

MEHANIZMI DELOVANJA HORMONA

unutarćelijski prenos signala

Specifičnost interakcije hormona i ciljnog tkiva omogućava prisustvo specifičnog receptora na plazma membrani (peptidi i proteini, kateholamini) ili u unutrašnjosti ćelije (steroidi, hormoni štitaste žlezde, D3, retinoična kiselina)

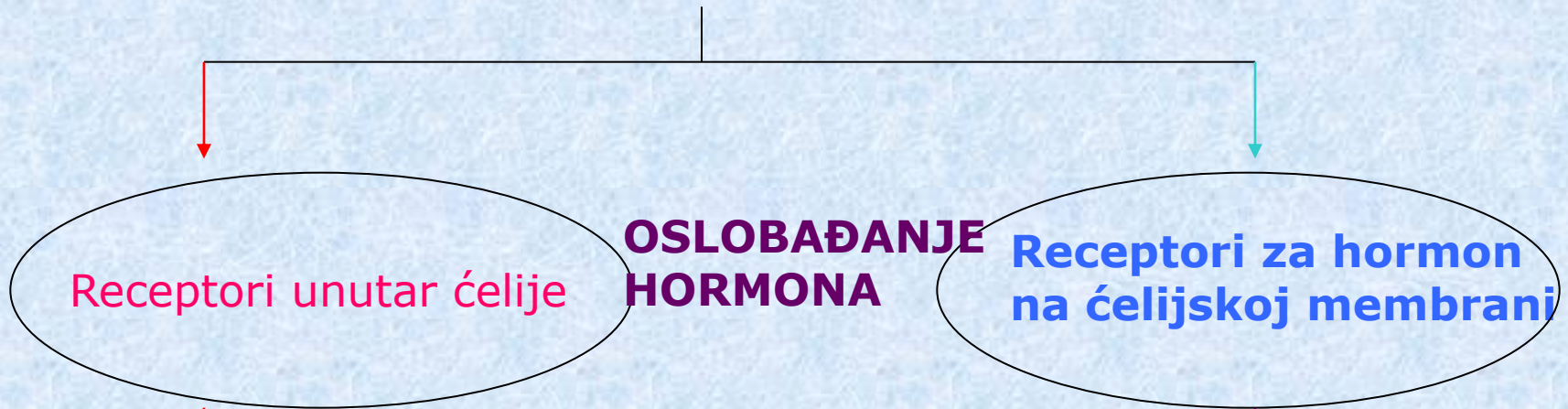
Vezivanje hormona za receptor se prevodi u postreceptorski signal unutar ćelije. Ovaj signal uzrokuje specifičan fiziološki odgovor na taj hormon u ciljnom tkivu (npr. dejstvo na odgovarajuću grupu gena koja kodira neke protein(e) ili menjanjem aktivnosti proteina, uključujući enzime i transportere).

Ovaj signal može uticati na distribuciju proteina u ćeliji i uticati na procese kao što su sinteza proteina, rast ćelije, replikaciju i druge.

I drugi signalni molekuli (npr. citokini, interleukini, faktori rasta, metaboliti) mogu koristiti iste opšte mehanizme i puteve prenosa signala.

Preterana, nedovoljna ili neadekvatna produkcija i oslobađanje hormona i drugih regulatornih molekula je veoma čest uzrok bolesti

STIMULUS



Hormon-receptor kompleks

STVARANJE SIGNALA

Više različitih signala

EFEKTI

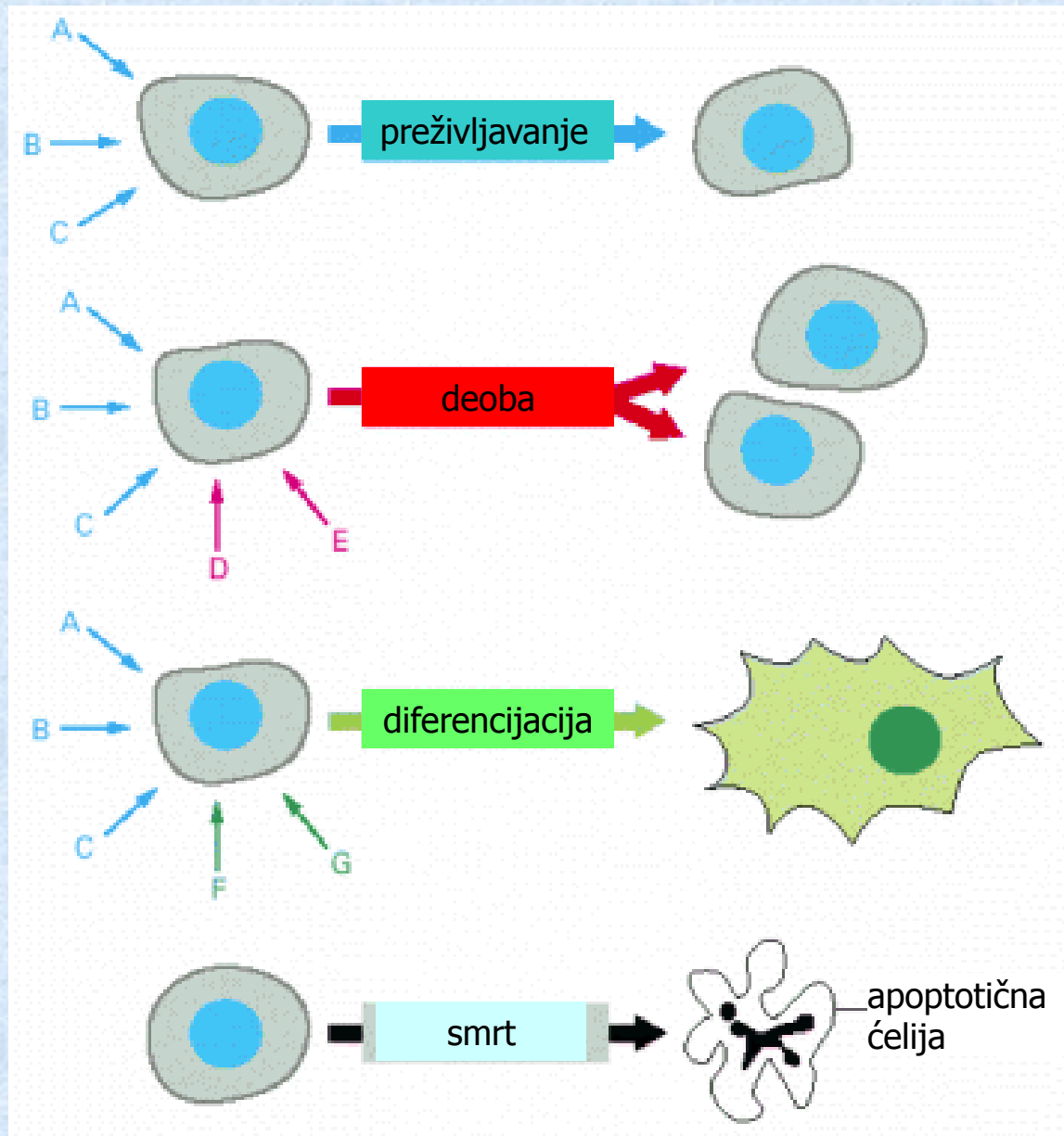
Transkripcija gena

Transporteri
Kanali

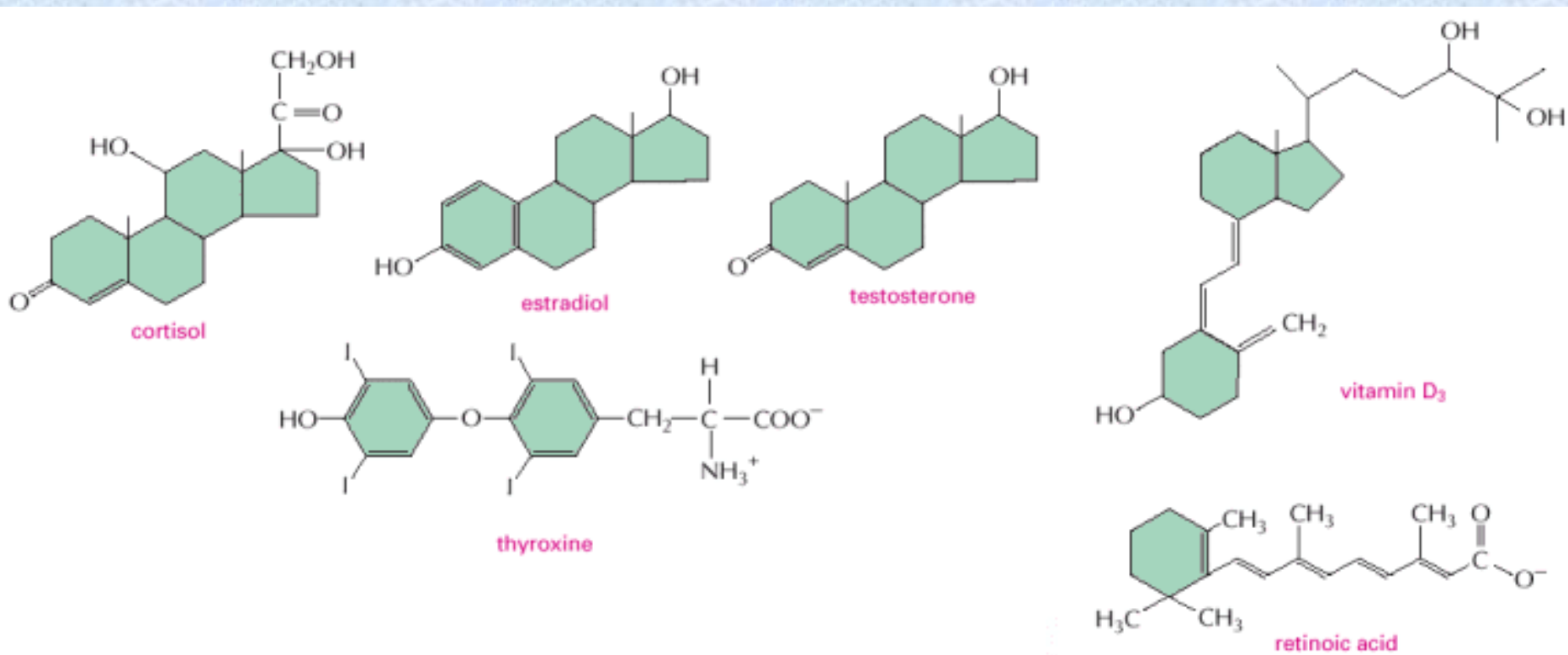
Translokacija proteina

Modifikacija proteina

Ćelije odgovaraju na specifične signalne molekule ili njihove kombinacije



Kompleks liganda i receptora je signal za lipofilne hormone



Lipofilni hormoni difunduju kroz membranu i u ciljnim ćelijama stupaju u kontakt sa svojim receptorom u citosolu ili nukleusu

Hormoni koji se vezuju za unutarćelijski receptor

androgeni

kalcitriol ($1,25[\text{OH}]_2\text{-D}_3$)

estrogeni

glukokortikoidi

mineralokortikoidi

progestini

retinoična kiselina

tireoidni hormoni (T3 i T4)

Rastvorljivost

Transport proteinima plazme

Poluživot u plazmi

receptor

medijator

lipofilni

da

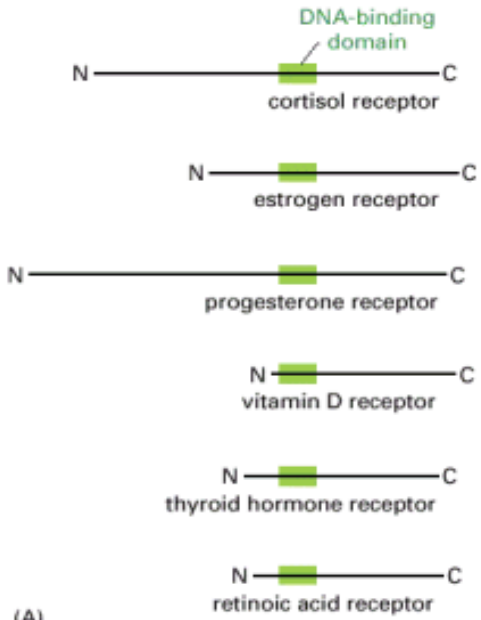
Dug (sati ili dani)

Unutar ćelije

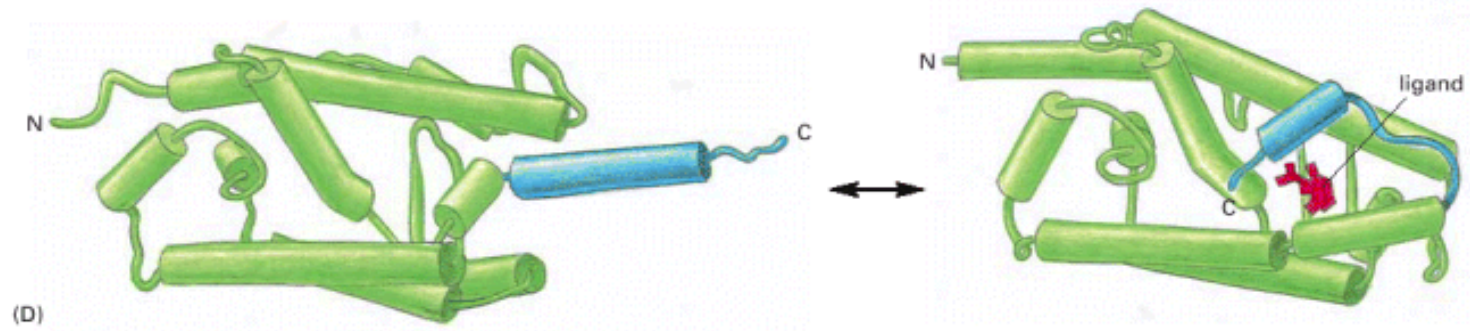
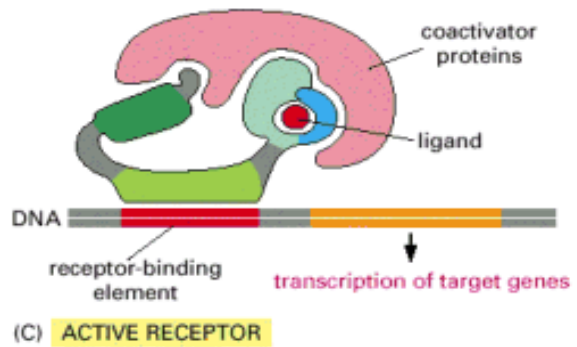
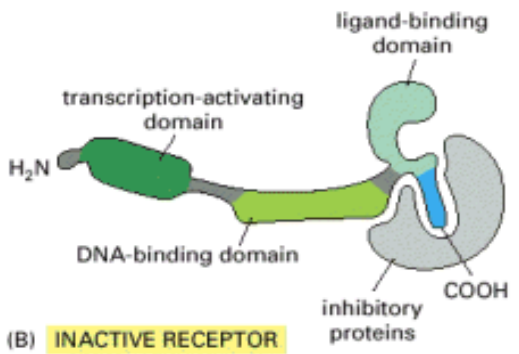
hormon-receptor kompleks

Ovi signalni molekuli se vezuju za receptorske proteine, aktiviraju receptore koji se vezuju za DNK i tu regulišu transkripciju specifičnih gena.

