Реферат на тему

Эндокринные железы и их гормоны

Эндокринные железы и их гормоны

Эндокринные железы (от греч. endon - внутри, crio - выделяю) или железы внутренней секреции, представляют собой специализированные органы или группы клеток, основная функция которых заключается в выработке и выделении во внутренюю среду организма специфических биологически активных веществ. Железы внутренней секреции не имеют выводных протоков. Их клетки оплетены обильной сетью кровеносных и лимфатических сосудов, и продукты жизнедеятельности выделяются непосредственно в кровь, лимфу, тканевую жидкость. Эта особенность принципиально отличает эндокринные железы от экзокринных, которые выделяют свои секреты через выводные протоки.

Продукты, вырабатываемые железами внутренней секреции, получили название гормонов (греч. hormao - возбуждаю, активирую). Термин «внутренняя секреция» был предложен в 1885 году французским физиологом К. Бернаром, а термин «гормон» - английскими физиологами У. Бейлисом и Е. Старлингом в 1902 году.

Для гормонов характерны следующие особенности:

Синтез и выделение их осуществляется специализированными клетками. Гормоны образуются в железистых эндокринных клетках, после чего они поступают во внутреннюю среду, в основном в кровь и лимфу. Промежуточные продукты синтеза или метаболизма гормонов нередко обладают биологической активностью, но, как правило, не серкетируются**.**

Высокая биологическая активность. Гормоны оказывают физиологическое действие в очень малых концентрациях. Так, концентрация женского полового гормона (эстрадиола) в крови колеблется от 0,2 до 0,6 мкг (Ю-6 г) в 100 мл плазмы. Содержание гормона роста в крови измеряется еще меньшими величинами - наниграммами (КГ9 г). Гипофиз реагирует на пикограммы (Ю-12 г) гипоталамических гормонов, ангиотензин-П-продукт эндокринных клеток почек - вызывает чувство жажды в фемтограммах (Ю-15 г). Кроме гормонов, никакие другие химические продукты жизнедеятельности не эффективны в таких малых дозах.

Специфичность. Каждый гормон характеризуется определенными, присущими только ему химической структурой, местом синтеза и функцией. В связи с этим дефицит какого-либо гормона не может быть восполнен другими гормонами или биологически активными веществами.

Дистантность действия. Гормоны, как правило, переносятся кровью далеко от места образования, влияя на отдаленные органы и ткани. Этим они отличаются от медиаторов и цитокинов, действующих на одну клетку или группу клеток на месте их образования.

Химическая структура гормонов и их превращение в организме

По химическому строению гормоны можно разделить на 4 основные группы:

1. белки и пептиды;
2. производные аминокислот;
3. стероиды;
4. простагландины.

Примерами белковых гормонов могут служить инсулин, соматотропин (гормон роста), тропные гормоны передней доли гипофиза. Некоторые из них (фоллитропин, тиреотропин, лютропин) относятся к сложным белкам, другие (инсулин, кальцитонин и др.) – к простым белкам. Пептидную структуру имеют глюкагон, вазопрессин, окситоцин, гипоталамические гормоны. К производным аминокислот относятся гормоны щитовидной железы - трийодтиронин, тироксин, а также адреналин и норадреналин. Стероидные гормоны имеют в своей основе ядро циклического углеводорода циклопентанпергидрофенантрена. К этой группе относятся гормоны коры надпочечников и половых желез.

Основные этапы образования и превращения гормона можно представить следующим образом:

1. биосинтез гормона;
2. секреция, т.е. выделение из эндокринной клетки;
3. транспорт кровью к периферическим тканям;
4. распознавание гормонального сигнала клетками-мишенями;
5. трансдукция (перевод) гормонального сигнала в биологический ответ;
6. гашение гормонального сигнала.

Органы и ткани с инкреторной функцией клеток

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Органы и ткани | Клетки | Гормоны |
| 1. | Плацента | Синцитиотрофобласты Цитотрофобласт | Хорионический гонадотропин, пролактин  Эстриол, прогестерон |
| 2. | Тимус | Тимоциты | Тимозин, тимопоэтин |
| 3. | Почка | ЮГА  Интерстиций  Канальцы | Ренин  Эритропоэтин  Кальцитриол |
| 4. | Сердце | Миоциты предсердий | Атриопептид, соматостатин, ангиотензин-П |

