

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра біологічної хімії

Александрова К. В., Сінченко Д. М., Левіч С. В.

**КЛАСИФІКАЦІЯ, ВЛАСТИВОСТІ
ТА МЕХАНІЗМИ ДІЇ ГОРМОНІВ.
РОЛЬ ГОРМОНІВ У КОНТРОЛІ
ГОМЕОСТАЗУ ОРГАНІЗМУ
ЛЮДИНИ**

НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНИЙ ПОСІБНИК

**З ДИСЦИПЛІНИ «БІОЛОГІЧНА ХІМІЯ»
ДЛЯ ВИКЛАДАЧІВ**

Запоріжжя
2017

УДК 577.17(072)

ББК 28.072я73

А 46

Рецензенти:

Ганчева О. В. д.мед.н., професор, завідувачка кафедри патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету;

Приходько О. Б. д.б.н., доцент, завідувач кафедри медбіології, паразитології та генетики Запорізького державного медичного університету

Автори:

Александрова К. В.

Сінченко Д. М.

Левіч С. В.

Александрова К. В.

А46

Класифікація, властивості та механізми дії гормонів. Роль гормонів у контролі гомеостазу організму людини : навч.-метод. посіб. з дисципліни «Біологічна хімія» для викладачів / К. В. Александрова, Д. М. Сінченко, С. В. Левіч. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2016. – 74 с.

Навчально-методичний посібник складений відповідно до програми з біологічної хімії, яка затверджена наказом МОН України, для проведення занять зі студентами вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації для спеціальності «Фармація».

Посібник рекомендовано для використання при проведенні занять з дисципліни «Біологічна хімія».

УДК 577.17(072)

ББК 28.072я73

*Рекомендовано до друку ЦМК фізико-хімічних дисциплін
(протокол № 6 від 19.01.2017 р.)*

ЗМІСТ

1.	АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ	4
2.	НАВЧАЛЬНІ ЦІЛІ ЗАНЯТТЯ	5
3.	ВИХОВНІ ЦІЛІ	6
4.	БАЗОВИЙ РІВЕНЬ ПІДГОТОВКИ. МІЖПРЕДМЕТНА ІНТЕГРАЦІЯ	7
5.	ЗМІСТ НАВЧАЛЬНОГО МАТЕРІАЛУ	8
6.	ПЛАН І ОРГАНІЗАЦІЙНА СТРУКТУРА ЗАНЯТТЯ	9
7.	АЛГОРИТМ ВИКОНАННЯ ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ	11
8.	КОНТРОЛЬ ВХІДНОГО РІВНЯ ЗНАНЬ З ТЕМИ	12
9.	ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ	13
10.	ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЛІЦЕНЗІЙНОГО ІСПИТУ «КРОК-1»	16
	САМОСТІЙНА РОБОТА СТУДЕНТІВ НА ЗАНЯТТІ	24
11.	ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ З ТЕМИ ЗАНЯТТЯ	26
	Загальна характеристика гормонів, їх класифікація	26
	Механізми дії гормонів	31
	Типи гормональних рецепторів	35
	Внутрішньклітинний механізм дії	46
	Мембранний механізм дії	56
	Цитозольний механізм дії	57
	Гормони підшлункової залози	59
	Біологічна дія інсуліну	60
	Механізм дії інсуліну	63
	Деякі біохімічні аспекти цукрового діабету	65
	Гормони мозкового шару наднирників	66
	Механізм дії адреналіну	69
	РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА	72

1. АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ

Гормони – біологічно активні речовини, які виділяються в кров ендокринними залозами і гуморальним шляхом (через кров, лімфу, слину, спинномозкову рідину), регулюють усі види обміну речовин і фізіологічні процеси. Гормони є універсальними регуляторами життєдіяльності організму. Вони відіграють важливу роль у підтриманні гомеостазу, впливають на функціональні процеси життя (ріст, метаболізм, розвиток, імунний захист, розмноження, поведінку і адаптацію організму до умов існування).

Гормони здійснюють свої ефекти відносно контролю метаболічних процесів у клітинах-мішенях шляхом взаємодії зі специфічними рецепторами, залежно від клітинної локалізації яких існують різні механізми дії гормонів. Так, для гормонів білково-пептидної природи характерними є мембранний та мембранно-цитозольний механізм дії.

2. НАВЧАЛЬНІ ЦІЛІ ЗАНЯТТЯ

Вивчити поняття гормони і їхні властивості, класифікацію гормонів. Мати уявлення про органи- та клітини-мішені гормонів. Знати типи рецепторів. Вивчити мембранно-внутрішньоклітинний механізм дії гормонів білково-пептидної природи та біогенних амінів. Вивчити функцію компонентів системи передачі гормонального сигналу в клітину. Вміти пояснювати молекулярні механізми дії інсуліну.

Необхідно знати:

1. Загальні уявлення про гормони і їхні властивості. Класифікація гормонів за хімічною будовою та механізмом дії.
2. Поняття про органи- та клітини-мішені гормонів. Типи рецепторів: особливості структури й локалізації в клітині.
3. Мембранно-внутрішньоклітинний механізм дії пептидних гормонів та біогенних амінів. Функція компонентів системи передачі гормонального сигналу в клітину: G-білків, аденілатциклази, фосфодіестерази, фосфоліпази C, вторинних посередників, протеїнкіназ. Механізм дії адреналіну.
4. Молекулярні механізми дії інсуліну. Рецепторні тирозинкінази.

Необхідно вміти:

1. Проводити якісні реакції на інсулін:
 - біуретова реакція;
 - реакція Фоля.

3. ВИХОВНІ ЦІЛІ

Ознайомитися з поняттям гормони, класифікацією та механізмом дії гормонів білково-пептидної природи, впливом гормонів на обмін речовин, патологічними станами, що розвиваються при порушенні секреції гормонів в організмі, а також лікарськими засобами, що використовуються для терапії патологічних станів. Вміти проводити якісні реакції на інсулін.

4. БАЗОВИЙ РІВЕНЬ ПІДГОТОВКИ. МІЖПРЕДМЕТНА ІНТЕГРАЦІЯ

Дисципліни	Отримані навички
Попередні: Органічна хімія	Структура, класифікація та функції гормонів в організмі. Фізико-хімічні властивості гормонів
Неорганічна хімія	Типи хімічної реакції. Ізомерія
Нормальна фізіологія	Гуморальна регуляція функцій організму. Загальна ендокринологія
Фізична та колоїдна хімія	Основи хімічної кінетики
Аналітична хімія	Якісний аналіз речовин
Патологічна фізіологія	Патофізіологія клітини. Типові порушення обміну речовин. Порушення обміну гормонів
Наступні Лабораторна діагностика, Фармакотерапія, Клінічна фармакологія	Клінічна оцінка лабораторних досліджень при хворобах ендокринної системи

5. ЗМІСТ НАВЧАЛЬНОГО МАТЕРІАЛУ

1. Загальні уявлення про гормони і їхні властивості. Класифікація гормонів за хімічною будовою та механізмом дії.
2. Поняття про органи- та клітини-мішені гормонів. Типи рецепторів: особливості структури й локалізації в клітині.
3. Мембранно-внутрішньоклітинний механізм дії пептидних гормонів та біогенних амінів. Функція компонентів системи передачі гормонального сигналу в клітину: G-білків, аденілатциклази, фосфодіестерази, фосфоліпази C, вторинних посередників, протеїнкіназ. Механізм дії адреналіну.
4. Молекулярні механізми дії інсуліну. Рецепторні тирозинкінази.

6. ПЛАН І ОРГАНІЗАЦІЙНА СТРУКТУРА ЗАНЯТТЯ

Етапи	Час (хв)	Навчальні матеріали		Місце проведення
		Зміст пункту плану	Обладнання	
1. Організаційний момент	5 хв	Перевірити присутніх		Кімната для навчання
2. Співбесіда з нез'ясованих дома та важливих для виконання практичної роботи заняття питань	15 хв	Провести пояснення важливих термінів: гормони, вторинні посередники, механізм дії гормонів	Методичні рекомендації до практичного заняття	Кімната для навчання
3. Перевірка вхідного рівня знань	10 хв	Набір контрольних завдань за варіантами		Кімната для навчання
Поділити навчальну групу на 2 бригади				
4. Виконання лабораторної роботи	20 хв	Якісні реакції на інсулін: біуретова реакція, реакція Фоля	Обладнання та реагенти до лабораторних робіт	Кімната для навчання
5. Контроль знань по темі заняття (письмова самостійна робота на паперових носіях)	20 хв		Картки з завданнями, зошити для контрольних робіт	кімната для навчання
6. Перевірка оформлення зошиту з підготовки до ЛП «Крок 1. Фармація», виправлення помилок. Проведення контрольного тестування на комп'ютері з бази тестів «КРОК-1»	5 хв		ЕВМ Підручник, методичні вказівки для студентів фармацевтичного факультету	Комп'ютерний клас К.504, Кімната для навчання
7. Обговорення самостійної роботи студентів з підручником та результатів	10 хв		Практикуми	Кімната для навчання

<p>тестування. Співбесіда за такими питаннями: класифікація гормонів, мембранно-внутрішньоклітинний механізм дії гормонів, типи рецепторів, білково-пептидні гормони, порушення секреції гормонів</p>				
<p>8 Заключна співбесіда згідно результатів усіх типів робіт студентів протягом заняття. Надання мотиваційних установок до наступного практичного заняття</p>	<p>5 хв</p>	<p>Перевірка та підпис протоколів лабораторних робіт, аналіз успішності студентів на занятті, інформування студентів про тему наступного заняття, видання завдань для самостійної роботи</p>	<p>Список літератури у допомогі для ліквідації недоліків у вивчанні теми</p>	<p>Кімната для навчання</p>

7. АЛГОРИТМ ВИКОНАННЯ ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ

2. Якісні реакції на інсулін.

2.1. Біуретова реакція

Принцип методу: у лужному середовищі розчин білка при взаємодії з іонами Cu^{2+} набуває синьо-фіолетового кольору, а продукти його неповного гідролізу - пептони - дають рожеве забарвлення. Біуретову реакцію здатні давати речовини, які містять не менш двох пептидних зв'язків.

Обладнання та реактиви: штатив, пробірки, піпетки, розчин інсуліну, 10 % водний розчин NaOH, 1 % водний розчин CuSO_4 .

Хід роботи: до 5 крапель розчину досліджуваної рідини додають 5 крапель 10 % розчину NaOH, 2 краплі 1 % розчину CuSO_4 і все перемішують.

! Не можна додавати надлишку CuSO_4 , тому що синій осад $\text{Cu}(\text{OH})_2$ маскує характерне фіолетове забарвлення біуретового комплексу білка.

Очікуваний результат: Вміст пробірки повинен набути фіолетового кольору, що підтверджує наявність у досліджуваній рідині сполук, що містять не менше двох пептидних зв'язків. Це підтверджує білкову природу інсуліну.

2.2 Сульфгідрильна проба (реакція Фоля)

Принцип методу: сульфгідрильні групи (-SH) амінокислотного залишку цистеїну в білку піддаються лужному гідролізу під дією одного з компонентів реактиву Фоля, у результаті чого відбувається відщиплення сірки у вигляді PbS чорного кольору.

Обладнання та реактиви: пробірки, піпетки, тримач для пробірок, газовий пальник, 1 % розчин інсуліну, 10 % р-н NaOH, реактив Фоля.

Хід роботи: До 10 крап. інсуліну додають 10 крап. 10 % р-ну NaOH і кип'ятять протягом 1 хв. Після охолодження вносять кілька крапель $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$. Випадає бурий або чорний осад PbS .

Очікуваний результат: В пробірці спостерігають появу чорного осаду PbS , що підтверджує наявність слабкозв'язаної сірки цистеїну у складі білка.

8. КОНТРОЛЬ ВХІДНОГО РІВНЯ ЗНАНЬ З ТЕМИ

Варіант 1

1. Встановити відповідність:

гормон	тип рецепції
1. адреналін	а) цитозольний
2. глюкагон	б) мембранний
3. тироксин	
4. прогестерон	

2. Відзначте вплив інсуліну на ключові регуляторні ферменти гліколізу, глікогенезу, циклу трикарбонових кислот, ліпогенезу, трансляції білка.

Варіант 2

1. Встановіть відповідність:

гормон	показання до застосування
1. інсулін	А. гіпоталамо-гіпофізарна
2. соматотропін	низькорослість
3. глюкагон	Б. гіпоглікемія
4. окситоцин	В. слабкість пологової діяльності
	Г. цукровий діабет

2. Напишіть схему молекулярного механізму внутрішньоклітинної передачі гормонального сигналу інсуліну.

Варіант 3

1. Знайдіть, який механізмом дії мають гормони наступних класів:

1. Похідні стерану	А. Мембранний
2. Похідні арахідонової кислоти	Б. Цитозольний
3. Похідні складних білків	
4. Тиреоїдні гормони	
5. Похідні амінокислот	

2. Напишіть схему аденілатциклазного шляху мобілізації глікогену і нейтрального жиру при взаємодії адреналіну з β -рецепторами.

9. ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

1. Вкажіть амінокислоту, з якої синтезуються катехоламіни:

- A. Лізин
- B. Треонін
- C. *Тирозин
- D. Триптофан
- E. Глутамінова кислота

2. Вкажіть гормон, що належить до класу стероїдних гормонів:

- A. Адреналін
- B. Інсулін
- C. Кортизол
- D. Меланотонін
- E. *Адренокортикотропін

3. Вкажіть сполуку, що не є вторинним месенджером:

- A. цАМФ
- B. цГМФ
- C. Інозитолтрифосфат
- D. *Аденілатциклаза
- E. Діацилгліцерол

4. Укажіть клас складних білків, що виконують в організмі функцію рецепторів:

- A. Ліпопротеїни
- B. Фосфопротеїни
- C. Нуклеопроїтеїни
- D. *Глікопротеїни
- E. Хромопротеїни

5. Укажіть іон металу, що виконує у клітині функцію вторинного месенджера:

- A. Fe^{+3}
- B. $*\text{Ca}^{+2}$
- C. Na^{+}
- D. Mg^{+2}
- E. Mn^{2+}

6. Укажіть індекс G-білку, що активує аденілатциклазу:

- A. I
- B. A
- C. K
- D. $*S$
- E. Q

7. Укажіть вторинний месенджер, який утворюється в результаті дії фосфоліпази C:

- A. цАМФ
- B. цГМФ
- C. Холін
- D. $*\text{Діацилгліцерол}$
- E. Na^{+}

8. За своєю молекулярною організацією рецептори інсуліну є:

- A. Гетеродімерами
- B. $*\text{Гетеротетрамерами}$
- C. Гомодімерами
- D. Гомотетрамерами
- E. Гексамерами

9. Одним з ферментів, які фосфорилуються рецепторними тирозинкіназами, є:

- A. Гексокіназа
- B. Фосфоліпаза Д
- C. *Протеїнкінази А
- D. Протеїнкіназа С
- E. Фосфоліпаза С

10. Вкажіть фермент, який каталізує розщеплення вторинного месенджеру цАМФ до неактивного АМФ:

- A. Аденілатциклаза
- B. Аденілаткіназа
- C. Гуанілатциклаза
- D. Протеїнкіназа А
- E. *Фосфодіестераза

10. ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЛІЦЕНЗІЙНОГО ІСПИТУ «КРОК-1»

1. Інсулін – гормон підшлункової залози з гіпоглікемічною дією. Яка його хімічна природа?

- A. *Поліпептид
- B. Нуклеотид
- C. Стероїд
- D. Вуглевод
- E. Ліпід

2. У наслідок пухлини аденогіпофізу виникає порушення синтезу тропних гормонів та спостерігається акромегалія. Вкажіть, рівень якого гормону підвищується?

- A. *Соматотропіну
- B. Вазопресину
- C. Лютеїнізуючого
- D. Окситоцину
- E. Фолікулостимулюючого

3. Під час профілактичного обстеження встановлено збільшення щитоподібної залози, екзофтальм, підвищення температури тіла, збільшення частоти серцевих скорочень до 110 ударів/хв. Вміст якого гормону в крові доцільно перевірити?

- A. *Тироксину
- B. Тестостерону
- C. Глюкагону
- D. Інсуліну
- E. Кортизолу

4. Регуляція виділення інсуліну з бета-клітин відбувається за участю багатьох речовин. Зміна концентрації якої речовини є основним сигналом для синтезу секреції інсуліну?

