

СИГНАЛЬНА СИСТЕМА

Засоби доставки сигнальних молекул до клітин

- ендокринний механізм – гормони діють на клітини відстані від місця синтезу
- паратиринний 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 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 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).

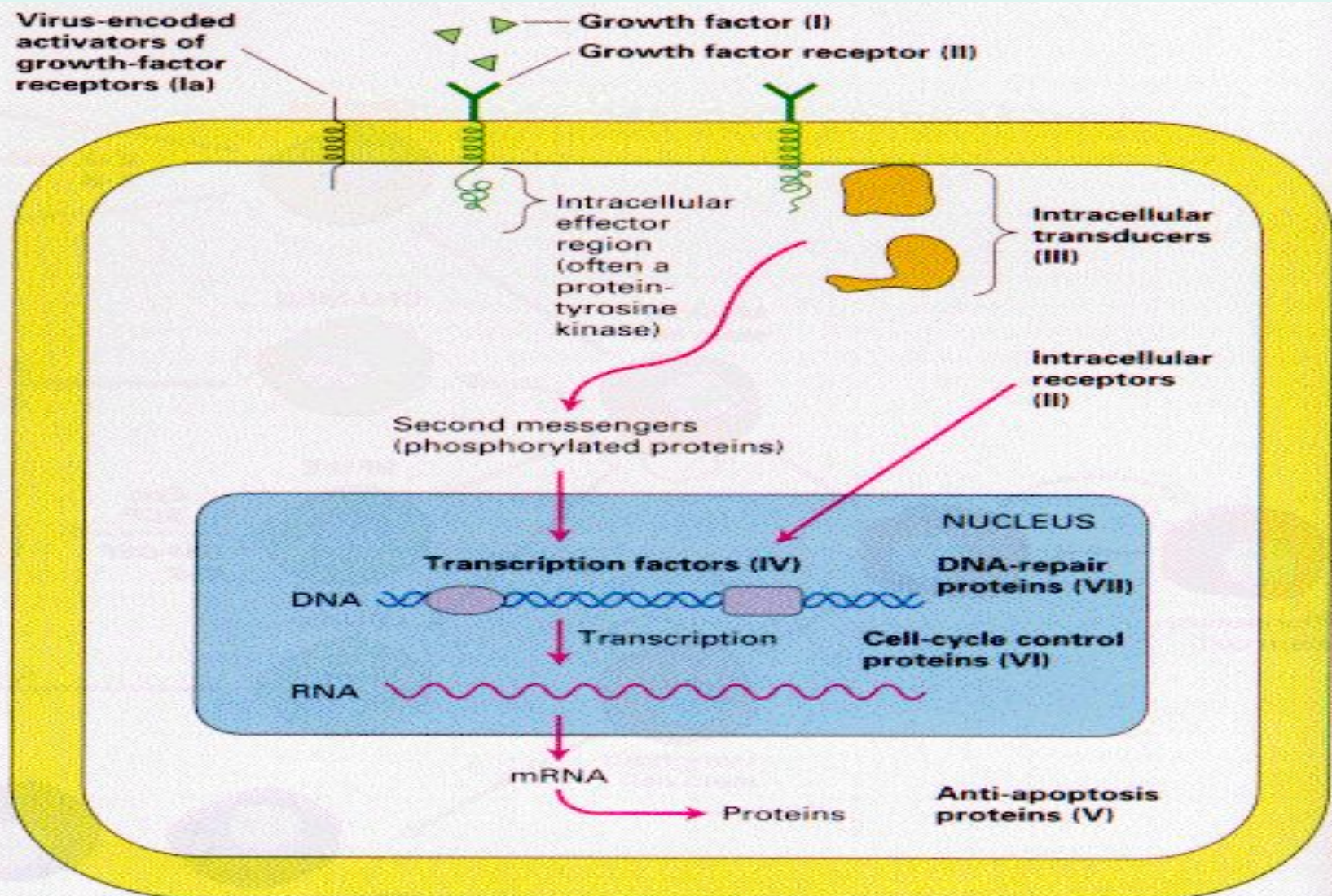
Фосфорилування білків

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

Фосфорилування виконує дві основні функції в процесі передачі сигналу.