Органы, ткани и клетки с эндокринной функцией

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Структуры | Ткани, клетки | | Гормоны | | |
| 1. | Гипоталамус | Нервные клетки мелкоточечных структур | | Гипоталамические нейрогормоны: | | |
|  |  | Заднего гипоталамуса  Нервные клетки крупноклеточных ядер переднего гипоталамуса | | а) либерины: кортиколиберин, тиролиберин, люлиберин, фоллиберин, соматолиберин, пролактолиберин, меланолиберин;  б) статины: пролактостатин, меланостатин, соматостатин  Вазопрессин, окситоцин | | |
| 2. | Гипофиз  Аденогипофиз  Нейрогипофиз | Кортикотрофы  Гонадотрофы  Тиреотрофы  Соматотрофы  Лактотрофы  Питуициты | | Кортикотропин, меланотро- пин  Фоллитропин, лютропин Тиреотропин Соматотропин Пролактин  Вазопрессин, окситоцин | | |
| 3. | Надпочечники Корковое вещество  Мозговое вещество | | Клубочковая зона Пучковая зона Сетчатая зона  Хромаффинные клетки | | Минералокортикоиды Глюкокортикоиды Половые стероиды: андрогены, эстрогены Андреналин, норадреналин |
| 4. | Щитовидная железа | | Фолликулярные тиреоциты  К-клетки | | Трийодтиронин, тетрайодтиронин Кальцитонин, катакальцин, Ко-кальцигенин |
| 5. | Околощитовидные железы | | Главные клетки К-клетки | | Паратирин Кальцитонин |
| 6. | Эпифиз | | Пинеоциты | | Мелатонин |
| 7. | Поджелудочная железа | | Островки Лангерганса:  ос-клетки Р-клетки А-клетки | | Глюкагон  Инсулин  Соматостатин |
| 8. | Половые железы (семенники, яичники) | | Клетки Лейдига Клетки Сертоли Клетки гранулезы  Желтое тело | | Тестостерон Эстрогены, ингибин Эстрадиол, эстрон, прогестерон  Прогестерон |

1. Биосинтез гормонов запрограммирован в генетическом аппарате специализированных эндокринных клеток. Следовательно, он зависит от структуры и экспрессии генов, кодирующих синтез этих гормонов, а также от ферментов, регулирующих синтез гормона и посттрансляционные процессы. Отсутствие или дефект соответствующих генов приводит к эндокринопатии. Примером может служить карликовость при генетическом дефекте гормона роста.

2.Секреция гормонов. Как указывалось, важнейший признак любого гормона - его секретируемость. Упакованный в везикулы или гранулы гормон транспортируется по направлению к цитоплазматической мембране. Выходу белково-пептидных гормонов и катехоламинов из клетки предшествует взаимодействие цитоплазматической мембраны и мембраны секреторной гранулы. После этого происходит их лизис и выход гормона из клетки. Данный процесс активируется многими факторами медиаторами, высокой концентрацией калия, электрическими стимулами и др. Секреция гормона - акт, сопровождаемый затратой энергии, поэтому она всегда сопряжена со сдвигами в системе АТФ - цАМФ. Для секреции необходимо участие ионов кальция, которые активируют белки микротубулярно-микрофиламентозной системы, способствуя взаимодействию с ними гранул гормона, и влияют на образование цАМФ. Поэтому снижение содержания ионов кальция во внеклеточной среде и поступление его в эндокринную клетку неминуемо приводит к уменьшению секреторной активности этой клетки.

3. Транспорт гормонов. Секретируемый гормон попадает во внутреннюю среду организма, преимущественно в кровь, и транспортируется далее. Большинство гормонов образует в крови комплексные соединения с белками плазмы. Часть этих белков - специфические транспортные протеины (например, транскортин, связывающий гормоны коры надпочечников), часть - неспецифические (например, у-глобулины). Комплексирование с белками - обратимый процесс. Кроме того, часть гормонов связана в крови с форменными элементами, в частности эритроцитами.

Образование связанной формы гормонов имеет большое физиологическое значение. Во-первых, это предохраняет организм от избыточного накопления в крови (и, следовательно, влияния на ткани) свободных гормонов. Во-вторых, связанная форма гормона является его физиологическим резервом. В-третьих, связывание с белками способствует защите гормона от разрушения ферментами, т.е. продлевает его жизнь. Наконец, комплексирование с белками препятствует фильтрации мелкомолекулярных гормонов через почечные клубочки и тем самым удерживает эти важные регуляторные процессы.

4. Распознавание гормонального сигнала. После поступления в периферические органы гормоны, как правило, освобождаются от белкового компонента и, фиксируясь на определенных рецепторах клеток, воспринимающих данный гормон (клетках-мишенях), осуществляют свое специфическое действие. В процессе периферического действия гормонов происходят их различные превращения. При этом возможно образование новых гормональных продуктов, нередко более активных или производящих иное биологическое действие, чем исходный гормон. Так, гормон щитовидной железы тироксин может в тканях превращаться в трийодтиронин - более активный гормон этой же железы. Андрогены (мужские половые гормоны) превращаются в гипоталамусе в эстрогены - женские половые гормоны. Трансдукция гормонального сигнала в биологический ответ органически связана с механизмом действия этого гормона.

Действие любого гормона на клетки-мишени всегда начинается с взаимодействия его с определенными компонентами клетки. Это явление называется рецепцией гормона, а клеточные компоненты, взаимодействующие с гормоном, - рецепторами. Рецепторами гормонов являются кислые крупномолекулярные олигопептиды.

Структура рецепторной молекулы характеризуется асимметричностью. Выделяют три ее участка:

1. связывающий гормон;
2. эффекторный, передающий гормональный сигнал на внутриклеточные механизмы, т.е. осуществляющий трансдукцию сигнала в биологический ответ;
3. сопрягающие первый и второй участки.

Рецепторы располагаются либо внутриклеточно, либо на поверхности цитоплазматической мембраны. Внутриклеточные рецепторы связывают стероидные и тиреоидные гормоны, мембранные рецепторы - остальные гормоны. Считается также, что функция распознавания специфического гормонального сигнала у всех клеток для всех гормонов осуществляется мембранным рецептором, а после связывания гормона с соответствующим ему рецептором дальнейшая роль гормон-рецепторного комплекса для пептидных и стероидных гормонов различна.