- A. *Глюкози
- B. Диоксиду карбону
- C. Гепарину
- D. Целюлози
- E. Крохмалю

5. У хворій спостерігається спрага, надмірний діурез, загальна слабкість. Виявлена гіперглікемія та гіперкетонемія. В сечі виявлені глюкоза та кетонові тіла. Лікар встановив діагноз:

- A. *Цукровий діабет
- B. Акромегалія
- C. Тиреотоксикоз
- D. Аліментарна гіперглікемія
- E. Інфаркт міокарда

6. У хворого, що страждає на цукровий діабет, розвинувся кетоацидоз. Біохімічною причиною такого стану є зменшення утилізації ацетил-КоА клітинами внаслідок гальмування:

- A. *Циклу трикарбонових кислот
- B. Гліколізу
- C. Пентозофосфатного шляху
- D. Бета-окиснення жирних кислот
- E. Орнітинового циклу

7. Деякі біогенні аміни є потужними судинорозширюючими агентами, які у високих концентраціях можуть викликати різке падіння артеріального тиску. Вкажіть таку сполуку.

- A. *Гістамін
- B. Адреналін
- C. Гліцин
- D. Путресцин
- E. Норадреналін

8. При хронічному передозуванні глюкокортикоїдів у хворого розвивається гіперглікемія. Назвіть процес вуглеводного обміну, за рахунок якого збільшується концентрація глюкози:

- A. Глікогенез
- B. Глікогеноліз
- C. Аеробний гліколіз
- D. Пентозофосфатний цикл
- E. *Глюконеогенез

9. У хворій жінки з низьким артеріальним тиском після парентерального введення гормону відбулось підвищення артеріального тиску і також підвищився рівень глюкози та ліпідів у крові. Який гормон було введено?

- A. Глюкагон
- B. *Адреналін
- C. Інсулін
- D. Прогестерон
- E. Фолікулін

10. Тривалий негативний емоційний стрес, що супроводжується викидом катехоламінів, може викликати помітне схуднення. Це пов'язано з

- A. *Посиленням ліполізу
- B. Порушенням травлення
- C. Посиленням окисного фосфорилування

- D. Порушенням синтезу ліпідів
- E. Посиленням розпаду білків

11. У чоловіка 35 років феохромоцитома. В крові підвищений рівень адреналіну та норадреналіну, концентрація вільних жирних кислот зростає в 11 разів. Активація якого ферменту під впливом адреналіну підвищує ліполіз.

- A. Холестеролестерази
- B. Ліпопротейдліпази
- C. Фосфоліпази A₂
- D. Фосфоліпази C
- E. *ТАГ-ліпази

12. Який з перелічених гормонів знижує швидкість ліполізу в жировій тканині?

- A. Соматотропін
- B. Адреналін
- C. Гідрокортизон
- D. *Інсулін
- E. Норадреналін

13. Гормони регулюють багаточисельні процеси обміну речовин. Вкажіть, який з наведених гормонів активує синтез глікогену:

- A. * Інсулін
- B. Адреналін
- C. Вазопресин
- D. Тироксин
- E. Окситоцин

14. Хвора звернулась зі скаргами на підвищене серцебиття, м'язову слабкість, підвищення апетиту. Об'єктивно відмічається збільшення розмірів щитоподібної залози. Гіперсекреція якого гормону має місце?

- A. *Тироксину
- B. Кальцитоніну
- C. Глюкагону
- D. Альдостерону
- E. Кортизолу

15. Кофеїн пригнічує активність фосфодіестерази, яка перетворює цАМФ до АМФ. Які біохімічні зміни є найбільш характерними при отруєнні кофеїном?

- A. *Зниження синтезу глікогену
- B. Зниження фосфорилування білків
- C. Зниження активності пентозофосфатного шляху
- D. Зниження активності гліколізу
- E. Зниження активності ліполізу

16. Пацієнт попередив, що застосування знеболюючих препаратів може викликати алергічний шок. Збільшення кількості в крові якого біогенного аміну може бути причиною такого стану?

- A. *Гістаміну
- B. ГАМК
- C. Кадаверину
- D. Дофаміну
- E. Путресцину

17. Рівень цАМФ в клітині зростає при активації ферменту аденілатциклази. Вкажіть інший фермент, що також регулює кількість цАМФ в клітині.

- A. *Фосфодіестераза
- B. Піруваткіназа
- C. Рибонуклеаза
- D. Лактатдегідрогеназа
- E. Гексокіназа

18. Важливим гормоном щитоподібної залози в організмі людини є тироксин. Який мікроелемент необхідний для синтезу цього гормону?

- A. *Йод
- B. Купрум
- C. Кальцій
- D. Ферум
- E. Калій

19. Після введення адреналіну в пацієнта спостерігається підвищення вмісту глюкози в сироватці крові. За рахунок якого з метаболічних ефектів адреналіну це відбувається?

- A. *Адреналін активує розпад глікогену
- B. Адреналін активує синтез глікогену
- C. Адреналін активує синтез жирних кислот
- D. Адреналін знижує проникність мембран для глюкози
- E. Адреналін посилює кетогенез

20. Так звана емоційна гіперглікемія має місце при емоційному напруженні. Підвищення рівня глюкози в крові при цьому забезпечується завдяки секреції гормону:

- A. *Адреналіну
- B. Інсуліну
- C. Тестостерону
- D. Окситоцину

Е. Прогестерону

21. Передача інформації від гормонів пептидної природи на внутрішньоклітинні вторинні месенджери відбувається за участю аденілатциклази. Яка реакція каталізується аденілатциклазою?

- А. *Утворення цАМФ
- В. Розщеплення АТФ на АДФ і фосфат неорганічний
- С. Синтез АТФ з АМФ і пірофосфату
- Д. Розщеплення АДФ з утворенням АМФ і фосфату неорганічного
- Е. Розщеплення АТФ на АМФ і пірофосфат

22. Зростання виділення інсуліну підшлунковою залозою відбувається після вживання вуглеводної їжі. Активність якого ферменту регулює інсулін:

- А. *Глюкокінази
- В. Альдолази
- С. Лактатдегідрогенази
- Д. Енолази
- Е. Піруваткінази

23. У хворого спостерігаються гіперглікемія, глюкозурія, поліурія. Сеча має підвищену густину. Яка можлива причина такого стану?

- А. *Пригнічення секреції інсуліну
- В. Пригнічення секреції глюкагону
- С. Пригнічення секреції глюкокортикоїдів
- Д. Пригнічення секреції тироксину
- Е. Пригнічення секреції вазопресину

24. Хворому протягом тижня вводили препарат теофілін - інгібітор фосфодіестерази цАМФ. Дія якого гормону може посилитися на фоні такого лікування та призвести до гіперглікемії?

- A. *Глюкагону
- B. Тестостерону
- C. Альдостерону
- D. Інсуліну
- E. Естрадіолу

25. Пацієнтка з інсулінозалежним цукровим діабетом використовує для лікування щоденні ін'єкції інсуліну. Після зв'язування зі своїми рецепторами цей гормон активує ...

- A. *Транспорт глюкози до клітин
- B. Синтез аміаку
- C. Утворення сечової кислоти
- D. Поділ клітин
- E. Синтез фосфоліпідів

САМОСТІЙНА РОБОТА СТУДЕНТІВ НА ЗАНЯТТІ

1. Розподіліть вказані нижче гормони на групи в залежності до хімічної структури:

1. Паратгормон	А. Білки
2. Прогестерон	Б. Стероїди
3. Трийодтиронін	В. Похідні амінокислот
4. Інсулін	
5. Кортизол	
6. Тиротропін	
7. Саматотропін	
8. Кортикотропін	

2. Оберіть гормони, що забезпечують зазначені нижче зміну у органах-мішенях:

1. Стимулює розпад глікогену в печінці та м'язах	А. Адреналін
2. Стимулює ліполіз в жировій тканині	Б. Інсулін
3. Стимулює глюконеогенез	В. Кортизол
4. Посилює катаболізм амінокислот у м'язах	
5. Посилює швидкість надходження глюкози в м'язові клітини та жирову тканину	
6. Стимулює синтез жирів в жировій тканині	

3. Для вказаних гормонів оберіть органи-мішені

1. Кальцитонін	А. Нирки
2. Альдостерон	Б. Печінка

3. Паратгормон	В. Кісткова тканина
4. Кальцитріол	Г. Кишківник
5. Глюкагон	

4. Розташуйте в правильному порядку цифри, що відображують послідовність дій, які відбуваються в гепатоциті під впливом адреналіну:

1. Глікоген → Глюкозо-1-фосфат
2. Аденілатциклаза неактивна → аденілатциклаза активна
3. Адреналін → комплекс гормон-рецептор
4. Протеїнкіназа неактивна → протеїнкіназа активна
5. Фосфорилаза «b» → фосфорилаза «a»
6. АТФ → цАМФ

11. ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ З ТЕМИ ЗАНЯТТЯ

Загальна характеристика гормонів, їх класифікація

Гомеостаз в організмі людини та тварин забезпечується складною системою регуляції, координації й інтеграції всіх процесів.

У вищих організмів основне значення в цій системі займає нервова система (центральна та периферична), яка є основним регулятором функцій організму і його зв'язків із зовнішнім середовищем. Нарівні з нервовою системою сформувався апарат спеціалізованих анатомо-фізіологічних утворів – залоз внутрішньої секреції, або ендокринних залоз (*endo* – всередину, *krino* – відділяти, *грец.*), в яких синтезуються високоактивні речовини, які, виділяючись у кров або лімфу, впливають на метаболізм у клітині-мішені зокрема та в організмі в цілому.

Секрети ендокринних залоз були названі гормонами, а сам термін “гормон” був введений У. Бейліссом і Е. Старлінгом у 1905 році під час вивчення дії секретину. На сьогоднішній день відкрито та досліджено понад 100 різноманітних сполук, які володіють гормональною активністю. Вчення про гормони виділено в самостійну науку – ендокринологію, яка займається вивченням хімічної будови гормонів, їх функцій, молекулярних механізмів дії, змін гормонального статусу організму при патологічних процесах тощо.

Гормони (*hormao* – збуджувати, приводити в рух, *грец.*) – це біологічно активні речовини, що виробляються спеціалізованими клітинами залоз внутрішньої секреції, поступають у кров або лімфу, регулюють обмін речовин і фізіологічні функції організму. За допомогою нейрогуморальних механізмів організм сприймає різноманітні сигнали про зміну навколишнього чи внутрішнього середовища та формує реакцію-відповідь, яка може бути миттєвою (у випадку, якщо гормон змінює активність наявних у тканинах ферментів) або повільною (у випадку, якщо гормон забезпечує синтез ферментів *de novo*). У цих реакціях гормони функціонують як хімічні посередники, вони переносять відповідну інформацію (сигнал) у клітину-

мішень. Сприйняття цієї інформації забезпечується наявністю в цій клітині високоспецифічного рецептора, з яким зв'язується гормон. Внаслідок взаємодії гормону з рецептором ініціюється послідовність процесів, природа яких визначається хімічною будовою гормону, його концентрацією, кількістю та типом рецепторів на поверхні клітини. Тому будь-які порушення синтезу чи розпаду гормонів, зміна структури чи функцій рецепторів і внутрішньоклітинних посередників призводять до зміни синтезу ферментів і, відповідно, до порушення метаболізму.

За фізіологічних умов для більшості гормонів (за винятком йодтиронінів) характерний відносно невеликий період розпаду (від 1 хв до 1 – 2-х год). Отже, для ефективного функціонування гормонів як регуляторів, що підтримують нормальний фізіологічний стан організму, вони повинні постійно синтезуватися й секретуватися, швидко діяти та швидко інактивуватися.

Незалежно від хімічної структури, місця біосинтезу та секреції всім гормонам притаманна низка **загальних властивостей**:

- 1) висока біологічна активність – гормони чинять свій вплив у дуже малих концентраціях (10^{-6} – 10^{-12} моль/л);
- 2) специфічність дії – кожний гормон викликає строго специфічні реакції в органах і тканинах або шляхом зміни активності чи кількості ферментів або шляхом зміни швидкості транспорту речовин через мембрани клітин;
- 3) дистантність дії – гормони чинять свій вплив на метаболізм органів і тканин, перебуваючи на певній відстані від них;
- 4) висока вибірковість дії – гормони впливають лише на ті органи-мішені, клітини яких мають специфічні для них рецептори білкової природи та внутрішньоклітинні посередники;
- 5) синтез і виділення більшості гормонів в організмі регулюється впливом ЦНС, інша частина (здебільшого, гормони місцевої дії) підлягає регуляції іншими гормонами;

б) усі ендокринні залози та синтезовані ними гормони становлять єдину систему, регуляція якої здійснюється за допомогою механізмів прямого та зворотного зв'язку.

Отже, в організмі вищих тварин і людини гормони регулюють обмін речовин; процеси росту, диференціації і формування тканин і органів; статевий розвиток організму та його репродуктивну функцію; адаптаційні реакції організму до умов існування.

Номенклатура та класифікація гормонів. Гормони класифікують за місцем їх синтезу (гормони гіпоталамусу, гіпофізу, епіфізу, щитоподібної та прищитоподібних залоз, загруднинної залози, підшлункової залози, надниркових і статевих залоз), хімічною будовою, біологічними функціями та механізмом дії.

За хімічною будовою (табл. 1) гормони поділяють на групи:

1. Білки: гормони передньої частки гіпофіза (крім АКТГ), інсулін, паратгормон.
2. Пептиди: АКТГ, кальцитонін, глюкагон, вазопресин, окситоцин, фактори гіпоталамуса (ліберини й статини).
3. Похідні амінокислот (адреналін, норадреналін, тироксин, трийодтиронін, гормони епіфіза).
4. Стероїдні (похідні холестерину): гормони кори надниркових залоз, статеві гормони.
5. Похідні поліненасиченої (арахідонової) кислоти - простагландини.

Умовно сюди можна віднести ейкозаноїди, оскільки ці нерозчинні у воді сполуки чинять свою дію на клітини, розташовані поблизу їх місця синтезу; вони є похідними поліненасиченої арахідонової кислоти і представлені трьома класами сполук – простагландинами, тромбоксанами та лейкотрієнами.

Класифікація гормонів за хімічною природою

Пептидні гормони	Стероїди	Похідні амінокислот	Похідні арахідонової кислоти
Аденокортикотропний гормон (кортикотропін, АКТГ)	Альдостерон	Адреналін	Простогландини
Гормон росту (соматотропін, ГР, СТГ)	Кортизол	Норадреналін	Тромбоксани
Тиреотропний гормон (тиреотропін, ТТГ)	Кальцитріол	Трийодтиронін (Т ₃)	Лейкотрієни
Лактотропний гормон (пролактин, ЛТГ)	Тестостерон	Тироксин (Т ₄)	
Лютеїнізуючий гормон (лютотропін, ЛГ)	Естрадіол	Мелатонін	
Фолікулостимулюючий гормон (ФСГ)	Прогестерон		
Хоріонічний гонадотропін (ХГ)			
Антидіуретичний гормон (вазопресин, АДГ)			
Окситоцин			
Паратиреоїдний гормон (паратгормон, ПТГ)			
Кальцитонін			
Інсулін			
Глюкагон			

За біологічними функціями гормони поділяють на кілька груп (табл. 2). Ця класифікація умовна, оскільки одні й ті ж гормони можуть виконувати різні функції.

В табл. 3 наведена класифікація за місцем синтезу гормону.

Таблиця 2.

Класифікація гормонів за біологічними функціями

Гормони	Регульовані процеси
Інсулін, глюкагон, адреналін, кортизон, тироксин, соматотропін	Обмін вуглеводів, ліпідів, амінокислот
Альдостерон, антидіуретичний гормон	Водно-сольовий обмін
Паратгормон, кальцитонін, кальцитріол	Обмін кальцію та фосфатів
Естрадіол, тестостерон, прогестерон, гонадотропні гормони	Репродуктивна функція
Тропні гормони гіпофізу, ліберини та статини гіпоталамуса	Синтез і секреція гормонів ендокринних залоз
Соматотропний гормон. Ейкозаноїди, гістамін, секретин, гастрин, вазоактивний інтестинальний пептид (VIP), цитокіни	Зміна метаболізму в клітинах, які синтезують гормони

Таблиця 3.

