

8. ГОРМОНАЛЬНАЯ СИГНАЛИЗАЦИЯ И РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССОВ В КЛЕТКЕ

8.1. Гормоны

Одни из наиболее важных первичных сигнальных молекул – гормоны – вырабатываются клетками специальных дифференцированных тканей. Эти ткани называются эндокринными железами. Большинство эндокринных желез развивается из эпителиальных клеток. Некоторые типы эндокринных клеток возникают из ганглионарной пластинки (нервного гребня) при эмбриогенезе. Гормон-продуцирующие клетки присутствуют в различных тканях. Локальное повышение концентрации отдельных гормонов по сравнению с концентрацией в плазме крови служит необходимым условием протекания специфических процессов в клетке и организме.

Гормоны – это биологически активные вещества, синтезируемые специализированными клетками и железами внутренней секреции, поставляемые кровью в другие органы и ткани, где оказывают регулирующее влияние на обмен веществ и физиологические функции. Гормоны характеризуются следующими общими биологическими признаками:

1. Специфичностью действия.
2. Высокой биологической активностью (эффект проявляется в присутствии чрезвычайно малых концентраций гормона (10^{-11} – 10^{-6} моль/л)).
3. Секретируемостью.
4. Дистанционностью действия.
5. Кратковременностью действия.

Гормоны классифицируют по различным признакам. По химической природе гормоны делят на 3 крупные группы (рис. 95).

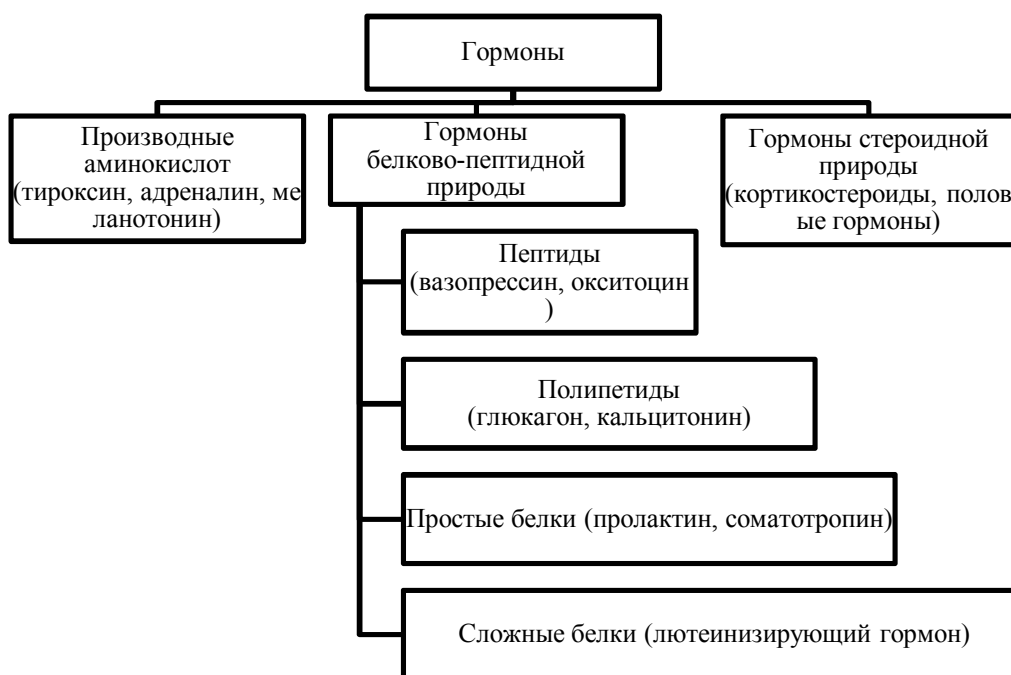


Рис. 95. Классификация гормонов по химической природе

По механизму действия различают две группы гормонов:

1. Гормоны медленного действия, связывающиеся с внутриклеточными рецепторами (эстрогены, андрогены, тиреоидные гормоны, кортикостероиды);

2. Гормоны быстрого или мгновенного действия, связывающиеся с поверхностными рецепторами (вазопрессин, адренотропный гормон).

Существует другая классификация гормонов по механизму действия. Здесь выделяют три группы:

1. Гормоны мембранно-цитозольного механизма, которые регулируют активность ферментов через циклазы, цАМФ, цГМФ, протеинкиназы или ионы кальция (гормоны гипоталамуса, гипофиза, поджелудочной и паращитовидной желез, тиреокальцитонин щитовидной железы).

2. Гормоны цитозольного механизма, которые промотируют синтез ферментов в ядре и рибосомах (кортикостероиды, андрогены, эстрогены и гестагены).

3. Гормоны мембранного механизма, которые изменяют проницаемость мембран для определенных субстратов (глюкозы, аминокислот и некоторых ионов), например инсулин.

В зависимости от дальности действия гормоны классифицируют: на вещества местного действия (секретин, гастрин, простагландин); вещества нейрогуморального действия (серотонин, гистамин, ацетилхолин).

В зависимости от места синтеза выделяют гормоны центральных эндокринных желез (гормоны гипоталамуса – либерины, статины, вазопрессин, окситоцин; гормоны гипофиза – соматотропный гормон, аденокортикотропный гормон, тиреотропный гормон, гонадотропные гормоны; гормоны эпифиза – мелатонин, аденогломерулотропин) и гормоны периферических желез (гормоны щитовидной и паращитовидной железы – тироксин, тиреокальцитонин, паратгормон; гормоны тимуса – тимозин; гормоны поджелудочной железы – инсулин, глюкагон; гормоны надпочечников – минералокортикоиды, глюкокортикоиды, андрогены, эстрогены; гормоны половых желез – тестостерон, эстрадиол; гормоны мозгового вещества надпочечников – адреналин, норадреналин; гормоны желтого тела – прогестерон, релаксин).

В особую группу выделяют вещества, обладающие гормональным действием, но вырабатываемые не железами внутренней секреции, а специализированными клетками некоторых тканей. Такие вещества называются тканевыми гормонами. К тканевым гормонам можно отнести гормоны пищеварительного тракта (гастрин, секретин, панкреозимин), ренин, вырабатываемый юкстагломерулярным аппаратом почек, полипептид брадикинин, образуемый многими клетками, гистамин, возникающий в коже при различных раздражениях, и т.д.

