

Внутрішньоклітинні механізми дії гормонів. Сучасний погляд на проблему і перспективи

М.Д. Тронько,
О.І. Ковзун,
В.В. Пушкарьов,
В.М. Пушкарьов

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Огляд присвячено аналізу внутрішньоклітинних сигнальних механізмів, які опосередковують дію гормонів та інших агоністів у клітинах-мішенях, та еволюції поглядів щодо класичних концепцій гормональної дії. Показана природа різноманітних позаклітинних носіїв інформації та рецепторів, які еволюціонували для опосередкування передачі сигналу. Зроблено акцент на два основні типи рецепторів, які головним чином опосередковують ефекти гормонів — G-білкові рецептори і рецепторні тирозинкінази (RTK). Представники сімейства G-білкових рецепторів використовують однаковий тип адаптерного механізму, що зв'язує рецептор з ефекторними системами всередині клітини — GTP-зв'язуючі білки. Крім добре вивченої cAMP-залежної сигнальної системи, G-білки здатні активувати мембранозв'язані фосфоліпази, що приводить до активації цілого комплексу ліпідних месенджерів, джерелом яких є не тільки мінорні, але й основні фосфоліпіди клітинної мембрани. Важливою подією для розуміння дії гормонів стало поняття тривалості сигналу як одного з ключових параметрів, що визначає характер кінцевого ефекту. Вивчення RTK дозволило виявити цілий ряд нових механізмів активації рецепторів і поклато початок новій ері у вивченні молекулярних основ клітинної регуляції, а також дало поштовх для розуміння молекулярних механізмів онкологічної трансформації клітин, оскільки багато онкогенів кодують саме тирозинкінази. Відмічена участь так званих адаптерних або каркасних білків в організації просторово-часової взаємодії сигнальних факторів. Ці білки зазвичай не мають ферментної активності, забезпечують місця стикування (докінг-сайти) для інших сигнальних білків, направляють сигнальні білки в специфічні субклітинні компартменти і допомагають організувати мультипротеїнові сигнальні комплекси. Таким чином, сучасний етап розвитку молекулярної й клітинної ендокринології дає підґрунтя для формування в майбутньому оновленої картини механізмів дії гормонів та інших біорегуляторів.

Ключові слова: гормони, типи рецепторів, G-білкові рецептори, рецепторні тирозинкінази, ліпідні месенджери, адаптерні білки.

Будь-яка клітина в живому організмі перебуває в середовищі з постійно змінюваними фізичними й хімічними характеристиками. Ззовні клітина отримує кисень для дихання

і живильні речовини, а також різноманітні сигнали від інших клітин. Ці сигнали надходять від клітин, розташованих по сусідству або ж віддалених, але таких, що спеціалізуються на виробленні сигнальних молекул специфічної

дистанційної дії. Довгий час до останніх відносили тільки клітини ендокринних органів, що продукують гормони. Вивченню механізму дії гормонів на клітини-мішені присвячувалася значна частка зусиль фахівців в області експериментальної ендокринології. У минулі два-три десятиліття події саме в цій області привели до розуміння в медико-біологічній спільноті, що ендокринологія — це не тільки й не стільки розділ клінічної або експериментальної медицини, але і загально біологічна теоретична дисципліна.

Зараз можна відзначити новий етап зміни поглядів у цій галузі науки. Стає ясно, що при розгляді дистанційних хімічних сигналів, що сприймаються клітиною, віднесення гормонів до особливої категорії поступово втрачає сенс. По-перше, встановлено, що деякі класичні гормони, можливо значна їх частина, виробляються в багатьох місцях організму, а не тільки в спеціалізованих залозах. По-друге, з'ясувалося, що ряд біорегуляторів — носіїв сигналів не мають різниці за механізмами дії на клітину порівняно з гормонами й навіть знаходяться в еволюційній спорідненості з ними. Мова йде в першу чергу про ростові чинники, цитокіни і нейропептиди, що також здійснюють свою дію через специфічні клітинні рецептори. У зв'язку з цим базисна парадигма клітинної ендокринології істотно розширилася. Так, зараз вважається, що класична ендокринна клітинна регуляція є лише одним з її різновидів. Існує також, як мінімум, паракринний і аутокринний типи регуляції: у першому випадку біорегулятор, що виробляється клітинами, передає сигнал розташованим поряд клітинам іншого типу, а в другому випадку — того ж типу, що і секреторна клітина [1, 2].

Перегляд теоретичних постулатів, з одного боку, привів базисні уявлення в більшу відповідність із реальністю, але з іншого боку — молекулярно-клітинні розділи ендокринології, імунології, онкології й нейробіології зараз важко відокремити один від одного. Ще більшу спільність процесів, що вивчаються цими розділами науки, виявив бурхливий прогрес у розумінні внутрішньоклітинних механізмів дії вищезгаданих біорегуляторів. Ця спільність базується на тому, що процес перенесення регуляторної інформації з рецепторів на внутрішньоклітинні процеси не залежить

від того, чи йде мова про рецептор будь-якого гормону або іншого біорегулятора. Всі вони використовують спільні сигнальні шляхи. Будь-який із цих регуляторів ініціює один або кілька з безлічі неймовірно складних внутрішньоклітинних механізмів обробки і перенесення регуляторної інформації. Зараз у класифікації мають потребу вже не тільки регулятори, але ще в більшому ступені — шляхи і механізми опосередкування сигналів, які вони запускають у клітині.

Чотири десятиліття тому схема гормон-рецепторної взаємодії й наступних внутрішньоклітинних подій здавалася вельми чіткою і простою. Це був період раних успіхів і стрімкого розвитку молекулярної біології й відповідного натхнення дослідників. У тій сфері, яка згодом почала називатися молекулярною ендокринологією, зусиллями багатьох вчених, перш за все групи американського фізіолога, лауреата Нобелівської премії Ерла Сазерленда, була сформульована ясна і чітка концепція ролі циклічного аденозинмонофосфату (сАМР) як вторинного месенджера, що є посередником дії гормонів [3]. Гормон, впливаючи на рецептор, локалізований на клітинній поверхні, викликає його активацію, яка спричиняє посилення утворення сАМР з АТР аденілатциклазою. Цей циклічний нуклеотид має своєрідну хімічну будову і є специфічним активатором протеїнкінази, згодом відокремленої в групу А, яка фосфорилує клітинні білки за залишками серину. Така месенджерна (медіаторна) дія сАМР є наслідком унікальності хімічної будови його молекули й активності в дуже низьких концентраціях, високій швидкості утворення і деградації в клітці, складної й витонченої системи регуляції його синтезу і високої специфічності дії [4, 5].

Як незабаром з'ясувалося, фосфорилування клітинних білків є універсальним інструментом реалізації регуляторних сигналів гормонів та інших біорегуляторів. На даному, первинному, етапі стало зрозуміло, що фосфорилування білків здатне впливати на активність ферментів у клітині, а також на транскрипцію різних генів, тобто — врешті решт на синтез тих же ферментів або інших клітинних продуктів.

Проте, як відомо, найдосконаліші теорії схильні до руйнівної дії експериментальних

Лекції

фактів, що здобуваються часом на основі інтуїції або випадково. Завдяки зусиллям експериментаторів, стало ясно, що досить універсальна месенджерна функція cAMP в опосередкуванні дії гормонів є всього лише окремим випадком у величезному розмаїтті подібних механізмів. Але водночас принципи, закладені Сазерлендом у теорію вторинних месенджерів, дійсно виявилися універсальними. Для реалізації впливу гормону або іншого біорегулятора на клітину є необхідним спеціальний механізм перенесення сигналу з рецептора всередину клітини і його посилення, необхідні спеціальні сигнальні молекули, необхідні протеїнкінази, дійсний масштаб ролі яких у клітині, очевидно, тільки в останні роки починають розуміти по-справжньому.

