

ОСНОВЫ ИНФОРМАЦИОННОГО ОБМЕНА КЛЕТКИ С ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДОЙ. ГЕМОПОЭЗ

канд. мед. наук, доцент
Д.А. Александров

1. ОСНОВЫ ИНФОРМАЦИОННОГО ОБМЕНА КЛЕТКИ С ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДОЙ

Реакция клетки на действие раздражителя

1. Отсутствие реакции
2. Восприятие сигнала
3. Ответная физиологическая реакция

Сигналы

```
graph TD; A[Сигналы] --> B[Неспецифические  
(температура, давление,  
электромагнитное излучение)]; A --> C[Специфические  
(стимуляция  
информационными сигналами  
специфических рецепторов)];
```

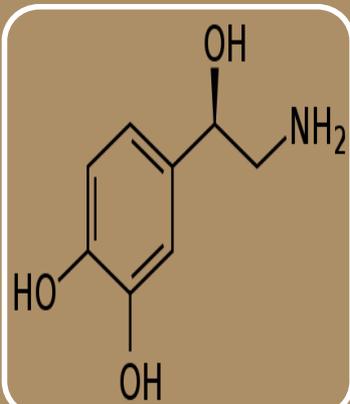
Неспецифические

(температура, давление,
электромагнитное излучение)

Специфические

(стимуляция
информационными сигналами
специфических рецепторов)

Основные категории информационных сигналов



Химической природы

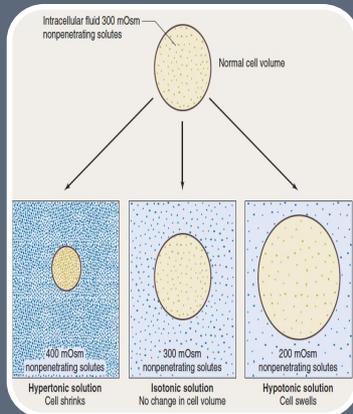
- Молекулы пахучих веществ
- Молекулы вкусовых веществ
- Гормоны
- Медиаторы
- Цитокины и факторы роста и др.



Физической природы

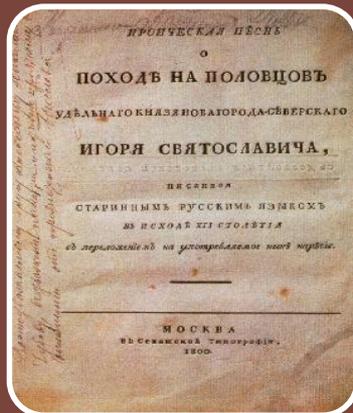
- Свет
- Звук
- Давление
- Электрические потенциалы

Основные категории информационных сигналов



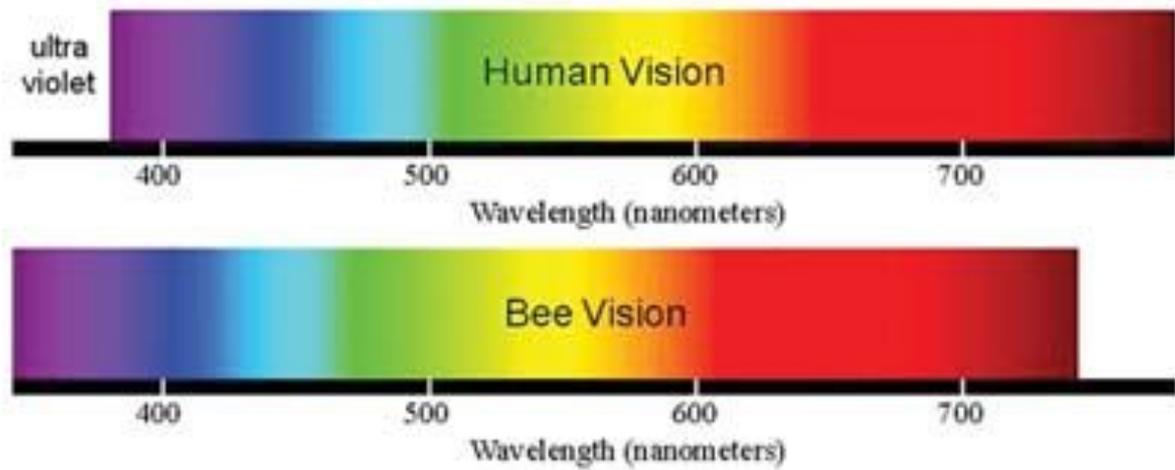
Физико-химической природы

- Осмотическое давление
- Напряжение O_2 , CO_2
- Концентрации ионов (pH и др.)



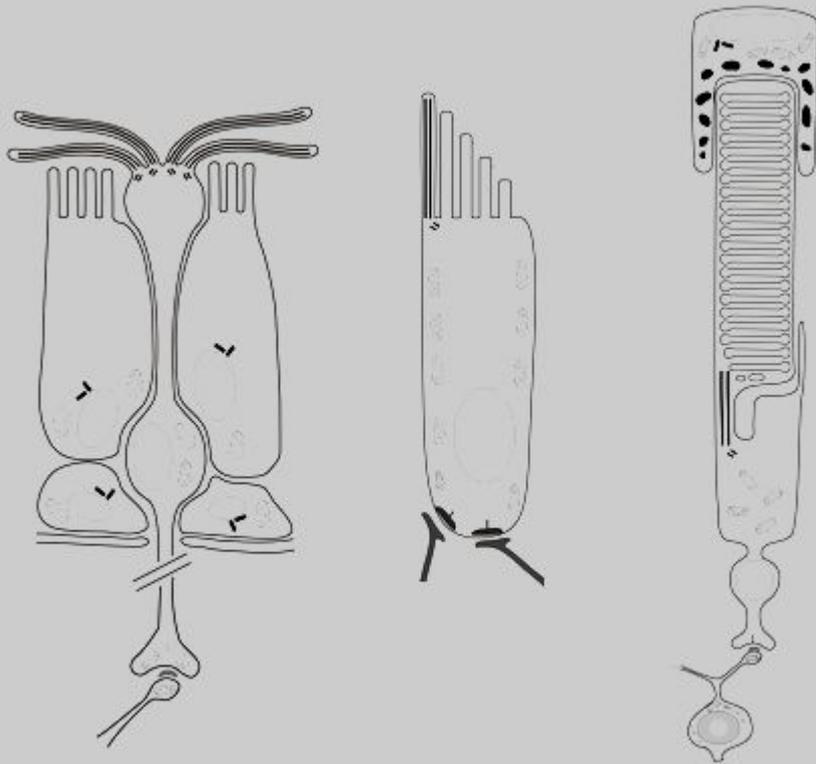
Сложные сигналы

- Сочетание звуков, цветов, запахов и т.д.
- Слово как сигнал сигналов

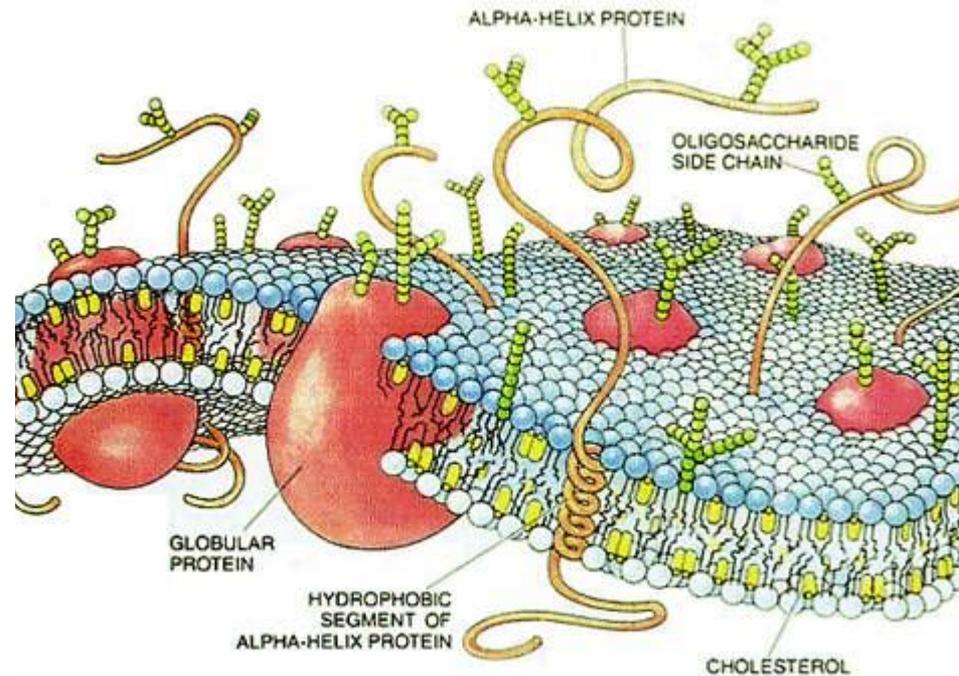


Рецепторы

Сенсорные



Молекулярные (клеточные)



- **Рецептор** – генетически детерминированные макромолекулярные сенсоры (белки, глико-, липопротеиды), локализованные в специализированных частях клетки (плазматическая мембрана, цитоплазма, ядро)

Назначение рецепторов

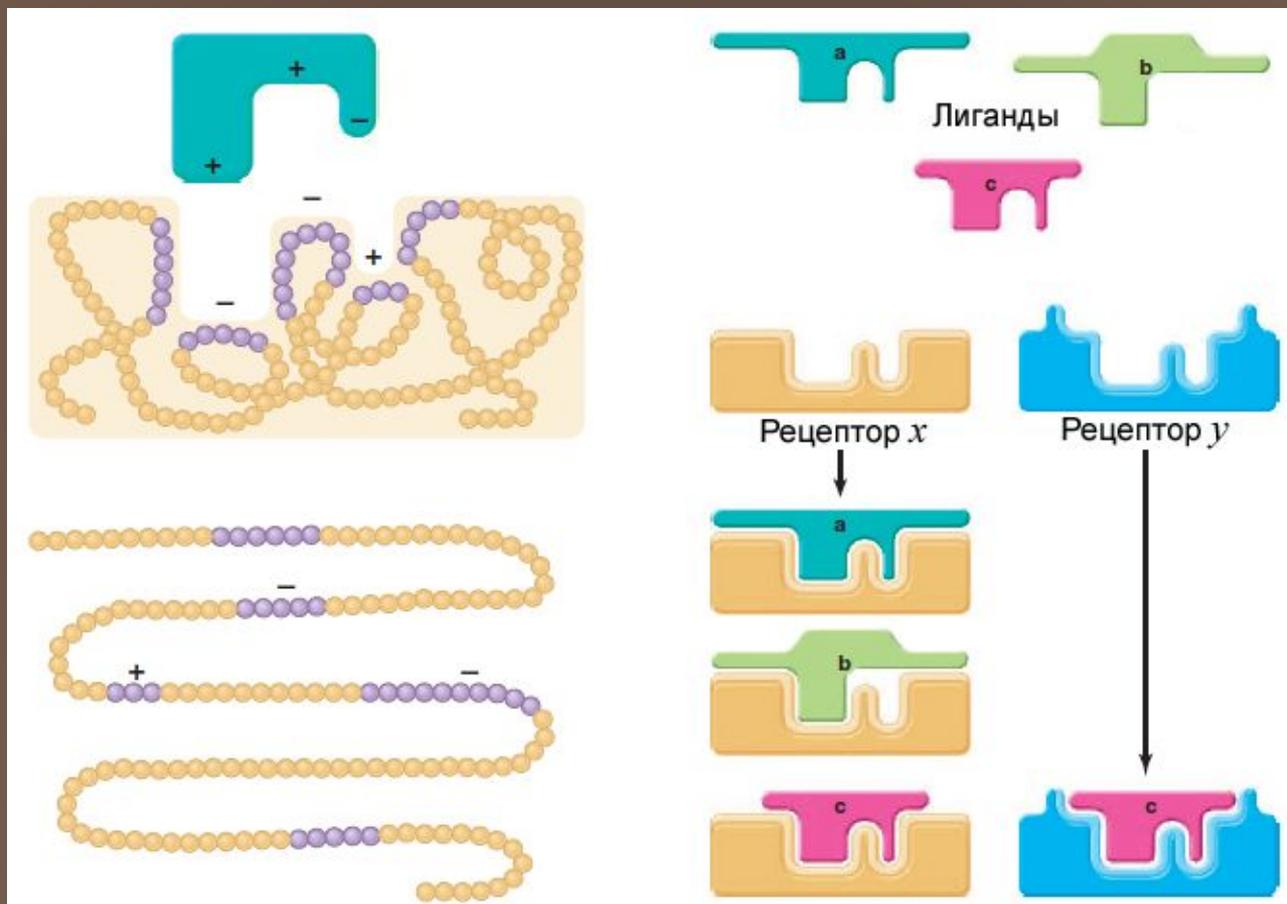
Выявление специфического сигнала

Связывание с ним

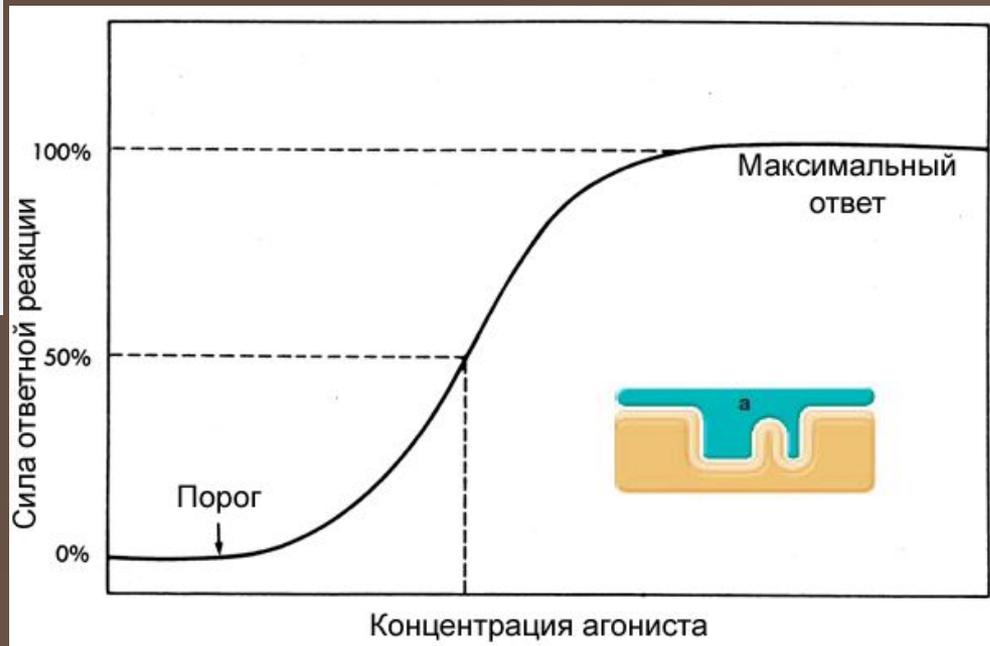
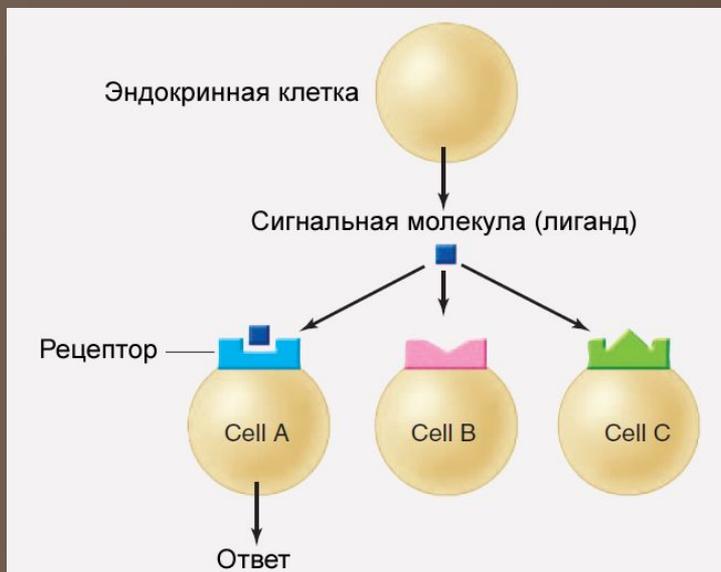
Восприятие, трансформация и передача сигнала

Запуск каскада биохимических реакций, ведущих к формированию физиологических эффектов

- **Лиганд** – это химическое соединение, обладающее способностью связываться с рецептором и изменять его состояние, приводя к формированию физиологической реакции.

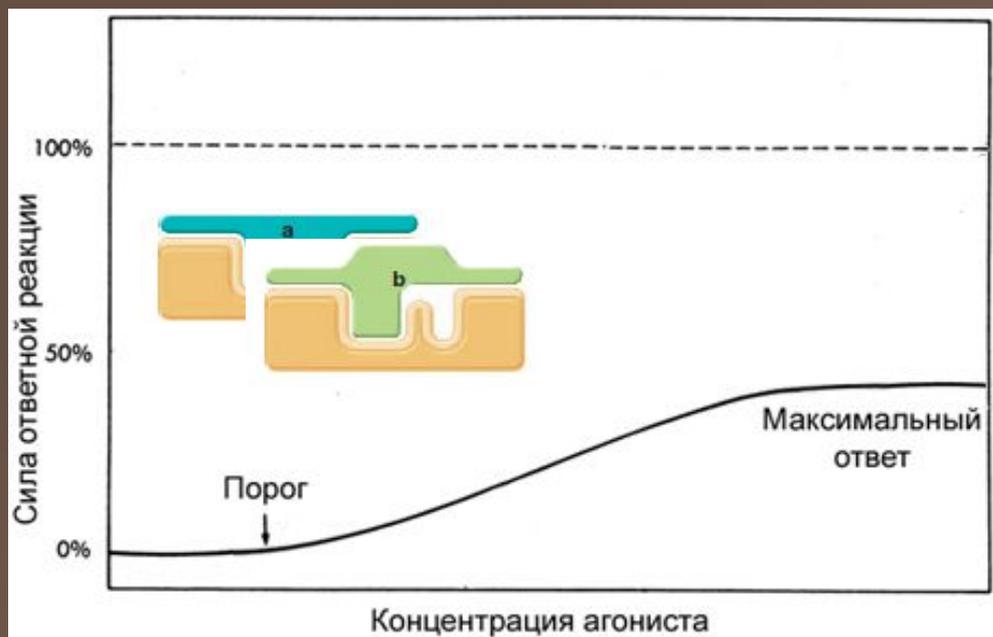
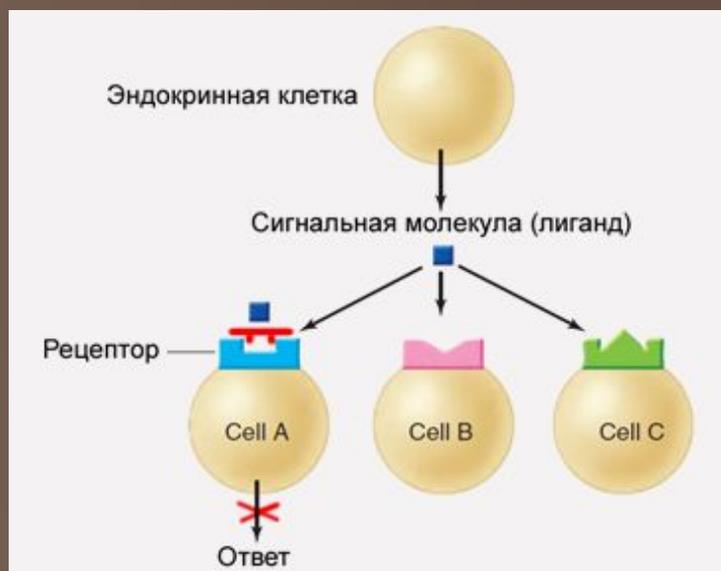


- **Агонист (стимулятор)** – это лиганд, который при взаимодействии с рецептором вызывает ответную реакцию или увеличивает ее силу.



- **Антагонист (блокатор)** – это лиганд, который при взаимодействии с рецептором блокирует его, предотвращая активацию рецептора агонистом.

АНТАГОНИСТ СВЯЗЫВАЕТСЯ С РЕЦЕПТОРОМ, НО НЕ АКТИВИРУЕТ ЕГО!



