

Гормоны

Составлено старшим преподавателем кафедры Химии
Института Пищевых Производств Стутко О.В.
По «Биологическая химия» Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин,
под редакцией академика АМН СССР С.С. Дебова
Москва, «Медицина», 1990

ОБЩЕЕ ПОНЯТИЕ О ГОРМОНАХ

В 1849 году немецкий физиолог и зоолог Арнольд Адольф Бертольд впервые осуществил опыт, результаты которого показали, что последствия кастрации можно устранить путем пересадки семенников.

В 1855 году английский врач Томас Аддисон установил, что разрушение надпочечников является причиной возникновения бронзовой (аддисоновой) болезни.

К концу XIX века было установлено ещё несколько случаев мощного воздействия на организм веществ, продуцируемых в тех или иных органах и тканях, главным образом в железах внутренней секреции.

ОБЩЕЕ ПОНЯТИЕ О ГОРМОНАХ

Это дало основание профессору Лондонского Университета Эрнесту Генри Старлингу в 1905 году предложить термин **ГОРМОН** (от гоеческого ὄρμω — возбуждаю) для обозначения химических веществ, вырабатываемых железами внутренней секреции и оказывающих сильнейшее влияние на процессы обмена веществ и функционирование органов и тканей.

Позже выяснилось, что вещества с аналогичной функцией образуются и вне желез внутренней секреции.

ОБЩЕЕ ПОНЯТИЕ О ГОРМОНАХ

Гормоны интегрируют обмен веществ, то есть регулируют соподчинённость и взаимосвязь разнообразных химических реакций в различных органах и тканях и организме в целом. Само возникновение гормонов в процессе эволюции живой материи связано с дифференциацией её, с образованием тканей и органов, деятельность которых должна быть тонко координирована. В свою очередь, деятельность желёз внутренней секреции, продуцирующих гормоны, находится под контролем центральной нервной системы. Классическим примером этого служит гипофиз – железа внутренней секреции, являющаяся непосредственно составной частью мозга.

Учение о гормонах выделено в самостоятельную науку – **эндокринологию**. Современная эндокринология изучает химическую структуру гормонов, образующихся в железах внутренней секреции, зависимость между структурой и функцией гормонов, молекулярные механизмы действия, а также физиологию и патологию эндокринной системы. В нашей стране главным научным учреждением, объединяющим исследования по этим проблемам, является Эндокринологический научный центр РАМН.

ОБЩЕЕ ПОНЯТИЕ О ГОРМОНАХ

Гормоны относятся к биологически активным веществам, определяющим в известной степени состояние физиологических функций целостного организма, макро- и микроструктуру органов и тканей и скорость протекания биохимических процессов. Таким образом, **гормоны – вещества органической природы, вырабатывающиеся в специализированных клетках желез внутренней секреции, поступающие в кровь и оказывающие регулирующее влияние на обмен веществ и физиологические функции.** В это определение необходимо внести соответствующие коррективы в связи с обнаружением типичных гормонов млекопитающих у одноклеточных (например, инсулин у микроорганизмов) или возможностью синтеза гормонов соматическими клетками в культуре ткани (например, лимфоцитами под действием факторов роста).

ОБЩЕЕ ПОНЯТИЕ О ГОРМОНАХ

Одной из удивительных особенностей живых организмов является их способность сохранять постоянство внутренней среды – **гомеостаз** – при помощи механизмов саморегуляции, в которых одно из главных мест принадлежит гормонам. У высших животных координированное протекание всех биологических процессов не только в целостном организме, но и в микропространстве отдельной клетки и даже в отдельном субклеточном образовании (митохондрии, микросомы) определяется нейрогуморальными механизмами, сложившимися в процессе эволюции. При помощи этих механизмов организм воспринимает разнообразные сигналы об изменениях в окружающей и внутренней средах и тонко регулирует интенсивность процессов обмена. В регуляции этих процессов, в осуществлении последовательности протекания множества реакций гормоны занимают промежуточное звено между нервной системой и действием ферментов, которые непосредственно регулируют скорость обмена веществ.

ОБЩЕЕ ПОНЯТИЕ О ГОРМОНАХ

Гормоны вызывают:

- либо быструю (срочную) ответную реакцию, повышая активность преобразованных, имеющихся в тканях ферментов (это свойственно гормонам пептидной и белковой природы),
- либо, медленную реакцию, связанную с синтезом ферментов de novo (это более характерно, например, для стероидных гормонов).

Стероидные гормоны оказывают влияние на генетический аппарат клетки, вызывая синтез соответствующей мРНК, которая, поступив в рибосому, служит матрицей для синтеза молекулы белка – фермента. Другие гормоны (имеющие белковую природу) опосредованно через фосфорилирование негистоновых белков могут оказывать влияние на гены, контролируя тем самым скорость синтеза соответствующих ферментов. Любые нарушения синтеза или распада гормонов, вызванные разнообразными причинными факторами, приводят к изменению нормального синтеза ферментов и соответственно к нарушению метаболизма.

ОБЩЕЕ ПОНЯТИЕ О ГОРМОНАХ

К настоящему времени открыто более сотни различных веществ, наделенных гормональной активностью, синтезирующихся в железах внутренней секреции и регулирующих процессы обмена веществ. Установлены специфические особенности биологического действия гормонов:

- а) гормоны проявляют свое биологическое действие в ничтожно малых концентрациях (от 10^{-6} до 10^{-12} М);
- б) гормональный эффект реализуется через белковые рецепторы и внутриклеточные вторичные посредники (мессенджеры);
- в) не являясь ни ферментами, ни коферментами, гормоны в то же время осуществляют свое действие путем увеличения скорости синтеза ферментов *de novo* или изменения скорости ферментативного катализа;
- г) действие гормонов в целостном организме определяется в известной степени контролирующим влиянием ЦНС;
- д) железы внутренней секреции и продуцируемые ими гормоны составляют единую систему, тесно связанную при помощи механизмов прямой и обратной связей.

ОБЩЕЕ ПОНЯТИЕ О ГОРМОНАХ

Под влиянием разнообразных внешних и внутренних раздражителей возникают импульсы в специализированных, весьма чувствительных рецепторах. Импульсы затем поступают в ЦНС, оттуда в гипоталамус, где синтезируются первые биологически активные гормональные вещества, оказывающие «дистантное» действие,— так называемые рилизинг-факторы. Особенностью рилизинг-факторов является то, что они не поступают в общий ток крови, а через порталную систему сосудов достигают специфических клеток гипофиза, при этом стимулируют (или тормозят) биосинтез и выделение тропных гормонов гипофиза, которые с током крови достигают соответствующей эндокринной железы и способствуют выработке необходимого гормона. Этот гормон затем оказывает действие на специализированные органы и ткани (органы-мишени), вызывая соответствующие химические и физиологические ответные реакции целостного организма.

ОБЩЕЕ ПОНЯТИЕ О ГОРМОНАХ

Действие гормонов на внутриклеточный обмен осуществляется через так называемые гормональные рецепторы, под которыми понимают химические структуры соответствующих тканей-мишеней, содержащие высокоспецифические участки (углеводные фрагменты гликопротеинов и ганглиозидов) для связывания гормонов. Результатом подобного связывания является инициация рецепторами специфических биохимических реакций, обеспечивающих реализацию конечного эффекта соответствующего гормона. Рецепторы гормонов белковой и пептидной природы расположены на наружной поверхности клетки (на плазматической мембране), а рецепторы гормонов стероидной природы – в ядре. Общим признаком всех рецепторов независимо от локализации является наличие строго пространственного и структурного соответствия между рецептором и соответствующим гормоном.

НОМЕНКЛАТУРА И КЛАССИФИКАЦИЯ ГОРМОНОВ

Химическая природа почти всех известных гормонов выяснена в деталях, однако до настоящего времени не разработаны общие принципы их номенклатуры. Химические наименования многих гормонов точно отражают их химическую структуру и очень громоздки. Поэтому чаще применяются тривиальные названия гормонов. Принятая номенклатура указывает на источник гормона (например, инсулин – от лат. *insula* – островок) или отражает его функцию (например, пролактин, вазопрессин). Для некоторых гормонов гипофиза (например, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего), а также для всех гипоталамических гормонов разработаны новые рабочие названия.

НОМЕНКЛАТУРА И КЛАССИФИКАЦИЯ ГОРМОНОВ

Аналогичен подход и к классификации гормонов.

Гормоны классифицируют в зависимости от места их природного синтеза:

- гормоны гипоталамуса,*
- гормоны гипофиза,*
- гормоны щитовидной железы,*
- гормоны надпочечников,*
- гормоны поджелудочной железы,*
- гормоны половых желез,*
- гормоны зобной железы и др.*

Однако подобная анатомическая классификация недостаточно совершенна, поскольку некоторые гормоны или синтезируются не в тех железах внутренней секреции, из которых они секретруются в кровь, или синтезируются и в других железах и т.д.

С учетом этих обстоятельств были предприняты попытки создания современной классификации гормонов, основанной на их химической природе. Различают три группы истинных гормонов:

- 1) пептидные и белковые гормоны,
- 2) гормоны – производные аминокислот,
- 3) гормоны стероидной природы.
- 4) *четвертую группу составляют эйкозаноиды – гормоноподобные вещества, оказывающие местное действие.*

Пептидные и белковые гормоны включают от 3 до 250 и более аминокислотных остатков. Это гормоны гипоталамуса и гипофиза, а также гормоны поджелудочной железы. Гормоны – производные аминокислот в основном представлены производными аминокислоты тирозина. Это низкомолекулярные соединения адреналин и норадреналин, синтезирующиеся в мозговом веществе надпочечников, и гормоны щитовидной железы. Гормоны 1-й и 2-й групп хорошо растворимы в воде.

НОМЕНКЛАТУРА И КЛАССИФИКАЦИЯ ГОРМОНОВ

Гормоны стероидной природы представлены жирорастворимыми гормонами коркового вещества надпочечников (кортикостероиды), половыми гормонами (эстрогены и андрогены), а также гормональной формой витамина D.

Эйкозаноиды, являющиеся производными полиненасыщенной жирной кислоты (арахидоновой), представлены тремя подклассами соединений:

- простагландины,
- тромбоксаны,
- лейкотриены.

Эти нерастворимые в воде и нестабильные соединения оказывают свое действие на клетки, находящиеся вблизи их места синтеза.

Классификация сигнальных веществ (химических посредников) (по П. Карльсону)

Химическая природа	Происхождение				
	Нервные клетки ¹	Нейросекреторные клетки	Клетки эндокринных желез	Диффузные клетки	Иные клетки ²
Амины, аминокислоты	Ацетилхолин Норадреналин Дофамин Глутамат 4-Аминобутират		Тироксин Мелатонин (N-ацетил-5-мет-окситриптамин)		Гистамин Серотонин
Пептиды	Вещество Р Эндорфины Энкефалины	Окситоцин Вазопрессин Соматостатин Гипоталамические рилизинг-факторы	Инсулин Глюкагон Паратирин (паратгормон) Кортикотропин. Кальцитонин	Гастрин Секретин Панкреозимин Желудочные ингибирующие пептиды	Кинины Ангиотензин
Белки			Пролактин Соматотропин Тиротропин Гонадотропины		
Стероиды и родственные соединения			Альдостерон Кортизол Половые гормоны Экдистероиды Ювенильные гормоны		Простагландины

¹ Вещества, перечисленные здесь, являются главным образом нейротрансмиттерами и нейромодуляторами.

² Вещества, упомянутые в этом столбце, часто называют медиаторами.

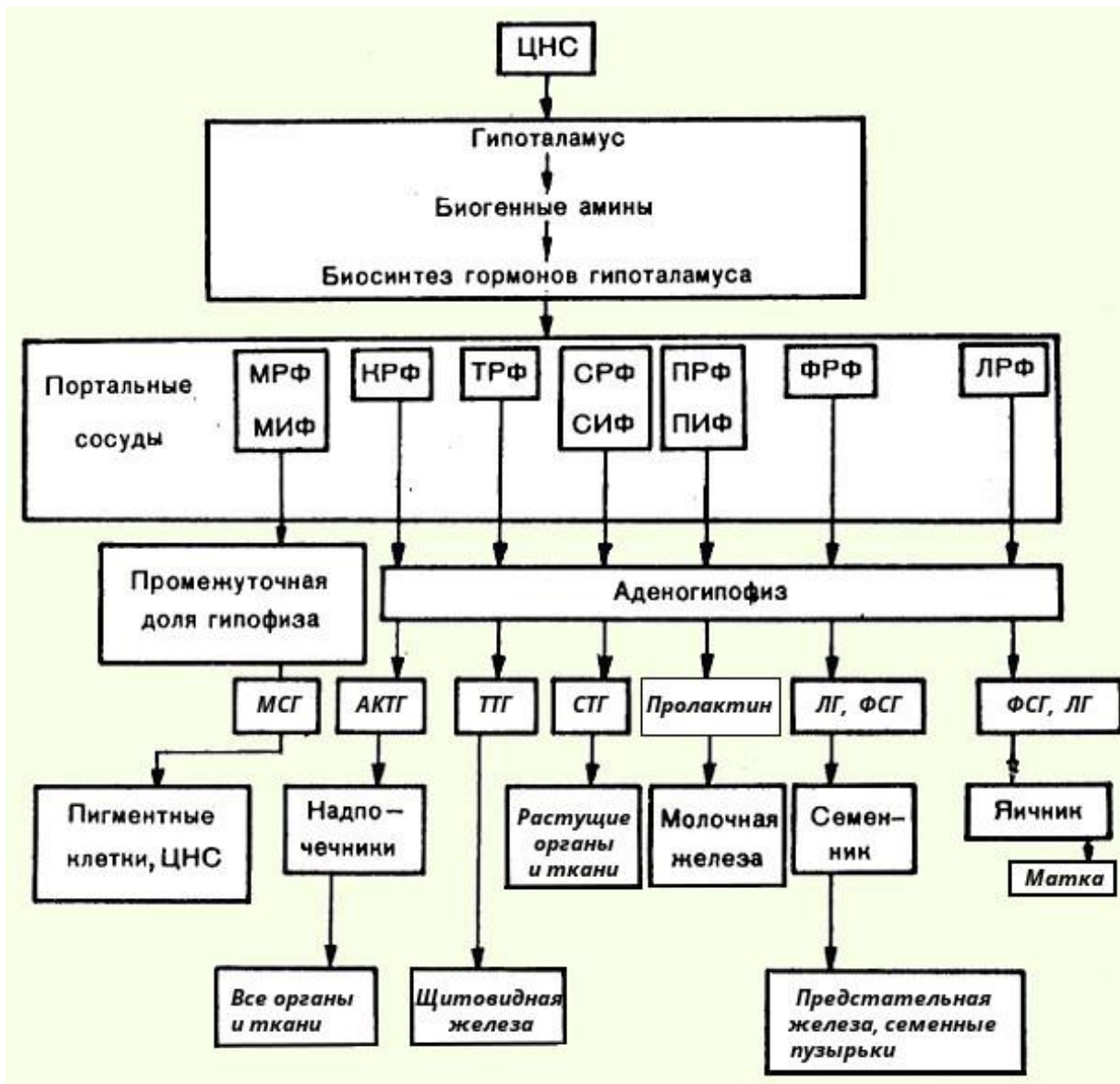
Рассмотрим химическое строение, функции и пути биосинтеза и распада основных классов гормонов, подразделяющихся на отдельные группы в соответствии с классификацией, в основе которой лежит химическая природа гормонов.

ГОРМОНЫ ГИПОТАЛАМУСА

Гипоталамус служит местом непосредственного взаимодействия высших отделов ЦНС и эндокринной системы. Это взаимодействие осуществляется гуморальными факторами – гормональными веществами с чрезвычайно высокой биологической активностью. Вещества эти образуются в нервных клетках гипоталамуса, откуда по системе портальных капилляров достигают гипофиза и регулируют секрецию гипофизарных гормонов, точнее их освобождение (возможно, и биосинтез). Эти вещества получили сначала наименование нейрого르몬ов, а затем релизинг-факторов (от англ. release – освобождать), или либеринов. Вещества с противоположным действием, т.е. угнетающие освобождение (и, возможно, биосинтез) гипофизарных гормонов, стали называть ингибирующими факторами, или статинами.

Гормонам гипоталамуса принадлежит ключевая роль в физиологической системе гормональной регуляции многосторонних биологических функций отдельных органов, тканей и целостного организма.

ГОРМОНЫ ГИПОТАЛАМУСА



ГОРМОНЫ ГИПОТАЛАМУСА

В гипоталамусе открыто 7 стимуляторов (либерины) и 3 ингибитора (статины) секреции гормонов гипофиза, а именно:

- кортиколиберин,
- тиролиберин,
- люлиберин,
- фоллилиберин,
- соматолиберин,
- пролактолиберин,
- меланолиберин,
- соматостатин,
- Пролактостатин,
- меланостатин.

В чистом виде выделено 5 гормонов, для которых установлена первичная структура, подтвержденная химическим синтезом.

Гормонов гипоталамуса в исходной ткани содержится чрезвычайно мало. Так, для выделения всего 1 мг тиролиберина потребовалось переработать 7 т гипоталамусов, полученных от 5 млн. овец.

ГОРМОНЫ ГИПОТАЛАМУСА

Не все гормоны гипоталамуса строго специфичны в отношении одного какого-либо гипофизарного гормона. В частности, для тиролиберина показана способность освобождать, помимо тиротропина, также пролактин, а для люлиберина, помимо лютеинизирующего гормона, – также фолликулостимулирующий гормон.

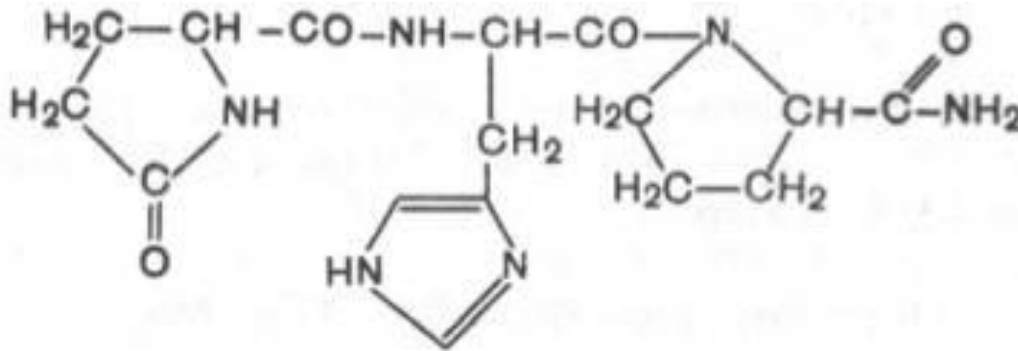
Гипоталамические гормоны не имеют твердо установленных наименований. Рекомендуется к первой части названия гормона гипофиза добавлять окончание «либерин»; например, «тиролиберин» означает гормон гипоталамуса, стимулирующий освобождение (и, возможно, синтез) тиротропина - соответствующего гормона гипофиза. Аналогичным образом образуют названия факторов гипоталамуса, ингибирующих освобождение (и, возможно, синтез) тропных гормонов гипофиза, - добавляют окончание «статин». Например, «соматостатин» означает гипоталамический пептид, ингибирующий освобождение (или синтез) гормона роста гипофиза – соматотропина.

Гипоталамические гормоны, контролирующие освобождение гормонов гипофиза

Старое название	Принятые сокращения	Рекомендуемое название
Кортикотропин-рилизинг-фактор	КРФ	Кортиколиберин
Тиротропин-рилизинг-фактор	ТРФ	Тиролиберин
Гонадотропин-рилизинг-фактор	ГРФ	Гонадолиберин
Рилизинг-фактор фолликулостимулирующего гормона	ФРФ ФСГ-РФ	Фоллилиберин
Соматотропин-рилизинг-фактор	СРФ	Соматолиберин
Соматотропинингибирующий-фактор	СИФ	Соматостатин
Пролактин-рилизинг-фактор	ПРФ	Пролактолиберин
Пролактинингибирующий-фактор	ПИФ	Пролактостатин
Меланотропин-рилизинг-фактор	МРФ	Меланолиберин
Меланотропинингибирующий-фактор	МИФ	Меланостатин

По химическому строению все гормоны гипоталамуса являются низкомолекулярными пептидами, так называемыми олигопептидами необычного строения. Приводим полученные к 1990 году данные о химической природе шести из известных 10 гормонов гипоталамуса.