В зависимости от биологических функций гормоны можно разделить на пять групп:

1) регулирующие обмен белков, жиров и углеводов (инсулин, глюкагон, адреналин, глюкокортикоиды);

2) регулирующие водно-солевой, минеральный обмен (минералокортикоиды, вазопрессин, паратгормон, тиреокальцитонин);

3) регулирующие энергетический обмен (тироксин, триодтиронин, адреналин);

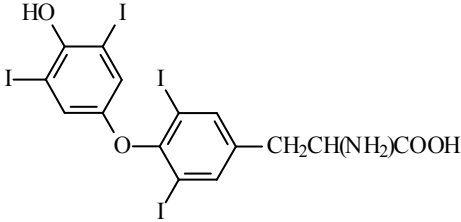
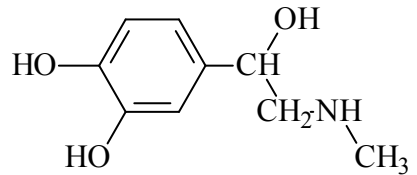
4) регуляторы репродуктивных функций организма (половые гормоны (андрогены, эстрогены), окситоцин, пролактин, гестагены);

5) регуляторы функций эндокринных желез (тропные гормоны гипофиза (соматотропный гормон, тиреотропный гормон, лютеонизирующий гормон)).

Основные гормоны и регулируемые ими процессы показаны в табл. 2.

Таблица 2

Основные гормоны и их действие

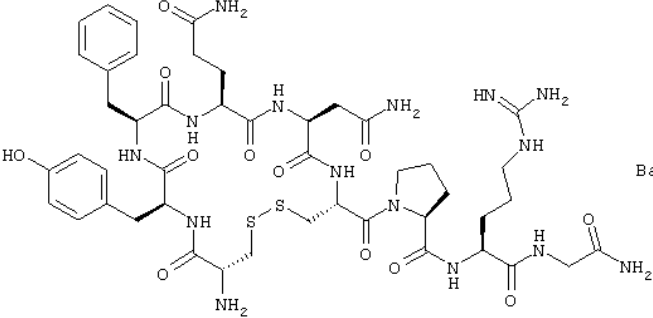
Гормон	Структура	Эндокринная железа	Место действия	Регулируемый процесс
Тироксин		Щитовидная железа	Весь организм	Метаболизм, тканевое дыхание
Кальцитонин	Н-Цис-Гли-Асн-Лей-Сер-Тре-Цис-Мет-Лей-Гли-Тре-Тир-Тре-Гли-Асп-Фен-Асн-Лиз-Фен-Гис-Тре-Фен-Про-Гли-Тре-Ала-Лей-Гли-Вал-Гли-Ала-Про-СО-NH ₂		Костные ткани	Метаболизм кальция и фосфатов
Паратгормон	H ₂ N-Ала-Вал-Сер-Глу-Иле-Гли-Фен-Мет-Гис-Асн-Лей-Гли-Лиз-Гис-Лей-Сер-Сер-Мет-Глу-Арг-Вал-Глу-Три-Лей-Арг-Лиз-Лиз-Лей-Гли-Асп-Вал-Гис-Асн-Фен-Вал-Ала-Лей-Гли-Ала-Сер-Иле-Ала-Тир-Арг-Асп-Гли-Сер-Сер-Гли-Арг-Про-Арг-Лиз-Лиз-Глу-Асп-Асн-Вал-Лей-Вал-Глу-Сер-Гис-Гли-Лиз-Сер-Лей-Гли-Глу-Ала-Асп-Лиз-Асп-Вал-Асп-Вал-Лей-Иле-Лиз-Ала-Лиз-Про-Гли-ОН	Паращитовидная железа	Костные ткани, почки, ЖКТ	Метаболизм кальция и фосфатов
Адреналин		Мозговой слой надпочечников	Мышца сердца, гладкие мышцы, артериолы	Частота сердечных сокращений, кровяное давление, сокращение гладких мышц

Продолжение табл. 2

Гормон	Структура	Эндокринная железа	Место действия	Регулируемый процесс
Норадреналин		Мозговой слой надпочечников	Печень, мышцы, жировая ткань	Гликогенез, освобождение липидов
Инсулин	А-цепь: Гли-Иле-Вал-Глу-Глн-Цис-Цис-Тре-Сер-Иле-Цис-Сер-Лей-Тир-Глн-Лей-Глу-Асн-Тир-Цис-Асн В-цепь: Фен-Вал-Асн-Глн-Гис-Лей-Цис-Гли-Сер-Гис-Лей-Вал-Глу-Ала-Лей-Тир-Лей-Вал-Цис-Гли-Глу-Арг-Гли-Фен-Фен-Тир-Тре-Про-Лиз-Тре	Поджелудочная железа	Весь организм, жировая ткань	Метаболизм углеводов, синтез белка, освобождение липидов
Глюкагон	Гис-Сер-Глн-Гли-Тре-Фен-Тре-Сер-Асп-Тир-Сер-Лиз-Тир-Лей-Асп-Сер-Арг-Арг-Ала-Глн-Асп-Фен-Вал-Глн-Трп-Лей-Мет-Асн-Тре		Печень, жировая ткань	Гликогенез, липогенез
Соматостатин	Ала-Гли-Цис-Лиз-Асн-Фен-Фен-Трп-Лиз-Тре-Фен-Тре-Сер-Цис	Поджелудочная железа	Жировая ткань	Освобождение липидов
Лютеотропин	А-цепь содержит 89 аминокислотных остатков, В-цепь содержит 119 аминокислотных остатков	Аденогипофиз	Молочная железа	Пролиферация, лактация
Адренокортикотропин (АКТГ)	Сер-Тир-Сер-Мет-Глу-Гис-Фен-Арг-Трп-Гли-Лиз-Про-Вал-Гли-Лиз-Лиз-Арг-Арг-Про-Вал-Лиз-Вал-Тир-Про-Асп-Ала-Гли-Глу-Асп-Глн-Сер-Ала-Глу-Ала-Фен-Про-Лей-Глу-Фен	Аденогипофиз	Кора надпочечников	Секреция кортикостероидов

Продолжение табл. 2

Гормон	Структура	Эндокринная железа	Место действия	Регулируемый процесс
Тиреотропин (ТТГ)	А-цепь содержит 90 аминокислотных остатков, В-цепь содержит 112 аминокислотных остатков Тиреотропин релизинг гормон – трипептид: Пир-Глу-Гис-Про-NH ₂	Аденогипофиз	Щитовидная железа	Секреция гормонов щитовидной железы
Соматотропин (СТГ)	Молекула соматотропина представляет собой одну полипептидную цепь, состоящую из 190–191 аминокислотных остатков	Нейрогипофиз	Весь организм	Рост костей, мышц, метаболизм кальция, фосфатов, углеводов, липидов
Лютеинизирующий гормон	А-цепь содержит 96 остатков, В-цепь содержит 115 аминокислотных остатков		Семенники, яичники	Секреция прогестерона и андрогенов
Окситоцин		Нейрогипофиз	Гладкие мышцы	Сокращение мышц

