

Передача гормонального сигнала через мембрану

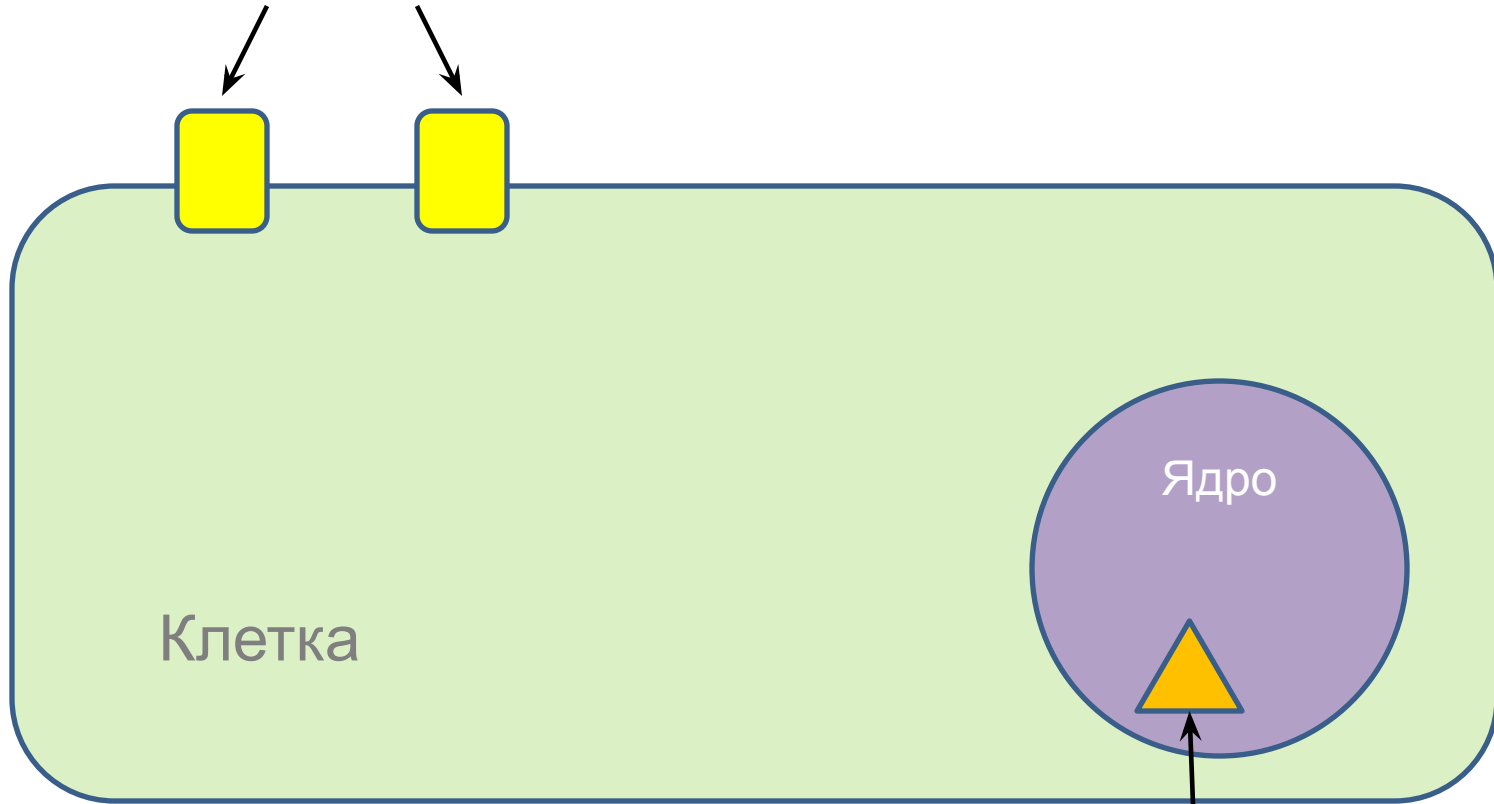
Подготовил студент 1 курса магистратуры
Факультета Микробиологии и Биотехнологии

Оспенников Ю.В.

Рецепторы гормонов

По расположению рецепторы разделяют на:

1) Мембранные рецепторы



2) Внутриклеточные (ядерные) рецепторы

I. Мембранные рецепторы гормонов

Мембранные рецепторы составляют большинство рецепторов.

Молекула **лиганда** в данном случае не проникает сквозь мембрану, она связывается с **внеклеточной** частью таких рецепторов, вызывая изменения их **конформации**, особенно, его внутренней части.

Изменение конформации ведет к открытию **участков связывания внутриклеточных молекул** на внутренней части рецептора, что запускает передачу сигнала (сигнализацию) внутрь клетки, путём **вторичных молекул-мессенджеров (посредников)** .

Такая организация обеспечивает относительно **быструю** рецепцию внешних сигналов (в течение минут) и передачу информации о них внутрь клетки.

I. Мембранные рецепторы гормонов

Эту группу рецепторов можно разделить на:

- 1) Рецепторы, **не обладающие** ферментативной активностью:
 - Ассоциированные с G-белками;
 - Ассоциированные с тирозинкиназами класса Janus (JAK-киназами)

- 2) Рецепторы, **обладающие** ферментативной активностью:
 - тирозинкиназы;
 - серинтреонинкиназы;
 - гуанилатциклазы.

1. Рецепторы без ферментативной активности

Рецепторы без ферментативной активности — подтип трансмембранных рецепторов, которым для воздействия на каскад **вторичных мессенджеров** необходимо активировать или связать цитоплазматический или мембранный **фермент**.

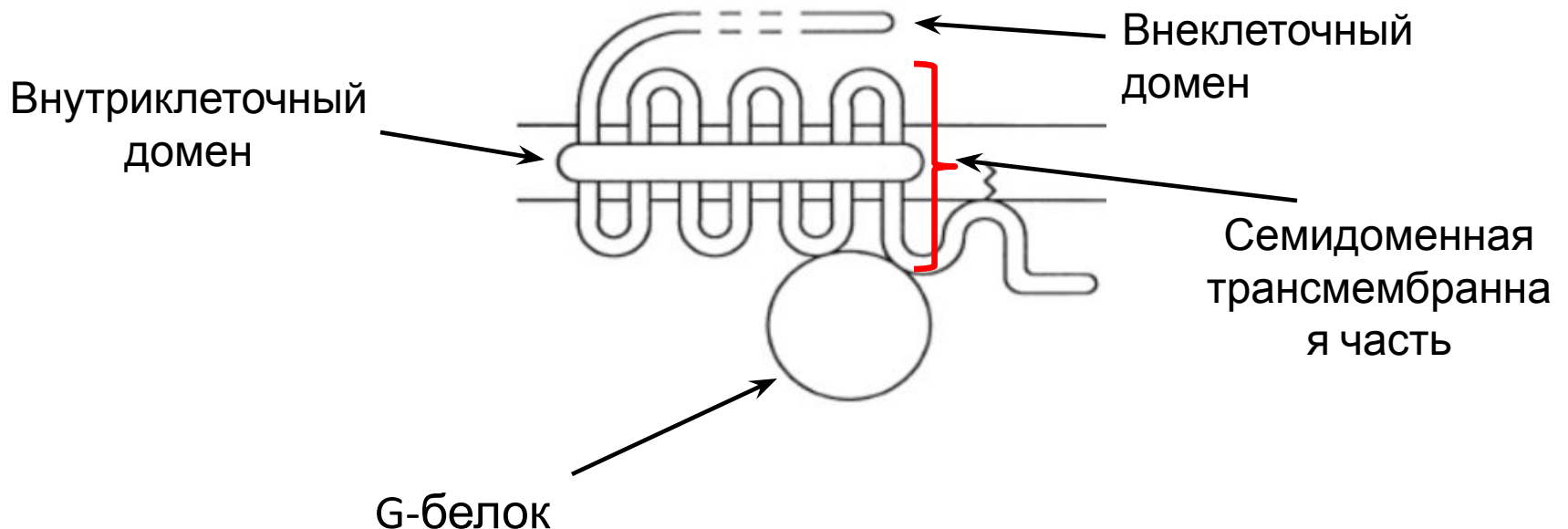
После активации рецепторы запускают несколько сигнальных путей, однако лишь один из них является доминирующим, в то время как остальные играют второстепенные роли, например, обеспечивая перекрёстное взаимодействие между рецепторами.

