**МІЖКЛІИННА СИГНАЛІЗАЦІЯ**

**I. Контактна сигналізація.**

**II. Паракринна сигналізація.**

**III. Синаптична сигналізація.**

**IV.Ендокринна сигналізація.**

Зазначені види сигналізації розрізняються за способом доставки хімічних молекул до клітин, а також за відстанню, на яку діють сигнальні механізми.

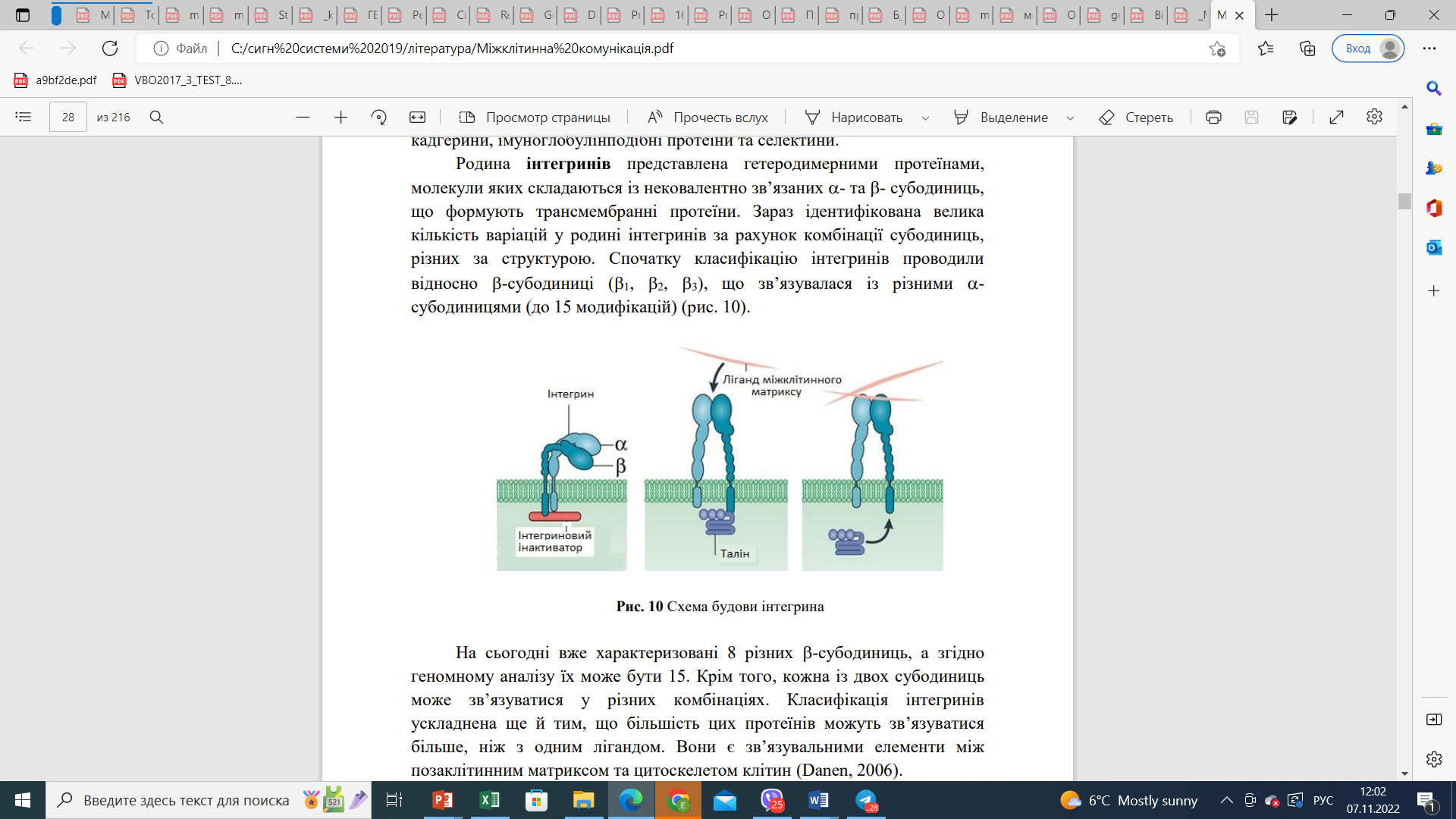
1. **Контактна сигналізація між клітинами** здійснюється:
2. Через спеціальні білки клітинної адгезії (cell adhesion molecules – CAM):
   1. Кадгерини

Це сімейство трансмембранних Са2+- залежних глікопротеїнів, що беруть участь у міжклітинній адгезії. Вони відіграють принципове значення у підтриманні адгезивних контактів на рівні клітина-клітина, у транзиції епітелію у мезенхіму та навпаки, що принципово для підтримання пластичності тканини у період ембіронального розвитку. Деякі компоненти кадгерино-катенінового комплексу залучені до активації та функціонування кількох основних сигнально-регуляторних шляхів клітини, що контролюють клітинний поділ, процес диференціювання та апоптоз. Вони забезпечують структурну цілісність та полярність тканин, особливо епітеліального моношару.