Гормон	Структура	Эндокринная железа	Место действия	Регулируемый процесс
Вазопрессин		Нейрогипофиз	Артериолы	Кровяное давление
Тимозин	НООС-Сер-Асп-Ала-Ала-Вал-Асп-Тре-Сер-Сер-Глу-Иле-Тре-Тре-Лиз-Асп-Лей-Лиз-Глу-Лиз-Лиз-Глу-Вал-Вал-Глу-Глу-Ала-Глу-Асн-ОН	Тимус	Половые железы, лимфоидные клетки	Функционирование половых желез, лимфоцитопоз, клеточный иммунитет
Гастрин	Пирглу-Глу-Про-Трп-Лей-Глу-Глу-Глу-Глу-Глу-Ала-Тир(SO ₃ H)-Гли-Трп-Мет-Асп-Фен-NH ₂	ЖКТ	Желудок	Секреция желудочного сока

8.2. Синтез и регуляция секреции гормонов

Так как химическая природа активных гормонов вариативна, механизмы их биосинтеза и последующих превращений очень разнообразны. Гормоны образуются из липидных предшественников в результате модификации аминокислоты тирозина либо путем белкового синтеза (простые и сложные пептиды и углеводсодержащие гликопротеины). Некоторые гормоны синтезируются и секретируются сразу в своей конечной форме, например альдостерон, гидрокортизон, трийодтиронин (T_3), эстрадиол, катехоламины. Другие гормоны перед секрецией или для приобретения полной биологической активности должны подвергнуться модификации внутри клетки. Например, инсулин синтезируется в виде проинсулина – белка-предшественника, а у паратиреоидного гормона есть по крайней мере два пептида-предшественника, содержащие препропоследовательности, отщепление которых необходимо для проявления полной биологической активности.

Тиреоидные гормоны – тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3) – синтезируются в щитовидной железе. Для синтеза этих гормонов необходим йод. Тироксин содержит в своей молекуле 4 атома йода, в состав трийодтиронина входит 3 атома йода. Эти гормоны являются производными тирозина. Синтез тиреоидных гормонов идет из тирозина и атомов йода в составе молекулы тиреоглобулина и включает 2 стадии. На первой стадии происходит йодирование тирозина с образованием монойодтирозина (МИТ) и дийодтирозина (ДИТ). Следующим этапом является конденсация МИТ и ДИТ с образованием T_3 и T_4 (рис. 96).

В крови тиреоидные гормоны связываются с белком-переносчиком и в таком виде транспортируются в ткани-мишени. В тканях-мишенях тиреоидные гормоны освобождаются от белка и поступают в клетку. В клетках 90 % T_4 теряет 1 атом йода и превращается в T_3 .

Адреналин и норадреналин вырабатываются в мозговом веществе надпочечников. Они образуются из аминокислоты тирозина (рис. 97). При этом на первых стадиях из молекулы тирозина образуется дофамин, который затем окисляется до норадреналина и адреналина. Главные ткани-мишени для адреналина – печень, мышцы, жировая ткань и сердечно-сосудистая система.