Найрізноманітніші молекули можуть функціонувати як позаклітинні носії інформації. До таких молекул належать:

1. Амінокислоти та їх похідні. Приклади — глутамат, гліцин, адреналін, дофамін та гормон щитоподібної залози. Ці молекули діють як нейромедіатори та гормони.
2. Гази, такі як NO (оксид азоту), CO (оксид вуглецю) і H₂S (сірководень).
3. Стероїди, які походять із холестерину. Стероїдні гормони регулюють статеву диференціацію, вагітність, вуглеводний обмін і виведення іонів натрію та калію.
4. Ейкозаноїди — неполярні молекули, які містять 20 вуглеводнів, що походять з арахідонової кислоти. Ейкозаноїди регулюють різні процеси, включаючи біль, запалення, артеріальний тиск і згортання крові.
5. Велика кількість олігопептидів, поліпептидів та білків. Деякі з них є трансмембранними білками на поверхні клітини. Інші є частиною позаклітинного матриксу або асоційовані з ним. Нарешті, велика кількість білків виводиться в позаклітинне середовище, де вони беруть участь у регуляції таких процесів, як поділ клітин, диференціація, імунна відповідь, програмована загибель і виживання клітин.

Позаклітинні сигнальні молекули, як правило, але не завжди, розпізнаються за допомогою специфічних рецепторів, які присутні на поверхні клітини. Рецептори з високою афінністю (спорідненістю) зв'язують свої сигнальні молекули та транслюють цю взаємодію на

зовнішній поверхні клітини в зміни, що відбуваються всередині клітини.

Рецептори, які еволюціонували для опосередкування передачі сигналу:

1. G-білкові рецептори (GPCR) — це величезна родина рецепторів, які містять сім трансмембранних спіралей. Ці рецептори транслюють зв'язування позаклітинних сигнальних молекул в активацію GTP-зв'язуючих білків.
2. Рецепторні тирозинкінази (RTK) є іншим класом рецепторів, які еволюціонували, щоб транслювати зв'язування позаклітинних молекул-месенджерів у зміни всередині клітини. Зв'язування специфічного ліганду з RTK зазвичай приводить до димеризації рецептора з наступною активацією домену протеїнкінази рецептора, який міститься в його цитоплазматичній області. Після активації ці протеїнкінази фосфорилують специфічні залишки тирозину білків субстратів у цитоплазмі, змінюючи їх активність, локалізацію або здатність взаємодіяти з іншими білками всередині клітини.
3. Ліганд-керовані канали представляють третій клас рецепторів клітинної поверхні, які зв'язуються з позаклітинними лігандами. Здатність цих білків проводити потік іонів через плазматичну мембрану регулюється зв'язуванням ліганду. Потік іонів через мембрану може привести до тимчасової зміни мембранного потенціалу, що впливатиме на активність інших мембранних білків, наприклад, потенціалозалежних каналів. Ця послідовність подій є основою для формування нервового імпульсу. Крім того, транспорт деяких іонів, таких як Ca²⁺, може змінювати активність певних цитоплазматичних ферментів. Велика група ліганд-залежних каналів функціонує як рецептори нейромедіаторів.
4. Рецептори стероїдних гормонів функціонують як ліганд-регульовані фактори транскрипції. Стероїдні гормони дифундують через плазматичну мембрану і зв'язуються з їх цитоплазматичними рецепторами. Зв'язування гормонів призводить до конформаційних змін, які спрямовують гормонально-рецепторний комплекс в ядро, де він зв'язується з елементами, присутніми в промоторах або енансерах гормонореактивних

генів. Ця взаємодія спричиняє збільшення або зменшення швидкості транскрипції генів.

5. Нарешті, існує низка інших типів рецепторів, які діють за унікальними механізмами. Деякі з цих рецепторів, наприклад, рецептори В- і Т-клітин, які беруть участь у відповіді на чужорідні антигени, зв'язуються з сигнальними молекулами, такими як цитоплазматичні тирозинкінази. У цій роботі ми зосередимося на GPCR та RTK [6].

На **рис. 1** наведено в загальному вигляді основні типи клітинних рецепторів, тригерних механізмів, що забезпечують перенесення інформації з активованого рецептора до мережі внутрішньоклітинних сигналів за участю основних типів сигнальних молекул.

Узагальнення результатів досліджень із використанням підходів молекулярної генетики й клітинної біохімії все більше переконують у тому, що всі рецептори, які

експресуються в клітинах, так само як і їх агоністи, об'єднуються в групи за принципом еволюційної спорідненості генів, що їх кодують. Як правило, генетично споріднені рецептори використовують однотипні внутрішньоклітинні сигнальні системи.

Ще одним, дуже важливим узагальнювальним принципом, з'ясованим тільки останнім часом, є те, що будь-який рецептор для перенесення сигналу свого агоніста використовує не один сигнальний ланцюг або каскад, а швидше — мережу сигнальних шляхів. Таким чином, внутрішньоклітинна інтерпретація дії гормонів є специфічною просторово-часовою конфігурацією включення і виключення, взаємодії-дисоціації, синтезу-розпаду, фосфорилування-дефосфорилування компонентів даної мережі [8-10]. Робота таких мереж є складним процесом не тільки з погляду хімічних і фізико-хімічних процесів,

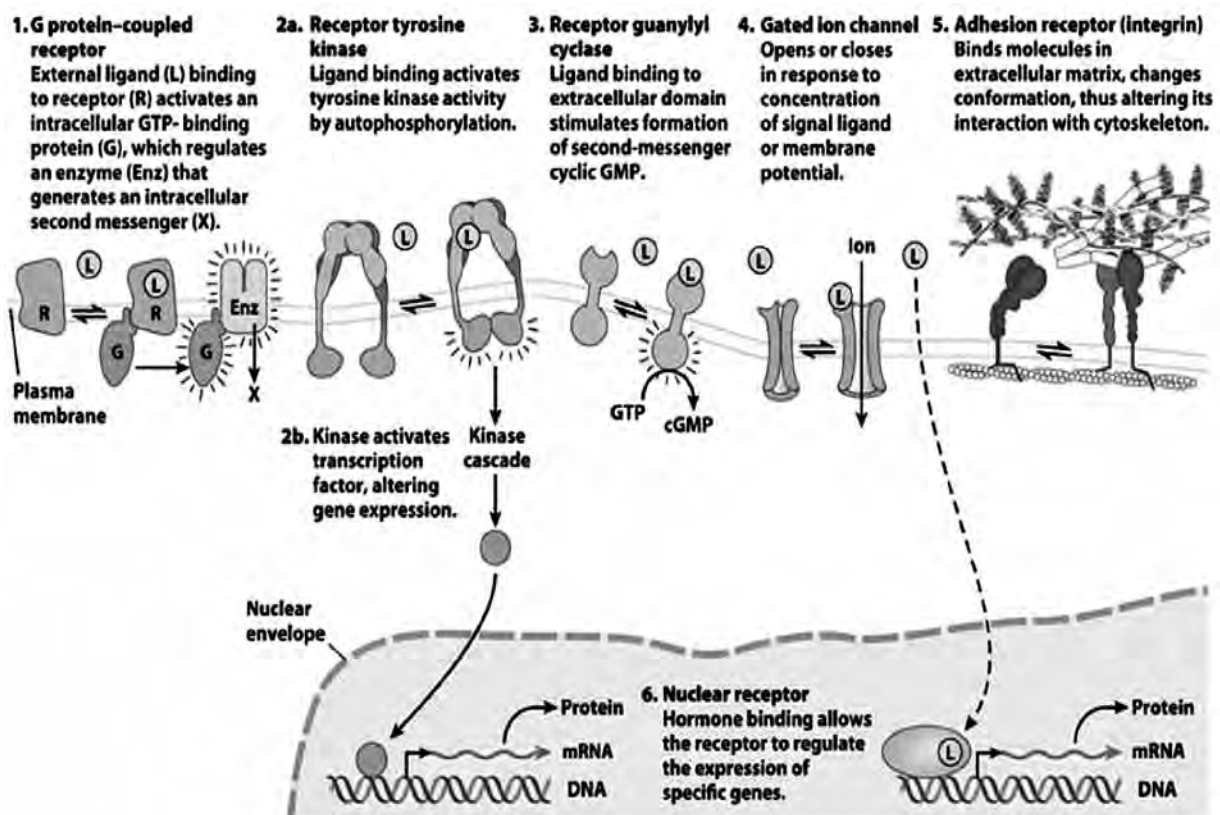


Рис. 1. Основні типи рецепторів гормонів та інших лігандів [7].