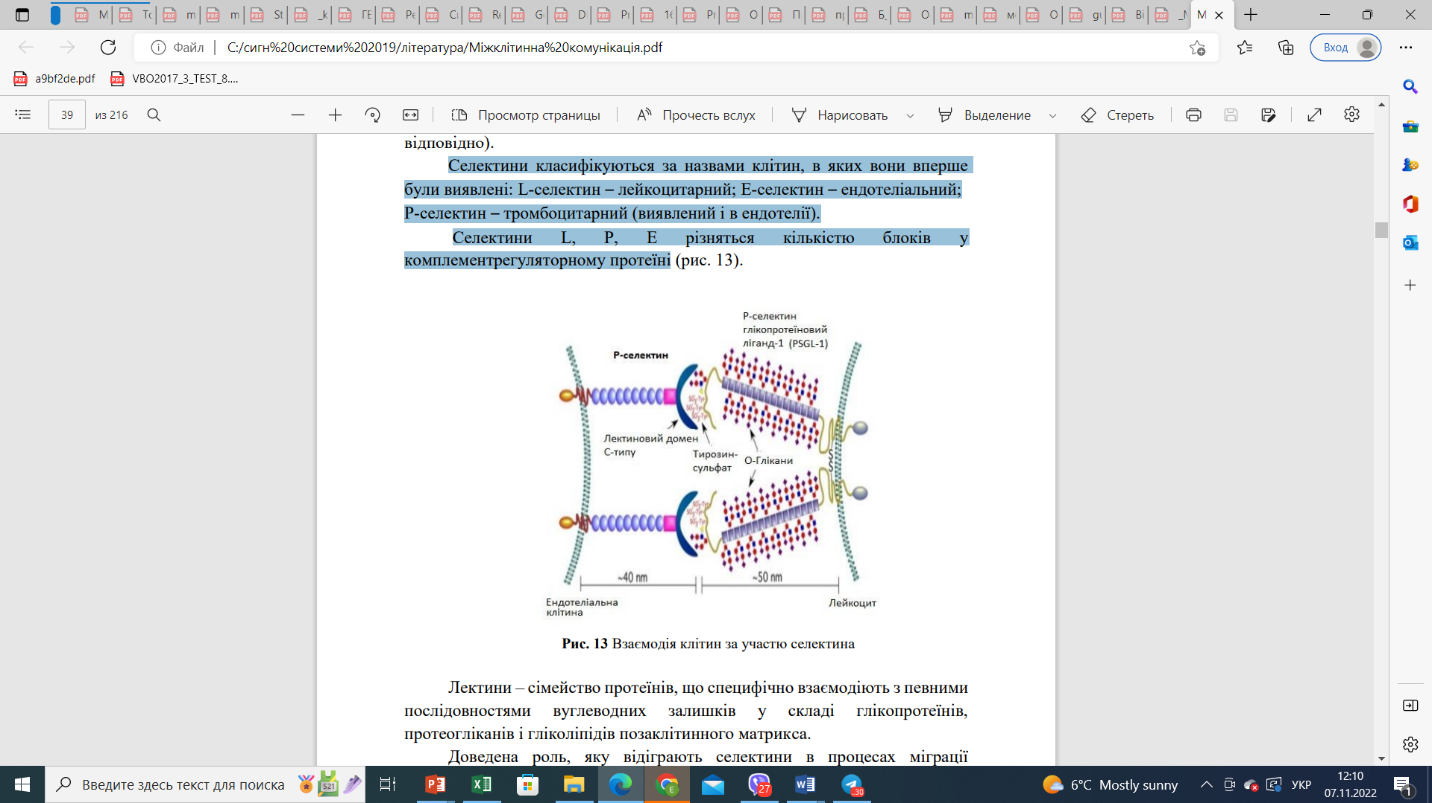
* 1. Білки родини імуноглобулінів

Суперродину імуноглобулінподібних протеїнів складають молекули, які в структурі мають один (чи більше) Ig–подібний домен та характерні внутрішні дисульфідні зв’язки. Головною функцією даних компонентів є утворення та підтримка гомо- та гетерофільної адгезії з розчинними та поверхневими лігандами клітин. Серед представників цієї родини найбільш вивчені протеїни (частіше глікопротеїни): CD2 (LFA-2, Е-розеткоутворюючий рецептор), що забезпечує антигеннезалежну Т-клітинну адгезію; молекули, що формують Т-клітинно-ендотеліальні взаємодії – ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, тромбоцитарно-ендотеліальну адгезію – CD31та ін.

* 1. Інтегрини (взаємодіють з спеціальним адгезивним білком позаклітинного матриксу – фібронектином)

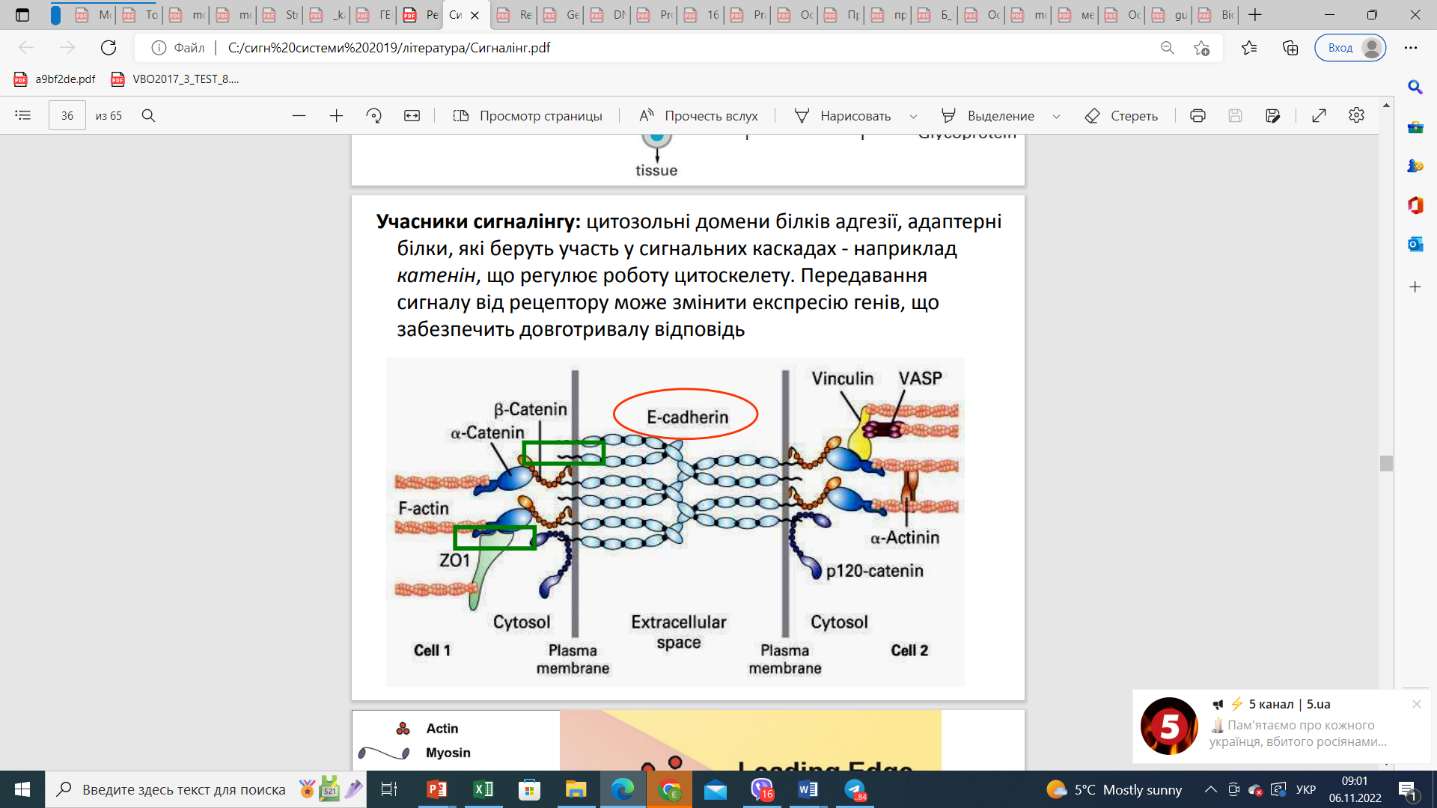
Родина інтегринів представлена гетеродимерними протеїнами, молекули яких складаються із нековалентно зв’язаних α- та β- субодиниць, що формують трансмембранні протеїни. Зараз ідентифікована велика кількість варіацій у родині інтегринів за рахунок комбінації субодиниць, різних за структурою. У ссавців відомо 19 альфа та 8 бета субодиниць.

* 1. Селектини (взаємодіють з глікокаліксом).

