

Биохимия и молекулярная биология

*Лекция **11**. Механизм действия
гидрофильных и липофильных
гормонов*

План лекции

- Аденилатциклазная мессенджерная система
- Фосфатидилинозитидная (инозитолфосфатная) мессенджерная система
- Сигнальные пути с участием внутриклеточных рецепторов
- Гормоны гипоталамуса

Сигнальный путь - это:

- 1) Синтез сигнальной молекулы**
- 2) Выделение и транспорт сигнальной молекулы к клетке-мишени**
- 3) Взаимодействие сигнальной молекулы со специфическим рецептором**
- 4) Инициация внутриклеточного пути переноса сигнала**
- 5) Изменение метаболизма, функции или развития клетки-мишени**
- 6) Выключение действия сигнала.**

Природа первичных сигналов (мессенджеров) разнообразна

Гормоны

Факторы роста

Свет, звук

Механическое воздействие

Вкусовые вещества

Антигены

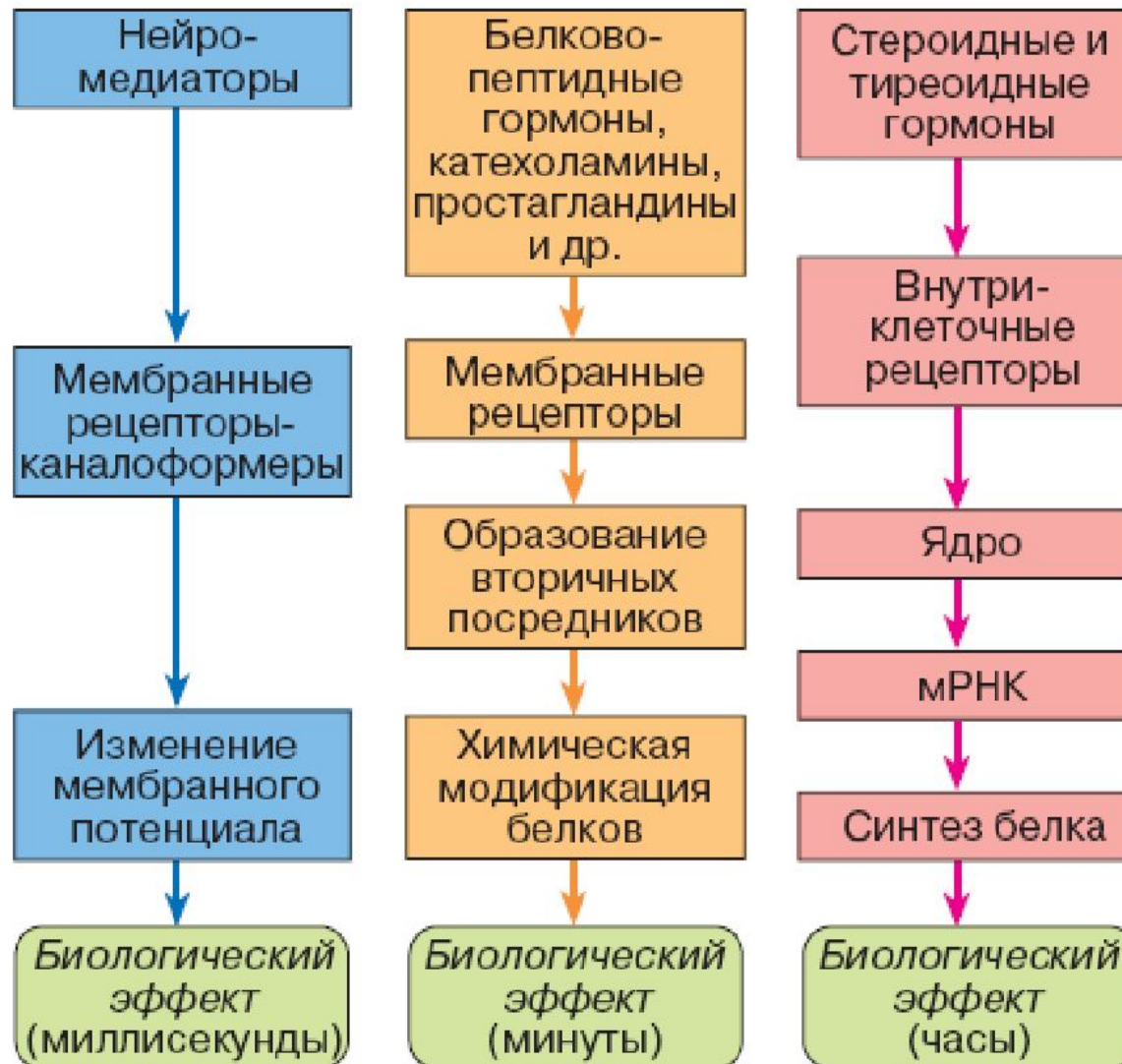
Гликопротеины поверхности клеток

pH, осмотическое давление

Нейромедиаторы

Феромоны

Пути передачи сигнала в клетку

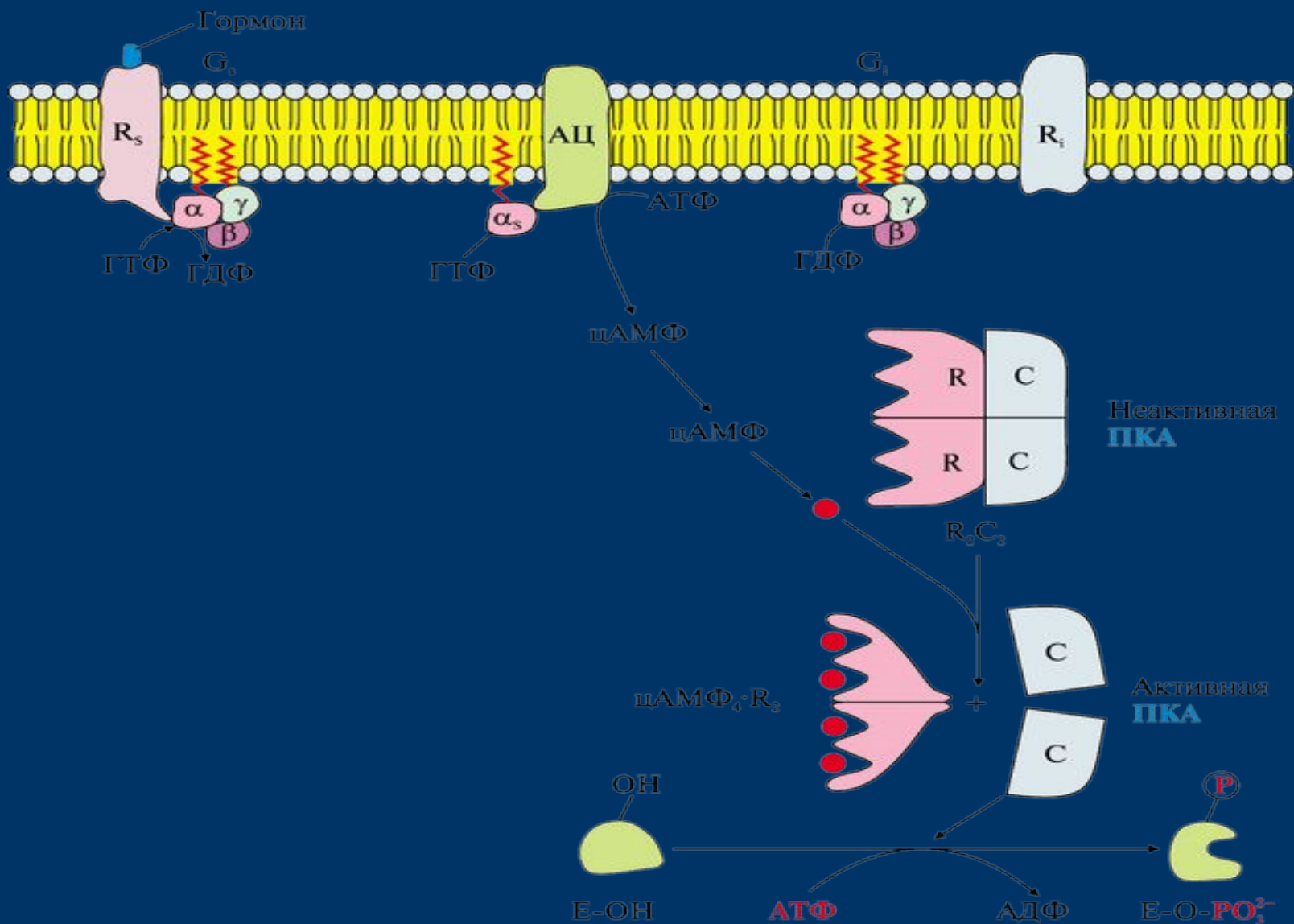


Роль вторичных мессенджеров выполняют молекулы и ионы

- **cAMP, цАМФ** (циклический аденозин-**3',5'**- монофосфат)
- **cGMP, цГМФ** (циклический гуанозин-**3',5'**-монофосфат)
- **ИФ₃** (инозитол-**1,4,5**-трифосфат)
- **ДАГ** (диацилглицерол)
- **Ca²⁺**

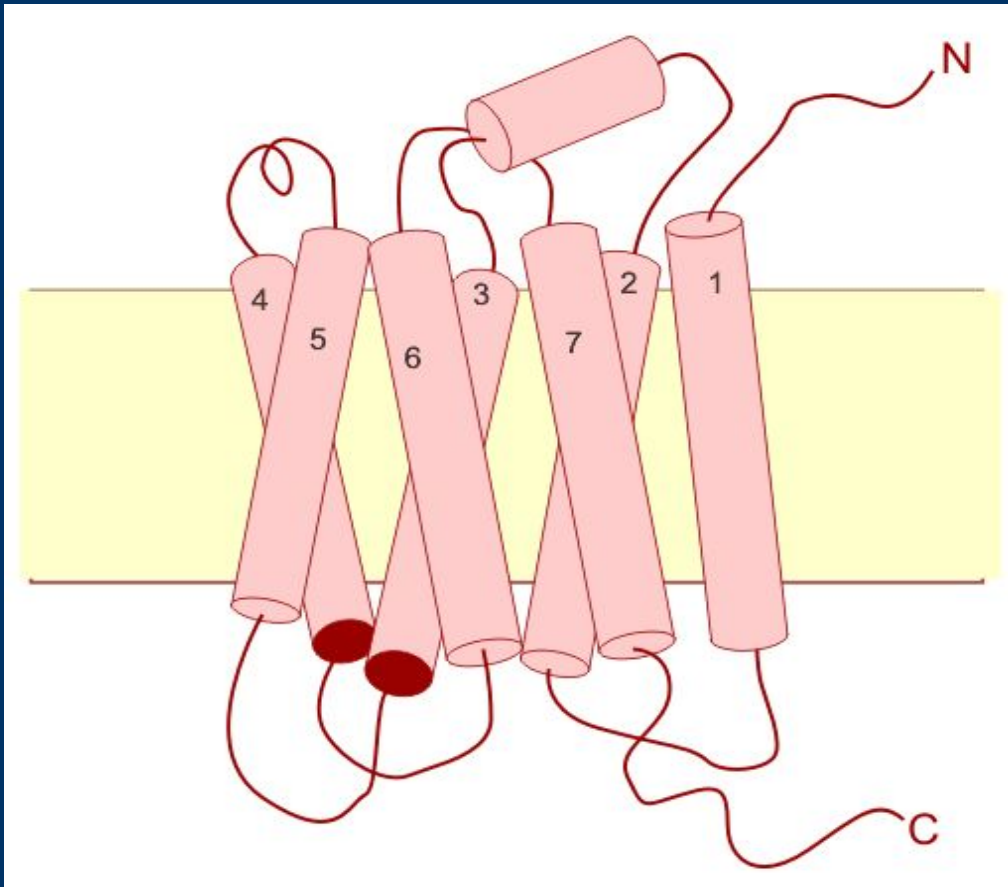
Сигналинг с участием мембранных рецепторов