1. **Тиролиберин** (Пиро-Глу-Гис-Про-NH₂):

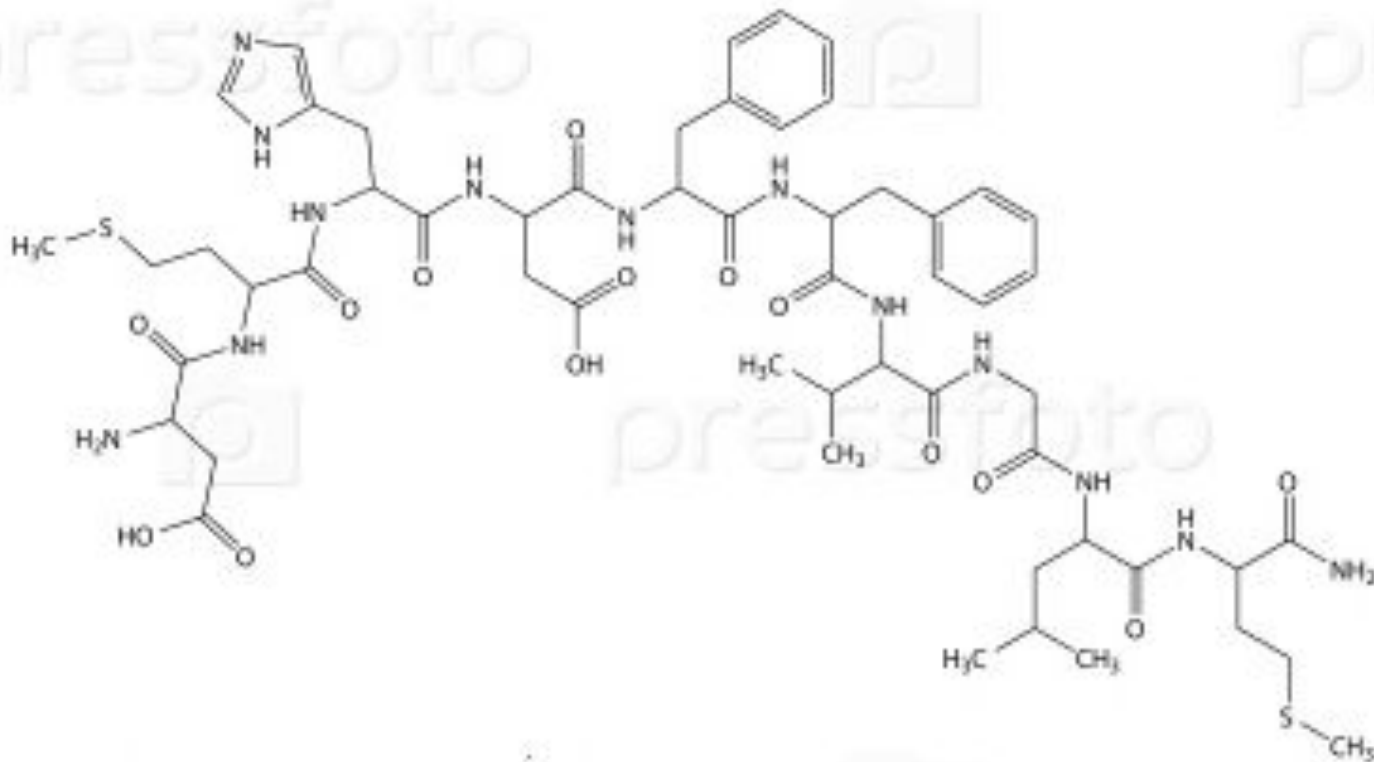


Тиролиберин представлен трипептидом, состоящим из пироглутаминовой (циклической) кислоты, гистидина и пролинамида, соединенных пептидными связями. В отличие от классических пептидов он не содержит свободных NH₂- и COOH-групп у N- и C-концевых аминокислот.

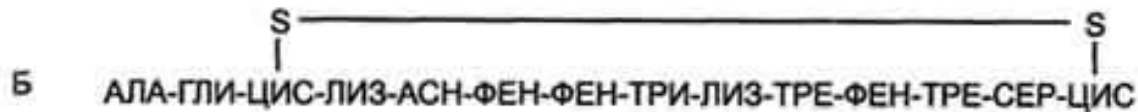
ГОРМОНЫ ГИПОТАЛАМУСА

2. **Гонадолиберин** является декапептидом, состоящим из 10 аминокислот в последовательности:

Пиро-Глу-Гис-Трп-Сер-Тир-Гли-Лей-Арг-Про-Гли-NH₂
Концевая С-аминокислота представлена глицинамидом.



3. **Соматостатин** является циклическим тетрадекапептидом (состоит из 14 аминокислотных остатков):

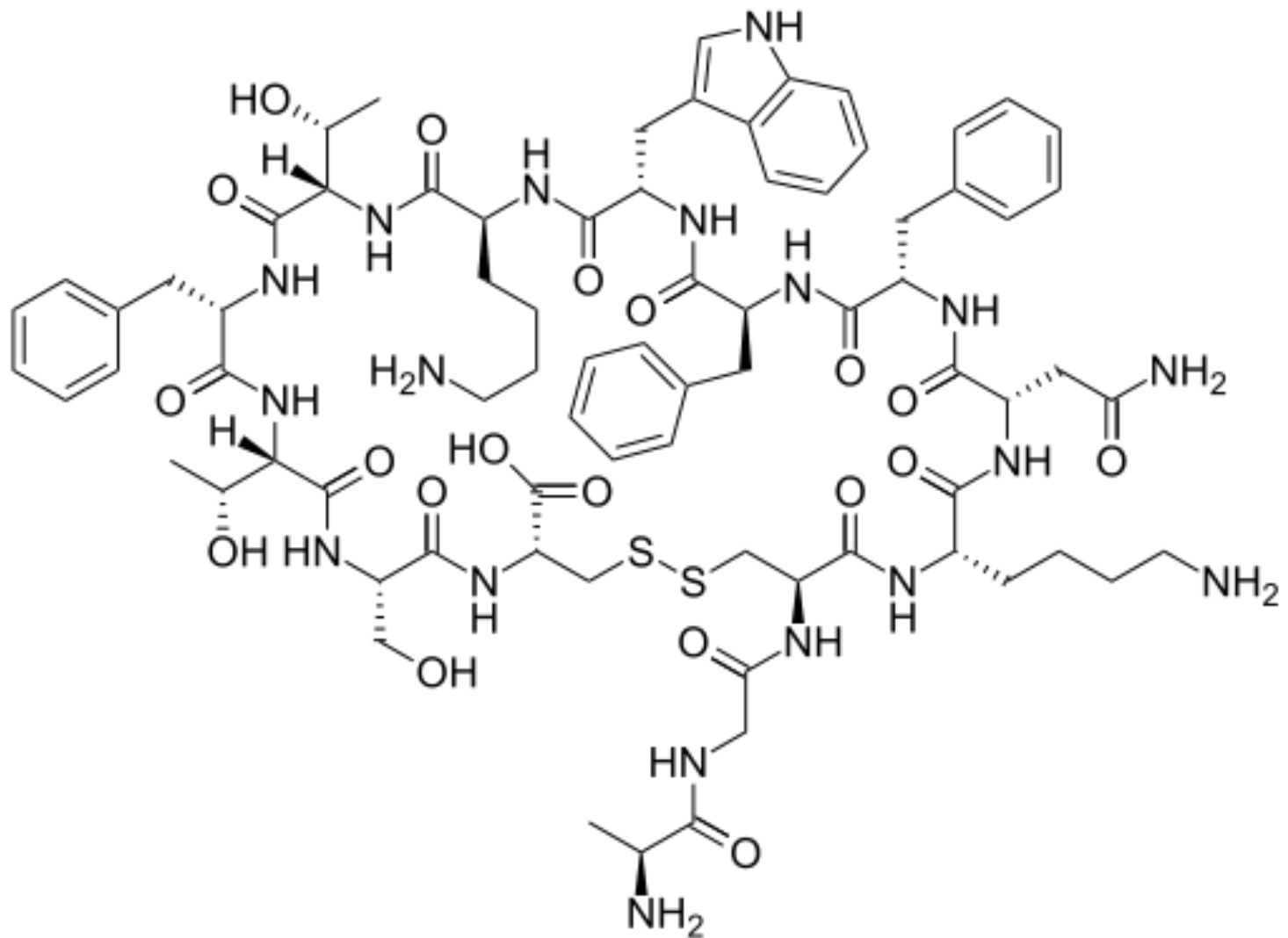


Отличается этот гормон от двух предыдущих, помимо циклической структуры, тем, что не содержит на N-конце пироглутаминовой кислоты: дисульфидная связь образуется между двумя остатками цистеина в 3-м и 14-м положениях. Синтетический линейный аналог соматостатина также наделен аналогичной биологической активностью.

Помимо гипоталамуса, соматостатин продуцируется нейронами центральной и периферической нервных систем, а также синтезируется в S-клетках панкреатических островков (островков Лангерганса) в поджелудочной железе и клетках кишечника.

Он оказывает широкий спектр биологического действия; в частности, ингибирующее действие на синтез гормона роста в аденогипофизе, а также прямое тормозящее действие его на биосинтез инсулина и глюкогона в β - и α -клетках островков Лангерганса.

ГОРМОНЫ ГИПОТАЛАМУСА. Соматостатин



4. **Соматолиберин** выделен из природных источников. Он представлен 44 аминокислотными остатками с полностью раскрытой последовательностью. Биологической активностью соматолиберина наделен химически синтезированный декапептид:

Н-Вал–Гис–Лей–Сер–Ала–Глу–Глн–Лиз–Глу–Ала-ОН.

Этот декапептид стимулирует синтез и секрецию гормона роста гипофиза соматотропина.

5. **Меланолиберин**, химическая структура которого (аналогична структуре открытого кольца гормона окситоцина без трипептидной боковой цепи), имеет следующее строение:

Н-Цис–Тир–Иле–Глн–Асн–Цис-ОН.

6. **Меланостатин** (меланотропинингибирующий фактор) представлен или трипептидом:

Пиро-Глу-Лей-Гли-NH₂,

или пентапептидом со следующей последовательностью:

Пиро-Глу-Гис-Фен-Арг-Гли-NH₂.

Меланолиберин оказывает стимулирующее действие, а меланостатин, напротив, ингибирующее действие на синтез и секрецию меланотропина в передней доле гипофиза.

Помимо перечисленных гипоталамических гормонов, интенсивно изучалась химическая природа другого гормона – **кортиколиберина**. Активные препараты его были выделены как из ткани гипоталамуса, так и из задней доли гипофиза, которая может служить депо гормона для вазопрессина и окситоцина. Выделен состоящий из 41 аминокислоты с выясненной последовательностью кортиколиберин из гипоталамуса овцы.

Местом синтеза гипоталамических гормонов, являются нервные окончания – синапсосомы гипоталамуса, поскольку именно там отмечена наибольшая концентрация гормонов и биогенных аминов. Последние рассматриваются наряду с гормонами периферических желез внутренней секреции, действующих по принципу обратной связи, в качестве основных регуляторов секреции и синтеза гормонов гипоталамуса.

ГОРМОНЫ ГИПОТАЛАМУСА

Гипоталамические гормоны непосредственно влияют на секрецию (точнее, освобождение) «готовых» гормонов и биосинтез этих гормонов *de novo*. Доказано, что цАМФ участвует в передаче гормонального сигнала. Гормоны гипоталамуса связываются со специфическими аденогипофизарными рецепторами в плазматических мембранах клеток гипофиза, с которыми, после чего через систему аденилатциклазы и мембранных комплексов Ca^{2+} -АТФ и Mg^{2+} -АТФ освобождаются ионы Ca^{2+} и цАМФ; последний действует как на освобождение, так и на синтез соответствующего гормона гипофиза путем активирования протеинкиназы.

ГОРМОНЫ ГИПОФИЗА

В гипофизе синтезируется ряд биологически активных гормонов белковой и пептидной природы, оказывающих стимулирующий эффект на различные физиологические и биохимические процессы в тканях-мишенях. В зависимости от места синтеза различают гормоны передней, задней и промежуточной долей гипофиза. В передней доле вырабатываются в основном белковые и полипептидные гормоны, называемые тропными гормонами, или тропинами, вследствие их стимулирующего действия на ряд других эндокринных желез.

ГОРМОНЫ ГИПОФИЗА

Гормоны гипофиза и основные клинические синдромы, развивающиеся при нарушении их секреции

Гормон	Молекулярная масса	Основные клинические синдромы	
		при избытке гормона	при недостаточности гормона
Гормоны передней доли гипофиза			
Гормон роста	21500	Акромегалия (чрезмерный рост)	Карликовость (низкорослость)
Кортикотропин (АКТГ)	4500	Синдром Иценко-Кушинга	Вторичная гиподисфункция коры надпочечников
Тиротропин	28000	Гипертиреоз	Вторичный гипотиреоз
Пролактин	23500	Аменорея, бесплодие, галакторея	Отсутствие лактации
Фолликулостимулирующий гормон (фоллиотропин)	34000	Преждевременное половое созревание	Вторичная гиподисфункция половых желез; бесплодие
Лютеинизирующий гормон (лютропин)	28500	То же	То же
Липотропин	11800	Истощение	Ожирение
Гормоны задней доли гипофиза			
Вазопрессин	1070	—	Несахарный диабет
Окситоцин	1070	—	—

ГОРМОНЫ ГИПОФИЗА

Из ткани мозга животных было выделено более 50 пептидов, получивших название нейропептидов и определяющих поведенческие реакции. Эти вещества влияют на некоторые формы поведения, процессы обучения и запоминания, регулируют сон и снимают боль. Так, β -эндорфин (состоит из 31-го аминокислотного остатка) оказался почти в 30 раз активнее морфина в качестве обезболивающего средства. Ряд других пептидов оказывает снотворное действие, а 16-членный пептид, вызывающий у крыс страх темноты, был назван скотофобином. Полипептид амелетин, наоборот, отучает крыс бояться резкого звука электрического звонка.

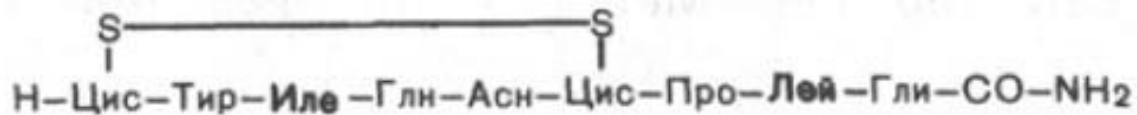
Далее приводятся данные о структуре и функциях важнейших гормонов гипофиза и других желез внутренней секреции, имеющих белковую и пептидную природу.

Вазопрессин и окситоцин

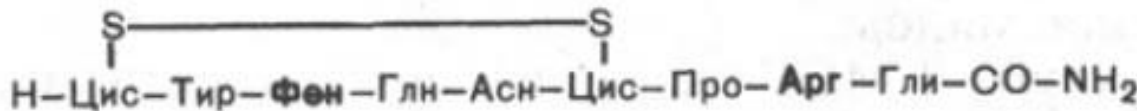
Гормоны вазопрессин и окситоцин синтезируются рибосомальным путем, причем одновременно в гипоталамусе синтезируются 3 белка: нейрофизин I, II и III, функция которых заключается в нековалентном связывании окситоцина и вазопрессина и транспорте этих гормонов в нейросекреторные гранулы гипоталамуса. Далее в виде комплексов нейрофизин–гормон они мигрируют вдоль аксона и достигают задней доли гипофиза, где откладываются про запас; после диссоциации комплекса свободный гормон секретруется в кровь. Нейрофизины также выделены в чистом виде, и выяснена первичная структура двух из них (92 из 97 аминокислотных остатков соответственно); это богатые цистеином белки, содержащие по семь дисульфидных связей.

Вазопрессин и окситоцин

Химическое строение обоих гормонов было расшифровано классическими работами американского биохимика Винсента дю Виньо и сотрудниками кафедры биохимии в медицинской школе при университете Дж. Вашингтона, впервые выделивших эти гормоны из задней доли гипофиза и осуществивших их химический синтез. Оба гормона представляют собой нонапептиды следующего строения:



Окситоцин



Вазопрессин

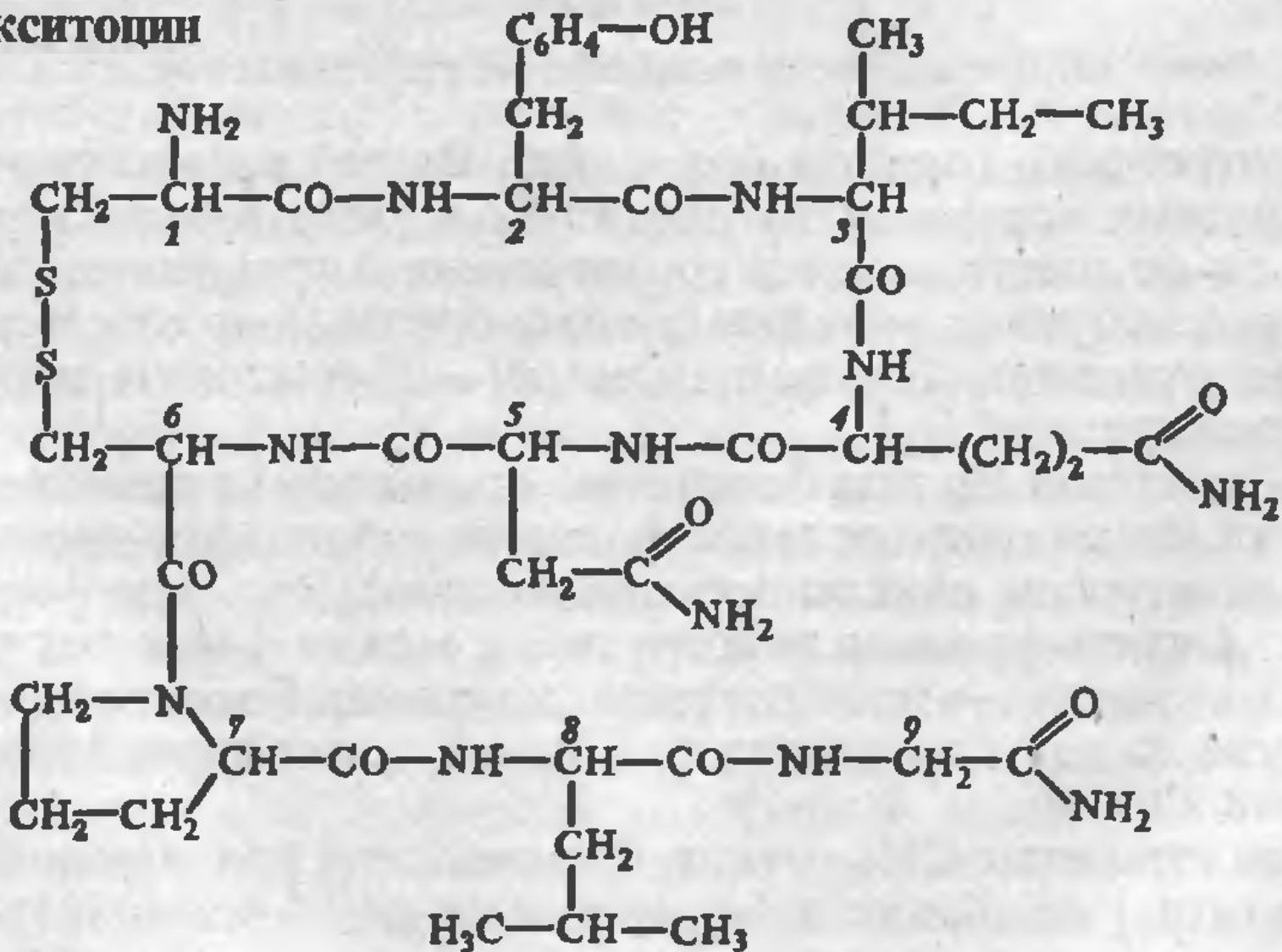
Вазопрессин и окситоцин

Вазопрессин отличается от окситоцина двумя аминокислотами: он содержит в положении 3 от N-конца фенилаланин вместо изолейцина и в положении 8 – аргенин вместо лейцина. Указанная последовательность 9 аминокислот характерна для вазопрессина человека, обезьяны, лошади, крупного рогатого скота, овцы и собаки. В молекуле вазопрессина из гипофиза свиньи вместо аргинина в положении 8 содержится лизин, отсюда название «лизин-вазопрессин». У всех позвоночных, за исключением млекопитающих, идентифицирован, кроме того, вазотоцин. Этот гормон, состоящий из кольца с S—S мостиком окситоцина и боковой цепью вазопрессина, был синтезирован химически В. дю Виньо задолго до выделения природного гормона. Высказано предположение, что эволюционно все нейрогипофизарные гормоны произошли от одного общего предшественника, а именно аргининвазотоцина, из которого путем одиночных мутаций триплетов генов образовались модифицированные гормоны.

Основной биологический эффект окситоцина у млекопитающих связан со стимуляцией сокращения гладких мышц матки при родах и мышечных волокон вокруг альвеол молочных желез, что вызывает секрецию молока.

Окситоцин синтезирован, создано также много его изомеров и аналогов. Изучение их свойств позволило детально выяснить значение каждого аминокислотного остатка и их сочетаний для функциональной активности гормона. Оказалось, что размыкание дисульфидного мостика в молекуле сопровождается полной инактивацией гормона. Важнейшее значение для биологического действия окситоцина имеет остаток амидированной аспарагиновой кислоты.

