

Межклеточная сигнализация. Сигнальные молекулы.

Гормоны

Организм человека многоклеточный, многоорганный. Следовательно, для постоянства гомеостаза, функционирования необходима координация взаимодействий тканей органов, координация тканевых ответов на изменение условий внешней и внутренней среды.

Эту роль координации выполняют **регуляторные системы: центральная и периферическая нервные системы; эндокринная (гуморальная), паракринная и аутокринная; Иммунная**

Непосредственно коммуникационную роль в системах выполняют **сигнальные молекулы**

(химический сигнал) и нервные импульсы.

Все системы интегрированы!!!

Сигнальные молекулы (виды)

Три вида сигнальных молекул:

- **Нейромедиаторы;**
- **Локальные химические медиаторы (парагормоны);**
- **Гормоны**

Синтез их в специализированных клетках стимулируется сигналами, поступающими из внешней и внутренней среды.

Эндокринная и центральная нервная системы интегрируются в гипоталамусе.

Клетки (органы), которые принимают сигнал – клетки (органы) - мишени

Типы химической сигнализации

- В соответствии с видами сигнальных молекул различают **три типа химической сигнализации**. Они отличаются **по расстоянию** на котором они действуют и, следовательно, **по скорости и точности** передаваемого сигнала:

1. Синаптическая сигнализация. Сигнальная молекула – **нейромедиатор** (амины, глицин).

2. Паракринная и аутокринная сигнализация. Сигнальные молекулы – локальный химический медиатор (**парагормоны**)

3. Эндокринная синализация. Сигнальная молекула - **гормоны**

Типы химической сигнализации

Синаптическая сигнализация:

Сигнальная молекула – **нейромедиатор** (амины, глицин).

Механизм способствует передаче электрического импульса от нервной клетки через синаптическое пространство между нейронами или от нейрона к ткани. Нервная клетка принявший сигнал из внешней или внутренней среды проводит по нервному волокну в виде электрического импульса. Под действием этого импульса в нервных окончаниях синапса секретруется нейромедиатор. Нейромедиатор диффундирует через синаптическую щель и реагирует со специфическими рецепторами **мембраны только одной постсинаптической клетки- мишени.**

Нервная к-ка преобразует электрический импульс в хим. сигнал!!!

Расстояние передачи сигнала незначительное, поэтому действие нейромедиатора **быстрое (менее 1 мсек.) и точное (мишень - только одна постсинаптическая клетка) !!!!**

Нервная клетка



Клетка-мишень с рецепторами

Типы химической сигнализации

Паракринная и аутокринная сигнализация

Сигнальная молекула – **локальный химический медиатор**. Секретируется в специализированной клетке – продуценте разных тканей.

Через межклеточную жидкость сигнальная молекула (*гистамин, цитокины*) воздействуют на рецепторы **соседних клеток** (паракринная) или сигнальная молекула (*простагландины, лейкотриены*) на клетку - продуцент (**аутокринная**)

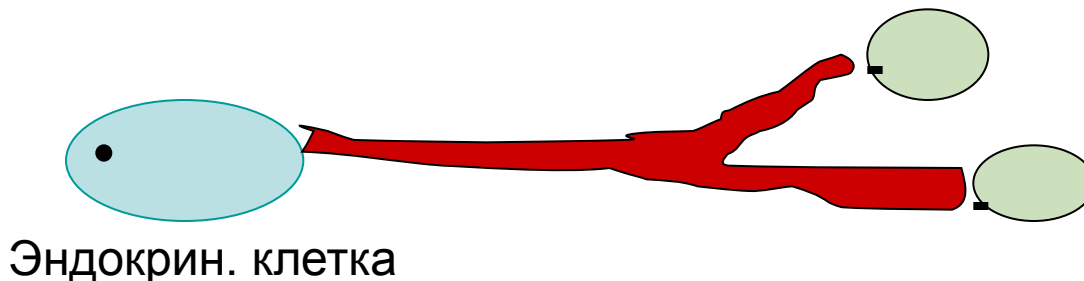
Типы химической сигнализации

Эндокринная сигнализация.

Сигнальная молекула – **гормон**. Образуются в **специализированных эндокринных железах**, далее в кровотоке транспортируются и воздействуют на **рецепторы клеток-мишеней**, которые находятся в разных частях организма (дистантное действие).