Класифікація гормонів за місцем синтезу

Місце синтезу	Гормони
Гіпоталамус	Кортиколіберін, тиреоліберін, гонадоліберін, соматоліберін, меланоліберин, фоліберін, пролактоліберін, окситоцин, АДГ. Пролактостатин, соматостатин, меланостатин
Гіпофіз	СТГ, АКТГ, ЛТГ, ТТГ, МСГ, ФСГ, ЛГ

Периферичні залози	Інсулін, глюкагон, кортизол, тироксин, адреналін, альдостерон, естрадіол, естріол, тестостерон, кальцитонін, паратгормон, кальцитріол
--------------------	---

За механізмом дії гормони поділяють на дві групи. До першої належать гормони, які взаємодіють із *мембранними* рецепторами (пептидні гормони, похідні амінокислот, а також гормони місцевої дії – цитокіни та ейкозаноїди) і контролюють процеси швидкої адаптації організму, які потребують термінового включення певного біохімічного процесу або фізіологічної функції (глікогенолізу, ліполізу, м'язового скорочення). Друга група включає гормони, які взаємодіють з *внутрішньоклітинними* рецепторами (стероїдні та тиреоїдині гормони), їх біологічна дія повільніша (потребує для свого проявлення декількох годин), вони відповідають за процеси довготривалої адаптації організму.

Низка структурно-функціональних утворів ЦНС є одночасно і залозами внутрішньої секреції, ендокринні залози поділяють на центральні (гіпоталамус, гіпофіз і епіфіз) і периферійні (щитоподібна, підшлункова (клітини острівців Лангерганса), плацента (тимчасова ендокринна залоза періоду вагітності), тимус (або загруднинна залоза), статеві (сім'яники і яєчники), прищитоподібні, надниркові залози.

Гормони також синтезуються ендокринними клітинами, що розташовуються дифузно у різних органах і тканинах, які спеціалізовані на виконання певних функцій, їх об'єднують у так звану АПУД-систему. Наприклад, ентерохромафінні клітини кишки виділяють серотонін, який регулює її функцію; базофіли сполучної тканини виділяють гістамін, а клітини нирок – ангіотензин, який бере участь у регуляції артеріального тиску. Поширені в тканинах і рідинах організму калікреїни (калідин та брадикінін) мають виражений гіпотензивний ефект завдяки своїй судинорозширювальній дії.

Механізми дії гормонів

Гормони впливають на тканини вибірково, що обумовлено неоднаковою чутливістю тканин до цих гормонів. Органи та клітини найбільш чутливі до дії певного гормону називають мішенню гормону (орган-мішень або клітина-мішень).

Концепція тканини-мішені. Тканина-мішень – це така тканина, що в якій гормон викликає специфічну фізіологічну (біохімічну) реакцію. Загальну реакцію тканини-мішені на дію гормону визначає певний ряд факторів. Перед усім це локальна концентрація гормону поблизу тканини-мішені, що залежить від:

1. швидкості синтезу та секреції гормону;
2. анатомічної близькості тканини-мішені до джерела гормону;
3. констант зв'язування гормону зі специфічним білком-переносником (якщо такий є);
4. швидкості перетворення неактивної чи малоактивної форми гормону в активну;
5. швидкості зникнення гормону з крові в результаті розпаду чи виведення.

Власне тканнна відповідь визначається:

- відносною активністю (чи) ступенем зайнятості специфічних рецепторів;
- станом сенситизації-десенситизації клітини.

Специфічність гормонів по відношенню до клітин-мішеней обумовлена наявністю специфічних рецепторів.

Рецептор - це одна або група білкових молекул, яка є високоспецифічною стосовно до відповідного гормону. У структурі рецептора є дві функціональні ділянки:

- 1) ділянка зв'язування з гормоном;
- 2) ділянка трансдукції (передачі) гормонального сигналу.

Яким чином білок-рецептор дізнається ту молекулу гормону, з якої він може взаємодіяти?

Один з доменів білка-рецептора має в своєму складі ділянку, комплементарну певній частині сигнальної молекули. Процес зв'язування рецептора з сигнальною молекулою схожий на процес утворення фермент-субстратного комплексу і може визначатися величиною константи спорідненості.

Більшість рецепторів вивчені недостатньо, тому що їх виділення та очищення дуже складні, а вміст кожного виду рецепторів у клітинах дуже низький. Але відомо, що гормони взаємодіють зі своїми рецепторами фізико-хімічним шляхом. Між молекулою гормону і рецептором формуються електростатичні і гідрофобні взаємодії. За зв'язування рецептора з гормоном відбуваються конформаційні зміни білка-рецептора і комплекс сигнальної молекули з білком-рецептором активується. В активному стані він може викликати специфічні внутрішньоклітинні реакції у відповідь на прийнятий сигнал. Якщо порушений синтез або здатність білків-рецепторів зв'язуватися з сигнальними молекулами, виникають захворювання - ендокринні порушення. Є три типи таких захворювань.

1. Пов'язані з недостатністю синтезу білків-рецепторів.
2. Пов'язані зі зміною структури рецептора - генетичні дефекти.
3. Пов'язані з блокуванням білків-рецепторів антитілами.

Властивості рецепторів:

- чітка субстратна специфічність;
- насиченість;
- спорідненість з гормоном в межах біологічних концентрації гормону;
- зворотність дії.

Клітини, які мають рецептор до гормону - це **клітини-мішені** відповідного гормону.

Дія гормонів проявляється через їх взаємодію з рецепторами клітин-мішеней, які можуть бути сконцентровані в одній тканині або в кількох.

Клітина-мішень відрізняє відповідний гормон від великої кількості інших молекул завдяки наявності на ній рецепторів із специфічним центром зв'язування з гормоном, що забезпечує їм високий ступінь вибірковості. Клітини-мішені - це клітини, які специфічно взаємодіють з гормонами з допомогою спеціальних білків-рецепторів. Рецептори локалізуються у плазматичній мембрані клітин (для гормонів пептидної природи та адреналіну) або в їх цитоплазмі (для глюкокортикоїдів) чи ядрі (для статевих і тиреоїдних гормонів).

Залежно від ступеня впливу гормону на їх біологічні властивості, розрізняють гормонозалежні та гормоночутливі клітини. Прикладом гормонозалежних структур є тканини периферійних ендокринних залоз (щитоподібної, кори надниркових залоз) відносно дії тропних гормонів гіпофізу (ТТГ та АКТГ, відповідно). Гормоночутливими є клітини органів, що реагують на дію інсуліну, який контролює в них обмін глюкози, ліпідів та амінокислот (клітини м'язів, жирової тканини, лімфоїдної системи).

Ефекти, які викликають гормони на клітини-мішені.

Важливо відзначити, що гормони не викликають ніяких нових метаболічних реакцій в клітині-мішені. Вони лише утворюють комплекс з білком-рецептором. В результаті передачі гормонального сигналу в клітині-мішені відбувається включення або виключення клітинних реакцій, що забезпечують клітинну відповідь.

При цьому в клітині-мішені можуть спостерігатись наступні ефекти:

- 1) зміна швидкості біосинтезу окремих білків (в тому числі білків-ферментів);
- 2) зміна активності вже наявних ферментів (наприклад, в результаті фосфорилування);
- 3) зміна проникності мембран в клітинах-мішенях для окремих сполукабо іонів (наприклад, для Ca^{2+}).

Раніше вже відмічалось про механізми впізнавання гормонів – гормон взаємодіє з клітиною-мішенню тільки при наявності спеціального білка-

рецептора. Слід додати, що зв'язування гормону з рецептором залежить від фізико-хімічних параметрів середовища – від рН, концентрації різних іонів.

Особливе значення кількість молекул білка-рецептора на зовнішній мембрані або всередині клітини.

Типи гормональних рецепторів. Рецептори для фізіологічно активних сполук (гормонів та інших біорегуляторів) за своєю хімічною природою в більшості випадків належать до глікопротеїнів, вільні поверхні яких представлені олігосахаридними ланцюгами (глікозильні групи). Вони відповідають за розпізнавання зовнішніх сигналів. На мембрані однієї клітини можуть знаходитися різні типи рецепторів. Зв'язування гормону з рецептором здійснюється за рахунок іонних, ван-дер-ваальсових і гідрофобних взаємодій. Усі рецептори поділяються на два класи – **мембранні** та **внутрішньоклітинні** (цитозольні та ядерні), що різняться за своєю молекулярною організацією та послідовністю біохімічних реакцій, які включаються після взаємодії фізіологічно активних сполук (ФАС) із специфічними рецепторними білками.

Залежно від способу передачі гормонального сигналу в клітину виділяють три класи мембранозв'язаних рецепторів (рис. 1):

1. Рецептори, які володіють каталітичною активністю – при взаємодії ліганда з рецептором активується внутрішньоклітинна частина (домен) рецептора, що має тирозинкіназу або тирозинфосфатазу, або гуанілатциклазу активність. За цим механізмом діють СТГ, інсулін, пролактин, інтерлейкіни, ростові фактори, інтерферони α , β , γ .

2. Каналоутворюючі рецептори – приєднання ліганду до рецептора викликає відкриття іонного каналу на мембрані. Таким чином, діють нейромедіатори (ацетилхолін, гліцин, ГАМК, серотонін, гістамін, глутамат).

3. Рецептори, пов'язані з G-білками – передача сигналу від гормону відбувається за допомогою G-білка. G-білок впливає на ферменти, що утворюють вторинні посередники (месенджер). Останні передають сигнал на внутрішньоклітинні білки.

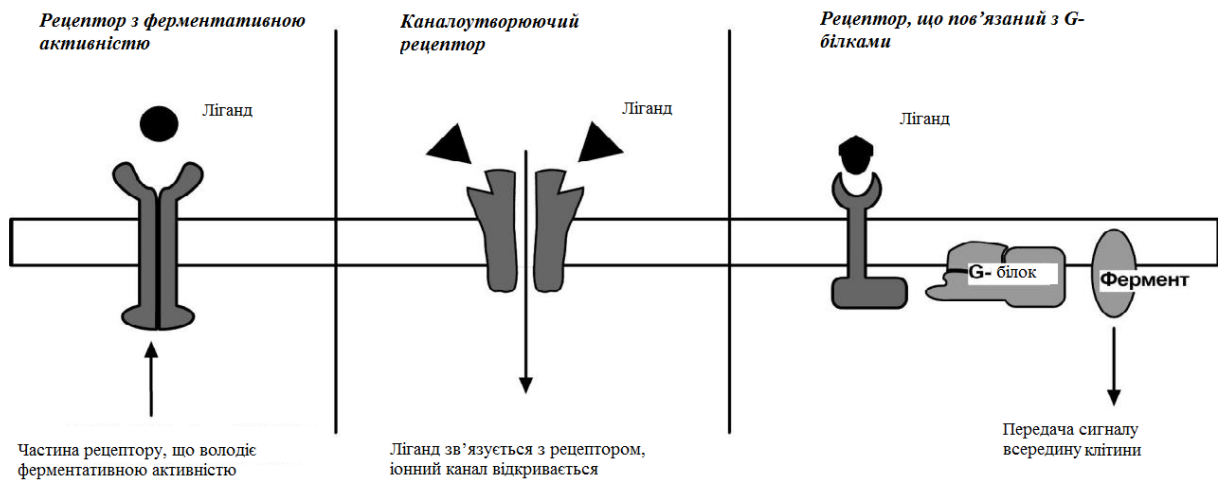


Рис. 1. Типи мембранних рецепторів

До останнього класу відноситься аденілатциклазний і кальцій-фосфоліпідний механізми.

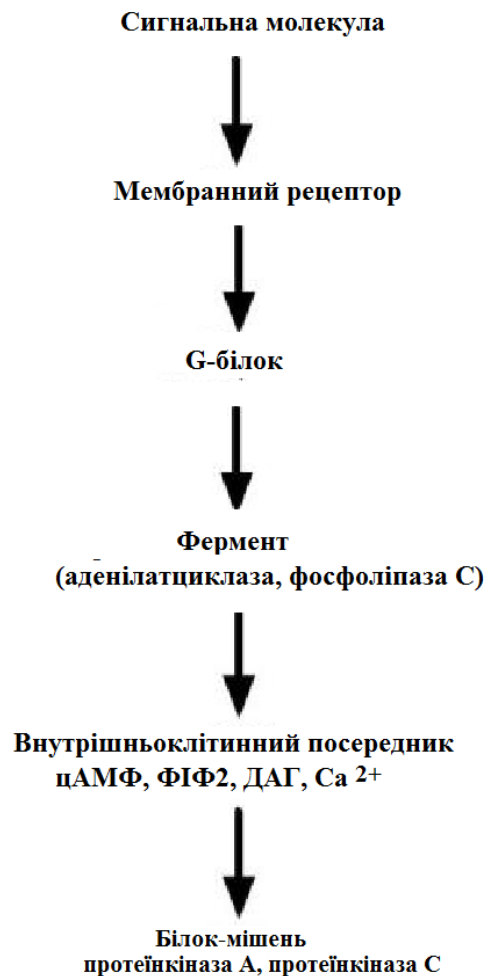


Рис. 2. Схема механізму, пов'язаного із G-білками

Аденілатциклезний механізм (рис. 3)

За аденілатциклезним механізмом діють гормони гіпофізу (ТТГ, ЛГ, МСГ, ФСГ, АКТГ), кальцитонін, соматостатин, глюкагон, паратгормон, адреналін (через α_2 - і β -адренорецептори), вазопресин (через V_2 -рецептори).

1. Взаємодія ліганду з рецептором призводить до зміни конформації останнього.

2. Це зміна передається на G-білок, який складається з трьох субодиниць (α , β і γ), α -субодиниця пов'язана з ГДФ.

У складі G-білків α -субодиниці бувають двох типів по відношенню до ферменту: активуючі α_s і інгібуючі α_i .

3. У результаті взаємодії з рецептором β - і γ -субодиниці відщеплюються, одночасно ГДФ замінюється на ГТФ.

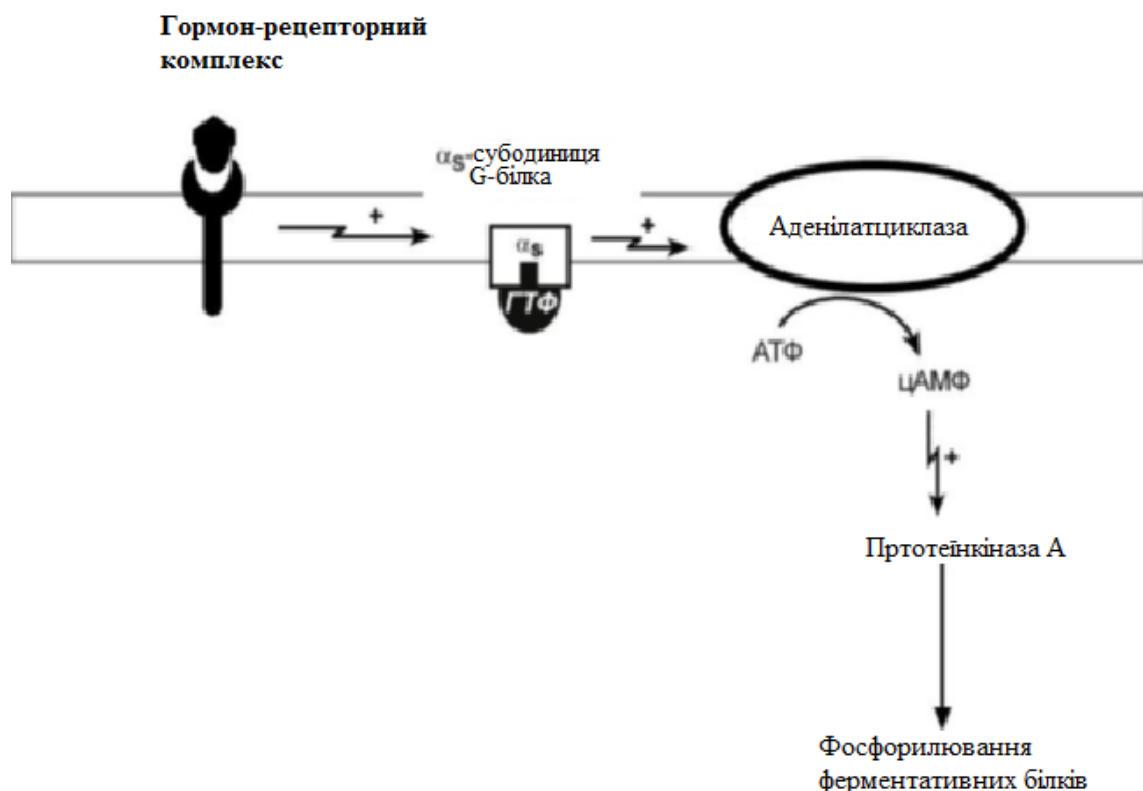


Рис. 3. Спрощена схема аденілатциклезного механізму дії гормонів

4. Активована таким чином α_s -субодиниця стимулює аденілатциклазу, яка починає синтез цАМФ.

