

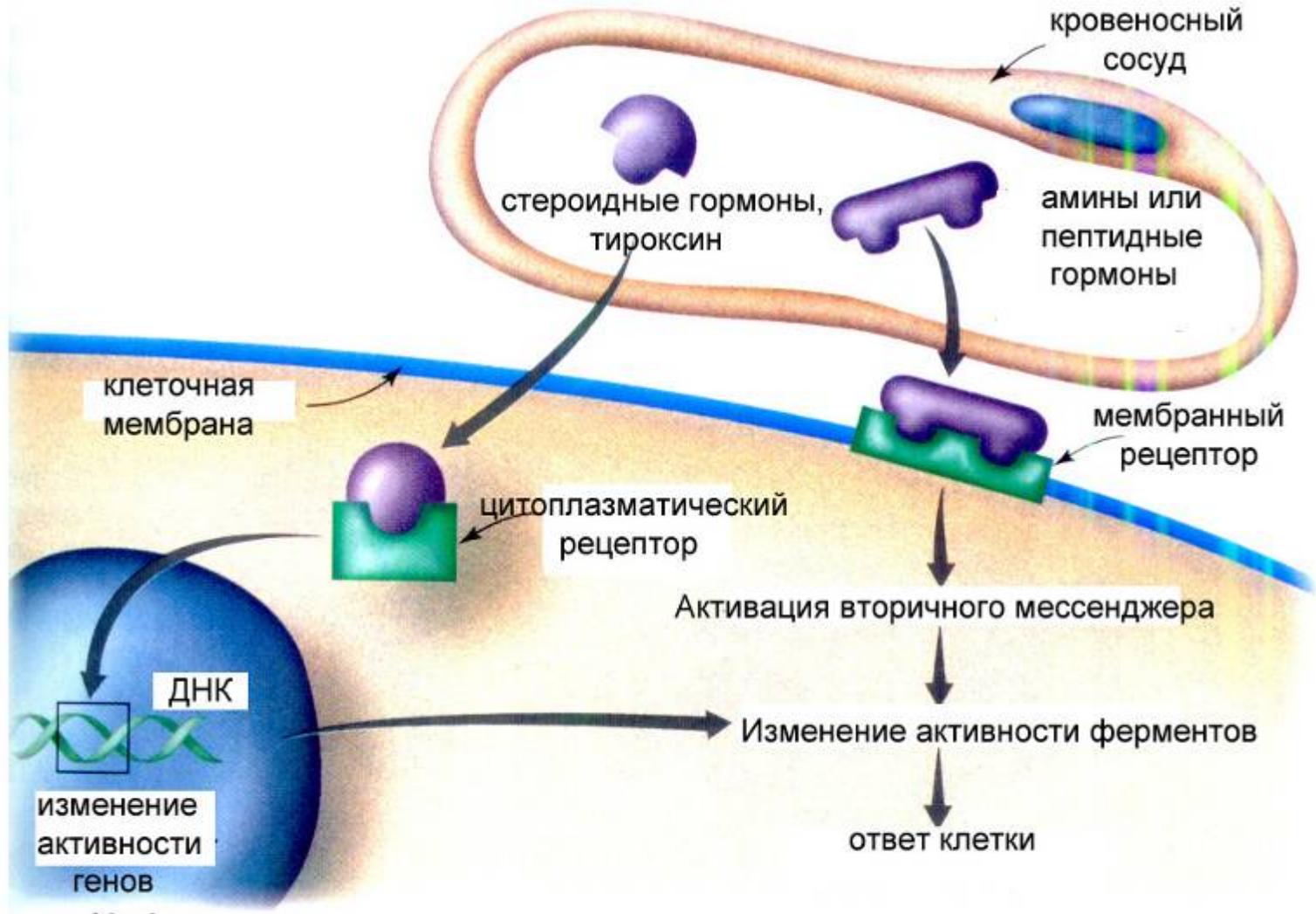
# Гормоны и медиаторы: определение и функции

Управление долговременными процессами в организме (такими как рост, размножение, ионный гомеостаз, энергетический обмен) осуществляется **эндокринной системой**.

**Гормоны** – это химические сигнальные вещества, образующиеся в клетках эндокринных желез (**биосинтез**), выделяющиеся в кровяное русло (**секреция**) и действующие в крайне низких концентрациях на удаленные клетки-мишени (**транспорт**), имеющие рецепторы для гормонов.

Медиаторы – это химические сигнальные вещества, которые синтезируются в отдельных клетках, выделяются в окружающую среду и воздействуют на соседние клетки, имеющие рецепторы для этих медиаторов. Медиаторы, в частности, осуществляют передачу сигнала между клетками нервной системы.

