

# **СИГНАЛЬНА СИСТЕМА**

# Засоби доставки сигнальних молекул до клітин

- ендокринний механізм – гормони діють на клітини відстані від місця синтезу
- паракринний механізм –сигнальні молекули активують ближні, сусідні клітини того самого типу. Сигнальні молекули при цьому не потрапляють у кровоток.
- аутокринний механізм – клітина відповідає на власний сигнал, тобто має на своїй поверхні рецептори, необхідні для відповіді на секретований ліганд. Аутокринну стимуляцію використовують клітини імунної системи, ауто- та паракринна стимуляція часто відбуваються одночасно.
- юкстакринний механізм – задіяний в процесі прикріплення клітин, сигнал передається від однієї клітини до іншої через адгезивні контакти (при запаленнях).

# РЕЦЕПТОРИ

Існує чотири типи рецепторів та їх сигнальних механізмів:

- **рецептори**, які містять в своїй поліпептидній ланці тирозинкіназний домен, тобто фактично являються тирозинкіназами (наприклад, рецептори фактору росту);
- **рецептори**, які активуються специфічними цитоплазматичними тирозинкіназами (наприклад, рецептори інтерлейкінів);
- **рецептори**, які містять в своїй структурі серинтреонінкіназний домен (наприклад, родина трансформуючих факторів роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ));
- **інтегринові рецептори** (фізично зв'язують клітину з структурами позаклітинного матриксу).

Інформаційні сигнали, що виникають при активації цих рецепторів, приймають участь в механізмах проліферації або диференціації клітин.

# Тирозинові протеїнкінази

- **контролюють фундаментальні клітинні процеси:** ріст, диференціація і трансформація, клітинна адгезія, сигнальна трансдукція, трансмембранна сигналізація.
- **Гіперекспресія генів тирозинових протеїнкіназ** активує мутації і викликає ряд патологічних процесів, що призводять до виникнення раку, незлоякісних проліферативних процесів типу атеросклерозу та псоріазу, запальних процесів.
- **Гіпоекспресія** також небезпечна, зменшення активності інсулінової тирозинкінази є причиною різних форм діабету, а клітинної тирозинкінази B – агамаглобулінемії

# ФАКТОРИ РОСТУ

**Фактори з широким діапазоном клітинної і тканинної специфічності:**

тромбоцитарний фактор росту (PDGF);

епідермальний фактор росту (EGF);

фактори росту фібробластів (FGF - мають дев'ять ізоформ і володіють невеликою клітинною специфічністю).

**Фактори, специфічні для визначених типів клітин.**

- 1) фактор росту нервів (NGF) (діє тільки на клітини нервової системи);
- 2) еритропоетін (EPO) (стимулює утворення еритроцитів в кістковому мозку);
- 3) інтерлейкін-2(IL2) та інтерлейкін-3(IL3) (фактори росту лімфоцитів).

# Фосфорилування білків

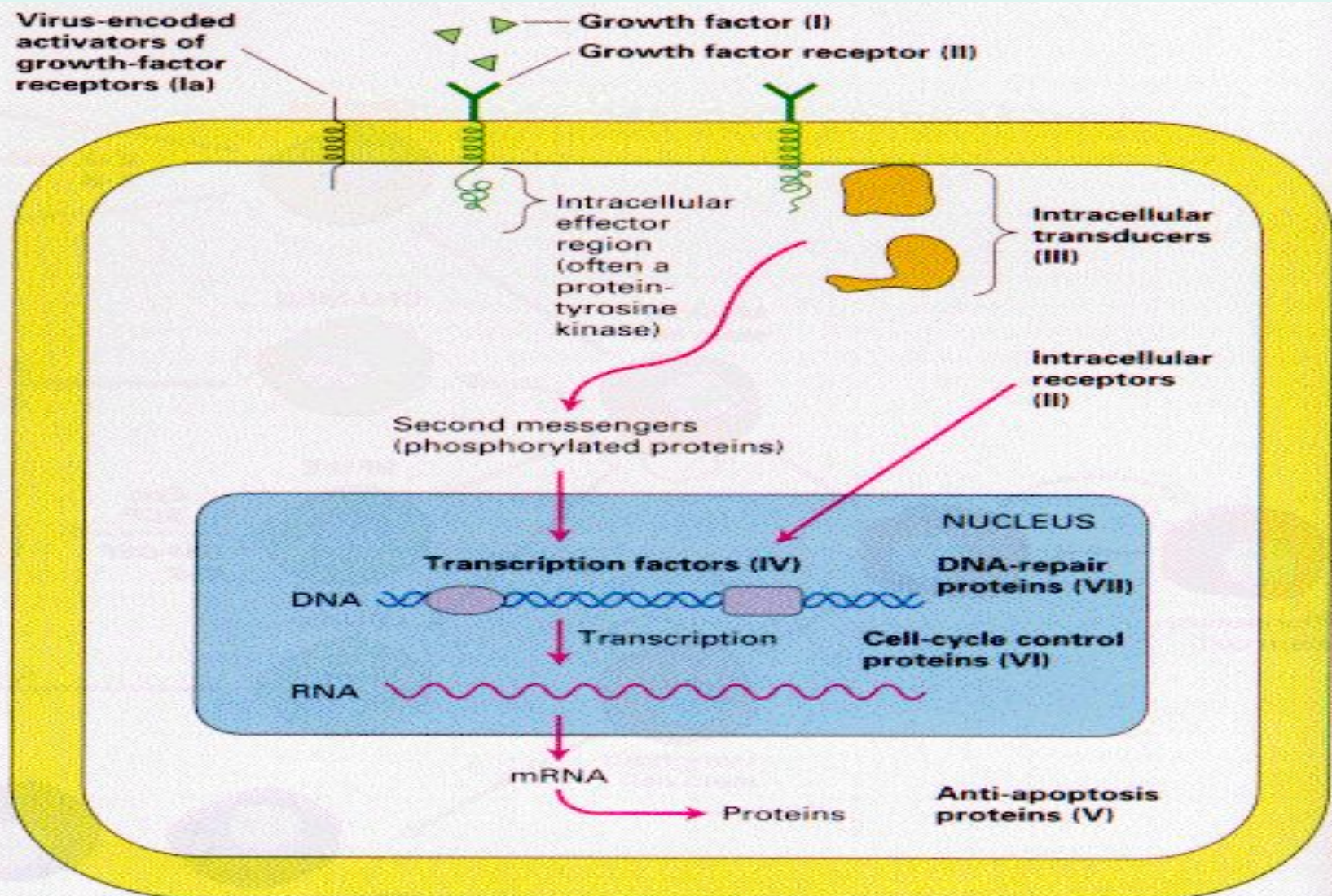
- контролює клітинний цикл та клітинний метаболізм
- може викликати різноманітні клітинні відповіді: ріст та диференціацію, стан мітозу або псевдомітозу, проліферативні процеси та трансформацію клітин

