

Внимание, это черновик!

Как клетка воспринимает внешние сигналы?

Важнейшим свойством живого является его способность реагировать на внешние воздействия. Это свойство позволяет живым организмам приспосабливаться к изменяющимся условиям внешней среды. Это свойство можно наблюдать на разных уровнях организации живого: на уровне популяции, на уровне организма и на уровне отдельной клетки..

Жизнь любой клетки, ее рост, деление и даже гибель, зависит от внешних регуляторных сигналов, которые она воспринимает. Такими сигналами могут быть физические воздействия (температура, свет, давление) или определенные химические соединения.

При этом следует понимать, что внешней средой для многих клеток многоклеточного организма оказываются соседние клетки и окружающее их межклеточное вещество.

=====»»=====

Сигнальными молекулами называют химические соединения, синтезируемые в одних клетках для передачи сигнала другим клеткам. В классическом варианте, это соединения, необходимые для регуляции и координации жизни клеток во многоклеточном организме, – нейромедиаторы, гормоны, цитокины*. Но сигнальными молекулами можно считать и феромоны, вещества, передающие информацию от одной особи другим.

Все сигнальные молекулы действуют в очень низких концентрациях (10^{-9} Моль/л, примеры?). Они запускают в клетке процессы, в которых сами, как правило, непосредственно не участвуют. Например, гормон адреналин стимулирует расщепление запасного полисахарида гликогена в клетках печени человека, даже не проникая внутрь клеток. Другими словами, функция сигнальных молекул – быть сигналом для запуска каких-либо программ в жизни клетки или организма. Их действие на клетку можно сравнить с нажатием на выключатель, замыкающий электрическую цепь.

Химическая природа сигнальных молекул может быть самой разной: это могут быть липиды – жирные кислоты и стероиды, или аминокислоты и их производные, или пептиды и белки, и даже неорганическое соединение – оксид азота (II) (*разобрать пример с нитроглицерином*)

Примеры сигнальных молекул белковой природы

- 1- гормон роста человека (соматотропин), около 200 а.о.
- 2- интерфероны человека (представители группы цитокинов); клетки, зараженные вирусами, выделяют интерфероны, чтобы «предупредить» соседей и мобилизовать их на борьбу с инфекцией

=====»»=====

Этапы развития клеточного ответа на внешний сигнал



Существуют 2 типа воздействия сигнальных молекул на клетку.

Первый свойственен небольшим молекулам, таким как, например, NO, и гидрофобным молекулам, например, стероидным половым гормонам. Эти молекулы свободно проходят через плазматическую мембрану клетки, а в некоторых случаях и через ядерную мембрану, внутри клетки такие гормоны связываются либо с цитоплазматическим, либо с ядерным рецептором.

Второй тип воздействия характерен для гидрофильных сигнальных молекул, не проникающих в клетку, а взаимодействующих со специфическими белками-рецепторами на ее поверхности. Ниже рассмотрены хорошо изученные примеры обоих типов взаимодействия сигнальных молекул с клеткой.

