

# Межклеточные взаимодействия.

Лекция по курсу «Цитология».

Автор-составитель: доцент кафедры анатомии, физиологии человека и животных ФГБОУ ВПО «ЧГПУ», д.б.н. Ефимова Н.В.

Челябинск, 2012.

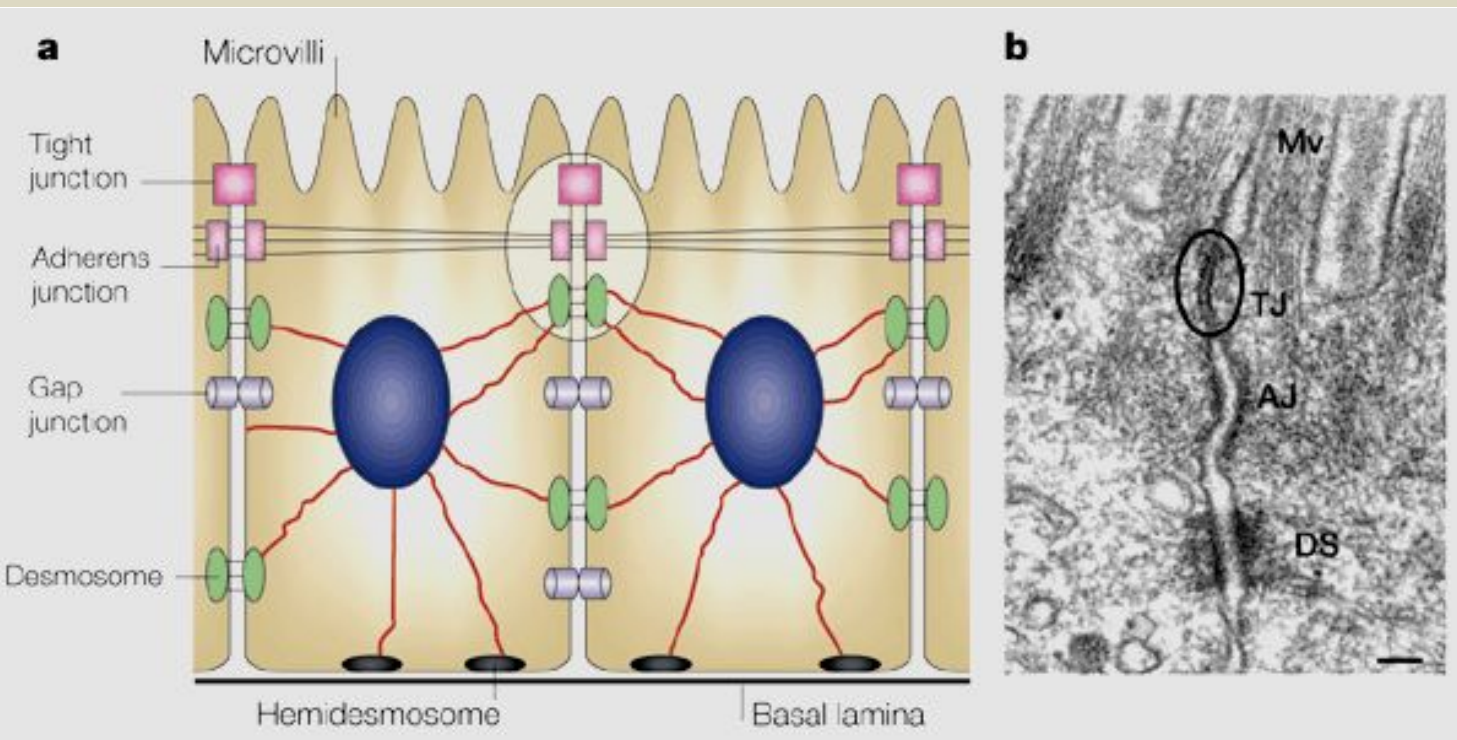
**ПЛАН ЛЕКЦИИ.**  
**1) Контактные взаимодействия**  
**клеток.**

**2) Дистантные взаимодействия**  
**клеток.**

1 вопрос:

**Контактные  
взаимодействия клеток.**

# Роль межклеточных контактов в многоклеточном организме:



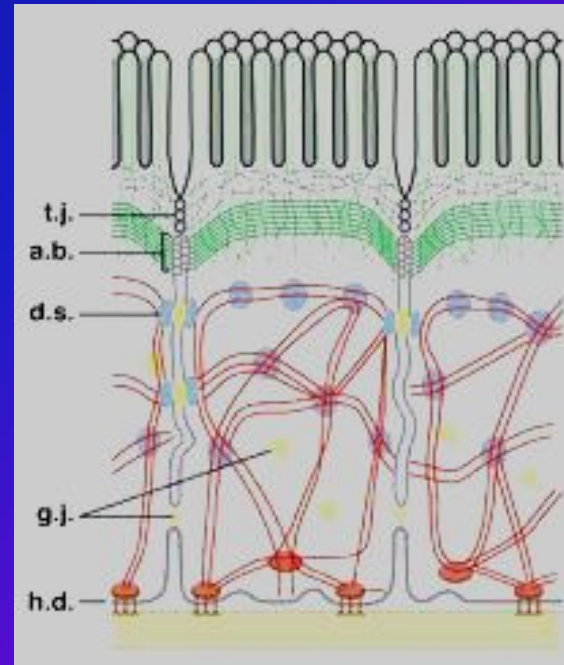
Существование отдельных жидкостных компартментов (сред) с разным молекулярным составом является важным для развития и поддержания многоклеточны

Компартменты в многоклеточном организме выделяются с помощью эпителиальных клеточных слоёв (пластов), которые функционируют как барьеры для поддержания определенной внутренней среды (гомеостаза) в каждом отдельном органе и организме в целом.

# Межклеточные контакты – это

...

- ... специализированные клеточные структуры, скрепляющие клетки при формировании тканей, создающие барьеры проницаемости и служащие для межклеточной коммуникации.



# Функциональные типы

## МКК:

**МКК**

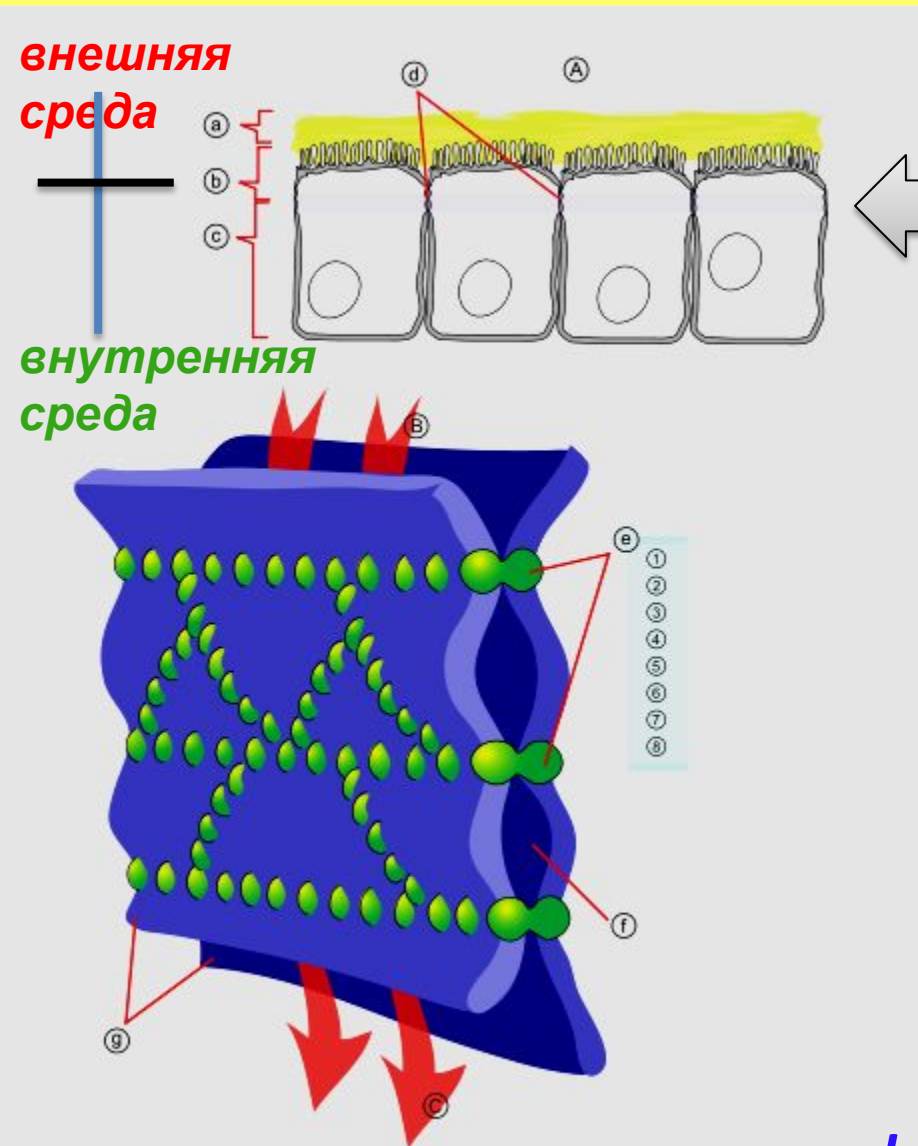
```
graph TD; MKK[МКК] --- C1[1. Замыкающие (плотные) контакты]; MKK --- C2[2. Адгезивные (прикрепительные) контакты]; MKK --- C3[3. Коммуникативные (проводящие) контакты];
```

**1.**  
**Замыкающие**  
**(плотные)**  
**контакты**

**2. Адгезивные**  
**(прикрепитель-**  
**ные)**  
**контакты**

**3. Коммуника-**  
**тивные**  
**(проводящие)**  
**контакты**

# I. Замыкающие (плотные) контакты:

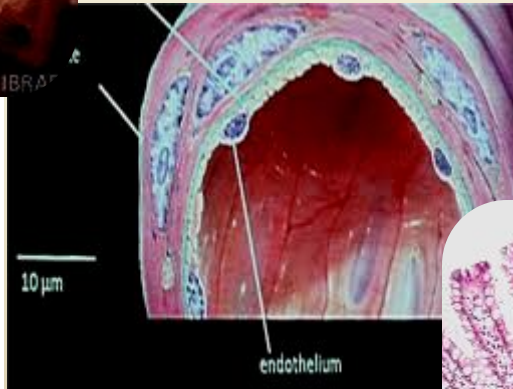
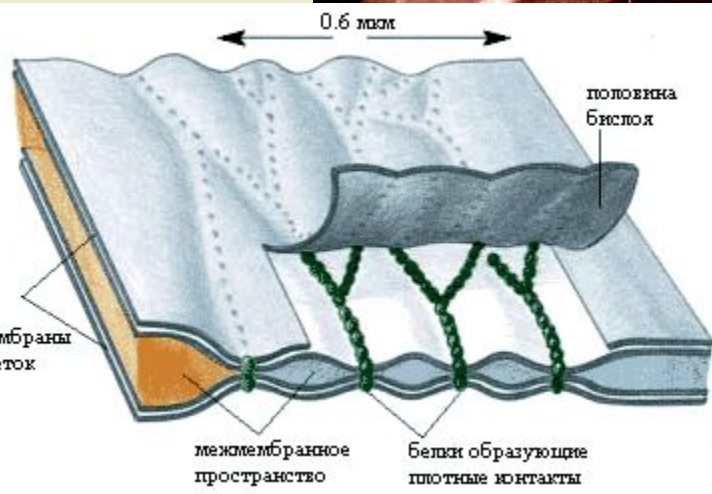
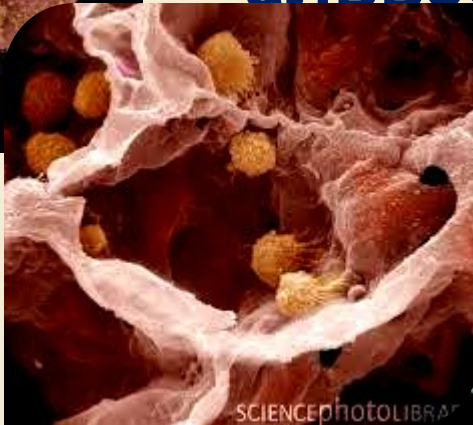
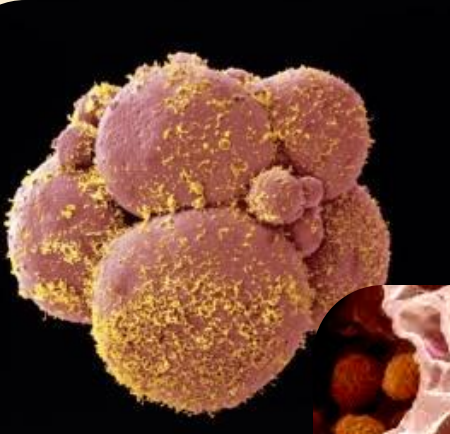


- формируют в слое клеток **барьер проницаемости**, разделяющий различные по химическому составу среды (например, внешнюю и внутреннюю среды) и препятствующий проникновению веществ через межклеточные пространства.

*zonula occludens* = **поясок**

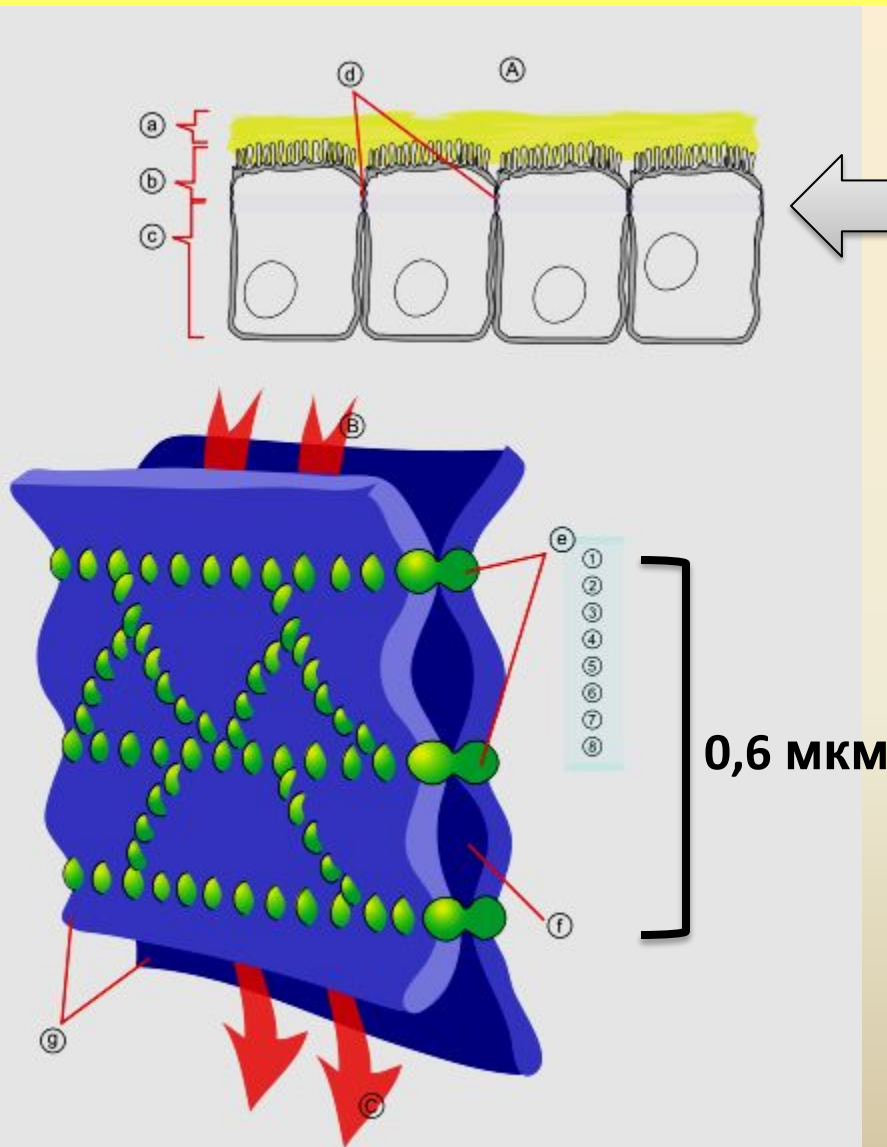
# Примеры замыкающих контактов:

- морула и трофобласт (эмбриогенез),
- альвеолоциты лёгких,
- эндотелий сосудов,
- эпителий кишечника и поч





