

# 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**)

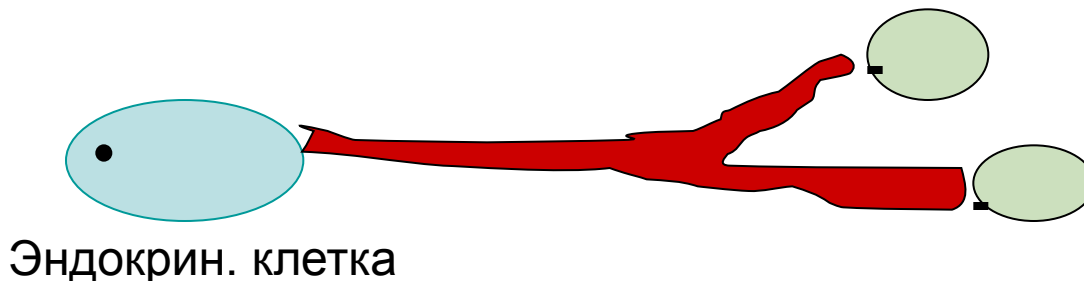
# Типы химической сигнализации

## 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)

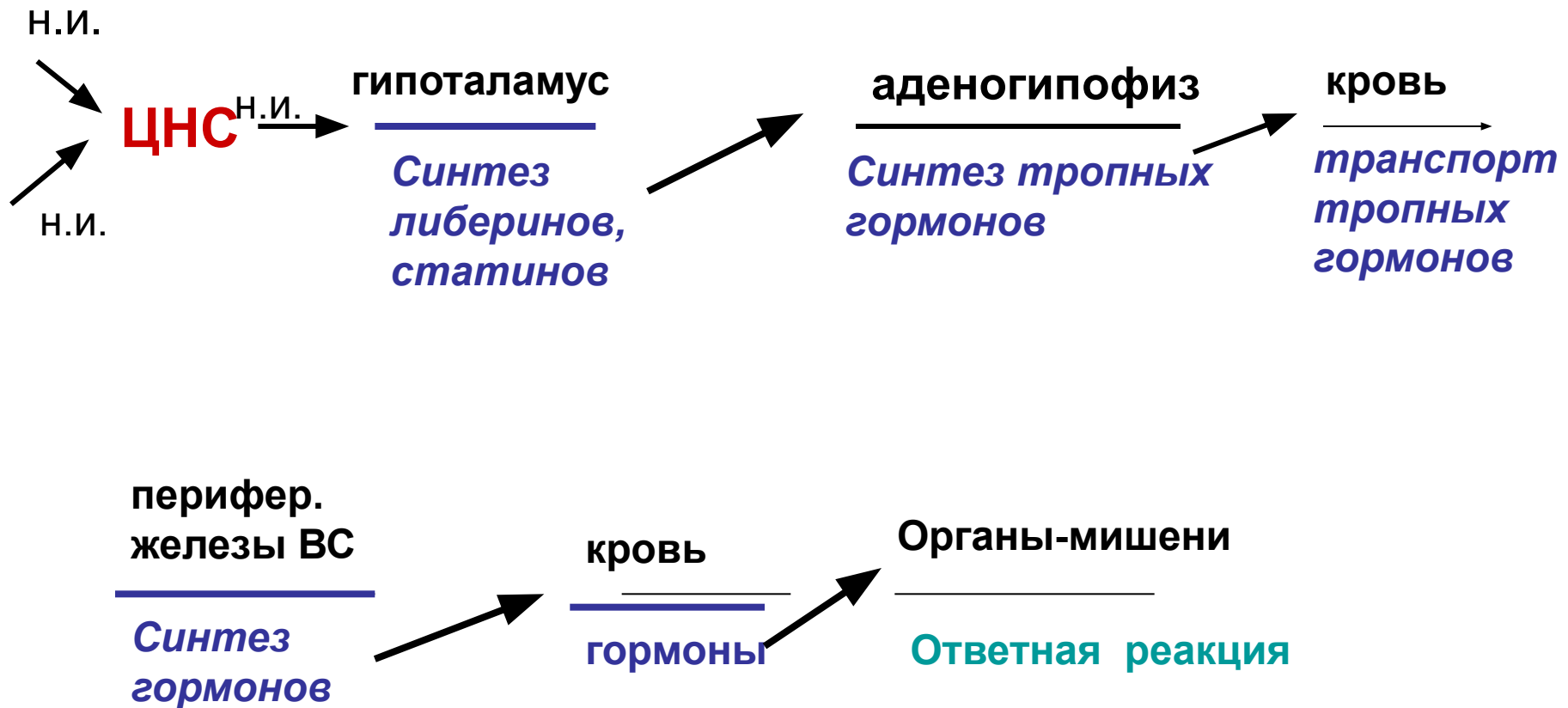
Нервная и эндокринная регуляторные системы интегрированы **в гипоталамусе**, благодаря наличию в нем **нейроэндокринных клеток**, сочетающих особенности нейрона и эндокринной клетки.