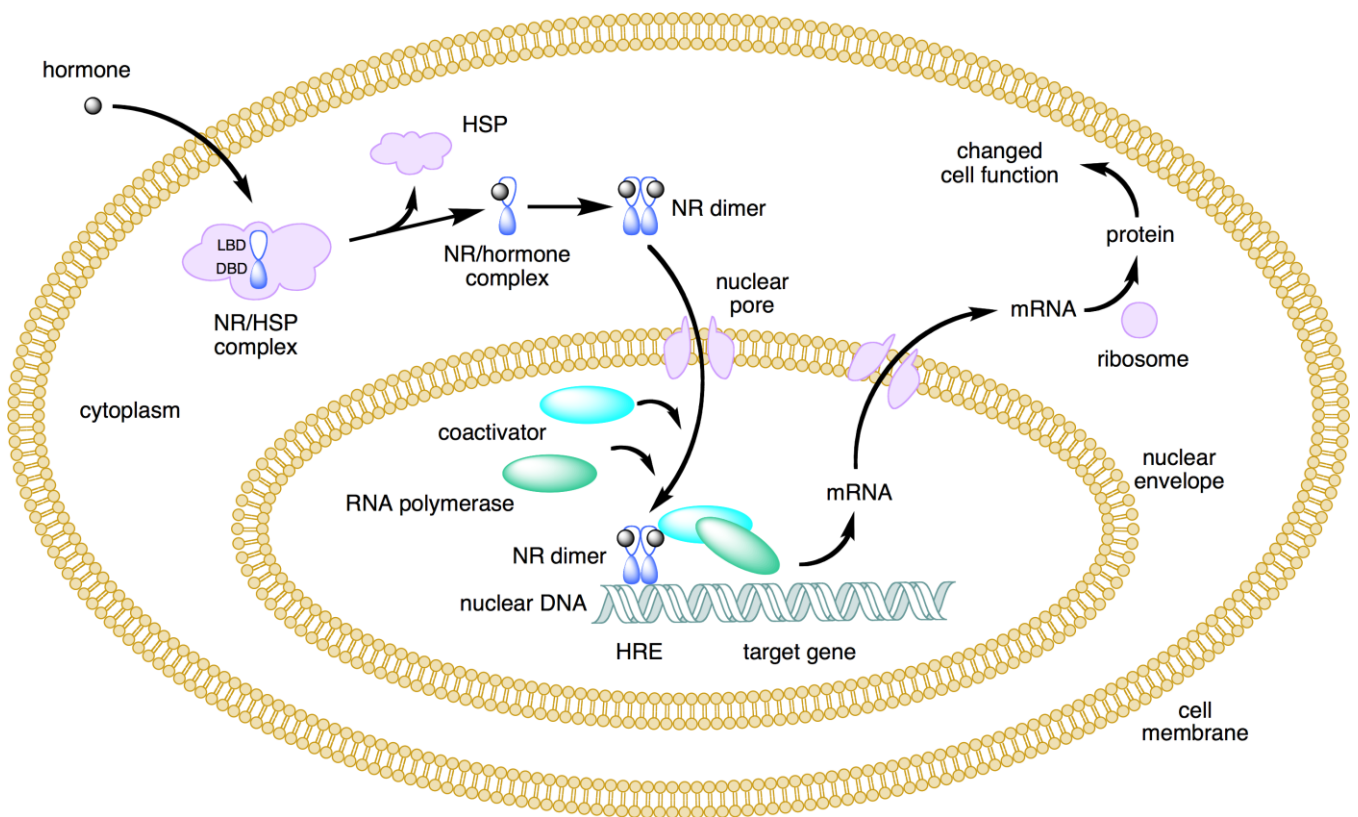
Пример 1 Обобщенная схема одного из путей воздействия тестостерона (мужского полового гормона) на клетку-мишень

Мужской половой гормон, тестостерон, как и все стероиды, является гидрофобным веществом, плохо растворимым в воде. Возникает проблема, как доставить гормон от половой железы к клеткам-мишеням. Проблема решена просто: тестостерон циркулирует в крови в комплексе с белками крови (альбумином и другим специальным белком). Комплекс непрочный и находится в равновесии со свободным тестостероном.

Гидрофобность позволяет свободному тестостерону беспрепятственно проходить через клеточную мембрану. В цитоплазме гормон связывается со сложным белковым комплексом, который тут же распадается на вспомогательный белок и ядерный рецептор, связанный с гормоном. Рецептор образует димер, фосфорилируется, а затем транспортируется в ядро.

