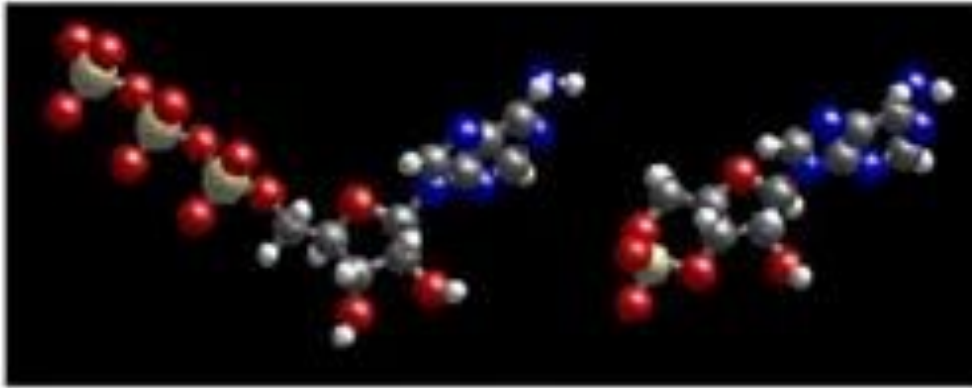
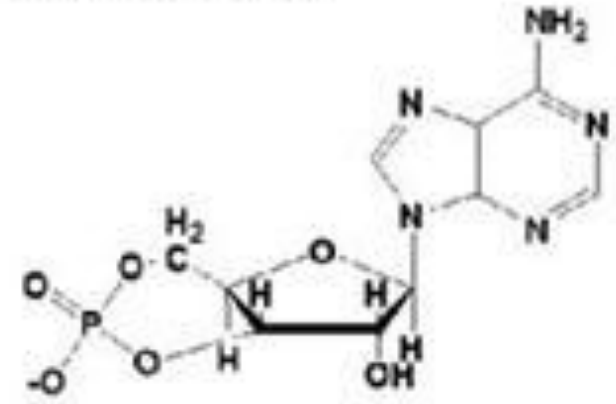


ЦИКЛИЧЕСКИЕ НУКЛЕОТИДЫ В РОЛИ ВТОРИЧНЫХ ПОСРЕДНИКОВ

цАМФ - внутриклеточный регулятор метаболизма



Аденилат-циклаза

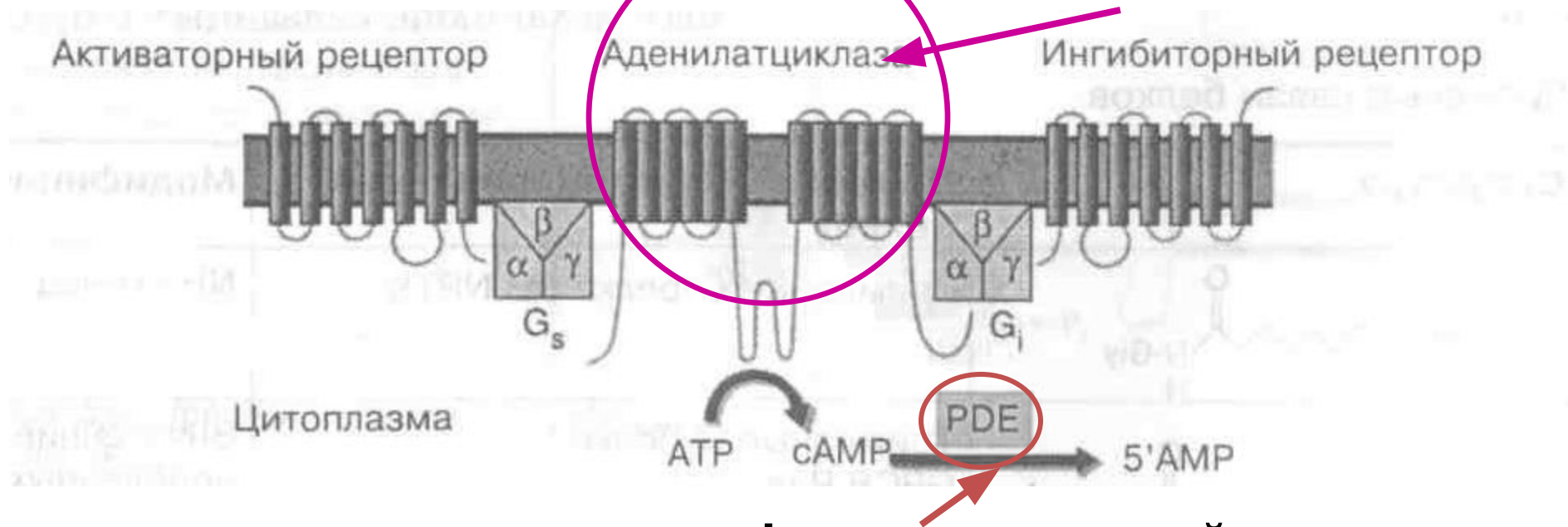


цАМФ

цАМФ открыт при изучении стимуляции гликогенолиза в печени адреналином.

Циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) – первое соединение, которое Сазерленд назвал вторичным посредником.

Фермент, который образует цАМФ, - аденилатциклаза

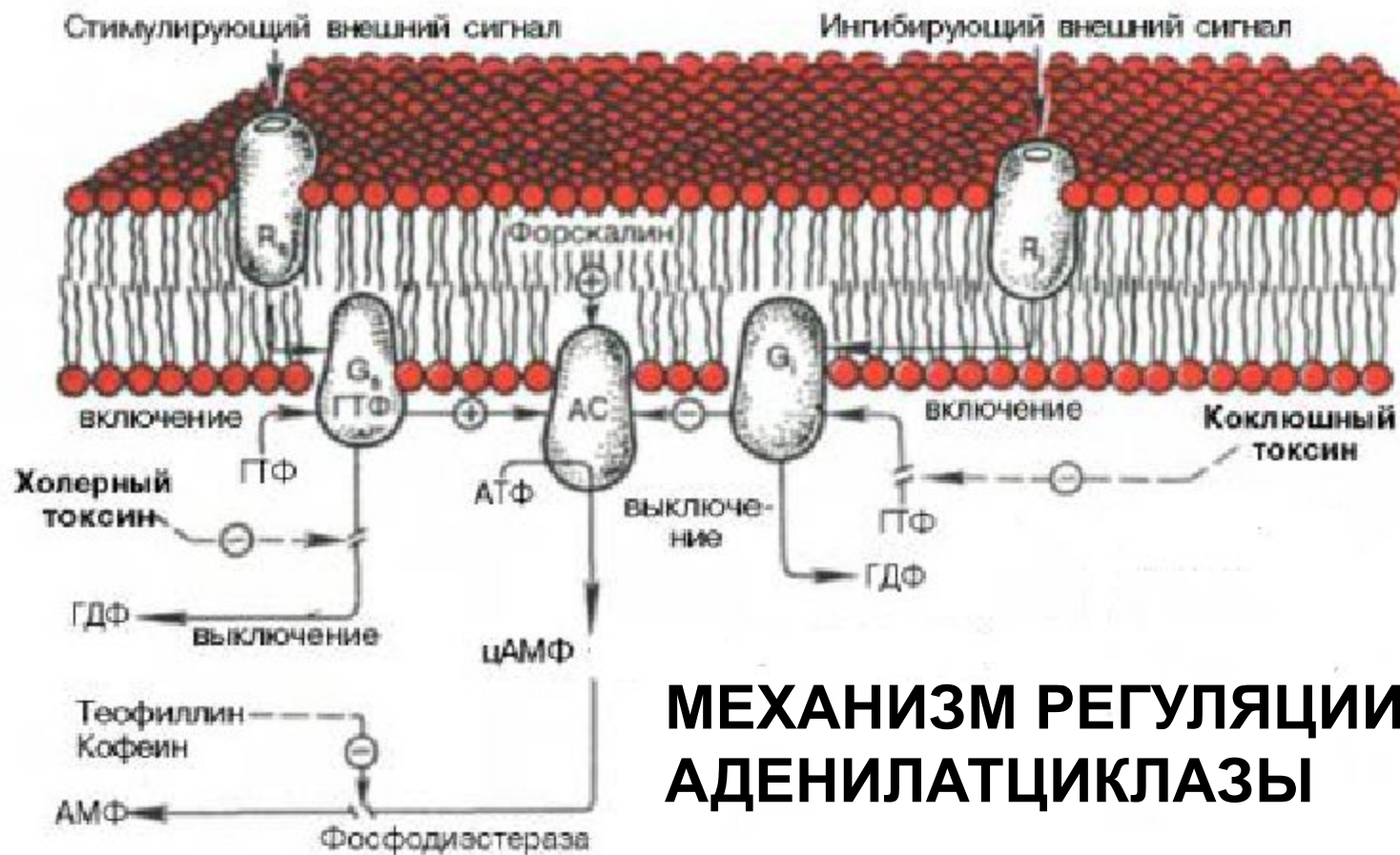


Фермент, который разрушает цАМФ (переводит в нециклическую форму) – фосфодиэстераза

Внутриклеточная концентрация цАМФ определяется скоростью синтеза и распада этого соединения

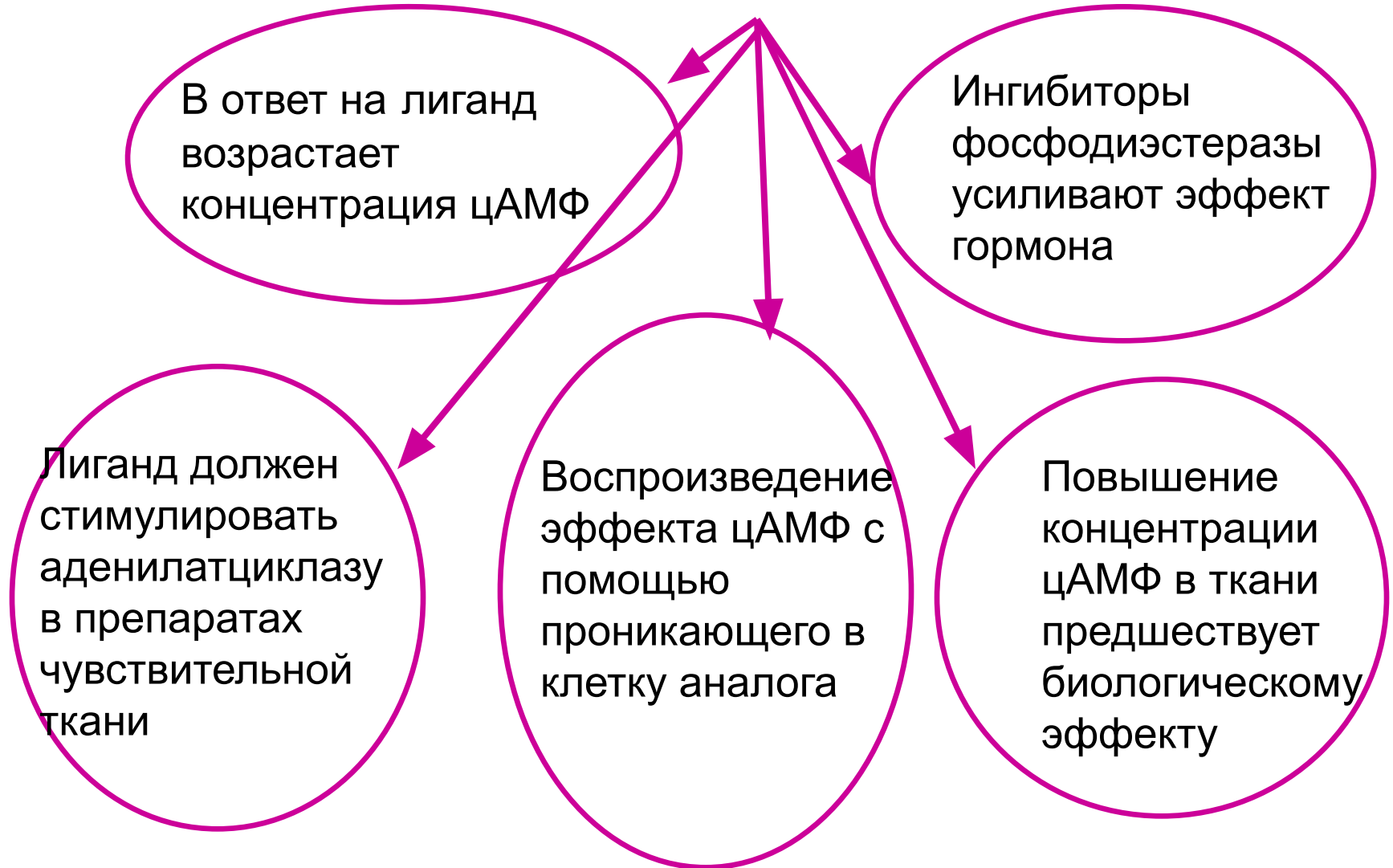
β -адренорецепторы

α_2 адренорецептор

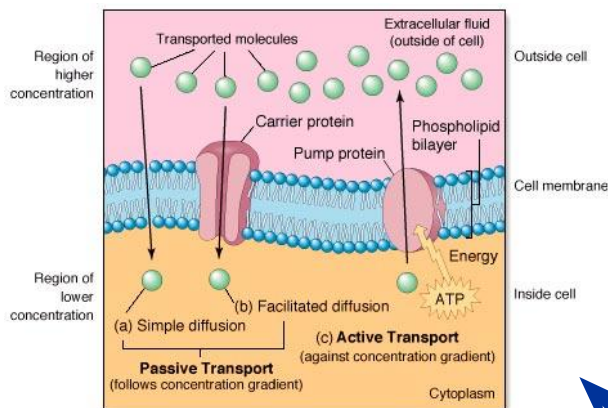


МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗЫ

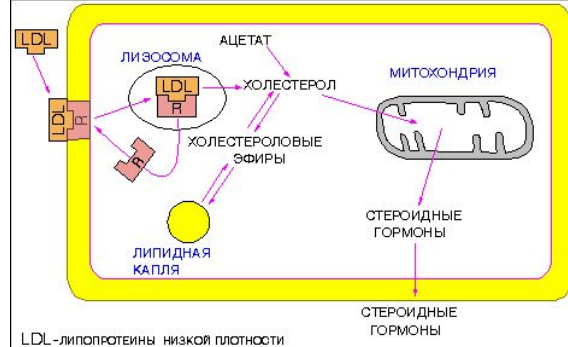
ХАРАКТЕРИСТИКИ цАМФ КАК ВТОРИЧНОГО ПОСРЕДНИКА



ПРИМЕРЫ ЦАМФ-ЗАВИСИМЫХ ПРОЦЕССОВ

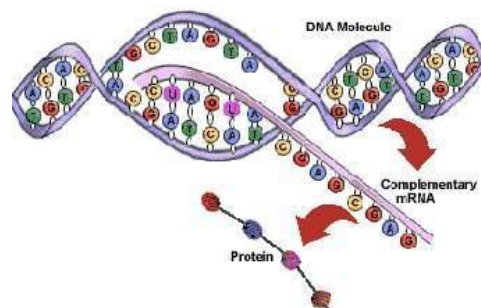
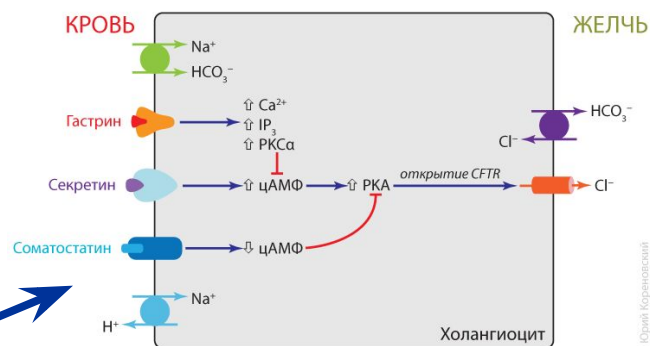


ИЗМЕНЕНИЕ
ПРОНИЦАЕМОСТИ
КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН



СИНТЕЗ
СТЕРОИДНЫХ
ГОРМОНОВ

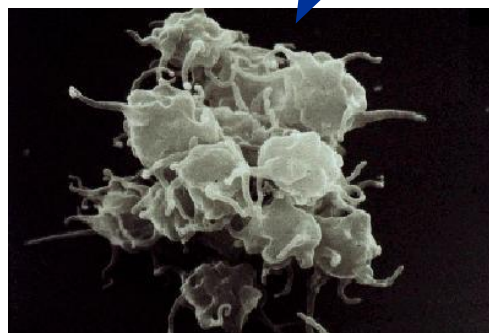
СЕКРЕЦИЯ ЭКЗО- И
ЭНДОКРИННЫХ
ЖЕЛЕЗ



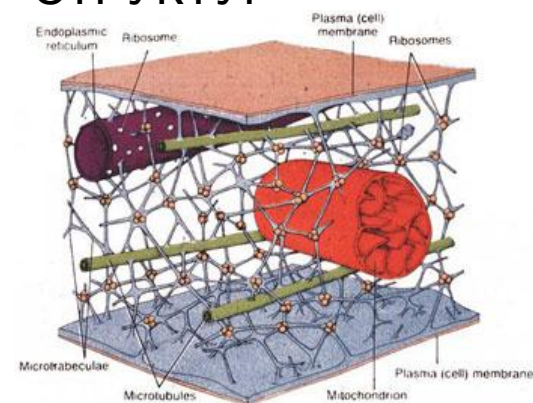
ТРАНСКРИПЦИЯ
ГЕНОВ

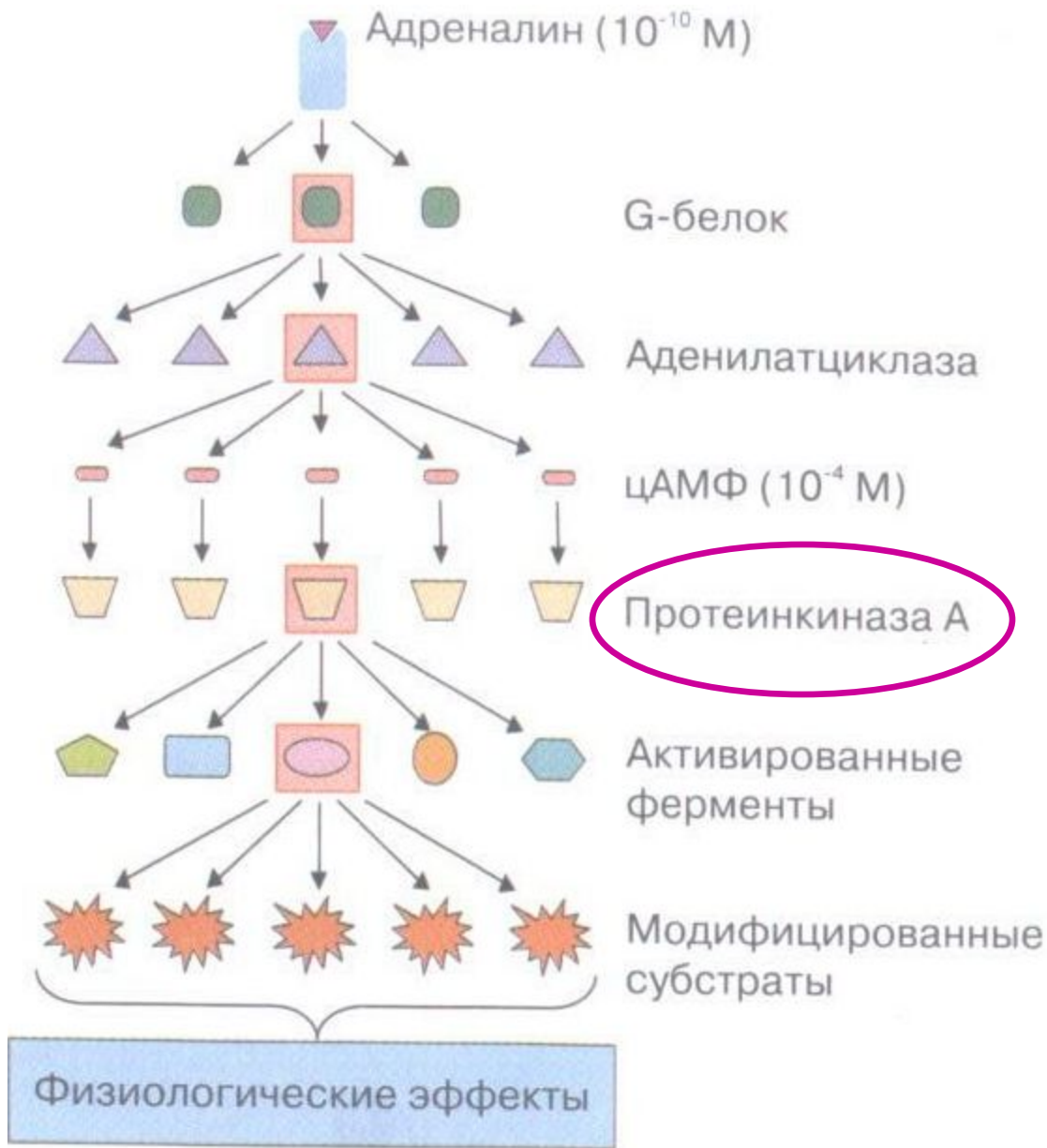
цАМФ-
зависимые
процессы

ПЕРЕМЕЩЕНИЯ
ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ
СТРУКТУР



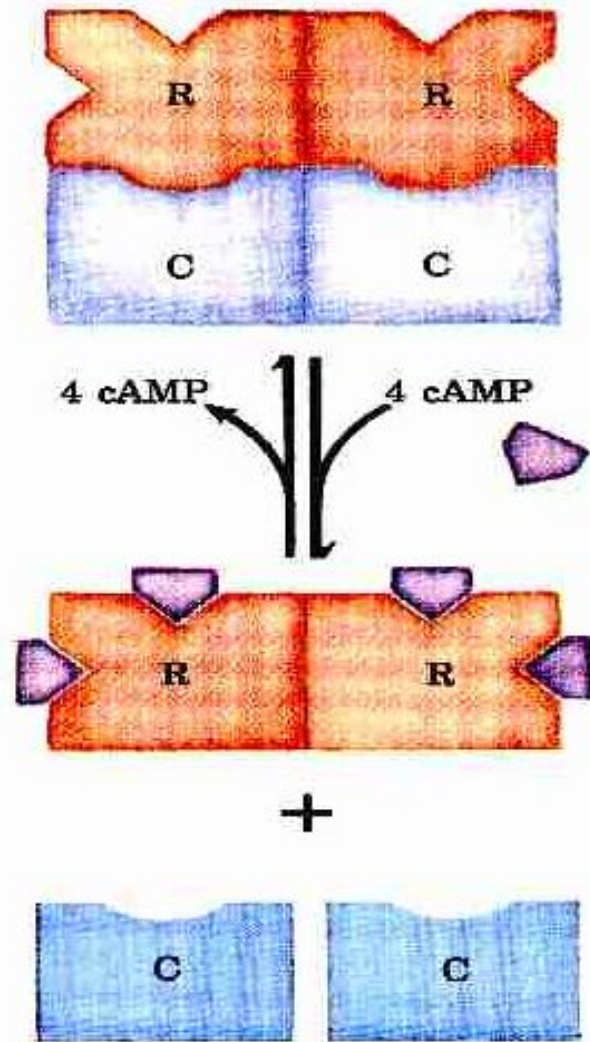
ПОДВИЖНОСТЬ,
АГРЕГАЦИЯ КЛЕТОК





МЕХАНИЗМ КАСКАДНОГО УСИЛЕНИЯ РЕГУЛЯТОРНОГО СИГНАЛА С УЧАСТИЕМ цАМФ

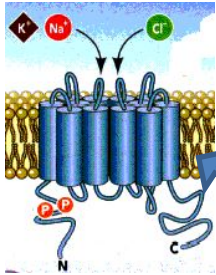
ПРОТЕИНКИНАЗА А



Протеинкиназа А в неактивном состоянии состоит из 2 регуляторных и 2 каталитических субъединиц.