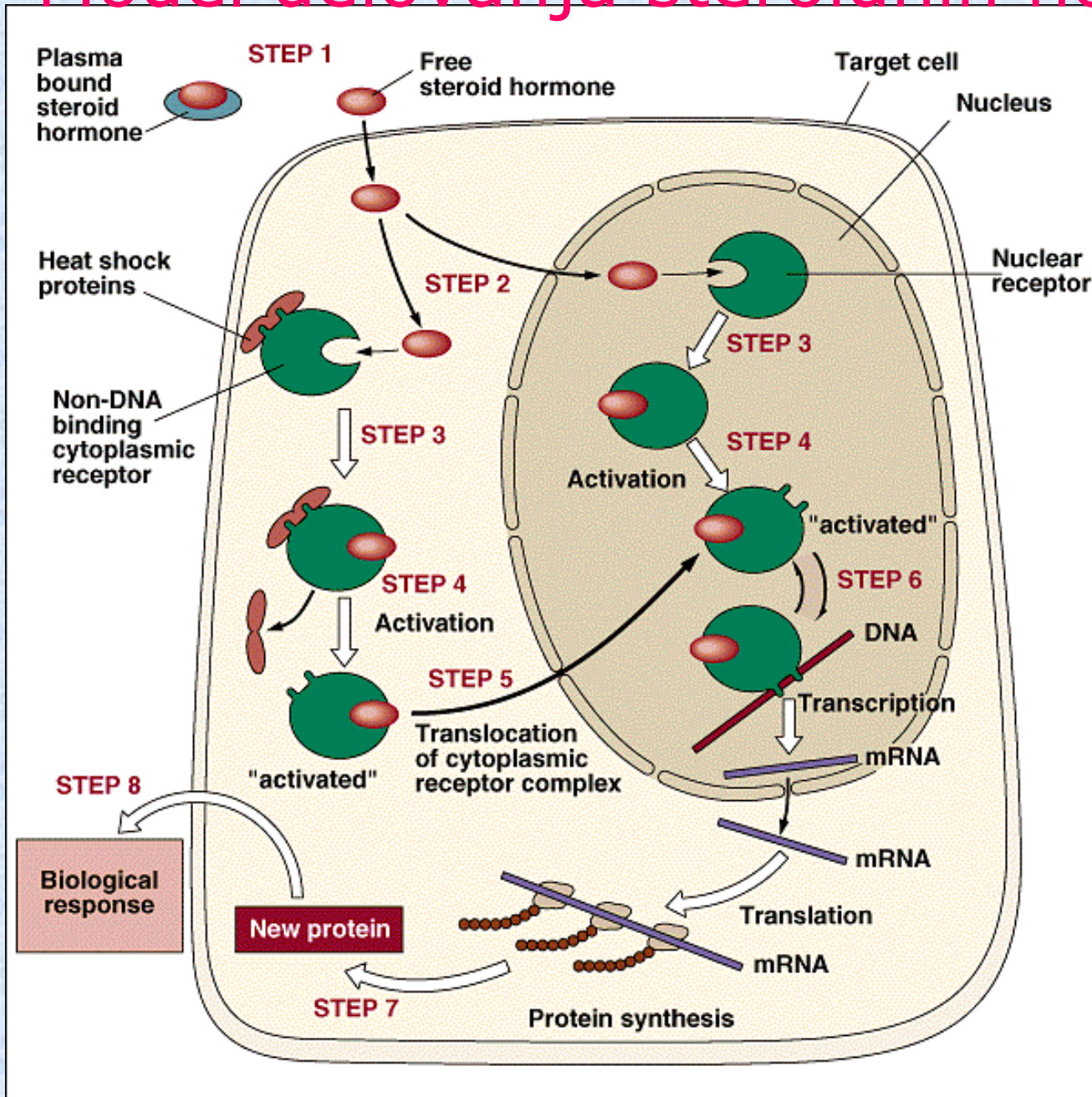
Receptori su strukturno slični – superfamilija nuklearnih (jedarnih) receptora



(A)

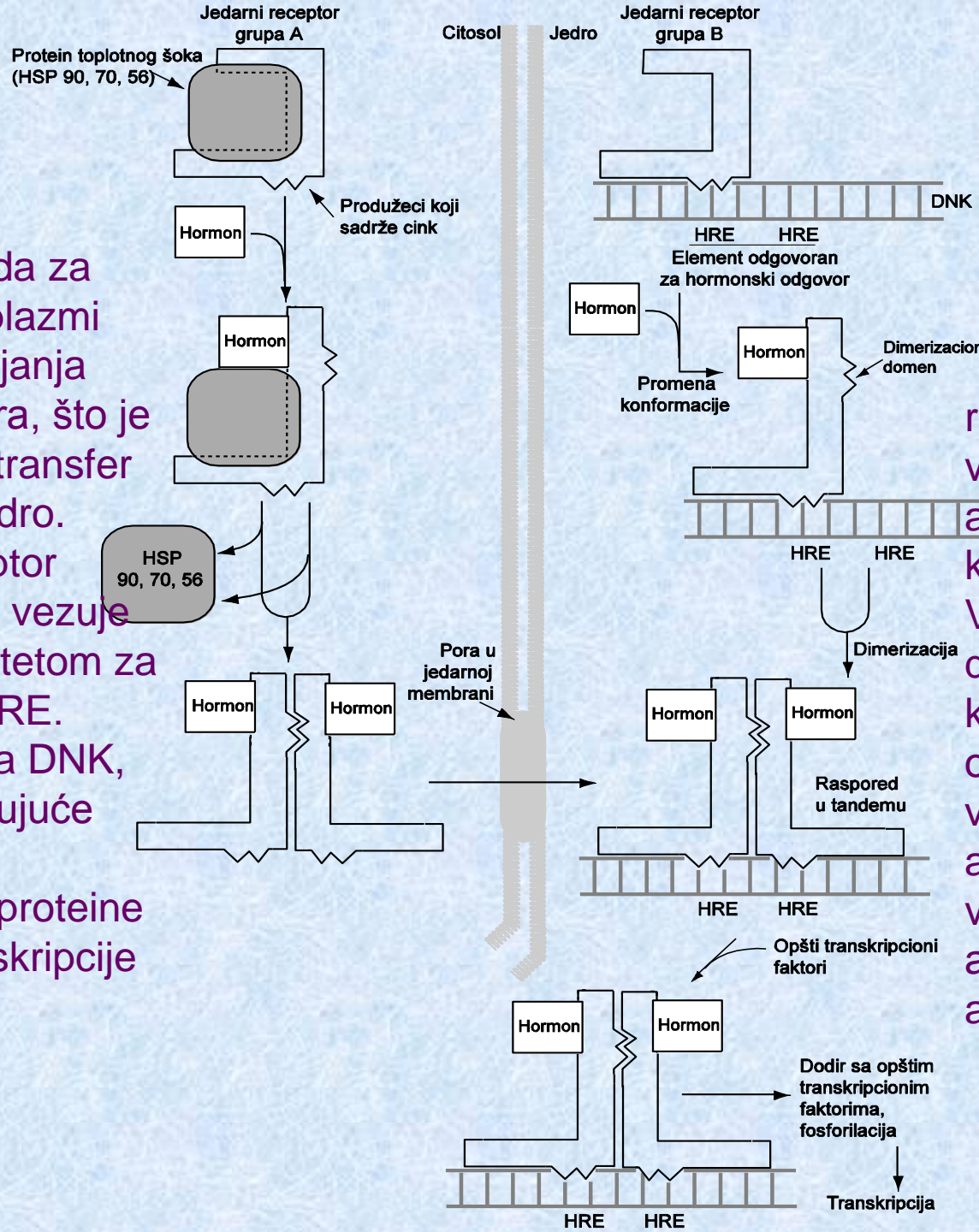


Model delovanja steroidnih hormona



Npr. kortizol

vezivanje liganda za receptor u citoplazmi dovodi do odvajanja hsp od receptora, što je neophodno za transfer kompleksa u jedro. Aktivisani receptor prelazi u jedro i vezuje se visokim afinitetom za odgovarajući HRE. Ovako vezan za DNK, predstavlja vezujuće mesto za koaktivatorske proteine i dolazi do transkripcije gena.

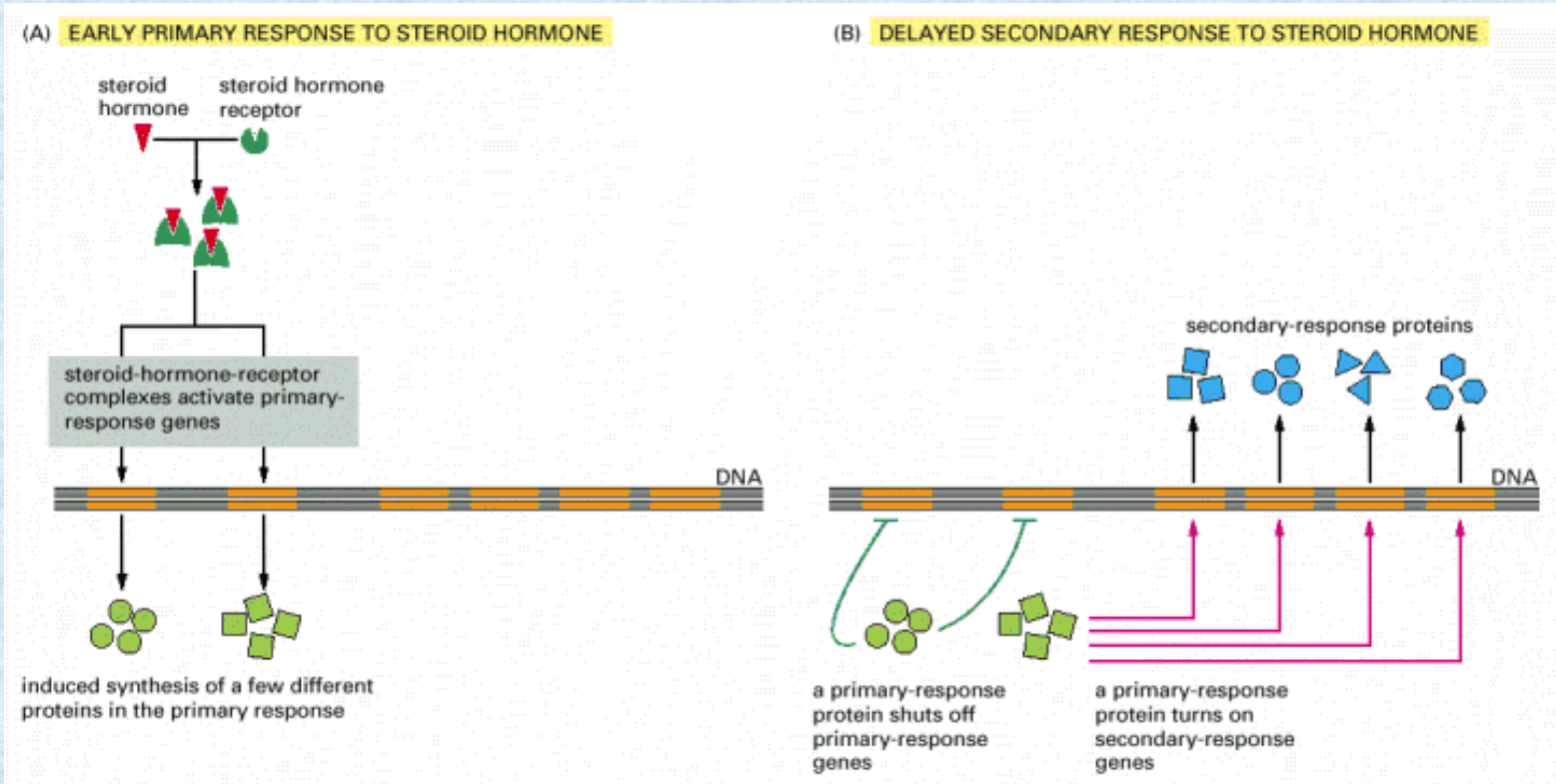


Npr. T3, T4, retinoidi

receptor je u jedru, već vezan za HRE, ali je za njega vezan ko-represor. Vezivanje liganda dovodi do odvajanje ko-represora, što omogućava vezivanje ko-aktivatora (jedan ili više) visokim afinitetom, što aktivira transkripciju

Utičući selektivno na transkripciju i dobijanje odgovarajućih iRNK, dolazi do sinteze ciljnih proteina što utiče na metaboličke procese.

Takođe, hormoni deluju kao modulatori transkripcije gena, sa mogućnošću delovanja na bilo koji od koraka u procesu sinteze proteina na osnovu odgovarajućeg gena.



Mehanizam dejstva hormona koji se vezuju za receptore na površini ćelije

Mnogi hormoni su hidrosolubilni, ne vezuju se za proteine i iniciraju odgovor vezujući se za receptore na ćelijskoj membrani.

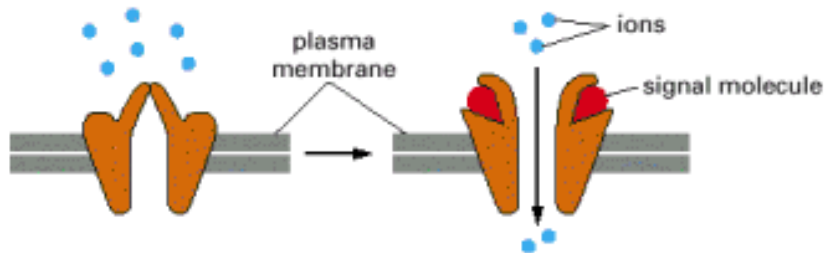
Ćelije ciljnog tkiva sadrže različit broj receptora za pojedini hormon. Interakcija receptora i hormona je brza i reverzibilna, što omogućava brz početak i završetak dejstva hormona

Afinitet receptora za ligand (hormon) mora biti veliki.

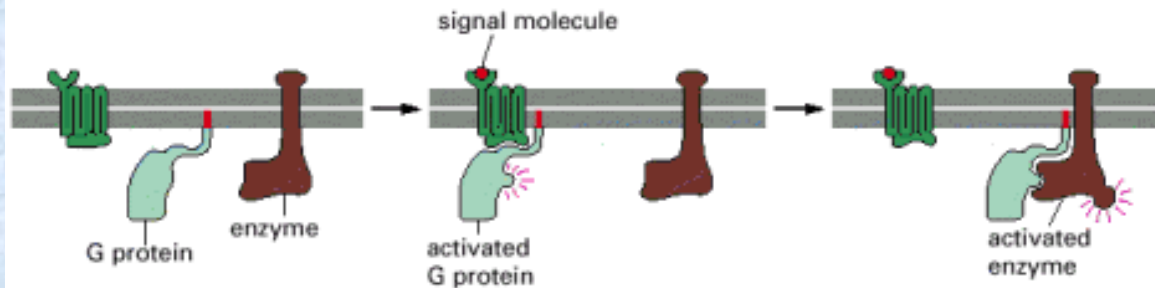
Specifičnost omogućava razlikovanje liganda od ostalih hormona u cirkulaciji

