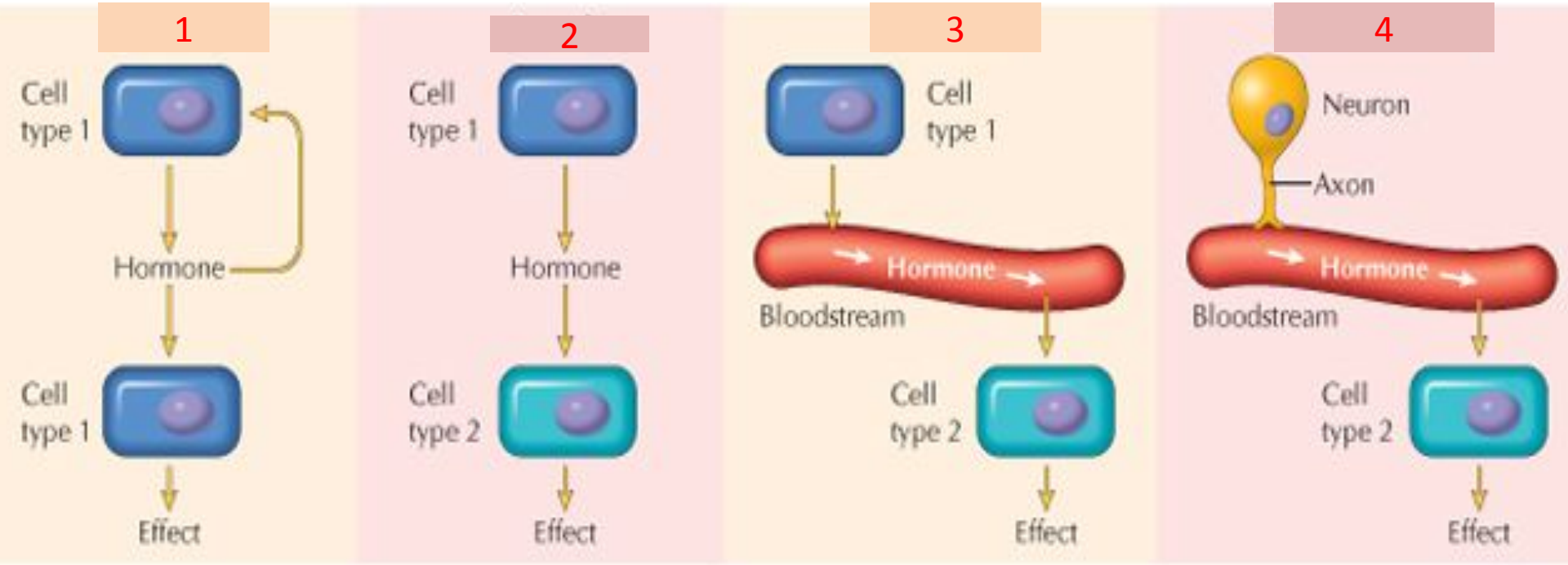
Введение в физиологию эндокринной системы

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**

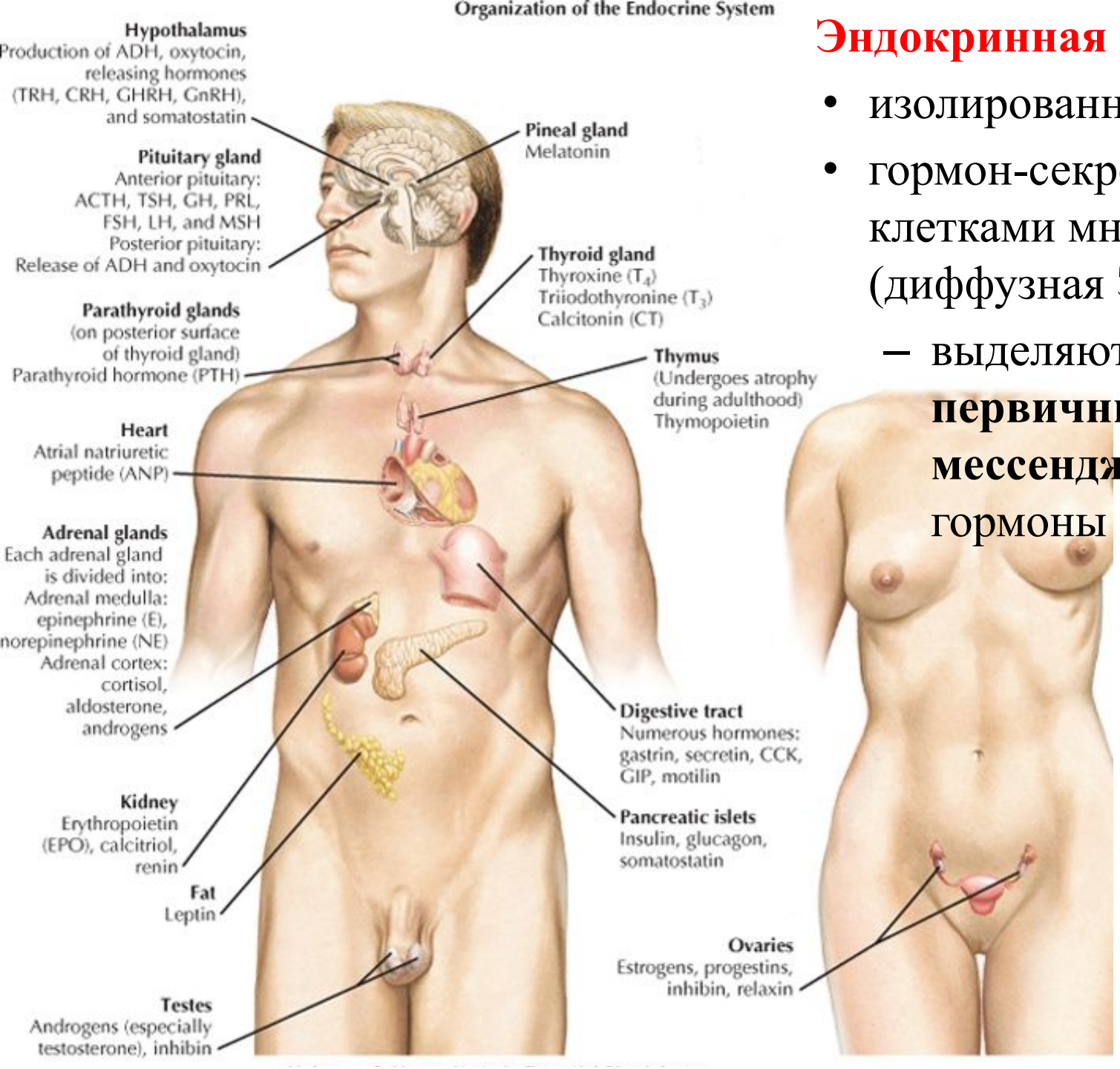


Примеры механизмов гуморальной регуляции – регуляции функций биологически активными веществами через жидкие среды

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 ткнаях 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 (кальцтриол),
- **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 (кальцидиол), 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 межлеточное пространство и путем местной диффузии (паракрины, аутокрины) 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

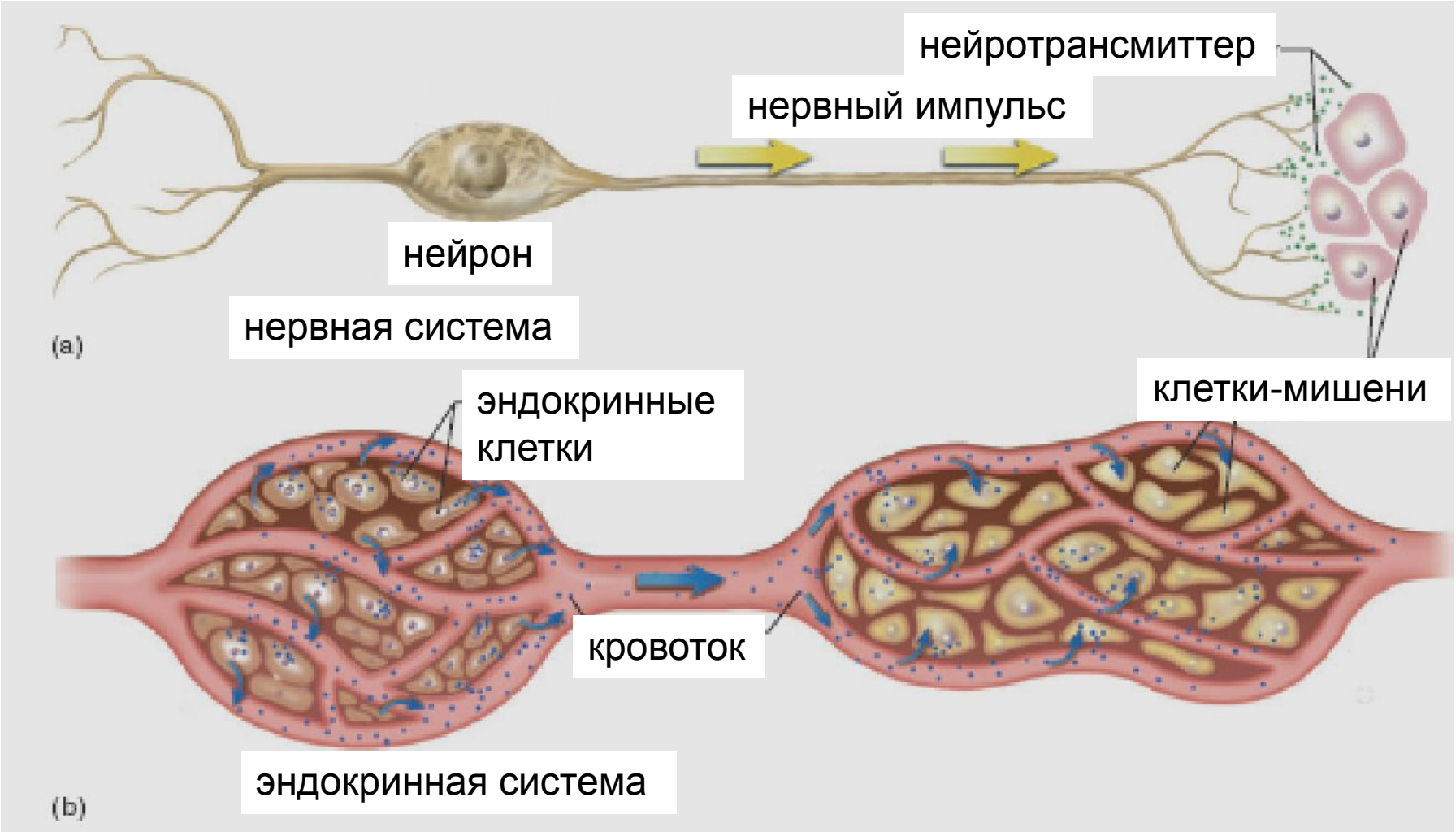
ИС регулируется рядом гормонов (напр., АКТГ)

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, кальцтриол, минерало- и глюкокортикоиды, эстрогены, андрогены, прогестерон

2. **Производные белков**

– **олигопепти**ды (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**

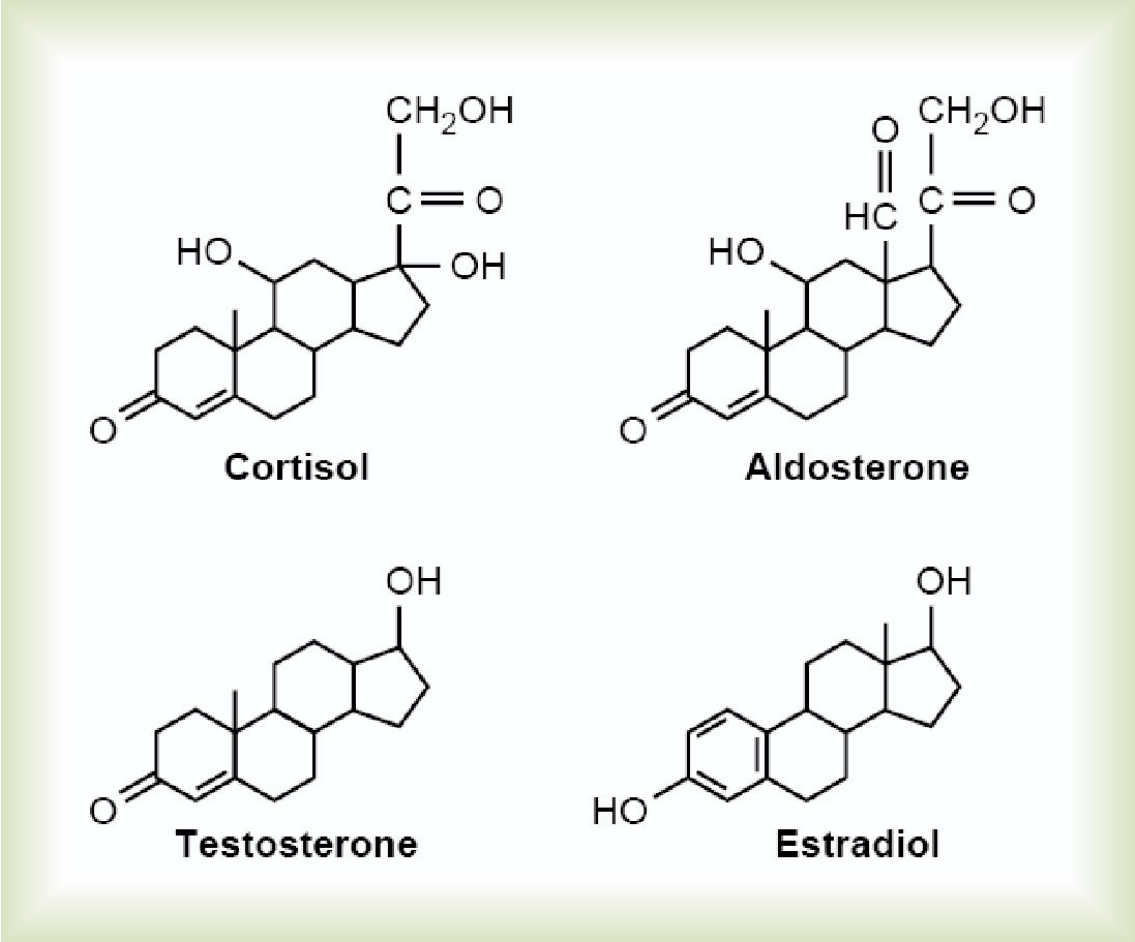
– **производные тирозина**:допамин, А, НА, Т3 и Т4

1. **производные триптофана** – серотонин, мелатонин
2. **производные гистидина** - гистамин

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

- производные холестерола
  - 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 циклогексиловых кольца и
- одно циклопенталовое кольцо

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

- синтезируются из прегормонов и препрогормонов
  - 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 ЖКТр

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 – Т3, Т4
- тиреоидные гормоны, имея большое время полувыведения (до 24 часов) могут регулироваться перорально (для КА – из-за короткого времени полувыведения это мало эфективно).
- катехоламины – не проникают через мембраны,
  - имеют
    - внутриклеточные рецепторы (тироидные 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

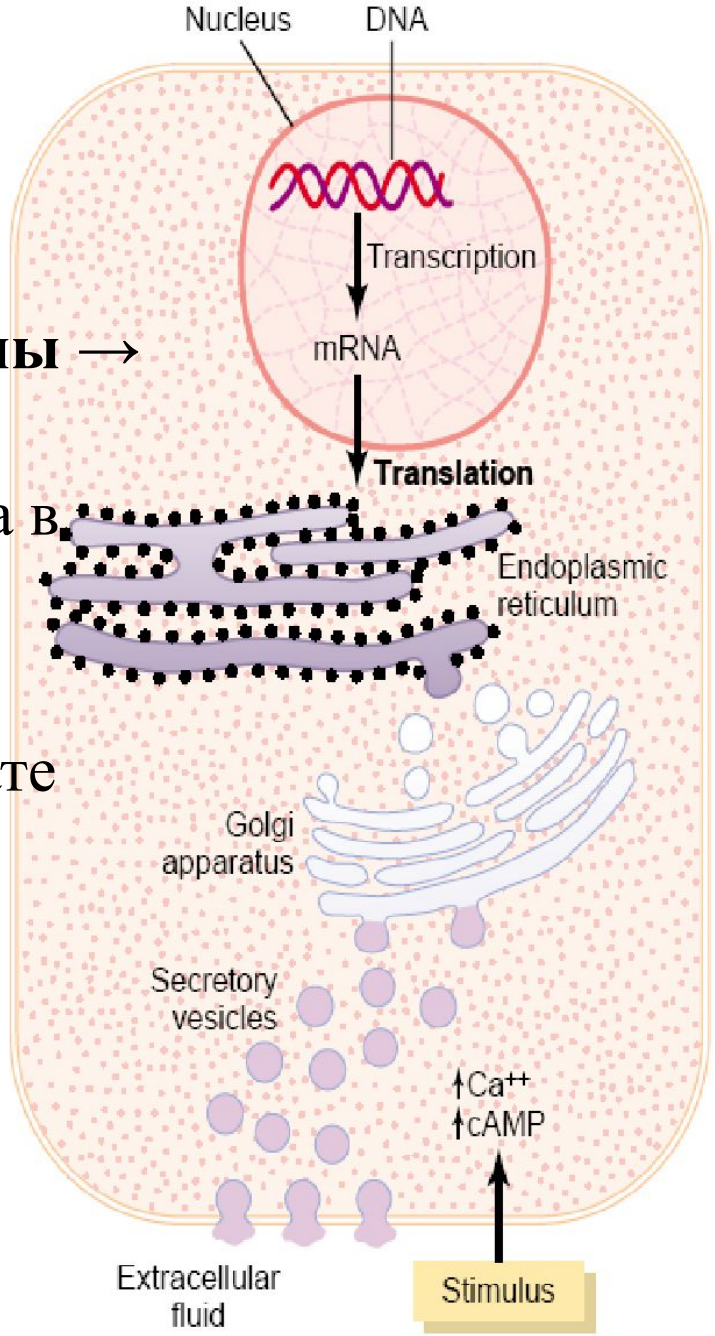
Синтез и секреция пептидов

Синтез

- Рибососмы и ЭР
  - неактивные **препогормоны** → **прогормоны**
- комплекс Гольджи - упаковка в везикулы и транспорт Г.

