


Биохимия гормонов. Общая эндокринология

Лектор
д.м.н., проф. Грицук А. И.

Предпосылки проблемы регуляции в организме

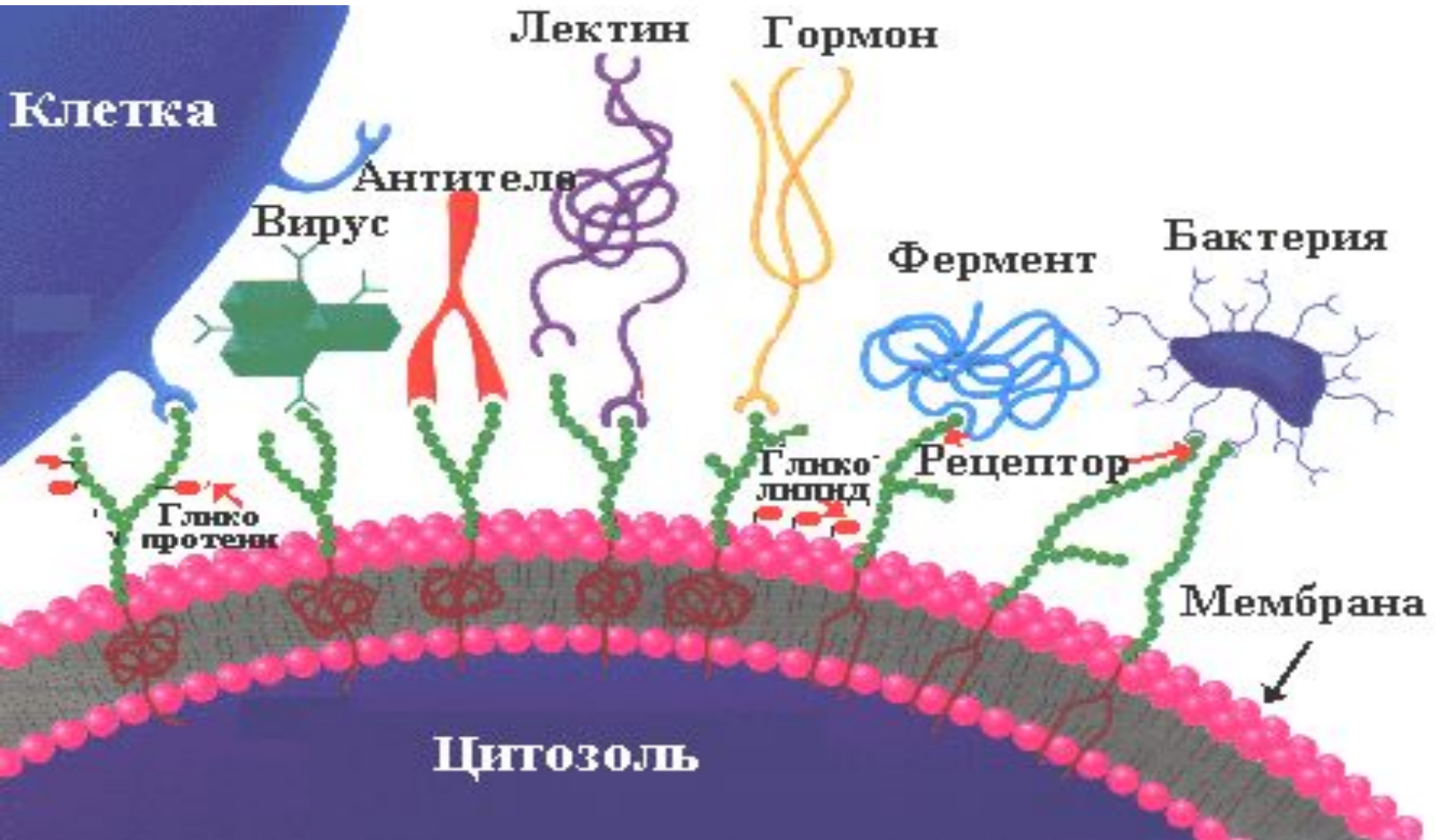
- В нашем организме $\sim 10^{14}$ клеток, каждая клетка содержит $\sim 3 \times 10^9$ молекул.



