## Российский университет дружбы народов Медицинский институт

### Молекулы адгезии

Профессор кафедры «Иммунология» Елена Анатольевна Левкова

- В ходе развития иммунного ответа разные клетки взаимодействуют друг с другом.
  - Известно как минимум 2 механизма такого взаимодействия:

• адгезия клеток

• взаимодействие при помощи медиаторов:

## факторы межклеточного взаимодействия

- I. На поверхности клеток: (рецепторы-лиганды)
  - а) Молекулы иммуноглобулинового суперсемейства:
    - 1. Ig
    - 2. TcR
    - 3. MHC (HLA)
    - 4. CD2,3,4,8
    - 5. Адгезины клеток иммунной системы (ІСАМ)
  - б) Селектины
  - в) Интегрины
  - г) прочие молекулы (например, CD44)
- II. Дистанционного взаимодействия
  - а) Цитокины
  - б) Интерфероны

## Адгезивные белки

Специфичность клеточной адгезии определяется наличием на поверхности клеток белков клеточной адгезии

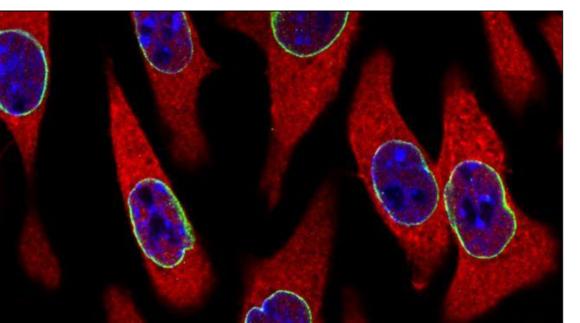


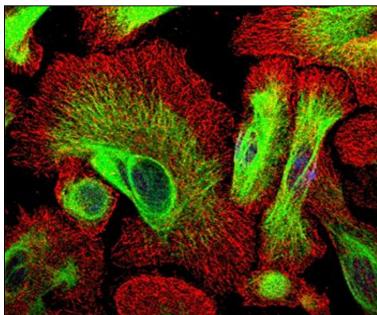
## Определение

**Клеточнание клеток**, – это соединение клеток,

приводящее к формированию определённых правильных типов гистологических структур, специфичных для данных типов клеток.

Механизмы адгезии определяют архитектуру тела — его форму, механические свойства и распределение клеток различных типов.



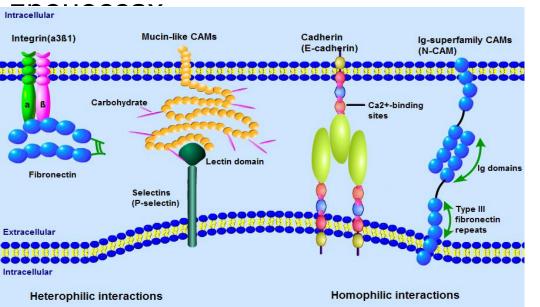


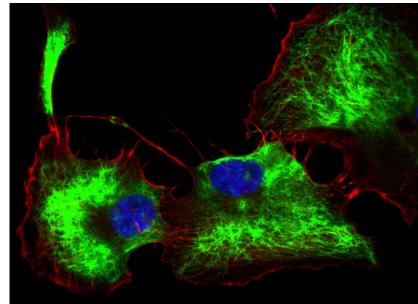
#### Значение межклеточной адгезии

Соединения клеток образуют пути сообщения, позволяя клеткам обмениваться сигналами, координирующими их поведение и регулирующими экспрессию генов.

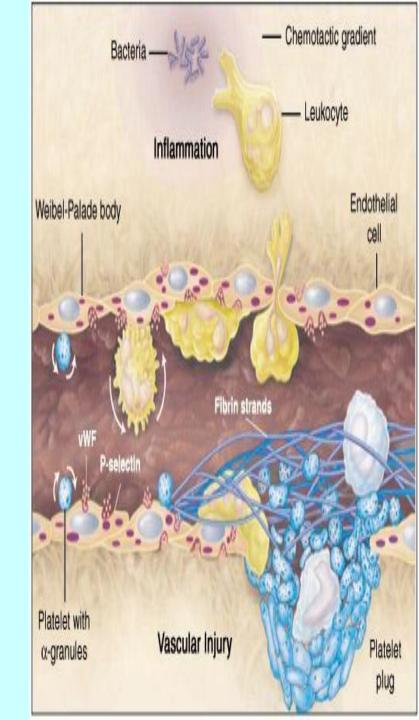
Прикрепления к соседним клеткам и внеклеточному матриксу влияет на ориентацию внутренних структур клетки.

Установление и разрыв контактов, модификация матрикса участвуют в миграции клеток внутри развивающегося организма и направляют их движение при репарационных





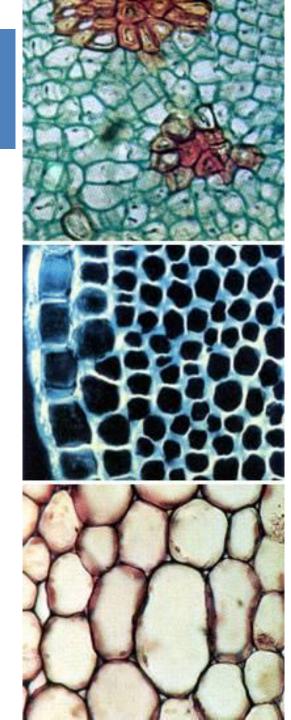
- Активным участником воспалительной реакции являются эндотелиальные клетки сосудов.
- Нарушение функции эндотелиальных клеток или их деструкция приводят к агрегации тромбоцитов, лейкоцитов и формированию внутрисосудистых тромбов.
- Эндотелиальные клетки являются продуцентами ряда биологически активных веществ и цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-6).
- Под влиянием микробных факторов и медиаторов воспаления функции эндотелиальных клеток нарушаются.
- В нормальных условиях эндотелий сосудов регулирует и контролирует движение макромолекул и лейкоцитов в ткани, где лейкоциты осуществляют контроль за антигенным гомеостазом организма.
- Этот процесс обеспечивается гликопротеиновыми молекулами, получившими название молекул



