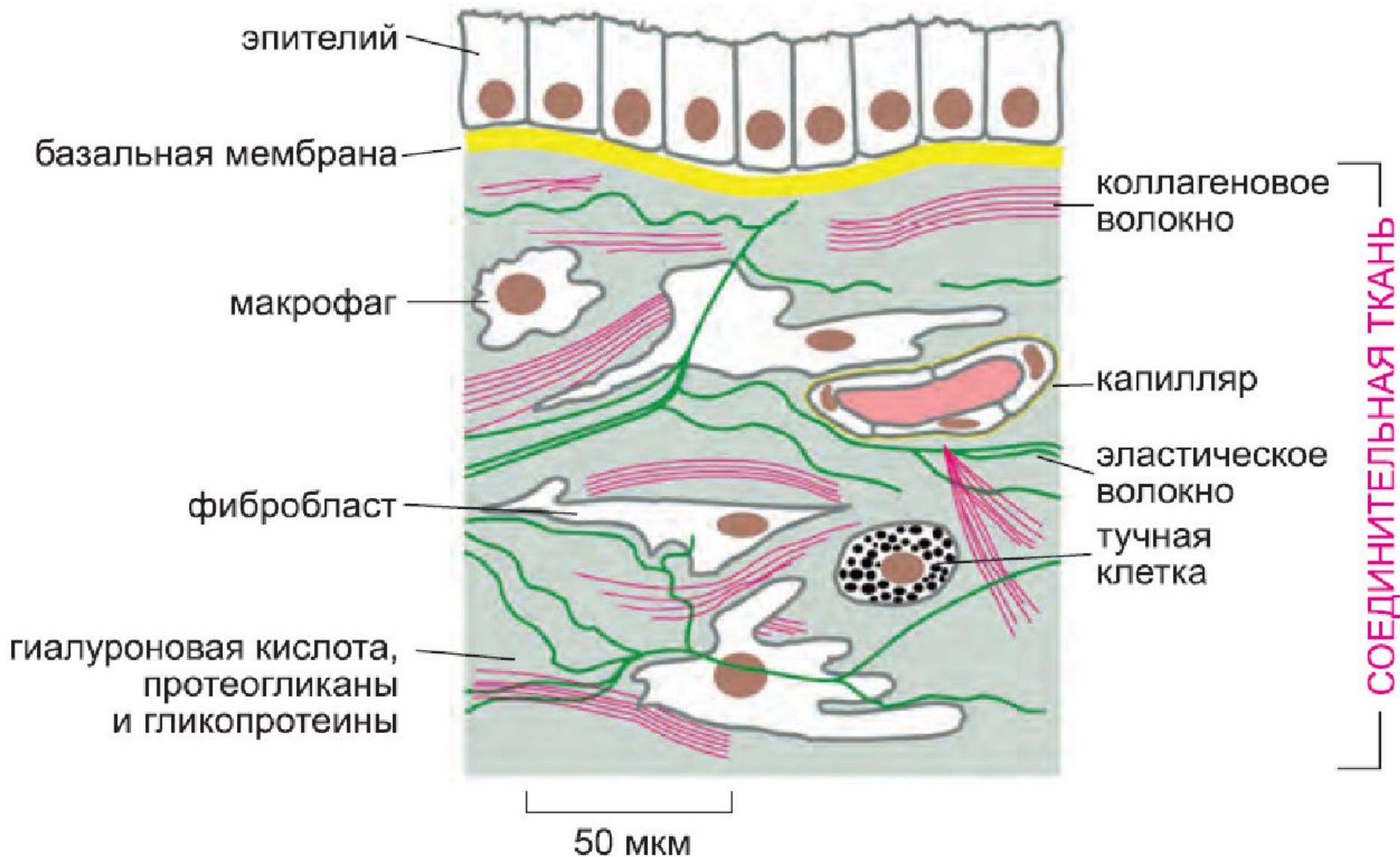
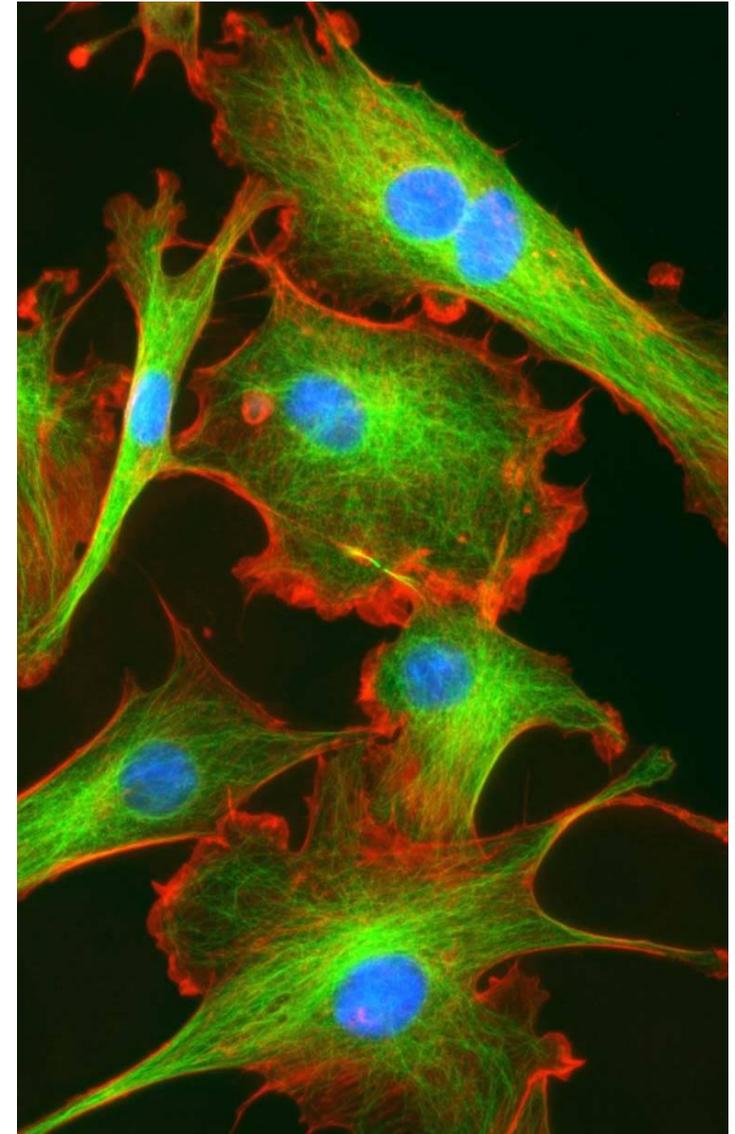
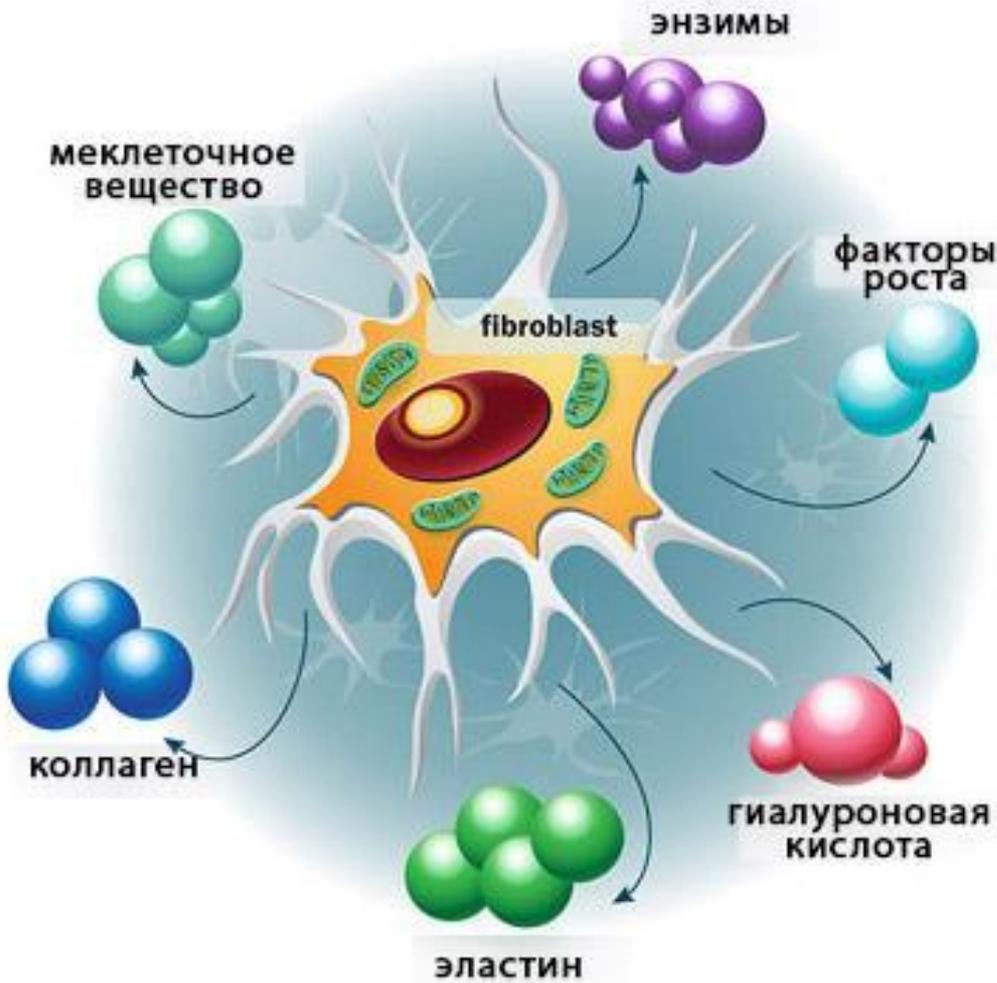


Молекулярная организация надмембранных структур и цитоскелета

Внеклеточный матрикс соединительной ткани



Внеклеточный матрикс вырабатывают и упорядочивают находящиеся в нем клетки



Внеклеточный

-Среда, занимающая пространство между клетками, включает ряд макромолекул

матрикс

-Повышает прочность и упругость ткани

-Объединяет клетки в ткань

-Влияет на морфологию клеток и пролиферацию, через взаимодействие с рецепторами

-на клетках

-Служит резервуаром для факторов роста

-Больше всего в соединительной ткани

Матрикс формируют те же **два** главных **класса макромолекул**, что

-Формирует базальную мембрану и в случае базальной мембраны: **(1)** полисахариды

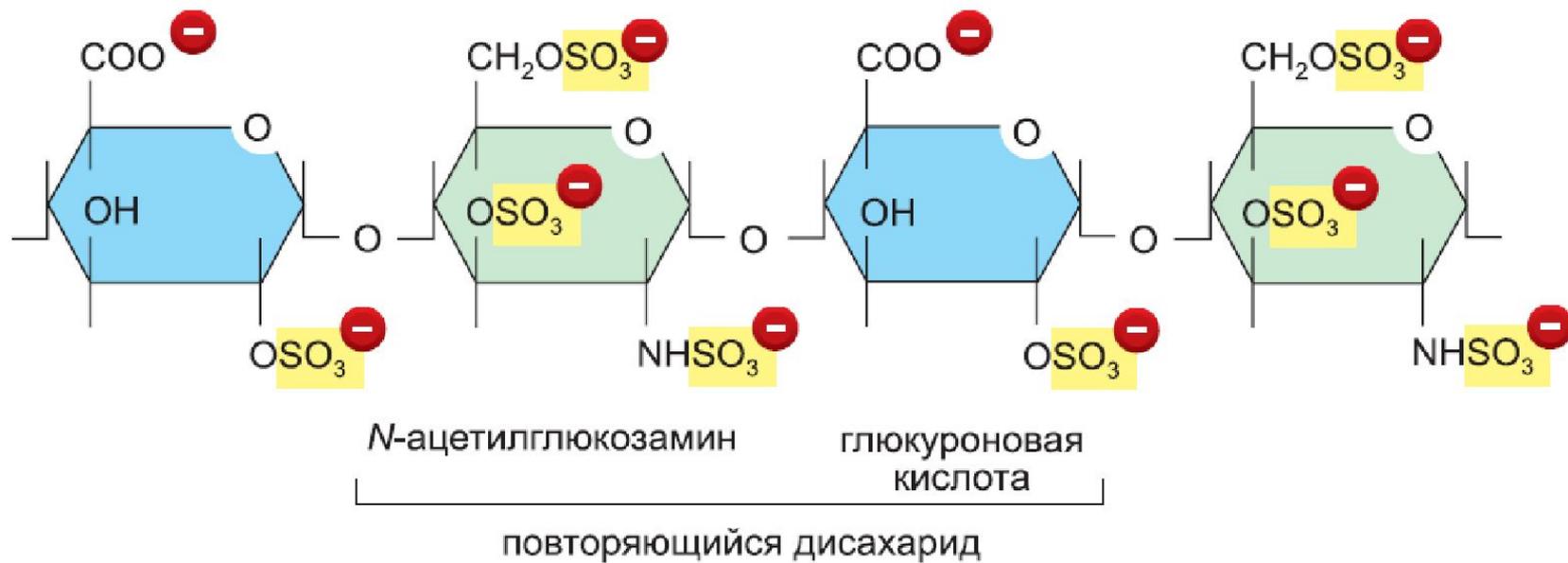
гликозаминогликаны, обычно ковалентно сшитые с белком и формирующие протеогликаны, и **(2) фибриллярные белки**, например коллаген.

Компоненты

-**матрикса** и Оастин

-Протеогликаны (в них гликозаминогликановые цепи)

Гликозаминогликановые цепи (GAG) занимают много места и формируют гидратированный гель



Повторяющаяся дисахаридная последовательность гепарансульфата.

Цепочки этого гликозаминогликана могут содержать вплоть до 200 дисахаридных единиц, однако обычно ее длина не превышает и половины этого значения. Благодаря карбоксильным и сульфатным группам вдоль цепи

скапливается

отрицательный заряд. Все протеоглики базальной мембраны: перлекан, дистрогликан и коллаген XVIII типа, — несут на себе цепочки гепарансульфата

Гиалуронан (также называемый *гиалуроновой кислотой*, или *гиалуронатом*) является простейшим гликозаминогликаном

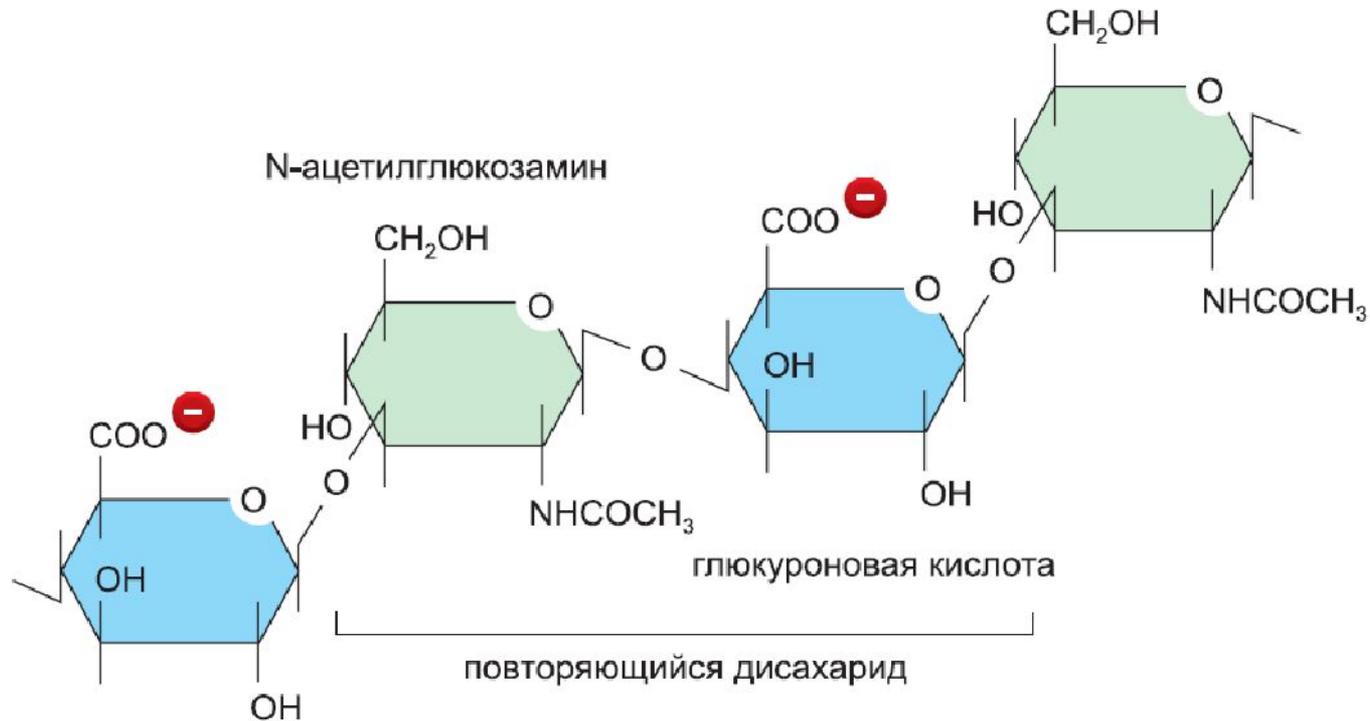


Рис. 19.57. Повторяющаяся дисахаридная последовательность гиалуроновой кислоты относительно просто устроенного гликозаминогликана. Эта широко распространенная у позвоночных молекула состоит из единственной длинной цепи, включающей вплоть до 25 000 остатков сахара. Обратите внимание на отсутствие сульфатных групп.

Протеогликаны представляют собой гликозаминогликановые цепи, ковалентно сшитые с белком

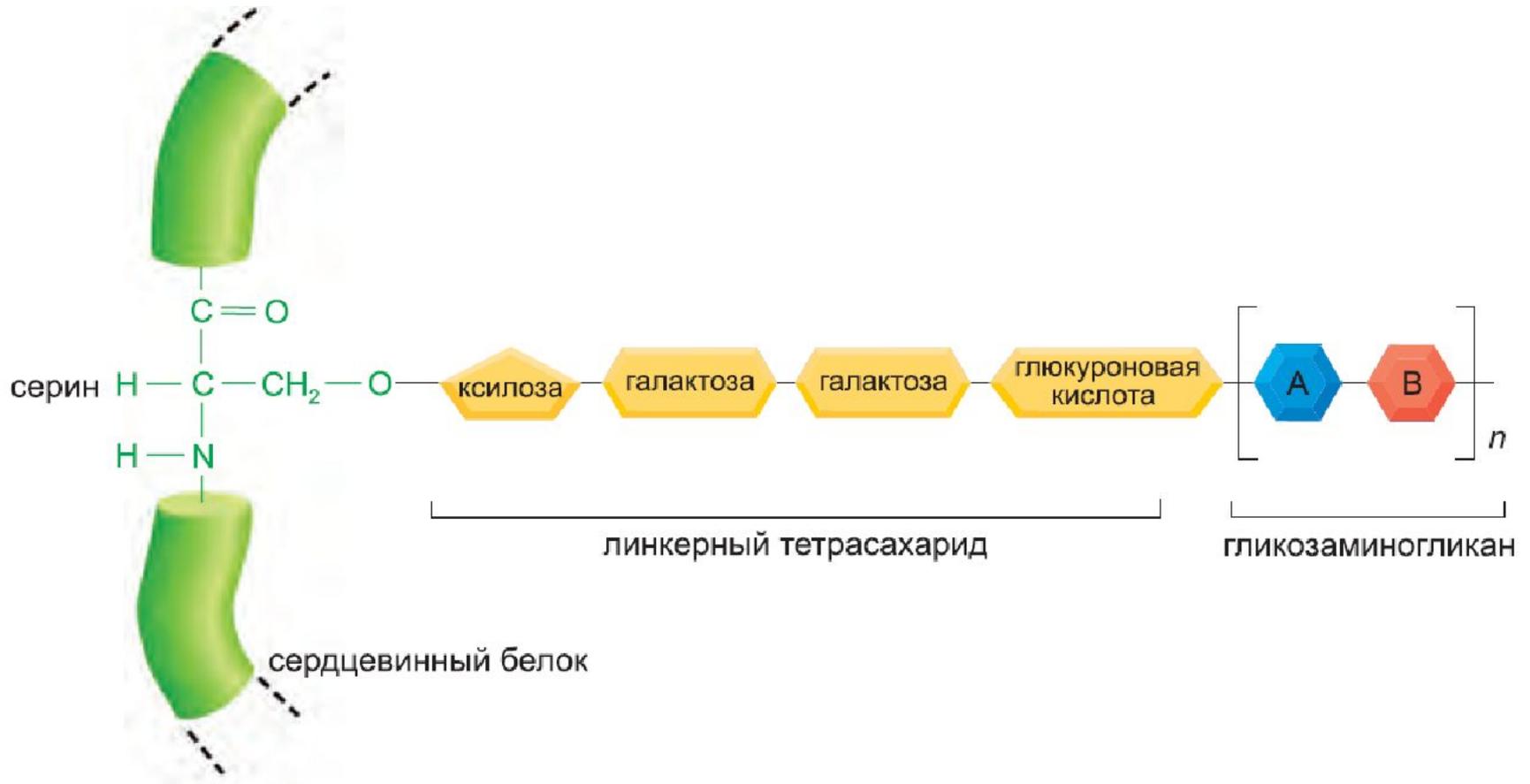


Рис. 19.58. Образование связи гликозаминогликановой цепи с белком в молекуле протеогликана.



Протеогликан хрящевой ткани – агрекан (около 100 цепей хондроитин-сульфатов и 30 цепей кератансульфатов).

ПРОТЕО-ГЛИКАН	ПРИБЛИЗИТЕЛЬНАЯ МОЛЕКУЛЯРНАЯ МАССА БЕЛКА	ТИП ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВОЙ ЦЕПИ	ЧИСЛО ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВЫХ ЦЕПЕЙ	ЛОКАЛИЗАЦИЯ	ФУНКЦИЯ
Агрекан	210 000	хондроитинсульфат + кератансульфат (в отдельных цепях)	~130	хрящ	механическая поддержка; образует большие комплексы с гиалуроновой кислотой
Декорин	40 000	хондроитинсульфат/дерматансульфат	1	часто встречается в соединительных тканях	связывается с фибриллами коллагена I типа и TGFβ
Перлкан	600 000	гепарансульфат	2-15	базальная мембрана	структурная и селективная функция базальной мембраны
Синдкан-1	32 000	хондроитинсульфат + гепарансульфат (в отдельных цепях)	1-3	поверхность клетки	клеточные контакты; связывается с FGF и другими факторами роста

Гликозамингликаны - N-ацетилнейраминовая кислота, N-ацетилгалактозамин или N-ацетилглюкозамин. Первыми к серину примыкают - ксилоза – галактоза – галактоза – глюкуроновая кислота. Серин - O – гликозилирован.

Гиалуроновая кислота - от 300 до 30000 повторов дисахаридов (глюкуроновая к-та и N-ацетилглюкозамин)

Строение и компоненты

гликокаликса



- Олигосахариды** – от 2-3 до 15 остатков моносахаридов - галактоза, глюкоза, манноза, фукоза
- Гликолипиды (в т.ч. гликосфинголипиды)** – галактозил- и глюкозилцерамиды, сульфатиды (например, алактозил-3-сульфатцерамид), глибозиды и ганглиозиды (есть в отл. от глибозидов 1 - 5 молекул N-ацетилнейраминовой кислоты) .
- Гликопротеины** – доля углеводов не более 40% - альбумины, адгезивные :селектины, интегрин и иммуноглобулины; гликозилированный коллаген, мембраносвязанные и секреторные муцины –на апикальной поверхности эпителиев, выстилающих желудочно-кишечный тракт и воздухоносные пути (толщина гликокаликса 0.5 – 1.5 мкм). Секреторные муцины – формируют над гликокаликсом 2 слоя.
- Протеогликаны** (6 подтипов core protein – 5-10% от молекулы) – от 19-35 кД у синдеканов до 370 кД у версикана, >400 кД - у перлекана; количество гликозамингликановых цепей : 1-у декорина, 3- у глюпиканов , 2-15- у перлекана, 5- у синдеканов и до 10 – 30 -ти у версикана – заякоревание в мембране через трансмембранный домен или GPI-якорь . Гликозамингликаны: гепаран-сульфат, хондроитин-сульфат, дерматан-сульфат, кератан-сульфат и гиалуроновая кислота.
- Растворимые компоненты** – например, ферменты, гормоны, факторы роста.

Функциональная значимость гликокаликса

- .Функции направлены на клеточную адгезию и межклеточные взаимодействия.
 - .Гликокаликс способен ограничить доступ определенных молекул (эндогенных и экзогенных) к собственно мембране.
 - .Гликокаликс является передатчиком механических воздействий (в первую очередь, давления) на клетку, он определяет характер и силу этих воздействий и вызывает адекватную перестройку клеточной структуры и ее функций. В процессе механопередачи участвуют гепаран-сульфат и гиалуроновая кислота.
4. Контроль клеточного микроокружения. Закрепление (docking) за гликокаликс указанных молекул может влиять на локальное микроокружение несколькими способами:
- А)** Связывание рецепторов или ферментов и их лигандов с гликокаликсом ведет к локальному повышению их концентрации
 - Б)** Связывание химических соединений, входящих в состав промежуточного вещества соединительной ткани и плазмы крови, с гликокаликсом ведет к образованию их локального концентрационного градиента
 - В)** Прикрепление к гликокаликсу ферментов и их агонистов или ингибиторов обеспечивает условия для поддержания функциональной активности клетки
 - Г)** Гликокаликс связывает катионы Na^+ , Ca^{2+} и K^+ .

Внеклеточный матрикс -
механическая поддержка тканей многоклеточных
организмов.



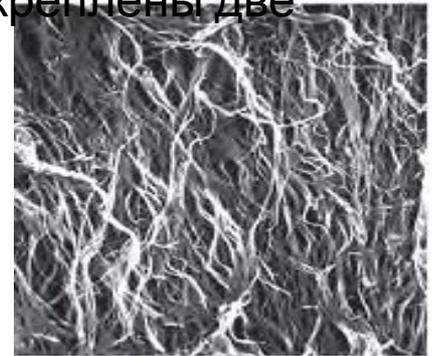
фибробласты секретируют белковые субъединицы коллагеновых фибрилл и эластических волокон, а также адгезионные белки и сложные полисахариды, которые усиливают белковые волокна внеклеточного матрикса.

Фибриллярные белки внеклеточного матрикса

- **Коллагены** – придает устойчивость к разрыву, повышает прочность, образуя фибриллы; внутримолекулярные альдолевые сшивки между Lys, богаты Pro и Gly; гликозилирован, 18 типов.

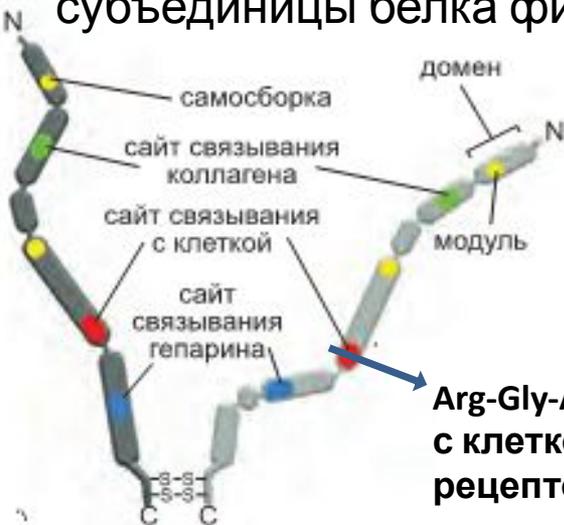
- **Эластин** – гидрофильный белок, синтезируемый фибробластами и гладкими мышечными клетками, около 750 аминокислот (среди них много пролина и глицина, богатые Ala и Lys α -спиральные сегменты, участвующие в образовании поперечных сшивок между соседними молекулами; не гликозилирован, 1 тип), эластические свойства.

- **Фибронектин** (растворимый и нерастворимый). К рецепторным частям интегрина гликокаликса на наружной поверхности клетки обычно прикреплены две субъединицы белка фибронектина.



100 мкм

Эласти
н

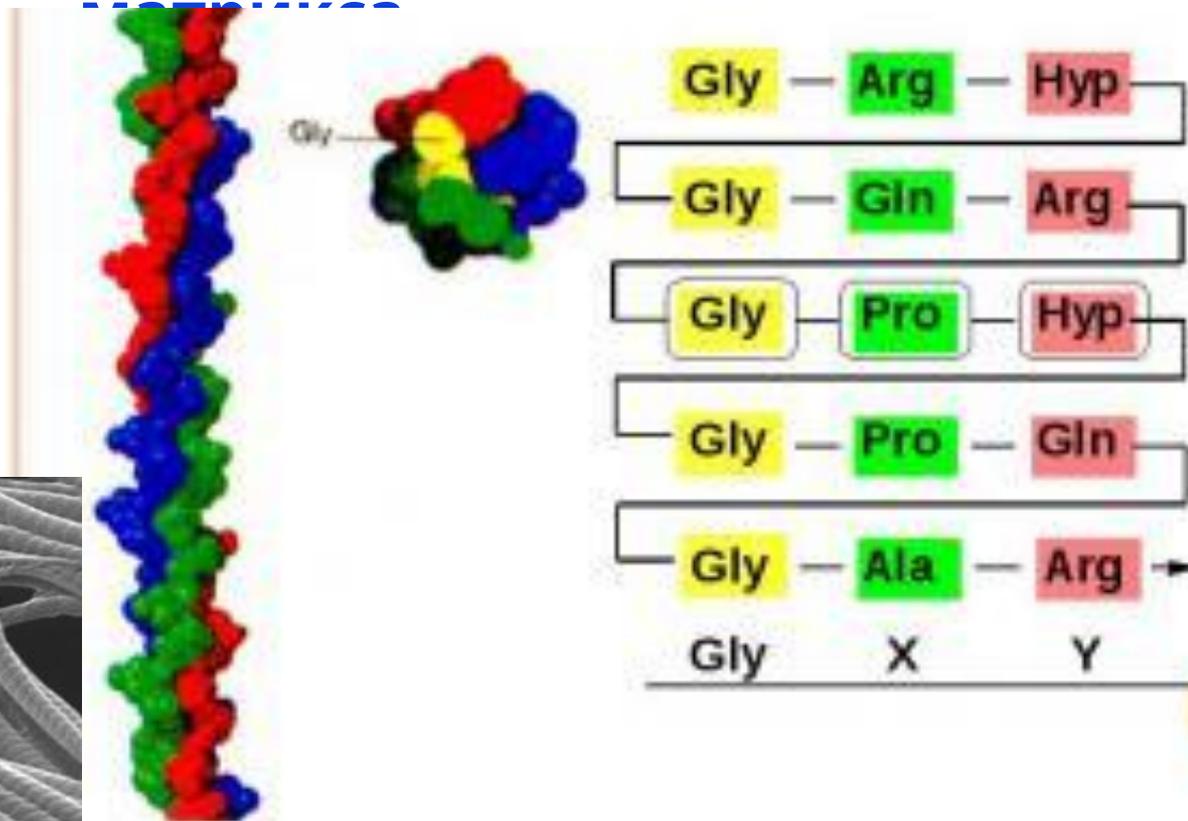
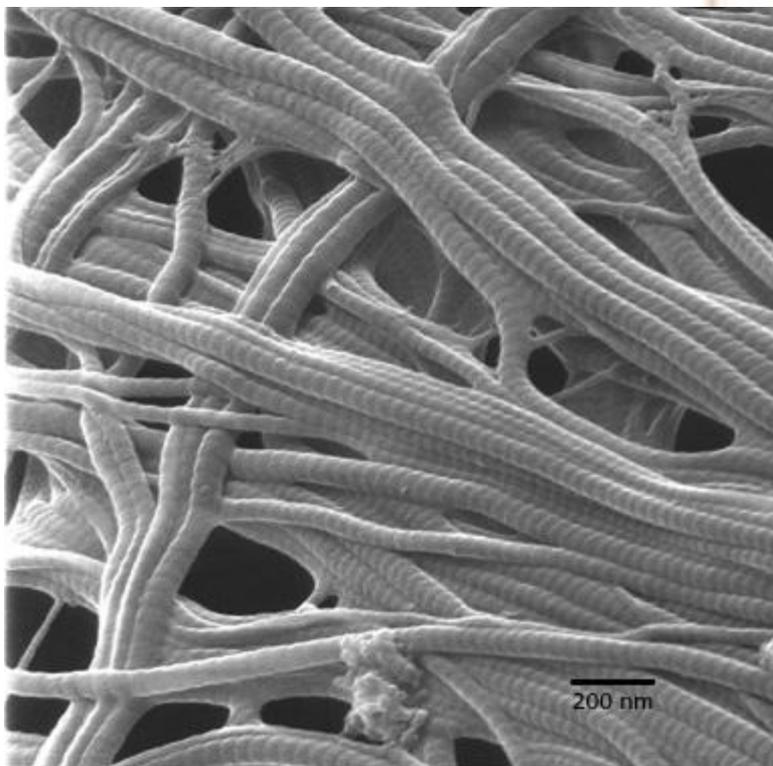


Arg-Gly-Asp – RGD последовательность для связывания с клеткой – через определенные интегриновые рецепторы

Структура

Коллагены — основные белки внеклеточного

Коллагены состоят из 3-х цепей, очень богатых **пролином и глицином** и скрученных в суперспираль.



