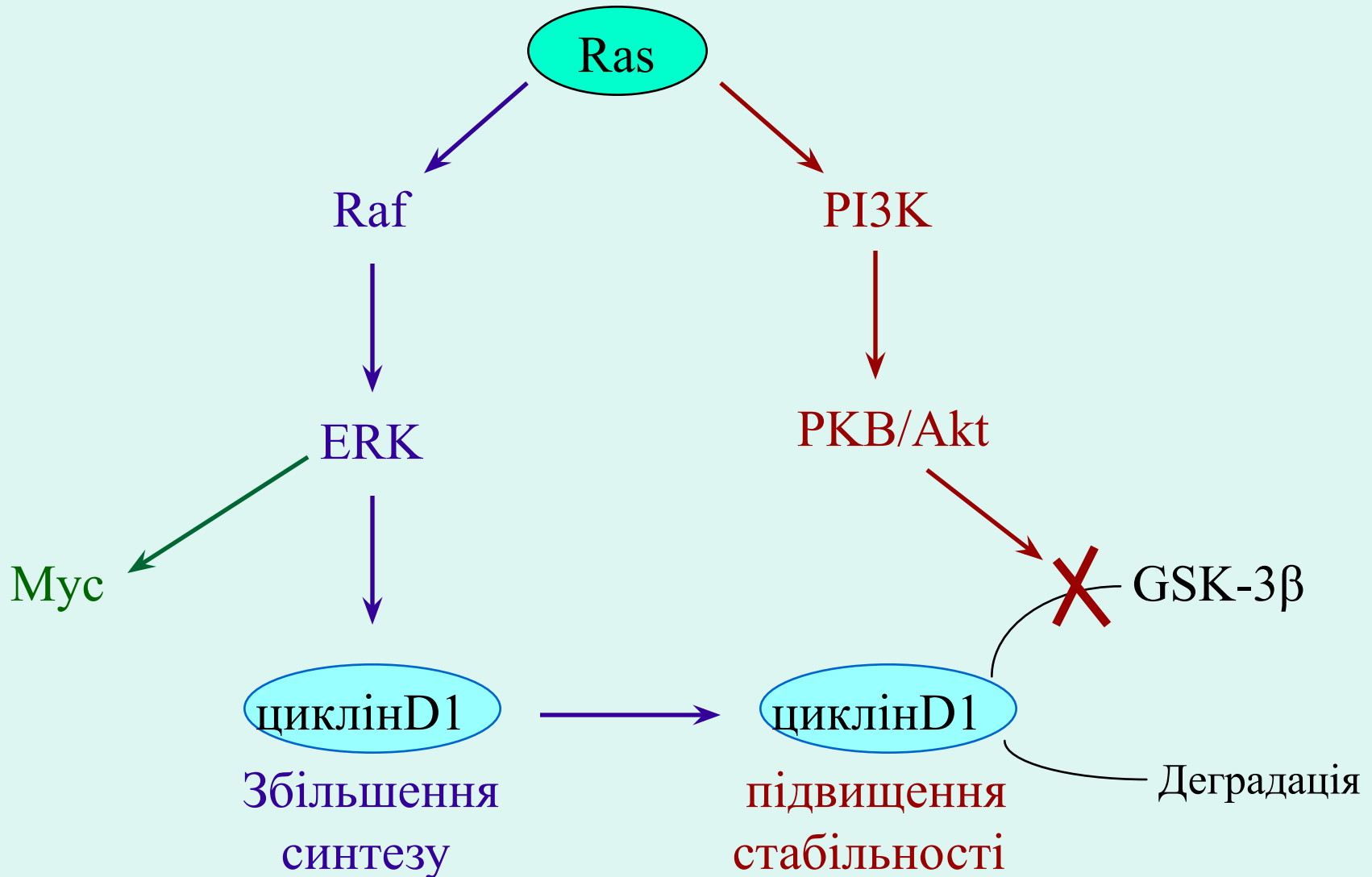


Active Ras
GTP
Signaling

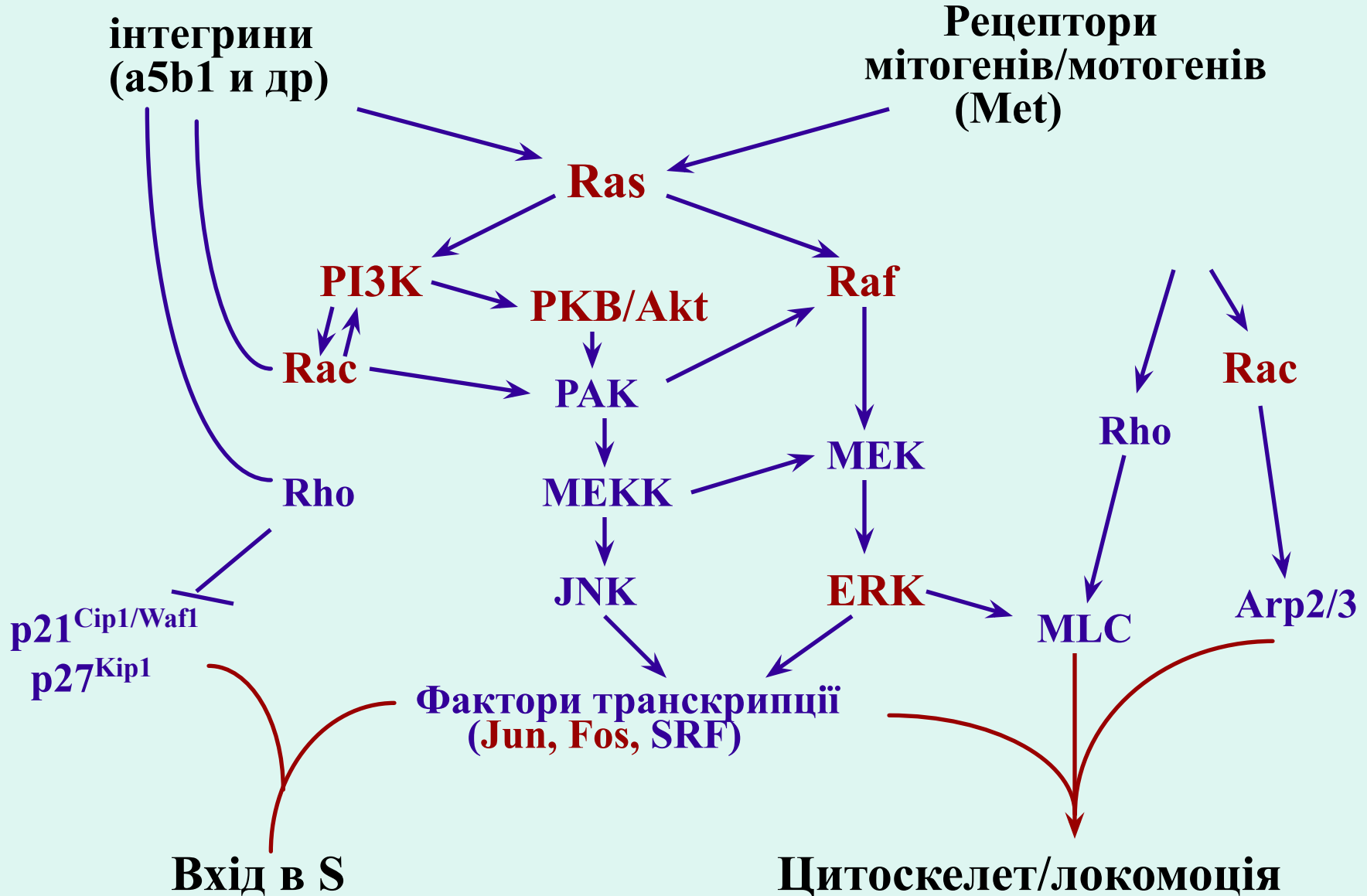
MAR кінази

- Активований Ras індукує сигнальний кіназний каскад, який формує та активує MAR кінази (mitogen-activated kinase)
- MAR кінази це серин/треонін кінази які можуть:
 1. Транслокуватись в ядро та
 2. Фосфорилювати транскрипційні фактори що регулюють генну експресію

Сигнальні шляхи, що регулюються через Ras-білок, контролюють синтез та стабільність цикліну D1