Окситоцин

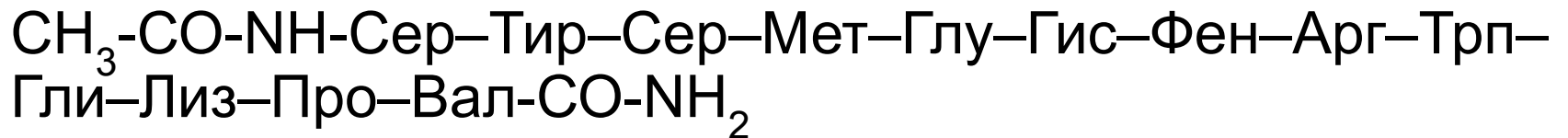


Вазопрессин стимулирует сокращение гладких мышечных волокон сосудов, оказывая сильное вазопрессорное действие, однако основная роль его в организме сводится к регуляции водного обмена, откуда его второе название антидиуретического гормона. В небольших концентрациях (0,2 нг на 1 кг массы тела) вазопрессин оказывает мощное антидиуретическое действие – стимулирует обратный ток воды через мембраны почечных канальцев. В норме он контролирует осмотическое давление плазмы крови и водный баланс организма человека. При патологии, в частности атрофии задней доли гипофиза, развивается **несахарный диабет** – заболевание, характеризующееся выделением чрезвычайно больших количеств жидкости с мочой. При этом нарушен обратный процесс всасывания воды в канальцах почек.

Относительно механизма действия нейрогипофизарных гормонов известно, что гормональные эффекты, в частности вазопрессина, реализуются через аденилатциклазную систему.

Меланоцитстимулирующие гормоны (МСГ, меланотропины)

Меланотропины синтезируются и секретируются в кровь промежуточной долей гипофиза. Выделены и расшифрованы первичные структуры двух типов гормонов – α - и β -меланоцитстимулирующие гормоны (α -МСГ и β -МСГ). Оказалось, что у всех обследованных животных α -МСГ состоит из 13 остатков аминокислот, расположенных в одинаковой последовательности:



В α -МСГ N-концевой серин ацетилирован, а C-концевая аминокислота представлена валинамидом.

Меланоцитстимулирующие гормоны (МСГ, меланотропины)

Состав и структура β -МСГ оказались более сложными. У большинства животных молекула β -МСГ состоит из 18 остатков аминокислот; кроме того, имеются видовые различия, касающиеся природы аминокислоты в положениях 2, 6 и 16 полипептидной цепи гормона. β -МСГ, выделенный из промежуточной доли гипофиза человека, оказался 22-членным пептидом, удлиненным на 4 аминокислотных остатка с N-конца:

Н-Ала–Глу–Лиз–Лиз–Асп–Глу–Гли–Про–Тир–Арг–Мет–
Глу–Гис–Фен– –Арг–Трп–Гли–Сер–Про–Про–Лиз–Асп–
ОН

Физиологическая роль меланотропинов заключается в стимулировании меланиногенеза у млекопитающих и увеличении количества пигментных клеток (меланоцитов) в кожных покровах земноводных. Возможно также влияние МСГ на окраску меха и секреторную функцию сальных желёз у животных.

Адренкортикотропный гормон (АКТГ, кортикотропин)

Еще в 1926 г. было установлено, что гипофиз оказывает стимулирующее влияние на надпочечники, повышая секрецию гормонов коркового вещества. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что этим свойством наделен АКТГ, вырабатываемый базофильными клетками аденогипофиза. АКТГ, помимо основного действия – стимуляции синтеза и секреции гормонов коры надпочечников, обладает жиромобилизующей и меланоцитстимулирующей активностью.

Молекула АКТГ у всех видов животных содержит 39 аминокислотных остатков. Первичная структура АКТГ свиньи и овцы была расшифрована еще в 1954–1955 гг. Приводим уточненное строение АКТГ человека:

Н-Сер–Тир–Сер–Мет–Глу–Гис–Фен–Арг–Трп–Гли–Лиз–Про–Вал–
Гли–Лиз–Лиз–Арг–Арг–Про–Вал–Лиз–Вал–Тир–Про–Асп–Ала–
Гли–Глу–Асп–Глн–Сер–Ала–Глу–Ала–Фен–Про–Лей–Глу–Фен-ОН

Адренокортикотропный гормон (АКТГ, кортикотропин)

Различия в структуре АКТГ овцы, свиньи и быка касаются только природы 31-го и 33-го остатков аминокислот, однако все они наделены почти одинаковой биологической активностью, как и АКТГ гипофиза человека. В молекулу АКТГ предполагается наличие двух активных участков пептидной цепи, один из которых ответствен за связывание с соответствующим рецептором, другой – за гормональный эффект.

Данные о механизме действия АКТГ на синтез стероидных гормонов свидетельствуют о существенной роли аденилатциклазной системы. АКТГ вступает во взаимодействие со специфическими рецепторами на внешней поверхности клеточной мембраны (рецепторы представлены белками в комплексе с другими молекулами, в частности с сиаловой кислотой). Сигнал затем передается на фермент аденилатциклазу, расположенную на внутренней поверхности клеточной мембраны, которая катализирует распад АТФ и образование цАМФ. Последний активирует протеинкиназу, которая в свою очередь с участием АТФ осуществляет фосфорилирование холинэстеразы, превращающей эфиры холестерина в свободный холестерин, который поступает в митохондрии надпочечников, где содержатся все ферменты, катализирующие превращение холестерина в кортикостероиды.

Соматотропный гормон (СТГ, гормон роста, соматотропин)

Гормон роста был открыт в экстрактах передней доли гипофиза еще в 1921 г., однако в химически чистом виде получен только в 1956–1957 гг. СТГ синтезируется в ацидофильных клетках передней доли гипофиза; концентрация его в гипофизе составляет 5–15 мг на 1 г ткани, что в 1000 раз превышает концентрацию других гормонов гипофиза. К настоящему времени полностью выяснена первичная структура белковой молекулы СТГ человека, быка и овцы. СТГ человека состоит из 191 аминокислоты и содержит две дисульфидные связи; N- и C-концевые аминокислоты представлены фенилаланином.

Соматотропный гормон (СТГ, гормон роста, соматотропин)

СТГ обладает широким спектром биологического действия. Он влияет на все клетки организма, определяя интенсивность обмена углеводов, белков, липидов и минеральных веществ. Он усиливает биосинтез белка, ДНК, РНК и гликогена и в то же время способствует мобилизации жиров из депо и распаду высших жирных кислот и глюкозы в тканях. Помимо активации процессов ассимиляции, сопровождающихся увеличением размеров тела, ростом скелета, СТГ координирует и регулирует скорость протекания обменных процессов. СТГ человека и приматов (но не других животных) обладает измеримой лактогенной активностью. Многие биологические эффекты СТГ осуществляются через особый белковый фактор, образующийся в печени под его влиянием. Этот фактор был назван сульфорирующим или тимидиловым, поскольку он стимулирует включение сульфата в хрящи, тимидина – в ДНК, уридина – в РНК и пролина – в коллаген. По своей природе этот фактор оказался пептидом. Учитывая его биологическую роль, ему дали наименование «соматомедин», то есть медиатор действия СТГ в организме.

Соматотропный гормон (СТГ, гормон роста, соматотропин)

СТГ регулирует процессы роста и развития всего организма, что подтверждается клиническими наблюдениями. Так, при гипофизарной карликовости (патология, известная в литературе как пангипопитуитаризм; связана с врожденным недоразвитием гипофиза) отмечается пропорциональное недоразвитие всего тела, в том числе скелета, хотя существенных отклонений в развитии психической деятельности не наблюдается. У взрослого человека также развивается ряд нарушений, связанных с гипо- или гиперфункцией гипофиза.

Известно заболевание акромегалия (от греч. akros – конечность, megas – большой), характеризующееся непропорционально интенсивным ростом отдельных частей тела, например рук, ног, подбородка, надбровных дуг, носа, языка, и разрастанием внутренних органов. Болезнь вызвана, по-видимому, опухолевым поражением передней доли гипофиза.

Лактотропный гормон (пролактин, лютеотропный гормон)

Пролактин считается одним из наиболее «древних» гормонов гипофиза, поскольку его удается обнаружить в гипофизе низших наземных животных, у которых отсутствуют молочные железы, а также получить лактогенный эффект у млекопитающих. Помимо основного действия (стимуляция развития молочных желез и лактации), пролактин имеет важное биологическое значение – стимулирует рост внутренних органов, секрецию желтого тела (отсюда его второе название «лютеотропный гормон»), оказывает ренотропное, эритропоэтическое и гипергликемическое действие и др. Избыток пролактина, образующийся обычно при наличии опухолей из секреторных пролактин клеток, приводит к прекращению менструаций (аменорея) и увеличению молочных желёз у женщин и к импотенции – у мужчин.

Расшифрована структура пролактина из гипофиза овцы, быка и человека. Это крупный белок, представленный одной полипептидной цепью с тремя дисульфидными связями, состоящий из 199 аминокислотных остатков. Видовые отличия в последовательности аминокислот касаются по существу 2–3 аминокислотных остатков. В гипофизе человека пролактин содержится значительно меньше, чем гормона роста.

В крови женщин уровень пролактина резко повышается перед родами: до 0,2 нг/л против 0,01 нг/л в норме.

Тиреотропный гормон (ТТГ, тиротропин)

Тиротропин является сложным гликопротеином, выделяемым передней долей гипофиза и содержит по две α - и β -субъединицы, которые в отдельности биологической активностью не обладают.

Полностью расшифрована первичная структура α - и β -субъединиц тиротропина быка, овцы и человека: α -субъединица, содержащая 96 аминокислотных остатков, имеет одинаковую аминокислотную последовательность во всех изученных ТТГ и во всех лютеинизирующих гормонах гипофиза; β -субъединица тиротропина человека, содержащая 112 аминокислотных остатков, отличается от аналогичного полипептида в ТТГ крупного рогатого скота аминокислотными остатками и отсутствием С-концевого метионина.

Тиротропин контролирует развитие и функцию щитовидной железы и регулирует биосинтез и секрецию в кровь тиреоидных гормонов. В свою очередь, выделение тиреотропина регулируется по принципу обратной связи гормонами щитовидной железы. Деятельность двух упомянутых желез внутренней секреции тонко координирована.

Специфические биологические и иммунологические свойства гормона объясняют наличием β -субъединицы ТТГ в комплексе с α -субъединицей. Действие тиротропина осуществляется, подобно действию других гормонов белковой природы, посредством связывания со специфическими рецепторами плазматических мембран и активирования аденилатциклазной системы.

Гонадотропные гормоны (гонадотропины)

К гонадотропинам относятся фолликулостимулирующий гормон (ФСГ, фоллитропин) и лютеинизирующий гормон (ЛГ, лютропин), или гормон, стимулирующий интерстициальные клетки. Оба гормона синтезируются в передней доле гипофиза и являются сложными белками – гликопротеинами. Они регулируют стероидо- и гаметогенез в половых железах. Фоллитропин вызывает созревание фолликулов в яичниках у самок и сперматогенез – у самцов. Лютропин у самок стимулирует секрецию эстрогенов и прогестерона, как и разрыв фолликулов с образованием желтого тела, а у самцов – секрецию тестостерона и развитие интерстициальной ткани. Биосинтез гонадотропинов регулируется гипоталамическим гормоном гонадолиберинном.

Лютропин состоит из двух α - и β -субъединиц. Структура α -субъединиц гормона у большинства животных совпадает. Так, у овцы она содержит 96 аминокислотных остатков и 2 углеводных радикала. У человека α -субъединица гормона укорочена на 7 аминокислотных остатков с N-конца и отличается природой 22 аминокислот. Расшифрована также последовательность аминокислот в β -субъединицах лютропина свиньи и человека. α - и β -Субъединицы в отдельности лишены биологической активности. Только их комплекс, образование которого предопределено первичной структурой их, приводит к формированию биологически активной макромолекулярной структуры за счет гидрофобных взаимодействий.

Липотропные гормоны (ЛТГ, липотропины)

Среди гормонов передней доли гипофиза следует отметить липотропины, в частности β - и γ -ЛТГ. Наиболее подробно изучена первичная структура β -липотропина овцы и свиньи, молекулы которого состоят из 91 аминокислотного остатка и имеют существенные видовые различия в последовательности аминокислот. К биологическим свойствам β -липотропина относятся жиромобилизующее действие, кортикотропная, меланоцитстимулирующая и гипокальциемическая активность и инсулиноподобный эффект выражающийся в повышении скорости утилизации глюкозы в тканях. Липотропный эффект осуществляется через систему аденилатциклаза–цАМФ–протеинкиназа, завершающей стадией действия которой является фосфорилирование неактивной триацилглицерол-липазы. Этот фермент после активирования расщепляет нейтральные жиры на диацилглицерол и высшую жирную кислоту.

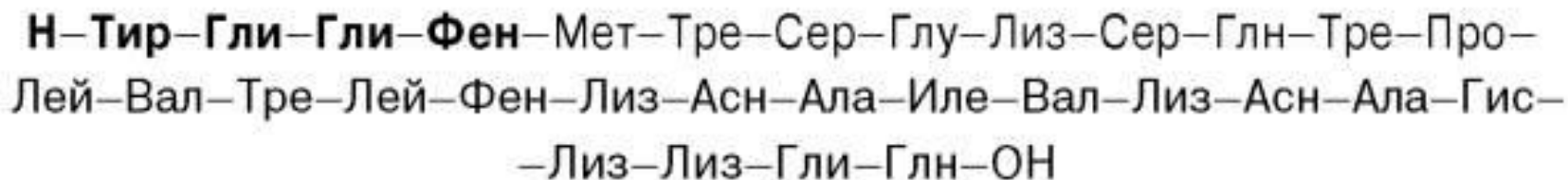
Перечисленные биологические свойства обусловлены не β -липотропином, оказавшимся лишенным гормональной активности, а продуктами его распада, образующимися при ограниченном протеолизе. Оказалось, что в ткани мозга и в промежуточной доле гипофиза синтезируются биологически активные пептиды, наделенные опиатоподобным действием. Приводим структуры некоторых из них:



Метионин-энкефалин



Лейцин-энкефалин



β -Эндорфин

Общим типом структуры для всех трех соединений является тетрапептидная последовательность на N-конце.

β -эндорфин (31 АМК) образуется путем протеолиза из более крупного гипофизарного гормона β -липотропина (91 АМК); последний вместе с АКТГ образуется из общего предшественника – прогормона, названного **проопиокортином**, насчитывающим 134 аминокислотных остатка. Биосинтез и освобождение проопиокортина в передней доле гипофиза регулируется кортиколиберином гипоталамуса. В свою очередь из АКТГ и β -липотропина путем дальнейшего процессинга, в частности ограниченного протеолиза, образуются соответственно α - и β -меланоцитстимулирующие гормоны (α - и β -МСГ). С помощью техники клонирования ДНК, а также метода определения первичной структуры нуклеиновых кислот Сенджера в ряде лабораторий была раскрыта нуклеотидная последовательность мРНК–предшественника проопиокортина.

Ниже представлены пептидные гормоны, образующиеся из β -липотропина путем специфического протеолиза.

Участок β -липотропина

Пептидный гормон

1-58	γ -Липотропин
41-58	β -МСГ
61-65	Мет-энкефалин
61-76	α -Эндорфин
61-77	γ -Эндорфин
61-79	δ -Эндорфин
61-91	β -Эндорфин

Учитывая исключительную роль β -липотропина как предшественника перечисленных гормонов, приводим первичную структуру β -липотропина свиньи (91 аминокислотный остаток):

Н–Глу–Лей–Ала–Гли–Ала–Про–Про–Глу–Про–Ала–Арг–Асп–
Про–Глу– –Ала–Про–Ала–Глу–Гли–Ала–Ала–Ала–Арг–Ала–
Глу–Лей–Глу–Тир– –Гли–Лей–Вал–Ала–Глу–Ала–Глу–Ала–
Ала–Глу–Лиз–Лиз–Асп–Глу– –Гли–Про–Тир–Лиз–Мет–Глу–
Гис–Фен–Арг–Трп–Гли–Сер–Про–Про– –Лиз–Асп–Лиз–Арг–
Тир–Гли–Гли–Фен–Мет–Тре–Сер–Глу–Лиз–Сер– –Глн–Тре–
Про–Лей–Вал–Тре–Лей–Фен–Лиз–Асн–Ала–Иле–Вал–Лиз– –
Асн–Ала–Гис–Лиз–Лиз–Гли–Глн–ОН

Повышенный интерес к указанным пептидам, в частности энкефалинам и эндорфинам, диктуется их необычайной способностью, подобно морфину, снимать болевые ощущения.

ГОРМОНЫ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ (ПАРАТГОРМОНЫ)

К гормонам белковой природы относится группа паратгормонов (паратиреоидных гормонов), различающихся последовательностью аминокислот. Они синтезируются паращитовидными железами. Еще в 1909 г. было выявлено, что удаление паращитовидных желез вызывает у животных тетанические судороги на фоне резкого падения концентрации кальция в плазме крови; введение солей кальция предотвращало гибель животных. В 1925 г. из паращитовидных желез был выделен активный экстракт, вызывающий гормональный эффект – повышение содержания кальция в крови. Чистый гормон был получен в 1970 г. из паращитовидных желез крупного рогатого скота; тогда же была определена его первичная структура.

Паратгормон синтезируется в виде предшественника (115 аминокислотных остатков) пропаратгормона, однако первичным продуктом гена оказался препропаратгормон, содержащий дополнительно сигнальную последовательность из 25 аминокислотных остатков. Молекула паратгормона быка содержит 84 аминокислотных остатка и состоит из одной полипептидной цепи.

Паратгормон участвует в регуляции концентрации катионов кальция и связанных с ними анионов фосфорной кислоты в крови.

Концентрация кальция в сыворотке крови относится к химическим константам, суточные колебания ее не превышают 3 – 5% (в норме 2,2 – 2,6 ммоль/л). Биологически активной формой считается ионизированный кальций, концентрация его колеблется в пределах 1,1 – 1,3 ммоль/л. Ионы кальция оказались эссенциальными факторами, не заменимыми другими катионами для ряда жизненно важных физиологических процессов: мышечное сокращение, нервно-мышечное возбуждение, свертывание крови, проницаемость клеточных мембран, активность ряда ферментов и т.д. Поэтому любые изменения этих процессов, обусловленные длительным недостатком кальция в пище или нарушением его всасывания в кишечнике, приводят к усилению синтеза паратгормона, который способствует вымыванию солей кальция (в виде цитратов и фосфатов) из костной ткани и соответственно к деструкции минеральных и органических компонентов костей.

Другой орган-мишень паратгормона – это почка. Паратгормон уменьшает реабсорбцию фосфата в дистальных канальцах почки и повышает канальцевую реабсорбцию кальция.

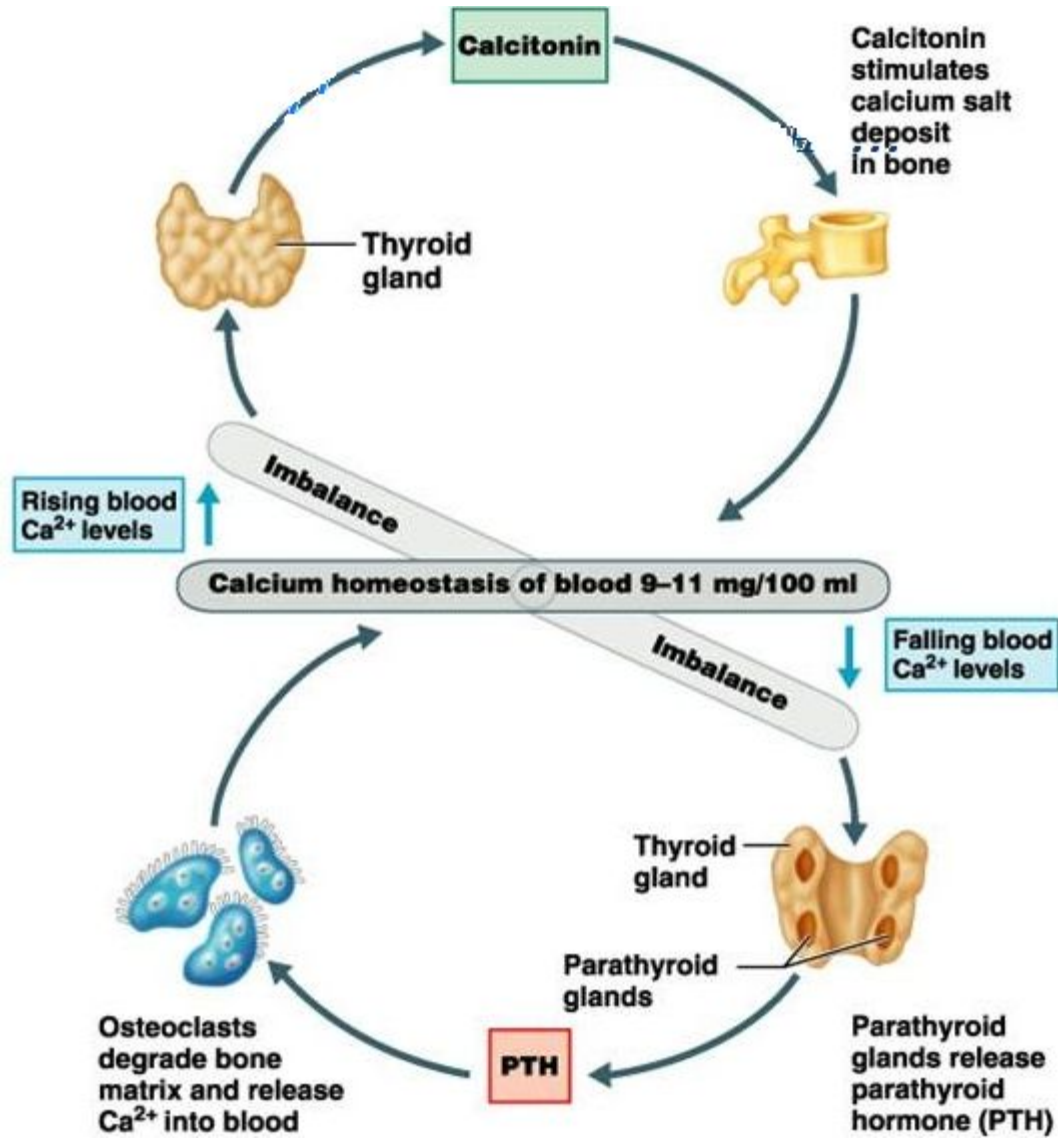
В регуляции концентрации Ca^{2+} во внеклеточной жидкости основную роль играют три гормона: паратгормон, кальцитонин, синтезируемый в щитовидной железе, и кальцитриол $[1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3]$ – производное D_3 . Все три гормона регулируют уровень Ca^{2+} , но механизмы их действия различны.