Фибриллы коллагена формируют структуры, оказывающие механическое сопротивление растягивающим силам

1. СИНТЕЗ ПРО- α -ЦЕПИ

2. ГИДРОКСИЛИРОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРОЛИНОВ И ЛИЗИНОВ

3. ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ГИДРОКСИЛИЗИНОВ

4. САМОСБОРКА ТРЕХ ПРО- α -ЦЕПЕЙ

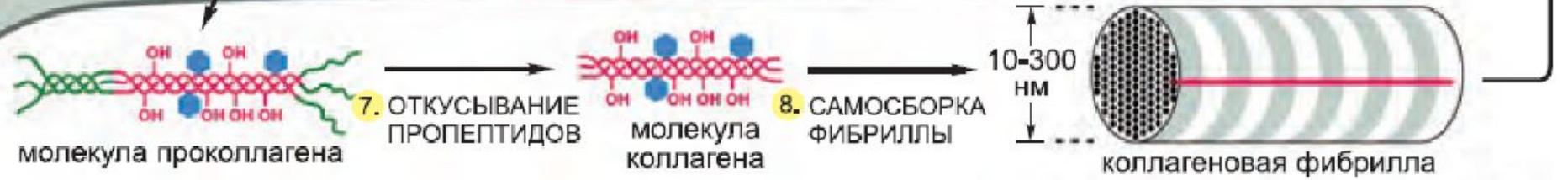
5. ФОРМИРОВАНИЕ ТРОЙНОЙ СПИРАЛИ ПРОКОЛЛАГЕНА

6. СЕКРЕЦИЯ

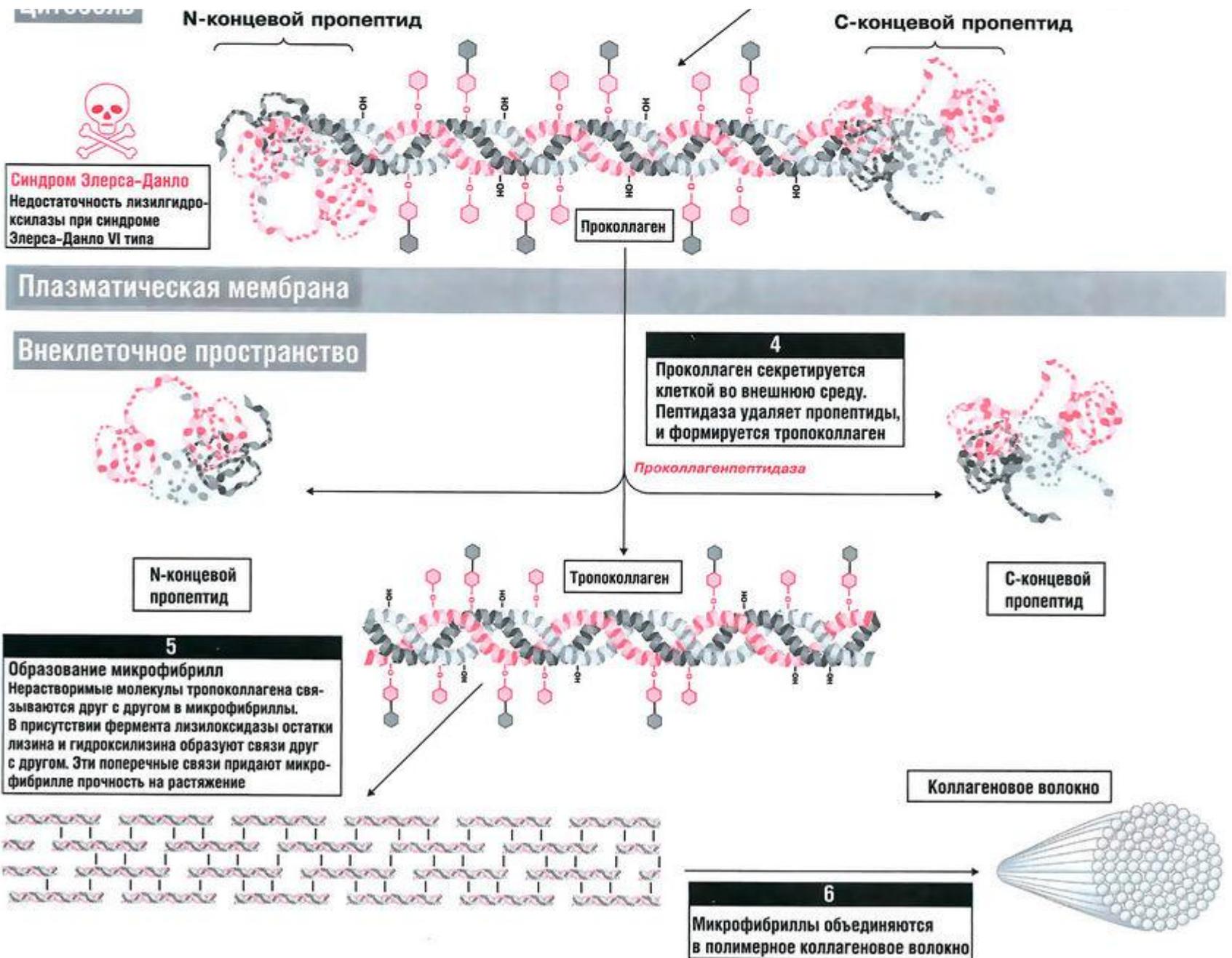
7. ОТКУСЫВАНИЕ ПРОПЕПТИДОВ

8. САМОСБОРКА ФИБРИЛЛЫ

9. ОБРАЗОВАНИЕ КОЛЛАГЕНОВОГО ВОЛОКНА

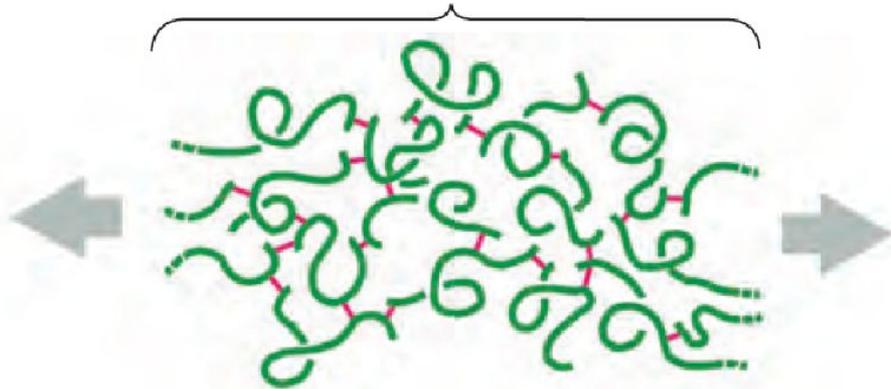


б) 200



Эластин придает тканям упругость

эластическое волокно

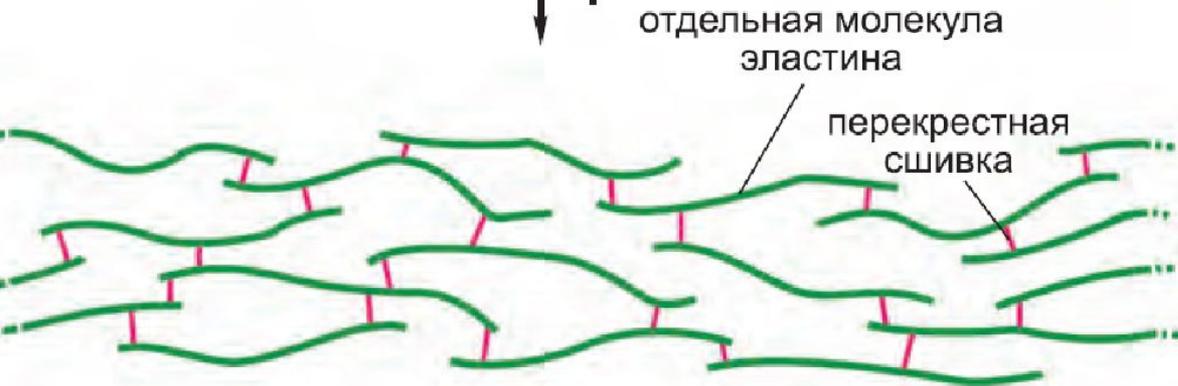


НАТЯЖЕНИЕ

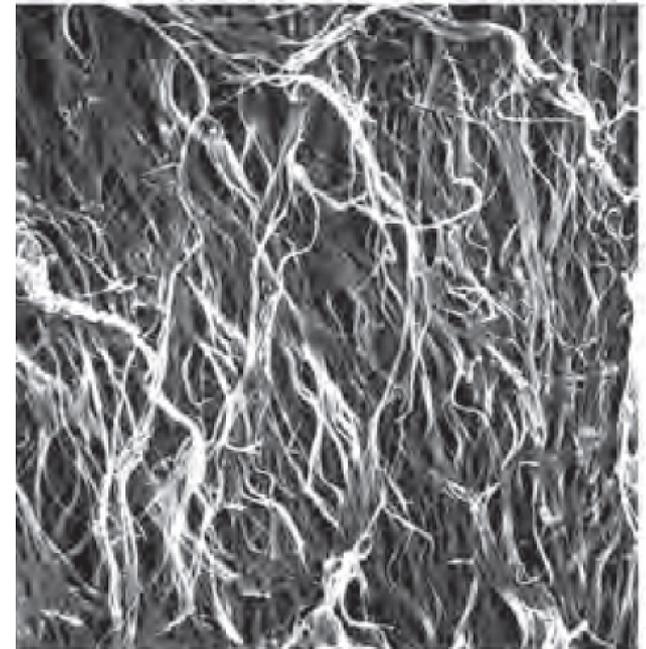
ПРЕКРАЩЕНИЕ УСИЛИЯ

отдельная молекула эластина

перекрестная сшивка



Богат пролином и глицином, но, в отличие от коллагена, не гликозилирован, содержит небольшое количество гидроксипролина и совсем не содержит гидроксизина.



5)

100 мкм

Коллаген

Много различных генетических типов

Тройная спираль

Повторяющаяся структура $(\text{Gly-X-Y})_n$

Есть гидроксизин

Углеводо-содержащий

Внутримолекулярные альдольные сшивки

Наличие длинных пропептидов в процессе биосинтеза

Эластин

Один генетический тип

Нет тройной спирали; неупорядоченные конформации, допускающие растяжение

Нет повторяющейся структуры $(\text{Gly-X-Y})_n$

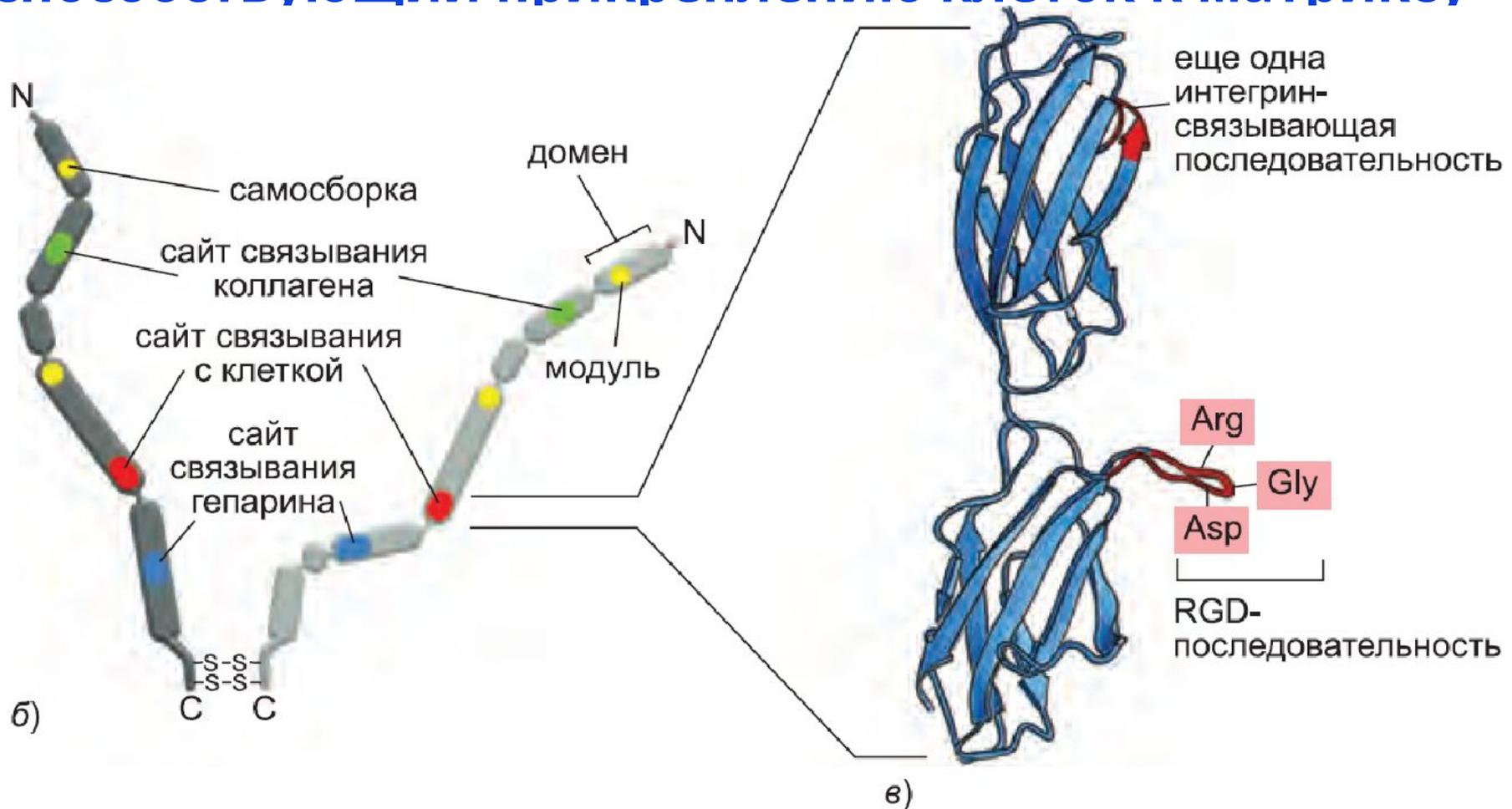
Нет гидроксизина

Нет углеводов

Внутримолекулярные десмозиновые сшивки

Нет длинных пропептидов в процессе биосинтеза

Фибронектин — внеклеточный белок, способствующий прикреплению клеток к матриксу



Способствуют организации матрикса, прикреплению к нему клеток. Кроме того, подобно протеогликанам, они направляют движение клеток в развивающихся тканях, формируя пути, вдоль которых могут мигрировать клетки, либо, наоборот, служа преградой на пути клеток в запрещенные области.

Фибронектины связываются с интегринами с помощью RGD-последовательности

Рецепторы RGD-содержащих белков на поверхности клетки принадлежат к семейству интегринов.

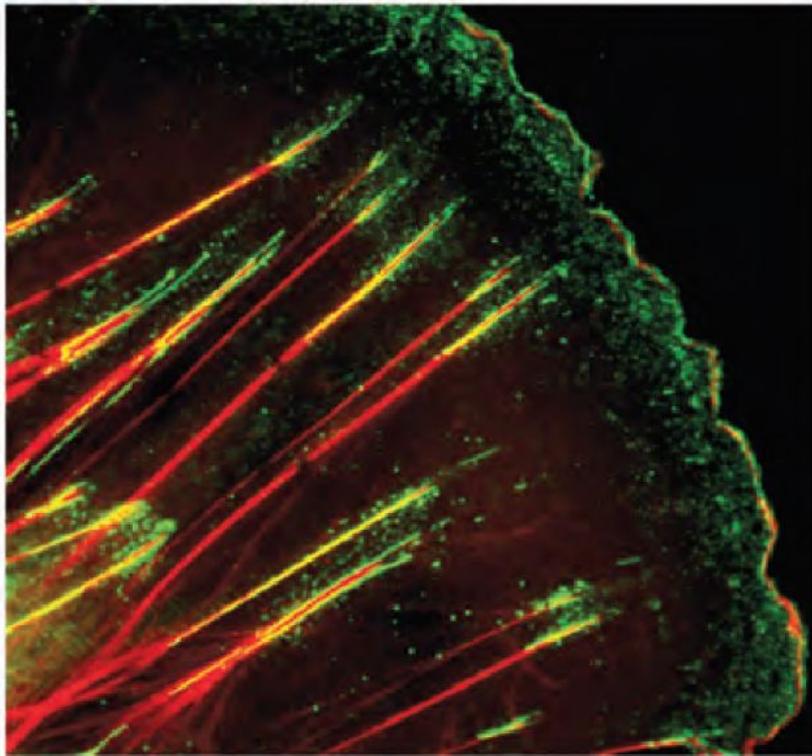


Рис. 19.74. Образование фибронектиновых фибрилл на поверхности клетки. На рисунке представлен передний край мигрирующего фибробласта мыши. Внеклеточный белок адгезии фибронектин окрашен зеленым, а внутриклеточные актиновые филаменты — красным. Сначала фибронектин представлен в виде небольших точечных гранул вблизи переднего конца клеток. Затем он скапливается в области фокальных контактов (точек прикрепления актиновых филаментов) и образует фибриллы, параллельные актиновым филаментам. Фибронектин связан с актиновыми филаментами с помощью интегринов, пронизывающих клеточную мембрану. Считают, что благодаря этой связи молекулы фибронектина испытывают натяжение и разворачиваются. В результате этого открываются скрытые сайты связывания, что способствует образованию фибрилл. (С любезного разрешения Roumen Pankov and Kenneth Yamada.)

внеклеточный матрикс соединительных
тканей занимает гораздо больший объем и принимает разнообразные
формы

Стекловидное тело глаза
состоит в основном из
желатиновых полисахаридов с
несколькими волокнами

Кожа и кровеносные сосуды
эластичны из-за многочисленных
эластичных волокон .

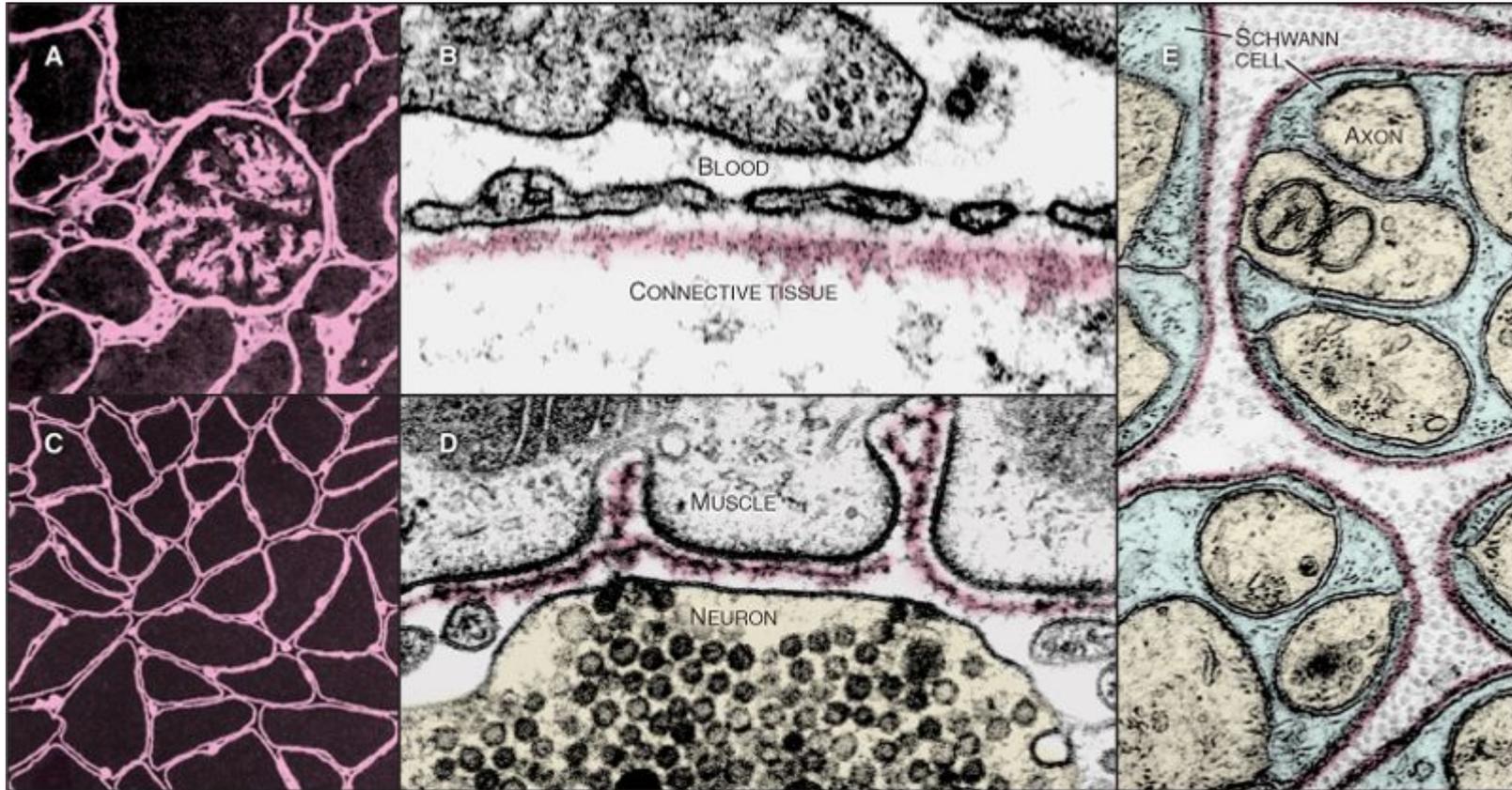
Сухожилья, связки - из массивных коллагеновых
волокон с относительно небольшим количеством клеток.

Состав матрикса определяет свойства ткани

Сухожилия обладают большой прочностью на растяжение , в связи с
высокой плотностью коллагеновых волокон . Кость несжимаема и
жесткая из-за кальцинированная коллагеновой матрицы

Особый тип внеклеточного матрикса -
Базальная мембрана

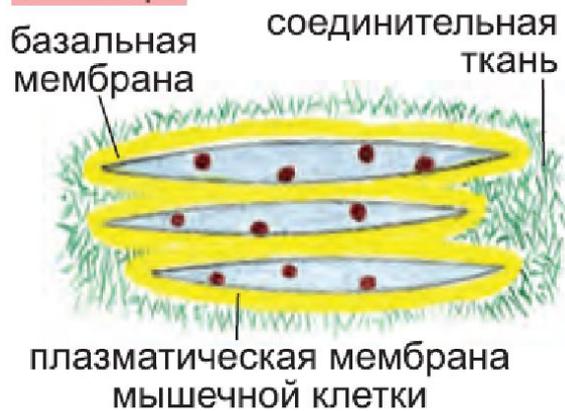
Базальная мембрана – структура внеклеточного матрикса, включающая белки и полисахариды, объединенные в организованную ячеистую структуру. Это тонкая, плотная и гибкая пластинка (40 до 120 нм).



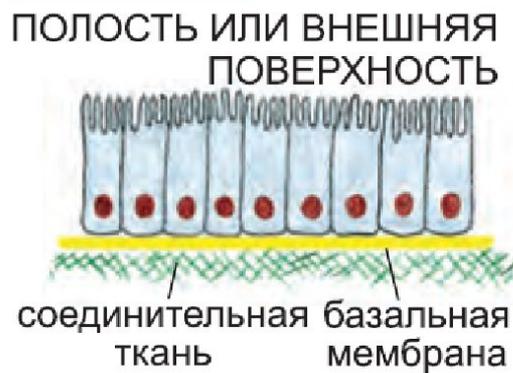
Эпителиальные и мышечные клетки секретируют ламинин и другие компоненты базальной пластинки

Базальная мембрана

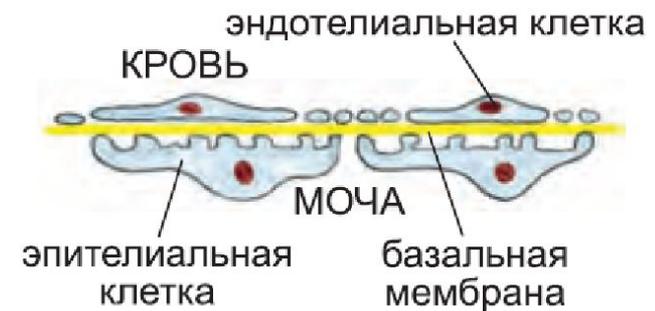
МЫШЦА



ЭПИТЕЛИЙ



ПОЧЕЧНЫЙ КЛУБОЧЕК

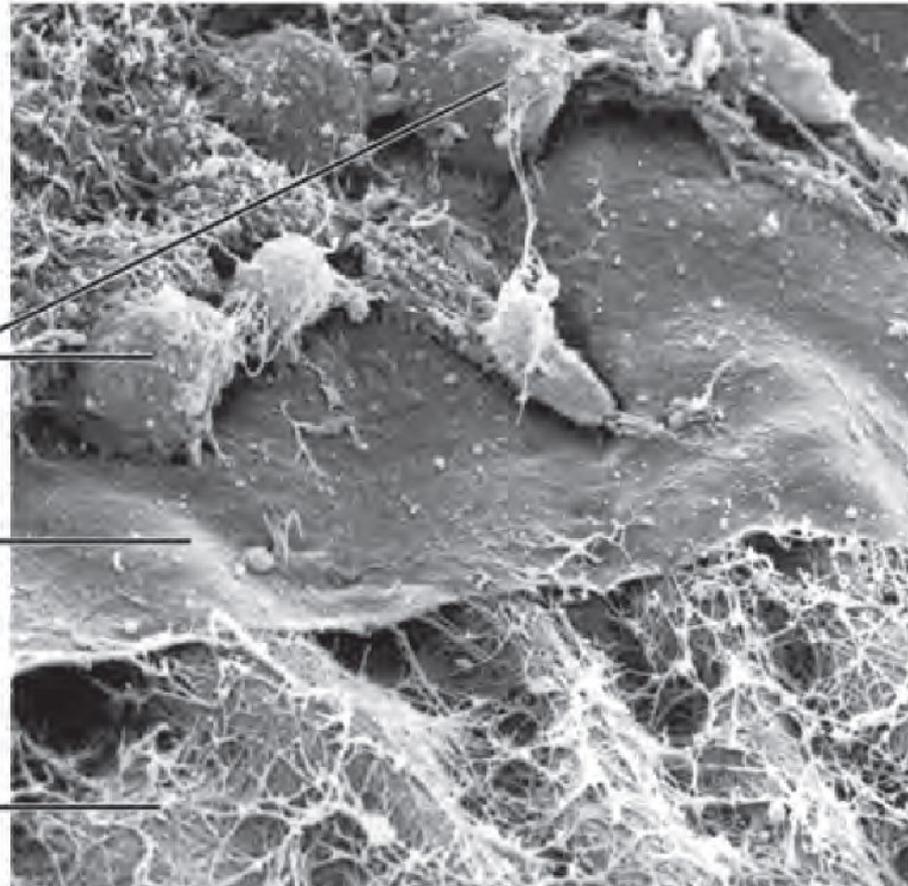


Базальные мембраны служат :

- механической опорой;
- формируют границу между эпителием и соединительной тканью (структурная)
- способствуют их сцеплению друг с другом
- выступают в роли фильтров в почках (селективная)
- действуют как барьеры, удерживающие клетки на своем месте;
- влияют на полярность клеток и их дифференцировку;
- направляют миграцию клеток;
- участвуют в образовании таких сложных структур, как нервно-мышечные синапсы.
- участвуют в процессах регенерации при повреждении.

БМ состоит из внеклеточных макромолекул двух основных классов:

(1) **фибриллярных белков** (как правило, гликопротеинов, связанных с короткими олигосахаридными цепочками) и (2) **полисахаридных цепочек** — **гликозаминогликанов (GAGs)**, которые обычно ковалентно связаны со *специальными белками*, которые называют «*кóровыми*» формируя *протеогликаны*



эпителиальные
клетки

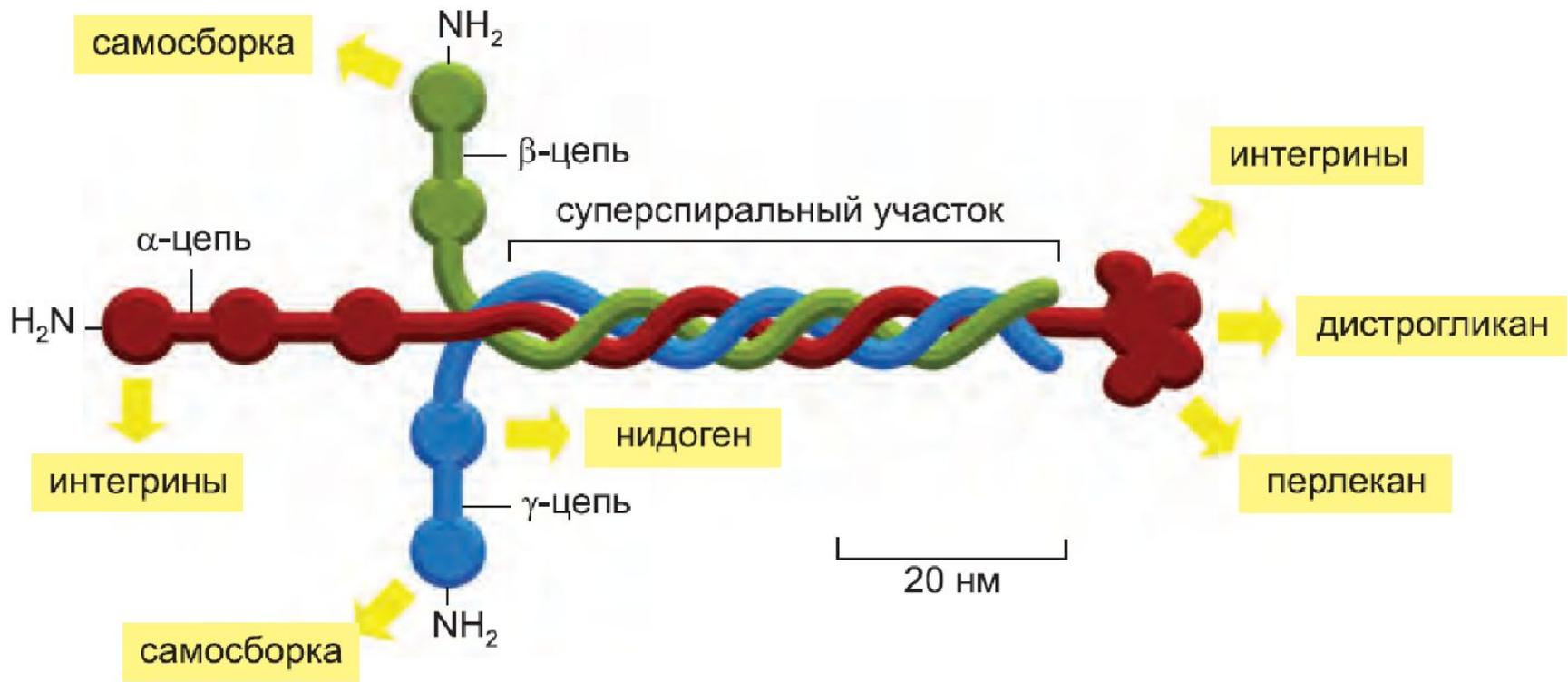
базальная
мембрана

коллаген

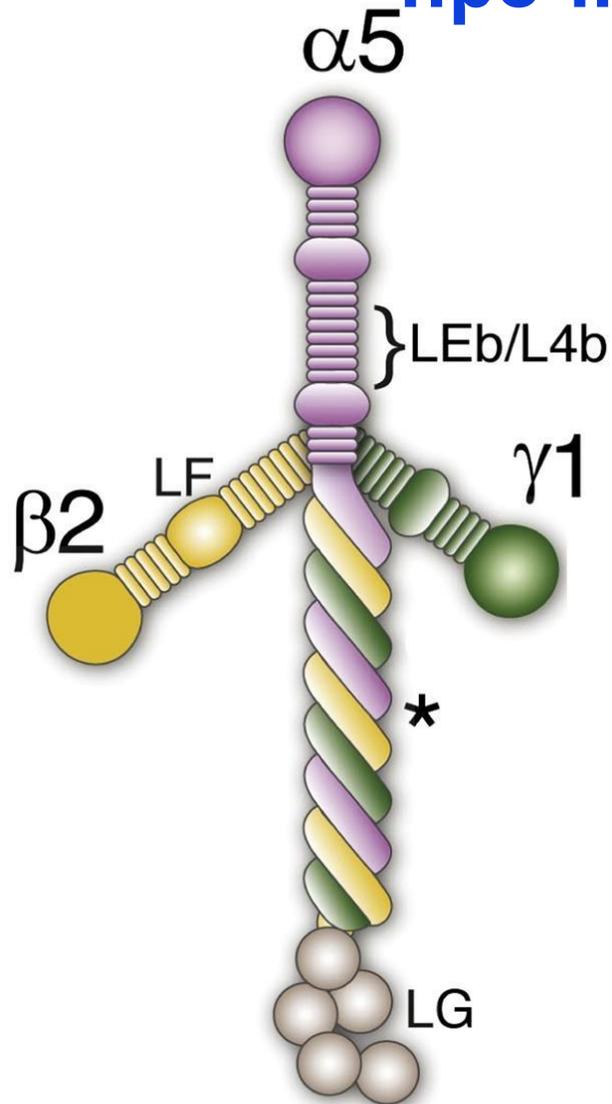
БМ содержит:

гликопротеины **лами-
нин, коллаген IV
типа** и **нидоген**, а
также протеогликан
перлекан.

