



**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 (ICAM)

б) Селектины

в) Интегрины

г) прочие молекулы (например, CD44)

## II. Дистанционного взаимодействия

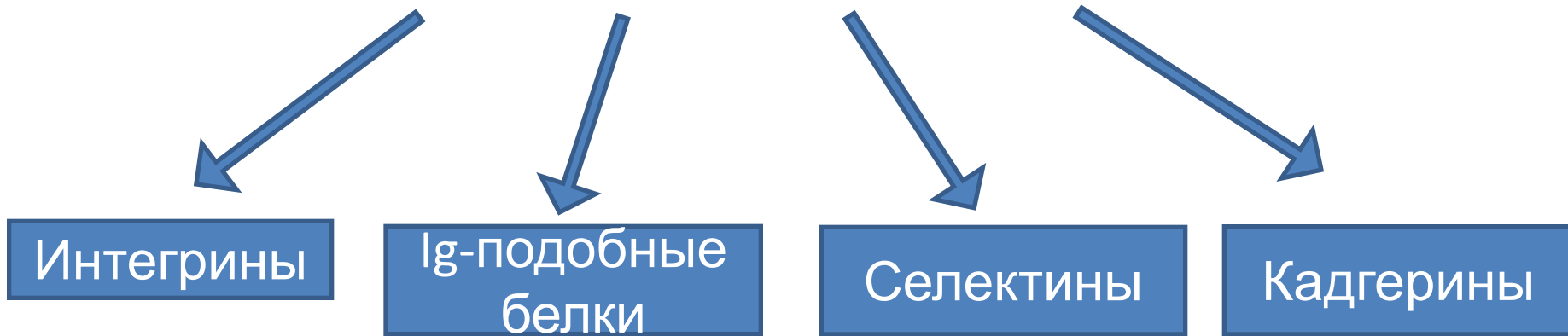
а) Цитокины

б) Интерфероны

# Адгезивные белки

Специфичность клеточной адгезии определяется наличием на поверхности клеток белков клеточной адгезии

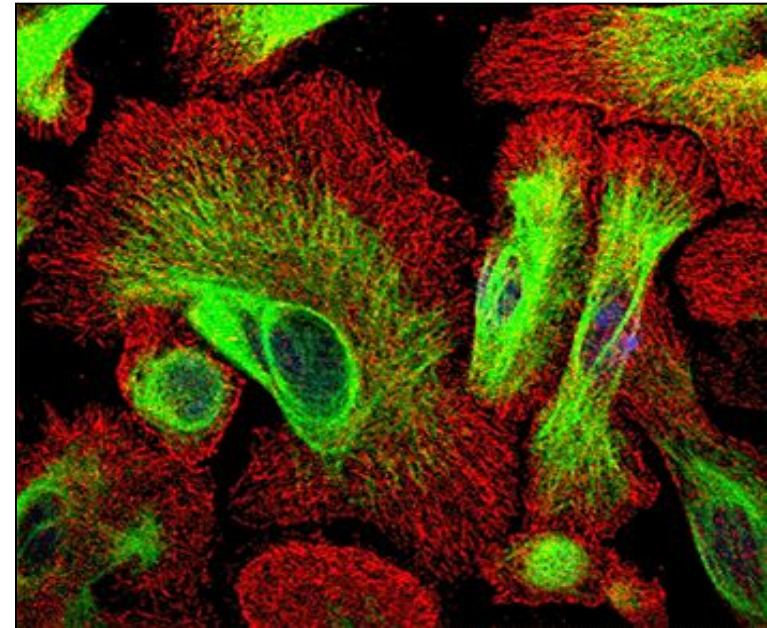
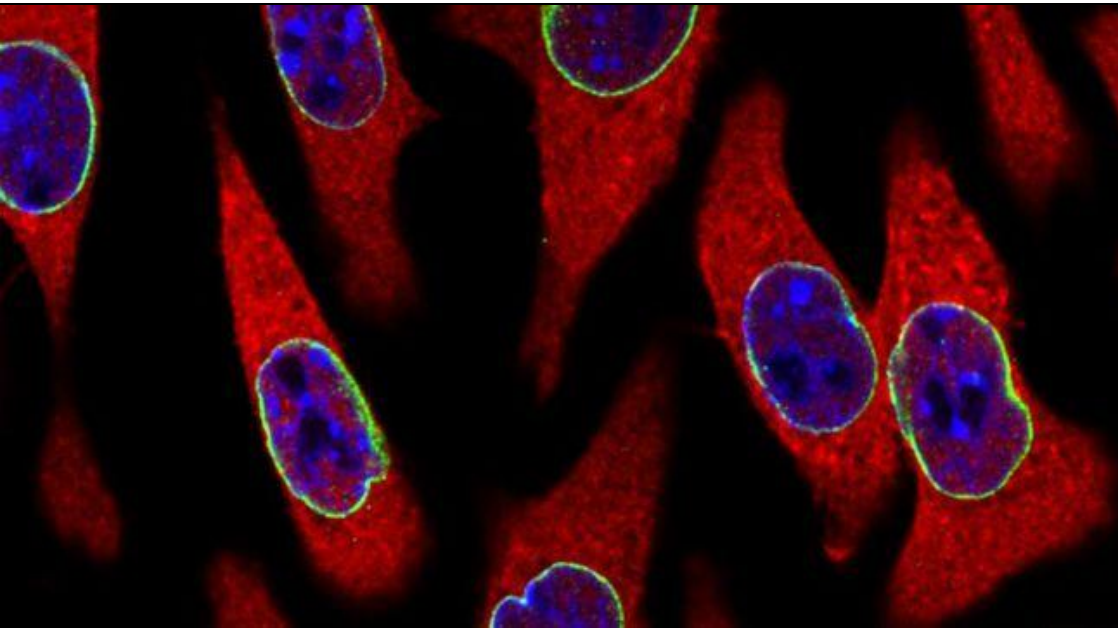
## Белки адгезии



# Определение

Клеточная адгезия – 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.

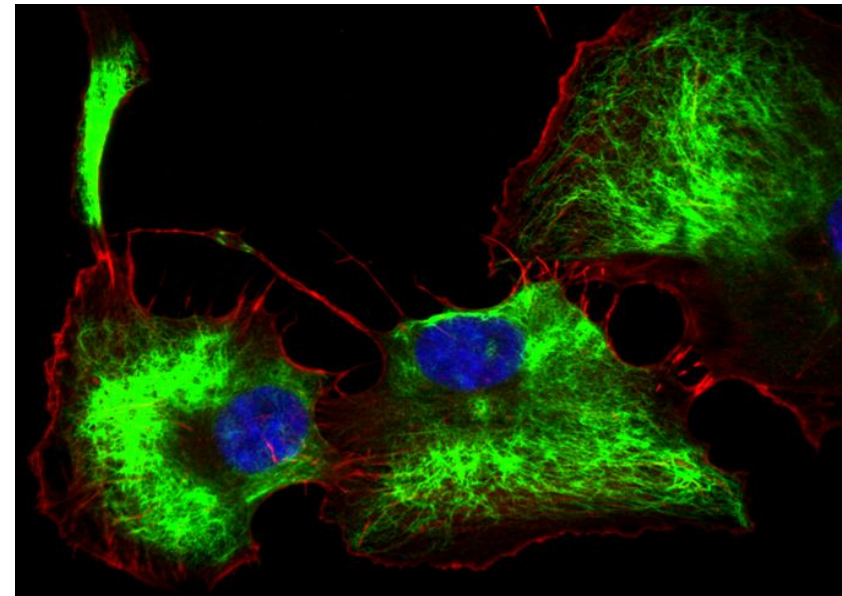
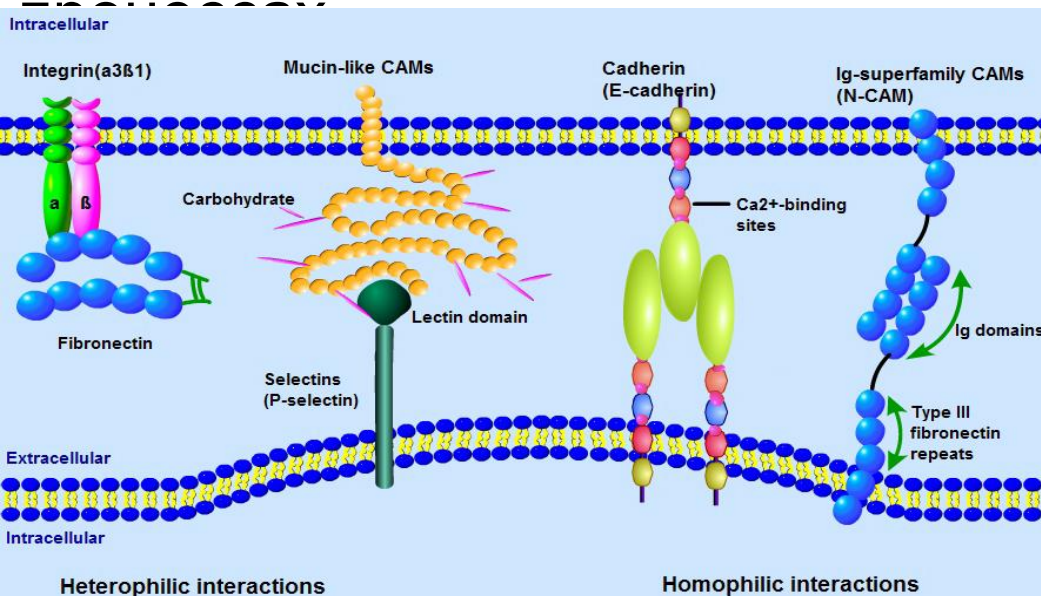


# Значение межклеточной адгезии

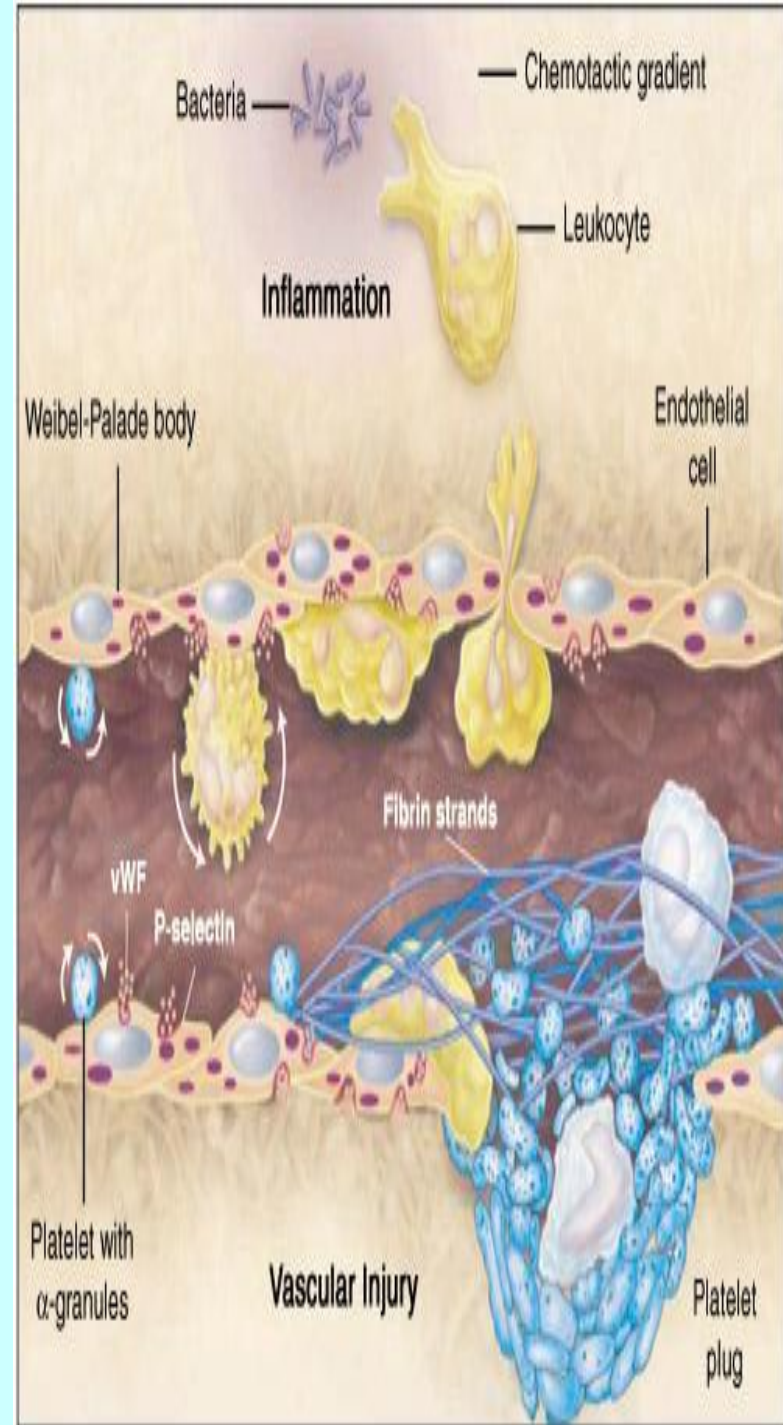
Соединения клеток образуют пути сообщения, позволяя клеткам обмениваться сигналами, координирующими их поведение и регулирующими экспрессию генов.

