

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Саратовский национальный исследовательский государственный университет
имени Н. Г. Чернышевского»

Е. И. Саранцева, Т. Д. Искра

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БИОМАКРОМОЛЕКУЛ
ПРАКТИКУМ**

Учебно-методическое пособие

Саратов

2019

УДК 612.018.2

Саранцева Е. И., Искра Т. Д.

Функциональные особенности биомакромолекул. Практикум: Учебно-методическое пособие. Саратов, 2019. – 52 с.

Материал пособия содержит сведения об основных функциях и строении биомакромолекул. Изложены рекомендации для самоподготовки к практическим и итоговым занятиям по спецкурсу «Структурные и функциональные особенности биомакромолекул». Последовательность тем соответствует учебным планам. В каждой теме приведены цель и значимость ее для усвоения теоретического материала, практические работы и ситуационные задачи, вопросы для обсуждения.

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов старших курсов очного и заочного отделений, обучающихся по направлению подготовки бакалавриата 06.03.01 Биология по профилю «Биохимия и физиология процессов адаптации».

САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНА НЕКТОРА ПЕРВЫХ

Список сокращений

5-НТ - рецепторы 5-гидрокситриптамина

АВП - аргинин вазопрессин

АД - артериальное давление

АДФ - аденозиндифосфат

АКТГ - адренотропный гормон

АМРА - рецептор (рецептор α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты, AMPAR) - ионотропный рецептор глутамата

АТФ - аденозинтрифосфат

АЦ - аденилатциклаза

ГДФ (GDP) - гуанозиндифосфат

ГТФ (GTP) - гуанозинтрифосфат

ГЭБ - гематоэнцефалический барьер

ДАГ - диацилглицерин

ДНК - Дезоксирибонуклеиновая кислота

ИФ₃ - инозитол 1,4,5-трифосфата

КПД - коэффициент полезного действия

МНС - молекулы (от английских слов major histocompatibility complex – главный комплекс гистосовместимости) являются основными антигенпредставляющими молекулами

МСГ - меланоцитстимулирующий гормон

НАД - н

РКА - (Protein kinase A) протеинкиназа А

СТГ - соматотропный гормон, соматропин, гормон роста

ТТГ - Тиреотропный гормон

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

цАМФ - циклический аденозинмонофосфат

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

ЦНС – центральная нервная система

APC - (adenomatous polyposis coli) - опухолевый супрессор, являющийся основой для белкового комплекса регулирующего фосфорилирование β -катенинов

GABA - γ -Аминомасляная кислота (ГАМК)

EB1 - (end-binding protein 1) - белок взаимодействующий с APC.

NMDA - NMDA-рецептор (NMDAR; НМДА-рецептор) — ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспарат

ВВЕДЕНИЕ

Настоящее учебно-методическое пособие предназначено для проведения практических занятий по спецкурсу «Структурные и функциональные особенности биомакромолекул», а также для спецкурса «Молекулярные основы стресса». Может использоваться студентами старших курсов очной и заочной форм обучения по направлению подготовки бакалавриата 06.03.01 Биология по профилю «Биохимия и физиология процессов адаптации».

В содержание практикума вошли темы, особенно важные для понимания физиологических процессов на молекулярном уровне и позволяющие закрепить знания теоретического материала на практике.

Пособие включает 6 работ по темам: межклеточные контакты; гормоны и их классификация; молекулярные механизмы действия некоторых гормонов; физиологические процессы, контролируемые гормонами; изучение особенностей строения гематоэнцефалического барьера; поддержание метаболического баланса организма.

Изложение каждой темы начинается с цели и значимости работы для освоения теоретического материала, отражающего современное состояние проблемы, далее следует краткое изложение порядка и этапов проведения практической работы. Представлены вопросы для самопроверки знаний теоретической и практической частей настоящего практикума. Для закрепления теоретического и практического материалов в конце занятия приводятся ситуационные задачи, которые позволяют оценить уровень подготовленности студентов и степень освоения материала.

Практическая работа 1

Межклеточные контакты

Цель занятия с помощью рисунков и схем изучить особенности строения межклеточных соединений.

Объект исследований схемы строения межклеточных контактов

Студент должен:

1. Изучить особенности структур межклеточных контактов.
2. Уметь различать межклеточные контакты по их морфологическим признакам и структурным особенностям.
3. Знать особенности взаимосвязи между структурой объекта и выполняемыми ими функциями.

Оборудование схемы, электронные фотографии строения межклеточных контактов.

Теоретическая часть

Плазмолемма многоклеточных животных организмов принимает активное участие в образовании специальных структур - межклеточных *контактов*, или соединений (*junctiones intercellulares*), обеспечивающих межклеточные взаимодействия. Общим для этих взаимодействий является то, что на их поверхности располагаются специальные углеводные части интегральных белков, гликопротеидов, которые специфически взаимодействуют и соединяются с соответствующими белками на поверхности соседних клеток

Межклеточные соединения делятся на простые и сложные. *Простое межклеточное соединение* (*junctio mtercellulans simplex*) - сближение плазмолемм соседних клеток на расстояние 15-20 нм. При этом происходит взаимодействие слоев гликокаликса соседних клеток. Гликопротеиды соседних клеток при образовании простого контакта «узнают» клетки одного типа по специализированным белкам. Наличие белков-рецепторов (кадгерины, интегрины и др.) характерно для определенных тканей. Например, E-кадгерины участвуют в образовании контактов только между эпителиальными клетками, обеспечивая их соединение практически по всей поверхности контактирующих клеток.

Постоянные клеточные контакты скрепляют клетки в эпителиальном клеточном слое таким образом, что предотвращается перетекание даже малых молекул с одной стороны слоя на другую. Латеральная подвижность многих мембранных белков ограничена. Ограничение подвижности достигается с помощью барьеров, образованных при участии плотных контактов. Между

плазматическими мембранами соседних клеток имеется щель шириной 10—20 нм, заполненная гликокаликсом, специализированных структур на мембранах нет. Гликопротеиды соседних клеток при образовании простого контакта «узнают» клетки одного типа. Плотный замыкающий контакт — соприкасаются билипидные слои мембран соседних клеток. В области зоны плотных контактов между клетками не проходят практически никакие вещества.

Схема структурной организации простых контактов показана на рисунках 1 и 2.

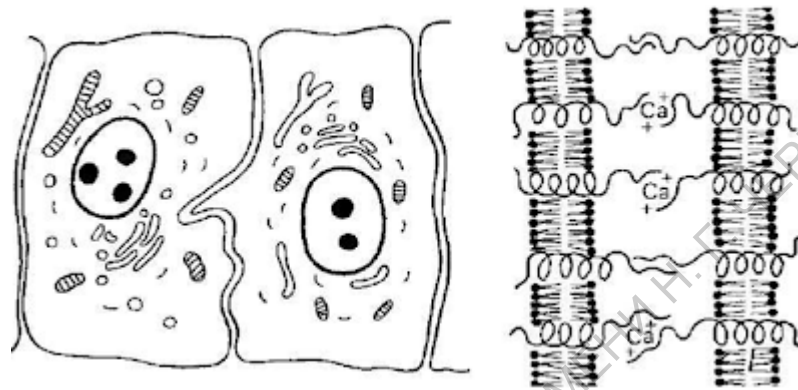


Рисунок 1 - Схема структурной организации простого плотного контакта



Рисунок 2 - Схема структурной организации плотного контакта типа «замок»



Рисунок 3 - Электронная микрофотография простого контакта

Сложные межклеточные соединения представляют собой небольшие парные специализированные участки плазматических мембран двух соседних клеток. Они подразделяются на запирающие (изолирующие), сцепляющие (заякоривающие) и коммуникационные (объединяющие) контакты.

К запирающим (изолирующим) относится *плотный контакт* (запирающая зона - *zona occludens*). В этом соединении принимают участие специальные интегральные белки, расположенные на поверхности соседних клеток, образующие подобие ячеистой сети.

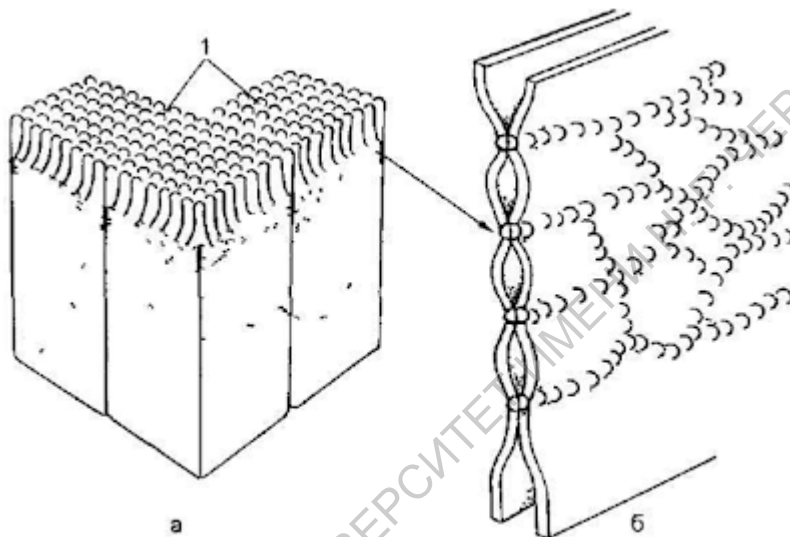


Рисунок 4 - Плотное соединение. а - расположение плотного соединения (вставочная пластинка) на клетках кишечного эпителия, б - трехмерная схема участка плотного соединения, 1 – микроворсинки

Адгезионные пояски. Адгезионные пояски — контакт окружает по периметру всю клетку в виде пояса, располагается в верхних отделах боковых поверхностей эпителиальных клеток. В области контакта в цитомембрану встроены специальные трансмембранные белки — кадгеринины, которые соединяются с кадгеринами другой клетки. Для соединения кадгерининов нужны ионы кальция. Со стороны цитоплазмы к кадгеринам присоединяются белки бета-катенин, альфа-катенин, гамма-катенин, EB-1, и к ним присоединяются актиновые микрофиламенты. Контакт образуется на небольшом по площади участке. В месте контакта в цитомембрану встроены трансмембранные белки α - и β -интегрины, которые соединяются с элементами межклеточного матрикса.

Адгезивный (сцепляющий) поясок — парное образование в виде ленты, опоясывающей апикальную часть клетки однослойных эпителиев. Здесь клетки связаны друг с другом интегральными гликопротеидами, к которым со стороны цитоплазмы и той и другой клетки примыкает слой примембранных белков, включающих характерный белок *винкулин*. К этому слою подходит и связывается с ним пучок актиновых микрофиламентов. Кооперативное сокращение актиновых

микрофиламентов во многих соседствующих клетках может привести к изменению рельефа всего эпителиального пласта.

К сцепляющим соединениям может быть отнесен так называемый фокальный контакт, характерный для фибробластов. В этом случае клетка соединяется не с соседней клеткой, а с элементами внеклеточного субстрата. В образовании фокального контакта также принимают участие актиновые микрофиламенты.

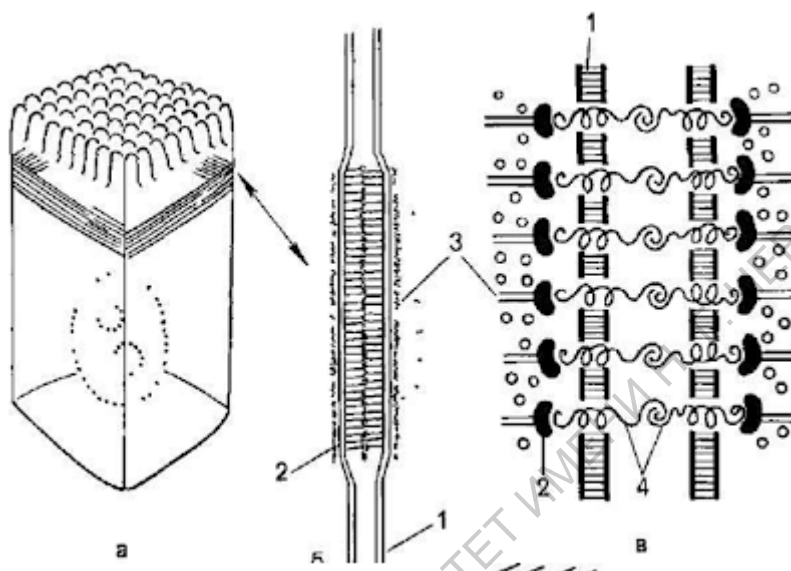


Рисунок 5 - Схема строения адгезионных поясков. а - расположение в клетке, б - вид на срезе, в - схема молекулярной организации, 1 - плазмолемма, 2 - слой белков сцепления, 3 - актиновые микрофиламенты, 4 - линкерные гликопротеиды

Десмосомы. К сцепляющим, или закоривающим, соединениям относятся адгезивный (сцепляющий) поясок и десмосомы. Общим для этой группы соединений является то, что к участкам плазматических мембран со стороны цитоплазмы подходят фибриллярные элементы цитоскелета, которые как бы закориваются на их поверхности.

Десмосомы - кнопковидные межклеточные контакты, скрепляющие клетки друг с другом. С цитоплазматической стороны к ним прикрепляются промежуточные филаменты, которые формируют структурный остов цитоплазмы, выдерживающий большие силы натяжения. Через десмосомы промежуточные филаменты соседних клеток опосредованно объединяются в непрерывную сеть по всей ткани.

Таким образом, десмосомы действуют в качестве заклепок, распределяющих силы натяжения или разрыва по эпителиальному слою. Контакт образуется на небольшом по площади участке. В месте контакта в цитомембрану встроены трансмембранные белки десмоглеин и десмоколин, которые соединяются с такими же белками другой клетки. Для соединения десмоколинов и десмоглеинов нужны ионы кальция.

Со стороны цитоплазмы к десмоколину и десмоглеину присоединяются промежуточные белки — десмоплакин и плактоглобин, к которым присоединяются промежуточные филаменты. Десмоплакины имеют определенную гомологию с белками промежуточных филаментов и, по-видимому, связаны непосредственно с ними. Плактоглобин (белок с молекулярной массой 83 кД, обнаруживающийся в адгезионных межклеточных контактах) связывается с цитоплазматическим участком некоторых десмоглеинов и десмоколлинов (белок с молекулярной массой 240 кД, вероятно, непосредственно участвующий в закоривании промежуточных филаментов) и возможно является центральным пунктом в формировании десмосомы и прикреплении цитокератиновых филаментов. Плактоглобин, имеющий гомологию с β -катенином, также участвует в трансдукции сигналов.

Трансмембранные белки, которые участвуют в связывании десмосом, относятся к семейству кадгеринов. Они называются *десмоглеинами* и *десмоколлинами*. Хотя *эктодомены* этих белков гомологичны эктодоменам кадгеринов, аминокислотная последовательность их хвостовых цитоплазматических доменов отличается.