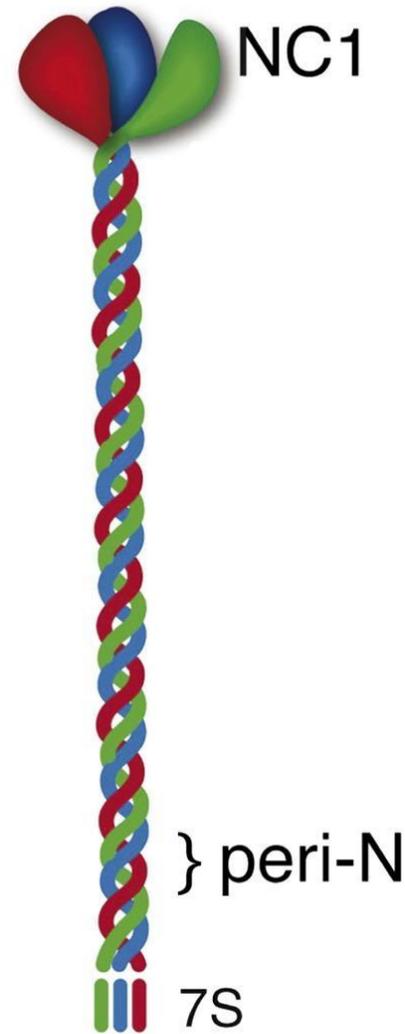
Ламинин — основной компонент базальной мембраны



Коллаген IV типа придает базальной мембране прочность на разрыв



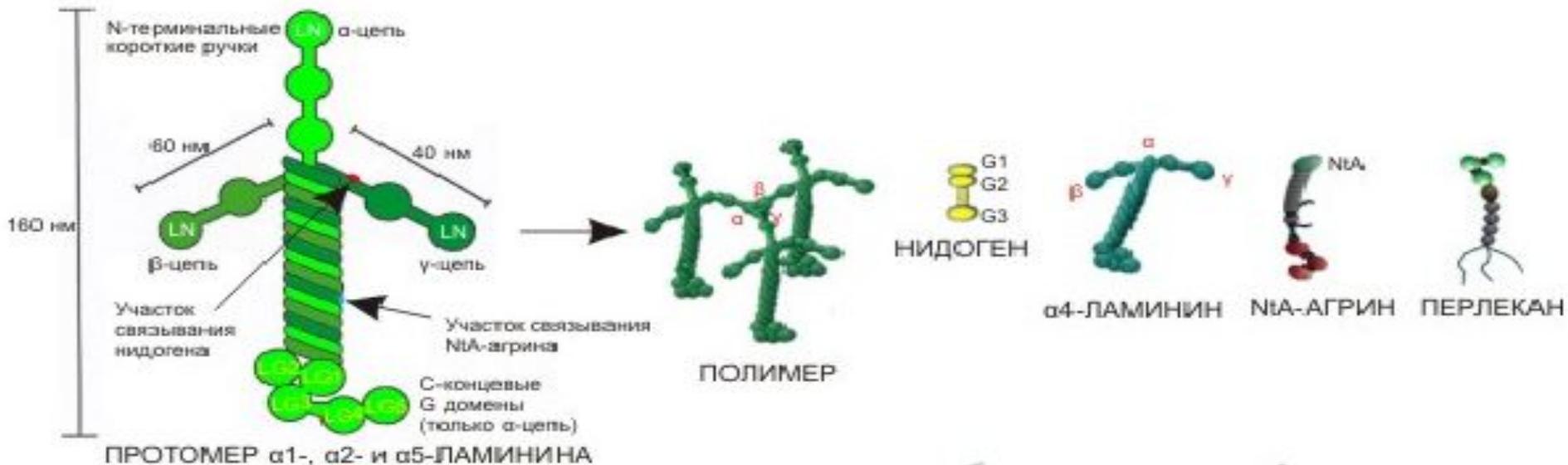
Laminin



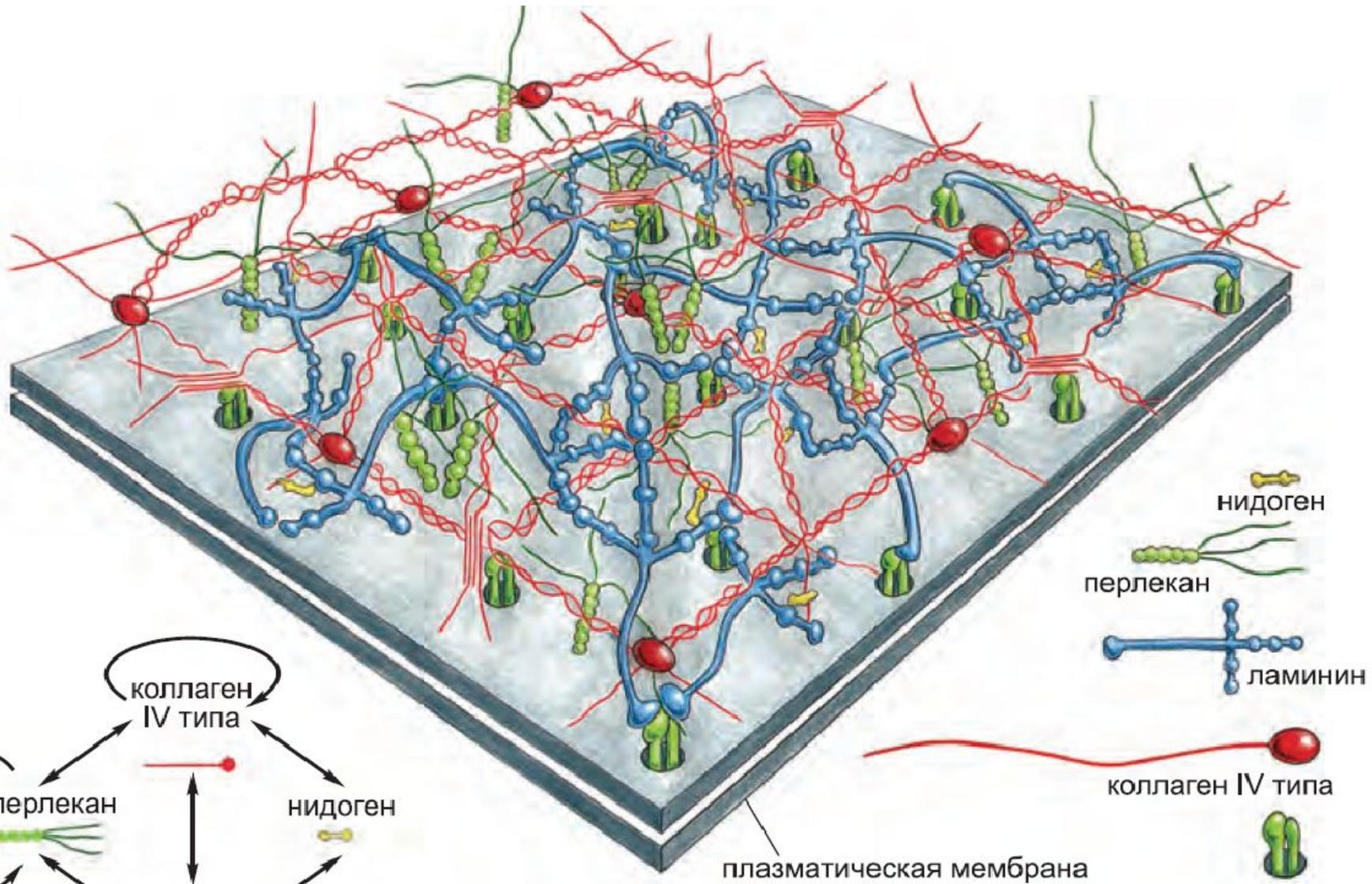
Collagen IV

Гликопротеины и протеогликаны базальной мембраны

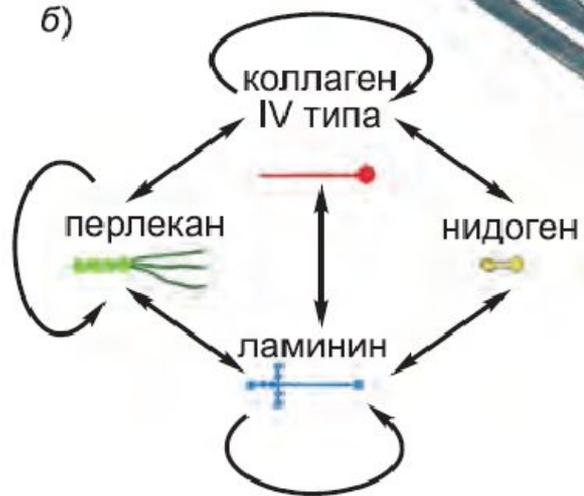
Базальные мембраны (basal laminae) - часть внеклеточного матрикса, включающая белки и полисахариды, объединенные в организованную ячеистую структуру, продукт синтетической деятельности эпителиальной, мышечной и нервной тканей, с одной стороны, и соединительной ткани – с другой.



а)



б)



плазматическая мембрана

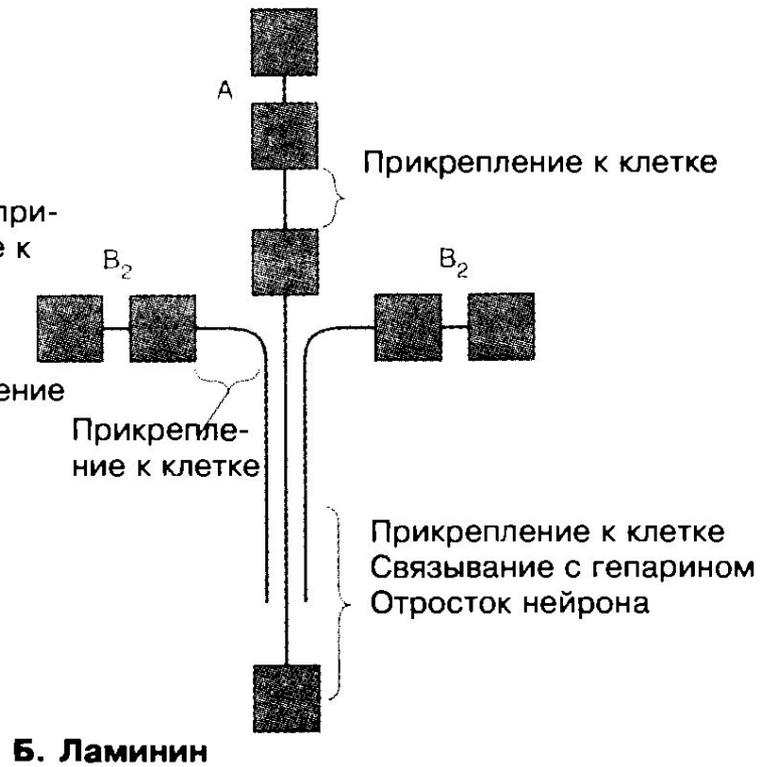
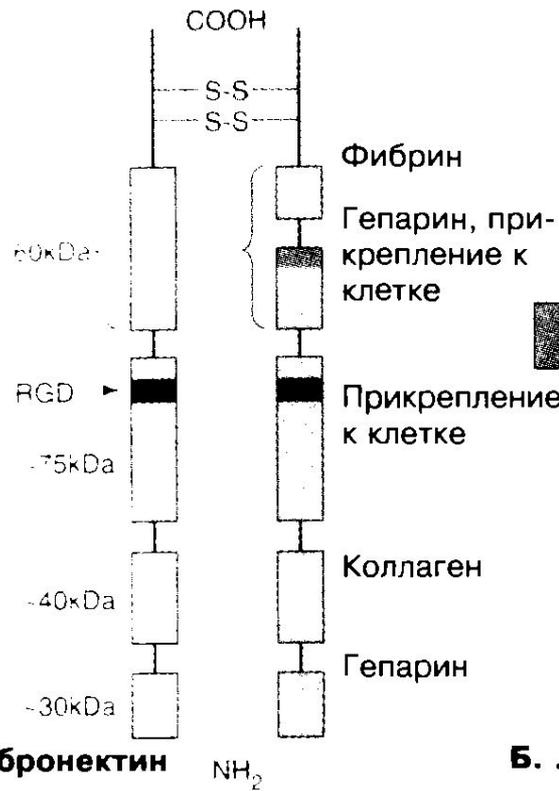
нидоген

перлекан

ламнинин

коллаген IV типа

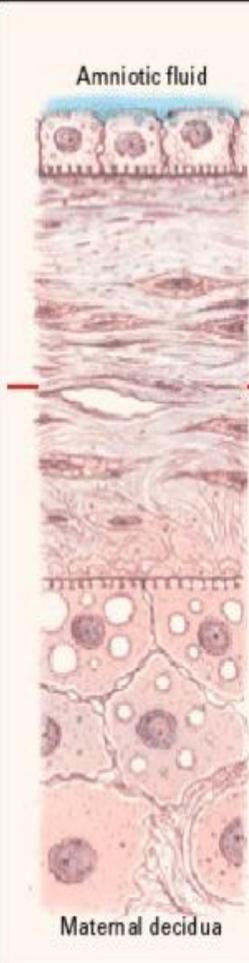
интегрин



У людей с генетическими нарушениями, затрагивающими некоторые белки базальной мембраны либо особый тип коллагена, прикрепляющего базальную мембрану к подстилающей ее соединительной ткани, эпидермис отделяется от дермы. Это вызывает **буллезный эпидермолиз**, или **пузырчатку**

В этом также участвует коллаген IV типа: в случае наследственного заболевания почек у человека (**синдром Альпорта**), мутации в генах коллагена IV типа приводят к неравномерному утолщению и дисфункции гломерулярного фильтра. Мутации, затрагивающие ламинин, также нарушают функцию почечного фильтра, но по-другому: они препятствуют нормальной дифференцировке примыкающих к фильтру клеток.

Клеткам приходится не только вырабатывать матрикс, но и разрушать его



Layer	Extracellular-Matrix Composition	MMP or TIMP Produced
Amnion		
Epithelium		MMP-1, MMP-2, MMP-9
Basement membrane	Collagen types III, IV, V; laminin, fibronectin, nidogen	
Compact layer	Collagen types I, III, V, VI; fibronectin	
Fibroblast layer	Collagen types I, III, VI; nidogen, laminin, fibronectin	MMP-1, MMP-9, TIMP-1
Intermediate (spongy) layer	Collagen types I, III, IV; proteoglycans	
Chorion		
Reticular layer	Collagen types I, III, IV, V, VI; proteoglycans	
Basement membrane	Collagen type IV; fibronectin, laminin	
Trophoblasts		MMP-9



Металлопротеазами, активны при связи с Ca²⁺ и Zn²⁺ сериновые протеазы

- Специфичность к субстрату
- Локальная активация
- Захват поверхностными рецепторами клеток – разрушение матрикса – метастазирование
- Наличие ингибиторов (tissue inhibitors of metalloproteases, TIMP) и ингибиторы сериновых протеаз – серпины

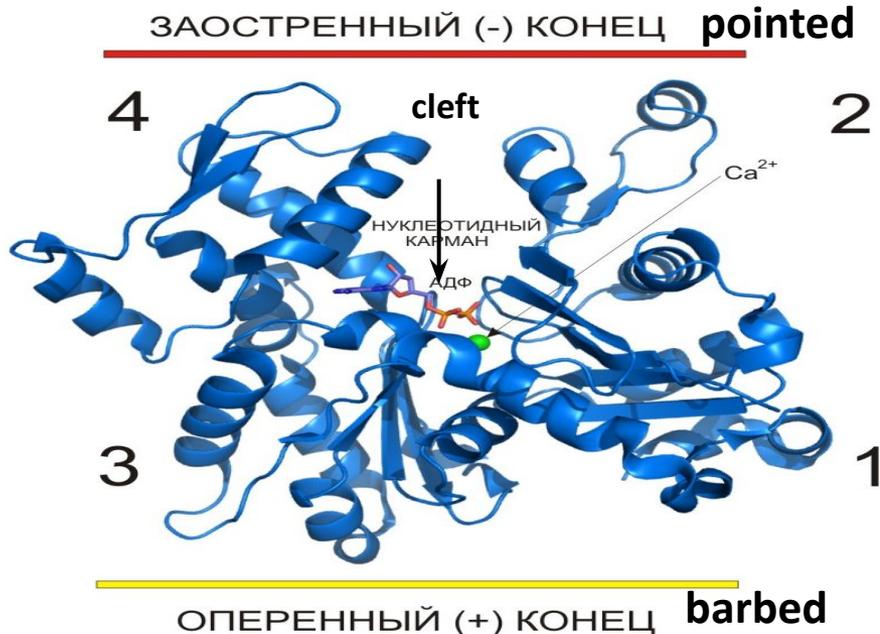
ECM -extracellular matrix; MMP- matrix metalloproteinase; TIMP- tissue inhibitor of metalloproteinase.

Цитоскелет

Подмембранный компонент (cell cortex)

-Основные составляющие: актиновые филаменты, микротрубочки и промежуточные филаменты.

-Белки: структурные, регуляторные, линкерные, адаптерные и рецепторные - интегрируют все составляющие клеточного кортекса в единое морфо-функциональное образование.



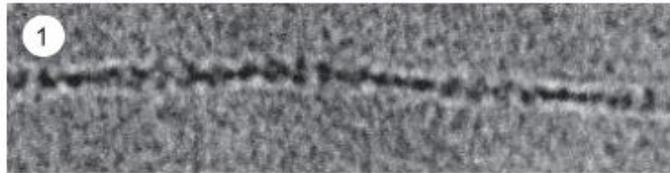
4 субдомена мономерного глобулярного белка – G-актина

АТФ- зависимая полимеризация в F – актин (5-9 нм – α, β, γ актины)

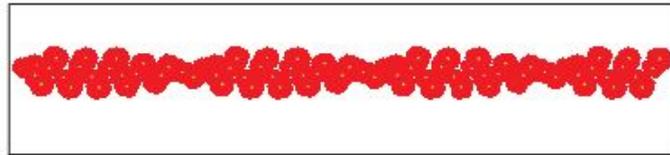
Тредмиллинг актина на «+» и «-» конце

Актин-связывающие протеины: способствующие нуклеации, образованию центра полимеризации новых актиновых филаментов (Arp 2/3 -actin-related protein complex, формины) ; регулирующие процесс полимеризации актиновых филаментов путем взаимодействия с мономерами G-актина (профилин, твинфилин) ; их фрагментации и деполимеризации (АДФ/кофилины, гельзолин); организирующие актиновые филаменты в трехмерные структуры – сшивающие белки (bundling proteins или cross-linking proteins), формирующие при этом или пучки актиновых филаментов (α -актинин, виллин, фимбрин) или гелеобразные сети (филамин).

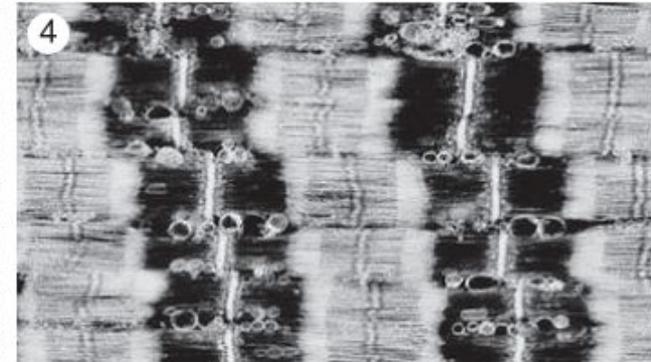
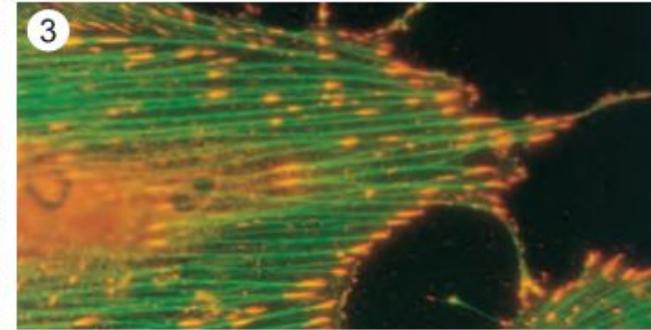
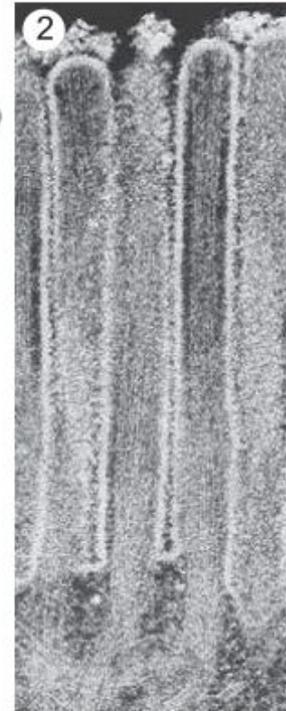
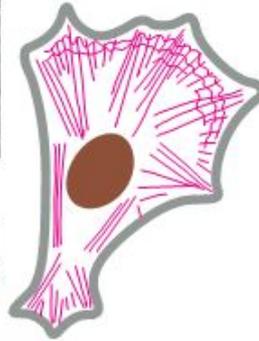
АКТИНОВЫЕ ФИЛАМЕНТЫ



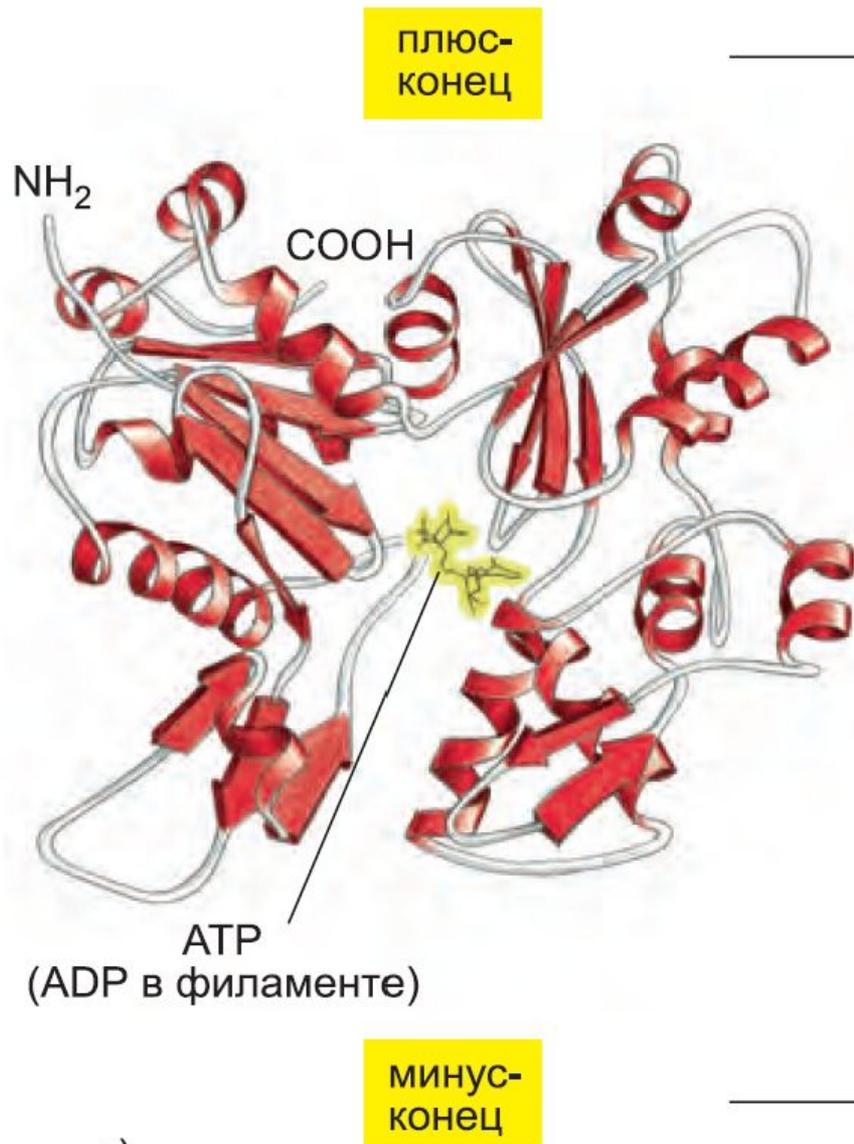
100 нм



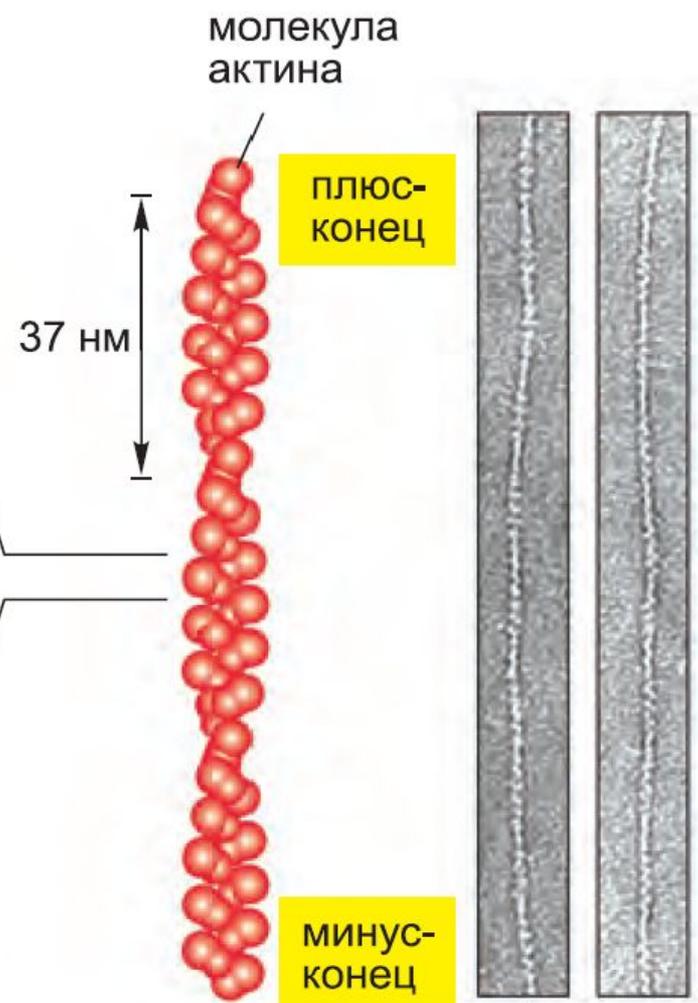
25 нм



Актиновые филаменты (также известные как *микрофиламенты*) — это двуцепочечные спиральные полимеры белка актина. Они представляют собой гибкие структуры диаметром 5–9 нм и образуют разнообразные линейные пучки, двумерные сети и трехмерные гели. Несмотря на то что актиновые филаменты распределены по всей клетке, основная их масса расположена в кортексе, сразу под плазматической мембраной.

