



Биологија
Комуникација међу ћелијама

Бојана Гојковић

САДРЖАЈ

1. Увод.....	3
2. Међућелијске комуникације.....	6
3. Основни путеви међућелијске комуникације.....	7
4. Значај степена адхезивности рецептора у комуникацији.....	9
5. Подјела ћелијских адхезивних молекула.....	10
6. Спојеви међу ћелијама.....	14
7. Екстрацелуларни матрикс.....	15
8. Закључак.....	16
9. Литература.....	18

Ћелија

Ћелија је основна јединица грађе свих живих организама. Током еволуције ћелије вишећелијских животиња су се постепено мијењале и специјализирале и тако се повећавала ефикасност њихове функције. Недиференциране примитивне ћелије, које су имале неколико функција мале ефикасности, филогенетским су се развојем претвориле у разнолико диференциране ћелије, способне да заједнички много ефикасније обављају неке посебне функције. Ова специјализација назива се диференцијација ћелије. Морфолошке промјене током диференцијације прате и хемијске промјене. За тај је процес карактеристична количина специфичних бјеланчевина. Најважније функције специјализираних ћелија у тијелу наведене су на табелици 1-1. Ћелија се састоји од два основна дијела: цитоплазме (грч. Кyтoс, ћелија+plasma, оно што је обликовано), и језгра или нуклеуса (лат. Nux, oрax). Све еукариотске ћелије обавија ћелијска мембрана.

Ћелијска или **плазмена мембрана** (плазмалема) дјелује као селективна баријера, која регулише улажење неких супстанци у ћелију и излажење из ње. Мембране су дебеле од 7,5 до 10 nm па се могу видјети само електронским микроскопом. Имају трослојну структуру и та структура се назива јединична мембрана. Мембрански фосфолипиди састоје се из два дуга, аполарна (хидрофобна) угљикохидратна ланаца везаних за набијене (хидрофилне) главне скупине. Бјеланчевине су главни молекуларни састојак мембрана (>50% мокре тежине). За неке бјеланчевине, које се протежу кроз цијелу мембрану (трансмембрански протеини), претпоставља се да чине канал кроз који твари топлјиве у води, као што су јони, могу пролазити у оба смјера између унутарћелијског и ванћелијског дијела. Угљено хидратни дијелови гликопротеина и гликолипида стрше с вањске површине ћелијске мембране и важни су састојци специфичних молекула названих рецептори. Њима се приписује улога посредника у важним узајамним дјеловањима, као што су пријањање ћелије уз ћелију, препознавање и одговор на дјеловање бјеланчевинастих хормона. Присутне органеле у еукариотским ћелијама су митохондрије, рибозоми, ендоплазматични ретикулум, голџијев апарат, пероксизоми, секретна зрнца, цитоскелет, центриоле, језгро.

Митохондрије (грч. Mitos, нит+chondros, зрнце) нитасте су или кугласте органеле, широке 0,5-1 μm , а дугачке и до 10 μm . Њихов је распоред у ћелији различит. Показују склоност накупљању у оним дијеловима цитоплазме у којим је метаболичка активност већа.

Митохондрије претварају хемијску енергију метаболита у цитоплазми у облик енергије који ћелија може лако прихватити, од којих је најважнији аденозинтрифосфат (АТФ). Ћелије садрже много митохондрија; процјењује се да их у једној ћелији јетре има 800. Митохондрије се састоје углавном од бјеланчевина. Липида је мање, а у малим количинама има DNA и RNA.

Рибозоми постоје као појединачна зрнца или у групама названим полирибозоми (полизоми). У полирибозому појединачне рибозоме међусобно повезује ланац информационе RNA. Порука коју носи iRNA шифра је за редослијед аминокиселина у бјеланчевинама, које ћелија синтетизује. Рибозоми имају кључну улогу у дешифровању или превођењу поруке за вријеме синтезе бјеланчевина.

Ендоплазматични ретикулум (ER, енг. Endoplasmic reticulum) мјесто је синтезе липида и угљених хидрата, издвајања бјеланчевина из цитоплазме и почетних посттранслацијских промјена, које припремају бјеланчевине за њихове специфичне функције.

У **Голџијевом апарату** завршавају се посттранслацијске измјене које је ћелија синтетизовала; они се расподјељују за излучивање. Ова органела се састоји из три јасно истакнута одјељка, омеђених мембраном.

Лизозоми су мјеста унутарћелијског варења, а учествују и у обнављању састојака ћелије. Лизозоми су мјехурићи омеђени мембраном, који садрже велики број различитих хидролитичких ензима (више од 40), чија је главна функција унутарћелијско варење. Лизозома има готово у свим ћелијама, али су нарочито бројни у ћелијама које фагоцитирају .