Аденилатциклазная мессенджерная система



Механизм действия гормонов

7-ТМ рецептор



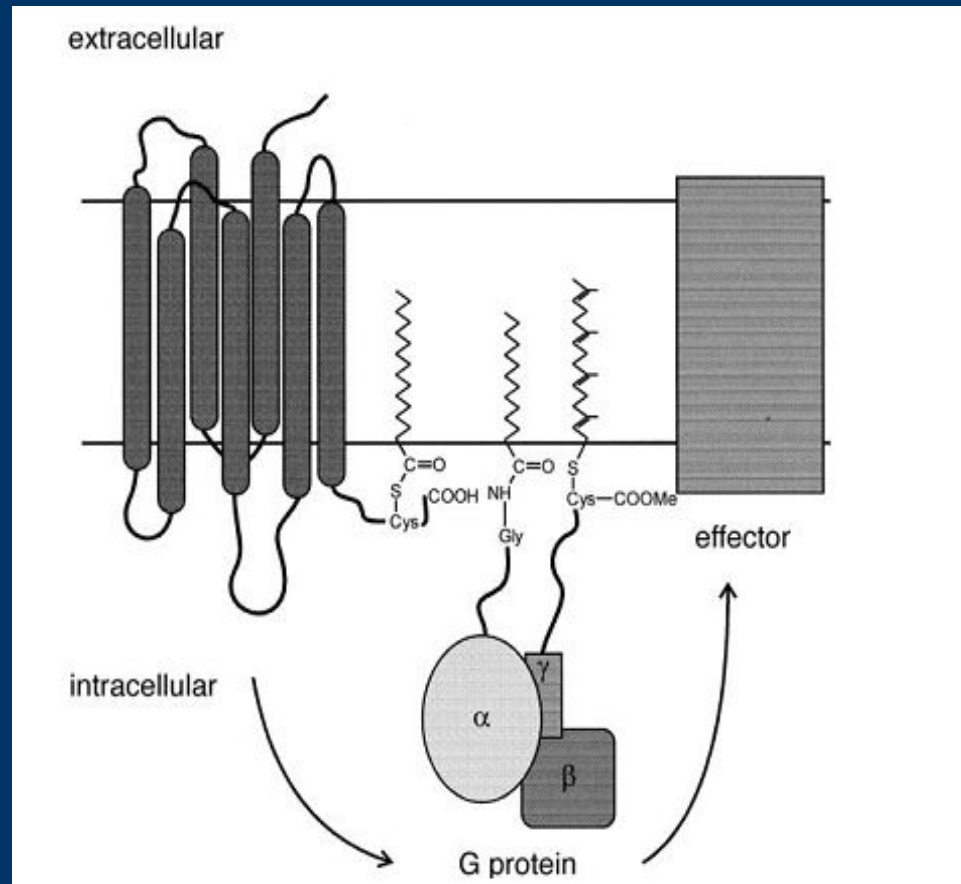
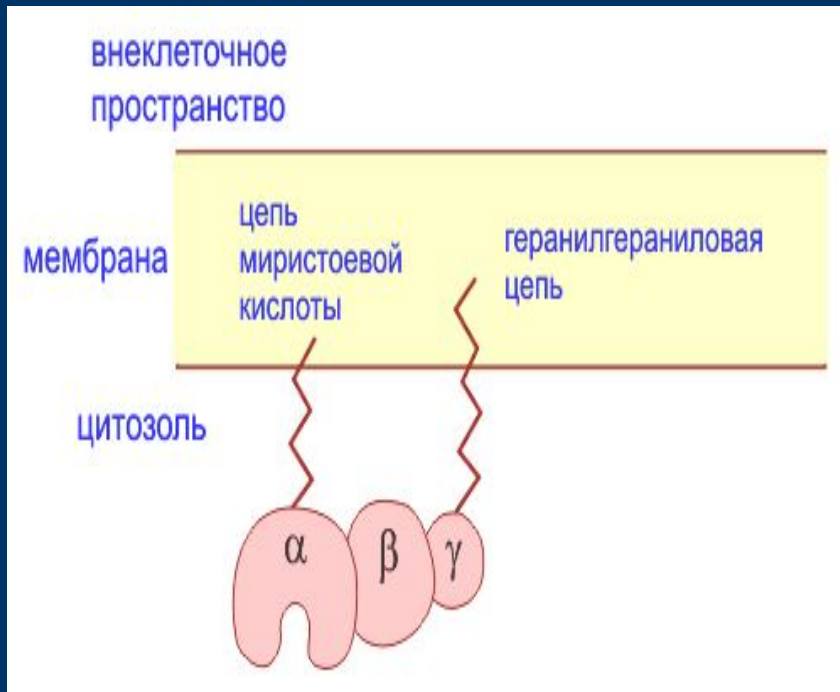
Рецепторы, связанные с **G**-белками, - трансмембранные белки, имеющие **7** трансмембранных доменов, внеклеточный **N**-конец и внутриклеточный **C**-конец. Сайт связывания с лигандом находится на внеклеточных петлях, домен связывания с **G**-белком – вблизи **C**-конца в цитоплазме.

Структура и свойства **G**-белков

- 1. G**-белки - гетеротримеры, в которых α -субъединица непрочно связана с димером $\beta\gamma$.
- 2. α -субъединица (мол. масса – 50 кДа),** у большинства **G**-белков одинаковые (или очень сходные) β -субъединицы (мол. масса **35** кДа) и γ -субъединицы (мол. масса **8** кДа).
- 3. α -субъединица , определяющая специфичность связывания G-**белка с рецептором и эффектором, уникальна для каждого **G**-белка.
- 4. α -субъединица связывает и гидролизует GTP (GTP-аза).**

Аденилатциклазная мессенджерная система

Конформация гетеротримерного мембранносвязанного G-белка



Структура и свойства **G**-белков

5. **G**-белки локализованы на внутренней поверхности плазматической мембраны.

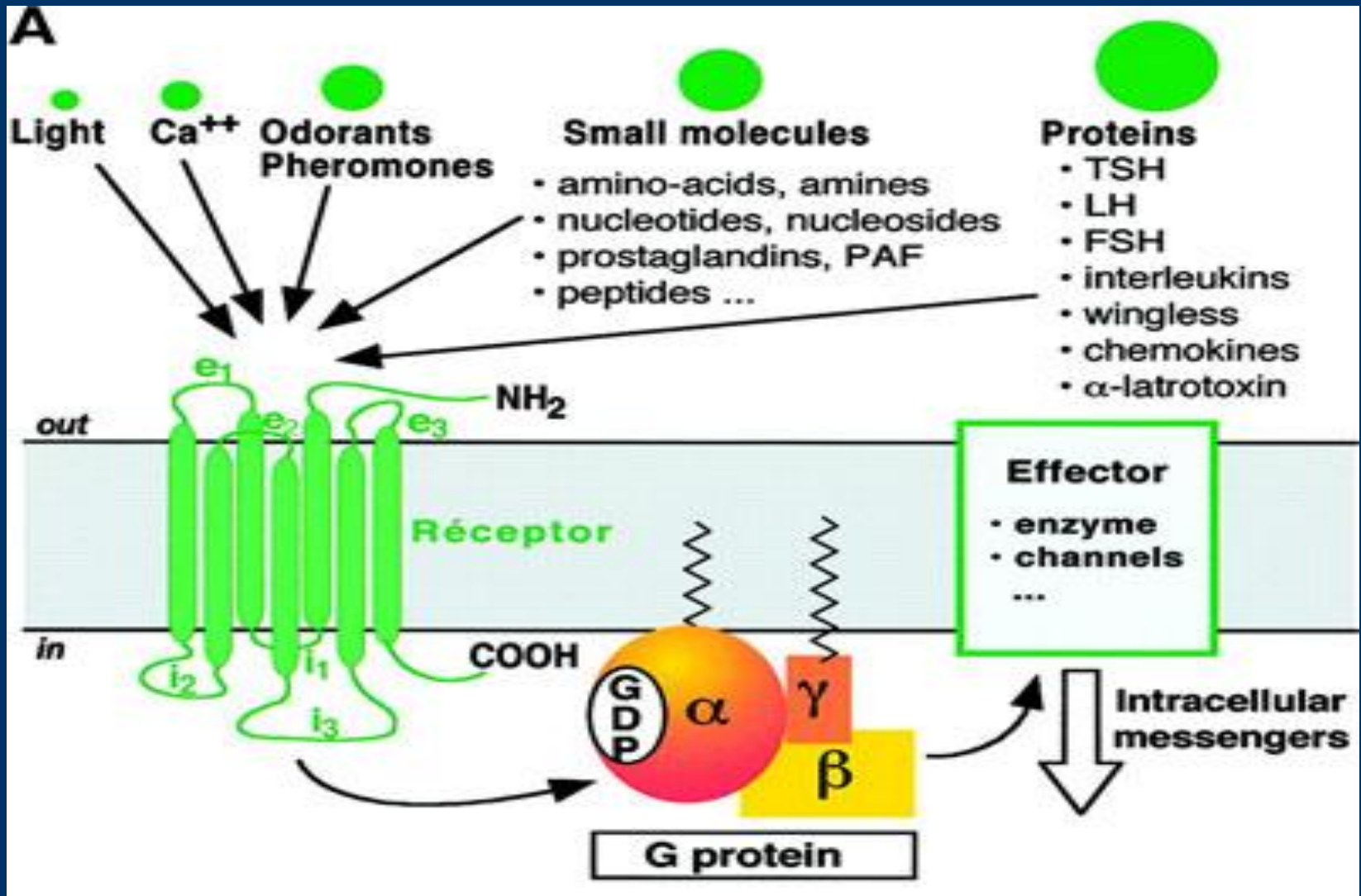
6. Ассоциации **G**-белков с мембраной содействует ацилирование жирнокислотными радикалами. Выявлено два типа липидных модификаций субъединиц **G**-белков: миристоилирование и изопренилирование белковой цепи.

7. **G**-белки относят к группе «заякоренных» белков. В структуре **G**-белков отсутствуют α -спиральные, пронизывающие мембрану домены.

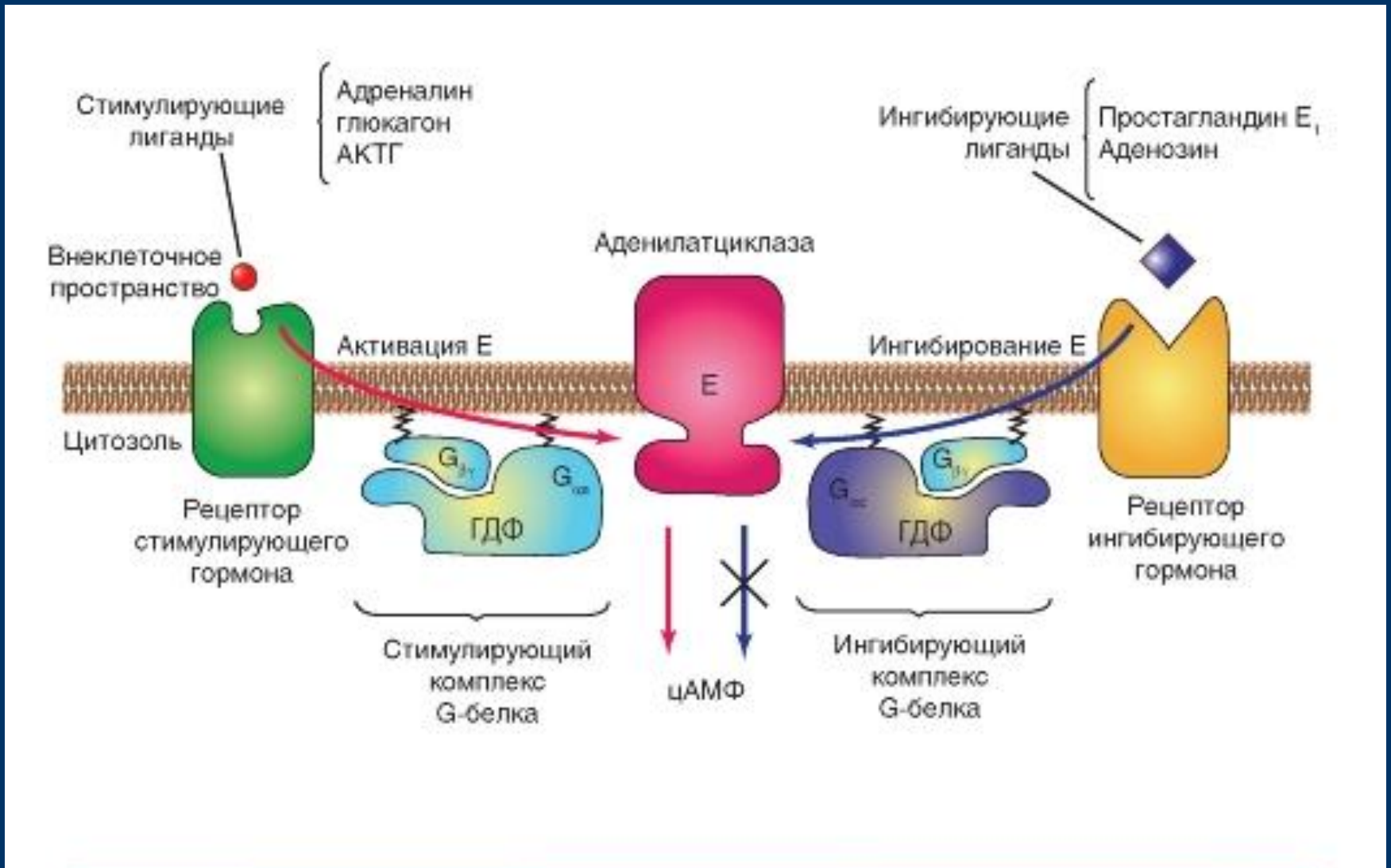
Главные тримерные G-белки

Тип G-белка	Функция	Рецепторы
Gs	Стимулирует АЦ (↑ cAMP)	адреналин (β_1, β_2), глюкагон, гистамин (H_2), вазопрессин (V_2)
Gi	Ингибирует АЦ (\downarrow cAMP)	адреналин (α_2)
Gq	Стимулирует фосфолипазу C (↑ ИФЗ, ДАГ)	адреналин (α_1), окситоцин, вазопрессин (V_1)
Gt (трансдуцин)	Стимулирует cGMP - фосфодиэстеразу (\downarrow cGMP)	Родопсин

