

**Паракринная
регуляция обмена
веществ**

Паракринную регуляцию могут осуществлять

- Эйкозаноиды**
- Цитокины**
- Факторы роста**

ЭЙКОЗАНОИДЫ

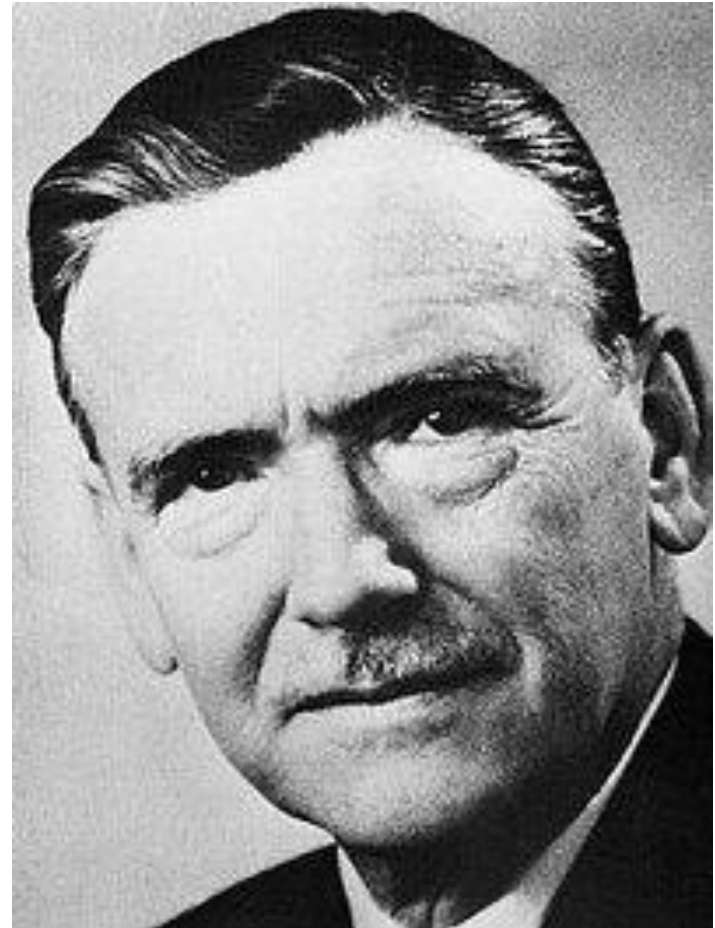
**- это биологические вещества,
синтезируемые из
полиненасыщенных высших
жирных кислот, состоящих из
20 атомов углерода**

от греч. eikosi — 20

История открытия

von Euler (1934 - 1936 гг.)

- обнаружил активное вещество экстрактов предстательной железы во фракции жирорастворимых кислот.
- Описал некоторые химические и фармакологические свойства активного экстракта, назвал его простагландином



Bergström S., 1957г.

простагландин F

за его растворимость в
фосфатном буфере

простагландин E

ester - эфир, которым
извлекался этот
простагландин)

Samuelsson B. лейкотриены

Vane J.

1972 - 1976 гг.

**Nobel Prize in
Physiology or
Medicine in 1982**



К эйкозаноидам относятся:

- **Простагландины**
- **Тромбоксаны**
- **Лейкотриены**

Номенклатура эйкозаноидов

Название класса

Простагландин → PG A₂

Тромбоксан → TX A₂

Лейкотриен → LT A₂

Число двойных
связей

Тип заместителя

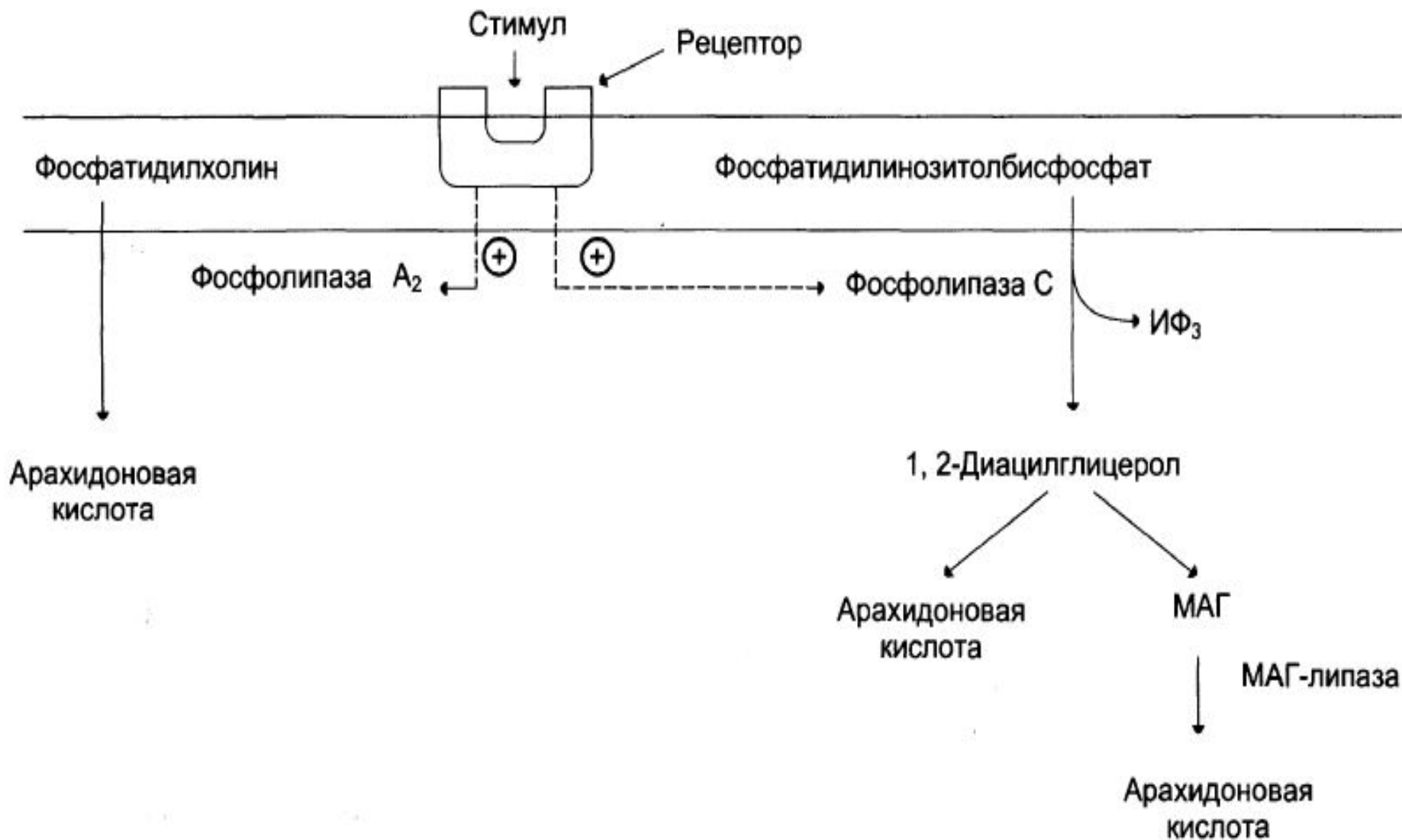
Структура эйкозаноидов

- **Простагландины** – содержат в составе пятичленный цикл
- **Простациклины** – подкласс простагландинов, содержат в составе 2 цикла – пятичленный и цикл с атомом кислорода
- **Тромбоксаны** – синтезируются только в тромбоцитах, имеют шестичленное кольцо, содержащее атом кислорода
- **Лейкотриены** – нециклические соединения, содержащие 3 сопряженные двойные связи

Субстраты для синтеза эйкозаноидов

- Арахидоновая кислота (20:4, ω -6).
- Эйкозатриеновая кислота (20:3, ω -6)
- Эйкозапентаеновая кислота (20:5, ω -3)

Отделение арахидоновой кислоты от глицерофосфолипидов



Синтез эйкозаноидов из арахидоновой кислоты

Эссенциальные жирные кислоты пищи



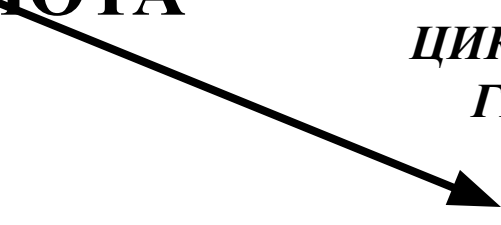
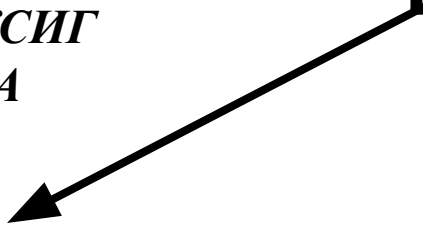
Арахидоновая кислота
в фосфолипидах мембран



**АРАХИДОНОВАЯ
КИСЛОТА**

*ЛИПООКСИГ
ЕНАЗА*

*ЦИКЛООКСИ
ГЕНАЗА*



ЛЕЙКОТРИЕНЫ

ПРОСТАГЛАНДИН H₂

ТРОМБОКСАН A₂ ←

ПРОСТАГЛАНДИНЫ
A₂, E₂, F₂, I₂



- **Циклооксигеназа 1** – конститутивный фермент, синтезируемый с постоянной скоростью
- **Циклооксигеназа 2** – индуцибельный фермент, синтез увеличивается при воспалении, запускается цитокинами

