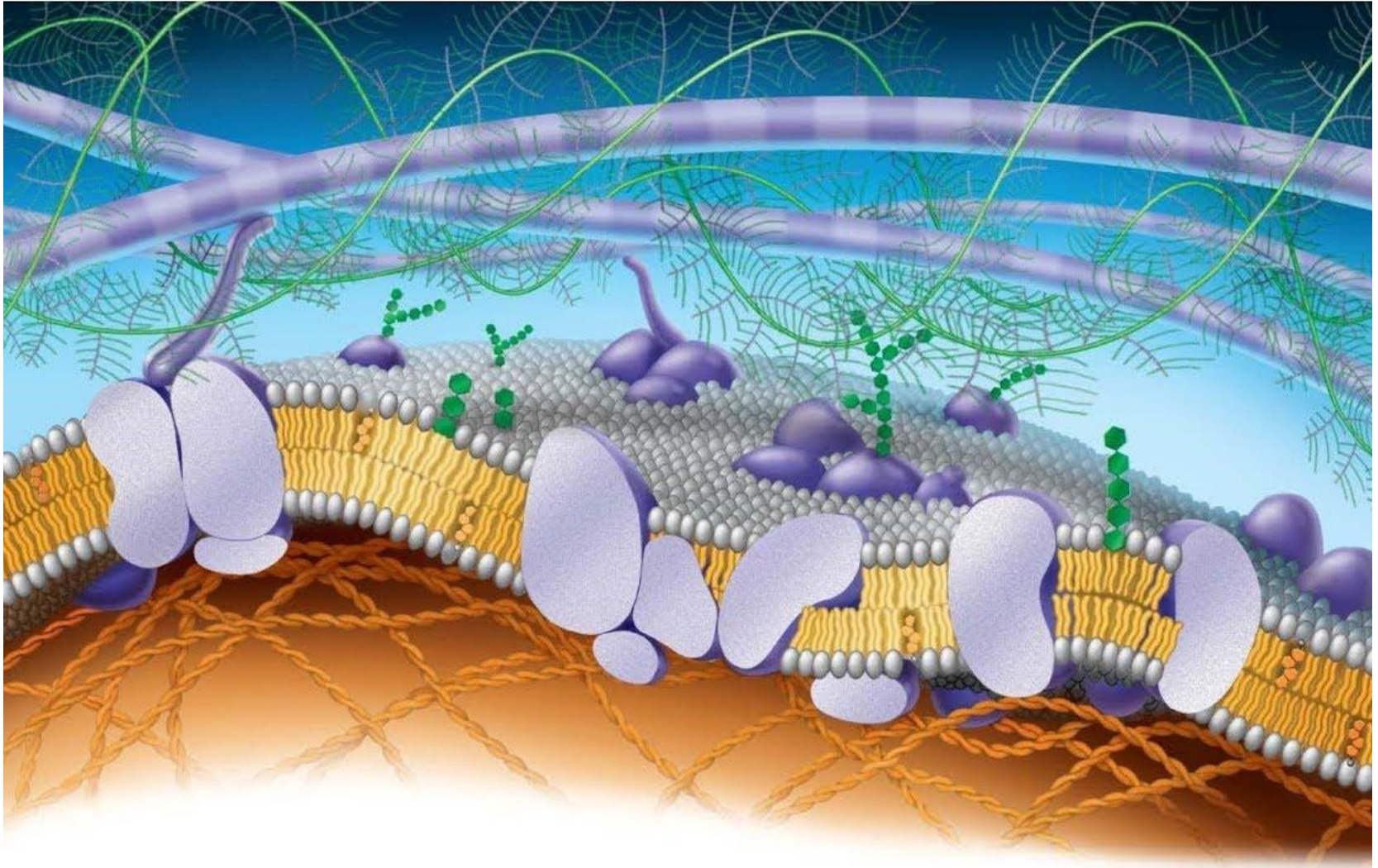


ФУНКЦИИ ПАК

Семинар





Теоретическая часть занятия.

КОНТАКТНАЯ ФУНКЦИЯ ПАК

Классификации клеточных контактов

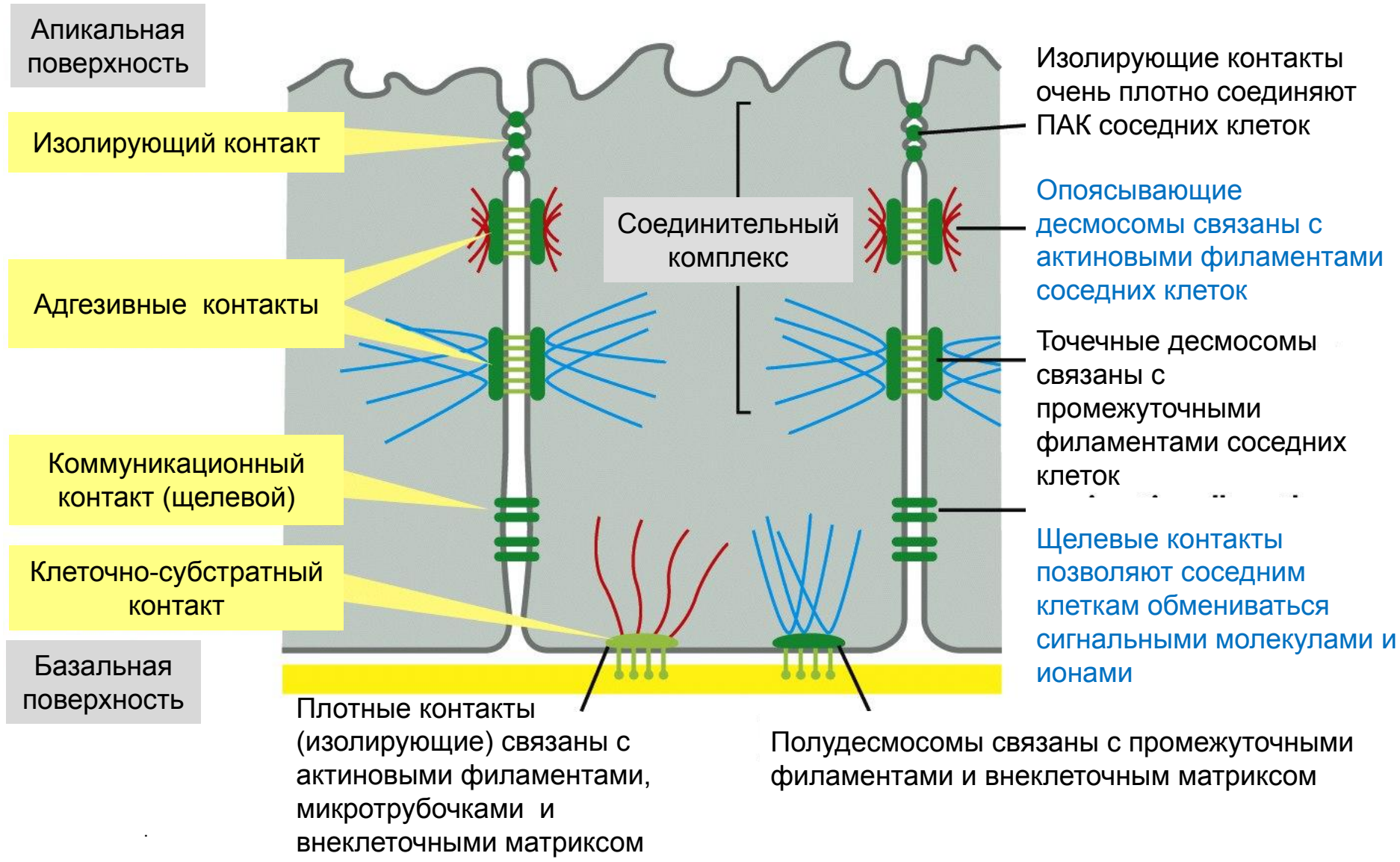
- Временные
- Постоянные

- Клеточно-субстратные
- Межклеточные

Механические (адгезивные)

Изолирующие (плотные)

Коммуникационные: щелевые и
химические синапсы



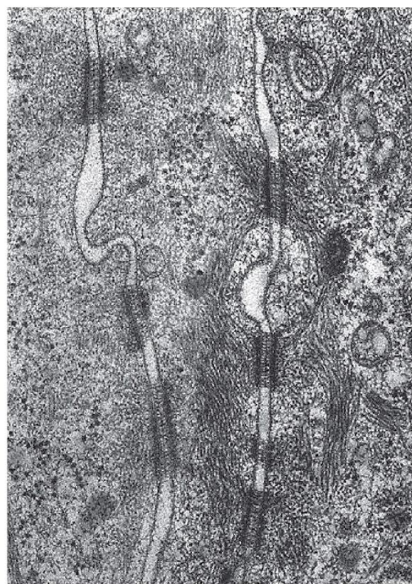
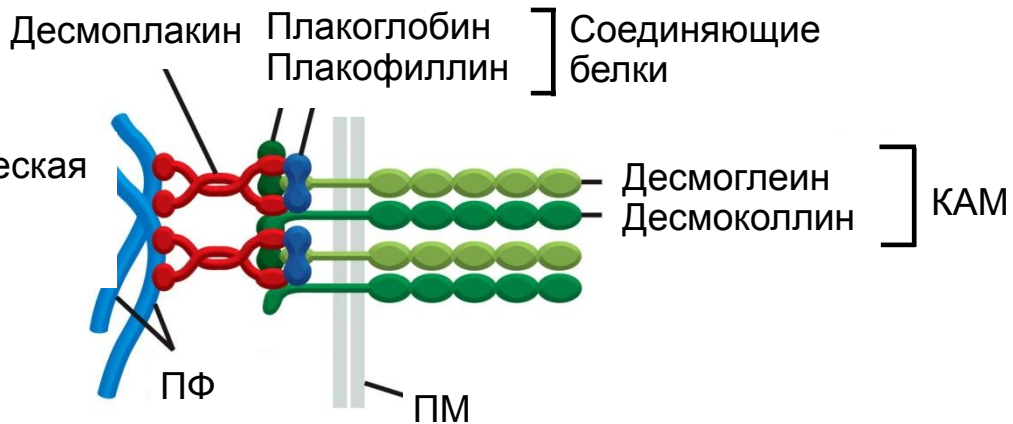
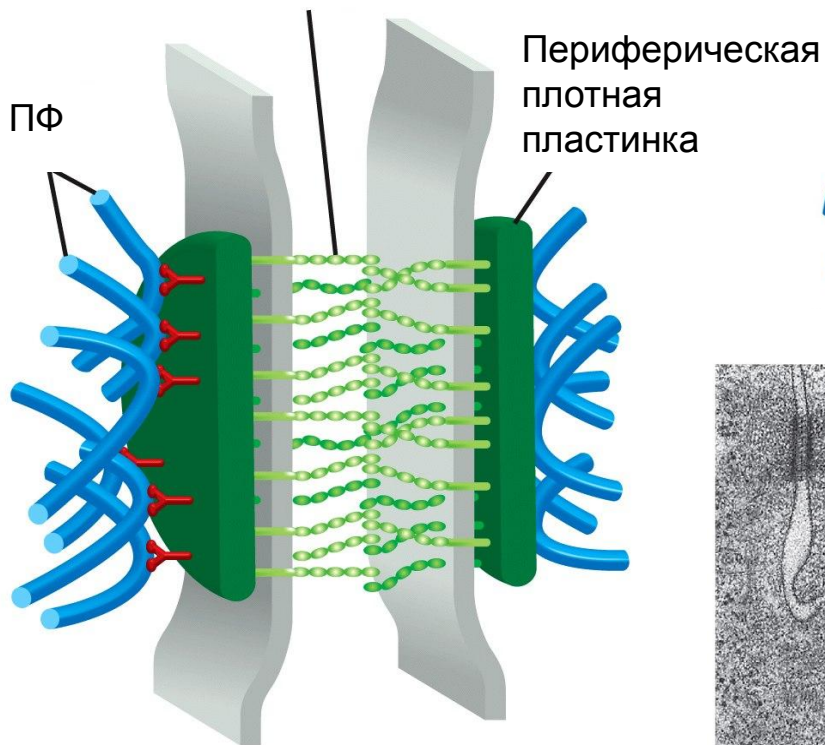
ИЗОБРАЖЕНИЕ ПОСТОЯННЫХ КОНТАКТОВ

Семейства адгезивных молекул

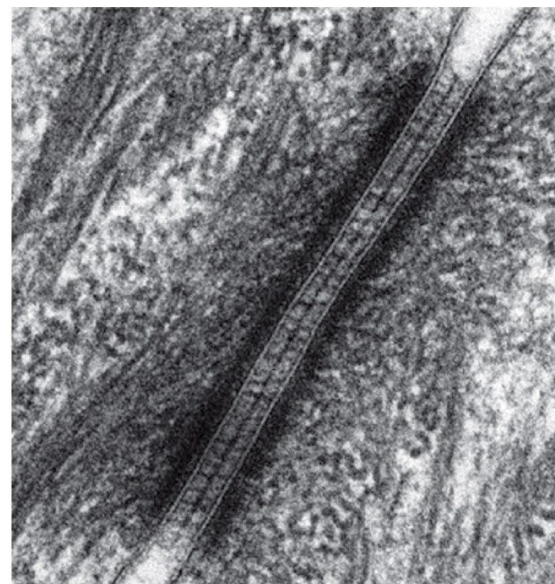
АДГЕЗИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ	ТИП	СВЯЗЬ С ЦИТОСКЕЛЕТОМ	КОНТАКТ
Классические кадгерины	E, N, P, VE	Актиновые филаменты	Механические контакты, синапсы
Десмосомные кадгерины	Десмоглеин, десмоколлин	Промежуточные филаменты (десмоплакин, плакофиллин, плакоглобин)	Десмосомы
Имуноглобулины	N-CAM, ICAM	Не известно	Синапсы, временные контакты клеток ИС

СЛОЖНЫЕ МЕХАНИЧЕСКИЕ КОНТАКТЫ – ТОЧЕЧНЫЕ ДЕСМОСОМЫ

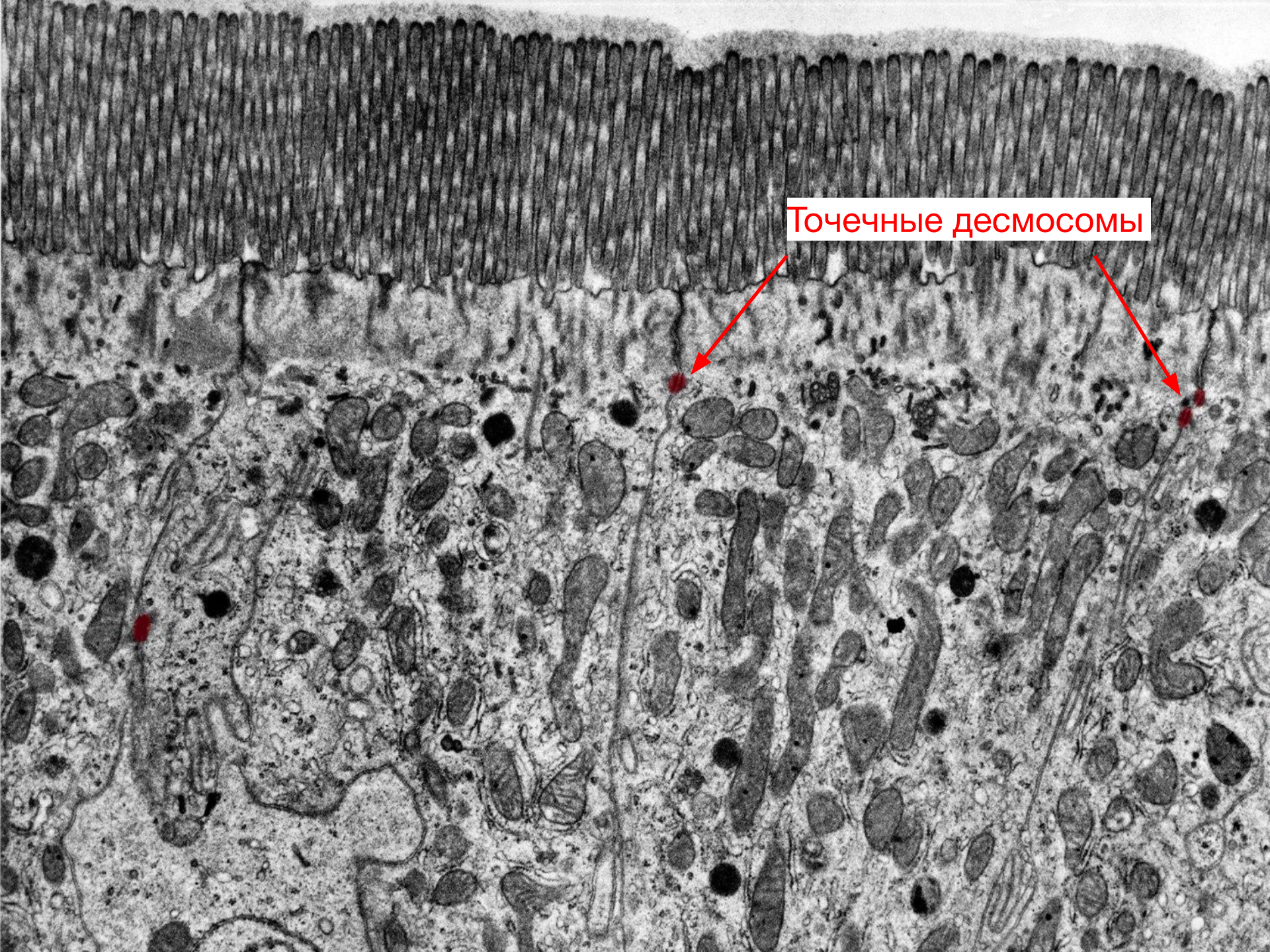
Гомофильные взаимодействия между белками семейства кадгеринов