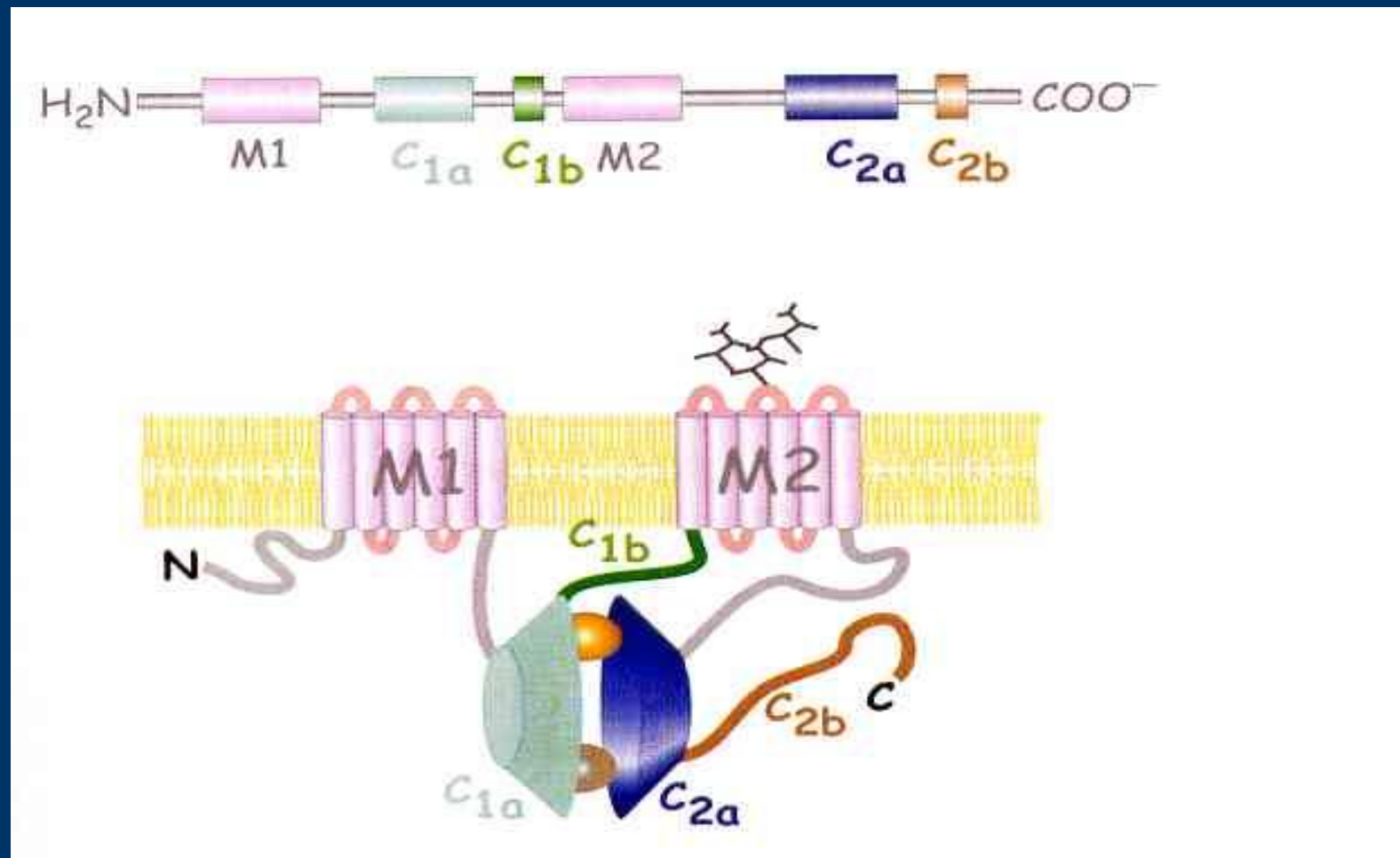
Аденилатциклазная мессенджерная система



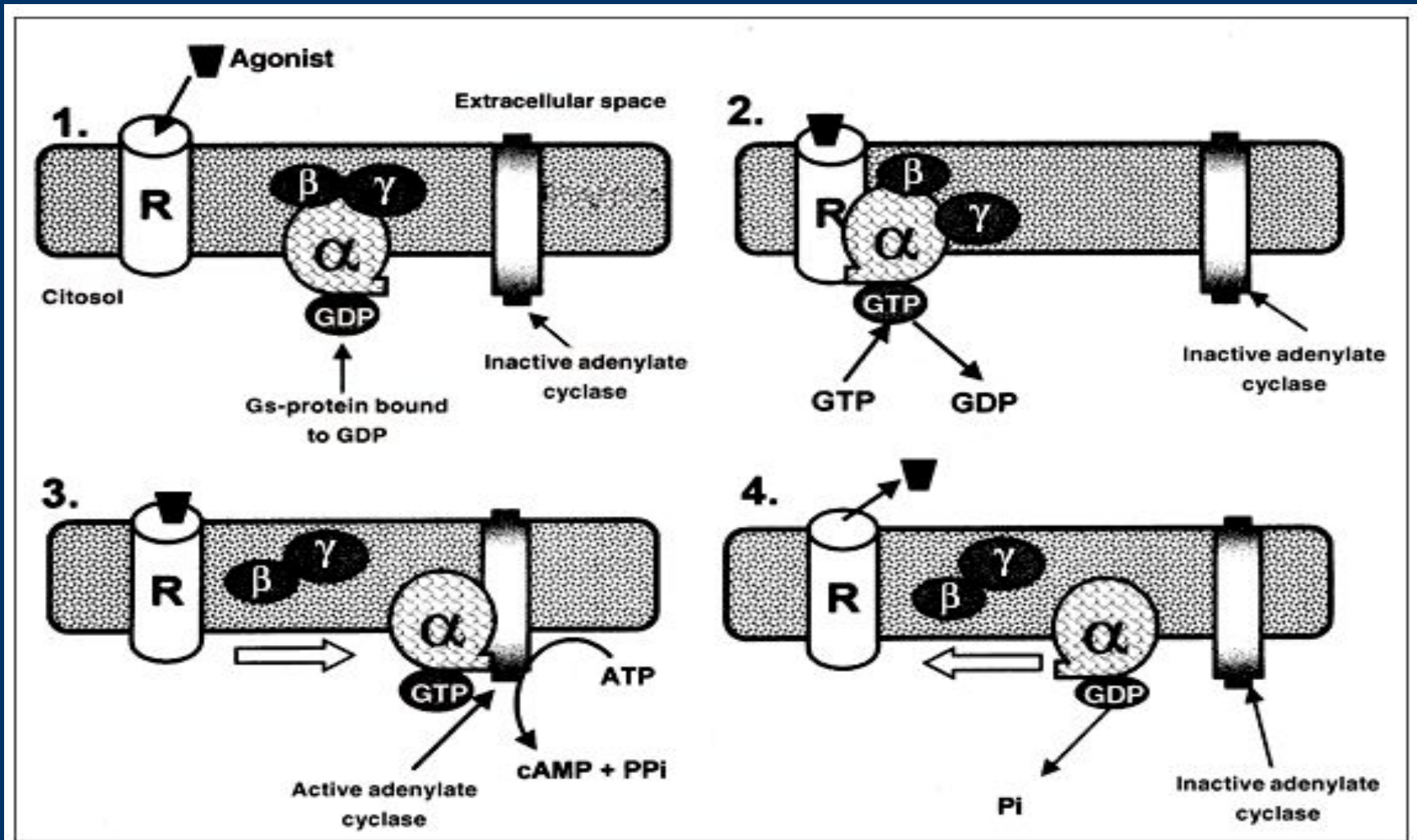
Аденилатциклазная мессенджерная система



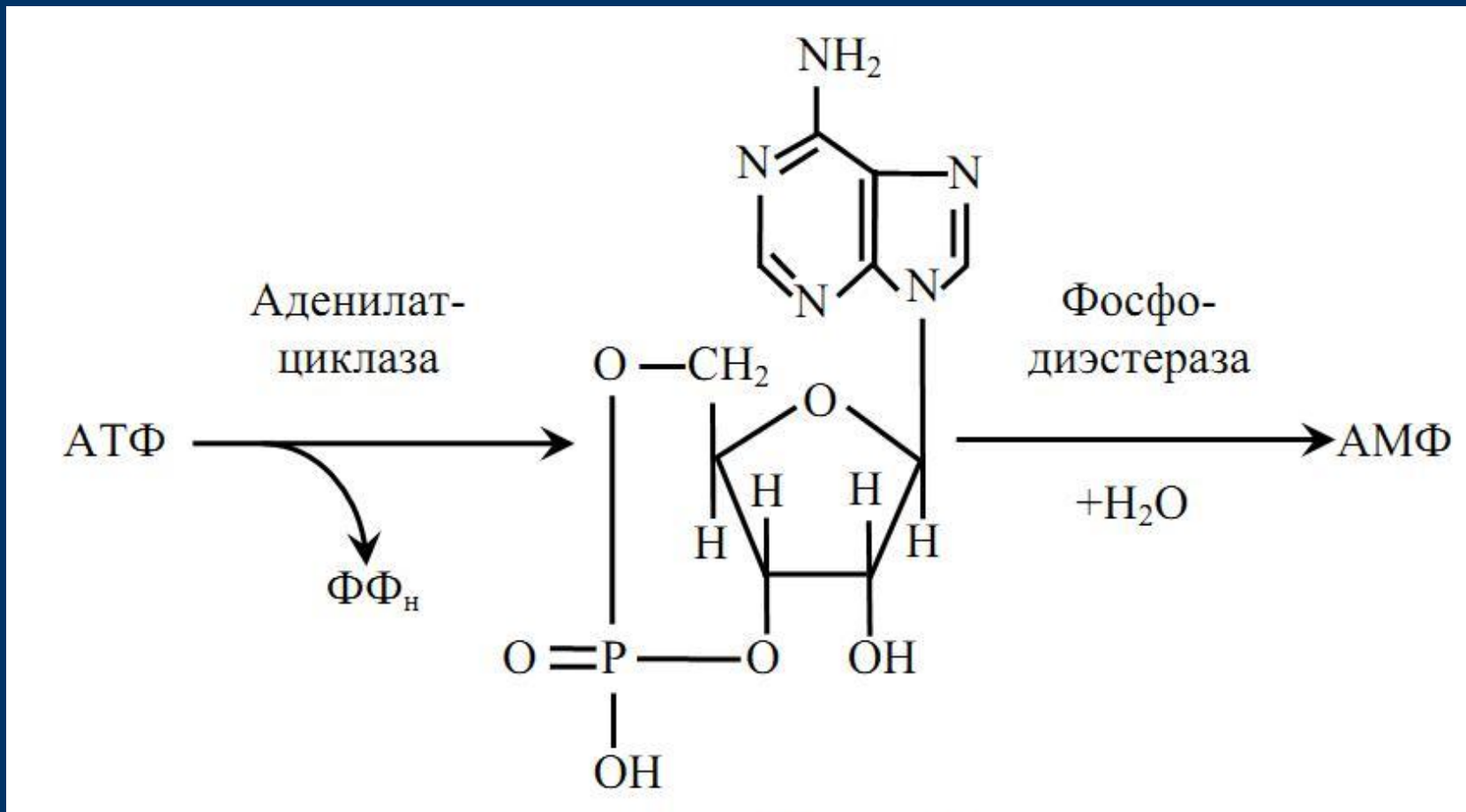
Доменная структура аденилатциклазы



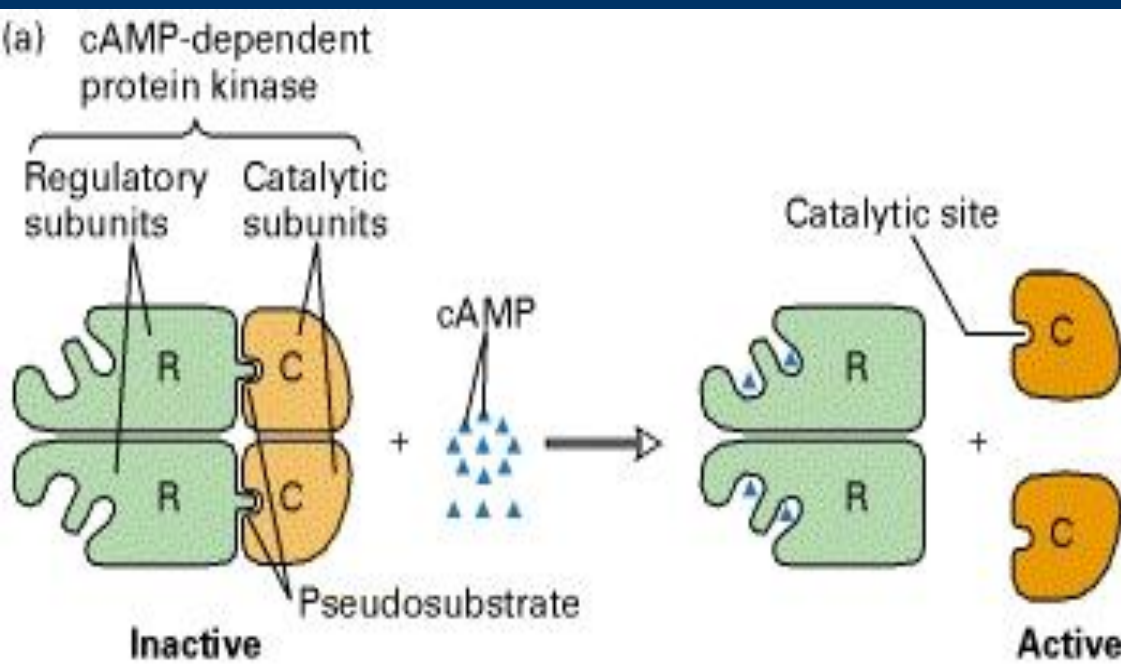
Синтез сАМР



Метаболизм циклического АМФ



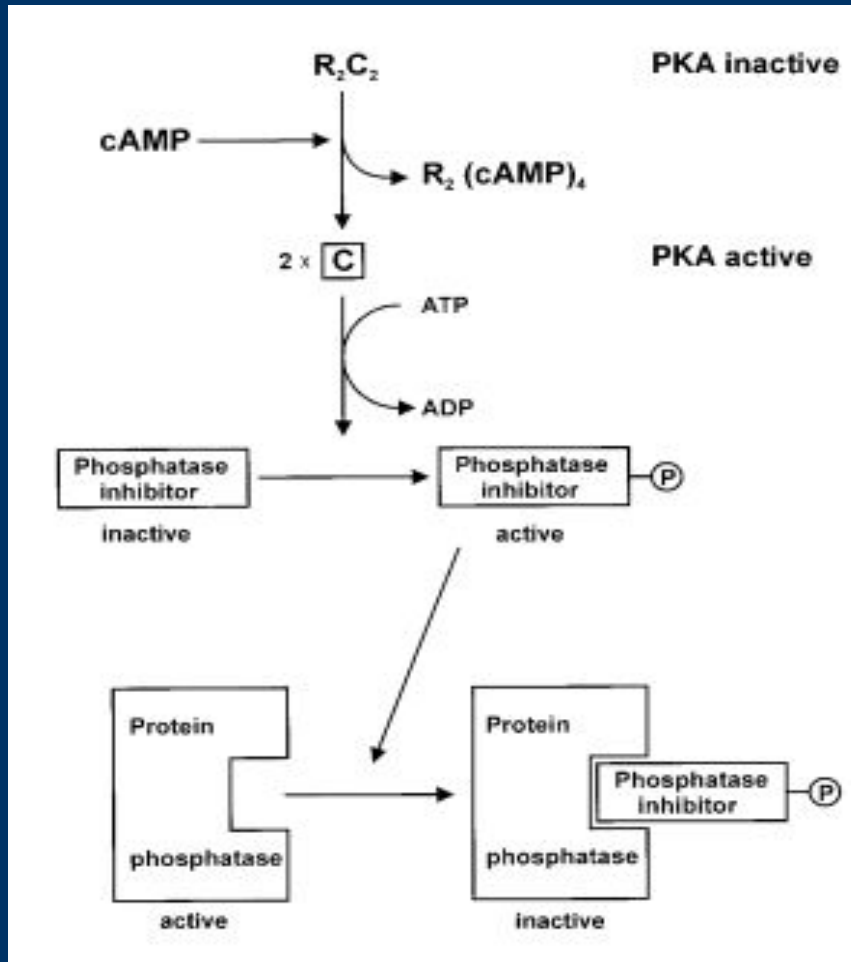
Протеинкиназа А



Представляет собой тетрамер, состоящий из двух регуляторных (**R**) и