

Лекция 3

Эйкозаноиды и их функция

Продолжение лекции 2

Рецепторы желчных кислот

Существуют внутриклеточные ядерные активируемые фарнезолом* X рецепторы (FXR -члены семейства стероидный ядерных рецепторов) и трансмембранные рецепторы серпентинового типа (сопряженные с G-белками, TGR), которые связывают желчные кислоты и активируют транскрипционную сеть и сигнальные каскады. Эти каскады влияют на экспрессию очень большого числа генов относящихся к обмену желчных кислот, холестерина, липидов и углеводов, а также на воспаление и карциногенез.

Помимо этого желчные кислоты связываются с X рецептором для прегнана, рецептором витамина D и рецептором для андростана.

FXR экспрессируются в печени, желудочно-кишечном тракте, почках, коре надпочечников (высокий уровень экспрессии), а также в яичниках, тимусе, глазах, селезенке и семенниках (низкий уровень экспрессии).

У больных диабетом уровень экспрессии FXR снижен.

* Фарнезол - Интермедиат синтеза холестерина

Сопряженный с G-белком рецептор для желчных кислот (TRG)

- Обработка клеток, экспрессирующих TGR на поверхности клеток, активирует аденилатциклазу, что приводит к увеличению внутриклеточного уровня цАМФ, активации MAP-киназного сигнального пути и интернализации рецептора. Этот рецептор вовлечен в подавлении функции макрофагов и регуляцию гомеостаза энергии желчными кислотами.
- Желчные кислоты устраняют тучность, гиперлипидемию, снижают уровень холестерина в крови. Нокаут генов FXR у мышей приводит к возникновению толерантности к глюкозе и впоследствии к диабету.

Синергизм в действии рецепторов ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

- Последние данные показывают, что желчные кислоты через FXR влияют на энергетический обмен, например, введение в диету холевой кислоты увеличивает энергетические расходы за счет бурого жира и предотвращает развитие тучности и резистентности к инсулину.
- Этот эффект желчных кислот зависит от индукции зависимой от цАМФ активации тироидным гормоном фермента D2 (иодтирониндеиодиназа второго типа, DIO2). В клетках DIO2 превращает неактивный тироксин в активный 3,5,3'-трийодтиронин и играет основную роль в термогенезе путем контроля экспрессии термогенина (UCP)-1. Увеличение уровня цАМФ обеспечивается за счет связывания желчных кислот с TGR.
- Активация FXR желчными кислотами или нестероидными агонистами рецептора снижает уровень триацилглицеридов и холестерина в крови.

Эйкозаноиды

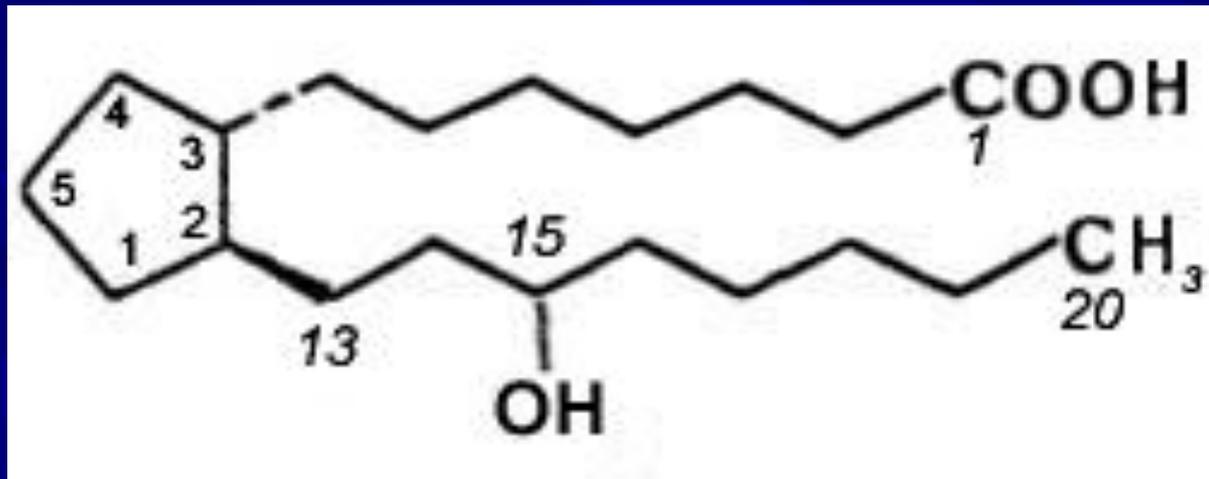
- В середине 30-х годов 20 века шведский ученый Эйлер (V. Euler) обнаружил в экстракте из предстательной железы (простаты) биологически активные вещества, которые он назвал простагландинами (PG).
- Позже было установлено, что простагландины образуются практически во всех органах и тканях.
- В 1962 г. была расшифрована химическая структура простагландинов.
- Простагландины вместе с лейкотриенами и тромбоксанами составляют группу **эйкозаноидов** – биологически активных веществ, содержащих 20 атомов углерода (эйкоза по-гречески 20).

Функции эйкозаноидов

- Эйкозаноиды регулируют сокращение гладкой мускулатуры, влияя на диаметр сосудов и, таким образом, на артериальное давление, состояние бронхов, кишечника, матки.
- Регулируют секрецию воды и натрия почками.
- Влияют на свертывание крови.
- Регулируют состояние слизистой оболочки желудка. Недостаточная секреция эйкозаноидов приводит к возникновению язвы желудка.
- Участвуют в формировании процесса воспаления при повреждении тканей и инфекции (боль, отек, лихорадка).
- Избыточная секреция эйкозаноидов приводит к развитию таких заболеваний как бронхиальная астма и других аллергических реакций, а также к тромбозам.
- .

Что такое простагландины?

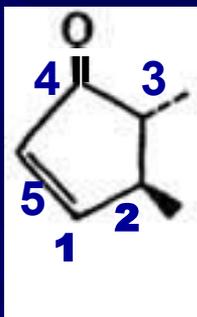
- Простагландины – биологически активные вещества, являющиеся производными ненасыщенных жирных кислот, состоящие из 20 атомов углерода. Молекула простагландина содержит пятичленный цикл и две боковые цепи. Обычно в 15-м положении у них имеется гидроксильная группа.



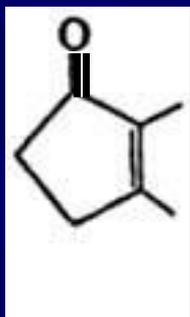
Классификация простагландинов

- В зависимости от строения цикла и характера боковых цепей простагландины делят на несколько (9) типов, обозначаемых буквами: А, В, С, D, Е, F, H, I, J.
- Внутри типа простагландины делят на 1-ю, 2-ю и 3-ю серии в зависимости от числа двойных связей в боковых цепях молекулы. С учетом типа и серии простагландины обозначают как PGE₂, PGD₁, PGH₂ и т.д.

