

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

МЕЖКЛЕТОЧНАЯ СИГНАЛИЗАЦИЯ

Учебное пособие для вузов

Издательско-полиграфический центр
Воронежского государственного университета
2012

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
СТРАТЕГИИ ХИМИЧЕСКОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГОРМОНОВ, ЛОКАЛЬНЫХ ХИМИЧЕСКИХ МЕДИАТОРОВ И НЕЙРОМЕДИАТОРОВ	4
Общие элементы сигнальной трансдукции	5
Специализация эндокринных и нервных клеток для разных типов химической сигнализации	7
Гипоталамус – главный регулятор эндокринной системы	8
Особенности реагирования разных клеток на сигналы	14
Особенности действия гормонов.....	16
СИГНАЛИЗАЦИЯ С УЧАСТИЕМ КЛЕТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ	18
Сигнализация с участием липофильных рецепторов: механизмы действия стероидных гормонов.....	20
Механизмы передачи сигнала с участием рецепторных белков клеточной поверхности	26
Аденилатциклазная система	44
Протеинфосфатазы.....	53
cGMP-опосредованные пути.....	56
Инозитолфосфолипидный путь	65
Эйкозаноиды.....	79
Сенсорные рецепторы как модель для изучения общих принципов межклеточной сигнализации	90
МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ОТВЕТОВ КЛЕТОК-МИШЕНЕЙ НА ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ СИГНАЛЫ	92
Механизмы усиления реакции на внеклеточные сигналы.....	92
Адаптация клеток-мишеней.....	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	101

чик), мембраносвязанному *эффекторному ферменту*. Действие эффекторного фермента приводит к образованию *вторичного медиатора*, который обычно представляет собой небольшую молекулу или ион. Вторичный медиатор ответственен за перенос сигнала к конечному пункту назначения, которым могут быть ядро, внутриклеточный компартмент или цитозоль. Существует огромное разнообразие медиаторов, мембранных рецепторов и трансдукторов, но известно всего несколько эффекторных ферментов и вторичных медиаторов. Таким образом, клетки обладают эксклюзивными специфическими системами для восприятия внешних сигналов на их поверхности, но используют общие пути для передачи этих сигналов внутри клетки. Основными сигнальными путями у животных являются системы, включающие аденилатциклазу, инозитолфосфолипиды и рецепторные тирозинкиназы.

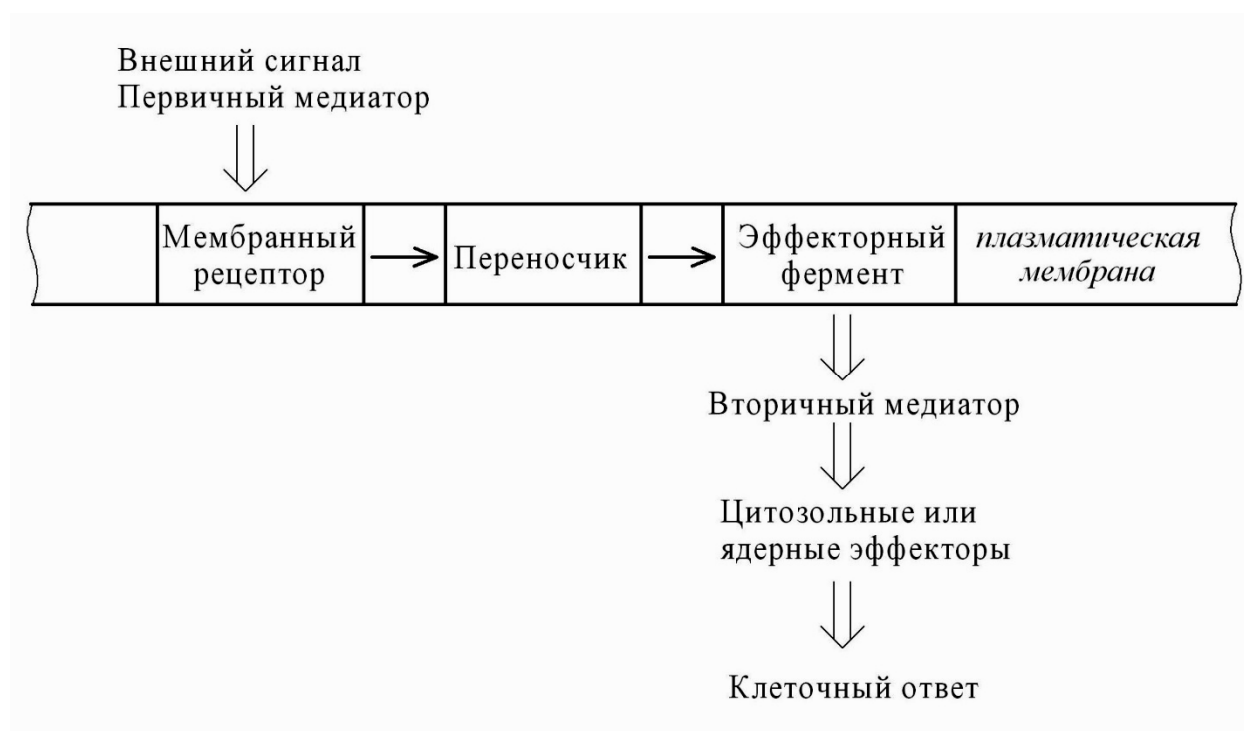


Рис. 1. Сигнальная трансдукция через плазматическую мембрану клетки

Стероидные гормоны, которые не связываются с рецепторами плазматической мембраны, представляют собой исключение из вышеприведенной схемы сигнальной трансдукции, показанной на рис. 1. Поскольку стероиды гидрофобны, то они способны диффундировать через плазматическую мембрану в клетку, где они связываются с рецепторными белками в цитоплазме. Стероидрецепторные комплексы затем переносятся в ядро. Тироидные гормоны (тироксин и трийодтиронин), а также витамин D тоже действуют непосредственно на уровне ядра. Гормонрецепторные комплексы связываются со специфическими последовательностями ДНК, называе-

мыми элементами гормонального ответа, и посредством этого усиливают или подавляют экспрессию регулируемых генов.

