

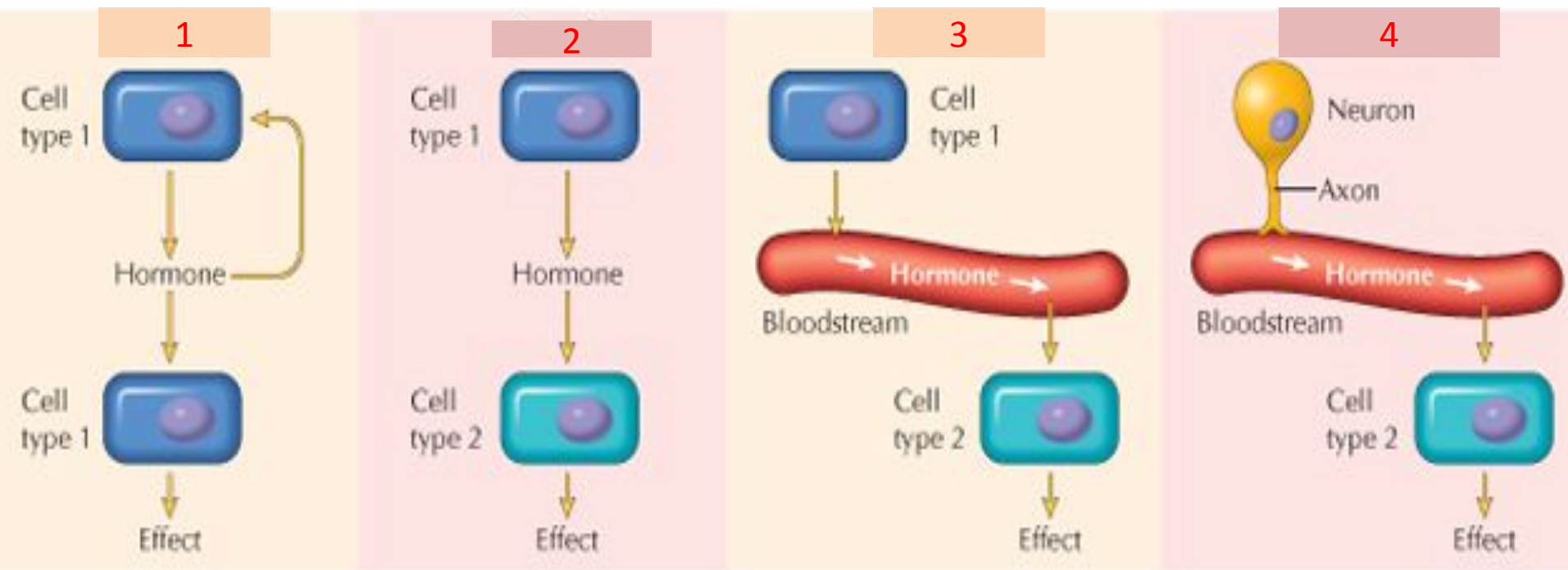


Введение в физиологию эндокринной системы

Октябрь 2018

1. Общие аспекты эндокринной функции
2. Классификация гормонов
3. Синтез, секреция, транспорт гормонов
4. Гормональные рецепторы и гормональные эффекты
5. Регуляция уровня гормонов
6. Тканевые гормоны

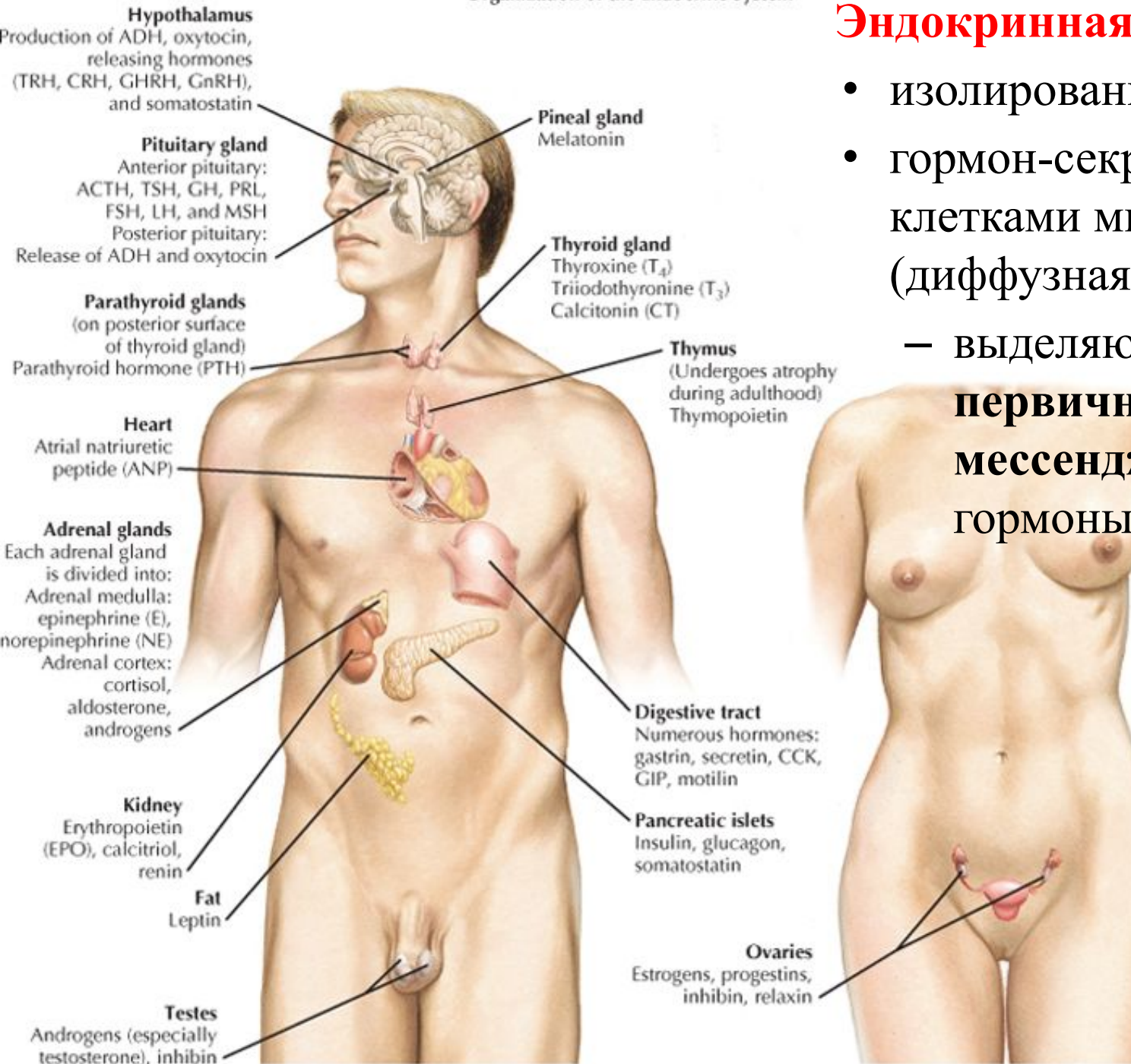
1. Общие аспекты эндокринной функции



Примеры механизмов гуморальной регуляции – регуляции функций биологически активными веществами через жидкие среды

- 1) аутокринный,
- 2) паракринный,
- 3) эндокринный (телекринный),
- 4) нейрокринный

Эндокринная система (ЭС)



- изолированные железы и
 - гормон-секретирующими клетками многих органов (диффузная ЭС)
- выделяют химические первичные мессенджеры - гормоны

ЭС представлена железами и гормон-секретирующими клетками многих органов (мозг, сердце, кишечник, легкие, желудок и др.)

Эндокринные железы

- нет выводных протоков
- густая капиллярная сеть
- секрет выделяется в кровоток → к тканям-мишеням

Эндокринные клетки

- выделяют гормоны (г.) в окружающую ткань
- г. диффундируют в кровь → к тканям-мишеням

Эндокринная система (ЭС) – система секреторных элементов в организме, выделяющих сигнальные регуляторные молекулы (вещества), обеспечивающие гомеостаз в меняющихся условиях поступления нутриентов, воды, минералов, а также физических и др. факторов окружающей среды.

- 1. «Классические»** эндокринные типы клеток, сгруппированные в железы (гипофиз, щитовидная железа, надпочечники, гонады, паращитовидные железы, островки поджелудочной железы) или диффузно расположенные в тканях и органах (ЖКТр и пр.)
- 2. Неэндокринные** типы клеток (потенциально все органы и ткани могут выполнять секреторную функцию, напр., миокард секретирует натрийуретический пептид, эндотелий – оксид азота и др.)

Гормон-продуцирующие клетки (ткани, органы):

- **почки** –
 - эритропоэтин; 1,25 дигидроксикальциферол (кальцитриол),
- **сердце** –
 - натрийуретический пептид;
- **эндотелий сосудов** –
 - эндотелин, оксид азота;
- **лимфоциты, моноциты, макрофаги** –
 - интерлейкины, интерфероны;
- **тромбоциты** –
 - факторы роста;
- **жировые клетки** –
 - лептин;

- **плацентарные клетки** –
 - практически все известные гормоны
- **печень:**
 - 25-гидроксикальциферол (кальцитриол) соматомедины

Функции эндокринной системы – регуляция основных физиологических процессов в организме:

- клеточной пролиферации и дифференциации,
- процессов роста и созревания организма,
- поддержание массы тела и его состава,
- репродуктивной функции,
- поведения,
- метаболизма веществ и энергии (продукция энергии, ее накопление и утилизация),
- деятельности внутренних органов.

Гормоны – это сигнальные молекулы (первичные мессенджеры), которые

- a) запускают каскад внутриклеточных реакций с участием других сигнальных молекул клетки-мишени и/или
- b) активируют генетический аппарат клетки

Гормоны выделяются из железы и поступают

- в кровоток (эндокрины) и далее клеткам-мишеням,
- в межклеточное пространство и путем местной диффузии (паракрины, аутокринны) к клеткам-мишеням.

Гормональные рецепторы – большие белки или гликопротеины

- располагаются на клеточной мембране, в ядре, на митохондриях и, возможно, других органеллах клетки,
- обладают аффинностью (сродством) к гормону и
- в результате образования гормон-рецепторного комплекса запускают
 - реакции клетки-мишени и ее конечные биологические эффекты.

Функции ЭС тесно связаны с

- иммунной системой (ИС) и
- нервной системой (НС)

ИС отвечает на чужеродные агенты посредством химических мессенджеров:

- цитокинов (напр., интерлейкинов, интерферронов) и комплекса рецепторных механизмов

ИС регулируется рядом гормонов (напр., АКТГ)

НС и ЭС работают совместно и частично их функции перекрывают друг друга

Механизмы действия на эффекторные клетки в нервной и эндокринной системах

(a) нейрон – нейротрансмиттер – клетка-мишень

(b) эндокринная клетка секретирует гормон в кровь - гормон связывается с клеткой-мишенью, расположенной вдали от железистой клетки



Нервная система	Эндокринная система
Коммуникация посредством электрических импульсов и нейротрансмиттеров (НТ)	Коммуникация посредством гормонов
Выделение НТ в синапсы клеток-мишеней	Выделение гормонов в кровоток
Обычно локальные, специфические эффекты	Иногда генерализованные эффекты
Быстрая реакция на стимулы (1-10мс)	Более медленные ответы (от сек до дней)
Быстро прекращается эффект при прекращении д-я стимула	Длительное действие после прекращения стимуляции
Адаптация к продолжающейся стимуляции	Относительно медленная адаптация к стимуляции (дни-недели)

2. Классификация гормонов

Три биохимических класса гормонов

- 1. Стероидные гормоны** (половые, кортикостероиды, активные метаболиты витамина Д)
- 2. Белково-пептидные гормоны** (гипоталамо-гипофизарные, паращитовидные, поджелудочные и др.)
- 3. Производные аминокислот** (тиреоидные гормоны, катехоламины)
- 4. ? Компоненты свободных жирных кислот** (эйкосаноиды, ретиноиды)

1. Стероиды и стероидные производные:

- альдостерон, кальцитриол, минерало- и глюкокортикоиды, эстрогены, андрогены, прогестерон

2. Производные белков

– олигопептиды (3-10 аминокислот):

- ангиотензин-II, АДГ, ГТРГ, окситоцин, ТТРГ

– полипептиды (14-199 аминокислот):

- АКТГ, атриопептид, кальцитонин, КТРГ, глюкагон, гормон роста, ГРРГ, инсулин, паратгормон, пролактин, соматостатин

– гликопротеины (92; 112-118 аминокислот в цепи):

- ФСГ, ЧХГТ, ингибин, ЛГ, ТТГ

3. Производные аминокислот

– производные тирозина: допамин, А, НА, Т3 и Т4

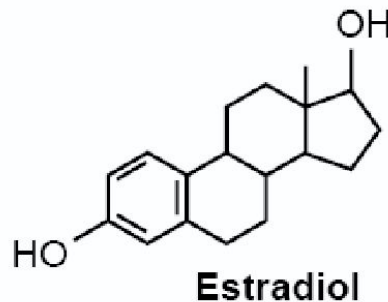
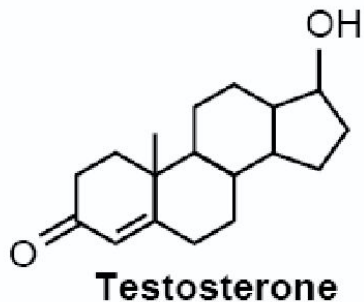
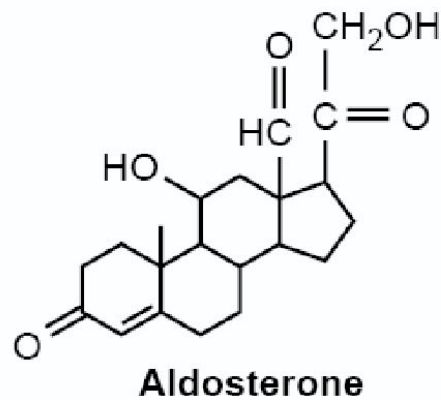
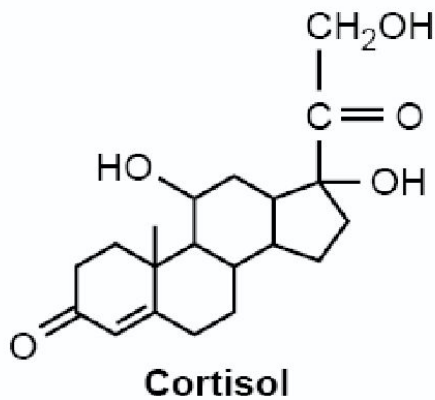
1. производные триптофана – серотонин, мелатонин

2. производные гистидина - гистамин

Стероидные гормоны (половые, кортикостероиды, активные метаболиты витамина Д)

- производные холестерина
 - содержат циклопентанопергидрофенантреновое кольцо,
- жирорастворимы (липофильны)
 - легко проникают через клеточные мембраны,
- имеют внутриклеточные и мембранные (не все гормоны) рецепторы
 - действуют через геном клетки
- не накапливаются в эндокринных железах
 - легко покидают клетку вследствие липофильности,
- неполярные, плохо растворимы в плазме (гидрофобны) –
 - циркулируют в крови в связанном с белком состоянии,
- возможна пероральная гормонзаместительная терапия

Химическая структура стероидных гормонов



- Три циклогексильных кольца и
- одно цикlopентальное кольцо

Белково-пептидные гормоны (гипоталамо-гипофизарные, паращитовидные, поджелудочные и др.)

- синтезируются из прогормонов и пропрегормонов
 - в процессе белкового синтеза на рибосомах
- липофобны
 - не проходят свободно через клеточные мембраны
 - обычно имеют мембранные рецепторы
 - запасаются в клетке в мембран-связанных гранулах, секретируются из клетки путем экзоцитоза.
- поляризованы, гидрофильны
 - легко растворимы в плазме, часто циркулируют в крови в свободном виде.
- невозможна пероральная гормонзаместительная терапия
 - разрушаются ферментами ЖКТ

Аминокислотные гормоны (тиреоидные гормоны, катехоламины)

- тиреоидные - проникают через мембраны клеток,
 - с участием переносчиков для T_3 и T_4
 - The Optimal Treatment for Hypothyroidism. Kent Holtorf, 2013
- накапливаются в железе – T_3 , T_4
- тиреоидные гормоны, имея большое время полувыведения (до 24 часов) могут регулироваться перорально (для КА – из-за короткого времени полувыведения это мало эффективно).
- катехоламины – не проникают через мембраны,
 - имеют
 - внутриклеточные рецепторы (тиреоидные гормоны) и
 - мембранные рецепторы (катехоламины),
- транспортируются
 - в связанном с белками состоянии (тиреоидные),
 - в свободном или слабо связанном с белками виде (катехоламины),

Эйкозаноиды и ретиноиды

- группа в-в с гормоноподобным действием
- производные полиненасыщенных жирных кислот
 - наиболее важны простагландины, лейкотриены, тромбоксаны,
 - быстро удаляются из кровотока и действуют через ряд паракринных и аутокринных механизмов,
 - эйкозаноиды служат медиаторами эффектов гормонов,
 - ретиноиды играют важную роль в регуляции эффектов ядерных рецепторов.