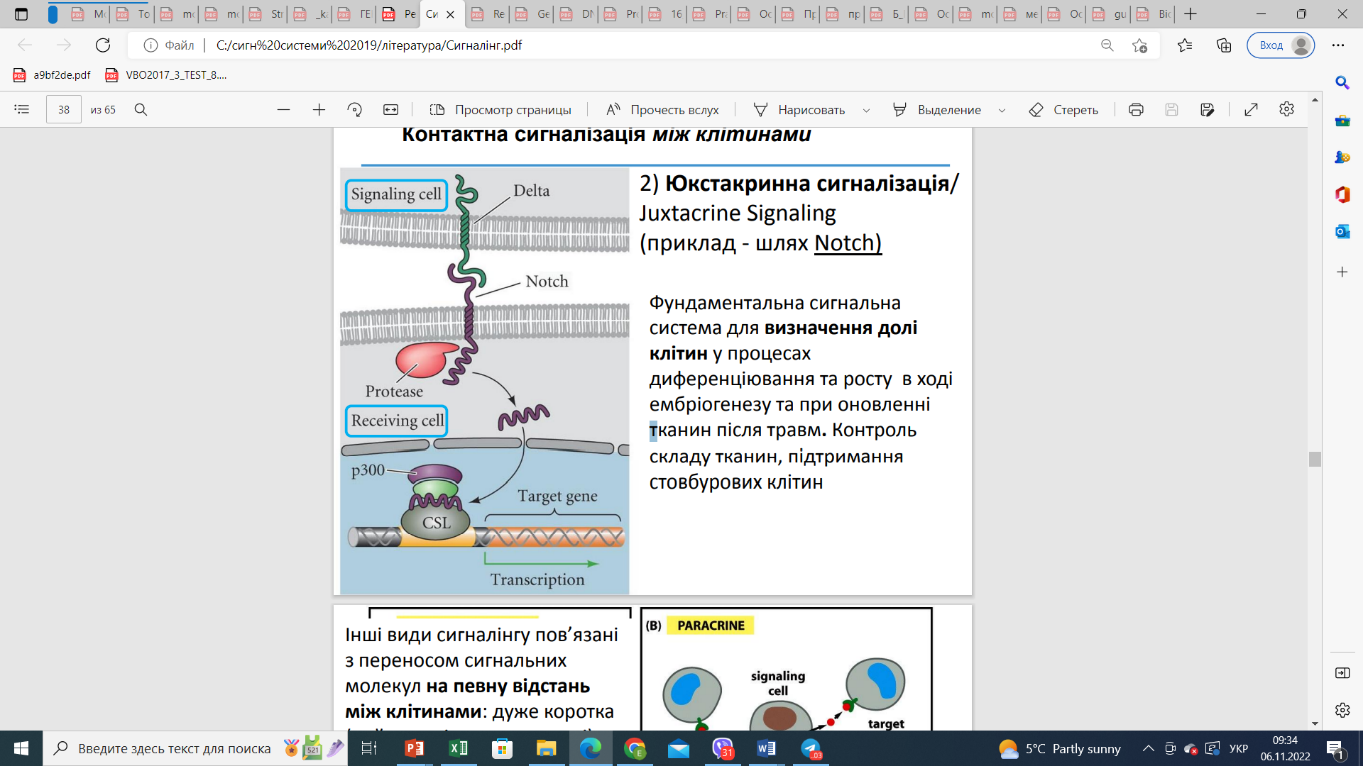
Сімейство селектинів складають адгезивні протеїни, які у своїй структурі мають варіабельну кількість (2-9) повторів комплементрегулюючих доменів, домен епідермального фактору росту та N-кінцевий лектиновий домен.

Селектини класифікуються за назвами клітин, в яких вони вперше були виявлені: L-селектин – лейкоцитарний; Е-селектин – ендотеліальний; Р-селектин – тромбоцитарний (виявлений і в ендотелії). Селектини L, Р, Е різняться кількістю блоків у комплементрегуляторному протеїні.

Білки клітинної адгезії контактують з адаптерними внутрішньоклітинними білками. Наприклад, з білком катеніном, що регулює роботу цитоскелета.



1. Юкстакринна сигналізація.

– взаємодія мембранозв’язаної форми регулятора (наприклад, цитокіну) ефекторної клітині з мембранним рецептором сусідньої клітини – мішені. Характеризується передачею сигналу від однієї клітини іншої в результаті їх адгезії, тобто безпосереднього фізичного контакту. При цьому молекула ліганда не відщеплюється від клітини, яка сигналізує, а залишається на зовнішній поверхні клітинної мембрани. Завдяки юкстакринній сигналізації здійснюється розпізнавання клітинами одна одної, а також зв’язування їх з позаклітинним матриксом. Фундаментальна сигнальна система для визначення долі клітин у процесах диференціювання та росту в ході ембріогенезу та при оновленні тканин після травм. Далі так здійснюється контроль складу тканин, підтримання стовбурових клітин.

Класичним прикладом є сигнальний шлях Notch, заснований на протеолізі трансмембранного білку і міграції його частини у ядро, регулюючи певні гени. При цьому кожна клітина бере до уваги інформацію з клітин, що оточують її, для своєї власної долі і синхронізації розвитку з іншими клітинами.

Інші види сигналінгу пов’язані з переносом сигнальних молекул на певну відстань між клітинами: дуже коротка (нейромедіатори у синапсі), поруч з клітиною (паракринна регуляція) або через кров (ендокринна регуляція).

1. **Паракринна сигналізація.**

Паракринна сигналізація характеризується виділенням клітиною хімічних медіаторів, які чинять вплив лише на клітини найближчого оточення. Паракринна сигналізація грає велику роль у процесах розвитку організму, диференціювання клітин, репарації тканин після їх пошкодження та ін.

Паракринна регуляція – дія вільних розчинних форм регуляторних молекул, що синтезуються ефекторними клітинами, на рецептори сусідніх “клітин-мішеней”: фактори росту, некрозу, цитокіни, ацетилхолін

