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 тирозин-кіназний домен, тобто фактично являються тирозинкіназами (наприклад, рецептори фактору росту);**

- **рецептори, які активуються специфічними цитоплазматичними тирозинкіназами (наприклад , рецептори інтерлейкінів);**
- **рецептори, які містять в своїй структурі серин-треонінкіназний домен (наприклад, родина трансформуючих факторів роста β (TGF- β);**
- **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 В – 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).

Фосфорилювання білків

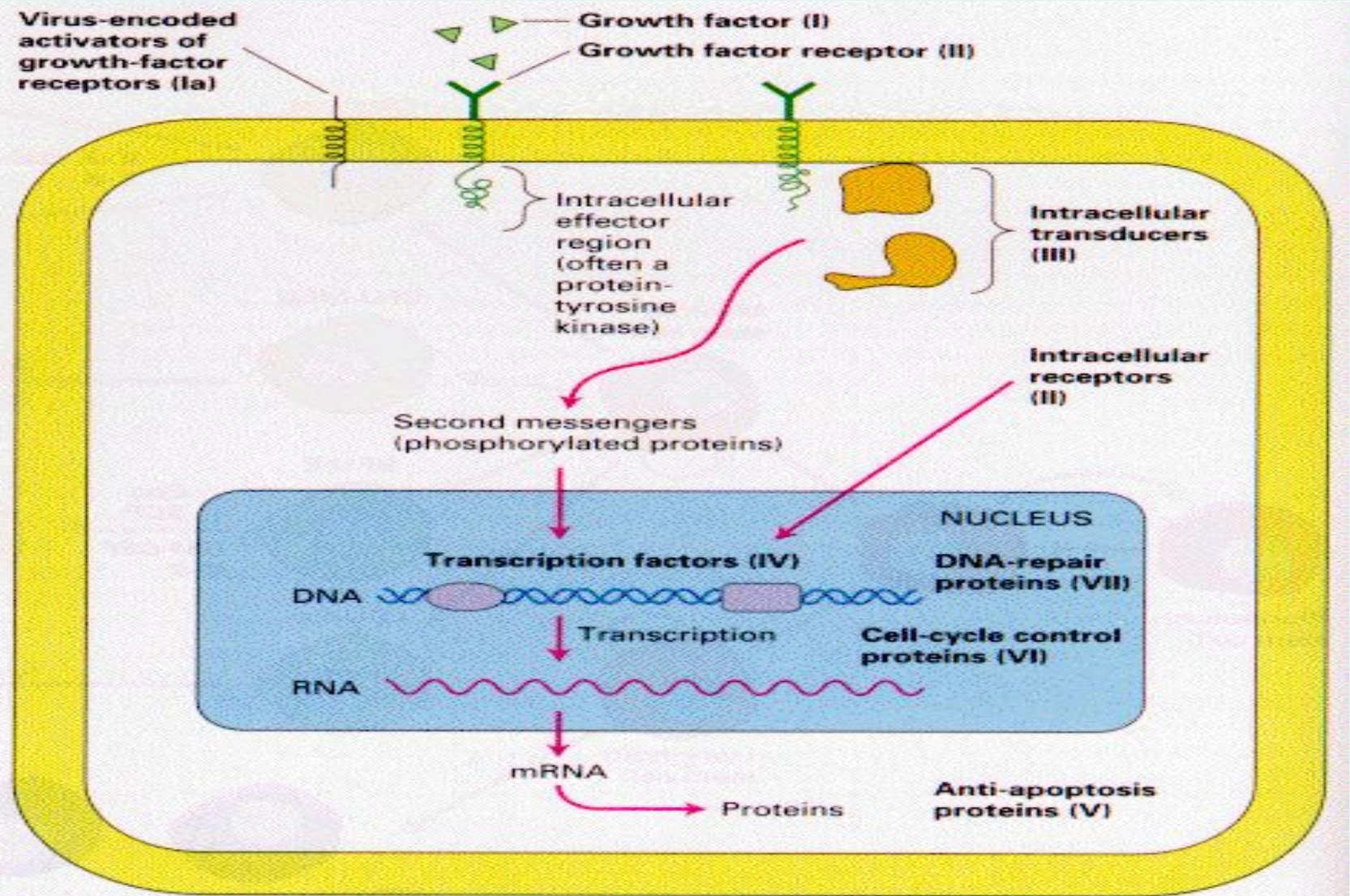
- контролює клітинний цикл та клітинний метаболізм

