

## Гормоны и регуляторные пептиды: различия и сходство понятий и функций. Место гормонов среди других межклеточных сигнализаторов

И. П. Ашмарин

*ИГОРЬ ПЕТРОВИЧ АШМАРИН — доктор биологических наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой физиологии человека и животных Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (МГУ). Область научных интересов: нейрхимия, нейрофизиология.*

*119899 Москва, Воробьевы Горы, МГУ им. М. В. Ломоносова, Биологический факультет, тел./факс (095) 939-33-55, E-mail ashmarin25@mail.ru*

Гормоны и регуляторные пептиды (РП) являются частью сложнейшей системы *специализированных молекул-сигнализаторов (СМС) — переносчиков информации между клетками организма*. Для всего множества таких соединений предлагались в свое время различные термины — информоны, цитомедины, регулины, эргоны и др. [1—3 и др.]. Наиболее точным является, по-видимому, термин цитомедины, предложенный Морозовым В.Г. и Хавинсоном В.Х. [3]. Термин «информоны» представляется слишком широким, распространяющимся и на внутриклеточную передачу информации. Для краткости мы будем далее пользоваться аббревиатурой СМС. При этом заслуживает также пояснения прилагательное «специализированный». Межклеточный перенос информации может осуществляться соединениями, выполняющими ряд других функций (пластические, энергетические и т.п.). Если не подчеркнуть специализацию на переносе информации, то неизбежен ряд недоразумений. Общий обзор и современный вариант классификации СМС на основе ряда характеристик представлен в таблице.

Исторически выявилась недостаточная определенность в разграничении понятий «гормон» и «регуляторный пептид». Классическими примерами являются такие соединения, как вазопрессин, окситоцин, адренкортикотропин, натрий-уретические пептиды и др. Ниже будет показано, что многие из них удовлетворяют известным критериям, существующим как для гормонов, так и для РП. Формируются три категории молекул-сигнализаторов: 1) гормоны непептидной и пептидной природы, 2) регуляторные пептиды, которые нет оснований относить к гормонам и, наконец, 3) пептиды, которые заведомо соответствуют критериям, предлагаемому как для РП, так и для гормонов.

Кроме обоснования такого деления, задачей настоящей статьи является внесение наибольшей определенности в классификацию всех других известных соединений, осуществляющих межклеточную сигнализацию в организме, с тем, чтобы у читателя сложилось достаточно полное общее представление о месте и роли гормонов и РП. Этой цели служат данные, обобщенные в упомянутой уже таблице.

Следует сразу отметить, что химическая природа сигнальной молекулы (принадлежность к липидам, белкам, пептидам, производным аминокислот и т.п.)

заведомо непригодна как критерий для отнесения соединения к гормонам. Это распространяется, в частности, на вопрос о дифференциации гормонов и некоторых РП. В равной мере к гормонам могут быть отнесены как заведомо белковые СМС (соматотропин, фоллитропин, лютропин и др.), так и часть СМС, являющихся малыми пептидами (вазопрессин, окситоцин, соматостатин и др.). Все они соответствуют характерным признакам гормонов, представленным ниже.

Важной характеристикой СМС является их *сродство к рецепторам*. Для обстоятельно исследованных гормонов значения констант диссоциации ( $K_d$ ) их комплексов с рецепторами находятся, как правило, в интервале  $10^{-8}$ — $10^{-10}$  М, а иногда и ниже. Однако для многих СМС  $K_d$  неизвестны, и приходится ориентироваться на минимальные концентрации агента, вызывающие достаточно выраженный физиологический или биохимический эффект. Для весьма условной, грубой ориентации можно принять в качестве критерия высокого сродства к рецепторам  $K_d \leq 10^{-8}$  М, а уровень минимально эффективных концентраций — менее  $10^{-8}$  М. Соответственно указанием на низкое сродство к рецепторам можно считать уровень минимальных эффективных концентраций существенно больший  $10^{-8}$  М. Далее в обобщающей таблице именно такой подход стоит за обозначениями «высокое» или «низкое» сродство. При всей условности такого разделения оно оказывается полезным для классификации, но не само по себе, а именно *в сочетании* с другими вышеуказанными свойствами гормонов.