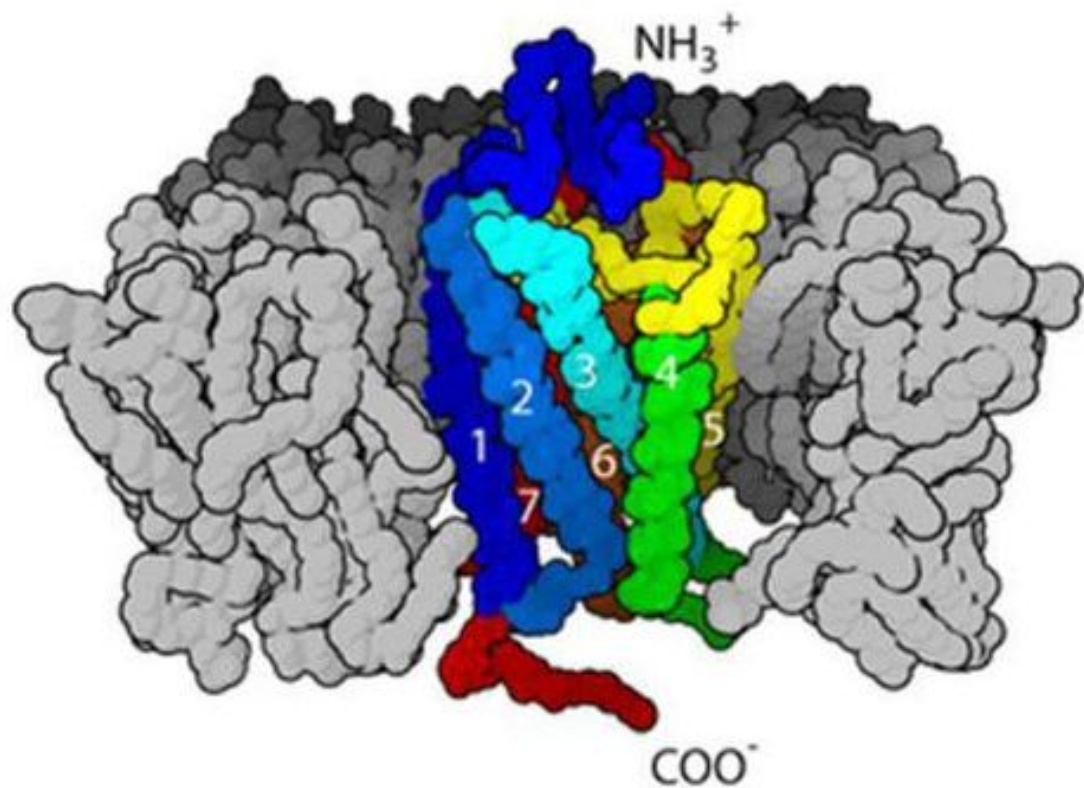
1.1. Рецепторы, ассоциированные с G-белками

Рецепторы, ассоциированные с G-белками – один из наиболее изученных классов мембранных рецепторов.

Рецепторы этой группы состоят из

- 1) внеклеточного домена;
- 2) семидоменной трансмембранной части (7 α -спиралей, проходящих через мембрану);
- 3) внутриклеточного домена.





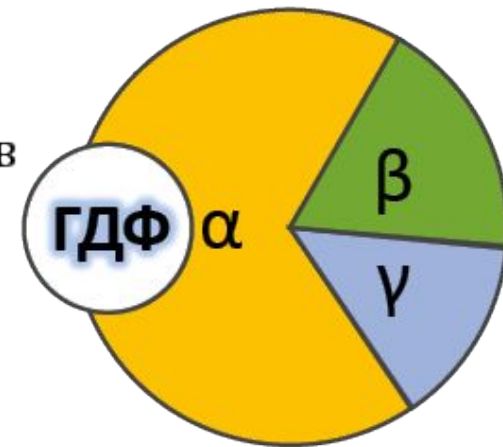
Рецепторы, сопряженные с G-белками, имеют семь α -спиралей, пронизывающих мембрану

1.1. Рецепторы, ассоциированные с G-белками

С такими рецепторами связан ассоциированный с мембраной адапторный белок с гуанозинтрифосфатазной (ГТФазной) активностью — **G-белок**.

G-белки – гетеротримерные комплексы, состоящие из:

- α -субъединицы – специфичной для каждого типа белков
 - β -субъединицы –
 - γ -субъединицы –
- } общих для разных G-белков



При связывании лиганда рецептор претерпевает **конформационные изменения**, передающиеся на G-белок. Тот, в свою очередь, воздействует на **эффекторные молекулы**, изменяя **концентрации вторичных мессенджеров в цитоплазме**.

1.1. Рецепторы, ассоциированные с G-белками

Ферментативной (ГТФазной) активностью обладает только **α -субъединица** G-белка.

В **неактивной** форме она связана с **гуанозиндифосфатом (ГДФ)**, но при взаимодействии с комплексом гормон-рецептор **ГДФ** заменяется на **ГТФ**, снижая сродство G-белка к рецептору.

Из-за этого белок отсоединяется от рецептора и диссоциирует на α - и $\beta\gamma$ -субъединицы.

Далее до гидролиза ГТФ α -субъединица успевает осуществить свою специфическую функцию, а после — вновь объединяется с $\beta\gamma$ -субъединицами с образованием исходного G-белка

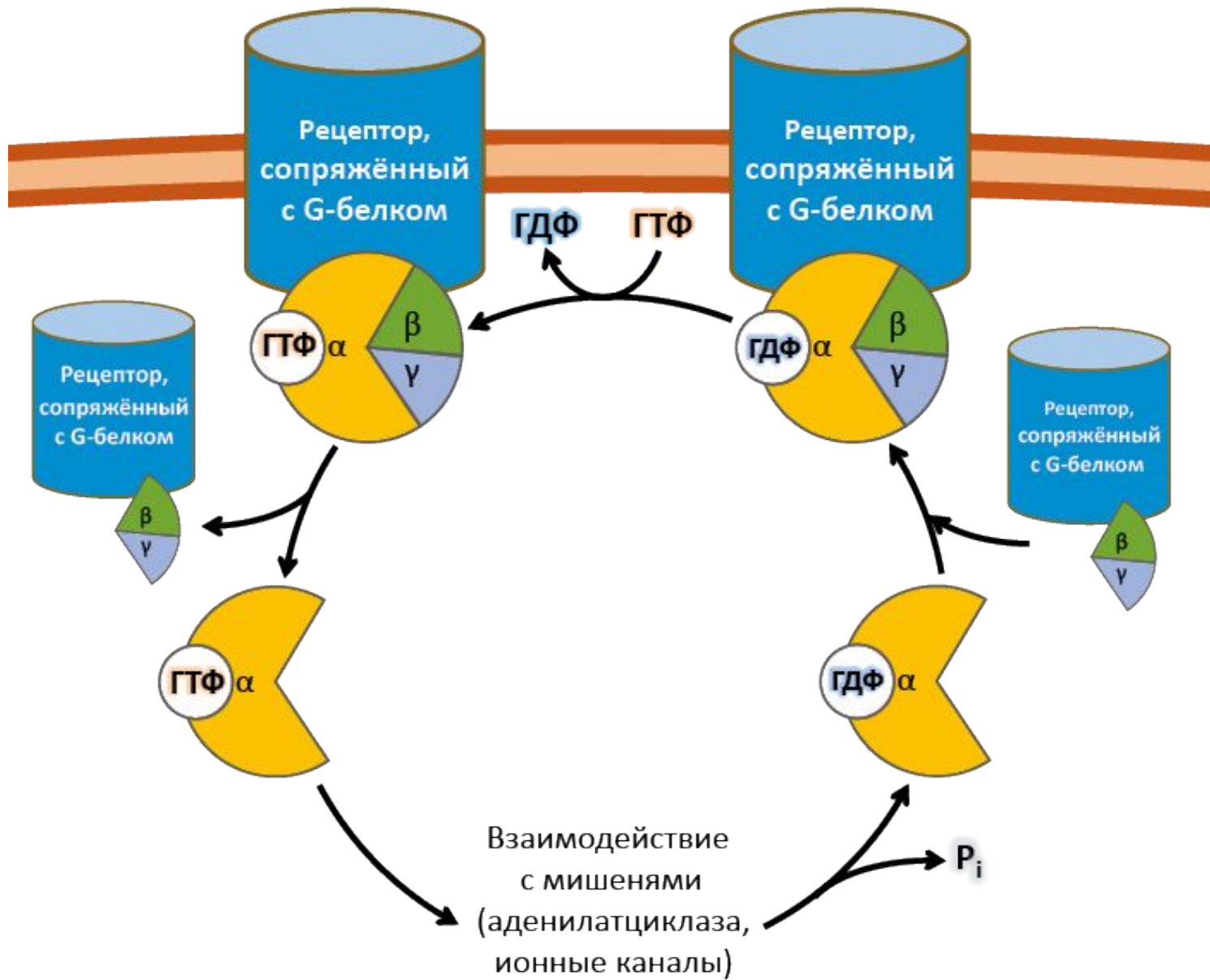


Схема действия G-белка

1.1.Рецепторы, ассоциированные с G-белками

Наиболее хорошо изученные пути передачи сигнала с помощью ассоциированных с G-белком рецепторов:

1) Аденилатциклазная система;

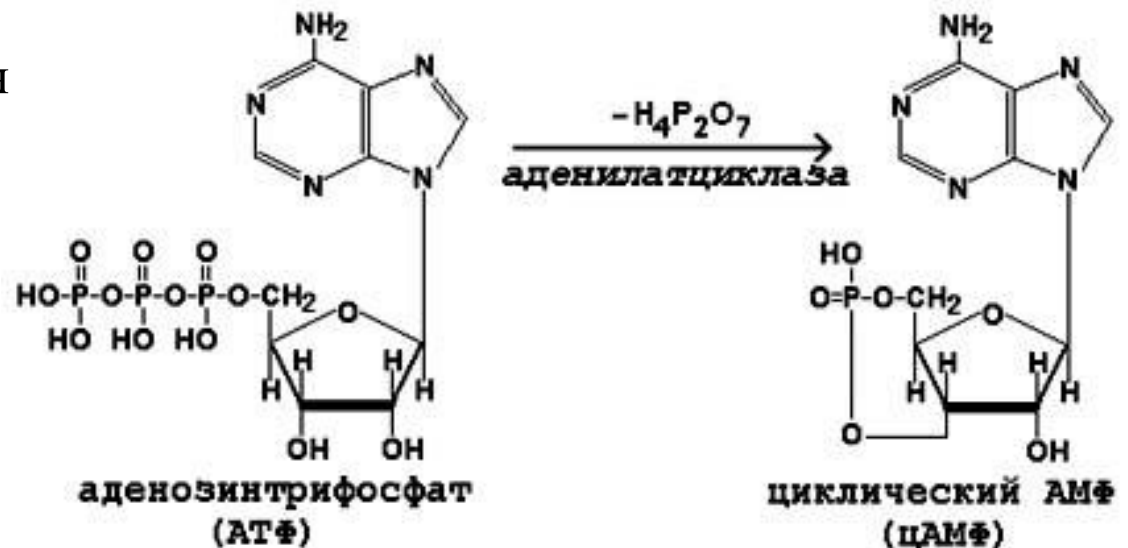
2) Инозитолфосфатная система (фосфоинозитидный путь)

