



Е. С. ОСТРОГЛЯДОВ, Т. А. НОВИКОВА,
И. Е. ЕФРЕМОВА

ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2021



РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. А. И. ГЕРЦЕНА

Е. С. Остроглядов, Т. А. Новикова,
И. Е. Ефремова

ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Санкт-Петербург
Издательство РГПУ им. А. И. Герцена
2021



УДК 577.1
ББК 24я73
О78

Печатается по решению кафедры органической химии РГПУ им. А. И. Герцена

Рецензенты:

д-р хим. наук, проф. **Н. А. Анисимова**
(РГПУ им. А. И. Герцена),
д-р пед. наук, проф. **Ю. Ю. Гавронская**
(РГПУ им. А. И. Герцена)

О78 **Остроглядов Е. С., Новикова Т. А., Ефремова И. Е.** Химические основы нейрогуморальной регуляции : учебное пособие / Е. С. Остроглядов, Т. А. Новикова, И. Е. Ефремова ; Российский государственный университет им. И. А. Герцена. — Санкт-Петербург : Изд-во РГПУ им. А. И. Герцена, 2021. — 103 с.

ISBN 978-5-8064-3047-3

Учебное пособие предназначено для студентов факультетов химии и биологии. В нём содержатся сведения о биологически активных веществах, участвующих в обеспечении нейрогуморальной регуляции живых организмов — нейромедиаторах и гормонах.

Для эффективного освоения учебного материала в пособии приводятся вопросы и тесты, а также задания для самоконтроля и самостоятельной работы обучающихся, выполнение которых активизирует их мышление, требует вдумчивой работы с книгой или лекцией.

УДК 577.1

ББК 24я73

ISBN 978-5-8064-3047-3

© Е. С. Остроглядов, Т. А. Новикова, И. Е. Ефремова, 2021
© О. В. Гирдова, оформление обложки, 2021
© Издательство РГПУ им. А. И. Герцена, 2021



Содержание

Список принятых сокращений	5
1. ПОНЯТИЕ О НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ И КЛЕТОЧНОЙ РЕЦЕПЦИИ	7
1.1. Системы организма, осуществляющие нейрогуморальную регуляцию	7
1.2. Клеточные рецепторы: функции, классификация, биологическая активность лигандов	9
1.3. Связь химической структуры БАВ с его биологической активностью	16
1.4. Вопросы и задания для самоконтроля	18
2. НЕЙРОМЕДИАТОРЫ	19
2.1. Нейромедиаторы — регуляторные молекулы нервной системы ...	19
2.2. Классификации нейромедиаторов	23
2.3. Нейромедиаторы: биогенные амины	23
2.4. Нейромедиаторы — аминокислоты и их производные	33
2.5. Нейромедиаторы — пептиды	38
2.6. Вопросы и задания для самоконтроля	41
3. ГОРМОНЫ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА	45
3.1. Гормоны — регуляторные молекулы эндокринной системы	45
3.3. Свойства гормонов	50
3.4. Функциональная организация гормонов	52
3.5. Механизмы действия гормонов	53
3.6. Механизмы активации синтеза и секреции гормонов	56



3.7. Гормоны центральных эндокринных желёз	57
3.8. Гормоны периферических желез	67
3.9. Тканевые гормоны	81
3.10. Применение гормонов	93
3.11. Вопросы и задания для самоконтроля	95
4. РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	102



Список принятых сокращений

АД	—	артериальное давление
АДГ	—	антидиуретический гормон
АДФ	—	аденозиндифосфорная кислота
АК	—	аминокислоты
АКТГ	—	адренокортикотропный гормон
АТФ	—	аденозинтрифосфорная кислота
АцХ	—	ацетилхолин
НС	—	нервная система
БАВ	—	биологически активные вещества
ВЖК	—	высшие жирные кислоты
ГАМК	—	γ -аминомасляная кислота (4-аминобутановая кислота)
ГДФ	—	гуанозиндифосфат
ГМ	—	головной мозг
ГТФ	—	гуанозинтрифосфат
ГЭБ	—	гематоэнцефалический барьер
ДОФА	—	ДигидрОксиФенилАланин
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт
КЛ	—	кортиколиберин
КОМТ	—	катехол-О-метилтрансфераза
ЛГ	—	лютеинизирующий гормон
ЛРК	—	лиганд-рецепторный комплекс
ЛЛ	—	люлиберин
ЛСД	—	N,N-диэтиламид лизергиновой кислоты
МАО	—	моноаминоксидаза
МГ	—	меланотропный гормон
МСГ	—	меланоцитстимулирующие гормоны
НААГ	—	N-ацетиласпартилглутамат
НАА	—	N-ацетиласпарагиновая кислота



ПЛ	—	пролактилиберин
ПС	—	пролактостатин
РААС	—	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКК	—	рецепторно-канальные комплексы
РНК	—	рибонуклеиновая кислота
РФК	—	рецепторно-ферментные комплексы
СЛ	—	соматолиберин
СМ	—	спинной мозг
СС	—	соматостатин
СТГ	—	соматотропный гормон
ТЛ	—	тиролиберин
ТТГ	—	тиреотропный гормон
ФВП	—	фактор внутреннего подкрепления
ФЛ	—	фолиберин
ФСГ	—	фолликулостимулирующий гормон
цАМФ	—	циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	—	циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС	—	центральная нервная система
ЧСС	—	частота сердечного сокращения
5-НТ	—	серотонин (5-гидрокситриптамиин)
GDH	—	глутаматдегидрогеназа
NMDA	—	N-метил-D-аспартат
QSAR	—	Quantitative-Structure Activity Relationship (количественное соотношение «структура — активность»)



1. ПОНЯТИЕ О НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ И КЛЕТОЧНОЙ РЕЦЕПЦИИ

1.1. Системы организма, осуществляющие нейрогуморальную регуляцию

Живой организм — это открытая система взаимодействующих между собой клеток, тканей и органов, которая постоянно обменивается веществом и энергией с окружающей средой. С момента появления первых одноклеточных организмов около 3.9 млрд лет назад возникла необходимость регуляции биологических функций с целью поддержания *гомеостаза* — постоянства внутренней среды организма.

В процессе эволюции сформировались три системы поддержания гомеостаза, иерархически подчинённых друг другу.

1. Внутриклеточная система регуляции — самая древняя и связана с регуляцией отдельных биохимических превращений в пределах клетки. У одноклеточных организмов это единственная система регуляции.

Она осуществляется:

- путём изменения активности и (или) количества *ферментов*, отвечающих за определённые процессы;
- путём изменения транспорта *молекул* и *ионов* через мембраны.

2. Эндокринная система (гипоталамус, эндокринные железы) появилась в процессе эволюции с возникновением многоклеточных организмов около 2 млрд лет назад. Она осуществляет гуморальную (лат. «humor» — жидкость) регуляцию каскадов биохимических превращений в клетках и тканях, обеспечивая взаимодействие клеток многоклеточного организма.



Регуляция осуществляется посредством *гормонов*, выделяемых эндокринными клетками непосредственно в кровь либо диффундирующих через межклеточное пространство в соседние клетки. Гормоны действуют только на определённые типы клеток и тканей, вызывая активизацию или торможение их функциональной деятельности. Однако гуморальный механизм не может обеспечить быструю перестройку деятельности организма, быстрые адаптивные реакции, так как химические вещества разносятся по организму кровью, а скорость кровотока невелика (в аорте она составляет 0,5 м/с, в капиллярах — 0,5 мм/с).

3. Нервная система (НС) — эволюционно самый молодой уровень регуляции обмена веществ, который появился вследствие глубокой специализации клеток, и появления клеток, обеспечивающих проведение нервного импульса. Нервные клетки получают сигналы из внешней и внутренней среды, преобразуют их в нервный импульс и передают их с помощью биологически активных веществ — *нейромедиаторов*. Нервный механизм в отличие от гуморального обеспечивает быструю сигнализацию нервной системы об изменениях во внешней или внутренней среде и осуществляет быстрые адекватные реакции на эти изменения.

У высокоразвитых организмов нервная и эндокринная системы тесно взаимодействуют между собой, а также иммунной системой, обеспечивающей целостность организма и его невосприимчивость ко всему генетически чужеродному. Так, нервная система регулирует функции желёз и клеток иммунной системы, гормоны желёз влияют на проводимость нервных волокон и активность клеток иммунной системы, а медиаторы иммунной системы — *цитокины* — влияют на физиологическое состояние желёз через гипофиз.

Нервная, эндокринная и иммунная системы являются интегрирующими системами*, объединяющими все клетки и ткани в единый организм, и обеспечивающими нейрогуморальную регуляцию его функций посредством регуляторных молекул: нейромедиаторов, гормонов и цитокинов.

* Начиная с работ И. М. Сеченова, в биологической науке превалировала «идея нервизма» (о главенствующей роли НС). Сейчас данная точка зрения подвергнута коррекции. Теперь считается, что эндокринная и иммунная системы также важны, как и НС, и формируют единую систему химического управления основными процессами жизнедеятельности организма.



Таким образом, *нейрогуморальная регуляция* (от греч. neuron — нерв и лат. humor — жидкость) — это форма физиологической регуляции* организма, при которой нервные импульсы и переносимые кровью и лимфой вещества принимают совместное участие в едином регуляторном процессе.

Общая схема нейрогуморальной регуляции физиологических функций:



1.2. Клеточные рецепторы: функции, классификация, биологическая активность лигандов

Для регуляции деятельности клетки с помощью биологически активных веществ** (БАВ) (нейромедиаторов, гормонов и др.), на-

* Физиологическая регуляция — это активное управление функциями организма и его поведением для обеспечения требуемого уровня обмена веществ, гомеостаза и оптимального уровня жизнедеятельности с целью приспособления к меняющимся условиям жизни.

** Биологически активные вещества (БАВ) — это вещества, обладающие высокой физиологической активностью при небольших концентрациях по отношению к живым организмам или к отдельным группам их клеток.



ходящихся в межклеточной жидкости, необходимо, чтобы клетка могла воспринимать и обрабатывать эти сигналы. В 1913 г. П. Эрлих для объяснения механизма действия лекарств предположил, что БАВ оказывают влияние на живые системы, образуя химические контакты с особыми структурами этих живых систем. Для их обозначения он предложил термин «рецепторы» — структурные элементы живой системы, с которыми вступают в химическое взаимодействие БАВ.

Функции рецепторов:

- интеграция клеток и тканей,
- передача информации о состоянии клеточного и тканевого гомеостаза,
- нейрогуморальная регуляция процессов морфогенеза и регенерации.

Классификация рецепторов

По локализации в клетке различают *мембранные* и *цитозольные* рецепторы.

1. Мембранные рецепторы (экзорецепторы) находятся на мембране, под мембраной или пронизывают её насквозь. Рецепторы, расположенные на мембране, являются гликопротеинами. Их специфичность к определённому лиганду обусловлена углеводным компонентом белка. Они связывают гидрофильные лиганды (нейромедиаторы, пептидные гормоны, гистогормоны, простагландины и др.). Рецепторы, расположенные в мембране или на внутренней её стороне могут быть любыми белками, у которых специфический участок узнавания и связывания с лигандом представлен последовательностью аминокислотных остатков. Они связывают гидрофобные лиганды (например, стероидные и тиреоидные гормоны).

Мембранные рецепторы входят в состав клеточных *рецепторно-эффекторных комплексов*: *рецепторно-канальных (РКК)* или *рецепторно-ферментных (РФК)*. Эти комплексы состоят из трёх компонентов: собственно рецептора, сопрягающего звена (может отсутствовать) и эффектора. Рецептор представляет собой специфический участок белковой молекулы, воспринимающий первичный информационный сигнал; он связывает лиганд с помощью химических взаимодействий, формирует и передаёт собственный пострецепторный сигнал остальным звеньям комплекса. Сопряга-



ющее звено — это конформационно-подвижные молекулы, которые воспринимают пострецепторный сигнал и передают его на исполнительную структуру — эффектор. Если сопрягающее звено отсутствует, то рецептор непосредственно передаёт сигнал на эффектор. Эффекторами для РКК являются ионные каналы (открываются или закрываются), а для РФК — ферменты (активируются или ингибируются).

По способу передачи сигнала в клетку различают три семейства мембранных рецепторов: ионотропные, метаботропные и каталитические рецепторы.

А) Ионотропные рецепторы — это мембранные белковые молекулы, непосредственно связанные с эффектором — стенкой ионного канала, и поэтому ионотропные рецепторы работают быстро. Они входят в состав рецепторно-канальных белковых комплексов первого типа (РКК I). В таких комплексах ионотропные рецепторные белки вместе с транспортными трансмембранными (интегральными) белками формируют *ионные каналы*, которые способны открываться или закрываться в результате конформационных изменений, индуцированных активированным рецептором. Это их свойство обеспечивает избирательное проведение ионов через мембрану клетки (рис. 1).

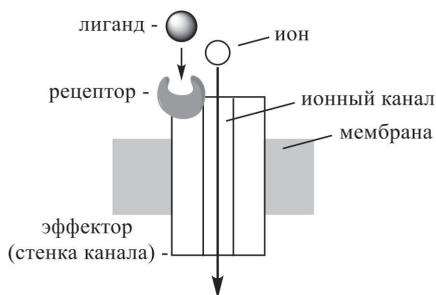


Рис. 1. Схема организации РКК I

Ионные каналы специфичны для определённых типов ионов (например, различают Na^+ -, K^+ -, Cl^- -, Ca^{2+} -каналы), они различаются по строению, механизмам открытия-закрытия и способам активации-деактивации.

В составе РКК I встречаются четыре основных вида рецепторов: никотиновые холинорецепторы (н-холинорецепторы), ГАМК-рецепторы, глутаматные рецепторы и глициновые рецепторы.

Б) Метаботропные рецепторы — это мембранные белковые молекулы, непосредственно не связанные с эффектором. Связь



с эффектором происходит через *сопрягающее звено* — G-белок. Поэтому такие рецепторы работают медленно.

G-белки* состоят из трёх субъединиц: α -, β - и γ -. α -субъединица отвечает за взаимодействие G-белка с рецептором и передачу сигнала на эффектор и является специфичной для разных G-белков (различают до 7 типов G-белков). β - и γ -субъединицы прочно связаны с мембраной и закрепляют на ней G-белок. G-белки являются наиболее уязвимым компонентом РКК II и РФК, так как мутации в генах, кодирующих эти белки, а также действующие на них неблагоприятные факторы внешней среды (токсины и др.) приводят к серьёзным патологиям.

Метаботропные рецепторы функционируют в составе рецепторно-канальных комплексов второго типа (РКК II) и рецепторно-ферментных комплексов (РФК).

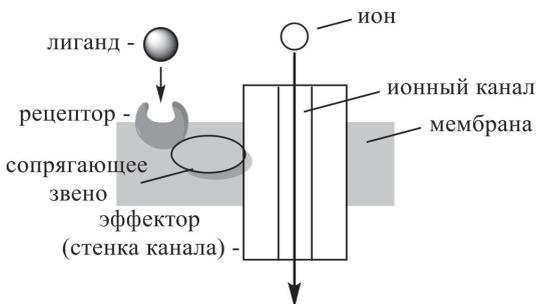


Рис. 2. Схема организации РКК II

РКК II (рис. 2) состоит из метаботропного рецептора, сопрягающего звена и эффектора, которым является ионный канал. Например, рецепторами, работающими в составе РКК II, являются: мускариновые холинорецепторы (м-холинорецепторы), α_1 -адренорецепторы и ольфакторные (обонятельные) рецепторы млекопитающих.

Для РФК (рис. 3) эффектором является фермент, запускающий ферментный каскад. Чаще всего в качестве таких ферментов вы-

* В 1994 г. Мартино Родбелл и Альфред Гудман Гилма получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине «За открытие G-белков и роли этих белков в сигнальной трансдукции в клетке».



ступают аденилатциклаза, гуанилатциклаза, фосфолипазы* и др. Эти ферменты являются интегральными белками и катализируют синтез *вторичных посредников*.

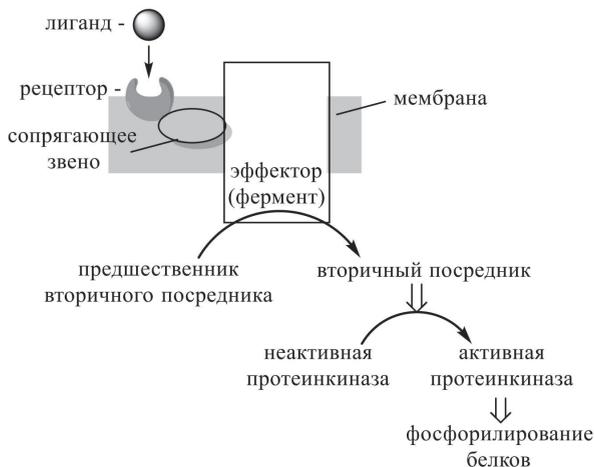


Рис. 3. Схема организации РФК

В частности, такие вторичные посредники как цАМФ, цГМФ, инозитолтрифосфат образуются, соответственно, из АТФ, ГТФ, фосфатидилинозитола. Вторичные посредники активируют внутриклеточные киназы, которые фосфорилируют белки, изменяя их активность.

В составе РФК работают следующие виды рецепторов: моноаминэргические (адрен-, норадрен- и дофаминэргические), опиатные, энкефалиновые, инсулиновые, серотониновые рецепторы и др.

В) Каталитические рецепторы (трансмембранные ферменты) — это трансмембранные белковые молекулы, обладающие ферментативной активностью. Они входят в состав рецепторно-ферментных комплексов (РФК), которые состоят из двух полипептидов, содержащих внеклеточный домен и цитоплазматический

* В зависимости от химической природы эффектора различают несколько типов РФК: аденилатциклазная система (эффектор — аденилатциклаза), гуанилатциклазная система (эффектор — гуанилатциклаза), инозитолфосфатная система (эффектор — фосфолипаза) и др.



домен с ферментативной активностью (например, протеин-, тирозин-, серинкиназа, гуанилатциклаза) (рис. 4).

После связывания лиганда-активатора с внеклеточными доменами, рецептор переходит из неактивного мономерного в активное димерное состояние, при котором два рецепторных полипептида объединяются с помощью нековалентной связи в плоскости мембраны.

Цитоплазматические домены фосфорилируются (P) в области специфического тирозинового остатка (X), в результате чего стимулируется их ферментативная активность и происходит фосфорилирование субстратного белка (S).

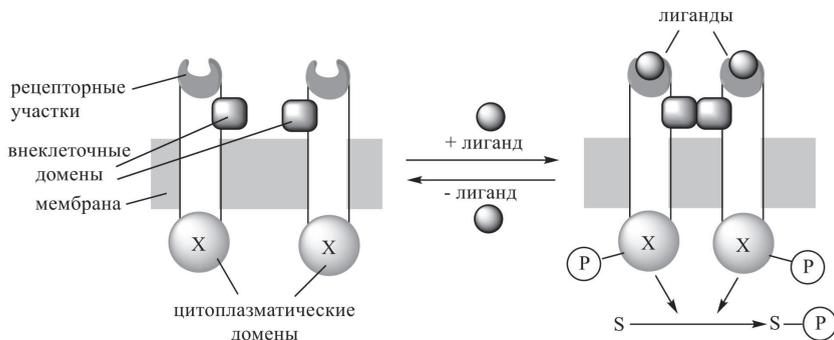


Рис. 4. Схема строения каталитического рецептора (трансмембранного фермента)

Например, каталитическими рецепторами являются рецепторы к гормонам пролактину и инсулину.

2. Цитозольные рецепторы (эндорецепторы) локализованы внутри клеток в цитоплазме или в ядре. Эти рецепторы являются белками, имеющими специфические участки узнавания и связывания с лигандами. Они связывают гидрофобные лиганды, способные благодаря своей гидрофобности проникать сквозь биомембраны путем пассивной диффузии или активного транспорта (например, пиноцитоза или эндоцитоза), часто с участием рецепторов плазматических мембран. Проведение таких лигандов к внутриклеточным эффекторам осуществляется в несколько этапов (рис. 5).

1. Интернализация — рецепторно-опосредованный перенос химических веществ внутрь клетки, в процессе которого молекула



лиганда связывается с мембранным рецептором и образует с ней транспортный трансмембранный лиганд-рецепторный комплекс (ЛРК), который погружается в цитоплазму.

2. *Разрушение ЛРК* и перенос высвободившегося лиганда на цитоплазматический рецептор. Для цитоплазматических лигандов этот рецептор будет терминальным (конечным), для ядерных — промежуточным.

3. *Транспорт ядерного лиганда* в комплексе с цитоплазматическим рецептором в ядро и взаимодействие его с ядерным рецептором — конечной точкой приложения.

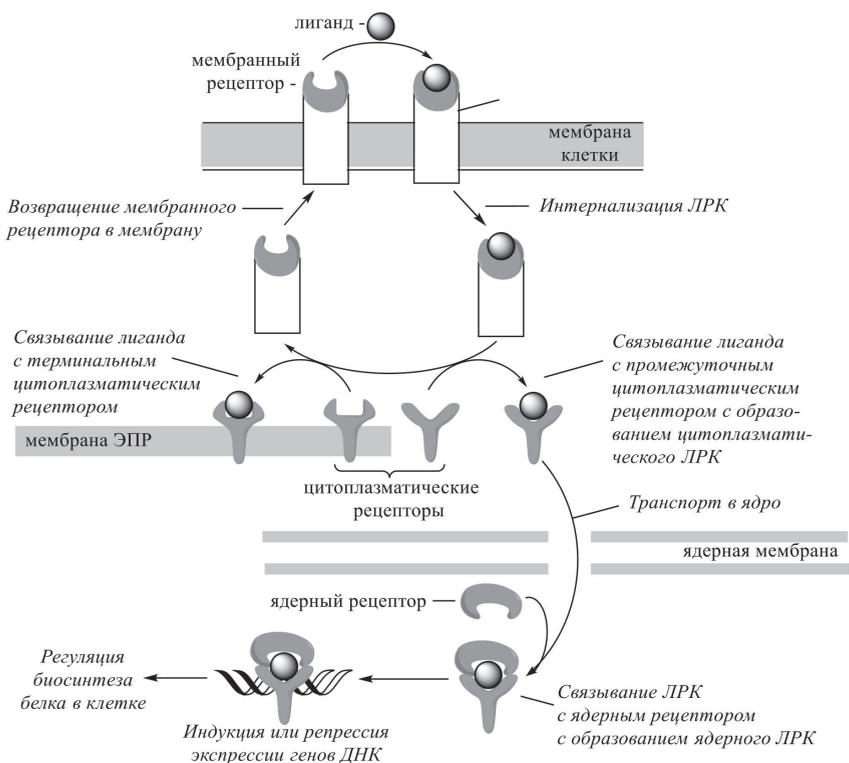


Рис. 5. Схема проведения лиганда к цитоплазматическим и ядерным рецепторным комплексам



К лигандам, взаимодействующим с расположенными внутри клеток рецепторно-эффекторными комплексами, относятся белково-пептидные, стероидные, тиреоидные и некоторые другие гормоны.

1.3. Связь химической структуры БАВ с его биологической активностью

Во второй половине XIX в. стало известно, что биологическая активность соединения определяется его химическим строением. Например, было показано, что метилирование алкалоидов по атомам азота снижает их токсичность, а наркотическое действие галогенметанов тем больше, чем больше атомов хлора в молекуле (CHCl_3 и CCl_4).