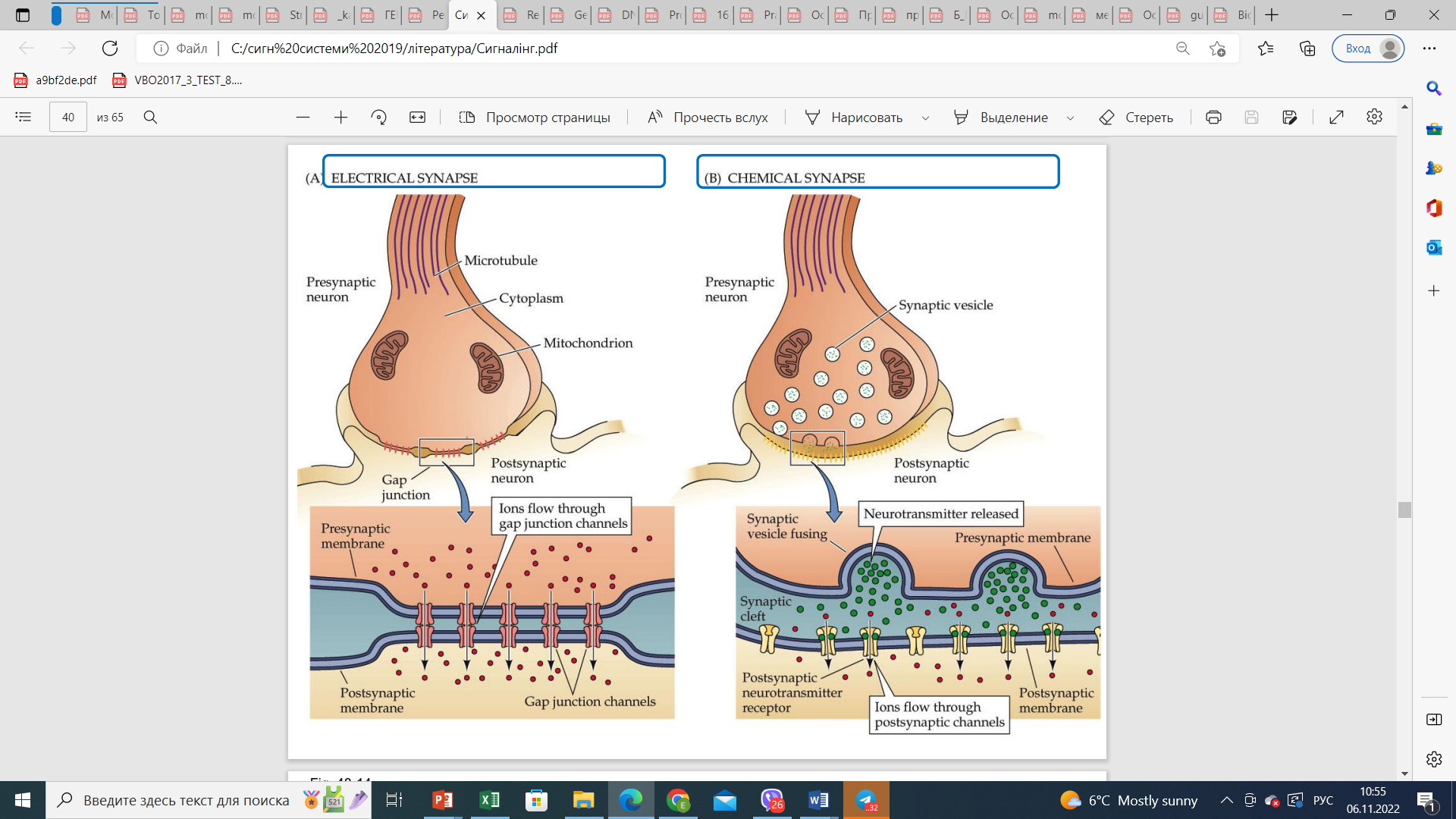
1. **Синаптична сигналізація.**

Синаптична сигналізація зустрічається лише у тварин, які мають нервову систему. Вона характеризується секрецією нейронами сигнальних молекул нейромедіаторів у синаптичну щілину – вузький, близько 50 нм, простір, що розділяє мембрани нервової клітини, що передає сигнал і клітини-мішені, наприклад м’язової або нервової. При цьому, завдяки тісному контакту пресинаптичної і постсинаптичної клітин, досягається швидке адресне розповсюдження сигналу лише до клітини-мішені. Весь процес триває менше мілісекунди, оскільки відстань, на яку дифундує нейромедіатор, дуже мала.

Мозок людини складається приблизно з 1011 нервових клітин, які можна розділити на 1000 типів. Кожен нейрон має специфічні контакти з багатьма клітинами-мішенями. Це різні типи нейронів, клітини залоз, м'язові клітини. Нервові клітини утворюють зі своїми клітинами-мішенями спеціалізовані контакти - *синапси.*Таку назву запропонував англійський нейрофізіолог Ч. Шеррінгтон наприкінці XIX ст. Мозок людини налічує близько 1014-1015 синапсів, а довжина аксонів становить майже 3·106 км. На одну нервову клітину припадає в середньому 1000 синапсів.

У нервовому закінченні (терміналі) показано мітохондрії й синаптичні пухирці, що містять нейромедіатор. Їхній діаметр лежить у межах 20-80 нм. Закінчення (пресинаптична структура) відокремлене від постсинаптичної структури синаптичною щілиною 10-50 нм завширшки. Постсинаптична мембрана містить рецептори для нейромедіаторів. Для хімічних синапсів характерною є синаптична затримка - інтервал часу між виникненням потенціалу дії в нервовому закінченні й постсинаптичним потенціалом у постсинаптичній ділянці синапсу. Синаптична затримка в синапсах ссавців становить приблизно 0,3 мс. У деяких випадках вона може бути значно більшою. Частина затримки пов'язана з подіями, що викликають процес секреції нейромедіатора; певний компонент затримки зумовлено дифузією нейромедіатора через синаптичну щілину і зв'язуванням його з рецептором.

**Електричні синапси.**Е. Фуршпан і Д. Поттер уперше довели, що синапс між гігантськими нервовими волокнами в річкового рака є електричним і потенціал дії в нервовому закінченні безпосередньо забезпечує міжклітинний зв'язок. М. Беннетт та інші дослідники продемонстрували, що електрична передача відбувається й у різноманітних синапсах хребетних і безхребетних тварин. У деяких організмів виявлено синапси змішаного типу, в яких передача здійснюється як електричним, так і хімічним шляхом. Для електричних синапсів характерною є відсутність синаптичних пухирців, і порівняно із хімічним синапсом ширина синаптичної щілини є значно меншою й становить приблизно 2-3,5 нм. Безпосередній електричний зв'язок між пресинаптичною й постсинаптичною структурою здійснюється через наявність щілинних з'єднань, і він частіше є двостороннім, що зображено на схемі. Деякі електричні синапси мають чітко виражені випрямні властивості. У цьому разі електричний синапс передає сигнал лише в одному напрямку. Прикладом такого синапсу може служити гігантський руховий синапс у нервовій системі річкового рака. Для електричних синапсів є характерною практично повна відсутність синаптичної затримки. Електричні синапси переважно є збуджувальними.

****

**IV.Ендокринна сигналізація.**

Ендокринна сигналізація характеризується секрецією клітинами ендокринних залоз біологічно активних сполук – гормонів - у кровоносне русло або в тканинну рідину, які потім розносяться з потоком крові до клітинмішеней по всьому організму. Гормони діють на клітини-мішені в надзвичайно низьких концентраціях, оскільки в крові і інтерстиціальній рідині вони дуже 82 розбавляються. За допомогою гормонів здійснюється міжклітинна сигналізація на великі відстані.

**Міжклітинна ендокринна сигналізація у тварин. Гормони як первинні месенджери**

Гомеостаз в організмі тварин забезпечується складною системою регуляції, координації та інтеграції всіх процесів.

Міжклітинна інтеграція реалізується:

• центральною та периферичною нервовими системами,

• гормональною системою,

• імунною системою.

Головний контроль метаболізму клітини забезпечується хімічними первинними посередниками – гормонами. На сьогодні відкрито та досліджено понад 100 різноманітних сполук, які володіють гормональною активністю.

*Гормон* – біорегулятор, який шляхом утворення гормон-рецепторного комплексу реалізує сигналінг у клітині-мішені, що впливає на зміни метаболізму в ній.

Клітина-мішень – це клітина, яка має високоспецифічний рецептор до гормону. Число рецепторів для конкретного гормону може варіювати в межах від 500 до більш ніж 100 000 на клітину.