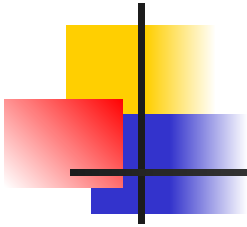
Совокупность этих молекул, клеток в соответствии с иерархией образуют, в конечном итоге, организм, который должен адекватно реагировать на внешние и внутренние сигналы

- Реакция организма на эти сигналы должна быть многоуровневой (от молекул до целого организма), адекватной, целесообразной, управляемой

Схема взаимодействия сигналов с плазматической мембраной клетки



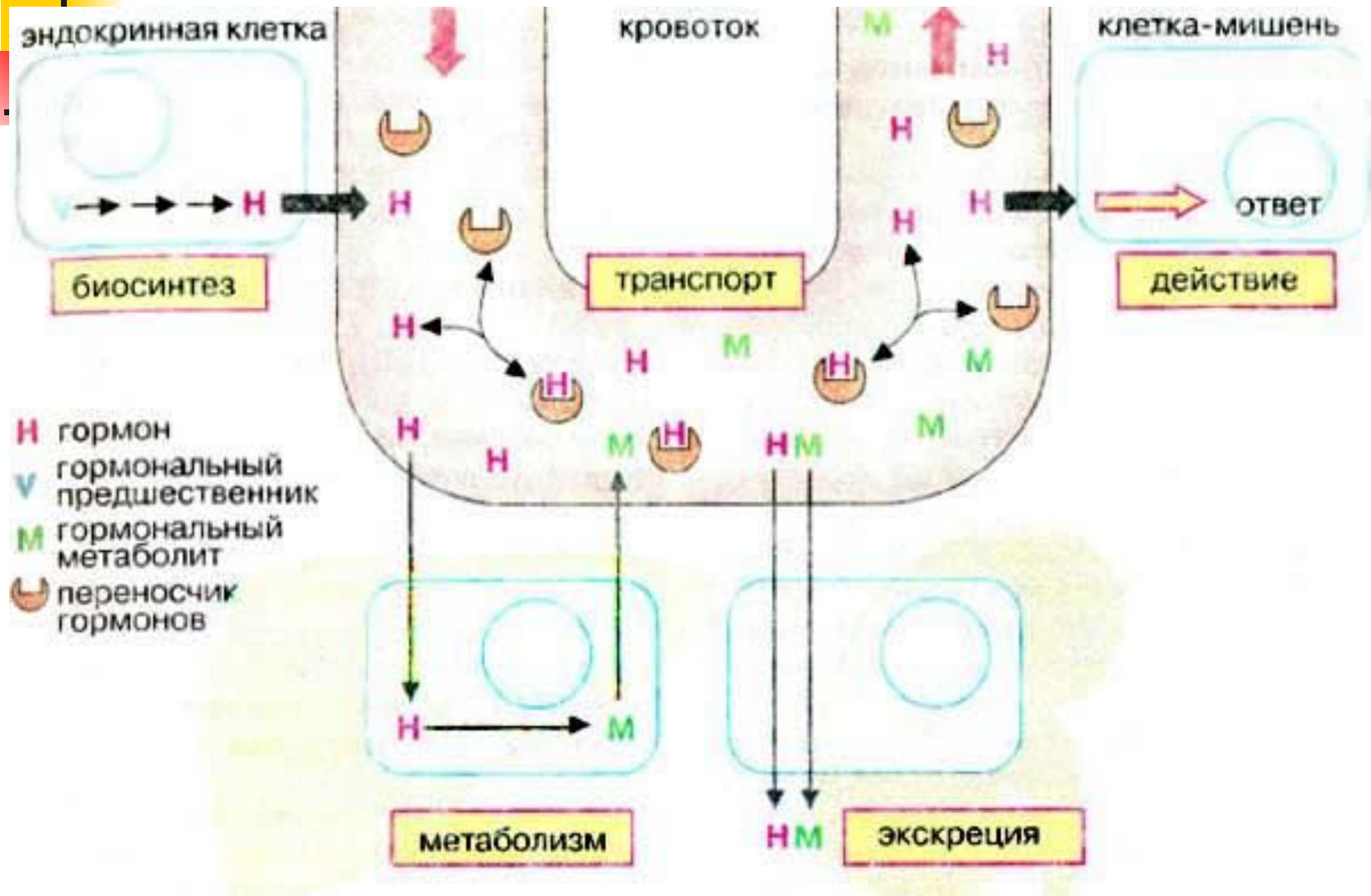
Гормоны



■ Гормоны — *сигнальные БАВ*, которые образуются в клетках *эндокринных желез* (термин предложен Старлингом и Бейлисом в 1902 г после открытия ими *секретина*).

