Передача гормонального сигнала через мембрану

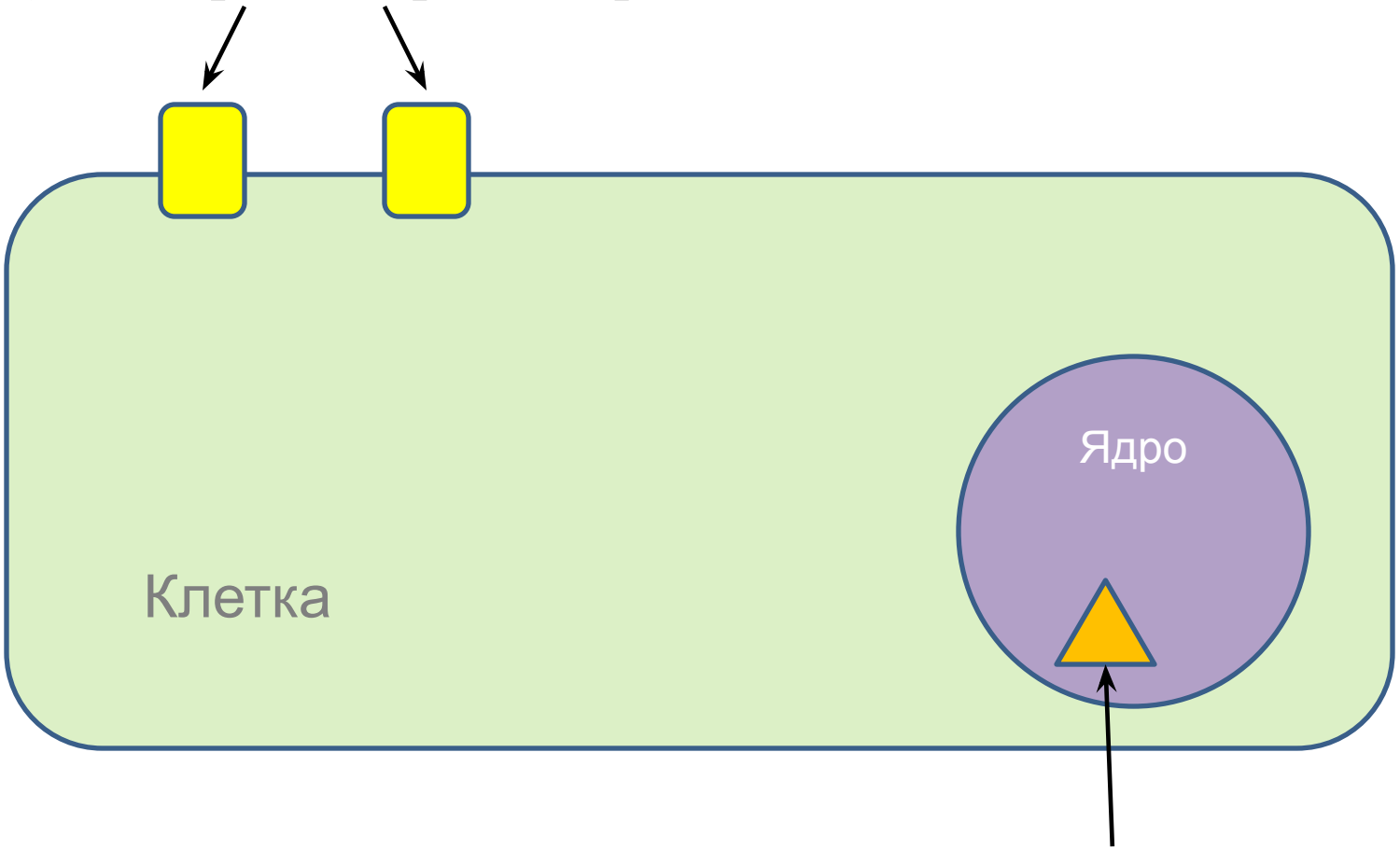
Подготовил студент 1 курса магистратуры
Факультета Микробиологии и Биотехнологии

Оспенников Ю.В.

Рецепторы гормонов

<u>По расположению рецепторы разделяют на:</u>

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 **конформациии**, 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

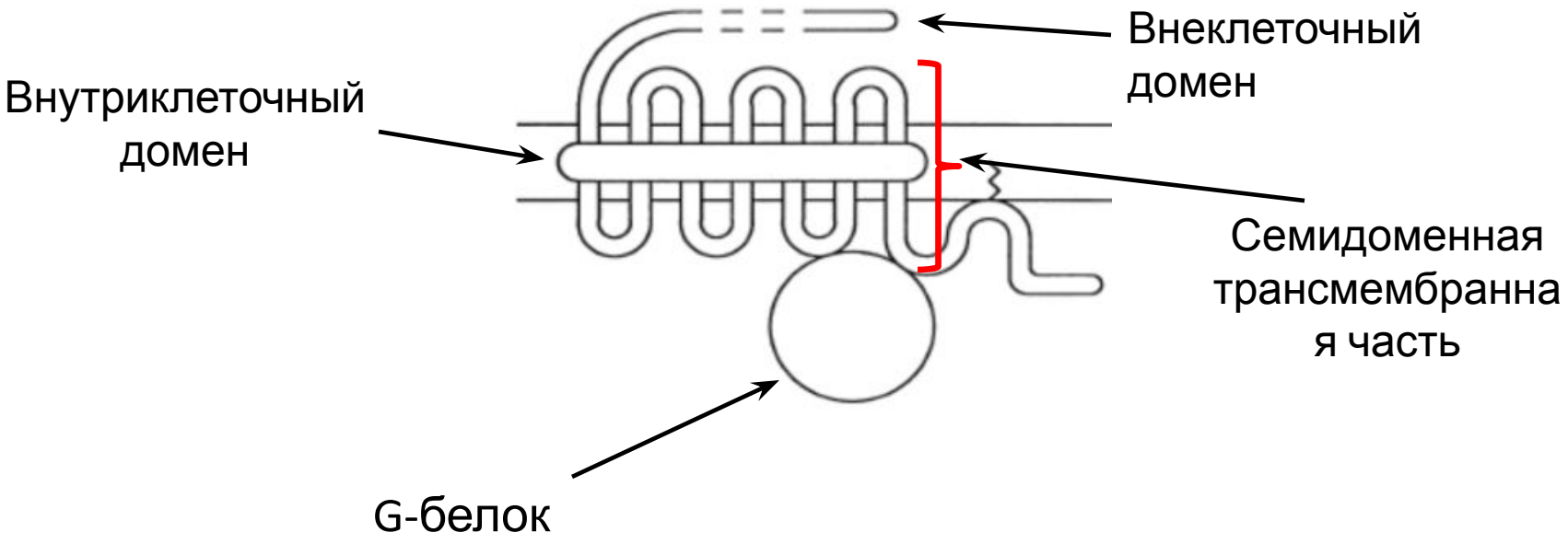
Рецепторы без ферментативной активности – подтип трансмембранных рецепторов, которым для воздействия на каскад **вторичных мессенджеров** необходимо активировать или связать цитоплазматический или мембранный **фермент**.