3. Синтез, секреция, транспорт гормонов

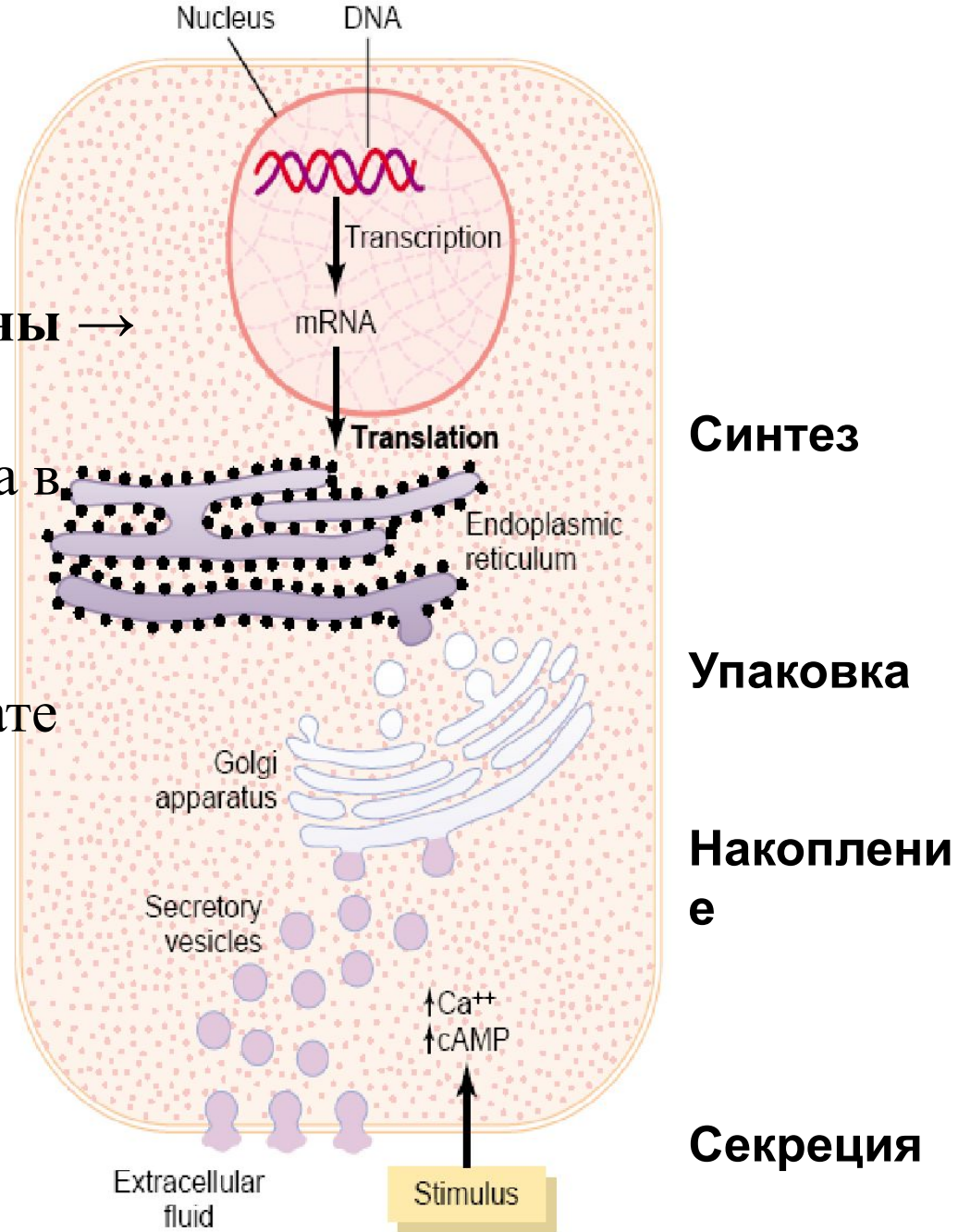
Синтез и секреция пептидов

Синтез

- Рибосомы и ЭР
 - неактивные **прегормоны** → **прогормоны**
- комплекс Гольджи - упаковка в везикулы и транспорт Г.

Секреция

- путем **экзоцитоза** в результате ряда процессов:
 - $\uparrow \text{Ca}^{++}$ в цитоплазме (деполяризация)
 - стимуляции клеточных рецепторов (\uparrow цАМФ) – активация ПК –
 - секреция гормона

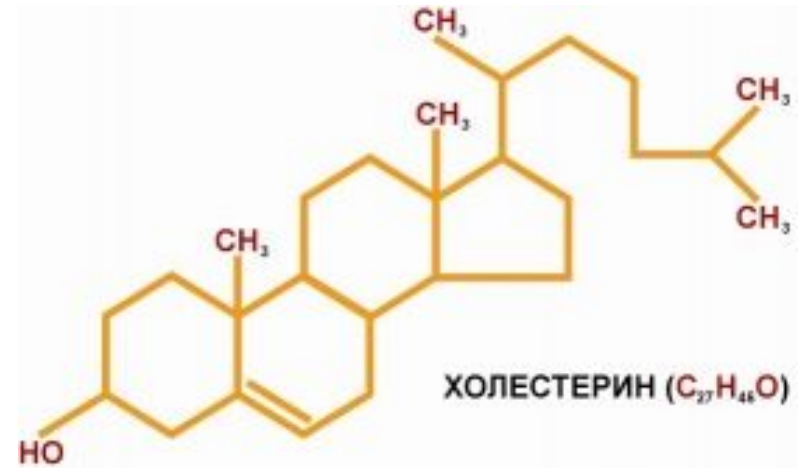


Синтез стероидов (стероидогенез)

- холестерин – прекурсор большинства стероидных гормонов
 - синтезируется в печени из ацетил-КоА (80%)
 - поступает с пищей (20%)

Содержит

- три циклогексильных и
- одно цикlopентильное кольцо

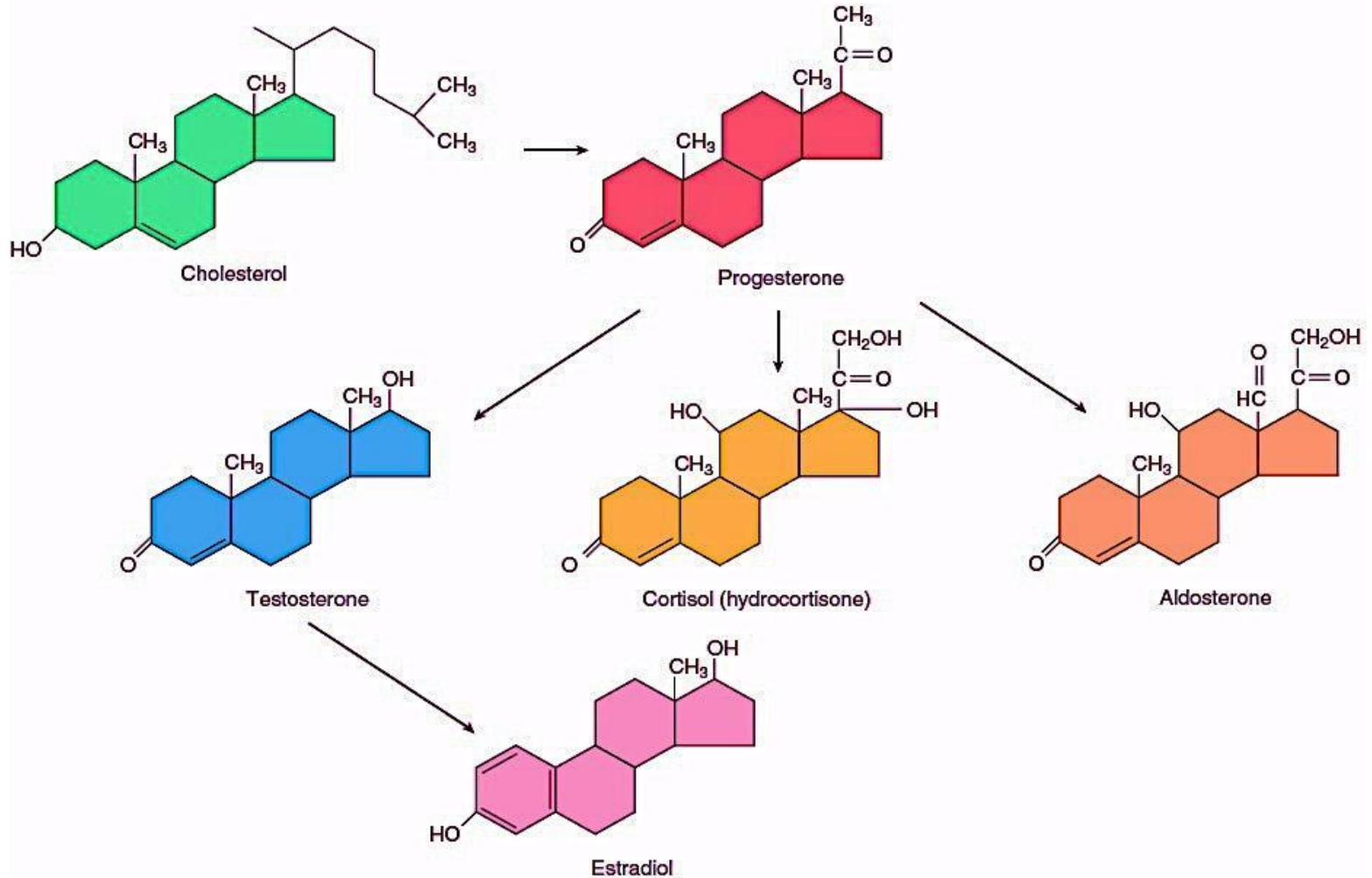


- конечные продукты стероидогенеза различаются по функциональным группам, прикрепленным к четырем кольцам

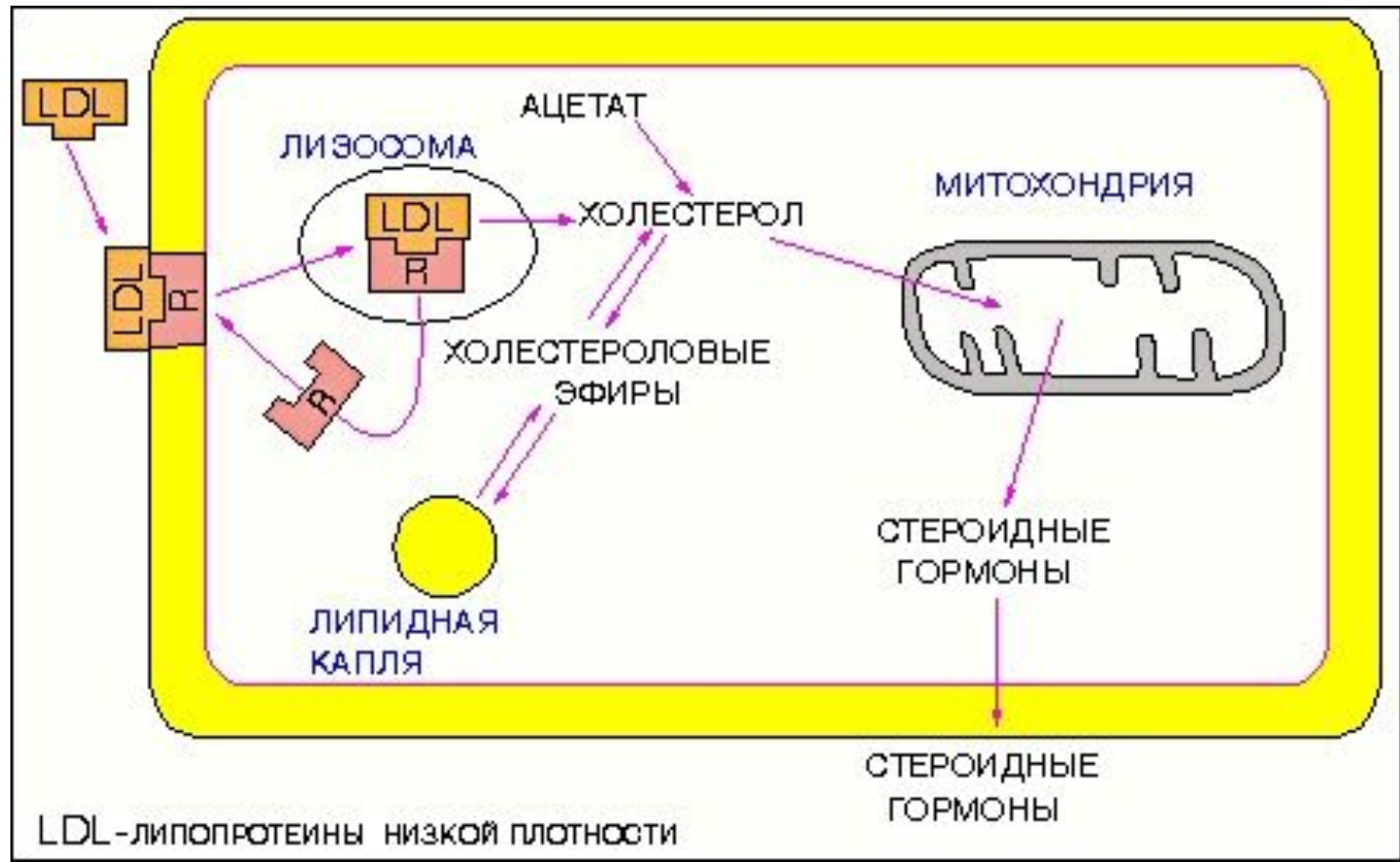
- **Конверсия** холестерина в прегнолон и прогестерон (на митохондриях многих типов клеток)

- **Гидроксилирование**

 - зависит от типа ферментов в клетке (монооксигеназы - гидроксилазы) – кортизол, альдостерон, половые гормоны



- **Накопление стероидов в секреторной клетке незначительно**
 - эстрифицированный холестерол в виде липидных капель, служащих **прогормонами**.
- **Секреция**
 - стероиды выделяются в кровотоки путем **простой диффузии**



Синтез и секреция катехоламинов (КА) и тиреоидных гормонов

- **Катехоламины**

- **синтез из тирозина** в хромаффинных клетках надпочечников и других органов и тканей
- **накопление** в хромаффинных гранулах
- **секреция** – путем экзоцитоза

- **Тиреоидные гормоны**

- **синтез** из двух иодированных остатков **тирозина** в тиреоидных фолликулярных клетках – иодтиронины
- **накопление** в фолликуле (не в клетке) в форме тироглобулина (гликопротеидный прекурсор) и хранение - в течение недель
- **секреция**
 - эндоцитоз в секреторную клетку
 - простая диффузия – в кровь

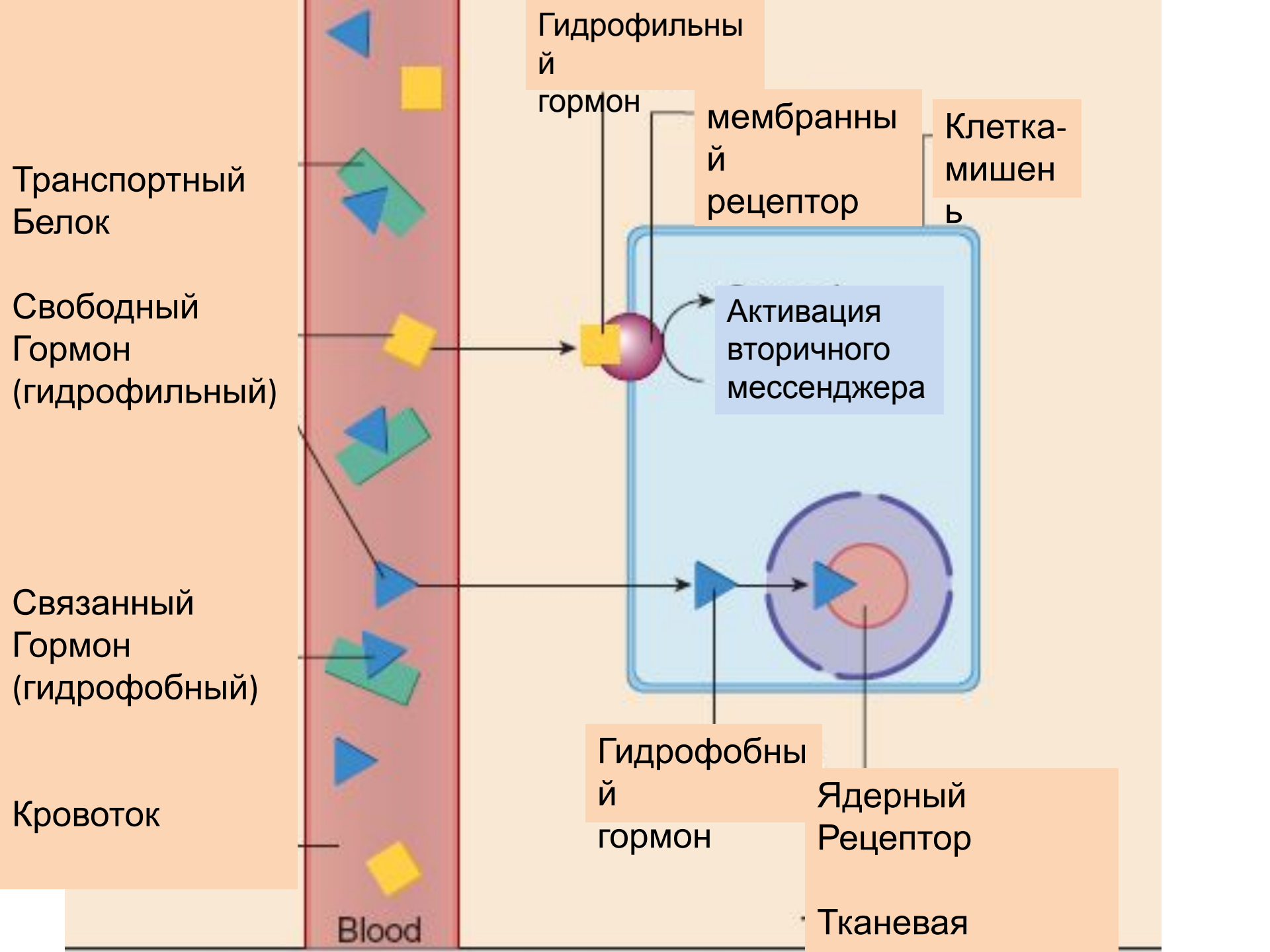
Транспорт гормонов:

- 1) в свободной* форме
 - большая часть белково-пептидных гормонов и моноамины (КА) в силу своей гидрофильности
- 2) в связанной** с белками форме
 - стероидные и тиреоидные гормоны:
 - ↓уровня свободного гормона - ↑высвобождения гормона из связанной с белком формы

*свободная форма – биологически активная форма

**связанные гормоны – это

- а) «депо», защищающее организм от резких падений уровня,
- б) облегчение транспорта в плазме нерастворимых форм гормонов.



