

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.

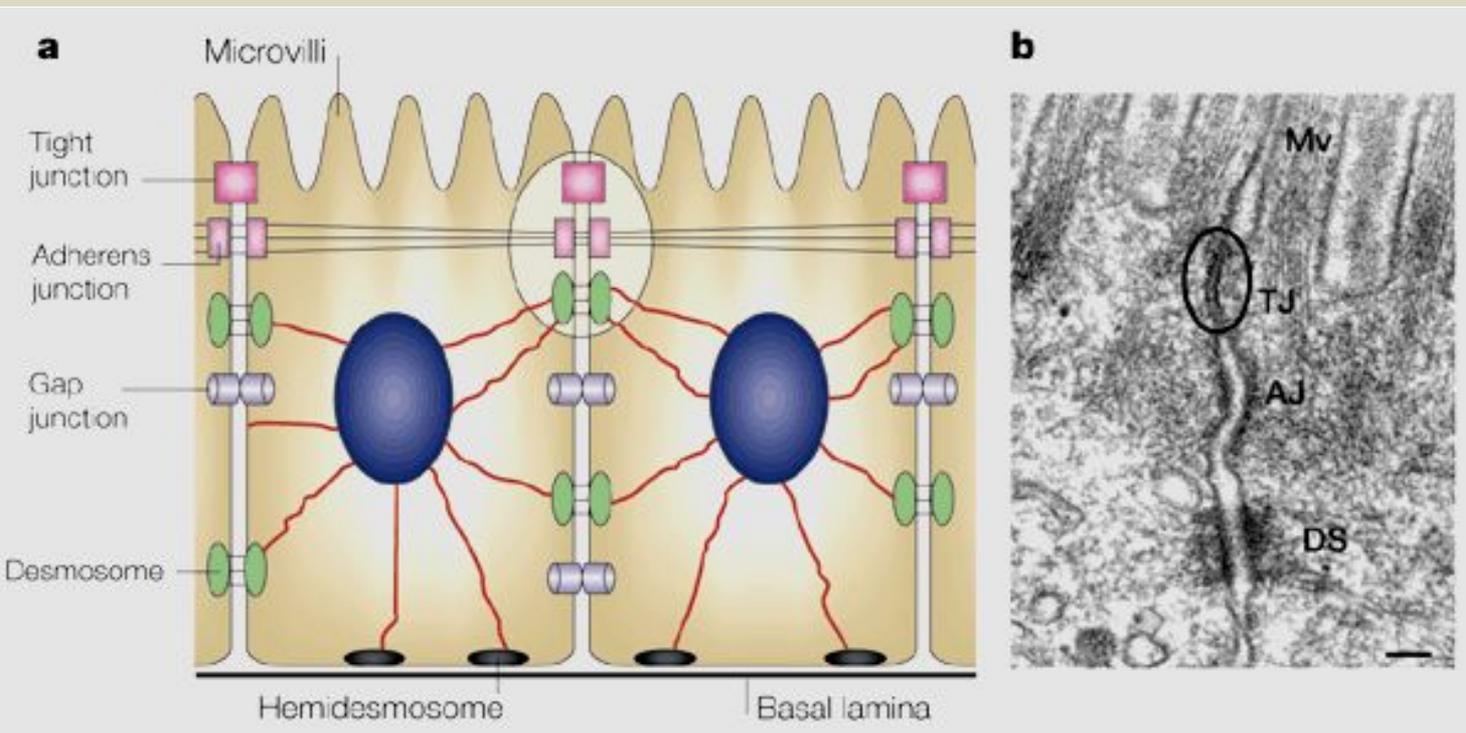
ПЛАН ЛЕКЦИИ.
1) Контактные взаимодействия
клеток.

2) Дистантные взаимодействия
клеток.

1 вопрос:

**Контактные
взаимодействия клеток.**

Роль межклеточных контактов в многоклеточном организме:



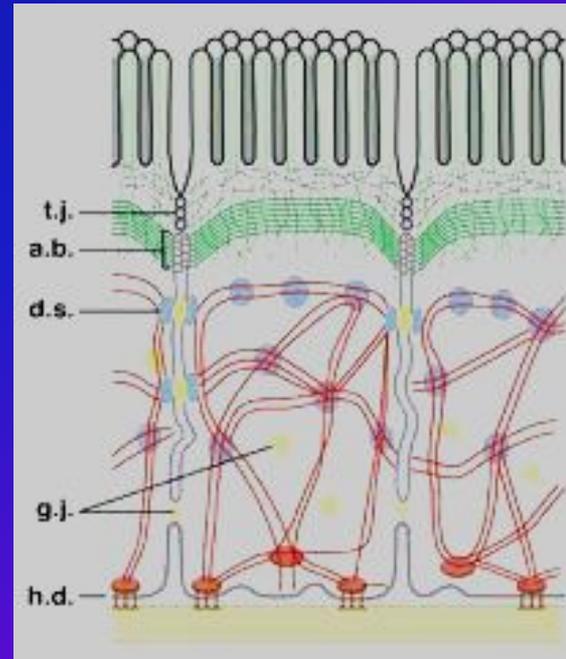
Существование отдельных жидкостных компартментов (сред) с разным молекулярным составом является важным для развития и поддержания многоклеточны

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

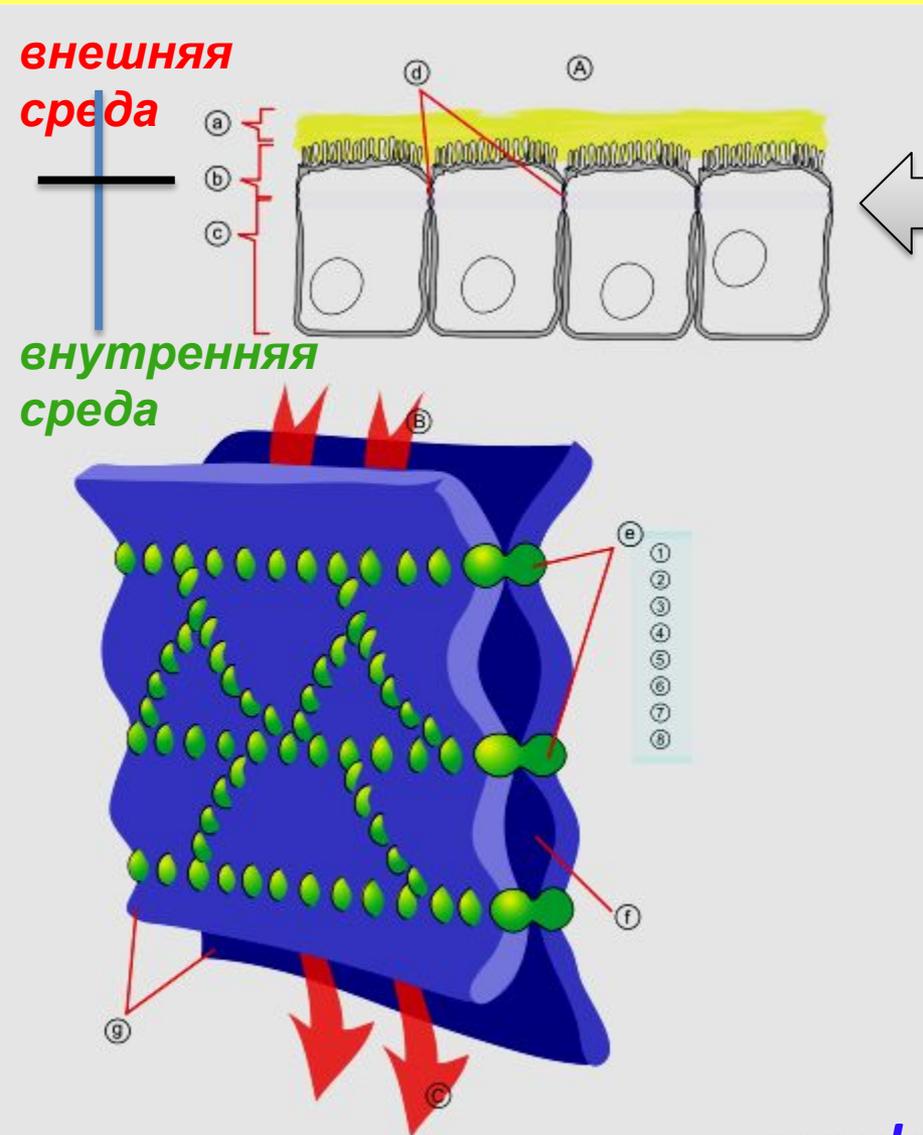
```
graph TD; MKK[МКК] --- C1[1. Замыкающие (плотные) контакты]; MKK --- C2[2. Адгезивные (прикрепительные) контакты]; MKK --- C3[3. Коммуникативные (проводящие) контакты];
```

1.
Замыкающие
(плотные)
контакты

2. Адгезивные
(прикрепитель-
ные)
контакты

3. Коммуника-
тивные
(проводящие)
контакты

I. Замыкающие (плотные) контакты:

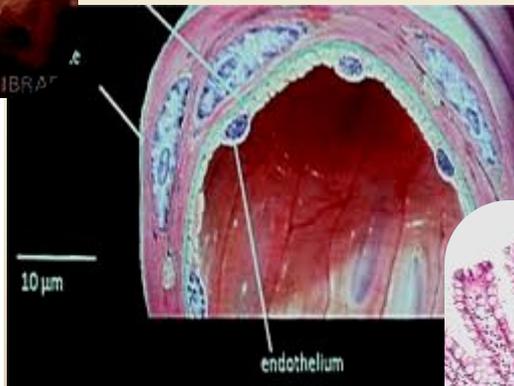
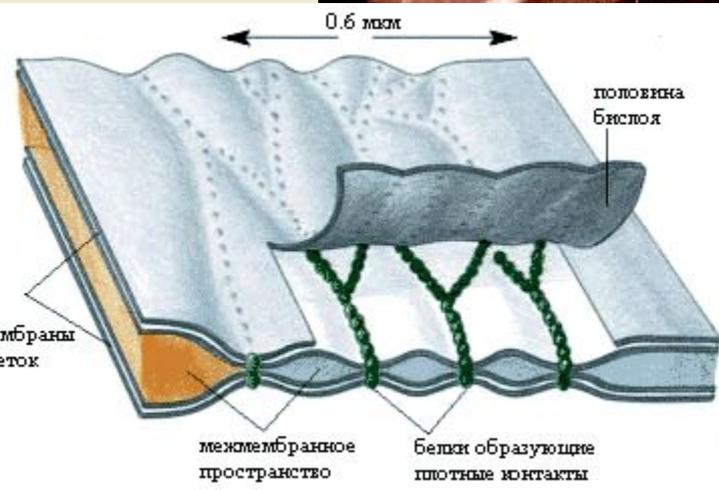
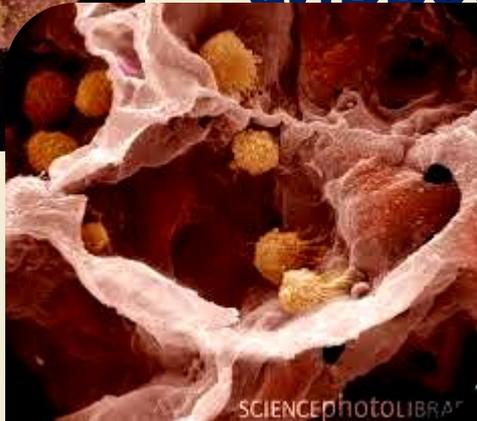
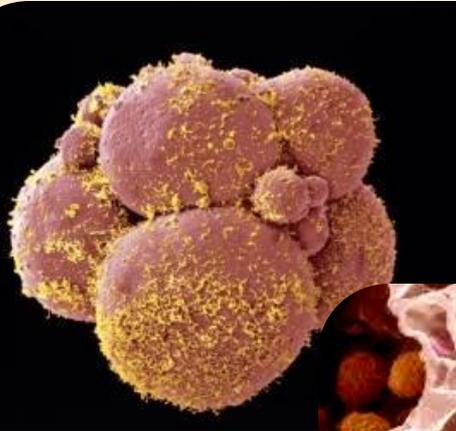


- формируют в слое клеток **барьер проницаемости**, разделяющий различные по химическому составу среды (например, внешнюю и внутреннюю среды) и препятствующий проникновению веществ через межклеточные пространства.

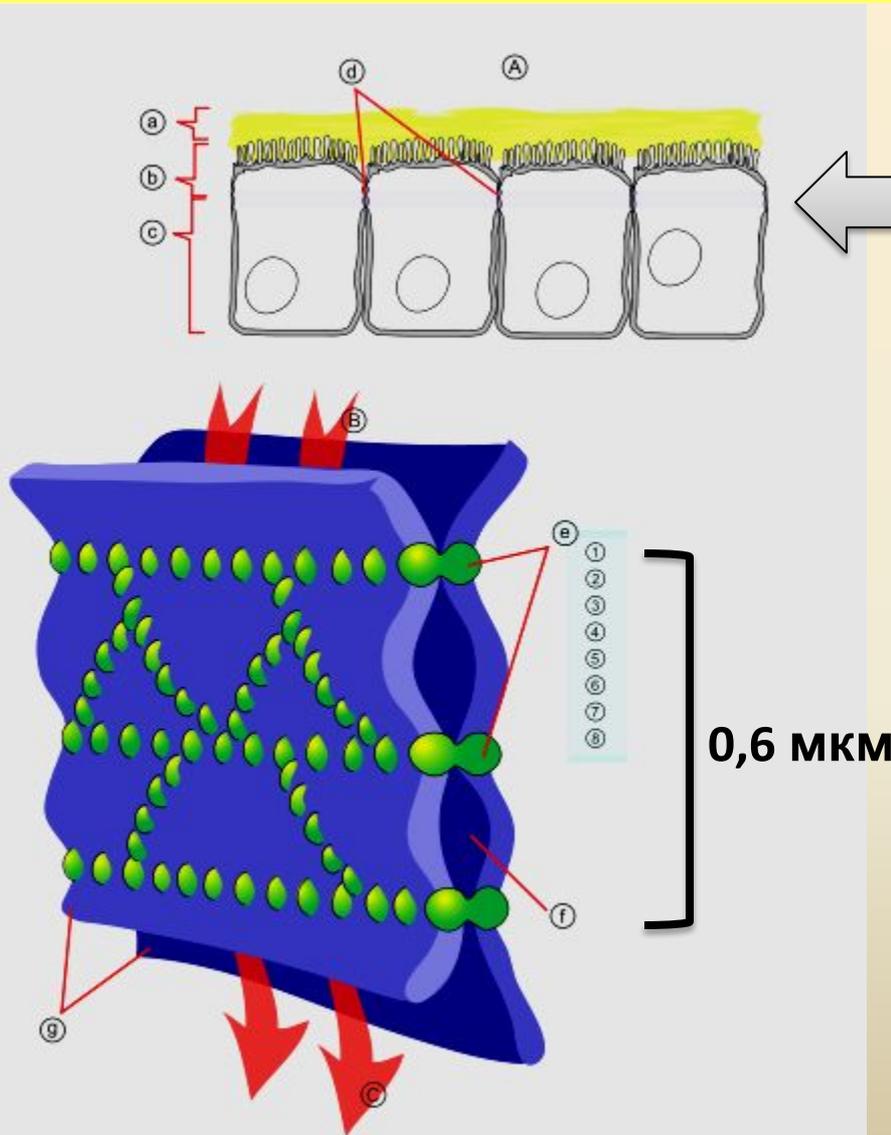
zonula occludens = **поясок**

Примеры замыкающих контактов:

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



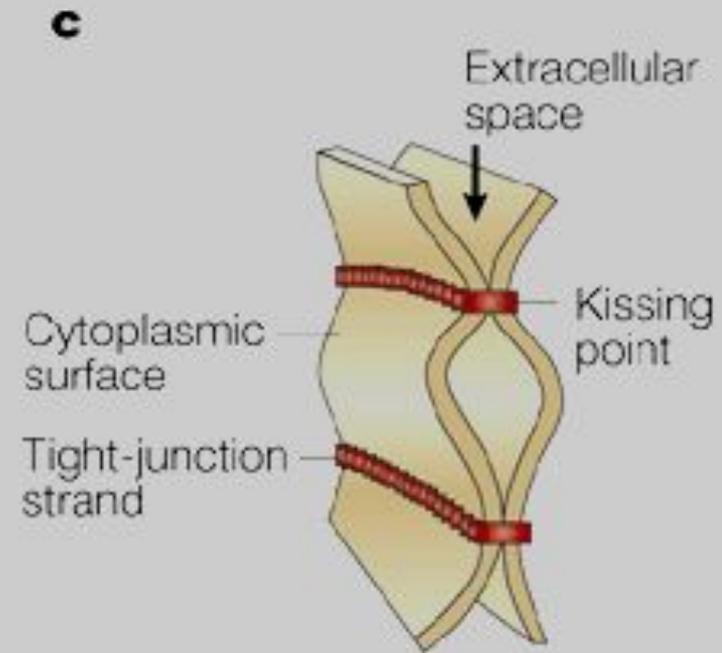
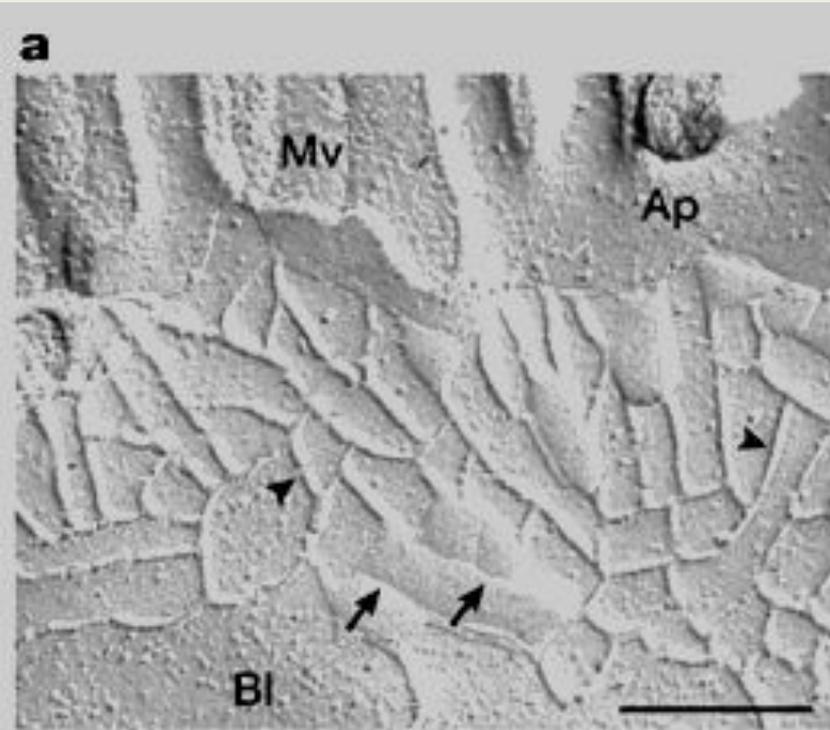
I. Замыкающие (плотные) контакты:



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

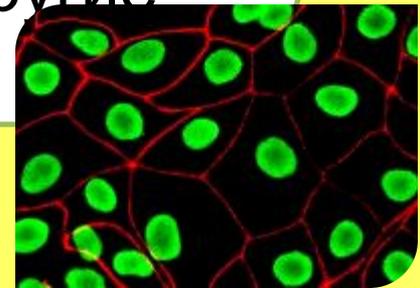
Замыкающие (плотные) контакты

КОНТАКТЫ

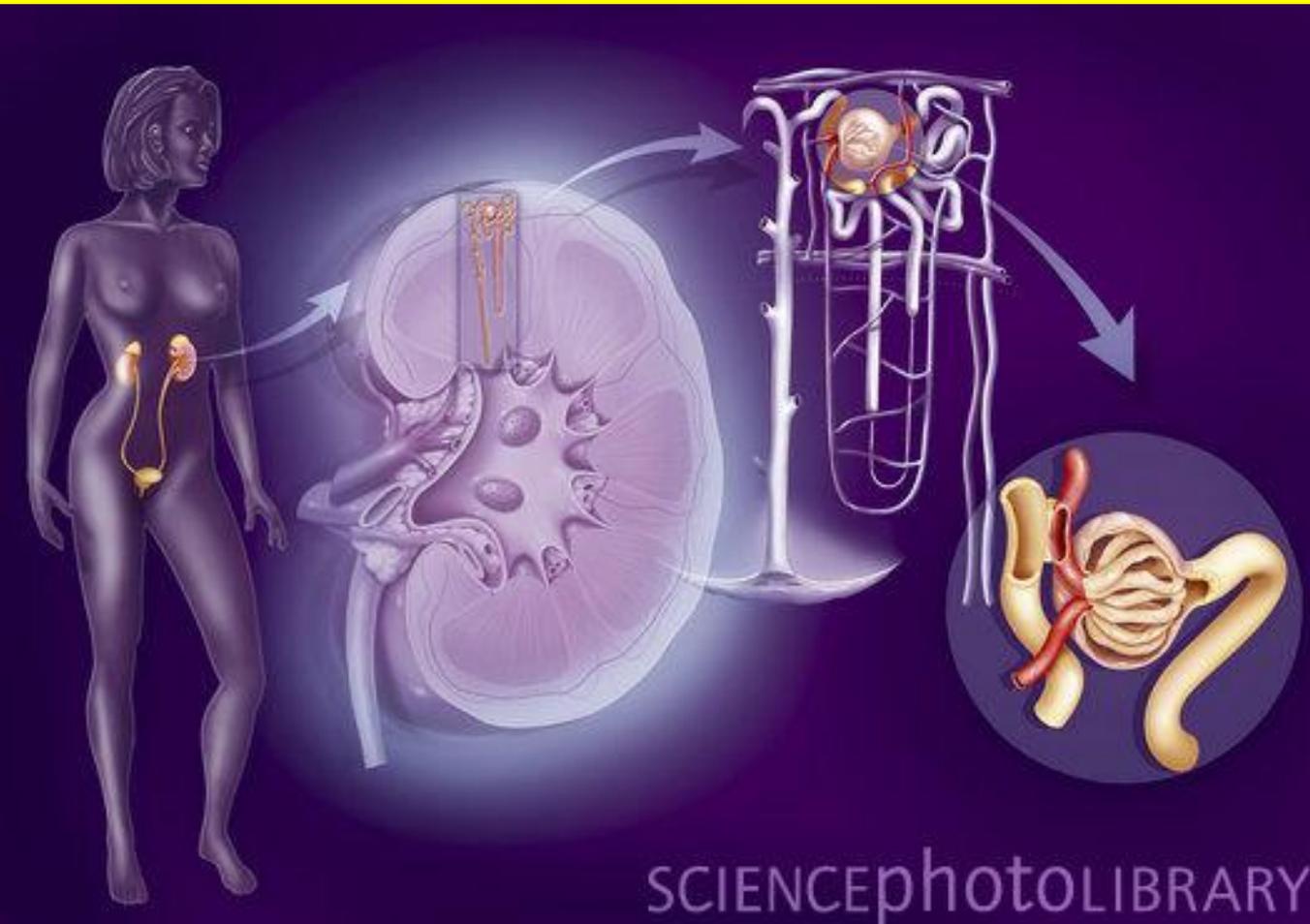


Функции плотных контактов:

- 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.

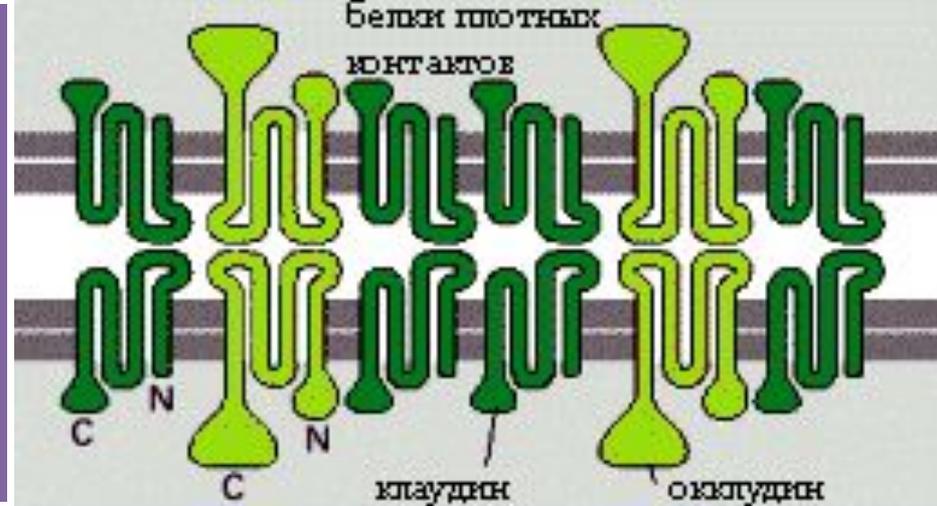


КОЛИЧЕСТВО ПЛОТНЫХ КОНТАКТОВ КОРРЕЛИРУЕТ С ПРОНИЦАЕМОСТЬЮ ЭПИТЕЛИЕВ.

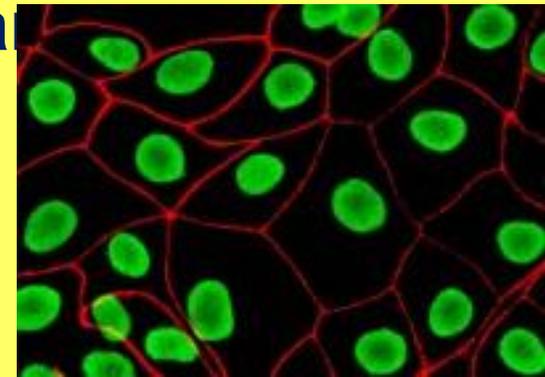


- Эпителии с небольшим числом ПК (почечные канальцы нефрона) более проницаемы для воды и растворов, чем эпителии с многочисленными ПК (мочевой пузырь).

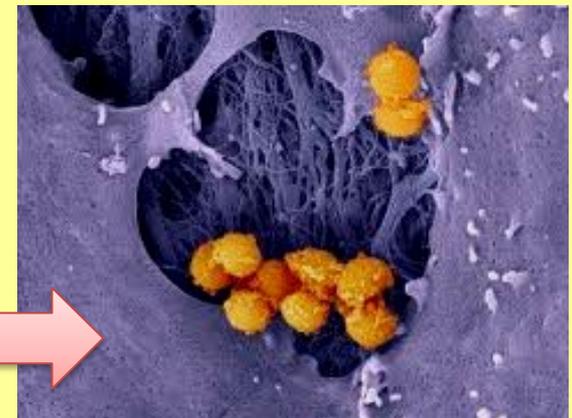
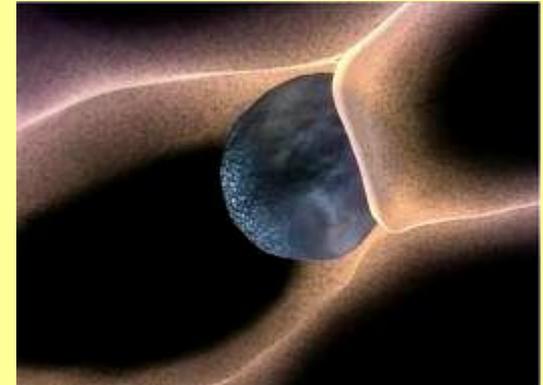
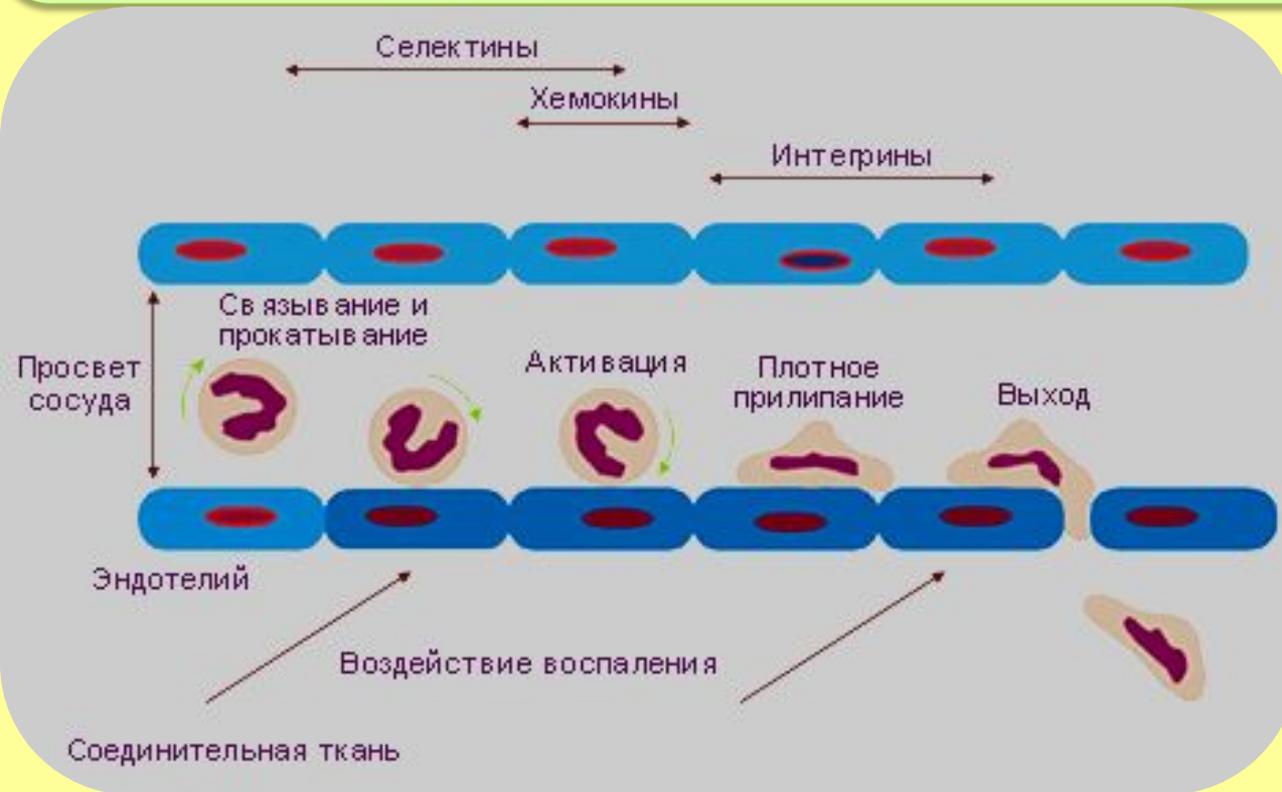
ПЛОТНЫЕ КОНТАКТЫ:



- 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).

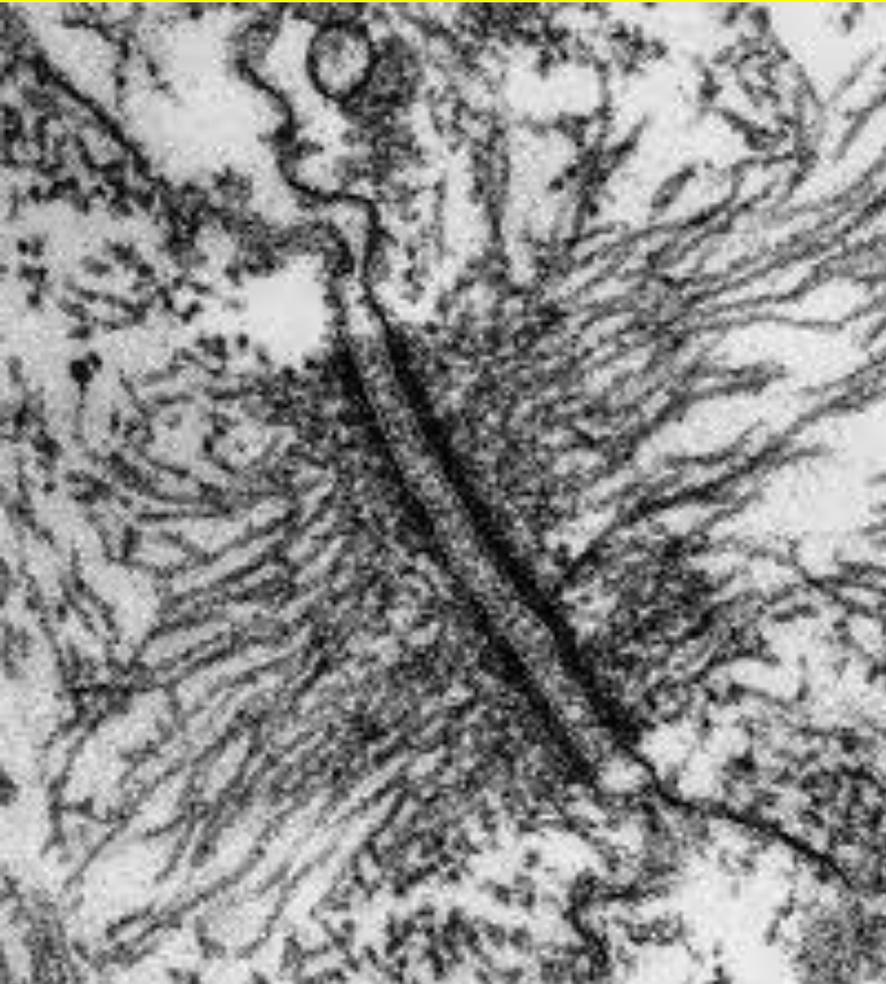


Транс-эндотелиальная миграция клеток: норма и патология ...