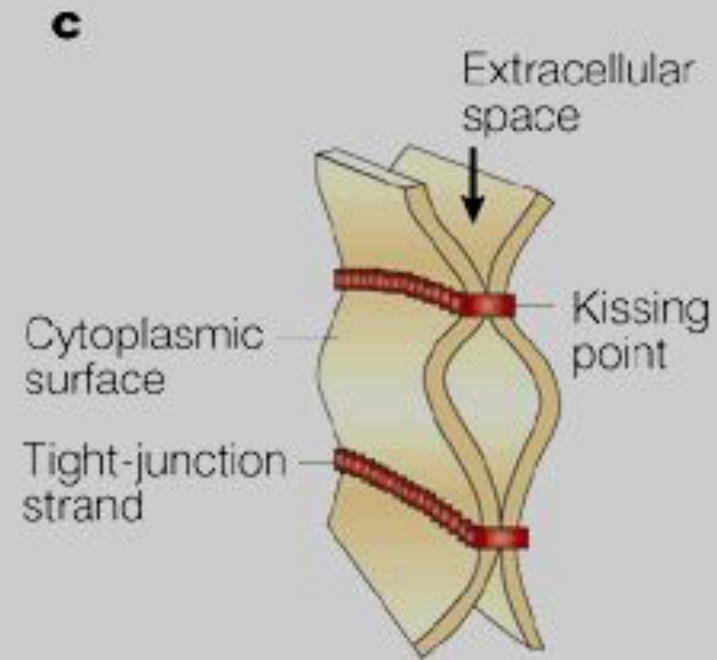
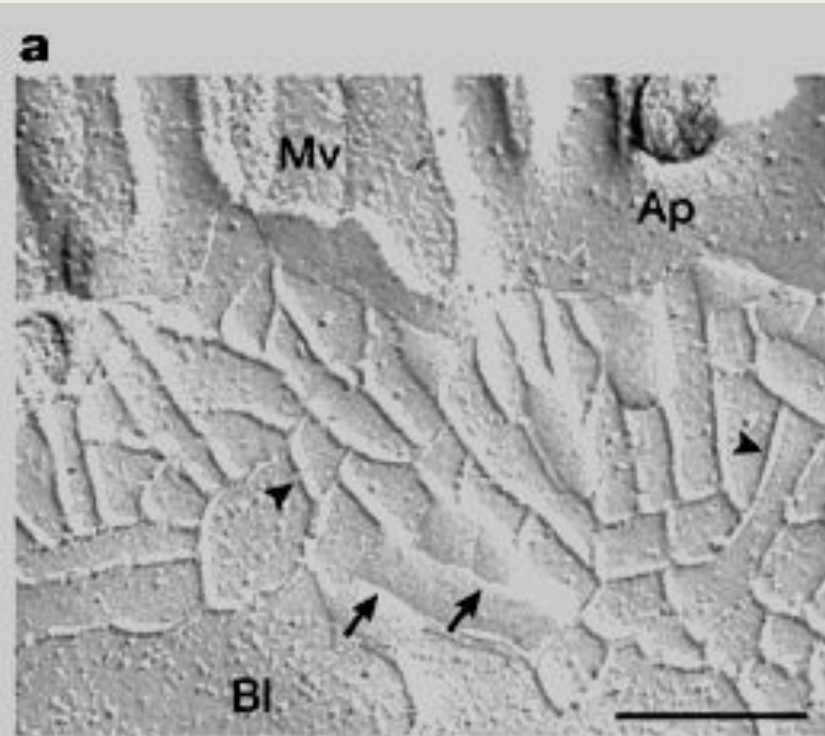
# I. Замыкающие (плотные) контакты:



- расположены на **апикальных поверхностях** клеток;
- состоят из непрерывных **цепочек белковых молекул** (клаудины и окклюдины), соединяющих («сшивающих») мембраны соседних клеток.

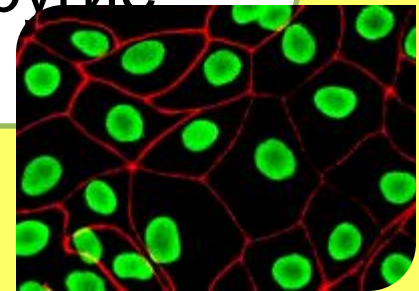
# Замыкающие (плотные) контакты

## КОНТАКТЫ

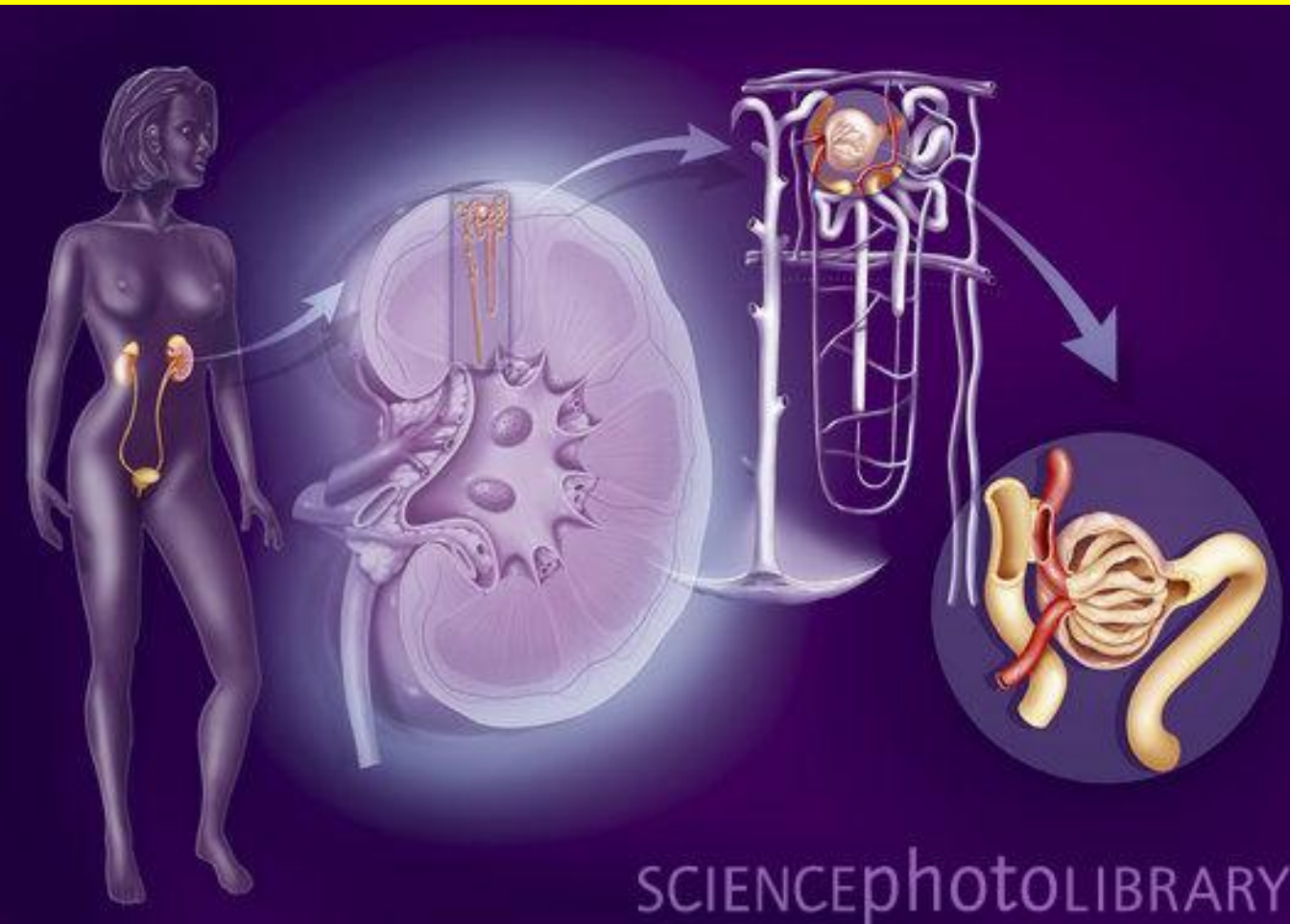


# Функции плотных контактов:

- 1) Механически соединяют клетки эпителия между собой → эпителиальный пласт.
- 2) Обеспечивают барьер проницаемости парацеллюлярного (межклеточного) пути транспорта большинства веществ через эпителий, т.е. вещества избирательно транспортируются только через мембраны и цитоплазму клеток.
- 3) Сохраняется функциональная полярность клеток эпителия. На апикальной (смотрящей в просвет органа или на поверхность тела) поверхности локализованы одни белки, а на базолатеральной (нижне-боковой) — другие белки.

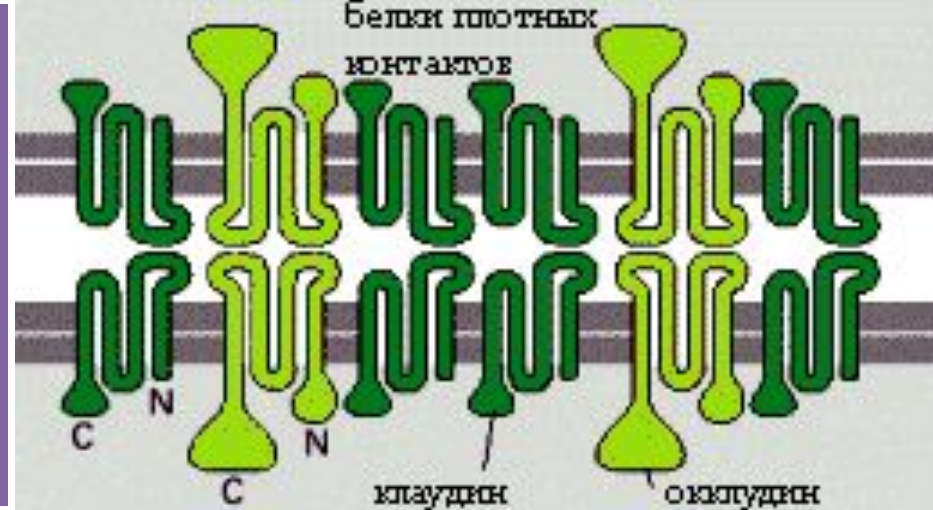


# КОЛИЧЕСТВО ПЛОТНЫХ КОНТАКТОВ КОРРЕЛИРУЕТ С ПРОНИЦАЕМОСТЬЮ ЭПИТЕЛИЕВ.

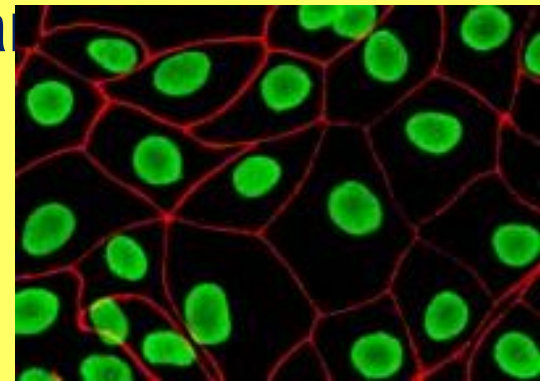


- Эпителии с небольшим числом ПК (почечные канальцы нефрона) более проницаемы для воды и растворов, чем эпителии с многочисленными ПК (мочевой пузырь).

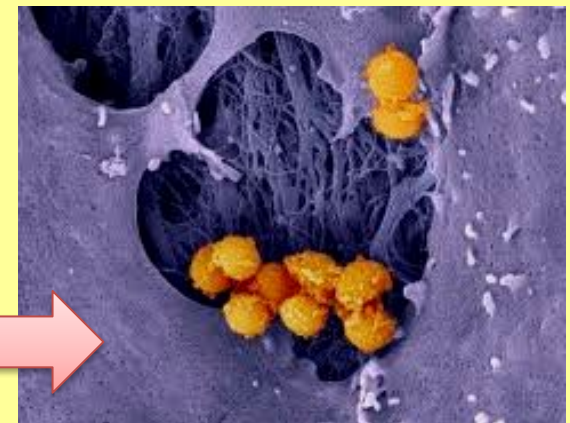
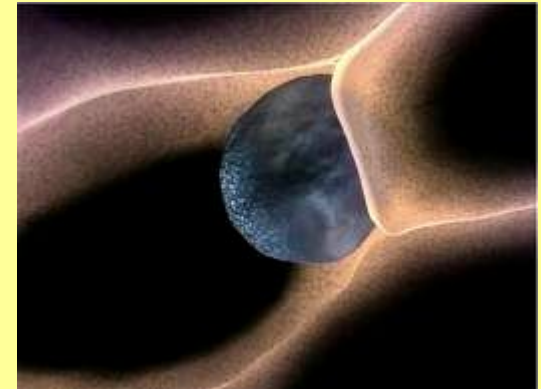
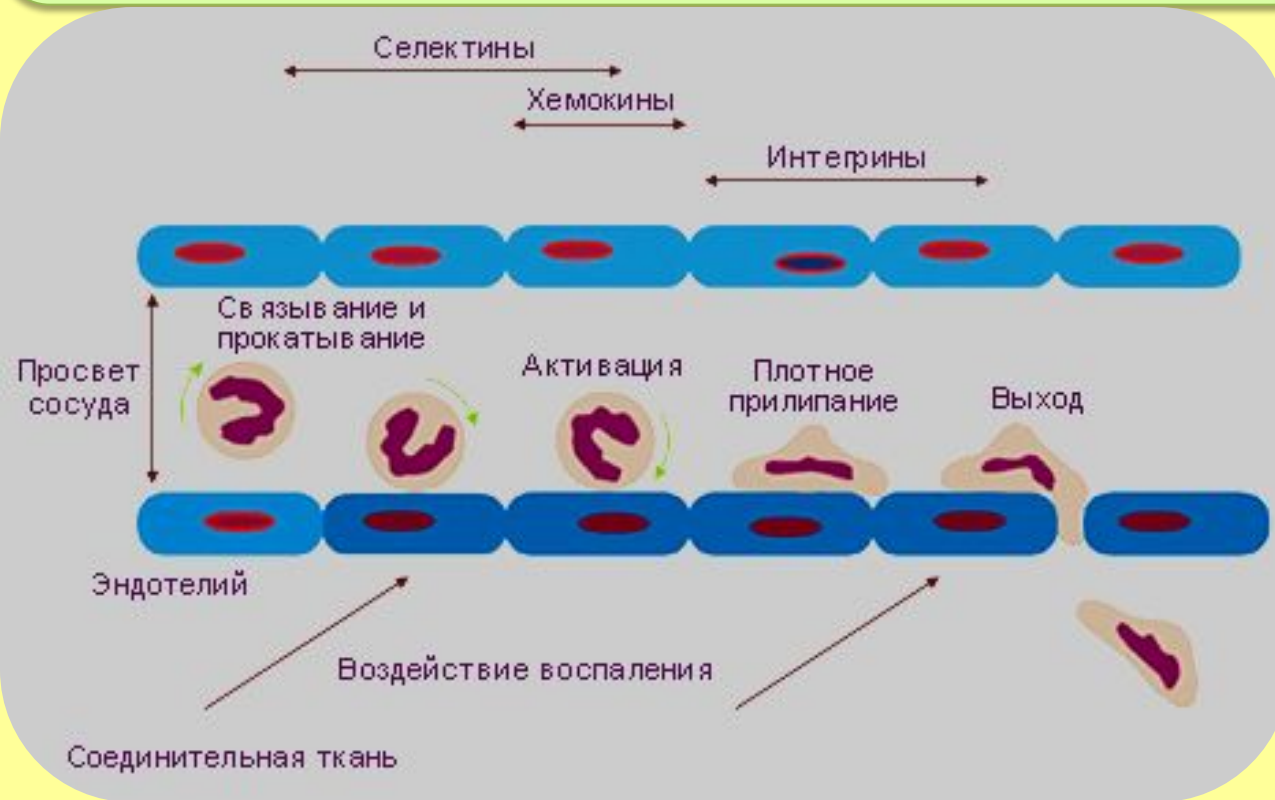
# ПЛОТНЫЕ КОНТАКТЫ:



- Для поддержания целостности плотных контактов необходимы двухвалентные катионы  $Mg^{2+}$  и  $Ca^{2+}$ .
- Контакты могут динамично перестраиваться (вследствие изменений экспрессии и степени полимеризации окклюдина) и временно размыкаться (например, для миграции лейкоцитов через межклеточные пространства).

