

Sygnalizacja międzykomórkowa i wykorzystanie energii ATP

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 (endokryne) są uwalniane do układu krążenia dzięki czemu docierają do poszczególnych komórek w organizmie. Hormon po dotarciu do powierzchni komórki staje się informacją- sygnałem.

Może być odebrany, 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 od siebie
- justykrynia- adhezja komórek

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 efektem a receptorem
3. Efektora
4. Wtórnych przekaźników (aktywacja kinaz- uczestniczą w fosforylacji)
5. Specyficznych kinaz białkowych
6. Fosforylacji- defosforylacji
7. Odpowiedzi komórkowej

Białka G są przełącznikami cząsteczek efektorowych. Są trimerami (podjednostki α –zawiera GDP, β γ) po kilku sekundach podjednostka α inaktywuje się- wymienia GTP na GDP i łączy się z kompleksem $\beta\gamma$.

Białko G dysocjuje.

Dopóki ligand jest w receptorze cykl może się powtarzać.

Występują 2 grupy cyklicznych: jedna do aktywacji wymaga kalmoduliny (białka wiążącego wapń), druga nie.

Współdziałanie podobnych enzymów z receptorem inhibitorowym (wiążącym np. adrenalinę, somatostatynę, prostaglandyny) białka G prowadzi do zahamowania cyklicznej adenylowej i spadku stężenia cAMP

- **Hormon pobudzający:** adrenalina(receptor β)
- **Hormon hamujący:** adrenalina (receptor α_2)

Cząsteczki informatorów 2 rzędu (wtórne przekaźniki) wszystkie poza Ca są wytwarzane przez efekторы.

Wzmacniają sygnał inicjowany przez aktywację receptora hormonem, są zwykle aktywne przez krótki czas, są inaktywowane przez swoje mechanizmy.

Wtórneprzekaźniki odgrywają rolę w sygnalizacji i wymianie informacji Są to: cAMP, cGMP, 1,4,5-trifosforan, diacyloglicerol-DAG, jony wapnia

cAMP:

- wtórny przekaźnik w szlaku sygnalizacji komórkowej
- stężenie cAMP w komórce szybko wzrasta w regulacji pozytywnej a maleje w regulacji negatywnej
- powstaje z ATP (udział cyklicznej adenylowej błony komórkowej) a rozkładany jest przezaktywną fosfodiesterazę

Rola cAMP:

- regulacyjna
- katalityczna
- aktywuje fosfotransferazy

Toksyny krztuśca i cholery działają na poziomie białka G

Toksyna cholery: kowalencyjna modyfikacja białka Gs (hamuje powrót białka G w stan nieaktywny)

Toksyna krztuśca: kowalencyjna modyfikacja białka Gi

Gs - stymulacja cykazy adenylanowej Gi- hamowanie cykazy adenylanowej **IP3 i DAG**

-Powstają z prekursorowej cząsteczki i fosfatydyloinozytolu

-Przekształcane 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

-IP3 rozpuszcza się w wodzie, przechodzi do cytoplazmy, wiąże się z receptorem RI w błonie ER, aktywuje uwalnianie Ca²⁺ do cytoplazmy, wapń aktywuje receptory RR, które po aktywacji powodują dalsze uwalnianie Ca²⁺ z siateczki –narastająca fala wapniowa- wygasa gdy zapasy Ca wyczerpią się

Wapń

Wtórny przekaznik, aktywator kinaz dzięki bezpośredniemu wiązaniu ze swoistymi miejscami w kinazach, a wiążąc się z wyspecjalizowanymi białkami np. kalmoduliną reguluje aktywność kinazy

Stężenie Ca w cytoplazmie jest na niskim poziomie(10 –7mol/l)

Przykład szlaku sygnalizacyjnego Ca w komórkach nerwowych gdzie depolaryzacja błony powoduje napływ Ca²⁺ do kolbki presynaptycznej inicjuje wydzielanie neurotransmiterów do szczeliny synaptycznej

W komórce szlak sygnalizacji Ca pojawia się dzięki sygnałowi generowanemu na powierzchni komórki

Kompleks hormon- receptor nie oddziałuje bezpośrednio na efektor- cyklazę adenylanową,

cGMP

Białka G bezpośrednio kontrolują aktywność efektorów.

Składają się z 3 podjednostek $\alpha\beta\gamma$ i GDP- brak hormonu w receptorze.

Podjednostka Gs-GDP nie jest zdolna do aktywacji cykazy

α Gs-GTP ma aktywność GTPazową, hydrolizuje GTP do GDP – powrót do formy nieaktywnej

Hormony działające przez kinazy tyrozynowe – np. insulina.

O wrażliwości komórki na insulinę decyduje obecność receptorów na jej powierzchni (liczba receptorów jest obniżona i funkcja upośledzona w cukrzycy typu 3- odporna na insulinę)

Receptor insuliny- tetramer- 2 α 2 β

Podjednostki α - od strony zewn. błony komórkowej, tworzą miejsce wiązania insuliny

Podjednostki β - są zależną od insuliny kinazą tyrozynową

GLUT4- nośnik glukozy do wnętrza komórki, zależny od insuliny w tkance tłuszczowej i mięśniowej

GLUT1-3- niezależne od insuliny, rezydują w błonie komórkowej innych tkanek na stałe