Примітка: на схемі показано, як реалізується перенесення і обробка клітиною сигналів гормонів, ростових чинників, молекул адгезії, цитокінів та ін.; деталі в тексті; GTP — гуанозинтрифосфат, cGMP — циклічний гуанозинмонофосфат, Enz — ензим, L — ліганд, R — рецептор, G — GTP-зв'язуючий білок.

Fig. 1. The main types of hormone receptors and other ligands [7].

Note. The diagram shows how the cell transmits and processes signals of hormones, growth factors, adhesion molecules, cytokines, etc.; details in the text; GTP — guanosine triphosphate, cGMP — cyclic guanosine monophosphate, Enz — enzyme, L — ligand, R — receptor, G — GTP-binding protein.

Лекції

що протікають при цьому, але і з погляду інформаційних потоків, що проходять, дещо схожих із комп'ютерними мережами. Це — дійсно передній край всієї науки про життя, швидше за все навіть не сьогоднішній, а завтрашній день.

Просторово-часова взаємодія сигнальних факторів організовується так званими адаптерними білками або каркасними (scaffold) білками, які опосередковують передачу сигналу між білками сигнального ланцюга, об'єднуючи ці білки. Вони функціонують для ефективного та специфічного сигналіngu.

Зазвичай білки-адаптери не мають ферментної активності, забезпечують місця стикування (докінг-сайти) для інших сигнальних білків, допомагають організувати мультипротеїнові сигнальні комплекси та є суб'єктом регуляторних модифікацій. Крім того, адаптерні білки направляють сигнальні білки в специфічні субклітинні компартменти та рекрутують сигнальні молекули в сигнальні комплекси. В останньому випадку адаптерні білки функціонують як каркас або сайти прикріплення для збирання різних сигнальних молекул на різних ділянках.

Як правило, каркасні білки містять кілька доменів зв'язування з чітко вираженою специфічністю зв'язування комплементарних сайтів на білках-мішенях. Крім того, адаптерні білки часто піддаються регуляторним модифікаціям, таким як фосфорилування, які забезпечують місця стикування для сигнальних білків [6].

Розглянемо коротко основні типи рецепторних систем і сигнальних механізмів, які вони використовують.

Як відомо, усі рецептори, активація яких приводить до стимуляції утворення cAMP, а також багато інших належать до єдиного суперсімейства. Важливою загальною рисою всіх представників цієї групи є те, що молекула рецептора має специфічну просторову організацію, перетинаючи площину ліпідного бішару клітинної мембрани за допомогою семи трансмембранних елементів і утворюючи при цьому три петлі. Окрім цього, усі без винятку представники цього сімейства використовують однаковий тип адаптерного механізму, що зв'язує рецептор з ефекторними системами всередині клітини — GTP-зв'язуючі білки,

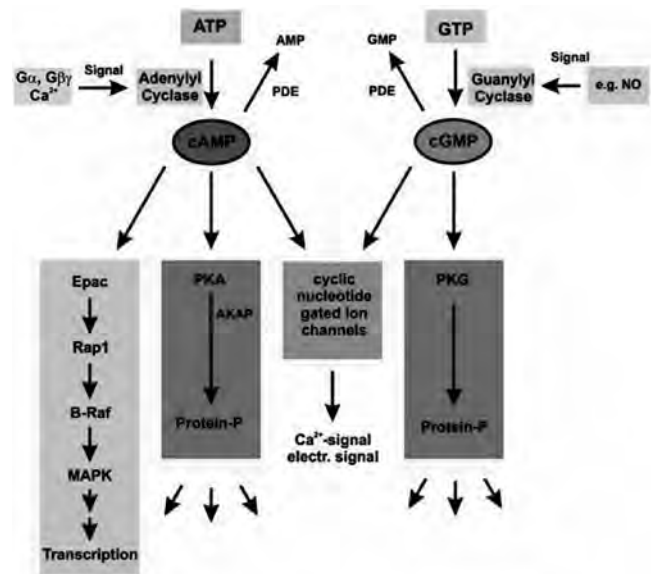


Рис. 2. Сигналіng через cAMP і cGMP [6].

Примітка: GTP — гуанозинтрифосфат; AMP — аденозинмонофосфат; GMP — гуанозинмонофосфат; cAMP — циклічний аденозинмонофосфат; cGMP — циклічний гуанозинмонофосфат; PDE — фосфодіестераза; Epac — обмінний білок, що активується cAMP; Rap1 — Ras-пов'язаний білок 1; B-Raf — серин/треонінова протеїнкіназа B-Raf; MAPK — протеїнкіназа, що активується мітогенами; PKA — протеїнкіназа A; AKAP — A-kinase anchoring protein; PKG — cGMP-залежна протеїнкіназа, протеїнкіназа G, NO — оксид азоту. Деталі в тексті.

Fig. 2. Signaling through cAMP and cGMP [6].

Note. GTP — guanosine triphosphate; AMP — adenosine monophosphate; GMP — guanosine monophosphate; cAMP — cyclic adenosine monophosphate; cGMP — cyclic guanosine monophosphate; PDE — phosphodiesterase; Epac — exchange factor directly activated by cAMP; Rap1 — Ras-related protein-1; B-Raf — Serine/threonine-protein kinase B-raf; MAPK — mitogen-activated protein kinase; PKA — protein kinase A; AKAP — A kinase anchoring protein; PKG — cGMP-dependent protein kinase, protein kinase G, NO — nitric oxide. Details in the text.

що складаються з трьох субодиниць — α , β і γ (рис. 2).

Активація гормоном рецептора викликає конформаційні зміни молекули рецептора, що дають йому можливість розпізнавати одним із цитоплазматичних сайтів, найчастіше третьою петлею, неактивний G-білок. Останній є комплексом об'єднаних β - і γ -субодиниць з α -субодиницею, яка зв'язує, своєю чергою, GDP. Скріплення активованим рецептором G-гетеротримера веде до його дисоціації на $\beta\gamma$ -комплекс та α -субодиницю, на якій відбувається заміна GDP на GTP і, таким чином, активація, що забезпечує подальше перенесення сигналу. Так само здійснюють свою адаптерну функцію й інші представники суперсімейства GTP-зв'язуючих білків, наприклад малі G-білки — Ras, Rho, Rac та інші [6, 11].

Складність внутрішньоклітинних подій, які можуть відбуватися в результаті активації одного лише цього сімейства рецепторів, можна уявити, якщо пригадати, що зараз відомо кілька сотень типів, підтипів і ізоформ рецепторів, що мають сім трансмембранних ділянок. Своєю чергою, гетеротримери G-білків можуть бути сформовані з двох десятків відомих ізоформ α -субодиниць, 5 ізоформ β -субодиниць і 10 ізоформ γ -субодиниць. Аналогічна картина виявляється і при аналізі компонентів будь-якого подальшого ефекторного механізму, скажімо, сАМР-залежного сигнального каскаду — перелік ізоформ для аденілатциклази та протеїнкінази А також поступово поповнюється. Потрібно зазначити, що перелік ізоформ α , β і γ -субодиниць G-білків вже декілька років не збільшується. Це дає деяку надію на те, що хоч би цей список близький до завершення.