1.1.1. Аденилатциклазная система

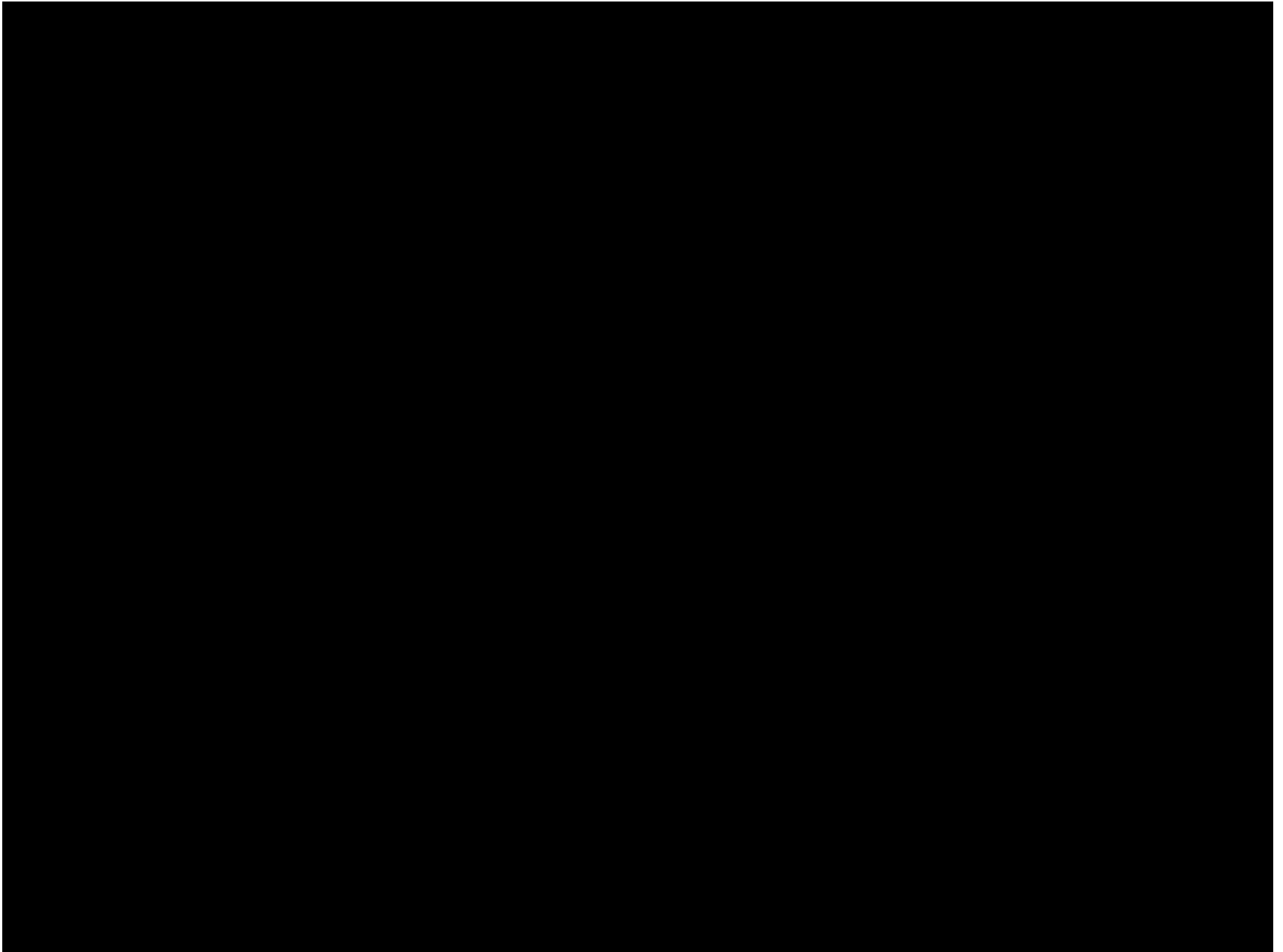
Работа **аденилатциклазной системы** связана с ферментом аденилатциклазой и его продуктом — **циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ)**

К гормонам, использующим аденилатциклазную систему относятся например:

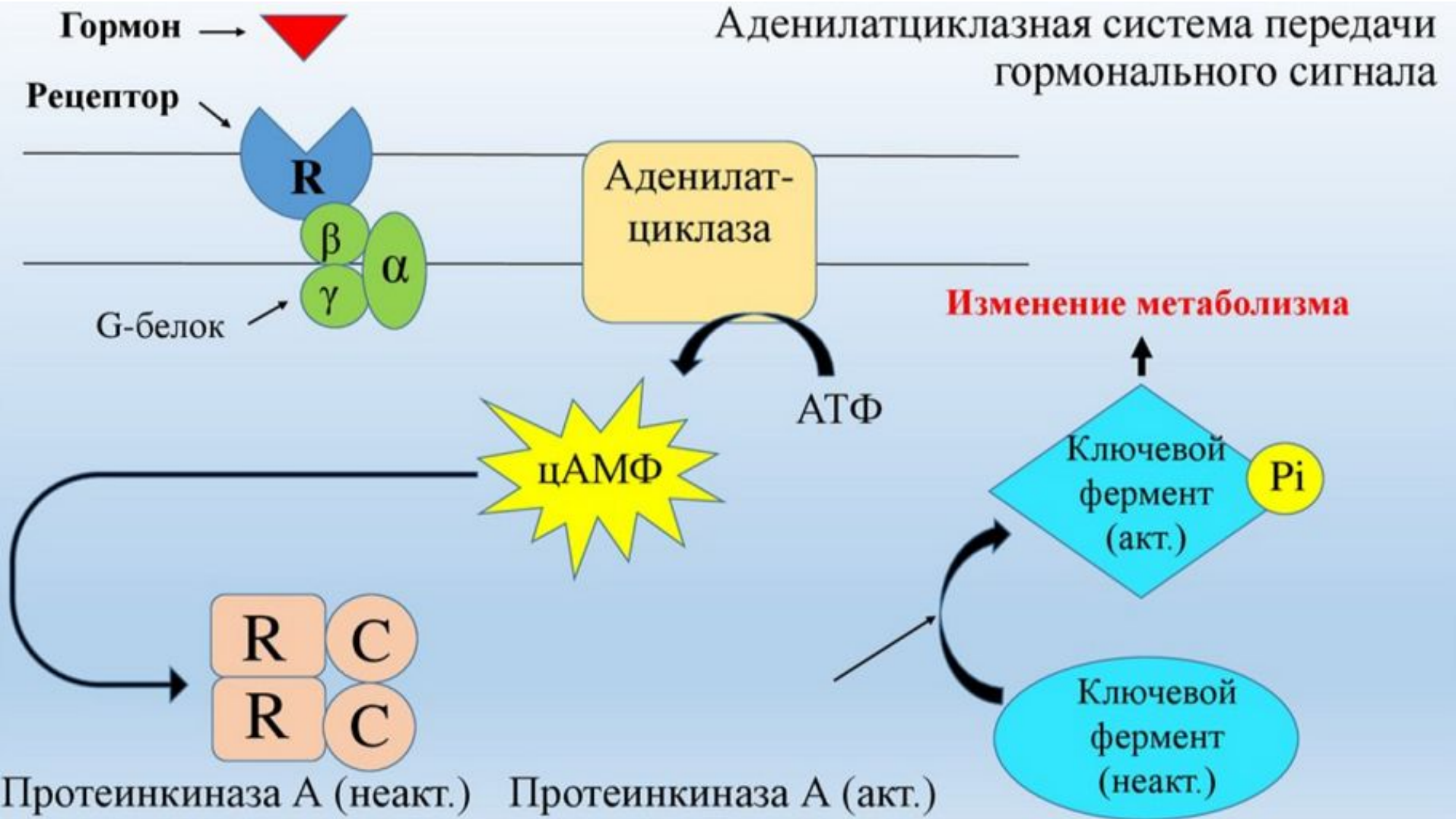
- Адреналин (через β -адренорецепторы)
- Глюкагон
- Дофамин
- Адrenокортикотропный гормон (АКТГ)
- Меланоцит-стимулирующий гормон (МСГ)
- Паратгормон
- Тиреотропный гормон