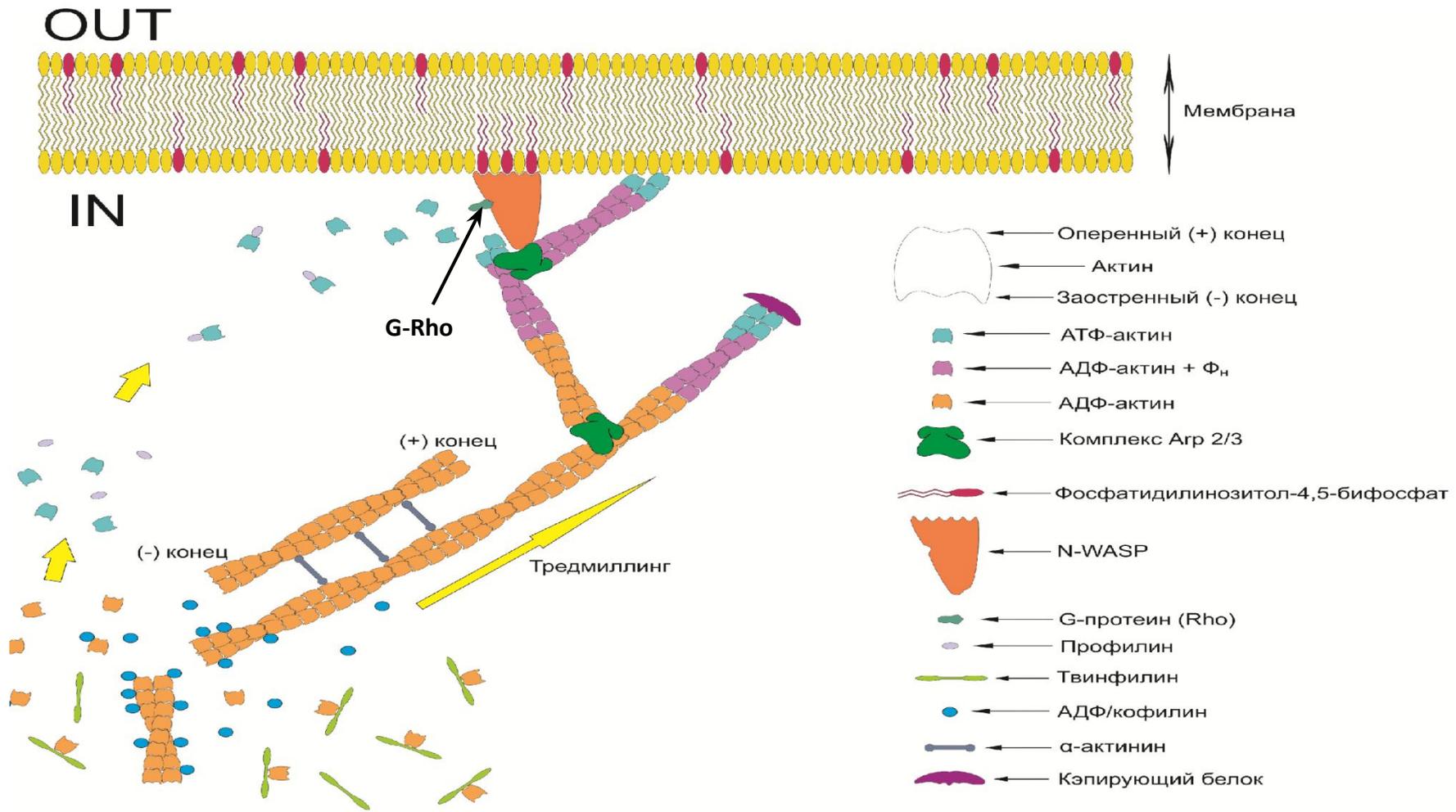


а)



б)

в)



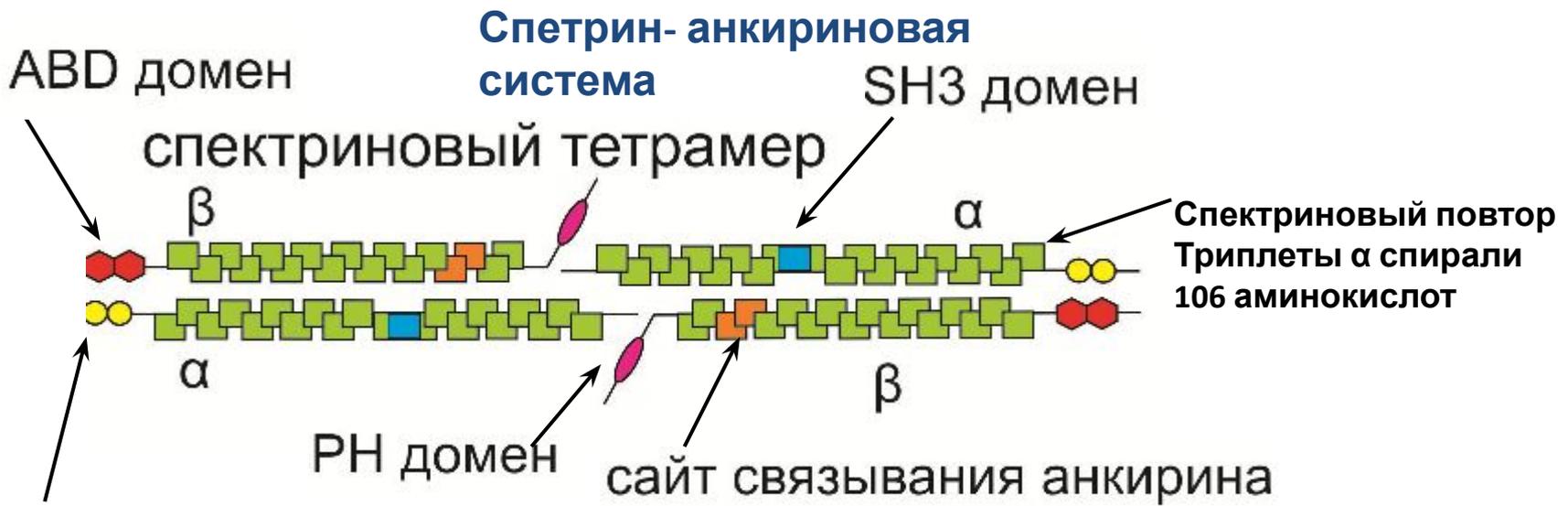
Профилин - в отсутствие свободных концов актиновых филаментов выступает в качестве секвестрирующего (изолирующего) белка для мономерного комплекса АТФ-актин, в присутствии свободных оперенных, т.е. (+), концов –способствует полимеризации актина.

WASP (Wiskott-Aldrich syndrome protein) –регулируют активность актин-нуклеирующих протеинов, с участием мономерных G – ГТФаз- актин – связывающих белков

СПЕКРИН-АНКИРИНОВАЯ СИСТЕМА

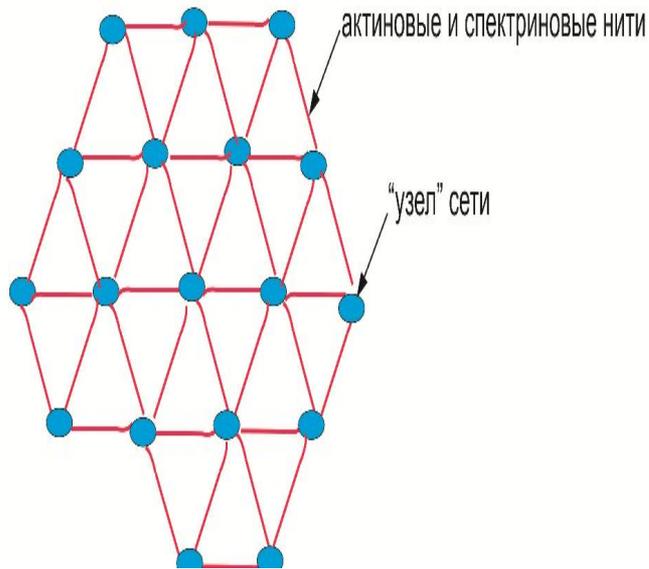
Второй (после актина) по представленности составляющей частью подмембранного компонента является система белков, основную роль в которой играют белки спектрин и анкирин. Спектриновые нити в этом тандеме выполняют скелетную функцию, а анкирин обеспечивает заякоривание спектриновых нитей за плазмолеммальные интегральные белки.

Основной функцией, выполняемой спектрин-анкириновой системой, является кластеринг ансамблей ионных каналов и белков, ответственных за клеточную адгезию, в составе микро- и макродоменов цитолеммы.

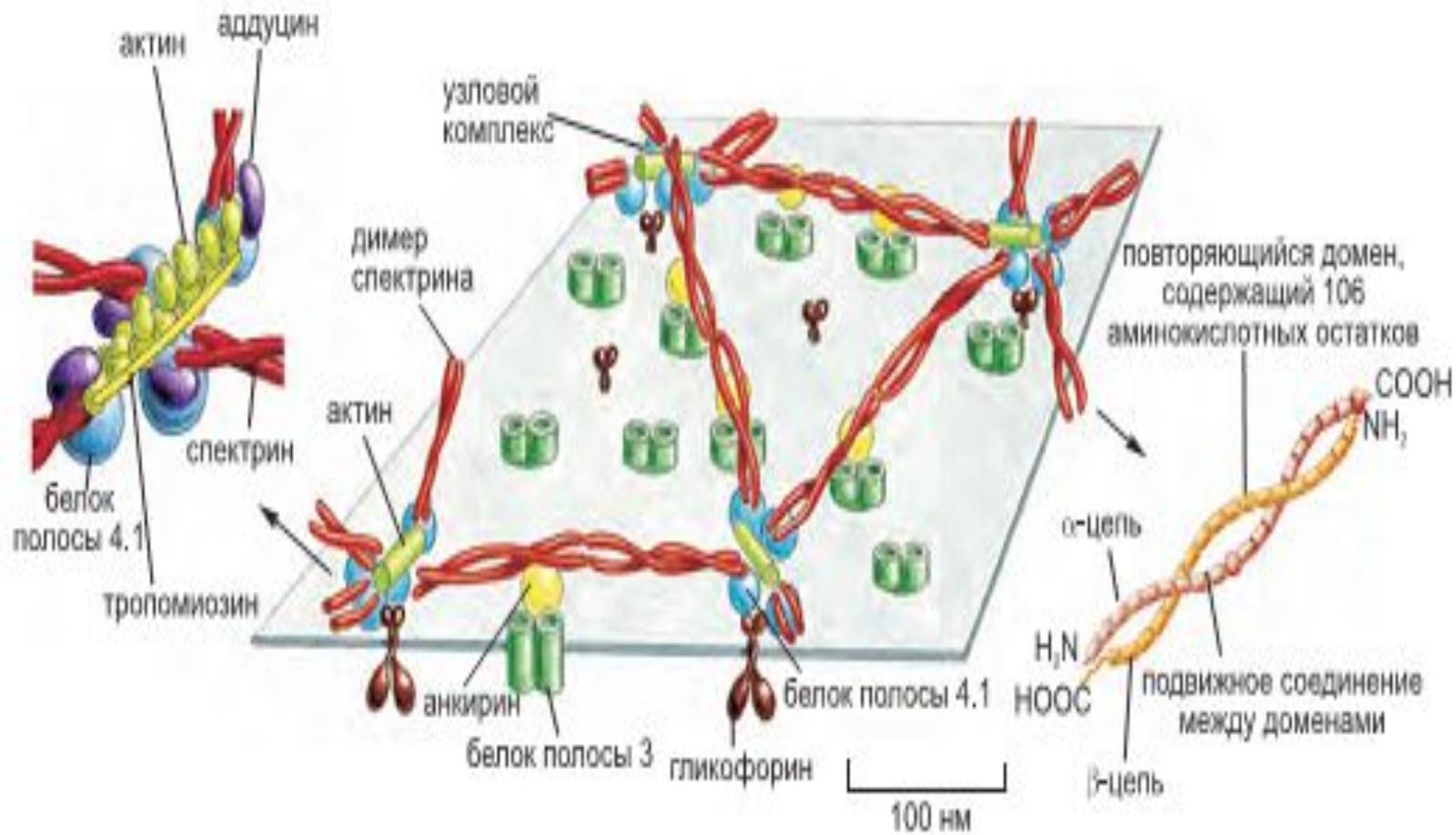


EF-hand α II

подмембранный компонент цитолеммы эритроцита

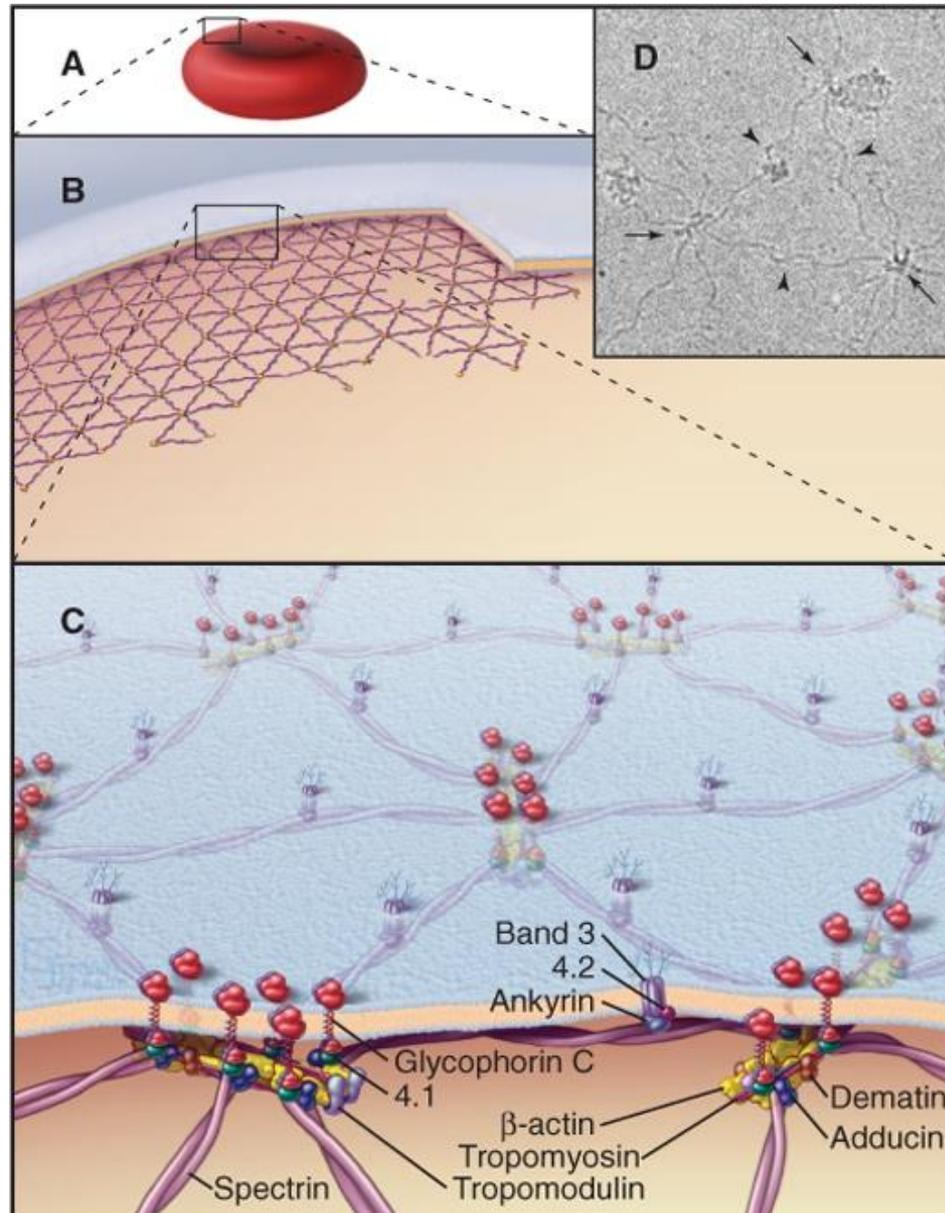


- Спектриновые нити - скелетную функцию
- Анкирин - заякоривание спектриновых нитей за плазмолеммальные интегральные белки.
- Основная функция: кластеринг ансамблей ионных каналов и белков, ответственных за клеточную адгезию, в составе микро- и макродоменов цитолеммы;
- Спектриновый скелет значительно более стабилен (консервативная часть субплазмолеммального цитоскелета), чем актиновый.

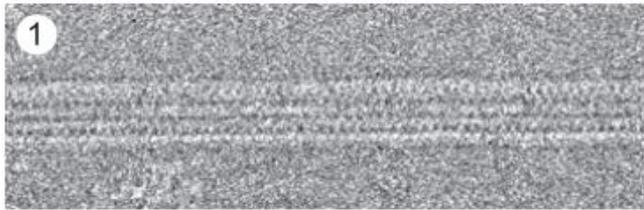


Спектрин-анкириновая система эритроцитов

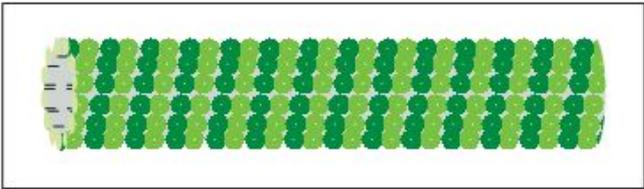
Цитоскелет эритроцита



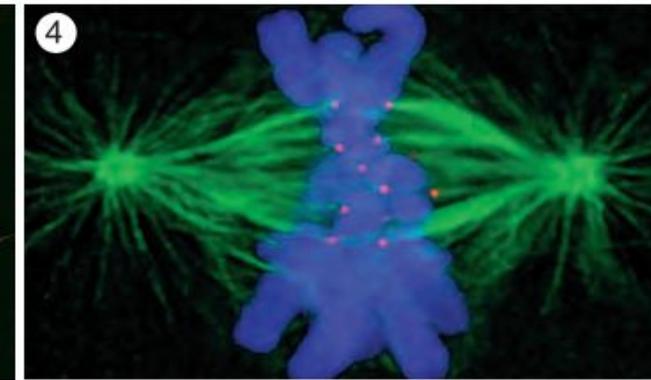
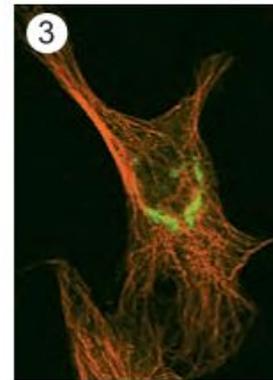
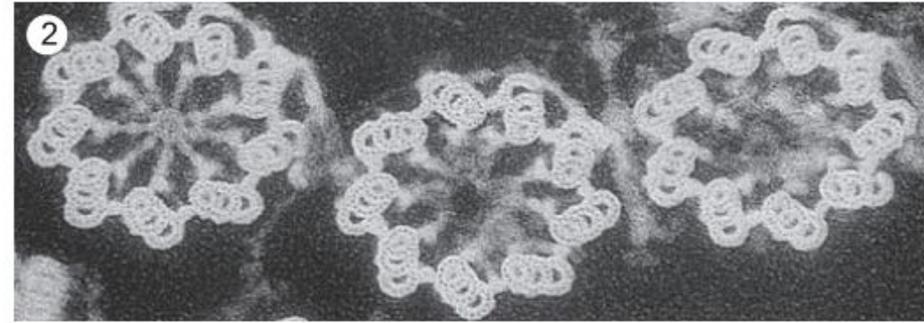
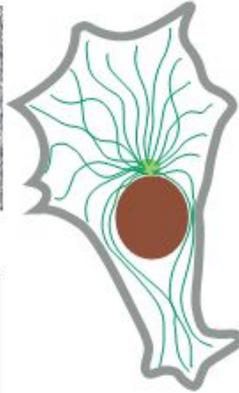
МИКРОТРУБОЧКИ



100 нм

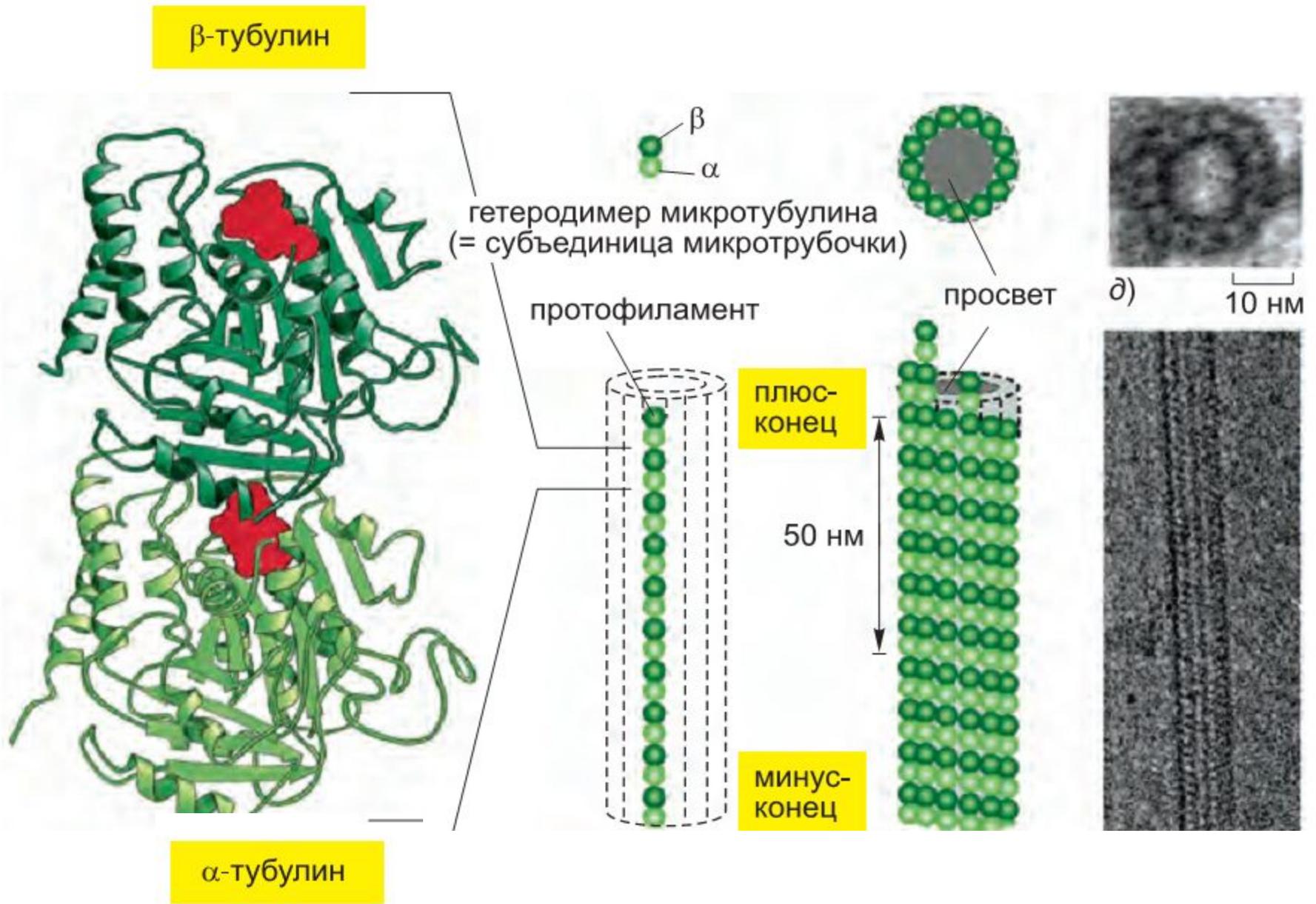


25 нм



Микротрубочки — это длинные полые цилиндры, состоящие из белка тубулина. Их внешний диаметр составляет 25 нм, поэтому они значительно жестче актиновых филаментов. Микротрубочки длинные и прямые, и обычно один их конец связан с единственным центром организации микротрубочек (МТОС), носящим название *центросомы*.

Структура микротрубочки и ее субъединицы.



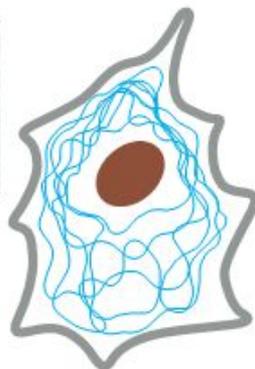
ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ФИЛАМЕНТЫ



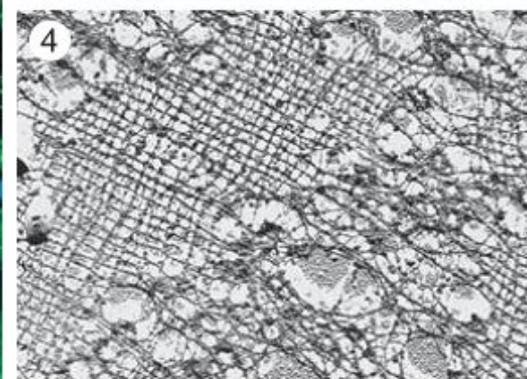
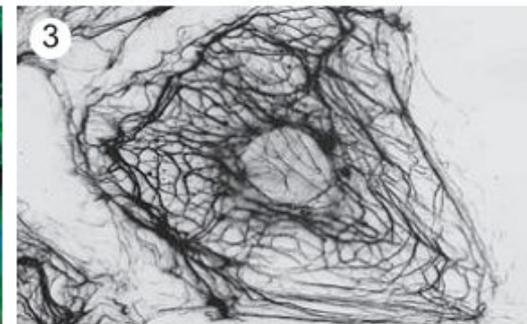
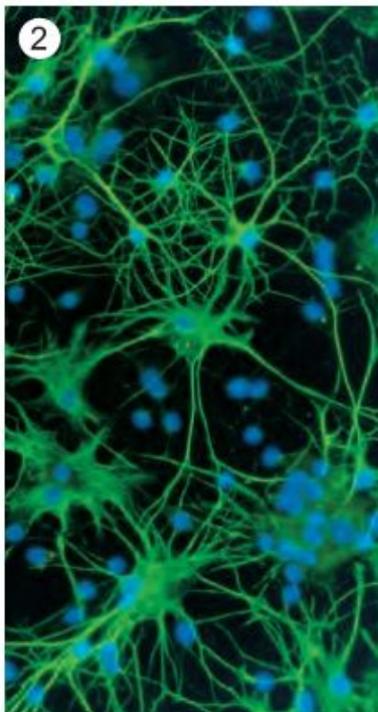
100 нм



25 нм



Промежуточные филаменты — это похожие на канат волокна диаметром около 10 нм; они образованы промежуточными филаментными белками, составляющими крупное и неоднородное семейство. Один тип промежуточных филаментов образует сеть, носящую название ядерной ламины и расположенную под ядерной мембраной. Другие типы распределены по всей цитоплазме и придают клетке механическую прочность. В эпителиальной ткани они проходят по всей цитоплазме от одного межклеточного контакта до другого, таким образом укрепляя весь эпителий.



Intermediate filament, IF (Промежуточные филаменты)

- компенсация внешних деформирующих воздействий на клетку (особенно, это касается покровных эпителиев)
- упорядочение внутриклеточных органелл с целью достижения максимальной эффективности их специфических функций

Sequence homology class, SCH -

6 типов, 70 генов , часть **ПФ** мРНК могут формироваться при альтернативном

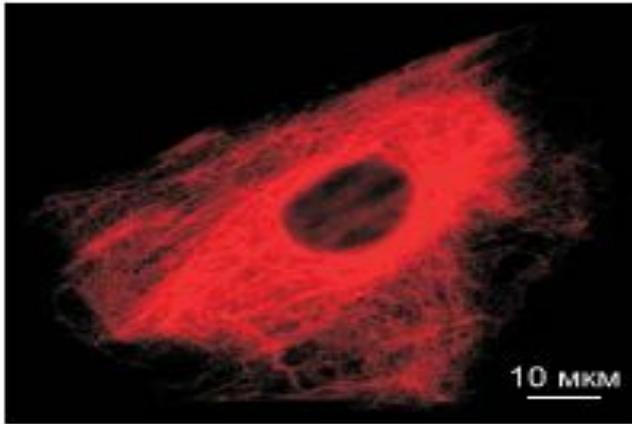
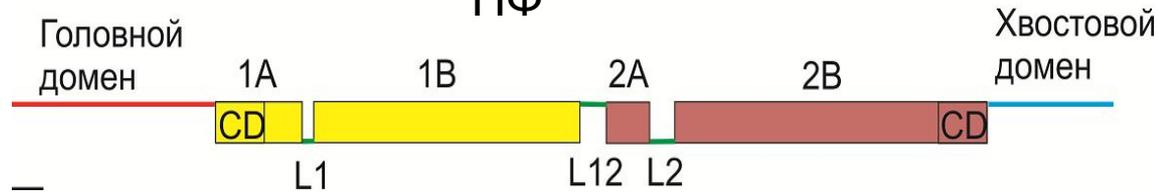
^{сплайсинге}
SCH1 и SCH2 – кератины- в эпителиоцитах, из гетеродимеров

SCH3 тип ПФ - виментин, десмин, GFAP (glial filament acidic protein) и периферин. Виментин - в соединительнотканых клетках, десмин – во всех типах мышечных клеток, GFAP – в глиальных клетках, и периферин – в клетках периферической нервной системы, в нейронах в процессе дифференцировки, также он экспрессируется вновь в поврежденных нервных клетках в процессе их репарации. Из гомодимеров, периферин – может гетеродимеры с белком NF-L, SCH4; **SCH4** - NF-L, NF-M и NF-N (легкие, средние – нестин, и тяжелые белки нейрофиламентов), α -интернексин . Последовательный характер экспрессии в процессе эмбриогенеза - нестин экспрессируется на ранних стадиях в нейроэпителиальных стволовых клетках, затем - α -интернексин.

SCH5 –ламины - образуют беспорядочную тонконитчатую сеть вдоль внутренней ядерной мембраны.

SCH6 - факинин и филензин – обеспечивают эластичность хрусталика

Структура ПФ



Сеть виментиновых ПФ в мышинном фибробласте, выявленная при помощи иммуно-флуоресценции.

Толщина филаментов - 7 - 11 нм

Движение **виментиновых** ПФ и их субъединиц в цитоплазме идет как в направлении цитолеммы (65 – 70%), с помощью кинезинов, так и в направлении ядра (с помощью динеина и динактина) и осуществляется вдоль микротрубочек. Передвижение **кератиновых** ПФ происходит с использованием актиновых нитей, и моторами в этом процессе служат

Центральный стержневой домен разделен тремя неспиральными линкерными участками (L1, L12 и L2) на четыре α -спиральных субдомена (1A, 1B, 2A и 2B). Длина каждого из α -спиральных субдоменов состоит из 35 аминокислот, 2A – из 19, 1B – из 101, и 2B – из 115 аминокислот (у ламинов α -спиральный субдомен 1B имеет в середине вставку из 42 а. о.)

Димер - из витков α -спирали - состоит из семи последовательно соединенных аминокислот - затем 2 димера – тетрамер – затем терамеры в протофибрилу.