Гидрофильный гормон

мембранный рецептор

Клетка-мишень

Транспортный Белок

Свободный Гормон (гидрофильный)

Активация вторичного мессенджера

Связанный Гормон (гидрофобный)

Гидрофобный гормон

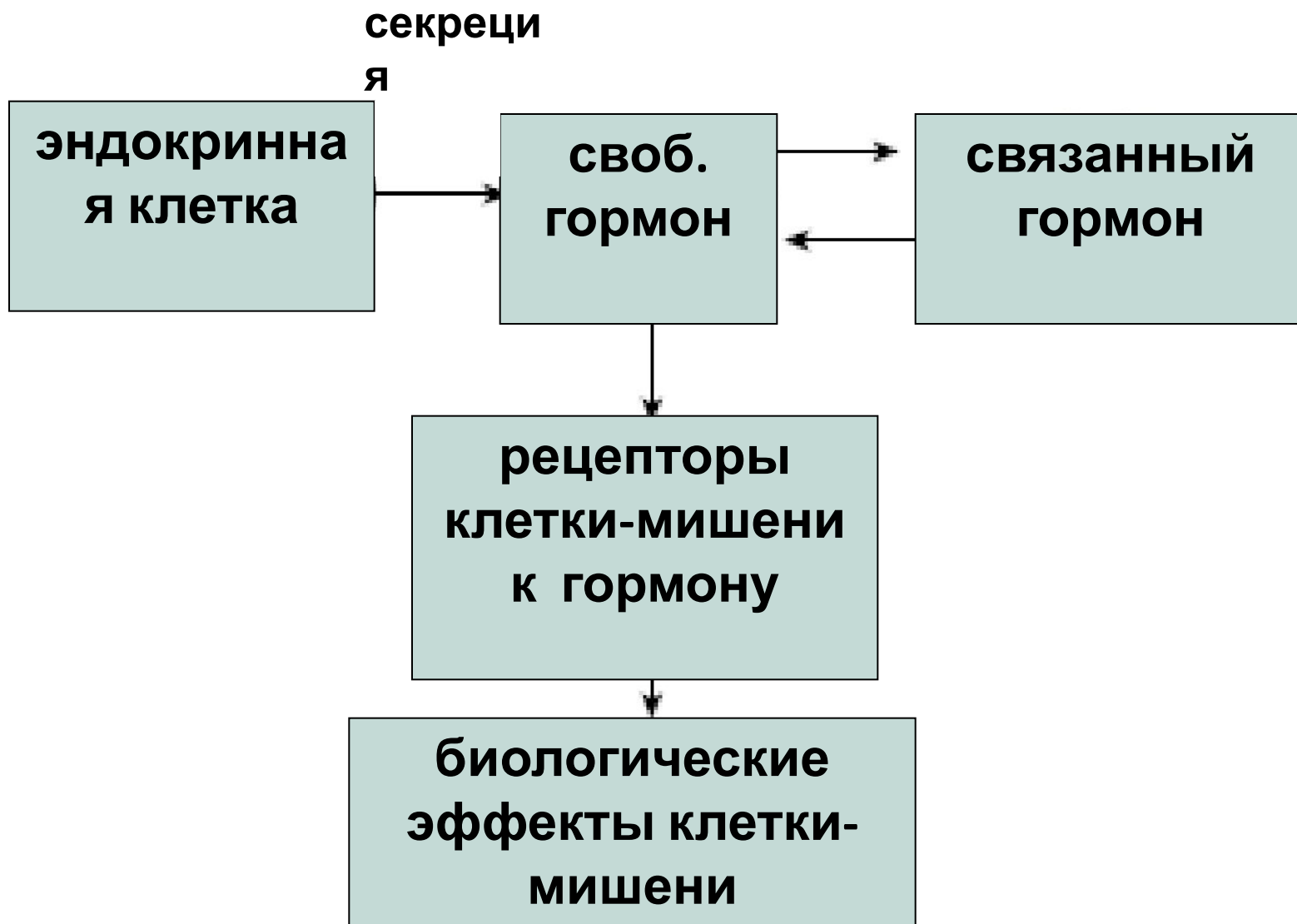
Ядерный Рецептор

Кровоток

Blood

Тканевая

Соотношение между свободными и связанными гормонами



4. Гормональные рецепторы и гормональные эффекты

Механизм действия*

Гормон-рецепторные взаимодействия



биологические эффекты:

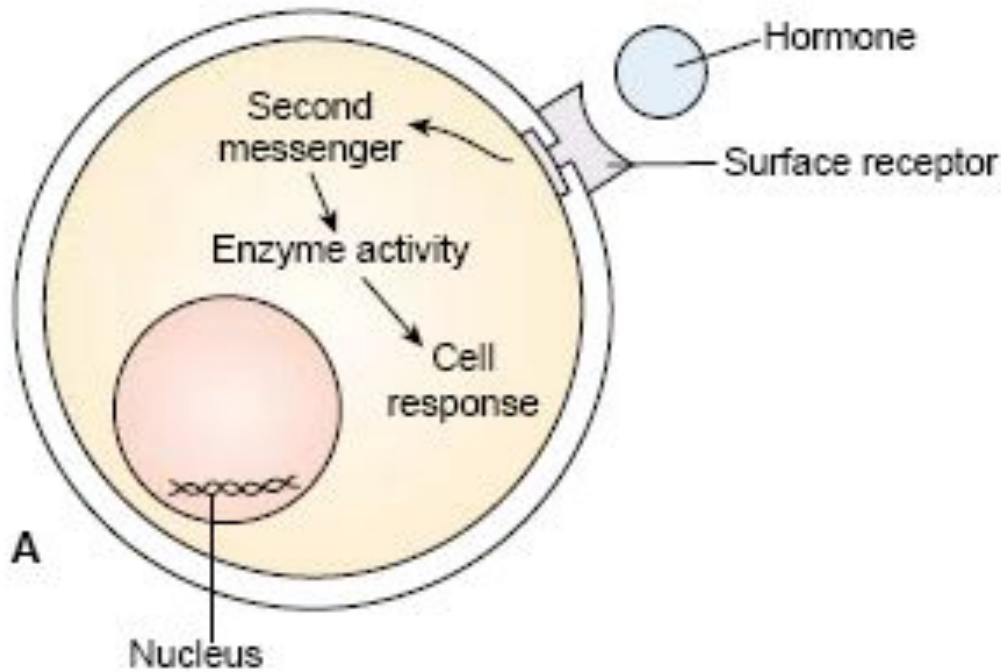
- изменение метаболической активности клетки,
 - ионный транспорт,
- стимуляция транскрипции молекулярных комплексов,
 - активация внутриклеточных протеинкиназ (ПК)

*В отличие от нейротрансмиссии (эффекты через миллисекунды) эндокринные эффекты могут развиваться в течение часов и дней.

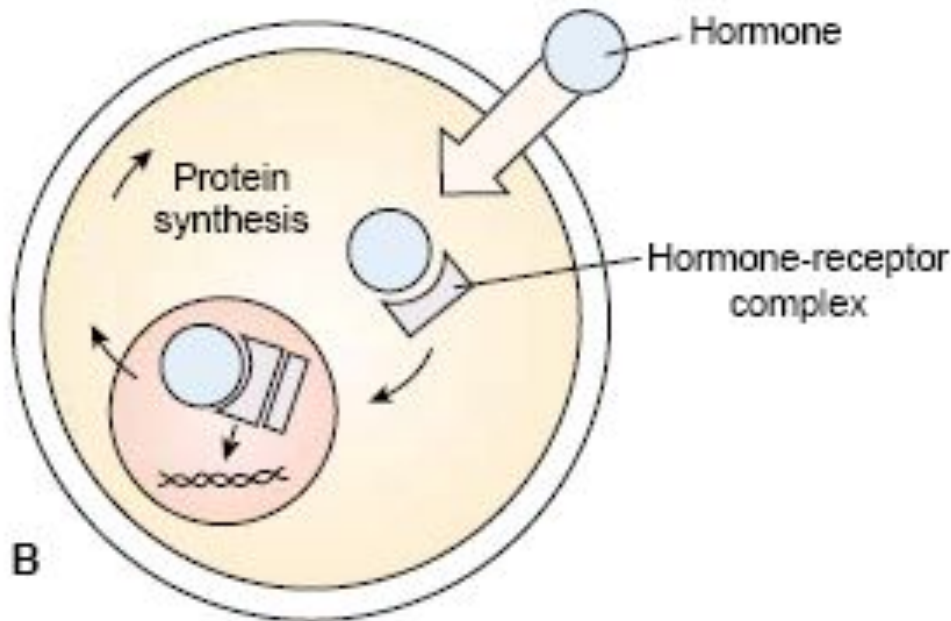
Гормональные рецепторы

- распознавание специфических гормонов и передача сигнала в клетку,
- специфичны к конкретному гормону,
- обеспечивают эффекты гормонов,
- располагаются на поверхности клетки или внутри ее,
- ответ Р. на клетке-мишени зависит от:
 - числа рецепторов
 - 2000 - 100 000 рецепторов у одной клетки,
 - их аффинности к гормону
- возможно повреждение рецепторов антителами

Два типа гормон-рецепторных взаимодействий:

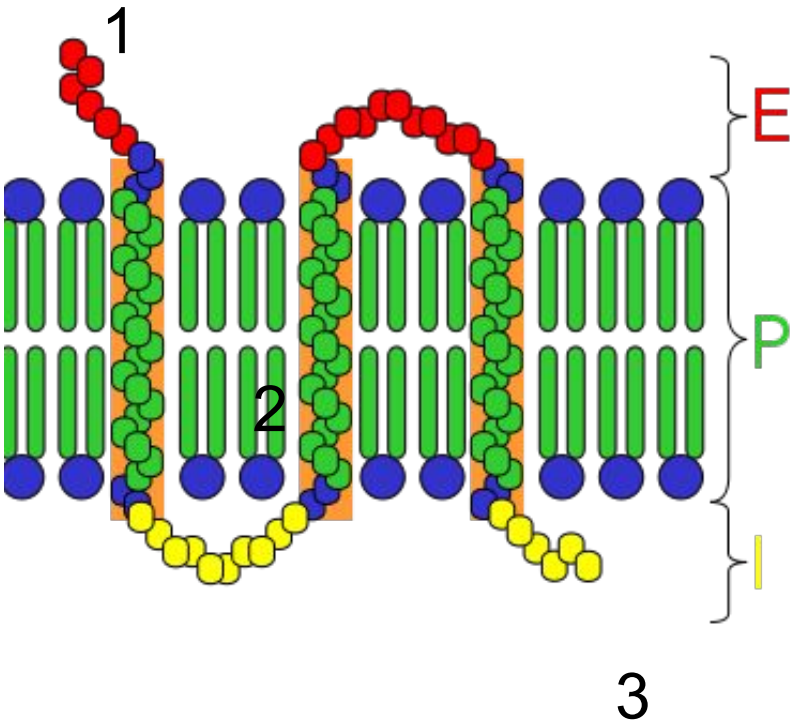


А) **поверхностные (мембранные) рецепторы** – эффект с участием **вторичных мессенджеров**



В) **внутриклеточные (ядерные, плазматические) рецепторы** – эффект через активацию **генетического аппарата**

Функциональные компоненты мембранного рецептора



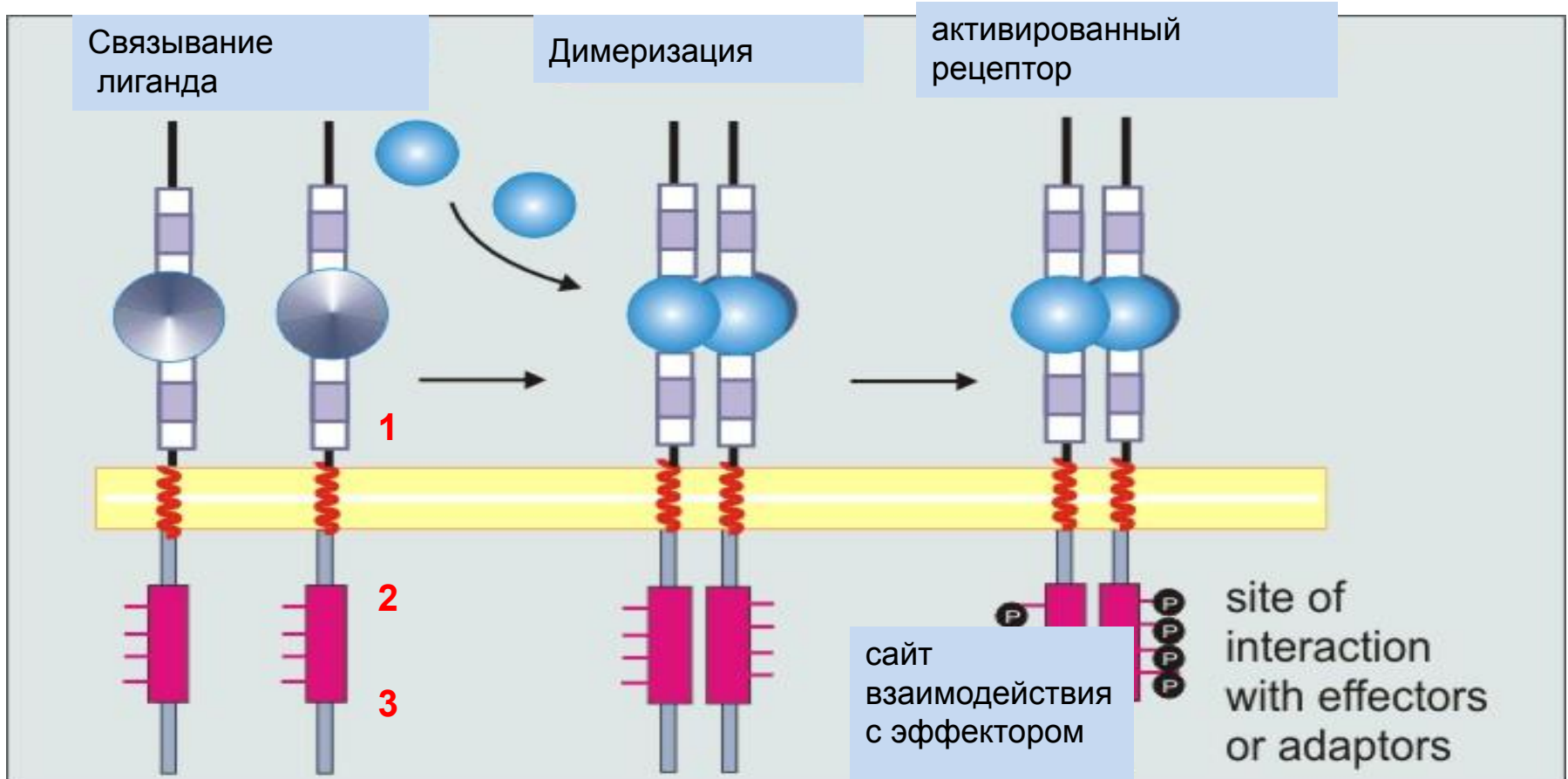
- 1. Домен узнавания** - в N-концевой части полипептидной цепи на внешней стороне клеточной мембраны;
 - рецепторная функция – связь с лигандом
- 2. Трансмембранный домен** – полипептидная цепь/цепи
 - формирует мембранную пору или ионный канал или
 - меняя свою конформацию вызывает внутриклеточное воздействие
- 3. Цитоплазматический домен**
 - сопрягает узнавание и связывание гормона с определённым внутриклеточным ответом (напр., активация протеинкиназ (ПК)).

