



Общая эндокринология - 2

Лектор
д.м.н., проф. Грицук А. И.



Взаимодействие гидрофобных гормонов с рецептором (R)

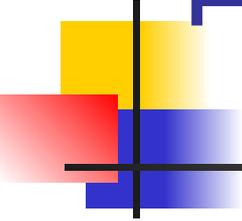
- Связывание гормона с R влечет за собой:
 - диссоциацию с освобождением от белков-ингибиторов, в частности от белка теплового шока БТШ 90 (hsp90),
 - образование димеров, обладающих повышенным сродством к ДНК

Гормон-респонсивные элементы



- Ключевой стадией гормональной регуляции является *связывание димеров гормон-рецепторного комплекса* с двунитевой ДНК.
- Комплекс связывается с регуляторными участками генов, которые носят название *гормон-респонсивные элементы [ГРЭ (HRE)]*.
- Это короткие симметричные фрагменты ДНК (палиндромы), (*дом-мод*) выполняющие функции усилителей (*энхансеров*, англ. enhancer) транскрипции.

Десенситизация рецепторов

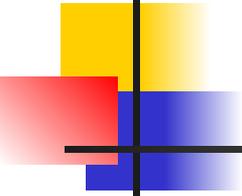


Снижение чувствительности **R** к действию гормона - способ защиты клетки от избыточного сигнала и истощения

Причины :

- *изменение ФЛ микроокружения*
- *химическая модификация **R***
- *погружение **R** в толщу мембраны*
- *интернализация **R***
- *др. причины*

Межгормональные взаимодействия



- **Пермиссивный** (разрешающий) эффект
- **Сенсибилизирующий** эффект – один гормон повышает чувствительность рецепторов другого к действию «своего» гормона
- **Антагонистический** эффект инсулин-контринсулярные гормоны

*Оба эффекта проявляются при **стрессе** таких процессах как **ГНГ** (контринсулярные гормоны) **лактация** и др.*

Са организма

В организме *hs* ~ 1 кг Са, из них:

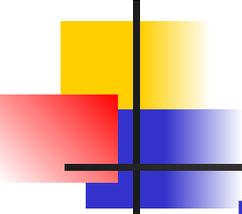
- 99% находится в костях (гидроксиапатит)
- ~ 1% $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (обменный Са костей)
- ~ 1% Са плазмы крови **2.1-2.6** мМ/л, **9-11** мг% :
 - ~ **45%** связан с белками (альбумин)
 - ~ **5%** недиссоциирующие комплексы (цитрата, сульфата, карбоната и др.)
 - ~ **50%** ионизированный-биол. активный (1.1- 1.3 мМ/л)