Пероксизоми или **микротјелашца** су лоптасте органеле обавијене мембраном, пречника 0,5 до 1,2 μm . Њихов хомогени матрикс садржи ензиме који оксидују свој супстрат и редукују O_2 и H_2O_2 .

Секретна зрнца се налазе у ћелијама у којима се производ накупља све док нека метаболичка, хормонска или нервна порука не да знак за његово излучивање. Секретна зрнца су пречника 0,2 до 2 μm .

Осим органела обавијених мембраном матрикс цитоплазме садржи и сложену мрежу микротубула, микрофиламената и интермедијарних филамената који се још зову **цитоскелет**. Ти структурни протеини одржавају облик ћелија и омогућавају његову промјену. Имају и важну улогу у покретљивости састојака цитоплазме и кретању ћелија.

Унутар матрикса цитоплазме еукариотских ћелија налазе се творевине у облику цјевчица назване микротубуле чији спољашњи пречник износи 24 nm.

Центриоле су цилиндричне творевине (пречника 0,15 μm , дуге 0,3-0,5 μm), грађене углавном од врло правилно пореданих микротубула.

Језгро ћелије је округло или издужено, обично смјештено у средини ћелије. У ткивима сисара његов пречник варира, између 5 и 10 μm . Језгро се састоји из језгрове опне, хроматина, нуклеола и матрикса језгра. Свјетлосним микроскопом се може видјети »језгрова мембрана« као танка линија која споља омеђује језгро. Хроматин се највећим дијелом састоји од увијених нити DNA везаних за базне бјеланчевине (хистоне). Матрикс је састојак језгра који испуњава простор између хроматина и језгрица. Састоји се углавном од бјеланчевина (од којих неке имају ензимску активност), матаболита и јона.

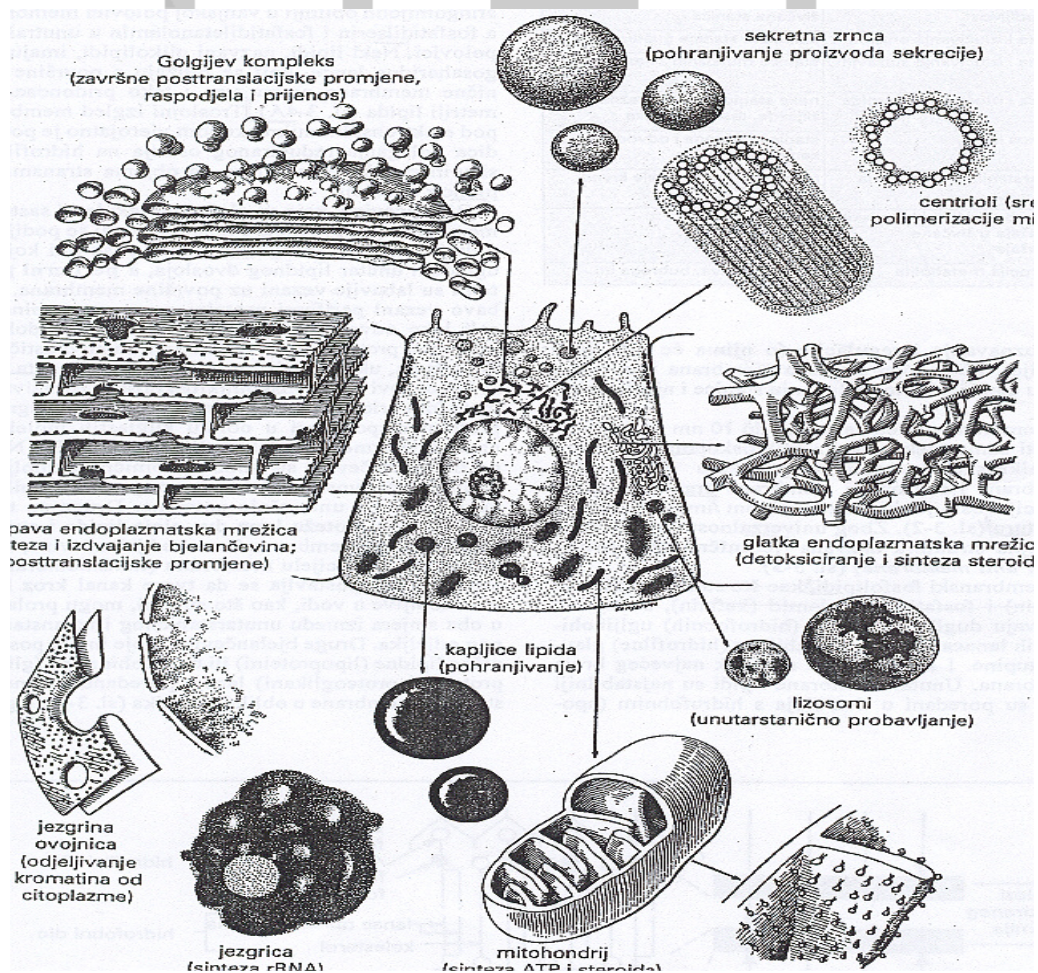


Таблица 1-1. Ћелија и њене органеле (функција органела)

