



*Кафедра биологической и общей химии*

# **Механизмы действия сигнальных молекул**

доц. М.Н. Соколова

# Сигнальные молекулы

- **разные по химической структуре**
- **имеют специфический клеточный рецептор**
- **обладают регуляторными свойствами**
  - гормоны
  - нейромедиаторы
  - биогенные амины
  - факторы роста
  - простагландины
  - цитокины
  - витамины (A, D)

# **Эффекты сигнальных молекул по действию:**

## **Эндокринный эффект**

гормон экскретируется в кровь и оказывает дистанционное действие на ткань-мишень

## **Паракринный эффект**

гормон действует на ткань, в которой и образуется

## **Аутокринный эффект**

гормон действует на клетку, в которой и образуется

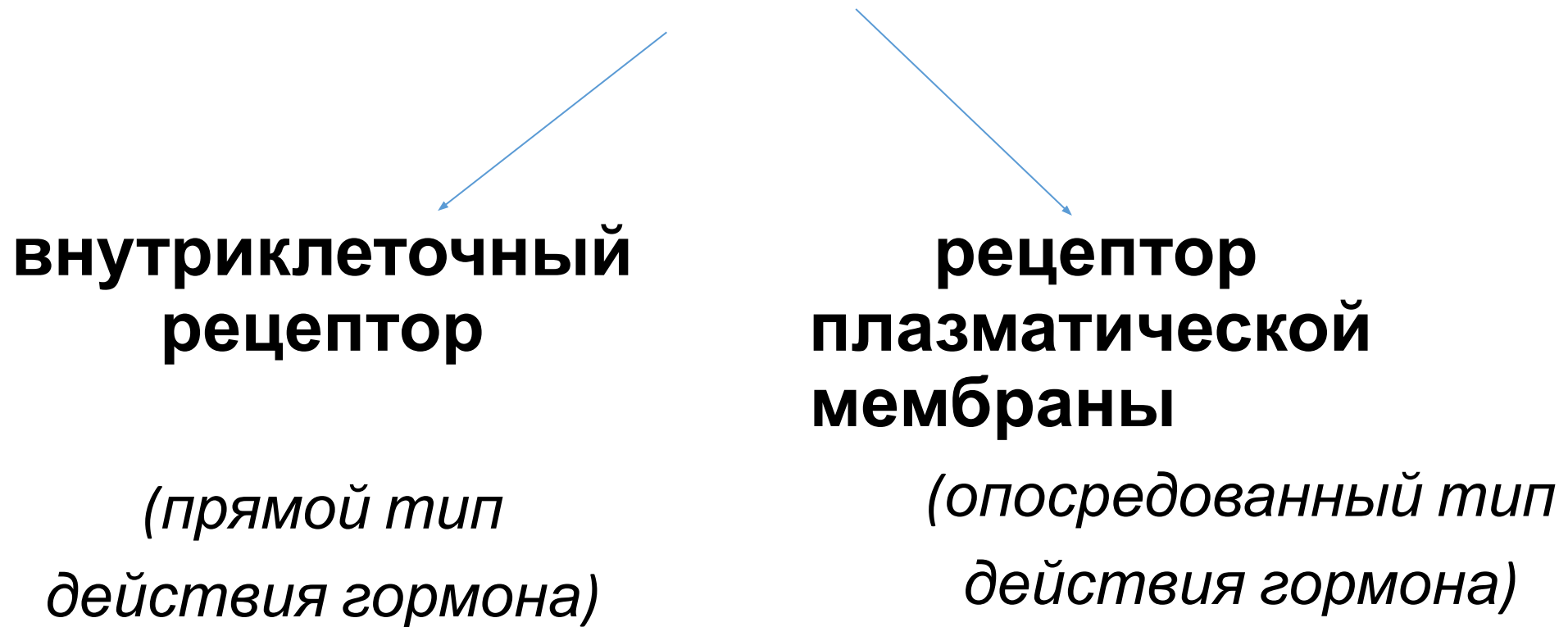
## **Эктопическая продукция гормонов -**

продукция гормонов не эндокринными железами, а другой тканью за счет работы молчащих генов, наблюдается при опухолевом росте.

# Эффект действия гормона зависит от:

- количества синтезированного гормона
- наличия белка-транспортера (для гидрофобных гормонов)
- наличия и состояния рецептора
- скорости распада и выведения гормона
- факторов модулирующих работу рецептора (состояние бислоя мембраны)
- пострецепторного звена передачи сигнала

# ***По расположению и механизму проведения сигнала***



**внутриклеточный  
рецептор**

*(прямой тип  
действия гормона)*

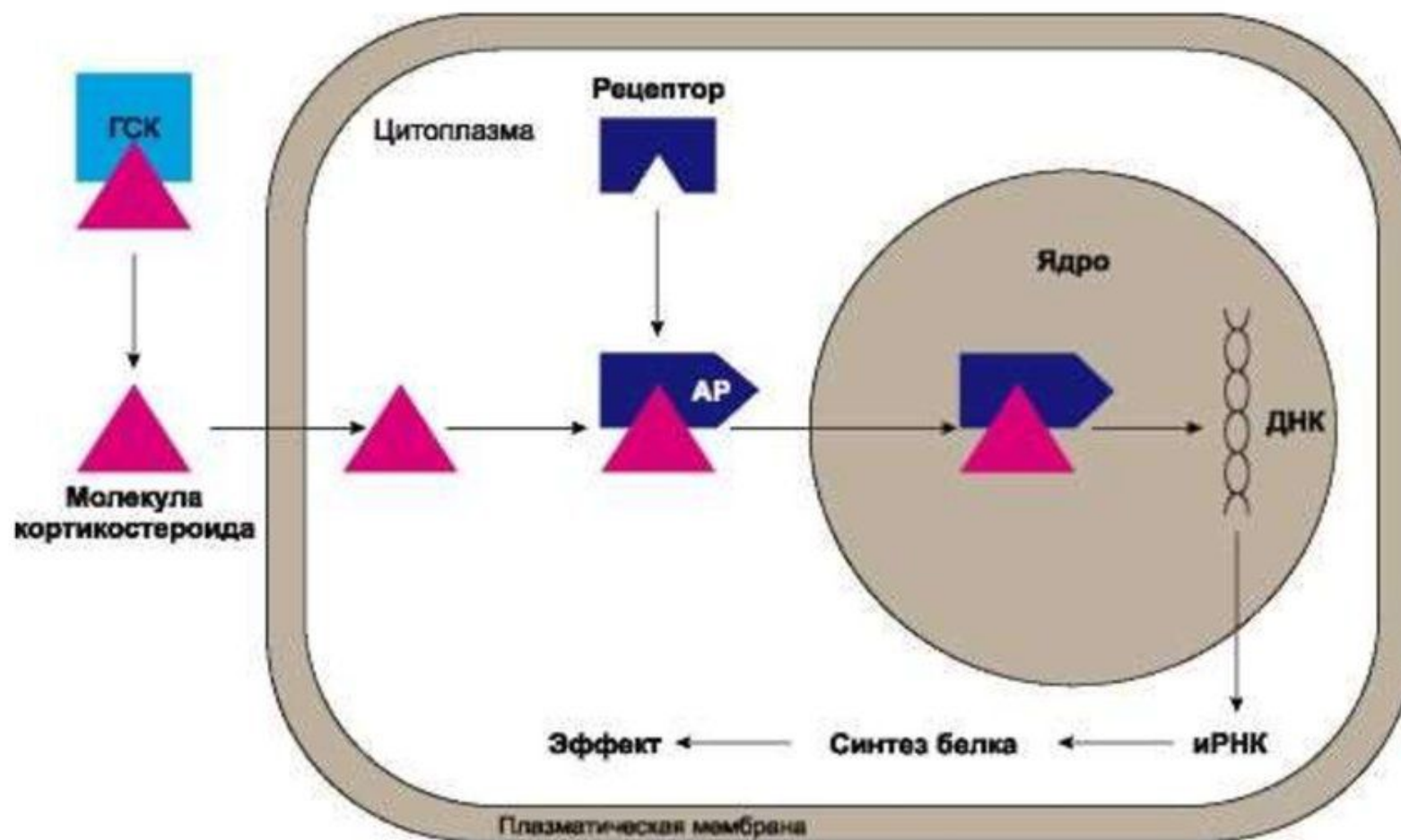
**рецептор  
плазматической  
мембраны**