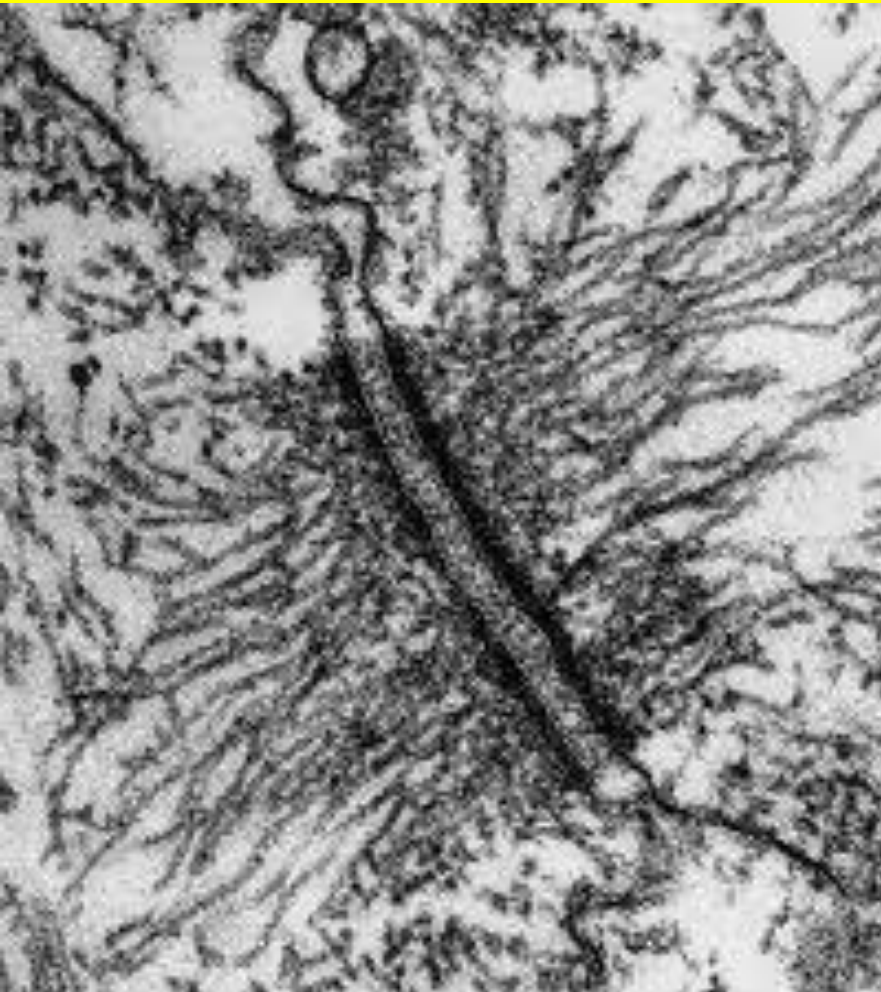


# Транс-эндотелиальная миграция клеток: норма и патология ...



**Золотистый стафилококк проделывает тоннель в эндотелии капилляров.**

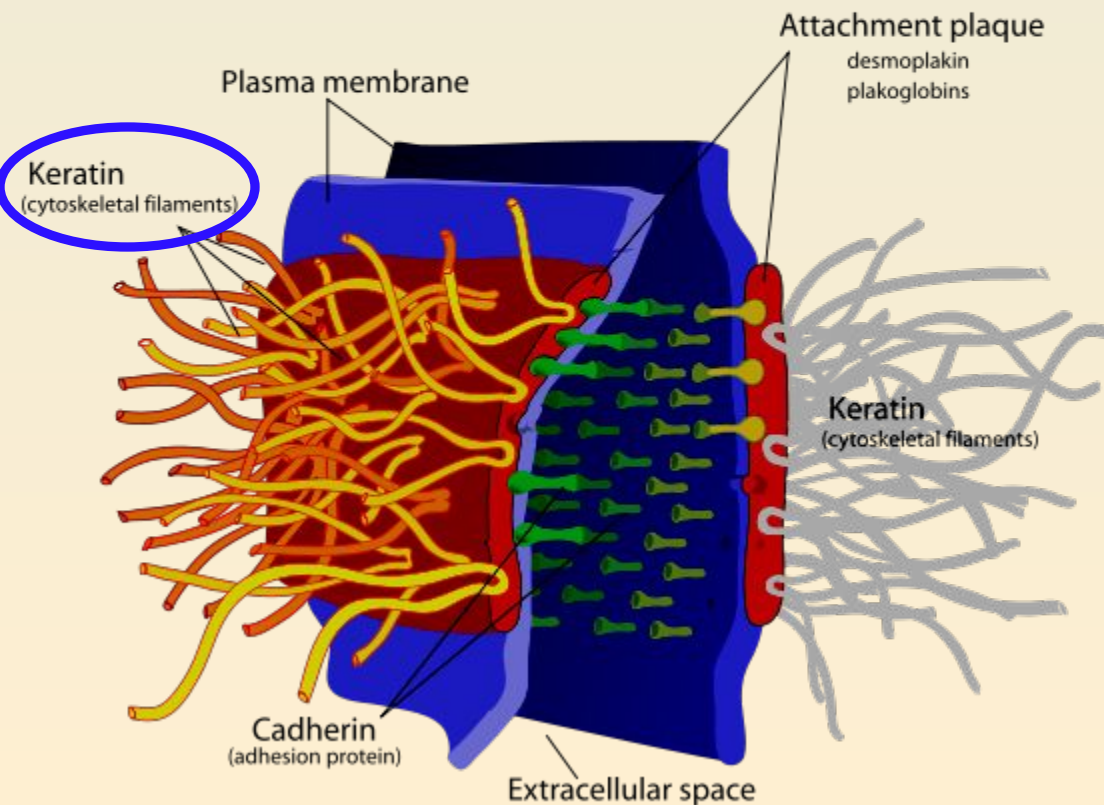
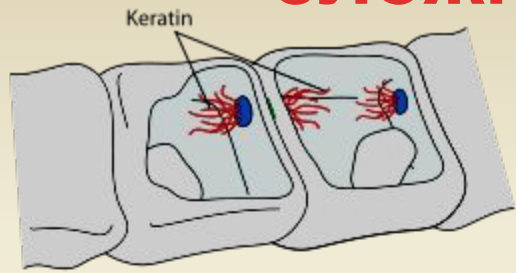
# II. Адгезивные (прикрепительные) контакты



0,1 мм

- ✓ Механически скрепляют клетки между собой, с межклеточным матриксом или базальной пластинкой.
- ✓ Образуются между клетками тех тканей, которые могут подвергаться трению, растяжению и другим механическим воздействиям (например, эпителиальные клетки, клетки сердечной мышцы).

# 2.1. Десмосома – самый распространённый и сложноорганизованный МКК:

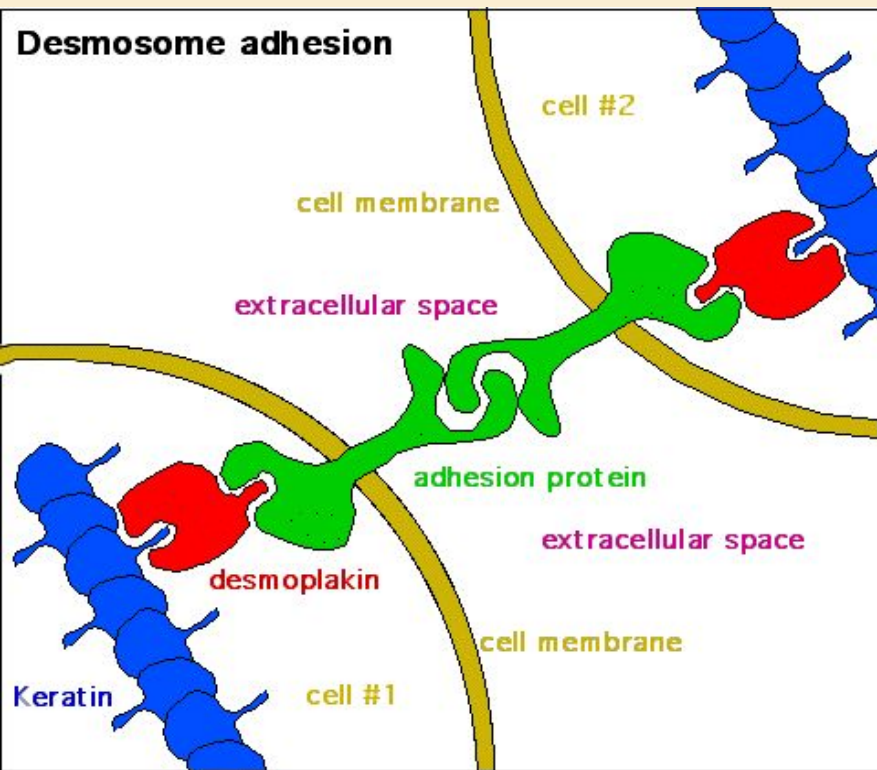


1

- Со стороны цитоплазмы к десмосомам прикрепляются **промежуточные филаменты** (кератиновые или десминовые) которые формируют в цитоплазме сеть, обладающую большой прочностью на разрыв.
- Через десмосомы промежуточные филаменты соседних клеток объединяются в непрерывную сеть,



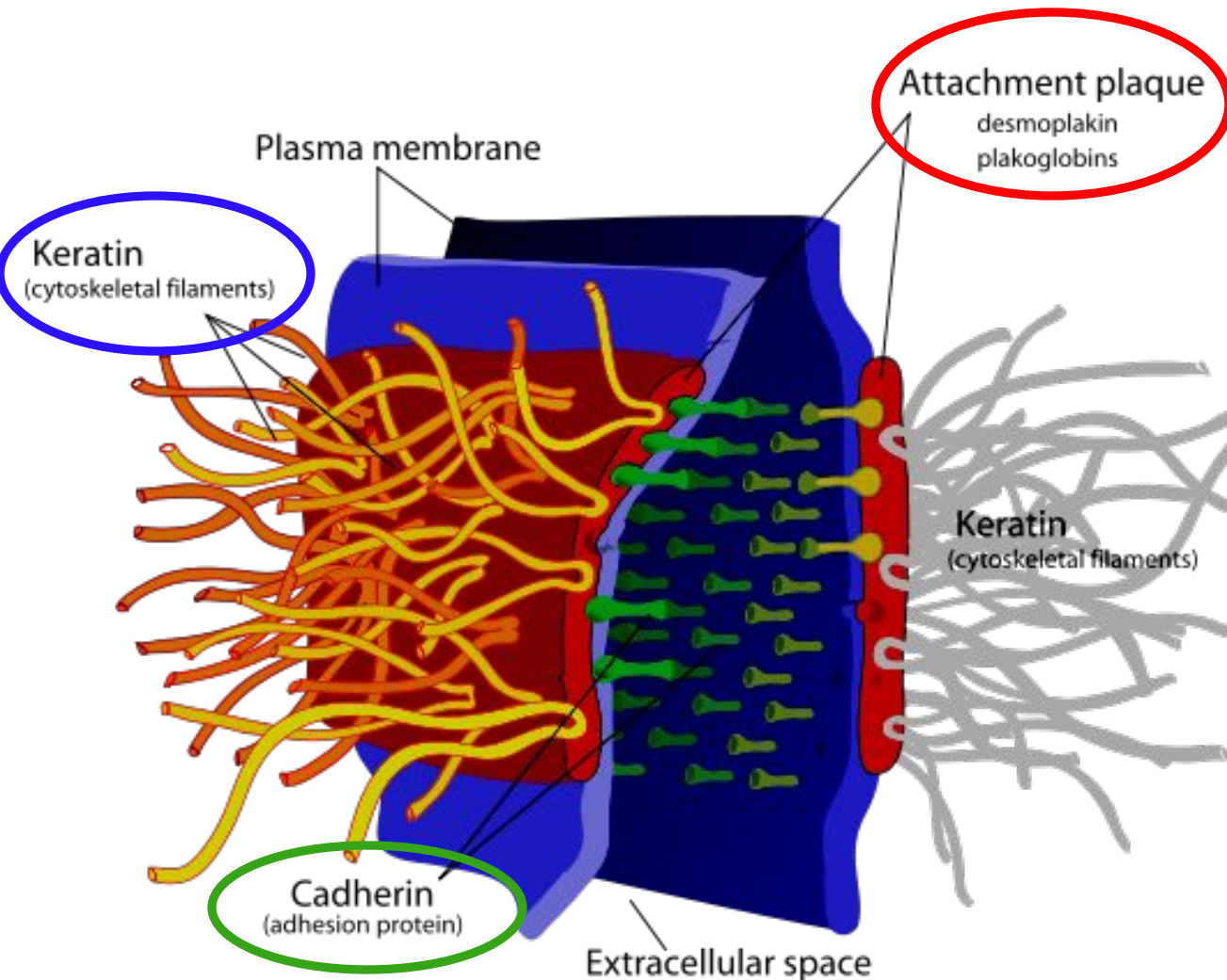
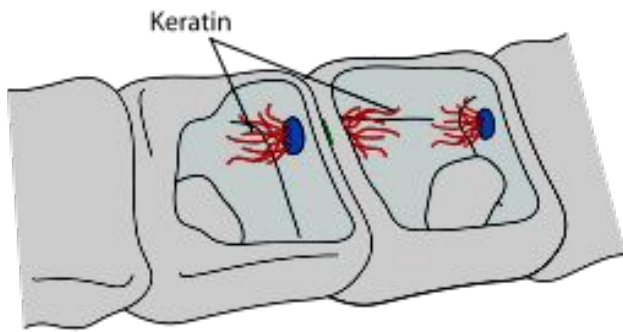
# Ультраструктура десмосомы:



- Десмосома в примембранном пространстве представлена пластинкой прикреплениия, состоящей из 12 типов **адапторных белков** (десмоплакин), которые соединены с промежуточными филаментами.
- **Белки клеточной адгезии**, формирующие десмосомы - кадгерины, являются трансмембранными  $\text{Ca}^{2+}$  - связывающими белками; обеспечивают **гомофильное соединение клеток**, когда между собой соединяются две одинаковые по строению

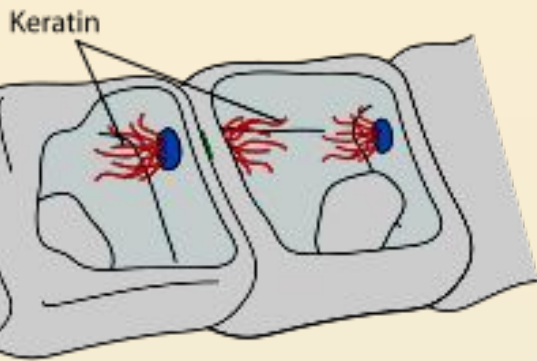
Десмосома = пятно  
слипания (macula adherens)

# ДЕСМОСОМА



- 1) промежуточные филаменты цитоскелета (кератины, десмины);
- 2) адапторные белки (десмоплакины);
- 3) адгезивные трансмембранные белки (кадгерины).

# Разновидности десмосом:



С нарушением функции десмосом связаны кожные болезни, которые объединены под названием «пузырчатка» (pemphigus).

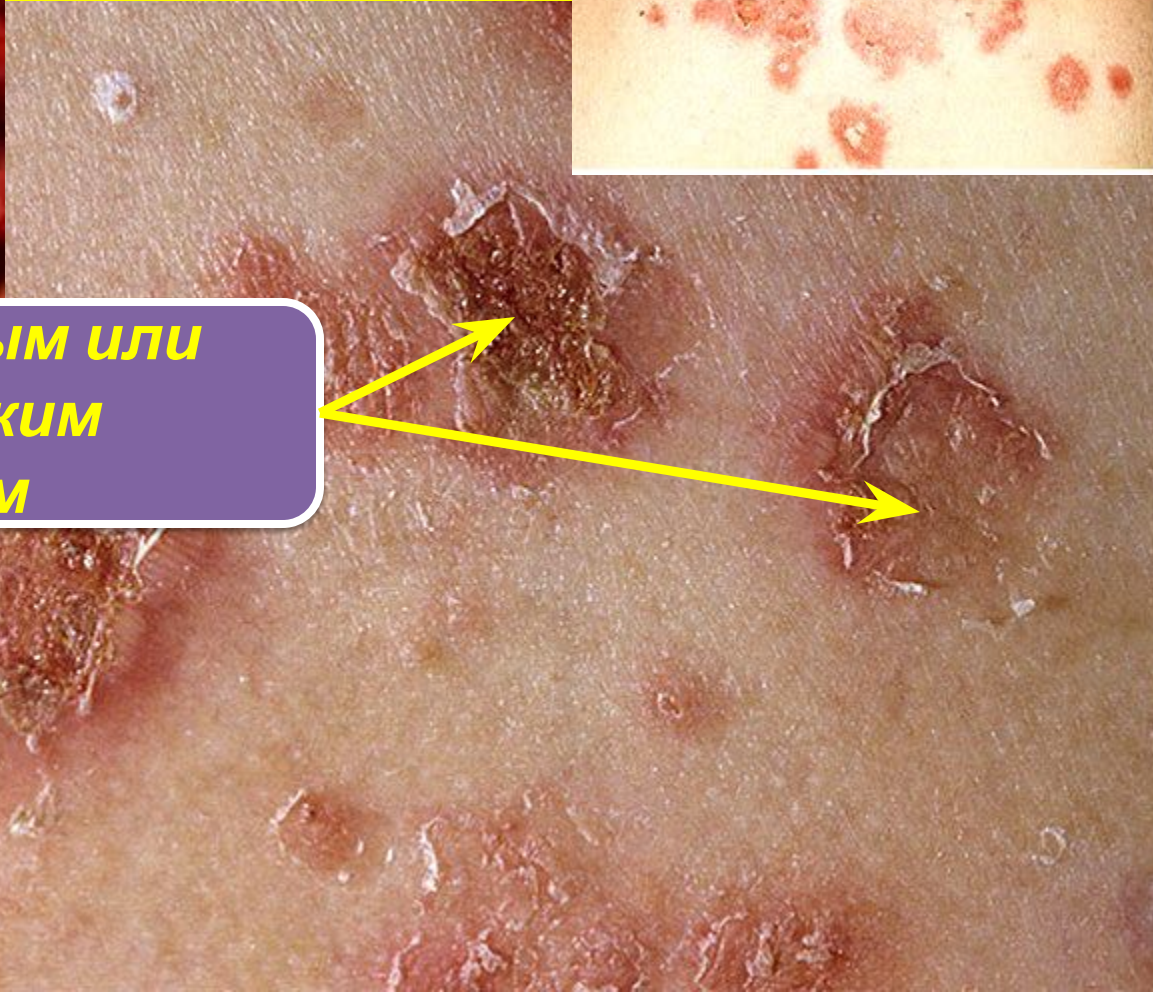
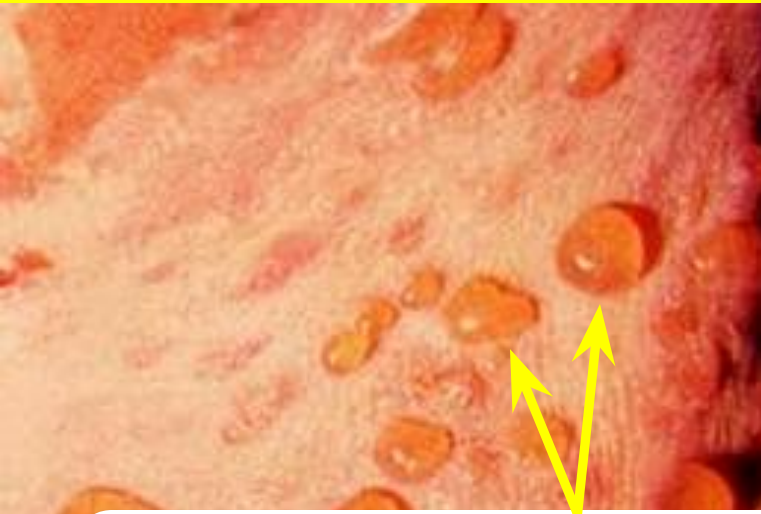