0.5 μm



100 nm

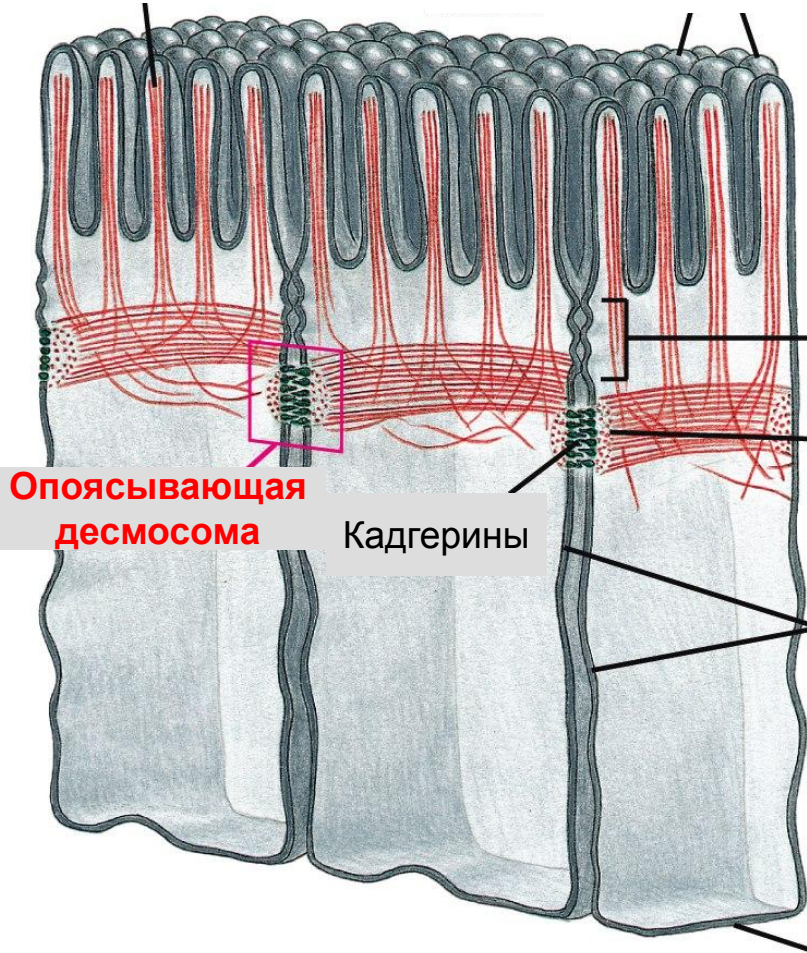


Точечные десмосомы

МЕХАНИЧЕСКИЕ КОНТАКТЫ – ТОЧЕЧНЫЕ И ОПОЯСЫВАЮЩИЕ ДЕСМОСОМЫ

Актиновые и миозиновые
филаменты внутри
микроворсинки

Микроворсинки на апикальной
поверхности клеток



Опясывающая десмосома

Кадгерины

Изолирующие
контакты

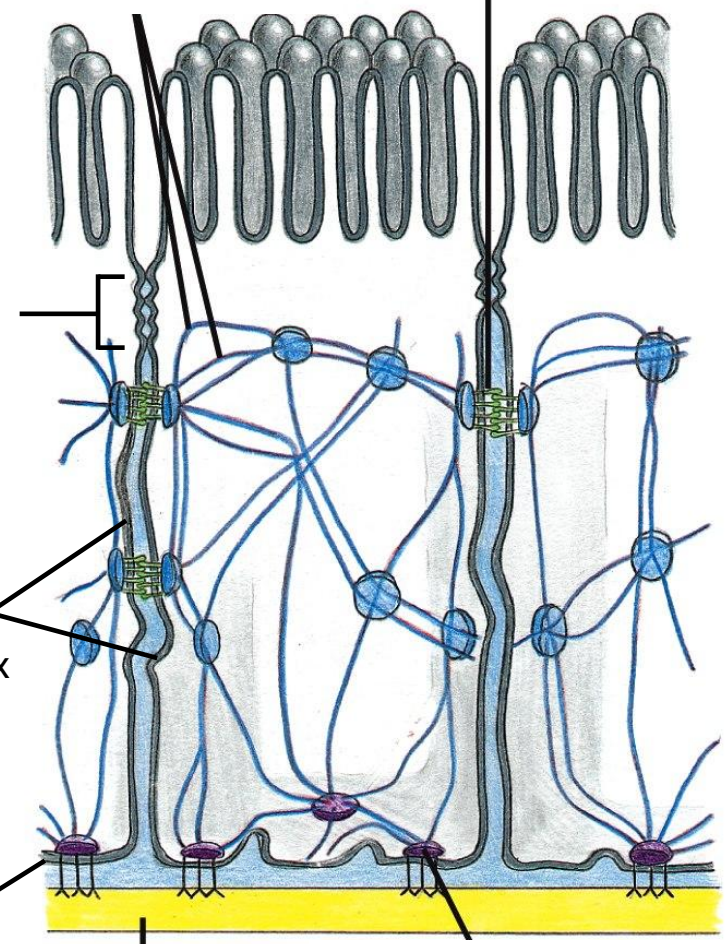
Пучок
актиновых и
миозиновых
филаментов

Латеральная
поверхность
эпителиальных
клеток

Базальная
поверхность

Кератиновые
филаменты (ПФ)

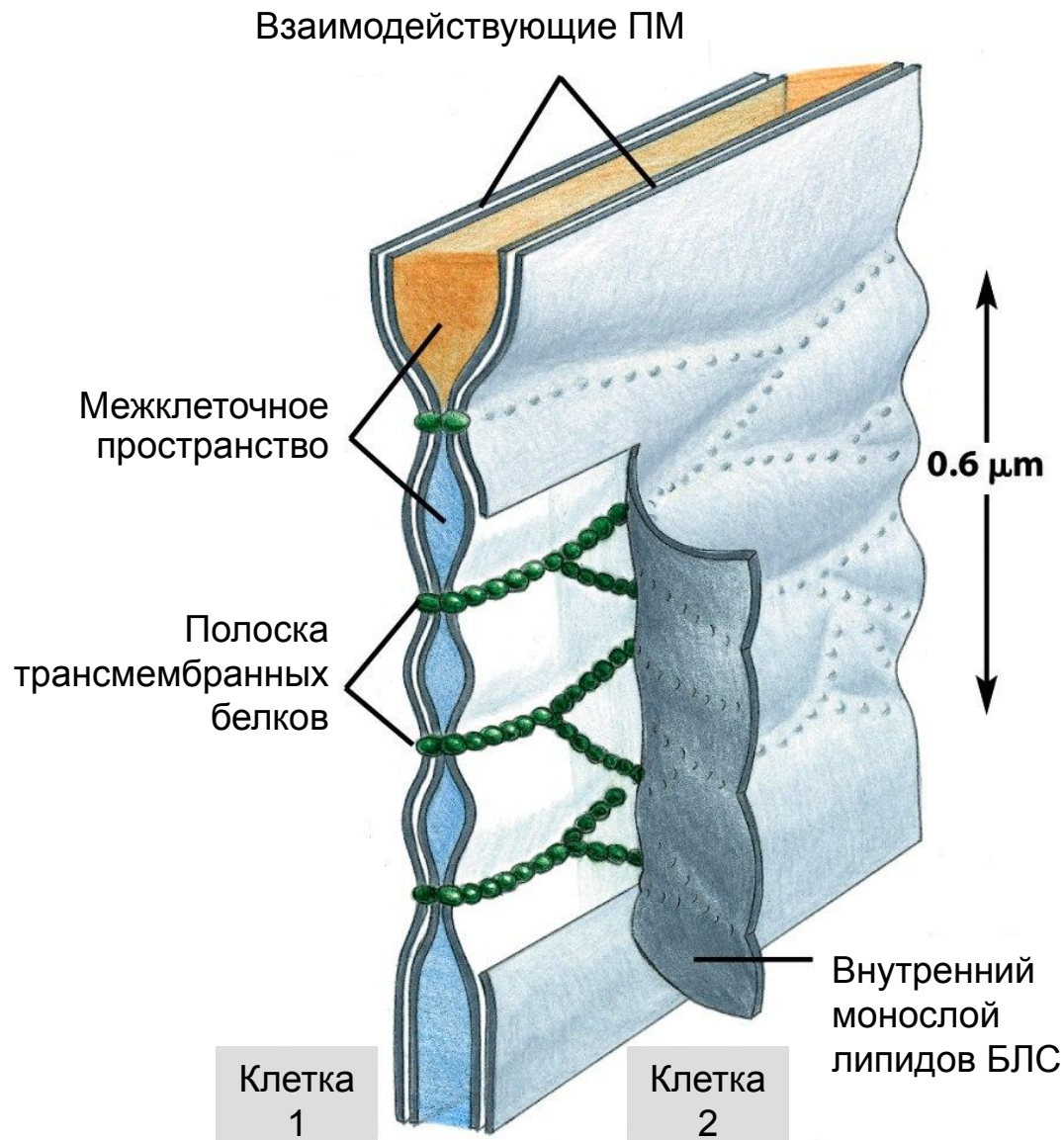
Точечная десмосома



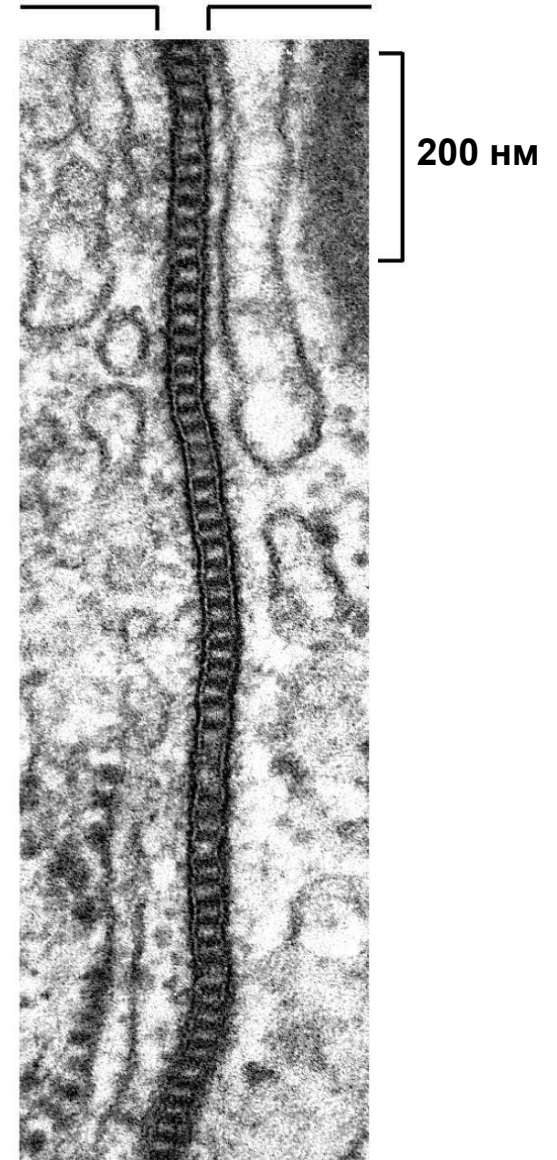
БМ

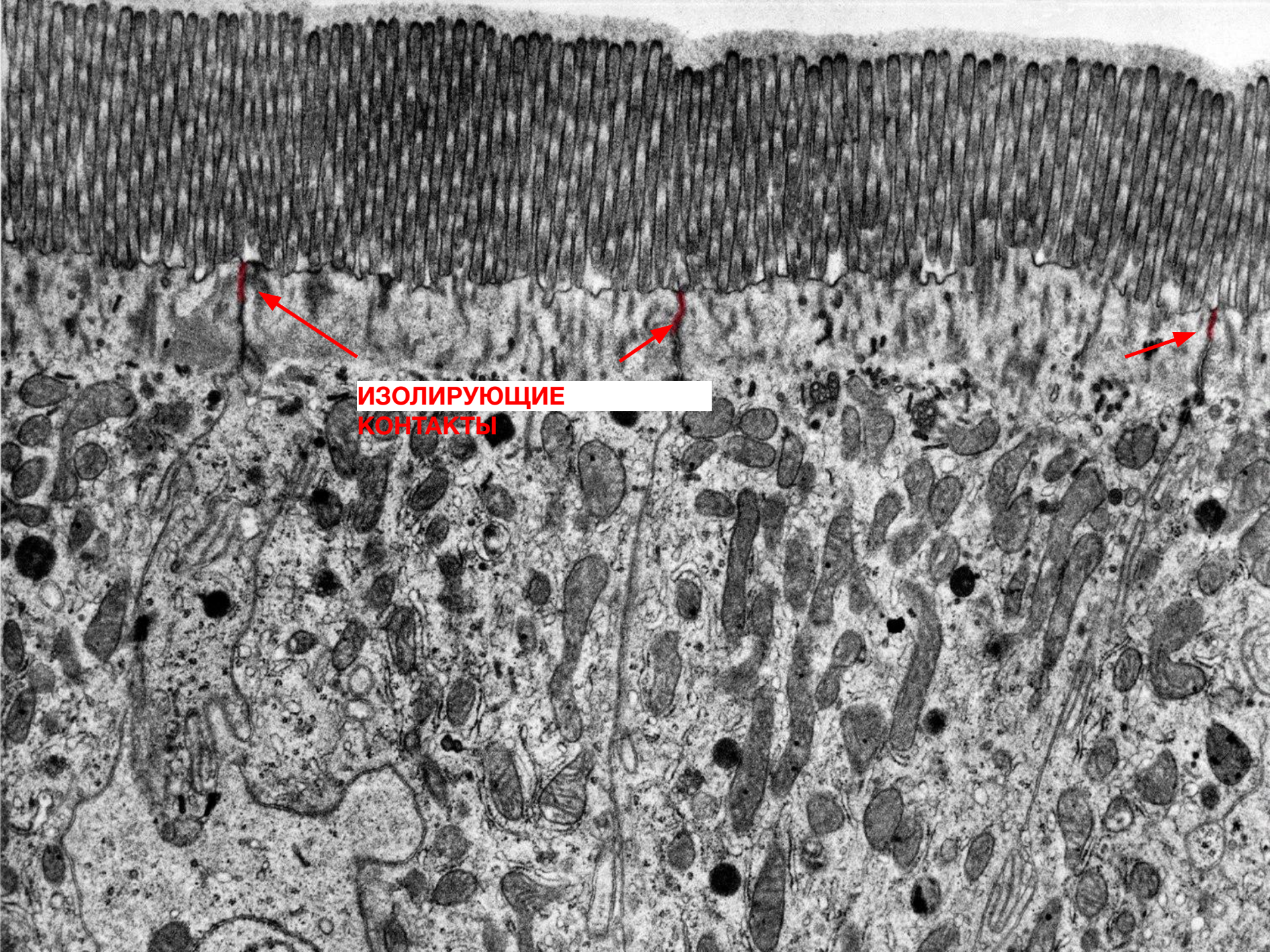
Полудесмосомы

ИЗОЛИРУЮЩИЕ КОНТАКТЫ

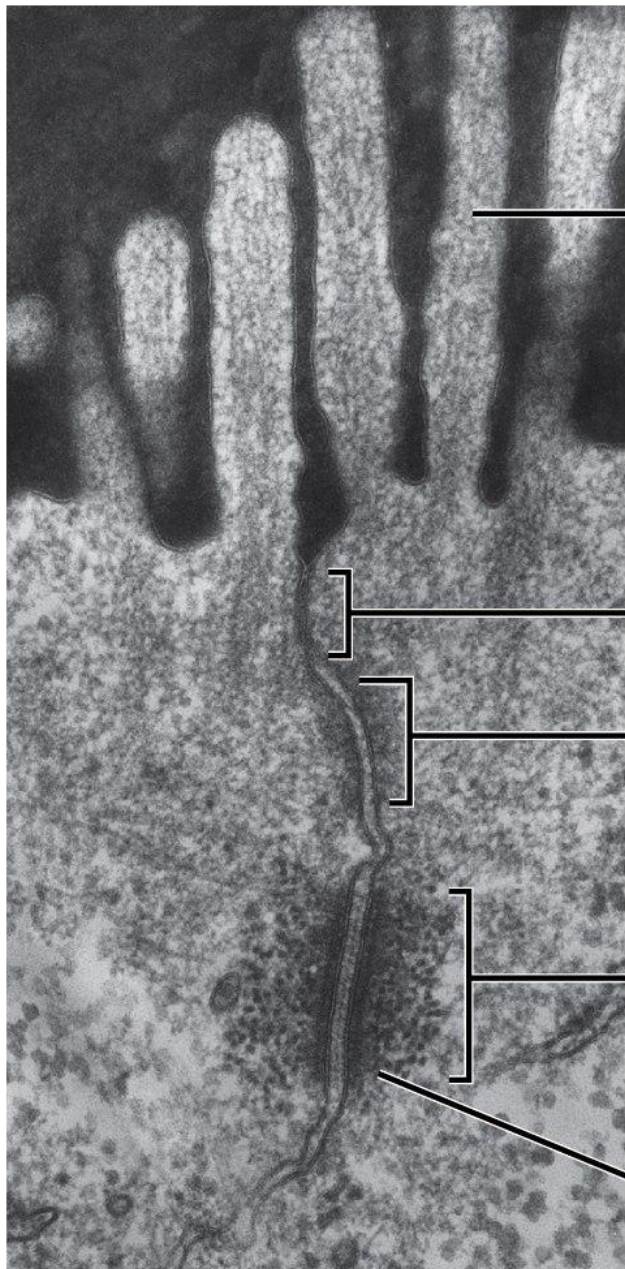


Клетка 1 Клетка 2





**ИЗОЛИРУЮЩИЕ
КОНТАКТЫ**



Актин в микроресничке

Трейсерные молекулы
(быстро перемещающиеся)

Изолирующий
контакт

(клаудины)

Плотный контакт

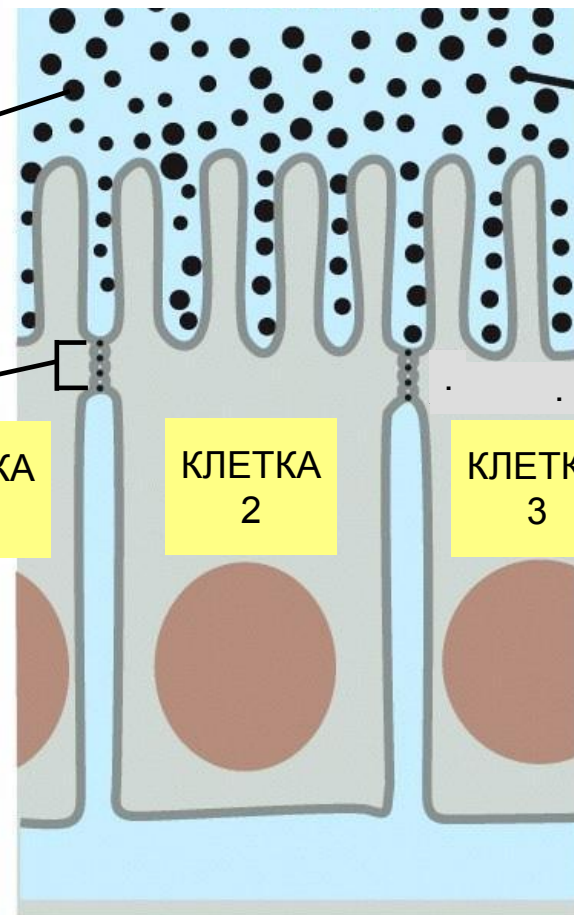
(кадгерины)

Десмосома

(кадгерины)

Кератиновые филаменты

ПРОСВЕТ КИШЕЧНИКА

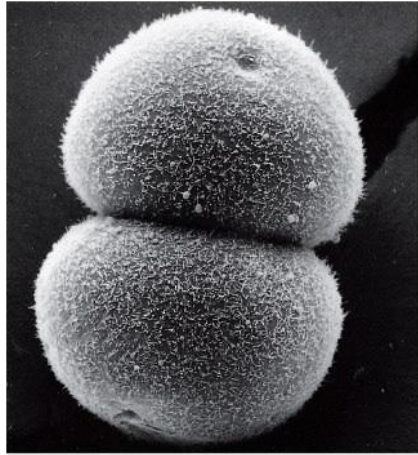


КЛЕТКА
1

КЛЕТКА
2

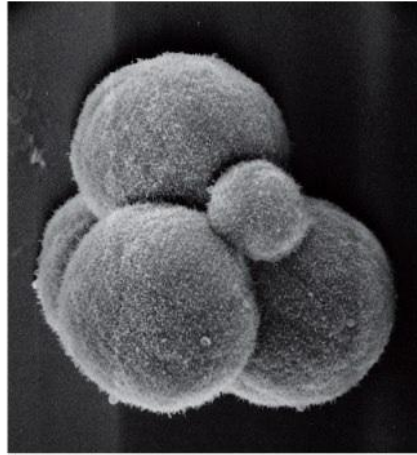
КЛЕТКА
3

ЗНАЧЕНИЕ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ КОНТАКТОВ В ПРОЦЕССЕ ФОРМИРОВАНИЯ МНОГОКЛЕТОЧНОГО ЗАРОДЫША



1.5 дня

2 клетки



3.5 дня 10 μm

32 клетки

Раннее развитие эмбриона мыши.