Сигнальні шляхи, стимулюючи проліферацію, активують рух клітин



Мутації протоонкогенів Ras характерні для пухлин людини

Мутації в кодонах 12, 13, 61 генів *K-RAS*, *N-RAS*, *H-RAS*
виявляються у:

60-80% випадків раку підшлункової залози;

25-40% випадків багатьох інших новоутворень -

**раку легень, товстого кишечника,
щитоподібної залози**

**Мутації онкогенів
Ras-MAP шляхів**

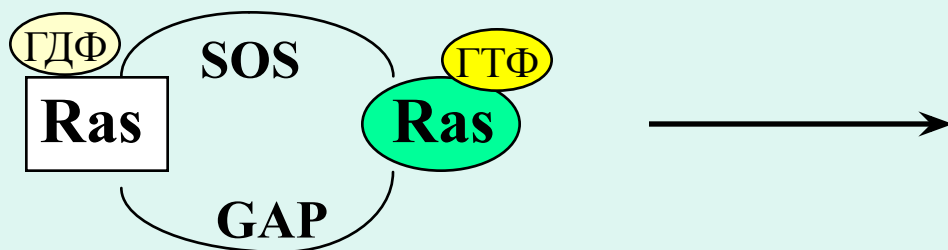
**Перманентна стимуляція
розмноження
(самодостатність у
проліферативних сигналах)**

**зміна
цитоскелету/локомоції,
стимуляція міграції
(інвазія/метастазування)**

**Безмежне розмноження
неопластичних клітин**

Мутації протоонкогенів Ras викликають перманентну стимуляцію розмноження неопластичних клітин

