

- **Тақырыбы:** Жасушааралық сигнализацияның және интеграцияның молекулярлық механизмдері.
- **Мақсаты:** жасушаға сигналдардың берілу жолдары мен жасушалық жауап беру тетіктерін оқып білу.
- **Дәріс жоспары:**
 1. Фосфорлену және жасушалық сигнализация.
 2. Жасушаға сигналды берудегі негізгі этаптар.
 3. Дефосфорленудің ролі.
 4. Екіншілік мессенджерлер және олардың молекулалық сигналдарды жоғарылатудағы ролі.
 5. Жасушаға сигнальдік молекулаларды жеткізу жолдары.

Жасушааралық сигнализация және интеграцияның молекулалық механизмдері.

Жасуша ерекше сигнал
жауабына молекулалық каскадтық
механизмді жібереді, ол биохимиялық
жауаптың **интегративті жолы.**

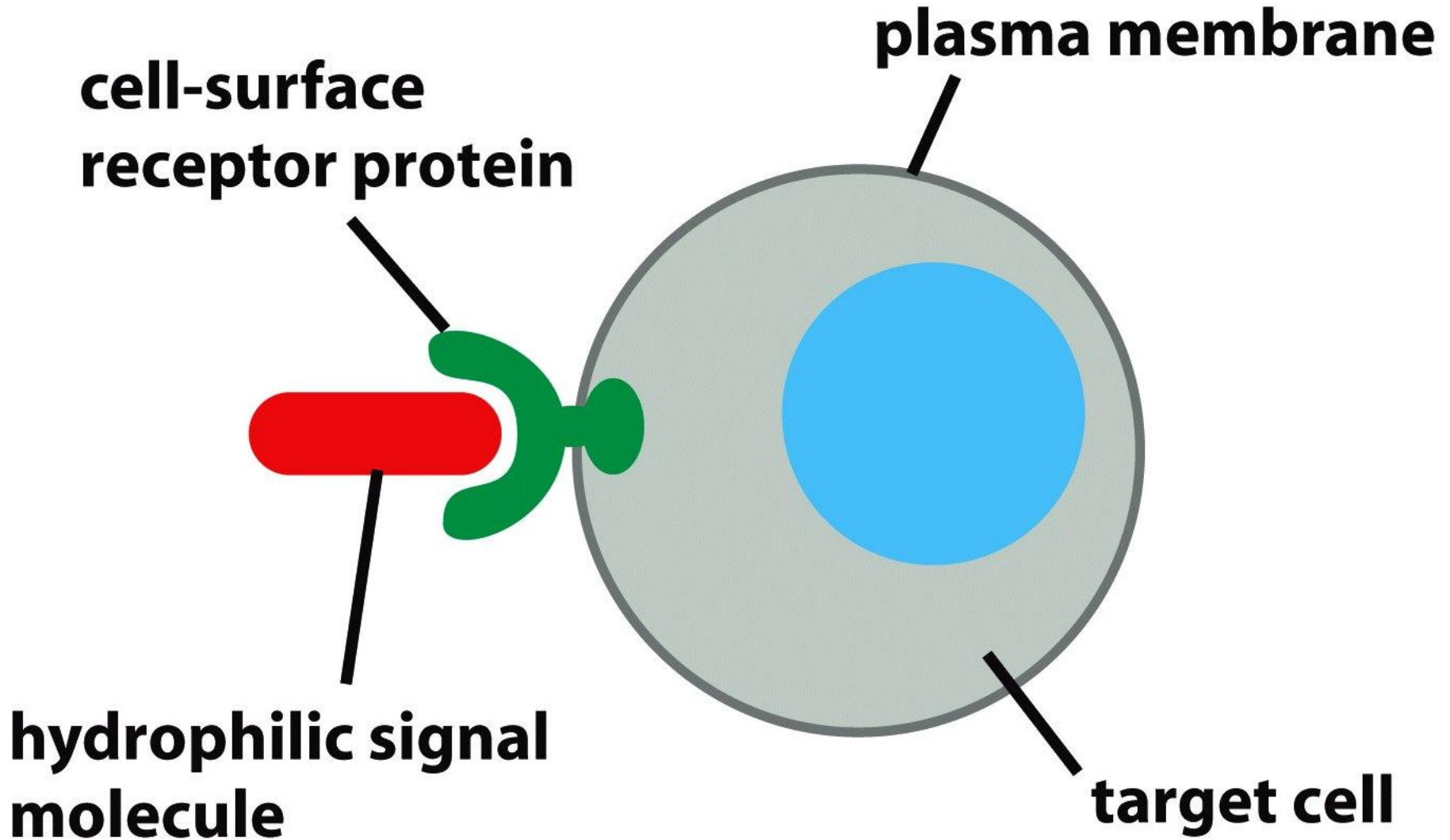
- Жасушадан тыс сигналдар **химиялық** және **физикалық** болып бөлінеді.
- **Химиялық сигналдар:**
аминокишқылдар, ақуыздар, гормондар, нуклеотидтер, май қышқылдары және оның қосындылары, стероидтар (майға ұқсас қосындылар) және кішкентай органикалық емес молекулалар.
Физикалық сигналдар: жарық энергиясы, жылу, суық, қысым және т.б.

Барлық сигналдық молекулалар 3 классқа бөлінеді:

- 1. Гормондар.** Ішкі секреция бездерінде синтезделеді, содан кейін қан ағымы арқылы барлық ағзаға жеткізіледі. Олар гидрофобты болуы мүмкін (стероидтар, қанықпаған май қышқылдарының қосындылары) және гидрофильді (пептидтер, ақуыздар, аминқышқылдарының қосындылары және т.б.).
- 2. Гистогормондар.** Жеке жасушалармен синтезделеді және қан жүйесіне түспейді, тек қана локалді әсер етеді. Мысалы – өсу факторы.
- 3. Нейротрансмиттерлер.** Әртүрлі құрылымы және қызметі бар.

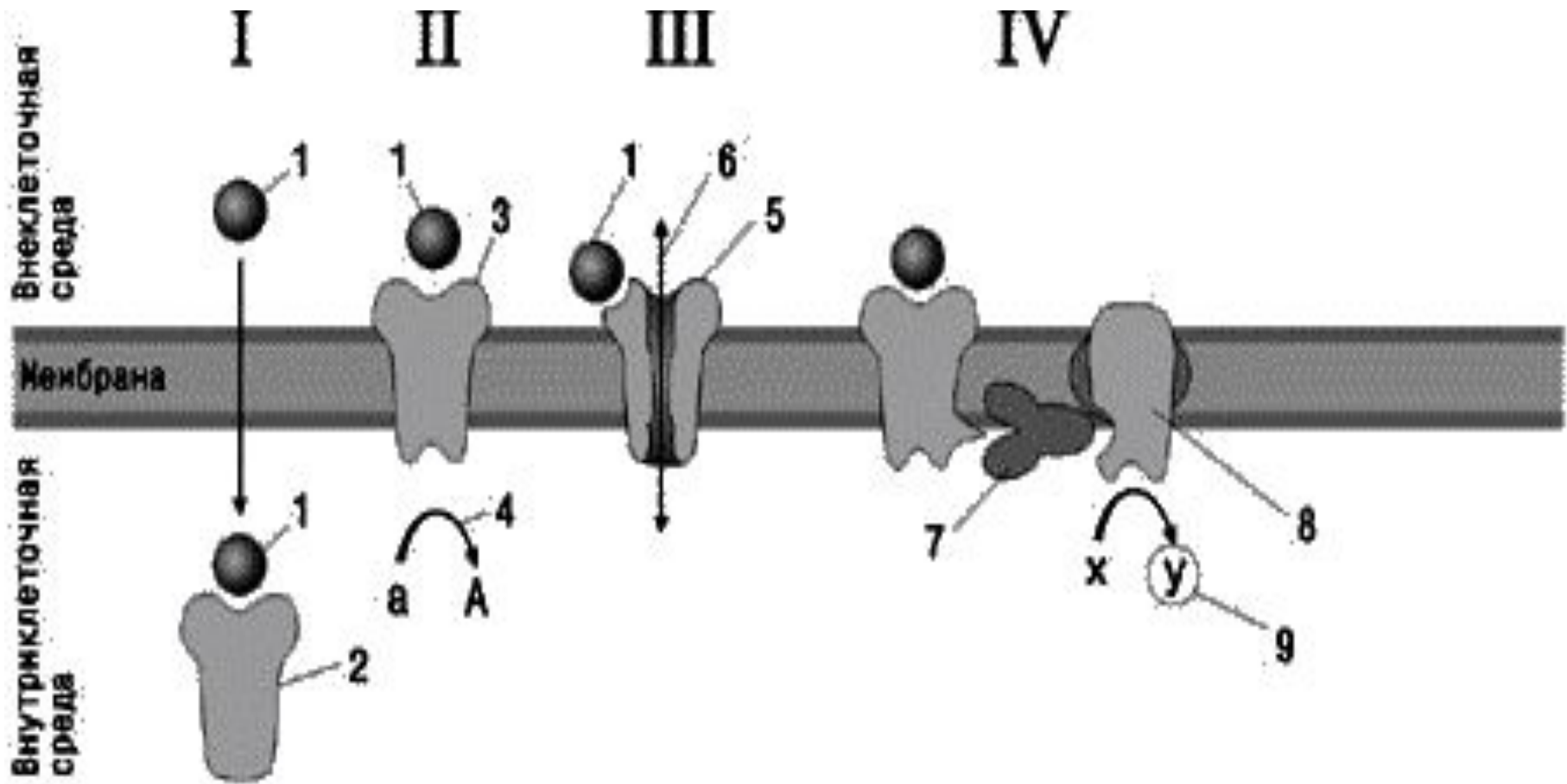
- **Жасушалық жауаптың ерекшелігі**
рецептор түрімен анықталынады, өйткені жасушаларда рецепторлар жиынтығы бар, олар орналасады:
- **1- жасушада** (беткейлік, трансмембраналық немесе мембранамен байланысқан),
- **2- цитозолде** (цитоплазмалық),
- **3- ядрода.**
- Олар ерекше сигналдарды алу үшін, жасушада жауапты шақыратын каскадтық ферментативтік реакцияларды жіберу үшін қызмет атқарады.

CELL-SURFACE RECEPTORS



I – жасушалық мембрана арқылы ерігіш майлардың өтуі;
II – сигналдық малекулалардың рецепторлармен байланысы және оның жасушаішілік фрагментінің активациясы; III – иондық каналдың белсенділігін реттейді; IV – сигналдық ақпаратты екінші ретті

тасымалдаушылардың көмегімен беру.