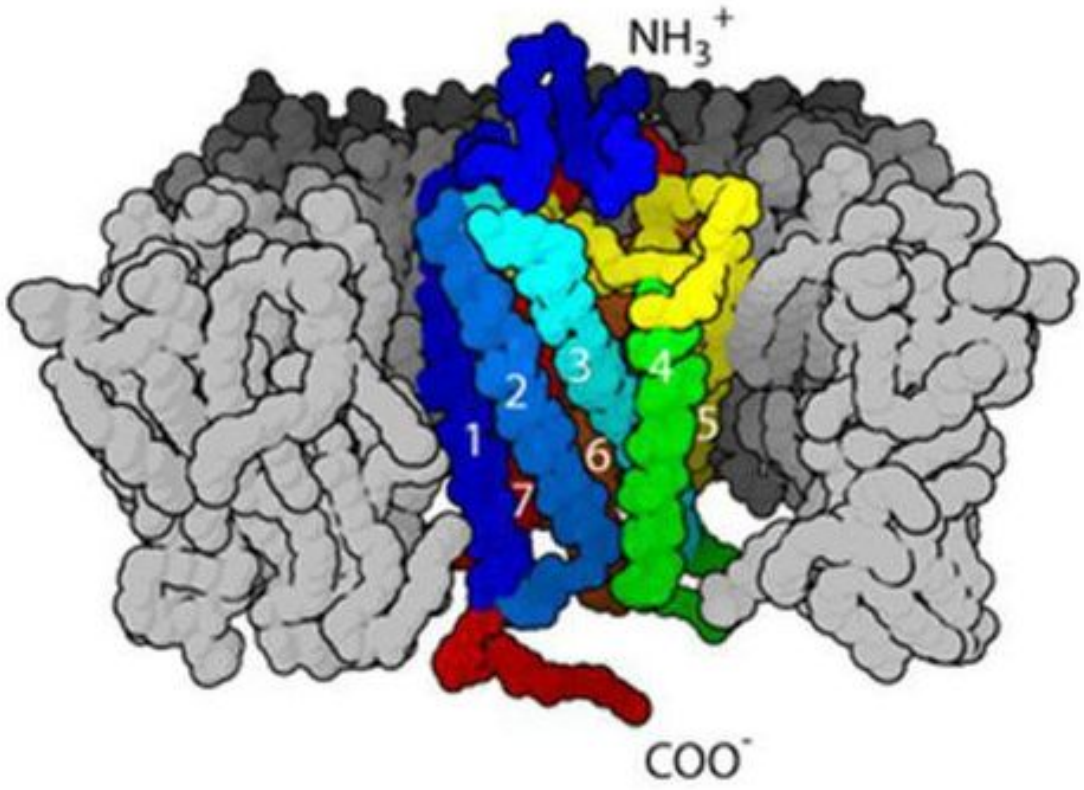
После активации рецепторы запускают несколько сигнальных путей, однако лишь один из них является доминирующим, в то время как остальные играют второстепенные роли, например, обеспечивая перекрёстное взаимодействие между рецепторами.

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

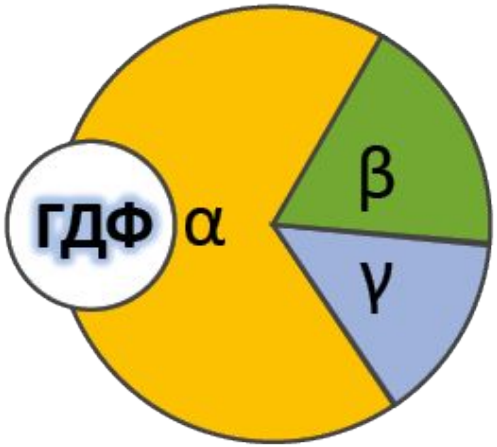
1.1.Рецепторы, ассоциированные с G-белками

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 βγ-субъединицы.

Далее до гидролиза ГТФ α-субъединица успевает осуществить свою специфическую функцию, а после – вновь объединяется с βγ-субъединицами с образованием исходного G-белка

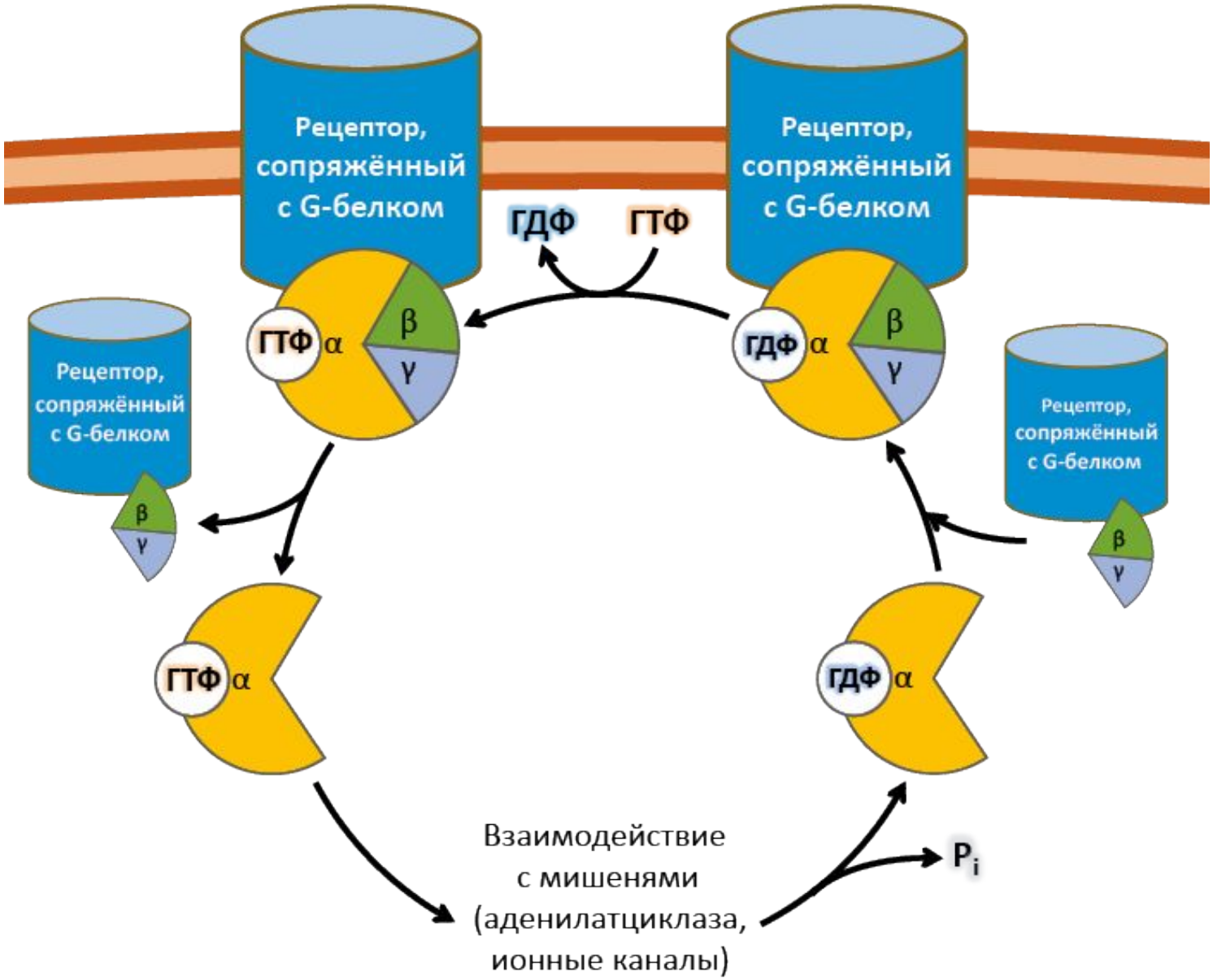


Схема действия G-белка

1.1.Рецепторы, ассоциированные с G-белками

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

1) Аденилатциклазная система;