Фосфорилювання виконує дві основні функції в процесі передачі сигналу.

- **По-перше** - змінює конформацію білків і активує ферменти, які можуть проявляти кіназну активність.
- **По-друге** – фосфорилювання, особливо тирозину, створює в молекулах білків «стиковочні» ділянки. З появою таких ділянок в процес залучаються нові білки, які взаємодіють з вже активованими елементами сигнального шляху



# 7 класів білків контролюють клітинний ріст





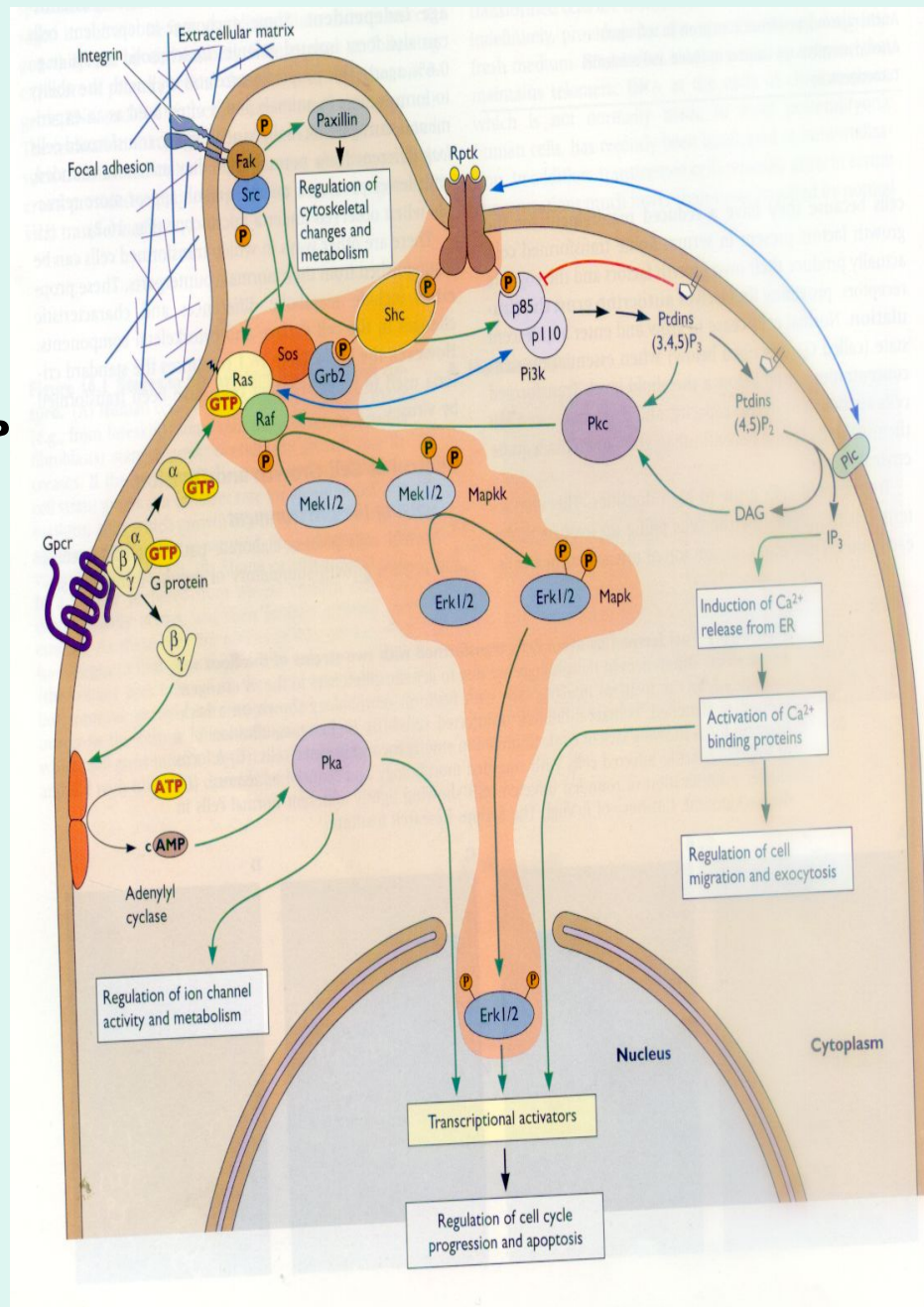
**Клітини повинні відчувати мікрооточення**