Гормоны характеризуются **дистантным действием**, поэтому передача сигнала происходит сравнительно **медленно** (определяется кровотоком); в крови разбавлены, поэтому способны действовать в **чрезвычайно низких концентрациях** (менее 10^{-8} М).

Каждый гормон проявляет исключительно **высокое сродство к рецепторам**.



Клетки –мишени с рецепторами

Рецепторы

Клетка- мишень воспринимает сигнал от сигнальной молекулы с помощью **рецепторов**. Рецепторы - **белки** - часто состоят из нескольких **доменов**. Домен узнавания и связывания с гормоном содержит углеводный компонент.

Концентрация рецепторов в мембране может меняться при заболевании, с возрастом, при применении гормонов (снижаться, подвергаясь лизису или оставаться в цитозоле). Связывание гормона (*первичный посредник*) с рецептором приводит к изменению **конформации рецептора- белка**.

Это изменение улавливается другими макромолекулами, как правило, белками - **конформация их также меняется** и т.д.

Т.е. связывание гормона с рецептором приводит к **трансдукции сигнала в клетку**. И этот сигнал регулирует клеточный ответ **путем изменения активности или кол-ва ферментов в клетке, что приводит к изменению скорости метаболических путей**.

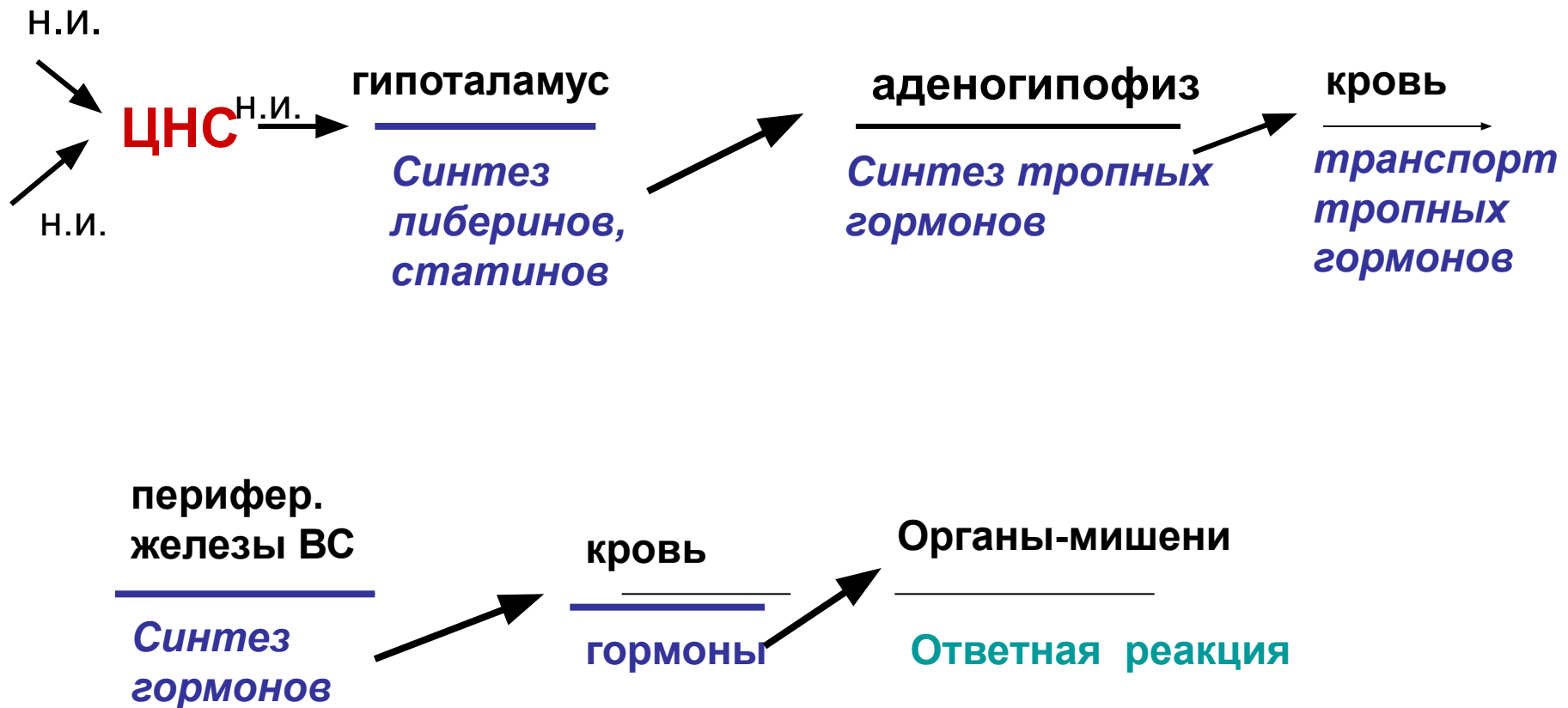
Регуляция синтеза гормонов (иерархия регуляторных систем)

