И все-таки они вертятся!

Среда, 30 сентября
Конференц-зал ИЦИГ

Публичная лекция
Светланы Фёдоровой

Жгутики и реснички – биологические моторы

терминология

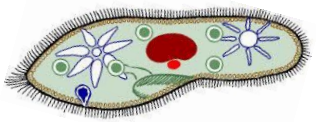
- Жгутики (flagellum, flagella)
- Реснички (cilium, cilia)

специализированные органоиды движения клеток

эукариоты

прокариоты

Реснички



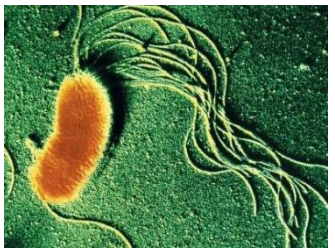
>100 шт на клетку
Длина < 20 мкм

Жгутики

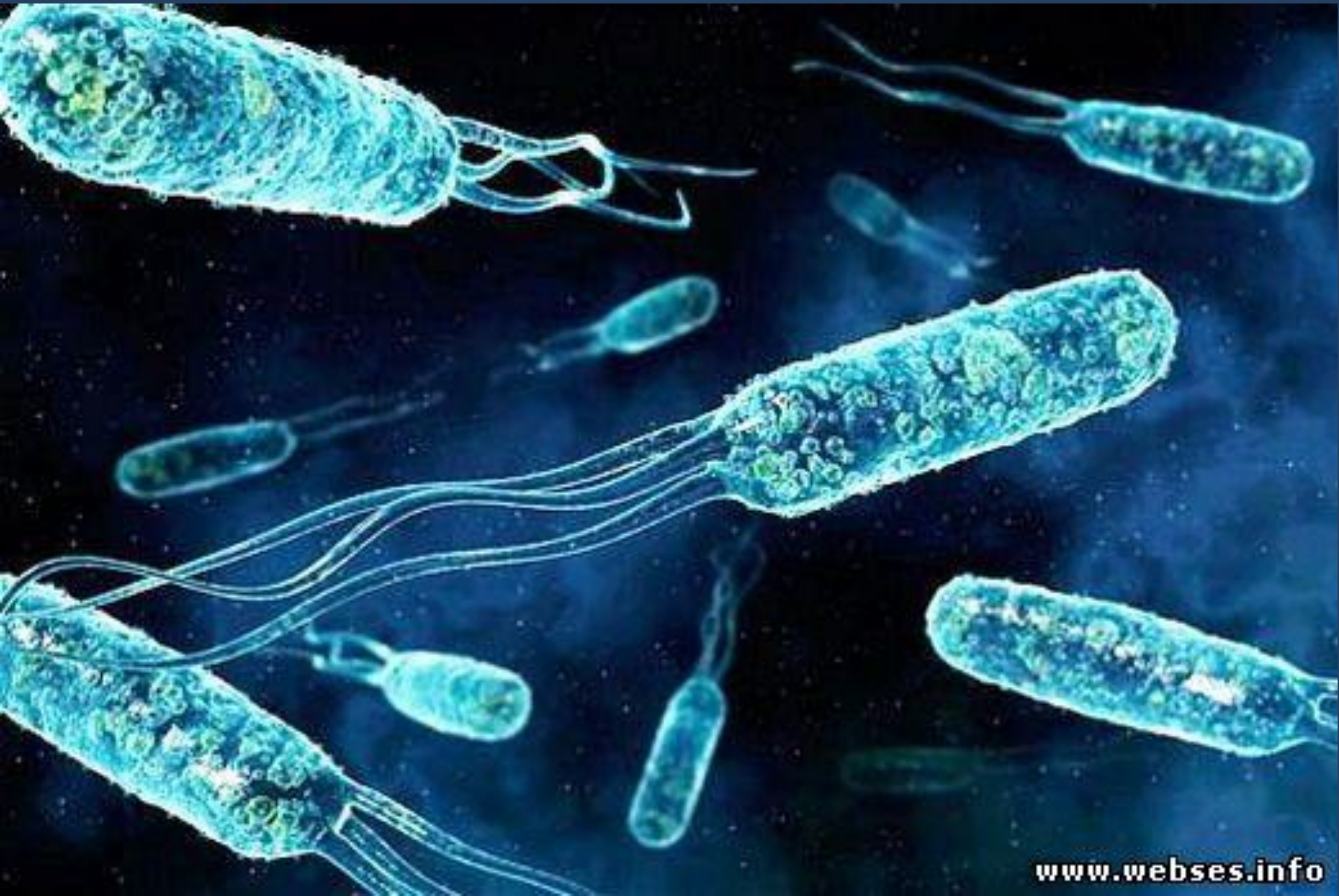
До 5 шт на клетку
Длина > 20 мкм

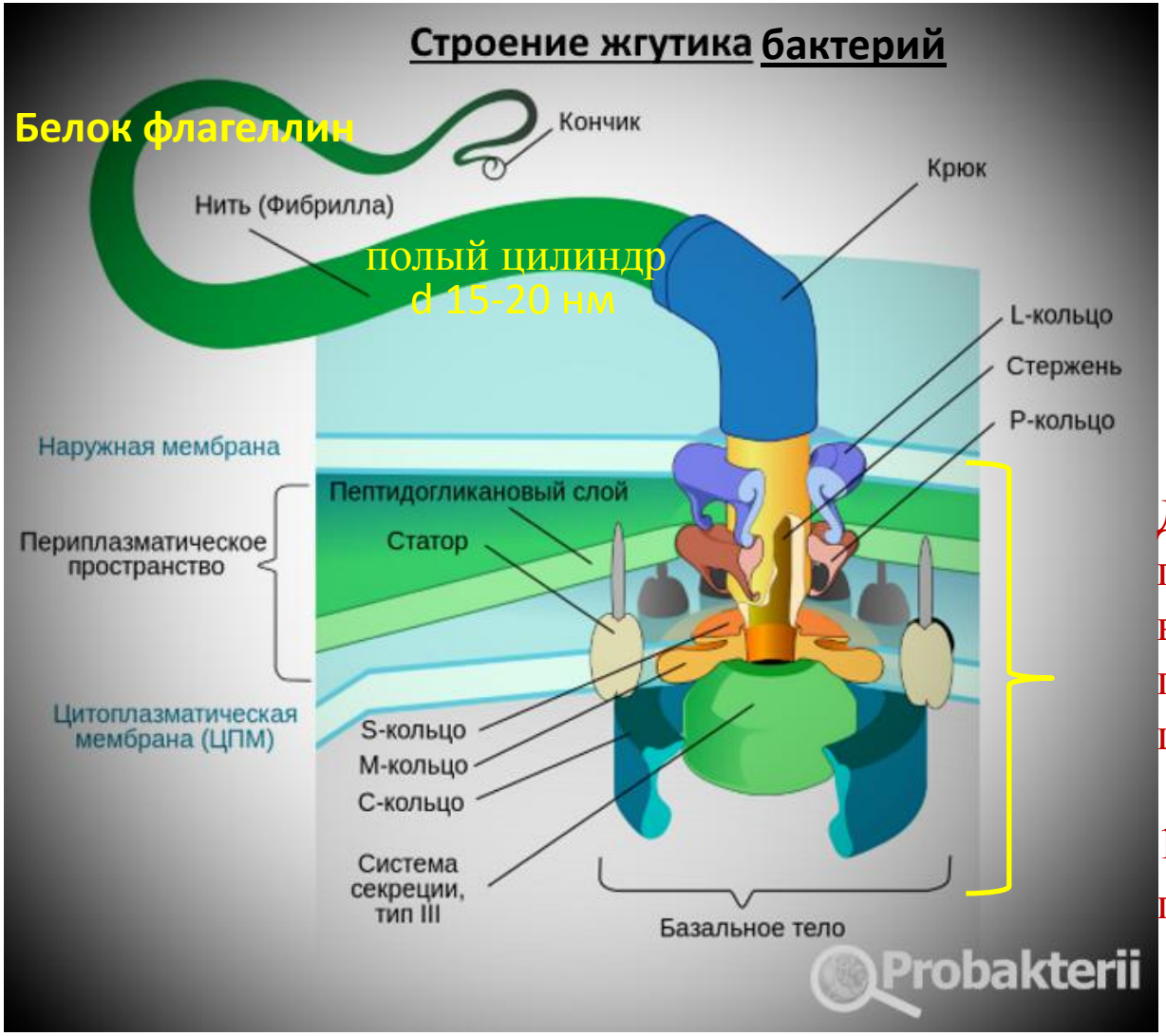
≠

Жгутики



Жгутики бактерий





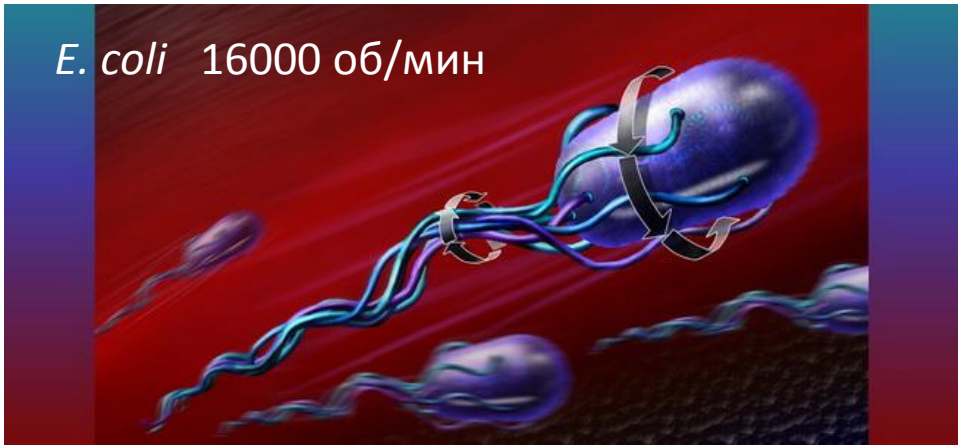
Движется за счет тока протонов (H^+) из внеклеточного пространства в цитоплазму бактерии.