- Существуют 3 типа десмосом - точечные, опоясывающие и полудесмосомы (гемидесмосомы).
- **Точечная десмосома** представляет собой небольшую площадку (диаметром до 0,5 мкм), соединяющую мембраны двух соседних клеток. Количество точечных десмосом на одной клетке может достигать 2.000.
- **Полудесмосомы** – контакты, образующиеся между клетками и внеклеточным

# С нарушением функции десмосом связаны кожные болезни, которые объединены под названием **«пузырчатка» (pemphigus)**.

- Обычно они имеют аутоиммунную природу, хотя сходные патологии могут быть и наследственными.
- При пузырчатке антитела атакуют белки десмосом - десмоглеины. У больных образуются пузыри, так как слои эпидермиса разрываются, часть его клеток гибнет, а в образующиеся полости поступает межклеточная жидкость.
- При нарушении функции гемидесмосом (полудесмосом) развивается **буллёзный эпидермолиз (врожденная, буллёзная пузырчатка)**. При малейшем механическом воздействии эпидермис кожи отстаёт от базальной пластинки, под ним образуются пузыри с серозным или геморрагическим содержимым. Одна из причин этого заболевания — мутации гена коллагена XVII. Данный вариант заболевания наследуется по

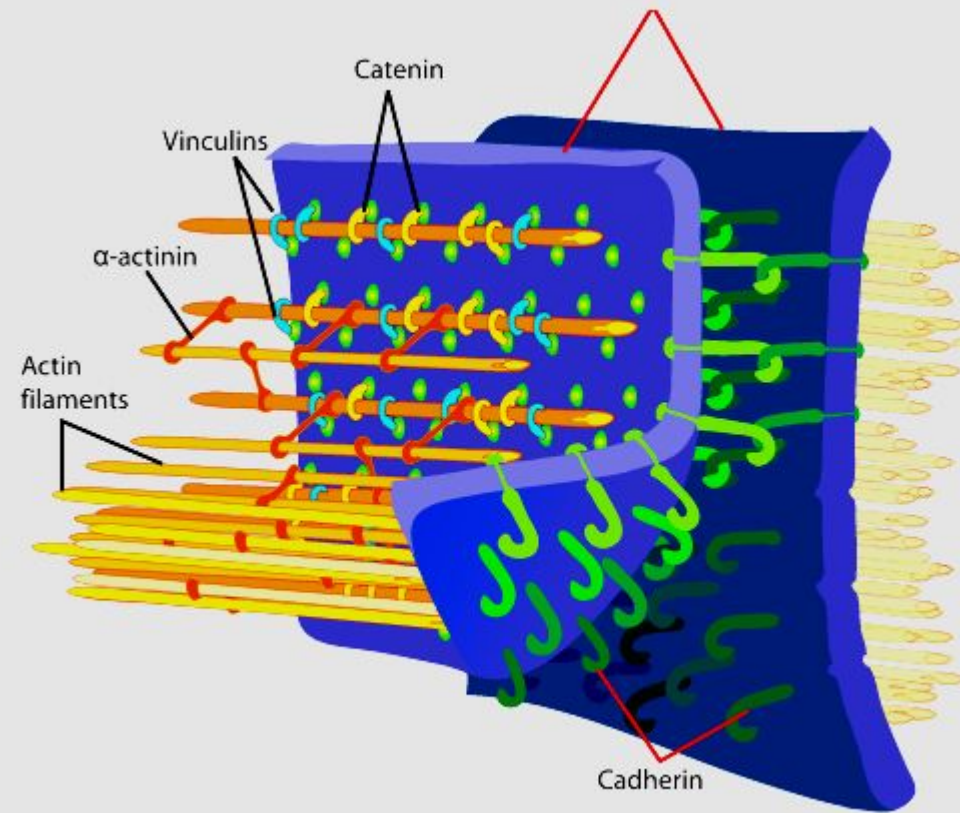
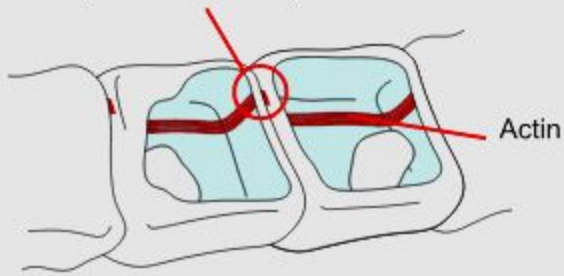
# СИМПТОМЫ ПУЗЫРЧАТКИ:



*Пузыри с серозным или  
геморрагическим  
содержимым*

## 2.2. Поясок слипания:

Adherens Junctions  
(Zonula adherens)

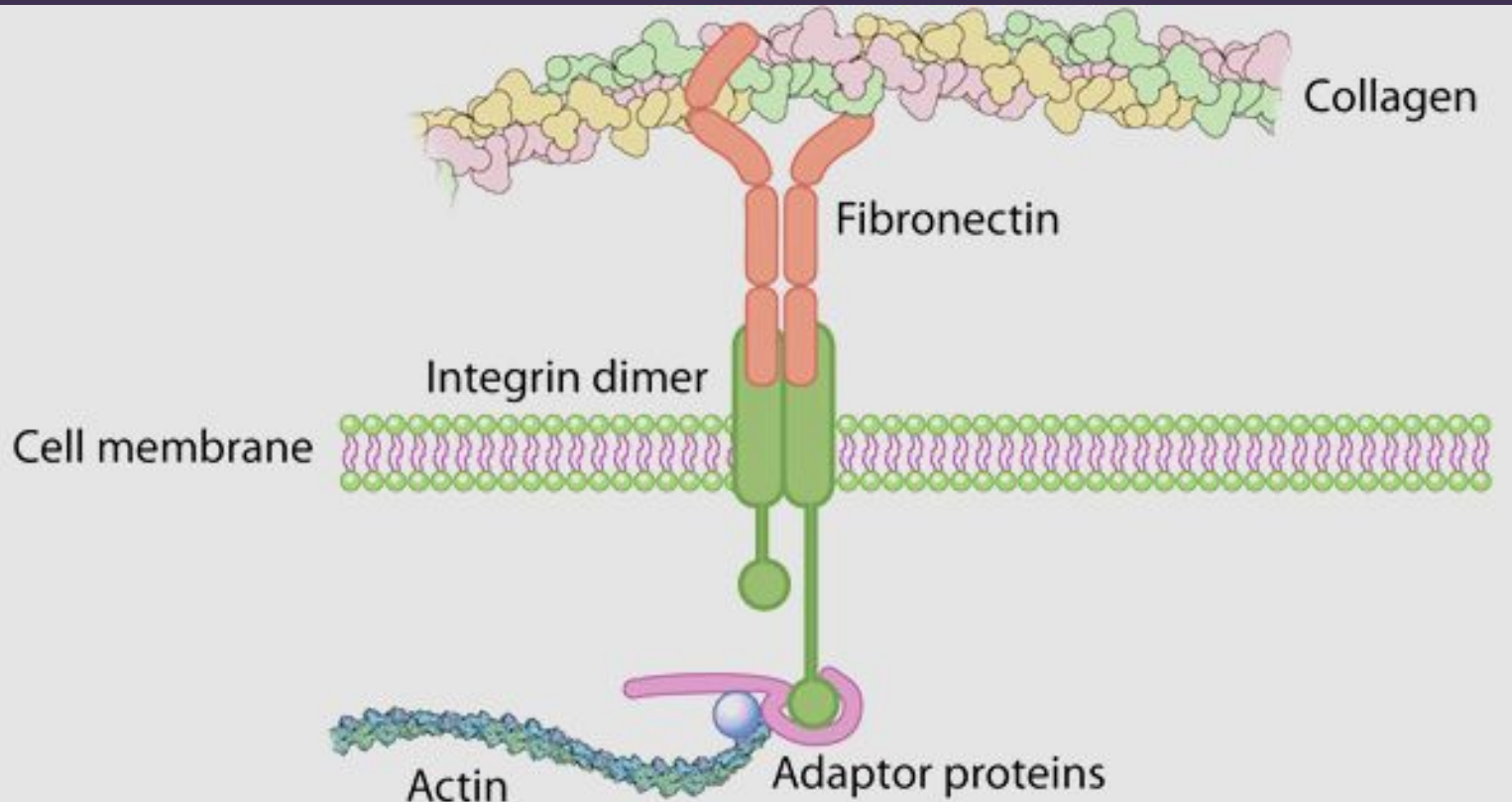


*Zonula adherens* =  
поясок слипания

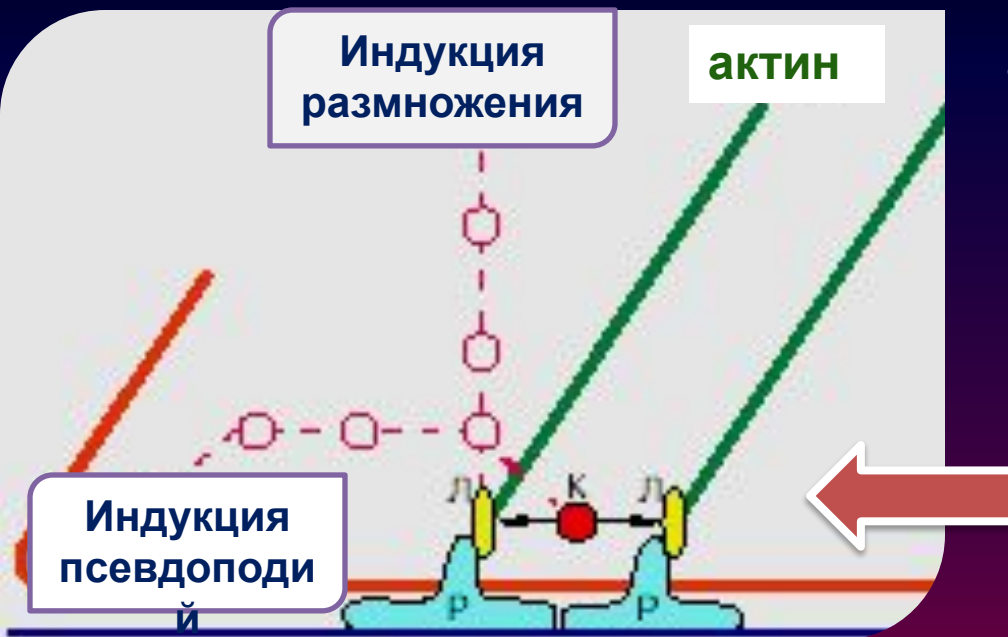
- Целиком окружает клетку и обеспечивает прилипание (адгезию) соседних клеток.
- Со стороны цитоплазмы формируется электронно-плотными пластинками, состоящими из **актиновых филаментов**, «пришитых» к плазмолемме вспомогательными **адапторными белками** ( $\alpha$ -актинин, винкулин, катенин).
- В межмембранном пространстве МКК обусловлен взаимодействием трансмембранных белков – **кадгеринов**.

## 2.3. ФОКАЛЬНЫЕ КОНТАКТЫ КЛЕТОК

- Рецепторные белки матрикса связывают волокна матрикса с рецепторами мембраны, которые в свою очередь через линкерные (адаптерные) белки соединяются с актиновыми филаментами цитоскелета, которые могут натягивать конт



# СИГНАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ФК



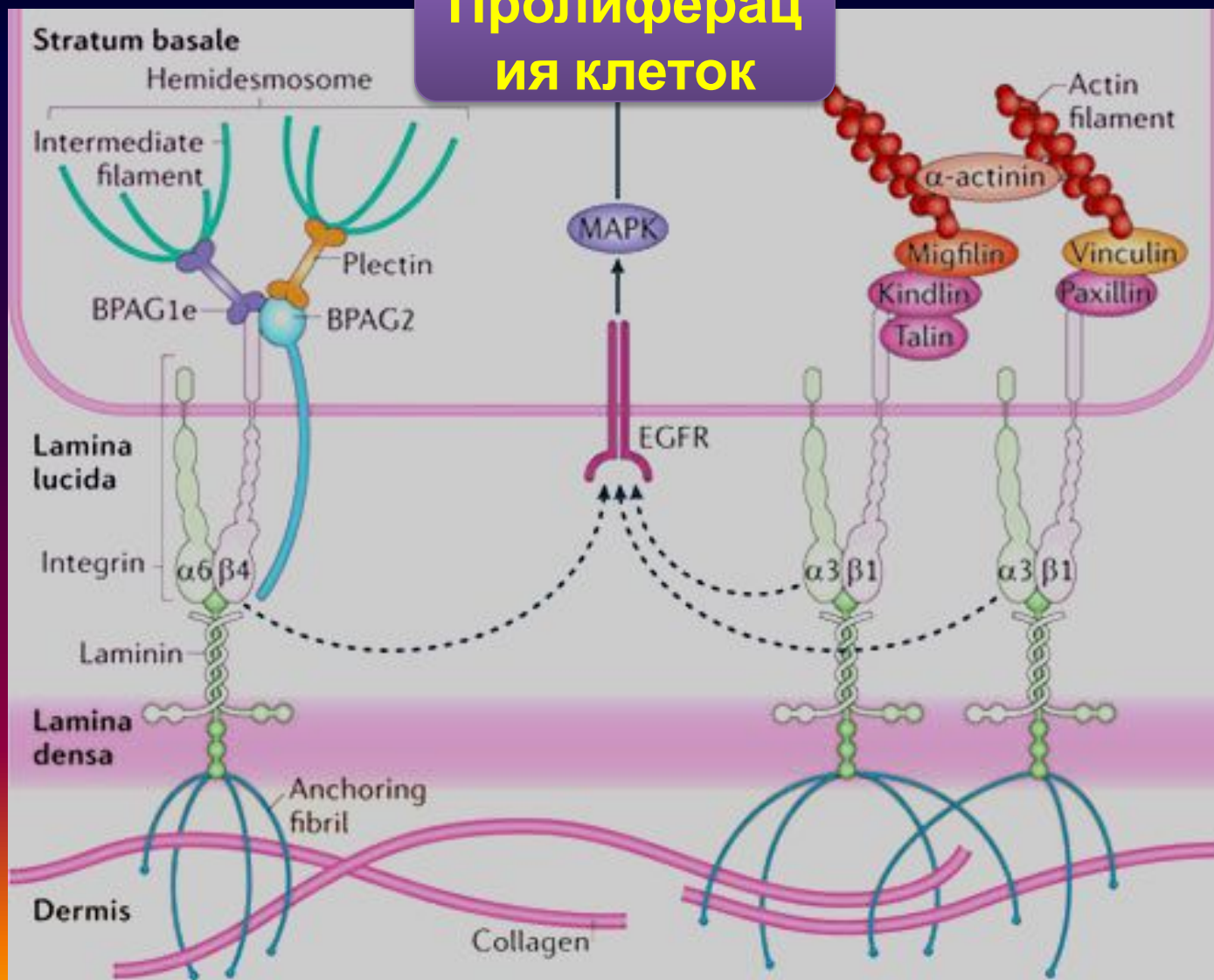
- В фокальных контактах содержатся также специальные регуляторные белки (киназы - К), которые могут менять состояние и прочность контакта.