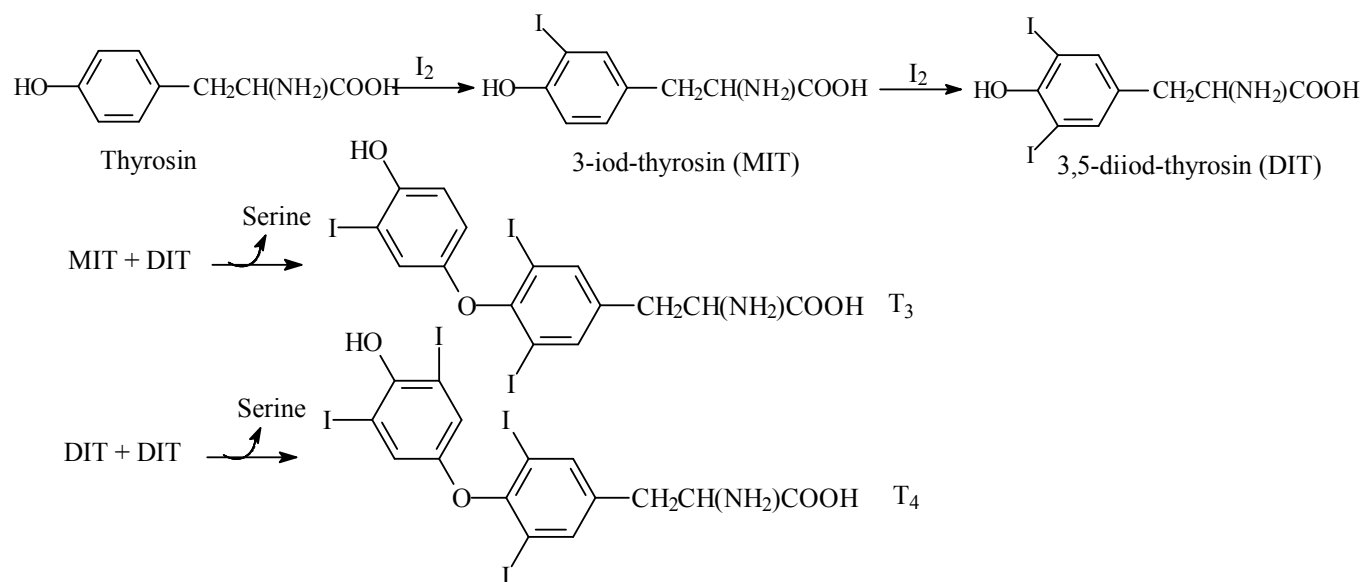


Рис. 96. Синтез тиреоидных гормонов

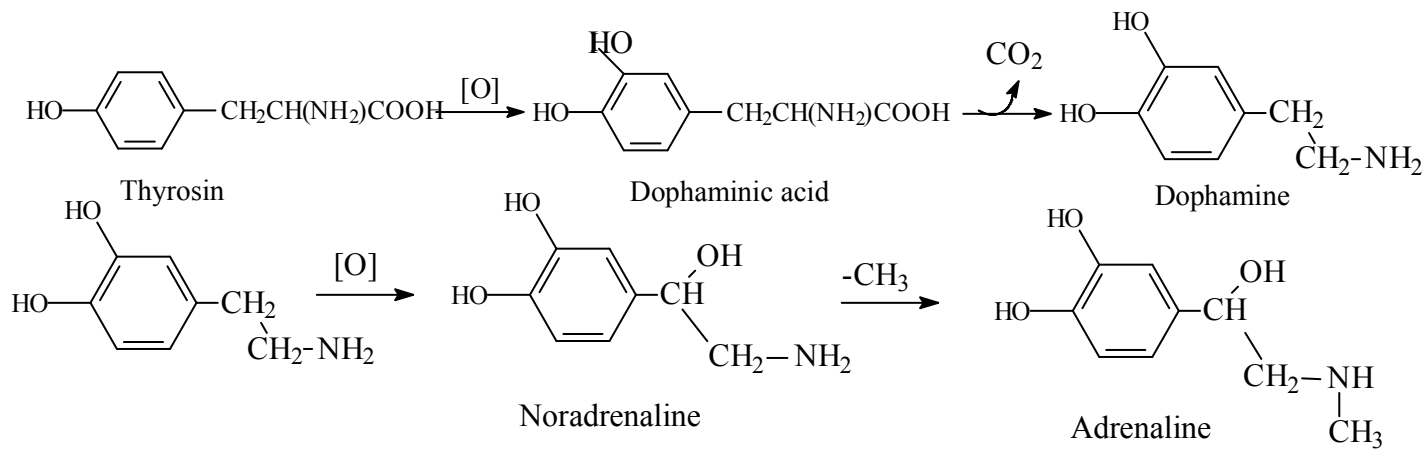


Рис. 97. Синтез адреналина и норадреналина

Инсулин – гормон белковой природы, синтезируется в β -клетках островков Лангерганса, запасается в секреторных гранулах в связи с цинком и выделяется в кровь в ответ на повышение концентрации глюкозы в крови. Инсулин является универсальным анаболическим гормоном. Он усиливает процессы синтеза нуклеиновых кислот, белка, жиров, гликогена и тормозит их распад. Кроме того, анаболическое действие инсулина проявляется в том, что он активирует процессы, дающие энергию для синтезов (гликолиз, цикл трикарбоновых кислот).

Стероидные гормоны: кортикостероиды (глюкокортикоиды и минералокортикоиды) и половые гормоны (женские и мужские) образуются из холестерина в коре надпочечников путем окисления последнего. Ткани-мишени для этой группы гормонов следующие: печень, мышцы, жировая, лимфоидная и соединительная.

Эйкозаноиды образуются из арахидоновой кислоты, которая отщепляется от фосфолипидов мембран под действием фосфолипазы A_2 . Арахидоновая кислота может превращаться по 2 путям: циклооксигеназному, главным ферментом которого является циклооксигеназа (простагландинсинтетаза), и липоксигеназному (с участием липоксигеназы). В результате циклооксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты образуются простагландины, простациклины и тромбоксаны. В липоксигеназном пути синтезируются лейкотриены. Простагландины синтезируются во всех клетках, кроме эритроцитов. Общим для действия простагландинов является то, что они усиливают действие других гормонов.

Гормоны могут секретироваться двумя путями:

1. Регулируемая секреция: клетка хранит гормон в секреторных гранулах и выделяет по мере его необходимости. Это позволяет клеткам выделять большое количество гормона в течение короткого периода времени (пульсирующий характер секреции).

2. Конститутивная секреция: клетка не сохраняет гормон, а выделяет из секреторных везикул по мере его синтеза.

В поддержании физиологического уровня гормонов в крови участвует целый ряд механизмов гомеостаза, обеспечивающих точный обмен сигналами между гормон-секретирующей железой и тканью-мишенью, причем нередко это осуществляется при посредничестве одной или нескольких других эндокринных желез. Наиболее часто встречается механизм регуляции, основанный на отрицательной обратной связи (рис. 98).

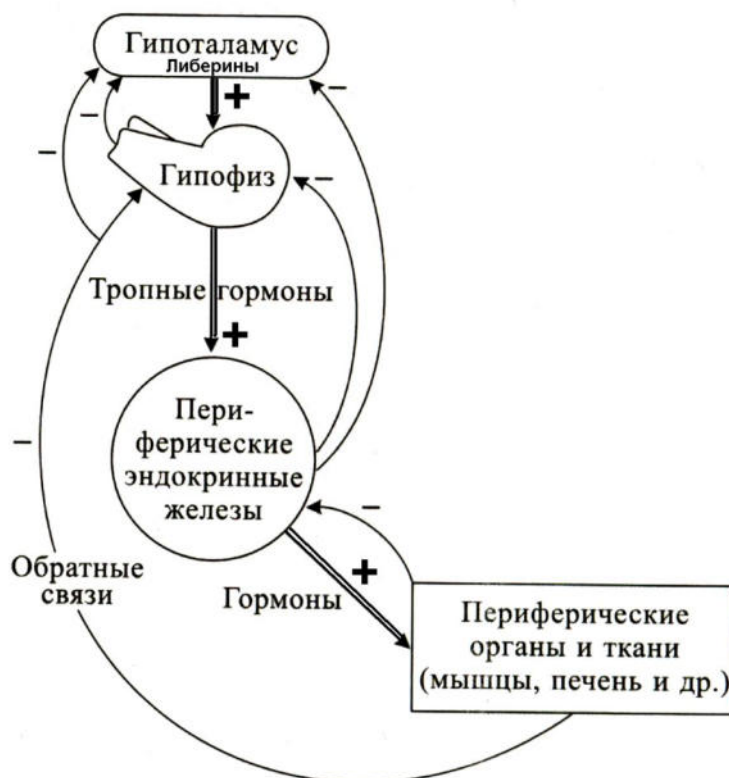


Рис. 98. Механизм обратной отрицательной связи

В особенности это свойственно системе гипоталамус – гипофиз – железа-мишень. Как видно из рисунка, рилизинг-гормон гипоталамуса (либерин) стимулирует синтез и высвобождение гормона передней доли гипофиза, а гипофизарный гормон стимулирует продукцию гормона органом-мишенью. При повышении концентрации последнего гормона происходит ингибирование всей системы путем торможения синтеза и, соответственно, действия гормона гипоталамуса; при снижении концентрации вся система активируется также на уровне гипоталамуса. Особенность именно этой системы состоит в том, что и гормон гипофиза может ее блокировать по короткой петле обратной связи, ингибируя свой собственный синтез. Такая система обеспечивает тончайшую регуляцию уровня гормона в плазме крови. Такие же петли обратной связи описаны в системах регуляции надпочечников, щитовидной железы, семенников и яичников. В других случаях отрицательная обратная связь осуществляется с помощью отдельных метаболитов или субстратов, концентрация которых в плазме крови меняется при воздействии гормона на ткань-мишень. Например, увеличение концентрации глюкозы в крови (гипергликемия) вызывает измеряемое высвобождение инсулина, который усиливает потребление и утилизацию глюкозы в ряде тканей; в результате уровень глюкозы в крови возвращается к норме, что, в свою очередь, снижает секрецию инсулина.

Регуляция уровня гормонов может осуществляться и по механизму положительной обратной связи (рис. 99). Так, эстрогены и прогестерон способствуют выбросу лютеинизирующего гормона, в результате чего происходит овуляция, формирование желтого тела и увеличение продукции этих стероидных гормонов. Во многих случаях петли таких обратных связей не описаны, как правило, потому, что не известны конечные продукты действия гормонов.