**Поверхневі рецептори взаємодіють з лігандом**

**Активація сигнальних каскадів**

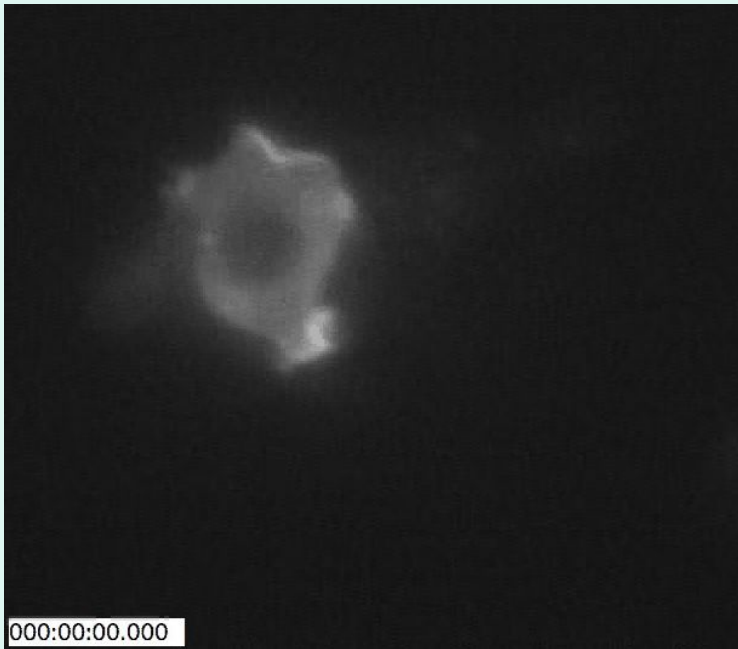
**Вторинні меседжери**

**Активація та репресія генів**



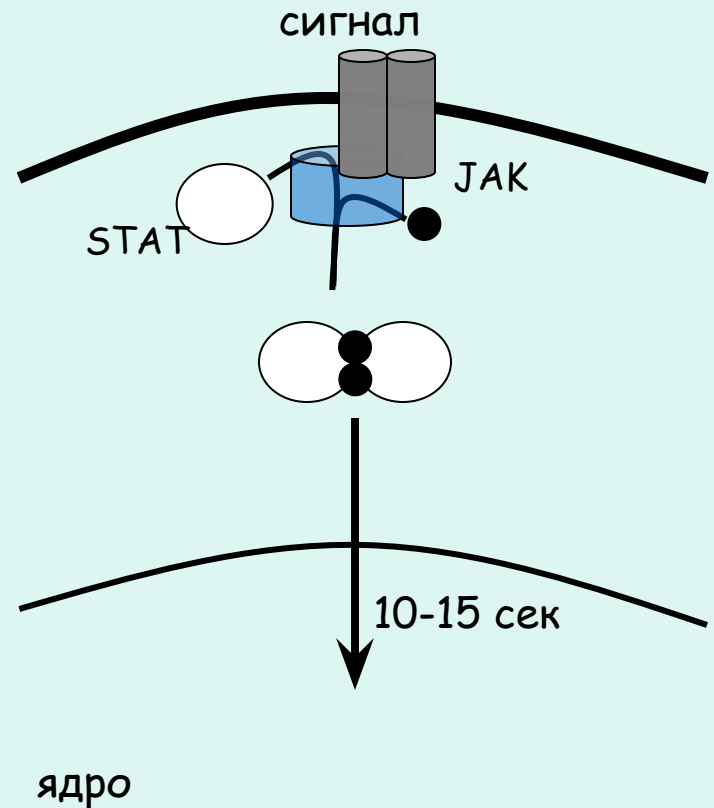
# Кінетика передачі сигналу

## а. Транслокація в мембрану



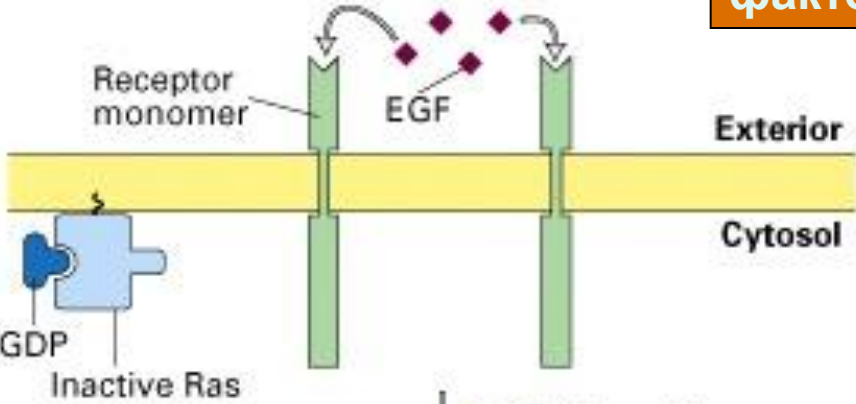
PH-domain protein (CRAC)  
fused to GFP translocates  
to plasma membrane  
(4 сек)

