

Местные гормоны. Их участие в воспалительных иммунных реакциях

Подготовила : Дарчиашвили Т.И.
Проверила: Карева Е.Н.

Кафедра молекулярной фармакологии МБФ
РГМУ

Воспаление

- Совокупность реакций, сопровождаемых активацией факторов (молекул) иммунной системы, увеличением проницаемости сосудов и миграцией клеток в очаг инфекции или поражения.

Местные (тканевые) гормоны

- В отличие от классических гормонов **тканевые гормоны** действуют только на ткани, находящиеся в тесном контакте с секреторными клетками. Тканевые гормоны достигают клеток-мишеней не за счет кровотока, а с помощью обычной диффузии в межклеточном матриксе.

Местные гормоны

- Вазоактивные кинины (брадикинин, каллидин и др.)
- Простагландины (эйказаноиды)
- Гистамин
- Серотонин
- Специфические факторы роста эпителиальной, эндотелиальной, костной, нервной ткани
- ЧАСТИЧНО ЦИТОКИНЫ

Кинины

- Небольшие полипептидные молекулы, которые обладают многими свойствами, включающими сокращение или расслабление гладких мышц, повышение сосудистой проницаемости и генерирование боли

Группы кининов

- 1) Брадикинин
- 2) Кинины животного происхождения
- 3) Лейкокинины

Брадикинины

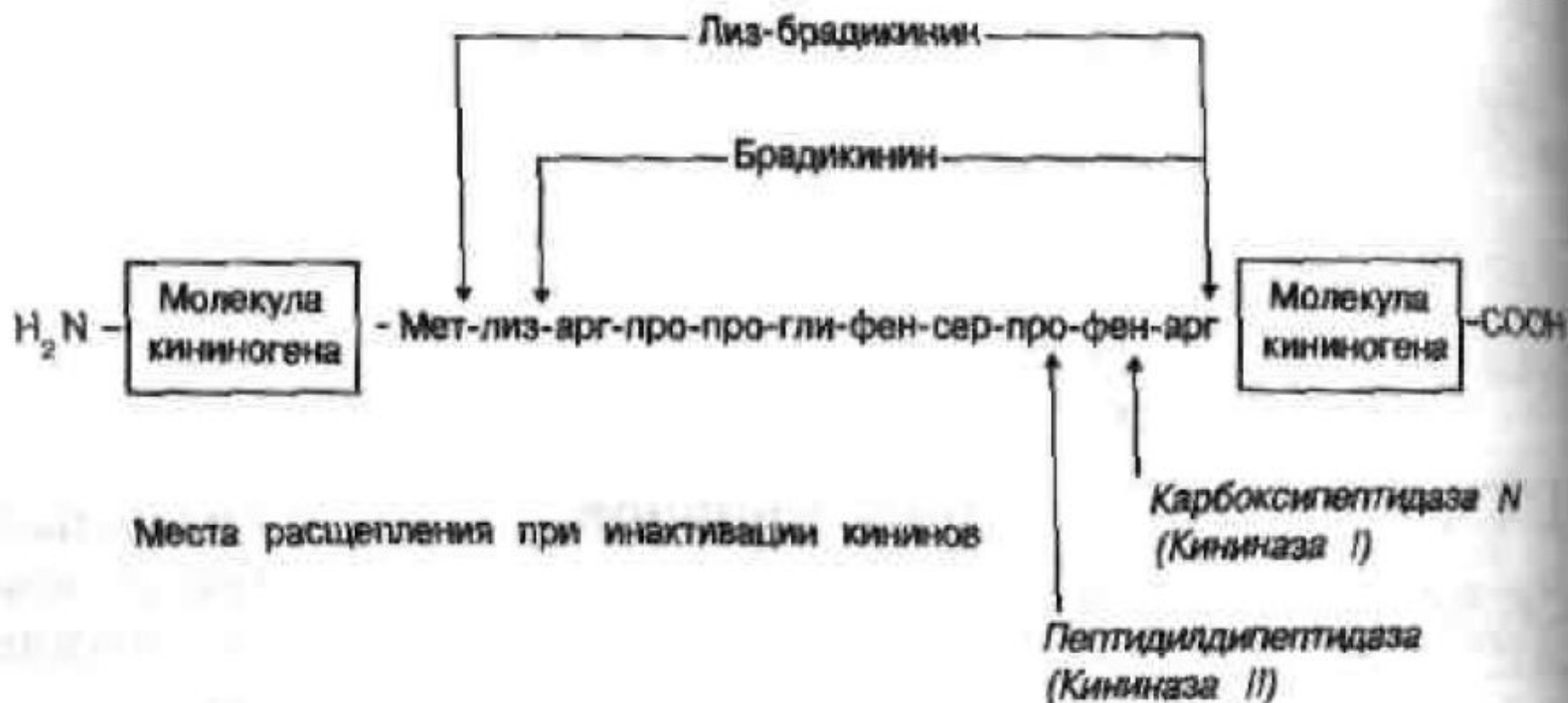
- Являются небольшими пептидами (9-11 аминокислот), высвобождающимися из исходных молекул кининогенов протеиназами (калликреинами). Они обладают уникальной способностью повышать сосудистую проницаемость, вызывая при этом расширение артериол и сужение вен. Т.о. кинины облегчают переход жидкости из сосудистого русла во внесосудистое пространство.