двух каталитических (**C**) субъединиц, образующих четвертичную структуру типа **R2C2**.

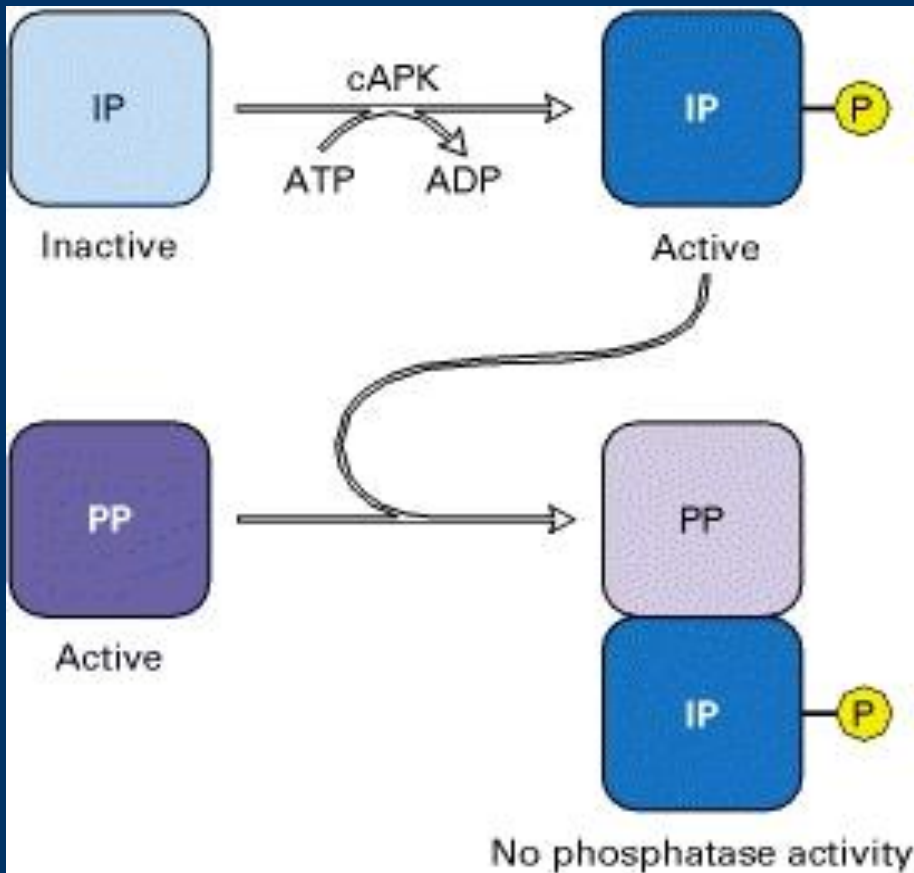
Регуляторный димер является мишенью для cAMP.

Протеинфосфатаза



Активность протеинфосфатазы регулируется белком-ингибитором.
Белок-ингибитор существует в неактивной форме.
Активируется в результате фосфорилирования ПК А.
Фосфорилированная форма белка-ингибитора связывается с протеинфосфатазой, переводя ее в неактивное состояние.