В 1964 г. Корвин Ганч (США) основал новое научное направление QSAR (Quantitative-Structure Activity Relationship или «количественное соотношение структура — активность») для изучения связи «структура — биологическая активность». QSAR использует математический аппарат, позволяющий рассчитывать вероятность проявления веществом той или иной биологической активности. Этот метод базируется на статистически выявленных дескрипторах — качественных и количественных факторах, характерных для молекул со сходной биологической активностью. В качестве дескрипторов используются различные характеристики молекулы: структурные фрагменты и форма молекулы, распределение электронной плотности и заряды на различных атомах молекулы, поляризуемость и др.

Структурные фрагменты молекулы, которые распознаются биологическими рецепторами и являются ответственными за биологическую активность молекулы, называют фармакофорными группами (П. Гунд, 1977). Различают липофильные и гидрофильные фармакофорные группы. Липофильные группы (бензольные циклы, длинные углеводородные радикалы) способствуют проникновению молекул через клеточные мембраны и гематоэнцефалический барьер, отделяющий кровяное русло от спинномозговой



жидкости. Гидрофильные (полярные) функциональные группы (гидроксильные, карбоксильные, сульфогруппы и др.) способствуют растворению и транспортировке молекул БАВ с током крови (повышают биодоступность), а также сообщают веществу специфическую биологическую активность. Например, фенольная группа может сообщать веществу антисептические свойства, карбамидный фрагмент способствует проявлению снотворного эффекта, нитро- и нитрозогруппы придают веществам сосудорасширяющую и гипотензивную активность, а пирролидоновый цикл отвечает за ноотропную активность.

Большинство БАВ имеют хиральные центры и могут существовать в виде диастереомеров и энантиомеров, которые отличаются своей биоактивностью. Для того чтобы хиральная молекула давала эффект, она должна комплементарно взаимодействовать с соответствующим рецептором («молекулярной мишенью»). Комплементарность реализуется только при совпадении пространственного строения БАВ и рецептора при «трёхточечном контакте», который возможен только для одного из двух энантиомеров (левая часть рис. 6). Его антипод оказывается некомплементарным активному участку рецептора (правая часть рисунка: не взаимодействует с Z) и поэтому отличается по биоактивности.

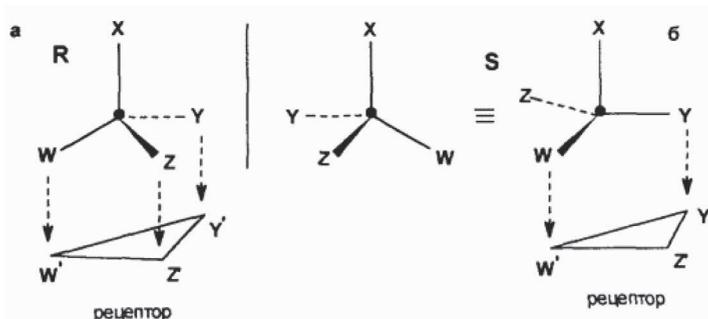


Рис. 6. Трехконтактное взаимодействие энантиомеров с биорецептором

а — комплементарное, б — аномальное



Таким образом, БАВ направленно действуют на те клетки, у которых есть соответствующие рецепторы, а биологическая активность БАВ зависит от химического строения их молекул.

1.4. Вопросы и задания для самоконтроля

1. Дайте определение понятию «нейрогуморальная регуляция».
2. Какие системы организма обеспечивают нейрогуморальную регуляцию?
3. Какие типы биологически активных соединений принимают участие в обеспечении нейрогуморальной регуляции?
4. Каким образом биологически активные соединения взаимодействуют с клеткой?
5. Дайте определение понятию «рецептор». Каковы функции рецепторов?
6. Какие типы рецепторов различают по локализации в клетке?
7. Каковы основные сходства и различия в структурной организации рецепторно-канальных и рецепторно-ферментных комплексов?
8. Охарактеризуйте семейства мембранных рецепторов по способу передачи сигнала в клетку.
9. Охарактеризуйте семейства цитозольных рецепторов. Приведите примеры лигандов, взаимодействующих с этими рецепторами.
10. Охарактеризуйте этапы проведения внутриклеточных лигандов к эффекторам.
11. Перечислите факторы, влияющие на характер и степень проявления лигандами той или иной биологической активности.
12. Приведите примеры дескрипторов и охарактеризуйте их влияние на биологическую активность лиганда.



2. НЕЙРОМЕДИАТОРЫ

2.1. Нейромедиаторы — регуляторные молекулы нервной системы

Нейромедиаторы (нейротрансмиттеры)* — это биологически активные вещества, посредством которых осуществляется передача электрохимического импульса от одной нервной клетки к другой нервной клетке, железистой клетке или мышечной ткани.

Нейромедиаторы синтезируются в нервных клетках — нейронах. Типичный нейрон состоит из тела диаметром от 3 до 100 мкм, содержащего ядро и другие органеллы, и отростков (рис. 7).

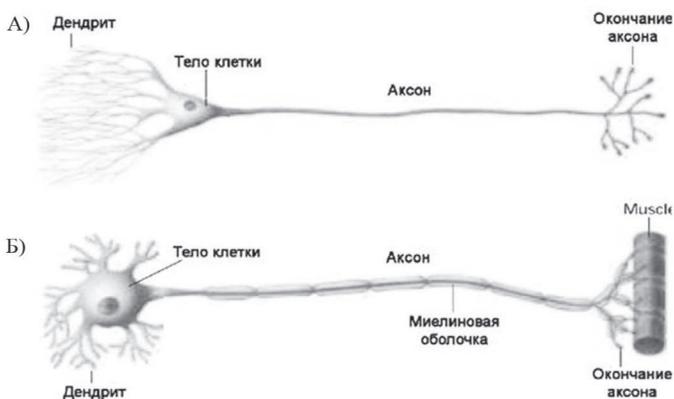


Рис. 7. Строение нейронов: интернейрон (А) и нейрон, управляющий мышцами (Б)

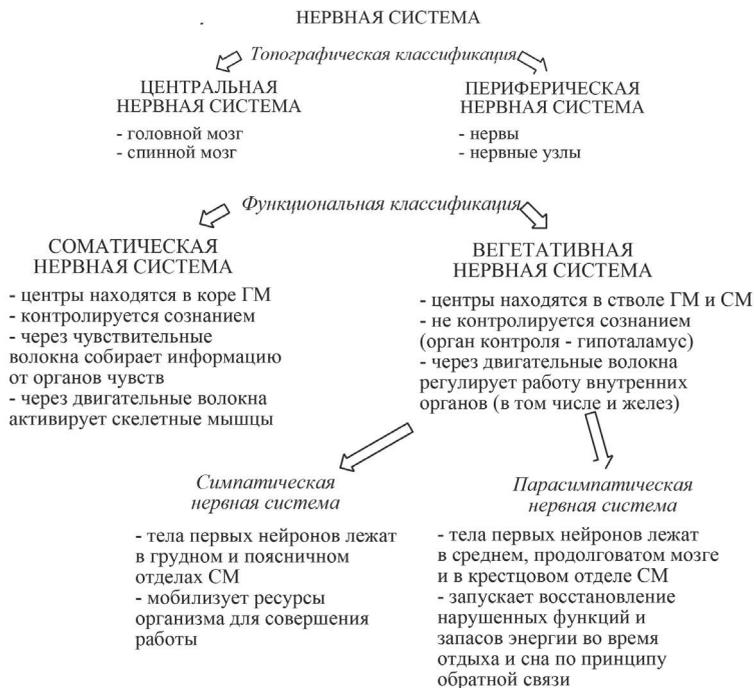
* Более 50 органических соединений выполняют функцию нейромедиаторов и более сотни являются нейромодуляторами — веществами, которые не осуществляют синаптическую передачу, но могут значительно её усиливать.



Выделяют два вида отростков: аксон — длинный отросток, осуществляющий проведение возбуждения от тела нейрона, и дендриты — обычно короткие и сильно разветвленные отростки. Нейрон может иметь несколько дендритов и обычно только один аксон.

Нейроны и межклеточное вещество составляют нервную ткань — материальную основу **нервной системы**, которая осуществляет координацию деятельности всех систем организма. С помощью нейромедиаторов нервная система осуществляет передачу нервного импульса от одной части тела к другой, в результате чего организм реагирует на раздражение как единое целое.

Централизованное управление организмом осуществляет **центральная нервная система**, включающая головной мозг (ГМ)* и спинной мозг (СМ). Связь органов и тканей с центральной нервной системой осуществляется с помощью **периферической нервной системы**.



* В составе головного мозга различают ствол мозга (продолговатый мозг, мост, средний и промежуточный мозг), мозжечок и большие полушария.



Нейромедиаторы осуществляют связь между нервными клетками через специализированные межклеточные контакты — синапсы (рис. 8, 9).

Синапс — это место контакта между двумя нейронами или нейроном и клеткой-эффектором. Он состоит из пресинаптического окончания (пресинаптической мембраны) одной клетки, синаптической щели шириной около 50 нм и постсинаптического окончания (постсинаптической мембраны) соседней клетки.

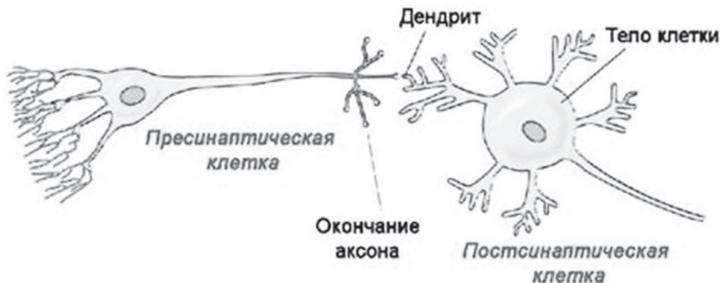


Рис. 8. Контакты нервных клеток

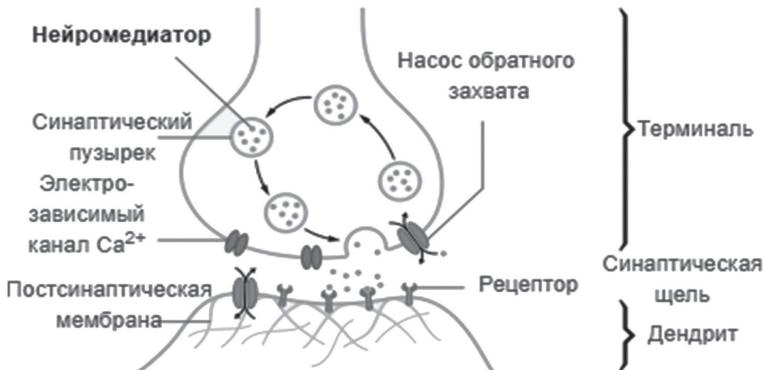


Рис. 9. Строение синапса

Стадии передачи нервного импульса через синапс

1. Нервный импульс, поступающий в пресинаптическое окончание, открывает кальциевые каналы (Ca^{2+} -каналы) пресинаптической мембраны.



2. Ионы Ca^{2+} входят в нервное окончание, вызывая слияние расположенных там 200–300 везикул*, содержащих нейромедиатор, с пресинаптической мембраной и выброс нейромедиатора в синаптическую щель путём экзоцитоза**.

3. Молекулы нейромедиатора присоединяются к рецепторным белкам на поверхности постсинаптической мембраны.

4. Белки-рецепторы в ответ на присоединение нейромедиатора изменяют свою конформацию. Это приводит к открытию ионных каналов (в случае связывания с ионотропными рецепторами) или к изменению метаболизма клетки через систему белков-посредников (в случае связывания с метаболитропными рецепторами). В результате формируется новый нервный импульс.

5. Нейромедиатор отщепляется от белка-рецептора постсинаптической мембраны и дезактивируется: гидролизуется, дезаминируется, метилируется или закачивается обратно в пресинаптическое окончание.

6. Из пресинаптического окончания с помощью Ca^{2+} -АТФ-азы ионы Ca^{2+} выкачиваются наружу и происходит синтез новой порции нейромедиаторов, которые запасаются в везикулах пресинаптических окончаний.

Особенности проведения возбуждения в химических синапсах

1. Одностороннее проведение возбуждения в направлении от пресинаптической к постсинаптической мембране.

2. Синаптическая задержка — замедление проведения сигнала из-за затрат времени на выделение медиатора из пресинаптического окончания, его диффузию к постсинаптической мембране и возникновение возбуждения.

3. Возможность изменения проводимости химических синапсов под воздействием БАВ, лекарственных средств, ядов.

* Везикулы — это небольшие мембранные органоиды клетки, в которых запасаются или транспортируются вещества. Везикулы способны присоединиться к внутренней поверхности клеточной мембраны, слиться с ней и выпустить своё содержимое в пространство вне клетки (экзоцитоз).

** Экзоцитоз — это активный процесс, для которого нужны АТФ и Ca^{2+} , которые активируют актин-миозиновые волокна микротрубочек, приводящих везикулы в движение.



Критерии отнесения биологически активного вещества к нейромедиаторам

1. Вещество должно легко синтезироваться и накапливаться в пресинаптических нервных окончаниях, из которых должно выделяться под действием нервного импульса.

2. Выделившийся нейромедиатор должен оказывать постсинаптическое действие путем взаимодействия со специфическим постсинаптическим рецептором.

3. Вещество должно разрушаться в синаптической щели или удаляться из нее с помощью механизма обратного захвата.

4. Введение этого вещества в нервную ткань должно оказывать такое же действие, как и эндогенное вещество.

2.2. Классификации нейромедиаторов

1. Биологическая (по результату воздействия)

А) Возбуждающие — ускоряют распространение возбуждения (ацетилхолин, дофамин, серотонин, глутаминовая кислота, норадреналин, ряд нейропептидов).

Б) Тормозные — замедляют распространение возбуждения (ГАМК, глицин).

2. Химическая классификация нейромедиаторов

А) Биогенные амины: ацетилхолин, дофамин, норадреналин, серотонин и др.

Б) Аминокислоты и их производные: глутаминовая кислота, ГАМК, глицин, таурин и др.

В) Пептиды: N-ацетиласпартилглутамат (НААГ), пептидные гормоны, нейропептиды и др.

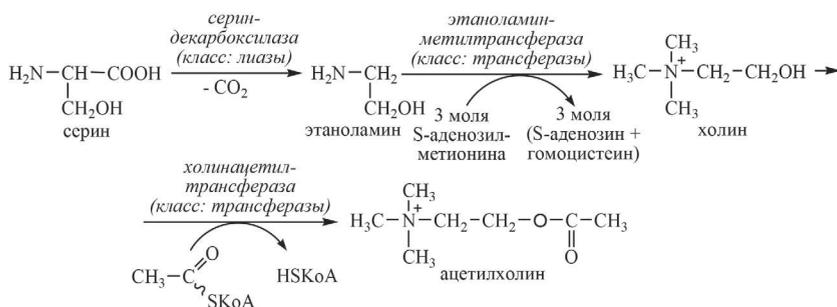
2.3. Нейромедиаторы: биогенные амины

1. Ацетилхолин — сложный эфир четвертичного аминспирта холина и уксусной кислоты. Это первый из открытых нейромедиаторов (англ. Генри Дейл, 1914). В 1921 г. немецкий физиолог Отто Лёви провел эксперимент, в процессе которого он установил, что стимуляция постоянным током блуждающего нерва лягушки снижает частоту сердечных сокращений (ЧСС). Введение околосоердеч-



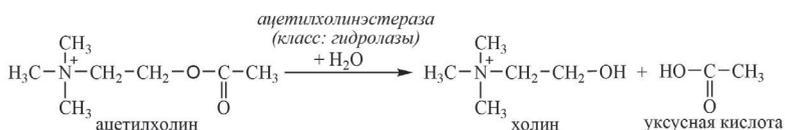
ной жидкости этой лягушки другой особи привело к аналогичному эффекту. Таким образом был сделан вывод о том, что содержащийся в околосердечной жидкости ацетилхолин является химическим передатчиком нервного импульса (Нобелевская премия 1936 г.).

Ацетилхолин (АцХ) синтезируется в нейронах ствола ГМ, а далее распространяется по всей нервной системе. Исходными веществами для синтеза АцХ являются холин и ацетил-КоА. Холин образуется из аминокислот серина и метионина и с током крови попадает в нервную ткань, а ацетил-КоА, синтезируется непосредственно в нервных окончаниях.



Ацетилхолин выделяется в синаптическую щель *холинэргического синапса*, нейромедиатором которого является ацетилхолин, и связывается там со специфическими холинорецепторами постсинаптической мембраны. В результате на постсинаптической мембране формируется новый нервный импульс, и возбуждение передаётся дальше.

Деактивация ацетилхолина происходит сразу после его отщепления от АцХ-рецептора в синаптической щели путём гидролиза под действием фермента ацетилхолинэстеразы:

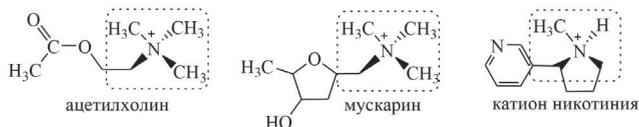


Холинорецепторы — это сложные гликопротеиновые комплексы. Различают два типа холинорецепторов в зависимости от их реакции на активирующих природных веществ: никотин-чувстви-



тельные (никотиновые) или *n*-холинорецепторы, и мускарин-чувствительные (мускариновые) или *m*-холинорецепторы.

Действие этих алкалоидов на соответствующие рецепторы объясняется сходством пространственного строения молекул протонированного никотина и мускарина с молекулой ацетилхолина.



Никотиновые холинорецепторы относятся к ионотропным (быстрым) и входят в состав РКК I. Каждый рецептор состоит из пяти трансмембранных доменов (α -, α -, β -, δ и γ -), формирующих Na^+ -канал (рис. 10). Причём, α -домены имеют центры связывания с АцХ. Под действием АцХ домены рецептора изменяют конформацию, открывая в мембране Na^+ -каналы. Na^+ поступает в постсинаптическое окончание, формируя новый нервный импульс. *n*-Холинорецепторы находятся в синапсах соматической НС: межнейронных синапсах поверхностных слоёв коры головного мозга, мотонейронах спинного мозга и в нервно-мышечных синапсах в скелетных мышцах (рецепторы мышечного типа). При действии на них АцХ происходит стимуляция двигательной активности скелетных мышц.

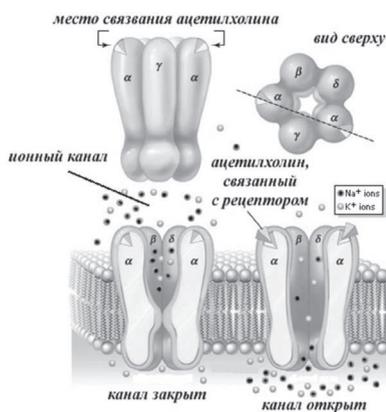
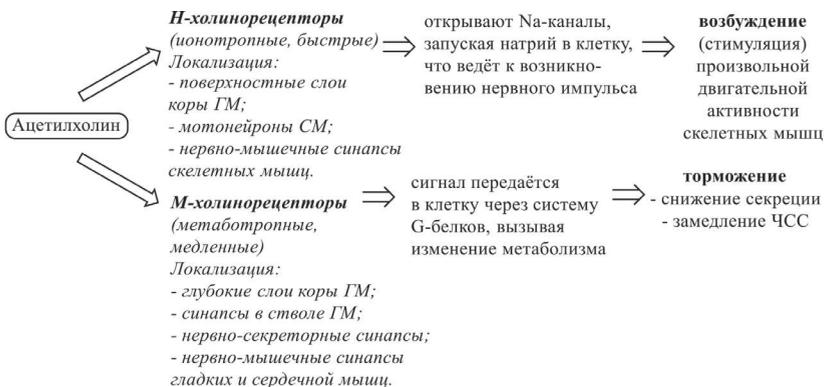


Рис. 10. Строение и функционирование *n*-холинорецептора





Мускариновые холинорецепторы относятся к метаботропным (медленным) и входят в состав РКК II (рис. 11). Это значит, что действие на них АцХ приводит к изменению метаболизма клетки через систему G-белков. Такие рецепторы расположены в межнейронных синапсах глубоких слоёв коры ГМ, синапсах парасимпатической нервной системы: межнейронных синапсах ствола ГМ, нервно-секреторных синапсах (синапсы между нейронами и секреторными клетками), нервно-мышечных синапсах в гладкой и сердечной мускулатуре. При действии на них АцХ оказывает тормозное влияние (снижение секреции и частоты сердечных сокращений, активация работы ЖКТ, сужение зрачка).

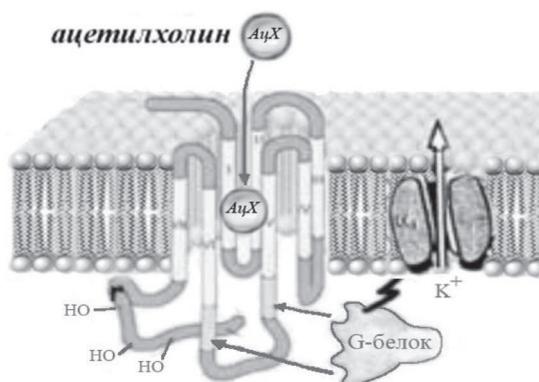


Рис. 11. Строение и функционирование м-холинорецептора



Нарушение работы холинэргических синапсов.

Нарушение холинэргической передачи обездвиживает организм и может вызвать смерть в результате остановки дыхания.

Причины нарушений:

1. Ингибирование холинэстеразы (например, некоторые инсектициды (хлорофос, дихлофос), нервно-паралитические яды (табун, зарин, зоман) и лекарственные препараты (армин — противоглаукомное средство, прозерин — препарат против атонии кишечника и др.) являются ингибиторами этого фермента).

2. Блокирование высвобождения ацетилхолина в синаптическую щель (например, так действует ботулинический токсин).

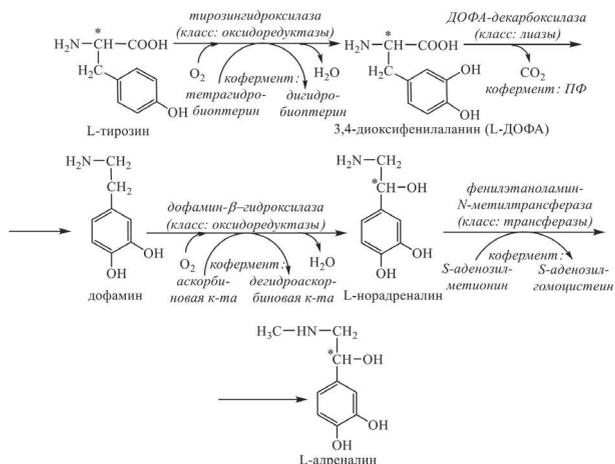
3. Изменение функционального состояния холинорецепторов.

Вещества, влияющие на холинорецепторы, делят на две группы:
— холиномиметики (стимуляторы), например, ацетилхолин (м-, н-холиномиметик), мускарин и пилокарпин (м-холиномиметики), никотин и анабазин (н-холиномиметики)

— холиноблокаторы (ингибиторы), например, циклодол (м-, н-холиноблокатор), атропин (м-холиноблокатор), тубокурарин (н-холиноблокатор) — миорелаксанты.

2. Катехоламины: дофамин, норадреналин и адреналин.