- 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



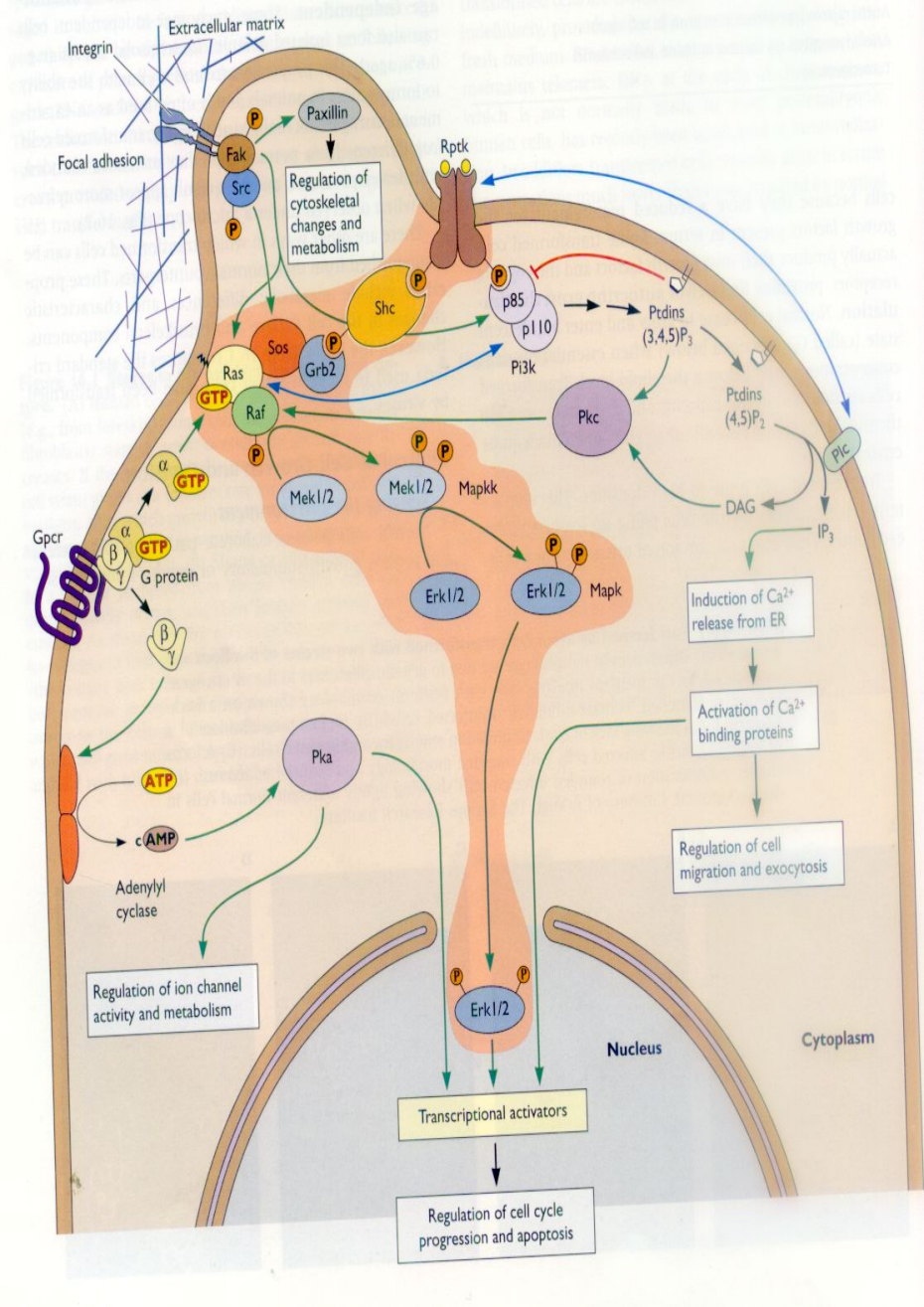
Клітини повинні відчувати мікрооточення

Поверхневі рецептои взаємодіють з лігандом

Активація сигнальних каскадів

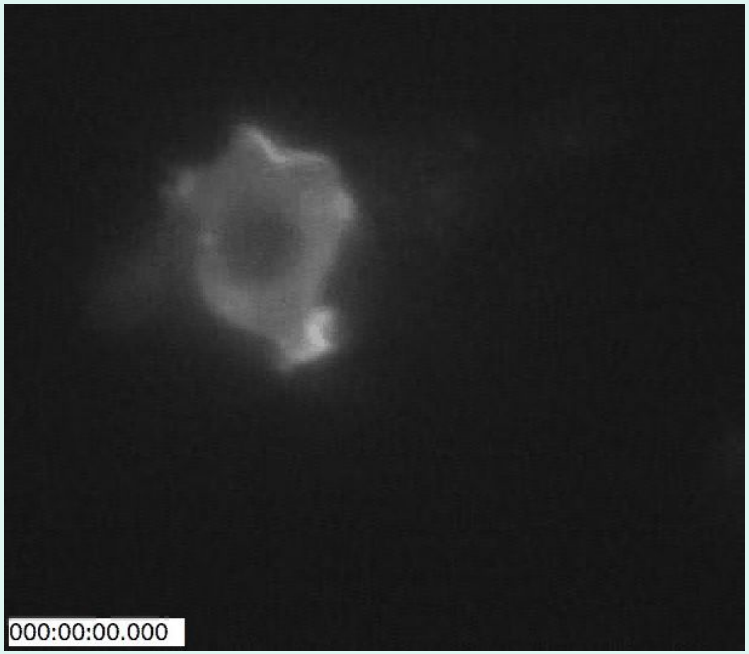