1.1.1. Аденилатцикловая система



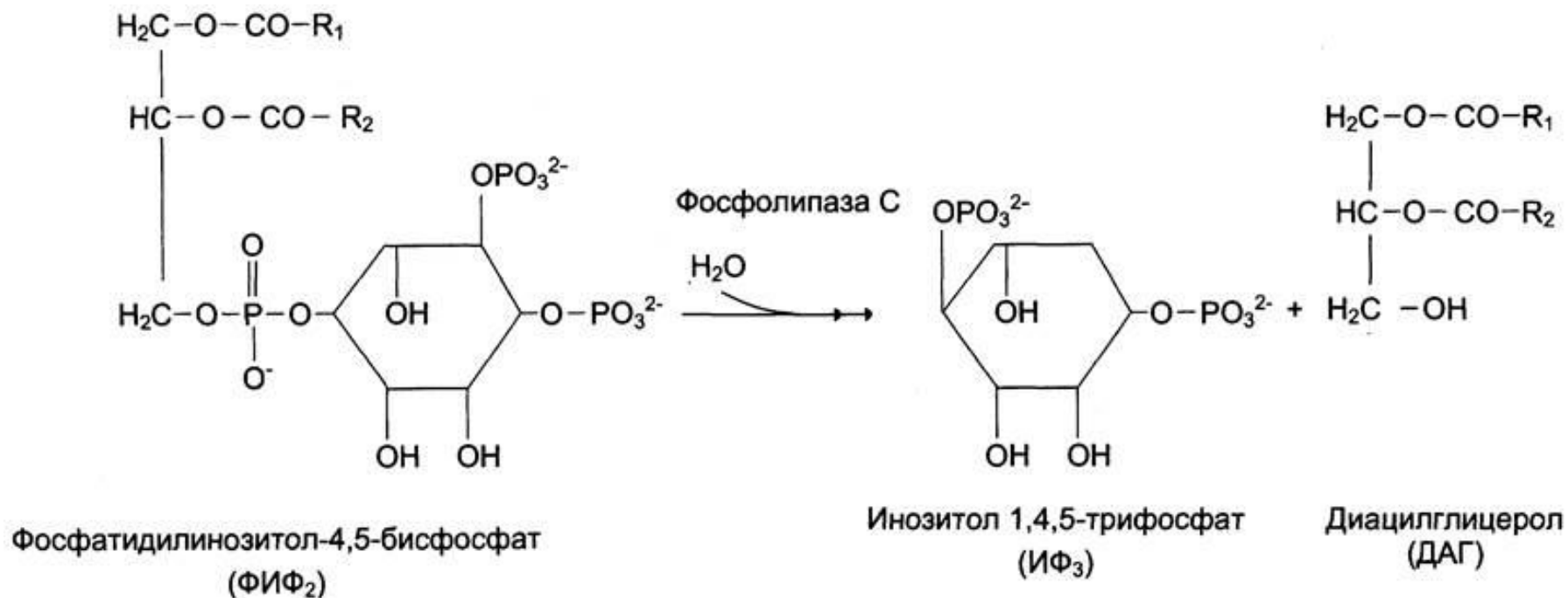
1.1.1. Аденилатциклазная система



1.1.2.Инозитолфосфатная система

Эта система связана с активацией фермента **фосфолипазы С**. Субстратом этого фермента является **фосфотидинозитолбифосфат (ФИФ₂)**.

Вторичными мессенджерами в этой системе являются **инозитолтрифосфат (ИФ₃)**, **диацилглицерол (ДАГ)** и **Ca²⁺**.

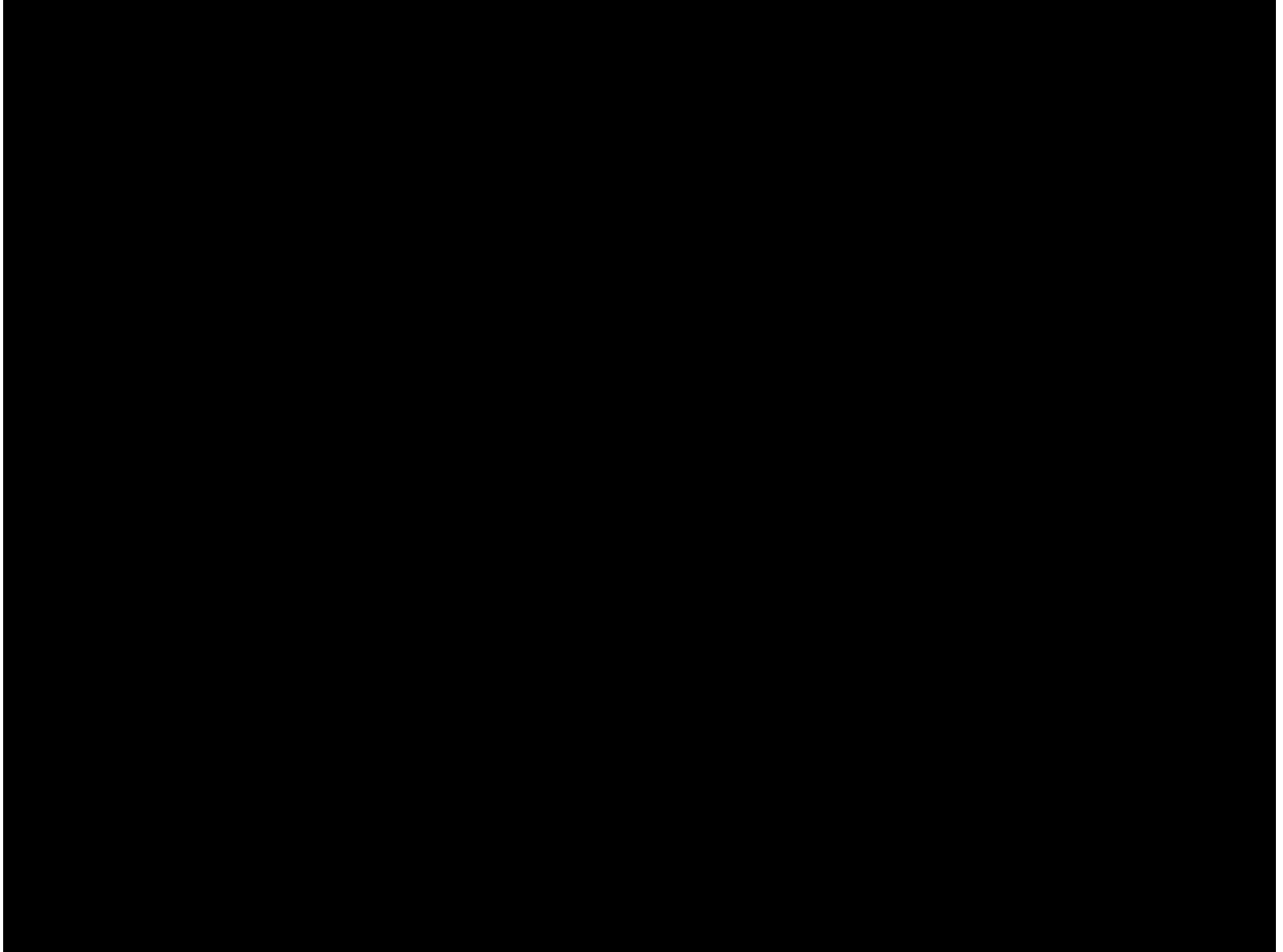


1.1.2.Инозитолфосфатная система

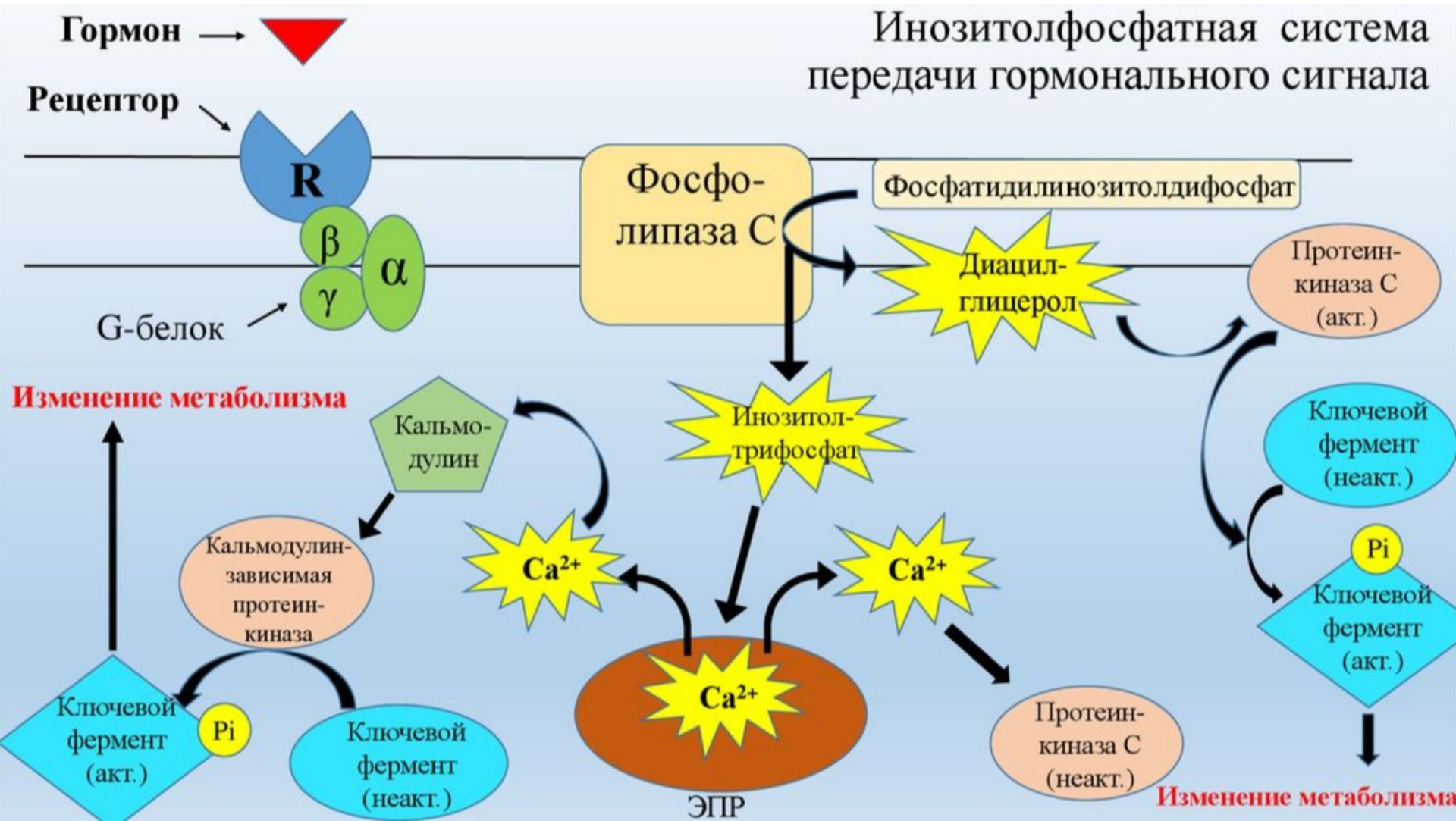
Гормоны, использующие инозитолфосфатную систему:

- Адреналин (через α -адренорецепторы)
- Окситоцин
- Вазопрессин (через V_1 -рецепторы)
- Ацетилхолин (через M_1 -рецепторы)
- Гистамин (через H_1 -рецепторы)

1.1.2.Инозитолфосфатная система



1.1.2.Инозитолфосфатная система



1.1.3. MAP-киназный путь

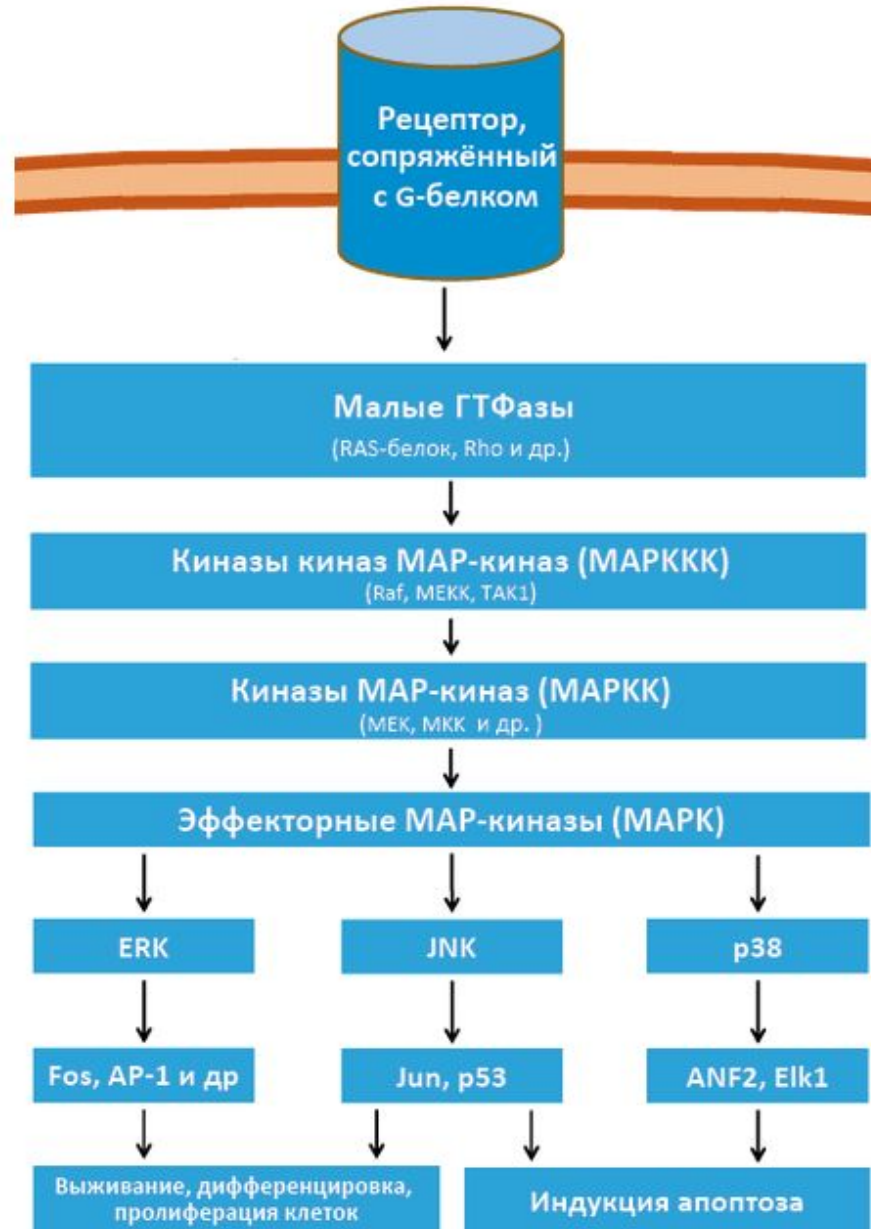
Помимо указанных выше, для рецепторов, сопряженных с G-белками, существует важный дополнительный сигнальный путь – **каскад митоген-активируемых протеинкиназ (MAP-киназ)**, регулирующих выживание, дифференцировку и апоптоз клеток.

Принцип их действия заключается в поэтапном фосфорилировании MAP-киназами верхнего уровня MAP-киназ нижнего уровня.

Сначала комплекс лиганд-рецептор активирует малые ГТФазы, которые запускают **киназы киназ MAP-киназ (MAPKKK)**. Те, в свою очередь, активируют **киназы MAP-киназ (MAPKK)**, которые запускают эффекторные **MAP-киназы (MAPK)**.

Далее MAPK фосфорилирует факторы, определяющие будущее клетки – дифференцировку или апоптоз.

1.1.3. MAP-киназный путь



1.2. Рецепторы, ассоциированные с JAK-киназами

Принципиально отличным классом рецепторных молекул являются **рецепторы, сопряженные с тирозинкиназами класса Janus (Jак-киназами).**

В отличие от описанных ранее молекул, для эффективной передачи сигнала с таких рецепторов необходима их **димеризация вокруг молекулы-агониста.**

При малой концентрации гормона (число молекул гормона много меньше числа рецепторов) он связывается с **двумя молекулами рецептора**, позволяя их внутриклеточным доменам сблизить Jак-киназы, которые начинают фосфорилировать друг друга, активируя передачу сигнала.

Однако при **равной** концентрации агониста и рецептора передача сигнала по такому механизму невозможна, так как каждый рецептор связан с лигандом, что препятствует их димеризации.

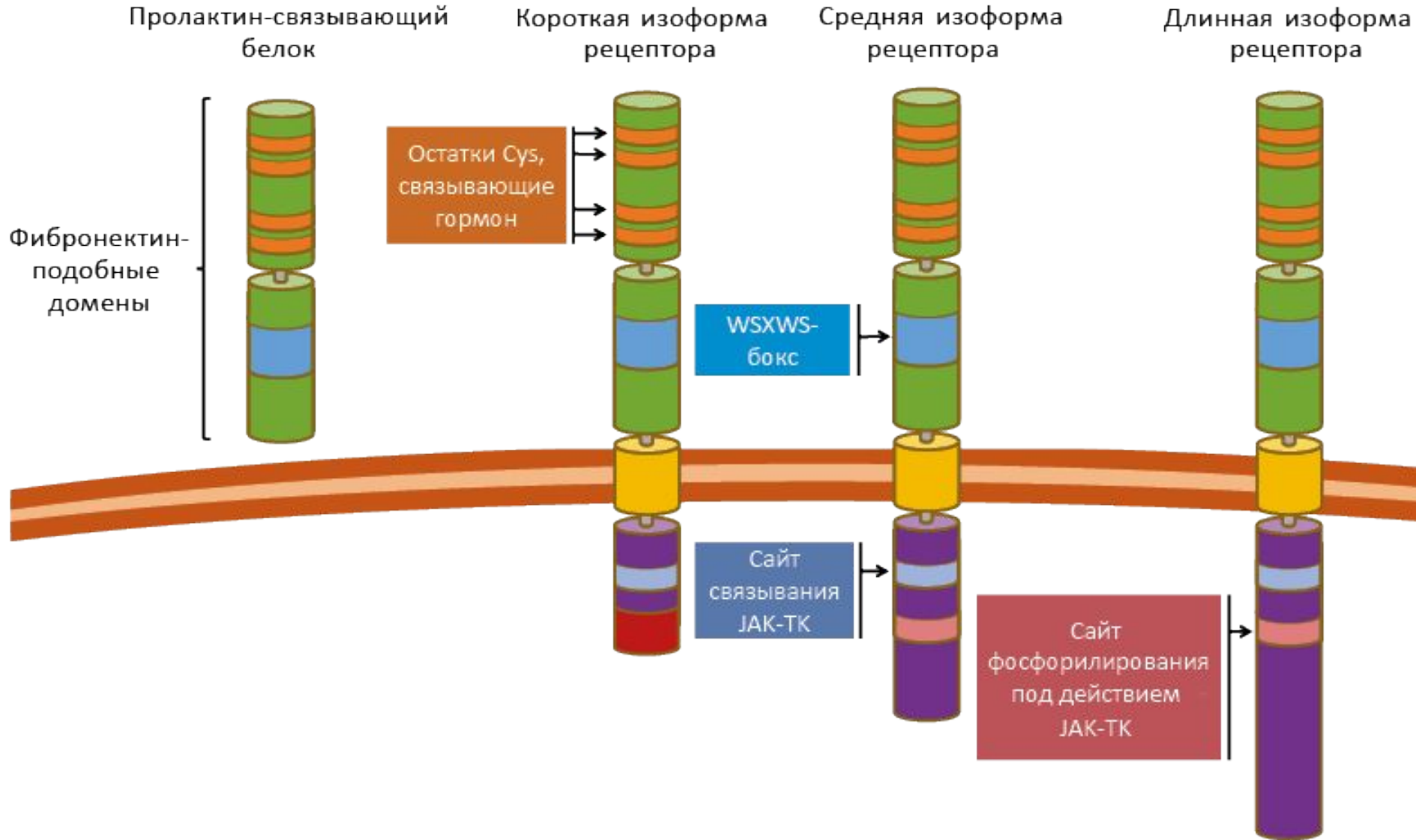
1.2. Рецепторы, ассоциированные с JAK-киназами