Секреция

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



Синтез

Упаковка

Накопление

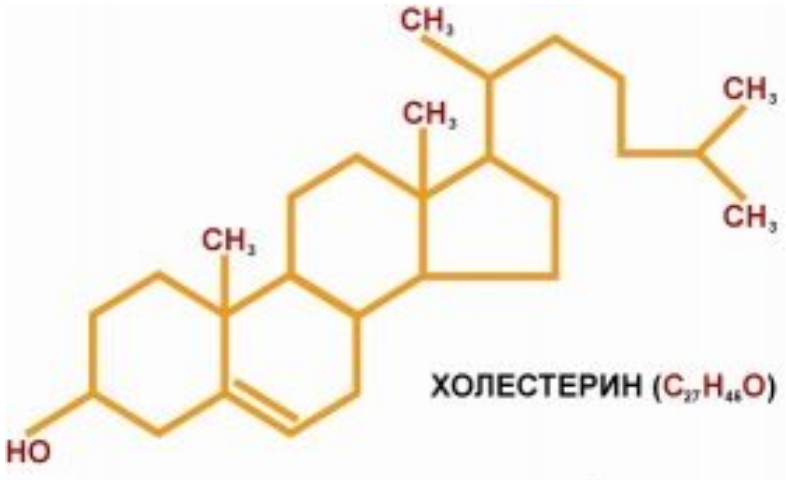
Секреция

Синтез стероидов (стероидогенез)

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

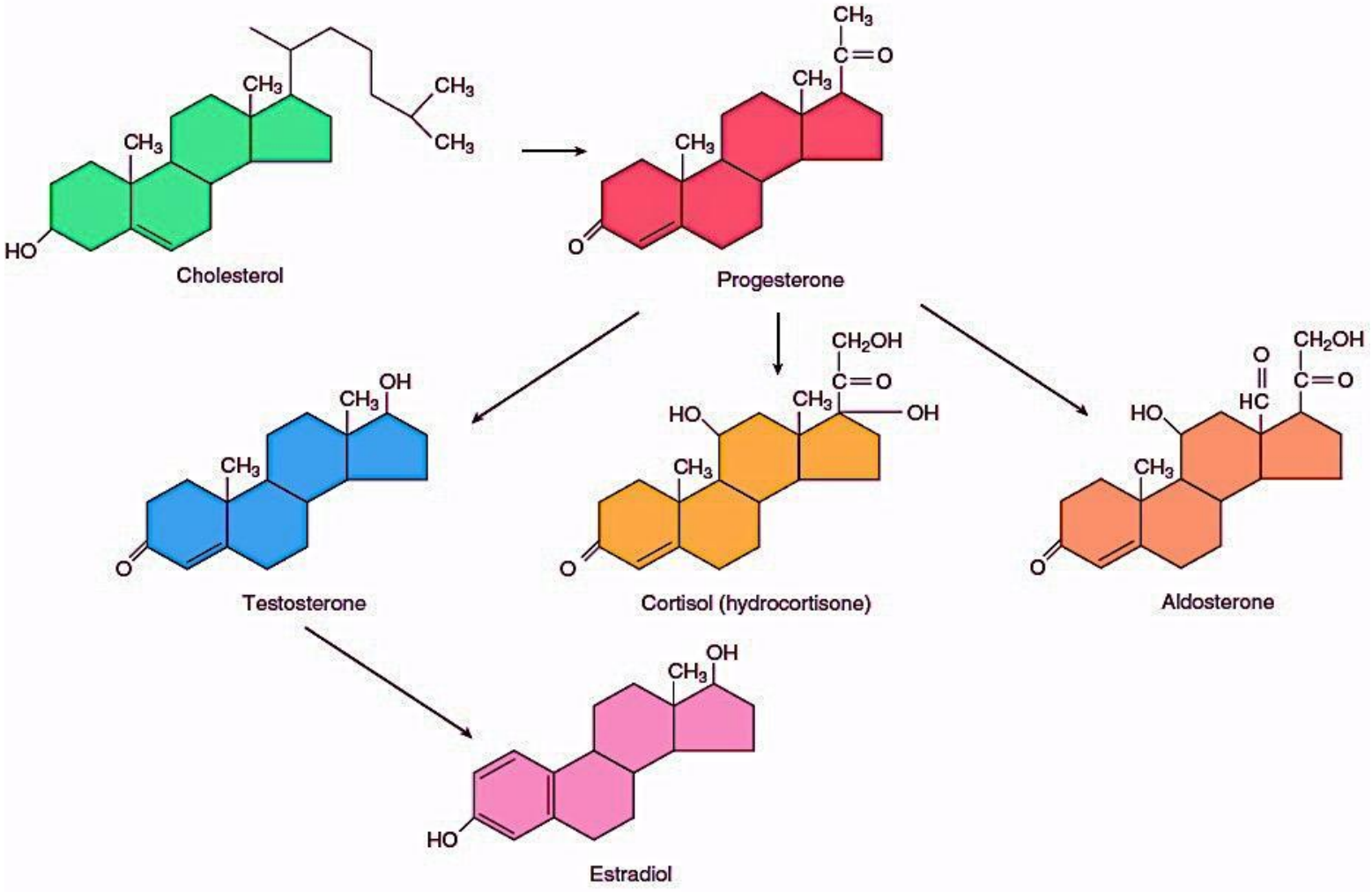
Содержит
- три циклогексиловых и
- одно циклопентиловое

кольцо

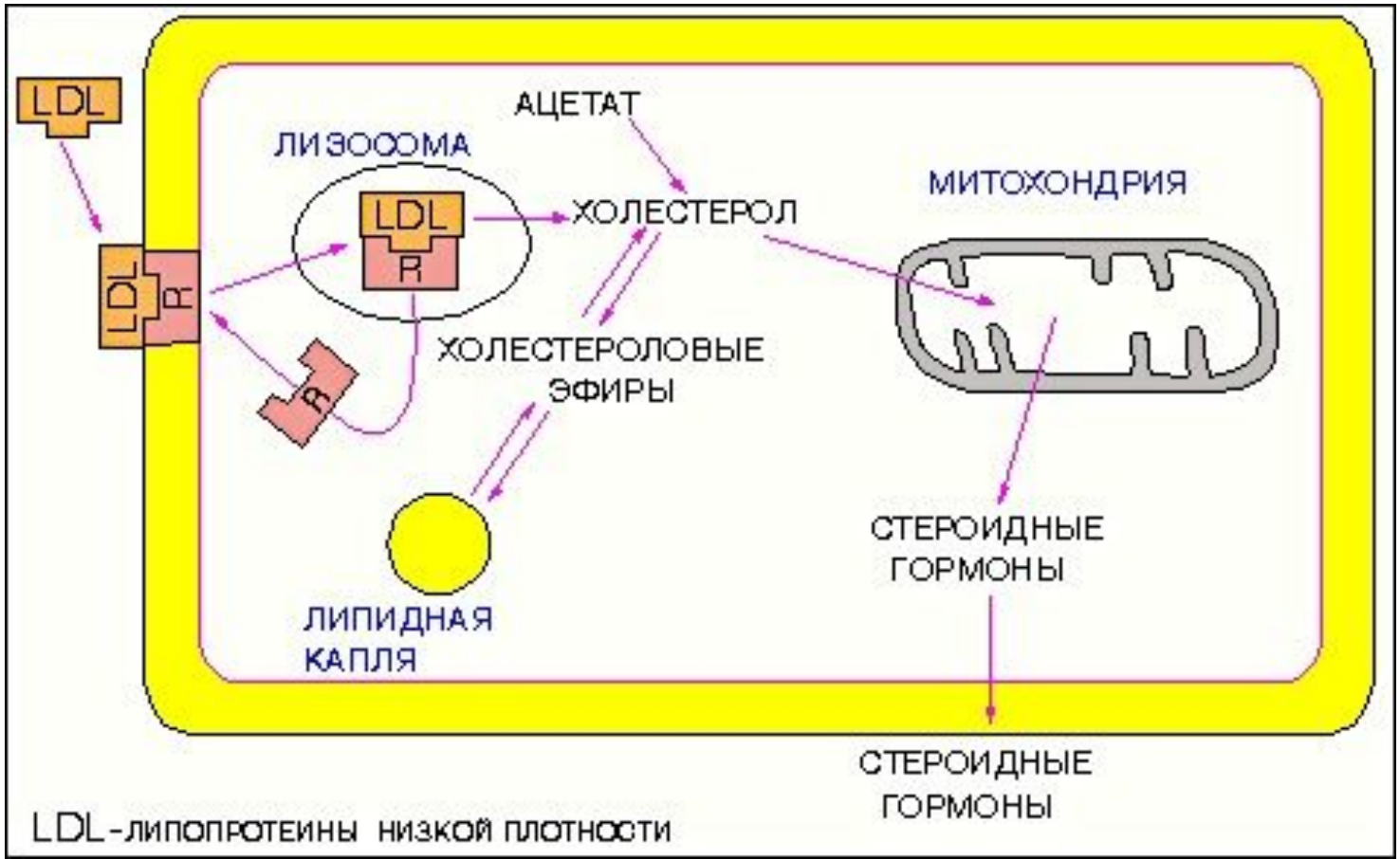


- конечные продукты стероидогенеза различаются по функциональным группам, прикрепленным к четырем кольцам

- **Конверсия** холестерола 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
  - эстерифицированный холестерол в виде липидных капель, служащих **прогормонами**.
- **Секреция**
  - стероиды выделяются в кровоток путем **простой диффузии**



Синтез и секреция катехоламинов (КА) и тиреоидных гормонов

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

- **Тироидные гормоны**
  - **синтез** из двух иодированных остатков **тирозина** в тироидных 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

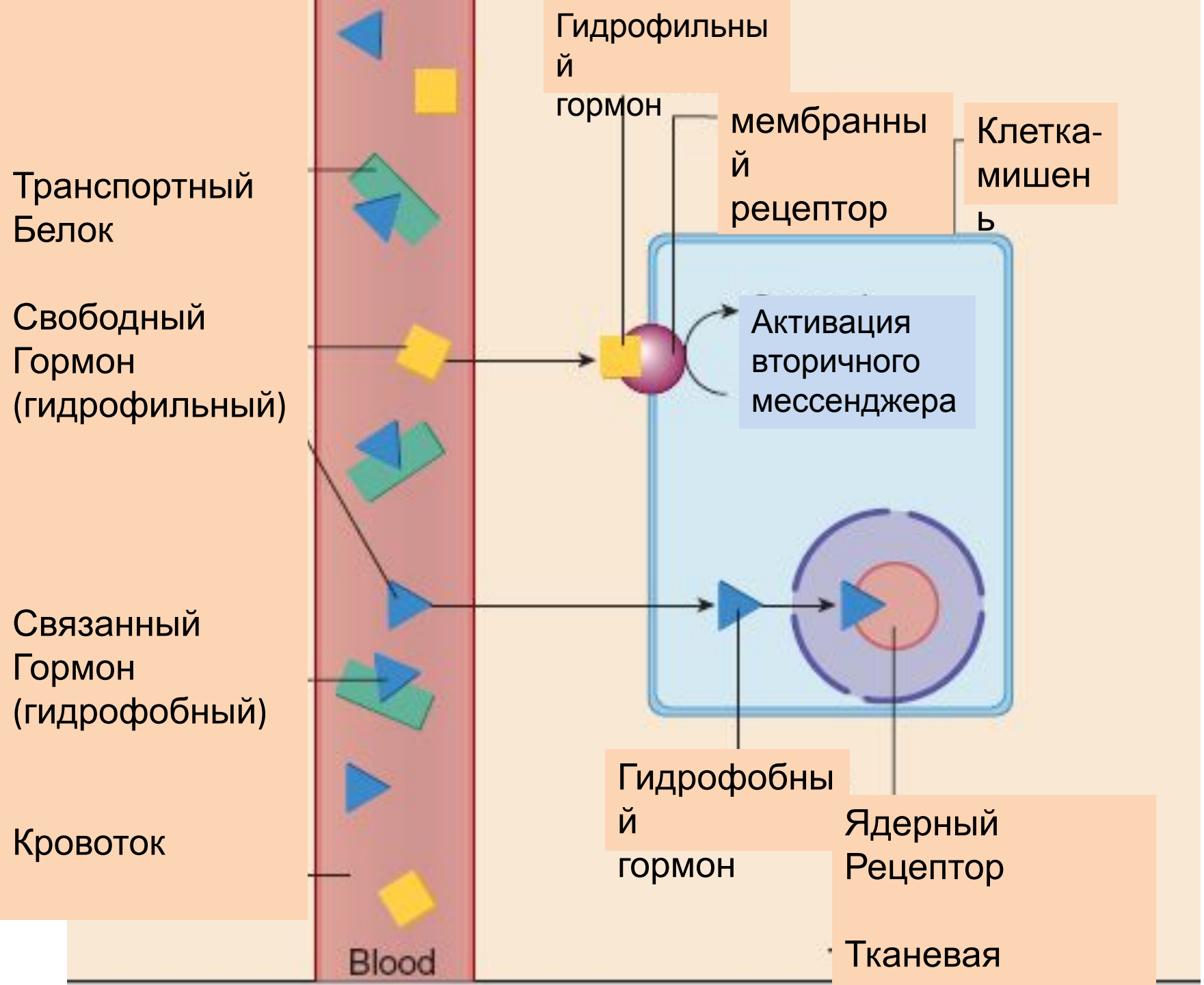
2) в связанной** с белками форме
   – стероидные и тиреоидные гормоны:
     - ↓уровня свободного гормона - ↑высвобождения гормона из связанной с белком формы