После присоединения 4 молекул цАМФ к регуляторным субъединицам происходит диссоциация комплекса, и каталитические субъединицы приобретают активность

БЕЛКИ-СУБСТРАТЫ ДЛЯ ПРОТЕИНАКИНАЗЫ А



- БЕЛКИ ИОННЫХ КАНАЛОВ

- ИОНООБМЕННИКИ

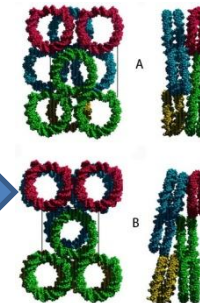
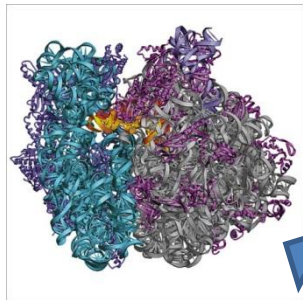
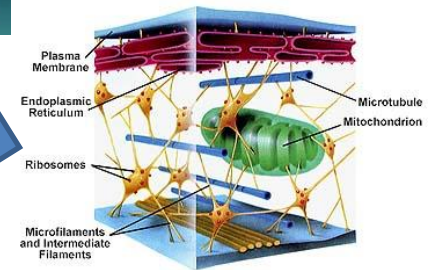
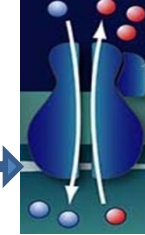
- ТРАНСПОРТНЫЕ АТФазы

- БЕЛКИ ЦИТОСКЕЛЕТА

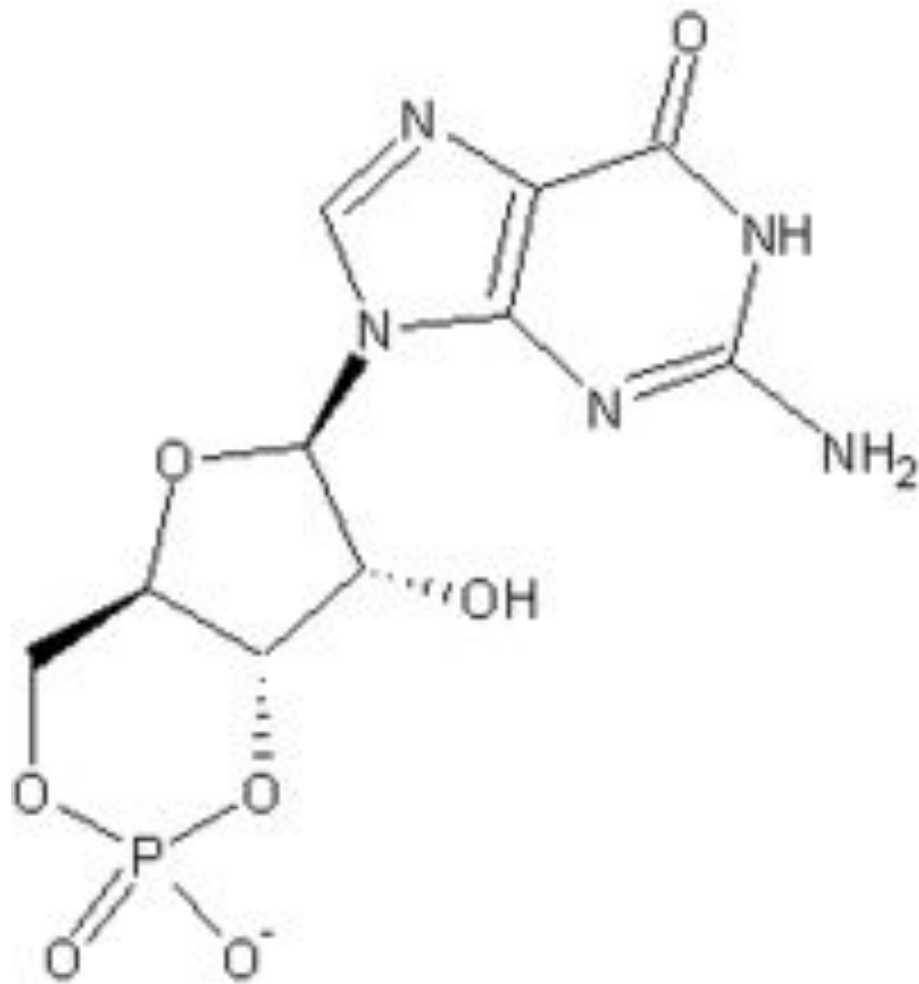
- ФЕРМЕНТЫ, РЕГУЛИРУЮЩЕ
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ
ПРОЦЕССЫ

- БЕЛКИ РИБОСОМ

- ЯДЕРНЫЕ БЕЛКИ



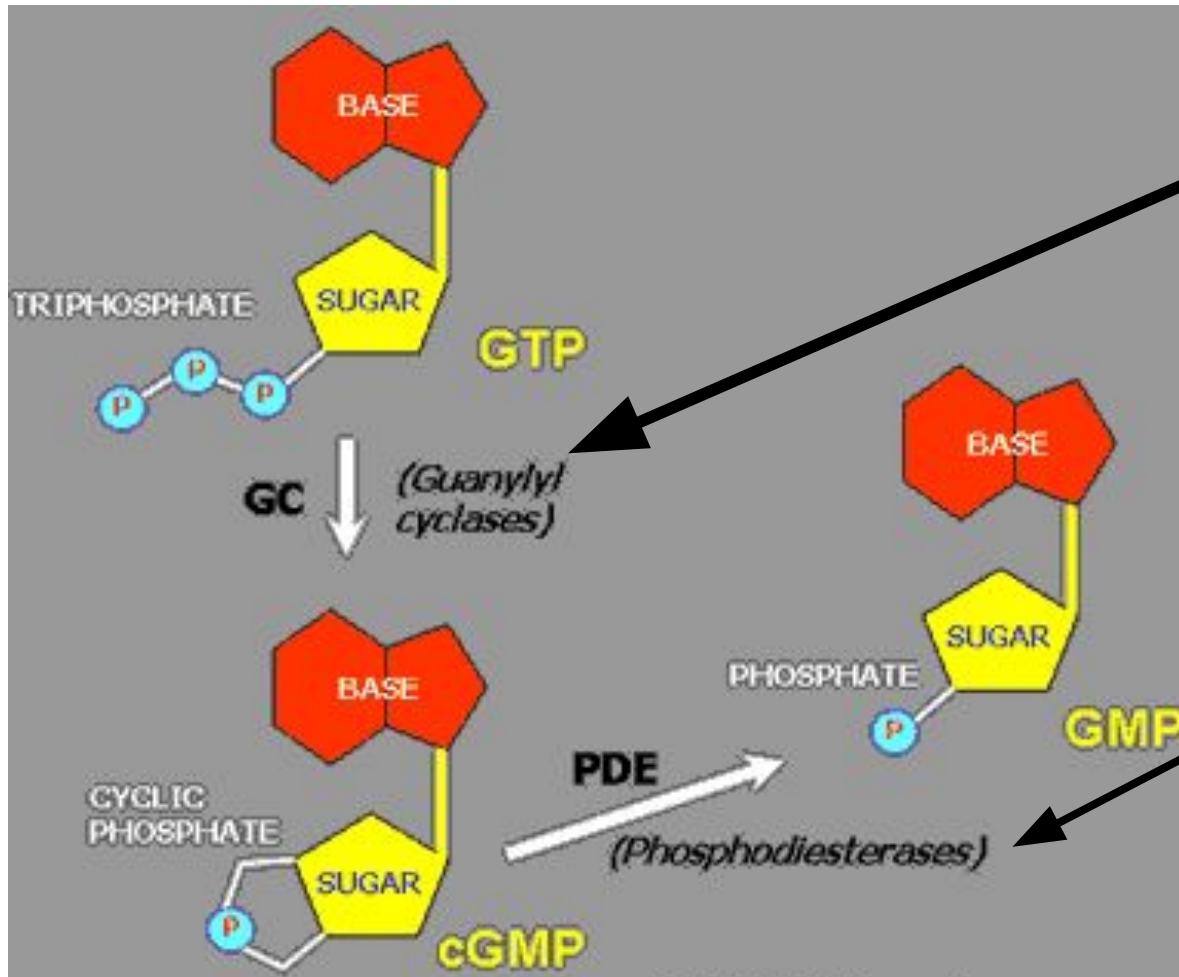
цГМФ



ОКАЗАЛОСЬ, ЧТО И
цГМФ ЯВЛЯЕТСЯ
ВТОРИЧНЫМ
ПОСРЕДНИКОМ



ОБРАЗОВАНИЕ И РАСПАД цГМФ



ФЕРМЕНТ, КОТОРЫЙ
ОБРАЗУЕТ цГМФ, ЭТО
ГУАНИЛАТЦИКЛАЗА

ФЕРМЕНТ, КОТОРЫЙ
ЕГО РАЗРУШАЕТ -
ФОСФОДИЭСТЕРАЗА



цГМФ- зависимые процессы

цГМФ играет важную роль в регуляции **Ca²⁺-гомеостаза** в различных типах клеток.

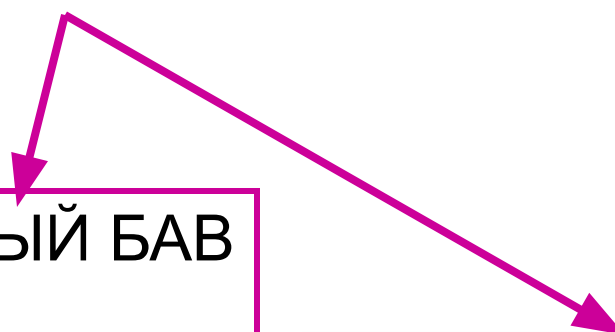
Повышение концентрации цГМФ приводит к понижению концентрации Ca²⁺ в результате

- активации Ca²⁺-АТФ-аз
 - активации Na/Ca-обменника
 - подавления рецепторзависимого поступления Ca²⁺ в клетку
- Эти эффекты опосредованы действием протеинкиназы G на мембранные белки, участвующие в обмене Ca²⁺.*

ПК G фосфорилирует Na,K-АТФазу эпителиоцитов почечных канальцев, что приводит к торможению насоса.

Результат: ослабление реабсорбции ионов натрия, а значит и воды из первичной мочи.

ПУТИ ОБРАЗОВАНИЯ цГМФ



ОПОСРЕДОВАННЫЙ БАВ

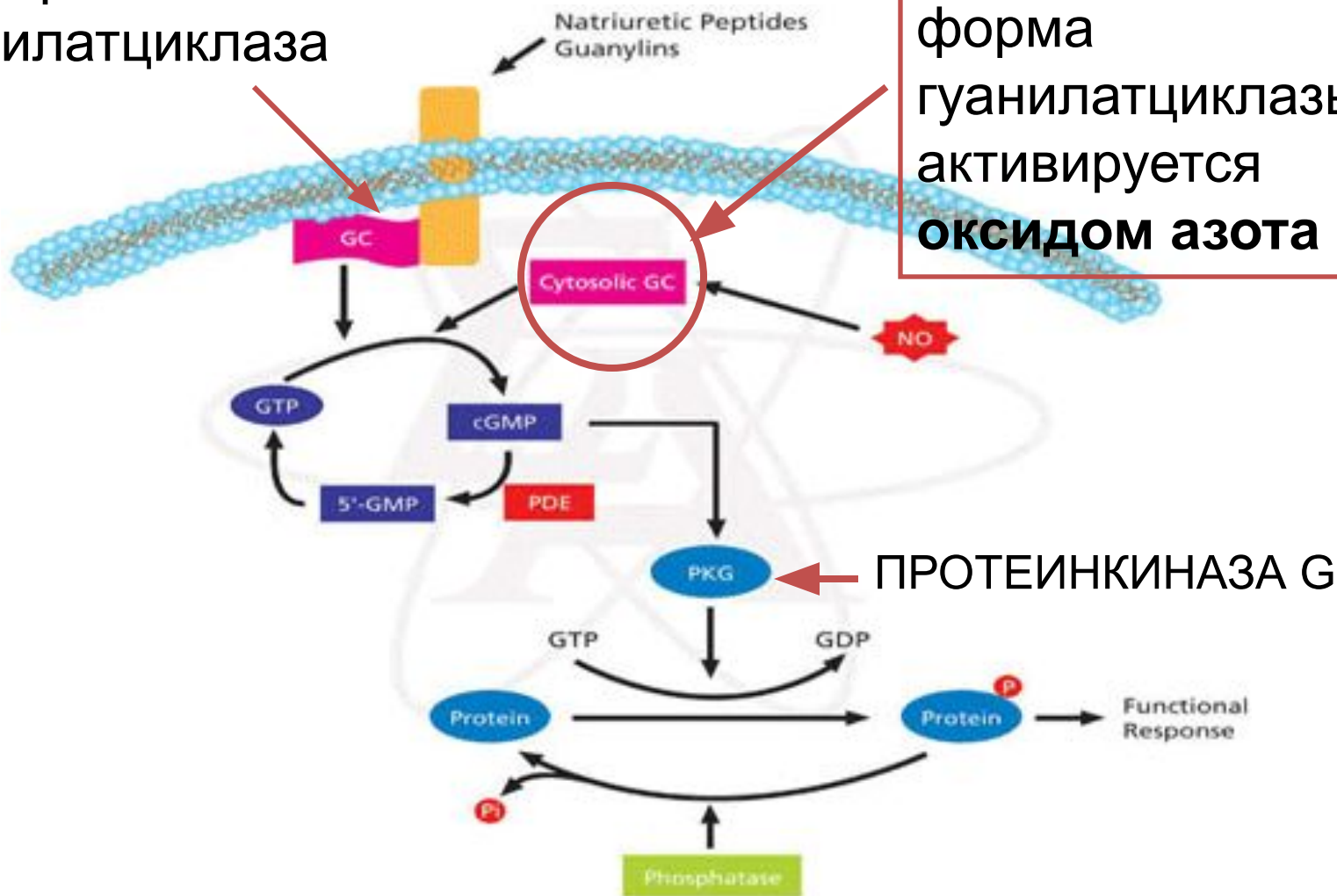
Например,
натрийуретическим
пептидом

ОПОСРЕДОВАННЫЙ
ОКСИДОМ АЗОТА (**NO**)

ДВЕ ФОРМЫ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ

Мембранная
гуанилатциклаза

Растворимая
форма
гуанилатциклазы
активируется
оксидом азота

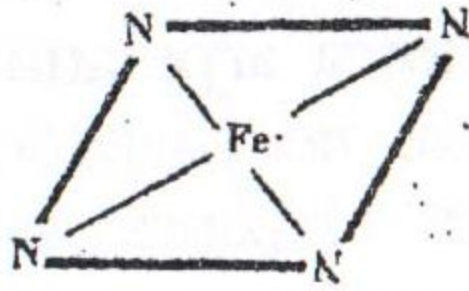


МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА

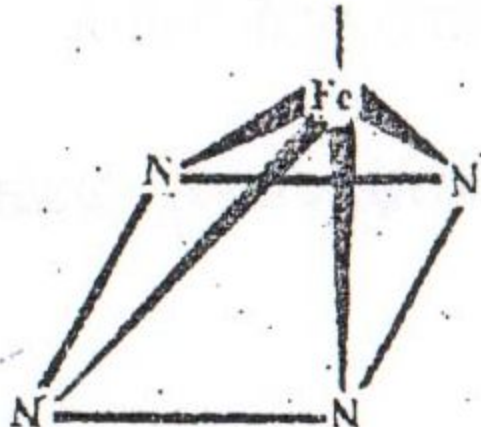
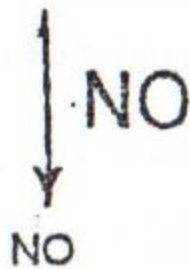


ОСОБЕННОСТИ цГМФ-ЗАВИСИМОЙ РЕГУЛЯЦИИ

- ОТСУТСТВУЮТ G-БЕЛКИ
- СВЯЗЫВАНИЕ АГОНИСТА С РЕЦЕПТОРОМ
ВСЕГДА ПРИВОДИТ К АКТИВАЦИИ
ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ



НЕАКТИВИРОВАННАЯ

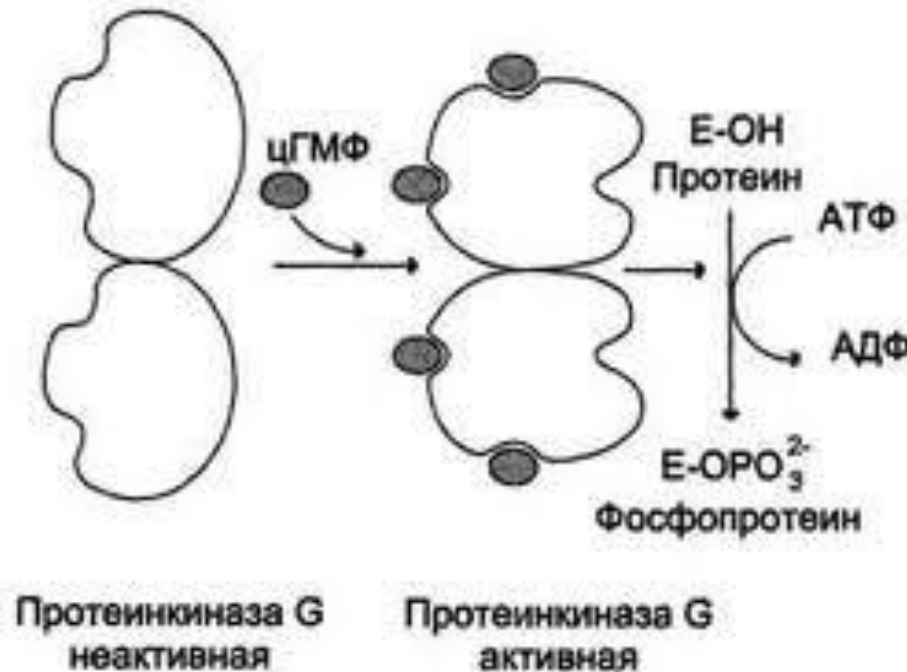


АКТИВИРОВАННАЯ

РАСТВОРИМАЯ ФОРМА ГЦ

- ГЕТЕРОДИМЕР
- СОДЕРЖИТ SH-
группы
- СОДЕРЖИТ ГЕМ
- АКТИВИРУЕТСЯ
ОКСИДОМ АЗОТА
- ШИРОКО
РАСПРОСТРАНЕНА

ПРОТЕИНКИНАЗА G



Протеинкиназа G в неактивной форме состоит из 2 субъединиц, имеет 2 регуляторных центра, с которыми соединяются 2 молекулы цГМФ . Кроме того, в ходе активации этого фермента не происходит диссоциация на субъединицы

РЕЦЕПТОРЫ, ПРОЯВЛЯЮЩИЕ ФЕРМЕНТАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ

РЕЦЕПТОРНЫЕ ТИРОЗИНКИНАЗЫ

Агонисты:

□ факторы роста

□ инсулин

Факторы роста

Семейство тромбоцитарных факторов роста (PDGF)

PDGF A

PDGF B

VEGF

PLGF

CSF-1

SCF (стабильный фактор)

Семейство факторов роста фибробластов (FGF)

α FGF

β FGF

int 2

K-FGF

FGF-5

GFG-6

KGF

FGF-8

FGF-9

Семейство инсулинов

Инсулин

Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1)

Инсулиноподобный фактор роста-2 (IGF-2)

Семейство эпидермальных факторов роста (EGF)

Фактор роста опухолей α

Семейство факторов роста нервов (NGF)