Нервная и эндокринная регуляторные системы интегрированы **в гипоталамусе**, благодаря наличию в нем **нейроэндокринных клеток**, сочетающих особенности нейрона и эндокринной клетки.

Эти клетки в ответ на нервный импульс, информирующий о состоянии внутренней и внешней среды синтезируют и секретируют пептиды – **рилизинг-факторы - либерины или статины**. Они в свою очередь стимулируют (или тормозят) синтез и секрецию **гормонов аденогипофиза (тропные гормоны)**, которые через кровоток транспортируются к периферическим железам внутренней секреции и стимулируют в них синтез **гормонов**, которые **направляются к органам –мишеням**.

Скорость синтеза гормонов контролируется по механизмам прямой и обратной связи.

Регуляция синтеза гормонов (иерархия регуляторных систем)



Синтез адреналина - непосредственно под контролем ЦНС;

Секреция инсулина и глюкагона – непосредственно уровнем глюкозы

Классификация гормонов

Принципы:

- По месту продукции (например, гормоны гипофиза, надпочечников);
- **По химическому строению. Наиболее рациональная, т.к. химическое строение обуславливает механизм передачи сигнала.**

По химическому строению гормоны делят на:

1. Производные аминокислот (тирозина)

Адреналин, норадреналин, иодтиронины;

2. Белково- пептидные: *гормоны гипоталамуса, гипофиза, поджелудочной, паращитовидной желез; кальцитонин*

3. Стероидные (в основе структуры циклопентофенантрен): *гормоны коры надпочечников, половые- андрогены, эстрогены.*

Пути влияния гормонов на метаболизм в клетке

Гормоны специфическое действие на метаболизм оказывают тремя путями:

1. Изменяют активность регуляторных ферментов в клетке – мишени;
2. Изменяют (индуцируют или репрессируют) скорость синтеза ферментов (и др.белков);
3. Изменяют проницаемость мембран (т.е. меняют активность транспортных систем мембран)

Гормоны реализуют свой эффект (действие) на метаболизм в клетке-мишени через ферменты.

Гормоны – промежуточное звено (первичный посредник) между нервной системой и ферментами в клетке.

Механизмы передачи гормонального сигнала в клетки

В зависимости от **локализации рецепторов и химического строения гормонов** в клетке существует три механизма передачи гормонального сигнала в клетку (или три механизма действия гормонов):

- **Мембранно-внутриклеточный** – взаимодействие гормона с мембранными рецепторами
- **Цитозольный** – взаимодействие гормона с внутриклеточными рецепторами
- **мембранный** (рецепторы сопряжены с ионными каналами мембран).

Мембранно-внутриклеточный механизм

Характерен для гормонов, которые в силу химической природы **не способны проникнуть в клетку** – для гормонов белковой, пептидной природы и адреналина.

- **Рецепторы** их расположены **в протоплазматической мембране**.

Гормоны, связываясь рецептором, регулируют образование в клетке **вторичных посредников** (**вторичные мессенджеры**)

Вторичные посредники влияют **на активность регуляторных ферментов** или **на их синтез (реже)**, и тем самым **изменяют скорость метаболических путей**.