Золотистый стафилококк проделывает тоннель в эндотелии капилляров.

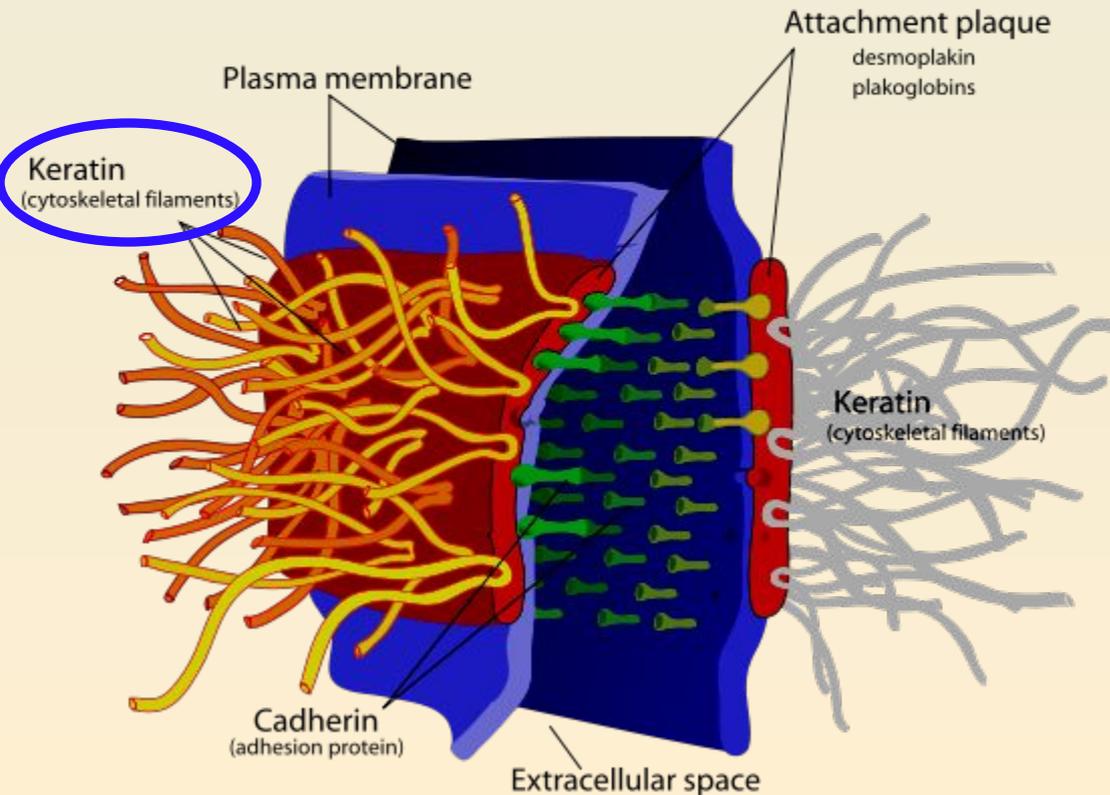
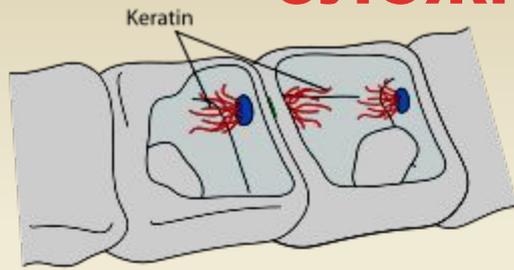
II. Адгезивные (прикрепительные) контакты



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).

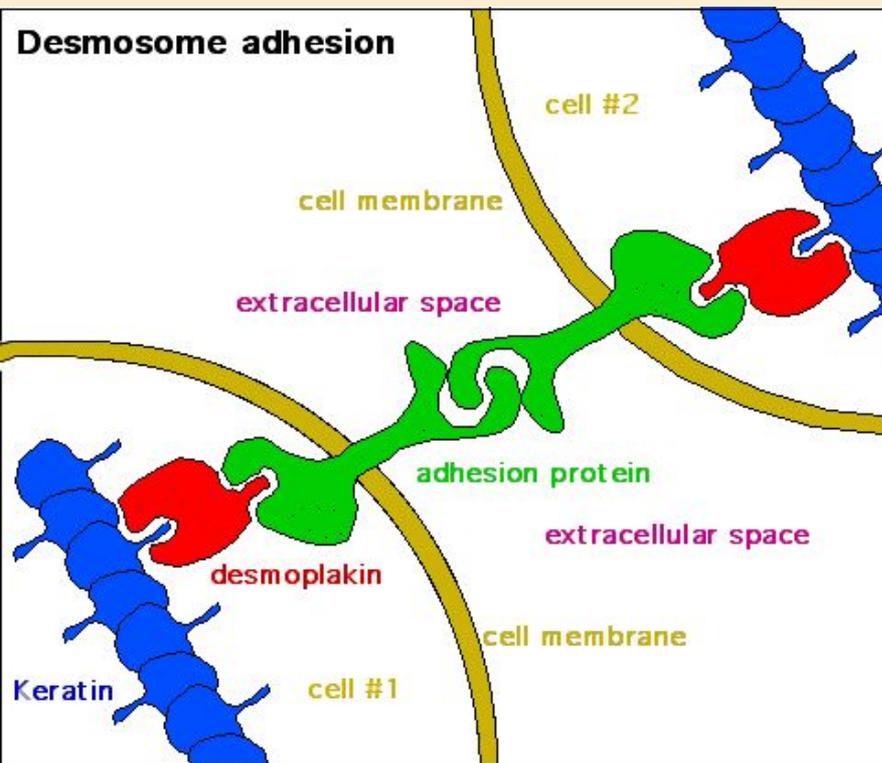
2.1. Десмосома – самый распространённый и сложноорганизованный МКК:



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,

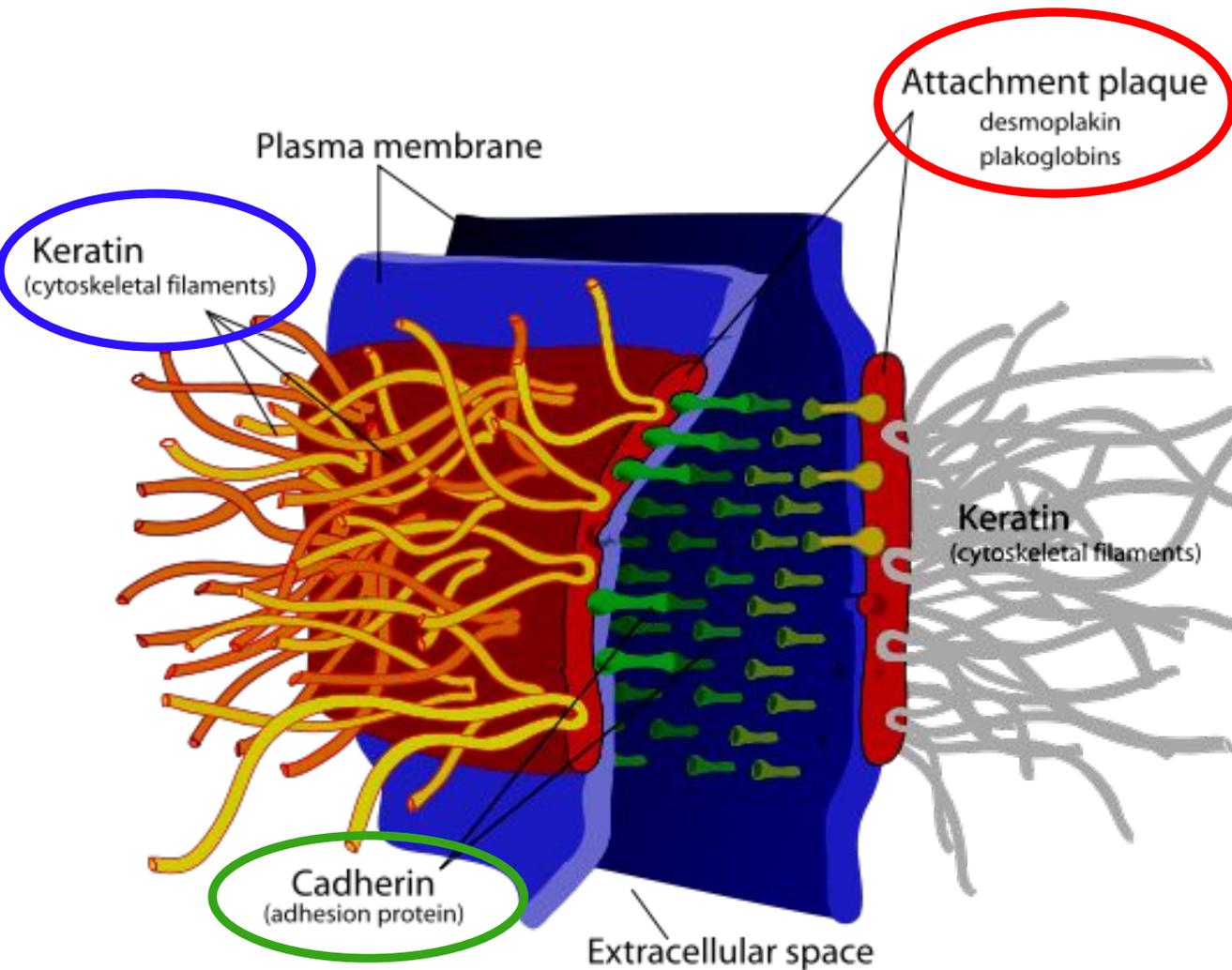
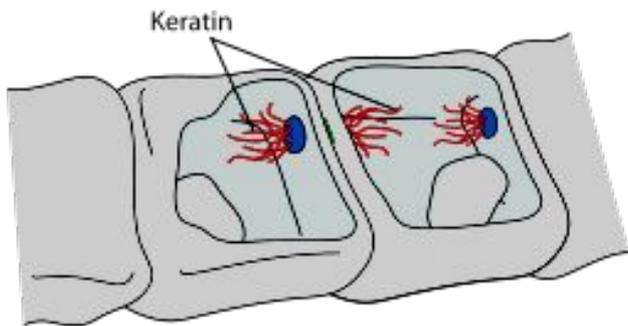
Ультраструктура десмосомы:



Десмосома = пятно
слипания (macula adherens)

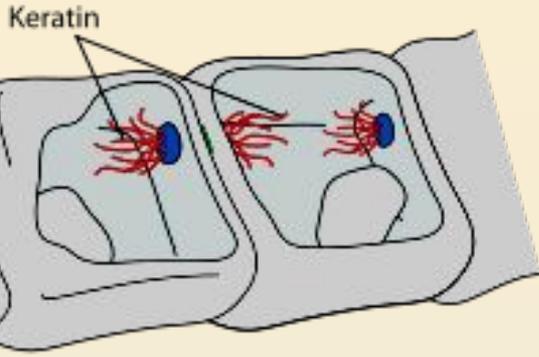
- Десмосома в примембранном пространстве представлена пластинкой прикрепления, состоящей из 12 типов **адапторных белков** (десмоплакин), которые
- 2 соединены с промежуточными филаментами.
- 3
- **Белки клеточной адгезии**, формирующие десмосомы - кадгерины, являются трансмембранными Ca^{2+} - связывающими белками; обеспечивают **гомофильное соединение клеток**, когда между собой соединяются две одинаковые по строению

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).

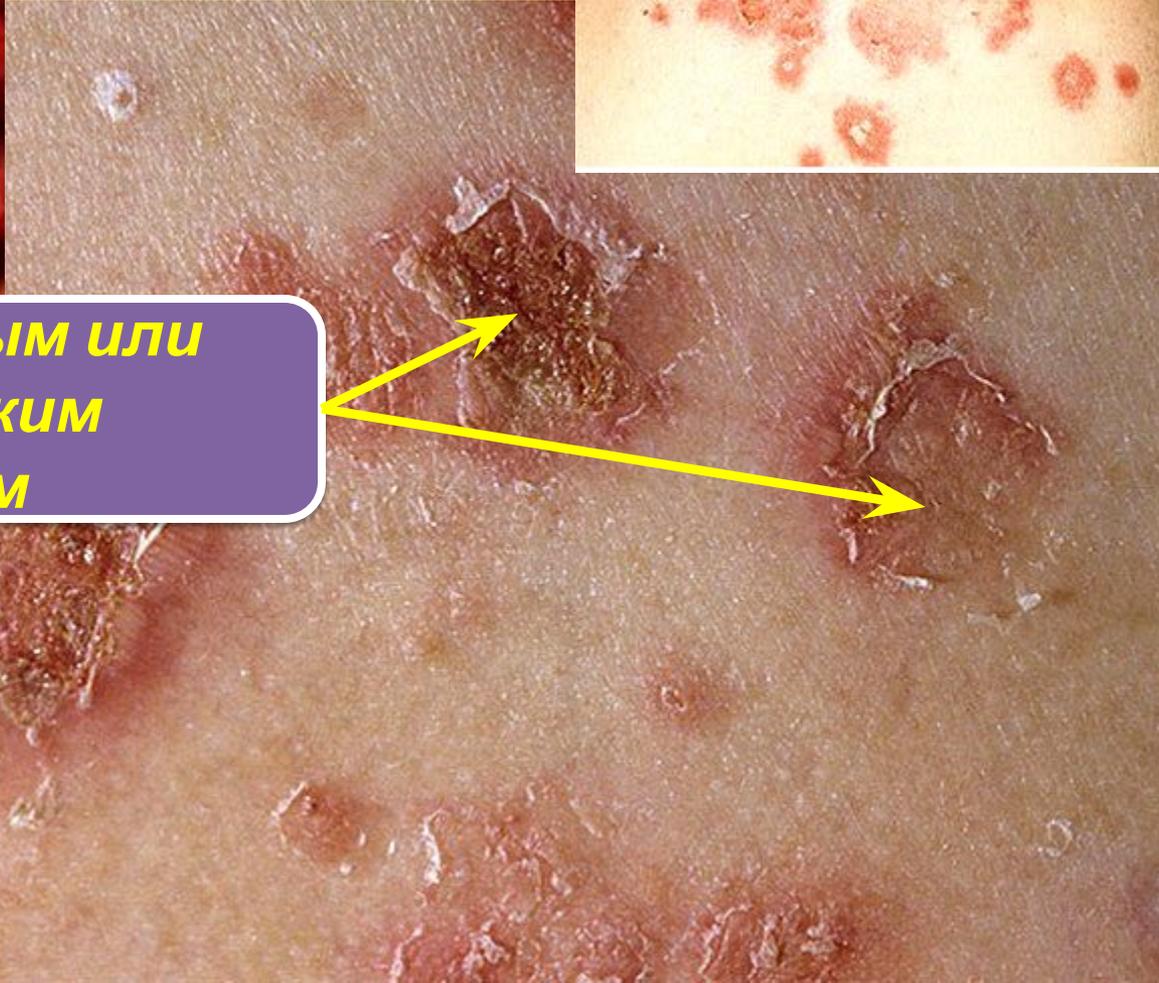


- Существуют 3 типа десмосом - точечные, опоясывающие и полудесмосомы (гемидесмосомы).
- **Точечная десмосома** представляет собой небольшую площадку (диаметром до 0,5 мкм), соединяющую мембраны двух соседних клеток. Количество точечных десмосом на одной клетке может достигать 2.000.
- **Полудесмосомы**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