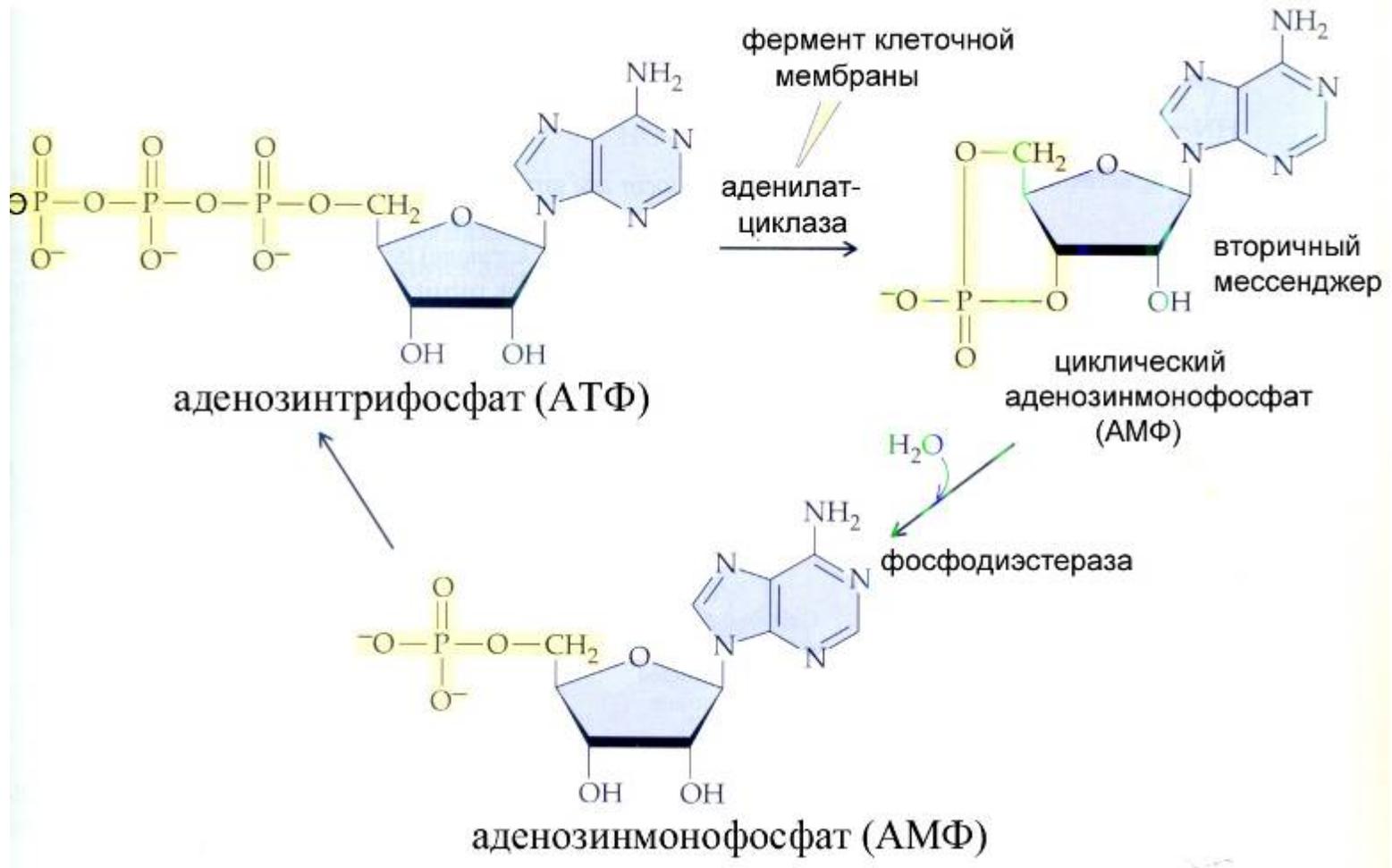
# Механизмы действия гормонов



# Механизм действия гормонов, рецепторы которых находятся на клеточной мембране (на примере адреналина)

1. Адреналин переносится кровью и связывается с рецептором на поверхности мембраны.
2. Комплекс гормон-рецептор взаимодействует с G-белком, после чего G-белок связывает ГТФ.
3. Комплекс G-белок-ГТФ активирует аденилатциклазу.
4. Аденилатциклаза производит вторичный мессенджер – цАМФ.
5. ЦАМФ активирует фермент, который называется цАМФ-зависимая протеинкиназа. После связывания цАМФ он осуществляет фосфорилирование белков по остаткам серина и тирозина, что изменяет активность фосфорилированных белков-мишеней.
6. Фосфодиэстераза катализирует гидролиз цАМФ до АМФ.

# Образование и распад цАМФ



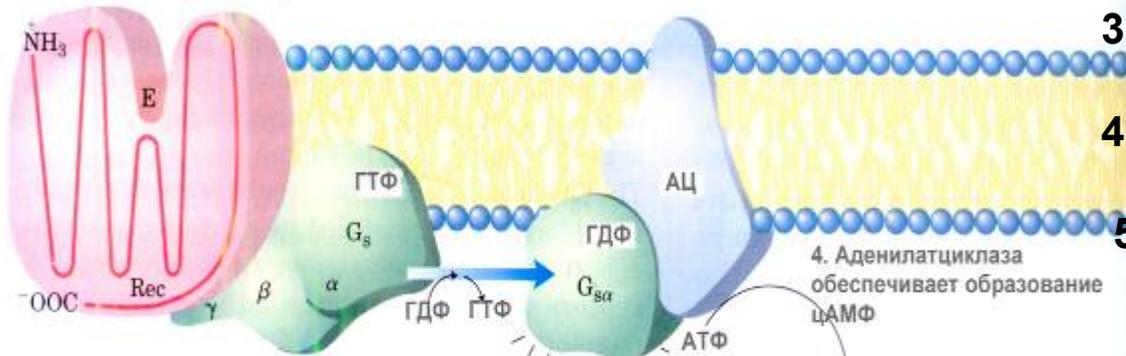
# Рецепторы, взаимодействующие с G-белками, которые регулируют активность ферментов, производящих вторичные мессенджеры

Компоненты системы:

1. **Рецептор** с 7 трансмембранными сегментами
2. Трехсубъединичный **ГТФ-связывающий белок (G-белок)**
3. **Аденилатциклаза** – фермент, превращающий АТФ в цАМФ
4. **Фосфодиэстераза**, превращающая цАМФ в 5'-АМФ
5. **цАМФ-зависимая протеинкиназа**, фосфорилирующая белки

Помимо аденилатциклазы G-белки могут взаимодействовать с другими белками, производящими вторичные мессенджеры, например, фосфолипазой C

1. Адреналин связывается со специфическим рецептором



2. Рецептор после связывания гормона обеспечивает замену ГДФ, связанного с Gs, на ГТФ, активируя Gs

3. альфа-субъединица Gs диссоциирует из комплекса и взаимодействует с аденилатциклазой

4. Аденилатциклаза обеспечивает образование цАМФ

Концентрация цАМФ снижается, прекращается активация цАМФ-зависимой протеинкиназы

аденилатциклаза



Фосфорилирование белков клетки обеспечивает ответ на гормон

# Протеинкиназы

Протеинкиназы – ферменты, осуществляющие перенос терминальной фосфорильной группы АТФ на остатки тирозина, серина или треонина определенных белков.



