

Тема: ВВЕДЕНИЕ В ЭНДОКРИНОЛОГИЮ. ХИМИЯ ПЕПТИДНЫХ ГОРМОНОВ. ВТОРИЧНЫЕ МЕССЕНДЖЕРЫ. ПРОВЕДЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО СИГНАЛА.

I. Научно-методическое обоснование темы:

Особенности протекания окислительно-восстановительных процессов и их интеграция в человеческом организме, обеспечивается гуморальной регуляцией — гормонами, продуктами деятельности эндокринных желез. Ответная реакция клеток на действие гормонов очень разнообразна и определяется как химической структурой гормона, так и типом клеток, на которые направлено действие. Действие гормона обычно кратковременное и характеризуется подачей импульсных сигналов в клетки, затем гормон инактивируется. Секреция гормонов стимулируется внешними и внутренними сигналами, поступающими в ЦНС — в гипоталамус, где образуются либерины и статины, регулирующие деятельность периферических эндокринных желез. Некоторые гормоны гипоталамуса накапливаются в задней доле гипофиза (антидиуретический гормон, окситоцин). Изменение концентрации метаболитов в клетках-мишенях по механизму отрицательной обратной связи, подавляет секрецию гормонов, действуя на гипоталамус, либо на эндокринные железы. Для понимания механизма действия гормонов необходимо прежде всего их систематизировать и классифицировать по **химической структуре**.

I. Производные аминокислот :

тирозиновые – катехоламины, тиреоидные йодсодержащие гормоны
-триптофановые - мелатонин

II. Белково-пептидные:

- 1) нейрогипофизарные пептиды: *ряд вазопрессина, ряд окситоцина*
- 2) гипоталамические факторы: *либерины, статины*
- 3) олигопептидные гормоны гипофиза типа АКТГ
- 4) олигопептидные гормоны гипофиза типа глюкагона и гормонов желудочно-кишечного тракта: *ряд глюкагона, ряд гастрина*
- 5) олигопептидные гормоны тимуса
- 6) полипептидные гормоны, регулирующие обмен кальция: *кальцитонин*
- 7) Ангиотензины
- 8) белковые гормоны:

простые белки: *инсулин, СТГ, паратирин*

гликопротеиды: *ФСГ, ЛГ, хорионический гонадотропин, пролактин*

III. Стероидные

C₂₁ стероиды (прегнановые)

- а) кортикостероиды: глюкокортикоиды, минералокортикоиды
- б) прогестины- прогестерон

C₁₉ –стероиды (андростановые) – андрогены: тестостерон, 5 α-дигидротестостерон

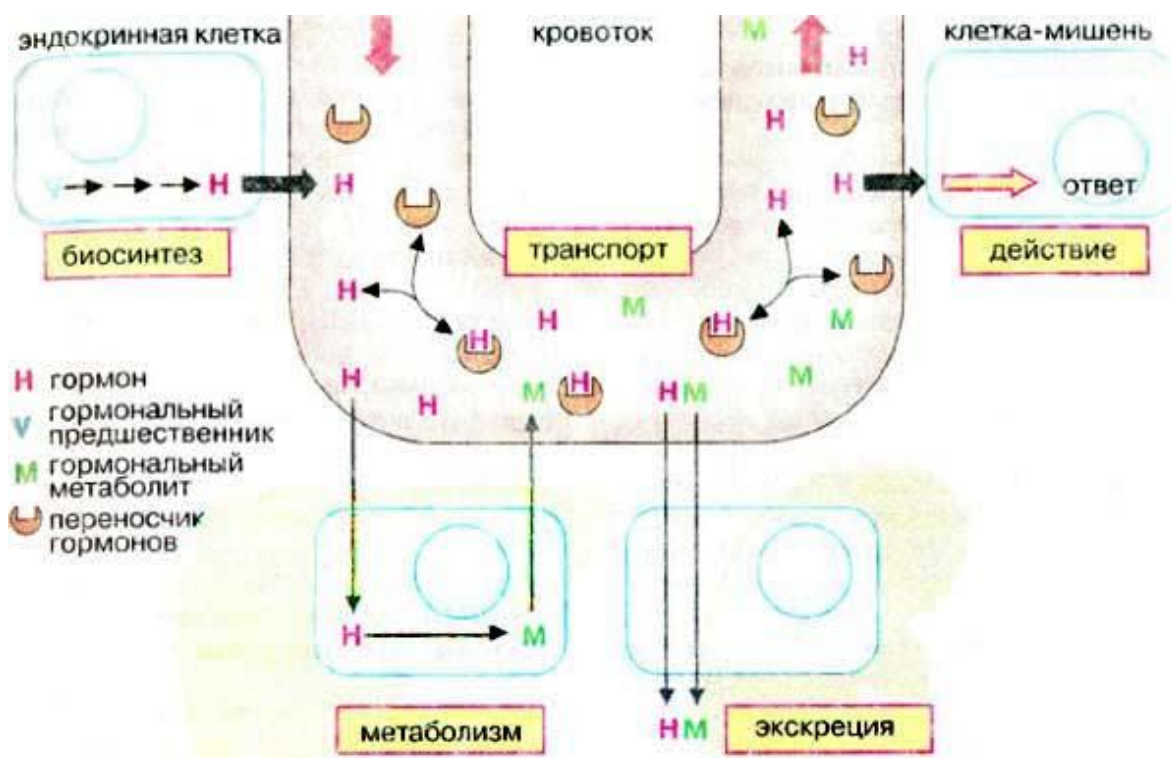
C₁₈ –стероиды (эстрановые) – эстрогены: эстрадиол, эстрон, эстриол

C₂₇ –стероиды (холестановые): 1,25 (ОН)₂ Д₃, 24,25 (ОН)₂ Д₃

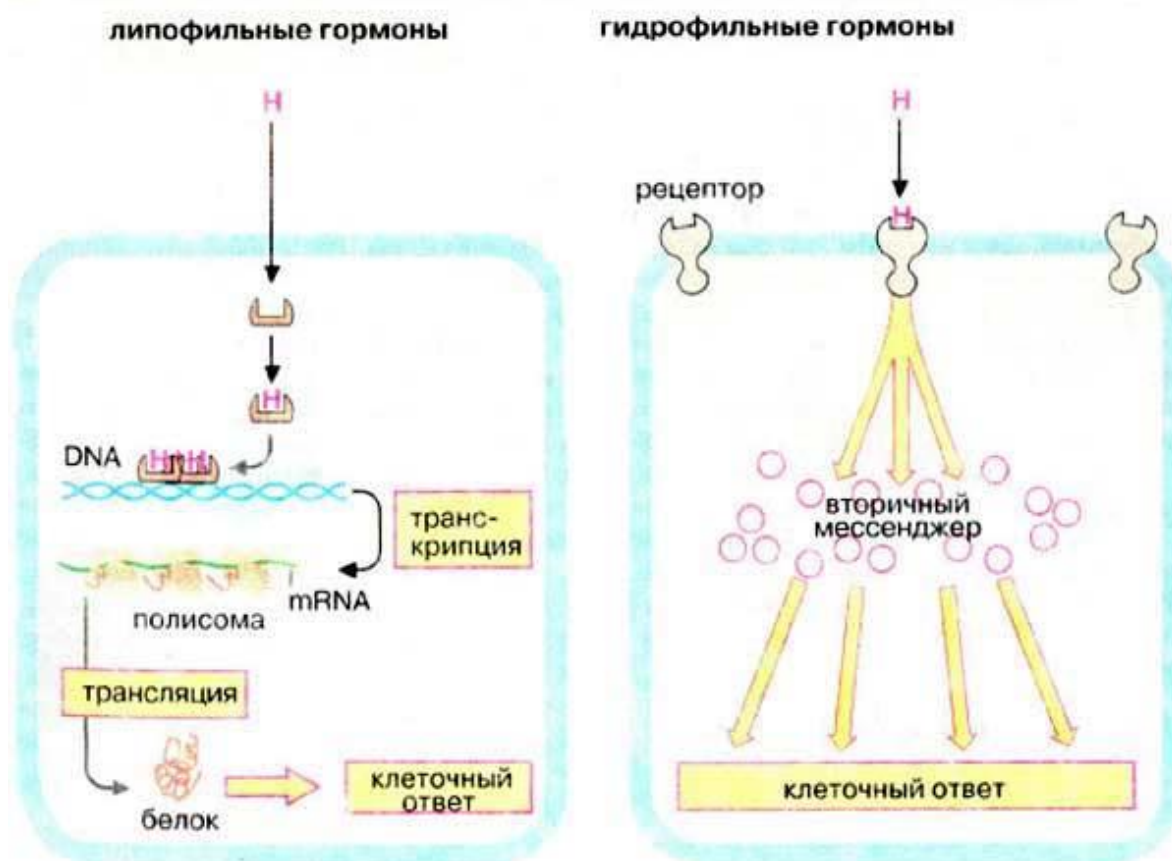
IV. Эйкозаноиды, производные полиненасыщенной жирной кислоты (арахидоновой):

- простагландины
- тромбоксаны
- лейкотриены

Гормоны — сигнальные вещества, образующиеся в клетках эндокринных желез. После синтеза гормоны поступают в кровь и переносятся к органам-мишеням, где выполняют определенные биохимические и физиологические регуляторные функции



А. Система гормональной регуляции



Б. Принципы передачи гормонального сигнала в клетках-мишенях

А. Система гормональной регуляции

Каждый **гормон** является центральным звеном сложной системы гормональной регуляции. **Гормоны** синтезируются в виде **предшественников**, прогормонов, а зачастую и депонируются, в специализированных **клетках** эндокринных **желез**. Отсюда они по мере метаболической необходимости поступают в **кровоток**. Большинство **гормонов** переносится в виде комплексов с плазматическими **белками**, так называемыми **переносчиками гормонов**, причем связывание с переносчиками носит обратимый характер. **Гормоны** разрушаются соответствующими **ферментами**, обычно в **печени**. Наконец, **гормоны** и **продукты их деградации** выводятся из **организма** экскреторной системой, обычно почками. Все перечисленные процессы влияют на **концентрацию гормонов** и осуществляют контроль за передачей сигналов.

