

Розділ 9.4. МЕХАНІЗМИ ДІЇ ГОРМОНІВ

Відповідь клітини-мішені на дію гормону формується утворенням гормон-рецепторного комплексу, що призводить до активації самого рецептора, ініціації відповіді клітини.

Механізм дії гормонів на клітини-мішені пов'язаний з їх хімічною будовою:

- **водорозчинні** гормони – білки і поліпептиди, а також похідні амінокислоти – катехоламіни, взаємодіють з рецепторами мембрани клітини-мішені, утворюючи комплекс “гормон - рецептор” (ГР). Виникнення цього комплексу призводить до утворення вторинного або внутрішньоклітинного посередника (месенджера), з яким пов'язані зміни функції клітини.
- **жиророзчинні** гормони – стероїдні – проходять крізь мембрану клітини-мішені і взаємодіють із плазматичними рецепторами, утворюючи комплекс ГР, який далі надходить до мембрани ядра. Стероїдні гормони та похідні амінокислоти тирозину – тироксин та трийодтиронін – проникають через ядерну мембрану і взаємодіють з ядерними рецепторами, з'єднаними з однією чи більше хромосом, наслідком чого є зміни синтезу білка в клітині-мішені.

Згідно з сучасними уявленнями, дія гормонів зумовлена стимуляцією або пригніченням каталітичної функції деяких ферментів у клітинах-мішенях. Цей ефект може досягатися двома шляхами:

1. *взаємодією гормону з рецепторами поверхні клітинної мембрани і запуску ланцюга біохімічних перетворень у мембрані і цитоплазмі;*
2. *проникненням гормону крізь мембрану і зв'язування з рецепторами цитоплазми,* після чого гормон-рецепторний комплекс проникає в ядро і органели клітини, де і реалізує свій регуляторний ефект шляхом синтезу нових ферментів.

Перший шлях призводить до активації мембранних ферментів і утворення вторинних месенджерів. На сьогодні відомо чотири системи вторинних месенджерів:

- ✓ аденілатциклаза – цАМФ;
- ✓ гуанілатциклаза – цГМФ;
- ✓ фосфоліпаза – інозитолтрифосфат;
- ✓ кальмодулін – іонізований Ca^{2+} .

Другий шлях впливу на клітини-мішені: комплексування гормону з рецепторами, які містяться в ядрі клітини, що веде до активації або гальмування її клітинного апарату.

Мембранні рецептори та вторинні посередники (месенджери)

Гормони, зв'язуючись з рецепторами мембрани клітини-мішені, утворюють комплекс ГР. Конформаційні зміни рецептора активують стимулюючий G-білок (об'єднаний з рецептором), який являє собою комплекс із трьох субодиниць (α -, β -, γ -) і гуанозиндифосфату (ГДФ). Заміна ГДФ на гуанозинтрифосфат (ГТФ) призводить до відриву α -субодиниці, яка тут же взаємодіє з іншими сигнальними білками, змінюючи активність іонних каналів чи клітинних ферментів – аденілатциклази чи фосфоліпази C – та функцію клітини.

Дія гормонів на клітини-мішені з утворенням вторинного посередника цАМФ

Активований мембранний фермент аденілатциклаза перетворює АТФ на вторинний посередник – циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ), який у свою чергу активує фермент протеїнкіназу А, що призводить до фосфорилування специфічних білків, наслідком чого є зміна фізіологічної функції, наприклад, утворення нових мембранних каналів для іонів кальцію, що призводить до зростання сили серцевих скорочень.

Вторинний посередник цАМФ розпадається під впливом ферменту фосфодіестерази до неактивної форми 5'-АМФ.

Деякі гормони (натрійуретичний) взаємодіють з гальмівними G-білками, що призводить до зниження активності мембранних ферментів аденілатциклази, зменшення функції клітини.

Дія гормонів на клітини-мішені з утворенням вторинних посередників – діацилгліцеролу та інозитол-3-фосфату

Гормон утворює комплекс із рецептором мембрани і через G-білок активує фосфоліпазу C, прикріплену до внутрішньої поверхні рецептора.

Під впливом фосфоліпази C, яка гідролізує мембранні фосфоліпіди (фосфатидилінозитолбіфосфат), утворюються два вторинних посередники – діацилгліцерол (ДГ) та ІФ₃.

Вторинний посередник ІФ₃ мобілізує вихід іонів Ca²⁺ з мітохондрій та ендоплазматичного ретикулуму, які поводяться як вторинні посередники. Іони Ca²⁺ разом з ДГ (ліпідний вторинний посередник) активують фермент протеїнкіназу C, яка фосфорилує білки і викликає зміну фізіологічних функцій клітини-мішені.

Дія гормонів за допомогою систем «кальцій-кальмодулін», який виступає в ролі вторинного посередника. Кальцій при проникненні в клітину зв'язується з кальмодуліном і активує його. Активований кальмодулін, у свою чергу, підвищує активність протеїнкінази, яка

призводить до фосфорилування білків, зміни функції клітини.