Лиганды

Гидрофильные

- **Производные аминокислот:**

- Катехоламины (Адр., НА)
- Мелатонин
- Гистамин

- **Белково-пептидной природы:**

- Гормоны нейрогипофиза (окситоцин, вазопрессин)
- Ангиотензин II
- Гормоны гипоталамуса
- Гормоны гипофиза (АКТГ, СТГ)
- Гормоны поджелудочной железы (инсулин, глюкагон)

Гидрофобные

- **Производные аминокислот:**

- Тиреоидные гормоны

- **Производные холестерина:**

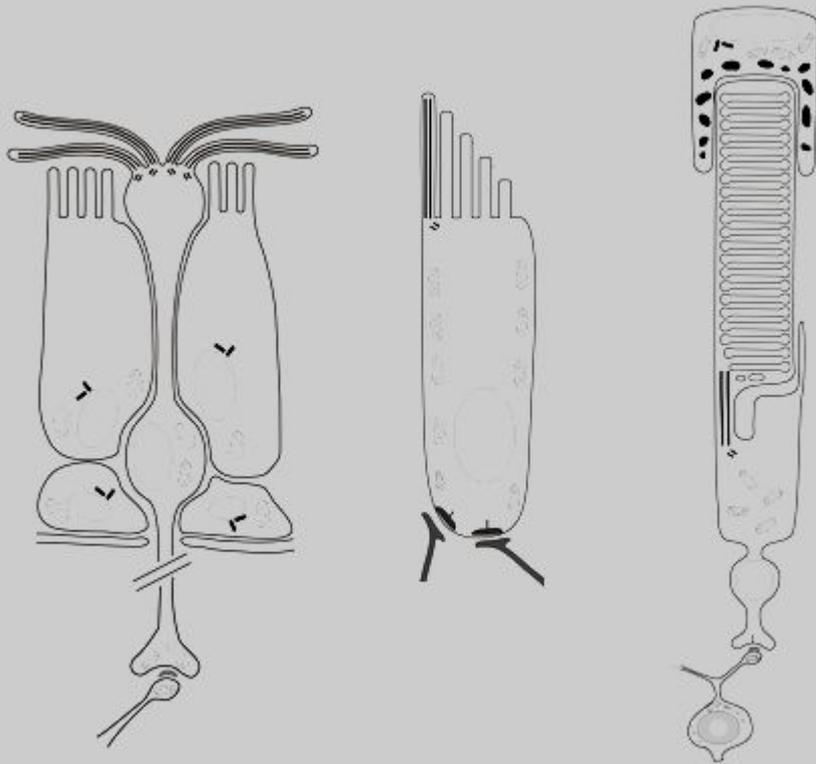
- Кортикостероиды
- Половые гормоны
- 1,25-(ОН)₂-Д₃

- **Производные арахидоновой кислоты:**

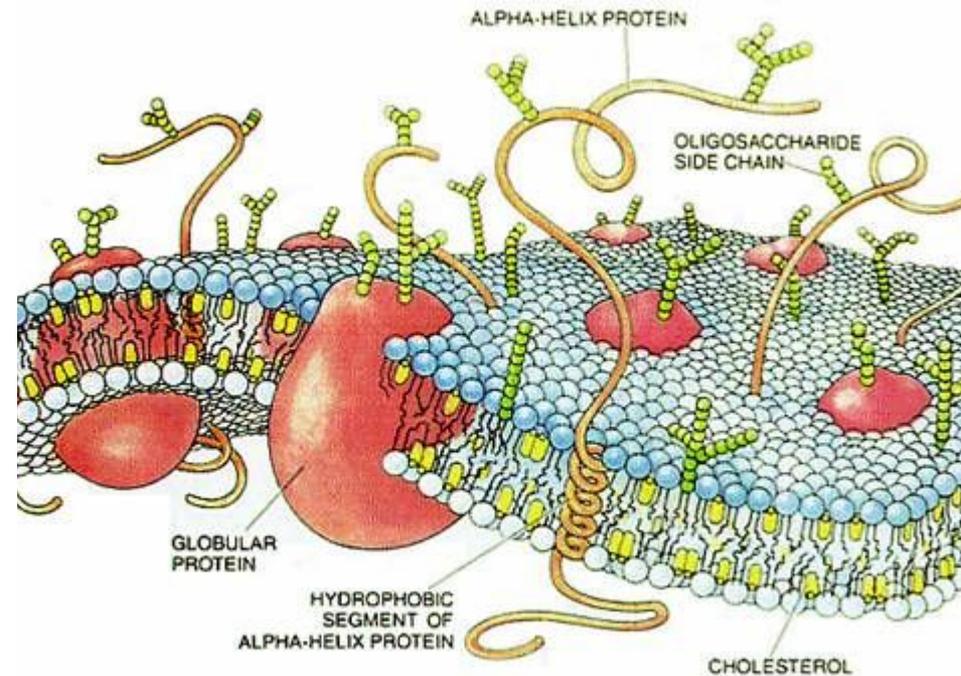
- Эйкозаноиды (простагландины, тромбаксаны, лейкотриены)

Рецепторы

Сенсорные



Молекулярные (клеточные)



Рецепторы

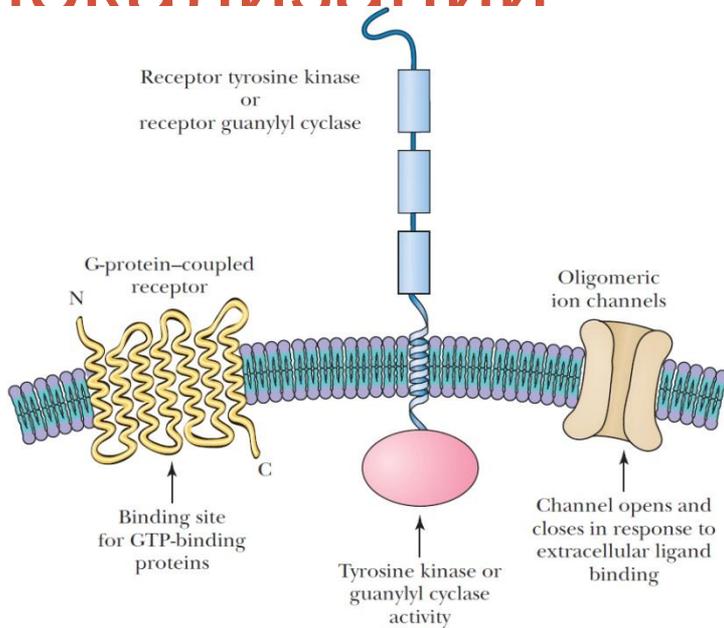
Сенсорные

- Хеморецепторы (вкусовые, обонятельные)
- Барорецепторы (прикосновение, давление)
- Фоторецепторы
- Терморецепторы
- Осморецепторы
- Ноцицепторы

Молекулярные (клеточные)

- Адренорецепторы
 - α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3
- Холинорецепторы
 - M_{1-5} , N
- Серотониновые
- Гистаминовые
- Дофаминовые
- НМДА
- АМПА

Классификация молекулярных (клеточных) рецепторов по строению и локализации

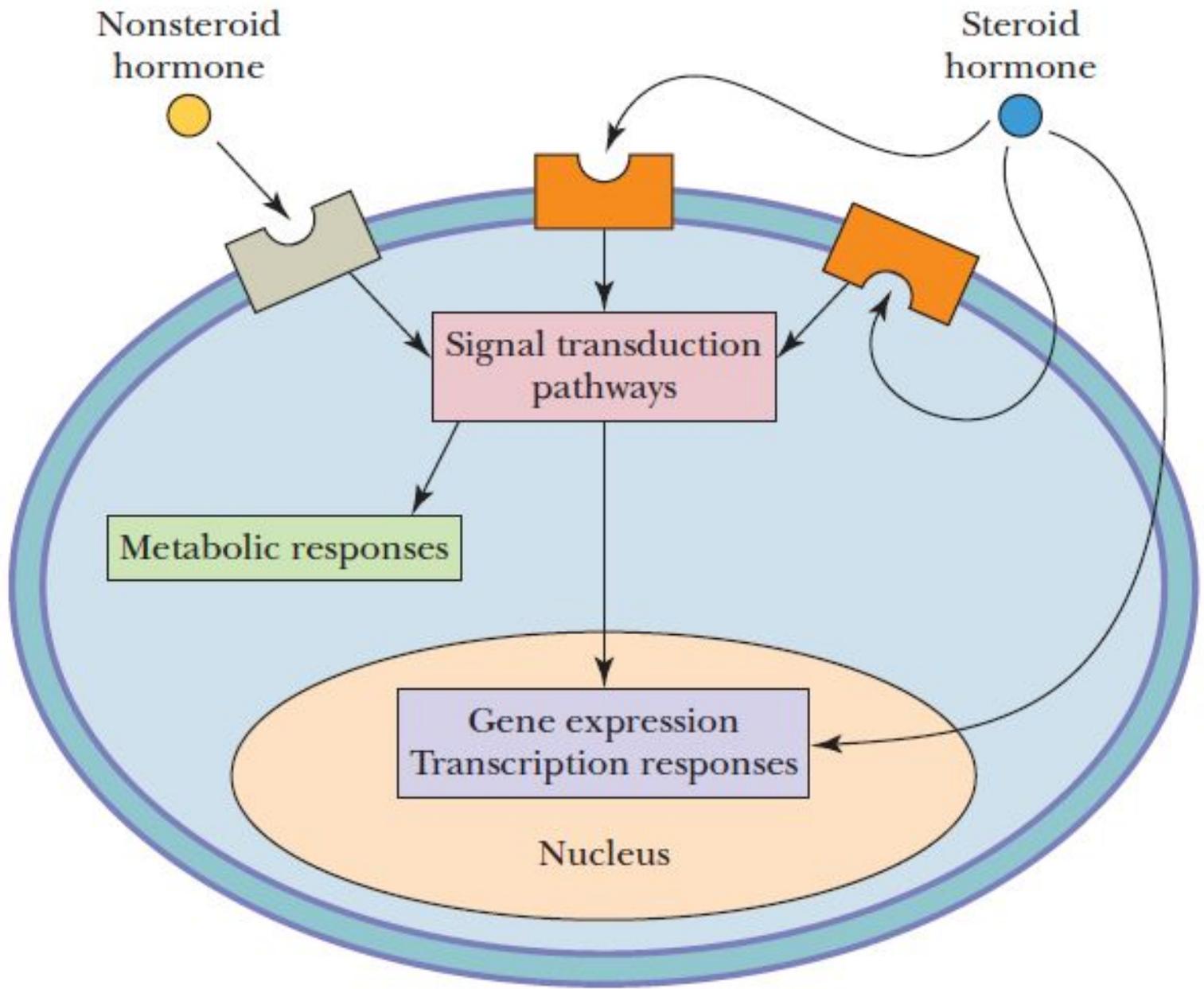


I. Трансмембранные

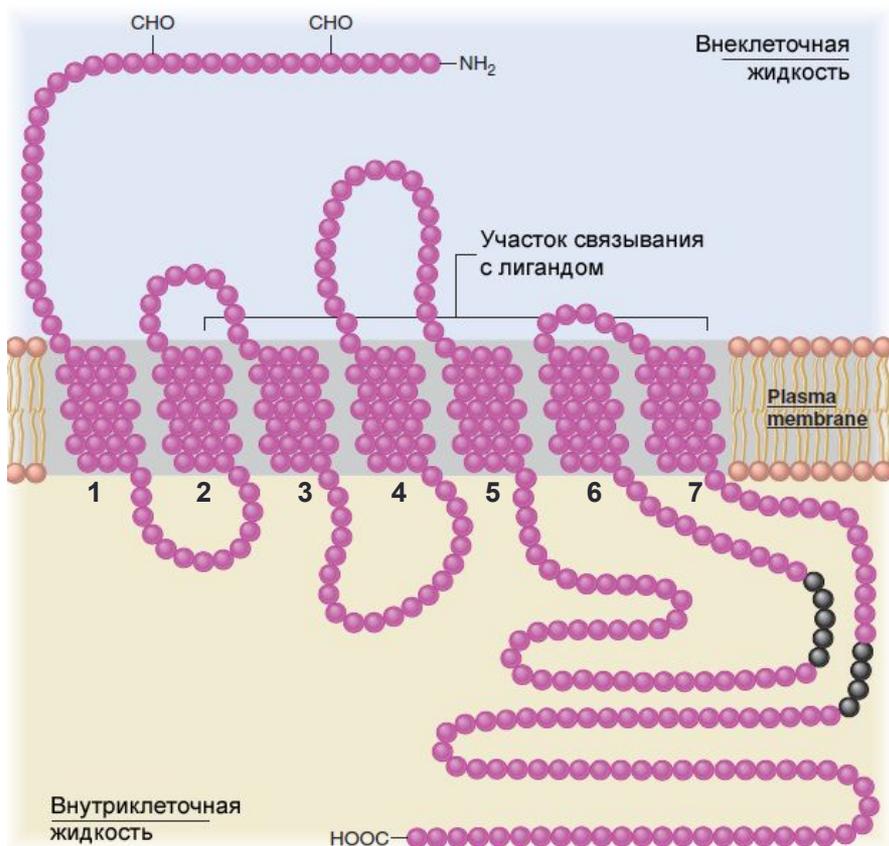
- Семисегментные трансмембранные (7-TMS)
- Односегментные трансмембранные (1-TMS)
- Лигандзависимые ионные каналы

II. Внутриклеточные

- Цитозольные
- Ядерные



Семисегментные трансмембранные рецепторы (7-TMS)

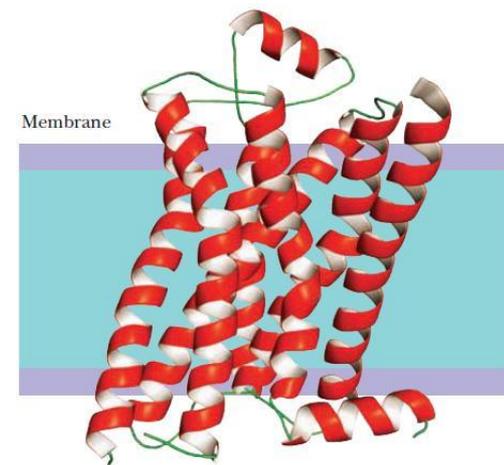


β-адренорецептор

Внеклеточный домен

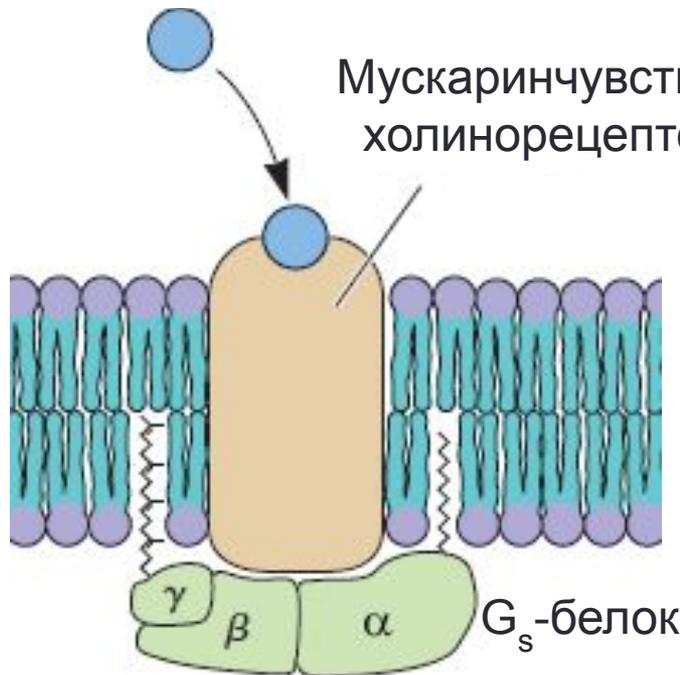
Трансмембранный домен

Внутриклеточный домен



Ацетилхолин

Мускаринчувствительный
холинорецептор (м-ХР)



G_s-белок

Аденилатциклаза

инактивация

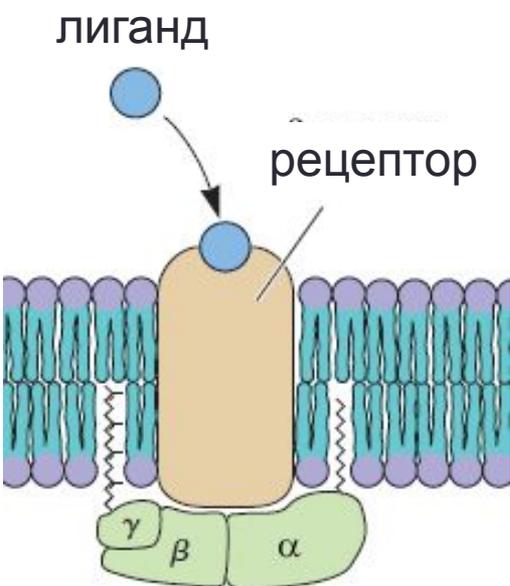
Проницаемость
ионных каналов

повышение

Фосфолипаза C

активация

Механизм действия 7-TMS рецепторов



Лиганд (первичный посредник) + 7-TMS рецептор → изменение конформации рецептора → изменение аффинности к G-белку → диссоциация комплекса G-белок-ГДФ с образованием α - и $\beta\gamma$ -субъединиц → присоединение ГТФ к α -субъединице → активация усиливающего фермента → образование вторичных посредников → активация внутриклеточных ферментов → формирование биологического ответа клетки

Основные пути регуляции функциональной активности белков клетки:

фосфорилирование и **де**фосфорилирование

Протеинкиназы фосфорилируют белковые молекулы, присоединяя к ним остаток фосфорной кислоты АТФ. При этом изменяется активность ферментов или конформация структурных белков.

Фосфатазы отщепляют остаток фосфорной кислоты, инактивируя белковые молекулы.