Klase receptora na membrani

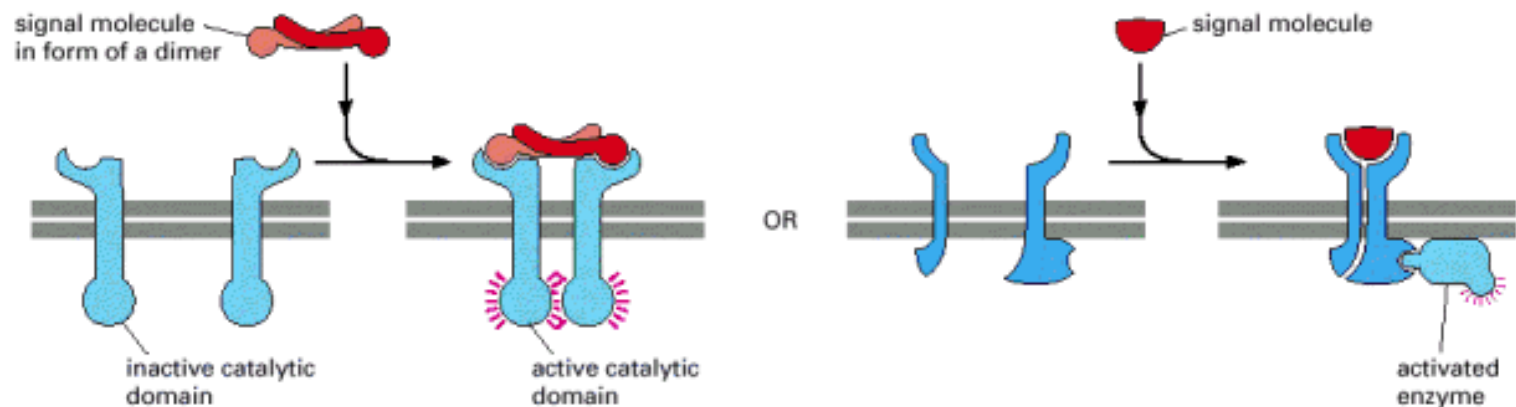
(A) ION-CHANNEL-LINKED RECEPTORS

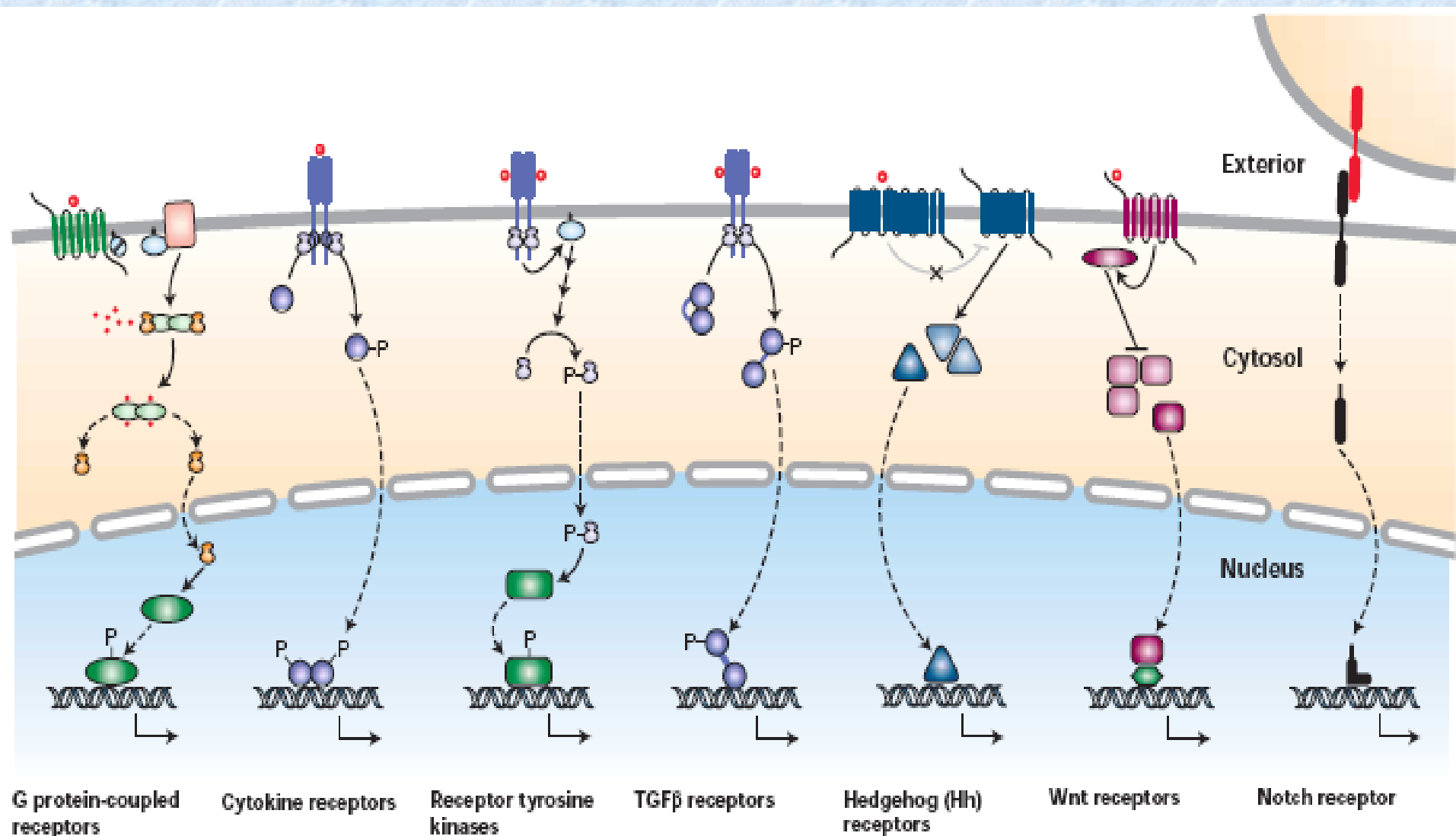


(B) G-PROTEIN-LINKED RECEPTORS



(C) ENZYME-LINKED RECEPTORS





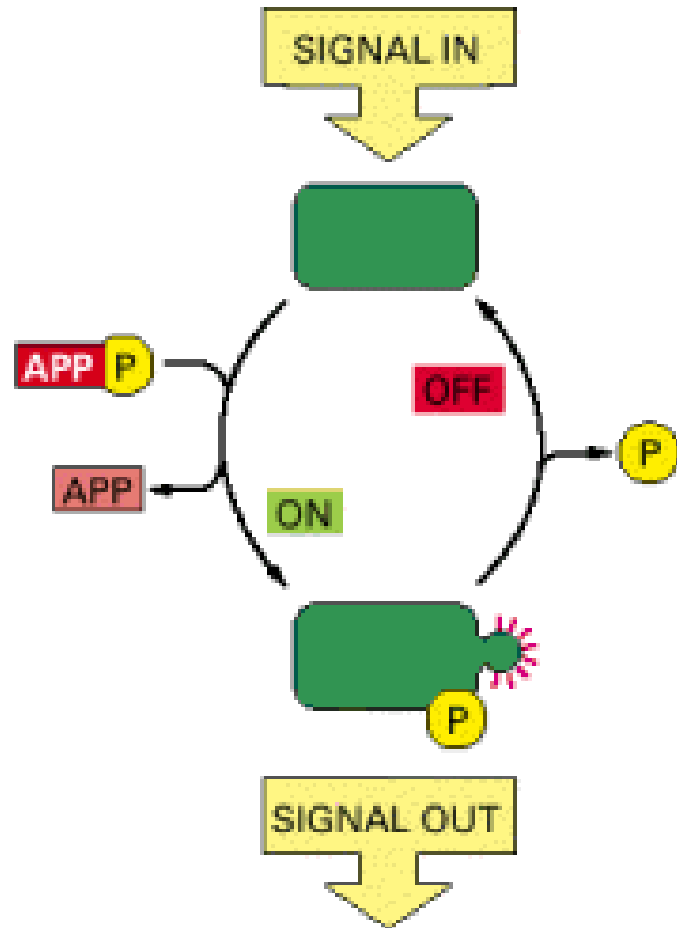
Klase receptora na membrani

Receptori za hidrofилne molekule deluju kao prenosoci signala – prevode vezivanje liganda za receptor u odgovarajući unutarćelijski signal.

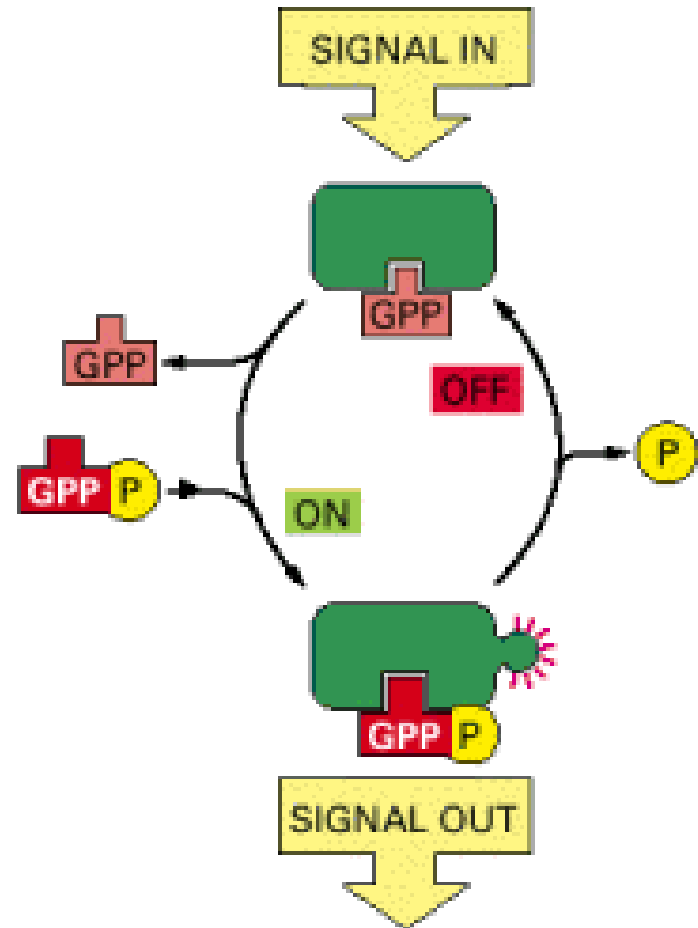
1. Receptori vezani za jonske kanale
2. Receptori vezani za G proteine
3. Receptori vezani za enzime

Signali primljeni preko ovih receptora se dalje prenose preko unutarćelijskih signalnih molekula. Ovaj lančani sled događaja na kraju rezultira menjanjem *ciljnih proteina*, koji su odgovorni za promene u ćelijskom funkcionisanju

Unutarćelijski signalni proteini često deluju kao svojevrsni "prekidači"

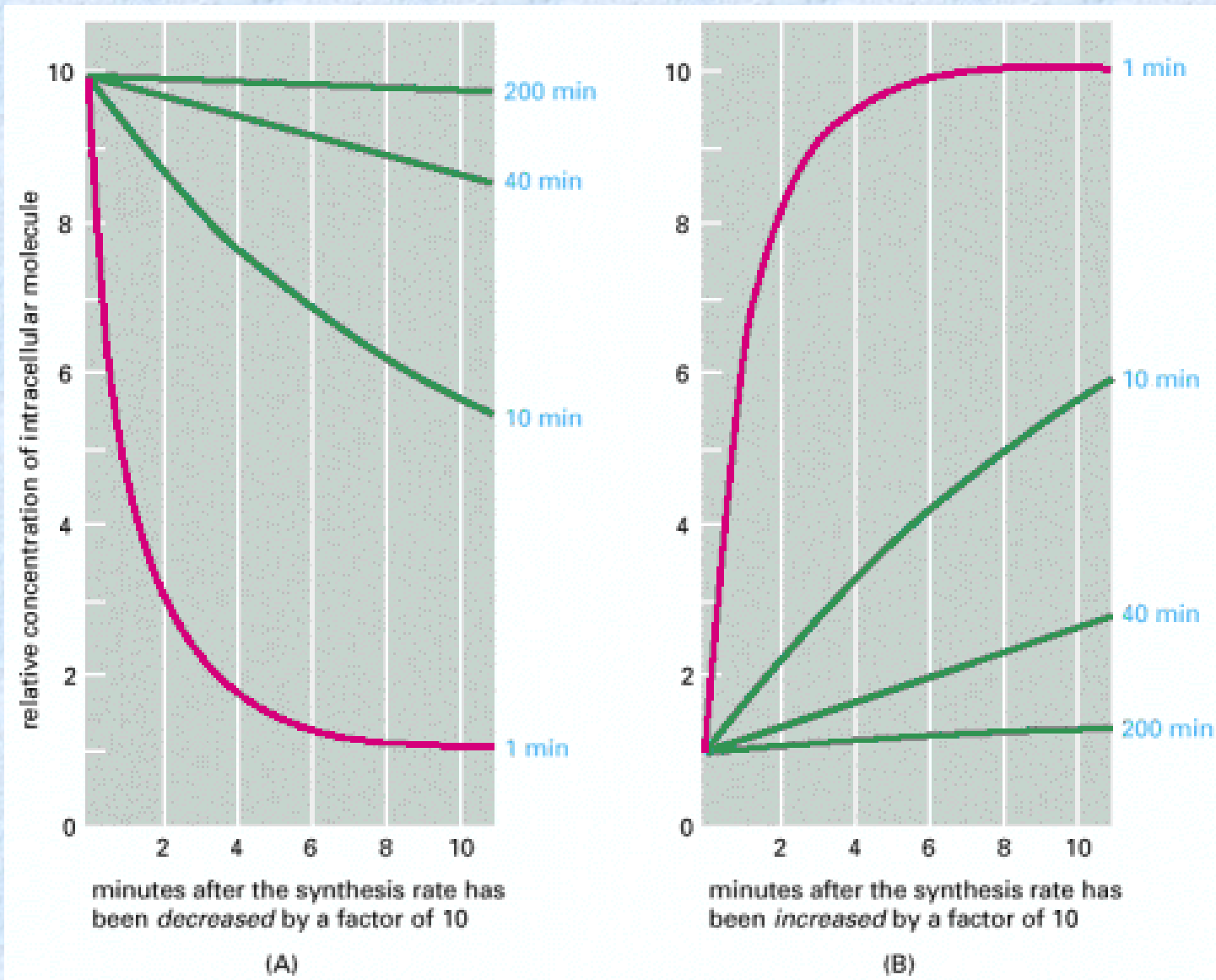


(A) SIGNALING BY PHOSPHORYLATION

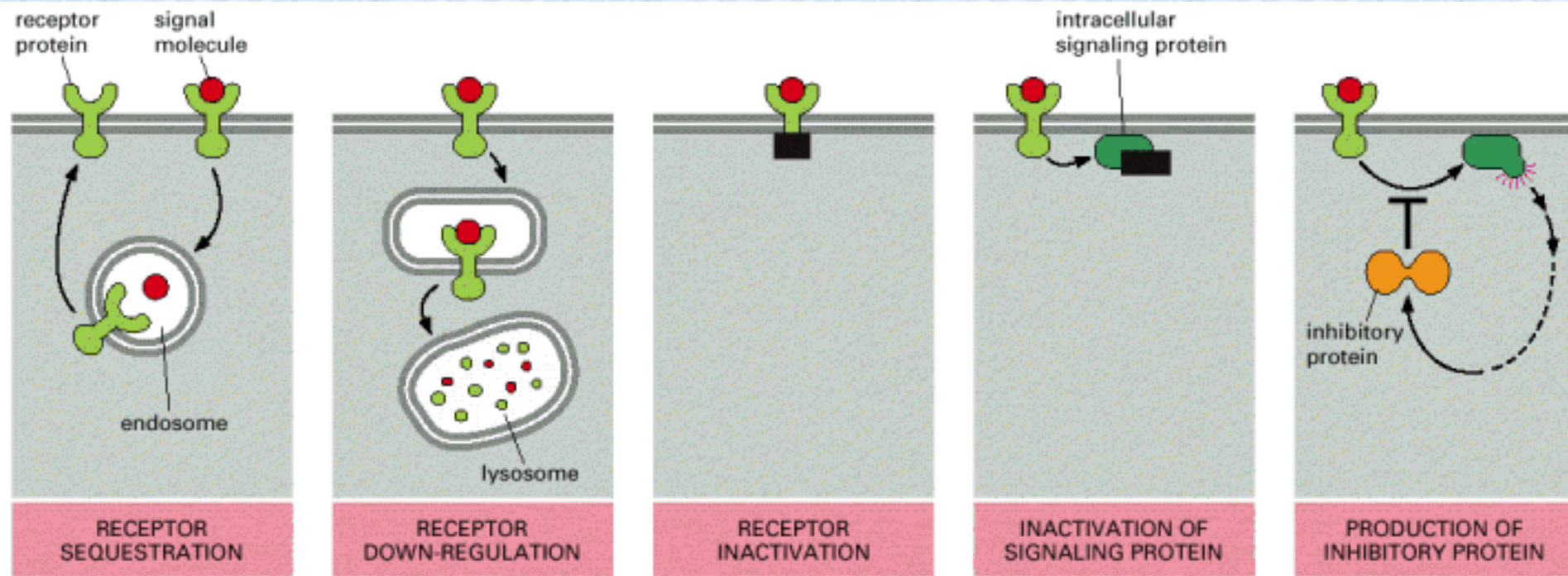


(B) SIGNALING BY GTP-BINDING PROTEIN

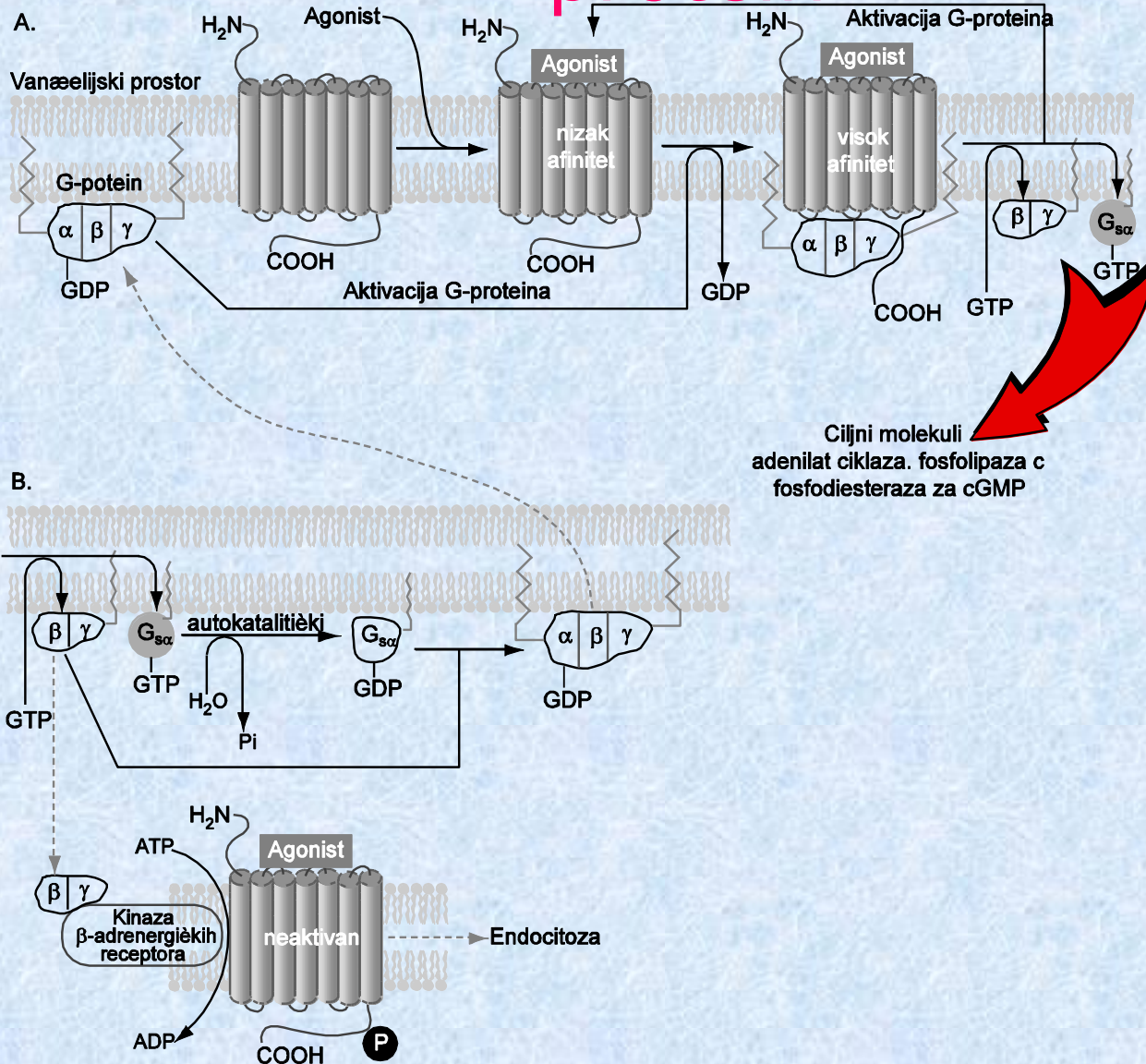
Male promene u koncentraciji signalnog molekula veoma utiču na intenzitet