Проте, сАМР-залежна сигнальна система — не єдина ефекторна система, на яку передають сигнал G-білки з активованого рецептора. Не менш важливою є здатність G-білків активувати мембранозв'язані фосфоліпази групи С. Саме з цим сигнальним ланцюгом пов'язаний великий розділ у вивченні внутрішньоклітинних сигнальних механізмів, який ще дуже далекий від завершення. Мова йде про так звані сигнальні або месенджерні ліпіди.

Першою з гормон-індукованих фосфоліпаз було відкрито фосфоліпазу С, що каталізує розпад мінорного мембранного фосфоліпіду фосфатидилінозитдифосфату на діацилгліцерин (DAG) та інозитолтрифосфат (IP₃). Виявилось, що обидві ці сполуки виконують функцію месенджерів. IP₃, взаємодіючи з особливими внутрішньоклітинними рецепторами, викликає вивільнення з різних внутрішньоклітинних депо (наприклад доменів цитоплазматичного ретикулу) іонів Ca²⁺, підвищуючи його рівень у цитоплазмі. Збільшення внутрішньоклітинної концентрації Ca²⁺, яка в базальних умовах зазвичай є дуже низькою, супроводжує процеси перенесення сигналів, синаптичну передачу та інше й розглядається іноді як самостійний месенджерний механізм [12, 13]. Своєю чергою, DAG належить до категорії сигнальних молекул, оскільки є високоспецифічним і дуже

активним стимулятором активності протеїнкіназ типу С. Представники родини цих протеїнкіназ поширені у всіх типах клітин і беруть участь у регуляції величезного числа клітинних функцій, включаючи такі важливі, як ріст і диференціювання, а при порушеннях у ланцюгах перенесення сигналу можуть бути причиною неконтрольованого росту і трансформації клітин.

Із відкриттям DAG до уявлень про внутрішньоклітинну регуляцію поступово увійшло поняття тривалості сигналу як важливого параметра, що визначає характер кінцевого ефекту. Через кілька років після визначення чинників поліфосфоінозитидного сигнального каскаду з'ясувалося, що підвищення рівня DAG у клітині у відповідь на дію одних агоністів буває коротким (хвилини), а у відповідь на дію інших — тривалим (години). Якщо сигнал першого типу зазвичай пов'язаний із регуляцією швидких процесів (активності ферментів, іонних каналів, синаптичної передачі), то сигнал другого типу приводить до змін процесів синтезу, росту, проліферації та диференціювання клітин.

На **рис. 3** показано два основних шляхи утворення DAG. DAG може утворюватися з PtdInsP₂ (фосфатидилінозитол) під дією фосфоліпази С (PL-C). Інший шлях починається з фосфатидилхоліну. Фосфоліпаза D (PL-D) перетворює фосфатидилхолін у фосфатидну кислоту (Ptd), з якої під дією фосфатаз утворюється DAG. Арахідонова кислота, джерело біосинтезу простагландинів та інших внутрішньоклітинних та позаклітинних сполук-месенджерів, може бути відщеплена від DAG.

У генерації останнього сигналу, так званого «повільного» DAG, ключова роль належить іншій фосфоліпазі — D, яка є специфічною до фосфатидилхоліну — основного фосфоліпіду в мембранах клітин (рис. 3) [6]. Остання обставина стала приводом для чергового кардинального переосмислення суті тих сигнальних процесів, які можуть індукувати в клітині гормони і ростові чинники. Оскільки фосфоліпідний шар мембран, як правило, більш ніж на 50% складається з фосфатидилхоліну, легко уявити собі, який колосальний потенціал можливої потужності і тривалості регуляторного сигналу, що генерується, забезпечується тим, що даний елемент клітинної структури

Лекції

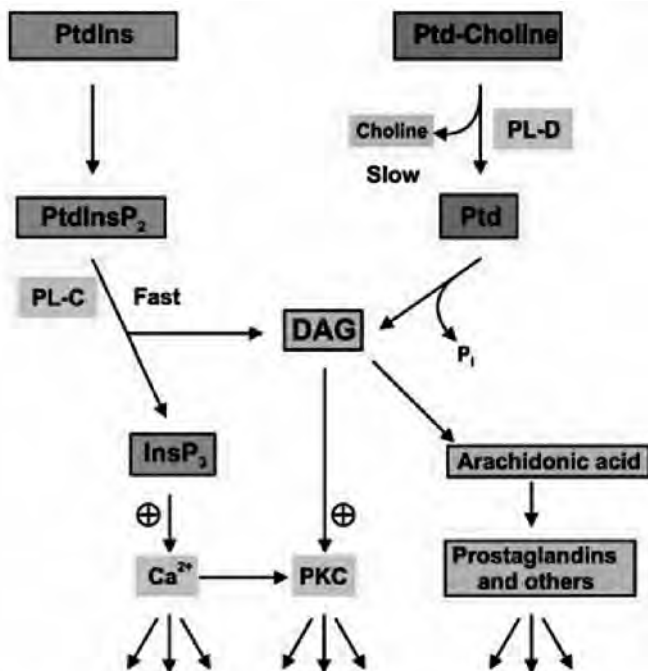


Рис. 3. Утворення та ефекти діацилгліцерину [6].

Примітка: Ptd-Choline — фосфатидилхолін; PtdIns — фосфатидилінозитол; PtdInsP₂ — фосфатидилінозитол біфосфат; Ptd — фосфатидна кислота; PL — фосфоліпаза; DAG — діацилгліцерин; InsP₃ — інозитол трифосфат; PKC — протеїнкіназа C. Деталі в тексті.

Fig. 3. Formation and effects of DAG [6].

Note. Ptd-Choline — phosphatidyl-choline; PtdIns — phosphatidylinositol; PtdInsP₂ — phosphatidylinositol biphosphate; Ptd — phosphatide acid; PL — phospholipase; DAG — diacylglycerol; InsP₃ — inositol triphosphate; PKC — protein kinase C. Details in the text.

при своєму розпаді здатний до практично невичерпного вивільнення високоактивного медіатора. Також очевидно і те, якими можуть бути для клітини наслідки втрати контролю над сигнальним механізмом такої потужності.

Багато рецепторів, що асоціюються з G-білками, здатні також активувати ефекторний механізм, який бере участь у стимулюванні клітинної проліферації. Мова йде про кіназні каскади, пов'язані з так званими протеїнкіназами, що активуються мітогенами (МАРК). Регуляція МАРК здійснюється за багатьма каналами, найбільш вивченим з яких є каскад Ras/Raf-1/MEK/ERK [14, 15]. Хоча цей шлях має більший питомий внесок в опосередкування сигналів ростових чинників, які діють через інший тип рецепторів, що розглядатиметься нижче, виявляється, що агоністи з ростовою дією, які взаємодіють із рецепторами з 7 трансмембранними ділянками, також використовують МАРК-каскад.

Цей випадок є ілюстрацією до одного з важливих, але лише недавно усвідомлених принципів внутрішньоклітинних механізмів дії гормонів — наявності трансрегуляторних зв'язків (так званий «cross-talking») різних сигнальних шляхів та їх важливої ролі в інтегральній клітинній регуляції. Саме внаслідок одночасного використання різних шляхів перенесення сигналу і трансрегуляторних зв'язків між ними, що є складною мережею, внутрішньоклітинна система гормональної регуляції і володіє тією гнучкістю, яка властива фізіології нативної клітини.