После синтеза в железе гормоны поступают в *кровь* и переносятся к *органам-мишеням*, где выполняют определенные биохимические, физиологические, регуляторные и др. функции.

Система гормональной регуляции



Классификация гормонов

- По химической структуре:

1. АК и их производные

- производные отдельных АК (катехоламины, ТЗ, Т4,)
- олигопептиды (либерины, статины, горм задней доли гипофиза и др.)
- пептиды (инсулин, глюкагон, СТГ, АКТГ)
- сложные белки *гликопротеиды* (ТТГ, ЛГ, ФСГ)

2. Производные холестерина (половые, кортикостероиды, вит Д5)

3. Производные:

- *ЖК (C_{20:4}) PG, TXA, LT,*
- *Цикл нуклеотиды (ц-АМФ, ц-ГМФ)*
- *Ионы Са*

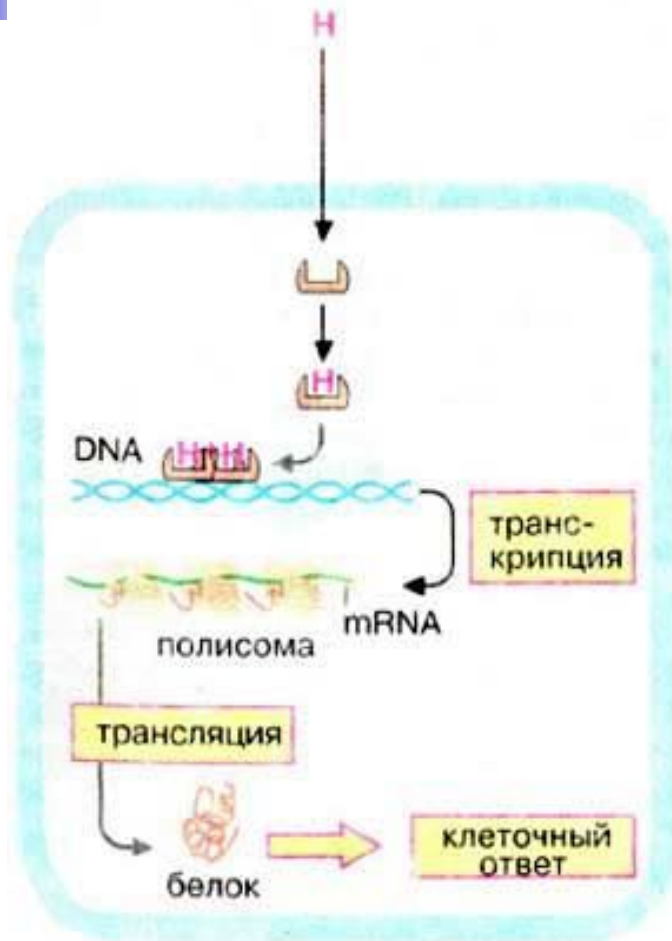
Классификация гормонов (прод.)

По растворимости в воде (кровь и др. биол жидкости – водная фаза)

1. Гидрофильные - катехоламины, пептиды и белки –
 - *в крови обычно в свободной форме*
 - *механизм действия опосредован ч/з плазматические мембраны*
 2. Липофильные (гидрофобные) – стероидные, Т3 и Т4; их особенности :
 - *транспортируются в крови специфическими белками,*
 - *механизм действия опосредован ч/з геном*
- По продолжительности жизни: *короткоживущие* (катехоламины, пептиды), *долгоживущие* (стероиды, Т3 и Т4)
 - Анатомическая

Механизм действия гормонов (общая схема)