Ядро + микротрубочки - цитоплазматическая часть белка несприн-4 (экспрессируется в клетках секреторного эпителия) → легкая цепь кинезина I; фрагмент цитоплазматической части белка несприн-1 с двойным спектриновым повтором → субъединица кинезина II

Фибронектин -связь актиновым цитоскелетом – натяжение фибронектина – изменение конформации – открытие сайтов связывания с другими молекулами (цепи по 2500 а.о., димер, 440-500 кДа)
образование фибрилл

Связывание сигнальных молекул -регуляция их концентрации и активности: гепарансульфатные цепочки протеогликанов связываются с факторами роста фибробластов (fibroblast growth factors, FGF); иммобилизация цитокинов в зоне воспаления; декорин – ингибирует активность трансформирующих факторов роста β (TGF β)

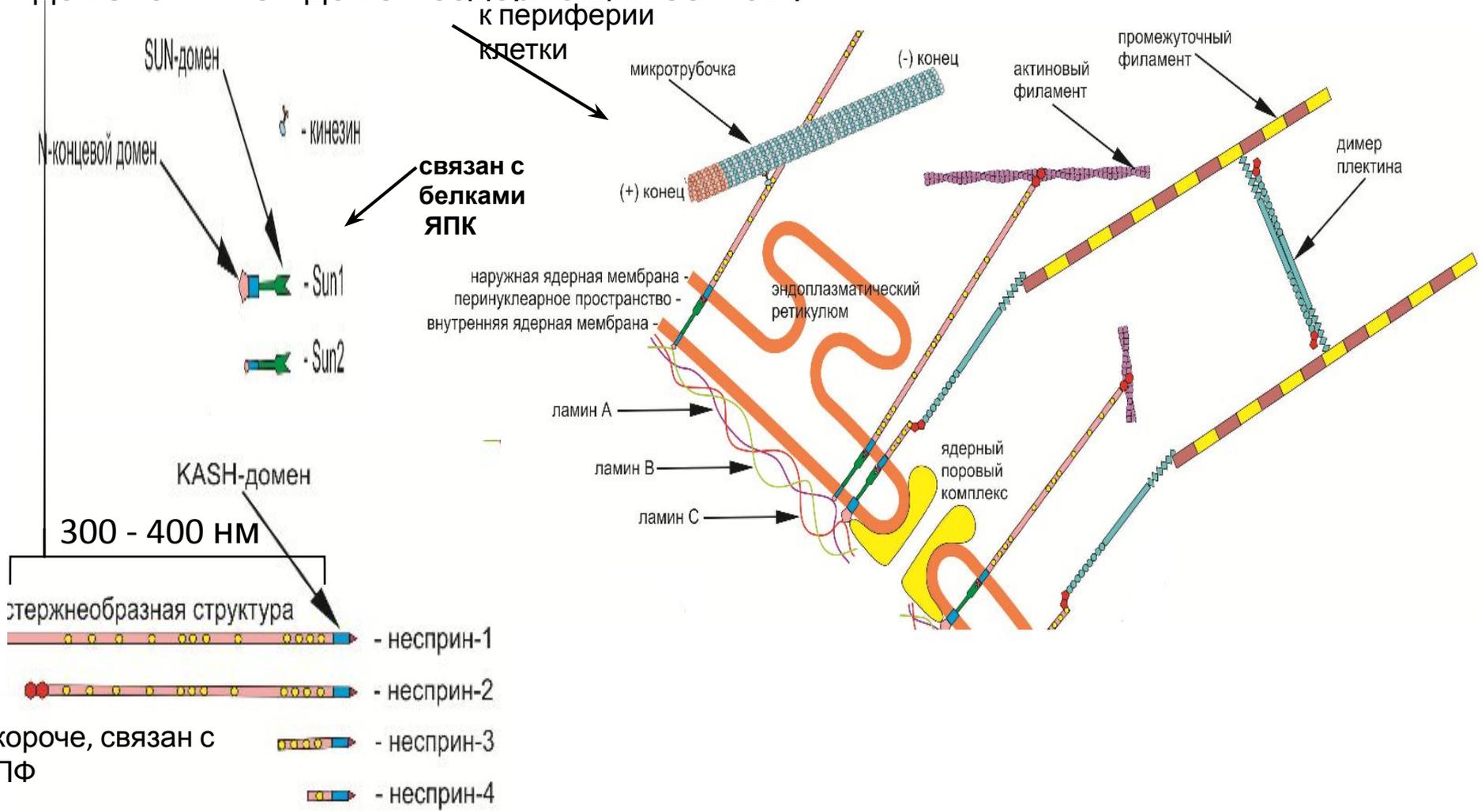
Корецепторы: синдеканы – корецепторы интегринов, влияют на связывание с ним фибронектина + связывание FGF

Образуют внеклеточные гели – абсорбируют воду

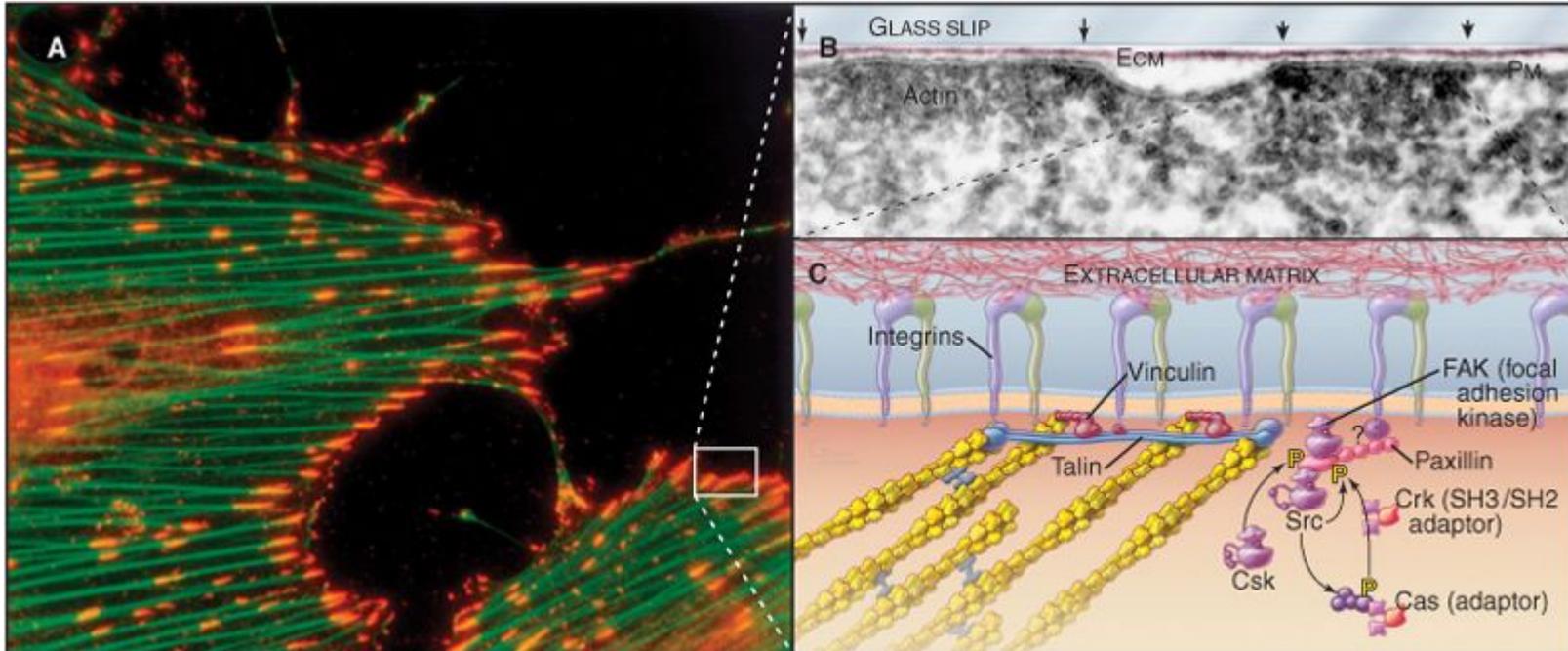
Образуют фильтр – большая плотность отрицательного заряда

Регуляция активности ферментов: протеаз, участвующих в сборке коллагена

Соединение ядерной ламины с цитоскелетом - два типа линкерных белков , формирующих так называемые LINC (linkers of the nucleoskeleton to the cytoskeleton)- белки: **SUN** (N трансмембранный домен во внутреннем ядерном пространстве, С – домен – в перинуклеарном пространстве – связан с С доменом **KASH** домен-содержащих белков)



Контакты эпителиальной клетки с экстраклеточным матриксом



Межклеточные контакты

Классификация на основе их функций и структуры

Запирающие – белки клаудины и окклюдины

Прикрепляющие - связывают клетку с клеткой (с помощью трансмембранных белков *кадгеринов*) или клетку с матриксом (с помощью трансмембранных белков *интегринов* – полудесмосомные контакты) – с помощью некоторых белков связывают мембранные белки с актиновым цитоскелетом

Десмосомы – белки десмоглеины и десмоколлины – с их цитоплазматическими хвостами белки – десмоплакины и плакоглобины (образующие цитоплазматическую пластинку или бляшку)– с ними белки ПФ – кератины или десмины

Коммуникационные контакты – щелевые контакты (коннексины, иннексины), синапсы, плазмодесмы

Межклеточные контакты

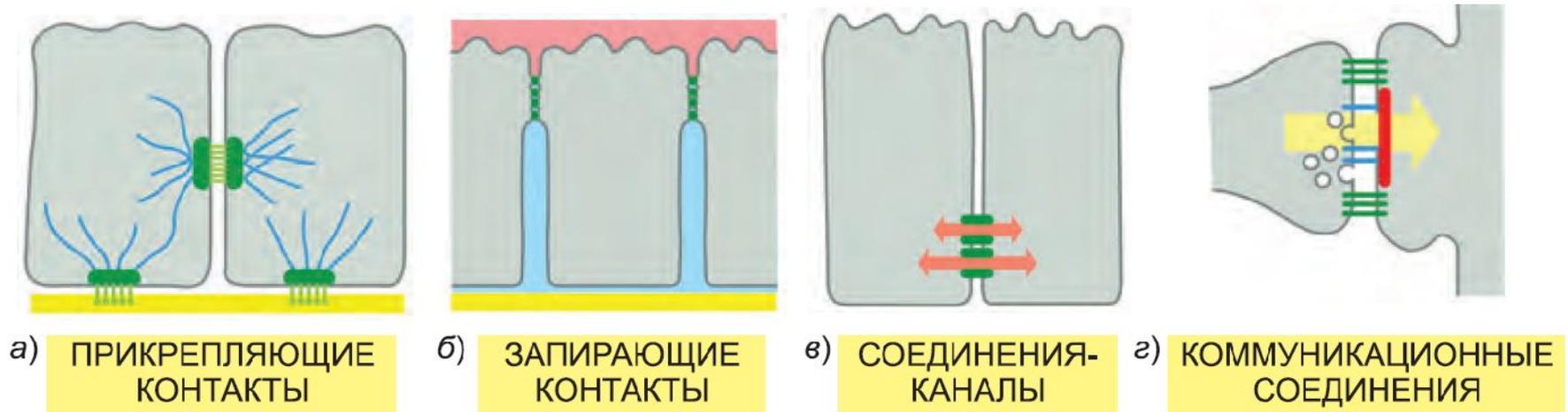
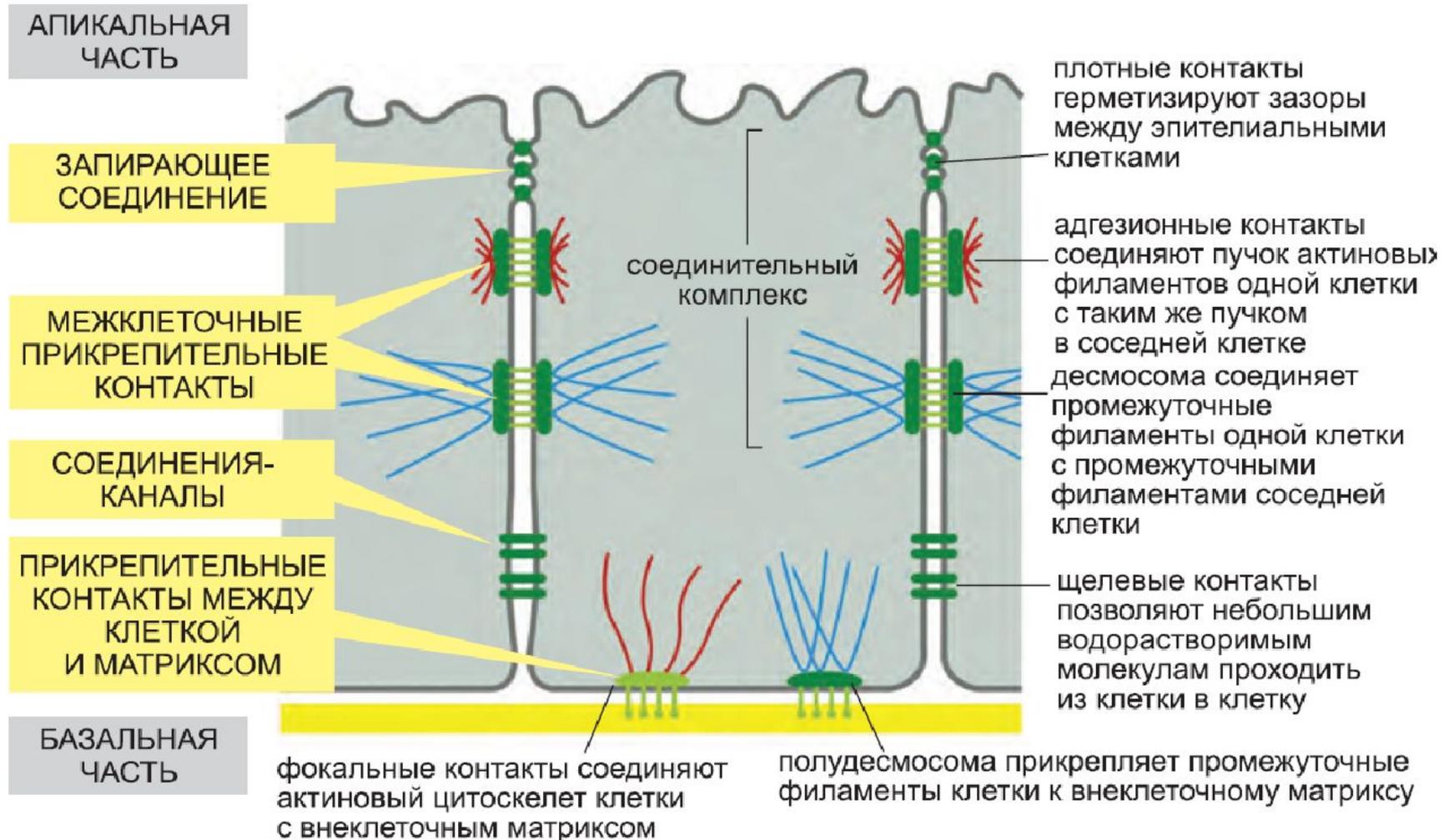


Рис. 19.2. Четыре функциональных типа клеточных контактов в тканях животных. а) Прикрепляющие контакты связывают клетку с клеткой (как правило, с помощью трансмембранных белков *кадгеринов*) или клетку с матриксом (обычно с помощью трансмембранных белков *интегринов*). б) Запирающие соединения (в которых участвуют белки *клаудины*) герметизируют пространство между эпителиальными клетками. в) Контакты, формирующие канал (составленные из белков *коннексинов* и *иннексинов*), образуют пути, по которым из клетки в клетку могут проходить небольшие молекулы и ионы. г) Коммуникационные соединения представляют собой сложные структуры; как правило, среди них — якорные белки, а также белки, участвующие в передаче сигнала.

Прикрепительные контакты

Кадгерины и межклеточные адгезионные контакты



Трансмембранные белки адгезии делятся на два суперсемейства:

1. Кадгерины
2. Интегрины

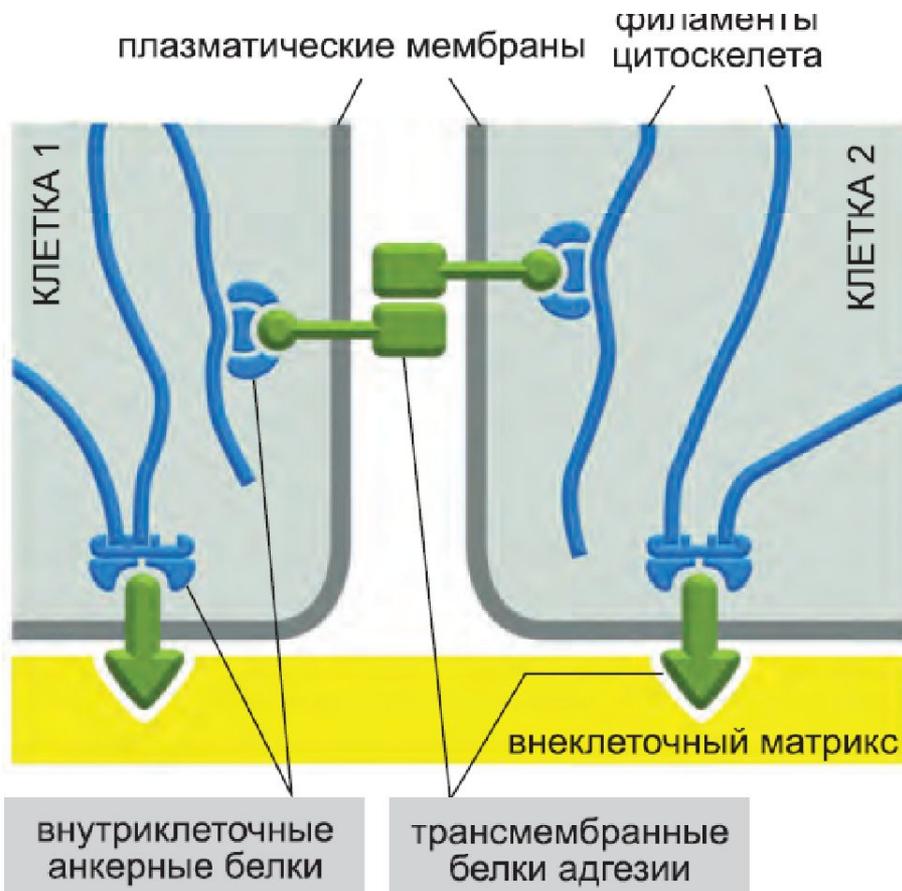


Рис. 19.4. Трансмембранные белки адгезии связывают цитоскелет с внеклеточными структурами. Внешняя связь может осуществляться с другой клеткой (прикрепление клетки к клетке, опосредованное, как правило, кадгеринами) или с внеклеточным матриксом (прикрепление клетки к матриксу, опосредованное, как правило, интегринами). Внутренняя связь с цитоскелетом обычно непрямая и осуществляется через якорные белки, см. далее.

Прикрепительные контакты

Кадгерины и межклеточные адгезионные контакты

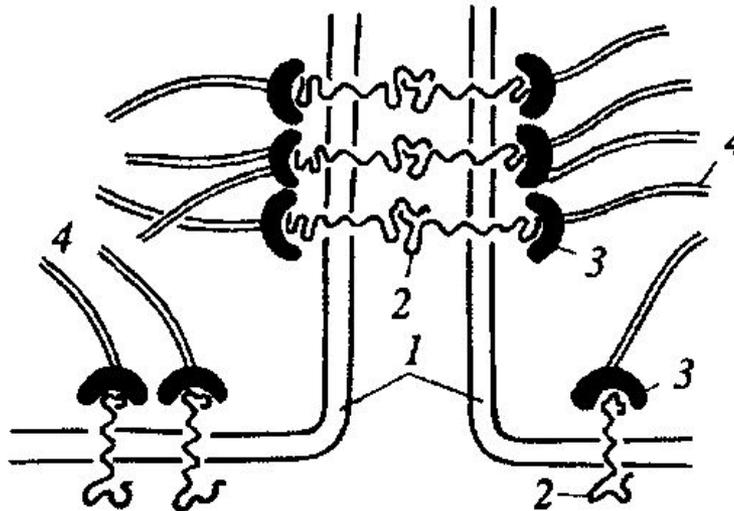


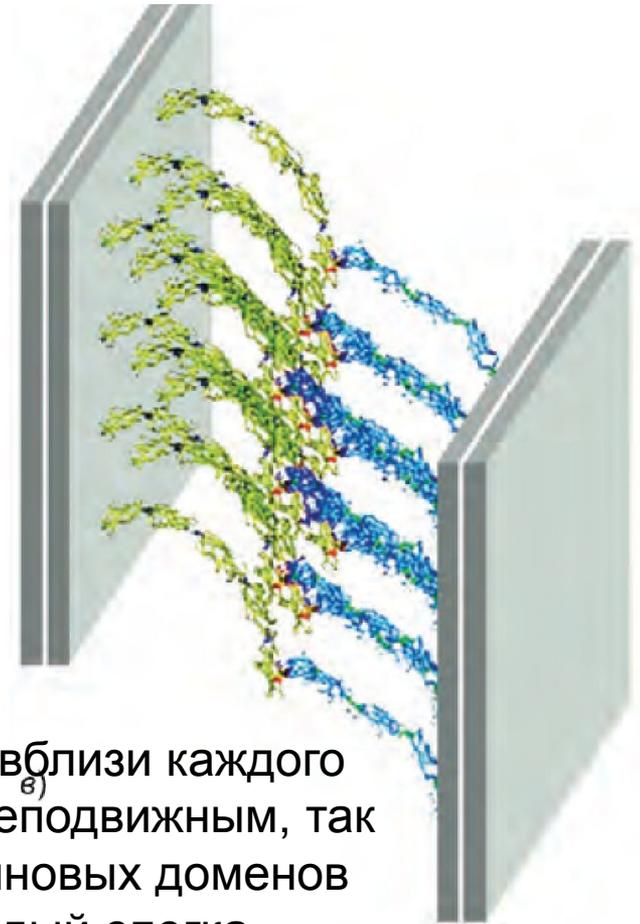
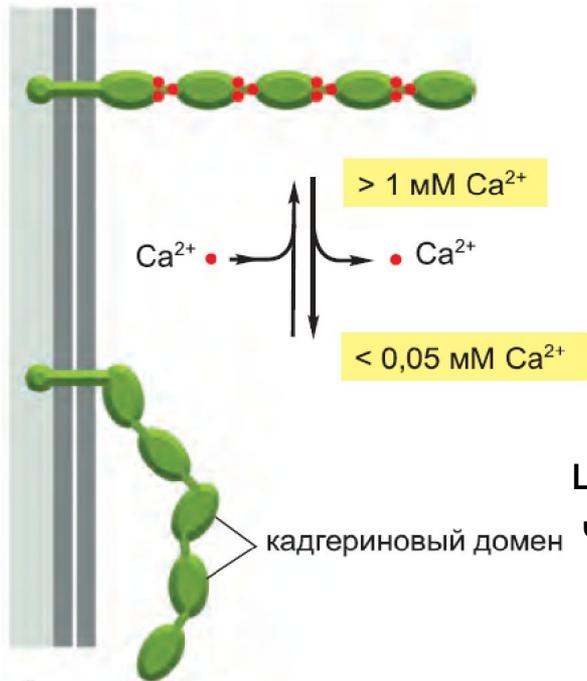
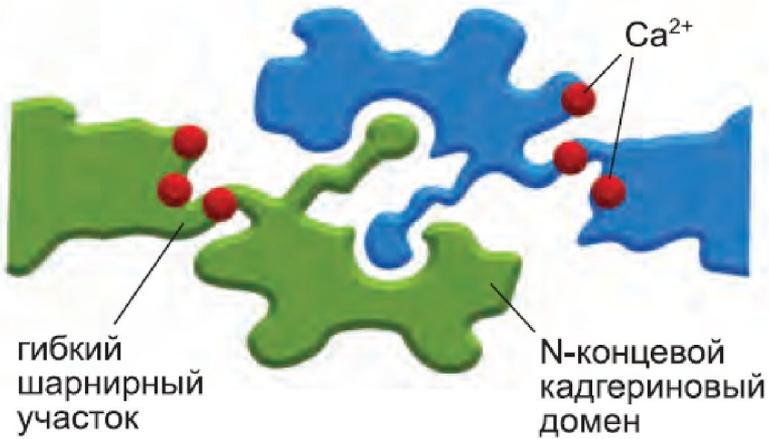
Рис. 149. Схема строения заякоривающих адгезивных соединений
1 – плазматическая мембрана; 2 – трансмембранные линкерные гликопротеиды;
3 – внутриклеточные белки сцепления;
4 – элементы цитоскелета

Первые три открытых кадгерина названы согласно тому, в какой ткани они встречаются чаще всего: ***E-кадгерин*** обнаружен на поверхности клеток многих эпителиальных тканей; ***N-кадгерин*** — на поверхности нервных и мышечных клеток, а также клеток хрусталика; и, наконец, ***P-кадгерин***, обнаруженный на поверхности клеток плаценты и эпидермиса. Все они также присутствуют и в других тканях; N-кадгерин, например, вырабатывается фибробластами, а E-кадгерин экспрессируется в некоторых частях мозга



Рис. 19.6. Разнообразие кадгеринов центральной нервной системы. На диаграмме показаны участки мозга мышиноного эмбриона, в которых экспрессируются различные классические кадгеринины. Кроме них, в мозге вырабатывается еще 70 кадгеринов, классических и неклассических. Считается, что сложный характер их экспрессии отражает их роль в создании и поддержании структурной целостности этого сложно устроенного органа.

Имеют небольшое сродство к своим партнерам. Прочность соединения достигается за счет параллельного образования многих слабых связей.

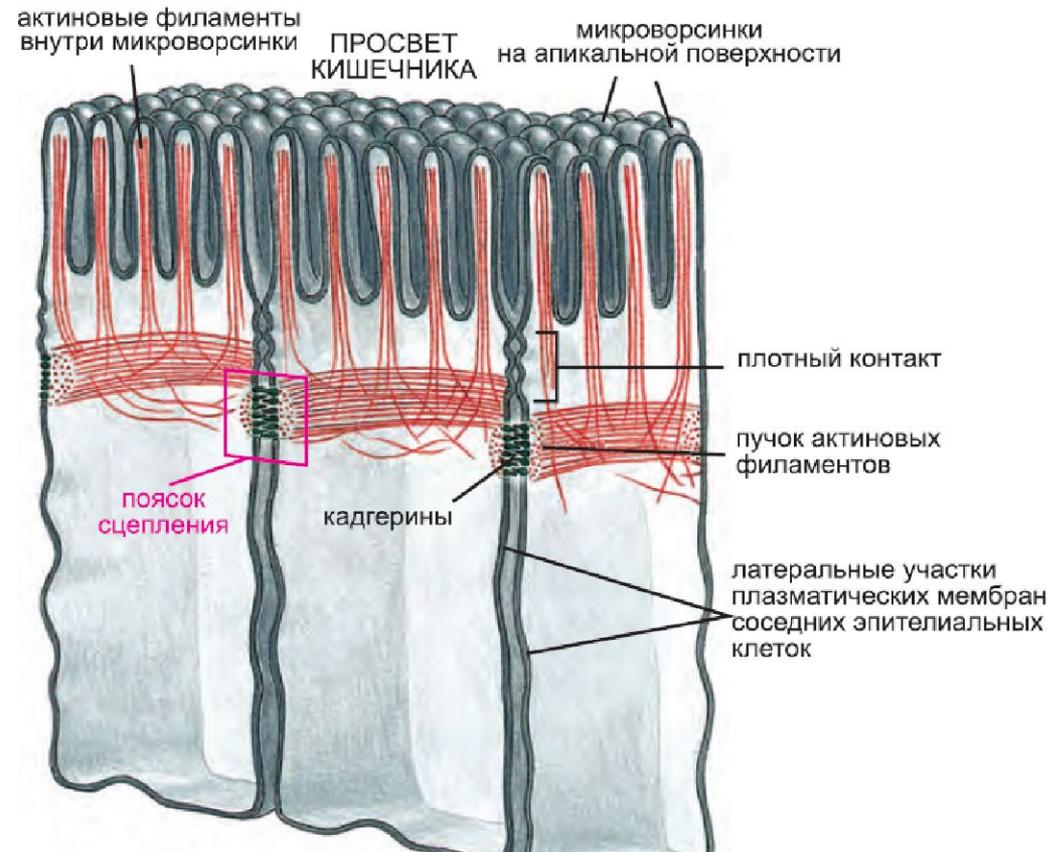
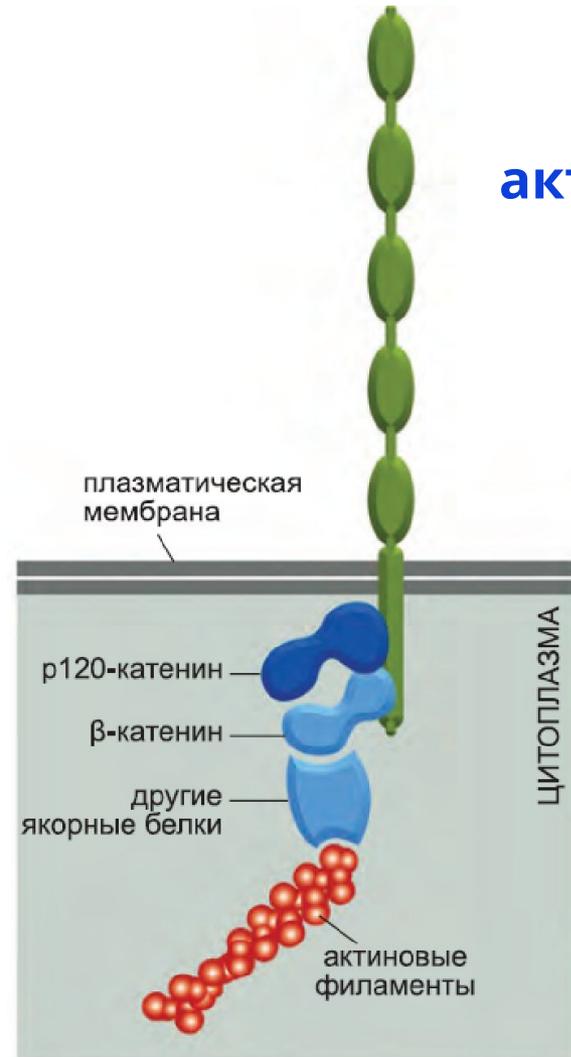


Ионы Ca^{2+} связываются вблизи каждого шарнира и делают его неподвижным, так что вся цепочка кадгериновых доменов ведет себя как твердый слегка изогнутый стержень.

Катенины связывают классические кадгерины с актиновым цитоскелетом

Главные представители катенинов: ***β-катенин*** и его близкий родственник ***γ-катенин (плакоглобин)***

Адгезионные контакты координируют актин-опосредованную подвижность соседних клеток (*адгезивный поясок*)



Адгезивный пояс

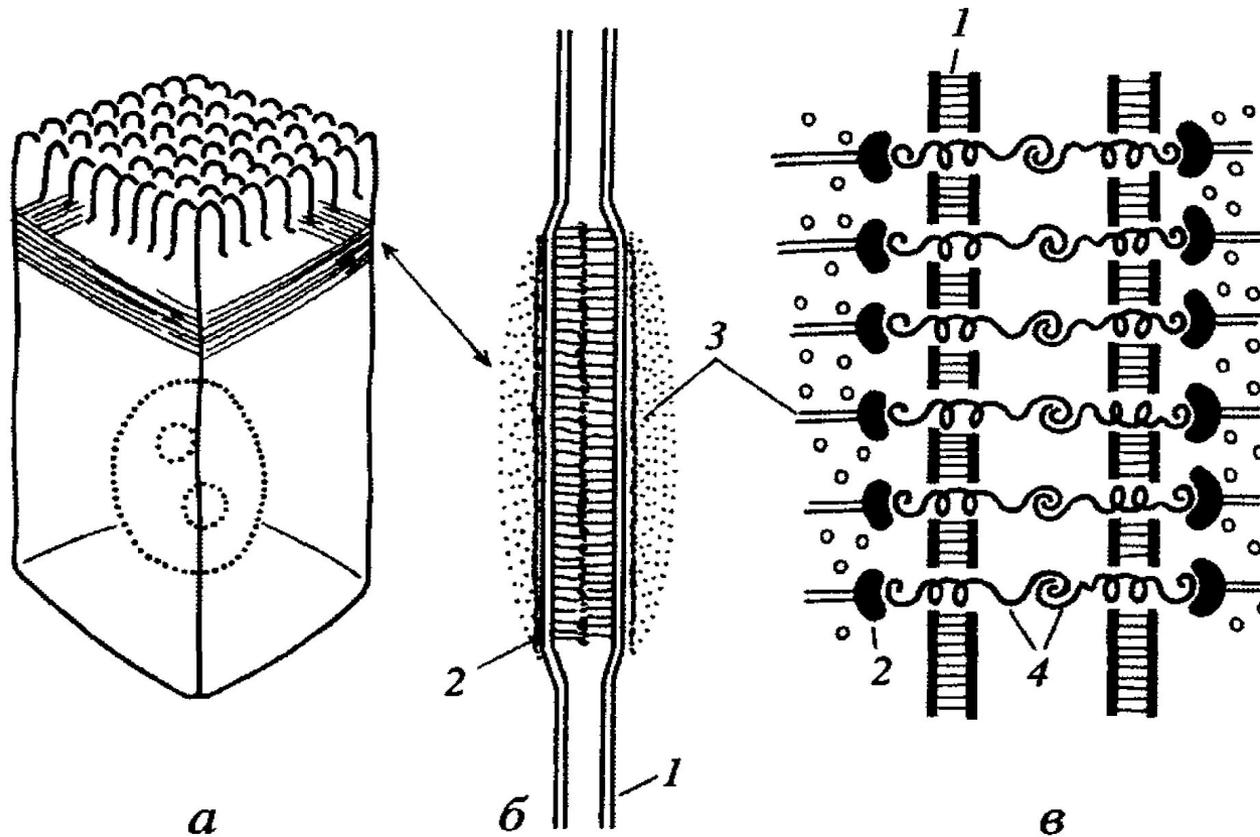


Рис. 150. Адгезивный (сцепляющий) пояс (лента)

a – расположение его в клетке; *б* – вид на ультратонком срезе; *в* – схематическое изображение. 1 – плазматическая мембрана; 2 – слой винкулина; 3 – актиновые микрофиламенты; 4 – линкерные гликопротеиды