Регуляция Ca^{2+} гомеостаза

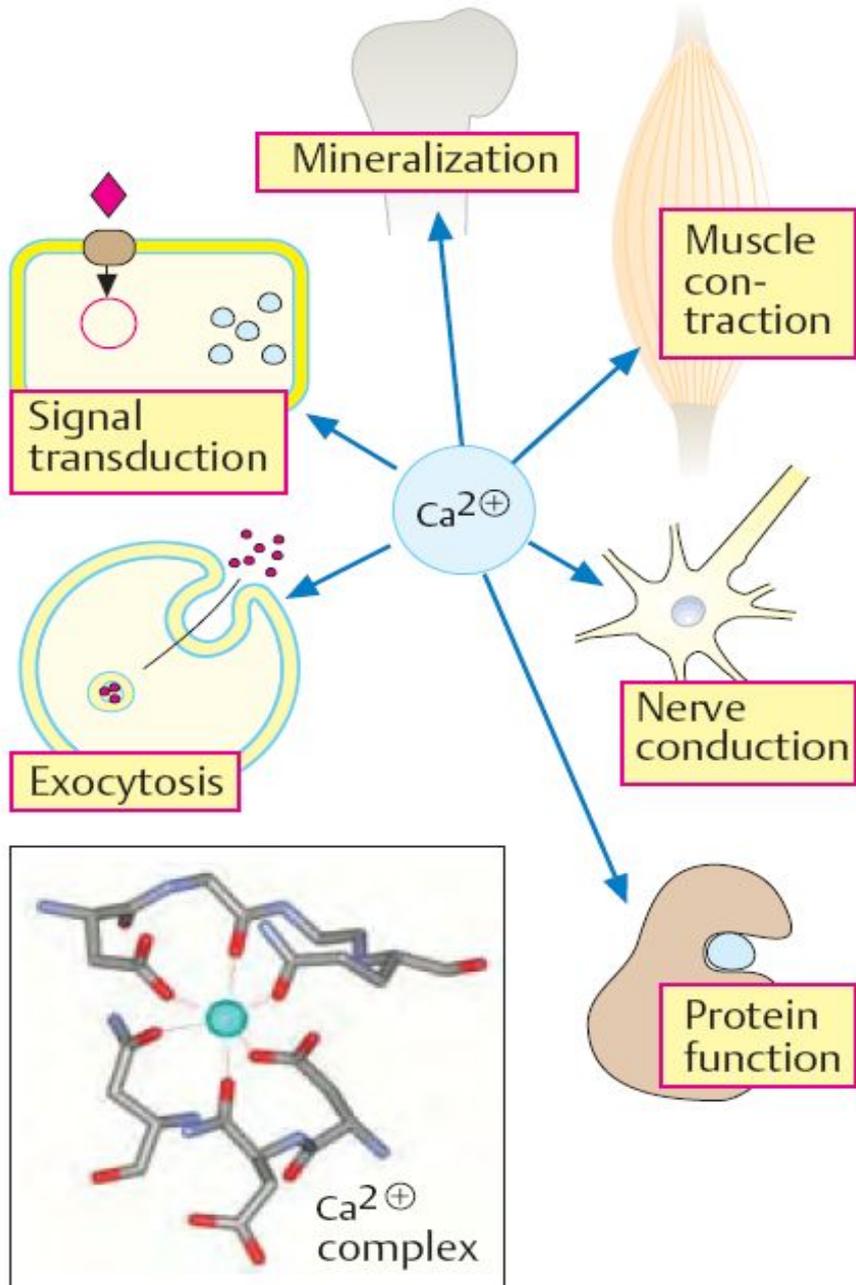
Уровень Ca^{2+} в крови **прецизионный параметр** – сдвиг его на **1%** запускает механизм Ca^{2+} гомеостаза, который регулируется тремя основными гормонами:

- ПТГ - Паратгормон
- $1.25 (\text{OH})_3 \text{D}_3$ - витамин D_5
- кальцитонин

Роль Ca^{2+}

- 
- **Структурная** – образование скелета
 - **Межклеточные контакты** – десмосомы
 - **Регуляция физиол. процессов** – гемостаз
 - **Роль внутриклеточного регулятора** (вторичного мессенджера):
 - активности многих ферментов
 - фактора ЭМС и электро-секреторного сопряжения
 - клеточного цикла и дифференцировки тканей
 - синхронизация многих клеточных функций
 - электрической активности тканей
 - ионного баланса клетки