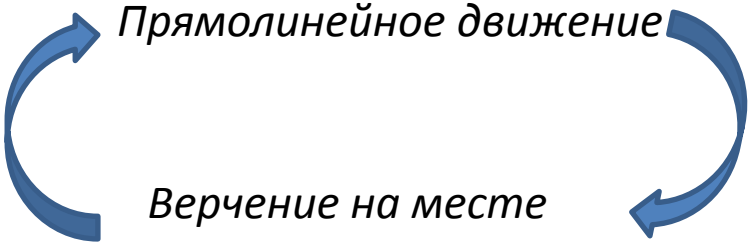
1000 протонов =1 полный поворот

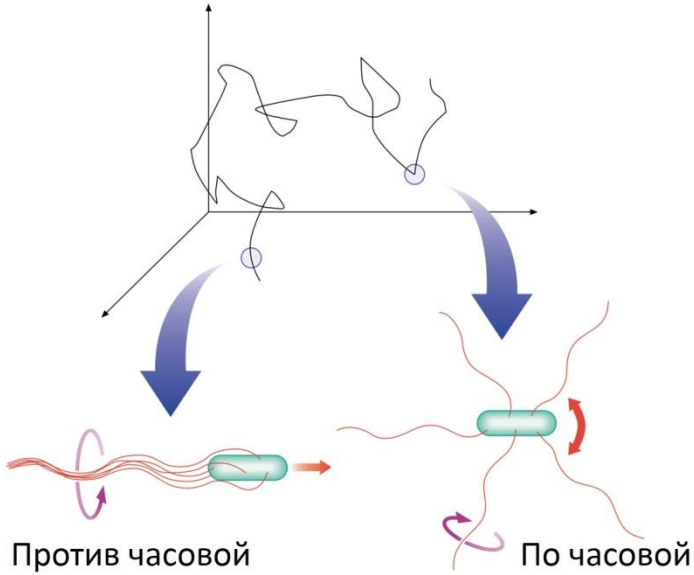
•А. Л. МЕТЛИНА «ЖГУТИКИ ПРОКАРИОТ КАК СИСТЕМА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОДВИЖНОСТИ» Успехи биологической химии, т. 41, 2001, с. 229—282

•Андрей «Секреты вертихвостки» http://slipups.ru/?p=3563

Как происходит движение бактерии

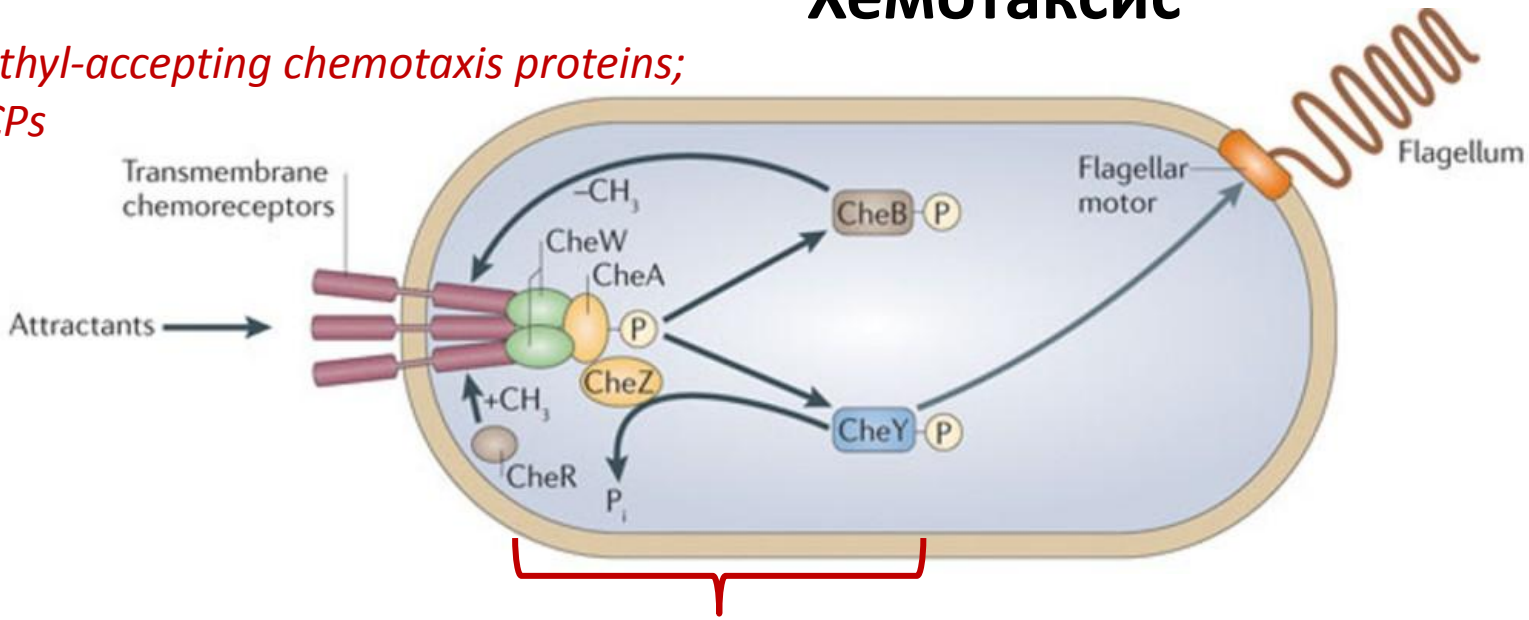


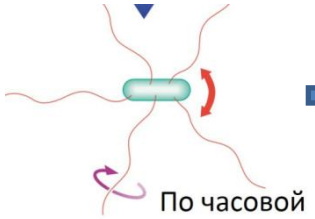




Хемотаксис

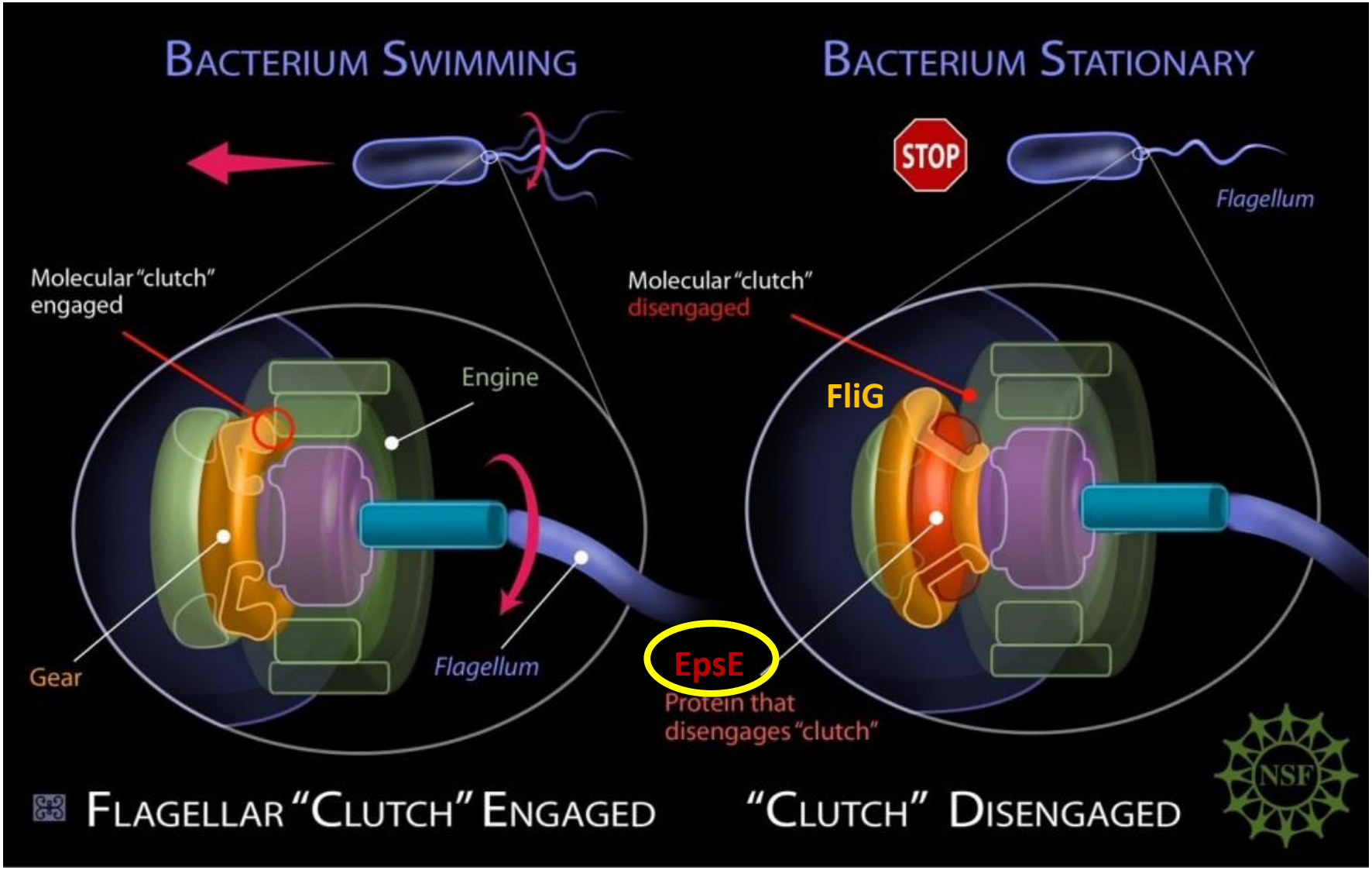
methyl-accepting chemotaxis proteins; MCPs