Вторинні меседжери

Активація та репресія генів



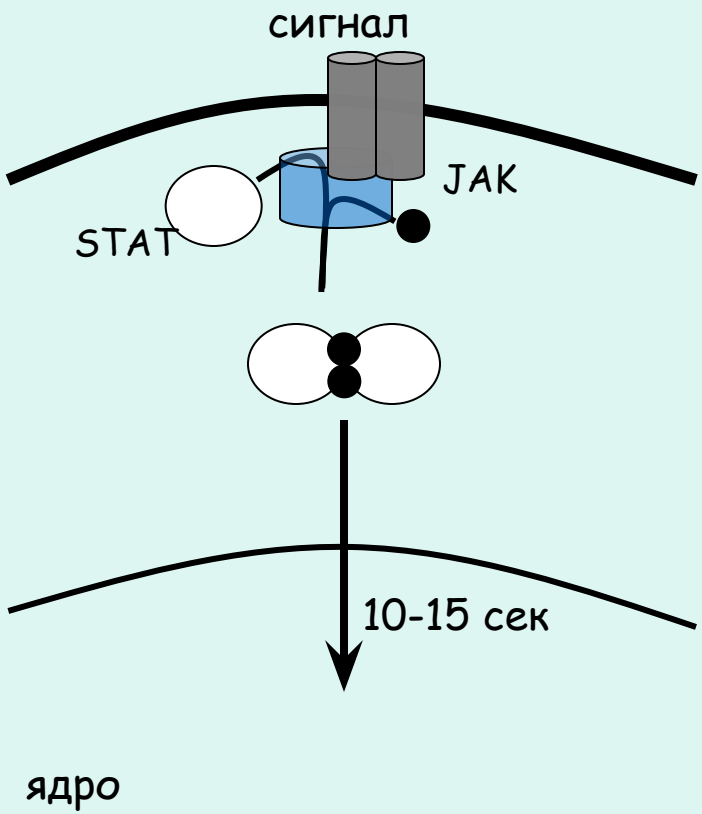
Кінетика передачі сигналу

a. Транслокація в мембрану



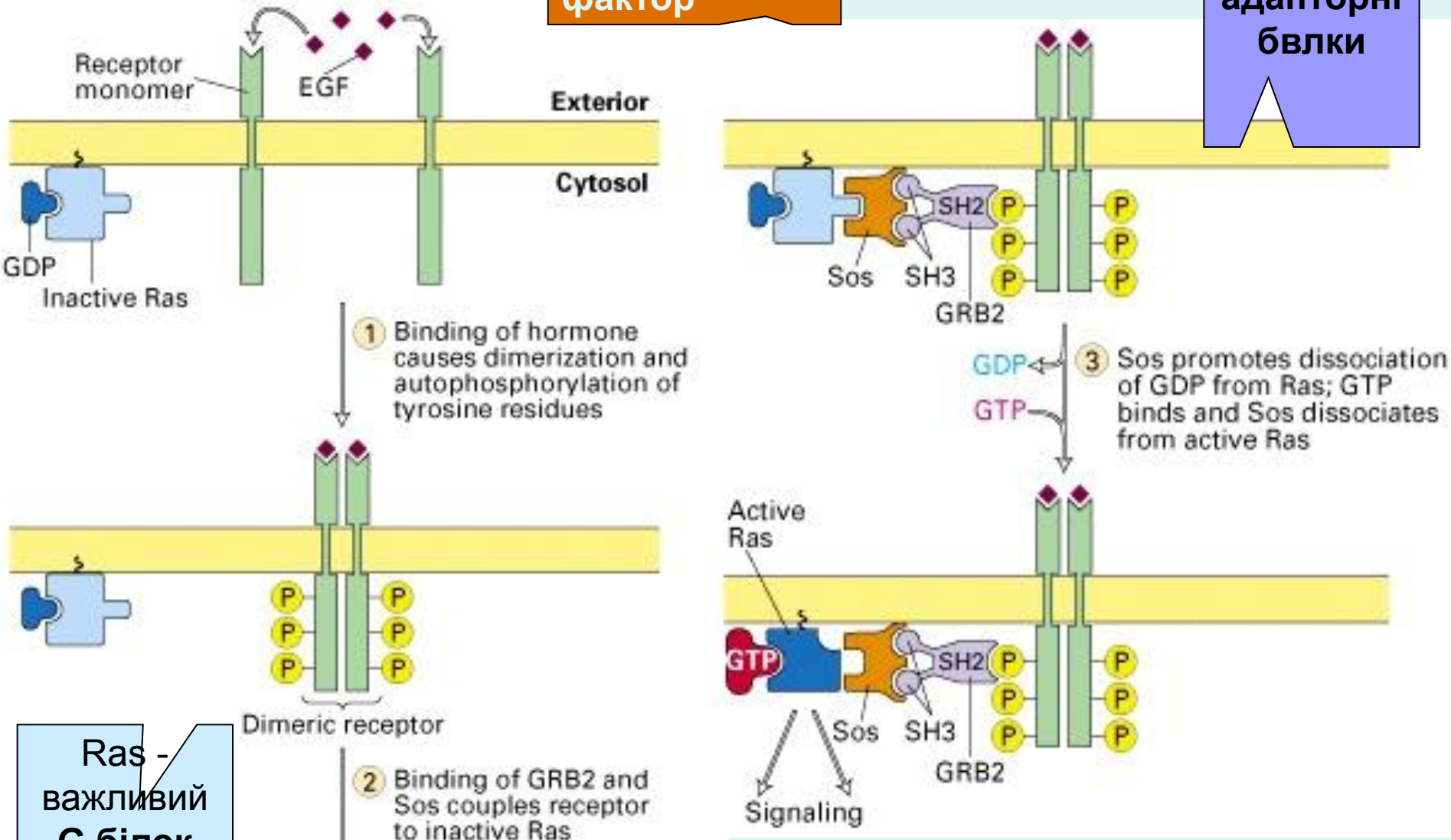
PH-domain protein (CRAC) fused to GFP translocates to plasma membrane (4 сек)