- **По-перше** - змінює конформацію білків і активує ферменти, які можуть проявляти кіназну активність.
- **По-друге** – фосфорилування, 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



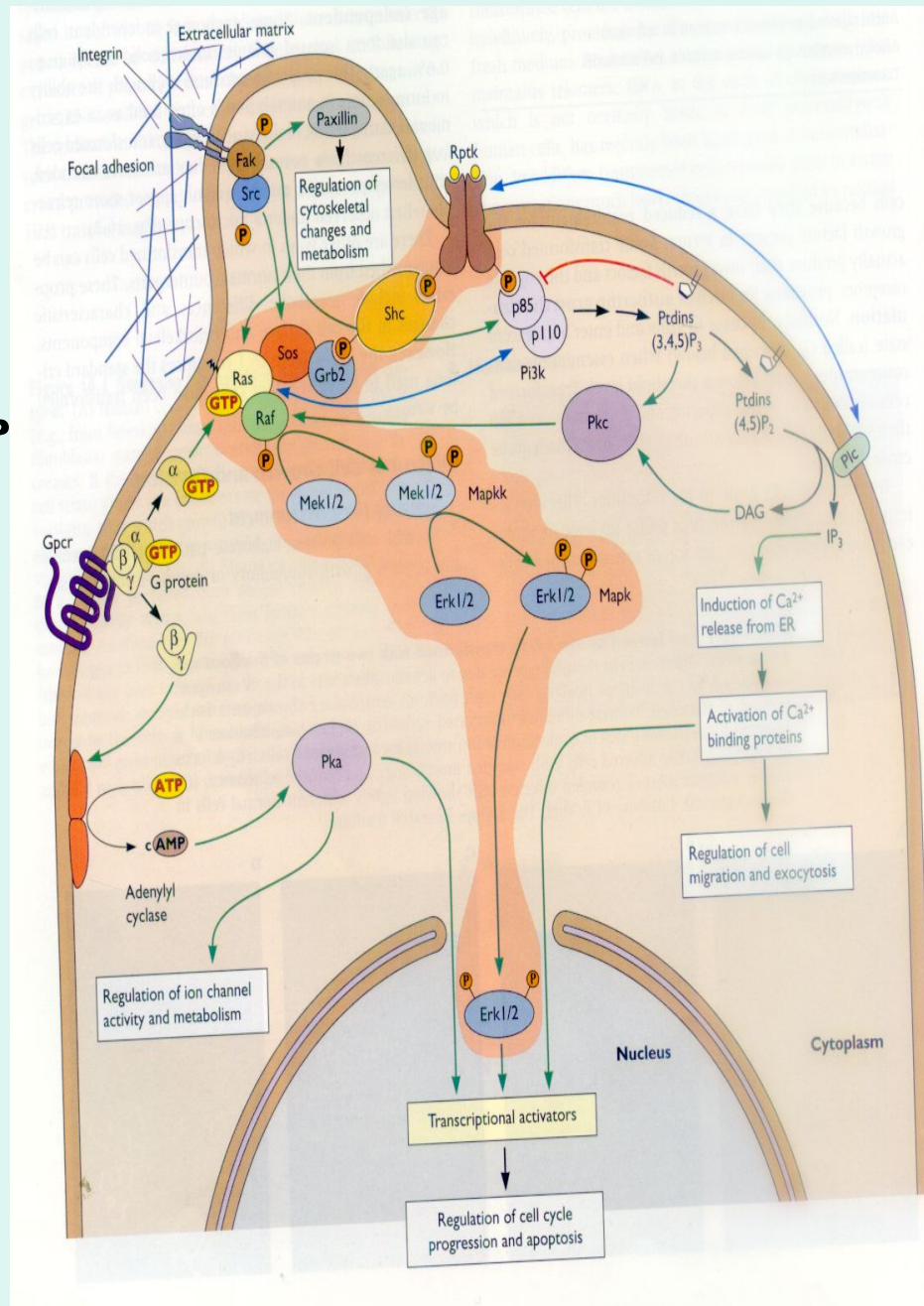
Клітини повинні відчувати мікрооточення

Поверхневі рецептори взаємодіють з лігандом