Мембранно-внутриклеточный механизм

Вторичные посредники

цАМФ - циклический аденозинмонофосфат;

цГМФ - циклический гуанозинмонофосфат);

ИФз - инозитол-3-фосфат;

ДАГ - диацилглицерол;

Ca⁺⁺

Образуются в реакциях, катализируемых мембранносвязанными ферментами соответственно: **аденилатциклазой, гуанилатциклазой, фосфолипазой С (флС).**

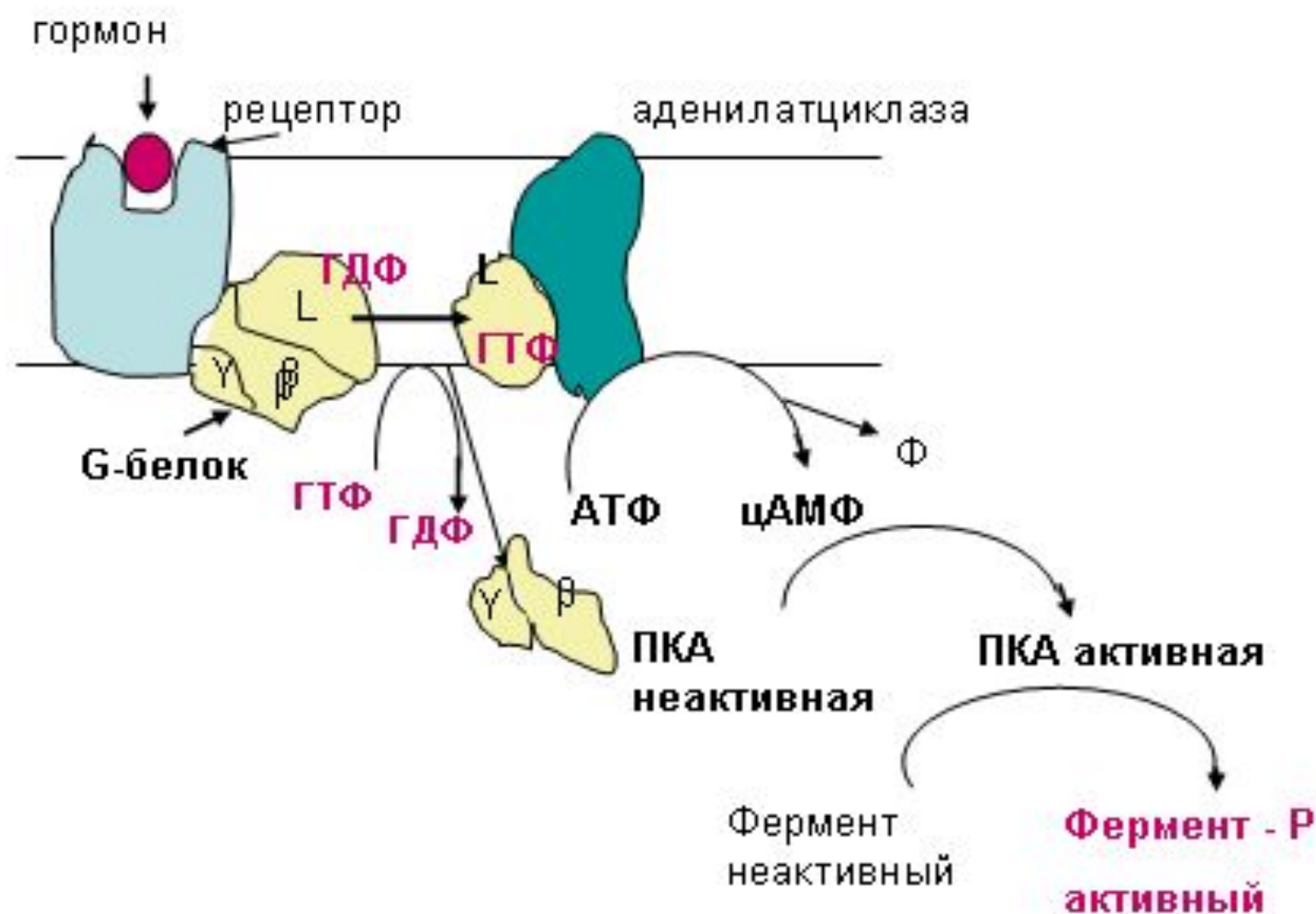
**Основные этапы передачи гормонального сигнала
в клетку (мембранно-внутриклеточный механизм)
Вариант 1. (с участием аденилатциклазной системы)**

Вторичный посредник - цАМФ;