*свободная форма – биологически активная форма

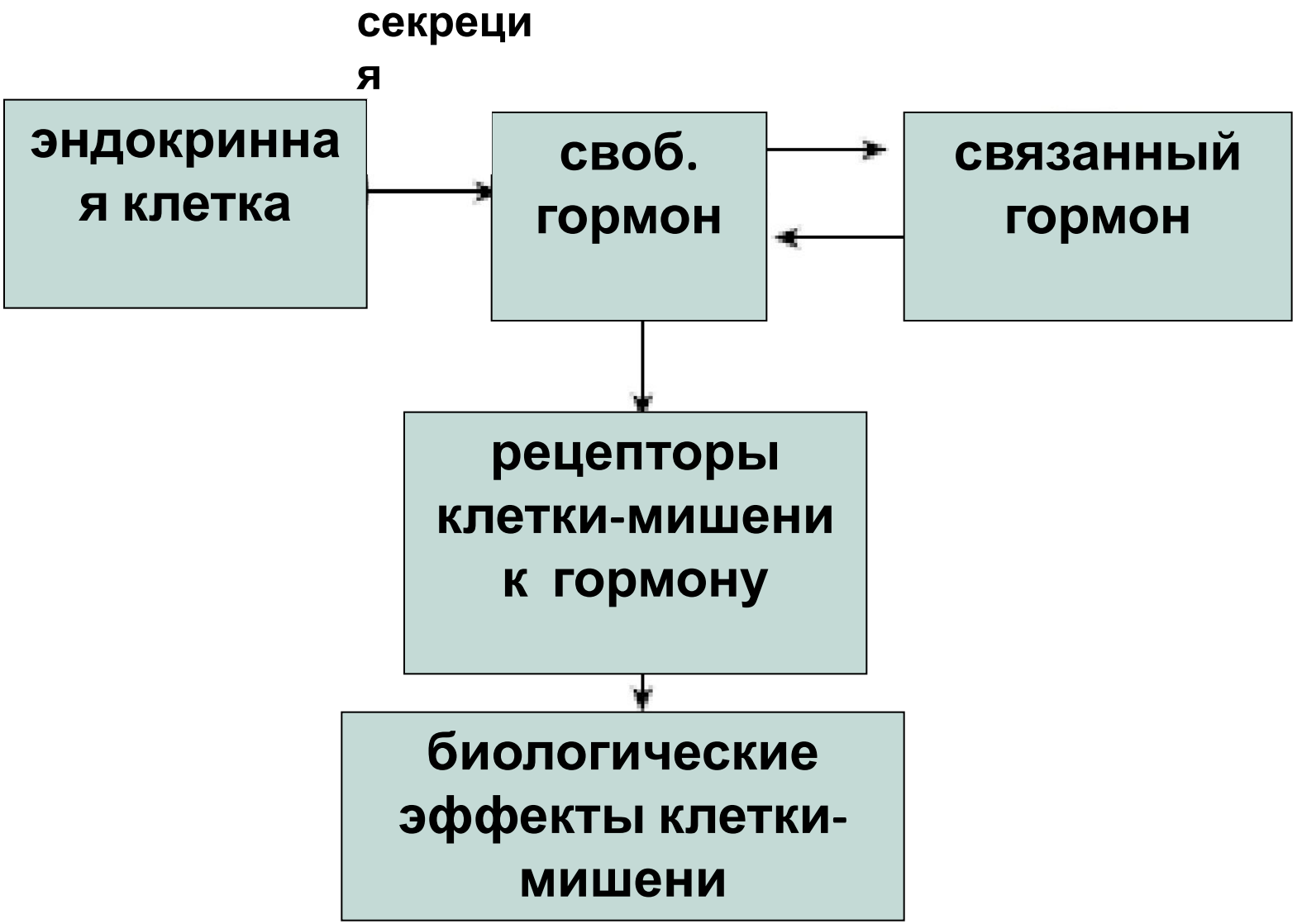
**связанные гормоны – это

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
Тканевая
Blood

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,

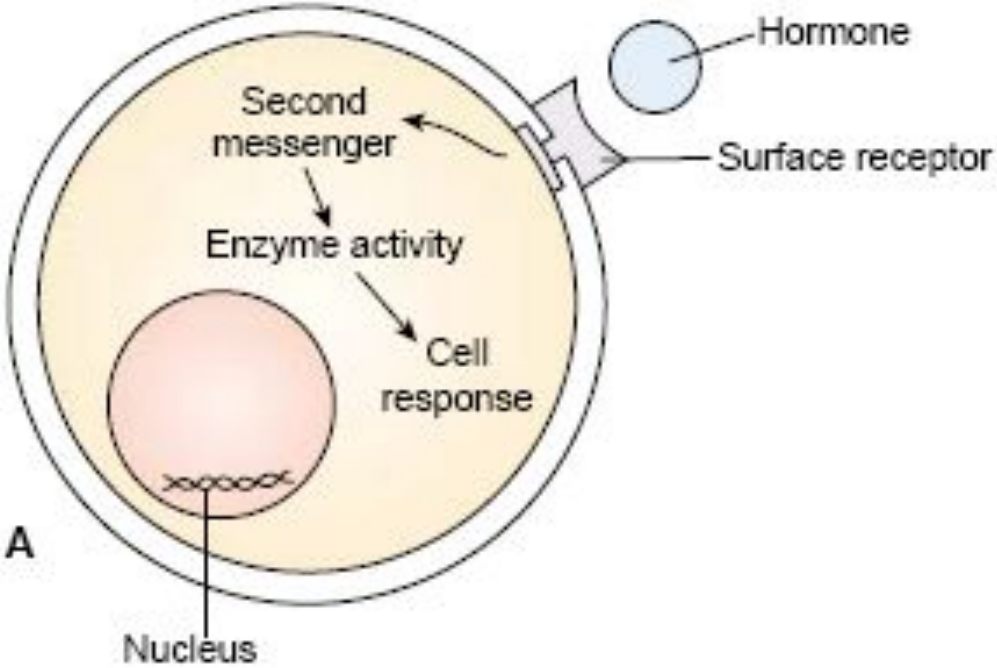
– стимуляция транскрипции молекулярных комплексов,

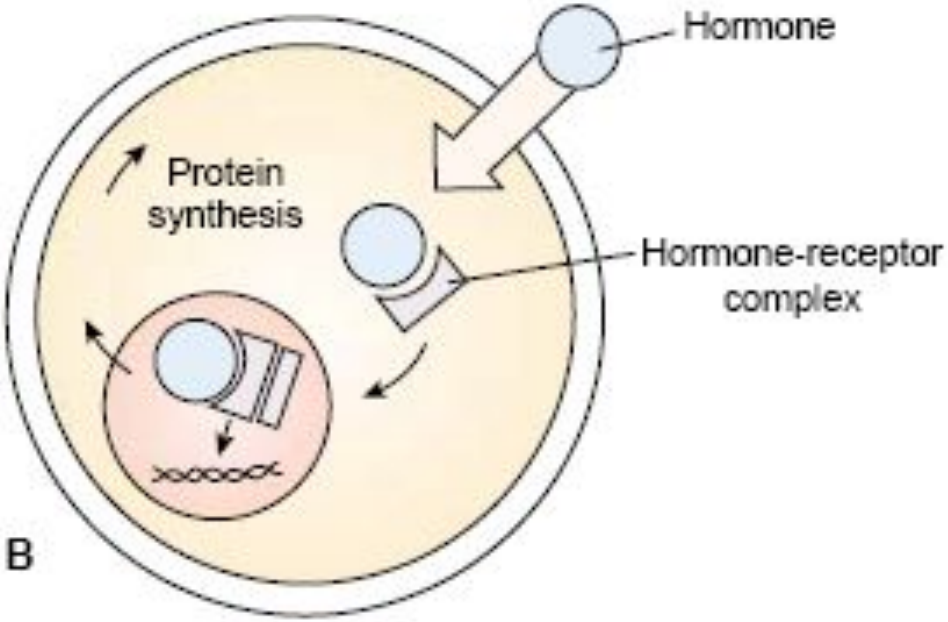
– активация внутриклеточных протеинкиназ (ПК)

*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



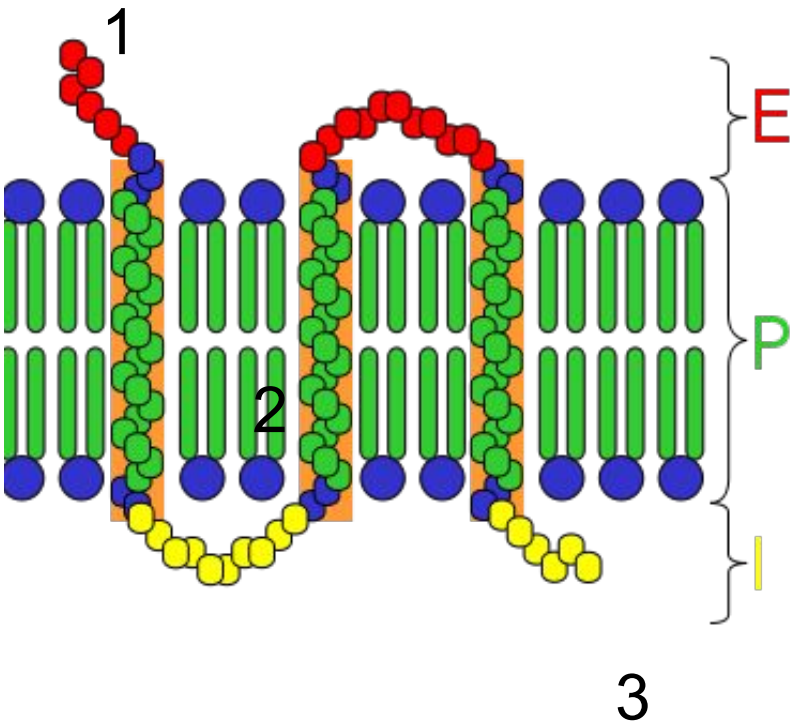


Два типа гормон-рецепторных взаимодействий:

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

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

Функциональные компоненты мембранного рецептора



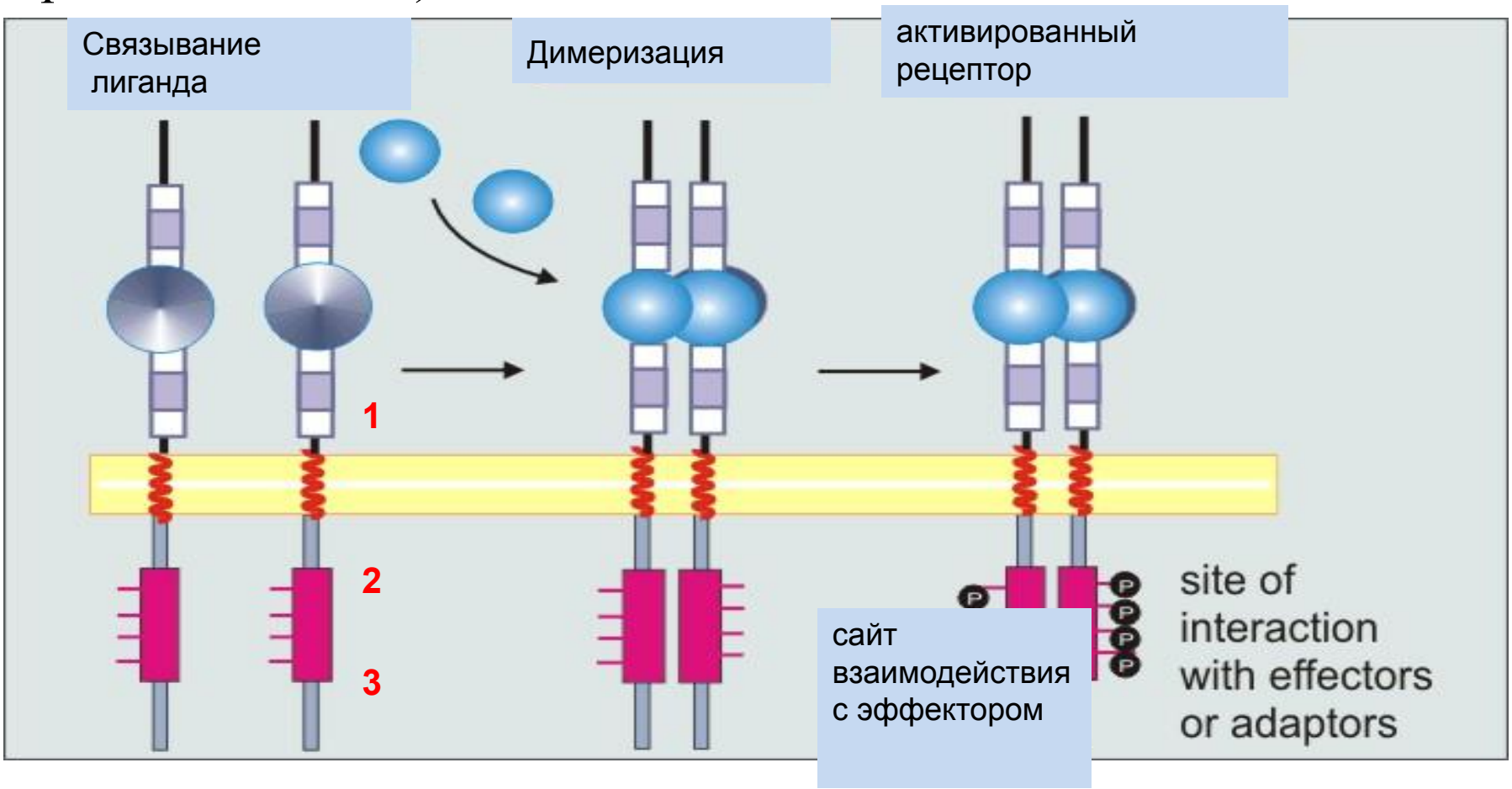
1. **Домен узнавания** - в N-концевой части полипептидной цепи на внешней стороне клеточной мембраны;
   - рецепторная функция – связь с лигандом
2. **Трансмембранный домен –** полипептидная цепь/цепи
   - формирует мембранную пору или ионный канал или
   - меняя свою конформацию вызывает внутриклеточное 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
   - Г+Р → 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),

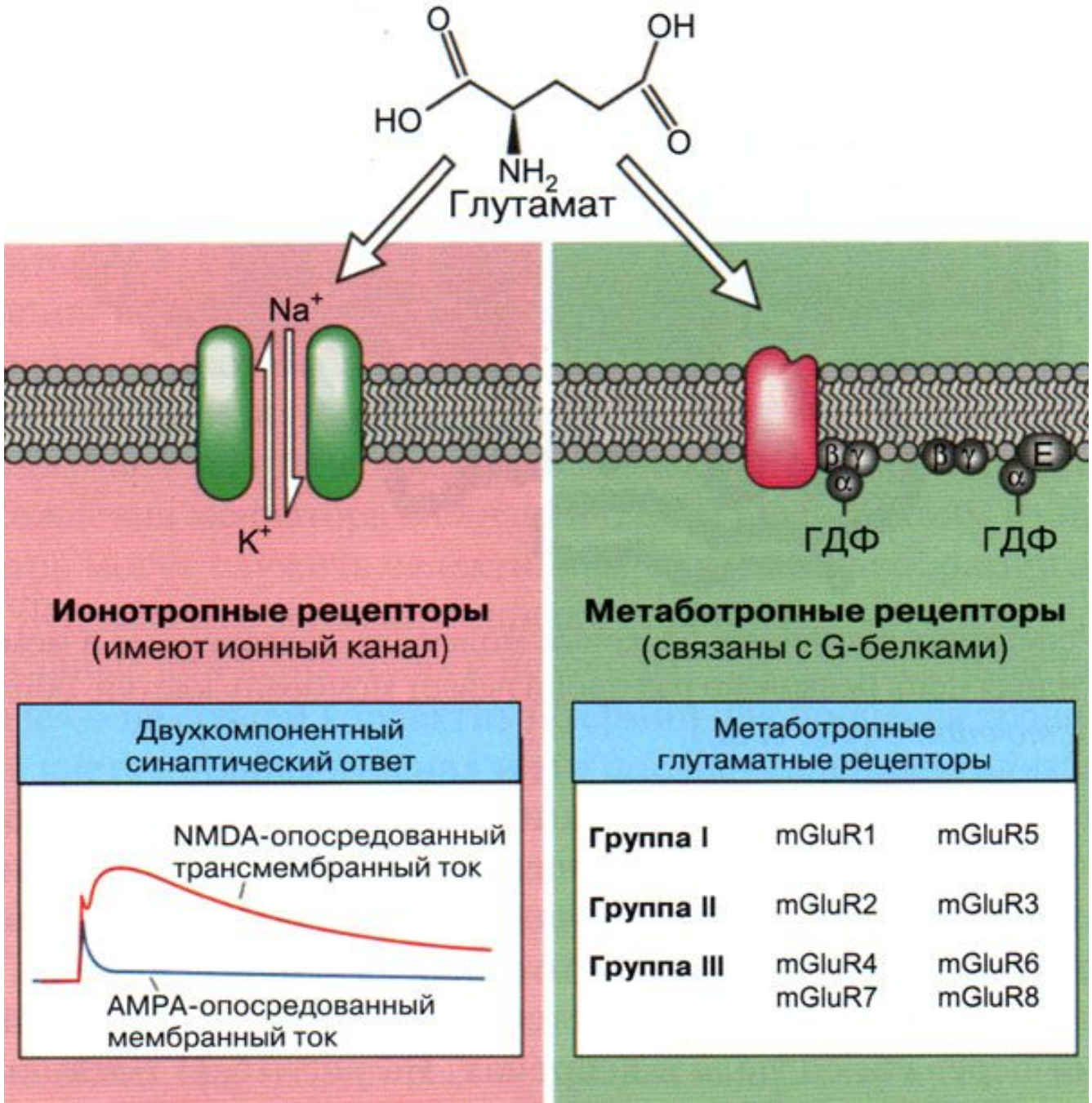
   – ионные токи – изменения МП, изменения внутриклеточной концентрации ионов,