Активація сигнальних каскадів

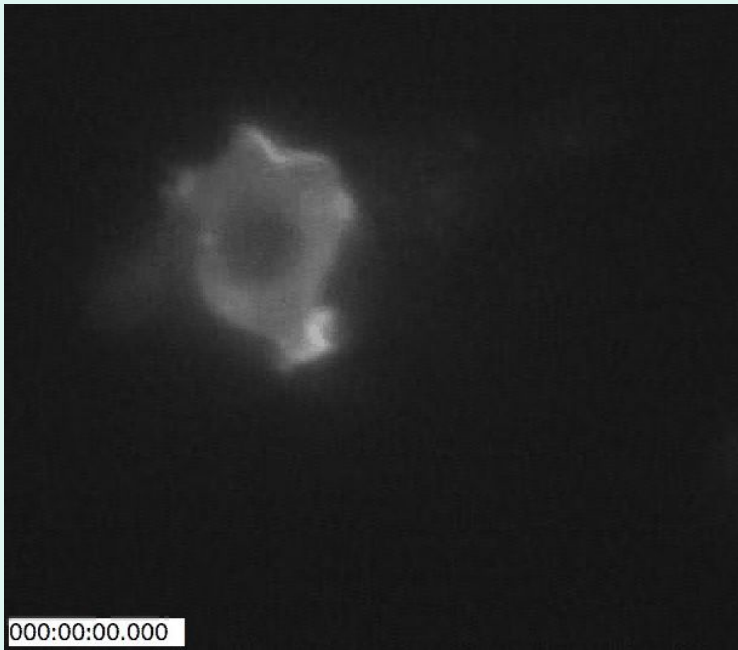
Вторинні меседжери

Активація та репресія генів



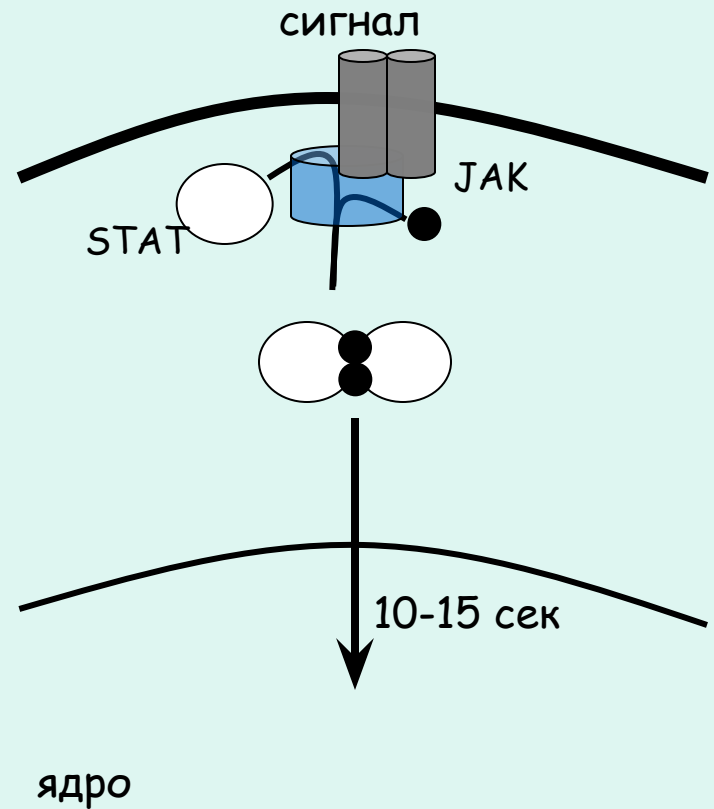
Кінетика передачі сигналу

а. Транслокація в мембрану



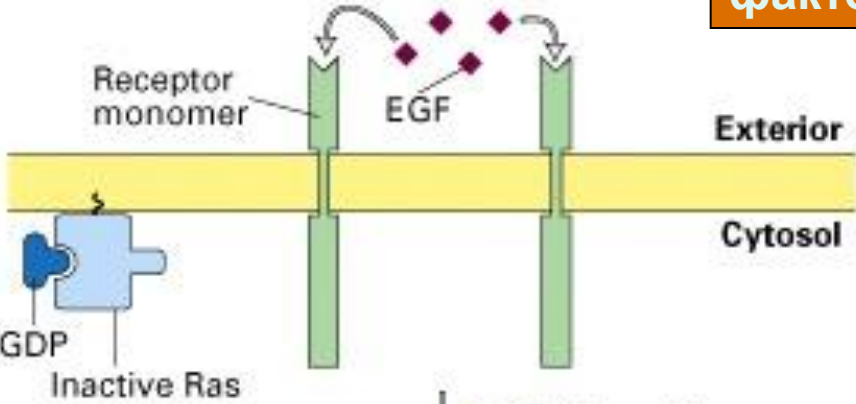
PH-domain protein (CRAC)
fused to GFP translocates
to plasma membrane
(4 сек)