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

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



- 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

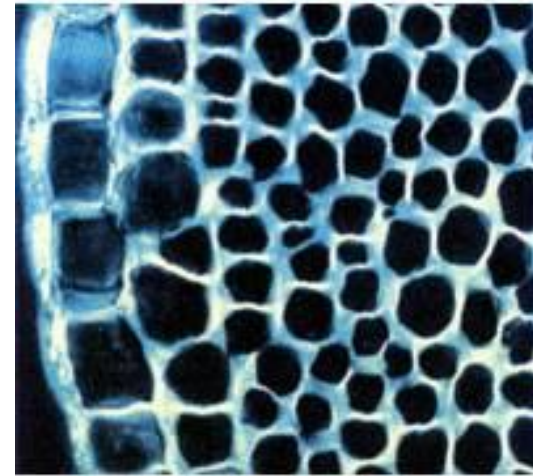


- **Адгезия клеток** - процесс, когда мембранные молекулы одной клетки комплементарно связываются с мембранными молекулами другой клетки
- Молекулам адгезии принадлежит основополагающая роль в формировании многоклеточного организма, поскольку они служат главными факторами контакта между клетками, а также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

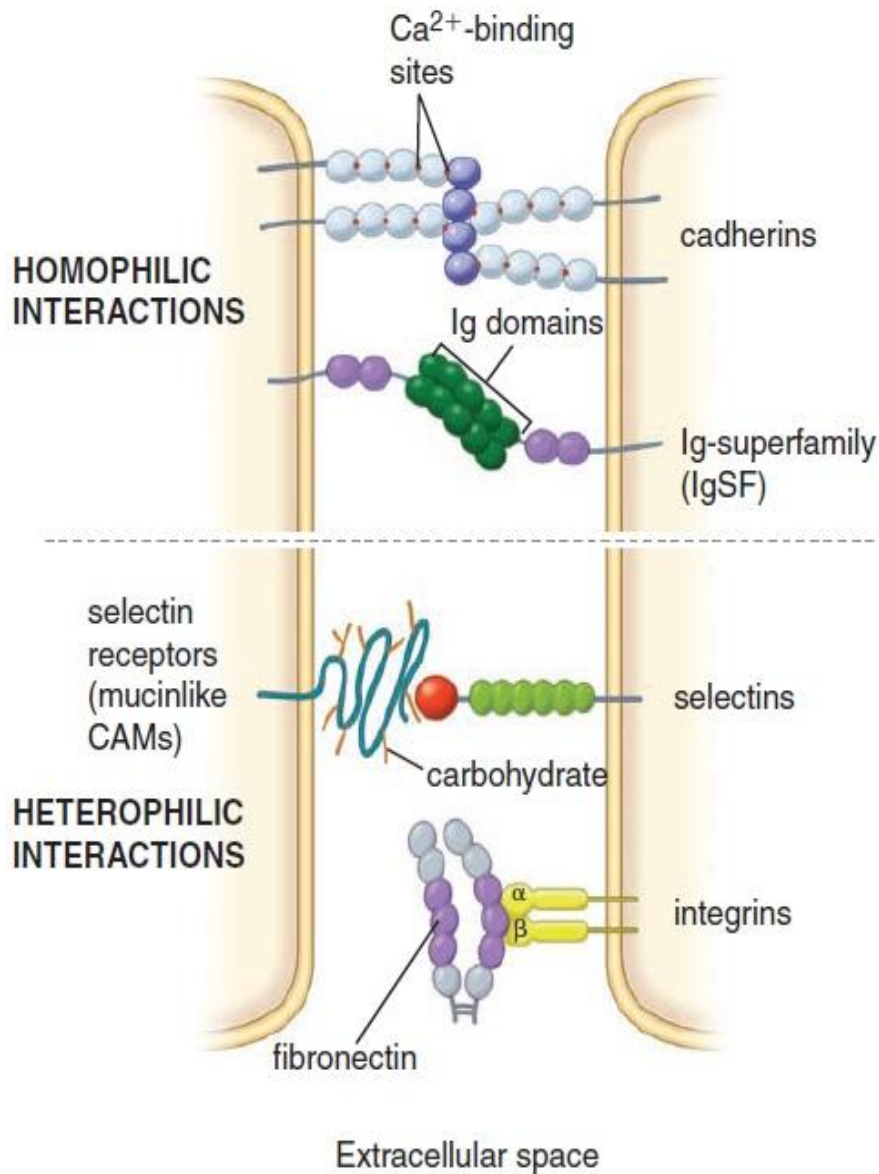


# Когда нормальные клетки прекращают делиться?

- 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** (интегрины, кадгерины, катенины)



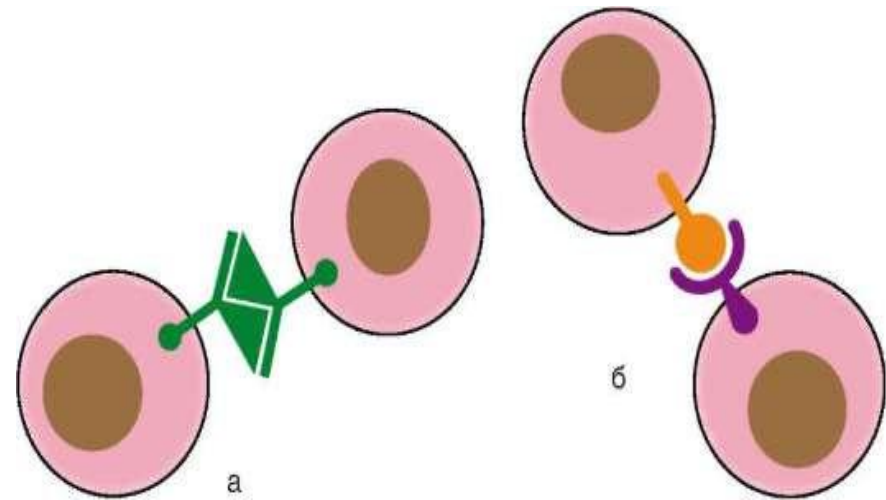
# Типы соединения молекул



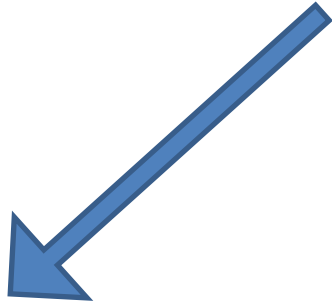
Адгезия может осуществляться на основе двух механизмов:

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.