К рецепторам, сопряжённым с JAK-киназами относятся три семейства:

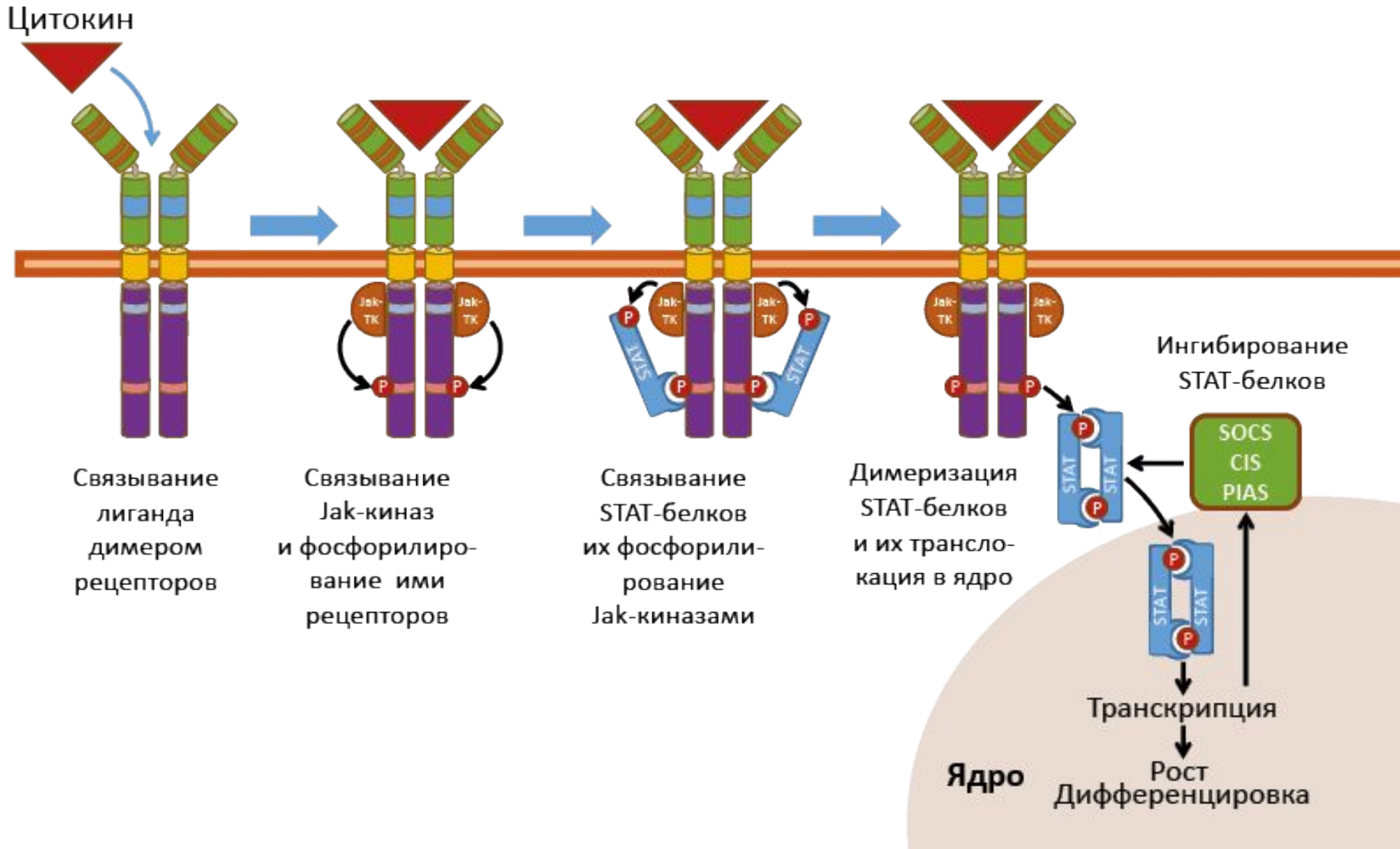
- Семейство рецепторов группы **соматотропина, лептина, эритропоэтина** и интерлейкинов (кроме IL-10);
- Семейство рецепторов интерферонов и IL-10;
- Семейство рецепторов Т- и В-лимфоцитарных антигенов.

1.2. Рецепторы, ассоциированные с JAK-киназами

Структурно каждый мономерный рецептор, ассоциированный с тирозинкиназой класса Janus, состоит из 3 частей



1.2.1. STAT-путь



Кроме того, эти рецепторы также могут передавать сигналы по MAP-киназному и фосфатидилинозитольному путям

2. Рецепторы с ферментативной активностью

Рецепторы, обладающие ферментативной активностью – при взаимодействии лиганда с рецептором активируется внутриклеточная часть (домен) рецептора, имеющий каталитическую (тирозинкиназную или тирозинфосфатазную или гуанилатциклазную) активность. По этому механизму действуют **соматотропин, инсулин, пролактин.**

Рецептор с ферментативной активностью



Часть рецептора, обладающая ферментативной активностью

2.1. Рецепторные тирозинкиназы

Рецепторные тирозинкиназы – трансмембранные белки с ферментативной активностью и одним трансмембранным доменом, связывающие **инсулин, инсулиноподобный фактор роста (ИФР)** и другие ростовые факторы.

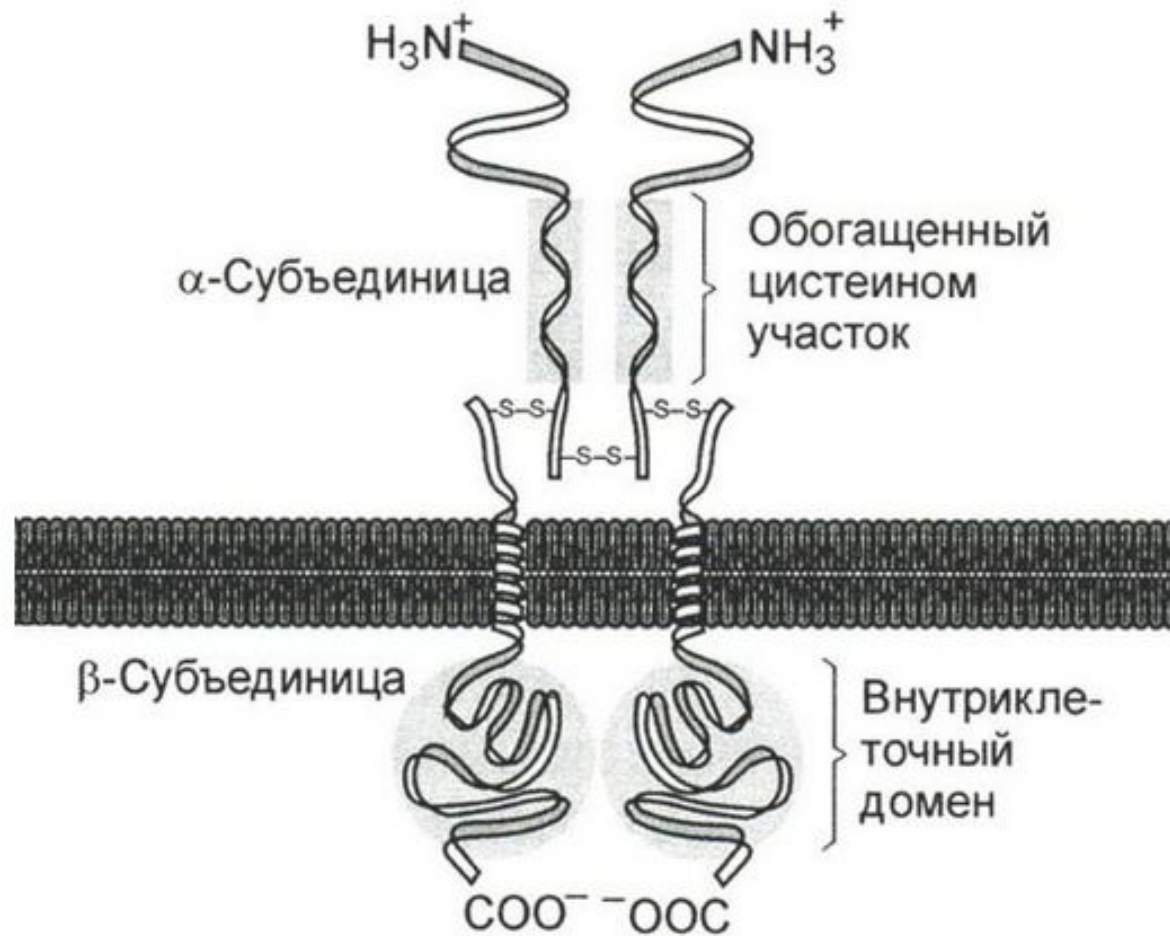
Рецепторные тирозинкиназы димеризуются вокруг лиганда, после чего фосфорилируют друг друга.