Згаданими механізмами не вичерпується перелік відомих сигнальних шляхів, які активуються G-білками. Можна згадати і менш вивчені — активацію фосфоліпази A₂, сGMP-фосфодієстеразу (рис. 2) і деякі інші.

Важливо відзначити, що центральною ланкою будь-якого з цих шляхів є активація тих або інших протеїнкіназ, які, своєю чергою, змінюють функції інших клітинних білків шляхом їх фосфорилування. Відома величезна кількість субстратів цих протеїнкіназ. Це — ферменти, елементи цитоскелету, рецептори, іонні канали та інші мембранні білки.

Необхідно відмітити, що досить часто перед фосфорилуванням субстрат повинен зазнати певної структурної модифікації, наприклад ізомеризації по залишку проліну, яка змінює конфігурацію молекули з цис- на транс-ізоформу, що робить доступним сайт для фосфорилування [16, 17]. Фосфорилування залишків серину або треоніну, що передують проліну (S/T-P), є однією з найчастіших пост-трансляційних модифікацій, що трапляється в широкому діапазоні білків еукаріотичних клітин.

Особливе значення серед субстратів протеїнкіназ мають чинники транскрипції — білки, які вибірково регулюють експресію генів. Чинники транскрипції іноді називають третинними месенджерами. Цей термін означає, що чинники транскрипції належать вже ніби до іншої категорії месенджерних механізмів — перенесення сигналів у клітинному ядрі.

Наступна дуже велика група мембранних рецепторів, що використовують інший, загальний для всієї групи, принцип перенесення сигналу — RTK [9, 18-20].

Із цими рецепторами пов'язана низка кардинальних відкриттів: 1) нового класу

протеїнкіназ, здатних фосфорилувати білки за гідроксильними групами тирозину, а не тільки серину або треоніну, як вважали до цього; 2) нових механізмів активації рецепторів: а) автофосфорилування за залишками тирозину у відповідь на зв'язування рецептором його агоніста і б) димеризації молекули рецептора як необхідного етапу її активації [21-23].

Відкриття цих механізмів поклато початок новій ері у вивченні молекулярних засад клітинної регуляції, особливо — молекулярних механізмів онкологічної трансформації клітин, оскільки стало очевидно, що багато онкогенів кодують саме тирозинкінази. Цікаво відзначити, що відкриття тирозинкіназної реакції в клітинах було випадковим і виникло з невеликої методичної похибки в експериментах, де планувалося вивчення серин/треонінкіназної активності.

Зараз відомо 85 тирозинкіназ, які підрозділяються відповідно до генетичної спорідненості приблизно на два десятка сімейств. Більшість із них є рецепторами або ж асоційовані з рецепторами. Найбільш відомий серед агоністів тирозинкіназних рецепторів інсулін [24-26].

Практично всі ростові чинники і цитокіни передають свої сигнали також через тирозинкінази. Для багатьох із відомих тирозинкіназ поки не знайдені природні агоністи. Екстраполяційний генетичний аналіз показує, що геном людини повинен містити близько 2000 генів, що кодують тирозинкінази. Враховуючи, що практично кожна вивчена тирозинкіназа грає роль ланки в тому або іншому месенджерному ланцюзі, можна собі уявити складність системи внутрішньоклітинного перенесення сигналів навіть у тій її окремо взятій частині, яка здійснюється за допомогою фосфорилування тирозинових залишків.

Існують тирозинкіназні рецептори двох типів: мономолекулярні й бімолекулярні. Для перших характерна наявність тирозинкіназних доменів у складі тієї частини молекули, яка експонована в цитоплазму. Другі не містять тирозинкіназної ділянки безпосередньо в молекулі рецептора, проте з нею асоційована одна або кілька цитоплазматичних тирозинкіназ, і сила цього зв'язку визначається ступенем активації рецептора. В обох випадках взаємодія рецептора з його агоністом приводить до димеризації й активації рецептора. Найважливішим

етапом цієї активації є автофосфорилування або фосфорилування — як правило, за кількома залишками тирозину, рецепторної молекули, як це має відбуватися у випадку RET (Rearranged during Transfection) [27, 28].

Те, що фосфорилування зазнають кілька тирозинів в одній і тій же рецепторній молекулі є дуже важливим моментом, оскільки кожен фосфорильований тирозин через альтернативний адаптерний білок може давати початок окремому ланцюгу перенесення сигналу. Таким чином, на прикладі тирозинкінази ми знову бачимо, що сигнал з активованого рецептора може передаватися відразу по кількох каналах. Крім того, фосфорилування одного тирозина може впливати на перенесення сигналу з іншого фосфотирозина. Це — ще один спосіб реалізації раніше згаданого процесу трансрегуляції («cross-talking»).

Із тирозинкіназними рецепторами будь-яких типів зв'язаний адапторний механізм, що забезпечується суперсімейством так званих малих GTP-зв'язуючих білків, найбільш відомим представником яких є Ras (Rat Sarcoma). Останній відомий, перш за все, як онкоген, мутації якого зустрічаються практично у всіх типах пухлин. Ця обставина ясно показує, що Ras знаходиться в ключовій ділянці механізму, що передає з мембранних рецепторів сигнали критичної важливості для життєдіяльності клітини. Ras є ніби молекулярним перемикачем. Положення «увімкнено» забезпечується GTP-Ras, а положення «вимкнено» — GDP-Ras.

Подальше перенесення сигналу з Ras на внутрішньоклітинні процеси активує, зокрема, вже згаданий протеїнкіназний каскад Raf-1/MEK/MAPK(ERK). Перша ланка каскаду — протеїнкіназа Raf-1 (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma-1), активується безпосередньо Ras-GTP, остання — ERK (Extracellular signal-Regulated Kinase), транслокується в ядро, де серед її субстратів значну частину складають чинники транскрипції [14, 15]. Цей каскад є стандартним шляхом перенесення проліферативного сигналу при стимуляції клітин ростовими чинниками. Варто зауважити, що надмірна активація цього каскаду в уже трансформованій тканині приводить до протилежних ефектів, а саме — пригнічення проліферації, прискореної сенесценції та апоптозу [29-31], що свідчить про можливість

Лекції

різнонаправленої (навіть протилежної) дії сигнальних каскадів залежно від клітинного контексту.

Паралельно Ras здатний активувати протеїнкіназний каскад, що опосередковує протилежний сигнал — стресорної дії на клітину, апоптотичні стимули, тощо. Цей сигнал проходить через ланцюг Ras/MEKK/SEK/JNK. Остання ланка тут — JNK1 (c-Jun N-terminal Kinase 1) або стресс-активована кіназа (SAPK), яка пов'язана з опосередкуванням реакцій на стрес та апоптозом.

Оскільки «вмикнення/вимкнення» Ras надзвичайно відповідальний пункт регуляції, повинна існувати надійна система його позитивного і негативного контролю. Така система існує у вигляді особливих адаптерних білкових модулів. Позитивний контроль забезпечує система Grb2/SOS (Growth factor receptor-bound protein 2/Son Of Sevenless). Білок Grb2 має дуже важливу ділянку, здатну зв'язуватись із тим фрагментом молекули активованого рецептора, який містить фосфотирозин, у певному амінокислотному контексті. Такі ділянки називаються SH2-гомологічними (Src homology 2) та є в багатьох білків.

Завдяки фосфотирозинам і комплементарним SH2-гомологічним ділянкам в інших білках функціонує будь-який подібний адапторний механізм. Взаємодії такого роду здійснюють перенесення сигналу. Це — універсальний принцип, основа функціонування всіх тирозинкіназних сигнальних каскадів. Білок SOS здійснює переведення Ras в активну GTP-форму. Протилежний процес — гідроліз GTP і переведення Ras у неактивну форму — GDP-Ras, знаходиться під контролем білка-активатора GTP-азної активності GAP (GTPase-Activating Protein) [32, 33]. Сенса такої складної системи регуляції зрозумілий — адже активація/інактивація Ras лежить в основі процесів, здатних ініціювати, залежно від обставин, процес поділу клітин або механізму загибелі клітини шляхом апоптозу. Це переконливо доводять патологічні ситуації: мутації Ras можуть вивести його з-під контролю описаного механізму і викликати трансформацію клітини в ракову.