*Загальні властивості гормонів*

• висока біологічна активність – гормони чинять свій вплив у дуже малих концентраціях (10-6 – 10-12 моль/л);

• специфічність дії – кожен гормон викликає строго специфічні реакції в органах і тканинах або шляхом зміни активності чи кількості ферментів, або шляхом зміни швидкості транспорту речовин через мембрани клітин;

• висока тропність та афінітет (вибірковість дії) – гормони впливають лише на ті органи-мішені, клітини яких мають специфічні рецептори до цих гормонів (клітини-мішені)

• дистантність дії (телекринний вплив) – гормони впливають на клітини-мішені, перебуваючи на певній відстані від них. Для тканинних гормонів ще притаманний паракринний вплив (на найближчу клітину) та аутокринний вплив (на клітину-продуцент);

• синтез та секреція більшості гормонів в організмі регулюється впливом ЦНС, інша частина (здебільшого, гормони місцевої дії) підлягає регуляції іншими гормонами;

• усі ендокринні залози та синтезовані ними гормони становлять єдину систему, регуляція якої здійснюється за допомогою механізмів прямого та зворотного зв'язку. Ця система складається з центрального (гіпоталамус, гіпофіз) та периферичного (щитовидна залоза, підшлункова залоза, наднирники, яєчники, сім`яники, паращитовидні залози, тимус та ін.) відділів.

*Класифікація гормонів за хімічною будовою*

1. Гормони білково-пептидної природи (прості білки, складні білки – глікопротеїди та пептиди)
   1. Гормони гіпоталамо-гіпофізарної системи (соматостатин, СТГ, вазопресин, окситоцин та ін.)
   2. Гормони підшлункової залози (інсулін, глюкагон, соматостатин, панкреатичний поліпептид)
   3. Гормони паращитоподібної залози (паратгормон)
   4. Гормони щитовидної залози (кальцитонін)
   5. Гормони ШКТ (гастрин, секретин, холецистокінін та ін.)
2. Гормони похідні амінокислот
   1. Гормони мозкового шару наднирників (катехоламіни - адреналін)
   2. Гормон епіфізу (мелатонін)
   3. Гормони щитовидної залози (тироксин (Т4 ) та трийодтиронін (Т3 ))
3. Гормони стероїдної природи (субстрат синтезу – холестерол)
   1. Андрогени (тестостерон, дигідротестостерон)
   2. Естрогени (естрадіол, естрон). Прогестагени-прогестерон.
   3. Кортикостероїди (глюкокортикоїди – кортизол, мінералокортикоїди – альдостерон)
   4. Кальцитріол (1,25 (ОН)2 -холекальциферол)
4. Ейкозаноїди – похідні полієнових незамінних ВЖК (арахідонова кислота та ін.)
   1. Простагландини
   2. Простацикліни
   3. Лейкотрієни
   4. Тромбоксани

За локалізацією на клітині-мішені рецептори розподіляються на:

• Мембранні рецептори

• Внутрішньоклітинні рецептори

Гормони гідрофільної природи (непроникаючі), що не здатні проникати через мембрану клітини, мають мембранний рецептор (гормони білково-пептидної природи, похідні амінокислот (окрім Т3 , Т4 ), ейкозаноїди).

Гормони гідрофобної (ліпофільної) природи (проникаючі), які проникають крізь мембрану клітини, мають внутрішньоклітинний рецептор (цитозольний або ядерний) (стероїдні гормони, Т3 , Т4 , кальцитріол, ретиноєва кислота).

Мембранні рецептори за сигналінгом розділяють на три типи: 1. Іонотропні рецептори 2. Метаботропні рецептори, спряжені с G-білком 3. Рецептори, що володіють ферментативною активністю (тирозинкіназні, гуанілатциклазні)

Іонотропні.

Ці рецептори вибірково змінюють проникність мембрани для конкретного виду іонів (Са2+ , Na+ , K+ , Cl- , тощо). Фізіологічними лігандами для іонотропних рецепторів є нейротрансміттери (ацетилхолін, норадреналін, нейромедіаторні амінокислоти, тощо), що локалізовані в синапсах.

Метаботропні.

Передача сигналу через мембранні метаботропні рецептори включає наступні етапи: • взаємодія рецептора з молекулою гормону (первинним посередником), • утворення комплексу гормон-рецептор, • вплив комплексу на G-білок та активація мембранного ферменту, що каталізує утворення вторинного посередника (месенджера), • активація вторинними посередниками специфічних білків (ферментів), які впливають на перебіг внутрішньоклітинних процесів.

Загальним для мембранних метаботропних рецепторів є вплив на G-білок (Guanine nucleotide-binding proteins).

Вторинними посередниками можуть бути молекули цАМФ, цГМФ, ІФ3 , ДАГ, Са2+ , NO.

За аденілатциклазним механізмом діють гормони гіпофізу (ТТГ, ЛГ, МСГ, ФСГ, АКТГ), кальцитонін, глюкагон, паратгормон, адреналін (через βадренорецептори), вазопресин (через V2 -рецептори). Інгібітори аденілатциклази (Gi ) – адреналін (через α2 - адренорецептори), соматостатин, опіоїдні пептиди, дофамін, меланостатин, пролактостатин.

За фосфатидилінозитольним механізмом діють вазопресин (через V1 - рецептори), адреналін (через α1 -адренорецептори), ангіотензин II, серотонін, тироліберин, гонадоліберин, гастрин.

Рецептори-ферменти.

Сигналінг шляхом аутофосфорилювання рецептора за залишками тирозину (тирозинкіназна активність рецептору) і фосфорилювання тирозинових залишків внутрішньоклітинних білкових субстратів, притаманний інсуліну, факторам росту, пролактину, інтерлейкінам, інтерферонам.

Розглянемо регуляторні ефекти інсуліна.

Рецептори для **пронікаючих гормонів** групи локалізовані внутрішньоклітинно — в цитозолі, звідки гормонорецепторні комплекси транслокуються в ядро, де і взаємодіють з чутливими сайтами ДНК ядерного хроматину, спричиняючи активацію генів для відповідних ферментних білків.

Тоді як гормони першої групи спричиняють активацію вже існуючих ферментних молекул, дія на клітини-мішені стероїдів та тиреоїдних гормонів призводить до стимуляції біосинтезу нових ферментних молекул за рахунок активації процесів транскрипції їх мРНК.