Структура брадикининов

- Имеют общую С-концевую последовательность, и их инактивация происходит в результате удаления одной С-концевой аминокислоты (карбоксипептидазой N, или кининазой I) или двух аминокислот (пептидилдипептидазой, или кининазой II). Брадикинин отщепляется от исходной молекулы кининогена калликреинами плазмы.

Структура брадикининов

Места расщепления при образовании кининов



Калликреины

-это трипсиноподобные протеиназы серина, которые обнаруживаются во многих органах:

- в поджелудочной железе
- почках
- толстом кишечнике
- коже
- крови

Калликреиновые системы

- Калликреин-фактор Хагемана
- Тканевая капиллярная система

Это разные и не связанные между собой ферменты

Таблица 12. Плазменный и тканевой калликреин: сравнительные данные

	Плазменный калликреин	Тканевой калликреин
Приблизительная молекулярная масса	85 000	40 000
Концентрация в плазме, мкг/мл	50	< 1
Распределение	Кровь Внесосудистое пространство	Почки Поджелудочная железа Слюнные железы
Кининогеновый субстрат	Высокомолекулярный кининоген	Низко- и высокомолекулярный кининоген
Образующийся кинин	Брадикинин	Лиз-брадикинин

Тканевые калликреины

- Высвобождают лиз-брадикинин из кининогенов, а их физиологическая роль, возможно, заключается в контроле движения жидкости из сосудистого русла в экзокринные железы и почки. Активирует гормоны и р-фактор роста нервов посредством расщепления прогормона при секреции. Калликреин мочи активирует проренин.

Калликреиновая система ПЛАЗМЫ

Активация плазменного прекалликриена фактором Хагемана происходит при наличии отрицательно заряженной поверхности. Многие отрицательно заряженные вещества могут служить поверхностью, на которой облегчается взаимодействие и активация фактора Хагемана и прекалликриена.

Отрицательно заряженные вещества

- Гликозаминогликаны
- Бактериальные липополисахариды
- Гломерулярная базальная мембрана
- Коллагены
- Эластины
- Кристаллы уратов натрия

Они могут появляться или выделяться при воспалении, облегчая тем самым активацию факторы Хагемана

Возможные пути активации системы фактора Хагемана



Клеточные ферменты

- Базофилы и тучные клетки при активации анти-IgE антителами или антигеном выделяют фермент (протеиназа серина), способствующий образованию кинина из кининогена. Это обеспечивает прямую связь между аллергией и образованием кинина.

Кининаза II

(ангиотензинконвертирующий фермент)

- Металлофермент, содержащий цинк
- Пептидилдипептидаза с молекулярной массой примерно 150000
- Отщепляет две С-концевые аминокислоты (фен-арг) от брадикининов, инактивируя их.
- Активный фермент локализуется на люминальной поверхности эндотелиальных клеток

Кининаза II

(ангиотензинконвертирующий фермент)

- Примерно половина киназы II находится в легких, которые в связи с этим являются главным местом метаболизма кининов
- Также отщепляет две С-терминальные аминокислоты от ангиотензина I, превращая его в ангиотензин II (мощный сосудосуживающий пептид)
- Аффинитет кининов к ферменту в 100 раз выше, чем у ангиотензина I => брадикинин может и косвенно влиять на сосудистый тонус, успешно конкурируя с ангиотензином I за фермент

Кининаза I (карбоксипептидаза N, инактиватор анафилатоксина)

- Металлофермент, содержащий цинк
- Молекулярная масса около 300000
- Присутствует в плазме в концентрации 30-40 мкг/мл
- Отщепляет C-концевые основные аминокислоты у некоторых биологически активных пептидов – брадикинина, лиз-брадикинина, фибринопептидов, C3a, C4a и C5a.
- Карбоксипептидаза N является главным инактиватором C3a, C4a и C5a в плазме, но кинины инактивируются ею значительно медленнее.