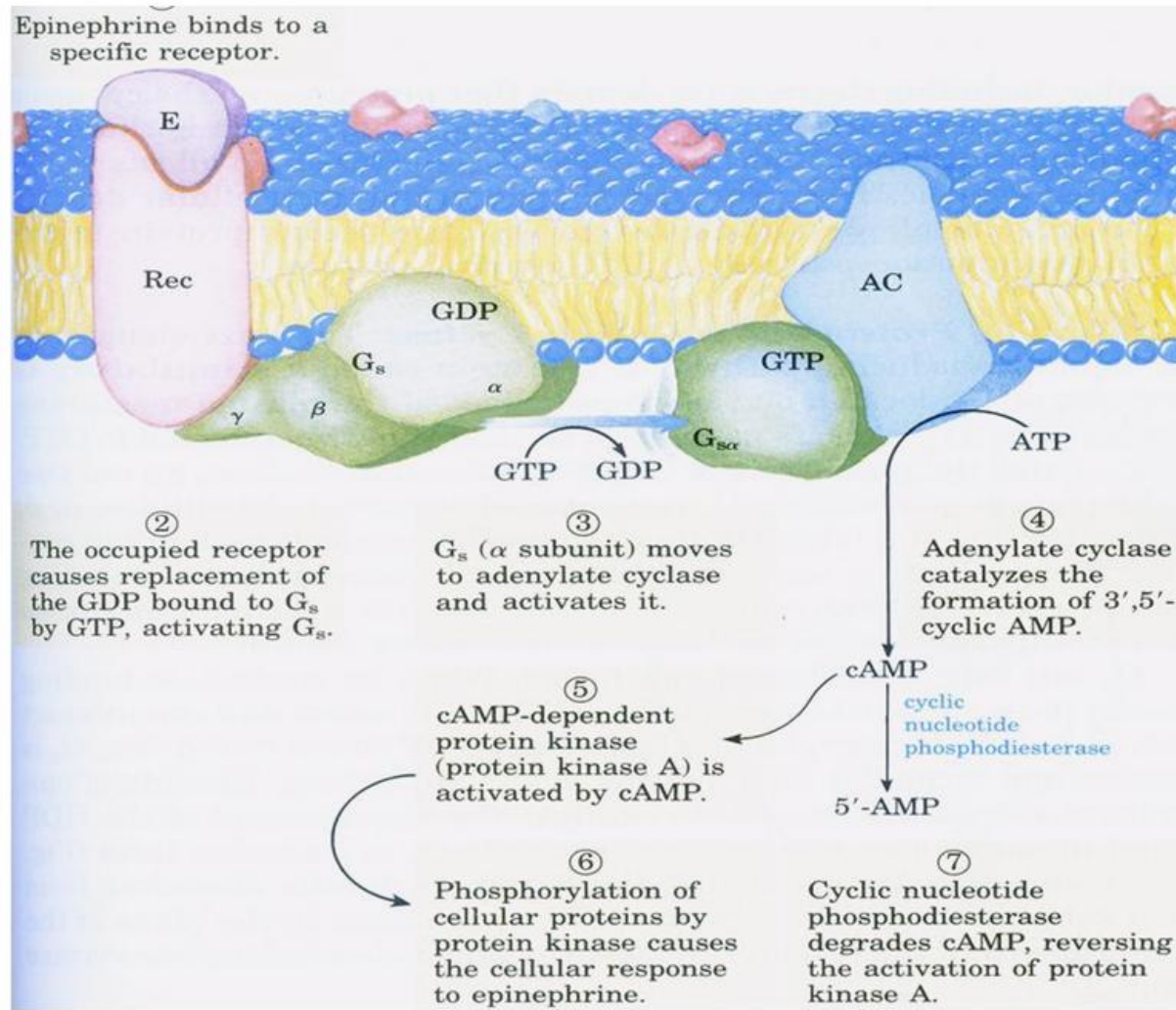
В ядре гормон-рецепторный комплекс связывается со специальным местом на молекуле ДНК, в области промотора гена-мишени. К комплексу присоединяются молекула коактиватора (или корепрессора) и молекула РНК-полимеразы. РНК-полимераза начинает синтез и-РНК соответствующего гена-мишени.

Затем и-РНК выходит в цитоплазму, присоединяется к рибосомам, начинается биосинтез белков, которые и обеспечивают новое функциональное состояние клетки.



Пример 2 Обобщенная схема одного из путей воздействия адреналина на клетку- мишень, или история о том, как одна молекула адреналина вне клетки может привести к появлению миллиардов молекул глюкозы внутри клетки

(epinephrine = адреналин)



A phosphorylation cascade.

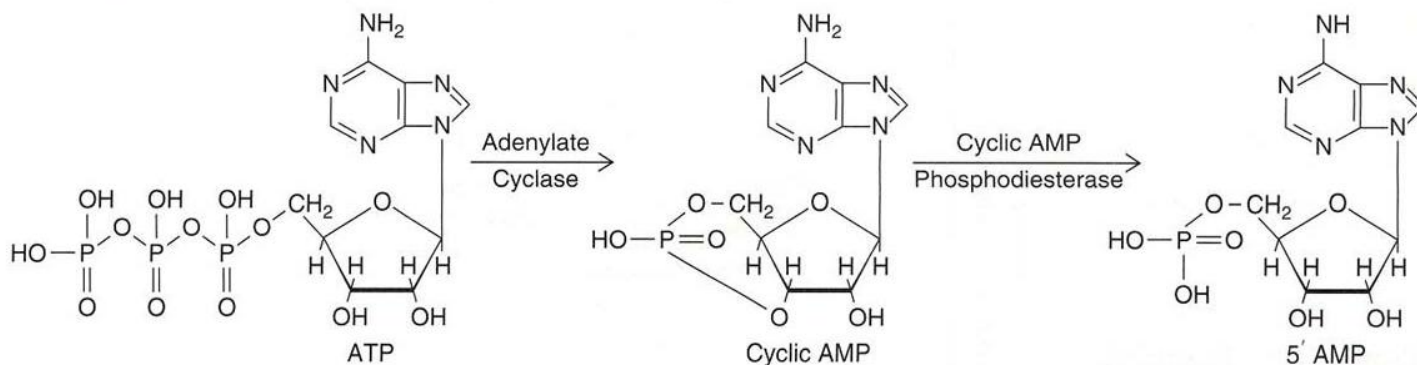
In a phosphorylation cascade, a series of different molecules in a pathway are phosphorylated in turn, each molecule adding a phosphate group to the next one in line. In this example, phosphorylation activates each molecule, and dephosphorylation returns it to its inactive form. The active and inactive forms of each protein are represented by different shapes to remind you that activation is usually associated with a change in molecular shape.