## б. Транслокація в ядро

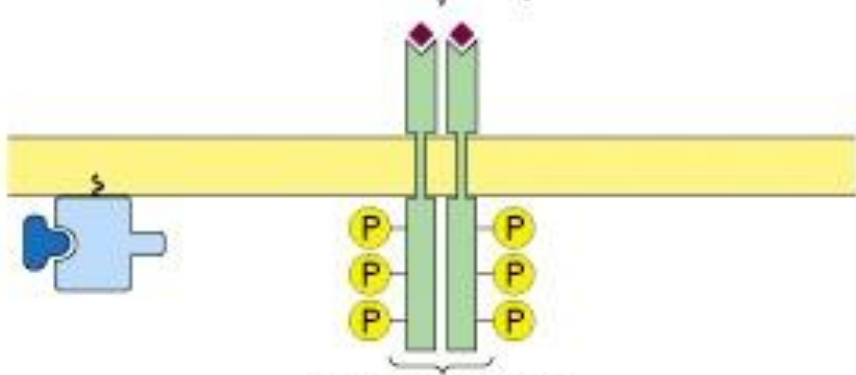


**SOS –гуанін нуклеотидний фактор**

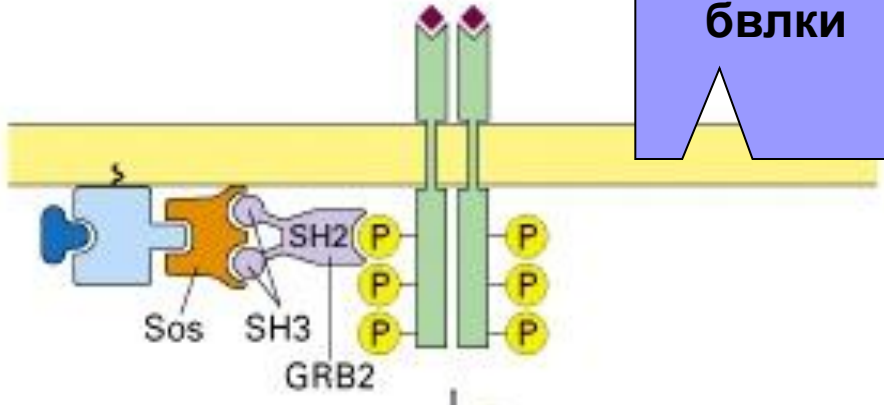
**SH2 білки - адапторні бвлки**



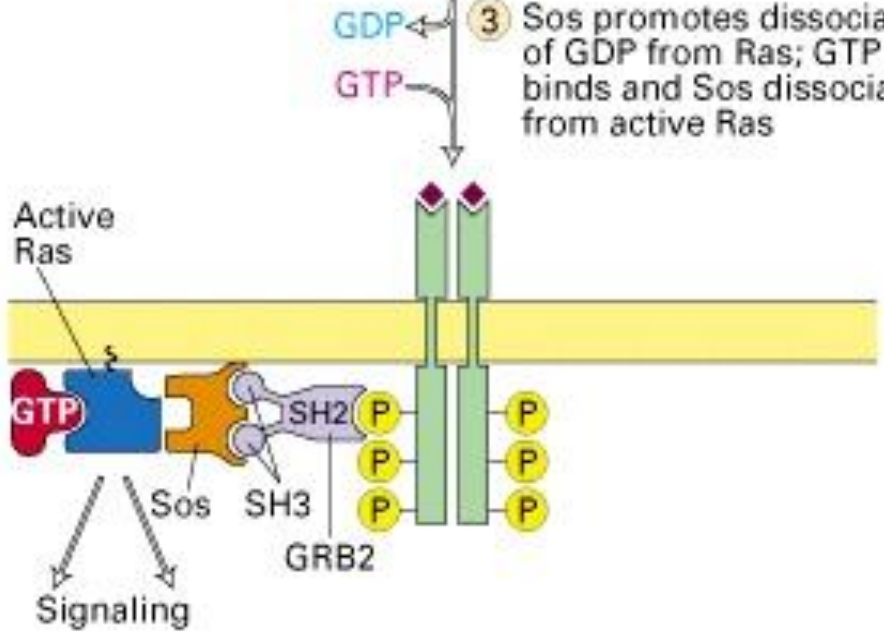
1 Binding of hormone causes dimerization and autophosphorylation of tyrosine residues