У пептидных, белковых гормонов и катехоламинов гормон-рецепторный комплекс приводит к активации мембранных ферментов и образованию различных вторичных посредников (мессенджеров) гормонального регуляторного эффекта, реализующих свое действие в цитоплазме, органоидах и ядре клетки.

Известны четыре системы вторичных посредников:

1. аденилатциклаза - циклический аденозинмонофосфат (цАМФ);
2. гуанилатциклаза - циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ);
3. фосфолипаза С - инозитолтрифосфат (ИТФ);
4. ионизированный кальций.

4.1. Система «аденилатциклаза - цАМФ». Мембраны фермент аденилатциклаза может находиться в двух формах - активированной и неактивированной. Активация аденилатциклазы происходит под влиянием гормон-рецепторного комплекса, образование которого приводит к связыванию гуанилового нуклеотида (ГТФ) с особым регуляторным стимулирующим белком (GS-белок), после чего GS-белок вызывает присоединение магния к аденилатциклазе и ее активацию. Так действуют активизирующие аденилатциклазу гормоны глюкагон, тиреотропин, паратирин, вазопрессин, гонадотропин и др. Некоторые гормоны, напротив, подавляют аденилатциклазу (соматостатин, ангиотензин-П и др.).

Под влиянием аденилатциклазы из АТФ синтезируется цАМФ, вызывающий активацию протеинкиназ в цитоплазме клетки, обеспечивающих фосфорилирование многочисленных внутриклеточных белков. Это изменяет проницаемость мембран, т.е. вызывает типичные для гормона метаболические и, соответственно, функциональные сдвиги. Внутриклеточные эффекты цАМФ проявляются также во влиянии на процессы пролиферации, дифференцировки, на доступность мембранных рецепторных белков молекулам гормонов.

1. Система «гуанилатциклаза - цГМФ». Активация мембранной гуанилатциклазы происходит не под непосредственным влиянием гормон-рецепторного комплекса, а опосредованно через ионизированный кальций и оксидантные системы мембран. Так реализуют свои эффекты натрийуретический гормон предсердий - атриопептид, тканевой гормон сосудистой стенки. В большинстве тканей биохимические и физиологические эффекты цАМФ и цГМФ противоположны. Примерами могут служить стимуляция сокращений сердца под влиянием цАМФ и торможение их цГМФ, стимуляция сокращений гладких мышц кишечника цГМФ и подавление цАМФ.

4.3 Система «фосфолипаза С - ииозитолтрифосфат». Гормон-рецепторный комплекс с участием регуляторного белка G ведет к активации мембранного фермента фосфолипазы С, вызывающей гидролиз фосфолипидов мембраны с образованием двух вторичных посредников - инозитолфосфата и диацилглицерола. Ииозитолтрифосфат вызывает выход ионизированного кальция из внутриклеточных депо. Последний, связываясь с белком кальмодулином, обеспечивает активацию протеинкиназ и фосфорилирование внутриклеточных структурных белков и ферментов. Диацилглицерол также активирует и завершает процесс фосфорилирования других белков, одновременно реализуя и второй путь гормонального эффекта: через образование арахидоновой кислоты, являющейся источником мощных по метаболическим и физиологическим эффектам веществ - простагландинов и лейкотриенов.

Через рассмотренные системы вторичных посредников реализуются эффекты адреналина, вазопрессина, ангиотензина-П, соматостатина, окситоцина и некоторых других гормонов.

4.4. Система «кальций - кальмодулин». Ионизированный кальций поступает в клетку после образования гормон-рецепторного комплекса либо из внеклеточной среды за счет активирования медленных кальциевых каналов (например, в миокарде), либо из внутриклеточных депо под влиянием вышеописанных внутриклеточных процессов. В цитоплазме немышечных клеток кальций связывается со специальным белком - кальмодулином, а в мышечных клетках роль кальмодулина выполняет тропонин С. Связанный с кальцием кальмодулин активирует многочисленные протеинкиназы, обеспечивающие фосфорилирование белков. Кратковременное увеличение в клетке количества кальция и его связывание с кальмодулином является стимулом для многочисленных физиологических процессов - сокращения мышц, секреции гормонов и выделения медиаторов, синтеза ДНК, изменения подвижности клеток, активности ферментов, транспорта веществ через мембраны. У стероидных гормонов мембранный рецептор обеспечивает специфическое узнавание гормона и его перенос в клетку. В цитоплазме имеется особый цитоплазматический белок-рецептор, с которым связывается гормон. Эта связь с рецепторным белком необходима для поступления стероидного гормона в ядро, где происходит его взаимодействие с третьим ядерным рецептором, связывание комплекса «гормон - ядерный рецептор» с хроматиновым акцептором, специфическим кислым белком и ДНК, что влечет за собой активацию транскрипции мРНК, синтез транспортных и рибосомальных РНК, транспорт мРНК в цитоплазму, трансляцию мРНК с синтезом белков и ферментов в рибосомах. Все эти явления требуют длительного присутствия гормон-рецепторного комплекса в ядре. Однако эффекты стероидных гормонов проявляются не только через несколько часов, часть из них возникает быстро, в течение нескольких минут. Это такие эффекты, как повышение проницаемости мембран, усиление транспорта глюкозы и аминокислот, освобождение лизосомальных ферментов, сдвиги энергетики митохондрий и, кроме того, увеличение цАМФ и ионизированного кальция. Таким образом, вполне обоснован взгляд, приверженцы которого считают, что мембранный рецептор стероидных гормонов не только выполняет функцию «узнавания» молекулы гормона, но и, подобно рецепторам пептидных гормонов, активирует систему вторичных посредников в клетке.