Међућелијске комуникације

Ћелије међусобно комуницирају преко хемијских гласника. Хемијске супстанце крећу се од ћелије до ћелије преко порозних веза. Поред тога на ћелије дјелују хемијски сигнали секретовани у ванћелијској течности који се везују за рецепторе на мембрани ћелија, у цитоплазми или у једру. Постоје три основне врсте међућелијских комуникација:

1. Нервна комуникација у којој се неуротрансмитер одпушта из нервних ћелија у синаптичке спојеве и дјелује кроз уску синаптичку пукотину на постсинаптичке ћелије
2. Ендокрина у којој хормони стижу до ћелија преко циркулишуће крви.
3. Паракрина у којој производи ћелија улазе у ванћелијску течност и дјелују на околне ћелије које су у непосредној близини (слика 1-26)
4. Постоје докази да у посебним ситуацијама ћелије луче хемијске гласнике који се везују за рецепторе на истој ћелији и то је – аутокринна комуникација.

Треба запазити да у различитим дијеловима тијела исти хемијски гласник може дјеловати као неуротрансмитер, паракрини посредник, хормон који неурони излучују у крв (нервни хормони), и хормон који жлездане ћелије излучују у крв.

Сад већ поуздана знамо да ћелије међусобно размјењују информације јер поједине њихове функције захтјевају међусобну сарадњу и комуникацију. Ћелије морају сарађивати међусобно, поштујући нека “правила лијепог понашања” која ће омогућити хармоничну функцију сваке од њих. Недостатак такве сарадње и контроле се огледа у коначном појављивању нереди, хаоса и канцера. То постижу путем сигналних молекула које изазивају каскаду реакција а све то регулишу гени. Препознавање, комуникација и сарадња нису насумични него строго одређени и контролисани процеси. Висока специфичност ових реакција које су генски контролисане и које по правилу започиње антиген или лиганд везујући се за одговарајући рецептор на ћелији (први месенгер), активирајући сдприовдне путеве (други месенгер) а затим и гене (трећи месенгер). Упућивање сигнала, односно комуникација, је процес који је стар колико и појава вишећелијских организама током еволуције гдје новонастале високо диференциране и специјализоване ћелије, ткива и органи траже сарадњу других, блиских и/или удаљених партнера за извршавање

одређених функција (овдје се може додати дијелови из књиге-Рак ослобођени предак...). Другим ријечима за нормалну ембриогенезу, диференцијацију, развој, функционисање ћелија и локомоцију потребна је међусобна комуникација у виду сигнала а то се регулише сигналним молекулима који су само карика у ланцу комплексних догађаја. Сигнални молекули имају различито поријекло и потичу из активираних ћелија и њихових продуката и метаболита, а могу бити антигени, митогени, хормони, метаболити, ћелијски адхезивни молекули, циклини, хемокини итд.- ријечју најразличитији продукти гена. По хемијском саставу су протеини (глико или липопротеини), мали пептиди, аминокиселине, нуклеотиди, деривати масних киселина и сл. Они потичу од различитих ћелија и ткива органа.

Свакој ћелији је неопходно стално пристизање информација да би одржале хомеостазу унутрашње средине и обављале своју функцију. То се одвија преко два велика интеграциона система: хуморалног и нервног. Најпознатије сигналне молекуле су хормони. Сигнални молекули преносе виталне поруке удаљеним ткивима и органима дјелујући на њихове ћелије преко специфичних рецептора протеинских молекула који их препознају јер за њих имају огроман афинитет. Поруке предате рецепторима каскадно се преносе преко серије других молекула у сигналној мрежи који коначно активирају или инхибирају одређене физиолошке процесе (овде се може убацити сл. Активације креатин киназе).

Основни путеви међућелијске комуникације

Постоје три основна пута међућелијске комуникације:

1. Преко хормона
2. Плазмалне мембране
3. Контактне сигнализације преко поре

Хормони дјелују на циљна ткива преносећи поруке ендокриних жлезда.

Биолошке мембране регулишу пролаз низа материја почев од јона до макромолекула. Тај процес није само проста дифузија заснована на разлици концентрација него високо селективан. Транспорт макромолекула се постиже ендо и егзо цитозом. Мали молекули растворљиви у липидном слоју мембране (као O_2) или ненаелектрисани CO_2 брзо дифундују кроз њу.

