

# Регуляторные системы клетки

\* В процессе жизнедеятельности клетка постоянно получает различные сигналы из вне: в результате чего она изменяет свой метаболизм, форму, двигается, делится или передает это сигнал другим клеткам. Для того, чтобы не происходило сбоев в работе самой клетки и в процессах общения между клетками, в клетке существуют **регуляторные системы** - это своеобразные «переводчики», обеспечивающие перевод сигнала с «межклеточного языка» на «язык клетки». Этот «язык» работает в клетке и в обычных условиях, а в случае поступления сигнала - ускоряется или замедляется.

В клетке существует довольно ограниченное количество таких **универсальных регуляторов**. К ним относятся:

- \* **циклические нуклеотиды** - цАМФ, цГМФ, цАДФ-рибоза
- \* **некоторые производные фосфолипидов** - фосфоинозиты, сфинголипиды
- \* **Ca<sup>2+</sup>**
- \* **некоторые другие низкомолекулярные соединения.**

Как правило, в состоянии покоя концентрация этих веществ в клетке очень мала. Определенные **внешние и внутриклеточные сигналы** могут приводить к кратковременному изменению концентрации этих сигнальных молекул. В ответ происходит **лавинообразная активация ферментативных систем и клетка адекватно реагирует на сигнал**. Специальные системы быстро убирают сигнальные молекулы, которые или разрушаются или выбрасываются из клетки и клетка возвращается в исходное состояние.

Широко распространенной и наиболее универсальной регуляторной системой является система, связанная с  $\text{Ca}^{2+}$

Функции  $\text{Ca}^{2+}$  в клетке:

- \* Регуляция роста и развития
- \* Регуляция объема клетки
- \* Регуляция секреции
- \* Регуляция транспорта веществ
- \* Регуляция сборки и разборки цитоскелета
- \* Изменение «жидкости» цитоплазмы
- \* Сокращение мышечных волокон
- \* Движение клеток

# \* Общая схема работы $\text{Ca}^{2+}$ в клетке

*В состоянии покоя концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  в клетке всего  $10^{-7} \sim 10^{-6}$  М, тогда как в окружающей среде  $3 \cdot 10^{-3}$  М. Любое увеличение концентрации воспринимается клеткой как сильный сигнал.*

- \* Увеличение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$
- \*  $\text{Ca}^{2+}$  взаимодействует со специальными Ca-связывающими белками (CaСБ)
- \* CaСБ изменяют свою конформацию и оказываются способными влиять на многочисленные процессы
- \* Реакция клетки (регуляция клеточного цикла; активность внутриклеточных ферментов; состояние цитоскелета; регуляция транскрипции; апоптоз и др.)
- \* Все транспортные регуляторные системы мобилизуются на удаление  $\text{Ca}^{2+}$  (т.к. увеличение его концентрации является для клетки сигналом «тревоги»)
- \* Из-за падения концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме происходит диссоциация  $\text{Ca}^{2+}$  из комплекса с CaСБ
- \* Клетка переходит в состояние покоя.