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<sup>++</sup>**

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

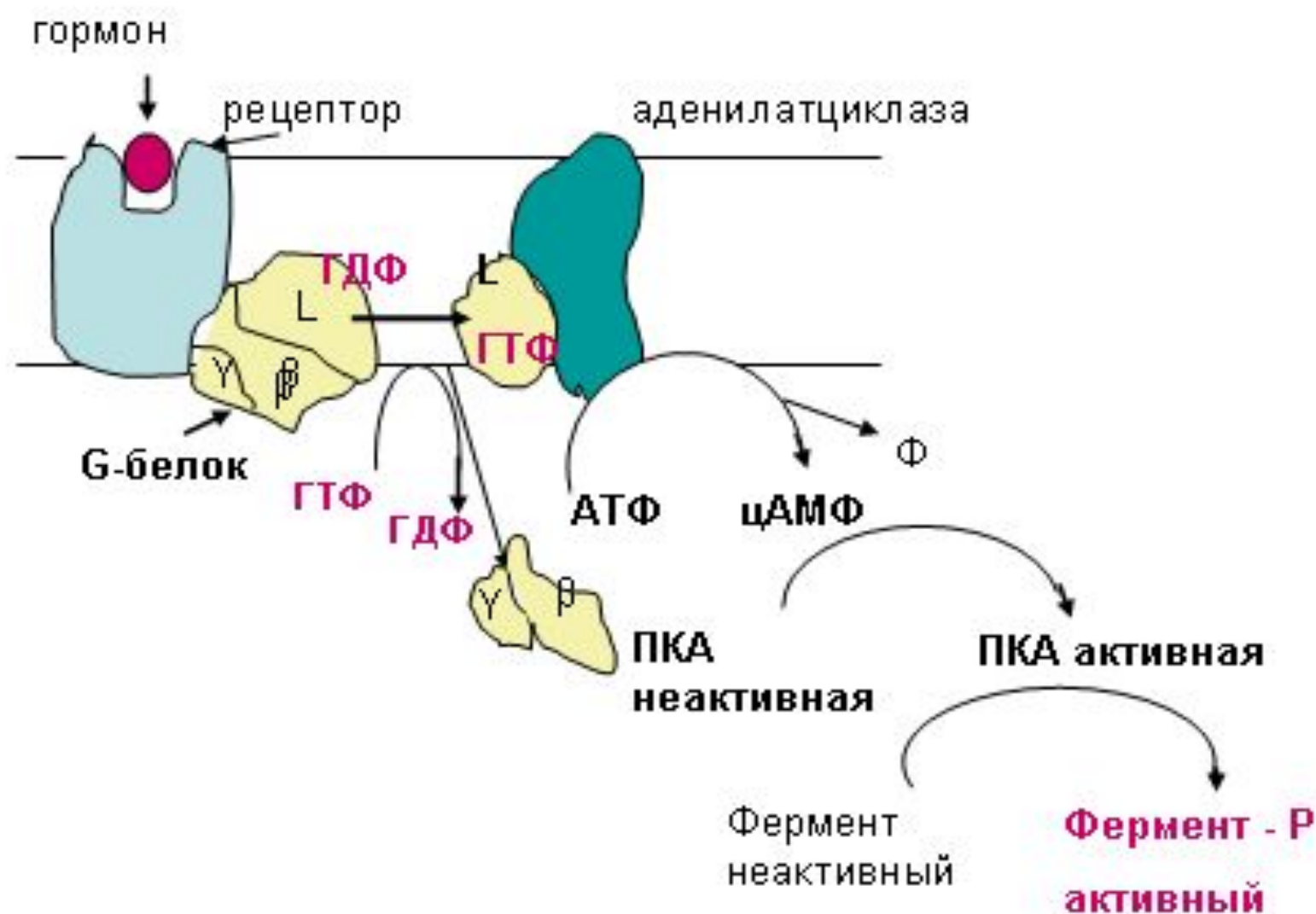
**Основные этапы передачи гормонального сигнала  
в клетку (мембранно-внутриклеточный механизм)  
Вариант 1. (с участием аденилатциклазной системы)**