Активни транспорт се одвија путем мембранских носача и повезан је са потрошњом енергије. Ни сигнални молекули, или бар

већина њих не могу да пролазе кроз ћелијску мембрану па је једино објашњење њихове активности, да се током еволуције створио и раздио посебни механизам њиховог спровођења од ћелијске мембране до језгра гдје је сигнал преточен у промјену генске експресије што је у ствари одговор на сигнал. Сигнали некада могу бити слаби али се они кроз сигналне путеве амплифицирају (појачавају) и изазивају енергичне одговоре који су несразмјерно већи у поређењу са минималном количином сигнала. Постоје три јасна одвојена корака спровођења сигнала и то:

Спајање лиганта са специфичним рецептором на ћелијској мембрани што је иницијални корак - први месенџер (first messenger). Након тога долази до конформацијских, стереохемијских промјена и агрегације рецептора. Слједи интернализација комплекса (ендоцитоза) или даље спровођење сигнала. Тад долази до смањења броја рецептора мембране процес који се назива разградња или енг. Downregulation), или се рецептори поново враћају на површину мембране. Све то активира спроводне путеве који преносе започете сигнале у виду поруке (сецонд месенџер) до гена (тхирд месенџер).

Ген је активисан и започиње синтеза протеина који ће “извршити” поруку примљену на ћелијској мембрани. На мембрани постоје лажни или мамац рецептори. Они су мамац за сигнални молекул али не спроводе сигнал. Крајња посљедица овог механизма је контрола реакције и избјегавање могуће штетне функције.

Такође постоје рецептори који омогућују сусједној ћелији (не ћелији која прима сигнал) да одговори на стимулацију лигандом за који нема комплентни сет рецептора – то ја транс-емитовање сигнала. Екстрацелуларни сигнали могу бити упућени на више начина:

1. **Ендокрина комуникација** – једна ћелија емитује сигналне молекуле у циркулацију и на тај начин упућује поруке цијелом организму односно гдје се налазе циљне ћелије са специфичним ћелијама.
2. **Паракрина комуникација** – локално упућивање сигнала на сусједне ћелије, нема дјеловања на великом одстојању.
3. **Аутокрина комуникација** – ћелије дословно луче саме себи сигналне молекуле за које одмах постоје рецептори на ћелијској мембрани.
4. **Синаптичко емитовање** сигнала се обавља преко неуротрансмитера и синапси гдје се користе увијек исти неуротрансмитери.

Значај степена адхезивности рецептора у комуникацији

Активност рецептора се креће од високог степена афинитета и авидитета према наспрамном лиганду. Она зависи од међусобних утицаја околних ћелија и екстрацелуларног окружења. Било би логично предпоставити да јачина реакције и везивања између рецептора и одговарајућег лиганда зависи од броја исказаних рецептора на површини ћелије и количине лиганда (гудтина лиганда и рецептора). По тој логици сваки рецептор би реаговао са наспрамним лигандом све док се сва рецепторска мјеста не би заситила. Ово је међутим само дјелимично тачно. Афинитет се дефинише као еквилибријум константне асоцијације неке реакције, у којој се налазе моновалентни рецептор и лиганд у динамичкој хомеостази. Авидитет, који се означава и као јачина афинитета, узима у обзир афинитет рецептора понаособ као и укупну исказану количину рецептора, вишевалентност реактанта, латералну дифузију рецептора, ангажовање других рецептора с обзиром на то да је могућа вишеструка међуреакција, конкуренција или синергизам (разних) рецептора и кооперативност међу рецепторима. Комуникација међу појединим актерима ових реакција често је зависна од промена које мијењају њихов афинитет или авидитет према лиганду, а чији нам је детаљни механизам недовољно познат. Истраживања на пољу генетике указују на то да је репертоар исказивања појединих рецептора на ћелији регулисан генима. Из тога произилази да гени, уз сарадњу околине, утичу на то који ће рецептор бити “одабран” међу многобројним из постојећег арсенала.

Одговор ћелије на стимулацију је брз и може се уочити већ после неколико секунди, а враћање на предходни ниво траје 30-60 минута. Један од спроводних путева сигнала за активацију ћелије је активација протеинкиназе Ц која учествује у фосфорилацији протеина што представља централни процес у контроли активности ћелија током раста. Основне законитости спровођења сигнала су у грубим цртама познате. Након везивања сигналног молекула и одговарајућег лиганда, изазива се активација или инхибиција ензимских система као што су Г-протеин и тирозин протеин киназе. Ток спровођења сигнала није увијек линеаран, пошто постоји могућност да један сигнални пут предаје информацију другом. Ово омогућује амплификацију али и инхибицију односно регулацију емитовања сигнала. Крајњи резултат спровођења сигнала представља његово одвођење до одговарајућег гена (углавном) у једру, који ће се активирати и извршити своју, специфичну функцију.