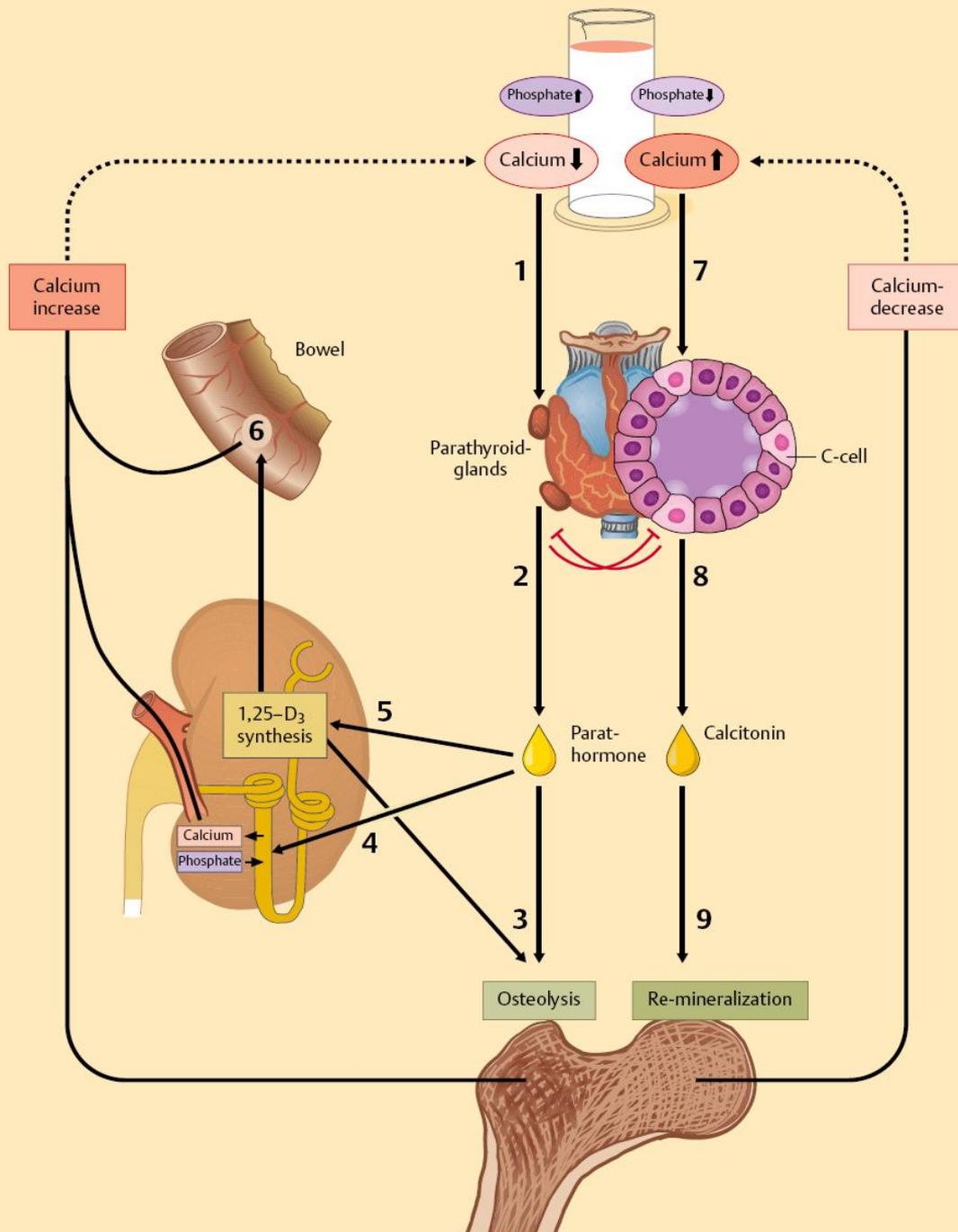
A. Functions of calcium



Роль Ca^{2+}

- Минерализация
- Мышечное сокращение
- Нервная передача
- Структура и функции белков (*гемостаз*)
- Эндо- и экзоцитоз
- Сигнальная трансдукция

Регуляция гомеостаза Ca^{2+}



Осуществляется:

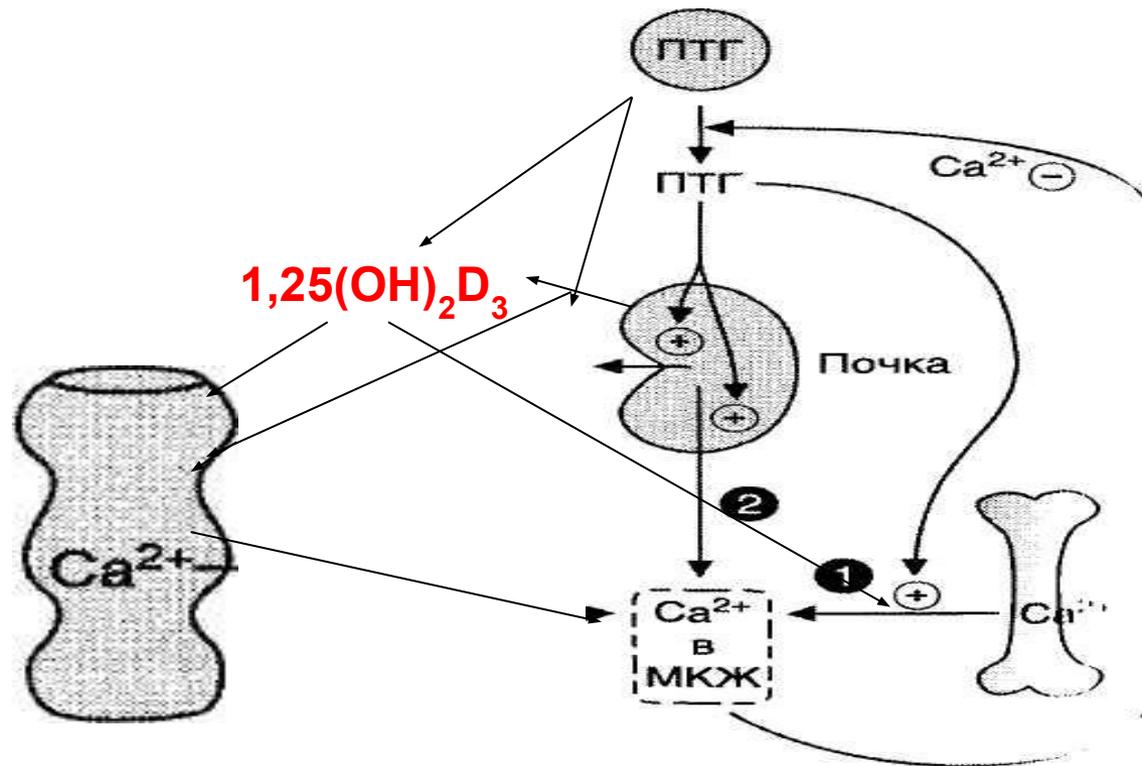
Тремя гормонами :