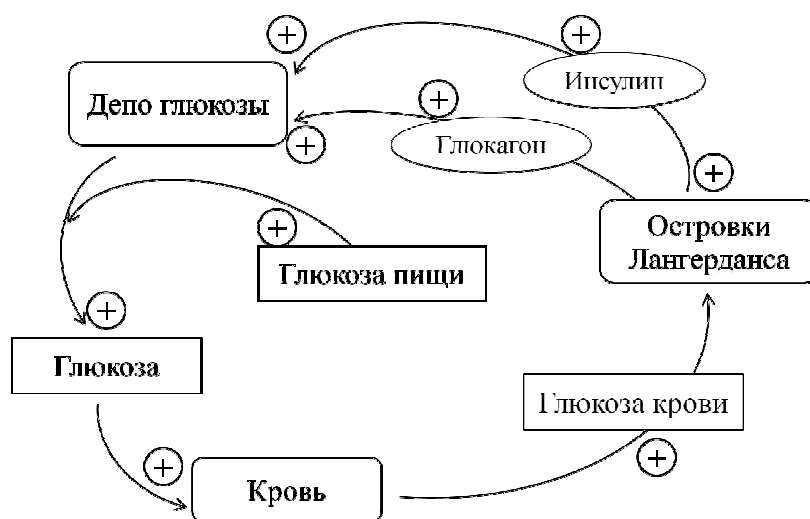


Рис. 99. Пример действия механизма обратной положительной связи

Транспорт большинства белково-пептидных гормонов и всех производных аминокислот (за исключением йодтиронинов) осуществляется без помощников, так как эти молекулы хорошо растворимы в воде и легко достигают поверхности клеток-мишеней. Напротив, перенос водонерастворимых стероидных гормонов, ретиноевой кислоты и йодтиронинов требует соответствующих белковых транспортеров для доставки к клеткам-мишеням. Определенная часть этих гормонов переносится альбумином плазмы крови, который имеет неспецифический гидрофобный сайт связывания водонерастворимых лигандов. Остальная доля водонерастворимых гормонов транспортируется специфическими глобулинами плазмы крови. Например, кортизол на 85 % переносится белком транскортином из фракции α_1 -глобулинов, тогда как альдостерон транспортируется примерно поровну альбумином и транскортином. Йодтиронины транспортируются как с помощью специфического тироксинсвязывающего белка α_1 -глобулиновой фракции, так и с помощью Т4-преальбумина. Ретиноевая кислота, как и ее предшественник (витамин А, ретинол), переносятся многими белками плазмы крови. Помимо специфического ретинолсвязывающего белка из фракции α_1 -глобулинов,

эту функцию выполняют преальбумины, ХМ, липопротейны очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротейны низкой плотности (ЛПНП).

После завершения регуляторного эффекта все гормоны должны быть инактивированы и выведены из организма, так как избыточное накопление гормонов может быть весьма опасным. Инактивация белково-пептидных гормонов осуществляется на поверхности клеток-мишеней пептидазами крови с образованием аминокислот и короткоцепочечных неактивных пептидов. Частично такие гормоны могут быть подвергнуты интернализации (эндоцитозу) и атакуются протеолитическими ферментами лизосом клеток-мишеней.

Гормоны, являющиеся биогенными аминами (адреналин, норадреналин, дофамин, серотонин, мелатонин), инактивируются с помощью окислительного дезаминирования (рис. 100). Фермент моноаминоксидаза (МАО) превращает эти гормоны в неактивные альдегиды и аммиак. Катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин) могут инактивироваться путем О-метилирования, а также путем конъюгации с активной серной или глюкуроновой кислотой. Инактивация йодтиронинов (Т₃ и Т₄) происходит путем дезаминирования, дейодирования и последующей конъюгации в печени с выделением неактивных продуктов через почки и печень.

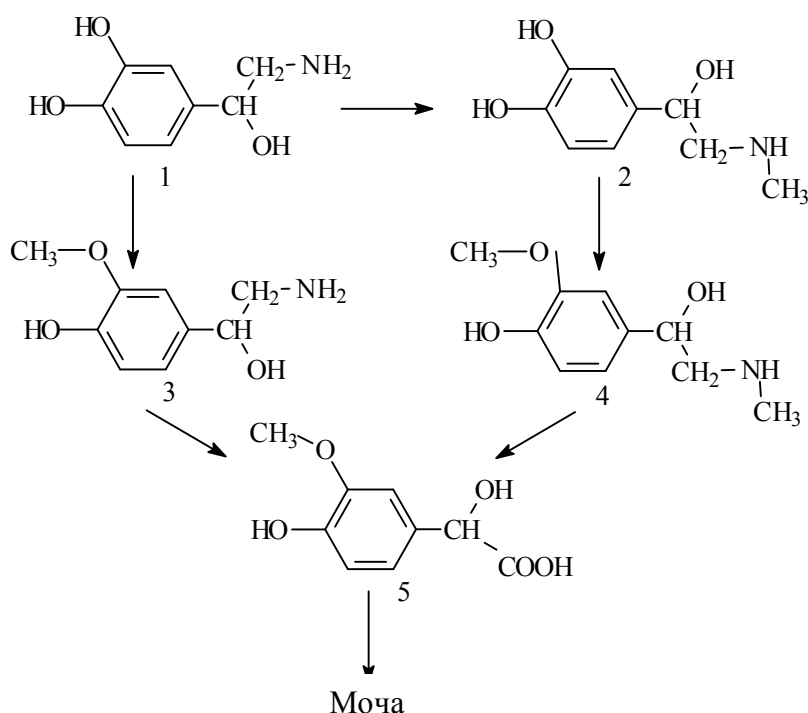


Рис. 100. Деактивация адреналина и норадреналина: 1 – норадреналин; 2 – адреналин; 3 – мет-О-норадреналин; 4 – мет-О-адреналин; 5 – 3-метокси-4-окси-миндальная кислота (ванилилминдальная кислота)

Биотрансформация стероидных гормонов всех типов включает их окисление путем гидроксилирования или восстановления с последующей сульфатной, метильной или глюкуронидной конъюгацией. Часть стероидных гормонов выделяется из организма в неизмененном виде. Ретиноевая кислота инактивируется в печени главным образом путем микросомального окисления с участием цитохрома P450 с последующей глюкуронидной конъюгацией. Все эйкозаноиды инактивируются главным образом окислительным путем в течение нескольких минут, а также частично выводятся из организма в неизменной форме.