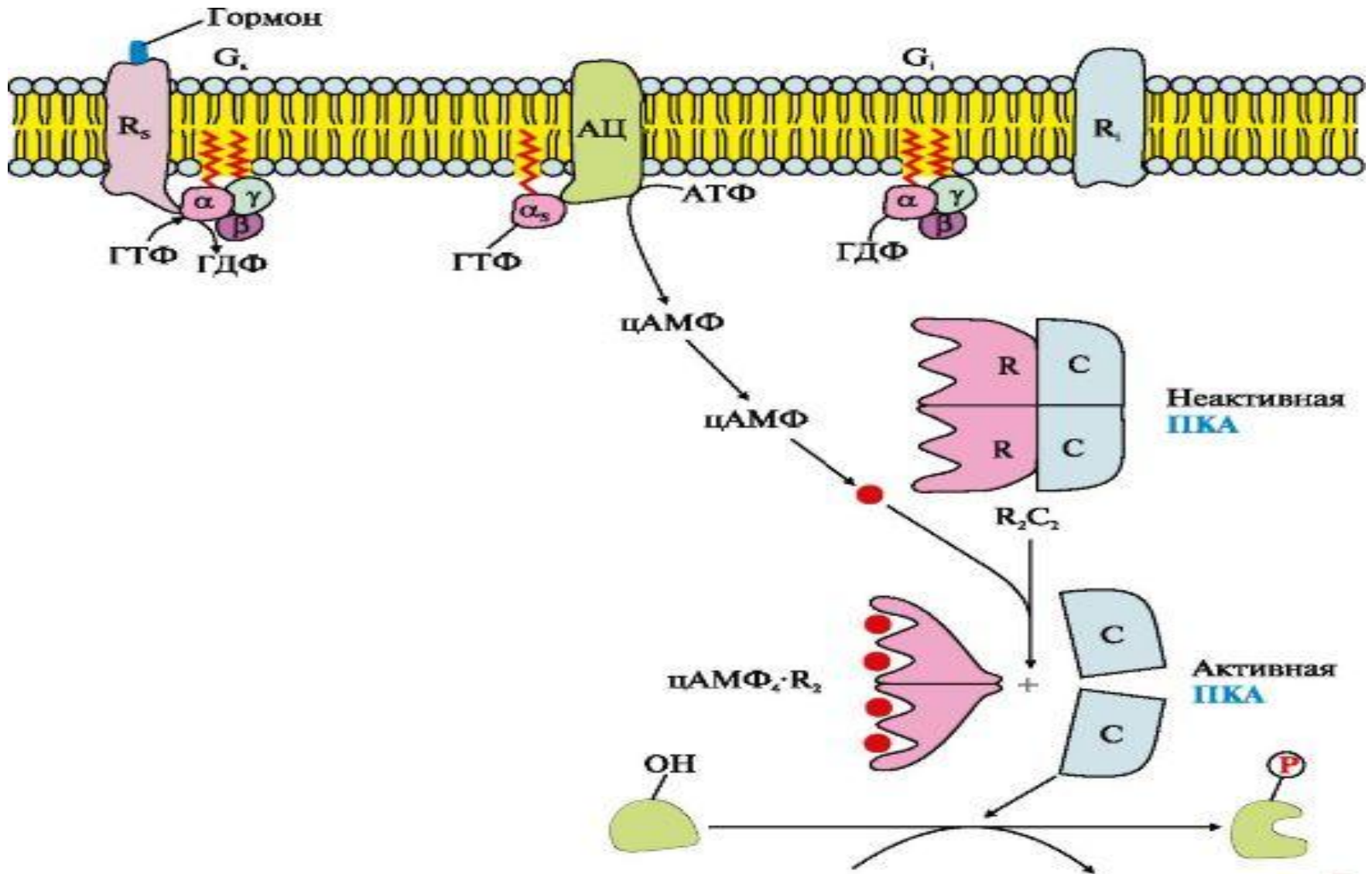
Мембранно-связанный фермент - аденилатциклаза

- 1. Гормон** связывается с **мембранным рецептором**, образуется комплекс → **меняется конформация белка-рецептора** → увеличивается сродство к **G – белку**.
- 2. Изменение конформации G-белка**, сопряженного с рецептором.
- 3. Активация аденилатциклазы** субъединицами G-белка
- 4. Образование в клетке из АТФ цАМФ (вторичный посредник)**
- 5. цАМФ активирует в цитозоле протеинкиназу А** за счет диссоциации протомеров (см. механизмы регуляции активности ферментов)
- 6. Протеинкиназы фосфорилируют регуляторные ферменты метаболических путей** → **меняется активность ферментов**.
- 7. Меняется скорость метаболических путей.**