Красным пунктиром обозначены гипотетические пути проведения сигналов от фокальных контактов в клетку. Через ряд промежуточных белков (красные круги) такие пути могут активировать размножение клеток и вызывать образование новых псевдоподий на поверхности клетки.



# МКК И ПОВЕДЕНИЕ КЛЕТОК

## Пролиферац ия клеток

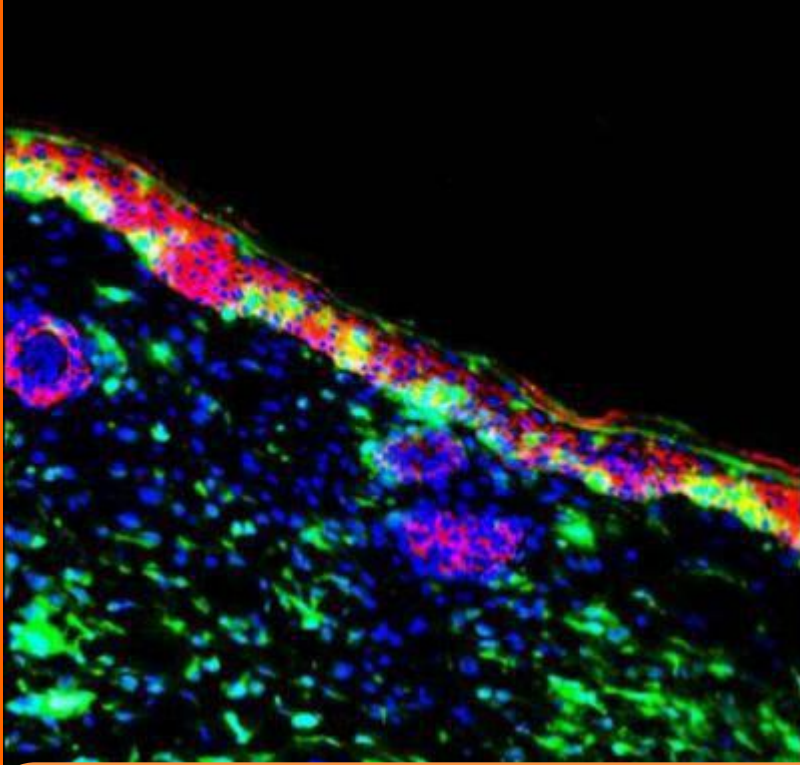


# МКК И ПОВЕДЕНИЕ КЛЕТОК

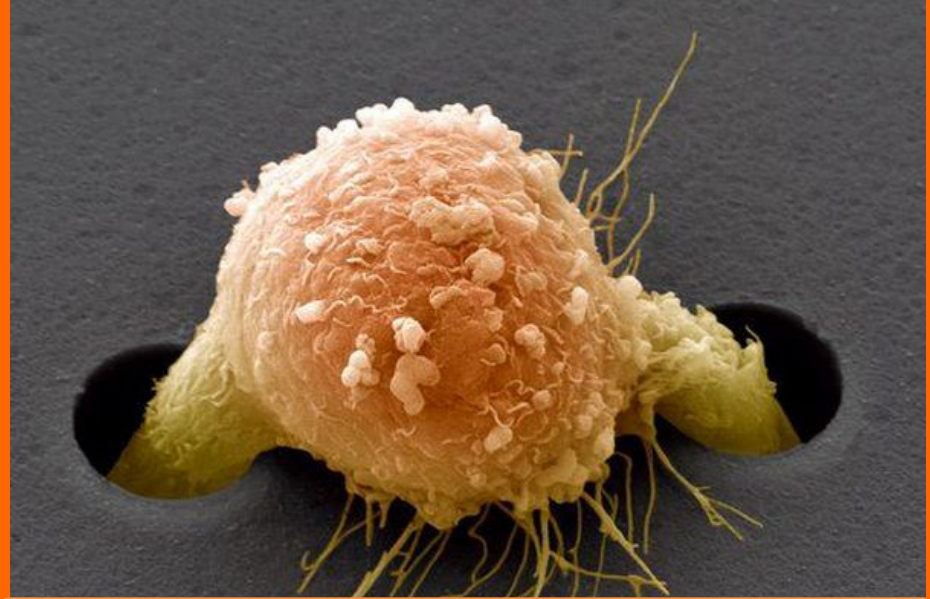
Сборка-разборка фокальных контактов (ФК) происходит за **10-120 мин**, и эти структуры типичны для относительно *медленно двигающихся* клеток.



# Фокальные контакты – необходимое условие миграции клеток ...

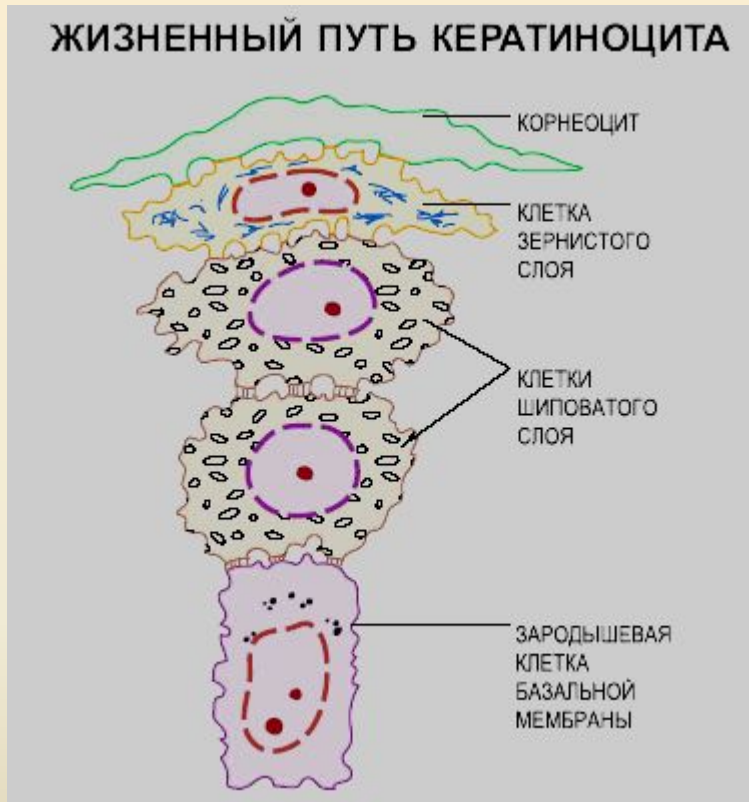


Клетки костного мозга – СМхК  
(зеленый) способны регенерировать  
кожу, в том числе верхний слой  
эпидермиса (красный).



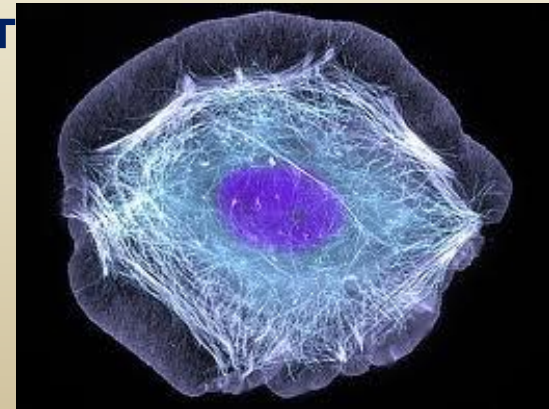
Миграция клетки рака молочной  
железы.

# Функции прикрепительных контактов:



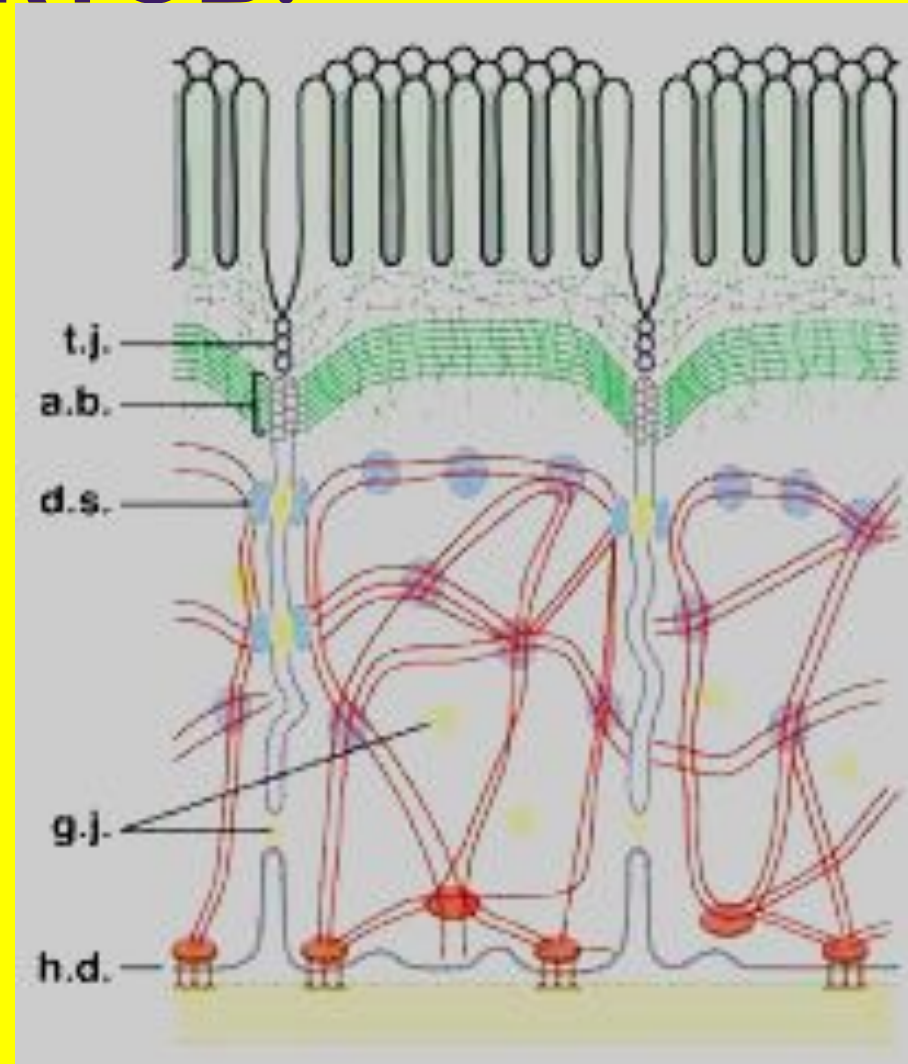
- Механически скрепляют клетки между собой, с межклеточным матриксом или базальной пластинкой.
- Стабилизируют цитоскелет, размеры и форму клеток; поддерживают структурную целостность ткани.
- Обеспечивают двигательные реакции клеток (амебоидное движение).
- Участвуют в клеточном сигналинге.

*Рис. Цитоскелет кератиноцита.*



# ТИПЫ АДГЕЗИВНЫХ (ПРИКРЕПИТЕЛЬНЫХ) КОНТАКТОВ:

- Адгезивные контакты образуются между (1) соседними клетками (десмосомы, пояски слипания) или между (2) клетками и межклеточным веществом (полудесмосомы, фокальные контакты).



# ТИПЫ АДГЕЗИВНЫХ (ПРИКРЕПИТЕЛЬНЫХ)

## КОНТАКТОВ:

### МКК

Десмосома

Поясок слияния

Трансмембранные

белки:

кадгерины

Белки

### Клетка +

### МО

Полудесмосома

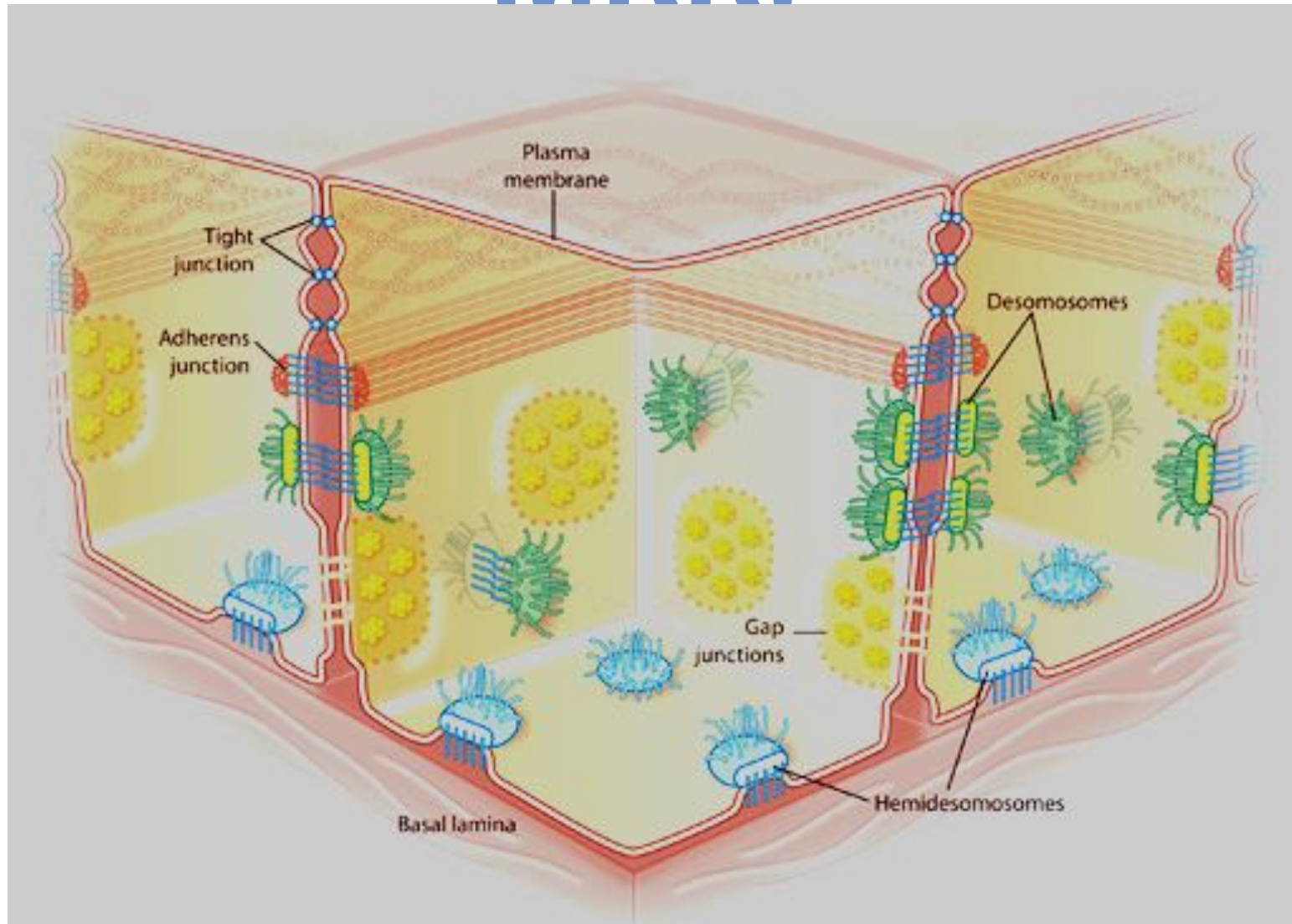
Фокальный  
контакт

интегрины

- промежуточные филаменты
- актиновые микрофиламенты

# МЕХАНИЧЕСКИЕ

## МКК:

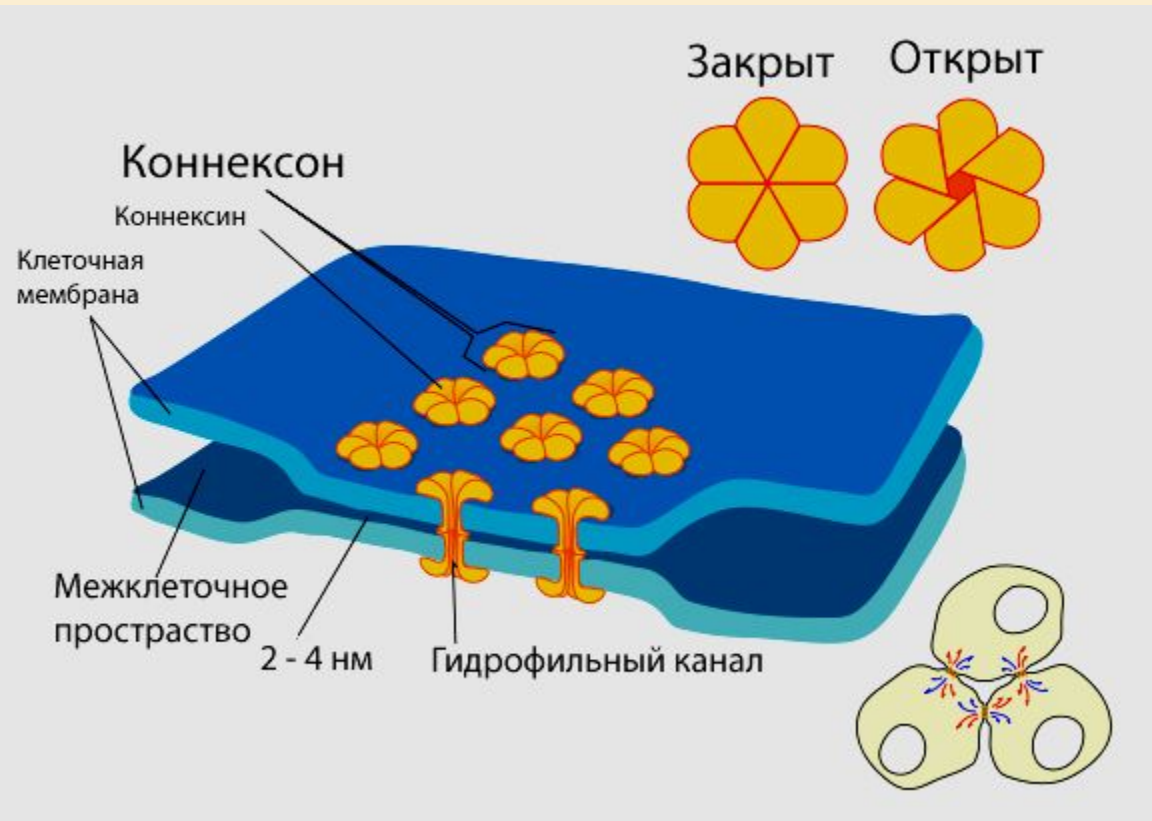


# III. Коммуникационные контакты:





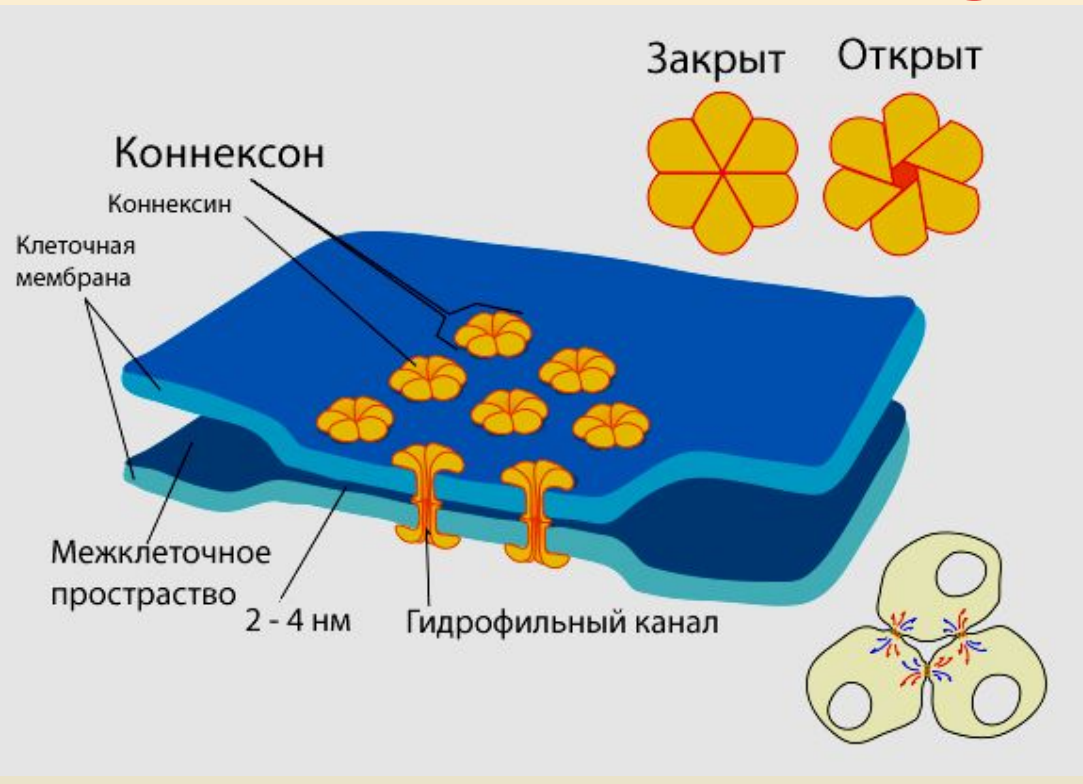
# 3.1. Щелевые контакты (нексусы):



- **Нексусы** – это способ соединения клеток в организме с помощью белковых каналов (коннексонов).
- Через щелевые контакты могут непосредственно передаваться от клетки к клетке малые молекулы (с молекулярной массой примерно до

**Щелевые контакты (нексусы) обеспечивают ионное и метаболическое сопряжение (взаимодействие) клеток.**

# 3.1. Щелевые контакты (нексусы):

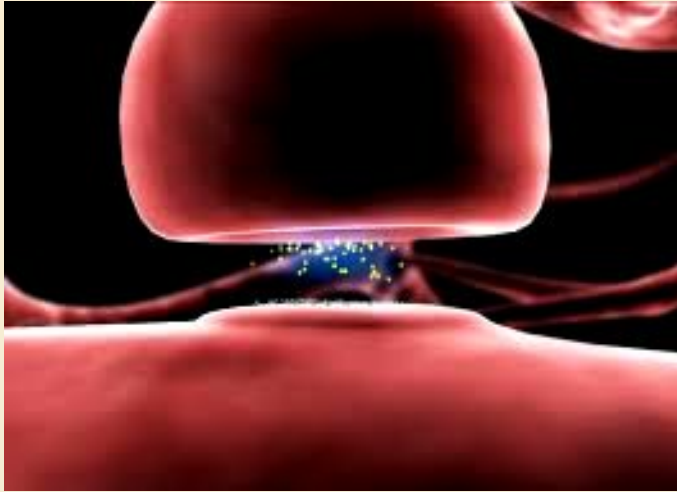


- Отдельные **коннексоны** (по несколько десятков и сотен) сосредоточены на ограниченных по площади участках мембран — бляшках (англ. plaque) диаметром 0,5-1 мкм.
- В области нексуса мембраны соседних клеток сближены, расстояние между ними составляет 2-4 нм.

Структурную основу щелевого соединения (нексуса) составляют **коннексоны** - каналы, образуемые шестью **белками-коннексинами**.

# Функции щелевых

## контактов:



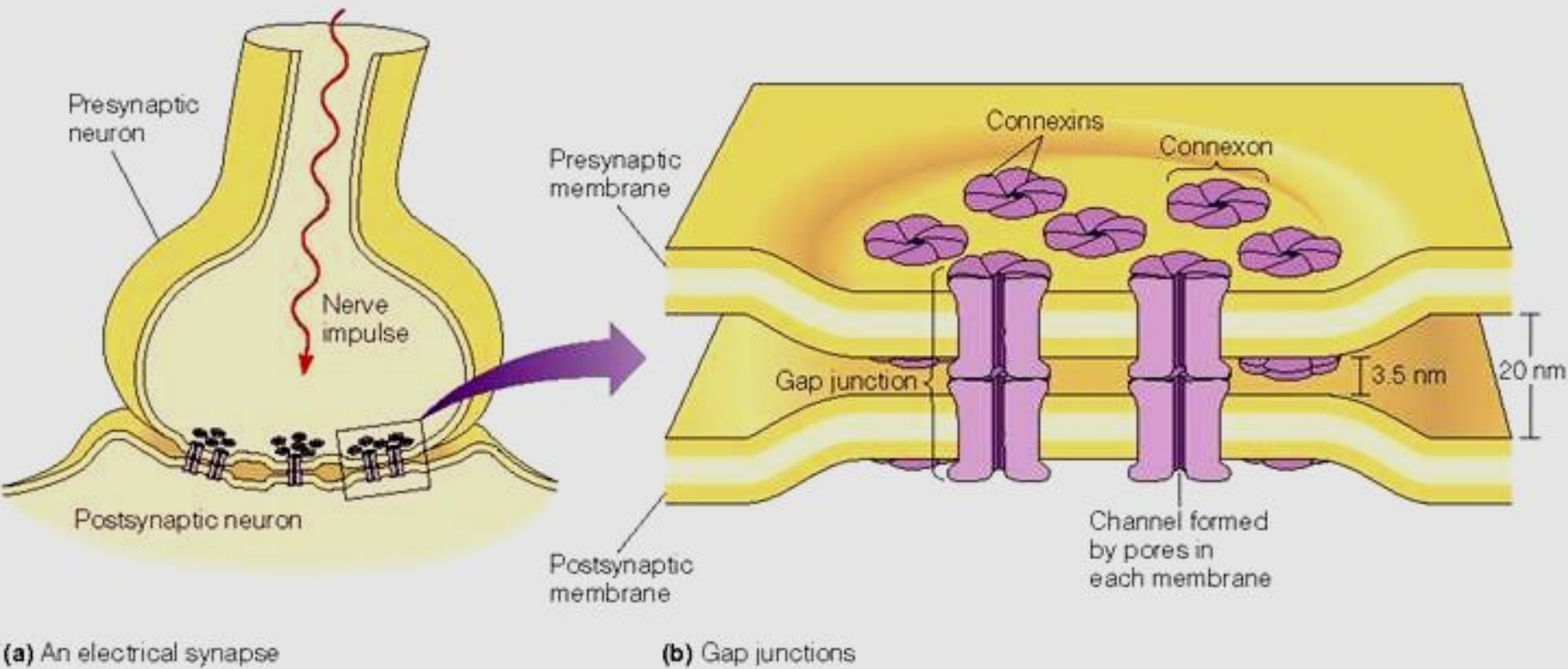
- В нервной системе щелевые контакты - один из способов передачи возбуждения между нейронами (электрический синапс).



- В сердце щелевые контакты соединяют кардиомиоциты для обеспечения синхронности сокращения

**Электрическое сопряжение клеток**

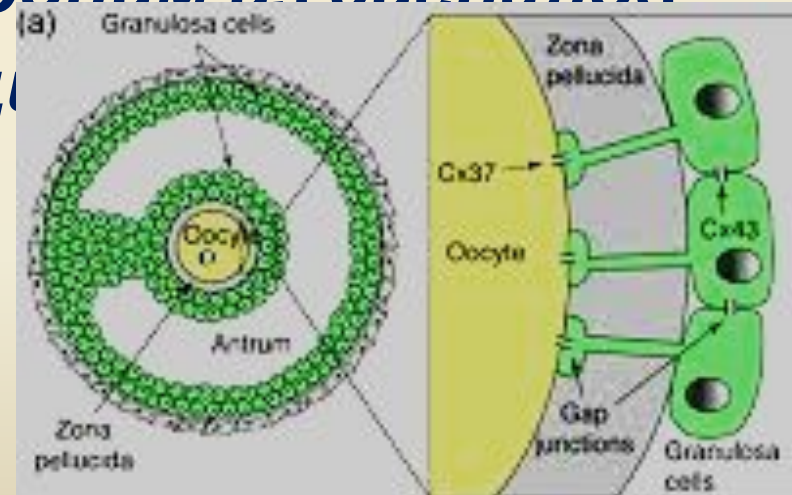
# Электрический синапс ...



# Функции щелевых

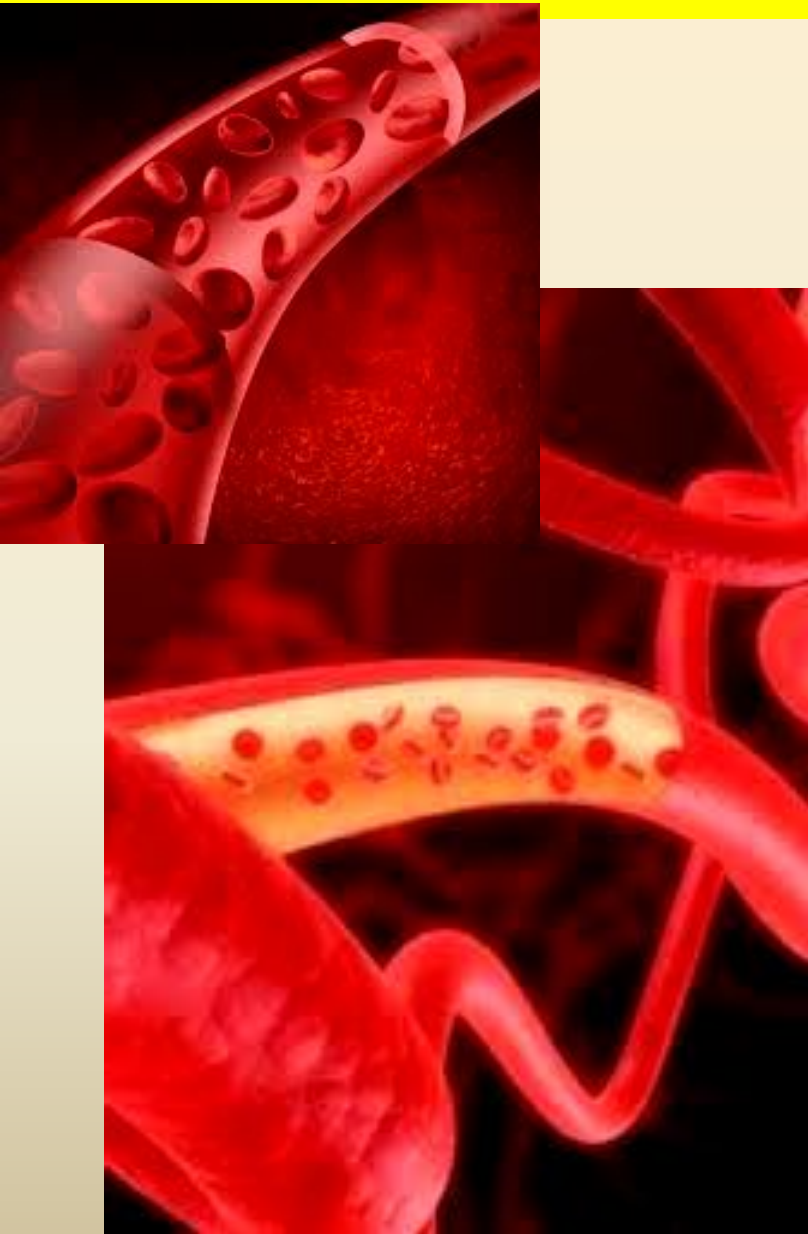
## КОНТАКТОВ:

- Щелевые контакты соединяют клетки фолликула с ооцитом и разрушение этой связи является одним из сигналов для овуляции



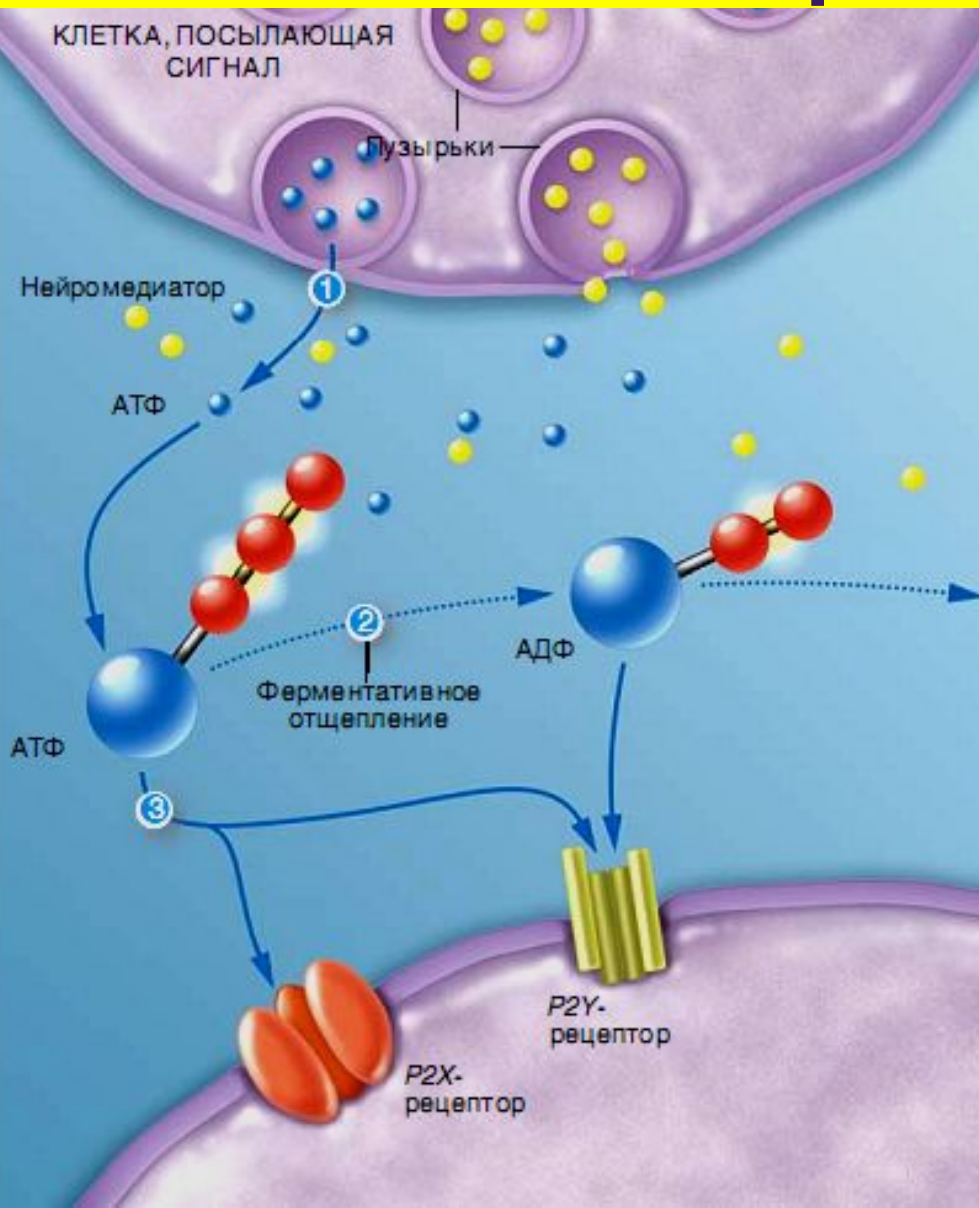
Химическое сопряжение клеток

# Функции щелевых контактов:



- **Значительную роль в функционировании организма играют так называемые *полуноксусы* - "половинки" щелевых контактов, открытые в межклеточное пространство.**
- **Например, они участвуют в создании кальциевой волны в эндотелии, выпуская АТФ из клетки, что способствует поддержанию кровяного**

# ПУРИНЭРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ



- Молекула АТФ, известная прежде всего как универсальный внутриклеточный источник энергии, выполняет также коммуникативные функции.

# ПУРИНЭРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ



- **Рецепторы АТФ** – это натриевые и кальциевые каналы.
- Регулируемое АТФ повышение  $[Ca^{2+}]$  в клетке вызывает как **краткосрочные** (мышечное сокращение), так и **долгосрочные эффекты** (изменение генной экспрессии и, например, клеточную пролиферацию).



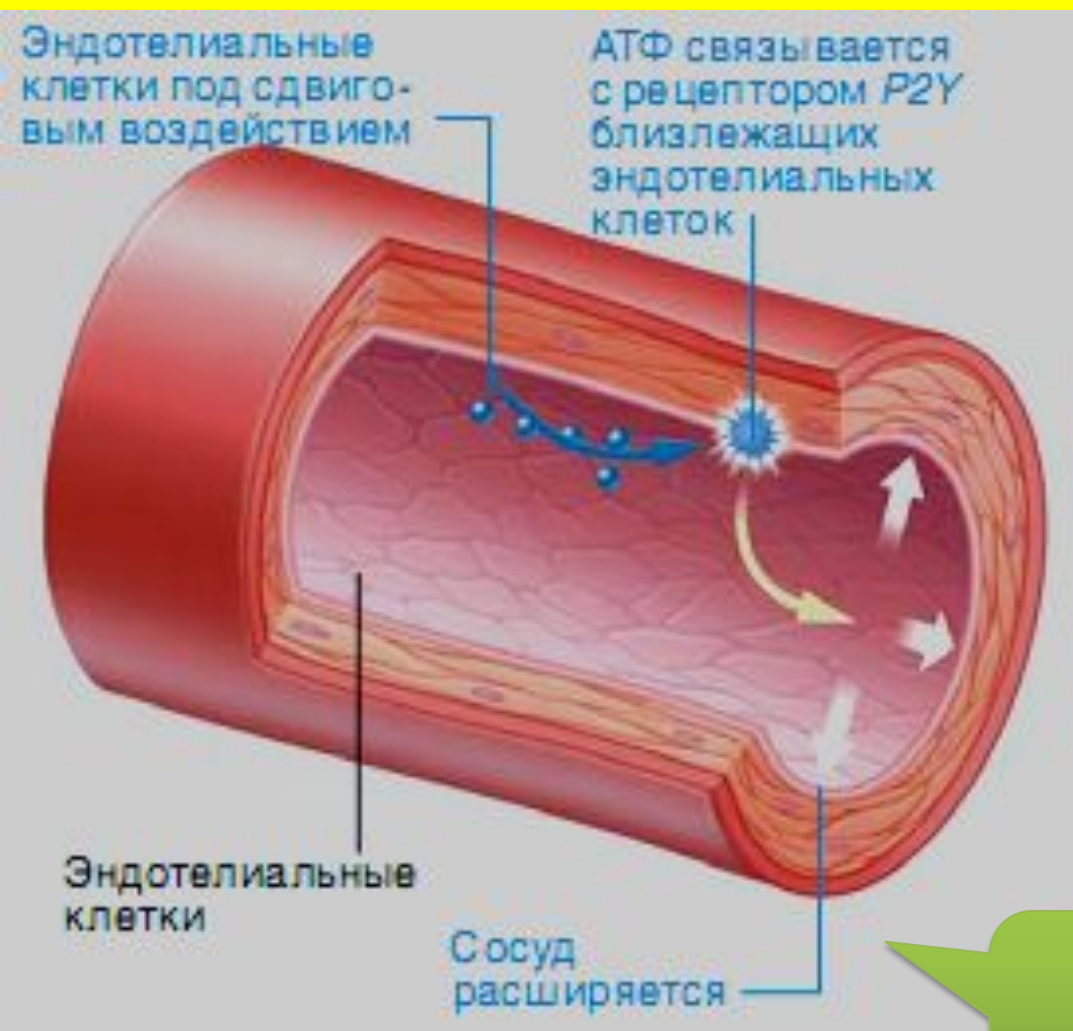
# ДЕЙСТВИЕ АТФ НА КРОВЕНОСНУЮ СИСТЕМУ

Эффект АТФ –  
сужение  
сосуда и ↑АД



- В синапсах СНС мы в щель высвобождаются **АТФ** и нейромедиатор - **норадреналин**.
- АТФ активирует рецепторы на стенках кровеносного сосуда и вызывает их быстрое сужение, **АД повышается**

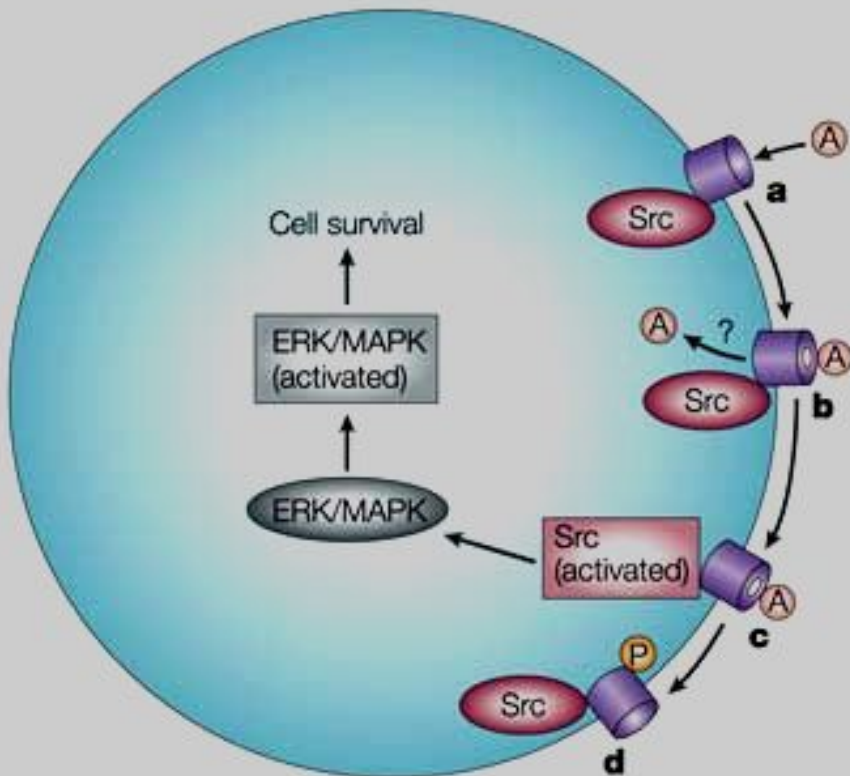
# ДЕЙСТВИЕ АТФ НА КРОВЕНОСНУЮ СИСТЕМУ



- Увеличение тока крови вызывает сдвиг эндотелиальных клеток сосуда, что приводит к высвобождению АТФ, которая активирует рецепторы ближайших клеток →

Эффект АТФ – расширение сосуда и ↓ АД

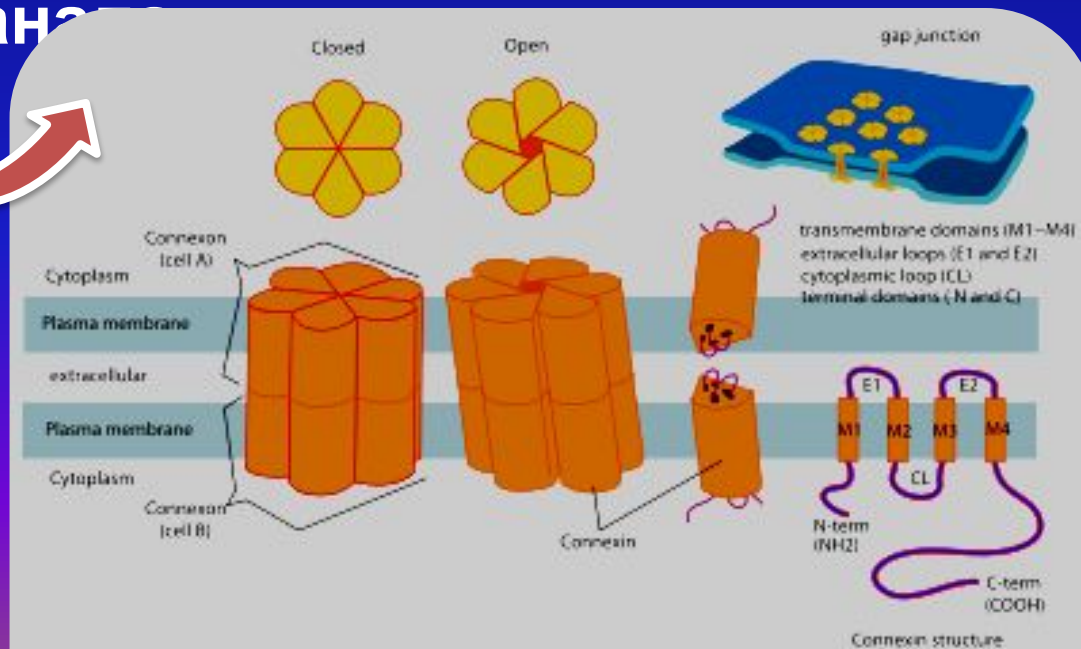
# В некоторых клетках коннексоны могут функционировать независимо от щелевых соединений.



- Исследования костных клеток\* показали, что коннексоны могут быть рецепторами для антиапоптотических сигналов (например, alendronate), трансдуцируя сигналы выживания через внутриклеточный сигнальный путь kinase/mitogen-activated protein kinase (ERK/MAPK).
- \* *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 4, 285 -295 (2003)

# Коннексоны являются "неспецифически-управляемыми" каналами:

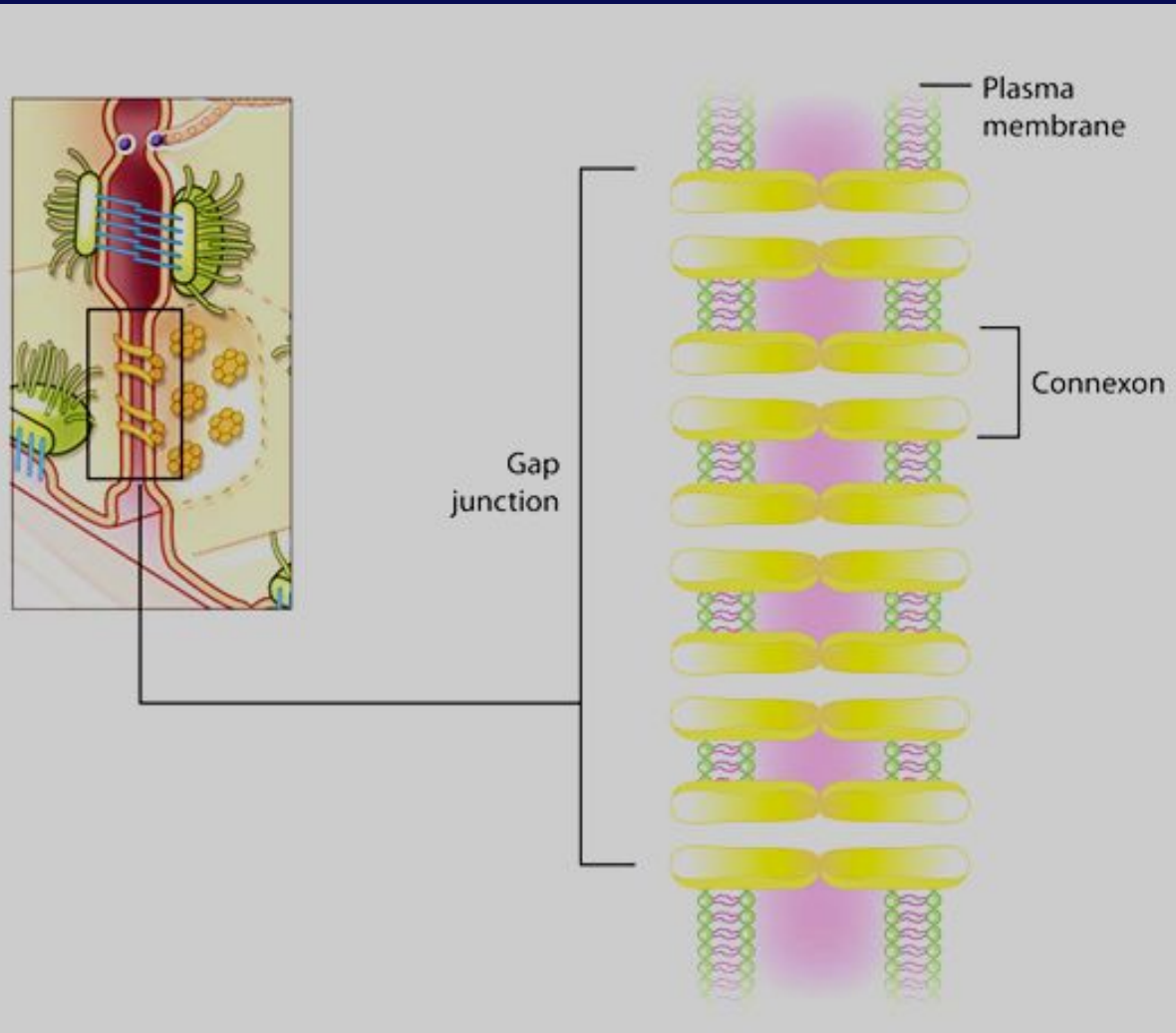
- С коннексонами могут взаимодействовать различные белки, например, киназы, фосфорилирующие коннексины и меняющие их свойства, что может регулировать работу комункативного канала.



# Коннексоны являются "неспецифически-управляемыми" каналами:

- С коннексонами так же взаимодействуют **тубулины микротрубочек**, что может способствовать транспорту различных веществ вдоль микротрубочек непосредственно к каналу.
- **Белок дребрин** взаимодействует с коннексинами и с **микрофиламентами**, что также указывает на взаимосвязь каналов и организации цитоскелета

# Коннексоны являются "неспецифически-управляемыми" каналами:



- Коннексоны могут закрываться при действии электрического тока,  $Ca^{2+}$ ,  $\Delta$  pH или механического напряжения мембраны.

# Активность мочевого пузыря зависит не только от количества выпитого, но и от времени суток.

- У большинства людей **мочевой пузырь** по ночам ведёт себя спокойно, не будя своих хозяев по малейшему поводу.



*Рис. Спящие японские макаки.*



# Исследования на животных показали, что допустимый объём мочевого пузыря регулируется при участии белка **коннексина-43**.

- **Мыши с повышенным уровнем этого белка чаще мочились: их мочевой пузырь реагировал на меньшее, чем обычно, количество жидкости.**
- **Активность гена коннексина зависела от времени суток и управлялась другим белком, Rev-erb $\alpha$ , имеющим прямое отношение к циркадному ритму.**





# Исследования на животных показали, что допустимый объём мочевого пузыря регулируется при участии белка коннексина-43.

- *Коннексыны недолговечны, и их запас должен всё время пополняться.*
- Очевидно, избыток белков коннексинов-43, соединяющих клетки стенки мочевого пузыря делают её более жёсткой и чувствительной к избытку жидкости. Ночью же продукция белка падает, и стенка мочевого пузыря становится более эластичной.