Последовательная активации рецептора

.Связывание с лигандом

.Димеризация рецептора

.Активированный рецептор, взаимодействующий в
внутриклеточными эффекторами (мишенями – как правило
протеинкиназами)



Два класса мембранных рецепторов по механизму реализации клеточного эффекта

1) метаботропные Р. (МР)

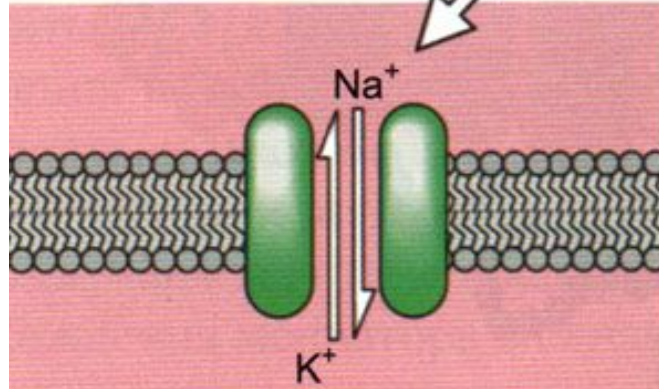
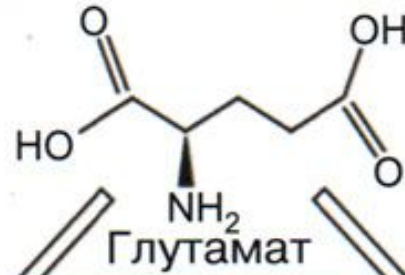
- а) связаны с G-белками и/или ферментами
- все МР связаны с системами внутриклеточных посредников –вторичных мессенджеров (цАМФ, цГМФ, Ca^{++} , ИФ_3 , ДАГ, NO и др.) и
 - $\text{G}+\text{P} \rightarrow$ запуск каскада биохимических реакций и изменение функционального состояния клетки через изменение активности **внутриклеточных протеинкиназ (ПК)**

3) **ионотропные** – мембранные ионные каналы, открываемые или закрываемые при связывании с лигандом (гормоном),

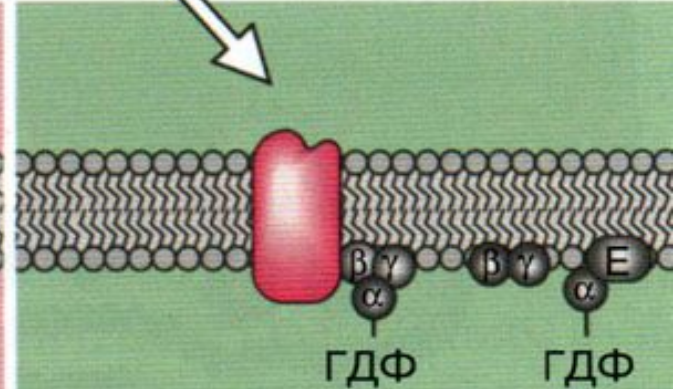
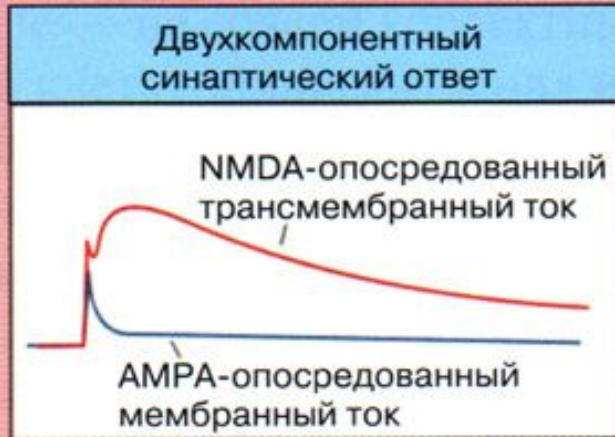
- ионные токи – изменения МП, изменения внутриклеточной концентрации ионов,
 - » активация систем внутриклеточных посредников
 - » биологические эффекты клетки

Метаботропные и ионотропные рецепторы

Глутаматные рецепторы



Ионотропные рецепторы
(имеют ионный канал)

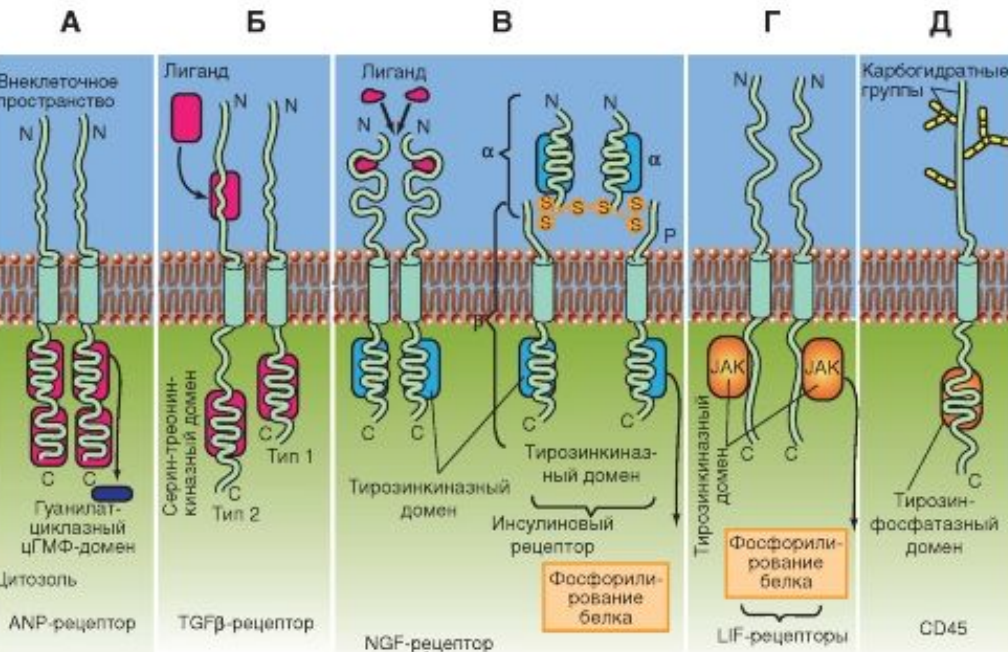


Метаботропные рецепторы
(связаны с G-белками)

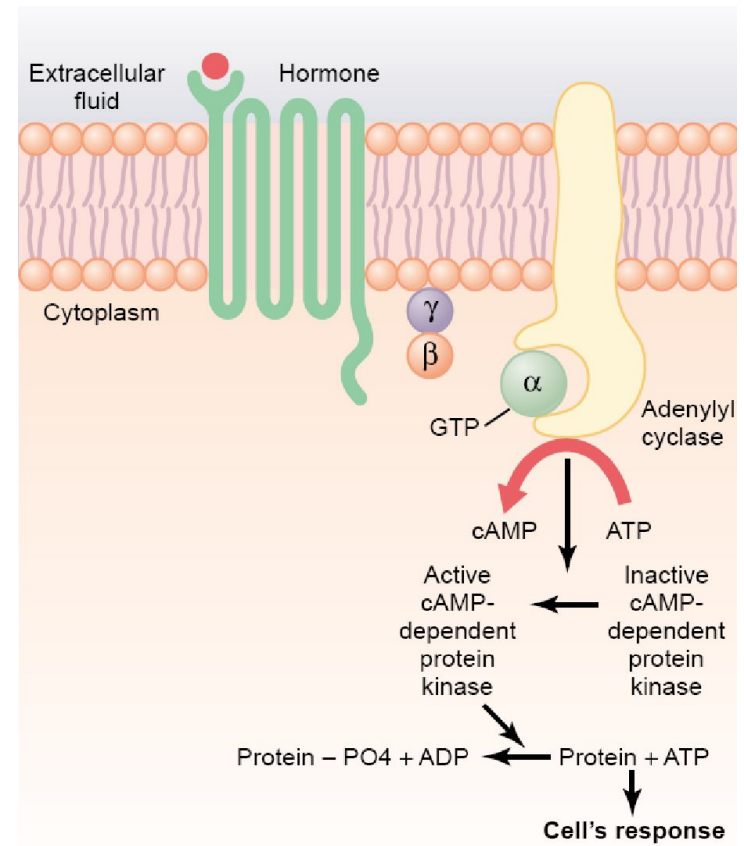
Метаботропные глутаматные рецепторы		
Группа I	mGluR1	mGluR5
Группа II	mGluR2	mGluR3
Группа III	mGluR4 mGluR7	mGluR6 mGluR8

Метаботропные рецепторы

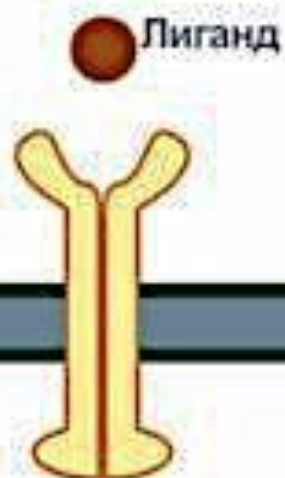
1. Ферментсвязанные Р.
 - цитозольный домен – с ферментативной активностью или связан с ферментом
 - один трансмембранный сегмент



1. Р., связанные с G-белками
 - 7 трансмембранных доменов
 - 6 классов (А-Ф,1-6)

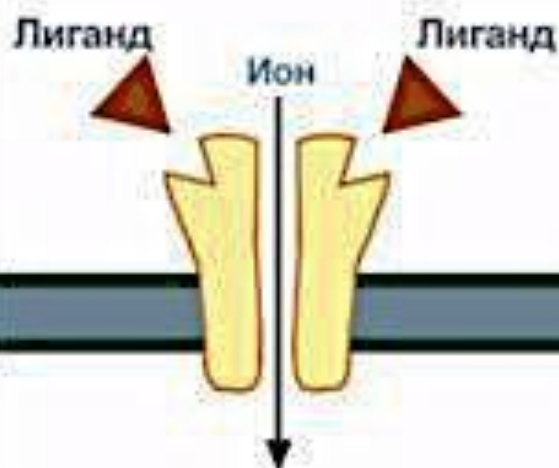


Рецептор с ферментативной активностью



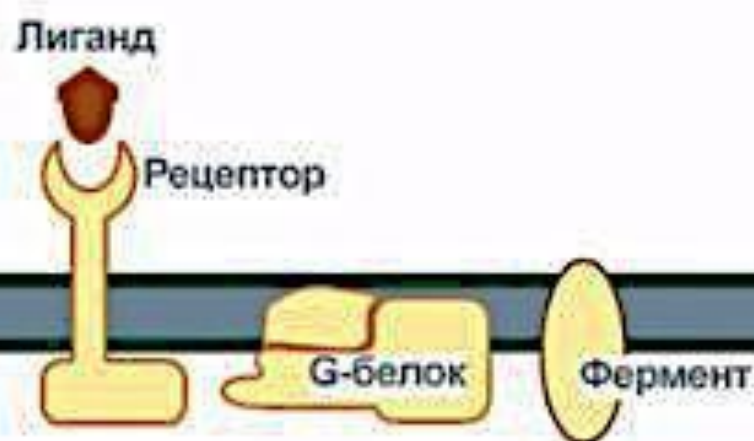
Часть рецептора, обладающая ферментативной активностью

Каналообразующий рецептор



Лиганд связывается с рецептором и ионный канал открывается, ион движется через мембраны

Рецептор, связанный с G-белками



Передача сигнала внутрь клетки

1а. Метаботропные рецепторы, обладающие каталитической активностью/фермент связанные рецепторы – каталитические рецепторы

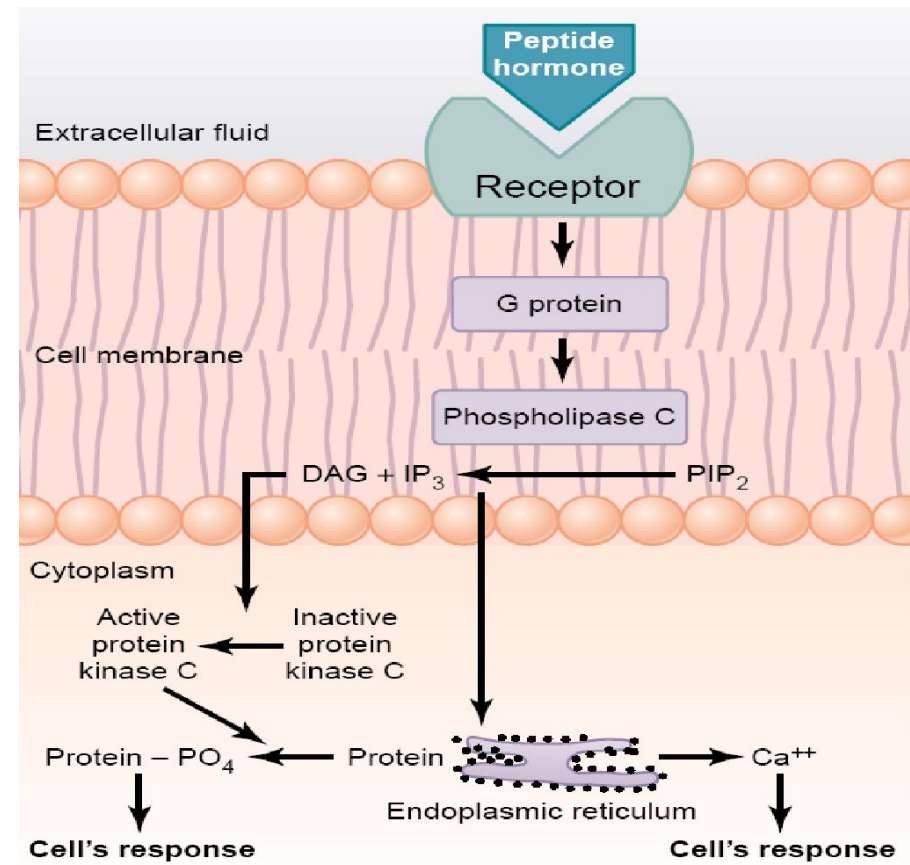
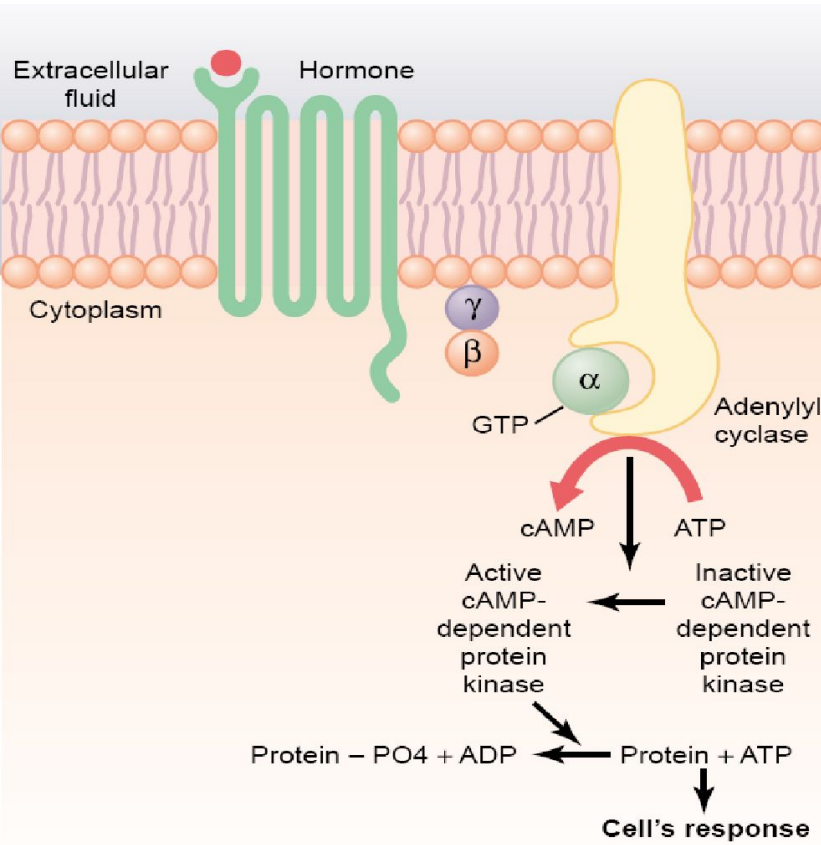
- ферментативная активность внутриклеточного домена или R связан с ферментом
 - гуанилатциклаза,
 - тирозинкиназа и др.
- лиганд + рецептор → активация внутриклеточного домена R,
- это R для СТГ, инсулина, пролактина, атриопептида, интерлейкинов, ростовых факторов, интерферонов

Метаботропные рецепторы, связанные с G-белками

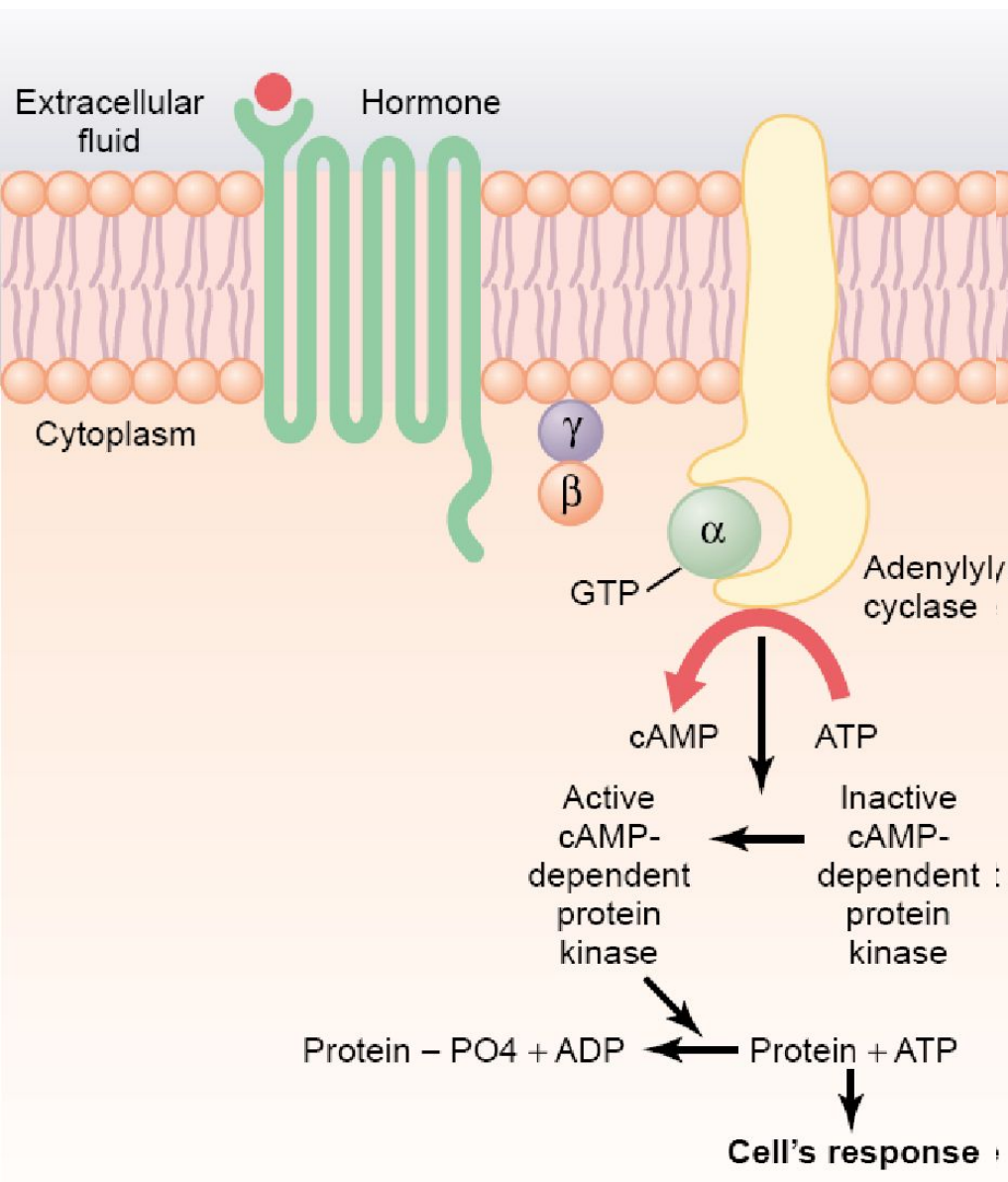
- G+P → активация G-белка → взаимодействие с белками мембраны: аденилатциклаза, фосфолипаза C, фосфодиэстераза, цГМФ, Na⁺-каналы, K⁺-каналы
 - Образование/активация **вторичных мессенджеров**
 - передача сигнала на внутриклеточные белки и развитие биологических эффектов клетки