Питательных веществ нет → CheA CheB CheZ CheR CheW ↑ CheY ↓ →  → верчение на месте

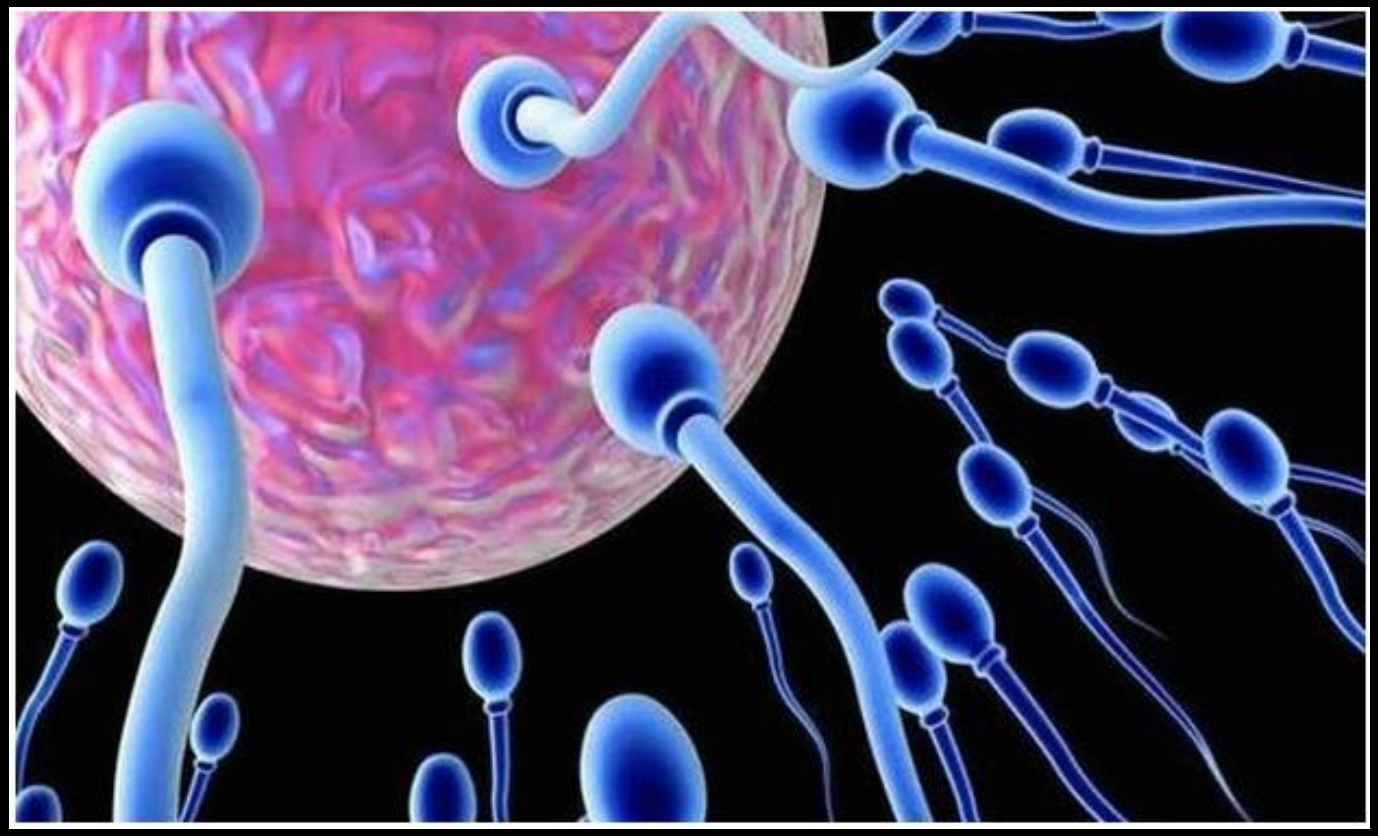
Аттрактанты → CheY ↑↑↑ → → прямолинейное движение

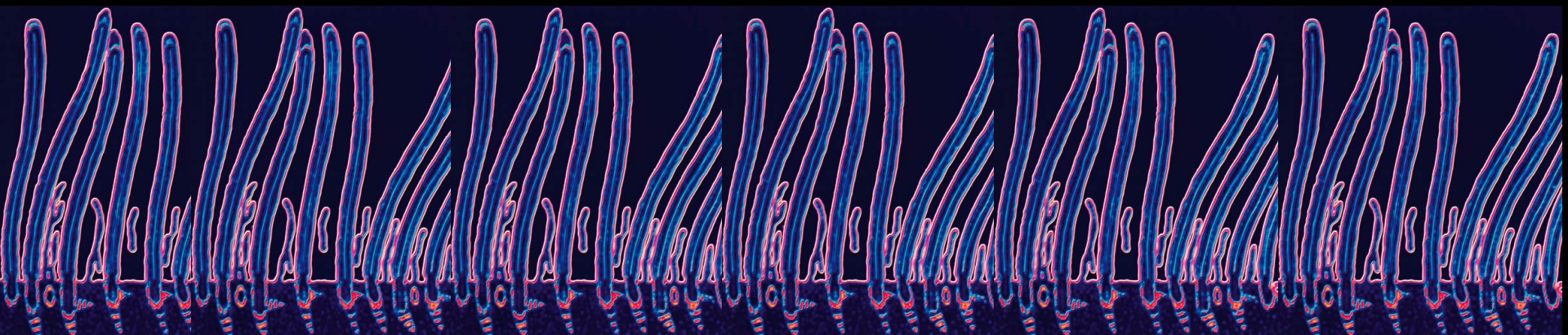
Остановка движения (пленочные бактерии)



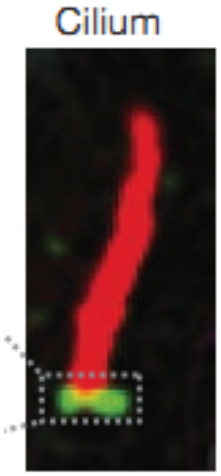
Белок **EpsE** размыкает ротор *(**FliG** в составе мотора)* и протоновый канал *(MotA/MotB)*, в результате мотор больше не вращает жгутик, но сам он способен вращаться пассивно под воздействием внешних сил.