Катехоламины синтезируются в нервной ткани и мозговом веществе надпочечников по общему маршруту из тирозина. Ключевой фермент синтеза — тирозингидроксилаза, ингибируемая конечными продуктами:



Катехоламины, как и ацетилхолин, накапливаются в синаптических пузырьках, и тоже выделяются в синаптическую щель *адренэргического синапса* при поступлении нервного импульса. Однако есть два отличия.

Во-первых, все рецепторы катехоламинов на постсинаптических мембранах являются метаботропными; связывание нейромедиатора с постсинаптическим рецептором активирует ц-АМФ, что приводит к быстрому фосфорилированию белков постсинаптической мембраны (рис. 12). В результате генерация нервных импульсов постсинаптической мембраной тормозится.

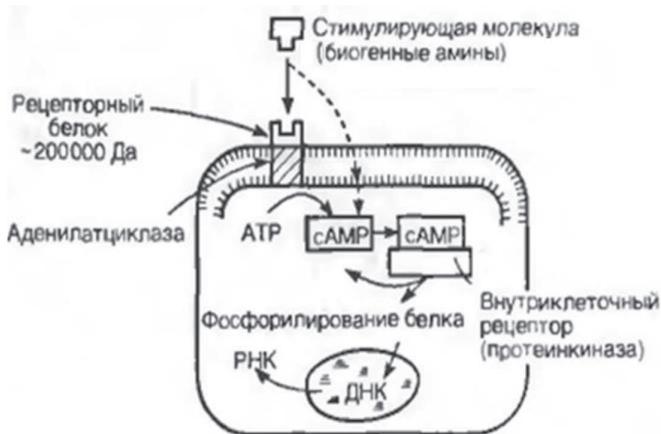
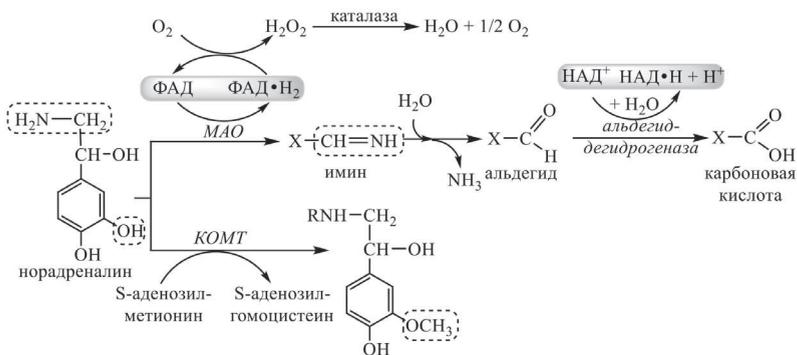


Рис. 12. Механизм рецепции биогенных аминов

Во-вторых, в адренэргических синапсах нет фермента, разрушающего нейромедиатор. Поэтому после передачи импульса молекулы нейромедиатора дезактивируются путём «обратного захвата» в пресинаптическое окончание (активный транспорт с затратой АТФ). Обратный захват катехоламинов тормозят некоторые наркотики (кокаин, амфетамин и др.), вызывая чувство эйфории.

Излишки нейромедиатора дезактивируются ферментами моноаминоксидазой (МАО), а также катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ) путем метилирования по гидроксигруппе.





А) Дофамин* (ДигидроОксиФенилАланин, ДОФА) — катехоламинный нейромедиатор, который участвует в передаче нервного импульса в ЦНС и связан с контролем эмоций, мотивации и произвольных движений.

Дофаминовые рецепторы (DRD-рецепторы) расположены в синапсах проводящих путей ствола мозга. Различают две группы дофаминовых рецепторов: активирующие (D_1 -) и ингибирующие (D_2 -) клеточную активность. От количества дофамина и рецепторов, на которые он действует, зависит подвижность и раскованность человека, а также когнитивная деятельность (скорость обработки информации).

Дофамин синтезируется в нейронах ствола ГМ в ответ на получение организмом положительного опыта. Это может быть приём вкусной пищи, приятные телесные ощущения, секс, получение материального вознаграждения, действие наркотиков. Связывание дофамина с дофаминовыми рецепторами вызывает положительные эмоции; человек испытывает удовольствие и желание повторить положительный опыт. Однако, с каждым повторением действий, приносящих удовольствие, дофамина выделяется всё меньше, и полного удовлетворения не происходит. Это толкает организм к поиску нового положительного опыта. Поэтому дофамин является химическим фактором внутреннего подкрепления (ФВП) и важной частью «системы вознаграждения» мозга, формирующей мотивации — движущую силу поступков.

* В зарубежной литературе используют название «допамин» или DOPA.



Причины и последствия нарушения дофаминэргической передачи.

При нарушении дофаминэргической передачи могут возникнуть заболевания — паркинсонизм (тремор рук, «поза просящего милостыню»), шизофрения* и депрессия.

Причины нарушений:

1. Нарушение синтеза дофамина (например, при недостатке фермента тирозингидроксилазы)

2. Блокировка обратного захвата дофамина в синапсе (например, при действии амфетамина, кокаина), что продлевает действие дофамина на рецепторы.

3. Блокировка действия антагонистов дофамина (например, при алкогольном опьянении);

4. Блокировка дофаминовых рецепторов (например, лекарства нейролептики — аминазин, галоперидол — блокируют дофаминовые рецепторы и устраняют галлюцинации и бред).

Б) Норадреналин (норэпинефрин, L- или (R)-1-(3,4-диоксифенил)-аминоэтанол)** — возбуждающий катехоламиновый нейромедиатор или «нейромедиатор бодрствования».

Адренорецепторы, агонистом которых является норадреналин, делят на две группы: α - и β -адренорецепторы. В зависимости от локализации различают синаптические $\alpha 1$ - и $\beta 1$ -адренорецепторы и внесинаптические $\alpha 2$ - и $\beta 2$ -адренорецепторы. Синаптические $\alpha 1$ - и $\beta 1$ -адренорецепторы находятся в синапсах ствола ГМ и синапсах, образованных окончаниями нервных волокон симпатической нервной системы (она отвечает за произвольную регуляцию) и клетками эффекторных органов. На синаптические адренорецепторы норадреналин действует как нейромедиатор. Внесинаптические $\alpha 2$ - и $\beta 2$ -адренорецепторы располагаются в мембранах клеток, на которые норадреналин действует как гормон.

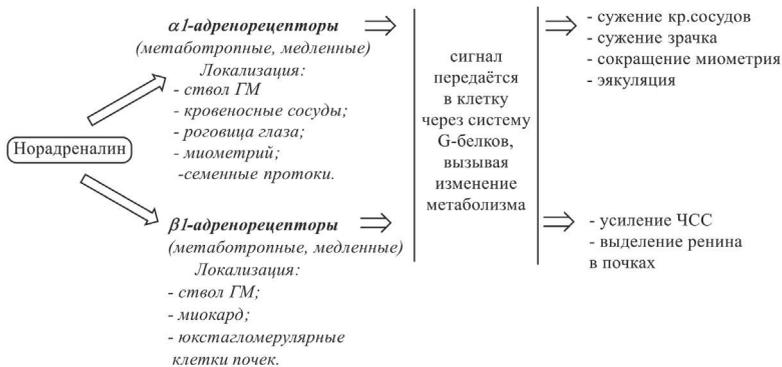
* Шизофрения — психическое заболевание, которое сопровождают три группы симптомов: позитивные (бред, галлюцинации), негативные (уменьшение яркости эмоций, снижение активности) и когнитивные (нарушение обработки информации).

** Норадреналин является не только нейромедиатором, но и гормоном — веществом, которое распространяется с током крови и действует на рецепторы клеток различных тканей. Как гормон («гормон ярости») он действует вместе с адреналином («гормон страха»), обеспечивая реакцию организма на стресс (см. раздел «Гормоны животных и человека»).



В ГМ норадренэргические синапсы задействованы в процессах обучения и запоминания информации. В зависимости от концентрации норадреналин снижает уровень тревожности или увеличивает агрессивность. Норадреналин влияет на выраженность эмоций, возникающих в стрессовых условиях: азарт, радость победы, удовольствие от риска.

В нервных окончаниях норадреналин сужает сосуды, активирует работу сердечной мышцы и др. Интересно, что действуя на внесинаптические адренорецепторы (как гормон), он может оказывать противоположные эффекты (см. раздел «Гормоны»).



Нейромодулятором норадреналина является *адреналин* (эпинефрин, L- или (R)-1-(3,4-диоксифенил)-2-метиламиноэтанол). Он усиливает действие норадреналина на синаптические рецепторы, повышает уровень бодрствования, психическую энергию и активность, реакции ориентировки и ощущение тревоги, беспокойства или напряжения.

Нарушение работы адренэргических синапсов.

Гиперфункция адренэргической передачи сопровождается тревогой и возбуждением и наблюдается при *посттравматическом стрессовом расстройстве, панических атаках, психозах, маниакальных состояниях*. Пониженный уровень адренэргической передачи формирует общую подавленность и депрессивное настроение.

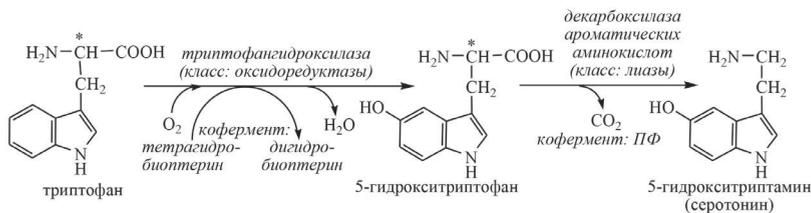
Нарушение работы адренэргических синапсов чаще всего связано с двумя факторами.



1. Интенсивность секреции норадреналина, которая регулируется с помощью препаратов — симпатомиметиков (усиливающих секрецию), например, эфедрин, тирамин, амфетамин, и симпатолитиков (уменьшающих секрецию), например, резерпин — алкалоид индийской лианы раувольфии, применяемый в терапии психозов.

2. Активность адренорецепторов, которая может изменяться под действием лекарственных препаратов структурных аналогов норадреналина — адреномиметиков (стимулируют адренорецепторы) и адреноблокаторов (блокируют адренорецепторы). К адреномиметикам относятся собственно норадреналин и адреналин, а также ряд гипертензивных сосудосуживающих средств, например фенилэфрин (мезатон). Адреноблокатором является, например, аминазин — нейролептик, применяемый в терапии параноидальных состояний, психозов, шизофрении.

3. **Серотонин** (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) — тормозной нейромедиатор ЦНС, синтезируемый из аминокислоты триптофана в стволе головного мозга:



Серотонинэргические нейроны, синапсы которых содержат синаптические 5-НТ₃-рецепторы*, группируются в стволе головного мозга, от которого зависит работа, как головного, так и спинного мозга.

* Различают три типа серотониновых рецепторов: внесинаптические 5-НТ₁-рецепторы гладкой мускулатуры ЖКТ и 5-НТ₂-рецепторы гладкой мускулатуры сосудов, бронхов, тромбоцитов (на эти рецепторы серотонин действует как тканевой гормон, вызывая сокращение гладких мышц ЖКТ, бронхов, матки, сужение сосудов, агрегацию тромбоцитов в процессе воспаления), а также синаптические 5-НТ₃-рецепторы ствола мозга (на эти рецепторы серотонин действует как нейромедиатор).



Серотонин оказывает тормозящее действие на ЦНС при засыпании, участвует в установлении ритма сна и бодрствования, определяет порог болевой чувствительности (чем выше секреция серотонина, тем выше болевой порог). Серотонин повышает умственную работоспособность, подавляет центры мозга, связанные с обидой, печалью, разочарованием, участвуя в формировании положительных эмоций. Поэтому его часто неправильно называют «гормон счастья». На самом деле, положительные эмоции серотонин обеспечивает в роли «нейромедиатора счастья».

Нарушение серотонинэргической передачи

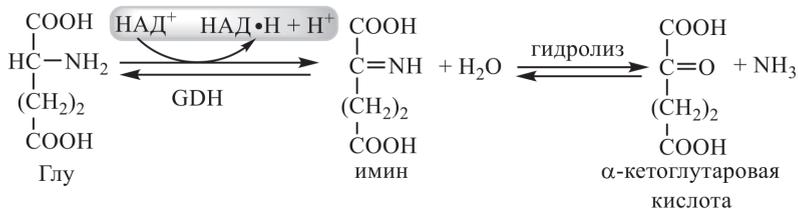
Высокий уровень серотонина в мозге улучшает настроение и делает человека общительным и щедрым. Однако очень высокий уровень (например, после приёма ЛСД) вызывает галлюцинации. При снижении уровня серотонина наступает депрессия. Ряд антидепрессантов (например, амитриптилин) являются ингибиторами обратного захвата серотонина и, как и ЛСД, могут вызывать галлюцинации.

2.4. Нейромедиаторы — аминокислоты и их производные

1. Глутаминовая кислота (глутамат) — самый распространённый и универсальный возбуждающий нейромедиатор в нервной системе позвоночных. Она образуется в клетках путём аминирования или переаминирования α -кетоглутаровой кислоты (чаще при участии ала или асп)*.

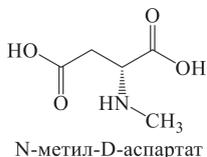
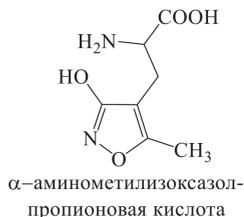


Глутамат выделяется в синаптическую щель, где взаимодействует с соответствующими рецепторами, передавая возбуждение следующему нейрону. Разрушение глутамата в синаптической щели происходит при помощи фермента глутаматдегидрогеназы (GDH) с образованием α -кетоглутарата и аммиака.



Глутаматные рецепторы находятся на постсинаптической мембране более чем 50% синапсов нейронов головного и спинного мозга. Особенно много их в гиппокампе (до 70%) — древнем отделе ГМ, связанным с памятью и обучением.

Различают два типа *глутаматных рецепторов*: ионотропные и метаботропные. Ионотропные рецепторы делят на три подтипа в зависимости от их реакции на активирующие их вещества: NMDA-, AMPA- и каинатные рецепторы. NMDA-рецепторы так называются, поскольку их селективным агонистом* является N-метил-D-аспартат (NMDA). В случае AMPA-рецепторов таким агонистом будет α -аминометилизоксазолпропионовая кислота, а каинатные рецепторы избирательно стимулируются каиновой кислотой.



* Селективный агонист — это вещество, которое активирует определённый тип рецепторов. Так, N-метил-D-аспартат активирует NMDA-рецепторы, вызывая открытие связанных с ними ионных каналов.



В ответ на стимулирование ионотропных рецепторов ионы калия начинают выходить из клетки, а кальция и натрия поступают в клетку, увеличивая внутри нейрона положительный заряд (деполяризация). В результате в постсинаптической мембране возникает возбуждение и нервный импульс распространяется дальше.

Глутамат наряду с основной нейромедиаторной функцией выполняет также роль нейромодулятора, ускоряя передачу сигнала в других специализированных синапсах — дофаминовых, норадреналиновых, серотониновых и т. д. Это позволяет глутамату участвовать в обеспечении *синаптической пластичности* — способности синапсов регулировать скорость передачи нервного импульса в зависимости от реакции постсинаптических рецепторов. Синаптическая пластичность лежит в основе процессов обучения, мышления и памяти. Поэтому память сильно зависит от концентрации глут, а также активности глутаматных (AMPA- и NMDA-) рецепторов.

Нарушение глутаматэргической передачи

Приём амфетамина или кетамина блокирует глутаматные рецепторы, что приводит к появлению симптомов шизофрении (галлюцинации, бред). Приём ноотропных лекарственных препаратов* (например, ноотропила) наоборот активизирует глутаматные AMPA-рецепторы, что приводит к улучшению памяти, обучаемости (когнитивных функций) и повышению устойчивости мозга к неблагоприятным факторам (гипоксия, стресс, сильные нагрузки и др.).

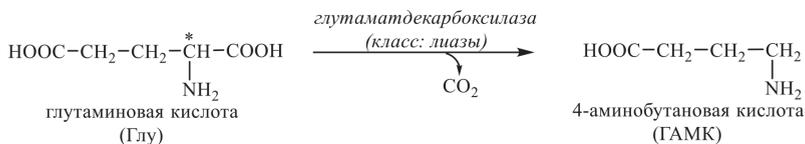
При гипоксии мозга (недостаточном кровоснабжении) или нарушениях утилизации глутамата он накапливается в нервной ткани и проявляет эксайтотоксичность — запускает патологический процесс, приводящий к гибели нейронов. Генетически обусловленная эксайтотоксичность глутамата является одной из причин болезни Альцгеймера (наследственного нейродегенеративного заболевания) и аутизма.

2. ГАМК — основной тормозной (ингибирующий) нейромедиатор ЦНС, который синтезируется в головном мозге в результате

* Ноотропы (нейрометаболические стимуляторы) — лекарственные средства, оказывающие специфическое воздействие на высшие функции мозга.



декарбоксилирования глутаминовой кислоты и является её антагонистом.



ГАМК выделяется в синаптическую щель *ГАМК-эргического синапса* и связывается там со специфическими ГАМК-рецепторами постсинаптической мембраны, вызывая различные изменения. Деактивация ГАМК происходит сразу после его отщепления от ГАМК-рецептора в синаптической щели путём обратного захвата в пресинаптическое окончание и соседние клетки нейроглии. Утилизация ГАМК происходит в результате трансаминирования под действием ГАМК-трансаминазы.



Различают два типа ГАМК-рецепторов: ионотропные (ГАМК_A) и метаботропные (ГАМК_B). Они расположены по всей ЦНС и охватывают около 40% синапсов. ГАМК_A-рецепторы входят в состав РКК I. Каждый рецептор состоит из пяти трансмембранных доменов, формирующих Cl⁻ канал. Связываясь с ГАМК_A-рецепторами постсинаптического нейрона, ГАМК открывает ионные каналы, по которым в нейроны устремляются анионы хлора (рис. 13). Эти ионы вызывают не деполяризацию (см. глутамат), а гиперполяризацию, то есть увеличивают отрицательный заряд внутри нейрона. В результате нейрон становится менее восприимчивым к возбуждающим сигналам соседних нейронов и распространение возбуждения по нейронной сети угасает.



Связывание ГАМК с ГАМК_B-рецепторами ингибирует аденилатциклазу и тормозит метаболизм нейрона.

Нарушения в работе ГАМК-эргической системы приводит к эпилептическим припадкам (неконтролируемое распространение возбуждения по коре головного мозга) и возникновению навязчивого чувства тревоги. Барбитураты (фенобарбитал) и бензодиазепиновые транквилизаторы (феназепам) связываются с ГАМК_A-рецепторами, усиливая их чувствительность к ГАМК, устраняют симптомы эпилепсии и подавляют тревогу и страх*. Транквилизатор фенибут** связывается преимущественно с ГАМК_B-рецепторами, что снижает тревожность, улучшает память и внимание (ноотропный эффект), однако не помогает при приступах эпилепсии.

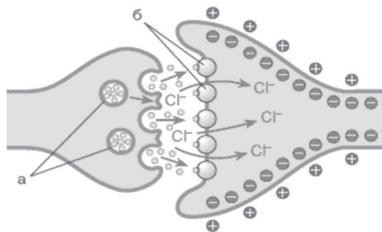


Рис. 13. Гиперполяризация, вызванная ингибирующим нейромедиатором (а) и хлорид-ионами (б)

3. Глицин — тормозной нейромедиатор в синапсах вставочных нейронов (клеток Реншоу) передних рогов спинного мозга и нейромодулятор глутамата в головном мозге. Глициновые рецепторы (GlyR) ионотропные и состоят из пяти субъединиц. Связываясь с рецепторами, глицин открывает ионный канал для ионов Cl⁻, что вызывает «тормозящее» воздействие на нейроны: уменьшает выделение из нейронов «возбуждающих» аминокислот (глутамата), и повышает выделение ГАМК.

Как нейромодулятор глицин связывается со специфическими участками глутаматных NMDA-рецепторов головного мозга, усиливая возбуждающее воздействие глутамата. Глицин используют

* Этанол тоже связывается с ГАМК_A-рецепторами и оказывает аналогичное действие.

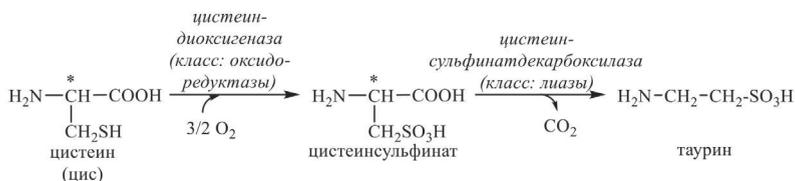
** Фенибут — первый отечественный транквилизатор, не вызывающий привыкания (В. В. Перекалин, М. М. Зобачева, 1959, ЛГПИ им. А. И. Герцена — ИЭМ АМН СССР, Ленинград). Является структурным аналогом ГАМК. За счёт наличия бензольного кольца легко проникает в центральную нервную систему через защищающий её гематоэнцефалический барьер.



и в неврологической практике для устранения повышенного мышечного тонуса.

4. Таурин — тормозной нейромедиатор, обладающий противосудорожной активностью, оказывает также кардиотропное действие.

Таурин образуется из аминокислоты цистеина. Сначала происходит окисление тиольного атома серы в цистеине до сульфогруппы, а затем происходит декарбоксилирование, в результате чего образуется таурин.

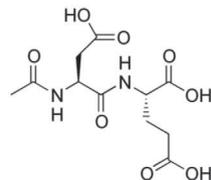


Таурин проявляет свойства нейромодулятора, усиливая действие ГАМК и глицина, принимает участие в проведении нервного импульса в процессе зрительного восприятия. Действие таурина улучшает сон, повышает выносливость, поэтому его добавляют в состав энергетических напитков.

2.5. Нейромедиаторы — пептиды

Пептидные нейромедиаторы образуются в результате реакций ограниченного протеолиза пептидов-предшественников под действием протеиназ и функционируют только в ЦНС, при этом они могут работать в течение нескольких часов в отличие от «короткоживущих» низкомолекулярных нейромедиаторов. К этой группе нейромедиаторов относятся: НААГ, гипоталамические гормоны*, опиоидные пептиды, пептиды сна и др.

1. НААГ — N-ацетиласпартилглутамат является третьим по распространённости нейромедиатором в нервной системе млекопитающих. Как и другие нейромедиаторы, он концентрируется в нейронах и синаптических пузырьках,



* Пептидные нейромедиаторы часто выполняют функции гормонов, попадая в кровоток.

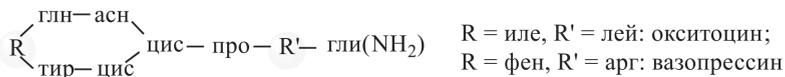


выделяется из аксональных окончаний под воздействием ионов кальция, активирует глутаматные метаботропные рецепторы. После инициации потенциала действия, подлежит внеклеточному гидролизу НААГ-пептидазами с образованием исходных веществ — N-ацетиласпарагиновой кислоты (НАА) и глутамата.

2. Гипоталамические гормоны — вазопрессин и окситоцин представляют собой циклические пептиды. Они выполняют функции нейромедиаторов в разных отделах головного мозга.