Пептидные гормоны также обладают способностью избирательно влиять на транскрипцию генов в ядре клетки. Этот эффект может быть реализован не только с поверхности клетки за счет вторичных посредников, но и путем поступления гормонов внутрь клетки за счет интернетизации гормон-рецепторного комплекса (благодаря эндоцитозу).

Феномен интернализации гормон-рецепторных комплексов и уменьшения тем самым количества рецепторов к гормону на мембране клетки позволяет понять механизм снижения чувствительности эффектора при избыточном количестве гормональных молекул, или феномен десенситизации эффектора. Это явление, по сути, является отрицательной обратной регуляторной связью на уровне эффектора. Противоположное явление - сенситизация, или повышение чувствительности к гормонам, может быть обусловлено увеличением числа свободных рецепторных мест на мембране как за счет падения интернализации, так и в результате «всплывания» активных связывающих участков рецепторов. Таким образом, гормоны передают клетке информационные сигналы, а сама клетка способна регулировать степень восприятия гормонального контроля.

5. Трансдукция гормонального сигнала в биологический ответ. Различают 5 видов действия гормонов на ткани-мишени: метаболическое, морфогенетическое, кинетическое, корригирующее, реактогенное.

Метаболическое действие. Сдвиги метаболизма, вызываемые гормонами, лежат в основе изменения функции клеток, ткани и органа. Морфогенетическое действие - влияние гормонов на процессы формообразования, дифференцировки и роста структурных элементов. Примерами могут служить влияние соматотропина на рост тела и внутренних органов, влияние половых гормонов на развитие вторичных половых признаков. Кинетическое действие - способность гормонов запускать деятельность эффектора, включать реализацию определенной функции. Например, окситоцин вызывает сокращение мускулатуры матки, адреналин запускает механизм распада гликогена в печени и выход глюкозы в кровь, вызопрессин включает механизм обратного всасывания воды в собирательных трубочках нефронов. Корригирующее действие - изменение деятельности органов или процессов, которые происходят и в отсутствие гормона. Примерами корригирующего действия гормонов являются влияние адреналина на частоту сердечных сокращений, активация окислительных процессов тироксином, уменьшение обратного всасывания ионов калия в почках под влиянием альдостерона. Разновидностью корригирующего действия является нормализующий эффект гормонов, когда их влияние направлено на восстановление измененного или даже нарушенного процесса. Например, при исходном превалировании анаболитических процессов белкового обмена глюкокортикоиды вызывают катаболический эффект, но если исходно преобладает распад белков, глюкокортикоиды стимулируют их синтез. Реактогенпое действие - способность гормона менять реактивность ткани к действию того же гормона, других гормонов или медиаторов нервных импульсов. Так, например, тиреоидные гормоны усиливают эффекты катехоламинов, кальций-регулирующие гормоны снижают чувствительность дистальных отделов нефрона к действию вазопрессина. Разновидностью реактогенного действия гормонов является пермиссивное действие, предполагающее способность одного гормона давать возможность реализоваться эффекту другого гормона. Так, например, глюкокортикоиды обладают пермиссивным действием по отношению к катехоламинам (для реализации эффектов адреналина необходимо присутствие малых количеств кортизола); инсулин обладает пермиссивным действием по отношению к соматотропину и т.д.

6. Гашение гормонального сигнала. Данный механизм действует с целью нормализации гормонального сигнала (при его задержке возникет опасность избыточного напряжения многих функций). Существуют многочисленные механизмы гашения гормонального сигнала. Прежде всего, это уменьшение биосинтетической и секреторной активности самих гормон-продуцирующих клеток. Наряду с этим происходит разрушение (катаболизм) части выделенных гормонов. В результате значительная доля гормонов исчезает из крови после того, как они высвободились из гранул. Ферменты печени инактивируют гормоны путем дезаминирования и метилирования. В процессе инактивации как гормоны, так и продукты их катаболизма канъюгируются в печени с глюкуроновой и серной кислотами, что увеличивает их водорастворимость и облегчает последующее выделение через почки.

Часть свободных и конъюгированных гормонов поступает в желчь и выводится из организма через кишечник. Гашению гормонального сигнала способствует описанная выше десенситизация тканей при длительно повышенном уровне гормона в крови. В ряде случаев образуются антитела к гормонам и другие ингибиторы, тормозящие биологический эффект.

Снижение активности гормонального сигнала достигается и в результате секреции контррегуляторных гормонов, т.е. гормонов противоположного действия. Например, избыток инсулина вызывает гипогликемию, которая, в свою очередь, индуцирует секрецию контринсулярных гормонов. Еще одним важным физиологическим механизмом гашения гормонального сигнала является торможение секреции по принципу обратной связи.