**Вторичный посредник - цАМФ;**

**Мембранно-связанный фермент - аденилатциклаза**

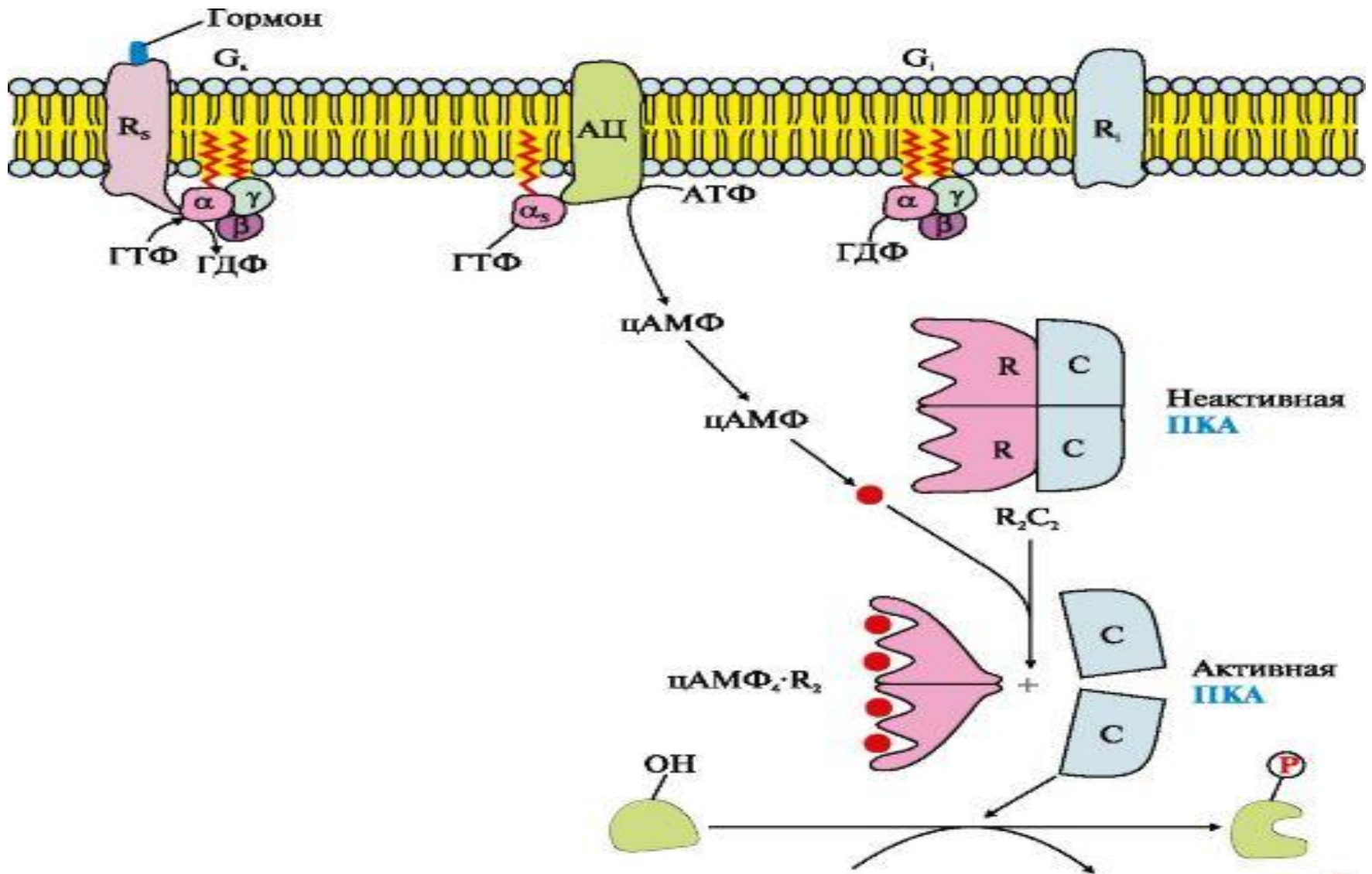
- 1. Гормон** связывается с **мембранным рецептором**, образуется комплекс → **меняется конформация белка-рецептора** → увеличивается сродство к **G – белку**.
- 2. Изменение конформации G-белка**, сопряженного с рецептором.
- 3. Активация аденилатциклазы** субъединицами G-белка
- 4. Образование в клетке 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