Передача сигнала через аденилатциклазную сис-му



Передача гормонального сигнала в клетку через аденилатциклазную систему



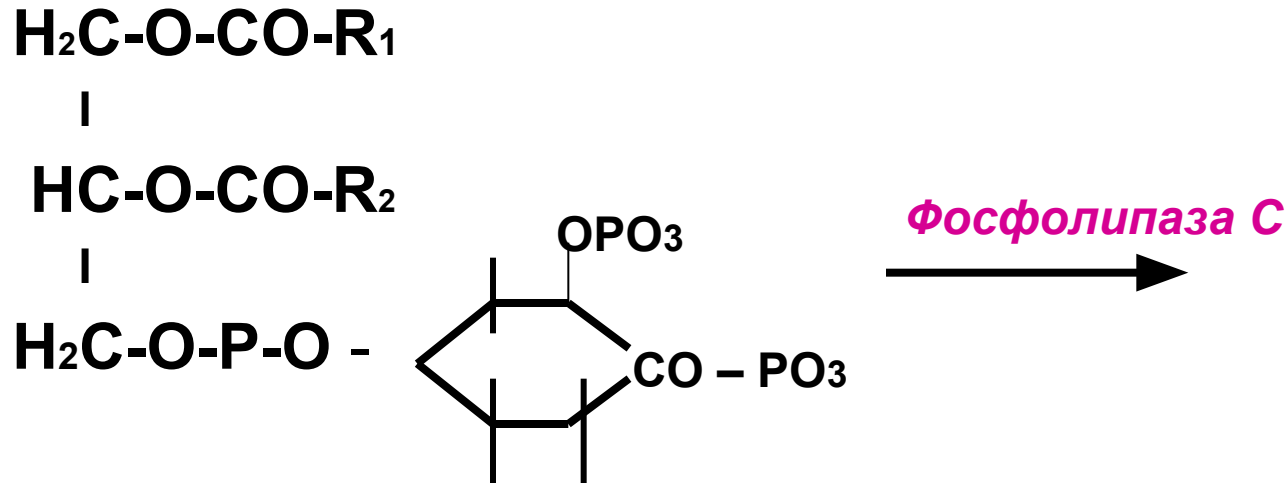
- Прекращение влияния цАМФ на процесс активации протеинкиназы А и, следовательно, фосфорилирования белков происходит под действием **фосфодиэстеразы** –разрушает цАМФ.
- активировать фосфодиэстеразу – **инсулин**
- Препараты, активирующие фосфодиэстеразу – кофеин, теофиллин усиливают эффект гормонов, которые действуют через цАМФ

**Основные этапы передачи гормонального сигнала
в клетку(мембранно-внутриклеточный механизм)
Вариант 2. (с участием инозитолфосфатной системы)**

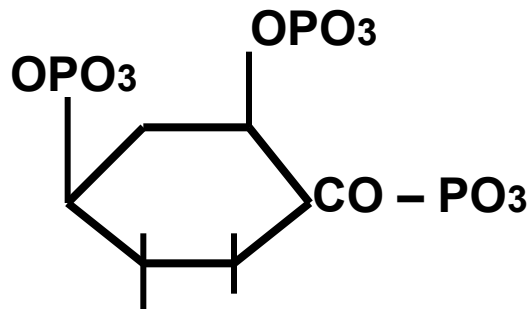
Вторичные посредники- **инозитол-3фосфат (ИФ3), ДАГ**
**Образуются путем гидролиза фосфолипида клеточной
мембраны - фосфотидинозитолбисфосфата
(ФИФ₂).**

**Гидролиз катализирует мембрано-связанный фермент-
фосфолипаза С**

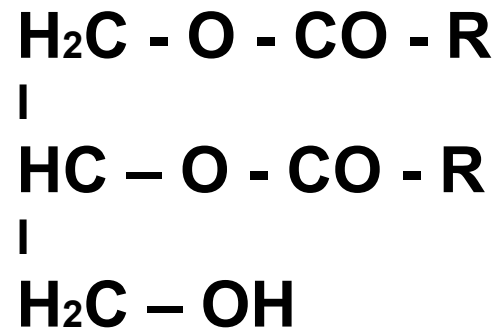
Гидролиз фосфатидинозитол-4,5-бисфосфата