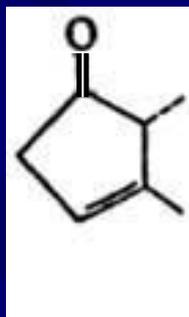
Разделение простагландинов на ТИПЫ



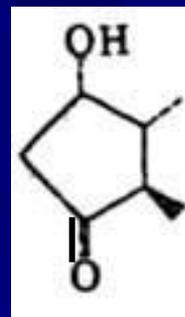
A



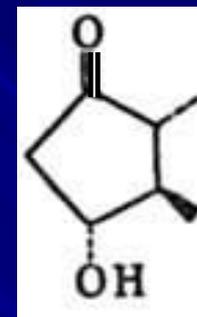
B



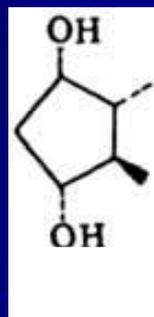
C



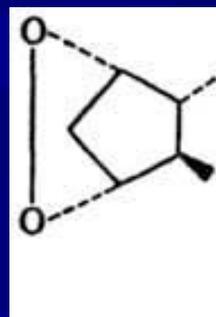
D



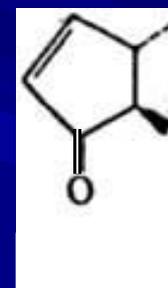
E



F



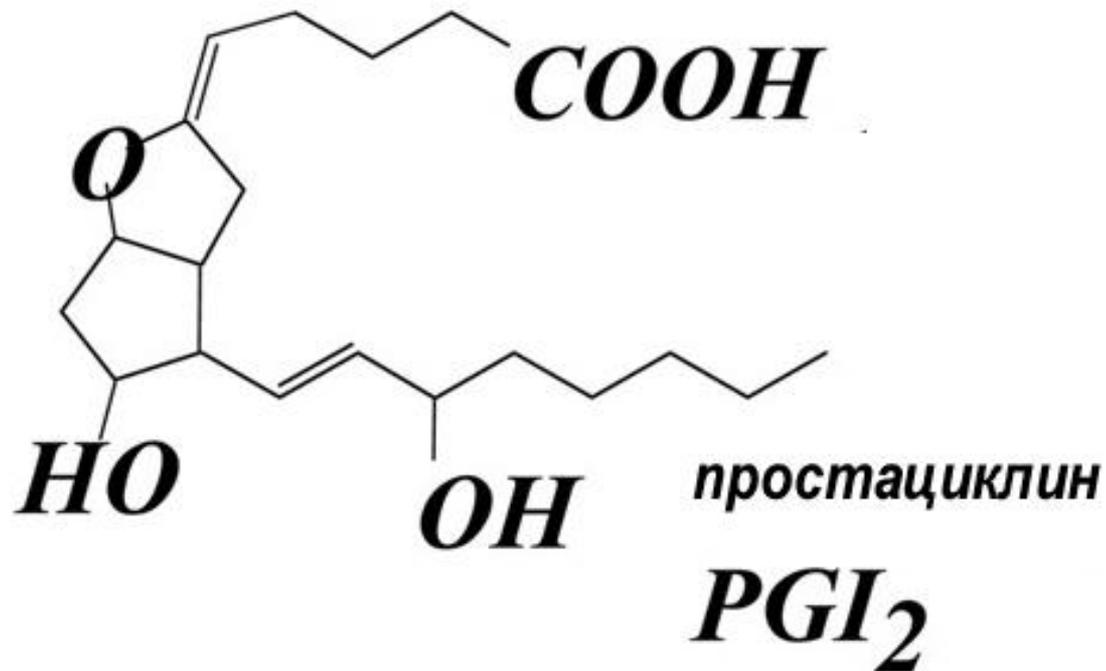
H



J

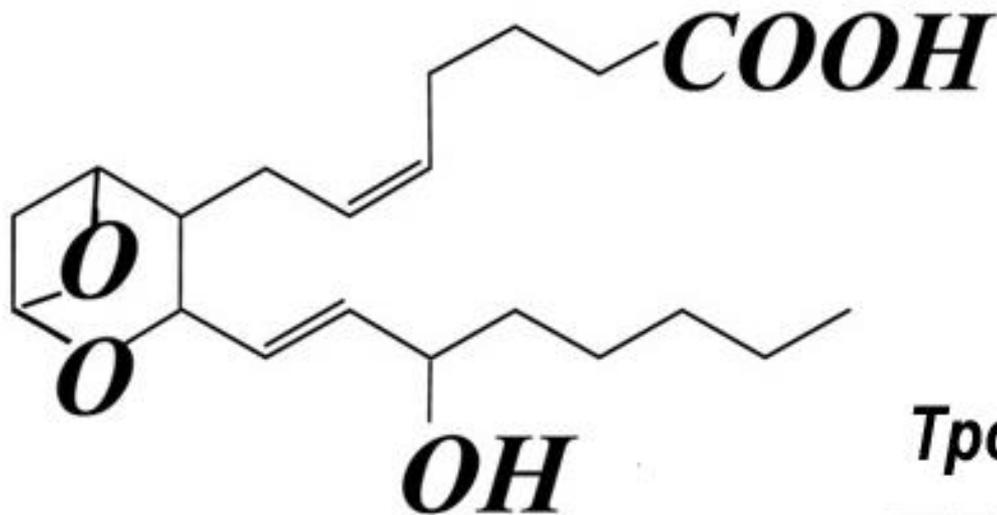
Простациклины PGI

Имеют 2 сопряженных кольца: одно пятичленное (как другие простагландины), а другое – тоже пятичленное, но с кислородом в составе цикла



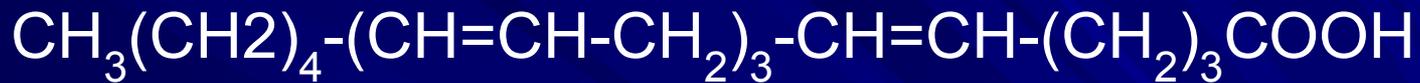
ТРОМБОКСАНЫ

Имеют шестичленное кольцо, включающее атом кислорода, и пероксидный мостик. Синтезируются только в тромбоцитах, стимулируя их агрегацию при образовании тромба



Тромбоксан A_2
 TXA_2

Структура арахидоновой кислоты



20:4 (5c,8c,11c,14c)

Эйкозаноиды являются производными арахидоновой кислоты, которая является **омега-6** ненасыщенной аминокислотой.

Арахидоновая кислота это – **незаменимая жирная кислота**, она относится к классу **омега-6-ненасыщенных жирных кислот**. В небольшом количестве вырабатывается в человеческом организме.

Но наш организм не может полностью покрыть потребность в арахидоновой кислоте за счет синтеза, поэтому мы должны получать ее с пищей.

Арахидоновая кислота содержится в жирных продуктах: красном мясе, мясе домашней или дикой птицы, яйцах, орехах.

Простагландины могут синтезироваться не только из арахидоновой кислоты, но и из ее аналогов эйкозатриеновой и эйкозапентаеновой кислоты

Синтез простагландинов семейств 1, 2 и 3 из разных субстратов

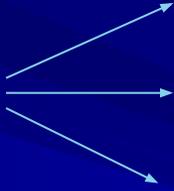
Арахидоновая кислота
(20:4; C5, C8, C11, C14;
 ω -6 ряд)



PGE2
PGF2
PGI2

Detailed description: A diagram showing the conversion of arachidonic acid to three types of prostaglandins. Three arrows point from the text block on the left to the product names on the right.

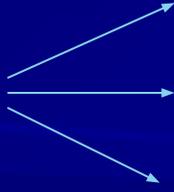
Эйкозатриеновая кислота
(20:3; C8, C11, C14;
 ω -6 ряд)



PGE1
PGF1
PGI1

Detailed description: A diagram showing the conversion of eicosatrienoic acid to three types of prostaglandins. Three arrows point from the text block on the left to the product names on the right.

Эйкозапентаеновая кислота
(20:5, C5, C8, C11, C14, C17;
 ω -3 ряд)



PGE3
PGF3
PGI3

Detailed description: A diagram showing the conversion of eicosapentaenoic acid to three types of prostaglandins. Three arrows point from the text block on the left to the product names on the right.

Источники субстратов

- Полиеновые кислоты либо поступают в организм с пищей, либо образуются из незаменимых жирных кислот с 18 атомами углерода (линолевая и линоленовая кислоты)