В органах-мишенях имеются **клетки**, несущие **рецепторы**, способные связывать **гормоны** и тем самым воспринимать гормональный сигнал. После связывания **гормонов рецепторы** передают информацию **клетке** и запускают цепь биохимических **реакций**, определяющих клеточный ответ на действие **гормона**.

Б. Принципы передачи гормонального сигнала в клетках-мишенях

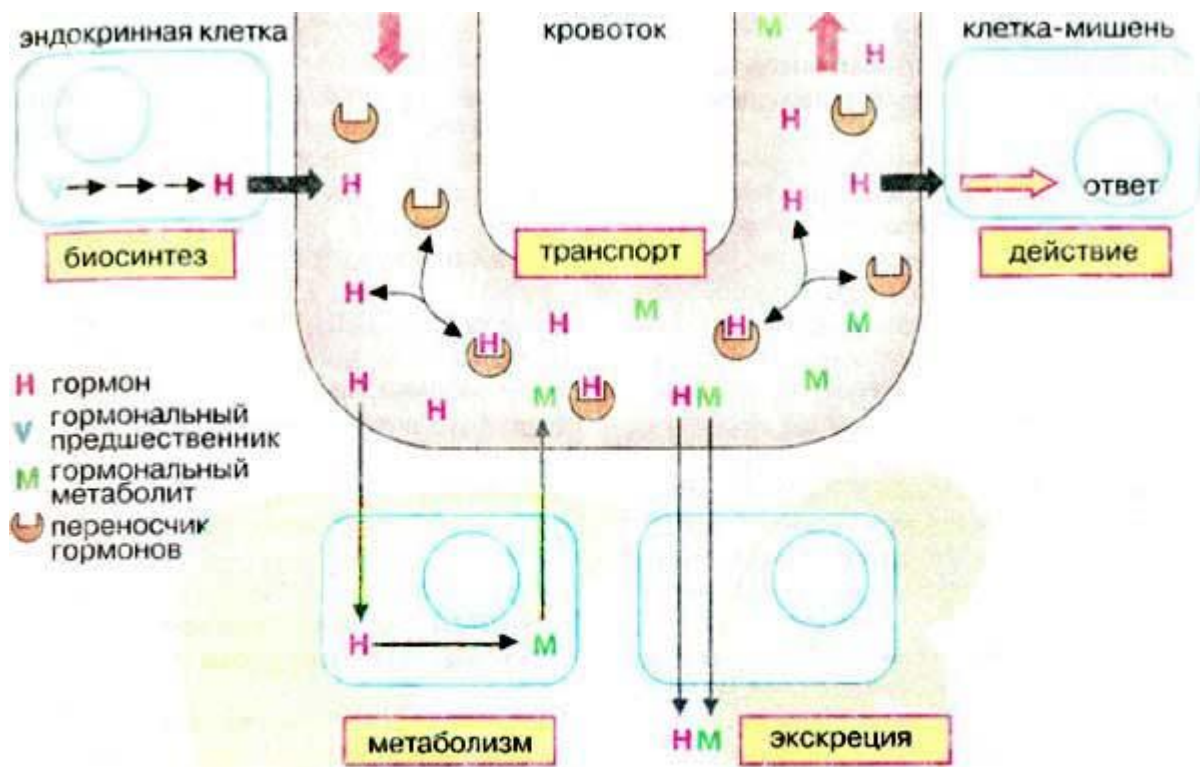
Известны два основных типа передачи гормонального сигнала клеткам-мишеням. **Липофильные гормоны** проникают в **клетку**, а затем поступают в ядро. **Гидрофильные гормоны** оказывают действие на уровне клеточной **мембраны**.

Липофильные гормоны, к которым относятся **стероидные гормоны**, **тироксин** и ретиноевая **кислота**, свободно проникают через **плазматическую мембрану** внутрь **клетки**, где взаимодействуют с высокоспецифическими **рецепторами**. Гормон-рецепторный комплекс в форме димера связывается в ядре с **хроматином** и инициирует **транскрипцию** определенных **генов** (регуляция **транскрипции**: см. с. 120, 366). Усиление или подавление синтеза **мРНК** (mRNA) влечет за собой изменение **концентрации** специфических **белков** (**ферментов**), определяющих ответ **клетки** на гормональный сигнал.

Гормоны, являющиеся производными **аминокислот**, а также пептидные и белковые **гормоны**, образуют группу **гидрофильных сигнальных веществ** (см. с. 368). Эти **вещества** связываются со специфическими **рецепторами** на внешней поверхности **плазматической мембраны**. Связывание гормона передает сигнал на внутреннюю поверхность **мембраны** и тем самым запускает синтез **вторичных мессенджеров (посредников)**. Молекулы-посредники потенцируют клеточный ответ на действие **гормона** (см. с. 374).

Гормоны

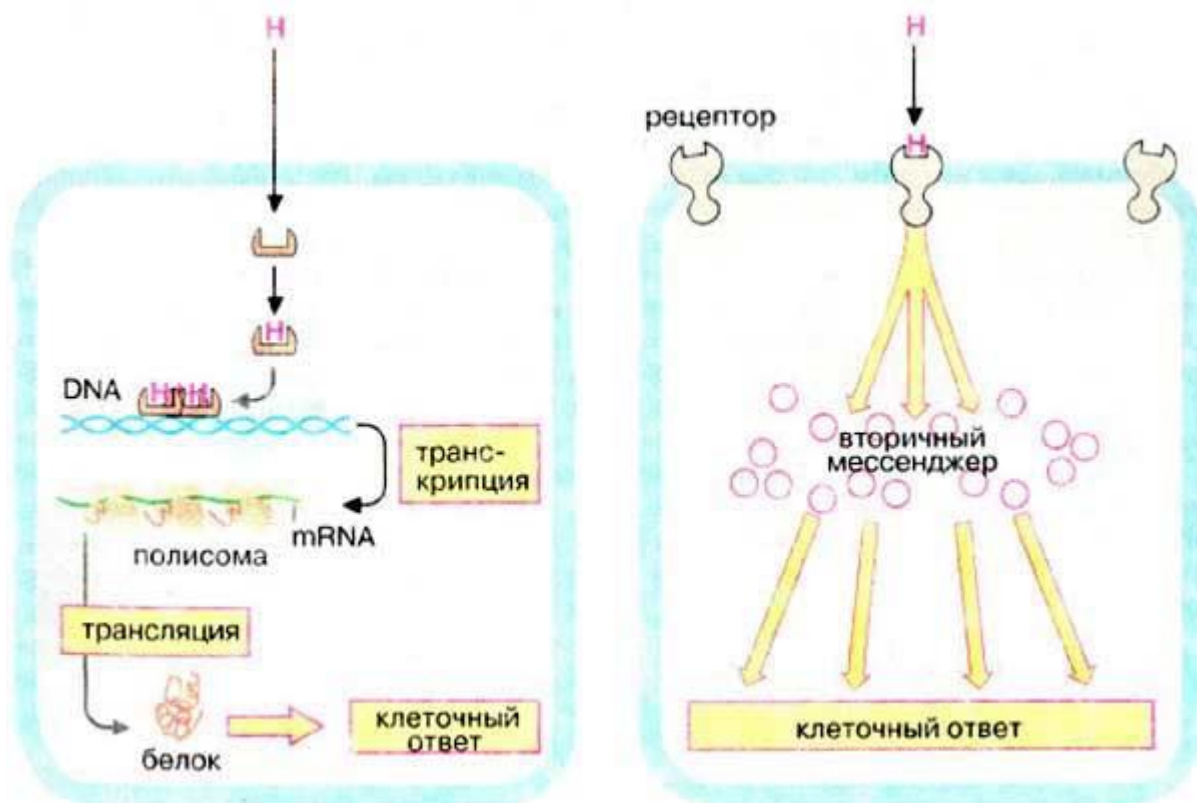
Гормоны — сигнальные **вещества**, образующиеся в **клетках** эндокринных **желез**. После синтеза **гормоны** поступают в **кровь** и переносятся к органам-мишеням, где выполняют определенные биохимические и физиологические регуляторные функции.



А. Система гормональной регуляции

липофильные гормоны

гидрофильные гормоны



Б. Принципы передачи гормонального сигнала в клетках-мишенях

А. Система гормональной регуляции

Каждый **гормон** является центральным звеном сложной системы гормональной регуляции. **Гормоны** синтезируются в виде **предшественников**, прогормонов, а зачастую и депонируются, в специализированных **клетках** эндокринных **желез**. Отсюда они по мере метаболической необходимости поступают в **кровоток**. Большинство **гормонов** переносится в виде комплексов с плазматическими **белками**, так называемыми **переносчиками гормонов**, причем связывание с переносчиками носит обратимый характер. **Гормоны** разрушаются соответствующими **ферментами**, обычно в **печени**. Наконец, **гормоны** и **продукты их деградации** выводятся из **организма** экскреторной системой, обычно почками. Все перечисленные процессы влияют на **концентрацию гормонов** и осуществляют контроль за передачей сигналов.

В органах-мишенях имеются **клетки, несущие рецепторы**, способные связывать **гормоны** и тем самым воспринимать гормональный сигнал. После связывания **гормонов рецепторы** передают информацию **клетке** и запускают цепь биохимических **реакций**, определяющих клеточный ответ на действие **гормона**.

