

ГОРМОНАЛЬНАЯ

РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА:

ОСНОВЫ

Метаболическая активность как отдельных клеток, так и органов, состоящих из дифференцированных клеток, координируется и регулируется с помощью:

- Нервная система. Нервный импульс быстро доходит до вершины аксона, где освобождается нейромедиатор. Он диффундирует к клеткам-мишеням: другой нейрон, миоцит или секреторная клетка. Клетки-мишени могут находиться от точки высвобождения нейромедиатора на расстоянии не более нескольких микрометров.

- **Эндокринная система.** Гормоны секретируются специализированными клетками в кровотоки, в результате чего гормоны могут транспортироваться по всему телу к своим клеткам-мишеням. Эти клетки могут располагаться от места синтеза гормонов на расстоянии метра и более (дистантное действие).

Нейромедиаторы и гормоны взаимодействуют со специфическими рецепторами (на поверхности клеток-мишеней или внутри них) и вызывают ответ.

Все гормоны действуют через высокоспецифические рецепторы, которыми обладают клетки-мишени. Связывание гормона с рецептором происходит с высочайшим сродством. Благодаря этому клетка отвечает на действие очень низких концентраций гормонов.

Специфичность действия гормонов определяется структурной комплиментарностью гормона к рецептору.

Каждый тип клеток обладает собственной комбинацией (набором, паттерном) рецепторов.

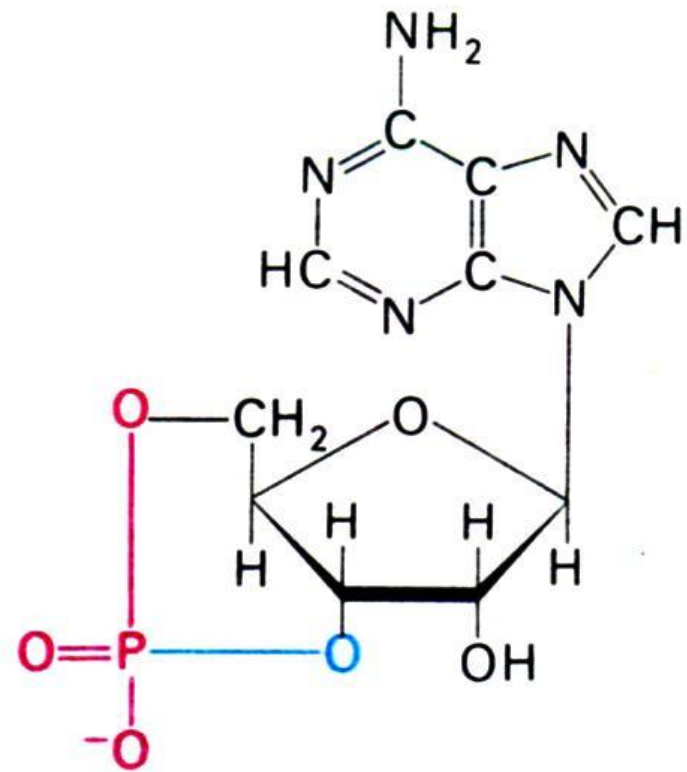
Клетки двух типов, но с одинаковыми наборами рецепторов, **будут по-разному отвечать на один и тот же гормон**.

Основы учения о вторичных мессенджерах были заложены открытием Э. Сазерленда явления передачи (трансдукции) регуляторного сигнала от **адреналина (первичный мессенджер)** на ферментный каскад гликогенфосфорилазы гепатоцитов посредством **циклического 3',5'-АМФ (вторичный мессенджер)**.

В 1971 году Э. Сазерленд был удостоен Нобелевской премии.



Эрл Сазерленд



циклический аденозин-3',5'-монофосфат (цАМФ)