Тип промежуточных филаментов, прикрепленных к десмосомам, зависит от типа клеток: в большинстве эпителиальных клеток к десмосомам прикреплены кератиновые промежуточные филаменты; в клетках сердечной мышцы - десминовые промежуточные филаменты. Сеть промежуточных филаментов в десмосоме ассоциирована с плотной бляшкой на цитоплазматической поверхности контактной плазматической мембраны. Десмосомы - наиболее распространенные адгезионные элементы в эпителиях и сердечной мышце. Десмосомы связаны с промежуточными филаментами (в эпителии - с цитокератинами, а в сердце - с десминовыми филаментами). Вместе десмосомы и промежуточные филаменты формируют в тканях непрерывную сеть. Адгезионные рецепторы в десмосомах - члены суперсемейства кадгеринов, десмоколлины и десмоглеины (это трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой около 150 кД., цитоплазматическая негликозилированная часть десмоглеина входит в состав бляшки десмосомы, а наружная гликозилированная часть достигает центрального диска и врастает в него), среди которых встречаются тканеспецифически экспрессирующиеся изоформы.

Десмосомы и цитокератины обеспечивают механическую прочность, необходимую для поддержания целостности эпидермиса. Система десмосом и промежуточных филаментов в других тканях, по-видимому, имеет сходную роль. Функциональная роль десмосом заключается главным образом в механической связи между клетками. Десмосомы связывают друг с другом клетки в различных эпителиях, в сердечных и гладких мышцах. Каждая клетка эпидермиса кожи может иметь до нескольких сотен десмосом.

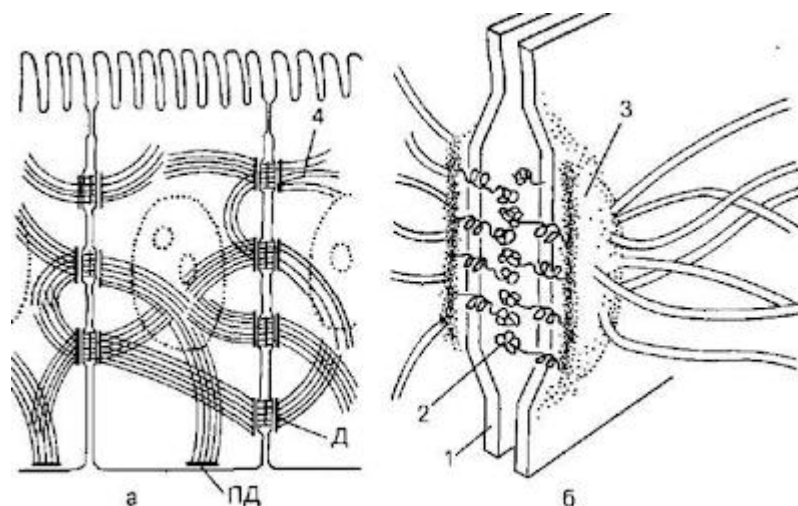


Рисунок 6 - Десмосома: а - расположение в клетке; б - схема ультраструктуры; 1 - плазмолемма; 2 - десмоглеиновый слой, 3 - слой десмоплакина, 4 - промежуточные филаменты; Д - десмосома; ПД - полудесмосома

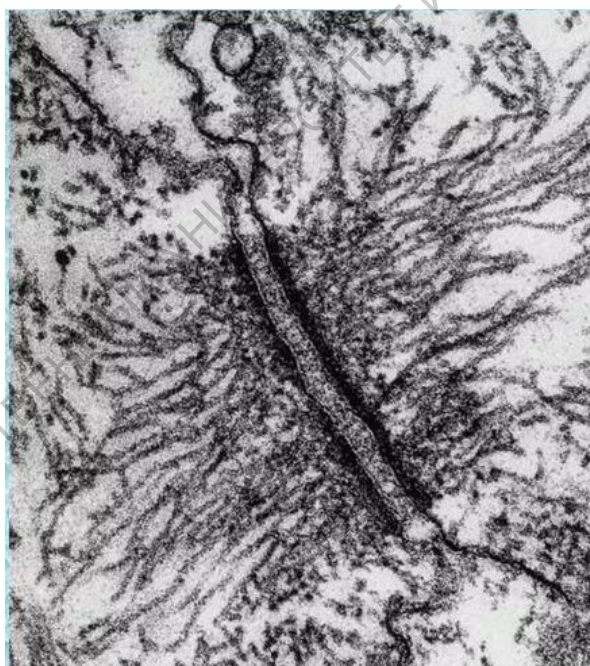


Рисунок 7 - Десмосома. Электронная микрофотография

Гемидесмосома. Гемидесмосому называют также полудесмосомой. В отличие от десмосом, соединяющих мембраны соседних эпителиальных клеток, гемидесмосомы присоединяют базальную поверхность эпителиальных клеток к подлежащей базальной мембране, тем самым, однако, также, как и десмосомы, функционируя в качестве заклепок, распределяющих силы натяжения или разрыва, но уже на подлежащую эпителий соединительную ткань. В то время как промежуточные филаменты, ассоциированные с десмосомами, латерально прикрепляются к десмосомным бляшкам, многие из промежуточных филаментов,

ассоциированных с гемидесмосомами, своими концами погружены в бляшку. Внутриклеточные прикрепляющие белки гемидесмосом отличны от подобных белков десмосом. Трансмембранные линкерные белки гемидесмосом принадлежат к интегриновому семейству рецепторов внеклеточного матрикса.

Как и десмосомы, гемидесмосомы прикрепляют промежуточные филаменты, однако основным адгезионным рецептором в данном случае является альфа-бета-4-интегрин, прикрепляющий ламинин (на ранних этапах развития базальная мембрана состоит в основном из сети ламинина и не содержит (или содержит мало) коллагена типа IV); ламинин, адгезивный гликопротеин - большой (молекулярная масса 850000) гибкий комплекс из длинных полипептидных цепей, ассоциированных в форме асимметричного креста и удерживаемых вместе при помощи дисульфидных связей. Содержит несколько функциональных доменов: связывающиеся с коллагеном типа IV, с гепаран сульфатом, с энтактином, с рецепторами ламинина на клеточной поверхности к базальной ламине. Остальные белки, составляющие гемидесмосому, также уникальны, хотя и отчасти гомологичны десмосомальным белкам. Полудесмосомы связывают эпителиальные клетки с базальной мембраной.

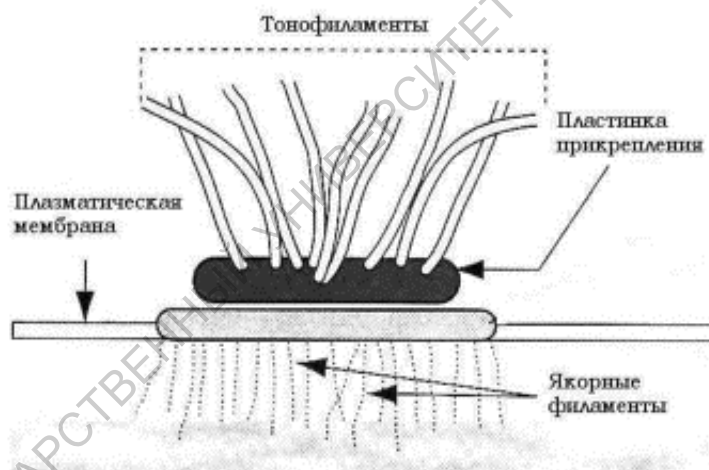


Рисунок 8 - Схема строения гемидесмосомы

Проводящие контакты Коммуникационные соединения в клетках животных представлены так называемыми щелевыми контактами и синапсами. С помощью фокальных адгезий осуществляется прочная механическая связь двух типов клеток. Инвагинации участков цитоплазмы одной клетки в другую обеспечивают как механическое связывание, так и межклеточный обмен веществ.

Благодаря тесным контактам клетки опосредованно влияют на митотическую активность, экспрессию генов и, соответственно, фенотип друг друга.

Точечные контакты. Точечный контакт образуется на небольшом по площади участке цитомембран соседних клеток с помощью молекул адгезии.

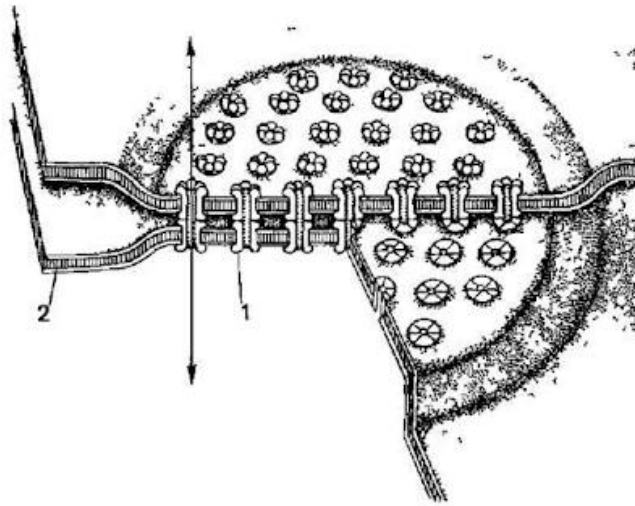


Рисунок 9 - Схема строения точечного (щелевого) контакта: 1 - коннексон, 2 - плазмодемма

Щелевые контакты — это наиболее распространенные клеточные контакты. Они имеются во всех тканях (рис. 9). Под электронным микроскопом они выглядят как участки, разделяющие плазматические мембраны соседних клеток узкой щелью шириной 2-4 нм. И представляет собой область протяженностью 0,5—3 мкм. Со стороны цитоплазмы никаких специальных примембранных структур в данной области не обнаруживается, но в структуре плазмолемм соседних клеток друг против друга располагаются специальные белковые комплексы (коннексоны), которые образуют как бы каналы из одной клетки в другую. Этот тип соединения встречается во всех группах тканей.

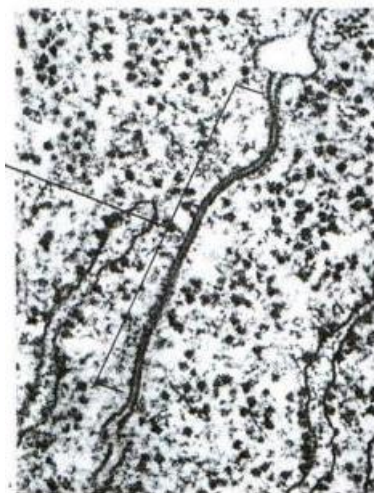


Рисунок 10 - Щелевой контакт – нексус. Электронная микрофотография

Щелевые контакты состоят из белковых каналов, обеспечивающих избирательное прохождение небольших молекул (до 1000 Да), например, ионов и низкомолекулярных веществ. Таким образом, щелевые контакты обеспечивают и

электрическое, и метаболическое сопряжение между клетками. Такие взаимодействия необходимы для реагирования клеток на локальные изменения окружающей среды. Щелевой контакт построен из белковых субъединиц, называемых коннексинами. Шесть идентичных субъединиц формируют кольцевидную структуру, называемую коннексоном (рис. 9). При совмещении коннексонов двух соседних клеток образуется водный канал, по которому могут проходить небольшие молекулы (<1000 Да). На электронной микрофотографии замороженной клетки щелевые контакты видны в виде характерных скоплений внутримембранных частиц. Водная пора контакта (диаметр 1,5 нм) не всегда находится в открытом состоянии и пропускает вещества. По аналогии с потенциал-зависимыми каналами щелевые соединения могут быстро изменять свое состояние (закрываться или открываться). Отдельные коннексины подвергаются двусторонним конформационным изменениям, приводящим к открытию и закрытию канала. Как и многие другие клеточные компоненты, электронные микрофотографии которых предполагают постоянную структуру, щелевые контакты в действительности достаточно динамичны.

Функциональная роль щелевого соединения заключается в переносе ионов и мелких молекул (молекулярная масса 2 -10) от клетки к клетке. Так, в сердечной мышце возбуждение, в основе которого лежит процесс изменения ионной проницаемости, передается от клетки к клетке через нексус. Коннексоны контактирующих клеток соединяются (или сопоставляются), в результате чего между соседними клетками образуется канал, с помощью которого из одной клетки в другую (в обоих направлениях) свободно проходит вода, малые молекулы и ионы, а также электрический ток.

Синапсы. Синапсы — участки контактов двух клеток, специализированных для односторонней передачи возбуждения или торможения от одного элемента к другому. Обеспечивают передачу потенциала действия (нервного импульса) с нервной клетки на другую нервную или иную клетку.

Синаптические контакты или синапсы - специфические контакты между нервными клетками (межнейронные синапсы) или между нервными и другими клетками (нервно-мышечные синапсы и другие). Функциональная роль синаптических контактов заключается в передаче возбуждения или торможения с одной нервной клетки на другую или с нервной клетки на иннервируемую клетку.

Синапсы обеспечивают передачу потенциала действия (нервного импульса) с нервной клетки на другую нервную или иную клетку. Синаптические соединения, или синапсы. Этот тип соединений характерен для нервной ткани и встречается в специализированных участках контакта как между двумя нейронами, так и между нейроном и каким-либо иным элементом, входящим в состав рецептора или эффектора (например, нервно-мышечные, нервно-эпителиальные синапсы). Рисунок 11; 12.



Рисунок 11 - Схема строения синапса

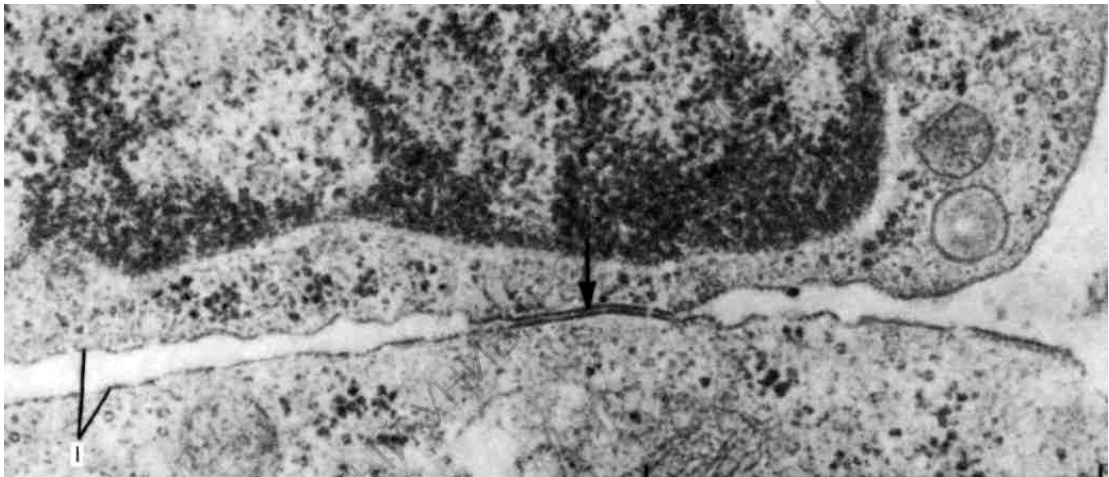


Рисунок 12 - Синапс. Электронная микрофотография

Учебные задания

Задание 1. Строение простых контактов.