NGF

BDNF

NT-3, 4, 5

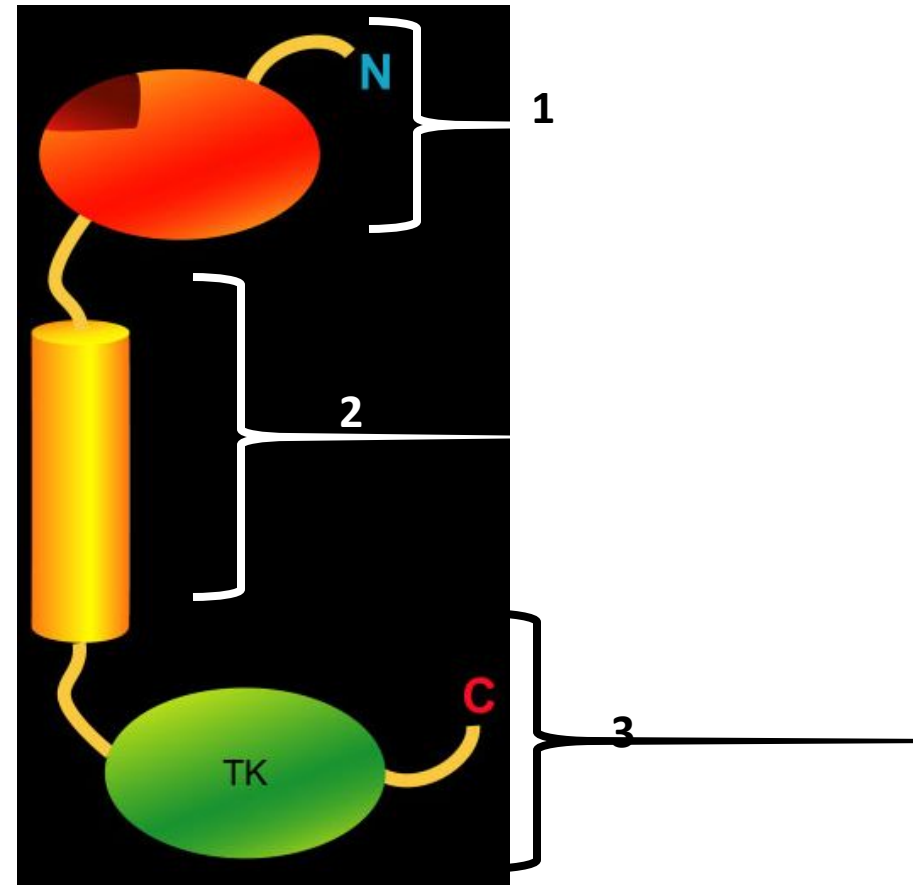
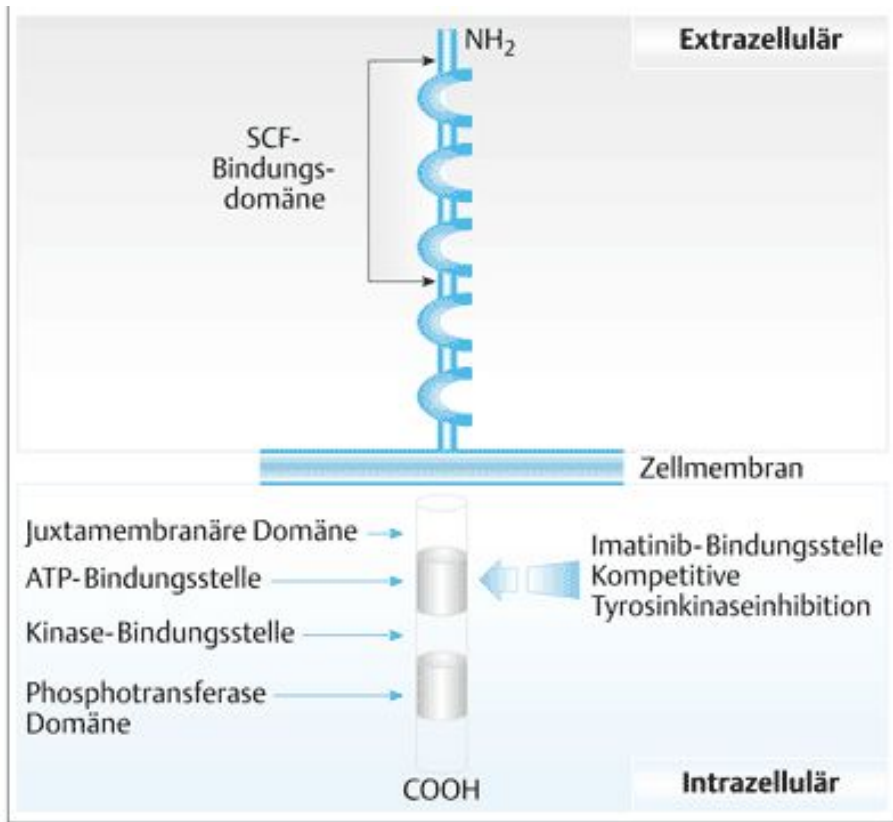
Семейство факторов роста гепатоцитов (HGF)

Факторы роста (GF) или митогены

стимулируют рост
клетки и ее
прохождение через
МИТОЗ.

GF - полипептиды,
состоящие из 50-100
аминокислот.

РЕЦЕПТОРНАЯ ТИРОЗИНКИНАЗА

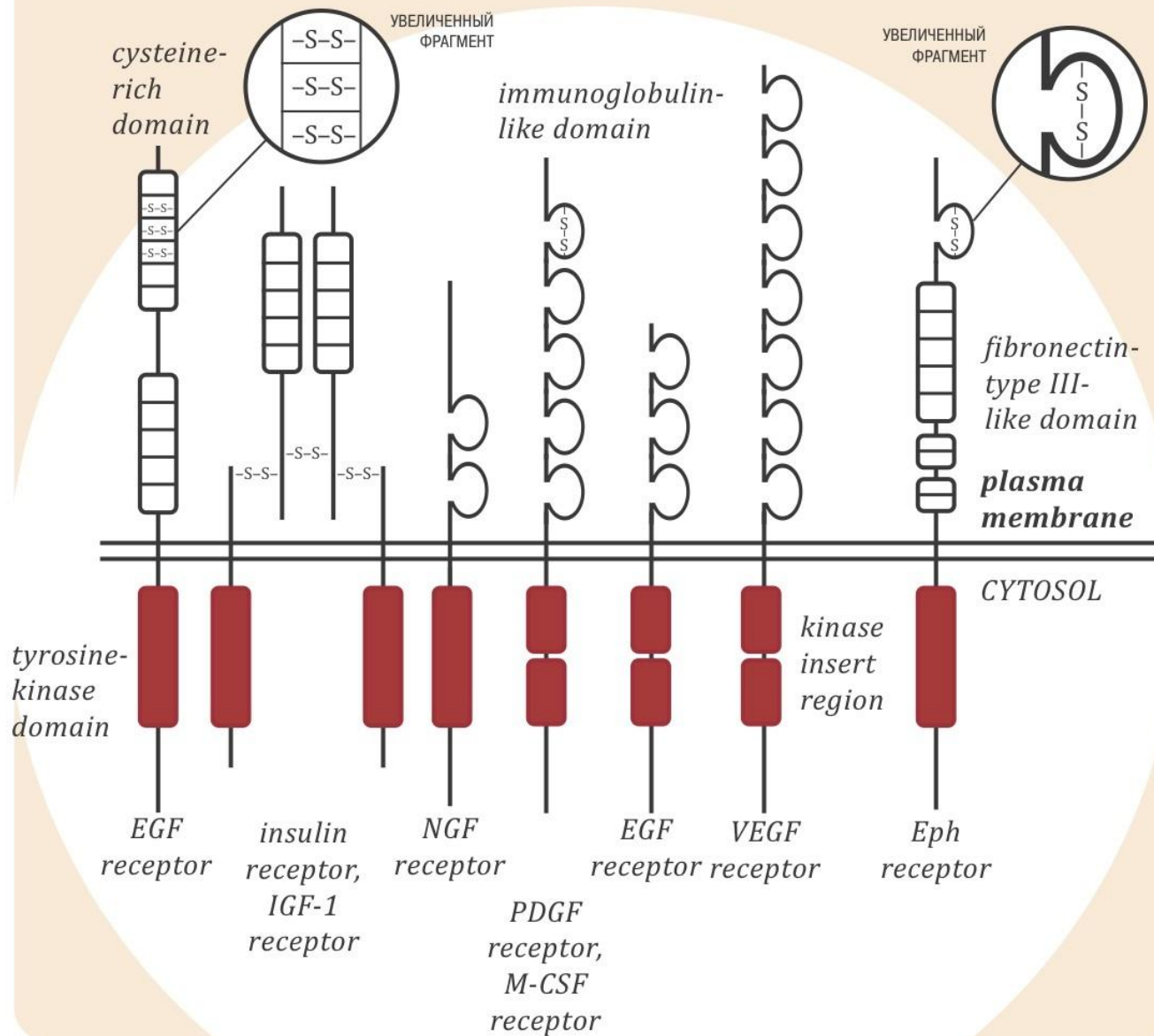


1 – внеклеточный N-концевой участок, связывающий агонисты;

2 – трансмембранный участок;

3 – внутриклеточный тирозинкиназный домен

ПРИМЕРЫ РАЗЛИЧНЫХ РЕЦЕПТОРНЫХ ТИРОЗИНКИНАЗ



МЕХАНИЗМ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ РЕЦЕПТОРНОЙ ТИРОЗИНКИНАЗЫ (РТК)

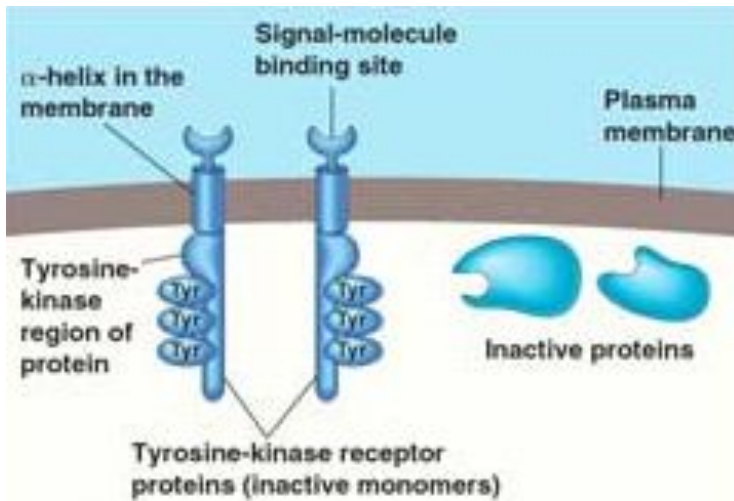
□ ДИМЕРИЗАЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ

□ ТРАНСАВТОФОСФОРИЛИРОВАНИЕ
ТИРОЗИНОВЫХ ОСТАТКОВ

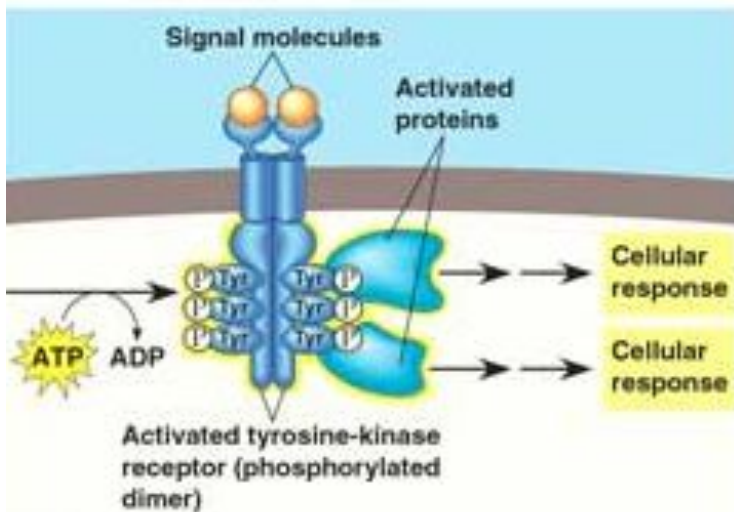
□ ФОРМИРОВАНИЕ УЧАСТКОВ ДЛЯ
СВЯЗЫВАНИЯ БЕЛКОВ-СУБСТРАТОВ,
СОДЕРЖАЩИХ SH_2 и SH_3 ДОМЕНЫ

□ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ
СВЯЗЫВАЮЩИХСЯ С **РТК** БЕЛКОВ

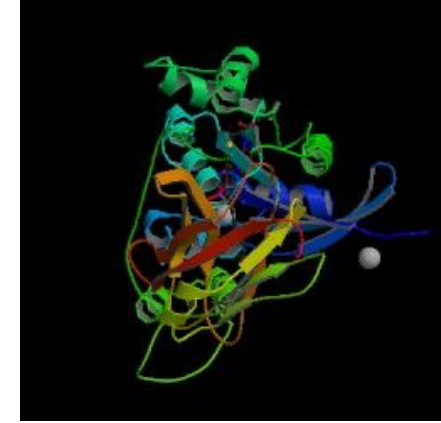
Ключевой компонент сигнального
пути, связанного с рецепторной
тирозинкиназой – **Ras-белок.**



(a) Inactive tyrosine-kinase receptor system



(b) Activated system



Ras-БЕЛОК – МОНОМЕРНАЯ ГТФаза

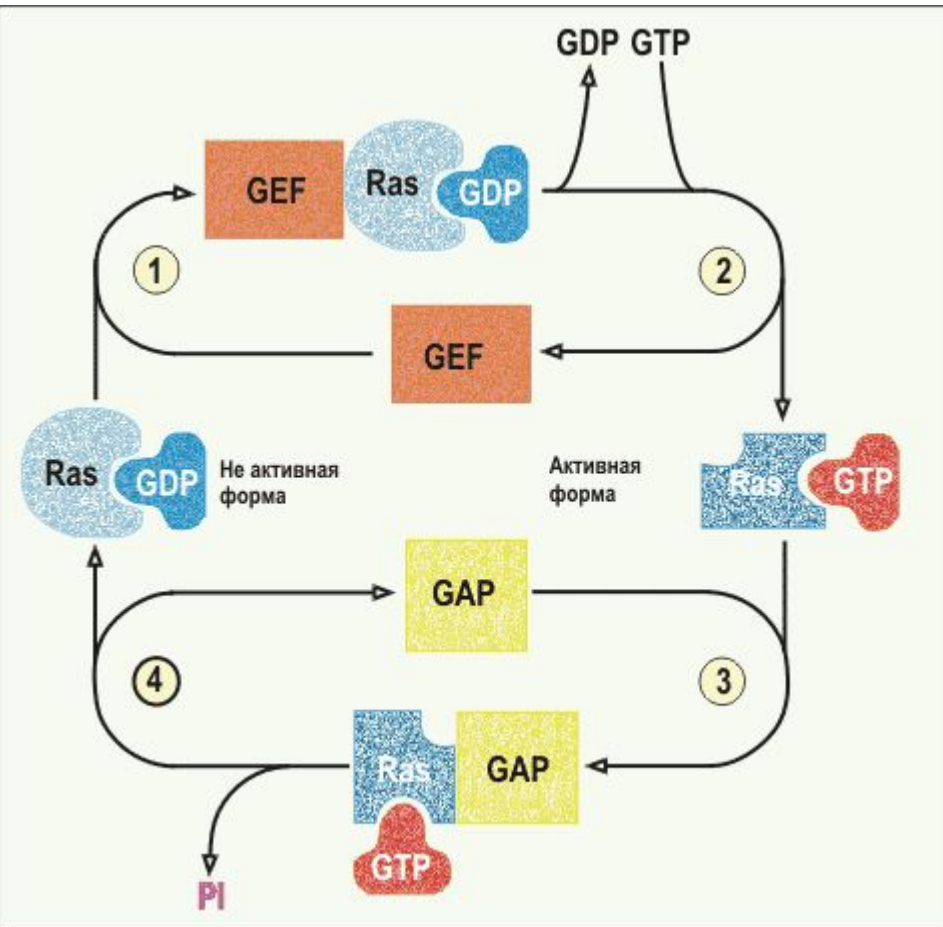
В **АКТИВНОМ** СОСТОЯНИИ Ras-БЕЛОК КОНТАКТИРУЕТ
С **ГТФ**, В **НЕАКТИВНОМ** – С **ГДФ**

АКТИВАЦИЯ И ИНАКТИВАЦИЯ **Ras-БЕЛКА**
ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ ДВУМЯ СПЕЦИФИЧЕСКИМИ
БЕЛКАМИ (**GEF (Sos)** и **GAP**)

ПОСЛЕ АКТИВАЦИИ **Ras-БЕЛКА** В ПРОЦЕСС
ВКЛЮЧАЕТСЯ НЕСКОЛЬКО ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ КИНАЗ
(КИНАЗНЫЙ КАСКАД)

ЭФФЕКТ – ДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК

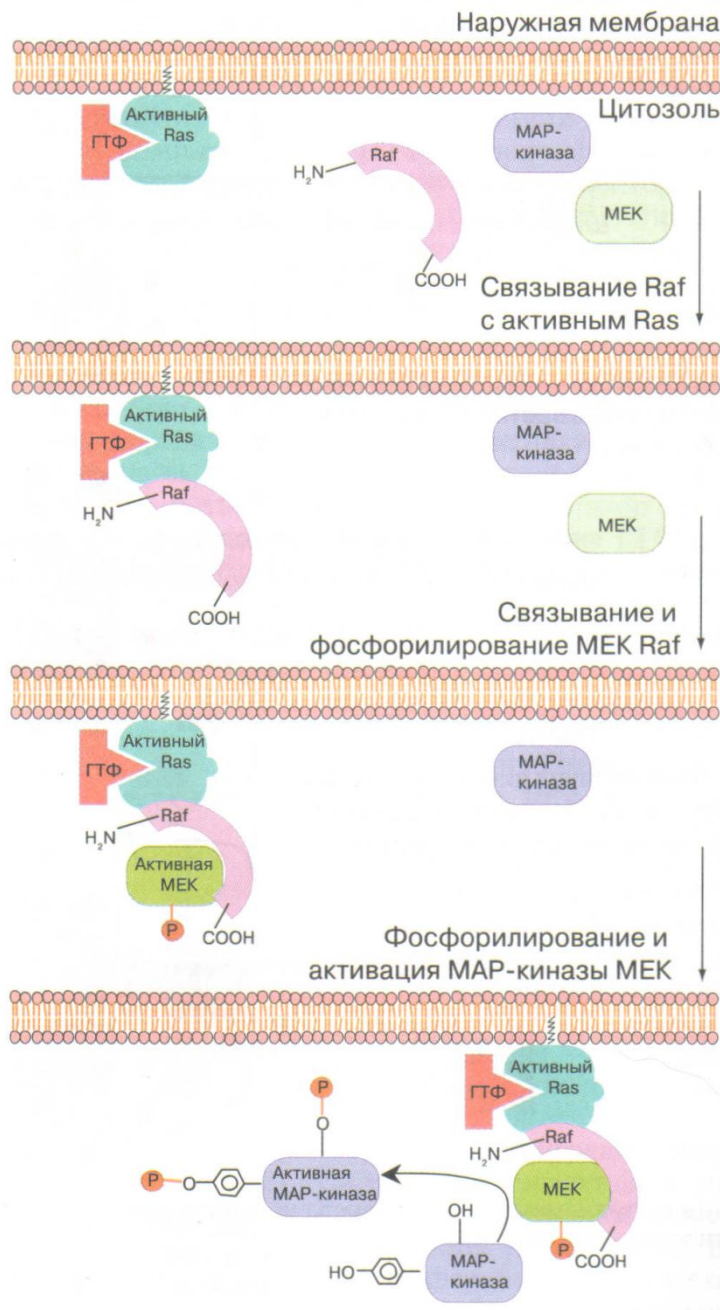
Переход Ras белка из неактивной формы в активную происходит с участием двух белков.



1- Гуанин-нуклеотид обменивающий фактор **GEF (Sos)** вызывает диссоциацию GDP от Ras.

2- GTP спонтанно связывается, а GEF диссоциирует, освобождая активный комплекс Ras-GTP.

3 - Гидролиз GTP в сотни раз усиливается активирующим GTP-азу белком **GAP**



□ Активированный RAS-белок активирует ПКазу Raf

□ ПК Raf активирует ПКазу MEK (киназа МАР-киназ)

□ ПК MEK активирует ПКазу МАР (митогенактивируемая протеинкиназа)

□ ПКаза фосфорилирует множество различных субстратов, включая факторы транскрипции

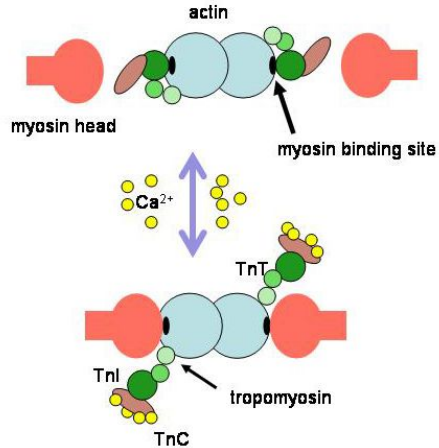
РЕЦЕПТОРЫ, НЕ ПРОЯВЛЯЮЩИЕ
ФЕРМЕНТАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ, НО
СОПРЯЖЕННЫЕ С ТИРОЗИНКИНАЗОЙ

Эти рецепторы при активации связываются с **цитоплазматическими тирозинкиназами** и образуют сигнальный комплекс.