Жасушаның беткейлік рецепторларымен байланысты өтетін сигналдардың берілу механизмдері.

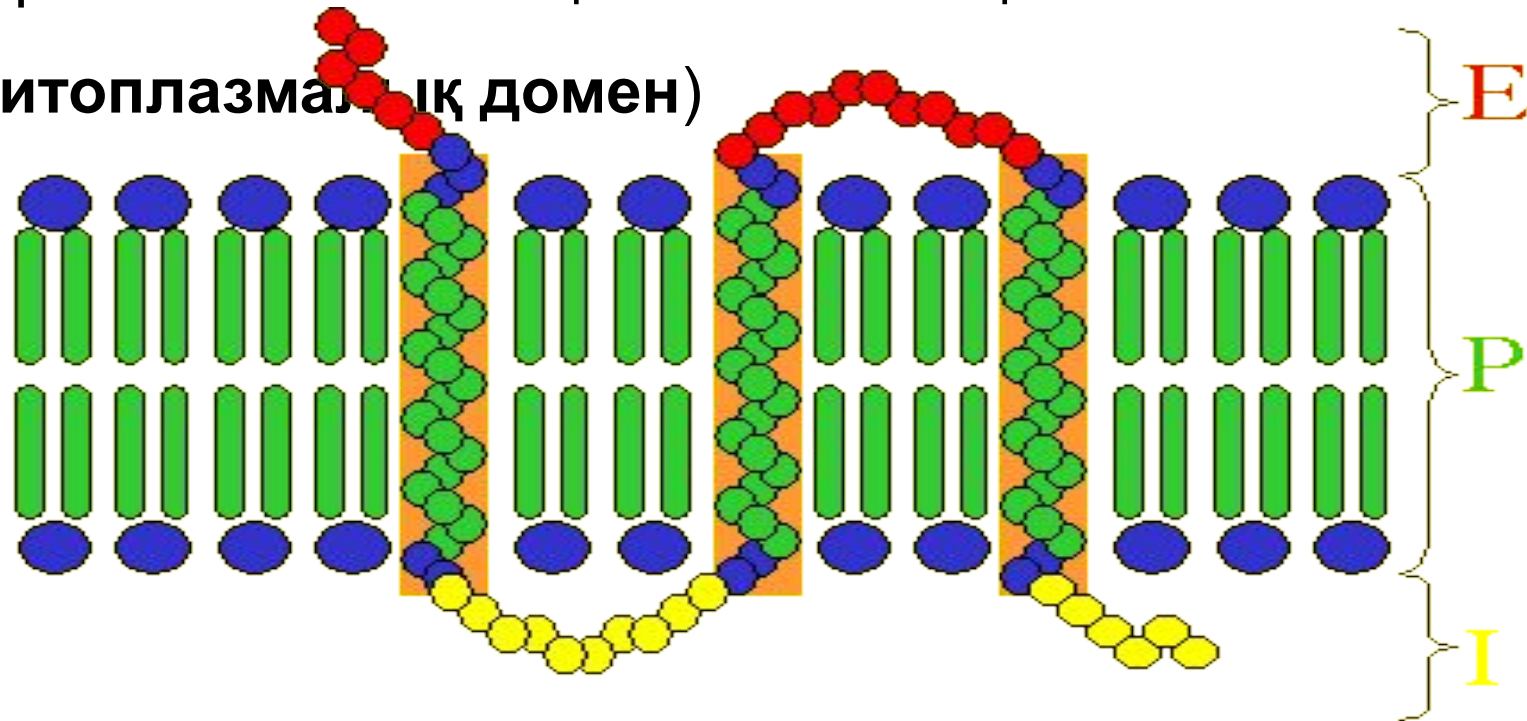
Рецепторлардың бұл жиынтығы мембранадағы интегралдық ақуыздар

жатады. E=extracellular space (сыртқы бөлік немесе

эктодомен) ; P=intracellular space (жасушаішілік бөлік-
трансмембраналық домен-**эндодомен**);

I=plasmamembrane цитоплазмалық бөлік немесе

цитоплазмалық домен)



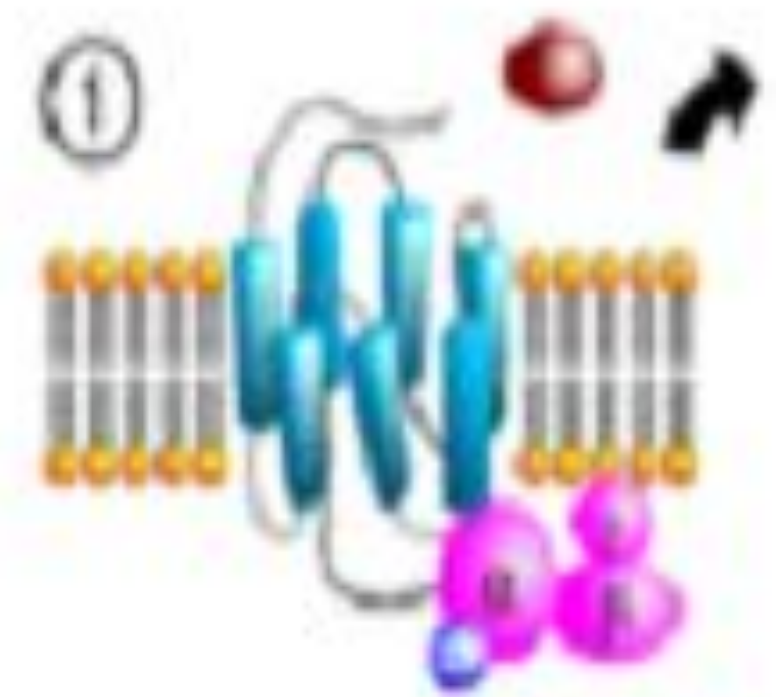
- Сигналды берудің жалпы кестесінің 5 негізгі этаптары бар.
- Сигналды берудің бұзылуы әрбір этапта болуы мүмкін, ол ауруларға және патологиялық процесстерге әкеледі.
- 1 этап – Интегральдық ақуыздың немесе рецептордың лигандамен байланысуы.
- 2 этап – Интегральдық ақуыздың - рецептордың белсенділігі, яғни конформациялық өзгеріске ұшырауы.
- 3 этап – Эктодомен сигналды түрлендіреді. Интегральдық ақуыздың - рецептордың конформациялық өзгерісінен кейін, цитоплазмалық бөлігі эффекторды белсендендіреді.

- **4 этап**- эффектор активациясы бұл **G-ақуыздың - альфа суббірлігі.**
- **5 этап** – сигналдың әлсіреуі. Немесе эффектордың қайта белсенсізденуі.

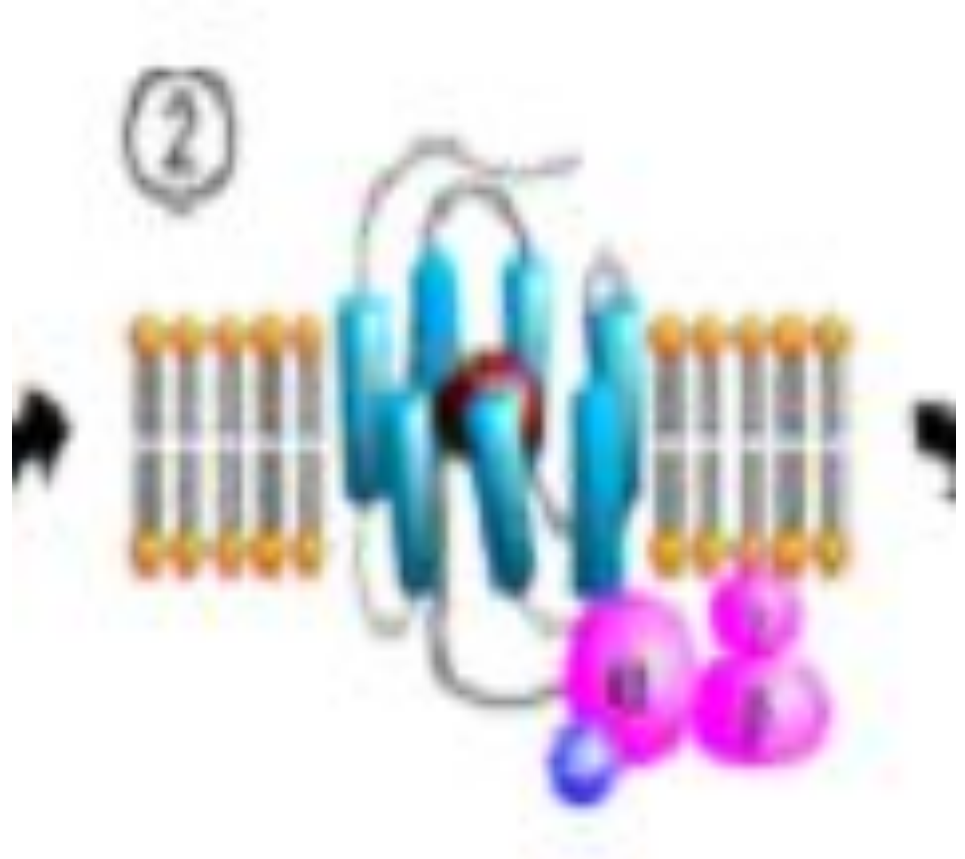
G-ақуыздарды ашқан және зерттегендер [Альфред Гилман](#) және [Мартин Мартин Родбелл](#), оларға осы

жаңалықтары үшін физиология және медицина бойынша Нобель сыйлығы 1994 жылы берілген.