Б. Принципы передачи гормонального сигнала в клетках-мишенях

Известны два основных типа передачи гормонального сигнала клеткам-мишеням. **Липофильные гормоны** проникают в **клетку**, а затем поступают в ядро. **Гидрофильные гормоны** оказывают действие на уровне клеточной **мембраны**.

Липофильные гормоны, к которым относятся **стероидные гормоны**, тироксин и ретиноевая **кислота**, свободно проникают через **плазматическую мембрану** внутрь **клетки**, где взаимодействуют с высокоспецифическими **рецепторами**. Гормон-рецепторный комплекс в форме димера связывается в ядре с **хроматином** и инициирует **транскрипцию** определенных **генов** (регуляция **транскрипции**: см. с. 120, 366). Усиление или подавление синтеза **мРНК** (mRNA) влечет за собой изменение **концентрации** специфических **белков** (**ферментов**), определяющих ответ **клетки** на гормональный сигнал.

Гормоны, являющиеся производными **аминокислот**, а также пептидные и белковые **гормоны**, образуют группу **гидрофильных сигнальных веществ** (см. с. 368). Эти **вещества** связываются со специфическими **рецепторами** на внешней поверхности **плазматической мембраны**. Связывание гормона передает сигнал на внутреннюю поверхность **мембраны** и тем самым запускает синтез **вторичных мессенджеров** (**посредников**). Молекулы-посредники потенцируют клеточный ответ на действие **гормона** (см. с. 374).

Дополнительная информация

Границы между **гормонами** и другими сигнальными **веществами**, такими, как **медиаторы**, нейромедиаторы и ростовые факторы довольно условные. Часто эти сигнальные **вещества** имеют общие закономерности **биосинтеза**, **метаболизма** и механизма действия.

В отличие от классических **гормонов тканевые гормоны** (см. с. 378) действуют только на **ткани**, находящиеся в тесном контакте с секреторными **клетками**. Тканевые **гормоны** достигают клеток-мишеней не за счет кровотока, а с помощью

обычной **диффузии** в межклеточном матриксе. Они присутствуют главным образом в пищеварительном тракте, где регулируют процессы переваривания пищи.

Медиаторами называются **сигнальные вещества**, синтезирующиеся не специализированными **клетками желез** внутренней **секреции**, а различными типами **клеток**. После **секреции** медиаторы оказывают гормоноподобное действие на окружающие **ткани**. К наиболее важным **медиаторам** относятся **гистамин** (см. рис. 369) и **простагландины** (см. рис. 377).

Нейрогормонами и **нейромедиаторами** называются **сигнальные вещества**, продуцируемый и секретируемые **клетками** центральной нервной системы (см. с. 342).

Уровень и иерархия **гормонов**

А. Эндокринное, паракринное и аутокринное действие **гормонов**

Гормоны передают сигнал путем переноса в кровотоке от места синтеза до клеток-мишеней. В этом случае говорят об **эндокринном действии** (1; пример: **инсулин**). В случае тканевых **гормонов** (**паратгормон**) локального действия, когда клетки-мишени расположены в непосредственной близости к секреторным **клеткам**, говорят о **паракринном действии** (2; пример: **гормоны** желудочно-кишечного тракта). Когда **сигнальные вещества** продуцируются и утилизируются в самих **клетках**, говорят об **аутокринном действии** (3; пример: **простагландины**). **Инсулин**, образуемый В-клетками поджелудочной железы, оказывает как эндокринное, так и паракринное действие. Такой способ действия характерен для многих **гормонов**. Как **гормон** эндокринного действия **инсулин** принимает участие в регуляции обмена **жиров** и **глюкозы**. По механизму паракринного действия **инсулин** ингибирует образование и **секрецию** глюкагона А-клетками поджелудочной железы.

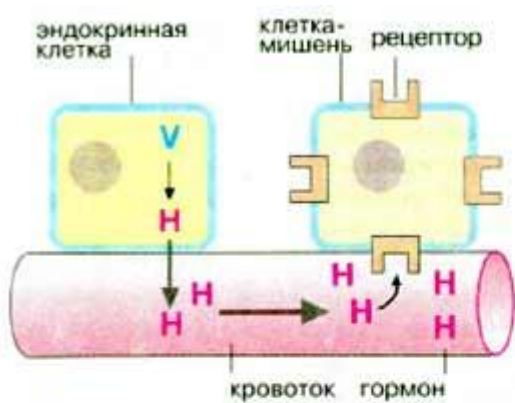
Б. Динамика **гормонов**

Гормоны циркулируют в **крови** в очень низких **концентрациях** (10^{-7} - 10^{-12} М). Однако эти величины сильно варьируют. **Концентрация гормонов** подвержена **периодическим колебаниям**, цикл или ритм которых может зависеть от времени дня, месяца, времени года или менструального цикла. В качестве примера можно привести околосуточный (циркадианный) ритм кортизола. Многие **гормоны** поступают в **кровь** импульсами и нерегулярно. Поэтому **концентрация гормона** может меняться **эпизодически**, т. е. **пульсировать**. **Концентрация** другой группы **гормонов** изменяется в зависимости от **внешних факторов**. Выброс **гормонов** является ответом **организма** на внешнее воздействие или на изменение внутреннего состояния.

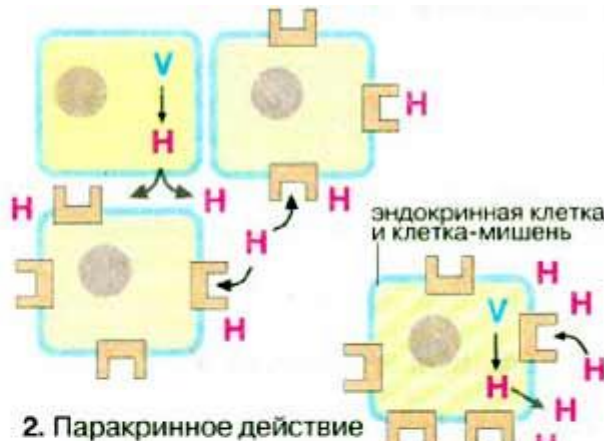
Концентрация гормонов в **крови** находится под строгим контролем, причем контроль осуществляется как на стадии синтеза, так и на стадии выброса. Скорость этих процессов регулируется по принципу обратной связи или системой, построенной по иерархическому принципу.

В. Механизм обратной связи

Биосинтез и выброс **инсулина** В-клетками поджелудочной железы стимулируется высоким уровнем **глюкозы** (>5 мМ). **Инсулин** индуцирует потребление **глюкозы** в мышечных и **жировых тканях**. В результате уровень **глюкозы** снижается до нормы (примерно 5 мМ) и выброс **инсулина** прекращается (см. с. 162).



1. Эндокринное действие



2. Паракринное действие

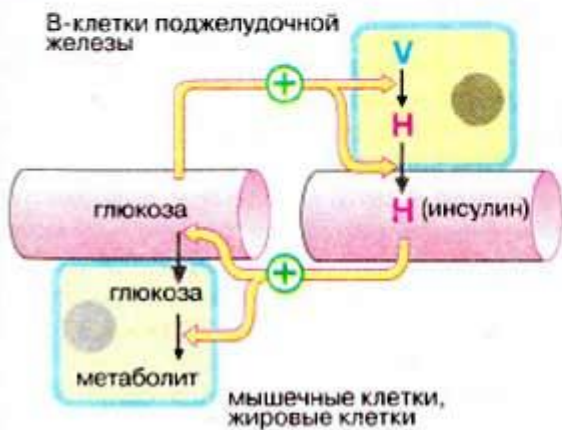


3. Аутокринное действие

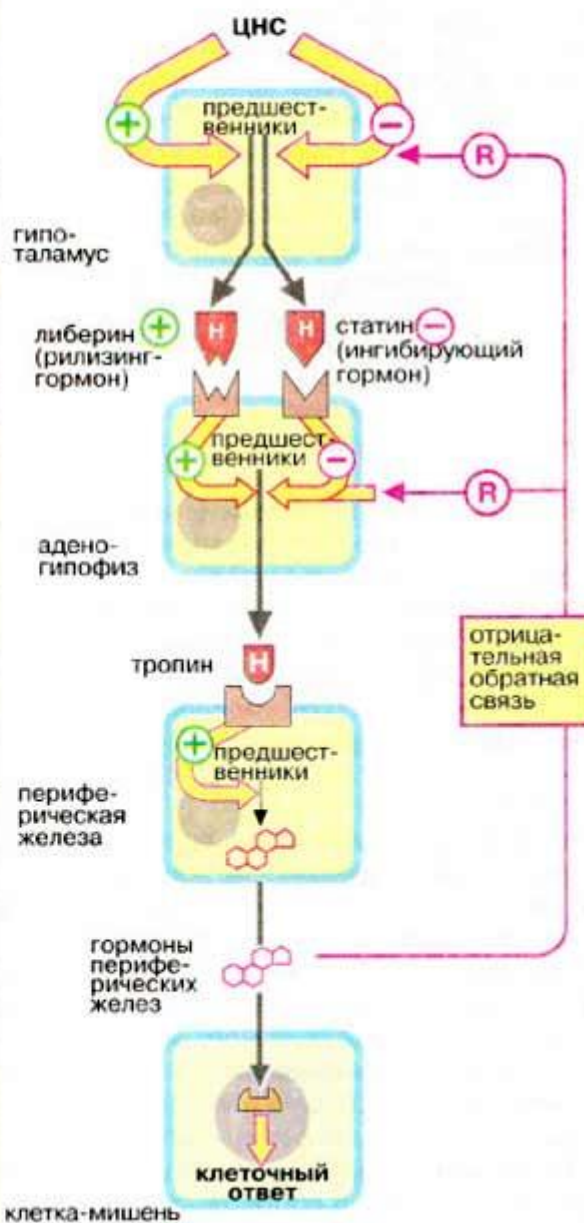
А. Эндокринное, паракринное и аутокринное действие гормонов



Б. Динамика гормонов



В. Механизм обратной связи



Г. Иерархическая система гормональной регуляции

Г. Иерархическая система гормональной регуляции

Гормональные системы обычно взаимосвязаны и в ряде случаев образуют иерархическую лестницу. Наиболее важной из них является система [гормонов гипофиза](#) и гипоталамуса, контролируемая центральной нервной системой (ЦНС). На стимулирующее или тормозящее воздействие [нервные клетки](#) гипоталамуса отвечают выбросом стимулирующих или ингибирующих [гормонов](#), которые носят групповое название [либерины](#) («[рилизинг-факторы](#)») и [статины](#) («ингибирующие [гормоны](#)»). Эти нейрогормоны через короткие [сосуды](#) достигают аденогипофиза, где стимулируют ([либерины](#)) или ингибируют ([статины](#)) [биосинтез](#) и [секрецию](#) так называемых тропинов. [Гонадотропины](#), например, стимулируют [биосинтез стероидных гормонов](#) в половых [железах](#). [Стероидные гормоны](#) действуют только на клетки-мишени, а по механизму обратной связи, подавляют синтез или [секрецию](#) других [гормонов](#) регуляторного каскада.