Жгутики и реснички эукариот



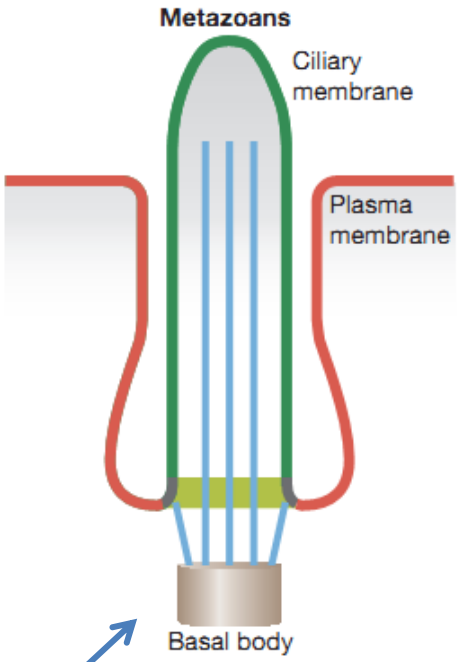


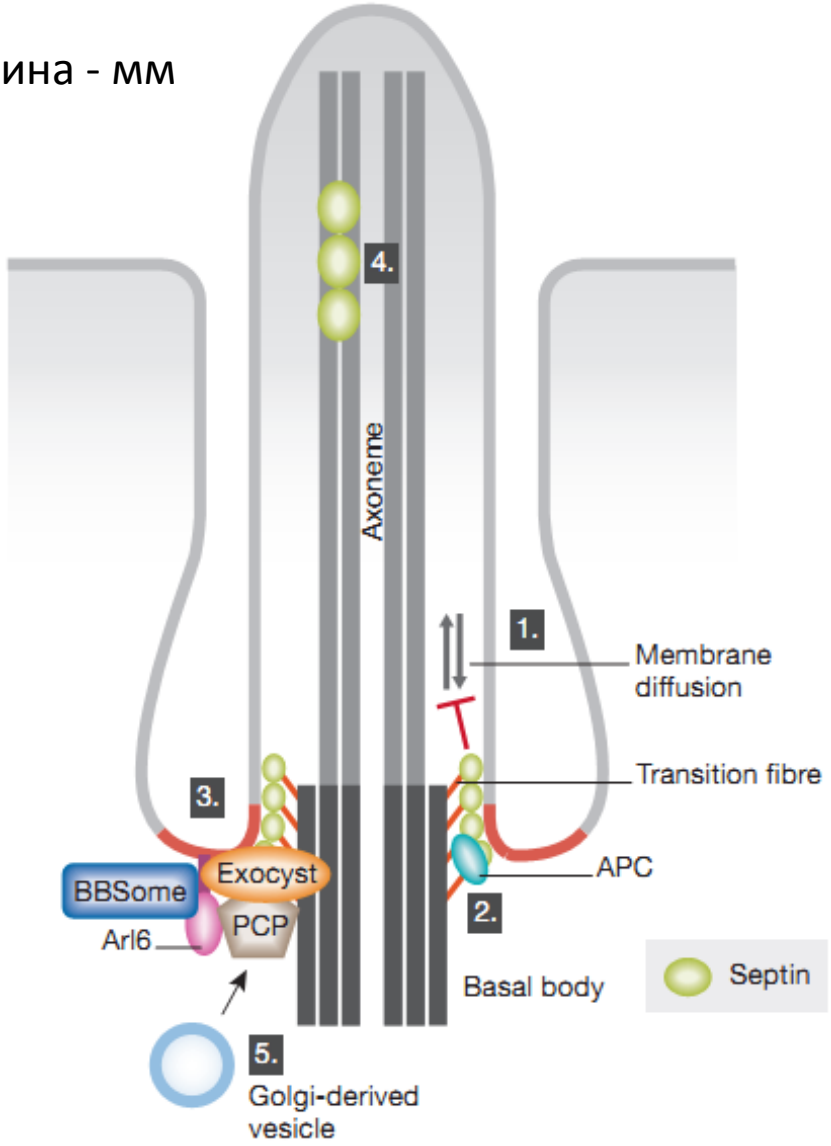
Жгутик или ресничка в разрезе. Интрафлагеллярный транспорт (IFT)



Hu *et al*, 2010

диаметр ~250 нм, длина - мм

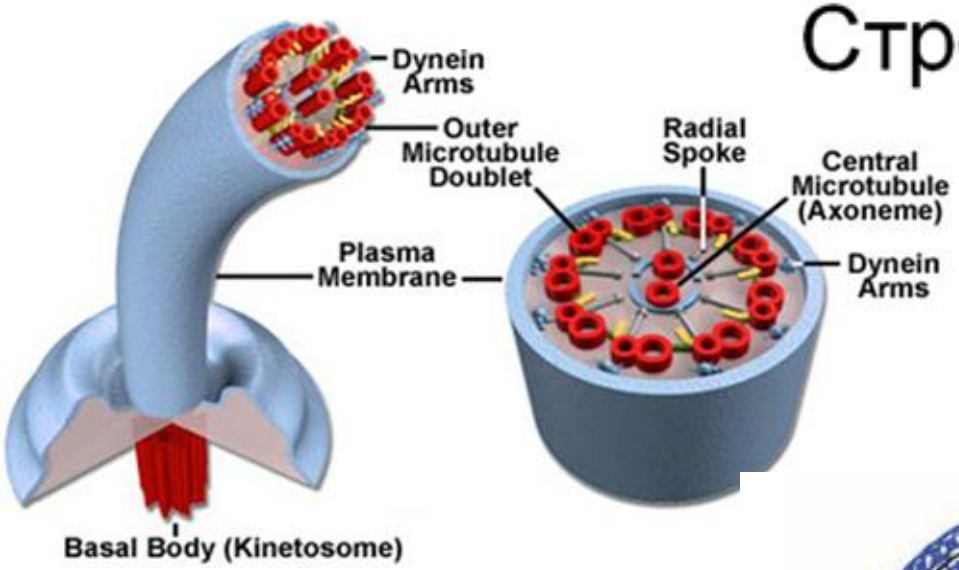


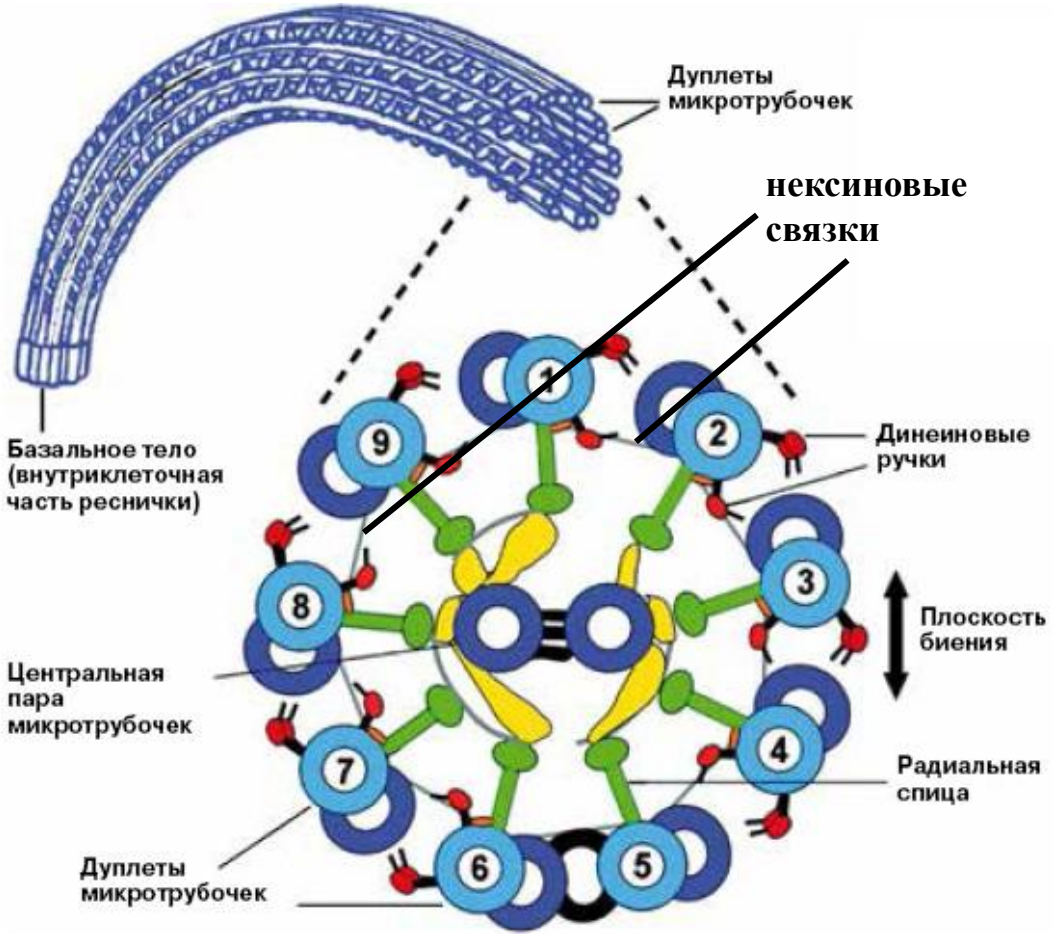


Базальное тело только фиксирует жгутик в клетке, оно не вращается!

J. Saarikangas & Y. Barral EMBO reports (2011) 12, 1118–1126.

Строение жгутика





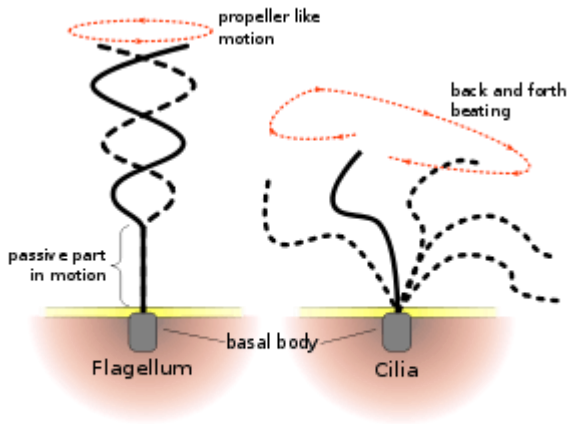
Аксонема жгутиков

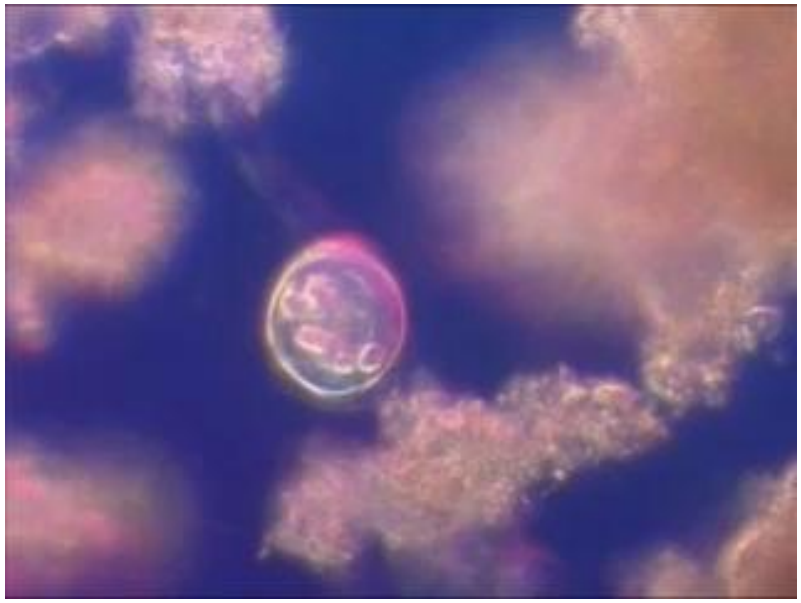
9+2:

9 парных микротрубочек (дублетов)

+ **2** непарные

Движение жгутиков и ресничек





3 основных гипотезы:

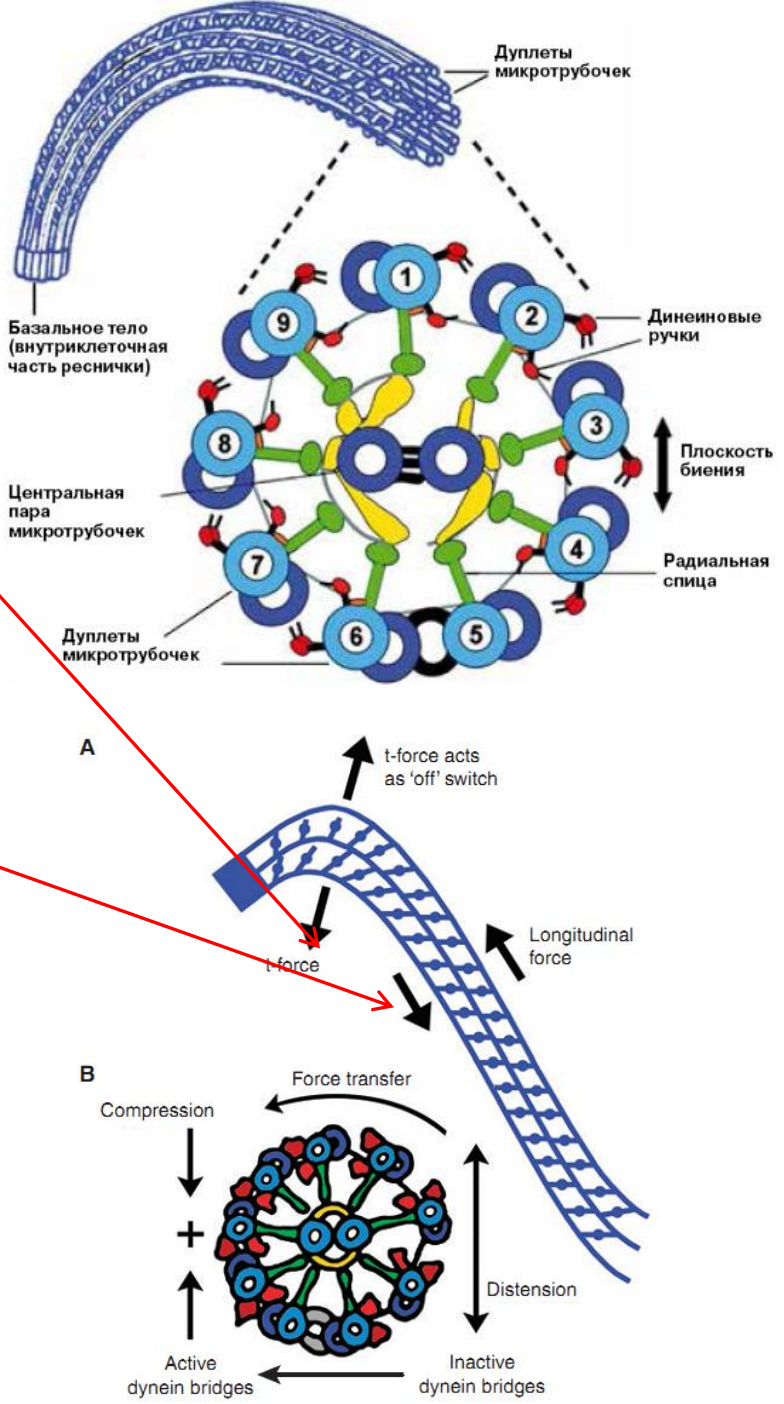
1. Механическая – «geometric-clutch hypothesis»
2. Ферментативная – «CP-spoke axis»
3. Осцилляторная – «dynein cross-bridge cycle»

Lindemann CB[1], Lesich KA. **Flagellar and ciliary beating: the proven and the possible.** J Cell Sci. 2010 ;123(Pt 4):519-28

1. Механическая – Гипотеза геометрического сцепления «geometric-clutch hypothesis» (Lindeman 1994)

•Изгиб жгутика растягивает нексиновые связки, что приводит к возникновению перпендикулярной изгибу силы (t-force), которая сжимает дублеты.
•Тогда динеин связывается с соседним дублетом и в присутствие Mg-ATP , скользит вдоль него, формируя продольную силу
•Продольная сила, вместе с Т-силой, создает крутящий момент.
•Если Т-сила становится слишком большой, то динеин отрывается от прилегающих микротрубочек и цикл повторяется.

•Механика такого движения зависит от кривизны изгиба жгутика, которая может сильно отличаться локально.
•«-» как начинается изгиб?



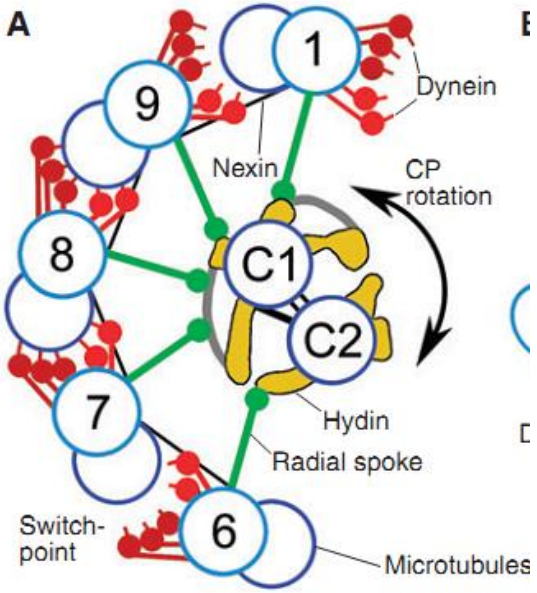
2.Ферментативная – Ось «спицы-центральные микротрубочки» (CP-spoke axis), Omoto and Kung, 1980

Одноклеточные:

•Центральная пара микротрубочек (CP) вращается, как ротор

•Белок Hydin взаимодействует с головками спиц, активируя (или деактивируя) динеин соответствующего внешнего дублета

•Создается активная зона дублета (на рис. – дублеты 7-9), что приводит к изгибу жгутика



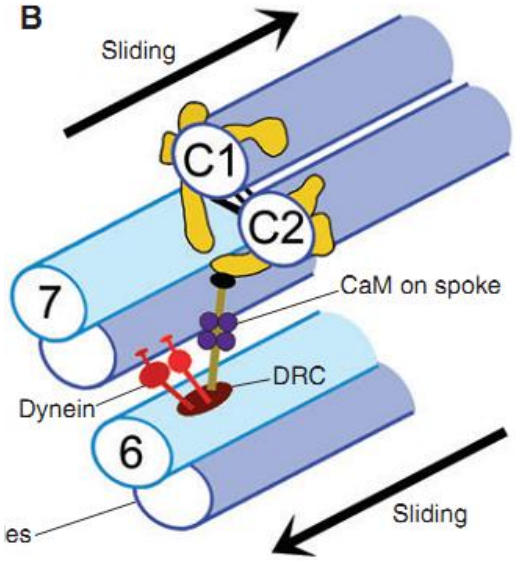
Многоклеточные :

•Центральная пара микротрубочек (CP) НЕ вращается:

•Сдвиг между белком Hydin и головками спиц активирует сборку киназных комплексов на спице

•Киназные комплексы модулируют активность динеина, что может привести к его скольжению ВДОЛЬ дублетов

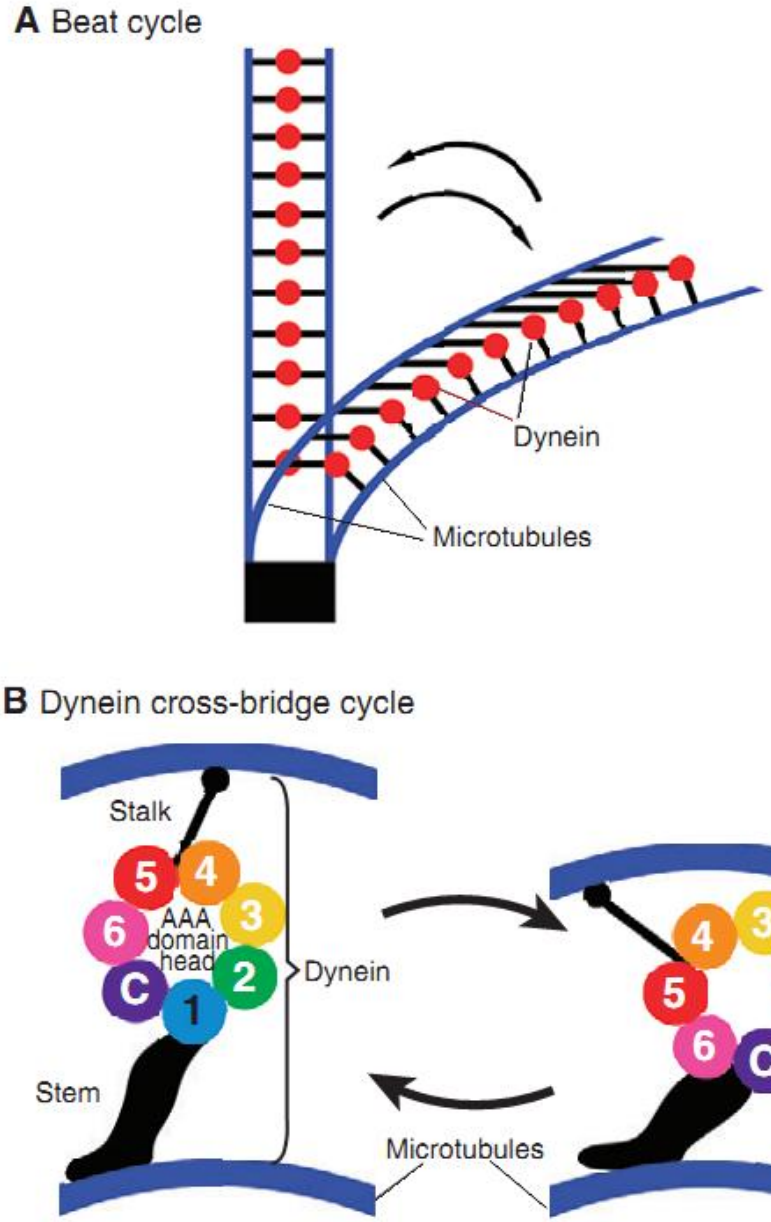
•Если скольжение противоположных дублетов разнонаправленное, то происходит изгиб жгутика