5. цАМФ – вторинний месенджер – у свою чергу, взаємодіє з протеїнкіназою А і активує її.

6. Протеїнкіназа А фосфорилує ряд ферментів, серед яких кіназа фосфорилази глікогену, глікогенсинтаза, ТАГ-ліпаза.

β -Адренорецептори взаємодіють з активною субодиницею, α_2 -адренорецептори – з інгібуючою.

Кальцій-фосфоліпідний механізм (рис. 4)

За цим механізмом діють вазопресин (через V_1 -рецептори), адреналін (через α_1 -адренорецептори), ангіотензин II.

Принцип роботи цього механізму (рис. 4) збігається з попереднім, але замість аденілатциклази ферментом-мішенню для α -субодиниці служить фосфоліпаза С. Фосфоліпаза С розщеплює мембранний фосфоліпід фосфатидилінозитолдифосфат до вторинних месенджерів інозитолтрифосфату (ІФ₃) і диацилгліцеролу (ДАГ).

Інозитолтрифосфат відкриває кальцієві канали в ендоплазматичному ретикулумі, що викликає збільшення концентрації іонів Ca^{2+} в цитоплазмі і активацію певних кальцій-зв'язуючих білків (наприклад, кальмодуліну).

Диацилгліцерол спільно з іонами Ca^{2+} активує протеїнкіназу С, бере участь в процесах клітинної проліферації. Крім цього, диацилгліцерол має і другу сигнальну функцію: він може розпадатися на 1-моноацилгліцерол і полієнову кислоту (зазвичай арахідонову), з якої утворюються ейкозаноїди.

Гуанілатциклазний механізм

Цей механізм поки що вивчено недостатньо докладно, але відомо, що за ним працює атріопептин (передсердний натрийуретический пептид), оксид азоту (NO) та інші, поки що мало досліджені, сполуки.

Гуанілатциклазний механізм передачі сигналу в загальних рисах схожий з аденілатциклазним: після появи будь-якої сигнальної молекули сигнал сприймається ферментом гуанілатциклазою і далі передається за

допомогою вторинного месенджера цГМФ. Він впливає на протеїнкіназу G, яка фосфорилує певні білки, що змінює активність клітини.

Але, на відміну від аденілатциклази, даний фермент має чотири різновиди, три з яких пов'язані з мембраною, четвертий – цитозольний. Мембранозв'язані форми гуанілатциклази працюють як рецептори, що володіють каталітичною активністю.

Цитозольний фермент є димером і містить у своєму складі гем, він безпосередньо взаємодіє у цитозолі з сигнальною молекулою (наприклад, оксид азоту).

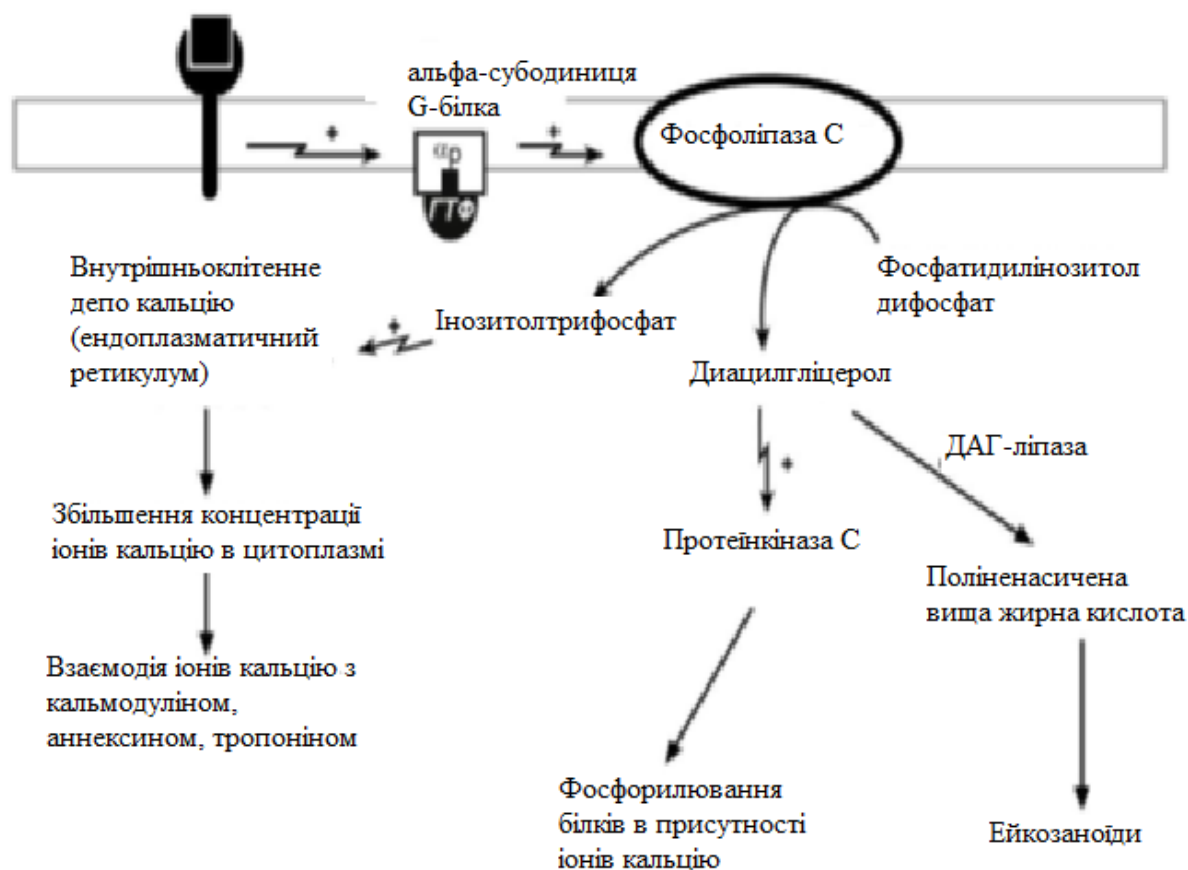


Рис. 4. Спрощена схема кальцій-фосфоліпідного механізму дії гормонів

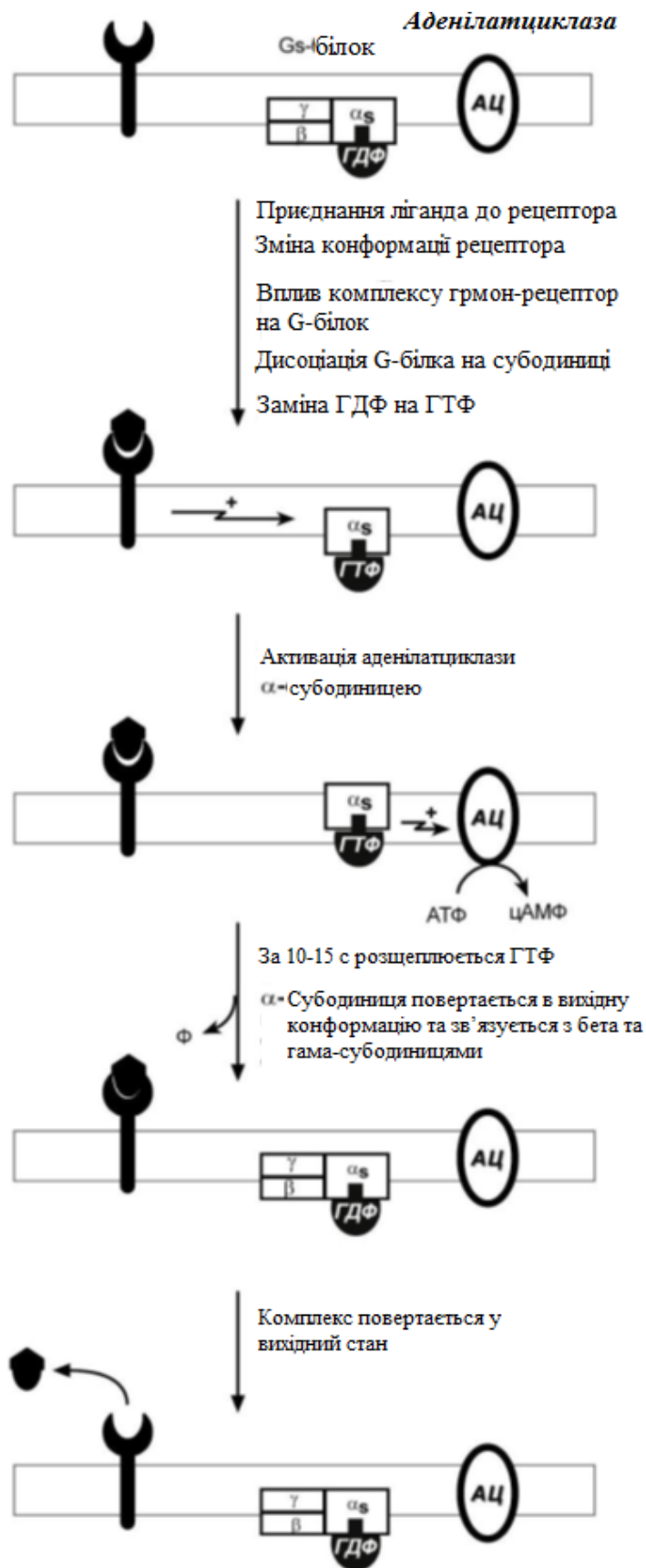


Рис. 5. Схема активації аденілатциклази при дії гормонів

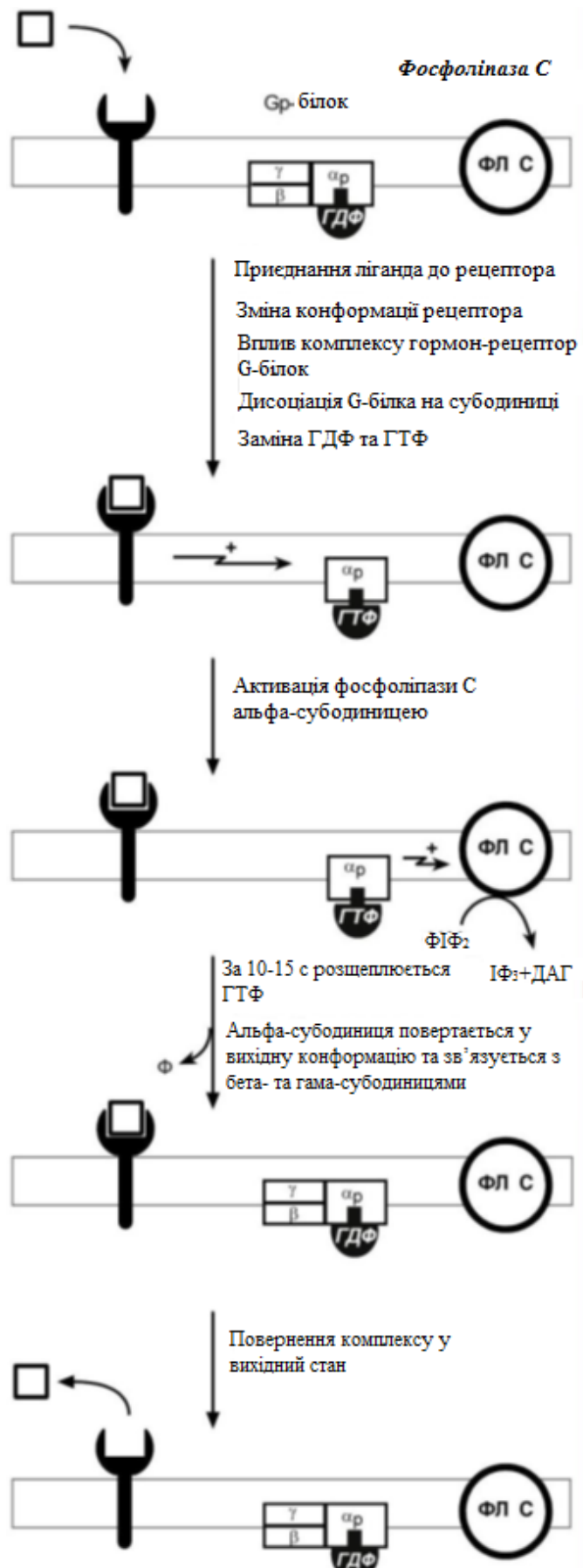


Рис. 6. Схема активації фосфоліпази С при дії гормонів

Цитозольні рецептори

За цитозольним механізмом діють стероїдні гормони і гормони щитовидної залози. Будучи гідрофобними молекулами, вони потрапляють в клітини шляхом простої дифузії і міцно зв'язуються з рецепторами, розташованими в цитоплазмі. Комплекс гормон-рецептор в деяких випадках додатково модифікується і активується. Далі він проникає в ядро, де може зв'язуватися з ядерним рецептором. В результаті гормон знаходить спорідненість до ДНК. Зв'язуючись з гормон-чутливим елементом в ДНК, гормон впливає на транскрипцію певних генів і змінює концентрацію РНК в клітині і, відповідно, кількість певних білків у клітці.

Іонотропні рецептори – інтегральні олігомерні білки, які складаються з кількох субодиниць, між якими знаходиться заповнений молекулами води канал. За певних зовнішніх впливів (зміна потенціалу на мембрані, дія медіатора чи гормону) ці рецептори вибірково змінюють проникність мембрани для конкретного виду іонів. У результаті взаємодії з ФАС субодиниці рецептора підтримують канал у відкритому стані, чим створюють умови для транспорту іонів (Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , Cl^- тощо). За відсутності стимулу в результаті зміни орієнтації субодиниць одна відносно одної канал закривається, блокуючи рух іонів у цій ділянці. Фізіологічними лігандами для іонотропних рецепторів є нейротрансмітери (ацетилхолін, адреналін, медіаторні амінокислоти тощо), що локалізовані в синапсах нейронів і в нервово-м'язових пластинках.

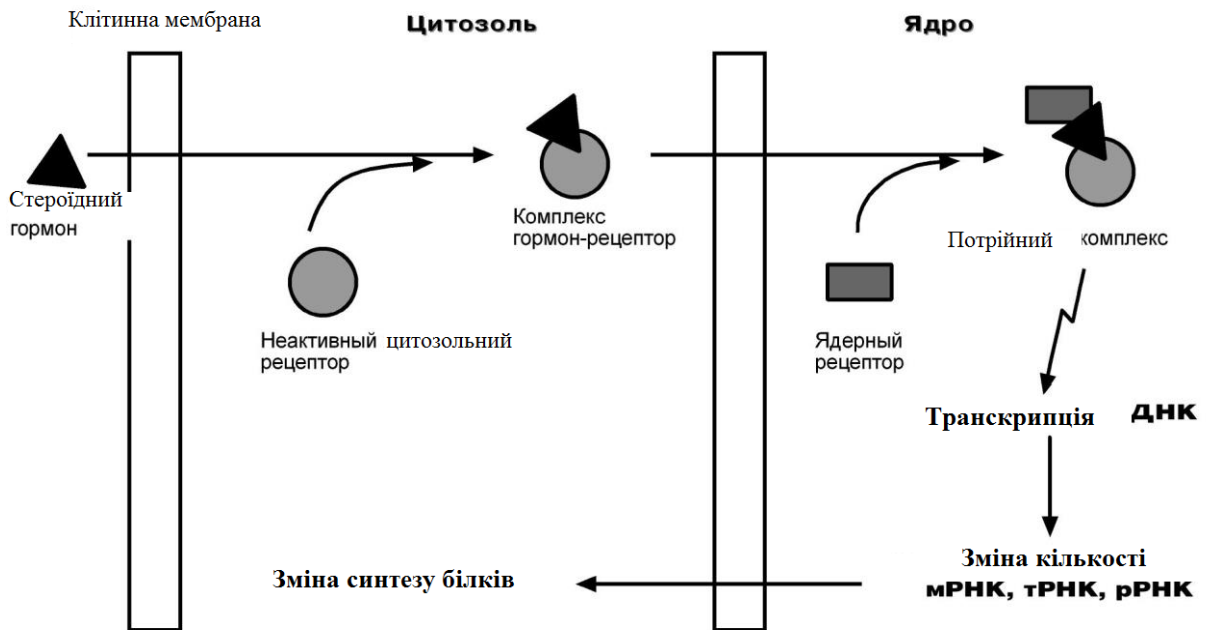


Рис. 7. Схема цитозольного механізму дії гормонів

Метаботропні рецептори зв'язані не з іонними каналами, а з системами внутрішньоклітинних посередників. Зміна їх конформації після зв'язування з лігандом запускає низку біохімічних реакцій і, як наслідок, змінює функціональний стан клітини. Ці рецептори поділяють на дві групи: каталітичні рецептори, що мають власну тирозинкіназу або гуанілатциклазу активність (наприклад, рецептор інсуліну) і рецептори, що після взаємодії з ФАС викликають активацію біохімічних ефektorних систем клітини через G-білок (наприклад, рецептор вазопресину). Зв'язування ліганда (наприклад, гормона) з рецептором на зовнішній поверхні клітинної мембрани призводить до зміни активності цитоплазматичного ферменту, який, в свою чергу, ініціює клітинну відповідь (тобто інформація переноситься через мембрану).