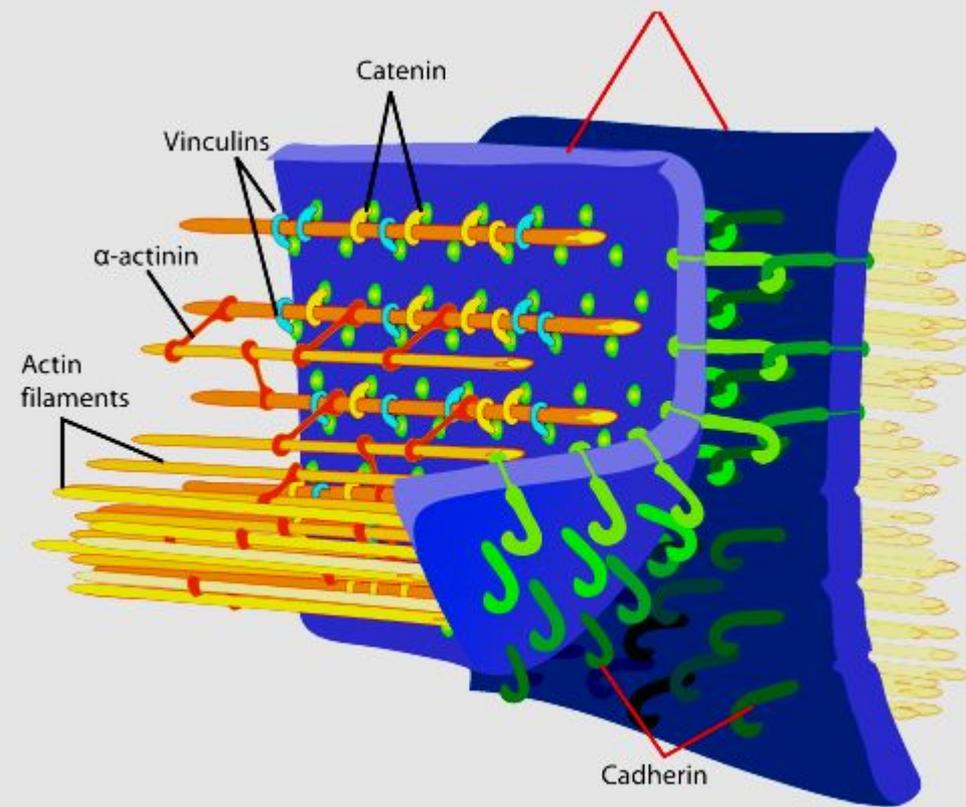
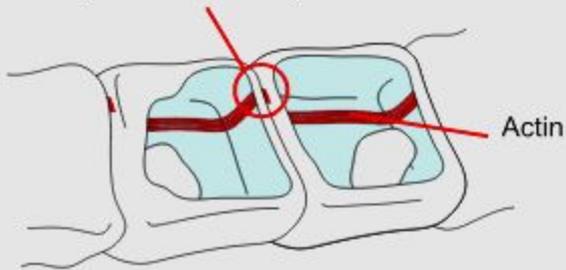
СИМПТОМЫ ПУЗЫРЧАТКИ:



*Пузыри с серозным или
геморрагическим
содержимым*

2.2. Поясок слипания:

Adherens Junctions
(Zonula adherens)

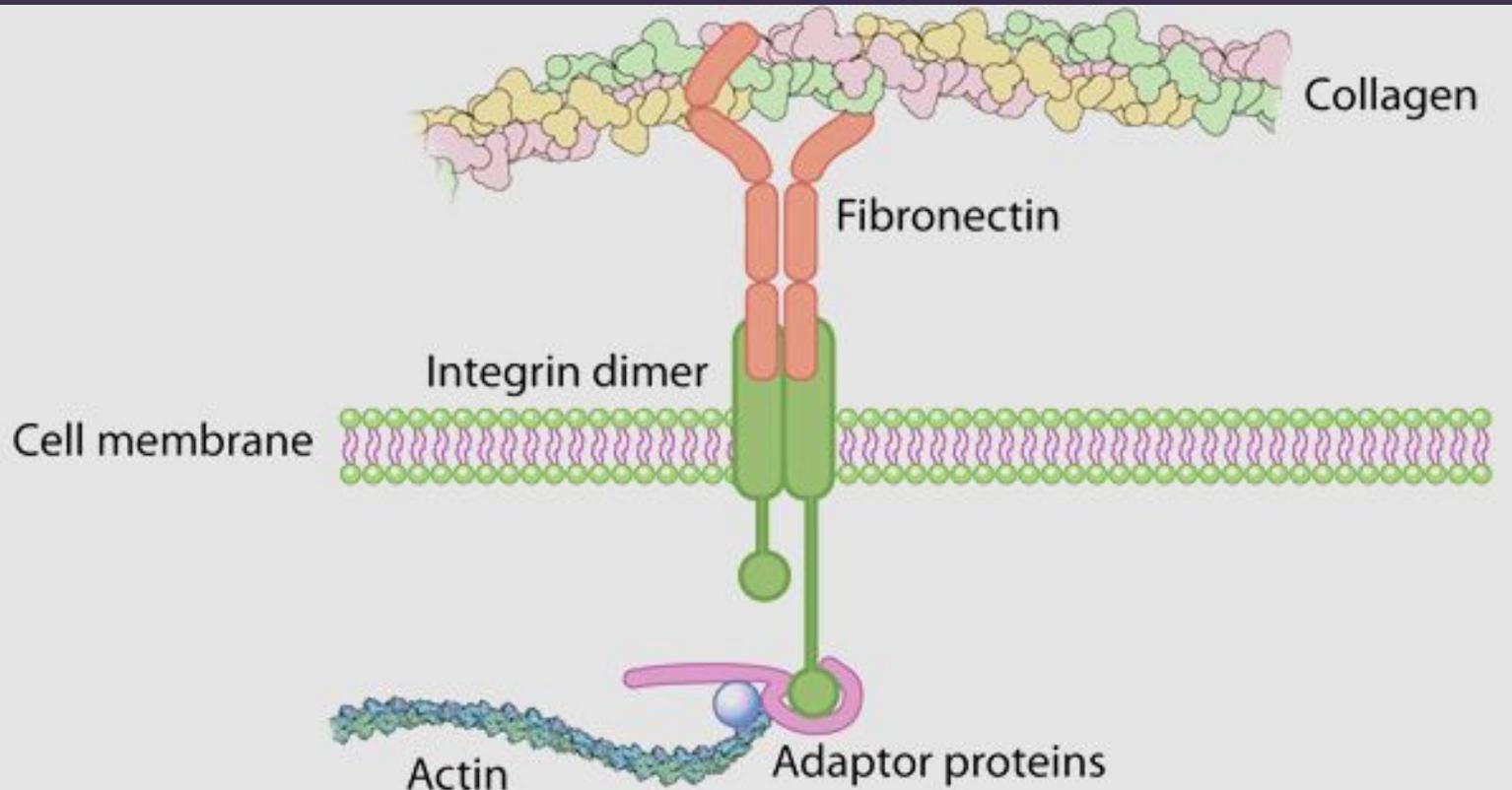


Zonula adherens =
поясок слипания

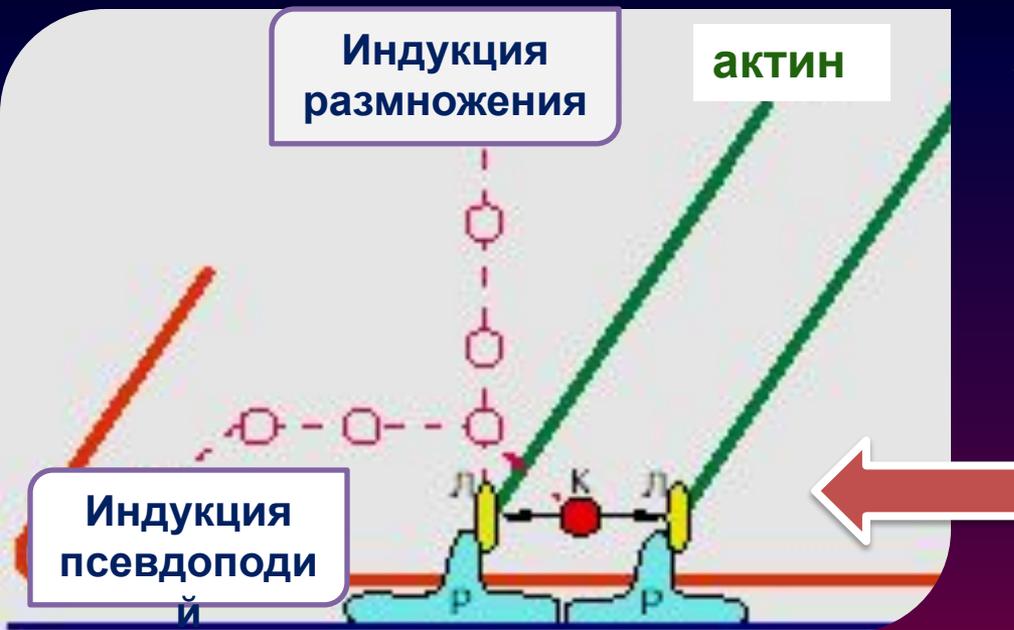
- Целиком окружает клетку и обеспечивает прилипание (адгезию) соседних клеток.
- Со стороны цитоплазмы формируется электронно-плотными пластинками, состоящими из **актиновых филаментов**, «пришитых» к плазмолемме вспомогательными **адапторными белками** (α -актинин, винкулин, катенин).
- В межмембранном 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

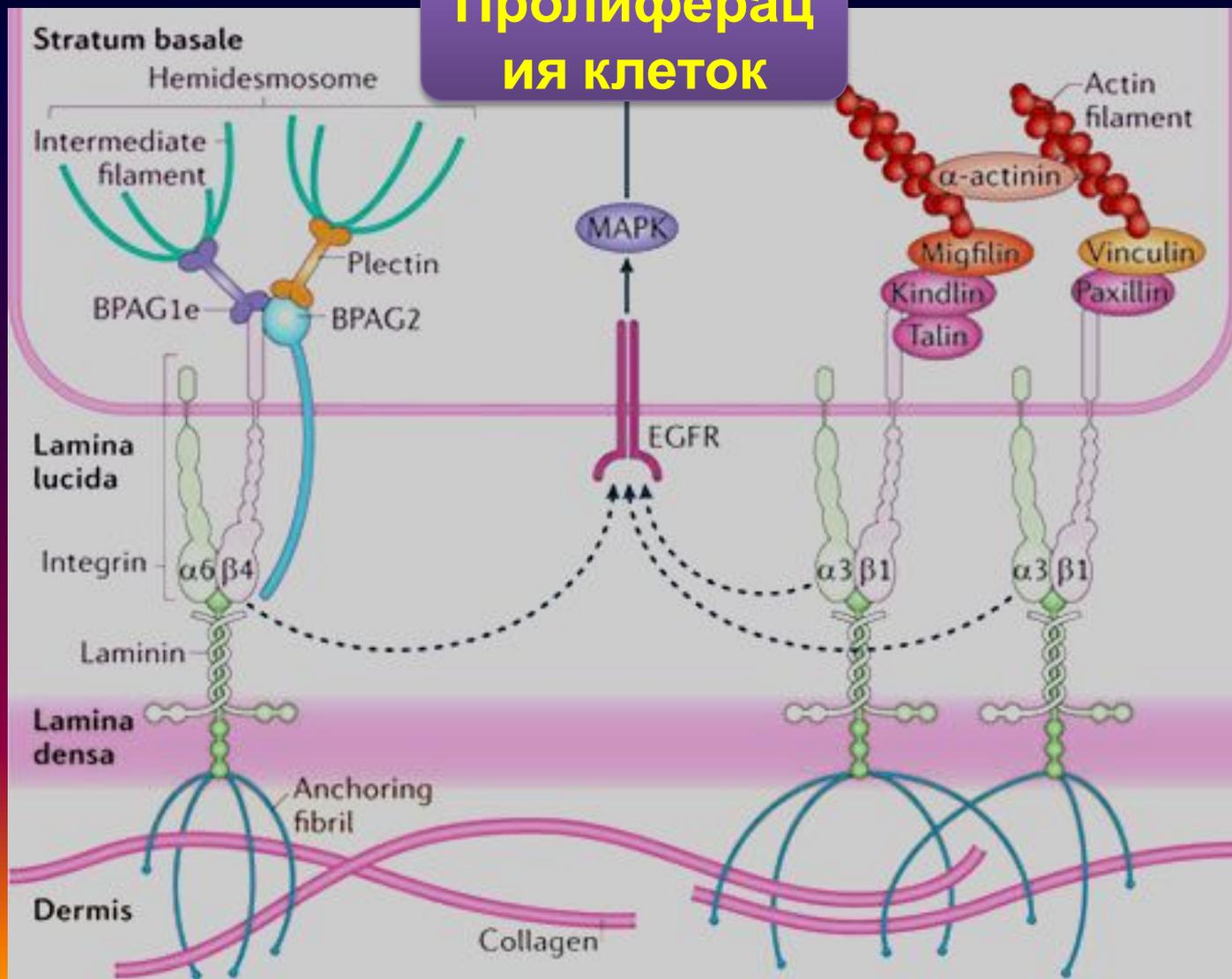


- В фокальных контактах содержатся также специальные регуляторные белки (киназы - K), которые могут менять состояние и прочность контакта.

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

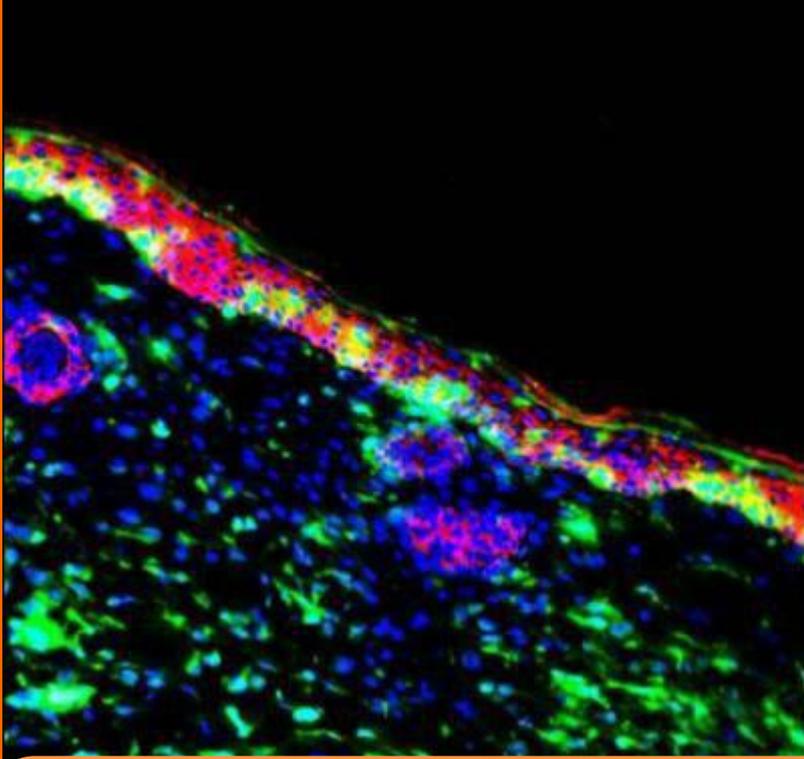


МКК И ПОВЕДЕНИЕ КЛЕТОК

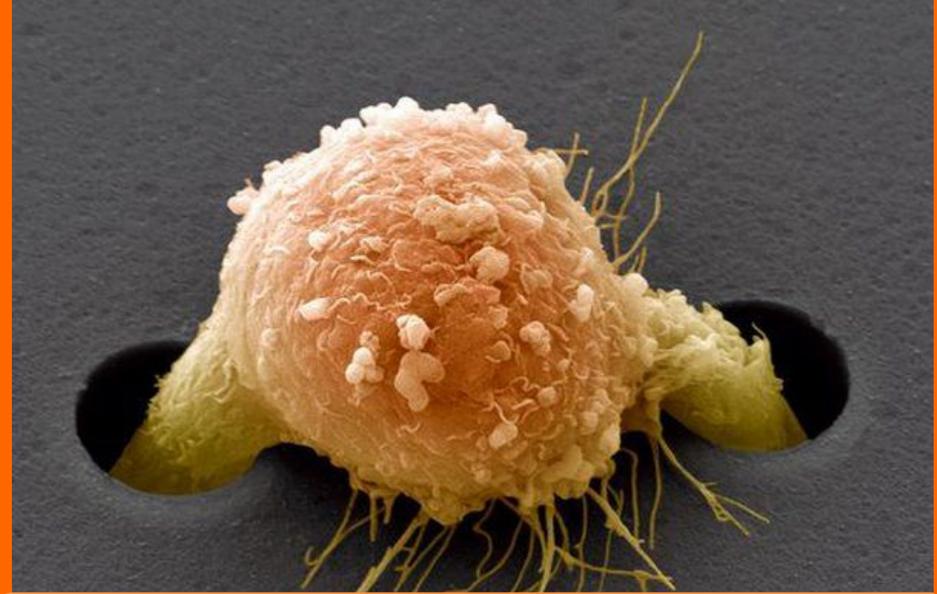
Сборка-разборка фокальных контактов (ФК) происходит за **10-120 мин**, и эти структуры типичны для относительно **медленно двигающихся клеток**.