- Рецепторы цитокинов
- Рецепторы антигенов на Т- и В-лимфоцитах
- Fc – рецепторы

КАЛЬЦИЙ-ЗАВИСИМЫЕ ПУТИ РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОЙ АКТИВНОСТИ

- Сокращение мышц



- Вторичный посредник

Расмуссен, 1970

Роль ионов кальция

- Выделение нейромедиаторов

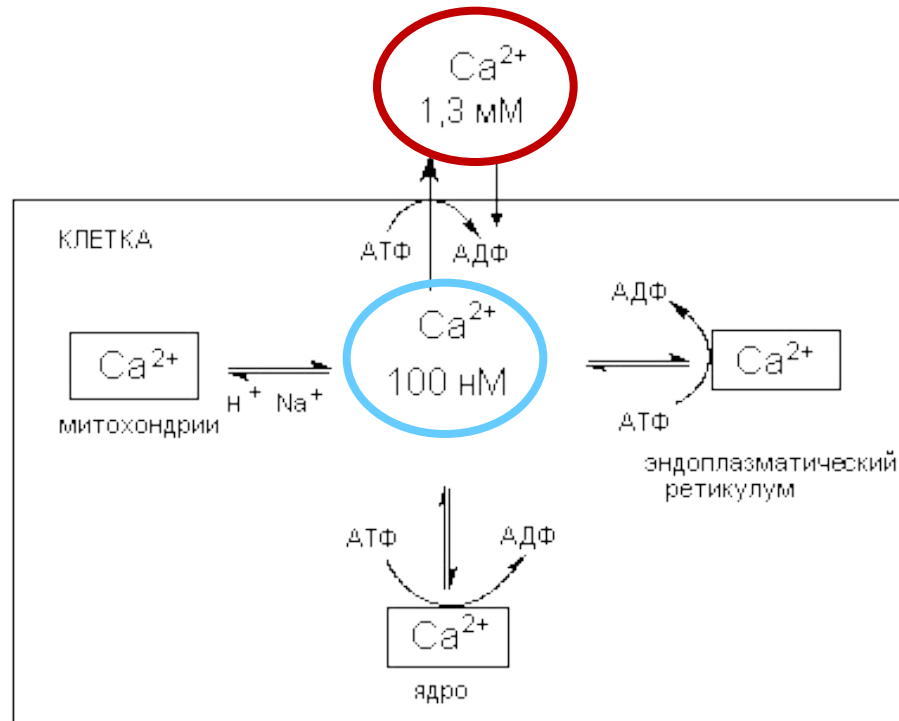


Известно более **30 БАВ** (гормоны, факторы роста, простагландины, цитокины), действие которых опосредовано ионами кальция.

Большинство агонистов вызывает **повышение** внутриклеточной концентрации ионов кальция (например, ангиотензин II, эндотелин I, тромбоксан, брадикинин, гистамин, серотонин и др.)

Гораздо **меньше** агентов, приводящих к **снижению** внутриклеточной концентрации ионов кальция (например, простаглицлин, простаглицлин E1, Na-уретический пептид)

Роль ионов кальция как вторичного посредника



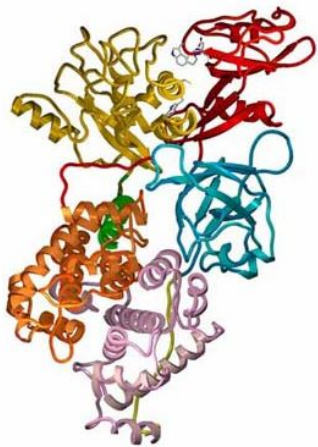
- Низкая внутриклеточная концентрация ионов кальция ($\approx 10^{-7}$ M)
- Возможность быстро повысить внутриклеточную концентрацию (до 0,6 – 2 мкМ) ионов кальция

Характеристики Ca^{2+} как вторичного посредника

1. В ответ на действие БАВ активируются структуры, которые поставляют ионы кальция в клетку.
2. В ответ на БАВ увеличивается $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{in}}$.
3. Снижение активности Ca^{2+} -АТФазы приводит к усилению эффекта ионов Ca^{2+} .
4. Эффект БАВ воспроизводится с помощью Ca^{2+} -ионофора.
5. Повышение $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{in}}$ предшествует биологическому эффекту.

Кальций-связывающие белки

- I. Кальций-связывающие белки с ферментативной активностью
- II. Кальций-фосфолипид-связывающие белки
- III. Кальций-запасающие белки
- IV. Кальций-связывающие белки в составе ионных каналов и др. ион-транспортных систем
- V. Регуляторные кальций-связывающие белки, не проявляющие ферментативной активности



І. Кальций-связывающие белки с ферментативной активностью

кальпаин

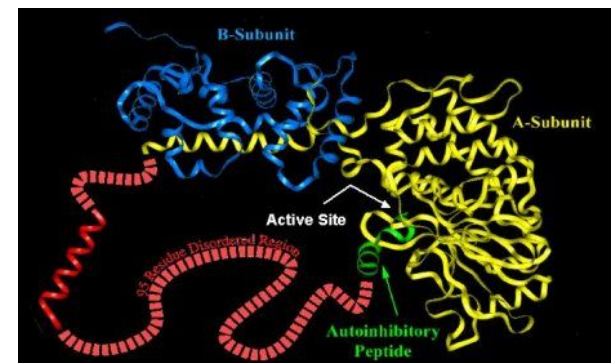


Мультисубстратная протеаза

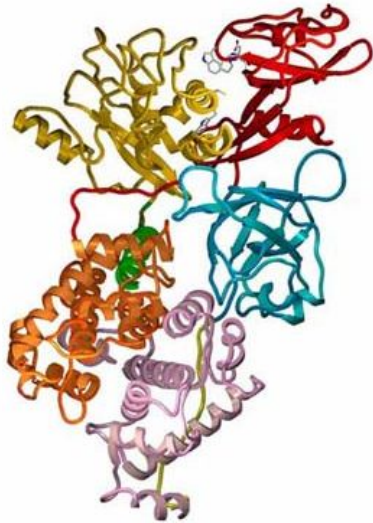
кальцинейрин



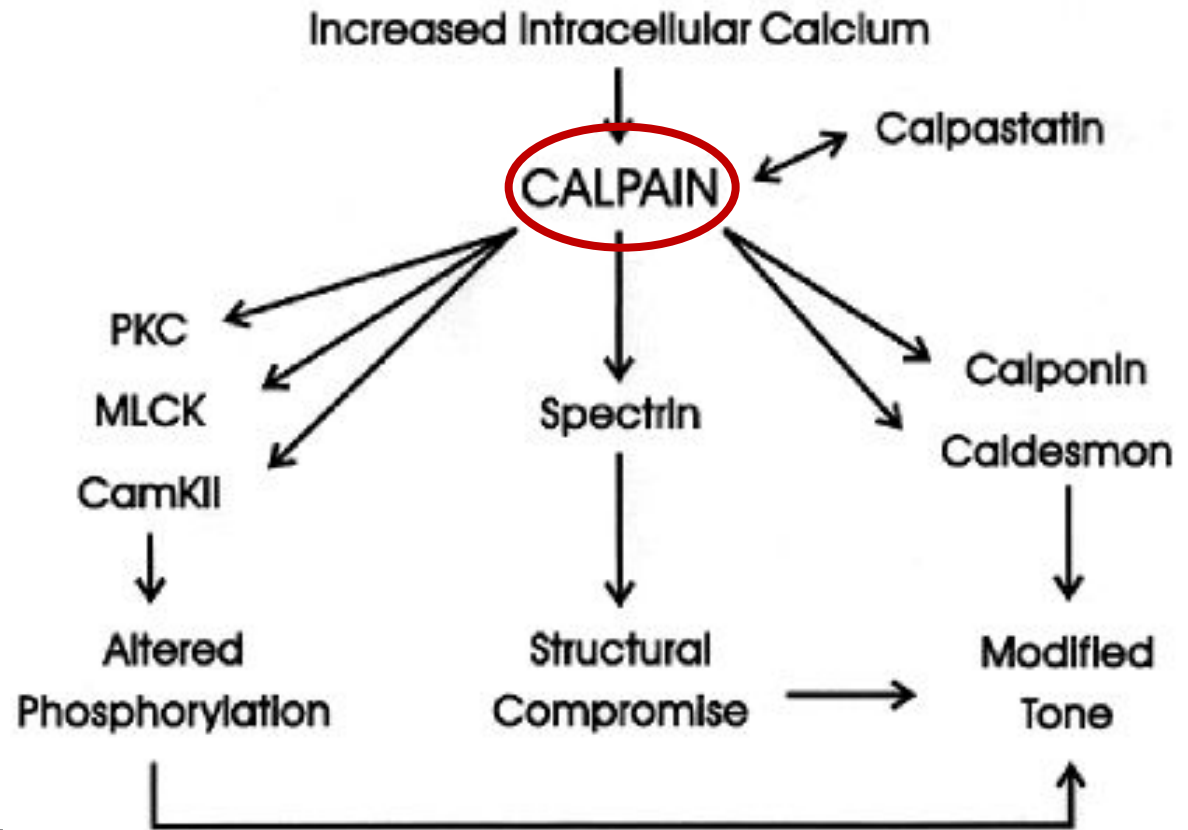
Протеинфосфатаза



КАЛЬПАИН

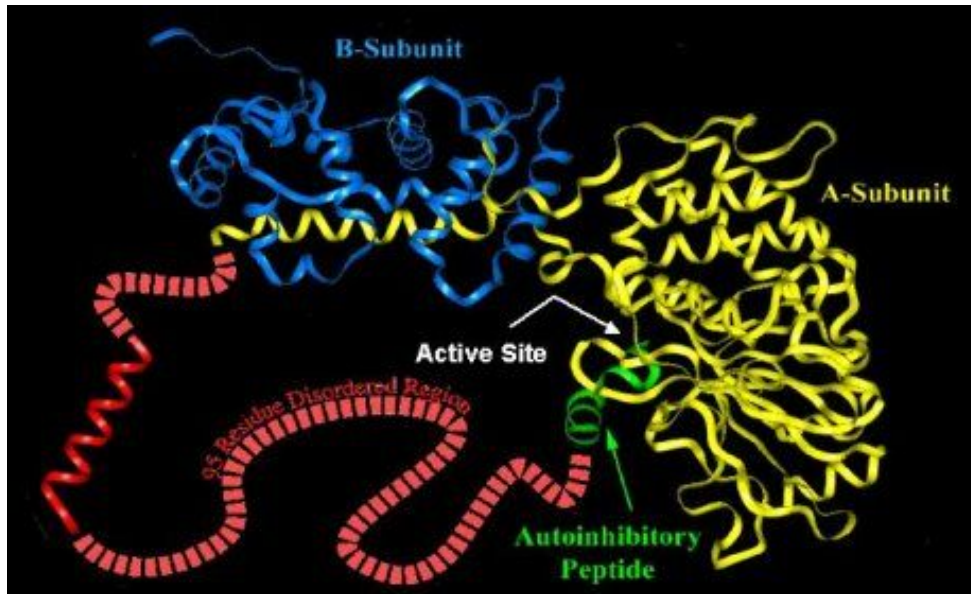


Гетеродимер: большая каталитическая и малая регуляторная субъединицы.



гидролизует белки цитоскелета, ядерные белки, мембранные рецепторы, многие ферменты, транспортные белки

КАЛЬЦИНЕЙРИН

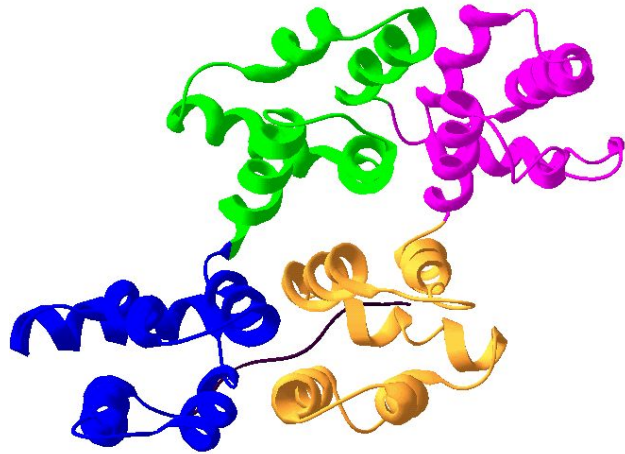


Гетеродимер, состоит из регуляторной и каталитической субъединиц, которые, в свою очередь, имеют несколько доменов.

Широко представлена в мозге

Дефосфорилирует различные функционально важные фосфобелки по серину и треонину

II. Кальций-фосфолипид-связывающие белки



АННЕКСИНЫ (известно более 10)

Содержат 4 Ca^{2+} -связывающих домена

В ПРИСУТСТВИИ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ СВЯЗЫВАЮТ
ФОСФОЛИПИДЫ МЕМБРАН, ТЕМ САМЫМ

- УЧАСТВУЮТ В ПРОЦЕССАХ СЛИЯНИЯ И АГРЕГАЦИИ МЕМБРАН
- ИНГИБИРУЮТ ФОСФОЛИПАЗУ A2
- КОНТРОЛИРУЮТ ПРОЛИФЕРАЦИЮ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ КЛЕТОК

Во время апоптоза клетки высвобождают **фосфатидилсерин** на клеточной поверхности.

Аннексин V, являющийся фосфолипид-связывающим протеином, в присутствии ионов кальция селективно, с высокой аффинностью, связывает **фосфатидилсерин**.

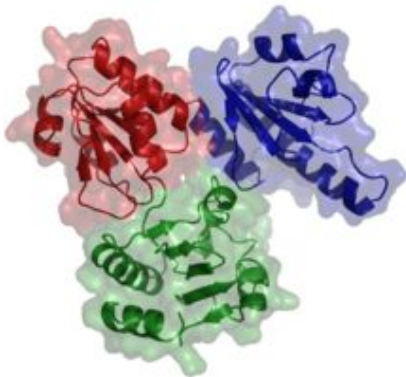


III. Кальций-запасающие белки

СИСТЕМА ПАССИВНОГО ЗАБУФЕРИВАНИЯ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ
(примеры)

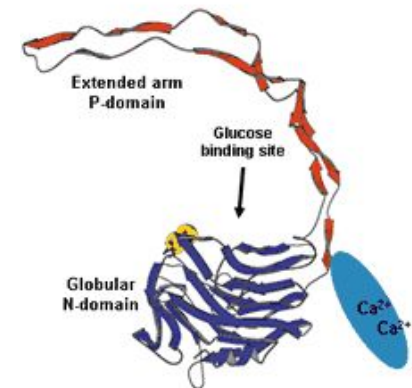
КАЛЬСЕКВЕСТРИН

В поперечно-полосатых
мышцах



КАЛЬРЕТИКУЛИН

В СПР



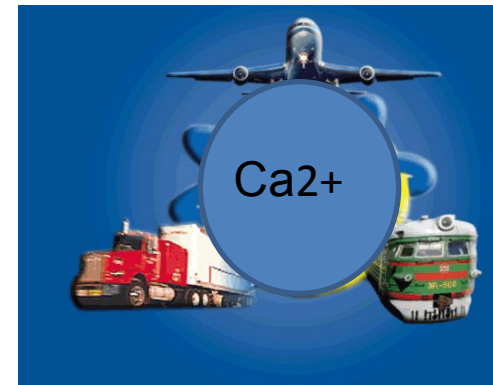
IV. Кальций-связывающие белки в составе ион-транспортных систем

Ca^{2+} зависимые калиевые каналы

Ca^{2+} зависимые хлорные каналы

$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменник

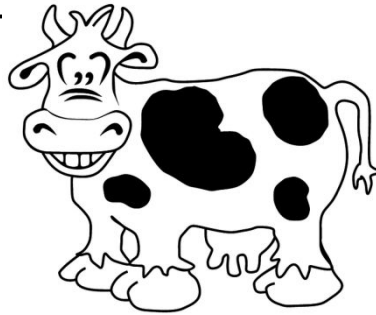
Ca^{2+} -АТФаза



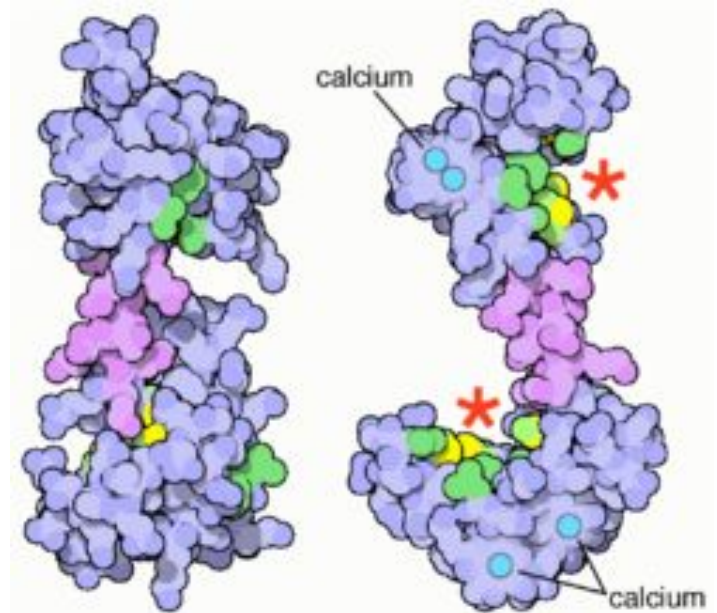
V. Регуляторные кальций-связывающие белки, не проявляющие ферментативной активности

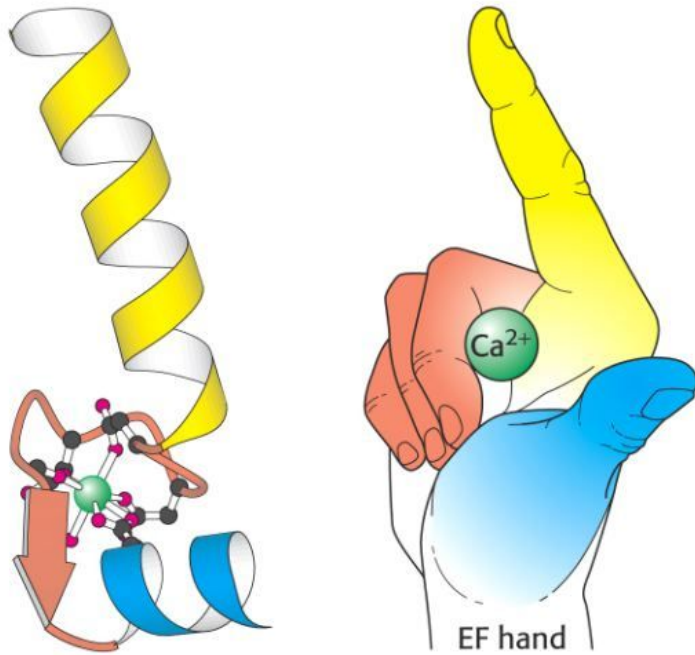
Центральное место среди этих белков занимает **КАЛЬМОДУЛИН**

Впервые обнаружен Ченгом в мозге КРС в качестве Ca^{2+} -зависимого активатора фосфодиэстеразы циклических нуклеот



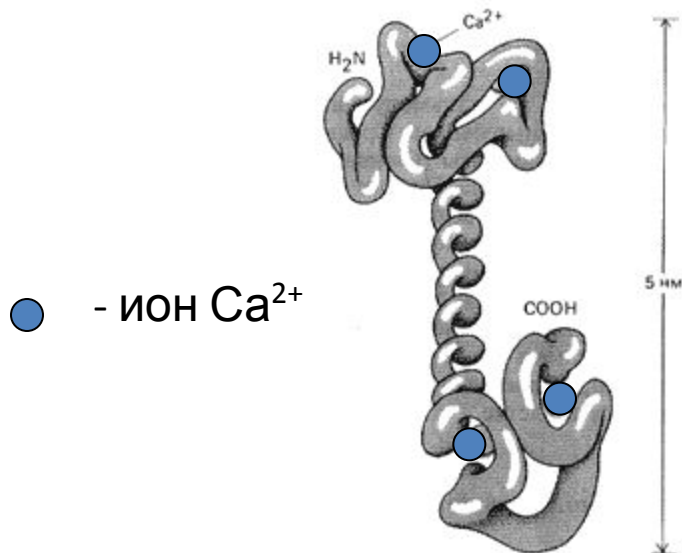
Впоследствии обнаружен во всех эукариотических клетках.



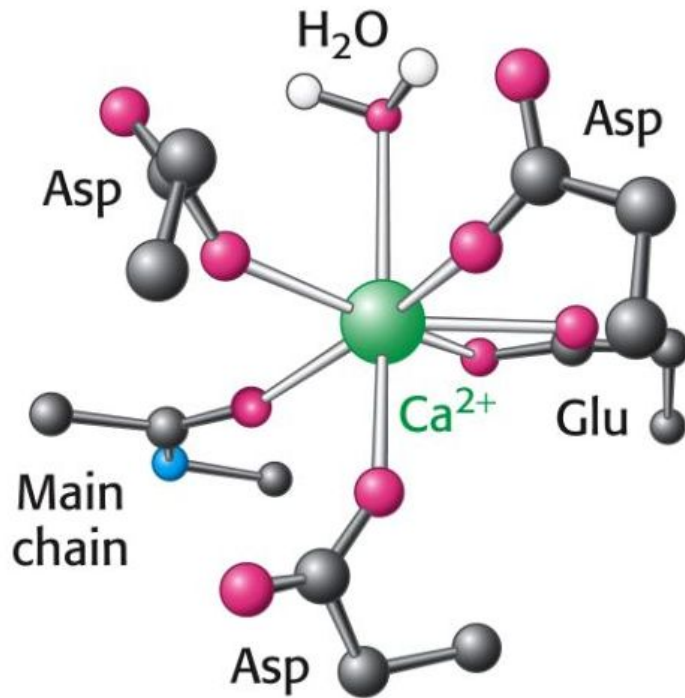


Является “E – F hand”- протеином.

В структуре белка было обнаружено 6 α -спиралей (A,B,C,D,E,F). В петлях полипептидной цепи между участками **C** и **D**, **E** и **F** находятся функциональные группы с высоким сродством к кальцию.