Фосфатидинозитол-4,5-бисфосфат (ФИФ₂)



Инозитол-1,4,5-трифосфат (ИФ₃)



Диацилглицерол (ДАГ)

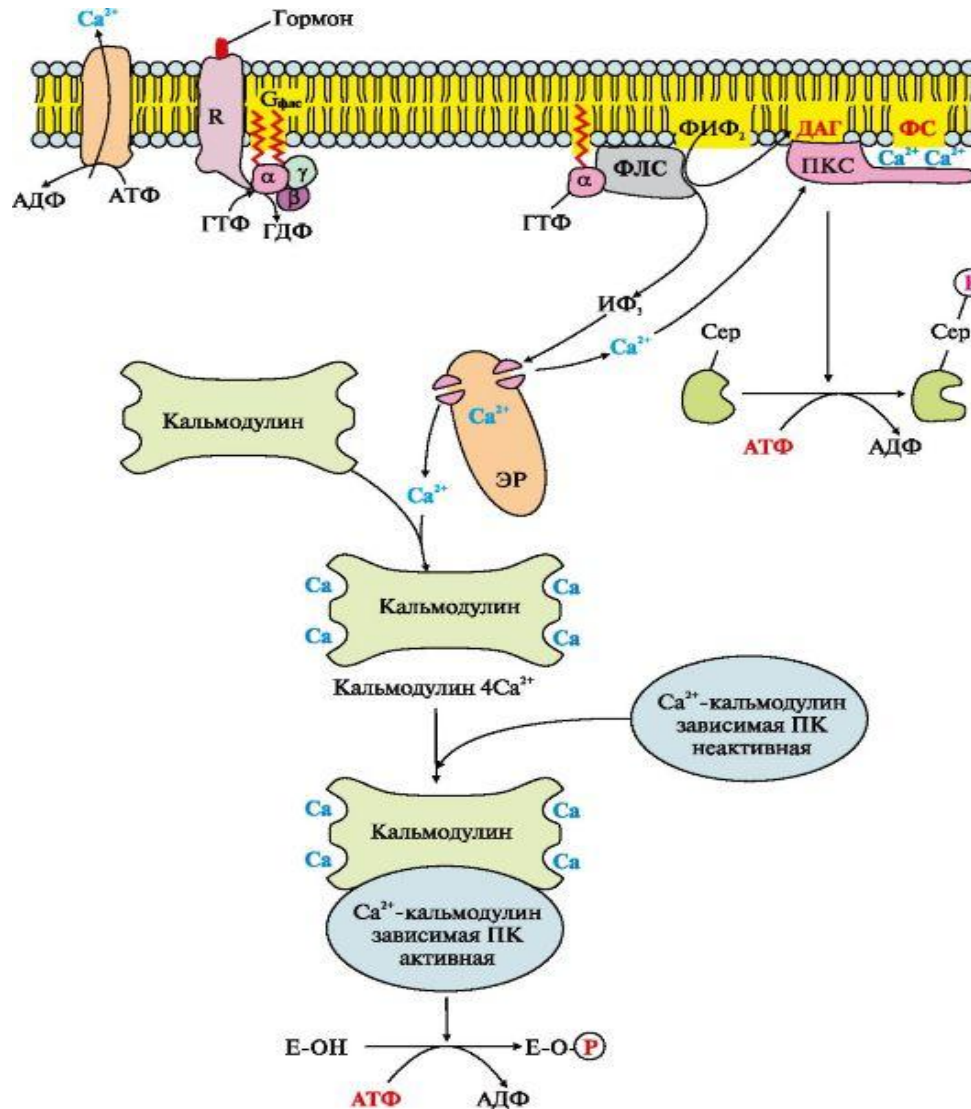
Основные этапы передачи гормонального сигнала
в клетку(мембранно-внутриклеточный механизм)
Вариант 2. (с участием инозитолфосфатной системы)

- 1.Связывание **гормона** с рецептором -меняется конформация рецептора.
- 2.**Изменение конформации** соответствующего **G-белка**, сопряженного с рецептором.
- 3.**Активация мембранного фермента фосфолипазыC** субъединицами G-белка;
4. Образование в цитозоле двух вторичных посредников путем гидролиза **ФИФ₂**.- **ДАГ** и **ИФ₃** Сигнал раздваивается:

А. ДАГ активирует в цитозоле **протеинкиназу C**, которая катализирует фосфорилирование регуляторного фермента и меняется активность фермента

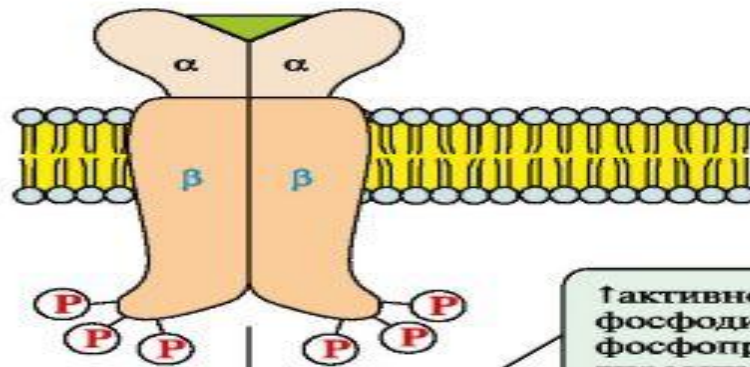
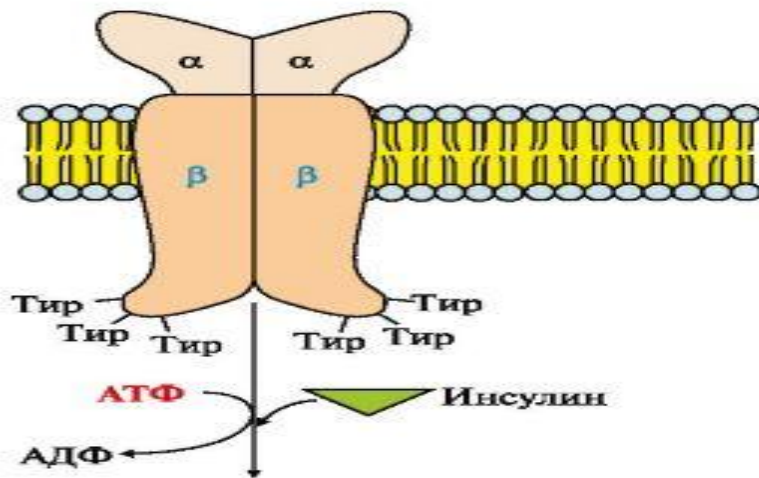
Б. ИФ₃ в клетке связывается с **Ca⁺⁺** каналами ЭР, каналы открываются, и **Ca⁺⁺** поступает в цитозоль, связывается с белком- кальмодулином и этот комплекс активирует **Ca⁺⁺** - **кальмодулинзависимую протеинкиназу** которая фосфорилирует ферменты и меняется их активность

Передача сигнала в клетку через инозитолфосфатную систему



Мембранно-внутриклеточный механизм.

Вариант 3. (с участием рецепторов с тирозинкиназной активностью)



Фосфорилированный по тирозину белок

↑ активность:
фосфодиэстеразы
фосфопротеинфосфатазы
тирозиновой протеинфосфатазы

стимулирует встраивание
ГЛЮТ-4 в плазматическую
мембрану клеток мышц
и жировой ткани

вызывает репрессию синтеза
и деградацию определенных
ферментов, индуцирует синтез
ферментов анаболических
процессов

Рецептор- фермент- протеинкиназа.

Субъединицы фермента в присутствии гормона сами фосфорилируются по тирозиновым остаткам, и далее способны фосфорилировать другие белки, в том числе регуляторные ферменты

Передача гормонального сигнала через внутриклеточные рецепторы (цитозольный механизм)

- Характерен для **гормонов, способных проникать через липидный слой протоплазматической мембраны** –

стероидные гормоны и тиреоидные гормоны щитовидной железы (производные тирозина).

Специфические рецепторы в **цитозоле**, для тиреоидных гормонов в **ядре**.

Гормоны в цитозоле связываются с рецептором.

Образованный комплекс поступает в ядро, связывается с определенными нуклеотидами в

промоторе ДНК, что приводит к активации →

транскрипции, синтезу специфической м-РНК

синтез соответствующего белка-фермента. Для этих гормонов характерна медленная ответная реакция, т. к активируется синтез белка.

Передача гормонального сигнала через внутриклеточные рецепторы (цитозольный механизм)