Реакція ефektorних систем клітини на дію сполук, що взаємодіють з метаботропними рецепторами, є повільною і розвивається впродовж декількох секунд.

У структурі мембранних рецепторів можна виділити три функціональних ділянки: перший домен (домен впізнавання) розташовується

в N-кінцевій частині поліпептидного ланцюга на зовнішній поверхні клітинної мембрани, він містить глікозильовані ділянки та забезпечує впізнавання та зв'язування гормону; другий домен – трансмембранний – може складатися або з семи α -спіральных поліпептидних послідовностей, або лише з одного α -спірального поліпептидного ланцюга; третій (цитоплазматичний) домен створює хімічний сигнал у клітині, який забезпечує узгодженість між зв'язуванням гормону та певною внутрішньоклітинною відповіддю. Цитоплазматична ділянка рецептора до таких гормонів як інсулін, фактор росту епідермісу, інсуліноподібний фактор росту-1 на внутрішньому боці мембрани володіє тирозиназною активністю.

У випадку внутрішньоклітинних рецепторів, які зв'язуються з білками-шаперонами, гормон проходить через мембрану, інформація про присутність гормону в клітині з допомогою рецептора передається в ядро. І цитозольні і ядерні рецептори стероїдних і тиреоїдних гормонів містять ДНК-зв'язуючий домен, вони теж мають три функціональні ділянки:

- на C-кінці поліпептидного ланцюга рецептора знаходиться домен впізнавання та зв'язування гормону;

- центральна частина рецептора включає домен зв'язування ДНК і містить амінокислотну послідовність, яка утворює 2 «цинкові пальці», у кожному з яких атом цинку зв'язаний із 4 залишками цистеїну; один «цинковий палець» відповідає за зв'язування з ДНК, а інший – за димеризацію рецепторів;

- на N-кінці поліпептидного ланцюга розташовується домен, який називають варіабельною ділянкою рецептора. Вона відповідає за зв'язування з тими білками, з якими бере участь у регуляції транскрипції.

Деякі рецептори крім основної ділянки (або «сайту») зв'язування можуть мати додаткові регуляторні ділянки, з котрими зв'язуються інші хімічні сполуки, які змінюють реакцію рецептора на основний гормональний сигнал – посилюють або послаблюють її, або заміщають собою основний сигнал. Класичним прикладом такого рецептора є рецептор гама-

аміномасляної кислоти підтипу А (ГАМК). Окрім сайту зв'язування для самої ГАМК, він має сайти зв'язування з бензодіазепінами, барбітуратами, нейростероїдами (аллопрегненолоном).

Мембранно-внутрішньоклітинний механізм дії гормонів

Для гормонів поліпептидної будови та похідних амінокислот, які не проникають усередину клітини, характерний мембранно-внутрішньоклітинний механізм дії.

За фізико-хімічними властивостями це гормони, які не здатні проходити через біліпідний шар плазматичної мембрани в цитозоль. Саме тому для них рецептори знаходяться на поверхні клітини. Реалізацію дії цих гормонів у клітині забезпечують специфічні молекули, які утворюються в цитозолі у відповідь на дію гормону. Ці молекули називають **месенджерами**, або вторинними посередниками дії гормону. Месенджер є повноважним представником гормону в клітині. Вторинними посередниками дії гормонів можуть бути такі молекули, як: цАМФ, цГМФ, ІТФ (інозитолтрифосфат), ДАГ (діацилгліцерол), іони Ca^{2+} .

Першою молекулою, що була відкрита як месенджер, став цАМФ. У 1957 р. Сазерленд відкрив, що цАМФ є вторинним посередником дії адреналіну.

Нижче наведена таблиця, в якій подані гормони і відповідні вторинні посередники дії цих гормонів у клітині.

Таблиця 4.

Гормони та їх посередники

№ з/п	Вторинний посередник	Приклади біорегуляторів
1	цАМФ	Глюкагон, АКТГ, ТТГ, гонадотропіни, гонадоліберин, тироліберин, МСГ, вазопресин, паратгормон та інші
2	цГМФ	α -передсердний Na уретичний пептид, серотонін,

		брадикінін
3	ІФ ₃ , ДАГ, Ca ²⁺	Гастрин, тироліберин, вазопресин, ангіотензин II, лейкотрієни

Гормони цієї групи здійснюють трансформацію регуляторного сигналу в специфічну функціональну активність клітини-мішені за рахунок таких молекулярних механізмів:

- взаємодії гормону на поверхні плазматичної мембрани з білковим рецептором з утворенням гормон-рецепторного комплексу;
- передачі хімічного сигналу з рецептора, модифікованого за рахунок взаємодії з лігандом (гормоном, іншим біорегулятором), через трансформуючі білки – трансдуктори (G-білки) на внутрішньоклітинні сигнальні системи;
- утворення (або вивільнення) внутрішньоклітинних сигнальних молекул – вторинних посередників (циклічних нуклеотидів – цАМФ, цГМФ, фосфоінозитолів, іонів Ca²⁺);
- взаємодії вторинних посередників з ферментами клітини з включенням через активацію специфічних протеїназ, ефекторних систем клітини, тобто послідовних стадій розвитку клітинної біохімічної реакції на гормональний стимул.

Біохімічні системи забезпечення внутрішньоклітинної передачі гормонального сигналу

Система трансдукції хімічного сигналу, що його сприймає клітина від біорегулятора, включає взаємодію модифікованого гормон-рецепторного комплексу з білками-трансдукторами, які здійснюють трансформацію та подальшу передачу регуляторного сигналу.

Білки – трансдуктори (G-білки або N-білки) – внутрішньомембранні білки, які сприймають хімічний сигнал від рецептора, модифікованого за

рахунок взаємодії з гормоном або медіатором, та спричиняють зміни функціональної активності ефекторних систем клітини.

Відомо понад 200 різноманітних G-білків, які поділяють на декілька типів:

G_s – білки (стимулюючі) активують аденілатциклазу, що сприяє утворенню головного вторинного посередника – цАМФ;

G_i – білки (інгібуючі) інгібують аденілатциклазу;

G_q – білки активують фосфоліпазу C – фермент, який спричинює запуск фосфоінозитолного циклу – ферментної системи, яка підвищує концентрацію Ca^{2+} в цитозолі за рахунок його вивільнення з внутрішньоклітинних депо;

G_t - це трансдучин, який бере участь в АДФ-рибозилування при дії холерного токсину. Холерний токсин проникає в клітини кишкового епітелію за допомогою рецептор-залежного ендоцитозу. У цитоплазмі клітини дисульфідний зв'язок між доменами A1 і A2 відновлюється і A1 дисоціює з комплексу. Субодиноця A1 каталізує перенесення АДФ-рибози із НАД⁺ (АДФ-рибозилування) на α -субодиноцю G_s білка, який стимулює активність аденілатциклази. Стимуляція аденілатциклази підвищує вміст внутрішньоклітинного цАМФ. У свою чергу цАМФ запускає сигнальний шлях, який призводить до відтоку хлорид-іонів та інших аніонів з клітини і до припинення надходження в клітину іонів натрію. Додаткові відтік іонів натрію відбувається спільно з аніонами. Іони натрію котранспортируються з молекулами води, тому концентрація води в клітині при цих процесах істотно знижується. Порушення водно-сольового балансу призводить до діареї, при якій організм втрачає до 2 літрів води в годину.

За молекулярної будовою G-білки є тримерами, що складаються з трьох субодиноць (α , β , γ). α -Субодиноця володіє ГТФазною активністю: утворення гормон-рецепторного комплексу та передача регуляторного сигналу на каталітичну субодиноцю ферменту аденілатциклази супроводжується конформаційними змінами α -субодиноці, гідролізом ГТФ до ГДФ та Φ_n і відщепленням димеру $\beta\gamma$ від α -ГТФ. G-білок повертається в

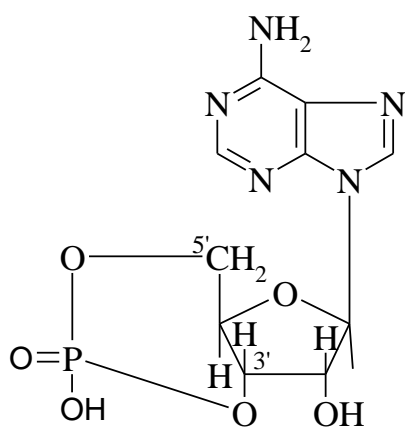
неактивну форму. При наступній активації рецептора і заміні молекули ГДФ на ГТФ цикл повторюється. Таким чином, α -субодиниця G-білка здійснює човниковий рух, переносить сигнал від рецептора, активованого первинним посередником (гормоном) на фермент, який каталізує утворення вторинного посередника.

Вторинні посередники – циклічні нуклеотиди. Сигнал на подальше включення каскаду біохімічних реакцій передається вторинними посередниками або месенджерами (messenger – посланець, вісник, англ.) – біомолекулами, що передають інформацію від гормону (первинного месенджера) на ефекторні системи клітини.

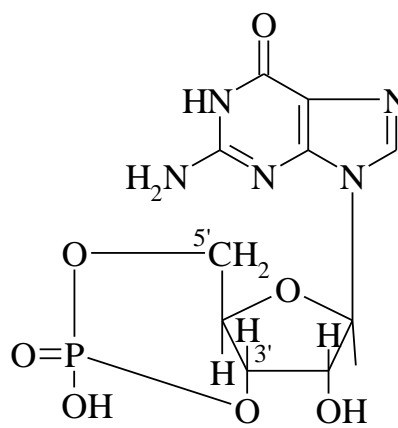
До вторинних месенджерів належать: циклічні нуклеотиди – циклічний аденозинмонофосфат (3',5'-АМФ; цАМФ) і циклічний гуанозинмонофосфат (3',5'-ГМФ, цГМФ), фосфоінозити, діацилгліцерол та іони Ca^{2+} .

Зростання внутрішньоклітинної (цитозольної) концентрації зазначених вторинних посередників здійснюється шляхом активації аденілатциклази з утворенням цАМФ; активації гуанілатциклази з утворенням цГМФ; активації фосфоліпази С, що призводить до включення фосфоінозитолного каскаду – механізму мобілізації внутрішньоклітинного Ca^{2+} ; надходження Ca^{2+} з екстрацелюлярного простору за рахунок відкриття кальцієвих каналів на плазматичній мембрані.

Аденілатциклазна система каталізує утворення цАМФ з АТФ, а гуанілатциклазна – утворення цГМФ з ГТФ.



Циклічний 3', 5'-АМФ



Циклічний 3', 5'-ГМФ

Гормони, взаємодія яких з рецептором клітини-мішені призводить до утворення цАМФ, діють через трикомпонентну систему, яка включає білок-рецептор (R_s або R_1), G-білок (G_s або G_i) і власне фермент аденілатциклазу, яка розташована на внутрішній поверхні мембрани і каталізує утворення цАМФ з АТФ.

Аденілатциклаза – ключовий фермент аденілатциклазної системи, містить 12 трансмембранних доменів. На його активність впливають як позаклітинні, так і внутрішньоклітинні регулятори. Позаклітинні регулятори (гормони, ейкозаноїди, біогенні аміни) здійснюють регуляцію через специфічні рецептори, які за допомогою α -субодиниць G-білків передають сигнали на аденілатциклазу. Регуляція активності аденілатциклази внутрішньоклітинним кальцієм дозволяє клітині інтегрувати активність двох основних вторинних месенджерів – цАМФ та іонів Ca^{2+} .

До гормонів, що використовують цАМФ як вторинний посередник, належать адреналін, вазопресин, глюкагон, хоріонічний гонадотропін, дофамін (при взаємодії з D_1 -рецепторами), кальцитонін, кортикотропін, ліпотропін, лютеїнізуючий гормон, меланоцитостимулюючий гормон, норадреналін (при взаємодії з β -рецепторами), тиреотропний гормон, фолікулостимулюючий гормон.

Існує певна група біорегуляторів, що гальмують аденілатциклазу і зменшують внутрішньоклітинний рівень цАМФ (діють через G_i -білок); до них належать ангіотензин II, ацетилхолін (при взаємодії з M-холінорецепторами), дофамін (при взаємодії з D_2 -рецепторами), норадреналін (при взаємодії з α_2 -адренорецепторами), опіюїдні пептиди, соматостатин.

На аденілатциклазний шлях передачі сигналу в клітину впливають деякі бактеріальні токсини. Наприклад, токсин, який утворює холерний вібріон, каталізує реакцію перенесення АДФ-рибози з НАД на α -ланцюг G_s -білка (реакція рибозилування), що переводить білок у постійно активний стан з втратою чутливості до гормональних сигналів. Унаслідок цього в

клітинах кишки зростає рівень цАМФ, який викликає інтенсивну секрецію кишкового соку. Тому при холері швидко розвивається тяжка діарея та дегідратація організму.

Внаслідок дії гормонів, що активують аденілатциклазу, у клітині підвищується рівень цАМФ. Останній зв'язується з неактивним тетрамером протеїнкінази, внаслідок чого відбувається його дисоціація на 2 регуляторні та 2 каталітичні субодиниці і в такий спосіб активуються каталітичні субодиниці, тобто протеїнкіназа переходить з неактивної форми в активну (рис. 8). Активні протеїнкінази каталізують фосфорилування різних білків (у тому числі, ферментів) за схемою:

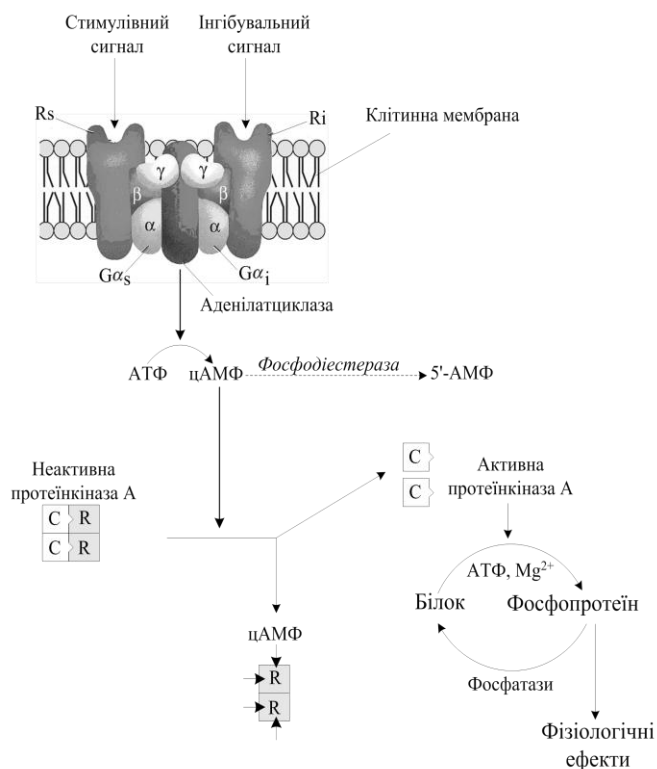
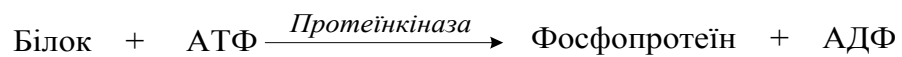


Рис. 8. Гормональна регуляція внутрішньоклітинних процесів через цАМФ-залежні протеїнкінази

Білки, що утворилися під час фосфорилування, викликають різноманітні біологічні ефекти. Одні білки після фосфорилування протеїнкіназами активуються, активність інших гальмується. Наприклад, при

дії адреналіну та глюкагону – гормонів, що збільшують рівень цАМФ у клітинах, активовані протеїнкінази фосфорилують глікогенфосфорилазу, переводять її із неактивної форми в активну і забезпечують розпад глікогену в печінці та скелетних м'язах. У цей же час у результаті фосфорилування відбувається інактивація ферменту глікогенсинтази, що призводить до гальмування синтезу глікогену.