Специфичность связывания факторов роста рецепторными тирозинкиназами достигается за счёт **вариабельности внеклеточного домена**, который может содержать:

- Иммуноглобулин-подобные последовательности;
- Богатые цистеином домены фибронектина III;
- Домены, богатые лейцином;
- EGF-подобные домены (подобные эпидермальному фактору роста).

2.1. Рецепторные тирозинкиназы

Рецептор инсулина



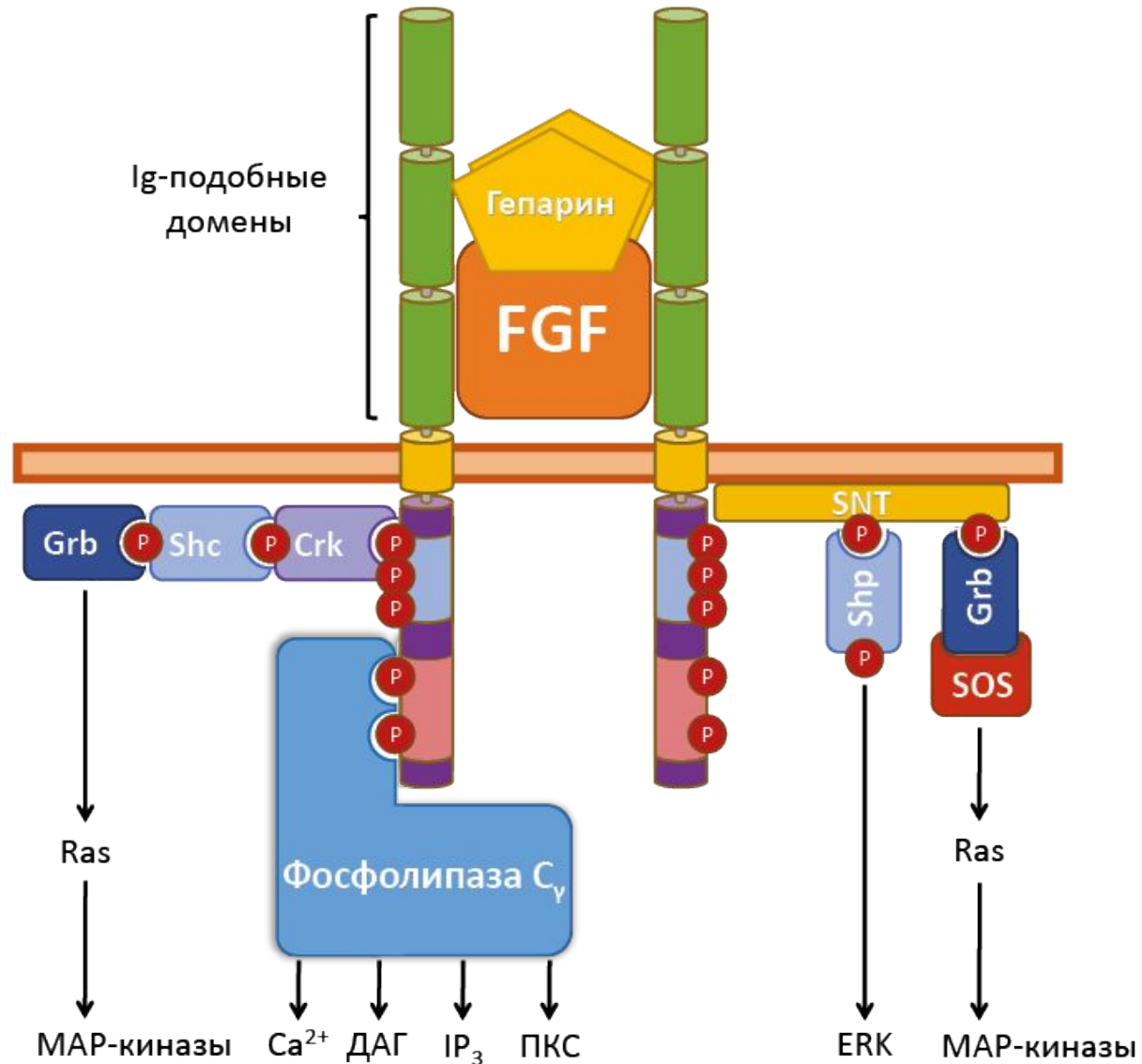
2.1. Рецепторные тирозинкиназы

Передача сигнала рецепторными тирозинкиназами осуществляется по **фосфоинозитидному** (за счёт активации **фосфолипазы C γ**) и **MAP-киназному** каскадам.

Общий механизм передачи сигнала на эти пути заключается в связывании **адапторных белков**, которые после **фосфорилирования тирозинкиназным** доменом рецептора активируют сигнальные каскады.

Особенностью таких белков является наличие SH2 и SH3 доменов, позволяющих взаимодействовать с фосфорилированными остатками тирозина.

2.1. Рецепторные тирозинкиназы



Пути передачи сигнала с рецепторной тирозинкиназой на примере рецептора факторов роста фибробластов (FGF)

2.2. Рецепторные серинтреонинкиназы

Рецепторные серинтреонинкиназы – трансмембранные белки с ферментативной активностью, связывающие димерные лиганды (**активины, ингибины, миостатин**) и состоящие из рецепторов двух типов:

- пары рецепторов с **конститутивной активностью** (рецепторы II типа);
- пары рецепторов с **индуцибельной активностью**, активируемых фосфорилированием (рецепторы I типа).

После связывания димера гормона парой рецепторов II типа они фосфорилируют пару рецепторов I типа, активируя их каталитическую активность.

Рецепторные серинтреонинкиназы преимущественно проводят сигнал по **Smad** и **TAK** путям

2.2.1. Smad-путь

После взаимодействия с димером сигнальной молекулы **рецепторы II типа** активируют **рецепторы I типа**, позволяя тем связать и активировать фосфорилированием **R-Smad (регуляторный Smad)**.

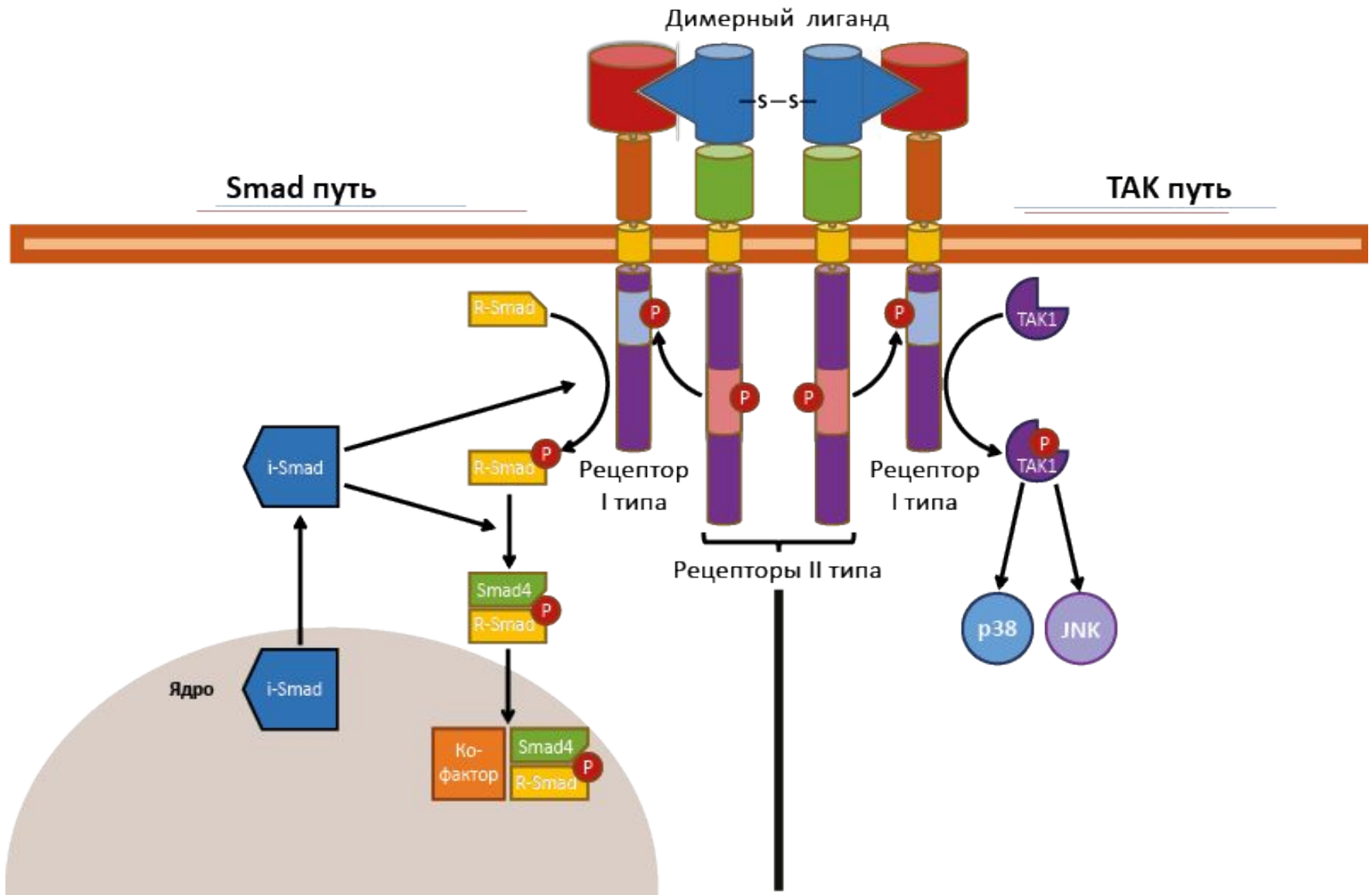
Фосфорилированный R-Smad, объединяясь со **Smad4**, проникает в ядро, где в комплексе с кофакторами воздействует на **гены-мишени** (в т.ч. гены-активаторы MAP-киназного пути).