К этой гормональной иерархической лестнице принадлежат многие важнейшие [гормоны](#), такие, как [тироксин](#), кортизол, [эстрадиол](#), [прогестерон](#) и [тестостерон](#).

Механизм действия [липофильных гормонов](#)

А. Механизм действия [липофильных гормонов](#)

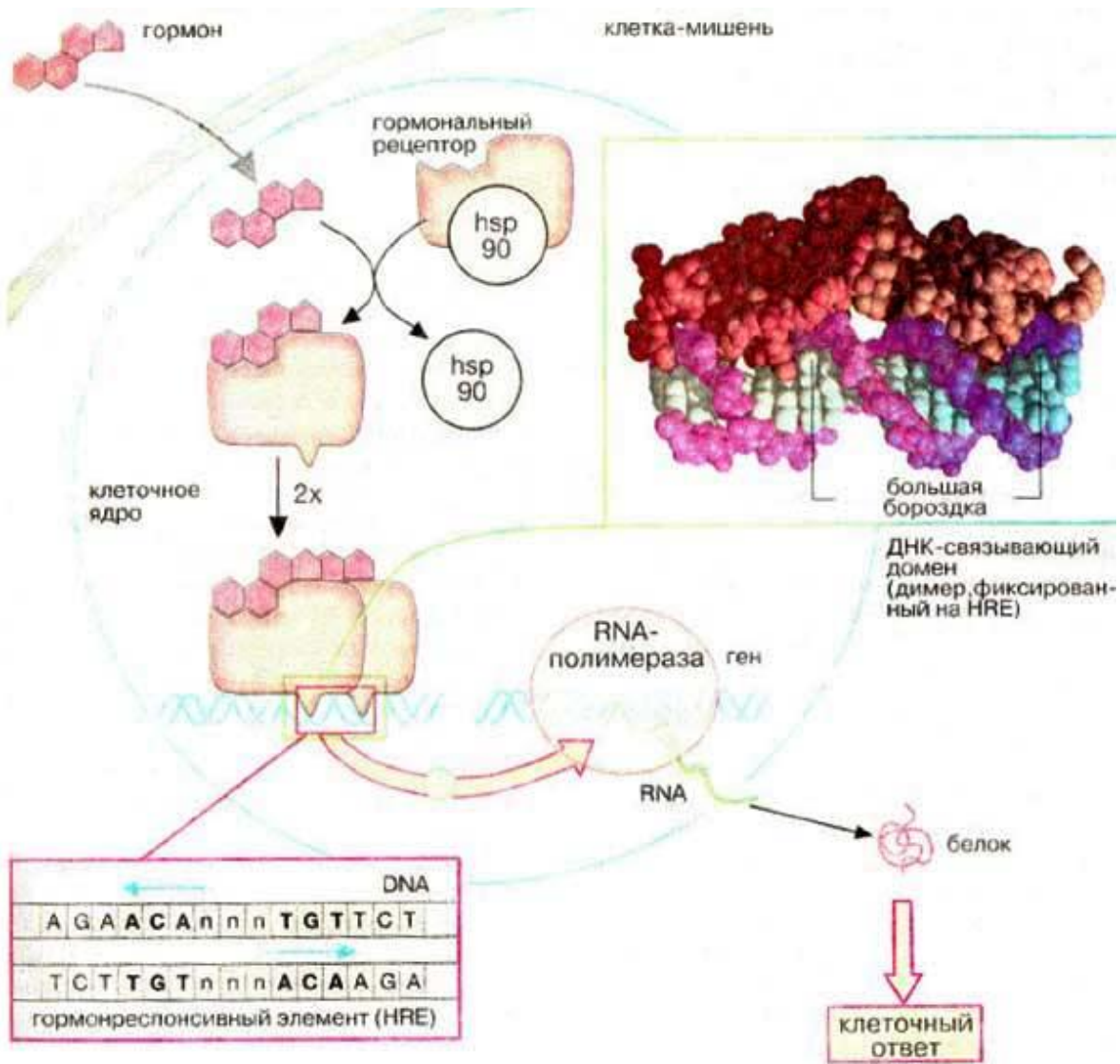
К [липофильным](#) сигнальным [веществам](#) принадлежат все [стероидные гормоны](#), [тироксин](#) и ретиноевая [кислота](#). Местом действия этих биорегуляторов являются ядра клеток-мишеней.

В [крови](#) [липофильные гормоны](#) обычно бывают связаны с [транспортными белками крови](#). Однако через [плазматическую мембрану](#) проникает лишь свободный [гормон](#). В [цитоплазме](#) или в [клеточном ядре](#) [гормон](#) взаимодействует со специфическим [рецептором](#).

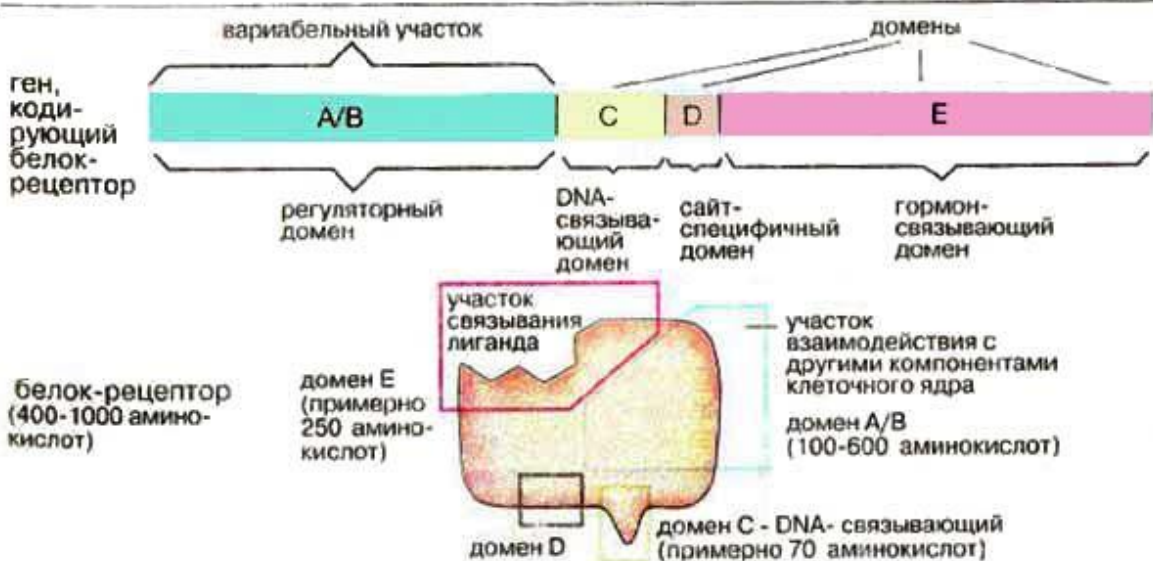
[Рецепторы гормонов](#) принадлежат к группе редких [белков](#). Они присутствуют в клетках-мишенях в количестве $10^3 - 10^4$ [молекул](#) на [клетку](#) и вместе с тем характеризуются высоким уровнем сродства к [гормону](#) ($K_d = 10^{-8} - 10^{-10}$ М) и высокой избирательностью. Связывание [гормона](#) влечет за собой конформационную перестройку [молекулы рецепторного белка](#), сопряженного с другими [белками](#), [диссоциацию](#) с освобождением от белков-ингибиторов, в частности от [белка теплового шока \(hsp90\)](#), и образование димеров, обладающих повышенным сродством к [ДНК \(DNA\)](#).

Ключевой стадией процесса гормональной регуляции является связывание димеров гормон-рецепторного комплекса с двунитевой [ДНК](#). Комплекс связывается с регуляторными участками [генов](#), которые носят название [гормон-респонсивные элементы](#) [ГРЭ (HRE)]. Это короткие симметричные фрагменты [ДНК](#) (палиндромы, см. рис. [255](#)), которые выполняют функции усилителей ([энхансеров](#), англ. enhancer) [транскрипции](#) (см. с. [242](#)). На схеме приведен ГРЭ для [глюкокортикоидов](#) (n — любой [нуклеотид](#)). ГРЭ для других [гормонов](#) имеют несколько иную [нуклеотидную последовательность](#), что существенно важно для сохранения [специфичности](#) гормонального действия. Каждый гормон-рецепторный комплекс узнает собственный участок связывания и инициирует [транскрипцию](#) лишь

одного контролируемого этим участком гена. Связывание димеров рецептора с ГРЭ ведет к стимуляции, реже — к ингибированию, транскрипции соседних генов. Так, действие гормона в течении нескольких часов приводит к изменению уровня специфических мРНК ключевых белков клетки.