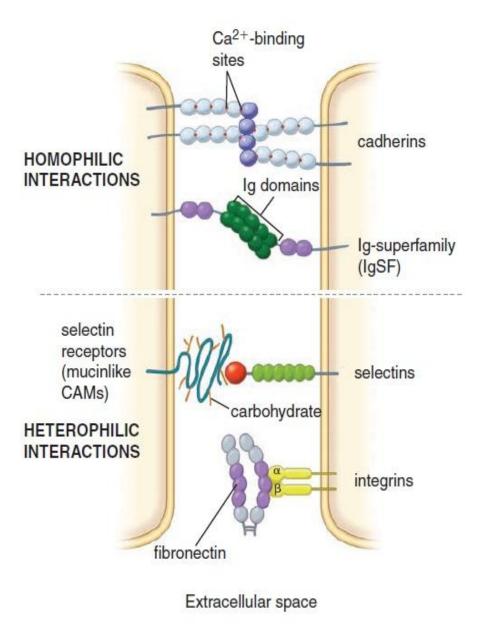
- **АДГезия клеток** процесс, когда мембранные молекулы одной клетки комплементарно связываются с мембранными молекулами другой клетки
- Молекулам адгезии принадлежит основополагающая роль в формировании многоклеточного организма, поскольку они служат главными факторами контакта между клетками, а также участвуют в их перемещении.
- При этом важно, чтобы степень сродства между молекулами адгезии поддавалась регуляции для обеспечения обратимости адгезивных взаимодействий.

## Когда нормальные клетки прекращают делиться?

- Гены, включающие пролиферацию выключаются, если клетка получает сигнал, что все точки «контактов» заняты.
- Таким образом молекулы окружающей среды-межклеточное вещество-межклеточные контакты, участвуют в управлении клеточной пролиферацией (<u>интегрины, кадгерины, катенины</u>)

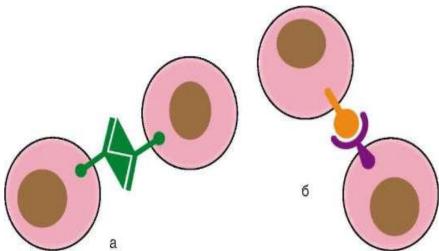


#### Типы соединения молекул



Адгезия может осуществляться на основе двух механизмов:

- а) гомофильного молекулы адгезии одной клетки связываются с молекулами того же типа соседней клетки;
- б) гетерофильного, когда две клетки имеют на своей поверхности разные типы молекул адгезии, которые связываются между собой.



#### Клеточные контакты





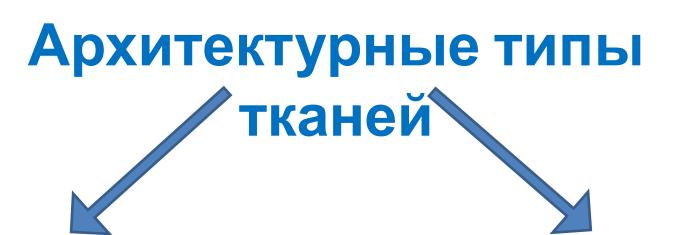
#### Клетка – клетка

- 1) Контакты простого типа:
- а) адгезионные
- б) интердигитация (пальцевые соединения)
- 2) контакты сцепляющего типа десмосомы и адгезивные пояски;
- 3) контакты запирающего вида плотное соединение
- 4) Коммуникационные контакты
- а) нексусы
- б) синапсы

Клетка – матрикс

1)Полудесмосомы;

2)Фокальные контакты



#### Эпителиальные

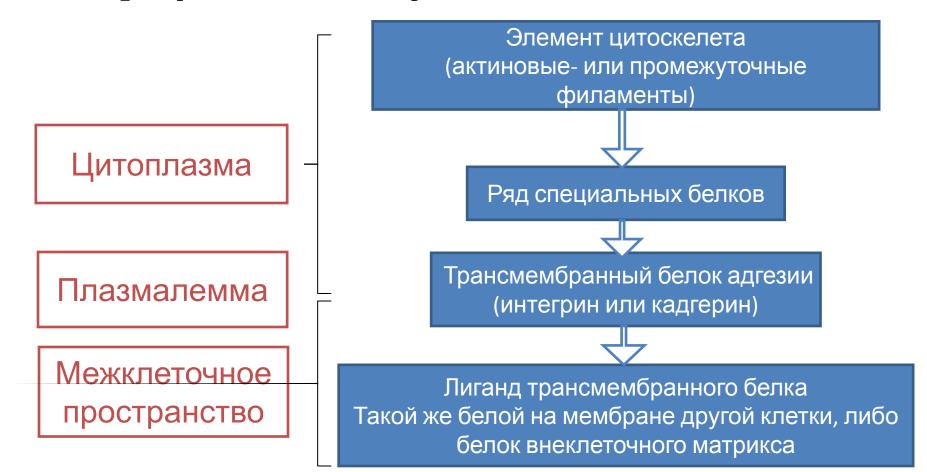
Много клеток – мало межклеточного вещества Межклеточные контакты