Используя материал теоретической части, зарисовать в тетради схемы строения простых контактов. На рисунке обозначить мембраны клеток, районы инвагинации мембран, цитоплазму, гликокаликс. Сделать необходимые подписи

Задание 2. Адгезионные межклеточные контакты. Сложные контакты

С помощью схем рассмотреть и зарисовать структуру сложных контактов: адгезионные пояски; десмосомы; гемидесмосомы; точечных контактов; синапсы. На рисунках для всех контактов обозначить цитоплазматические мембраны, трансмембранные белки, промежуточные филаменты. Сделать необходимые подписи

Задание 3. Решение ситуационных задач

Задача 1. Какие межклеточные контакты обеспечивают наиболее прочное соединение клеток? Приведите примеры клеток, связанных этими контактами. При патологии возможно нарушение целостности контактов. К какому состоянию межклеточных взаимодействий это приведет?

Задача 2. Чем опасно ослабление межклеточных контактов и нарушение структуры базальной мембраны при пульсации сосудов?

Задача 3. На электрокардиограмме мужчины 23 лет есть признаки нарушения проведения возбуждения от предсердий к желудочкам (что связано с нарушением обмена ионов между клетками), обусловленные ревматическим миокардитом. Изменением каких структур контактирующих поверхностей клеток сердца наиболее достоверно объясняются эти явления?

Задача 4. Дайте характеристику межклеточного контакта в виде площадки, где со стороны цитоплазмы двух соседних клеток, имеется две прикрепительные пластинки с промежуточными филаментами.

Задача 5. Дайте характеристику межклеточному соединению эпителиоцитов кишечника, при котором слои двух плазмолемм образуют серию участков их слияний с помощью трансмембранных белков.

Задача 6. Приведите примеры интегральных белков и дайте им характеристику.

Задача 7. Дайте характеристику выпячивание плазматической мембраны. Для какого межклеточного контакта характерны выпячивание мембраны одной клетки и инвагинат (впячивание) другой

Задача 8. Нарушены структуры плотного контакта между клетками эпителия. Какие функции эпителия пострадают?

Задача 9. Разрушены щелевые соединения между эпителиальными клетками. Как это отразится на жизнедеятельности эпителия?

Задача 10. Как называется межклеточное соединение эпителиоцитов кишечника, при котором объединяются интегральные белки плазмолемм соседних клеток. Дайте характеристику.

Практическая работа 2

Гормоны и их классификация

Цель занятия: научиться применять знание классификации гормонов, типов гормональных рецепторов и последующего каскада внутриклеточных участников передачи гормонального сигнала для понимания особенностей механизма действия гормонов на клетки; уметь применять знания о механизме действия индивидуальных гормонов для объяснения расстройств метаболизма при нарушении образования или гипер- или гипопродукции гормонов; изменении гормонального статуса при ряде эндокринных заболеваний.

Объект исследований межклеточные взаимодействия

Студент должен:

1. Изучить особенности межклеточных взаимодействий.
2. Знать основы классификации гормонов.
3. Знать особенности взаимосвязи между структурой объекта и выполняемыми ими функциями.

Оборудование: таблицы со схемами межклеточных взаимодействий; строений гормонов и их рецепторов

Теоретическая часть

Клеточная сигнализация — это процесс получения и обработки клеткой информации, поступающей из окружающей среды в виде разнообразных сигналов физической или химической природы, результатом чего является специфический ответ клетки на действие сигнала.

Клеточная сигнализация осуществляется *сигнальными системами*, материальную основу которых на молекулярном уровне составляют рецепторы, элементы сигнал-передающих путей и эффекторные белки, реализующие ответ клетки на действие сигнала. Общий принцип функционирования сигнальных систем состоит в том, что внешний сигнал, взаимодействуя с рецептором клеток-мишеней, вызывает изменение конформации рецептора и его активацию, результатом чего служит передача полученной рецептором информации к эффекторным белкам, обеспечивающим ответ клетки на действие сигнала.

Виды клеточной сигнализации. В процессе эволюции появилось несколько видов клеточной сигнализации с использованием химических сигнальных молекул, называемых *первичными посредниками*, или *первичными мессенджерами*: паракринная, аутокринная, юкстакринная, эндокринная и синаптическая (рис. 13)

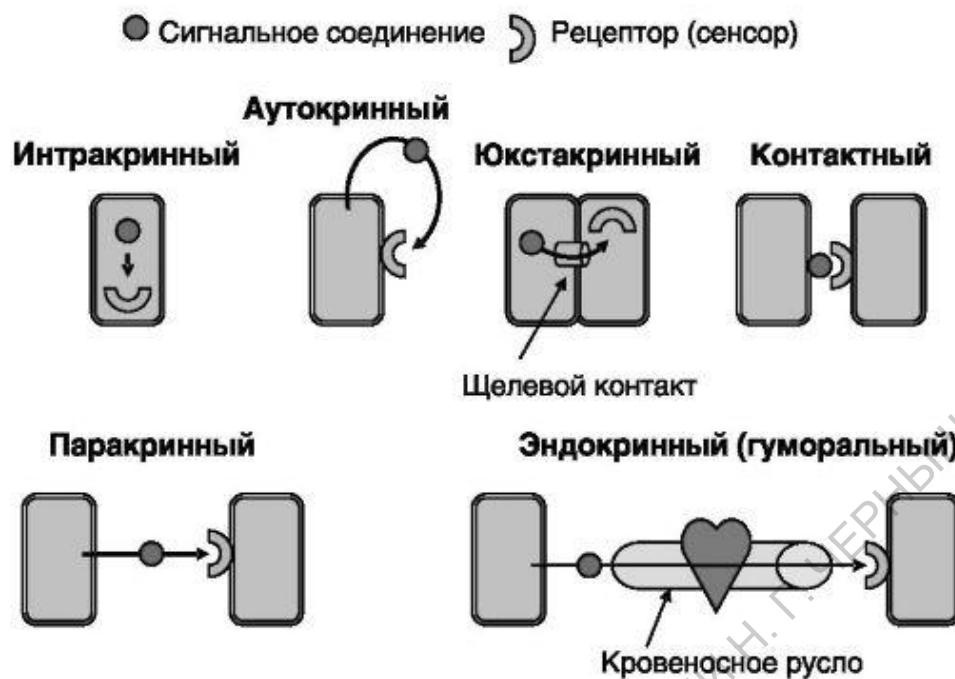


Рисунок 13 – Схемы межклеточных взаимодействий

В качестве сигнальных молекул при межклеточной коммуникации могут выступать гормоны.

Классификация гормонов. Гормоны классифицируют по месту их синтеза, химической природе, биологическим функциям и механизму действия.

По месту синтеза различают гормоны центральных и периферических эндокринных желез.

Гормоны центральных эндокринных желез. Гормоны гипоталамуса: нейропептиды (либерины и статины); вазопрессин и окситоцин.

Гормоны гипофиза: передняя доля (аденогипофиз): СТГ (соматотропный гормон); АКТГ (адренокортикотропный гормон); липотропный гормон (альфа – и бета-липотропины); ТТГ (тиреотропный гормон).

Гонадотропные гормоны: ФСГ (фолликулин стимулирующий гормон); лютеонизирующий гормон (ЛГ); пролактин (лютеотропный гормон); средняя доля - МСГ (меланоцитстимулирующий гормон); задняя доля (нейрогипофиз) - вазопрессин гипоталамуса; окситоцин гипоталамуса.

Гормоны эпифиза: мелатонин и адреногломерулотропин.

Гормоны щитовидной железы: иодтиронины – тироксин, трийодтиронин; тиреокальцитонин.

Гормон паращитовидной железы: паратгормон.

Гормон тимуса: тимозин.

Гормоны поджелудочной железы: инсулин и глюкагон.

Гормоны надпочечников: гормоны коркового вещества - минералокортикоиды (альдостерон, дезоксикортикостерон); глюкокортикоиды (кортизон, кортикостерон, гидрокортизон); адрогены и эстрогены.

Гормоны мозгового вещества: адреналин, норадреналин.

Гормоны половых желез: андрогены: тестостерон, андростерон, метитестостерон.

Гормоны фолликул яичников: эстрогены - эстрон, эстрадиол, эстриол.

Гормоны желтого тела: гестагены (прогестерон, лютеостерон), реклаксин.

По химической природе гормоны классифицируют на четыре группы: 1) сложные белки (гликопротеины): ФСГ, лютеонизирующий гормон (ЛГ), ТТГ; 2) простые белки и пептиды: СТГ, пролактин, АКТГ, вазопрессин, окситоцин, МСГ, паратгормон, тиреокальцитонин, инсулин, глюкагон; 3) производные аминокислот: адреналин, тироксин, триодтиронин, мелатонин; 4) стероидные гормоны: андрогены, эстрогены, гестагены, минералокортикоиды и глюкокортикоиды.

Каждый гормон воздействует на обменные процессы и функции клеток специфическим образом, проявляя при этом избирательность и больший эффект в каком-либо одном направлении, например, на обмен липидов, аминокислот и др. По биологическим функциям гормоны можно классифицировать на пять групп: 1) гормоны, регулирующие обмен белков, жиров и углеводов: инсулин, глюкагон, адреналин, глюкокортикоиды; 2) гормоны, регулирующие водно-солевой, минеральный обмен: минералокортикоиды, вазопрессин, паратгормон, тиреокальцитонин; 3) гормоны, регулирующие энергетический обмен: тироксин, триодтиронин, адреналин; 4) гормоны – регуляторы репродуктивных функций организма: половые гормоны (андрогены, эстрогены), окситоцин, пролактин, гестагены; 5) гормоны – регуляторы функций эндокринных желез: тропные гормоны гипофиза (СТГ, ТТГ, ФСГ, АКТГ, лютеонизирующий гормон).

По механизму действия делят на три группы: 1) гормоны мембраноцитозольного механизма, реализующие эффекты на ферменты через циклазы, цАМФ или цГМФ и протеинкиназы или Ca^{+2} ; 2) гормоны цитозольного механизма, усиливающие синтез ферментов; 3) гормоны мембранного механизма действия, изменяющие проницаемость мембран для субстратов.

Клетки, органы-мишени, клеточные рецепторы гормонов. Вторичные посредники (цАМФ, цГМФ, Ca^{2+} , NO, ДАГ, ИФ₃), биороль.

Биологическое действие гормонов проявляется через их взаимодействие с клетками-мишенями. Мишенью для гормона могут служить клетки одной или нескольких тканей. Воздействуя на клетку-мишень, гормон вызывает специфическую ответную реакцию. Например, щитовидная железа-специфическая мишень для ТТГ, под действием которого увеличивается количество ацинарных клеток щитовидной железы, повышается скорость биосинтеза тиреоидных гормонов.

Глюкагон, воздействуя на адипоциты, активирует липолиз, а в печени стимулирует мобилизацию гликогена и глюконеогенез.

Характерный признак клетки-мишени - способность воспринимать информацию, закодированную в химической структуре гормона. Клетки-мишени отличают соответствующие гормоны от множества других молекул и гормонов

благодаря наличию на клетке- мишени соответствующего рецептора со специфическим центром связывания.

Рецепторы могут быть локализованы на мембране, в цитозоле и ядре клетки. Это сложные белки гликопротеины, имеющие четвертичную структуру. Реализация биологического эффекта гормонов зависит от количества рецепторов, которое может изменяться в зависимости от функционального состояния организма и служит причиной развития эндокринной патологии. Например, тестикулярная феминизация. При этом вырабатывается нормальное количество мужского полового гормона тестостерона, но нарушена его рецепция, при этом мужчина приобретает вторичные половые признаки женщины.

Сахарный диабет II типа (инсулиннезависимый), при котором количество инсулина вырабатывается в пределах нормы, но нарушена его рецепция.

Гормон (first messenger), связываясь с рецептором на поверхности клеточной мембраны, образует комплекс, который трансформирует сигнал первичного посредника в измененные концентрации особых молекул внутри клетки – вторичных посредников: цАМФ, цГМФ, Ca^{2+} , NO, ДАГ, ИФ₃.

Механизм действия гормонов, механизмы срочной и хронической регуляции.

Гормоны влияют на активность ферментов, выступая в роли аллостерических эффекторов. Это так называемый механизм срочной регуляции. Его осуществляют гормоны, взаимодействуя с мембранными рецепторами (пептидные гормоны, кальцитонин, глюкагон, паратгормон, вазопрессин) и адреналин, а также гормоны местного действия – цитокины – низкомолекулярные белки, синтезирующиеся в процессе иммунного ответа, являющиеся медиаторами иммунной и воспалительной реакций, факторы роста и дифференциации клеток).

Эйкозаноиды- местные гормоны, синтезирующиеся из арахидоновой кислоты- избыточной продукции при многих заболеваниях.

Гормоны, взаимодействие которых с радикалом клетки-мишени приводит к образованию цАМФ, действуют через трехкомпонентную систему: 1) белок-рецептор; 2) G-белок; 3) АЦ. Подобным образом осуществляется механизм активации других ферментов: липаз, протеаз.

Таким образом, данный механизм срочной регуляции сводится к повышению активности ферментов.

Учебные задания

Задание 1. Используя материал теоретической части, зарисуйте основные виды межклеточной сигнализации: паракринную, аутокринную, юкстакринную, эндокринную.

Задание 2. Подберите соответствующие пары гормон – источник гормона:

- | | |
|--|------------------------|
| 1. α-Клетки островков Лангерганса. | А. Глюкагон. |
| 2. β-Клетки островков Лангерганса. | Б. Минералокортикоиды. |
| 3. С-Клетки щитовидной железы. | В. Глюкокортикоиды. |
| 4. Фолликулярные клетки щитовидной железы. | Г. Инсулин. |

5. Сетчатая зона коры надпочечников.
6. Пучковая зона коры надпочечников.
7. Клубочковая зона коры надпочечников.

- Д. Половые гормоны.
- Е. Тиреокальцитонин.
- Ж. Тироксин.

Задание 3. Выберите правильный ответ: эндокринная секреция — это:

- А. Гормон, синтезируемый клеткой, выделяется в окружающую среду и действует на рядом расположенные клетки.
- Б. Гормон, синтезируемый клеткой, выделяется в окружающую среду и действует на клетку, в которой он был синтезирован.
- В. Нейромедиатор, синтезируемый нервными клетками.
- Г. Гормон, синтезируемый клеткой, выделяется в кровь и действует на отдаленные от места синтеза клетки.

Задание 4. Какие гормоны секретируются эпифизом?

- А. Окситоцин. Б. Либерины. В. Статины. Г. Серотонин. Д. Мелатонин. Е. Меланоцитостимулирующий гормон.

Задание 5. Решение ситуационных задач

Задача 1. В клинику поступил больной в состоянии гипергликемической комы. Введение инсулина не нормализовало концентрацию глюкозы крови. Какую причину гипергликемии можно предположить у больного?

- А. Аномалия клеточных рецепторов.
 - Б. Гиперфункция гормонов коры надпочечников.
 - В. Истинная гипоинсулинемия.
 - Г. Опухоль базофильных клеток гипофиза.
 - Д. Опухоль мозгового слоя надпочечников
- Ответ обоснуйте.

Задача 2. У лабораторных животных, подвергшихся действию мутагенного вещества, обнаружили в тканях измененную аденилатциклазу. К какому гормону будут нечувствительны органы-мишени у этих животных?

- А. Эстрадиолу. Б. Тироксину. В. Глюкагону. Г. Прогестерону. Д. Альдостерону.