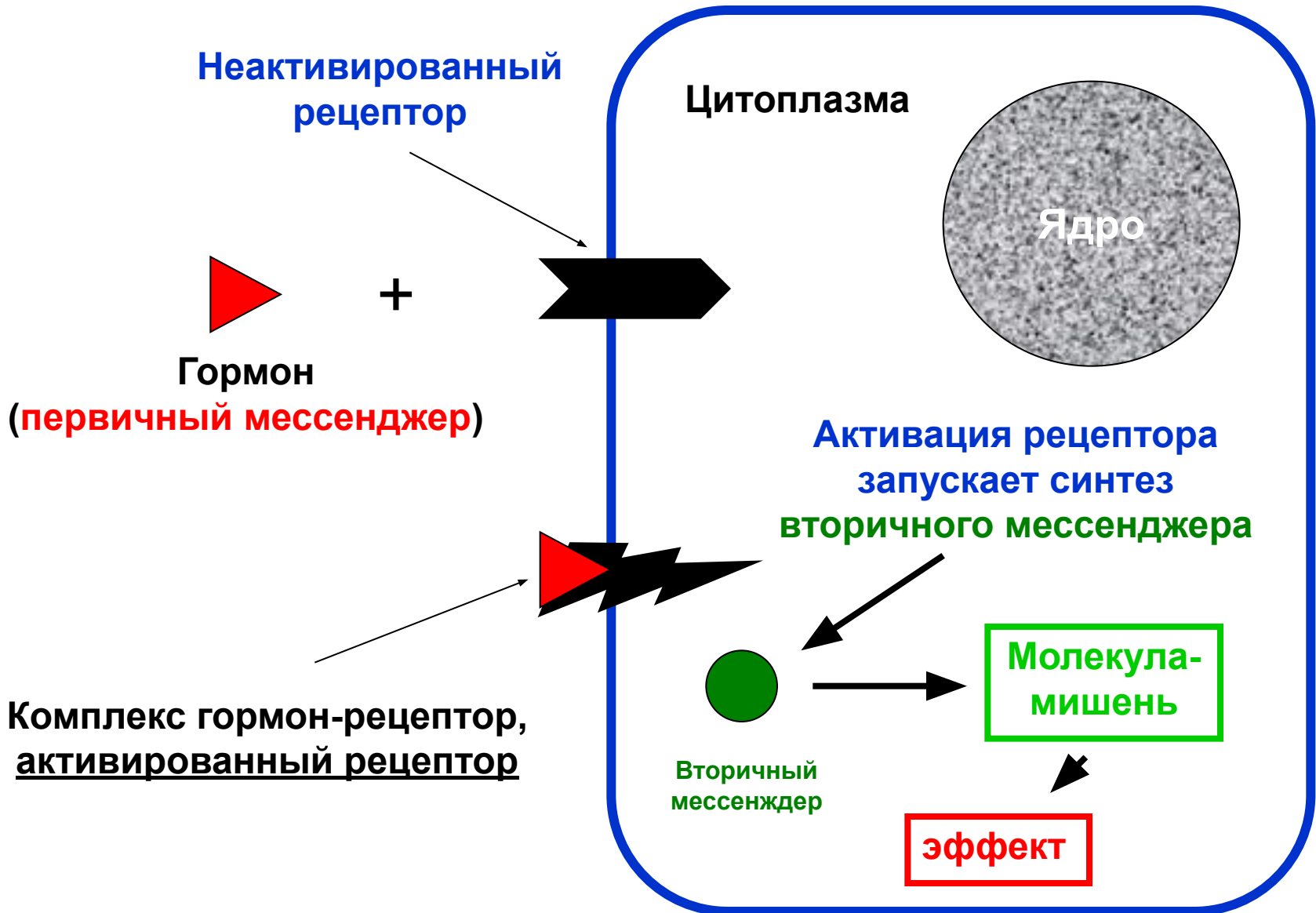
Внутриклеточные сигнальные пути могут содержать в своём составе несколько белковых молекул – посредников, связанных между собой подобно вагонам в железнодорожном составе.

С учетом этого, некорректно считать синонимами термины «вторичный мессенджер» и «вторичный посредник».

messenger – посланник, посыльный

intermediary - посредник

Первичные и вторичные мессенджеры



Гормоны можно разделить на три группы – по тому, какой путь проходит их молекула от места синтеза до клетки (ткани)-мишени:

- **Эндокринные**: высвобождаются специфическими клетками в кровь и переносятся до клеток-мишеней через всё тело;
- **Паракринные**: выделяются специфическими клетками в межклеточное пространство и диффундируют к соседним клеткам (внутри той же самой ткани (органа));
- **Аутокринные**: высвобождаются клеткам в межклеточное пространство и действуют на рецепторы этих же клеток.

Классификация гормонов по химическому строению

- 1. Белково-пептидные гормоны** (инсулин, окситоцин, глюкагон);
- 2. Производные аминокислот** (адреналин, тироксин);
- 3. Стероидные гормоны** (кортизол, альдостерон, половые гормоны).