Важным признаком принадлежности соединения к гормонам считают способность осуществлять *дистантное действие* на мишени, сколь угодно удаленные в организме от места их синтеза. Такая способность обусловлена достаточной устойчивостью в средах организма и высоким уровнем сродства к рецепторам. На рисунке представлены обобщенные данные о периодах полураспада различных групп сигнальных молекул, сопоставленные также с их молекулярным весом. Очевидна очень высокая устойчивость тиреоидных, стероидных и белковых гормонов, позволяющая обособить их по этому признаку от многих других сигнальных молекул [1, 2, 4]. Вместе с тем, ряд СМС, обладающих дистантным действием, сами по себе быстро расщепляются, но еще в процессе синтеза и

Таблица

**Классификация соединений, являющихся специализированными молекулами-сигналами — межклеточными переносчиками информации в организме животных**

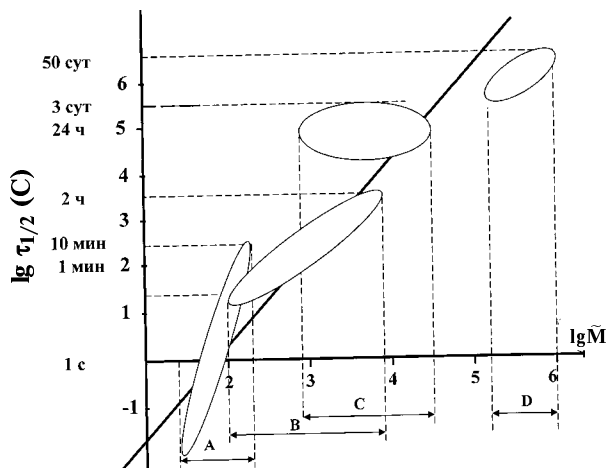
Категория	Область действия (дистантность действия)	Продолжительность существования в средах организма	Специализированный транспортный белок	Средство к рецептору	Полипептид-предшественник	Источник — эндокринная железа (ЭЖ)
<b>Гормоны</b>						
Стероидные гормоны	Весь организм	Высокая	Нет	Высокое	Нет	Есть
Гормоны щитовидной железы	То же	То же	То же	То же	То же	То же
Белковые гормоны	—"	—"	—"	—"	—"	—"
Ретиноиды, анандамид и его аналоги	—"	—"	—"	—"	—"	Нет
Некоторые дериваты аминокислот (мелатонин, адреналин и др.)*	—"	Низкая	—"	—"	—"	Для части дериватов аминокислот (ДА) и ОПГ есть ЭЖ. Часть ДА и ОПГ синтезируется в клетках неэндокринных органов
<b>Регуляторные пептиды (РП)</b>						
Олигопептидные гормоны (ОПГ) (вазопрессин, окситоцин, атриопептиды и др.), относящиеся к РП I типа**	—"	То же	Как правило, есть	—"	Есть, специализированный	
Другие РП I типа*	—"	—"	Для многих РП I типа — выявлен	—"	То же	Нет
РП II типа (глипролины, энтеро-статины и др.)	Весь организм	Высокая, относительно высокая	Нет	Низкое	Есть, неспециализированный	То же
РП III типа (тканеспецифические)	Отдельные органы, ткани	Низкая	То же	То же	То же	—"
<b>Другие категории</b>						
Нейромедиаторы непептидные	Синапсы, ограниченные зоны в ЦНС	То же	—"	Высокое	Нет	—"
Нейротрофины	ЦНС	—"	Нет	То же	—"	—"
Простагландины, тромбоксаны, лейкотриены	Ткани, органы. Весь организм (?)	Низкая	То же	—"	Нет	—"
Цитокины	Весь организм, системы иммунитета	Высокая	—"	—"	То же	—"
Антитела (ауто)	То же	Очень высокая	—"	—"	—"	—"

\* В том числе синтезируемые в так называемых APUD-клетках; \*\* дифференциация олигопептидных гормонов и РП I типа крайне затруднительна, если вообще возможна (см. текст); \*\*\* гистогормоны, парагормоны и т.п.

секреции их защищают специализированные белки-носители. Классическим примером этого являются комплексы вазопрессина и окситоцина с нейрофизинами.

Следующим важным критерием, которым традиционно пользуются для определения гормонов, является синтез в специализированных органах — эндокринных железах. Если это имеет место, то в сочетании со способностью к дистантному действию отнесение синте-

зируемого соединения к гормонам не вызывает обычно возражений. Однако многие СМС и в том числе РП, обладающие дистантным действием, синтезируются в клетках, расположенных в органах, заведомо не относящихся к эндокринным [5]. Ярким примером служит натрий-уретический пептид (ANP), продуцируемый кардиомиоцитами. Однако синтез в клетках, расположенных вне эндокринных органов, еще не обозначает отсутствия определенной их специализа-



Распределение регуляторных факторов в зависимости от преобладающих показателей стабильности (времени полураспада  $\tau_{1/2}$ ) и их молекулярной массы ( $\lg \bar{M}$ ):