Osetljivost ćelije na signal se može menjati



Delovanje preko receptora vezanih za G protein



Receptori vezani za G-protein

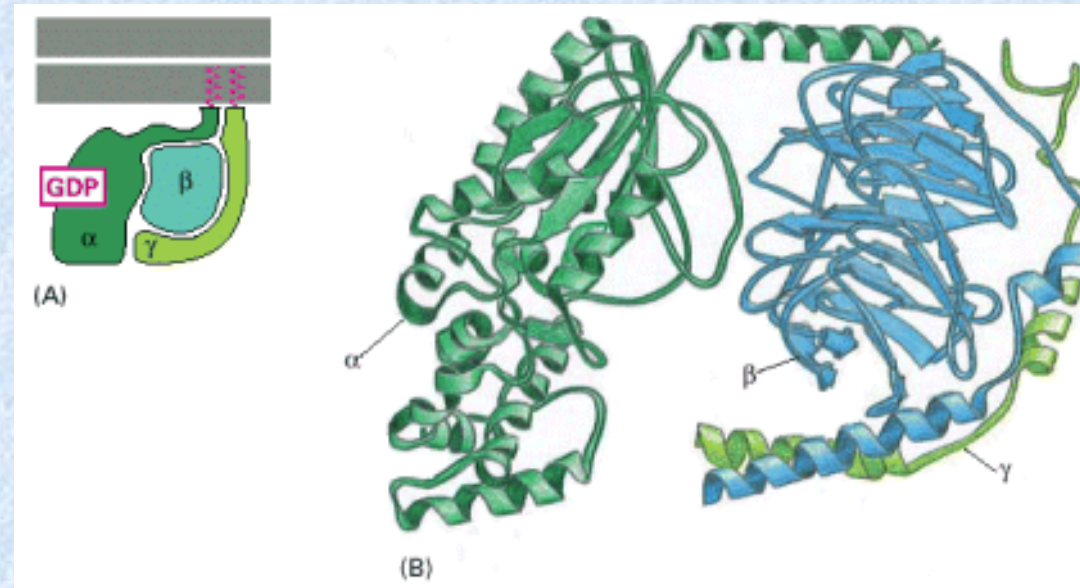
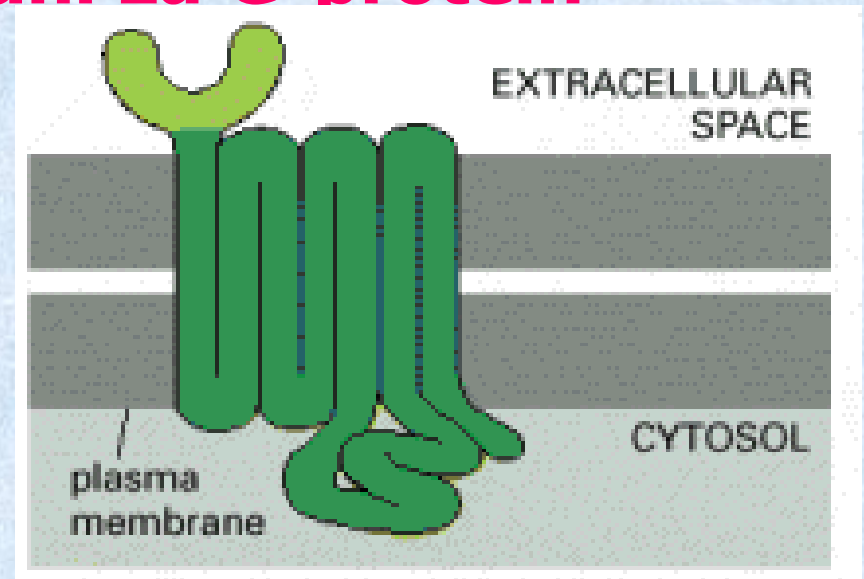
Hormoni se vezuju za receptore koji se na svoje efektore utiču posredstvom receptora vezanih GTP vezujući protein (receptori vezani za G-protein)

Mehanizam delovanja ovih hormona se može posmatrati u odnosu na unutarćelijski signal koji proizvode:

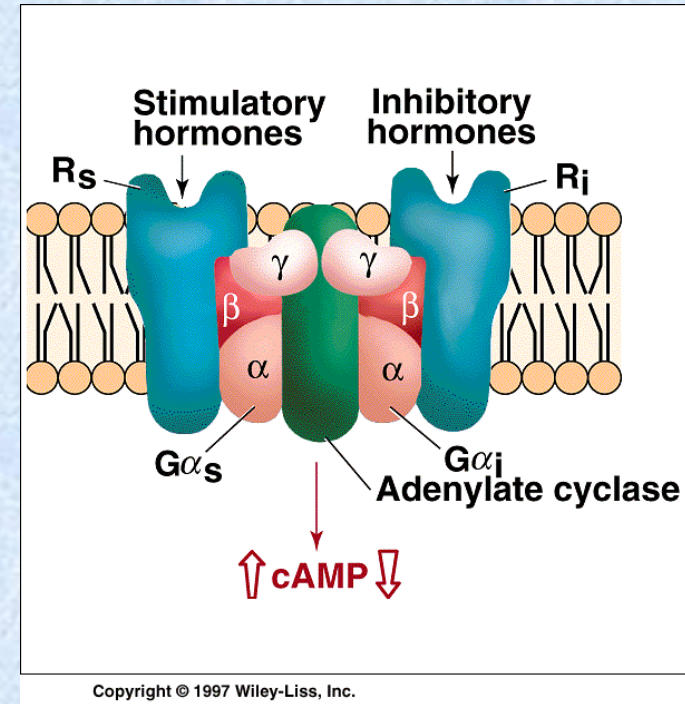
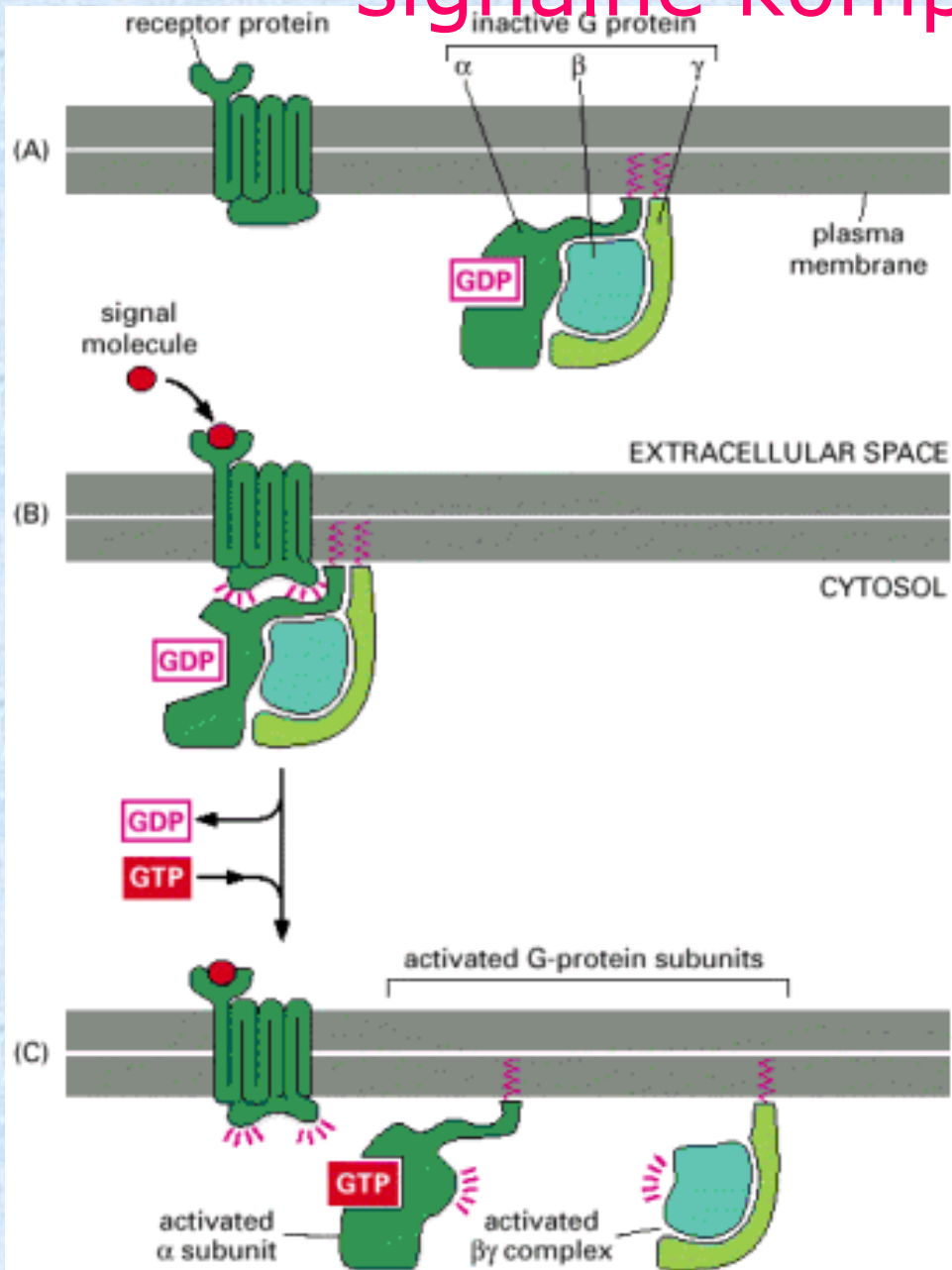
cAMP

cGMP

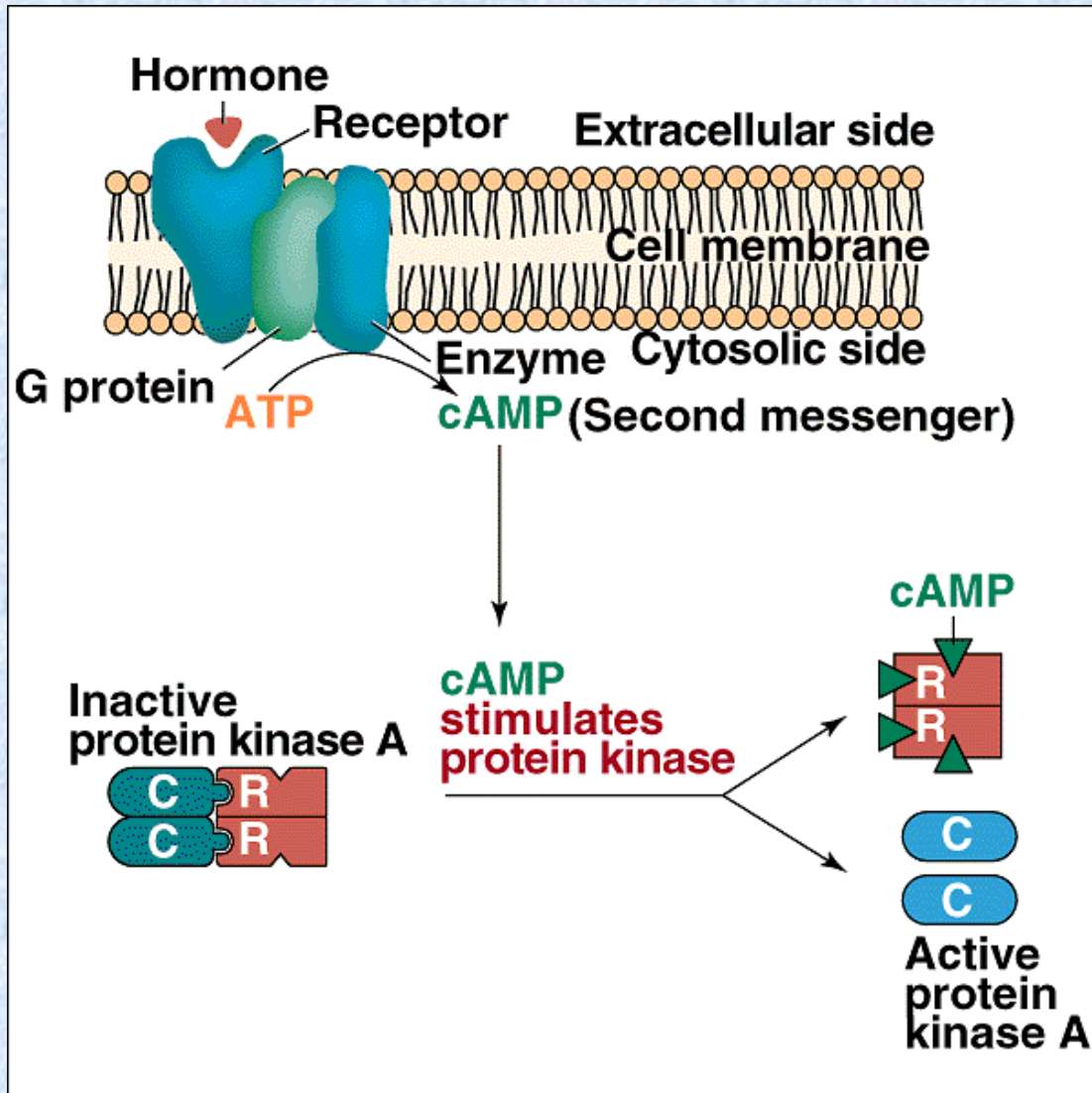
Fosfatidilinozitidi



Razdvajanje aktiviranog G proteina na dve signalne komponente



Neki G proteini dovode do sinteze cAMP-a



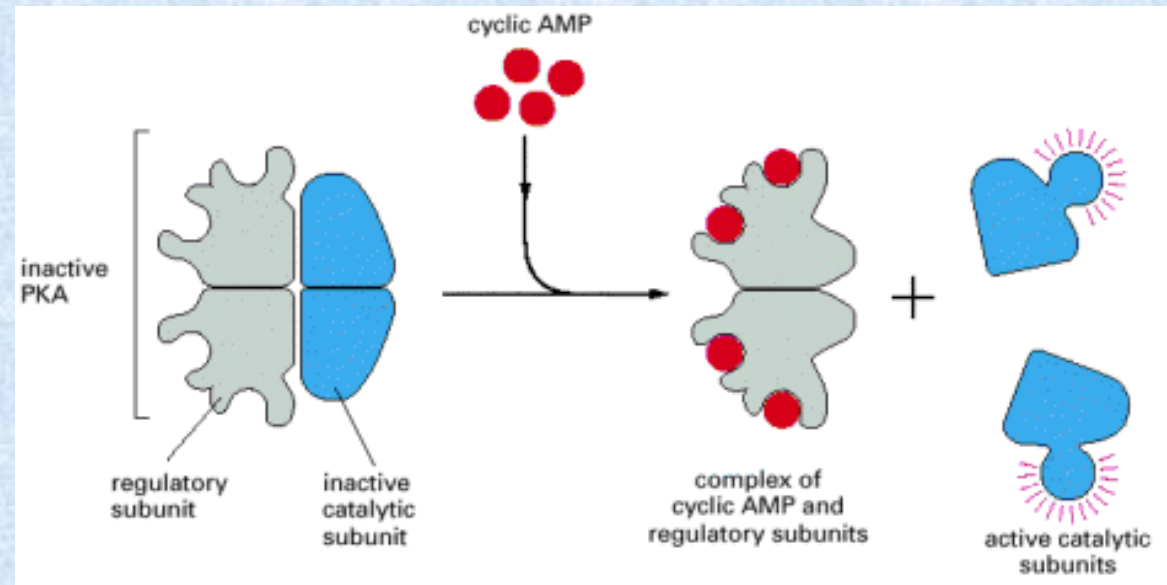
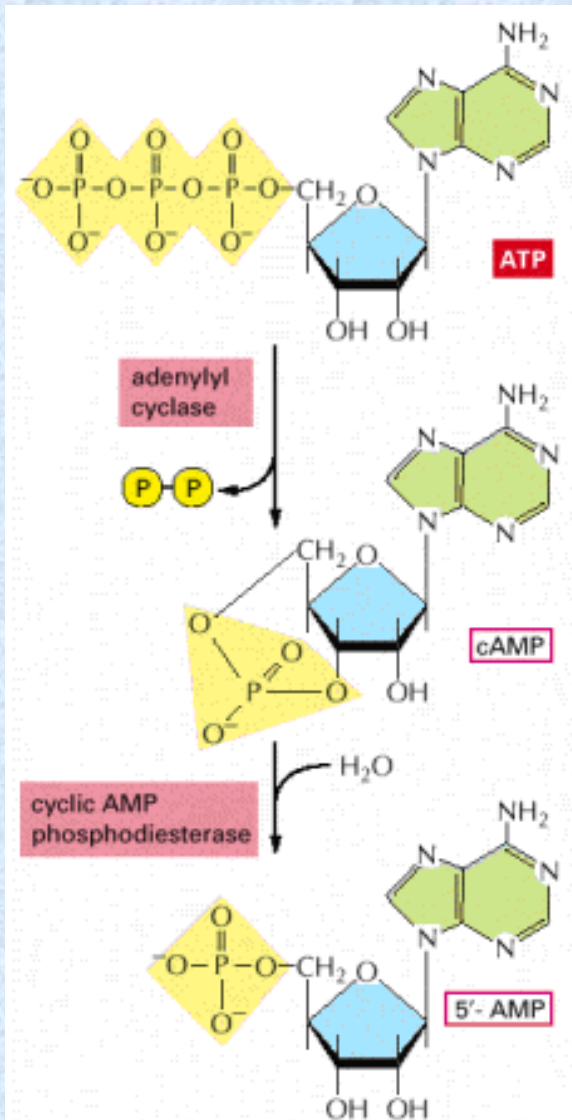
Stimulacija adenilat ciklaze uzrokovana vezivanjem hormona za receptor i sledstvena aktivacija protein kinaze A

cAMP je unutarćelijski signal kod mnogih fizioloških odgovora

Različiti hormoni peptidne prirode stimulišu ili inhibiraju dobijanje cAMP-a dejstvom adenilat ciklaze.