Важнейшие усиливающие ферменты

- Аденилатциклаза (АЦ)
- Гуанилатциклаза (ГЦ)
- Фосфолипаза-С (ФЛ-С)

Их роль – образование вторичных посредников:

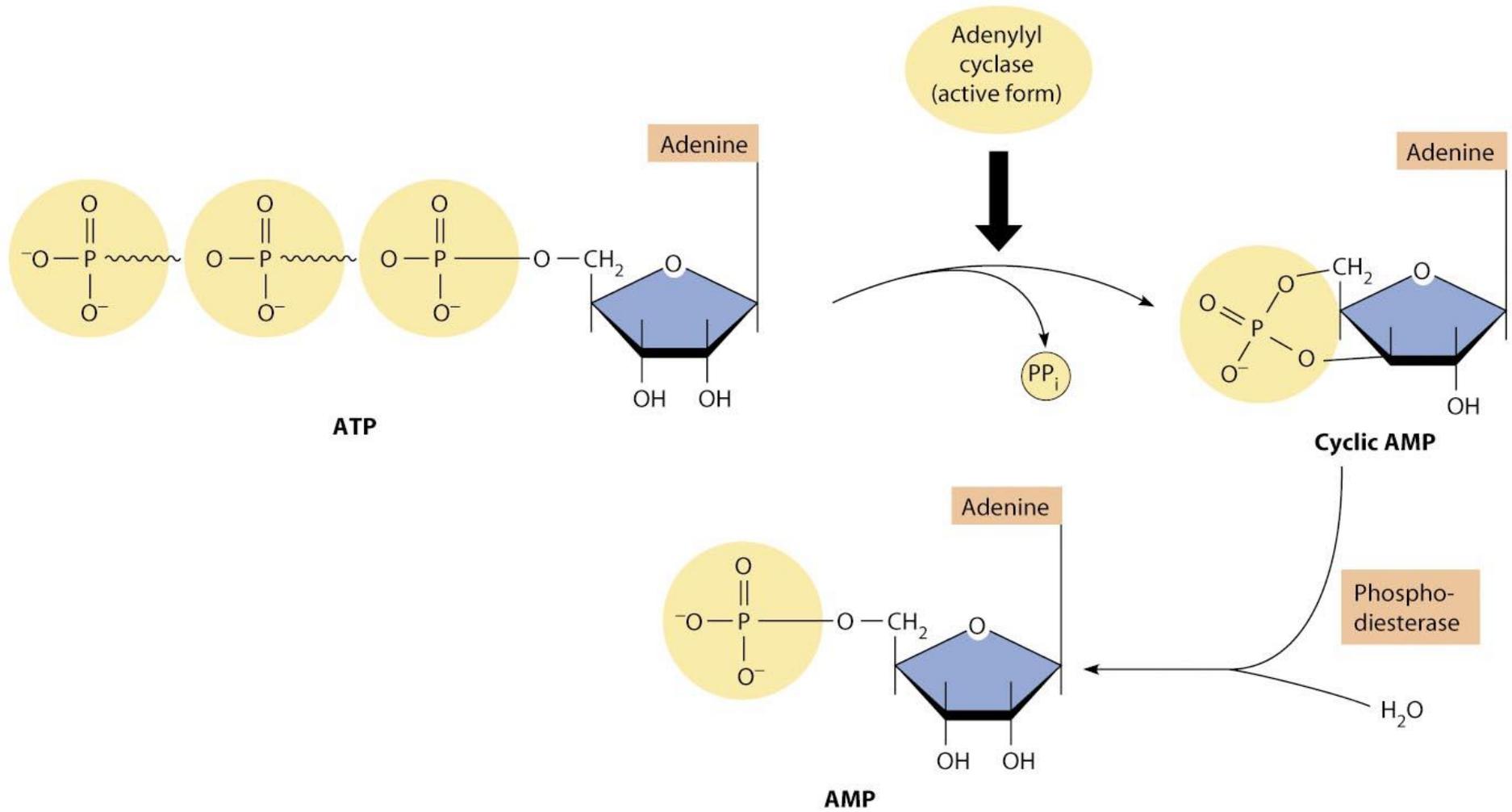
АЦ образует **циклический аденозинмонофосфат**

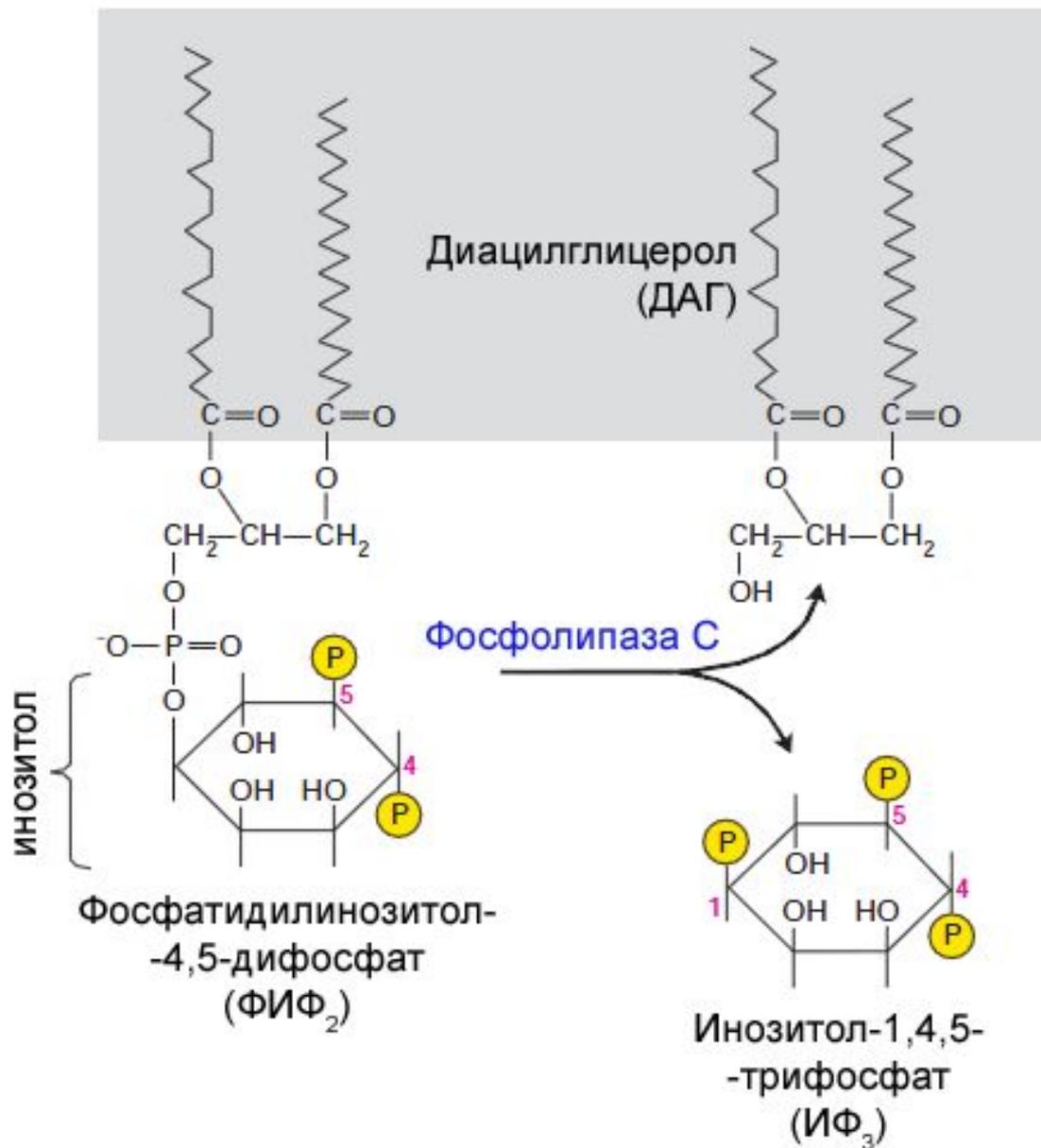


ГЦ образует **циклический гуанозинмонофосфат**



ФЛ-С образует **инозитолтрифосфат и диацилглицерол**





ФЛ-С образует одновременно два вторичных посредника:

инозитолтрифосфат (ИФ₃) и

диацилглицерол (ДАГ)

из фосфолипида мембраны фосфатидилинозитол-дифосфата.

5 классических вторичных посредника:

Вторичный посредник

Основные функции

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

Активация протеинкиназы **A**

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

Активация протеинкиназы **Г**

ИФ₃ – инозитолтрифосфат

Высвобождение ионов Ca^{2+} в цитоплазму

ДАГ – диацилглицерол

Активация протеинкиназы **С**

Ca²⁺ (самостоятельно или в комплексе с белком **кальмодулином**)

Активация внутриклеточных ферментов, активация взаимодействия сократительных белков, открытие ионных каналов

Примеры 7-TMS рецепторов и их лигандов

- Адренорецепторы:
 - **α -адренорецепторы** – имеют большее сродство (аффинность) к **норадреналину**
 - **β -адренорецепторы** - имеют большее сродство (аффинность) к **адреналину**
- **м-холинорецепторы** к **ацетилхолину**
- Рецепторы **АКТГ** (адренокортикотропного гормона)
- Рецепторы **ТТГ** (тиреотропного гормона)
- Рецепторы **АДГ** (антидиуретического гормона)
- Рецепторы **глюкагона**
- Рецепторы **дофамина**
- Рецепторы **аденозина** и многие другие

Аденилатциклазный путь передачи сигнала

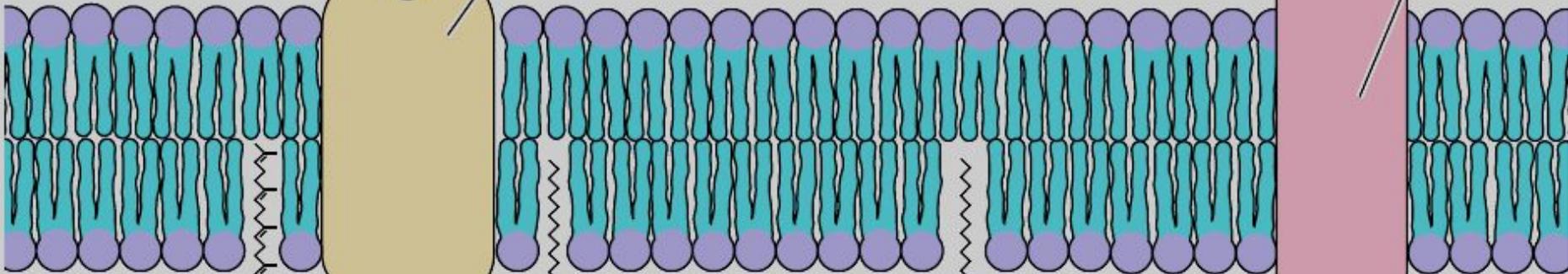
Лиганд + 7-TMS рецептор → диссоциация G_s -белка → активация аденилатциклазы → образование цАМФ → активация протеинкиназы А → фосфорилирование внутриклеточных белков-ферментов → изменение функции клетки

АДЕНИЛАТЦИКЛАЗНЫЙ ПУТЬ

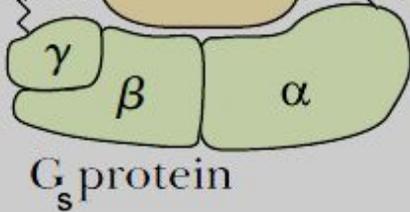
Адреналин



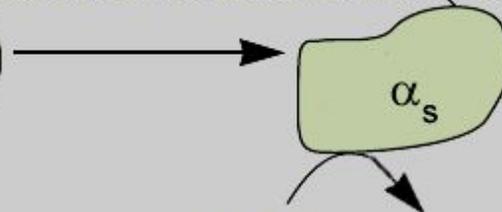
β -адренорецептор



Аденилатциклаза



G_s protein



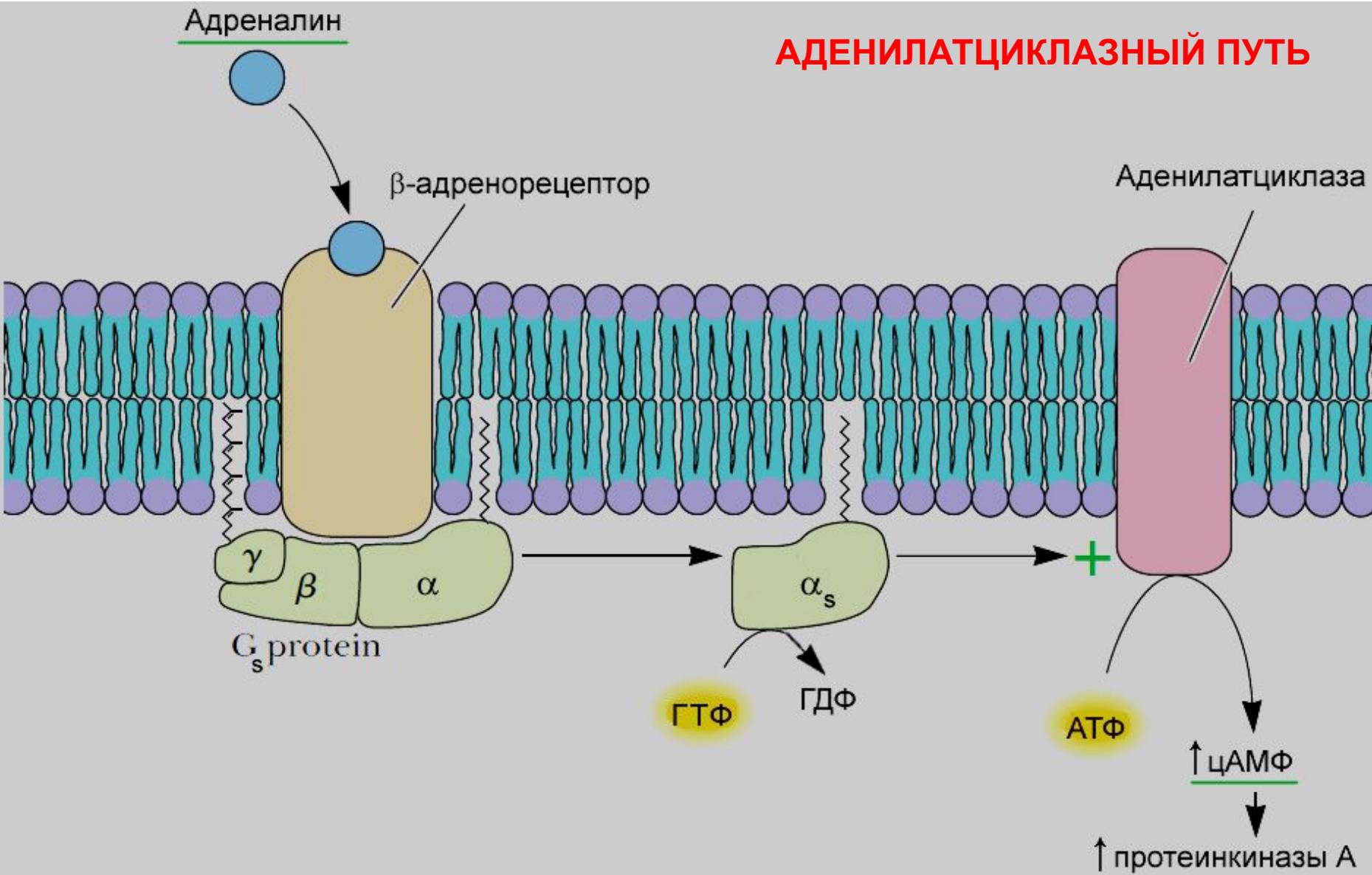
ГТФ

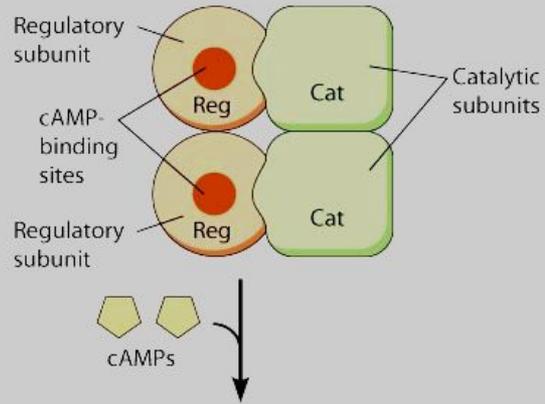
ГДФ

АТФ

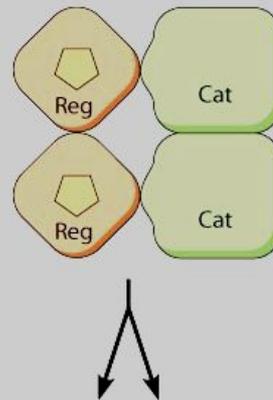
\uparrow цАМФ

\uparrow протеинкиназы А

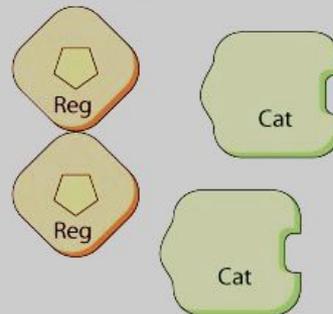


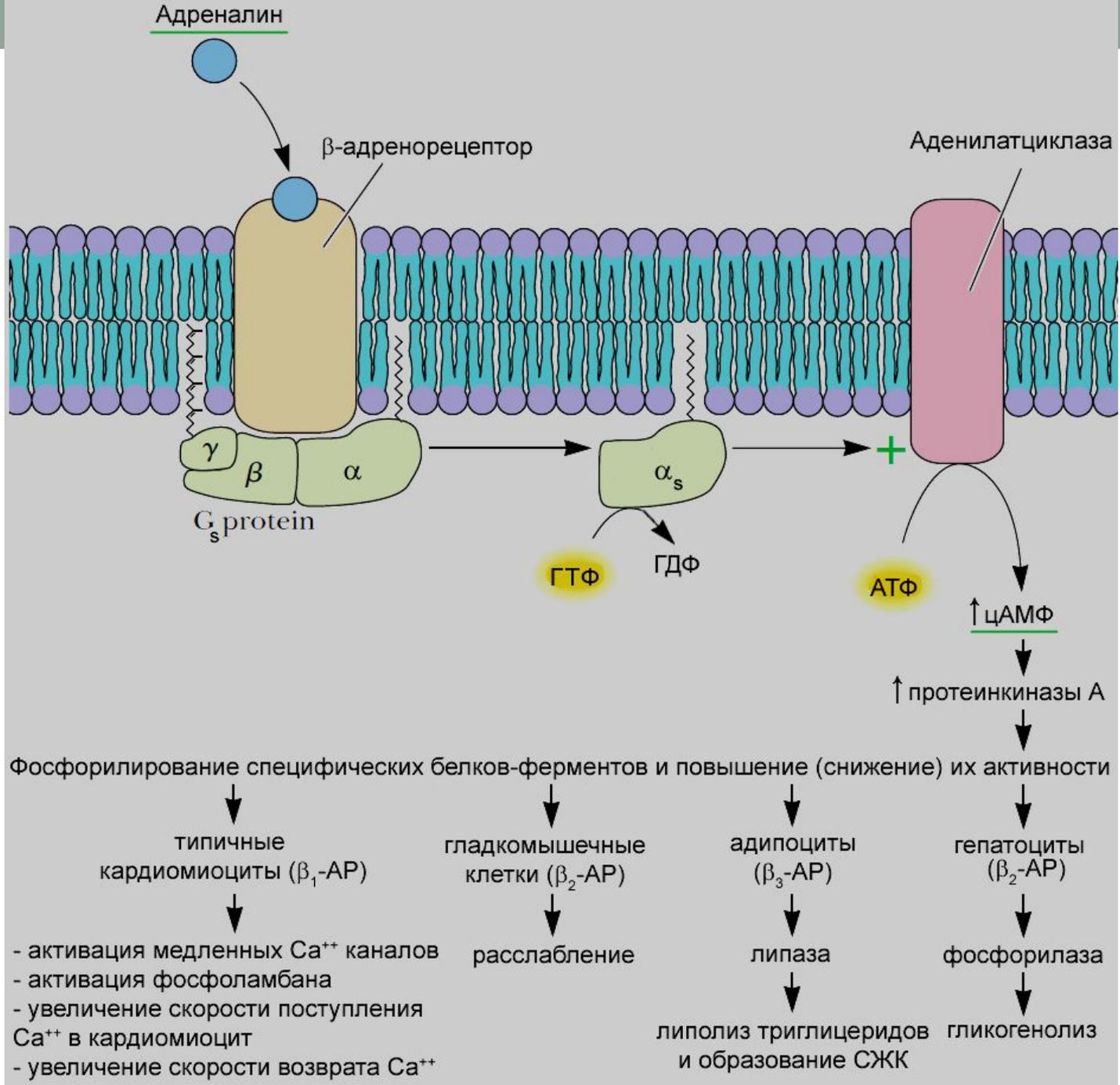


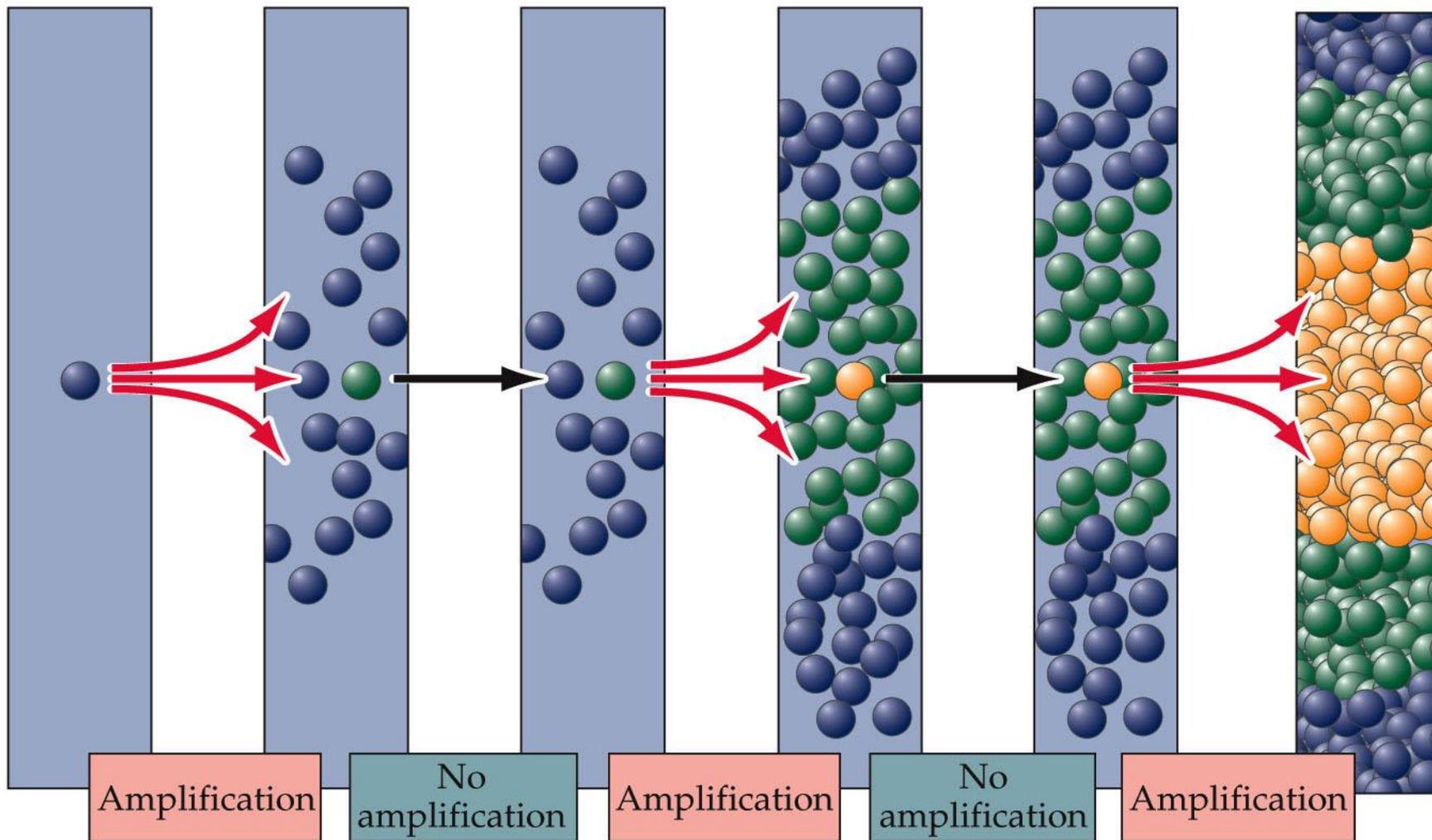
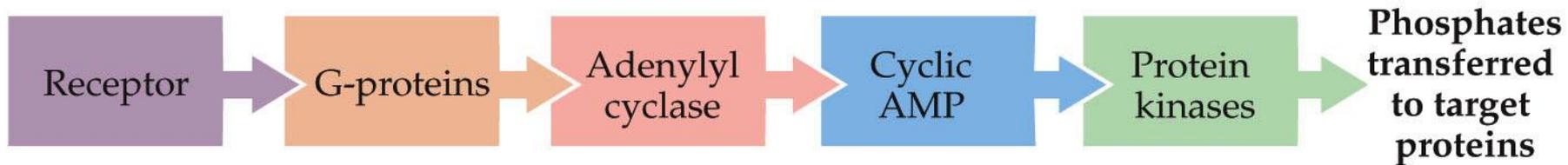
2 Cyclic AMP activates protein kinase A by binding to the regulatory subunits, causing the regulatory subunits to change conformation.