Фосфорилирование белков, является ковалентной модификацией, которая часто приводит к изменению ферментативной активности белка.

Существует несколько классов протеинкиназ, активность которых зависит от концентрации специфических регуляторов, являющихся вторичными мессенджерами (цАМФ, цГМФ,  $\text{Ca}^{2+}$ ).

Существуют также протеинфосфатазы, которые удаляют фосфорильный остаток с соответствующих белков.

# Вторичные мессенджеры и протеинкиназы, которые они активируют

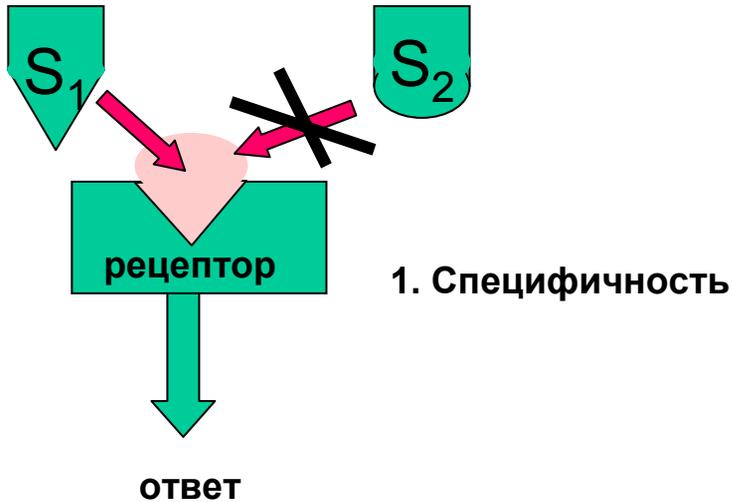
1. цАМФ: цАМФ-зависимая протеинкиназа (РКА)
2. цГМФ: цГМФ-зависимая протеинкиназа (РКГ)
3.  $\text{Ca}^{2+}$ :  $\text{Ca}^{2+}$ , фосфолипид-зависимая протеинкиназа, (РКС); Са, кальмодулин-зависимая протеинкиназа
4. Диацилглицерин:  $\text{Ca}^{2+}$ , фосфолипид-зависимая протеинкиназа
5. Инозитол -1,4,5-трифосфат ( $\text{Ca}^{2+}$ -канал)
6. NO: гуанилатциклаза → цГМФ-зависимая протеинкиназа

# Характерные особенности клеточной сигнализации

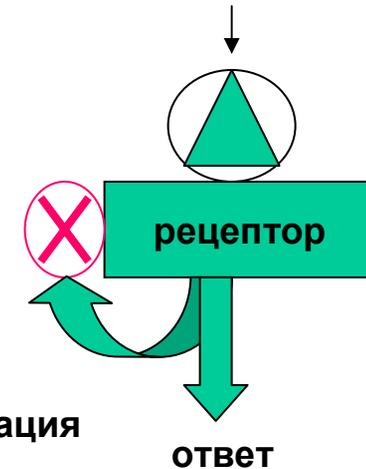
1. Специфичность - определяется комплементарностью между сигнальной молекулой и рецептором
2. Способность к усилению сигнала - определяется:
  - а) высоким сродством сигнальной молекулы к рецептору ( $K_d = 10^{-10}$  и меньше, это связано с первым параметром),
  - б) усилением за счет включения каскадов ферментов
3. Десенситизация – потеря чувствительности при постоянном воздействии сигнала до тех пор, пока сигнал не снизится ниже порогового уровня
4. Интеграция – способность клетки получать и объединять множество сигналов от разных гормонов и медиаторов

