

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Введение	6
ГЛАВА I. СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ — ГЛАВНЫЕ ИНФОРМАТОРЫ КЛЕТКИ	7
Определение понятий «гормоны» и «сигнальные молекулы»	7
Общая характеристика различных сигнальных молекул	7
<i>Типы сигнальных молекул</i>	8
Действие сигнальных молекул на клетки-мишени	9
<i>Типы рецепторов для различных сигнальных молекул</i>	11
<i>Трансдукторные G-белки</i>	13
<i>Эффекторные ферменты и вторичные мессенджеры</i>	14
<i>Десенсибилизация рецепторов — выключение (терминация) сигнального пути</i>	14
<i>Отличительные особенности регуляторных молекул разного типа</i>	15
Взаимодействие регуляторных систем	17
Классы сигнальных молекул	18
Регуляция секреции гормонов	20
Список литературы	21
ГЛАВА II. МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ НА КЛЕТКИ-МИШЕНИ (СИГНАЛИНГ)	22
Аденилатциклазный механизм	22
Фосфатидилинозитольный (кальций-фосфолипидный) механизм	24
Гуанилатциклазный механизм	26
Тирозинкиназный сигналинг для инсулина	27
Тирозинкиназный сигналинг, ассоциированный с Як-киназами	29
Серин-треонинкиназный механизм	30
Внутриклеточные механизмы передачи сигнала	31
<i>Транспорт йодтиронинов и стероидных гормонов в клетки-мишени</i>	31
<i>Внутриклеточный механизм цитоплазматический</i>	31
<i>Внутриклеточный механизм ядерный</i>	32
<i>Сигнальный путь через ядерный фактор κВ</i>	33
Список литературы	34
ГЛАВА III. КЛАССИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА И ЖЕЛЕЗЫ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ	35
Гормоны эпифиза	35
<i>Мелатонин</i>	35
<i>Серотонин</i>	36
Гипоталамо-гипофизарная система	39
<i>Регуляторная функция гипоталамуса</i>	39
<i>Регуляторная функция гипофиза</i>	43
Соматотропный гормон (гормон роста)	48
Гормоны щитовидной железы: йодтиронины и кальцитонин	53
<i>Тиреоидные гормоны</i>	53
<i>Кальцитонин</i>	62
Паращитовидные железы: паратгормон	63
Гормоны поджелудочной железы	64
<i>Инсулин</i>	64
<i>Глюкагон</i>	84
<i>Соматостатин</i>	87
Гормоны коркового вещества надпочечников: глюкокортикоиды, минералокортикоиды, андрогены	88

Гормоны мозгового вещества надпочечников: катехоламины	96
Гормоны половых желёз	100
<i>Мужские половые гормоны — андрогены</i>	101
<i>Женские половые гормоны — эстрогены и прогестерон</i>	103
<i>Гормоны половых желёз белково-пептидной природы</i>	108
Сигнальные молекулы плаценты	110
Список литературы	113
ГЛАВА IV. НЕКЛАССИЧЕСКИЕ ЭНДОКРИННЫЕ ОРГАНЫ И ТКАНИ	117
Почки, печень и ангиотензин II	117
Сигнальные молекулы сердца: предсердные натрийуретические пептиды	119
Сигнальные молекулы желудочно-кишечного тракта	120
Сигнальные молекулы жировой ткани	123
Сигнальные молекулы мышечной ткани	131
Сигнальные молекулы костной ткани	132
Сигнальные молекулы иммунных клеток	134
Интерлейкин-6	139
Эйкозаноиды	140
Эндоканнабиноиды	144
Кальцитриол	145
Ретиноиды	151
Список литературы	155
Заключение	158
Вопросы для самоконтроля	159
Ситуационные задачи	162
Приложение	164

ГЛАВА I.

СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ — ГЛАВНЫЕ ИНФОРМАТОРЫ КЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ «ГОРМОНЫ» И «СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ»

Дать определение понятию «гормоны» в настоящее время намного сложнее, чем 20–30 лет назад. Совсем недавно считалось, что гормоны — это биологически активные вещества, которые продуцируются и секретируются в кровь специализированными железами внутренней секреции и реализуют свои эффекты в тканях-мишенях (таргетных тканях) через специфические рецепторы. Следует отметить, что под термином «гормоны» в современной биохимии многие исследователи понимают различные сигнальные молекулы.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ

Общей чертой всех живых организмов является способность координировать свою деятельность в соответствии с изменениями, происходящими в окружающей среде. Коммуникация клеток с окружающей средой осуществляется благодаря большому количеству различных сигнальных путей, позволяющих воспринимать и преобразовывать стимулы, поступающие как из внешней среды, так и от других клеток или разных компартментов внутри одной клетки. Клеточная сигнализация позволяет не только адаптироваться к изменениям окружающей среды, но также координировать процессы деления, роста, дифференцировки, подвижности клеток, определять их локализацию, морфологию и функционирование в целом. В основе такой коммуникации клеток друг с другом и внешней средой лежат следующие принципы (рис. 1):

- 1) химический мессенджер, который является сигнальной молекулой, секретируется специфическими клетками в ответ на определённый стимул;
- 2) сигнальная молекула секретируется в межклеточное пространство или транспортируется по крови или другой внеклеточной жидкости к клеткам-мишеням;
- 3) в клетке-мишени мессенджер специфично связывается с молекулой-рецептором (мембранным или внутриклеточным белком);
- 4) связывание сигнальной молекулы с рецептором приводит к возникновению ответа — активации сигнального пути, приводящего к изменению биохимических процессов в клетке, обеспечивающих её функционирование;
- 5) сигнальный путь останавливается за счёт специальных механизмов его терминации.

! Остановка сигнального пути не менее важна, чем его инициация; невозможность остановить сигнальный путь приводит к развитию многих заболеваний, в том числе онкологических.

Химические мессенджеры, вызывая в клетках-мишенях ответные реакции, не метаболизируются при этом в данных клетках. Отметим, однако, что сигнальные молекулы, проникающие в клетку (то есть имеющие цитозольный или ядерный механизм передачи сигнала), могут под-

вергаться химической модификации с целью повышения их биологической активности внутри клеток-мишеней. Так, ретинол или ретиноальдегид, которые сами по себе являются сигнальными молекулами, в клетках-мишенях превращаются в ретиноевую кислоту, обладающую большим сродством к ядерным рецепторам и, следовательно, большей биологической активностью.