*(опосредованный тип  
действия гормона)*

# ***Характеристика внутриклеточного рецептора***

- 1) Сигнальная молекула гидрофобная и проникает внутрь клетки
- 2) Рецептор располагается внутри клетки в ядре и представлен специфическим участком генома. Для кортикостероидов рецептор расположен в цитозоле, образуется гормон-рецепторный комплекс, от него отделяется ингибиторный участок и гормон-рецепторный комплекс проникает в ядро и связывается с ДНК.
- 3) Ответ затрагивает процесс транскрипции и реализуется через индукцию или репрессию синтеза белка.
- 4) Латентный (подготовительный) период от 3 до 6 часов. Максимум ответа через 8-12-24 часа (медленная регуляция).

# Схема взаимодействия кортикостероидных гормонов с внутриклеточными рецепторами.



ГСК — глобулин, связывающий кортикостероиды  
АР — активированный рецептор

# ***По прямому механизму действуют гидрофобные сигнальные молекулы***

- ***Стероидные гормоны:***

- гормоны коры надпочечников (глюкокортикоиды, минералокортикоиды)

- половые гормоны (андрогены, тестостерон, эстрогены, прогестерон)

- ***Тиреоидные гормоны ( $T_3$ ,  $T_4$ )***

- ***Витамины D и A***



## ***Рецептор плазматической мембраны (опосредованный тип действия гормона)***

- 1) Сигнальная молекула гидрофильная и в клетку не проникает.
- 2) Рецептор расположен на плазматической (наружной мембране).
- 3) Для реализации ответа необходимо образование вторичных посредников: цАМФ, цГМФ,  $Ca^{2+}$ , инозитол-1,4,5 – трифосфат (ИТФ), диацилглицерол (ДАГ),  $NO^{\circ}$ .
- 4) Ответ не затрагивает геном клетки, а реализуется через изменение активности ферментов в клетке или изменение проницаемости клеточной мембраны.
- 5) Имеет место каскадное усиление сигнала
- 6) *Латентный период 15-30 мин, максимум ответа 30-60 мин.*

# *Рецептор плазматической мембраны*

различают 3 типа:

- 7-ТМС-рецептор, связанный с G-белком (аденилатциклазный, фосфоинозитольный,  $Ca^{2+}$ - пути проведения сигнала)
- рецептор, имеющий цитоплазматический домен (тирозиновая протеинкиназа), инициирующий каскад биохимических реакций в клетке (гуанилатциклазный путь, механизм действия инсулина, гормона роста, пролактина и др. ростовых факторов)
- каналобразующие рецепторы для нейромедиаторов (ГАМК, глицин и др.)

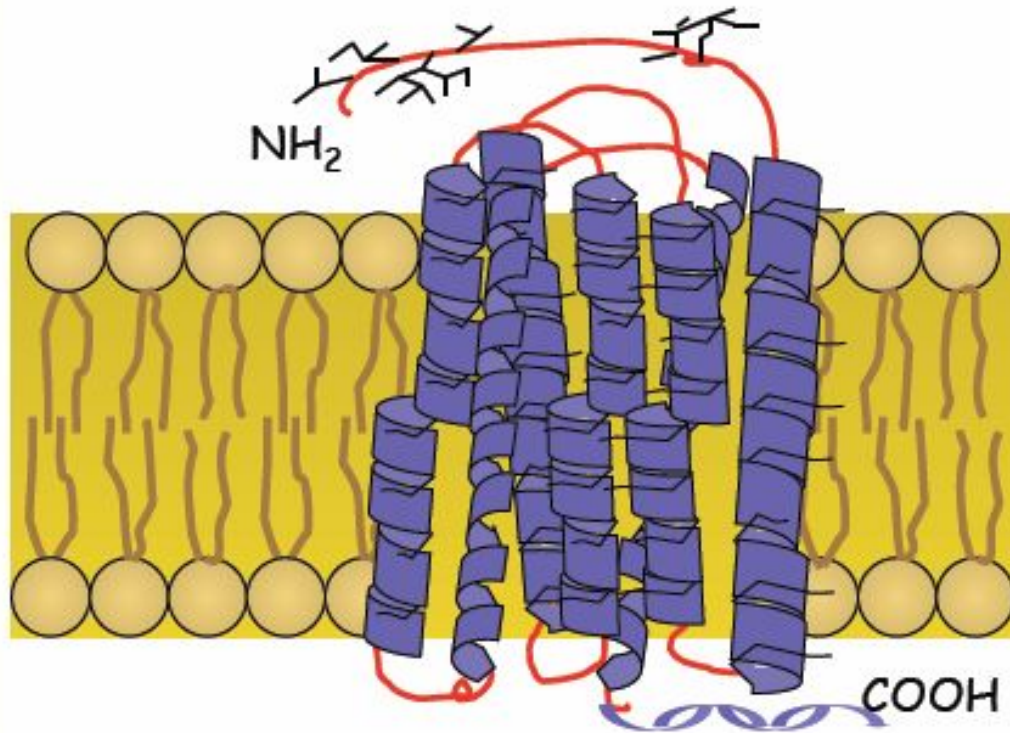
# Аденилатциклазный механизм

(адреналин- $\beta$ -рец., глюкагон, АКТГ, ФСГ, ЛГ, ТТГ и др.)

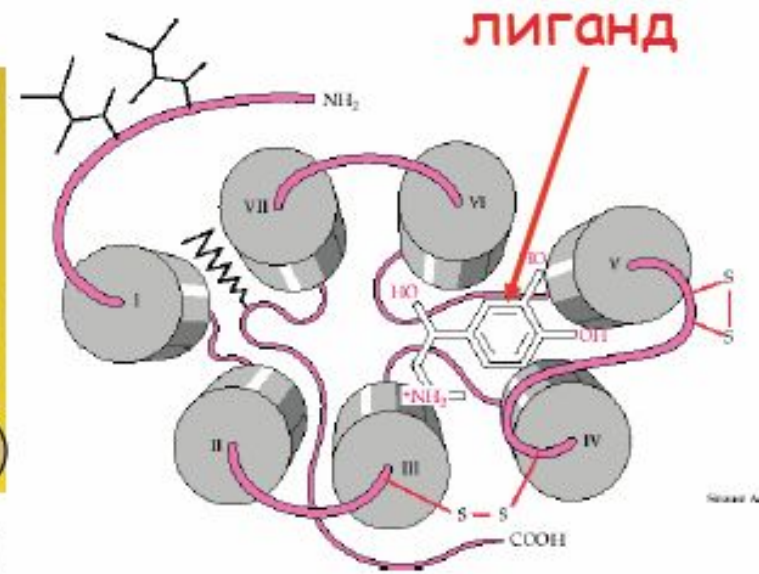
Мембранный рецептор состоит из 3-х субъединиц:

- ① регуляторная, представлена 7-ТМС белком и взаимодействует с гормоном
- ② сопрягающая представлена G-белком, который состоит из  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  – субъединиц;  $\alpha$ -ГДФ неакт. белок, а  $\alpha$ -ГТФ активный. Существуют два типа G белков:  $G_a$  и  $G_i$
- ③ каталитическая представлена ферментом, который катализирует образование вторичного посредника

# Строение 7-ТМС-рецептора

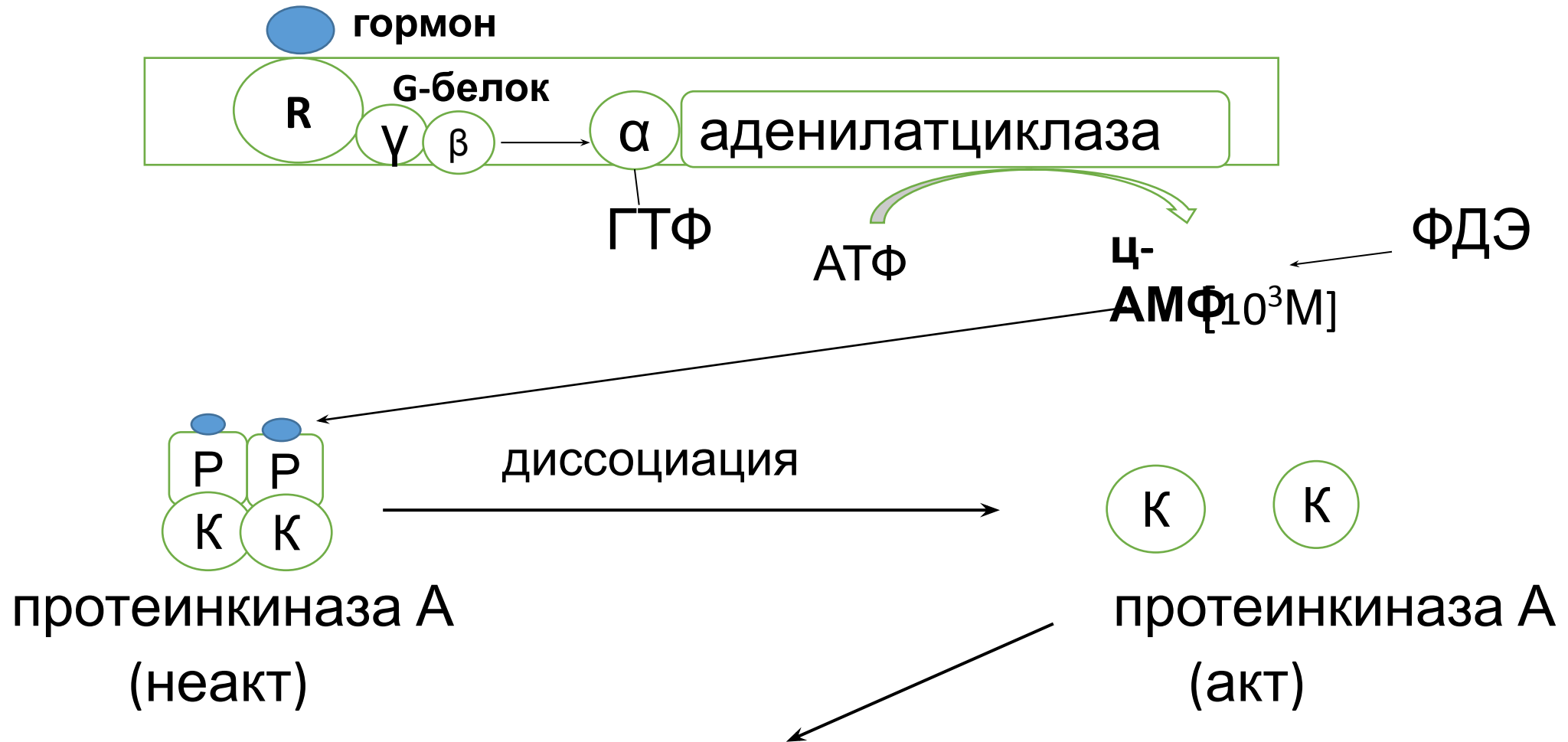


вид сбоку

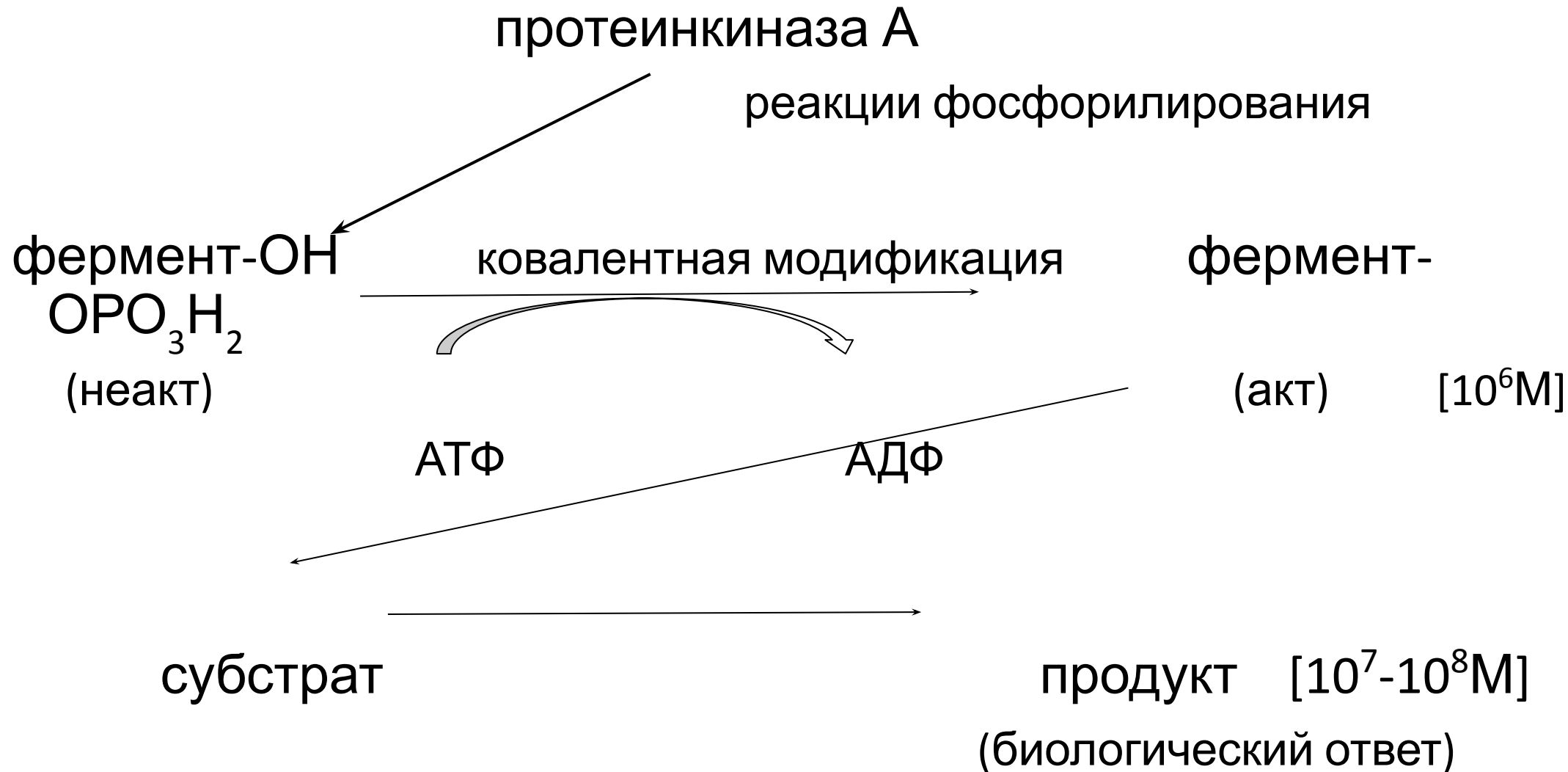


вид сверху

# Аденилатциклазный механизм



# Аденилатциклязны́й механизм

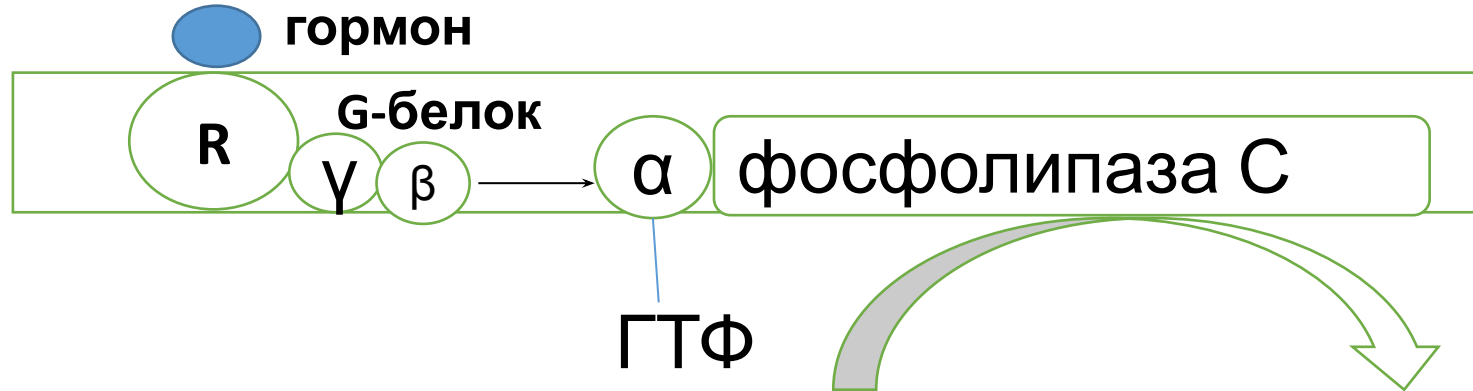


# Конечный результат зависит от специализации клетки



# Фосфоинозитольный механизм

(адреналин- $\alpha$ -рец., вазопрессин, ацетилхолин, рилизинг-факторы, гастрин, холецистокинин и др.)