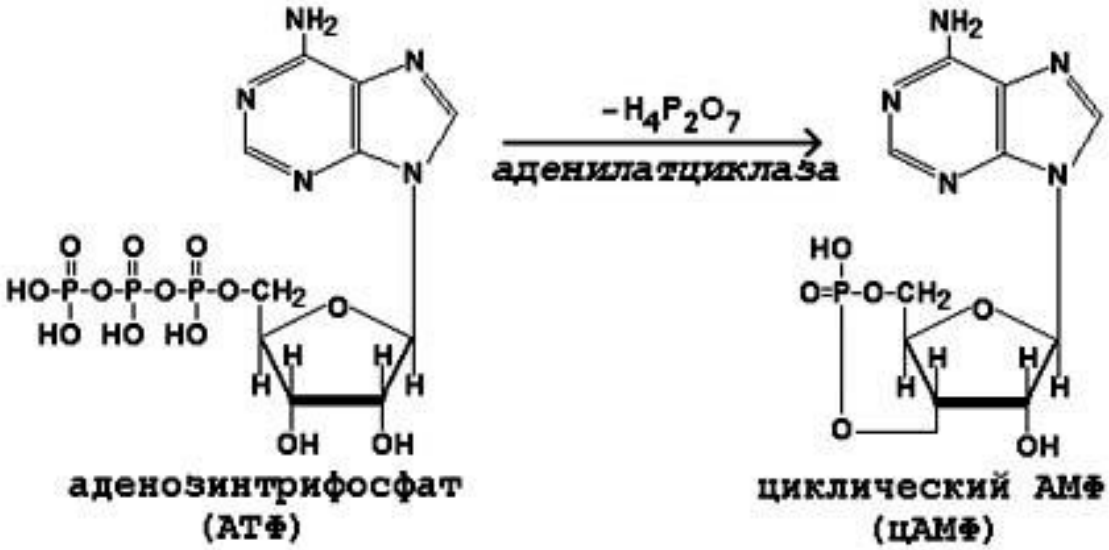
2) Инозитолфосфатная система (фосфоинозитидный путь)

1.1.1.Аденилатциклазная система

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

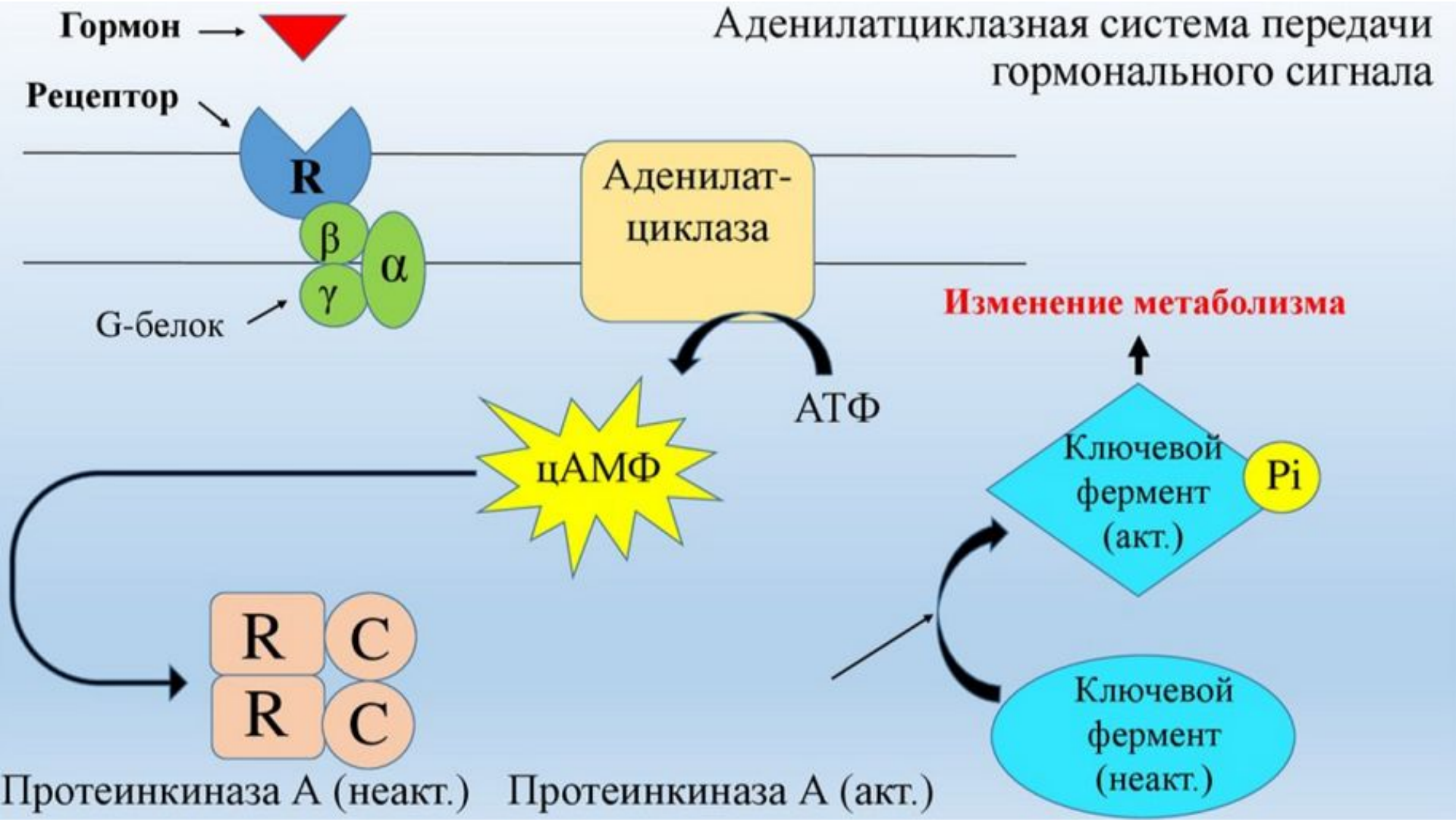
К гормонам, использующим аденилатциклазную систему относятся например:

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



1.1.1.Аденилатциклазная система

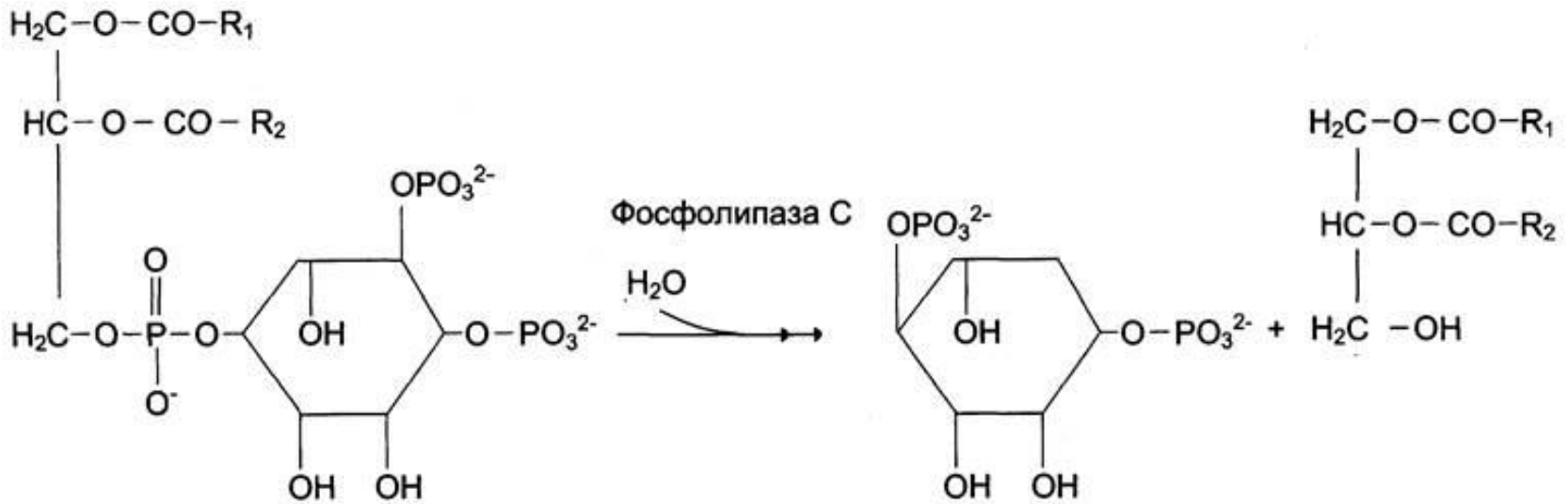
1.1.1.Аденилатциклазная система



1.1.2.Инозитолфосфатная система

Эта система связана с активацией фермента **фосфолипазы Cβ**. Субстратом этого фермента является **фосфотидилинозитолбифосфат ($ФИФ_2$).**

Вторичными мессенджерами в этой системе являются **инозитолтрифосфат ($ИФ_3$)**, **диацилглицерол (ДАГ)** и **Ca^{2+}.**



Фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат ($ФИФ_2$)

Инозитол 1,4,5-трифосфат ($ИФ_3$)

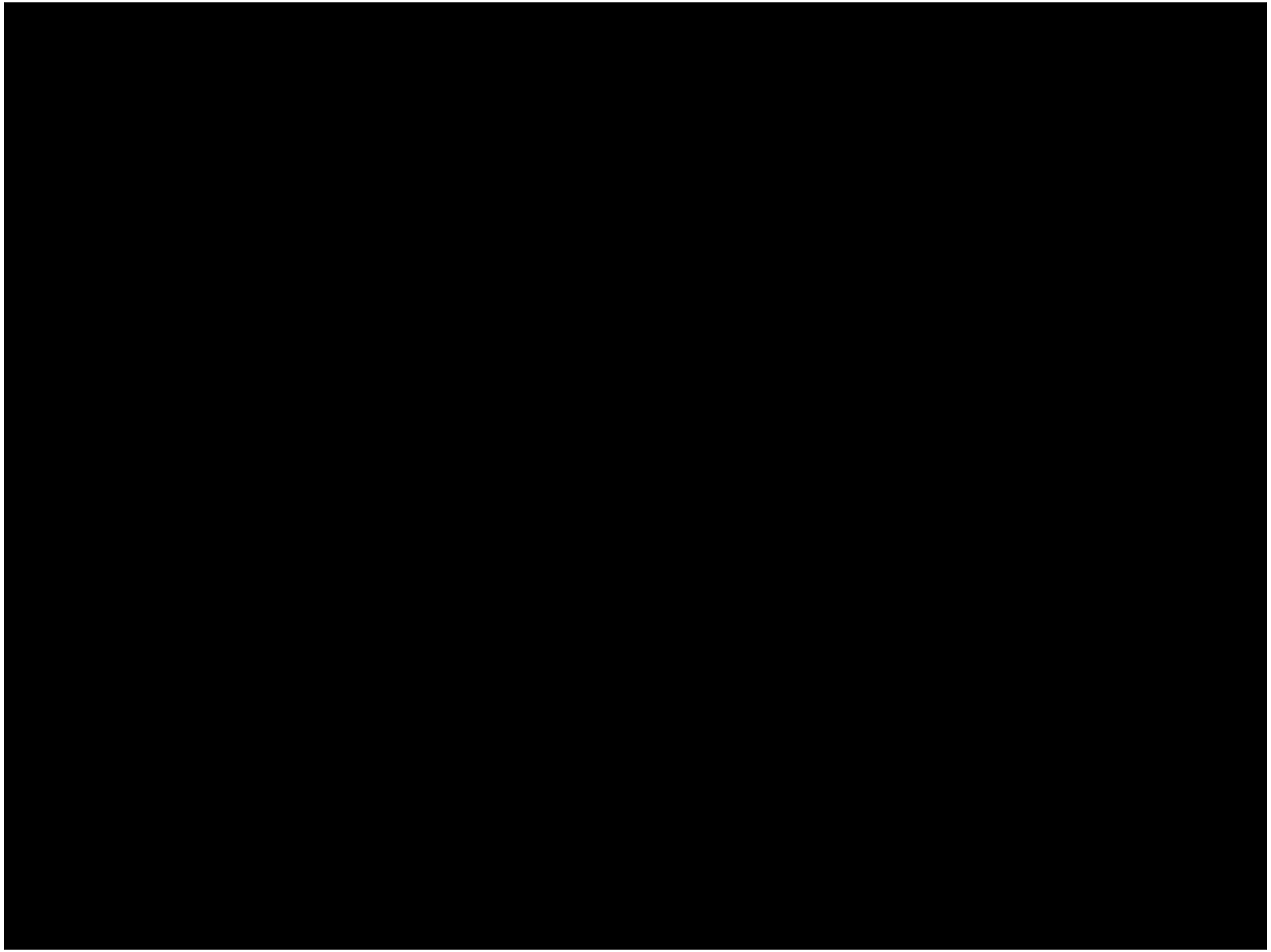
Диацилглицерол (ДАГ)

1.1.2.Инозитолфосфатная система

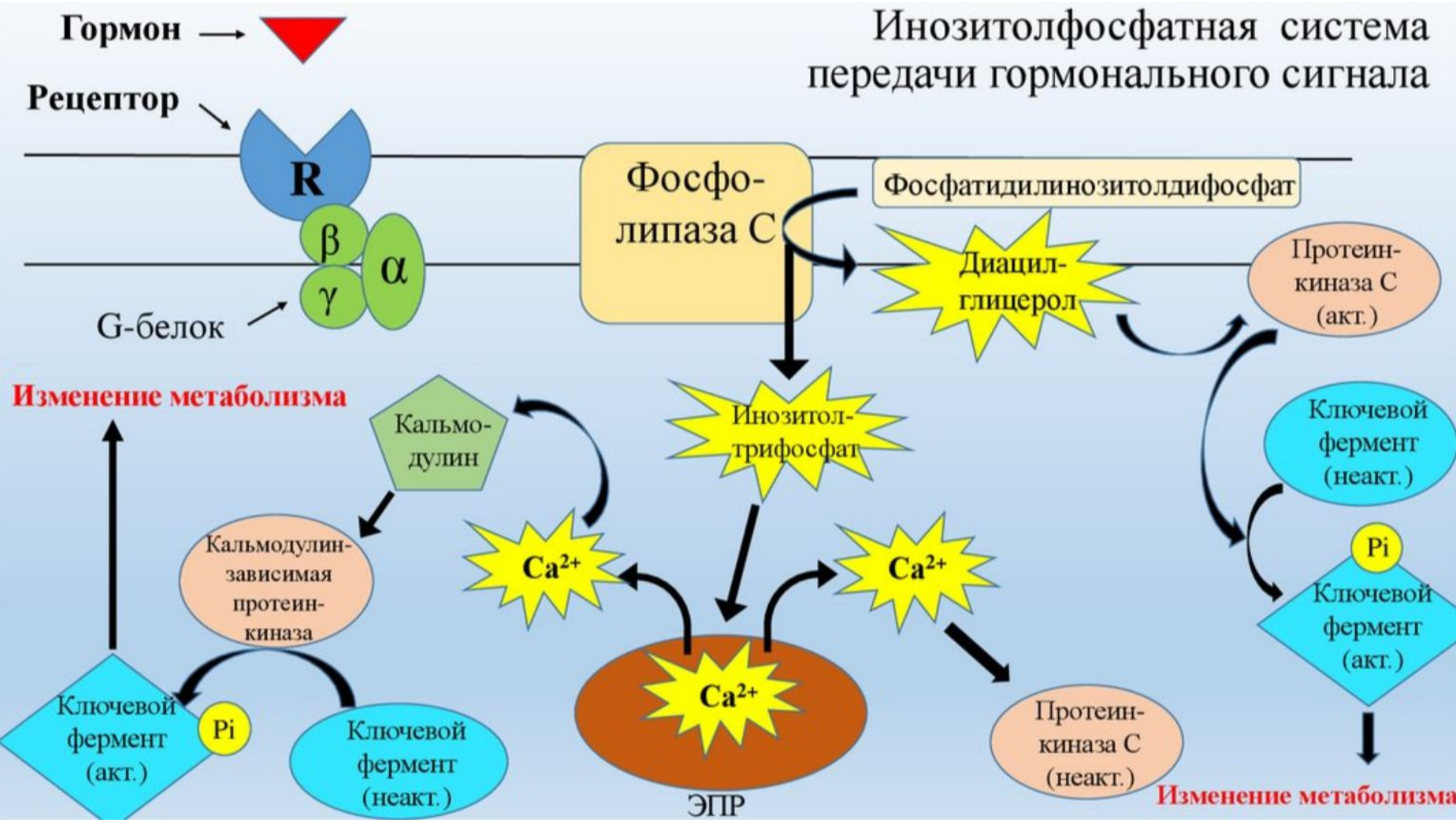
Гормоны, использующие инозитолфосфатную систему:

- 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

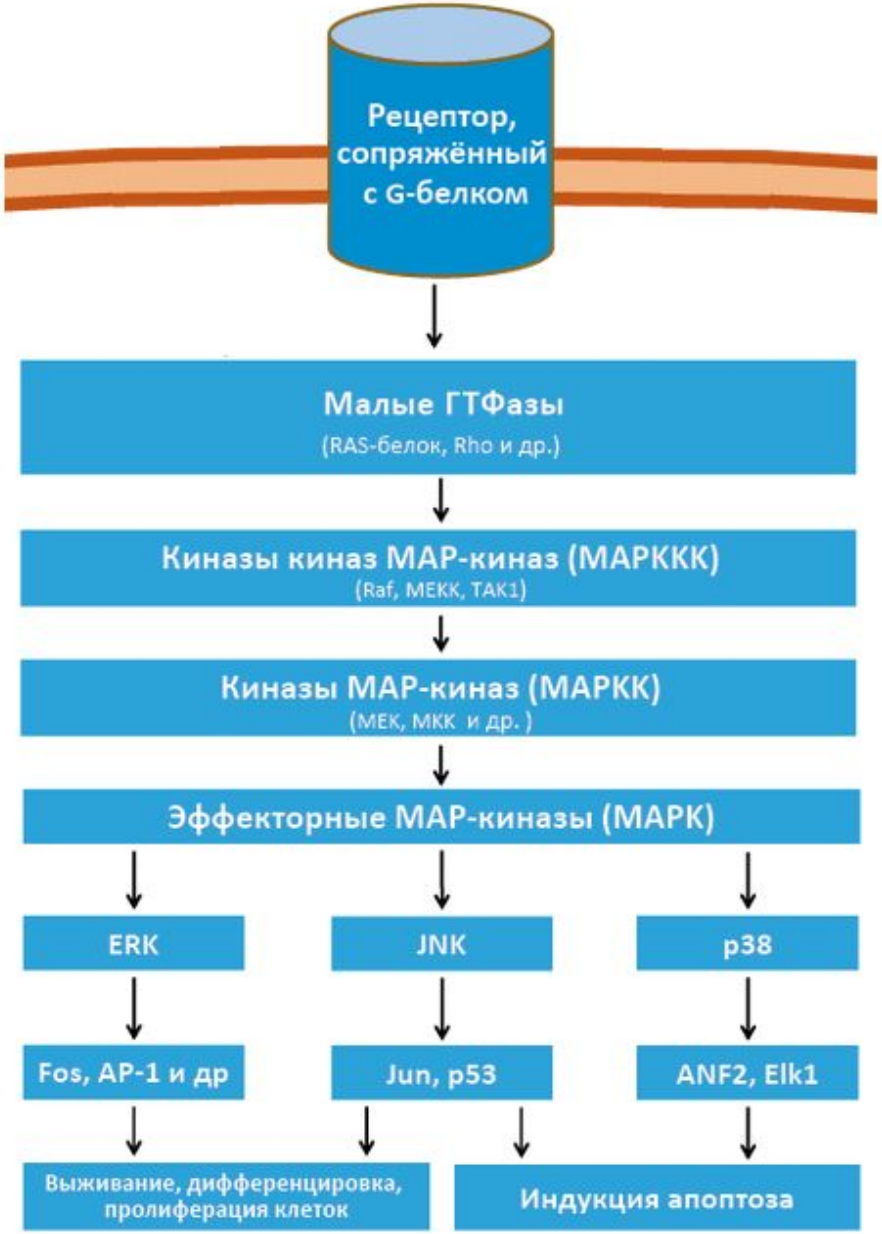
Помимо указанных выше, для рецепторов, сопряженных с G-белками, существует важный дополнительный сигнальный путь – **каскад митоген-активируемых протеинкиназ (MAP-киназ)**, регулирующих выживание, дифференцировку и апоптоз клеток.

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 (МАРККК**). Те, в свою очередь, активируют **киназы MAP-киназ (МАРКК),** которые запускают эффекторные **MAP-киназы (МАРК)**.

Далее МАРК 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 (Jak-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 Jak-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.

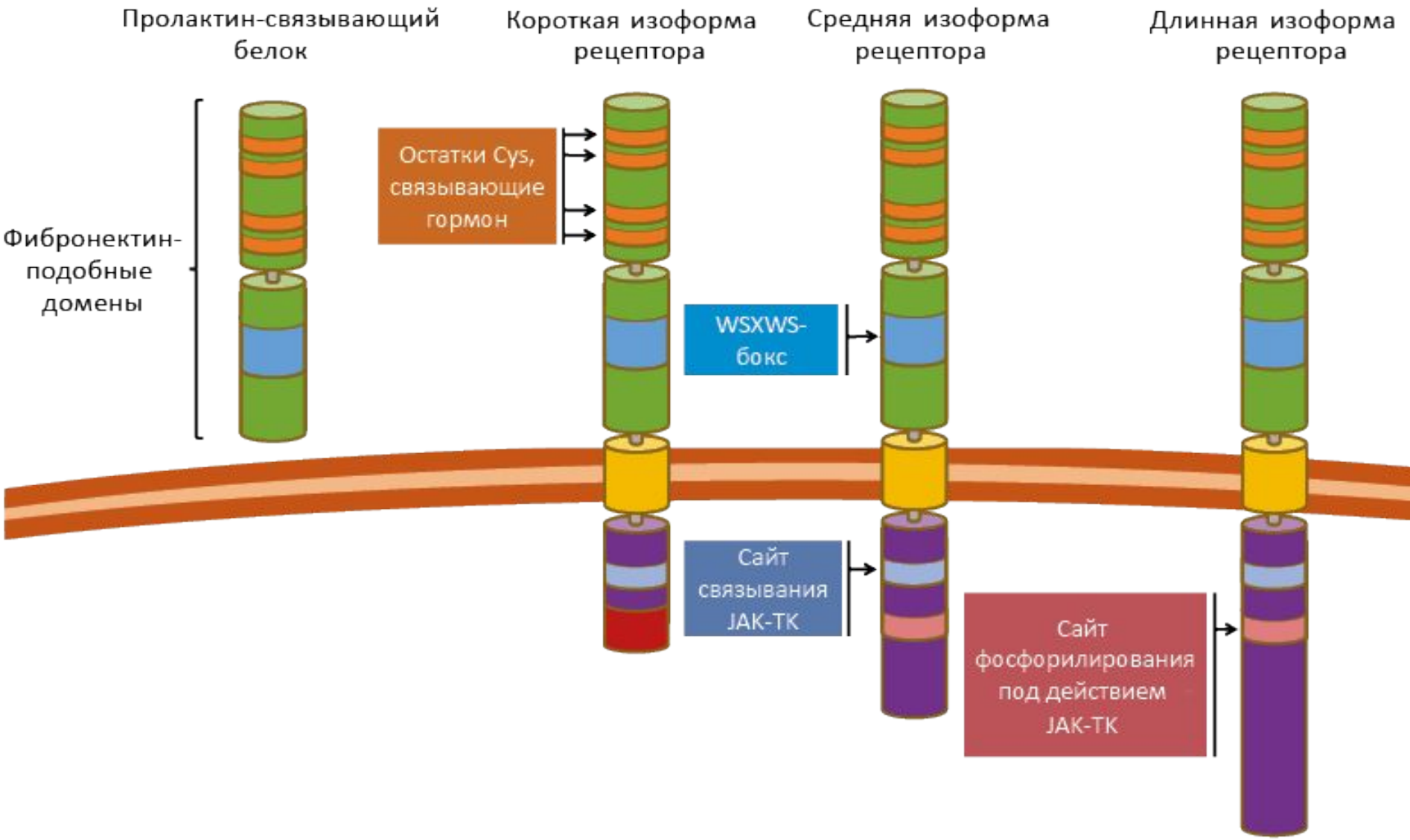
1.2. Рецепторы, ассоциированные с JAK-киназами

