

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
- * **Ca²⁺**
- * **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 Ca^{2+}

Функции 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 Ca^{2+} в клетке

В состоянии покоя концентрация 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 Ca^{2+}
- * 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 Ca^{2+} (т.к. увеличение его концентрации является для клетки сигналом «тревоги»)
- * Из-за падения концентрации Ca^{2+} в цитоплазме происходит диссоциация Ca^{2+} из комплекса с CaСБ
- * Клетка переходит в состояние покоя.

* Пути поступления Ca^{2+} в клетку

I Прямой

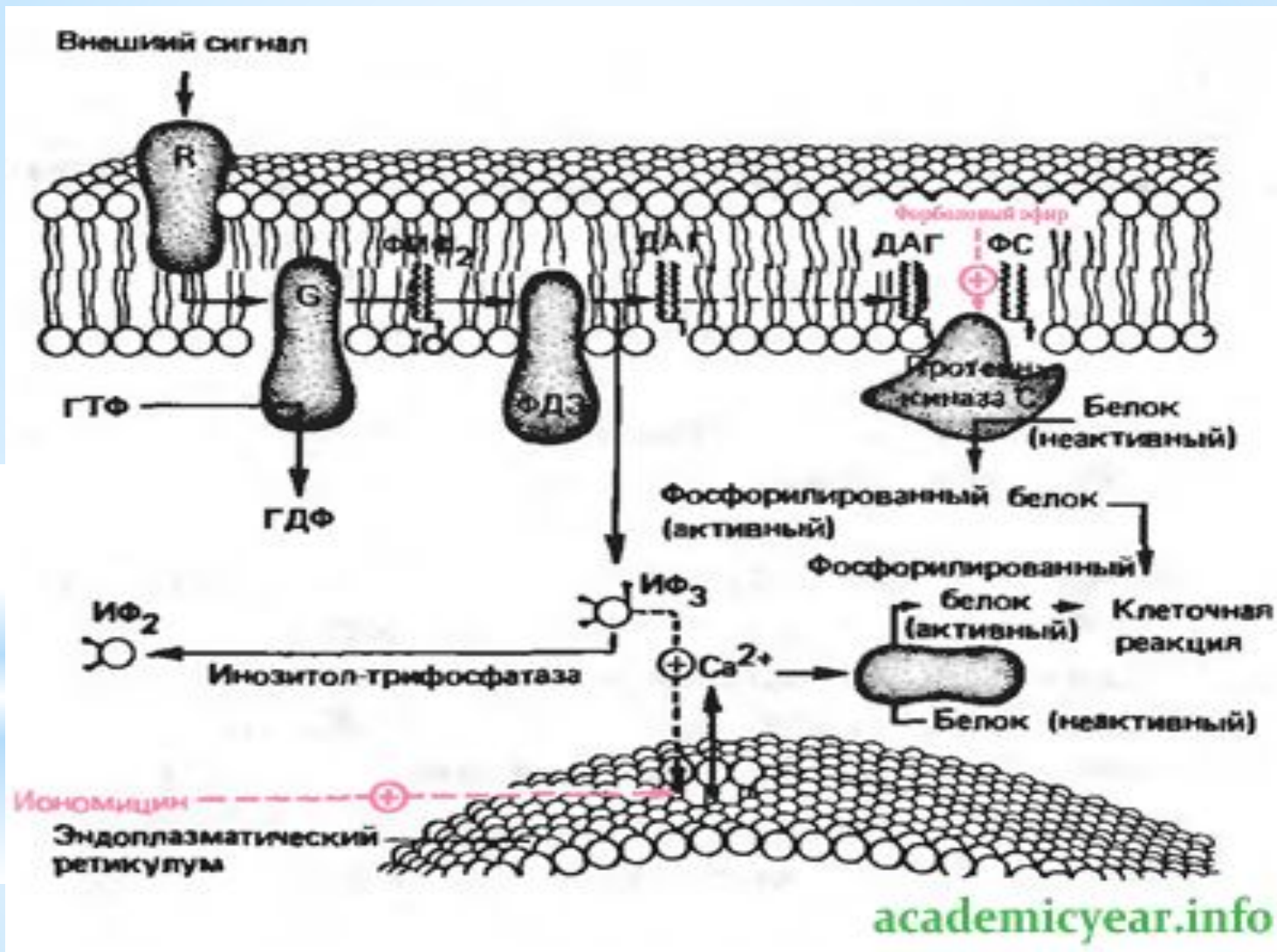
- * **Хемочувствительные каналы.** Открываются в результате специфического взаимодействия поверхностных рецепторов с гормонами - Ca^{2+} устремляется в клетку.
- * **Ca^{2+} -механочувствительные каналы** активируются при увеличении объема клетки. Примером может служить процесс перекачивания крови по артериям. Во время кровообращения растягиваются клетки артерий и активируются Ca^{2+} - механочувствительные каналы гладкомышечных клеток сосудов. Ca^{2+} входит в клетки и осуществляется 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 Ca^{2+} . IP3 связывается со специфическим рецептором на поверхности ЭПС и открывает каналы для выхода Ca^{2+} из цистерн ретикулума в цитоплазму, увеличивая его концентрацию.

* IP3-путь



* Пути удаления Ca^{2+} из цитоплазмы клетки

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

I. Системы, встроенные в наружную мембрану

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

II. Системы, встроенные во внутриклеточные мембраны

- * Для везикул, митохондрий, лизосом и других внутриклеточных депо работает $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^{+}$ - обменник, который перекачивает Ca^{2+} из цитоплазмы клетки внутрь органоидов.
 - * Ca^{2+} -АТФ-аза мембраны ЭПС откачивает Ca^{2+} из цитоплазмы и накапливает его в цистернах ретикулума за счет гидролиза АТФ.
- Полагают, что Ca^{2+} -АТФ-аза является основным каналом, участвующим в обеспечении спонтанных циклических изменений концентрации Ca^{2+} в клетке.*

* Работа Ca^{2+} -АТФ-азы

- * Связывание 2-х молекул Ca^{2+} с центром связывания Са - АТФ - азы.
- * Связывание одной молекулы АТФ. Связывание происходит в комплексе с Mg^{2+} (Образуется комплекс: фермент Са-АТФ-аза+АТФ+ Mg^{2+} = ФАМ).
- * Гидролиз АТФ в комплексе ФАМ
- * Фосфорилирование фермента. Высвободившаяся Е идет на перенос 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 Ca^{2+}
- * Гидролиз комплекса ФАМ (дефосфорилирование магниевого комплекса с ферментом) □ Конформация снова меняется □ центры связывания с Ca^{2+} снова переносятся наружу
- * Цикл работы фермента замыкается

* Са-связывающие белки

* СаСБ имеют в своей структуре специальные участки связывания с Ca^{2+} . В зависимости от того, сколько 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 Ca^{2+} в организме

- * Гормональная регуляция обмена 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 Ca^{2+} в организм.

Спасибо за внимание!