Ответ обоснуйте.

Задача 3. Студенту предложили смоделировать биосинтез адреналина, используя в качестве источника ферментов гомогенат мозгового слоя надпочечников, а в качестве субстрата - одно из ниженазванных веществ. Студент не справился с заданием, так как использовал для синтеза:

- А. Диоксифенилаланин. Б. Фенилаланин. В. Тирозин. Г. Лизин. Д. Дофамин.
- Ответ обоснуйте.

Задача 4. У больных с опухолью клубочковой зоны надпочечника в три раза увеличивается биосинтез кортизола и кортикостерона и в 70 раз возрастает биосинтез альдостерона. Укажите метаболит, использование которого резко увеличивается: А. Сукцинил-КоА. Б. Эргостерол. В. Холин. Г. Метионин. Д. Холестерол.

Ответ обоснуйте.

Задача 5. Какой из нижеперечисленных гормонов не является гликопротеином?

А. Соматотропин. В. Лютеинизирующий гормон. Б. Тиреотропин. Г. Фолликулостимулирующий гормон.

Задача 6. Больному в течение недели вводили препарат теofilлин - ингибитор фосфодиэстеразы цАМФ. Активность какого гормона может усилиться на фоне такого лечения? Ответ обоснуйте.

Задача 7. У больного диагностирована опухоль мозгового слоя надпочечников - феохромоцитома. Какой посредник гормонального сигнала активно участвует в действии на ферменты при этом заболевании?

А. цАМФ. Б. Простагландин. В. цТМФ. Г. Са-кальмодулин. Д. цГМФ.

Ответ обоснуйте.

Задача 8. Больной поступил в клинику с гипергликемией в результате развития опухоли, продуцирующей адреналин. С помощью введения каких веществ можно уменьшить интенсивность действия адреналина на органы-мишени?

Ответ обоснуйте.

Практическая работа 3

Молекулярные механизмы действия некоторых гормонов

Цель занятия с помощью схем и рисунков изучить особенности механизмов действия гормонов и передачи регуляторных сигналов.

Объект исследований механизм передачи гормональных сигналов

Студент должен:

1. Изучить особенности взаимодействий гормонов и рецепторов.
2. Знать основные функции, выполняемые рецепторами.
3. Понимать механизм возникновения патофизиологических состояний при нарушениях в работе гормональной системы.

Оборудование: таблицы со структурным строением гормонов вазопрессина, окситоцина, рецепторов – глициновых, серотониновых, глутаматовых, никотиновых

Теоретическая часть

Вазопрессины представляют собой пептиды, состоящие из девяти аминокислот (нонапептиды). Последовательность аминокислот аргинин вазопрессина (АВП) представлена цис-тир-фе-гln-асн-цис-про-арг-гли, при этом остатки цистеина образуют дисульфидный мостик. Лизин вазопрессин включает лизин вместо аргинина. Структура окситоцина достаточно близка к структуре вазопрессина: он также представляет собой наонапептид с дисульфидным мостиком, при этом последовательность его аминокислот отличается только в двух позициях (рис. 14).

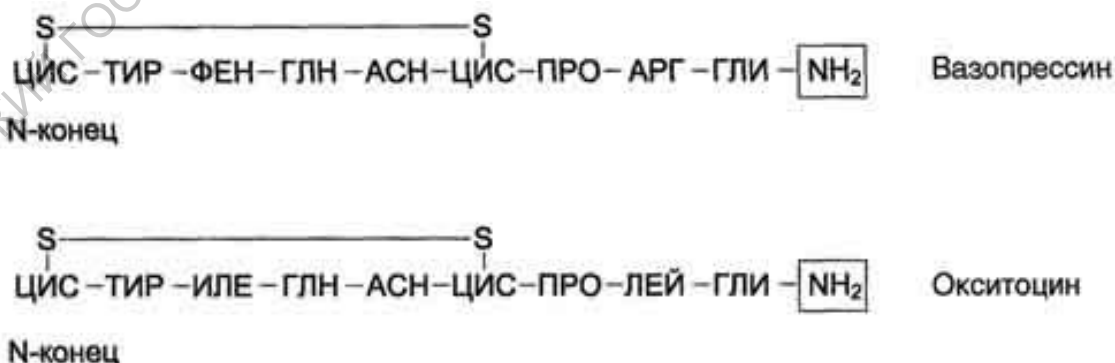


Рисунок 14 – Схема строения вазопрессина и окситоцина

Пониженное высвобождение АВП или пониженная почечная чувствительность к АВП приводит к несахарному диабету, состоянию, которому сопутствует гипернатремия (повышенная концентрация натрия в крови), полиурия (избыточная выработка мочи) и полидипсия (жажда).

Агонисты вазопрессина используются в терапевтических целях при различных состояниях, при этом его долго действующий синтетический аналог *дезмопрессин* используется в состояниях, связанных с низкой секрецией вазопрессина, а также для контроля кровотечения (при некоторых формах болезни фон Виллебранда и при слабой гемофилии А), а также в неблагоприятных случаях ночного недержания мочи у детей. *Терлипрессин* и сходные аналоги используются в качестве сосудосужающих средств в определенных случаях. Использование аналогов вазопрессина при варикозном расширении вен пищевода началось в 1970 г. Настоящие вазопрессина также используются в качестве терапии второй линии у пациентов с септическим шоком, не отвечающих на инфузионную реанимацию или вливание катехоламинов (например, допамин или норэпинефрин). Антагонист рецептора вазопрессина представляет собой агент, который взаимодействует с действием рецепторов вазопрессина. Он может использоваться в лечении гипонатремии.

Глициновые рецепторы (GlyR). Глициновые рецепторы – одни из наиболее распространенных ингибиторных рецепторов в ЦНС, находящийся на постсинаптической мембране многих нейронов. Эти рецепторы выполняют множество физиологических функций, преимущественно ингибируя передачу нервного импульса.

Также, как и GABA, активный GlyR проводит ионы Cl⁻, гиперполяризуя мембрану нейрона. Связыванию глицина с GlyR препятствует вызывающий судороги алкалоид стрихнин.

Серотонин — нейромедиатор, участвующий во множестве нейрофизиологических и психических процессов в центральной нервной системе. Одним из хорошо известных «аналогов» серотонина является галлюциногенный наркотик ЛСД, а серотониновая система в целом — мишень действия лекарств от мигрени, нейролептиков, антидепрессантов и малых транквилизаторов. По химической структуре серотонин является моноамином, и действует он на семейство из 15 рецепторов, один из которых (5-HT₃) является лиганд-управляемым ионным каналом, а остальные (5-HT_{1,2,4-7}) — G-белоксопряженными рецепторами, известными широкой публике по Нобелевской премии 2012 года Семейство рецепторов серотонина иногда сравнивают с двуликим Янусом, поскольку одни из них могут быть опасны (5-HT_{2B} называют рецептором смерти из-за его кардиотоксического действия), а другие доставляют удовольствие.

Ацетилхолин или никотин, соединяясь с рецепторами, активируют их: открываются каналы и поток катионов устремляется через мембрану. В результате включается клеточная сигнализация, в которой участвуют различные рецепторы и ионные каналы, ферменты и многочисленные другие компоненты сигнальных каскадов. Активация мышечных никотиновых рецепторов приводит к сокращению мышц, а никотиновых рецепторов мозга — к влиянию на высшую нервную деятельность, например, формирование памяти.

Рецептор этот состоит из пяти субъединиц (двух $\alpha 1$, $\beta 1$, γ и δ , между которыми располагается канал) и имеет три основных домена (рис. 15): наружный (экстрацеллюлярный), трансмембранный, а также внутриклеточный (цитоплазматический).

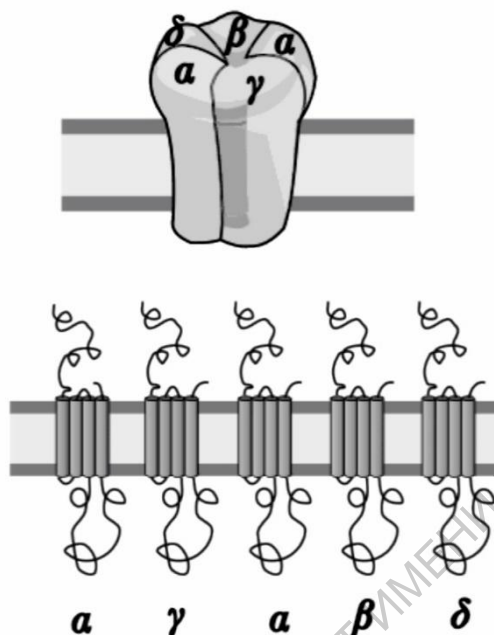


Рисунок 15 – Структура никотинового рецептора

О границах доменов и об их пространственной организации до недавнего времени судили по данным оптических методов и аминокислотной последовательности субъединиц. Оказалось, что в наружном домене преобладает β -структура; цитоплазматический с довольно неупорядоченной структурой может содержать и короткую амфипатическую спираль, а трансмембранный — четыре α -спиральных фрагмента (M1—M4). Канал образован M2фрагментами пяти субъединиц, сгруппированными вокруг центральной оси. Сегодня экспериментально доказано, что в каждой субъединице имеется четыре трансмембранных фрагмента, представленных α -спиралями.

Глутамат – основной возбуждающий нейротрансмиттер центральной нервной системы. Считается, что его использует почти половина всех нейронов мозга, в том числе все нейроны коры, проецирующие аксоны за её пределы. Рецепторы глутамата подразделяются в две обширные категории: ионотропные и метаботропные. Ионотропные глутаматные рецепторы, включая NMDA, каинатные и AMPA, инициируют быструю деполяризацию, обеспечивая проникновение натрия или кальция в нейроны через каналы, образованные самим рецептором. Каналы рецепторов NMDA пропускают кальций; их уникальность заключается в том, что они открываются лишь сочетанием двух «ключей» - лигандов и напряжения, активируясь только при совпадении деполяризационного смещения мембранного потенциала и присоединения глутамата к рецептору. Метаботропные глутаматные рецепторы, которым присвоены названия от mGlu1

до mGlu8, модулируют нейротрансмиссию посредством активации механизмов синаптической передачи с участием G-протеинов.

Учебные задания

Задание 1. Изучить теоретическую часть.

Задание 2. Решение ситуационных задач

Задача 1. Электромонтер, 27 лет, 2 года назад перенесший закрытую травму черепа с сотрясением головного мозга, стал отмечать сильную жажду в сочетании с частым и обильным мочеиспусканием, которые беспокоят и ночью, нарушая сон. Суточное количество мочи составляет 10 л и более. Моча светлая с низкой относительной плотностью (1.001-1.003), сахар в моче отсутствует. Мочевой осадок не изменен. При ограничении потребляемой жидкости наблюдаются симптомы дегидратации: головная боль, сухость кожи и слизистых оболочек, тошнота, рвота, тахикардия.

Дайте характеристику заболевания, с какими нарушениями могут быть связаны выше перечисленные симптомы и какая проба может быть полезной для диагностики?

Задача 2. В поликлинику доставлен больной столбняком (заболевание, вызываемое бактериями, токсин которых блокирует секрецию глицина нейронами ЦНС). Почему этого больного необходимо оградить от воздействия внешних раздражителей (яркий свет, резкие звуки и т.п.)?

Задача 3. В некоторых случаях для снижения частоты сердечных сокращений больным назначают анаприлин - препарат, блокирующий β -адренорецепторы. Объясните механизм действия анаприлина в данном случае. Почему этот препарат противопоказан больным с нарушением функции легочного дыхания?

Задача 4. У больного эпилепсией развился судорожный приступ, вызванный возникновением в головном мозге патологического очага повышенной возбудимости. Врачу «скорой помощи» удалось купировать приступ введением больному реланиума – лекарственного препарата повышающего чувствительность ГАМК-ергических рецепторов ЦНС. Объясните действие реланиума.

Задача 5. У больного, страдающего кариесом, при приеме горячей пищи возникает сильная боль, которая сохраняется в течение нескольких секунд, после удаления температурного раздражителя. Чем объясняется ощущение боли в отсутствие раздражителя?

Задача 6. В медицине известно такое явление как серотониновый синдром. Опишите это явление. Нарисуйте в тетрадь схему образования серотонина. В чем

причины и опасность серотонинового синдрома? Опишите возможные способы лечения серотонинового синдрома.

Задача 7. Объясните причины никотиновой зависимости. На чем основывается принцип действия лекарственных препаратов, которые снижают никотиновую зависимость. Какую роль играет

Задача 8. Как можно объяснить чувствительность вкусовых рецепторов к глутамату? Что будет происходить с человеком, если заблокировать глутаматные рецепторы?

Задание 3. Письменно ответьте на вопросы:

В чем биологический смысл действия веществ агонистов?

Дайте подробную характеристику рецептору.

Опишите возможную клеточную топографию рецепторов

Практическая работа 4

Физиологические процессы, контролируемые гормонами

Цель занятия с помощью схем изучить влияние гормонов на основные метаболические процессы.

Объект исследований схемы метаболических процессов

Студент должен:

1. Изучить особенности влияния глюкагона, адреналина, кортизола и гормона роста на метаболические пути.
2. Изучить особенности действия инсулина на метаболические пути
3. Уметь объяснить особенности действия гормонов на метаболизм.
4. Знать особенности взаимосвязи между гормоном и метаболическим процессом.

Оборудование схемы действия гормонов на основные метаболические пути.

Теоретическая часть

Гормоны поджелудочной железы: инсулин, глюкагон, химическое строение, механизм действия, влияние на обмен углеводов, жиров и аминокислот. Изменение обменных процессов при сахарном диабете.

β -клетками поджелудочной железы вырабатывается гормон инсулин из предшественника проинсулина. В свою очередь проинсулин образуется из препроинсулина. Превращение предшественников в инсулин происходит в процессе частичного протеолиза. Молекула инсулина состоит из двух полипептидных цепей, соединенных между собой в двух точках дисульфидными мостиками. Цепь А состоит из 21 аминокислотного остатка, цепь В – из 30 аминокислотных остатков. Гормон инсулин вырабатывается, когда уровень глюкозы в крови повышается (гипергликемия), при этом он понижает содержание глюкозы.

Инсулин активирует по типу аллостерического взаимодействия фермент гексокиназу, которая катализирует превращение глюкозы в глюкозо-6-фосфат.

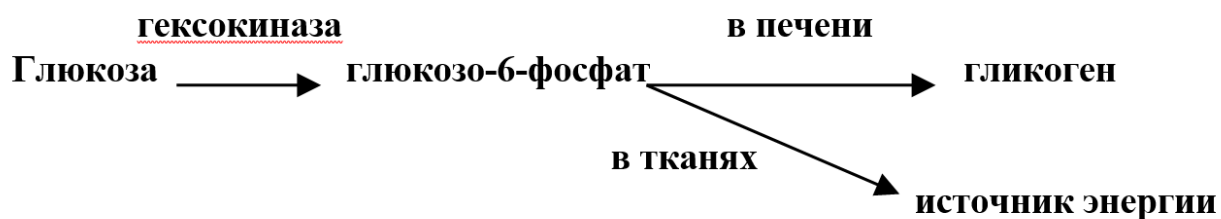


Рисунок 16 – Общая схема преобразования глюкозы в гликоген в печени

Инсулин по механизму хронической регуляции является индуктором синтеза фермента гексокиназы и репрессором синтеза ферментов глюконеогенеза.