Внутрішньоклітинний механізм дії пронікаючих гормонів ( стероїдних, тиреоїдних гормонів, кальцитріолу, ретиноєвої кислоти) виглядає так:

• проникнення гормону всередину клітини через клітинну мембрану

• взаємодія гормону з цитозольним рецептором з утворенням гормон-рецепторного комплексу

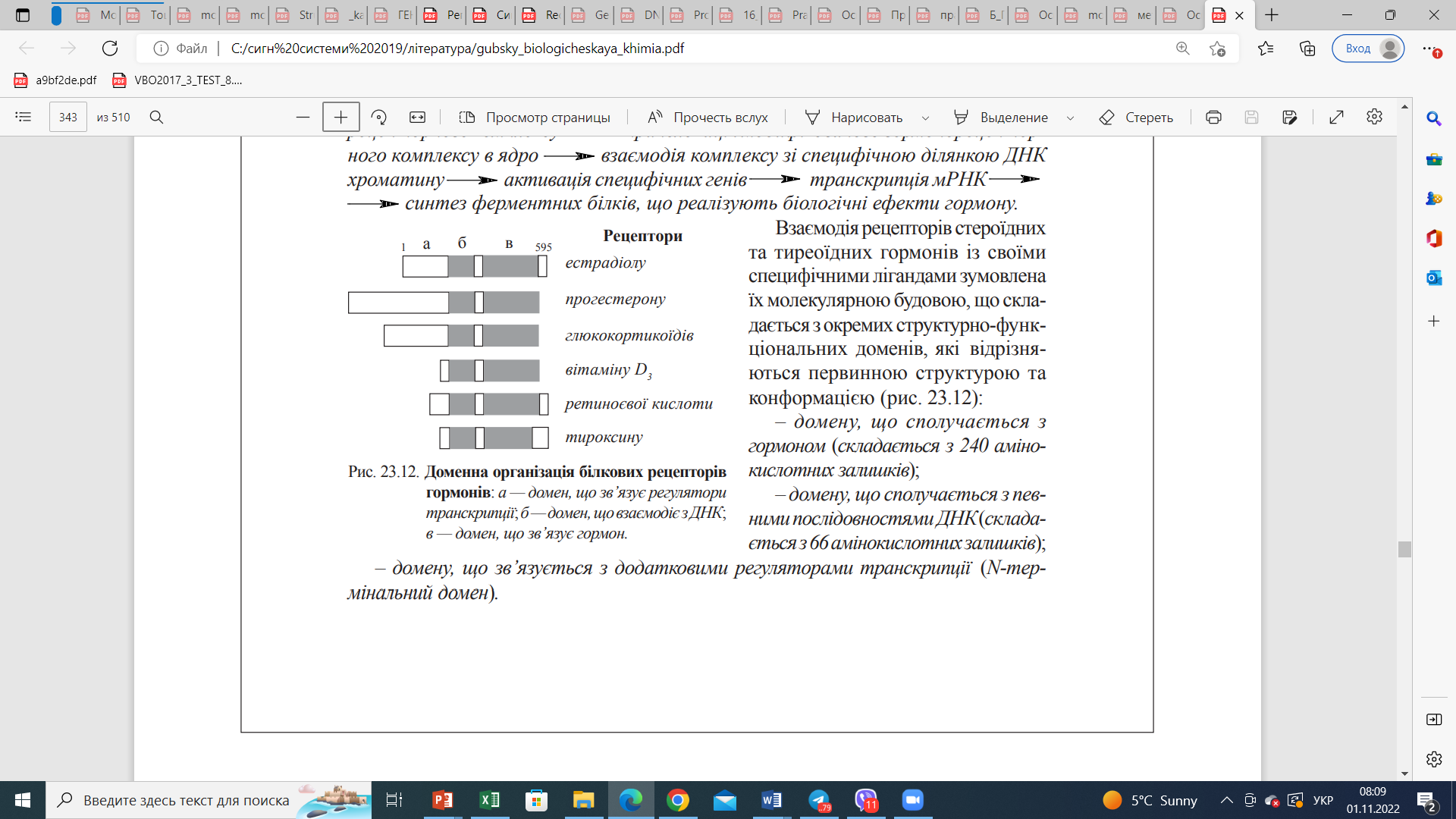
• транслокація гормон-рецепторного комплексу в ядро

• взаємодія комплексу зі специфічною ділянкою ДНК хроматину (енхансером або сайленсером): зростання (при взаємодії з енхансером) або зниження (при взаємодії з сайленсером) доступності промотора для РНК-полімерази

• збільшення (або зменшення) швидкості транскрипції мРНК

• збільшення (або зменшення) швидкості трансляції

• зміна кількості ферментів.

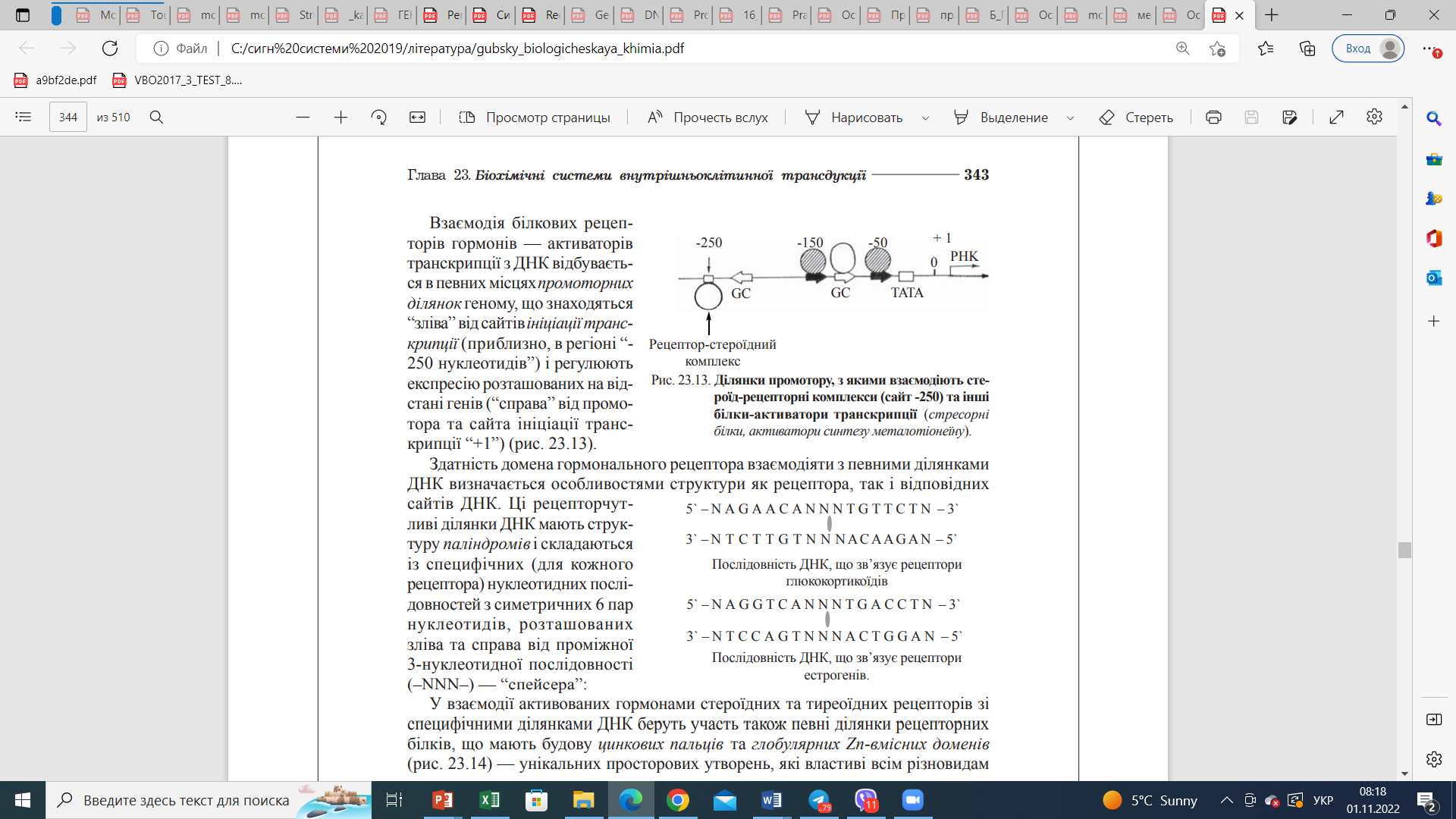
Взаємодія рецепторів стероїдних та тиреоїдних гормонів із своїми специфічними лігандами зумовлена їх молекулярною будовою, що склаєдається з окремих структурно-функціональних доменів, які відрізняються первинною структурою та конформацією:

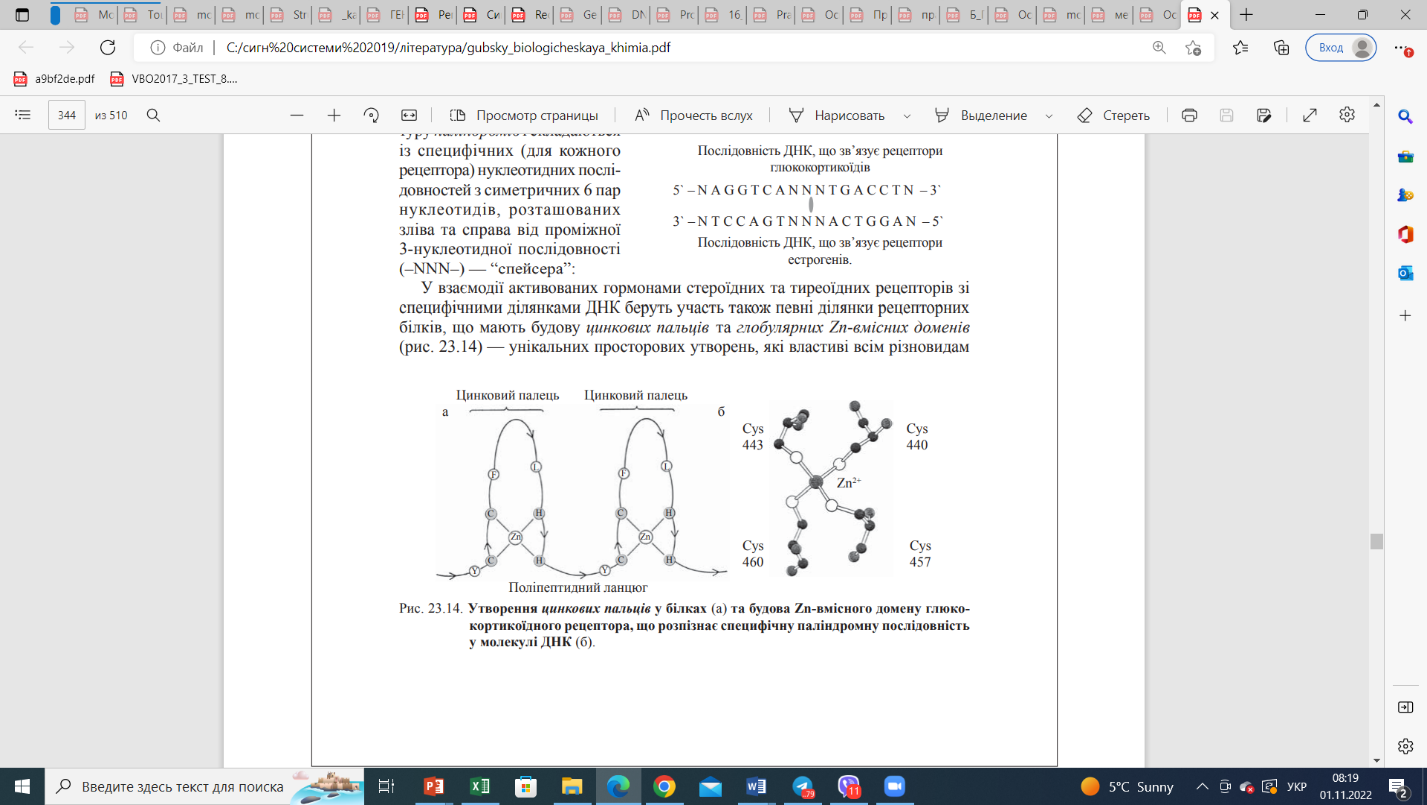
– домену, що сполучається з гормоном (складається з 240 амінокислотних залишків);

– домену, що сполучається з певними послідовностями ДНК (складається з 66 амінокислотних залишків);

– домену, що зв’язується з додатковими регуляторами транскрипції (N-термінальний домен).

Взаємодія білкових рецепторів гормонів — активаторів транскрипції з ДНК відбувається в певних місцях промоторних ділянок геному, що знаходяться “зліва” від сайтів ініціації транскрипції (приблизно, в регіоні “- 250 нуклеотидів”) і регулюють експресію розташованих на відстані генів (“справа” від промотора та сайта ініціації транскрипції “+1”).

Здатність домена гормонального рецептора взаємодіяти з певними ділянками ДНК визначається особливостями структури як рецептора, так і відповідних сайтів ДНК. Ці рецепторчутливі ділянки ДНК мають структуру паліндромів і складаються із специфічних (для кожного рецептора) нуклеотидних послідовностей з симетричних 6 пар нуклеотидів, розташованих зліва та справа від проміжної 3-нуклеотидної послідовності (–NNN–) — “спейсера”:

 У взаємодії активованих гормонами стероїдних та тиреоїдних рецепторів зі специфічними ділянками ДНК беруть участь також певні ділянки рецепторних білків, що мають будову цинкових пальців та глобулярних Zn-вмісних доменів — унікальних просторових утворень, які властиві різновидам білків, що виступають як регулятори транскрипції.

Ієрархія ендокринної системи

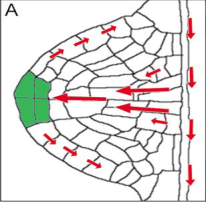


**Механізми передачі сигналу рослинних гормонів**

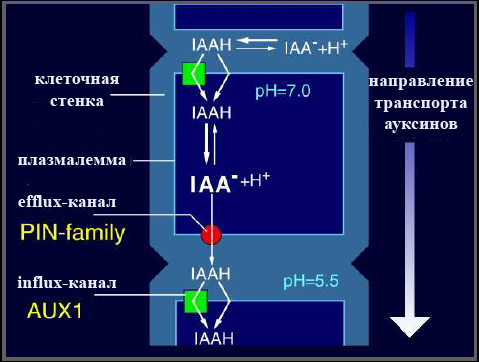
1. **Ауксин (індолилоцтова кислота ІОК)**

Оскільки основним місцем біосинтезу ауксинів є апікальні частини пагону, необхідний базипетальний транспорт ІУК до органів, що знаходяться нижче. Існують два види транспорту ауксинів.