**(ДАГ)**

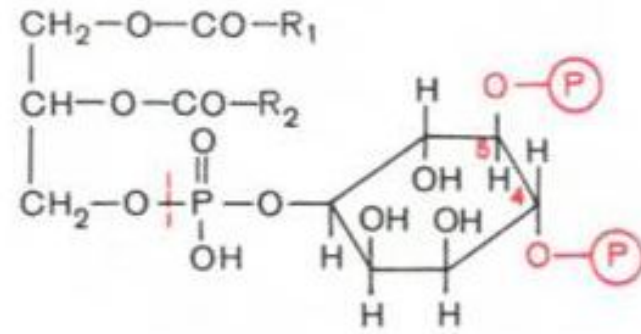
фосфатидинозитол  
4,5-дифосфат

**диацилглицерол**

**инозитол-1,4,5-**

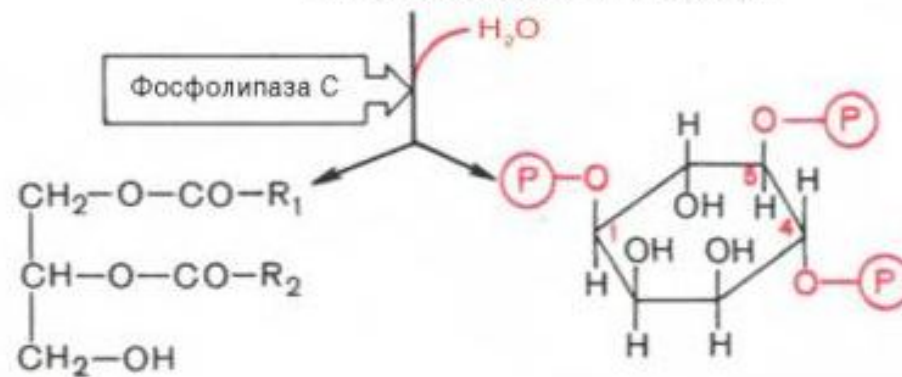
**трифосфат (ИТФ)**





**ФИ-4,5-  
дифосфат**

Фосфатидил-инозитол-бисфосфат



Диацилглицерол

Инозитол-1,4,5-три-  
фосфат

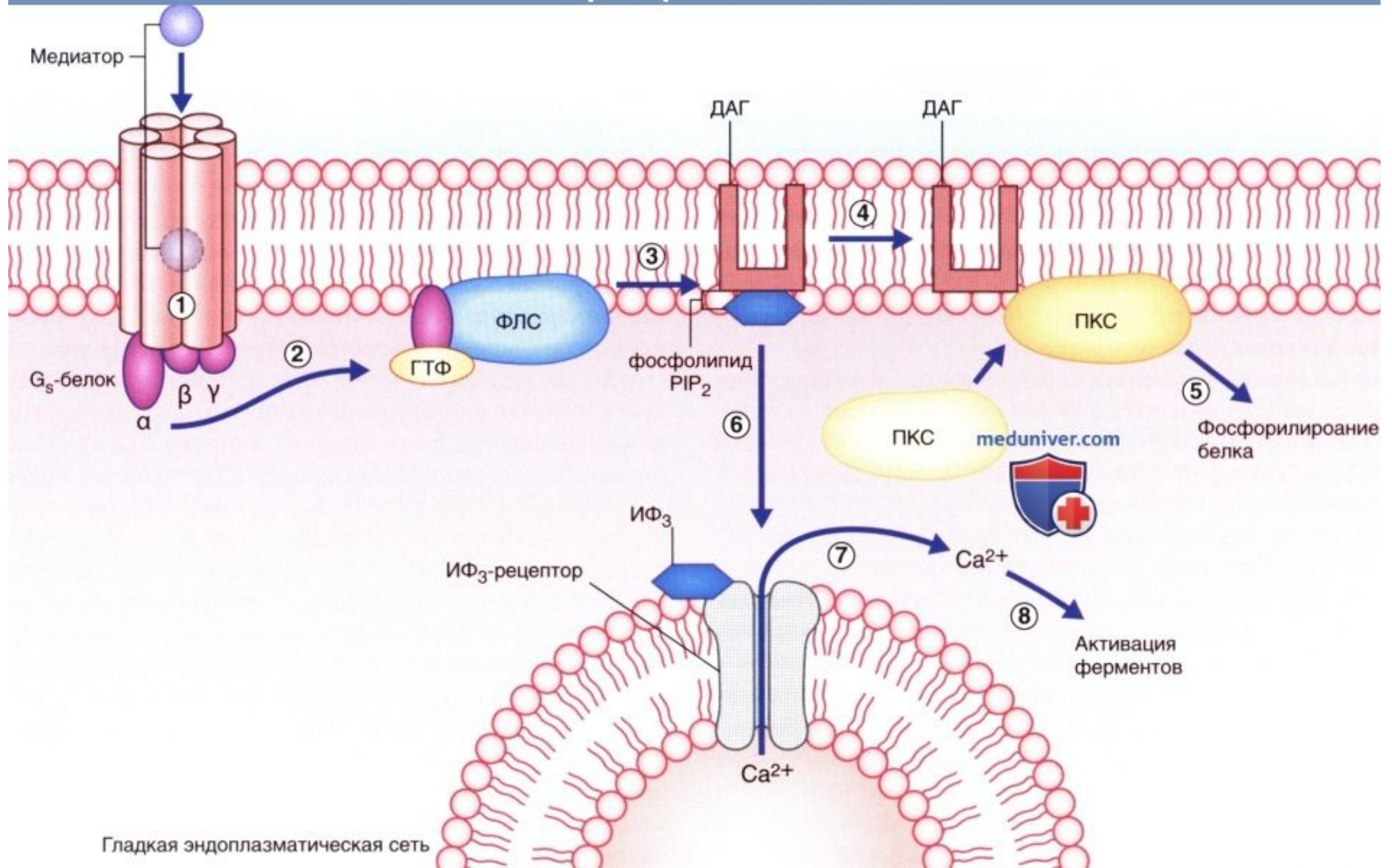
**ДА**

действует через  
протеинкиназу С  
- фосфорилирование белков -  
усиление дифференцировки  
и пролиферации тканей


**ИТ**

связывается с  $Ca^{2+}$   
каналами  
эндоплазматического  
ретикулума и  
способствует выходу  
 $Ca^{2+}$

# Инозитолфосфатная система



# Ca<sup>2+</sup> 10<sup>-5</sup>М



## прямое действие

Ca<sup>2+</sup> участвует:

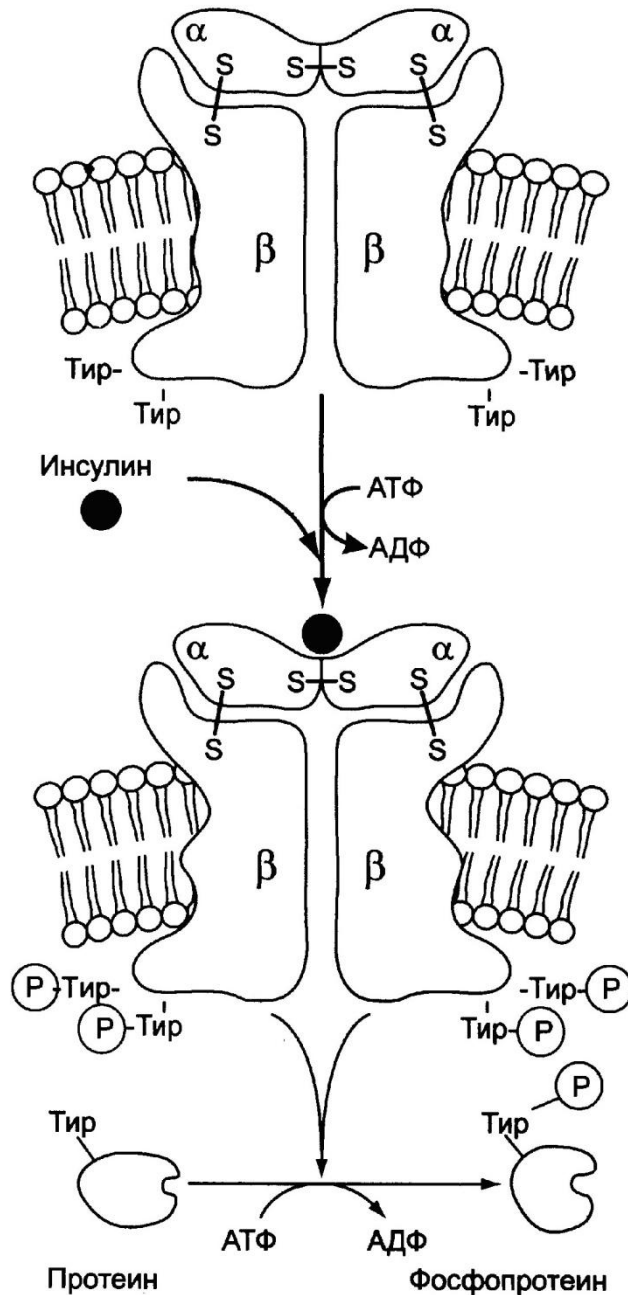
- в мышечном сокращении
- в проведении нервного импульса
- в процессах секреции
- активатор ферментов

опосредованное действие реализуется через белок кальмодулин (4Ca<sup>2+</sup> или 3Ca<sup>2+</sup> 1Mg<sup>2+</sup>) кальмодулин активирует:

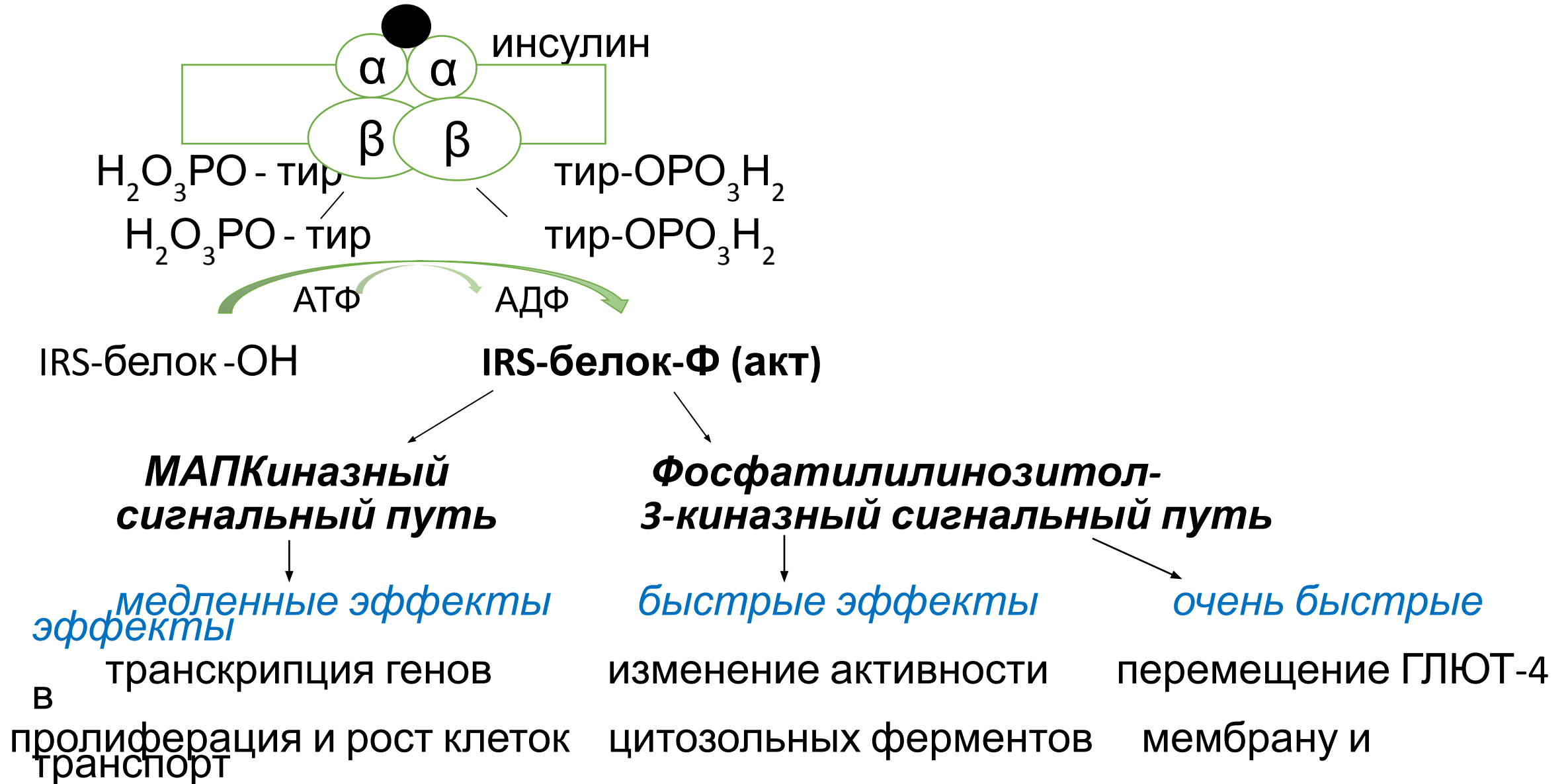
- ФДЭ и снижает [цАМФ]
- образование цГМФ
- фосфорилазу независимо от цАМФ и запускает распад гликогена
- киназу легких цепей миозина (сокращение гладких мышц)
- Са-АТФазу и выкачивает Са<sup>2+</sup> из клетки в везикулы – прекращение сигнала

# Рецептор инсулина

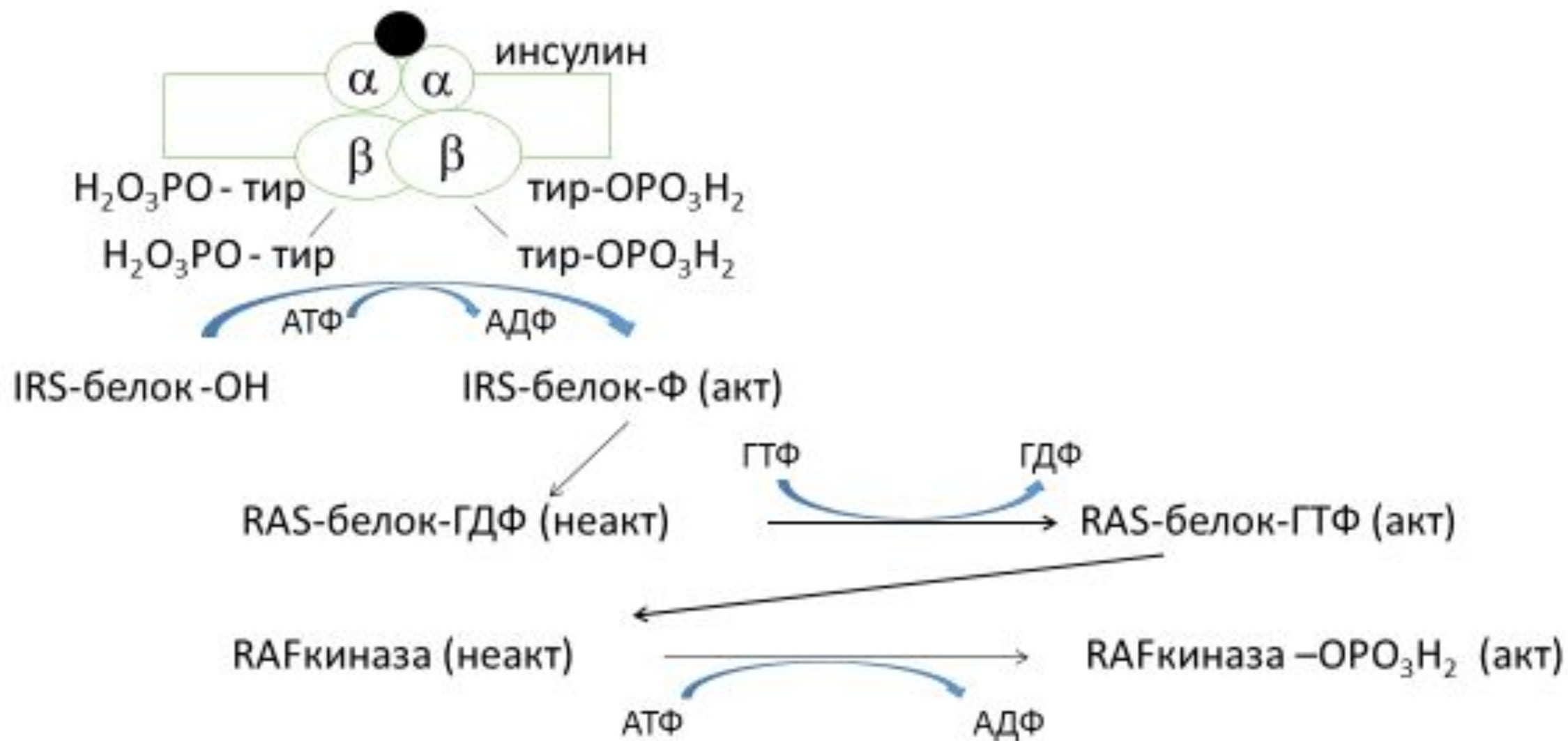
Рецептор инсулина состоит из 2 $\alpha$  и 2 $\beta$  субъединиц. Инсулин взаимодействует с  $\alpha$ -субъединицами.  $\beta$ -субъединицы содержат остаток аминокислоты тирозин и обладают тирозинкиназной активностью. После взаимодействия инсулина с  $\alpha$ -субъединицами рецептора, происходит аутофосфорилирование  $\beta$ -субъединиц, что приводит к развитию каскада реакций фосфорилирования внутриклеточных белков и ферментов.