3. Осцилляторная гипотеза – «dynein cross-bridge cycle» (Sugino и Naitoh, 1982)

cross-bridge cycle :

•**к**аждый динеин прикрепляется к микротрубочке, скользит по ней, и отрывается
•Если все динеины активируются последовательно, происходит биение реснички
•«-» амплитуда шага динеина всего 16 нм,
•Этого мало для биения!

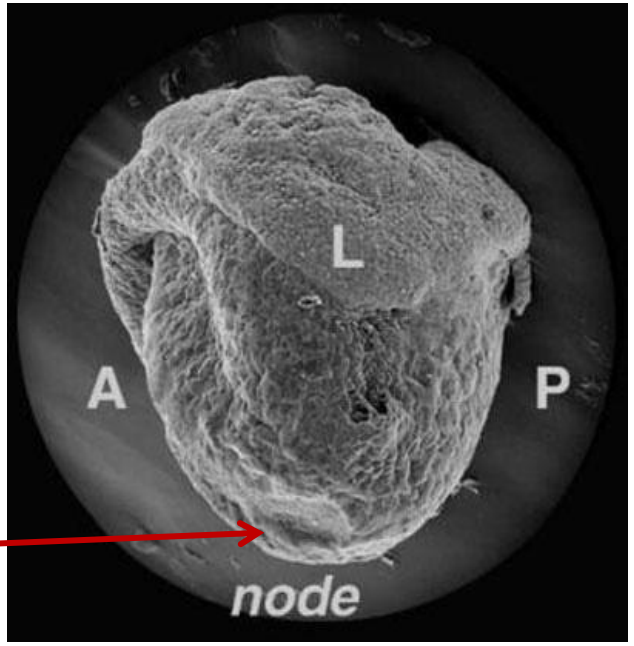


Определение левой и правой стороны

Человек:

1:8000 - аномалии установления лево-правой асимметрии органов

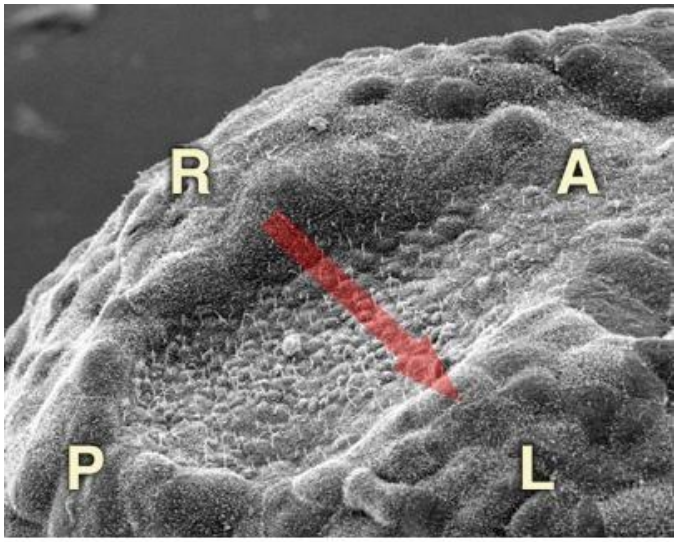
1:20000 - *situs inversus* - полная инверсия органов

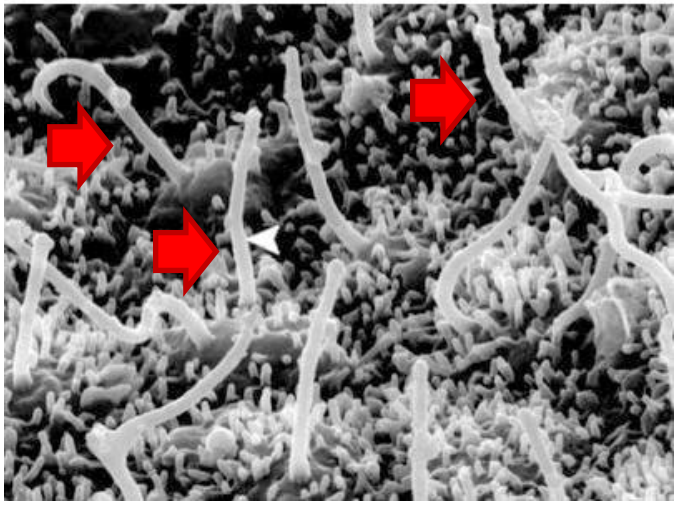


- Млекопитающие - гензеновский узелок
- Рыбы – купферовский узелок
- Амфибии – шпемановский организатор

Зародыш мыши на стадии 8,25 дня, *вид слева*: передняя часть — **A**, задняя — **P**, буквой **L** отмечена левая боковая пластинка. *Внизу* виден гензеновский узелок (node).

А. С. Ермаков «Правая, левая где сторона?» «Химия и жизнь» №8, 2014
http://elementy.ru/lib/432443





этап 1 — потеря симметрии
(~7.5 дней развития эмбриона мыши)

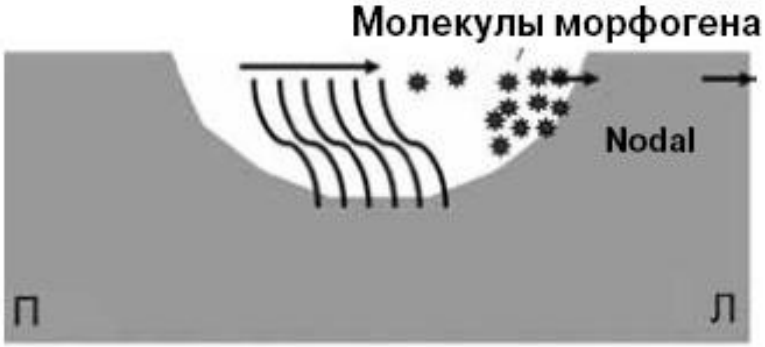
***nodal flow* -**

ток жидкости в гензеновском узелке:
~600 биений в минуту -
причина потери билатеральной симметрии

Гензеновский узелок эмбриона мыши с увеличением 600 (*вверху*) и 6000. **A** и **P** — передняя и задние части эмбриона, **L** и **R** — левая и правая половины тела. *Стрелкой* на верхней фотографии обозначено направление движения жидкости, на нижней фотографии отмечена ресничка

Молекулы или механика?

1. Гипотеза морфогена (Nonaka, 1998)



2. Биомеханическая гипотеза (Мартина Брюкнер, 2003)

Внутри узелка – подвижные реснички, по периферии – механосенсоры

nodal flow → **PKD2** → **Ca2+ ↑↑↑** → **Сигнальные каскады**

этап 2 — реализация асимметрии
(~ с 8 дня развития эмбриона мыши)