Регуляция активности фосфопротеинфосфатазы

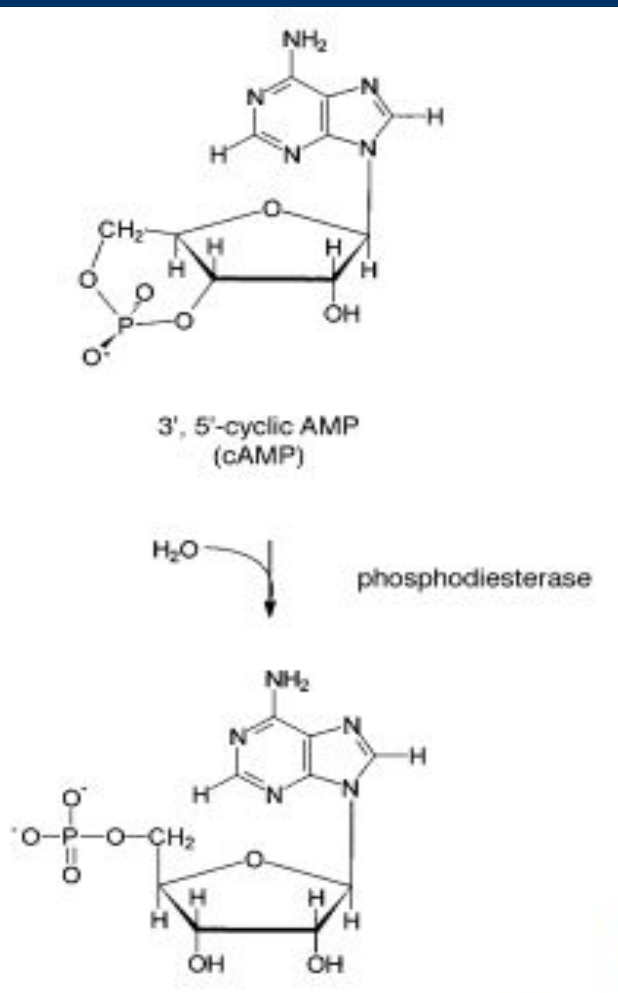


IP – ингибиторный белок

cAPK – cAMP зависимая
протеинкиназа

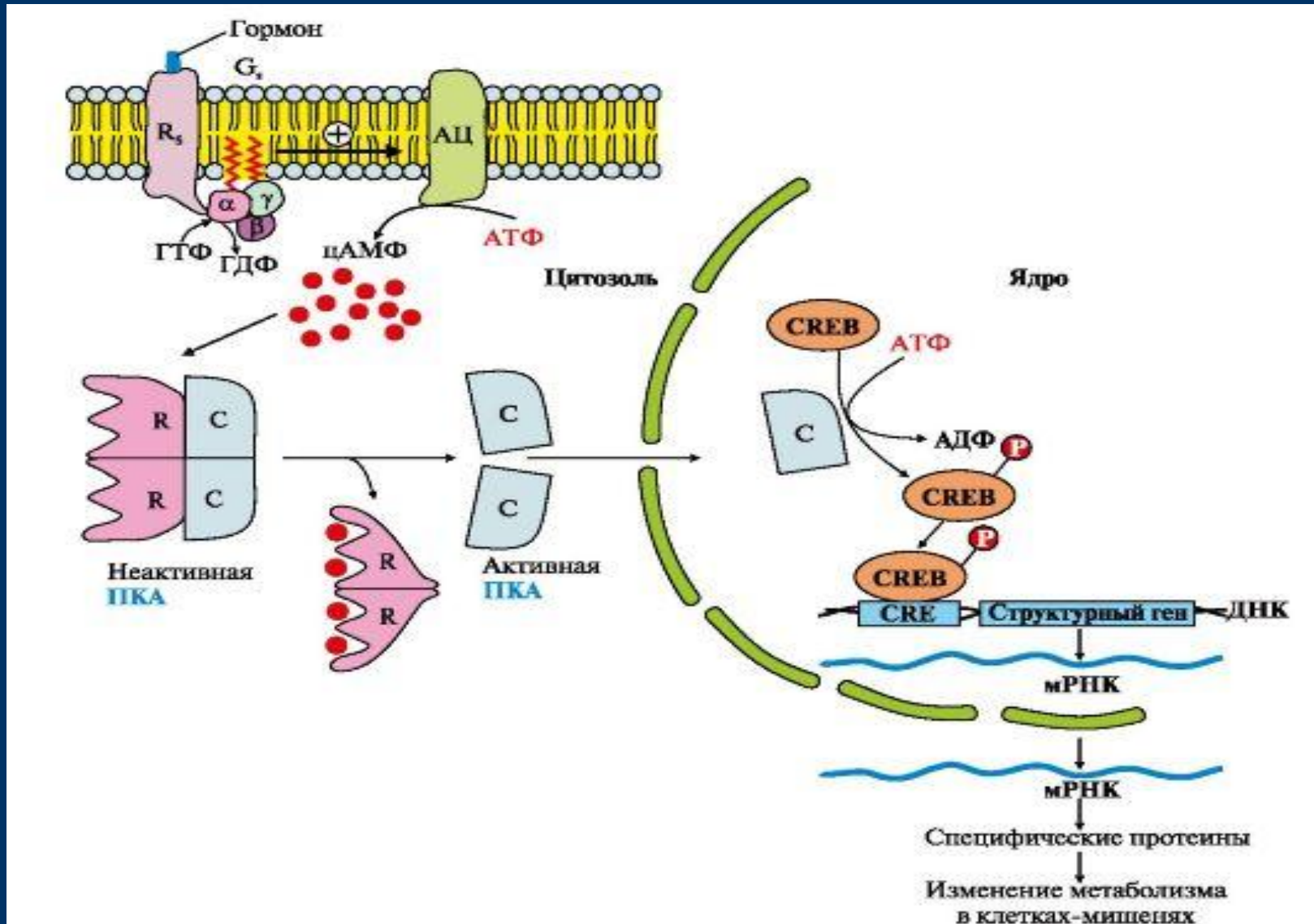
PP – фосфопротеин-
фосфатаза

Фосфодиэстераза сАМР



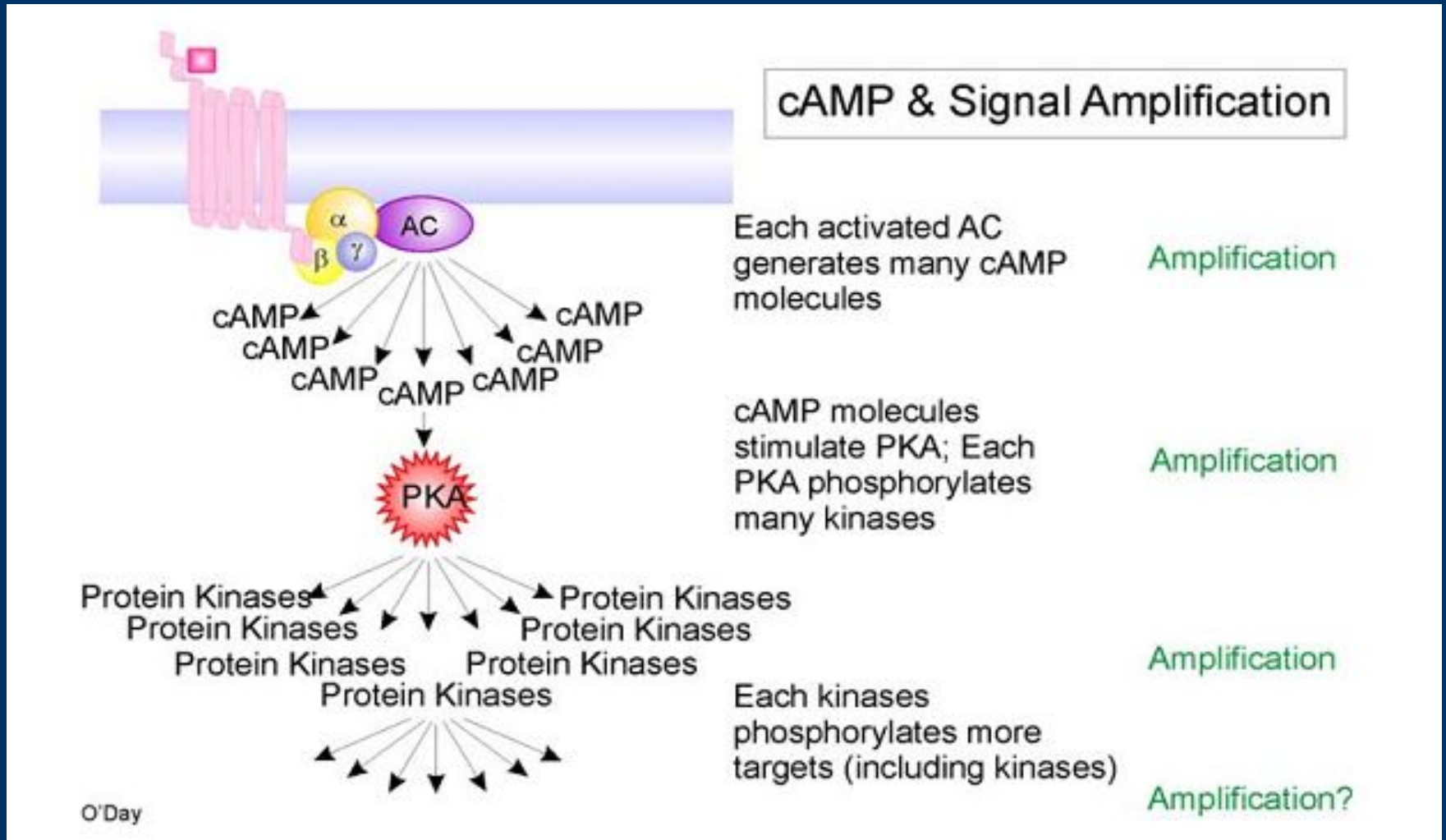
Фосфодиэстераза осуществляет гидролитическое расщепление сАМР, в результате снижается внутриклеточный уровень вторичного мессенджера.