Во время дробления клетки слабо связаны друг с другом.

На стадии 8 клеток начинается экспрессия E-кадгерина и клетки плотно соединяются друг с другом.

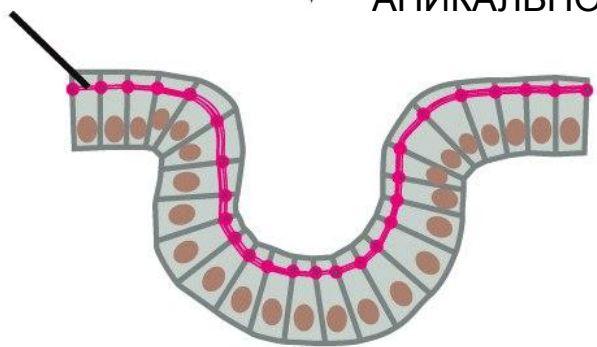
ЗНАЧЕНИЕ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ КОНТАКТОВ В ПРОЦЕССЕ ФОРМИРОВАНИЯ НЕРВНОЙ ТРУБКИ

Пласт эпителиальных клеток

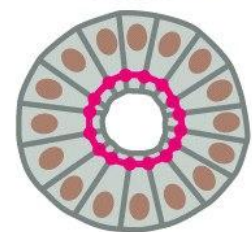


Механические контакты, ассоциированные с актиновыми филаментами

ИНВАГИНАЦИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ПЛАСТА В СЛЕДСТВИИ СИНХРОННОГО СОКРАЩЕНИЯ МИКРОФИЛАМЕНТОВ ОПОЯСЫВАЮЩИХ ДЕСМОСОМ В АПИКАЛЬНОЙ ЧАСТИ КЛЕТОК



ЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ ТРУБКА ОТДЕЛЯЕТСЯ ОТ НИЖЕЛЕЖАЩЕГО ПЛАСТА КЛЕТОК



Эпителиальная трубка

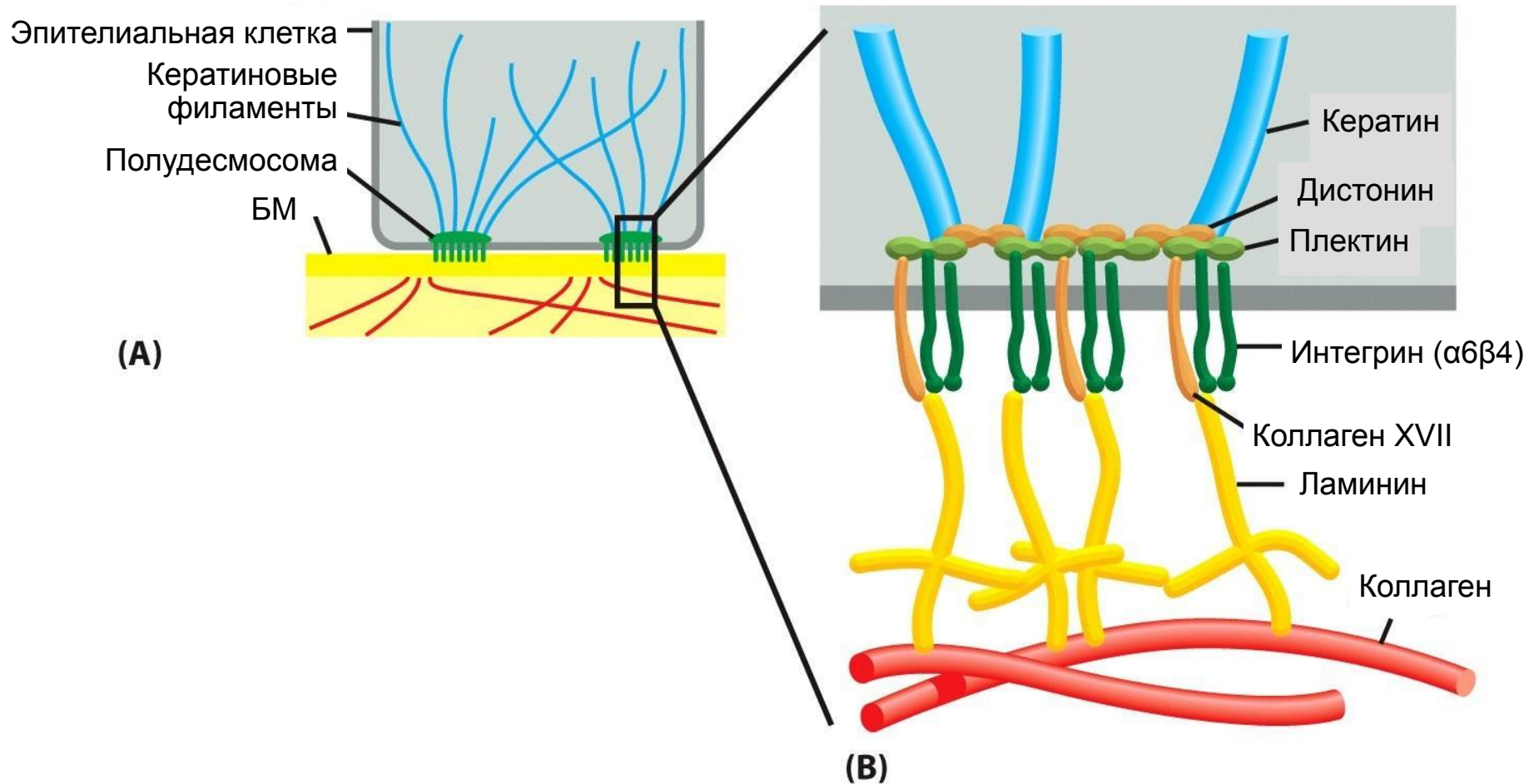
Некоторые представители суперсемейства кадгеринов

ТИП	ОСНОВНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ	ВИД КОНТАКТА	ФЕНОТИП ПРИ ИНАКТИВАЦИИ У МЫШЕЙ
<i>E-кадгерин</i>	<i>Различные эпителии</i>	<i>Механические контакты</i>	<i>Гибель на стадии бластоцисты; нарушение развития эмбрионов из-за их уплотнения</i>
<i>N-кадгерин</i>	<i>Нейроны, КМЦ, скелетные мышцы, клетки хрусталика глаза, фибробласты</i>	<i>Механические контакты и химические синапсы</i>	<i>Гибель эмбрионов вследствие пороков сердца</i>
<i>P-кадгерин</i>	<i>Плацента, эпидермис, эпителий протоков молочных желез</i>	<i>Механические контакты</i>	<i>Пороки развития молочных желез</i>
<i>VE-кадгерин</i>	<i>Эндотелиальные клетки</i>	<i>Механические контакты</i>	<i>Нарушение ангиогенеза (апоптоз эндотелиальных клеток)</i>
<i>Десмоколлин и Десмоглеин</i>	<i>Кожа</i>	<i>Десмосомы</i>	<i>Образование пузырей из-за потери межклеточных контактов</i>
<i>Кадгерин 23</i>	<i>Эпителий внутреннего уха и другие эпителии</i>	<i>Контакт между стереоцилиям</i>	<i>Глухота</i>

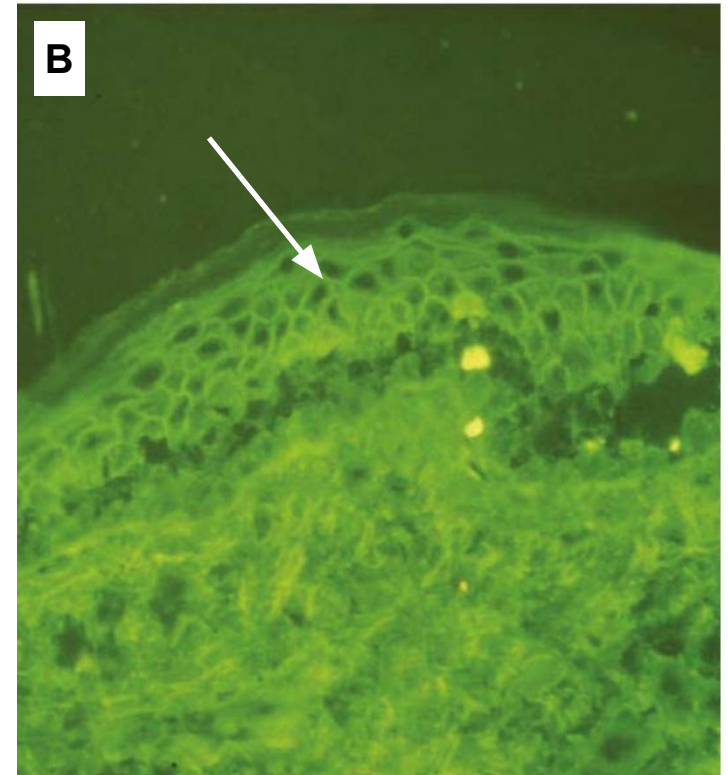
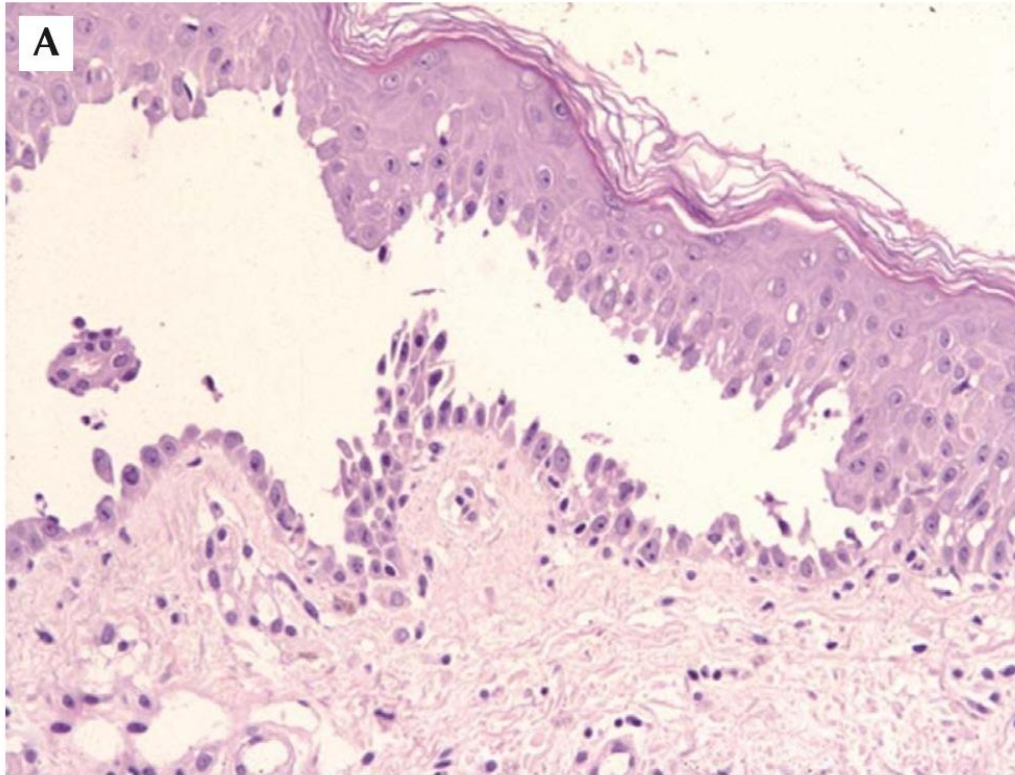
MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL, 5/E (GARLAND SCIENS, 2008)

<i>Flamingo</i>	<i>Сенсорные и некоторые другие эпителии</i>	<i>Межклеточны е контакты</i>	<i>Нарушение ориентации клеток; дефекты нервной трубки</i>
------------------------	---	--	---

КЛЕТОЧНО-СУБСТРАТНЫЕ КОНТАКТЫ – ПОЛУДЕСМОСОМЫ



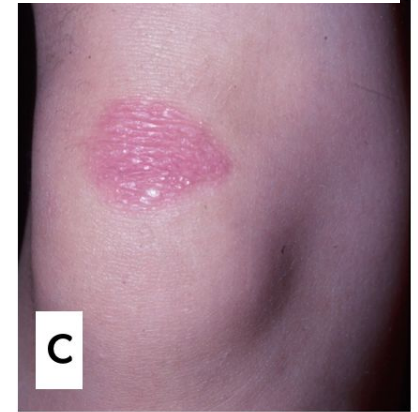
Патология механических контактов - пузырьные дерматозы



(А). Гистологический препарат кожи при пемфигусе. Происходит образование антител к белкам механических контактов (десмоплакину, плакофиллину), в результате чего структура контакта разрушается. Образование пузыря на коже. (В). Окраска антителами при флуоресцентной микроскопии. Фиксация специфических IgG на поверхности кератиноцитов (стрелка).

DERMATOLOGICA SINICA 28 (2010) 1-14

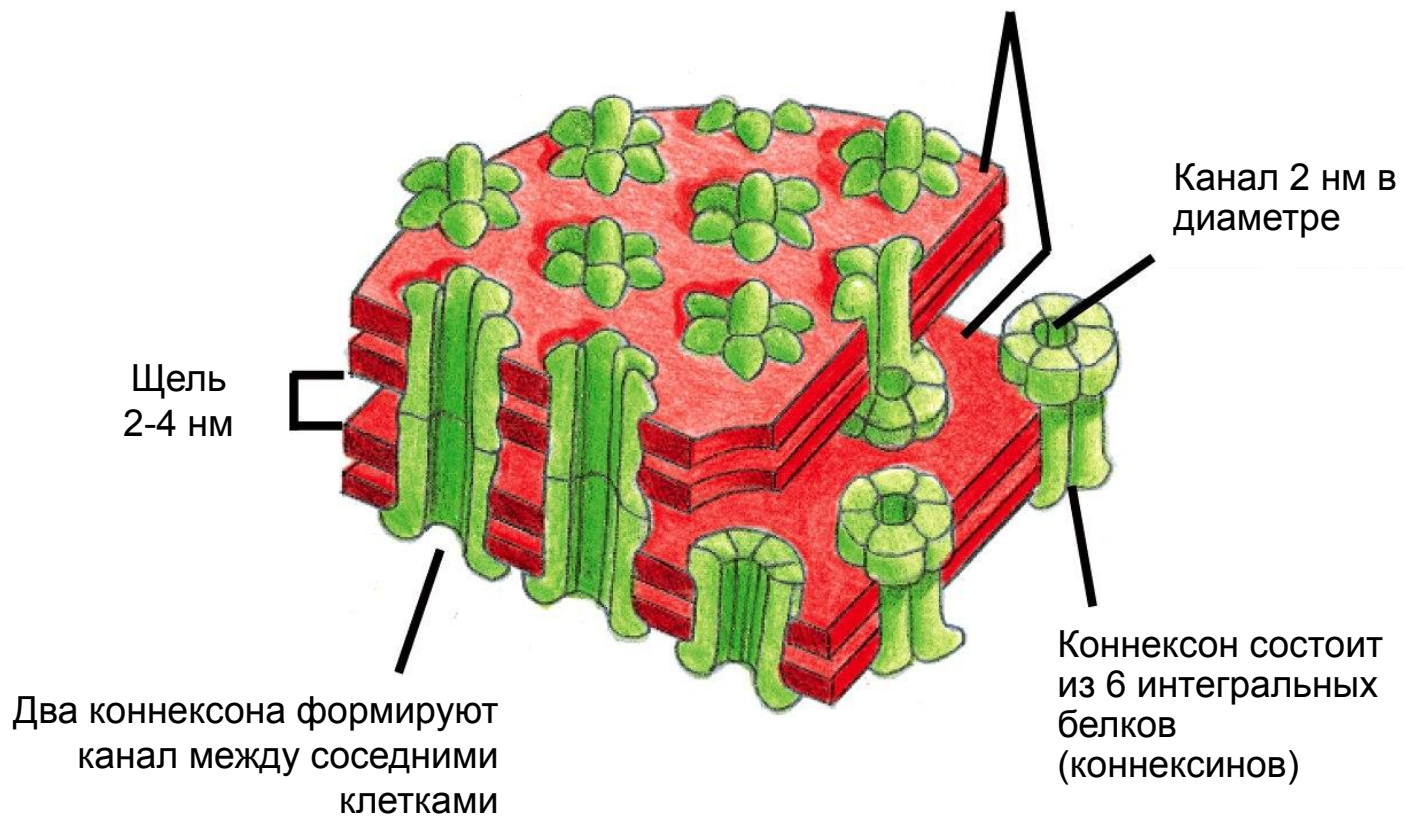
Проявление пузырчатки (на примере буллезного эпидермолиза)

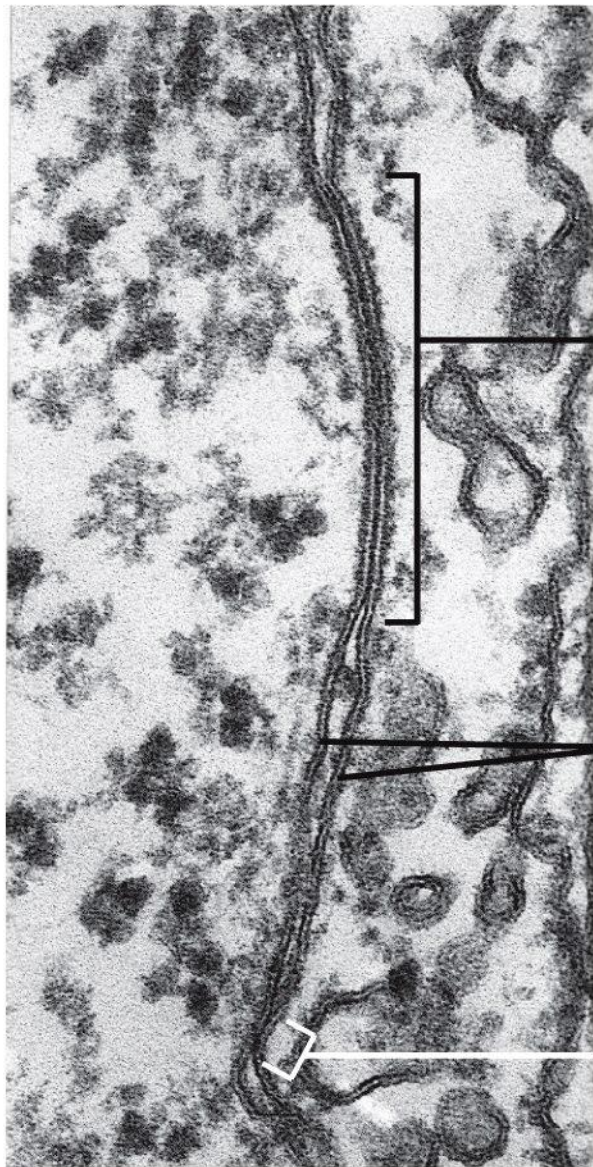


КОММУНИКАЦИОННЫЕ КОНТАКТЫ

ЩЕЛЕВЫЕ КОНТАКТЫ

Взаимодействующие ПМ





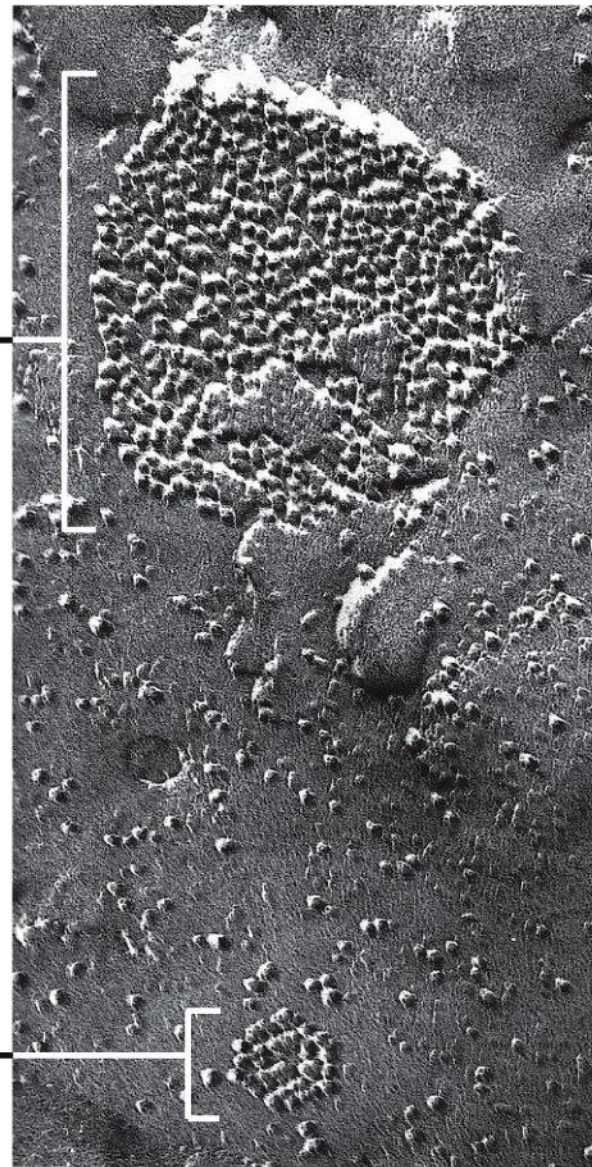
(A)