Подјела ћелијских адхезивних молекула

Ћелијски адhezини молекули представљају велику и хетерогену групу молекула који се могу подијелити на основу структуре и секвенце на следеће групе

1. Селектини
2. Интегрини
3. Суперфамилија имуноглобулина
4. Кадхерини и катенини
5. Хемокини
6. Матрикс металопротеиназе и њихови инхибитори

Селектини – представљају релативно малу групу сродних молекула који имају важну улогу трансмиграцији леукоцита. Грађени су од молекула са својствима лектина, чија функција зависи од јона калцијума, а лектин омогућује везивање на другим ћелијама (слика 7, стр.40). Након лектина слиједи ЕГФ – у сличан домен а на њега ЦРП домен који регулишу активност комплемента. На тај домен се наставља трансмембрански регион. Селектини могу изазвати размјену сигнала са ћелијама које имају наспрамне, кореспондирајуће рецепторе и њихову међусобну адхезију. Рекли смо да су повезани са функцијом леукоцита али и тромбоцита и ендотелних ћелија. Селектини започињу котрљање и лабаво везивање леукоцита за зид капилара као предуслов за њихово чврсто везивање и трансмиграцију кроз базалну мембрану (крвног суда) у екстрацелуларни матрикс, као и активацију тромбоцита и ендотелних ћелија. Селектини и њихови лиганди су били први молекули за које је установљено да учествују у овим реакцијама. Сматра се да сви лимфоцити исказују Л – селектин који је лиганд за ендотелне ћелије, лимфне жлезде, Peyerove плоче. Препознавање наспрамних карбохидратних површинских рецептора на другим ћелијама је зависно од калцијумових јона. Током еволуције дошло је до појаве многобројних мутација (гена) и појаве варијанти појединих рецептора, спроводних путева, сигналних молекула итд. Показало се, међутим, да постоји значајна рационализација у тим процесима. Све ове форме колико год биле специфичне по функцији, садрже поједине мотиве или домене карактеристичне за своју групу које се различито понављају и комбинуирају. Ове структуре нису само карактеристичне за јединку и род, него им се развој може пратити вертикално, кроз врсте. Разноврсни процеси у организму (адхезија ћелија, миграција током ембриогенезе, тромбоза, као и killer и helper функција лимфоцита) настају посредством сродних, сличних па чак и истих молекула и

рецептора. Исти спроводни путеви понекад спроводе различите сигнале, баш као што се и ити сигнали понекад могу спровести различитим спроводним путевима. Заправо су гени који контролишу изградњу протеина, еволуционо строго конзервисани (примјера ради људи и винска мушица имају 50 исти гена). Зато се каже да су ови молекули „еволуционо конзервисани”. Широка распрострањеност селектина на многим ћелијама говори у прилог њихове уплетености и учешћа у разноврсним процесима као што су ћелијска комуникација, запаљење и процеси коагулације, како у физиолошким условима тако и у патолошким. Високе дозе селектина виђене су у болесника са хематолошким малигнитетима и солидним туморима као што је карцином дојке. Укратко селектини представљају молекуле које започињу реакцију трансмиграције ћелија и активације ендотела у споменути процесима.

Интегрини – пропадају великој породици адхезивних молекула, који су присутни практично у мембрани сваке ћелије, у физиолошким и патолошким условима. Састоје се од α и β подјединице које су везане нековалентним везама. Уплетени су у све значајне биолошке процесе као што су адхезија, миграција, ћелијска пролиферација, диференцијација и развој, апоптоза, ангиогенеза, имунолошко препознавање и надзор, одговор на вирусну и бактеријску инфекцију, атерогенеза и трансплантација. Интегрини се састоје од дугог екстрацелуларног домена и кратког цитоплазматског дијњла који практично спаја рецептор са цитоскелетом. (слика 10, страна 45) За разлику од селектина они стварају чврсту везу. Интегрини надзиру и контролишу међусобну адхезију између ћелија или ћелије и екстрацелуларног матрикса. Овим везивањем започиње покретање интрацелуларне каскаде спровођења сигнала на строго контролисан начин и одређеним редослиједом, која се завршава активацијом гена. Ћелије су на бочном рубу ограђене прстенастом везе тзв. Tight junctions и спојене са сусједном бочном ћелијом. Емитовање сигнала подстакнуто молекулима интегринина може се грубо подијелити у двије категорије:

1. Директно емитовање сигнала гдје везивање интегринина на ћелијској мембрани за одговарајуће рецепторе и њихово гомилање представља главни и једини спољни подстицај за активацију ћелије. Директна адхезија за протеине екстрацелуларног матрикса изазива каскаду догађаја као што је активација цитоплазматске тирозн – киназе. Спроводни путеви киназе су иначе главни ћелијски сигнални путеви који преносе

- сигнале генерисане на површини ћелије од стране фактора раста до једра, чиме се посредно утиче на ћелијски циклус, на раст ћелије и диференцијацију. Као што се види, каскадне реакције служе (не само за регулисање запаљенске реакције са трансмиграцијом ћелија) него и регулацију митозе и диференцијацију ћелија, њихове апоптозе.
2. Други начин емитовања сигнала представља тзв. „колаборативно емитовање сигнала”, у којем је активација интегринских коришћена за активацију и модулацију сигнала неких других спроводних путева. Другим ријечима, сигнали започети одређеним рецепторима сада се спроводе путевима намјењеним за неке друге импулсе. Интегрини могу бити индуковани и факторима раста, тако се ствара комбинација комплекса са другим рецепторима који сад ангажују и друге сигналне молекуле и путеве са новим квалитетом и могућностима.

То указује да у природи постоје многе комбинације. Већина њих назире интеракцију између ћелија и екстрацелуларног матрикса и базалне мембране, други јонтолишу међуреакцију између двију ћелија, а поједини учествују у оба начина комуникације. Интегрини служе као трансмембрански мостови између екстрацелуларног простора и цитоскелета. Њихова равномјерна дистрибуција на ћелијској мембрани одговара стању неактивности, а гомилање значи да ће се догодити адхезија са другом ћелијом (активност). То омогућује стварање повремених адхезивних стања, не обавезујући ћелију да се „заувијек и неповратно” веже за једну врсту лиганда. Јон калцијума може стимулирати или инхибирати везивање интегринских за лиганде. Укратко интегрини су конформационо врло флексибилни и еластични молекули са вишеструким зглобним мјестима. То им омогућује да учествују у најразличитијим активностима ћелија.

Суперфамилија имуноглобулина – састоји се од низа сродних молекула који су слични по структури и могу функционисати као сигнални молекули (најчешће) али и као спроводни системи или на оба начина. Састоје се од имуноглобулинских домена (слика 11, страна 51) и фибронектина. Обично су чланови ове фамилије уплетени у адхезивне процесе са наспрамним ћелијама али се могу спајати и са молекулима екстрацелуларног матрикса. Класификација ове огромне групе молекула је отежана бројем њених чланова али и чињеницом да су уплетени у многобројне механизме. Један број молекула из ове суперфамилије дјелује на раст аксона у централном нервном систему, њихову спроводљивост, па чак и на процес учења.

Кадхерини и катенини – представљају трансмембранске адхезивне протеине функционално зависне од јона калцијума. Њихова функција се огледа у међусобној адхезивности ћелија у ткиву и одражавању ткивне архитектонике. Комплекси кадхерина и катенина такође учествују у преоцесима диференцијације и пролиферације ћелија. Међућелијска адхезија са кадхеринима задире у разумијевање појава као што су контактна инхибиција, кондензација, зарастање рана и туморигенеза. Бројни адхезивни молекули ове подгрупе повезују цитоскелет ћелија међусобно као и дермис испод тога омогућујући епителу да пружа отпор механичким траумама. Катхерини не само да инхибирају раст него и супримира (кочи) инвазију тумора.

Хемокини – способност ћелија да реагују усмјереним кретањем на разлику у концентрацији (радијент) називамо хемотаксом. Молекули који регулишу хемотаксу називају се хемокини. Хемокини иначе представљају неопходне ефекторске молекуле, које учествују у синхронизованом одговору приликом запаљенске реакције. По хемијској грађи они су протеини састављени од 70 до 130 аминокиселина које лучше леукоцити или ткивне ћелије. До сада је идентификовано преко 45 разних хемокина. Они учествују у физиолошким процесима хомеостазе, помоћу финих механизма хемотаксе доводе леукоците у ткива на мјесто запаљења. Они утичу на чврсто пријањање леукоцита за андотел капилара. Такође је доказана њихова улога у ембриогенези, хематопоези, алергији и астми и активацији ћелија.