Главная роль *кальцитриола* заключается в стимулировании всасывания Ca^{2+} и фосфата в кишечнике, причем против концентрационного градиента, в то время как паратгормон способствует выходу их из костной ткани в кровь, всасыванию кальция в почках и выделению фосфатов с мочой. Кальцитриол по механизму действия на клеточном уровне аналогичен действию стероидных гормонов.

Роль кальцитонина заключается в снижении концентрации Ca^{2+} в крови.

Физиологическое влияние паратгормона на клетки почек и костной ткани реализуется через систему аденилатциклаза-цАМФ.

ГОРМОНЫ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ (ПАРАТГОРМОНЫ)

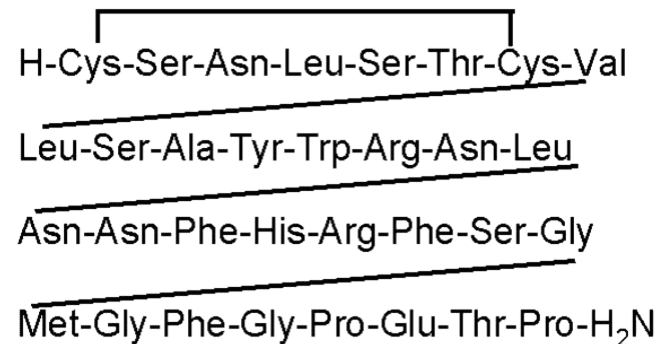
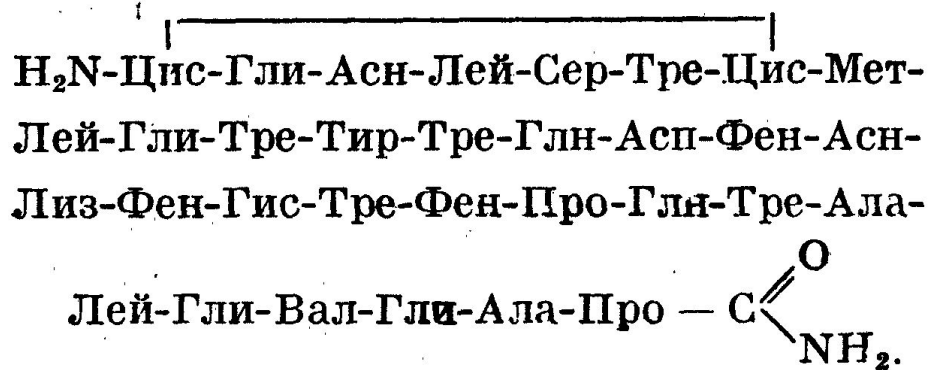


ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа играет исключительно важную роль в обмене веществ. Об этом свидетельствуют резкое изменение основного обмена, наблюдаемое при нарушениях деятельности щитовидной железы, а также ряд косвенных данных, в частности обильное ее кровоснабжение несмотря на небольшую массу (20–30 г). Щитовидная железа состоит из множества особых полостей – фолликулов, заполненных вязким секретом – коллоидом. В состав коллоида входит особый йодсодержащий гликопротеин с высокой молекулярной массой – порядка 5000 аминокислотных остатков. Этот гликопротеин получил название йодтиреоглобулина. Он представляет собой запасную форму тироксина и трийодтиронина – основных гормонов фолликулярной части щитовидной железы. Помимо них в особых клетках – так называемых парафолликулярных клетках, или С-клетках щитовидной железы, синтезируется гормон пептидной природы, обеспечивающий постоянную концентрацию кальция в крови. Он получил название «кальцитонин».

ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

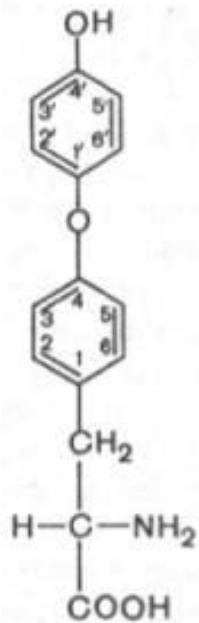
Впервые на существование кальцитонина, обладающего способностью поддерживать постоянный уровень кальция в крови, указал в 1962 г. Д. Копп. В настоящее время кальцитонин не только выделен в чистом виде из ткани щитовидной железы животных и человека, но и полностью раскрыта 32-членная аминокислотная последовательность, подтвержденная химическим синтезом. Ниже приведена первичная структура кальцитонина, полученного из щитовидной железы человека:



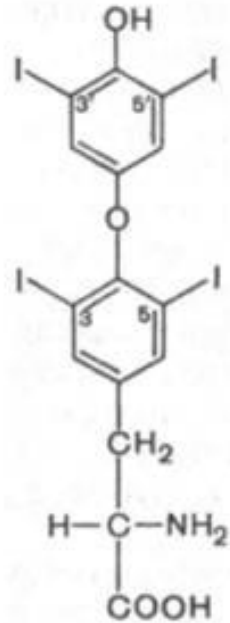
Кальцитонин человека содержит дисульфидный мостик (между 1-м и 7-м аминокислотными остатками) и характеризуется N-концевым цистеином и C-концевым пролинамидом. Кальцитонины быка, овцы, свиньи и лососевых рыб мало отличаются друг от друга как по структуре и концевым аминокислотам, так и по гипокальциемической активности. Биологическое действие кальцитонина прямо противоположно эффекту паратгормона: он вызывает подавление в костной ткани резорбтивных процессов и соответственно гипокальциемию и гипофосфатемию. Таким образом, постоянство уровня кальция в крови человека и животных обеспечивается главным образом паратгормоном, кальцитриолом и кальцитонином, т.е. гормонами как щитовидной и паращитовидных желез, так и гормоном – производным витамина D₃. Это следует учитывать при хирургических лечебных манипуляциях на данных железах.

ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

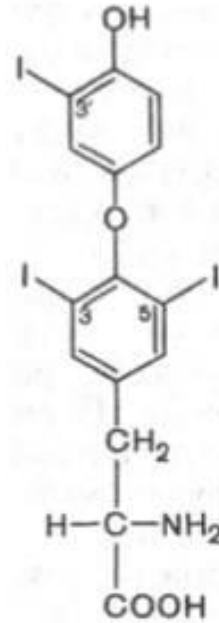
Химическая природа гормонов фолликулярной части щитовидной железы выяснена в деталях. Все йодсодержащие гормоны, отличающиеся друг от друга содержанием йода, являются производными L-тиронина, который синтезируется в организме из аминокислоты L-тирозина.



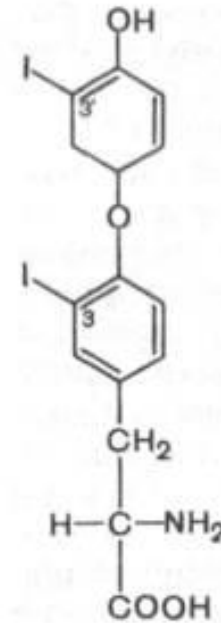
L-тиронин



L-тироксин (3,5,3',5'-тетрайодтиронин)



L-3,5,3'-трийодтиронин



L-3,3'-дйодтиронин

ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Из L-тиронина легко синтезируется гормон щитовидной железы тироксин, содержащий в 4 положениях кольцевой структуры йод. Гормональной активностью наделены 3,5,3'-трийодтиронин и 3,3'-дийодтиронин, также открытые в щитовидной железе. Биосинтез гормонов щитовидной железы регулируется тиротропином – гормоном гипоталамуса.

Ферментные системы, катализирующие промежуточные стадии синтеза этих гормонов, и природа фермента, участвующего в превращении йодидов в свободный йод ($2I^- \rightarrow I_2$), необходимый для йодирования 115 остатков тирозина в молекуле тиреоглобулина очень сложные. Последовательность реакций, связанных с синтезом гормонов щитовидной железы, была расшифрована при помощи радиоактивного йода [^{131}I]. Введенный меченый йод прежде всего обнаруживается в молекуле монойодтирозина, затем - дийодтирозина и только потом – тироксина. Следовательно монойод- и дийодтирозины являются предшественниками тироксина. Включение йода осуществляется не на уровне свободного тироксина, а на уровне полипептидной цепи тиреоглобулина в процессе его постсинтетической модификации в фолликулярных клетках. Дальнейший гидролиз тиреоглобулина под действием протеиназ и пептидаз приводит к образованию как свободных аминокислот, так и к освобождению йодтиронинов, в частности тироксина, последующее депонирование которого способствует образованию трийодтиронина.

ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Катаболизм гормонов щитовидной железы протекает по двум направлениям: распад гормонов с освобождением йода (в виде йодидов) и дезаминирование боковой цепи гормонов. Продукты обмена или неизмененные гормоны экскретируются почками или кишечником. Некоторая часть неизмененного тироксина, поступая через печень и желчь в кишечник, вновь всасывается, пополняя резервы гормонов в организме.

Биологическое действие гормонов щитовидной железы распространяется на множество физиологических функций организма. Они регулируют скорость основного обмена, рост и дифференцировку тканей, обмен белков, углеводов и липидов, водно-электролитный обмен, деятельность ЦНС, пищеварительного тракта, гемопоэз, функцию сердечнососудистой системы, потребность в витаминах, сопротивляемость организма инфекциям и др. Точкой приложения действия тиреоидных гормонов, как и всех стероидов, - генетический аппарат. Специфические рецепторы – белки – обеспечивают транспорт тиреоидных гормонов в ядро и взаимодействие со структурными генами, в результате чего увеличивается синтез ферментов, регулирующих скорость окислительно-восстановительных процессов. Поэтому естественно, что недостаточная функция щитовидной железы (гипофункция) или, наоборот, повышенная секреция гормонов (гиперфункция) вызывает глубокие расстройства физиологического статуса организма.

ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гипофункция щитовидной железы в раннем детском возрасте приводит к развитию болезни, известной в литературе как кретинизм. Помимо остановки роста, специфических изменений кожи, волос, мышц, резкого снижения скорости процессов обмена, при кретинизме отмечаются глубокие нарушения психики; специфическое гормональное лечение в этом случае не дает положительных результатов.

Недостаточная функция щитовидной железы в зрелом возрасте сопровождается развитием гипотиреоидного отека, или микседемы (от греч. *muxa* – слизь, *oedema* – отек). Это заболевание чаще встречается у женщин и характеризуется нарушением водно-солевого, основного и жирового обмена. У больных отмечаются слизистый отек, патологическое ожирение, резкое снижение основного обмена, выпадение волос и зубов, общие мозговые нарушения и психические расстройства. Кожа становится сухой, температура тела снижается; в крови повышено содержание глюкозы. Гипотиреозидизм сравнительно легко поддается лечению препаратами щитовидной железы.

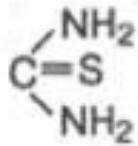
ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Следует отметить еще одно поражение щитовидной железы – эндемический зоб. Болезнь обычно развивается у лиц, проживающих в горных местностях, где содержание йода в воде и растениях недостаточно. Недостаток йода приводит к компенсаторному увеличению массы ткани щитовидной железы за счет преимущественного разрастания соединительной ткани, однако этот процесс не сопровождается увеличением секреции тиреоидных гормонов. Болезнь не приводит к серьезным нарушениям функций организма, хотя увеличенная в размерах щитовидная железа создает определенные неудобства. Лечение сводится к обогащению продуктов питания неорганическим йодом.

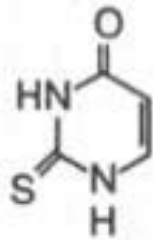
Повышенная функция щитовидной железы (гиперфункция) вызывает развитие гипертиреоза, известного в литературе под названием «зоб диффузный токсический» (болезнь Грейвса, или базедова болезнь). Резкое повышение обмена веществ сопровождается усиленным распадом тканевых белков, что приводит к развитию отрицательного азотистого баланса. Наиболее характерным проявлением болезни считается триада симптомов: резкое увеличение числа сердечных сокращений (тахикардия), пучеглазие (экзофтальм) и зоб, то есть увеличенная в размерах щитовидная железа; у больных отмечаются общее истощение организма, а также психические расстройства.

ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

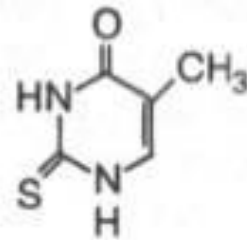
При гиперфункции щитовидной железы и показано оперативное удаление всей железы или введение ^{131}I (β - и γ -излучение частично разрушает ткань железы) и антагонистов тироксина, тормозящих синтез тиреоидных гормонов. К подобным веществам относятся, например, тиомочевина, тиоурацил (или метилтиоурацил).



Тиомочевина



Тиоурацил



Метилтиоурацил

Снижают функцию щитовидной железы тиоцианат и вещества, содержащие аминобензольную группу, а также микродозы йода.

ГОРМОНЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поджелудочная железа относится к железам со смешанной секрецией. Внешнесекреторная функция ее заключается в синтезе ряда ключевых ферментов пищеварения, в частности амилазы, липазы, трипсина, химотрипсина, карбоксипептидазы и др., поступающих в кишечник с соком поджелудочной железы. Внутрисекреторную функцию выполняют, как было установлено в 1902 г. Л.В. Соболевым, панкреатические островки (островки Лангерганса), состоящие из клеток разного типа и вырабатывающие гормоны противоположного действия. Так, α - (или А-) клетки продуцируют глюкагон, β - (или В-) клетки синтезируют инсулин, δ - (или D-) клетки вырабатывают соматостатин и F-клетки – малоизученный панкреатический полипептид.

Инсулин

Инсулин получивший свое название от наименования панкреатических островков (лат. *insula* – островок), был первым белком, первичная структура которого была раскрыта в 1954 г. Ф. Сэнджером. В чистом виде инсулин был получен в 1922 г. после его обнаружения в экстрактах панкреатических островков Ф. Бантингом и Ч. Бестом. Молекула инсулина, содержащая 51 аминокислотный остаток, состоит из двух полипептидных цепей, соединенных между собой в двух точках дисульфидными мостиками. В настоящее время принято обозначать цепью А инсулина 21-членный пептид и цепью В – пептид, содержащий 30 остатков аминокислот. Во многих лабораториях осуществлен химический синтез инсулина. Наиболее близким по своей структуре к инсулину человека является инсулин свиньи, у которого в цепи В вместо треонина в положении 30 содержится аланин. Существенных различий в аминокислотной последовательности в инсулине от разных животных нет. Инсулины различаются аминокислотным составом цепи А в положениях 8–10.

Инсулин

Биосинтез инсулина осуществляется в β -клетках панкреатических островков из своего предшественника проинсулина. Уже не только выяснена первичная структура проинсулина, но и осуществлен его химический синтез. Проинсулин представлен одной полипептидной цепью, содержащей 84 аминокислотных остатка; он лишен биологической, то есть гормональной, активности. Местом синтеза проинсулина считается фракция микросом β -клеток панкреатических островков; превращение неактивного проинсулина в активный инсулин (наиболее существенная часть синтеза) происходит при перемещении проинсулина от рибосом к секреторным гранулам путем частичного протеолиза (отщепление с С-конца полипептидной цепи пептида, содержащего 33 аминокислотных остатка и получившего наименование соединяющего пептида, или С-пептида). Длина и первичная структура С-пептида подвержена большим изменениям у разных видов животных, чем последовательность цепей А и В инсулина. Исходным предшественником инсулина является препроинсулин, содержащий, помимо проинсулина, его так называемую лидерную, или сигнальную, последовательность на N-конце, состоящую из 23 остатков аминокислот; при образовании молекулы проинсулина этот сигнальный пептид отщепляется специальной пептидазой. Далее молекула проинсулина также подвергается частичному протеолизу, и под действием трипсиноподобной протеиназы отщепляются по две основные аминокислоты с N- и С-конца пептида С – соответственно дипептиды Арг–Арг и Лиз–Арг.

Синтезированный из проинсулина инсулин может существовать в нескольких формах, различающихся по биологическим, иммунологическим и физико-химическим свойствам. Различают две формы инсулина:

- 1) свободную, вступающую во взаимодействие с антителами, полученными к кристаллическому инсулину, и стимулирующую усвоение глюкозы мышечной и жировой тканями;
- 2) связанную, не реагирующую с антителами и активную только в отношении жировой ткани. Существование связанной формы инсулина доказано и установлена локализация ее в белковых фракциях сыворотки крови, в частности в области трансферринов и α -глобулинов.

Различают, кроме того, так называемую форму А инсулина, отличающуюся от двух предыдущих рядом физико-химических и биологических свойств, занимающую промежуточное положение и появляющуюся в ответ на быструю, срочную потребность организма в инсулине.

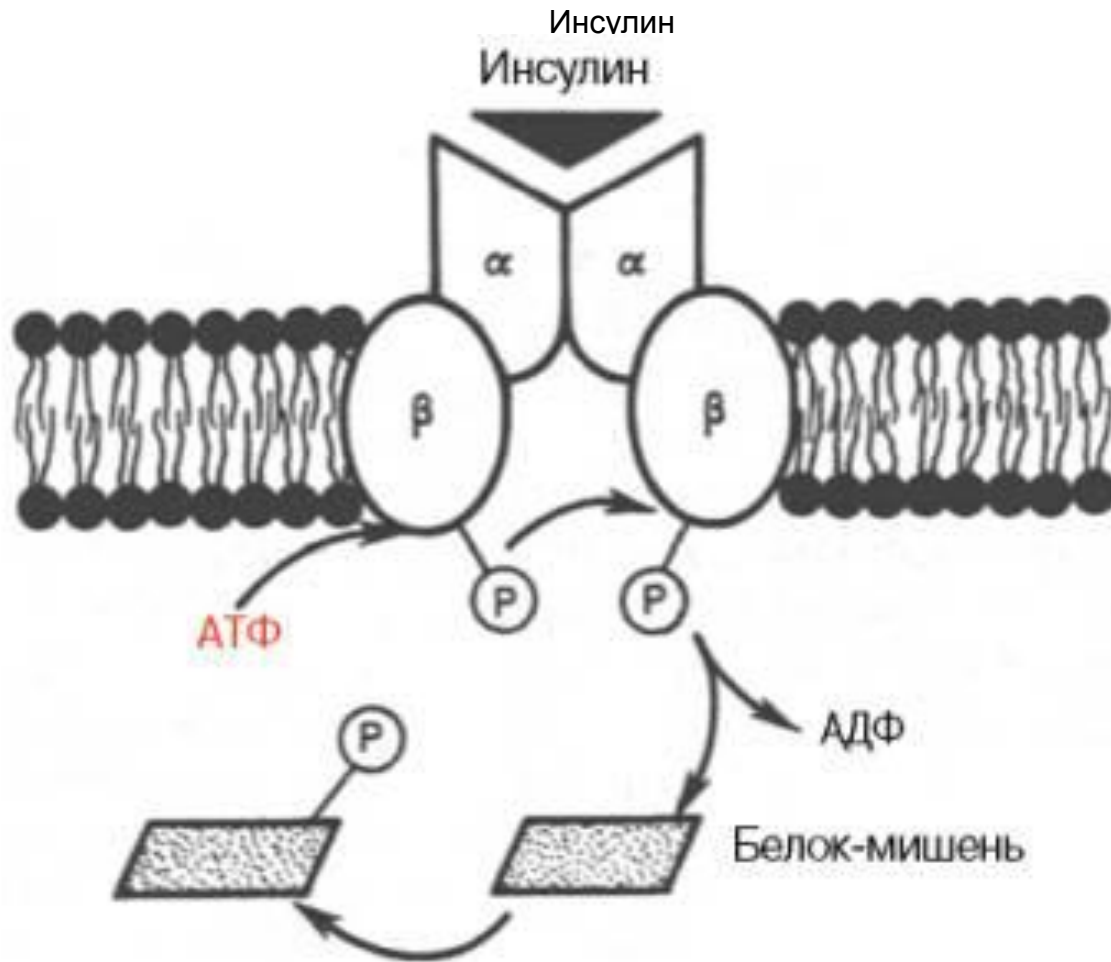
Инсулин

В физиологической регуляции синтеза инсулина доминирующую роль играет концентрация глюкозы в крови. Так, повышение содержания глюкозы в крови вызывает увеличение секреции инсулина в панкреатических островках, а снижение ее содержания, наоборот, – замедление секреции инсулина. Этот феномен контроля по типу обратной связи рассматривается как один из важнейших механизмов регуляции содержания глюкозы в крови. На секрецию инсулина оказывают влияние электролиты (особенно ионы кальция), аминокислоты, глюкогон и секретин.