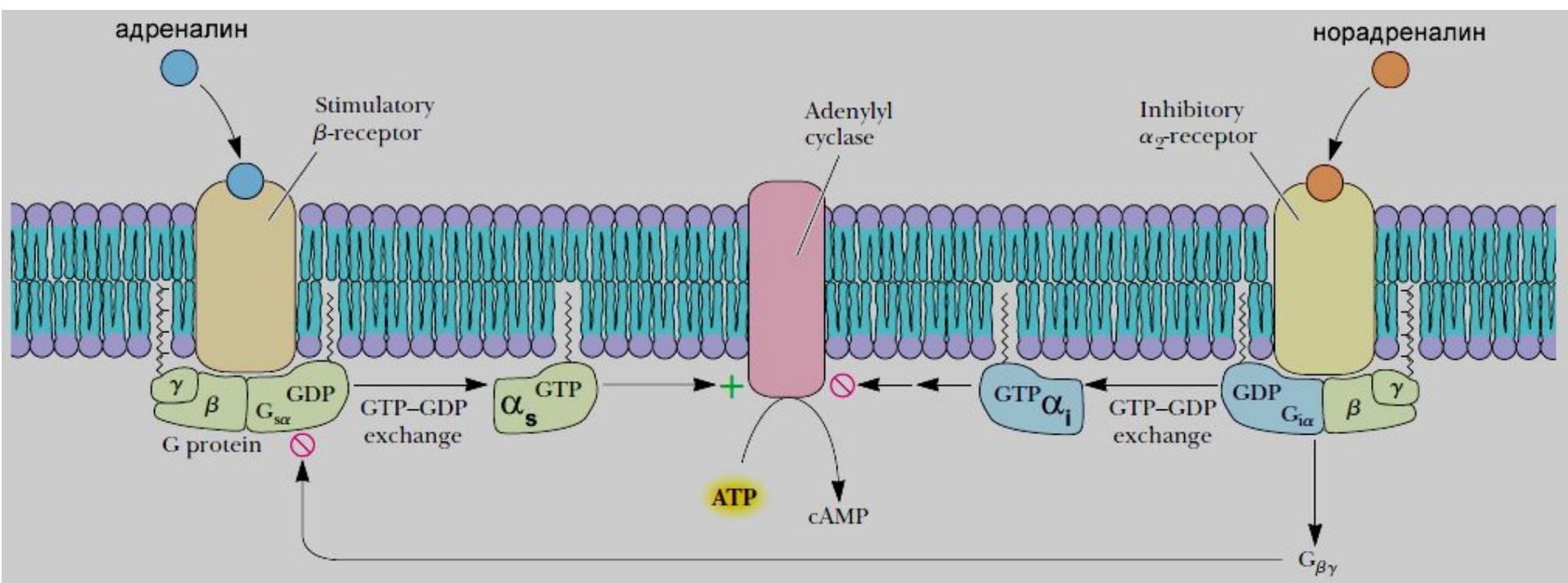
3 The catalytic subunits detach. They are now activated and can phosphorylate target proteins in the cell.







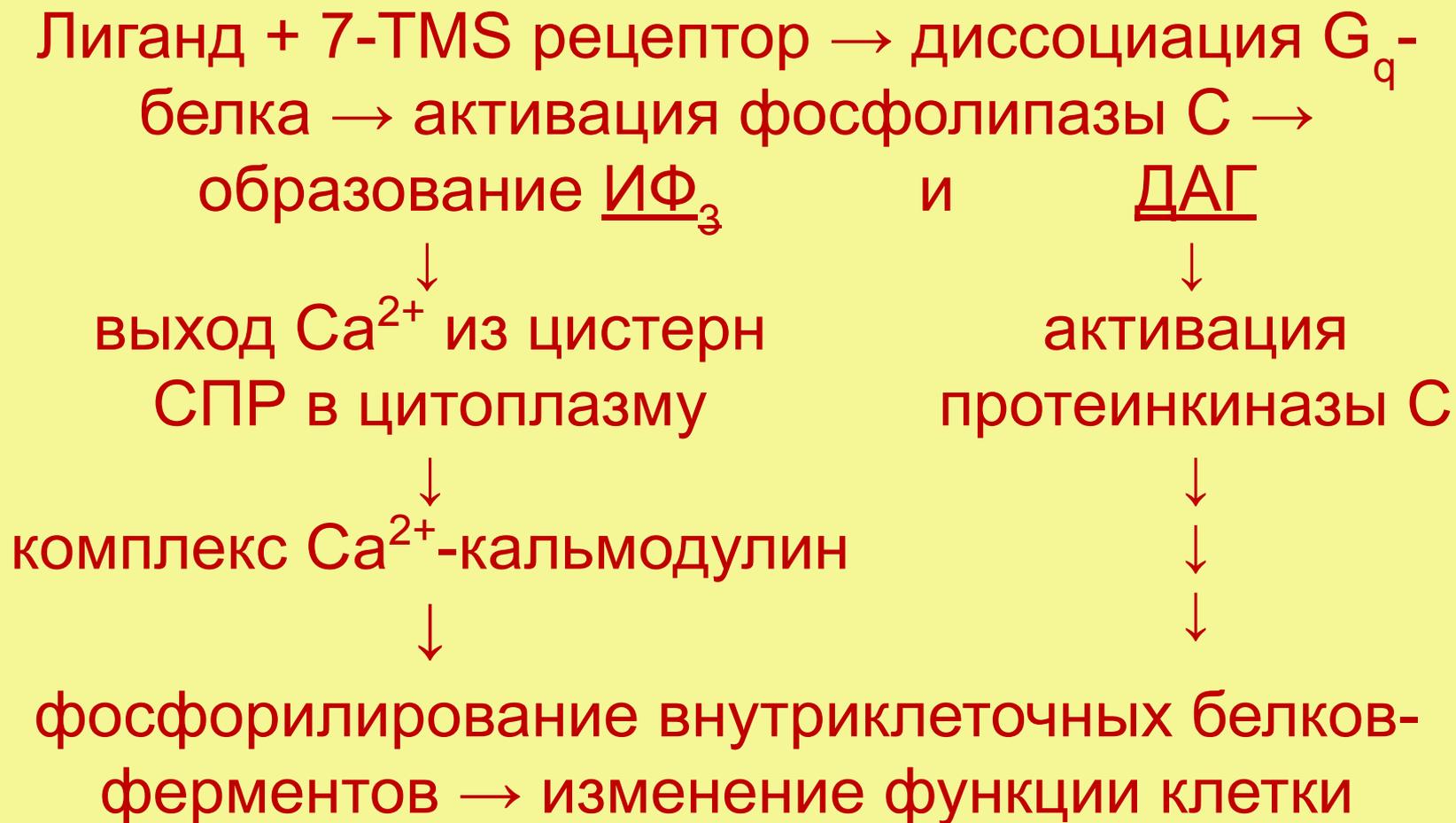
Усиление сигнала в 10^6 - 10^8 раз!



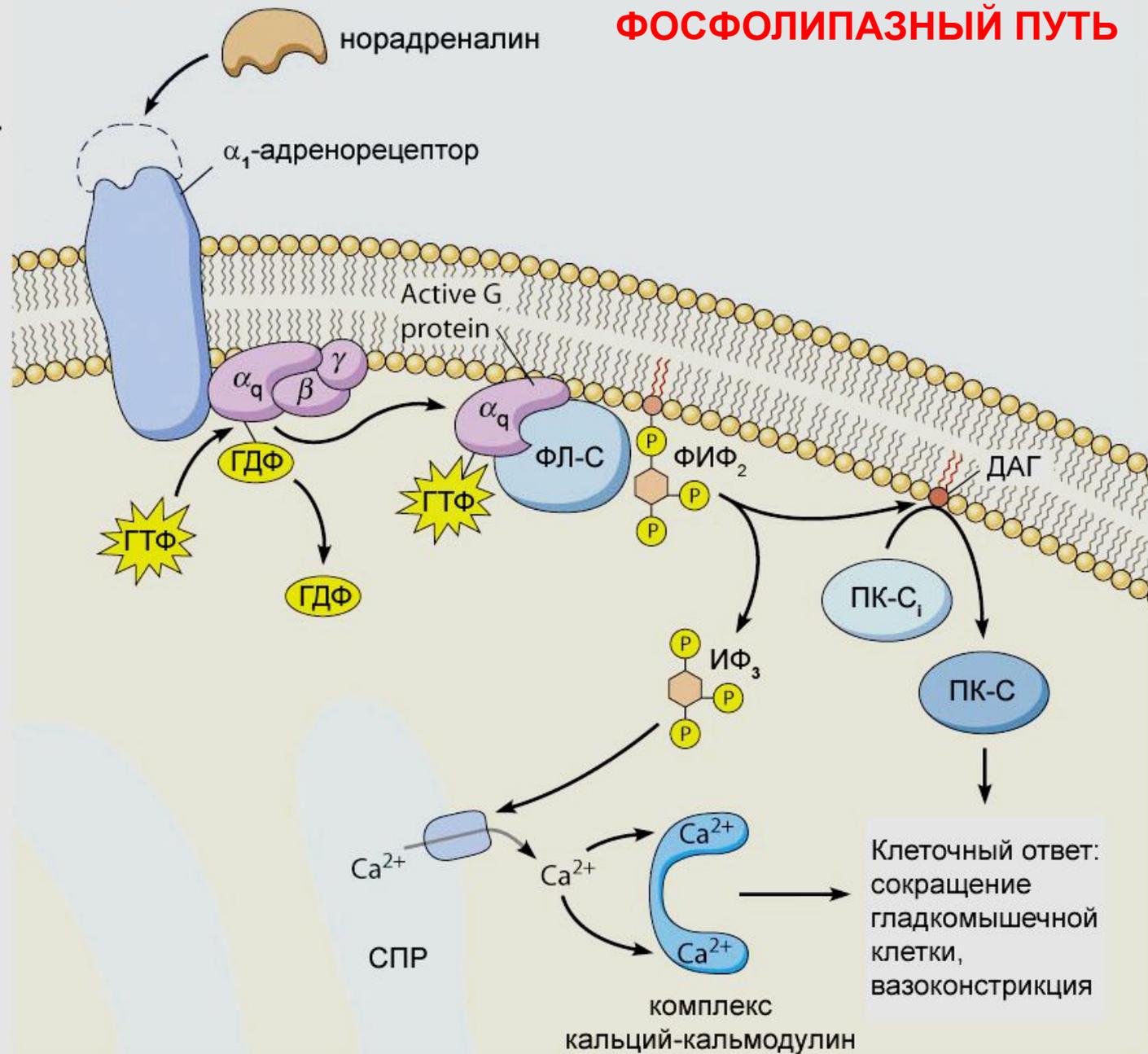
• Снижают концентрацию цАМФ:

- катехоламины – через α_2 -адренорецепторы
- ацетилхолин – через M_2 -холинорецепторы ГМК
- соматостатин
- дофамин – через D_2 -дофаминовые рецепторы
- аденозин – через A_1 -аденозиновые рецепторы

Фосфолипазный путь передачи сигнала



ФОСФОЛИПАЗНЫЙ ПУТЬ

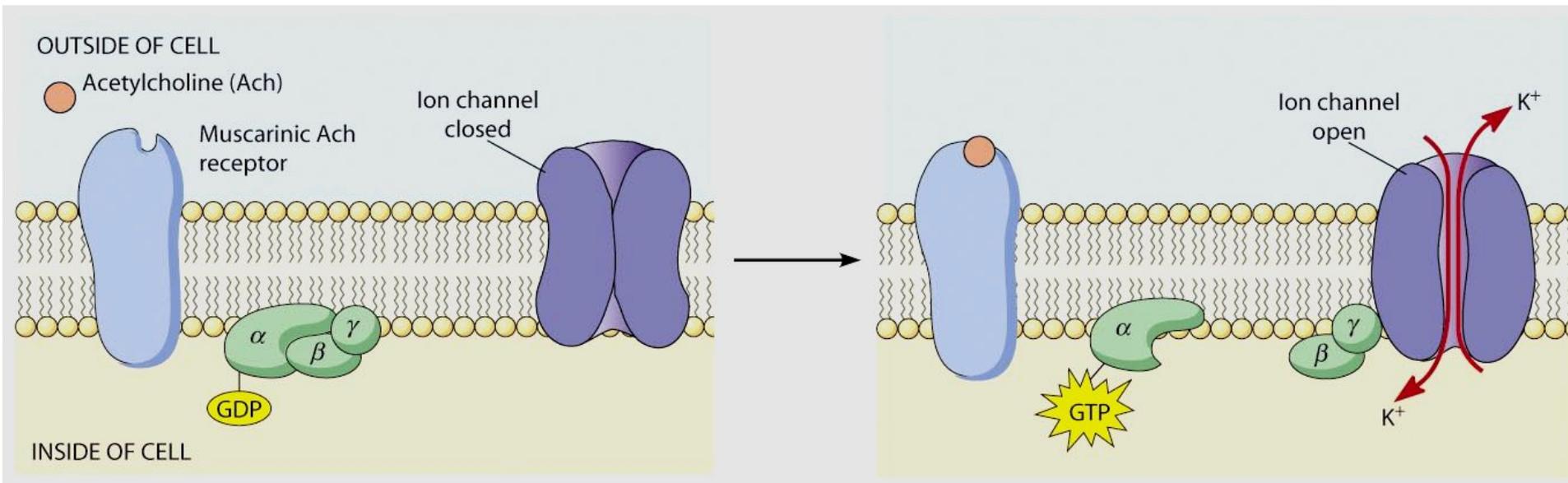


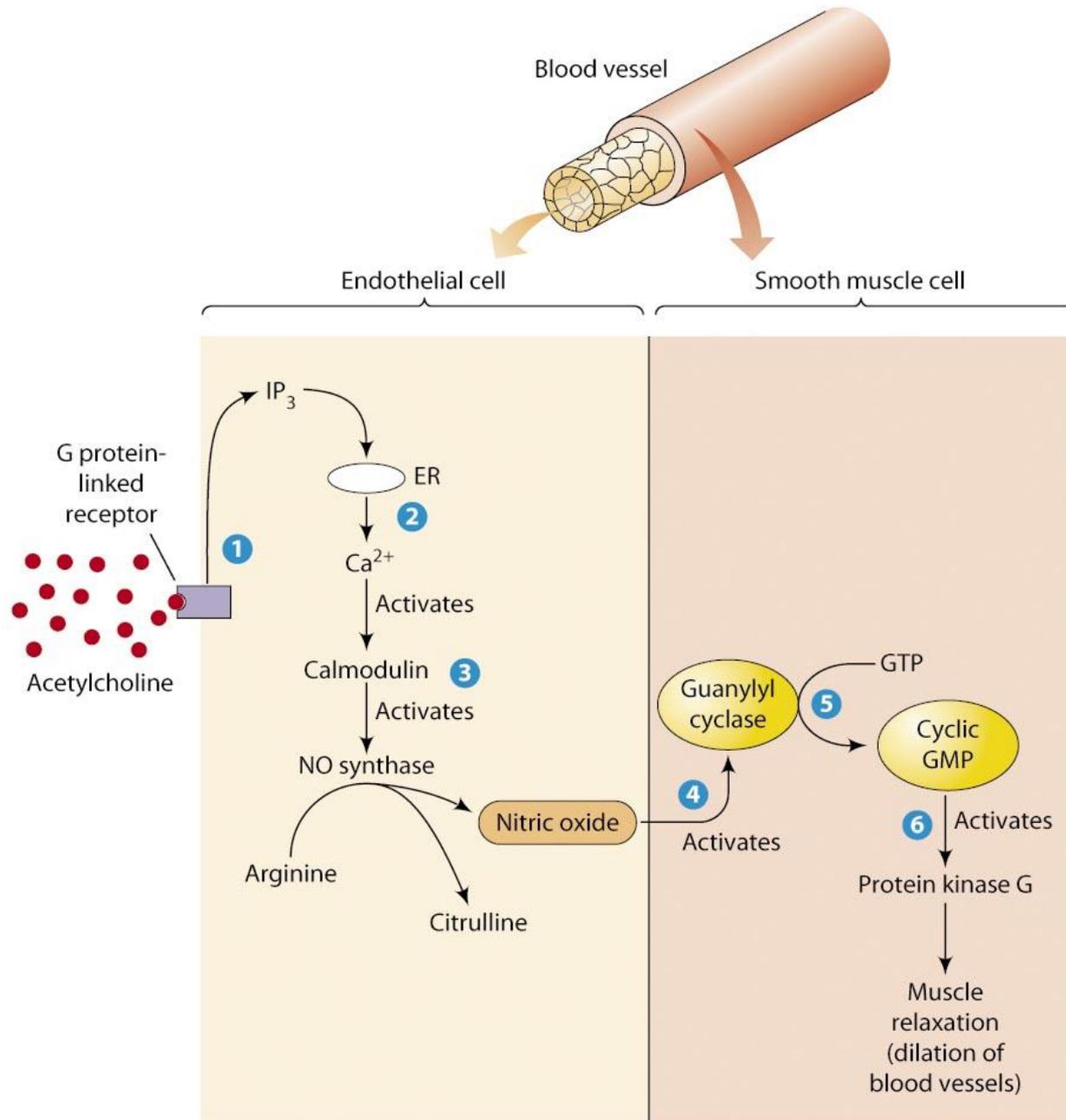
Норадреналин (α_1 -адренорецептор), вазопрессин (V_2 -рецептор), ангиотензин II и другие лиганды активируют G_q -белок, что приводит к активации ФЛ-С и образованию ИФ₃ и ДАГ.

ИФ₃ является лигандом для ионных каналов СПР, запуская повышение концентрации Ca^{2+} в саркоплазме.