Специфический эффект гормонов на метаболизм клеток осуществляется тремя путями:

- 1. Изменение проницаемости цитоплазматической мембраны;**
- 2. Изменение скорости ферментативных реакций;**
- 3. Влияние на синтез *de novo* ферментов и различных белков.**

Ни один из известных науке гормонов **не является ферментом или коферментом** – т.е. гормоны не синтезируют новых биомолекул. **Все гормоны регулируют уже существующие в клетке процессы**.

Гормоны – первичные мессенджеры (сигнальные молекулы, т.е. – передают клетками мишеням регуляторные сигналы из внеклеточного пространства).

Все гормоны, по характеру их взаимодействия с клеточной мембраной, можно разделить на две группы:

I группа: гормоны, взаимодействующие со **специфическими рецепторами клеточной поверхности:** белково-пептидные гормоны и гормоны – производные аминокислот. Гормоны этой группы являются полярными соединениями. В результате взаимодействия гормона и рецептора происходит **активация рецептора:** **эффект** – изменение активности внутриклеточных ферментов и метаболического пути.

При этом – **сама молекула гормона не проникает внутрь клетки и не даёт начало каким-либо биоактивным молекулам**. Внутри клетки передаётся **информация**. Молекула гормона, передавшая регуляторную информацию, сразу же подвергается деградации, поскольку она уже не нужна (функция выполнена).

II группа: Свободно проходят сквозь цитоплазматическую мембрану в силу липофильности (неполярности) их молекул: **стероидные и тиреоидные гормоны**. Внутри клетки гормоны этой группы связываются со специфическими рецепторами в цитоплазме или ядре. **Эффект** – комплекс рецептор-гормон проникает в ядро, где взаимодействует с участком транскрипционного контроля ДНК и «включает» экспрессию специфического гена.

В силу особенностей механизмов действия гормонов разных групп, **эффект гормонов I группы проявляется сразу**, в то время, как **эффект гормонов II группы проявляется спустя часы**.

Важные дополнения:

Наряду с перечисленными выше гормонами, существует масса различных регуляторных молекул – первичных мессенджеров, из числа которых следует обратить внимание на **простагландины, факторы роста и цитокины:**

- **Простагландины.** Открыты в 30-е годы XX в., являются производными полиненасыщенной арахидоновой кислоты (20:4). Известно ок. 16 типов простагландинов (ПГ), объединенных в 4 класса. Молекула ПГ содержит 20 углеродных атомов и 5-углеродное кольцо. ПГ – гормоноподобные биорегуляторы, имеющие специфические рецепторы на клеточной мембране.

Отличие ПГ от истинных (классических) гормонов:

- ПГ синтезируются во всех тканях организма человека, а не в специализированных клетках эндокринных желез;
- ПГ имеют короткий период действия (инактивация в течение нескольких с.). Выполняют функции локальных регуляторов;
- ПГ способны воздействовать, как на рецепторы клетки, которая их синтезировала (аутокринное действие), так и на соседние клетки (паракринное действие);

Регуляторные эффекты ПГ чрезвычайно разнообразны, зависят от типа клетки. Молекулярные механизмы действия ПГ различных классов изучены не одинаково хорошо. ПГ – индуцируют сокращение гладких мышц. Часто ПГ выступают как модуляторы эффектов гормонов. Синтезируются только тогда, когда они нужны.

- **Факторы роста.** Белки, синтезируемые вне эндокринных желёз, и специфически стимулирующие дифференцировку и деление клеток-мишеней. Примеры: **фактор роста нервов (ФРН)** и **эпидермальный фактор роста (ЭФР)**. Аналогично эффектам стероидных гормонов, действие факторов роста направлено на активацию специфических генов, синтез белка и реализуется на протяжении часов и суток.
- **Цитокины.** Небольшие (≤ 30 кД) пептидной природы сигнальные молекулы. Синтезируются многими типами клеток (не эндокринных): эндотелиоцитами, макрофагами, лимфоцитами и др., Опосредуют межклеточные и межсистемные взаимодействия, регулируя как стимуляцию роста клеток, так и его подавление.

Общая характеристика рецепторов клеточной поверхности (мембранных рецепторов)

Рецепторы представляют собой трансмембранный белок, состоящий из трёх доменов.

Внеклеточный домен. В его состав входит N-концевой участок пептидной цепи и содержатся гликозилированные участки. Функция – распознать и связать гормон.

Трансмембранный домен. В разных типах рецепторов доменов может быть от 1 до 7. По структуре эти домены являются α -спиралями (гидрофобны). При связывания гормона с внеклеточным доменом, трансмембранный домен меняет свою конформацию, тем самым, влияя на структурно-функциональное состояние внутриклеточного домена.