Глюкоза действует в качестве сигнала для активирования аденилат-циклазы, а образовавшийся в этой системе цАМФ – в качестве сигнала для секреции инсулина.

Инсулин

При недостаточной секреции (точнее, недостаточном синтезе) инсулина развивается специфическое заболевание – сахарный диабет. Помимо клинически выявляемых симптомов (полиурия, полидипсия и полифагия), сахарный диабет характеризуется рядом специфических нарушений процессов обмена. Так, у больных развиваются гипергликемия (увеличение уровня глюкозы в крови) и гликозурия (выделение глюкозы с мочой, в которой в норме она отсутствует). К расстройствам обмена относят также усиленный распад гликогена в печени и мышцах, замедление биосинтеза белков и жиров, снижение скорости окисления глюкозы в тканях, развитие отрицательного азотистого баланса, увеличение содержания холестерина и других липидов в крови. При диабете усиливаются мобилизация жиров из депо, синтез углеводов из аминокислот (глюконеогенез) и избыточный синтез кетоновых тел (кетонурия). Клинические симптомы и метаболические нарушения при сахарном диабете могут быть объяснены не только отсутствием синтеза инсулина. При второй форме сахарного диабета, так называемой инсулинрезистентной, имеют место и молекулярные дефекты: в частности, нарушение структуры инсулина или нарушение ферментативного превращения проинсулина в инсулин. В основе развития этой формы диабета часто лежит потеря рецепторами клеток-мишеней способности соединяться с молекулой инсулина, синтез которого нарушен, или синтез мутантного рецептора.



Инсулиновый рецептор (схема). Две α -цепи на наружной поверхности мембраны клетки и две трансмембранные β -цепи. Связывание инсулина с α -цепями запускает аутофосфорилирование остатков тирозина в β -цепях; активный тирозинкиназный домен затем участвует в фосфорилировании неактивных белков-мишеней в цитозоле.

Инсулин

Наиболее вероятной в настоящее время представляется мембранная локализация первичного действия почти всех белковых гормонов, включая инсулин. Существует специфический рецептор инсулина на внешней плазматической мембране почти всех клеток организма, а также образования инсулинрецепторного комплекса. Рецептор синтезируется в виде предшественника – полипептида (1382 аминокислотных остатка), который далее расщепляется на α -и β -субъединицы, то есть на гетеродимер (в формуле $\alpha_2\beta_2$), связанные дисульфидными связями. Оказалось, что если α -субъединицы почти целиком располагаются на внешней стороне биомембраны, выполняя функцию связывания инсулина клетки, то β -субъединицы представляют собой трансмембранный белок, выполняющий функцию преобразования сигнала. Концентрация рецепторов инсулина на поверхности достигает 20000 на клетку, и период их полужизни составляет 7–12 ч.

Глюкагон

Глюкагон впервые был обнаружен в коммерческих препаратах инсулина еще в 1923 г., однако только в 1953 г. венгерский биохимик Ф. Штрауб получил этот гормон в гомогенном состоянии. Глюкагон синтезируется в основном в α -клетках панкреатических островков поджелудочной железы, а также в ряде клеток кишечника. Он представлен одной линейно расположенной полипептидной цепью, в состав которой входит 29 аминокислотных остатков в следующей последовательности:

Н–Гис–Сер–Глн–Гли–Тре–Фен–Тре–Сер–Асп–Тир–Сер–Лиз–Тир–
Лей– –Асп–Сер–Арг–Арг–Ала–Глн–Асп–Фен–Вал–Глн–Трп–Лей–
Мет–Асн–Тре–ОН

Первичная структура глюкагонов человека и животных оказалась идентичной; исключение составляет только глюкагон индюка, у которого вместо аспарагина в положении 28 содержится серин. Особенностью структуры глюкагона является отсутствие дисульфидных связей и цистеина. Глюкагон образуется из своего предшественника проглюкагона, содержащего на С-конце полипептида дополнительный октапептид (8 остатков), отщепляемый в процессе постсинтетического протеолиза.

Глюкагон

По биологическому действию глюкагон относится к гипергликемическим факторам, вызывает увеличение концентрации глюкозы в крови главным образом за счет распада гликогена в печени. Органами-мишенями для глюкагона являются печень, миокард, жировая ткань. Биосинтез и секреция глюкагона контролируются главным образом концентрацией глюкозы по принципу обратной связи. На секрецию глюкагона оказывают влияние также инсулин и инсулиноподобные факторы роста.

В механизме действия глюкагона первичным является связывание со специфическими рецепторами мембран клеток, образовавшийся глюкагонрецепторный комплекс активирует аденилатциклазу и образование цАМФ. Последний активирует протеинкиназу, которая в свою очередь фосфорилирует киназу фосфорилазы и гликогенсинтазу. Фосфорилирование первого фермента способствует формированию активной гликогенфосфорилазы и соответственно распаду гликогена с образованием глюкозо-1-фосфата, в то время как фосфорилирование гликогенсинтазы сопровождается переходом ее в неактивную форму и соответственно блокированием синтеза гликогена.

Общим итогом действия глюкагона являются ускорение распада гликогена и торможение его синтеза в печени, что приводит к увеличению концентрации глюкозы в крови.

Глюкагон способствует образованию глюкозы из промежуточных продуктов обмена белков и жиров. Глюкагон стимулирует образование глюкозы из аминокислот путем индукции синтеза ферментов глюконеогенеза при участии цАМФ, в частности фосфоенолпируваткарбоксикиназы – ключевого фермента этого процесса.

Глюкагон тормозит гликолитический распад глюкозы до молочной кислоты, способствуя тем самым гипергликемии. Он активирует опосредованно через цАМФ липазу тканей, оказывая мощный липолитический эффект. Существуют и различия в физиологическом действии: глюкагон не повышает кровяного давления и не увеличивает частоту сердечных сокращений. Кроме панкреатического глюкагона существует еще кишечный глюкагон, синтезирующийся по всему пищеварительному тракту и поступающий в кровь.

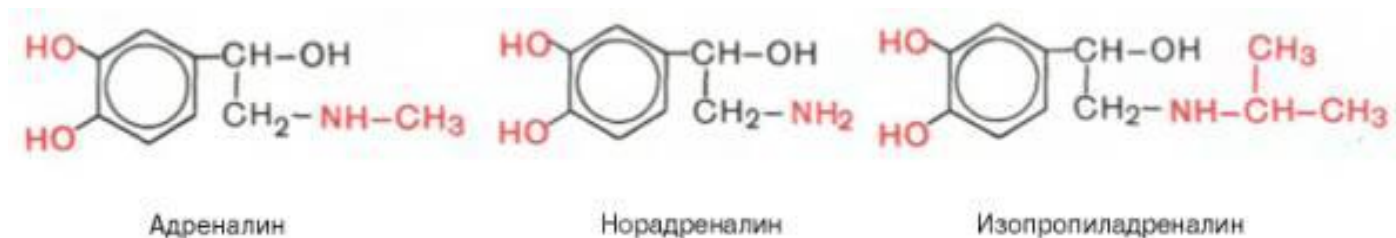
Таким образом, панкреатические островки, синтезирующие два противоположного действия гормона – инсулин и глюкагон, выполняют ключевую роль в регуляции обмена веществ на молекулярном уровне.

ГОРМОНЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Надпочечники состоят из двух индивидуальных в морфологическом и функциональном отношении частей – мозгового и коркового вещества. Мозговое вещество относится к хромоаффинной, или адреналовой, системе и вырабатывает гормоны, которые по приведенной ранее классификации считаются производными аминокислот. Корковое вещество состоит из эпителиальной ткани и секреторирует гормоны стероидной природы.

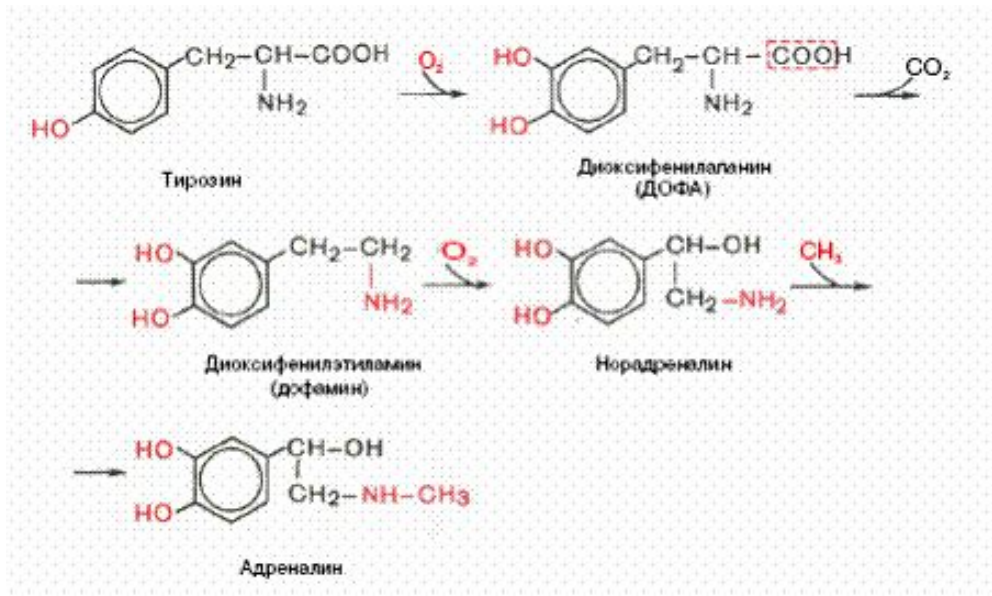
Гормоны мозгового вещества надпочечников

О способности экстрактов из надпочечников повышать кровяное давление было известно еще в XIX в., однако только в 1901 г. Дж. Такаmine и его сотрудники выделили из мозгового слоя надпочечников активное начало, идентифицированное с адреналином. Это был первый гормон, полученный в чистом кристаллическом виде. Спустя более 40 лет, в 1946 г., из мозгового вещества был выделен еще один гормон – норадреналин, который до этого был синтезирован химическим путем. Помимо этих двух главных гормонов, в надпочечниках в следовых количествах синтезируется еще один гормон – изопрониладреналин. Все указанные гормоны имеют сходное строение.



Гормоны мозгового вещества надпочечников

Эти гормоны по строению напоминают аминокислоту тирозин, от которого они отличаются наличием дополнительных ОН-групп в кольце и у β -углеродного атома боковой цепи и отсутствием карбоксильной группы. Предшественником гормонов мозгового вещества надпочечников является тирозин, подвергающийся в процессе обмена реакциям гидроксилирования, декарбоксилирования и метилирования с участием соответствующих ферментов. Биосинтез катехоламинов (адреналин и норадреналин) может быть представлен в виде следующей упрощенной схемы:



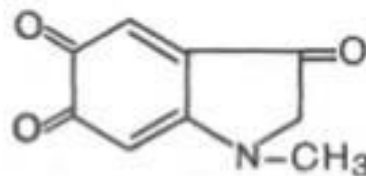
Гормоны мозгового вещества надпочечников

В мозговом веществе надпочечников человека массой 10 г содержится около 5 мг адреналина и 0,5 мг норадреналина. Содержание их в крови составляет соответственно 1,9 и 5,2 нмоль/л. В плазме крови оба гормона присутствуют как в свободном, так и в связанном, в частности, с альбуминами состоянии. Небольшие количества обоих гормонов откладываются в виде соли с АТФ в нервных окончаниях, освобождаясь в ответ на их раздражение. Адреналин и норадреналин относятся к катехоламинам, то есть к классу органических веществ, оказывающих сильное биологическое действие. Все они оказывают мощное сосудосуживающее действие, вызывая повышение артериального давления. Известно мощное регулирующее влияние этих гормонов на обмен углеводов в организме. Так адреналин вызывает резкое повышение уровня глюкозы в крови, что обусловлено ускорением распада гликогена в печени под действием фермента фосфорилазы. Адреналин активирует фосфорилазу не прямо, а через систему аденилатциклаза-цАМФ-протеинкиназа. Гипергликемический эффект норадреналина значительно ниже – примерно 5% от действия адреналина. Параллельно отмечаются накопление гексозофосфатов в тканях, в частности в мышцах, уменьшение концентрации неорганического фосфата и повышение уровня ненасыщенных жирных кислот в плазме крови. Адреналин тормозит окисление глюкозы в тканях.

Адреналин и норадреналин быстро разрушаются в организме; с мочой выделяются неактивные продукты их обмена, главным образом в виде 3-метокси-4-оксиминдальной кислоты, оксоадренохрома, метоксинорадреналина и метоксиадреналина. Эти метаболиты содержатся в моче преимущественно в связанной с глюкоуроновой кислотой форме. Ферменты, катализирующие указанные превращения катехоламинов: моноаминоксидаза (МАО), определяющая скорость биосинтеза и распада катехоламинов, и катехолметилтрансфераза, катализирующая главный путь превращения адреналина, то есть о-метилирование за счет S-аденозилметионина. Приводим структуру двух конечных продуктов распада катехоламинов:



3-Метокси-4-оксиминдальная
кислота



Оксоадренохром

Гормоны коркового вещества надпочечников

Со второй половины XIX в. известно заболевание, названное бронзовой болезнью, или болезнью Аддисона, по имени автора, впервые описавшего его. Заболевание характеризуется усиленной пигментацией кожи, мышечной слабостью, расстройством функции пищеварительного тракта, резким нарушением водно-солевого обмена и обмена белков и углеводов. В основе заболевания лежит туберкулезное поражение надпочечников, которое приводит к недостаточности или отсутствию синтеза гормонов в корковом веществе.

При болезни Аддисона расстройства обмена выражаются резким снижением концентрации ионов натрия и хлора и повышением уровня ионов калия в крови и мышцах, потерей воды организмом и снижением уровня глюкозы в крови. Нарушения белкового обмена проявляются снижением синтеза белков из аминокислот и увеличением уровня остаточного азота в крови.

Раньше заболевание считалось неизлечимым и больные, как правило, умирали. После установления этиологии болезни и внедрения в медицинскую практику антибиотиков и специфических средств терапии туберкулеза болезнь поддается лечению.

Химическое строение, биосинтез и биологическое действие кортикостероидов

К настоящему времени из коркового вещества надпочечников человека, свиньи и быка выделено около 50 различных соединений, которым дано общее название «кортикоиды», или «кортикостероиды». Общее число всех стероидов, которые синтезируются в надпочечниках многих животных, приближается к 100, однако биологической активностью наделены не все кортикостероиды.

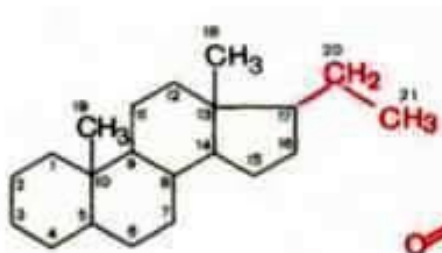
В зависимости от характера биологического эффекта гормоны коркового вещества надпочечников условно делят на глюкокортикоиды (кортикостероиды, оказывающие влияние на обмен углеводов, белков, жиров и нуклеиновых кислот) и минералокортикоиды (кортикостероиды, оказывающие преимущественное влияние на обмен солей и воды). К первым относятся кортикостерон, кортизон, гидрокортизон (кортизол), 11-дезоксикортизол и 11-дегидрокортикостерон, ко вторым – дезоксикортикостерон и альдостерон.

В основе их структуры лежит конденсированная кольцевая система циклопентанпергидрофенантрена.

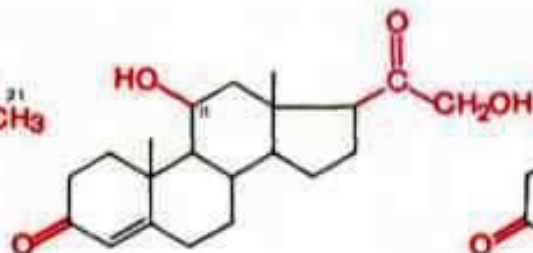
Для гормонов коркового вещества надпочечников, наделенных биологической активностью, общим в строении оказалось наличие 21 углеродного атома; вследствие этого все они являются производными прегнана. Кроме того, для них характерны следующие структурные признаки: наличие двойной связи между 4-м и 5-м углеродными атомами, кетонной группы (C=O) у 3-го углеродного атома, боковая цепь ($\text{—CO—CH}_2\text{—OH}$) у 17-го углеродного атома.

У человека и большинства животных наиболее распространены 5 гормонов коркового вещества надпочечников.

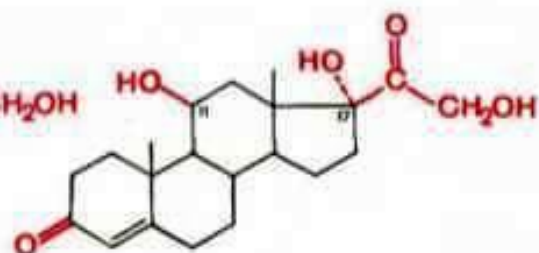
Химическое строение, биосинтез и биологическое действие кортикостероидов



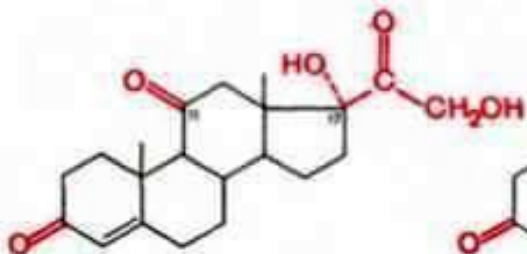
Прегнан



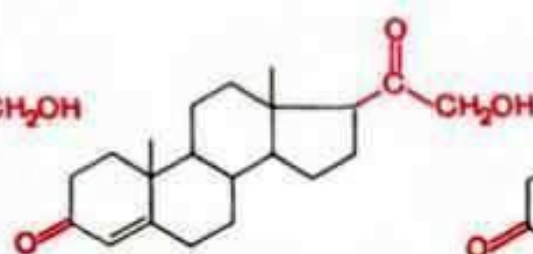
Кортикостерон



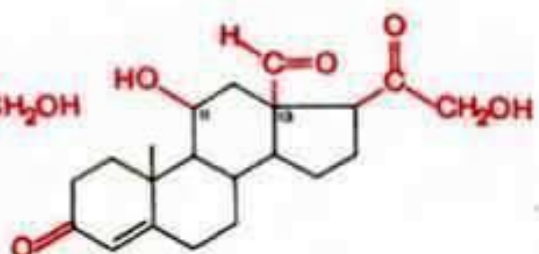
Гидрокортизон (кортизол)



Кортизон



Дезоксикортикостерон



Альдостерон

Химическое строение, биосинтез и биологическое действие кортикостероидов

Предшественником кортикостероидов является холестерин(ол). В свою очередь синтез АКТГ в гипофизе, а значит, и кортикостероидов в корковом веществе надпочечников регулируется гипоталамусом, который в ответ на стрессовые ситуации секретирует кортиколиберин. АКТГ действуют на надпочечники быстро (кратковременно) и медленно (хронически), причем в остром случае ткань железы отвечает кратковременным увеличением синтеза кортикостероидов, в то время как при хроническом воздействии АКТГ отмечается его трофический эффект, который сводится к стимулированию всех обменных процессов, обеспечивающих рост и размножение клеток железы, а также продолжительное увеличение секреции стероидных гормонов. Действие АКТГ также опосредовано через специфический рецептор и систему аденилатциклаза–цАМФ–протеинкиназа.

Кортикостероиды индуцирующе действуют на синтез специфических мРНК и соответственно синтез белка.

Механизмы такого действия стероидов включают проникновение гормона вследствие легкой растворимости в жирах через липидный бислой клеточной мембраны, образование стероидрецепторного комплекса в цитоплазме клетки, последующее преобразование этого комплекса в цитоплазме, быстрый транспорт в ядро и связывание его с хроматином. В этом процессе участвуют как кислые белки хроматина, так и непосредственно ДНК. Кортикостероидная регуляция обмена веществ в организме подчиняется определенной последовательности: ГОРМОН → ГЕН → БЕЛОК (ФЕРМЕНТ).

Основной путь биосинтеза кортикостероидов включает последовательное ферментативное превращение холестерина(ола) в прегненолон, который является предшественником всех стероидных гормонов.



Биосинтез прегненолона – предшественника стероидных гормонов. R обозначает кольцевые структуры (А, В, С) холестерина.

Химическое строение, биосинтез и биологическое действие кортикостероидов

Ферменты катализируют минимум две последовательные реакции гидроксилирования и реакцию отщепления боковой цепи холестерина (в виде альдегида изокапроновой кислоты). В качестве переносчика электронов участвует цитохром P-450 в сложной оксигеназной системе, в которой принимают участие также электронтранспортирующие белки, в частности аденодоксин и аденодоксинредуктаза.