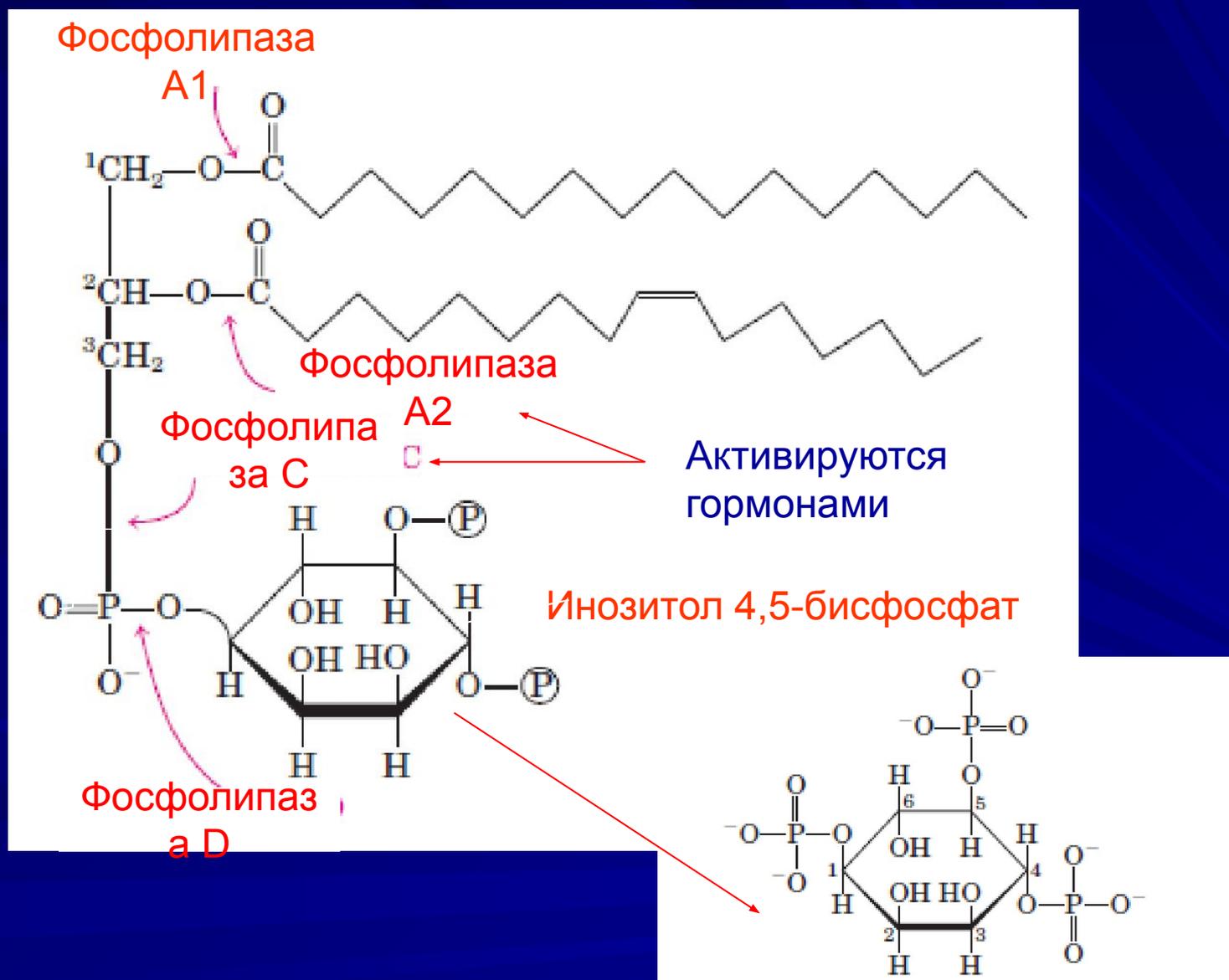


Биологические эффекты различных простагландинов

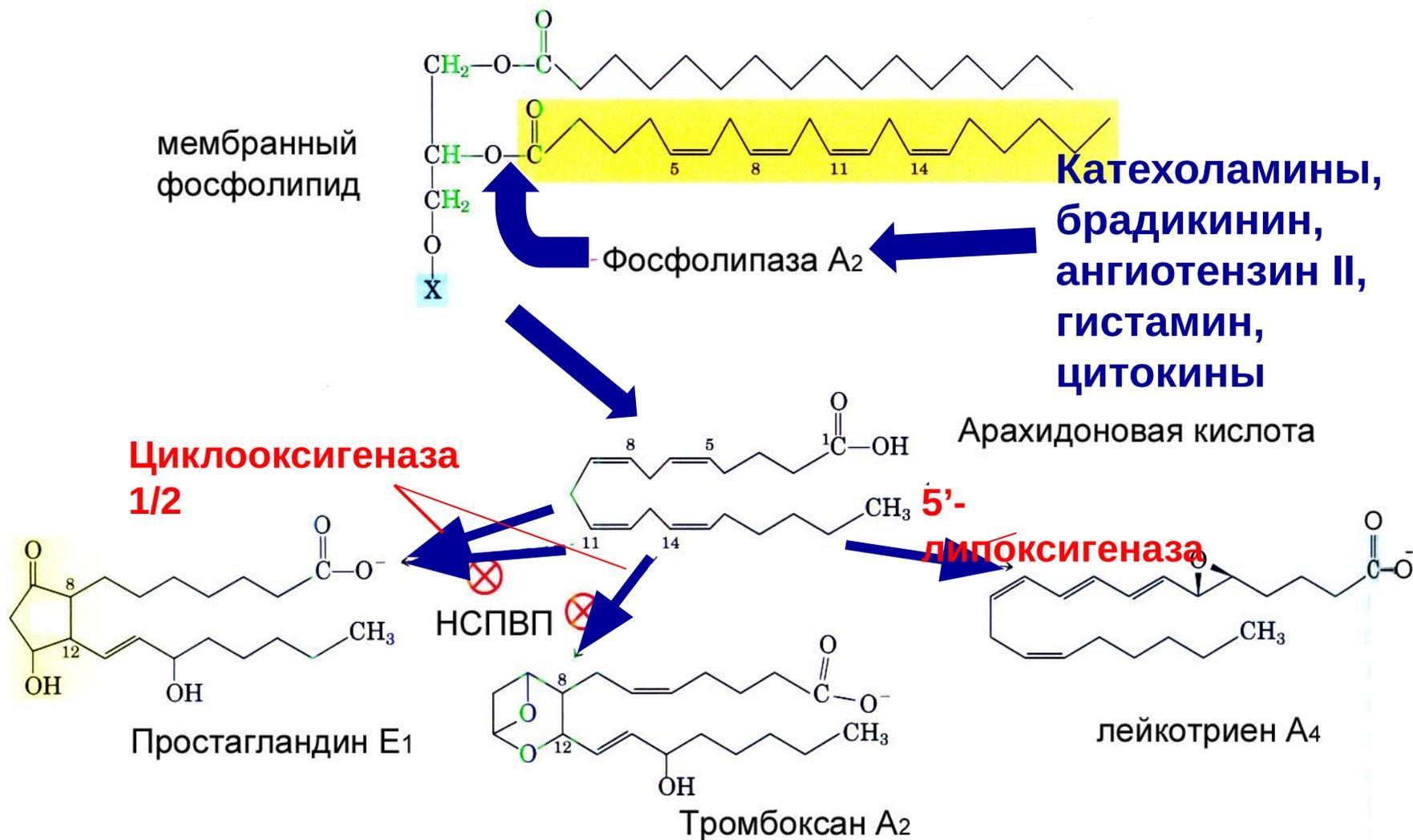
- PGE2 (большинство тканей) – расслабление гладкой мускулатуры: расширение сосудов, но стимуляция сокращения матки, что инициирует родовую деятельность; подавление миграции лимфоцитов, пролиферации Т-клеток, активация секреции слизи в желудке.
- PGF2 (большинство тканей) – антагонист PGE2: обеспечивает сокращение гладкой мускулатуры, сужение сосудов, бронхов.
- PGD3 – расширение сосудов, снижение агрегации тромбоцитов и лейкоцитов.
- PGI2 (сердце, эндотелий сосудов) - снижение агрегации тромбоцитов, расширение сосудов.
- TXA2 (тромбоциты) – стимуляция агрегации тромбоцитов, сужение сосудов, бронхов
- TXA3 (тромбоциты) – те же функции, что и у TXA2, но значительно менее эффективен

Действие фосфолипаз на фосфолипиды

Глицерин



Синтез эйкозаноидов из арахидоновой кислоты



Циклооксигеназный и липоксигеназный пути превращения полиеновых жирных кислот

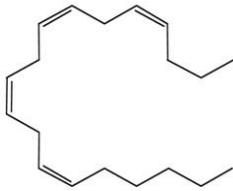
- Синтез простагландинов начинается после освобождения полиеновых кислот из фосфолипидов мембраны. Активация этого процесса происходит под действием биологически активных веществ: гормонов, цитокинов, гистамина, а также механического воздействия.
- После освобождения полиеновой кислоты в цитоплазму в зависимости от типа клеток происходит ее превращение в простагландины (циклооксигеназный путь) или в лейкотриены (липоксигеназный путь).
- Циклооксигеназный путь – включение в арахидоновую кислоту 4-х атомов кислорода и формирование 5-членного кольца. Образуется нестабильное гидропероксипроизводное (PGG₂), которое затем превращается в PGH₂ (восстановленная OH-группа у 15 атома углерода)
- Липоксигеназный путь начинается с присоединения кислорода к атому углерода у двойной связи с образованием гидропероксидов

Синтез простагландинов и тромбоксанов

ФОСФОЛИПИДЫ

ФОСФО
ЛИПАЗА
A2

1.

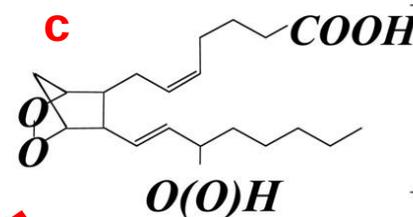


АРАХИДОНОВАЯ
КИСЛОТА

ЦИКЛООКСИГЕНАЗА
ИЗОФОРМЫ ЦОГ1/ЦОГ2

2.

Время полужизни PGH_2 90 с



ЭНДОПЕРОКСИДЫ

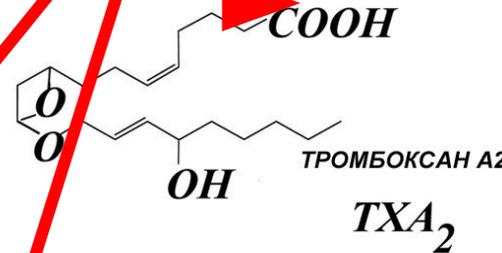
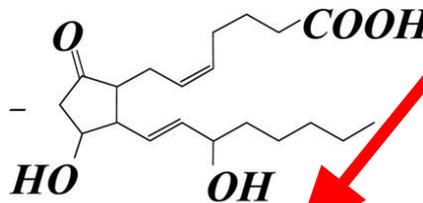
$PG(G_2)H_2$

PG-ЭНДОПЕРОКСИД-
ИЗОМЕРАЗЫ

ТРОМБОКСАНСИНТАЗА

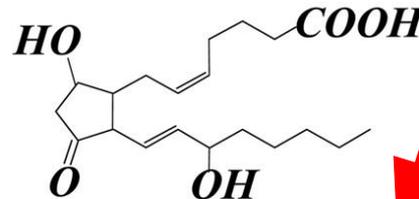
тромбоциты

простагландин E2
 PGE_2

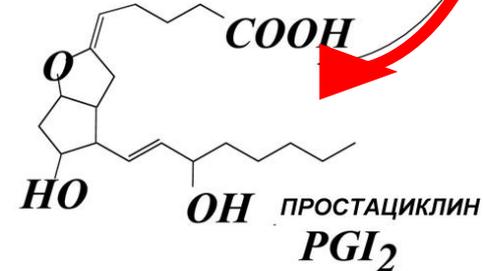
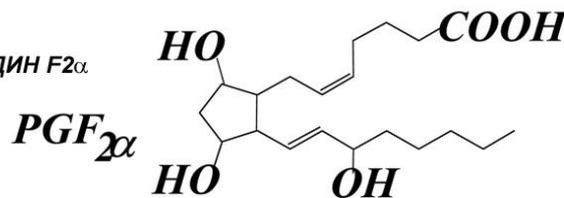


ПРОСТАЦИКЛИН-
СИНТАЗА

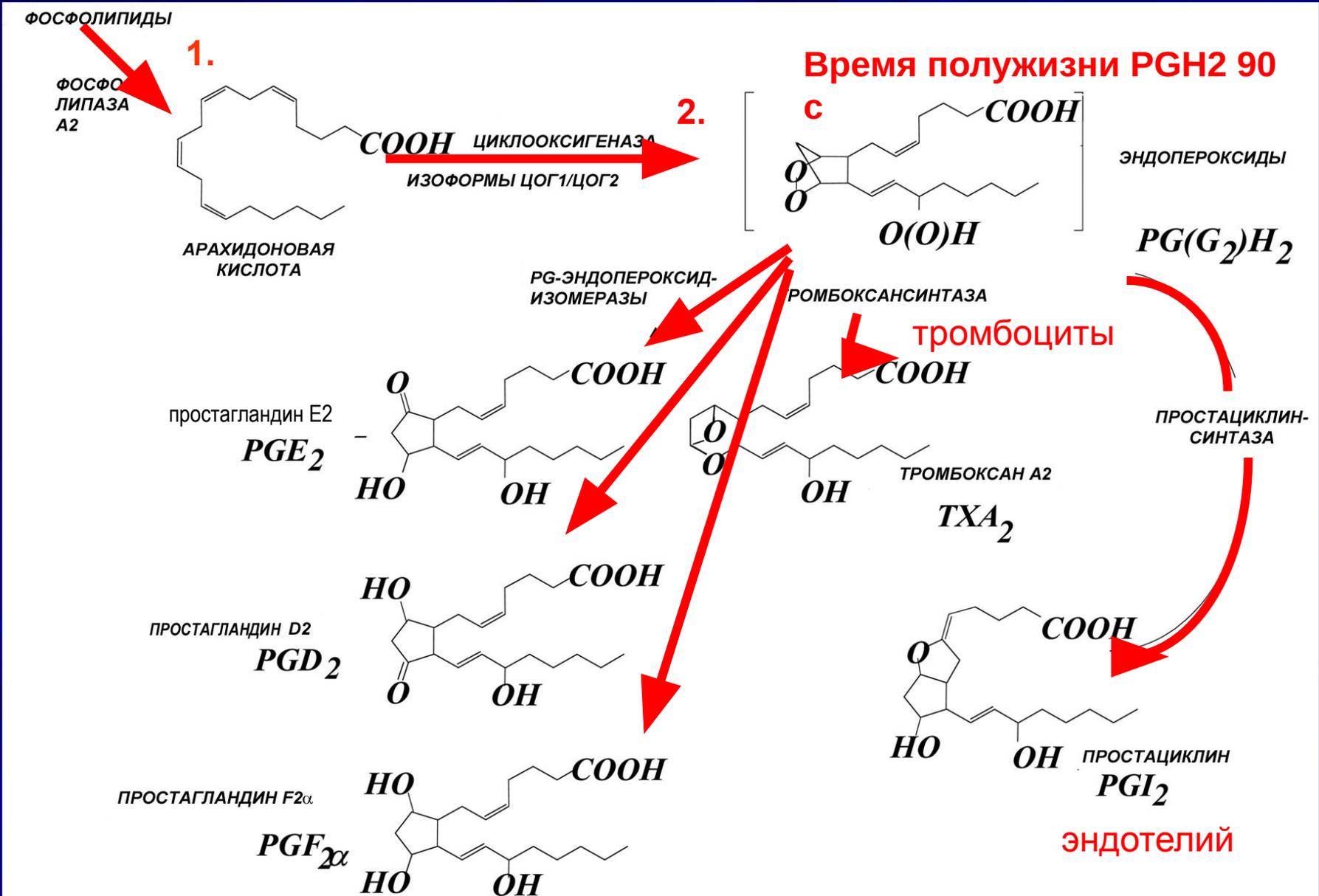
ПРОСТАГЛАНДИН D2
 PGD_2



ПРОСТАГЛАНДИН F2α



эндотелий



Для синтеза простагландинов необходим набор ферментов

- Получение первого интермедиата PGH₂ обеспечивает мембранный фермент простагландин (PGH₂)-синтетаза (циклооксигеназа), имеющая две ферментативные активности: циклооксигеназную и пероксидазную
- Дальнейшие превращения осуществляют соответствующие **изомеразы**, набор которых в разных тканях различается

Циклооксигеназа

Циклооксигеназа (ЦОГ), простагландин G/H синтетаза, ЕС 1.14.99.1) обеспечивает первые две стадии синтеза простагландинов.