Пример №2 (или как одна молекула адреналина может привести к появлению в клетке 10^8 молекул глюкозы)

1. Молекула адреналина связывается со специфическим рецептором. Этот рецептор – мембранный белок, его полипептидная цепь семь раз пронизывает мембрану. (поэтому такие рецепторы называют семидоменными) В результате связывания пространственная структура рецептора заметно меняется, меняется настолько, что его сторона, обращенная в цитоплазму, становится способной связывать G-белок.
2. G-белки – особый тип белков, способных связывать ГТФ или ГДФ (гуанозинтрифосфат или гуанозиндифосфат). В случае сигнального пути на рис. исходная неактивная форма G-белка состоит из 3-х субъединиц (α -, β - и γ -субъединиц), в альфа- субъединице находится связанная молекула ГДФ. Вся эта конструкция закоренена в клеточной мембране со стороны цитоплазмы: к белку ковалентно пришиты остатки липидов, и эти липидные хвосты встроены в фосфолипидный бислой. В результате G-белок может «плавать» по поверхности клеточной мембраны. Если G-белок на своем пути встретит комплекс адреналин-рецептор, он прилипнет к нему. Конформация G-белка изменится, изменится и конформация центра связывания ГДФ, в результате ГДФ просто вывалится из G-белка, и в освободившемся кармане устроится молекула ГТФ, пришедшая из цитоплазмы, где ее достаточно много.
3. Как только G-белок свяжет ГТФ, он потеряет сродство к рецептору и пустится опять в свободное плавание по мембране. При этом он еще развалится на две части, α -субъединицу с ГТФ и гетеродимер из β - и γ -субъединиц. Далее рассмотрим судьбу α -субъединицы.

В это же время освободившийся адреналин-рецепторный комплекс может связать новый G-белок и так же его активировать. Все новые и новые молекулы G-белков будут активироваться до тех пор, пока молекула адреналина связана с рецептором

4. Плавающая по мембране α -субъединица G-белка может встретиться и связаться с молекулой трансмембранного белка, фермента аденилатциклазы. Если это произойдет, фермент будет активирован. Через несколько секунд после связывания с ферментом G-белок сам себя дезактивирует, гидролизует свою ГТФ, в результате чего потеряет сродство к аденилатциклазе, отделится от нее, пустится в свободное плавание, встретит свои потерянные субъединицы, свяжется с ними и станет готов к новой активации
5. Пока фермент аденилатциклаза связан с α -субъединицей, он активен и катализирует образование циклического аденозинмонофосфата из АТФ, см. первую реакцию на схеме

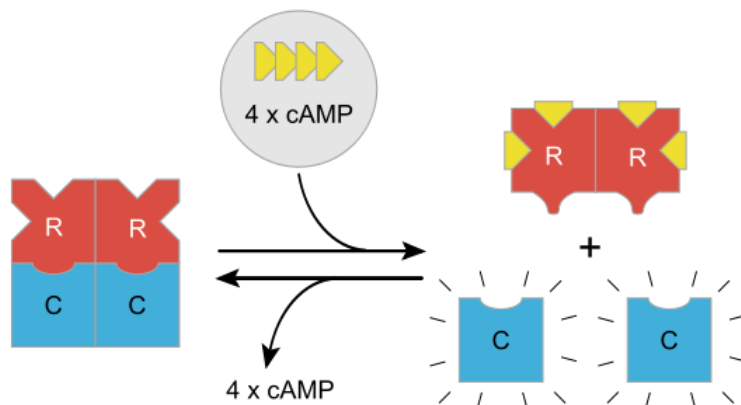


За то время, пока α -субъединица связана с аденилатциклазой, та успеет образовать десятки, если не сотни молекул цАМФ.