Вазопрессин действует на метаботропные вазопрессиновые рецепторы (V-рецепторы). Различают три типа V-рецепторов: V_{1A} , V_{1B} и V_2 . Как нейромедиатор, обеспечивающий адаптацию к стрессу, вазопрессин действует на V_{1B} -рецепторы, расположенные в передней доле гипофиза (аденогипофизе) и головном мозге. Активированный рецептор через G-белок запускает фосфолипидно-кальциевый каскад передачи гормонального сигнала, приводящий к необходимым изменениям в нейронах.

V_{1A} -рецепторы локализованы в гладких мышцах сосудов и в клетках печени, а в V_2 -рецепторы — в мембранах нефронов. Вазопрессин действует на них как гормон, оказывая сосудосуживающее (повышающее артериальное давление) и антидиуретическое (удерживающее воду) действие (см. раздел «Гормоны»).



Окситоцин, как нейромедиатор, связывается с метаботропными окситоциновыми рецепторами центральных синапсов и усиливает социальную привязанность. Его называют «гормоном любви», а на самом деле он «нейромедиатор любви». Как гормон окситоцин стимулирует сокращение гладкой мускулатуры матки и молочных желез (см. раздел «Гормоны»).

3. Опиоидные пептиды

Опиоидные пептиды — *энкефалины и эндорфины** (пептиды обезболивания) образуются в головном и спинном мозге в результате протеолиза белка-предшественника. Например:

* Энкефалины представляют собой пентапептиды. Эндорфины — олигопептиды, имеющие в своём составе фрагменты энкефалинов.



H_2N -тир-гли-гли-фен-**мет**-COOH
метионин-энкефалин (мет-энкефалин)

H_2N -тир-гли-гли-фен-**лей**-COOH
лейцин-энкефалин (лей-энкефалин)

H_2N -тир-гли-гли-фен-мет-тре-сер-гln-лиз-сер-гln-тре-
-про-лей-вал-тре¹⁶-COOH
 α -эндорфин

H_2N -тир-гли-гли-фен-мет-тре-сер-гln-лиз-сер-гln-тре-
про-лей-вал-тре-лей¹⁷-COOH
 γ -эндорфин

H_2N -тир-гли-гли-фен-лей-арг-арг-иле-арг-про-лиз-лей-
лиз-три-асп-асн-гln¹⁷-COOH
динорфин

H_2N -тир-гли-гли-фен-лей-арг-лиз-тир-про-лиз¹⁰-COOH
 α -неоэндорфин

H_2N -тир-гли-гли-фен-лей-арг-лиз-тир-про⁹-COOH
 β -неоэндорфин

Энкефалины и эндорфины взаимодействуют с морфиновыми (опиоидными) рецепторами, стимулируя следующие эффекты:

- повышают порог болевой чувствительности,
- вызывают чувство эйфории,
- влияют на эмоциональное состояние и поведение,
- влияют на функционирование эндокринных желез организма.

Опиоидные пептиды легко разрушаются протеиназами, поэтому их фармакологический эффект при введении извне незначителен. Однако приём опиатов (морфин, героин) вызывает длительный эффект и стойкое привыкание.

4. Пептид δ -сна* (пептид дельта-сна)

H_2N -три-ала-гли-гли-асп-ала-сер-гли-гли⁹-COOH

* В специальной литературе этот пептид называют DSIP (δ -sleep inducing peptide).



Этот пептид получил свое название благодаря способности приводить в норму нарушенный сон. Он проявляет антистрессовый эффект и помогает больным, страдающим бессонницей.

Таким образом, нейромедиаторы контролируют работу нервной системы в целом, а также являются материальной базой для формирования поведения, чувств и эмоций человека.

2.6. Вопросы и задания для самоконтроля

Вопросы для самоконтроля

1. Какие биологически активные соединения называют нейромедиаторами?

2. Охарактеризуйте роль нейромедиаторов в обеспечении функционирования нервной системы?

3. Какова топографическая и функциональная классификация нервной системы?

4. Дайте определение понятию «синапс». Каковы стадии передачи нервного импульса через синапс?

5. Каковы особенности проведения возбуждения через синапс?

6. На чем основана химическая классификация нейромедиаторов? Приведите примеры.

7. Какая аминокислота является исходным субстратом для биосинтеза ацетилхолина? Перечислите стадии его биосинтеза.

8. Охарактеризуйте биологическую роль ацетилхолина.

9. Какая аминокислота является субстратом для биосинтеза катехоламинов? В какой последовательности и в результате каких превращений образуются катехоламины?

10. Сравните механизм синаптического действия катехоламинов и ацетилхолина. Какие способы утилизации нейромедиатора при этом реализуются?

11. Охарактеризуйте биологическую роль катехоламинов.

12. Какая аминокислота является субстратом для биосинтеза серотонина? Перечислите стадии его биосинтеза.

13. Охарактеризуйте биологическую роль серотонина.

14. Какие способы биосинтеза глутамата реализуются в нейронах?

15. Каковы биологические функции глутамата?



16. Какой нейромедиатор образуется в результате декарбоксилирования глутамата? Каковы его биологические функции?

17. Охарактеризуйте строение и функции таурина.

18. Приведите примеры пептидов, выполняющих функции нейромедиаторов. Каково их биологическое значение?

Тест для самоконтроля

1. Выберите нейромедиаторы из указанных ниже соединений:

- | | |
|-----------------------------|-------------|
| А) глутатион | Д) глицин |
| Б) 4-аминобутановая кислота | Е) дофамин |
| В) гистидин | Ж) гистамин |
| Г) кортизол | З) никотин |

2. Какие из перечисленных критериев, предъявляемых к нейромедиаторам, не соответствуют действительности?

- А) медиаторы содержатся в тех нейронах, где освобождаются
- Б) медиаторы содержатся в глиальных клетках (клетках глии)
- В) при раздражении нейрона медиатор выделяется в синаптическую щель
- Г) действует на рецепторы постсинаптической мембраны, вызывая специфический эффект
- Д) действует на рецепторы пресинаптической мембраны, запуская собственную утилизацию
- Е) по окончании сигнала — разрушается или захватывается пресинаптической мембраной

3. Какие ионы играют наиболее важную роль в формировании потенциала действия (возникновении нервного импульса)?

- | | |
|-----------------------|--------------------|
| А) K^+ , Na^+ | В) K^+ , Li^+ |
| Б) Na^+ , Mg^{2+} | Г) Na^+ , Li^+ |

4. ГАМК образуется в нейронах в результате:

- | | |
|---|-------------------------------------|
| А) переаминирования с участием полуальдегида янтарной кислоты | В) аминирования 3-бутеновой кислоты |
| Б) декарбоксилирования глутамата | Г) дезаминирования глутамата. |



5. Какие из указанных нейромедиаторов выполняют в ЦНС исключительно возбуждающие функции?

- А) глутамат
Б) ацетилхолин и глицин
В) дофамин и ГАМК
Г) серотонин и норадреналин

6. К тормозным медиаторам ЦНС относят:

- А) глутамат
Б) ГАМК и глицин
В) дофамин и ацетилхолин
Г) серотонин и норадреналин

7. Основная функция ацетилхолина в центральной нервной системе:

- А) терморегуляция
Б) эмоциональная реакция
В) стимуляция сократительной активности мышц
Г) формирование эмоций
Д) в механизмах памяти и обучения

8. Алкалоид табака никотин:

- А) ингибирует освобождение ацетилхолина из синаптических пузырьков
Б) имитирует действие ацетилхолина на «мускариновые» рецепторы
В) имитирует действие ацетилхолина на «никотиновые» рецепторы
Г) ингибирует ацетилхолинэстеразу

9. При болезни Паркинсона снижена активность:

- А) тирозингидроксилазы
Б) тирозиназы
В) фенилаланингидроксилазы
Г) диоксигеназы гомогентизиновой кислоты

10. Исходным субстратом для синтеза катехоламинов является:

- А) таурин
Б) серин
В) тирозин
Г) серотонин

11. Исходным субстратом для синтеза серотонина является:

- А) триптофан
Б) тироксин
В) тирозин
Г) аргинин



12. Функции серотонина в центральной нервной системе:
- А) стимуляция сократительной активности мышц Г) формирование эмоций
 Б) ритм сна и бодрствования Д) все перечисленное верно
 В) умственная деятельность Е) верно 2,3,4

13. Укажите патологию, не связанную с нарушением синаптической передачи:

- А) миастения В) шизофрения
 Б) болезнь Паркинсона Г) фенилкетонурия

14. Глутаминовая кислота в мозговой ткани не принимает участие:

- А) в синтезе глутамина В) в образовании медиатора тормозных процессов — γ -аминомасляной кислоты
 Б) в образовании ключевого метаболита цикла трикарбоновых кислот — 2-оксо-глутарата Г) в биосинтезе мочевины

15. Особенности нейропептидов:

- А) существование белков-предшественников с большой массой
 Б) эффективны в чрезвычайно малых дозах
 В) дистантность действия
 Г) специфичность действия
 Д) являются предшественниками медиаторов
 Е) все перечисленное верно
 Ж) верно 1, 2, 3, 4

16. Нейропептиды участвуют во всех процессах кроме:

- А) функционирования регуляторных систем организма
 Б) инактивации нейромедиаторов
 В) системных механизмов поведения
 Г) процессов обучения, памяти
 Д) процессов проведения нервного импульса

Ключ к тесту

№ вопроса	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Ответ	БДЕ	БД	А	Б	А	Б	В	В	А	В	А	Б	Г	Г	Ж	Б

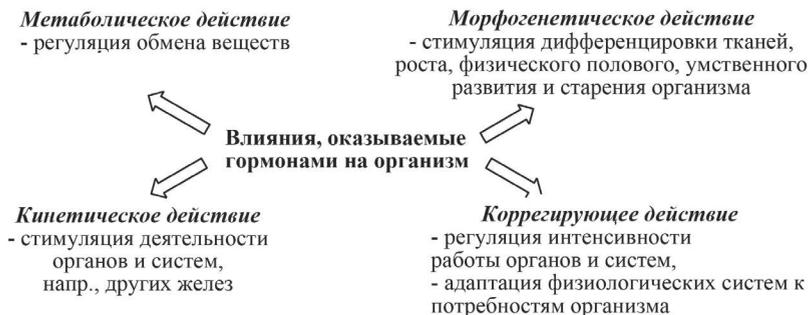


3. ГОРМОНЫ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

3.1. Гормоны — регуляторные молекулы эндокринной системы

Гормоны (от греч. hormao — возбуждать; Э. Старлинг, 1905) — это биологически активные вещества, которые являются секретами *эндокринных клеток*, поступают в кровь и действуют на клетки-мишени, оказывая регулирующее влияние на обмен веществ и физиологические функции.

Функции гормонов и их влияние на организм

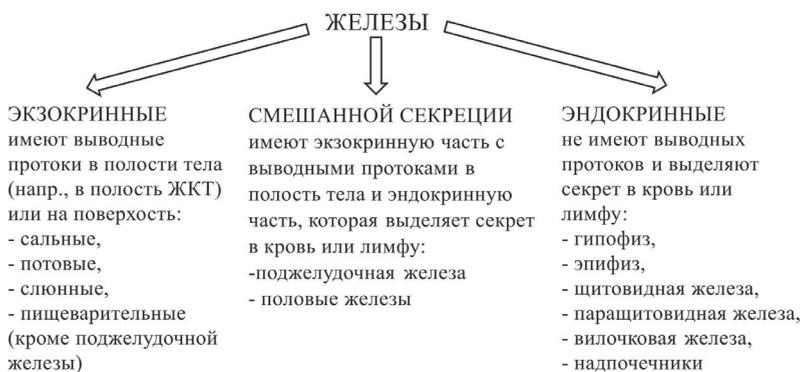


Эндокринная система — это система гуморальной координации клеток, органов, систем органов в организме посредством гормонов, выделяемых в кровь или межклеточное пространство.

Эндокринная система представлена в организме железами* и отдельными клеточными группами:

* Экзокринные железы и экзокринные части желез смешанной секреции не относятся к эндокринной системе. Они входят в состав гуморальной системы организма, состоящей из экзо- и эндокринной систем.





ОТДЕЛЬНЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ ГРУППЫ

Клеточные группы образуют эндокринные включения

- в структуре ЦНС (эндокринные клетки гипоталамуса);
- в железистых органах (островки Лангерганса в поджелудочной железе);

— в нежелезистых органах (параганглии — мелкие скопления хромоаффинной* ткани, встречающиеся вдоль аорты, симпатических ганглий вегетативной НС и внутри сердца, печени, почек и ЖКТ).

Вследствие высокой распространённости эндокринных клеток по всему организму один и тот же гормон может образовываться в разных участках организма, что во много раз увеличивает надёжность эндокринной системы.

Таким образом, **эндокринная система** — это совокупность желез внутренней секреции, эндокринных частей желез смешанной секреции и эндокринных клеток, рассредоточенных по всему организму. Все вместе железы внутренней секреции весят не более 100 грамм. Они очень мелкие, но обильно снабжены кровеносными сосудами и обильно иннервируются вегетативной нервной системой.

Классификации гормонов

I. По месту образования различают гормоны желёз и тканевые гормоны.

* Хромоаффинной ткань названа потому, что окрашивается солями хрома.



1. Гормоны желёз — вырабатываются в железах внутренней секреции и эндокринных частях желёз смешанной секреции.

А) Гормоны гипофиза (тропные гормоны).

Б) Гормоны эпифиза (мелатонин).

В) Гормоны щитовидной железы (тироксин, трийодтиронин).

Г) Гормоны паращитовидной железы (паратгормон).

Д) Гормоны вилочковой железы (тимозин, тимопозитин).

Е) Гормоны надпочечников (минерало- и глюкокортикоиды, половые гормоны).

Ж) Гормоны поджелудочной железы (инсулин, глюкагон, соматостатин, панкреатический полипептид).

З) Гормоны половых желёз (андрогены и эстрогены).

2. Тканевые гормоны — вырабатываются в органах и тканях.

К ним относятся:

А) Гипоталамические гормоны, выделяемые нейросекреторными клетками гипоталамуса (рилизинг-гормоны, вазопрессин, окситоцин).

Б) Гормоны ЖКТ (гастрин, холецистокинин, секретин и др.).

В) Гормоны почек и печени (ангиотензины, альдостерон).

Г) Гормоны сердца (натрийуретический гормон).

Д) Гормон эндотелия сосудов — монооксид азота (NO).

Е) Эйкозаноиды (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены).

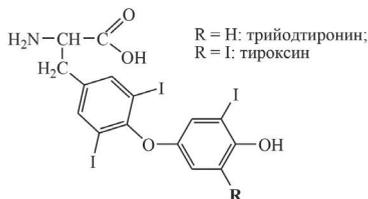
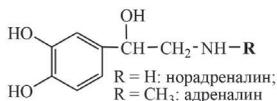
II. По химическому строению выделяют три группы гормонов.

1. Производные аминокислот

А) Производные фенилаланина

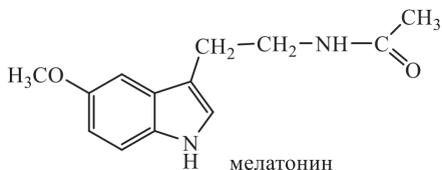
Катехоламины (адреналин, норадреналин) — гормоны мозгового слоя надпочечников; повышают кровяное давление, вызывают гликогенолиз, гипергликемию.

Йодированные тиронины (тироксин, 3,5,3-трийодтиронин) — гормоны щитовидной железы; стимулируют солевой обмен.



Б) Производные триптофана

Мелатонин — гормон эпифиза, отвечающий за биоритмы.



2. Белково-пептидные.

А) Циклические нонапептиды.

Окситоцин, вазопрессин — гормоны гипоталамуса, попадающие в кровь через заднюю долю гипофиза.

Б) Полипептиды.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ) — гормон передней доли гипофиза; стимулирует функцию коры надпочечников.

Интермедин — гормон средней доли гипофиза; вызывает расширение меланофоров в хроматофорах кожи.

Гастрин, холецистокинин, секретин — гормоны ЖКТ, стимулирующие пищеварение.

Глюкагон — гормон островков Лангерганса поджелудочной железы; повышает концентрацию сахара в крови.

В) Белковые вещества

Лютропин — передняя доля гипофиза; поддерживает функцию желтого тела и лактацию.

Соматотропин — передняя доля гипофиза; стимулирует рост, регулирует анаболизм белков.

Паратгормон — парашитовидная железа; поддерживает концентрацию кальция и фосфора в крови.

Гормоны поджелудочной железы: инсулин (регулирует обмен углеводов), ваготонин (стимулирует парасимпатическую нервную систему), центропнеин (стимулирует дыхание).

Г) Гликопротеины

— образуются в передней доле гипофиза

Тиреотропин стимулирует деятельность щитовидной железы.

Фолликулостимулирующий (гонадотропный) гормон стимулирует рост фолликул, яичников (♀) и сперматогенез (♂).

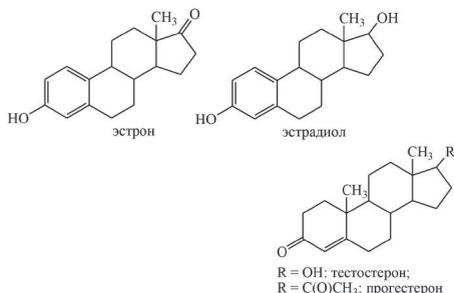


Лютеинизирующий гормон, стимулирующий образование эстрогенов и андрогенов.

3. Стероидные гормоны — производные стеролов с укороченными боковыми цепями.

А) Фенольные производные

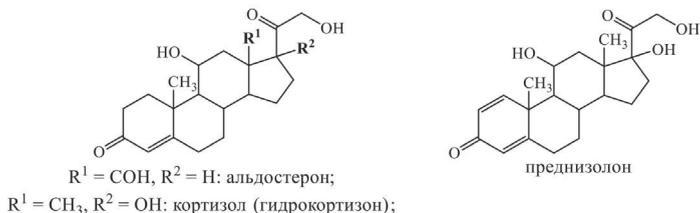
Эстрогены — эстрон, эстрадиол — женские половые гормоны, образующиеся в яичниках и вызывающие образование женских вторичных половых признаков.



Б) Кетоны и гидроксикетоны

Тестостерон и прогестерон — половые гормоны. Тестостерон образуется в семенниках и вызывает образование мужских вторичных половых признаков. Прогестерон вырабатывается жёлтым телом яичников и подготавливает женский организм к беременности (формирование плаценты и подготовка молочных желез к лактации).

Кортикостероиды образуются в коре надпочечников: альдостерон регулирует солевой обмен, а кортизон, кортизол и кортикостерон — обмен углеводов и белков. Например, кортизол повышает уровень сахара в крови (антагонист инсулина):



Синтетический аналог кортизола — гидрокортизон — применяют для лечения приступов аллергии, астмы и др. Синтетический кортикостероид преднизолон по своей активности превышает природные гормоны. Его используют при лечении бронхиальной астмы, воспалительных процессов кожи и тяжелых ревматоидных заболеваний.

III. По растворимости в воде

1. К *гидрофильным* относятся все водорастворимые гормоны — производные аминокислот (кроме тиреоидных) и белково-пептидные гормоны.

2. *Липофильные* (водонерастворимые) гормоны содержат гидрофобные структурные фрагменты. Это тиреоидные и стероидные гормоны.

3.3. Свойства гормонов

1. В организме происходит *постоянный синтез и секреция* гормонов, так как их молекулы быстро разрушаются.

Гормоны синтезируются в цитоплазме эндокринных клеток (отдельных или в составе желёз). Далее гормоны заключаются в везикулы и транспортируются через мембрану наружу по механизму экзоцитоза.

2. Гормоны характеризуются *высокой физиологической активностью* и действуют в малых концентрациях — 10^{-9} — 10^{-10} г/л). Так, 1 г гормона адреналина способен возбудить 100 миллионов сердец лягушки.

3. *Дистантное действие* гормонов проявляется в том, что перемещаясь с током крови, они действуют на органы, удалённые от железы (рис. 14).

Выделенные эндокринной клеткой гормоны попадают в межклеточную жидкость, а оттуда в кровь. В крови гормоны могут образовать комплексы с белками плазмы (специфическими транспортными белками или неспецифическими глобулинами, например, γ -глобулином) или связаться с форменными элементами крови (эритроцитами).





Рис. 14. Транспорт гормонов от эндокринной клетки до клетки-мишени

Таким образом, гормоны в крови находятся в составе неактивных комплексов с белками («белок-гормон»), которые замедляют разрушение гормонов ферментами и играют роль резервного депо гормонов. Кроме того, комплексы «белок-гормон» не фильтруются в клубочках нефронов*, а значит, не теряются организмом. Перед взаимодействием с клеткой-мишенью комплекс «белок-гормон» разрушается и гормон активируется.

4. *Специфичность действия* гормонов заключается в способности воздействия только на свою мишень — клетку или совокупность клеток и тканей (рис. 15). Такая строгая избирательность обусловлена наличием у клеток-мишеней *рецепторов*, комплементарных этому гормону.

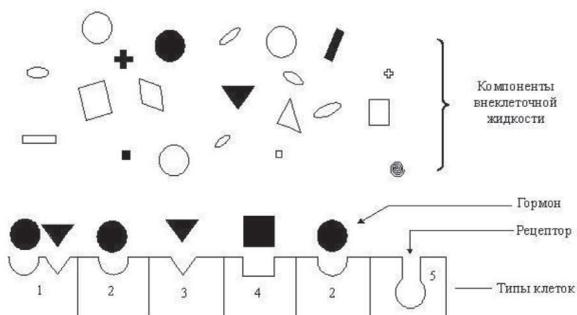


Рис. 15. Рецепторы клеток-мишеней: клетка-мишень может нести один или несколько видов рецепторов

* Нефрон — структурно-функциональная единица почки, состоящая из почечного тельца, где происходит фильтрация, и системы канальцев, в которых осуществляются реабсорбция (обратное всасывание) и секреция веществ.

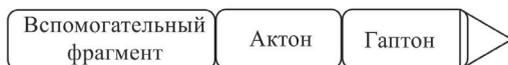


В одном и том же органе существуют разные рецепторы к разным гормонам. Количество рецепторов непостоянно и зависит от функционального состояния клетки. Поэтому гипофункциональные гормональные расстройства могут быть связаны не только с уменьшением количества гормона, но и с уменьшением количества рецепторов к этому гормону. Так, у больных, страдающих ожирением, снижено количество инсулиновых рецепторов.

5. *Способность к биорегуляции секреции гормона со стороны нервной и иммунной систем.*

3.4. Функциональная организация гормонов

В структуре гормона различают три функциональных участка:



1. *Гаптон* (гаптомер или адресный фрагмент) обеспечивает поиск мест специфического действия, отвечает за избирательное связывание с рецепторами клеток-мишеней, не производит биологический эффект гормона.

2. *Актон* (эффектомер) — фрагмент, обеспечивающий включение гормональных эффектов, плохо связывается с рецепторами клеток-мишеней.

3. *Вспомогательный* (дополнительный) фрагмент — отвечает за конформацию гормона, его стабильность, а также регулирует его активность и обуславливает иммунологические свойства (видовую принадлежность).