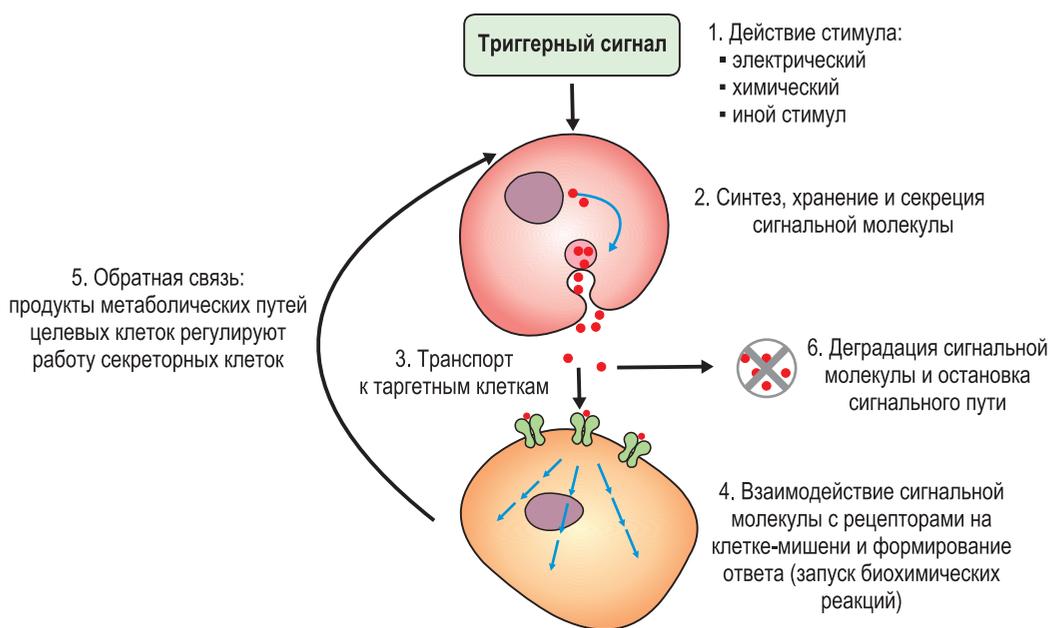


Рис. 1. Этапы процесса межклеточной передачи сигнала

Другой важной чертой сигнальных путей является зависимость ответной реакции клеток от вида рецепторов и их локализации. Определённый тип рецепторов, как правило, связывает только один тип сигнальных молекул, что вызывает активацию или ингибирование конкретных биохимических путей. При этом только клетки-мишени имеют рецепторы для химических мессенджеров и способны реагировать на их воздействие.

ТИПЫ СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ

В зависимости от места синтеза и секреции все сигнальные молекулы можно разделить на несколько групп:

- гормоны — молекулы, вырабатываемые в эндокринных железах;
- нейромедиаторы — химические мессенджеры нервной ткани;
- цитокины и факторы роста;
- ретиноиды — витамин А и его производные;
- другие сигнальные молекулы, образующиеся в клетках организма человека.

Принято считать, что **нейромедиаторы** секретируются нейронами в ответ на электрический стимул — потенциал действия (кратковременное изменение мембранного потенциала на небольшом участке нейрона, распространяющееся вдоль всей мембраны нейрона и возникающее за счёт изменения градиентов Na^+ и K^+). Нейромедиатор выделяется в синаптическую щель, где взаимодействует с рецепторами, находящимися на постсинаптической мембране, и вызывает ответ в иннервируемой клетке. Так, ацетилхолин — главный нейромедиатор нервно-мышечных синапсов — передаёт сигнал от мотонейронов к мышечным волокнам, вызывая их сокращение. Ацетилхолин связывается с никотиновыми ионотропными рецепторами на мембранах мышечных клеток. Субъединицы рецептора ассоциированы вокруг ионного канала. Когда ацетилхолин связывается с одной из субъединиц рецептора, конформация канала изменяется, что позволяет ионам Na^+ диффундировать внутрь клетки, а ионам K^+ — из клетки. Изменение концентрации ионов по разные стороны мембраны приводит к развитию последовательности событий, вызывающих сокращение мышечного волокна. Существуют и другие, например, метаболитные рецепторы к нейромедиаторам, связывание с которыми химического мессенджера приводит к изменению не тока ионов,

а метаболизма в клетке. К таким рецепторам относятся, например, мускариновые ацетилхолиновые рецепторы, рецепторы к глутамату, дофамину и др. Дофамин через дофаминовый рецептор D_1 стимулирует аденилатциклазу и, соответственно, образование цАМФ внутри клеток нервной ткани, тогда как дофаминовый рецептор D_2 связан с ингибирующим G-белком (Gi), и, соответственно, ингибирует аденилатциклазу и образование цАМФ в клетках-мишенях. Для серотониновых рецепторов — 5-HT_{1A} (наиболее распространённый в организме человека подтип серотониновых рецепторов) описано их сопряжение с Gi-белком и, соответственно, ингибирующий аденилатциклазный механизм.

Известно, что в нервной ткани присутствуют два типа мессенджеров: небольшие молекулы нейромедиаторов, называемые биогенными аминами, и нейропептиды. Биогенными аминами называются азотсодержащие молекулы, которые являются производными аминокислот (например, ацетилхолин, адреналин, гамма-аминомасляная кислота, дофамин, серотонин и др.). Нейропептиды, как правило, представлены небольшими пептидами — от 4 до 35 аминокислотных остатков (например, эндорфины, энкефалины и др.).

В классическом понимании **гормонами** называют биологически активные молекулы, секретируемые в кровь железами, не имеющими выводных протоков, и циркулирующие в кровотоке до достижения клеток-мишеней. Так, инсулин, секретируемый β -клетками поджелудочной железы, по крови доставляется к миоцитам, адипоцитам, гепатоцитам и другим клеткам, где, связываясь со своими специфическими рецепторами на поверхности клеток, приводит к изменению метаболизма внутри клеток.