Десмосомы придают эпителию механическую прочность

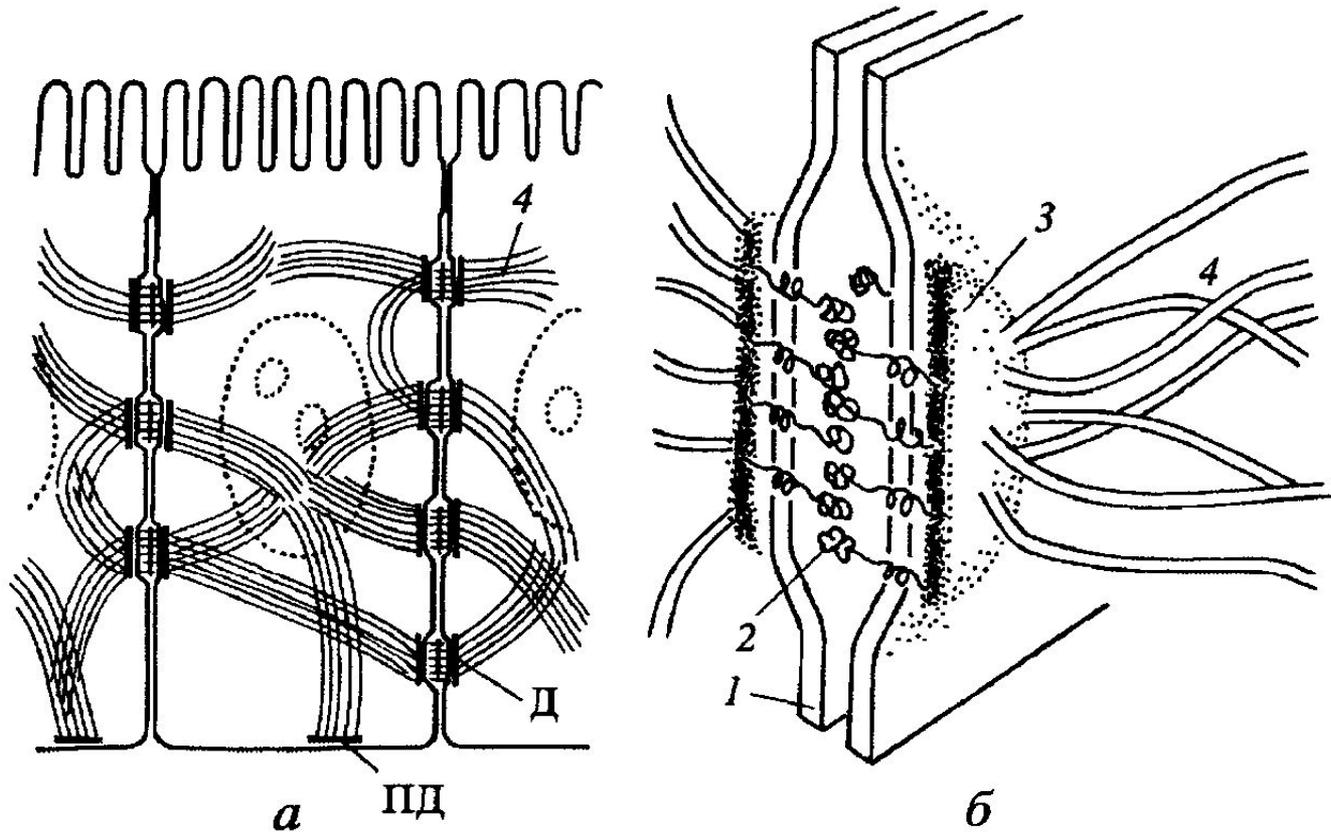
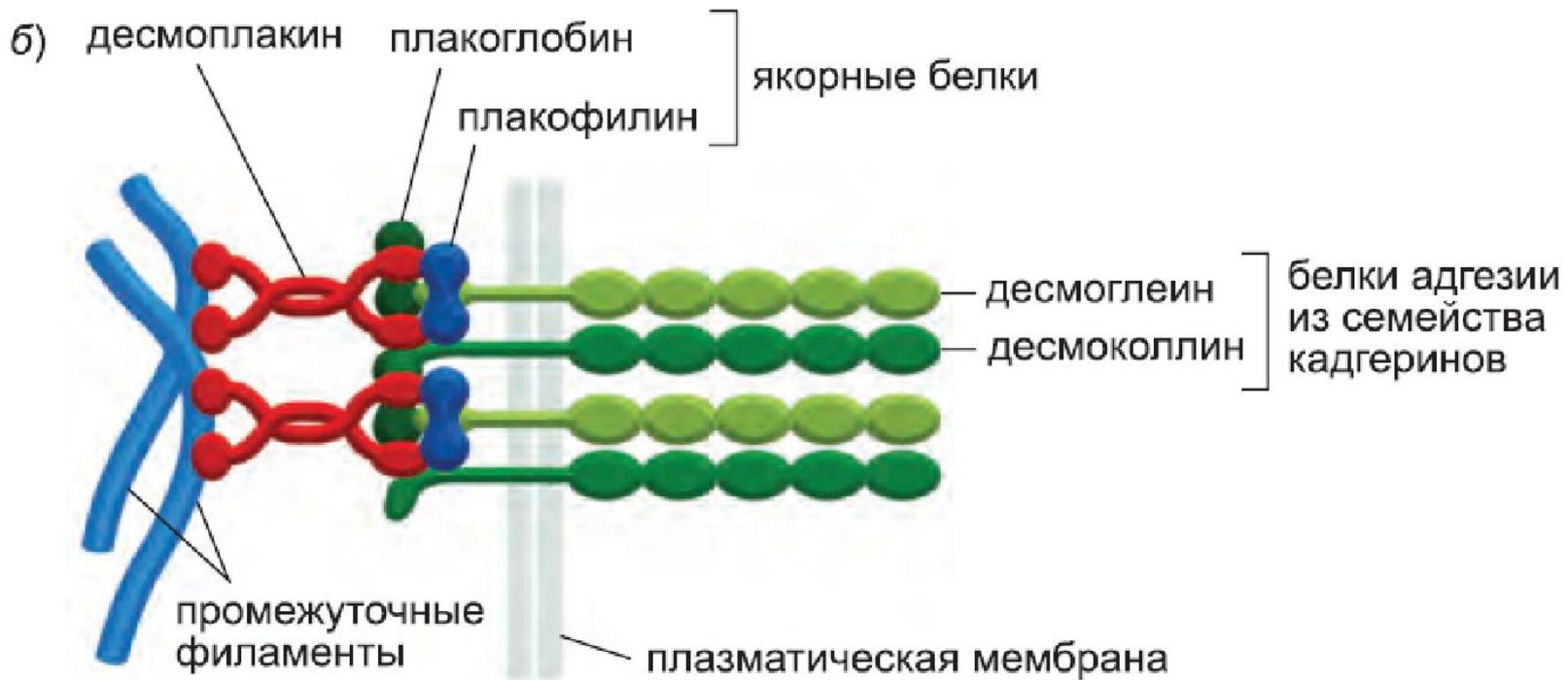


Рис. 152. Десмосома

а – расположение в клетке; *б* – молекулярная схема. 1 – плазматическая мембрана; 2 – десмоглеиновый слой; 3 – слой десмоплакина; 4 – промежуточные филаменты. Д – десмосома; ПД – полудесмосома



Некоторые молекулярные компоненты десмосомы. **Десмоглеин и десмоколлин** - представители кадгеринового семейства белков адгезии. Их цитоплазматические концы связываются с **плакоглобином** (γ -катенином) и **плакофилином** (дальний родственник p120-катенина), который, в свою очередь, связан с **десмоплакином**. Последний связывается с боковыми поверхностями промежуточных филаментов, тем самым закрепляя их на десмосоме.

Итоговая таблица по контактам

Таблица 19.1. Функциональная классификация клеточных контактов

ПРИКРЕПЛЯЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Точки прикрепления актиновых филаментов

1. Межклеточные (адгезионные) контакты
2. Контакты клетки и матрикса

Точки прикрепления промежуточных филаментов

1. Межклеточные контакты (десмосомы)
2. Контакты клетки и матрикса (полудесмосомы)

ЗАПИРАЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

1. Плотные контакты (у позвоночных)
2. Септированные контакты (у беспозвоночных)

КАНАЛООБРАЗУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

1. Щелевые контакты (у животных)
2. Плазмодесмы (у растений)

КОММУНИКАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

1. Химические синапсы (в нервной системе)
2. Иммунные синапсы (в иммунной системе)
3. Передача сигнала между клетками через взаимодействие лиганда с рецептором (Delta-Notch, ephrin-Eph и т.п.). Прикрепляющие, запирающие и каналобразующие соединения, помимо структурной роли, могут выполнять еще и сигнальную функцию

четыре семейства адгезивных белков

IgCAMs , кадгеринны , интегрины и селектины ,составляют большую часть клеточной адгезии

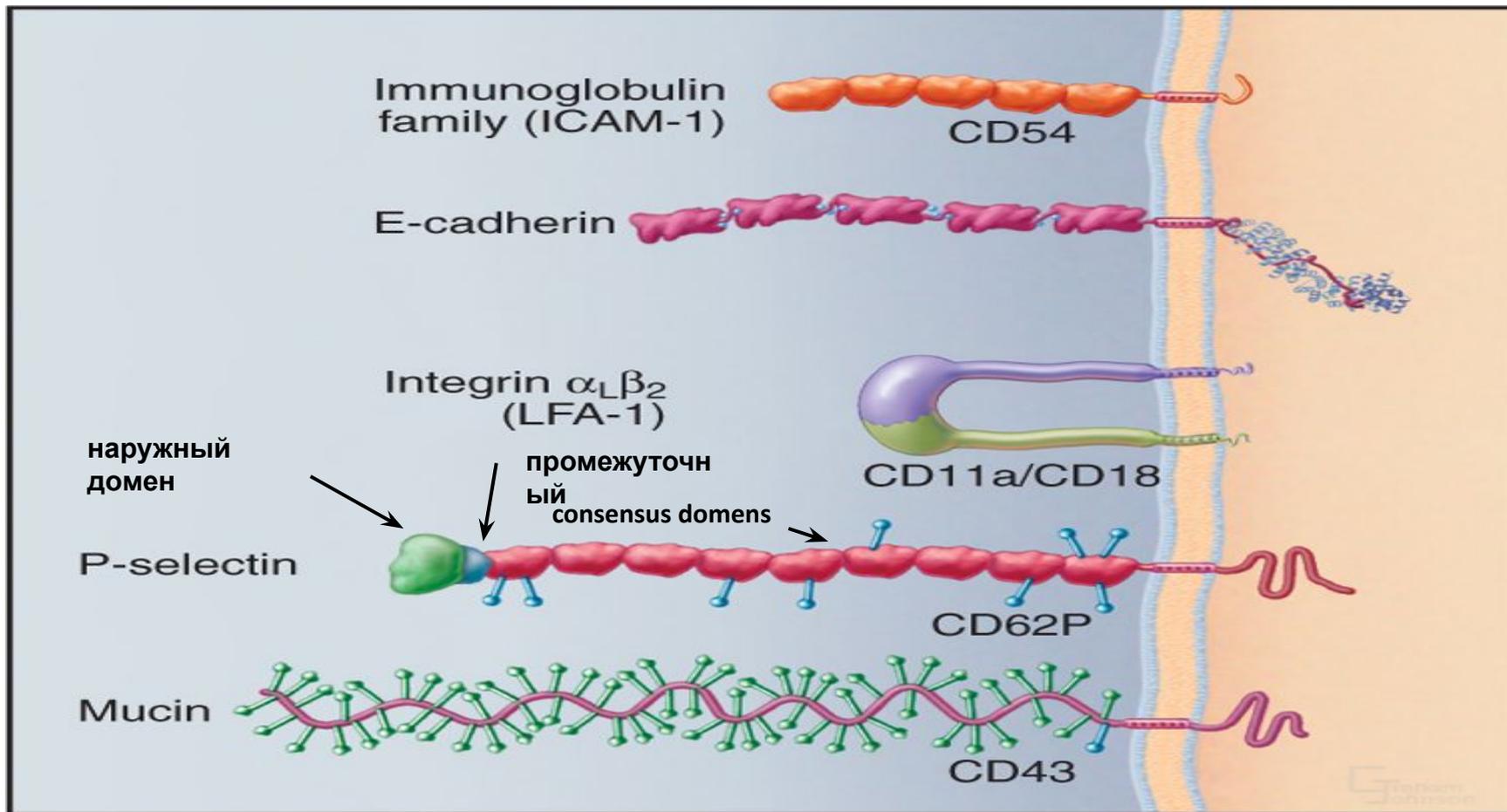
IgCAMs (immunoglobulin-like cell adhesion molecules) и кадгеринны специфически взаимодействуют с дополнительными белками на поверхности клеток -партнеров.

Большинство **интегринов** связываются с внеклеточными матричными молекулами.

Селектины взаимодействуют с гликопротеинами , называемыми муцинами на поверхности клетки, связываются с адресинами

примеры динамичной, селективной адгезии : адгезия тромбоцитов друг к другу во время ремонта повреждения мелких кровеносных сосудов и свертывании крови и адгезии лейкоцитов к эндотелиальных клеток, выстилающих кровеносные сосуды воспаленных тканей

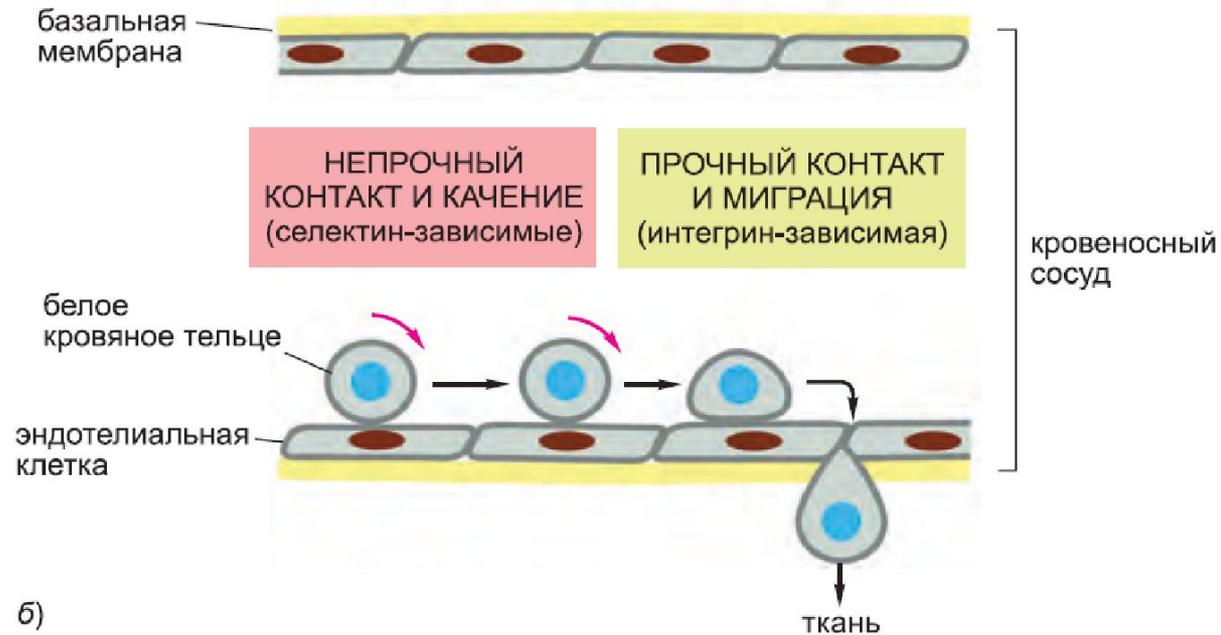
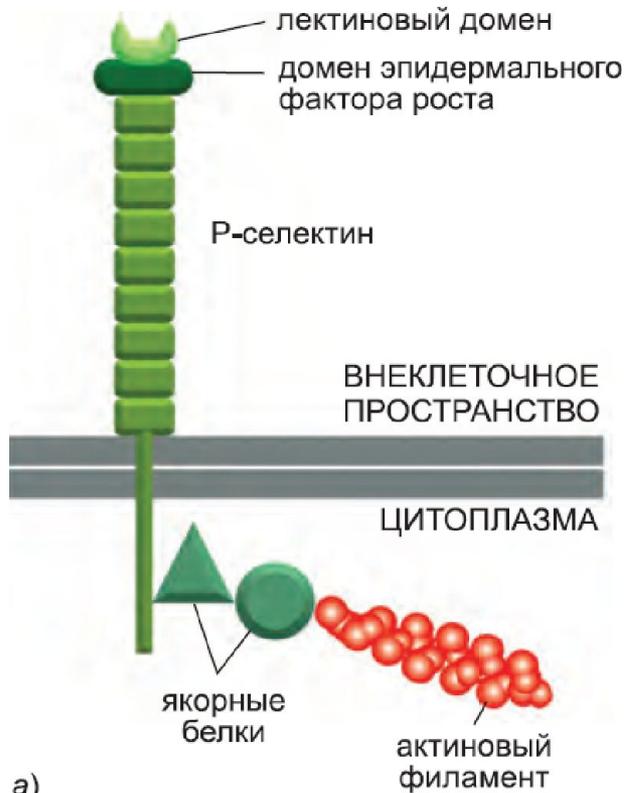
Основные классы адгезивных белков



Селектины — тканевые лектины, обладающие сродством к концевым остаткам маннозы и фукозы. Для связывания С-селектинов с лигандами необходимо присутствие ионов кальция. Селектины: P (от Platelet— тромбоцитарный), E (от Endothelial— эндотелиальный) и L (от Lymphocyte— лимфоцитарный). Селектины — трансмембранные белки с коротким цитоплазматическим участком, связанным с молекулами кальмодулина, актина. Кальмодулин предотвращает «смывание» (шединг) селектинов. Консенсусных доменов (согласительных повторов): L — 2, E — 6, P — 9.

Селектины опосредуют временные межклеточные контакты в кровяном потоке

Селектины являются поверхностными углевод-связывающими белками (*лектинами*), участвующими в **установлении различных временных межклеточных адгезионных взаимодействий** в кровотоке. Их основная роль (по крайней мере у позвоночных) состоит в участии в воспалительной реакции и в управлении движением лейкоцитов.



Белки суперсемейства иммуноглобулинов участвуют в Ca^{2+} -независимой межклеточной адгезии

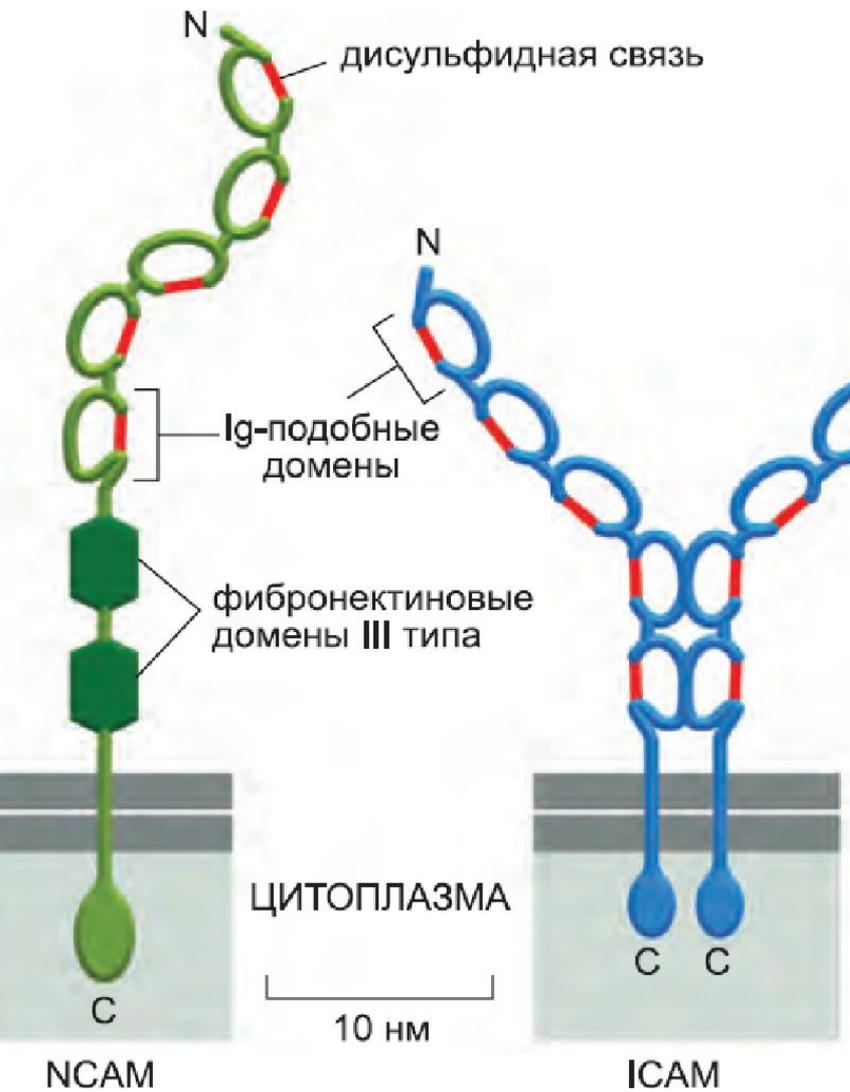
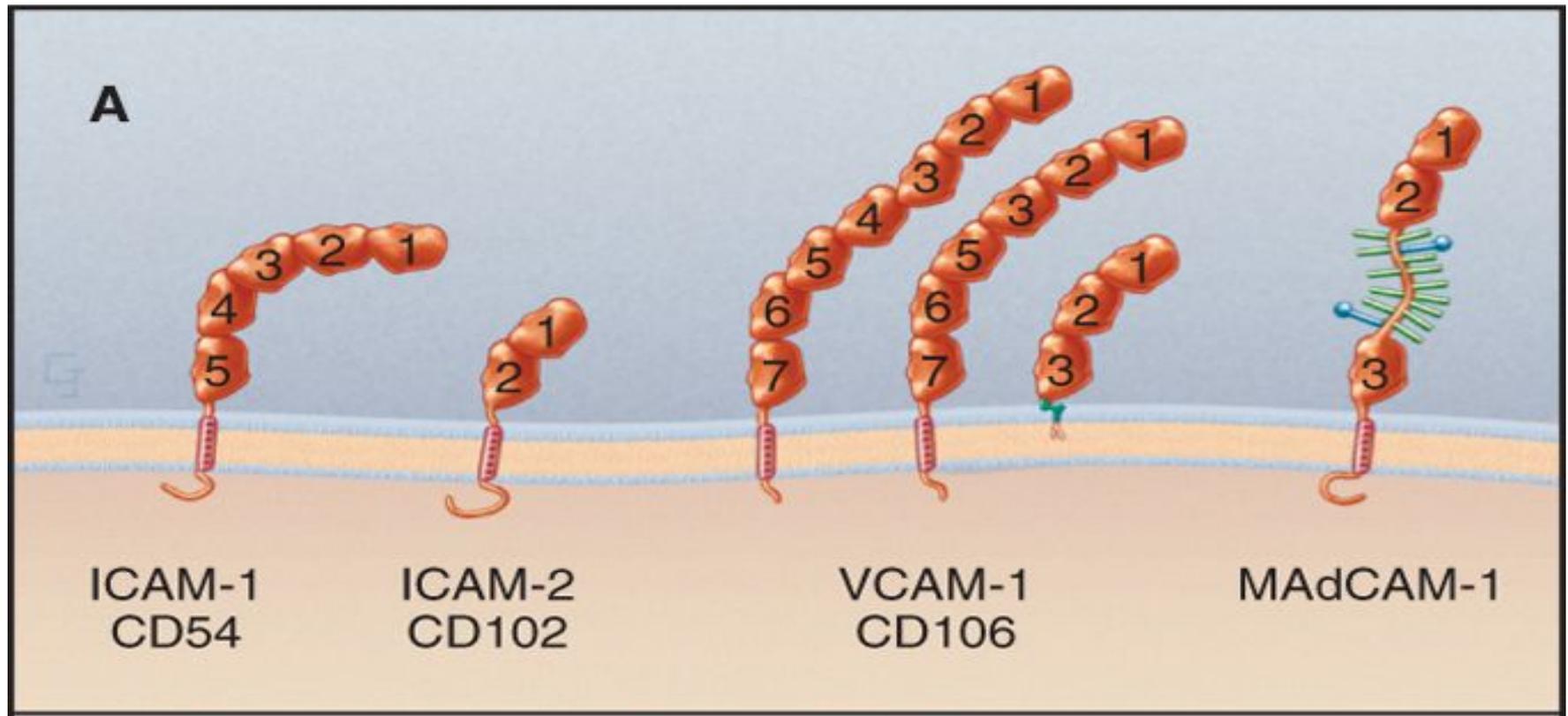


Рис. 19.20. Два белка клеточной адгезии — представители суперсемейства иммуноглобулинов. NCAM вырабатывают нейроны и многие другие клетки; он участвует в гомофильном связывании. Здесь показан лишь его белковый остов; часто к нему ковалентно присоединяются цепи сиаловой кислоты (полисахарид), затрудняющие установление контакта. ICAM вырабатывается в эндотелиальных и некоторых других клетках. Он гетерофильно связывается с интегрином на поверхности лейкоцитов.

IgCAMs - иммуноглобулины



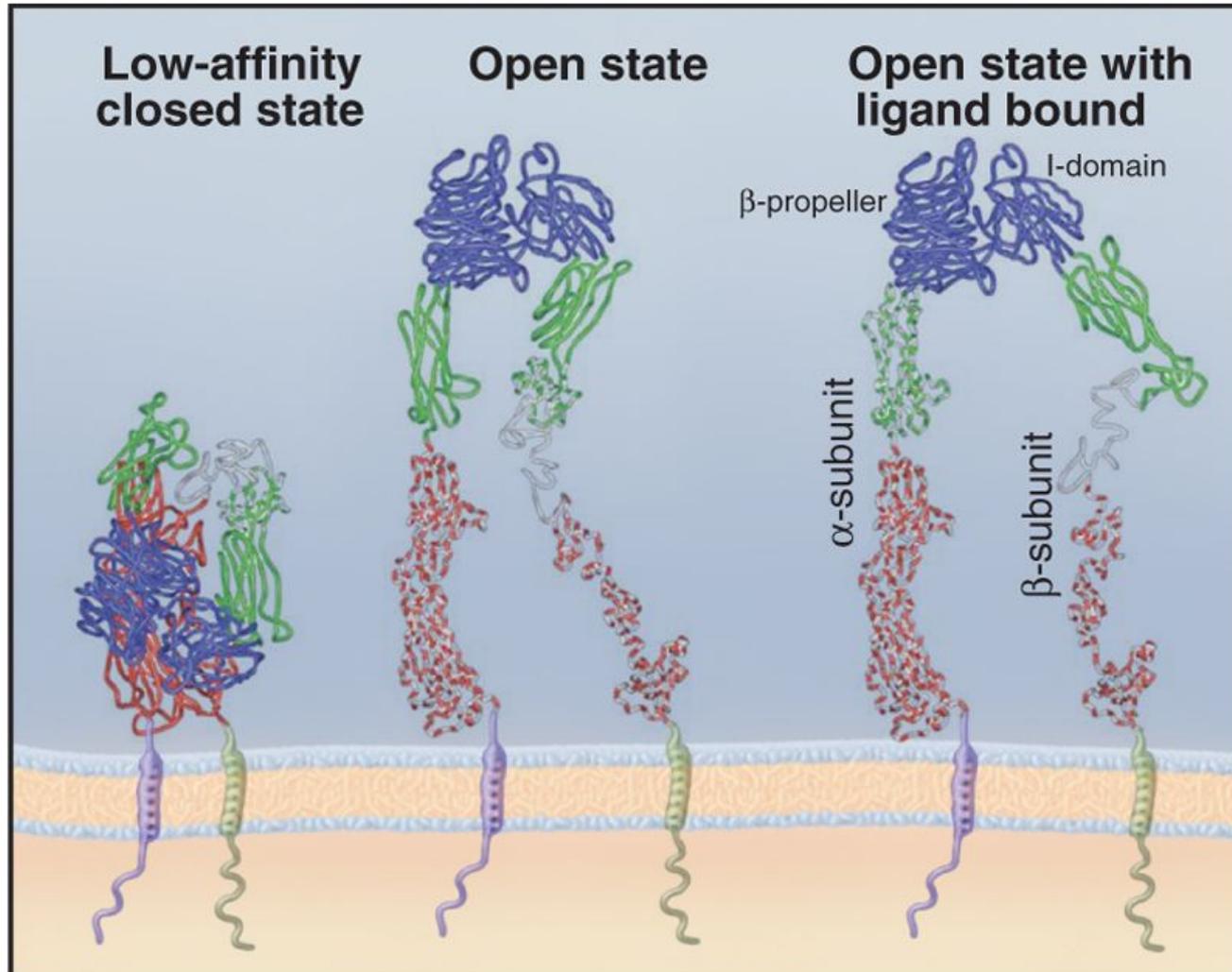
ICAM-1 - Intercellular cell adhesion molecule is binds to integrins of type α -L/ β -2; α -M/ β -2 (CD11a,CD11b,CD18); **ICAM-2** (CD102)- Intercellular adhesion molecule 2 - contain 2 immunoglobulin-like C2-type domains ,is expressed on the endothelial cells, without cytokines ; **VCAM-1** - gene contains 7 Ig domains, and is expressed on both large and small blood vessels only after the endothelial cells are stimulated by cytokines, mediates leukocyte-endothelial cell adhesion and signal transduction; **MAdCAM-1** - mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1, interacts with the leukocyte integrin α -4/ β -7, L-selectin; **PECAM** - Platelet-endothelial Cell Adhesion Molecule

Интегрины – в отличие от кадгеринов участвуют не только в межклеточной, но и в клеточно-матриксной адгезии (полудесмосомные контакты)

Интегрины (как и другие адгезивные молекулы) отличаются от рецепторов гормонов и других внеклеточных растворимых сигнальных молекул более **низким сродством к лиганду и высокой концентрации** на поверхности клеток (в 10–100 раз выше).

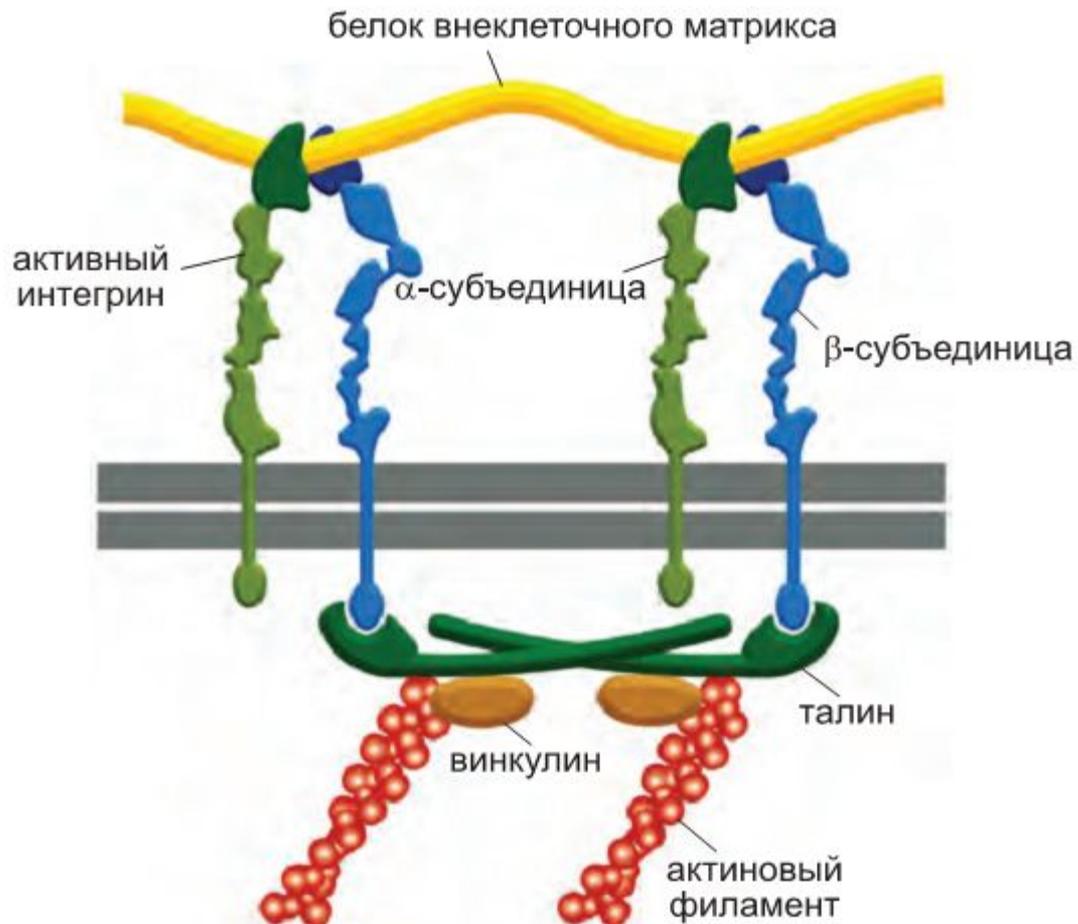
Также работает **принцип «застежки»**. Прочное соединение обеспечивается кластеризацией интегринов, формирующих бляшку, на которой заякорено множество филаментов цитоскелета, так же как в случае десмосом в эпидермисе или фокального контакта между фибробластом и дном чашки Петри.