б. Транслокація в ядро

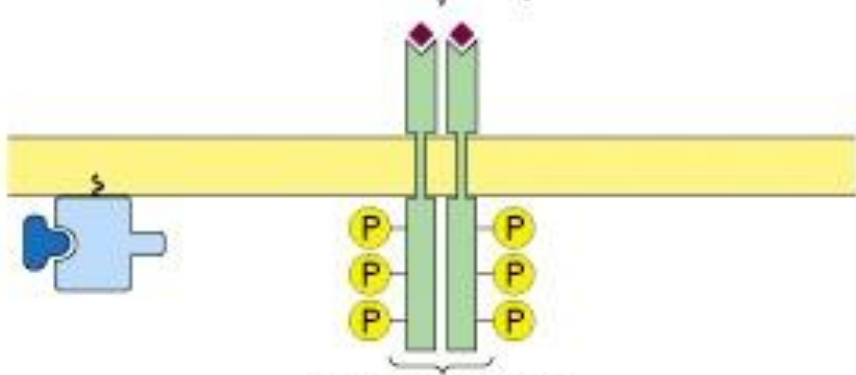


SOS –гуанін нуклеотидний фактор

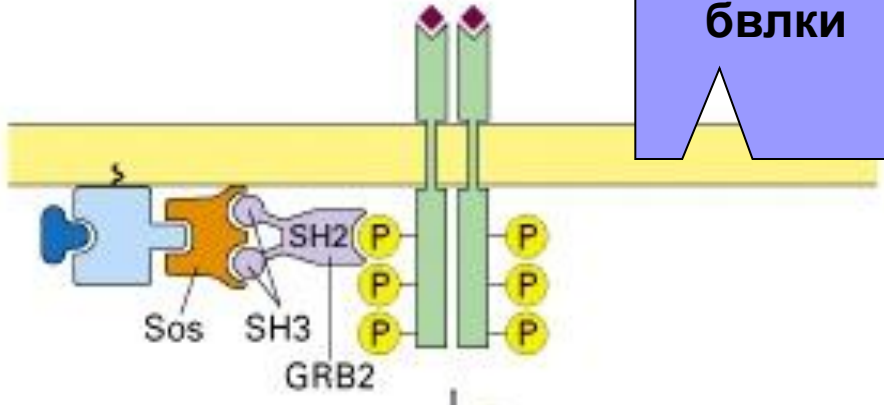
SH2 білки - адапторні бвлки



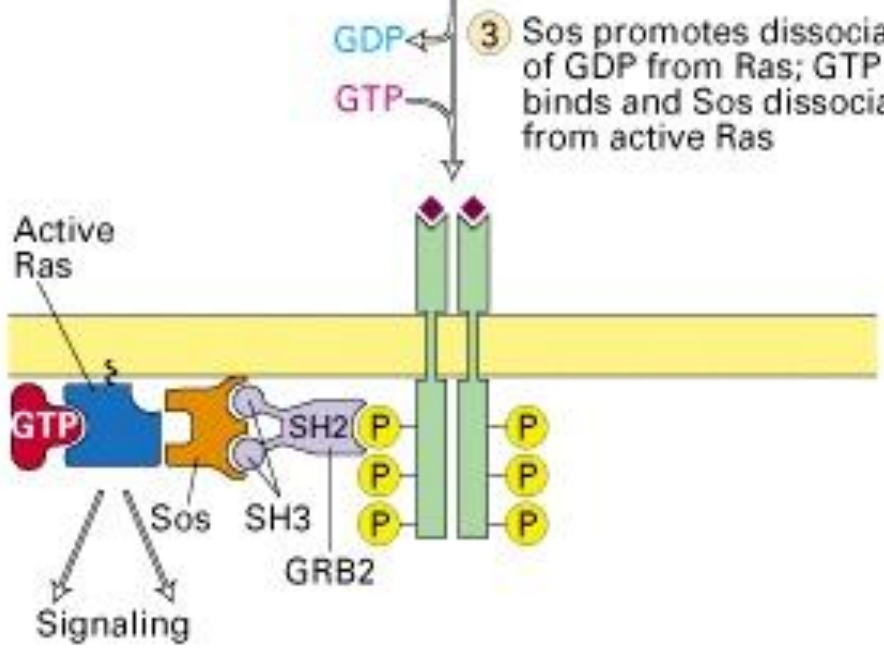
1 Binding of hormone causes dimerization and autophosphorylation of tyrosine residues