Так само — через адаптерний білковий механізм, із залученням SH2-гомологічної ділянки, здійснюється передача сигналу

з тирозинкіназного рецептора на інші сигнальні каскади. Вельми важливим месенджерним шляхом є активація ростовими чинниками фосфоліпази C γ , яка містить у собі SH2-домен і активується безпосередньо фосфорильованими тирозинкіназними рецепторами. Так ростові чинники активують гідроліз мембранних фосфоліпідів із вивільненням вже згаданих ліпідних месенджерів і активацією протеїнкінази C. Подібним чином активується фермент, що каталізує фосфорилування фосфатидилінозитулу — фосфатидилінозитол-3-кіназа. Цей шлях і поліфосфоінозитиди надзвичайно важливі для опосередкування ростових стимулів.

Таким чином, розглядаючи тирозинкіназні рецептори, ми знову зустрічаємося з ліпідними месенджерними й пов'язаними з ними протеїнкіназами. Підтверджується універсальне значення ліпідних месенджерів у регуляції будь-яких внутрішньоклітинних процесів і видно, наскільки переплетені шляхи перенесення сигналів, навіть якщо вони активуються різними типами рецепторів.

Біомолекулярні рецептори для своєї активації потребують асоціації з цитоплазматичними тирозинкіназами. Таких ферментів дуже багато і такі ж різноманітні їх функції. Тут і опосередкування сигналів, пов'язаних із міжклітинними контактами (Src, FAK (Focal Adhesion Kinase) та ін.), і внутрішньоклітинне перенесення сигналів великої групи цитокінів (інтерлейкінів і еритропоєтину), а також споріднених із ними гормонів пролактину і соматотропіну (JAK (Janus Kinase), Src). Ця група рецепторів грає також важливу роль в опосередкуванні стимулів, пов'язаних із механізмом програмованої клітинної загибелі — апоптозом.

Так, якщо розглянути перенесення сигналів цитокінів, ми зустрічаємося як із вже згаданими сигнальними шляхами — через Ras і MAPK, через гідроліз фосфатидилхоліну з вивільненням DAG і активацією протеїнкінази C, так і знаходимо нові, які були виявлені тільки нещодавно. Як приклад, можна навести шлях через тирозинкінази сімейства JAK. Функція цих кіназ полягає у фосфорилуванні особливого цитоплазматичного латентного фактора транскрипції STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription protein). Внаслідок фосфорилування STAT активується шляхом

утворення димера, після чого транслокується до ядра, де зв'язується з регуляторними ділянками певних генів, впливаючи, таким чином, на їх експресію. Шлях JAK/STAT — найкоротший із нині відомих способів перенесення сигналів із цитоплазми до ядра із запуском генної експресії [34, 35].

З деякими тирозинкіназними рецепторами й регульованими ними сигнальними шляхами пов'язаний унікальний клітинний механізм — апоптоз, механізм запрограмованої загибелі клітини. Внутрішньоклітинні месенджери, що беруть участь в ініціації процесу апоптозу, було досліджено тільки нещодавно. Один із них пов'язаний з активацією розпаду одного з важливих фосфоліпідних компонентів мембрани — сфінгомієліну. Продукт цього розпаду, церамід, очевидно, є одним із медіаторів апоптозу [36]. Через вивільнення цераміду діє, наприклад, чинник некрозу пухлин α . Церамід, зокрема, активує каскад протеїнкіназ, що активуються мітогенами MEKK/МКК4/JNK. Остання ланка цього ланцюга — уже згадувана JNK-кіназа або стресс-активована протеїнкіназа. Цікаво, що продукти подальшого катаболізму цераміду — сфінгозинфосфат і сфінгозін, очевидно, є месенджерами.

Важливо відзначити, що як сфінгомієліновий каскад загалом, так і кожен його компонент окремо, залучені в регуляцію протилежних процесів: це, з одного боку, процеси гальмування клітинного циклу і/або апоптоз, а з іншої — процеси проліферації і клітинного диференціювання. Все визначається так званим клітинним контекстом.

Ми розглянули лише два великі типи клітинних рецепторів, пов'язаних з опосередкуванням дії гормонів. Хоча саме до них належать рецептори переважної більшості гормонів і ростових чинників, вони не вичерпують всіх шляхів дії гормонів на клітину. Тут ми можемо лише згадати, наприклад, рецептори стероїдних і тиреоїдних гормонів [37, 38], що реалізують абсолютно інший механізм дії: зв'язування гормону і транспорт гормон-рецепторного комплексу в ядро (рис. 1), тирозинфосфатазні рецептори (наприклад, загальний лейкоцитарний антиген CD45) [39]. Не можна поручитися, що незабаром не будуть відкриті й інші типи опосередкування гормональних сигналів.

Сучасний етап розвитку молекулярної і клітинної ендокринології дає підґрунтя для формування в майбутньому оновленої картини механізмів дії гормонів і інших біорегуляторів [40]. Масиви фактів, накопичені на цей момент, величезні та їх вже неможливо охопити єдиним поглядом і число цих фактів росте по експоненті.

Практично кожен ключовий чинник, що забезпечує певний етап перенесення регуляторних сигналів, існує у вигляді багатьох родин, підродин і ізоформ. Відомі сотні протеїнкіназ, тільки тирозинкіназ вже зараз ідентифіковано близько сотні (із них 58 рецепторні), а за прогнозами, як уже згадувалося, у людини їх біля 2000. Внутрішньоклітинні сигнали надзвичайно різноманітні навіть за природою своїх носіїв і число цих месенджерів весь час збільшується. Складається враження, що практично кожний компонент мембрани, який розпадається в реакціях катаболізму, утворює продукти з властивостями месенджерів.

На сучасному етапі як для молекулярних біологів, так і для спеціалістів у галузі інформаційних технологій є дуже складним для вирішення питання про те, які властивості мають системи перенесення й обробки інформації, як взаємодіють із великою кількістю паралельних потоків сигналів різної природи і викликають їх перегукування («cross-talking»).

Біоінформатика, яка в наш час переживає період бурхливого розвитку, багатьом здається складною. Такою вона і є насправді. Проте «інформатика» будь-якої, навіть найпростішої клітини — на багато порядків складніша.