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

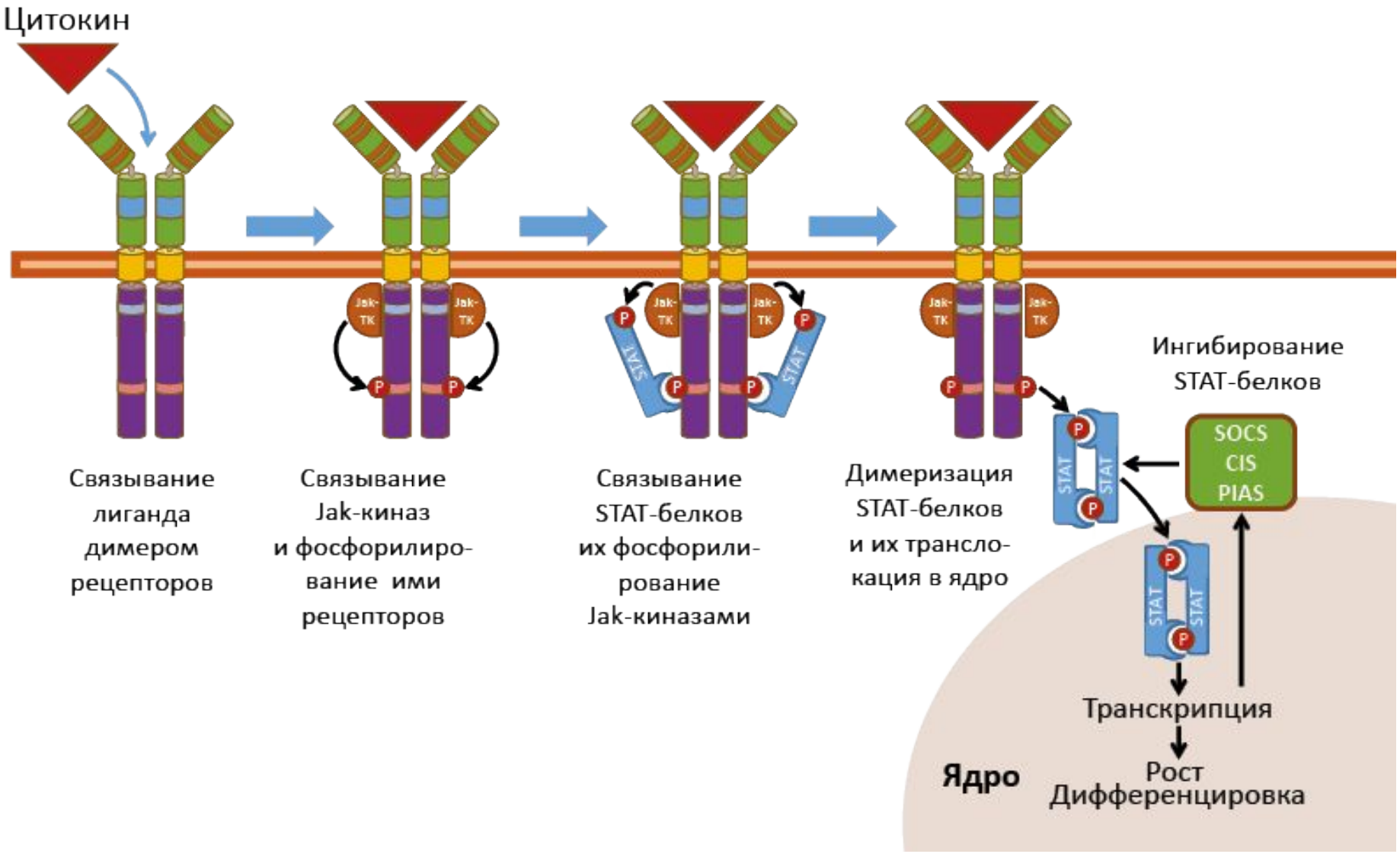
- Семейство рецепторов группы **соматотропина**, **лептина**, **эритропоэтина** и интерлейкинов (кроме IL-10);
- Семейство рецепторов интерферонов и IL-10;
- Семейство рецепторов Т- и В-лимфоцитарных антигенов.

1.2. Рецепторы, ассоциированные с JAK-киназами

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



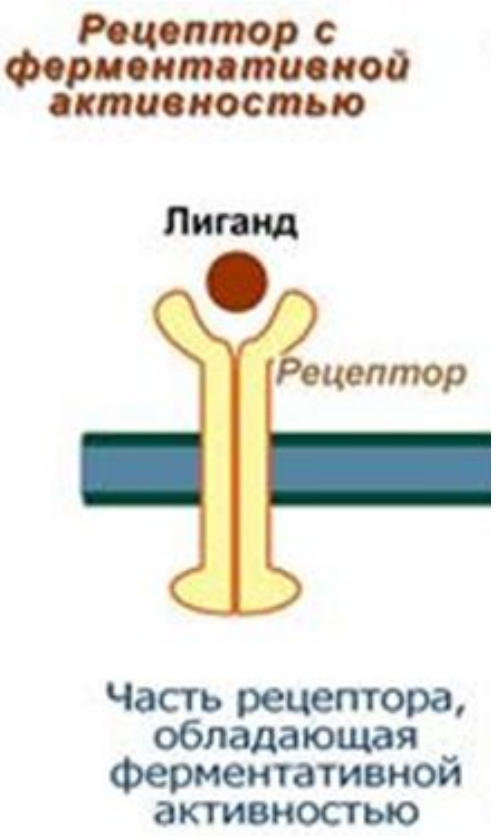
1.2.1. STAT-путь



Кроме того, эти рецепторы также могут передавать сигналы по МАР-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**.



2.1. Рецепторные тирозинкиназы

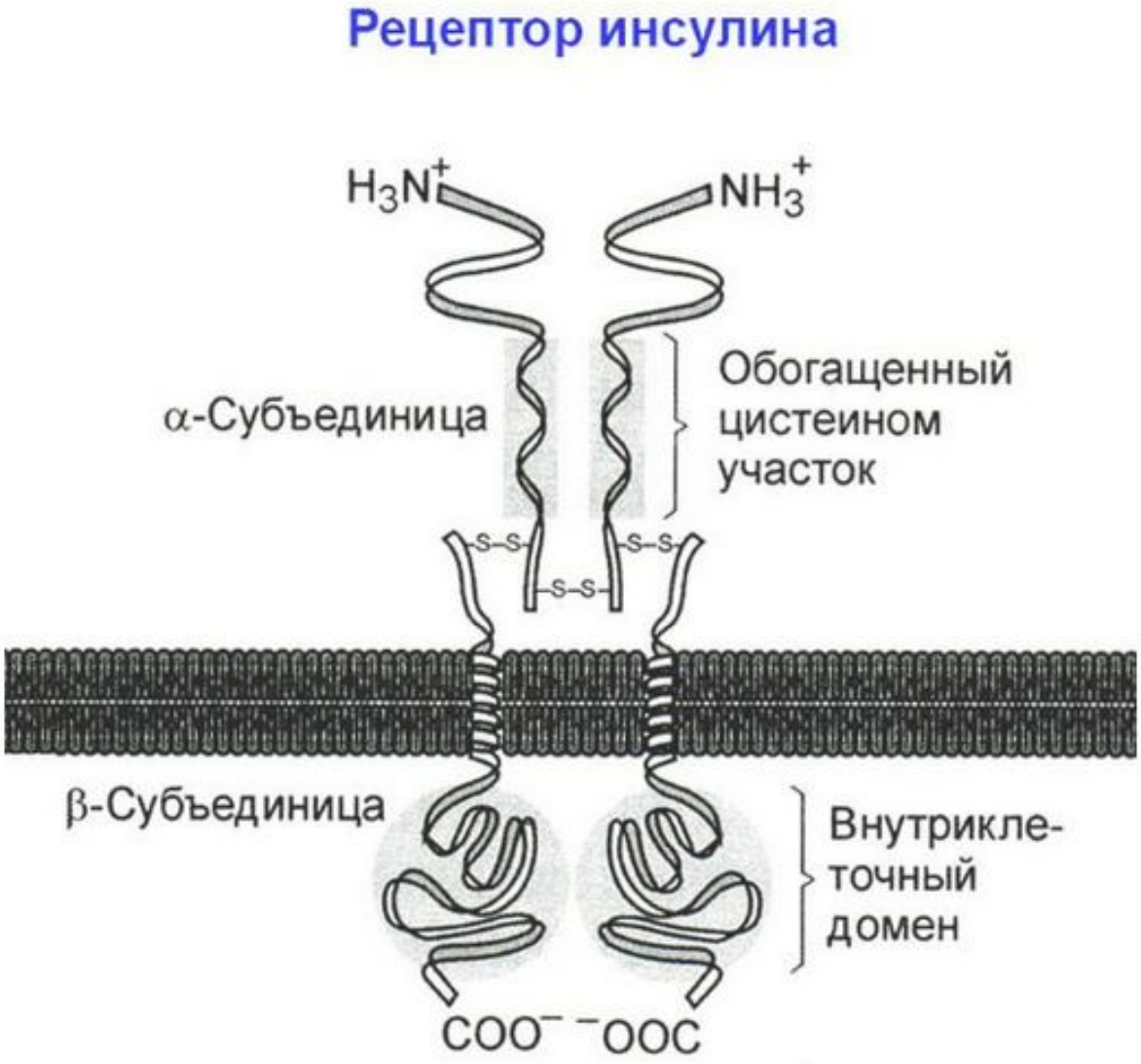
Рецепторные тирозинкиназы – трансмембранные белки с ферментативной активностью и одним трансмембранным доменом, связывающие **инсулин, инсулиноподобный фактор роста (ИФР)** и другие ростовые факторы.