2 Binding of GRB2 and Sos couples receptor to inactive Ras

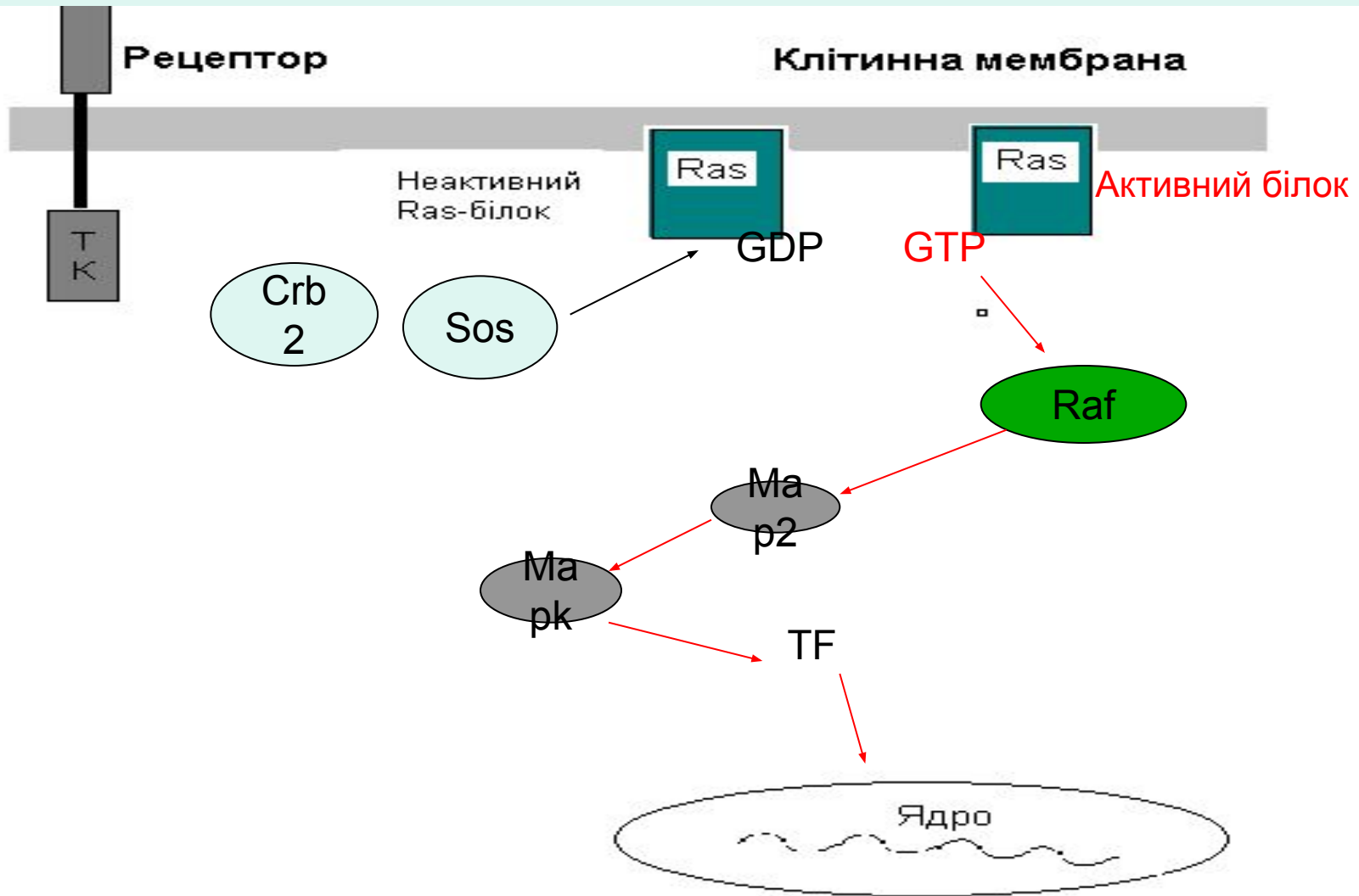


3 Sos promotes dissociation of GDP from Ras; GTP binds and Sos dissociates from active Ras



Ras - важливий G білок