# Четыре основные особенности клеточных сигнальных систем

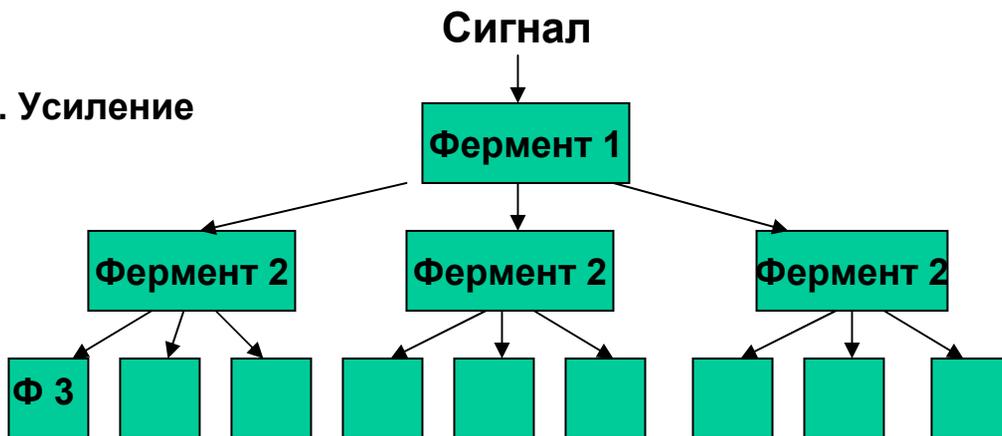
Сигналы S1 и S2



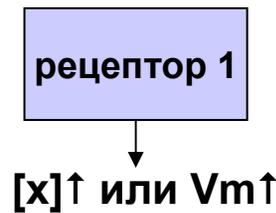
Сигнал



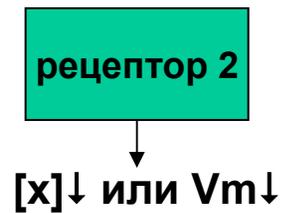
2. Усиление



Сигнал 1

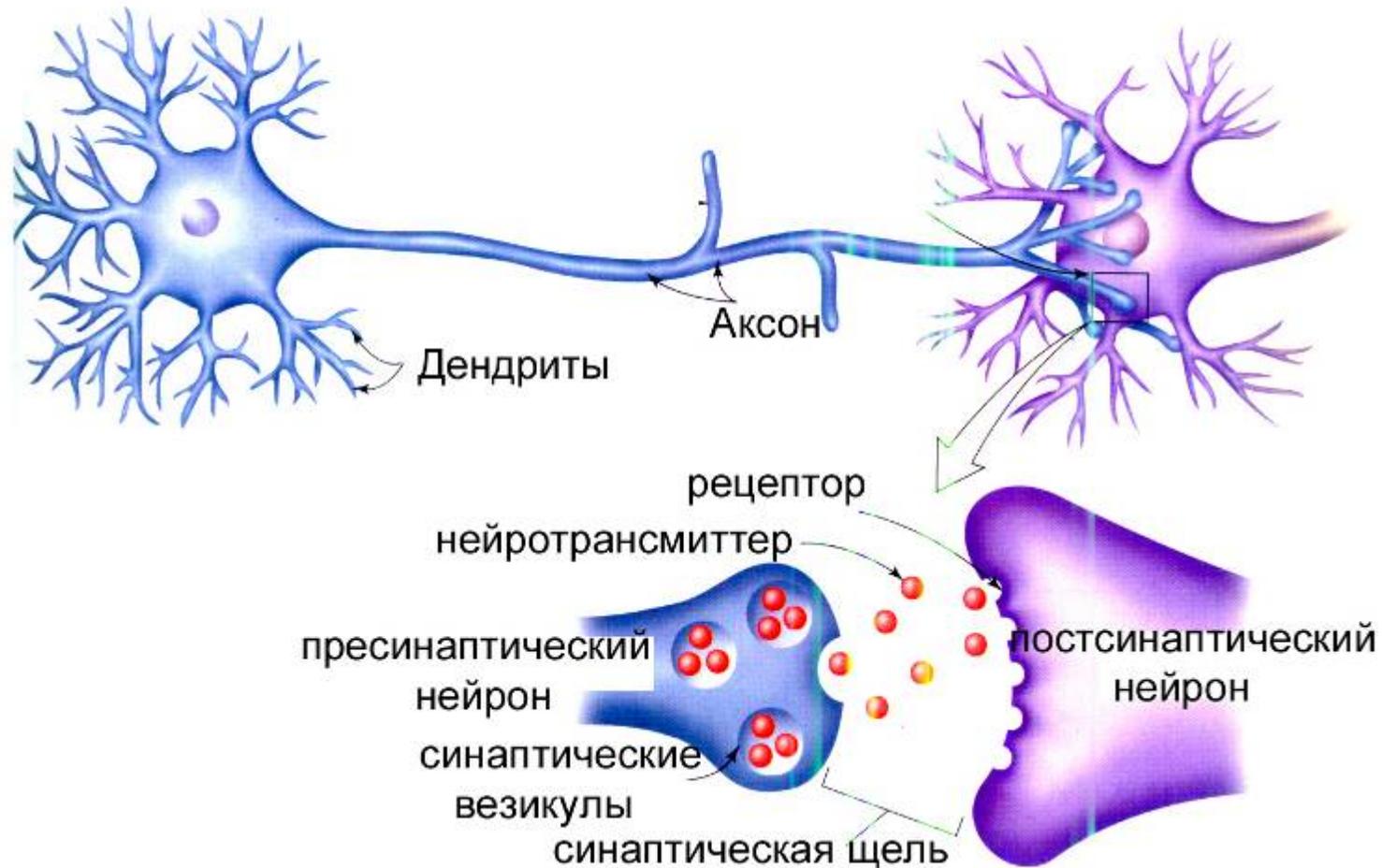


Сигнал 2

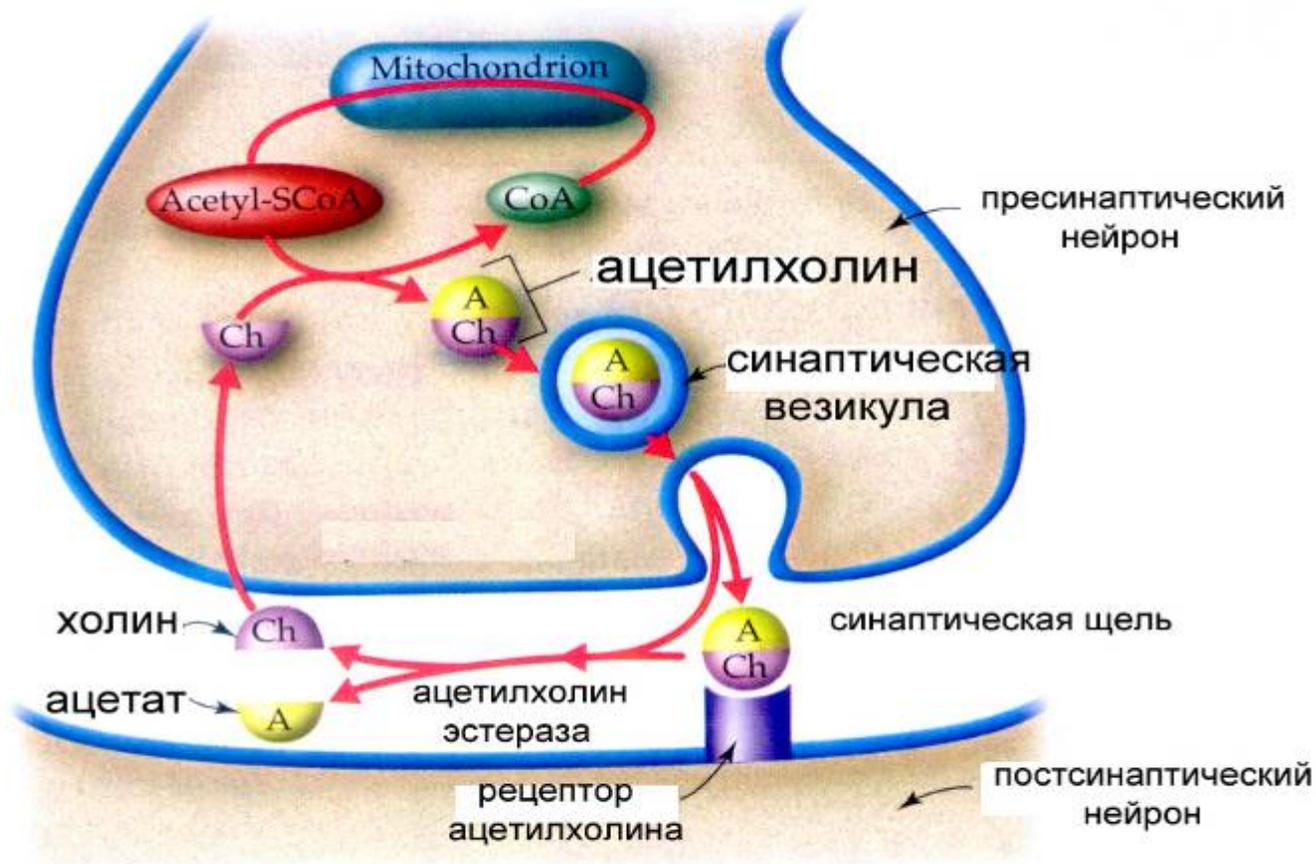


4. Интеграция

# Действие медиаторов в синапсе



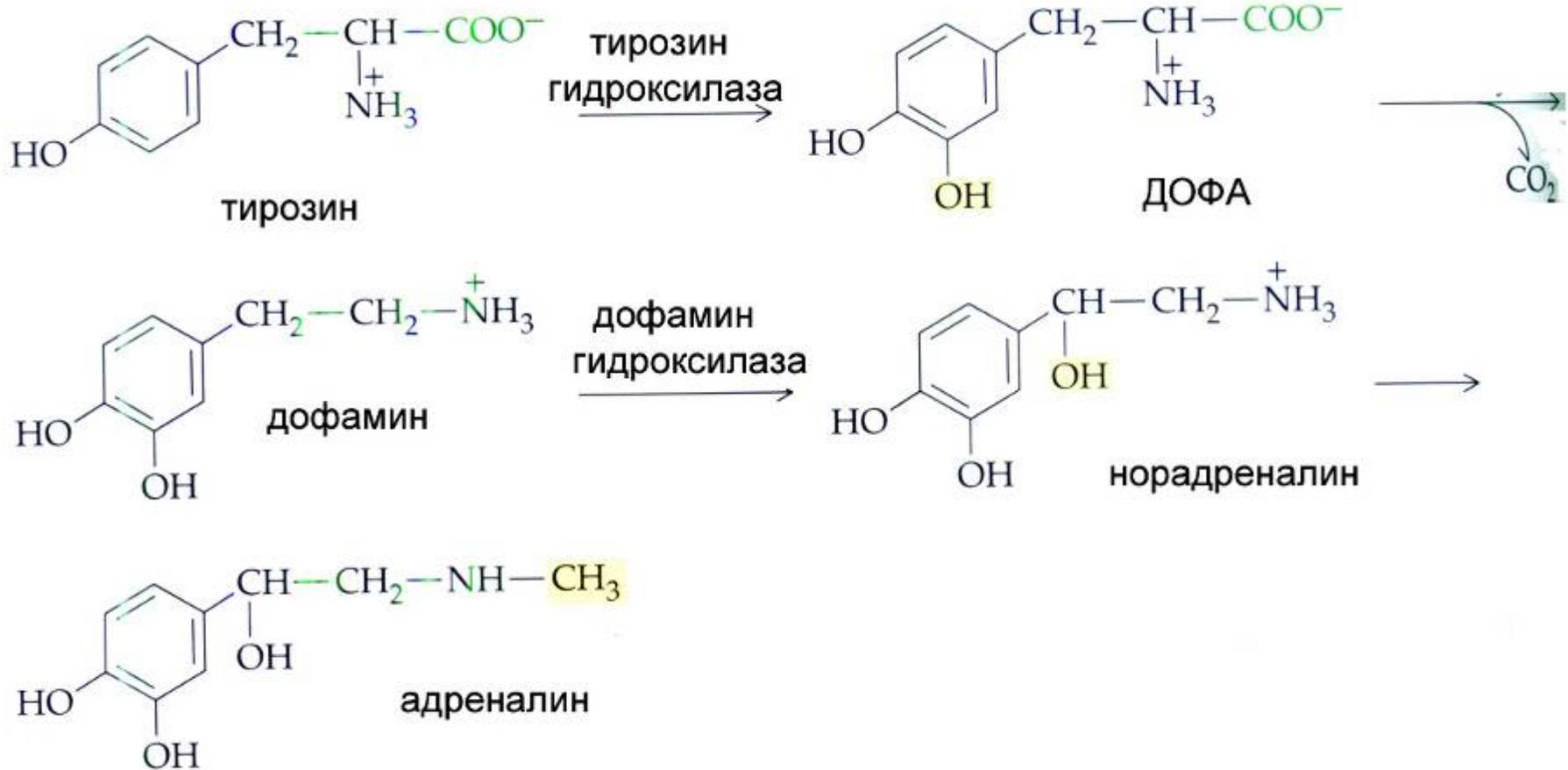
# Передача сигнала в синапсе с помощью ацетилхолина



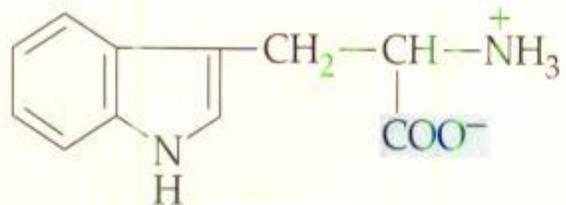
# Соединения, которые влияют на эффекты ацетилхолина

Соединение	Способ действия	Токсический эффект
Инсектициды и нервные газы	Антагонисты (необратимые ингибиторы АХЭ)	Рвота, потливость, мышечный паралич
Никотин –ингредиент табака	Агонист рецептора ацетилхолина	Низкие дозы – улучшение настроения, высокие –дых. Паралич
Тубокурарин	Антагонист АХ на уровне постсинаптического рецеп.	паралич произвольной мускулатуры
Атропин	Антагонист постсинаптических рецепторов	расслабление мышц антидот при отравлении ингибиторами АХЭ