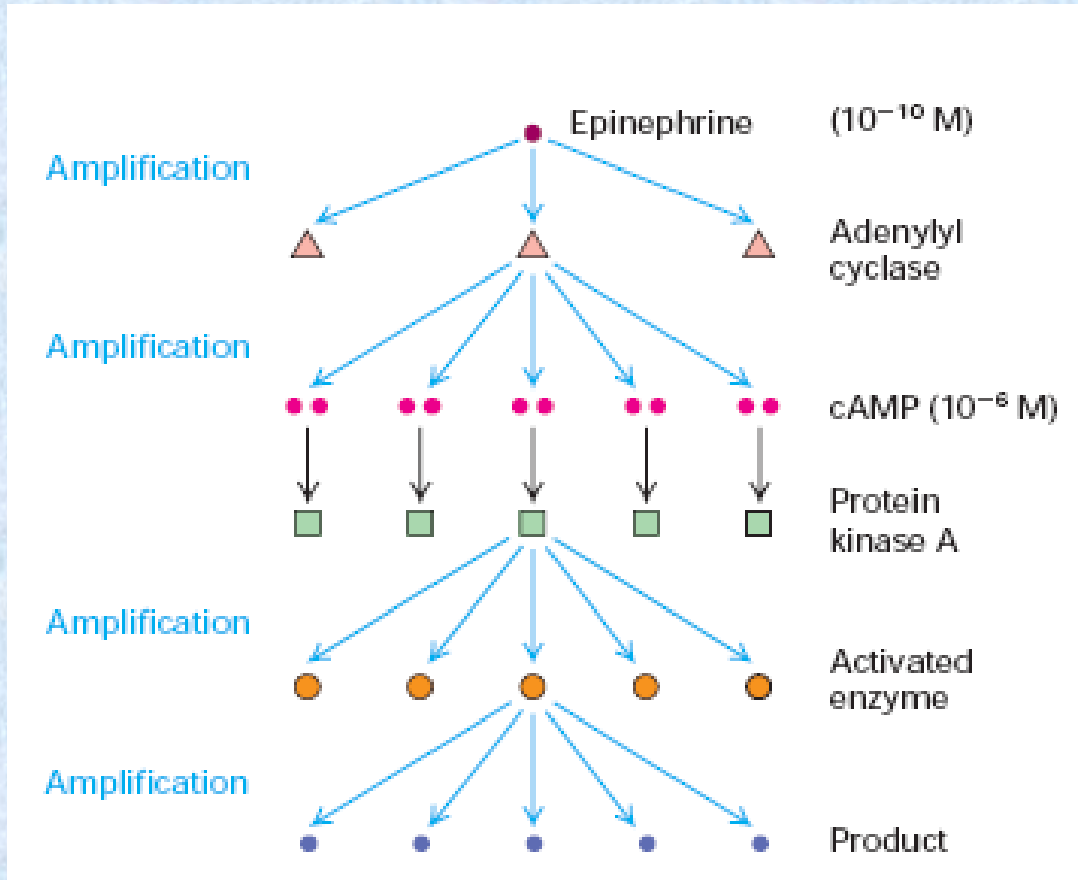
Hormoni koji stimulišu AC	Hormoni koji inhibiraju AC
ACTH	Acetilholin
ADH	α_2 adrenergici
β-adrenergici	Angiotenzin II
Kalcitonin	somatostatin
CRH	
FSH	
Glukagon	
hCG	
LH	
PTH	
TSH	
MSH	

Efekti cAMP-a u ćeliji se ostvaruju aktivacijom protein-kinaze A



Kod eukariota, cAMP se vezuje za protein kinazu A (heterotetramer)

Amplifikacija spoljašnjeg signala nishodno od receptora na ćelijskoj membrani



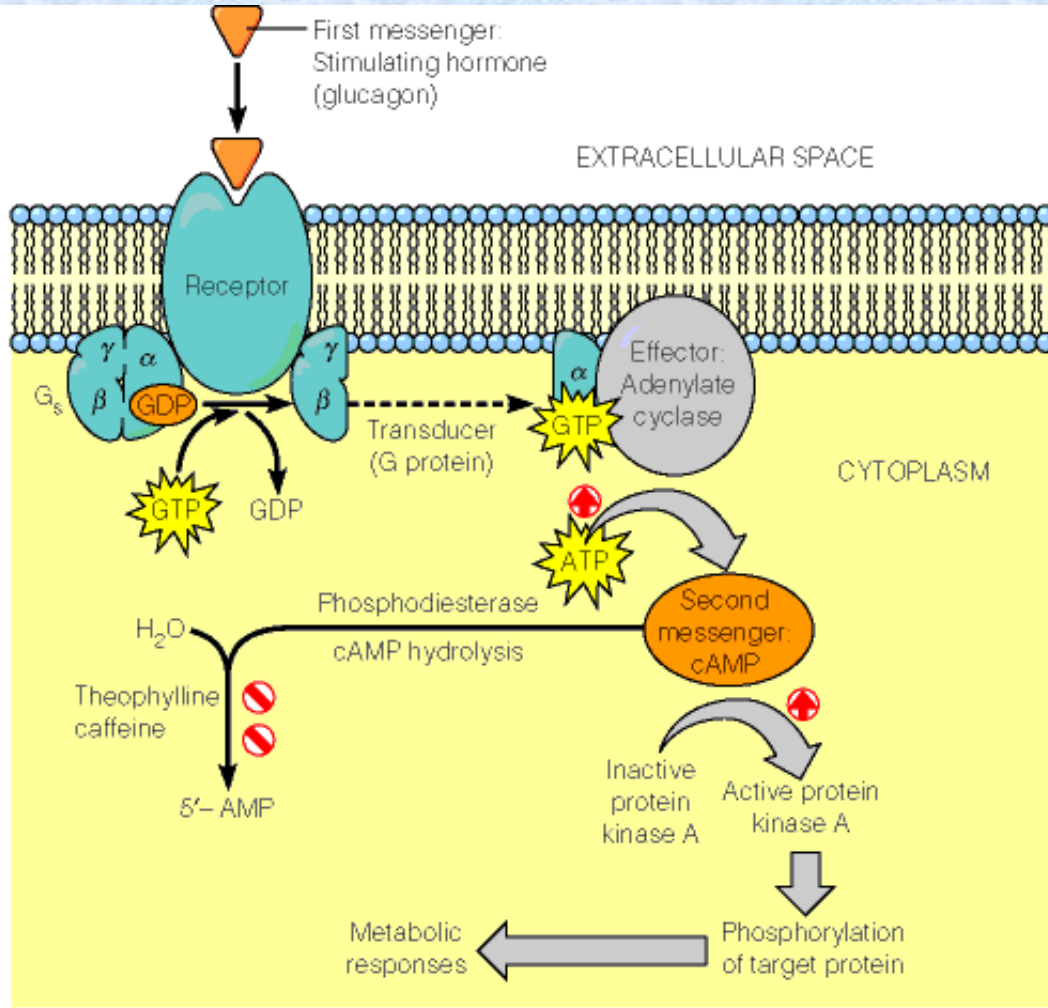
Vezivanje jednog molekula adrenalina za jedan receptor vezan za Gs protein indukuje sintezu velikog broja molekula cAMP-a (prvi nivo amplifikacije)

4 molekula cAMP-a aktivišu dva molekula protein kinaze A (PKA), ali svaka aktivisana PKA fosforiliše i aktivišu veliki broj molekula proteina (drugi nivo amplifikacije).

Drugi nivo amplifikacije može uključivati nekoliko uzastopnih reakcija, u kojima proizvod jedne reakcije aktivišu enzim koji katališe narednu reakciju. Što ima više koraka u ovakvoj kaskadi, to je veći i potencijal za amplifikaciju signala.

Efekti cAMP se svode na fosforilaciju/defosforilaciju, pre svega na serin/treonin ostacima.

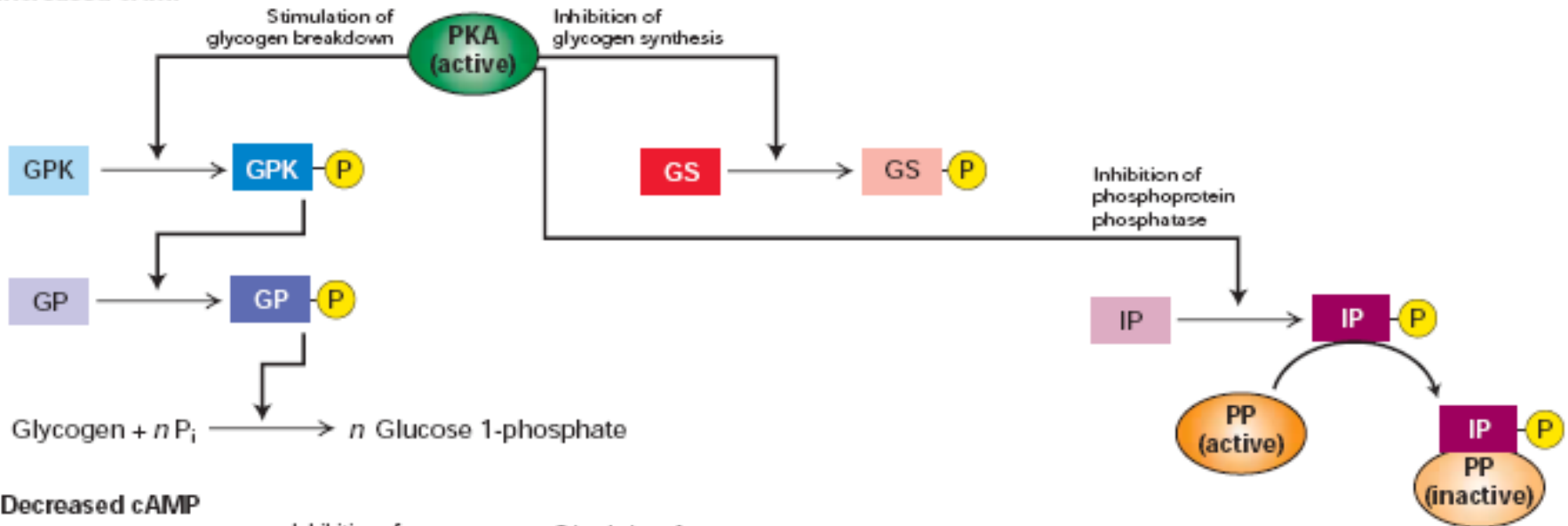
Efekti uključuju metabolizam UH i masti, sintezu steroida, sekreciju, transport jona, indukciju enzima, sinaptičku transmisiju, regulaciju gena, ćelijski rast i diferencijaciju posredovani su specifičnim protein kinazama, specifičnim fosfatazama, ili specifičnim supstratima za fosforilaciju.



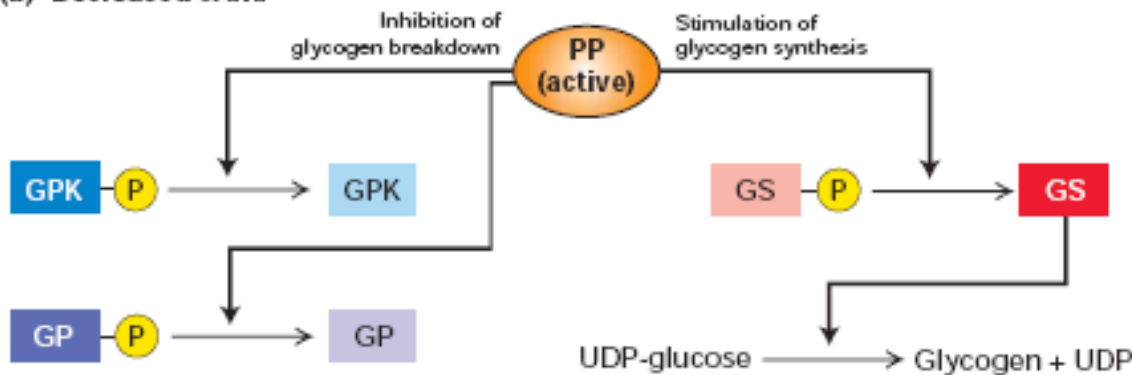
Key:
 Stimulatory response
 Inhibitory response

Regulacija metabolizma glikogena delovanjem cAMP-a u ćelijama jetre i skeletnih mišića

(a) Increased cAMP

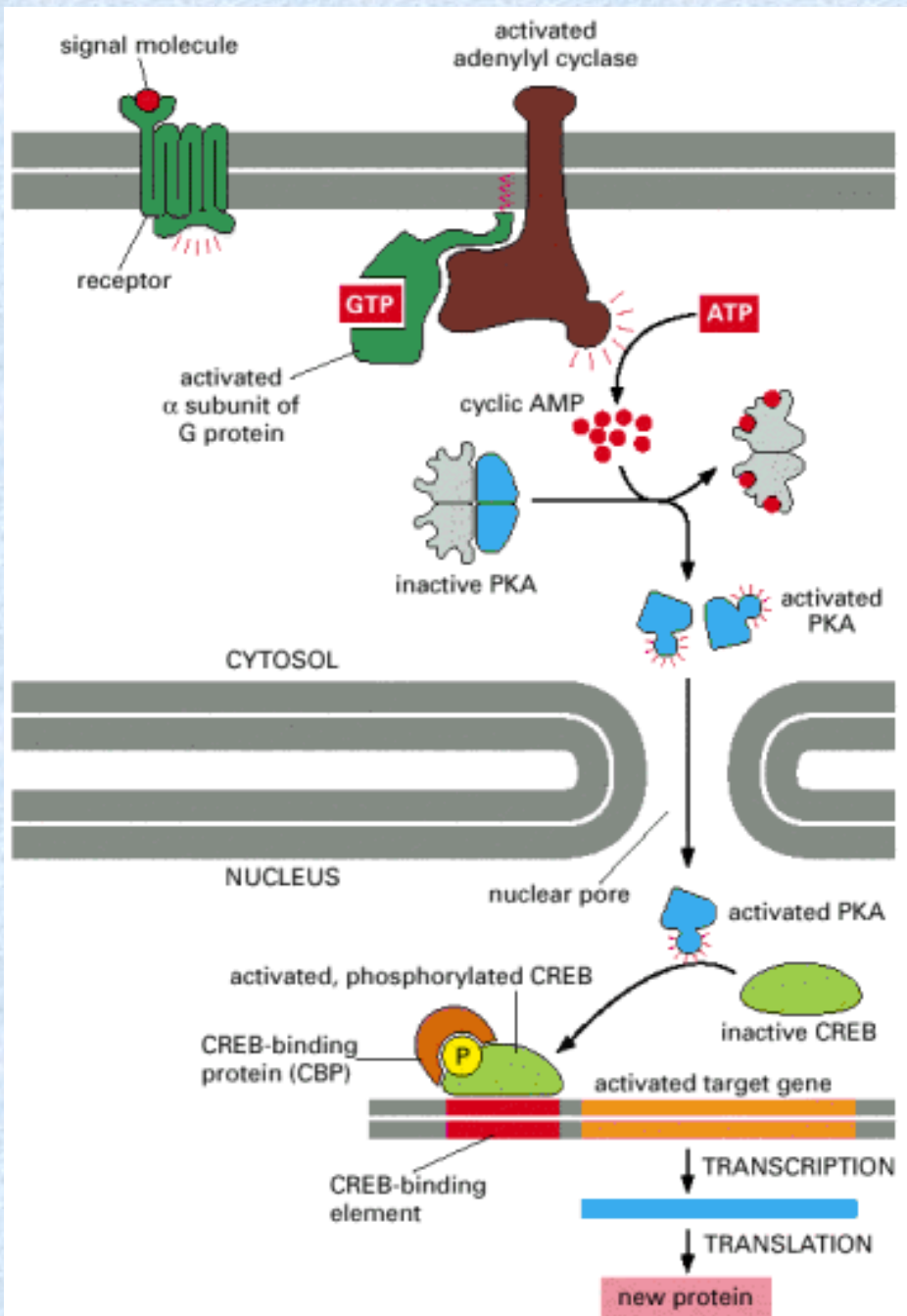


(b) Decreased cAMP



Abbreviations:

- PKA Protein kinase A
- PP Phosphoprotein phosphatase
- GPK Glycogen phosphorylase kinase
- GP Glycogen phosphorylase
- GS Glycogen synthase
- !P Inhibitor of phosphoprotein phosphatase



Povećanje koncentracije cAMP-a može aktivirati i transkripciju

Katalitičke subjedinice PKA prelaze u jedro, fosforilišu CREB, za koji se vezuje CBP, što stimuliše transkripciju

Fosfataze čine efekte PKA prolaznim

Dejstvo hormona koji deluju
posredstvom cAMP-a se može
okončati na više načina, najčešće

Protein fosfatazama I, IIA, IIB i IIC

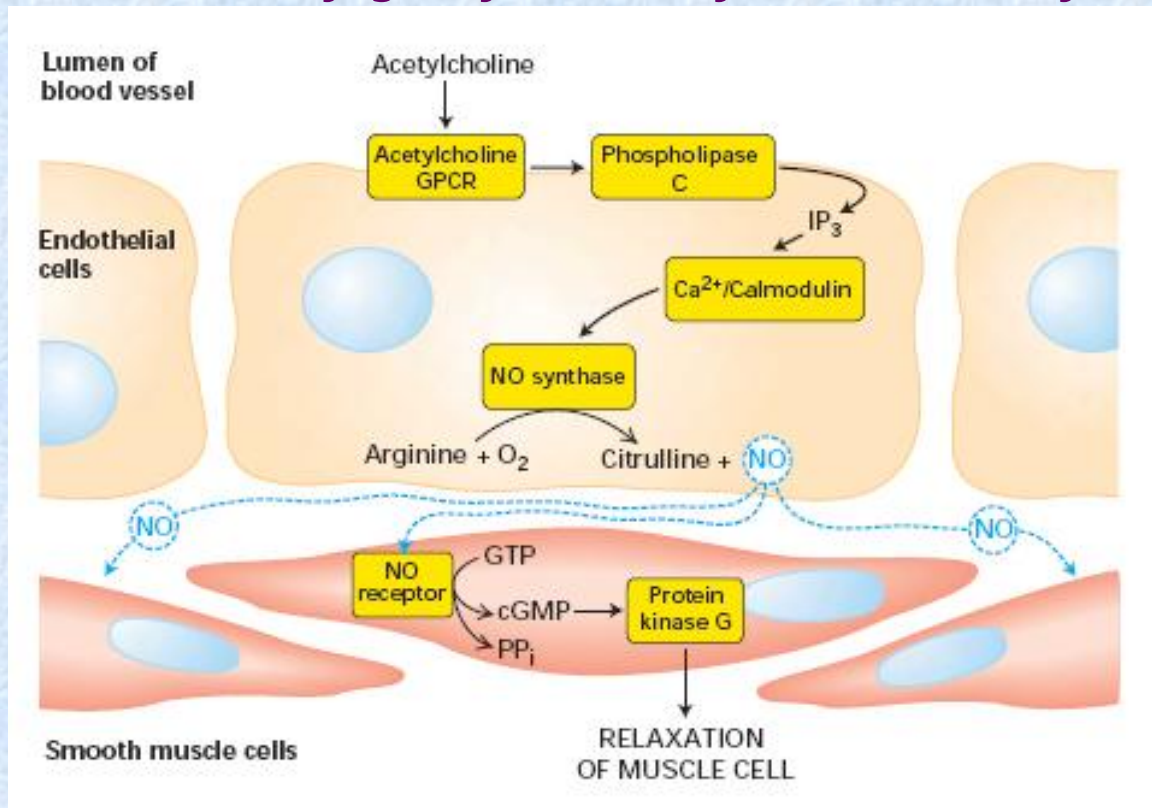
Ove fosfataze imaju homologu
katalitičku subjedinicu i jednu ili više
regulatornih

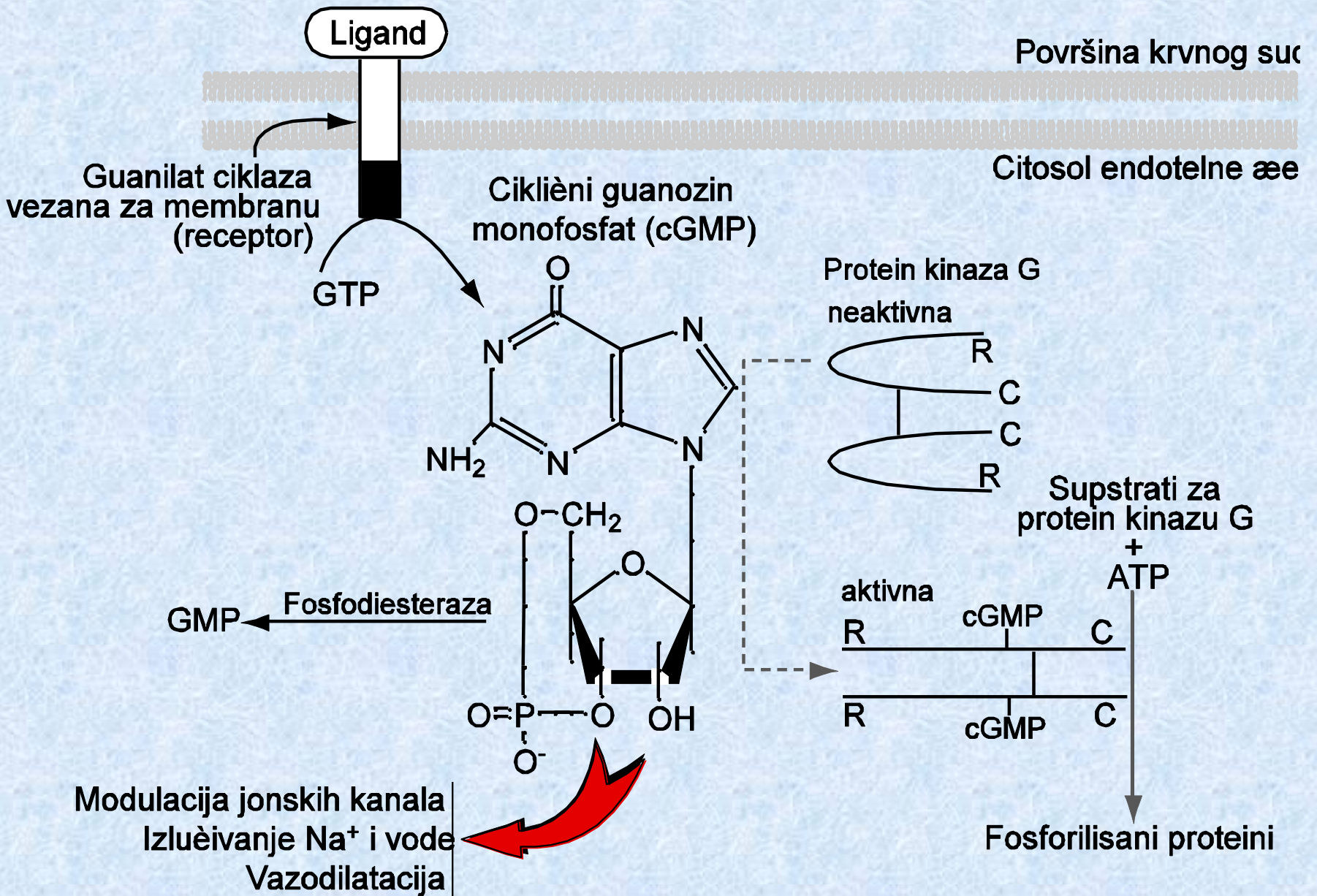
cGMP je takođe signalni molekul

Nastaje dejstvom guanilat ciklaze koja postoji u solubilnom i obliku vezanom za membranu.

cGMP je nastaja kao odgovor na atriopeptine, NO.

cGMP aktivise protein kinazu, koja fosforilise proteine u glatkom mišiću što vodi njegovoj relaksaciji i vazodilataciji





Neki G-proteini aktiviraju signalizaciju preko inozitol fosfolipida aktivacijom fosfolipaze C- β

Mnogi receptori vezani za G protein deluju preko G proteina koji aktiviraju enzim vezan za membranu – fosfolipazu C

Ovaj enzim deluje na fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfat – PI(4,5)P₂ i njegovom razgradnjom nastaju 2 unutarćelijska glasnika – inozitol 1,4,5, trifosfat i diacilglicerol

**Hormoni koji deluju preko Ca ili fosfatidilinozitola
(ili oba)
kao sekundarnih glasnika**

Acetilholin (muskarinski)

α_1 -adrenergički kateholamini

angiotenzin II

ADH (vazopresin)