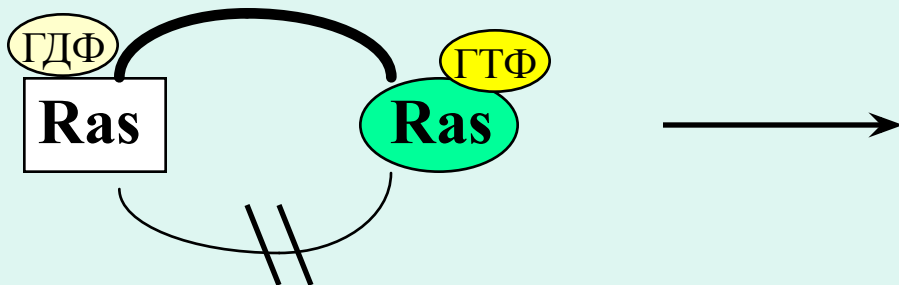
Неактивний Активний



Квантова (“порційна”) стимуляція розмноження

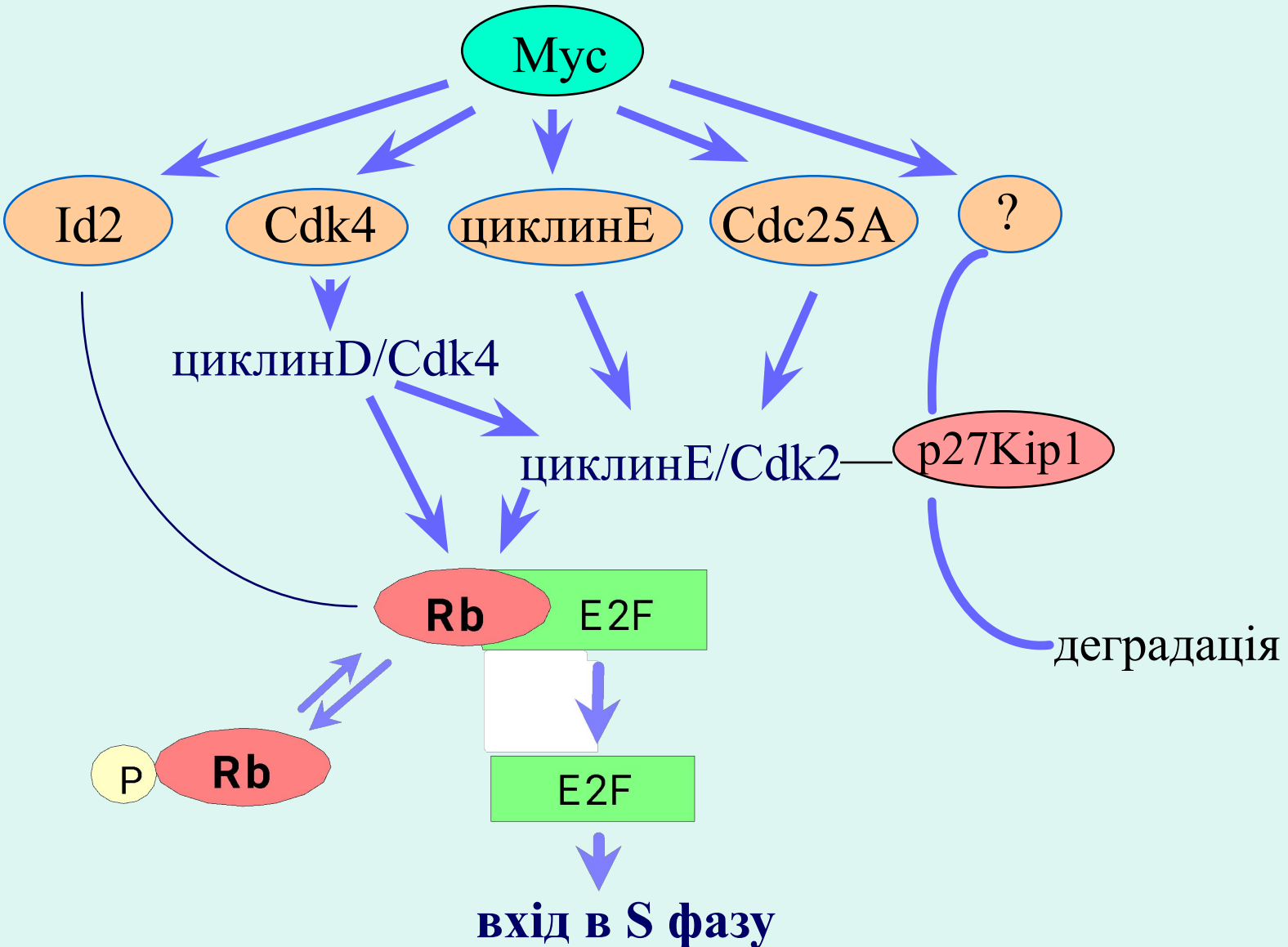
Мутації в кодонах 12,13,61:

Неактивний Активний



Перманентна стимуляція розмноження (самодостатність у проліферативних сигналах)

Онкоген Мус стимулює вхід у S фазу за рахунок декількох механізмів



Шляхи активації Мус в неопластичних клітинах:

Зміна структури/регуляції гену *МУС*

- 1) Хромосомні транслокації, що переміщують *МУС* під контроль регуляторних елементів генів імуноглобулінів (лімфома Беркїтга, лімфосаркоми);
- 2) Амплїфікація та гіперекспресія гену (рак молочної залози, простати);
- 3) Мутації, що підвищують стабільність білку (лімфома Беркїтга)

Новообразования человека, ассоциированные с изменениями протоонкогенов, контролирующих вход в S-фазу

Рецепторные тирозинкиназы:

мут ации, инверсии RET/GDNF-R
амплификация ERBB2/HER2
т ранслокации PDGF-R β

Рак щитовидной железы, MEN2ab
Рак молочной железы
Острый и хрон. миелолейкозы

GPCR (G Protein-Coupled Receptors):

мут ации GSP
мут ации GIP2

Рак щитовидной железы, эпифиза
Опухоли яичника, надпочечника

G-белки:

мут ации K-RAS, N-RAS, H-RAS

Многие новообразования

Нерецепторные тирозинкиназы:

мут ации SRC

Рак толстого кишечника

Компоненты STAT-путей:

хром. т ранслокации JAK2

Острый лимфолейкоз

Факторы транскрипции:

т ранслокации, мут ации C-MYC
мут ации CTNNB1 (β -катенина)
хром. т ранслокации FLI1

Лимфома Бэркита, лимфосаркома
Опухоли толстого кишечника
Саркома Юинга

Циклинзависимые киназы:

амплификация PRAD1/циклинD1

Рак пищевода, печени и др. опухоли