- Вит **Д** (кальцитриол)
5
- Паратгормон
- Кальцитонин

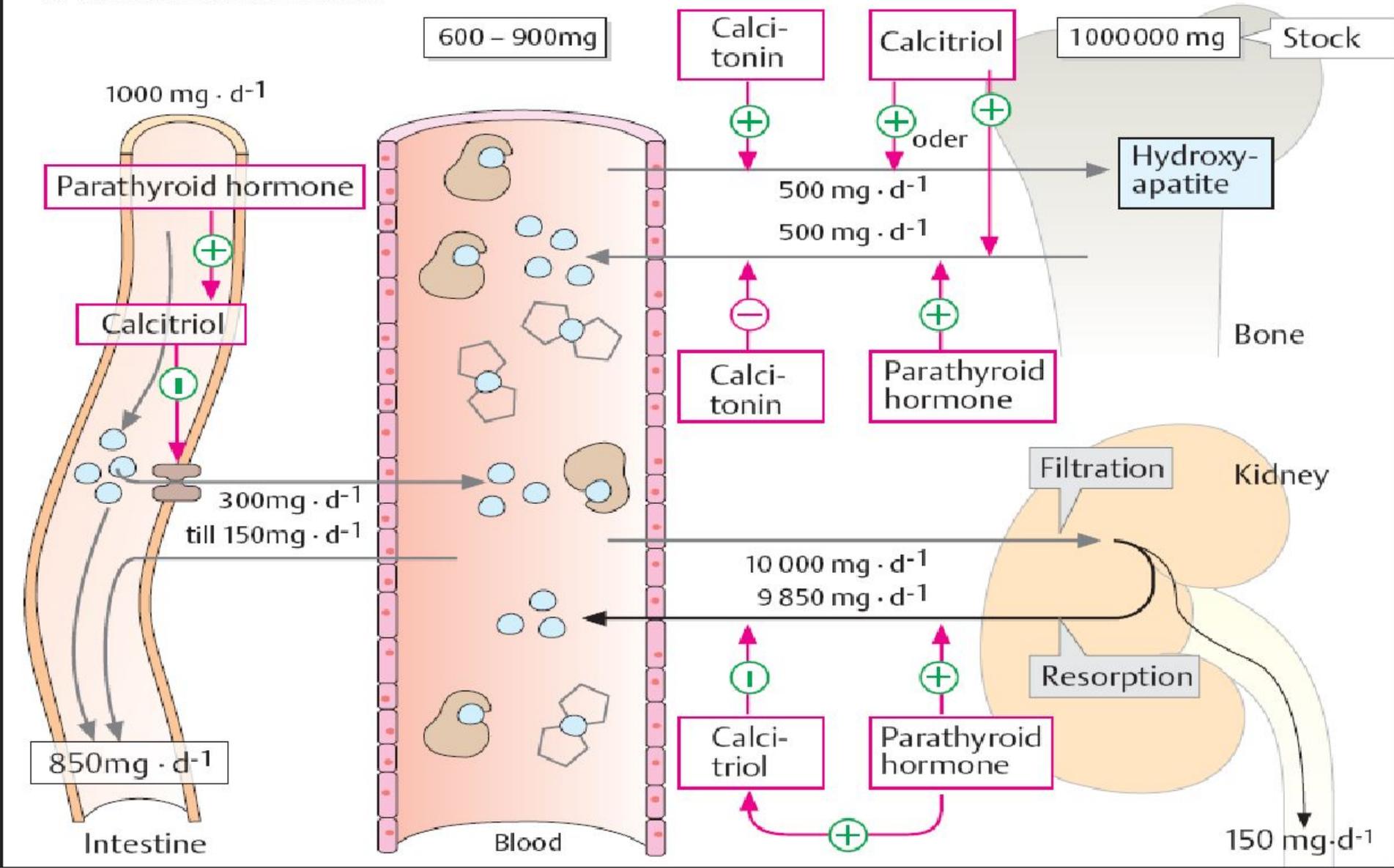
В пределах 3-х органов:

- ЖКТ (вход)

Регуляция Ca^{2+} гомеостаза



C. Calcium homeostasis



Регуляция Ca^{2+} гомеостаза

Паратгормон повышает $[Ca^{2+}]$ в крови

стимулирует:

- реабсорбцию Ca^{2+} в дист. канальцах почек
- Остеокласты и мобилизацию Ca^{2+} из кости
- образование $1,25(OH)_3$ в почках
- всасывание Ca^{2+} в кишечнике