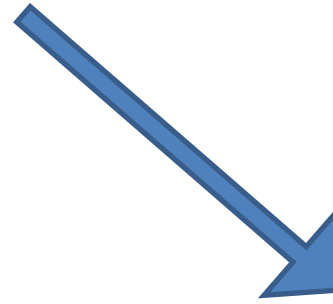


# Клеточные контакты



## 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**

# Архитектурные типы тканей



## Эпителиальные

Много клеток – мало  
межклеточного  
вещества

## Межклеточные

контакты

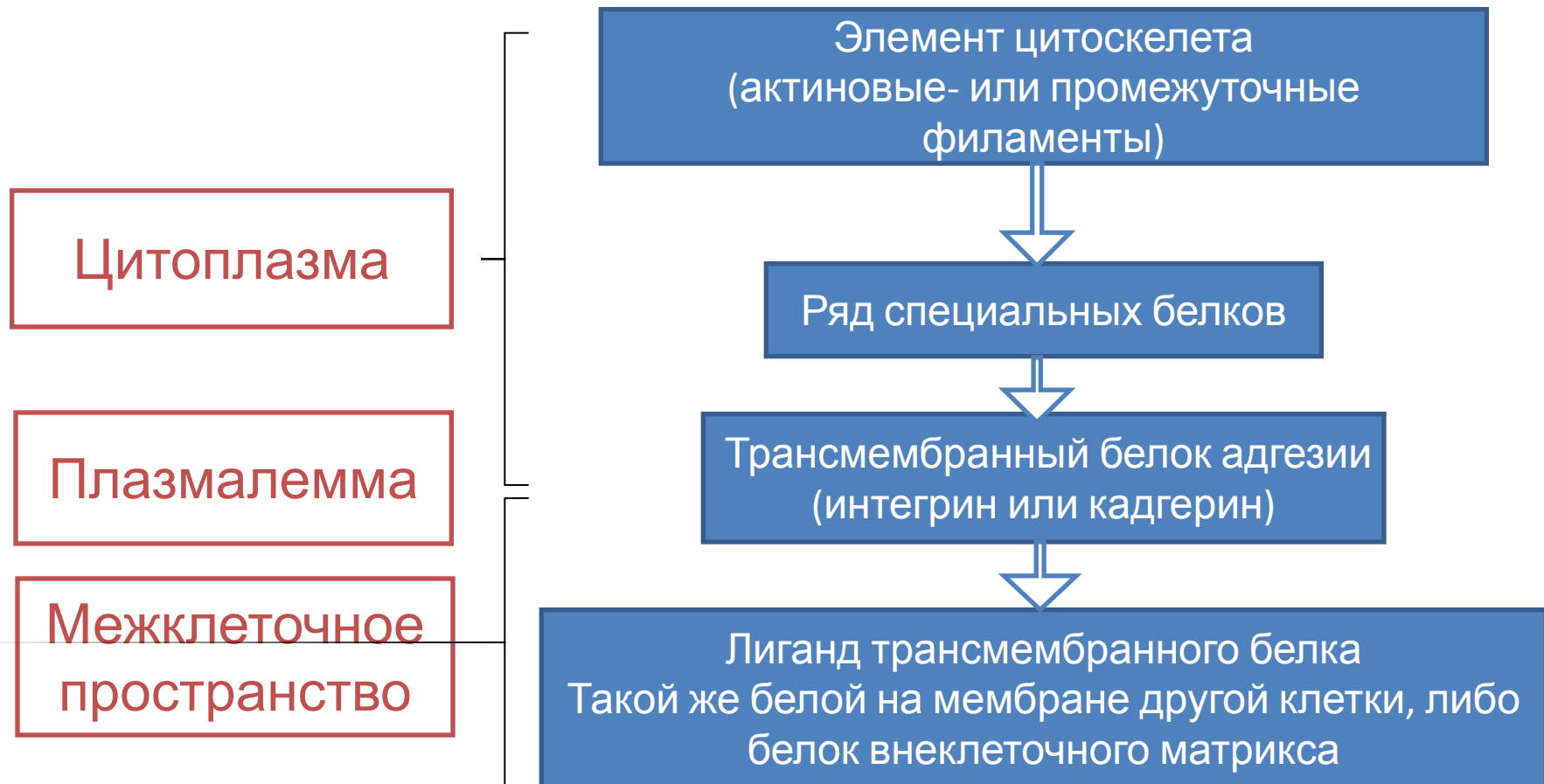
## Соединительные

Много межклеточного  
вещества – мало клеток

Контакты клеток с  
матриксом

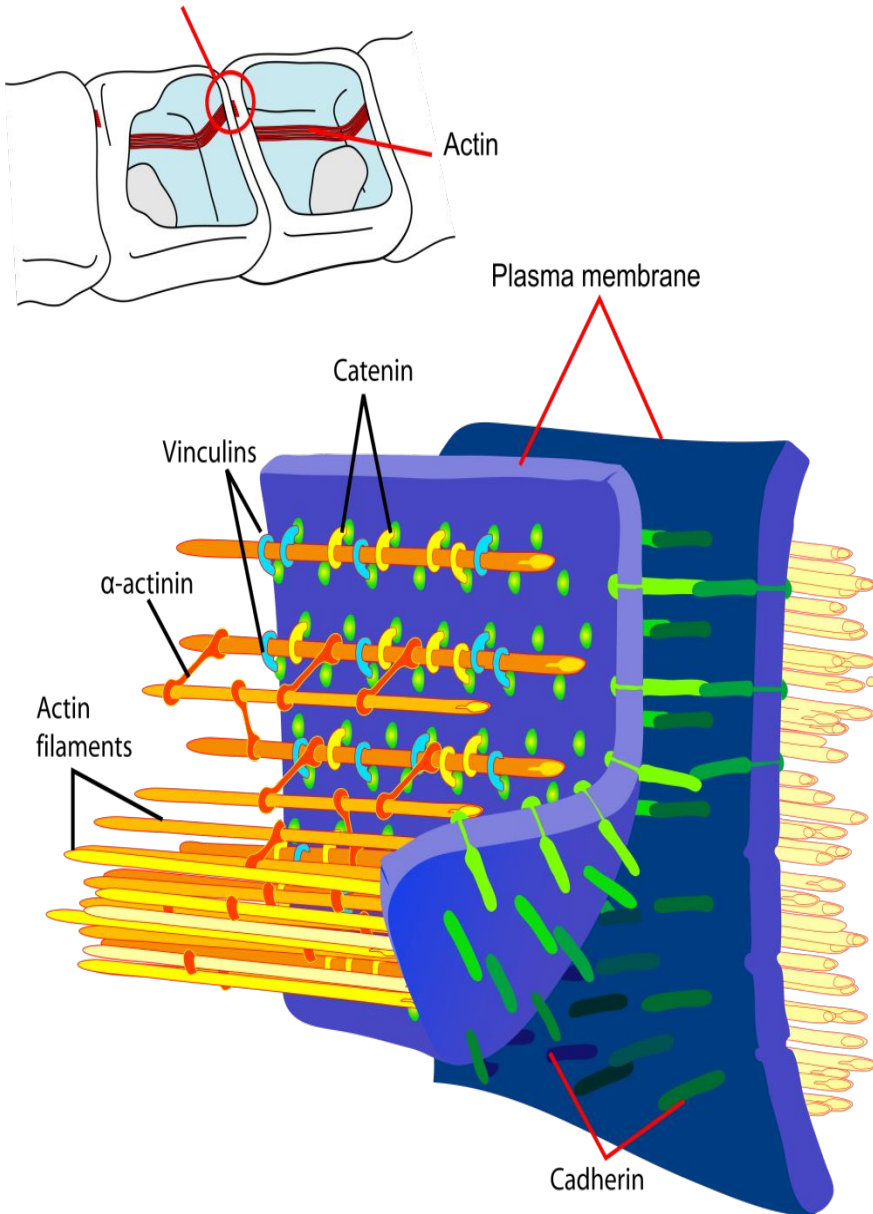
# Общая схема строения клеточных контактов

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



# Контакты простого типа. Адгезионные соединения

Adherens Junctions  
(Zonula adherens)



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.

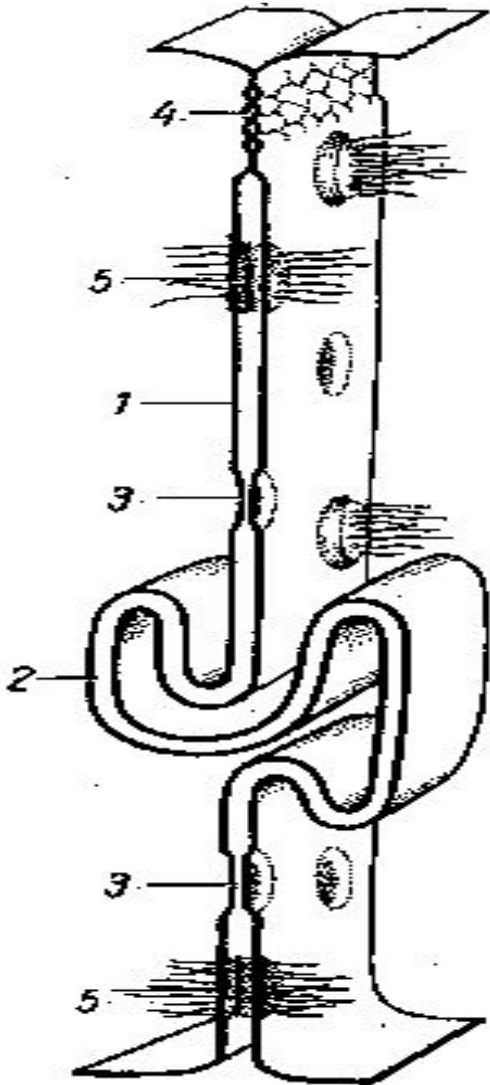
# Контакты простого типа

## Интердигитация

### *Интердигитация*

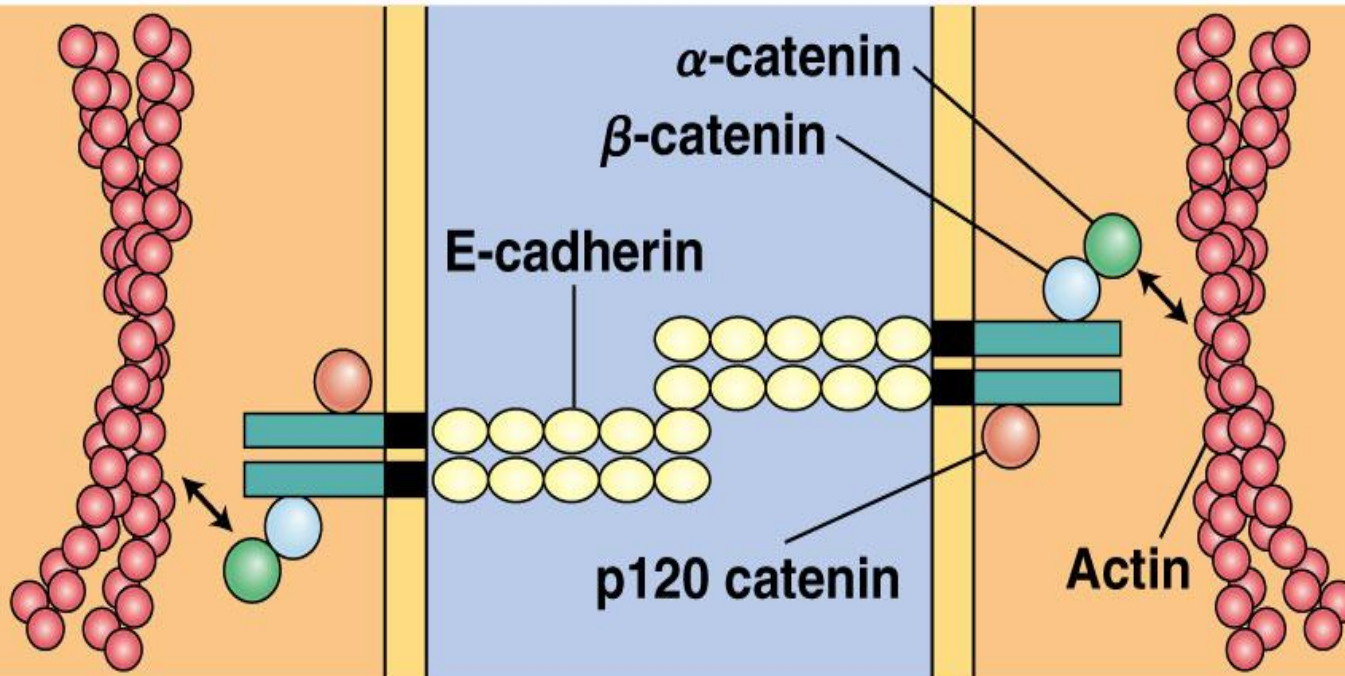
### *(пальцевидное соединение)*

(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 площадь их контакта.



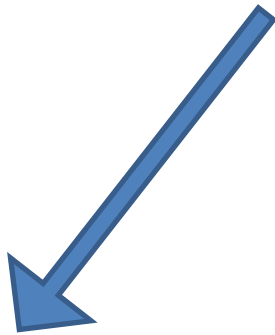
# Контакты простого типа

- Встречаются в **эпителиальных тканях**, здесь они образуют вокруг каждой клетки поясok (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**.

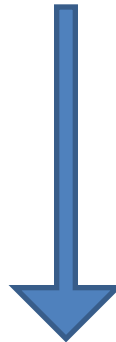
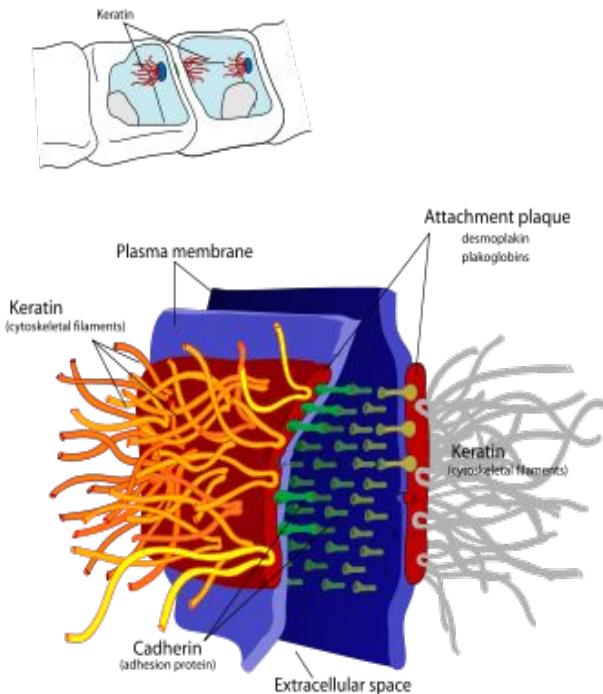