2 Binding of GRB2 and Sos couples receptor to inactive Ras

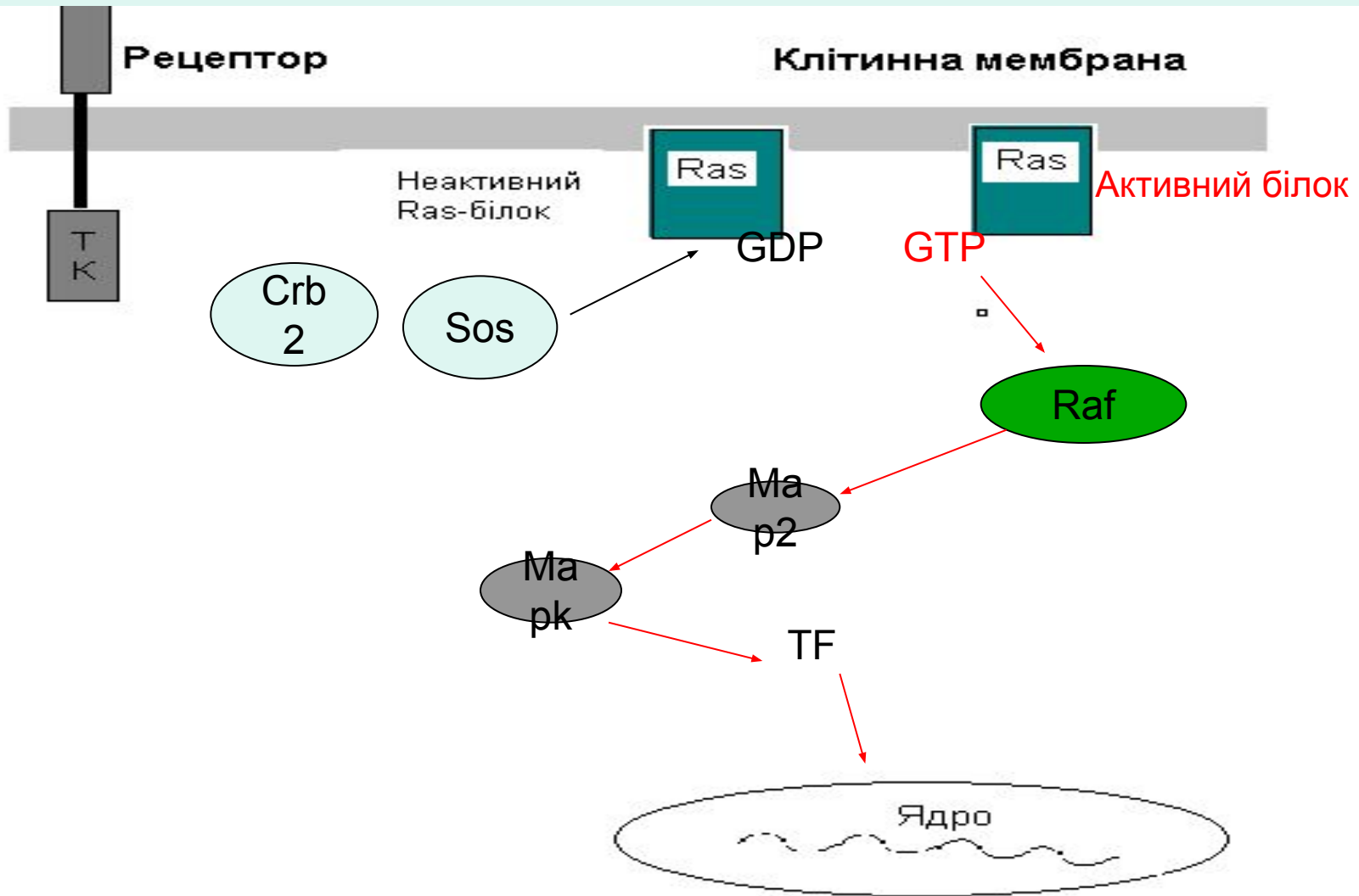


3 Sos promotes dissociation of GDP from Ras; GTP binds and Sos dissociates from active Ras



**Ras - важливий G білок**

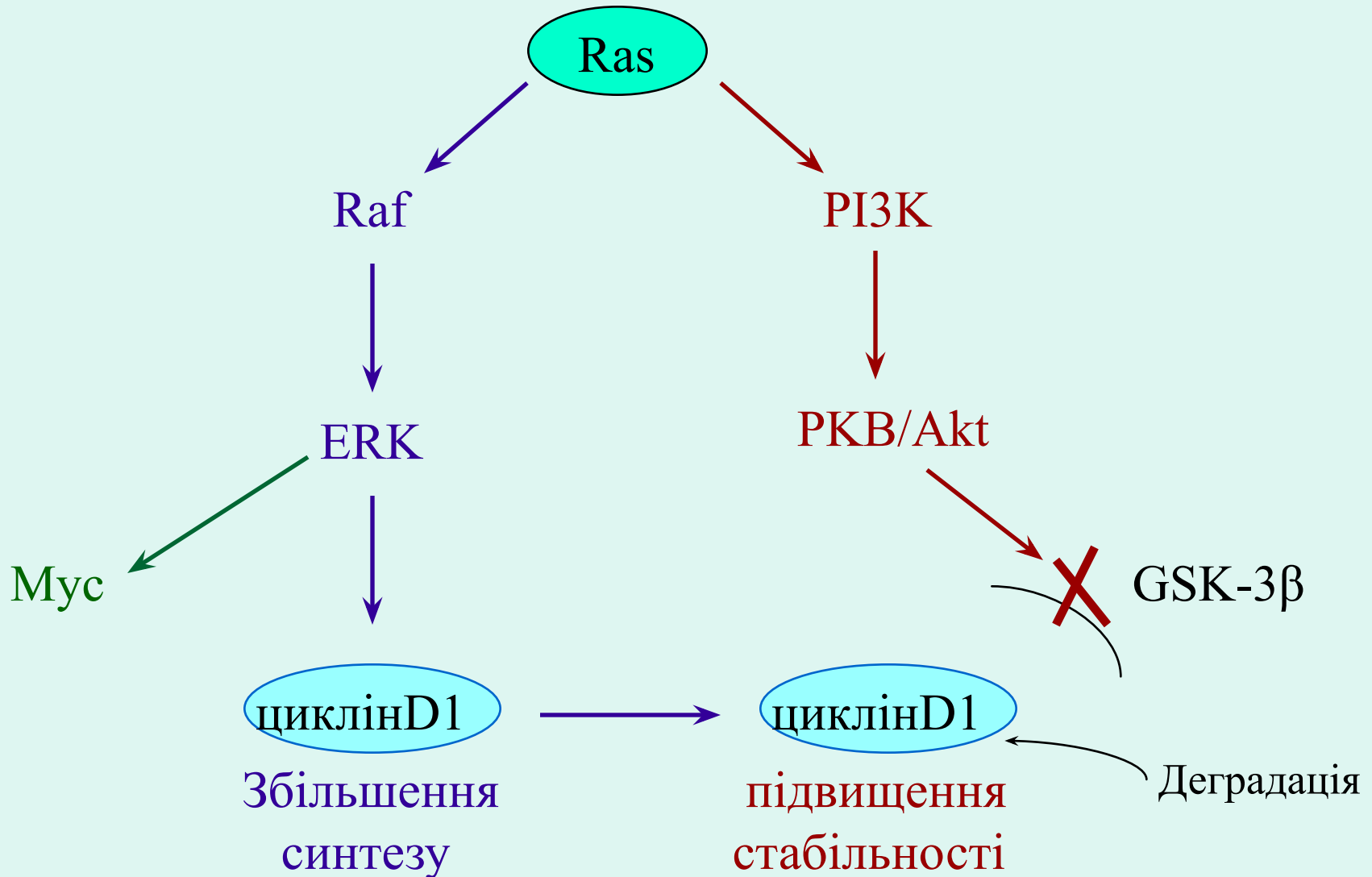
# Трансдукція сигналу



# MAR кінази

- Активований Ras індукує сигнальний кіназний каскад який формує та активує MAR кінази (mitogen-activated kinase)
- MAR кінази це серин/треонін кінази які можуть:
  1. Транслокуватись в ядро та
  2. Фосфорилувати транскрипційні фактори що регулюють генну експресію