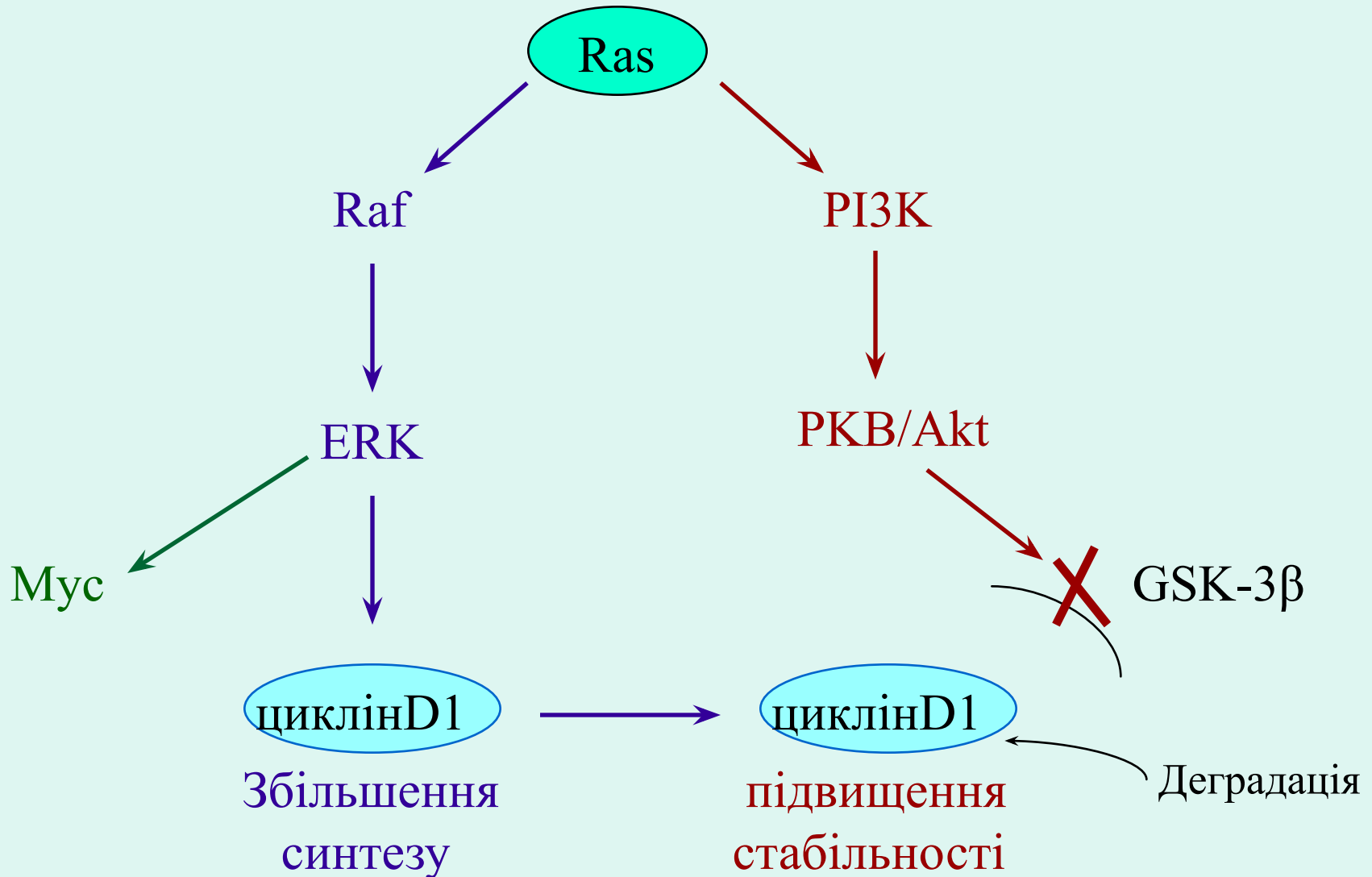
Трансдукція сигналу



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

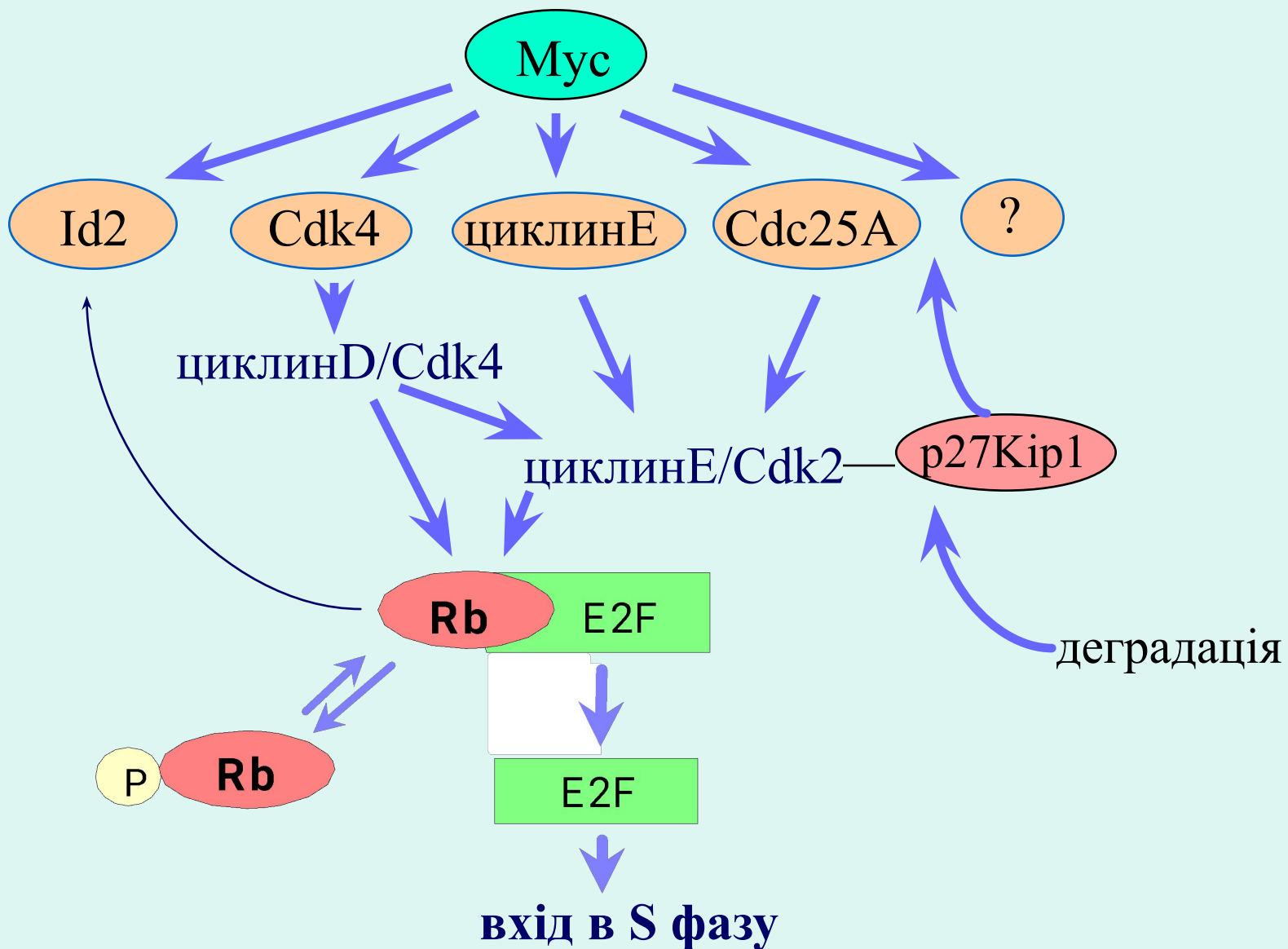
Мутації в кодонах 12, 13, 61 генів *K-RAS*, *N-RAS*, *H-RAS*
виявляються у:

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) Ампліфікація 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 β

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 (β -катенина)
хром. т ранслокации FLI1

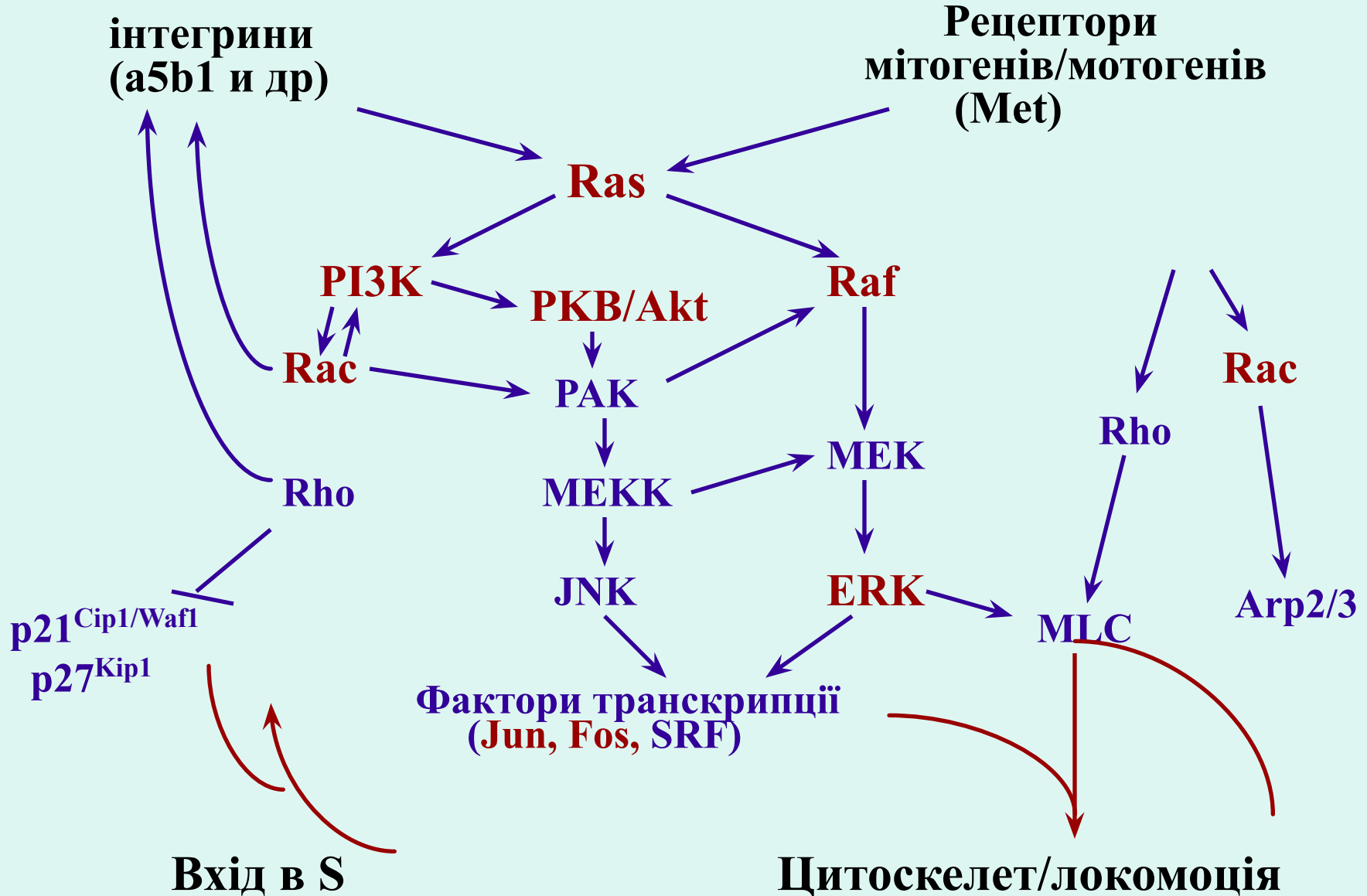
Лимфома Бэркита, лимфосаркома
Опухоли толстого кишечника
Саркома Юинга