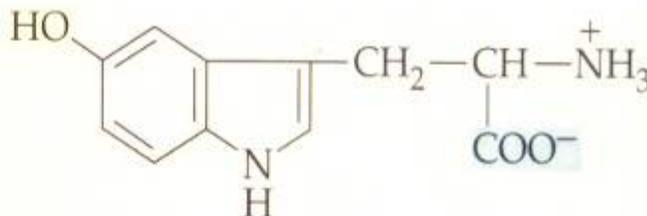
# Синтез норадреналина и дофамина



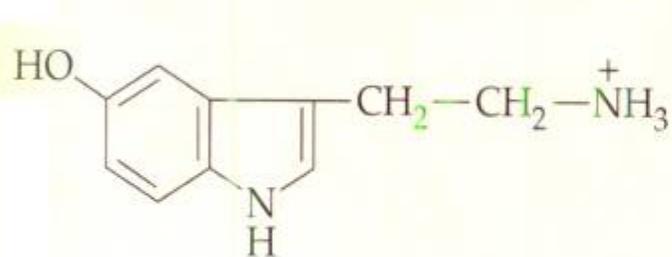
# Синтез серотонина



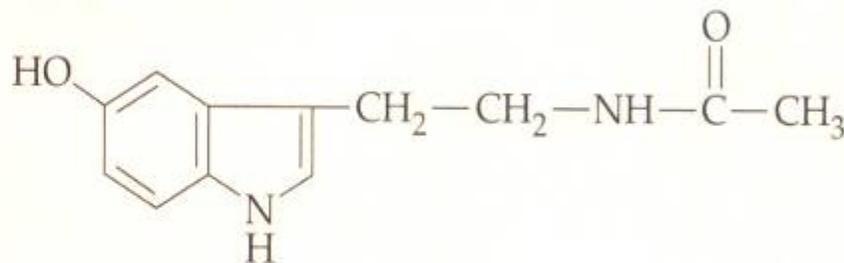
триптофан



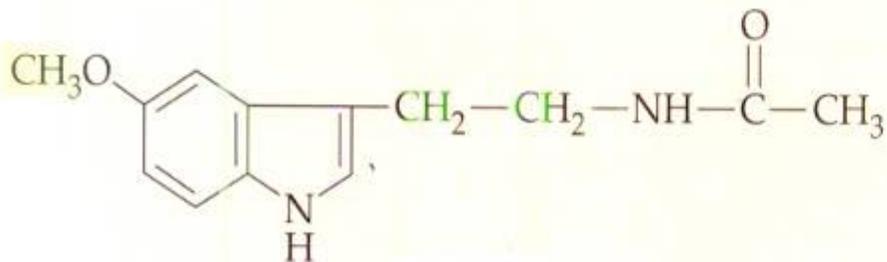
5-гидрокситриптофан



серотонин



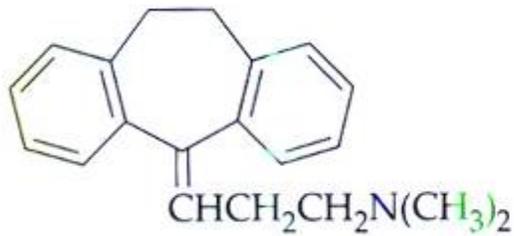
N-ацетилсеротонин



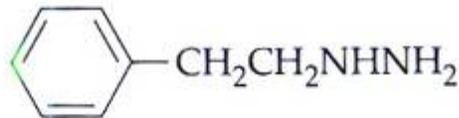
мелатонин

# Антагонисты моноаминов и лечение депрессий

## Антидепрессанты

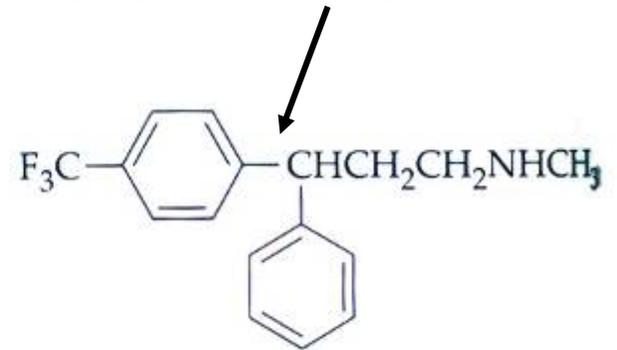


Амитриптилин – ингибитор аккумуляции серотонина и норадреналина из синаптической щели в нервное окончание

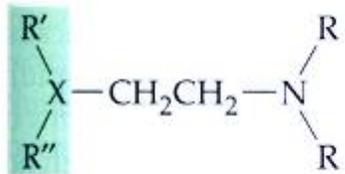
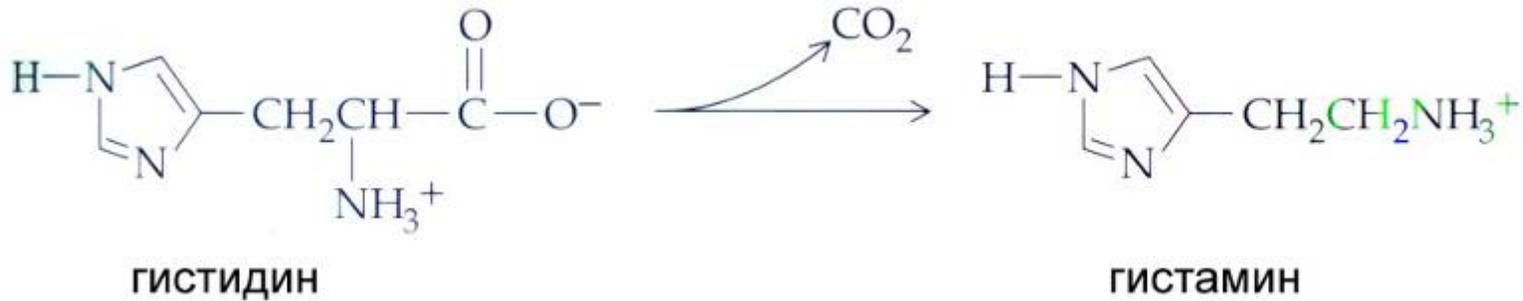