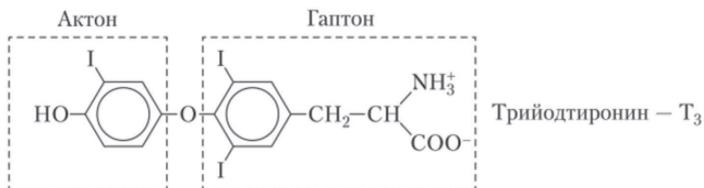


Рис. 16. Расположение актонного и гаптонного участков в молекуле трийодтиронина (T₃)



3.5. Механизмы действия гормонов

В зависимости от способа передачи гормонального сигнала различают три механизма действия гормонов — мембранный, мембранно-внутриклеточный и цитозольный.

1. Мембранный тип действия (самый редкий) реализуется в месте связывания гормона с плазматической мембраной и заключается в избирательном изменении ее проницаемости. Механизм действия — аллостерическая регуляция. Например, молекулы инсулина связываются с мембранными инсулиновыми рецепторами (рис. 17). Эти рецепторы относятся к типу каталитических рецепторов и под действием инсулина претерпевают конформационные изменения, приобретая каталитическую активность. Активированные инсулиновые рецепторы катализируют фосфорилирование внутриклеточных киназ, которые таким способом активируются и запускают слияние везикул, содержащих белки-транспортёры глюкозы (GLUT-4), с клеточной мембраной. Так GLUT-4 встраиваются в мембрану, и по их каналам глюкоза поступает внутрь клетки.

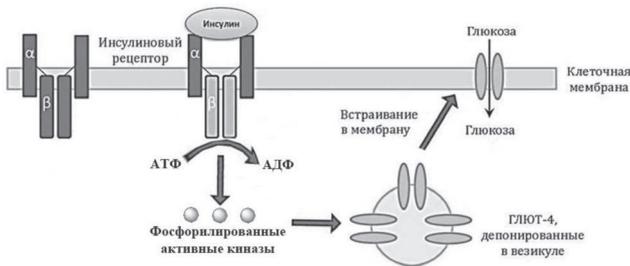


Рис. 17. Мембранный механизм действия инсулина (активация транспорта глюкозы в клетку)

2. Мембранно-внутриклеточный тип действия характерен для большинства гидрофильных гормонов (гормонов — производных аминокислот и белково-пептидных гормонов), которые не могут проникнуть через мембрану внутрь клетки и влияют на обмен в ней через рецепторно-ферментные комплексы — системы белков-посредников, встроенных в мембрану клетки.



Например, рецепторно-ферментный комплекс *аденилатциклазная система* состоит из трёх белковых субъединиц, одна из которых называется узнающей (рецепторной), вторая — сопрягающей (G-белок) и третья — каталитической (фермент аденилатциклаза). Присоединение гормона к рецептору меняет конфигурацию сопрягающей части, в результате чего запускается превращение ГДФ в ГТФ и происходит активация фермента аденилатциклазы, превращающей АТФ в 3',5'-цАМФ.

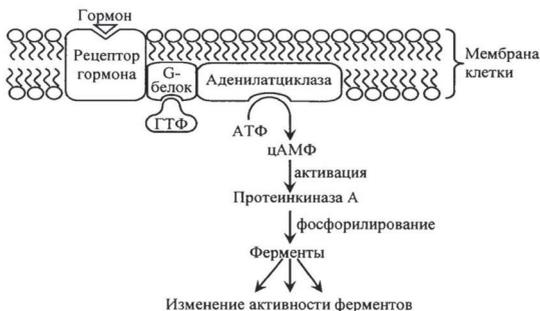
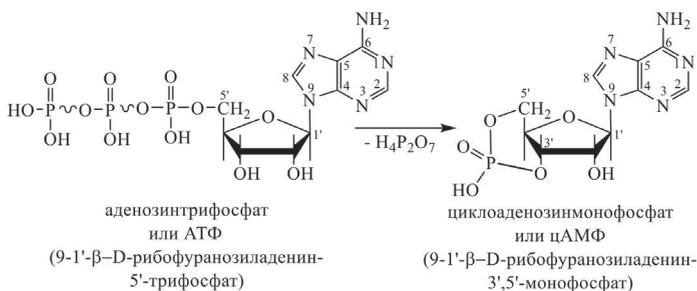
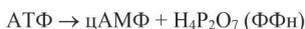
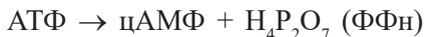


Рис. 18. Мембранно-внутриклеточный механизм действия гормона через аденилатциклазную систему

За время контакта гормона с рецептором происходит синтез от десяти до ста молекул цАМФ, которые активируют внутриклеточные *цАМФ-зависимые протеинкиназы*, фосфорилирующие различные белки. В результате меняется активность этих белков и скорость соответствующих обменных процессов в клетке.



Возможна модуляция действия гормонов извне под влиянием определенных препаратов. Например, производные ксантинов (кофеин, теofilлин, теобромин и эуфиллин) ингибируют цАМФ-фосфодиэстеразу, способствуя накоплению цАМФ.

3. Цитозольный тип действия характерен для стероидных и тиреоидных гормонов. Их молекулы липофильны и способны проникать внутрь клетки через мембрану (рис. 19) в цитоплазму. Там они могут связываться с цитоплазматическими рецепторами и менять активность клеточных органоидов, влияя на метаболизм клетки; образовывать гормон-рецепторные комплексы с белками-переносчиками и в их составе проникать внутрь ядра, оказывая влияние на геномные процессы. В частности, в ядре клетки гормоны способны избирательно влиять на возможность транскрипции отдельных районов ДНК, регулируя таким образом синтез мРНК и, соответственно, синтез белков-ферментов. Это, в свою очередь, оказывает воздействие на метаболические процессы, клеточное деление и реализацию генетической информации клетки.

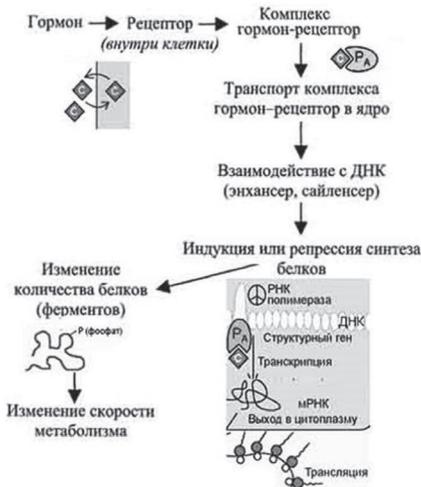


Рис. 19. Цитозольный тип действия гормона

Таким образом, конечный эффект действия гормона зависит от количества гормона, его непосредственной физиологической активности и от восприимчивости тканей и клеток к этому гормону.



3.6. Механизмы активации синтеза и секреции гормонов

Интенсивность синтеза и секреции гормонов непостоянна и зависит от потребностей организма. Регуляция синтеза гормонов осуществляется двумя путями.

I. Прямое влияние осуществляется веществами, которые синтезируются под влиянием определенных гормонов, по принципу обратной связи. Например, понижение концентрации ионов Ca^{2+} в крови стимулирует выработку паратгормона.

II. Нейро-гуморальный путь осуществляется через *гипоталамо-гипофизарную систему* (рис. 20), которая состоит из гипоталамуса*, получающего информацию от всех рецепторов НС, рилизинг-гормонов** и гипофиза.

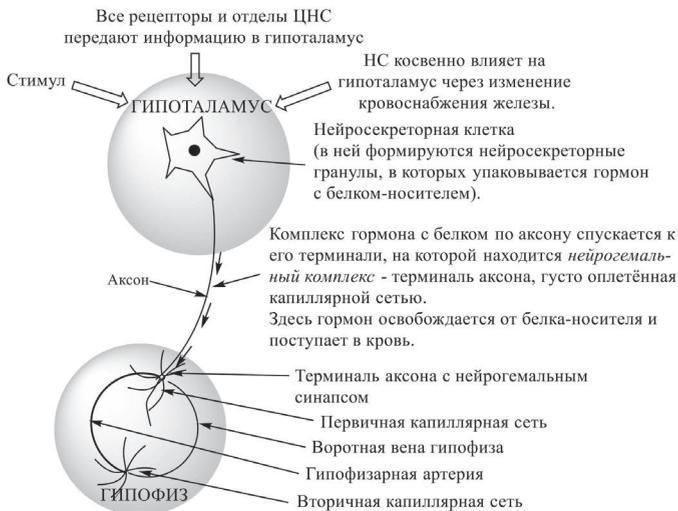


Рис. 20. Схема гипоталамо-гипофизарной системы

* Гипоталамус отдел головного мозга, содержащий обычные нейроны и нейросекреторные клетки, которые вырабатывают пептидные гормоны и моноамины (серотонин, дофамин, и вещество Р).

** Рилизинг-гормоны — тканевые пептидные гормоны, выделяемые нейронами гипоталамуса. По типу действия они могут быть стимуляторами (стимулирующие р-гормоны или либерины) либо ингибиторами (ингибирующие р-гормоны или статины).



Рилизинг-гормоны из гипоталамуса попадают в гипофиз по аксонам гипоталамических нейронов, на концах которых расположены *нейрогемальные синапсы* — контакты аксонов с капиллярами, через которые гормоны гипоталамуса попадают в кровь.

Таким образом, гипоталамус образует с гипофизом единую гипоталамо-гипофизарную систему, за счёт которой осуществляется связь между нервной и эндокринной системами, и реализуется нейрогуморальная регуляция.

3.7. Гормоны центральных эндокринных желёз

К центральным эндокринным железам относят железы, расположенные в черепной коробке — гипофиз и эпифиз (рис. 21).

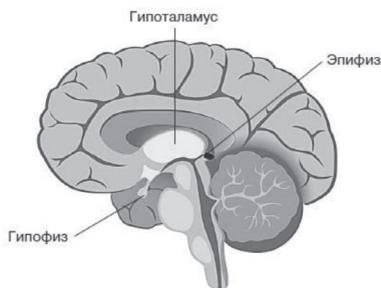


Рис. 21. Гипоталамус, гипофиз и эпифиз

1. Гипофиз и его гормоны

Гипофиз («шишковидная железа») расположен в основании черепа и имеет две части — аденогипофиз и нейрогипофиз.



- имеет железистые клетки, которые под действием гипоталамических либеринов продуцируют **тропные гормоны**. Эти гормоны стимулируют работу других желез внутренней секреции.

- полоска железистых клеток между передней и задней долями;
- продуцирует гормон **интермеди**, влияющий на пигментацию.

- состоит из нервных волокон, не имеет железистых клеток, не вырабатывает гормоны;
- накапливает и активирует гормоны гипоталамуса - **вазопрессин** и **окситоцин**.



А) Гормоны аденогипофиза

В аденогипофиз по аксонам гипоталамических нейронов поступают рилизинг-гормоны (либерины и статины), которые влияют на выделение гипофизом собственных — **тропных** гормонов (около 20 видов гормонов). Их мишени — другие железы внутренней секреции. Существенно, что в случае не выделения тропного гормона атрофируется соответствующая ему железа-мишень (таблица 1).

Таблица 1

Рилизинг-гормоны гипоталамуса и основные тропные гормоны гипофиза

Гипоталамус		Гипофиз
<i>Либерин</i>	<i>Статин</i>	<i>Тропный гормон</i>
Соматолиберин	Соматостатин	Соматотропный гормон (СТГ)
Тиреолиберин	нет	Тиреотропный гормон (ТТГ)
Кортиколиберин	нет	Адренокортикотропный гормон (АКТГ)
Фоллиберин	нет	Фоллитропин = фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)
Люлиберин	нет	Лютропин = лютеинизирующий гормон (ЛГ)
Пролактилиберин	Пролактостатин	Пролактин = лактогенный гормон
Меланолиберин	Меланостатин	Меланотропный гормон (МГ)

Соматотропный гормон (СТГ) — «гормон роста». Это однопептидный полипептид (191 АК-остатка), синтезируемый в гипофизе во время «медленноволнового» сна под действием соматолиберина, образующегося в гипоталамусе под действием эндорфинов. Отметим, что эндорфины образуются в ГМ в ответ на положительные эмоции. Поэтому дети, находящиеся в условиях благоприятного психологического климата, и соблюдающие режим сна и бодрствования, быстрее развиваются.

Функции СТГ:

- стимулирует постнатальный рост костей в длину;
- стимулирует глюконеогенез (образование глюкозы) в печени и повышает уровень сахара в крови (антагонист инсулина);
- ускоряет окисление ВЖК в печени и утилизацию подкожного жира (поэтому усиленный рост в подростковом возрасте сопровождается похудением);



- стимулирует синтез РНК и белка, а также транспорт АК в мышечные клетки.

Нарушения секреции СТГ:

- в детском возрасте недостаток СТГ вызывает системное нарушение белкового обмена и недостаток роста ниже 120 см у взрослых лилипутов (нанистов)*;

- у взрослых недостаток СТГ ведёт к быстрому старению (катаболизм преобладает над анаболизмом);

- гиперсекреция СТГ в детском возрасте приводит к гигантизму за счёт усиленного роста трубчатых костей;

- у взрослых избыток СТГ вызывает акромегалию**, при которой растут стопы, кисти рук, нос.

*Адренокортикотропный гормон (АКТГ)**** — одноцепочечный полипептид, состоящий из 39 АК-остатков (рис. 22), для него характерна видовая специфичность в аминокислотных последовательностях. Первичная структура АКТГ человека представлена следующей последовательностью.

H_2N -сер-тир-сер-мет-глу-гис-фен-арг-три-гли-лиз-про-вал-гли-лиз-лиз-арг-арг-про-вал-тир-про-асп-ала-гли-глу-асп-гли-асп-гли-сер-ала-глу-ала-фен-про-лей-глу-фен-СООН

Рис. 22. Первичная структура АКТГ

Функциональные характеристики АКТГ определяются различными участками его пептидной цепи (рис. 23): участок с 4 по 10 аминокислоту является актоном (определяет функцию), с 15 по 21 аминокислоту — гаптоном (определяет специфичность связывания с рецепторами коры надпочечников). Участок с 1 по 3 и с 11 по 13 отвечает за меланоцитостимулирующую роль АКТГ, с 25 по 33 — иммуногенные свойства АКТГ данного вида животного (он более других участков различается у различных видов животных). Участок с 20 по 24 защищает АКТГ от действия экзопептидаз, играя роль стабилизатора. Такая множественность

* Нанисты умственно полноценны, но бесплодны. Сейчас таких детей лечат инъекциями СТГ.

** Этой патологией страдал сказочник Ганс Христиан Андерсен.

*** АКТГ открыт Э. Андерсон в 1933 г.



обладающих биологической активностью участков АКТГ обуславливает наличие нескольких биологических эффектов гормона и возможность связывания его с несколькими видами рецепторов.

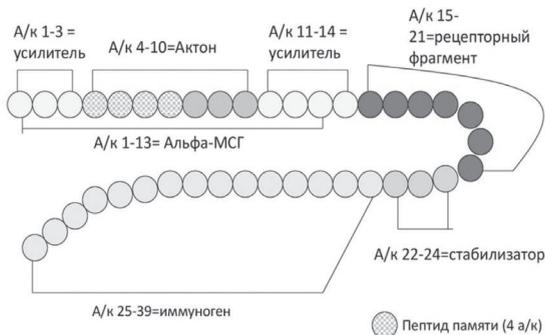


Рис. 23. Структурно-функциональная организация молекулы АКТГ

Главной мишенью АКТГ являются мембранные рецепторы (MC2R-рецепторы) клеток коры надпочечников. Это метаботропные рецепторы, которые через G-белки сопряжены с аденилатциклазой. Под действием АКТГ запускается ферментативный каскад, обеспечивающий выработку и секрецию надпочечниками собственных гормонов — кортикостероидов.

Тиреотропный гормон (ТТГ) — гликопротеин, состоящий из двух субъединиц — α и β (рис. 24). α -Субъединица защищает гормон от действия протеаз. β -Субъединица определяет специфическую биологическую активность гормона, взаимодействует с активным центром рецептора.

Рецепторы ТТГ расположены на мембранах эпителиальных клеток щитовидной железы и сопряжены с G-белками, активирующими аденилатциклазу. В свою очередь, аденилатциклазная система увеличивает потребление йода клетками железы.

Секретируется тиреотропный гормон аденогипофизом непрерывно, но наиболее интенсивно в вечерние часы. В плазме крови находится в комплексе с γ -глобулином. Этот гормон регули-



Рис. 24. Общий план строения ТТГ



рует рост фолликулов щитовидной железы, захват йода и обеспечение синтеза йодсодержащих гормонов щитовидной железы (T_3 , T_4), также он способствует выделению тироксина из щитовидной железы.

Действие ТТГ подавляется соматотропным гормоном. Снижение секреции ТТГ приводит к уменьшению массы щитовидной железы, а избыточная секреция ТТГ ведёт к разрастанию щитовидной железы.

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) — гликопротеин, состоящий из двух субъединиц — α и β (примерно 200 аминокислотных остатков). Он связывается с метаботропными рецепторами клеток яичек и яичников, активируя аденилатциклазную систему. Образующийся цАМФ активирует протеинкиназу, которая фосфорилирует белки, опосредующие эффекты ФСГ.

Функции:

- у мужчин стимулирует сперматогенез (активирует систему андроген-связывающего белка, обеспечивающего транспорт тестостерона к семявыносящим канальцам);
- у женщин стимулирует рост фолликулов, подготавливает фолликулы к действию лютропина и к овуляции (незадолго до и во время овуляции количество ФСГ увеличивается в 10 раз), усиливает секрецию эстрогенов.

Лютеинизирующий гормон (ЛГ) — гликопротеин, состоящий из двух субъединиц — α и β (примерно 200 аминокислотных остатков). Действует на собственные метаботропные рецепторы аналогично ФСГ.

Функции:

- у мужчин стимулирует образование тестостерона, сперматогенез и развитие вторичных половых признаков;
- у женщин стимулирует секрецию прогестерона клетками жёлтого тела*, запускает овуляцию. Обеспечивает поддержание жёлтого тела и беременности в первые 8 недель (пока не сформируется плацента).

* Жёлтое тело — временная железа внутренней секреции в женском организме, образующаяся после овуляции и вырабатывающая гормон прогестерон, необходимый для поддержания беременности.



Пролактин — белковый гормон, по структуре схожий с СТГ, самый эволюционно древний гормон. Рецепторы пролактина найдены во многих органах и тканях. Но наиболее активными являются в тканях молочной железы.

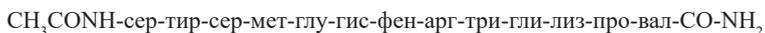
Рецепторы пролактина относятся к группе мембранных каталитических рецепторов и входят в состав рецепторно-ферментных комплексов (РФК), представляющих собой трансмембранные белки, состоящие из двух полипептидных цепей (рис. 4). Когда пролактин присоединяется к рецептору, происходит димеризация этих полипептидов, что приводит к активации киназы и соответствующего сигнального пути.

Функции:

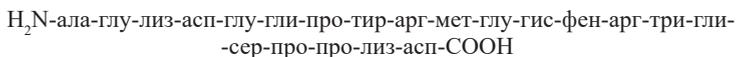
- у мужчин стимулирует продукцию тестостерона и сперматогенез, отвечает за проявление родительского инстинкта (самцы крыс после введения им пролактина переставали пожирать своё потомство);

- у женщин пролактин обеспечивает развитие молочных желёз и лактацию (при беременности уровень пролактина поднимается в 20 раз), поддерживает существование жёлтого тела, увеличивает синтез жиров из углеводов и их отложение про запас (основная причина послеродового ожирения).

Интермедины (меланоцитстимулирующие гормоны, меланотропины, МСГ) — пептидные гормоны, продуцируемые в кровь клетками промежуточной долей гипофиза. Выделены и расшифрованы первичные структуры двух интермединов: α -МСГ и β -МСГ. α -МСГ у всех обследованных животных имеет одно и то же строение и состоит из 13 АК-остатков:



β -МСГ имеют более сложное строение и являются видоспецифичными. Выделенный из промежуточной доли гипофиза человека β -МСГ, оказался 22-членным пептидом:



Функции МСГ:

- отвечают за пигментацию клеток, увеличивая число меланоцитов — клеток, несущих темный пигмент меланин;
- снижение секреции интермединов приводит к альбинизму — отсутствию пигментации кожи вследствие неспособности меланоцитов вырабатывать пигмент меланин.

Б) Гормоны, поступающие в нейрогипофиз из гипоталамуса

Сам нейрогипофиз гормоны не синтезирует. В него по аксонам гипоталамических нейронов поступают гормоны вазопрессин и окситоцин (рис. 25, 26).

Вазопрессин (антидиуретический гормон — АДГ) выделяется нейронами гипоталамуса при выполнении физической нагрузки и под действием никотина. Как гормон вазопрессин действует на два типа метаботропных вазопрессиновых рецепторов*: V_{1A} - и V_2 -рецепторы. Они различаются локализацией и вторичными посредниками при передаче сигнала в клетку.

V_{1A} -Рецепторы локализованы в гладких мышцах сосудов и в клетках печени. После активации рецептора вазопрессином через G-белок запускается фосфолипазно-кальциевый каскад передачи гормонального сигнала, что приводит к сосудосуживающему эффекту и повышению артериального давления.

V_2 -Рецепторы локализованы в мембранах нефронов. После активации рецептора вазопрессином через G-белок запускается аденилатциклазный каскад. В результате происходит увеличение реабсорбции (обратного всасывания) воды в дистальных канальцах нефрона, что приводит к антидиуретическому (удерживающему воду) эффекту. При нехватке вазопрессина моча не концентрируется и не задерживается в организме. Наступает несахарное мочеизнурение (несахарный диабет)** и обезвоживание.

* Различают три типа вазопрессиновых рецепторов (V-рецепторов), находящихся в разных органах и тканях: V_{1A} -, V_{1B} и V_2 . На V_{1A} - и V_2 -рецепторы вазопрессин действует как гормон, а на V_{1B} -рецепторы — как нейромедиатор (см. раздел «Нейромедиаторы»).

** Симптомы несахарного диабета: полиурия (частое мочеиспускание) и полидипсия (жажда). Этиология: травмы, интоксикации, сифилис, опухоли гипофиза.



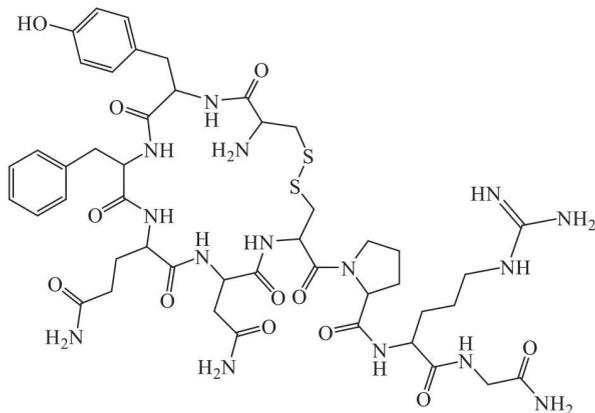


Рис. 25. Структурная формула вазопрессина

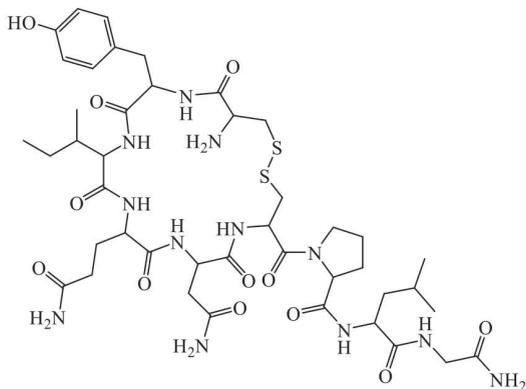


Рис. 26. Структурная формула окситоцина

Окситоцин — гормон, стимулирующий родовую деятельность и лактацию. Его мишень — окситоциновые рецепторы гладкой мускулатуры матки и молочной железы. Это метаботропные рецепторы, входящие в состав РФК. Окситоцин стимулирует сокращение гладкой мускулатуры (например, мышцы матки при родах и молочной железы при лактации), поэтому используется в акушерской практике для стимуляции родов.