Аденилатциклазная мессенджерная система

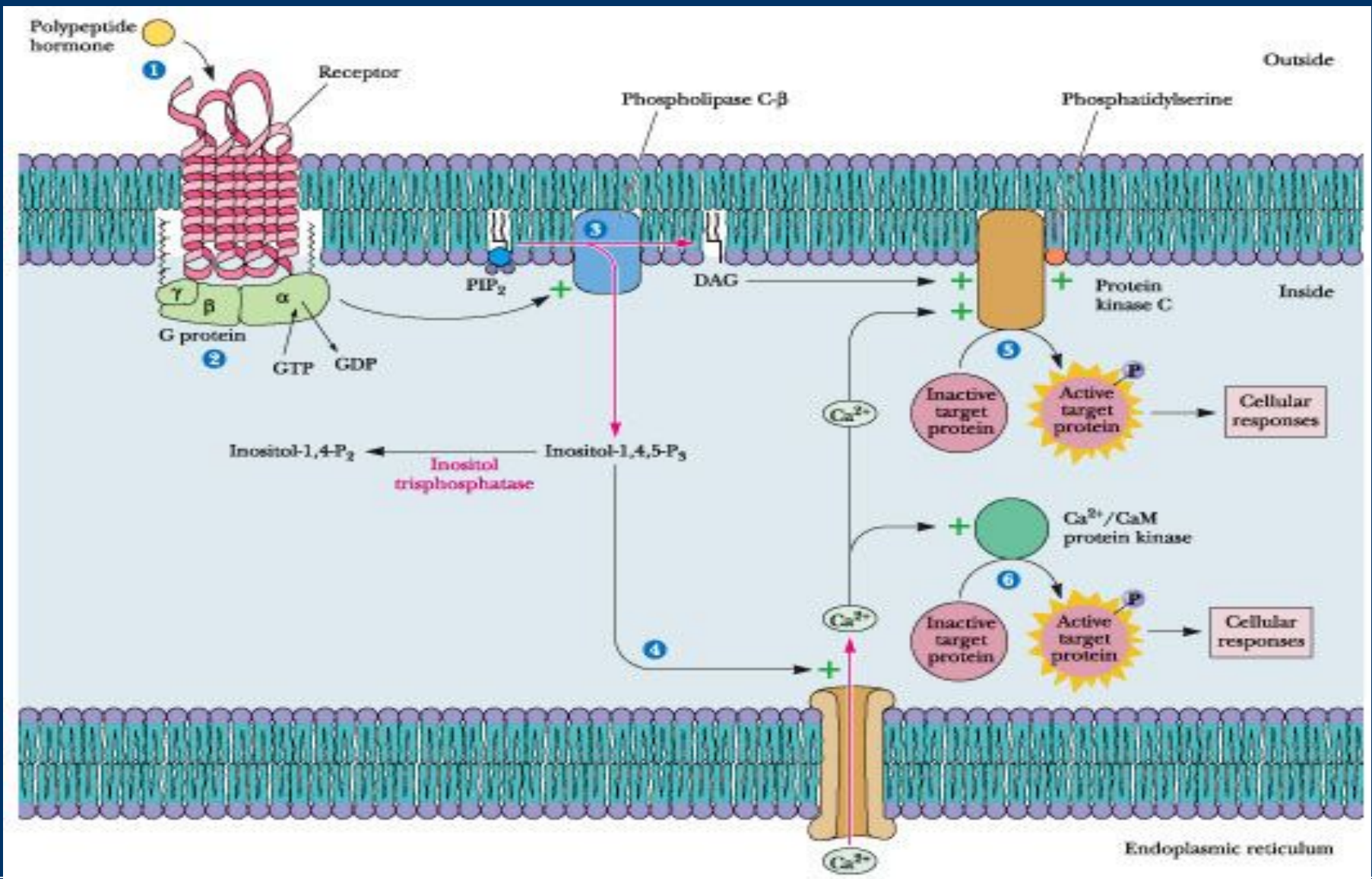


Механизм действия гормонов

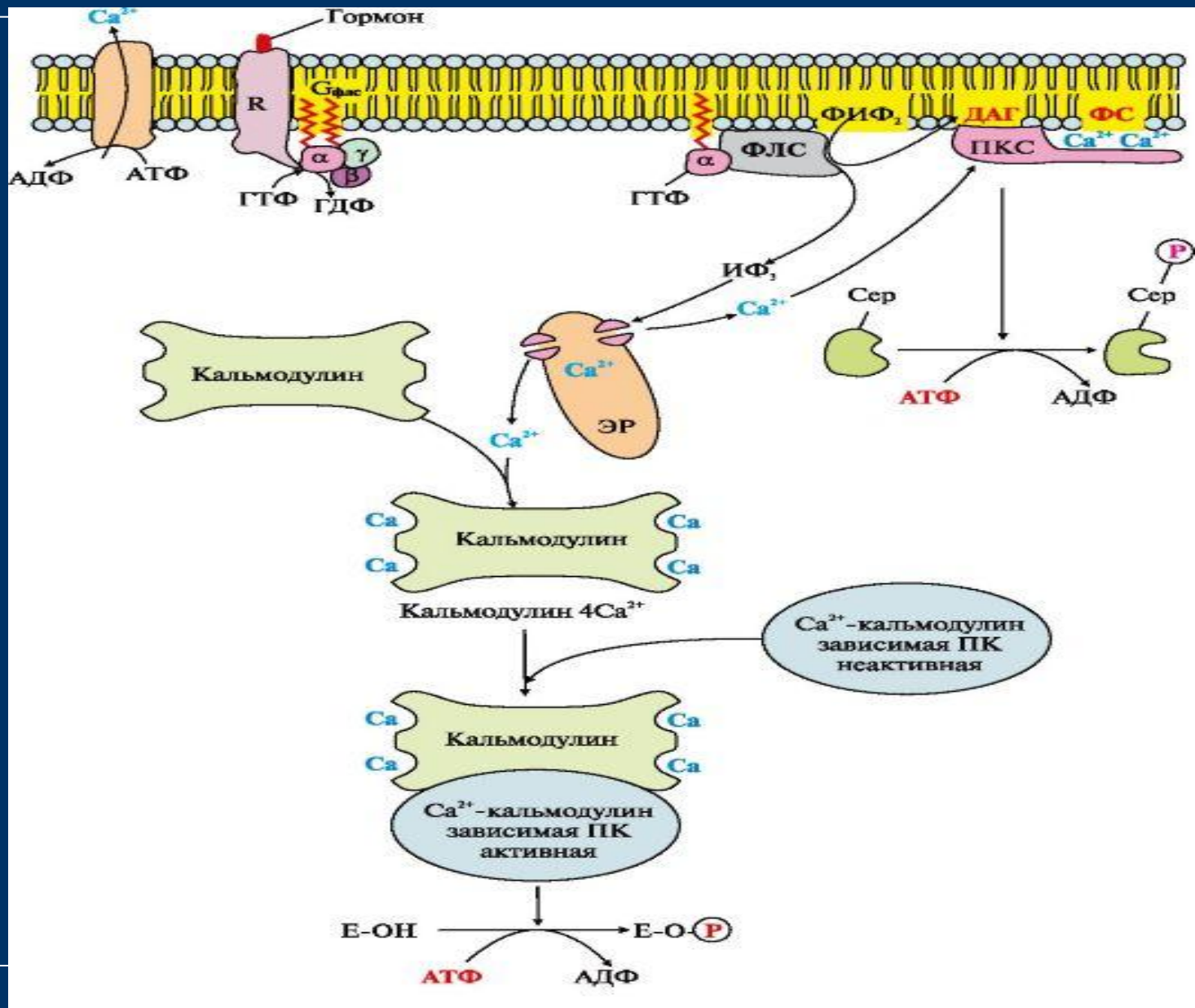
Усиление сигнала в АЦ системе



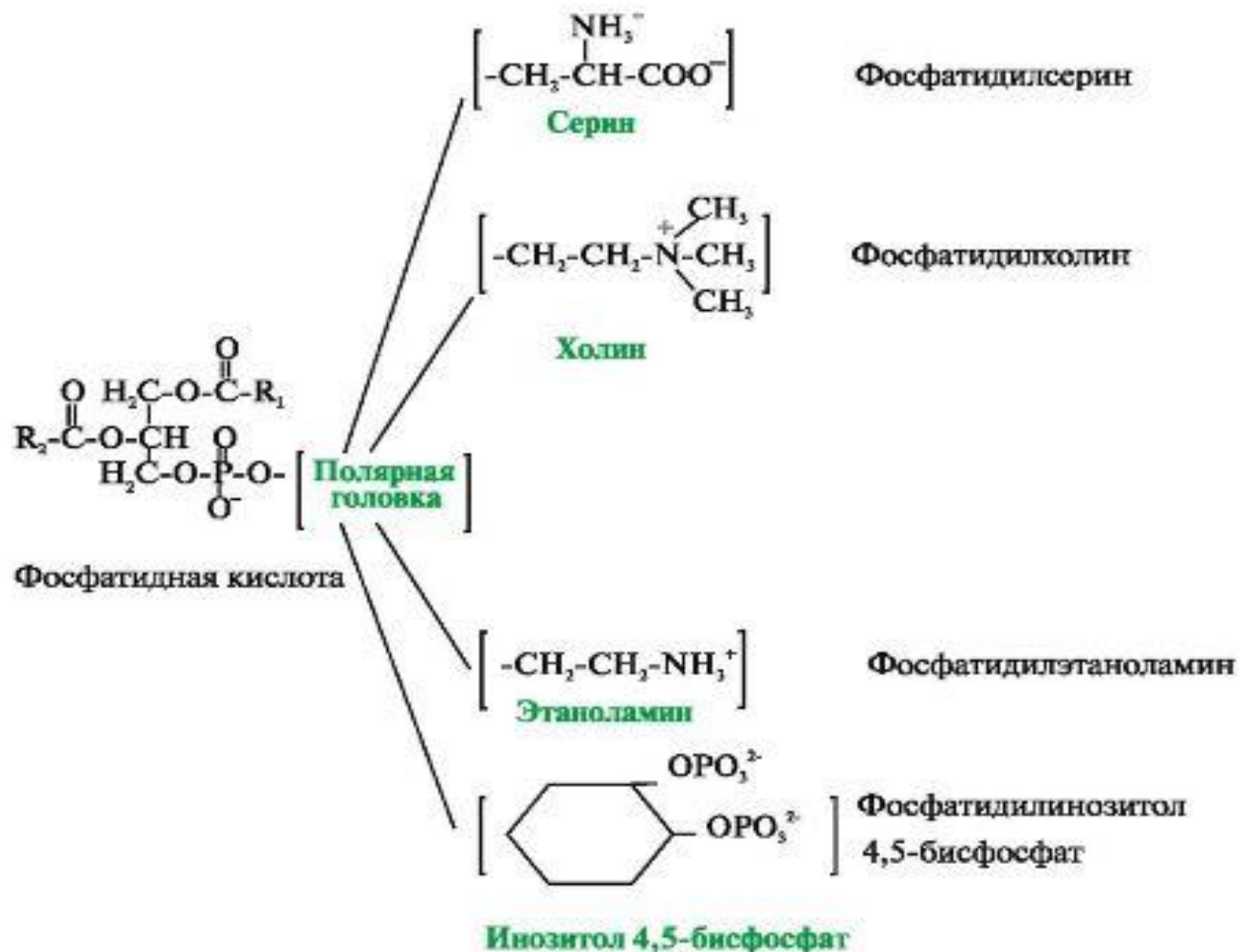
Фосфатидилинозитидная мессенджерная система



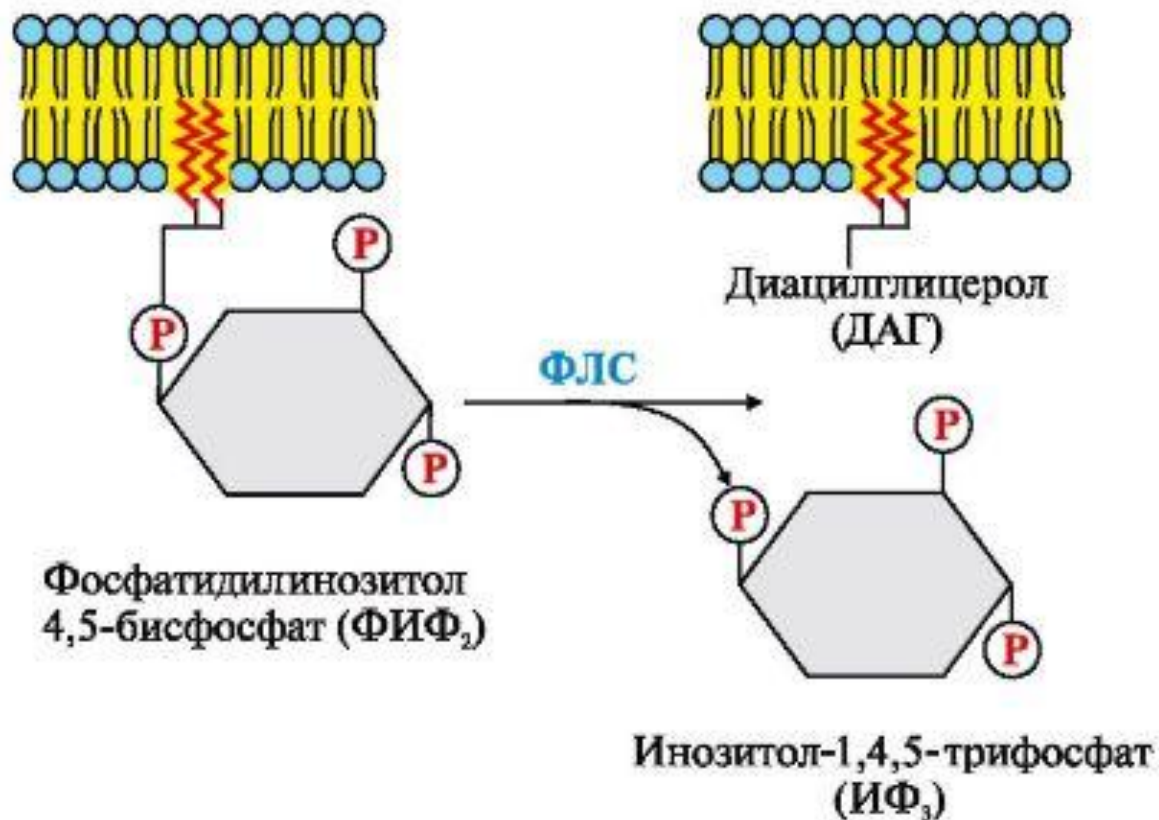
Фосфатидилинозитидная мессенджерная система