При недостаточном синтезе инсулина возникает инсулинзависимый диабет или диабет первого типа. Уровень глюкозы в крови увеличивается (гипергликемия), глюкоза появляется в моче (глюкозурия), повышается содержание в крови гликозилированного гемоглобина. В связи с этим у больных сахарным диабетом появляются следующие симптомы: полиурия (частое мочеиспускание), так как глюкоза повышает осмотическое давление крови; полидипсия (жажда, сухость во рту); полифагия (частое употребление пищи, голод), так как глюкоза не окисляется и возникает дефицит энергии.

Гормон глюкагон, состоящий из 29 аминокислотных остатков, секретируется α -клетками поджелудочной железы. Он образуется из предшественника – проглюкагона, который в процессе частичного протеолиза превращается в глюкагон. Глюкагон вырабатывается, когда уровень глюкозы в крови уменьшается (гипогликемия). Глюкагон повышает уровень глюкозы в крови за счет распада гликогена, активируя фермент фосфорилазу по механизму срочной регуляции (аденилатциклазная система). Кроме того, глюкагон стимулирует образование глюкозы из аминокислот путем индукции синтеза ферментов глюконеогенеза.

В мозговом веществе надпочечников вырабатываются гормоны – адреналин, норадреналин (рис. 17). Они синтезируются из аминокислоты тирозина.

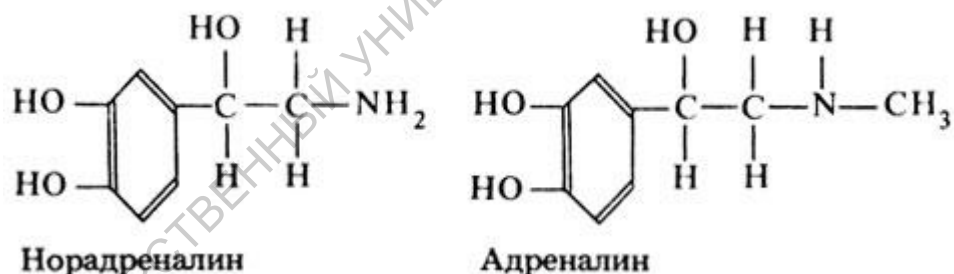


Рисунок 17 – Химические формулы норадреналина и адреналина

Адреналин, норадреналин относятся к катехоламинам, т.е. к классу органических веществ, обладающих сильным биологическим действием.

Адреналин повышает уровень глюкозы в крови за счет распада гликогена, активируя фермент фосфорилазу по механизму срочной регуляции (аденилатциклазная система). Кроме этого, адреналин и норадреналин оказывают мощное сосудосуживающее действие, вызывая повышение артериального давления и увеличение частоты сердечных сокращений.

Гормоны коры надпочечников (глюкокортикоиды, минералокортикоиды), строение и влияние на обменные процессы. Гипо- и гиперфункция, клинические проявления. Общим предшественником всех кортикостероидов служит холестерин. При его синтезе образуется более 40 метаболитов, различающихся по структуре и

биологической активности. Основными кортикостероидами, обладающими выраженной гормональной активностью, являются кортизол - глюкокортикоид, альдостерон - минералокортикоид и андрогены. Стероидные гормоны транспортируются кровью в комплексе со специфическими транспортными белками. Скорость синтеза и секреции кортизола регулируется гипоталамо-гипофизарной системой по механизму обратной связи.

Глюкокортикоиды повышают уровень глюкозы в крови, по механизму хронической регуляции способствуют синтезу ферментов глюконеогенеза. Минералокортикоиды – задерживают ионы Na^+ , Cl^- и воду в организме (увеличивая обратное всасывание) и способствуют выведению из организма ионов K^+ .

Катаболизм гормонов коры надпочечников происходит прежде всего в печени. Здесь протекают реакции гидроксирования, окисления и восстановления гормонов. Продукты катаболизма кортикостероидов (кроме кортикостерона и альдостерона) выводятся с мочой в форме 17-кетостероидов. Эти продукты метаболизма выделяются преимущественно в виде конъюгатов с глюкуроновой и серной кислотами.

У мужчин 2/3 кетостероидов образуется за счет кортикостероидов и 1/3 – за счет тестостерона (всего 12-17 мг/сут). У женщин 17-кетостероиды образуются преимущественно за счет кортикостероидов (12-17 мг/сутки).

Гипофункция гормонов коры надпочечников (гипокортицизм) – болезнь Аддисона или бронзовая болезнь развивается в результате туберкулезного или аутоиммунного повреждения. Клинические проявления: гипогликемия, выделение из организма большого количества ионов Na^+ , Cl^- и воды (диарея), обезвоживание, гипотония (понижение артериального давления), задержка в организме ионов K^+ . При этом наблюдается усиленная пигментация кожи. Это связано с тем, что по механизму обратной связи в гипофизе вырабатывается много АКТГ, который стимулирует выработку пигмента кожи меланина.

Гиперфункция гормонов коры надпочечников (гиперкортицизм) – болезнь Иценко-Кушинга или стероидный диабет, сопровождающийся гипергликемией, глюкозурией, в организме в большом количестве задерживаются ионы Na^+ , Cl^- и воды. Это приводит к отекам (лунообразное лицо), к повышению артериального давления.

Учебные задания

Задание 1. Действие глюкагона, адреналина, кортизола и гормона роста на основные метаболические пути

С помощью схемы (рис. 18) изучите влияние глюкагона, адреналина, кортизола и гормона роста на основные метаболические пути.

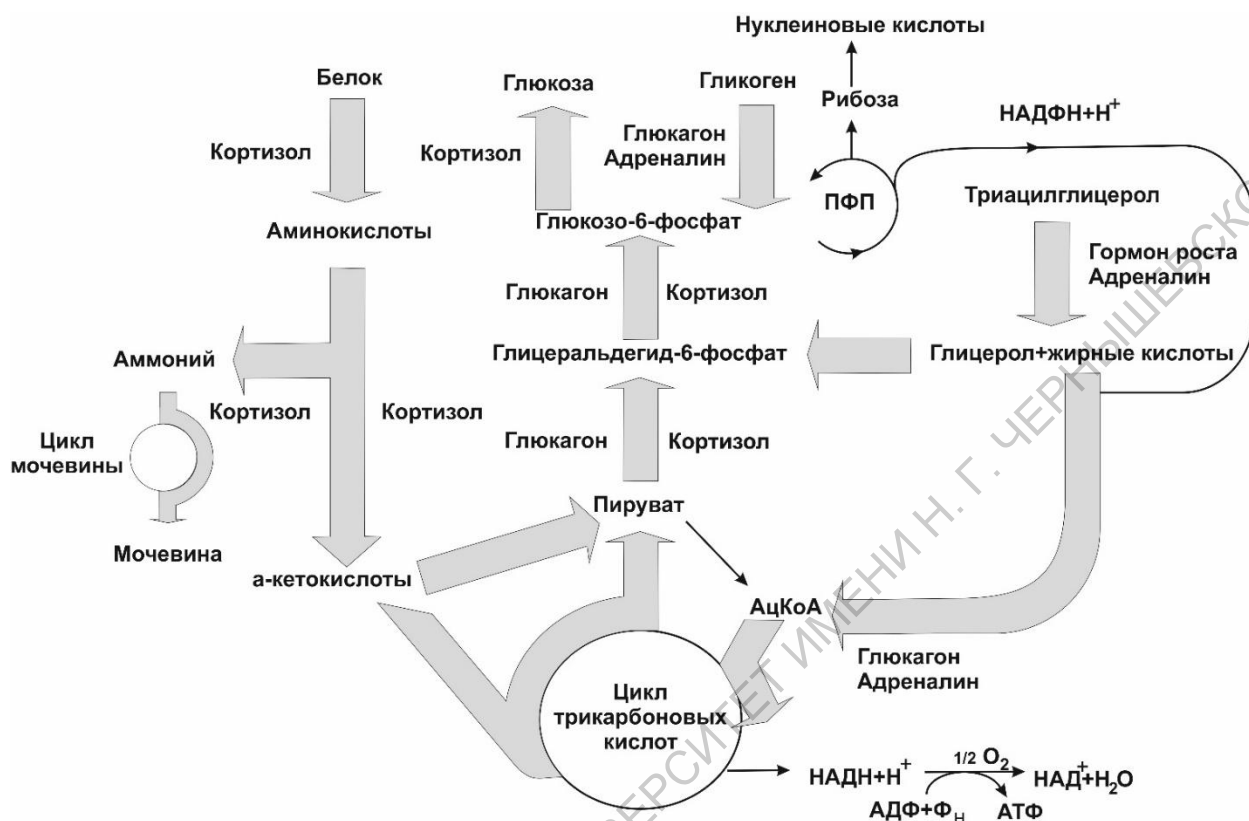


Рисунок 18 – Действие глюкагона, адреналина, кортизола и гормона роста на основные метаболические пути

Схему (рис. 18) зарисуйте в тетради.

Письменно ответьте на вопросы:

1. Какие метаболические пути находятся под влиянием глюкагона?
2. Где вырабатывается глюкагон?
3. В чем сходство действия глюкагона и адреналина?
4. Какие метаболические пути находятся под влиянием адреналина?
5. Где происходит выработка адреналина?
6. Секретию какого гормона стимулирует адреналин?
7. Какие метаболические пути находятся под влиянием кортизола?
8. Какой процесс стимулирует кортизол, а какой ингибирует?
9. Какие метаболические пути находятся под влиянием гормона роста?

Задание 2. Действие инсулина на основные метаболические пути.

С помощью схемы (рис. 19) изучите влияние инсулина на основные метаболические пути.

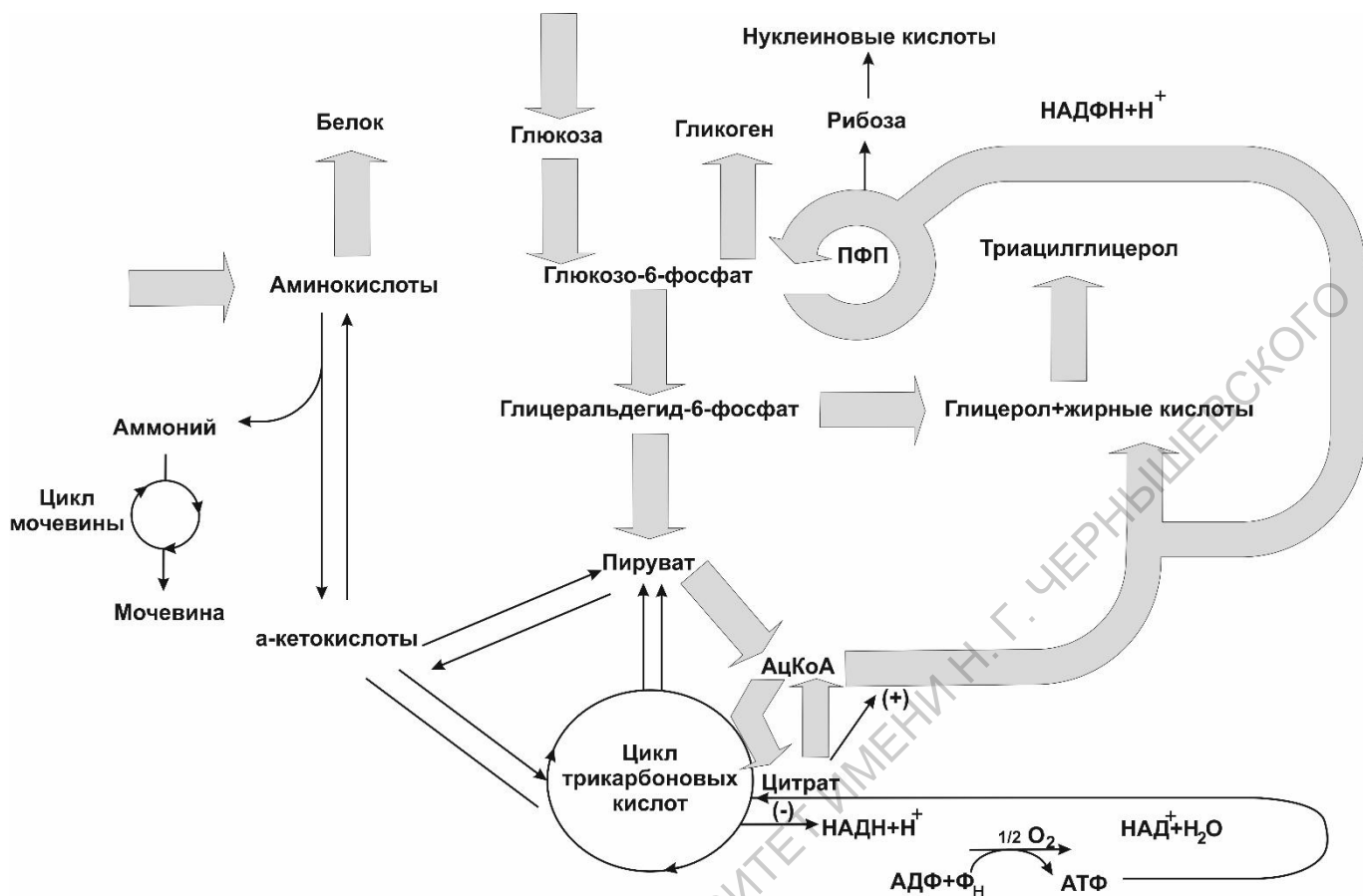


Рисунок 19 – Влияние инсулина на основные метаболические пути

Схему (рис. 19) зарисуйте в тетради.

Письменно ответьте на вопросы:

1. Какие метаболические пути находятся под влиянием инсулина?
2. Где вырабатывается инсулин?
3. Каким образом контролируется концентрация инсулина?

Задание 3. Решение ситуационных задач

Задача 1. Больным сахарным диабетом рекомендуется пищевой рацион, богатый белками. Почему рекомендована такая диета? Ответ поясните. Письменно ответьте на вопросы:

1. Как изменяется обмен белков при сахарном диабете?
2. Каковы причины сахарного диабета?
3. Каков механизм действия гормона, с которым связаны нарушения при сахарном диабете?
4. Каков биологический эффект данного гормона?
5. Как изменяются биохимические показатели крови и мочи при сахарном диабете?

Задача 2. Увеличение концентрации глюкозы в плазме крови у пациента было связано с повышенной секрецией гормонов коры надпочечников.

Письменно ответьте на вопросы:

1. Какие гормоны синтезируются в коре надпочечников?
2. Из какого метаболита синтезируются гормоны коры надпочечников?
3. С какими гормонами коры надпочечников связано повышение концентрации глюкозы в крови?
4. По какому механизму действуют эти гормоны?
5. С каким процессом связано повышение концентрации глюкозы в данном случае?