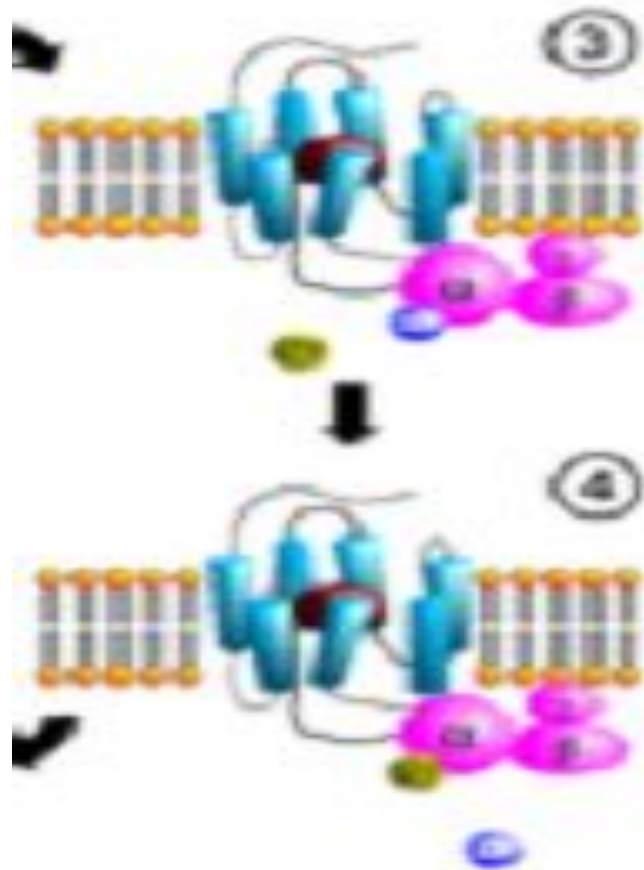
• **G-ақуыздар** – бұлар 3 суббірліктен тұратын тримерлер. Бұл ақуыздар мембрана құрамына кірмейді, бір жағынан мембрананың цитоплазмаға жақын орналасқан липидтермен, ал екінші жағынан цитоплазмалық доменмен байланысқан болады. Белсенсіз қалпында ақуыздар ГДФ-пен комплекс түзеді (1).



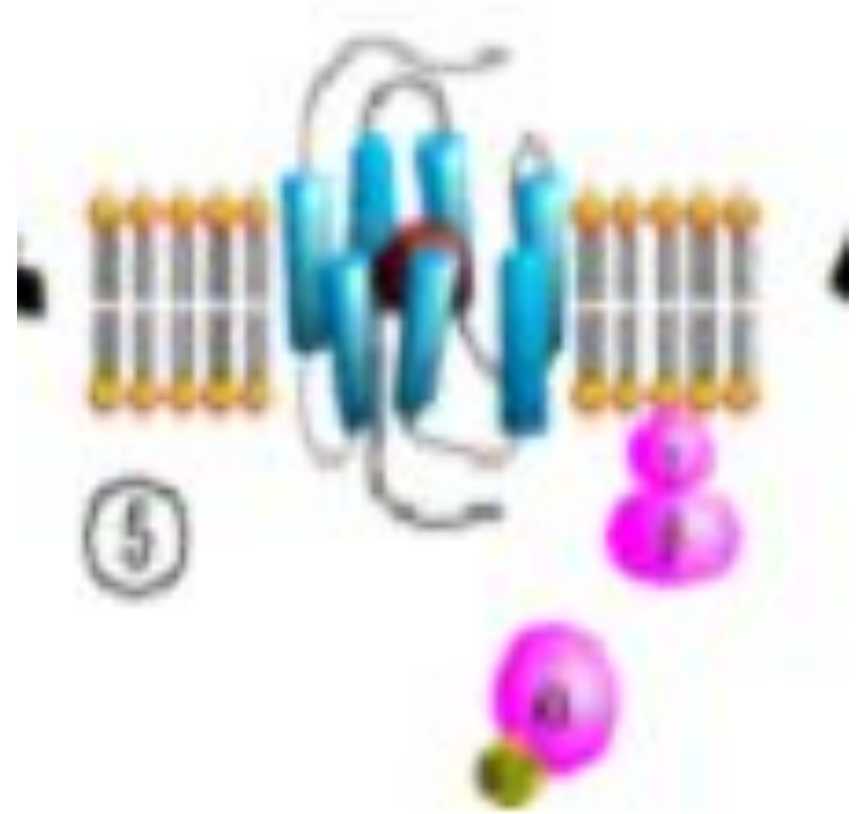
- Лиганданың рецептормен байланысуы рецептордың конформациясын өзгертуге әкеледі және оның G-ақуызға байланысушылығы жоғарлайды (2).



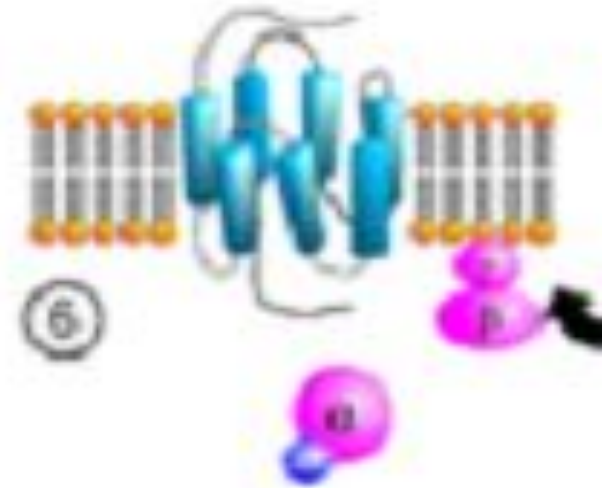
- Түзілген гормон-рецептор-
G-ақуыз –ГДФ комплексі, G-ақуыздағы
α-протомердің ГДФ-ке байланысушылық
қабілетін төмендетіп ГТФ-ке
байланысушылығын
жоғарлатады. ГДФ
ГТФ-ке
алмастырылады (4).



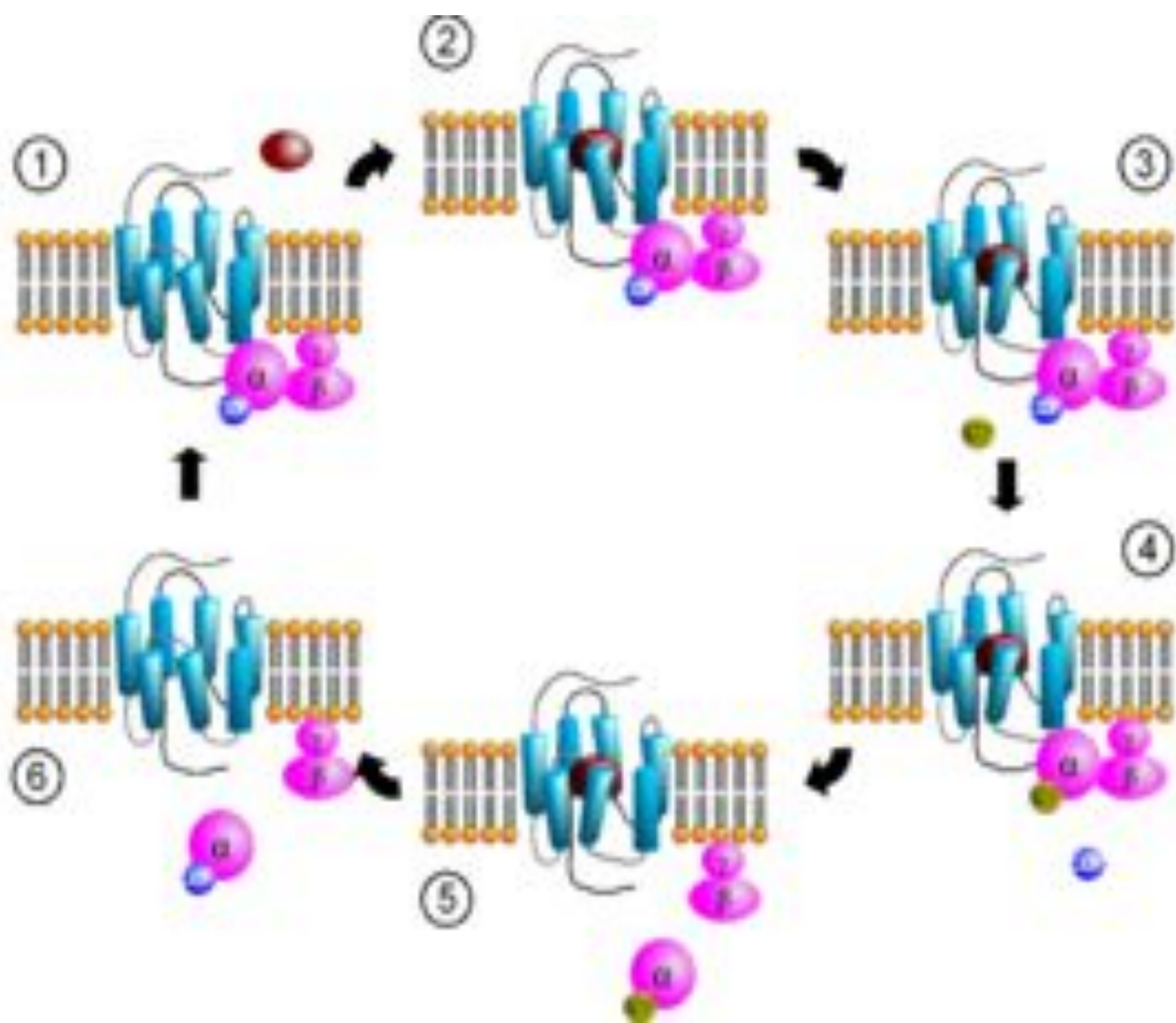
- Бұл жағдай комплекстің α - суббірлік пен ГТФ және $\beta\gamma$ - димер түзілуіне әкеледі. α - суббірлік - ГТФ нысана-молекуламен (аденилатциклаза, Фосфолипаза С-мен) байланысады (5).



- α -суббірлік – ГТФ-тің **нысанамен** байланысуы α -суббірліктің ГТФазалық белсенділігін стимулдейді. α -протомердің белсенді орталығындағы ГТФ-тің дефосфорленуі оның нысана-молекулаға байланысушылығын төмендетіп β - γ - протомерлерге байланысушылығын жоғарлатады. Нәтижесінде G-ақуыздың үш протомерінің қайта бұрынғы қалпына жиналуы өтеді (6).



- Нысана ретінде, α -суббірлік – ГТФ комплексі үшін, мембранамен байланысқан ферменттер (аденилатциклаза, фосфолипаза С) және иондық каналдар бола алады.



Мембранамен байланысқан рецепторлардың үш типі бар:

- Иондық каналдар
- G-ақуызбен өтетін
- Ферменттермен өтетін

- **Иондық каналдар рецепторлар ретінде.**

Лиганданың каналдық рецепторлық ақуыздарымен байланысуы қажетті иондардың енуі мен шығуына әкелетін, каналдың ашылуына алып келеді.

Барлық белгілі иондық каналдар екі конформациялық жағдайда болуы мүмкін:

- 1. канал **ашық** және иондар **градиент концентрациясы** бойынша қозғалады;
- 2. канал **жабық** және иондарды жібермейді.