Внутриклеточный домен. Содержит С-концевой участок пептидной цепи. Отвечает за эффекторную функцию рецептора. Этот домен ретранслирует регуляторный сигнал внутрь клетки к молекулам-мишеням двумя путями:

1. Домен связывается с **внутриклеточными эффекторными сигнальными белками**, которые доставляют регуляторный сигнал к месту назначения – к молекуле-мишени;
2. Домен может: **а). обладать собственной ферментативной активностью** – быть протеинкиназой, либо **б).** не иметь ферментативной активности, но быть способным **связываться с внутриклеточным ферментом.**

Т.о., система рецепторов на поверхности цитоплазматической мембране (система передачи регуляторного сигнала) **находится в постоянной готовности**. Её необходимо только активировать путем образования комплекса гормон — рецептор. Такое взаимодействие обеспечивает быструю активацию клеточного ответа.

На основании особенностей протекания пострецепторных событий, все **мембранные рецепторы** можно разделить на следующие классы:

1. Гормон-чувствительные каналы.

Рецепторный белок формирует ион-специфический трансмембранный канал (из α -спиральных цепей, ориентированных вертикально). Канал открывается в ответ на связывание гормона, что индуцирует конформационные сдвиги трансмембранных спиралей.

2. Рецепторы, обладающие собственной лиганд-зависимой тирозинкиназной активностью (Рецептор-ассоциированные тирозиновые киназы или рецепторные тирозиновые киназы).

Внеклеточный домен имеет высокую степень вариабельности, что обеспечивает специфичность взаимодействия с широким кругом лигандов: гормонов (инсулин), некоторых факторов роста.

Связывание гормона с рецептором вызывает димеризацию рецептора, что сопряжено с запуском **аутофосфорилирования** каталитического (внутриклеточного) домена по остаткам *Tyr*-.

Активированная таким путем рецепторная тирозинкиназа, далее взаимодействует с цитоплазматическими сигнальными белковыми факторами и фосфорилирует их по остаткам *Tyr*-. Происходит инициация внутриклеточного сигнального пути.

К этому же классу рецепторов следует отнести **рецепторные серин-треониновые киназы**. Один из лигандов – трансформирующий фактор роста. Механизм их функционирования аналогичен.

3. Рецептор-ассоциированная гуанилатциклаза.

В результате связывания лиганда с рецептором, в последнем происходят конформационные изменения, что приводит к активации **гуанилатциклазы**, которая является составной частью внутриклеточного домена.

ГТФ → цГМФ

Лигандом является **артериальный натрийуретический фактор**. цГМФ – вторичный посредник, регулирующий активность определенных ферментов и ионных каналов.

Существует также цитоплазматическая **гуанилатциклаза**, активирующаяся оксидом азота (NO).

4. Рецепторы цитокинов.

После связывания цитокина с рецептором происходит димеризация и активация последнего. Ферментативной активности нет, но активированный рецептор начинает взаимодействовать с **Янус-тирозиновой киназой**, которая локализована на внутренней поверхности клеточной мембраны, рядом с рецептором. В результате Янус-киназа активируется и фосфорилирует по остаткам Тир- внутриклеточные домены рецептора. Далее, по остаткам Тир- к рецептору присоединяются цитозольные транскрипционные факторы **STAT**.

STAT (signal transducers and activation transcription = проводники сигнала и активаторы транскрипции). Далее, Янус-киназа фосфорилирует связавшиеся с рецептором STAT. Последние переходят в активную форму, образуют гомодимер, который проникает в ядро и вызывает экспрессию специфических генов.

Янус-киназа получила своё название от имени древнегреческого божества по имени Янус. Этот бог открывал небесные врата и впускал на землю день, вечером он запирает их снова. В связи с этим у Януса была одна голова, но два лица.

Особенностью всех представителей семейства Янус-киназ является **наличие двух доменов: киназного (обладает ферментативной активностью) и псевдокиназного (активность отсутствует), но выполняет роль регулятора каталитической активности.** Подобно двуликому Янусу, эта киназа имеет «два лица».

5. Рецепторы, сопряженные с G-белком (G-protein coupled receptors = GPCR).

Это наиболее многочисленная группа мембранных рецепторов (более 1000 лигандов с самой разной химической структурой, включая *орфан-рецепторы*).