holecistokinin

gastrin

GnRH

oksitocin

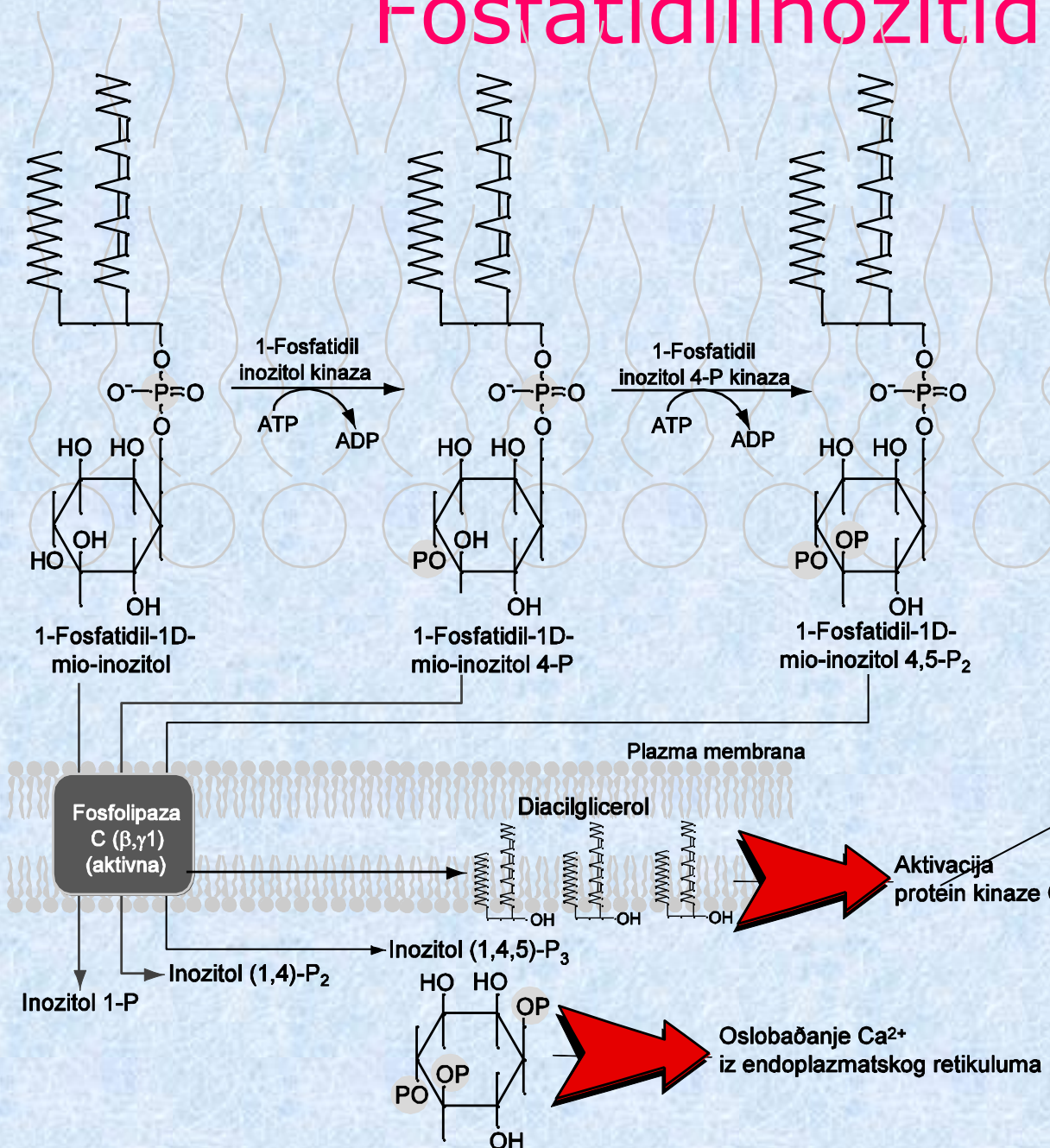
platelet-derived growth factor

supstanca P

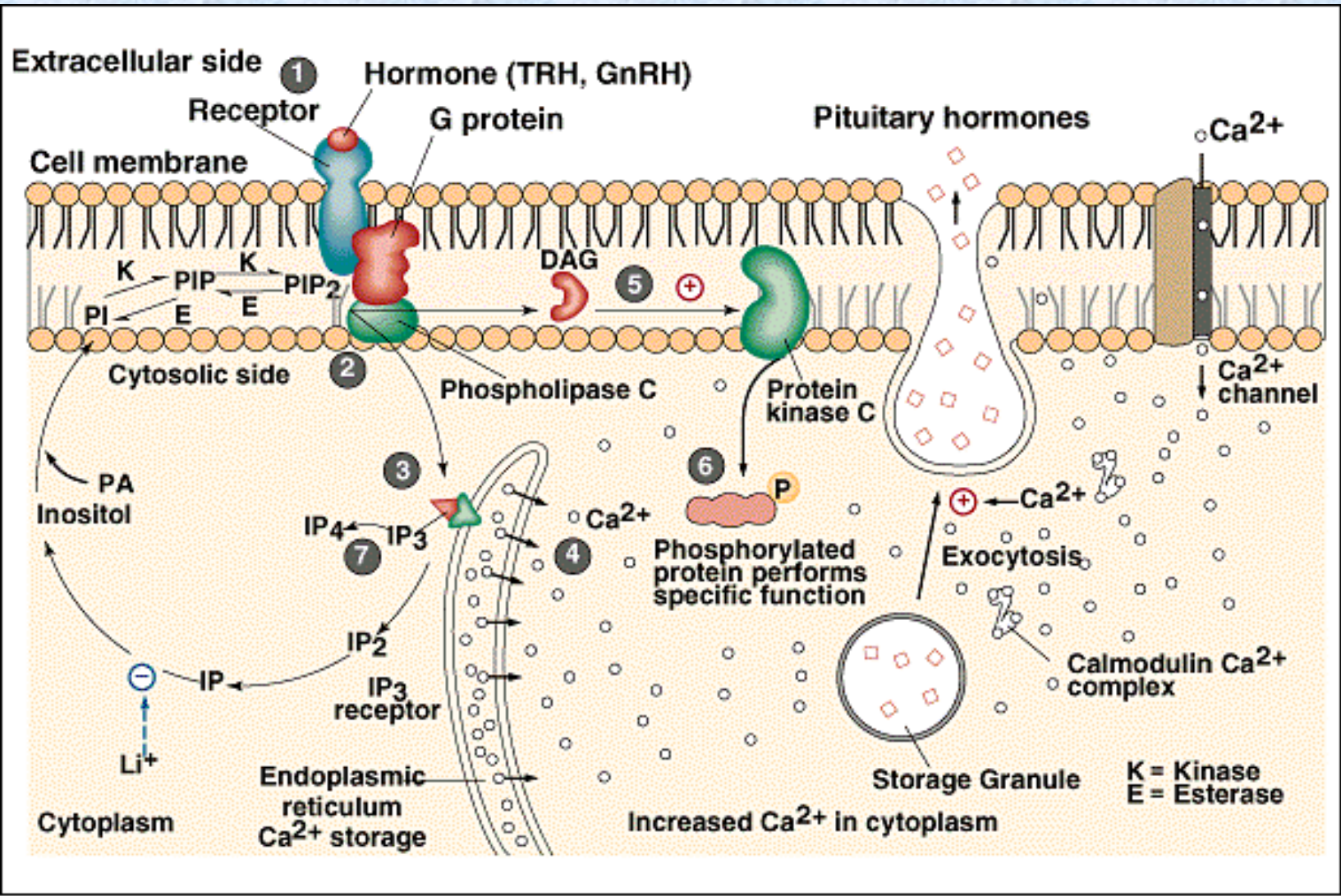
TRH

Fosfatidilinozitidi

Vezivanje hormona (α_1 adrenergici, Ach, ADH) za receptor aktivira fosfolipazu C

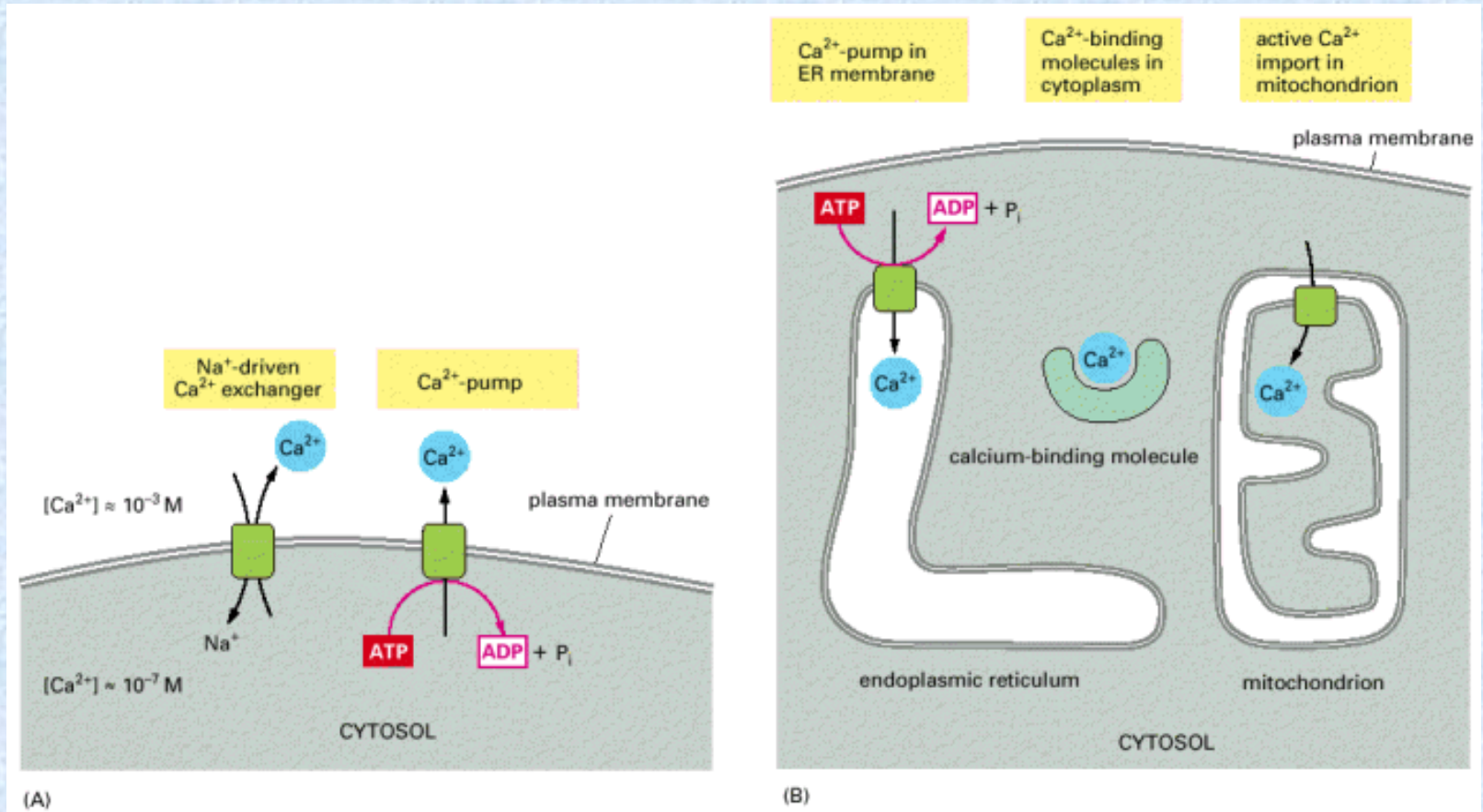


Oslobađanje unutarćelijskog Ca²⁺



Uloga Ca^{2+}

Jonizovani Ca^{2+} je važan regulator mnogih procesa – mišićna kontrakcija, sekrecija na stimulus, koagulacija krvi, aktivnost enzima, ekcitabilnost. Takođe je tercijarni glasnik u prenosu signala.



Neki hormoni, vezivanjem za receptor koji je u suštini Ca^{2+} kanal, povećavaju propustljivost membrane za Ca^{2+}

Hormoni koji utiču na potencijal membrane utiču na otvaranje voltažno-zavisnih Ca^{2+} kanala i omogućavaju influks Ca^{2+}

Hormoni mogu mobilisati Ca^{2+} iz ER i, moguće, iz mitohondrija

ŠTA SU CILJNI MOLEKULI ZA Ca^{2+} U ĆELIJI?

Enzimi i proteini koje regulišu Ca^{2+} ili kalmodulin

Kalmodulin

Ca^{2+} zavisni regulatorni protein, ima 4 mesta za vezivanje Ca^{2+} . Vezivanje Ca^{2+} dovodi do konformacione promene, što omogućava da kalmodulin aktivira enzime ili jonske kanale

Adenilat ciklaza

Ca^{2+} zavisne protein kinaze

$\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}$ ATPaza

Ca^{2+} fosfolipid zavisna protein kinaza

Fosfodiesteraza cikličnih nukleotida

Neki proteini citoskeleta

Neki jonski kanali

NO sintaza

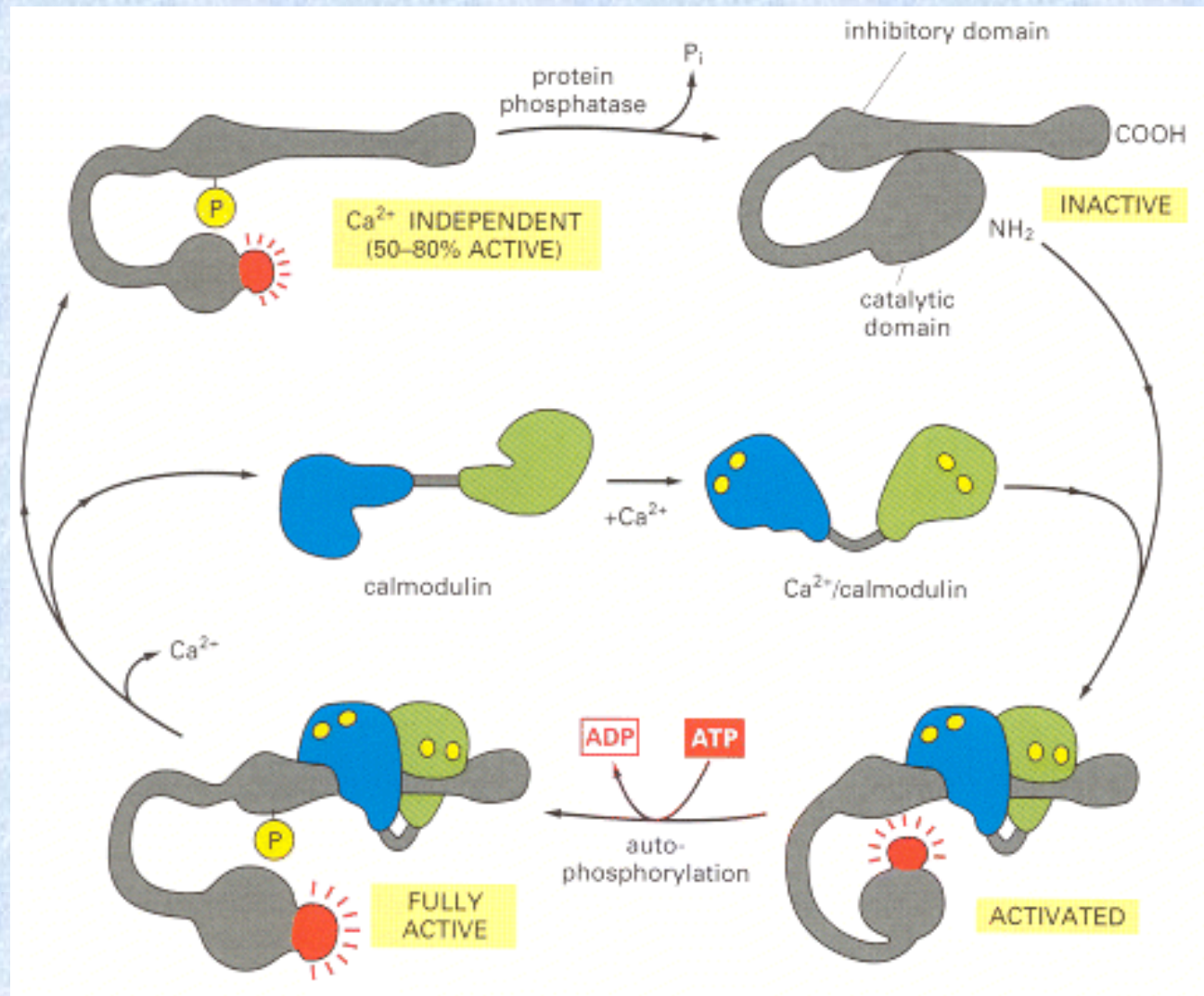
Kinaza fosforilaze

Fosfoprotein fosfataza 2B

Neki receptori

Mnogi ključni enzimi u energetsom metabolizmu su regulisani kalcijumom, fosforilacijom, ili i jednim i drugim: glikogen sintaza, piruvat kinaza, piruvat karboksilaza, glicerol-3-fosfat dehidrogenaza i piruvat dehidrogenaza

Ca²⁺ / kalmodulin zavisne protein kinaze su odgovorne za mnoge efekte Ca²⁺



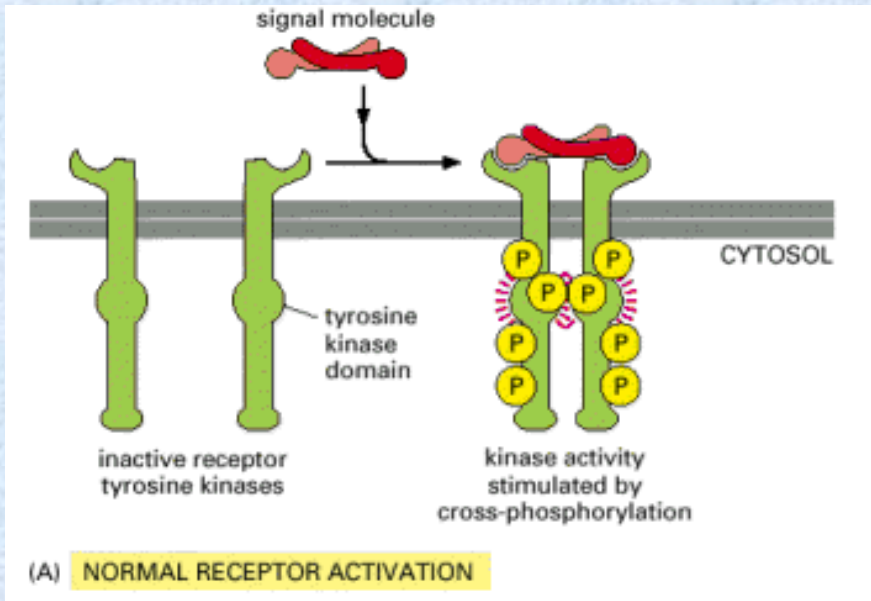
Receptori vezani za enzime

Najčešće kod onih signala koji utiču na rast, proliferaciju, diferencijaciju ili preživljavanje ćelija. Često deluju kao lokalni medijatori u veoma niskim koncentracijama.

Odgovor je relativno spor (reda veličine sati) i zahteva mnogo koraka koji na kraju dovode u promeni u genskoj ekspresiji.

Transmembranski proteini, čiji citosolni domen ima intrinzičku enzimsku aktivnost ili je direktno povezan sa enzimom.

Neki hormoni deluju preko kaskade protein kinaza



U delovanju hormona značajnu ulogu imaju PKA, PKC, Ca^{2+} CaM kinaza, što vodi fosforilaciji serinski i treoninskih ostataka u molekulima proteina.

Mnogi receptori poseduju tirozin kinaznu aktivnost, koja se aktivira vezivanjem liganda. Ova interakcija inicira kaskadu događaja koja može uključivati mnoge kinaze, fosfataze i druge regulatorne proteine

Klase

Receptorske tirozin kinaze

Receptori asocirani sa tirozin kinazama

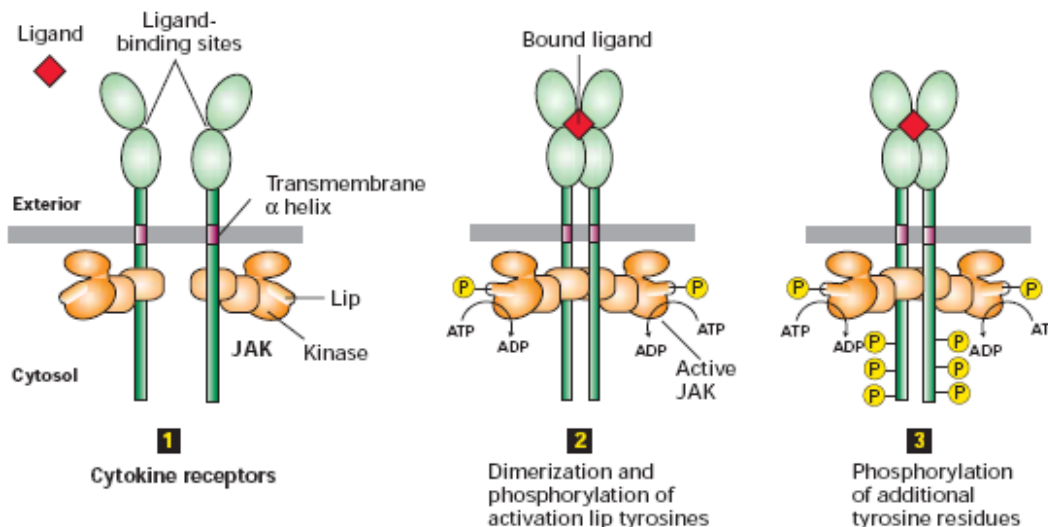
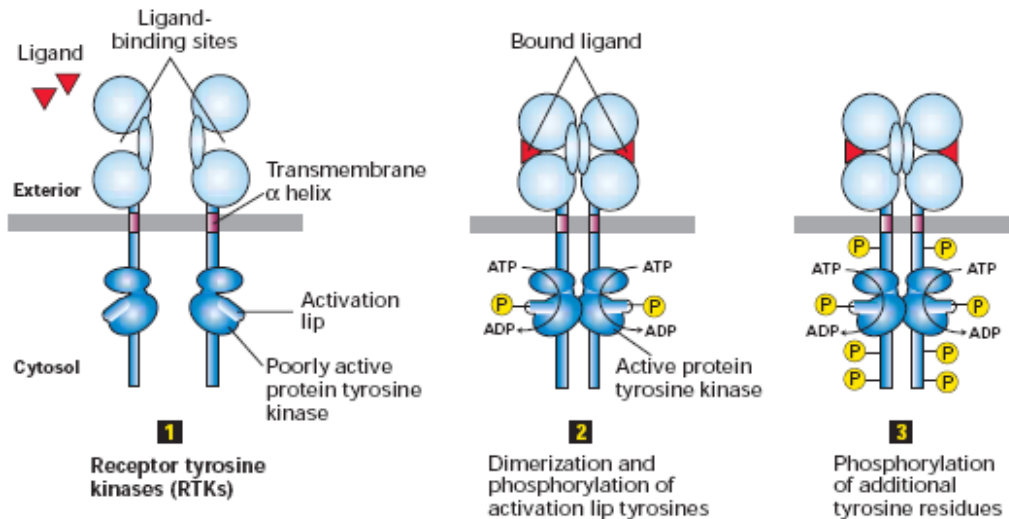
Receptorima slične tirozin fosfataze

Receptorske serin/treonin kinaze

Receptorske guanilat ciklaze

Receptori asocirani sa histidin
kinazama

Receptorske tirozin kinaze (RTK)