#### Соединительные

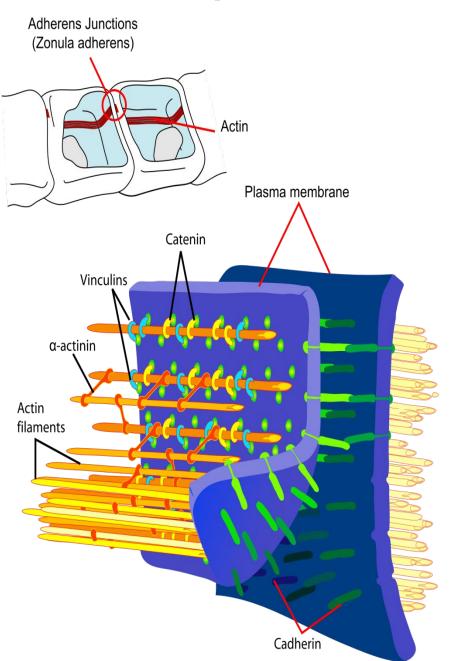
Много межклеточного вещества – мало клеток Контакты клеток с матриксом

## Общая схема строения клеточных контактов

Межклеточные контакты, а также контакты клетки с межклеточными контактами образуются по следующей схеме:



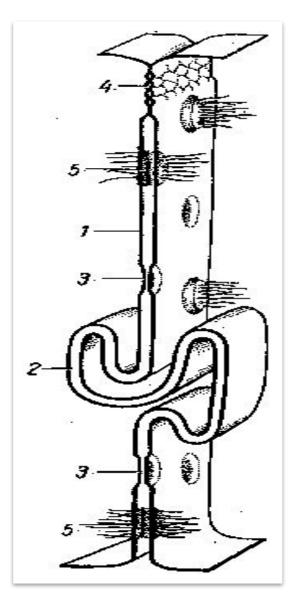
#### Контакты простого типа. Адгезионные соединения



Это простое сближение плазмолемм соседних клеток на расстояние 15-20 нм без образования специальных структур. При этом плазмолеммы взаимодействуют друг с другом с помощью специфических адгезивных гликопротеидов – кадгеринов, интегринов и др.

Адгезионные контакты представляют собой точки прикрепления актиновых филаментов.

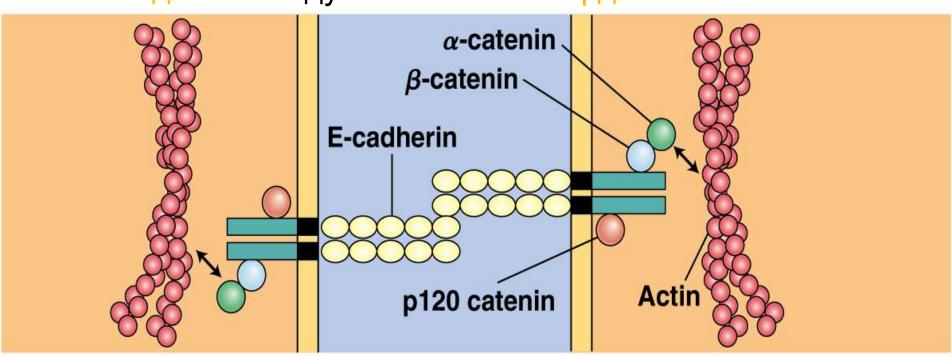
## Контакты простого типа Интердигитация



Интердигитация (пальцевидное соединение) (на рисунке) представляет собой контакт, при котором плазмолемма двух клеток, сопровождая друг друга, инвагинирует в цитоплазму сначала одной, а затем соседней клетки. За счет интердигитаций увеличивается прочность соединения клеток и

#### Контакты простого типа

- Встречаются в эпителиальных тканях, здесь они образуют вокруг каждой клетки поясок (зона прилипания);
- В нервной и соединительной тканях присутствуют в форме точечных сообщений клеток;
- В сердечной мышце обеспечивают косвенное сообщение сократительного аппарата кардиомиоцитов;
- Вместе с десмосомами адгезивные контакты образуют вставные диски между клетками миокарда.