b. Транслокація в ядро



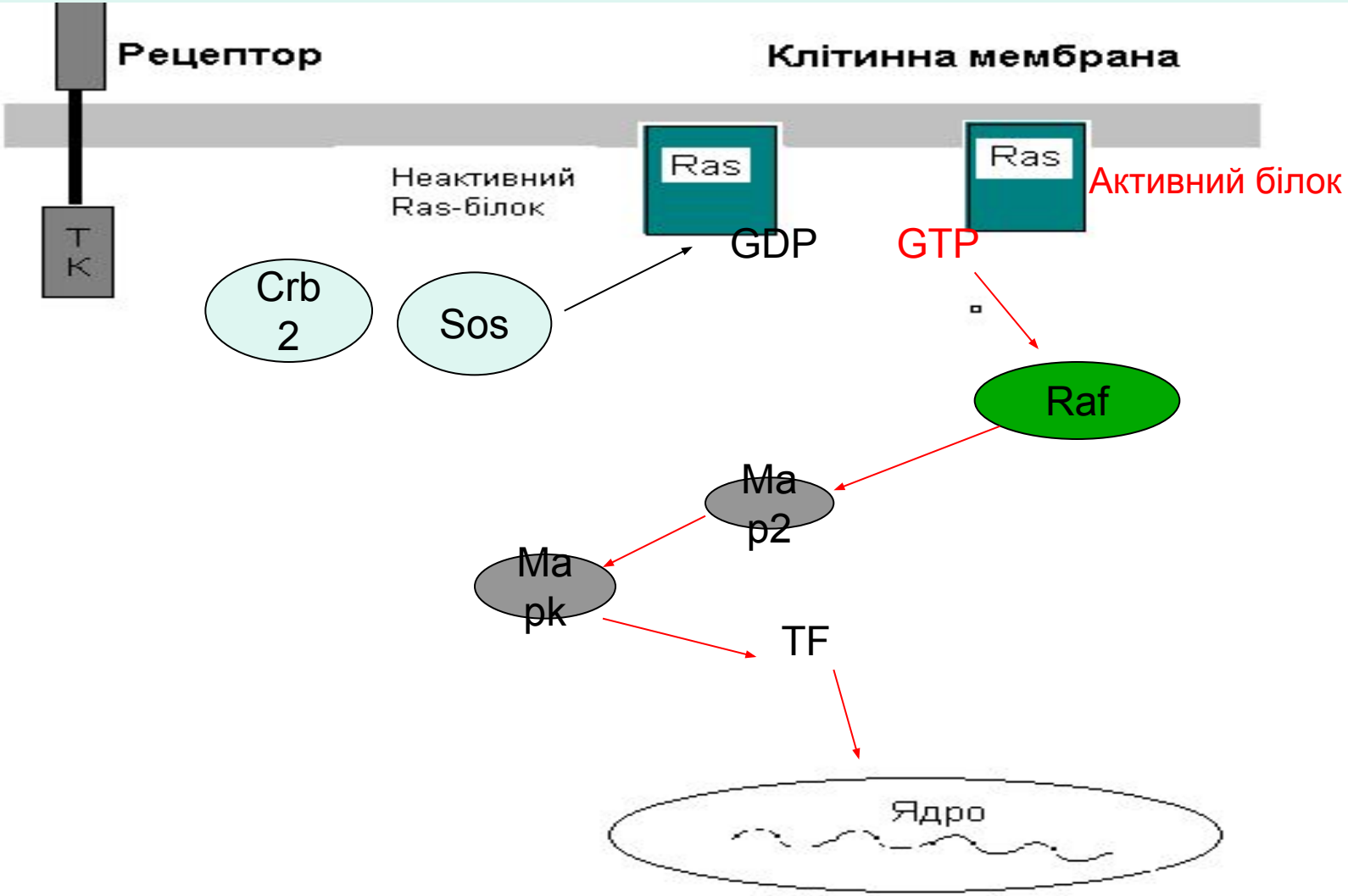
SOS –гуанін нуклеотидний фактор

SH2 білки - адапторні бвлки



Ras - важливий **G білок**

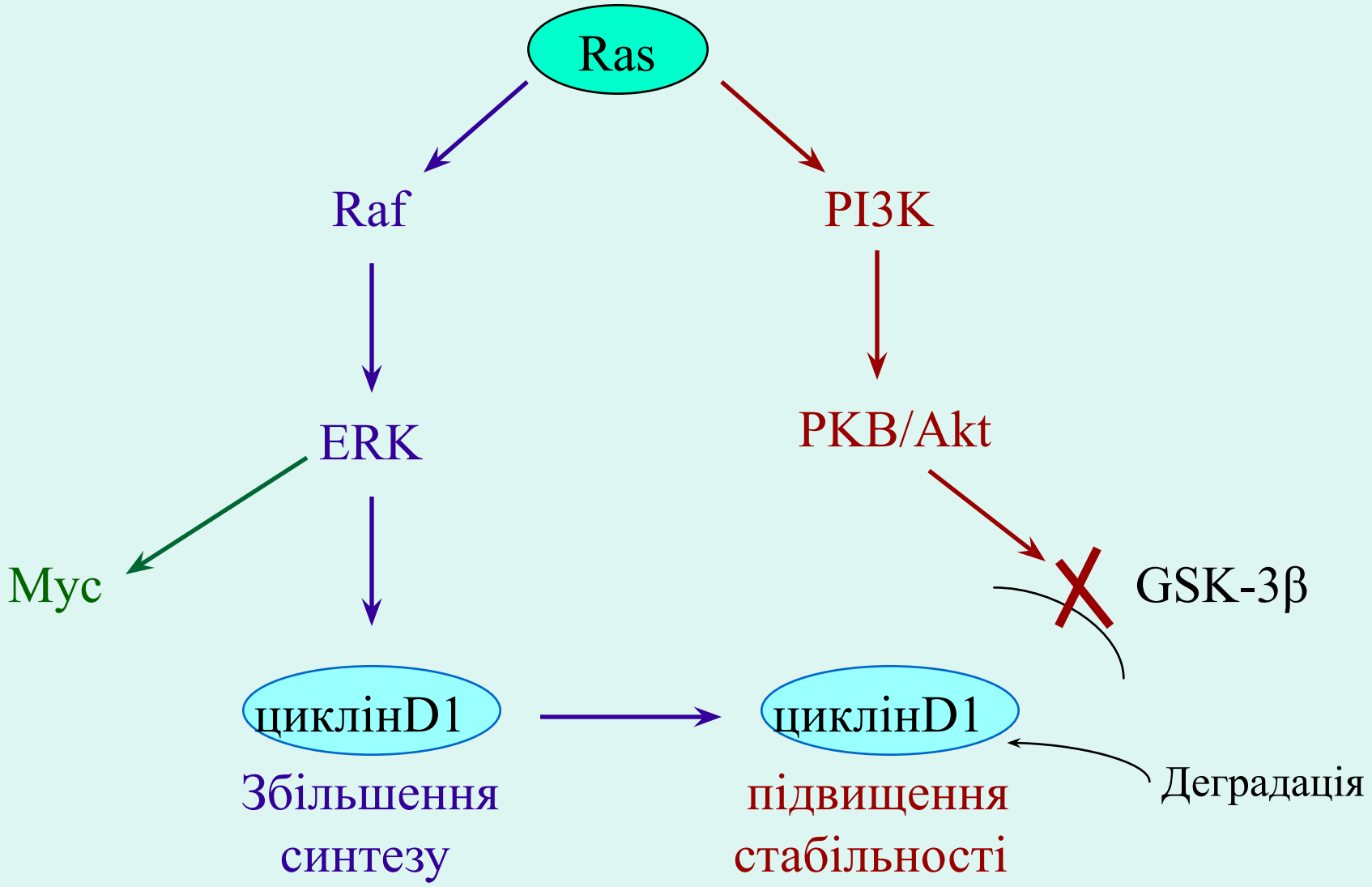
Трансдукція сигналу



MAP кінази

- Активований Ras індукує сигнальний кіназний каскад який формує та активує MAP кінази (mitogen-activated kinase)
- MAP кінази це серин/треонін кінази які можуть:
  1. Транслокуватись в ядро та
  2. Фосфорилювати 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)

