HORMONY

Biologicznie czynne, aktywne przekaźniki chemiczne uczestniczące w sygnalizacji międzykomórkowej.

- regulują metabolizm, wzrost, reprodukcję
- wytwarzane i wydzielane przez gruczoły wewnątrzwydzielnicze (hormony klasyczne)
- komórki neurosekrecyjne (neurohormony)
- wyspecjalizowane komórki obecne w tkankach niegruczołowych

Klasyczne gruczoły (endokrynne) uwalniają hormony do układu krążenia, dzięki czemu docierają one do poszczególnych komórek w organizmie. Hormon po dotarciu do powierzchni komórki staje się informacją — sygnałem. Może być odebrany i przetworzony, po czym komórka inicjuje kaskady reakcji enzymatycznych:

wiązanie liganda → aktywacja receptora → transdukcja sygnału → aktywacja efektora → osłabienie sygnału

Dwa pierwsze etapy różnią się dla rozpuszczalnych i nierozpuszczalnych w wodzie hormonów. Szlak wewnątrzkomórkowy podąża podobnie w większości komórek i często korzysta z tych samych kaskad enzymatycznych bez względu na typ cząsteczki sygnałowej.

Rodzaje przekazywania hormonów przez komórki

- autokrynia — działa na tę samą komórkę, przez którą jest wydzielany
- parakrynia — działa na komórkę leżącą w pobliżu
- endokrynia — działa na komórkę oddaloną
- juxtakrynia — przekazywanie sygnału przez adhezję komórek (kontakt bezpośredni)

Kanały jonowe są otwierane po związaniu liganda, np. neuroprzekaźnika lub hormonu. Transdukcja sygnału hormonalnego i efekt biologiczny wymagają:

1. aktywacji receptora
2. białka G — wykazują aktywność GTPazową, znaczenie w pośrednictwie między receptorem a efektorem
3. efektora
4. wtórnych przekaźników (aktywacja kinaz — uczestniczą w fosforylacji)
5. specyficznych kinaz białkowych

6. fosforylacji i defosforylacji
7. odpowiedzi komórkowej

Białka G są przełącznikami w regulacji aktywności cząsteczek efektorowych. Są trimerami (podjednostki α — zawiera GDP/GTP, β i γ). Po aktywacji podjednostka α (związana z GTP) ulega aktywacji i może oddzielić się od kompleksu βγ; po kilku sekundach α hydrolizuje GTP do GDP, łączy się ponownie z kompleksem βγ i wraca do formy nieaktywnej. Dopóki ligand pozostaje związany z receptorem, cykl może się powtarzać.

Występują dwie grupy cyklaz: jedna wymaga kalmoduliny (białka wiążącego wapń), druga nie.

Współdziałanie receptorów związanych z białkami G o funkcji inhibitorowej (wiązanie np. adrenaliny przez receptor α2, somatostatyny, prostaglandyny) prowadzi do zahamowania cyklazy adenylanowej i spadku stężenia cAMP.

- **Hormon pobudzający:** adrenalina (receptor β)
- **Hormon hamujący:** adrenalina (receptor α2)

Cząsteczki informatorów drugiego rzędu (wtórne przekaźniki) — wszystkie poza Ca2+ są wytwarzane przez efektory. Wzmacniają sygnał inicjowany przez aktywację receptora, są zwykle aktywne krótko i inaktywowane przez specyficzne mechanizmy. Do wtórnych przekaźników należą: cAMP, cGMP, 1,4,5-trifosforan inozytolu (IP3), diacyloglicerol (DAG) oraz jony wapnia (Ca2+).

cAMP

- wtórny przekaźnik w szlaku sygnalizacji komórkowej
- stężenie cAMP w komórce szybko wzrasta przy regulacji pozytywnej, a maleje przy regulacji negatywnej
- powstaje z ATP przy udziale cyklazy adenylanowej błony komórkowej, a rozkładany jest przez aktywną fosfodiesterazę

Rola cAMP

- regulacyjna
- katalityczna
- aktywuje kinazy zależne od cAMP (np. PKA, czyli kinazę białkową A)

Toksyny krztuśca i cholery działają na poziomie białka G:

- **Toksyna cholery:** kowalencyjna modyfikacja białka Gs — hamuje powrót białka G do stanu nieaktywnego (nieaktywna hydroliza GTP), prowadząc do nadmiernej aktywacji cyklazy adenylanowej
- **Toksyna krztuśca:** kowalencyjna modyfikacja białka Gi — uniemożliwia jego hamującą funkcję

IP3 i DAG

- powstają z prekursorowej cząsteczki fosfatydyloinozytolu
- przekształcane są w wyniku oddziaływań hormonów z receptorami do PIP i PIP2
- hydroliza PIP2 przez fosfolipazę C dostarcza DAG i IP3
- DAG pozostaje w błonie i aktywuje kinazę białkową C (PKC)
- IP3 rozpuszcza się w wodzie, przechodzi do cytoplazmy, wiąże się z receptorem IP3 w błonie siateczki śródplazmatycznej (ER), aktywuje uwalnianie Ca2+ do cytoplazmy
- wapń dodatkowo aktywuje receptory rianodynowe (RR), co może powodować dalsze uwalnianie Ca2+ z ER — powstaje narastająca fala wapniowa, która wygasa, gdy zapasy Ca2+ zostaną wyczerpane

Wapń (Ca2+)

Wtórny przekaźnik, aktywator kinaz dzięki bezpośredniemu wiązaniu w swoistych miejscach w kinazach. Wiążąc się z wyspecjalizowanymi białkami, np. kalmoduliną, reguluje aktywność kinaz. Stężenie Ca2+ w cytoplazmie jest na niskim poziomie (~10^-7 mol/l) dzięki pompom i wymiennikom jonowym utrzymującym gradienty.

Przykład szlaku sygnalizacyjnego w komórkach nerwowych: depolaryzacja błony powoduje napływ Ca2+ do kolbki presynaptycznej, co inicjuje egzocytozę neurotransmiterów do szczeliny synaptycznej.

W komórce szlak sygnalizacji Ca2+ pojawia się dzięki sygnałowi generowanemu na powierzchni komórki — kompleks hormon–receptor nie oddziałuje bezpośrednio na cyklazę adenylanową, lecz często uruchamia fosfolipazę C lub inne efektory prowadzące do zmian w stężeniu Ca2+.

cGMP i białka G

Białka G bezpośrednio kontrolują aktywność efektorów. W stanie braku liganda białka G

składają się z trzech podjednostek: α, β, γ; podjednostka α związana jest z GDP. α_{Gs}-GTP ma aktywność GTPazową i hydrolizuje GTP do GDP — powrót do formy nieaktywnej.

Hormony działające przez kinazy tyrozynowe

Przykładem są hormony działające przez receptory z aktywnością kinazy tyrozynowej, np. insulina.

O wrażliwości komórki na insulinę decyduje obecność receptorów na jej powierzchni (liczba receptorów może być obniżona i ich funkcja upośledzona w cukrzycy typu 2 — chorobie cechującej się insulinoopornością).

Receptor insuliny to tetramer: 2α + 2β. Podjednostki α są zlokalizowane od strony zewnętrznej błony komórkowej i tworzą miejsce wiązania insuliny. Podjednostki β posiadają aktywność kinazy tyrozynowej zależną od związania insuliny.

GLUT4 — nośnik glukozy regulowany przez insulinę w tkance tłuszczowej i mięśniowej.

GLUT1–3 — nośniki niezależne od insuliny, rezydują w błonie komórkowej innych tkanek na stałe.