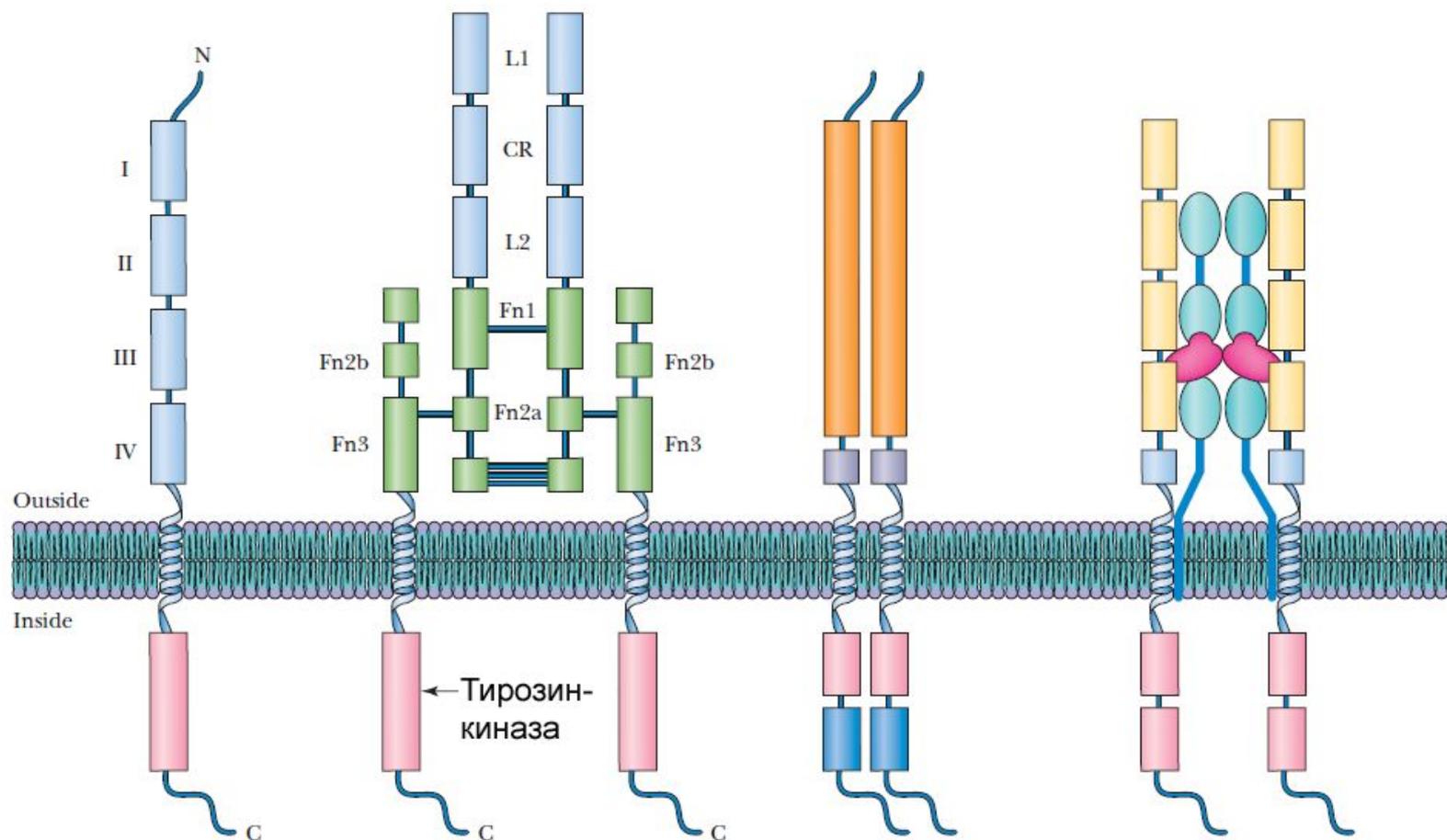
ДАГ активирует ПК-С.

βγ-субъединица G-белка M-холинорецепторов кардиомиоцитов регулирует проницаемость K⁺-ионных каналов





Односегментные трансмембранные рецепторы (1-TMS)



Примеры 1-TMS
рецепторов:

ЭФР

инсулиновый

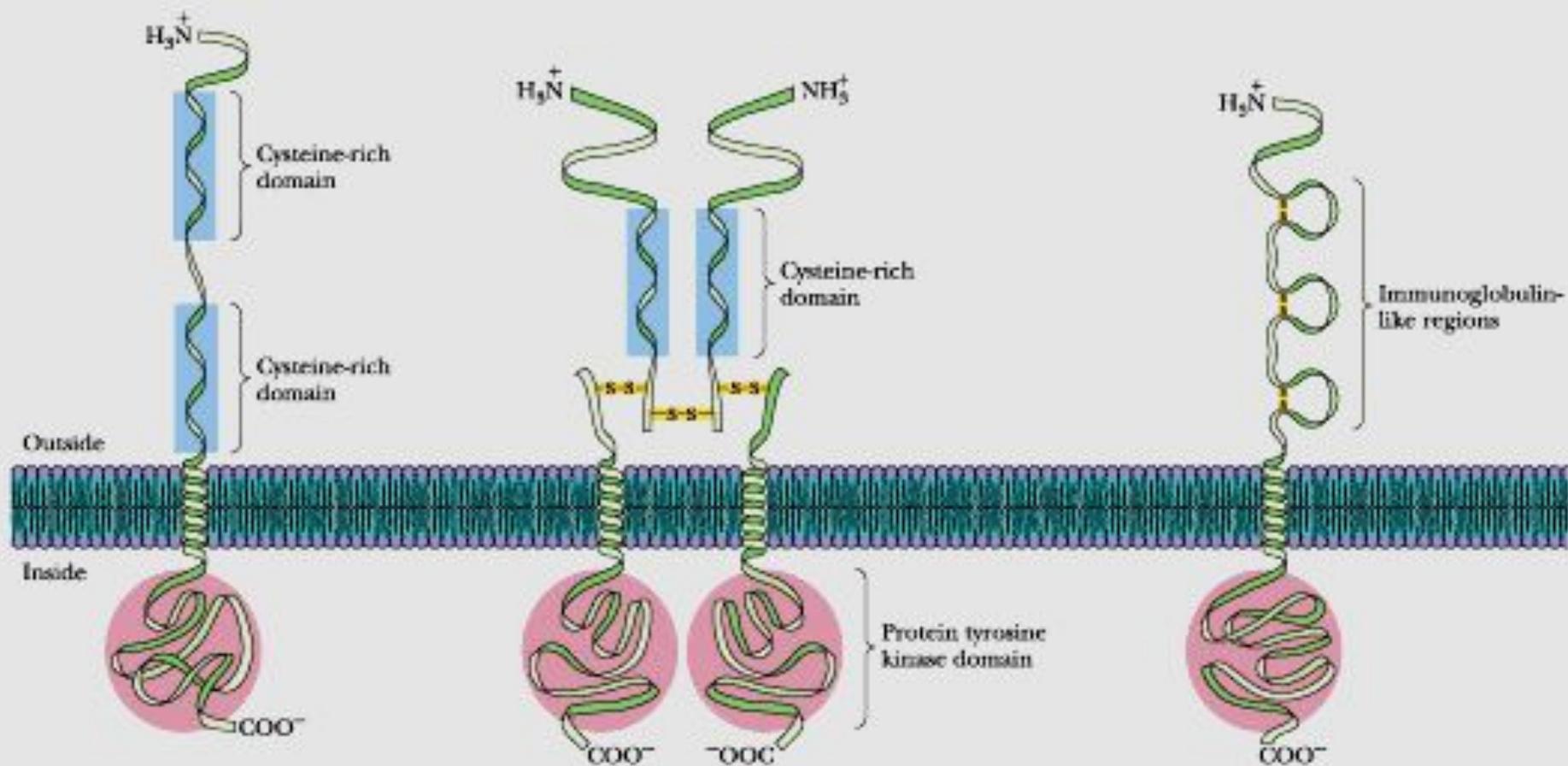
ПНУП

нейротрофинов

Class I receptor (EGF receptor)

Class II receptor (insulin receptor)

Class III receptor (FGF receptor)

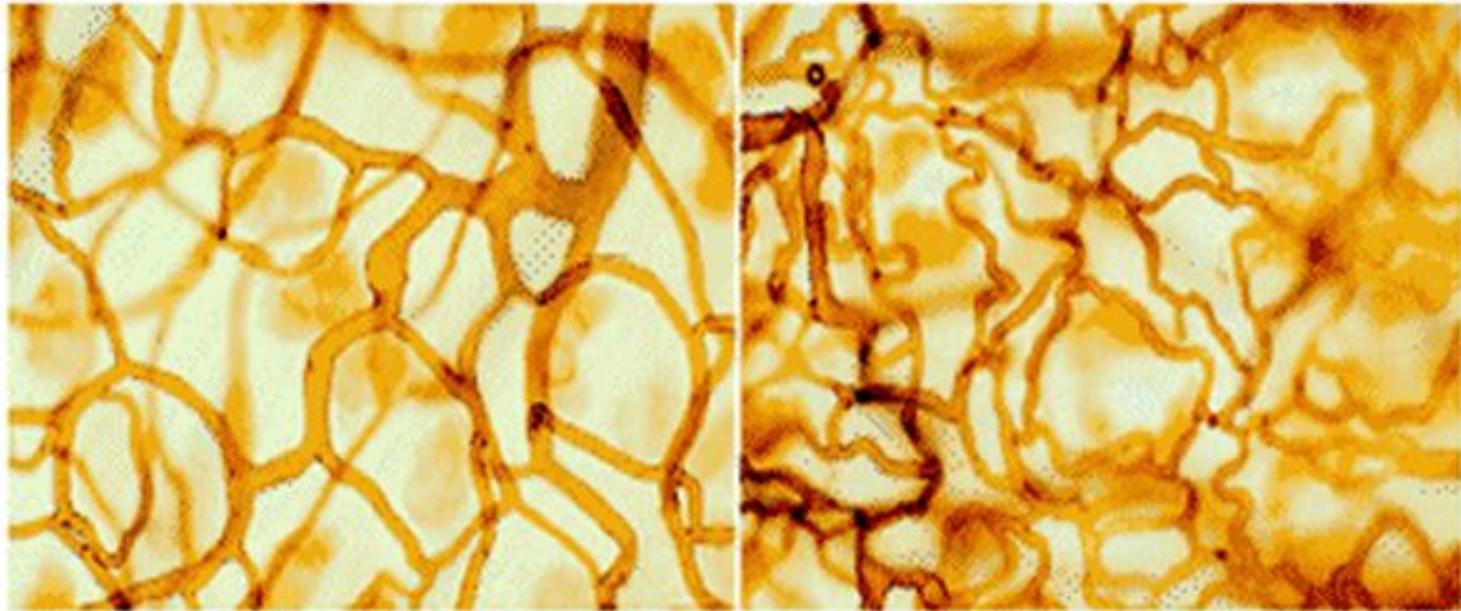


Функции 1-TMS рецепторов

- Контроль **деления, роста и дифференцировки** клеток факторами роста и цитокинами
- Регуляция **гемопоеза, регенерации тканей, апоптоза**
- Контроль **иммунного ответа** (фагоцитоз, синтез антител)
- Обеспечение клеточной **адгезии**
- Регуляция **синтеза транспортных белков** (например, белка-переносчика глюкозы GLUT инсулином)

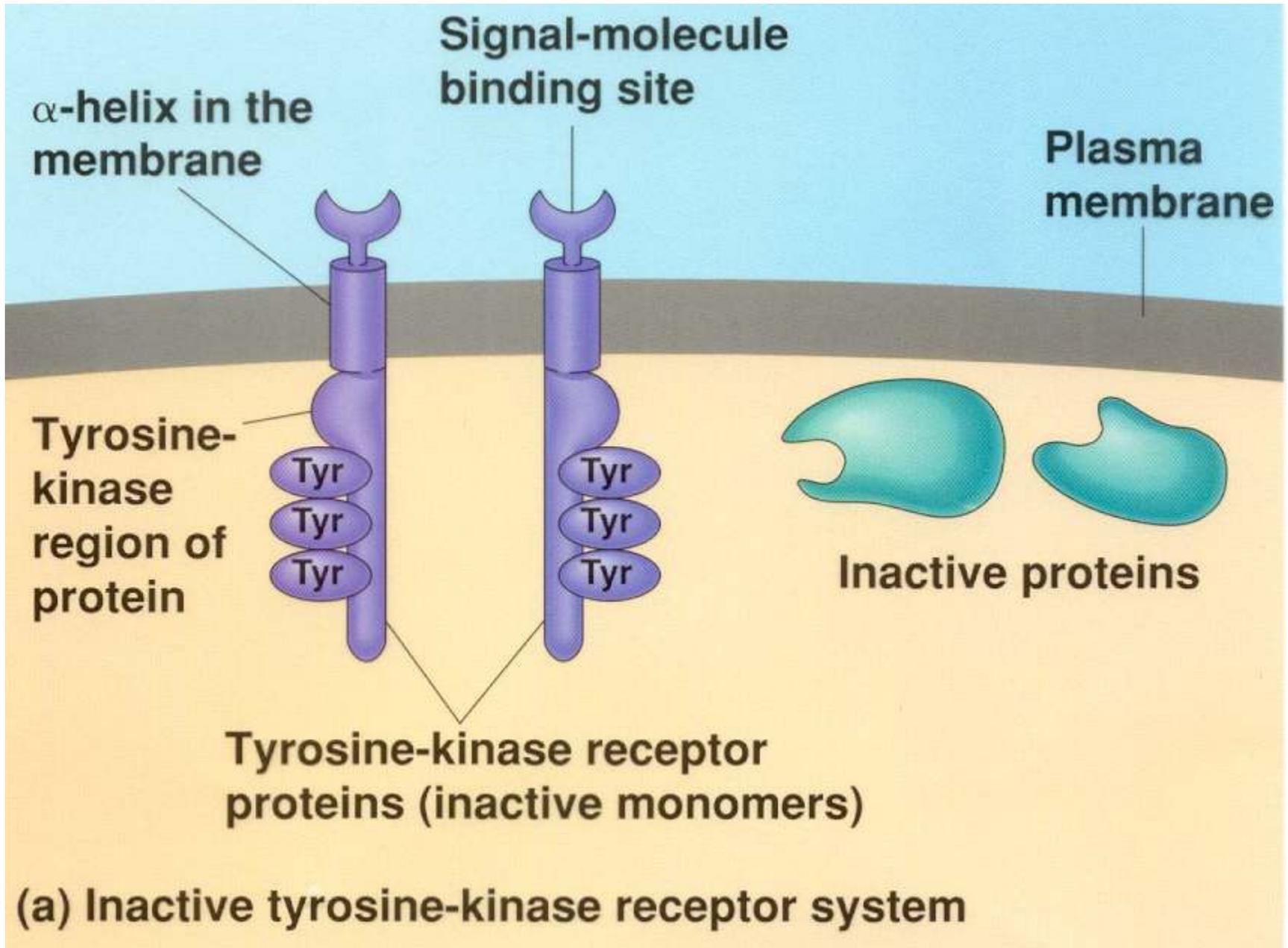


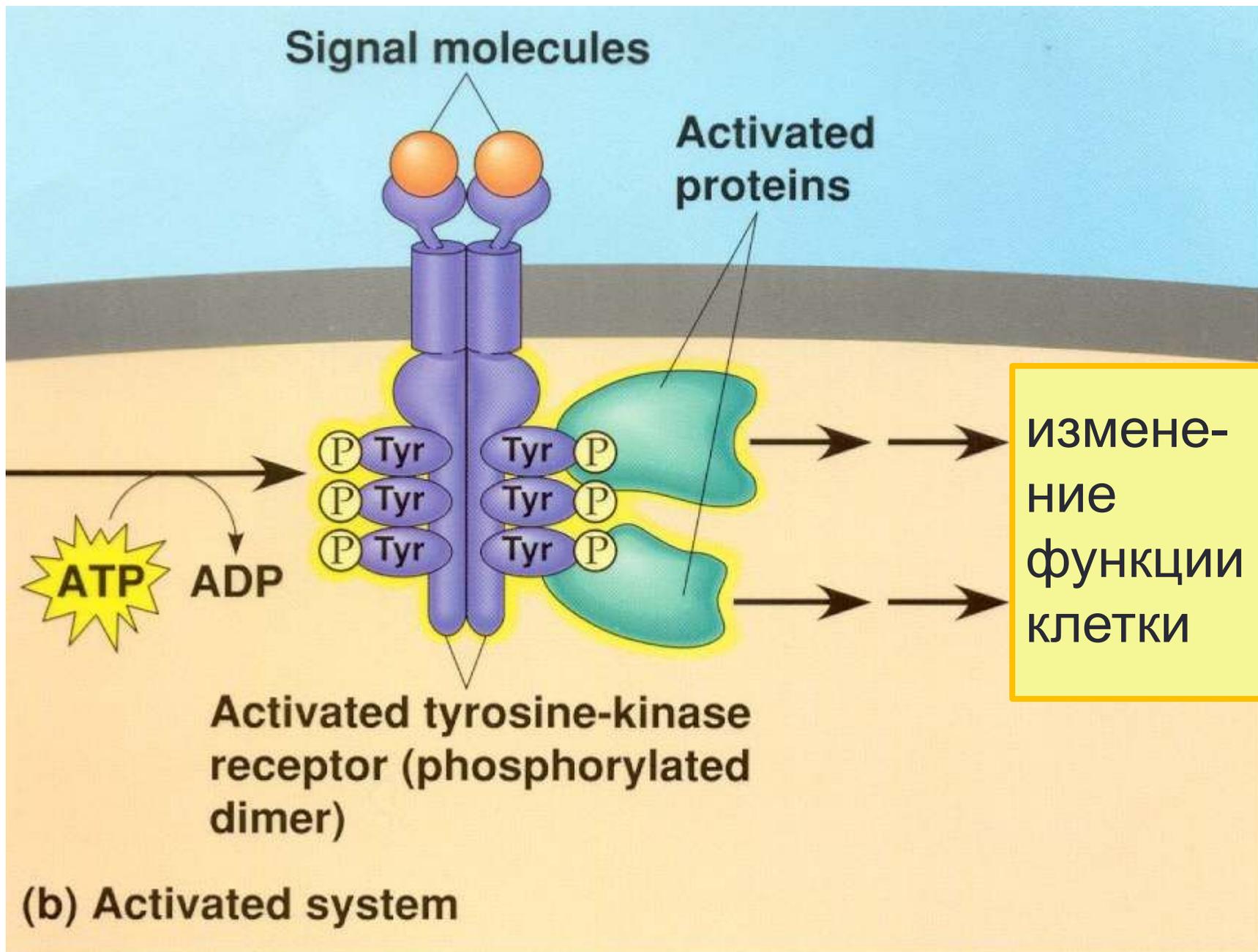
Избыточная продукция фактора роста сосудистого эндотелия ведет к формированию аномальных сосудов