Матрикс металопроотеиназе и њихови инхибитори – и њихова активност је у зависности од јона калцијума и цинка а заједничка особина цијеле фамилије је да хидролизира протеинске компоненте екстрацелуларног матрикса у физиолошким условима (прије свега при одређеним рН вриједностима). Групна одлика свих металопроотеиназа је да посједују пропептидни и каталитички домен. Лучше их ћелије везивног ткива, хематопоетске ћелије и многе малигне ћелије. Неке од улога ових молекула у физиолошким и патолошким условима су ремоделирање ткива, зарастање рана, имплантација ембрија, инвазија и метастазирање тумора и ангиогенеза. Они су у стању да разложе све компоненте екстрацелуларног матрикса укључујући колаген, фибронектин, еластин, серпин, као и глукопротеине у базалној мембрани.

Спојеви међу ћелијама

Ткива сваког организма су састављена од разноврсних ћелија: епителних, потпорних, везивних, мишићних и др. чија комбинација чини поједине органе. Основну предпоставку за њихову функцију чине заједничка локација и усклађено функционисање. Ово је омогућено постојањем ћелијских адхезија и екстрацелуларног матрикса. На мјестима контакта међу њима, било да се ради о контакту ћелије са ћелијом или са екстрацелуларним матриксом уочавају се спојеви. Они су од великог значаја за ткивну архитектонику и међусобну комуникацију. Ове структуре се најбоље могу изучавати помоћу електронског микроскопа, а по функцији се могу подијелити у неколико већих група.

1. Оклудирајући спојеви или чврсте везе – обезбјеђују међусобну физичку повезаност ћелија, тако да не може да дође нидокаквог пролаза молекула са једне стране оклузије на другу.
2. Усидрене везе – су мјеста међусобног повезивања ћелија или ћелије екстрацелуларног матрикса. Они механички спајају скелетне структуре ћелија и цитоскелетне филаменте са сусједним ћелијама или са екстрацелуларним матриксом.
3. Комуницирајући спојеви – налазе се код тијесно припојених ћелијских мембрана. Ови спојеви представљају један од еволуционо најстаријих и најраспрострањенијих механизма преко којих се регулише ћелијска хомеостаза. Цитоплазме наспрамних ћелија су спојене преко врло уских канала – gap junctions који пролазе преко мостова. Кроз ове канале могу да се размјењују само мали интрацелуларни молекули као што су вода, аноргански јони (калцијум), шећер, нуклеотиди, витамини, циклични АМП, аминокиселине, масне киселине, љекови и карциногени. Отварање и затварање канала се може регулисати високим калцијем или ниским рН. На тај начин ћелије могу комуницирати преко малих, бочних интрацелуларних спојева и индиректно одговарати на екстрацелуларне сигнале. Они могу појачати или блокирати прелаз сигнала зависно од активације или инактивације ових канала.

Екстрацелуларни матрикс

У већем дијелу везивног ткива фибробласти луче молекуле екстрацелуларног матрикса у своју околину. Ови молекули се повезују међусобно у макромолекуле. Протеолиза екстрацелуларног матрикса има тројаку улогу:

1. спајање његових молекула
2. преуређење вишка ових молекула
3. његово ремоделирање

Екстрацелуларни матрикс је некад сматран само за „цемент” за ћелије које су урођене у њега. Молекули екстрацелуларног матрикса нису само супстрат везивања него и функционални покретач активности. Екстрацелуларни матрикс је сличан гелу у којег су урођени молекули фиброзових протеина. Колагена влакна ојачавају ову супстанцу а еластинска влакна дају му гипкост. Гел који чини матрикс служи такође за механичко подупирање ћелија као и помоћ приликом стварања архитектуре ткива. Интерцелуларни адхезивни молекули, претежно из групе интегрина, су присутни на овим макромолекулима, фибробластима и миграторним ћелијама. Они представљају моћне механизме у комуникацији између ћелија из крвног суда и екстрацелуларног матрикса.

Екстрацелуларни матрикс подржава прихватање и приљубљивање ћелија али и истовремено спровођење сигнала. У екстрацелуларни матрикс прелазе запаљенске ћелије рагулишући процес хомеостазе у запаљењу, али и патолошке процесе код дисрегулације овог система. Сматра се да су молекули матрикса активни учесници у међусобној сарадњи ћелија и њиховој миграцији кроз екстрацелуларни матрикс. Из овог јасно произилази биолошка потреба за чврстом контролом сигнала посредованих адхезијом ћелија и екстрацелуларног матрикса.