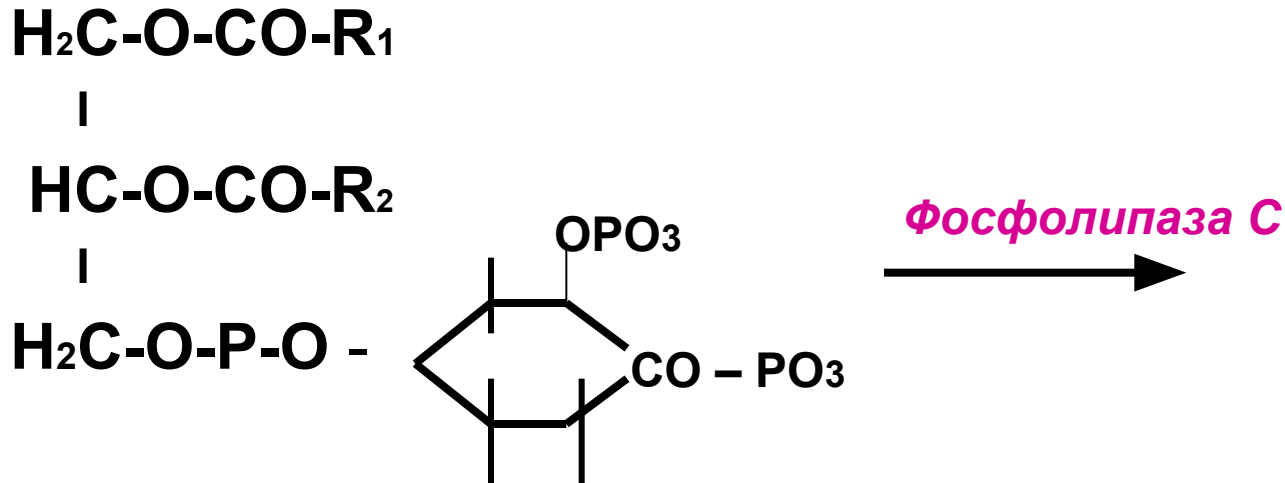
- Прекращение влияния цАМФ на процесс активации протеинкиназы А и, следовательно, фосфорилирования белков происходит под действием **фосфодиэстеразы** –разрушает цАМФ.
- активировать фосфодиэстеразу – **инсулин**
- Препараты, активирующие фосфодиэстеразу – кофеин, теофиллин усиливают эффект гормонов,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

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

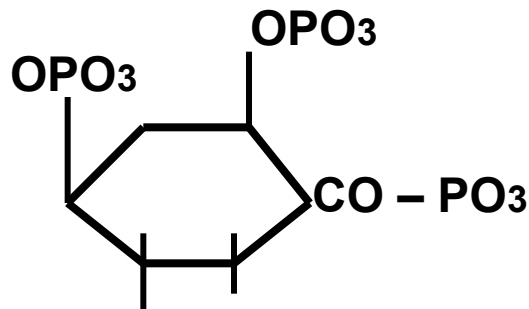
Вторичные посредники- **инозитол-3фосфат (ИФ3), ДАГ**  
**Образуются путем гидролиза фосфолипида клеточной  
мембраны - фосфотидинозитолбисфосфата  
(ФИФ<sub>2</sub>).**