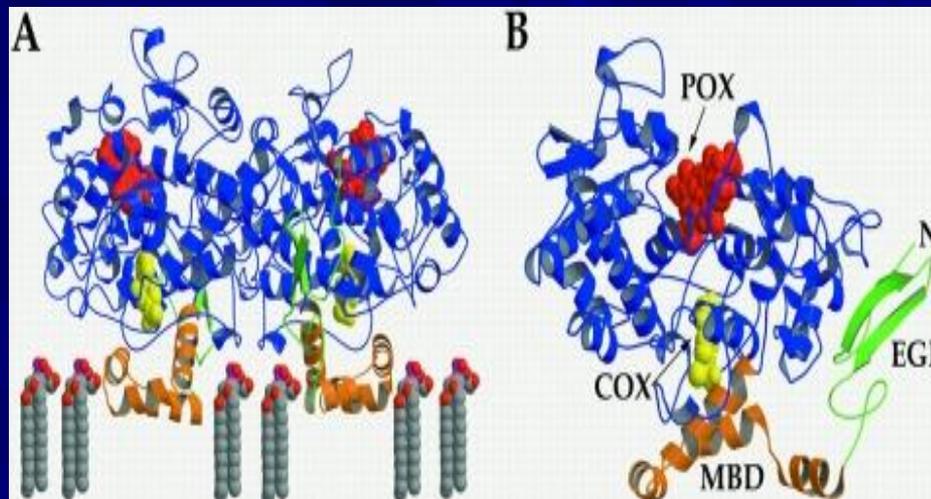
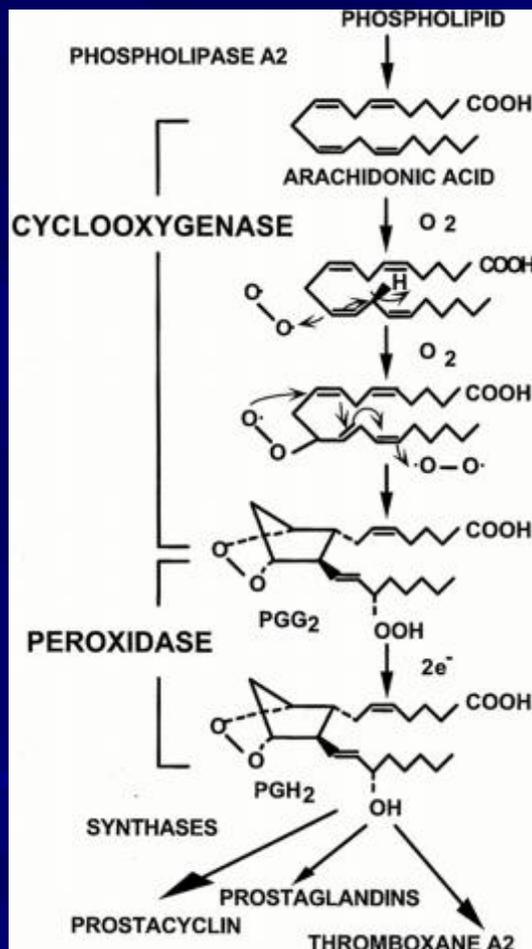
Состоит из двух белковых субъединиц, каждая имеет два активных центра с разной ферментативной активностью.

Обеспечивает включение в арахидоновую кислоту 4-х атомов кислорода и формирование пятичленного кольца (образование нестабильного PGG₂). Затем у PGG₂ происходит восстановление гидропероксида у 15 атома углерода до гидроксильной группы (пероксидаза) и образуется стабильный PGE₂.

Находится в эндоплазматическом ретикулуме, каждая субъединица имеет три домена: домен фактора роста эпидермиса (34–72), мембранный домен (73–116) и каталитический домен с двумя активными центрами

В активном центре циклооксигеназы – тирозин (Tyr385), в активном центре пероксидазы – гем.

Структура и активные центры циклооксигеназы

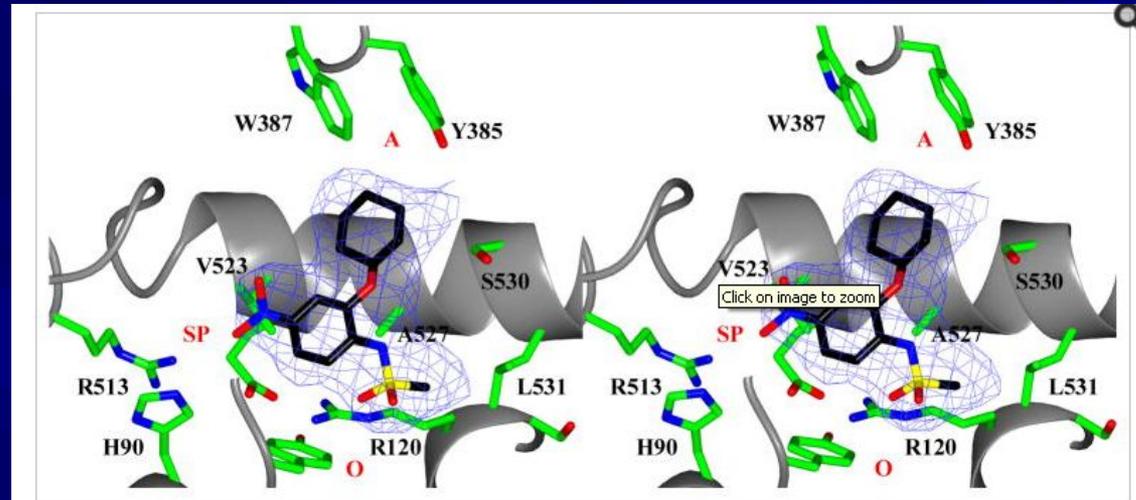


Структура циклооксигеназы (простагландин-эндопероксидазы). Это гомодимер с аналогом арахидоновой кислоты (фторбипрофен (желтый) в активном центре циклооксигеназы и гемом (красный) в активном центре пероксидазы. Белок связан с мембраной эндоплазматического ретикулума и содержит три домена: **аналог фактора роста эпидермиса (EGF; зеленый)**, **мембран-связывающий домен (MBD; золотистый)** и **глобулярный каталитический домен (синий)**; с циклооксигеназным (COX) и пероксидазным (POX) активными центрами.

Реакции, протекающие в активном центре циклооксигеназы

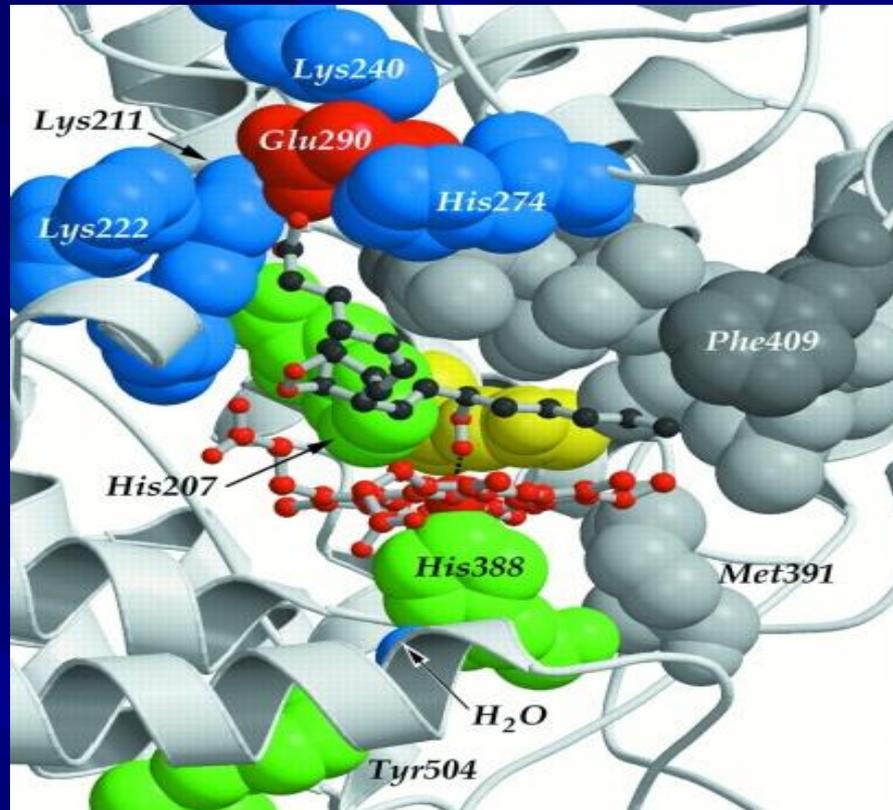
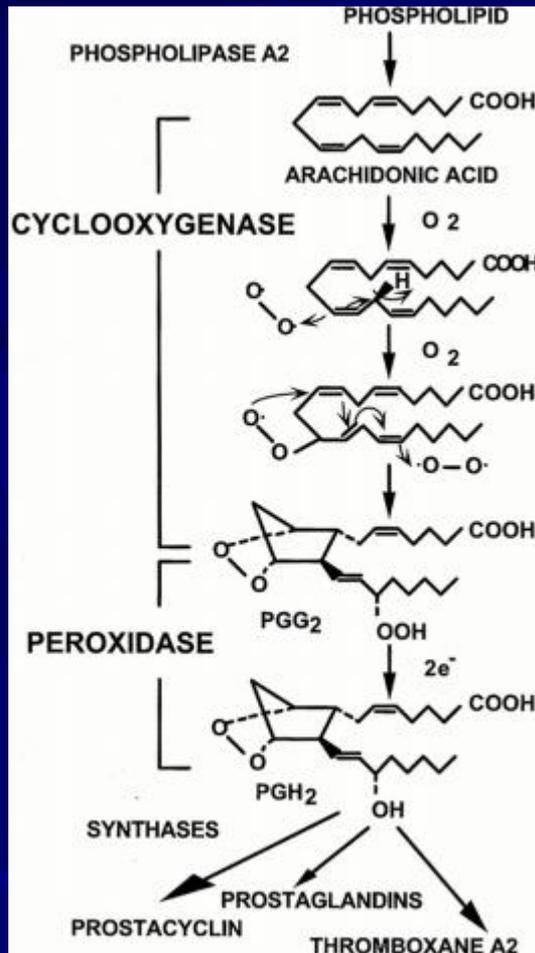
Циклооксигеназа