ТОРМОЗИТ

- Реабсорбцию **фосфата** в прокс. канальцах почек
- Собственную секрецию

Синтез вит D₅

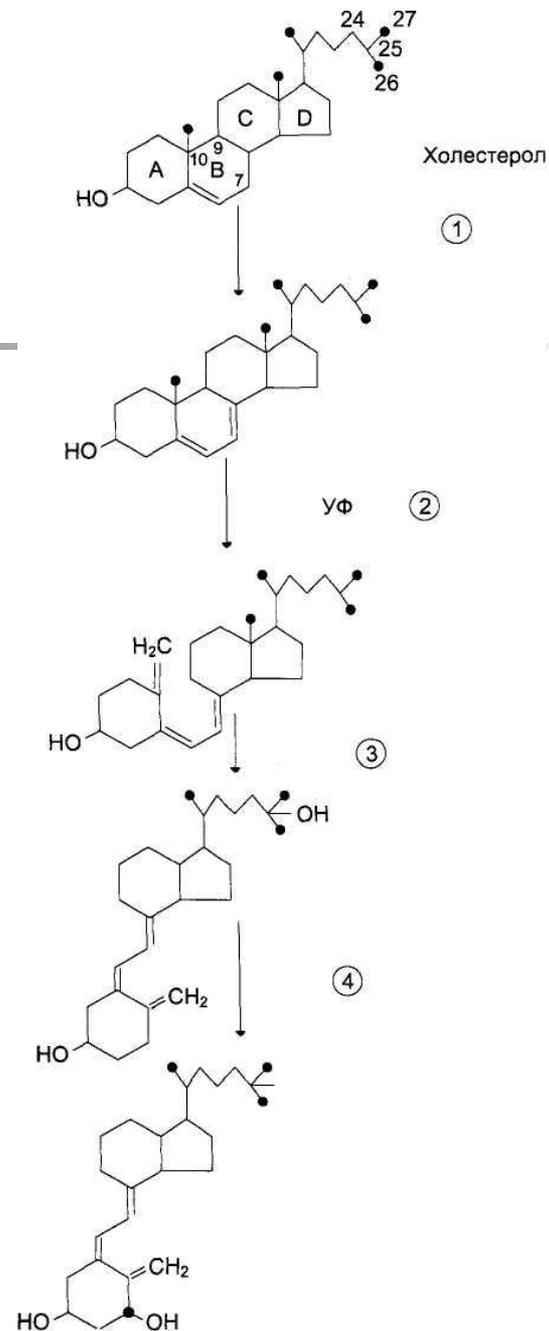
(предшественник холестерол)

1-2 *в коже (УФЛ)*
7- дегидрохолестерол → **D₃**

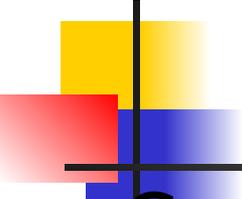
неферментативно

3 *в печени*
D₃ → **D₄** (25-OH D₃)
25-гидроксилаза

4 *в почках*
D₄ → **D₅** (1,25 OH D₃)
1α-гидроксилаза

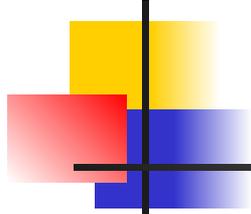


Витамин D₅ – экзогенный гормон



- Стероидная природа
- Сходный со стероидными гормонами б/с (реакции гидроксирования)
- Наличие транспортного белка в крови
- Наличие рецепторов в геноме
- Механизм действия ч/з экспрессию Ca²⁺ связывающего белка (костная ткань, ЖКТ, почки)

Ca²⁺ -зависимые белки

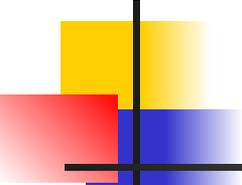


- **Кальмодулин** – активатор АЦ, ФДЭ циклических нуклеотидов, киназы лёгких цепей миозина и др.
- **Тропонин С** – регулятор сокращения скелетных и сердечной мышц
- **Фосфолипаза С** – специфична для фосфоинозитидов образует ИТФ и ДАГ
- **Кальцинейрин В** – фосфатаза фосфорилированных белков

- **Кальпаин** – протеаза

- **Актинин** – актин-связывающий белок
- **Парвальбумин** и **Кальсеквестрин** – буфер Ca²⁺
- **Фосфолипаза A₂** – образует арахидоновую кислоту
- **Киназа С** – сериновая и треониновая протеинкиназа

Ca²⁺ - зависимые белки (прод.)

- 
- Ca²⁺-активируемый K канал – гиперполяризация мембран
 - Рецептор ИТФ – выход Ca²⁺ из СР
 - Рецептор рианодина – выход Ca²⁺ из СР
 - Na⁺/Ca²⁺-обменник – выход Ca²⁺ из клетки в обмен на Na⁺
 - Ca²⁺-АТФаза – активный транспорт Ca²⁺ из клетки или цистерн СР
 - Гельзолин – изменяет структуру актина
 - Виллин – структурирует актиновые филаменты
 - Кальретикулин – регулятор глюкокортикоидных рецепторов
 - Аннексии – регулятор экзо- и эндоцитоза, ингибитор фосфолипазы A₂