Спирали E и F расположены как вытянутые указательный и большой пальцы



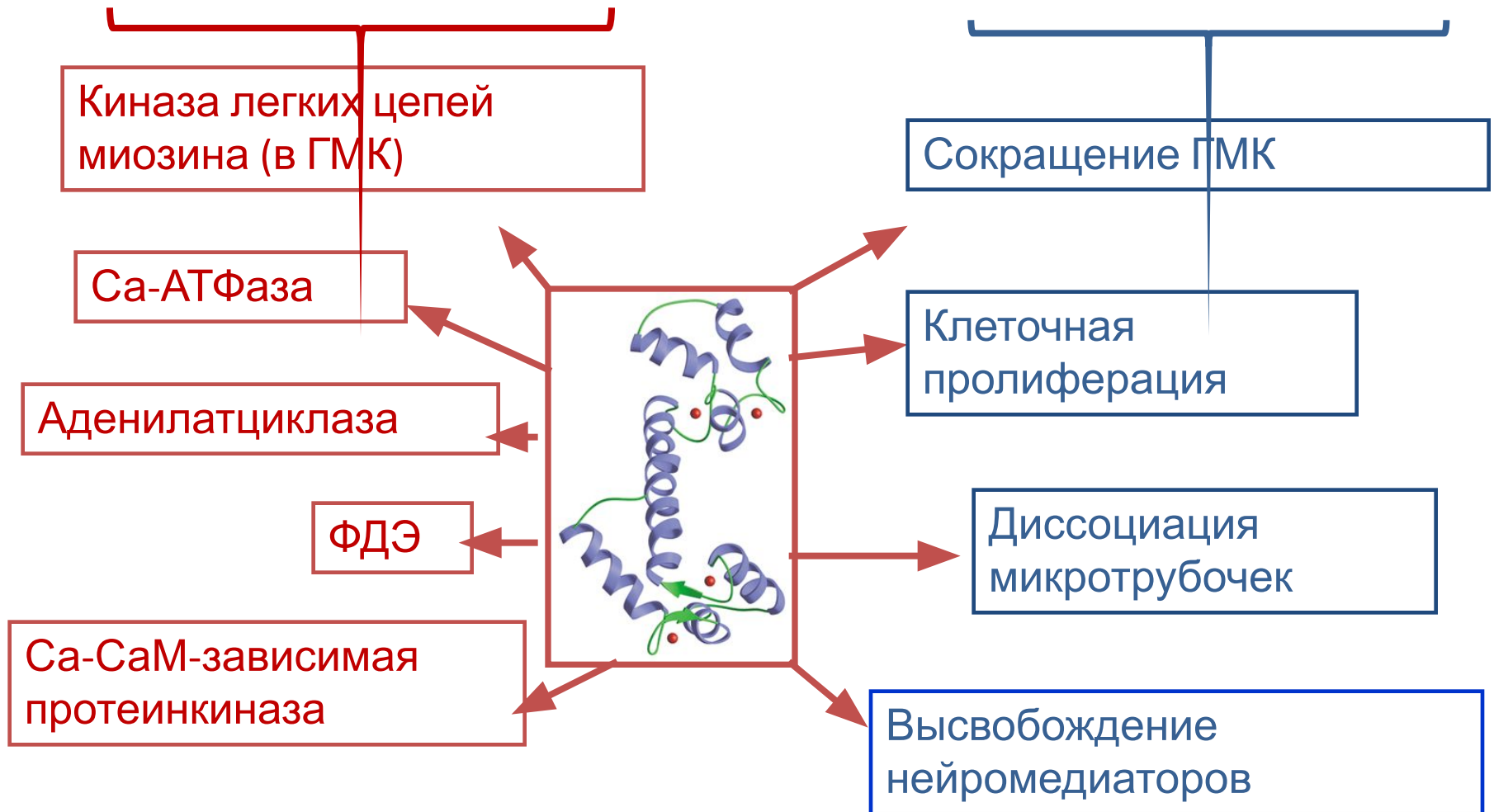
Связывающие Ca^{2+} участки содержат остатки кислых аминокислот и обогащены атомами кислорода.

6 – 8 атомов кислорода образуют ячейку, соответствующую размеру иону кальция ($r=0,099\text{нм}$)

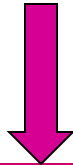
Ca^{2+} -кальмодулин-зависимые

ферменты

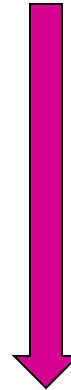
процессы



КОМПЛЕКС КАЛЬЦИЙ-КАЛЬМОДУЛИН

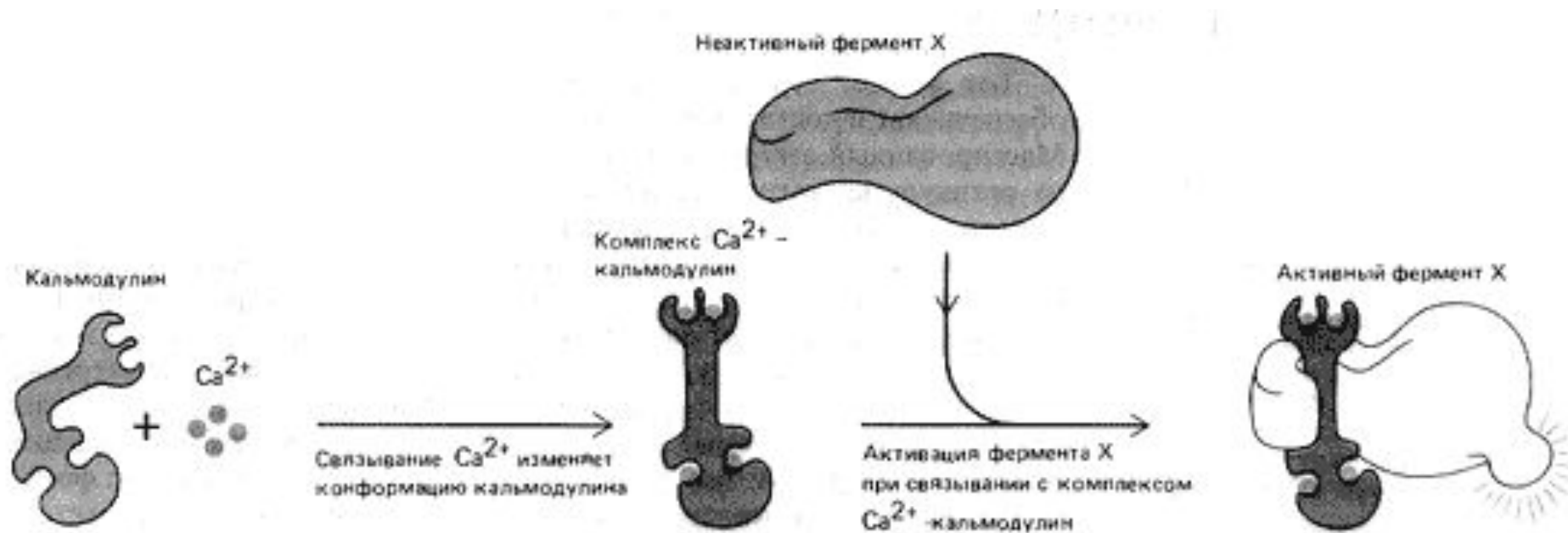


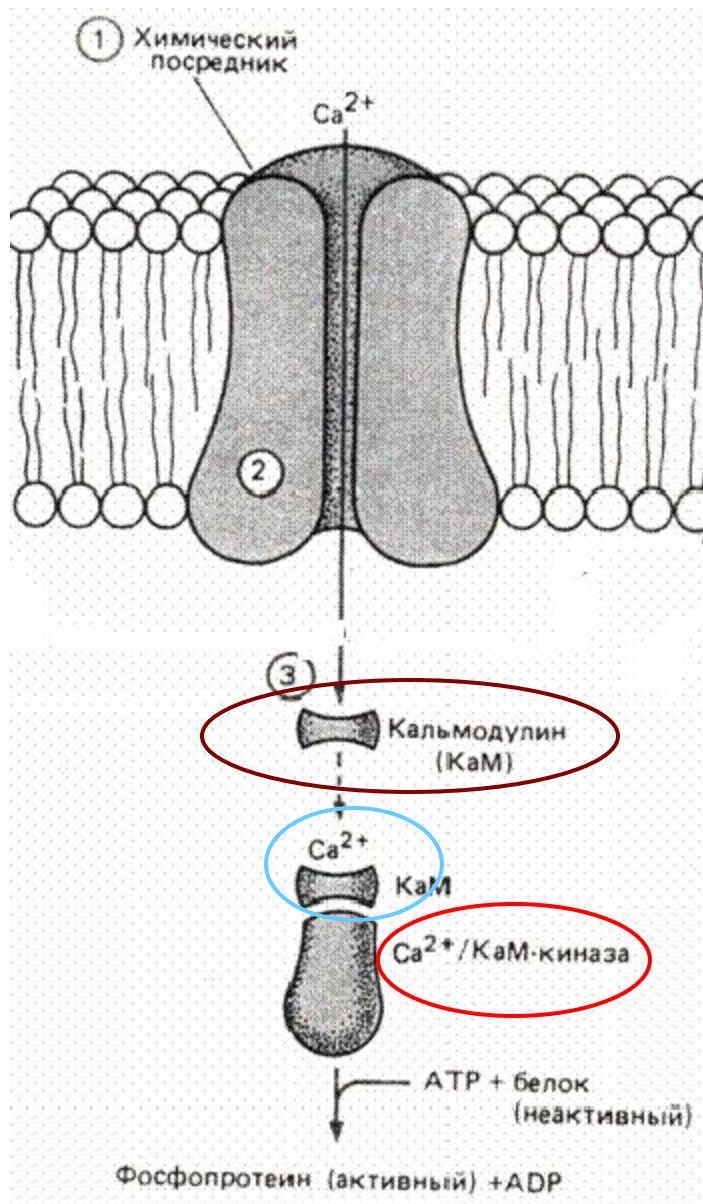
**ПРЯМОЕ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С
ФЕРМЕНТОМ-МИШЕНЬЮ**



**ЧЕРЕЗ Ca^{2+} -
КАЛЬМОДУЛИН-
ЗАВИСИМУЮ
ПРОТЕИНАКИНАЗУ**

ПРЯМОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КОМПЛЕКСА Ca^{2+} – КАЛЬМОДУЛИН С ФЕРМЕНТОМ-МИШЕНЬЮ

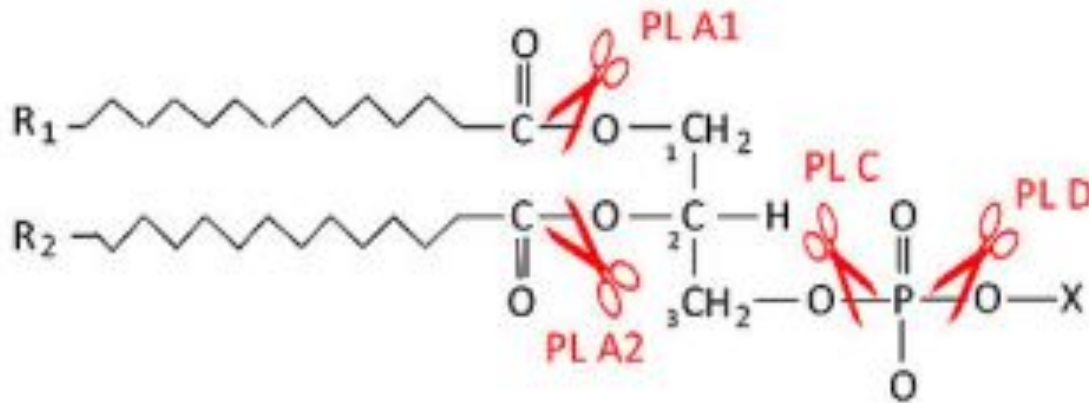




АКТИВАЦИЯ ФЕРМЕНТОВ –
МИШЕНЕЙ ЧЕРЕЗ
Ca²⁺-КАЛЬМОДУЛИН-ЗАВИСИМУЮ
ПРОТЕИНКИНАЗУ

СИГНАЛЬНАЯ СИСТЕМА,
ОТПОСРЕДОВАННАЯ ИОНАМИ
КАЛЬЦИЯ И ПРОДУКТАМИ
ГИДРОЛИЗА МЕМБРАННЫХ
ФОСФОИНОЗИТИДОВ

ВИДЫ ФОСФОЛИПАЗ

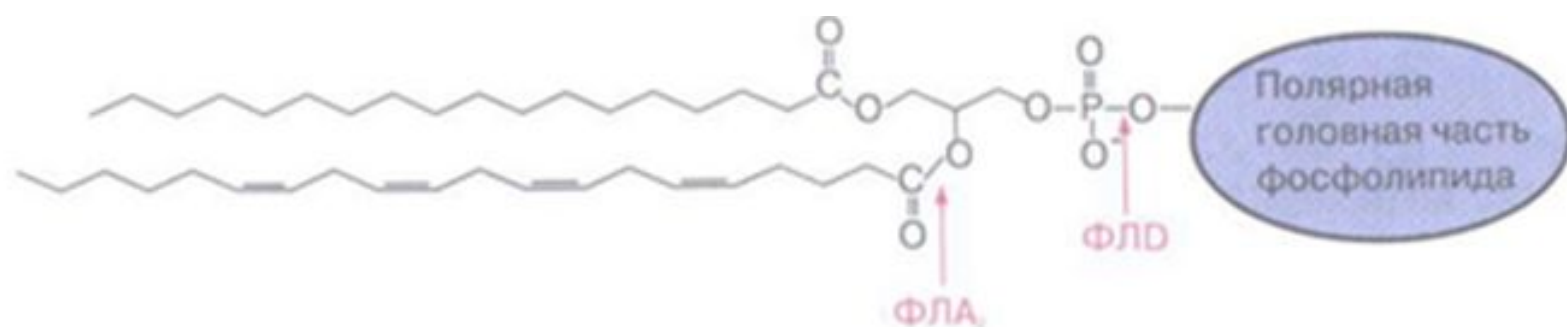


PLA₁ – гидролиз эфирной связи в положении 1 (отщепляет SN-1 ацильную цепь).

PLA₂ – гидролиз эфирной связи в положении 2 (отщепляет SN-2 ацильную цепь, образование свободных жирных кислот)

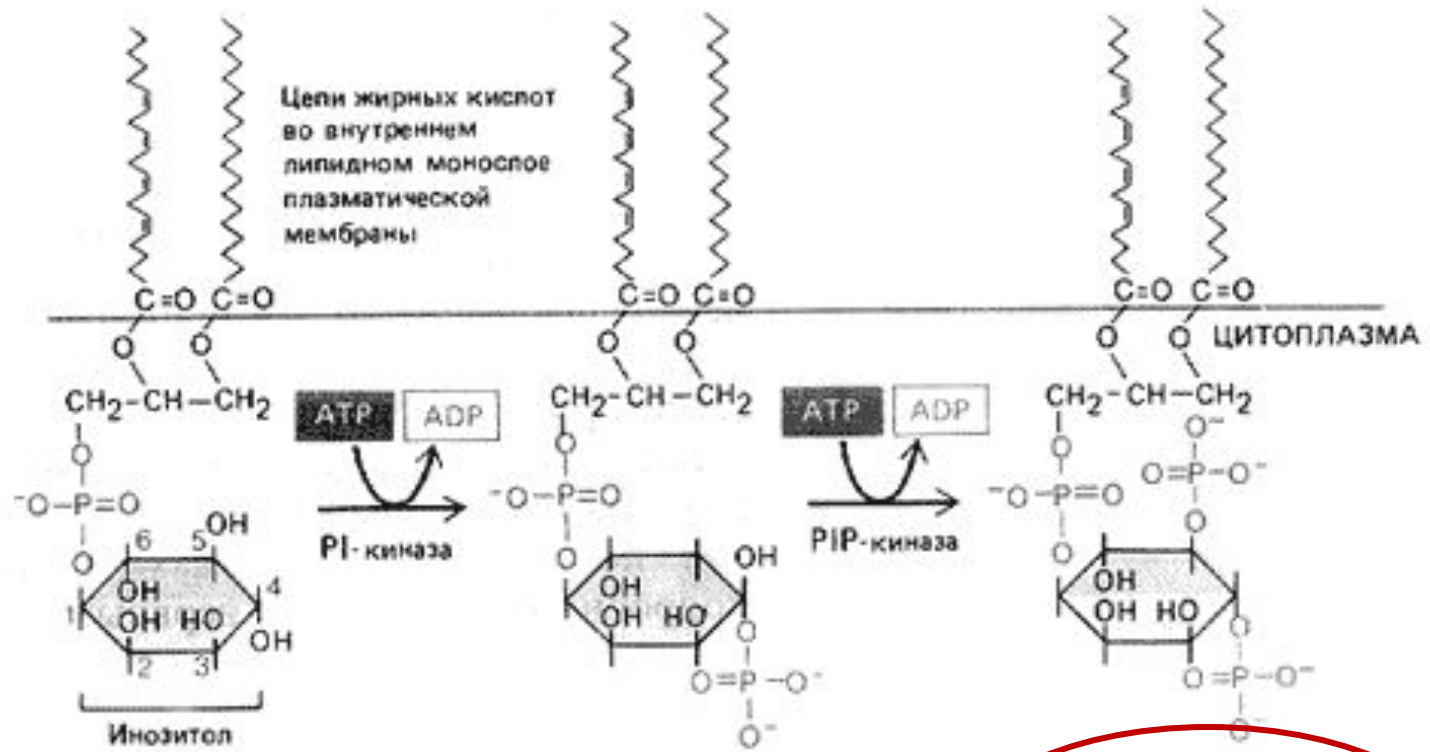
PLC – гидролиз эфирной связи в положении 3 (гидролизует связь между глицериновым остатком фосфолипида и полярной фосфатной группой)

PLD - гидролизует связь между фосфатной группой и спиртовой группой



Образование первичных и вторичных посредников из фосфолипидов, катализируемое фосфолипазами

МЕТАБОЛИЗМ МЕМБРАННЫХ ФОСФОИНОЗИТИДОВ

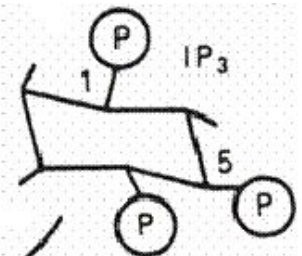


Фосфатидилинозитол(PI) PI-4-фосфат (PIP)

PI-4,5-бифосфат (PIP₂)

ПРОДУКТЫ ГИДРОЛИЗА ФОСФОИНОЗИТИДОВ: ВТОРИЧНЫЕ ПОСРЕДНИКИ

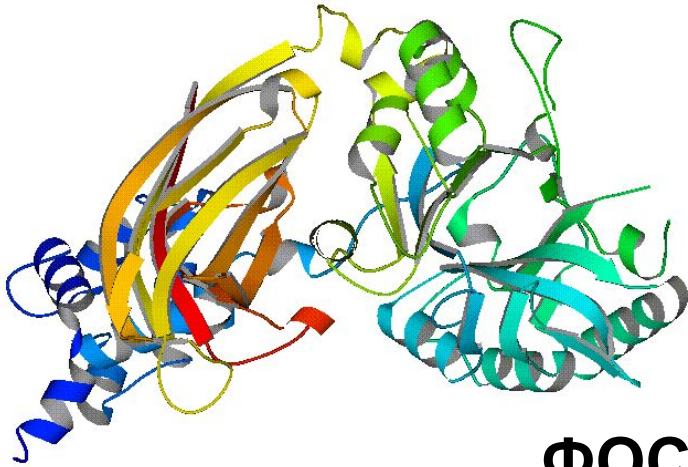
Инозитолтрифосфат – гидрофильная молекула, которая диффундирует в цитозоль и взаимодействует с рецепторами ретикулума



Диацилглицерол – гидрофобная молекула, которая остается в мембране. Под действием фосфолипазы A₂ дает арахидоновую кислоту, которая является предшественником эйкозаноидов.

ИЗОФОРМЫ ФОСФОЛИПАЗЫ С

ФОСФОЛИПАЗА С: изоформы β и γ



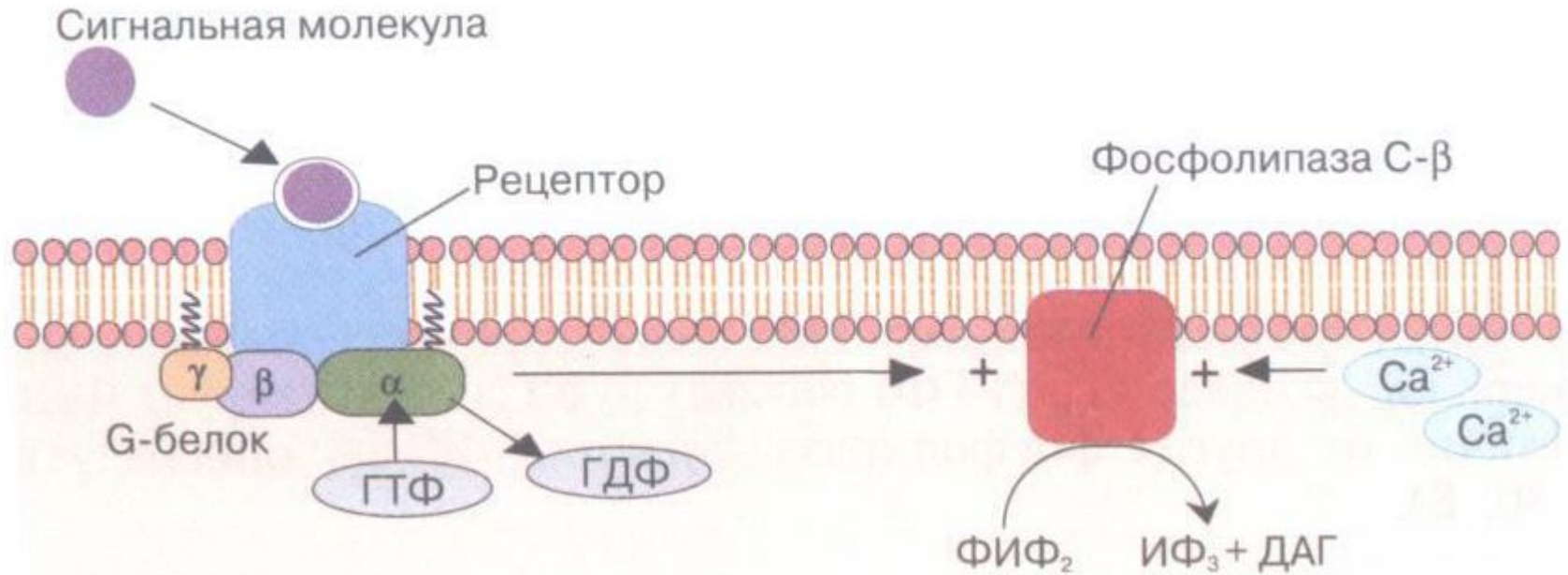
ФОСФОЛИПАЗА C_{β} активируется через рецепторы, связанные с G-белками (G_q белок)

ФОСФОЛИПАЗА C_{γ} активируется благодаря фосфорилированию ее тирозинкиназой.