Современное учение о регуляторных пептидах

Регуляторные пептиды - биологически активные вещества, синтезируемые различными по происхождению клетками организма и участвующие в регуляции различных функций. Среди них выделяют нейропептиды, которые секретируются нервными клетками и участвуют в осуществлении функций нервной системы. Помимо этого, они обнаружены и за пределами ЦНС в ряде эндокринных желез, а также в других органах и тканях.

В онтогенезе регуляторные пептиды появились значительно раньше «классических» гормонов, т.е. до обособления специализированных эндокринных желез. Это позволяет считать, что в геноме запрограммировано раздельное образование названных групп веществ, а следовательно они являются самостоятельными.

Источниками регуляторных пептидов служат одиночные гормон-продуцирующие клетки, образующие иногда небольшие скопления. Эти клетки рассматривают как начальную форму эндокринных образований. К ним относятся нейросекреторные клетки гипоталамуса, нейроэндокринные (хромаффинные) клетки надпочечников и параганглиев, клетки слизистой оболочки гастро-интестинальной системы, пинеалоциты эпифиза. Установлено, что эти клетки способны декарбоксилировать ароматические кислоты-предшественники нейроаминов, что позволило объединить их в единую систему (Pearse, 1976), получившую название «APUD-система» (по первым буквам английсикх слов Amine Precursor Uptake and Decarboxylating system - система захвата и декарбоксилирования предшественников аминов). Большое число пептидов (вазоактивный интестинальный пептид - ВИП, холецистокинин, гастрин, глюкагон) первоначально было обнаружено в секреторных элементах гастро-интестинального тракта. Другие (субстанция Р, нейротензин, энкефалины, соматостатин) были первоначально найдены в нервной ткани. Следует отметить, что в гастро-интестинальном тракте некоторые пептиды (гастрин, холецистокинин, ВИП и некоторые другие) присутствуют и в нервах, а также и в эндокринных клетках.

Существование этой нейродиффузной эндокринной системы объясняют миграцией клеток из единого источника - нервного гребешка; они включаются в ЦНС и в ткани различных органов, где превращаются в ЦНС-подобные кетки, секретирующие нейроамины (нейромедиаторы) и пептидные гормоны. Это объясняет присутствие нейропептидов в кишечнике и поджелудочной железе, клеток Кульчицкого в бронхах, а также делает понятным возникновение гормонально-активных опухолей легких, кишечника, поджелудочной железы. Апудоциты встречаются также в почках, сердце, лимфатических узлах, костном мозге, эпифизе, плаценте.

Основные группы регуляторных пептидов (по Krieger)

Наиболее распространенной является классификация регуляторных пептидов, включающая следующие группы:

1. гипоталамические рилизинг-гормоны;
2. нейрогипофизарные гормоны;
3. пептиды гипофиза (АКТГ, МСГ, СТГ, ТТГ, пролактин, ЛГ, ФСГ, (3-эндорфин, липотропины);
4. гастро-интестинальные пептиды;
5. другие пептиды (ангиотензин, кальцитонин, нейропептид V).

Для ряда пептидов установлены локализация содержащих и клеток и распределение волокон. Описано несколько пептидергических систем мозга, которые разделяют на два основных вида.

1. Длинные проекционные системы, волокна которых достигают отдаленных областей мозга. Например, тела нейронов семейства проопиомеланокортина расположены в аркуатном ядре гипоталамуса, а их волокна достигают миндалины и околоводопроводного серого вещества среднего мозга.
2. Короткие проекционные системы: тела нейронов расположены нередко во многих областях мозга и имеют локальное распределение отростков (субстанция Р, энкефалины, холецистокинин, соматостатин).

Многие пептиды присутствуют в периферических нервах. Например, субстанция Р, ВИП, энкефалины, холецистокинин, соматостатин обнаружены в блуждающем, чревном и седалищном нервах. Мозговое вещество надпочечников содержит большое количество препроэнкефалина А (метэнкефалина).

Показано существование нейропептидов и нейротрансмиттеров в одном и том же нейроне: серотонин обнаружен в нейронах продолговатого мозга вместе с веществом Р, допамин вместе с холецистокинином - в нейронах среднего мозга, ацетилхолин и ВИП - в вегетативных ганглиях. О функциональном значении этого сосуществования позволяют судить следующие факторы. Под влиянием ВИП в физиологических концентрациях происходит выраженное увеличение чувствительности к ацетилхолину мускариновых рецепторов в подчелюстной железе котов, а антисыворотка к ВИП частично блокирует вазодилатацию, вызванную стимуляцией парасимпатических нервов.

Синтез регуляторных пептидов.

Характерной особенностью синтеза пептидов является их образование путем фрагментации крупной молекулы-предшественника, т.е. в результате так называемого посттрансляционного протеолитического расщепления - процессинга. Синтез предшественника происходит в рибосомах, что подтверждается наличием матричной РНК, кодирующей пептид, а посттрансляционные энзимные модификации с выделением активных пептидов - в аппарате Гольджи. Эти пептиды достигают нервных окончаний благодаря аксональному транспорту.

Активные пептиды, происходящие из одного предшественника, образуют его семейство. Описаны следующие семейства пептидов.