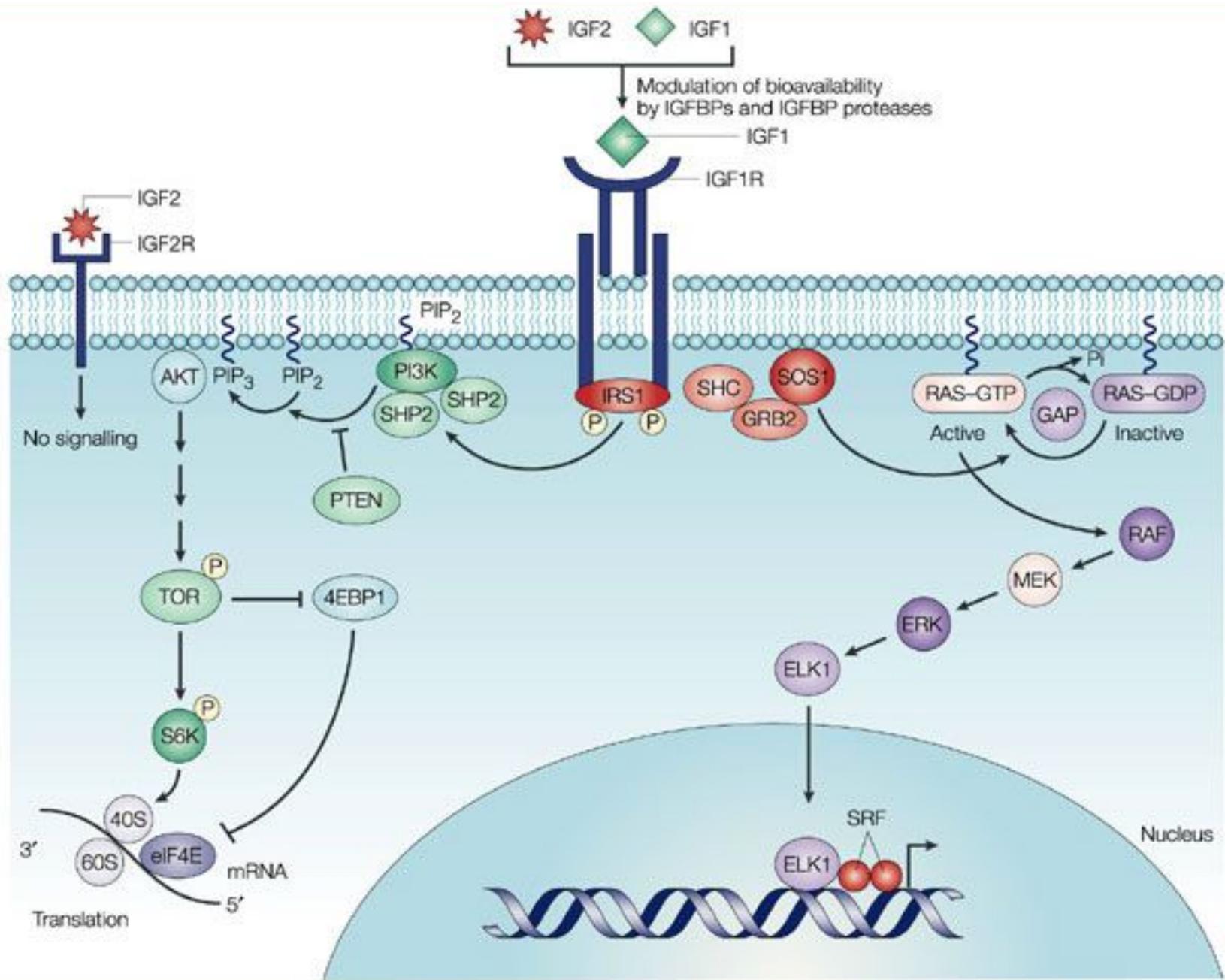


капилляры мышцы
дикого типа

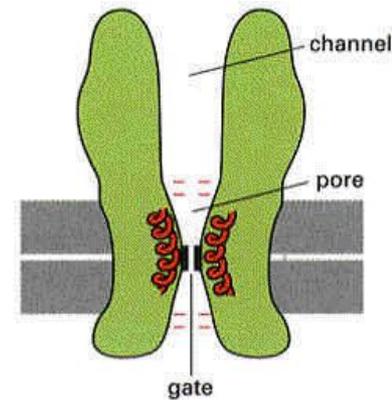
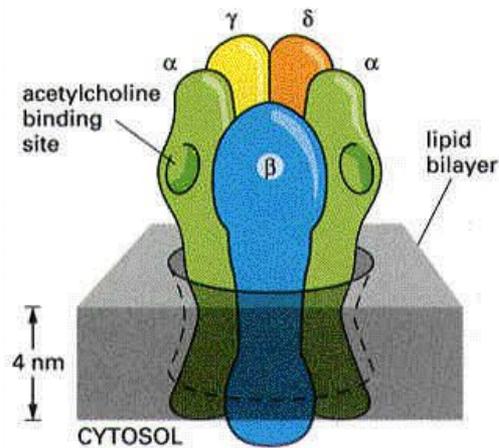
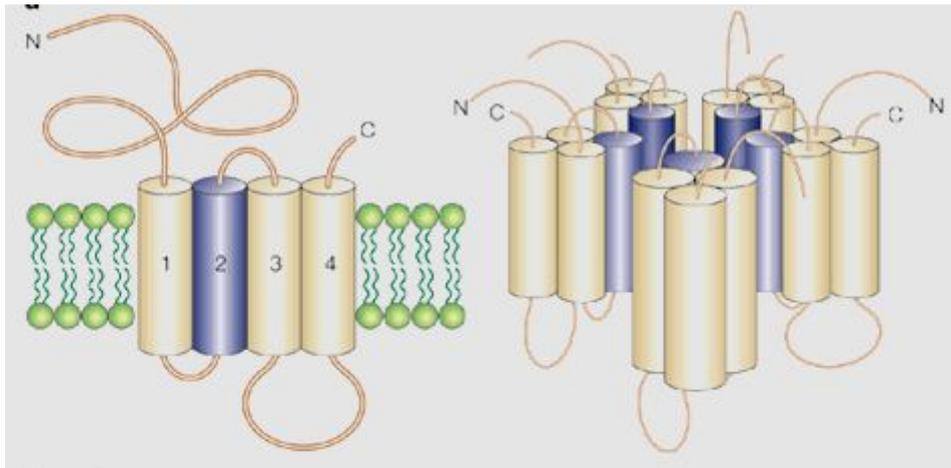
капилляры мышцы
с избыточной
продукцией VEGF







Лигандзависимые ионные каналы



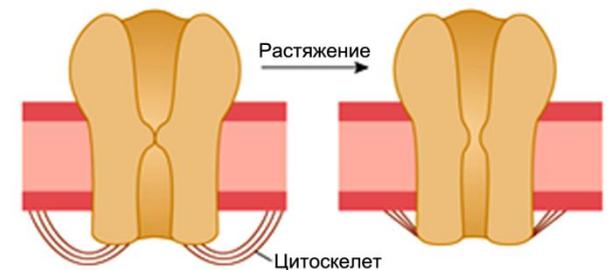
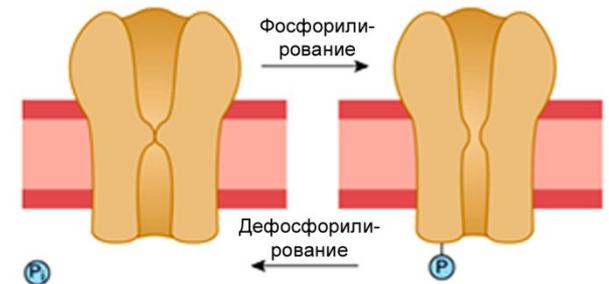
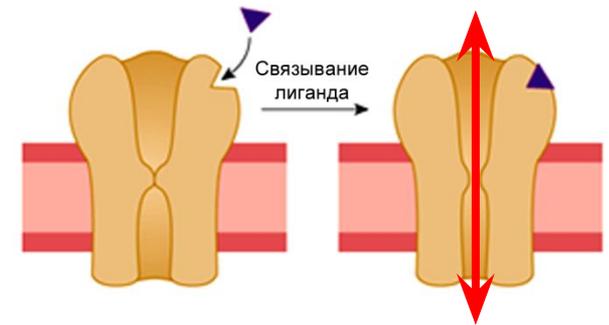
Виды ионных каналов:

Лигандчувствительные

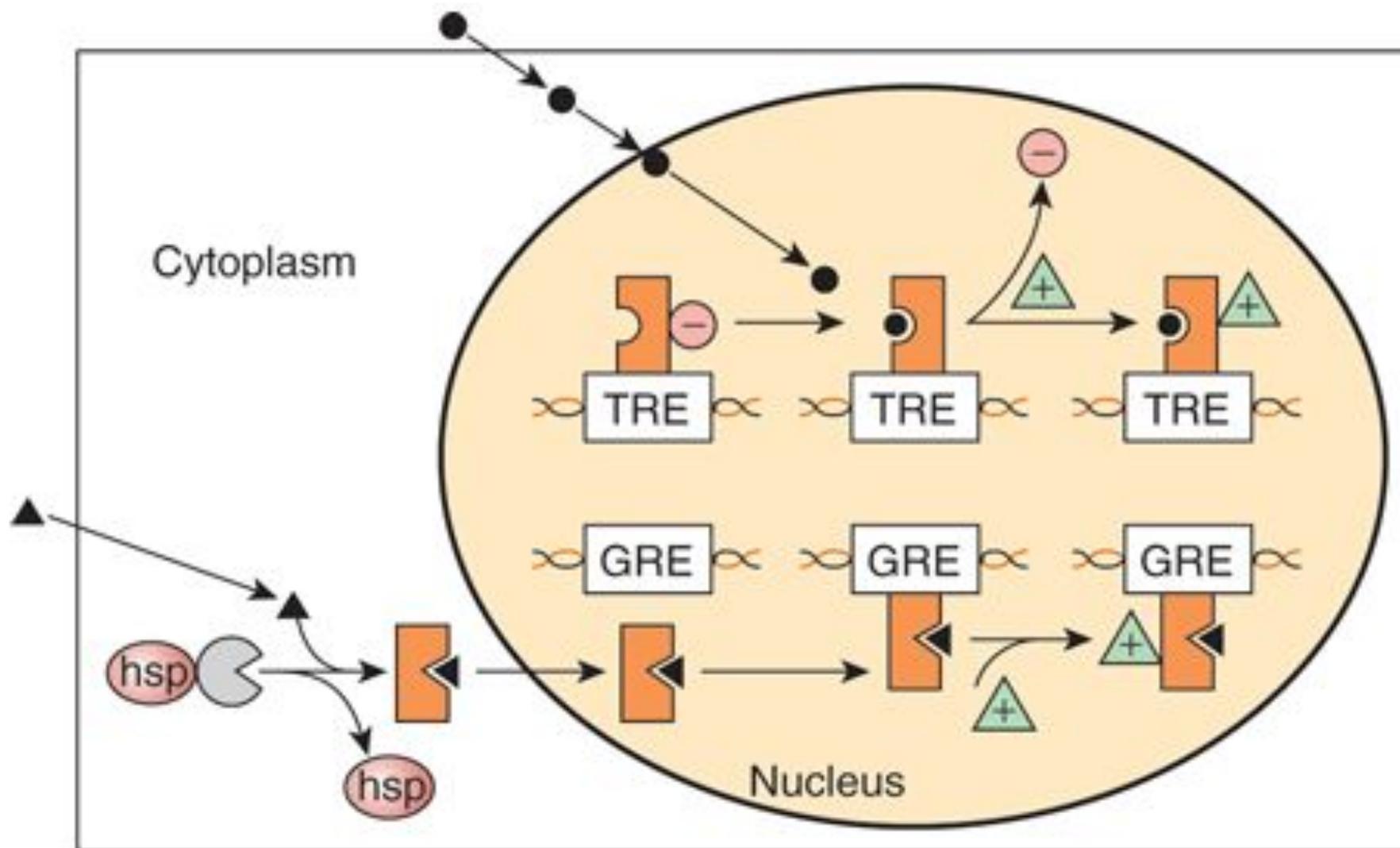
Управляемые фосфорилированием

Потенциалзависимые

Механочувствительные



Цитозольные и ядерные рецепторы

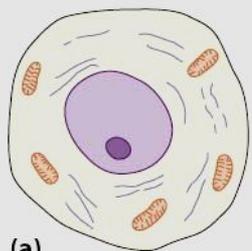


Внутриклеточные эффекторные механизмы:

- Активация/ингибирование внутриклеточных ферментов;
- Открытие/закрытие ионных каналов;
- Активация взаимодействия сократительных белков;
- Экспрессия/супрессия определенных генов, контролирующих:
 - образование белков-ферментов, переносчиков, рецепторов;
 - клеточный цикл (пролиферация, созревание, дифференцировка, апоптоз).

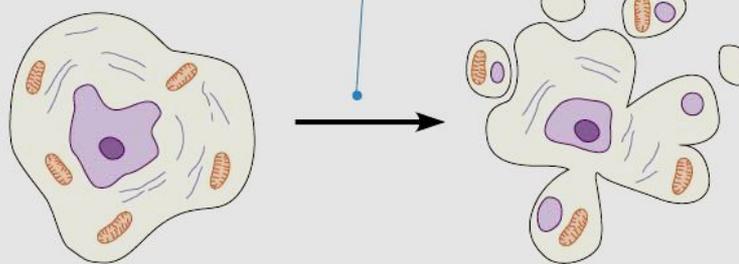
Апоптоз – программированная гибель клетки

1 As a cell begins to undergo apoptosis, its chromosomes condense and its cytoplasm shrinks.

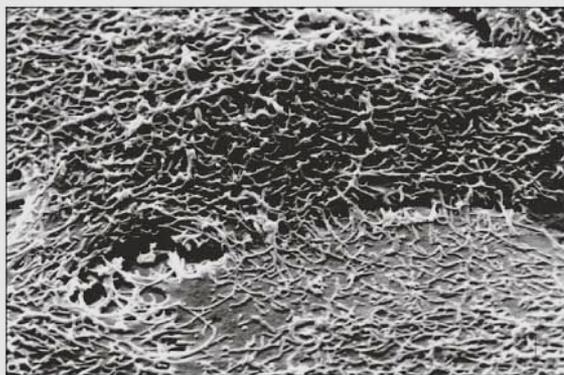
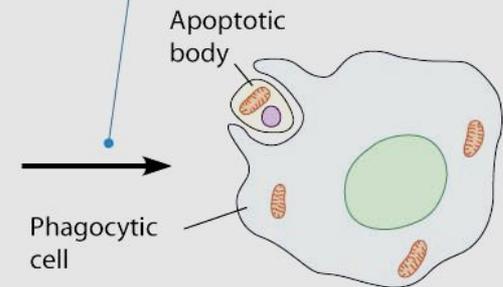


(a)

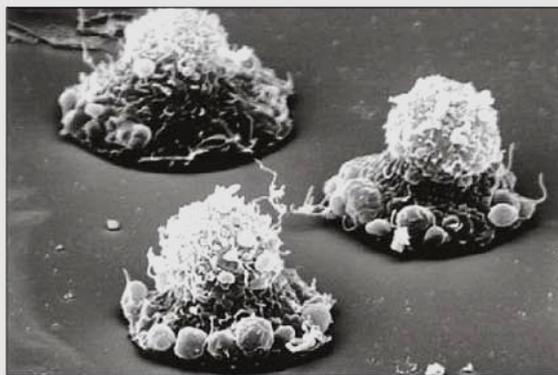
2 Eventually the nucleus becomes fragmented, its DNA is digested at regular intervals ("laddering"), the cytoplasm becomes fragmented, and the cell extends numerous blebs.



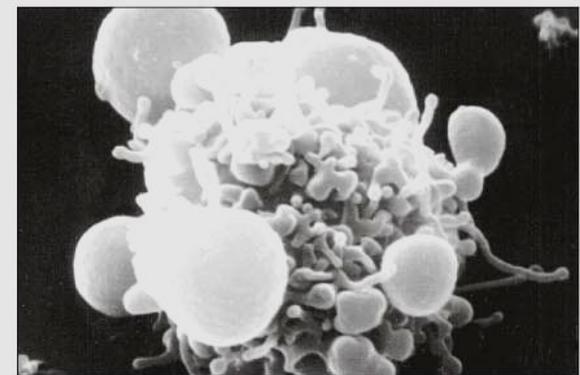
3 Ultimately the remnants of the dead cell (apoptotic bodies) are ingested by phagocytic cells.



(b)



(c)



(d)

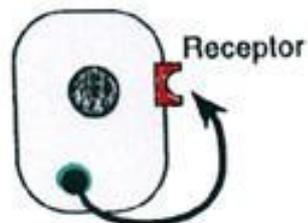
Предел Хайфлика – около 50 делений

Способы межклеточной передачи сигнала

1. Аутокриния
2. Паракриния
3. Юкстакриния
4. Синаптическая передача
5. Эндокриния
6. Нейроэндокриния

Способы межклеточной передачи сигнала

Autocrine



Аутокриния

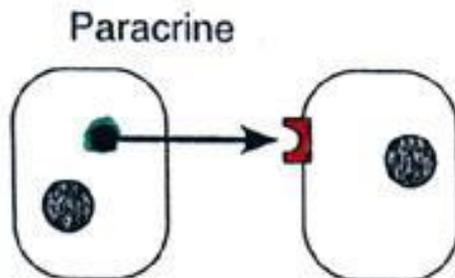
Примеры физиологической роли:

- влияние норадреналина, экзоцитируемого пресинаптической терминалью в синаптическую щель на его дальнейший экзоцитоз;
- тормозное влияние инсулина, секретируемого β -клетками островков поджелудочной железы на дальнейшую секрецию инсулина этими клетками.

Нарушение передачи сигналов:

- опухолевые клетки могут синтезировать и экскретировать различные онкогенные вещества, которые связавшись с рецепторами на поверхности этих клеток стимулируют их рост, деление и способствуют неуправляемому росту опухолей.

Способы межклеточной передачи сигнала



Паракриния

Примеры физиологической роли:

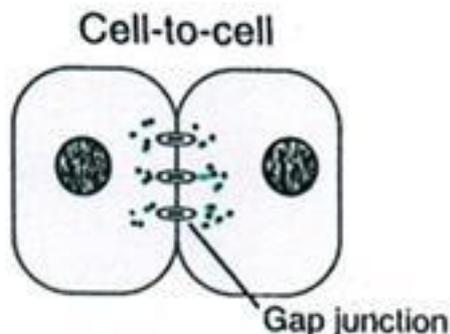
- влияние нейромедиаторов на постсинаптическую клетку;
- влияние инсулина на секрецию глюкагона;
- влияние эйкозаноидов на сокращение гладкомышечных клеток, мобилизацию Ca^{++} , секрецию гормонов, репродукцию;
- влияние факторов роста, интерлейкинов на клеточный цикл.

Нарушение паракринной сигнализации:

- имеет прямое отношение к патогенезу развития воспаления; нарушениям иммунного ответа; патогенезу заболеваний сосудов, органов дыхания, ЖКТ и др.

Способы межклеточной передачи сигнала

Каналы щелевых контактов

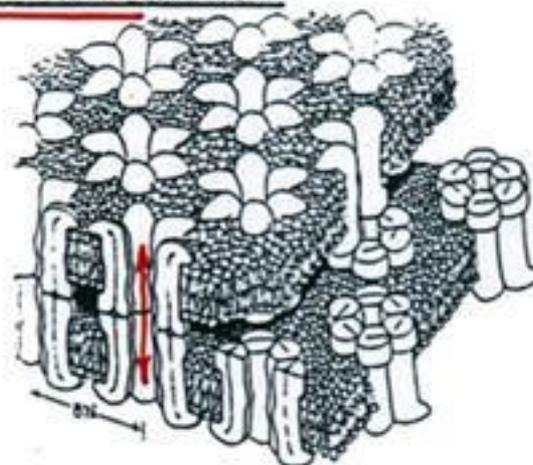


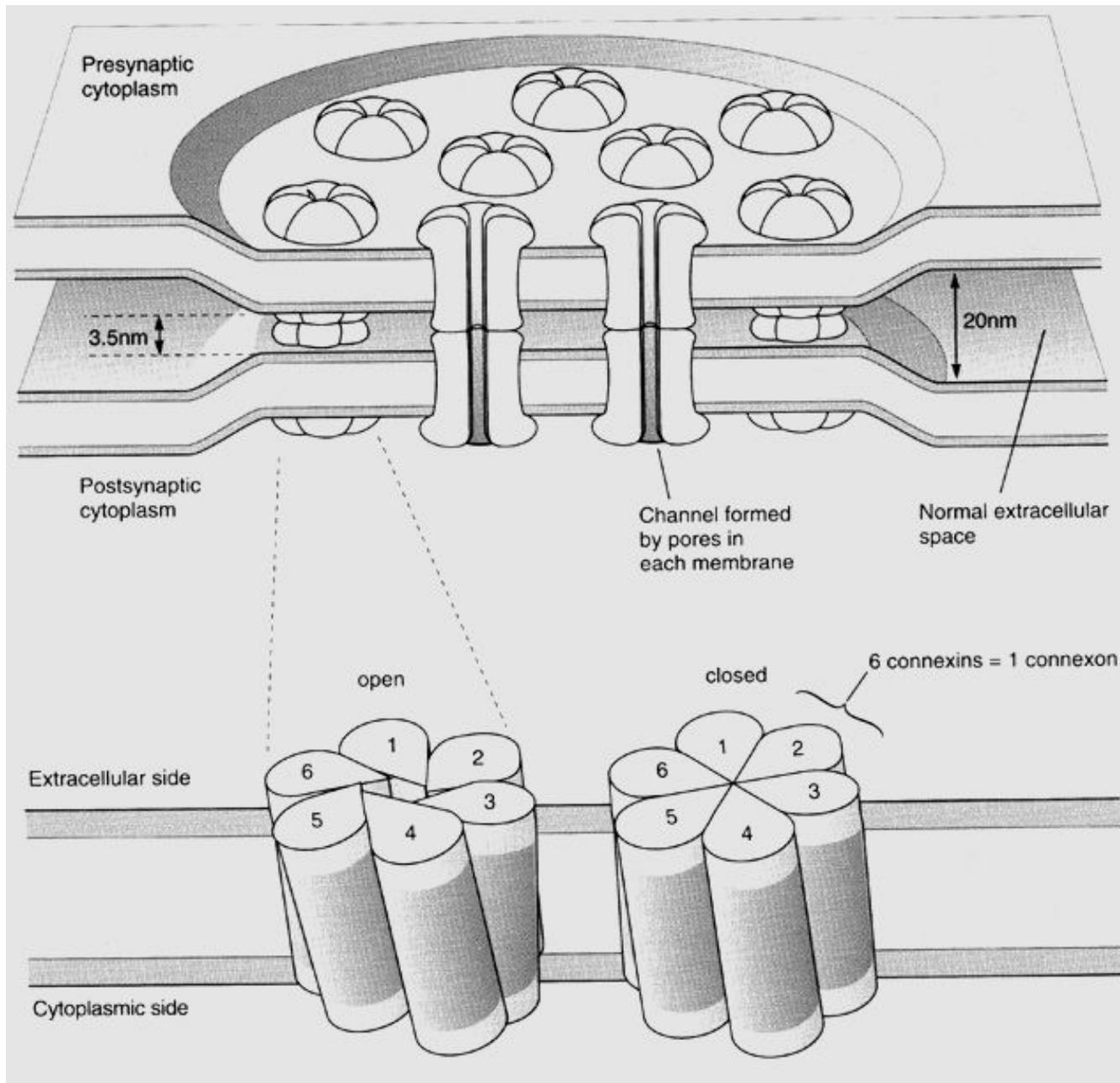
Примеры физиологической роли:

- прямая передача сигналов электрической и химической природы между клетками миокарда; матки и других гладкомышечных тканей; нервной ткани.