гены с асимметричной экспрессией ***Nodal*** ***Ablim1***

морфогены ***Ptx2***

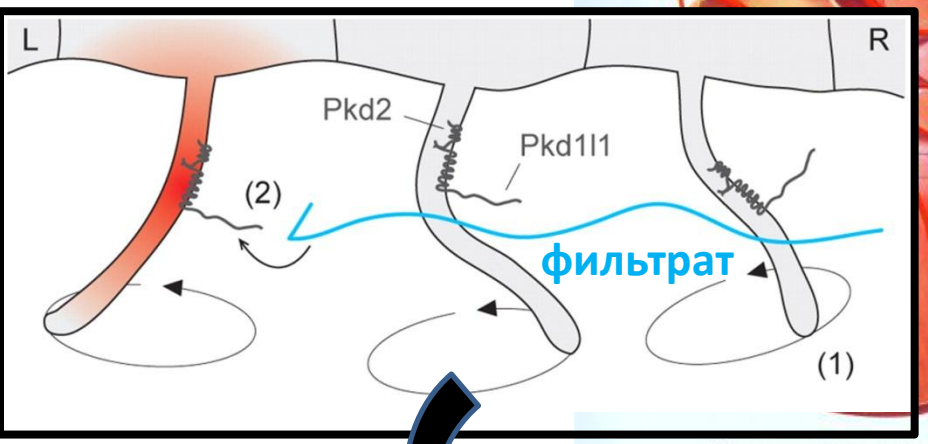
специфические морфологические структуры

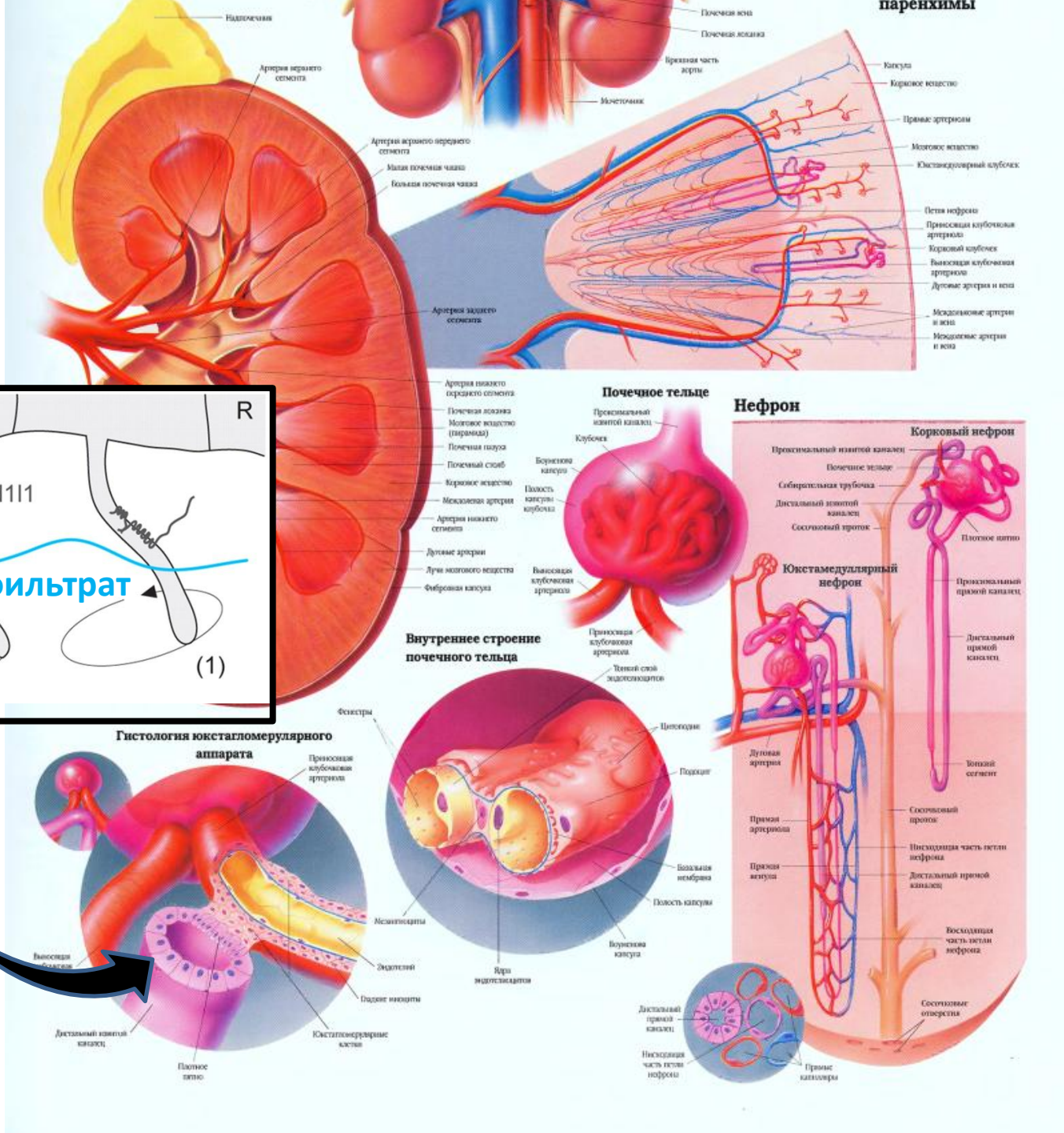
Сигнальный каскад Nodal-Ptx2 = каскад латеральности («левостороннести»).

Цилиопатии

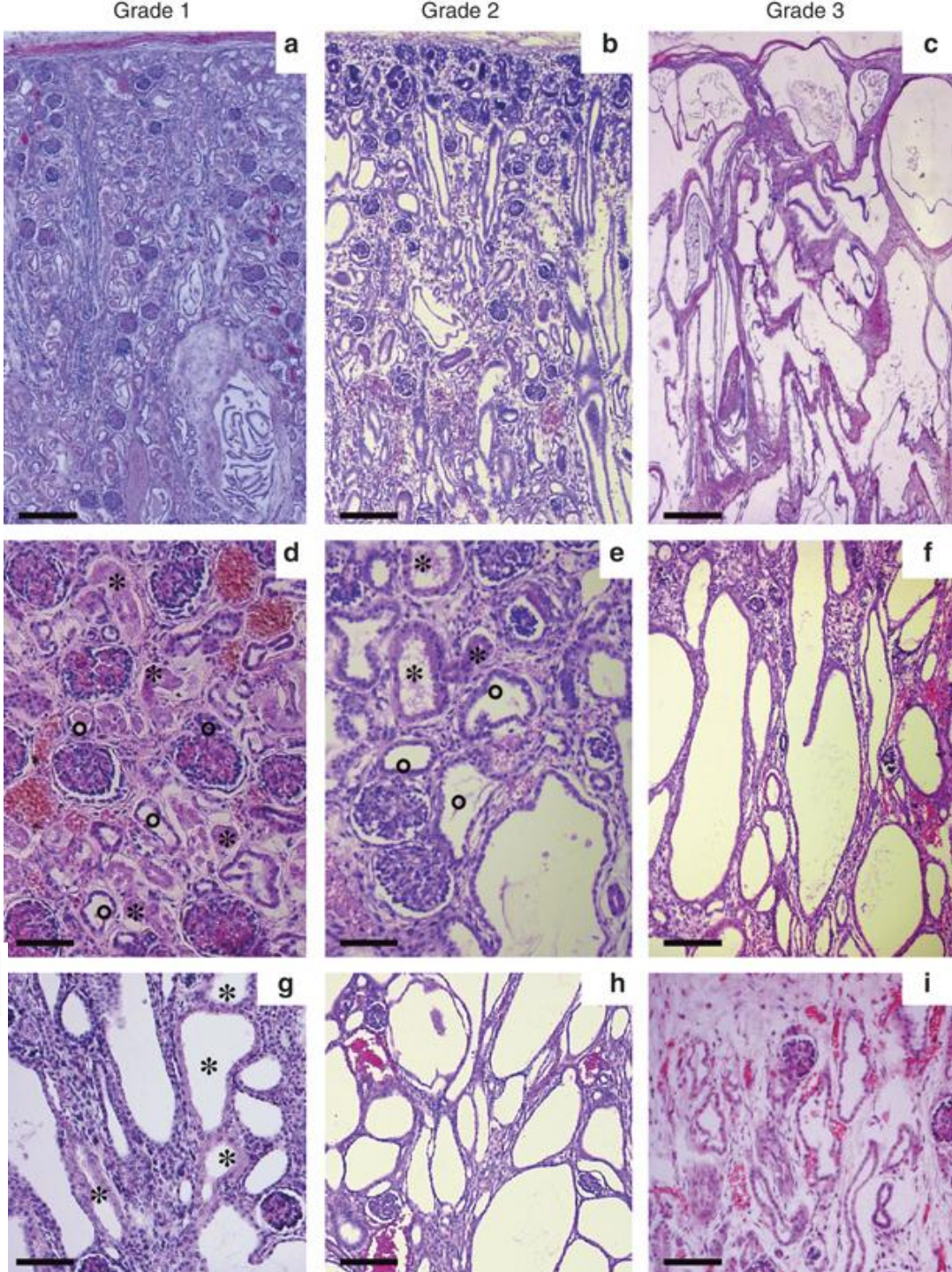
Поликистоз почек

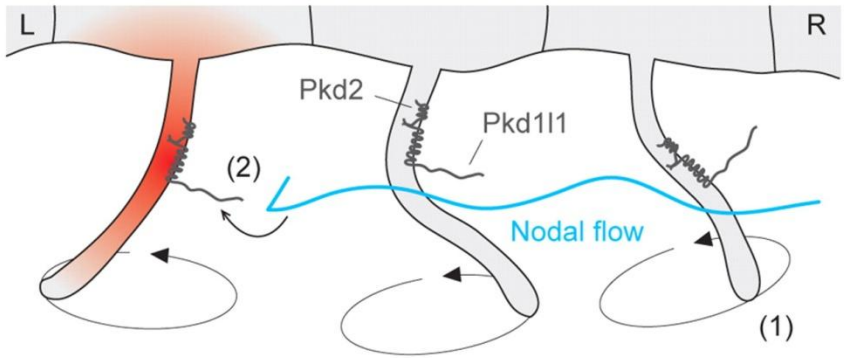
Строение почки человека





Почечные канальцы, заполненные фильтрационной жидкостью, раздуваются, сдавливая область гломерул (фильтрационных клубочков)