Несмотря на кажущуюся очевидность понятий «гормоны» и «нейромедиаторы», более глубокие исследования в этой области изменили наши представления о природе и механизмах действия разных типов сигнальных молекул, значительно расширив группу веществ, относящихся к типу «гормоны».

ДЕЙСТВИЕ СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ НА КЛЕТКИ-МИШЕНИ

Действие сигнальных молекул может быть эндокринным, паракринным и аутокринным (рис. 2).

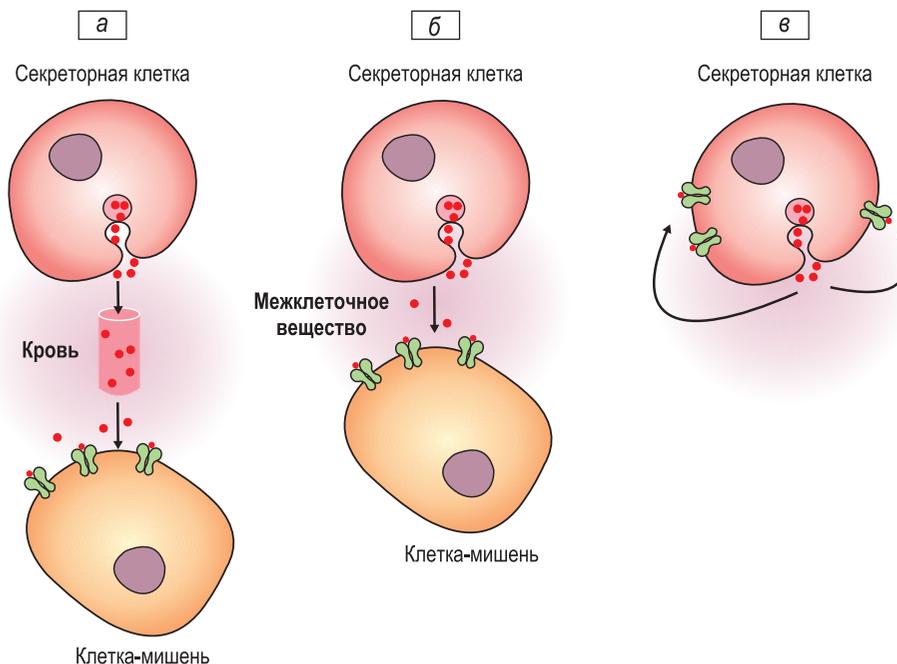


Рис. 2. Способы воздействия гормонов и других сигнальных молекул на клетки-мишени.

а — эндокринное воздействие: секреторная клетка выделяет гормон в кровь, откуда он поступает к клеткам-мишеням и связывается с рецепторами, инициируя развитие сигнального пути и клеточного ответа; **б** — паракринное воздействие: сигнальная молекула секретируется в межклеточное пространство, тканевую жидкость и воздействует на соседние клетки; **в** — аутокринное воздействие (сигнальные молекулы также секретируются в межклеточное пространство, но связываются с рецепторами самих секреторных клеток)

Эндокринное действие обусловлено транспортом сигнальных молекул в кровеносном русле к тканям-мишеням, на которые сигнальные молекулы оказывают регуляторные эффекты. Сигнальные молекулы могут связываться с транспортными белками крови и существовать, таким образом, как в связанной, так и в свободной форме. Однако чаще всего только свободная (несвязанная) форма сигнальной молекулы обладает значимой биологической активностью. Связанная форма для сигнальных веществ является протективной, так как предотвращает деградацию сигнальной молекулы и препятствует экскреции почками. В тканях-мишенях сигнальные молекулы взаимодействуют со своими специфическими рецепторами (мембранными или внутриклеточными), что приводит к запуску сигнального пути.

Некоторые сигнальные молекулы обладают **паракринным действием**, которое может как сочетаться с эндокринным действием, так и являться единственным способом действия гормона. Паракринное действие означает секрецию сигнальной молекулы в межклеточное пространство, где она воздействует на соседние с секреторными клетки. Примерами паракринного действия являются секреция тестостерона клетками яичек (клетки Лейдига) для регуляции сперматогенеза (в клетках Сертоли); секреция во многих клетках инсулиноподобного фактора роста (IGF), необходимого для контроля клеточной пролиферации; секреция соматостатина δ -клетками поджелудочной железы, который ингибирует секрецию инсулина β -клетками и глюкагона α -клетками. Паракринные факторы обычно образуются и секретируются в значительно меньших количествах по сравнению с классическими гормонами, обладающими эндокринным действием. Это обеспечивает специфичность и локальность действия таких факторов.