Рецепторы, связанные с G-белком

- белки, 7 плотно упакованных спиральных цепей, связаны с G-протеином (связан с GTP),
 - G-белок - α , β , γ -цепи,
 - активируют цепь событий через АЦ или фосфолипазу С
- АЦ пути (\uparrow или \downarrow цАМФ) Путь фосфолипазы С



Путь через АЦ - цАМФ как вторичный мессенджер



1) Г+Р – активация G-белка - активация АЦ

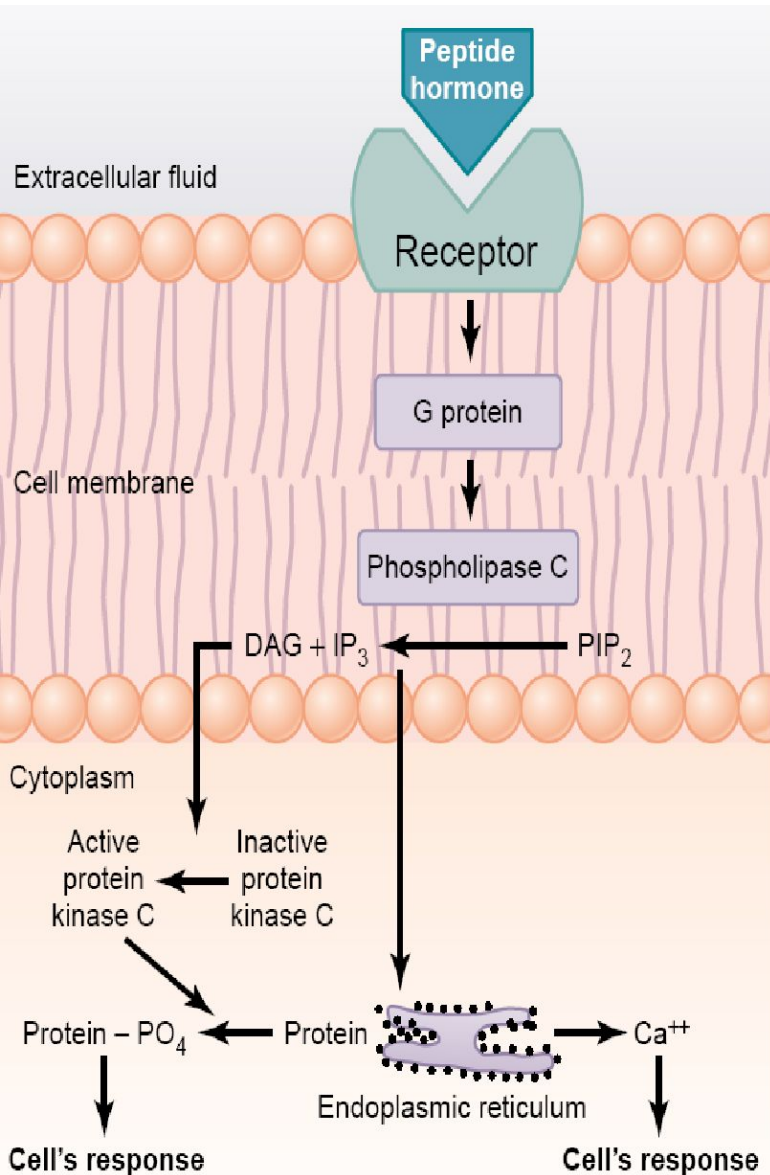
2) АЦ – продукция цАМФ

3) цАМФ активирует ПК

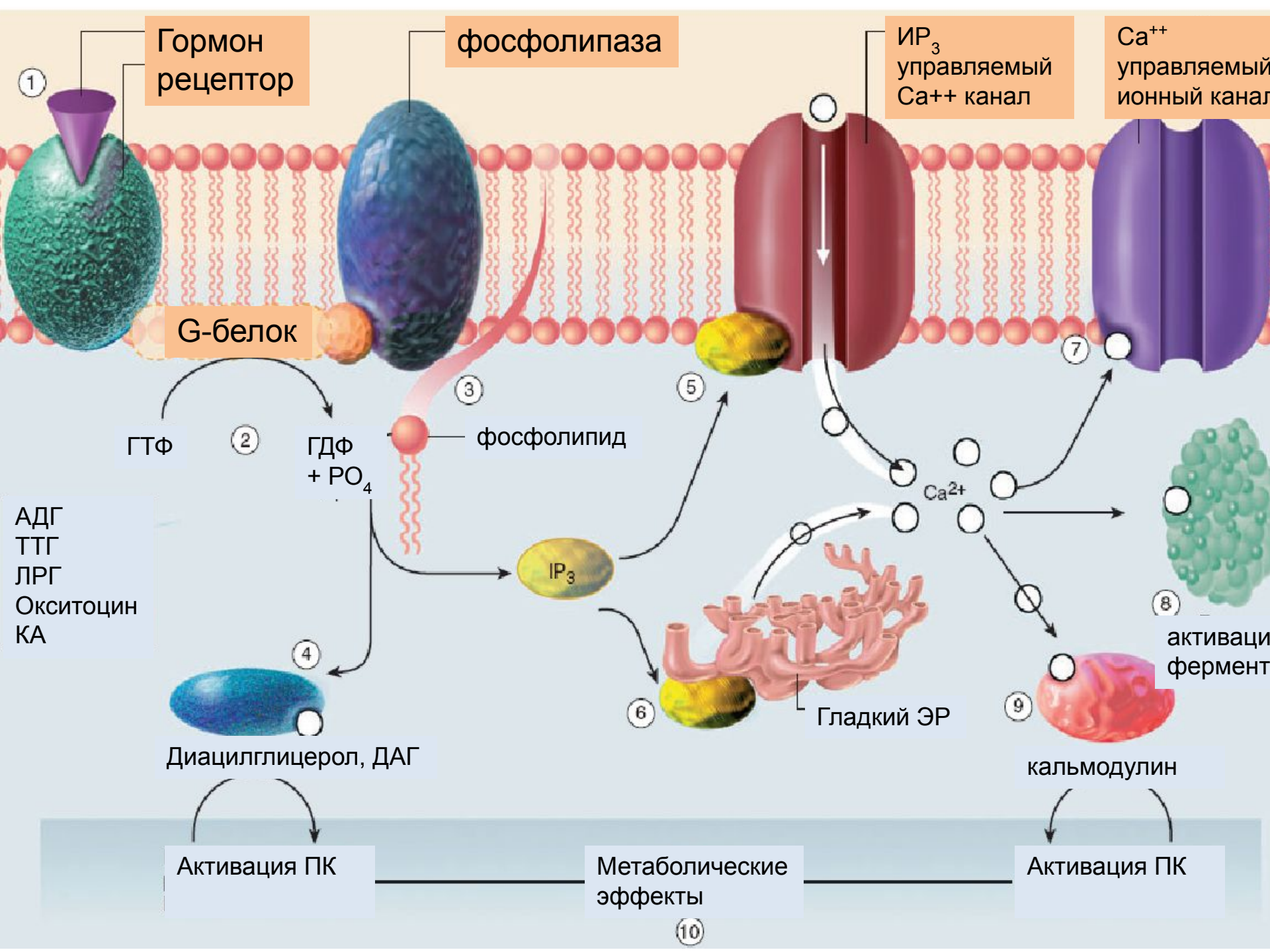
4) ПК – фосфорилирование ферментов или других белков в цитоплазме

5) Активированные ферменты – катализируют метаболические реакции клетки

Путь фосфолипазы C - диацилглицерол и инозитолтрифосфат как вторичные мессенджеры



- 1) Г+Р – активация **Gq** белка (Е из реакции $GTP \rightarrow GDF$)
- 2) **Gq-белок** активирует мембранные **фосфолипазы (ФЛС/PLC)**
- 3) ФЛС (PLC) катализ распада мембранных фосфолипидов PIP₂
 $PIP_2 \rightarrow DAG + IP_3$
 - 1) Диацилглицерол (DAG) активирует РКС →
 - фосфорилирование серина и треонина в белках клетки
 - повышение их активности
 - 2) Инозитолтрифосфат (IP₃) - активация Ca⁺⁺/кальмодулин зависимой киназы
 - поступление Ca⁺⁺ из ЭР
 - 1) открытие ионных каналов
 - 2) кофактор ферментов
 - 1) связывается с кальмодулином, активирующим ПК
 - 1) ПК – разнообразные метаболические эффекты в клетке

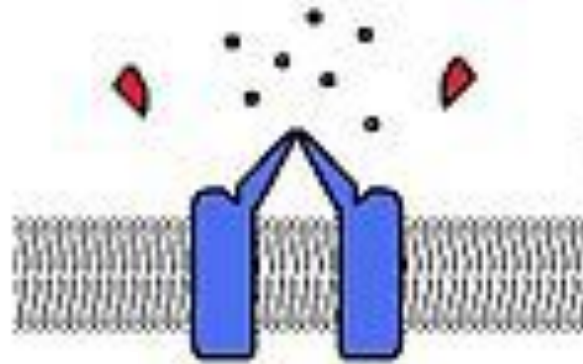


Ионотропные/каналообразующие рецепторы – сопряженные с ионными каналами

- интегральные олигомерные белки
 - две субъединицы
 - 1) для связывания сигнальной молекулы и
 - 2) центральный ионный канал
 - лиганд + рецептор →
 - открытие ионного канала на мембране – биологические эффекты

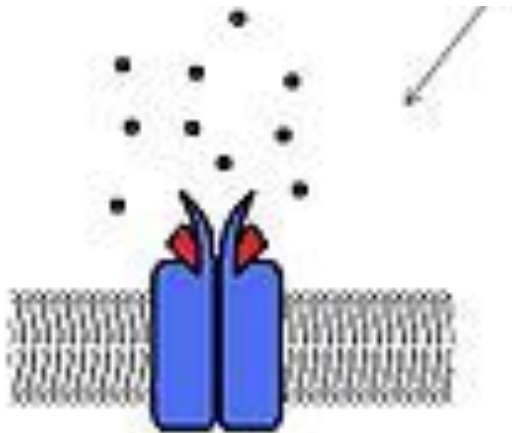
нейромедиаторы и др. БАВ (ацетилхолин, глицин, ГАМК, серотонин, гистамин, глутамат)

Конформационные состояния ионотропного рецептора

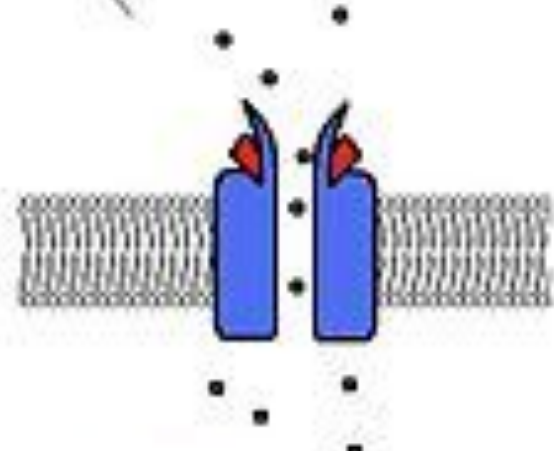


1) свободный рецептор

2) конформационные изменения



4) освобождение от лиганда



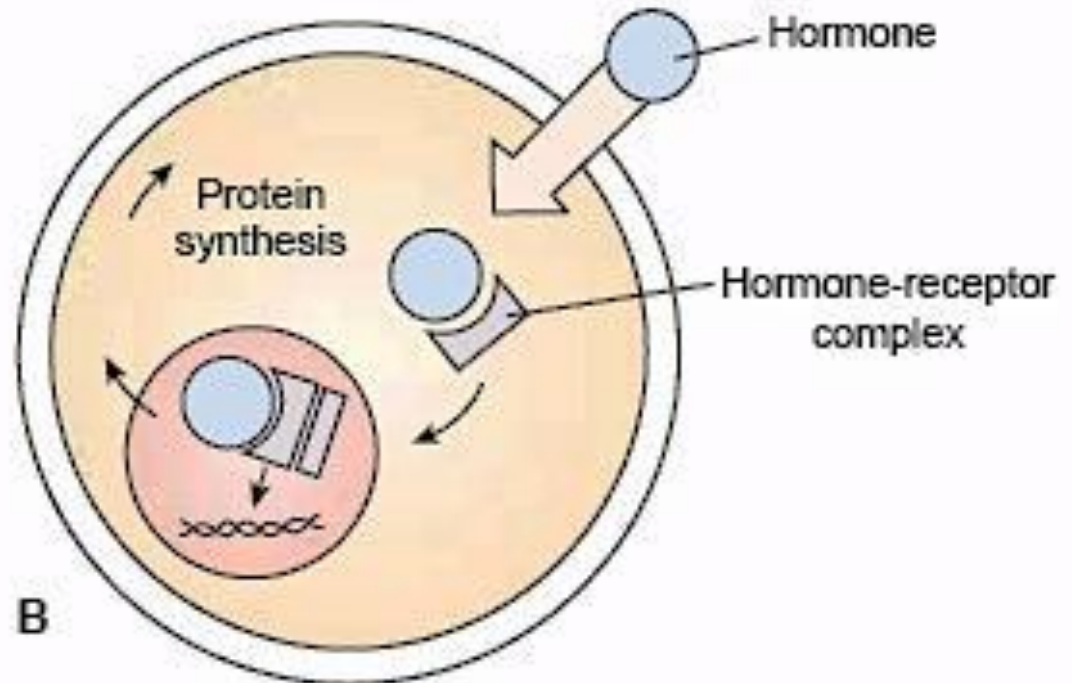
ореп

3) ионный канал открыт

рецептор связан с лигандом - ионный канал претерпевает конформационные изменения

Внутриклеточные рецепторы

- для жирорастворимых стероидных гормонов и для тиреоидных гормонов
- гормоны взаимодействуют с внутриклеточными рецепторами
- Г-р- комплексы активируют/ингибируют **механизмы активности генов в клеточном ядре**
- как результат – изменение продукции РНК и белкового синтеза



Рецепторы стероидных и тиреоидных гормонов

- 3 функциональные области

1) домен узнавания и связывания гормона

- на С-концевом участке полипептидной цепи

2) домен связывания ДНК

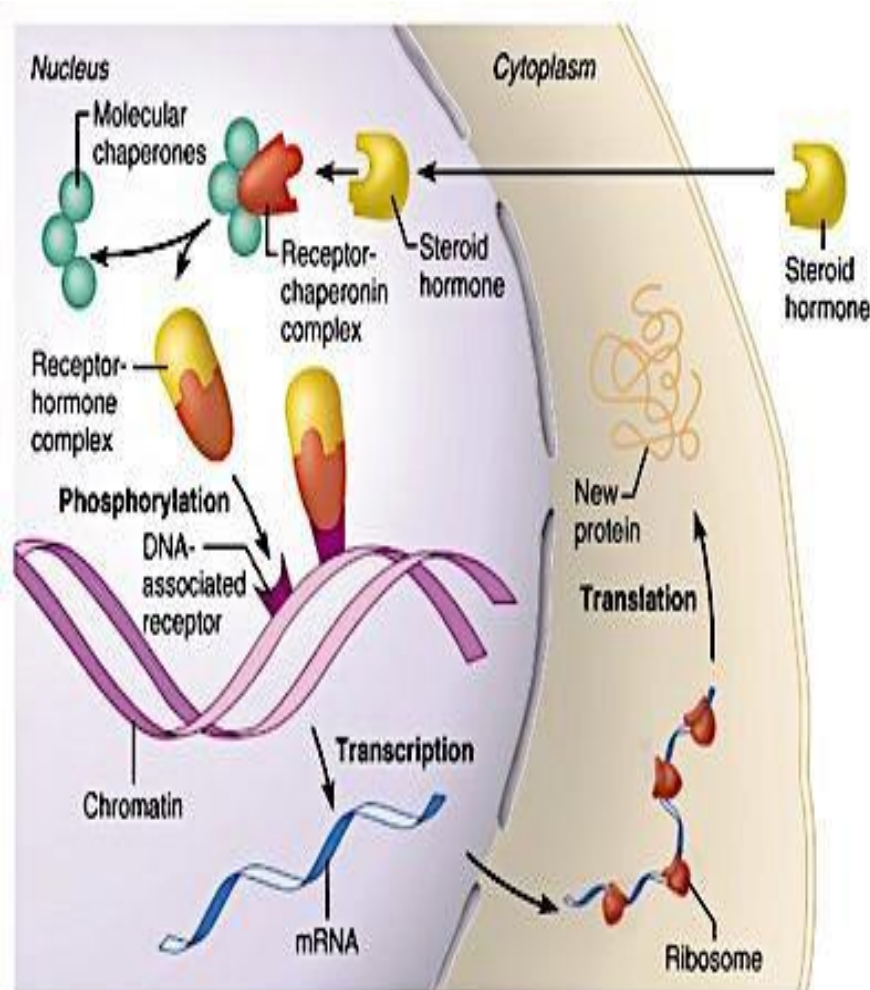
- центральная часть рецептора

3) регуляторный домен - переменная часть

- домен связывания с другими белками, участвующими в регуляции транскрипции на N-концевом участке

Рецепторы к стероидным гормонам

- Полипептиды с атомом Zn
- В цитоплазме связаны с белком теплового шока (hsp)*-шапероном
- ГР комплекс



- → отделение hsp →
- доступность ДНК-связывающего участка
- диффузия ГР комплекса в ядро
 - активация транскрипции белков (первичный ответ)
 - активация других генов и

развитие вторичного
Hsp – из класса шаперонов
ответа
(восстановление третичной структуры повреждённых белков, образование и диссоциация белковых комплексов)

Регуляция количества мембранных рецепторов

подчиняется закону доза-эффект

Чувствительность ткани-мишени – это концентрация Г., которая дает 50% максимального эффекта

1. Если концентрация Г. меньше, чем необходимо для 50% макс. эффекта → ↑чувствительности клетки к Г. (**сенситизация**)

– **механизм повышающей регуляции**

- ↑ синтеза рецепторов и их количества на мембране
- ↑аффинности Р. к Г.