Фокальные контакты – необходимое условие миграции клеток ...

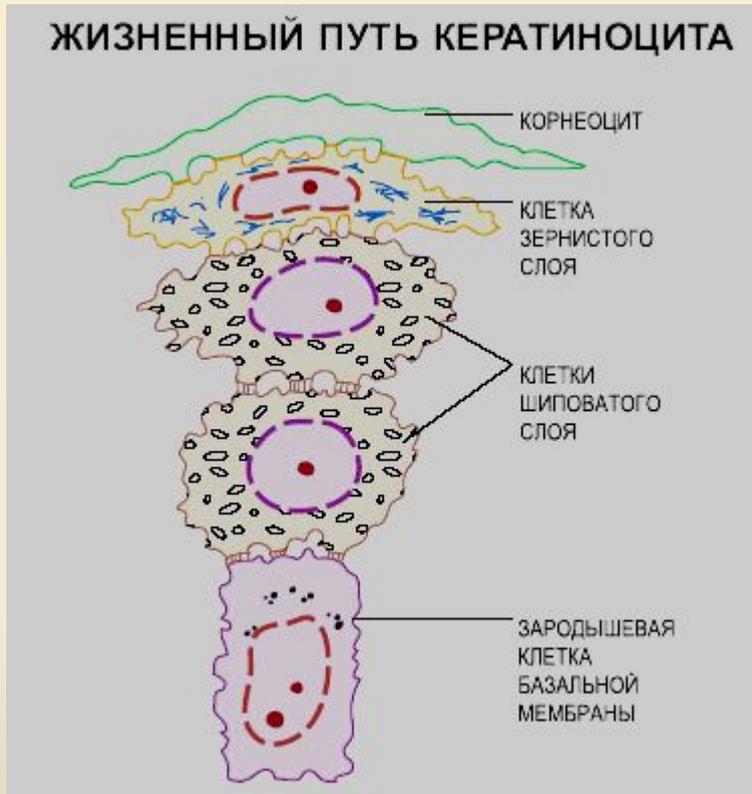


Клетки костного мозга – СМхК
(зеленый) способны регенерировать
кожу, в том числе верхний слой
эпидермиса (красный).



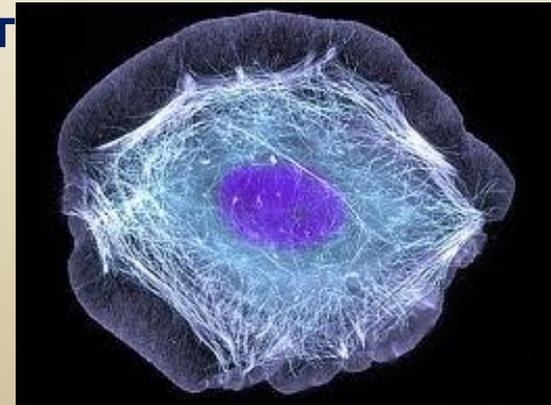
Миграция клетки рака молочной
железы.

Функции прикрепительных контактов:



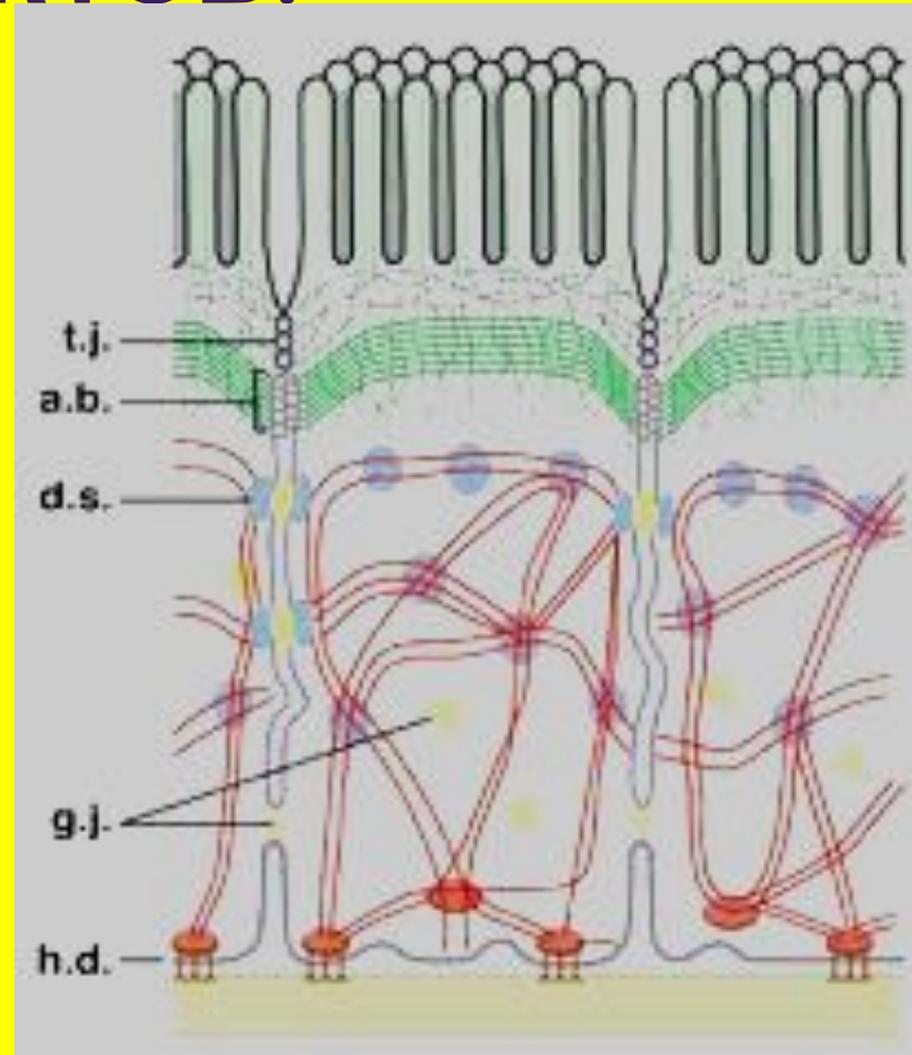
- Механически скрепляют клетки между собой, с межклеточным матриксом или базальной пластинкой.
- Стабилизируют цитоскелет, размеры и форму клеток; поддерживают структурную целостность ткани.
- Обеспечивают двигательные реакции клеток (амебоидное движение).
- Участвуют в клеточном сигналинге.

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

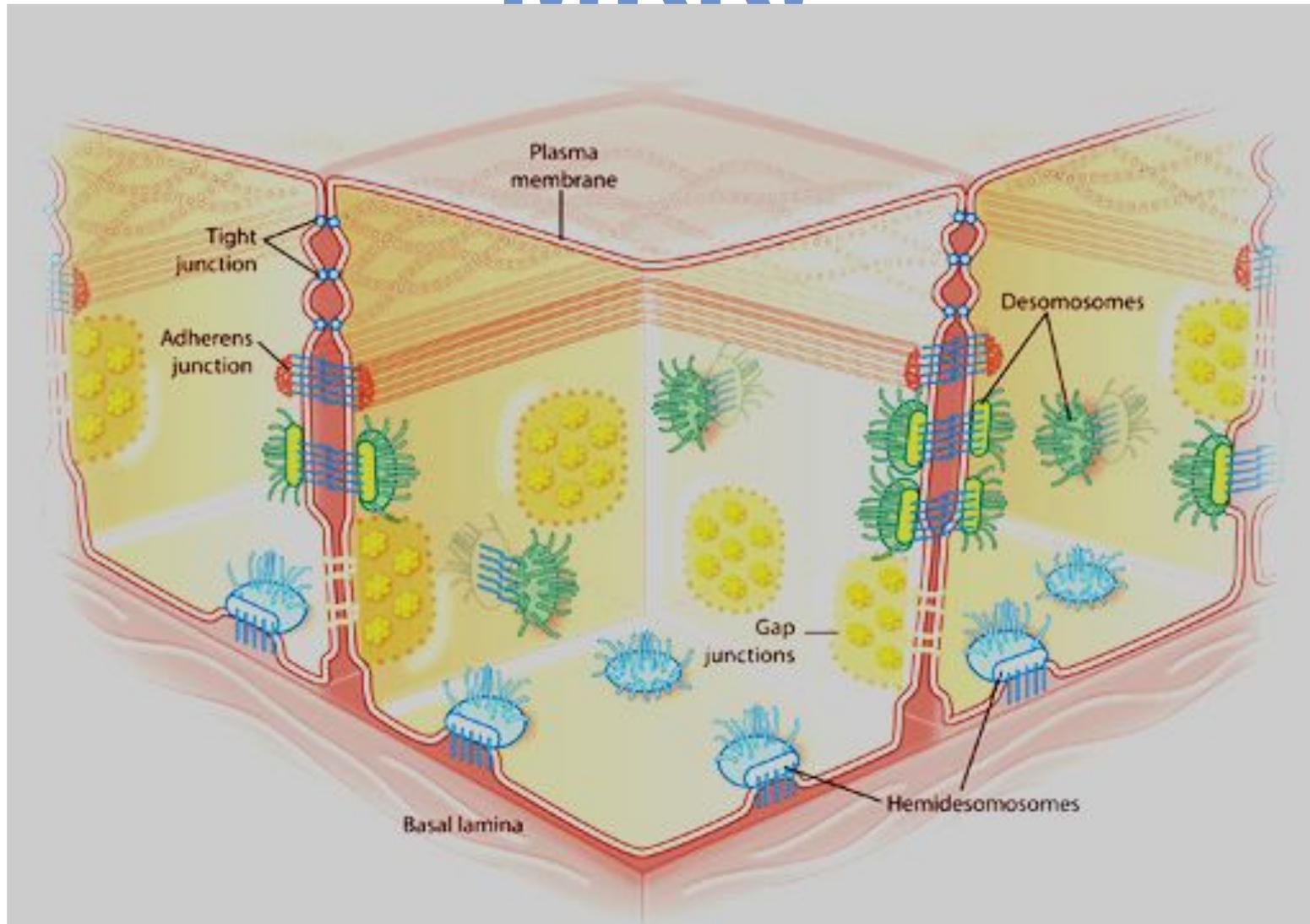
Фокальный
контакт

интегрины

- промежуточные филаменты
- актиновые микрофиламенты

МЕХАНИЧЕСКИЕ

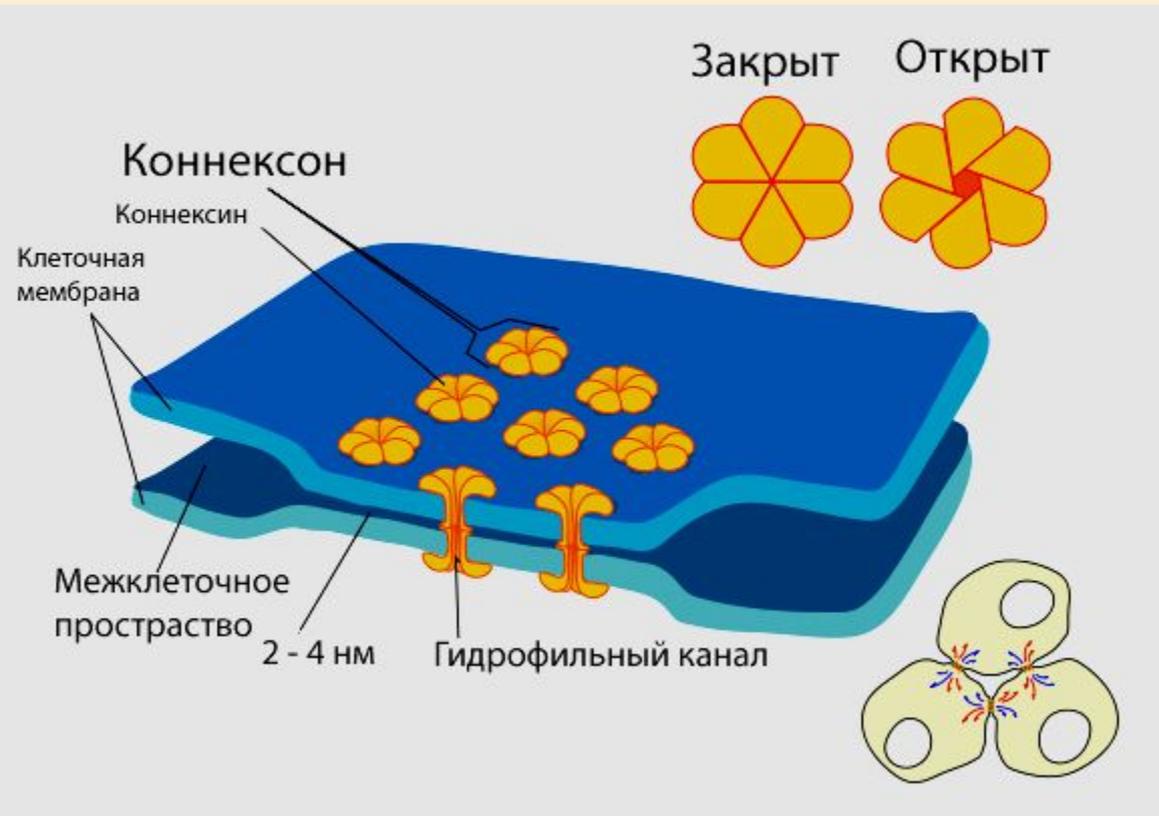
МКК:



III. Коммуникационные контакты:



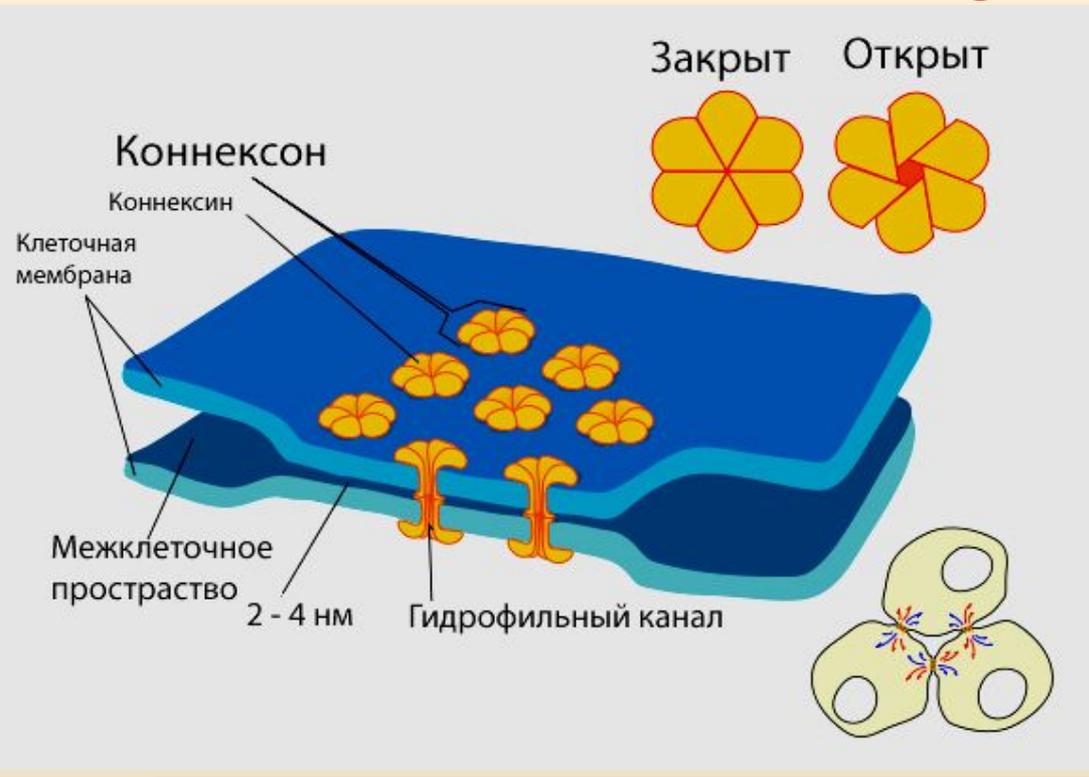
3.1. Щелевые контакты (нексусы):



- **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):

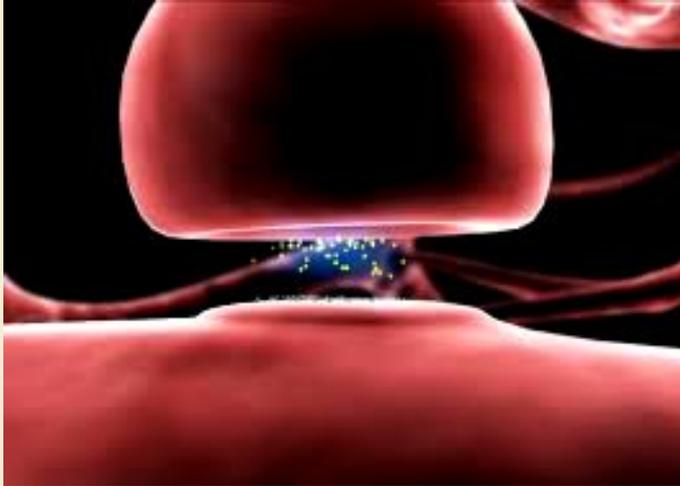


- Отдельные **коннексоны** (по несколько десятков и сотен) сосредоточены на ограниченных по площади участках мембран — бляшках (англ. plaque) диаметром 0,5-1 мкм.
- В области нексуса мембраны соседних клеток сближены, расстояние между ними составляет 2-4 нм.