ФОСФОЛИПАЗА

C_{β}

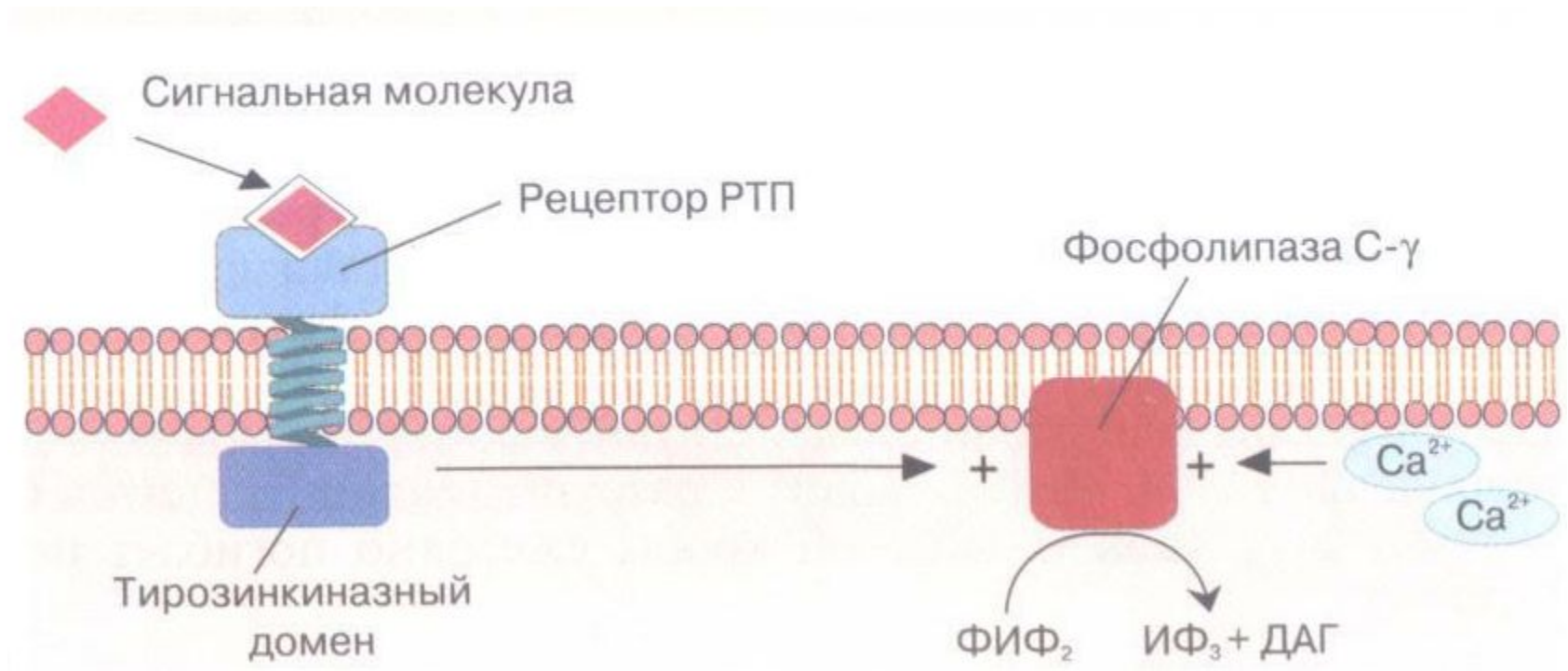
α_1 -адренорецепторы,
мускариновые рецепторы

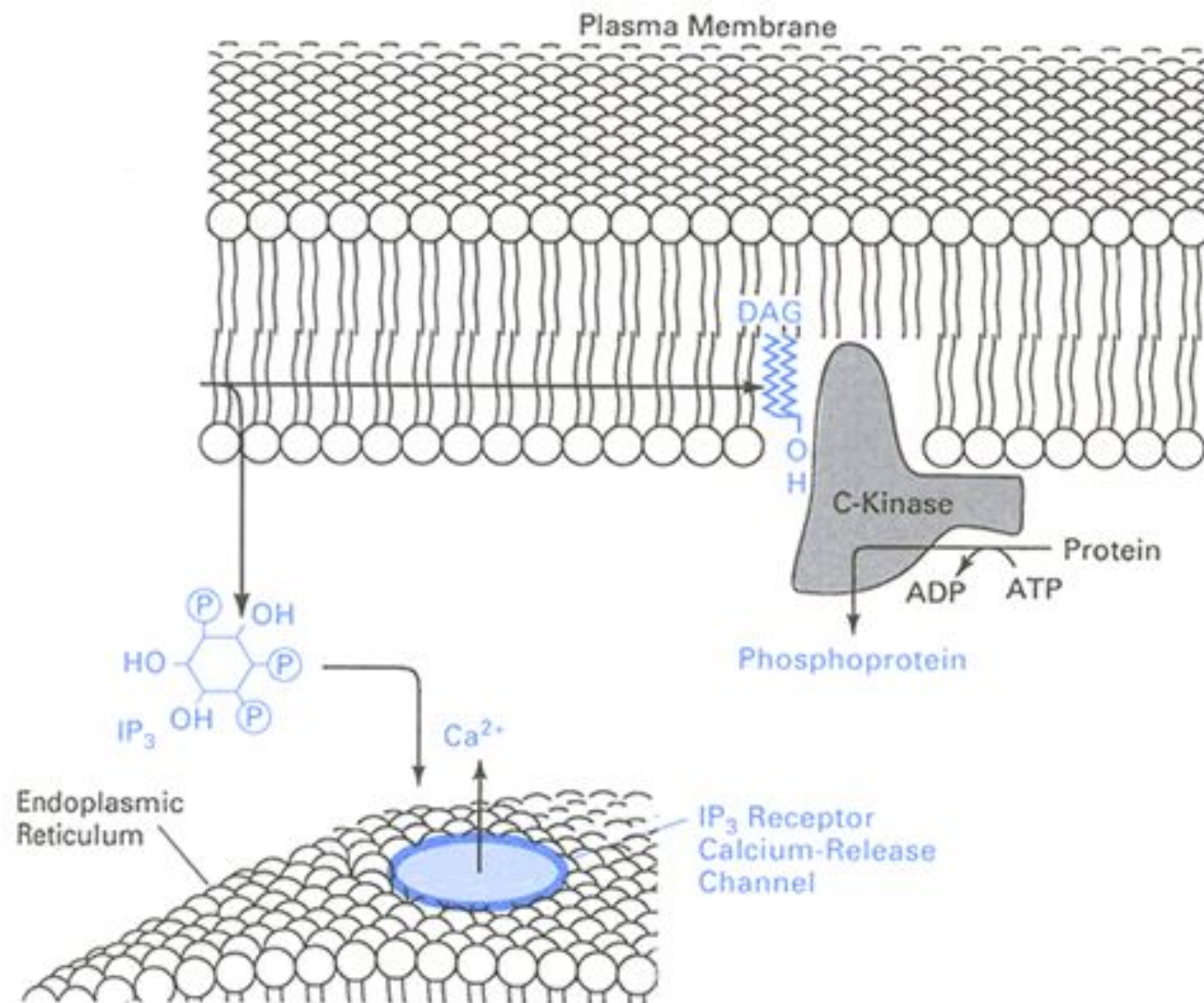


ФОСФОЛИПАЗА

Факторы роста

C_{γ}





ПРОЦЕССЫ, В КОТОРЫХ УЧАСТВУЕТ ПРОТЕИНКИНАЗА С

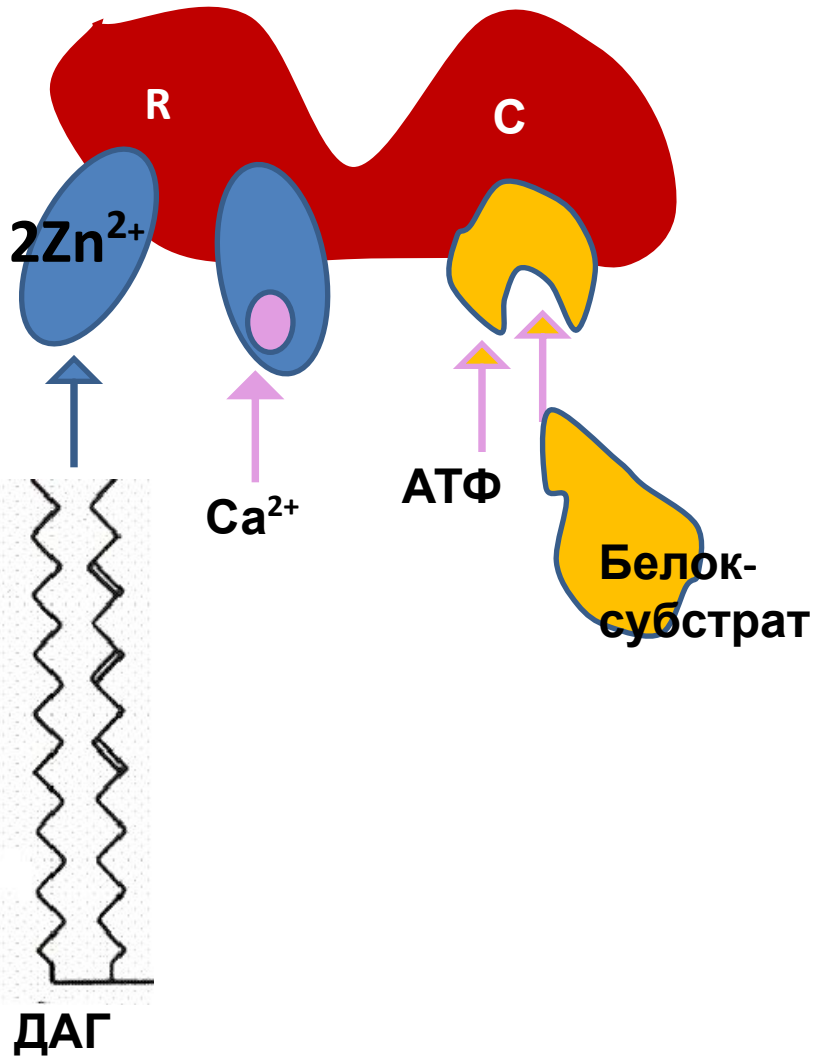
- Секреция
- Сокращения ГМК
- Агрегация тромбоцитов
- Фосфорилирование рецепторов

Протеинкиназа С

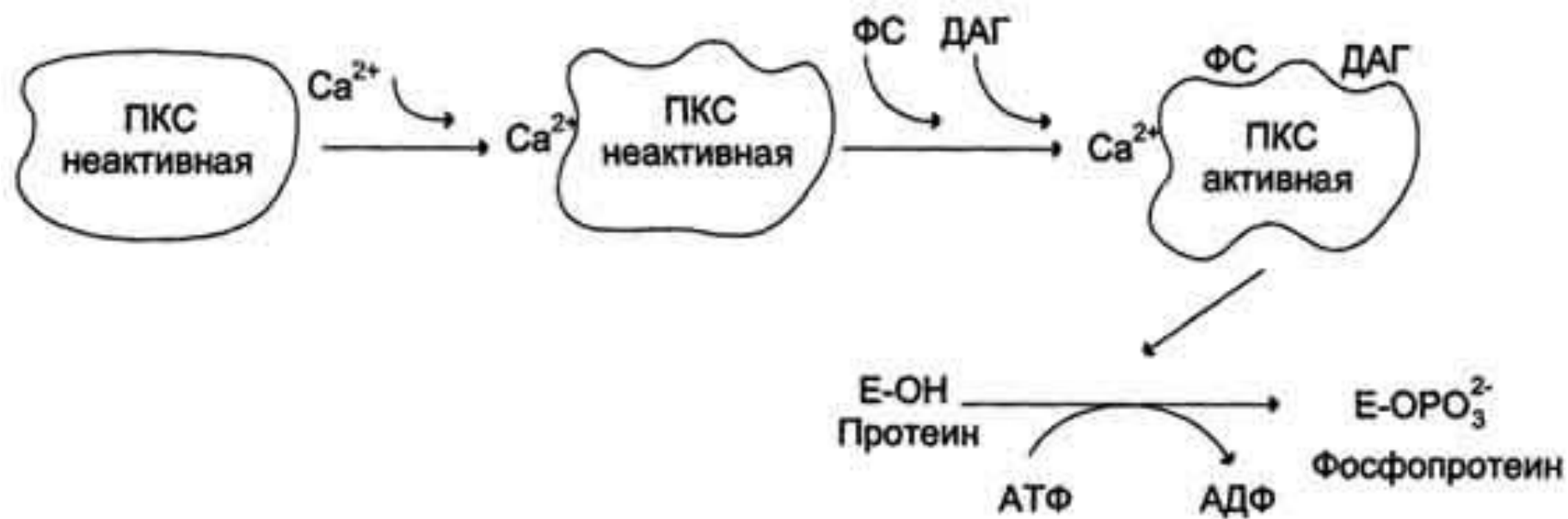
состоит из двух доменов — регуляторного (R) и каталитического (C)

Каталитический домен: центр, связывающий АТФ и белок-субстрат.

Неактивная протеинкиназа С — цитозольная, при активации становится мембранносвязанной



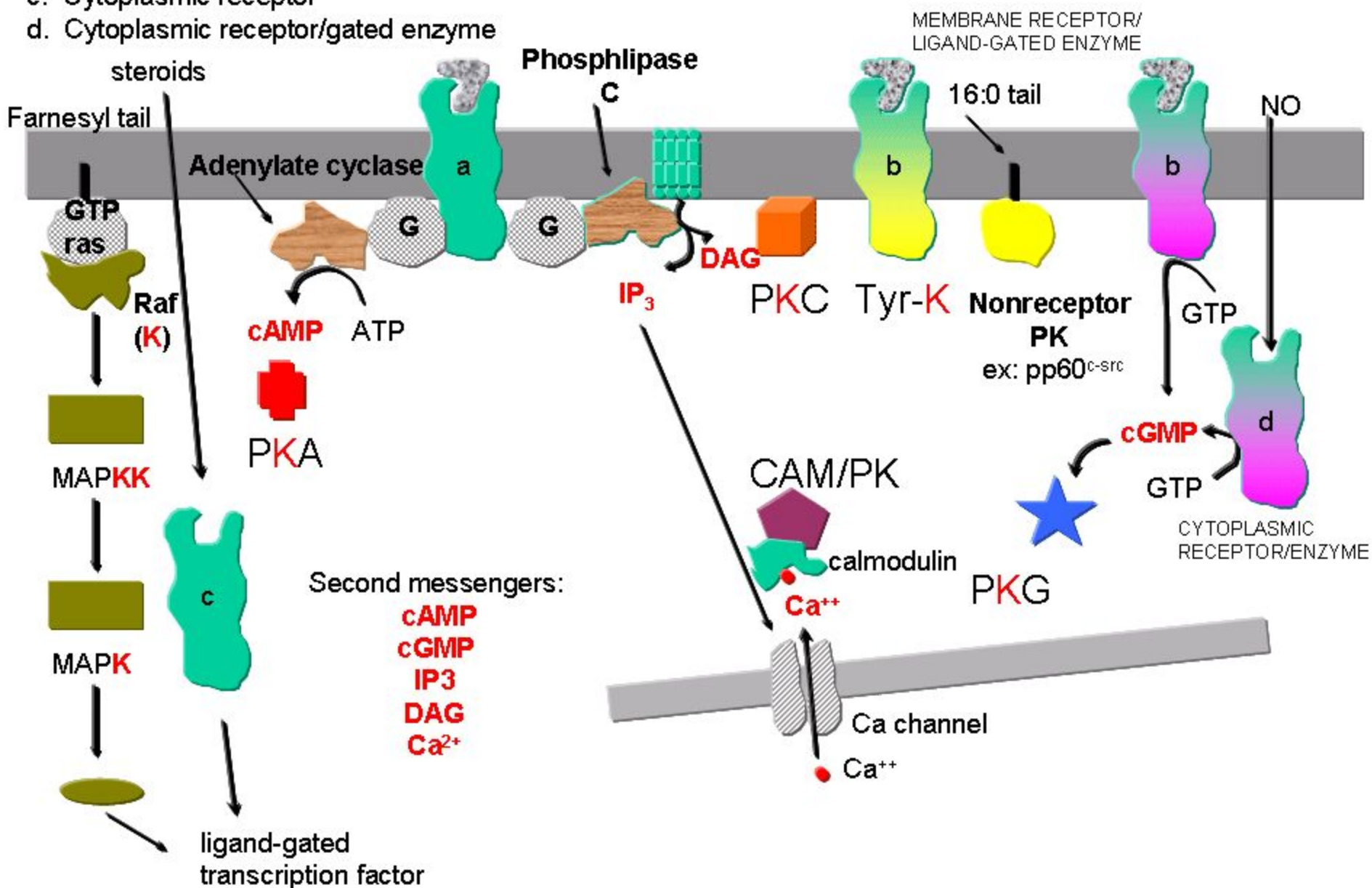
Регуляторный домен: мотив цинковые пальцы и участок с высоким сродством к Ca²⁺



Receptors:

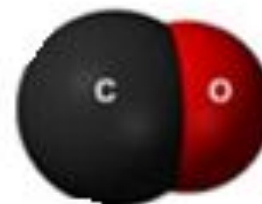
- a. Membrane Receptors
- b. Membrane receptor/gated enzyme
- c. Cytoplasmic receptor
- d. Cytoplasmic receptor/gated enzyme

SIGNAL TRANSDUCTION: Receptors and Kinases





Газовые посредники – новый класс сигнальных молекул

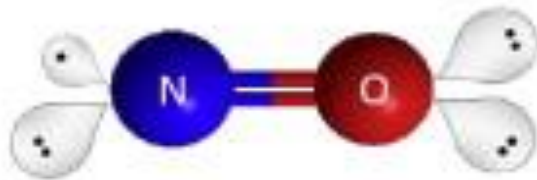


Общие свойства газовых посредников

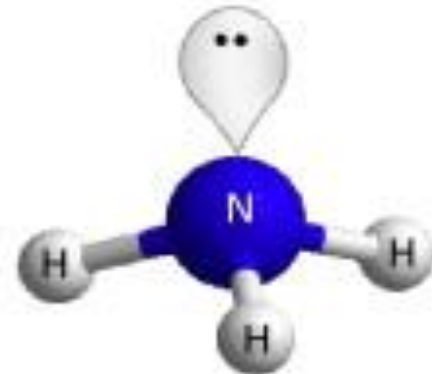
- Небольшие липофильные молекулы, свободно проникают через мембраны
- Функционируют без участия мембранных рецепторов
- Проявляют эндокринный, паракринный и аутокринный эффекты
- Образуются эндогенно благодаря специальным ферментам
- Имеют специфическую функцию при физиологически значимых концентрациях.
- Функция газового посредника может быть имитирована экзогенно его аналогом (применение доноров)
- Клеточные эффекты газовых посредников могут быть прямыми или опосредованными вторичными посредниками, но всегда есть специфические клеточные и молекулярные мишени