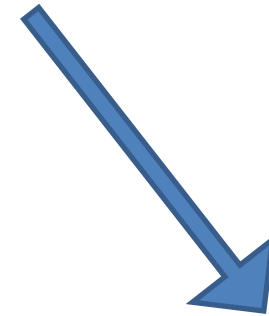
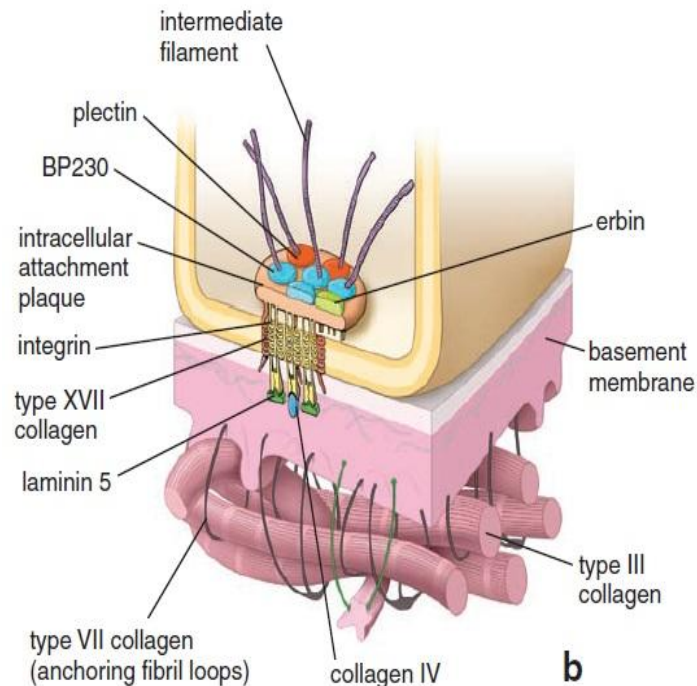
# Контакты сцепляющего типа



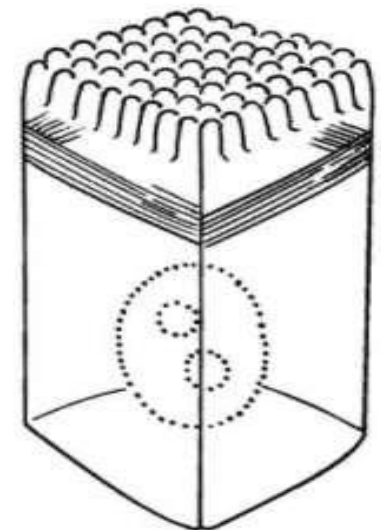
## Десмосомы



## Полудесмосомы



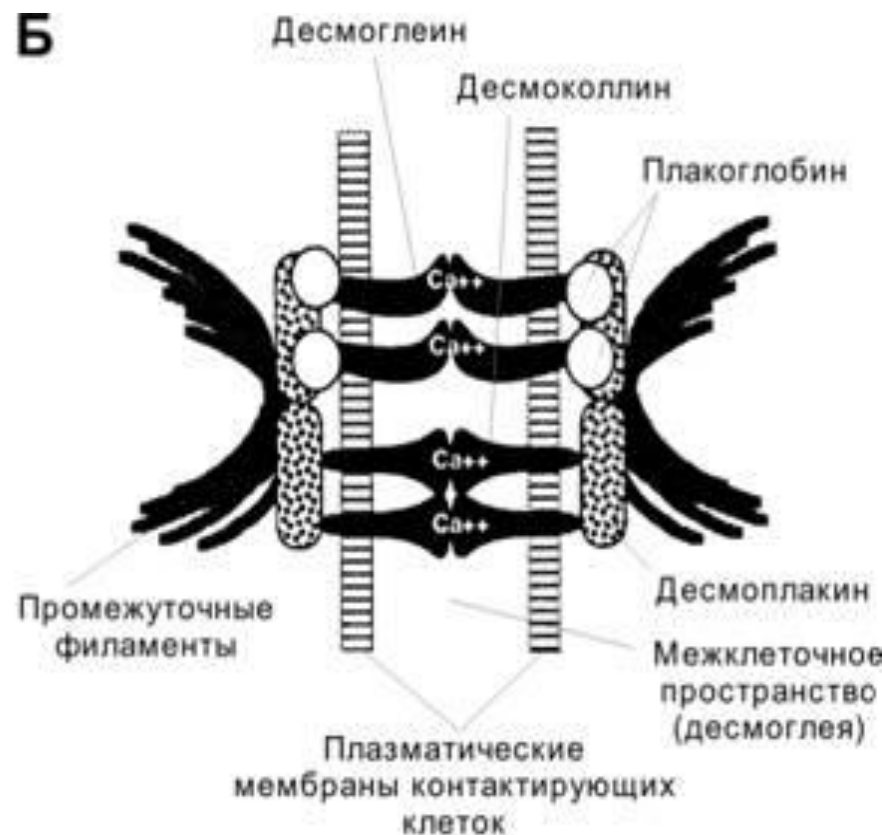
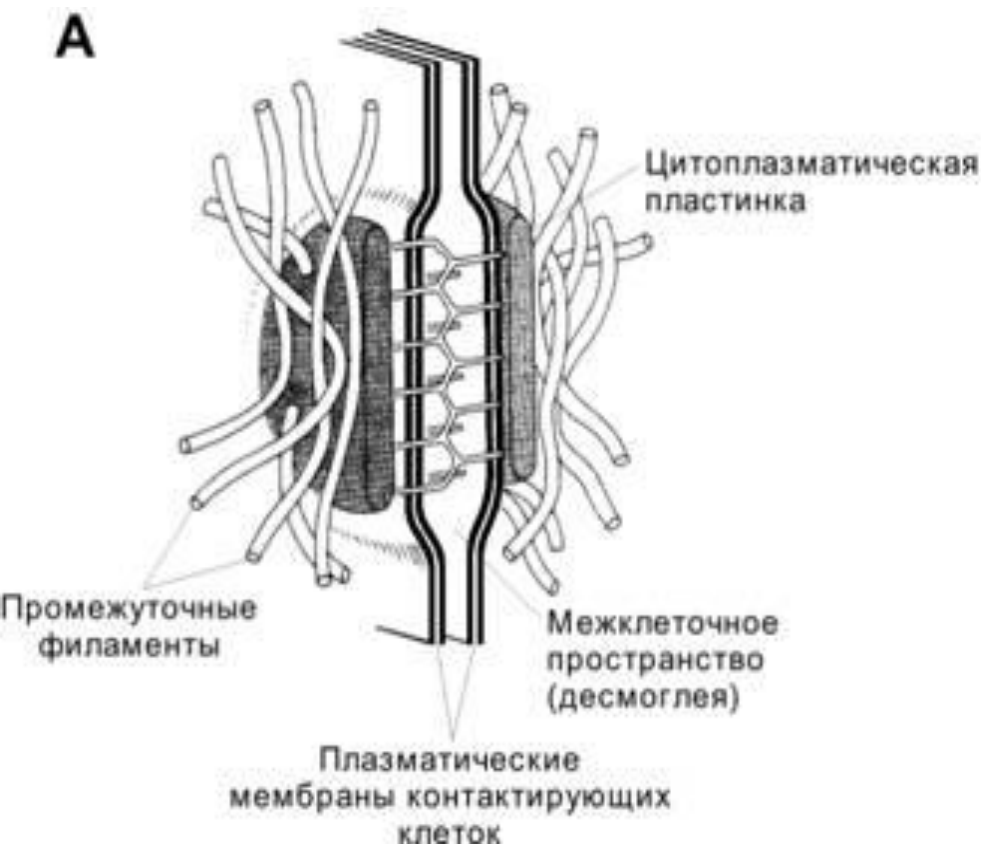
## Поясок сцепления



# Контакты сцепляющего типа

## Десмосома

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

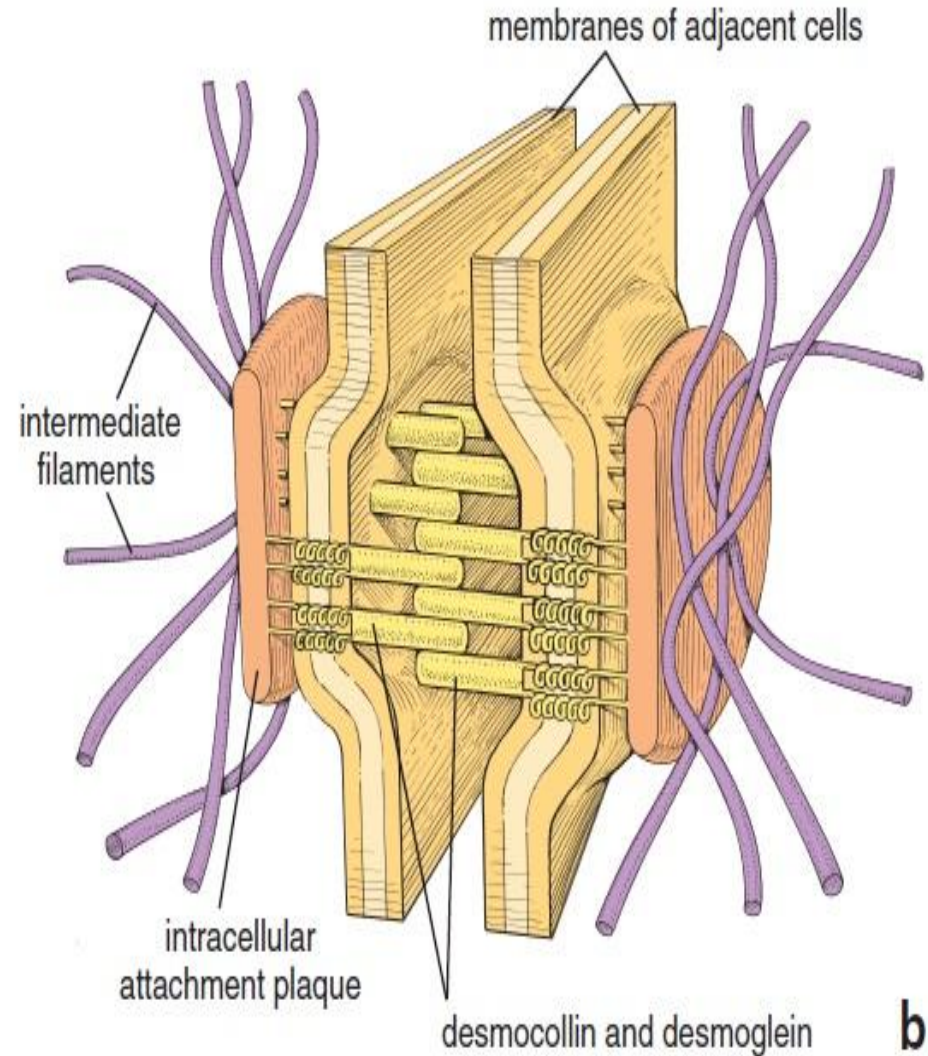


# Десмосома

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

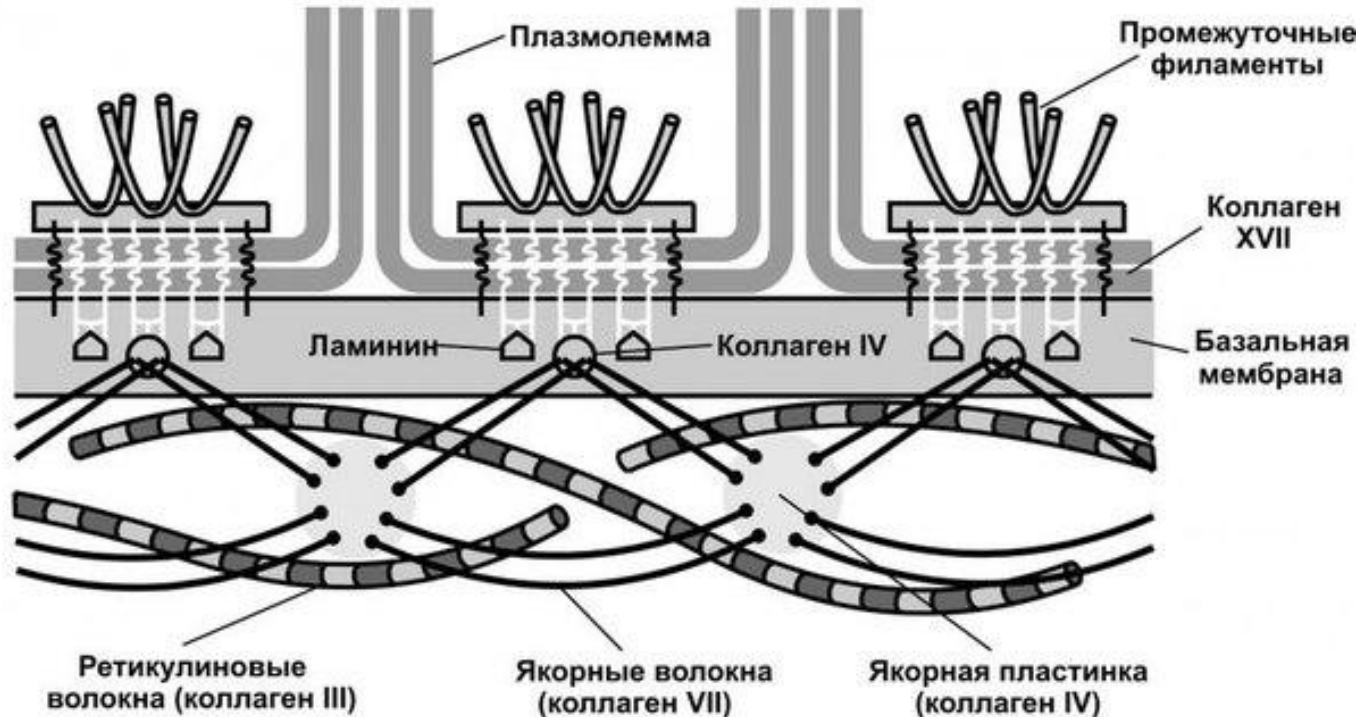
От этого слоя в цитоплазму клетки отходит пучок *промежуточных филаментов*.