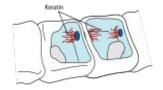
### Контакты сцепляющего типа

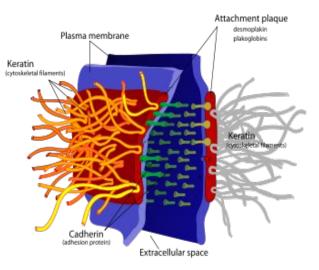




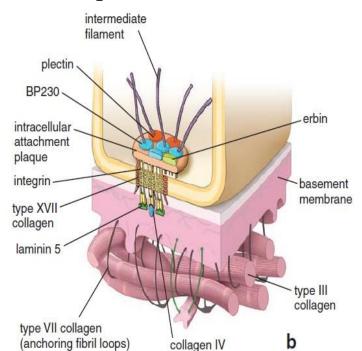


#### Десмосомы

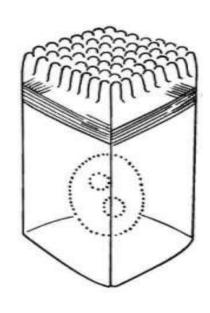




#### Полудесмосомы

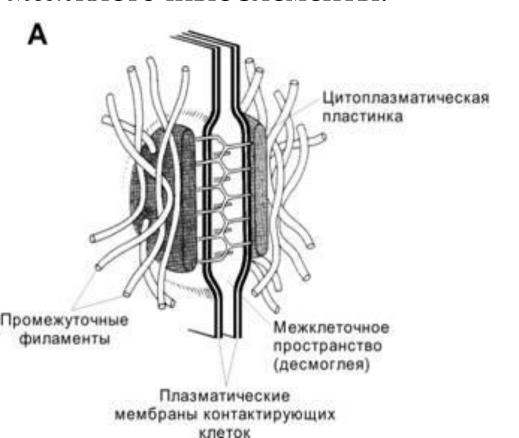


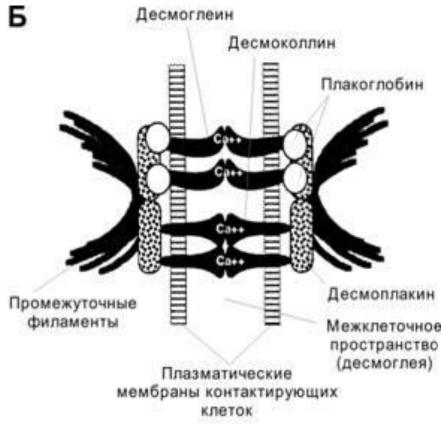
#### Поясок сцепления



## Контакты сцепляющего типа Десмосома

**Десмосома** представляет собой небольшое округлое образование, содержащее специфические *внутри-* и межклеточные элементы.



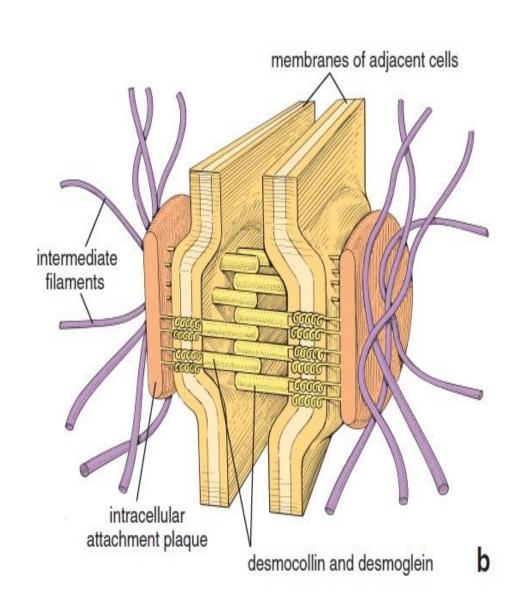


#### Десмосома

В области десмосомы плазмолеммы обеих клеток с внутренней стороны утолщены — за счёт белков десмоплакинов, образующих дополнительный слой.

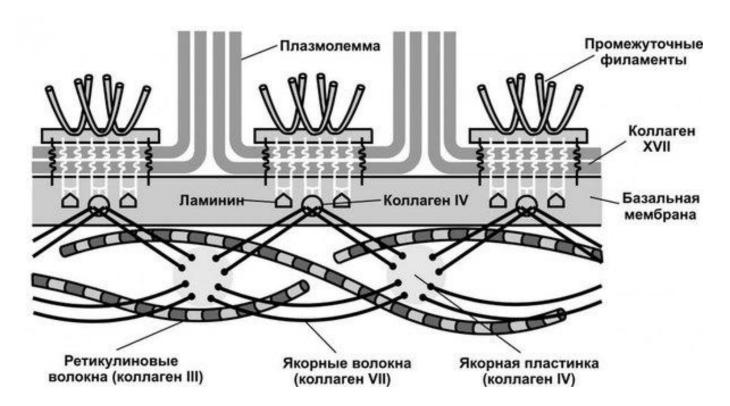
От этого слоя в цитоплазму клетки отходит пучок *промежуточных* филаментов.

В области десмосомы пространство между плазмолеммами контактирующих клеток несколько расширено и заполнено утолщенным гликокаликсом, который пронизан кадгеринами— десмоглеином и десмоколлином.

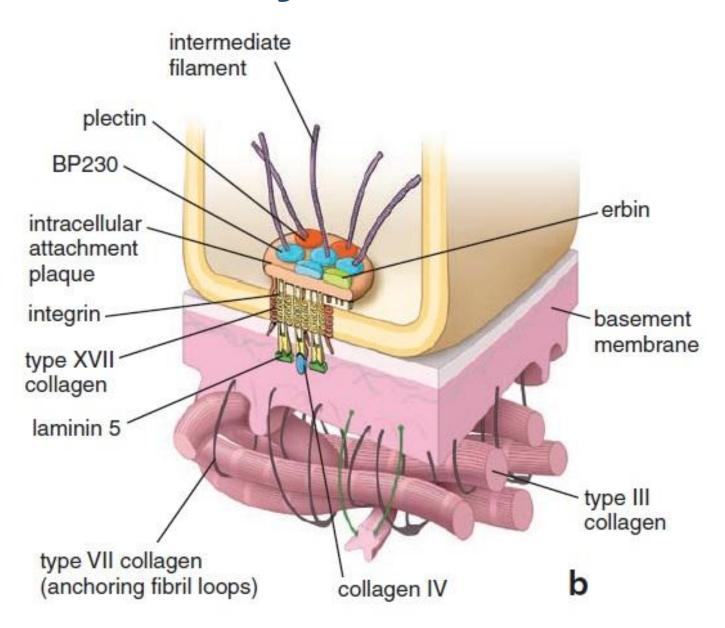


### Полудесмосома

Полудесмосома обеспечивает контакт клеток с базальной мембраной. По структуре гемидесмосомы напоминают десмосомы и тоже содержат промежуточные филаменты, однако образованы другими белками. Основные трансмембранные белки– интегрины и коллаген XVII. С промежуточными филаментами они соединяются при участии дистонина и плектина. Основной белок межклеточного матрикса, к которому клетки присоединяются с помощью гемидесмосом – ламинин.