Задача 3. В легкоатлетическом беге участвуют спринтеры и стайеры. Письменно ответьте на вопрос:

Как называются процессы метаболизма глюкозы, обеспечивающие энергией работу мышц, у этих бегунов

Практическая работа 5

Изучение особенностей строения G-белков Изучение особенностей строения гематоэнцефалического барьера

Цель занятия с помощью схем изучить структуру G-белков и гематоэнцефалического барьера.

Объект исследований схемы строения G-белков, гематоэнцефалического барьера
Студент должен:

1. Изучить особенности структуры G-белков, гематоэнцефалического барьера.
2. Уметь различать G-белки по их морфологическим признакам и структурным особенностям.
3. Уметь различать на схеме структурные компоненты гематоэнцефалического барьера.
4. Знать особенности взаимосвязи между структурой объекта и выполняемыми им функциями.

Оборудование схемы строения G-белков, гематоэнцефалического барьера.

Теоретическая часть

G-белки являются универсальными посредниками при передаче сигналов от рецепторов мембраны к эффекторным белкам, вызывающим конечный клеточный ответ. G-белки имеют гетеротримерную структуру и состоят из большой α -субъединицы, меньших β - и γ -субъединиц. α – субъединица связывает и гидролизует ГТФ и определяет специфичность связывания G-белка с рецептором и эффектором и являются уникальными для каждого G-белка. G-белки и их эффекторы могут образовывать сложные супрамолекулярные комплексы, что повышает специфичность белок-белкового взаимодействия. Важнейшей характеристикой G-белков является присутствие на них, α -субъединице центра связывания гуаниловых нуклеотидов: GDP и GTP. Если с G-белком связан GTP, то это соответствует его активированному состоянию (G-GTP) или, иначе, G-белок находится в положении «включено». Если в нуклеотидсвязывающем центре присутствует GDP, то эта форма (G-GDP) соответствует состоянию «выключено».

Схема структурной организации G-белков показана на рисунке 20.

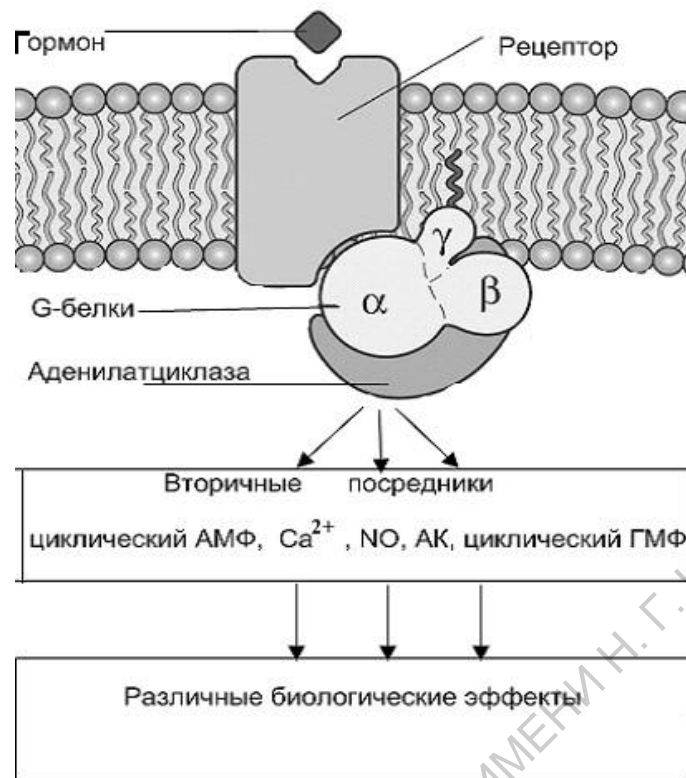


Рисунок 20 - Схема структурной организации G-белков

Центральное событие при передаче сигнала от рецептора, на который подействовал первичный сигнал к G-белку состоит в том, что активированный рецептор катализирует обмен GDP, связанного с G - белком, на присутствующий в среде GTP. Это событие, обозначаемое как GDP/GTP - обмен на G - белке, сопровождается диссоциацией тримерной молекулы G - белка на две функциональные субъединицы: α - субъединицу, содержащую GTP, и $\beta\gamma$ комплекс. Далее одна из этих функциональных субъединиц, какая именно - зависит от типа сигнальной системы, взаимодействует с эффекторным белком, представленным ферментом.

Связывание агониста (гормона, нейромедиатора и др.) с соответствующим рецептором приводит к белок – белковому взаимодействию между рецептором и G - белком и ускоряет диссоциацию ГДФ (гуанозиндифосфат). Рисунок 21.

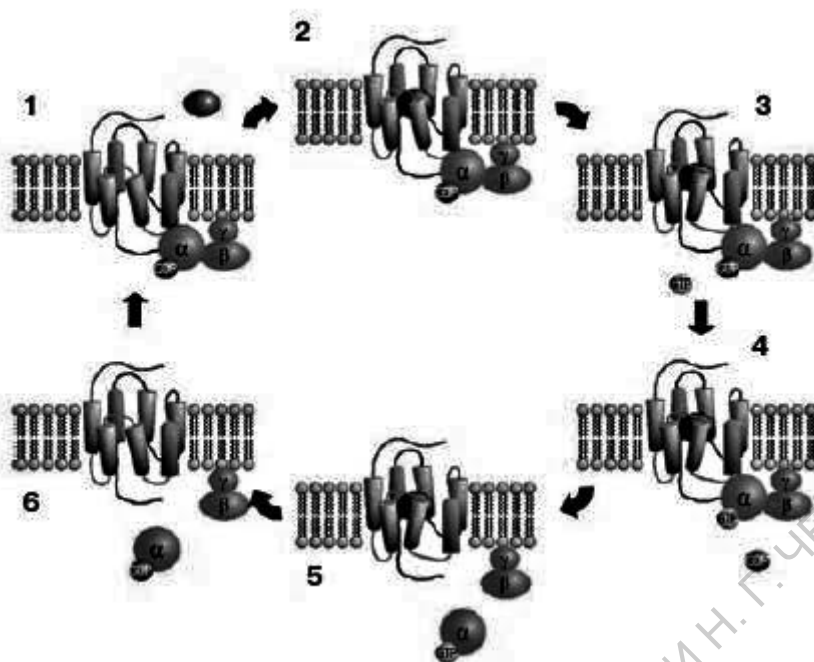


Рисунок 21 - Цикл активации G-белка. Фаза покоя - 1; лиганд присоединяется и активирует рецептор - 2; G- белок взаимодействует с активированным рецептором, α -субъединица теряет ГДФ - 3; α -субъединица фосфолируется, присоединяя ГТФ - 4; α -субъединица диссоциирует от $\beta\gamma$ -субъединиц и активирует эффектор 5; α -субъединица гидролизует ГТФ до ГДФ и теряет способность активировать эффектор - 6. α -ГДФ взаимодействует с $\beta\gamma$ и снова образует тримерный G-белок. α , β , γ — субъединицы G-белка)

В результате образуется короткоживущий комплекс: агонист - рецептор - G - белок, несвязанный с нуклеотидом. Связывание с этим комплексом молекулы ГТФ снижает сродство рецептора к G - белку, что приводит к диссоциации комплекса и высвобождению рецептора. Потенциально рецептор может активировать большое количество молекул G - белка, обеспечивая, таким образом, высокий коэффициент усиления внеклеточного сигнала на данном этапе. Активированная α - субъединица G - белка диссоциирует от $\beta\gamma$ - субъединиц и вступает во взаимодействие с соответствующим эффектором, оказывая на него активирующее или ингибирующее воздействие. Взаимодействие с эффектором длится до тех пор, пока α - субъединица, являющаяся ГТФ - азой, удерживает ГТФ. После гидролиза ГТФ до ГДФ α - субъединица снова меняет свою конформацию и теряет способность активировать эффектор. После этого комплекс α - ГДФ взаимодействует с $\beta\gamma$ и вновь образует тримерный G - белок, завершая, таким образом, цикл. Лимитирующей стадией процесса восстановления исходного состояния G - белка является скорость диссоциации ГТФ от α - субъединицы, которая увеличивается при взаимодействии G - белок - ГТФ с активированным рецептором. Аналог ГТФ - ГТФ - у - S и Mg^{2+} усиливают диссоциацию G - белка на α - и $\beta\gamma$ - субъединицы. Установлено, что G - белки являются субстратом для фосфорилирования протенкиназой C, а, кроме того,

подвержены прямой рецептор - независимой активации катионными амфифильными нейропептидами (субстанция Р) и пептидами из яда насекомых.

Строение гематоэнцефалического барьера. Основным элементом структуры ГЭБ являются *эндотелиальные клетки*. Особенностью церебральных сосудов является наличие *плотных контактов* между эндотелиальными клетками. В структуру ГЭБ также входят *перициты* и *астроциты*. Межклеточные промежутки между эндотелиальными клетками, перицитами и астроцитами нейроглии ГЭБ меньше, чем промежутки между клетками в других тканях организма. Эти три вида клеток являются структурной основой ГЭБ не только у человека, но и у большинства позвоночных (рис. 22).

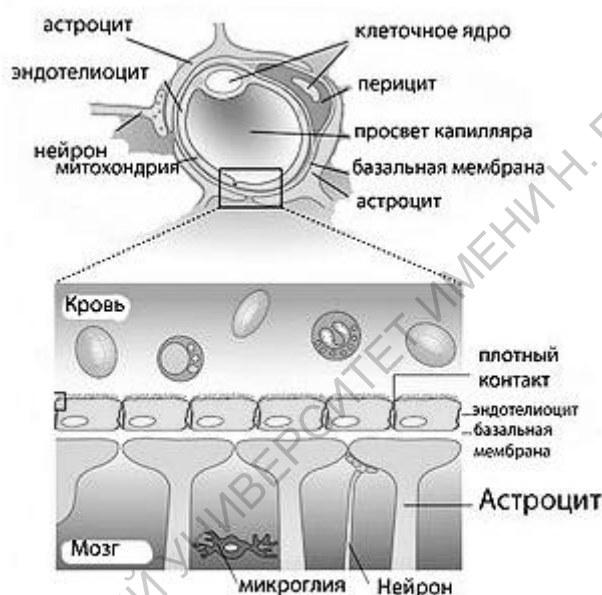


Рисунок 22 – Схема строения гематоэнцефалического барьера

Эндотелий. Капиллярные сосуды выстланы эндотелиальными клетками. Эндотелий сосудов большинства тканей содержит открытые промежутки (фенестрации) диаметром около 50 нм и межклеточные щели от 100 до 1000 нм. Через эти промежутки вода и растворённые в ней вещества циркулируют между кровью и межклеточным пространством. Отличительной особенностью сосудов центральной нервной системы является отсутствие как фенестраций, так и межклеточных щелей между эндотелиальными клетками. Таким образом, эндотелиальная выстилка капилляров мозга является сплошной.

Другим отличием эндотелия церебральных капилляров от периферических является низкое содержание в них пиноцитозных пузырьков (везикул).

Количество митохондрий в эндотелиальных клетках сосудов мозга в 5-10 раз выше, чем в эндотелии периферических сосудов. Столь высокое содержание митохондрий связано со значительными энергетическими потребностями эндотелиальных клеток ГЭБ, осуществляющих активный транспорт и обмен веществ.

Строение астроцитов. Клетки имеют относительно крупные светлые ядра, со слабо развитым ядрышковым аппаратом. Цитоплазма слабо оксифильная. В ней слабо развиты гладкая и гранулярная ЭПС, пластинчатый комплекс. Митохондрий мало, они небольших размеров. Цитоскелет развит умеренно в протоплазматических и хорошо - в волокнистых астроцитах. Между клетками значительное число щелевидных и десмосомоподобных контактов (рис. 23).

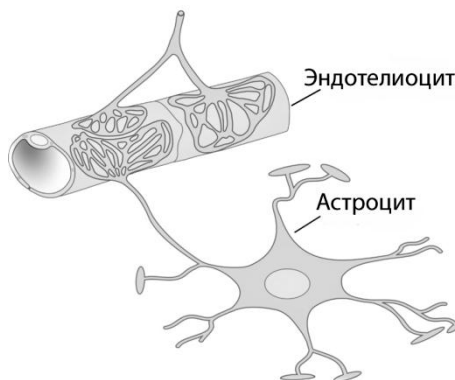


Рисунок 23 - Взаимоотношение астроцита и эндотелиоцита

В постнатальный период жизни человека астроциты способны к миграции, особенно в зоны повреждения и, как полагают, способны к пролиферации.

Функции астроцитов:

1. Участвуют в гематоэнцефалическом и ликворогематическом барьерах. Астроциты своими ножками покрывают капилляры, поверхности мозга и участвуют в транспорте веществ от сосудов к нейронам и наоборот. Способы передавать метаболиты нейронам.

2. Обеспечивают ионный обмен, особенно ионов калия. При активации нейронов, их частая и длительная деполяризация может вести к значительному увеличению ионов калия, что может изменять мембранный потенциал нейронов, повышая их чувствительность к внешним воздействиям. Астроциты, захватывая избыточный калий, предотвращают перевозбуждение. Нарушения в этой функции могут вести к развитию состояний эпилепсии.

3. Изолируют рецепторные поверхности тел нейронов и синапсов. При этом клетки способны к ритмичным сокращениям (по некоторым авторам к набуханию) изменяя зоны изоляции.

4. Способны к захвату нейромедиаторов (глиоксиловой кислоты, гамма-аминомасляной кислоты) из зон синаптической передачи. Под их влиянием изменяется активность самих астроцитов, что приводит к внесинаптической модуляции сигнала в соседних нервных клетках и их отростках.

5. Фагоцитоз погибших нейронов. На месте фагоцитированных нейронов в результате их гибели, глиальные рубцы. Это скопления гипертрофированных астроцитов, заменяющих собой рубцы в периферических органах.

6. Выделяют большое количество биологически активных веществ (факторы роста нервов, факторы роста фибробластов, ангиогенные факторы, эпидермальный фактор роста, интерлейкин–I, простагландины), контролирующих местные межклеточные метаболические и внесинаптические информационные взаимодействия. Факторы роста способны инициировать и ускорять рост отростков нейронов. Выделение интерлейкина–I, способность экспрессировать МНС-комплексы 1 и 2 классов, указывает на роль астроцитов в формировании специфических иммунных реакций и антигенпрезентирующую функцию. Выделение факторов роста фибробластов, компонентов межклеточного вещества (ламелин, фибронектин), простагландинов, антивазкулярных факторов позволяет астроцитам контролировать состояние местного кровотока в ЦНС.

7. В эмбриональном развитии человека предшественники астроцитов контролируют направление миграции астробластов, во всяком случае, в части зон головного мозга (мозжечок, гипоталамус), а также в зоне их отростков (зрительный нерв).

В постнатальном развитии стабилизируют структуры ЦНС, ингибируя рост отростков нейронов и в то же время, предотвращая апоптозы нейронов, предотвращая избыточное снижение их числа при повреждении.

Перициты, ранее называвшиеся по имени первооткрывателя Шарля Мари Бенджамина Руже (1824—1904) клетками Руже, являются составной частью ГЭБ (рис. 24).