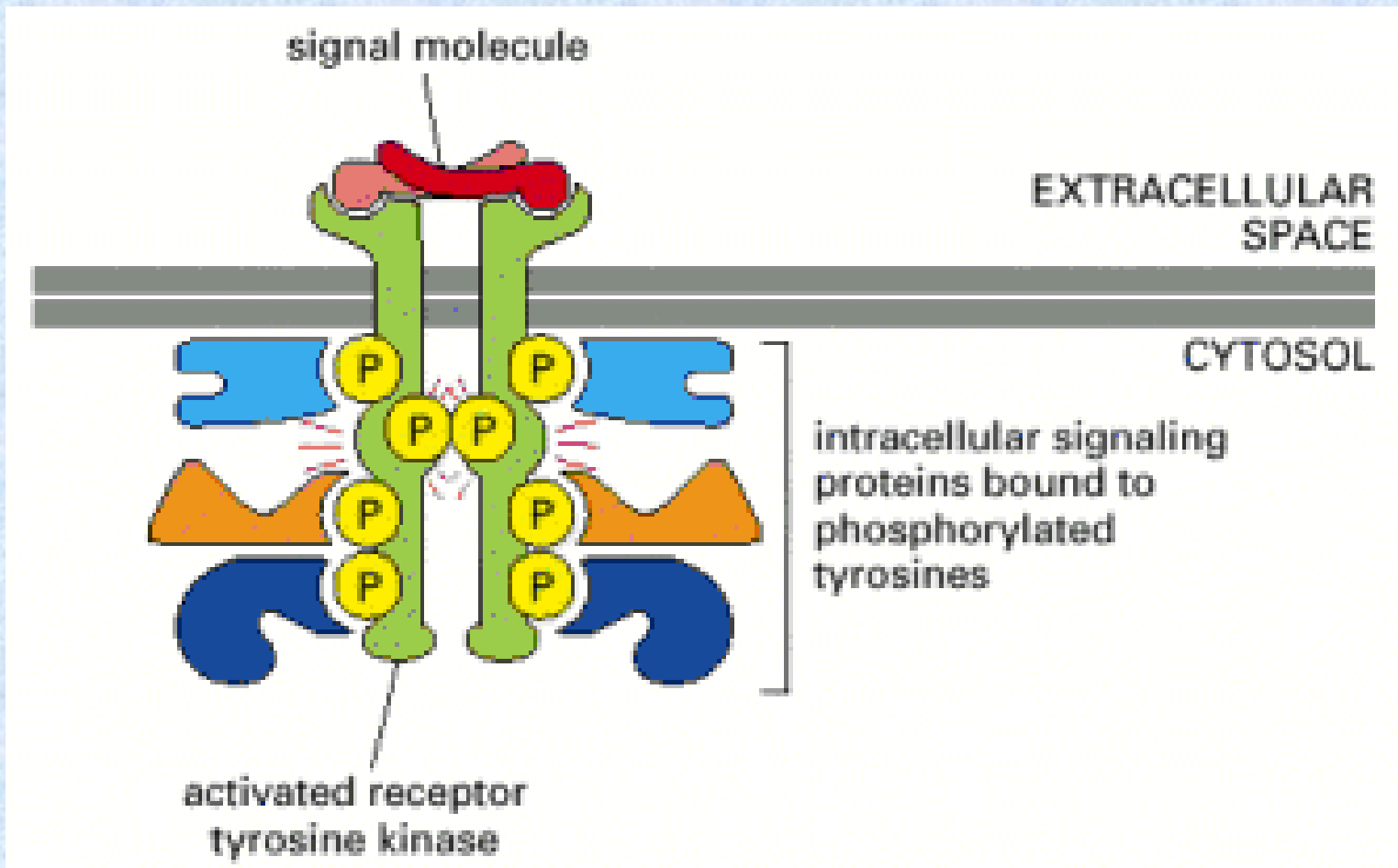


Citosolni domen RTK sadrži tirozin-kinazno katalitičko mesto, dok citosolni domen citokinskih receptora udruženi sa posebnim JAK kinazama (korak 1). Kod oba tipa receptora, vezuivanje liganda dovodi do promene konformacije koja indukuje nastajanje funkcionalnog dimernog receptora, približavajući dve kinaze (koje su deo receptora ili udružene sa njim), koje zatim fosforilišu jedna drugu na tirozinskim ostacima (korak 2). Fosforilacija dovodi da aktivišući produžetak pomeri iz katalitičkog mesta kinaze, čime je omogućeno vezivanje ATP-a ili proteinskog supstrata. Aktivisana kinaza potom aktivise ostale tirozinske ostatke u citosolnom domenu receptora (korak 3). Tako nastali fosfotirozini imaju ulogu veznog mesta u različite protein koji učestvuju u prenosu signala.

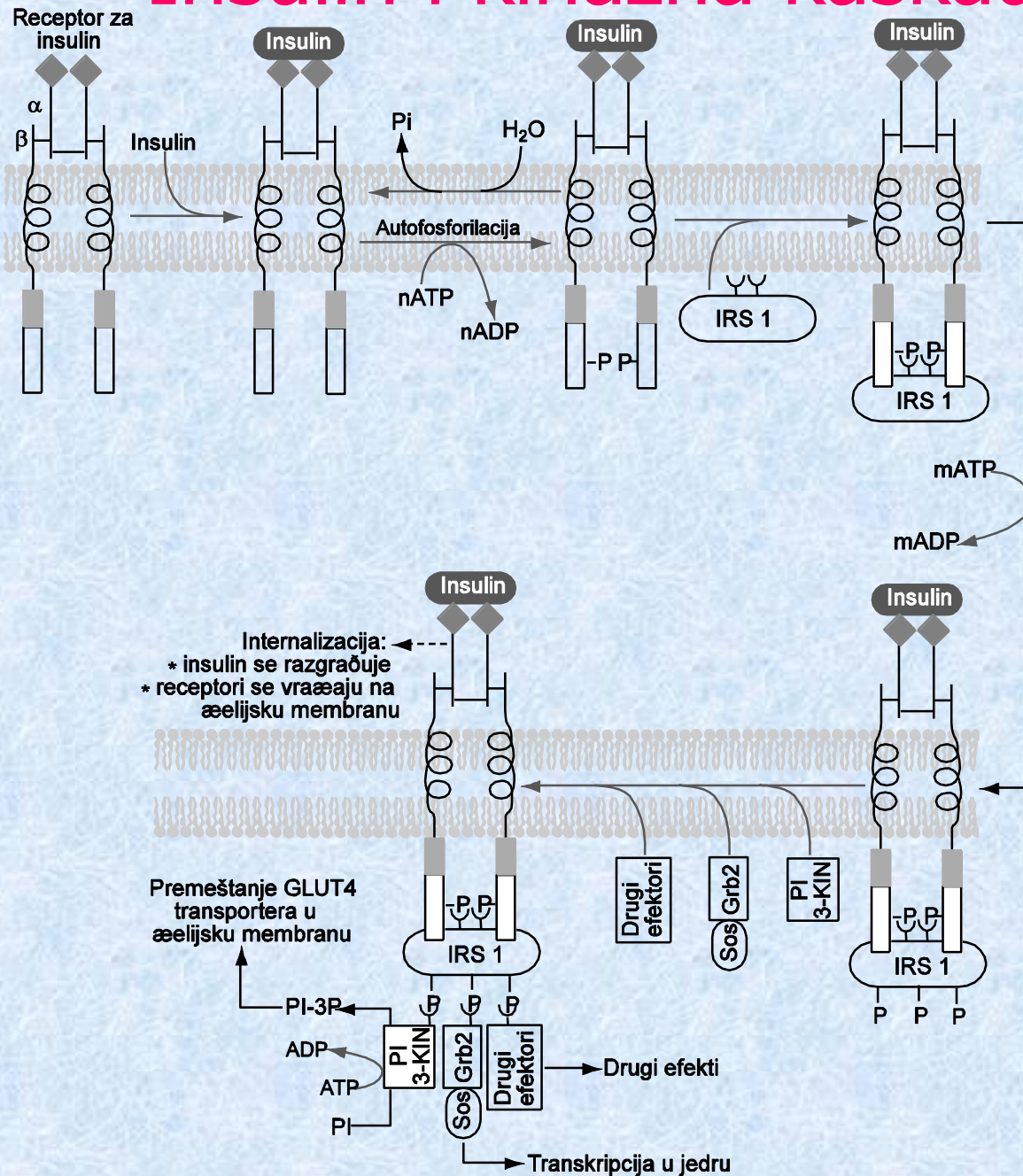
Neki signalni proteini deluju preko receptorskih tirozin kinaza

Ligand	Receptor	Neki od odgovora
Epidermalni faktor rasta (EGF)	Receptor za EGF	Stimuliše proliferaciju nekih tipova ćelija
Insulin	Insulinski receptor	Stimuliše iskorišćavanje UH i sintezu proteina
Insulinu-slični faktori rasta (IGF-1 i IGF-2)	Receptor za IGF-1	Stimulišu rast i preživljavanje ćelija
Nervni faktor rasta (NGF)	Trk	Stimuliše preživljavanje i rast nekih neurona
Fibroblastni faktori rasta	Receptori za fGF	Stimulišu proliferaciju, induktivni signali u razviću
Vaskularni endotelni faktor (VEGF)	Receptor za VEGF	Stimuliše angiogenezu

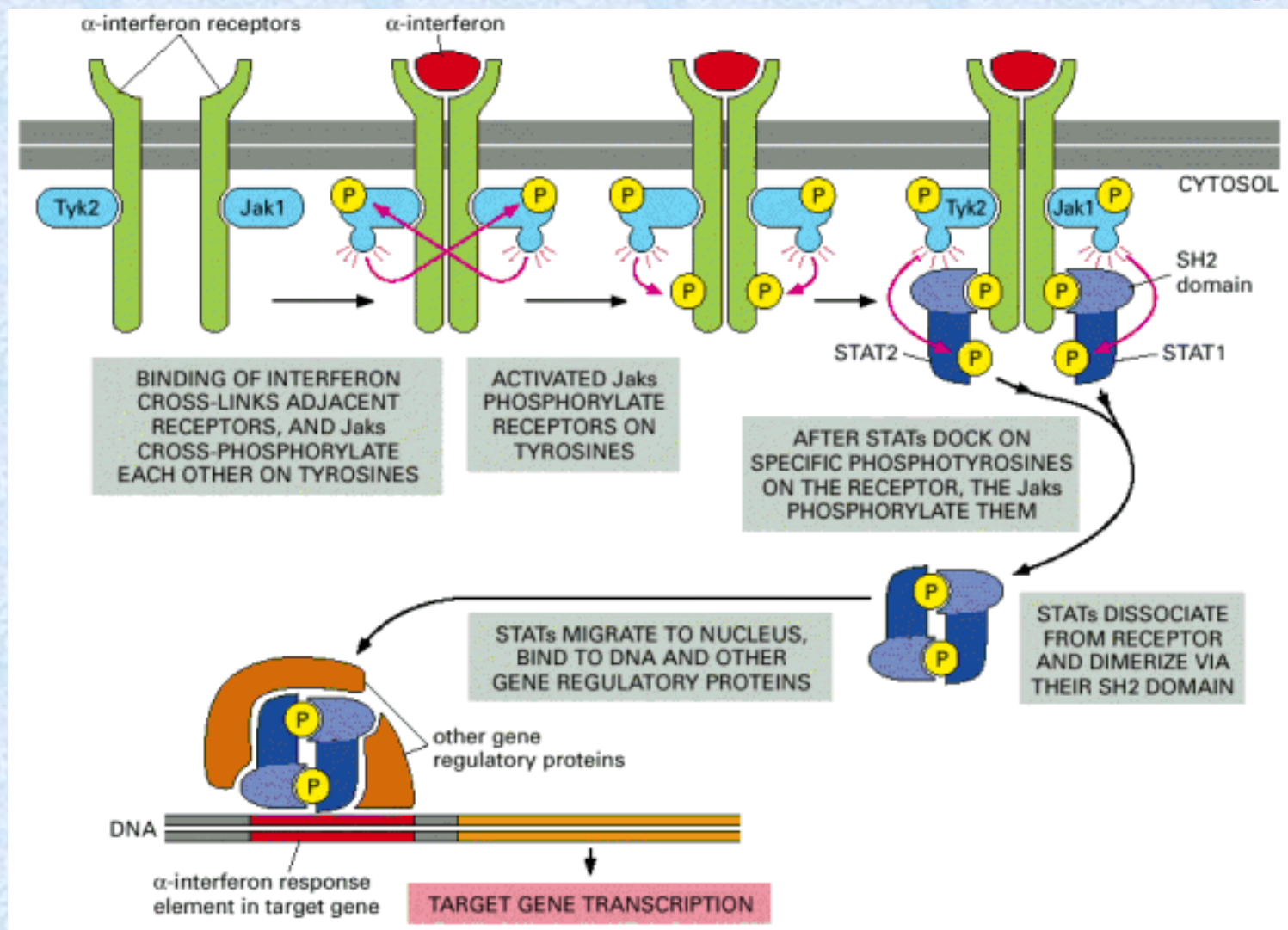
Aktivirani receptor i za njega vezani signalni proteini čine signalni kompleks



Insulin i kinazna kaskada

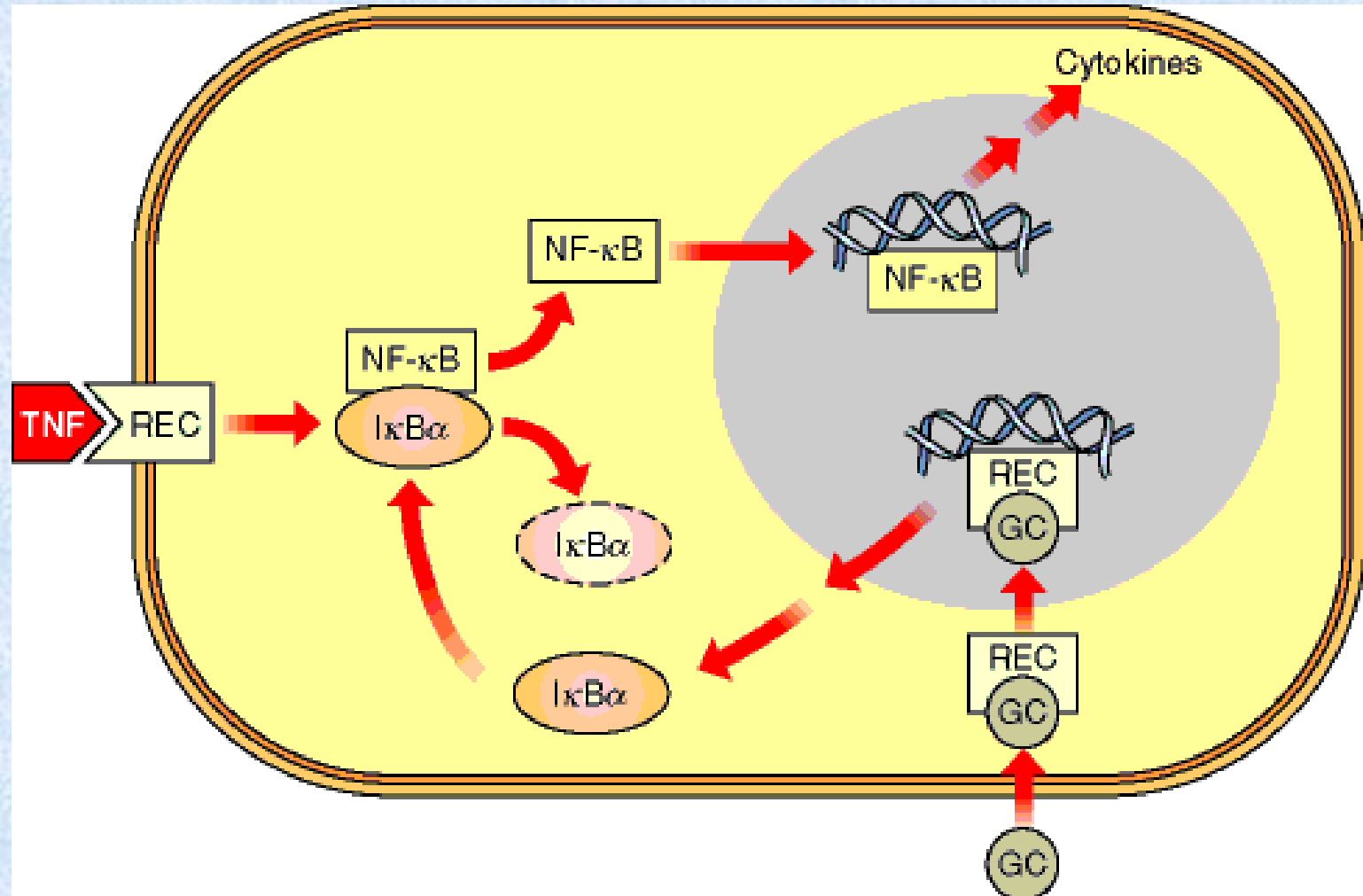


Neki hormoni i citokini koriste Jak/STAT put



Primeri: interferoni, eritropetin, prolaktin, hormon rasta i drugi

Mnogi stresori i proinflamatorni stimuli koriste NF- κ B put



Načini okončanja delovanja signala

Neki signali se okončavaju neposredno po okončanju prisustva hormona. Drugi se isključuju znatno sporije.

1. Na nivou samog glasnika (prisutan se kataboliše, nema signala za sekreciju novog)
2. "Isključivanje" unutar ćelije
3. Dejstvom fosfataza

Hemijski glasnici prenose signale između ćelija. Sekretuju se kao odgovor na specifičan stimulus i deluju na ciljnu ćeliju

Na ciljnoj ćeliji, hemijski glasnici se vezuju za specifični receptor

Receptori mogu biti na membrani ili u ćeliji

Membranski receptori mogu biti jonski kanali, vezani za G proteine ili vezani za enzime

Unutarćelijski receptori su specifični transkripcioni faktori