1. Семейство проопиомеланокортина (ПОМК). Тела нейронов, в которых присутствует этот крупный белок (286 аминокислотных остатков), локализуются в аркуатном ядре гипоталамуса. В зависимости от набора ферментов из ПОМК образуются: в передней доле гипофиза - преимущественно АКТГ, (3-липотропин, Р-эндорфин, в промежуточной - сх-меланостимулирующий гормон и Р-эндорфин. Таким образом, набор ферментов определяет специализацию продукции клетками строго определенных пеп- тидов. Это ферменты катепсин В, трипсин, карбоксипептидаза, аминопептидаза, места их атаки - парные остатки аминокислот.
2. Семейство церулеина: гастрин, холецистокинин.
3. Семейство ВИП: секретин, глюкагон.
4. Семейство аргинин-вазопрессина: вазопрессин, окситоцин.

Кроме того, установлено, что мет-энкефалин и лей-энкефалин имеют предшественников в виде препроэнкефалина А и препроэнкефалина В соответственно. Протеолиз в данном случае - не инактивация, а трансформация активности.

Механизм действия нейропептидов:

Характерной особенностью регуляторных пептидов является полифункциональность (по механизму и характеру эффектов) и образование регуляторных цепей (каскадов). В целом механизмы действия пептидов можно разделить на две группы: синаптические и внесинаптические.

1. Синаптические механизмы действия пептидов могут выражаться в нейромедиаторной или нейромодуляторной функции.

Нейромедиатор (пейротрансмиттер) - вещество, которое высвобождается из пресинаптической терминали и действует на следующую - постсинаптическую мембрану, т.е. выполняет передаточную функцию. Установлено, что некоторые пептиды выполняют эту функцию через пептидергические рецепторы, имеющиеся на нейронах (их телах или терминалях). Так, гипоталамический релизинг-гормон лютеинизирующего гормона (люлиберин) в синаптических ганглиях лягушки выделяется при стимуляции нерва посредством кальций-зависимого процесса и вызывает поздний медленный возбуждающий постсинаптический потенциал.

В отличие от «классических» нейротрансмиттеров (норадреналина, допамина, серотонина, ацетилхолина), пептиды, выполняющие передаточную функцию, характеризуются высокой аффинностью рецепторов (что может обеспечить более дистантное действие) и продолжительным (десятки секунд) действием в связи с отсутствием ферментных систем инактивации и обратного депонирования.

Нейромодулятор, в отличие от нейротрансмиттера, не вызывает самостоятельного физиологического эффекта в постсинаптической мембране, но модифицирует реакцию клетки на нейромедиатор. Таким образом, нейромодуляция - не передаточная, а регуляторная функция, которая может осуществляться как на пост-, так и на пресинаптическом уровне.

Виды нейромодуляции:

1. контроль выделения нейротрансмиттера из терминалей;
2. регуляция кругооборота нейротрансмиттера;
3. модификация эффекта «классического» нейротрансмиттера.

2. Внесинаптическое действие пептидов реализуется несколькими путями.

А. Паракринное действие (паракриния) - осуществляется в зонах межклеточного контакта. Например, соматостатин, выделяемый А-клетками островковой ткани поджелудочной железы, выполняет паракринную функцию в контроле секреции инсулина и глюкагона {3- и ос-клетками соответственно, а кальцитонин - в контроле секреции йодсодержащих гормонов щитовидной железой.

Б. Нейроэндокринное действие - осуществляется через выделение пептида в кровяное русло и его влияние на клетку-эффектор. Примерами могут служить соматостатин и другие гипоталамические факторы, выделяемые в медиальной эминенции из некоторых терминалей в портальный кровоток и контролирующие секрецию гипофизарных гормонов.

В. Эндокринное действие. **В данном случае пептиды выделяются в общий кровоток и действуют как дистантные регуляторы. Этот механизм включает компоненты, обязательные для «классических» эндокринных функций, - транспортные белки и рецепторы** клеток-мишеней. Так установлено, что в качестве переносчиков-стабилизаторов используются: нейрофизины - для вазопрессина и окситоцина, некоторые альбумины и глобулины плазмы - для холецистокинина и гастрина. Что касается рецепции, то существование обособленных рецепторов установлено для опиоидных пептидов, вазопрессина, ВИЛ. В качестве вторичных мессенджеров могут использоваться циклические нуклеотиды, продукты гидролиза фосфоинозитидов, кальций и кальмодулин с последующей активацией протеинкиназы и контролем фосфорилирования белков-регуляторов трансляции и транскрипции. Кроме того, описан механизм интернализации, когда регуляторный пептид вместе с рецептором проникает в клетку посредством механизма, близкого к пиноцитозу, и происходит передача сигнала в геном нейрона.

Для регуляторных пептидов характерно образование сложных цепей или каскадов в результате того, что образующиеся из основного пептида метаболиты тоже функционально активны. Этим объясняют длительность эффектов короткоживущих пептидов.

Функции регуляторных пептидов:

1. Боль. Целый ряд пептидов влияет на формирование боли как сложного психофизиологического состояния организма, включающего само болевое ощущение, а также эмоциональные, волевые, двигательные и вегетативные компоненты. При этом пептиды включены как в ноцицептивную, так и в антиноцицептивную систему. Так, вещество Р, соматостатин, ВИП, холецистокинин и ангиотензин обнаружены в первичных сенсорных нейронах, причем вещество Р является нейротрансмиттером, выделяемым определенными классами афферентных нейронов. В то же время, энкефалины, вазопрессин, ангиотензин и родственные опиоидные пептиды обнаружены в нисходящем супраспинальном пути, идущем к задним рогам спинного мозга и оказывающем тормозное действие на ноцицептивные пути (анальгетический эффект).