# \* Пути поступления $\text{Ca}^{2+}$ в клетку

## *I Прямой*

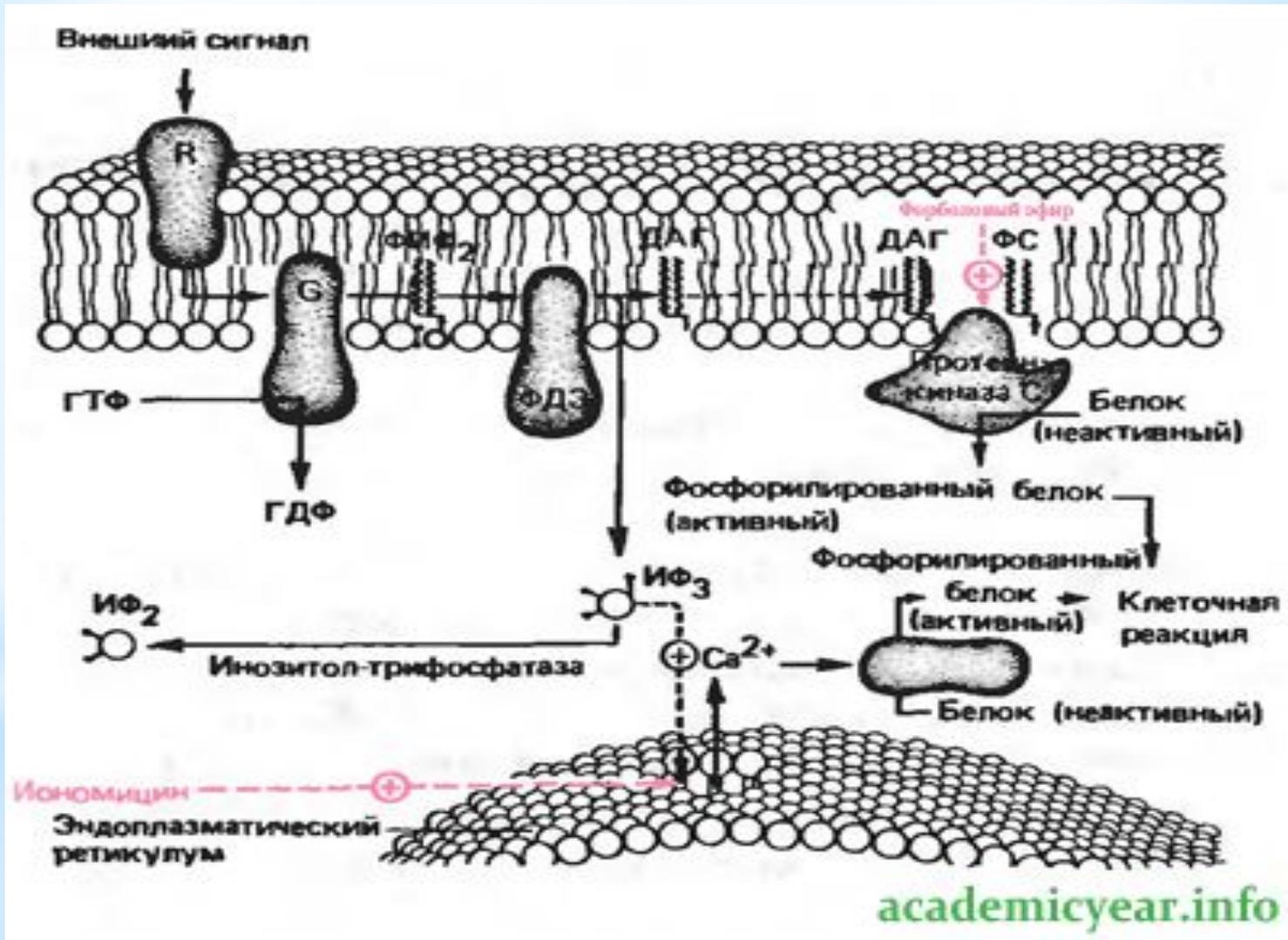
- \* **Хемочувствительные каналы.** Открываются в результате специфического взаимодействия поверхностных рецепторов с гормонами -  $\text{Ca}^{2+}$  устремляется в клетку.
- \*  **$\text{Ca}^{2+}$ -механочувствительные каналы** активируются при увеличении объема клетки. Примером может служить процесс перекачивания крови по артериям. Во время кровообращения растягиваются клетки артерий и активируются  $\text{Ca}^{2+}$  - механочувствительные каналы гладкомышечных клеток сосудов.  $\text{Ca}^{2+}$  входит в клетки и осуществляется  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимое сокращение, увеличивается тонус для того, чтобы прокачать кровь с толчком, с усилием.

## *II Через систему внутриклеточных посредников*

### \* **Инозитолтрифосфатный путь (IP3-путь)**

**Работа IP3 рецептора.** На поверхности клеток располагаются рецепторы, способные специфически взаимодействовать с гормонами. Гормоны взаимодействуя с рецепторами, активируют специальный фермент - фосфолипазу C, которая осуществляет гидролиз мембранного фосфолипида (фосфоинозитол-4,5-фосфата) с образованием фосфорилированного спирта - инозитол-трифосфата (IP3), который выполняет функцию *внутриклеточного* посредника  $\text{Ca}^{2+}$ . IP3 связывается со специфическим рецептором на поверхности ЭПС и открывает каналы для выхода  $\text{Ca}^{2+}$  из цистерн ретикулума в цитоплазму, увеличивая его концентрацию.

# \* IP3-путь



# \* Пути удаления $\text{Ca}^{2+}$ из цитоплазмы клетки

Системы, удаляющие  $\text{Ca}^{2+}$  из клетки встроены в мембраны. Эти каналы активируются при увеличении концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме клетки и работают на восстановление исходной низкой концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ .

## I. Системы, встроенные в наружную мембрану

- \*  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-аза наружной мембраны- представляет собой насос, выкачивающий 2  $\text{Ca}^{2+}$  против градиента концентрации из клетки в среду за счет гидролиза АТФ;
- \*  $\text{Na}^{+}$ - $\text{Ca}^{2+}$ - обменник. Обменивает внутриклеточный  $\text{Ca}^{2+}$  на внеклеточный  $\text{Na}^{+}$ .

## II. Системы, встроенные во внутриклеточные мембраны

- \* Для везикул, митохондрий, лизосом и других внутриклеточных депо работает  $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^{+}$  - обменник, который перекачивает  $\text{Ca}^{2+}$  из цитоплазмы клетки внутрь органоидов.
- \*  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-аза мембраны ЭПС откачивает  $\text{Ca}^{2+}$  из цитоплазмы и накапливает его в цистернах ретикулума за счет гидролиза АТФ.

*Полагают, что  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-аза является основным каналом, участвующим в обеспечении спонтанных циклических изменений концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в клетке.*

# \* Работа $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы

- \* Связывание 2-х молекул  $\text{Ca}^{2+}$  с центром связывания Са - АТФ - азы.
- \* Связывание одной молекулы АТФ. Связывание происходит в комплексе с  $\text{Mg}^{2+}$  (образуется комплекс: фермент Са-АТФ-аза+АТФ+ $\text{Mg}^{2+}$  = ФАМ).
- \* Гидролиз АТФ в комплексе ФАМ
- \* Фосфорилирование фермента. Высвободившаяся Е идет на перенос  $\text{Ca}^{2+}$ . (В нефосфорилированном состоянии Са-связывающие центры АТФ-азы доступны только с внешней стороны. После фосфорилирования центры связывания в ходе изменения конформации белка переносятся на внутреннюю поверхность).
- \* Высвобождение  $\text{Ca}^{2+}$
- \* Гидролиз комплекса ФАМ (дефосфорилирование магниевого комплекса с ферментом) □ Конформация снова меняется □ центры связывания с  $\text{Ca}^{2+}$  снова переносятся наружу

# \* Са-связывающие белки

\* СаСБ имеют в своей структуре специальные участки связывания с  $\text{Ca}^{2+}$ . В зависимости от того, сколько  $\text{Ca}^{2+}$  - связывающих центров содержат СаСБ, можно выделить несколько групп СаСБ

\* Классификация СаСБ:

- СаСБ с 2 центрами связывания
- СаСБ с 3 центрами связывания
- СаСБ с 4 центрами связывания
- СаСБ с 6 центрами связывания

*(Характеристику групп см.вТабл.)*

# \* Роль кальмодулина в клетке

Кальмодулин широко распространен и встречается в клетках животных, растений и грибов. Взаимодействуя с  $Ca^{2+}$ , изменяет свою конформацию и способен регулировать более 30 различных процессов в результате влияния на активность белков-мишеней.

## Функции кальмодулина

- \* В качестве мишеней могут выступать ферменты, вовлеченные в метаболизм циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ). При этом кальмодулин способен влиять как на активность ферментов, участвующих в синтезе цАМФ и цГМФ (аденилатциклаза, NO - синтаза), так и на активность ферментов, разрушающих циклические нуклеотиды (фосфодиэстеразы).
- \* Влияет на работу протеинкиназ, участвующих в фосфорилировании (переносе остатка фосфорной кислоты с АТФ) белков, изменяя их структуру и последующую активность
- \* Влияют на работу протеинфосфатаз (являются антагонистами протеинкиназ-дефосфорилируют белки).
- \* Может регулировать активность белков цитоскелета, связанных с микротрубочками и микрофиламентами. Таким образом, кальмодулин может оказывать влияние на процессы экзо- и эндоцитоза, а также на перемещение органелл внутри клетки или изменение формы клетки.
- \* Способен взаимодействовать и активировать функционирование  $Ca^{2+}$ -АТФ-азы, что приводит к удалению  $Ca^{2+}$  из цитоплазмы.

## \* Гормональная регуляция содержания $\text{Ca}^{2+}$ в организме

- \* Гормональная регуляция обмена  $\text{Ca}^{2+}$  в организме осуществляется гормоном щитовидной железы - кальцитонин . Данный гормон обнаруживается в разных органах: аорте, аденогипофизе, надпочечниках, матке, сердце, эпителии дыхательных путей, нервной системе. Гиперкальцемиа является мощным фактором по запуску секреции кальцитонина. Кальцитонин подавляет аппетит и жажду, ограничивая поступление  $\text{Ca}^{2+}$  в организм.

***Спасибо за внимание!***