- **Иондық каналдардың төрт типі белгілі.**

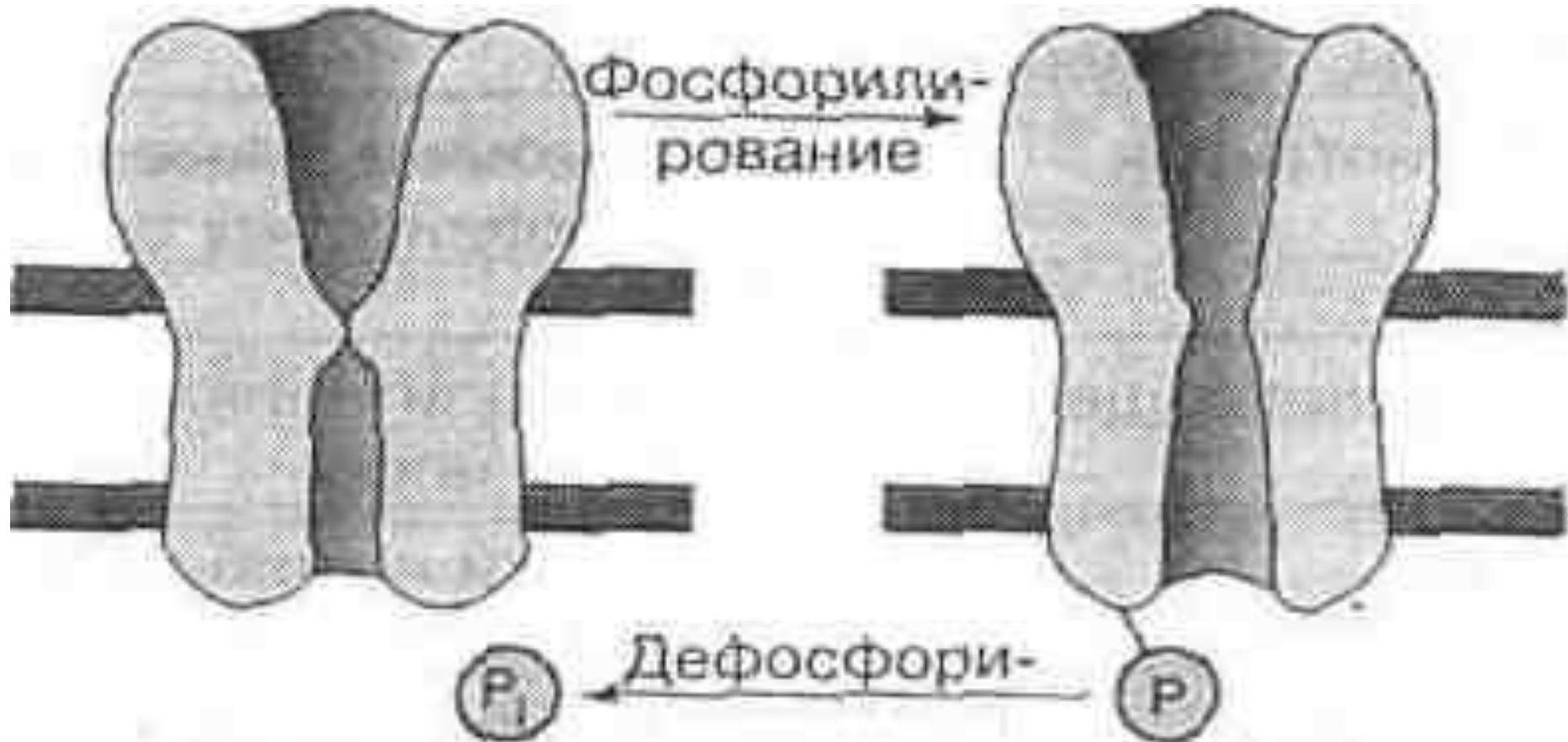
Кальций каналдары лигандамен басқарылатын каналға жатады. Иондық канал лигандамен байланысып, энергияның көмегімен өтеді (А).



- **А.**

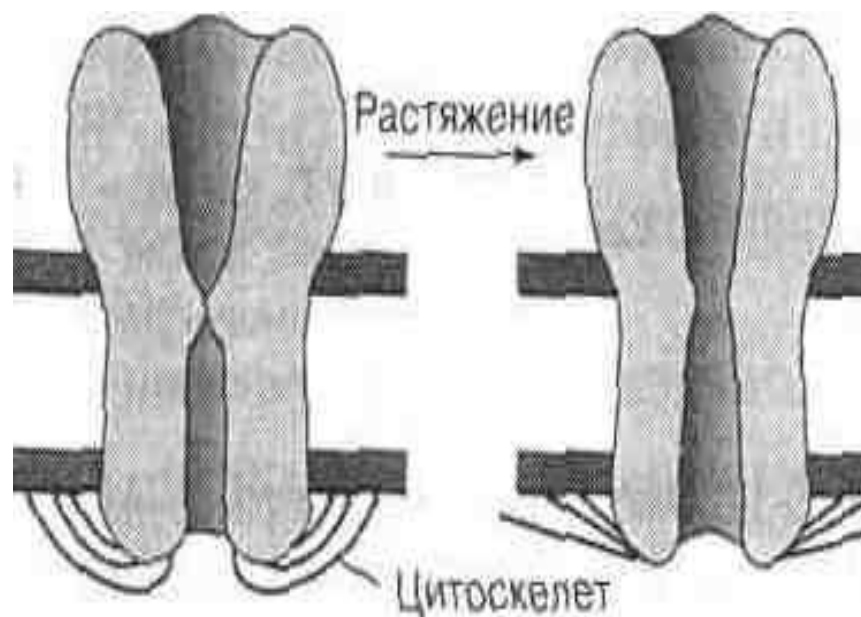
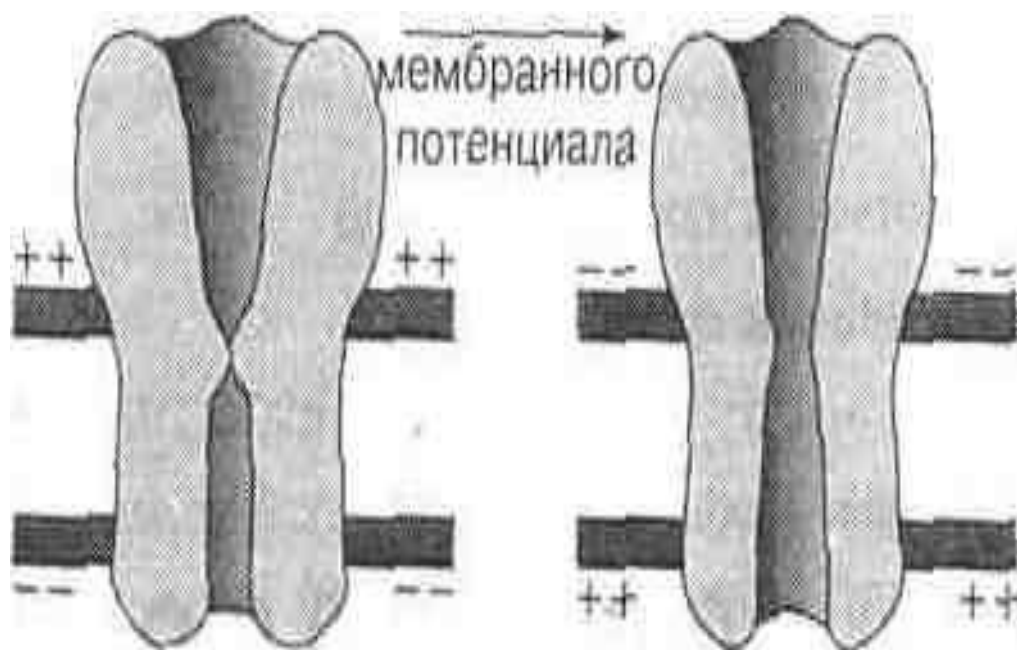
Әртүрлі каналдардың белсенділігі тек метаболизмдік факторлардың ғана әсерінен емес, сонымен қатар токсиндердің және дәрі-дәрмектік заттардың әсерінен өзгеруі мүмкін.

- Каналдардың ашылуы жоғары энергетикалық фосфаттың қосылуының арқасында жүреді.



Б. Фосфорленумен басқарылады

- Электрлік басқарылатын каналдар (В), мембраналық электрлік потенциалдың өзгеруі кезінде ашылады. Механикалық- каналдар жасуша мембранасына және цитоқаңқаға қысым көрсетуде немесе созылуға жауап кезінде ашылады (Г).



В. Электрлік басқарумен

Г. Механикалық басқарумен

- **Алғашқы мессенджерлер ақуыз белсенділігіне, сонымен қатар жасушаның белсенділігіне қалай әсер етеді?**
- Бұл үшін сырттан келген сигнал ішкі сигналға айналу керек.
- Мұндай процесс кезінде екінші мессенджерлер жасуша ішінде пайда болады.

• Екіншілік (қосымша) мессенджерлер (тасымалдаушылар) – бұл кішкентай молекулалар, рецептор активациясына жауап беретін кезде, жасушада жылдам және көптеп синтезделінеді, және молекулалық сигналды күшейтеді.

Әдетте қысқа уақыт ішінде әсер етеді және әртүрлі механизмдердің көмегімен инактивирленеді.

- **Бес қосымша екінші мессенджерлер бар**, жасушаішілік сигнализация процесінде үлкен маңызды роль атқарады.
 - 1 – циклдік аденозинмонофосфат (сАМР)
 - 2 – циклдік гуанозинмонофосфат (сGMP)
 - 3 – диацилглицерин (DAG)
 - 4 – инозитолтрифосфат (ИФ)
 - 5 – кальций (Ca^{2+})
- (Циклдік аденозинмонофосфат (цАМФ), 1958 ж. Э.Сазерленд және Т.Ролл ашты

цАМФ – бауырдағы көмірсулардың және май ұлпаларындағы үшглицеридтердің катаболизміне, бүйректегі сулардың реабсорбциясына, кальцийдің қалыпты алмасуына, стероидтық гормондардың синтезіне, тегіс мускулатураның әлсіреуіне қатысады, жүрек соғысының жиілігін және күшін жоғарылатады.

цГДФ – ацетилхолин және гистоминнің әсерінен тамыр эндотелийіндегі азот оксидінің синтезін стимулдеп, тамырдың тегіс мускулатурасының әлсіреуіне қатысады.

Диацилглицерол, инозитолтрифосфат және кальций иондары кейбір андрогенді- және холинорецепторлық типтердің стимуляциясының кейбір реакцияларына қатысады.

Азот оксиді. Бұрыннан бері стенокардия кезінде нитроглицериннің әсері белгілі, бірақ оның әсер ету механизмі 1990 жылы зерттелінді.