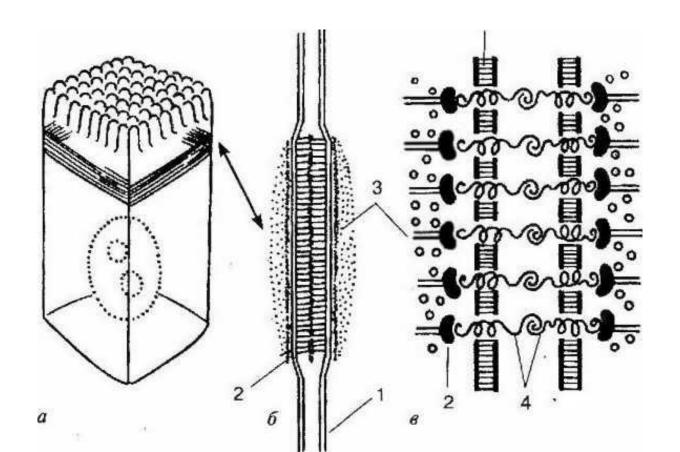


## Полудесмосома



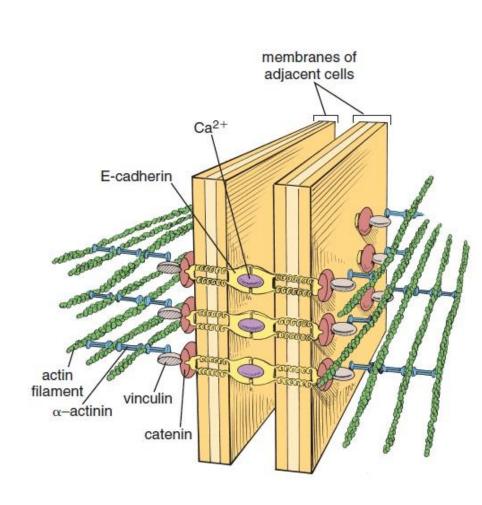
## Поясок сцепления

Адгезивный поясок, (поясок сцепления, поясная десмосома) (zonula adherens), – парное образование в виде лент, каждая из которых опоясывает апикальные части соседних клеток и обеспечивает в этой области их прилипание друг к другу.



## Белки поясков сцепления

- 1. Утолщение плазмолеммы со стороны цитоплазмы образовано *винкулином*;
- 2. Нити, отходящие в цитоплазму образованы актином;
- 3. Сцепляющим белком выступает E-кадгерин.



## Сравнительная таблица контактов сцепляющего типа

Тип контакта	Соединение	Утолщения со стороны цитоплазмы	Сцепляющий белок, тип сцепления	Нити, отходящие в цитоплазму
Десмосома	Клетка- клетка	Десмоплакин	Кадгерин, гомофильные	Промежуточные филаменты
Полудесмосом а	Клетка- межклеточный матрикс	Дистонин и плектин	Интегрин, гетерофильное с ламинином	Промежуточные филаменты
Пояски сцепления	Клетка-клетка	Винкулин	Кадгерин, гомофильное	Актин

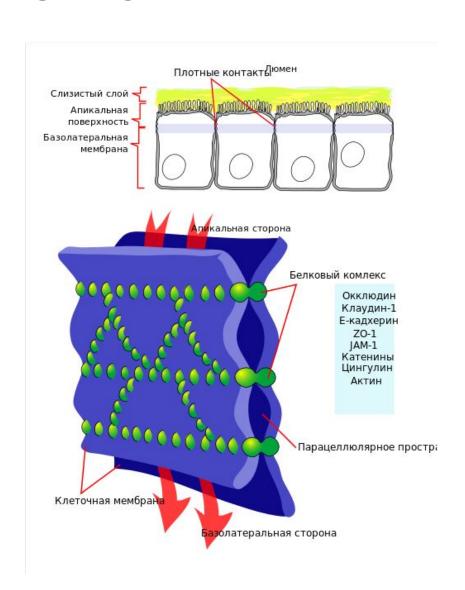
### Контакты сцепляющего типа

- Десмосомы образуются между клетками тканей, подвергающихся механическим воздействиям (эпителиальные клетки, клетки сердечной мышцы);
- 2. Полудесмосомы связывают эпителиальные клетки с базальной мембраной;
- 3. Адгезивные пояски встречается в апикальной зоне однослойного эпителия, часто примыкая к плотному контакту.

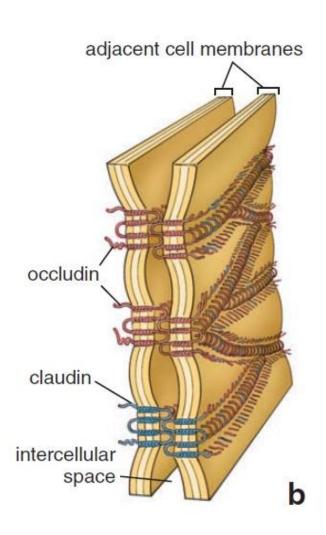
## Контакт запирающего типа Плотный контакт

Плазмолеммы клеток прилегают друг к другу вплотную, сцепляясь с помощью специальных белков.

Тем самым обеспечивается надёжное отграничение двух сред, находящихся по разные стороны от пласта клеток. Распространены в эпителиальных тканях, где составляют наиболее апикальную часть клеток (лат. zonula occludens).