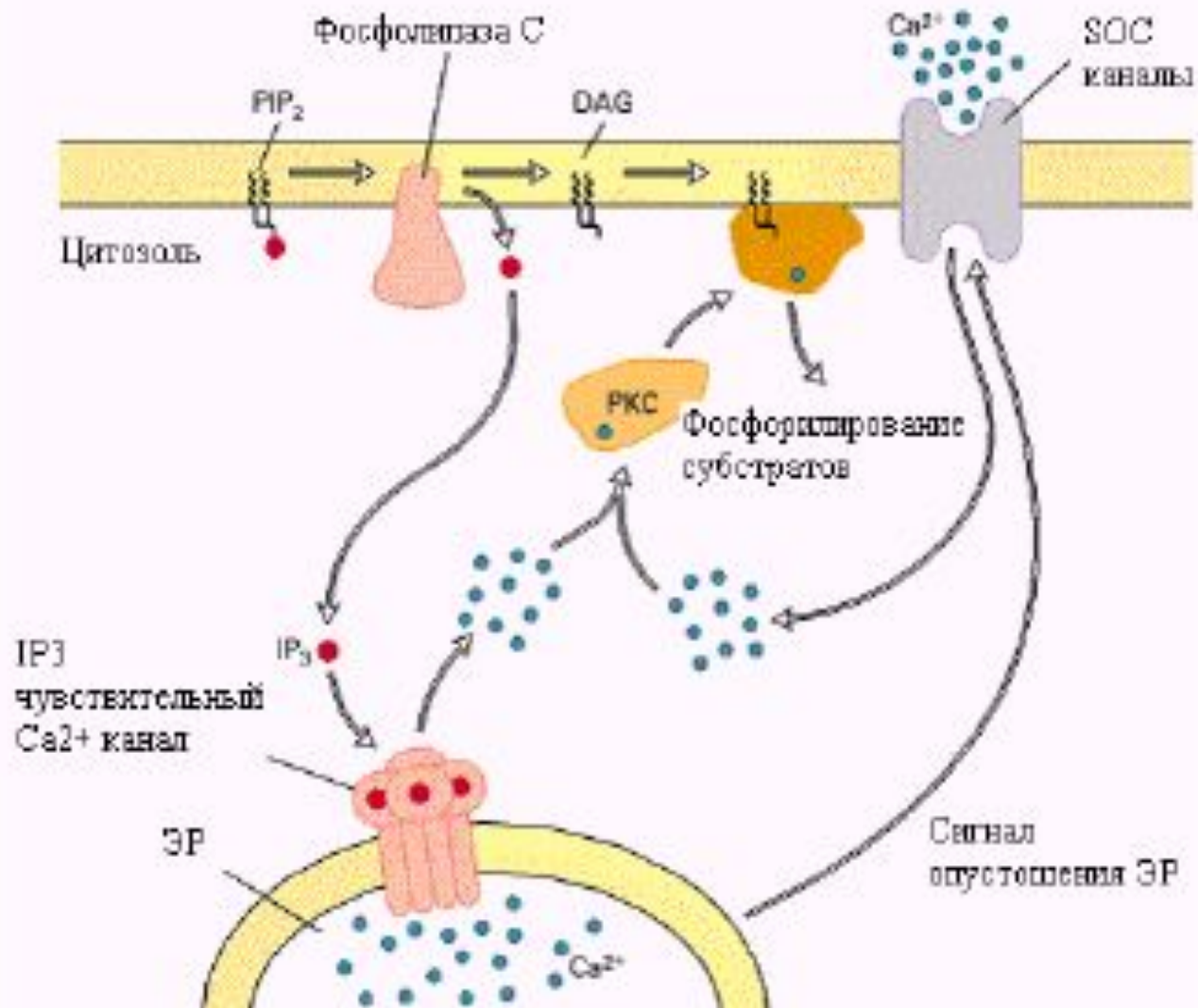
Мембранные фосфолипиды



Гидролиз фосфатидилинозитол-4,5- бисфосфата



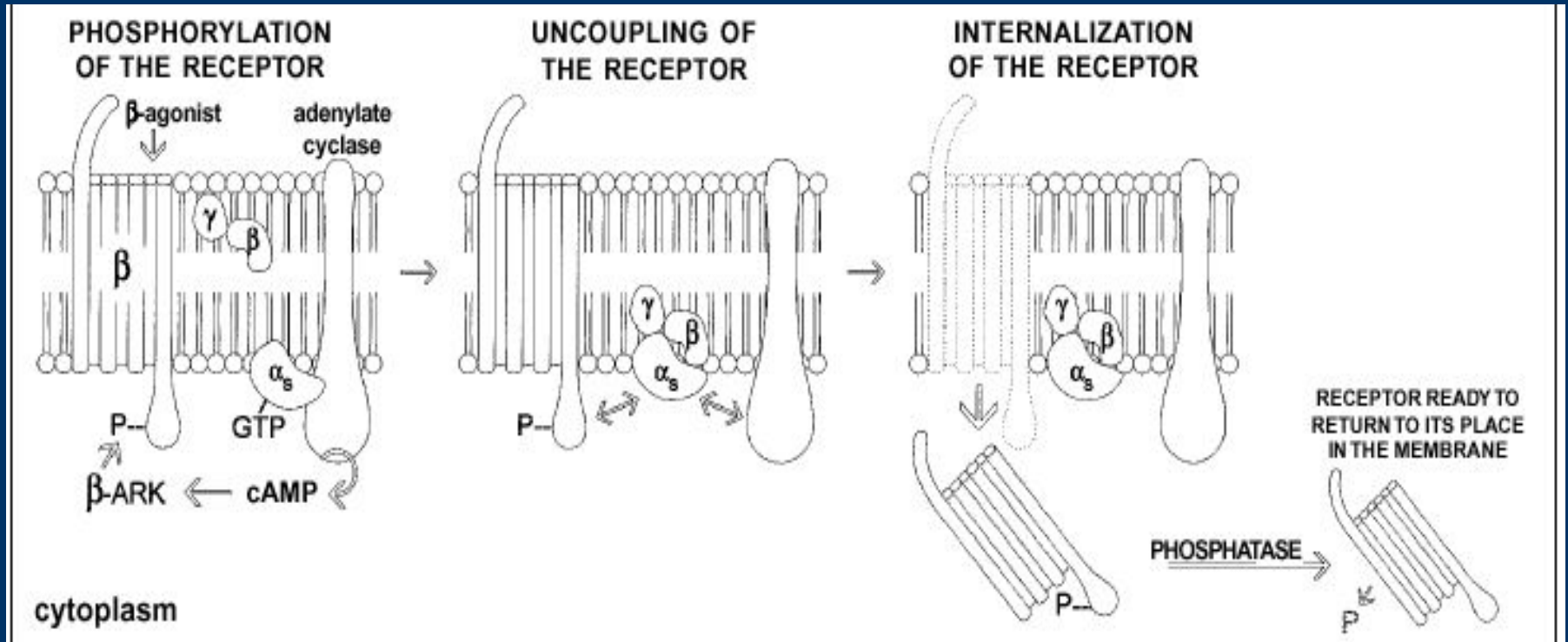
Фосфатидилинозитидная мессенджерная система



Механизмы выключения передачи сигналов

- **Модификация рецепторов (фосфорилирование)**
- **Десенситизация рецепторов**
- **Инактивация белков, участвующих в передаче сигнала (фосфатазы)**
- **Образование белков ингибиторов**
- **Взаимодействие между различными сигнальными путями**

Десенситизация и ресенситизация β -адренорецептора



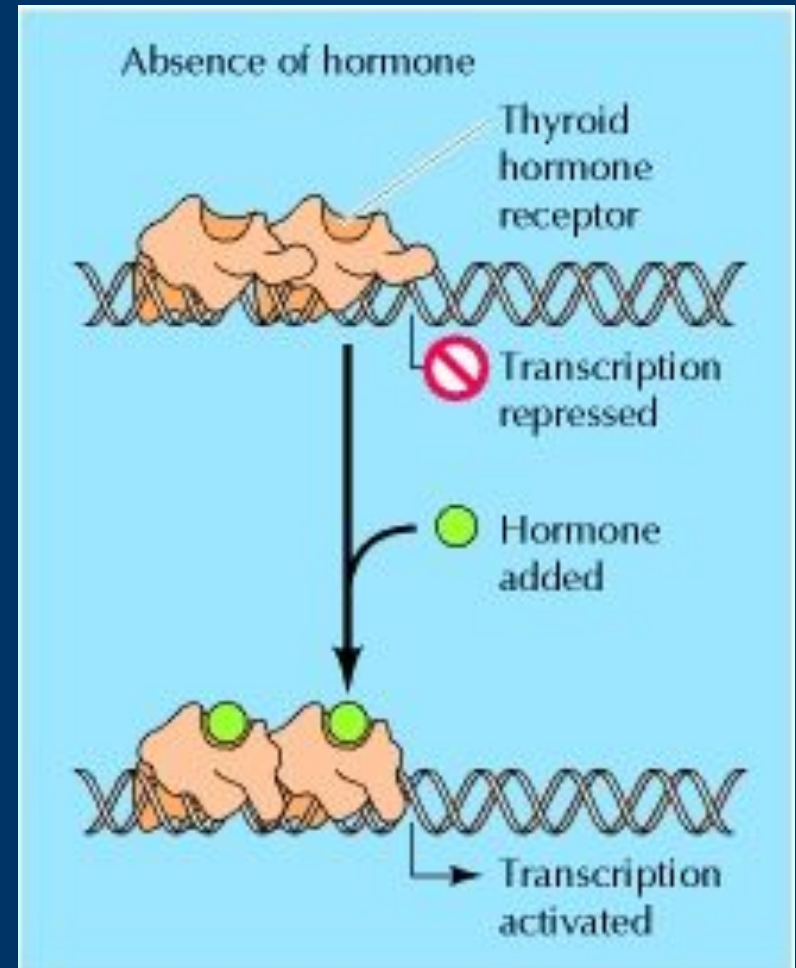
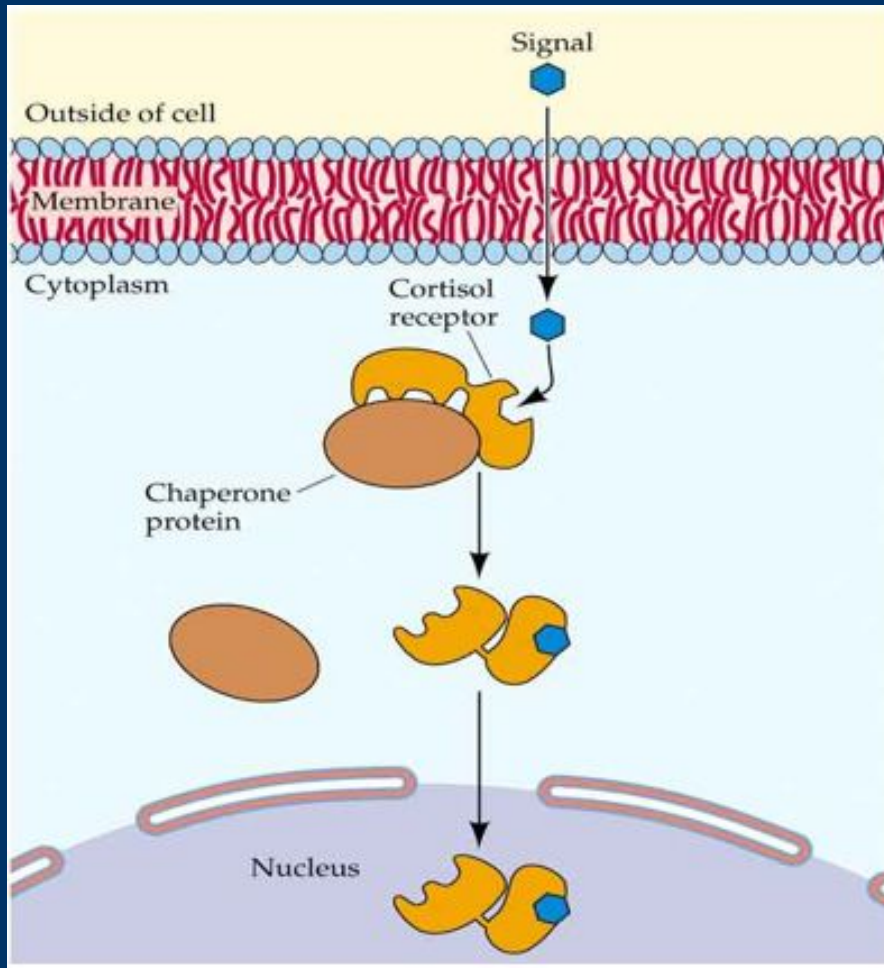
Образование цАМФ активирует киназу β -адренорецептора (**β -ARK**), которая фосфорилирует рецептор, инактивируя его. Фосфорилированный рецептор не способен связываться с агонистом и **G**-белком.

Следующий этап - интернализация рецептора в цитозоль клетки, действие фосфатазы, отщепляющей фосфатный остаток.

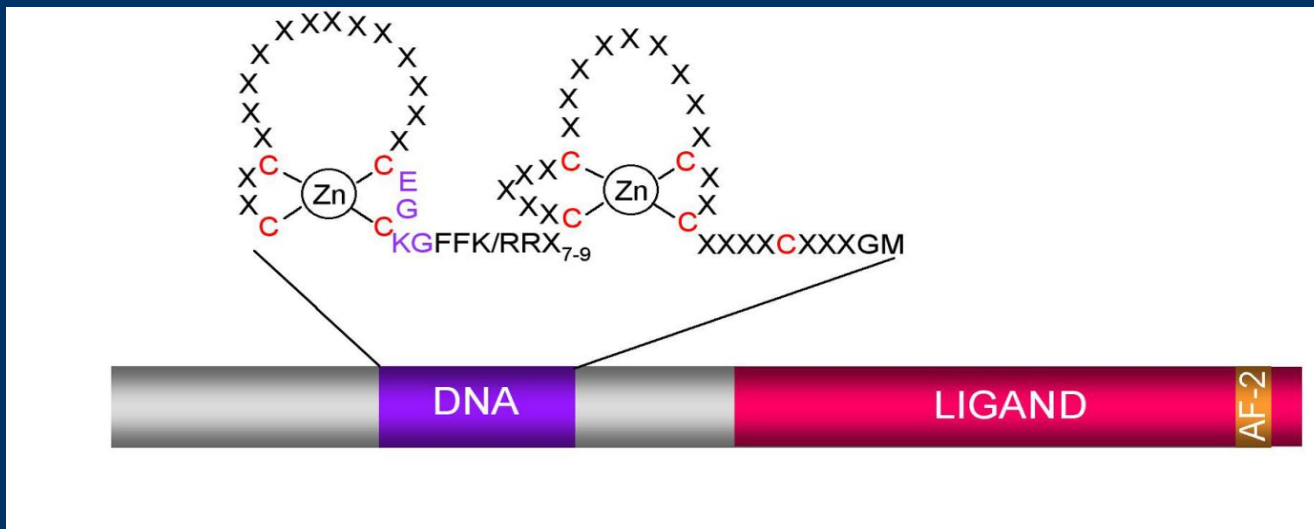
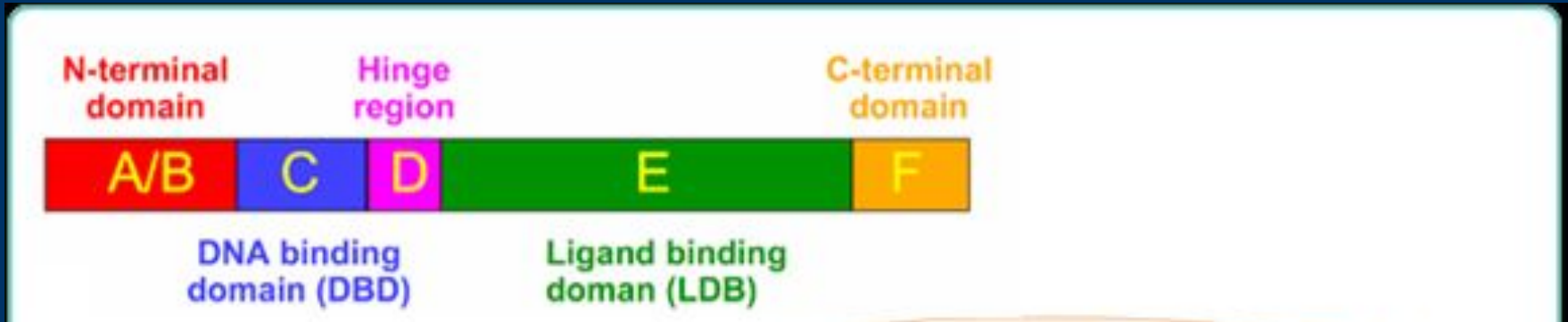
Дефосфорилированный рецептор может вернуться на свое место в мембране клетки.