100 nm

Большой
щелевой
контакт

Мембраны

Малый
щелевой
контакт



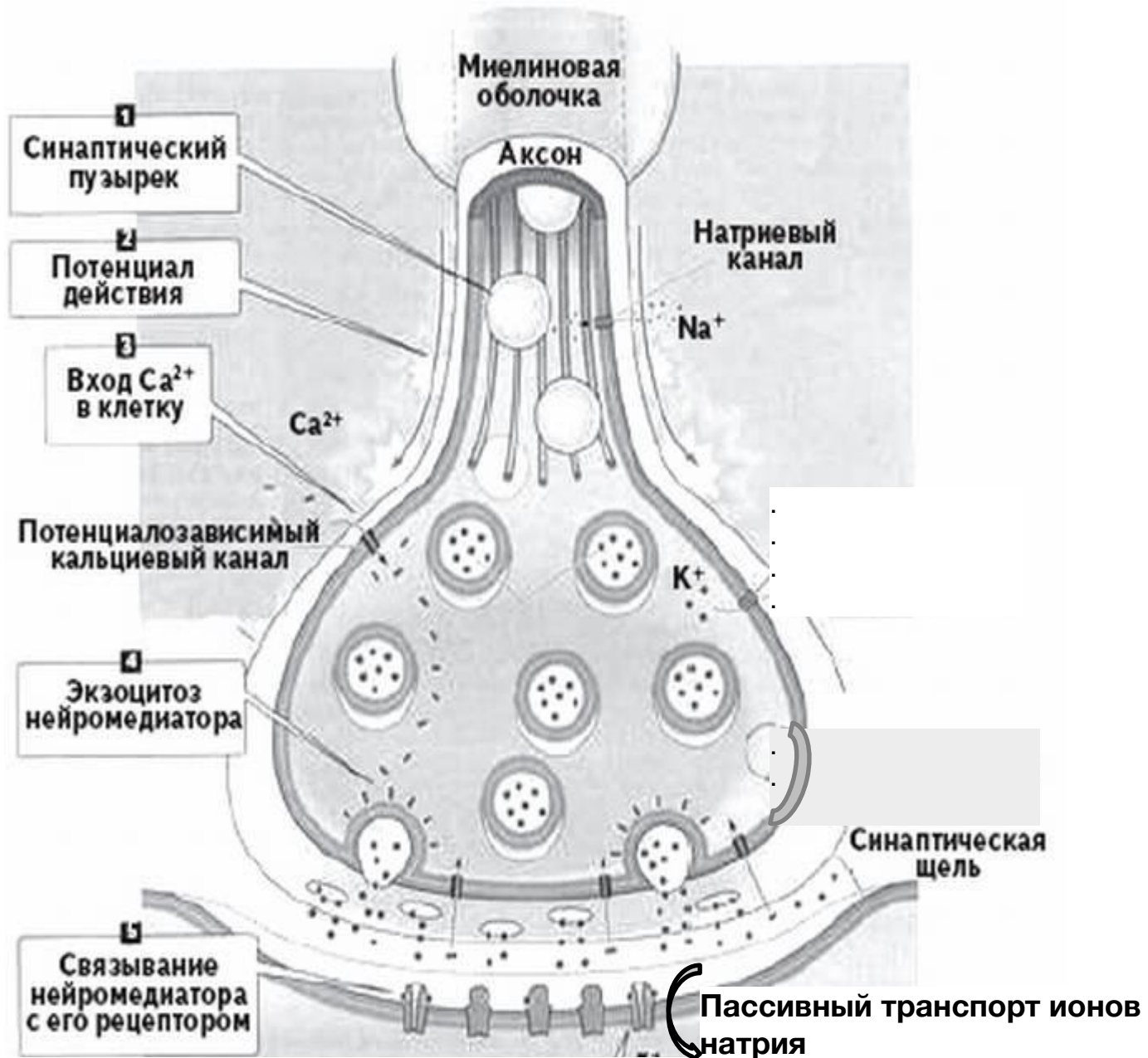
(B)

100 nm

Патология коннексинов

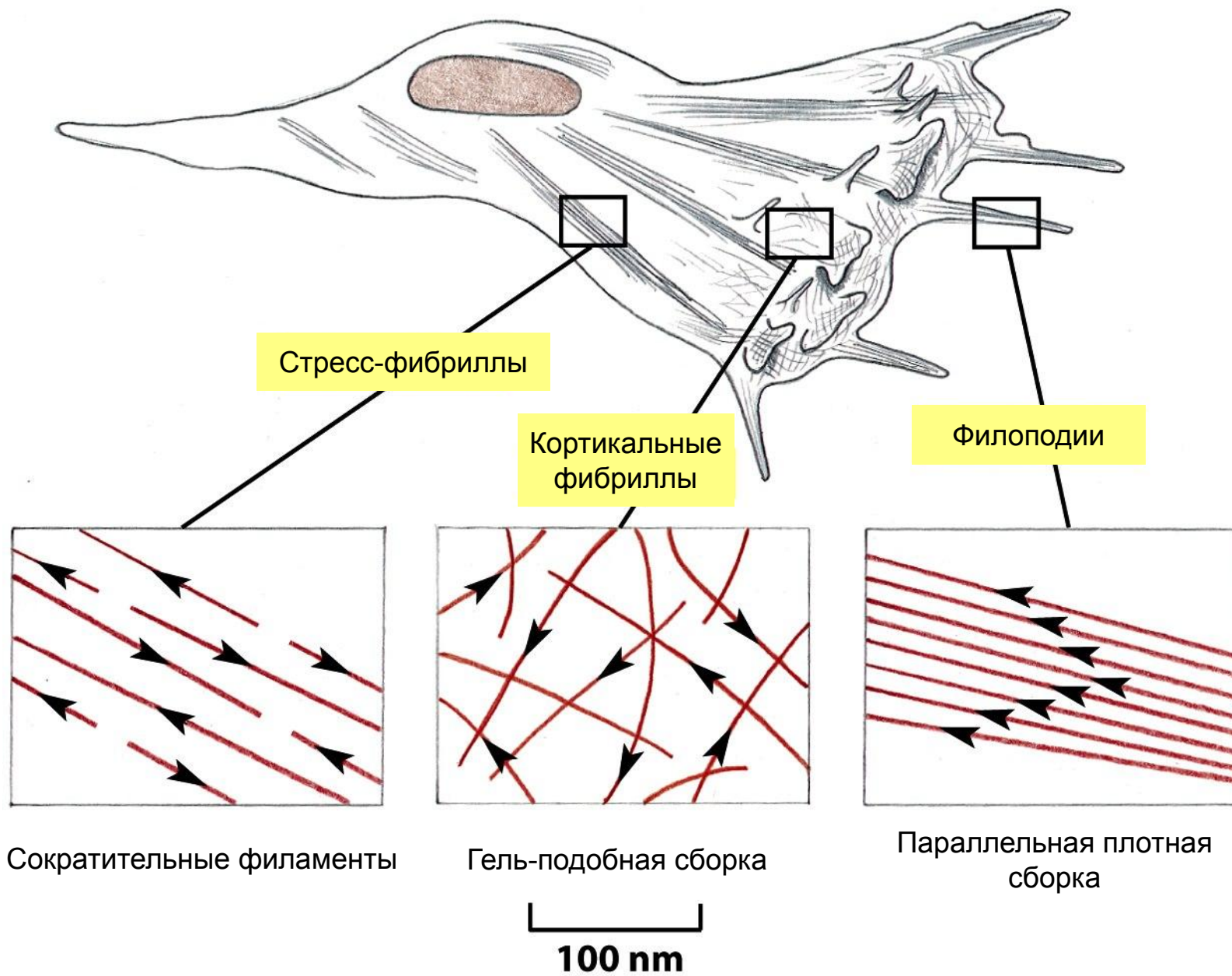
ПРОЯВЛЕНИЕ	ЗАБОЛЕВАНИЕ	ГЕН КОННЕСКИНА
НЕСИНДРОМАЛЬНАЯ НЕЙРОСЕНСОРНАЯ ТУГОУХОСТЬ	Врожденная глухота, AP, АД, дигенетическая	Сх 26; Сх 30
	Глухота с поздней манифестацией	Сх 31
СИНДРОМАЛЬНАЯ НЕЙРОСЕНСОРНАЯ ТУГОУХОСТЬ	Эктодермальная дисплазия, KID-NID-синдром (кератит, ихтиоз, глухота)	Сх 30, 31, 26
	Синдактилия IV и V пальцев	Сх 43
ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	Семейная форма фибрилляции предсердий Семейная форма асистолии предсердий Врожденная гипоплазия левых отделов сердца Врожденный дефект AV-перегородки	Сх 43, 40
ПАТОЛОГИЯ ХРУСТАЛИКА ГЛАЗА	Врожденная катаракта (различные типы)	Сх 50, 46

КОММУНИКАЦИОННЫЕ КОНТАКТЫ ХИМИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

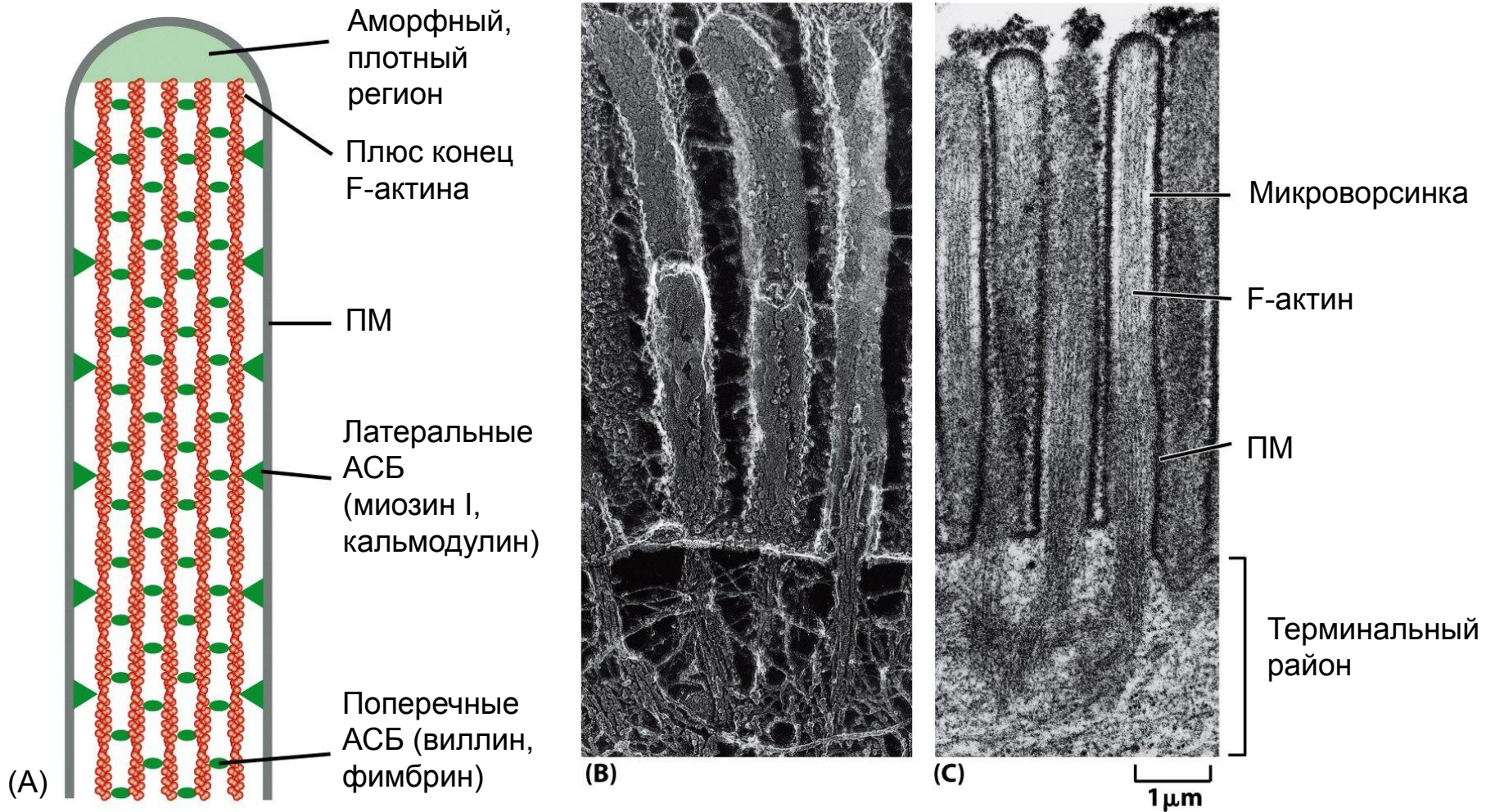


ОПОРНО-СОКРАТИТЕЛЬНАЯ
(ЛОКОМОТОРНАЯ) ФУНКЦИЯ
ПАК

Варианты организации актиновых микрофиламентов в клетке на примере фибробласта

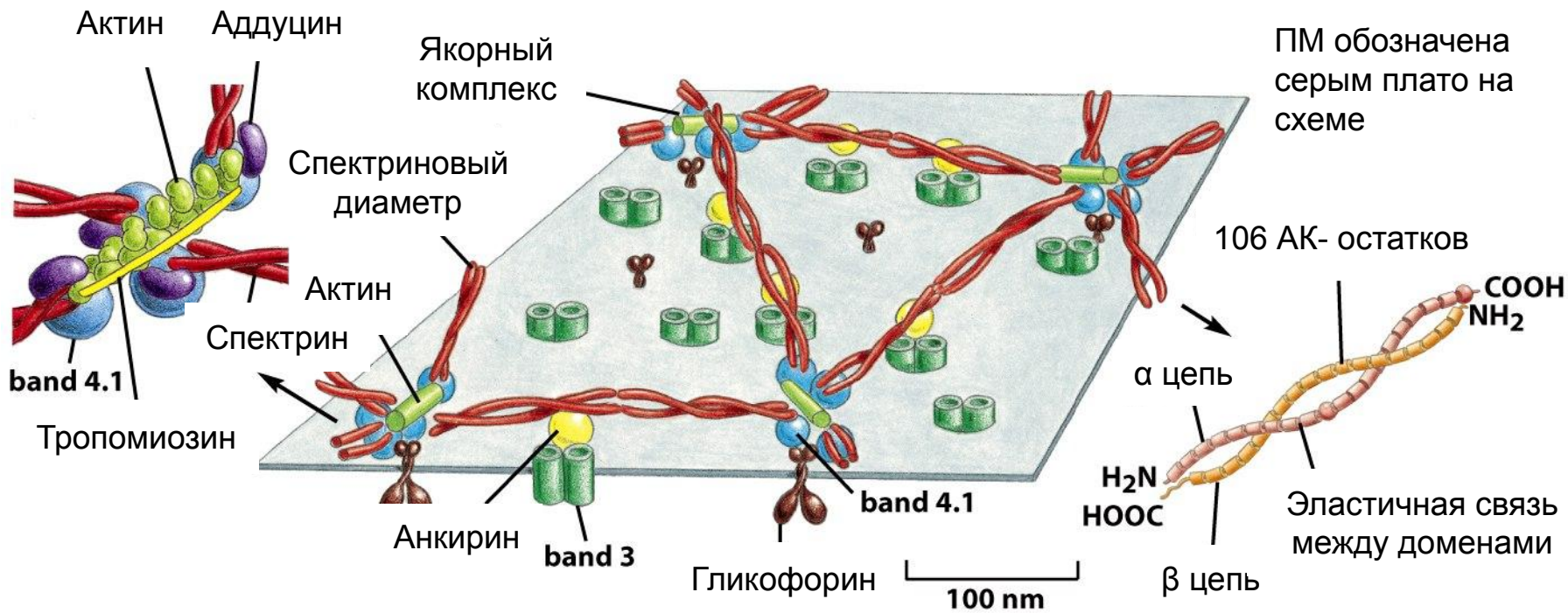


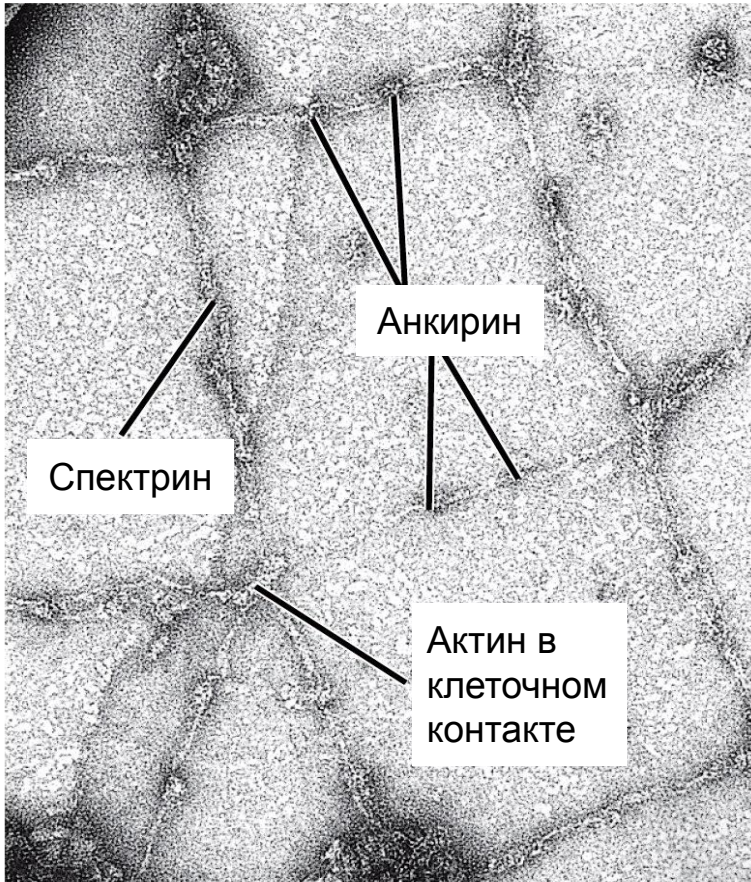
ОРГАНИЗАЦИЯ МИКРОФИЛАМЕНТОВ В ПУЧКИ АКТИНОВЫХ НИТЕЙ



Микроворсинки эпителия тонкого кишечника. (A) Актиновые филаменты связанные АСБ. (B) Электронная микрофотография замороженного образца и (C) обычного образца.