   » активация систем внутриклеточных посредников

   » биологические эффекты клетки

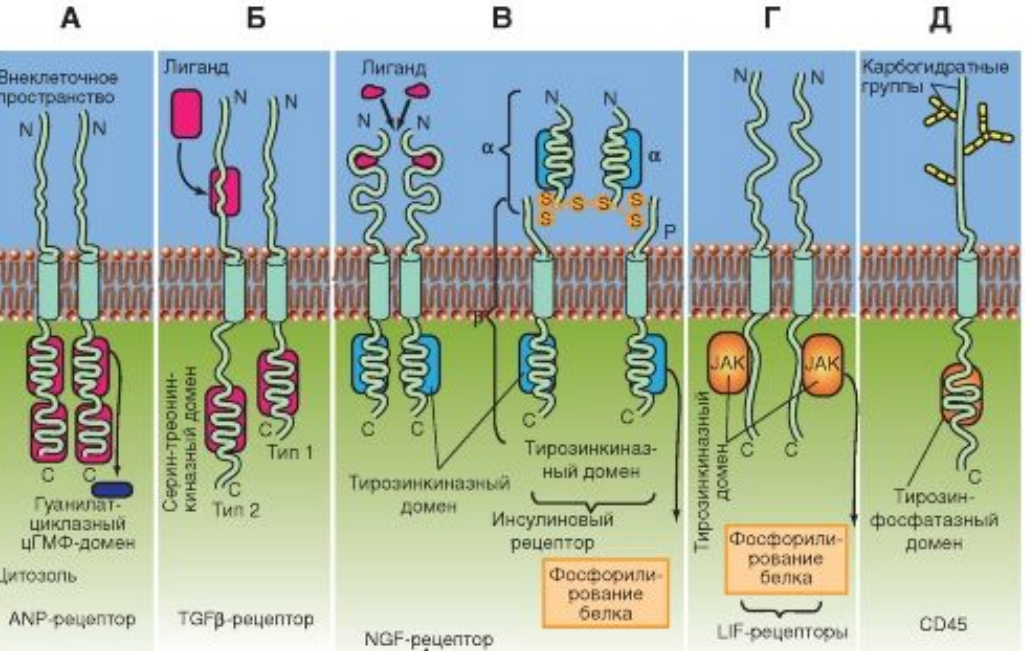
Метаботропные и ионотропные рецепторы

Глутаматные рецепторы

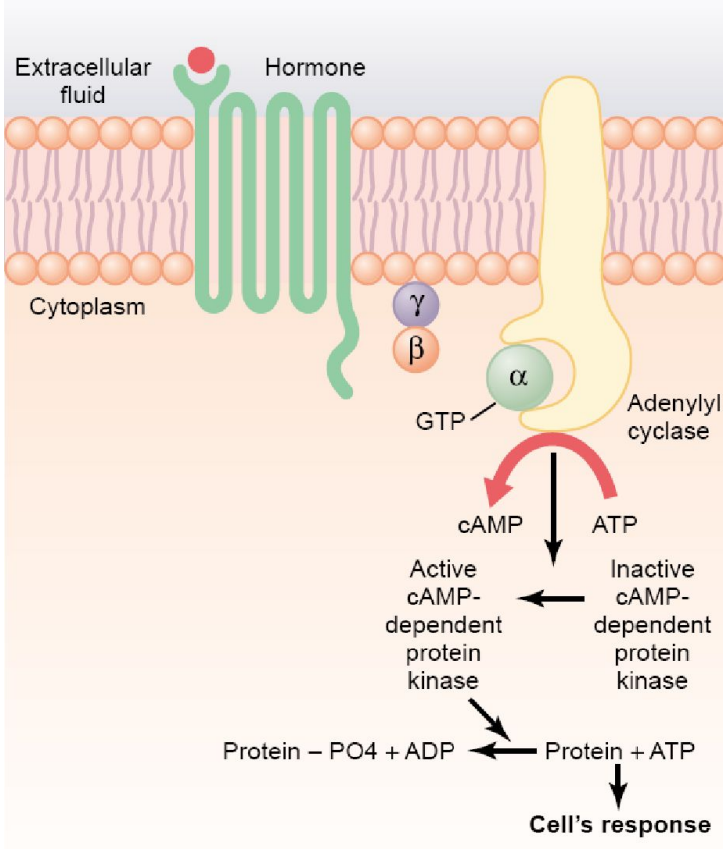


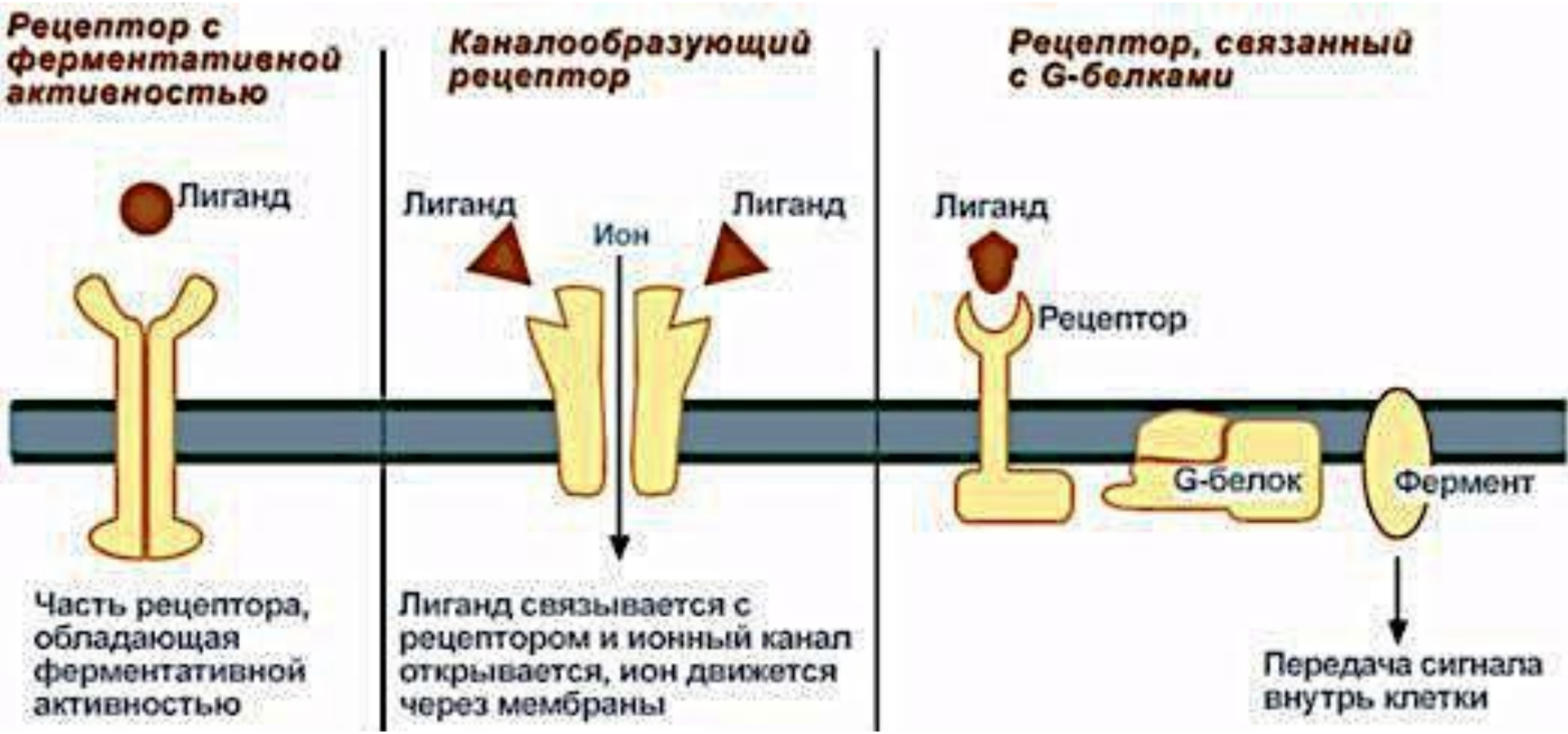
Метаботропные рецепторы

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



1. <u>Р., связанные с G-белками</u>
   - 7 трансмембранных доменов
   - 6 классов (A-F,1-6)




Рецептор с ферментативной активностью
Лиганд
Часть рецептора, обладающая ферментативной активностью
Каналообразующий рецептор
Лиганд
Ион
Лиганд
Лиганд связывается с рецептором и ионный канал открывается, ион движется через мембраны
Рецептор, связанный с G-белками
Лиганд
Рецептор
G-белок
Фермент
Передача сигнала внутрь клетки

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

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

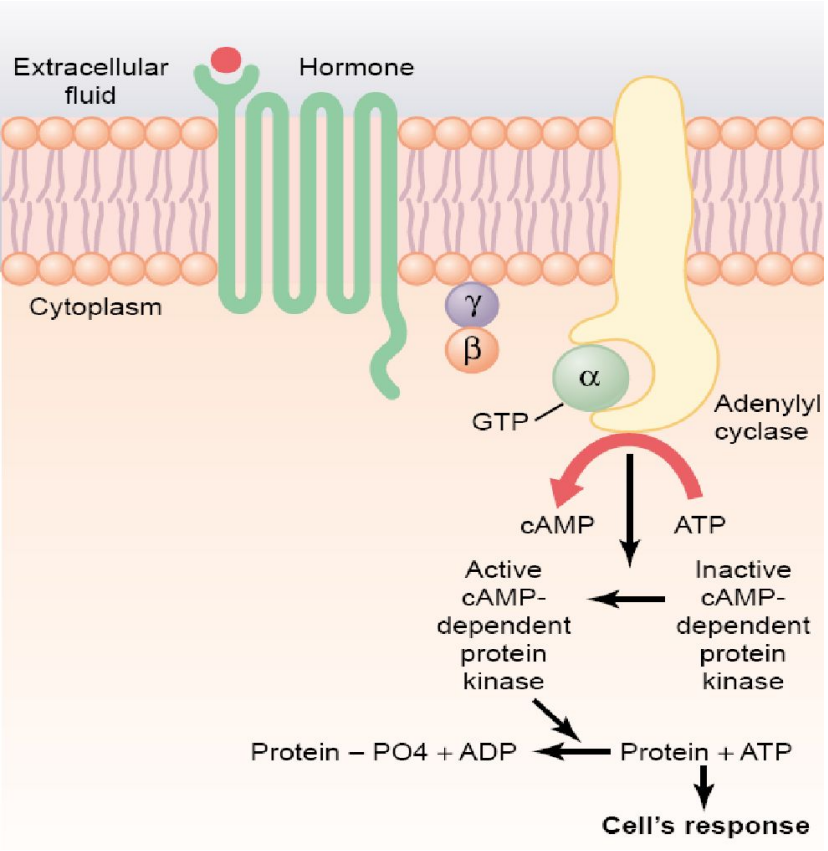
Метаботропные рецепторы, связанные с G-белками

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

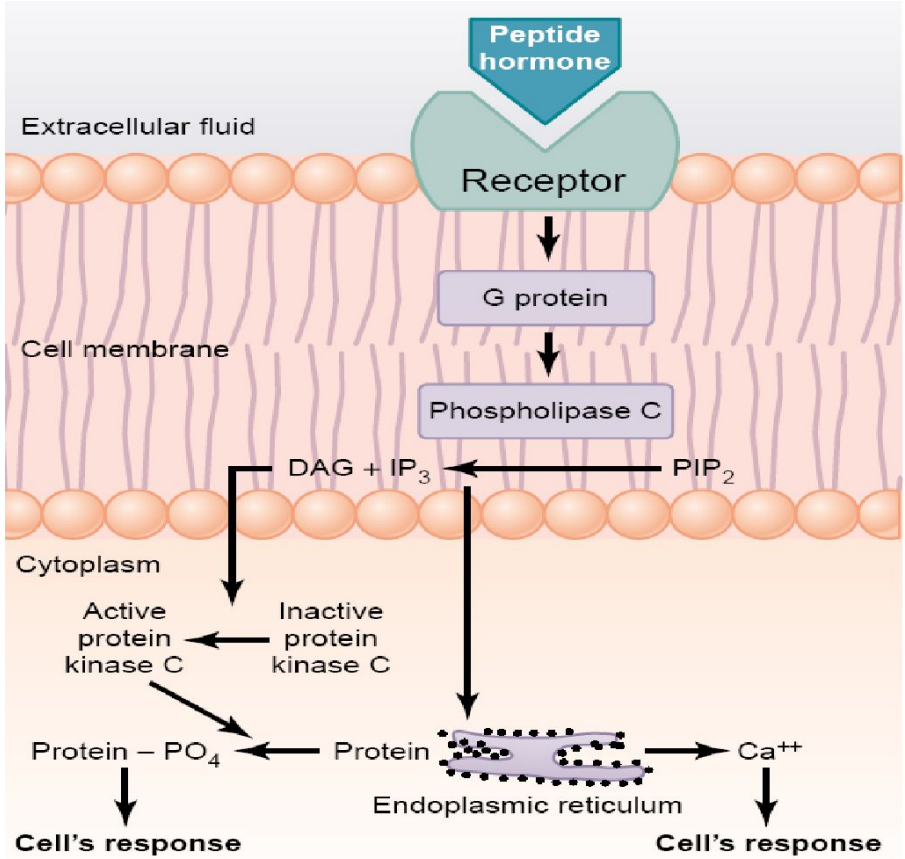
Рецепторы, связанные с G-белком

- 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

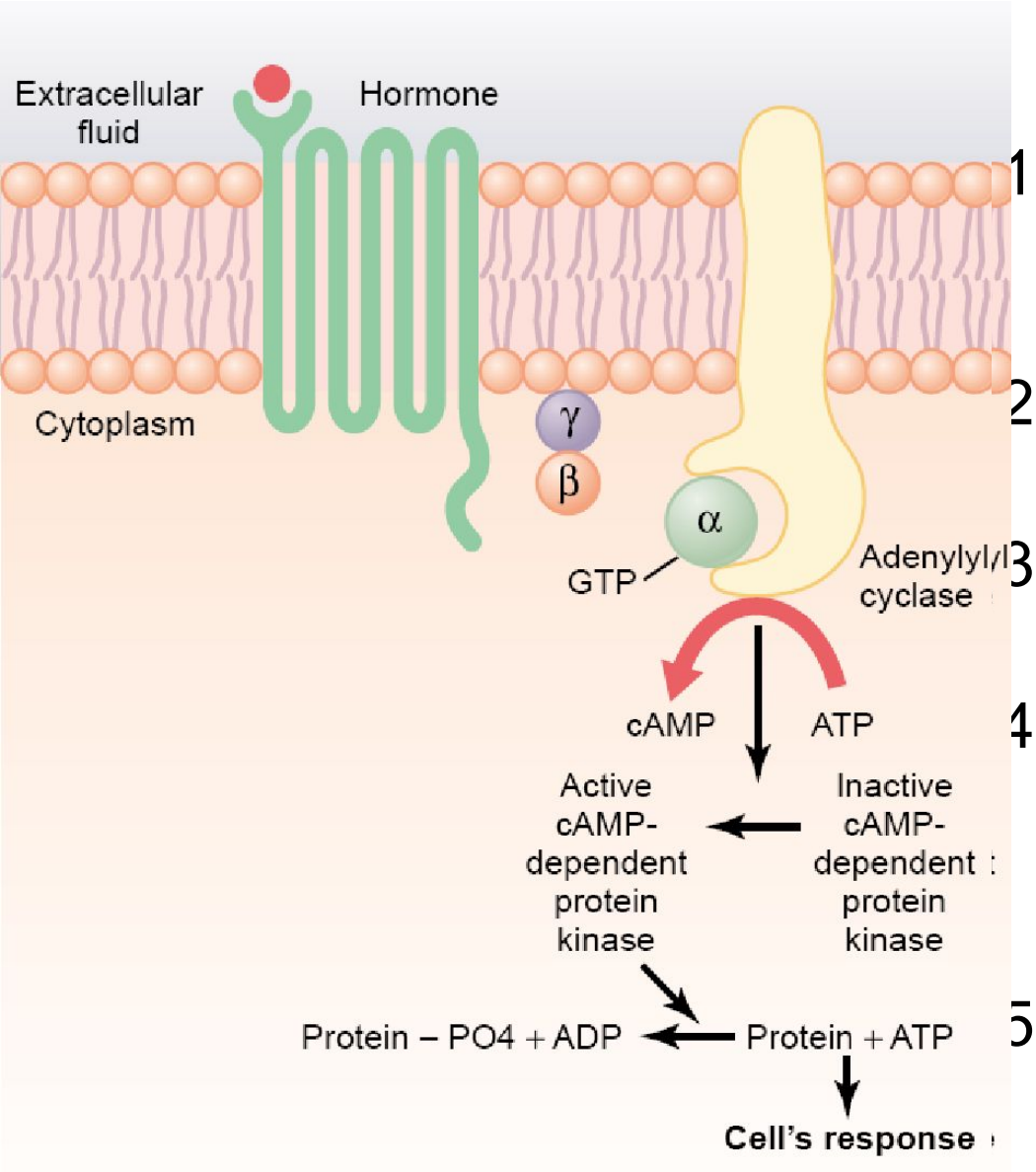
АЦ пути (↑или↓цАМФ)