Основные представители класса газотрансмиттеров

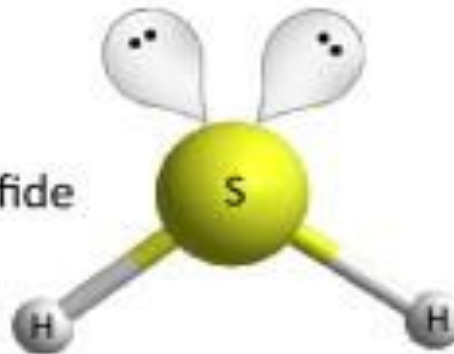
Nitric oxide



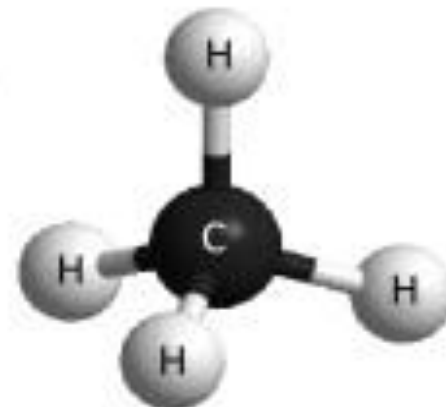
Ammonia



Hydrogen sulfide



Carbon monoxide



Methane

ХАРАКТЕРИСТИКИ ГАЗОВЫХ ТРАНСМИТТЕРОВ

Nitric Oxide



фермент, образующий газовый посредник

NO-синтаза

концентрации в крови

low nM

полупериод (in vivo)

seconds

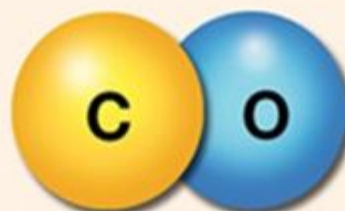
Год открытия физиологического действия

1987

мишень для воздействия

sGC-cGMP

Carbon Monoxide



гемоксигеназа

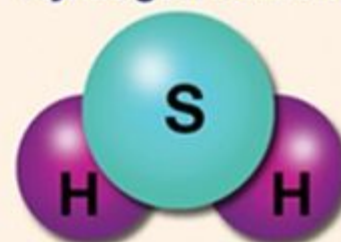
nM-μM

minutes

1991

sGC-cGMP

Hydrogen Sulfide



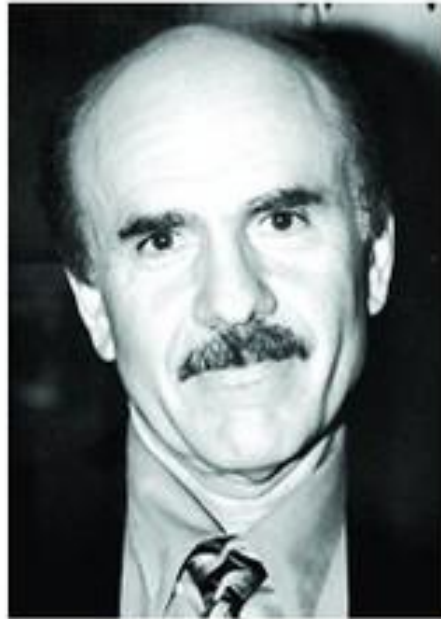
цистатионин β-синтаза (CBS) и цистатионин γ-лиаза (CSE)

high nM – low μM

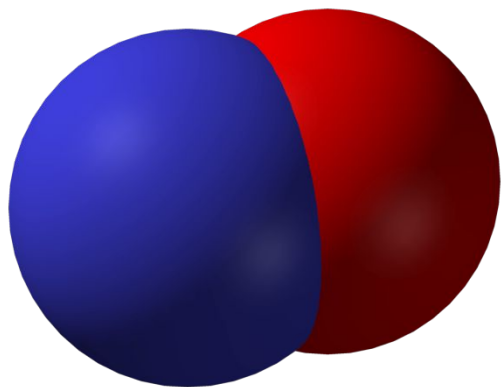
seconds – minutes

1996

K_{ATP} Channel



Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro, Ferid Murad.
The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1998 for their
discoveries concerning nitric oxide as a signalling molecule in
the cardiovascular system"



РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА



NO ВЫРАБАТЫВАЕТСЯ ВО МНОГИХ КЛЕТКАХ, НО СУЩЕСТВУЮТ ТРИ КАТЕГОРИИ КЛЕТОК, В КОТОРЫХ ПРОЯВЛЯЮТСЯ ФУНКЦИИ ЭТОЙ МОЛЕКУЛЫ

▣ **ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ** (РАССЛАБЛЕНИЕ ГМК)

▣ **НЕЙРОНЫ** (ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА)

▣ **ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫЕ КЛЕТКИ** (УЧАСТИЕ В ИММУННОМ ОТВЕТЕ)

ИЗОФОРМЫ NO-СИНТАЗЫ

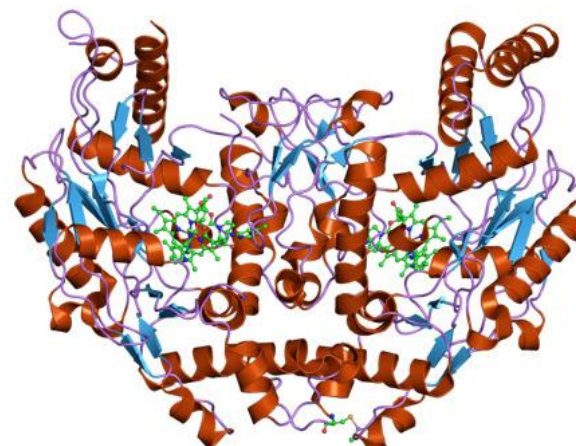
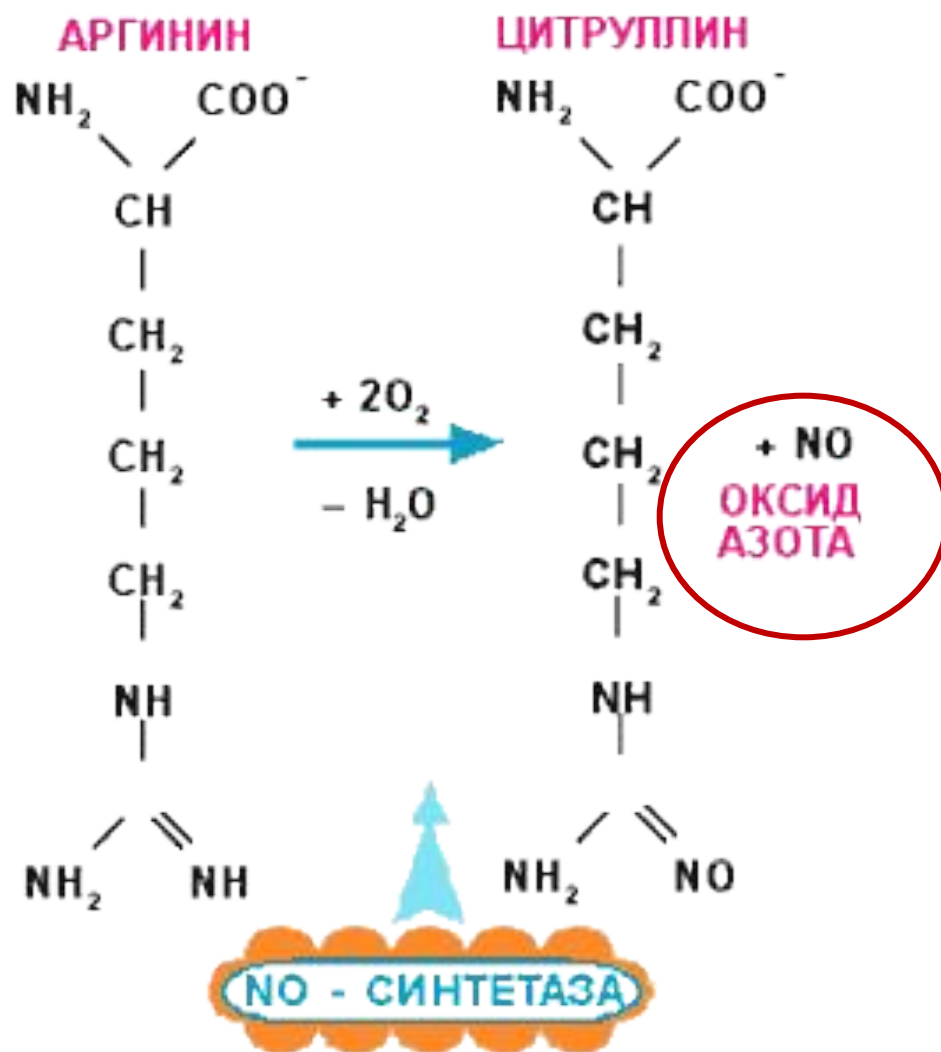
ОКСИД АЗОТА ВЫРАБАТЫВАЕТСЯ ИЗ L-АРГИНИНА ПОД
ДЕЙСТВИЕМ NO-СИНТАЗЫ

Конститутивная форма

- В эндотелиальных клетках и нейронах
- Активность **зависит от Ca^{2+}**
- Связана с мембраной
- Концентрация образуемого NO невелика
- Функции: расслабление ГМК сосудов, межнейрональная передача

Индукцибельная форма

- В макрофагах
- Активируется цитокинами
- Цитозольный фермент
- Концентрация образуемого NO большая
- Функции: цитотоксическое и цитостатическое действие на атакуемые макрофагами клетки

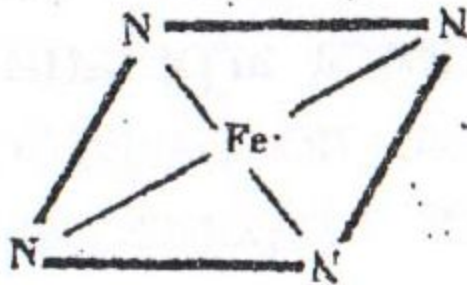


Эндотелиальная NO-синтаза

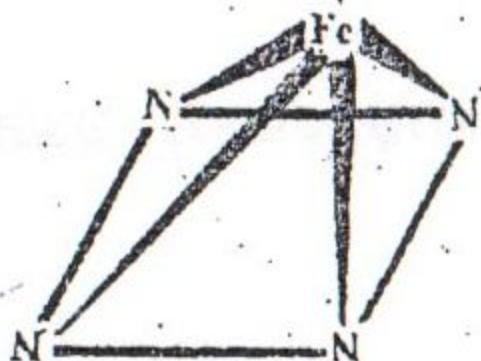
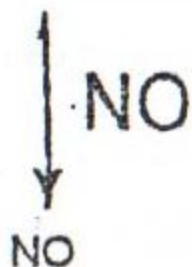
нерастворимый фермент с молекулярной массой около 135 кДа.

NO, продуцируемый эндотелиальной синтазой,

- регулирует тонус кровеносных и лимфатических сосудов,
- предупреждает тромбообразование.



НЕАКТИВИРОВАННАЯ



АКТИВИРОВАННАЯ

РАСТВОРИМАЯ ФОРМА ГЦ

ГЕТЕРОДИМЕР

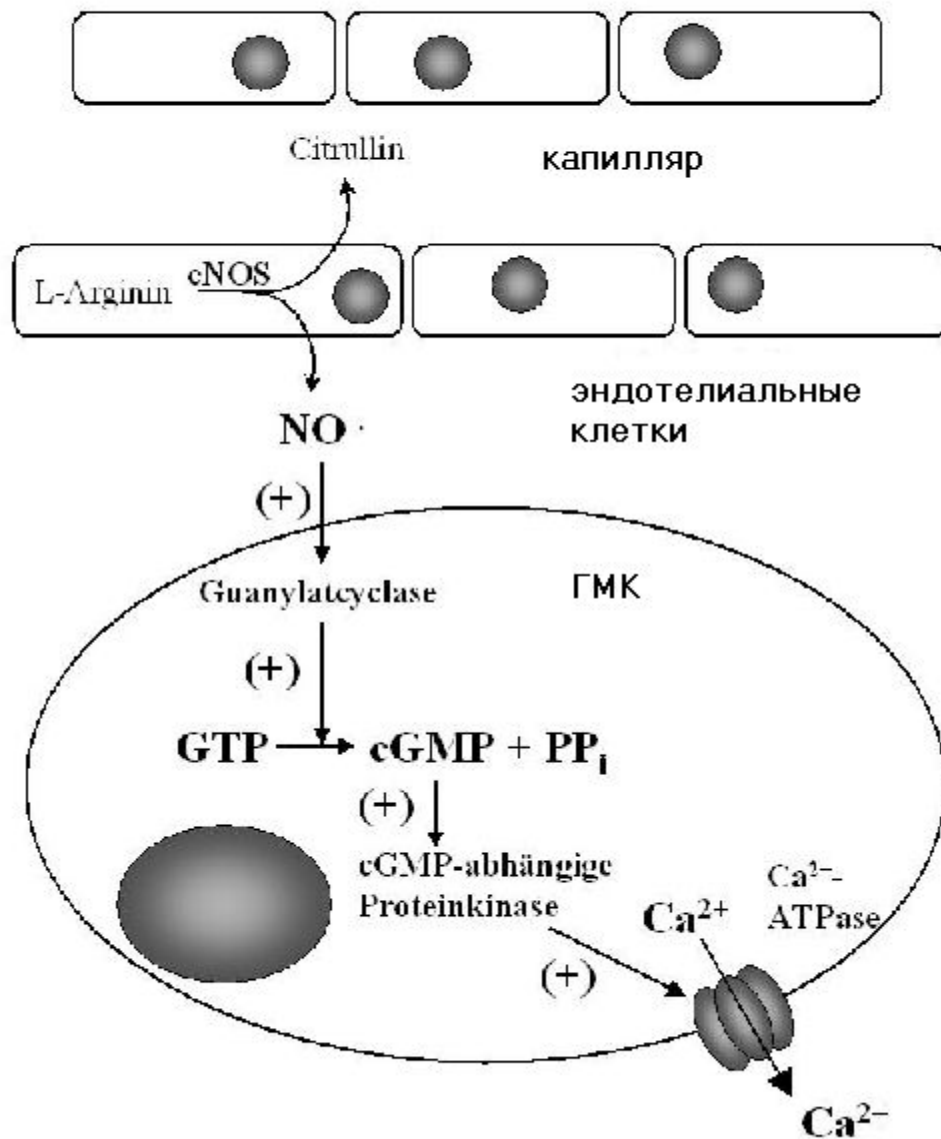
СОДЕРЖИТ SH-группы

СОДЕРЖИТ ГЕМ

АКТИВИРУЕТСЯ
ОКСИДОМ АЗОТА

ШИРОКО
РАСПРОСТРАНЕНА

механизм NO-зависимой вазодилатации



**NO-ЗАВИСИМОЕ
РАССЛАБЛЕНИЕ ГМК
СОСУДОВ**

Нейрональная NO-синтаза

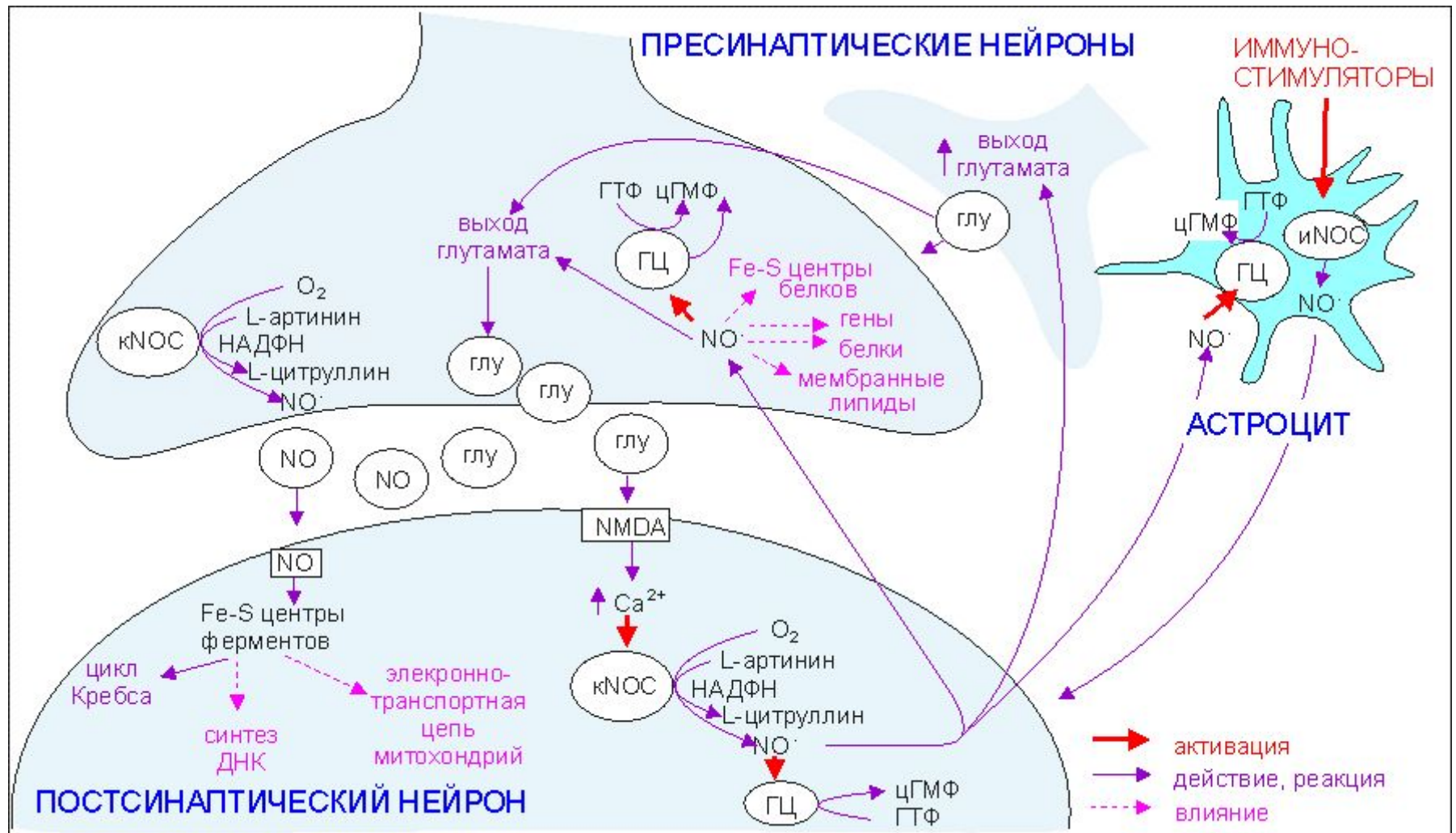
- растворимый гомодимер с молекулярной массой около 150 кДа
- содержит кальмодулин-связывающий центр, осуществляющий Ca^{2+} -зависимую регуляцию синтеза NO
- содержит атом железа, входящий в состав гемовой простетической группы

Функции нейронального NO:

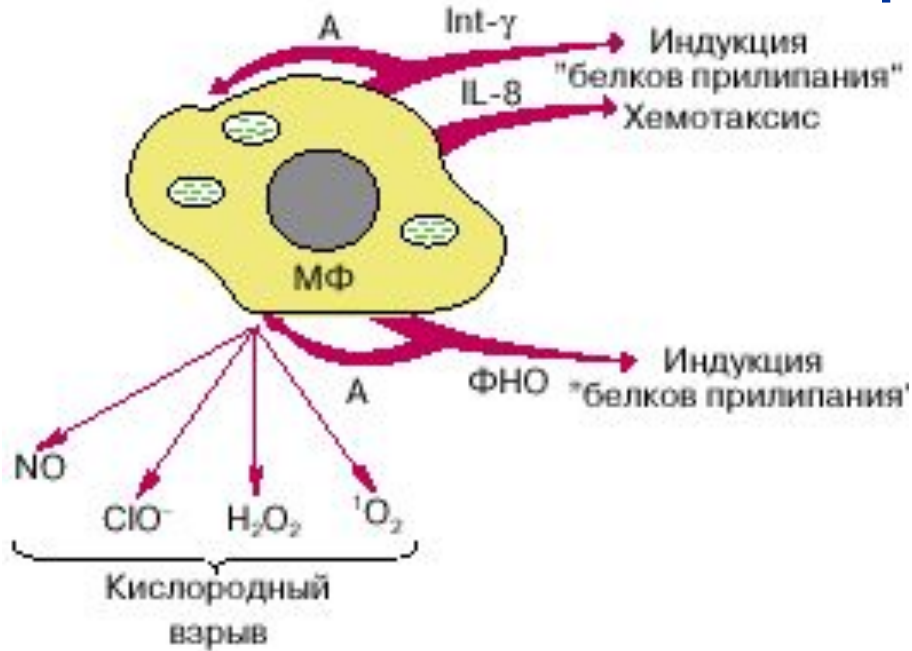
- контролирует осцилляторную активность нейронов
- является медиатором ноцицепции, термочувствительности, обоняния
- регулирует выход нейромедиаторов
- играет центральную роль в процессах обучения и памяти

ПРЕСИНАПТИЧЕСКИЕ НЕЙРОНЫ

ИММУНО-
СТИМУЛЯТОРЫ



Индукцибельная NO-синтаза



Кальций-независимая
индуцибельная NO-синтаза
обнаружена в **макрофагах**,
гепатоцитах, фибробластах,
миоцитах.



Индуцибельная NO-синтаза

При активации синтеза фермента образование NO возрастает в десятки раз и максимальных значений достигает через часы.