А — 30—200 Да — «классические» нейромедиаторы, простагландины, NO, CO и т.п.;

В — 100—7000 Да — пептидные модуляторы и нейромедиаторы;

С — 700— $3 \cdot 10^4$  Да — гипофизарные, хорионические и тому подобные белковые гормоны, нейротрофины, цитокины, стероидные гормоны, иодтиронины и т.п.;

D —  $1,6 \cdot 10^5$ — $10^6$  Да — аутоантитела

ции. Многие из таких клеток образуют либо один гормон, либо группу гормонов, связанных общностью системы синтеза. Классическими примерами служат образование адренокортикотропина, липотропина, меланоцитстимулирующих гормонов и бета-эндорфина из общего полипептида-предшественника в клетках промежуточной доли гипофиза, а также синтез фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в одних и тех же клетках передней доли гипофиза. Наконец, ряд биоаминов (гистамин, адреналин, серотонин и др.) синтезируется так называемыми APUD-клетками одновременно с синтезом в них ряда «классических» гормонов. Примером служат клетки поджелудочной железы и мозгового слоя надпочечника. Продуцируемые в этих клетках биоамины секретируются в кровоток, обладают дистантным действием и высоким уровнем сродства к рецепторам.

Затруднения исследователей в отношении использования места синтеза как критерия принадлежности к гормонам нашли в свое время отражение в представлении о паракринной системе, продуцирующей паракормоны (гистогормоны), эффективные преимущественно в ограниченной зоне органа или ткани. Если следовать критерию дистантности действия, то паракормоны и им подобные соединения должны учитываться в общей системе межклеточных сигнальных молекул, но не относиться к гормонам.

Из категории гормонов должны быть исключены нейромедиаторы непептидной природы, функционирующие *только в зонах синапсов или в ограниченных участках ЦНС*. Однако многие нейропептиды и некоторые другие СМС могут совмещать дистантное дей-

ствие и функции медиаторов, котрансмиттеров. Ярким примером служит вазопрессин.

Вопрос об отношении к гормонам регуляторных пептидов заслуживает дальнейшего детального рассмотрения. Число известных сейчас РП млекопитающих превысило полторы тысячи. Они объединяются в настоящее время в рамках 70—80 семейств. Вероятная причина особой многочисленности РП по сравнению с другими категориями СМС — сочетание эволюционной гибкости и чрезвычайно широких вариаций узнавания мишеней белковой и пептидной природы. Для многих из них характерна сравнительно низкая устойчивость в жидкостях и тканях организма. Группа олигопептидных гормонов и РП I (см. таблицу) включает такие пептиды, как вазопрессин, окситоцин, гонадолиберин, соматостатин, соматолиберин, часть опиоидных пептидов (эндорфины) и ряд других, отвечающих требованиям дистантности действия и высокого сродства к рецепторам. В настоящее время такие РП, как например тиролиберин и гонадолиберин, считавшиеся регуляторами, связанными лишь с системами щитовидной железы и гипофиза соответственно, оказались СМС, действующими дистантно на ряд других систем и органов [6, 7]. Их следует, таким образом, относить к группе РП I. К ней же следует отнести и ряд пептидов, синтезируемых в тканях и клетках неэндокринных органов, таких, например, как уже упоминавшийся натрий-уретический пептид (ANP) [5]. Все они могут быть квалифицированы и как гормоны, и как РП.

Группа РП II, действие которой распространяется на весь организм, отличается от РП I существенно большей устойчивостью пептидов, их относительно низким сродством к рецепторам и синтезом из неспециализированных белков-предшественников (например, коллагена, эластина) в различных клетках и тканях. Пептиды этой группы содержат обычно остатки пролина. Таковы глипролины (ProGlyPro, ProGly, ProGlyHyp, cycloProGly и др.), энтеростатины и др. [8—10]. Очевидно, они не могут быть квалифицированы как гормоны.

Наконец, группа РП III включает большое число пептидов локального действия (преимущественно ткань, орган, определенные зоны тканей). Они выделены В.Т. Ивановым и А.А. Карелиным [11] в особую категорию РП. Опять-таки нет оснований относить их к гормонам.

Таким образом, возвращаясь к трудности дифференциации гормонов и РП, следует подчеркнуть, что РП I по признакам дистантности действия, образования в специализированных эндокринных органах и очень высокому сродству к рецепторам образуют группу соединений, которые с равными основаниями могут именоваться и гормонами, и регуляторными пептидами с обязательной оговоркой, что это лишь одна из специализированных групп РП.