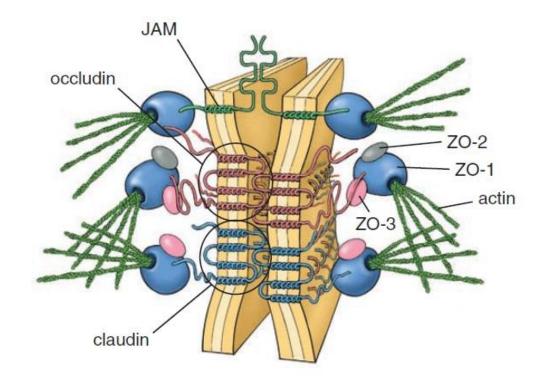


#### Белки плотного контакта



Основными белками плотных контактов являются клаудины и окклюдины.

Через ряд специальных белков к ним крепится актин.

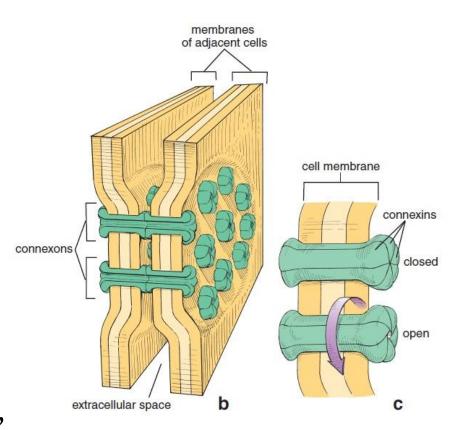


#### Контакты коммуникационного типа Щелевидные соединения (нексусы, электрические синапсы, эфапсы) Нексус имеет форму круга

Нексус имеет форму круга диаметром 0,5-0,3 мкм.

Плазмолеммы контактирующих клеток сближены и пронизаны многочисленными каналами, которые связывают цитоплазмы клеток.

Каждый канал состоит из двух половин – коннексонов. Коннексон пронизывает мембрану лишь одной клетки и выступает в межклеточную щель, где стыкуется со вторым коннексоном.



Таким образом, система клеточных контактов, механизмов клеточной адгезии и внеклеточного матрикса играет принципиальную роль во всех проявлениях организации, функционирования и динамики многоклеточных организмов.



- Молекулы адгезии формируют несколько достаточно консервативных семейств.
- У млекопитающих известно 4 группы молекул адгезии:
- селектины
- интегрины
- молекулы суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF)
- кадгерины

# Характеристика факторов межклеточного взаимодействия иммунной системы

#### Адгезины клеток иммунной системы (ІСАМ)

CD – молекулы лейкоцитов и эндотелия сосудов, обеспечивающие неспецифическую адгезию между различными клетками и сопутствующую их стимуляцию (костимуляцию)

## **Характеристика факторов межклеточного** взаимодействия иммунной системы

#### Селектины

Небольшое семейство, представленное тремя молекулами, экспрессированными соответственно на:

- активированном эндотелии (CD62E)
- активированных лейкоцитах (CD62L)
- активированных тромбоцитах (CD62P)

#### Селектины

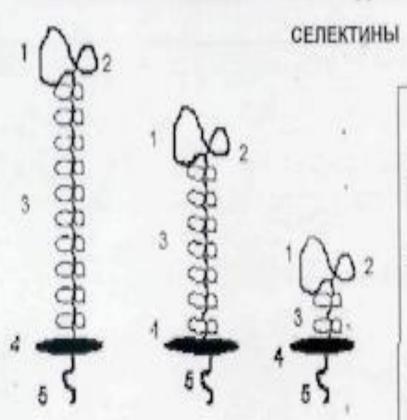
- Селектины трансмембранные белки на поверхности лимфоцитов, лейкоцитов и эндотелиоцитов.
- Общим для них является наличие во внеклеточной части лектиноподобного домена, способного комплементарно связывать сахара
- Известно три варианта селектинов: P , E и L
- Они имеют однотипное строение.
- В их состав входит 3 домена: наружный собственно лектиновый, промежуточный подобный эпидермальному фактору роста, и несколько коротких согласительных повторов, прилегающих к мембране, доменов контроля комплемента

#### Селектины

- Р-селектин участвует в активации тромбоцитов и ранних этапах миграции лейкоцитов в очаг воспаления.
- Е-селектин основной селектин клеток эндотелия сосудов.
- Под влиянием активирующих воздействий (особенно провоспалительных цитокинов) Е-селектин экспрессируется на поверхности клеток и играет ведущую роль на ранних этапах эмиграции лейкоцитов из сосудистого русла
- L-селектин присутствует на лейкоцитах.
- Он спонтанно экспрессируется на поверхности нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов и обеспечивает осуществление начального этапа миграции этих клеток этапа перекатывания

#### Характеристика факторов межклеточного взаимодействия иммунной системы

МОЛЕКУЛЫ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ (АДГЕЗИНЫ)



- 1) Лектинсвязывающий домен
- Домен, сходный по структуре с эпидермальным фактором роста
- Домен, сходный по структуре с белками, регулирующими систему комплемента
- 4) Трансмембранный домен
- 5) Цитоплазматический домен

Е-СЕЛЕКТИН L- СЕЛЕКТИН

СЕЛЕКТИН

- **Рецепторами L-селектинов** служат вещества, называемые адрессинами PNAd.
- Селектины и адрессины обеспечивают селективную адгезию клеток у стенки сосуда, необходимую для их дальнейшего проникновения в очаг поражения.
- Основные рецепторы L-селектина: молекула CD34, подокаликсин, эндогликан и GlyCAM-1 (экспрессированы на поверхности эндотелиальных клеток).
- Все перечисленные рецепторы трансмембранные белки