- Активный центр циклооксигеназы находится на вершине канала в виде буквы L, сформированного мембранным доменом. Вход в канал состоит из широкого прохода, который сужается и должен открываться, чтобы субстрат или ингибитор смогли войти вглубь канала



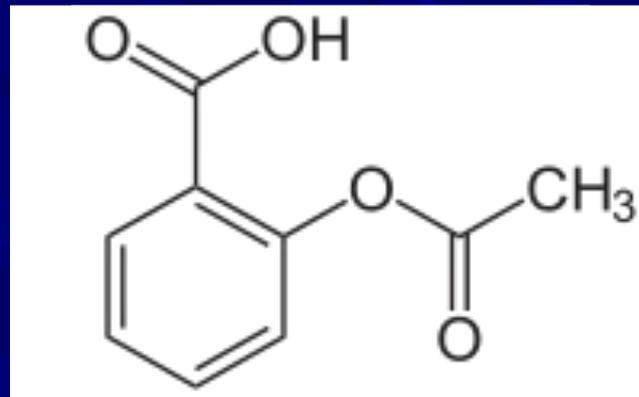
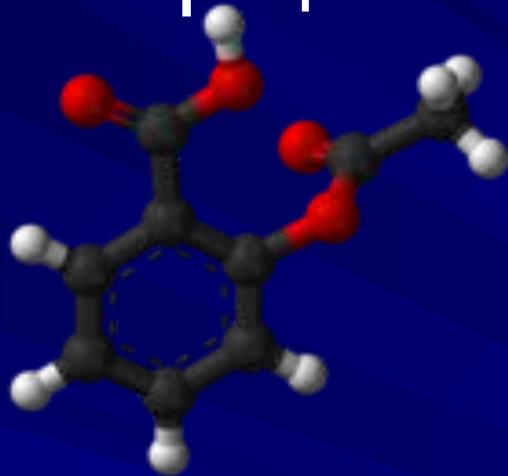
- Когда арахидоновая кислота связывается с активным центром, она располагается так, что ее ω -метиленовая группа находится в узком конце канала. При этом C-13 располагается близко к Tyr-385 активного центра. Первая стадия превращения AA в гидрокси-эндопероксид, PGG₂, представляет собой отделение атома водорода у C-13.
- Конечная стадия реакции, восстановление пероксильного радикала до гидропероксида с образованием PGG₂ регенерирует тирозильный радикал. Таким образом, активированная ЦОГ может совершить много оборотов без повторения стадии активации. После инициации циклооксигеназной реакции функция пероксидазы сводится к восстановлению 15-гидроперокси группировки PGG₂ до соответствующей спиртовой группировки PGH₂

Активный центр пероксидазы



Модель активного центра пероксидазы со связанным простагландином PGG₂. Гем обозначен красным вместе с гидропероксидной группой PGG₂ (красный) взаимодействующей с атомом железа. Область вокруг карбоксильной группы PGG₂ содержит три положительных заряда, включая один нескомпенсированный, который может взаимодействовать с отрицательным зарядом карбоксильной группы PGG₂. Неполарная часть PGG₂ взаимодействует с гидрофобными остатками валинов и лейцинов (серый) с Phe409 вблизи ω конца PGG₂.

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) – ингибитор циклоксигеназы одно из НПВС

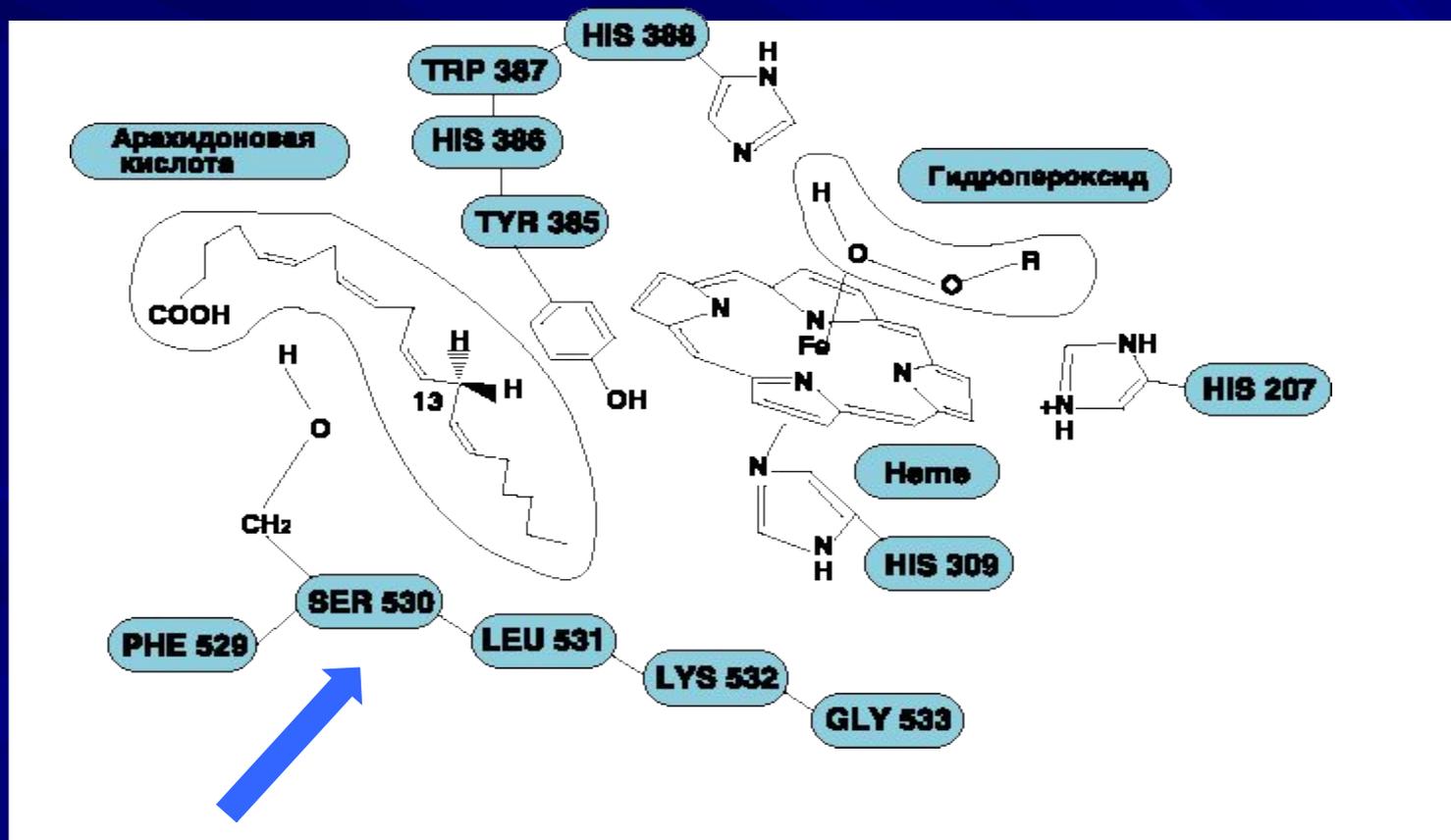


Салициловый эфир уксусной кислоты известен под торговой маркой «Аспирин», запатентованной фирмой «Байер». Впервые была синтезирована Шарлем Фредериком Жераром в 1853 году.

10 августа 1897 года Феликс Хоффман, работавший в лабораториях фирмы *Bayer AG*, получил образцы ацетилсалициловой кислоты в форме, пригодной для медицинского применения. Наряду с Хоффманом изобретателем аспирина также называют Артура Айхенгрюна (Arthur Eichengrün). Сырьём для получения ацетилсалициловой кислоты служила кора дерева осины (Aspen), что послужило основой для его названия. Хоффман открыл лечебные свойства ацетилсалициловой кислоты, пытаясь найти лекарство для своего отца, страдавшего ревматизмом. В 1899 году первая партия лекарства появилась в продаже. Изначально был известен лишь жаропонижающий эффект аспирина, позднее выяснились также его болеутоляющие и противовоспалительные свойства.

Ингибирование циклооксигеназы ацетилсалициловой кислотой (аспирином).

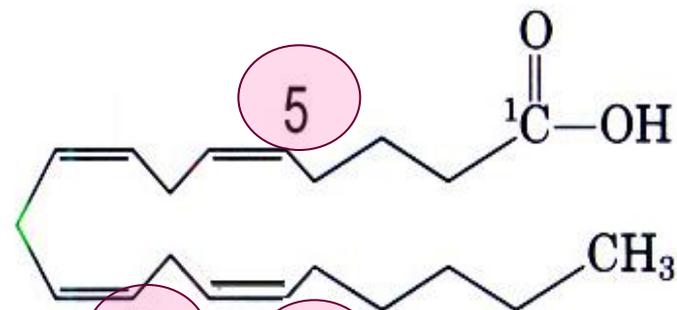
- Необратимое ацетилирование остатка серина в положении 529 (530) в молекуле циклооксигеназы тромбоцитов человека приводит к образованию стерического препятствия для взаимодействия между этим ферментом и его субстратом арахидоновой кислотой (по Shimikawa и Smith , 1992).