А. Механизм действия липофильных гормонов



Б. Рецепторы липофильных гормонов

Б. Рецепторы липофильных гормонов

Рецепторы липофильных сигнальных веществ во многом сходны, так как принадлежат к одному семейству белков. Молекула рецепторного белка включает несколько доменов, имеющих различные размеры и выполняющих разные функции. В молекуле имеется регуляторный и ДНК-связывающий домены, а также небольшой сайт-специфичный и гормонсвязывающий домены.

Наибольшая степень гомологии между рецепторами наблюдается в области ДНК-связывающего домена. В этом домене содержатся повторяющиеся фрагменты, богатые остатками цистеина. Цистеин может координационно связывать ионы цинка и, следовательно, образовывать цинковые кластеры.

Наряду с рецепторами стероидных гормонов, тироксина (и других тиреоидных гормонов) и ретиноевой кислоты семейство цинксодержащих белков включает вирусный и клеточный онкоген erb-A, рецептор экологически опасного токсина диоксина и множество других белков, лиганды которых пока не идентифицированы.

С помощью химического синтеза получают вещества, не идентичные гормонам, но обладающие свойством связываться с рецепторами. Синтетические лиганды, вызывающие тот же эффект, что и природные гормоны, называются агонистами гормонов. Например, синтетическим путем получены оральные контрацептивы, агонисты эстрогенов и прогестерона. Лиганды, которые связываются с рецептором, но не вызывают биологического эффекта, носят название антагонистов, т. е. антагонисты блокируют действие эндогенных гормонов. Антагонисты гормонов находят применение в терапии опухолей. Для того чтобы оценить, является ли данная опухоль гормонозависимой и будет ли она чувствительна к действию антагонистов, необходимо на пробе ткани определить уровень экспрессии гормональных рецепторов.

Механизм действия гидрофильных гормонов

А. Механизм действия гидрофильных гормонов

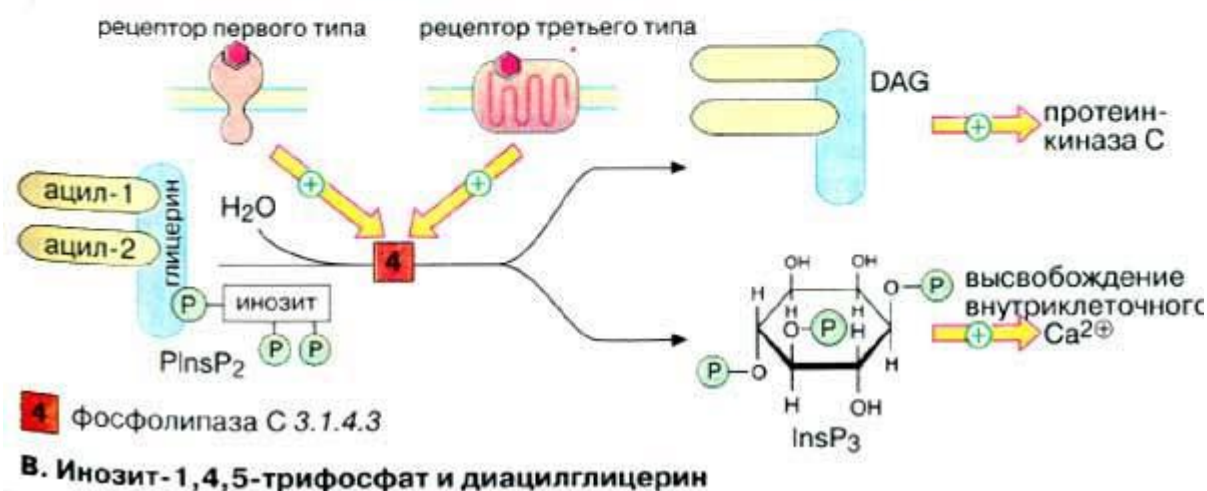
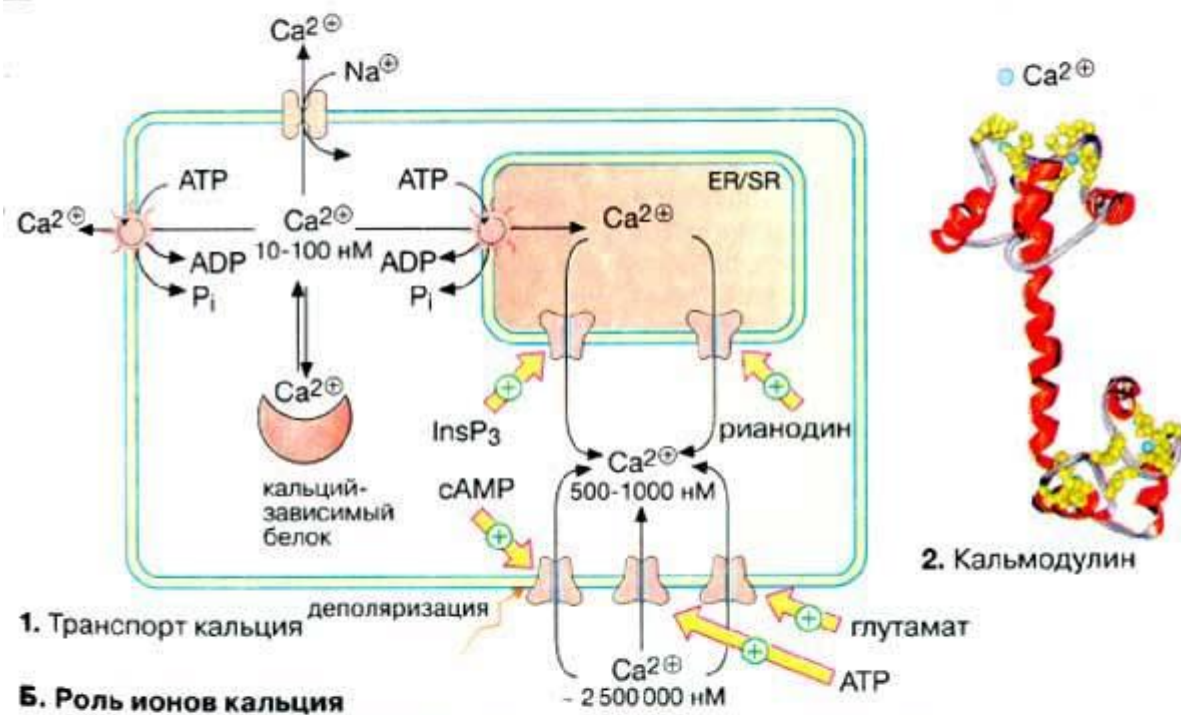
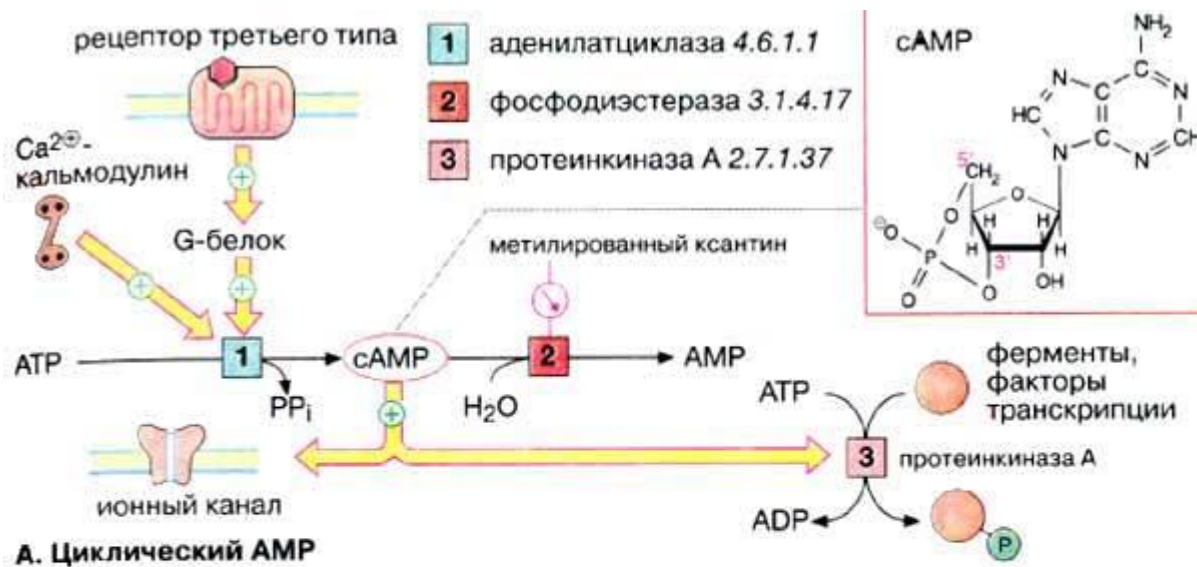
Большинство гидрофильных сигнальных веществ (см. с. 368) не способны проходить через липофильную клеточную мембрану. Поэтому передача сигнала в клетку осуществляется через мембранные рецепторы (проводники сигнала). Рецепторы — это интегральные мембранные белки, которые связывают сигнальные вещества на внешней стороне мембраны и за счет изменения пространственной структуры генерируют новый сигнал на внутренней стороне мембраны.

Данным сигналом определяется транскрипция определенных генов и активность ферментов, которые контролируют обмен веществ и взаимодействуют с цитоскелетом.

Вторичные мессенджеры

Вторичные мессенджеры, или посредники, это внутриклеточные вещества, концентрация которых строго контролируется гормонами, нейромедиаторами и другими внеклеточными сигналами (см. с. 372). Такие вещества образуются из доступных субстратов и имеют короткий биохимический полупериод. Наиболее важными вторичными мессенджерами являются цАМФ (сАМР),

цГМФ (сGTP), Ca^{2+} , инозит-1,4,5-трифосфат [ИФ₃ (InsP₃)], диацилглицерин [ДАГ (DAG)] и монооксид азота (NO).