Уникальная особенность структуры молекул GPCR – его **трансмембранный домен семь раз пересекает клеточную мембрану.**

Цитозольный домен лишён ферментативной активности. После активации рецептора цитозольный домен взаимодействует с **G-белками**, находящимися на внутренней поверхности клеточной мембраны. (G-белки – эти белки, взаимодействующие с гуаниновыми нуклеотидами **ГТФ** и **ГДФ**). Существует множество разновидностей G-белков, включая «малые» G-белки.

G-белки – состоят из 3-х субъединиц (с.е.): α , β и γ . В неактивной форме α - с.е. в G-белке связана с ГДФ. В результате активации рецептора молекула ГДФ заменяется на ГТФ и G-белок диссоциирует из комплекса с.е., переходя в свою активную форму.

Активированные G-белки стимулируют активность ферментов, которые синтезируют вторичные мессенджеры:

- **аденилатциклазы** (активируется Gs-белком)
- **фосфолипазы C** (активируется Gq-белком)

Благодаря существованию нескольких форм G-белков, **один GPCR способен одновременно запускать несколько разных внутриклеточных процессов (через индивидуальные вторичные мессенджеры).**

Аденилатциклаза синтезирует вторичный мессенджер **цАМФ**:



цАМФ активирует цАМФ-зависимые протеинкиназы. Синтез цАМФ происходит до тех пор, пока существует комплекс гормон (глюкагон)-рецептор. Образование цАМФ происходит за считанные секунды и метаболический ответ клетки развивается очень быстро.

Кроме того, цАМФ способен проникать в ядро, связываться там с **цАМФ-чувствительным элементом (cAMP response elements)** и усиливать транскрипцию определенных генов.

Фосфолипаза С – расщепляет мембранный фосфатидилинозитол-бифосфат. В итоге **образуется две молекулы, два вторичных мессенджера** липидной природы:

- **диацилглицерол (ДАГ)**. В силу своей гидрофобности, остаётся во внутреннем слое мембраны и активирует протеинкиназу С (ПКС). Неактивная ПКС находится в цитоплазме. Под влиянием увеличения $[Ca^{2+}]$, ПКС встраивается в клеточную мембрану, где она активируется под действием ДАГ.

- **инозитол-трифосфат (ИФ₃)**. Его молекула несет электрический заряд и слабогидрофильна. ИФ₃ выходит в цитозоль, взаимодействует с ЭПР и стимулирует выход в цитоплазму Ca^{2+} . Эти ионы сами являются вторичными мессенджерами, стимулируют многие процессы.

ДАГ и ИФ₃ действуют синергично.

Общая характеристика внутриклеточных рецепторов

Эта категория рецепторов служит для реализации регуляторных эффектов **стероидных** и **тиреоидных гормонов**, а также для **гормона витамина D** и **ретиноевой кислоты**.

- **Гормон витамина D - кальцитриол**. Синтезируется в печени из витамина D. Вместе с гормонами ЩЖ кальцитриол поддерживает гомеостаз Ca^{2+} . Кальцитриол стимулирует синтез белка, необходимого для усвоения пищевого Ca.

- **Ретиноевая кислота**. Синтезируется из витамина A (ретинола) в основном в печени. Ретиноевая кислота необходима для регуляции синтеза белков, необходимых для процессов роста и дифференцировки клеток.

Липофильные (неполярные) молекулы вышеуказанных гормонов легко проникают через цитоплазматическую мембрану путем диффузии.

Рецепторы этих гормонов - находятся в цитоплазме в неактивной форме в виде комплексов с белками-шаперонами (hsp90** и **hsp56**). Шапероны поддерживают **неактивную конформацию рецепторов, но, одновременно, таковую, которая обеспечивает высокое сродство рецептора к гормону.****

Рецепторы имеют два домена:

- Гормонсвязывающий домен (распознавание гормона и его связывание с высоким сродством);**
- ДНК-связывающий домен (непосредственно обеспечивает взаимодействие с ДНК).**

Связывание гормона приводит к высвобождению белков **hsp**. **Активированный гормон-рецепторный комплекс доставляется в ядро**, где связывается со **специфическими последовательностями ДНК в промоторном участке гена** (участком ДНК гена-мишени) – с **гормончувствительным элементом – hormone response element**.

Далее запускается транскрипция, трансляция и синтез соответствующего белка, либо экспрессия соответствующего гена подаляется.

Эффекты стероидных и других липофильных гормонов проявляются спустя часы после начала их действия на клетку-мишень и сохраняются на протяжении длительного времени.