Список використаної літератури

1. Tse LH, Wong YH. GPCRs in autocrine and paracrine regulations. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jul 12;10:428.
2. Padmanabhan V, Cardoso RC. Neuroendocrine, autocrine, and paracrine control of follicle-stimulating hormone secretion. *Mol Cell Endocrinol*. 2020 Jan 15;500:110632.
3. Sutherland EW. Studies on the Mechanism of Hormone Action. *Science*. 1972; 177(4047): 401-408.
4. Zaccolo M, Zerio A, Lobo MJ. Subcellular organization of the cAMP signaling pathway. *Pharmacol Rev*. 2021 Jan;73(1):278-309.
5. Zhang H, Kong Q, Wang J, Jiang Y, Hua H. Complex roles of cAMP-PKA-CREB signaling in cancer. *Exp Hematol Oncol*. 2020 Nov 24;9(1):32.
6. Krauss G. *Biochemistry of signal transduction and regulation*, 5th edition. Singapore: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2014. 815 p.
7. Singh P, Modi M, Hamdard J. G protein — coupled receptors [Internet]. *Health & Medicine*, 2019, ppt. [cited 2021 Feb 25] Available from: <https://www.slideshare.net/PradeepNarwat/g-protein-coupled-receptors-type-ii-hormone-signaling>.
8. Dumont JE, Dremier S, Pirson I, Maenhaut C. Cross signaling,

Лекції

- cell specificity, and physiology. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002 Jul;283(1): C2-28.
9. Bertrand L, Horman S, Beauloye C, Vanoverschelde JL. Insulin signalling in the heart. *Cardiovasc Res.* 2008 Jul 15;79(2):238-48.
 10. Burnstock G, Novak I. Purinergic signalling in the pancreas in health and disease. *J Endocrinol.* 2012 May;213(2):123-41.
 11. Miao Y, McCammon JA. G-protein coupled receptors: advances in simulation and drug discovery. *Curr Opin Struct Biol.* 2016 Dec;41:83-9.
 12. Dickson EJ, Hille B. Understanding phosphoinositides: rare, dynamic, and essential membrane phospholipids. *Biochem J.* 2019 Jan 7;476(1):1-23.
 13. Dickson EJ. Recent advances in understanding phosphoinositide signaling in the nervous system. *F1000Res.* 2019 Mar 12;8: F1000 Faculty Rev-278.
 14. Degirmenci U, Wang M, Hu J. Targeting aberrant RAS/RAF/MEK/ERK signaling for cancer therapy. *Cells.* 2020 Jan 13;9(1):198.
 15. Guo YJ, Pan WW, Liu SB, Shen ZF, Xu Y, Hu LL. ERK/MAPK signaling pathway and tumorigenesis. *Exp Ther Med.* 2020 Mar;19(3):1997-2007.
 16. Pushkarev VM, Starenki DV, Saenko VA, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko MD, et al. Differential effects of low and high doses of taxol in anaplastic thyroid cancer cells: possible implication of the Pin1 prolyl isomerase. *Exp Oncol.* 2008;30(3):190-4.
 17. Nakatsu Y, Yamamotoya T, Ueda K, Ono H, Inoue MK, Matsunaga Y, et al. Prolyl isomerase Pin1 in metabolic reprogramming of cancer cells. *Cancer Lett.* 2020 Feb 1;470:106-14.
 18. Bhanumathy K, Balagopal A, Vizeacoumar FS, Vizeacoumar FJ, Freywald A, Giambra V. Protein tyrosine kinases: their roles and their targeting in leukemia. *Cancers (Basel).* 2021 Jan 7;13(2):184.
 19. Jiang W, Ji M. Receptor tyrosine kinases in PI3K signaling: The therapeutic targets in cancer. *Semin Cancer Biol.* 2019 Dec;59:3-22.
 20. Saltiel AR. Insulin signaling in health and disease. *J Clin Invest.* 2021 Jan 4;131(1): e142241.
 21. Paul MD, Hristova K. The transition model of RTK activation: A quantitative framework for understanding RTK signaling and RTK modulator activity. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2019 Oct;49:23-31.
 22. Paul MD, Hristova K. The RTK interactome: overview and perspective on RTK heterointeractions. *Chem Rev.* 2019 May 8;119(9):5881-921.
 23. Trenker R, Jura N. Receptor tyrosine kinase activation: From the ligand perspective. *Curr Opin Cell Biol.* 2020 Apr;63:174-85.
 24. Тронько НД, Ковзун ЕИ, Пушкарєв ВМ. Рецепція і внутриклеточні механізми дії інсуліну. *Журнал НАМН України.* 2012;4:430-7 (Tronko ND, Kovzun EI, Pushkarev VM. Reception and intracellular mechanisms of insulin action *Journal of the NAMSU.* 2012;4:430-7. Russian).
 25. Тронько НД, Ковзун ЕИ, Пушкарєв ВВ, Соколова ЛК, Пушкарєв ВМ. Рецепція і внутриклеточні механізми дії інсуліну (частина 1). *Ендокринологія.* 2018;23(3):269-80. (Tronko ND, Kovzun EI, Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM. Reception and intracellular mechanisms of insulin action (part 1). *Endokrynologia.* 2018;23(3):269-80. Russian).
 26. Тронько НД, Ковзун ЕИ, Пушкарєв ВВ, Соколова ЛК, Пушкарєв ВМ. Рецепція і внутриклеточні механізми дії інсуліну (частина 2). *Ендокринологія.* 2018;23(4):341-55. (Tronko ND, Kovzun EI, Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM. Reception and intracellular mechanisms of insulin action (part 2). *Endokrynologia.* Russian).
 27. De Falco V, Carlomagno F, Li H, Santoro M. The molecular basis for RET tyrosine-kinase inhibitors in thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017 Jun;31(3):307-18.
 28. Гуда ББ, Пушкарєв ВМ, Коваленко АЄ, Пушкарєв ВВ, Ковзун ОІ, Тронько МД. Молекулярно-генетичні механізми патогенезу злоякісних пухлин щитоподібної залози (огляд літератури та власні дані, частина 1). *Ендокринологія.* 2019;24(1):53-65 (Guda BB, Pushkarev VM, Kovalenko AE, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko MD. Molecular genetic mechanisms of the pathogenesis of thyroid malignant tumors (review of literature and own data, part 1). *Endokrynologia.* 2019;24(1):53-65. Ukrainian).
 29. Pushkarev V, Guda B, Pushkarev V, Tronko N. Oncogene toxicity in thyroid carcinomas and other types of tumors. *Cytol Genetics.* 2018;52(1):54-61.
 30. Гуда ББ, Пушкарєв ВВ, Ковзун ОІ, Пушкарєв ВМ, Тронько МД. Токсичність MAPK у карциномах щитоподібної залози. Механізми пригнічення сигнального каскаду. Шпитальна хірургія. *Журн ім. Л.Я. Ковальчука.* 2019;(3):84-96. (Guda BB, Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. Toxicity of MAPK in thyroid carcinoma. Mechanisms of suppression of signal cascade. *Hospital Surgery. Journal named by L. Ya. Kovalchuk.* 2019;(3):84-96. Ukrainian).
 31. Wu PK, Becker A, Park JI. Growth inhibitory signaling of the Raf/MEK/ERK pathway. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 30;21(15):5436.
 32. Abankwa D, Gorfe AA. Mechanisms of Ras membrane organization and signaling: Ras rocks again. *Biomolecules.* 2020 Nov 6;10(11):1522.
 33. Rhett JM, Khan I, O'Bryan JP. Biology, pathology, and therapeutic targeting of RAS. *Adv Cancer Res.* 2020;148:69-146.
 34. Stark GR, Darnell JE Jr. The JAK-STAT pathway at twenty. *Immunity.* 2012 Apr 20;36(4):503-14.
 35. Morris R, Kershaw NJ, Babon JJ. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Sci.* 2018 Dec;27(12):1984-2009.
 36. Stith JL, Velazquez FN, Obeid LM. Advances in determining signaling mechanisms of ceramide and role in disease. *J Lipid Res.* 2019 May;60(5):913-8.
 37. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2012 Sep;122(9):3035-43.
 38. Mani SK, Mermelstein PG, Tetel MJ, Anesetti G. Convergence of multiple mechanisms of steroid hormone action. *Horm Metab Res.* 2012 Jul;44(8):569-76.
 39. Thiel N, Zischke J, Elbasani E, Kay-Fedorov P, Messerle M. Viral interference with functions of the cellular receptor tyrosine phosphatase CD45. *Viruses.* 2015 Mar 23;7(3):1540-57.
 40. Резніков ОГ. Нові парадигми в фізіології ендокринної системи. *Вісник НАН України.* 2004;(10):23-32. (Reznikov AG. New paradigms in the physiology of the endocrine system. *Bulletin NASU.* 2004;(10):23-32. Ukrainian).