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

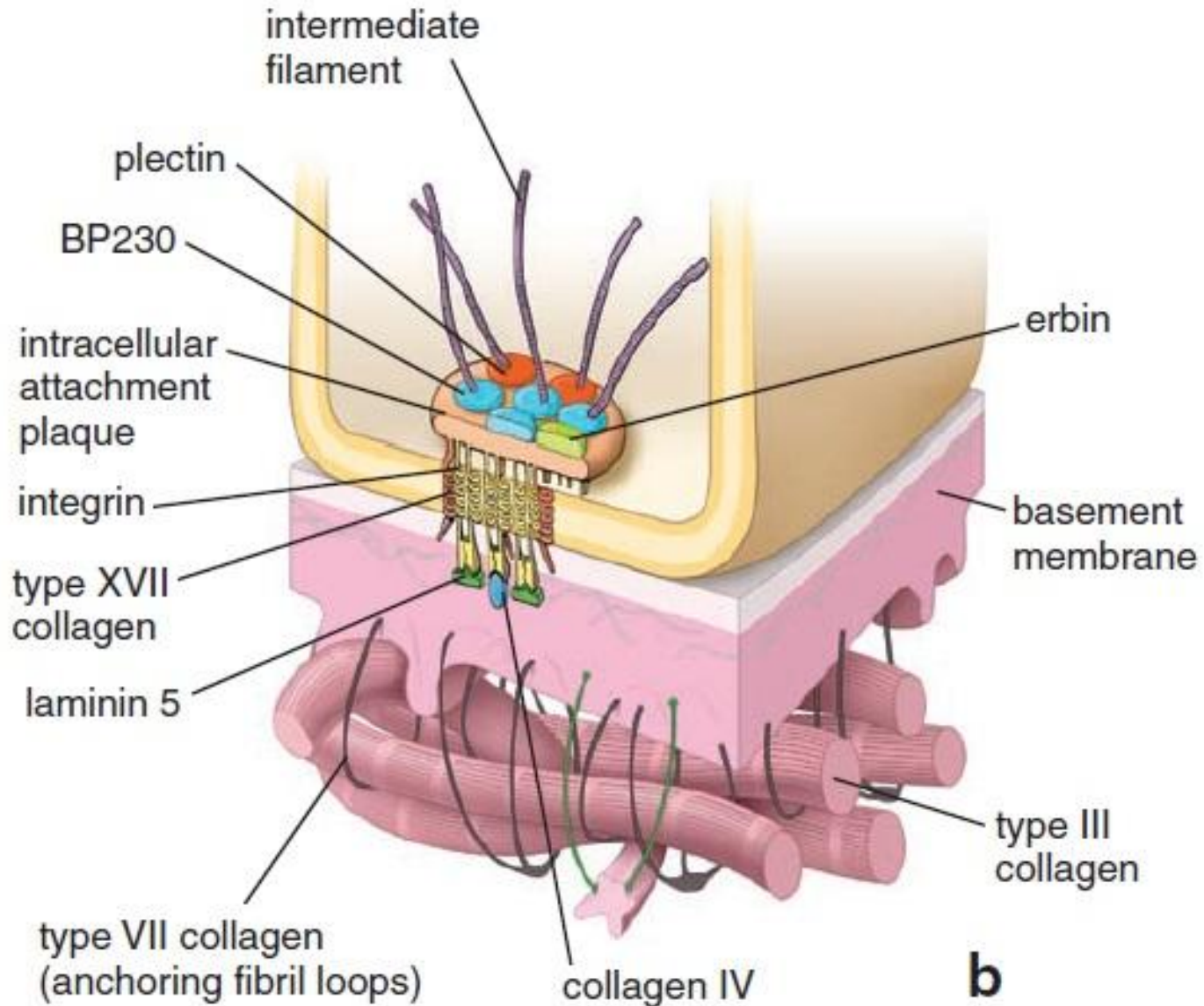


# Полудесмосома

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 – **ламнинин**.

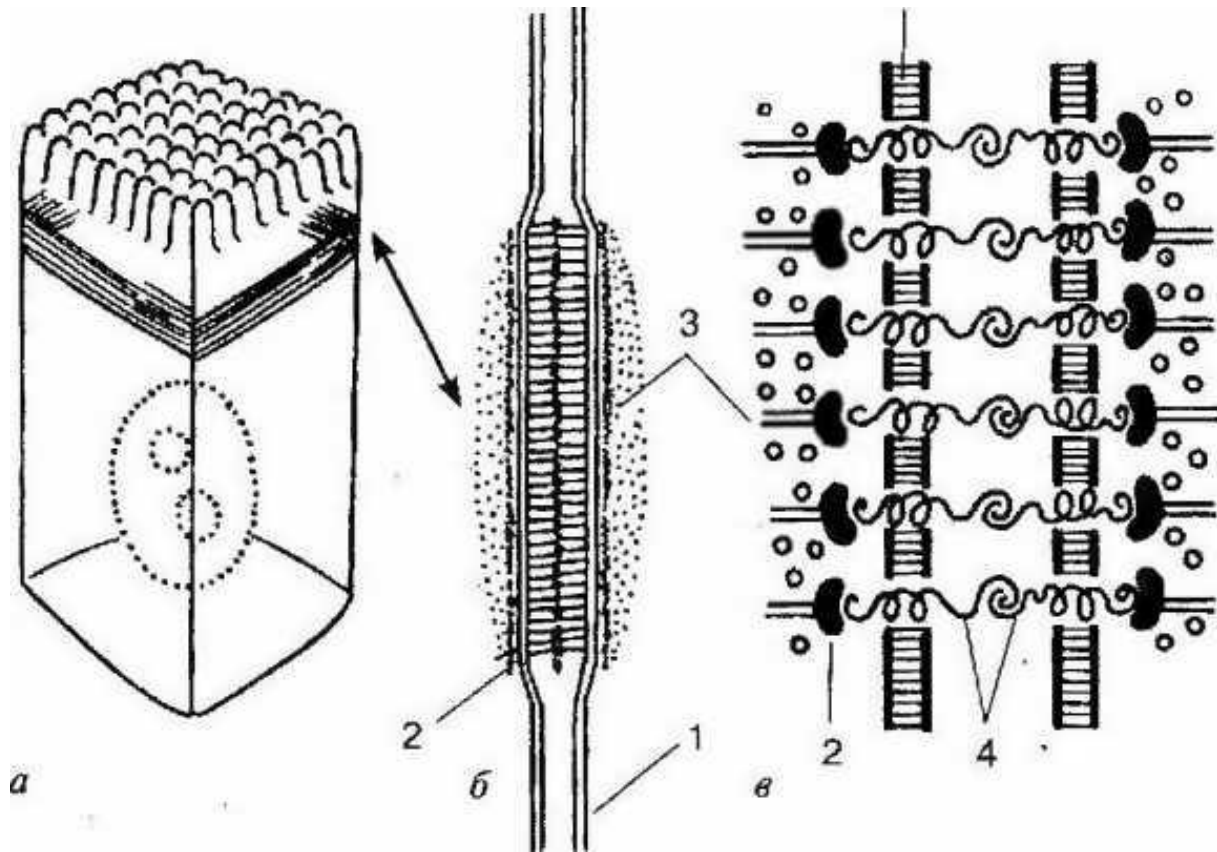


# Полудесмосома



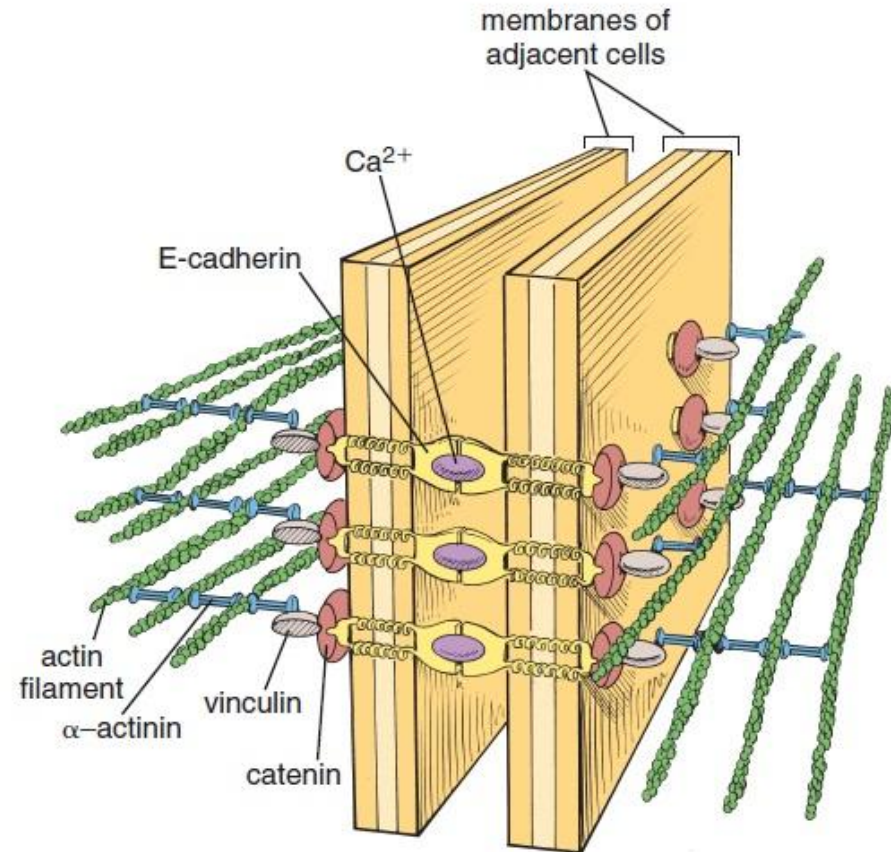
# Поясок сцепления

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 **Е-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
Полудесмосома	Клетка- межклеточный матрикс	Дистонин и плектин	Интегрин, гетерофильное с ламинином	Промежуточные филаменты
Пояски сцепления	Клетка-клетка	Винкулин	Кадгерин, гомофильное	Актин



# Контакты сцепляющего типа

1. 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.