А. Циклический АМФ

Биосинтез. Нуклеотид цАМФ (3',5'-циклоаденозинмонофосфат, сАМР) синтезируется мембранными аденилатциклазами [1] — семейством ферментов, катализирующих реакцию циклизации АТФ (АТР) с образованием цАМФ и неорганического пирофосфата. Расщепление цАМФ с образованием АМФ (АМР) катализируется фосфодиэстеразами [2], которые ингибируются при высоких концентрациях метилированных производных ксантина, например кофеином.

Активность аденилатциклазы контролируется G-белками, которые в свою очередь сопряжены с рецепторами третьего типа, управляемыми внешними сигналами (см. с. 372). Большинство G-белков (G_s-белки) активируют аденилатциклазу, некоторые G-белки ее ингибируют (G_i-белки). Некоторые аденилатциклазы активируются комплексом Ca²⁺/кальмодулин.

Механизм действия. цАМФ является аллостерическим эффектором протеинкиназ А (ПК-А) [3] и ионных каналов (см. с. 372). В неактивном состоянии ПК-А является тетрамером, две каталитические субъединицы (К-субъединицы) которого ингибированы регуляторными субъединицами (Р-субъединицы) (аутоингибирование). При связывании цАМФ Р-субъединицы диссоциируют из комплекса и К-единицы активируются. Фермент может фосфорилировать определенные остатки серина и треонина в более чем 100 различных белках, в том числе во многих ферментах (см. с. 158) и факторах транскрипции. В результате фосфорилирования изменяется функциональная активность этих белков.

Наряду с цАМФ функции вторичного мессенджера может выполнять и цГМФ (сGMP) (см. с. 346). Оба соединения различаются по метаболизму и механизму действия.

Б. Роль ионов кальция

Уровень ионов кальция. Концентрация ионов Ca²⁺ в цитоплазме нестимулированной клетки очень низка (10-100 нМ). Низкий уровень поддерживается кальциевыми АТФ-азами (кальциевыми насосами) и натрий-кальциевыми обменниками. Резкое повышение концентрации ионов Ca²⁺ в цитоплазме (до 500-1000 нМ) происходит в результате открывания кальциевых каналов плазматической мембраны или внутриклеточных кальциевых депо (гладкого и шероховатого эндоплазматического ретикулума). Открывание каналов может быть вызвано деполяризацией мембран или действием сигнальных веществ, нейромедиаторов (глутамат и АТФ, см. с. 342), вторичных мессенджеров (ИФ₃ и цАМФ), а также вещества растительного происхождения рианодина. В цитоплазме и клеточных органеллах имеется множество белков способных связывать Ca²⁺, некоторые из них выполняют роль буфера.

При высокой концентрации в цитоплазме ионы Ca²⁺ оказывает на клетку цитотоксическое действие. Поэтому уровень кальция в отдельной клетке испытывает кратковременные всплески, увеличиваясь в 5-10 раз, а стимуляция клетки увеличивает лишь частоту этих флуктуаций.

Действие кальция опосредовано специальными Ca²⁺-связывающими белками («кальциевыми сенсорами»), к которым принадлежат аннексин, кальмодулин и тропонин (см. с. 326). Кальмодулин — сравнительно небольшой белок (17 кДа) — присутствует во всех животных клетках. При связывании

четырёх ионов Ca^{2+} (на схеме голубые кружочки) кальмодулин переходит в активную форму, способную взаимодействовать с многочисленными белками. За счет активации кальмодулина ионы Ca^{2+} оказывают влияние на активность ферментов, ионных насосов и компонентов цитоскелета.

В. Инозит-1,4,5-трифосфат и диацилглицерин

Гидролиз фосфатидинозит-4,5-дифосфата [$\text{ФИФ}_2 (\text{PIInsP}_2)$] фосфолипазой C [4] приводит к образованию двух вторичных мессенджеров: инозит-1,4,5-трифосфата и диацилглицерина. Гидрофильный ИФ_3 поступает в эндоплазматический ретикулум [ЭР (ER)] и индуцирует высвобождение ионов Ca^{2+} из запасующих везикул. Липофильный ДАГ остается в мембране и активирует протеинкиназу C, которая в присутствии Ca^{2+} фосфорилирует различные белковые субстраты, модулируя их функциональную активность.

Различают три типа рецепторов.

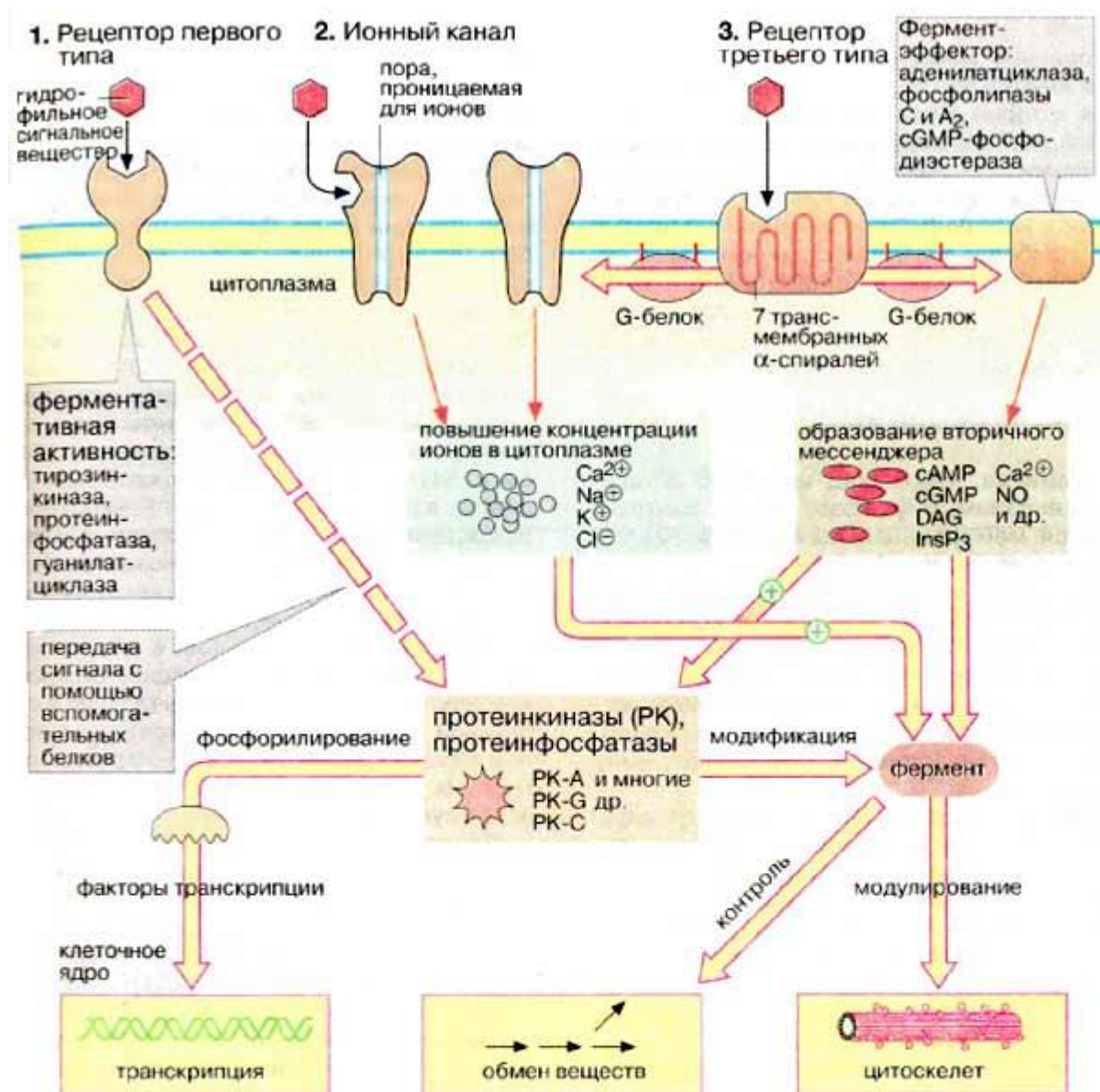
1. Рецепторы первого типа являются белками, имеющими одну трансмембранную полипептидную цепь. Это аллостерические ферменты, активный центр которых расположен на внутренней стороне мембраны. Многие из них являются тирозиновыми протеинкиназами. К этому типу принадлежат рецепторы инсулина, ростовых факторов и цитокинов.

Связывание сигнального вещества ведет к димеризации рецептора. При этом происходит активация фермента и фосфорилирование остатков тирозина в ряде белков. В первую очередь фосфорилируется молекула рецептора (автофосфорилирование). С фосфотирозином связывается SH2-домен белка-переносчика сигнала (см. с. 378), функция которого состоит в передаче сигнала внутриклеточным протеинкиназам.