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



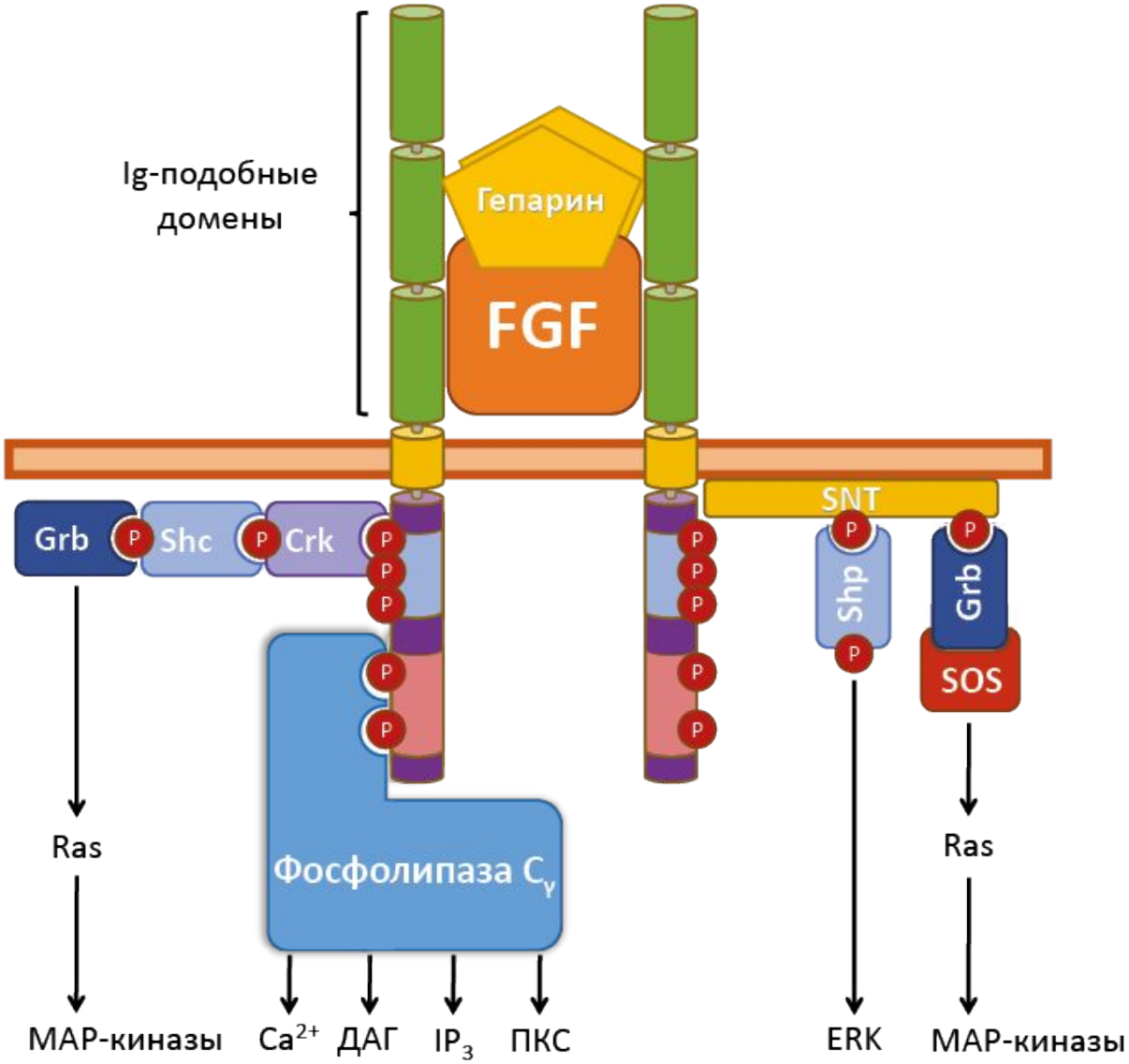
2.1. Рецепторные тирозинкиназы

Передача сигнала рецепторными тирозинкиназами осуществляется по **фосфоинозитидному** (за счёт активации **фосфолипазы Cγ**) 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 тирозинкиназы 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**).

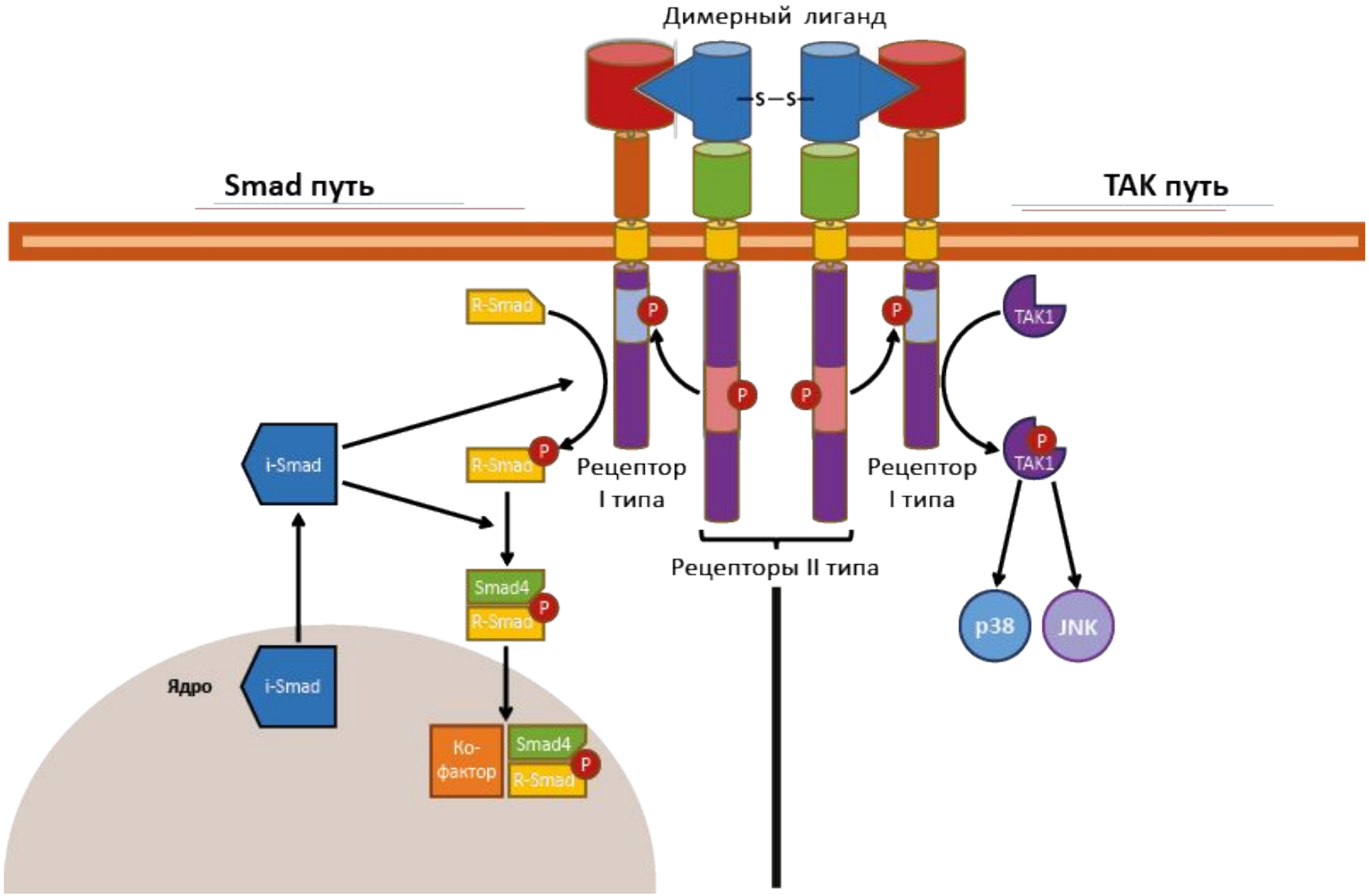
Фосфорилированный R-Smad, объединяясь со **Smad4**, проникает в ядро, где в комплексе с кофакторами воздействует на **гены-мишени** (в т.ч. гены-активаторы MAP-киназного пути).