Для предотвращения гиперактивности Smad-пути в клетке постоянно присутствует белок ингибитор – **i-Smad**, блокирующий фосфорилирование R-Smad и его последующее объединение со Smad4.

2.2.2. TAK-путь

Активированный рецептор фосфорилирует TAK1-киназу (также активируется через рецепторы с доменами смерти), которая активирует JNK-киназу (входит в MAP-каскад) и белок p38, которые отвечают за выживание/гибель клетки.

2.2. Рецепторные серинтреонинкиназы



2.3. Рецепторные гуанилатциклазы

Рецепторные гуанилатциклазы – трансмембранные белки, способные индуцировать синтез цГМФ, связывающие **натрийуретические пептиды, гуанилины и термостабильный бактериальный энтеротоксин.**

Отличительной чертой рецепторов являются система из **3 петель** во внеклеточном домене, образованных дисульфидными связями, и внутриклеточный домен, содержащий примембранный киназа-гомологичный домен и С-концевой гуанилатциклазный домен. Рецепторы с гуанилатциклазной активностью классифицируются на основании входящего в их состав гуанилатциклазного домена (NPR-A, NPR-B, NPR-C). Причём рецептор NPR-C обладает коротким внутриклеточным доменом и существует для связывания избытка сигнального соединения.

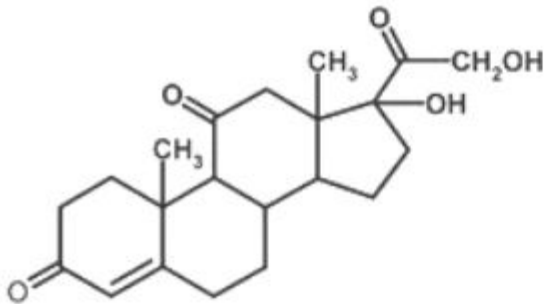
Механизм работы рецепторных гуанилатциклаз заключается в связывании киназогомологичными участками молекул АТФ, что позволяет гуанилатциклазным доменам сблизиться и начать выполнять свою функцию. Однако синтез цГМФ прекращается, как только киназогомологичные домены теряют эту способность.

II. Внутриклеточные рецепторы гормонов

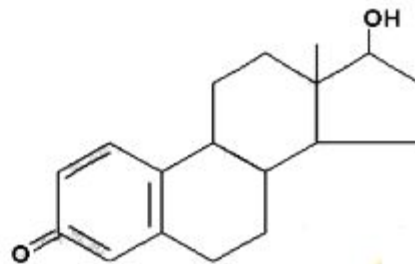
Внутриклеточные рецепторы часто называют **ядерными** по месту выполнения их главной функции. Тем не менее, помимо ядра они могут быть локализованы и связывать свои лиганды в цитоплазме. Однако цитоплазматические рецепторы тоже перемещаются в ядро после связывания лиганда.

Их лигандами выступают **жирорастворимые молекулы**, такие как **стероидные и тиреоидные гормоны**. Они легко проникают через клеточные мембраны и попадают внутрь клетки путем простой диффузии.

Стероидные гормоны

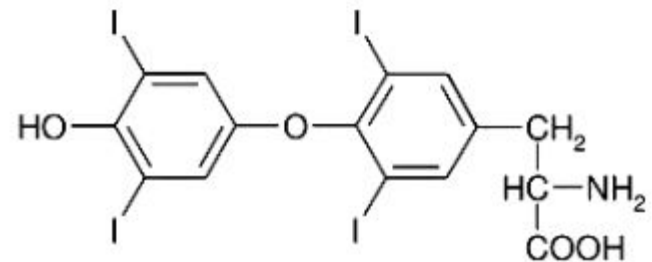


глюкокортикоиды
(кортизол)



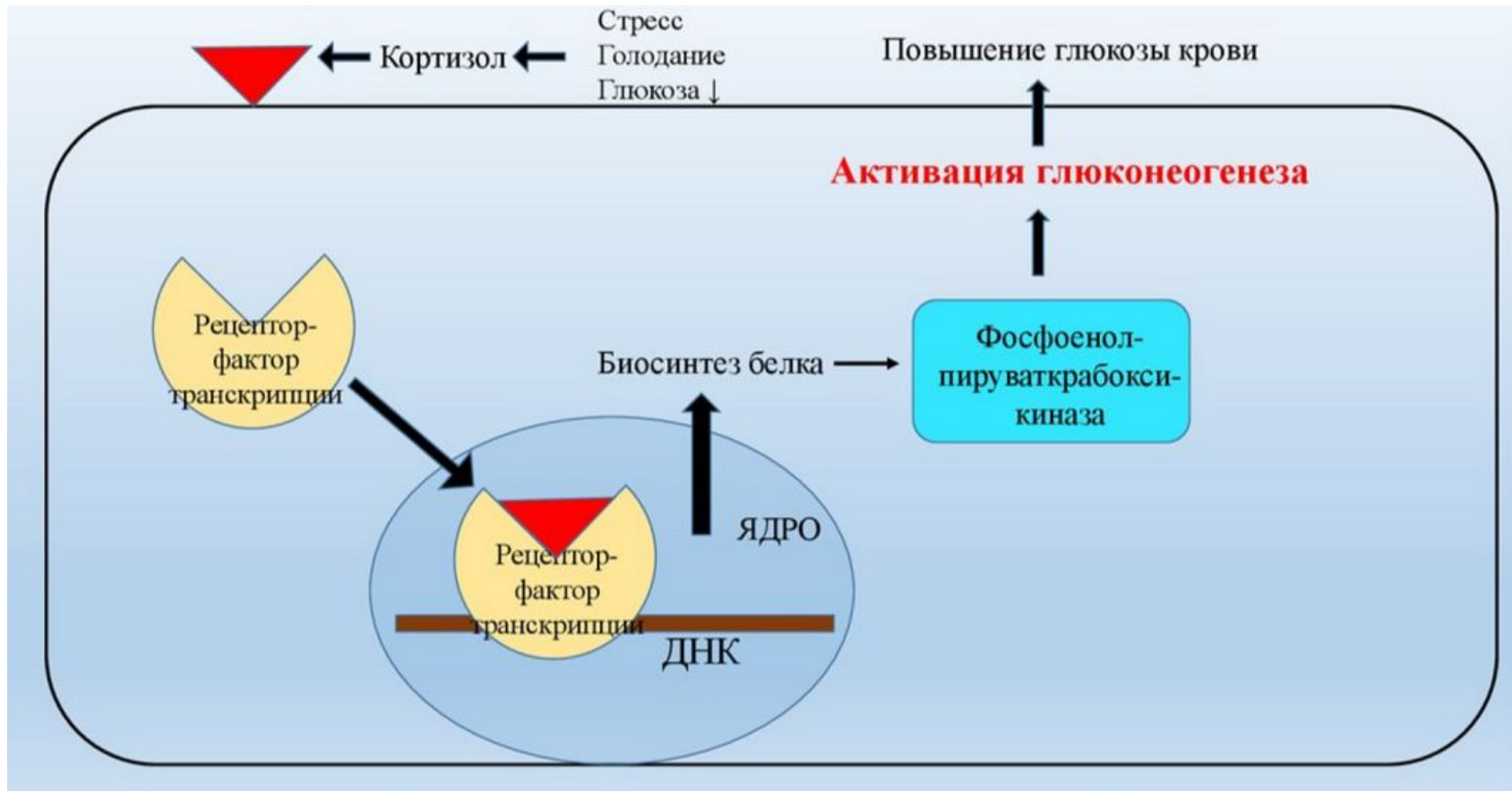
эстрогены
(эстрадиол)

Тиреоидные гормоны



II. Внутриклеточные рецепторы гормонов

Механизм передачи сигнала через внутриклеточные рецепторы на примере кортизола:



Активация экспрессии генов является **более медленной** (в течение часов) реакцией, чем воздействие на уже существующие сигнальные белки, поэтому большинство реакций, вызываемых внутриклеточными рецепторами, имеют долгосрочный характер.

II. Внутриклеточные рецепторы гормонов

Активированные внутриклеточные рецепторы контролируют экспрессию **генов**; они связываются со специальными последовательностями на ДНК, известными как **гормон-чувствительные элементы (HRE, hormone response elements)** и запускают или подавляют экспрессию соседних генов путем соответствующих изменений активности транскрипционных комплексов.

В дополнение, **лиганд-связывающие домены** этих рецепторов (**LBD, ligand binding domain**) контролируют ремоделирование хроматина за счет модификаций составляющих его белков, в основном регулируя ацетилирование гистонов.

Спасибо за внимание