Нарушение передачи сигналов:

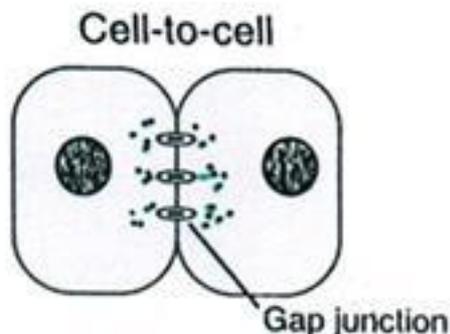
- играет роль в патогенезе развития сердечной недостаточности; слабости сокращения матки.





Способы межклеточной передачи сигнала

Каналы щелевых контактов

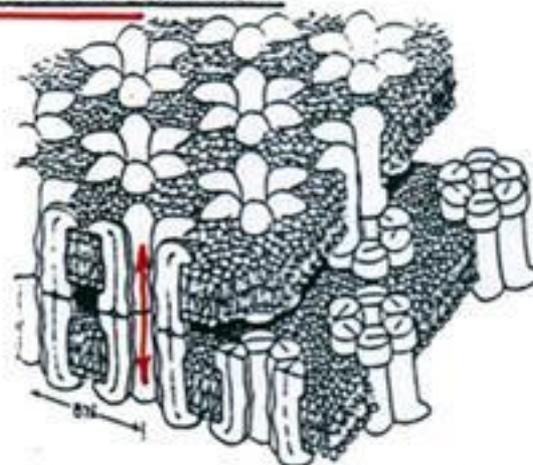


Примеры физиологической роли:

- прямая передача сигналов электрической и химической природы между клетками миокарда; матки и других гладкомышечных тканей; нервной ткани.

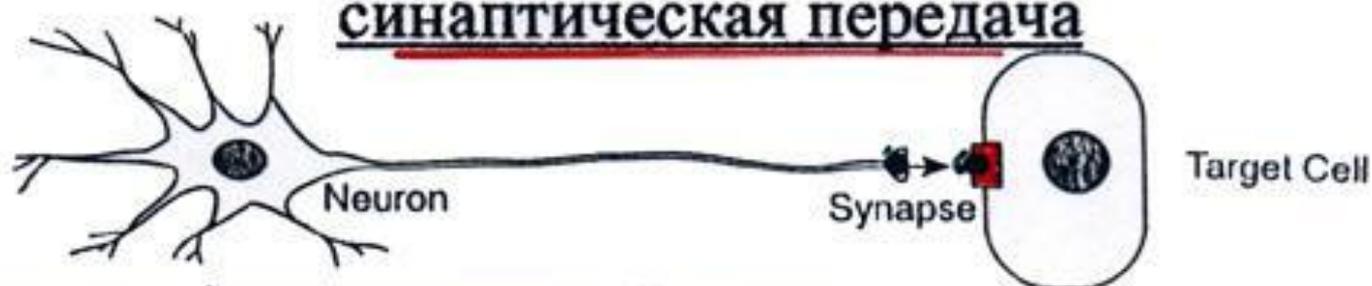
Нарушение передачи сигналов:

- играет роль в патогенезе развития сердечной недостаточности; слабости сокращения матки.



Способы межклеточной передачи сигнала

Передача сигналов по нервным волокнам и синаптическая передача



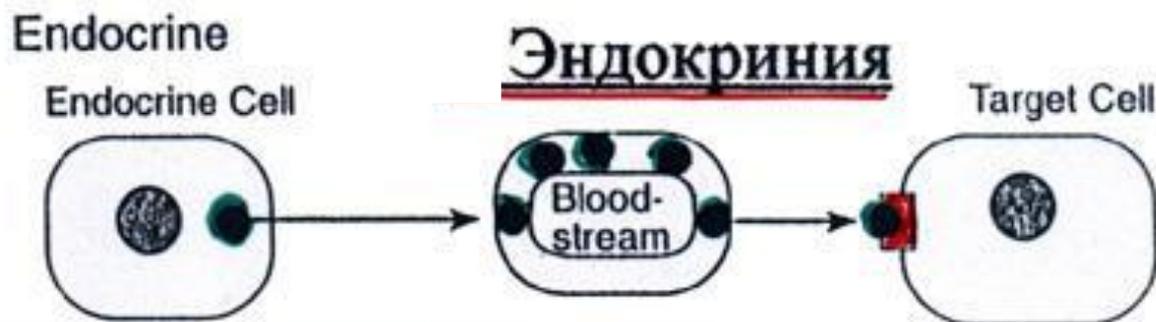
Примеры физиологической роли:

- число примеров неисчислимо. Это восприятие, анализ информации из внешнего мира и внутренней среды: механизмы сознания, мышления, речи, памяти и др.; регуляция и интеграция практически всех функций организма.

Нарушение сигнализации:

- число примеров необъятно. Это сенсорные и моторные нарушения; психические заболевания; психосоматические и многие другие виды патологии.

Способы межклеточной передачи сигнала



Примеры физиологической роли:

- поддержание гомеостаза;
- регуляция использования энергии;
- регуляция роста и развития;
- регуляция репродукции и др.

Нарушение сигнализации в любом из звеньев:

- имеет прямое отношение к развитию большого числа эндокринных заболеваний.

Способы межклеточной передачи сигнала



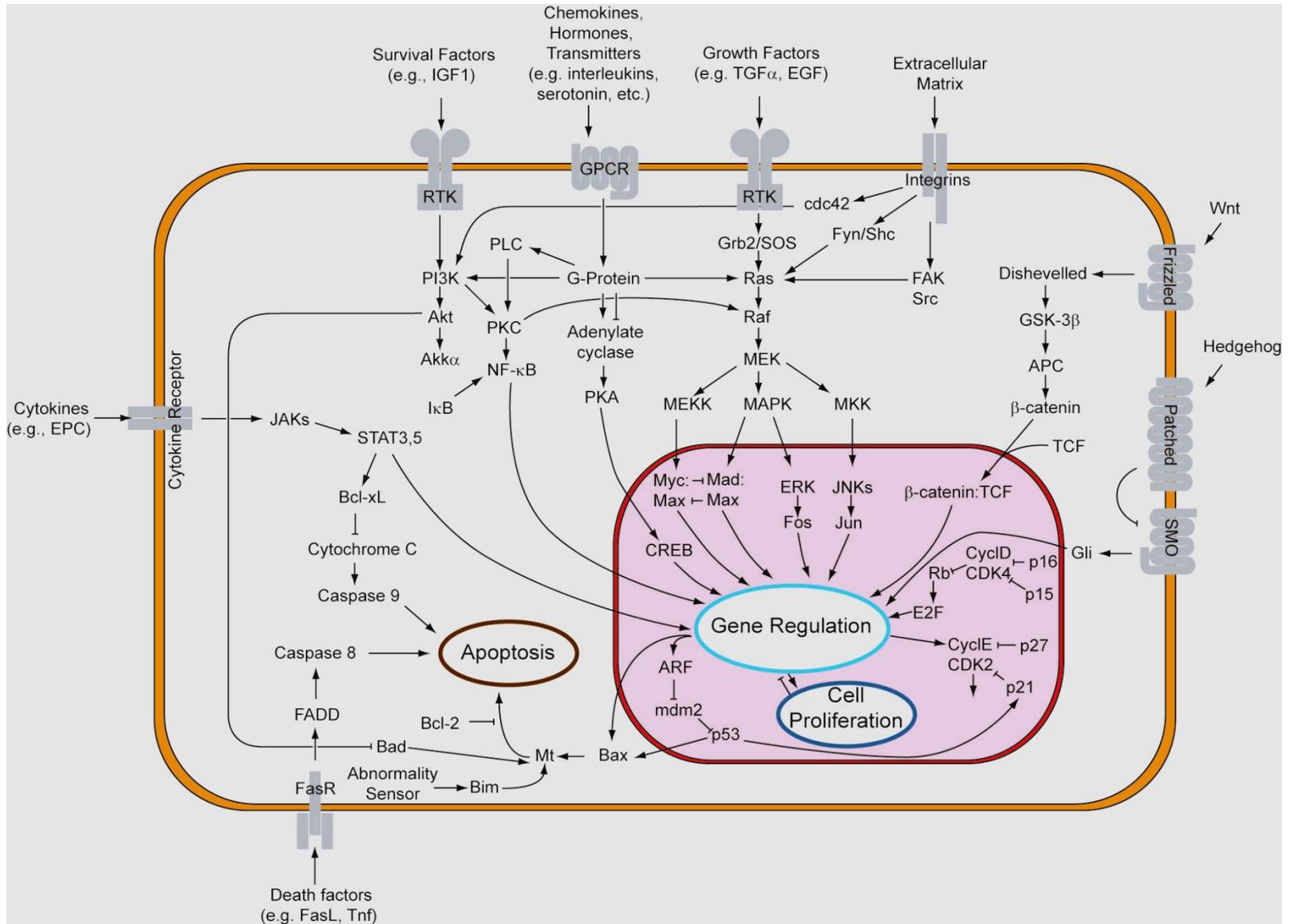
Один из важнейших примеров физиологической роли:

- интеграция на уровне гипоталамуса функций нервной, эндокринной и иммунной систем в единую информационную систему организма.

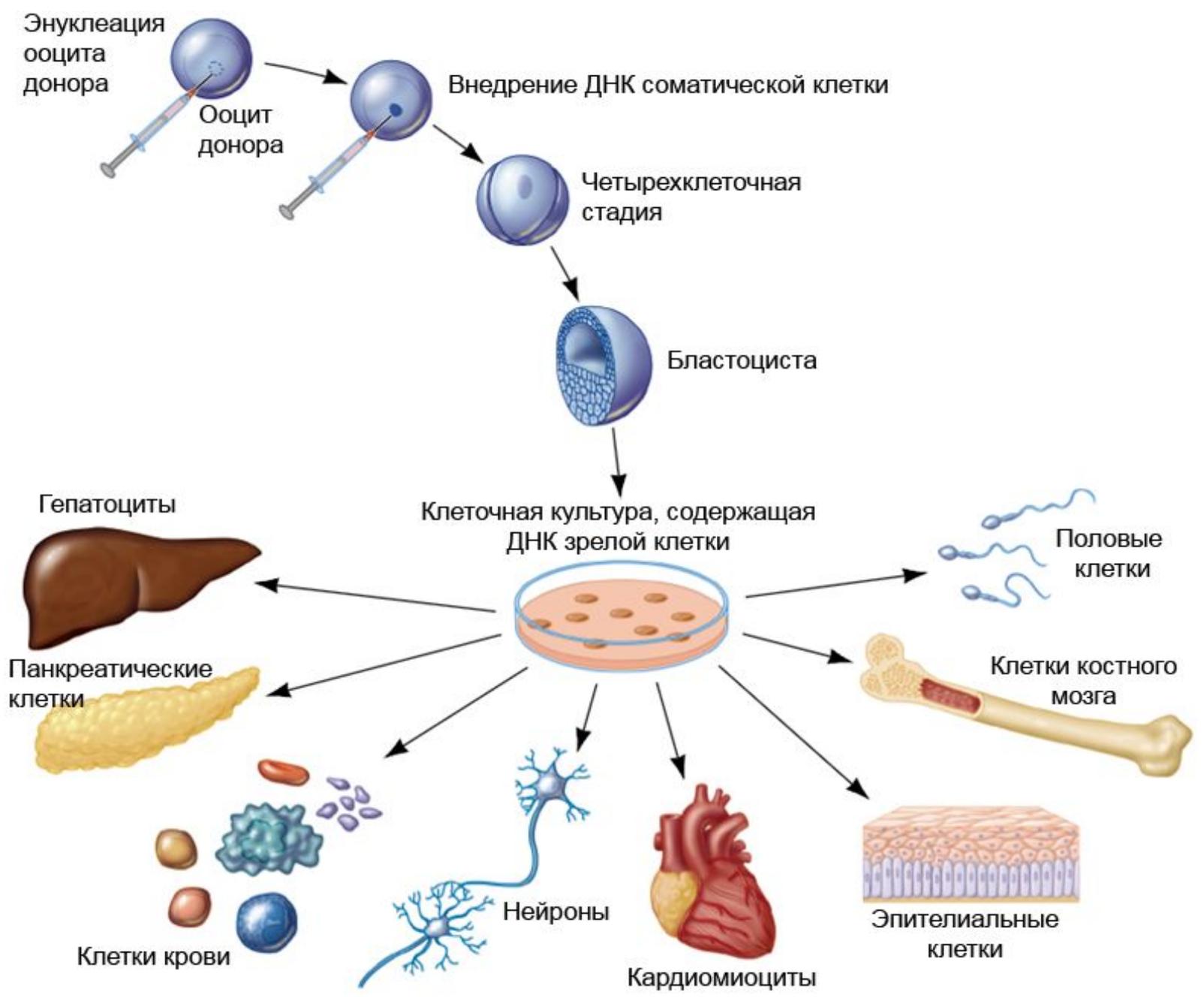
Нарушение сигнализации в любом из звеньев:

- лежит в основе патогенеза многих заболеваний известных под названиями: нейроэндокринные, нейроиммунные, иммуноэндокринные, психонейроэндокринные, психонейроиммунные и т. д.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ



2. ГЕМОПОЭЗ



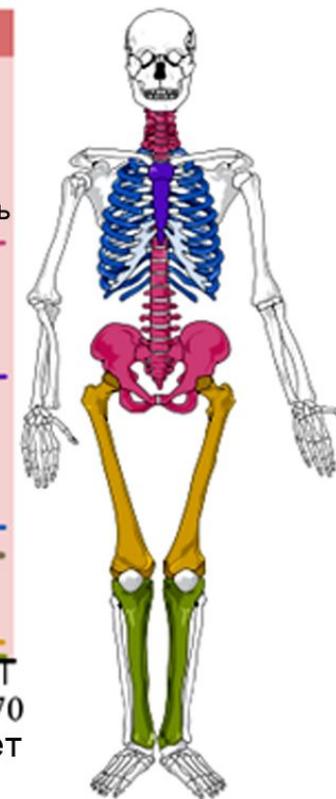
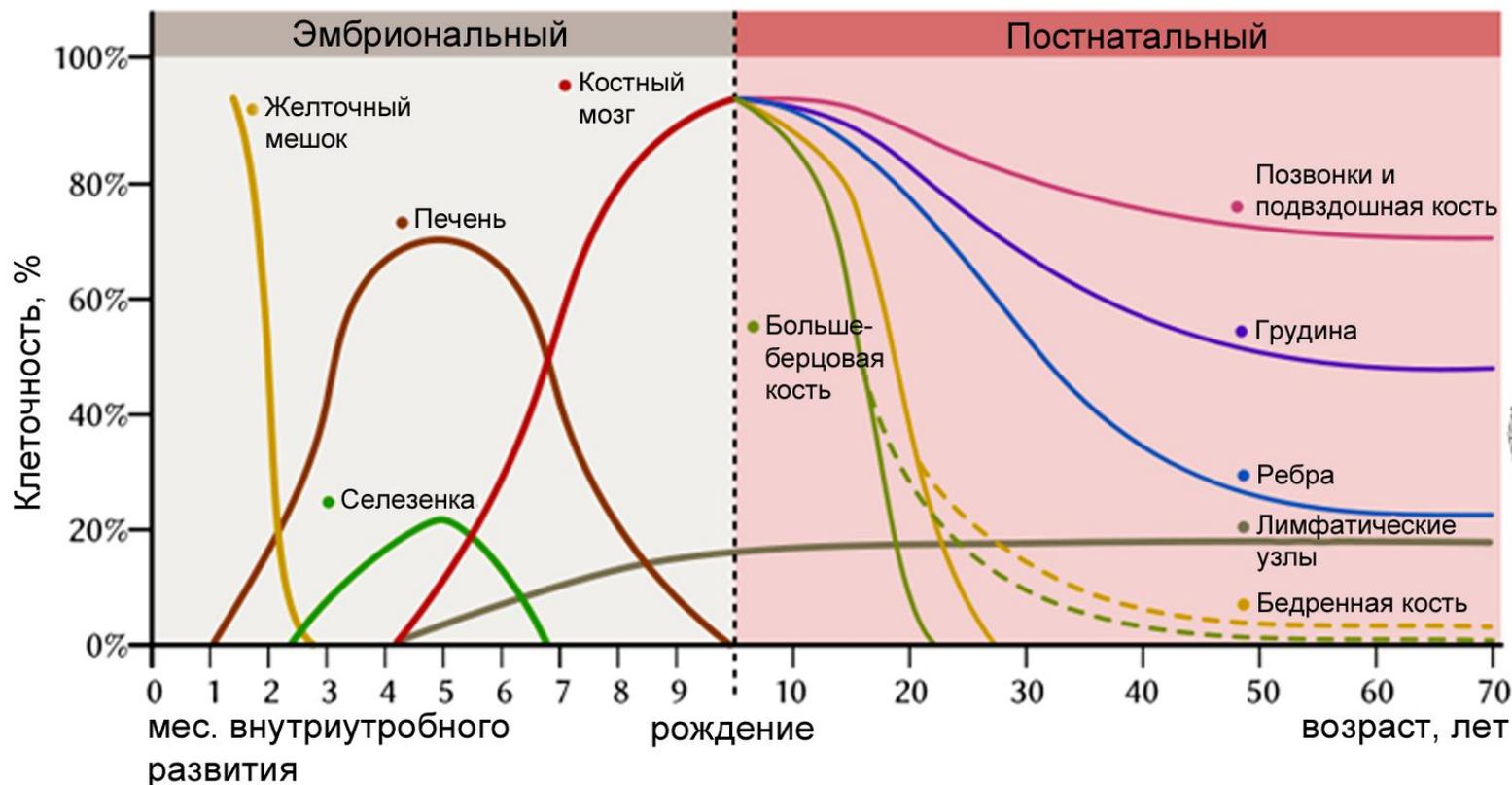
- **Гемопоз** – совокупность процессов преобразования стволовых гемопоэтических клеток в разные типы зрелых клеток крови, обеспечивающих их естественную убыль в организме

ЕЖЕДНЕВНО ПОГИБАЕТ ОКОЛО 1 % ЭРИТРОЦИТОВ:

$4,5 \cdot 10^{10}$ КЛЕТОК / Л ($20-25 \cdot 10^{10}$ КЛЕТОК)

- **Регуляция гемопоза** – изменение интенсивности гемопоза в соответствии с изменившимися потребностями организма, осуществляющееся посредством его ускорения или замедления

Периоды развития кроветворения



1. Желточное (внеэмбриональное) 4-6 неделя
2. Печеночное с 6 недели – до рождения
3. Селезеночное 3-4 мес. – до 6-7 мес.
4. Костномозговое с 4-4,5 мес.
5. Формирование Т-лимфоцитов с 10 недель в тимусе

Свойства стволовой клетки

- Способность к **самообновлению** путем асимметричного деления на две дочерние клетки
- Может быть **родоначальницей клеток крови**, а также других клеток и тканей
- Направление ее дифференцировки в различные типы клеток определяется **действием на ее рецепторы локальных и системных сигнальных молекул**

Гемопозиндуцирующее микроокружение

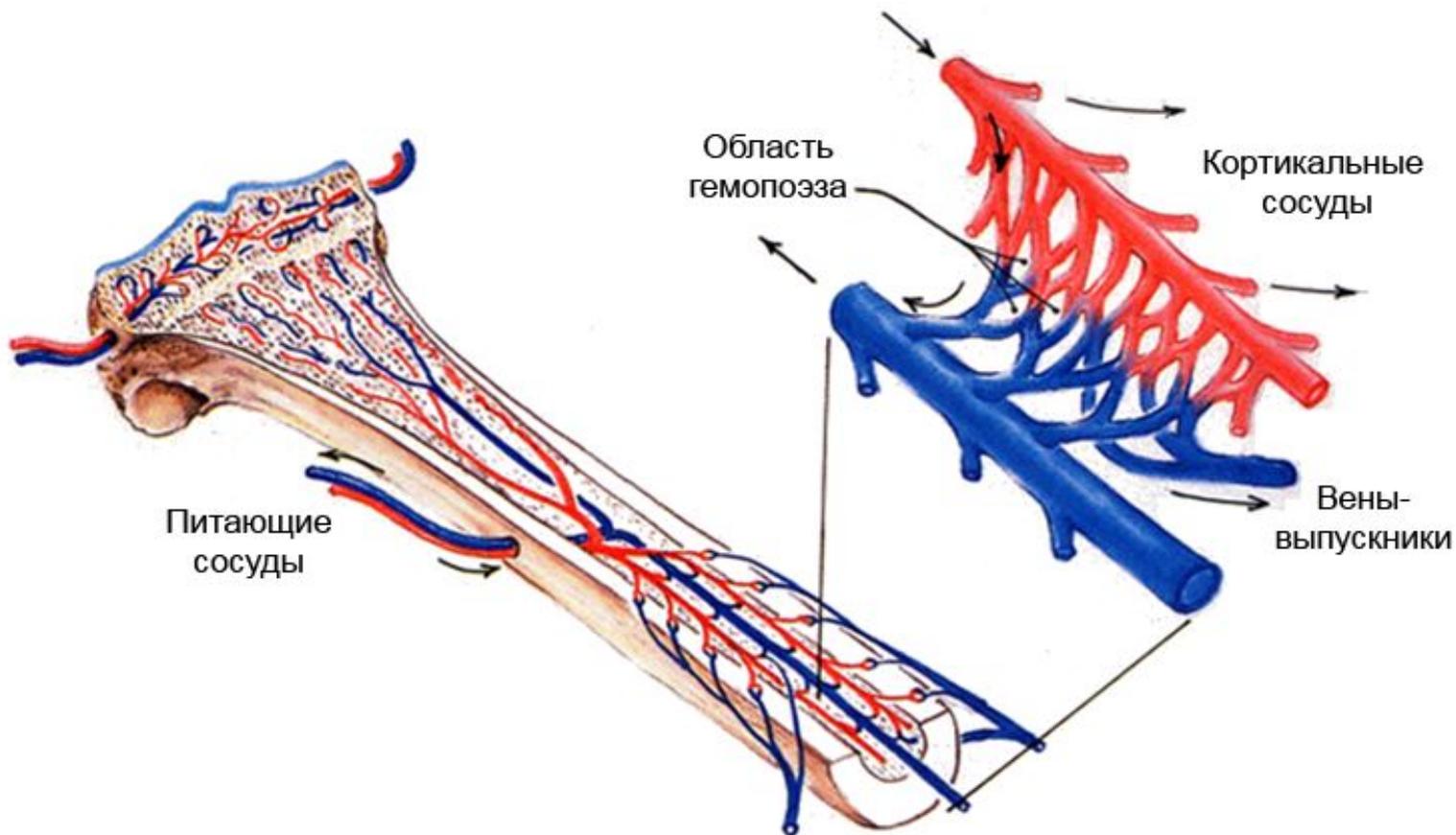
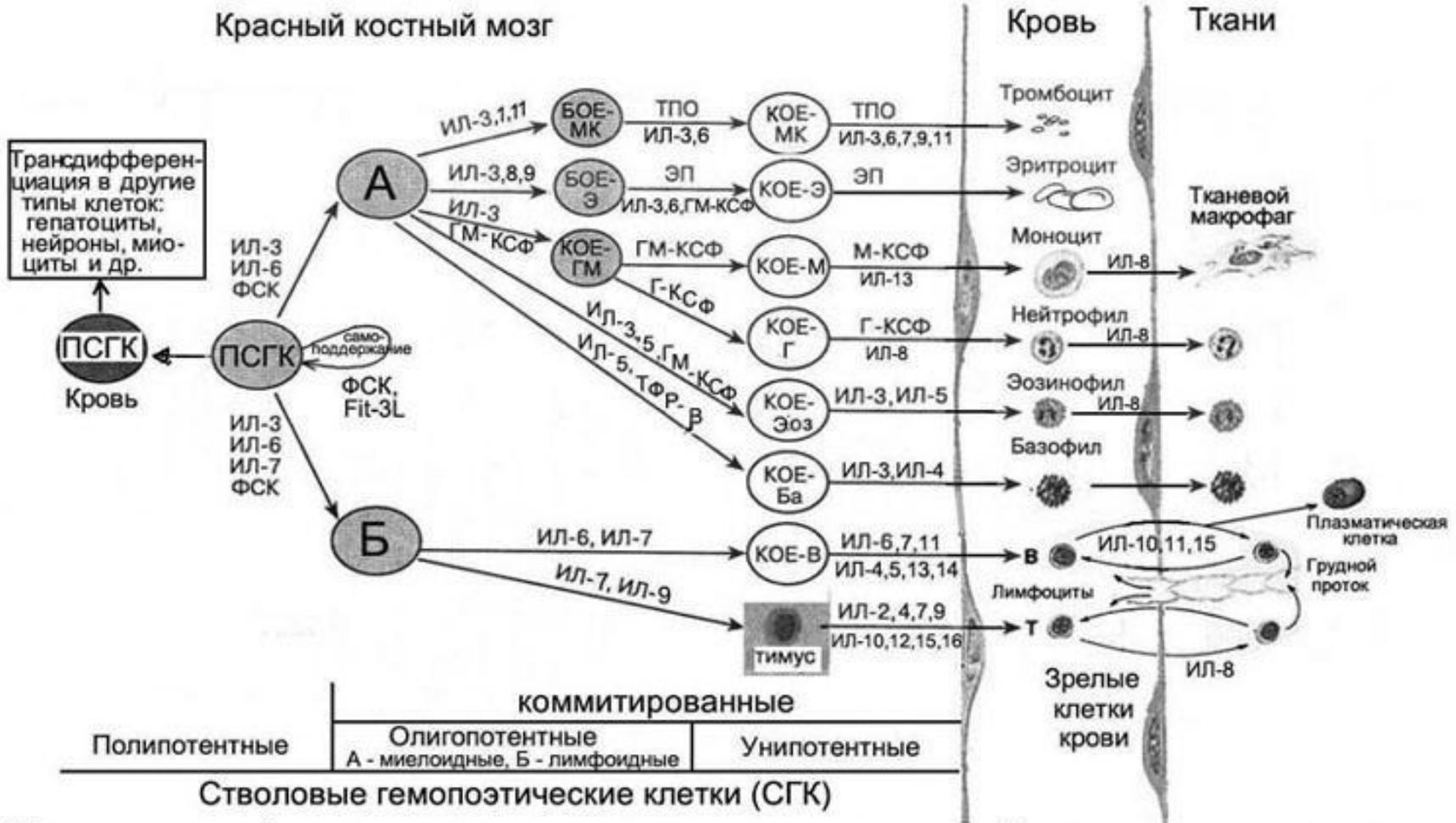


Fig. 7-1. Bone marrow vasculature and circulation. Nutrient vessels penetrate compact bone and form ascending and descending branches. Periosteal vessels also penetrate cortical osseous tissue. Both types of vessels eventually communicate with medullary sinusoids.

Возможные направления дифференцировки СКК костного мозга

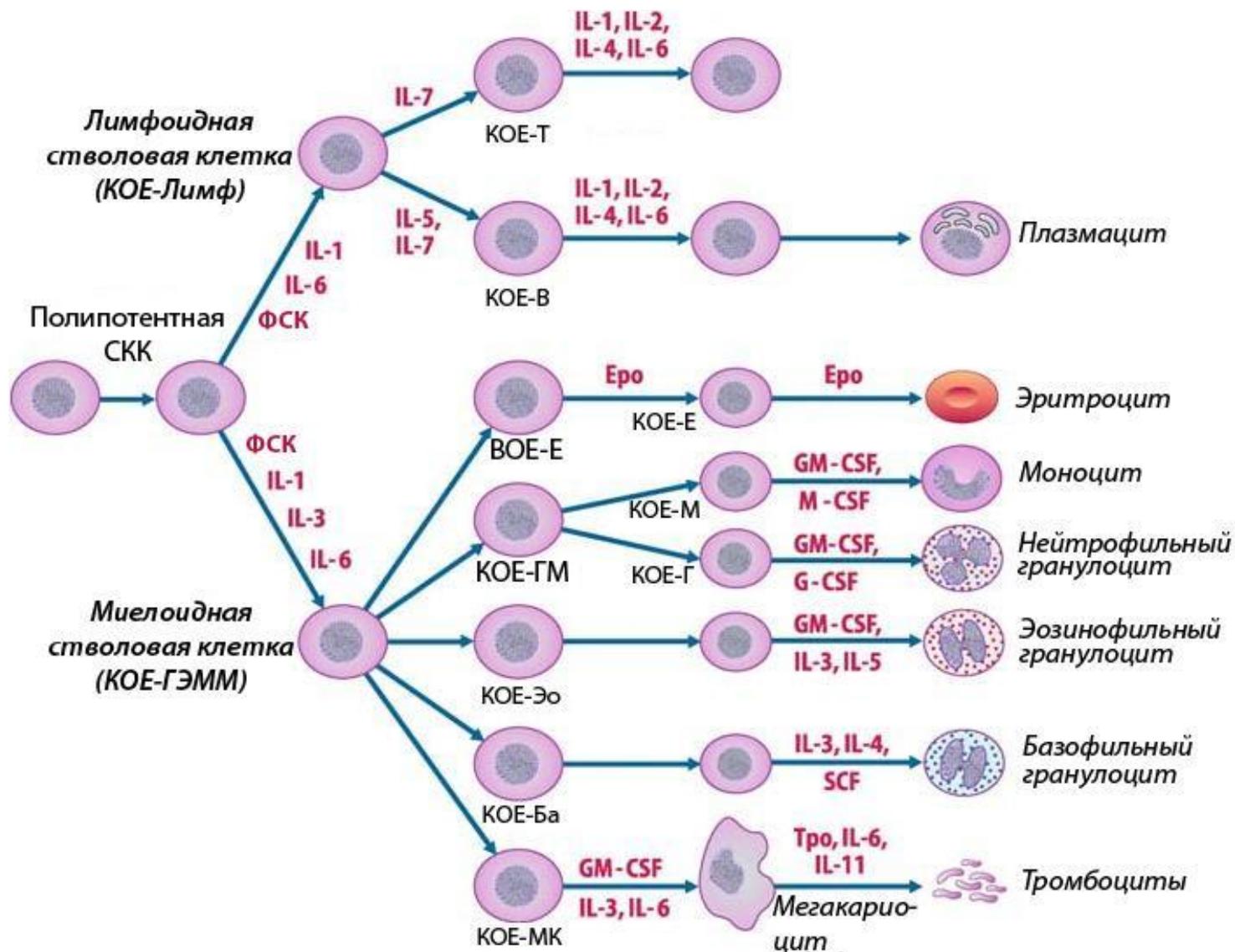
1. Возврат в исходное состояние
2. Клетки крови
3. Нервные клетки, клетки глии
4. Кератиноциты
5. Гепатоциты, эндотелиальные клетки
6. Остеоциты, хондроциты
7. Скелетные- и кардиомиоциты

Модель гемопоэза



"Иерархическая" модель гемоцитопоза, включающая важнейшие цитокины и гормоны, - дифференциации и самоподдержания ПСКК, а также ее трансдифференциации.

Модель гемопоэза



Раннедействующие стимулирующие факторы

Способствуют выживанию, росту, созреванию и превращению плюрипотентных и олигопотентных СКК в клетки крови нескольких линий

Фактор стволовых клеток (ФСК), ИЛ-3, ИЛ-6, ГМ-КСФ, ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-11, ЛИФ

Позднедействующие стимулирующие факторы

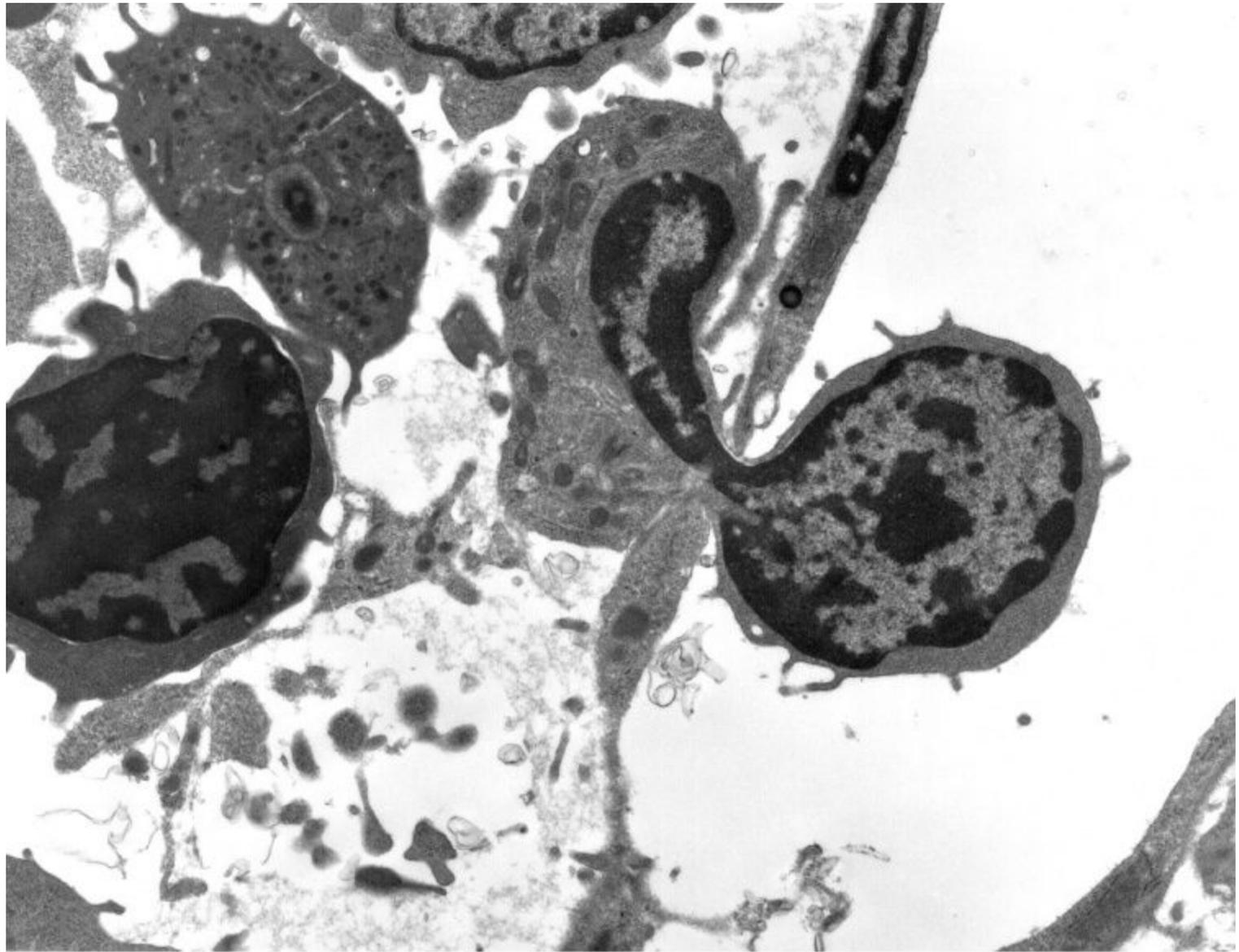
Определяют развитие и дифференцировку преимущественно одной линии клеток крови

Г-КСФ, М-КСФ, ЭПО, ТПО, ИЛ-5

Ингибиторы гемопоэза

Ингибируют пролиферацию СКК, предотвращают неконтролируемое деление кроветворных клеток

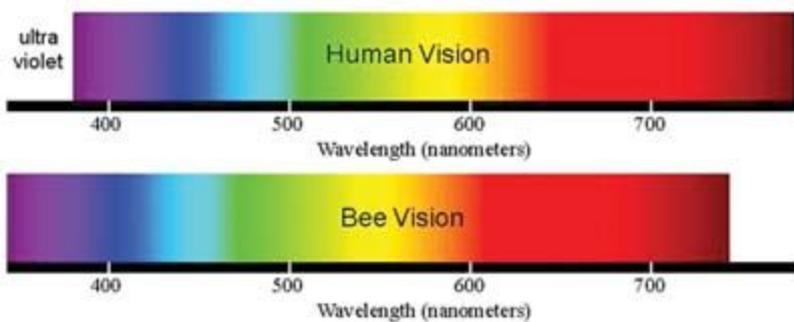
Трансформирующий фактор роста β (ТФР $_{\beta}$), макрофагальный воспалительный белок (MIP-1 β), фактор некроза опухолей (α -ФНО), интерфероны (ИФН $_{\beta}$, ИФН $_{\gamma}$), ЛИФ, лактоферрин



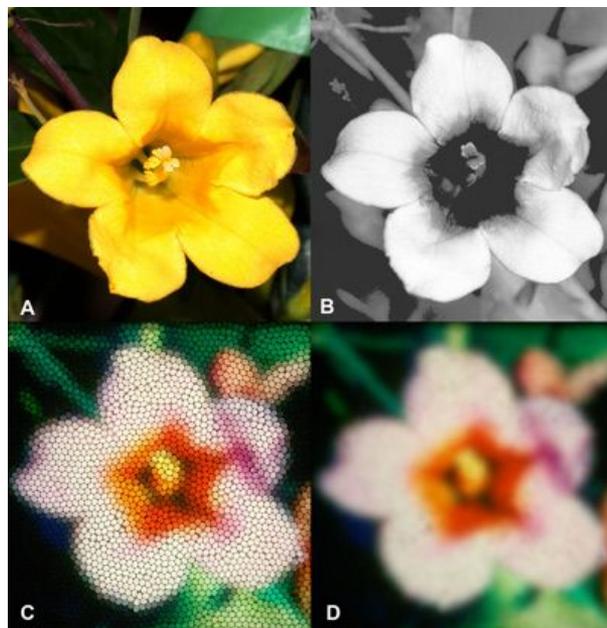
3 µm

Knoesp/marrow#8000-5

1/7/0 KEMF



Цветок циннии: как его видим мы, а как - пчелы



Computer simulation: How bees perceive the world

A - Flower seen through the human eye.

B - Bees can see ultra-violet rays.

C - Bees have different trichromatic colour vision. Image seen through a bee's simulated compound eye.

D - A bee's hypothetical colour perception.

Bees have worse eye-sight than humans by comparison.

Foto: Dyer

<http://www.humboldt-foundation.de/web/kosmos-interviews-en-91-1.html>



орхидея