За допомогою цАМФ можуть здійснюватися два основних шляхи регуляції активності ферментів: перший – зміна активності молекул ферментів, за рахунок їх ковалентної модифікації, тобто фосфорилування. Другий шлях – зміна кількості ферменту за рахунок зміни швидкості його біосинтезу та деградації.

Зміна кількості цАМФ в клітині під впливом різних гормонів може здійснюватися через фосфодіестеразу, яка каталізує гідроліз цАМФ (або цГМФ) з утворенням неактивного метаболіту АМФ (або ГМФ). Її активаторами є іони Ca^{2+} , комплекс Ca^{2+} -кальмодулін, цГМФ. Речовини, які інгібують фосфодіестеразу, чинять ефект, подібний до дії гормону, наприклад, інгібітори фосфодіестерази похідні ксантинів (кофеїн, еуфілін, теофілін) підвищують рівень цАМФ, імітуючи ефект, який створюють ендогенні гормони.

Аналогічно, як у випадку з цАМФ, гормони та інші позаклітинні регулятори стимулюють утворення циклічного нуклеотиду – цГМФ під дією ферменту гуанілатциклази, яка існує в розчинній і мембранозв'язаній формах. Активування гуанілатциклази призводить до утворення цГМФ з ГТФ. Циклічний ГМФ активує цГМФ-залежну протеїнкіназу G, яка фосфорилує білки. Протеїнкіназа G присутня не у всіх тканинах, її виявляють у легенях, гладких м'язах, мозочку та тромбоцитах. Ізоформи протеїнкінази G можуть бути зв'язані з мембраною або знаходяться в цитоплазмі. Розчинна протеїнкіназа G складається з двох субодиниць, кожна з яких має два центри для зв'язування цГМФ. Приєднання останнього до регуляторних центрів спричинює конформаційні зміни субодиниць і посилює

каталітичну активність ферменту. Подібно до протеїнкіназ А і С, протеїнкіназа G специфічна до певних білкових субстратів, котрі вона фосфорилує за залишками серину та треоніну.

Вторинні посередники – іони кальцію, інозитолтрифосфат і діацилгліцерол. Іони кальцію – внутрішньоклітинні месенджери та регулятори багатьох ферментних систем і фізіологічних функцій клітин, зокрема поділу та росту, клітин, скорочення м'язових та інших скоротливих білків, згортання крові, секреції гормонів і нейромедіаторів, передачі нервового імпульсу тощо.

Їх внутрішньоклітинна концентрація дуже низька (10^{-7} моль/л) порівняно з позаклітинною (10^{-3} моль/л). Регуляторна функція Ca^{2+} (передавання сигналу від гормону, медіатора та активація ефекторних біохімічних систем) здійснюється шляхом зростання внутрішньоклітинної (цитозольної) концентрації цих іонів (від 10^{-7} – 10^{-9} до 10^{-6} М).

Це значне зростання концентрації вільного Ca^{2+} здійснюється шляхом включення зовнішньоклітинним біорегулятором одного з таких механізмів:

- відкриття кальцієвих каналів (рецепторчутливих каналів) на плазматичній мембрані та входу в клітину екстрацелюлярного Ca^{2+} (механізм, що реалізується здебільшого при взаємодії нейромедіаторів з іонотропними рецепторами);

- виходу іонів кальцію у цитозоль з його внутрішніх депо – мітохондрій і цистерн (каналців) ендоплазматичного (саркоплазматичного) ретикулуму (мобілізація кальцію з внутрішніх депо); включення цього механізму потребує стимуляції гормоном чи іншим біорегулятором фосфоінозитидної системи, інтермедіати якої і спричиняють вихід кальцію з органел.

Перехід клітини з активного стану до функціонального спокою відбувається в результаті зменшення цитозольної концентрації кальцію до вихідної, що забезпечується «викачуванням» Ca^{2+} з цитозолу в екстрацелюлярний простір і «закачуванням» іонів у внутрішньоклітинні депо. Цей процес є енергозалежним транспортом проти градієнта

концентрації і досягається за рахунок функціонування Ca^{2+} -АТФаз плазматичних мембран і мембран внутрішньоклітинних органел.

Універсальним акцептором хімічного регуляторного сигналу від іонів Ca^{2+} є кальмодулін (КМ) – білок з молекулярною масою близько 17 000 Да, який може зв'язувати чотири іони кальцію.

Специфічне зв'язування Ca^{2+} з молекулою КМ призводить до змін конформації білка, який набуває властивості взаємодіяти з чутливими до КМ білками, у тому числі активувати цАМФ-залежну фосфодіестеразу, Ca^{2+} -кальмодулінзалежні протеїнкінази, Ca^{2+} -АТФазу плазматичних мембран кардіоміоцитів і еритроцитів, кіназу фосфорилази м'язів й інші ферменти. При підвищенні внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} підвищується активність гуанілатциклази і синтез цГМФ.

Вважають, що швидкі ефекти кальцію пов'язані із мобілізацією його з органел клітини, а повільні – із надходженням ззовні або зі зменшенням виходу кальцію з клітини.

Встановлення біологічної ролі деяких фосфоінозитидів, що спричинюють вихід кальцію із внутрішньоклітинних депо, відкрило додатковий механізм у дії гормонів – фосфоінозитидну систему.

Система фосфоінозитидного циклу включає три етапи: 1) взаємодія гормону з рецептором з подальшим зростанням спорідненості до G-білка та утворенням α -ГТФ; 2) метаболізм ліпідного матриксу, зокрема, фосфатидилінозитидів; 3) подальші реакції індукції вивільнення Ca^{2+} з клітинних депо, фосфорилування мембранних і цитозольних білків.

Фосфоліпаза C, яка активується внаслідок зв'язування з нею α -ГТФ, розщеплює фосфатидилінозитол-4,5-дифосфат (ФІФ_2), який є одним з компонентів плазматичної мембрани, до інозитол-1,4,5-трифосфату (ІФ_3) і діацилгліцеролу (ДАГ), які є вторинними посередниками. ІФ_3 спричинює вивільнення іонів кальцію з клітинних депо, що на короткий час збільшує їх концентрацію в цитоплазмі і сприяє утворенню комплексів Ca^{2+} -КМ, які активують специфічні протеїнкінази (рис. 9).

Інший продукт гідролізу – ДАГ активує Ca^{2+} -фосфоліпідзалежну протеїнкіназу С, яка переміщається з цитоплазми в плазматичну мембрану, де її чутливість до активації кальцієм збільшується у понад 100 разів. Активність протеїнкінази С додатково стимулюють іони Ca^{2+} та фосфатидилсерин. Спільна дія Ca^{2+} -залежних протеїнкіназ і протеїнкінази С зумовлює активацію шляхом фосфорилування низки клітинних білків, які беруть участь у реалізації клітинної відповіді (секреція гормонів, нейромедіаторів, ферментів, скорочення м'язів, агрегації тромбоцитів, транспорту іонів, глюкози та інших речовин через мембрани).

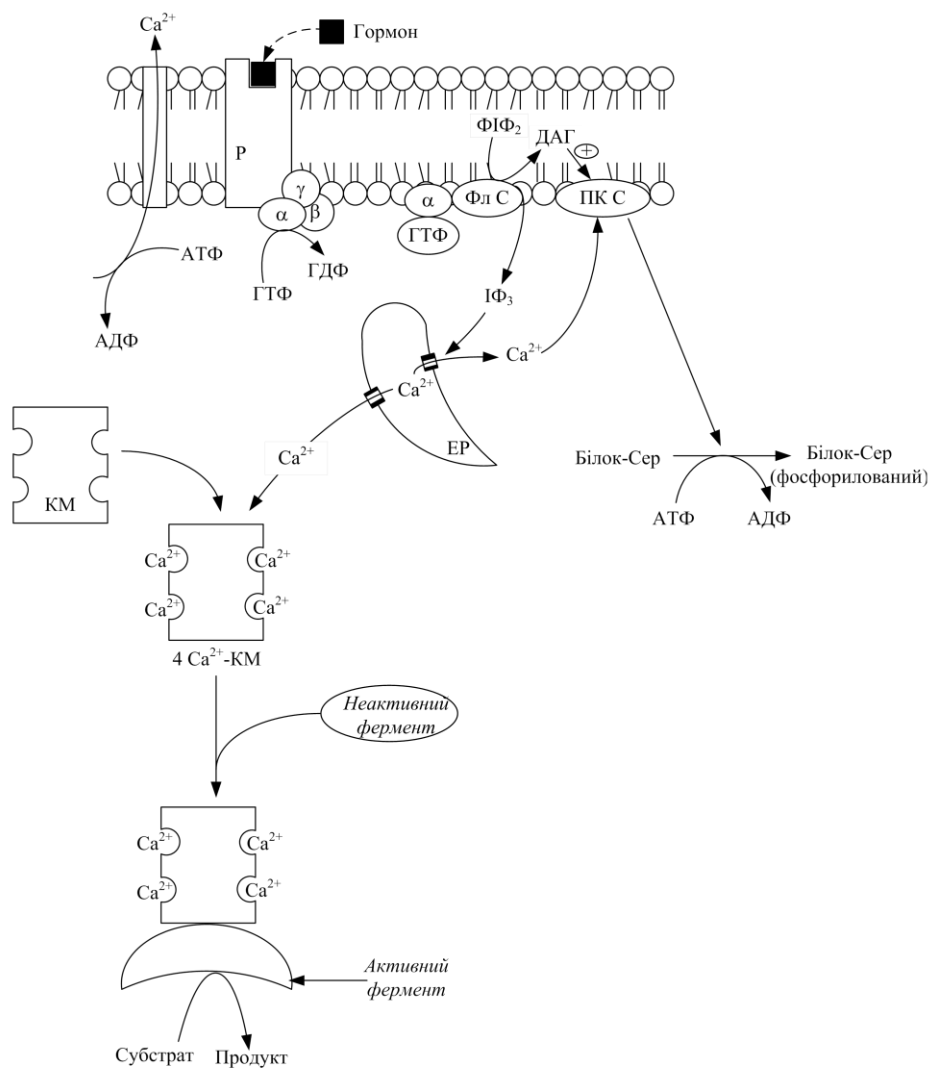


Рис. 9. Фосфоінозитолзалежна регуляція клітинних функцій: Р – рецептор, ФІФ₂ – фосфатидилінозитол-4,5-дифосфат, ІФ₃ – інозитол-1,4,5-трифосфат; ДАГ – діацигліцерол, Фл С – фосфоліпаза С, ПК С – протеїнкіназа С, КМ – кальмодулін, ЕР – ендоплазматичний ретикулум

Припинення передачі сигналу через фосфоінозитидна систему здійснюється завдяки інактивації вторинних посередників і дефосфорилування білків. Від ІФ₃ поступово відщеплюються фосфатні групи. Цей процес інгібують іони літію, надмірне надходження яких в організм призводить до порушень обміну фосфоінозитолів, що, вочевидь, лежить в основі терапевтичної дії іонів літію при маніакально-депресивних психозах.

ДАГ інактивується двома шляхами: частина його перетворюється на фосфатидну кислоту, а інша розщеплюється до вихідних компонентів – гліцеролу та жирних кислот, зокрема арахідонової – попередника простагландинів і лейкотрієнів. Із фосфатидної кислоти та інозиту синтезується фосфатидилінозитол, а згодом – фосфатидилінозитол-4,5-дифосфат. Для цього використовуються молекули ЦТФ і АТФ.

Через фосфоінозитидна систему реалізується дія катехоламінів (при їх зв'язуванні з α_1 -адренорецепторами), тиреоліберину, гонадоліберину, вазопресину, ангіотензину II, гастрину, холецистокініну, брадикініну та інших гормонів.

Мембранний механізм дії гормонів

Передача сигналу від низки гормонів (наприклад, інсулін, інсуліноподібний фактор росту (ІФР-1, ІФР-2)), здійснюється без участі вторинних посередників, для них характерний мембранний механізм дії. Зв'язуючись із рецепторами на поверхні плазматичних мембран адипоцитів, інсулін змінює їх проникність для низки речовин (глюкози, амінокислот) та іонів. Проникність мембрани відбувається внаслідок зв'язування гормону з її транспортними системами, що спричинює або зміну конформації транспортних білків (внаслідок фосфорилування) або збільшення кількості білків-переносників, які містяться всередині клітини, а під впливом гормону переміщуються в плазматичну мембрану. Потрапивши всередину клітини, метаболіти чинять вплив на біохімічні процеси, а іони змінюють електричний потенціал мембрани.

Інсуліновий рецептор – тирозинова протеїнкіназа, яка фосфорилує білки за ОН-групами тирозину. Він складається з двох α - і двох β -субодиниць, з'єднаних між собою дисульфідними зв'язками та нековалентними взаємодіями (рис. 10).

Субодиниці за хімічною природою належать до глікопротеїнів, вуглеводна частина яких знаходиться на зовнішній поверхні мембрани. Центр зв'язування інсуліну утворений N-кінцевими доменами α -субодиниць.

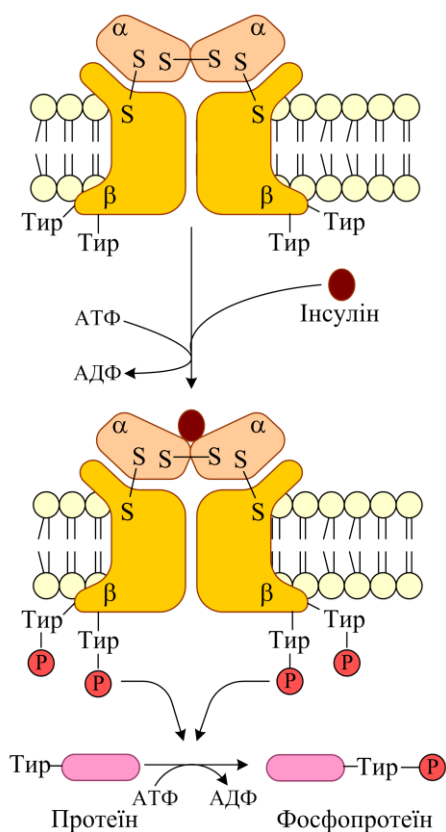


Рис. 10 Активація рецептора інсуліну

β -Субодиниці пронизують мембранний бішар, вони не беруть участі в зв'язуванні інсуліну, але на їх внутрішньоклітинних доменах знаходиться каталітичний центр тирозинової протеїнкінази. За відсутності інсуліну рецептори не проявляють тирозинкіназної активності. Приєднання інсуліну до α -субодиниць активує фермент, для якого субстратом слугують самі β -субодиниці, тобто відбувається їх трансфосфорилювання (одна β -субодиниця фосфорилює іншу) за кількома тирозиновими залишками. Це, своєю чергою, призводить до зміни субстратної специфічності тирозинової протеїнкінази, вона набуває здатності фосфорилювати інші транспортні білки, про що говорилося вище. Дефосфорилювання рецептора та його повернення в

неактивний стан відбувається за участі тирозинової фосфопротеїн фосфатази; спорідненість між інсуліном і рецептором втрачається у випадку фосфорилювання останнього протеїнкіназою А за залишками серину та треоніну.

Цитозольний механізм дії гормонів

Стероїдні гормони, похідні вітамінів групи D, а також йодтироніни, які за ліпофільністю займають проміжне місце між стероїдами та водорозчинними гормонами, і їх молекули здатні проникати через ліпідний бішар плазматичної мембрани клітин, проявляють свою дію за цитозольним механізмом.

Специфічні рецептори зазначених гормонів містяться в цитоплазмі клітин-мішеней. Вони є білками з молекулярною масою 50 – 190 кДа, мають високу спорідненість до свого гормону за рахунок стереоспецифічності.