2. Память, обучение, поведение. Получены данные о том, что фрагменты АКТГ (АКТГ 4-7 и АКТГ 4-10), лишенные гормональных эффектов, и сс-меланостимулирующий гормон улучшают кратковременную память, а вазопрессин вовлечен в формирование долговременной памяти. Введение в мозговые желудочки антител к вазопрессину в течение часа после сеанса обучения вызывает забывание. Кроме того, АКТГ 4-10 улучшает внимание.

Установлено влияние ряда пептидов на пищевое поведение. Примерами могут служить усиление пищевой мотивации под действием опиоидных пептидов и ослабление - под действием холецистокинина, кальцитонина и кортиколиберина.

Опиоидные пептиды оказывают значительное влияние на эмоциональные реакции, являясь эндогенными эйфоригенами.

ВИП оказывает снотворное, гипотензивное и бронхолитическое действие. Тиреолиберин дает психотонизирующий эффект. Люлиберин, кроме выполнения командной функции (стимуляция гонадотропов передней доли гипофиза), регулирует половое и родительское поведение.

3. Вегетативные функции. Целый ряд пептидов участвует в контроле уровня артериального давления. Это ренин-ангиотензиновая система, все компоненты которой присутствуют в мозге, опиоидные пептиды, ВИП, кальцитонин, атриопептид, обладающие сильным натрийуретическим эффектом.

Описаны изменения терморегуляции под действием некоторых пептидов. Так, внутрицентральное введение тиреолиберина и Р-эндорфина вызывает гипертермию, в то время как введение АКТГ и ос-МСГ - гипотермию.

4. Стресс. Заслуживает большого внимания тот факт, что ряд нейропептидов (опиоидные пептиды, пролактин, пептиды эпифиза) относят к антистрессорной системе, поскольку они ограничивают развитие стрессорных реакций. Так, в экспериментах с различными моделями показано, что опиоидные пептиды ограничивают активацию симпатического отдела нервной системы и всех звеньев гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, предупреждая истощение этих систем, а также нежелательные последствия избытка глюкокортикоидов (угнетение воспалительной реакции и тимико-лимфатической системы, появление язв желудочно-кишечного тракта и др.)- Антигипоталамические факторы эпифиза тормозят образование либеринов и секрецию гормонов передней доли гипофиза. Снижение активации гипоталамуса ограничивает гиперсекрецию вазопрессина, оказывающего повреждающее действие на миокард.

5. Влияние на иммунную систему. Установлены двусторонние связи между системой регуляторных пептидов и иммунной системой. С одной стороны, в настоящее время достаточно изучена способность многих пептидов модулировать иммунные ответы. Известны супрессия синтеза иммуноглобулинов под действием (З-эндорфина, энкефалинов, АКТГ и кортизола; угнетение секреции интерлейкина-1 (ИЛ-1) и развитие лихорадки под влиянием а-меланоцитстимулирующего гормона. Установлено, что вазоактивный интестинальный пептид (ВИЛ) тормозит все функции лимфоцитов и их выход из лимфоузлов, что расценивается как новая форма иммуномодуляции. В то же время, целый ряд пептидов оказывает стимулирующее действие на иммунную систему, вызывая увеличение синтеза иммуноглобулинов и у-интерферона (|3-эндорфин, тиреотропный гормон), усиление активности естественных клеток-киллеров (Р-эндорфин, энкефалины), увеличение пролиферации лимфоцитов и выделение лимфокинов (субстанция Р, пролактин, гормон роста), повышение продукции супероксидных анионов (гормон роста). Описаны рецепторы лимфоцитов к ряду гормонов.

С другой стороны, иммуномедиаторы влияют на обмен и выделение гипоталамических нейротрансмиттеров и рилизинг-гормонов. Так, регуляторный лейкопептид ИЛ-1 способен проникать в мозг через участки повышенной проницаемости гемато-энцефалического барьера и стимулировать секрецию кортикотропин-рилизинг-гормона (в присутствии простагландина) с последующей стимуляцией выделения АКТГ и кортизола, которые тормозят образование ИЛ-1 и иммунный ответ.

Одновременно, через выделение соматостатина, ИЛ-1 угнетает секрецию ТТГ и гормона роста. Таким образом, иммунопептид выполняет роль триггера, который, замыкая механизм обратной связи, предупреждает избыточность иммунного ответа.

Согласно современным представлениям, полный регуляторный круг между нейроэндокринными и иммунными механизмами включает также пептиды, общие для обеих систем. В частности, показана способность гипоталамических нейронов секретировать ИЛ-1. Выделен ответственный за его продукцию ген, экспрессия которого индуцируется бактериальными антигенами и кортикотропином. Описаны нейрональные пути в медиобазальный гипоталамус человека и крысы, содержащие ИЛ-1 и ИЛ-6, а также гипофизарные клетки, выделяющие эти пептиды.