# Сигнальні шляхи, що регулюються через Ras-білок, контролюють синтез та стабільність цикліну D1



**Мутації онкогенів  
Ras-MAP шляхів**

**Перманентна стимуляція  
розмноження  
(самодостатність у  
проліферативних сигналах)**

**зміна  
цитоскелету/локомоції,  
стимуляція міграції  
(інвазія/метастазування)**

**Безмежне розмноження  
неопластичних клітин**



# Мутації протоонкогенів Ras характерні для пухлин людини

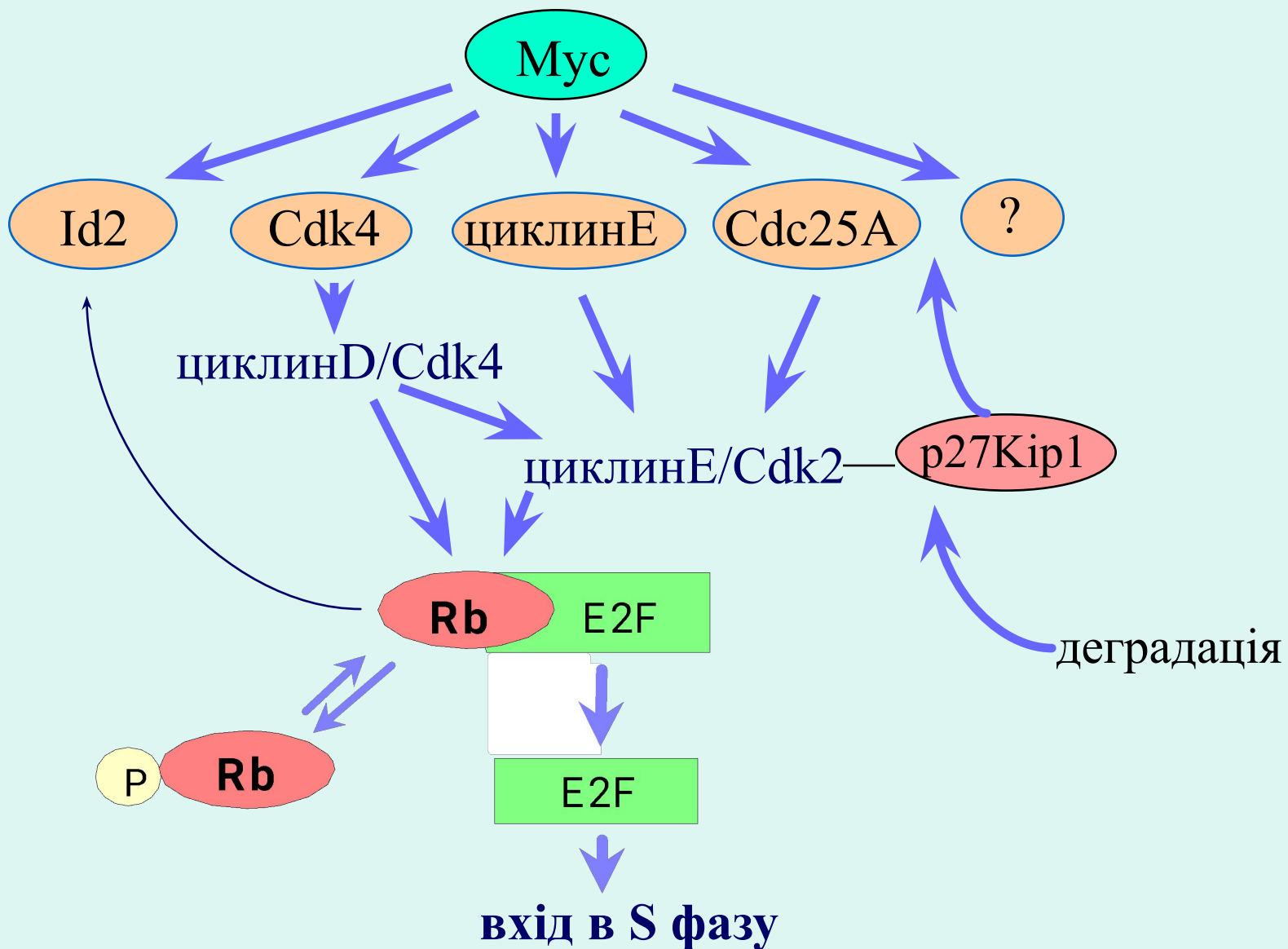
Мутації в кодонах 12, 13, 61 генів *K-RAS*, *N-RAS*, *H-RAS*  
виявляються у:

**60-80% випадків раку підшлункової залози;**

**25-40% випадків багатьох інших новоутворень -**

**раку легень, товстого кишечника,  
щитоподібної залози**

# Онкоген Мус стимулює вхід у S фазу за рахунок декількох механізмів



# Шляхи активації Мус в неопластичних клітинах:

## Зміна структури/регуляції гену *МУС*

- 1) Хромосомні транслокації, що переміщують *МУС* під контроль регуляторних елементів генів імуноглобулінів (лімфома Беркїтга, лімфосаркоми);
- 2) Амплїфікація та гіперекспресія гену (рак молочної залози, простати);
- 3) Мутації, що підвищують стабільність білку (лімфома Беркїтга)

# Новообразования человека, ассоциированные с изменениями протоонкогенов, контролирующих вход в S-фазу

## Рецепторные тирозинкиназы:

*мут ации, инверсии RET/GDNF-R*  
*амплификация ERBB2/HER2*  
*т ранслокации PDGF-R $\beta$*

Рак щитовидной железы, MEN2ab  
Рак молочной железы  
Острый и хрон. миелолейкозы

## GPCR (G Protein-Coupled Receptors):

*мут ации GSP*  
*мут ации GIP2*

Рак щитовидной железы, эпифиза  
Опухоли яичника, надпочечника

## G-белки:

*мут ации K-RAS, N-RAS, H-RAS*

Многие новообразования

## Нерецепторные тирозинкиназы:

*мут ации SRC*

Рак толстого кишечника

## Компоненты STAT-путей:

*хром. т ранслокации JAK2*

Острый лимфолейкоз

## Факторы транскрипции:

*т ранслокации, мут ации C-MYC*  
*мут ации CTNNB1 ( $\beta$ -катенина)*  
*хром. т ранслокации FLI1*