Путь фосфолипазы С



Путь через АЦ - цАМФ как вторичный мессенджер



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

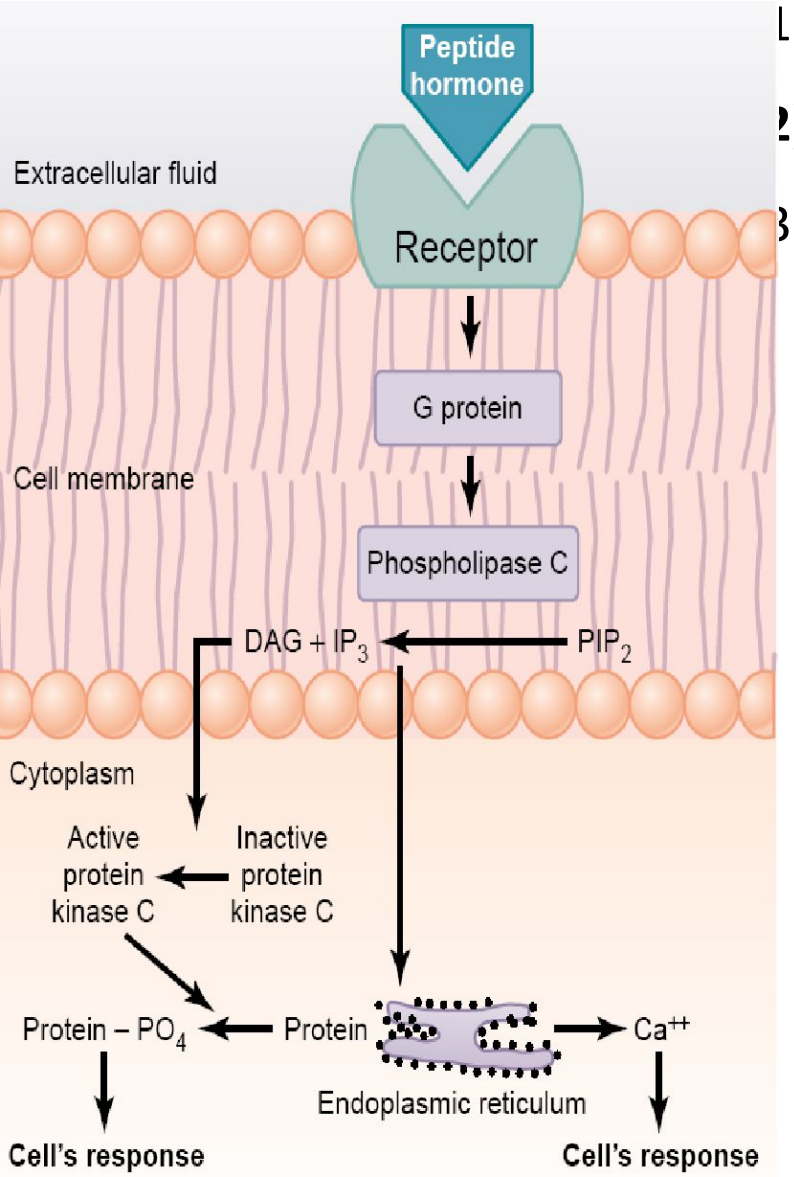
2) АЦ – продукция цАМФ

3) цАМФ активирует ПК

4) ПК – фосфорилирование ферментов или других фелков в цитоплазме

5) Активированные ферменты – катализируют метаболические реакции клетки

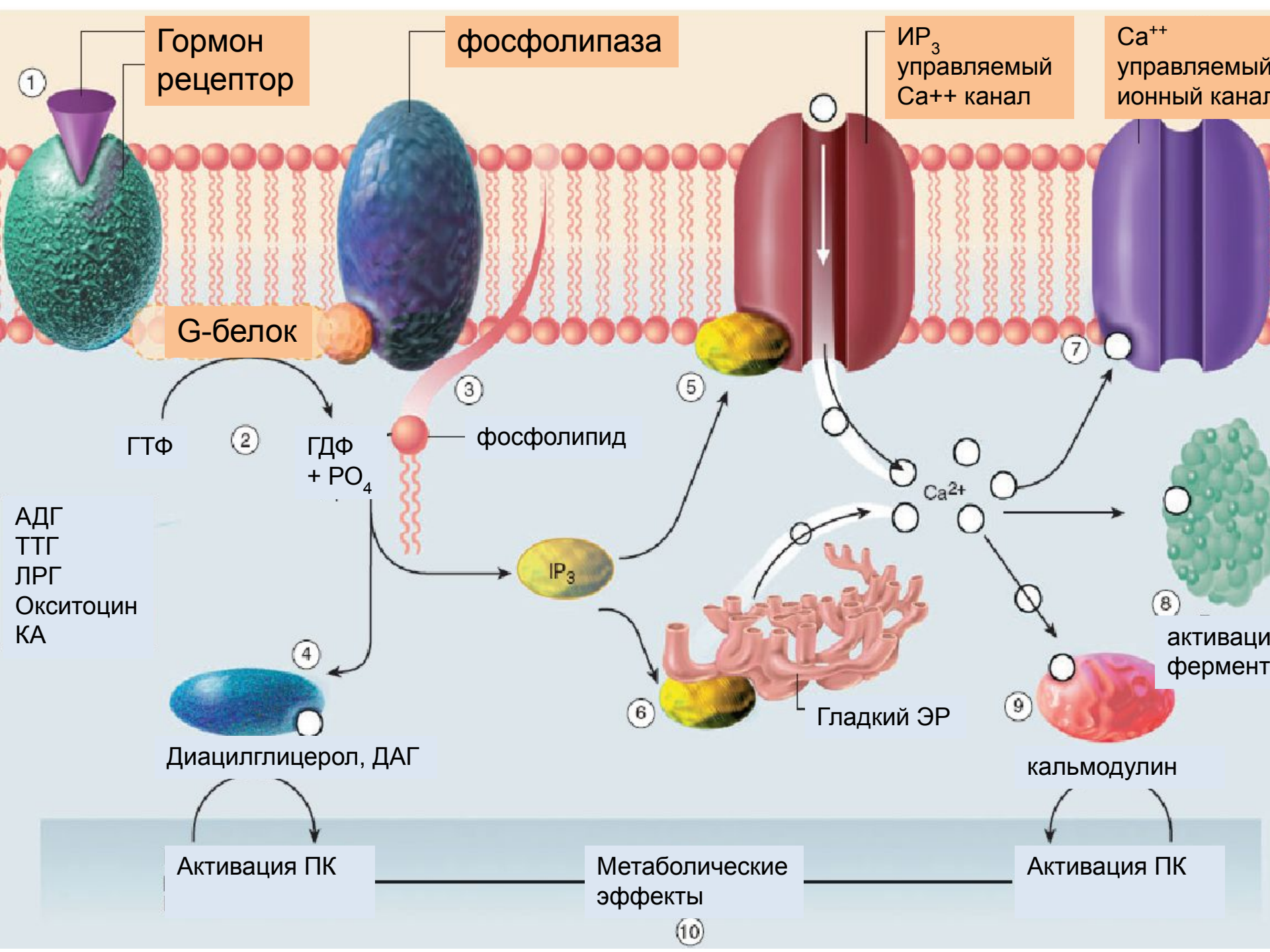
Путь фосфолипазы С - диацилглицерол и инозитолтрифосфат как вторичные мессенджеры



1) Г+Р – активация **Gq белка** (Е из реакции GTP→ GDF)
2) **Gq-белок** активирует мембранные **фосфолипазы (ФЛС/PLc)**
3) ФЛС (PLC) катализ распада мембранных фосфолипидов PIP2

   PIP2 → DAG + IP3

   1) Диацилглицерол (DAG) активирует PKC→
      - 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

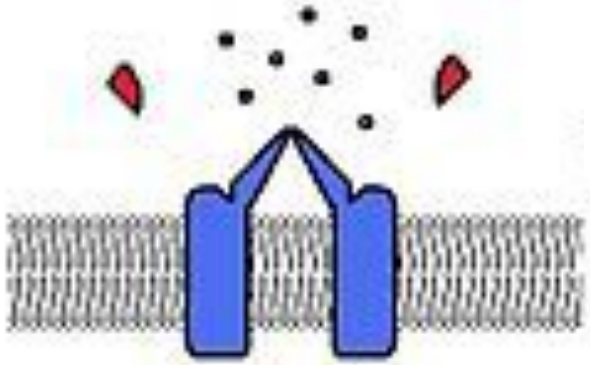

Гормон
рецептор
фосфолипаза
ИР3
управляемый
Са++ канал
Са++
управляемый
ионный канал
G-белок
ГТФ
ГДФ
+ PO4
фосфолипид
АДГ
ТТГ
ЛРГ
Окситоцин
КА
IP3
Ca2+
Диацилглицерол, ДАГ
Гладкий ЭР
кальмодулин
активаци
фермент
Активация ПК
Метаболические
эффекты
Активация ПК

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)**

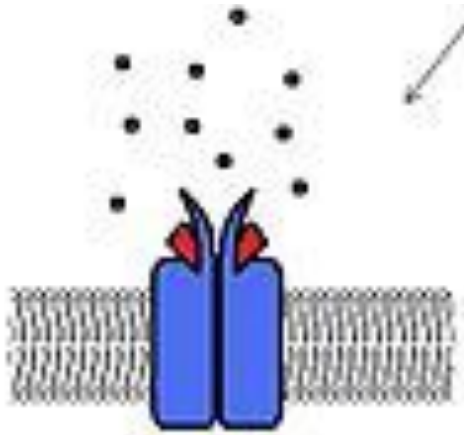
Конформационные состояния ионотропного рецептора

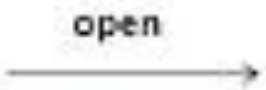


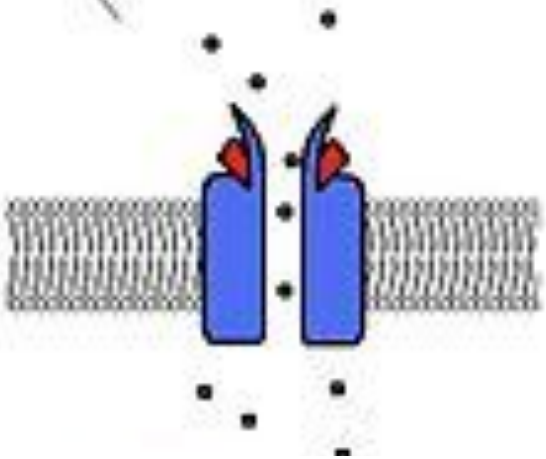
1)свободный рецептор

2)конформационные изменения

4) освобождение от лиганда





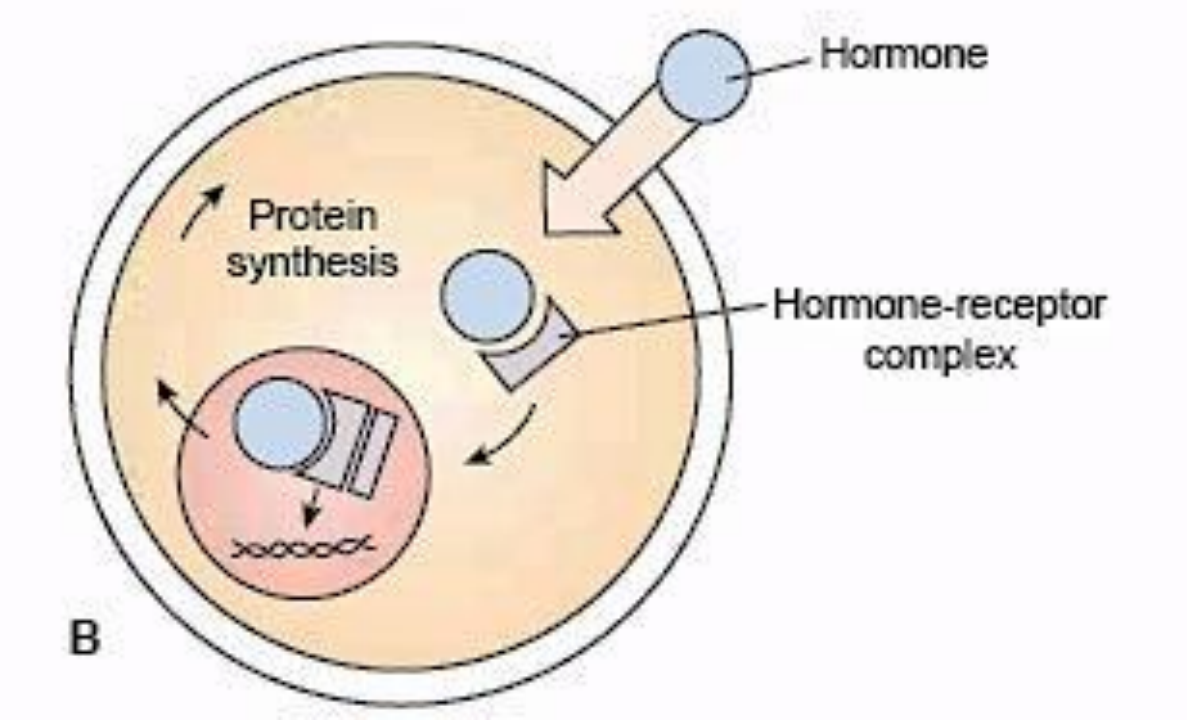


рецептор связан с лигандом - ионный канал претерпевает конформационные изменения

3) ионный канал открыт

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

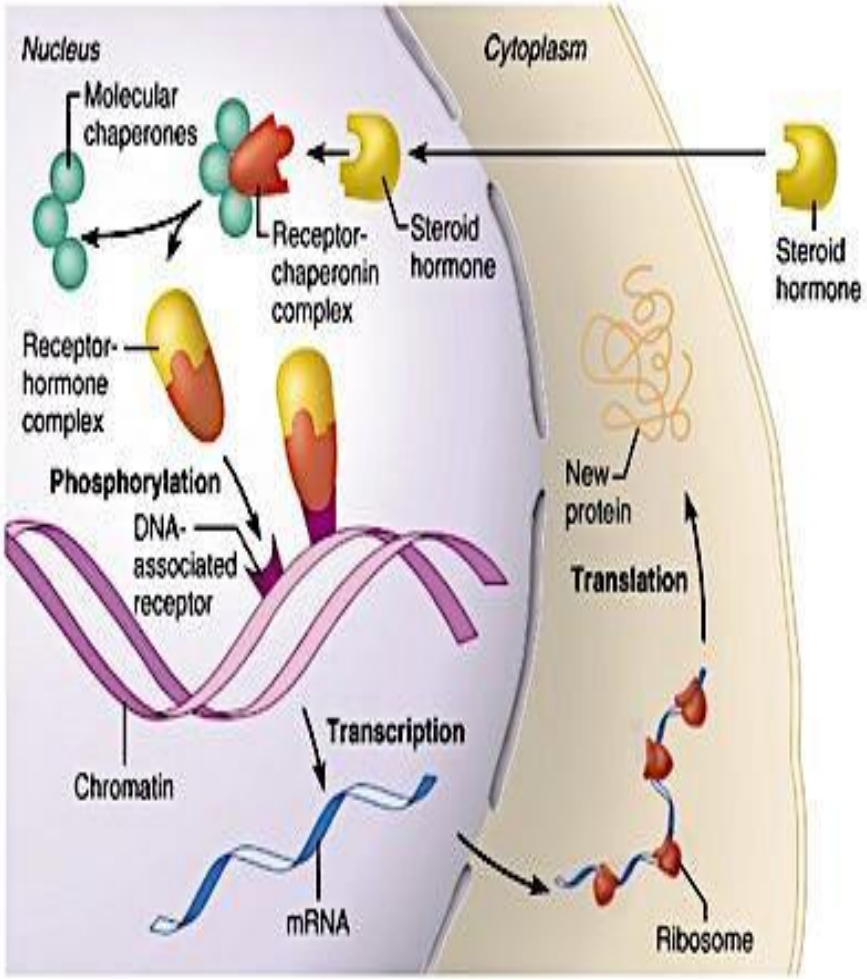


Рецепторы стероидных и тиреоидных гормонов

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

Рецепторы к стероидным гормонам



Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

- 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 ответа

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

Регуляция количества мембранных рецепторов

подчиняется закону доза-эффект

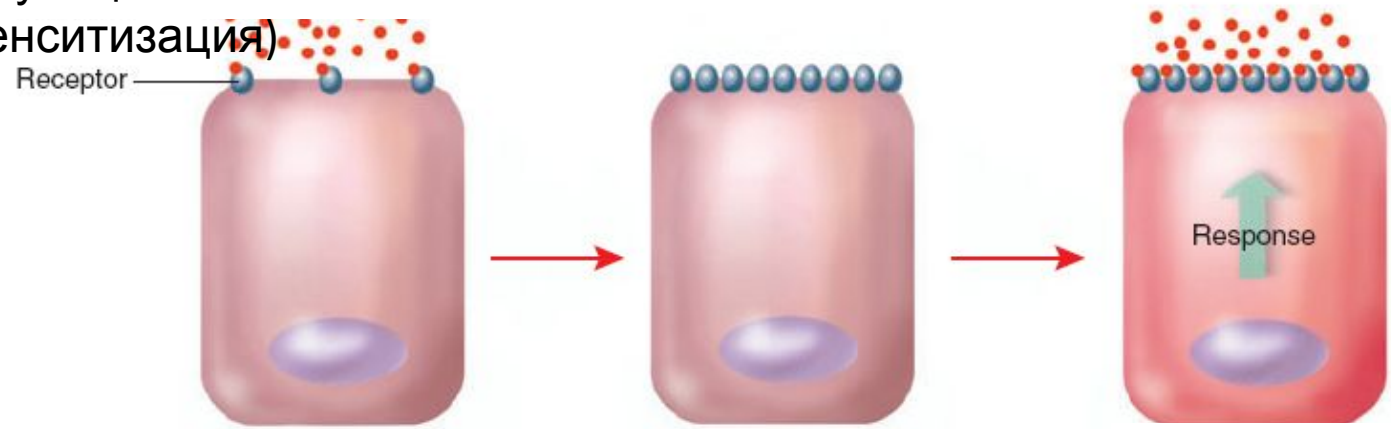
Чувствительность ткани-мишени – это концентрация Г., которая дает 50% максимального эффекта

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
     - ↑афинности 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)



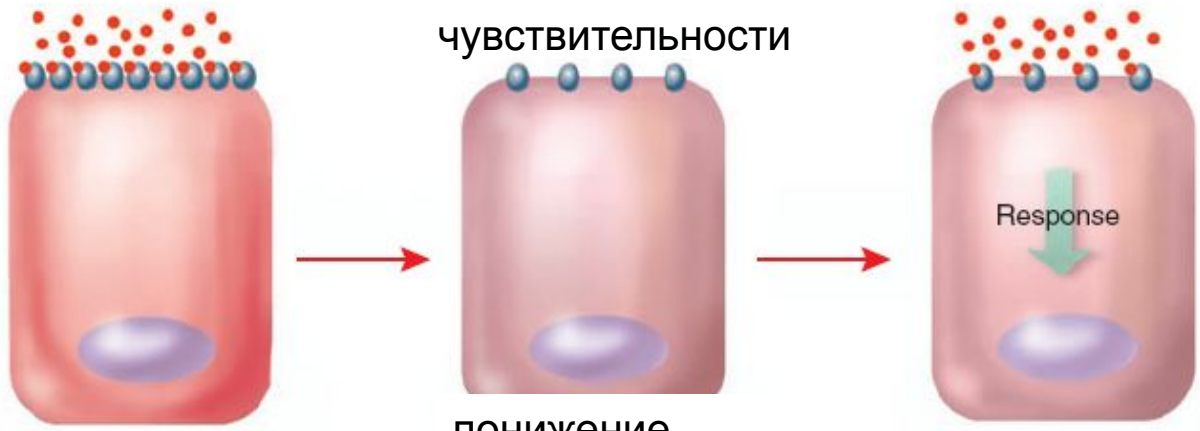
(a)