липофильные гормоны

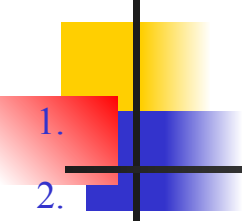


гидрофильные гормоны



*

Общие свойства гормонов

- 
1. Все гормоны инкреты
 2. Дистантность действия
 3. Высокая биологическая активность
 4. Строгая специфичность (тропность физиол. действия)
 5. Отсутствие видовой специфичности для некоторых гормонов (катехоламины, стероиды)
 6. Способность генерировать и усиливать первичный сигнал (*амплификация*)
 7. Генерализованность, интегративность и пролонгированность действия
 8. Обратимость действия (*ВКЛ-ВЫКЛ*)

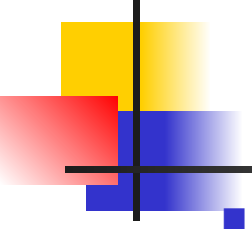


Конечные эффекты гормонов

В основе действия любого гормона лежит изменение метаболизма

- **Метаболический** - изменение обмена веществ
- **Кинетический (пусковой)** - изменение деятельности органов (адреналин учащение ЧСС)
- **Корректирующий (адаптирующий)** – изменение интенсивности функций органов и тканей
- **Морфогенетический** (дифференцировка органов и тканей, ростовые эффекты, стимуляция формообразования)

Гормоны и др. сигнальные вещества



■ Границы между гормонами и другими сигнальными веществами, такими, как *тканевые гормоны, медиаторы, нейромедиаторы и ростовые факторы* условные, т.к. они имеют общие закономерности :

- биосинтеза,
- метаболизма и
- механизма действия.



Тканевые гормоны

- В отличие от «классических» гормонов у них отсутствует дистантное действие
 - *действуют только на ткани, находящиеся в тесном контакте с секреторными клетками.*
 - *достигают клеток-мишеней путем простой диффузии в межклеточном матриксе, а не за счет кровотока.*
- Наиболее известны тканевые гормоны ЖКТ, регулирующие процессы пищеварения.

Медиаторы

■ **Медиаторы** - сигнальные вещества:

- синтезируются различными типами клеток, а не специализированными клетками желез внутренней секреции.

- после секреции оказывают на окружающие ткани действие подобное гормонам. К ним относятся биогенные амины (*гистамин*), *PG*, *XA*, *LT* и др.

■ **Нейрогормоны и нейромедиаторы** - сигнальные вещества, продуцируемые и секретлируемые клетками ЦНС.

Способы взаимодействия гормонов с клетками-мишенями

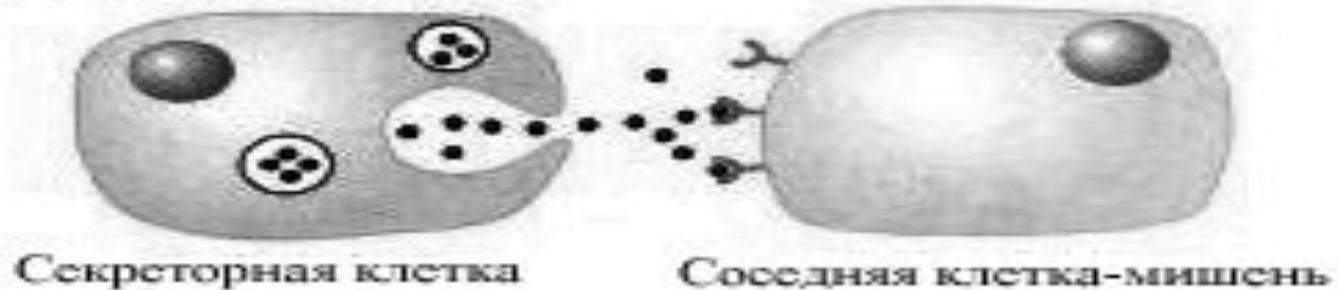
- Эндокринное (дистантное)– действие на периферии от продуцирующей железы
- Паракринное – действие на рядом расположенные клетки
- Аутокринное – действие на собственные клетки-продуценты