цАМФ – небольшие гидрофильные молекулы, легко диффундируют в цитоплазме.

цАМФ называют вторым посредником в пути передачи сигнала (первый – молекула самого адреналина) Образование цАМФ – это многократное усиление сигнала адреналина

6. Молекулы цАМФ в цитоплазме связываются с регуляторными субъединицами фермента протеинкиназы А, и те отваливаются от каталитических субъединиц. Теперь каталитические субъединицы активны и способны присоединять остатки фосфорной кислоты к разным белкам. Фосфорилирование же белков часто драматически влияет на их функцию.



7. Протеинкиназа А фосфорилирует несколько белков, в частности среди них есть другая киназа, которая способна в свою очередь фосфорилировать фермент, катализирующий расщепление гликогена с образованием глюкозо-1-фосфата, вещества, способного далее окисляться в процессе гликолиза .

Это пример короткого регуляторного каскада, каскад действия одних ферментов на другие ферменты. И каждый фермент в каскаде активирует десятки молекул следующего фермента.

Такие каскады приводят к быстрому многократному усилению сигнала. По некоторым оценкам, связывание нескольких молекул адреналина клетками печени приводит к быстрому выбросу ими в кровь нескольких граммов (!) глюкозы (Ленинджер)

Помимо всего протеинкиназа фосфорилирует и тем самым активирует фермент, фосфодиэстеразу, превращающий циклический АМФ в обычный АМФ, см. вторую реакцию на схеме. Такая обратная связь прекращает поддержание работы каскада.

Специальные ферменты (протеинфосфатазы) отщепят фосфатные группы от всех фосфорилированных ферментов, т.е превратят их обратно в неактивные формы. Каскад прекращает работу.

Адреналин стимулирует расщепление гликогена. Примерная оценка усиления сигнала

- Cytoplasmic response to a signal

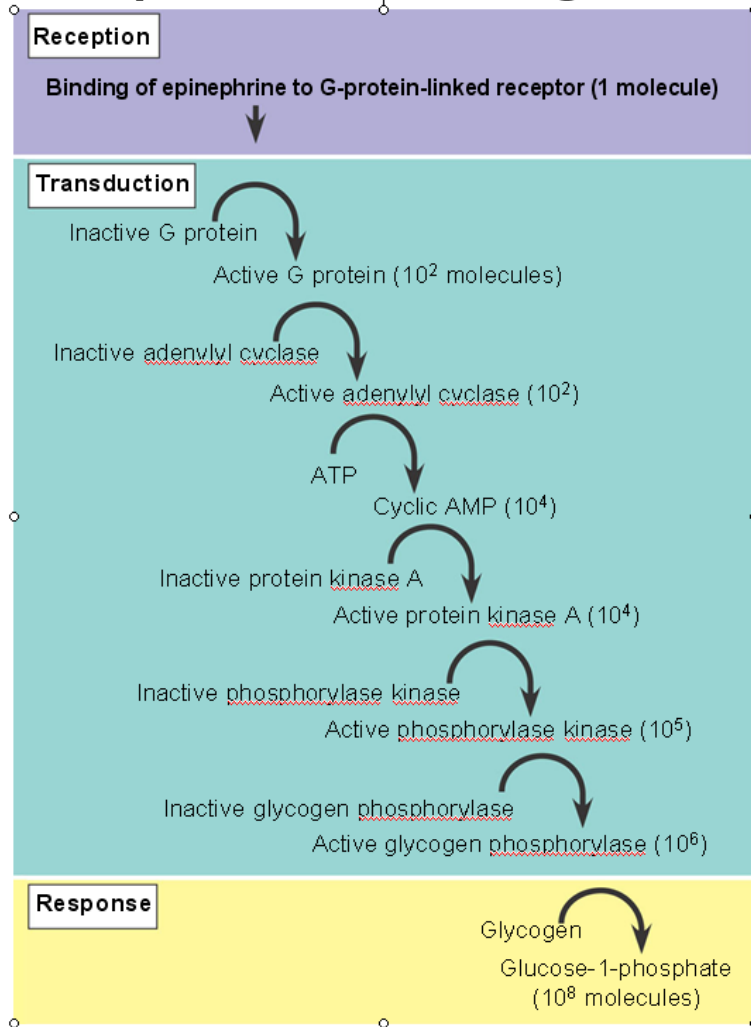


Figure 11.13