Таким образом, иммуномедиаторы могут регулировать функции передней доли гипофиза через:

1. эндокринный механизм (циркулирующие в крови лимфокины активированных лимфоцитов);
2. нейроэндокринные эффекты, реализуемые интерлейкинами гипоталамуса через тубероинфундибулярную портальную систему;
3. паракринный контроль в самом гипофизе.

С другой стороны, результаты иммунохимических и молекулярных исследований показали, что иммунокомпетентные клетки секретируют многие пептиды и гормоны, связанные с эндокринной и нейрональной активностью: лимфоциты и макрофаги синтезируют АКТГ; лимфоциты - гормон роста, пролактин, ТТГ, энкефалины; мононуклеарные лимфоциты и тучные клетки - ВИП, соматостатин; клетки тимуса - аргинин, вазопрессин, окситоцин, нейрофизин. При этом секретируемые лимфоцитами гипофизарные гормоны регулируются теми же факторами, что и гипофиз. Например, секреция АКТГ лимфоцитами угнетается глюкокортикоидами и стимулируется кортикотропин-рилизинг-гормоном. Предложена концепция, согласно которой выделение лимфоцитами перечисленных гормонов обеспечивает аутокринную и паракринную регуляцию локальной иммунной реакции.

Таким образом, функции трех главных регуляторных систем - нервной, эндокринной и иммунной - интегрированы в сложные регуляторные круги, функционирующие по принципу обратной связи. При этом периферические лимфоциты, если следовать концепции Д. Блэлока (Blalock,1989), обеспечивают чувствительный механизм, посредством которого распознаются некогнитивные стимулы (чужеродные вещества) и мобилизуются нейроэндокринные адаптивные ответы.

Участие регуляторных пептидов в развитии патологии.

Поскольку пептидные гормоны составляют полифункциональную систему, участвующую в регуляции многих функций в организме, вполне вероятно их вовлечение в патогенез различных заболеваний. Так, установлено нарушение концентраций пептидов мозга при дегенеративных неврологических заболеваниях неизвестной этиологии: болезнях Альцгеймера (снижение концентрации соматостатина в коре головного мозга) и Гантингтона (снижение концентрации холецистокинина, вещества Р и энкефалинов, повышение содержания соматостатина в базальных ганглиях, а также уменьшение количества рецепторов, связывающих холецистокинин в этих структурах и в коре больших полушарий). Являются ли эти изменения первичными или появляются как следствие развития заболеваний, предстоит выяснить.

Открытие опиоидных пептидов и распределения их рецепторов в различных мозговых структурах, в частности в лимбической системе, привлекло внимание к оценке их значения в патогенезе психических расстройств. Предложена гипотеза существования опиоидной недостаточности у больных шизофренией, в частности невозможности образования у-эндорфина, обладающего нейролептическим действием. Установлено увеличение концентрации атриопептида при застойных явлениях в системе кровообращения, что, возможно, является механизмом компенсации нарушений обмена натрия (его задержки).

Изучение олигопептидных гормонов как регуляторной системы привело к выделению особой группы заболеваний, обусловленных ее патологией, - апудопатий.

Апудопатии - заболевания, связанные с нарушением структуры и функции апудоцитов и выражающиеся в определенных клинических синдромах. Различают первичные апудопатии, обусловленные патологией самих апудоцитов, и вторичные, возникающие как реакция апудоцитов на нарушение гомеостаза организма, вызванное заболеванием, патогенез которого первично не связан с патологией APUD-системы (при инфекционных заболеваниях, опухолевом росте, болезнях нервной системы и т.д.).

Первичные апудопатии могут проявляться в гиперфункции, гипофункции, дисфункции, в образовании апудом - опухолей из клеток APUD-системы. Примерами являются следующие апудомы.

Гастринома - апудома из клеток, продуцирующих гастрин, который, как известно, стимулирует выделение большого количества желудочного сока с высокой кислотностью и переваривающей силой. Поэтому клинически гастринома проявляется развитием ульцерогенного синдрома Золлингера Эллисона.

Кортикотропинома - апудома, развивающаяся из апудобластов желудочно-кишечного тракта и проявляющаяся эктопической гиперпродукцией АКТГ и развитием синдрома Иценко-Кушинга.

Випома - опухоль из клеток, секретирующих вазоактивный интестинальный пептид. Локализуется в двенадцатиперстной кишке или поджелудочной железе. Проявляется развитием водной диареи и обезвоживанием, а также расстройством обмена электролитов.

Соматостатинома - опухоль из клеток кишечника или островковой ткани поджелудочной железы, продуцирующих соматостатин. Соматостатинома обычно развивается как опухоль Д-клеток поджелудочной железы, секретирующих соматостатин. Характеризуется клиническим синдромом, включающим сахарный диабет, желчнокаменную болезнь, гипохлоргидрию, стеаторею и анемию. Диагностируется по повышению концентрации соматостатина в плазме крови.

Применение регуляторных пептидов в медицине

На основе регуляторных пептидов созданы некоторые лекарственные препараты. Так, олигопептиды (короткие пептиды) N-терминального фрагмента АКТГ и МСГ используются для коррекции внимания и запоминания, вазопрессин - для улучшения памяти при травматической и других амнезиях. Широкое применение в лечебной практике имеет отечественный препарат даларгин (аналог лейэнкефалина). Начат коммерческий выпуск сурфагона (аналог люлиберина), предназначенного для коррекции нарушений репродуктивной системы.