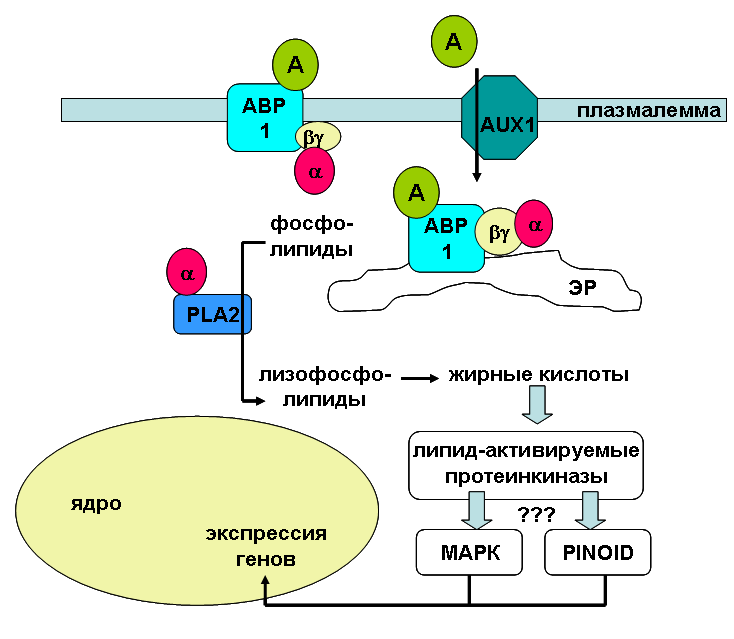
1. Швидкий транспорт флоемою з потоком метаболітів.

2. Полярний транспорт (ПАТ) характерне лише активної ИУК і відбувається переважно клітинами перициклу і молодими (живими) судинними елементами. При цьому має місце вхід ІУК в клітину з одного боку і вихід із неї з протилежної. Вхідний канал ПАТ утворює білок AUX1. Основу кожного вихідного каналу складає білок PIN, їх існує 8 типів в залежності від органної локалізації.

Основними рецепторами ІОК є білки АВР. Вони розташовані на ендоплазматичній ммбрані (90%), у тонопласті та на цитоплазматичній мембрані.

Мембранна форма АВР пов'язує ауксини з високою аффиністю та сприяє гіперполяризації мембрани за рахунок посилення транспорту через неї протонів. Відповідно до гіпотези «кислого зростання» ауксин стимулює Н+- АТФазу в плазматичній мембрані, що призводить до викачування протонів через мембрану та закислення клітинної стінки. В результаті посилюється активність кислих гідролаз, які здійснюють гідроліз зшивок усередині клітинної стінки. Збільшується пластичність клітинної стінки, вона розм'якшується і клітина за рахунок тургорного тиску розтягується, здійснюється її ріст.

АВР1 білок пов'язаний з G-білками, наступною ланкою цього ланцюга є фосфоліпаза А2, що каталізує розщеплення фосфоліпідів з утворенням лізофосфоліпідів та вільних жирних кислот. Обидва типи речовин широко використовуються в рослинній клітині як вторинні месенджери передачі різних сигналів.

Можливо, вторинними месенджерами під час передачі ауксинового сигналу є іони Н+ і Са2+. Справді, активація іонних каналів є ранньою відповіддю клітини на ауксин.

Звичайними мішенями для перерахованих вище вторинних месенджерів є протеїнкінази різних типів, для яких у свою чергу виділено три групи білків-мішеней:

1. Транскрипційні фактори ARF.

2. Репресори траскрипції Aux|IAA.

3. Убіквітін-лігазний комплекс SCF..

Активація ауксин-регульованих генів має переважно дерепресійний характер і є механізмом, у процесі якого під дією гормону здійснюється убіквітин-залежне руйнування репресорів транскрипції.

Значна кількість ауксин-регульованих генів знаходиться під контролем транскрипційних факторів двох сімейств: 1) активатори транскрипції ARF (auxin response factors); 2) репресори транскрипції Aux/IAA (auxin/indole-3-acetic acid).

У відсутності ауксину в клітині підтримується висока концентрація Aux/IAA. ARF знаходиться переважно у складі гетеродимерів Aux/IAA-ARF, ауксин-чутливі гени репресовані.

В присутності ауксину комплекс Aux/IAA убіквітинується протеїновою лігазою, а потім руйнується 26S протеасомою. У результаті зниження концентрації Aux/IAA відбувається димеризація ARF на промоторах ауксин-залежних генів і ініціюється транскрипція.

До генів первинної відповіді відносяться гени, які містять у своїх промоторах послідовності AuxRE і є проявими мішенями транскрипційних факторів ARF. Це гени з дуже різноманітними функціями, які можна розбити на кілька груп.

1. Гени, функції яких пов'язані з метаболізмом, транспортом та передачею сигналу ауксинів. Наприклад, гени PIN, та Aux|IAA.

2. Гени клітинного циклу. Наприклад, ген циклін-залежної протеїнкінази А (CDKA), яка контролює проходження всіх стадій клітинного циклу, та генів циклінів класу А (CycA), функція яких пов'язана з контролем S-фази клітинного циклу.

3. Гени органогенезу. Наприклад, ген AS2, функція якого пов'язана з ініціацією примордій латеральних органів (листя, квіток) в апікальній меристемі пагона.

Функції ауксинів у рослині.

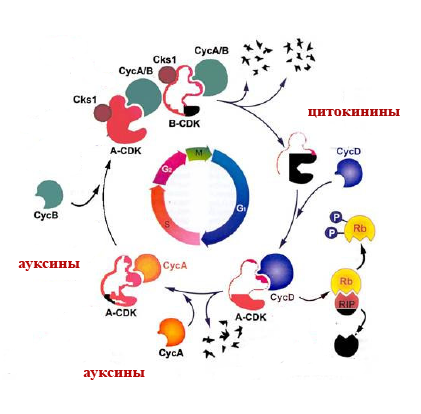
1. Активація іонних каналів.

До найбільш швидких відповідей клітини на ауксини належить активація потоку різних іонів через клітинну мембрану. Причиною цього є ауксин-залежна активація низки білків іонного транспорту:

-мембранних Н+-АТФаз, що викачують Н+ із клітини;

-калієвих каналів, що здійснюють вхід у клітину К+;

-Кальцієвих каналів, що здійснюють вхід у клітину Са2+.

****2. Контроль клітинного циклу.

Клітинний цикл у всіх еукаріотах знаходиться під контролем циклін-залежних протеїнкіназ (CDK), які фосфорилують нижчележачі регулятори клітинного циклу. Для їхньої активності необхідні змінні каталітичні субодиниці-цикліни. Різні класи циклінів регулюють різні фази клітинного циклу. Цикліни класу А контролює перебіг S-фази клітинного циклу.

Контроль росту клітин розтягненням.

Диференцировка спеціалізованих клітин ксилеми у всіх органах.

Контроь фото- та гравітропізма.

Контроль полярності розвитку рослинного організму.

Контрль розвитку кореня.

Подавлення розвитку апікальної меристеми пагона (апікальне домінування).

Атрагуючий ефект.