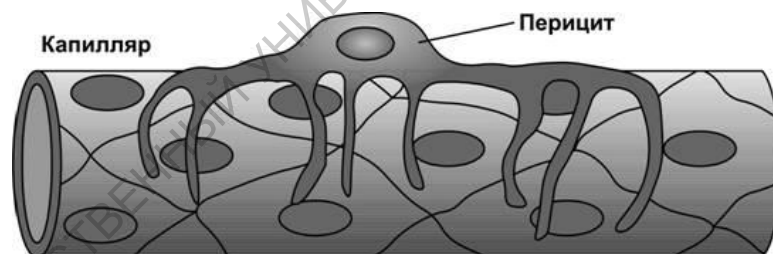


Рисунок 24 – Перицит

Они обладают несколькими важными для его функционирования свойствами: способностью к сокращению, регулированию функций эндотелия и макрофагальной активностью. Около 20 % поверхности эндотелиальных клеток церебральных капилляров покрыты относительно маленькими, овальными перицитами. Каждая 2—4-я эндотелиальная клетка имеет контакт с клеткой-перицитом. В основном перициты располагаются в местах контакта эндотелиальных клеток. Перициты имеются практически во всех артериолах, венах и капиллярах организма. Уровень покрытия ими эндотелиального слоя капилляра коррелирует с проницаемостью сосудистой стенки. В органах и тканях с проницаемой сосудистой стенкой они могут мигрировать из кровеносного русла в межклеточное пространство. Так, например, в капиллярах скелетной мускулатуры соотношение перициты: эндотелиоциты составляет 1:100.

Перициты, как и эндотелиоциты, располагаются на базальной мембране. Также перициты синтезируют целый ряд вазоактивных веществ и играют важную роль в ангиогенезе.

Перициты крепко связаны с эндотелиоцитами. Эта связь осуществляется благодаря трём типам контактов: щелевым соединениям, фокальным адгезиям и инвагинациям мембраны одной клетки в полость другой. Щелевые соединения (рис. 6) непосредственно связывают цитоплазму двух клеток, являясь проницаемыми для ионов и небольших молекул.

С помощью фокальных адгезий осуществляется прочная механическая связь двух типов клеток. Инвагинации участков цитоплазмы одной клетки в другую обеспечивают как механическое связывание, так и межклеточный обмен веществ.

Благодаря тесным контактам клетки опосредованно влияют на митотическую активность, экспрессию генов и, соответственно, фенотип друг друга.

Учебные задания

Задание 1. Строение G-белков. С помощью рисунка зарисуйте схему строения G-белка в тетради. На рисунке обозначьте α -, β - и γ -субъединицы. Сделайте все необходимые подписи.

Задание 2. Регуляция активности G-белков. Найдите части G-белков и дайте им характеристику, опишите особенности их строения. Укажите основные механизмы активации G-белков, охарактеризуйте их функциональную роль.

Зарисуйте схему (рис. 20) в тетради, сделайте все необходимые подписи ко всем стадиям активации G-белка.

Задание 3. Строение гематоэнцефалического барьера. С помощью рисунков 21-23 рассмотреть и зарисовать структуру гематоэнцефалического барьера, обозначив астроциты, перициты, эндотелиоциты.

Задание 4. Решение ситуационных задач

Задача 1. Пациент поступил в клинику с инсультом головного мозга. Означает ли открытие гематоэнцефалического барьера при подобном заболевании. Ответ поясните

Задача 2. Пациент страдает инсулинзависимым сахарным диабетом. Как данное заболевание скажется на работе гематоэнцефалического барьера. Ответ поясните.

Задача 3. Как влияет клещевой энцефалит на барьерную функцию мозга. Ответ объясните.

Задача 4. У новорожденного диагностировали развитие интракраниальной геморрагии. Как кровь, попавшая в ткани мозга, будет влиять на работу гематоэнцефалического барьера. В чем заключается трудности лечения геморрагий у детей и взрослых. Ответ объясните

Задание 5. Письменно ответьте на вопросы

1. Дайте характеристику общей структуре и свойствам G-белков.
2. Охарактеризуйте связь мембраны с G-белками.
3. Опишите структурно-функциональную организацию G-белков.
4. Каким образом происходит регуляция активности G-белков.
5. Какие бактериальные токсины оказывают влияние на активность аденилатциклазы (АДФ-рибозилирование G-белков).
6. Каким образом происходит саморегуляция системы G-белков и мембраны.
7. α -субъединица: дайте характеристику общим свойствам.
8. $\beta\gamma$ субъединицы: дайте общую характеристику.
9. По определению Штерн, гематоэнцефалический барьер (ГЭБ, blood-brain barrier (BBB))- это..?
10. Проникновение каких веществ в мозг регулирует гематоэнцефалический барьер?
11. Через что осуществляется проникновение веществ в мозг?
12. Под чьим регулирующим влиянием находится ГЭБ?
13. Среди управляющих гематоэнцефалическим барьером факторов какой является ведущим?
14. От чего зависит проницаемость гематоэнцефалического барьера?
15. Что является ведущим компонентом ГЭБ?
16. Дайте характеристику механизмам проникновения вещества в клетки мозга.
17. Что является морфологическим субстратом ГЭБ?

Практическая работа 6

Поддержание метаболического баланса организма

Цель занятия с помощью схем и рисунков изучить особенности терморегуляции и водно-солевого баланса позвоночных животных и человека.

Объект исследований схемы гормон-зависимой сигнальной системы, регулирующая выработку тепла; гормон-зависимая система регуляции водно-солевого обмена.

Студент должен:

1. Изучить особенности влияния гормонов на выработку тепла позвоночными животными.

2. Изучить особенности действия гормонов на водно-солевой обмен.

3. Уметь объяснить особенности действия гормонов на терморегуляцию и на поддержание водно-солевого баланса.

4. Знать особенности взаимосвязи между гормонами и сохранение гомеостаза животных и человека.

Оборудование схемы действия гормонов на терморегуляцию и на поддержание водно-солевого баланса.

Теоретическая часть

Основным источником тепла в организме теплокровного животного являются катаболические процессы. Их КПД равен лишь 30—40%, а остаток энергии химических связей превращается в тепло. Едва ли можно регулировать КПД определенной химической реакции в клетке. Однако, как мы видели на примере фосфофруктокиназы и фруктозо-1,6-дифосфатазы или гликогенфосфорилазы и гликогенсинтазы, можно регулировать КПД субстратных циклов.

Так, если при определенных регуляторных воздействиях активности фосфофруктокиназы и фруктозо-1,6-дифосфатазы окажутся равными, то КПД суммарной реакции снизится до нуля и вся энергия гидролизующегося АТФ будет превращаться в тепло. Подобное, видимо, происходит при некоторых патологических состояниях организма. Ярко выраженная гипертермия может вести к смерти животного или человека. Нейроэндокринные факторы, регулирующие соотношение активностей подобных ферментов, играют важную роль в поддержании температуры организма.

Вероятнее всего, охлаждение организма ведет к разобщению дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования в митохондриях. В результате этого большое количество энергии окислительных реакций

превращается в тепло. Считается, что в этом разобщении участвуют свободные жирные кислоты, которые повышают протонную проводимость митохондриальной мембраны. Процессы образования свободных жирных кислот стимулируются под действием целого ряда гормонов (прежде всего тех, которые повышают концентрацию цАМФ в клетке), поэтому представляется вероятным, что КПД окислительного фосфорилирования (а, следовательно, и количество тепла, выделяющегося при этом) находится под контролем нейроэндокринной системы.

Механизм действия свободных жирных кислот связан с активацией белка термогенина. Этот белок расположен на внутренней мембране митохондрий и особенно сильно представлен в бурой жировой ткани. В сущности, он нарушает изолирующие свойства этой мембраны и делает ее проницаемой для протонов.

Таким образом, чем выше экспрессия термогенина, тем потенциально ниже КПД окислительного фосфорилирования и выше теплопродукция этой ткани. «Потенциальность» этого явления связана с тем, что термогенин имеет канальную природу. Его активность, как и многих других мембранных каналов, находится под контролем гормонзависимой сигнальной. Действуя через β_3 -рецепторы, сопряженные с G-белками и аденилатциклазой, адреналин активирует синтез цАМФ (циклический аденозинмонофосфат) и цАМФ-зависимую протеинкиназу (РКА). Основной мишенью РКА в адипоцитах является гормон-чувствительная липаза. Она активируется фосфорилированием и расщепляет триглицериды с образованием свободных жирных кислот. Точный механизм активации термогенина жирными кислотами пока неизвестен.

Чрезвычайно важную роль в термогенезе играет щитовидная железа. Основным эффектом тиреоидных гормонов на термогенез сводится к индукции ряда АТФ-расщепляющих ферментов, прежде всего Na^+ -, K^+ -АТФ-азы, которая может расходовать до 20—50% энергии, потребляемой клеткой в покое.

Включение нейрогуморальных механизмов регуляции термогенеза происходит при изменении внутричерепной температуры всего на 0,01 °С. Большое разнообразие способов регуляции температуры, возможно, связано с тем, что центр терморегуляции расположен в гипоталамусе.

Важным фактором гомеостаза является *водно-солевой баланс* организма. От концентрации солей зависит потенциал на мембране клеток, активность многих ферментов, функциональное состояние хроматина и рибосом, компартментализация веществ в клетке и т.д. Вода, в свою очередь, не только служит растворителем, но и участвует в поддержании определенной структуры биополимеров, определяет давление крови и лимфы в сосудах, участвует во многих химических реакциях, протекающих в клетке.

Концентрация солей в клетках регулируется многими гормонами и нейромедиаторами, контролирующими проницаемость мембран как для катионов

(Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и Mg^{2+}), так и анионов (Cl^- , HPO_4^{2-} , аминокислот, ди- и трикарбоновых кислот и др.). Транспорт воды через мембраны большинства клеток непосредственно не регулируется; он происходит пассивно по градиенту концентрации соли.

Решающее значение для всего водно-солевого баланса организма имеет содержание солей и воды в крови. В поддержании гомеостаза крови участвуют разные нейроэндокринные механизмы. Недостаток Na^+ и избыток K^+ в крови снижают потенциал покоя клеток коры надпочечников и тем самым стимулируют синтез и секрецию альдостерона — основного минералокортикоида, который усиливает активный транспорт Na^+ из клеток сердца, печени и скелетных мышц (при этом в обмен на 3 Na^+ иона внутрь клетки входит 2 иона K^+), а кроме того, способствует задержке ионов Na^+ в крови и во всех других жидкостях организма.

Существуют и рефлекторные механизмы регуляции транспорта через мембраны: при снижении давления крови включается ренин-ангиотензиновая система, в результате чего также стимулируется синтез и секреция альдостерона. Задержка Na^+ в крови, которую осуществляет альдостерон, приводит к повышению ее осмотического давления, вследствие чего вода начинает переноситься из клеток в кровь и поэтому кровяное давление повышается.

Помимо альдостерона давление крови регулирует также антидиуретический гормон, который называют также вазопрессин. Это пептид, образующийся в гипоталамусе и секретирующийся нейрогипофизом. Если альдостерон стимулирует только перенос Na^+ в кровь, а вода при этом движется в сторону выравнивания осмотического давления, то вазопрессин непосредственно влияет на переход воды через клеточную стенку. В почках вазопрессин связывается с мембранными V_2 -рецепторами собирательной трубки, вызывая активацию аденилатциклазной системы и синтез цАМФ. Это приводит к встраиванию в апикальную мембрану главных клеток собирательной трубки аквапорина-2 — главного трансмембранного переносчика воды в клетках. Кроме того, вазопрессин вызывает сужение капилляров, периферических артериол, легочных и коронарных сосудов. Вместе эти процессы приводят к снижению осмотического давления крови и повышению кровяного давления.

Секреция вазопрессина контролируется анализаторами осмотического давления; они расположены в кровеносных сосудах. При повышении концентрации солей в крови более чем на 2% сигнал от этих анализаторов по афферентным нервным волокнам передается в гипоталамус, в аксонах которого содержится вазопрессин, и вызывает секрецию этого гормона.

В отличие от вазопрессина минералокортикоиды не реагируют на концентрацию солей в крови. Синтез и секреция альдостерона находится под контролем анализаторов давления или, как их еще называют, барорецепторов сосудов почки. При снижении кровяного давления барорецепторы вызывают секрецию почкой протеазы ренина. Под действием ренина в конечном итоге образуется ангиотензин-11, который стимулирует в надпочечниках синтез

альдостерона. Однако ангиотензин-II действует не только на надпочечники, но и на гипоталамус. Связываясь с рецепторами гипоталамуса, он стимулирует секрецию вазопрессина.

Таким образом, ангиотензин-II барорецепторы вызывают появление в крови двух гормонов; один из них стимулирует поступление в кровь ионов Na^+ (альдостерон), а другой — воды (вазопрессин). Это приводит к быстрому увеличению объема циркулирующей крови, в результате чего повышается артериальное давление. Анализаторы, расположенные в артериолах, перестают посылать сигналы в почке, и секреция ренина прекращается. Через 10—30 мин ренин крови инактивируется. Ангиотензин-II распадается до неактивного гексапептида и прекращает свое действие как на секрецию вазопрессина, так и на синтез альдостерона и других минералокортикоидов.

Гормональная регуляция клеточного цикла. Клеточный цикл представляет собой повторяющуюся последовательность событий в активно делящихся клетках. Он включает четыре основные стадии: M, G1, S и G2. Стадия M — это митоз, в котором клетка делится с образованием двух дочерних клеток. Продолжительность митоза невелика по сравнению с остальными стадиями клеточного цикла. Стадия S связана с синтезом ДНК и внешне никак не проявляется. G1 и G2 предваряют стадии S и M соответственно.

Клеточный цикл находится под точным и чутким контролем различных сигнальных систем. Большинство факторов роста действуют в фазе G1, ускоряя ее прохождение активно делящейся клеткой. Они обычно не влияют на клетки, находящиеся в покое. Такие факторы получили название «гормонов прогрессии». Установлено, что для активации и поддержания митотической фазы необходимо присутствие особого белка митоз-стимулирующего фактора (M). К этому фактору клетка чувствительна практически во всех стадиях. Для работы M фактора необходимо наличие белка — циклина. Циклин работает в комплексе с циклин зависимыми киназами. Сначала происходит связывание с циклином, потом фосфорелирование M фактора. К середине M-фазы концентрация циклинов в клетке резко уменьшается с последующим нарастанием синтеза на протяжении всего цикла.

Кейлоны и антикейлоны - тканевые гормоны, которые вырабатываются разнообразными клетками различных тканей и действуют на клетки этой же ткани. Эти гормоны дают аутокринный эффект реже эндокринный и паракринный эффекты. Кейлоны подавляют пролиферативную активность, антикейлоны стимулируют пролиферативную активность. Между ними существует равновесие. Как только оно нарушается, организм заболевает. Если в ткани преобладают кейлоны, наблюдается дегенеративный эффект. Антикейлоны вызывают образование опухолей.