Молекулярний механізм дії стероїдних і тиреоїдних гормонів реалізується послідовністю таких клітинних і біохімічних реакцій: проникнення гормона всередину клітини через подвійний ліпідний шар клітинної мембрани → взаємодія гормона з цитозольним рецептором зі зміною конформації останнього та зниження спорідненості до білків-шаперонів, які від'єднуються від комплексу гормон-рецептор → утворення гормон-рецепторного комплексу → транслокація гормон-рецепторного комплексу в ядро → взаємодія комплексу зі специфічною ділянкою ДНК хроматину (енхансером або сайленсером) → зростання (при взаємодії з енхансером) або зниження (при взаємодії з сайленсером) доступності промотора для РНК-полімерази → збільшення (або зменшення) швидкості транскрипції мРНК → збільшення (або зменшення) швидкості трансляції → зміна кількості ферментних білків, які реалізують вплив гормона на метаболізм і функціональний стан клітини (рис. 11).

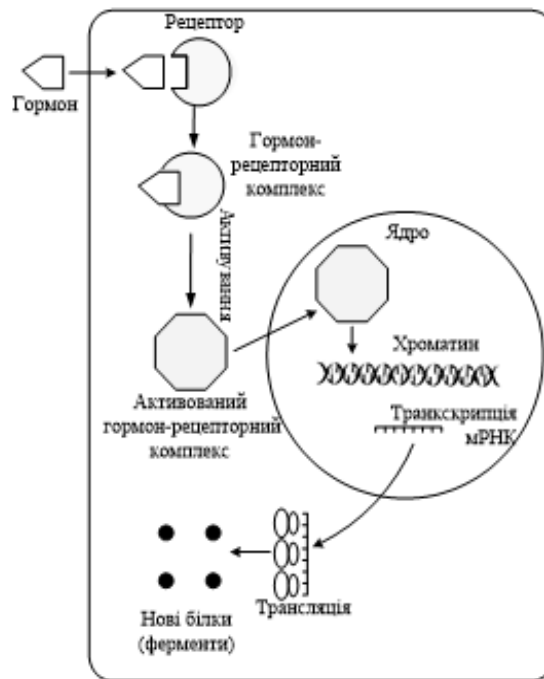


Рис. 11. Схема біохімічного механізму дії стероїдних і тиреоїдних гормонів

Взаємодія білкових рецепторів гормонів з ДНК відбувається в певних місцях промоторних ділянок геному, що знаходяться "зліва" від сайтів ініціації транскрипції (приблизно 250 нуклеотидів) і регулюють експресію розташованих на відстані генів (справа від промотора та сайту ініціації транскрипції).

Ділянки ДНК, які можуть взаємодіяти з доменами гормонального рецептора, мають будову паліндромів і складаються зі специфічних для кожного рецептора 6 пар нуклеотидних послідовностей, розташованих зліва та справа від проміжної 3-нуклеотидної послідовності (-NNN-) – "спейсера".

Отже, на відміну від білкових гормонів, що спричинюють активацію ферментів, дія на клітини-мішені стероїдних гормонів призводить до стимуляції біосинтезу нових ферментних молекул за рахунок активації процесів транскрипції їх мРНК.

Гормони підшлункової залози

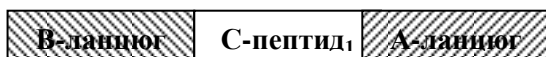
Основна маса (60-70 %) острівкової тканини підшлункової залози - це β -клітини, які продукують інсулін. В α -клітинах утворюється глюкагон; d -

клітини секретують соматостатин (регулює вивільнення інсуліну і глюкагону), секретин (стимулює екзокринну функцію підшлункової залози) та інші.

Інсулін

Інсулін - це дволанцюговий поліпептид, який складається з 51 амінокислотного залишку і має молекулярну масу 6 кДа. Короткий ланцюг А містить 21 залишок амінокислот, ланцюг В - 30 залишків. Ці ланцюги з'єднані двома дисульфідними містками.

Інсулін синтезується у вигляді препрогормону - препроінсуліну. У результаті відщеплення від препроінсуліну N-кінцевої сигнальної послідовності утворюється проінсулін, який має таку будову:



Далі в результаті ферментативних перетворень вирізається С-пептид і утворюється біологічно активна молекула інсуліну, в якій В- і А-ланцюги з'єднані двома S-S-зв'язками.

Інсулін секретується у кров, де його період напівжиття становить 3-5 хв. Процеси біосинтезу і секреції - це енергозалежні процеси.

Крім того, в стимуляції біосинтезу бере участь цАМФ, який утворюється з АТФ у β -клітинах. Аденілатциклаза, яка каталізує цю реакцію, є важливою в системі відповіді β -клітин на підвищення концентрації глюкози в крові.

Крім глюкози секрецію інсуліну стимулюють фруктоза, маноза, рибоза, амінокислоти (лейцин, аргінін, лізин), вільні жирні кислоти, кетоніві тіла, глюкагон, секретин; навпаки, адреналін і норадреналін блокують його секрецію.

Метаболічні перетворення інсуліну відбуваються в печінці, нирках і плаценті.

Основний фермент, який інактивує інсулін - інсуліназа.

Залежність від інсуліну різних тканин неоднакова. ЦНС, наднирники, гонади, око - це інсуліннезалежні - вони поглинають глюкозу з крові незалежно від концентрації інсуліну. М'язи, адипоцити, сполучна тканина, клітини крові, імунної системи - інсулінзалежні. Печінка, нирки, серце і деякі інші органи мають середнє значення інсулінзалежності.

Біологічна дія інсуліну

Інсулін задіяний в регуляції практично всіх видів обміну - метаболізму вуглеводів, ліпідів і білків.

Вплив на обмін вуглеводів

Регуляторна дія інсуліну призводить до зниження концентрації глюкози в крові - це гіпоглікемічний гормон. Механізмів, які беруть участь в зниженні рівня глюкози, декілька:

1. Інсулін стимулює поглинання глюкози тканинами (жировою тканиною, м'язами тощо). Виключенням є печінка: інсулін не має прямої дії на проникнення глюкози в гепатоцити.

Стимуляція транспорту глюкози через мембрани відбувається за рахунок підвищення кількості білків-переносників для глюкози (під дією інсуліну відбувається їх перенесення з цитозолу, де вони неактивні, на поверхню клітини). Це посилює процес полегшеної дифузії глюкози.

У гепатоцитах інсулін не стимулює полегшеної дифузії глюкози, але її потік підсилюється непрямим шляхом. Інсулін індукує синтез *глюкокінази*. Цей фермент каталізує фосфорилування глюкози:



Таким чином, концентрація вільної глюкози в гепатоцитах дуже низька, що забезпечує проникнення глюкози шляхом простої дифузії по градієнту концентрації.

2. Інсулін стимулює внутрішньоклітинну утилізацію глюкози. Існує декілька шляхів:

- інсулін підсилює гліколіз за рахунок підвищення активності і кількості ключових ферментів цього процесу - глюкокінази/гексокінази, фосфофруктокінази, піруваткінази;
- інсулін бере участь в активації ферментів аеробного катаболізму глюкози - піруватдегідрогеназного і α -кетоглутаратдегідрогеназного комплексів. Це призводить до підсилення продукції АТФ;
- під дією інсуліну гальмується активність глюкозо-6-фосфатази - ферменту, який каталізує перетворення глюкозо-6-фосфату у вільну глюкозу. Цей фермент присутній у печінці (але не в м'язах). Таким чином глюкоза утримується в печінці (плазматична мембрана є непроникливою для глюкозо-6-фосфату);
- в жировій тканині інсулін стимулює аеробний катаболізм глюкози і пентозофосфатний шлях, які постачають субстрати для ліпогенезу (ацетил-КоА, НАДФН·Н⁺, АТФ, гліцерол-3-фосфат);
- у м'язах і печінці інсулін стимулює синтез глікогену шляхом активації глікогенсинтази. Паралельно гормон інгібує активність глікогенфосфорилази, яка є основним ферментом глікогенолізу. Активація глікогенезу і інгібування глікогенолізу забезпечується дією інсуліну на активність фосфодіестерази. Цей фермент каталізує розщеплення цАМФ. При зниженні концентрації цАМФ процес розпаду глікогену гальмується, а синтез глікогену активується;
- під дією інсуліну пригнічується глюконеогенез. Це відбувається за рахунок інгібування фосфоенолпіруваткарбоккінази (ФЕПКК), яка каталізує перетворення оксалоацетату в фосфоенолпіруват. Інсулін інгібує транскрипцію гена, який кодує мРНК для ФЕПКК.

Таким чином, вплив інсуліну на метаболізм глюкози полягає в стимуляції процесів, які направлені на зниження концентрації глюкози в крові (транспорт через плазматичні мембрани, катаболізм глюкози,

глікогенез) і інгібування метаболічних шляхів, які продукують глюкозу (глікогеноліз, глюконеогенез). У результаті реалізується гіпоглікемічна дія інсуліну.

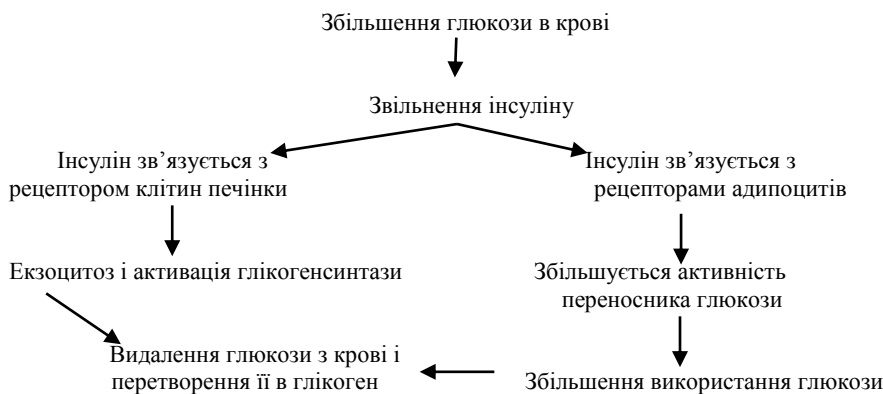


Рис. 12. Регуляція рівня глюкози в крові інсуліном

Вплив на обмін ліпідів

Інсулін має анаболічну дію на метаболізм ліпідів, що проявляється в стимуляції ліпогенезу і інгібуванні ліполізу.

У жировій тканині активація ліпогенезу під впливом інсуліну зв'язана з стимуляцією катаболізму глюкози. Під впливом інсуліну в адипоцитах активуються аеробний катаболізм глюкози, який постачає ацетил-КоА, АТФ і діацилгліцерол (який перетворюється в гліцерол-3-фосфат) для синтезу ТАГ. Крім того, інсулін активує ключові ферменти ПФШ і, таким чином, продукцію НАДФН·Н⁺ для ліпогенезу.

Інсулін також бере участь в активації ключового ферменту синтезу жирних - *ацетил-КоА-карбоксилази*.

Поряд із стимуляцією ліпогенезу, інсулін є потужним інгібітором ліполізу в жировій тканині і печінці. Пригнічення гідролізу ТАГ відбувається в двох напрямках:

- активується фосфодіестераза, яка знижує концентрацію цАМФ (цАМФ запускає каскад ліполізу);

- активуються фосфатази, які дефосфорилують гормончутливу ліпазу і цАМФ-залежну протеїнкіназу. У результаті ці ферменти переводяться в неактивний стан (ліполіз гальмується).

Крім того, інсулін активує ліпопротеїнліпазу, яка каталізує гідроліз ТАГ в складі ЛПДНЩ з переходом жирних кислот в адипоцити. Така дія інсуліну призводить до зниження вмісту вільних жирних кислот в крові.

Вплив на обмін білків

Інсулін має анаболічну дію на обмін білків. Його ефекти в цьому виді обміну полягають в такому:

- стимулює поглинання міоцитами нейтральних амінокислот;
- впливає на синтез білків на рівні трансляції (насамперед, через синтез рРНК).

Відомо, що інсулін впливає на кількість і активність близько 50 білків у різних тканинах. Як було вже зазначено, під дією інсуліну пригнічується або підсилюється синтез ключових ферментів низки метаболічних процесів. Так, під дією інсуліну знижується швидкість синтезу мРНК для ФЕПКК. Це не єдиний приклад. Інсулін впливає на синтез багатьох специфічних мРНК (у печінці, жировій тканині і в м'язах). Доведений вплив інсуліну на транскрипцію генів альбуміну.

Механізм дії інсуліну

Дія інсуліну починається з його зв'язування з специфічним глікопротеїновим рецептором на плазматичній мембрані (кількість рецепторів досягає 20000 на клітину). Після цього ефекти гормону можуть проявлятися або через декілька хвилин (вплив на транспорт субстратів, активність ферментів), або через декілька годин (вплив на синтез білка і нуклеїнових кислот).

При функціонуванні рецепторів інсуліну існує цікавий ефект, який має назву *інтерналізація*. Вважають, що вона необхідна для регуляції кількості

рецепторів на поверхні клітини. Інтерналізація відбувається після зв'язування інсуліну з рецептором і полягає в проникненні інсулін-рецепторного комплексу в клітину шляхом ендоцитозу. В умовах високого вмісту інсуліну в плазмі, наприклад при ожирінні, за рахунок саме інтерналізації кількість інсулінових рецепторів знижується і чутливість тканин-“мішеней” до інсуліну зменшується. Така “знижуюча” регуляція частково пояснює інсулінорезистентність при ожирінні і цукровому діабеті II типу.

Незважаючи на те, що механізми дії інсуліну вивчаються понад 60 років, природа внутрішньоклітинного сигналу, залишається невідомою.

Вивчення сигнального механізму дії гормону привела до гіпотези про ключову роль аденілатциклазної системи в реалізації дії інсуліну.

Сигнальний ланцюг має таку структуру:

Рецептор → тирозинкіназа → G_i -білок → фосфатидилінозитол-3-кіназа → протеїнкіназа C → протеїнкіназа A

За цією гіпотезою рецептор інсуліну поєднує властивості рецепторів і ферментів - тирозинкіназ. Домен рецептора, який знаходиться на поверхні клітини зв'язує гормон. Рецепторний домен через гідрофобний трансмембранний домен поєднаний з внутрішньоклітинною ділянкою рецептора. Внутрішньоклітинний домен є протеїнкіназою, яка забезпечує фосфорилування білків за залишками тирозину - це тирозинкіназа.

Аналогічну структуру мають рецептори пептидних факторів росту (ФРЕ - фактор росту епідермісу, ФРФ - фактор росту фібробластів, ТФР - тромбоцитарного фактора росту). Особливістю структури всіх цих рецепторів є наявність не менш як одного залишку Тир, який може аутофосфорилуватися, що є важливим в регуляції активності каталітичного домену.

У ланцюгу, що був зображений вище і який ілюструє можливий механізм дії, важливим етапом є фосфорилування фосфорилази С, яка запускає фосфоінозитидну систему вторинних посередників. Але остаточно питання про вторинні месенджери для інсуліну не з'ясовано.

Існує точка зору, що рістстимулюючий ефект інсуліну реалізується через цАМФ таким чином. цАМФ, який утворюється, активує цАМФ-залежну протеїнкіназу. Активованій фермент транспортується в ядро, де здійснює фосфорилування і таким чином активацію фактора транскрипції GREB. Цей фактор індукує експресію цАМФ-залежних генів, що в результаті сприяє клітинній проліферації. Вважають, що цей механізм запускається через рецептор тирозинового типу.

У інсулінчутливих клітинах є потужна антисигнальна система, яка здатна блокувати або зменшувати наслідки взаємодії інсуліну з рецептором. До неї належить білок, який синтезується в адипоцитах і клітинах імунної системи - кахексин. Цей білок знижує активність тирозинкінази в першу чергу в міо- і ліпоцитах.

Деякі біохімічні аспекти цукрового діабету

Цукровий діабет (ЦД) - це клінічний синдром, який зумовлений абсолютною або відносною інсуліновою недостатністю (інсулінзалежний цукровий діабет (ІЗД) - діабет I типу і інсуліннезалежний цукровий діабет (ІНЗД) - діабет II типу).

Особливості метаболізму у хворих на обидві форми ЦД мають значну кількість спільних рис тому, що зумовлені недостатньою дією інсуліну на клітини-“мішені”.