Циклинзависимые киназы:

амплификация PRAD1/циклинD1

Рак пищевода, печени и др. опухоли

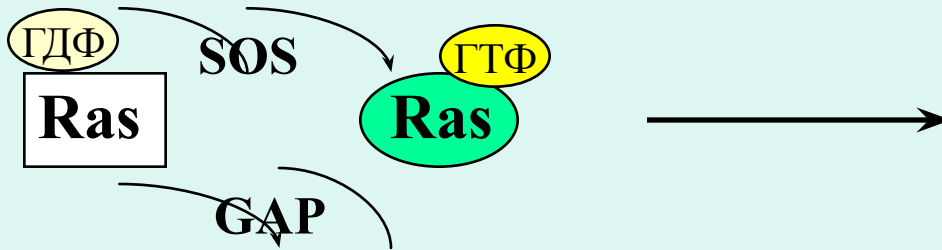
Сигнальні шляхи, стимулюючи проліферацію, активуючи та рух клітин



Мутації протоонкогенів Ras викликають перманентну стимуляцію розмноження неопластичних клітин

Неактивний

Активний

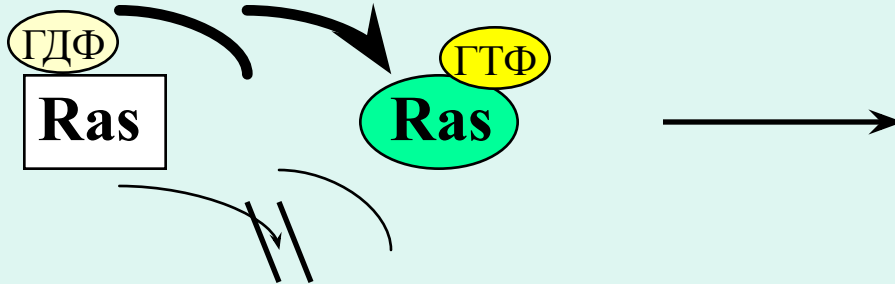


Квантова (“порційна”) стимуляція розмноження

Мутації в кодонах 12,13,61:

Неактивний

Активний



Перманентна стимуляція розмноження (самодостатність у проліферативних сигналах)

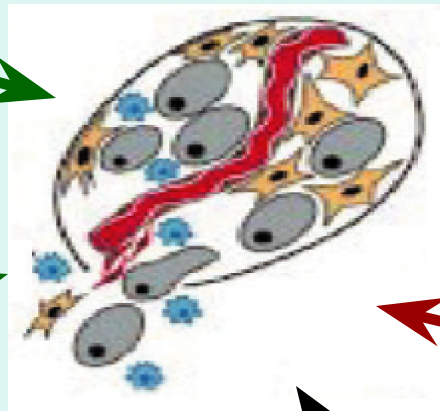
Важнейшие свойства неопластической клетки

**Нечувствительность к
рост-супрессирующим
сигналам**

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

**Самодостаточность
в пролиферативных
сигналах**

**Ослабление
индукции
апоптоза**



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

**Генетическая
нестабильность**

**Блокирование
клеточной
дифференцировки**

**Стимуляция
неоангиогенеза**