Другие ростовые факторы могут сенситизировать неделящуюся клетку, то есть заставить ее стать чувствительной к действию гормонов прогрессии, хотя сами по себе не способны инициировать деление клеток. В связи с этим такие факторы получили название «гормонов компетенции». Неделящиеся клетки не просто останавливаются на стадии G1, а выходят из цикла в фазу покоя G0. Для

того чтобы снова вступить в цикл и стать мишенью гормонов прогрессии, они должны быть возвращены в него гормонами компетенции. Туморнекротический фактор – связываясь с поверхностными рецепторами, запускает в них самопроизвольную клеточную гибель (апоптоз).

Учебные задания

Задание 1. Особенности терморегуляции позвоночных.

С помощью схемы (рис. 25) изучите особенности системы, регулирующей выработку тепла.

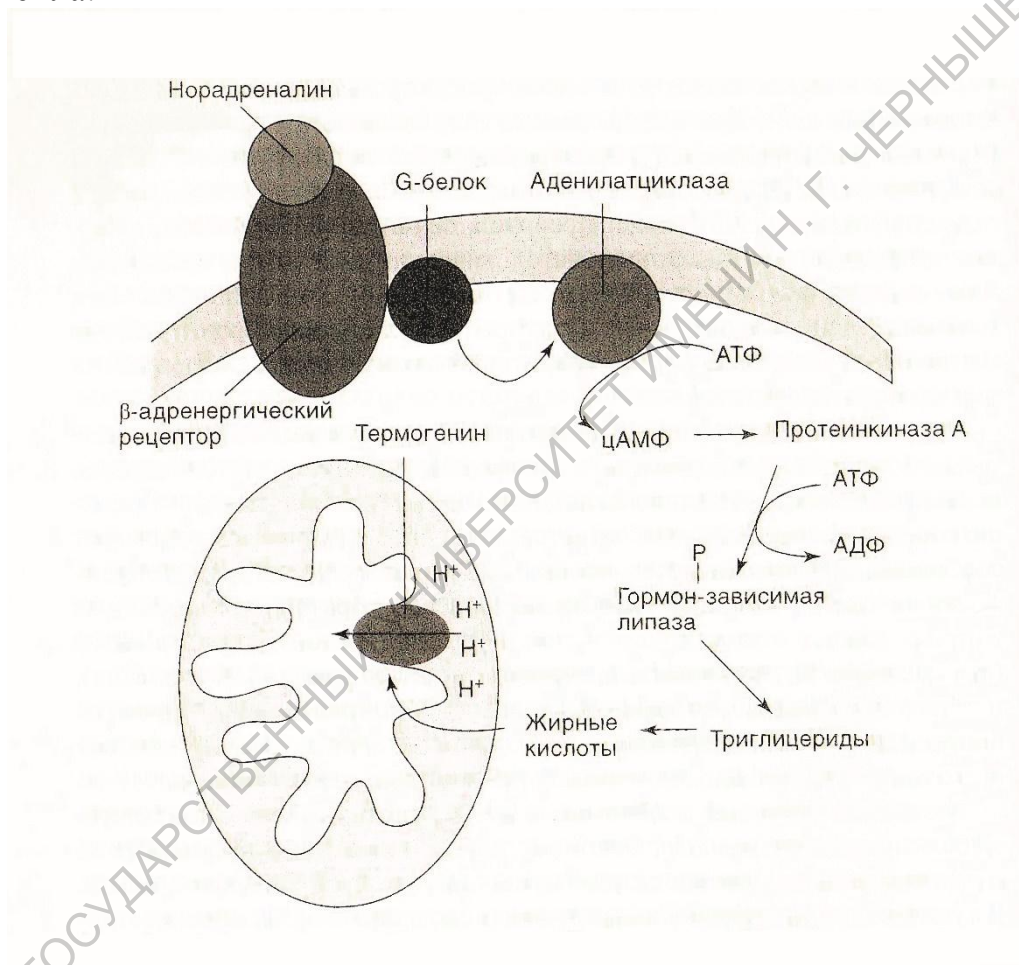


Рисунок 25- Гормон-зависимая сигнальная система, регулирующая выработку тепла

Схему (рис. 24) зарисуйте в тетради. Объясните этапы цикла. Письменно ответьте на вопросы:

1. Объясните роль G-белков в регуляции тепла.
2. С активацией какого белка связана деятельность свободных жирных кислот?
3. Какие свойства мембраны изменяет термогинин? Ответ поясните
4. Что активируется фосфорилированием и расщепляет триглицериды с образованием жирных кислот?

5. Зависит ли проницаемость мембраны митохондрий от концентрации цАМФ в клетке. Ответ поясните.
6. Что будет происходить с организмом, если концентрация цАМФ будет повышаться? Ответ поясните.

Задание 2. Гормональная регуляция водно-солевого баланса.

С помощью рисунков 26; 27; 28 ознакомьтесь со схемой регуляции водно-солевого баланса организма. Зарисуйте эти схемы в тетради. На рисунках стрелками обозначьте:

1. Регуляцию солевого баланса при дефиците соли.
2. Регуляцию солевого баланса при избытке соли.



Рисунок 26 – Регуляция водно-солевого баланса организма

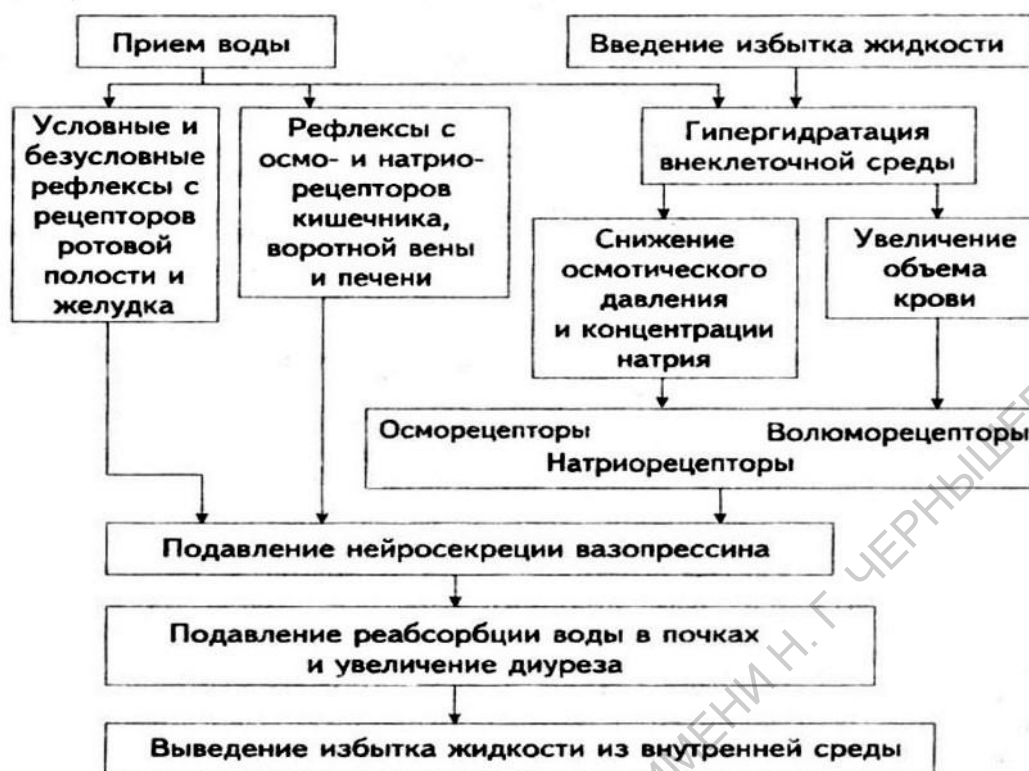


Рисунок 27 – Регуляция водно-солевого баланса при гидратации



Рисунок 28 – Регуляция водно-солевого баланса при дегидратации

Письменно ответьте на вопросы:

1. Каким образом регулируется концентрация солей в клетке?
2. Каким образом регулируется концентрация солей в крови?
3. Какие ионы принимают участие в регуляции концентрации солей?
4. Перечислите гормоны, которые принимают участие в регуляции водно-солевого баланса организма.

Задание 3. Гормональная регуляция роста и деления клеток.

С помощью текста составьте схему влияния гормонов на клеточный цикл. Схему отобразите в тетради

Письменно ответьте на вопросы:

1. Объясните действие факторов роста на деление клетки.
2. Кратко опишите механизм их действия.

Задание 4. Решение ситуационных задач

Задача 1. Какие изменения в функциях почек произойдут, если животному в кровь ввести антидиуретический гормон? Ответ объясните.

Задача 2. В крови человека увеличилось содержание альдостерона, какие изменения в реакциях почек следует ожидать при этом. Ответ объясните.

Задача 3. У человека уменьшена выработка вазопрессина, как при этом изменится диурез и почему.

Задача 4. Ребенок съел кусочек соленой рыбы, после чего у него появились отеки и поднялась температура, как объяснить эти явления.

Задача 5. Животному в кровь введен ренин. Какие изменения в мочеобразовании у него произойдут и почему.

Задача 6. Больной 18 лет доставлен в медицинское учреждение в тяжелом состоянии. Угнетен, жалуется на общую слабость, сильную жажду, сухость во рту. Такое состояние связано с тем, что он, заблудившись в пустыне, в течение 6 часов прошел свыше 30 км при температуре воздуха 44⁰С (воды с собой не было). Артериальное давление 100/70 мм рт. ст. Пульс 132 в минуту. Дыхание частое, 34 в минуту и временами периодическое. Температура тела 38,3⁰С. Масса тела уменьшилась на 6 кг. При анализе крови обнаружено увеличение содержания эритроцитов ($6,0 \times 10^{12}$) и гемоглобина (170 г/л). Гематокрит - 54%. Прием воды заметно улучшил состояние больного. Письменно ответьте на вопросы:

1. Обезвоживание какого водного пространства констатируем на основании увеличенного гематокрита, повышенного содержания эритроцитов и гемоглобина?

2. Появление жажды указывает на обезвоживание преимущественно какого водного пространства?
3. Какой вид дегидратации у больного (клеточная, внеклеточная, общая)?

Задача 7. Больной 34 лет доставлен машиной «скорой помощи» с ножевым ранением бедра. На конечности жгут. Состояние тяжелое. Сознание сохранено, но больной заторможен. Просит пить. Кожа бледная, влажная. Конечности холодные на ощупь. Подкожные вены шеи и конечностей спавшиеся. Пульс слабого наполнения, 120 уд. в минуту. АД - 90/50 мм рт.ст.. Частота дыхания 25 в минуту (минутный объем легочной вентиляции увеличен в три раза).

1. Рассчитайте, ориентировочно, по шоковому индексу объем кровопотери:

шоковый индекс = _____

Величина шокового индекса	Объем кровопотери в %
0,8 и меньше	10%
0,9-1,2	20%
1,3-1,4	30%
1,5 и больше	50%

2. Какой вид дегидратации возник у больного в результате кровопотери (клеточная, внеклеточная, общая)?
3. Чем объяснить возникновение жажды?

Задача 8. Трое больных доставлены в состоянии дегидратации. У одного - изотоническая, у другого - гипотоническая, у третьего - гипертоническая.

1. У кого из больных в большей мере выражено сгущение крови и более высокий гематокрит и почему?
2. У кого из больных увеличен объем эритроцитов, у кого - снижен, у кого - не изменен и почему?
3. У кого из больных иногда могут быть более выраженными симптомы нарушения функции центральной нервной системы? С чем это связано?
4. У кого из больных при проведении срочной парентеральной регидратации возможно развитие гипергидратации клеток головного мозга и почему?

Задача 9. При болезни Аддисона (недостаточность функции коры надпочечников) снижена выработка альдостерона, поэтому уменьшено содержание NaCl в плазме и пропорционально должно быть уменьшено содержание воды. При прогрессировании заболевания на каком-то этапе могут появиться неврологические симптомы гипергидратации клеток мозга на фоне уменьшенного объема циркулирующей крови. Как это можно объяснить?

Задача 10. У ребенка в области укуса пчелы возник выраженный отек. Объясните ведущий механизм развития отека в данном случае.

Список использованной литературы

1. Молекулярная биология: методические указания по выполнению самостоятельной и контрольных работ [Текст] /сост. О. С. Короткевич; Новосиб. гос. аграр. ун-т. Биолого-технологический факультет – Новосибирск, 2017. - 43 с.
2. Переверзев, В. А. Практикум по нормальной физиологии: учеб. пособие [Текст] / В. А. Переверзев [и др.]; под ред. Д. А. Александрова, В. А. Переверзева, А. И. Кубарко. – 2-е изд., испр. – Минск: БГМУ, 2016. - 259 с.
3. Сборник задач по молекулярной биологии и медицинской генетике с решениями: учеб. пособие [Текст] / сост. Е. В. Антипов– Самара: Изд-во НОУ ВПО СМИ «РЕАВИЗ», 2012. - 168 с.
4. Ситуационные задачи для самоподготовки студентов по патофизиологии. Методическое пособие для самостоятельной работы студентов медицинских ВУЗов [Текст] / Под редакцией проф. Г. В. Порядина, проф. Ж.М.Салмаси, доц. Г.П.Щелкуновой - М.: РГМУ, 2016. – 68 с.
5. Стресс и патология. Методическая разработка для самостоятельной работы студентов лечебного и педиатрического факультетов [Текст] /Г. В. Порядин [и др.] Под ред. Проф. Г. В. Порядина. – М.: РГМУ, 2009. - 23 с.
6. Таганович, А. Д. Практикум по биологической химии для студентов, обучающихся по специальностям «Лечебное дело» и «Педиатрия» [Текст] /А. Д. Таганович [и др.]. – Минск: БГМУ, 2016. - 180 с.
7. Ткачук, В. А. Основы молекулярной эндокринологии. Рецепция и внутриклеточная сигнализация: учебное пособие [Текст]/В. А. Ткачук, А. В. Воротников, П. А. Тюрин-Кузьмин//под ред. В. А. Ткачука. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 240 с.
8. Фаллер, Д. М. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей [Текст] / Д. М. Фаллер, Д. Шилдс // Пер. с англ. М.: Издательство БИНОМ, 2016. – 256 с.
9. Шушкевич, Н. И. Биохимия гормонов: учеб. пособие по мед. биохимии [Текст] / Н. И. Шушкевич; Владим. гос. ун-т – Владимир: Изд-во Владим. гос. ун-та, 2009. - 68 с.

10. Яковлев, А. В. Учебное пособие. Аденилатцикловая и гуанилатцикловая системы внутриклеточных вторичных посредников [Текст] /А. В.Яковлев, О. В.Яковлева, Г.Ф. Ситдикова – Казань: Изд-во КГУ, 2009. - 48 с.

Содержание	стр
Список сокращений.....	3
Введение.....	5
Практическая работа 1. Межклеточные контакты.....	6
Практическая работа 2. Гормоны и их классификация.....	17
Практическая работа 3. Молекулярные механизмы действия некоторых гормонов.....	23
.....	
Практическая работа 4. Физиологические процессы, контролируемые гормонами.....	28
Практическая работа 5. Изучение особенностей строения G-белков. Изучение особенностей строения гематоэнцефалического барьера.....	34
Практическая работа 6. Поддержание метаболического баланса организма.....	42
Список литературы.....	51
Содержание.....	52

САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ГЕОРГИЯ ПЛЕРИНСКОГО