Закључак

Основно својство живих бића записано је у генима наших једноћелијских прапредака, а сва остала еволутивна надградња и стварање вишећелијских организама ишла је на рачун добијања специфичних функција појединих ткива али прије свега модификовањем, контролом и успостављањем реда у изражавању основних својстава генетичког материјала. Прије свега на рачун уграђивања гена регулатора. Гени регулатори инхибирају својство наслеђено од једноћелијског прапретка да се диобом размножава кад год му услови спољне средине одговарају. Да би та регулација функционисала неопходно је мноштво предуслова:

1. На ћелијама морају постојати специфични рецептори на које могу остварити утицај хормони, трансмитери или фактори раста, специфични за дате рецепторе. Да би рецептори постојали неопходни су структурални гени који ће вршити контролу синтезе специфичног рецептора.
2. Морају постојати хормони, односно супстанце које могу остварити утицај на рецепторе на ћелијама.
3. Метаболизам у ћелијама мора бити очуван јер у њему настају елементи за синтезу рецептора на мембранама.
4. Мора постојати ген регулатор на кога ће дјеловати ови хормони преко рецептора који ће тако ослободити или инхибирати синтезу ензима.

Упућивање сигнала односно комуникација међу ћелијама је процес стар колико и појава вишећелијских организама гдје новонастале високодиференциране и специјализоване ћелије, ткива и органи траже сарадњу других, блиских и/или удаљених партнера за извршавање појединих функција. Другим ријечима за нормалну ембриогенезу, диференцијацију, развој, функционисање ћелија потребна је међусобна комуникација у виду сигнала. Вишећелијски организам захтјева вишеструку, истовремену и координирану акцију у којој ће сваки орган, ткиво или ћелија хармонично задовољавати своје функције без штетног утицаја по друге, на основи добијених и датих информација. Сваки процес у ћелији (као што су диоба, кретање, препознавање, метаболичка активност, мировање, смрт или апоптоза) регулисан је низом сигналних молекула које чак и не припадају истој породици молекула. То се одвија преко строго одређених рецептора, спроводних путева и генске регулације. На тај начин ћелије комуницирају са спољном средином, строго селективно, посредством спољних сигнала и

рецептора на ћелијској мембрани. Комуникација може да се одвија унутар ћелије, ван ње и змеђу ћелија.

Сигнални молекули имају различито поријекло и потичу из активираних ћелија, а могу бити антигени, митогени, хормони, метаболити, ћелијски адхезивни молекули, циклини, хемокини, цитокини, лимфоцитни или леукоцитни маркери, ензими, витамини – једном речју најразличитији продукти гена. По хемијском саставу они су протеини, мали пептиди, аминокиселине, нуклеотиди, деривати масних киселина, угљени хидрати, липополисахариди, и слично. Они потичу од различитих ћелија, ткива и органа. Три основна пута међућелијске комуникације су

1. Преко хормона
2. Плазмалне мембране
3. Преко поре

Свакој ћелији је неопходно стално пристизање информација да би одржале хомеостазу унутрашње средине и обављале своју функцију.

Информације могу пристизати путем хормона а могуће је и синаптичко емитовање. Ћелије могу међусобно комуницирати путем адхезивних молекула којих има више врста а занимљиво је да исте молекуле могу, овисно од утицаја других, вршити различите функције, и обрнуто различите адхезивне молекуле могу вршити исту функцију у склопу сарадње између ћелија и упућивања сигнала, те његовог провођења кроз мембрану и цитоплазму до једра гдје се налази ген који ће специфично одговорити на сигнал. Такође, ћелије могу међусобно комуницирати и спојевима те директно транспортовати молекуле из цитоплазме једне у цитоплазму друге ћелије. У комуникацији међу ћелијама изузетну важност има екстрацелуларни матрикс.

У игри су различити адхезивни молекули, њихови наспрамни лиганди, различити спроводни путеви, активисани гени и исказани рецептори у стању високог или ниског афинитета или авидитета. Додамо ли томе молекуле које су предуслов за препознавање и сарадњу међу ћелијама и учесницима ове реакције схватамо сву комплексност ових односа.

Литература

1. L. C. Junqueira, J. Carneiro, R. O. Kelley, Osnove histologije, Školska knjiga, Zagreb, 1999, 25 – 64.
2. W. F. Ganong, Pregled medicinske fiziologije, Savremena administracija, D.D. 13. izdanje Lange & Appleton, Beograd, 1993, 32 – 9.
3. Jr. DeVita, S. Hellman, S. A. Rozanberg (eds), Cancer, Principles & Practice of Oncology, 6th Edition, JB Lippincott & Williams & Wilkins, 2000, 100 – 150.
4. A. Kerenji, Uloga ćelijskih adhezivnih molekula u komunikaciji među ćelijama, Visio mundi, Biblioteka Matice srpske Novi Sad, 2002, 11 – 79.
5. W. Jin, L. Wu, K. Liang, et al. Roles of the PI – 3K and MEK pathways in Tas – mediated chemoresistance in breast cancer cells. Br J Cancer, 2003, 89(1), 185 – 191.
6. R. S. Jović, Rak oslobođeni predak iz naših gena, Komino Trade, Kraljevo, 1997, 100 – 129.