2. Если концентрация Г. достаточна для 50% макс. ответа ткани-мишени → ↓чувствительности мембраны к гормону (**десенситизация**)

– **механизм понижающей регуляции** -

- ↓количества рецепторов на плазматической мембране
 - эндоцитоз (интернализация) Р.
- ↓аффинности рецептора к Г.

Регуляция чувствительности клеток-мишеней

Повышающая
регуляция
(сенситизация)

Receptor



(a)

низкая
плотность
рецепторов -
слабый ответ

повышение
плотности
рецепторов -
повышение
чувствительности

усиление
ответа

Понижающая
регуляция
(десенситизация)



(b)

высокая
плотность
рецепторов -

понижение
плотности
рецепторов -
понижение

ослабление
ответа

Свойства гормонов (по R.D.Dudek, 2008)

свойства	пепт.-е Г.	стероиды	амины	T3-T4
отр.обр. связь	да	да	да	да
накопление Г.	1 день	минимально	неск. дней	неск. недель
механизм секреции	экзоцитоз Везикул	диффузия	экзоцитоз Везикул	Протеолиз тиреоглобулин а
связь с белком	редко	да	нет	нет
длит. жизни в плазме	минуты	часы	секунды	дни
действие	мин. – часы	часы – дни	секунды и <	дни
рецепторы	мембран- ные	цитоплазм. или ядерные	мембран- ные	ядерные
механизм рецепторного действия	Втор. месс., ПК, Г. не	Р-г комплексы, транскрипция	Втор.месс., измен.МП, Г. не	Р-г комплексы в клетке - транскрипция

5. РЕГУЛЯЦІЯ УРОВНЯ ГОРМОНОВ

Межгормональные взаимодействия

1. Синергические эффекты (ФСГ и тестостерон) – совместный эффект
2. Пермиссивный (разрешающий) эффект (облегчение эффекта другого гормона) – эстрогена – прогестерон
3. Антагонистические эффекты (инсулин-глюкагон)

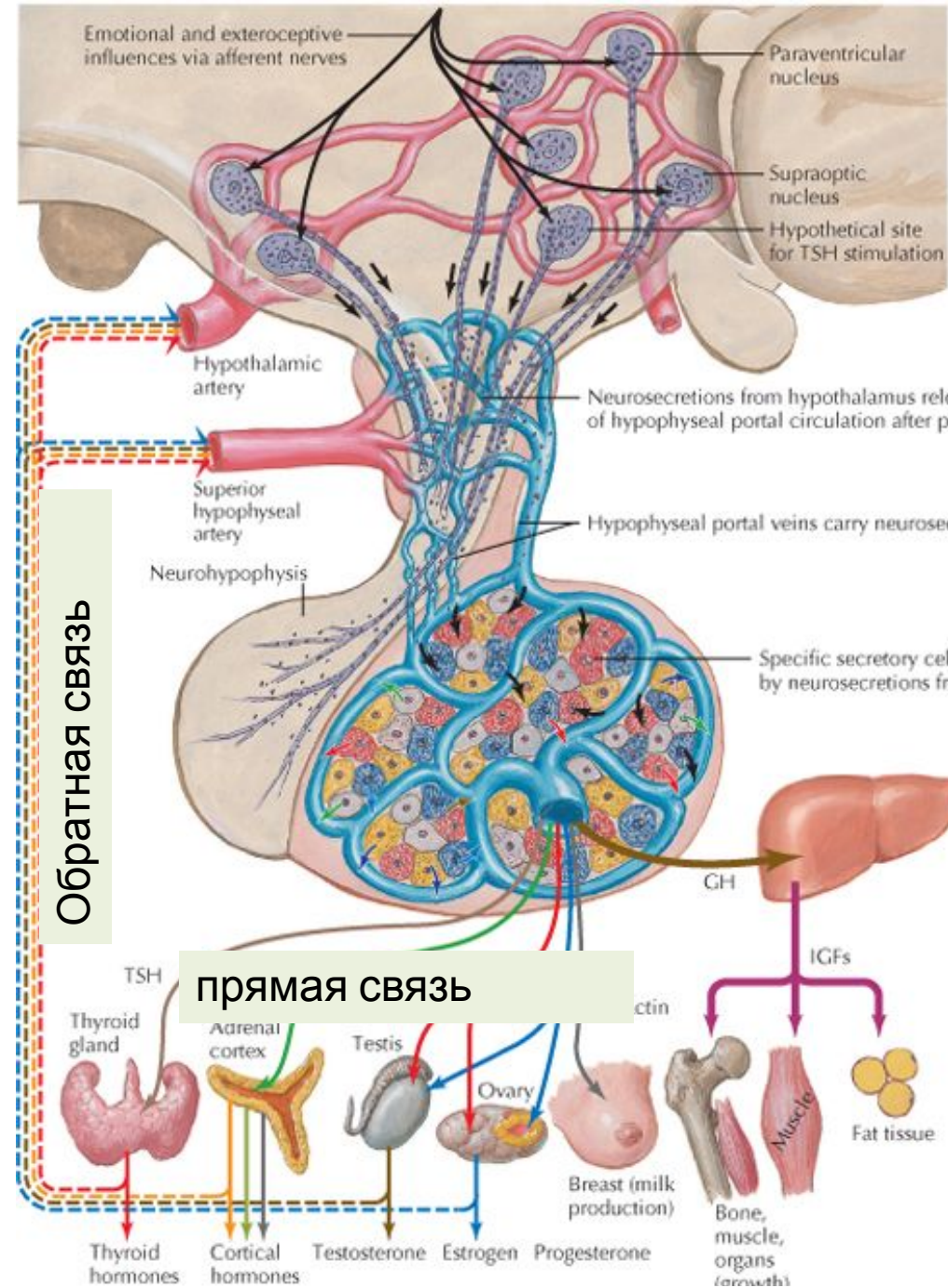
Типы регуляции гормональной секреции

1. По механизму обратной связи
2. Нейрональный контроль
3. Хронотропный контроль

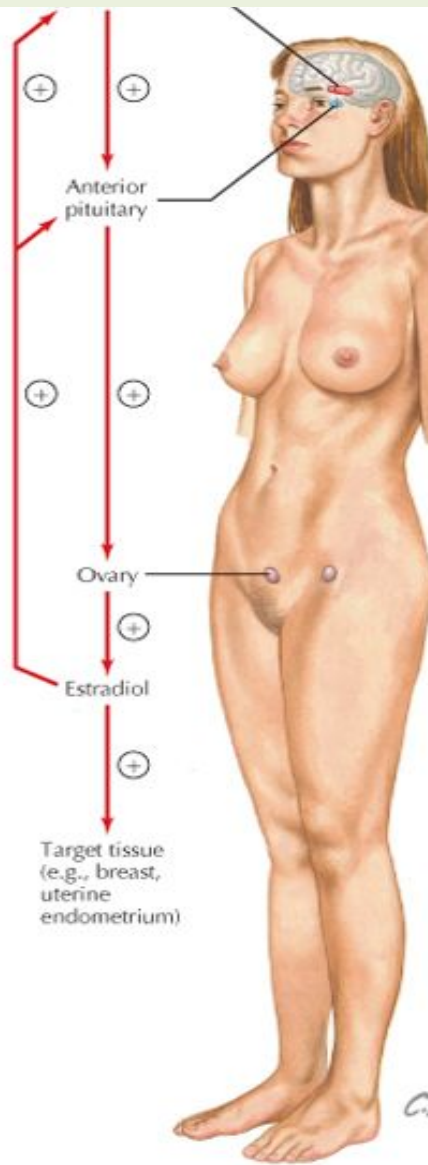
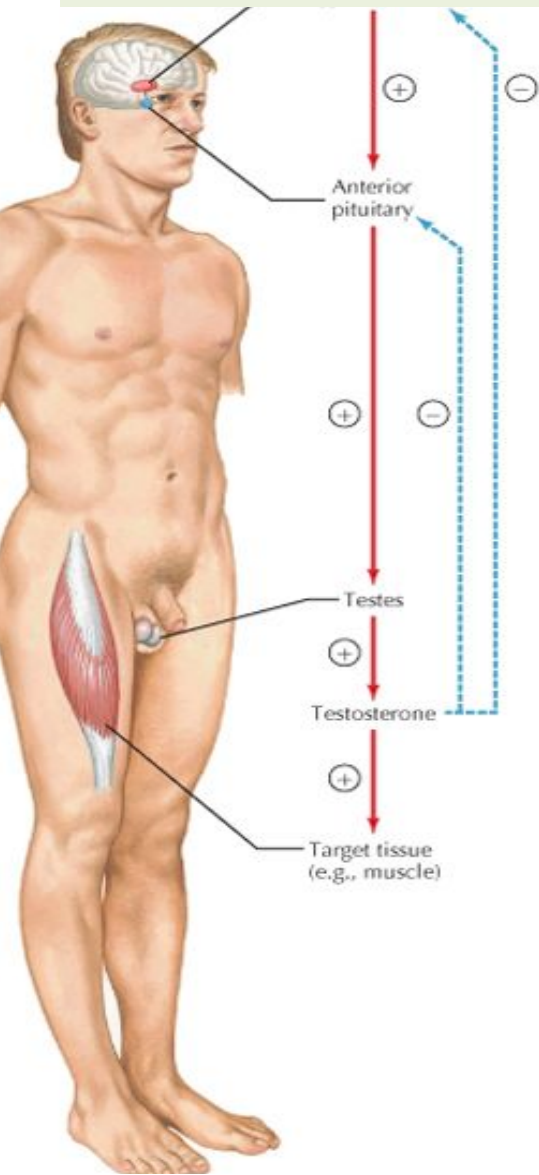
Регуляция секреции гормонов:

1. **Контроль по механизму обратной связи:** гормон-гормон, субстрат-гормон, минерал-гормон

- отрицательная обратная связь (наиболее частая) – направлена на снижение секреции,
- положительная обратная связь



отр. обратная связь полож. обратная связь



Положительная обратная связь

Напр., во время поздней фолликулярной и овуляторной фазы менструального цикла высокие уровни эстрадиола вызывают выделение гипоталамического гормона и тропных гормонов, результат – выброс гипофизарных гормонов, в середине цикла.

Регуляция секреции гормонов:

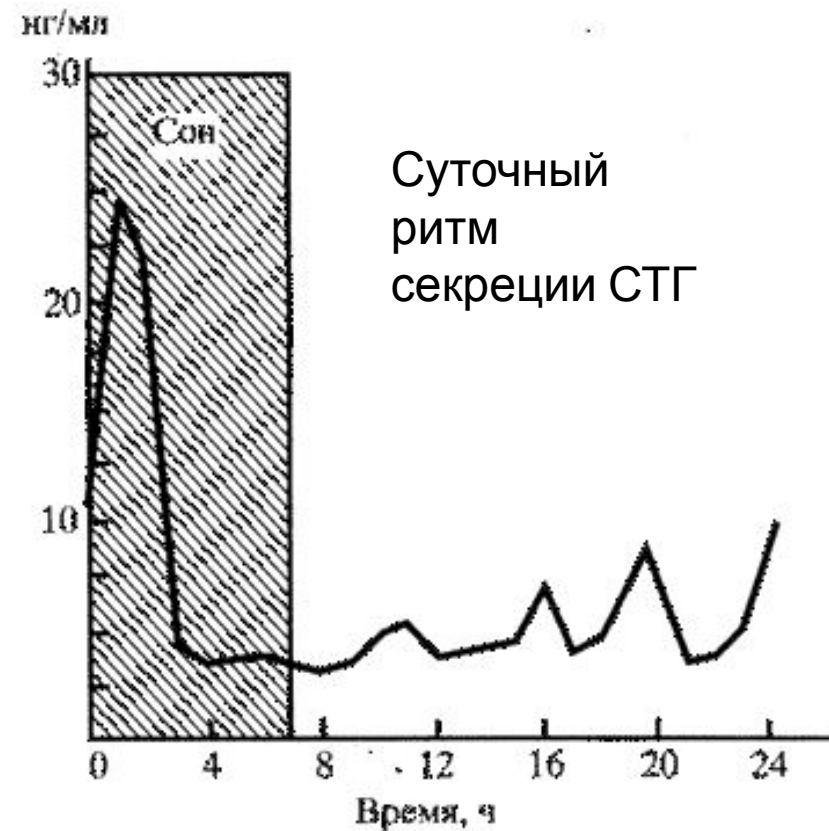
2. **Нейрональный контроль** секреции гормонов

– при участии нейронов, синтезирующих соответствующие медиаторы:

- адренергический,
- холинергический,
- допаминергический,
- серотонинергический,
- эндорфинергический,
- ГАМК-ергический.

3. Хронотропный контроль (изменение секреции во времени):

- осцилляторный,
- пульсаторный (0,5 – 2-часовой период),
- суточный, сон-бодрствование ритмы,
- менструальные ритмы,
- сезонные ритмы, ритмы



**6. ДИФФУЗНАЯ
ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА.
ТКАНЕВЫЕ ГОРМОНЫ**

- **Диффузная эндокринная система** — отдел эндокринной системы, представленный рассеянными в различных органах эндокринными клетками, продуцирующими агландулярные гормоны (пептиды, за исключением кальцитриола).

Деление сигнальных веществ по месту синтеза - лишь попытка их систематизации:

- напр.,
 - почти все пептидные Г. могут синтезироваться не только в периферических тканях, но и в ЦНС, АНС и иммунными клетками;
 - яичко, надпочечники, железистые клетки ЖКТ и нервные клетки АНС могут синтезировать также те пептиды, которые сначала были обнаружены в нервной системе и получили, таким образом,

Гастроэнтеропанкреатическая эндокринная система

- Во всех органах ЖКТ имеются диффузно расположенные эндокринные клетки.
- Продуцируемые сигнальные вещества:
 - Гастрин
 - Холецистокинин
 - Секретин
 - Глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП)
 - Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП)
 - Мотилин
 - Соматостатин
 - Энкефалин
 - Тахикинин
 - Грелин
 - Двенадцатиперстная кишка вырабатывает также

Предсердия сердца

- предсердный натрийуретический гормон

Почки

- Эритропоэтин
- Стероид кальцитриол
- Ренин (принадлежит к системам, активирующим гормоны)

Печень

- ангиотензиноген,
- соматомедины
 - инсулиноподобные факторы роста ИФР-1 и ИФР-2.

Нервная система

- Гипоталамус производит рилизинг- и ингибирующие гормоны
- Эпифиз из серотонина производит мелатонин.

Вилочковая железа (тимус)

- ТИМОЗИН.