Внутриклеточные механизмы действия гормонов. Современный взгляд на проблему и перспективы

Н.Д. Тронько, Е.И. Ковзун, В.В. Пушкарєв, В.М. Пушкарєв

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Обзор посвящен анализу внутриклеточных сигнальных механизмов, опосредующих действие гормонов и других агонистов в клетках-мишенях и эволюции взглядов на классические концепции гормонального действия. Показана природа различных внеклеточных носителей информации и рецепторов, которые эволюционировали для опосредования передачи сигнала. Сделан акцент на два основных типа рецепторов, главным образом опосредующие эффекты гормонов — G-белковые рецепторы и рецепторные тирозинкиназы (RTK). Представители семейства G-белковых рецепторов используют одинаковый тип адаптерного механизма, связывающего рецептор с эффекторными системами внутри клетки — GTP-связывающие белки. Кроме хорошо изученной cAMP-зависимой сигнальной системы, G-белки способны активировать мембраносвязанные фосфолипазы, что приводит к активации целого комплекса липидных мессенджеров, источником которых являются не только минорные, но и основные фосфолипиды клеточной мембраны. Важным событием для понимания действия гормонов стало понятие длительности сигнала как одного из ключевых па-

раметров, определяющего характер конечного эффекта. Изучение RTK позволило выявить целый ряд новых механизмов активации рецепторов и положило начало новой эре в изучении молекулярных основ клеточной регуляции, а также дало толчок для понимания молекулярных механизмов онкологической трансформации клеток, поскольку многие онкогены кодируют именно тирозинкиназы. Отмечено участие так называемых адаптерных или каркасных белков в организации пространственно-временного взаимодействия сигнальных факторов. Эти белки обычно не имеют ферментной активности, обеспечивают места стыковки (докинг-сайты) для других сигнальных белков, направляют сигнальные белки в специфические субклеточные компартменты и помогают организовать мультипротеиновые сигнальные комплексы. Таким образом, современный этап развития молекулярной и клеточной эндокринологии дает почву для формирования в будущем обновленной картины механизмов действия гормонов и других биорегуляторов.

Ключевые слова: гормоны, типы рецепторов, G-белковые рецепторы, рецепторные тирозинкиназы, липидные мессенджеры, адаптерные белки.

Intracellular mechanisms of hormone action. A contemporary look at the problem and perspectives

M.D. Tronko, O.I. Kovzun, V.V. Pushkarev, V.M. Pushkarev

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The review focuses on the analysis of intracellular signaling mechanisms that mediate the action of hormones and other agonists in target cells, and the evolution of views on classical concepts of hormonal action. The nature of various extracellular carriers of information and receptors, which have evolved to mediate signal transmission, is shown. Emphasis is placed on two main types of receptors, mainly mediating the effects of hormones — G-protein receptors and receptor tyrosine kinases (RTK). Members of the G-protein receptor family use the same type of adapter mechanism that binds the receptor to effector systems inside the cell — GTP-binding proteins. In addition to the well-studied cAMP-dependent signaling system, G-proteins are able to activate membrane-bound phospholipases, which leads to the activation of a whole complex of lipid messengers, the source of which are not only minor, but also the main phospholipids of the cell membrane. An important event for understanding the action of hormones was the concept of signal duration as one of the key parameters that determines the nature of the final effect. The study of RTK made it possible to identify a number of new mechanisms of receptor activation and marked the beginning of a new era in the study of the molecular basis of cell regulation, and also gave impetus to understanding the molecular mechanisms of oncological transformation of cells, since many oncogenes encode namely tyrosine kinases. The participation of the so-called adapter or scaffold

proteins in the organization of the spatio-temporal interaction of signaling factors has been noted. These proteins usually lack enzymatic activity, provide docking sites for other signaling proteins, direct signaling proteins to specific subcellular compartments, and help organize multiprotein signaling complexes. Thus, the current stage in the development of molecular and cellular endocrinology provides the basis for the formation in the future of an updated picture of the mechanisms of action of hormones and other bioregulators.

Keywords: hormones, types of receptors, G-protein receptors, receptor tyrosine kinases, lipid messengers, adapter proteins.

Для цитування: Тронько МД, Ковзун ОІ, Пушкарєв ВВ, Пушкарєв ВМ. Внутрішньоклітинні механізми дії гормонів. Сучасний погляд на проблему і перспективи. Ендокринологія. 2021;26(1):82-94. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.82.

Адреса для листування: Пушкарєв Володимир Михайлович, pushkarev.vm@gmail.com, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Ковзун Олена Ігорівна, д-р біол. наук, проф., заступник директора Інституту з наукових питань, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Пушкарєв Віктор Володимирович, канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0001-5940-5510; Пушкарєв Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771.

Особистий внесок: Тронько М.Д. — ідея роботи й консультація під час редагування статті; Ковзун О.І. — аналіз літературних джерел і написання тексту; Пушкарєв В.М. — аналіз літературних джерел і написання тексту; Пушкарєв В.В. — оформлення статті, підготовка до друку і переклад резюме.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 25.02.2021 р.; перероблена 03.03.2021 р.; прийнята до друку 04.03.2021 р.; надрукована 30.03.2021 р.

Для цитування: Тронько НД, Ковзун ОІ, Пушкарєв ВВ, Пушкарєв ВМ. Внутриклеточные механизмы действия гормонов. Современный взгляд на проблему и перспективы. Эндокринология. 2021, 26 (1): 82-94. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.82.

Адрес для переписки: Пушкарєв Владимир Михайлович, pushkarev.vm@gmail.com, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

Сведения об авторах: Тронько Николай Дмитриевич, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН Украины, акад. НАМН Украины, заведующий отделом фундаментальных и прикладных проблем

Лекції

эндокринологии, директор Института, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Ковзун Елена Игоревна, д-р биол. наук, проф., заместитель директора Института по научным вопросам, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Пушкарев Виктор Владимирович, канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, ORCID: 0000-0001-5940-5510; Пушкарев Владимир Михайлович, д-р биол. наук, старш. науч. сотр., главный научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, ORCID: 0000-0003-0347-7771.

Личный вклад: Тронько Н.Д. — идея работы и консультация при редактировании статьи; Ковзун О.И. — анализ литературных источников и написание текста; Пушкарев В.М. — анализ литературных источников и написание текста; Пушкарев В.В. — оформление статьи, подготовка к печати и перевод резюме.

Финансирование: статья подготовлена в рамках бюджетного финансирования НАМН Украины по плану научно-исследовательских работ ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины».

Декларация по этике: авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

Статья: поступила в редакцию 25.02.2021 г.; переработана 03.03.2021 г.; принята в печать 04.03. 2021 г.; напечатана 30.03. 2021 г.

For citation: Tronko MD, Kovzun OI, Pushkarev VV, Pushkarev VM. Intracellular mechanisms of hormone action. A modern view at the problem and perspectives. *Endokrynologia*. 2021, 26 (1): 82-94. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.82.

Correspondence address: Pushkarev Vladimir Mikhailovich, pushkarev.vm@gmail.com, State Institution «VP Komisarenko

Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodskaya Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAN of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Kovzun Olena Igorivna, Dr. Sci. (Biology), Prof., Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Pushkarev Victor Volodymyrovich, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-5940-5510; Pushkarev Volodymyr Mikhailovich, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0347-7771.

Personal contribution: Tronko M.D. — idea of work and consultations when editing an article; Kovzun O.I. — analysis of literary sources and text writing; Pushkarev V.M. — analysis of literary sources and text writing; Pushkarev V.V. — article design, preparation for printing and translation of resume.

Funding: The article was prepared within the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

Declaration of ethics: The authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received 25 February 2021; revised 03 March 2021; accepted 04 March 2021; published 30 March 2021.