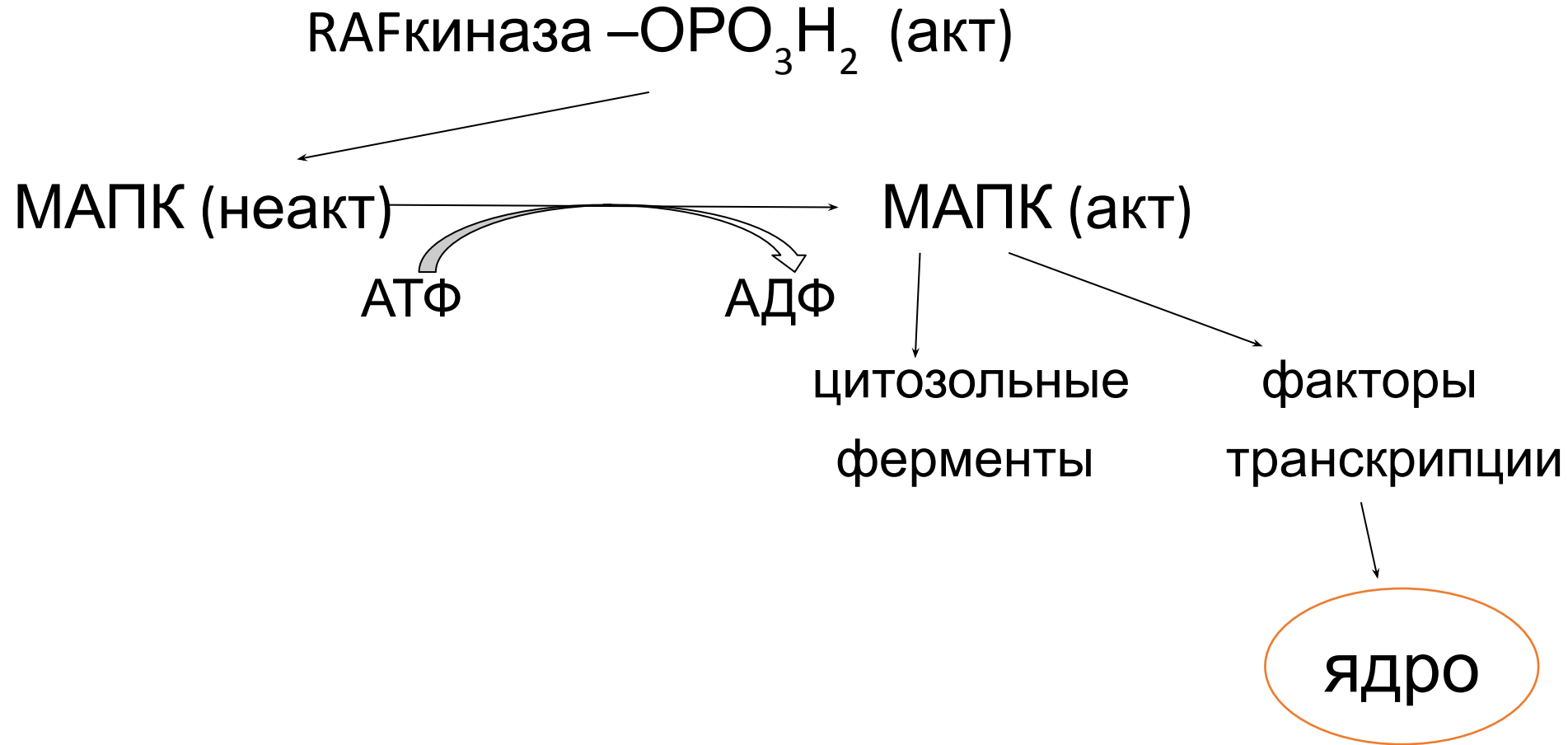
# Рецептор инсулина



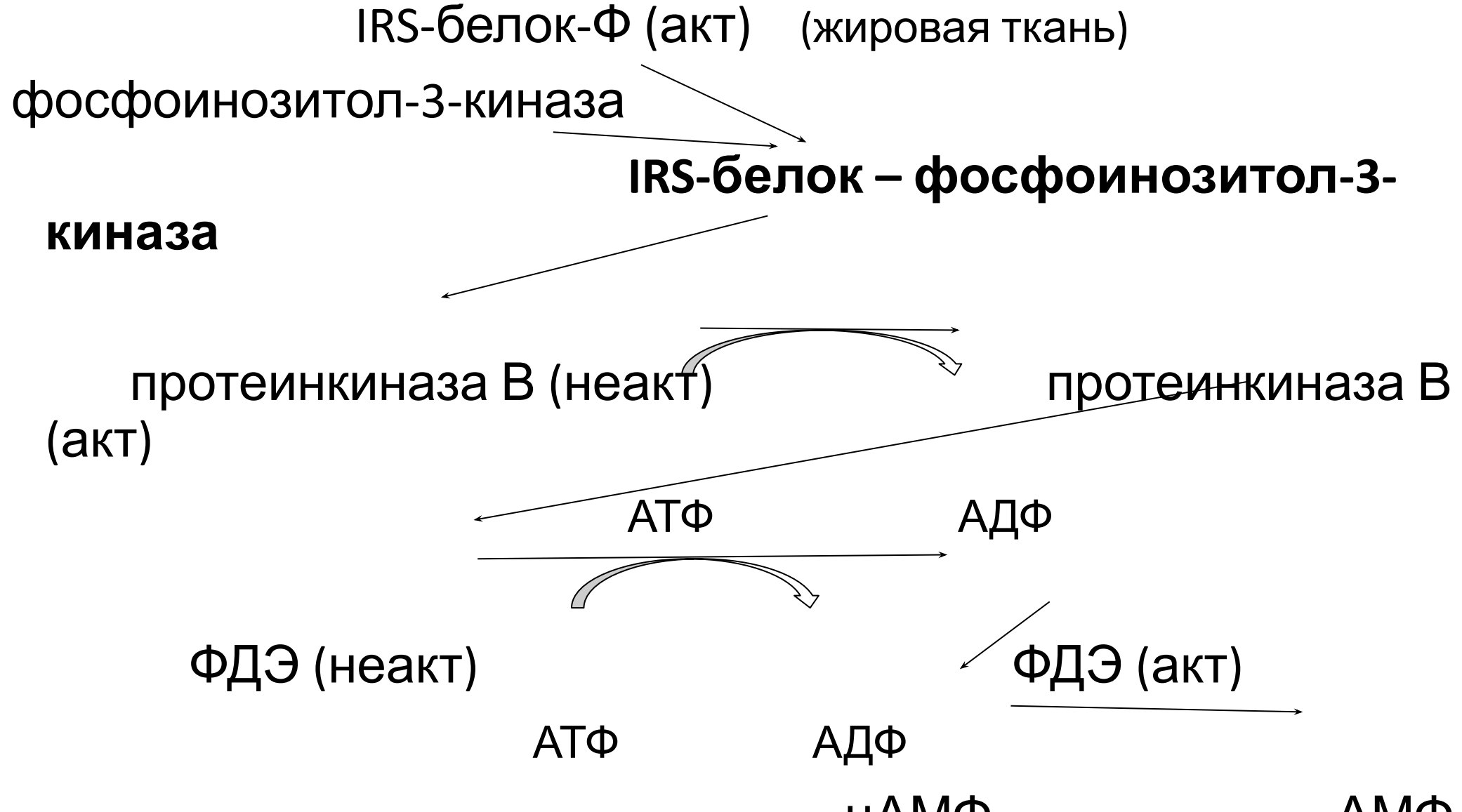
# Рецептор инсулина



# Рецептор инсулина

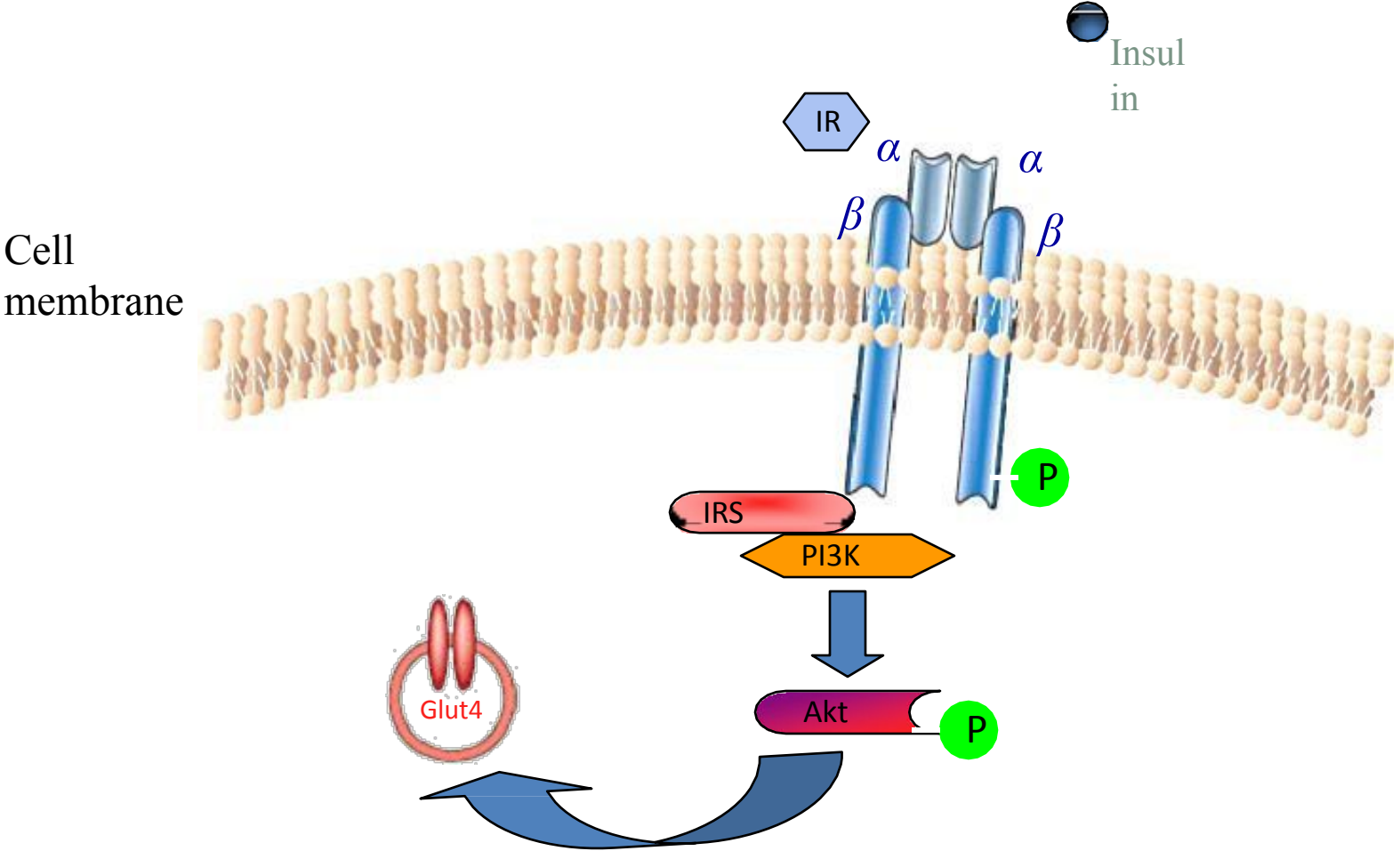