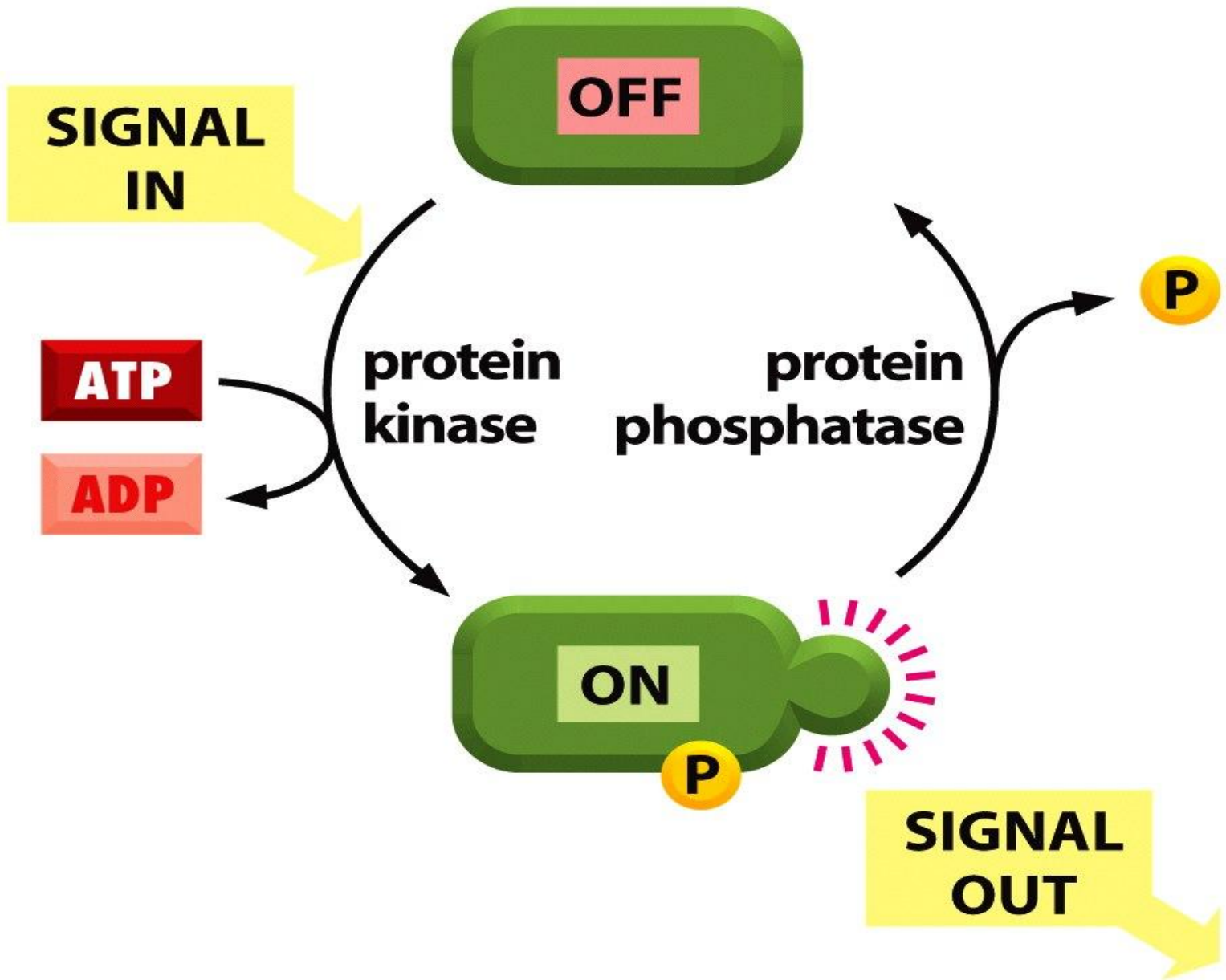
Нитроглицерин тез арада оксид азотқа айналып, коронарлық тамырлардың эндотелиалді және тегіс бұлшық еттерінің жасушаларын әлсіретіп, миокардқа баратын қанның ағысын жақсартады. Азот оксиді көптеген жасушаларда өңделеді, бірақ оның қызметі 3 түрлі жасуша категорияларында көрінеді:

- эндотелиальді (эпителийді әлсіретеді),
- орталық жүйке жүйесінде (нейрондар арасында сигналды береді),
- иммундық жүйенің жасушаларында (иммундық жауапқа қатысады).

Көптеген жасушаішілік сигналдық молекулалар молекулалық «ашып-жабатын-переключатель» сияқты жұмыс істейді. Олар белсенсіз ақуыздарды белсендендіреді немесе белсенділерді белсенсіздендіруі мүмкін. Ақуыздардың белсенділігінің өзгеруі фосфорлену немесе дефосфорлену жолымен жүреді.

Фосфорлену және дефосфорлену – қайтымды процесс, фосфаттық эфирлік байланыстардың гидролизі.

Екі ферменттер типі қатысады – бұл **киназалар** (фосфорлейтін ферменттер) **және фосфатазалар** (дефосфорлеуші ферменттер) – сигналдық процесстерде негізгі роль атқарады.



SIGNALING BY PHOSPHORYLATION

Мысал ретінде цАМФ гликогеннің пайда болуына қалай әсер ететінін қарастырамыз.

Сигналдың аденилатциклазалық жүйесі.

Қауыпті немесе стрессті жағдайда бүйрек үсті бездерден қанға көп мөлшерде адреналин бөлінеді. Қан жүйесі арқылы қозғалып, бұл гормон адреналин рецепторлары бар бұлшықеттердің жасушаларына жетеді.

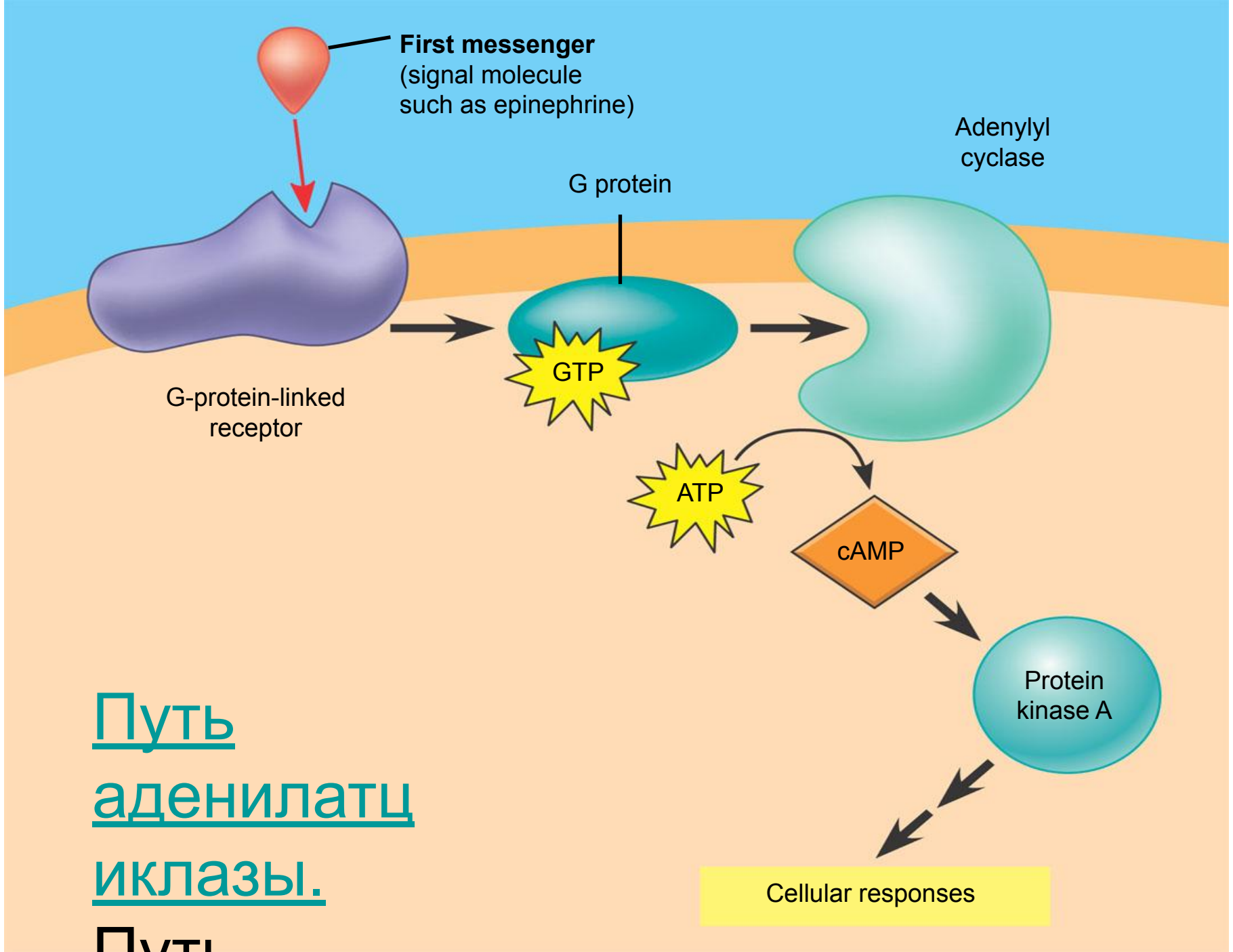
- **Бауыр жасушасына адреналиннің әсері.** Адреналин ағзада «fight or flight» (соғысу немесе қашу) деп аталатын эффектін шақырады — бұлшық еттің тонусы және жүрек соғуының жиілігі жоғарылайды.
- Ағзаның мобилділігі үшін қандағы глюкозаның концентрациясының жоғарылауы қажет болады. Адреналин бауыр жасушаларының беткейінде рецепторлармен байланысып, бауыр жасушаларында жиналған гликоген ыдырап, глюкоза босап шығады.

Адреналиннің байланысуы рецептордың кеңістіктегі құрылымының өзгеруіне алып келеді, ол өз кезегінде жасушалық мембрананың ішкі беткейінде орналасқан **аденилатциклаза** ферменттің белсендіреді.

Аденилатциклаза АТФ-ті цАМФ айналдыра бастайды, және оның жасушаішілік концентрациясы жылдам жоғарылайды. Нақты белгілі деңгейге жеткен кезде цАМФ **протеинкиназа** ферментін белсендендіреді.

цАМФ-мен белсенген **протеинкиназа** тағы келесі ферментті – **киназаны** фосфорлайды.

- Киназа, гликогенфосфорилазаны фосфорлайды, нәтижесінде гликогеннен глюкоза молекуласын ажыратады. Бұлшық-етте пайда болған глюкоза жұмыс істей бастайды.



Путь
аденилатц
иклазы.