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	Т3-Т4
отр.обр. связь	да	да	да	да
накопление Г.	1 день	минимально	неск. дней	неск. недель
механизм секреции	экзоцитоз Везикул	диффузия	экзоцитоз Везикул	Протеолиз тиреоглобулина
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. РЕГУЛЯЦИЯ 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)

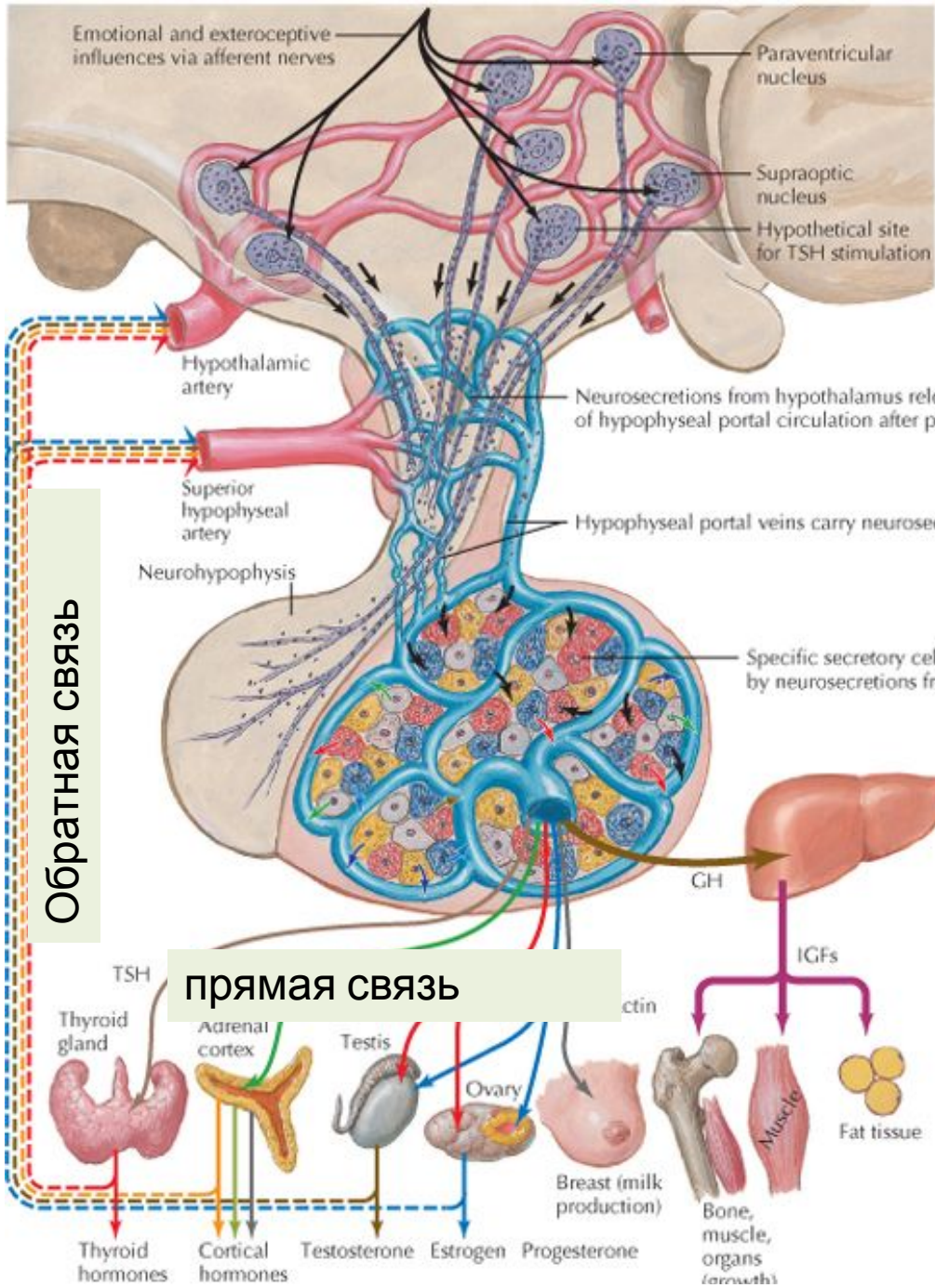
Типы регуляции гормональной секреции

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

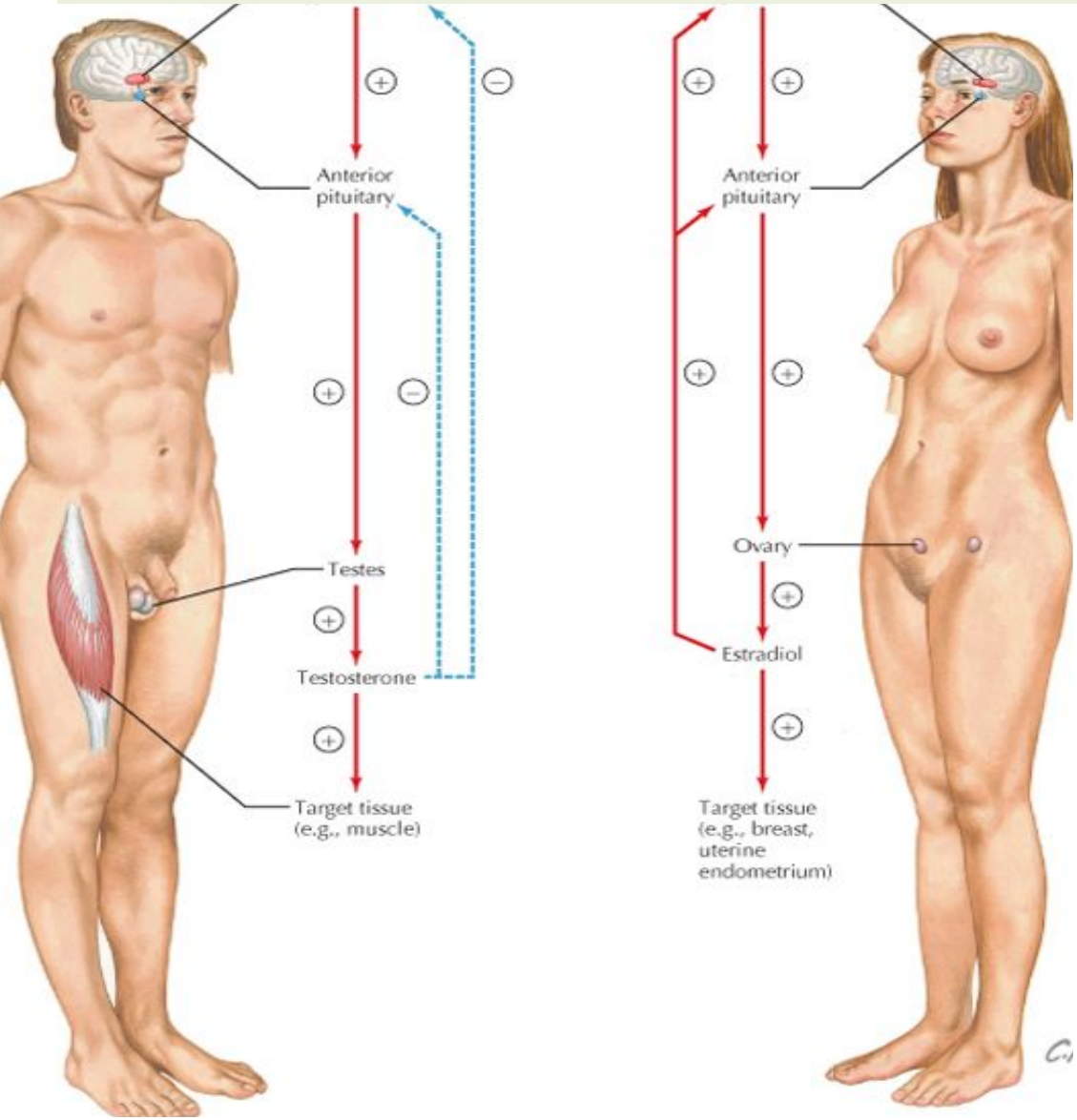
Регуляция секреции гормонов:

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

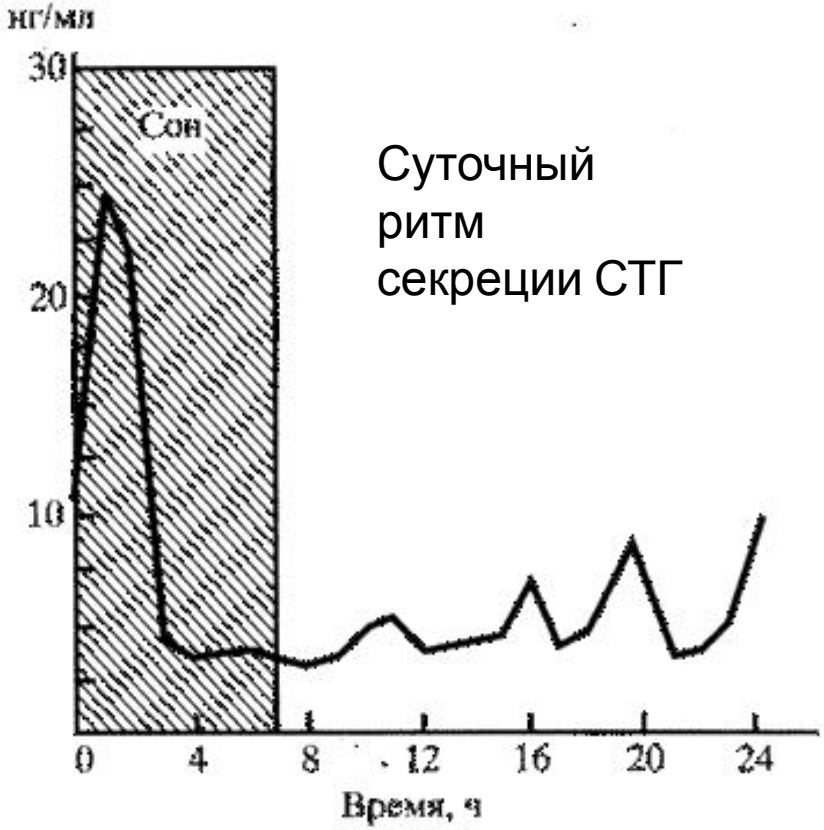
Напр., во время поздней фолликулярной и овуляторной фазы менструального цикла высокие уровни эстрадиола вызывают выделение гипоталамического гормона и тропных гормонов, результат – выброс гипофизарных гормонов, в середине цикла.

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



Суточный ритм секреции СТГ

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 орган органах ЖКТ имеются диффузно расположенные эндокринные клетки.
- Продуцируемые сигнальные вещества:
  - Гастрин
  - Холецистокинин
  - Секретин
  - Глюкозозависимый инсулинотропный 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

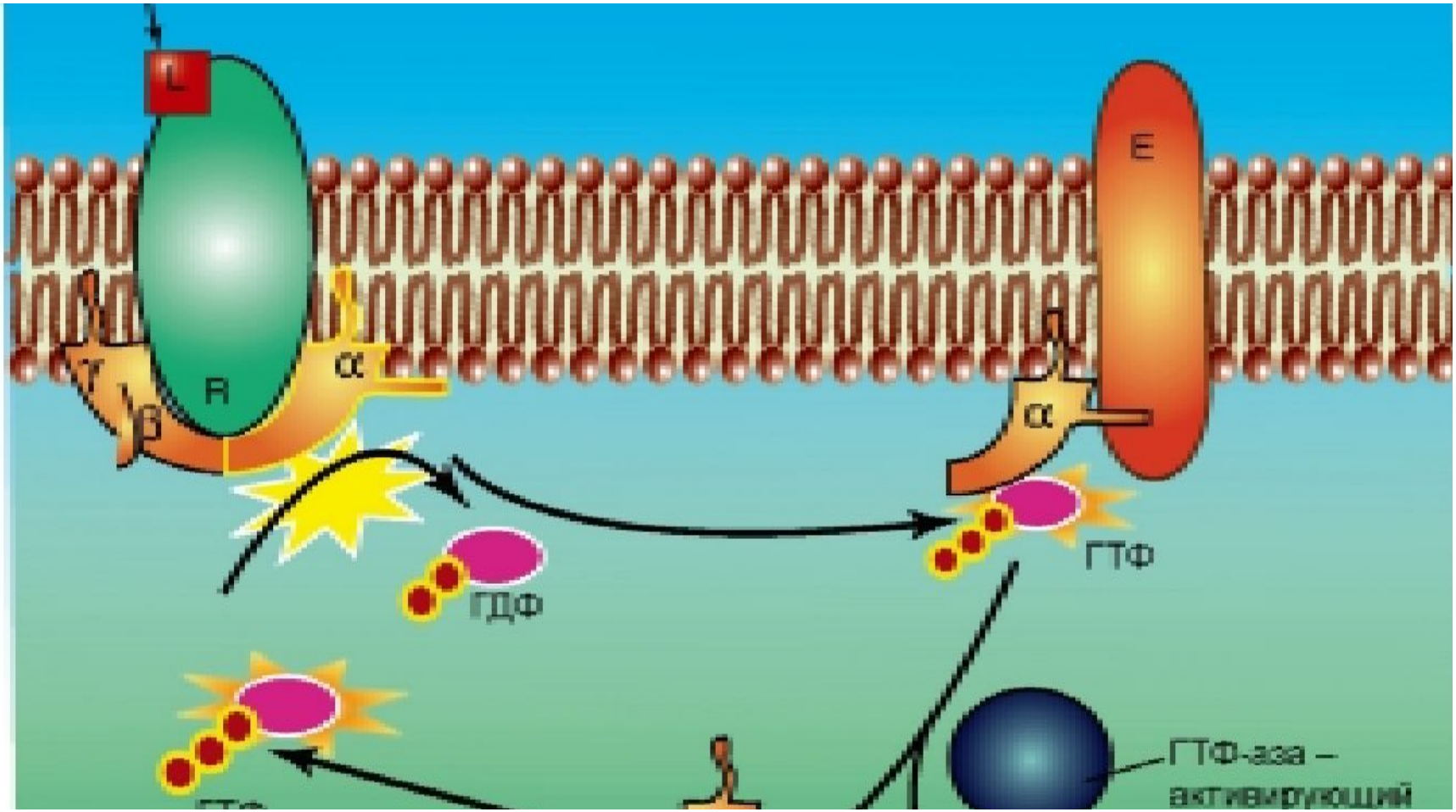
- С-клетки щитовидной железы
  - Кальцитонин
- Эпителий лёгких
  - Почти все нейропептиды
- Жировые клетки
  - Лептин
- Иммунная система
  - Гормоны вилочковой железы
  - Цитокины
- Тканевые гормоны, или медиаторы
  - Эйкозаноиды
  - Гистамин
  - Серотонин
  - Брадикинин

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

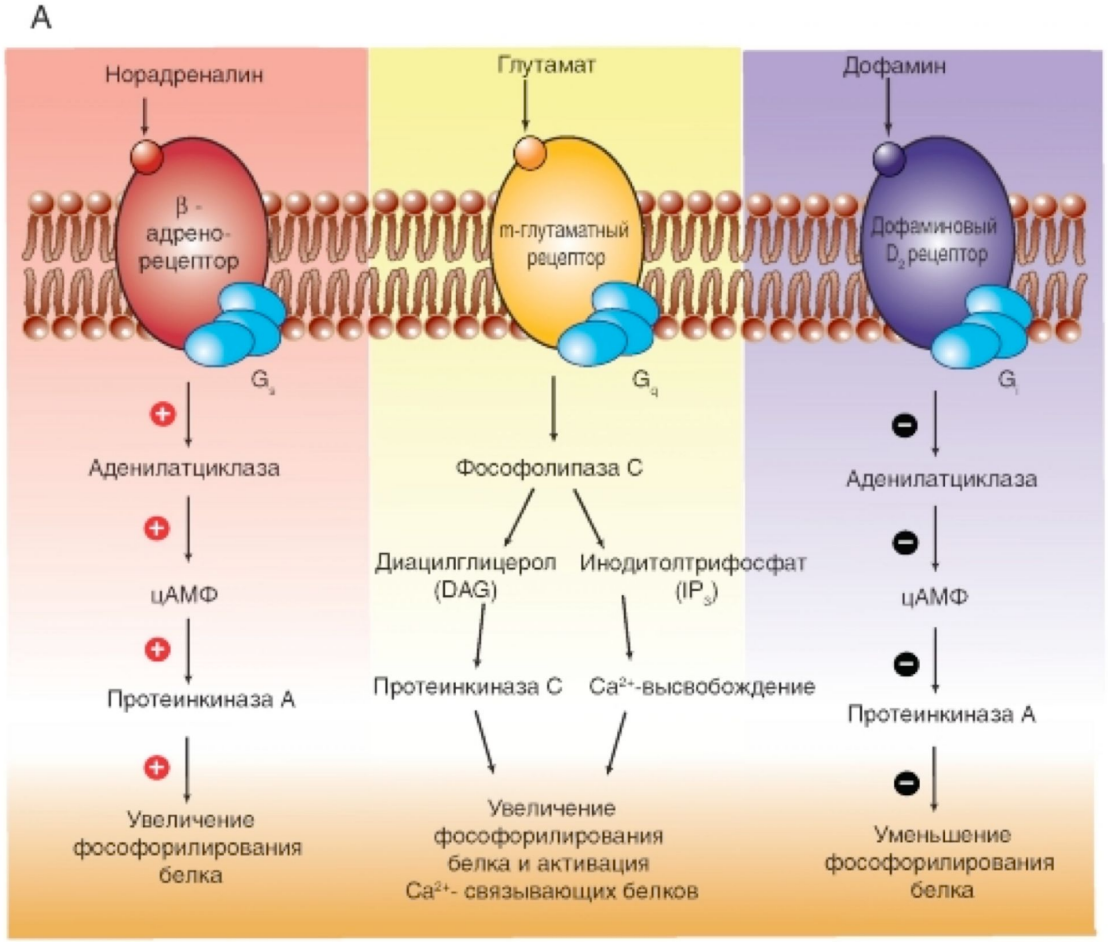
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