Дальнейшие стадии стероидогенеза также катализируются сложной системой гидроксилирования, которая открыта в митохондриях клеток коры надпочечников; последовательность всех этих реакций синтеза стероидных гормонов обобщена в общую схему по Н.А. Юдаеву и С.А. Афиногеновой.

Глюкокортикоиды оказывают разностороннее влияние на обмен веществ в разных тканях. В мышечной, лимфатической, соединительной и жировой тканях глюкокортикоиды, проявляя катаболическое действие, вызывают снижение проницаемости клеточных мембран и соответственно торможение поглощения глюкозы и аминокислот; в то же время в печени они оказывают противоположное действие. Конечным итогом воздействия глюкокортикоидов является развитие гипергликемии, обусловленной главным образом глюконеогенезом.

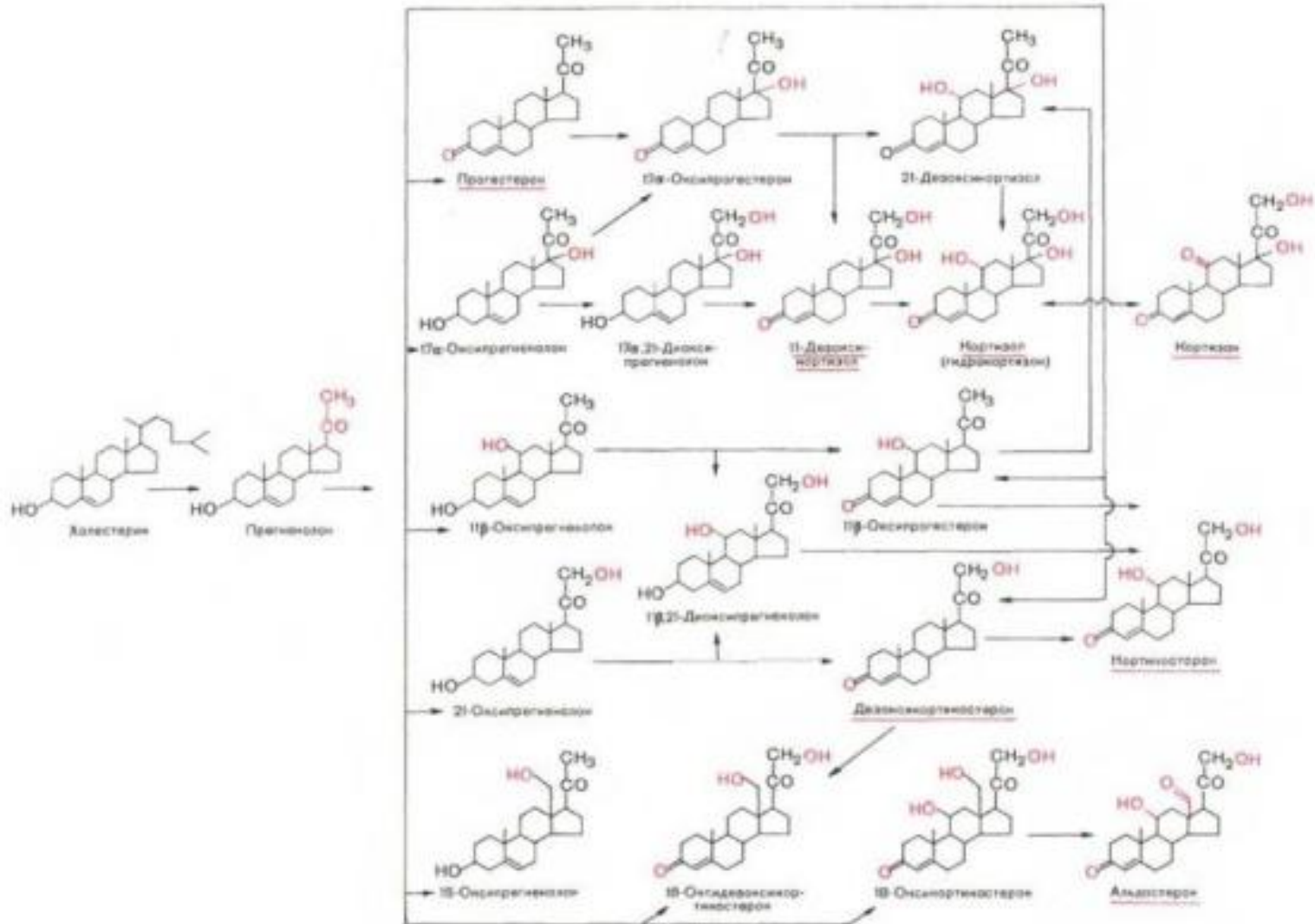
Кортизон и гидрокортизон действуют индуцирующее на синтез в ткани печени некоторых белков-ферментов: триптофанпирролазы, тирозинтрансаминазы, серин- и треониндегидратаз и др., из чего следует, что гормоны действуют на первую стадию передачи генетической информации – стадию транскрипции, способствуя синтезу мРНК.

Химическое строение, биосинтез и биологическое действие кортикостероидов

Минералокортикоиды (дезоксикортикостерон и альдостерон) регулируют главным образом обмен натрия, калия, хлора и воды; они способствуют удержанию ионов натрия и хлора в организме и выведению с мочой ионов калия. Альдостерон получил свое название на основании наличия в его молекуле альдегидной группы у 13-го углеродного атома вместо метильной группы, как у всех остальных кортикостероидов. Альдостерон – наиболее активный минералокортикоид среди других кортикостероидов; в частности, он в 50–100 раз активнее дезоксикортикостерона по влиянию на минеральный обмен.

Период полураспада кортикостероидов составляет всего 70–90 мин. Кортикостероиды подвергаются или восстановлению за счет разрыва двойных связей (и присоединения атомов водорода), или окислению, которое сопровождается отщеплением боковой цепи у 17-го углеродного атома, причем в обоих случаях снижается биологическая активность гормонов. Образовавшиеся продукты окисления гормонов коркового вещества надпочечников называют 17-кетостероидами; они выводятся с мочой в качестве конечных продуктов обмена, а у мужчин являются также конечными продуктами обмена мужских половых гормонов. Определение уровня 17-кетостероидов в моче имеет большое клиническое значение. В норме в суточной моче содержится от 10 до 25 мг 17-кетостероидов у мужчин и от 5 до 15 мг – у женщин.

Химическое строение, биосинтез и биологическое действие кортикостероидов



ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ

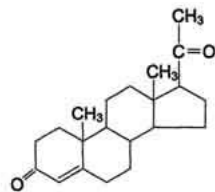
Половые гормоны синтезируются в основном в половых железах женщин (яичники) и мужчин (семенники); некоторое количество половых гормонов образуется, кроме того, в плаценте и корковом веществе надпочечников. В мужских половых железах образуется небольшое количество женских гормонов и, наоборот, в яичниках синтезируется незначительное количество мужских половых гормонов. Это положение подтверждается исследованиями химической природы гормонов при некоторых патологических состояниях, когда отмечаются резкие сдвиги в соотношении синтеза мужских и женских половых гормонов.

Женские **ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ**

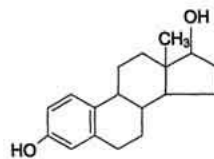
Основным местом синтеза женских половых гормонов – эстрогенов (от греч. oistros – страстное влечение) – являются яичники и желтое тело; доказано также образование этих гормонов в надпочечниках, семенниках и плаценте. Впервые эстрогены обнаружены в 1927 г. в моче беременных, а в 1929 г. А. Бутенандт и одновременно Э. Дойзи выделили из мочи эстрон, который оказался первым стероидным гормоном, полученным в кристаллическом виде.

В настоящее время открыты 2 группы женских половых гормонов, различающихся своей химической структурой и биологической функцией:

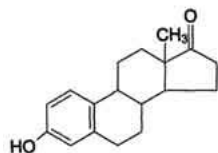
- эстрогены (главный представитель – эстрадиол),
- прогестины (главный представитель – прогестерон). Приводим химическое строение основных женских половых гормонов:



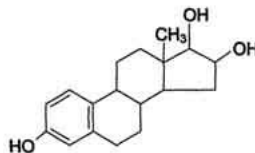
Прогестерон



17β-Эстрадиол



Эстрон



Эстриол

Женские половые гормоны

Наиболее активный эстроген – эстрадиол, синтезируется преимущественно в фолликулах; два остальных эстрогена являются производными эстрадиола и синтезируются также в надпочечниках и плаценте. Все эстрогены состоят из 18 атомов углерода. Секреция эстрогенов и прогестерона яичником носит циклический характер, зависящий от фазы полового цикла: в первой фазе цикла синтезируются в основном эстрогены, а во второй – преимущественно прогестерон.

Предшественником этих гормонов в организме является холестерин, который подвергается последовательным реакциям гидроксирования, окисления и отщепления боковой цепи с образованием прегненолона. Завершается синтез эстрогенов уникальной реакцией ароматизацией первого кольца, катализируемой ферментным комплексом микросом ароматазой. Процесс ароматизации включает минимум три оксидазные реакции и все они зависят от цитохрома P-450.

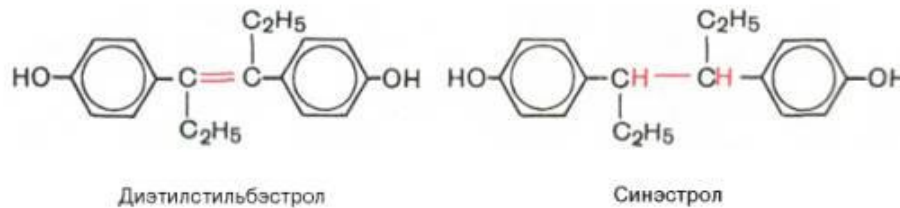
Во время беременности в женском организме функционирует еще один эндокринный орган, продуцирующий эстрогены и прогестерон, – плацента. Одна плацента не может синтезировать стероидные гормоны и функционально полноценным эндокринным органом является комплекс плаценты и плода – фетоплацентарный комплекс (от лат. foetus – плод). Особенность синтеза эстрогенов заключается также в том, что исходный материал – холестерин – поставляется организмом матери; в плаценте осуществляются последовательные превращения холестерина в прегненолон и прогестерон. Дальнейший синтез осуществляется только в тканях плода.

Женские половые гормоны

Ведущую роль в регуляции синтеза эстрогенов и прогестерона играют гонадотропные гормоны гипофиза (фоллитропин и лютропин), которые опосредованно, через рецепторы клеток яичника и систему аденилатциклаза–цАМФ и путем синтеза специфического белка контролируют синтез гормонов. Основная биологическая роль эстрогенов и прогестерона, синтез которых начинается после наступления половой зрелости, заключается в обеспечении репродуктивной функции организма женщины. В этот период они вызывают развитие вторичных половых признаков и создают оптимальные условия, обеспечивающие возможность оплодотворения яйцеклетки после овуляции. Прогестерон выполняет в организме ряд специфических функций: подготавливает слизистую оболочку матки к успешной имплантации яйцеклетки в случае ее оплодотворения, а при наступлении беременности основная роль – сохранение беременности; оказывает тормозящее влияние на овуляцию и стимулирует развитие ткани молочной железы. Эстрогены оказывают анаболическое действие на организм, стимулируя синтез белка.

Распад эстрогенов происходит в печени, они экскретируются с мочой в виде эфиров с серной или глюкуроновой кислотой, причем эстриол выделяется преимущественно в виде глюкуронида, а эстрон – эфира с серной кислотой. Прогестерон сначала превращается в печени в неактивный прегнандиол, который экскретируется с мочой в виде эфира с глюкуроновой кислотой.

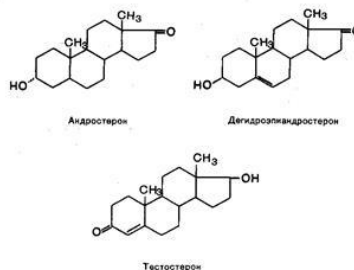
В медицинской практике широкое применение получили природные гормоны и синтетические препараты, обладающие эстрогенной активностью, которые в отличие от первых не разрушаются в пищеварительном тракте. К синтетическим эстрогенам относятся диэтилстильбэстрол и синэстрол, являющиеся производными углеводорода стильбена.



Оба этих препарата и ряд других производных стильбена нашли также применение в онкологической практике: они тормозят рост опухоли предстательной железы.

Мужские половые гормоны

Внутрисекреторная функция мужских половых желез была установлена в 1849 г., однако только в 1931 г. А. Бутенандтом из мочи мужчин был выделен гормон в кристаллическом виде. Этот гормон был назван андростероном (от греч. andros – мужчина), а предложенная его химическая структура подтверждена химическим синтезом, осуществленным в 1934 г. одновременно А. Бутенандтом и Л. Ружичкой. Позже из мочи мужчин был выделен еще один гормон – дегидроэпиандростерон, который обладал меньшей биологической активностью. В дальнейшем группа C19-стероидов (состоят из 19 атомов углерода), была названа андрогенами. В то же время гормон, выделенный из ткани семенников, оказался активнее андростерона почти в 10 раз и был идентифицирован в виде тестостерона (от лат. testis – семенник). Строение всех трех андрогенов может быть представлено в следующем виде:



Андрогены в отличие от эстрогенов имеют две ангулярные метильные группы (у C10- и C13-атомов); в противоположность ароматическому характеру кольца А эстрогенов тестостерон, кроме того, содержит кетонную группу (как и кортикостероиды).

Мужские половые гормоны

Биосинтез андрогенов осуществляется главным образом в семенниках и частично в яичниках и надпочечниках. Основными источниками и предшественниками андрогенов, в частности тестостерона, являются уксусная кислота и холестерин. Регуляция биосинтеза андрогенов в семенниках осуществляется гонадотропными гормонами гипофиза (ЛГ и ФСГ), в свою очередь андрогены регулируют секрецию гонадотропинов по механизму отрицательной обратной связи, блокируя соответствующие центры в гипоталамусе.

Биологическая роль андрогенов в мужском организме в основном связана с дифференцировкой и функционированием репродуктивной системы, причем в отличие от эстрогенов андрогенные гормоны уже в эмбриональном периоде оказывают существенное влияние на дифференцировку мужских половых желез, а также других тканей, определяя характер секреции гонадотропных гормонов у взрослых. Во взрослом организме андрогены регулируют развитие мужских вторичных половых признаков, сперматогенез в семенниках и т.д. Андрогены оказывают значительное анаболическое действие, выражающееся в стимуляции синтеза белка во всех тканях, но в большей степени в мышцах. Для реализации анаболического эффекта андрогенов необходимым условием является присутствие соматотропина. Андрогены участвуют в регуляции биосинтеза макромолекул в женских репродуктивных органах, в частности синтеза мРНК в матке.

Распад мужских половых гормонов в организме осуществляется в основном в печени по пути образования 17-кетостероидов. Период полураспада тестостерона не превышает нескольких десятков минут. У взрослых мужчин с мочой экскретируется не более 1% неизмененного тестостерона, что свидетельствует о его расщеплении преимущественно в печени до конечных продуктов обмена. Дегидроэпиандростерон в основном экскретируется с мочой в неизмененном виде.

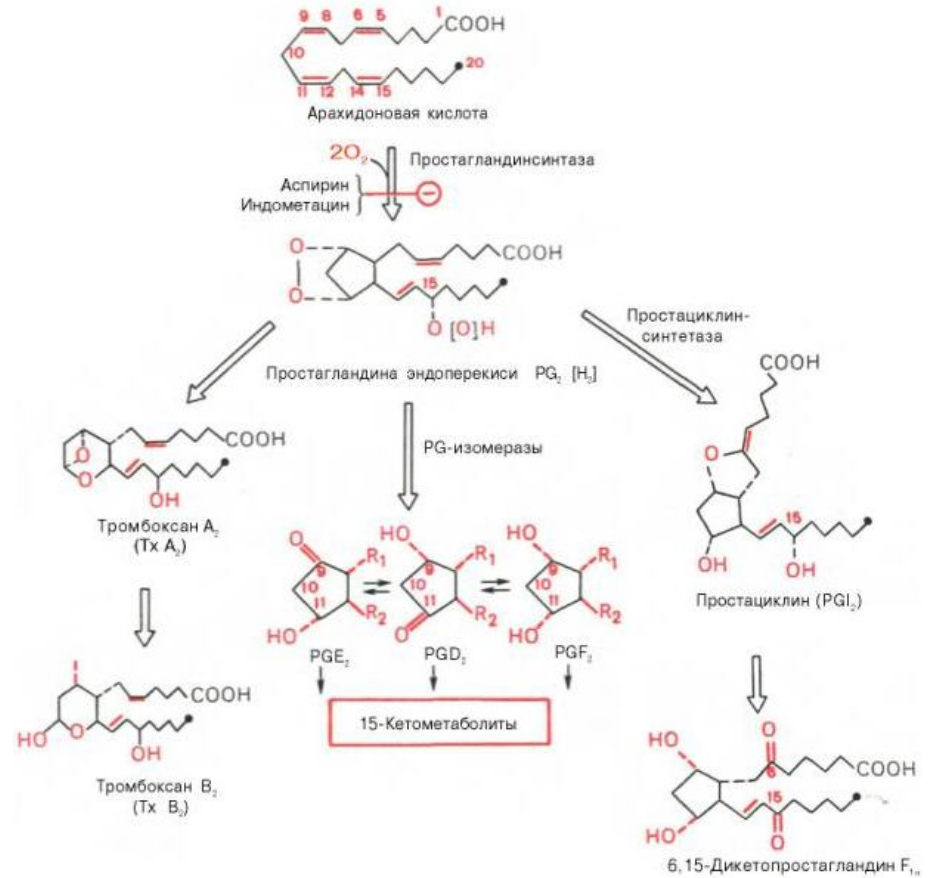
ПРОСТАГЛАНДИНЫ

Термин «**простагландины**» был введен У. Эйлером, впервые показавшим, что в сперме человека и экстрактах из семенных пузырьков барана содержатся вещества, оказывающие выраженное вазопрессорное действие и вызывающие сокращение гладкой мускулатуры матки. Предположение У. Эйлера, что эти вещества являются специфическим секретом предстательной железы (prostata), не подтвердилось, поскольку, как теперь установлено, они содержатся во всех органах и тканях. Тем не менее этот термин в литературе сохранился (синонимы: простатогландины, простагландины).

Простагландины и родственные им биологически активные соединения (лейкотриен, простаглицлины, тромбоксаны) оказывают сильное фармакологическое действие на множество физиологических функций организма, регулируя гемодинамику почек, сократительную функцию гладкой мускулатуры, секреторную функцию желудка, жировой, водно-солевой обмен и др. Простагландины не являются «истинными» гормонами, но они модулируют действие гормонов. Биологические эффекты простагландинов опосредованы через циклические нуклеотиды.

Предшественником всех простагландинов являются полиненасыщенные жирные кислоты, в частности арахидоновая кислота (и ряд ее производных, дигомо-γ-линоленовая и пентаноевая кислоты, в свою очередь образующиеся в организме из линолевой и линоленовой кислот). Арахидоновая кислота после освобождения из фосфоглицеринов (фосфолипидов) биомембран под действием специфических фосфолипаз А (или С) в зависимости от ферментативного пути превращения дает начало простагландинам и лейкотриенам по схеме:

ПРОСТАГЛАНДИНЫ



Циклооксигеназный путь превращения арахидоновой кислоты.

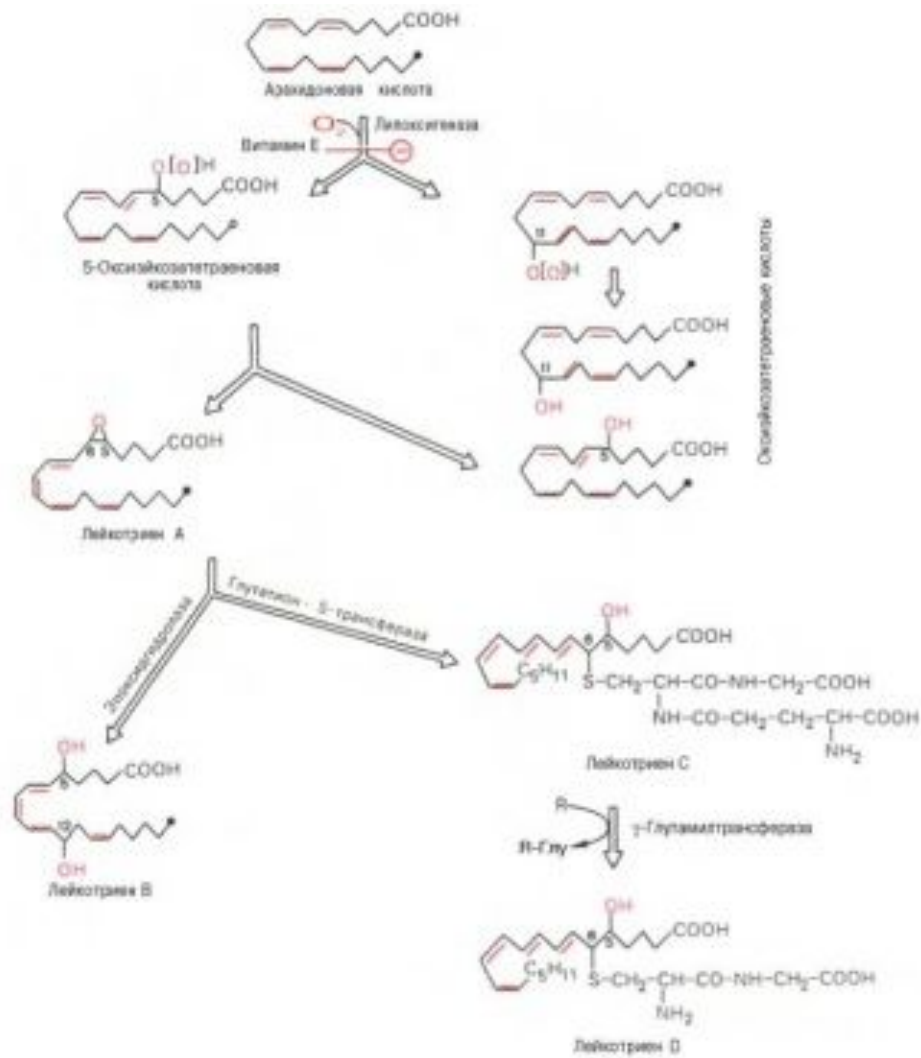
R₁ и R₂ – боковые цепи, идентичные для всех трех простагландинов. Знаком ⊖ обозначено блокирующее действие указанных веществ.