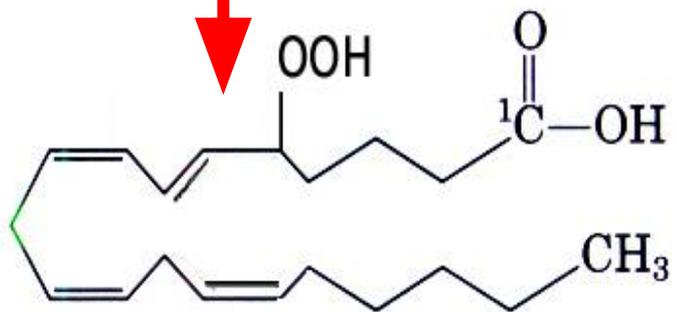
Лейкотриены

- Характерная особенность лейкотриенов – отсутствие циклической структуры и наличие трех сопряженных связей (три-ен). Вырабатываются они в основном в лейкоцитах (5-липоксигеназа), хотя этот процесс происходит также в тромбоцитах (12-липоксигеназа) и эозинофилах (5-липоксигеназа).
- Выделяют типы лейкотриенов А, В, С, D и Е, в зависимости от количества двойных связей их делят на серии 3, 4 и 5.

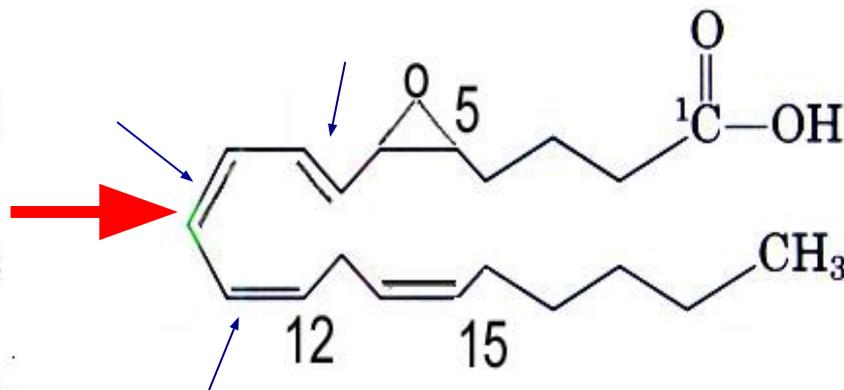
Образование лейкотриенов



Липоксигеназы проводят окисление 5-го, 12-го и 15-го атома углерода в зависимости от типа ткани



5-ГПЭТЕ (гидроксипероксид-эйкозатетраеноат)

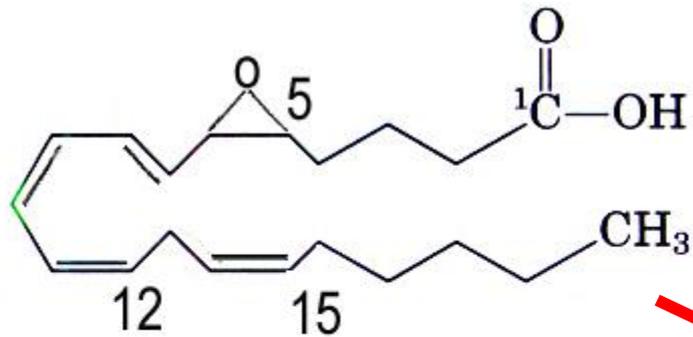


лейкотриен А4

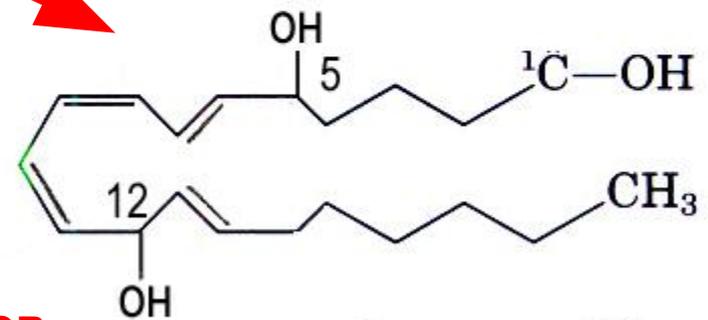
Лейкоциты и тучные клетки

Лейкотриены имеют три сопряженные двойные связи

Лейкотриен В4



лейкотриен А4

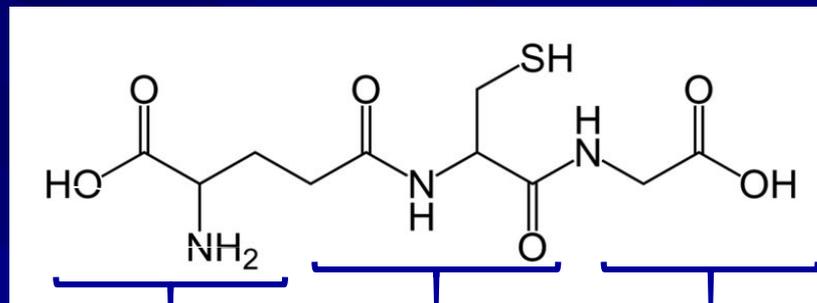


лейкотриен В4

Лейкоциты и клетки эпителия сосудов

Лейкотриены LTD4 и LTE4

- Лейкотриен LTC4 в 6-м положении содержит глутатион, трипептид, состоящий из трех аминокислот (**глутамина, цистеина, глицина**)



- Лейкотриен LTD4 в 6-м положении содержит глицилцистеин, присоединенный через SH-группу
- Лейкотриен LTE4 в том же положении содержит цистеин

Функции лейкотриенов

- LTC₄, LTD₄, LTE₄, клетки белой крови, альвеолярные макрофаги: расширение сосудов, увеличение их проницаемости, сокращение бронхов, основной «медленный компонент анафилактической реакции»
- LXA₄, лейкоциты: активация хемотаксиса и образование супероксиданиона в лейкоцитах

Фармакологическое устранение эффектов лейкотриенов

- В настоящее время имеется два способа фармакологического устранения эффектов лейкотриенов: антагонисты рецепторов цистеиновых лейкотриенов (C4, D4 и E4 содержат цистеин, поэтому их называют цистеиновыми лейкотриенами): **монтелукаст, зафирлукаст**
- Ингибитор 5-липоксигеназы (**зилеутон**)

Регуляция скорости синтеза простагландинов

- Скорость биосинтеза эйкозаноидов зависит от **общего количества свободных жирных кислот**. Вещества, влияющие на расщепление фосфолипидов и эфиров холестерина, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, влияют на их синтез.
- Некоторые гормоны (катехоламины, брадикинин, ангиотензин) увеличивают освобождение жирных кислот из фосфолипидов, увеличивая синтез простагландинов (например, при ишемии).
- Метаболизм простагландинов, приводящий к их быстрой инактивации, осуществляется во всех тканях, но особенно активно в легких, печени и почках.
- Гормоны коры надпочечников, кортикостероиды, подавляют воспаление за счет индукции синтеза белков липокортинов, которые ингибируют активность фосфолипазы A₂ (лечение бронхиальной астмы).

Липокортин (аннексин)

- Липокортин 1 (аннексин-1) белок из 346 аминокислот с молекулярной массой 38,716 Да.
- Липокортин-1 — один из представителей семейства липокортинов (аннексинов), синтезируемый под воздействием гормонов **глюкокортикоидов**. Липокортин-1 опосредует противовоспалительные противоаллергические эффекты глюкокортикоидов.
- Липокортин-1 подавляет активность **фосфолипазы A2**, благодаря чему снижается синтез эйкозаноидов. Кроме того, он угнетает активность **циклооксигеназы**, что усиливает ингибиторный эффект на биосинтез простагландинов.
- Связываясь с специфическими липокортиновыми рецепторами на мембране лейкоцитов, липокортин-1 угнетает активность лейкоцитов: эпителиальную адгезию, миграцию лейкоцитов из сосудистого русла, хемотаксис, фагоцитоз, окислительный метаболизм.
- Липокортин-1 снижает освобождение различных медиаторов аллергии и воспаления (в частности, лизосомальных ферментов, цитокинов, тканевого активатора плазминогена) из нейтрофилов, макрофагов и мастоцитов (тучных клеток).

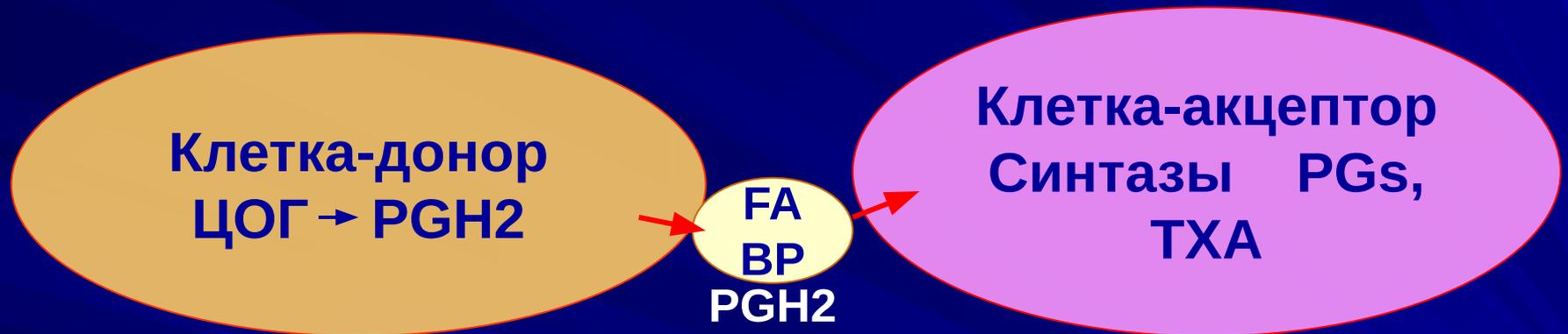
Инактивация эйкозаноидов

- Все эйкозаноиды инактивируются быстро, величина $T_{0,5}$ для свободных эйкозаноидов оставляет обычно от нескольких секунд до нескольких минут
- Инактивация происходит за счет окисления гидроксильной группы в положении 15, особенно важной для активности, до кетогруппы.
- Далее восстанавливается двойная связь в положении 13. Затем происходит окисление боковых цепей.
- Конечные продукты – дикарбоновые кислоты, выделяются из организма с мочой.