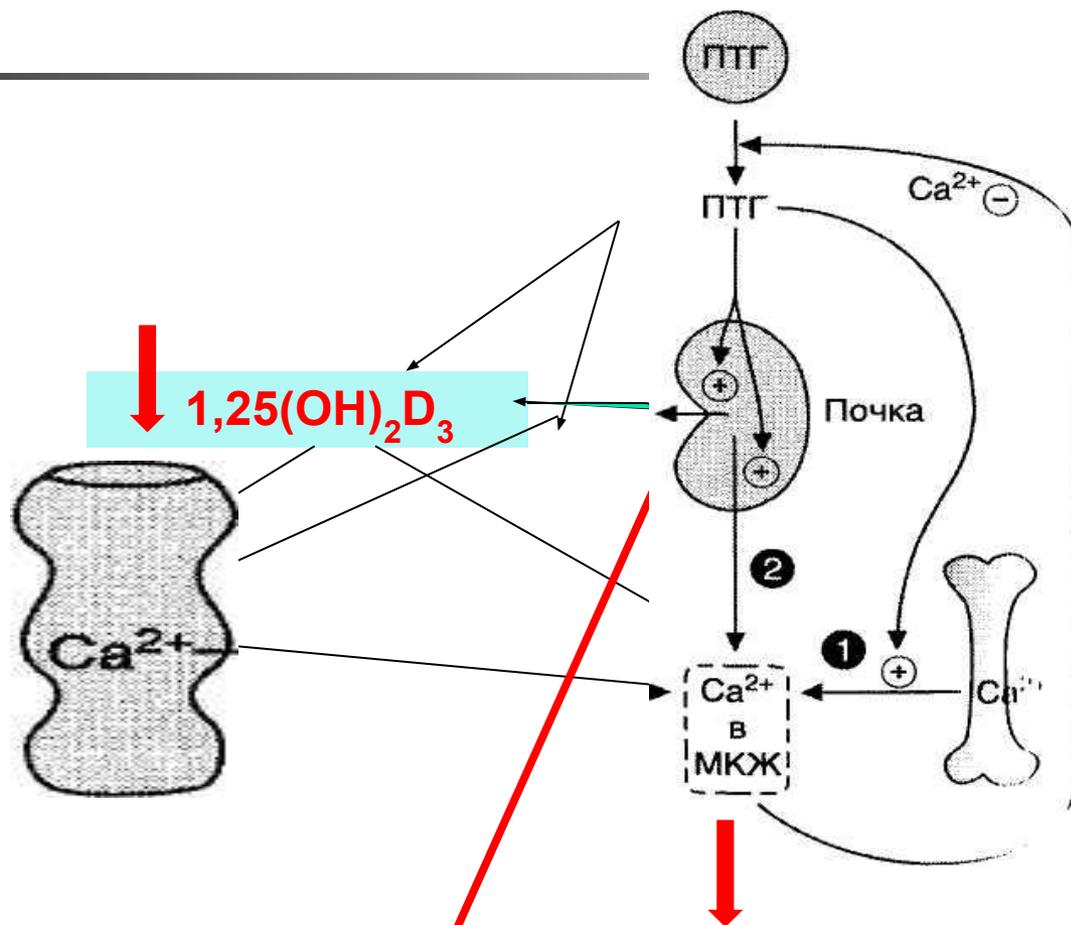


Рахит

Основная причина: дефицит эффектов витамина D_5

- Дефицит витамина D_3 в питании
- Дефицит УФЛ
- Гиповитаминоз С
- Дефицит нутриентов (белок, фосфат, микроэлементы)
- Гипоксия
- Врожденная недостаточность гидроксилаз витамина $D_{3,4}$
- Органические поражения печени и почек

Гомеостаз Ca^{2+} при рахите



Потеря Са с мочой

Стресс

(общий адаптационный синдром)

- Стрессом называется неспецифическая реакция организма на любые предъявляемые к нему требования

Ганс Селье 1977