Типы эндогенных сигналов

Эндокринный



Паракринный



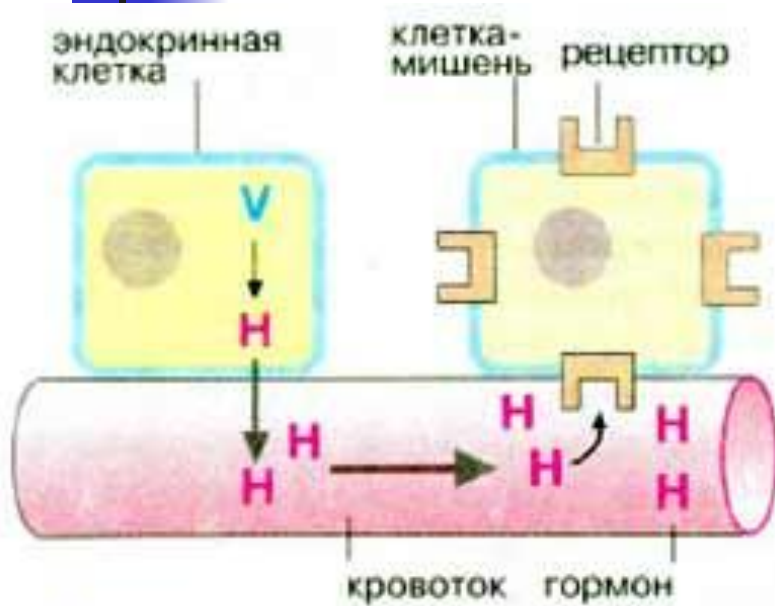
Аутокринный



Усл. обозначения

●	Сигнальная молекула
Y	Рецептор
↓	Комплекс сигнал-рецептор

Эндокринное, паракринное и аутокринное действие гормонов



1. Эндокринное действие

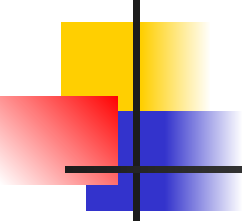


2. Паракринное действие

3. Аутокринное действие

А. Эндокринное, паракринное и аутокринное действие гормонов

Принципы организации НЭС (проф. В.М. Дильман)

- 
- **Иерархический** – наличие 4 уровней
 - 2. Внутриклеточные гормоны (цАМФ, РG, ТХА, LT, Ca^{2+} и др.)
 - 3. Тканевые гормоны (гормоны периферических желез)
 - 4. Тропные гормоны
 - 5. Гипоталамические гормоны (либерины и статины)
 - 6. Иногда выделяют 5 уровень - высшие структуры, регулирующие функции гипоталамуса