Некоторые сигнальные молекулы оказывают воздействие на клетки их образования и секреции, что называется **аутокринным действием**. Так, инсулин оказывает ингибирующее действие на β -клетки поджелудочной железы, регулируя собственную секрецию.

С другой стороны, регуляторные молекулы, выступающие в основном в роли нейромедиаторов (например, катехоламины, ацетилхолин, серотонин, равно как и некоторые нейропептиды), могут секретироваться в кровь и действовать как классические гормоны. Например, тиреолиберин, синтезируемый в гипоталамусе, секретируется в кровь и действует на клетки гипофиза, высвобождающие тиреотропный гормон (ТТГ) и пролактин, но в то же время выступает в качестве нейромедиатора во многих нейронах даже вне головного мозга.

Кроме давно известной эндокринной, паракринной и аутокринной систем передачи сигнала, существуют ещё **интракринная, юкстакринная, криптокринная, нейрокринная** сигнальные системы и **транссигналинг**.

Так, **интракринная система** передачи сигнала не является межклеточной, равно как и аутокринная. Интракринный вариант сигнализации характеризуется тем, что сигнальная молекула синтезируется внутри клетки и не секретируется из неё, а реализует свой регуляторный эффект в этой же клетке. Примером сигнальных молекул с таким вариантом сигнализации могут быть стероидные гормоны, ангиотензин II и фактор роста фибробластов 2-го типа (FGF2).

При этом **юкстакринная система** сигналинга предусматривает взаимодействие «клетка–клетка» или «клетка–внеклеточный матрикс». При этом сигнальное соединение не секретируется, а будучи транспортированным через поры щелевых контактов, достигает соседних клеток и индуцирует в них эффект. В настоящее время известно три варианта юкстакринной сигнализации:

- 1) взаимодействие мембранного белка (олигосахарида или липида) одной клетки с мембранным белком соседней контактной клетки;
- 2) сообщающееся соединение связывает внутриклеточные компартменты двух соседних клеток, обеспечивая прохождение относительно небольших молекул;
- 3) взаимодействие гликопротеина внеклеточного матрикса и мембранного белка (например, интегрина).

Транссигналинг был изучен для интерлейкина-6 (ИЛ-6, IL-6). Рецептор к IL-6 может быть растворимым (sIL-6R) и мембранно-связанным (IL-6R). Многие клетки экспрессируют белок гликопротеин 130 (gp130). Комплекс IL-6 и IL-6R связывается с gp130, вызывая его димеризацию и иницируя внутриклеточную передачу сигнала через путь JAK/STAT4. При транссигналинге sIL-6R, который образуется в результате частичного протеолиза в одной клетке, связывается с gp130 другой клетки и даёт возможность IL-6 действовать на клетку, которая не экспрессирует IL-6R.

Криптокринная система межклеточного сигналинга описана для секреции гормона между эпителиальными клетками коры тимуса и Т-лимфоцитами. При этом сигнал является скрытым от других соседних клеток и передаётся через щелевые контакты, не имея диффузионного барьера.

Нейрокринная регуляция (электросекреторное сопряжение или электрохимическая трансмиссия) является частным случаем криптокринной системы межклеточного сигналинга. В данном случае сигналинга в везикулах пресинапса (аксон первого нейрона) депонирован нейромедиатор, при возникновении нервного импульса происходит деполяризация мембраны пресинапса и открытие Ca^{2+} -каналов. Содержимое везикул начинает секретироваться в синаптическую щель, после чего нейромедиатор связывается с рецептором, который локализован на поверхности постсинаптической мембраны (дендрита второго нейрона). Однако известно, что также существует ретроградная нейротрансмиссия, когда сигнальная молекула секретируется из постсинаптического компонента в синаптическую щель и действует на пресинаптическую часть.