Другие гормонопродуцирующие ткани и рассеянные эндокринные клетки

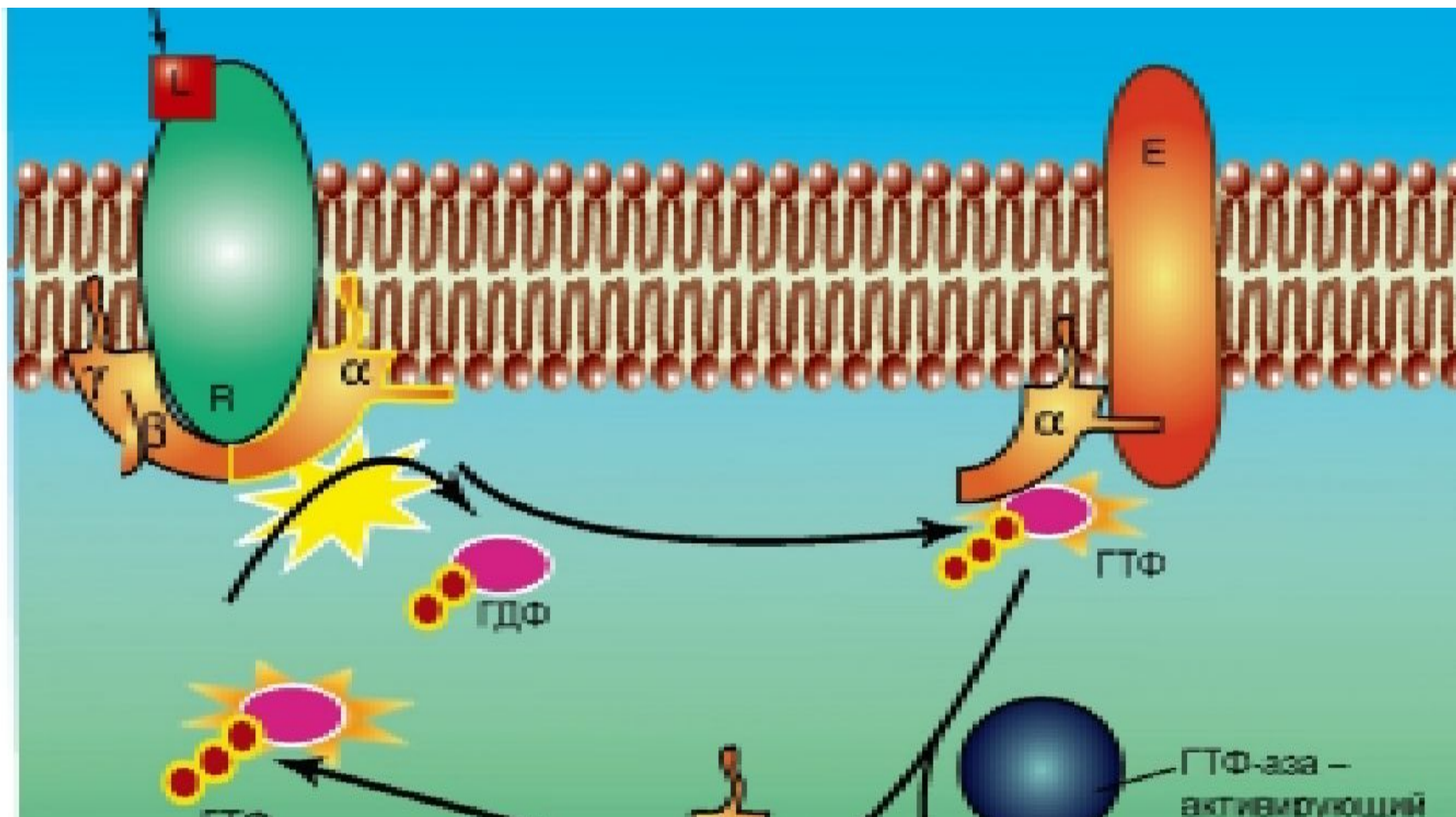
- С-клетки щитовидной железы
 - Кальцитонин
- Эпителий лёгких
 - Почти все нейропептиды
- Жировые клетки
 - Лептин
- Иммунная система
 - Гормоны вилочковой железы
 - Цитокины
- Тканевые гормоны, или медиаторы
 - Эйкозаноиды
 - Гистамин
 - Серотонин
 - Брадикинин

Схемы внутриклеточного сигналинга по А.Г.Камкину (2012)

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

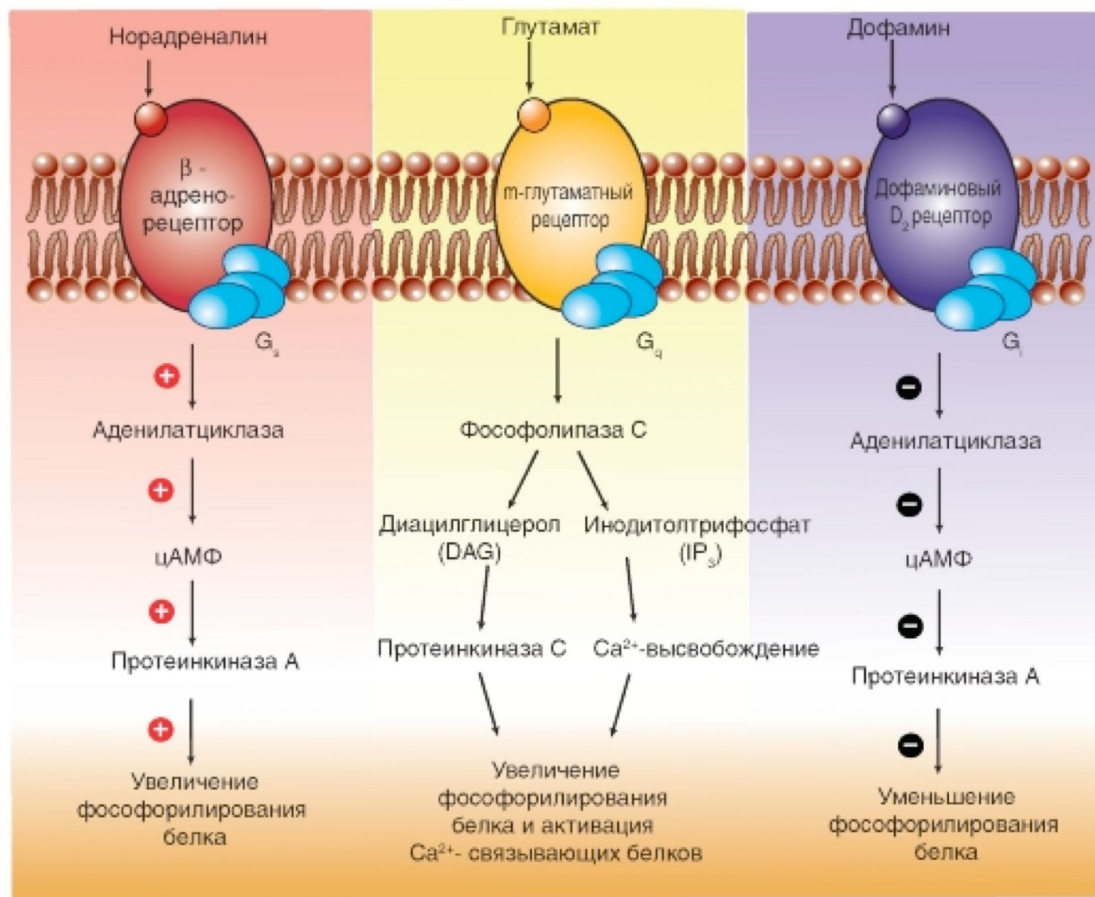
Принцип работы гетеротримерных ГТФ-связывающих белков (гетеротримерных G-белков).

Обозначения: R - рецептор, L - лиганд, E - эффекторный белок

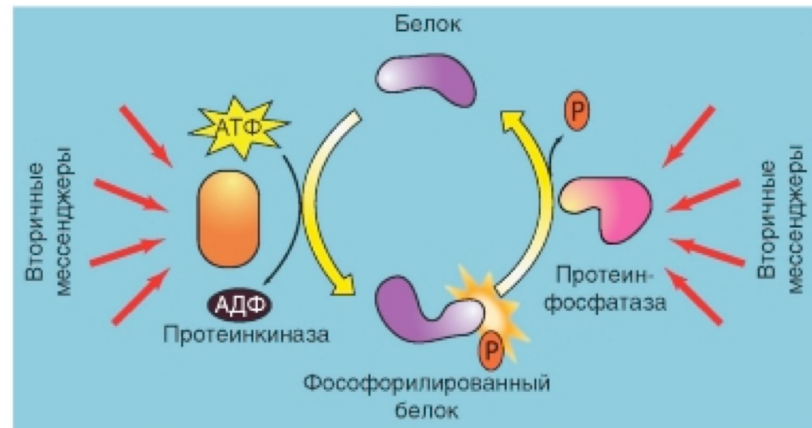


Примеры путей сигнальной трансдукции через гетеротримерные G- белки

А

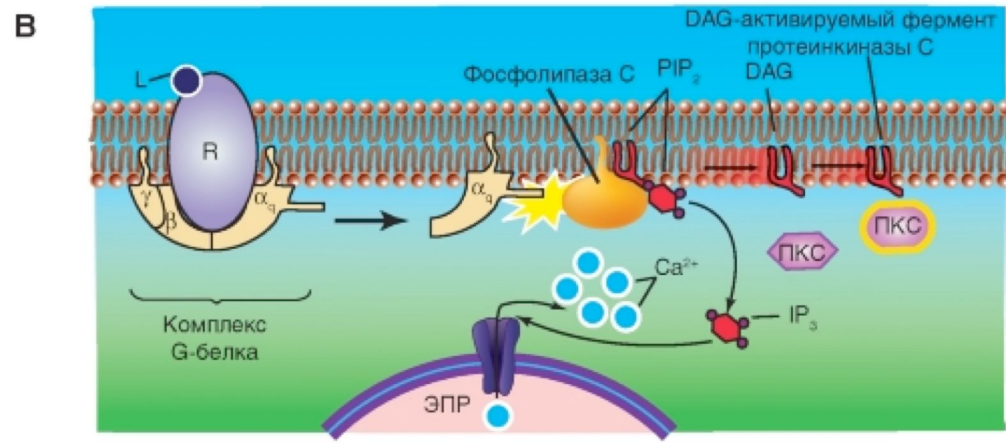
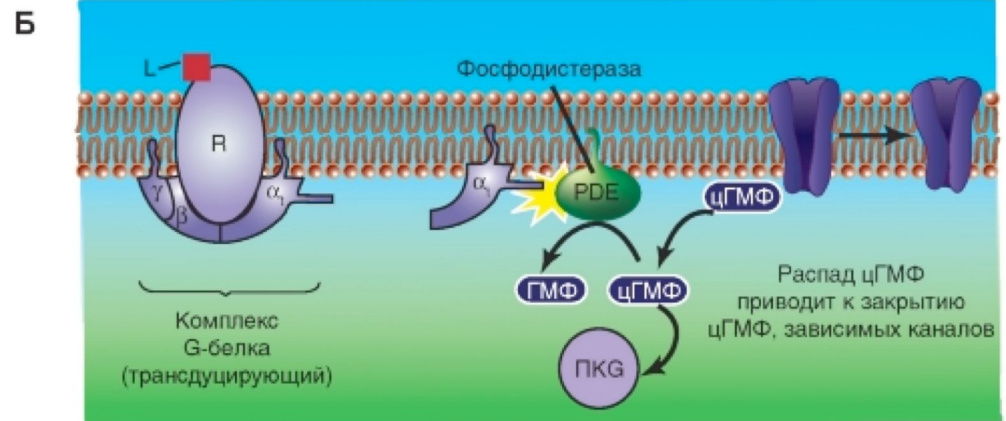
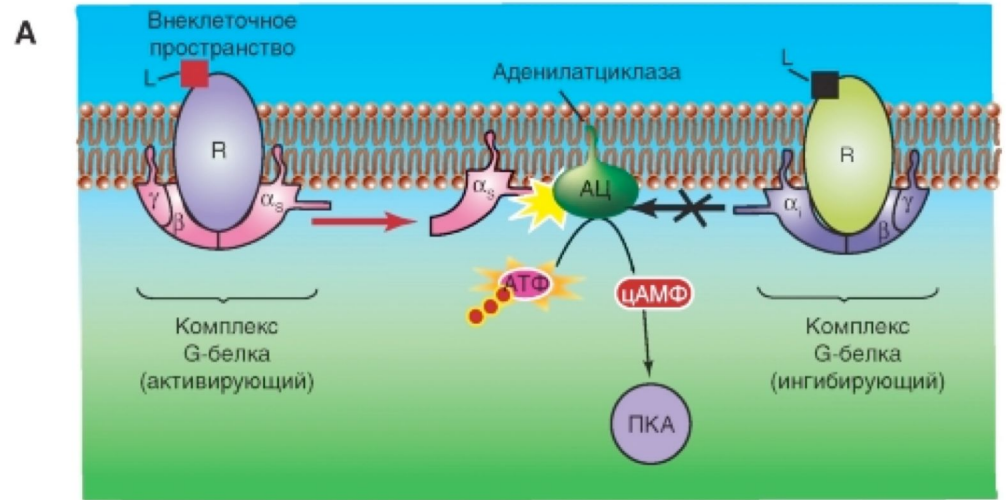


Б

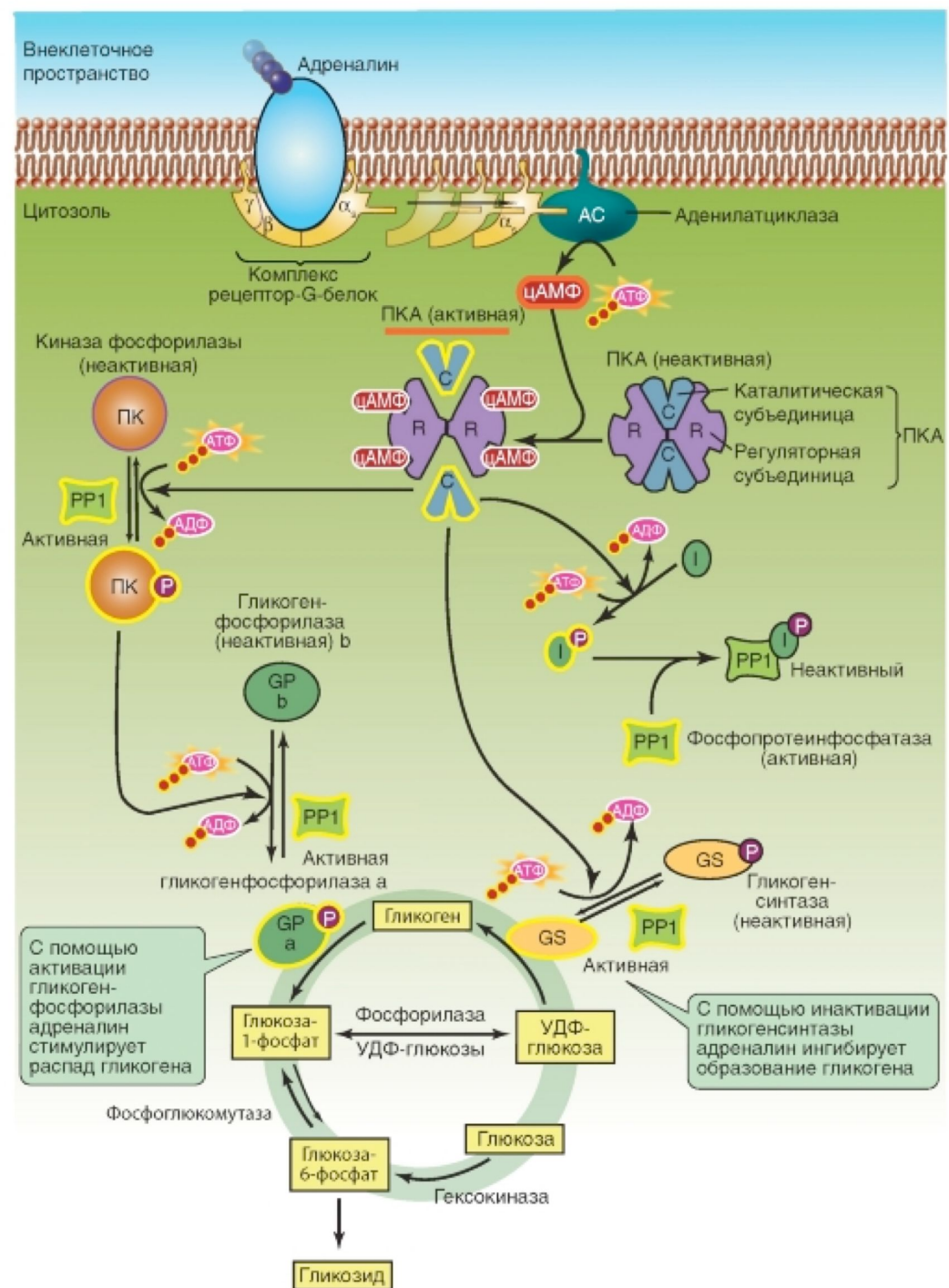


Основные принципы активации протеинкиназы А, протеинкиназы G и протеинкиназы С.