ОРГАНИЗАЦИЯ МИКРОФИЛАМЕНТОВ В СЕТИ АКТИНОВЫХ НИТЕЙ





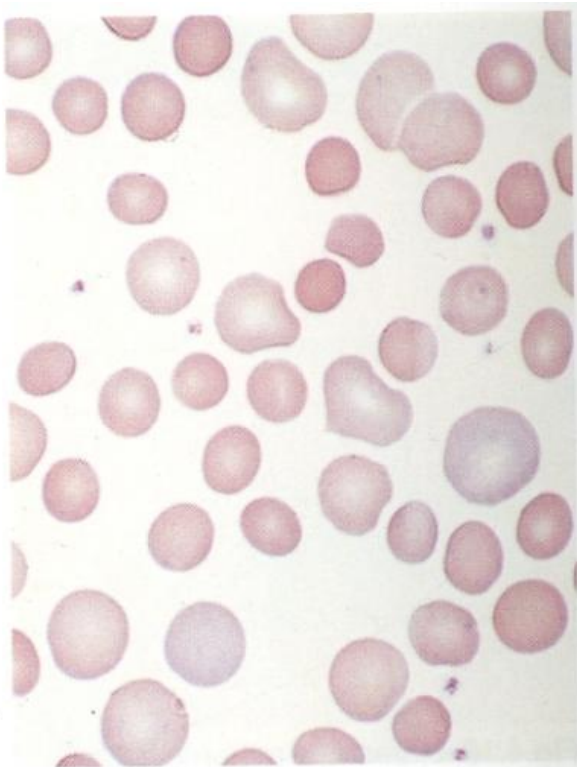
MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL, 5/E (GARLAND SCIENS, 2008)

5 μm

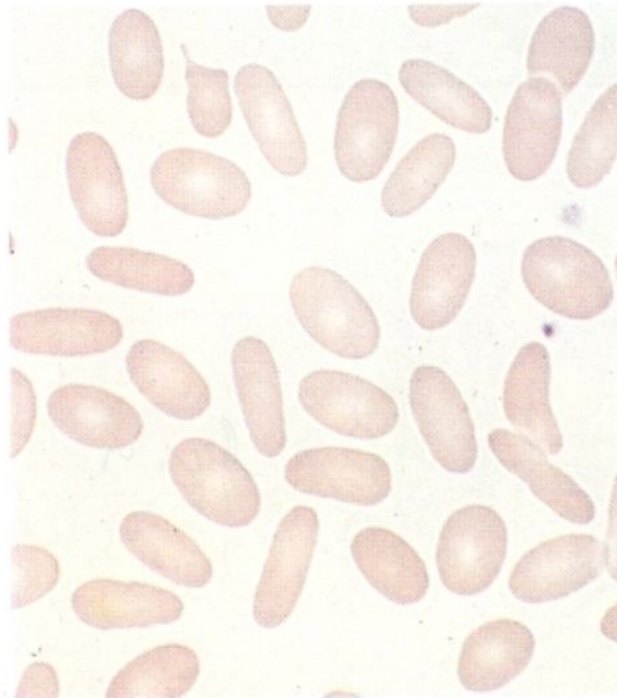
Мембранопатии эритроцитов

ЗАБОЛЕВАНИЕ	БЕЛКИ	ЛОКУС	%	ПРОЯВЛЕНИЕ
Наследственный эллиптоцитоз (АД)	α- спектрин	1q23.1	65	Гетерозиготы - асимптомное течение Гомозиготы* - тяжелая анемия
	β-спектрин	14q23.3	30	Гетерозиготы - переменные Гомозиготы* - обычно фатальные
	Протеин 4.1R	1p35.3	5	Гетерозиготы - асимптомное течение Гомозиготы* - тяжелая анемия
Наследственный сфероцитоз (АР, АД)	Анкирин	8p11.21	50-60	Вариабельные проявления
	Другие белки		30-40	
Югозападный азиатский	Band 3	17q21.31	100	Гетерозиготы - асимптомное/легкое Гомозиготы - внутриутробная гибель

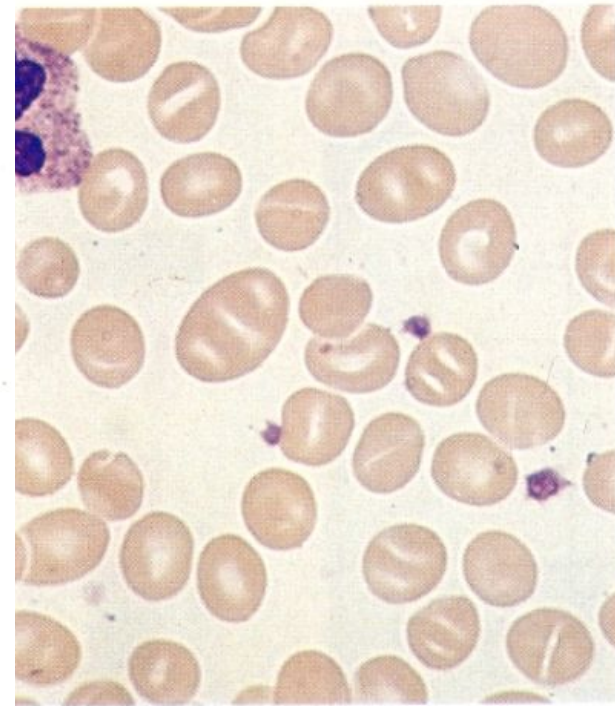
* - включая случаи компаундных гетерозигот



Наследственный сфероцитоз: в периферической крови обнаруживаются маленькие сферические клетки и большие полихромные эритроциты.



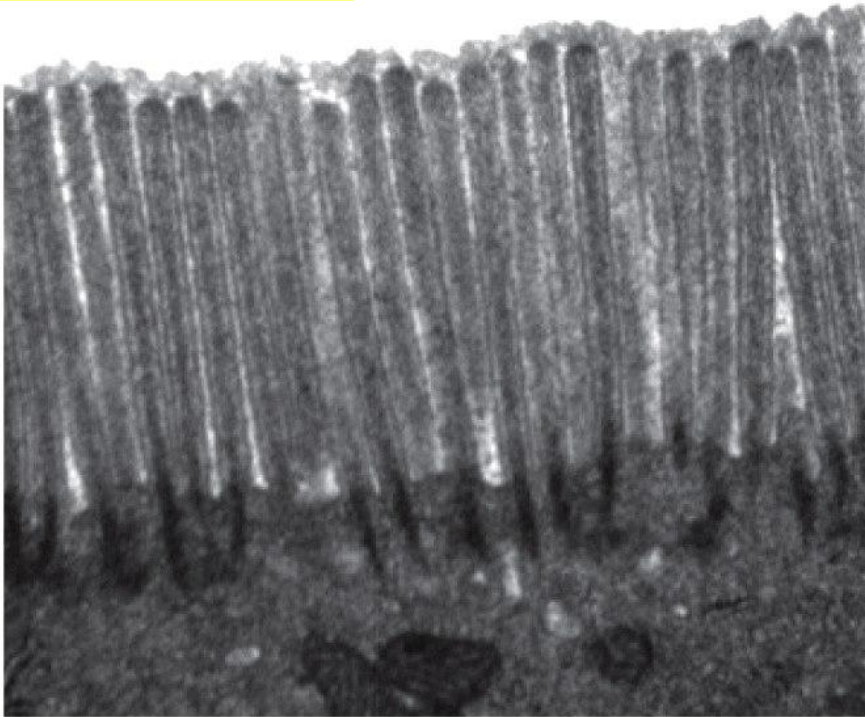
Наследственный эллиптоцитоз: в периферической крови обнаруживаются эллипсоидные эритроциты.



Наследственный стоматоцитоз: в периферической крови обнаруживается множество клеток с особенностями организации ПМ. Увеличена пассивная проницаемость ПМ.

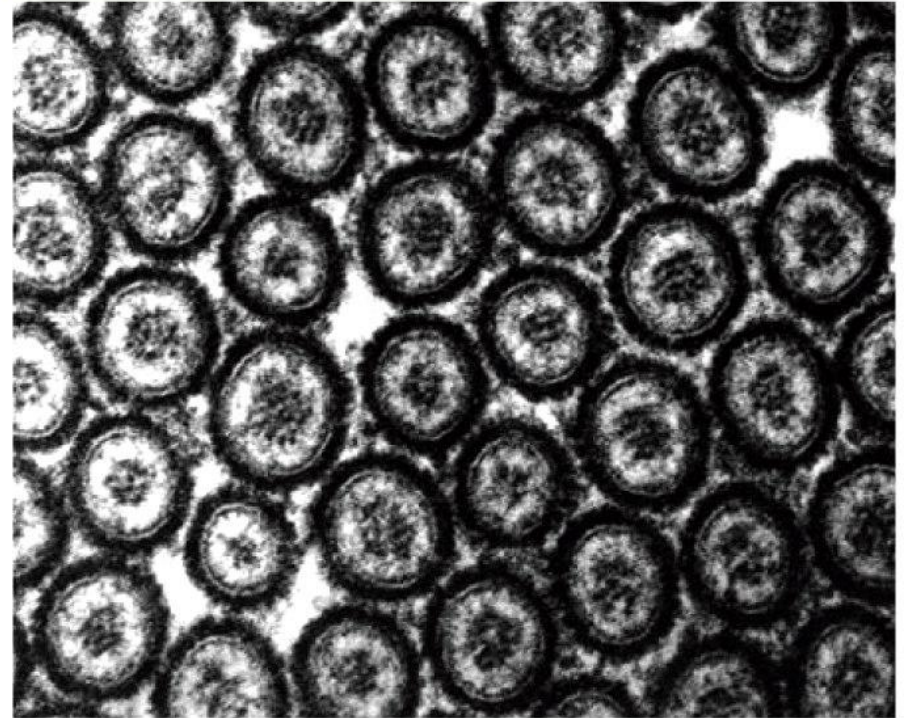
ОРГАНИЗАЦИЯ МИКРОТРУБОЧЕК В РЕСНИЧКАХ МЕРЦАТЕЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ

ПРОФИЛЬ



1 μm

ПОПЕРЕЧНОЕ СЕЧЕНИЕ

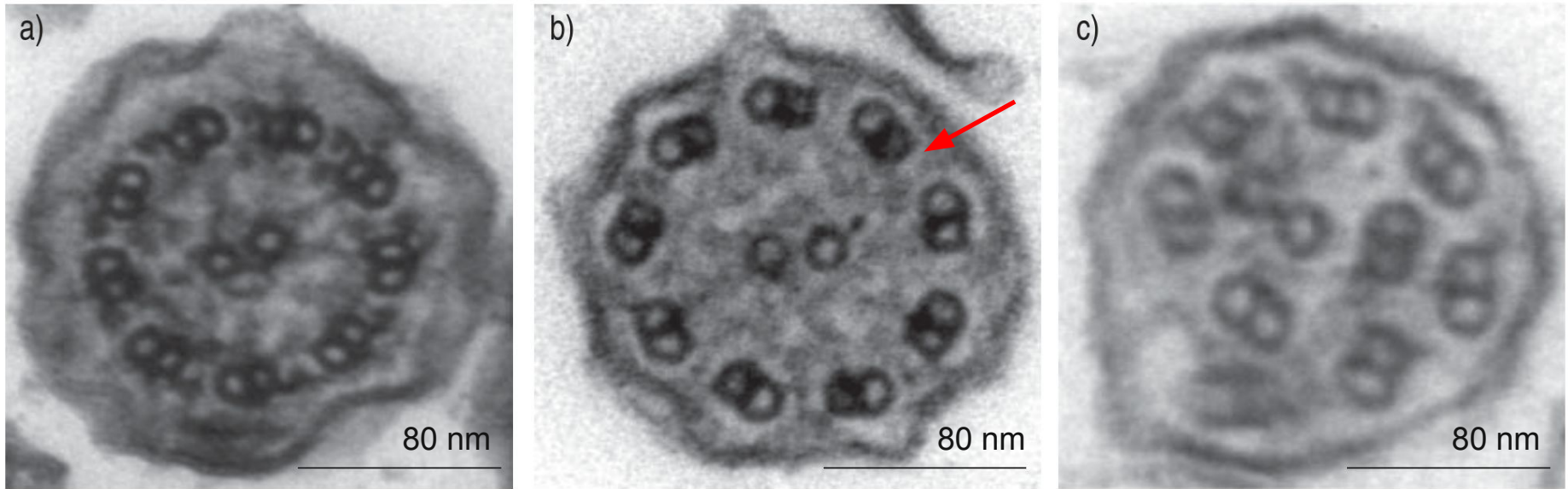


0.1 μm

Схематическое изображение
нормальной структуры
центриоли (9/2 + 2) в
поперечном сечении
микрореснички



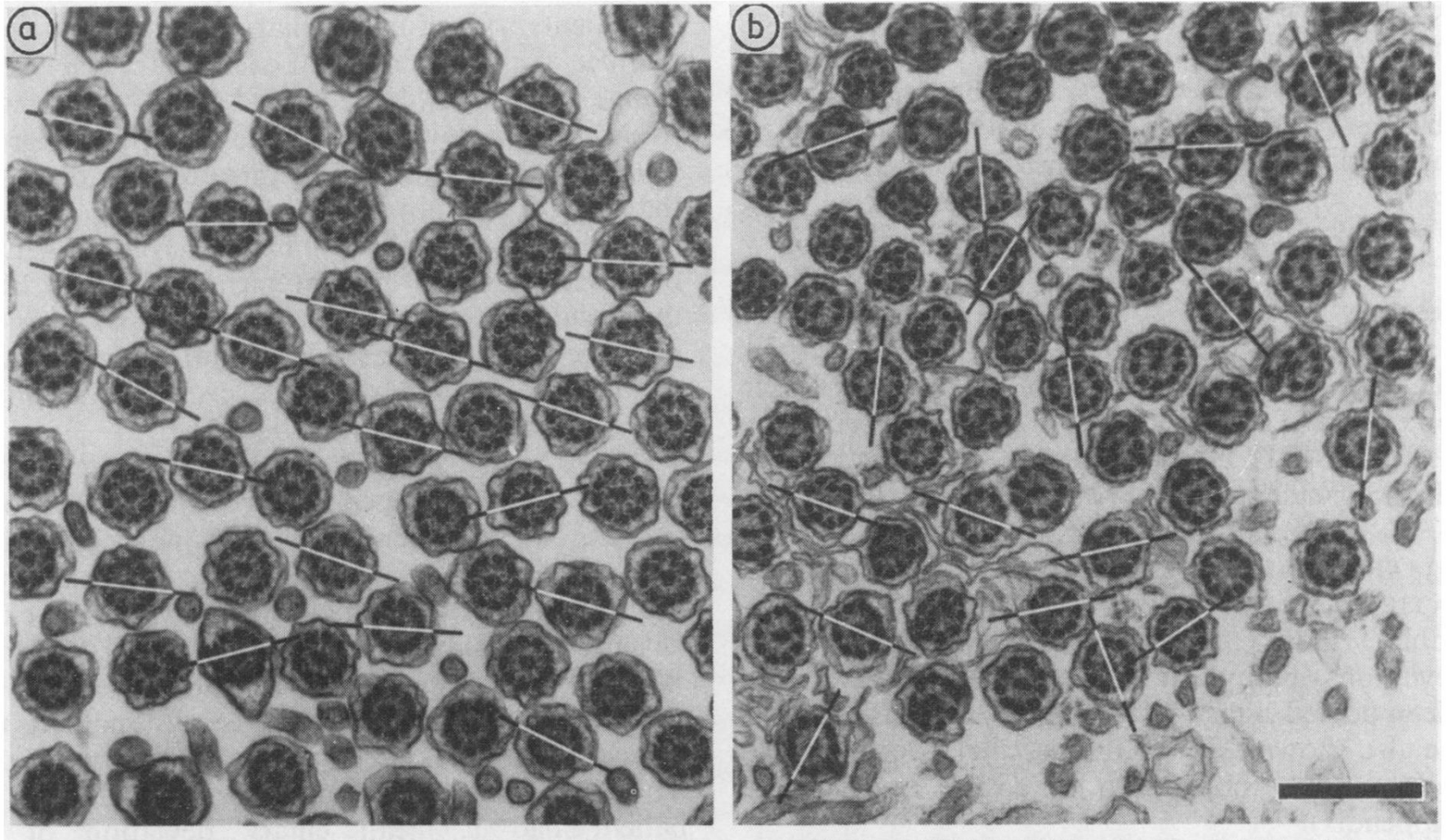
Варианты организации ресничек



Электронная микрофотография ресничек в поперечном сечении. а) Нормальная ультраструктура. в) Цилиарная дискинезия (ЦД), дефект наружных и внутренних динеиновых ручек (стрелка). с) ЦД, дефект радиальных белков.

EUROPEAN RESPIRATORY MONOGRAPH 2011; 54: 201-217

Ориентация микроресничек мерцательного эпителия бронхов



Электронная микрофотография микроресничек в поперечном сечении. а) Нормальное распределение, без отклонения направления биения ресничек (в пределах 11.6 градусов). в) Цилиарная дискинезия, отклонение направления биения (до 51.9 градусов).

JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY 1989; 42: 613-619

Проявления первичных цилиарных дискинезий (ПЦД)

ПЕРИОД	СИМПТОМЫ
Неонатальный	>75% доношенных детей имеют респираторный дистресс-синдром, требующий ИВЛ; Ринорея; различные варианты гетеротаксии; гидроцефалия
Детский возраст	Хронический продуктивный или сухой кашель, ателектазы легких и пневмония (не всегда ассоциированы с ПЦД); Регулярный ринит, полипы носа (редко в этом возрасте); тяжелый хронический синусит у детей старшего возраста; Средний отит с выпотом; тугоухость
Подростковый и взрослый возраст	Такие же как и в детском возрасте: Чаще бронхоэктазы (83%); Хроническая слизисто-гнойная мокрота; полипы носа; Функциональные легочные тесты показывают обструктивные или смешанные изменения; Бесплодие и мужчин; эктопическая беременность и субфертильность у женщин

РЕЦЕПТОРНО-СИГНАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПАК

Виды и функции клеточных рецепторов

Мембранные:

- участвуют в транспорте через ПМ,
- в клеточных контактах,
- в фиксации на мембране белковых комплексов и органоидов,
- в передаче сигнала в клетку и в его усилении (**быстрый ответ на сигнал**)

Цитоплазматические:

- участвуют в передаче сигнала в ядро и в изменении активности ядерных генов (**медленный ответ на сигнал**)

Внеклеточная сигнальная молекула

Стероидный гормон

Мембранный рецептор

Передача сигнала внутрь клетки

Цитоплазматический рецептор

Ядро

ДНК

РНК

Изменение активности уже существующих белков в клетке

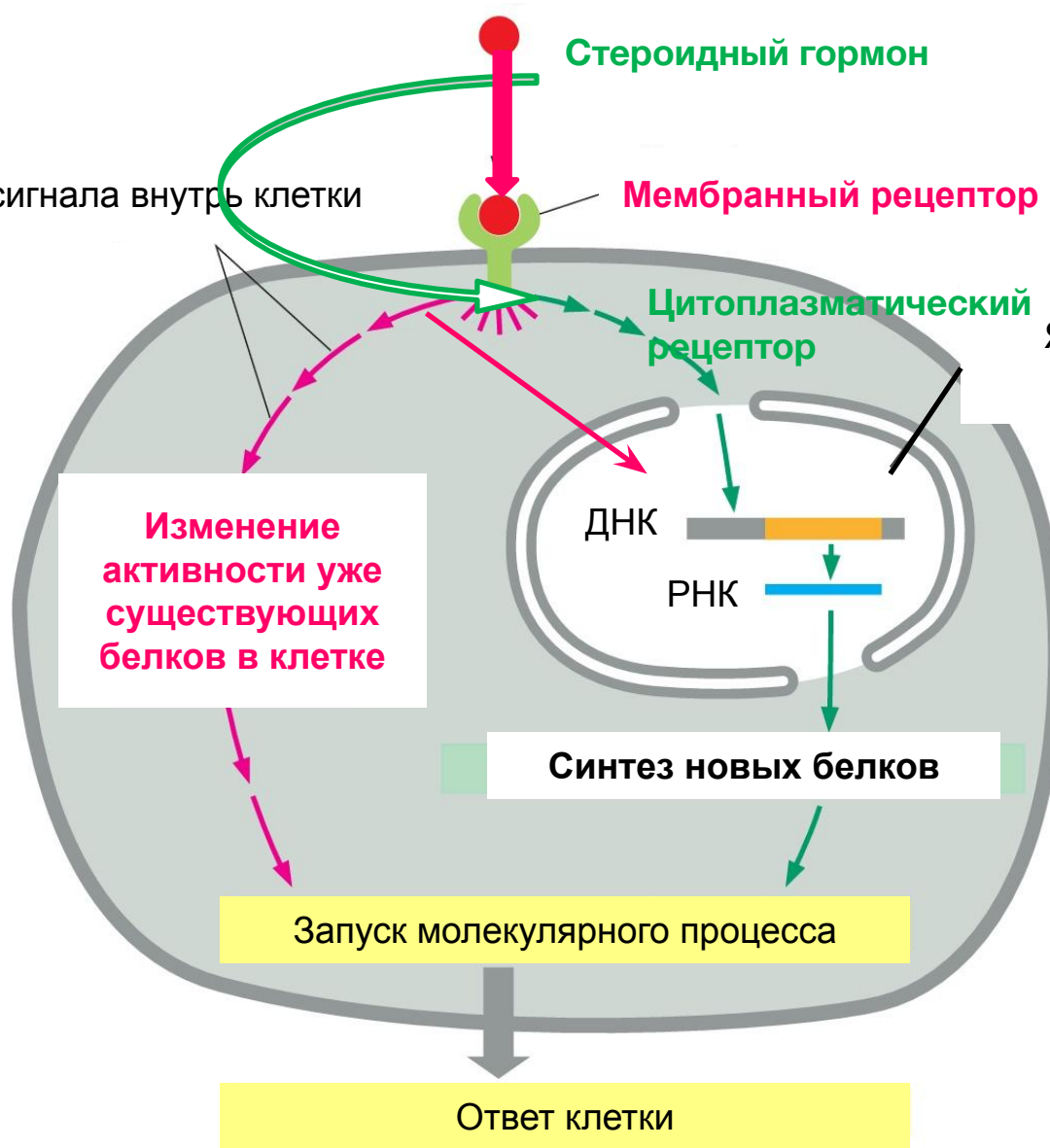
Синтез новых белков

БЫСТРЫЙ ОТВЕТ
(< сек - мин)

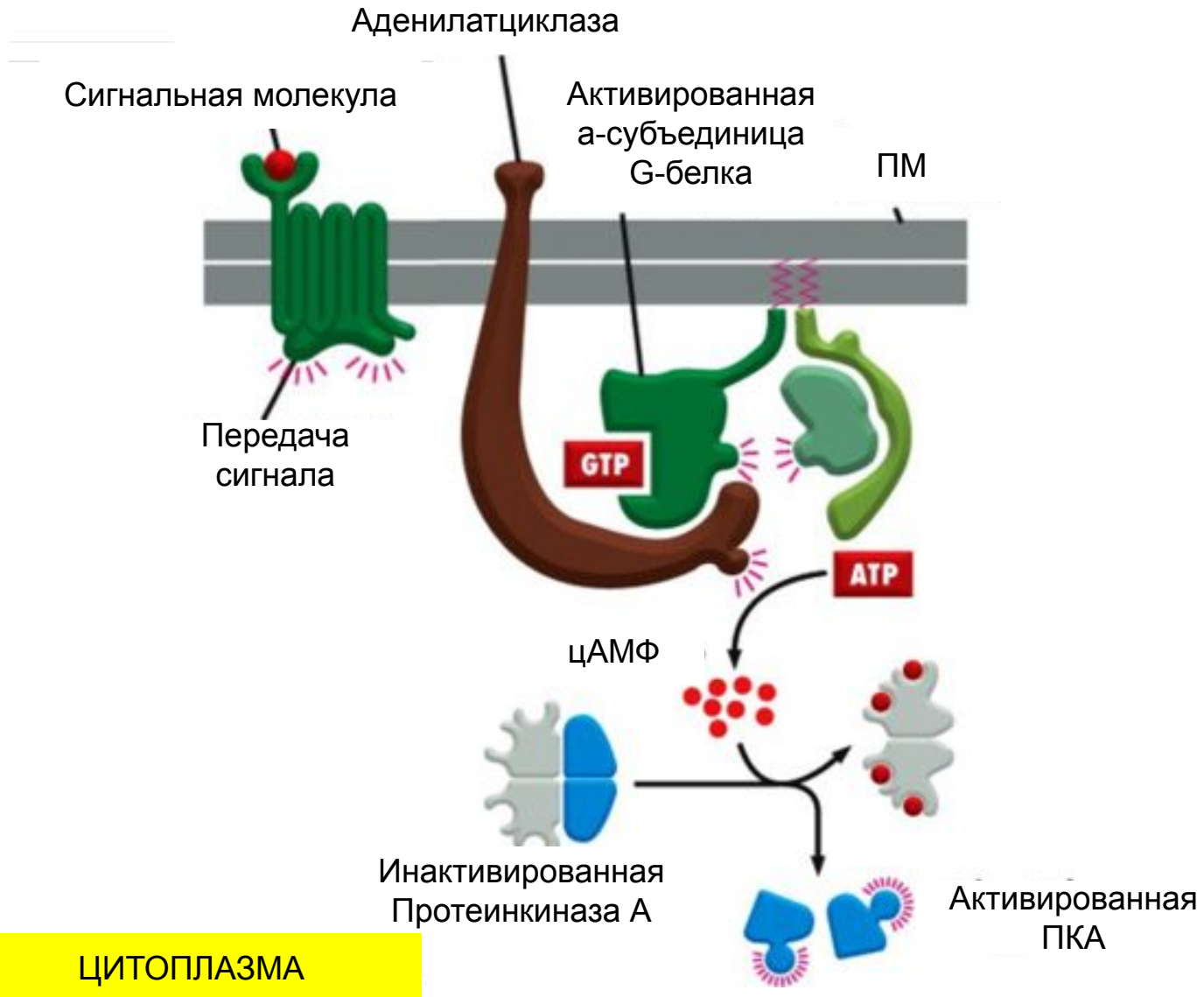
МЕДЛЕННЫЙ ОТВЕТ
(мин - часы)

Запуск молекулярного процесса

Ответ клетки

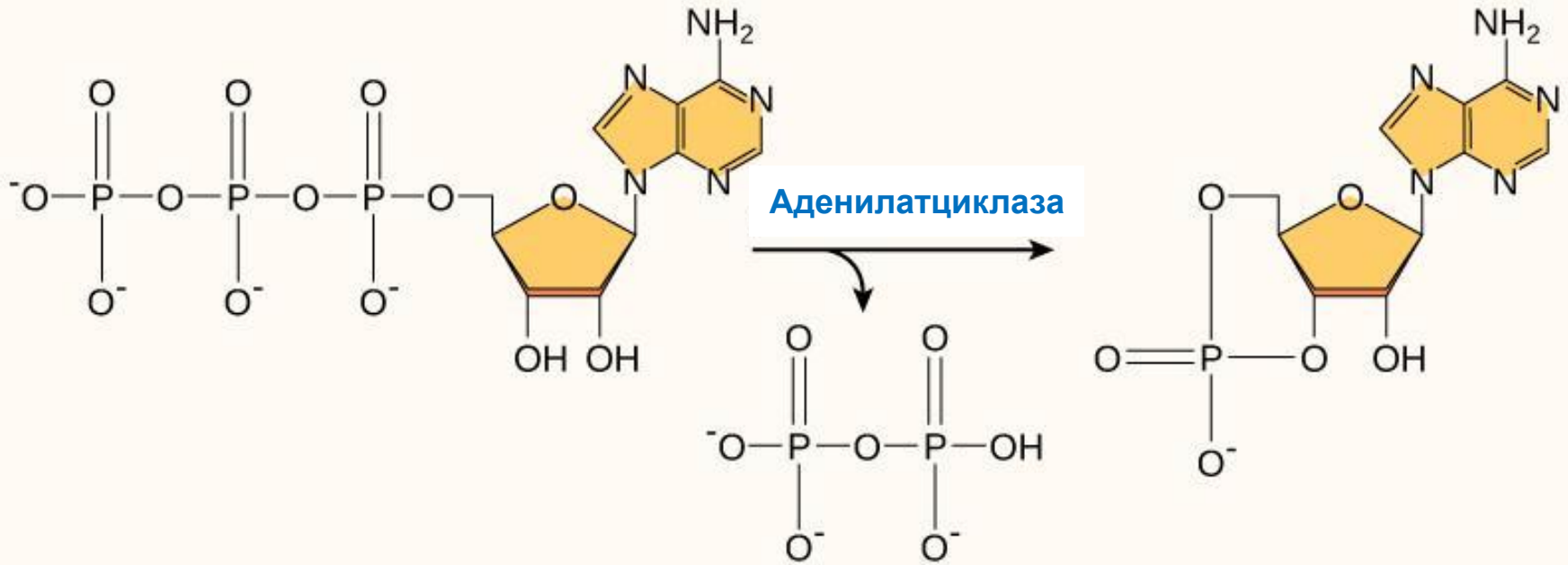


АДЕНИЛАТЦИКЛАЗНАЯ РЕЦЕПТОРНО-СИГНАЛЬНАЯ СИСТЕМА (1)



Быстрый ответ на сигнал – фосфорилирование уже существующих белков

Работа фермента аденилатциклазы

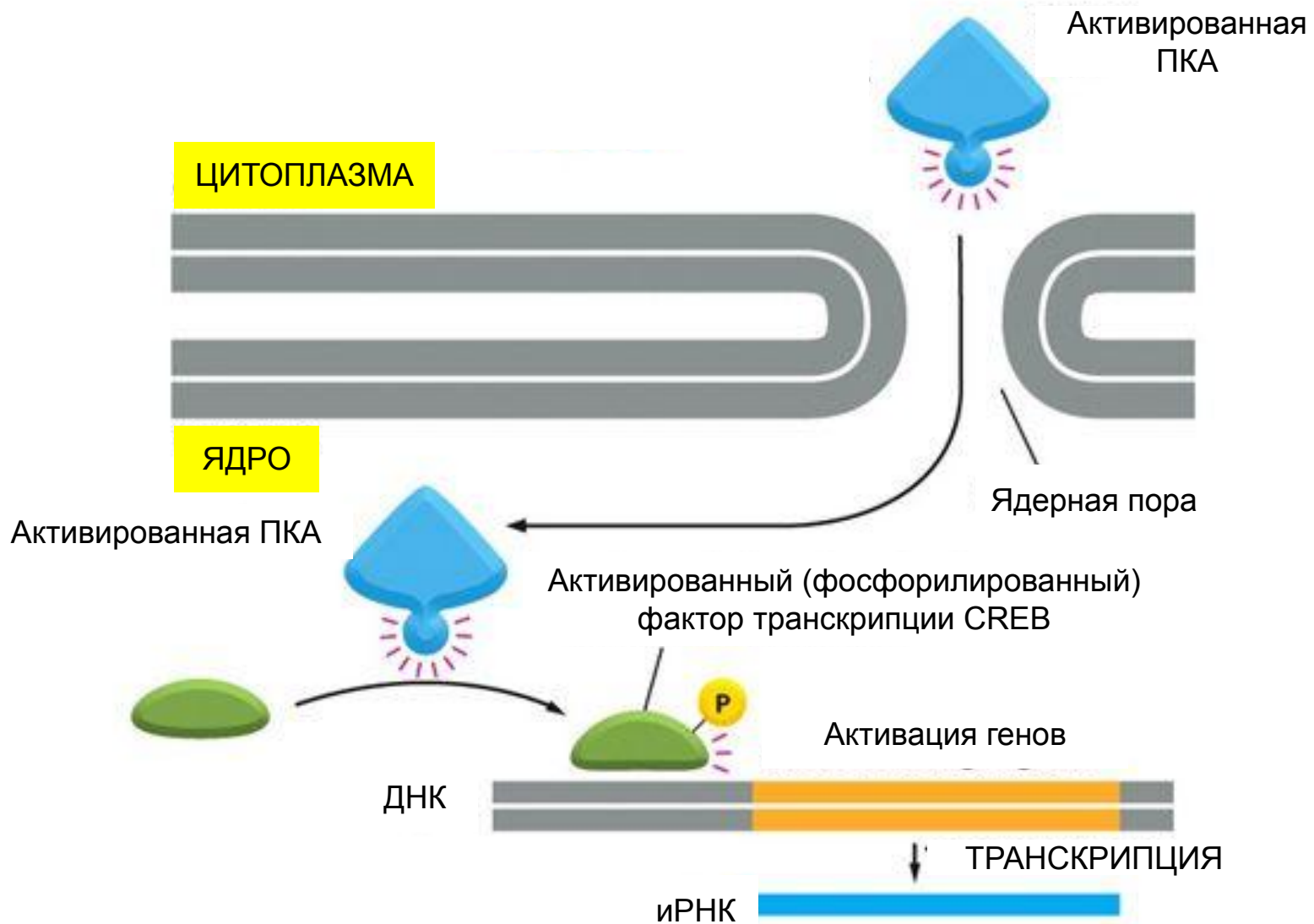


АТФ

Пирофосфат

цАМФ

АДЕНИЛАТЦИКЛАЗНАЯ РЕЦЕПТОРНО-СИГНАЛЬНАЯ СИСТЕМА (2)



Медленный ответ на сигнал – сначала идет синтез белков, а затем изменение их активности

ФОСФАТИДИЛ-ИНОЗИТоловая РЕЦЕПТОРНО-СИГНАЛЬНАЯ СИСТЕМА

Сигнальная молекула

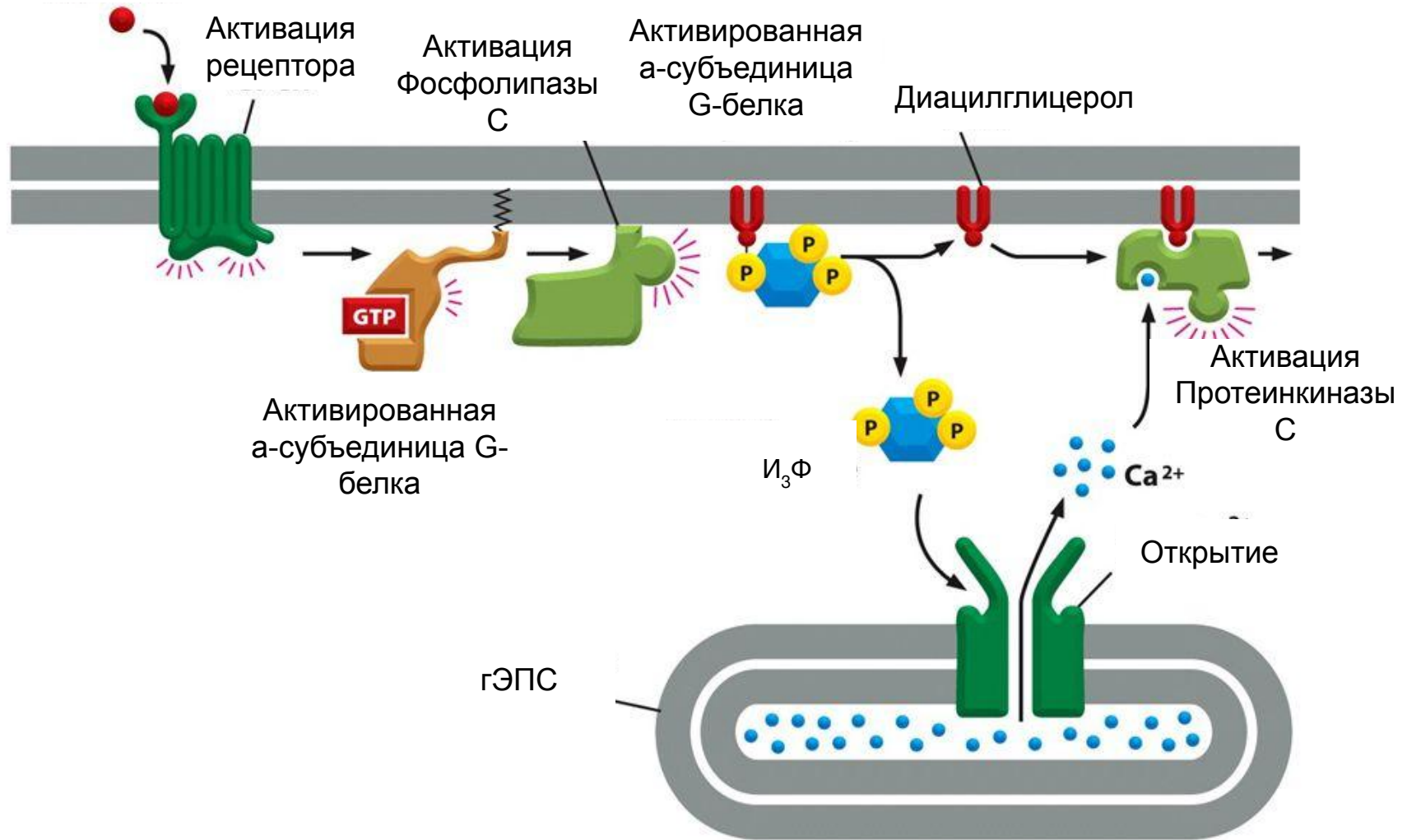


Figure 16-25 *Essential Cell Biology* (© Garland Science 2010)

Эффекты рецепторно-сигнальных систем

РСС	ГСБ	КЛЮЧЕВОЙ ФЕРМЕНТ	АКТИВНОСТЬ КФ	ВП	ФЕРМЕНТ 2	БЕЛКИ-МИШЕНИ
Аденилат- циклазная	+	АЦ	АТФ превращает в цАМФ	цАМФ	ПКА	Открывает Ca⁺⁺ каналы в гЭПС, активирует фактор транскрипции CREB
Фосфатидил - инозитола я	+	ФЛС	ФИФ расщепляет на ДАГ и И₃Ф	ДАГ, И₃Ф	ПКС	Открывает Ca⁺⁺ каналы в гЭПС и ПМ

ГСБ – гуанилат-связывающий белок (G-белок); АЦ – аденилат-циклаза; ФЛС – фосфолипаза С; ФИФ – фосфатидил-инозитол фосфат; ДАГ – диацилглицерол; И₃Ф – инозитол-3-фосфат; ВП – вторичный посредник; ПКА – протеин-киназа А; ПКС – протеин-киназа С; ПМ – плазматическая мембрана

ИНДИВИДУАЛИЗИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ПАК

Клеточные маркеры (антигены)

- **Индивидуализирующие (групповые)** маркеры - локализованы на одинаковых типах клеток у разных организмов
- **Дифференцировочные** маркеры - локализованы на разных типах клеток одного организма

Структура маркера кодируется аллельными вариантами определенного гена

ГРУППОВЫЕ МАРКЕРЫ

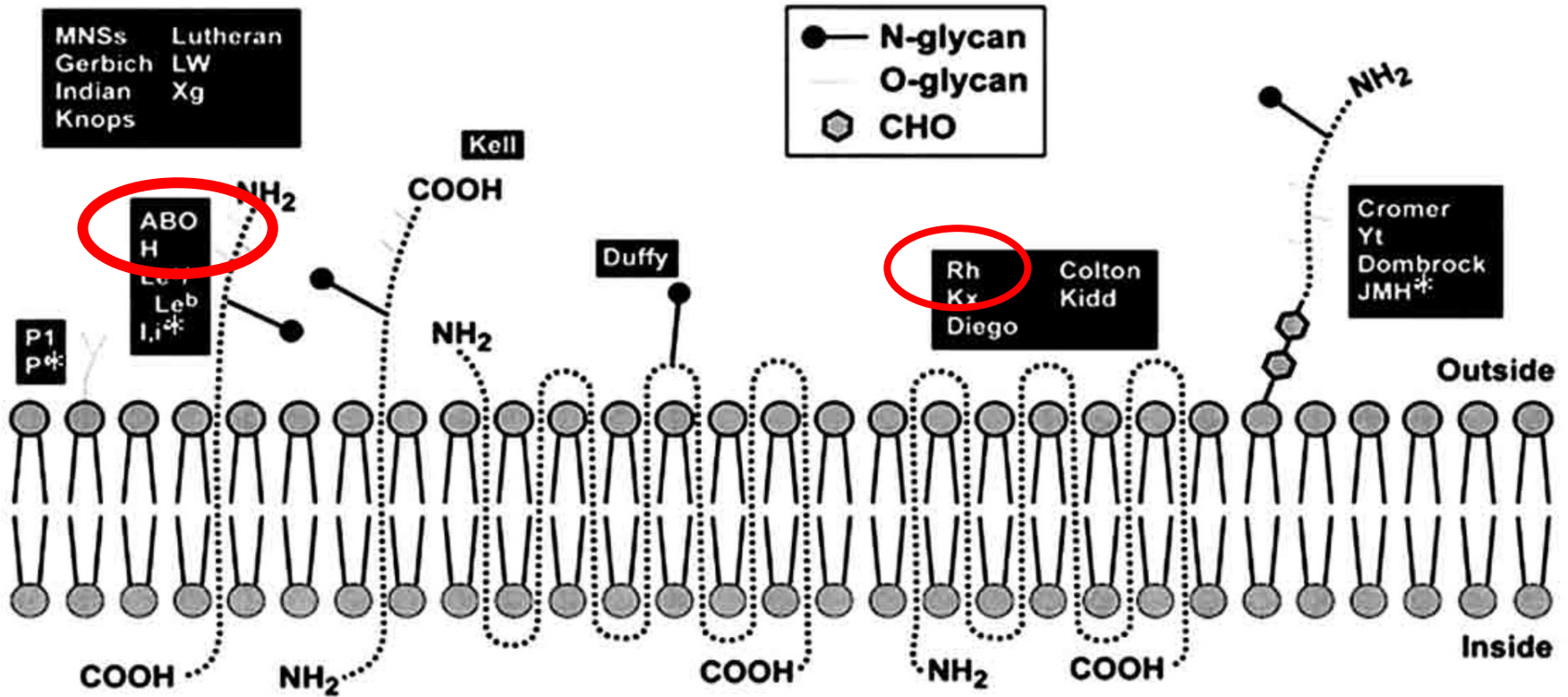
The Journal of Medical Investigation Vol. 55 August 2008

175

Трансфузионно-значимые группы крови

ISBT No.	System name	ISBT symbol	Locus	ISBT No.	System name	ISBT symbol	Locus	ISBT No.	System name	ISBT symbol	Locus
001	ABO	ABO	9	011	Yt	YT	7	021	Cromer	CROM	1
002	MNS	MNS	4	012	Xg	XG	X	022	Knops	KN	1
003	P	P1	22	013	Scianna	SC	1	023	Indian	IN	11
004	Rh	RH	1	014	Dombrock	DO	12	024	Ok	OK	19
005	Lutheran	LU	19	015	Colton	CO	7	025	Raph	RAPH	11
006	Kell	KEL	7	016	Landsteiner- Wiener	LW	19	026	John Milton Hagen	JMH	15
007	Lewis	LE	19	017	Chido/Rodgers	CH/RG	6	027	I	I	6
008	Duffy	FY	1	018	H	H	19	028	Globoside	GLOB	3
009	Kidd	JK	18	019	Kx	XK	X	029	Gill	GIL	9
010	Diego	DI	17	020	Gerbich	GE	2				

СТРУКТУРА ГРУППОВЫХ МАРКЕРОВ



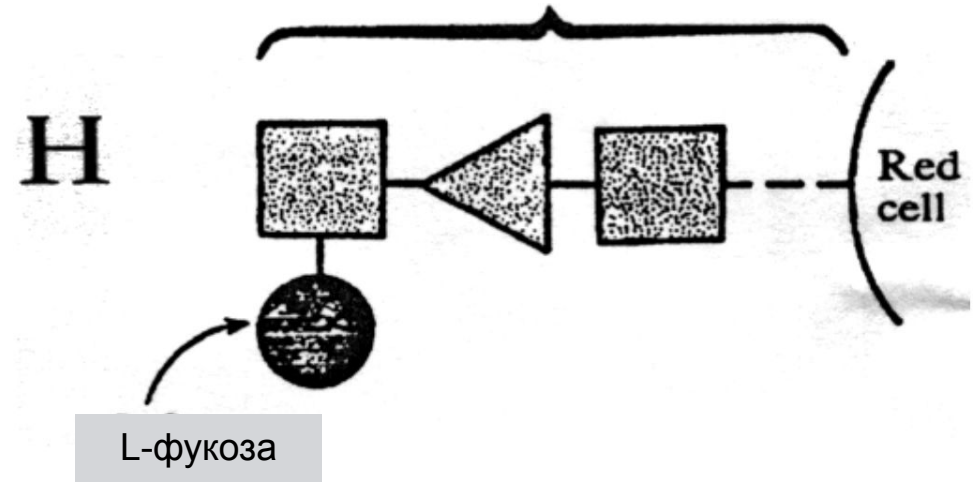
Гликолипиды

Протеины

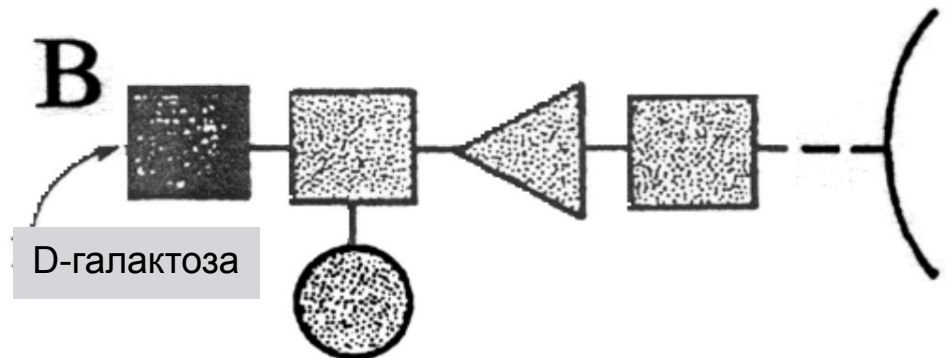
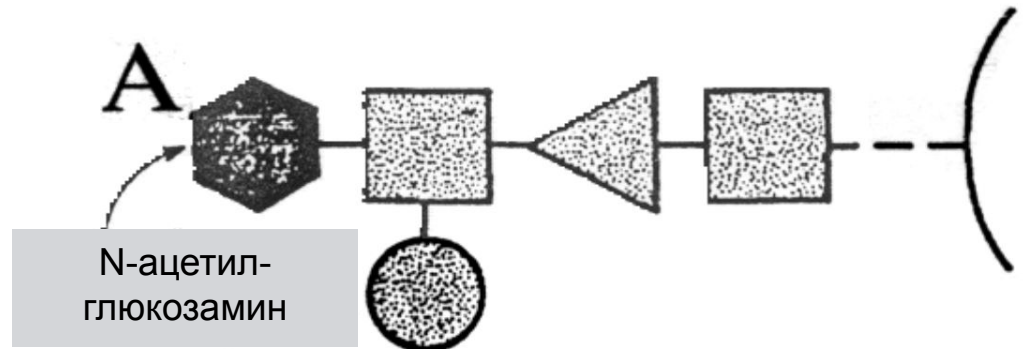
Гликопротеины

(Reid ME et al. 1997)

Структура антигенов А, В и H на поверхности эритроцитов у людей с разными группами крови.



Квадрат – D-галактоза;
шестиугольник – N-ацетил-
галактозамин; треугольник – N-
ацетил-глюкозамин; круг – L-
фукоза



Прекурсор –
церамид ПМ

HH or
Hh
гены

hh

H антиген

AO AA гены

A и H антигены

BO BB гены

B и H антигены

AB гены

A, B, и H антигены

OO гены

H антиген

H антиген не образуется

AO, AA, BO, BB
AB, OO гены

Отсутствие
антигенов
на
поверхности
эритроцитов

Частота встречаемости групп крови системы АВО

ФЕНОТИП	ЧАСТОТА (%)	ГЕНОТИП	АНТИГЕНЫ НА ЭРИТРОЦИТАХ	АНТИТЕЛА В КРОВИ
A (II)	42	A/A A/O	A	Anti-B
O (I)	38	O/O	-	Anti-A Anti-B
B (III)	16	B/B B/O	B	Anti-A
AB (IV)	4	AB	A and B	-

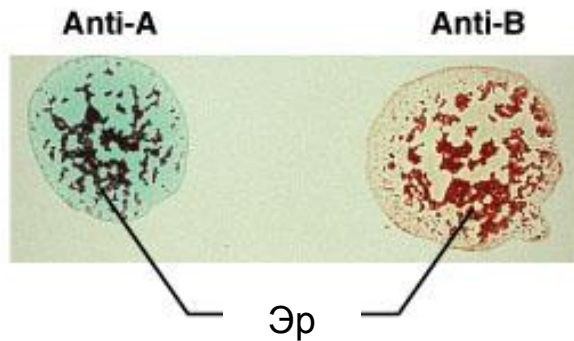
Частоты указаны для европейской популяции

Группа крови

Плазма крови

Безопасное переливание крови

AB

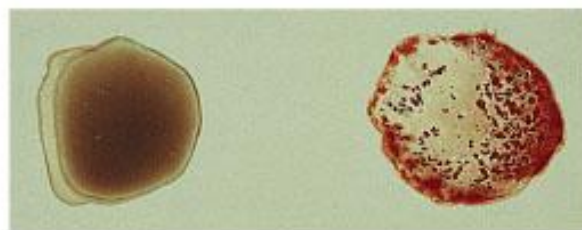


от к

A, B, O, AB

AB

B



B, O

B, AB

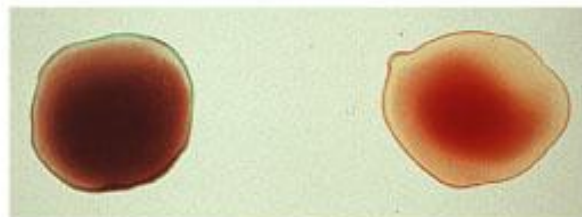
A



A, O

A, AB

O

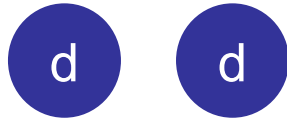


O

A, B, O, AB

Значение системы резус при беременности (1)

Женщина с Rh(-) группой крови, генотип:



Мужчина с Rh(+) группой крови, генотип:



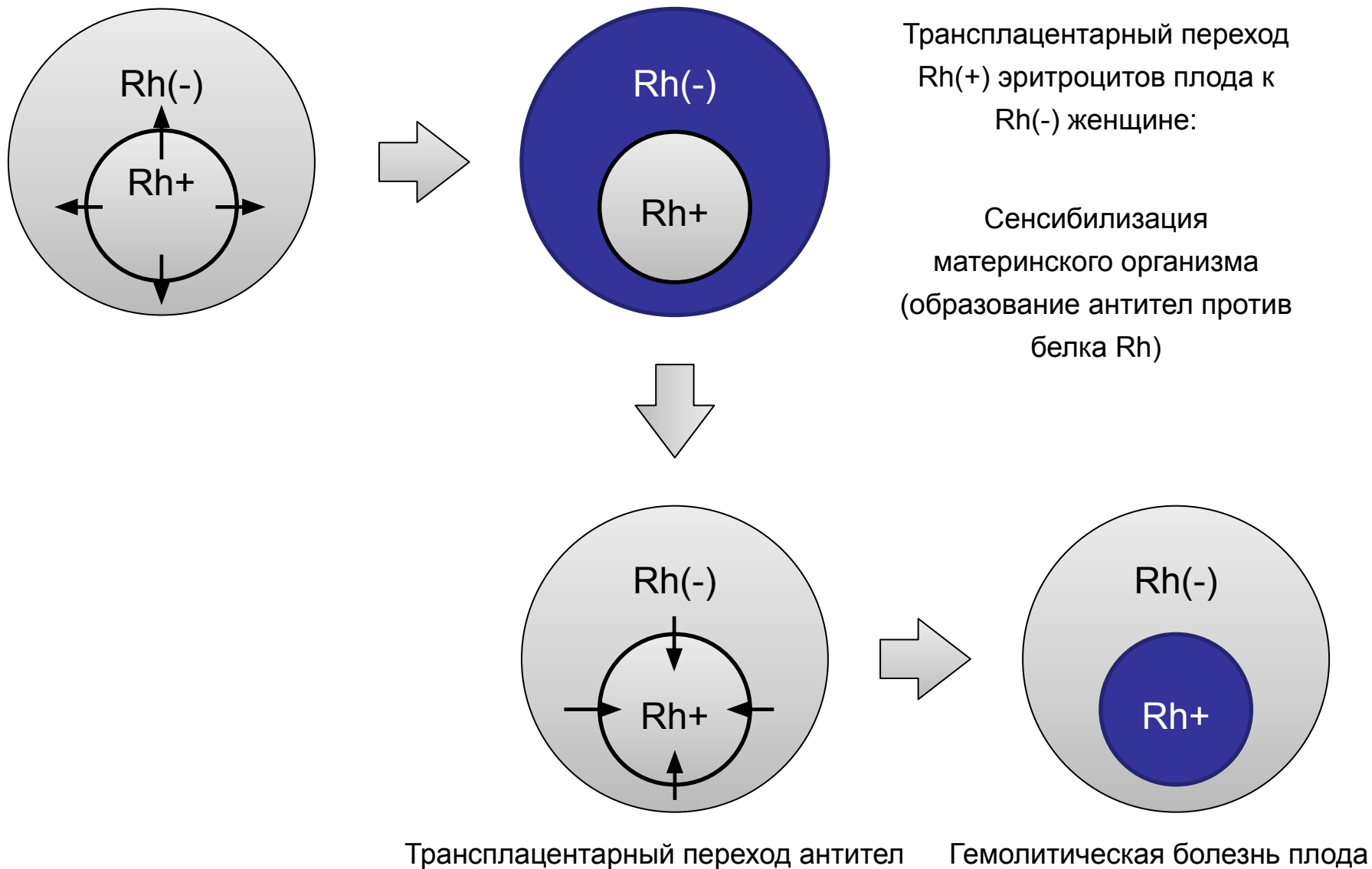
Все дети имеют Rh(+) группу крови, генотип Dd

Мужчина с Rh(+) группой крови, генотип:



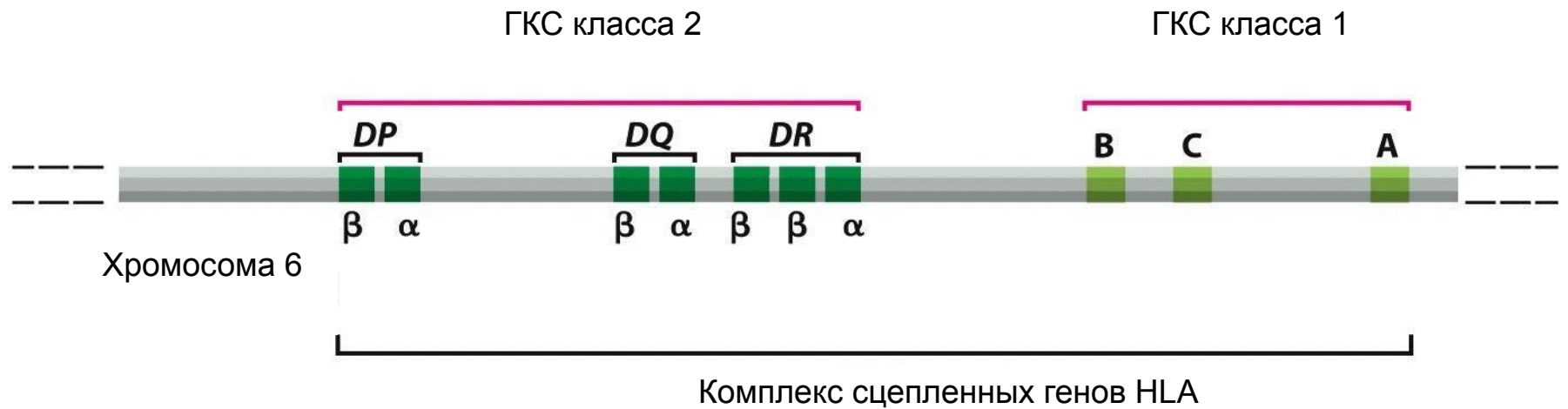
50% детей имеют Rh(-) группу крови, 50% детей имеют Rh(+) группу крови

Значение системы резус при беременности (2)



ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНЫЕ МАРКЕРЫ – МАРКЕРЫ ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ

- ГКС – группа генов и кодируемых ими антигенов клеточной поверхности, необходимые для распознавания чужеродных клеток
- Эти маркеры экспрессируются на поверхности всех ядродержащих клеток
- У человека они называются HLA-антигены
- Каждый человек имеет минимум 12 генов системы HLA, они содержат большое число аллелей, каждый из которых не доминирует над другими
- HLA система, расположенная в виде группы сцепленных генов на хромосомах родительского происхождения, называется гаплотипом
- Крайне невероятно, что два неродственных человека будут иметь идентичные наборы аллелей этих генов (эти различия обуславливают сложности в подборе идеального донора при пересадке органов)



Маркеры второго класса ГКС
расположены на поверхности
клеток иммунной системы
(макрофагах и дендритных клеток)
и необходимы для взаимодействия
этих клеток с другими в процессе
иммунного ответа

Маркеры первого класса ГКС
расположены на поверхности
всех соматических клеток и
необходимы для
дифференцировки
нормальных клеток от
чужеродных:

- зараженных вирусами,
внутриклеточными
бактериями или
простейшими;
- трансформированных
опухолевых клеток;
- трансплантатов

Количество аллелей генов системы HLA

МНС КЛАСС I	ЧИСЛО АЛЛЕЛЕЙ	
Главные антигены:		
HLA-A		1884
HLA-B		2490
HLA-C		1384
Минорные антигены:		
HLA-E		11
HLA-F		22
HLA-G		49
МНС КЛАСС II	-A	-B
DP-	34	155
DQ-	47	165
DR-	7	1186

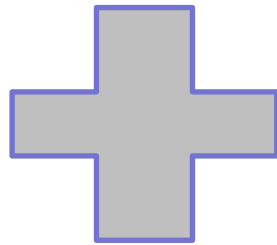
CLINICAL AND TRANSLATIONAL MEDICINE 2013; 2:6

Биологическое и медицинское значение системы HLA

- Подбор доноров органов или костного мозга перед трансплантацией
- Определение отцовства
- Идентификация генетической предрасположенности ко многим заболеваниям
- Расчет риска развития болезней в семье
- Антропологическая характеристика разных рас и этнических групп
- Изучение работы иммунной системы

Функция родства (узнавания)

распознавание сигналов



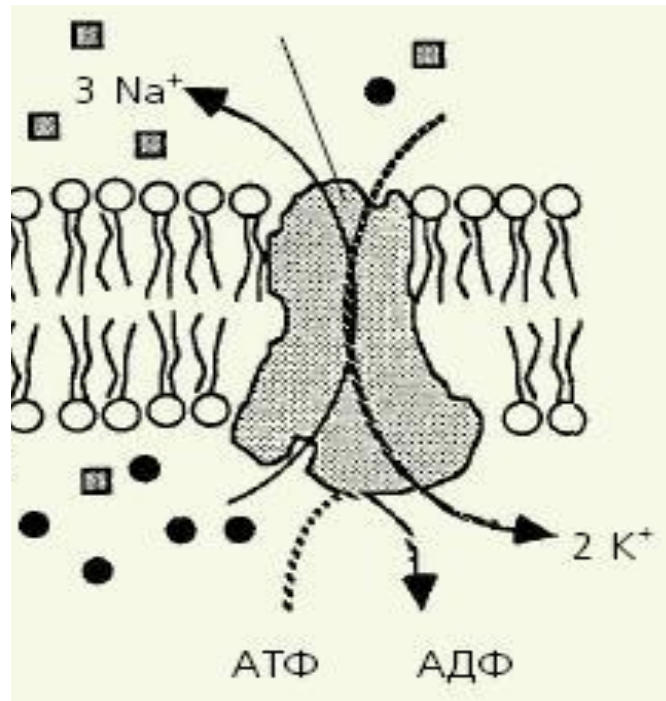
образование клеточных контактов

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА В АЛЬБОМЕ

Задание для стоматологического факультета по теме «Транспортная функция ПАК»

Составить «Схему видов транспорта через ПАК» (транспорт молекул и ионов – виды;; цитоз – виды).