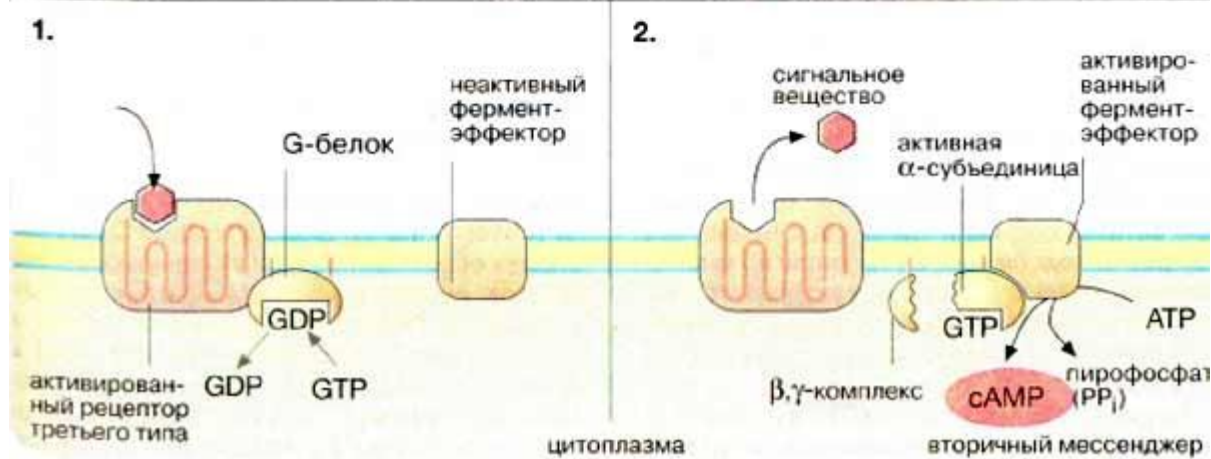
2. Ионные каналы. Эти рецепторы второго типа являются олигомерными мембранными белками, образующими лиганд-активируемый ионный канал. Связывание лиганда ведет к открыванию канала для ионов Na^+ , K^+ или Cl^- . По такому механизму осуществляется действие нейромедиаторов, таких, как ацетилхолин (никотиновые рецепторы: Na^+ - и K^+ -каналы) и γ -аминомасляная кислота (A-рецептор: Cl^- -канал).

3. Рецепторы третьего типа, сопряженные с ГТФ-связывающими белками. Полипептидная цепь этих белков включает семь трансмембранных тяжей. Такие рецепторы передают сигнал с помощью ГТФ-связывающих белков на белки-эффекторы, которые являются сопряженными ферментами или ионными каналами. Функция этих белков заключается в изменении концентрации ионов или вторичных мессенджеров. Таким образом, связывание сигнального вещества с мембранным рецептором влечет за собой один из трех вариантов внутриклеточного ответа: рецепторные тирозинкиназы активируют внутриклеточные протеинкиназы, активация лиганд-активируемых ионных каналов ведет к изменению концентрации ионов и активация рецепторов, сопряженных с ГТФ-связывающими белками, индуцирует синтез веществ-посредников, вторичных мессенджеров. Все три системы передачи сигнала взаимосвязаны. Так, например, образование вторичного мессенджера цАМФ (сАМР) (см. с. 374) приводит к активации протеинкиназ A [ПК-A (PK-A)], вторичный мессенджер диацилглицерин [ДАГ

(DAG)] активирует [ПК-C (PK-C)], а вторичный мессенджер инозит-1,4,5-трифосфат [ИФ₃ (InsP₃)] вызывает повышение концентрации ионов Ca²⁺ в цитоплазме клетки.



А. Механизм действия гидрофильных гормонов



Б. Преобразование сигнала G-белками

Б. Преобразование сигнала G-белками*

G-белки переносят сигнал с [рецептора](#) третьего типа на белки-эффекторы. Они построены из трех субъединиц: α , β и γ . α -субъединица обладает свойством связывать гуаниновые [нуклеотиды](#) [ГТФ (GTP) или ГДФ (GDP)]. [Белок](#) проявляет слабую ГТФ-азную [активность](#) и похож на другие ГТФ-связывающие [белки](#), такие, как gas (см. с. [384](#)) и фактор [элонгации](#) Tu (EF-Tu) (см. с. [248](#)). В неактивном состоянии G-белок связан с ГДФ.

При связывании сигнального [вещества](#) с [рецептором](#) третьего типа [конформация](#) последнего изменяется таким образом, что комплекс приобретает способность связывать G-белок. Ассоциация G-белка с [рецептором](#) приводит к обмену ГДФ на ГТФ (1). При этом происходит активация G-белка, он отделяется от [рецептора](#) и диссоциирует на α -субъединицу и β,γ -комплекс. ГТФ- α субъединица связывается с [белками-эффекторами](#) и изменяет их [активность](#), в результате чего происходит открывание или закрывание ионных каналов, активация или [ингибирование ферментов](#) (2). Медленный [гидролиз](#) связанного ГТФ до ГДФ переводит α -субъединицу в неактивное состояние и она вновь ассоциирует с β,γ -комплексом, т.е. G-белок возвращается в исходное состояние.

[Эйкозаноиды](#)

Медиаторы (локальные [гормоны](#)) — широко распространенная группа сигнальных [веществ](#), которые образуются почти во всех [клетках организма](#) и имеют небольшую дальность действия. Этим они отличаются от классических [гормонов](#), синтезирующихся в специальных [клетках желез](#) внутренней [секреции](#). Наиболее важными представителями медиаторов являются [гистамин](#) и [эйкозаноиды](#). В этом разделе на примере [эйкозаноидов](#) рассматриваются основные свойства медиаторов.

А. [Эйкозаноиды](#)

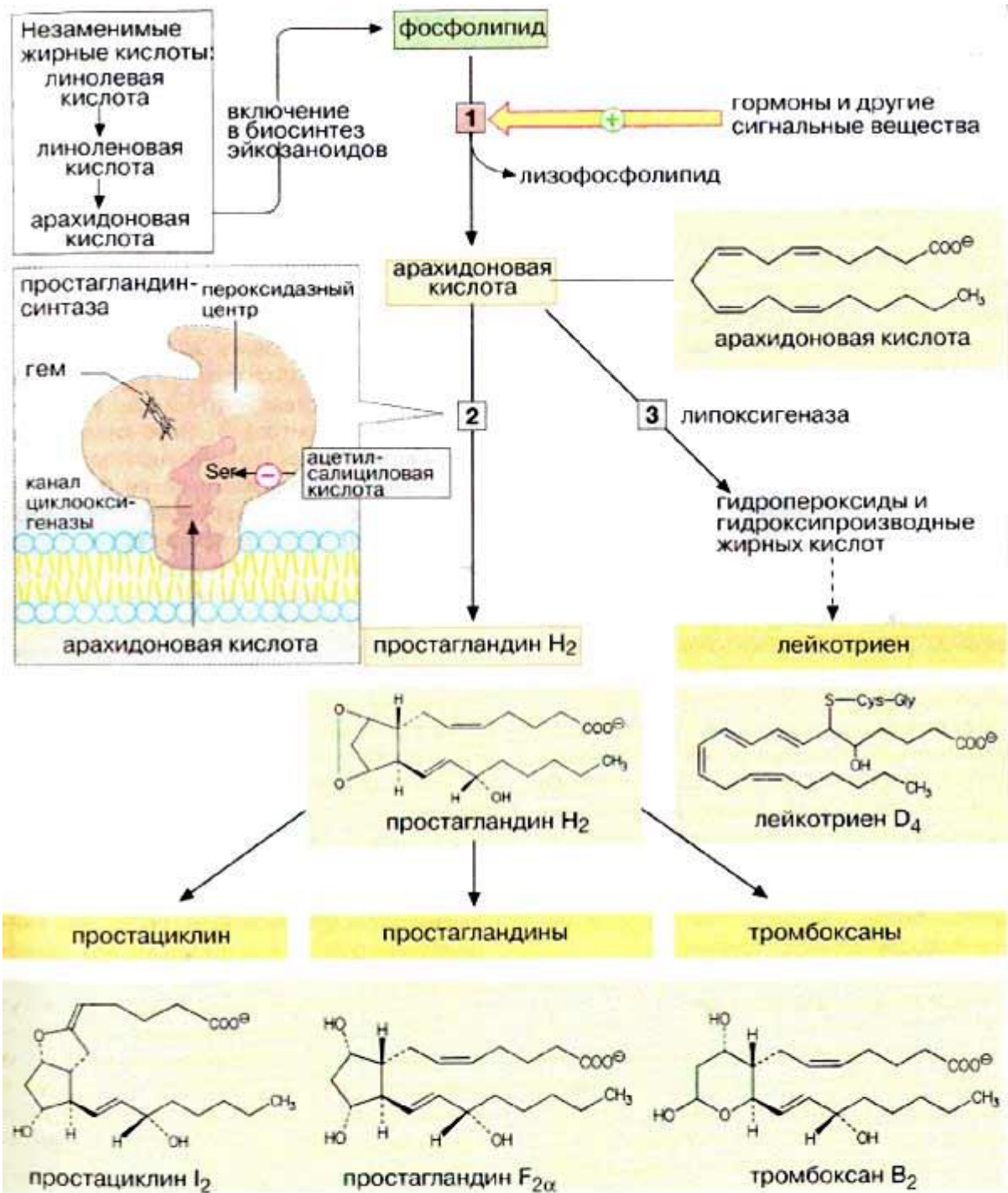
[Эйкозаноиды](#) большая группа медиаторов, обладающих широким спектром биологической [активности](#). [Предшественником](#) [эйкозаноидов](#) является [арахидоновая кислота](#) (20:4) (см. с. [54](#)) — полиненасыщенная [жирная кислота](#), входящая в состав [фосфолипидов плазматических мембран](#).

[Биосинтез](#). [Эйкозаноиды](#) образуются почти во всех [клетках организма](#). [Биосинтез](#) начинается с [гидролиза фосфолипидов плазматической мембраны](#) под действием [фосфолипазы](#) A_2 [1]. [Активность](#) этого [фермента](#) строго контролируется [гормонами](#) и другими биорегуляторами, сопряженными с G-белками. Свободная [арахидоновая кислота](#) также является биологически активным соединением. Однако гораздо большее значение имеют ее [метаболиты](#): [простагландины](#), [простациклины](#), [тромбоксаны](#) и [лейкотриены](#), которые носят групповое название [эйкозаноиды](#) (от греч. eikosi — 20).