Путь

- Оба ауруы мысалы :
Оба вибрионының токсині ГТФ-тің деңгейіне және G-ақуыздың белсенділігіне әсер етеді. Нәтижесінде, Обамен ауырған науқастардың ішек жасушаларындағы цАМФ деңгейі үнемі жоғары болып, жасушалардан натрий иондары және судың мөлшері ішек саңлауында жиналады. Мұның әсері – көптеп іш өту мен ағзадағы судың мөлшері азаяды.

- Қалыпты жағдайда фосфодиэстераза ферментінің әсерінен цАМФ жасушада жылдам инактивирленеді, циклдік емес АМФ айналады.
- **Bordetella pertussis** бактериясымен шақырылатын **Көкжөтел** ауруы кезінде токсиннің пайда болуымен жүреді, цАМФ АМФ айналуын тежейді. Осыдан аурудың симптомдары: тамақтың қызаруы және өте қатты құсуға дейін баратын жөтел пайда болады.

- **Екінші жағдай.** Бұл жағдайда молекулалық нысана қызметін фосфолипаза С атқарады (инозитолфосфаттық жүйе).
- **Фосфолипаза С-ны (инозитолфосфаттық жүйені) белсендендіруге әкелетін механизм.**
- Екінші мессенджер – кальций (оның иондары). Алғаш рет олардың ролін 1883 жылы бірқатар биологиялық реакцияларда көрсетілді.

Кальцийдің жасушаішілік концентрациясына жүйке импульстарынан басқа да сигналдар әсер етеді. Мысалы, бұл цАМФ болуы мүмкін.

Қандағы адреналиннің пайда болуына жауап беруде және жүрек бұлшық-еттерінің жасушаларындағы цАМФ концентрациясының жоғарылауына сәйкес оларда кальций иондары босап шығады, жүрек соғысының жиі соғуына алып келеді.

Арнайы жасушадан тыс сигналдардың әсерінен және G-ақуыздардың бақылауымен екі молекула пайда болады – **диацилглицерол және инозитолтрифосфат.**

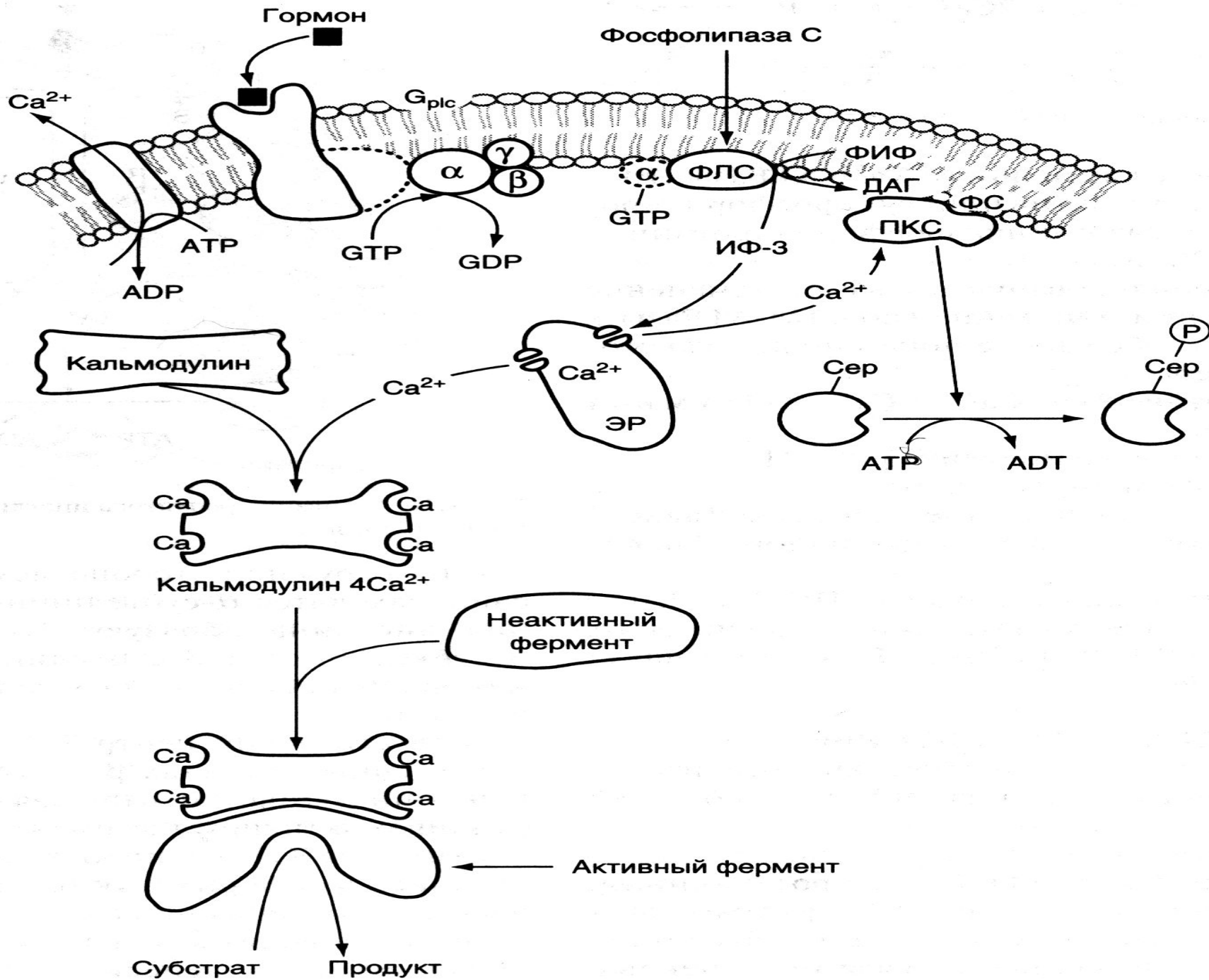
Соңғысы, жасуша ішіндегі кальцийдің босап шығуына қатысады.

Қалай қарапайым зат, кальций иондары ақуыздардың белсенділігін реттейді?

Ол жасуша ішіндегі арнайы ақуыз-кальмодулинмен байланысады

Сыртқы сигналға жауап беру үшін босап шыққан кальций ионы кальмодулинмен байланысады, содан соң киназа ферментімен байланысады және оны белсендендіреді.

Киназа–кальмодулин кешенесі актинмен байланысады, оны жұмыс халіне жеткізеді. Нәтижесінде **тегіс бұлшық-еттер қысқарады.**



Мембранамен байланыспаған рецепторлармен сигналды беру механизмі.

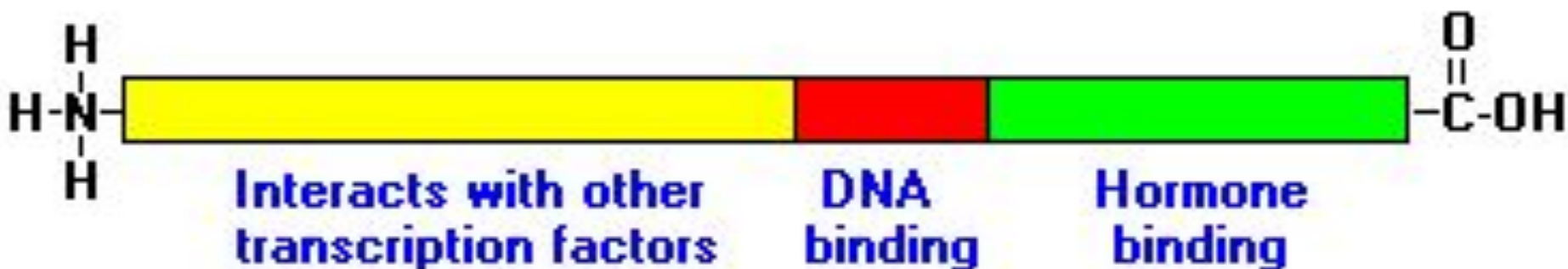
Жасушаішілік рецепторлар цитозолда басқа ақуыздармен кешене түзеді, немесе ядро мембраналарында орналасады.

Оларға липофильдік (майда ерийтін) рецепторлар туыстасы жатады

Лигандалар: стероидтар, глюкокортикоидтар, минералокортикоидтар және жыныс стероидтары, витамин D болып табылады.

Цитоплазмалық рецептордың құрылысы

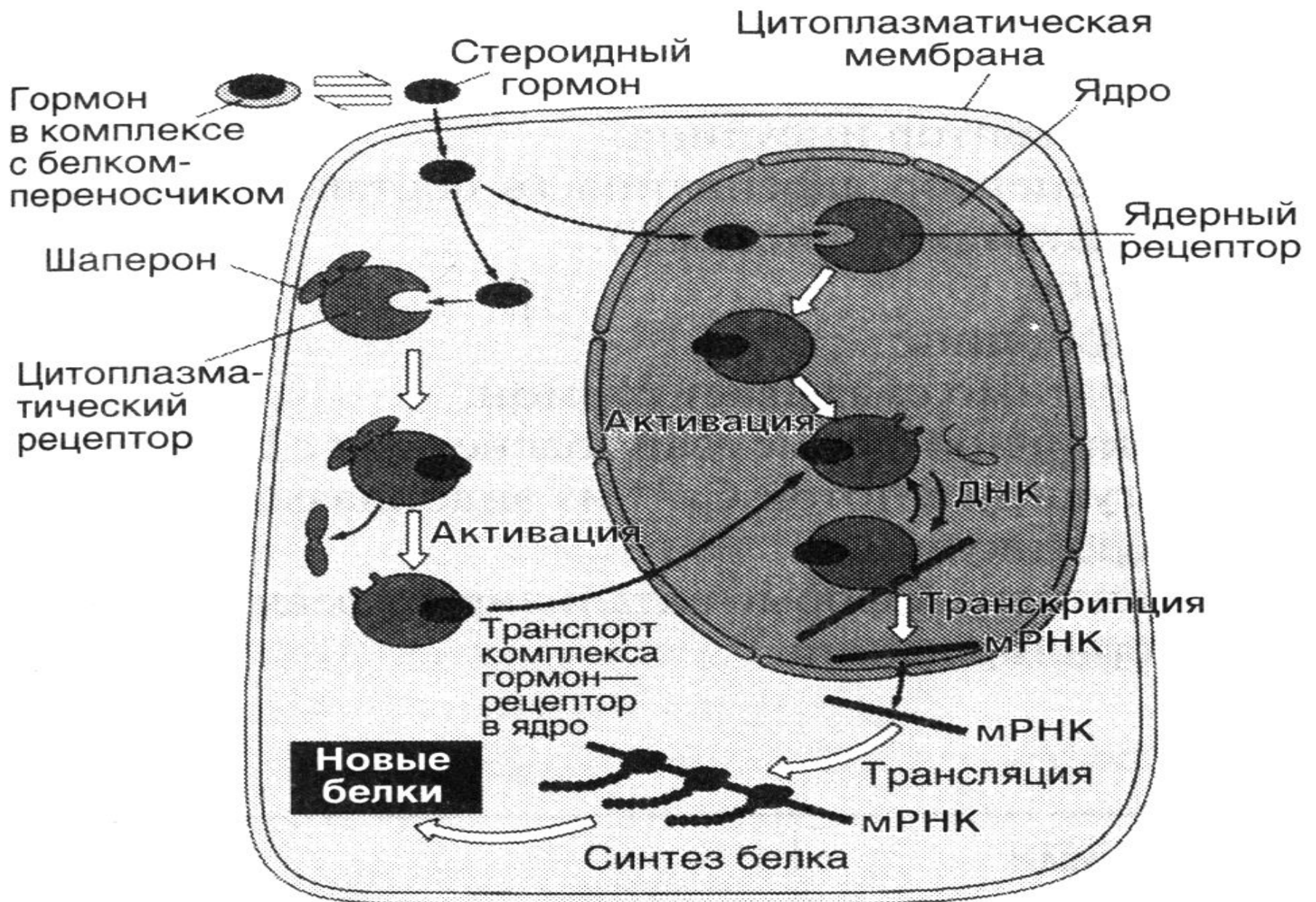
Цитозолдық рецепторлар ірі ақуыздар шаперондармен комплекс түрінде болады. Бұл рецепторларда да үш қызметтік домендар болады: С-соңындағы домен гормонды (hormone binding) байланыстырады, орталық домен ДНҚ-ның промоторлық аймағындағы (DNA binding) қысқа арнайы аймақпен байланысады, N- соңындағы домен транскрипцияның басқа факторларымен (interacts with other transcription factors) байланысады.