Трансклеточный синтез эйкозаноидов

- Некоторые клетки имеют полный набор ферментов, необходимых для продукции биологически активных простагландинов и лейкотриенов.
- Часто биосинтез простагландинов является результатом межклеточных взаимодействий и переноса химически реактивных интермедиатов, PGN2 и лейкотриена A4, между клетками.
- Этот процесс называется **трансклеточный биосинтез эйкозаноидов**

Трансклеточный синтез простагландинов



1. Превращение арахидоновой кислоты осуществляется в клетке одного типа (клетка донор), а затем интермедиат передается во вторую клетку (клетка акцептор) для полной трансформации в биологически активный медиатор.
2. Перенос осуществляет белок, связывающий жирные кислоты (FABP). Связывание простагландинов с этим белком существенно увеличивает время их полужизни (до 20-30 мин)

Роль эйкозаноидов в развитии воспаления

- Воспаление – реакция организма на повреждение или инфекцию, направленная на уничтожение инфекционного агента и восстановление поврежденных тканей.
- Продукция простагландинов, а также гистамина и кининов активируется каскадами реакций, запускаемых при внедрении инфекционных агентов
- Результат – увеличение проницаемости капилляров, перемещение лейкоцитов через сосудистую стенку. Мощным фактором хемотаксиса является лейкотриен A₄.

Роль эйкозаноидов в формировании тромба

- В норме клетки эндотелия продуцируют простагландин I₂, который препятствует агрегации тромбоцитов и сужению сосудов
- При разрушении клеток эндотелия (при формировании бляшек) синтез PGI₂ снижается
- Тромбоциты, соприкасаясь со стенкой сосудов, активируют фосфолипазу A₂, увеличивая секрецию TxA₂
- TxA₂ стимулирует агрегацию тромбоцитов и образование тромба
- При диете с преобладанием арахидоновой кислоты над эйкозапентаеновой, действие TxA₂ уравновешено действием PGI₂. Преобладание **омега-3** ненасыщенных жирных кислот обеспечивает образование более сильных ингибиторов тромбообразования (PGI₃, PGE₃, PGD₃), снижая риск образования тромба

Механизмы действия простагландинов

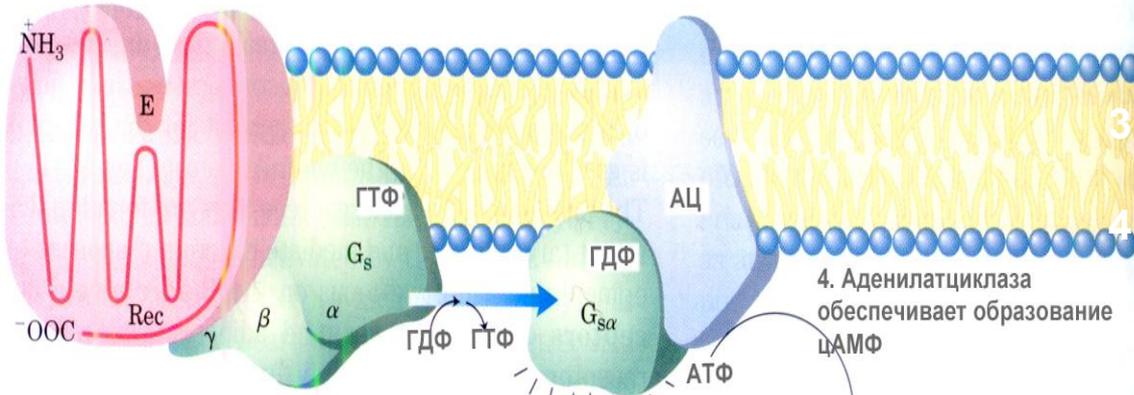
- Простагландины взаимодействуют с рецепторами цитоплазматических мембран;
- Один и тот же простагландин может действовать по паракринному (влияние на ближайшую клетку) и аутокринному (воздействие на продуцирующую клетку) механизму (ТхА₂ влияет на тромбоциты и клетки эндотелия, увеличивая агрегацию тромбоцитов и сужая сосуд)
- Простагландины способны проникать через мембраны (включая гематоэнцефалический барьер) и связываться с **внутриклеточными белками**, влияя, например, на синтез ДНК.
- Некоторые простагландины индуцируют перенос катионов через биологические мембраны, изменяя физиологическое состояние клеток.

Мембранные рецепторы простагландинов

- **PGE₂**: четыре подтипа рецепторов (EP-1 четыре подтипа рецепторов (EP-1, EP-2 четыре подтипа рецепторов (EP-1, EP-2, EP-3 четыре подтипа рецепторов (EP-1, EP-2, EP-3, EP-4), мозг, гладкие мышцы сосудов, макрофаги, почки, тромбоциты, слизистая желудка
- **PGD₂**: два подтипа рецепторов (DP1: два подтипа рецепторов (DP1 и DP2), тучные клетки, мозг, дыхательные пути
- **PGF₂**: рецептор FP, матка, дыхательные пути, гладкие мышцы сосудов
- **PGI₂**, простациклин: рецептор PG-I₂, эндотелий, почки, тромбоциты, мозг.
- **TX-A₂**: рецептор подтипа TR, тромбоциты, макрофаги.
- Мембранные рецепторы для простагландинов относятся к серповидным рецепторам с 7

Рецепторы, взаимодействующие с G-белками, которые регулируют активность ферментов, производящих вторичные мессенджеры

1. Адреналин связывается со специфическим рецептором



2. Рецептор после связывания гормона обеспечивает замену ГДФ, связанного с Gs, на ГТФ, активируя Gs

3. альфа-субъединица Gs диссоциирует из комплекса и взаимодействует с аденилатциклазой

4. Аденилатциклаза обеспечивает образование цАМФ

Концентрация цАМФ снижается, прекращается активация цАМФ-зависимой протеинкиназы

цАМФ активирует цАМФ-зависимую протеинкиназу

аденилатциклаза

5'-АМФ Фосфорилирование белков клетки обеспечивает ответ на гормон

Компоненты системы:

Рецептор с 7 трансмембранными сегментами

Трёхсубъединичный ГТФ-связывающий белок (G-белок)

Аденилатциклаза – фермент, превращающий АТФ в цАМФ

Фосфодиэстераза, превращающая цАМФ в 5'-АМФ

цАМФ-зависимая протеинкиназа, фосфорилирующая белки

Помимо аденилатциклазы G-белки могут взаимодействовать с другими белками, производящими вторичные мессенджеры, например, фосфолипазой C

Изоформы ЦОГ

- У человека есть два гена, кодирующих ЦОГ: COX-1 и COX-2.
- ЦОГ-1 считали конститутивной формой, которая работает практически постоянно и выполняет физиологически важные функции. ЦОГ-1 ингибируется неселективными *НПВС (аспирин)*, и это порождает многие побочные эффекты, в частности, бронхоспазм. Это обусловлено тем, что активность фосфолипазы A2 остается постоянной, простагландины не синтезируются, вся арахидоновая кислота идет на синтез лейкотриенов, которые и обеспечивают бронхоспазм.
- Еще один побочный эффект – язва желудка

Изоформы ЦОГ

- ЦОГ-2 считали индуцибельной изоформой, которая включается при определённых ситуациях, например, при воспалении. ЦОГ-2 экспрессируется макрофагами, синовиоцитами, фибробластами, гладкой сосудистой мускулатурой, хондроцитами и эндотелиальными клетками после индуцирования их цитокинами или факторами роста.

Изоформы циклооксигеназы (ЦОГ-2 гипотеза)

Циклооксигеназа (ЦОГ)



ЦОГ-1 конститутивный фермент

простагландин: PGE2
и тромбоксан A2



Регуляция желудочно-кишечной,
почечной, сосудистой функций

ЦОГ-2 конститутивный фермент
в мозге и корковом слое почек, в
других тканях - индуцибельный
фермент, активность которого при
воспалении возрастает в 20-50 раз,
время полужизни много меньше,
чем у ЦОГ-1



Воспаление, боль (напр.
ревматодный артрит),
активация метастатического
перерождения клеток

Изоформы ЦОГ

- Ген ЦОГ-1, *Ptgs-1*, кодирует иРНК, которая является относительно стабильной. Ген ЦОГ-2, *Ptgs-2*, активируется под действием различных воспалительных и пролиферативных агентов, у иРНК ЦОГ-2 время жизни очень короткое.
- Различия в характере экспрессии генов двух изоформ ЦОГ объясняли тем, что ЦОГ-1 производит простагландины, которые необходимы для поддержания гомеостаза, включая сохранение функции слизистой оболочки и свертывания крови, тогда как ЦОГ-2 играет роль преимущественно в образовании PG во время патогенеза, например, при воспалении или канцерогенезе.

Неспецифические ингибиторы ЦОГ

- Аспирин – необратимо ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2 за счет ацетилирования серина вблизи активного центра (Ser530) (J. Vein, 1971)
- Ибупрофен и ацетоминофен – конкурентные обратимые ингибиторы обеих изоформ ЦОГ
- Считают, что терапевтическое действие этих препаратов связано в основном с ингибированием ЦОГ-1. Однако ингибирование этой изоформы обеспечивает повреждение слизистой оболочки желудка (в США за счет этого до 16500 смертей в год)

Специфические ингибиторы изоформ ЦОГ

- Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (вальдекоксиб, рофекоксиб, целекоксиб) были синтезированы для уменьшения токсического воздействия на желудочно-кишечный тракт.
Селективность ингибиторов ЦОГ-2 увеличивается в ряду: рофекоксиб > валдекоксиб > парекоксиб > целекоксиб)
- Рофекоксиб был отозван фирмой Merck в связи с повышенным риском возникновения инфаркта миокарда и инсульта