К [эйкозаноидам](#) ведут два главных пути [биосинтеза](#). Первый инициируется [простагландин-синтазой](#), обладающей свойствами циклооксигеназы и [пероксидазы](#) [2], второй — [липоксигеназой](#) [3].

Простагландин-синтаза [2] катализирует двухстадийную реакцию превращения арахидоновой кислоты в простагландин H₂. Последующие реакции, катализируемые различными ферментами, приводят к образованию простагландинов, простациклинов и тромбоксанов.

Окисление полиеновых кислот при участии липоксигеназы приводит к образованию гидроперокси- и гидроксипроизводных жирных кислот, из которых путем дегидратации и за счет различных реакций переноса образуются лейкотриены. На схеме приведены структурные формулы отдельных представителей разных групп эйкозаноидов.



- Эйкозаноиды стимулируют:
- сокращение гладкомышечной ткани, биосинтез стероидных гормонов, секрецию желудочного сока,
 - гормонзависимые липазы, агрегацию тромбоцитов, болевые реакции, воспалительные реакции
- 1 фосфолипаза A₂ 3.1.1.4 2 простагландин H-синтаза (гем) (диоксигеназа+пероксидаза) 1.14.99.1
- 3 арахидонат-липоксигеназы 1.13.11. n

А. Эйкозаноиды

Биологическая активность эйкозаноидов. Эйкозаноиды обладают чрезвычайно разносторонней физиологической активностью. Они служат вторичными мессенджерами гидрофильных гормонов, контролируют сокращение гладко мышечной

ткани (кровеносных сосудов, бронхов, матки), принимают участие в высвобождении продуктов внутриклеточного синтеза (гормонов, HCl, мукоидов), оказывают влияние на метаболизм костной ткани, периферическую нервную систему, иммунную систему, передвижение и агрегацию клеток (лейкоцитов и тромбоцитов), являются эффективными лигандами болевых рецепторов.

Эйкозаноиды действуют как локальные биорегуляторы путем связывания с мембранными рецепторами в непосредственной близости от места их синтеза как на синтезирующие их клетки (аутокринное действие), так и на соседние клетки (паракринное действие). В некоторых случаях их действие опосредовано цАМФ и цГМФ.

Метаболизм. Эйкозаноиды инактивируются в течение нескольких секунд в результате восстановления двойных связей и окисления гидроксигрупп. Благодаря быстрому разрушению дальность действия эйкозаноидов ограничена.

Дополнительная информация

Ацетилсалициловая кислота и другие жаропонижающие препараты являются специфическими ингибиторами простагландин-синтазы. Они необратимо инактивируют фермент путем ацилирования остатка серина вблизи активного центра, перекрывая тем самым подход субстрата к активному центру. Этим объясняется болеутоляющее, жаропонижающее и антиревматическое действие подобных препаратов. В желудке такие препараты подавляют биосинтез простагландинов, которые стимулируют выделение мукоидов, защищающих слизистую оболочку от действия протеолитических ферментов. Поэтому продолжительный прием ацетилсалициловой кислоты может вызвать язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

II. Цель деятельности студентов на занятии

Студент должен знать:

1. Гормоны — как интеграторы регуляции обмена веществ.
2. Особенности гормональной регуляции.
3. Классификацию гормонов.
4. Типы рецепторов на уровне клеток органов-мишеней.
5. Внутриклеточные мессенджеры.
6. Каскадный механизм действия гормонов.
7. Биологическое действие гормонов: инсулина, глюкагона, катехоламинов.

Студент должен уметь:

1. Разобрать общий механизм действия белково-пептидных гормонов, химическую структуру и биологическое действие гормонов поджелудочной железы и адреналина.
2. Выполнить качественные реакции на гормоны.
3. Анализировать полученные результаты и делать выводы.

III. Содержание обучения:

Основные вопросы:

1. Гормоны — основные регуляторы метаболических процессов.
2. Классификация гормонов.
3. Особенности гормональной регуляции.
4. Общий механизм действия белково-пептидных гормонов.
5. Внутриклеточные посредники действия белково-пептидных гормонов:

- цАМФ
 - цГМФ
 - Са-СаМ
 - Инозитол-3-фосфат, ДАГ
6. Фосфоинозитольный каскад.

IV. Перечень лабораторных работ, наглядных пособий и средств ТСО

Лабораторные работы:

1. Цветные реакции на инсулин. Обнаружение пептидных связей (биуретовая реакция).

2. Реакция Фоля

Наглядные пособия:

Таблицы

1. Гормоны.

2. Гормональная регуляция обмена белков.

3. Гормоны мозгового слоя надпочечников.

V. Наименование лабораторной работы

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА №1

Цветные реакции на инсулин. Обнаружение пептидных связей (биуретовая реакция)

Принцип метода: Инсулин, как белок дает характерную для пептидных связей цветную реакцию биурета при взаимодействии с ионами меди в щелочной среде. Появление цветного окрашивания при биуретовой реакции вызвано образованием комплексного соединения меди с белком, в котором участвуют пептидные связи.

Методика выполнения: К 3 каплям раствора инсулина добавляют 1 каплю раствора сульфата меди и 3 капли едкого натра. Появляется фиолетовое окрашивание. Нагревают в пробирке несколько кристаллов мочевины. После их расплавления и последующего затвердевания пробирку охлаждают, добавляют 2 капли воды и по 1 капле растворов сульфата меди и едкого натра.

Предполагаемые результаты: Происходит окрашивание смеси в розовый цвет.

Студент выполняет обсуждение результатов и делает выводы.

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА № 2

Реакция Фоля

Принцип метода: Серосодержащие аминокислоты, особенно цистеин, при кипячении со щелочью теряет серу, которая отщепляется в виде сероводорода. Сероводород взаимодействует со щелочью, образует сульфиды, которые можно обнаружить с помощью следующей реакции: при добавлении ацетата свинца сульфиды образуют коричневый или даже черный осадок сульфида свинца.

Методика выполнения: В одну микрохимическую пробирку вносят 3 капли 0,4%-ого раствора цистеина, в другую — столько же инсулина. Добавляют в каждую пробирку по 3 капли 30%-ого раствора едкого натра и осторожно нагревают в течение 2 минут. После охлаждения добавляют каплю ацетата свинца.

Предполагаемые результаты: Происходит окрашивание смеси в темно-коричневый цвет.

Студент выполняет обсуждение результатов и делает выводы.

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА № 3.

Цветные реакции на адреналин

а) реакция с хлорным железом

Принцип метода: Пирокатехиновое кольцо адреналина образует с хлорным железом окрашенное комплексное соединение; аналогичную реакцию дает пирокатехин

Методика выполнения: Берут 2 микрохимические пробирки. В одну вносят 4-5 капель адреналина, в другую столько же раствора пирокатехина. Добавляют в каждую пробирку по 1 капле раствора хлорного железа — возникает зеленое окрашивание, постепенно переходящее в желтое. Добавляют в каждую пробирку по 1 капле раствора аммиака — желтая окраска сменяется коричневой.

Предполагаемые результаты: Происходит смена окраски с желтой на коричневую.

Студент выполняет обсуждение результатов и делает выводы.

б) реакция с двуххромовокислым калием

В 2 микрохимические пробирки вносят: в одну из них 3 капли раствора адреналина, а в другую (контрольная) — 3 капли воды. В каждую пробирку добавляют по 1 капле раствора двуххромовокислого калия.

Предполагаемые результаты: в пробирке с адреналином жидкость окрашивается коричневым цветом.

Студент выполняет обсуждение результатов и делает выводы.

в) реакция с нитритномолибденовым реактивом

В микрохимической пробирке смешивают по 1 капле раствора адреналина, соляной кислоты и нитритномолибденового реактива.

Предполагаемые результаты: Возникает желто-оранжевая окраска.

Студент выполняет обсуждение результатов и делает выводы.

VI. Перечень вопросов для проверки исходного уровня знаний:

1. Что мы понимаем под гормонами? Перечислить железы внутренней секреции, а также органы и ткани, продуцирующие гормоны.
2. Классификация гормонов по их химической структуре.
3. Какие типы рецепции гормонов различают на уровне органов-мишеней?
4. Охарактеризуйте механизм цитоплазматического типа рецепции и назовите какие гормоны обладают этим механизмом действия.
5. Объясните роль g-белка в механизме передачи гормонального сигнала
6. Роль 3,5цАМФ в механизме действия белково-пептидных гормонов.
7. Перечислите внутриклеточные мессенджеры действия гормонов, охарактеризуйте их.
8. Какие гормоны образуются в мозговом веществе надпочечников?
9. Напишите синтез норадреналина и адреналина.
10. Каков механизм действия на клетки-мишени катехоламинов.
11. На какие виды обмена веществ влияют катехоламины.
12. Биологические эффекты адреналина.
13. Напишите инактивацию норадреналина, адреналина в печени.
14. Что такое феохромоцитома, причины, проявления?

VII. Перечень вопросов для проверки конечного уровня знаний:

1. Роль гормонов в регуляции обмена веществ, понятие о центральных и периферических эндокринных железах.
2. Классификация гормонов по химической структуре.
3. Характеристика механизмов влияния гормонов в клетках- мишенях:
 - цитоплазматический
 - цитозольно-ядерный
4. Роль внутриклеточных мессенджеров в механизме действия белково-пептидных гормонов.
5. Каскадный механизм активирования аденилатциклазы под влиянием гормонального сигнала, роль фосфодиэстеразы.
6. Представители катехоламинов, синтез, локализация процесса.
7. Влияние адреналина на обмен углеводов.
8. Влияние адреналина на обмен липидов и белков. Роль гормонозависимых ТАГ-липаз.
9. Биохимические проявления при феохромоцитоме.