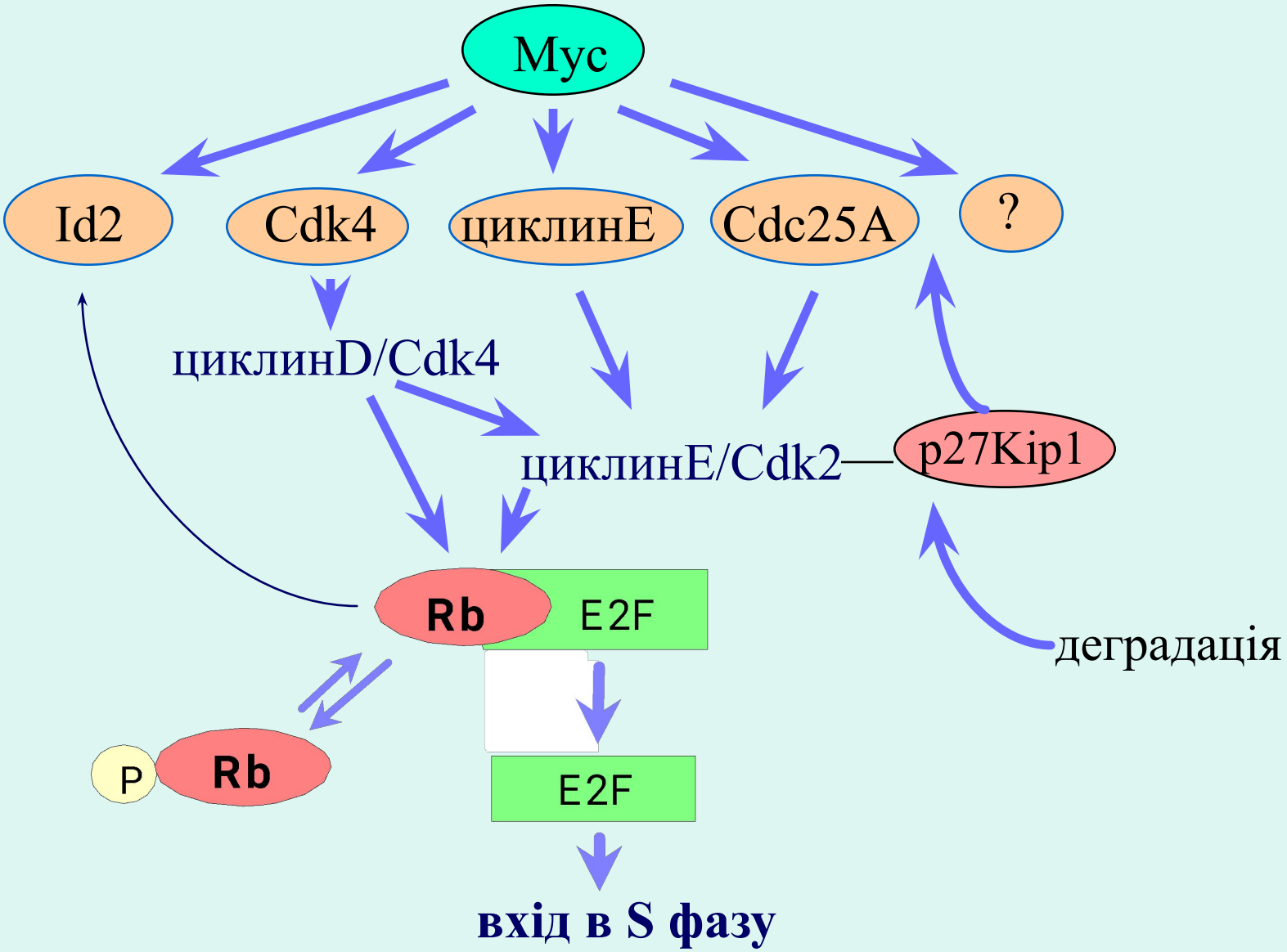
Безмежне розмноження неопластичних клітин

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 Myc стимулює вхід у S фазу за рахунок декількох механізмів



Шляхи активації Myc в неопластичних клітинах:

Зміна структури/регуляції гену *MYC*

1) Хромосомні транслокації, що переміщують *MYC* під контроль регуляторних елементів генів імуноглобулінів (лімфома Беркітта, лімфосаркоми);