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

Функции щелевых

контактов:



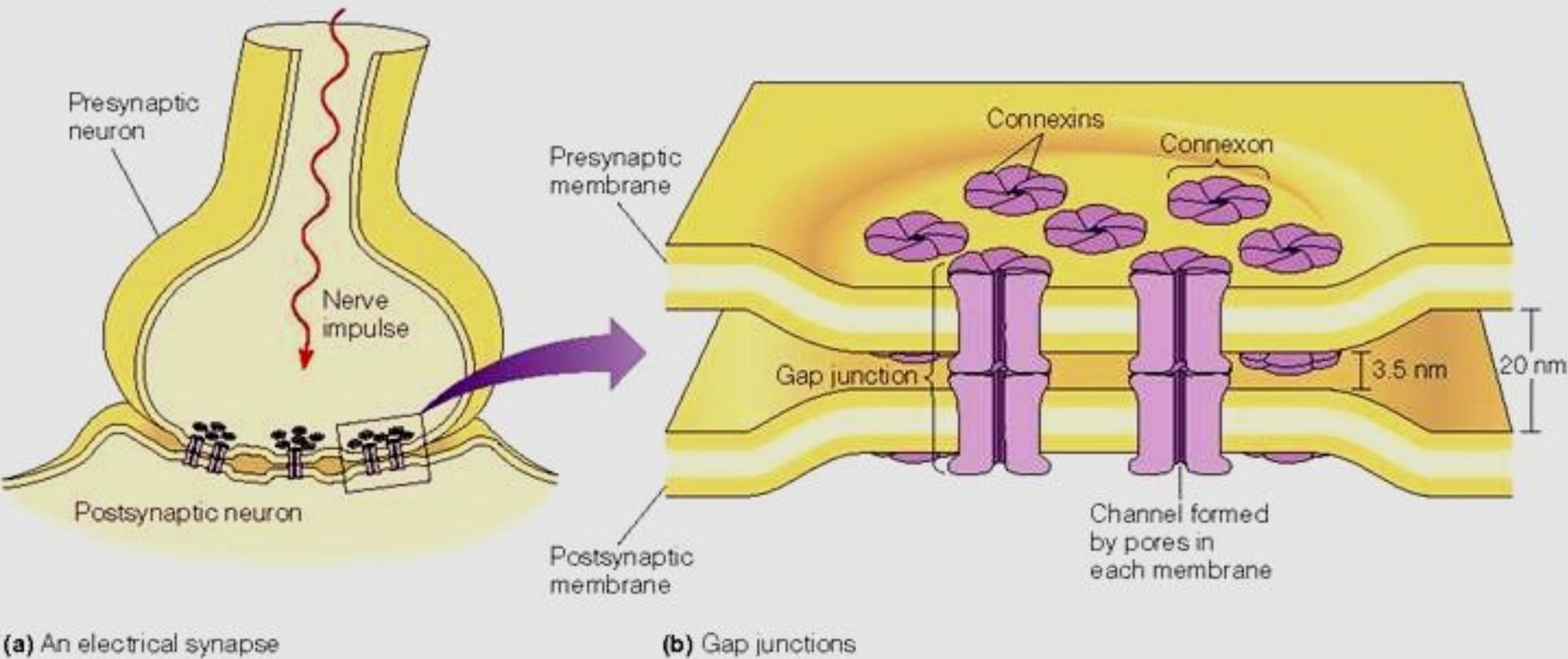
- В нервной системе щелевые контакты - один из способов передачи возбуждения между нейронами (электрический синапс).



- В сердце щелевые контакты соединяют кардиомиоциты для обеспечения синхронности сокращения

Электрическое сопряжение клеток

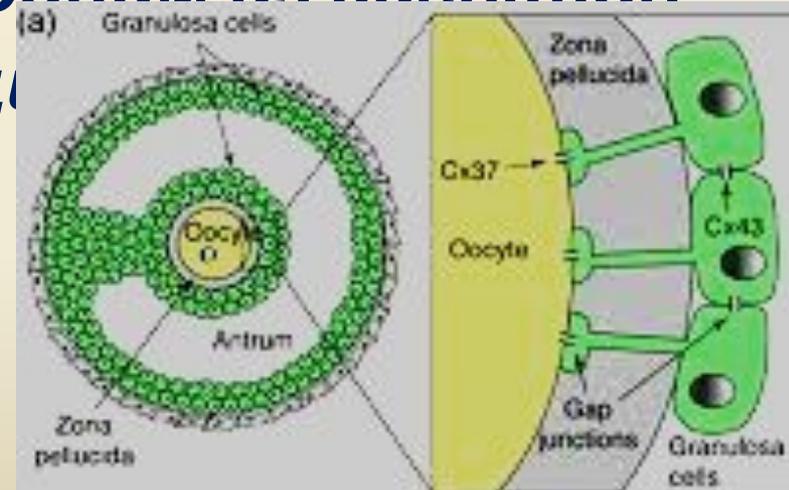
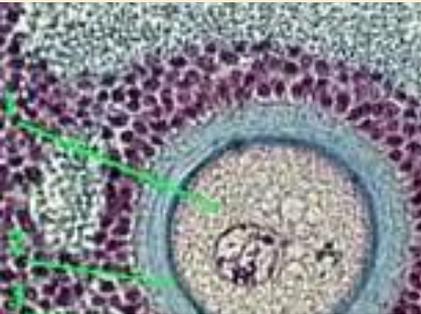
Электрический синапс ...



Функции щелевых

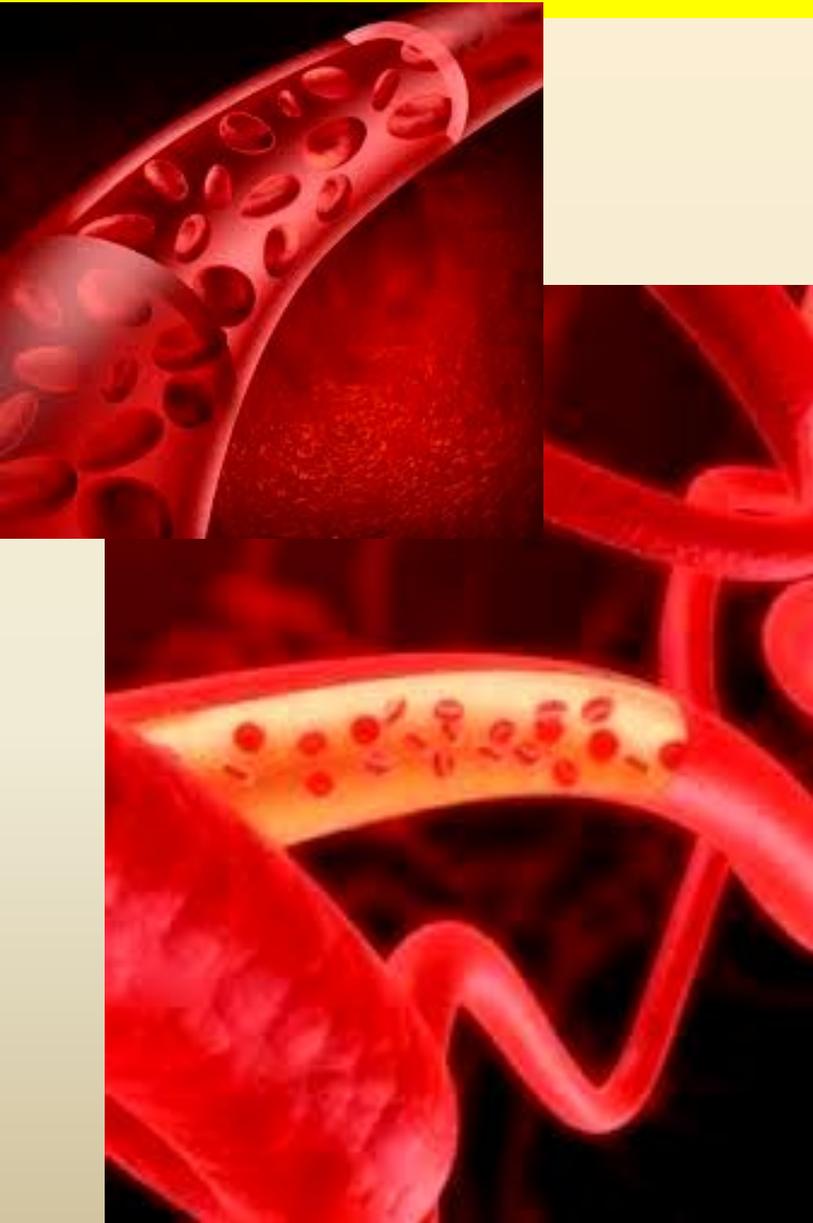
контактов:

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



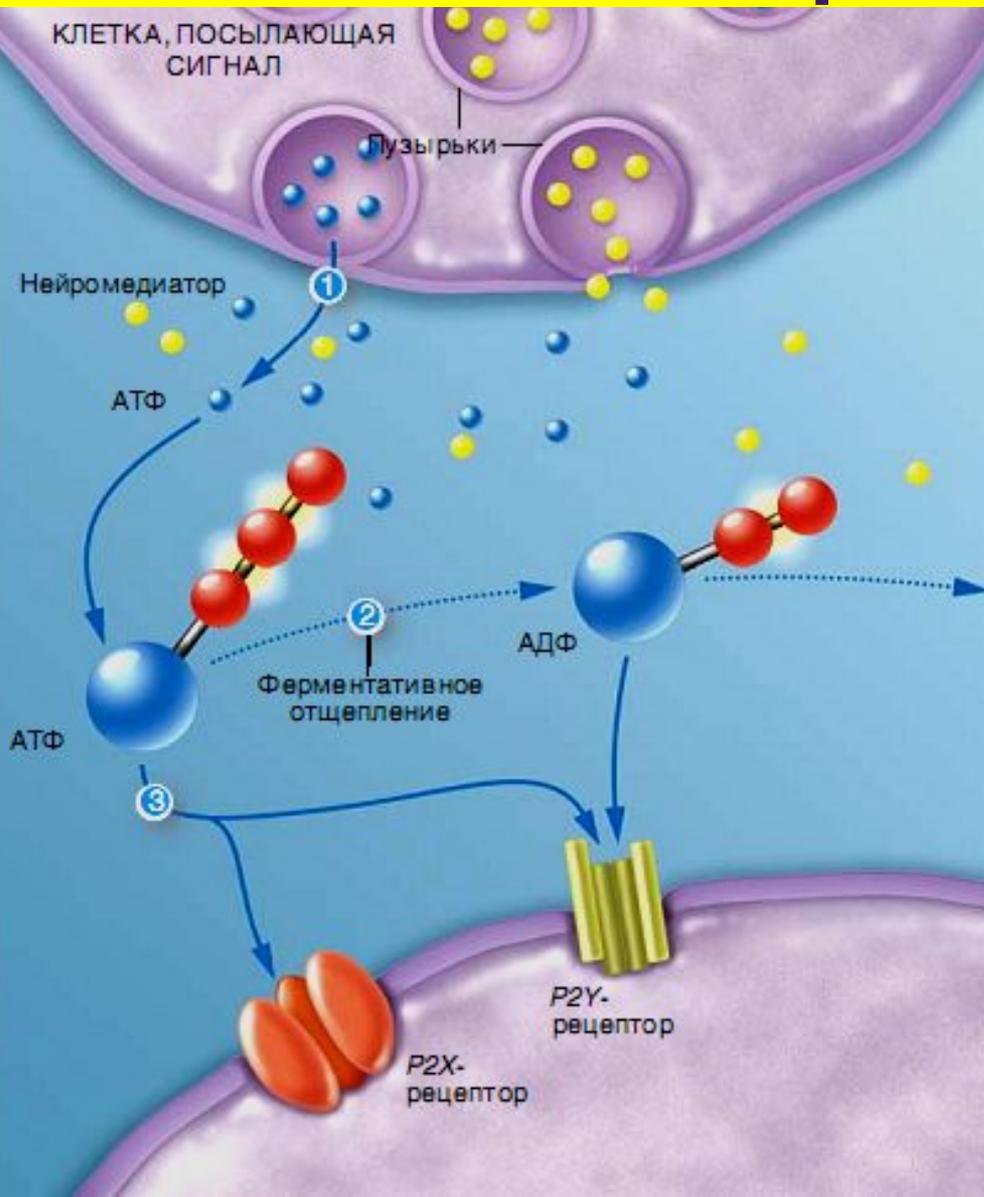
Химическое сопряжение клеток

Функции щелевых контактов:



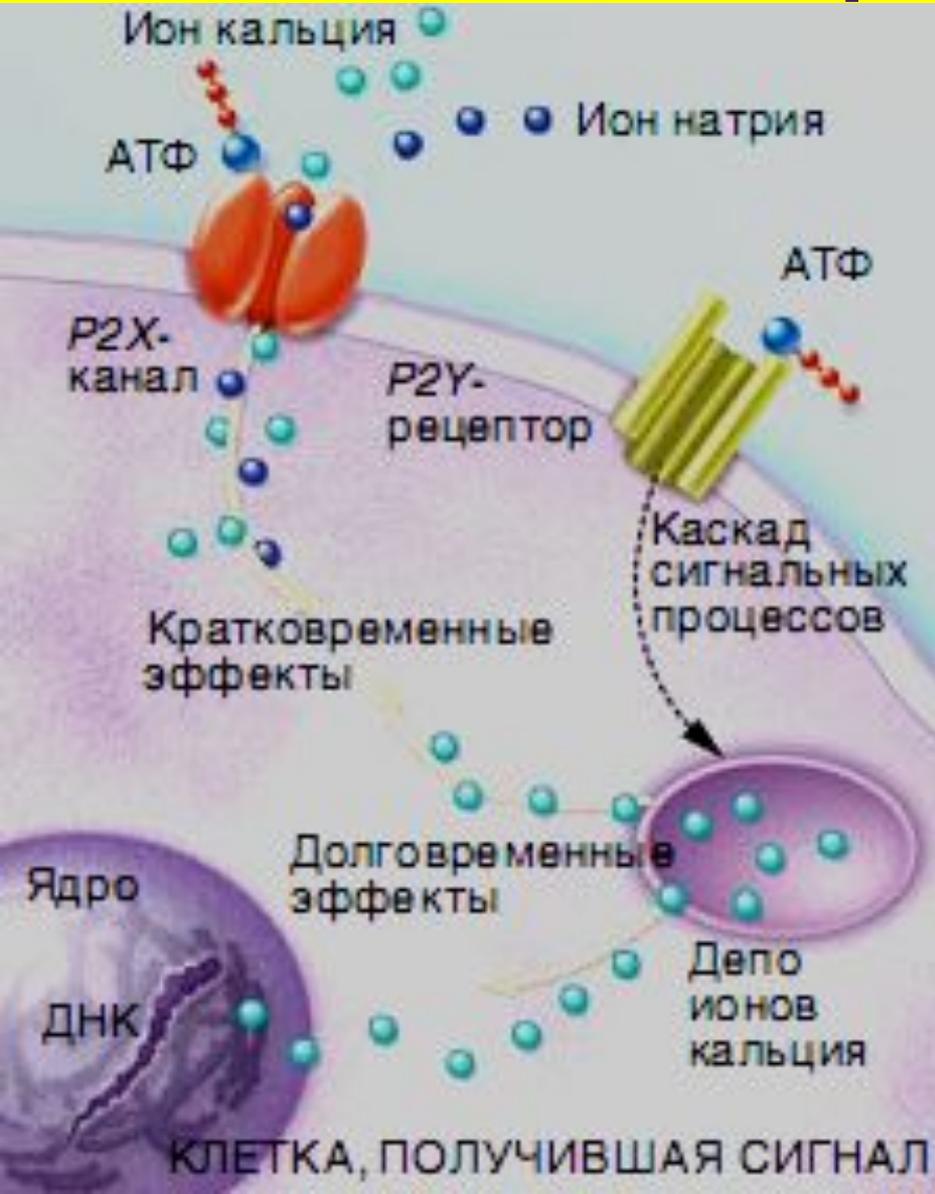
- **Значительную роль в функционировании организма играют так называемые *полунексусы* - "половинки" щелевых контактов, открытые в межклеточное пространство.**
- **Например, они участвуют в создании кальциевой волны в эндотелии, выпуская АТФ из клетки, что способствует поддержанию кровяного**

ПУРИНЭРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ



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

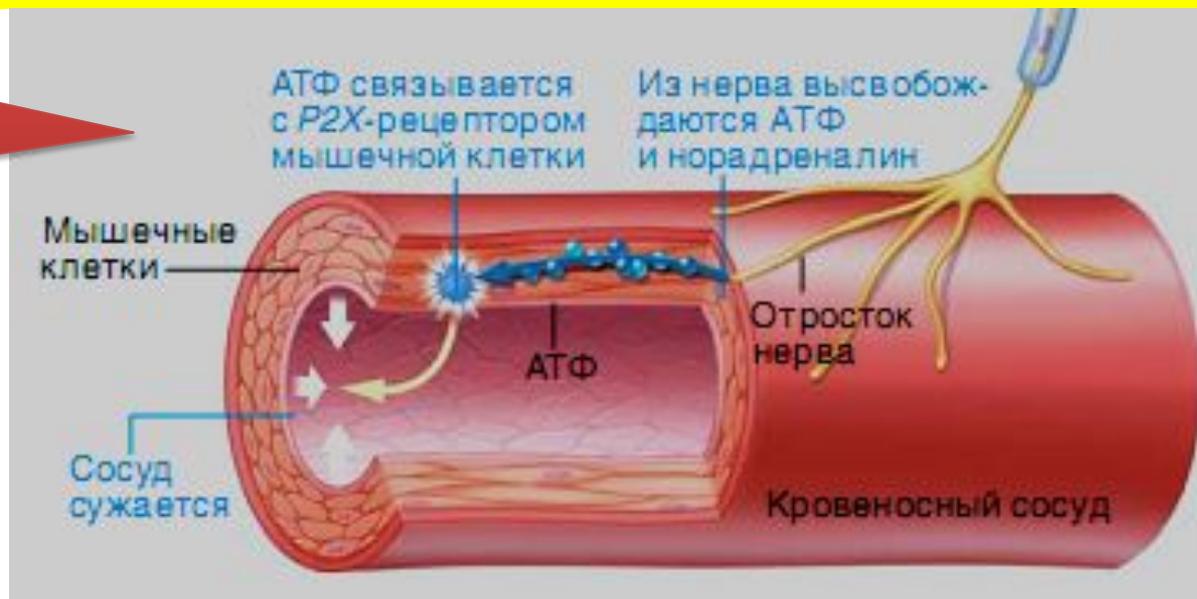
ПУРИНЭРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ



- **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).

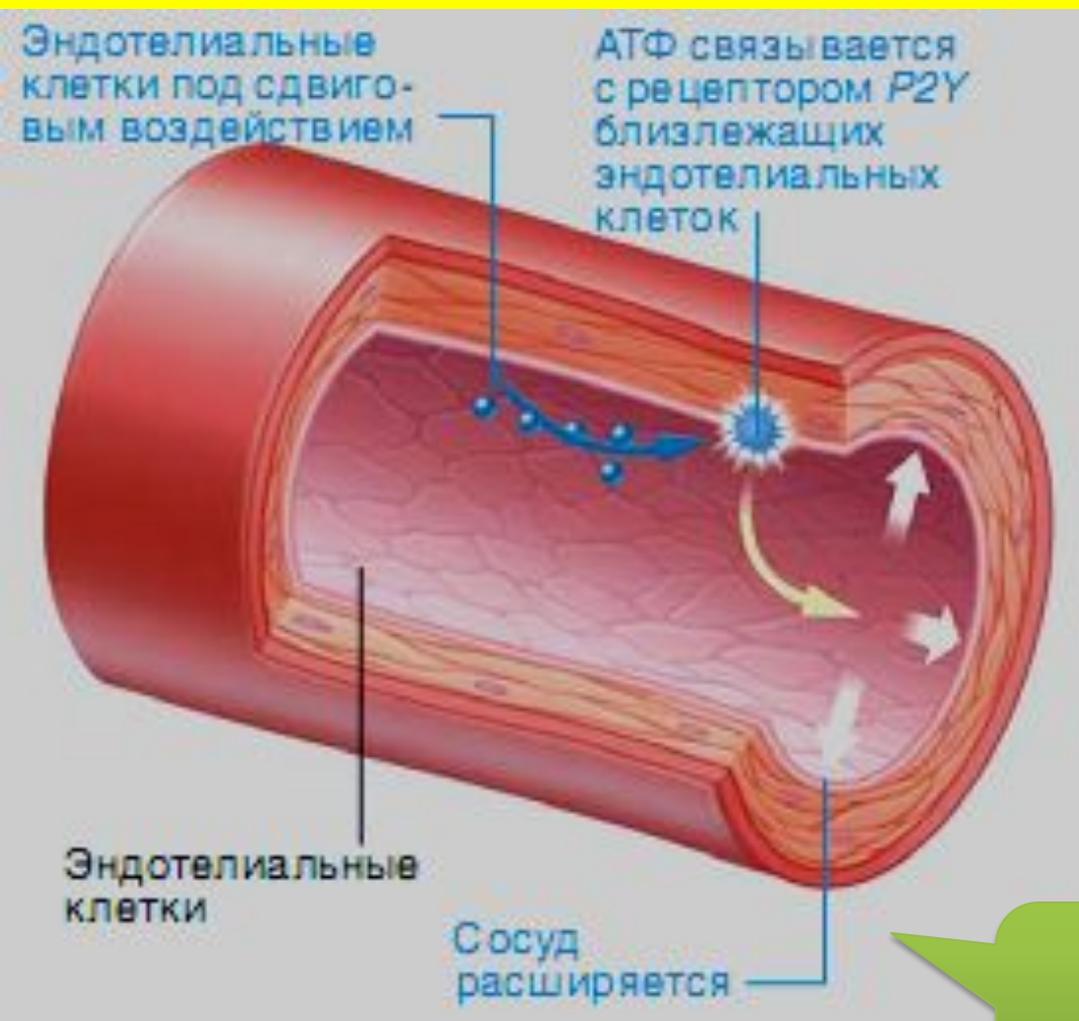
ДЕЙСТВИЕ АТФ НА КРОВЕНОСНУЮ СИСТЕМУ

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**

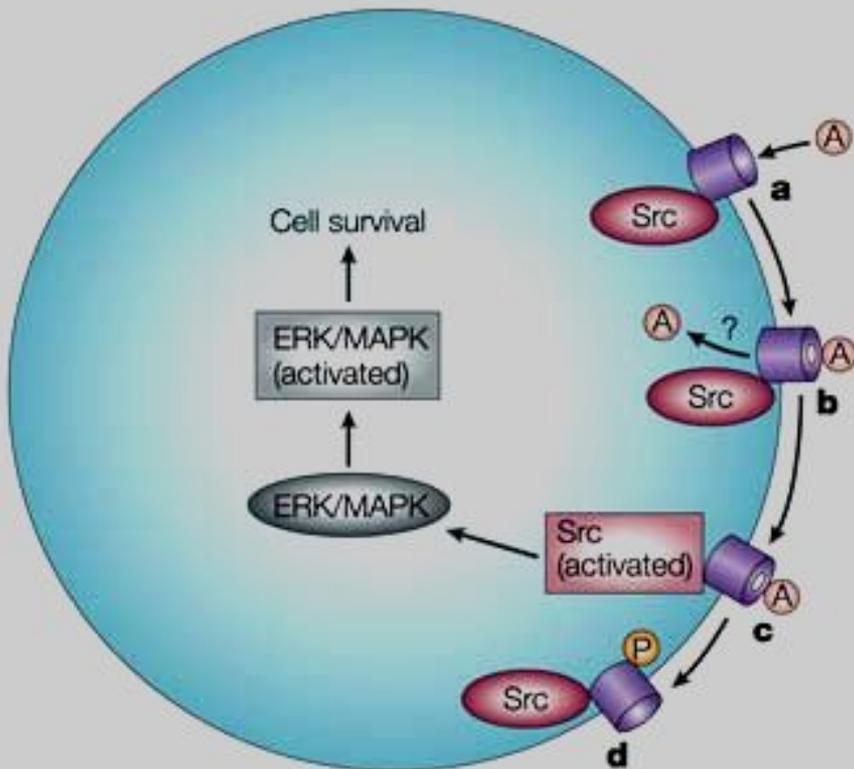
ДЕЙСТВИЕ АТФ НА КРОВЕНОСНУЮ СИСТЕМУ



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

Эффект АТФ – расширение сосуда и ↓ АД сосуда растается.

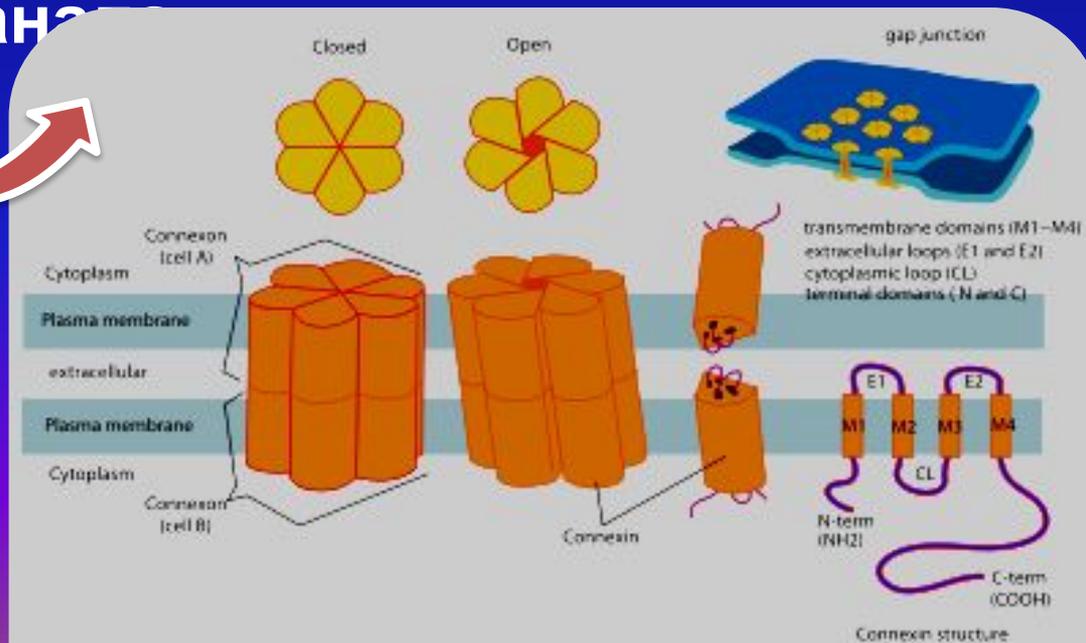
В некоторых клетках коннексоны могут функционировать независимо от щелевых соединений.



- 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:

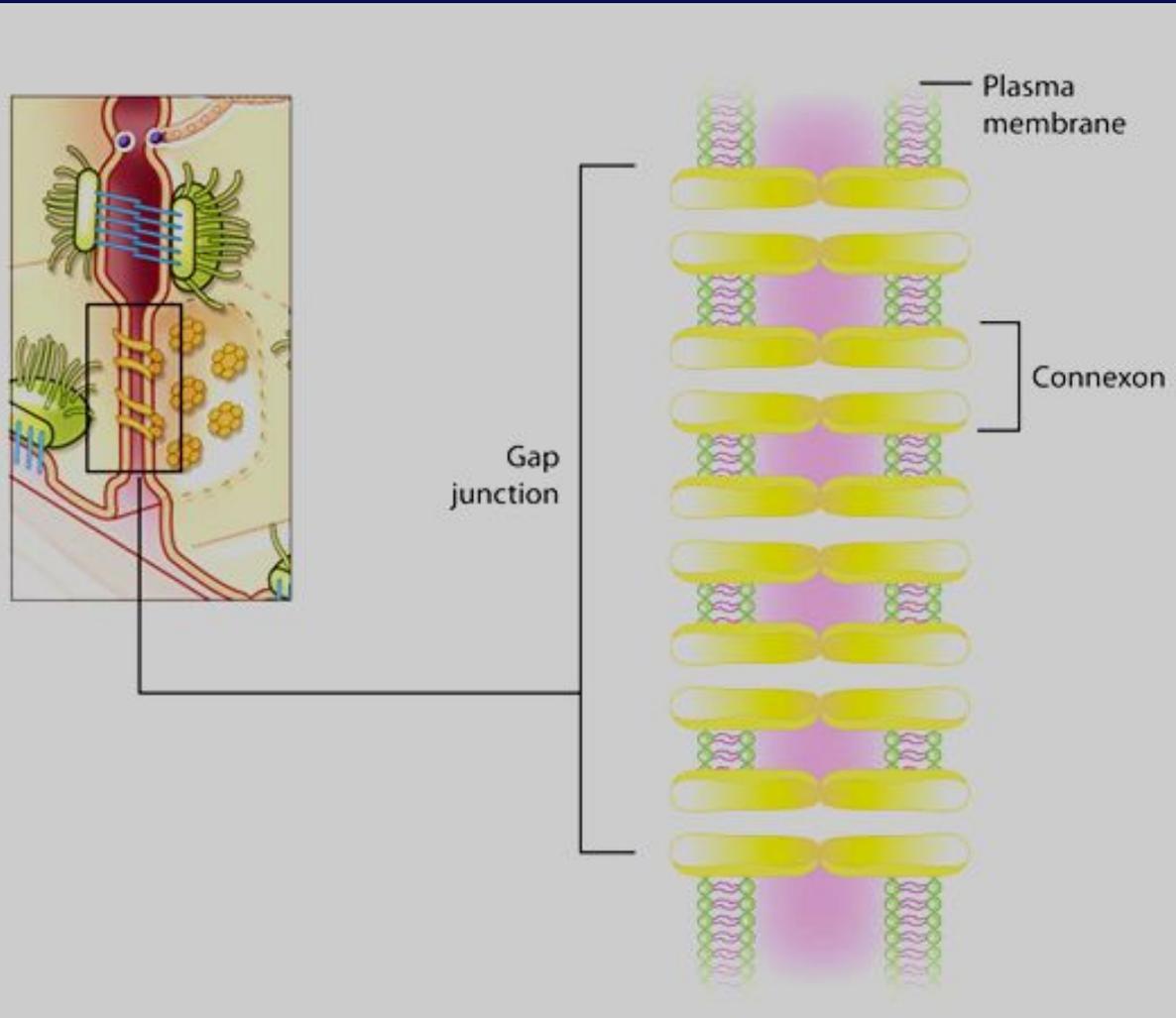
- С коннексонами могут взаимодействовать различные белки, например, киназы, фосфорилирующие коннексины и меняющие их свойства, что может регулировать работу комункативного канала.



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+} , Δ 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.