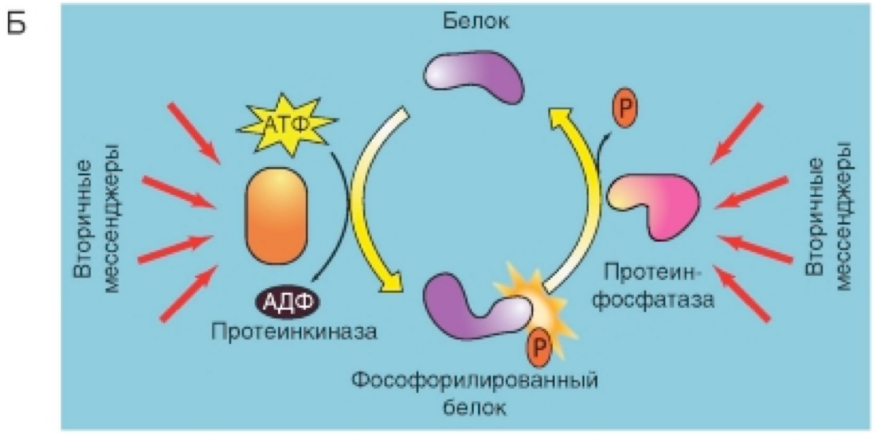
Принцип работы гетеротримерных ГТФ-связывающих белков (гетеротримерных G-белков).

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



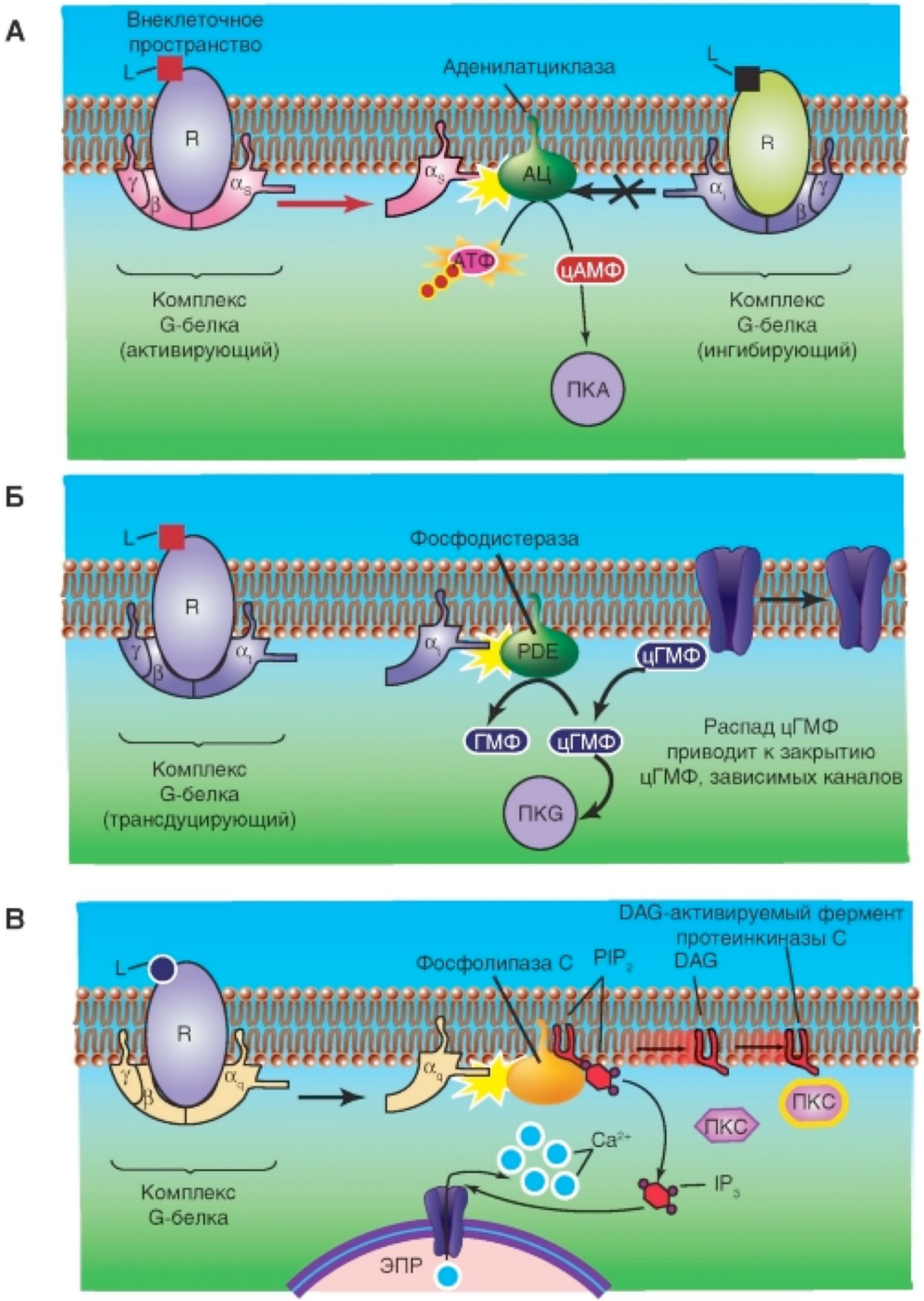
Примеры путей сигнальной трансдукции через гетеротримерные G-белки



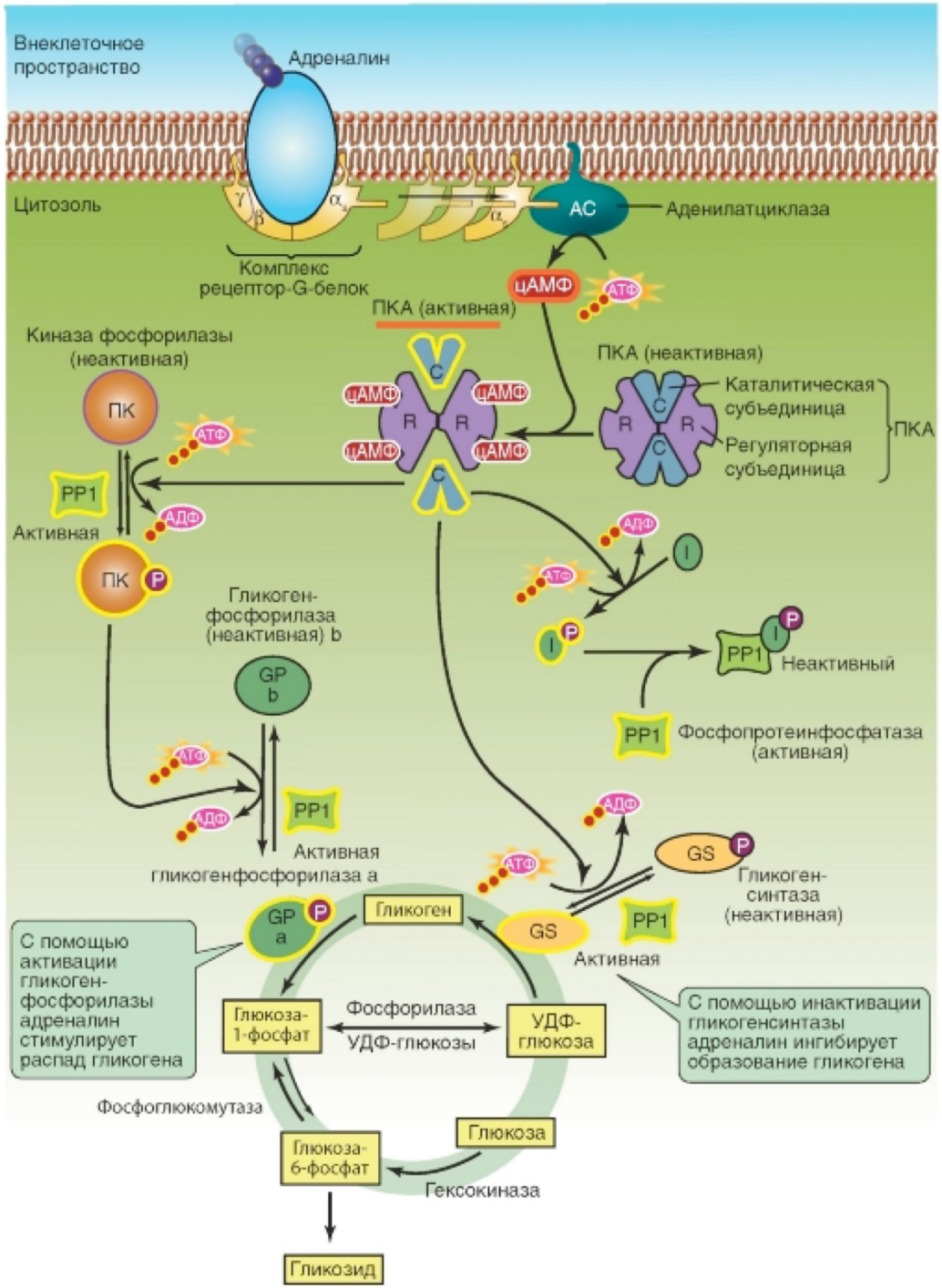


Основные принципы активации протеинкиназы А, протеинкиназы G и протеинкиназы С.

Обозначения: R - рецептор
L - лиганд



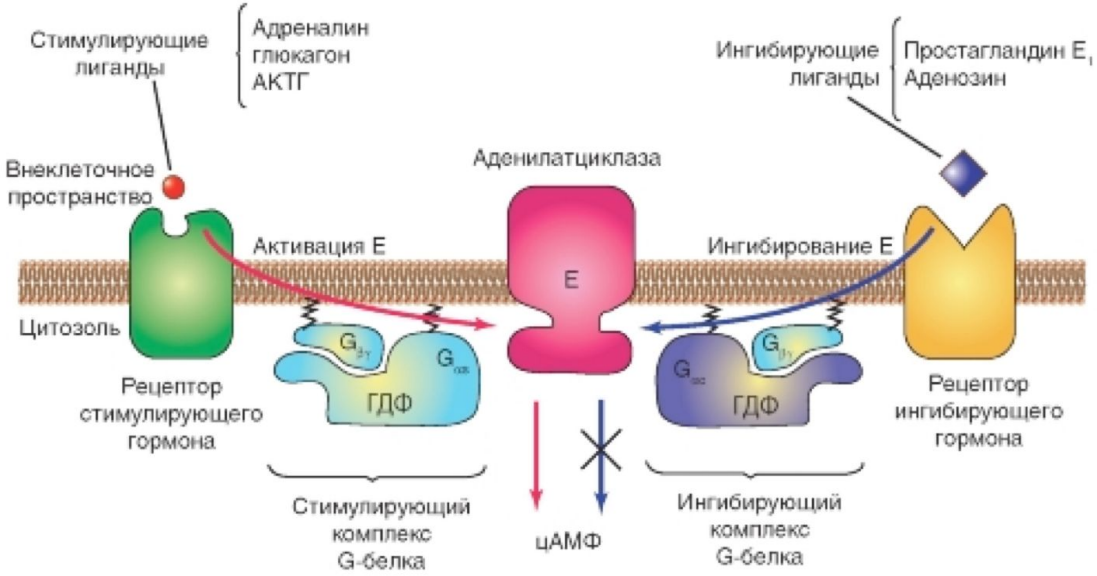
цАМФ-зависимая протеинкиназа А и мишени.

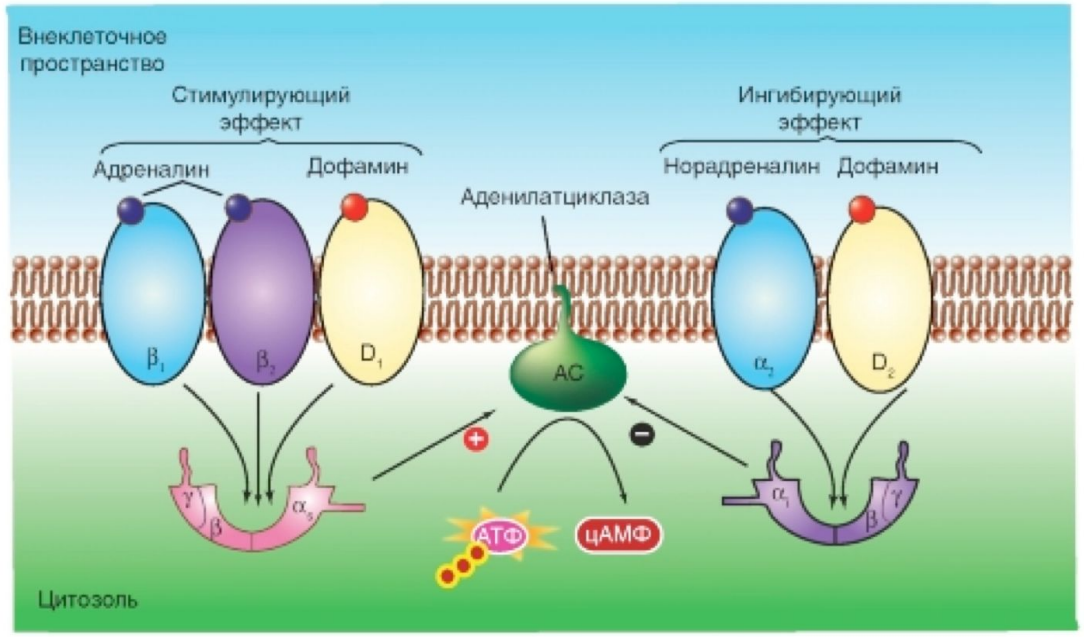


Индуцированная лигандами (гормонами) активация и ингибирование аденилатциклазы.

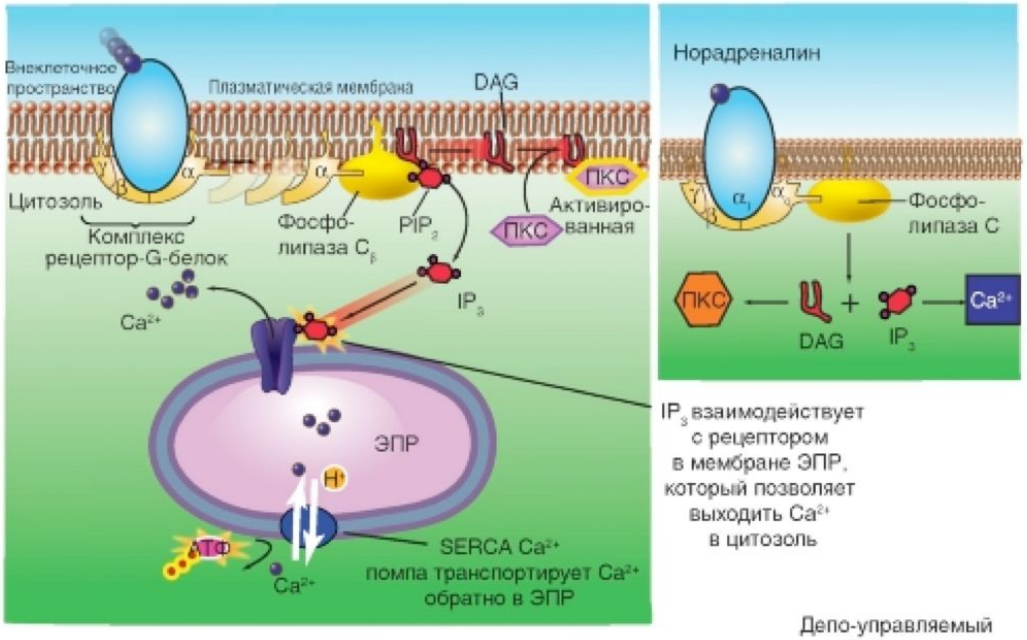
А - принципиальный механизм.