ПРОСТАГЛАНДИНЫ

Первый путь получил наименование циклооксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты, поскольку первые стадии синтеза простагландинов катализируются циклооксигеназой, точнее простагландинсинтазой (КФ 1.14.99.1). Центральным химическим процессом биосинтеза является включение молекулярного кислорода (двух молекул) в структуру арахидоновой кислоты, осуществляемое специфическими оксигеназами, которые катализируют циклизацию с образованием промежуточных продуктов – простагландинэндоперекисей $PG_2[H_2]$, обозначаемых PGG_2 и PGH_2 ; последние под действием простагландинизомераз превращаются в первичные простагландины. Различают 2 класса первичных простагландинов: растворимые в эфире простагландины PGE и растворимые в фосфатном буфере простагландины PGF . Каждый из классов делится на подклассы: PGE_1 , PGE_2 , PGF_1 , PGF_2 и т.д. Простациклины и тромбоксаны синтезируются из указанных промежуточных продуктов при участии отличных от изомераз ферментов.

Первичные простагландины синтезируются во всех клетках (за исключением эритроцитов), действуют на гладкие мышцы пищеварительного тракта, репродуктивные и респираторные ткани, на тонус сосудов, модулируют активность других гормонов, автономно регулируют нервное возбуждение, процессы воспаления (медиаторы), скорость почечного кровотока; биологическое действие их опосредовано путем регуляции синтеза цАМФ.

ПРОСТАГЛАНДИНЫ



Липоксигеназный путь превращения арахидоновой кислоты.
 R - акцептор остатка глутаминовой кислоты. Знаком ⊖ обозначено блокирующее действие витамина E.

ПРОСТАГЛАНДИНЫ

Второй путь превращения арахидоновой кислоты – **липоксигеназный путь** – отличается тем, что дает начало синтезу еще одного класса биологически активных веществ – лейкотриенов. Характерная особенность структуры лейкотриенов заключается в том, что она не содержит циклической структуры, хотя лейкотриены построены из 20 углеродных атомов. В структуре лейкотриенов содержатся четыре двойные связи, некоторые из них образуют пептидолипидные комплексы с глутатионом или с его составными частями (лейкотриен D может далее превращаться в лейкотриен E, теряя остаток глицина). Основные биологические эффекты лейкотриенов связаны с воспалительными процессами, аллергическими и иммунными реакциями, анафилаксией и деятельностью гладких мышц. В частности, лейкотриены способствуют сокращению гладкой мускулатуры дыхательных путей, пищеварительного тракта, регулируют тонус сосудов (оказывают сосудосуживающее действие) и стимулируют сокращение коронарных артерий.

Таким образом, благодаря своему широкому распространению в тканях и высокой и разносторонней биологической активности простагландины (и вообще простаноиды) и лейкотриены находят все более широкое применение в медицинской практике в качестве лекарственных препаратов.

ГОРМОНЫ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ТИМУСА)

Роль тимуса как эндокринной железы известна давно. Известно, что тимус вскоре после рождения ребенка поставляет лимфоидные клетки в лимфатические узлы и селезенку и осуществляет образование и секрецию специфических гормонов, оказывающих влияние на развитие и созревание определенных клеток лимфоидной ткани. Из экстрактов вилочковой железы выделено и охарактеризовано несколько гормонов, в основном представленных низкомолекулярными полипептидами. Они оказывают влияние на различные типы лимфоидных клеток, выполняющих специфические функции.

Одним из них является тимопоэтин II, состоящий из 49 аминокислотных остатков. Приводим первичную структуру тимопоэтина II, выделенного из тимуса теленка, который является, основным гормоном, стимулирующим образование Т-лимфоцитов.

Н–Сер–Глн–Фен–Лей–Глу–Асп–Про–Сер–Вал–Лей–Тре–Лиз–Гли–Лиз–Лей–Лиз– –Сер–Глу–Лей–Вал–Ала–Асн–Асн–Вал–Тре–Лей–Про–Ала–Гли–Глу–Глн–**Арг–Лиз–Асп–Вал–Тир**–Вал–Глн–Лей–Тир–Лей–Глу–Тре–Лей–Тре–Ала–Вал–Лиз–Арг–ОН

Активным центром гормона является пентапептид (он выделен красным цветом и занимает 32–36-е положение с N-конца).

Еще одним гормоном, выделенным группой А. Гольдштейна из вилочковой железы теленка, является тимозин α_1 (28 аминокислотных остатков) следующего строения:

Н–Сер–Асп–Ала–Ала–Вал–Асп–Тре–Сер–Сер–Глу–Иле–Тре–Тре–Лиз–Асп–Лей–Лиз–Глу–Лиз–Лиз–Глу–Вал–Вал–Глу–Глу–Ала–Глу–Асн–ОН

Тимозин α_1 в организме выполняет регуляторную функцию на поздних стадиях дифференцировки Т-клеток. Оказывает он выраженное фармакологическое действие при лечении лейкозов и иммунной недостаточности.

Недавно (делайте скидку на время, сведений о формуле мало и сейчас²⁰¹⁸) получен новый гормон тимуса – тимулин (нонапептид), индуцирующий дифференцировку Т-клеток. Для проявления его биологической активности требуется наличие двухвалентных ионов цинка.

Помимо гормонов пептидной природы, из тимуса выделена активная неполярная фракция, сходная по биологическим свойствам со стероидными гормонами, названная тимостерином.

Все известные к настоящему времени гормональные вещества описать почти не возможно, их слишком много.

В шишковидной железе (эпифизе) из аминокислоты триптофана синтезируется интересный, но мало изученный гормон мелатонин.

Более 20 биологически активных гормонов выделены из пищеварительного тракта. Наиболее изученными из них являются гастрин I и настрин II (17 и 14 аминокислотных остатков соответственно), регулирующие секрецию желудочного сока; прогастрин (34 АМК), считающийся циркулирующей в крови формой прогормона и превращающийся в активный гастрин I в клетках органа-мишени, а также глюкагон и секретин (27 АМК) (последний был первым веществом, идентифицированным в качестве гормона). В слизистой оболочке кишечника синтезируется, кроме того, соматостатин. Высказано предположение, что интерстициальные соматостатин и глюкагон регулируют секрецию гормонов, синтезируемых соответственно в гипоталамусе и поджелудочной железе.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕДАЧИ ГОРМОНАЛЬНОГО СИГНАЛА

Несмотря на огромное разнообразие гормонов и гормоноподобных веществ, в основе биологического действия большинства гормонов лежат удивительно сходные, почти одинаковые фундаментальные механизмы, передающие информацию от одних клеток к другим. Механизмы действия гормонов пептидной (включая производные аминокислот) и стероидной природы несколько различаются и будут рассмотрены отдельно. В современных представлениях о тонких молекулярных механизмах биологического действия большинства гормонов огромную роль сыграли исследования Э. Сазерленда и открытие циклического аденозинмонофосфата.

Направленность и тонкая регуляция процесса передачи информации обеспечиваются прежде всего наличием на поверхности клеток рецепторных молекул (чаще всего белков), узнающих гормональный сигнал. Этот сигнал рецепторы трансформируют в изменение концентраций внутриклеточных посредников, получивших название вторичных мессенджеров, уровень которых определяется активностью ферментов, катализирующих их биосинтез и распад.

По своей химической природе рецепторы почти всех биологически активных веществ оказались гликопротеинами, причем «узнающий» домен (участок) рецептора направлен в сторону межклеточного пространства, в то время как участок, ответственный за сопряжение рецептора с эффекторной системой (с ферментом, в частности), находится внутри (в толще) плазматической мембраны. Общим свойством всех рецепторов является их высокая специфичность по отношению к одному определенному гормону (с константой сродства от 0,1 до 10 нМ). Сопряжение рецептора с эффекторными системами осуществляется через так называемый G-белок, функция которого заключается в обеспечении многократного проведения гормонального сигнала на уровне плазматической мембраны. G-белок в активированной форме стимулирует через аденилатциклазу синтез циклического АМФ, который запускает каскадный механизм активирования внутриклеточных белков.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕДАЧИ ГОРМОНАЛЬНОГО СИГНАЛА

Общим фундаментальным механизмом, посредством которого реализуются биологические эффекты «вторичных» мессенджеров внутри клетки, является процесс **фосфорилирования - дефосфорилирования** белков при участии широкого разнообразия протеинкиназ, катализирующих транспорт концевой группы от АТФ на ОН-группы серина и треонина, а в ряде случаев – тирозина белков-мишеней. Процесс фосфорилирования представляет собой важнейшую посттрансляционную химическую модификацию белковых молекул, коренным образом изменяющую как их структуру, так и функции. В частности, он вызывает изменение структурных свойств (ассоциацию или диссоциацию составляющих субъединиц), активирование или ингибирование их каталитических свойств, в конечном итоге определяя скорость химических реакций и в целом функциональную активность клеток.

Аденилатциклазная мессенджерная система

Наиболее изученным является аденилатциклазный путь передачи гормонального сигнала. В нем задействовано минимум пять хорошо изученных белков: 1) рецептор гормона; 2) фермент аденилатциклаза, выполняющая функцию синтеза циклического АМФ (цАМФ); 3) G-белок, осуществляющий связь между аденилатциклазой и рецептором; 4) цАМФ-зависимая протеинкиназа, катализирующая фосфорилирование внутриклеточных ферментов или белков-мишеней, соответственно изменяя их активность; 5) фосфодиэстераза, которая вызывает распад цАМФ и тем самым прекращает (обрывает) действие сигнала.

Получены в чистом виде α - и β -адренергические рецепторы из плазматических мембран клеток печени, мышц и жировой ткани. Связывание гормона с β -адренергическим рецептором приводит к структурным изменениям внутриклеточного домена рецептора, что в свою очередь обеспечивает взаимодействие рецептора со вторым белком сигнального пути – ГТФ-связывающим.

ГТФ-связывающий белок – G-белок – представляет собой смесь 2 типов белков: активного Gs (от англ. stimulatory G) и ингибиторного Gi. В составе каждого из них имеется три разные субъединицы (α -, β - и γ -), то есть это гетеротримеры. β -субъединицы Gs и Gi идентичны; в то же время α -субъединицы, являющиеся продуктами разных генов, оказались ответственными за проявление G-белком активаторной и ингибиторной активности соответственно. Гормонрецепторный комплекс сообщает G-белку способность не только легко обменивать эндогенный связанный ГДФ на ГТФ, но и переводить Gs-белок в активированное состояние, при этом активный G-белок диссоциирует в присутствии ионов Mg^{2+} на β -, γ -субъединицы и комплекс α -субъединицы Gs в ГТФ-форме; этот активный комплекс, затем перемещается к молекуле аденилатциклазы и активирует ее. Сам комплекс затем подвергается самоинактивации за счет энергии распада ГТФ и реассоциации β - и γ -субъединиц с образованием первоначальной ГДФ-формы Gs.

Аденилатциклазная мессенджерная система

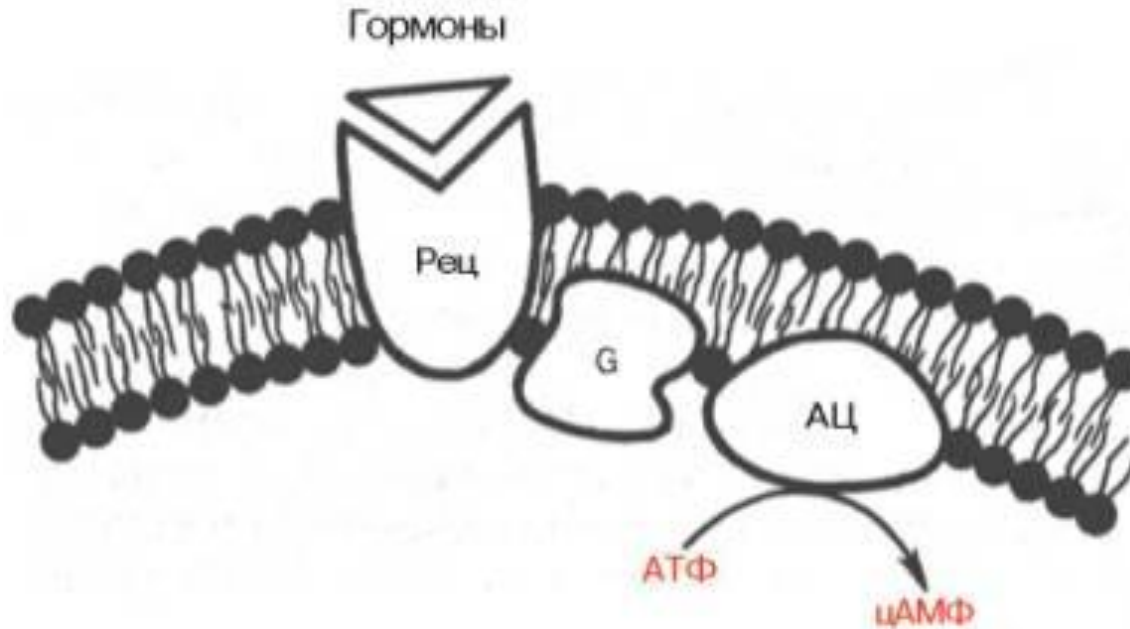
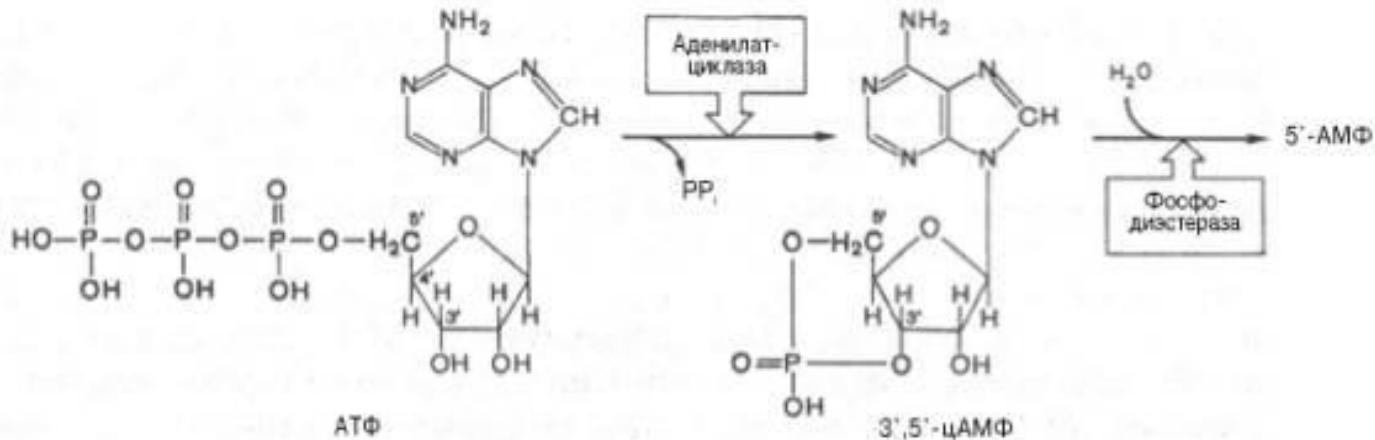


Рис. Аденилатциклазный путь передачи гормонального сигнала Рец - рецептор; G - G-белок; АЦ-аденилатциклаза.

Аденилатциклазная мессенджерная система

Аденилатциклаза представляет собой интегральный белок плазматических мембран, его активный центр ориентирован в сторону цитоплазмы и катализирует реакцию синтеза цАМФ из АТФ:



Каталитический компонент аденилатциклазы в отсутствие G-белков практически неактивен, он содержит две SH-группы, одна из которых вовлечена в сопряжение с Gs-белком, а вторая необходима для проявления каталитической активности. В молекуле фермента имеется несколько аллостерических центров, через которые осуществляется регуляция активности низкомолекулярными соединениями: ионами Mg²⁺, Mn²⁺ и Ca²⁺, аденозином и форсколином. Под действием фосфодиэстеразы цАМФ гидролизуется с образованием неактивного 5'-АМФ.

Аденилатциклазная мессенджерная система

Протеинкиназа – это внутриклеточный фермент, через который цАМФ реализует свой эффект. Протеинкиназа может существовать в 2 формах. В отсутствие цАМФ протеинкиназа представлена в виде тетрамерного комплекса, состоящего из двух каталитических (C_2) и двух регуляторных (R_2) субъединиц; в этой форме фермент неактивен. В присутствии цАМФ протеинкиназный комплекс обратимо диссоциирует на одну R_2 -субъединицу и две свободные каталитические субъединицы C ; последние обладают ферментативной активностью, катализируя фосфорилирование белков и ферментов, соответственно изменяя клеточную активность.



Рис. Ковалентная регуляция гликогенфосфориллазы.

Аденилатциклазная мессенджерная система

В клетках открыт большой класс цАМФ-зависимых протеинкиназ, названных протеинкиназами А; они катализируют перенос фосфатной группы на ОН-группы серина и треонина (так называемые серин-треонин-киназы). Другой класс протеинкиназ, в частности активируемый инсулиновым рецептором, действует только на ОН-группу тирозина. Во всех случаях добавление высокозарядной и объемной фосфатной группы вызывает конформационные изменения фосфорилированных белков и изменяет их кинетические свойства.

Активность многих ферментов регулируется цАМФ-зависимым фосфорилированием, соответственно большинство гормонов белково-пептидной природы активирует этот процесс. Ряд гормонов оказывает тормозящий эффект на аденилатциклазу, соответственно снижая уровень цАМФ и фосфорилирование белков. В частности, гормон соматостатин, соединяясь со своим специфическим рецептором – **ингибиторным G-белком** (G_i , являющимся структурным гомологом G_s -белка), ингибирует аденилатциклазу и синтез цАМФ. В ряде органов простагландины (в частности, PGE1) также оказывают ингибиторный эффект на аденилатциклазу, хотя в том же органе (в зависимости от типа клеток) и тот же PGE1 может активировать синтез цАМФ.

Более подробно изучен механизм активирования и регуляции мышечной гликогенфосфорилазы, активирующей распад гликогена. Выделяют 2 формы: каталитически активную – фосфорилаза *a* и неактивную – фосфорилаза *b*. Обе фосфорилазы построены из двух идентичных субъединиц, в каждой остаток серина в положении 14 подвергается процессу фосфорилирования – дефосфорилирования, соответственно активированию и инактивированию.

Под действием киназы фосфорилазы *b*, активность которой регулируется цАМФ-зависимой протеинкиназой, обе субъединицы молекулы неактивной формы фосфорилазы *b* подвергаются ковалентному фосфорилированию и превращаются в активную фосфорилазу *a*. Дефосфорилирование последней под действием специфической фосфотазы фосфорилазы *a* приводит к инактивации фермента и возврату в исходное состояние.

В мышечной ткани открыты 3 типа регуляции гликогенфосфорилазы. Первый тип – ковалентная регуляция, основанная на гормонзависимом фосфорилировании – дефосфорилировании субъединиц фосфорилазы.

Аденилатциклазная мессенджерная система

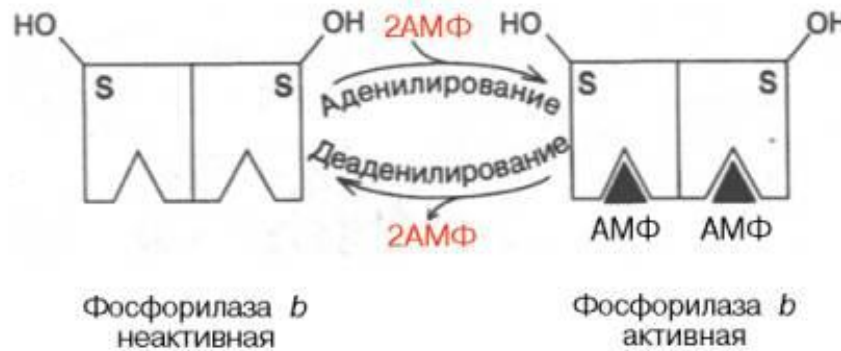


Рис. Аллостерическая регуляция гликогенфосфорилазы.