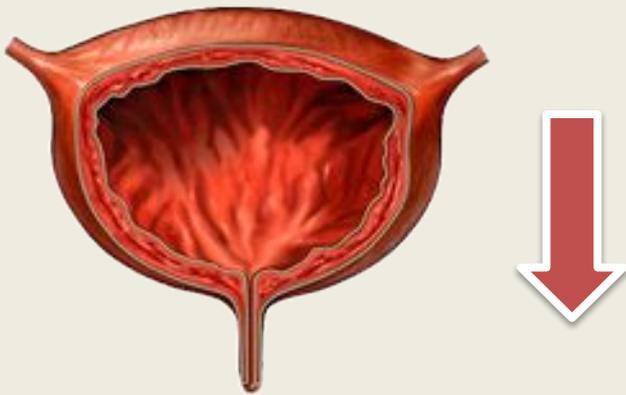
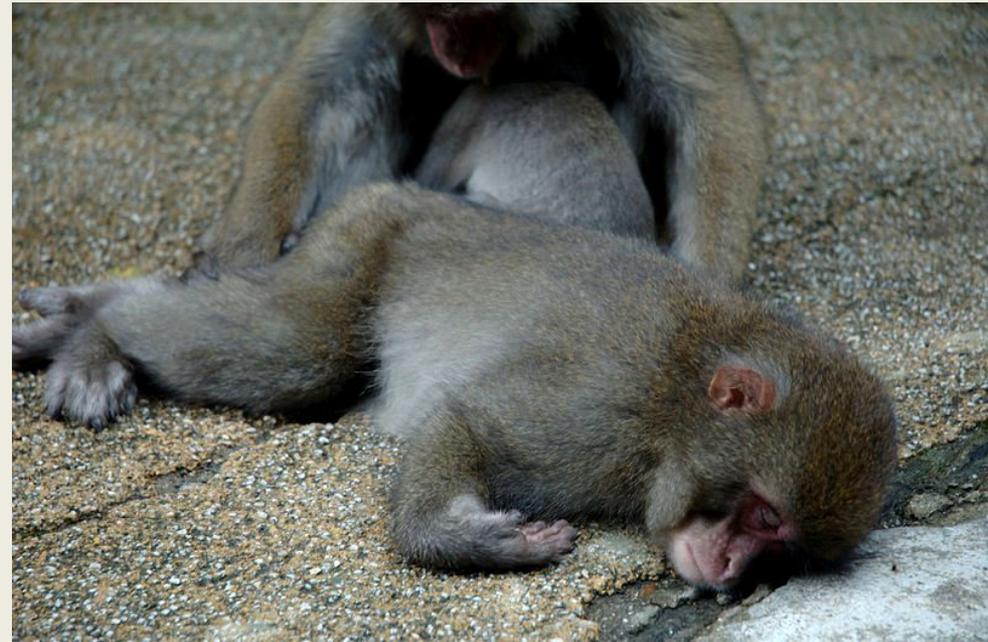


Рис. Спящие японские макаки.



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 α , 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.

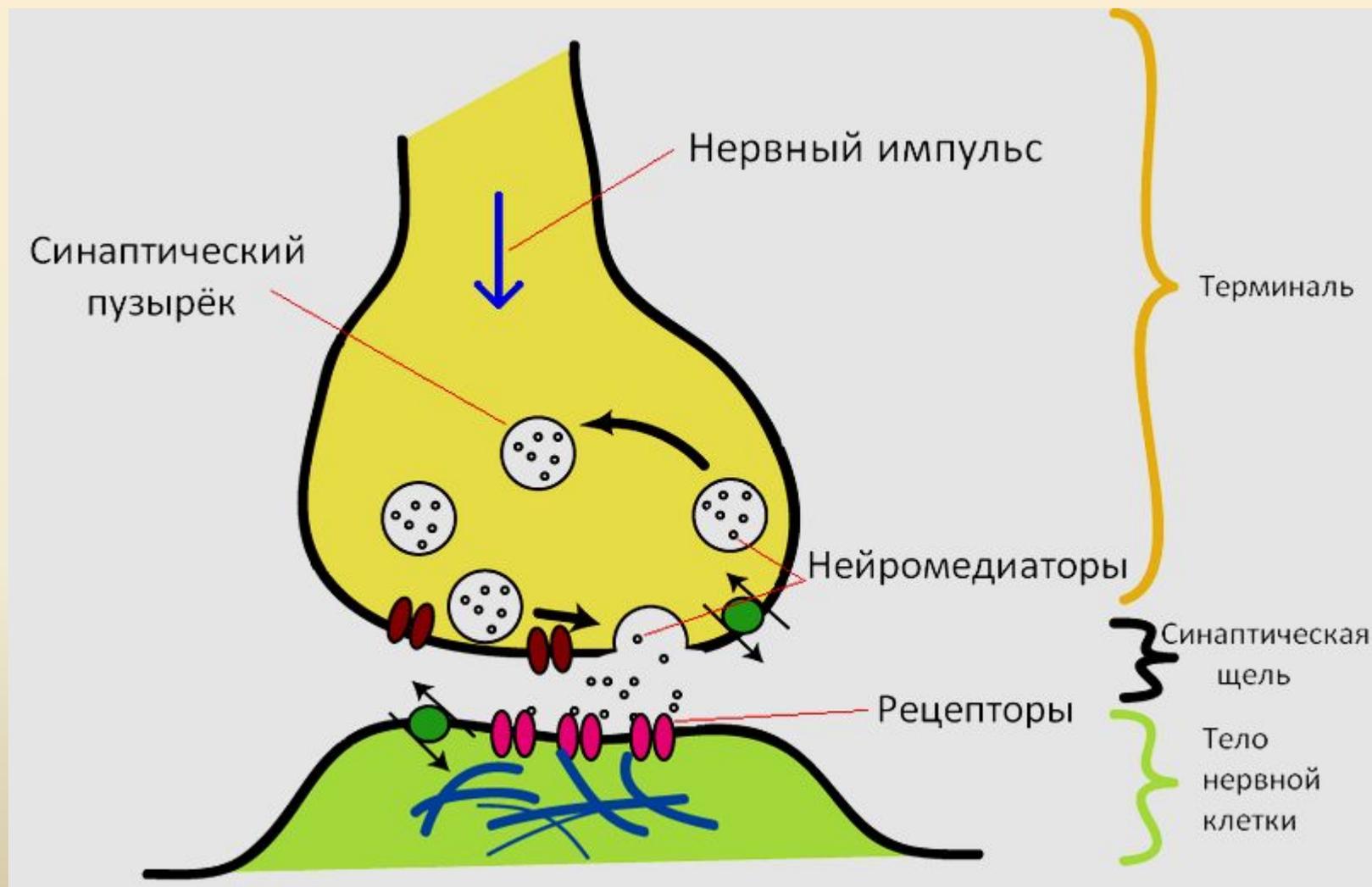


3.2. Синапсы – это ...



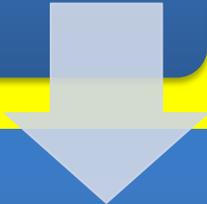
- ...
специализированные
межклеточные
контакты,
обеспечивающие
передачу сигналов
(нервных импульсов)
возбудимым клеткам:
- *нейронам,*
- *мышечными
клеткам,*
- *секреторным
клеткам.*

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.

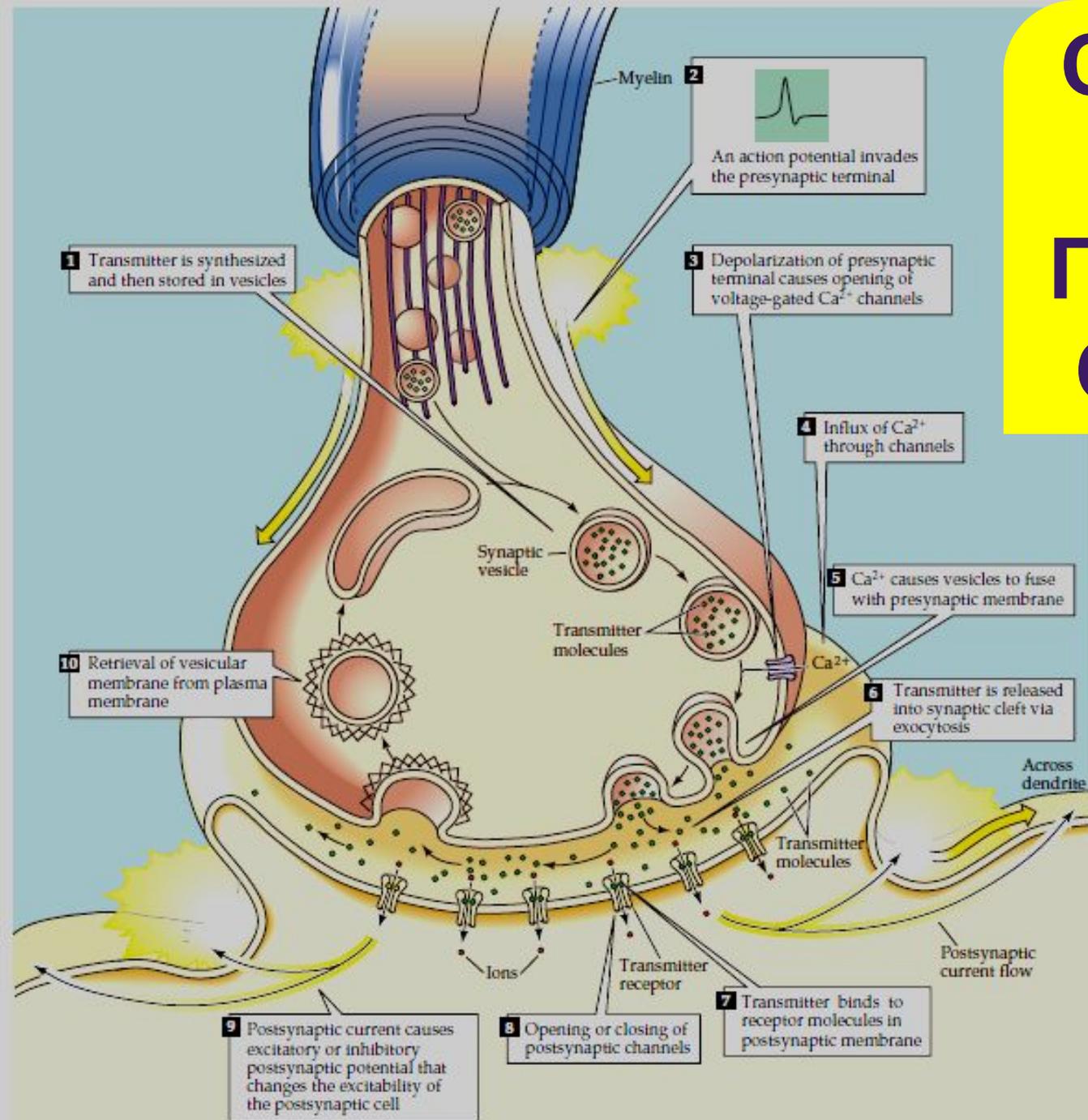


5). Удаление нейромедиатора из синаптической щели в пресинаптическое пространство: инактивация ферментами или транслокация специальными белками.

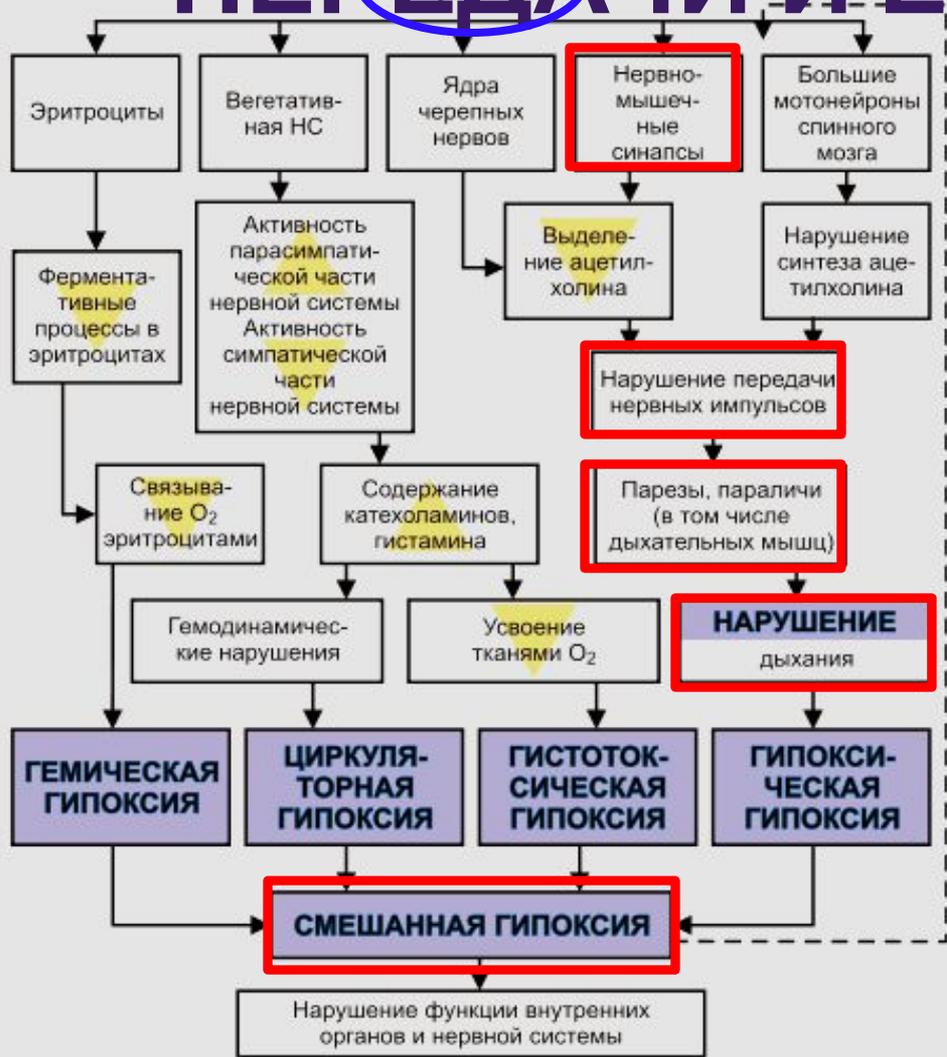
СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА ИНФОРМАЦИОННОГО СИГНАЛА.



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:

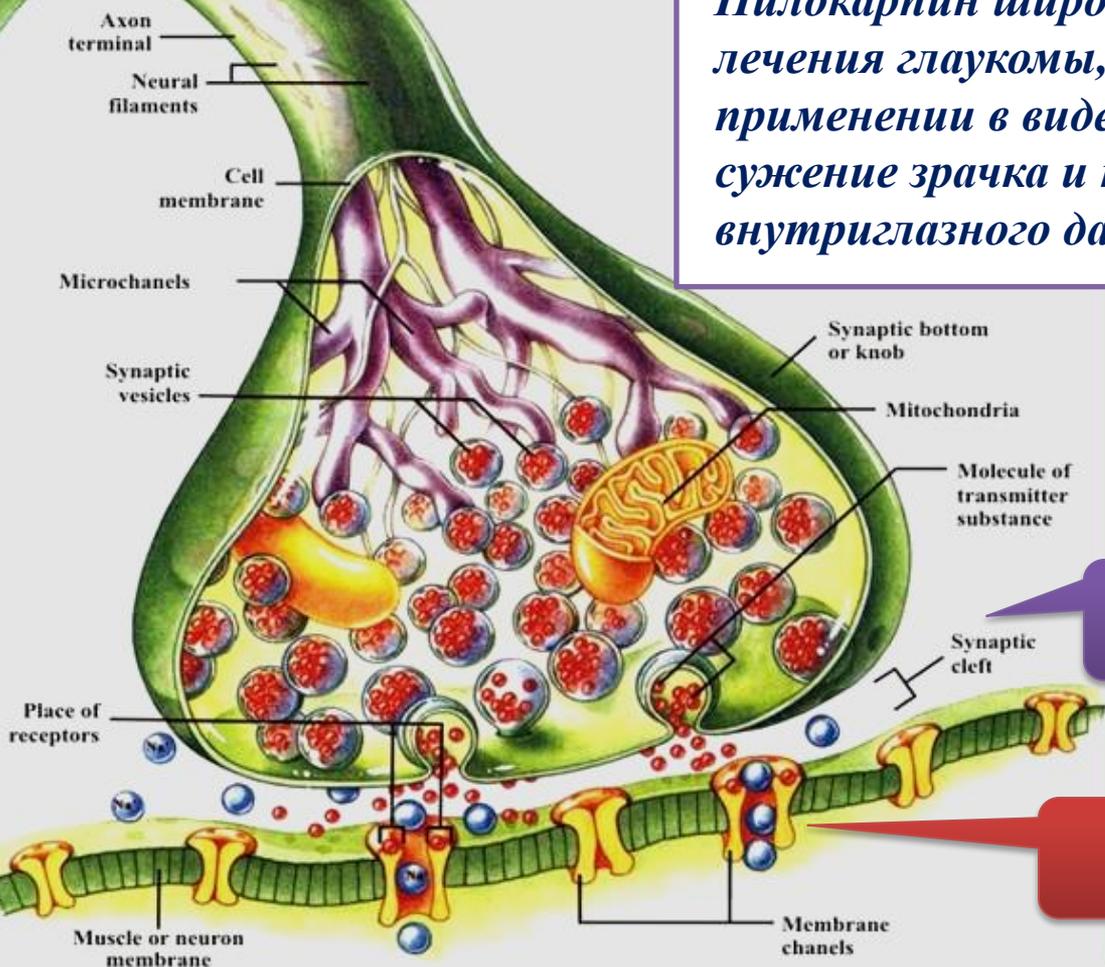


- Дефекты на уровне транспортеров медиаторов (норадреналина и серотонина) – причина психических расстройств, например, маниакально-депрессивного

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