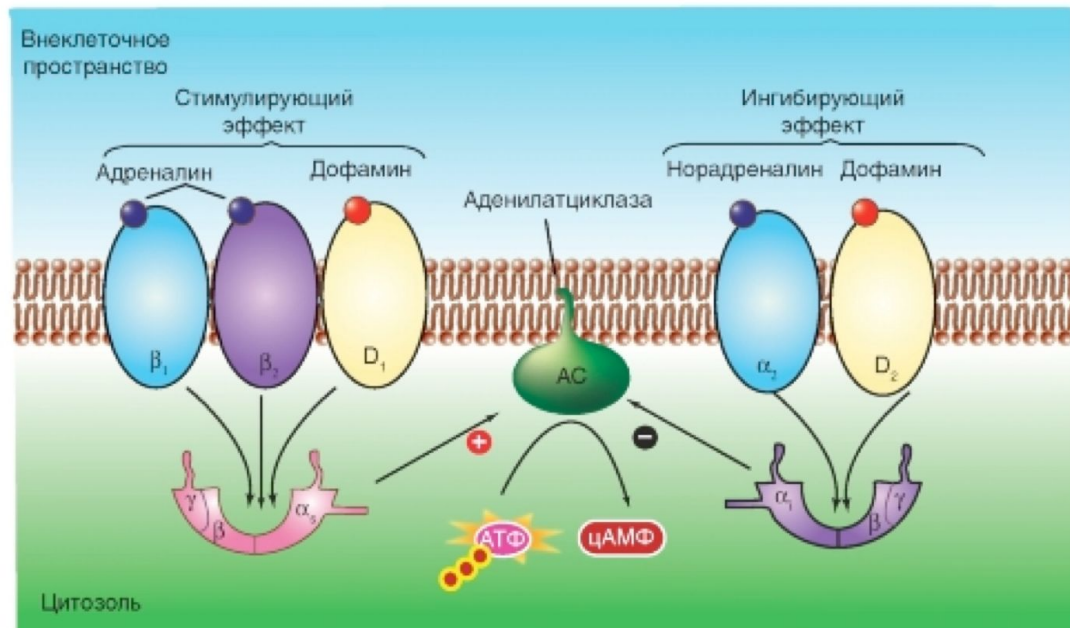
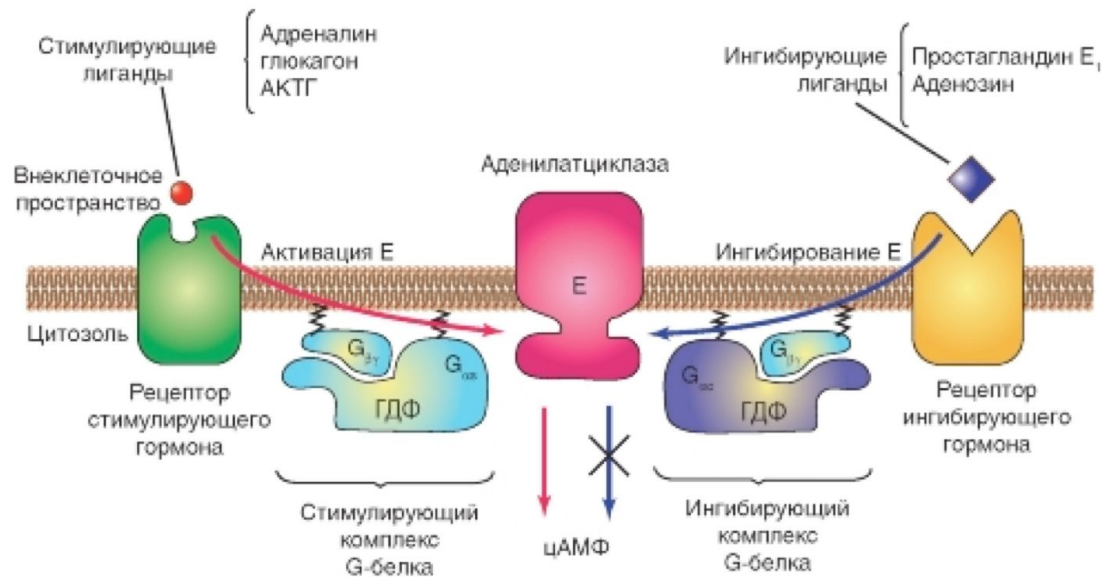
Обозначения: R - рецептор
L - лиганд



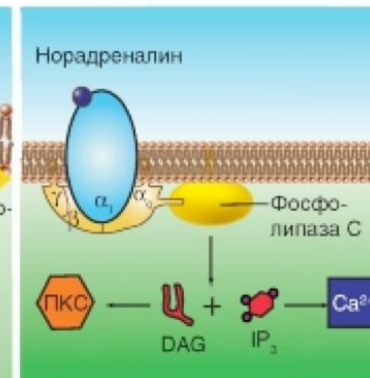
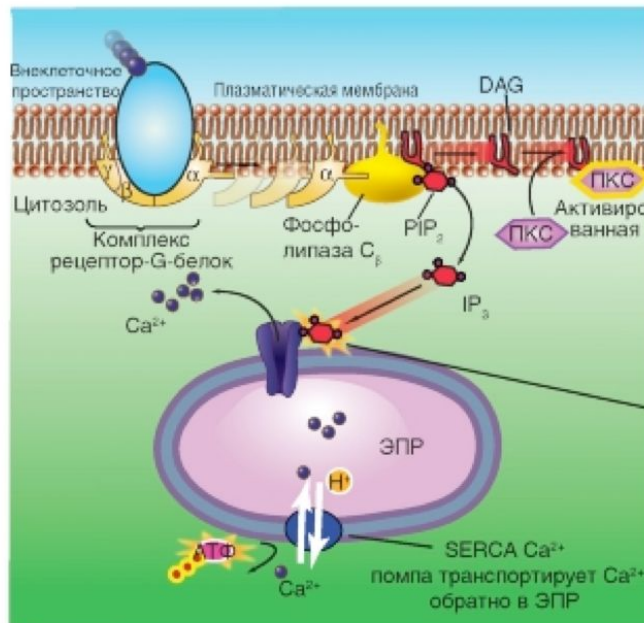
цАМФ-зависимая протеинкиназа А и мишени.



Индукцированная лигандами (гормонами) активация и ингибирование аденилатциклазы.
А - принципиальный механизм.
Б - механизм применительно к конкретным гормонам

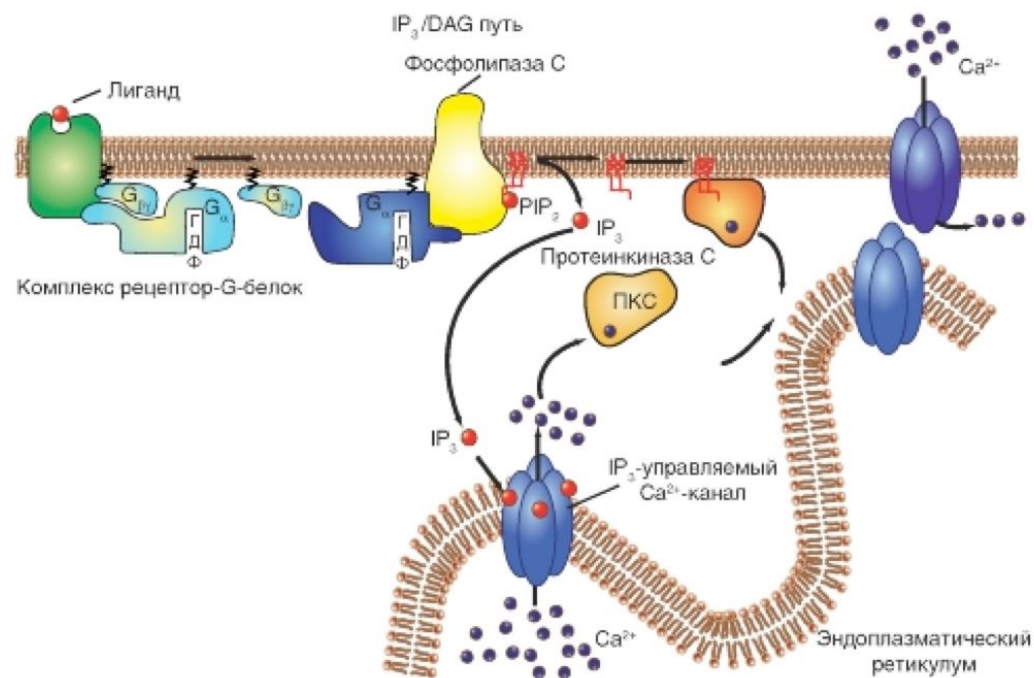


Сигнальные пути диацилглицерол / инозитол-1,4,5- трифосфат



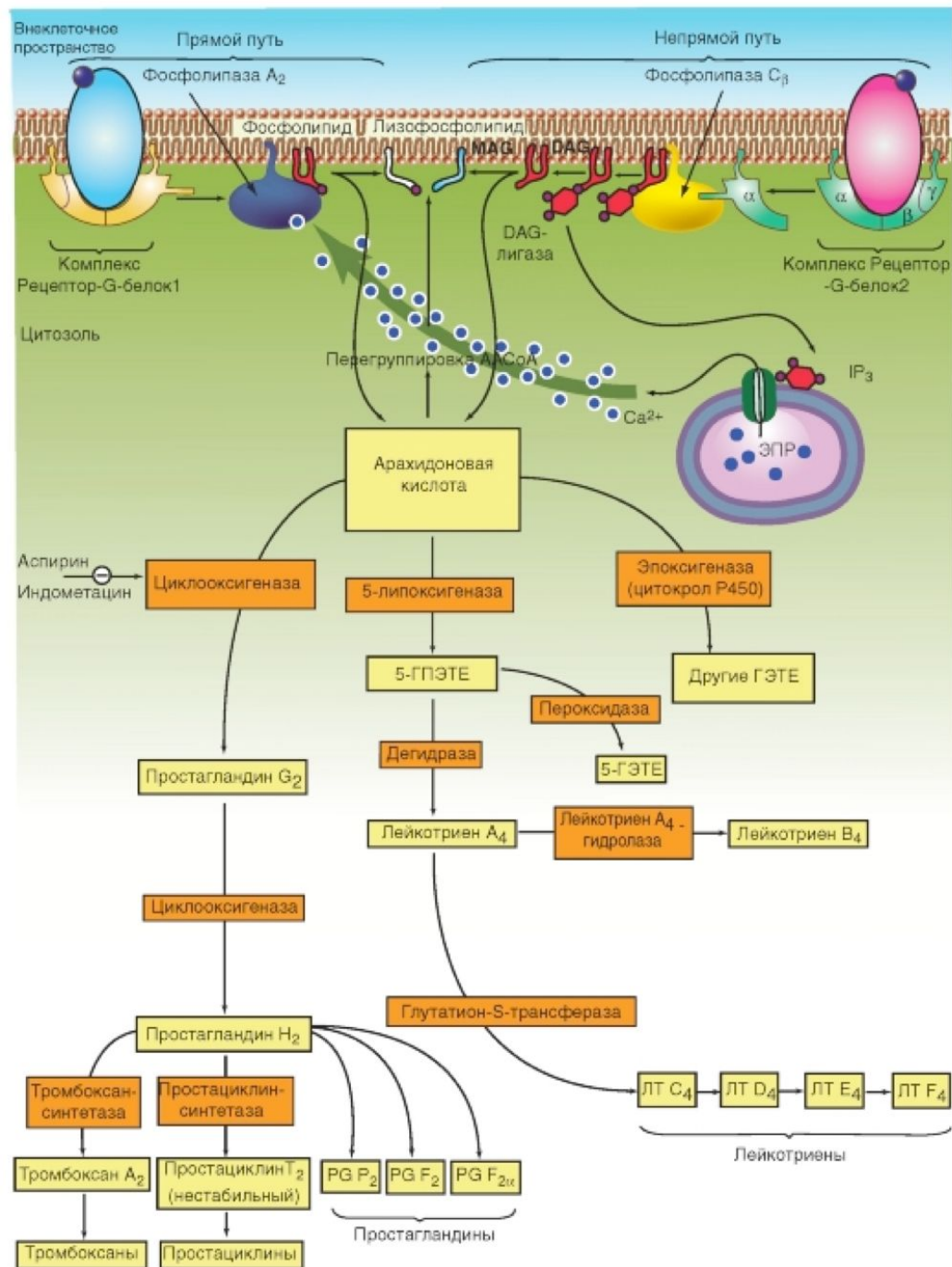
IP₃ взаимодействует с рецептором в мембране ЭПР, который позволяет выходить Ca²⁺ в цитозоль

Депозит-управляемый Ca²⁺ канал



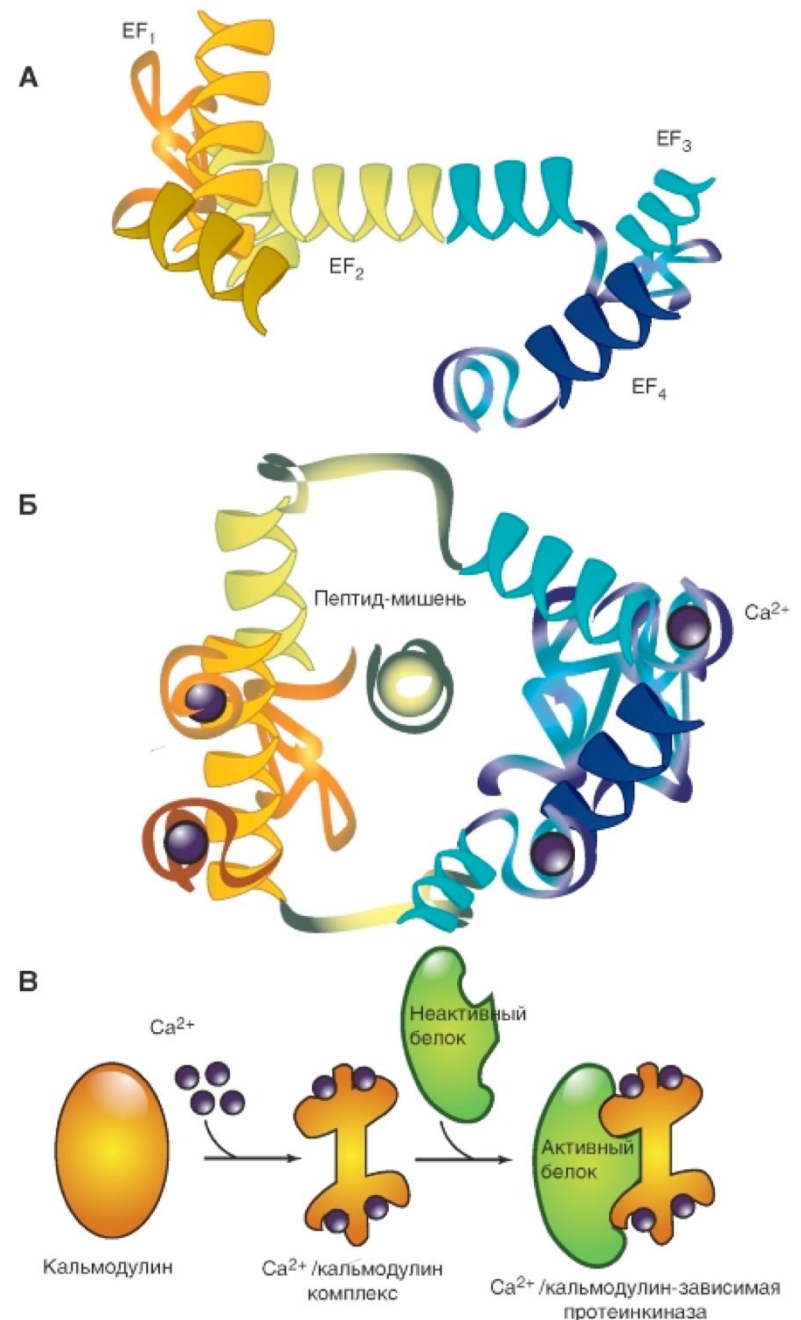
арахидоновой кислоты.

Обозначения: ПГ - простагландин, ЛГ - лейкотриен, ГПЭТЕ - гидропероксиэйкозатетраеноат, ГЭТЕ - гидроксиэйкозатетраеноат, ЭПР - эндоплазматический ретикулум

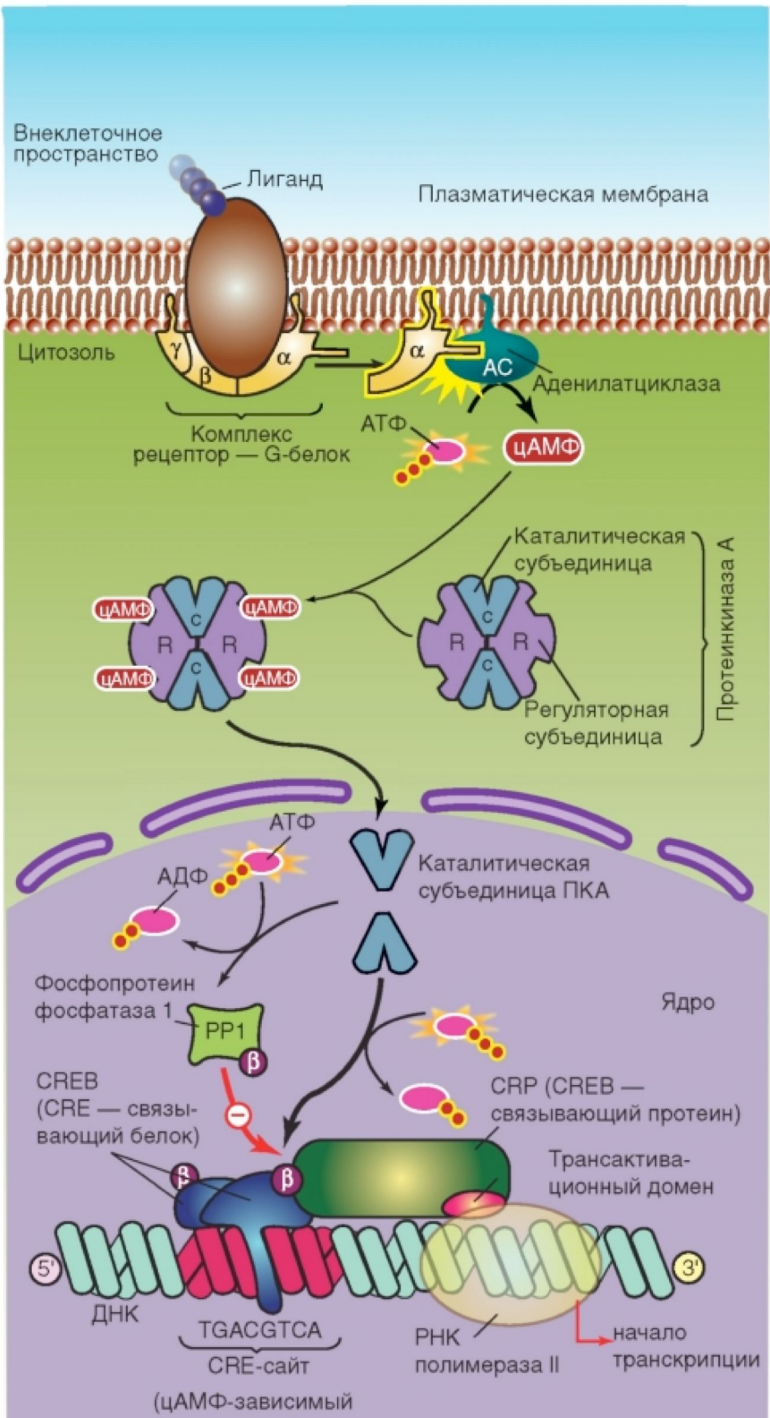


Кальмодулин.

А - кальмодулин без кальция. Б - связывание кальция с кальмодулином и пептидной мишенью. В - схема связывания.
Обозначения: EF - Ca^{2+} -связывающие домены кальмодулина



Регуляция генной транскрипции с помощью CREB (*cAMP response element binding protein*) через увеличение уровня циклического аденозинмонофосфата



Принцип работы мономерных ГТФ-связывающих белков (мономерных G-белков).

Обозначения: R - рецептор, L - лиганд