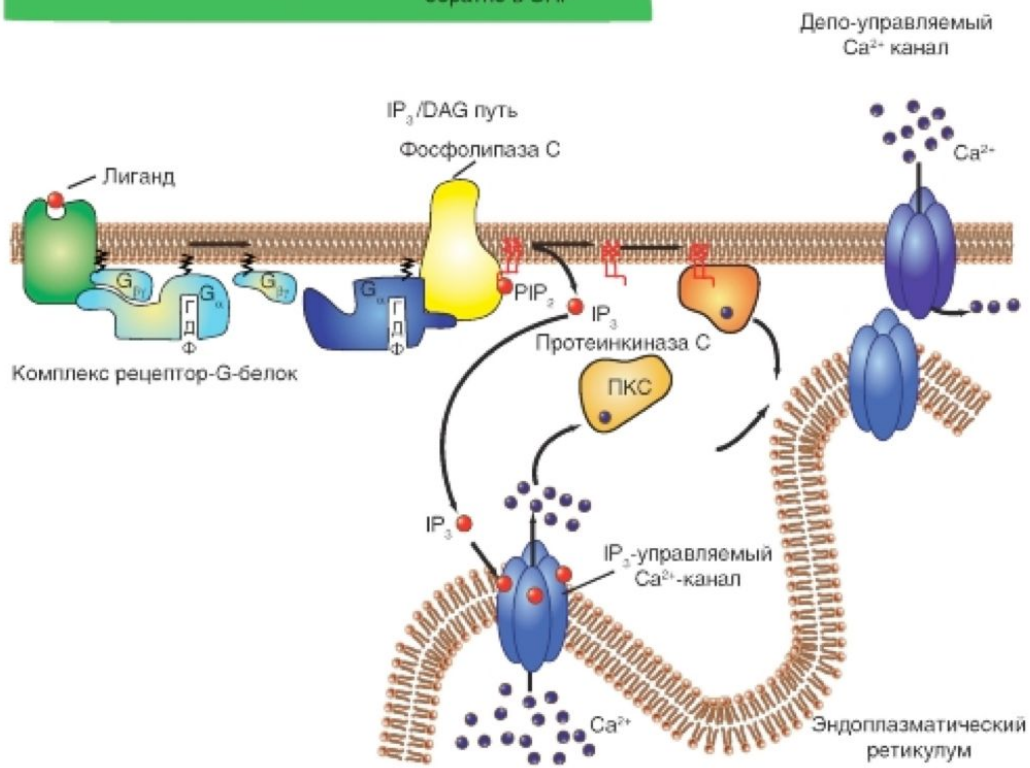
Б - механизм применительно к конкретным гормонам





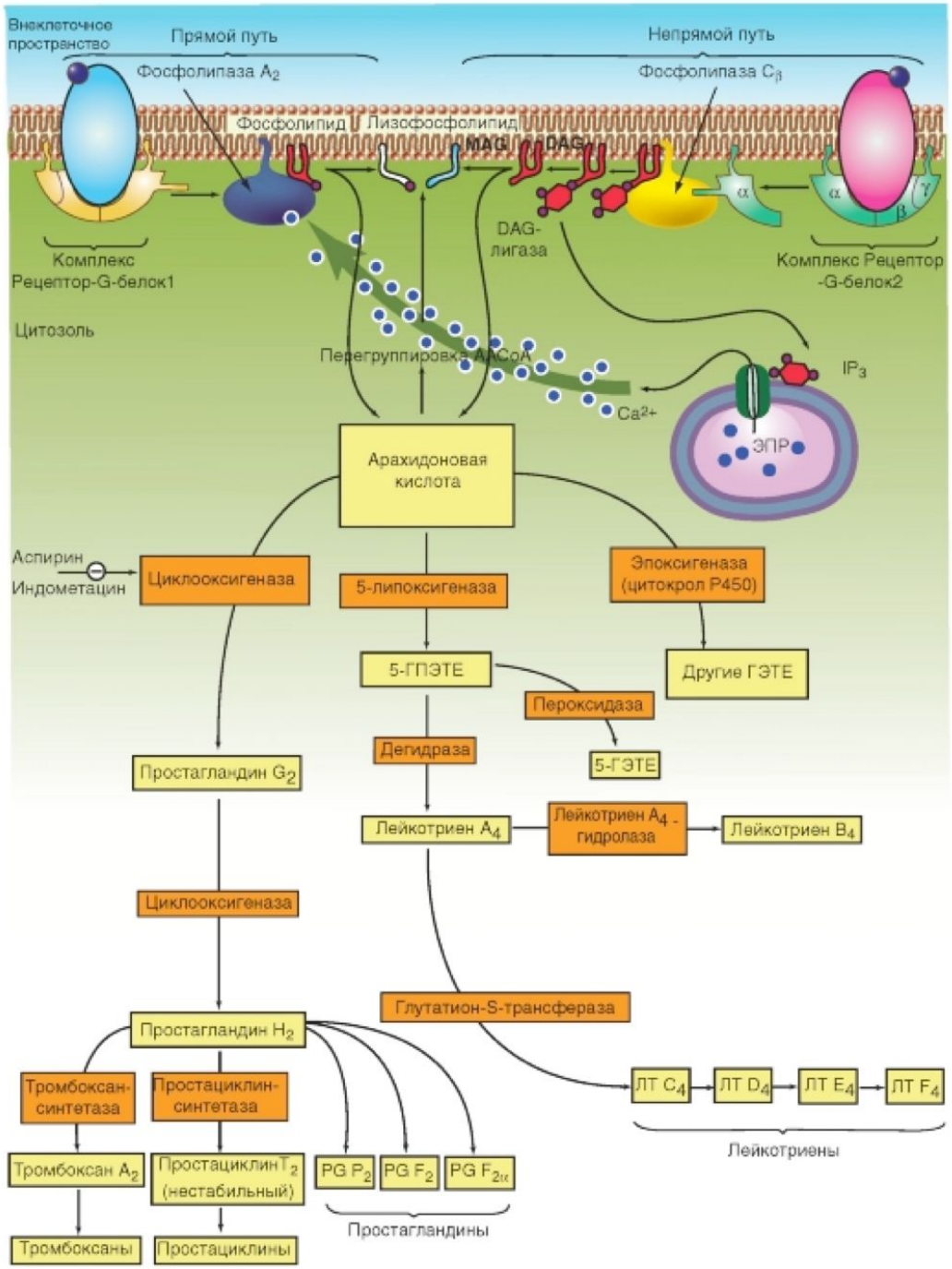
Сигнальные пути диацилглицерол / инозитол-1,4,5-трифосфат



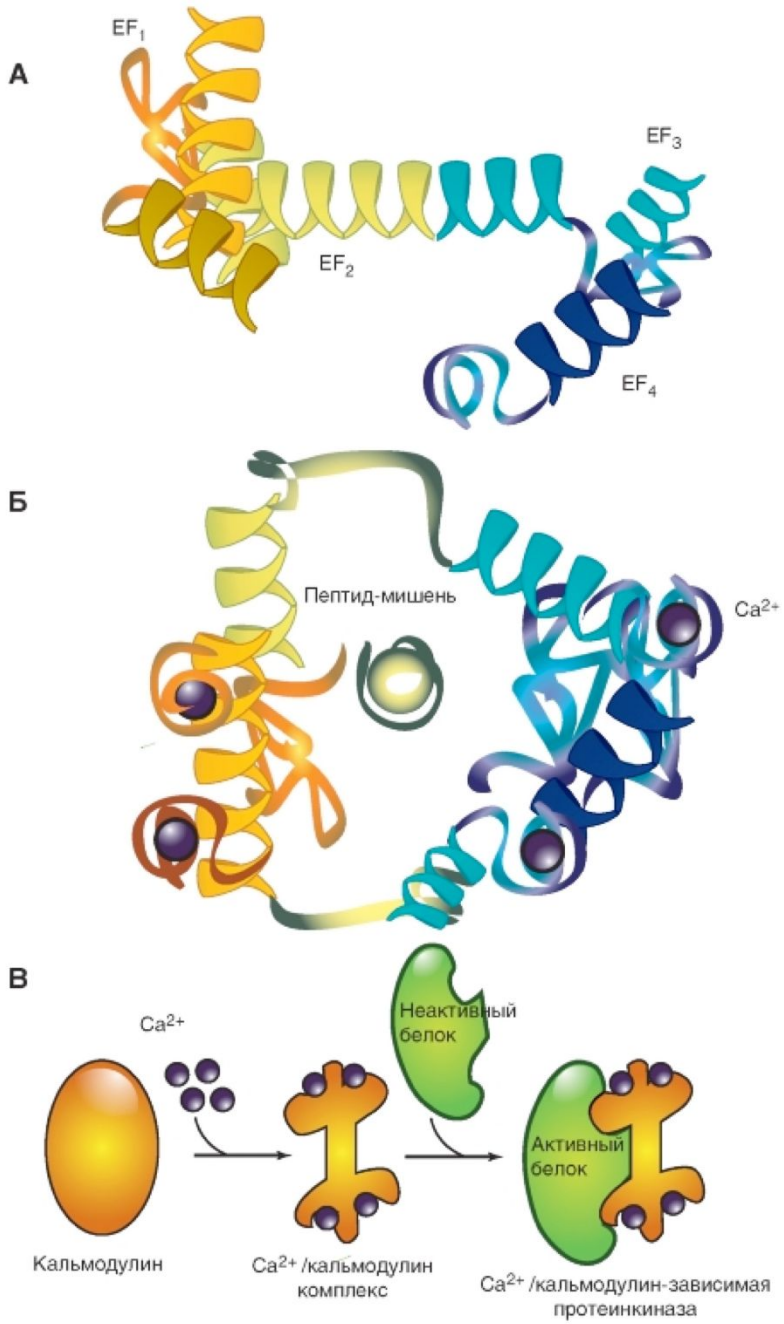


арахидоновой кислоты.

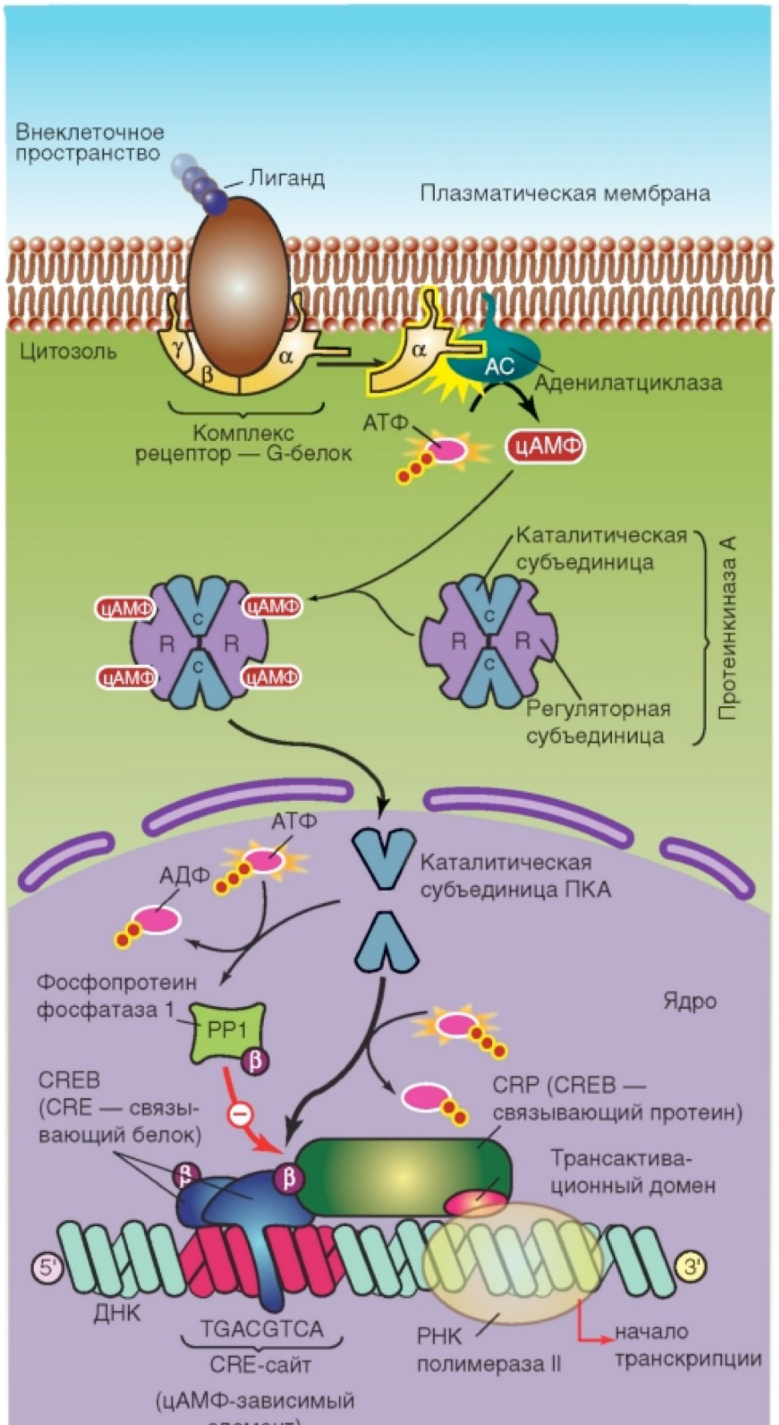
Обозначения: ПГ - простагландин, ЛГ - лейкотриен, ГПЭТЕ - гидропероксиэйкозатетраеноат, ГЭТЕ - гидроксиэйкозатетраеноат, ЭПР - эндоплазматический ретикулум

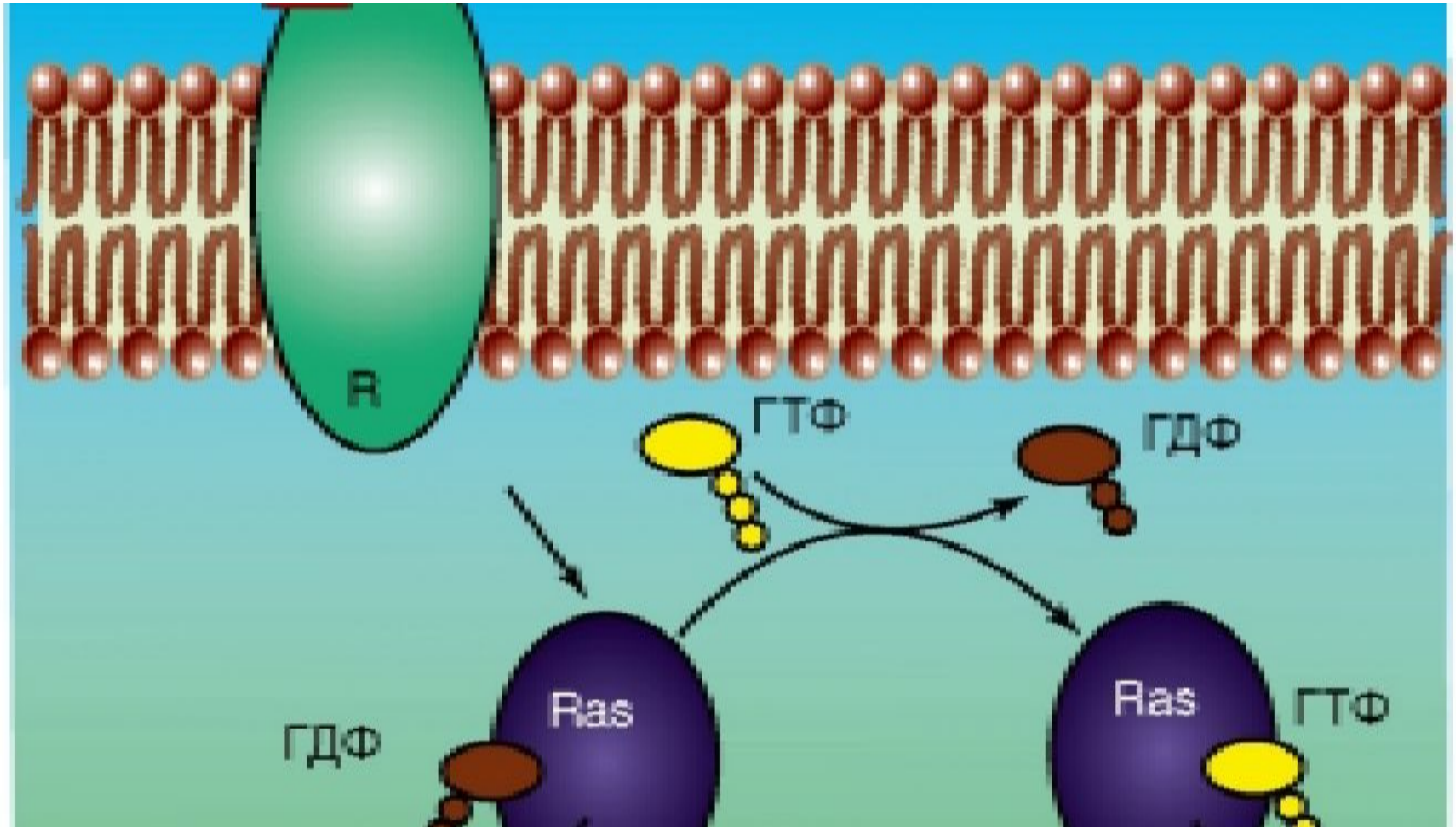


Кальмодулин.
А - кальмодулин без кальция. Б - связывание кальция с кальмодулином и пептидной мишенью. В - схема связывания. Обозначения: EF - Ca^{2+}-связывающие домены кальмодулина



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