Таким образом, гипофиз — это главная железа организма. Тропные гормоны гипофиза оказывают регуляторное влияние на пери-



ферические железы (рис. 27). Если тропный гормон перестаёт выделяться, то соответствующая ему железа-мишень атрофируется.

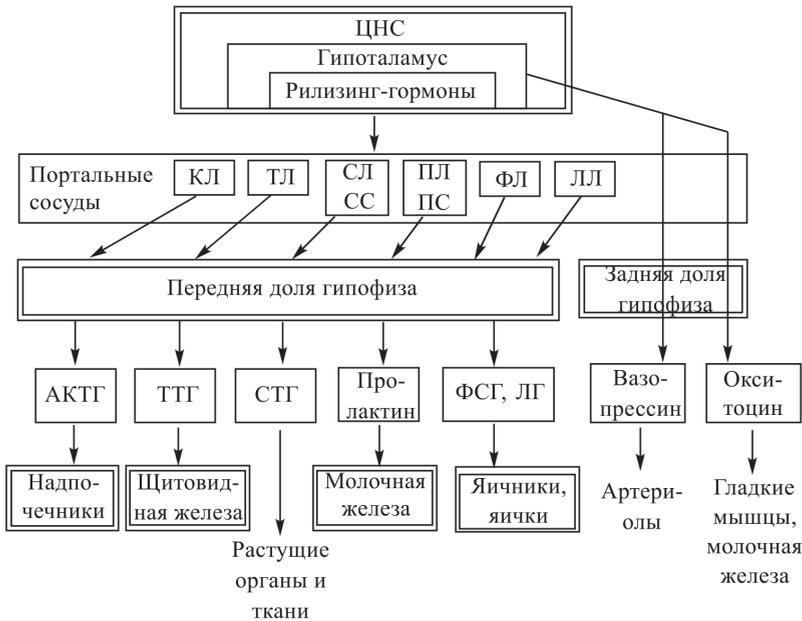


Рис. 27. Гормоны гипоталамо-гипофизарной системы и их мишени

(КЛ — кортиколиберин, ТЛ — тиролиберин, СЛ — соматолиберин, СС — соматостатин, ПЛ — пролактолиберин, ПС — пролактостатин, ФЛ — фоллиберин, ЛЛ — люлиберин, АКТГ — адренкортикотропный гормон, ТТГ — тиреотропный гормон, СТГ — соматотропный гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ЛГ — лютеинизирующий гормон)

2. Эпифиз и его гормоны

Эпифиз (пениальная железа, шишковидное тело) располагается в основании черепа (рис. 28). Наиболее развит у детей, активно работает в пубертатный период, а затем превращается в соединительнотканый тяж. В эпифизе из аминокислоты триптофана происходит синтез серотонина

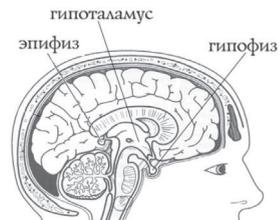
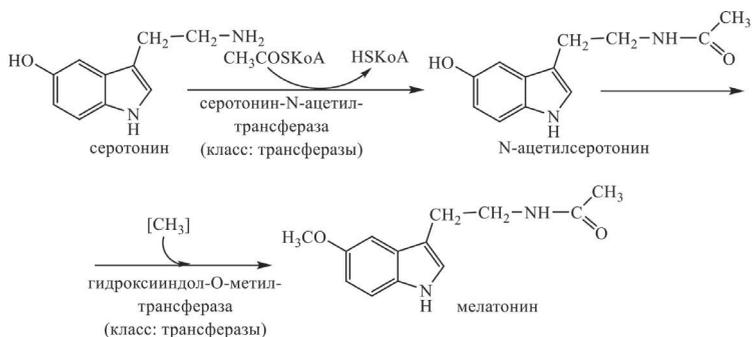


Рис. 28. Эпифиз, гипоталамус и гипофиз в черепной коробке



(см. ранее), который во время сна превращается в гормон *мелатонин* по следующей схеме:



Мелатонин поступает в кровь и накапливается в гипоталамусе. Оттуда он поступает в переднюю долю гипофиза, а затем в кровяное русло. Мелатониновые рецепторы метаботропные; часть из которых сконцентрированы в гипоталамусе и гипофизе, а другая часть присутствует во многих периферических органах. По локализации в клетке различают *мембранные* и *ядерные* мелатониновые рецепторы. Предполагают, что через них опосредуются многие иммуностимулирующие и противоопухолевые эффекты мелатонина.

Результатом действия мелатонина на эти рецепторы является:

- регуляция биоритмов (чередование сна и бодрствования),
- стимулирование выделения гипофизом гормона роста (СТГ),
- снижение секреции инсулина,
- активизация работы антиоксидантной системы организма (замедление старения),
- усиление иммунных и адаптационных реакций организма.

Несоблюдение режима сна у детей влечёт за собой снижение выработки мелатонина, что приводит к отставанию их в развитии и ожирению. В то же время опухоли эпифиза могут привести к развитию гигантизма и акселерации.

Эпифиз — объект изучения парапсихологов, которые необоснованно считают, что это наш «третий глаз», обуславливающий паранормальные способности.



3.8. Гормоны периферических желез

1. Щитовидная железа и её гормоны

Щитовидная железа состоит из двух долек, связанных перешейком (рис. 29). В дольках находятся фолликулы — пузырьки, в однослойном эпителии которых образуются гормоны тироксин, трийодтиронин и кальцитонин. Биосинтез этих гормонов в щитовидной железе активируется тиреотропным гормоном (ТТГ) передней доли гипофиза и регулируется по принципу обратной связи (рис. 30).

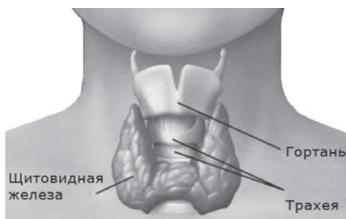


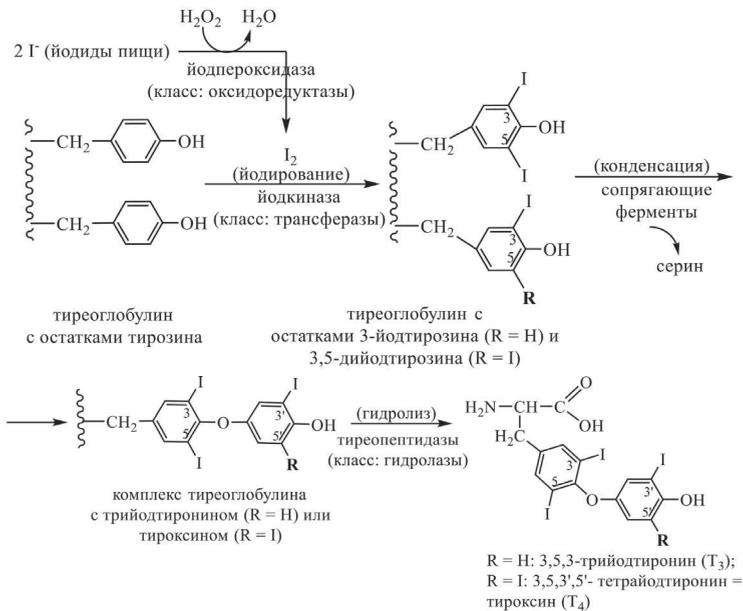
Рис. 29. Топография щитовидной железы



Рис. 30. Регуляция работы щитовидной железы

А) *Тироксин и трийодтиронин* — низкомолекулярные соединения, которые можно рассматривать как производные аминокислот фенилаланина или тирозина. Они синтезируются из тиреоглобулина, богатого остатками аминокислоты тирозина, по следующей схеме:





Рецепторы тиреоидных гормонов относятся к типу цитозольных рецепторов, расположенных в ядрах клеток. При отсутствии тиреоидных гормонов рецепторы связаны с регуляторными участками ДНК (промоторами), подавляя процесс транскрипции. При связывании тиреоидного гормона с рецептором конформация рецептора изменяется, он отсоединяется от промотора и происходит транскрипция. В результате синтезируется мРНК, кодирующая соответствующий белок. Это и вызывает изменения в работе или дифференцировке клетки.

Функции тироксина и трийодтиронина:

- стимуляция общего обмена веществ,
- терморегуляция,
- стимулирование роста костей в длину,
- повышение возбудимости нервной, сердечно-сосудистой и половой систем (влияют на половые железы, особенно в пубертатный период).

Б) *Кальцитонин* представляет собой линейный полипептид, построенный из 32 остатков аминокислот, каждый из которых



важен для проявления биологической активности. Первичная структура кальцитонинов различных видов животных довольно близка.

Кальцитонин связывается с кальцитониновыми рецепторами, присутствующими в почках и некоторых частях головного мозга. Это мембранные метаболитные рецепторы, входящие в состав РФК аденилатциклазной системы. Активация аденилатциклазной системы запускает ферментативные каскады, которые способствуют всасыванию Ca^{2+} в кишечнике, а также участвуют в поддержании необходимого уровня Ca^{2+} в крови и депонировании Ca^{2+} в костях.

Нарушения работы щитовидной железы приводят к серьёзным патологиям, так как мишенями продуцируемых ею гормонов являются практически все системы организма (рис. 31).

Гипофункция гормонов щитовидной железы вызывает замедление общего обмена веществ и замедление развития у детей, понижение температуры тела, пониженную возбудимость, ожирение и брадикардию.

Гиперфункция способствует ускорению обмена веществ и ускорению развития, повышению температуры тела, усилению раздражительности. В паталогических случаях развивается базедова болезнь (тиреотоксикоз), которая сопровождается пучеглазием и тахикардией (180–200 уд/мин).



Рис. 31. Органы — мишени гормонов щитовидной железы

2. Паращитовидные железы и их гормон

Четыре паращитовидные (околощитовидные) железы расположены с задней стороны щитовидной железы. Они продуцируют **паратгормон** — белок (84 АК-остатка), антагонист кальцитонина.



Он связывается с соответствующим рецептором, активирует аденилатциклазную систему, которая запускает высвобождает Ca^{2+} из костной ткани.

Нарушения работы паращитовидных желёз, прежде всего, влияют на обмен кальция.

Гипофункция паращитовидных желёз вызывает отложение Ca^{2+} в хрящах и связках («окостенение») и повышение возбудимости нервной и мышечной систем (судороги).

В случае гиперфункции происходит вымывание Ca^{2+} из костей, вследствие чего кости становятся ломкими (болезнь Реклинггаузена); уровень Ca^{2+} в крови увеличивается и он откладывается в почках («кальцификация» почек).

3. Вилочковая железа и её гормоны

Вилочковая железа (тимус, зобная железа) расположена за грудной в верхней части средостения, примыкая к перикарду (рис. 32). Тимус имеет две доли, соединённые рыхлой соединительной тканью. Каждая доля состоит из мозгового вещества (внутри) и коркового слоя (снаружи).

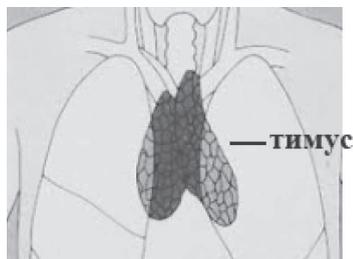


Рис. 32. Топография тимуса

Мозговое вещество продуцирует пептидный гормон **тимозин** и белковый гормон **тимопоэтин**, которые влияют на углеводный, белковый обмена и обмен кальция.

Корковый слой представляет собой видоизменённую эпителиальную ткань, в которой лимфоциты иммунной системы «учатся распознавать» определённые антигены, превращаясь в Т-лимфоциты, обуславливающие «иммунологическую память».

Таким образом, тимус является органом, интегрирующим иммунную и эндокринную системы.

4. Поджелудочная железа и её гормоны

Поджелудочная железа (панкреа) (ПЖ) — железа смешанной секреции, расположенная рядом с желудком на задней стенке брюшной полости. У ПЖ различают головку (правая часть, ле-



жащая в подковообразном изгибе двенадцатиперстной кишки), тело и хвост (левая суженная часть, достигающая левой почки и селезёнки) (рис. 33).

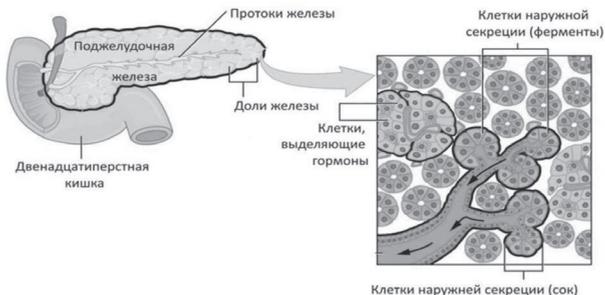


Рис. 33. Общий план строения поджелудочной железы

Железа имеет дольчатое строение. Дольки состоят из клеток, вырабатывающих панкреатический сок (экзокринная часть железы). Между дольками находятся островки Лангерганса (эндокринная часть), образованные железистыми клетками (рис. 34). Эти клетки продуцируют 4 гормона: инсулин, глюкагон, соматостатин и панкреатический полипептид.

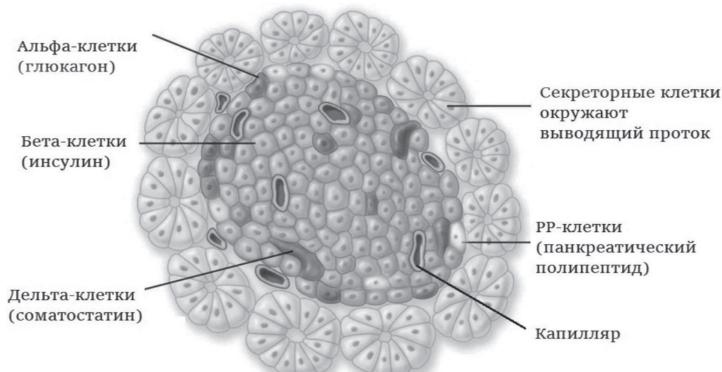


Рис. 34. Фрагмент поджелудочной железы: островок Лангерганса в окружении секреторных клеток (в скобках указаны гормоны, продуцируемые клетками островка Лангерганса)



А) *Инсулин* — белковый гормон, который секретируется β -клетками островков Лангерганса в виде препроинсулина, от которого в ЭПР ферментативно отщепляется сигнальный пептид. Далее в аппарате Гольджи под действием эндопептидаз вырезается С-пептид и образуется зрелый инсулин, который на транс-стороне аппарата Гольджи соединяется с цинком, образуя надмолекулярные структуры, перемещающиеся затем в секреторные гранулы (рис. 35).

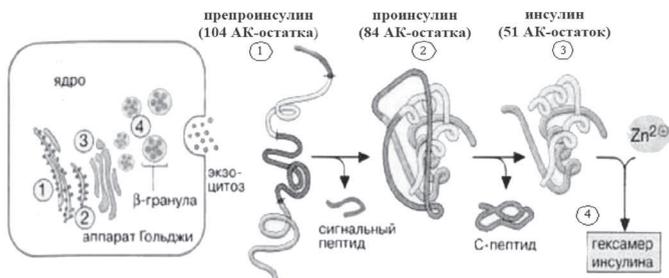


Рис. 35. Секретия и процессинг инсулина

Инсулин состоит из двух полипептидных цепей, соединенных дисульфидными мостиками. Цепь А содержит 21 аминокислотный остаток, цепь В — 30 аминокислотных остатков. Третичная структура инсулина представлена α -спиралями и неспирализованными участками, уложенными в глобулу (рис. 36).

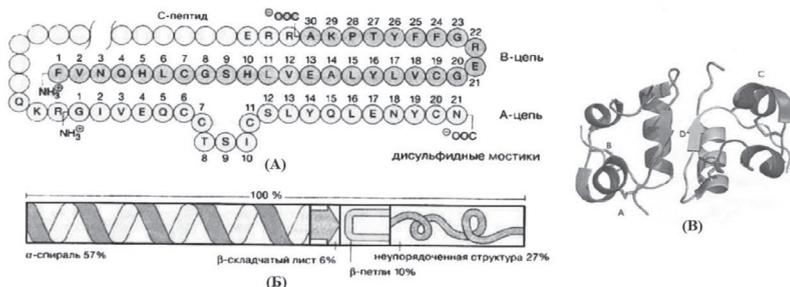


Рис. 36. Уровни организации инсулина

А — первичная структура, Б — вторичная структура,
В — третичная структура в виде димера



Инсулин связывается с мембранными инсулиновыми рецепторами, которые запускают процесс встраивания транспортеров глюкозы GLUT-4 в клеточные мембраны гепатоцитов, что увеличивает проницаемость клеточных мембран для глюкозы (рис. 17). Глюкоза поступает в гепатоциты и превращается там в гликоген (запас). Инсулин ускоряет углеводный и липидный обмены.

При наследственном уменьшении количества β -клеток развивается сахарный диабет I типа. А при приобретённом нарушении восприимчивости клеточных рецепторов к инсулину развивается диабет II типа (рис. 37).

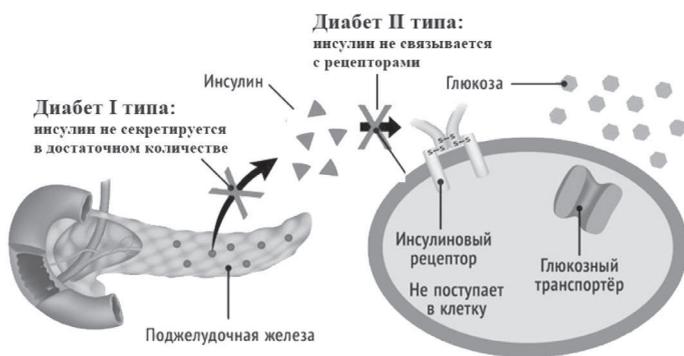


Рис. 37. Этиология диабета I и II типов

Б) Глюкагон, секретируемый α -клетками островков Лангерганса, представляет собой пептид, состоящий из 29 аминокислотных остатков. Он связывается с мембранными глюкагоновыми рецепторами клеток печени, активируя аденилатциклазную систему. Последняя активирует фосфоорилазу печени, которая расщепляет гликоген печени, увеличивая уровень глюкозы в крови. В скелетных мышцах глюкагоновые рецепторы отсутствуют. Поэтому глюкагон не оказывает влияния на мышечный гликоген.

В) Соматостатин секретируется δ -клетками островков Лангерганса. Это полипептид, состоящий из 116 аминокислотных остатков. Эффекты соматостатина опосредованы мембранными соматостатиновыми рецепторами, входящими в состав аденилат-



цикловой системы. Так, соматостатин подавляет синтез панкреатических пищеварительных ферментов и секрецию панкреатического сока.

Г) Панкреатический полипептид, секретлируемый РР-клетками, состоит из 36 аминокислотных остатков. У человека его секрецию стимулируют богатая белками пища, голод, физические нагрузки и острая гипогликемия. Панкреатический полипептид стимулирует секрецию панкреатического сока.

5. Надпочечники и их гормоны

Надпочечники — это парные железы внутренней секреции ($m = 7 - 20$ г, длина до 5 см), расположенные на почках. Надпочечники состоят из коркового и мозгового вещества (рис. 38).



Рис. 38. Общий план строения надпочечника

Мозговое вещество представлено хромоаффинной тканью, которая продуцирует катехоламины: адреналин («гормон страха») и норадреналин («гормон ярости»). Основным гормоном в этом тандеме является адреналин, а норадреналин лишь пролонгирует и завершает реакции, запущенные адреналином.

Биосинтез норадреналина и адреналина рассмотрен в разделе «Нейромедиаторы».

Адреналин и норадреналин, циркулирующие в крови, действуют на внесинаптические* α_2 - и β_2 -адренорецепторы эффекторных клеток, вызывая определённые изменения.

* Адреналин и норадреналин действуют на одни и те же рецепторы, которые по локализации делят на две группы: синаптические и внесинаптические α - и β -адренорецепторы. На синаптические адренорецепторы они действуют как нейромедиаторы, при этом ведущая роль принадлежит норадреналину (см. тему «Нейромедиаторы»).





Гипофункция катехоламинов как гормонов не описана. Гиперфункция фиксируется, например, при феохромацитоме — опухоли надпочечников, и приводит к сужению сосудов, периодическим приступам гипертонии, повышению уровня сахара в крови.

Корковое вещество (cortex — кора) развивается в области между почками и является частью интерреналовой (межпочечной) системы*. Корковое вещество надпочечников находится под контролем адренкортикотропного гормона гипофиза (АКТГ) (рис. 39) и продуцирует половые стероидные гормоны и кортикостероиды.

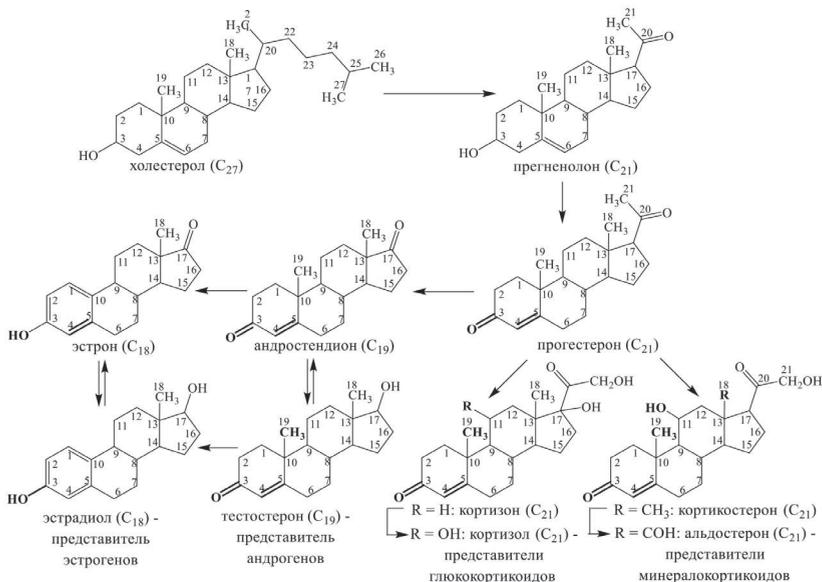


Рис. 39. Регуляция работы коркового вещества надпочечников

* Интерреналовая система включает корковое вещество надпочечников и межпочечные тела (находятся на задней брюшной стенке вдоль аорты), которые тоже вырабатывают кортикостероиды.

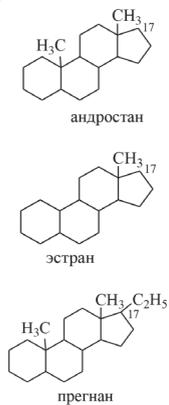


Исходным соединением для их биосинтеза является холестерол. Принципиальную схему биосинтеза стероидных гормонов можно представить следующим образом:



Характеристика стероидных гормонов надпочечников.