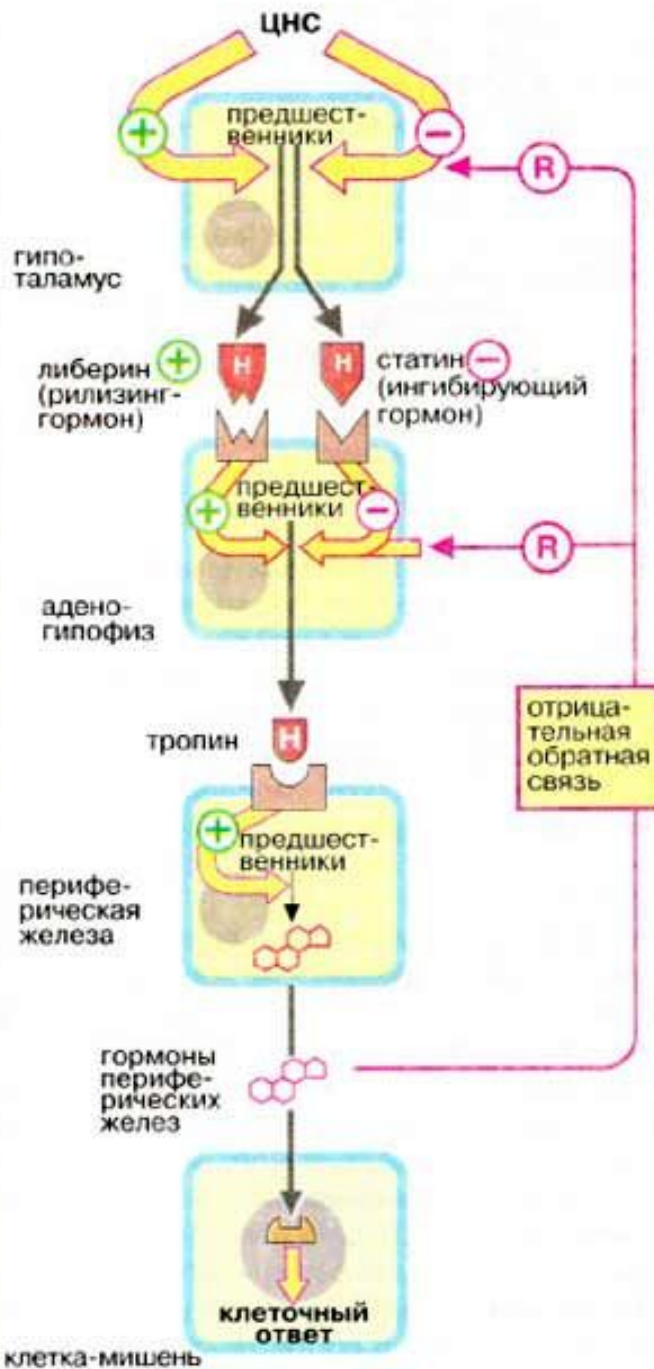
*

Принципы организации НЭС (прод.)



2. Наличие прямой и обратной + и – связи **+**, **-**
взаимодействие (впервые выделено проф. М.М. Завадовским МГУ)
3. Наличие центрального и периферического эффекта гормонов
4. Наличие порога чувствительности гипоталамуса к регуляторному действию гормонов

Иерархическая система гормональной регуляции (эффе́ктор-гормон)

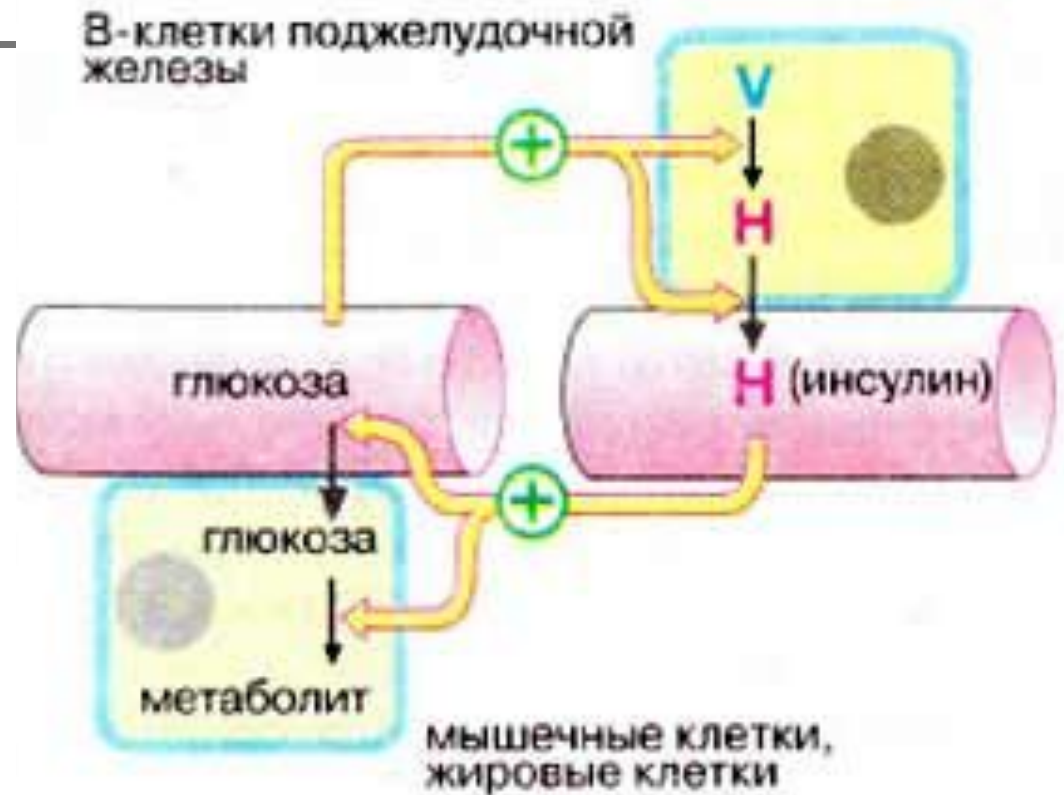


■ гипофиз и гипоталамус, контролируемые ЦНС.