Жасуша ішілік рецептор арқылы сигнал берілуінің этаптары (стероидтық гормондар мысалында).

Гормонның рецептормен байланысуы шаперондардың босауына әкеледі.

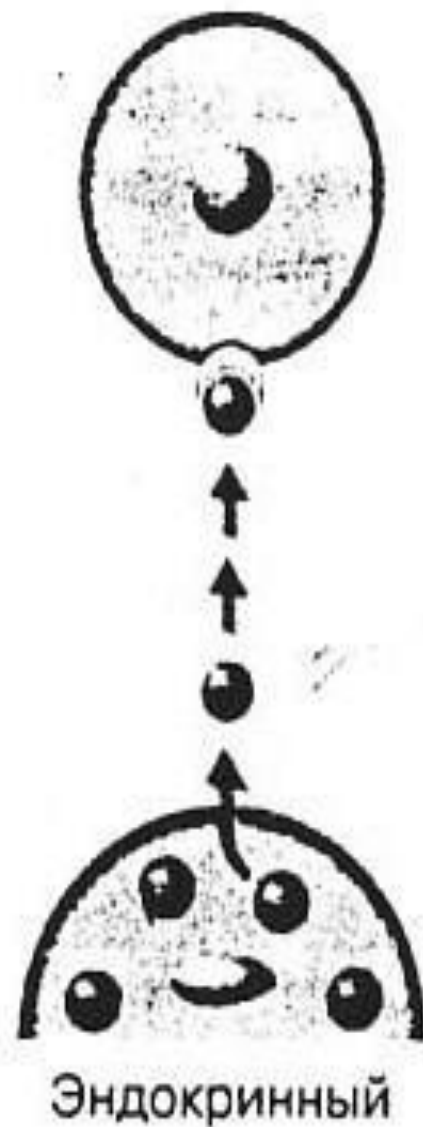
Түзілген гормон-рецептор комплексі ядроға жеткізіліп, ДНҚ-ның энхансер немесе сайленсерлік бөліктерімен байланысады. Нәтижесінде сырттан келген ақпаратқа тәуелді, ақуыз синтезі жүреді.



Передача сигнала на внутриклеточные рецепторы.

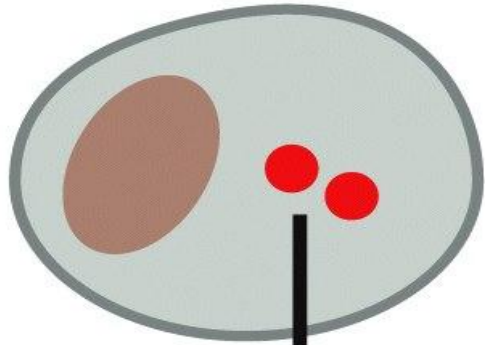
- Жасушаға сигналдық молекулаларды жеткізу жолдары.

1. Эндокриндік механизм – жасушааралық сигнализацияның көбірек зерттелінген тәсілі (гормон – эндокриндік бездерде синтезделінеді және қан ағынымен нысаналы-жасушаларға тасымалданылады).