А) Половые гормоны* — андрогены по типу углеродного скелета относятся к C₁₉-стероидам и являются производными андростана с кетогруппой в положении 17. Эстрогены относятся к C₁₈-



* В надпочечниках андрогены и эстрогены образуются и у мужчин и у женщин. После 45 лет у мужчин надпочечники начинают синтезировать эстрогенов больше, чем андрогенов, а у женщин наоборот. Поэтому в пожилом возрасте у мужчин наблюдается феминизация (увеличивается объём талии, молочные железы), а у женщин — маскулинизация (усики и ломка голоса).



стероидам и являются производными эстрона с гидроксигруппой в положении 17.

Эти половые гормоны также образуются и в половых железах. Независимо от места продукции они регулируют деятельность половых органов (подробнее см. «половые железы»).

Б) *Кортикостероиды* по типу углеродного скелета относятся к C_{21} -стероидам и являются производными прегнана.

Различают глюко- и минералокортикоиды.

Глюкокортикоиды (кортизон, кортизол) связываются с ядерными рецепторами, стимулируя процессы транскрипции, результатом которых является активирование глюконеогенеза и гликогеногенеза в клетках печени, а также биосинтез белков и нуклеиновых кислот. В мышцах, лимфоидной, жировой ткани, коже и костях происходит обратный эффект замедления биосинтеза белков и нуклеиновых кислот, также эти гормоны проявляют общее противовоспалительное действие. Синтетический глюкокортикоид преднизолон применяется в медицине как противовоспалительное средство.

Минералокортикоиды (альдостерон) связываются с ядерными рецепторами, активируя процессы транскрипции, что приводит к регуляции водно-солевого обмена и артериального давления, стимулированию реабсорбции ионов Na^+ в почках, а также к повышению секреции K^+ , NH_4^+ , H^+ в почках, потовых, слюнных железах и слизистой оболочке кишечника, и ингибированию, биосинтеза ферментов цикла трикарбоновых кислот.

Нарушения работы надпочечников связаны с различными патологиями. Так, гипофункция (надпочечниковая недостаточность), связанная с прекращением выработки кортикостероидов вследствие тромбозов, опухолей, кровоизлияний, может привести к внезапной смерти. Лечат эту патологию глюкозой и вазоконстрикторами. Хроническая надпочечная недостаточность развивается также при туберкулёзе, сифилисе и выражается в общей слабости, апатии. Такое состояние лечат гормонотерапией.

Гиперфункция надпочечников наблюдается при аденоме коры надпочечников. При этом развивается адреногенитальный синдром Иценко — Кушинга*. Чаше он встречается у женщин и характе-

* Следует отличать от болезни Иценко — Кушинга, вызываемой избытком АКТГ при патологиях гипофиза.



ризуется развитием мужских вторичных половых признаков, недоразвитием матки, неравномерным отложением жира, лунообразным лицом.

Надпочечники входят в состав *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы*, обеспечивающей адаптацию организма к окружающей среде и защищающей организм от стрессов. *Стресс* или общий адаптационный синдром (Г. Селье, 1936) — это неспецифический ответ организма на любое предъявляемое ему повышенное требование. Стресс включает три стадии: тревога ⇒ резистентность (адаптация) ⇒ истощение (срыв адаптации). Запускать стресс-реакцию могут факторы разнообразного происхождения (нервное напряжение, телесные повреждения, инфекции, мышечная работа и др.).

Стресс-реализующими системами являются *симпато-адреналовая и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая системы* (рис. 40). С одной стороны, раздражитель через симпатический отдел вегетативной нервной системы активирует мозговое вещество надпочечников, усиливая выработку катехоламинов (адреналина и норадреналина). С другой стороны, раздражитель через эндокринную систему активирует кору надпочечников, усиливая продукцию кортикостероидов. Суммарное действие этих трёх гормонов приводит к повышению общей устойчивости организма к стрессу.

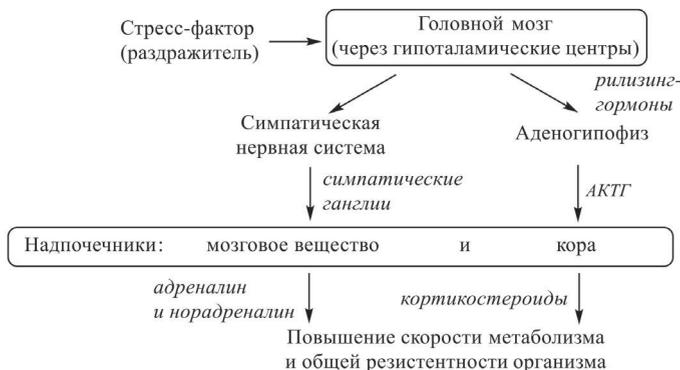


Рис. 40. Схема совместной работы симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем



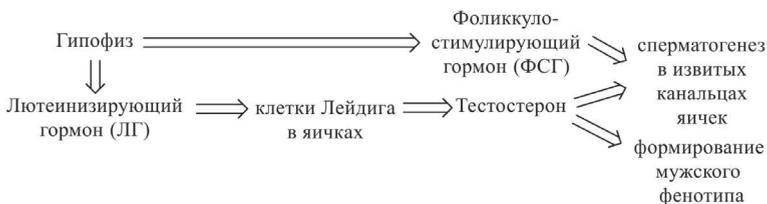
6. Половые железы и их гормоны

А) Мужские половые железы и тестостерон

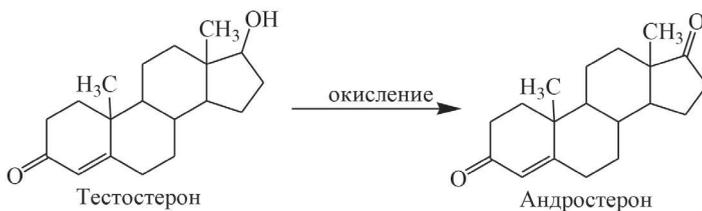
Яички (семенники, тестикулы) — парные железы, которые расположены в выпячивании брюшины — мошонке — и состоят из железистого эпителия и соединительной ткани. Последняя образует извитые семенные каналцы, в которых происходит созревание сперматозоидов. Этот процесс стимулируют ФСГ (гормон гипофиза) и тестостерон.

Биосинтез половых гормонов рассмотрен выше.

Тестостерон — стероидный гормон, который образуется в коре надпочечников и в эндокринной части тестикул — интерстициальных клетках Лейдига, которые активируются под действием ЛГ:



Тестостерон связывается с андрогеновыми рецепторами в цитоплазме клеток половых желез. Это ядерные рецепторы, которые активируются тестостероном и переносятся в ядро клетки, где связываются с ДНК, запуская там процессы транскрипции. В результате тестостерон активирует сперматогенез и развитие вторичных половых признаков (рост волос на теле, ломка голоса), формирует половое поведение. Кроме того тестостерон превращается в андростерон, который выделяется с мочой и потом. Запах андростерона — это феромон, который привлекает женщин.



Б) Женские половые железы и их гормоны

Яичники — парные железы, расположенные в углублении брюшины. В корковом слое яичников расположены фолликулы, в которых созревают яйцеклетки. Они активируются гипофизарными гонадотропными гормонами (ФСГ и ЛГ) и продуцируют эстрогены строго по графику и циклично. Средняя продолжительность овариального (менструального) цикла у женщин — 28 дней.

Эстрогены (эстрон, эстрадиол) — стероидные гормоны, которые секретируются фолликулами яичников, корой надпочечников и плацентой во время беременности. Они связываются с ядерными эстрогеновыми рецепторами, запуская процессы транскрипции, что приводит к ускорению развития первичных и вторичных половых признаков. В то же время, действие эстрагенов тормозит развитие костного скелета, ограничивая рост женщин по сравнению с мужчинами. Так же увеличивает образование жира про запас, способствуя формированию женской фигуры, наращивает количество коллагена, делая более нежной кожу, стимулирует рост и созревание яйцеклетки в фолликуле (см. фолликулярную фазу цикла) и вызывает инстинктивное стремление к половой близости, особенно в период овуляции.

Секреция эстрогенов носит сезонный характер, при этом осенью она максимальна («феномен бабьего лета»)*.

Прогестерон — стероидный гормон, который продуцируется жёлтым телом. Жёлтое тело образуется из оболочки яйцеклетки после овуляции и является временной железой внутренней секреции, вызывая разрастание эндометрия матки. Если оплодотворения не произошло, то жёлтое тело рассасывается, а неоплодотворённая яйцеклетка вместе со слизистой матки покидает организм во время менструации. Если оплодотворение произошло, то жёлтое тело сохраняется и продолжает выделять прогестерон (рис. 41).

Мишенью прогестерона являются ядерные прогестогеновые рецепторы, запускающие транскрипцию с последующим биосинтезом белков-ферментов. С их помощью прогестерон опосредованно подавляет созревание новых фолликулов, прекращая менструации на

* Сезонность выработки эстрогенов можно объяснить влиянием естественного отбора. Наши предки стремились зачать детей осенью, так как весной и летом надо было работать в поле.



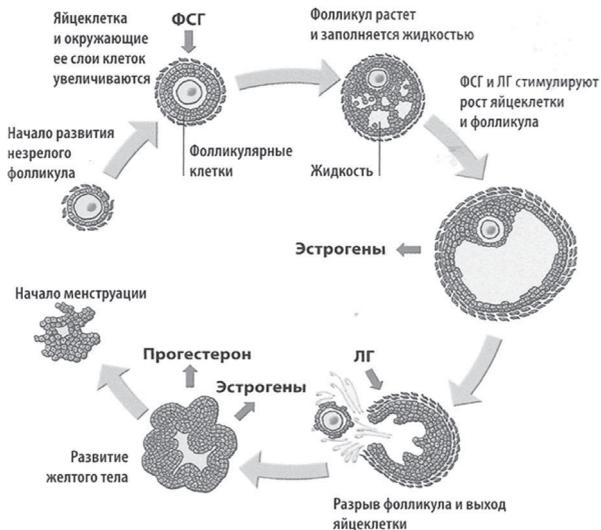


Рис. 41. Овариальный цикл

период беременности, а также участвует в подготовке молочных желёз к лактации и образованию плаценты («детского места» в матке). Начиная с 9 недели беременности, прогестерон выделяется плацентой, а жёлтое тело рассасывается.

Снижение продукции эстрогенов происходит при тяжёлых физических нагрузках, неполноценном питании, различных заболеваниях и по мере старения организма. Симптомы: аменорея (отсутствие месячных), атрофия молочных желёз и вторичных половых признаков, маскулинизация. Возрастное снижение продукции эстрогенов, приводящее к утрате детородной функции — климакс.

3.9. Тканевые гормоны

Тканевые гормоны вырабатываются в «эндокринных клеточных группах», локализованных в различных органах и тканях.

1. Гипоталамические гормоны выделяются нейросекреторными клетками отдела головного мозга — гипоталамуса. Это рилизинг-гормоны, окситоцин и вазопрессин (см. ранее).



2. Гормоны желудочно-кишечного тракта синтезируются железистыми клетками разных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) для контроля функций пищеварения (рис. 42).

А) Гастрин — пептидный гормон линейного строения представлен тремя формами, содержащими 14, 17 и 34 АК-остатков. Гастрин синтезируется G-клетками (гастринсинтезирующие клетки) тела и дна желудка.

Гастрин связывается со специфическими гастриновыми рецепторами в желудке. Рецепторы к гастрину являются метаботропными, их эффекты реализуются через повышение активности гормончувствительной аденилатциклазы. Усиление аденилатцикласной активности в клетках желудка вызывает увеличение секреции соляной кислоты и пепсина, торможение опорожнения желудка, что обеспечивает достаточную длительность воздействия пепсина на пищевой комок и стимулирование секреции холецистокинина и секретина стенками 12-перстной кишки.

Чрезмерная секреция гастрина (гипергастринемия) является причиной синдрома Цоллингера-Эллисона. Основное проявление этой болезни — образование язв желудка и 12-перстной кишки вследствие чрезмерной и нерегулируемой секреции соляной кислоты.

Б) Холецистокинин — пептидный гормон линейного строения, молекулярные формы которого имеют от 8 до 33 АК-остатков. Этот гормон синтезируется I-клетками 12-перстной кишки в ответ на перемещение в нее пищевого комка. Холецистокинин действует на два подтипа холецистокининовых рецепторов — $ССК_A$ и $ССК_B$. Это метаботропные рецепторы, которые находятся в мембранах клеток ЖКТ (где преобладает подтип $ССК_A$) и нейронов ЦНС (где преобладает подтип $ССК_B$). Через $ССК_A$ -рецепторы холецистокинин стимулирует секрецию гормонов поджелудочной железой в составе панкреатического сока и стимулирует сокращение и опорожнение желчного пузыря в просвет 12-перстной кишки. Действуя на $ССК_B$ -рецепторы, этот гормон влияет на пищевое поведение человека, вызывая чувство сытости.

В) Секретин* — пептидный гормон линейного строения (27 АК-остатков), секретируемый S-клетками слизистой верхней части

* Секретин — первый обнаруженный гормон. В 1902 г. Бэйлисс и Старлинг показали, что при введении соляной кислоты в тонкую кишку эксперименталь-



тонкого кишечника при поступлении туда пищи (особенно жирной и сдобренной специями).

Секретин связывается со специфическими метаболитными рецепторами, расположенными в мембранах клеток поджелудочной железы. Его эффекты опосредованы работой аденилатциклазной системы. Так, секретин стимулирует секрецию воды и электролитов (бикарбонатов) поджелудочной железой, увеличивая объём выделяемого в просвет кишки панкреатического сока.

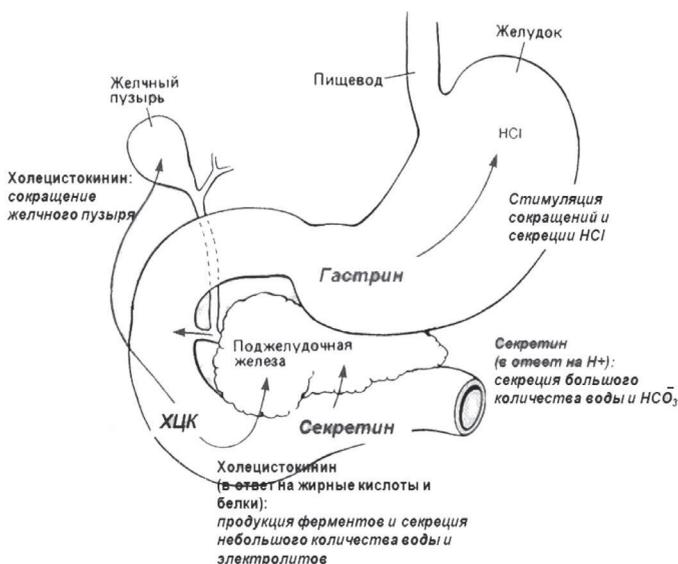


Рис. 42. Гормоны желудочно-кишечного тракта и их функции

3. Гормоны почек и печени

Почки и печень* функционально связаны между собой в единую систему регуляции артериального давления — ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС).

ним животным происходило увеличение секреции поджелудочной железы. Вещество, активировавшее секрецию сока поджелудочной железы, получило название секретина, а для обозначения химических агентов, которые секретируются клетками и, попадая в кровообращение, действуют на отдаленные органы, Старлингом было введено понятие «гормон».

* Печень (лат. *hepar*) – железа внешней секреции массой около 1.5 кг, расположенная в правом подреберье брюшной полости под диафрагмой. Различают



Механизм действия РААС отражен на рис. 43.

В сосудах почек расположены юкстагломерулярные* клетки, которые выделяют протеолитический фермент *ренин* (класс: гидролазы) в ответ на снижение АД или понижение уровня солей натрия в крови, а также на симпатическую стимуляцию (сильные стрессы). Ренин попадает в кровь, где катализирует протеолиз ангиотензиногена, продуцируемого клетками печени, превращая его в активный пептидный гормон — *ангиотензин I* (состоит из 10 АК-остатков). При участии фермента эндотелия сосудов ангиотензинконвертазы он превращается в пептидный гормон — *ангиотензин II* (состоит из 8 АК-остатков). Ангиотензин II действует на ангиотензиновые метаботропные рецепторы, вызывая сужение сосудов (это ведёт к увеличению АД), выделение гипофизом АДГ (это приводит к задержанию воды в организме) и выделение корой надпочечников альдостерона (это способствует задержанию соли в организме).

Почки не перестают выделять ренин до тех пор, пока артериальное давление и уровень соли снова не понизятся.

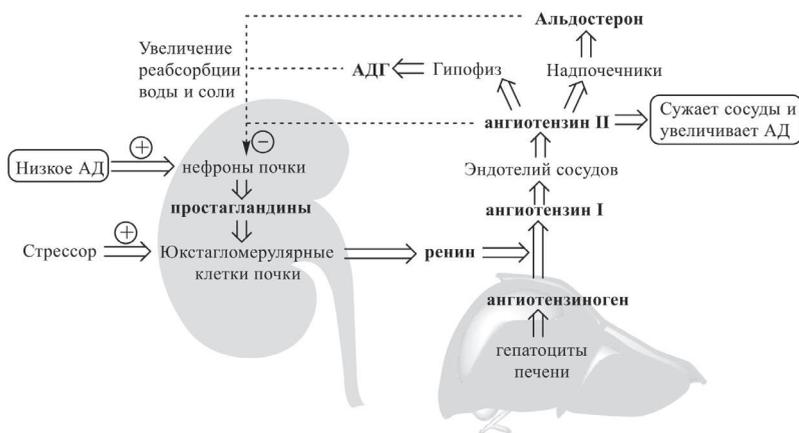


Рис. 43. Схема работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

правую и левую доли печени, состоящих из долек, заполненных гепатоцитами (клетки печени).

* Юкстагломерулярные (гранулярные) клетки – это специализированные гладкомышечные клетки стенок артериол почек, которые синтезируют, хранят и секретируют фермент ренин и гормон эритропоэтин.



4. Гормоны сердца

Натрийуретический гормон — пептидный гормон, секретируемый кардиомиоцитами предсердий в ответ на повышение АД. Это циклический пептид, состоящий из 28 АК-остатков. Натрийуретический гормон является мощным вазодилататором, расширяющим сосуды и капилляры, способствуя уменьшению АД. Он активизирует липолиз и способствует выведению ионов натрия через почки. Эффект предсердного натрийуретического пептида противоположен действию на организм ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

5. Гормон эндотелия сосудов — монооксид азота

В 1998 г. Р. Фурчготт, Л. Игнарро и Ф. Мюрад получили Нобелевскую премию за доказательство гормональной роли NO и открытие нового способа передачи сигналов между клетками человеческого организма с помощью этого вещества.

Доказательства гормональной функции NO:

1. «Бутерброд» Фурчготта.

Фурчготт показал, что в расслаблении кровеносных сосудов под действием ацетилхолина (АцХ) участвует «эндотелиальный фактор расслабления — EDRF», выделяемый эндотелием. Он изучил две различных части аорты; одна имела неповрежденный слой эндотелия, в другой этот слой удалили. АцХ вызывал расслабление стенок аорты только в первом случае.

2. Спектральный анализ Игнарро.

Смещение максимума поглощения гемоглобина, подвергнутого действию EDRF, было таким же, как и при действии на гемоглобин окиси азота. Так было доказано, что EDRF — это NO.

3. Доказательство активации гуанилатциклазы под действием NO.

Мюрад знал, что лекарство *нитроглицерин* активизирует фермент гуанилатциклазу, который синтезирует цГМФ, что приводит к расслаблению клеток гладкой мышцы и расширению сосудов. Он доказал, что нитроглицерин действовал через образование оксида азота. Для этого Мюрад барботировал NO через ткань, содержащую гуанилатциклазу, и зарегистрировал рост уровня цГМФ. Так были доказаны механизм действия нитроглицерина и роль NO в этом механизме.



Моноксид азота, NO — нестабильный газ, образующийся в эндотелии сосудов под действием ацетилхолина (в основном, из аргинина).

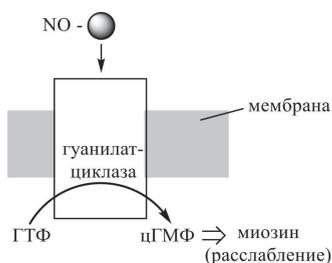
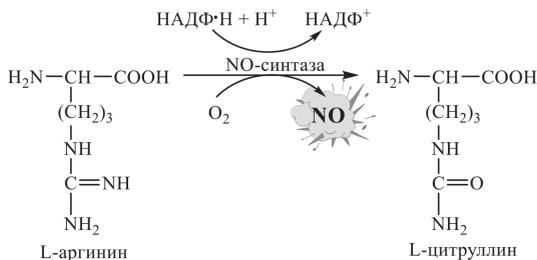
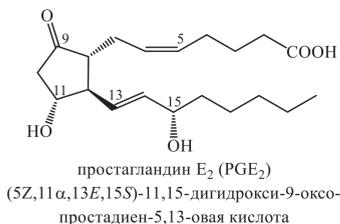


Рис. 44. Механизм действия монооксида азота

Для NO не существует рецепторов. Он проникает в гладкомышечные клетки и непосредственно запускает там гуанилатциклязную систему, что вызывает расслабление миозина гладких мышц (рис. 44). Кроме того, NO предотвращает агрегацию тромбоцитов (препятствует тромбообразованию), регулирует апоптоз* и предотвращает развитие опухолей, а также является нейромедиатором.

NO нашёл применение в медицине. Его вводят путем ингаляции для лечения избирательно высокого кровяного давления в легких новорожденных. NO выделяется в больших количествах при воспалении, что используют в целях диагностики.



6. Эйкозаноиды (липидные гормоны) — группа кислородсодержащих БАВ, производных полиеновых жирных кислот состава C₂₀ с двумя и более двойными связями. Название этих веществ формируется от углеводорода C₂₀ — эйкозана.

* Апоптоз — генетически запрограммированный механизм гибели клеток.



Эйкозаноиды действуют на клетки целевых тканей через активацию/ингибирование специфических клеточных рецепторов. Большинство эйкозаноидных рецепторов — это мембранные метаболитные рецепторы, передающие сигнал в клетку через G-белки.

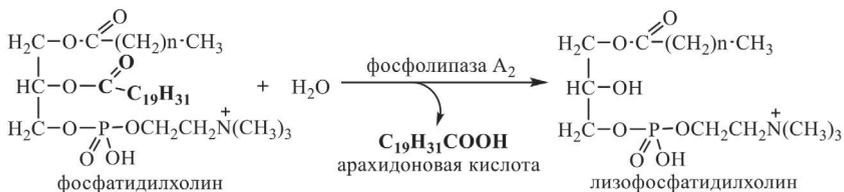
В клетках также присутствуют ядерные рецепторы, связываясь с которыми эйкозаноиды непосредственно воздействуют на транскрипцию генов. Через описанные гормон-рецепторные взаимодействия эйкозаноиды влияют на артериальное давление, состояние кишечника, бронхов, регулируют секрецию воды и натрия почками. Избыточная секреция эйкозаноидов может привести к бронхиальной астме, аллергическим реакциям.

Биосинтез эйкозаноидов из арахидоновой кислоты

Эйкозаноиды животных образуются из арахидоновой кислоты* не в эндокринных железах, а во всех тканях и органах (это тканевые гормоны).

Первый этап: высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточных мембран (активируется гистамином или регуляторными белками):

1. Путь фосфолипазы A₂



Кортикостероиды ингибируют фосфолипазу A₂, тем самым препятствуют высвобождению арахидоновой кислоты из состава мембранных фосфолипидов.