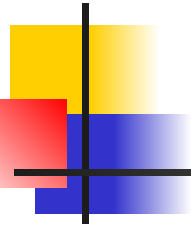
- На стимулирующее или тормозящее воздействие нейроны гипоталамуса отвечают выбросом либеринов или статинов
- Эти нейрогормоны достигают аденогипофиза, где стимулируют (либерины) или ингибируют (статины) биосинтез и секрецию тропинов.
- Гонадотропины, например, стимулируют биосинтез стероидных гормонов в половых железах.
- Стероидные гормоны действуют только на клетки-мишени, а по механизму обратной связи, подавляют синтез или секрецию других гормонов регуляторного каскада.

Механизм обратной связи (эффектор – метаболит)

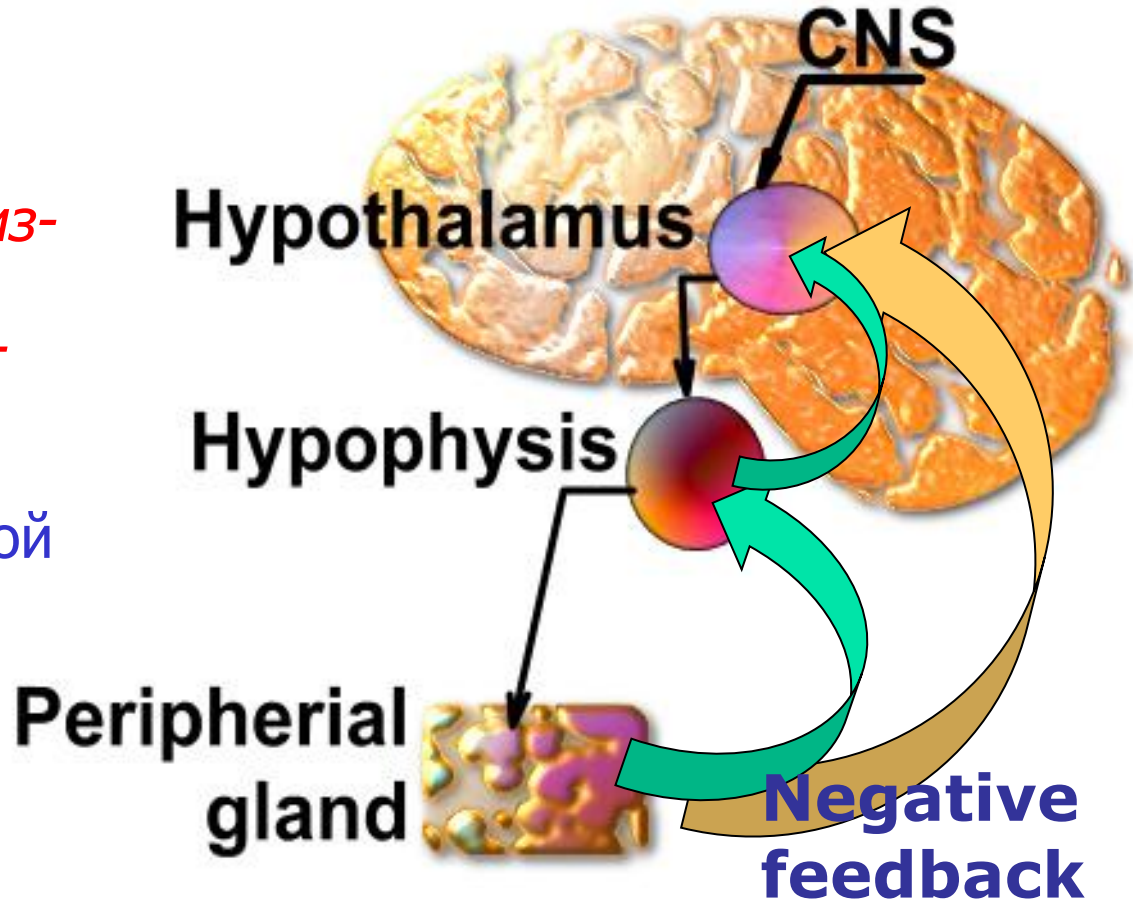
- Гипергликемия (>5 мМ) стимулирует биосинтез и выброс инсулина β -клетками подж. железы.
- Инсулин индуцирует потребление глюкозы мышечной и жировой тканями.
- В результате уровень глюкозы снижается до нормы (~ 5 мМ) и выброс инсулина прекращается.