Типы рецепторов для различных сигнальных молекул

Рецепторы — это специализированные белки клеток, которые часто являются гликопротеинами и локализованы в различных компартментах клетки. Рецепторы имеют специфические участки связывания для сигнальных молекул и выполняют функцию рецепции сигнала и его трансдукции на адаптерные белки. По локализации в клетке рецепторы разделяют на мембранные, цитоплазматические, ядерные, митохондриальные и рецепторы эндоплазматического ретикулума (рис. 3).

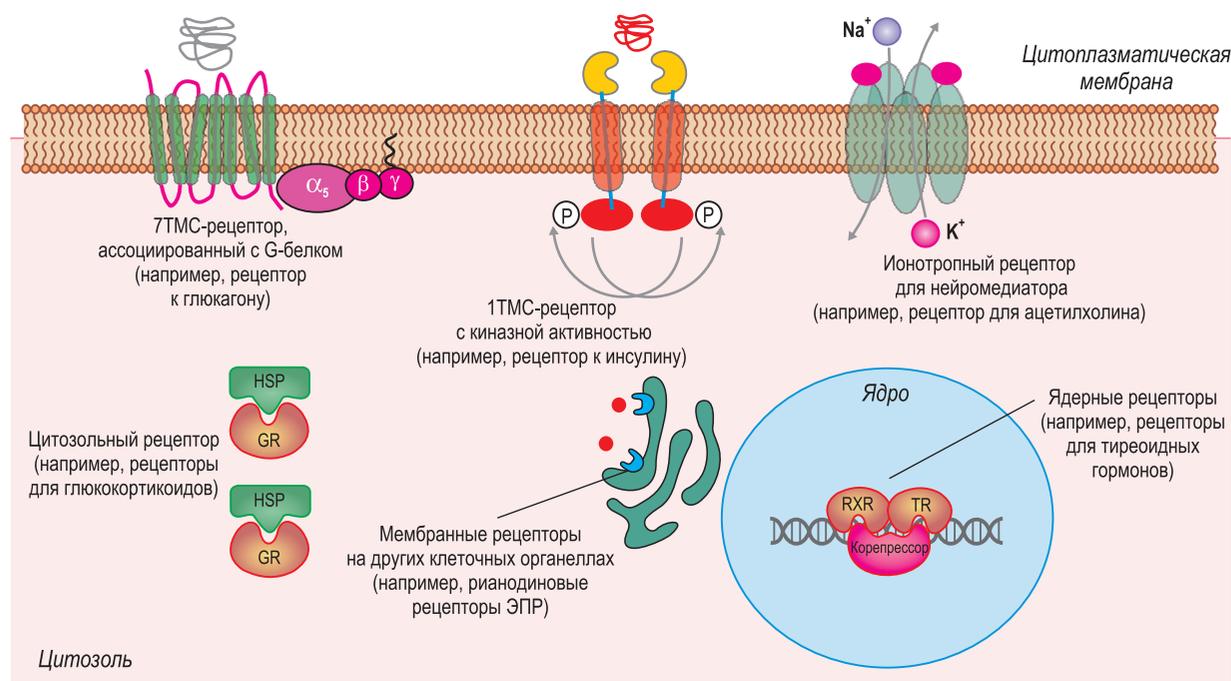


Рис. 3. Разновидности клеточных рецепторов. ЭПР — эндоплазматический ретикулум

Локализация рецептора зависит от природы его лиганда (сигнальной молекулы). Однако для некоторых сигнальных молекул имеются как мембранные, так и внутриклеточные рецепторы (например, для половых гормонов и кальцитриола).

Также существует классификация рецепторов по механизму передачи сигнала:

1. **Мембранные ионотропные рецепторы** — каналоформеры (механизм данного сигнального пути характерен для нейромедиаторов).
2. **Мембранные метаботропные рецепторы:**
 - рецепторы, сопряжённые с гетеротримерными G-белками — GPCR (G-protein coupled receptors);
 - рецепторы, обладающие каталитической активностью, или рецепторы-ферменты — рецепторные тирозиновые киназы, рецепторные гуанилатциклазы, рецепторные серин/треониновые киназы, рецепторные фосфатазы.