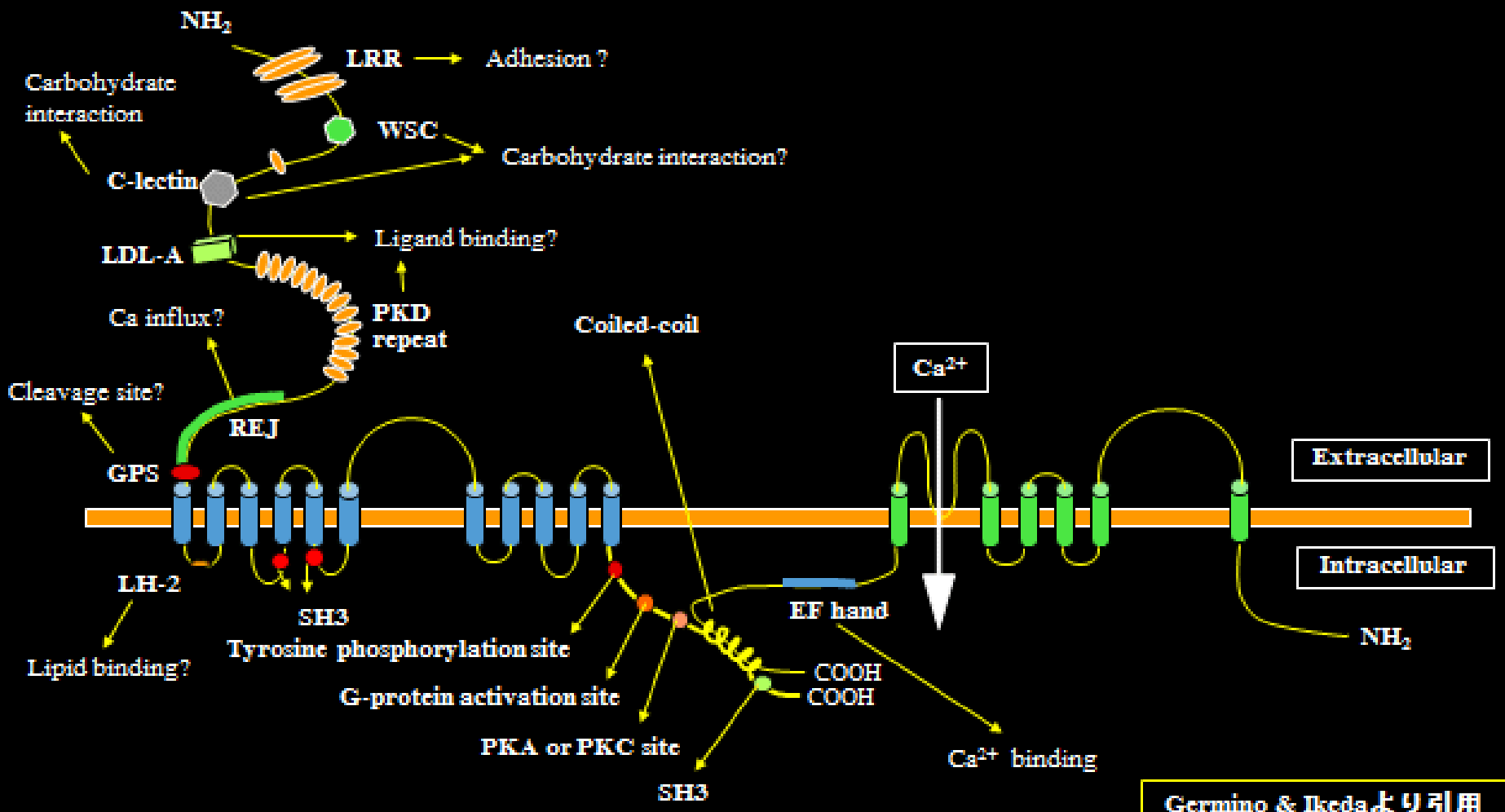




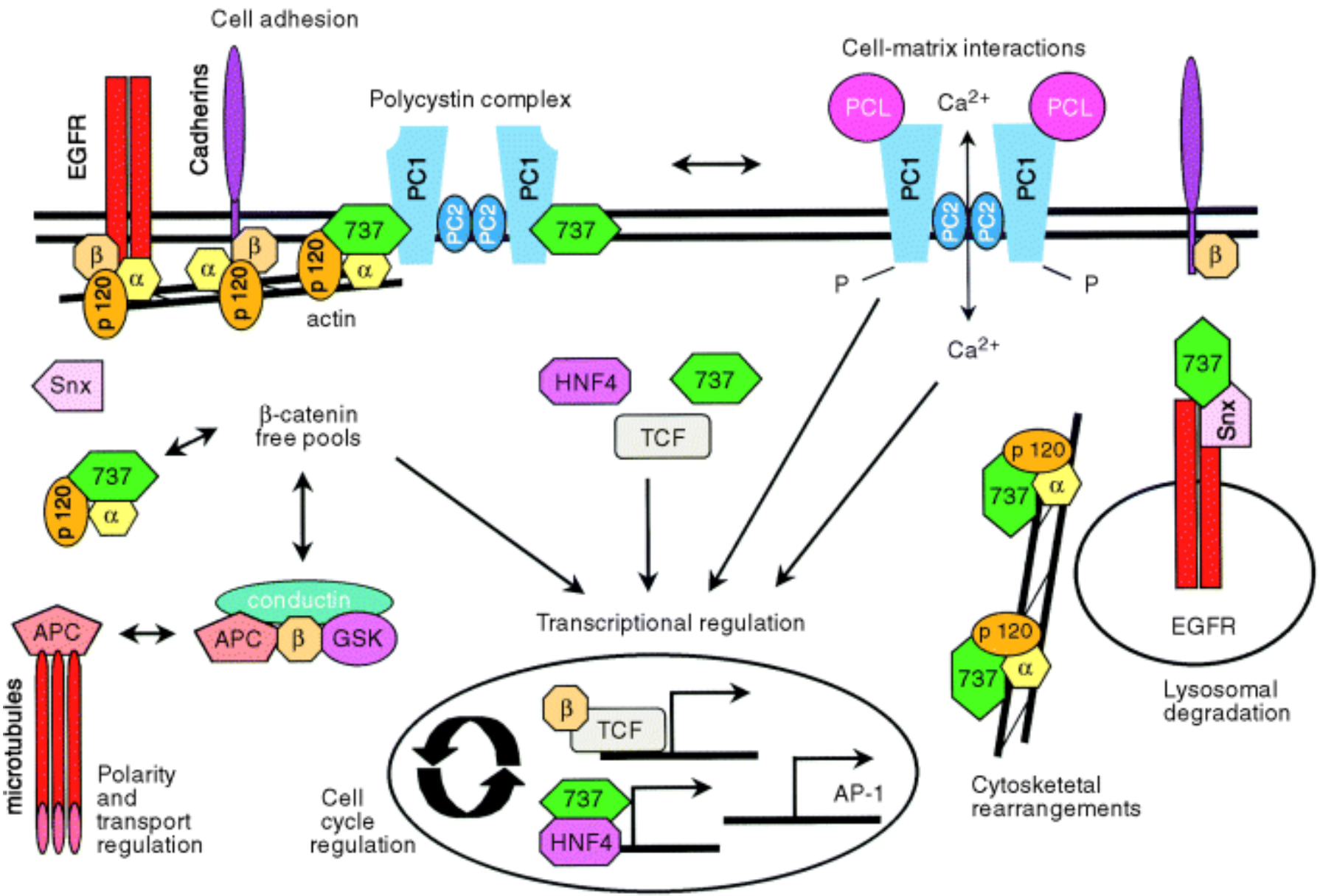
Белковый комплекс полицистин

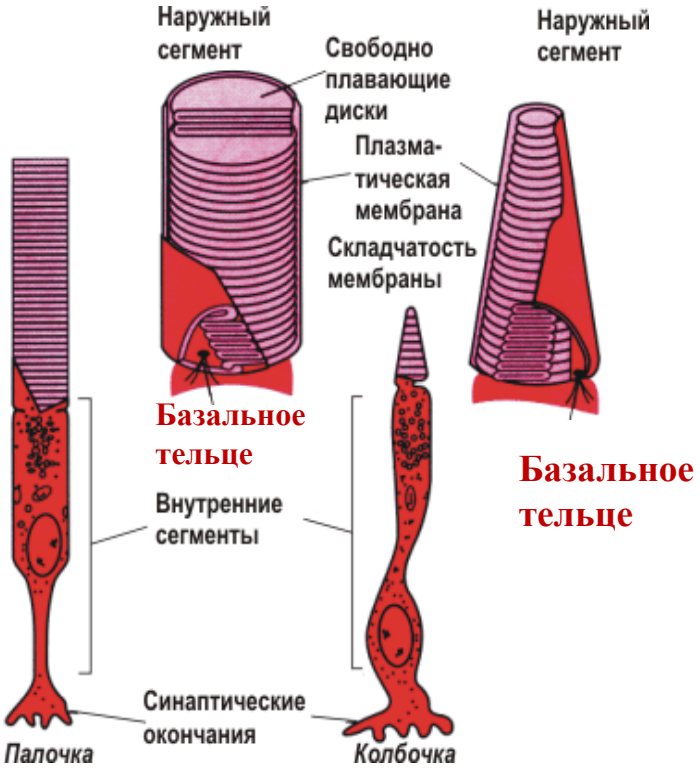
PKD1= полицистин-1

PKD2= полицистин-2



Germino & Ikedaより引用



Noel S Murcia, William E Sweeney Jr and Ellis D Avner. New insights into the molecular pathophysiology of polycystic kidney disease. *Kidney International* (1999) **55**, 1187–1197

Неподвижные реснички