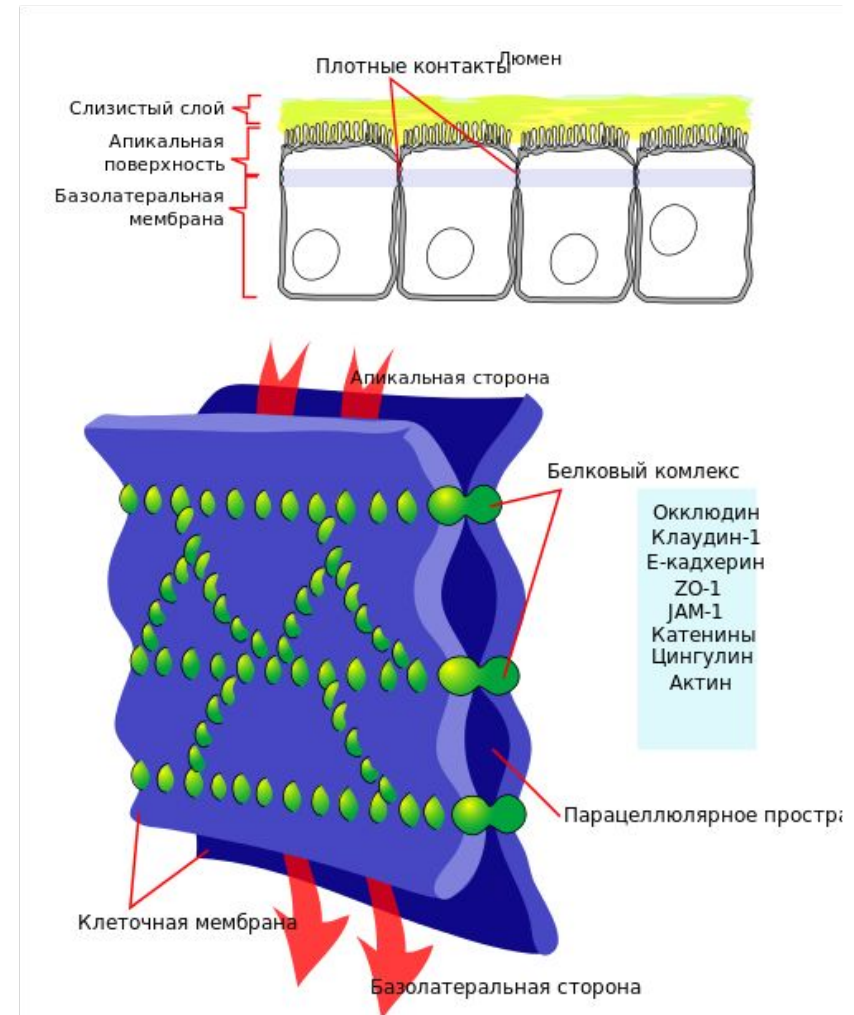
# Контакт запирающего типа

## Плотный контакт

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

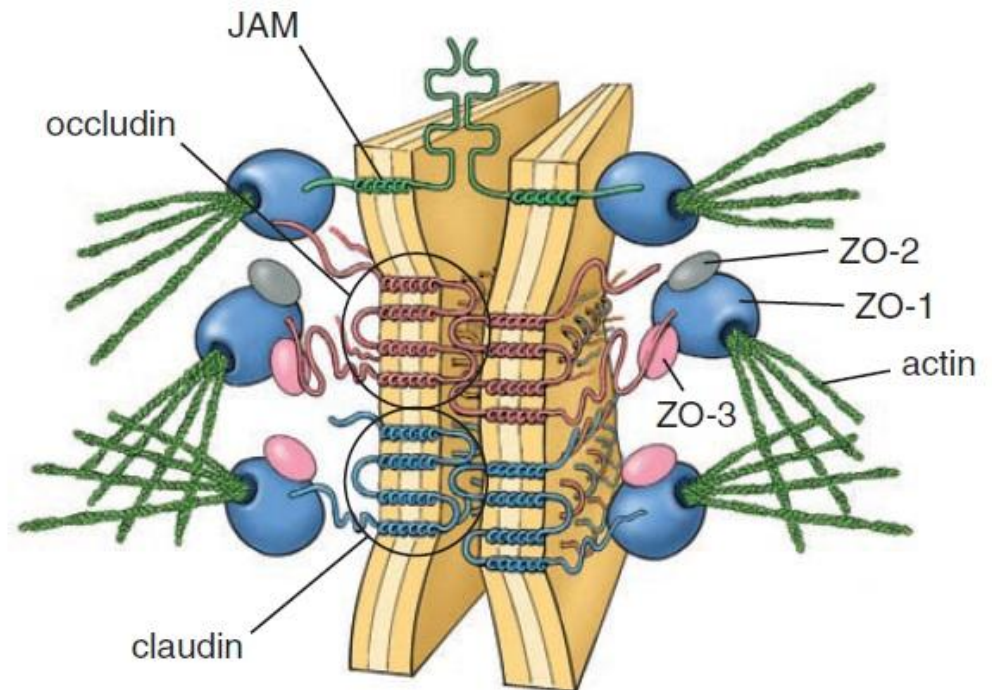
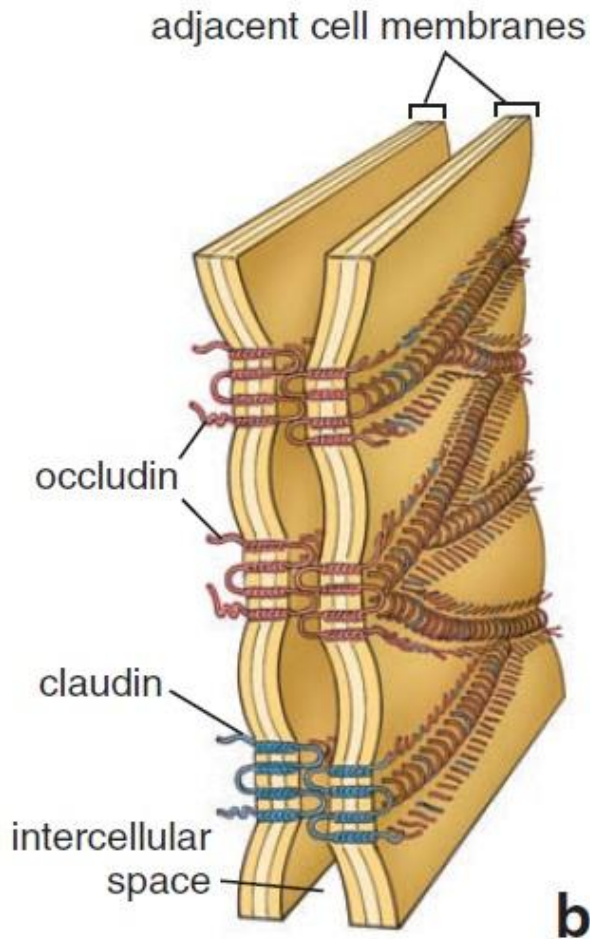
Тем самым обеспечивается надёжное отграничение двух сред, находящихся по разные стороны от пласта клеток.

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

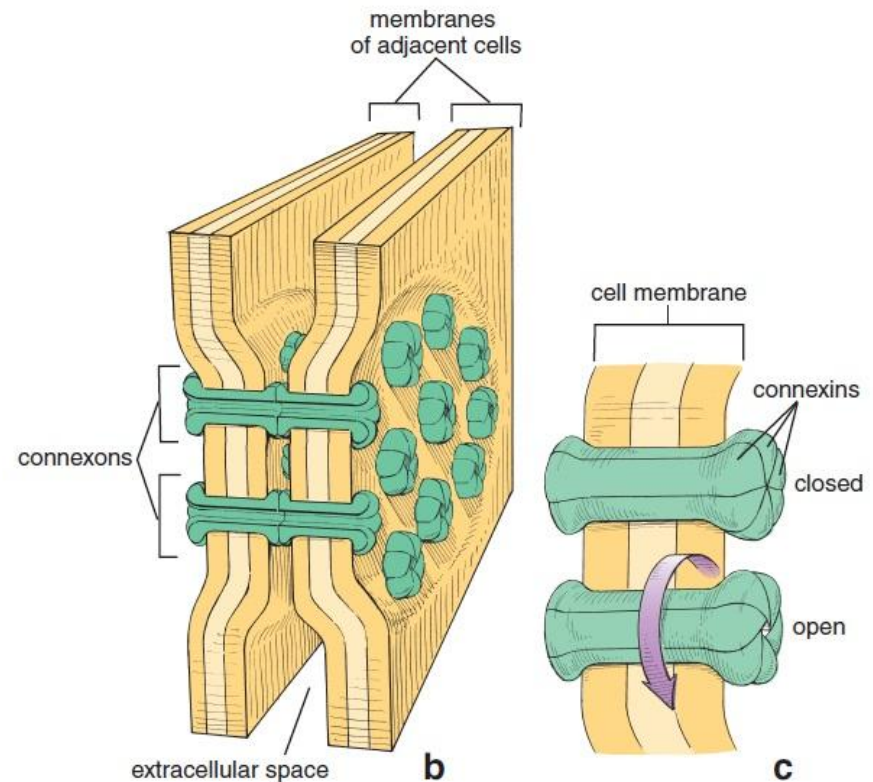
## Щелевидные соединения (нексусы, электрические синапсы, эфапсы)

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

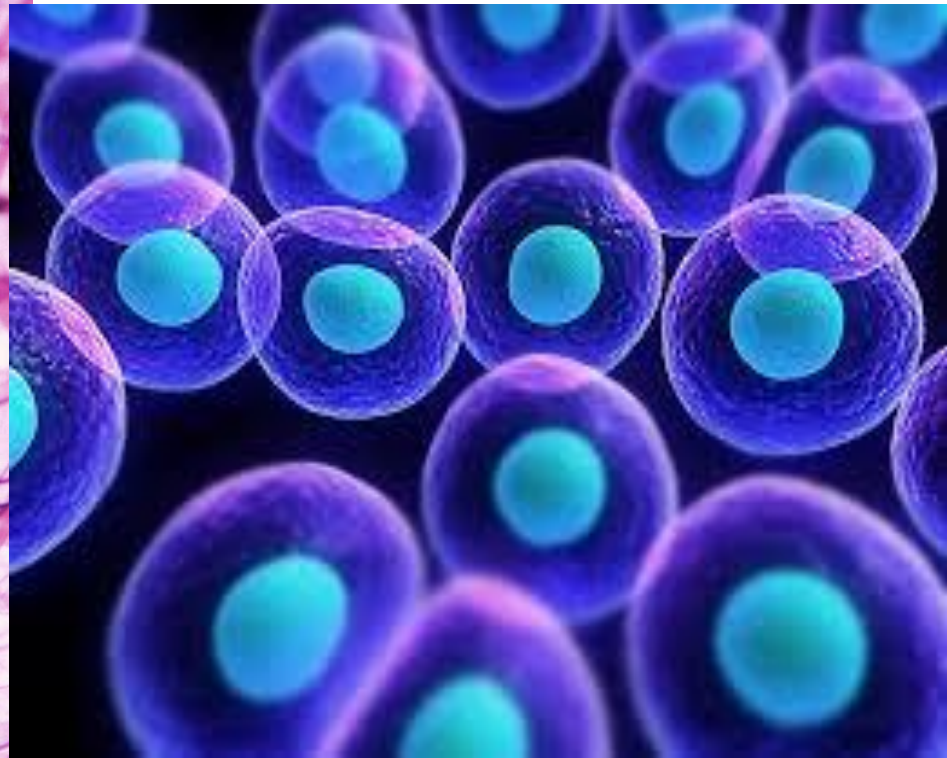
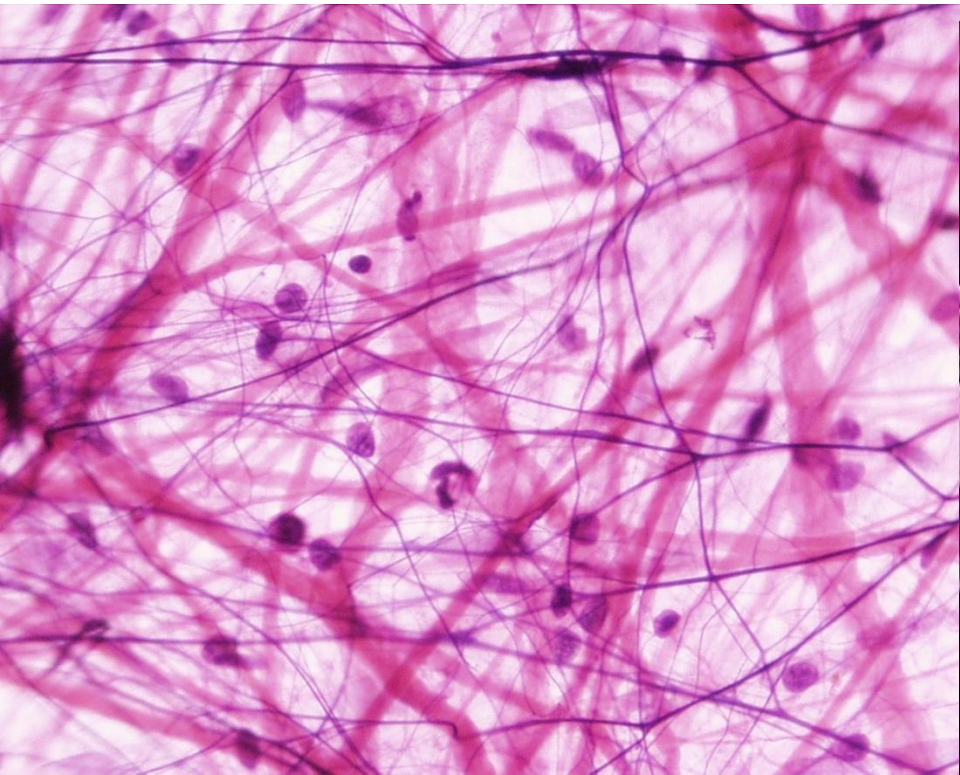
Плазмолеммы контактирующих клеток сближены и пронизаны многочисленными каналами, которые связывают цитоплазмы клеток.