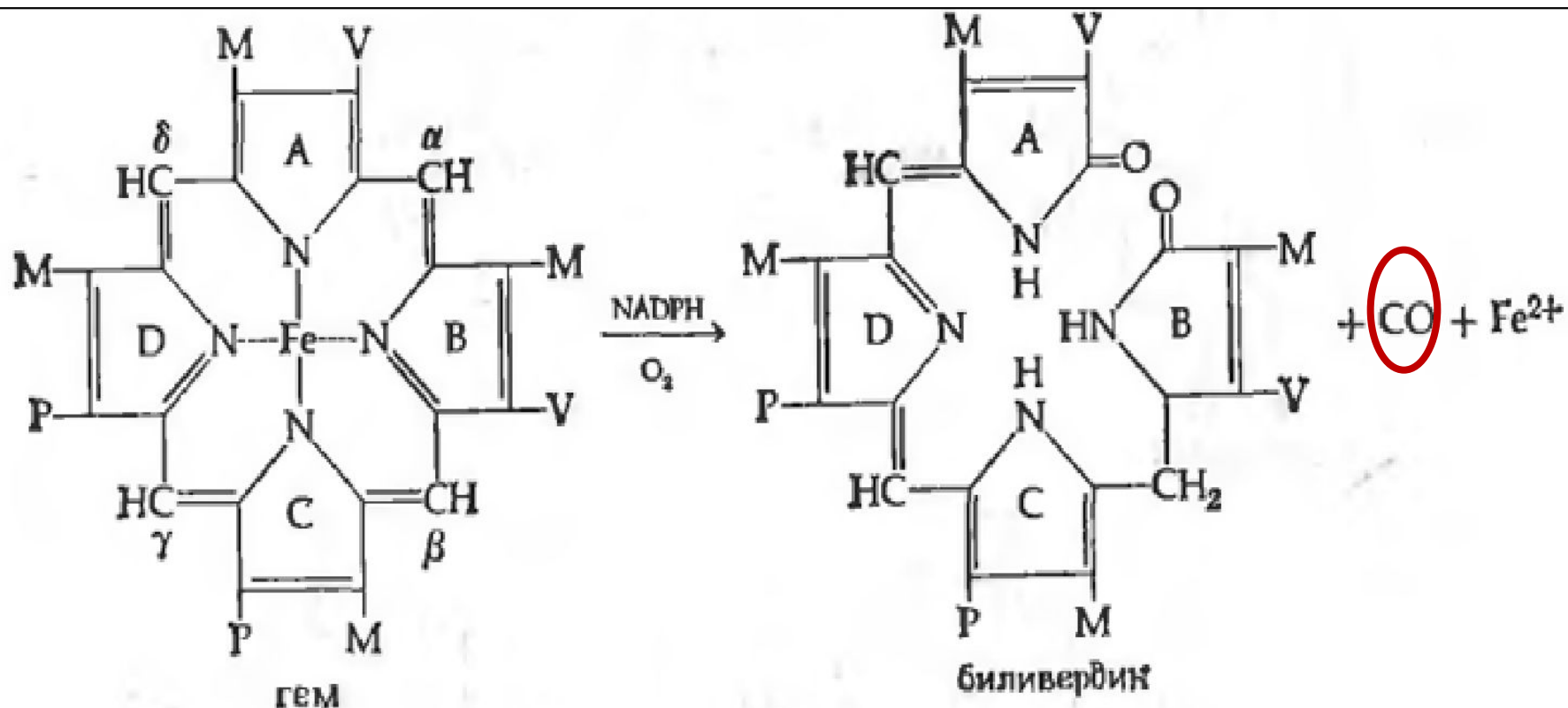
iNOS индуцируется в зараженных вирусом клетках.

iNOS стимулирует образование нестабильных свободных радикалов

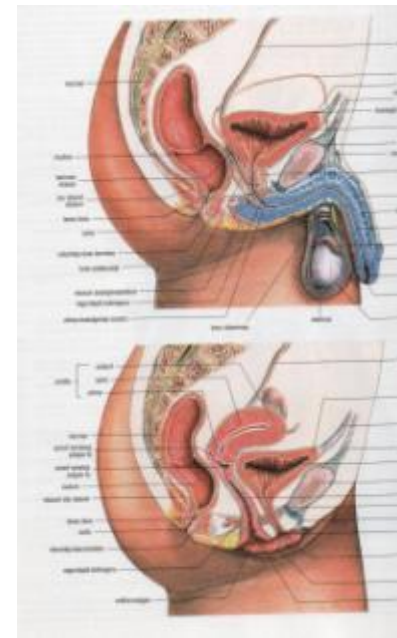
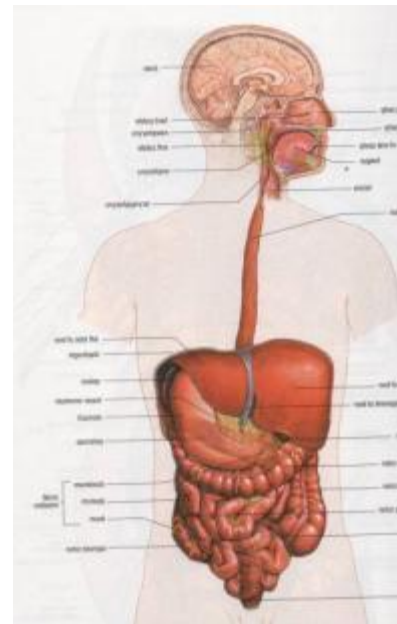
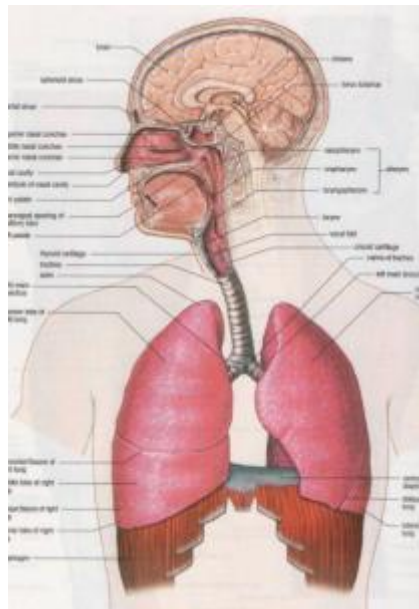
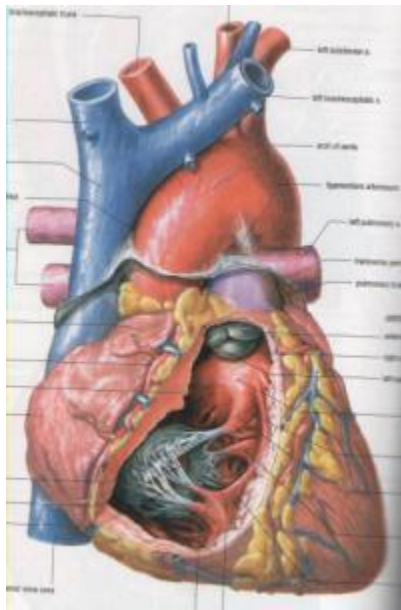
МОНООКСИД УГЛЕРОДА



Субстрат для образования СО - молекула *гема*, являющаяся небелковым компонентом гем-протеинов (гемоглобин, миоглобин, каталаза, пероксидаза, цитохромы). Реакция катализируется *гем-оксигеназой*

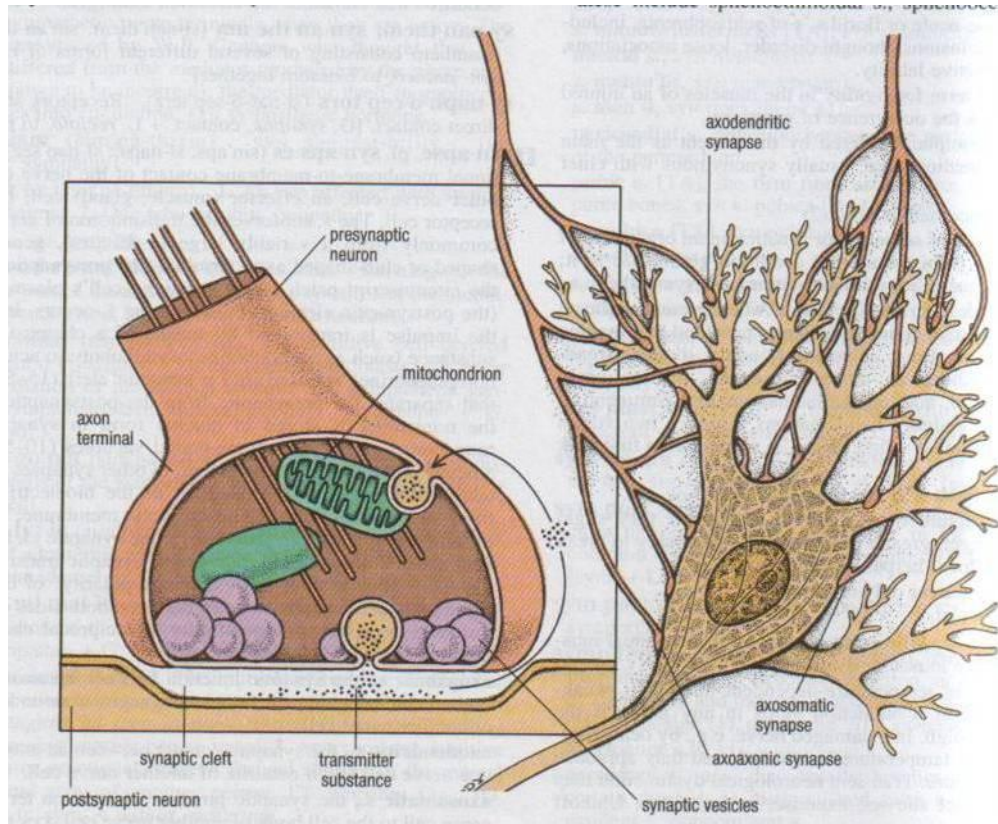


Продукция СО продемонстрирована в сосудах, нервной ткани, печени, почках, коже, кишечнике, легких, желудочках сердца, эпифизе, матке (эндо- и миометрий, хорион), костях, сперматогониях и др.

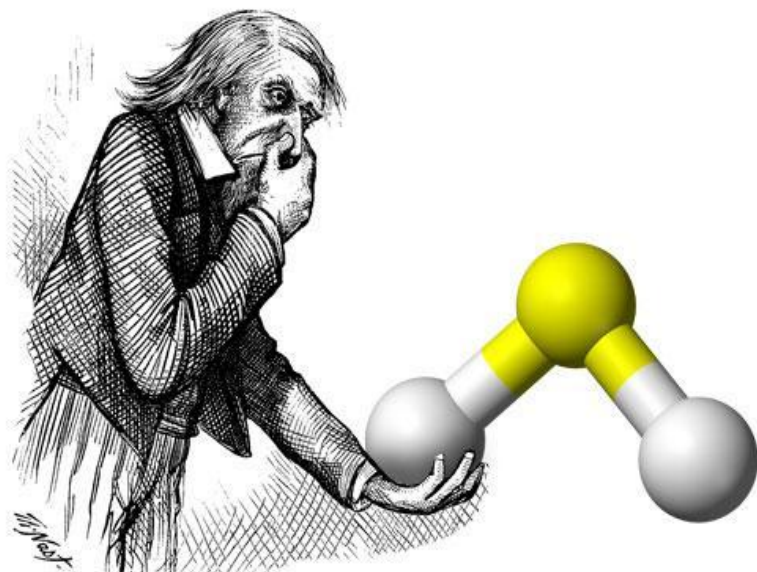


ФУНКЦИИ СО

- выступает в роли нейротрансмиттера
- влияет на тонус гладкой мускулатуры сосудов
- обладает противосвертывающим эффектом
- играет сигнальную роль в иммунной системе



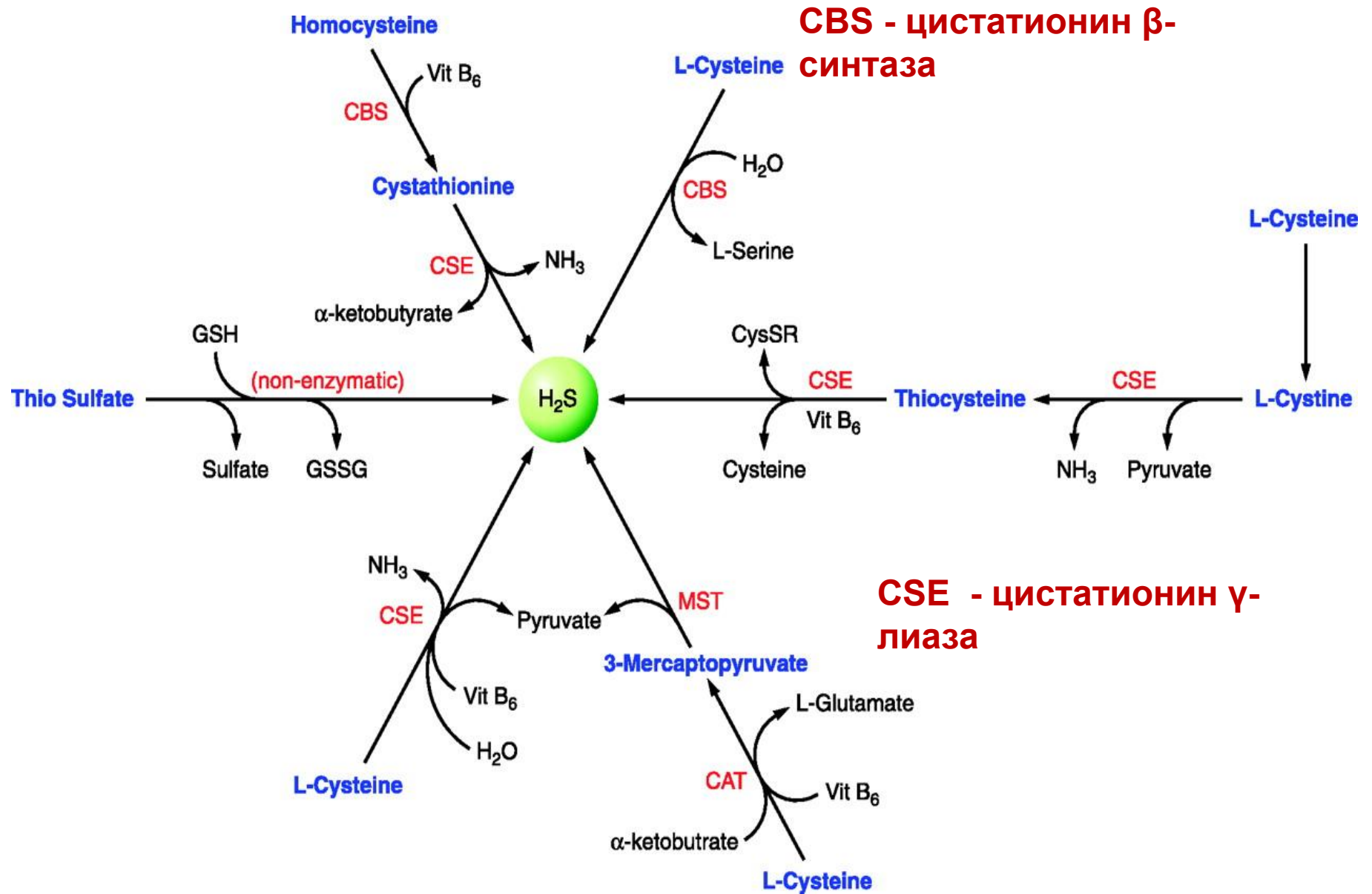
СЕРОВОДОРОД



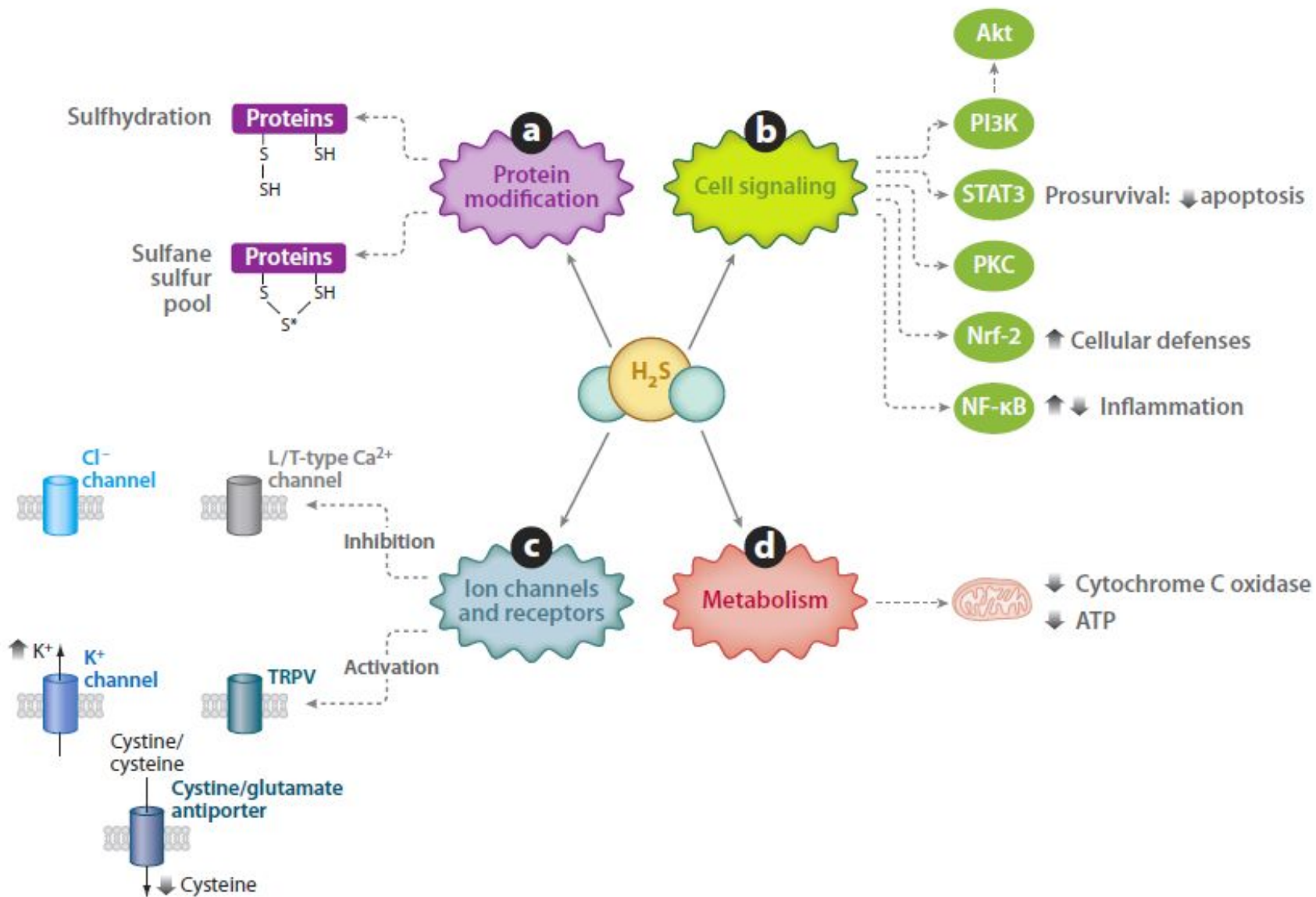
Пути образования H_2S в организме:

- Ферментативный - из **L-цистеина** цитозольными пиридоксаль-5'-фосфат (витамин B6)-зависимыми ферментами - **цистатинин β -синтазой (CBS)** и **цистатинин γ -лиазой (CSE)**;
- Неферментативный - синтез H_2S при окислении глюкозы в присутствии элементарной серы

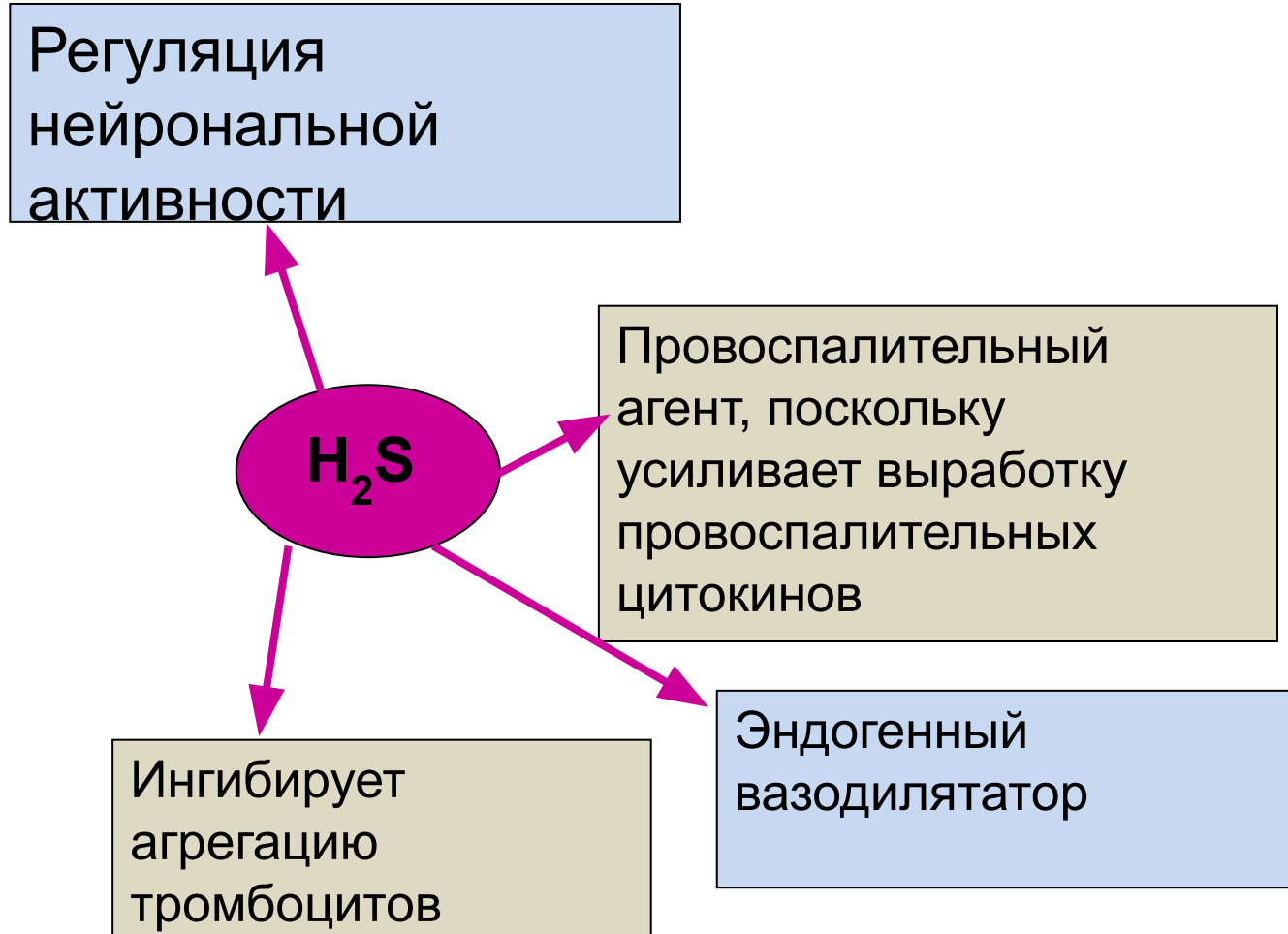
Метаболизм сероводорода



Известные молекулярные мишени H₂S



ЭФФЕКТЫ СЕРОВОДОРОДА



Синергизм газотрансмиттеров