Разные конформации интегринов



Интегрины (24 формы) – трансмембранные гетеродимеры, связанные с цитоскелетом

Структура активной молекулы интегрина, связывающей внеклеточный матрикс с актиновым цитоскелетом.



Интегрины – димеры из α и β субъединиц – трансмембранных гликопротеинов (возможно 18 α и 8 β). Домены субъединиц – гликолизированный внеклеточный (90% полипептидной цепи), гидрофобный трансмембранный, и внутриклеточный.

Связывание магния и кальция необходимо для адгезии, у 50% дополнительный α 1-домен содержит центр адгезии,

зависимый от ионов магния и кальция.

Неспецифичные интегрины (на разных клетках) – $\alpha 6 \beta 4$ - связывают ламинин (гликопротеин из 3-х цепей с –S-S-

связями), фибронектин – $\alpha 5 \beta 1$;

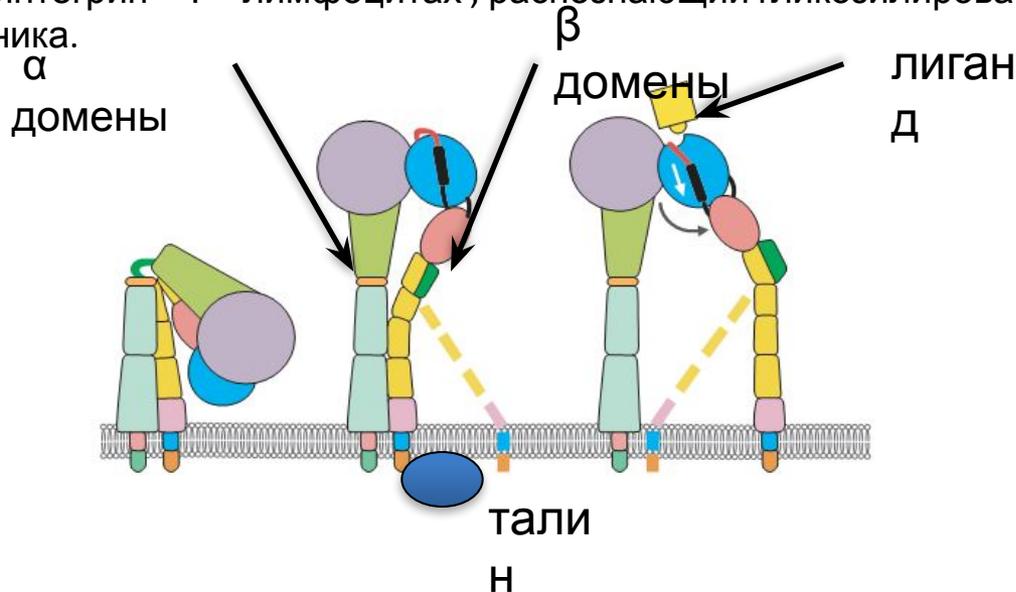
$\beta 1$ - связывает рецептор эндотелия VCAM-1, фибронектин, ламинин, коллаген, фибриноген

Специфичные – $\alpha \beta 2$ – присутствуют в лейкоцитах – связываются с ICAM (Intercellular adhesion molecules);

$\alpha 2 \beta 3$ – связывает фибриноген, белки комплемента C3b, фактор Виллембранда – в тромбоцитах,

$\alpha IIb, \beta 3$ - фибриноген, $\alpha E \beta 7$ - Т-лимфоцитах, связывается с E-селектин в слизистых оболочках;

$\alpha 4 \beta 7$ -интегрин – Т – лимфоцитах, распознающий гликозилированный адрессин MadCAM на энтероцитах кишечника.



Адгезия и сигнализация с помощью

интегринов

Слабая адгезия - разбираются в течение минут, если не захватываются винкулином и талином – белками, которые инициируют связывание интегринов с матриксом. В дальнейшем в комплекс привлекаются паксиллин и α -актинин, вызывающие кластеризацию интегриновых рецепторов и связывание филаментов цитоскелета – **образуется фокальный контакт.**

За счет натяжения миозина прикрепленного к актину в случае $\alpha 5 \beta 1$, или при связывании лигандов (например факторов роста) с интегринными белками происходит активация взаимодействия интегринного рецептора с дополнительным участком на фибронектине, что привлекает киназу фокальных адгезий (ФАК), и запускает внутриклеточную сигнализацию.

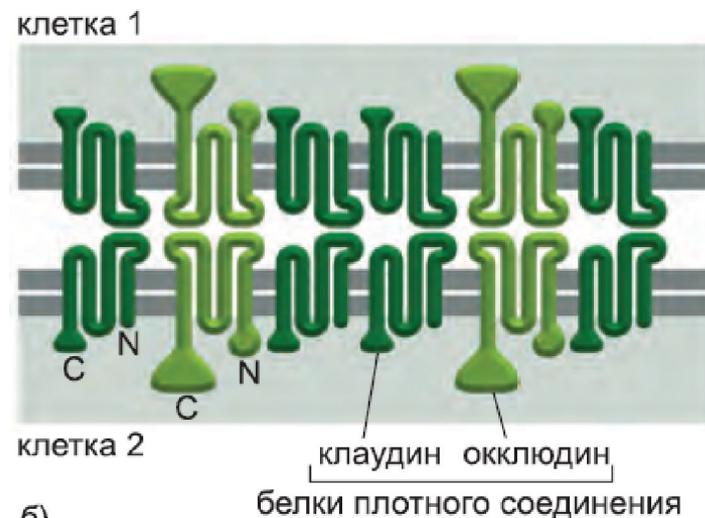
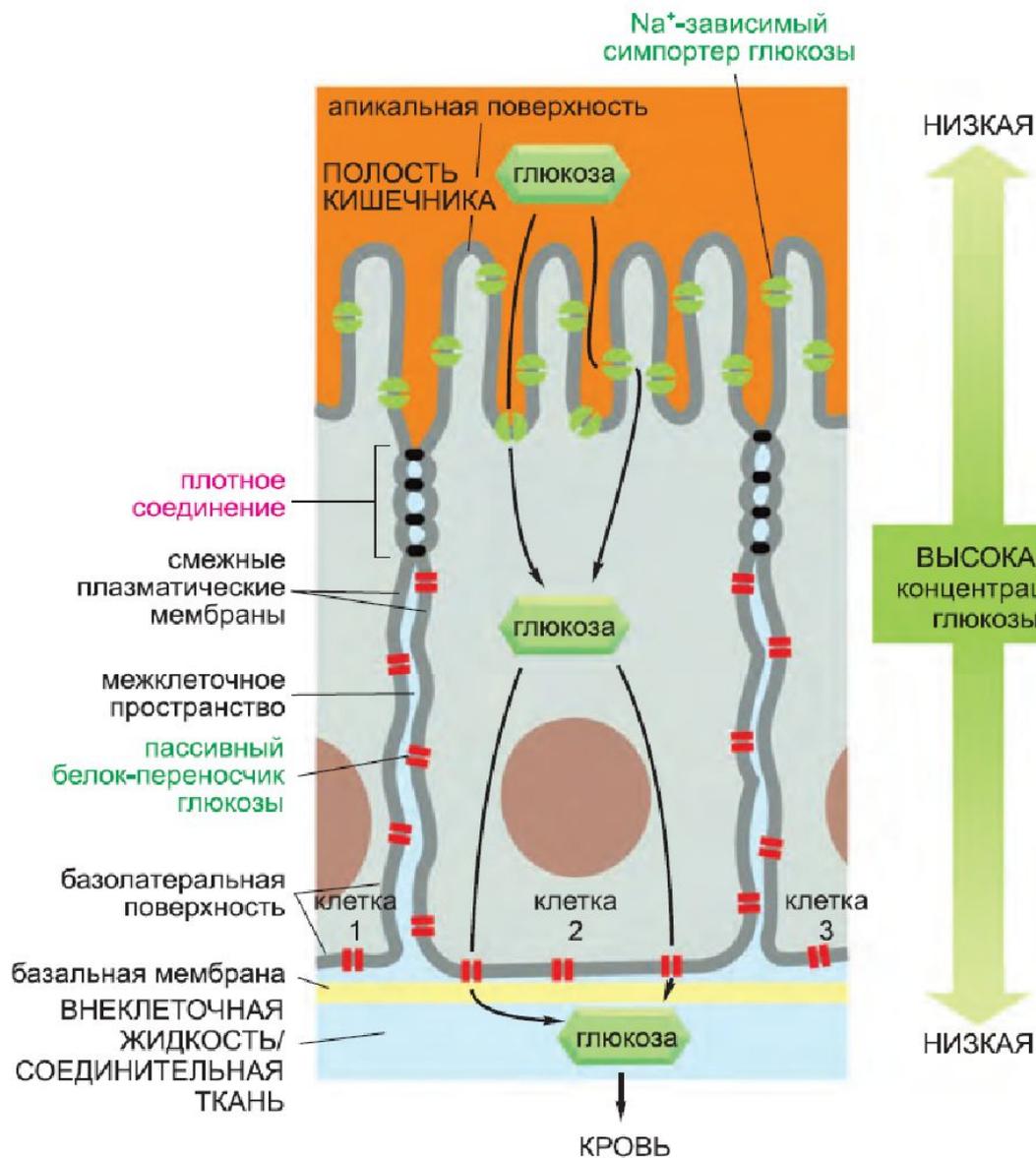
Активации интегринного рецептора - связывании с ФАК - происходит фосфорилирование SH2 домена белка паксиллина, и связывание с ним и с ФАК киназой - киназой Src, через ее SH2 домен. **Src киназа** активирует адапторный белок Grb2 - через него активация GEF (guanine nucleotide exchange factor) – активация малой ГТФазы RAS.

Функции :

- 1) Участие в адгезии с матриксом
- 2) Участие в межклеточных взаимодействиях
- 3) трансдукция сигналов – через Src киназу, активацию Ras и MAPK пути (пролиферации)
- 4) участие в движении клетки и изменении ее формы – за счет связывания с цитоскелетом.

Запирающие контакты

Плотные контакты и организация



Плотные контакты между эпителиальными клетками герметизируют пространство между ними и служат «изгородью», предотвращая диффузию апикальных белков (и липидов) в базальную область, и наоборот

Плотные

контакты

Компоненты – тяжи белков.

Белки: окклюдины и клаудины.

Эффективность контактов зависит от количества тяжей. На внутренней стороне мембраны плотные контакты связаны с актиновым цитоскелетом.

Функции:

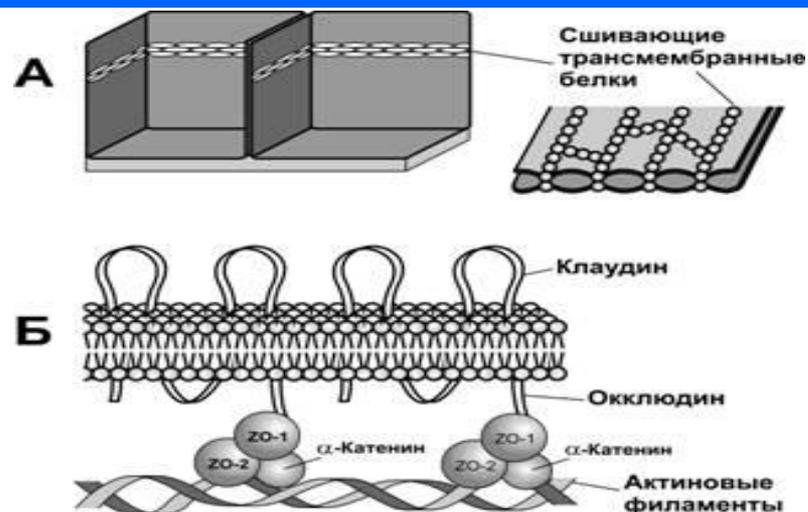
Подавление латеральной диффузии интегральных мембранных белков (разделение доменов, формирование полярного транспорта).

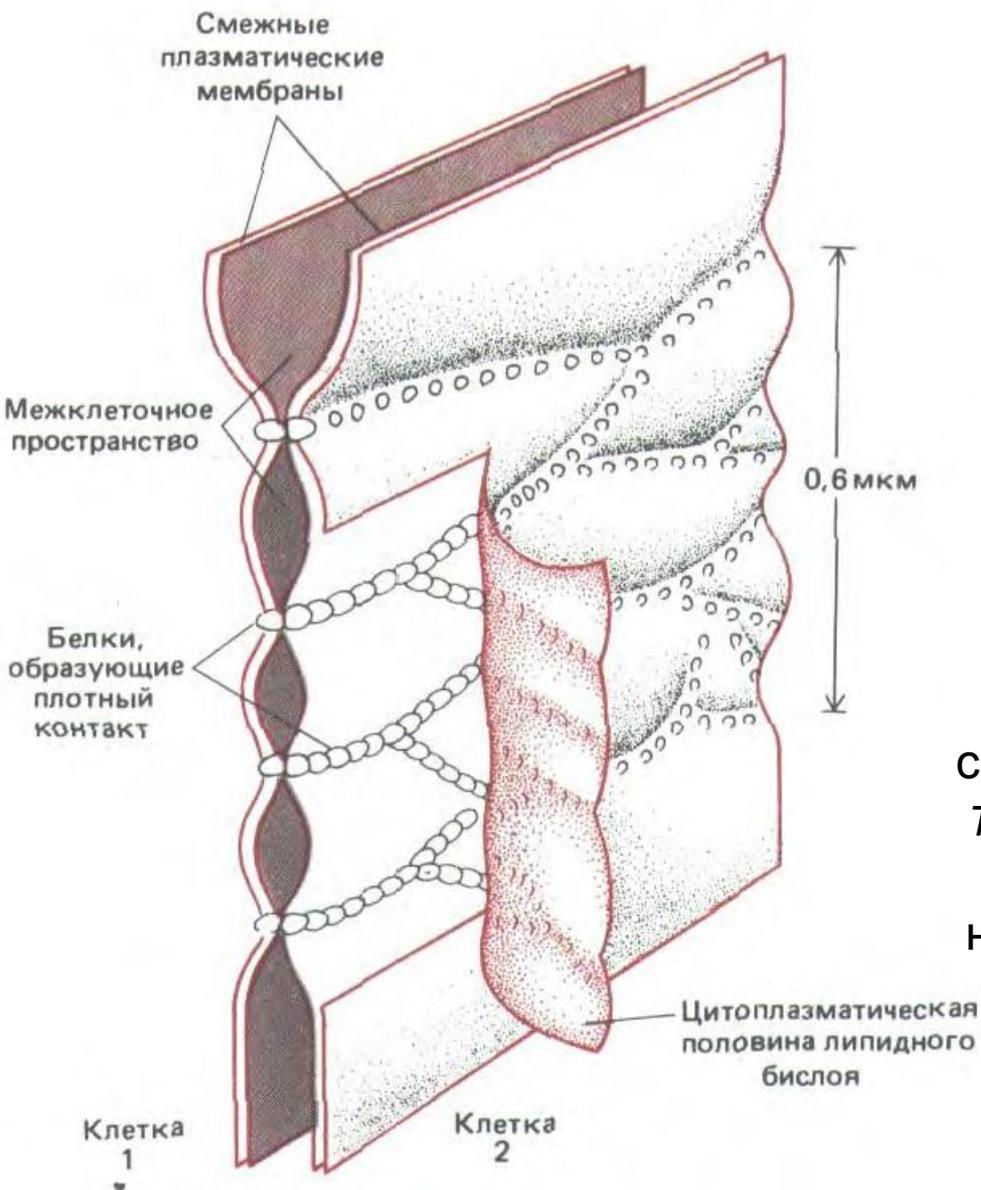
Формирование клеточного пласта, непроницаемого для воды и ионов.

Клаудины -семейство из 24 белков 20–27 кД.

Молекулы клаудина и окклюдина, проходят через плазмолемму 4 раза.

COOH-конец молекулы большинства клаудинов связывается с белками zonula occludens ZO-1, ZO-2 и ZO-3





Основными трансмембранными белками, формирующими эти волокна, являются *клаудины* и *окклюдин*

Считают, что в размещении плотных соединений относительно других структур участвуют внутриклеточные белки скэффолда, принадлежащие семейству *Tjp* (*Tight junction protein*, белок плотного соединения), также называемые ZO-белки (от лат. *zonula occludens* — замыкающая пластинка; так иначе называется плотное соединение)

Каналообразующие соединения

Пути перехода веществ из клетки в клетку: щелевые контакты и плазмодесмы

Эти контакты позволяют соседним клеткам обмениваться небольшими молекулами



Коннексины — трансмембранные белки с четырьмя трансмембранными доменами. Шесть таких белков, собираясь вместе, формируют *полуканал*, или **коннексон**. Если коннексоны в плазматических мембранах двух граничащих друг с другом клеток оказываются соосными, они образуют непрерывный водный канал, соединяющий внутреннее содержимое этих двух клеток

Подобно обычным ионным каналам, отдельные каналы щелевого контакта не остаются открытыми постоянно; они могут переходить из открытого состояния в закрытое, и наоборот. Это зависит от внутриклеточного рН, внутриклеточной концентрации кальция и др.

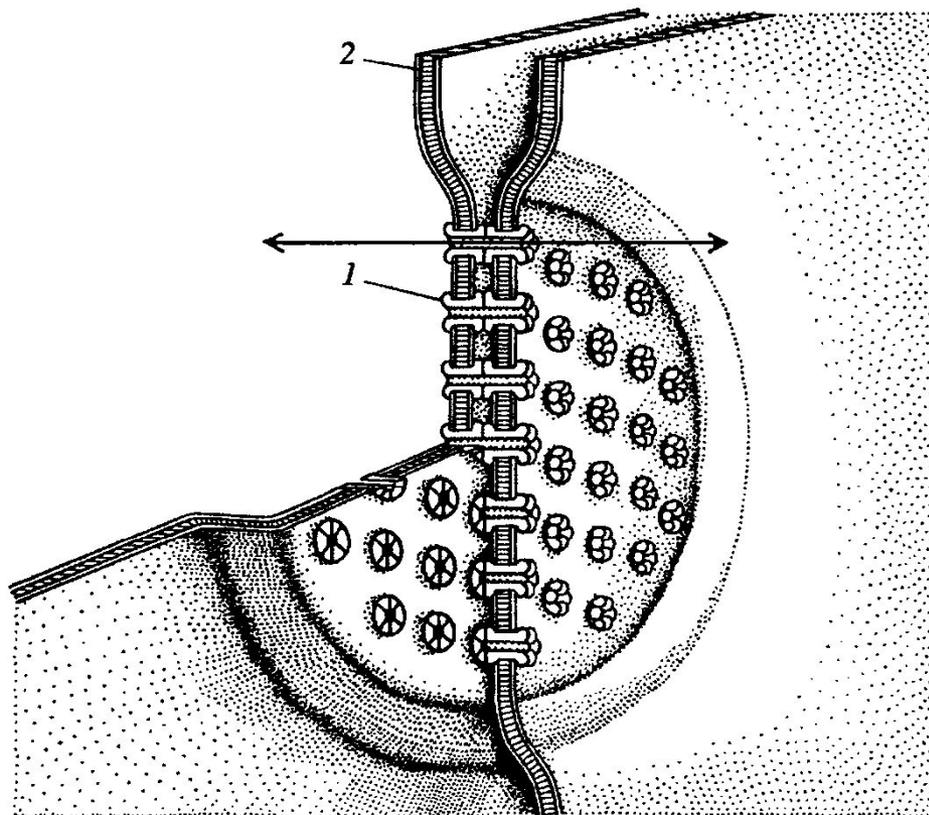
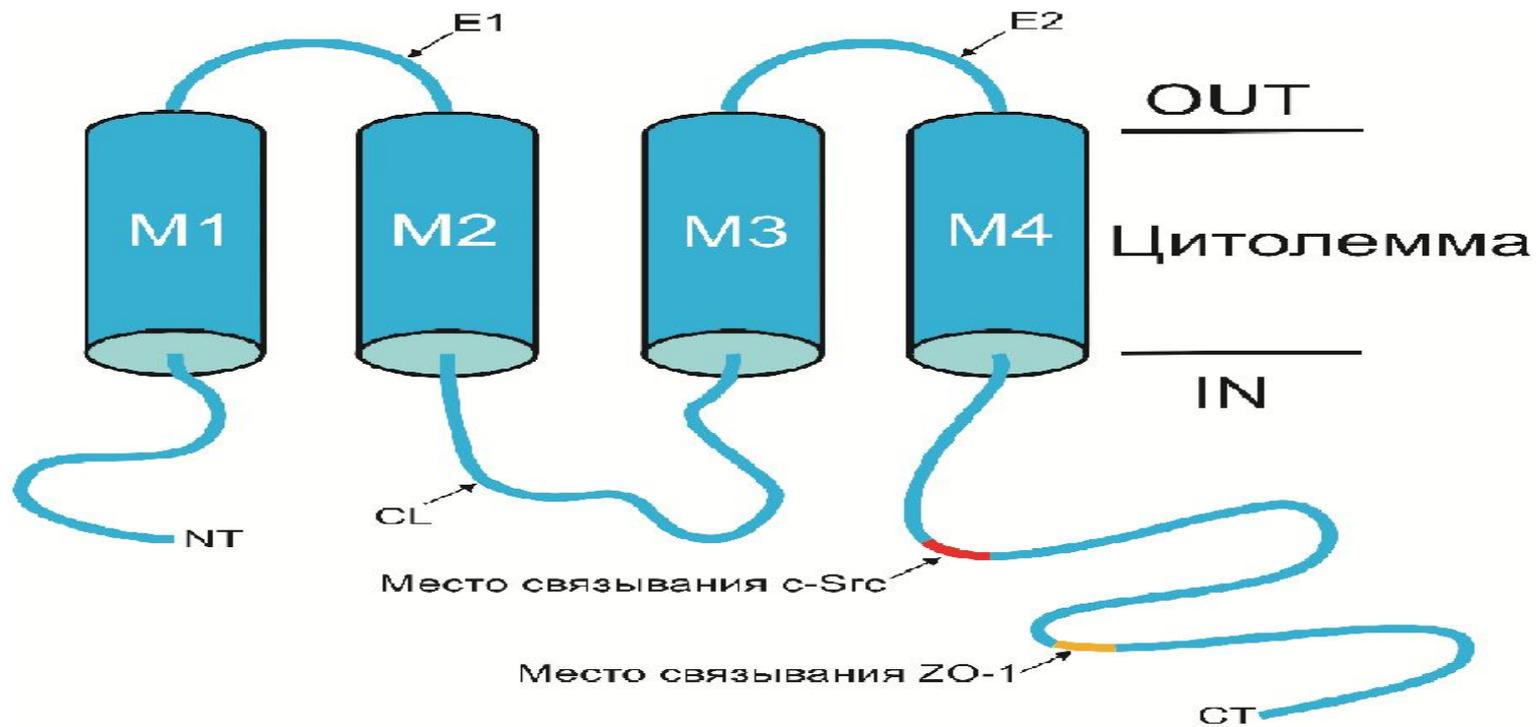
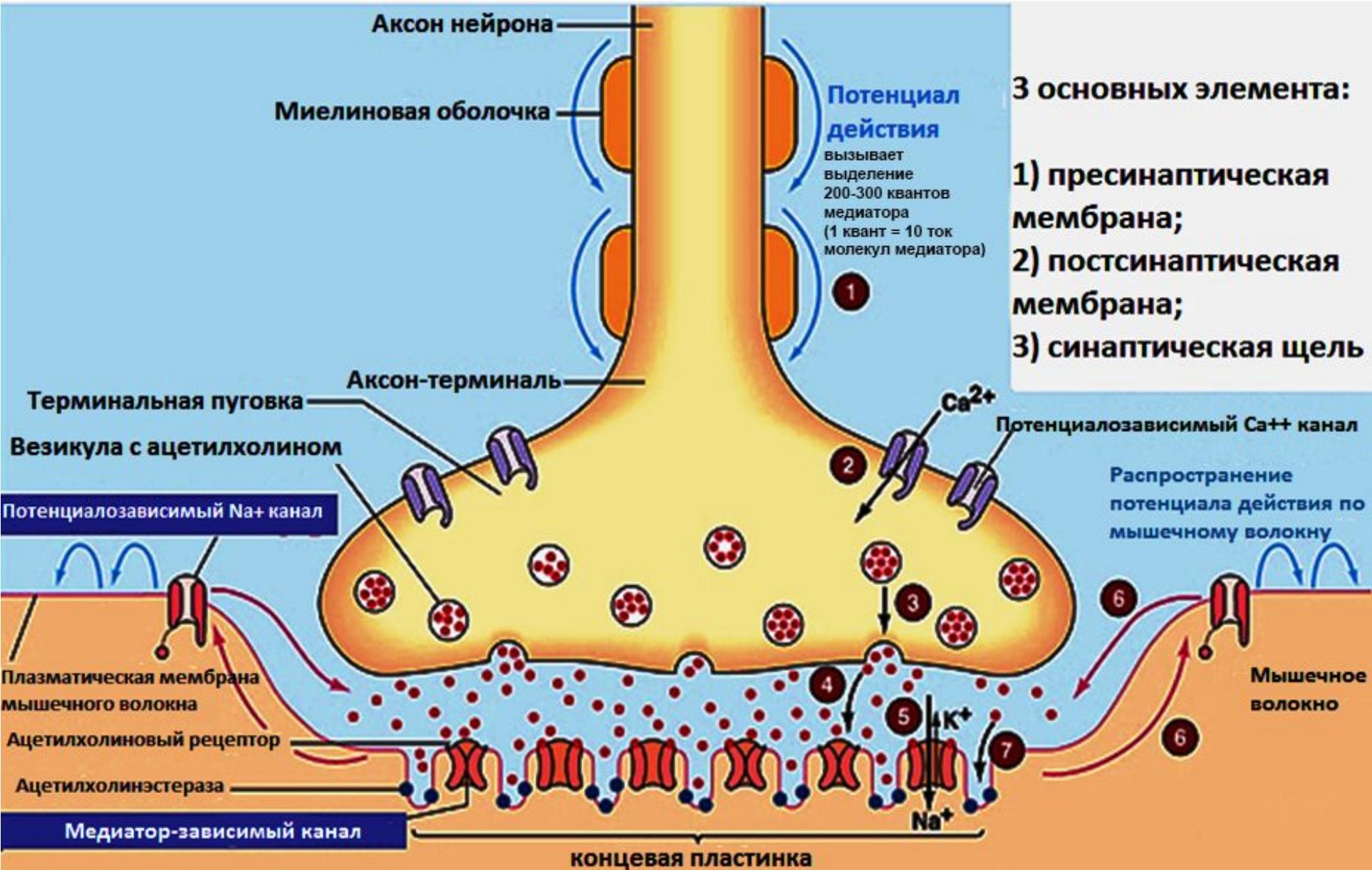


Рис. 154. Схема щелевого соединения
1 – коннексон; *2* – плазматическая мембрана. Стрелка обозначает канал, образованный двумя коннексаонами



- NT домен – консервативный (Cx37, Cx40 и Cx43) -23 а о (α -подгруппа), Cx45 – 18 (γ -подгруппа); M 1-4 – высоконсервативные; CL и CT – петли высоковариабельные;
- внеклеточные петли – E1 и E2 – объединение гемиканалов контактирующих клеток;
- олигомеризация большинства коннексинов (Cx37, Cx40 и Cx45) происходит в ЭР или в КГ – транспорт к мембране
- цитоплазматический белок плотного контакта zonula occludens 1 (ZO-1) – регулирует размер бляшки щелевого контакта
- среднее время полужизни для большинства коннексинов составляет всего 1 – 3 часа << чем адгезивных контактов , затем интернализация в цитоплазму .