Фенелзин – ингибитор моноаминоксидазы – фермента, участвующего в деградации моноаминов

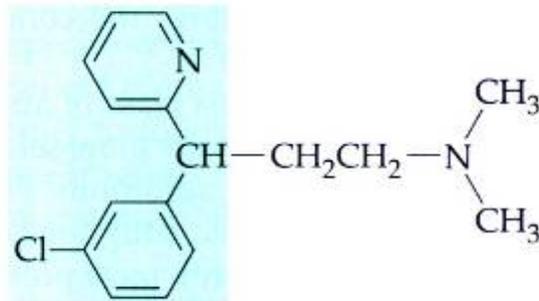
Фторкцетин (прозак) – селективный ингибитор аккумуляции серотонина



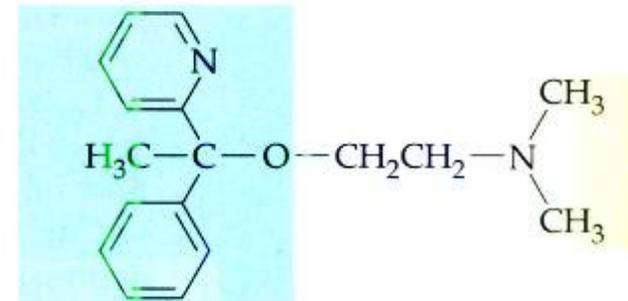
# Гистамин и его антагонисты



Антигистаминовая структура (H1)

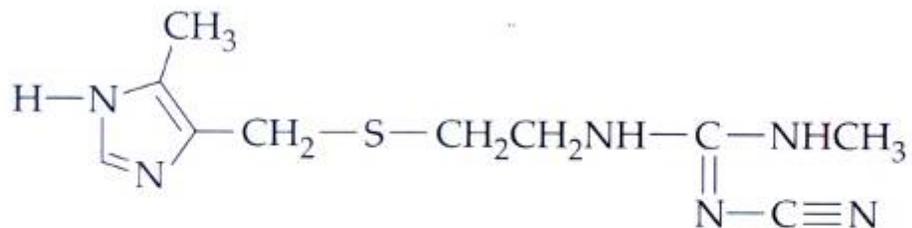
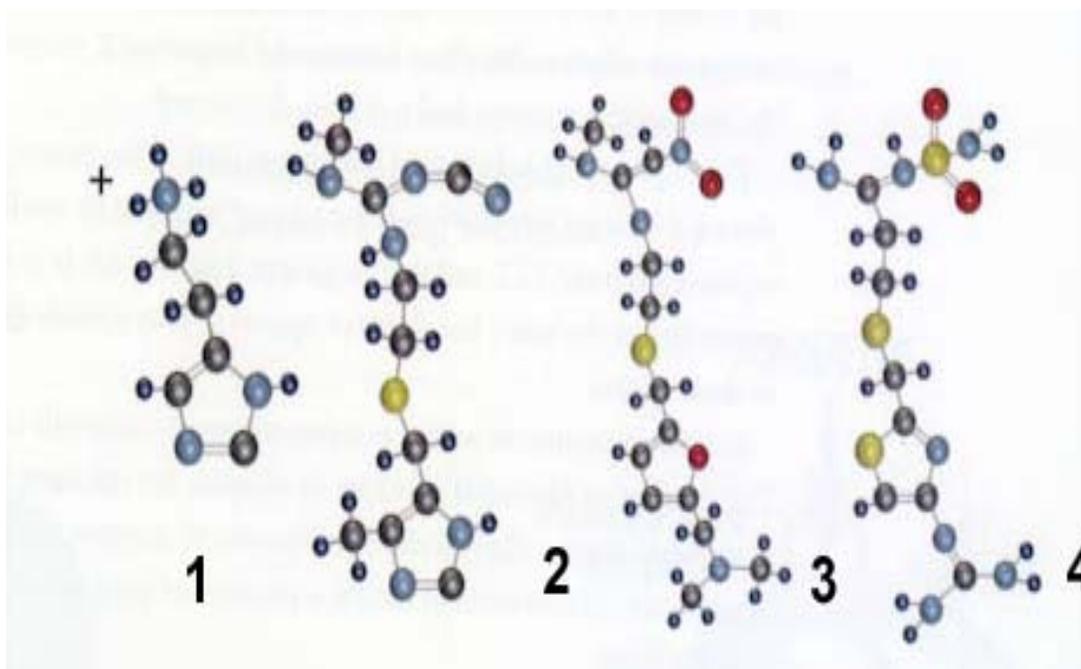


Хлорфенирамин антагонист H1



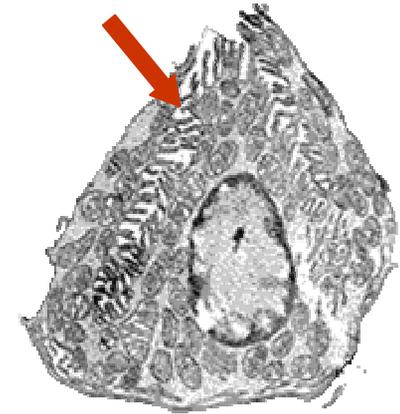
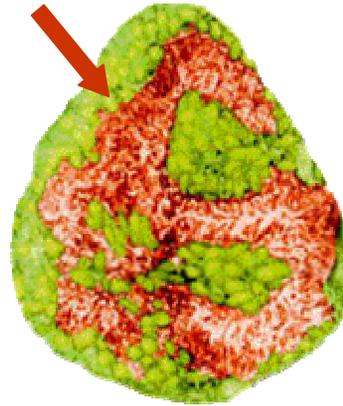
Доксиламин антагонист H1

# Блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов

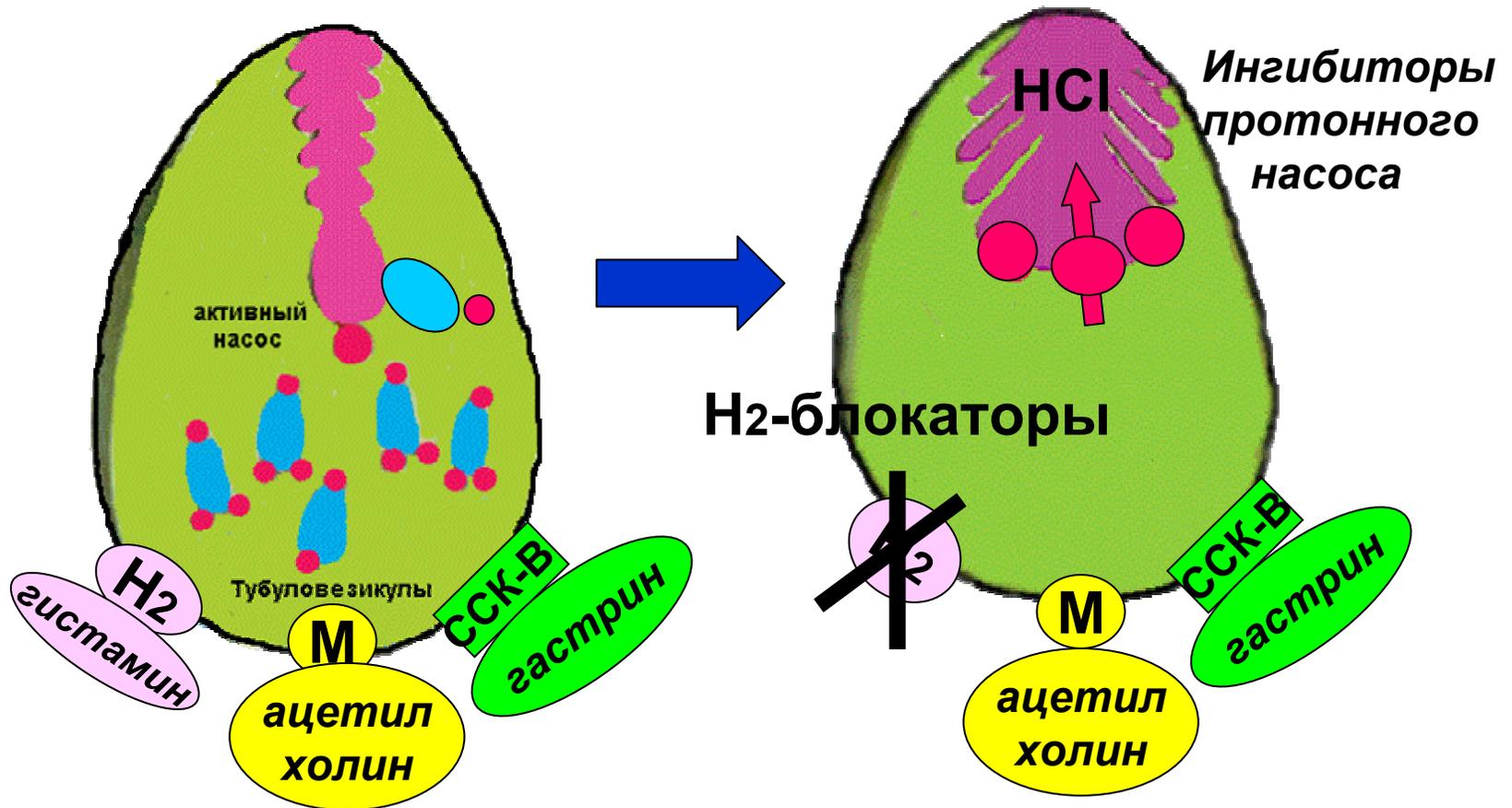


циметидин

Соляная кислота секретируется клетками  
слизистой оболочки желудка

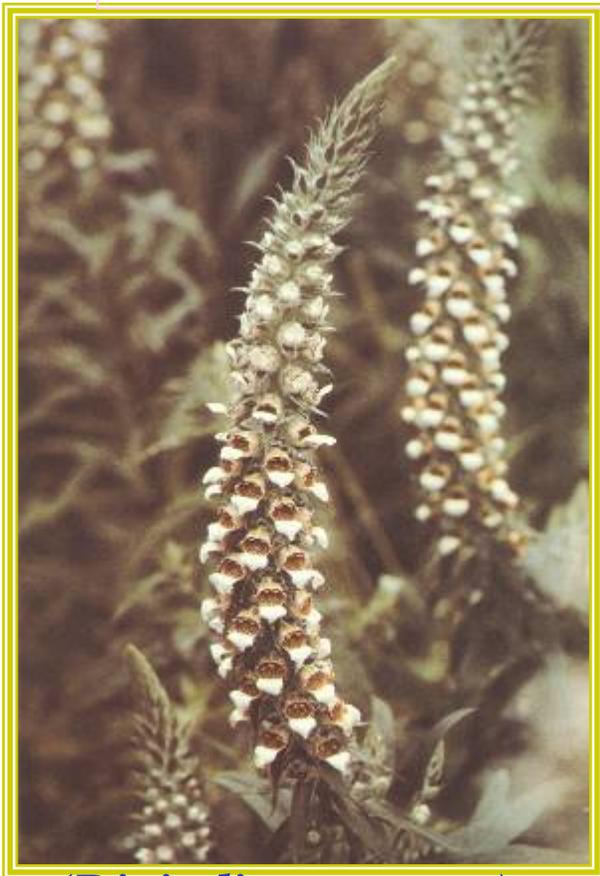


# Блокатор H<sub>2</sub>-рецепторов частично ингибирует секрецию HCl



# Убаин – новый гормон коры надпочечников

В 1785 году Визеринг начал использовать листья наперстянки для лечения сердечной недостаточности. Действующим началом являлся дигитоксин, соединение, относящееся к сердечным гликозидам – группе стероидных О-гликозидов. Наиболее известным соединением этого ряда является убаин



*(Digitalis purpurea)*