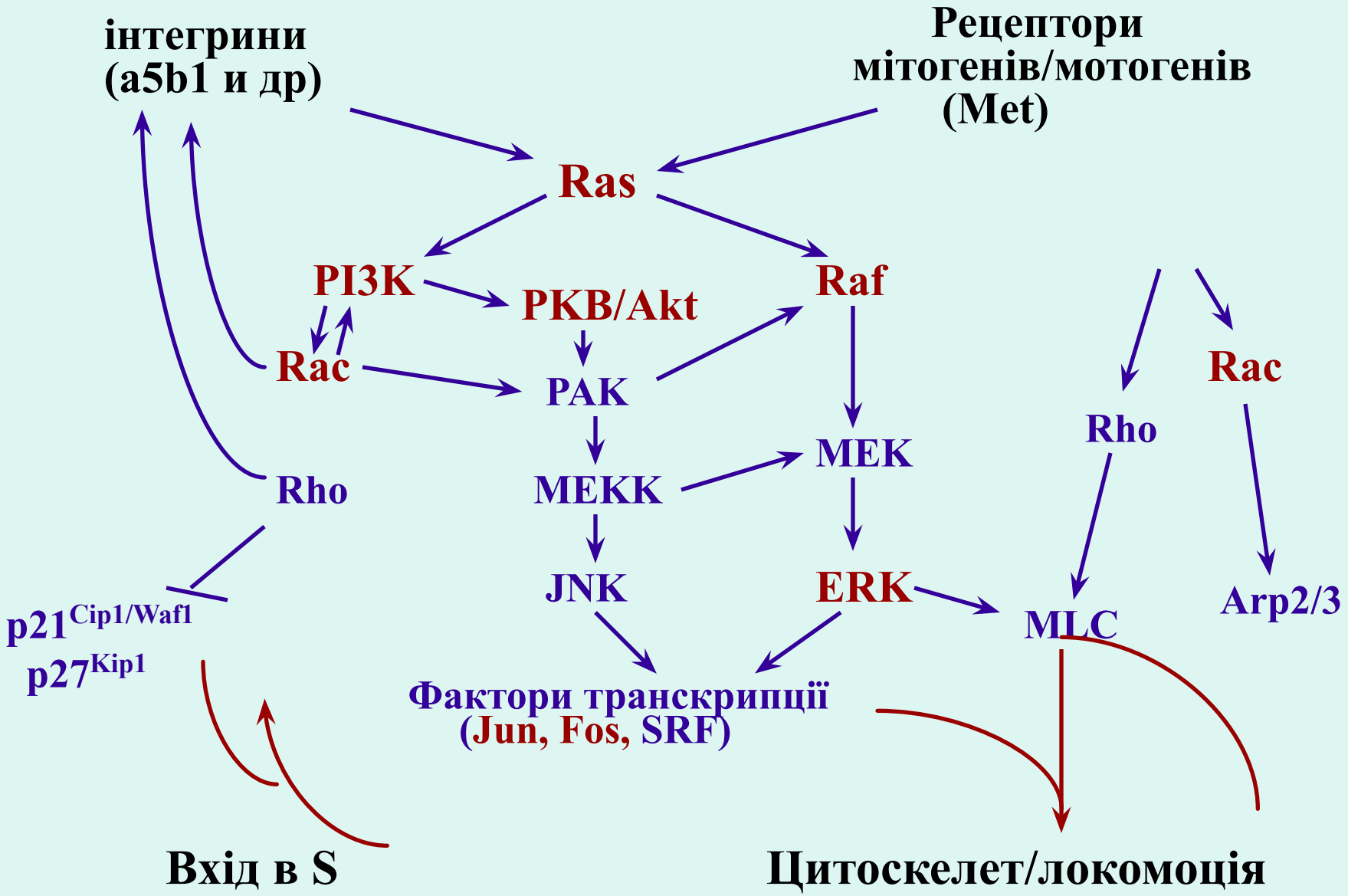
2) Ампліфікація та гіперекспресія гену (рак молочної залози, простати);

3) Мутації, що підвищують стабільність білку (лімфома Беркітта)