# Рецептор инсулина

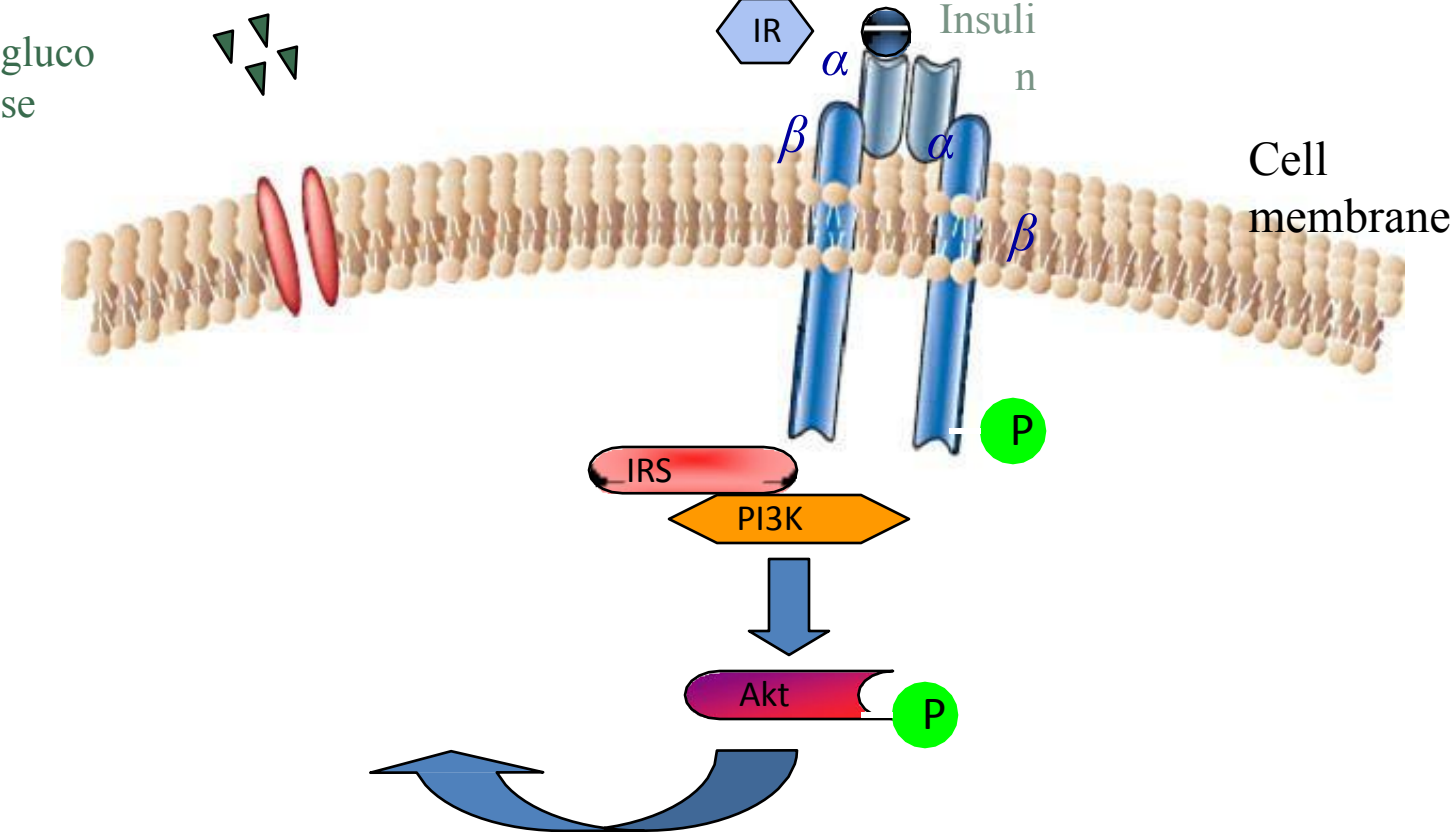




# Индукцированный инсулином сигнальный путь транспортера глюкозы



# Индукцированный инсулином сигнальный путь транспортера глюкозы



# ЧТО ПРОИЗОЙДЕТ С РЕЦЕПТОРОМ?