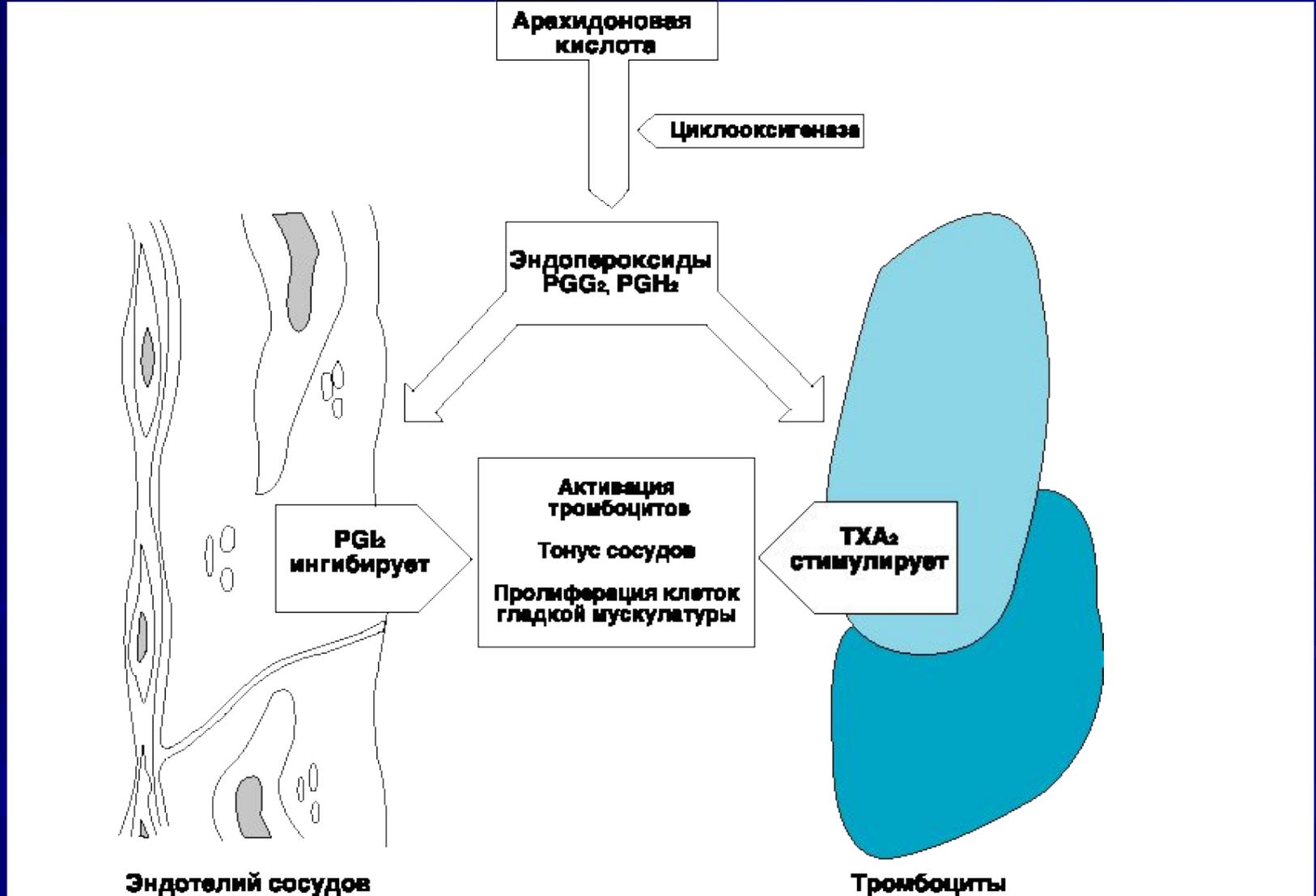
С чем связаны проблемы применения ингибиторов ЦОГ-2?

- Воздействия на ЦОГ отражаются на синтезе регуляторов гемостаза - **тромбоксана** (ТхА2) и **простаглицина** (PGI2). Тромбоксан активирует тромбоциты, вазоконстрикцию и пролиферацию гладкомышечных клеток.
- В тромбоцитах содержится только ЦОГ-1, поэтому коксибы не влияют на уровень тромбоксана.

С чем связаны проблемы применения ингибиторов ЦОГ-2?

- **Простациклин (PGI₂)** - вазодилататор и ингибитор активации тромбоцитов. Он вырабатывается клетками эндотелия сосудов и рассматривается как часть защитного механизма, ограничивающего последствия активации тромбоцитов.
- Ингибиторы ЦОГ-2 (в частности, целекоксиб) уменьшают общее (системное) образование простациклина. Соответственно, был сделан вывод о том, что в нормальных условиях (в здоровом сосуде) в клетках эндотелия индуцируется выработка ЦОГ-2, и что эта изоформа ЦОГ определяет уровень синтеза простациклина в организме

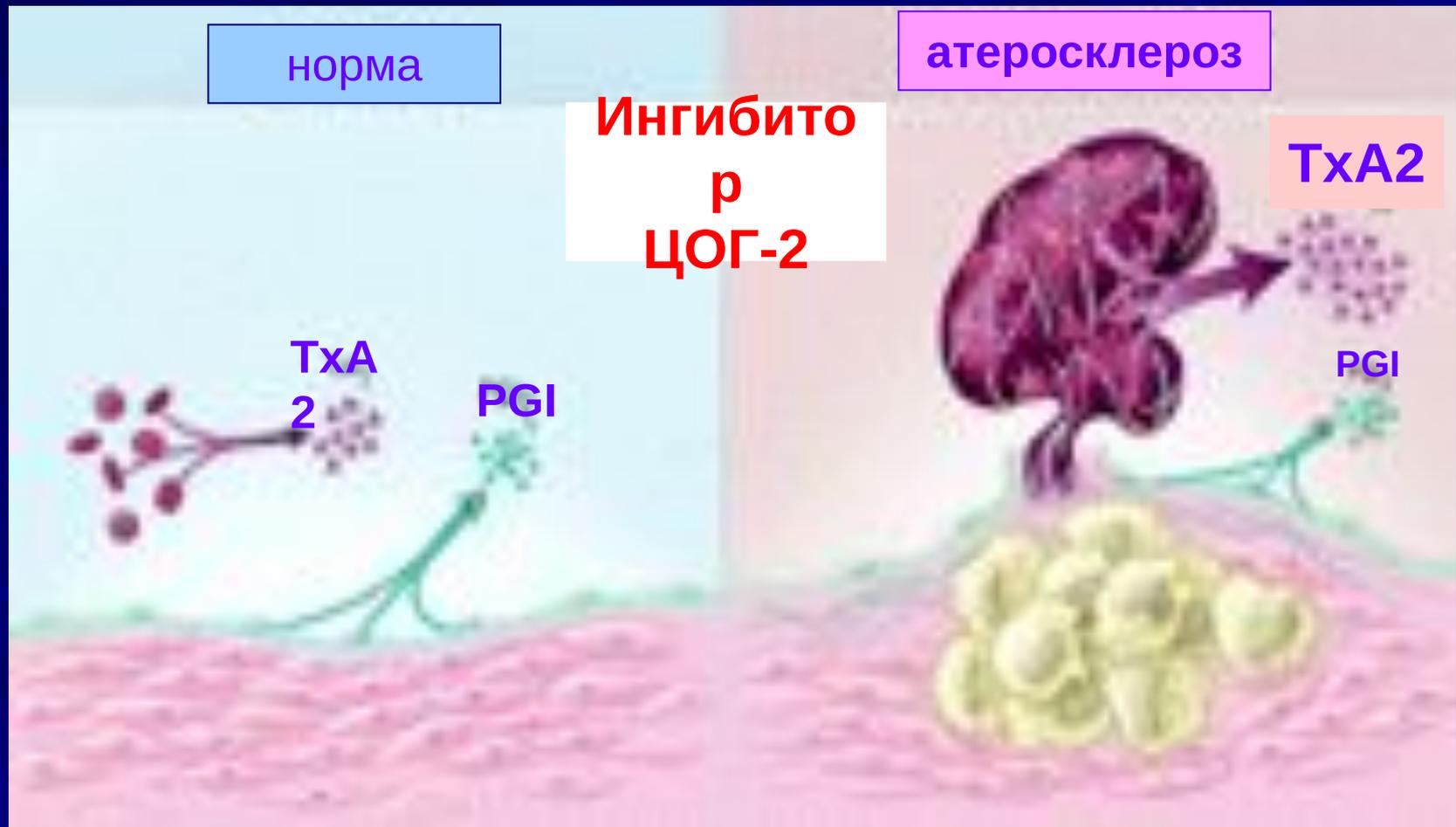
Физиологический антагонизм между простаглицлином (PGI₂) из эндотелия кровеносных сосудов и тромбоксаном A₂ (TXA₂) из тромбоцитов



С чем связаны проблемы применения ингибиторов ЦОГ-2?

- У здоровых людей возрастание риска тромбообразования при ингибировании ЦОГ-2 невелико, так как эндотелий выделяет другие защитные вещества, в частности, оксид азота. Однако оно становится реальным при наличии различных сопутствующих заболеваний, которые часты у кандидатов на терапию ингибиторами ЦОГ-2, при которых вероятность возникновения тромбозов итак повышена (например, при атеросклерозе)

Последствия ингибирования ЦОГ-2 в нормальных и атеросклеротических артериях



Новый взгляд на изоформы ЦОГ

- Исследование мышей генетически дефицитных по ЦОГ-1 или ЦОГ-2, как и клинические эксперименты с селективными ингибиторами ЦОГ-2 поставили под сомнение парадигму о функциях двух этих изоформ.
- ЦОГ-2 была обнаружена почти во всех тканях человека, хотя активность ее была различной. Конститутивная экспрессия ЦОГ-2 была выявлена в мозге, почках, репродуктивном тракте женщин.
- Были получены данные об индукции ЦОГ-1 под действием липополисахаридов, имитирующем воспалительный ответ, и при дифференциации клеток.
- Было установлено, что ЦОГ-1 конститутивно экспрессируется в клетках, обеспечивающих воспалительный ответ, данные по нокауту ЦОГ-1 у мышей и по применению селективных ингибиторов ЦОГ-2 у человека ставят под сомнение идею о том, что ЦОГ-2 – это индуцибельный фермент.
- Исследование мышей с нокаутом ЦОГ-2 свидетельствует о гомеостатической функции и этой изоформы. Генетическое удаление ЦОГ-2 приводит к нарушению развития почек, нокаутные самки стерильны, что связано с отсутствием овуляции и имплантации эмбриона
- Это свидетельствует, что гипотеза, описывающая функцию ЦОГ-1 как гомеостатическую и ЦОГ-2 как патофизиологическую, является несостоятельной.

Применения простагландинов

- Препараты **простагландинов** и их производных используют в экспериментальной и клинической медицине для
- прерывания беременности и родовспоможения,
- терапии язвы желудка,
- бронхиальной астмы
- сердечно-сосудистых заболеваний,
- как антикоагулянты при операциях с искусственным кровообращением и при гемодиализе.
- некоторые производные простагландинов используют для синхронизации полового цикла при искусственном осеменении в ветеринарии.