8.3. Рецепторы гормонов

Высокую степень избирательности клеток при низкой концентрации гормонов в крови обеспечивают специальные молекулы, называемые рецепторами. Биологический эффект гормонов начинается с их связывания со специфическими рецепторами, а завершается, как правило, диссоциацией гормона и рецептора. Клетку-мишень определяют по способности избирательно связывать данный гормон с помощью рецептора, причем для количественной оценки взаимодействия используют радиоактивные лиганды, имитирующие связывание гормонов.

Рецепторы по химической природе являются сложными белками, связанными с углеводами (гликопротеинами). Белок-рецептор должен обладать специфичностью по отношению к тому или иному гормону. Взаимодействие гормона с рецептором характеризуется эквимольной стехиометрией (один гормон – один рецептор). Продукт взаимодействия гормона с рецептором носит название гормон-рецепторного комплекса (ГР-комплекса).

Рецепторы гормонов в клетках-мишенях могут находиться либо на плазматической мембране вместе с другими мембранными белками, либо внутри клеток в различных компартментах (гиалоплазма, ядро, митохондрии и др.). Локализация рецепторов определяется степенью гидрофильности или гидрофобности гормонов. Гидрофильные гормоны имеют рецепторы на поверхности плазматической мембраны клетки-мишени, так как гидрофильные молекулы не могут проникать сквозь гидрофобный липидный бислой мембран. Напротив, гидрофобные гормоны, свободно преодолевающие мембраны, имеют внутриклеточные рецепторы.

Рецепторы пептидных гормонов и адреналина располагаются на поверхности мембраны и содержат три домена. Первый домен расположен на внешней стороне клеточной мембраны, содержит гликозилированные участки и обеспечивает узнавание и связывание гормона. Второй домен –

трансмембранный. Третий (цитоплазматический) домен создает химический сигнал в клетке (рис. 101).

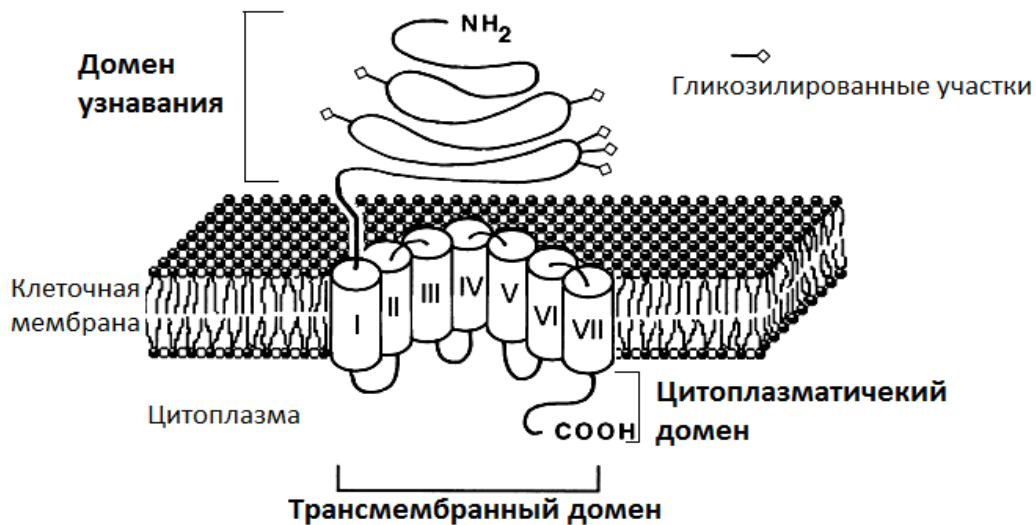


Рис. 101. Строение рецепторов пептидных (гидрофильных) гормонов

Рецепторы стероидных и тиреоидных гормонов содержат три функциональные области: домен узнавания и связывания гормона; домен связывания с ДНК; домен, отвечающий за связывание с другими белками, вместе с которыми он участвует в регуляции транскрипции (рис. 102).

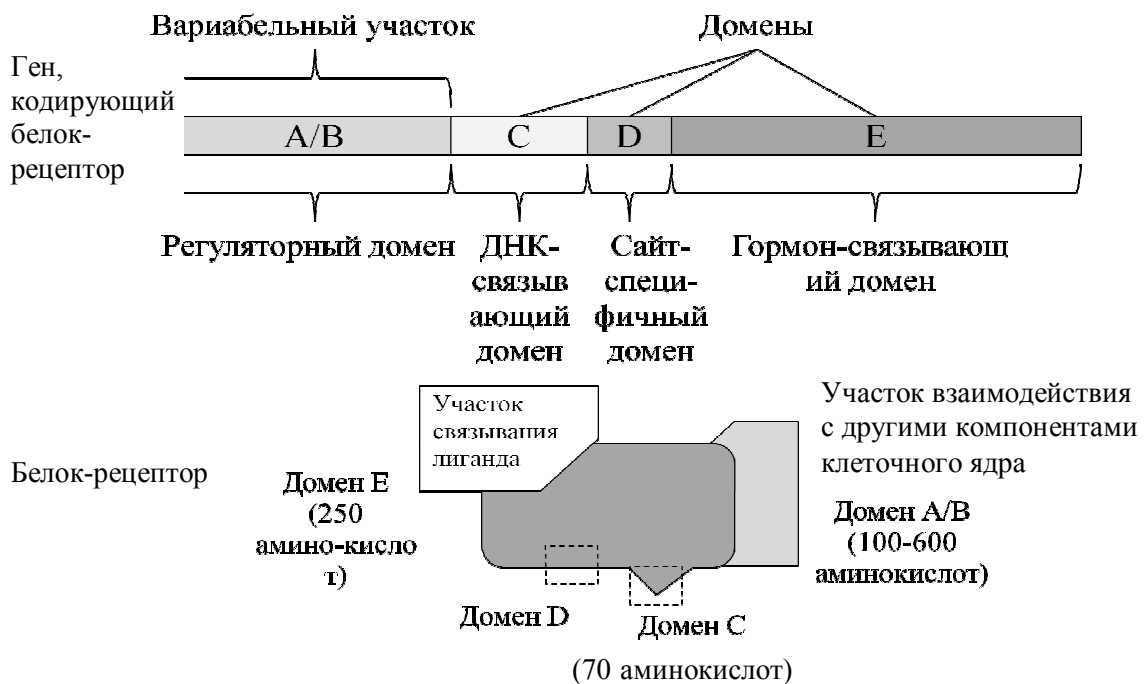


Рис. 102. Структура рецепторов липофильных гормонов

8.4. Механизмы действия гормонов

Различают два основных механизма действия гормонов на процессы, происходящие в клетке: внутриклеточный механизм связывания (для липофильных гормонов) и мембранный механизм связывания (для гидрофильных гормонов). Липофильные молекулы диффундируют сквозь плазматическую мембрану любых клеток, но только в клетках-мишенях они находят свой специфический рецептор, имеющий высокую степень сродства к гормону. Общая схема действия гормонов этой группы показана на рис. 103.