Фармакологические эффекты кининов

- сокращение гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, матки;
- расширение большинства артериальных сосудов (гипотензия)
- увеличение органного кровотока (особенно в легких, мозге, мышцах)
- сокращение гладкой мускулатуры вен;
- увеличение сосудистой и клеточной проницаемости;
- участие в развитии местной и центральной болевой реакции, активация ноцицептивных окончаний в коже и висцеральных оболочках.
- Стимулируют пролиферацию различных типов клеток *in vivo* и *in vitro*, включая тимоциты.

Действие кининов на кровеносные сосуды

Частично осуществляется через метаболизм арахидоновой кислоты. Взаимодействие кининов с рецепторами клеточной поверхности приводит к активации ацилгидролаз (фосфолипазы A₂), которые высвобождают арахидоновую кислоту из фосфолипидов. По-видимому, кинины влияют и на другие этапы метаболического пути арахидоновой кислоты, т.к. они избирательно увеличивают образование ПГЕ (вазодилетатор) в артериях и ПГФ (вазоконстриктор) в венах. Такое различие обусловлено активацией ПГЕ 9-кеторедуктазы кининами в венах

Влияние кининов на сосудистую проницаемость

Осуществляется на уровне посткапиллярных венул (было установлено при электронной микроскопии и радиоизотопных исследованиях). Увеличение проницаемости может быть связано с сокращением эндотелиальных клеток и расширением межклеточных сочлений. Этот процесс требует энергии и опосредуется постогландами.

- Другие медиаторы (такие, как гистамин), участвующие в воспалительном процессе, могут сильно изменить нормальную реакцию клеток на брадикинин. Поэтому эффекты брадикинина при воспалении нельзя рассматривать изолированно : здесь следует учитывать сложную сеть взаимодействующих медиаторов.

Физиологические эффекты КИНИНОВ

- Брадикинин в ССС оказывает прямое действие на сердечную мышцу, вызывает расширение артерий и сужение вен, увеличивается число функционирующих капилляров и повышает проницаемость сосудов.
- Брадикинин оказывает не прямое влияние через выделение КА и через нервные рефлекс, регулирующие частоту сердечных сокращений и сосудистый тонус
- Бывают подобные эффекты в легких, включая бронхосуживающее действие
- Кинины влияют также на метаболизм мышц, репродуктивные органы, функцию ЖКТ и ЦНС

Кининовые рецепторы и сопряжение рецептор-эффектор

- Брадикинин связывается со специфическими мембранными рецепторами и оказывает влияние на клеточном уровне через одну или несколько биохимических передающихся систем, которые подобны или даже идентичны системам, участвующим в действии других гормонов.

- У многих типов клеток БК активирует фосфолипазу C, что приводит к образованию инозитолфосфатов и диацилглицеринов из мембранных фосфолипидов. Эти вторичные передатчики. Эти вторичные передатчики вызывают соответственно выделение кальция и активацию протеинкиназы C, а многие эффекты БК, например сокращение гладких мышц, вероятно, является результатом данного процесса.
- БК во многих тканях вызывает активацию фосфолипазы A₂, что приводит к образованию арахидоновой кислоты и различных эйкозаноидов. Многие эффекты БК ослабляются препаратами, подавляющими метаболизм арахидоновой кислоты .

- Для получения антагонистов БК необходимо произвести модификации – замещение ароматической D-аминокислотой, например D-фен. Эта единичная модификация превращает БК в частичный агонист, эффективность которого зависит от используемой тест-системы. Последующие модификации приводят к образованию чистых антагонистов. Они блокируют все эффекты БК без определенного уменьшения реакций на другие пептиды.
- Антагонисты БК имеют значительную клиническую ценность, поскольку БК являются медиаторами ряда реакций при воспалении (особенно возникновения боли, повышения сосудистой проницаемости и увеличения эпителиальной секреции).