- L-селектин формирует слабую связь с адрессинами; к тому же его молекула, как упомянуто выше, легко смывается с поверхности клеток (шединг), в связи с чем опосредованный L-селектином контакт между лейкоцитом и эндотелиальной клеткой неустойчив
- Однако Е- и Р-селектины экспресируются (под действием провоспалительных цитокинов) не на лейкоцитах, а на эндотелиальных клетках.
- Лейкоциты же несут на своей поверхности их рецепторы PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1 CD162) и его фукозилированное производное антиген кожных лимфоцитов CLA (Cutaneous lymphocyte antigen), а также муцины, содержащие sLex (CD66, CD24 и др.), и некоторые интегрины (например, α4β7

# **Характеристика факторов межклеточного** взаимодействия иммунной системы

#### Интегрины:

• Главные молекулы, опосредующие взаимодействие клеток с межклеточным веществом:

они связывают цитоскелет клеток с компонентами межклеточного матрикса

### Интегрины

- **Интегрины** гетеродимерные белки, состоящие из крупной ацепи и меньшей по размеру бета-цепи
- Интегрины наиболее важные и полифункциональные молекулы адгезии
- **Интегрины** соединяют внутреннюю и внешнюю среду клетки, проводя сигналы как изнутри клетки наружу, так и наоборот из внеклеточной среды внутрь клетки.
- Внутриклеточная часть интегринов связана с компонентами цитоскелета, что определяет многие функции этих молекул.
- Полипептидные цепи, образующие интегрины, содержат несколько доменов.
- Наибольший интерес для иммунологии представляют интегрины семейств β1 и β2.

#### Интегрины

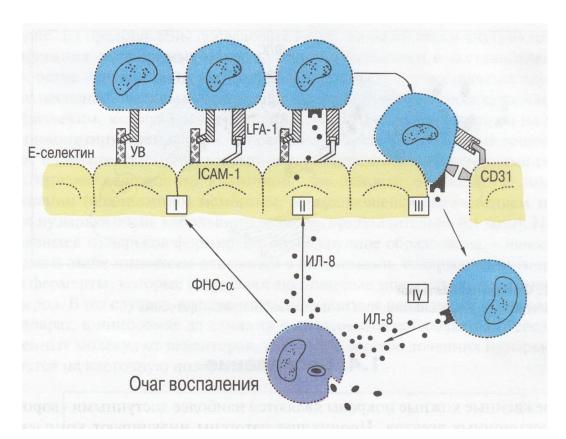
- В качестве рецепторов для β2-интегринов выступают мембранные молекулы, образующие группу ICAM содержащую 5 видов
- ICAM-1 (CD54),
- ICAM-2 (CD102),
- ICAM-3 (CD50),
- ICAM-4
- и ICAM-5
- Все разновидности ICAM могут секретироваться клетками и конкурентно тормозить процессы межклеточных взаимодействий
- Еще один вариант иммуноглобулинподобных молекул, связанных с системой интегринов, PeCAM (Platelet-endothelial cell adhesion molecule; CD31). PeCAM участвует в гомотипическом взаимодействии (т. е. связывается с PeCAM на поверхности другой клетки.

- Интегрины существуют в клетке в неактивной и активной формах (для некоторых интегринов описано промежуточное состояние).
- В покоящихся клетках (например, циркулирующих лейкоцитах) связывающая способность молекулы низка, но достаточна, чтобы обеспечить взаимодействие со своими рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток.
- При активации сродство интегринов к лигандам может повышаться на несколько порядков; при этом скорость диссоциации уменьшается в 30–100 раз.
- Это способствует установлению прочного контакта интегрина с рецептором.

#### ИНТЕГРИНЫ

- Такой контакт не только обеспечивает надежную адгезию взаимодействующих клеток, но и служит источником вспомогательных сигналов, поступающих внутрь клетки и способствующих ее активации.
- Конечная реакция в миелоидных клетках определяется набором экспрессируемых генов и активируемых молекул.
- Она заключается в прочной адгезии, дегрануляции клеток, развитии окислительного взрыва и других проявлениях реакций миелоидных клеток, вовлеченных в воспалительный процесс

#### АДГЕЗИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ И ЭКСТРАВАЗАЦИЯ

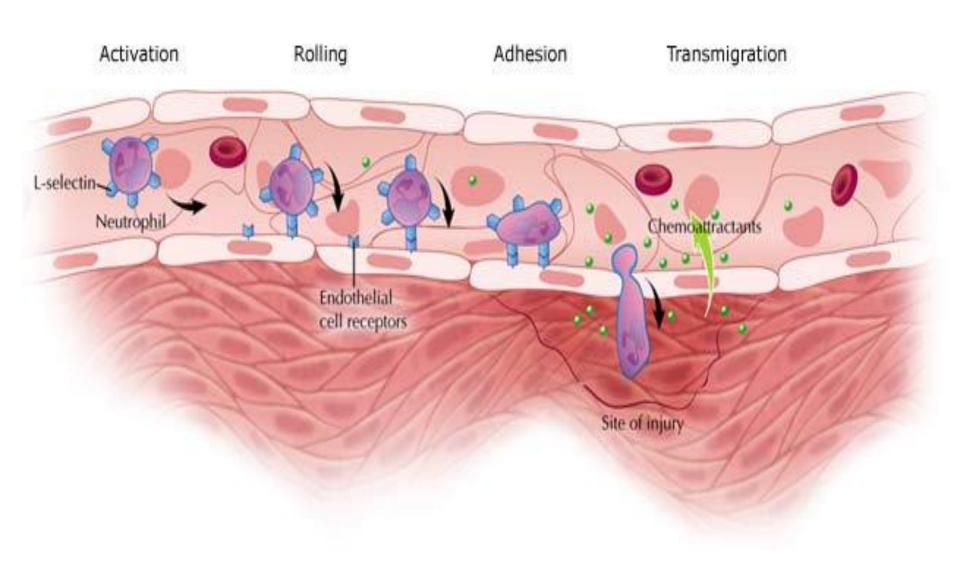


І этап: замедление движения лейкоцитов. Низкоаффинное взаимодействие адгезинов эндотелиальных клеток с лигандами лейкоцитов. И этап: остановка движения лейкоцитов. ИЛ-8 взаимодействует со своим рецептором и усиливает аффинность взаимодействия LFA-1 с ICAM-1.