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

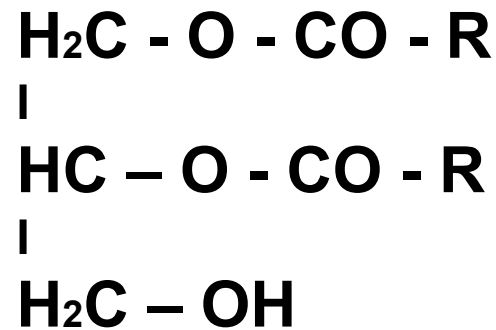
# Гидролиз фосфатидинозитол-4,5-бисфосфата



**Фосфатидинозитол-4,5-бисфосфат (ФИФ<sub>2</sub>)**



**Инозитол-1,4,5-трифосфат (ИФ<sub>3</sub>)**



**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 цитозоли двух вторичных посредников путем гидролиза **ФИФ<sub>2</sub>**.- **ДАГ** и **ИФ<sub>3</sub>** Сигнал раздваивается:

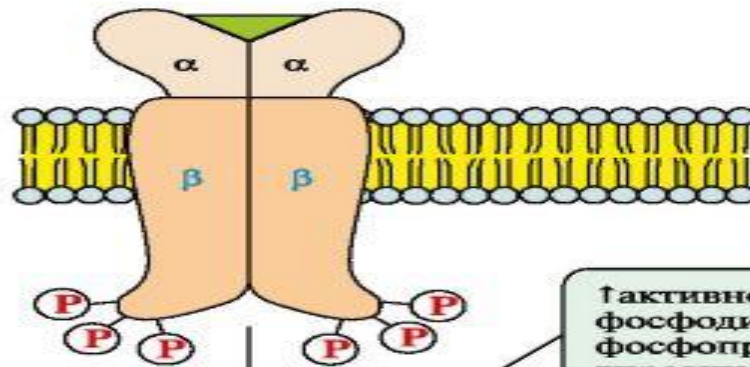
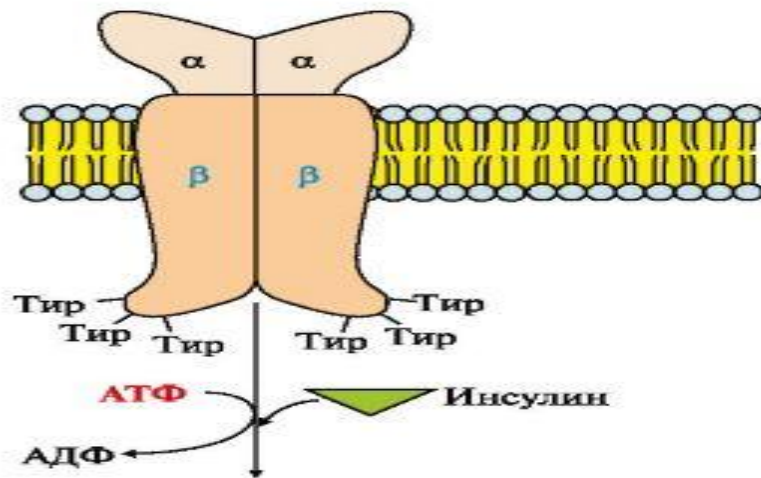
**А. ДАГ** активирует в цитозоле **протеинкиназу C**, которая катализирует фосфорилирование регуляторного фермента и меняется активность фермента

**Б. ИФ<sub>3</sub>** в клетке связывается с **Ca<sup>++</sup>** каналами ЭР, каналы открываются, и **Ca<sup>++</sup>** поступает в цитозоль, связывается с белком- кальмодулином и этот комплекс активирует **Ca<sup>++</sup>** - **кальмодулинзависимую протеинкиназу** которая фосфорилирует ферменты и меняется их активность



# 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)