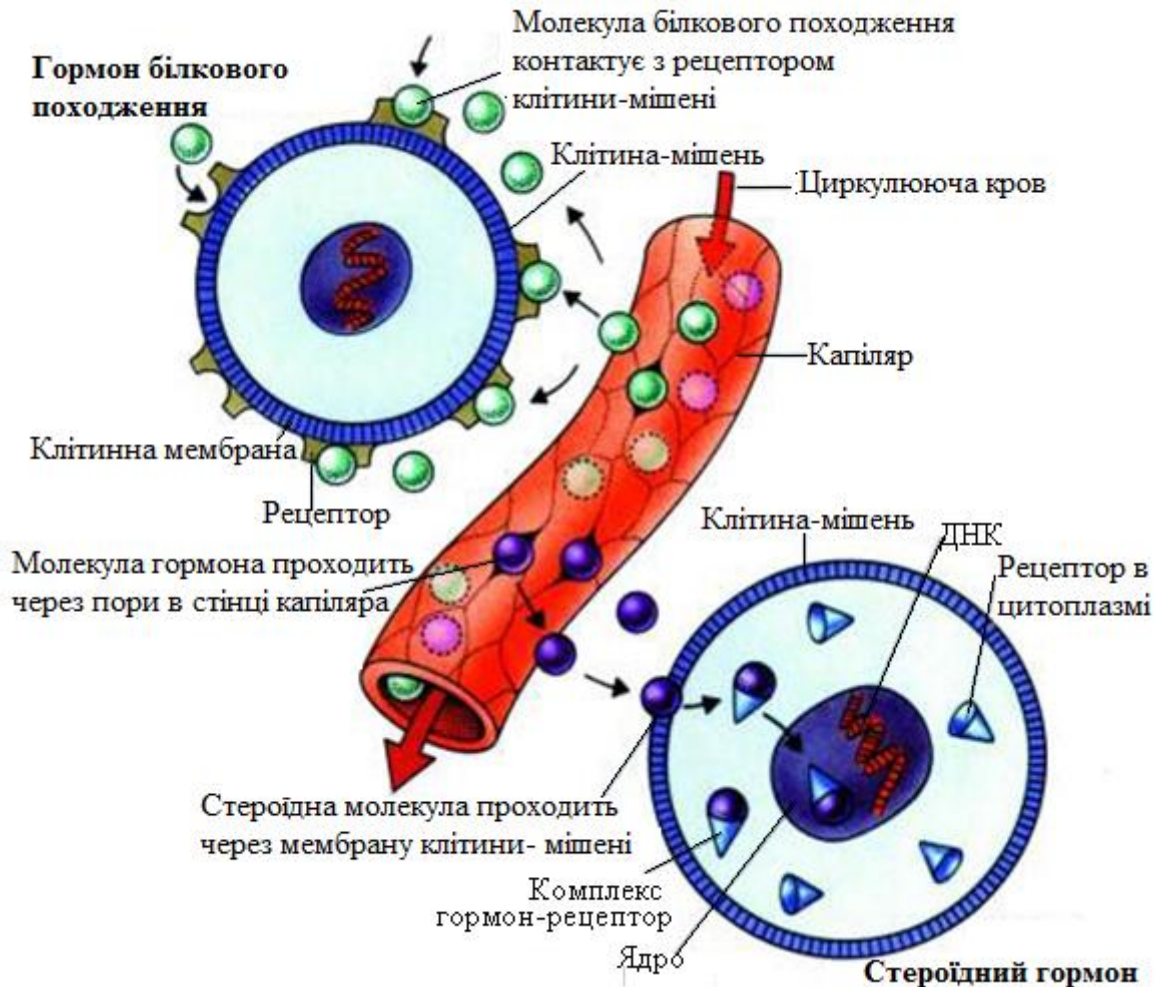


Рис. 1. Механізм дії гормонів

Дія гормонів не генетичний апарат клітини

Жиророзчинні стероїдні гормони проходять крізь мембрану клітини-мішені, де зв'язуються з білками-рецепторами цитоплазми. Утворений комплекс ГР дифундує в ядро і зв'язується зі специфічними ділянками ДНК хромосоми, активуючи процес транскрипції шляхом утворення мРНК. мРНК переносить матрицю в цитоплазму, де забезпечує процеси трансляції (на рибосомах), синтез нових білків, що призводить до зміни фізіологічних функцій.

Жиророзчинні тиреоїдні гормони – тироксин і трийодтиронін – проникають в ядро, де зв'язуються з білком-рецептором, який являє собою протеїни, що знаходяться на хромосомах ДНК. Ці рецептори контролюють функцію як промоутерів, так і операторів генів.

Гормони активують генетичні механізми, що знаходяться в ядрі, завдяки чому продукується понад 100 типів клітинних білків. Багато з них

є ферментами, що підвищують метаболічну активність клітин організму. Одноразово прореагувавши з внутрішньоклітинними рецепторами, тиреоїдні гормони забезпечують контроль експресії гена на декілька тижнів.