После проникновения гормона через клеточную стенку он связывается с внутриклеточным рецептором. Образующийся комплекс гормон-рецептор далее подвергается «активации», в результате которой меняются конформация и поверхностный заряд комплекса. В результате активации ГР-комплекс приобретает способность связываться со специфической областью ДНК хроматина и активирует / инактивирует специфические гены. В зависимости от влияния комплекса участок ДНК называется энхансером (или сайленсером). При воздействии гормона на транскрипцию генов и синтез мРНК происходит изменение концентрации определенных ферментов и тем самым регулируются процессы метаболизма.

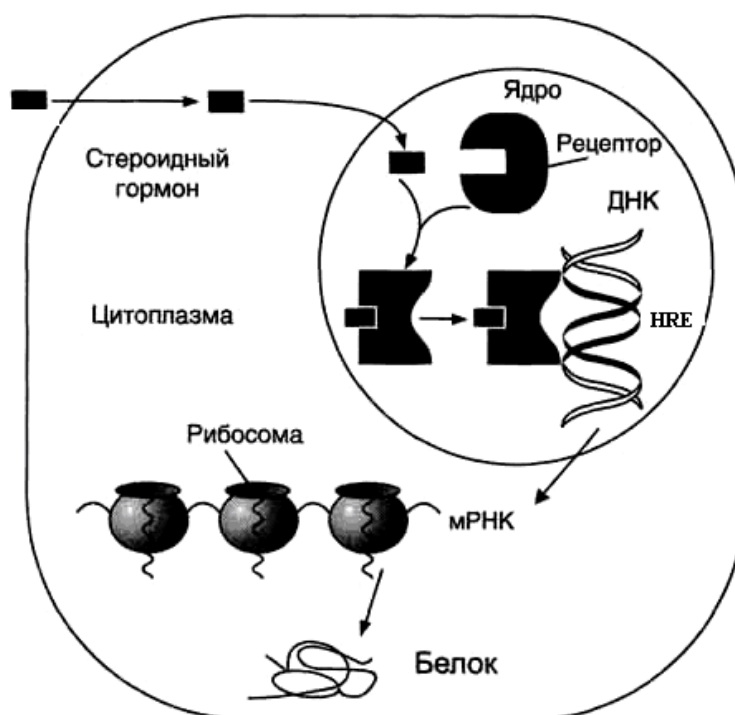


Рис. 103. Механизм действия липофильных гормонов

Мембранный механизм действия гормонов заключается в высвобождении вторичных посредников – цАМФ, цГМФ, ИТФ, кальция, ДАГ

и т.д. Каждый из вторичных мессенджеров активирует специфическую протеинкиназу, которая, в свою очередь, изменяет активность ферментов. Каждая клетка-мишень характеризуется своим набором мессенджеров, которые продуцируются соответствующими мембранными ферментами. Активный центр всех этих ферментов открыт в цитозоль, поэтому действие гормона продолжается внутри клетки с помощью мессенджеров. Мембранный механизм действия белков характеризуется каскадностью и усилением сигнала на каждом этапе. При этом одна молекула гормона связывается с рецептором, который сопряжен с несколькими G-белками. Каждый из G-белков диссоциирует, образуя α -субъединицы, которые активируют аденилатциклазу, синтезирующую цАМФ. В результате образуется около 5 000 цАМФ, активирующих до 2 500 молекул протеинкиназы, каждая из которых фосфорилирует сотни ферментов (рис. 104).

Существует 2 разновидности G-белка: G_s стимулирует аденилатциклазу и увеличивает образование цАМФ, G_i ингибирует аденилатциклазу и уменьшает образование цАМФ. Активность G-белка проявляется при его связывании с ГТФ.

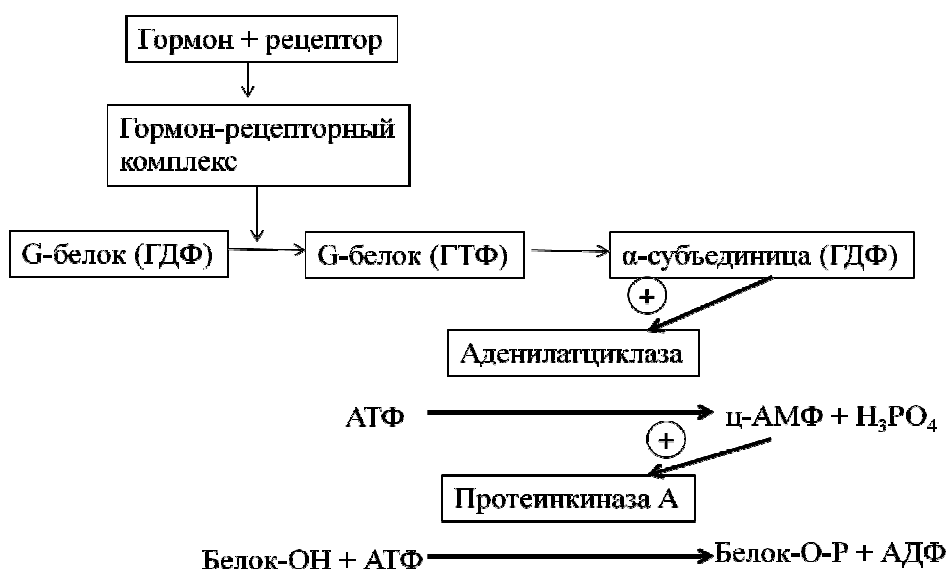


Рис. 104. Аденилатциклазный механизм передачи гормонального сигнала

Активирующаяся при действии гормона протеинкиназа состоит из 4 субъединиц, две из которых являются регуляторными, а две – каталитическими. При связывании протеинкиназой 4 молекул цАМФ происходит отсоединение (диссоциация) каталитических субъединиц, которые фосфорилируют ферменты.

Помимо цАМФ-зависимой протеинкиназы в клетке существуют другие фосфорилирующие ферменты, активность которых регулируется

другими вторичными посредниками (цГМФ-зависимая протеинкиназа, кальций-кальмодулин-зависимая протеинкиназа) (рис. 105).