Нарисовать «Схему работы Na^+/K^+ -насоса» : указать ПМ, ЦП; количество ионов Na^+ и K^+ , транспортируемых из и в клетку за 1 цикл; обозначить количеством знаков «+» поляризацию ПМ как результат работы насоса.



ВЫПОЛНЕНИЕ ЗАДАНИЙ В АЛЬБОМЕ

Тема

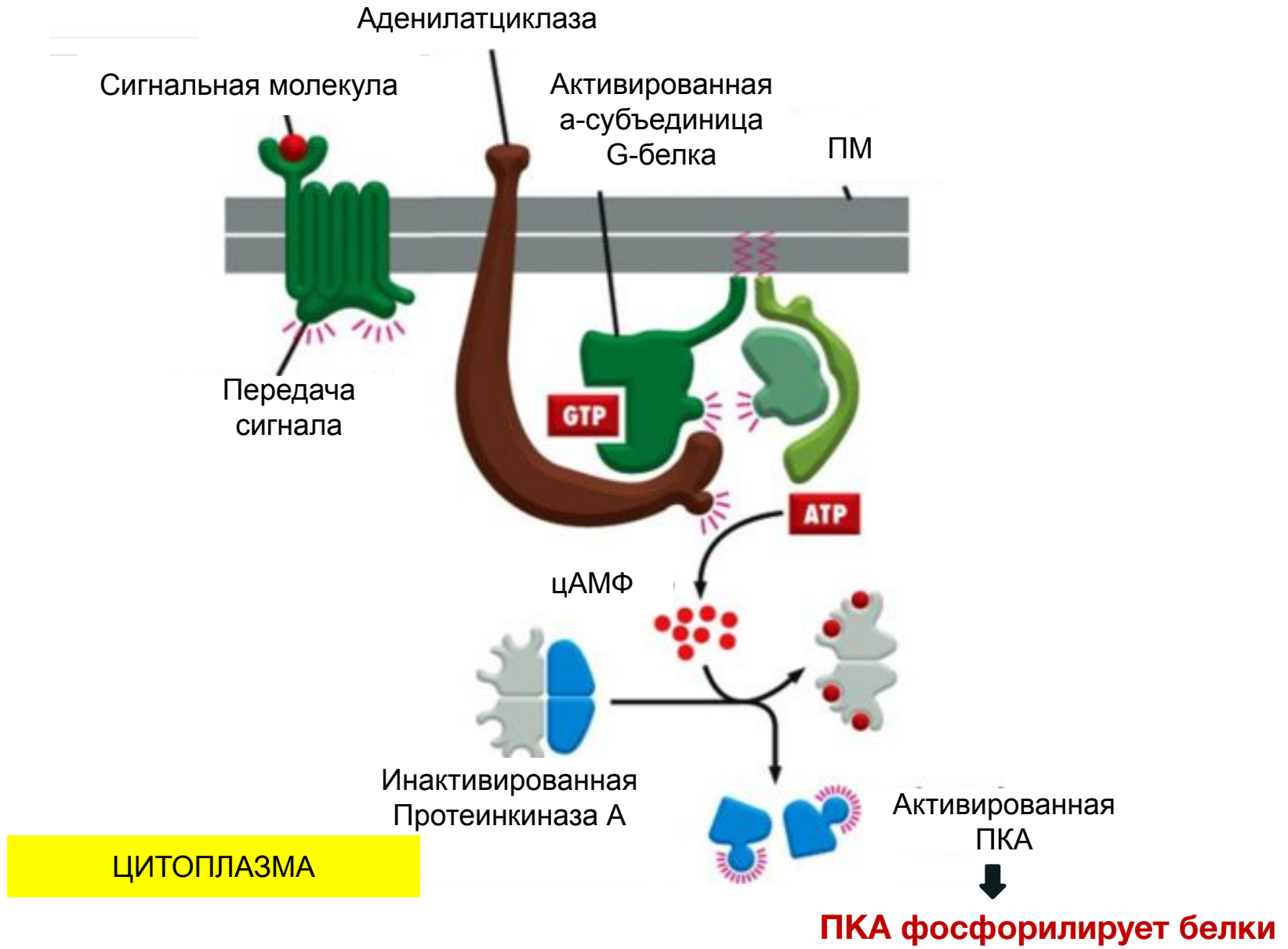
«Функции поверхностного аппарата клетки (контактная, рецепторно-сигнальная)».

**Задания для лечебного,
педиатрического и стоматологического
факультетов.**

Нарисовать с таблицы на
следующем слайде

**«Схема аденилатциклазного пути
передачи сигнала через
плазматическую мембрану»**

АДЕНИЛАТЦИКЛАЗНАЯ РЕЦЕПТОРНО-СИГНАЛЬНАЯ СИСТЕМА



Нарисовать с таблицы на
следующем слайде

**«Схема фосфатидинозитоловой
системы»**

ФОСФАТИДИЛ-ИНОЗИТоловая РЕЦЕПТОРНО-СИГНАЛЬНАЯ СИСТЕМА

Сигнальная молекула

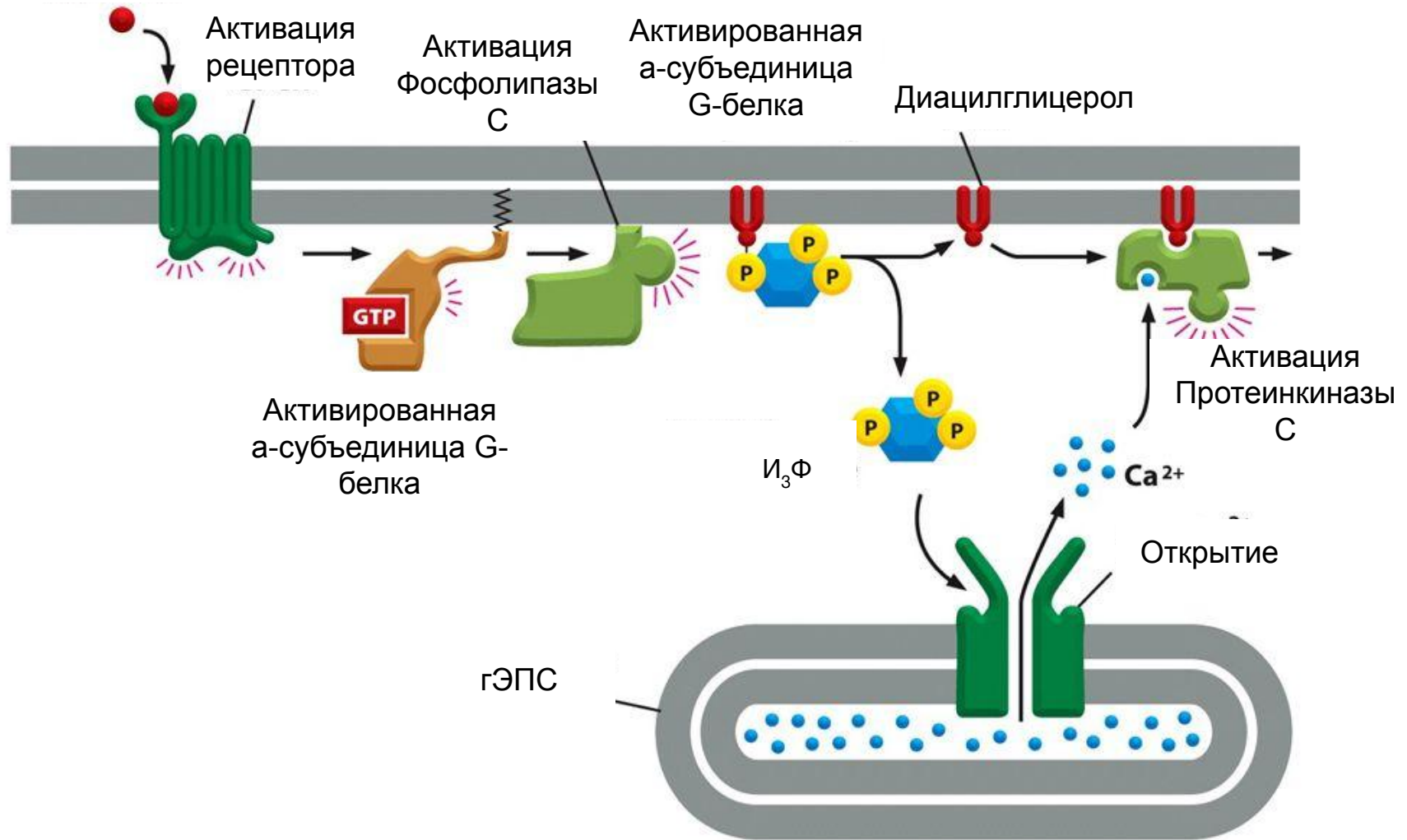


Figure 16-25 *Essential Cell Biology* (© Garland Science 2010)

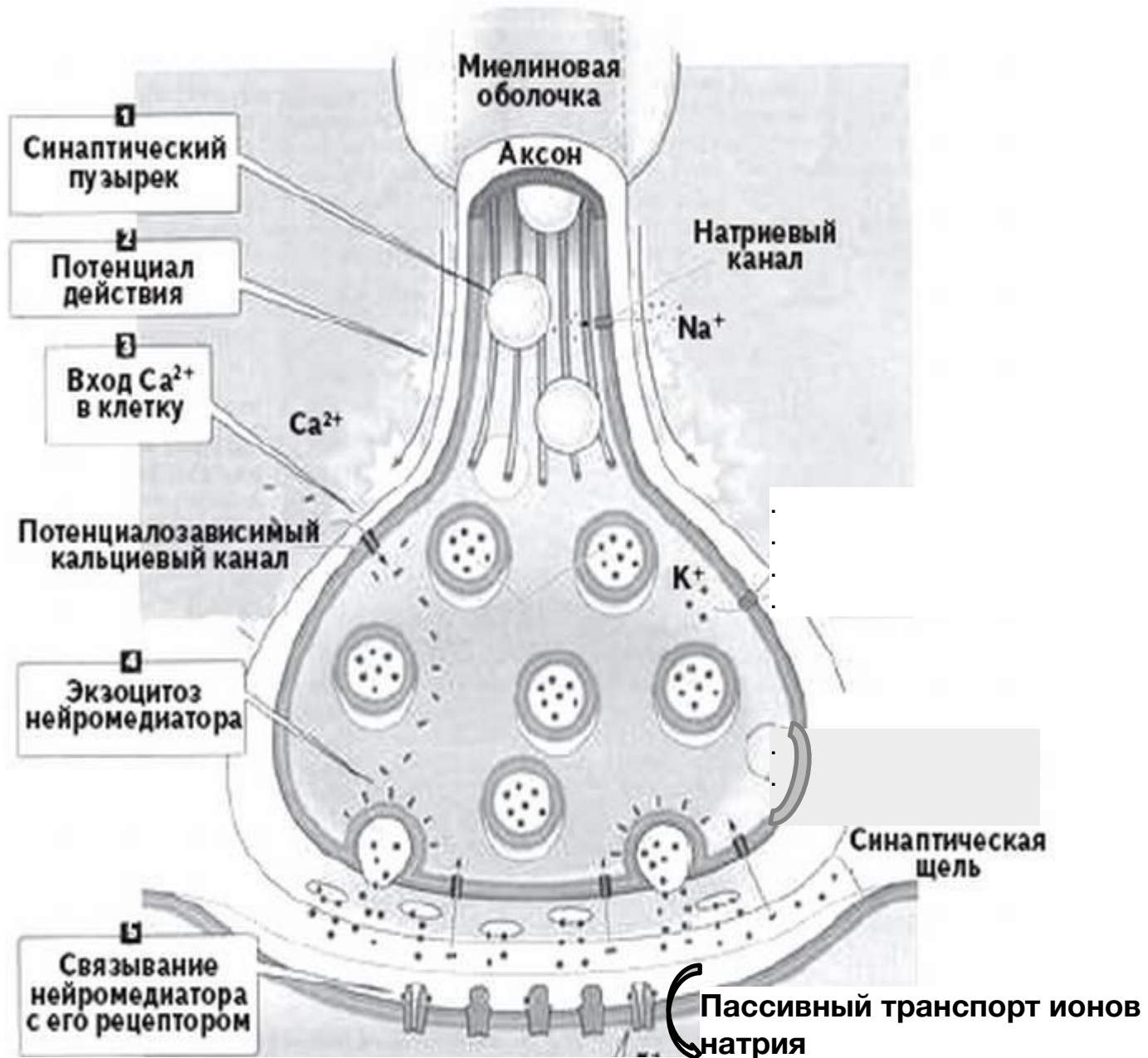
Изобразить со схемы на следующем слайде

«Схема работы синаптического контакта»

Указать

аксон и дендрит /мышечное волокно,
пре- и постсинаптическую мембрану,
синаптическую щель,
Na⁺/ K⁺ -насос,
Ca²⁺-канал,
МТ в аксоне,
индуцируемый экзоцитоз нейромедиатора,
рецепторы к нейромедиатору.

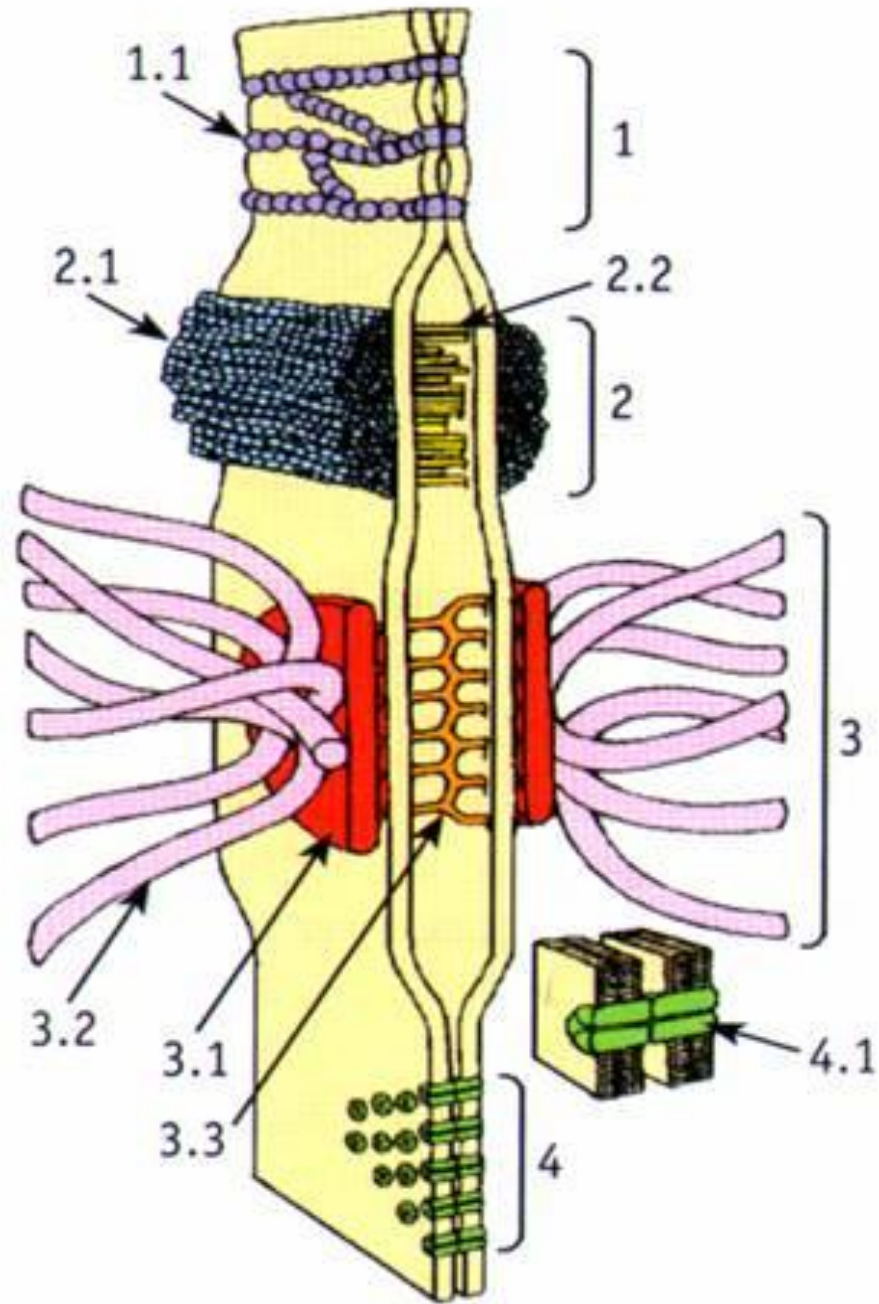
«Схема работы синаптического контакта»



Изобразить со схемы на следующем
слайде

***«Схема строения контактов: механических,
изолирующих, коммуникационных».***

Подписать на схеме виды контактов и их основные компоненты.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