Эйкозаноиды

- «Гормоны местного действия»
- Синтезируются в различных органах и тканях, а не только в эндокринных железах
- Оказывают паракринный и аутокринный эффекты
- Могут оказать системное действие только при заболеваниях
- Имеют короткий период полураспада

Механизмы действия эйкозаноидов

- Рецепторы эйкозаноидов связаны с аденилатциклазной системой и протеинкиназой А
- Действуют через механизмы, связанные с увеличением уровня кальция в цитозоле

Роль эйкозаноидов в развитии воспаления

- Медиаторы воспаления
- Увеличение проницаемости кровеносных капилляров
- Стимулируют хемотаксис лейкоцитов

Роль эйкозаноидов в тромбообразовании

- **В норме эндотелием секретруется простагландин I₂ - препятствует агрегации тромбоцитов и сужению сосудов**
- **При повреждении эндотелия секретруется тромбоксан A₂ – стимулирует агрегацию тромбоцитов и образование тромба**

Роль эйкозаноидов в поддержании тонуса гладкой мускулатуры

- P_g E₂ – расслабляет гладкие мышцы, инициирует родовую деятельность
- P_g F₂ – вызывает сокращение гладких мышц, стимулирует сокращение матки

Инактивация эйкозаноидов

- В течение нескольких секунд/минут
- Окисления ОН-группы в 15-положении
- Далее β - и ω -окисление
- Конечные продукты – дикарбоновые кислоты выделяются в составе мочи

Лекарственные препараты – ингибиторы синтеза эйкозаноидов

- **Стероидные гормоны** – индуцируют синтез липокортинов – белков, ингибирующих фосфолипазу A2
- **Аспирин** (ацетилсалициловая кислота) – ингибирование циклооксигеназы
- **Другие нестероидные противовоспалительные средства** – конкурентные ингибиторы циклооксигеназы

ЦИТОКИНЫ

1. Группа регуляторных полипептидов и белков с небольшой M_m (5–50 кДа, часто гликированные)
2. Синтезируются во всех ядродержащих клетках
3. Формирование в филогенезе обусловлено необходимостью синтеза посредников межклеточного взаимодействия

Общие направления эффектов цитокинов

1. Формирование и регуляция местных и системных защитных реакций
2. Регуляция регенерации (восстановления) поврежденных тканей
3. Регуляция эмбриогенеза
4. Регуляция отдельных физиологических функций (кроветворение)
5. Регуляция иммунного ответа
6. Влияние на функции ЦНС (формирование поведенческих реакций)

Общие свойства цитокинов

- Плейотропность действия
- Индуцибельность синтеза

синтез в ответ на стимулирующее
воздействие

(экспрессия генов цитокинов после сигнала
с промотора)

Индукторы синтеза ЦИТОКИНОВ

1. Компоненты клеточных стенок бактерий (липополисахариды, пептидогликаны)
2. Специфические антигены
3. Повреждение тканей

Общие свойства цитокинов

- Локальность действия
- «Избыточность»

На уровне синтеза – каждая клетка продуцирует разные цитокины

На уровне функции – полифункциональность с перекрыванием эффектов

Общие свойства цитокинов

- Образование **цитокиновой сети** с многочисленными взаимодействиями и взаимосвязями

Системное действие ЦИТОКИНОВ

1. При недостаточности местных защитных реакций
2. На ЦНС – снижение аппетита, активация сна
3. На гипоталамус, гипофиз – лихорадка (для уменьшения деления бактерий, стимуляции пролиферации лимфоцитов)
4. На костный мозг – повышение гранулоцитопоза
5. На гепатоциты - синтез острофазовых белков

Классификация цитокинов

- По химическому строению
- По строению рецепторов
- Функциональная классификация

Функциональная классификация цитокинов

- **Интерфероны** – от способности интерферировать – препятствовать размножению вирусов
- **Факторы роста гемопоэтических клеток**
(фактор роста стволовых клеток, эритропоэтин, тромбопоэтин, КСФ)

Функциональная классификация цитокинов

- **Семейства интерлейкинов –**
1,6,10,12,17 (взаимодействие между лейкоцитами)
 1. Провоспалительное действие
 2. Регуляция дифференцировки Т-лимфоцитов
 3. Регуляция иммунного ответа

Функциональная классификация цитокинов

- Семейство факторов некроза опухоли – альфа
- Хемокины – регуляция хемотаксиса
- Цитокины Т-хелперных клонов
(активация гуморального и клеточного иммунитета)
- Семейство трансформирующих ростовых
 1. Регуляция воспаления
 2. Регенерация