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.

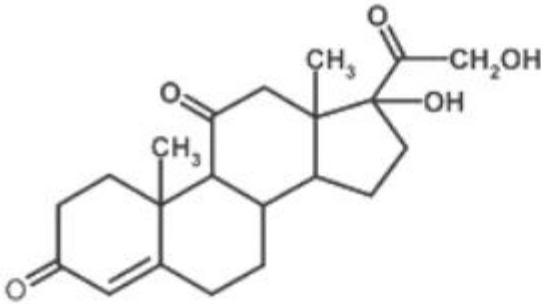
Механизм работы рецепторных гуанилатциклаз заключается в связывании киназогомологичными участками молекул АТФ, что позволяет гуанилатциклазным доменам сблизиться и начать выполнять свою функцию. Однако синтез цГМФ прекращается, как только киназогомологичные домены теряют эту способность.

II.Внутриклеточные рецепторы гормонов

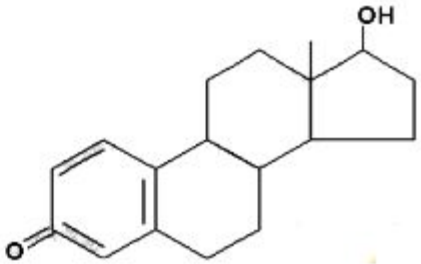
Внутриклеточные рецепторы часто называют **ядерными** по месту выполнения их главной функции. Тем не менее, помимо ядра они могут быть локализованы и связывать свои лиганды в цитоплазме. Однако цитоплазматические рецепторы тоже перемещаются в ядро после связывания лиганда.

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

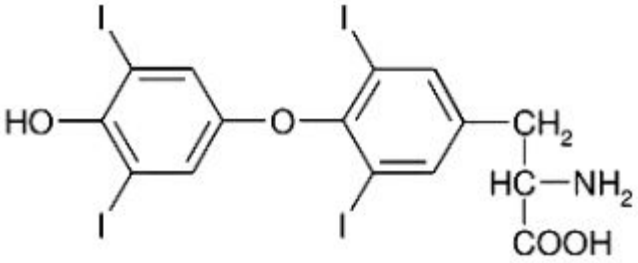


глюкокортикоиды
(кортизол)



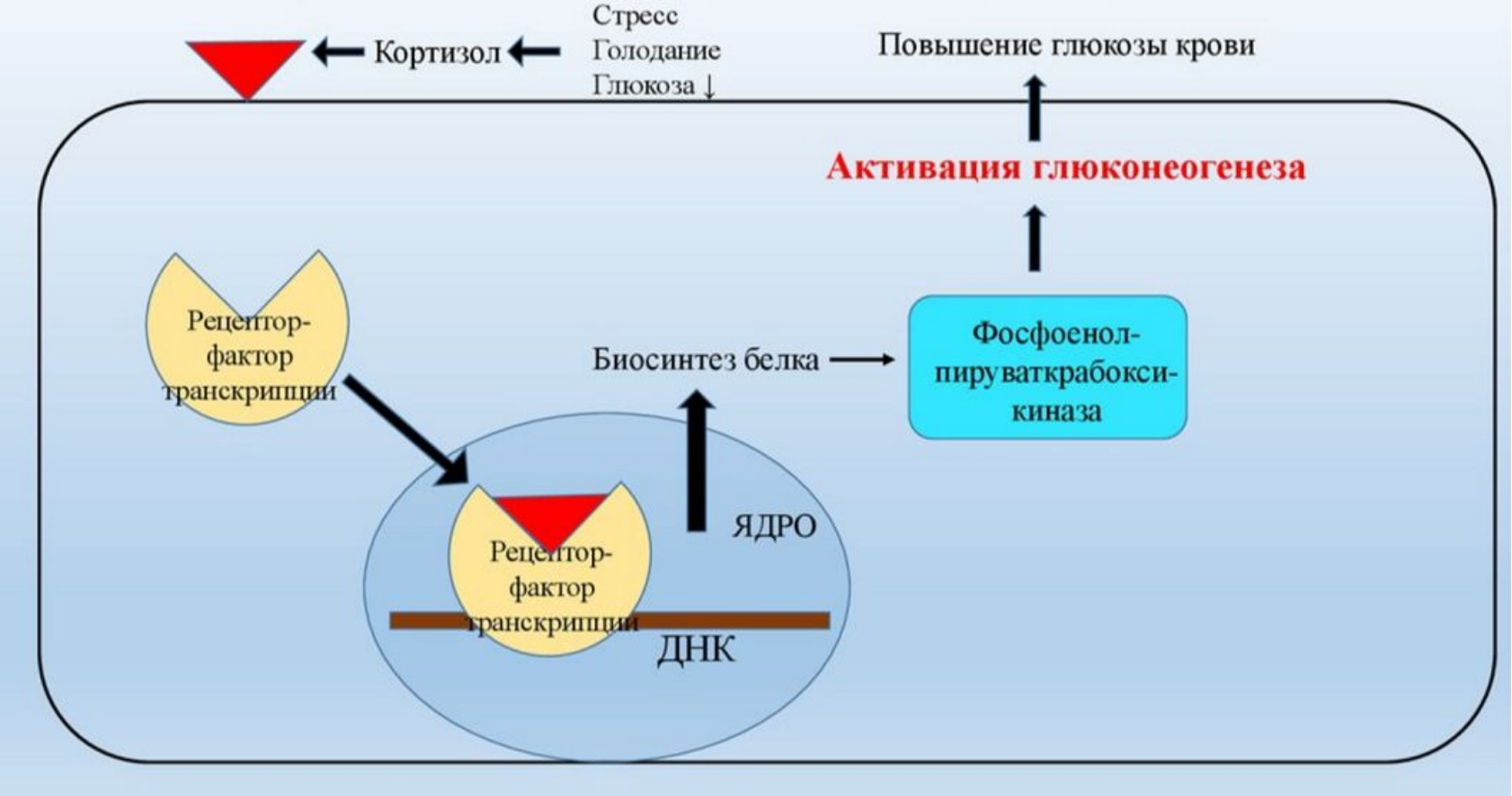
эстрогены
(эстрадиол)

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