Следует подчеркнуть, что общей нитью, пронизывающей большинство процессов при передаче сигнала, является образование вторичных медиаторов, приводящее с почти неизменным результатом к прямой или опосредованной активации протеинкиназ. Это достаточно большое и разнообразное семейство ферментов, катализирующее процессы фосфорилирования различных белковых субстратов в мембране, цитозоле или ядре. Хотя известны только свойства нескольких таких белков, многие из них, как оказалось, играют критическую роль в регуляции метаболизма и контроле клеточного роста и деления. В некоторых случаях белки путем фосфорилирования активируются; в других случаях они инактивируются.

Протеинкиназы эукариот представляют собой суперсемейство гомологичных белков. Каталитический домен этого семейства состоит из 250–300 аминокислотных остатков. Киназные домены этой группы ферментов содержат 12 консервативных субдоменов, и эти домены формируют общий каталитический остов структуры. Известно несколько десятков протеинкиназ, для которых показано, что их каталитические домены гомологичны. Протеинкиназы делятся на две группы. Первая группа – серин-треониновые киназы – катализируют фосфорилирование гидроксильной группы специфического серинового или треонинового остатка в белках. Вторая группа – тирозиновые протеинкиназы – специфична по отношению к гидроксильной группе тирозиновых остатков. Но обе эти группы используют АТФ в качестве донора фосфатной группы. Продукты примерно половины всех открытых до сих пор онкогенов – это протеинкиназы.

Специализация эндокринных и нервных клеток для разных типов химической сигнализации

Эндокринные и нервные клетки совместно координируют разнообразные функции миллиардов клеток, из которых состоит тело высших животных. Эндокринные клетки обычно собраны в специальные железы и выделяют свои гормоны во внеклеточную (интерстициальную) жидкость, окружающую все клетки в тканях. Отсюда молекулы диффундируют в капилляры и разносятся кровью по всему телу. В каждой ткани они проникают из капилляров в интерстициальную жидкость и могут связываться с клетками-мишенями. Поскольку распространение эндокринного сигнала определяется диффузией и кровотоком, оно происходит сравнительно медленно: обычно требуются минуты, чтобы гормон достиг своей мишени. Кроме того, специфичность сигналов в эндокринной системе всецело зависит от химической природы сигнального вещества и рецепторов на поверхности клетки-мишени: каждый тип эндокринной клетки секретирует в кровь свой

гормон, и любая клетка, имеющая комплементарный рецептор для этого гормона, ответит реакцией, характерной для данной клетки.

Работа нервных клеток отличается гораздо большей быстротой и точностью. Они могут передавать информацию на большие расстояния по нервному волокну с помощью электрических импульсов со скоростью более 100 м/с. Только в нервных окончаниях, где высвобождается нейромедиатор, эти импульсы преобразуются в химические сигналы. Химический сигнал нервной клетки может действовать как паракринный или синаптический. В первом случае нейромедиатор, подобно локальному химическому медиатору, диффундирует наружу и влияет на все соседние клетки-мишени, у которых имеется надлежащий рецептор. При синаптической передаче сигнал гораздо более точен и действие нейромедиатора ограничено единственной клеткой-мишенью, даже если соседние клетки имеют рецепторы для того же нейромедиатора. Поскольку расстояние, на которое нейромедиатор должен в таких случаях диффундировать, меньше 100 нм, процесс длится менее миллисекунды.

Гормоны в крови и интерстициальной жидкости очень сильно разбавляются, и поэтому они должны быть способны действовать в чрезвычайно низких концентрациях (обычно менее 10^{-8} моль/л); разбавление же нейромедиаторов на их коротком пути незначительно, и их концентрация около мембраны постсинаптической клетки может быть сравнительно высокой. Например, концентрация ацетилхолина в синаптической щели нервно-мышечного соединения составляет около $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л. В соответствии с этим рецепторы нейромедиатора в синапсе обладают относительно низким сродством к своему лиганду и не могут заметным образом реагировать на низкие концентрации нейромедиатора, приходящего путем диффузии от соседних синапсов. Нейромедиатор быстро удаляется из синаптической щели специальными гидролитическими ферментами или мембранными транспортными белками, которые перекачивают его обратно в нервное окончание. Этим достигается точность воздействия сигнала не только в пространстве, но и во времени: короткое, «импульсное» освобождение нейромедиатора вызывает быстрый и краткий ответ, что позволяет сохранять временные характеристики сигнала при передаче его от клетки к клетке.

Гипоталамус – главный регулятор эндокринной системы

Эндокринная и нервная системы физически и функционально связаны друг с другом в гипоталамусе. Гипоталамус, расположенный непосредственно над гипофизом, с которым он соединен ножкой гипофиза, выполняет свою связывающую роль с помощью клеток, сочетающих особенности нейрона и эндокринной клетки; соответственно их называют *нейроэндокринными (нейросекреторными) клетками*. Большая часть таких клеток гипота-