Второй тип – аллостерическая регуляция. Она основана на реакциях аденилирования – деаденилирования субъединиц гликогенфосфорилазы *b* (соответственно активирование – инактивирование). Направление реакций определяется отношением концентраций АМФ и АТФ, присоединяющихся не к активному центру, а к аллостерическому центру каждой субъединицы.

В работающей мышце накопление АМФ, обусловленное тратой АТФ, вызывает аденилирование и активирование фосфорилазы *b*. В покое, наоборот, высокие концентрации АТФ, вытесняя АМФ, приводят к аллостерическому ингибированию этого фермента путем деаденилирования.

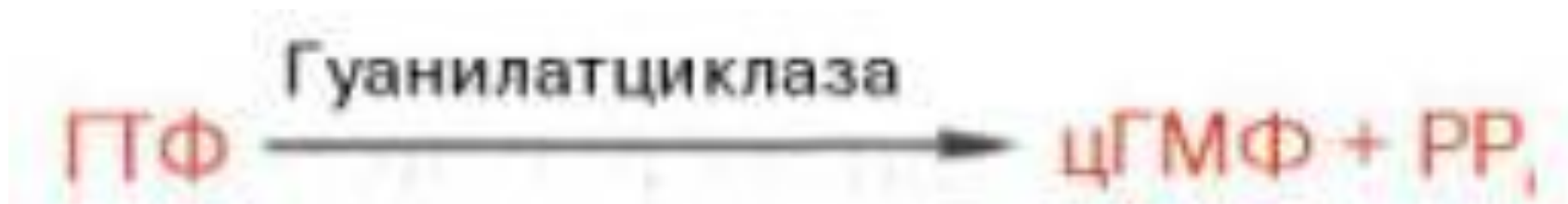
цАМФ и протеинкиназа играют центральную роль в гормональной регуляции синтеза и распада гликогена в печени.

Третий тип – кальциевая регуляция, основанная на аллостерическом активировании киназы фосфорилазы *b* ионами Ca^{2+} , концентрация которых повышается при мышечном сокращении, способствуя тем самым образованию активной фосфорилазы *a*.

Гуанилатциклазная мессенджерная система

Довольно долгое время циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) рассматривался как антипод цАМФ. Ему приписывали функции, противоположные цАМФ. К настоящему времени получено много данных, что цГМФ принадлежит самостоятельная роль в регуляции функции клеток. В частности, в почках и кишечнике он контролирует ионный транспорт и обмен воды, в сердечной мышце служит сигналом релаксации и т.д.

Биосинтез цГМФ из ГТФ осуществляется под действием специфической гуанилатциклазы по аналогии с синтезом цАМФ:



Гуанилатциклазная мессенджерная система

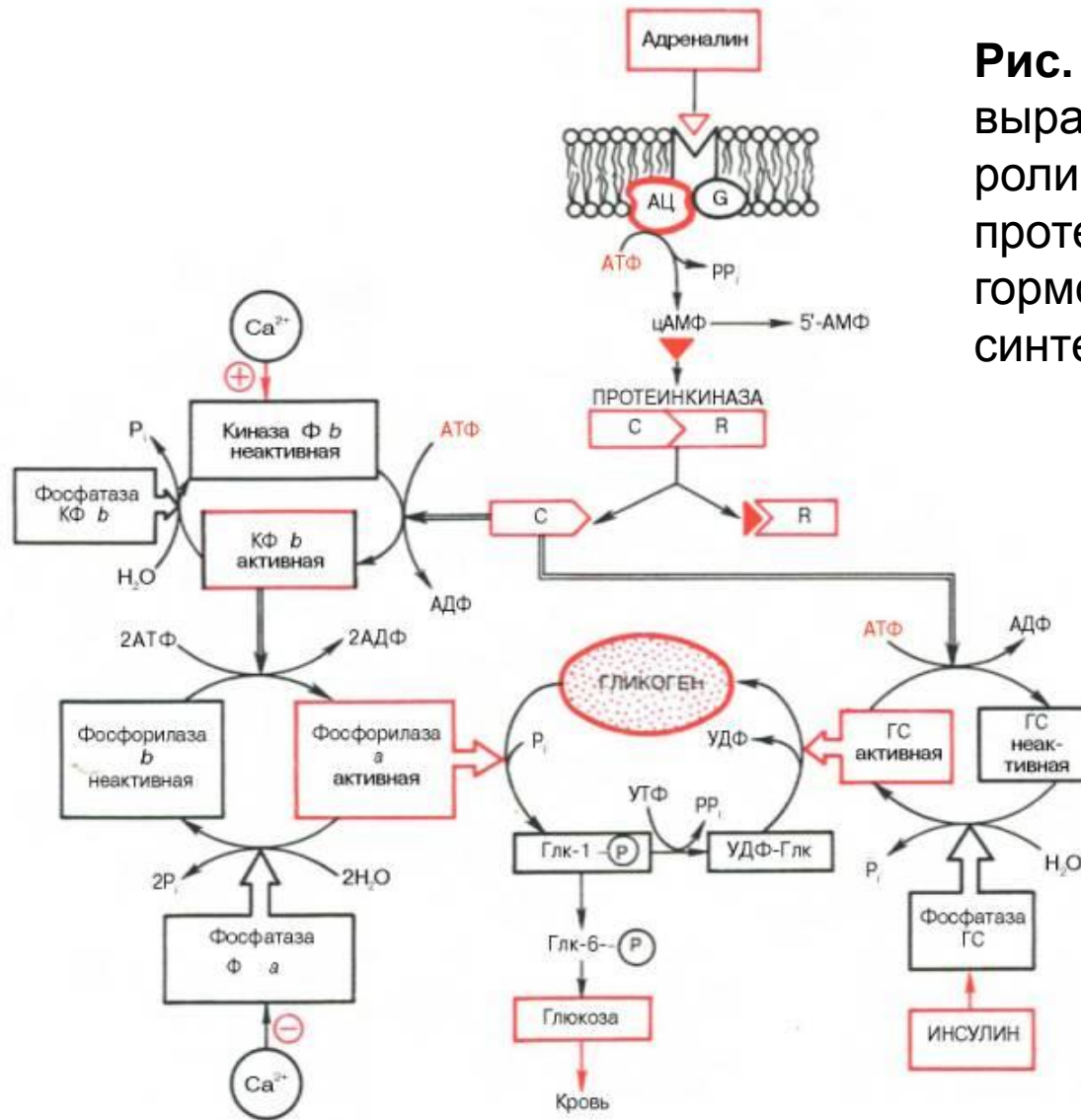


Рис. Схематическое выражение центральной роли цАМФ и протеинкиназы в гормональной регуляции синтеза и распада гликогена.

Адреналинрецепторный комплекс: АЦ - аденилатциклаза, G - G-белок; C и R - соответственно каталитические и регуляторные субъединицы протеинкиназы; КФ - киназа фосфорилазы *b* Ф - фосфорилаза; Глк-1-Р - глюкозо-1-фосфат; Глк-6-Р - глюкозо-6-фосфат; УДФ-Глк - уридиндифосфатглюкоза; ГС - гликогенсинтаза.

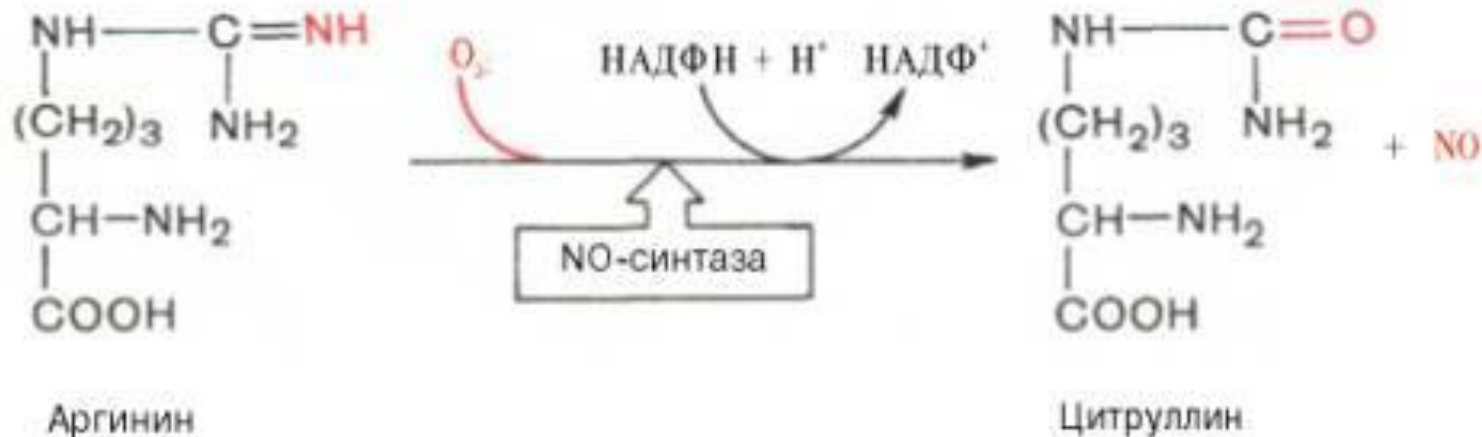
Гуанилатциклазная мессенджерная система

Известны четыре разные формы гуанилатциклазы, три из которых являются мембраносвязанными и одна – растворимая открыта в цитозоле. Мембраносвязанные формы состоят из 3 участков: рецепторного, локализованного на внешней поверхности плазматической мембраны; внутримембранного домена и каталитического компонента, одинакового у разных форм фермента. Гуанилатциклаза открыта во многих органах (сердце, легкие, почки, надпочечники, эндотелий кишечника, сетчатка и др.), что свидетельствует о широком ее участии в регуляции внутриклеточного метаболизма, опосредованном через цГМФ. Мембраносвязанный фермент активируется через соответствующие рецепторы короткими внеклеточными пептидами (18–20 аминокислотных остатков), в частности гормоном предсердным натрийуретическим пептидом (АНФ), термостабильным токсином грамотрицательных бактерий и др. АНФ синтезируется в предсердии в ответ на увеличение объема крови, поступает с кровью в почки, активирует гуанилатциклазу (соответственно повышает уровень цГМФ), способствуя экскреции Na и воды. Гладкие мышечные клетки сосудов также содержат аналогичную рецептор-гуанилатциклазную систему, посредством которой связанный с рецептором АНФ оказывает сосудорасширяющее действие, способствуя снижению кровяного давления. В эпителиальных клетках кишечника активатором рецептор-гуанилатциклазной системы может служить бактериальный эндотоксин, который приводит к замедлению всасывания воды в кишечнике и развитию диареи.

Гуанилатциклазная мессенджерная система

Растворимая форма гуанилатциклазы является гемсодержащим ферментом, состоящим из 2 субъединиц. В регуляции этой формы гуанилатциклазы принимают участие нитровазодилататоры, свободные радикалы – продукты перекисного окисления липидов. Одним из хорошо известных активаторов является эндотелиальный фактор (EDRF), вызывающий релаксацию сосудов. Действующим компонентом, естественным лигандом, этого фактора служит оксид азота NO. Эта форма фермента активируется также некоторыми нитровазодилататорами (нитроглицерин, нитропруссид и др.), используемыми при болезнях сердца; при распаде этих препаратов также освобождается NO.

Оксид азота образуется из аминокислоты аргинина при участии сложной Ca^{2+} -зависимой ферментной системы со смешанной функцией, названной NO-синтазой:



Гуанилатциклазная мессенджерная система

Оксид азота при взаимодействии с гемом гуанилатциклазы способствует быстрому образованию цГМФ, который снижает силу сердечных сокращений путем стимулирования ионных насосов, функционирующих при низких концентрациях Ca^{2+} . Однако действие NO кратковременное, несколько секунд, локализованное – вблизи места его синтеза. Подобный эффект, но более длительный оказывает нитроглицерин, который медленнее освобождает NO.

Большинство эффектов цГМФ опосредовано через цГМФ-зависимую протеинкиназу, названную протеинкиназой G. Этот широко распространенный в эукариотических клетках фермент получен в чистом виде. Он состоит из 2 субъединиц – каталитического домена с последовательностью, аналогичной последовательности C-субъединицы протеинкиназы A (цАМФ-зависимой), и регуляторного домена, сходного с R-субъединицей протеинкиназы A. Однако протеинкиназы A и G узнают разные последовательности белков, регулируя соответственно фосфорилирование OH-группы серина и треонина разных внутриклеточных белков и оказывая тем самым разные биологические эффекты.

Уровень циклических нуклеотидов цАМФ и цГМФ в клетке контролируется соответствующими фосфодиэстеразами, катализирующими их гидролиз до 5'-нуклеотидмонофосфатов и различающимися по сродству к цАМФ и цГМФ. Выделены и охарактеризованы растворимая кальмодулинзависимая фосфорилаза и мембраносвязанная изоформа, не регулируемая Ca^{2+} и кальмодулином.

Ca²⁺-мессенджерная система

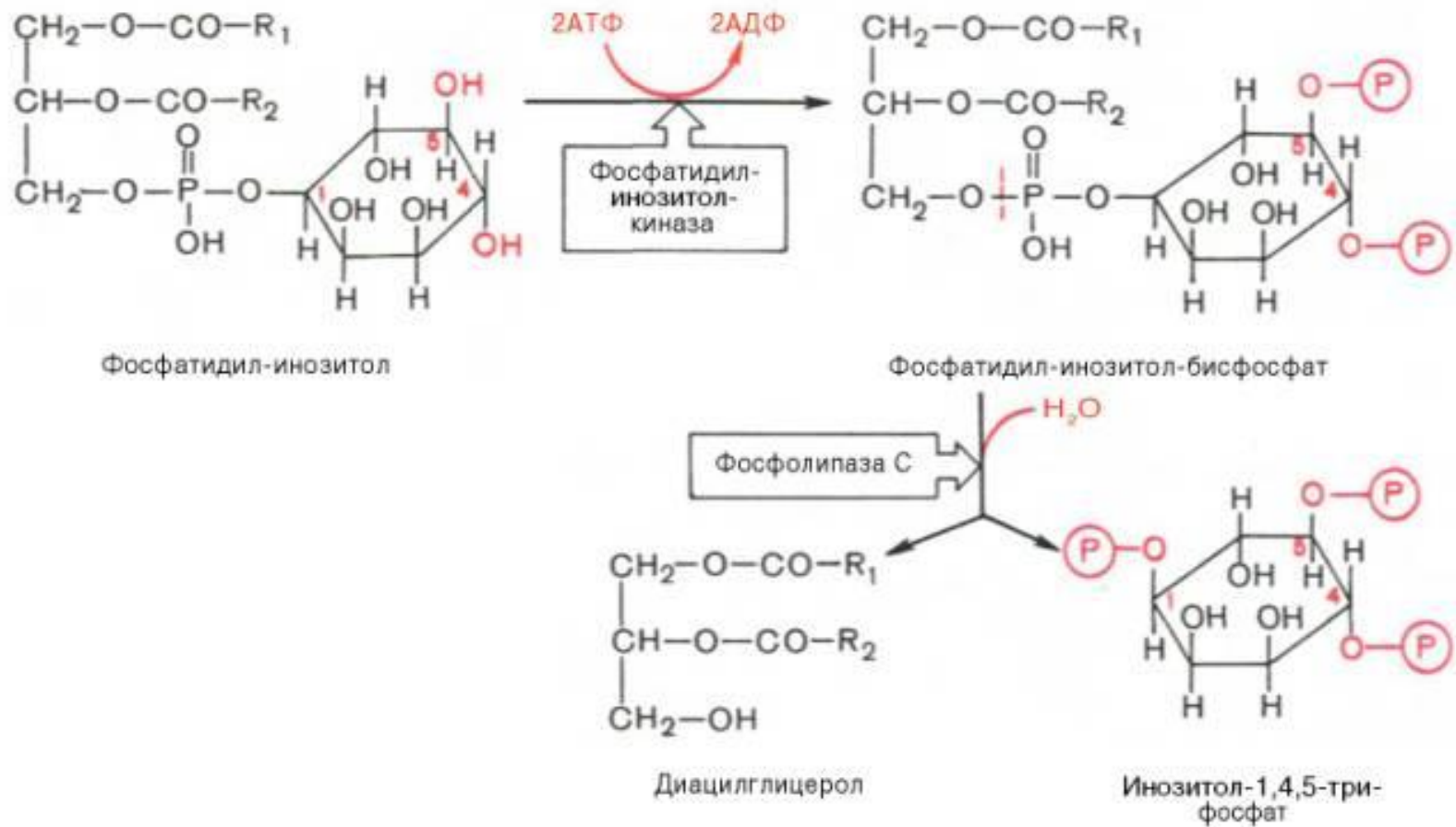
Ионам Ca²⁺ принадлежит центральная роль в регуляции многих клеточных функций. Изменение концентрации внутриклеточного свободного Ca²⁺ является сигналом для активации или ингибирования ферментов, которые в свою очередь регулируют метаболизм, сократительную и секреторную активность, адгезию и клеточный рост. Источники Ca²⁺ могут быть внутри- и внеклеточными. В норме концентрация Ca²⁺ в цитозоле не превышает 10⁻⁷ М, и основными источниками его являются эндоплазматический ретикулум и митохондрии. Нейрогормональные сигналы приводят к резкому повышению концентрации Ca²⁺ (до 10⁻⁶ М), поступающего как извне через плазматическую мембрану (точнее, через потенциалзависимые и рецепторзависимые кальциевые каналы), так и из внутриклеточных источников. Одним из важнейших механизмов проведения гормонального сигнала в кальций–мессенджерной системе является запуск клеточных реакций (ответов) путем активирования специфической Ca²⁺-кальмодулинзависимой протеинкиназы. Регуляторной субъединицей этого фермента оказался Ca²⁺-связывающий белок - кальмодулин. При повышении концентрации Ca²⁺ в клетке в ответ на поступающие сигналы специфическая протеинкиназа катализирует фосфорилирование множества внутриклеточных ферментов – мишеней, регулируя тем самым их активность. В состав киназы фосфорилазы *b*, активируемой ионами Ca²⁺ входит кальмодулин в качестве субъединицы. Кальмодулин является частью множества других Ca²⁺-связывающих белков. При повышении концентрации кальция связывание Ca²⁺ с кальмодулином сопровождается его конформационными изменениями, и в этой Ca²⁺-связанной форме кальмодулин модулирует активность множества внутриклеточных белков (отсюда его название).

Ca²⁺-мессенджерная система

К внутриклеточной системе мессенджеров относят также производные фосфолипидов мембран эукариотических клеток, в частности фосфорилированные производные фосфатидинозитола. Эти производные освобождаются в ответ на гормональный сигнал (например, от вазопрессина или тиротропина) под действием специфической мембраносвязанной фосфолипазы C. В результате последовательных реакций образуются два потенциальных вторичных мессенджера – диацилглицерол и инозитол-1,4,5-три-фосфат.

Биологические эффекты этих вторичных мессенджеров реализуются по-разному. Действие диацилглицерола опосредовано через мембраносвязанный Ca-зависимый фермент протеинкиназу C, которая катализирует фосфорилирование внутриклеточных ферментов, изменяя их активность. Инозитол-1,4,5-трифосфат связывается со специфическим рецептором на эндоплазматическом ретикулуме, способствуя выходу из него ионов Ca²⁺ в цитозоль.

Ca²⁺-мессенджерная система



Ca²⁺-мессенджерная система

Представленные данные о вторичных мессенджерах свидетельствуют о том, что каждой из этих систем посредников гормонального эффекта соответствует определенный класс протеинкиназ, хотя нельзя исключить возможности существования тесной связи между этими системами. Активность протеинкиназ типа А регулируется цАМФ, протеинкиназы G – цГМФ; Ca²⁺-кальмодулинзависимые протеинкиназы находятся под контролем внутриклеточной [Ca²⁺], а протеинкиназа типа C регулируется диацилглицеролом в синергизме со свободным Ca²⁺ и кислыми фосфолипидами. Повышение уровня какого-либо вторичного мессенджера приводит к активации соответствующего класса протеинкиназ и последующему фосфорилированию их белковых субстратов. В результате меняется не только активность, но и регуляторные и каталитические свойства многих ферментных систем клетки: ионных каналов, внутриклеточных структурных элементов и генетического аппарата.

Эффект стероидных гормонов реализуется через генетический аппарат путем изменения экспрессии генов. Гормон после доставки с белками крови в клетку проникает (путем диффузии) через плазматическую мембрану и далее через ядерную мембрану и связывается с внутриядерным рецептором–белком. Комплекс стероид–белок затем связывается с регуляторной областью ДНК, с так называемыми гормончувствительными элементами, способствуя транскрипции соответствующих структурных генов, индукции синтеза белка *de novo* и изменению метаболизма клетки в ответ на гормональный сигнал.

Следует подчеркнуть, что главной и отличительной особенностью молекулярных механизмов действия двух основных классов гормонов является то, что действие пептидных гормонов реализуется в основном путем посттрансляционных (постсинтетических) модификаций белков в клетках, в то время как стероидные гормоны (а также тиреоидные гормоны, ретиноиды, витамин D₃-гормоны) выступают в качестве регуляторов экспрессии генов. Это обобщение не является абсолютным, и здесь возможны модификации, рассмотренные при описании отдельных гормонов.