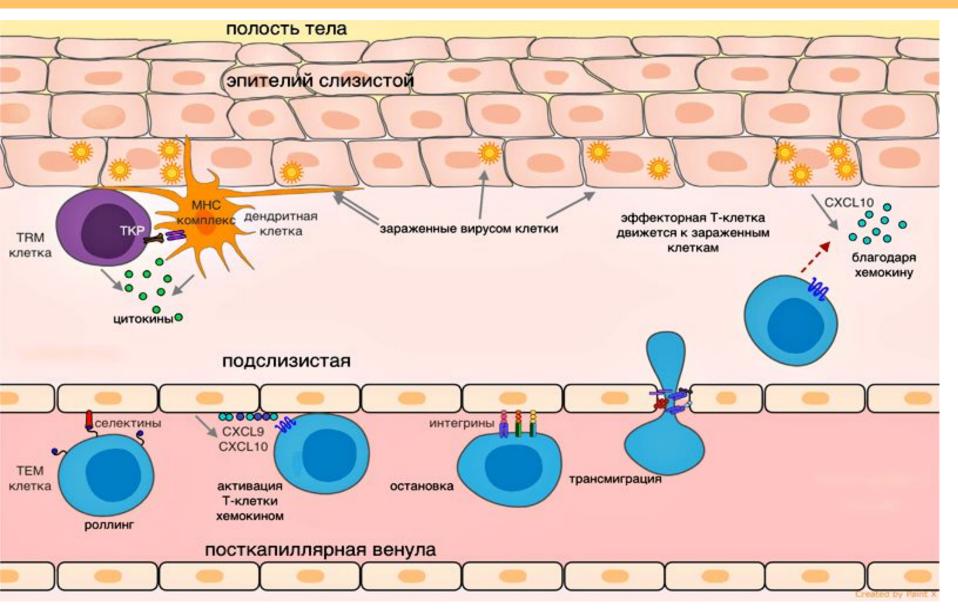
<u>III этап:</u> диапедез. Лейкоцит проходит между клетками эндотелия с помощью рецепторов CD31 и ICAM-1 – LFA-1.

<u>IV этал: миграция в очаг воспаления.</u> Лейкоцит перемещается против градиента плотности ИЛ-8 в зону воспаления.

#### АДГЕЗИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ И ЭКСТРАВАЗАЦИЯ



## Эмиграция эффекторной Т-клетки в ткань при вирусной инфекции

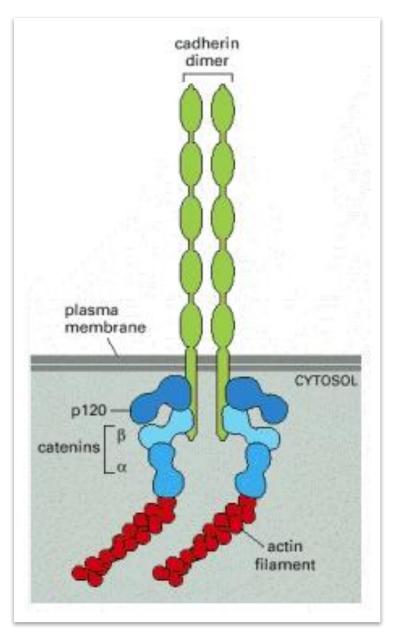


### Кадгерины

**Кадгерины** проявляют свою адгезионную способность только в присутствии ионов  $Ca^{2+}$ .

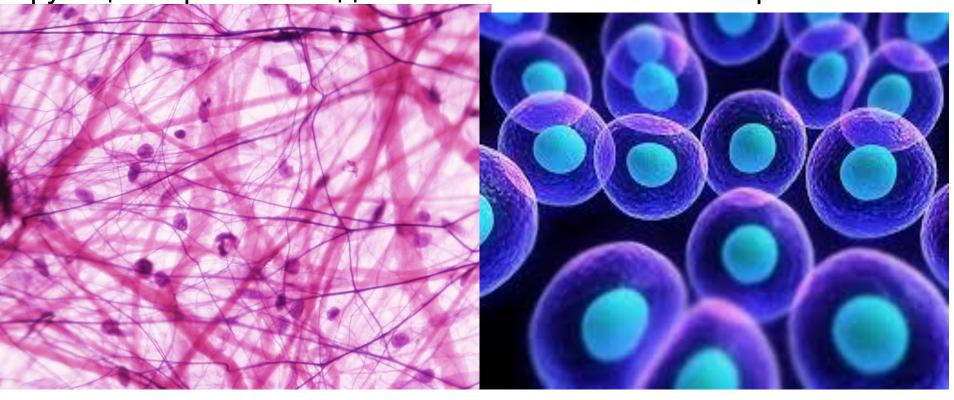
По структуре классический кадгерин представляет собой трансмембранный протеин, существующий в форме параллельного димера. Кадгерины находятся в комплексе с катенинами.

Участвуют в межклеточной адгезии.



### Заключение

Таким образом, система клеточных контактов, механизмов клеточной адгезии и внеклеточного матрикса играет принципиальную роль во всех проявлениях организации, функционирования и динамики многоклеточных организмов.



## Благодарю за внимание!