Сигналинг с участием внутриклеточных рецепторов

Механизм действия липофильных гормонов



Внутриклеточный рецептор



Механизм действия липофильных гормонов

Примеры ядерных рецепторов



Механизм действия стероидных гормонов



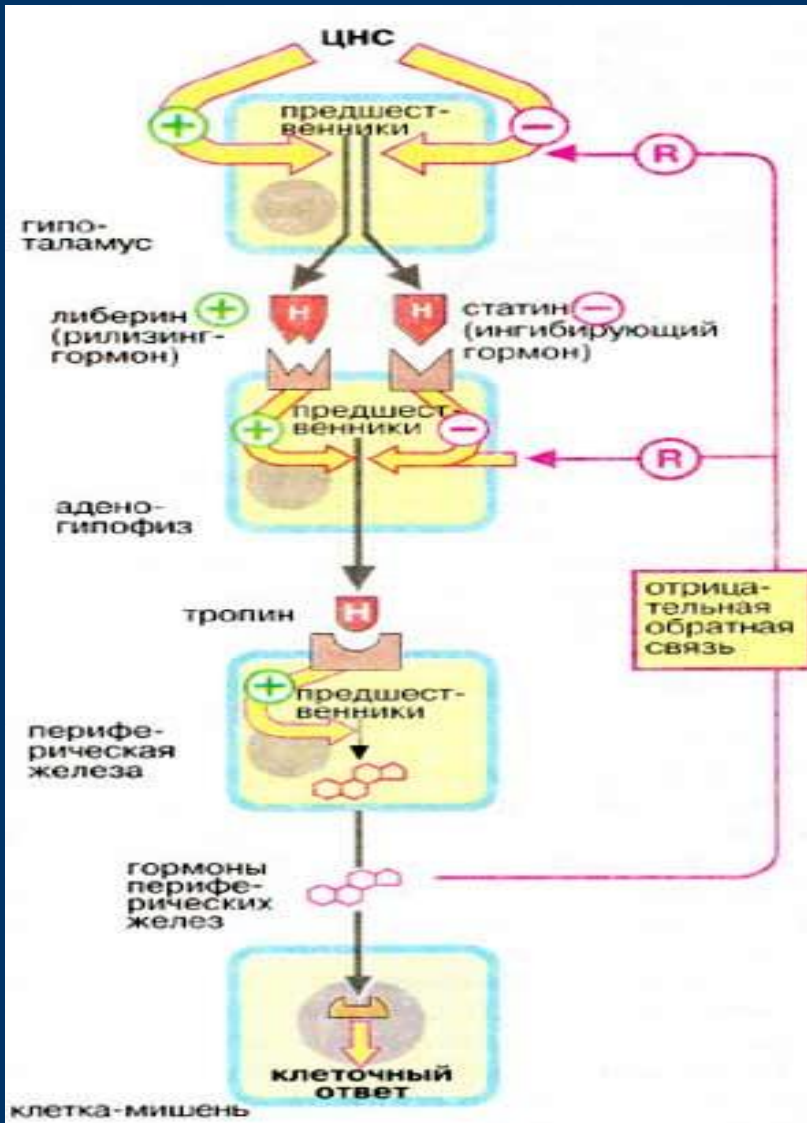
Механизм действия тиреоидных гормонов



Механизм действия гормонов

ГОРМОНЫ ГИПОТАЛАМУСА

Гормоны гипоталамуса



Гипоталамус занимает важнейшее место в иерархической системе, объединяя высшие отделы ЦНС и эндокринные железы. В клетках нейронов гипоталамуса вырабатываются два вида гормонов - либерины и статины.

Гормоны гипоталамуса



Гормоны гипоталамуса

Эти нейрогормоны с кровотоком достигают аденогипофиза, где стимулируют (либерины) или ингибируют (статины) биосинтез и секрецию тропных гормонов. В свою очередь тропные гормоны стимулируют выделение соответствующих периферических гормонов в железах-мишенях.



Гормоны гипоталамуса

Либерины - 7

Кортиколиберин

Тиреолиберин

Люлиберин

Фоллилиберин

Соматолиберин

Пролактолиберин

Меланолиберин

Статины - 3

Соматостатин

Меланостатин

Пролактостатин

Гормоны гипоталамуса имеют пептидную природу.

Гормоны гипоталамуса

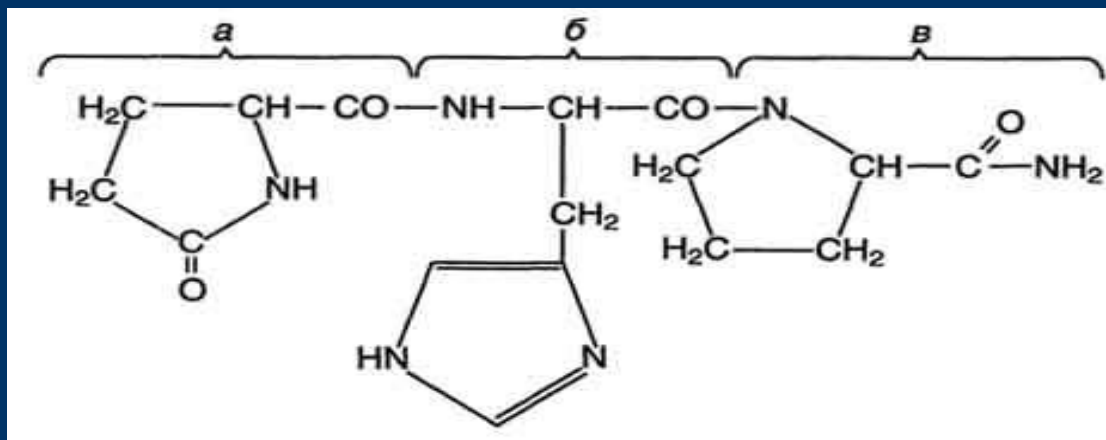
ЛИБЕРИНЫ

Гипоталамический гормон	Структура	Функция
Тиреолиберин	Пептид, 3 а.к.	Стимулирует синтез и секрецию тиреотропина и пролактина
Кортиколиберин	Полипептид, 41 а.к.	Стимулирует синтез и секрецию проопиомеланокортина и образование кортикотропина
Фоллилиберин	Полипептид, 10 а.к.	Стимулирует синтез и секрецию ЛГ и ФСГ
Соматолиберин	Полипептид, 40 или 44 а.к.	Стимулирует синтез и секрецию соматотропина
Пролактолиберин		Стимулирует синтез и секрецию пролактина
Люлиберин	Полипептид, 10 а.к.	Стимулирует синтез и секрецию ЛГ и ФСГ
Меланолиберин		Стимулирует синтез и секрецию

Либерины

Кортиколиберин – пептид, состоящий из **41** аминокислоты .

Тиреолиберин (Пиро-Глу-Гис-Про-NH₂)



Тиреолиберин - трипептид, состоящий из пироглутаминовой кислоты, гистидина и пролинамида

Либерины

Тиреолиберин

- 1.** Синтезируется из препротиреолиберина (**242** а.о. у человека), образуется путем ограниченного протеолиза.
- 2.** Механизм действия реализуется через АЦ и инозитолфосфатную сигнальные системы.
- 3.** Мишень: аденогипофиз.
- 4.** Время полураспада в крови составляет **3-4** минуты.

Кортиколиберин

- 1.** Синтезируется в виде прогормона
- 2. (196 а.о.)** , образуется в результате частичного протеолиза.
- 2.** Механизм действия реализуется через АЦ сигнальную систему.
- 3.** Мишень: аденогипофиз.
- 4.** Время полураспада в крови составляет **60** минут.

Либерины

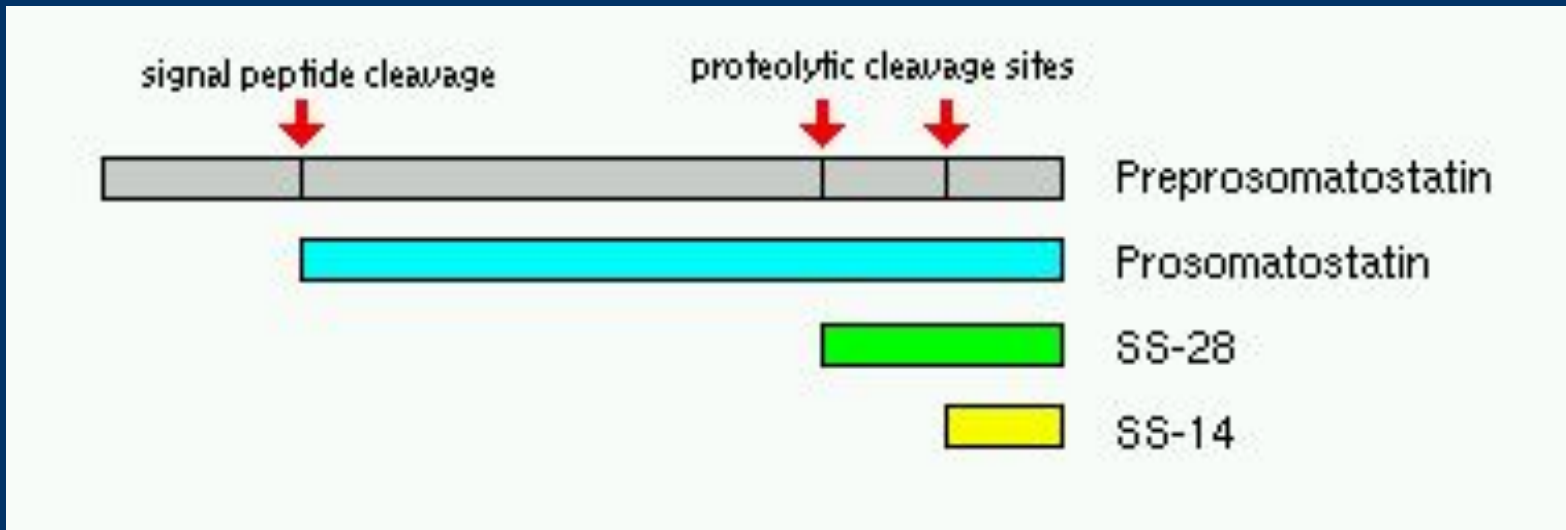
Соматолиберин

- 1.** Синтезируется из препротиреолиберина (**242** а.о. у человека), образуется путем ограниченного протеолиза.
- 2.** Механизм действия реализуется через АЦ и инозитолфосфатную сигнальные системы.
- 3.** Мишень: аденогипофиз.
- 4.** Время полураспада в крови составляет **3-4** минуты.

СТАТИНЫ

Гипоталамический гормон	Структура	Функция
Соматостатин	Полипептид, 14 или 28 а.к.	Ингибирует секрецию соматотропина
Пролактостатин	Полипептид, 56 а.к.	Ингибирует секрецию пролактина
Меланостатин	Пептид, состоящий из трех, пяти а.о.	Ингибирует секрецию меланотропина

Соматостатин



Соматостатин

Соматостатин состоит из **14** или **28** аминокислотных остатков, имеет циклическую структуру, образованную **S-S**-мостиком между двумя остатками цистеина. Два вида соматостатина образуются из препросоматостатина в результате ограниченного протеолиза.