2. Путь фосфолипазы C

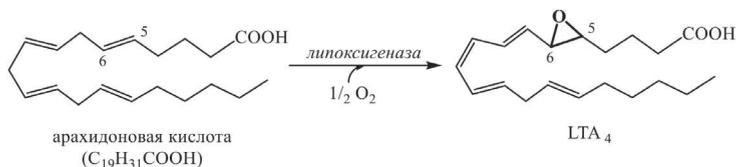
* $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{COOH}$ или $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$
арахидоновая (Δ5,8,11,14-эйкозантаэтраеновая) кислота



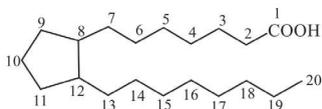
у простагландинов и шестичленный — у тромбоксанов. В боковых цепях простаноидов человека всегда две двойные связи (на это указывают нижние индексы PGH_2 , TXA_2).

Противовоспалительные препараты нестероидной природы (аспирин, индометацин, фенилбутазон) ингибируют циклоксигеназу и синтез простагландинов и тромбоксанов.

2. Липоксигеназный путь (биосинтез лейкотриенов (LT), липоксинов (LX) и гепоксилинов (HX))



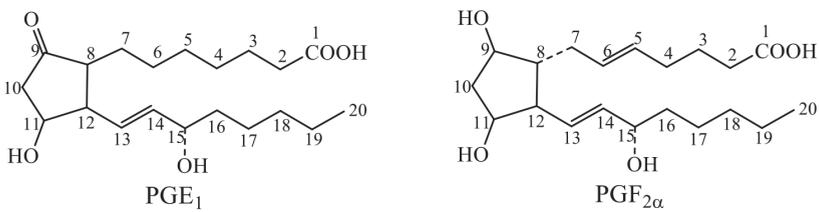
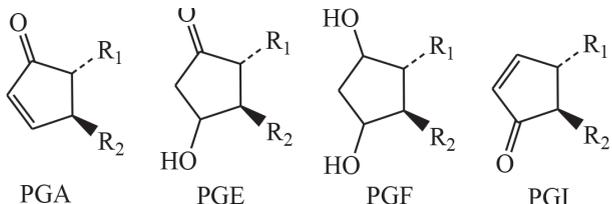
А) Простагландины были выделены в 1936 г. шведом У. Эйлером из секрета простаты, а потом были обнаружены во всех тканях. Родоначальником группы простагландинов является не найденная в природе, но полученная синтетически *простановая* кислота (или *простановая* — [7-(2-октилциклогептил)гептановая] кислота).



В настоящее время известно 10 типов простагландинов (PG): А, В, С, D, Е, F, G, H, I, J, обозначение которых связано часто со способом их выделения. Например, буква Е указывает на то, что данный тип простагландинов был выделен путем экстракции эфиром (от англ. ether). Наиболее распространены шесть природных простагландинов: три из серии Е (PGE_1 , PGE_2 , PGE_3)* и три — из серии F ($\text{PGF}_{1\alpha}$, $\text{PGF}_{2\alpha}$, $\text{PGF}_{3\alpha}$).

* Цифровой подстрочный индекс указывает на число двойных связей в боковой цепи (у животных и человека это 2), а буквами α и β обозначают пространственное расположение заместителей относительно плоскости циклопентанового цикла.

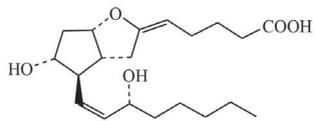




Простагландины синтезируются во всех клетках (кроме эритроцитов и лимфоцитов) и тканях и являются тканевыми гормонами местного действия, регулирующими клеточный метаболизм. Они активируют аденилциклазу (синтез цАМФ), повышая восприимчивость клетки к действию других веществ.

Простагландины стимулируют сокращение гладких мышц и участвуют в запуске механизма родов*, вызывают липолиз, свертывание крови, расширение кровеносных сосудов.

Простагландины ингибируют секрецию желудочного сока, агрегацию тромбоцитов. Главный представитель простаглицлинов — PGI₂ (простаглицлин). В его молекуле между пятичленным циклом и одной из боковых цепей находится циклическая структура:



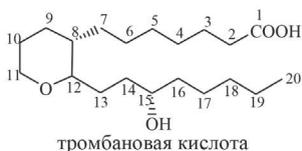
Простагландины применяют для лечения воспалительных процессов, тромбозов и артритов.

* Введение в организм простаглицлинов стимулирует сокращение матки и прерывает беременность.



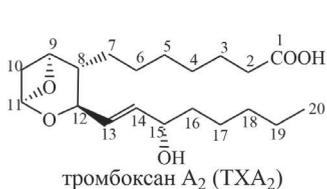
Получают простагландины выделением из животных тканей или синтетическим путем. Например, синтетические аналоги простагландинов Е и F во много раз активнее природных веществ.

Б) Тромбоксаны обнаружены в 70-х гг. XX в. В отличие от простагландинов тромбоксаны синтезируются только в тромбоцитах (отсюда и происходит их название). В основу номенклатуры положена структура гипотетического соединения — тромбановой кислоты:



Тромбоксаны отличает наличие шестичленного тетрагидропиранового (оксанового) цикла. Так же, как и другие эйкозаноиды, тромбоксаны могут содержать различное число двойных связей в боковых цепях.

В зависимости от структуры оксанового кольца различают две группы тромбоксанов: А и В (ТХА и ТХВ). Название связано с их ролью в процессе свертывания крови. Тромбоксан А имеет бициклическую структуру, неустойчивый кислородсодержащий четырехчленный цикл которой легко раскрывается, переходя в более устойчивый, но неактивный тромбоксан В.



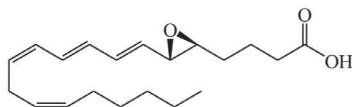
Тромбоксаны сужают сосуды и повышают артериальное давление, активируют агрегацию тромбоцитов, являются медиаторами при вазоспазмах, опухолеобразовании, тромбозах и астме. Концентрация тромбоксанов находится в равновесии с уровнем их антагониста *простациклина*.



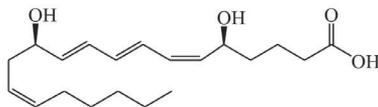
В) Лейкотриены открыты в 1979 г. Б. Самуэльссоном. Наиболее интенсивно они синтезируются в клетках легких, сердца и селезенки в ответ на определённые стимулы. Главным отличием молекул лейкотриенов от простаноидов (простагландинов и тромбоксанов) является отсутствие в молекуле циклической структуры.

Известно шесть типов лейкотриенов: А, В, С, D, Е, F. Их делят на две группы:

— «непептидная» группа (не имеют пептида в своем составе), напр.: LTA_4 , LTB_4 .

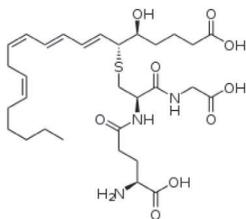


лейкотриен A_4 (LTA_4)

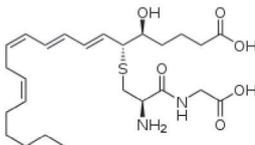


лейкотриен B_4 (LTB_4)

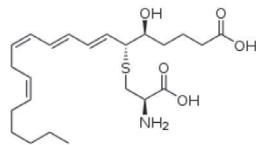
— «пептидная» группа (содержат в боковой цепи пептидные остатки), напр.: LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 .



LTC_4



LTD_4



LTE_4

Непептидные лейкотриены являются медиаторами воспаления и анафилаксии (аллергической реакции немедленного типа, развивающейся в ответ на присутствие аллергена); непептидный лейкотриен LTB_4 проявляет выраженное *лейкотропное* действие — вызывает агрегацию, хемотаксис (направленное движение) и хемокинезис (повышение подвижности) лейкоцитов, а также является активным ионофором для Ca^{2+} ;

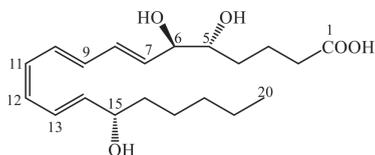
Пептидные лейкотриены оказывают *миотропное* действие (сокращение гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, бронхов, паренхимы легких, кровеносных сосудов). Так, лейко-



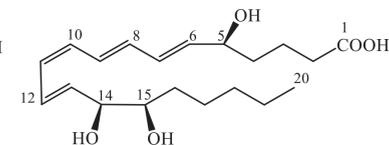
триены C_4 и D_4 вызывают сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей и сосудов и могут вызывать секрецию слизи прямым воздействием на эндотелиальные клетки.

Г) Липоксины образуются в лейкоцитах и быстро разрушаются. Концентрация их в крови в норме очень низкая (10^{-8} - 10^{-6} моль/л).

Липоксины являются мощными медиаторами воспаления (как и лейкотриены), стимуляторами хемотаксиса и агрегации тромбоцитов.

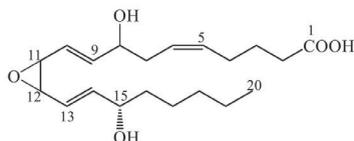


липоксин A_4 (LXA_4)



липоксин B_4 (LXB_4)

Д) Гепоксилыны образуются в лейкоцитах. Они способствуют мобилизации кальция из внутриклеточных депо, регулируют выработку инсулина поджелудочной железой, влияют на проницаемость сосудов, индуцируют передачу возбуждения в нейронах.



гепоксиллин A_3 (HXA_3)

3.10. Применение гормонов

1. В медицине

А) Заместительная терапия заключается в применении гормонов для восполнения их дефицита в организме при гипофункции эндокринных желез. Примеры:

- инсулин — при сахарном диабете;
- тироксин — при гипофункции щитовидной железы;
- соматотропин — при гипофизарной карликовости (лечение карликовости у детей);
- дезоксикортикостерон — для лечения гипокортицизма;



— эстрогенные препараты — при патологических состояниях, связанных с недостаточной функцией яичников, для восстановления нарушенных половых циклов;

— андрогенные препараты — при гипофункции семенников, функциональных нарушениях в половой системе.

Б) Препараты, применяемые для лечения конкретных заболеваний

— глюкокортикоиды (кортизон и его аналоги, напр., преднизолон) — для лечения аллергических и аутоиммунных заболеваний (ревматизм, дерматиты и др.);

— вазопрессин — при несахарном диабете;

— окситоцин — стимуляция родовой деятельности;

— кальцитонин — при остеопорозе, замедленном срастании переломов, парадонтозе;

— паратгормон — при гипокальцемии, обусловленной послеоперационным гипопаратиреозом;

— глюкагон — при гипогликемии;

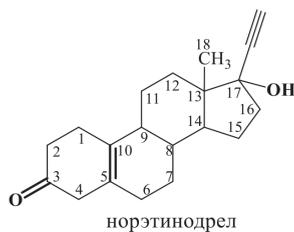
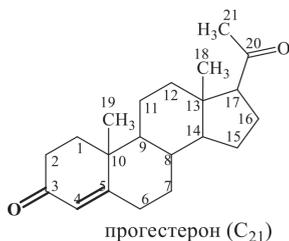
— простагландины E — при гипертонии, бронхиальной астме, язве желудка; простагландины F — для прерывания беременности, стимуляции родов;

— синтетические эстрогены (диэтилстильбэстрол и синэстрол) — для лечения опухолей предстательной железы;

— синтетические аналоги тестостерона (тестостерон-пропионат) — для лечения опухолей молочной железы.

2. Планирование беременности

Для регулирования половой функции применяют синтетические аналоги женских половых гормонов (эстрогенов или прогестинов). Первые синтетические аналоги стероидных гормонов были получены в 1930-х гг.



Среди них был аналог гормона беременности прогестерона — норэтинодрел. На его основе был создан первый гормональный контрацептив эновид (Г. Пинкус, 1960). Женщины получили возможность планировать беременность.

3. Стимулирование спортивных достижений

В качестве допинга наиболее часто применяют два типа гормонов: анаболические стероиды и пептидные гормоны.

А) *Анаболические стероидные гормоны* — это препараты, стимулирующие синтез мышечных белков (рост мышц) после воздействия нагрузок на мышцы (например, нандролон, станозолол, метандростенолон = «метан» = дианабол);



Анаболические стероиды широко применяются не только в силовых видах спорта, но и в боди-билдинге.

Б) *Пептидные гормоны и их производные* — это препараты, повышающие выносливость основных систем организма. Наиболее известны эритропоэтин (ЕРО), соматотропный гормон (СТГ), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) и др.

4. Интенсификация животноводства

Гормоны добавляют в корм скоту, вводят в виде инъекций или имплантируют подкожно. Это приводит к ускорению роста и полового созревания (гормон роста, андрогены), увеличению продукции мяса (гормон роста, стероиды), увеличению удоев, яйценоскости (эстрогены, прогестерон).

3.11. Вопросы и задания для самоконтроля

Вопросы для самоконтроля

1. Дайте определение понятиям «гормон», «эндокринная система».



2. Охарактеризуйте функции гормонов. Каково их место в системе нейро-гуморальной регуляции организма?

3. Каковы принципы классификации гормонов? Какие группы гормонов различают?

4. Приведите примеры гормонов — производных аминокислот.

5. Какие качественные реакции можно провести для доказательства строения гормонов — производных аминокислот?

6. Приведите примеры белково-пептидных гормонов и укажите их функции.

7. Самые короткие пептидные гормоны — это гормоны гипоталамуса. Напишите структурную формулу и уравнение кислотного гидролиза тиролиберина (пироГлу-Гис-Про-NH₂). Какова его функция?

8. На какие группы можно разделить стероидные гормоны? Приведите примеры.

9. Сравните строение и функции молекул тестостерона и эстрадиола.

10. Укажите типы липофильных гормонов. Какие из них являются тканевыми гормонами?

11. Охарактеризуйте свойства гормонов. С чем связана специфичность действия гормонов?

12. Какова функциональная организация гормонов?

13. Охарактеризуйте механизмы действия гормонов на клетки? Какой из них является АТФ-независимым?

14. Опишите принцип работы аденилатциклазной системы.

15. Каковы различия в механизме действия тиреоидных и стероидных гормонов?

16. Охарактеризуйте гипоталамо-гипофизарную систему и её составные части.

17. Каково значение гипоталамо-гипофизарной системы в регуляции синтеза и секреции гормонов?

18. Приведите примеры релизинг-гормонов гипоталамуса. Какова их химическая природа?

19. Какие гормоны поступают из гипоталамуса в заднюю долю гипофиза? Охарактеризуйте их химическую природу и функции.

20. Приведите примеры тропных гормонов гипофиза. Какова их химическая природа? Каковы их функции?



21. В какой железе вырабатывается мелатонин? Какова его химическая природа и функции?

22. Охарактеризуйте структуру и функции гормонов щитовидной железы.

23. Каково строение и значение паратгормона?

24. Секретами какой железы являются гормоны тимозин и тимопэтин? Каково их строение и значение?

25. Приведите примеры периферических желез внутренней и смешанной секреции.

26. В какой железе вырабатывается гормон кальцитонин? Охарактеризуйте его химическую природу и функции.

27. Какой гормон является антагонистом кальцитонина? Какова его химическая природа? Где он образуется?

28. Какова химическая природа и функции гормонов поджелудочной железы?

29. Приведите биохимическую реакцию превращения норадреналина в адреналин. В какой железе они образуются? Каковы их функции?

30. В каких железах образуются стероидные гормоны? На какие группы по строению углеродного скелета их можно разделить?

32. Охарактеризуйте функции кортикостероидов.

33. Какова роль гормонов надпочечников в защите организма от стресса?

34. Какие гормоны стимулируют сперматогенез?

35. Ряд производных тестостерона являются анаболическими стероидными препаратами. Качественные реагенты на эти соединения — уксусный ангидрид и 2,4-динитрофенилгидразин (с первым образуется белый осадок, а со вторым — красный). Приведите схемы этих реакций.

36. После овуляции (выход яйцеклетки из созревшего фолликула) оболочка фолликула превращается в жёлтое тело — временную железу внутренней секреции. Какой гормон она продуцирует и каковы его функции?

37. Дайте определение эйкозаноидам.

38. Перечислите основные группы эйкозаноидов.



39. Сравните отличительные особенности строения простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов.

40. Каковы функции простагландинов?

41. В чём особенность биоактивности подвида простагландинов (Pg I) — простацклинов?

42. Каковы функции тромбоксанов?

43. Каковы биологические функции лейкотриенов?

44. Характерным свойством простагландинов серии E является их способность к дегидратации в PGA в кислой среде или под действием ферментов класса лиаз; образовавшиеся PGA затем в присутствии оснований или ферментов изомераз изомеризуются в PGB, имеющие максимум поглощения при длине волны 237 нм. Эта последовательность реакций превращения PGE в PGB часто используется для идентификации PGE. Приведите схемы реакций. Укажите физиологические эффекты образующихся соединений.

45. Каковы области применения гормонов человека и животных?

Тест для самоконтроля

1. Установите соответствие:

- | | |
|----------------------------|---------------------------------|
| А) Производные аминокислот | 1. Норадреналин и тироксин |
| Б) Пептиды | 2. Соматотропный и тиреотропный |
| В) Белки | 3. Пролактин и инсулин |
| Г) Стероиды | 4. Эстрадиол и кальцитриол |

Ответ: А — ____, Б — ____, В — ____, Г — ____.

2. Какова последовательность событий при цитозольном типе действия гормона?

А) Проникновение гормона через мембрану и взаимодействие с рецептором

Б) Воздействие на синтез ДНК или РНК

В) Изменение функциональной активности клетки

Г) Перенос гормон-рецепторного комплекса в ядро

Ответ: _____



3. Установите соответствие между гормоном и секретирующим его органом:

- | | |
|------------------|---------------------------------|
| А) Адренотропный | 1. Паращитовидная железа |
| Б) Паратгормон | 2. Надпочечники (мозговой слой) |
| В) Тироксин | 3. Надпочечники (кора) |
| Г) Адреналин | 4. Гипофиз |
| Д) Инсулин | 5. Щитовидная железа |
| Е) Альдостерон | 6. Поджелудочная железа |

Ответ: А — ____, Б — ____, В — ____, Г — ____, Д — ____, Е — ____.

4. Выберите свойства гормонов, отличающие их от других биологических регуляторов.

- А) Действуют при очень низких концентрациях.
- Б) Действуют через специфические рецепторы.
- В) Всегда поступают внутрь клетки-мишени из крови.
- Г) Секретируются специализированными эндокринными клетками.
- Д) Обладают относительной стабильностью.

5. Установите соответствие между гормоном и заболеванием, связанным с его недостаточной или избыточной секрецией:

- | | |
|-------------------------|---------------------------|
| А) Адренотропный гормон | 1. Гипергликемия |
| Б) Адреналин | 2. Гипотония |
| В) Глюкагон | 3. Евнухоидизм |
| Г) Андроген | 4. Болезнь Иценко-Кушинга |

6. Расположите перечисленные гормоны в порядке их секреции:

- А) Лютеинизирующий гормон Б) Люлиберин В) Тестостерон

Ответ: _____

7. Выберите верные утверждения:

- А) Содержание атомов йода в тироксине больше, чем в триодтиронине.



Б) Спиртовых групп в молекуле альдостерона больше, чем в молекуле гидрокортизона.

В) Молекулярная масса адреналина больше, чем у норадреналина.

Г) Количество аминокислотных остатков в молекуле инсулина меньше, чем в молекуле паратгормона.

8. Выберите правильные парные сочетания ключевых слов или фрагментов фраз (обозначены буквами А, Б, В, Г, Д) и смысловых завершающих предложений (обозначены цифрами 1–5).

А) Адренокортикотропный гормон. 1) Стимулирует деятельность щитовидной железы

Б) Меланоцитостимулирующий гормон. 2) повышает активность надпочечников в биосинтезе глюкокортикостероидов

В) Паратгормон 3) регулирует содержание ионов кальция, фосфорной и молочной кислот в крови

Г) Тиреотропин 4) обладает анаболическим действием, повышая уровень биосинтеза белков, ДНК, РНК и гликогена

Д) Гормон роста 5) изменяет степень агрегации пигментов в клетке

Ответ: _____

9. Какова последовательность образования метаболитов в процессе биосинтеза стероидов?

А) прегненолон В) прогестерон

Б) холестерин Г) сквален

Ответ: _____

10. Соотнесите типы углеродных скелетов биологически активных стероидов с количеством атомов углерода, входящих в их состав

а) эстран А) C21

б) андростан Б) C27

с) прегнан В) C18

д) холестан Г) C19

Ответ: _____



4. РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Органическая химия. Книга 2. Специальный курс / Тюкавкина Н. А., Зурабян С. Э., Белобородов В. Л. М.: Дрофа. 2008. — 592 с.
2. *Нельсон Д., Кокс М.* Основы биохимии Ленинджера: в 3-х т. Т. 2: Биоэнергетика и метаболизм. М.: Лаборатория знаний, 2020. — 640 с.
3. *Солдатенков А. Т., Ань Ле Туан, Хиеу Чыонг Хонг, Никитина Е. В., Аларкон Х. Р., Мамырбекова-Бекро Ж. А.* Природные биологически активные вещества. Прикладная органическая химия / под ред. А. Т. Солдатенкова. Ханой: Изд-во «Знания», 2016. — 376 с.
4. *Яковлева О. В., Яковлев А. В.* Аденилатциклазная и гуанилатциклазная системы внутриклеточных вторичных посредников. Уч. пособие. Казань: Изд-во КГУ, 2009. — 48 с.
5. *Коваленко Л. В.* Биохимические основы химии биологически активных веществ: учебное пособие. М.: Лаборатория знаний, 2017. — 229 с.
6. *Коваленко Л. В.* Биохимические основы химии биологически активных веществ. — 2-е изд. (эл.). М.: Бином; Лаборатория знаний, 2012. — 229 с. Режим доступа: http://e.lanbook.com/books/element.php?pl1_id=3160
7. *Галкина И. В.* Основы химии биологически активных веществ: учебное пособие для вузов [Электронный ресурс]. — 2009 [2006] Режим доступа: http://kpfu.ru/staff_files/F301281106/Medicinal.Chemistry._view_only.version_.pdf
8. *Земляков А. Е., Курьянов В. О.* Структура и свойства биомолекул. Симферополь: ТНУ, 2010. — 298 с. Режим доступа: <https://lifelib.info/biochemistry/biomolecule/index.html>
9. *Верин В. К., Иванов В. В.* Гормоны и их эффекты: справочник. СПб.: ООО «Изд-во Фолиант», 2012. — 136 с.
10. *Новикова Т. А., Остроглядов Е. С., Ефремова И. Е.* Липиды: учебное пособие. СПб.: Изд-во РГПУ им. А. И. Герцена, 2013. — 55 с.
11. Группа ВКонтакте «Биохимия в РГПУ»: <http://vk.com/im#/club6696990>



Евгений Сергеевич Остроглядов
Тамара Александровна Новикова
Ирина Евгеньевна Ефремова

ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Учебное пособие

Публикуется в авторской редакции

Корректурa *Л. Г. Савельевой*
Верстка *М. Г. Столяровой*

Подписано в печать 07.09.2021. Формат $60 \times 84^{1/16}$.
6,5 печ. л. Тираж 40 экз. Печать офсетная. Бумага офсетная.
Заказ № 282к

Издательство РГПУ им. А. И. Герцена.
191186, Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, 48

Типография РГПУ им. А. И. Герцена. 191186,
Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, 48