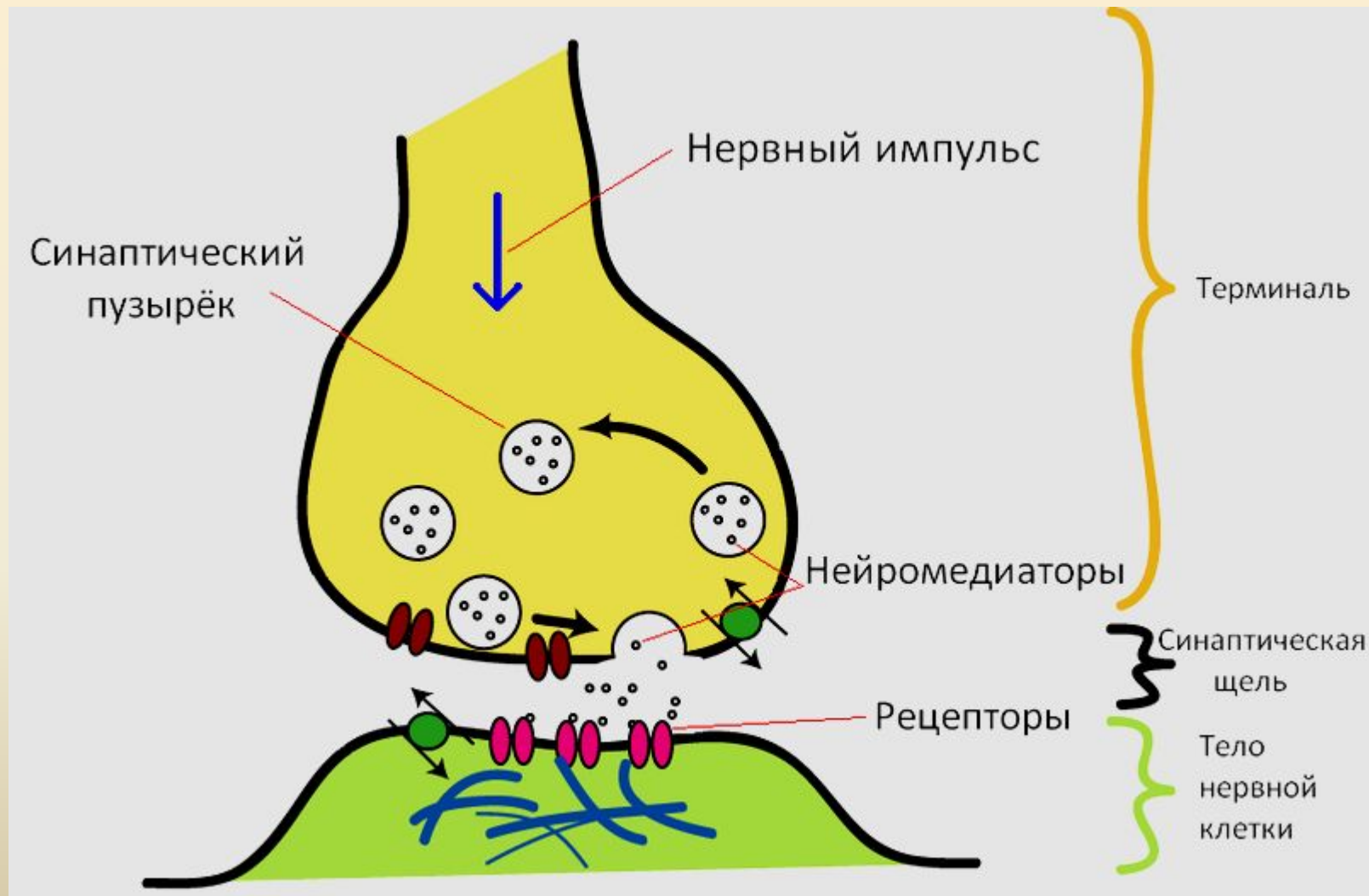


## 3.2. Синапсы – это ...




- ...  
специализированные  
межклеточные  
контакты,  
обеспечивающие  
передачу сигналов  
(нервных импульсов)  
возбудимым клеткам:
- *нейронам,*
- *мышечными  
клеткам,*
- *секреторным  
клеткам.*

# Структура химического синапса:




# СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА:

1) Синтез и накопление нейромедиатора в пресинапсе.




2) Секреция нейромедиатора в синаптическую щель (экзоцитоз,  $Ca^{2+}$ ).



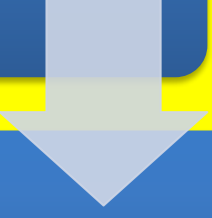
3) Взаимодействие нейромедиатора с рецепторами постсинаптической мембраны.

# СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА:

4а). Деполяризация мембраны (возбуждающие синапсы) → специфический ответ клетки: генерация нервного импульса, мышечное сокращение или секреция.



4б). Гиперполяризация мембраны (тормозные синапсы) → прекращение специфических процессов в возбудимых клетках.

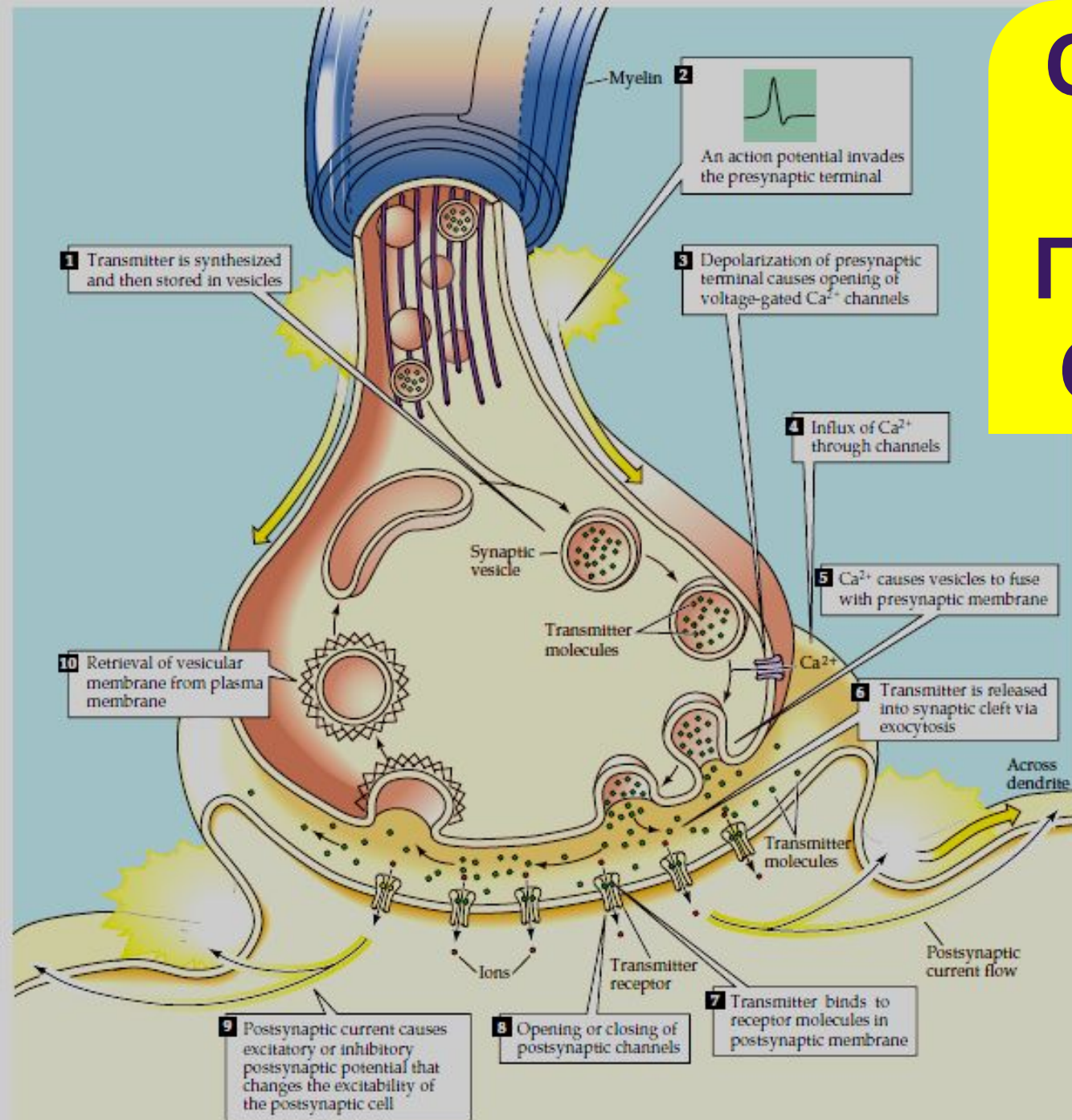


5). Удаление нейромедиатора из синаптической щели в пресинаптическое пространство: инактивация ферментами или транслокация специальными белками.

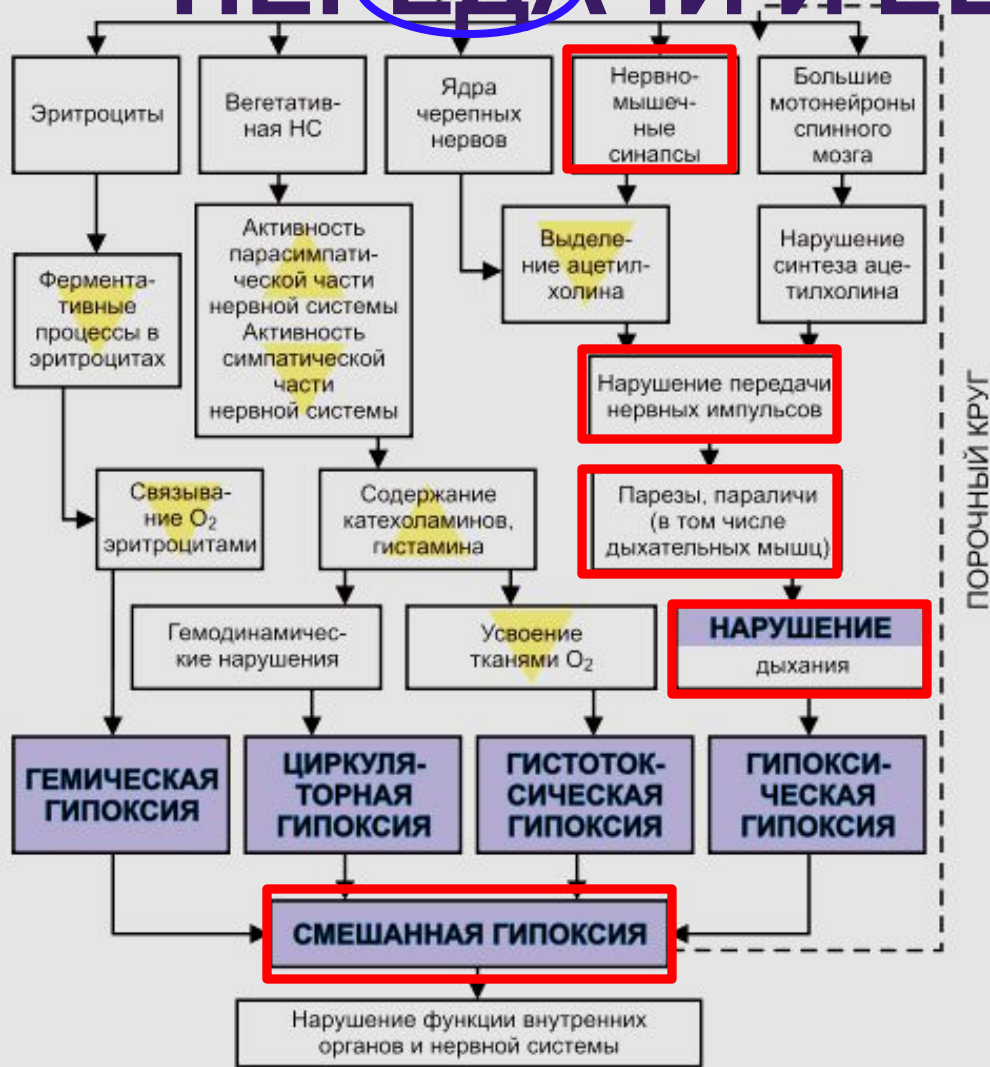
# СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА ИНФОРМАЦИОННОГО СИГНАЛА.



# СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА



# БЛОКАДА СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ И ЕЁ ПОСЛЕДСТВИЯ.



ПОРОЧНЫЙ КРУГ

- **Ботулинистический и столбнячный токсины блокируют процесс экзоцитоза ней...**



▲ — усиление, активация  
▼ — ослабление, угнетение



# БЛОКАДА СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ И ЕЁ ПОСЛЕДСТВИЯ:



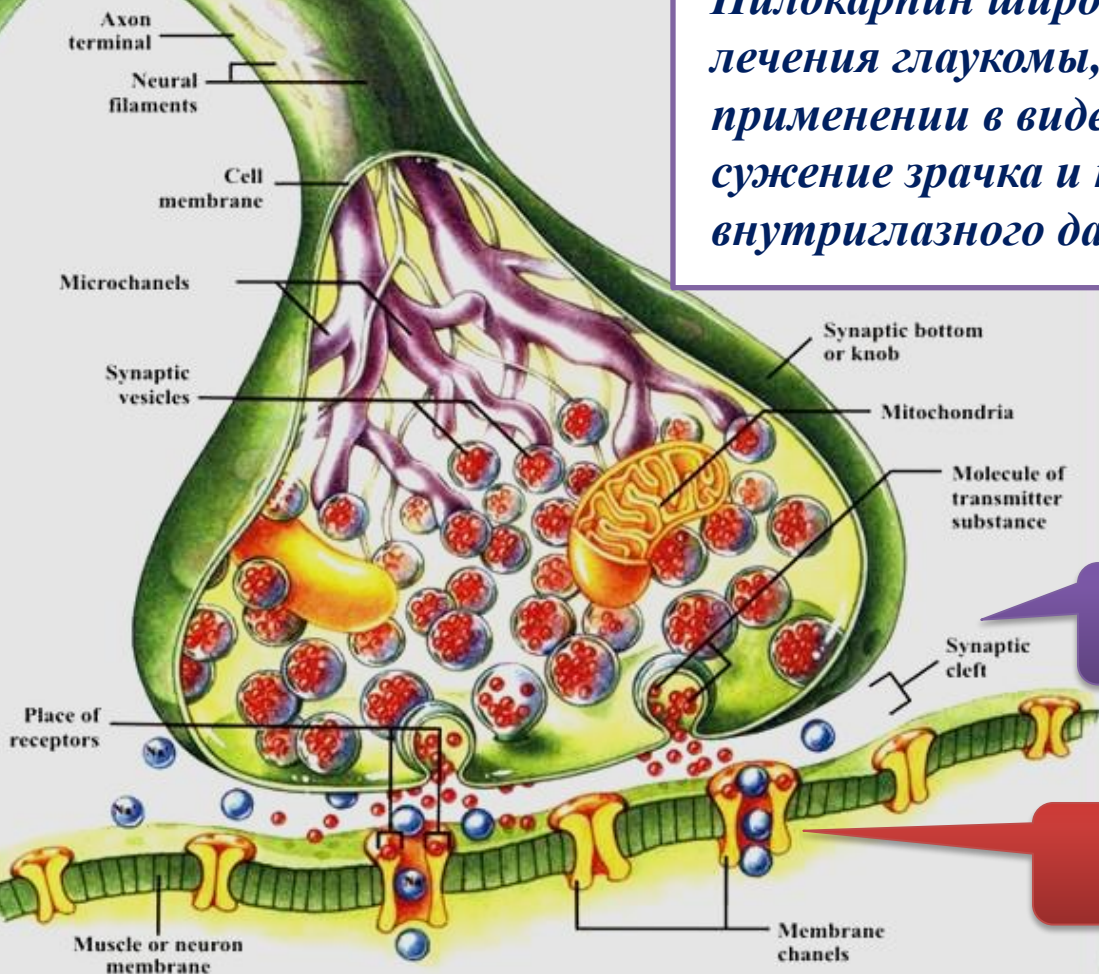
- Дефекты на уровне транспортеров медиаторов (норадреналина и серотонина) – причина психических расстройств, например, маниакально-депрессивного

Блокаторы транспортёров нейромедиаторов – антидепрессанты, кокаин и амфетамины.

# ХИМИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ (КЛИНИЧЕСКИЙ АСПЕКТ):

Пилокарпин – миметик ацетилхолина.

*Пилокарпин широко используется для лечения глаукомы, т.к. основное при местном применении в виде глазных капель он вызывает сужение зрачка и понижение внутриглазного давления.*



**ХОЛИНОМИМЕТИК**

**И**

**АХ +**

**холинорецепторы**