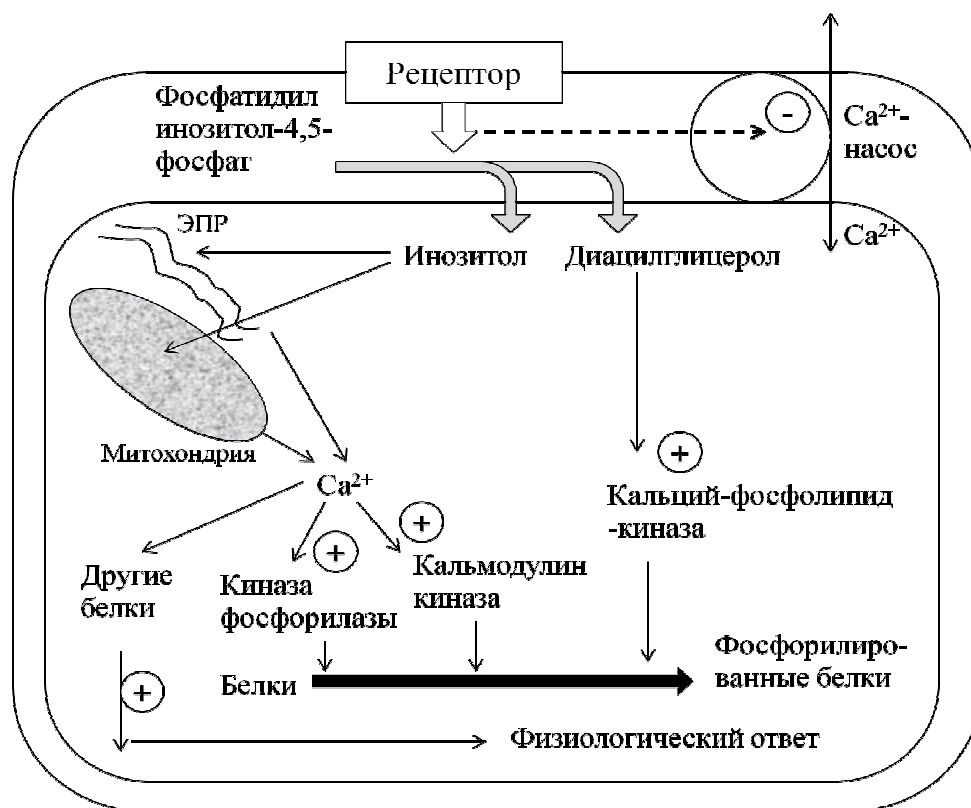


Рис. 105. Кальций-зависимый механизм передачи гормонального сигнала

Гуанилатциклазный механизм включает в себя активацию мембранного фермента гуанилатциклазы различными гормонами или цитокинами. Появление в цитозоле клеток-мишеней цГМФ стимулирует активность протеинкиназы G (цГМФ-зависимой протеинкиназы), которая, в свою очередь, фосфорилирует специфические клеточные белки.

При включении инозитол-3-фосфатной системы передачи гормонального сигнала α -субъединица G-белка увеличивает свою комплементарность к ГТФ. Она диссоциирует от белка и активирует фосфолипазу C, которая катализирует гидролиз фосфотидинозитол-4,5-дифосфата до ДАГ и инозитол-1,4,5-трифосфата. Инозитол-трифосфат связывается с кальмодулином, который активирует кальций-кальмодулин-зависимую протеинкиназу. Ионы Ca^{2+} также могут связываться с другой протеинкиназой – протеинкиназой C – и активировать ее. Протеинкиназа C также имеет участок связывания с ДАГ, при контакте с которым протеинкиназа C повышает свое сродство к ионам кальция. Эти ферменты катализируют реакцию фосфорилирования белков по серину и треонину, формирующих специфический клеточный ответ.

Существует еще один механизм мембранной передачи гормонального сигнала, характерный для инсулина. Это тирозинкиназный механизм. Рецептор инсулина состоит из 4 субъединиц: 2 α -субъединицы лежат на внешней стороне мембраны, образуют центр связывания с инсулином; 2 β -субъединицы – интегральные белки, пронизывают фосфолипидный бислой, на внутриклеточных доменах имеют активный центр, способны катализировать реакцию фосфорилирования белков по тирозину. Присоединение инсулина к α -субъединицам ведет к изменению конформации всего рецептора и активных центров на β -субъединицах. Сначала β -субъединица фосфорилирует по остатку тирозина соседнюю β -субъединицу (аутофосфорилирование). Это приводит к конформационным изменениям активных центров и изменению их субстратной специфичности. Субстратами становятся внутриклеточные белки. Фосфорилированные по тирозину белки активируют фосфопротеинфосфатазу. Фосфопротеинфосфатаза осуществляет гидролитическое отщепление остатка фосфорной кислоты от фосфорилированных по серину и треонину белков, участвующих в регуляции клеточного метаболизма (рис. 106).

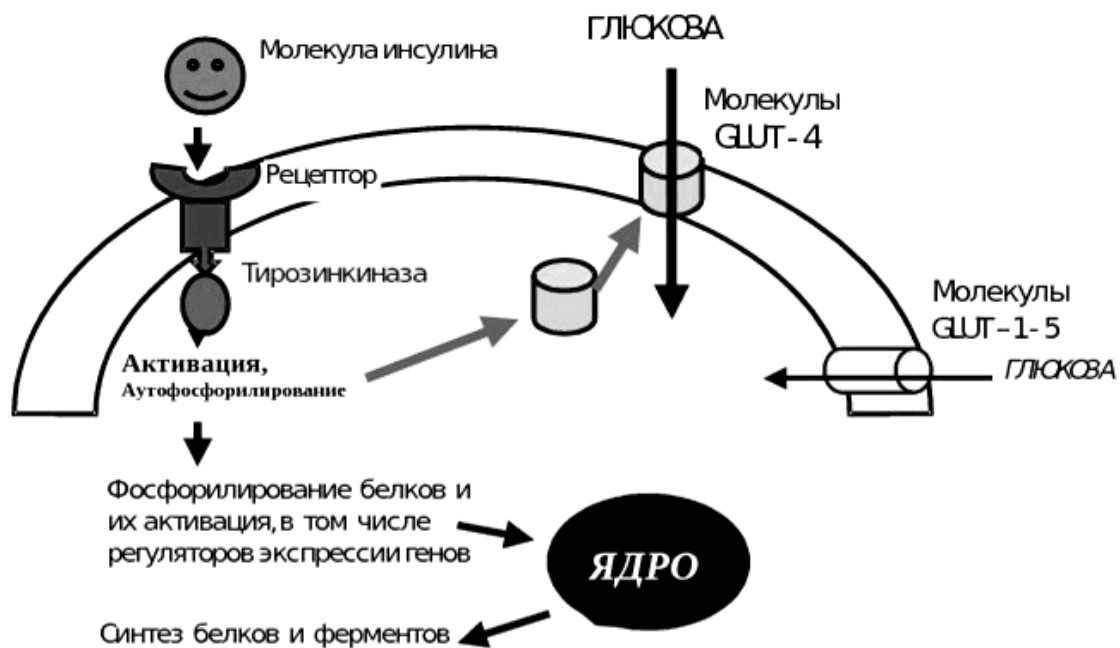


Рис. 106. Механизм действия инсулина