Каждый канал состоит из двух половинок – **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 (ICAM)

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

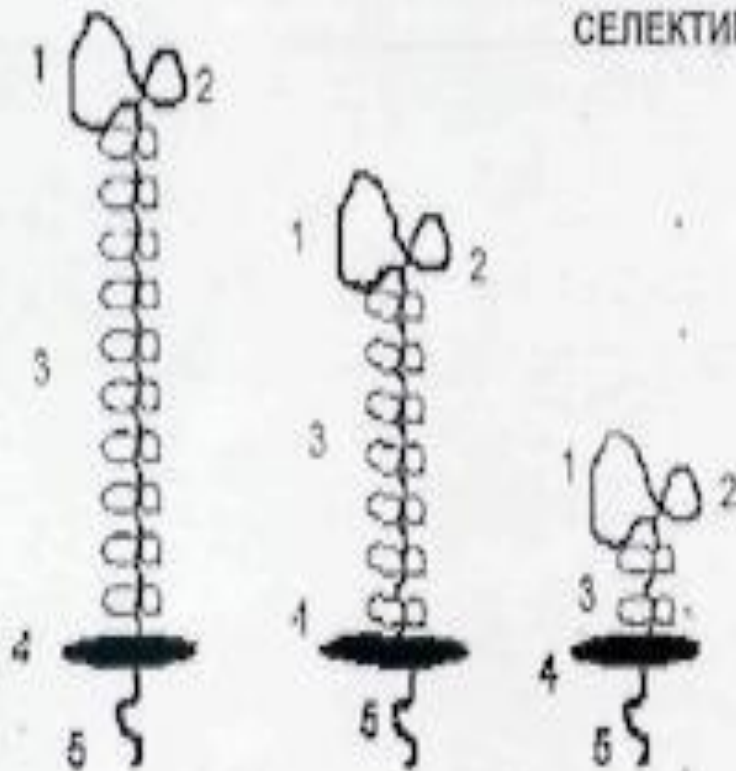
# Селектины

- **P-селектин** участвует в активации тромбоцитов и ранних этапах миграции лейкоцитов в очаг воспаления.
- **E-селектин** — основной селектин клеток эндотелия сосудов.
- Под влиянием активирующих воздействий (особенно провоспалительных цитокинов) E-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)

### СЕЛЕКТИНЫ



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

P-  
СЕЛЕКТИН

E-СЕЛЕКТИН

L- СЕЛЕКТИН

- **Рецепторами L-селектинов** служат вещества, называемые адресинами — PNA<sub>d</sub>.
- Селектины и адресины 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 адресинами; 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 E- и P-селектины** экспрессируются (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,  $\alpha4\beta7$ )

# 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  $\alpha$ -цепи 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  $\beta 1$  и  $\beta 2$ .

# Интегрины

- В качестве рецепторов для  $\beta 2$ -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).

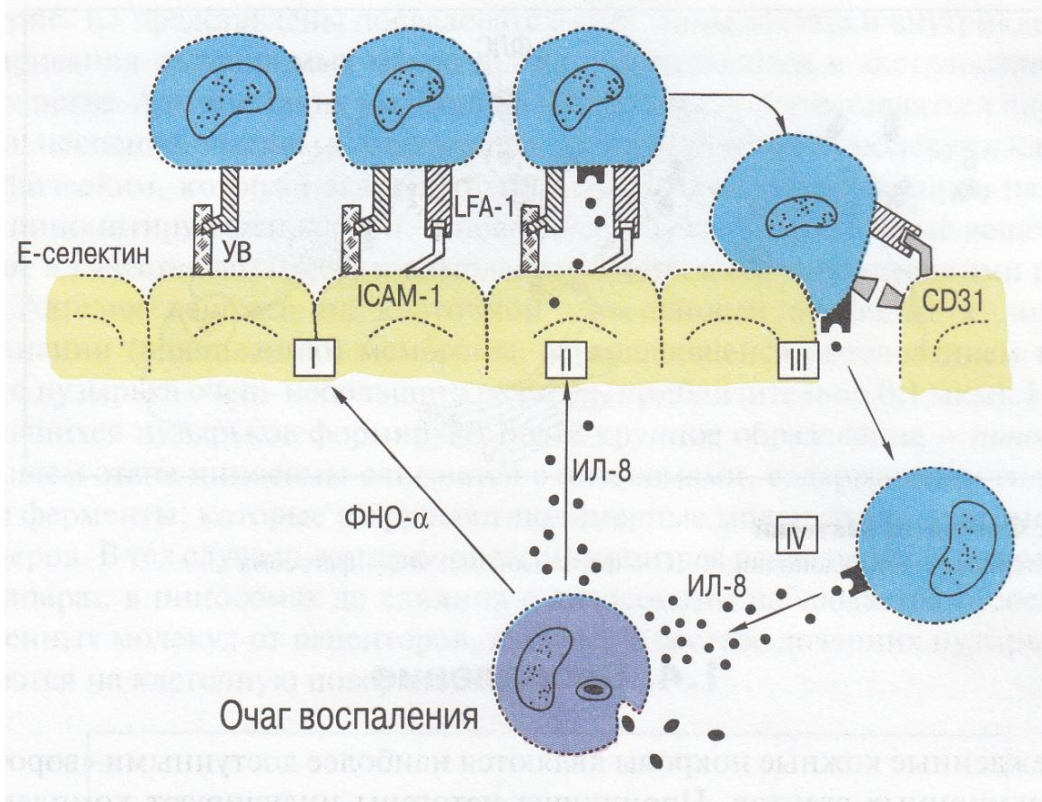


- Интегрины существуют в клетке в неактивной и активной формах (для некоторых интегринов описано промежуточное состояние).
- В покоящихся клетках (например, циркулирующих лейкоцитах) связывающая способность молекулы низка, но достаточна, чтобы обеспечить взаимодействие со своими рецепторами на поверхности 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 интегрин 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



***I этап:*** замедление движения лейкоцитов.

Низкоаффинное взаимодействие адгезинов эндотелиальных клеток с лигандами лейкоцитов.

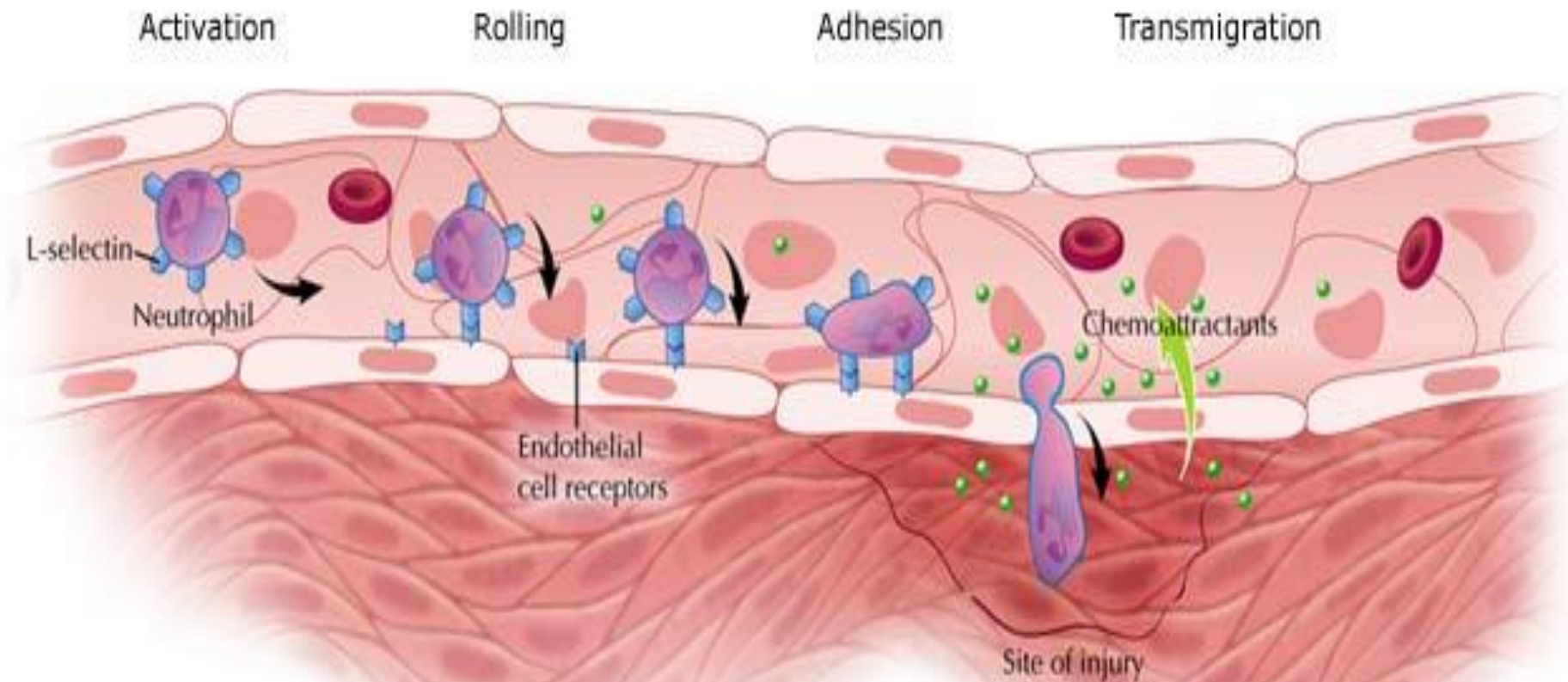
***II этап:*** остановка движения лейкоцитов. ИЛ-8

взаимодействует со своим рецептором и усиливает аффинность взаимодействия LFA-1 с ICAM-1.