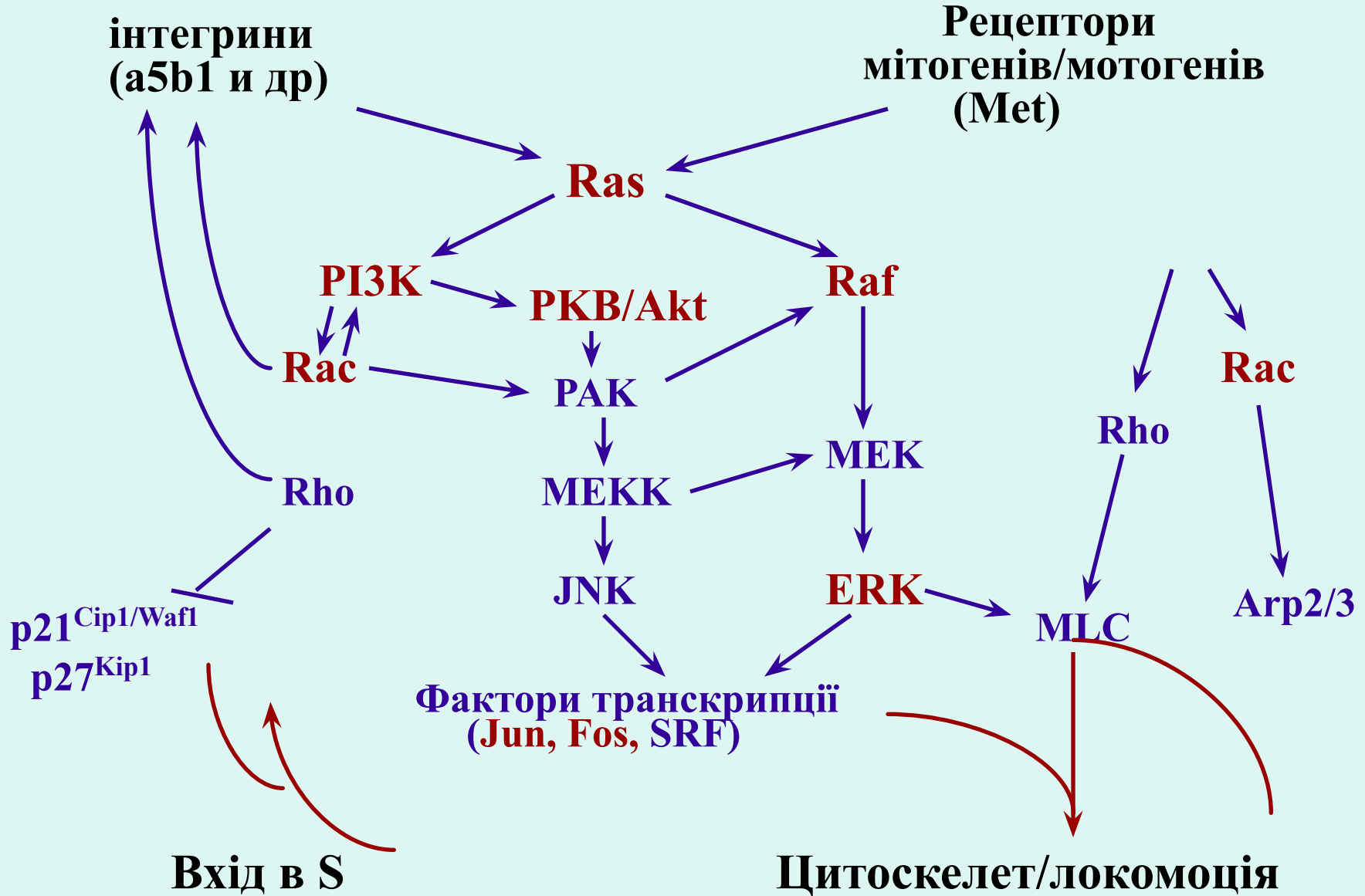
Лимфома Бэркита, лимфосаркома  
Опухоли толстого кишечника  
Саркома Юинга

## Циклинзависимые киназы:

*амплификация PRAD1/циклинD1*

Рак пищевода, печени и др. опухоли

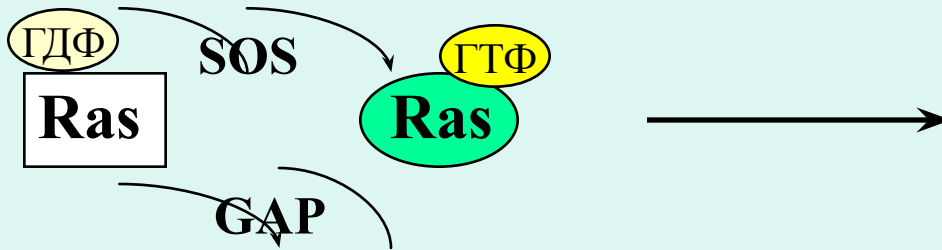
# Сигнальні шляхи, стимулюючи проліферацію, активуючи та рух клітин



# Мутації протоонкогенів Ras викликають перманентну стимуляцію розмноження неопластичних клітин

Неактивний

Активний

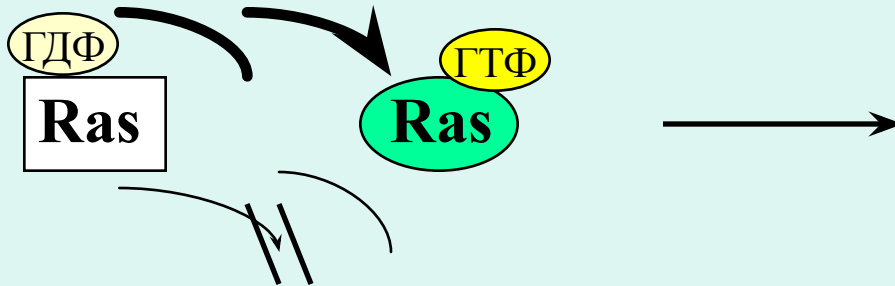


Квантова (“порційна”) стимуляція розмноження

Мутації в кодонах 12,13,61:

Неактивний

Активний



Перманентна стимуляція розмноження (самодостатність у проліферативних сигналах)

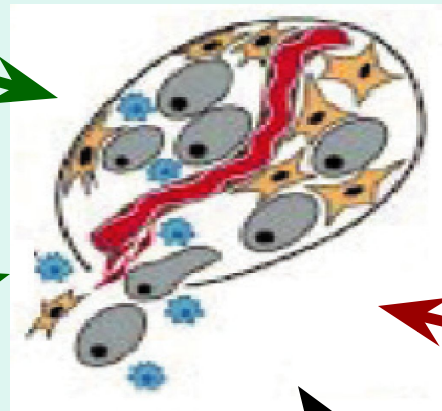
# Важнейшие свойства неопластической клетки

**Нечувствительность к  
рост-супрессирующим  
сигналам**

**Отсутствие  
репликативного старения  
("иммортализация")**

**Самодостаточность  
в пролиферативных  
сигналах**

**Ослабление  
индукции  
апоптоза**



**Генетическая  
нестабильность**

**Блокирование  
клеточной  
дифференцировки**

**Стимуляция  
неоангиогенеза**

**Изменения  
цитоскелета/локомоции  
(инвазия/метастазирование)**