Для определенной квалификации в качестве гормонов другой, представленной в таблице группы СМС, — простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов, являющихся дериватами полиненасыщенных жирных кислот, — данных еще недостаточно. Они весьма лабильны и обычно квалифицируются как паракормоны (гистогормоны). Однако накоплены также данные об их дистантных эффектах [1] и, по-

видимому, к вопросу об их квалификации как гормонов придется возвращаться.

Не могут быть отнесены к гормонам и нейротрофины в силу локальности их действия — только в пределах ЦНС.

Наконец, что касается цитокинов (см. статью В. Х. Хавинсона и Т.В. Кветной в этом номере журнала) и аутоантител, то часть из них рассматривается сейчас не в связи с патологическими состояниями, а как нормальные регуляторы долгосрочного действия [12]. Известны, например, данные о функциях аутоантител по отношению к вазоактивному интестинальному пептиду, служащих как бы ограничителями некоего верхнего уровня этого РП в плазме крови [13, 14]. Однако очень высокие сроки полураспада антител (10–50 суток) и, следовательно, сравнительная негибкость этой системы регуляторов не позволяет квалифицировать их как гормоны. И вообще, относя к СМС некоторые аутоантитела и цитокины, трудно предположить дальнейшее сближение системы иммунитета и системы гормонов.

Суммируя все изложенное, можно определить гормоны как специализированные межклеточные, молекулярные переносчики информации, характеризующиеся: 1) дистантностью действия, 2) высоким уровнем сродства к рецепторам и 3) синтезом в клетках, специализированных на образовании отдельных гормонов или определенных групп гормонов. Часть регуляторных пептидов (РП I по предложенной выше классификации) соответствует этому определению. Другие группы РП — РП II и РП III, равно как и ряд других молекулярных сигнализаторов (нейротрофины, нейромедиаторы, цитокины, антитела и др.), не могут быть отнесены к гормонам.

Не вызывает сомнений перспектива открытия новых специализированных межклеточных сигнализаторов. В частности, методические трудности ограничивали раннее выявление и изучение липотропных СМС. Опыт открытия ряда регуляторов типа анандамида демонстрирует новое поле таких поисков. Возможно, это потребует дальнейшего совершенствования классификации СМС и уточнения места в ней гормонов.

## Словарь терминов

**Анандамид** — регулятор липидной природы, взаимодействующий с рецепторами каннабиноидов

**Атриопептиды** — регуляторные пептиды, особенностью которых является синтез в кардиомиоцитах

**Котрансмиттеры** — сигнальные молекулы, сопутствующие основному медиатору в нервном окончании

**Нейротрофины** — сигнальные белки, регулирующие трофику нервных клеток

**Нейрофины** — белки-носители и стабилизаторы вазопрессина и окситоцина

**APUD-клетки** — клетки, совмещающие поглощение и декарбоксилирование циклических аминокислот с продукцией некоторых пептидных и белковых гормонов

## ЛИТЕРАТУРА

1. Розен В.Б. Основы эндокринологии. Москва: «Высшая школа», 1994, 382 с.
2. Акмаев И.Г. Клиническая медицина, 1997, № 11, с. 8–13.
3. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Успехи совр. биол., 1983, т. 96, с. 339–352.
4. Ашмарин И.П., Каразеева Е.П. Успехи физиол. наук, 2003, т. 34, № 1, с. 14–19.
5. Sewald N., Jakubke H.D. Peptides: chemistry and biology. Weinheim: Wiley VCH, 2002, 562 p.
6. Ашмарин И.П. Вестн. РАМН, 1992, вып. 6, с. 40–44.
7. Бабичев В.Н. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы. Пушино: изд. РАН, 1995, 225 с.
8. Ашмарин И.П., Каразеева Е.П., Ляпина Л.А., Самонина Г.Е. Биохимия, 1998, т. 63, с. 5–11.
9. Ашмарин И.П., Каменский А.А., Ляпина Л.А. и др. Вopr. биол., мед., фармац. хим., 2002, № 1, с. 24–27.
10. Samonina G.E., Ashmarin I.P., Lyapina L.A. Pathophysiology, 2002, v. № 4, p. 229–234.
11. Иванов В.Т., Карелин А.А. Нейрохимия, 2002, т. 19, № 1, с. 61.
12. Ашмарин И.П., Фрейдлин И.С. Ж. эвол. биох. физиол., 1989, т. 25, № 2, с. 31–36.
13. Paul S., Said S.I. Life Sci., 1988, v. 43, p. 1079–1084.
14. Tyutyulkova S., Gao Q.S., Thompson A. e. a. Bioch. Biophys. Acta, 1996, v. 1316, № 3, p. 217–224.