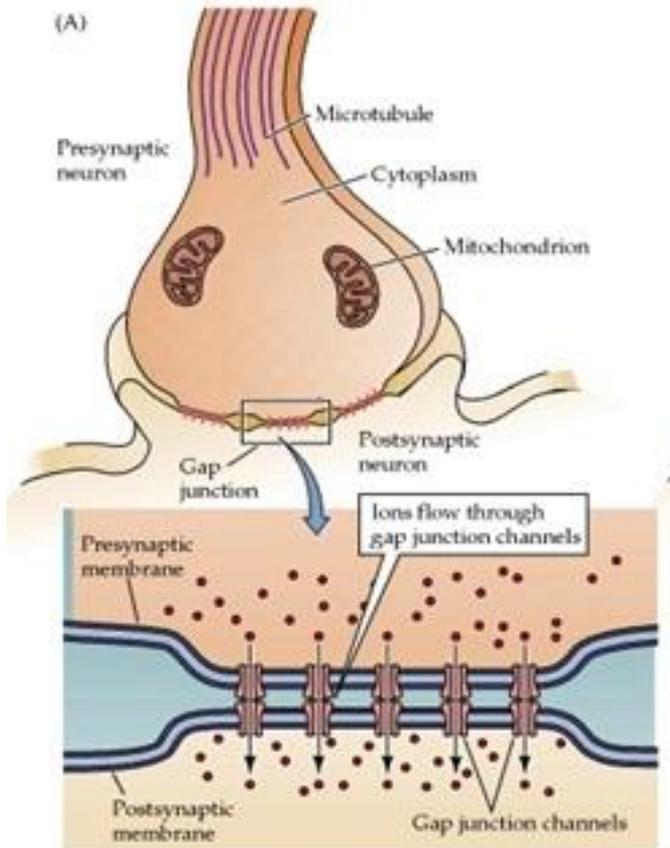
Коммуникационные соединения



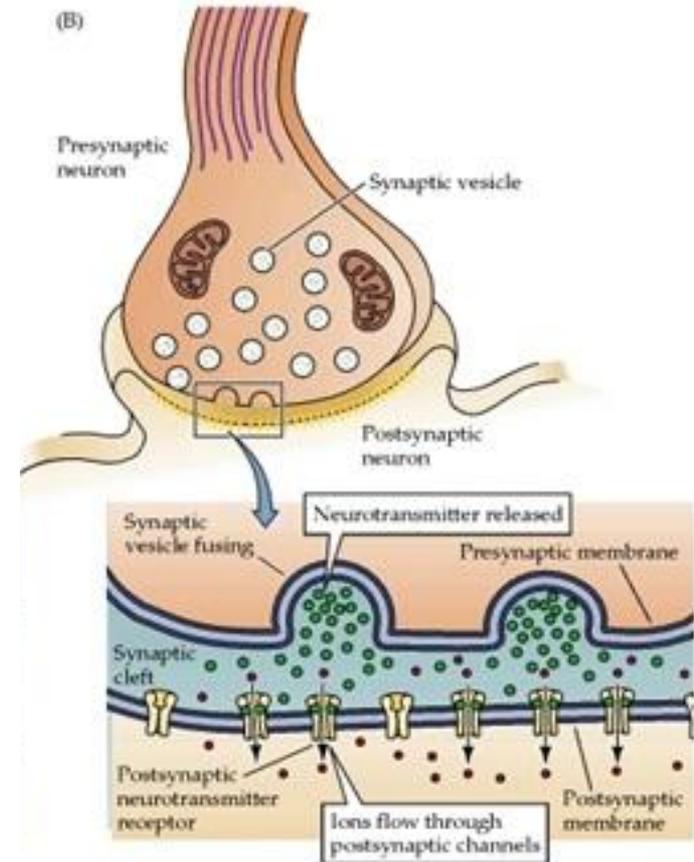
ВИДЫ СИНАПСОВ ПО ТИПУ ПЕРЕДАЧИ ВОЗБУЖДЕНИЯ

Электрический синапс (~1%)

Химический синапс (~99%)



Переда возбуждения за счёт непосредственного действия электрического тока



Переда возбуждения происходит опосредованно: через выделение и действие медиатора

Свойства электрических и химических синапсов

Свойство	Электрические синапсы	Химические синапсы
Проведение ПД	двустороннее	одностороннее
Утомляемость	низкая	высокая
Лабильность	высокая	низкая
Синаптическая задержка	короткая	длинная
Трансформация ритма ПД	не происходит	происходит
Чувствительность к действию электромагнитных излучений		химических агентов
Скорость проведения	быстрая	медленная

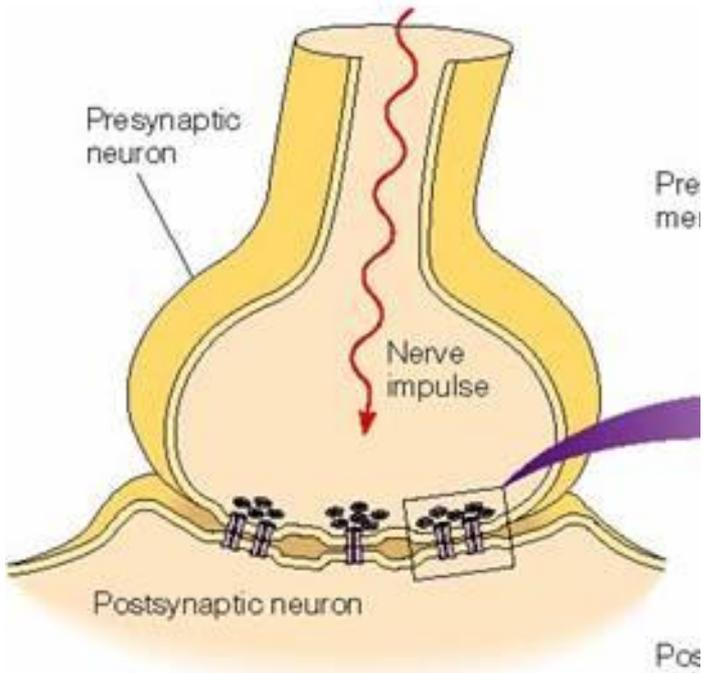
СВОЙСТВА ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ СИНАПСОВ

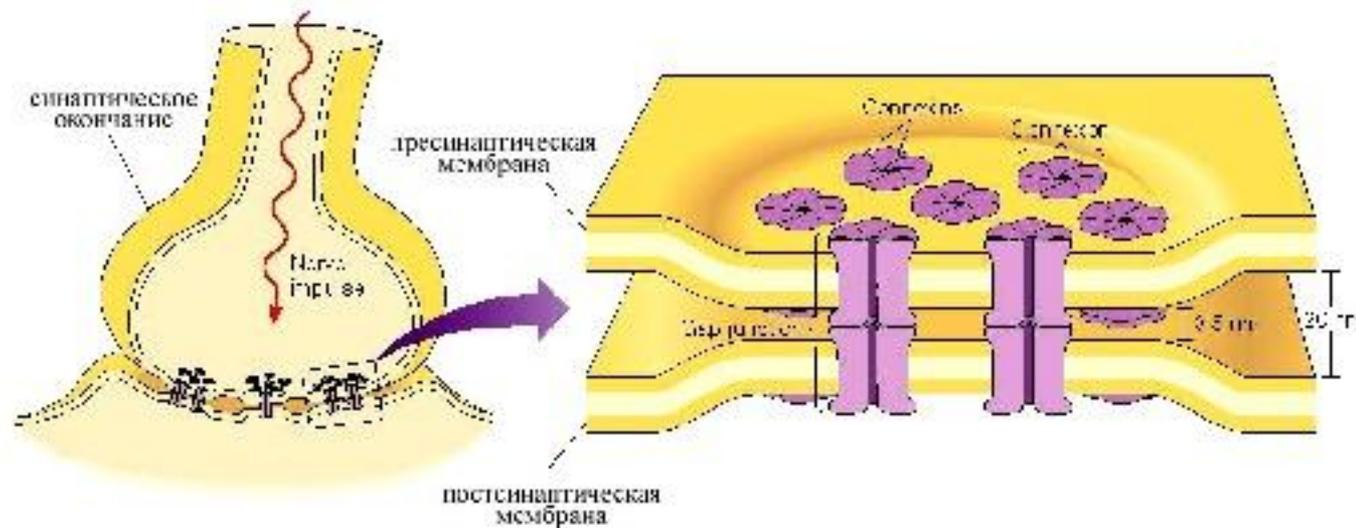
К электрическим синапсам относят:

- структуры с полным слиянием мембран;
- контакты со сближением мембран, разделенных узкой щелью (gap junction);
- близко расположенные участки нейронов, не разделенные глией.

Для электрических синапсов характерны:

- тесное прилегание мембран контактирующих клеток;
- передача импульса – за счет электрического тока;
- быстрое проведение импульса;
- двустороннее проведение возбуждения;
- низкая утомляемость;
- ослабление сигнала при передаче.

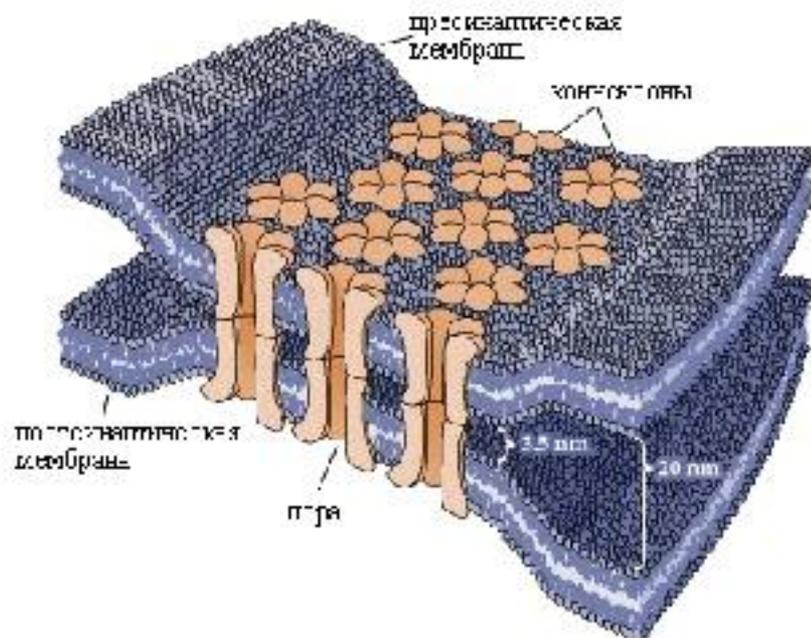




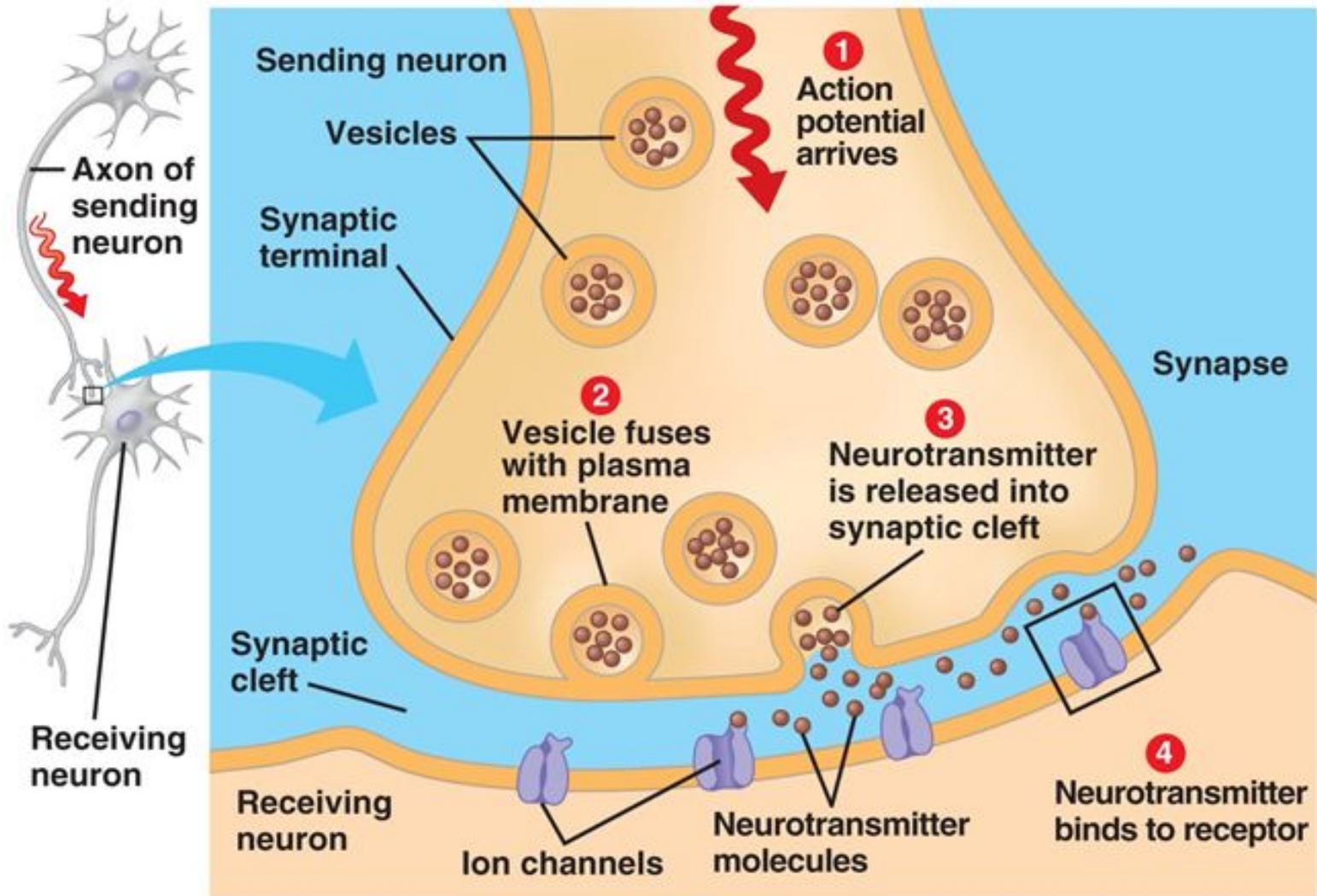
В щелевых контактах есть каналы (**коннексоны**), через которые молекулы из одной клетки могут напрямую переходить в другую клетку.

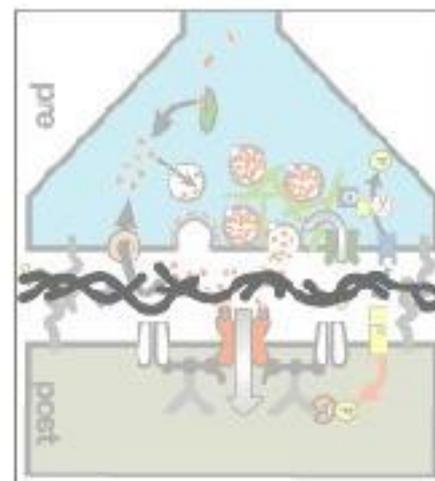
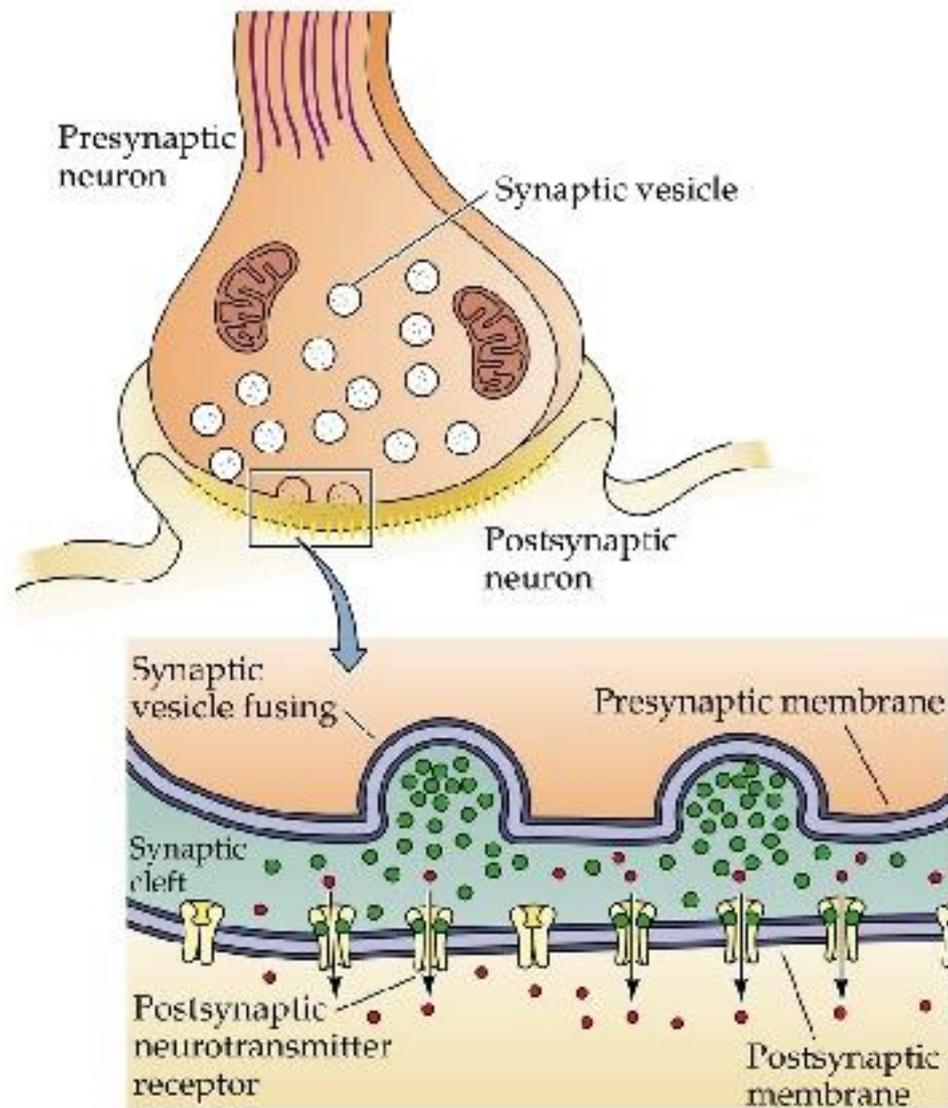
Через коннексоны ток в виде ионов распространяется по клеточному синцитию.

Электрические синапсы обеспечивают синхронность ответа множества клеток на входящий сигнал, несмотря на ослабление возбуждения.



СТРОЕНИЕ ХИМИЧЕСКИХ СИНАПСОВ



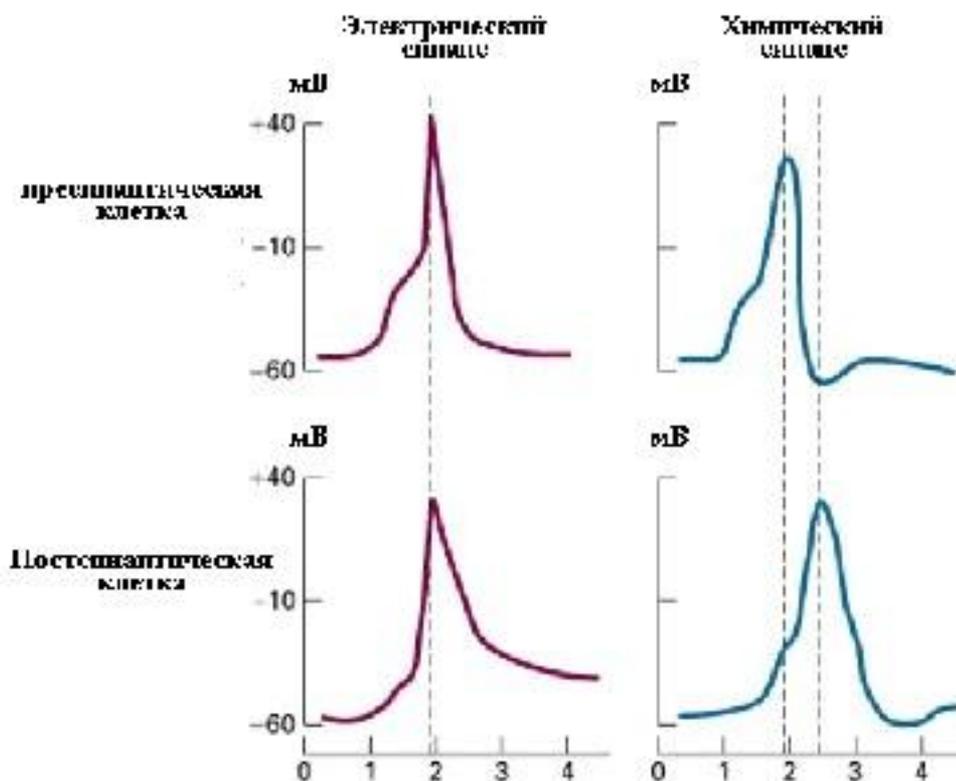


Синаптическая щель

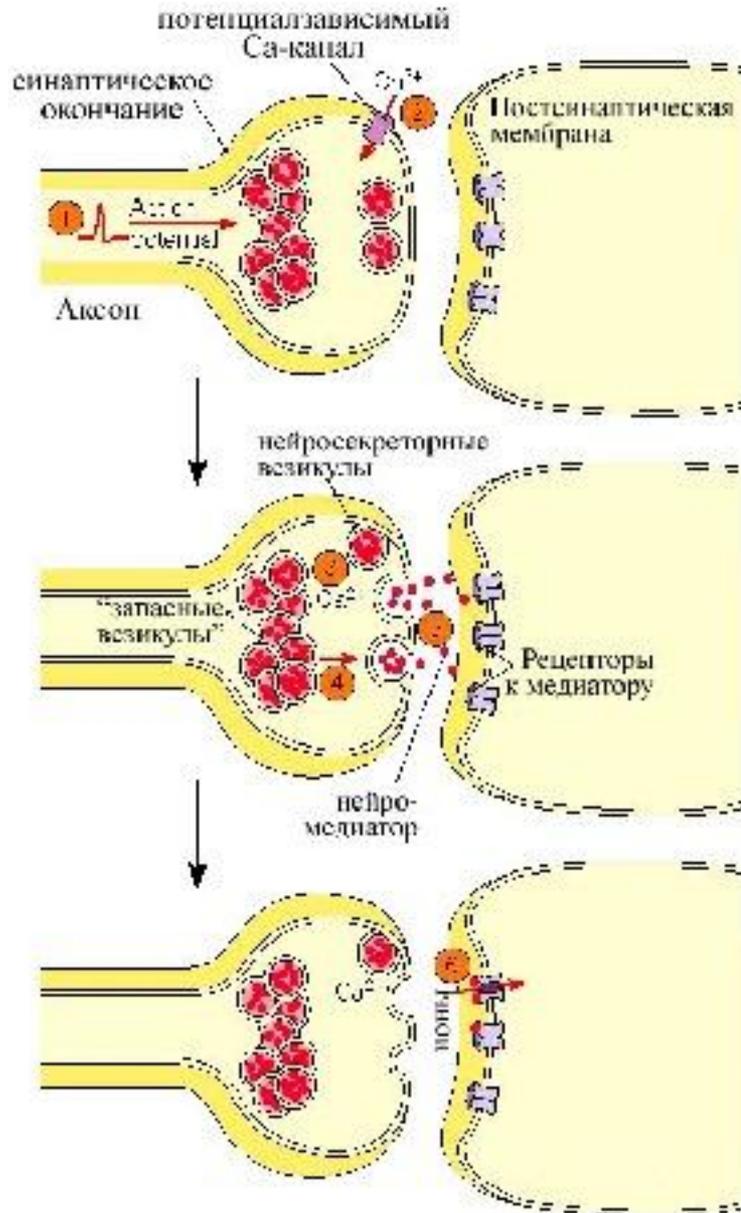
Субсинаптическая мембрана

СВОЙСТВА ХИМИЧЕСКИХ СИНАПСОВ

- ✓ наличие синаптической щели;
- ✓ передача импульса с помощью химического вещества – медиатора;
- ✓ проведение импульса с задержкой (0.2-0.5 мс);
- ✓ одностороннее проведение возбуждения;
- ✓ низкая лабильность (около 100 Гц);
- ✓ трансформация ритма возбуждения в межнейронных синапсах;
- ✓ повышенная утомляемость;
- ✓ повышенная чувствительность к химическим веществам и недостатку кислорода.



Передача возбуждения в химическом синапсе

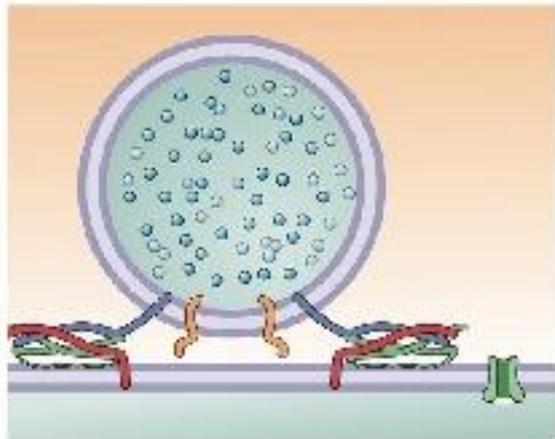


1. Возбуждение синаптического окончания.
2. Открытие потенциал-зависимых Са-каналов на мембране синаптического окончания - Ca^{++} входит внутрь синаптического окончания.
- 3,4. Ca^{++} вызывает выход нейромедиатора (*экзоцитоз*).

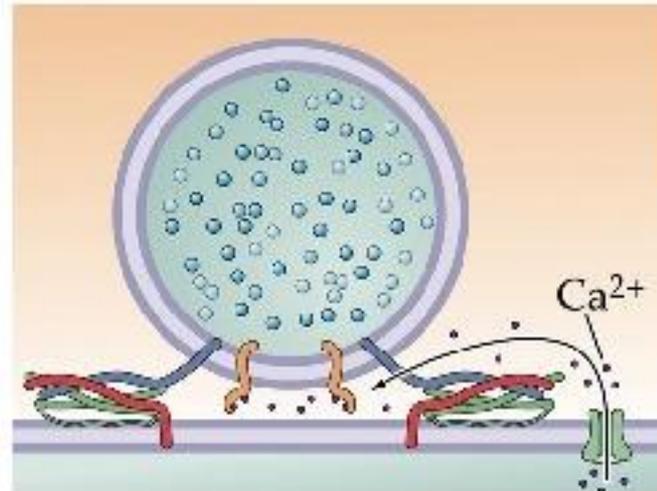


5. Диффузия медиатора к постсинаптической мембране.
6. Связывание медиатора с рецепторами – открытие *хемозависимых* каналов на субсинаптической мембране.

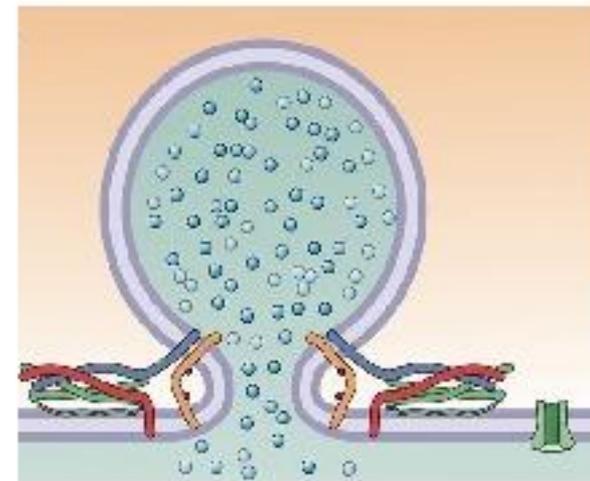
Экзоцитоз медиатора



Пузырек прикреплен к мембране (docking) и подготовлен к слиянию с ней (priming).

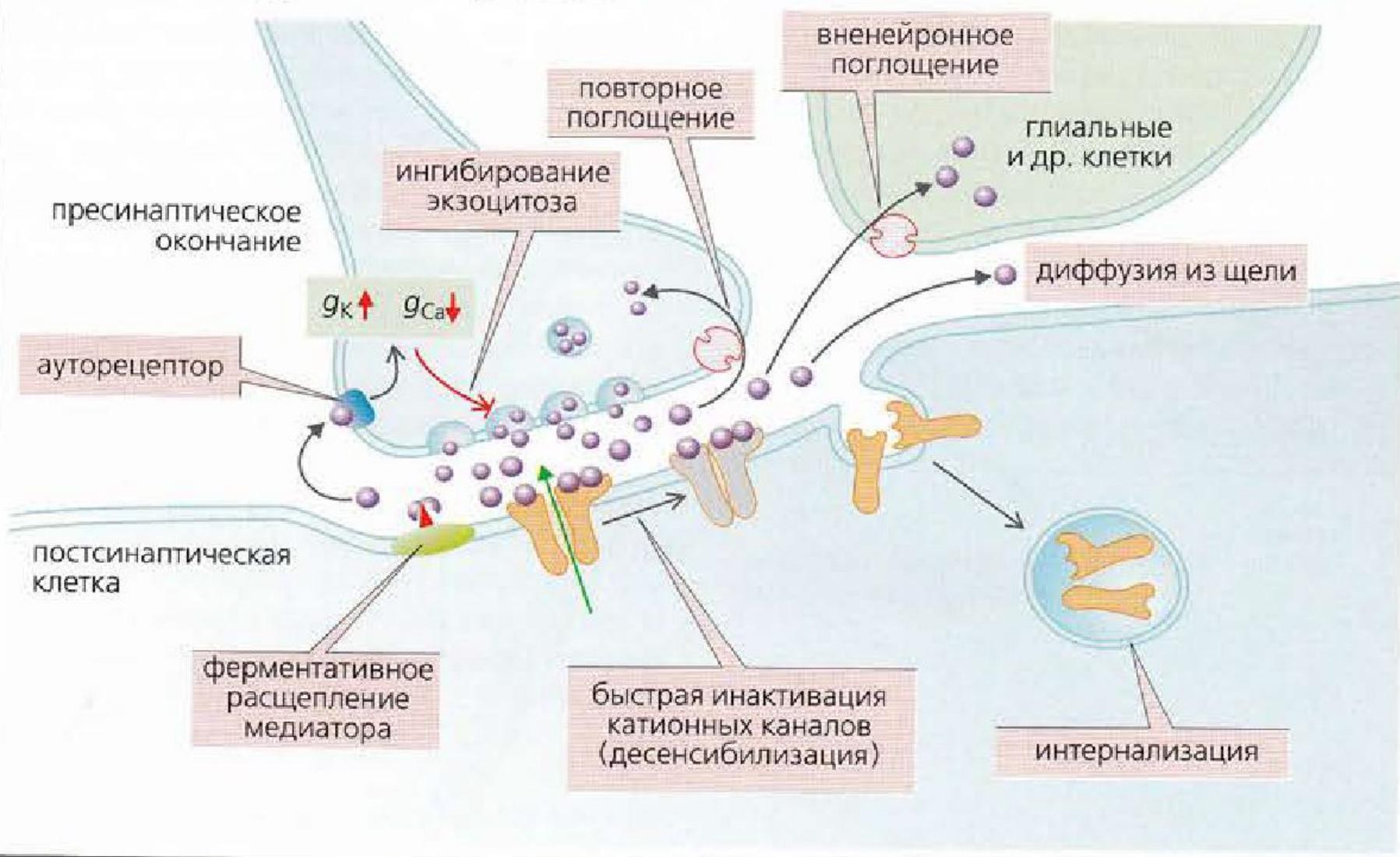


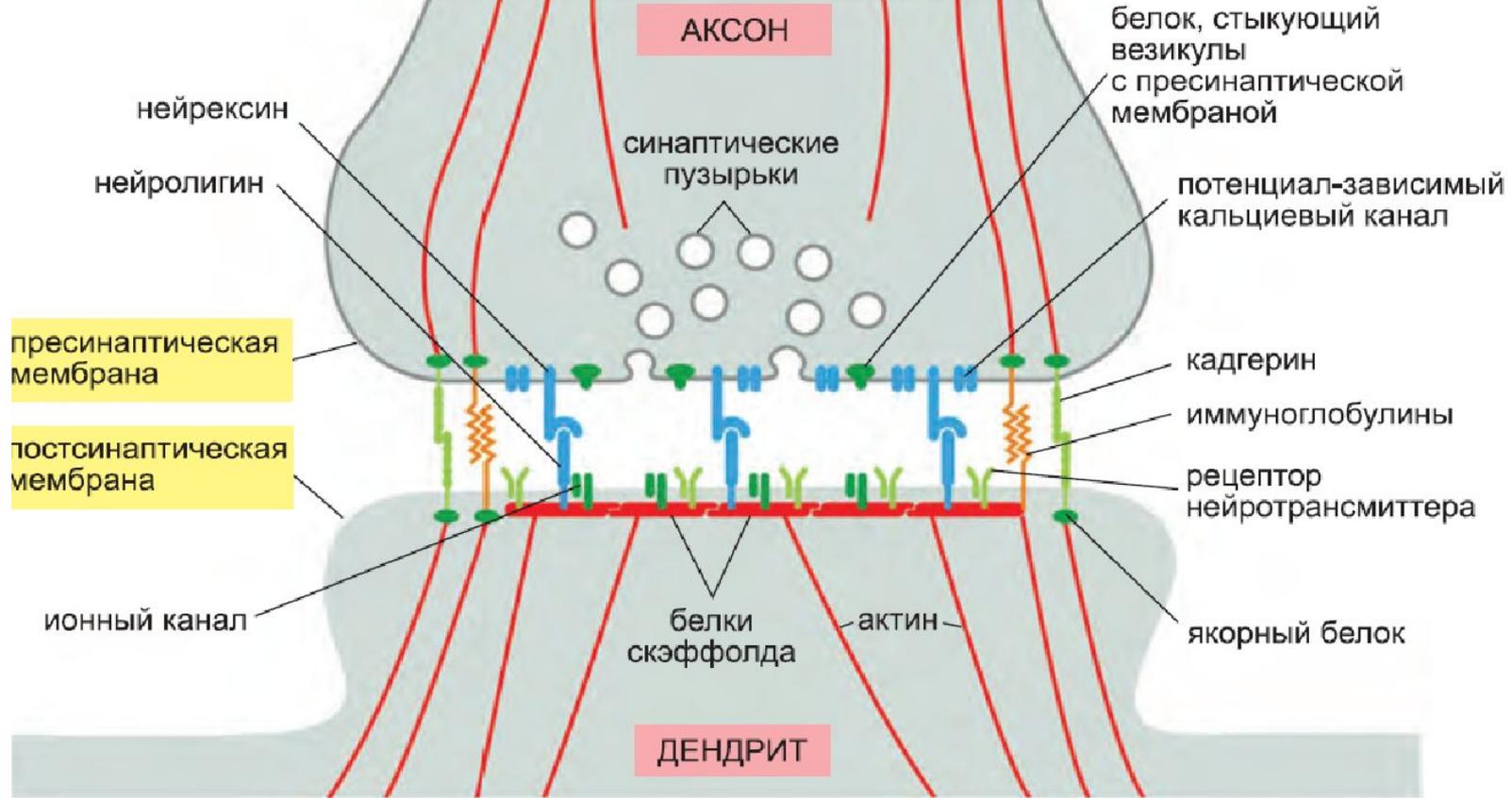
Деполяризация открывает кальциевые каналы в пресинаптической мембране. Концентрация Ca^{2+} повышается вблизи пузырька.



Происходит слияние пузырька с мембраной и опорожнение его содержимого.

Д. Окончание действия медиатора





Схема, иллюстрирующая расположение некоторых компонентов такого соединения. Молекулы клеточной адгезии, в том числе кадгерин, нейролигин и нейрексин, смыкают друг с другом пре- и постсинаптическую мембраны. Белки скэффолда формируют подложку (которой соответствует электронно-плотный материал на рисунке (а)), связывающую внутриклеточные домены молекул адгезии с компонентами синаптического механизма передачи сигнала, такими как ионные каналы и рецепторы нейротрансмиттеров. Подробная структура этого большого и сложного комплекса, состоящего из множества белков, окончательно не разрешена. Кроме того, здесь находятся сайты связывания для сотен дополнительных компонентов, включая молекулы цитоскелета, а также различные регуляторные