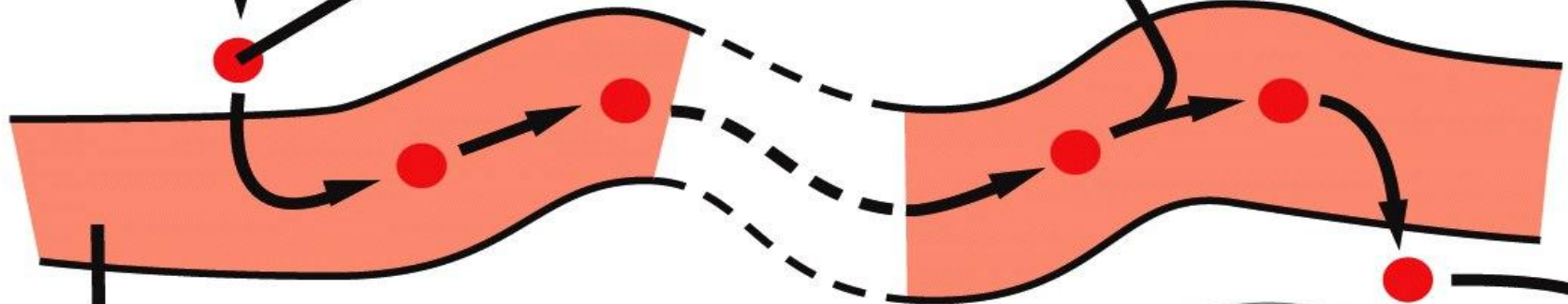


ENDOCRINE

endocrine cell



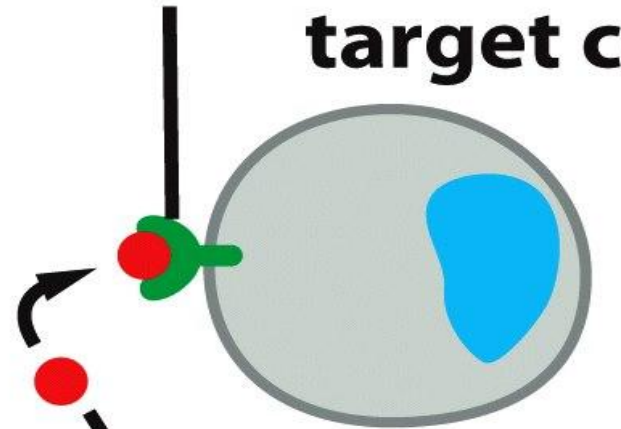
hormone



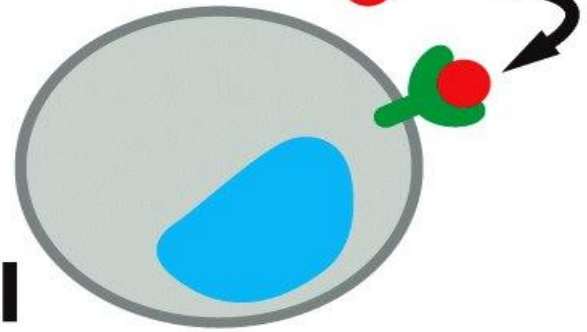
bloodstream

receptor

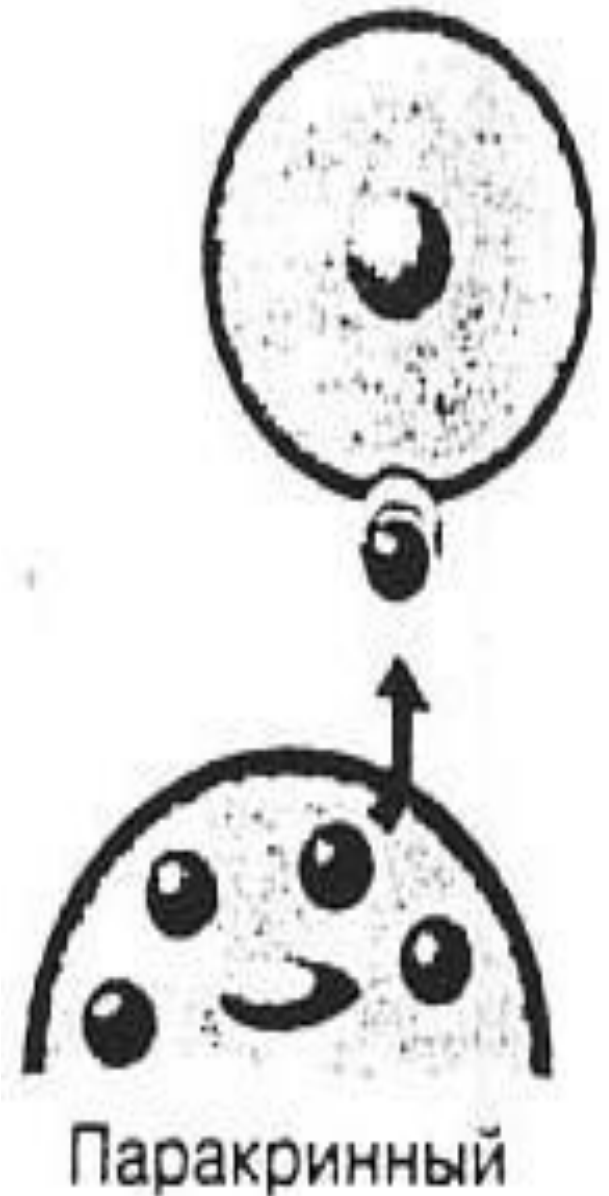
target cell



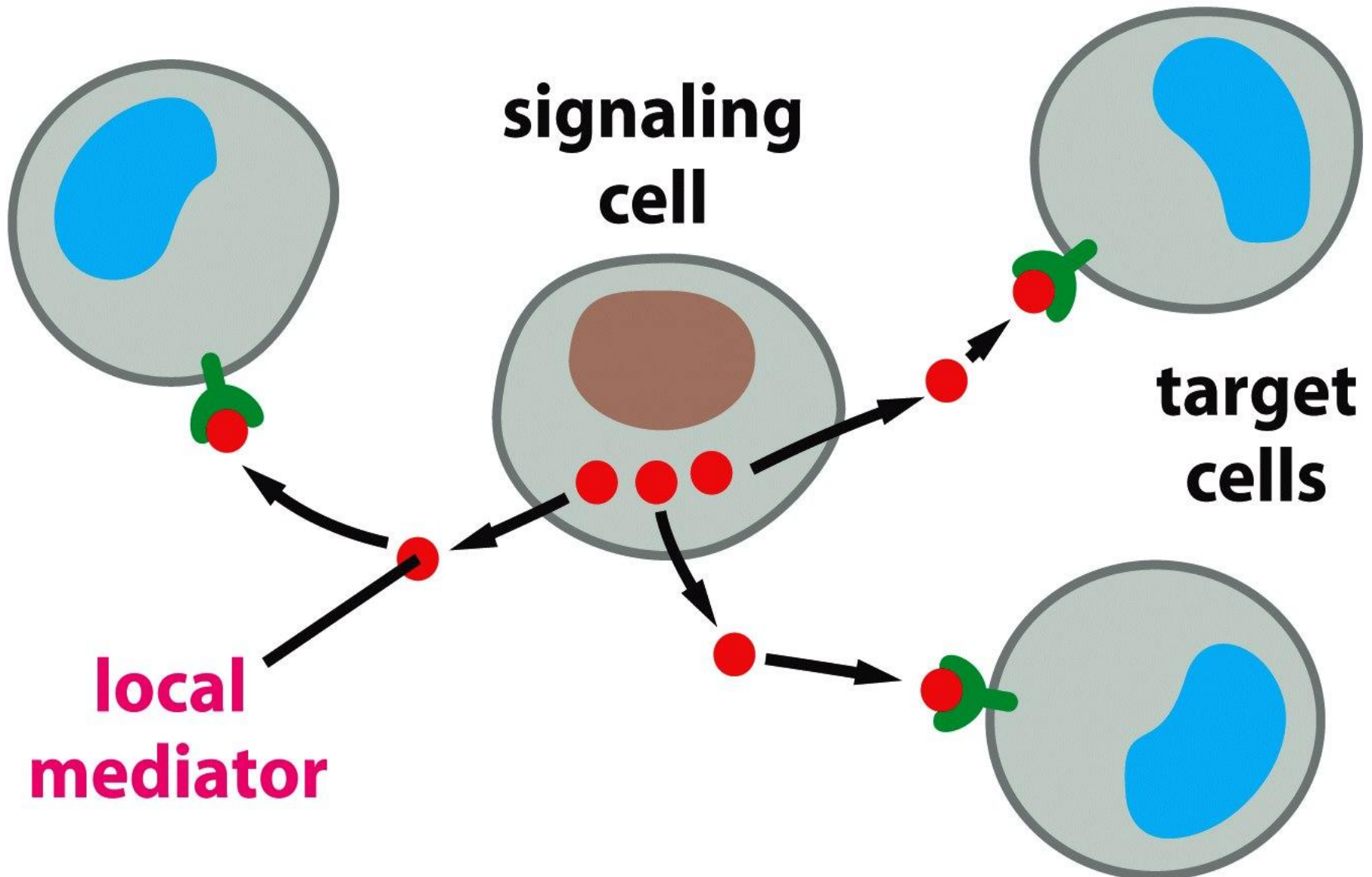
target cell



- **Паракриндік механизм** – жасушалар сигналды молекулаларды жасап шығарады, олар сол ұлпалардағы жақын көрші жасушаларды белсендіреді.
 - Сигналды молекулалар қан ағынына түспейді. Бұл жараның жазыла бастауы, ұлпаның қайта қалпына келуі, эмбрионның даму процесстеріндегі сигналды берудің негізгі тәсілі болып табылады.



PARACRINE



- **Аутокриндік механизм** – бұл жергілікті (локалді) қатынас –шектелген сигналдарға жауап беру механизмі.

Жасуша өзіне меншікті сигналға жауап береді: ол сигналды молекуланы жасап шығарады, және нақ осы лигандаға жауап беру үшін қажетті, өзінің беткейінде рецепторлары болады.

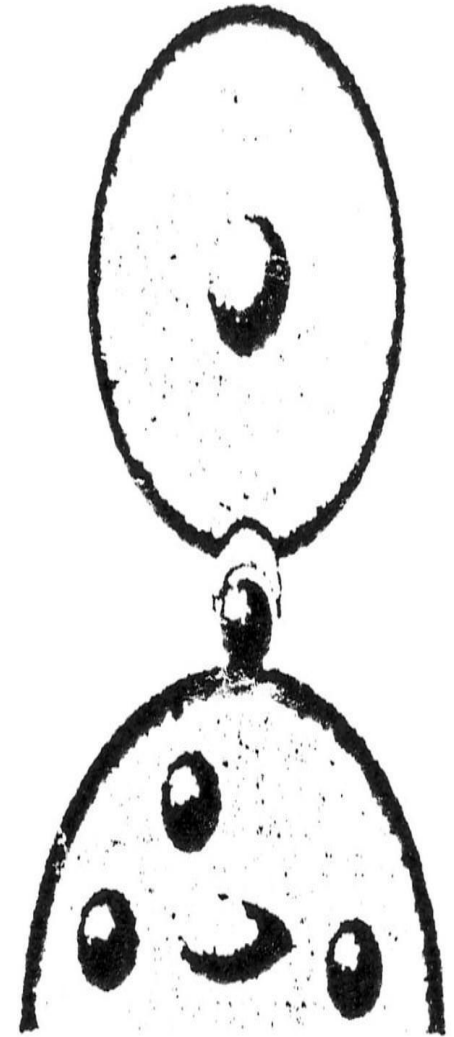


Аутокринный

- **Юкстакриндік сигналды**

жүйе – жасушаның жапсырылу процесіне қатысады (қан жасушалары бір-бірімен, немесе қабыну кезінде тамыр жүйесінің жасушалары).

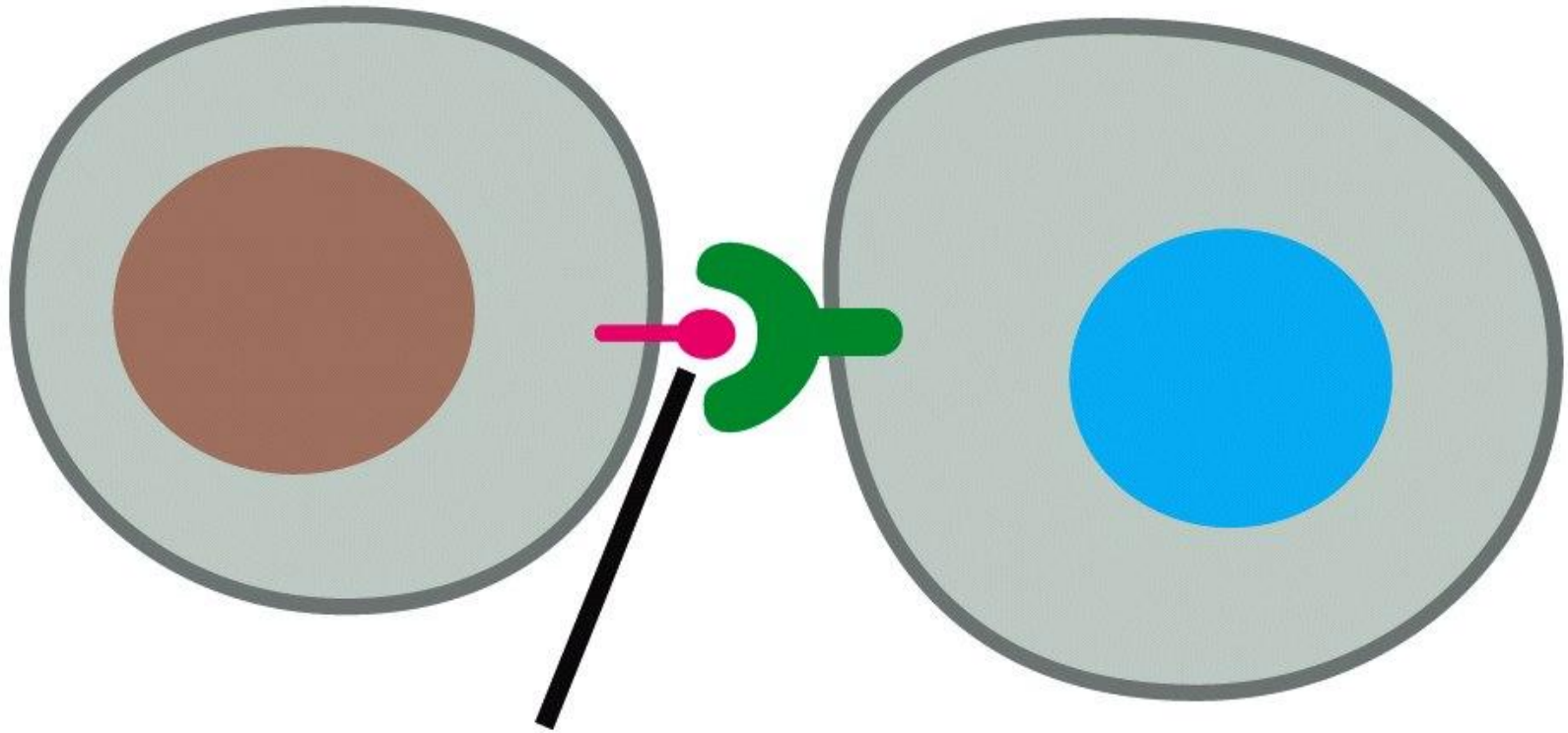
- Сигнал бір жасушадан екінші жасушаға адгезиялық байланыстар арқылы берілуі мүмкін.



Юкстакринный

signaling cell

target cell



**membrane-
bound signal
molecule**

- **Бақылау сұрақтары:**

1. Сигналді беру процесінде қандай ферменттер негізгі рөл атқарады.
2. Жасушааралық сигнализация процесінде негізгі екінші мессенджерлердің атқаратын рөлін атаңыз.
3. Жасушалардың бекінуіне қандай сигналдық жүйе қатысады.