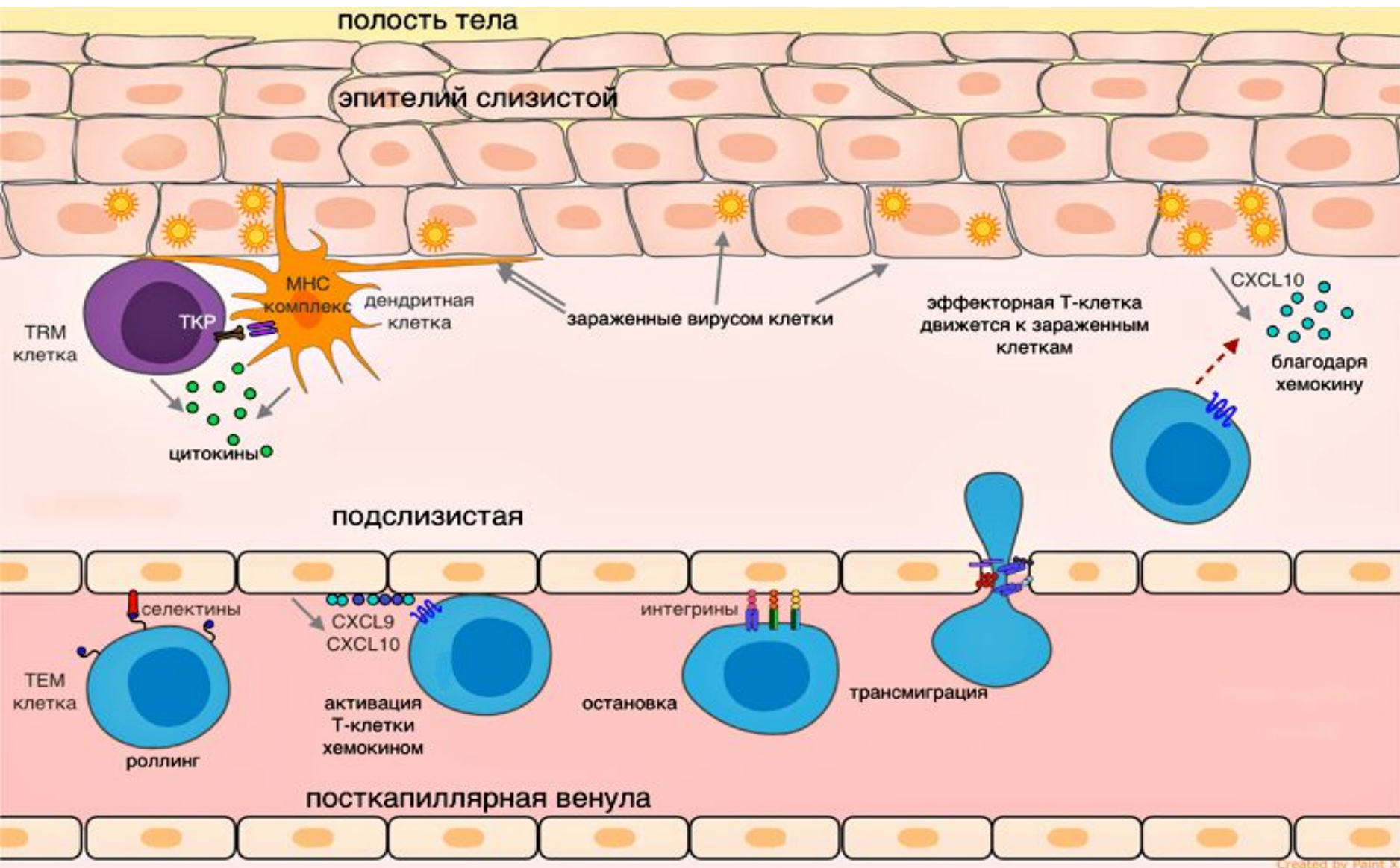
***III этап:*** диапедез. Лейкоцит проходит между клетками эндотелия с помощью рецепторов CD31 и ICAM-1 – LFA-1.

***IV этап:*** миграция в очаг воспаления. Лейкоцит перемещается против градиента плотности ИЛ-8 в зону воспаления.

# АДГЕЗИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ И ЭКСТРАВАЗАЦИЯ



# Эмиграция эффекторной Т-клетки в ткань при вирусной инфекции

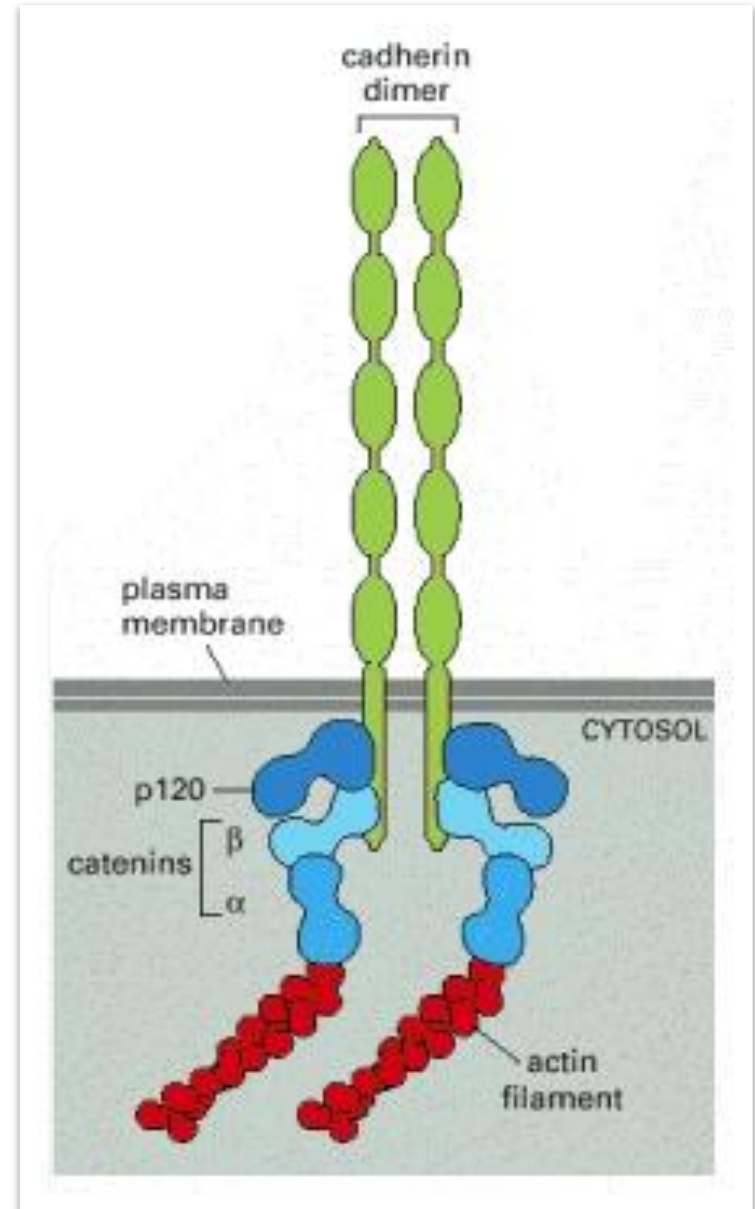


# Кадгерины

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

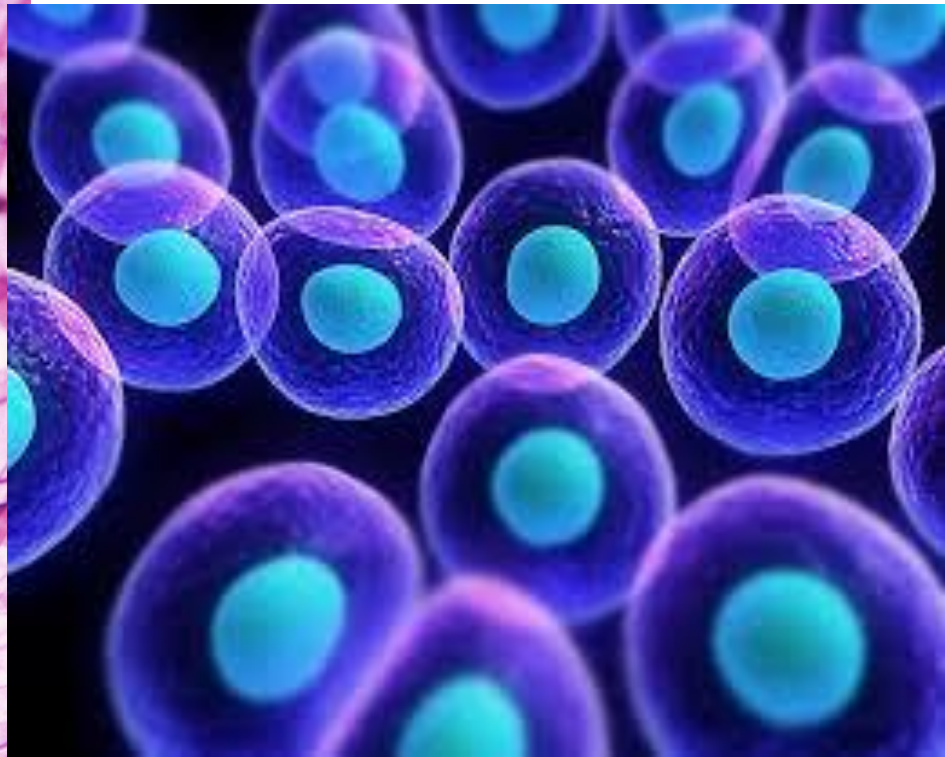
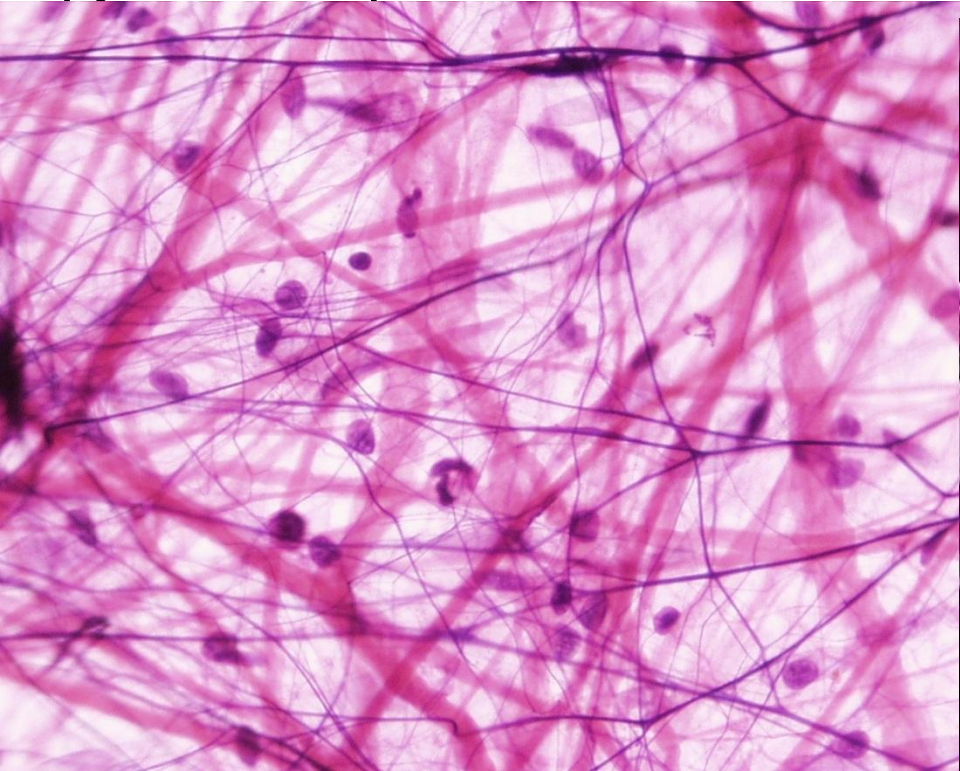
По структуре классический кадгерин представляет собой трансмембранный протеин, существующий в форме параллельного димера. Кадгерины находятся в комплексе с катенинами.

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 !***