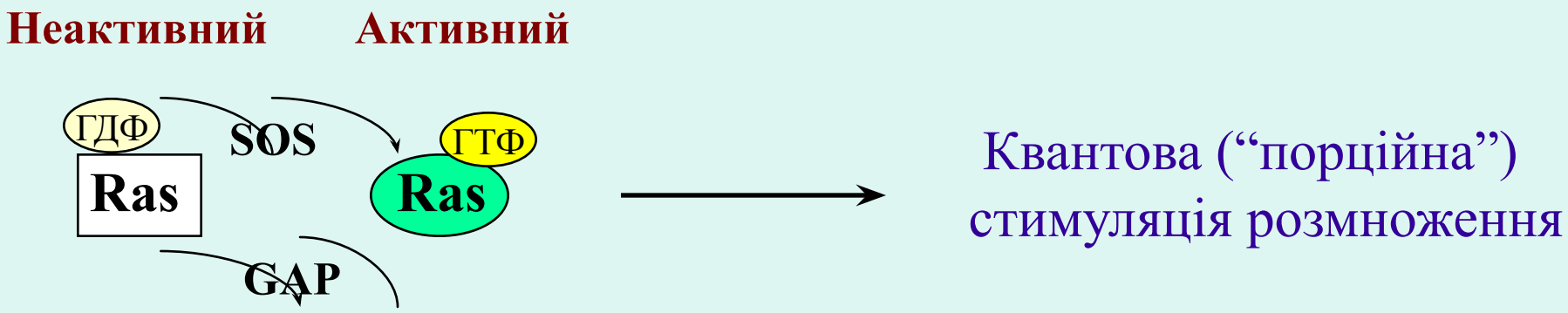
Новообразования человека, ассоциированные с изменениями протоонкогенов, контролирующих вход в S-фазу

Рецепторные тирозинкиназы:	
мутации, инверсии RET/GDNF-R	Рак щитовидной железы, MEN2ab
амплификация ERBB2/HER2	Рак молочной железы
транслокации PDGF-Rβ	Острый и хрон. миелолейкозы
GPCR (G Protein-Coupled Receptors):	
мутации GSP	Рак щитовидной железы, эпифиза
мутации GIP2	Опухоли яичника, надпочечника
G-белки:	
мутации K-RAS, N-RAS,H-RAS	Многие новообразования
Нерецепторные тирозинкиназы:	
мутации SRC	Рак толстого кишечника
Компоненты STAT-путей:	
хром. транслокации JAK2	Острый лимфолейкоз
Факторы транскрипции:	
транслокации, мутации C-MYC	Лимфома Бэркита, лимфосаркома
мутации CTNNB1 (β-катенина)	Опухоли толстого кишечника
хром. транслокации FLI1	Саркома Юинга
Циклинзависимые киназы:	
амплификация PRAD1/циклинD1	Рак пищевода, печени и др. опухоли

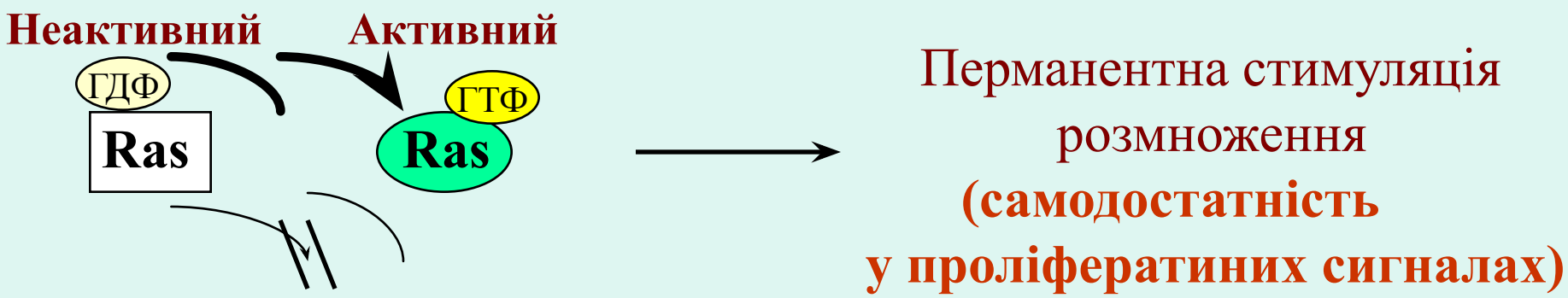
Сигнальні шляхи, стимулюючи проліферацію, активуючи та рух клітин



Мутації протоонкогенів Ras викликають перманентну стимуляцію розмноження неопластичних клітин



Мутації в кодонах 12,13,61:



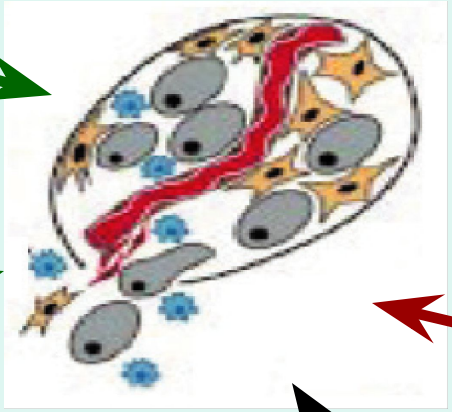
Важнейшие свойства неопластической клетки

Нечувствительность к рост-супрессирующим сигналам

Отсутствие репликативного старения (“иммортализация”)

Самодостаточность в пролиферативных сигналах

Ослабление индукции апоптоза



Изменения цитоскелета/локомоции (инвазия/метастазирование)

Генетическая нестабильность

Блокирование клеточной дифференцировки

Стимуляция неоангиогенеза