Обмін вуглеводів при цукровому діабеті:

1 Знижується кількість білка - переносника глюкози GluT4 на поверхні клітин - гальмується поглинання глюкози тканинами.

2 У печінці, м'язах і жировій тканині знижується активність гексокінази (глюкокінази), що призводить до зниження концентрації глюкозо-6-фосфату. Це є одним з факторів пригнічення гліколізу і ПФШ.

3 Гальмується активність ключових ферментів гліколізу і ПФШ.

4 Підсилюється глікогеноліз і гальмується глікогенез, утворюється вільна глюкоза, яка надходить у кров.

5 Активуються ферменти глюконеогенезу, що також сприяє підвищенню рівня глікемії.

6 Знижується аеробний катаболізм глюкози.

Результатом всіх вищевказаних змін є розвиток гіперглікемії. При підвищенні концентрації глюкози в крові до 8-10 ммоль/л (нирковий поріг) починається глюкозурія. Це викликає осмотичний діурез - у хворого розвивається поліурія (до 8-12 л/добу).

Ліпідний обмін при діабеті

При ЦД підсилюється ліполіз в жировій тканині, що є результатом переважної дії контрінсулярних гормонів. Вільні жирні кислоти (ВЖК) виходять в кров, де їх вміст вищий за норму. Надмірна кількість ВЖК надходить у печінку, тому при ЦД всіх типів це призводить до розвитку стеатозу (жирової інфільтрації печінки).

При ЦД зменшується кількість антиатерогенних ЛПВЩ. У крові також знижується активність ліпопротеїнази, що може стати причиною розвитку гіперліпопротеїнемії I типу (гіперхіломікронемія) і гіперліпопротеїнемії V типу. Вторинні гіперліпопротеїнемії здатні прискорити розвиток атеросклерозу і панкреатиту.

Зміни в ліпідному обміні сприяють підсиленню кетогенезу і зниженню утилізації кетонових тіл у позапечінкових тканинах. У результаті спостерігається розвиток кетонемії, кетонурії і кетоацидозу.

Обмін білків при ЦД

При ЦД знижується синтез білків, підсилюється їх катаболізм з використанням амінокислот, як субстратів для синтезу глюкози. Це

призводить до негативного азотистого балансу, підсилення екскреції сечовини, розвитку гіпераміноацидурії і гіперазотурії.

Гормони мозкового шару наднирників

У хромафінній тканині мозкового шару наднирників утворюються катехоламіни (адреналін - 85%, норадреналін).

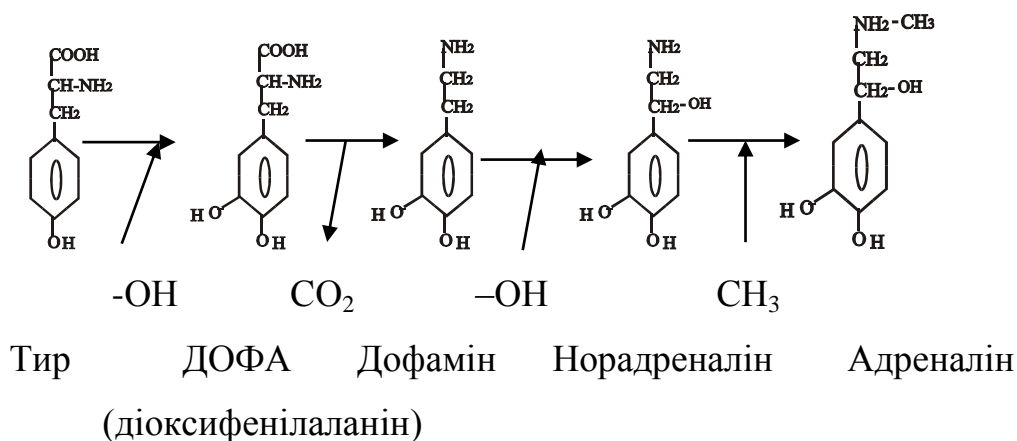
Адреналін (епінефрин) - гормон, який секретується в наднирниках при стресі (концентрація його в крові зростає в 4-5 разів) і є медіатором в деяких синапсах. За хімічною будовою є катехоламіном (L-1(3,4-Діоксіфеніл)-2-метиламіноетанол). Адреналін міститься в різних органах і тканинах, у значних кількостях утворюється в хромафінній тканині, особливо в мозковій речовині надниркових залоз.

Встановлено також, що при стресі вміст в крові норадреналіну, який має переважно медіаторні властивості також зростає.

Катехоламіни синтезуються з амінокислоти тирозину. Перетворення тирозину в норадреналін і потім в адреналін має чотири послідовні етапи:

- 1 Гідроксилування кільця (тирозингідроксилаза).
- 2 Декарбоксилування (ДОФА-декарбоксилаза).
- 3 Гідроксилування бічного ланцюга (дофамін-бета-гідроксилаза-ДБГ).
- 4 N-метилування (фенілетаноламін-N-метилтрансфераза).

Послідовність реакцій синтезу виглядає таким чином:



Стадією, яка лімітує весь синтез є 1 - гідроксилювання Тир під дією тирозингідроксилази з утворенням ДОФА. У цьому ланцюгу реакцій також утворюється дофамін - катехоламін, який має переважно медіаторні властивості. Катехоламіни діють через два головні класи рецепторів: *альфа-адренергічні* і *бета-адренергічні*. Адреналін зв'язується з обома класами рецепторів. Норадреналін у фізіологічних концентраціях головним чином з альфа-рецептором.

Біохімічні ефекти адреналіну

Адреналін - це контрінсулярний гормон, дія якого спрямована насамперед на збільшення концентрації глюкози в крові. Крім того, цей гормон має катаболічну дію на обмін ліпідів.

Вплив адреналіну на обмін вуглеводів полягає в стимуляції глікогенолізу в печінці і м'язах. Це досягається шляхом активації глікогенфосфорилази. У м'язах відбувається розщеплення глікогену до глюкозо-6-фосфату і далі до лактату. У м'язах розщеплення глікогену до глюкози не відбувається, тому що відсутня глюкозо-6-фосфатаза (яка розщеплює глюкозо-6-фосфат до глюкози). У печінці в результаті глікогенолізу утворюється вільна глюкоза, яка надходить у кров, що призводить до підвищення рівня глікемії. Це має велике значення для забезпечення інших тканин паливом в умовах стресу.

Вплив адреналіну на обмін ліпідів полягає в стимуляції ліполізу в жировій тканині через активацію ключового ферменту цього процесу - ТАГ-ліпази. У результаті в крові підвищується вміст вільних жирних кислот, що є додатковим джерелом метаболічної енергії.

Таким чином, сумарний біохімічний ефект адреналіну - це підготовка до ситуацій, в яких організм використовує значну кількість метаболічної енергії.

В інактивації катехоламінів беруть участь два ферменти:

- 1) моноамінооксидаза (МАО) - мітохондріальний фермент;
- 2) катехол-О-метилтрансфераза - фермент цитозоля.

Найбільша активність цих ферментів спостерігається в печінці і нирках.

Визначення концентрації катехоламінів в крові є важливим діагностичним підтвердженням діагнозу феохромоцитом.

Феохромоцитоми - це пухлини мозкового шару наднирників, які секретують катехоламіни у високих концентраціях. У 90 % випадків ці пухлини доброякісні. Як правило ці пухлини секретують адреналін і норадреналін, але переважно норадреналін. Дуже рідко переважаючим катехоламіном є дофамін (для злоякісних пухлин). Крім катехоламінів ці пухлини можуть продукувати серотонін, АКТГ, соматостатин, опіоїдні пептиди, кальцитонін та інші, що перешкоджає встановленню діагнозу.

Для феохромоцитом характерні гіперглікемія і глюкозурія, порушується толерантність до глюкози.

Механізм дії адреналіну

Адреналін - це гормон, для якого було вперше встановлено наявність мембранно-цитозольного механізму дії. При дії гормону на α_2 - і β -адренорецептори активується аденілатциклаза і синтезується цАМФ - вторинний посередник адреналіну, який запускає каскад метаболічних змін.

У разі зв'язування адреналіну з α_1 -адренорецептором активується фосфоінозитидний механізм, в якому роль месенджерів виконують ІТФ, ДАГ і Ca^{2+} .

Мозковий шар наднирників також продукує деякі нейропептиди - нейротензин, мененкефалін, β -ендорфін.

Екскурс в історію

Адреналін був вперше виявлений в екстрактах наднирників в 1895 р. У 1901 р. був здійснений синтез кристалічного адреналіну. Незабаром адреналін знайшов застосування в медицині для підвищення артеріального тиску при колапсі, для звуження кровоносних судин при місцевій анестезії, а потім і для купірування нападів бронхіальної астми. У 1905 р. було виявлено

важливе фізіологічне значення адреналіну. Виходячи з подібності дії адреналіну з ефектами, що спостерігаються при подразненні симпатичних нервових волокон, було висловлено припущення, що передача нервового збудження з симпатичних нервових закінчень на ефекторні клітини здійснюється за участю хімічного передавача (медіатора), яким є адреналін або адреноліноподібні речовини. Цим був покладений початок вченню про хімічну передачу нервового збудження.

Надалі був розкритий процес біосинтезу адреналіну, починаючи від амінокислоти тирозину, через діоксіфенілаланін (L-ДОФА), дофамін, норадреналін до адреналіну.

У 1946 р. було встановлено, що основним медіатором адренергічної (симпатичної) передачі є не сам адреналін, а норадреналін. Утворений в організмі ендогенний адреналін частково бере участь в процесах проведення нервового збудження, але головним чином грає роль гормональної речовини, що впливає на метаболічні процеси. Норадреналін здійснює медіаторну функцію в периферичних нервових закінченнях і в синапсах ЦНС. Біохімічні системи тканин, які взаємодіють з норадреналіном, називають адренореактивними (адренергічними) системами, або адренорецепторами. За сучасними уявленнями, норадреналін, що виділяється в процесі нервового імпульсу з пресинаптичних нервових закінчень, впливає на норадреналінчутливу аденілатциклазу клітинної мембрани адренорецепторної системи, що призводить до посилення утворення внутрішньоклітинного 3'-5'-циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), що грає роль "вторинного" передавача (медіатора), до активації біосинтезу макроергічних сполук і далі до здійснення адренергічних фізіологічних ефектів.

Важливу роль у передачі імпульсів в ЦНС відіграє також дофамін, який є хімічним попередником норадреналіну, але виконує самостійну нейромедіаторну роль. Слідом за відкриттям активності адреналіну почалися роботи по отриманню адреноліноподібних речовин синтетичним шляхом. В

результаті було створено велику кількість лікарських засобів, як адренопозитивних, тобто стимулюючих адренергічні процеси, так і адренонегативних - антиадренергічних речовин. Сучасна медицина має у своєму розпорядженні значну кількість таких засобів, у тому числі адреналін і норадреналін (одержуваними в даний час синтетичним шляхом) і поруч "екзогенних" синтетичних адренопозитивних препаратів (мезатон, фетанол, ізадрин, сальбутамол, орципреналін, фенотерол, добутамін та ін), адреноблокаторів (фентоламін, тропafen, празозин, анаприлін або пропранолол, атенолол, піндолол тощо) і інших речовин, дія яких пов'язана з впливом на адренергічні процеси. За хімічною структурою ці сполуки в тій чи іншій мірі схожі з адреналіном чи норадреналіном, і їх основні фармакологічні властивості пов'язані в першу чергу із взаємодією зі специфічними адренергічними рецепторами ефекторних клітин. Адренергічні рецептори, для яких природними, тобто ендogenousними, лігандами є норадреналін і адреналін, спочатку позначали в загальному вигляді як адренорецептори. Проте вивчення особливостей дії цих ендogenousних сполук та їх синтетичних аналогів і похідних привело до висновку про неоднорідність адренорецепторів, наявності їх підгруп, різних по локалізації та функціональній значимості.

Спочатку їх розділили на α -та β -адренорецептори, а потім на α_1 і α_2 , β_1 і β_2 -адренорецептори. Ідентифікація цих підгруп має важливе фармакологічне і клінічне значення. Вплив на різні адренорецептори визначає не тільки особливості фармакологічної дії різних адренергічних і антиадренергічних речовин, але також показання та протипоказання до їх практичного використання. Так, інотропна кардіотонічна дію адреналіну, норадреналіну, ізадрину визначається їх впливом на β_1 -адренорецептори, що локалізуються в міокарді; периферична судинозвужувальна дію адреналіну, норадреналіну, мезатону - стимуляцією α -адренорецепторів; бронхорозширюючу дію адреналіну й ізадрину - стимуляцією β_2 -адренорецепторів бронхів. Сильну дію на β_2 -адренорецептори бронхів надають сальбутамол, орципреналін

(алупент, астмопент), фенотерол (беротек) та інші сучасні адреноміметичні бронхорозширювальні препарати. З впливом на β -адренорецептори пов'язано викликане адреналіном розслаблення мускулатури шлунку, кишківнику і матки. Останнім часом в якості засобів, що розслаблюють мускулатуру матки (токолитики), знайшли широке застосування фенотерол (партусістен), тербуталін, сальбутамол (сальбупарт) та інші селективні стимулятори β_2 -адренорецепторів. З β -адреноблокаторів анаприлін (пропранолол) одночасно діє на β_1 - і β_2 -адренорецептори і його антиішемічна, антиаритмічна та антигіпертензивна дія може супроводжуватися побічними ефектами (бронхоконстрикторним; підвищенням опору периферичних судин), в той час як атенолол та інші селективні β -адреноблокатори, що діють на β_1 -адренорецептори міокарда, таких побічних явищ не викликають. Створені препарати, що поєднують блокуючий вплив на β - і α -адренорецептори (лабеталол та ін.). Селективним блокатором постсинаптичних α_1 -адренорецепторів є празозин, а клофелін, гуанфацин, α -метилдофа (допегіт) стимулюють центральні α_2 -адренорецептори. Лікарські засоби, що впливають на функції різних адренорецепторів, мають в даний час широке застосування в різних областях медицини.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Базова

1. Березов Т. Т. Биологическая химия / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. - М. : Медицина, 1990. – 528 с.
2. Биологическая химия : практикум / Ю. В. Хмелевский [и др.]. - К. : Вища шк., 1985. - 212 с.
3. Биохимия / Н. Е. Кучеренко [и др.]. - К. : Вища шк. Изд-во при КГУ, 1988. - 432 с.
4. Біохімія : підручник / за ред. А. Л. Загайка, К. В. Александрової. – Харків : Форт, 2014. – 728 с.
5. Губський Ю. І. Біологічна хімія / Ю. І. Губський. - Київ-Тернопіль : Укрмедкнига, 2000. - 508 с.
6. Губський Ю. І. Біоорганічна хімія / Ю. І. Губський. – Вінниця : НОВА КНИГА, 2004. - 464 с.
7. Николаев А. Я. Биологическая химия / А. Я. Николаев. - М. : Мед. информ. агентство, 1998. - 496 с.

Допоміжна

1. Балаболкин М. И. Эндокринология / М. И. Балаболкин. - М. : Универсум публшинг, 1998. – 582 с.
2. Биохимия человека : в 2 т. / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл. - М. : Мир, 1993. - Т. 1. - 381 с.; Т. 2 - 414 с.
3. Боечко Л. Ф. Основні біохімічні поняття, визначення та терміни : навч. посібник / Л. Ф. Боечко, Л. О. Боечко. - К. : Вища шк., 1993. - 528 с.
4. Болдырев А. А. Введение в биохимию мембран : учеб. пособие / А. А. Болдырев. - М. : Высш. шк., 1986. - 112 с.
5. Бышевский А. Ш. Биохимия для врача / А. Ш. Бышевский, О. А. Терсенов. – Екатеринбург : Урал. рабочий, 1994. - 384 с.
6. Гонський Я. І. Біохімія людини : підручник / Я. І. Гонський, Т. П. Максимчук, М. І. Калинський. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2002. - 744 с.

7. Ленинджер А. Основы биохимии : в 3 т. / А. Ленинджер. - М. : Мир, 1985. - 1056 с.
8. Музил Я. Основы биохимии патологических процессов / Я. Музил. - М. : Медицина, 1985. - 432с.

Інформаційні ресурси

Биохимия для студента [Электронный ресурс] : [персон. сайт] / Тимин Олег Алексеевич. - Режим доступа : <http://biokhimija.ru/lekcii-po-biohimii>

Копіювання та тиражування тільки з
письмової згоди ЗДМУ