Прямая и обратная связи

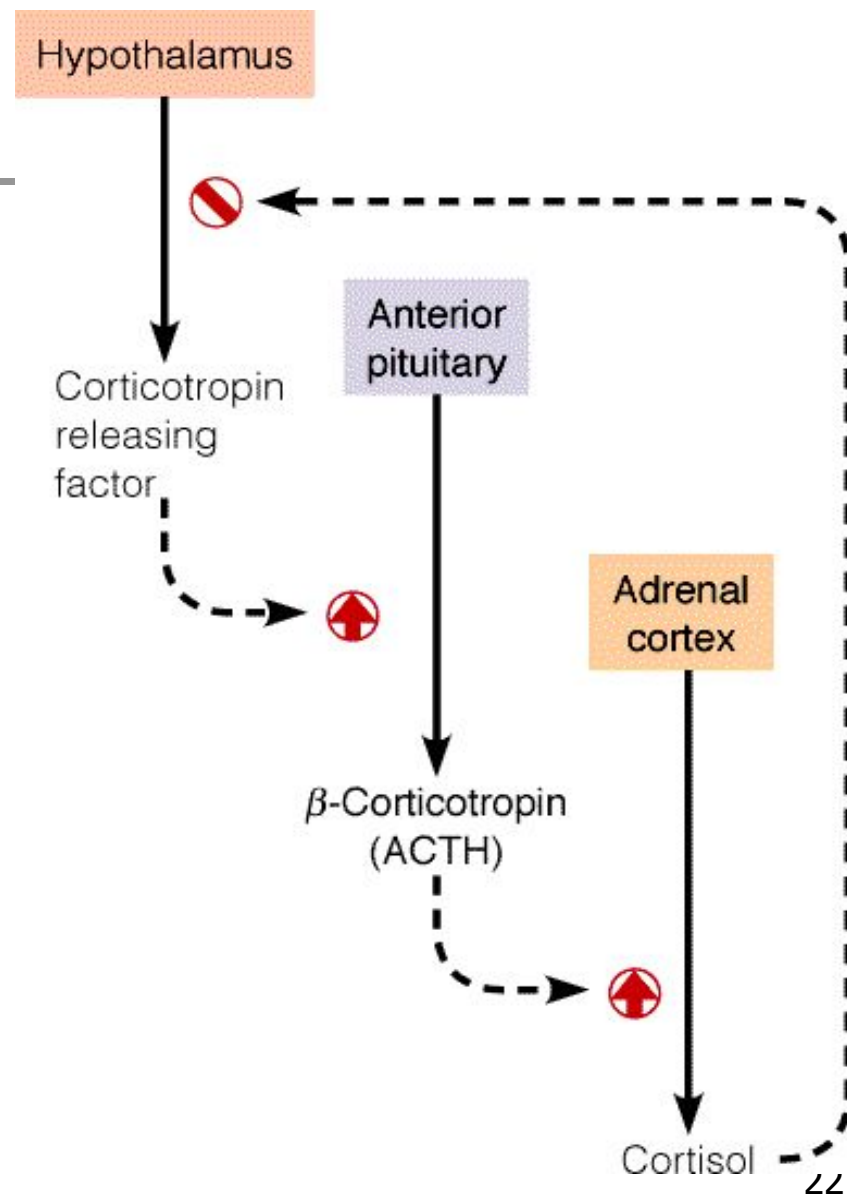


- Обратная связь мб по типу короткой петли: *железа-гипофиз, гипофиз-гипоталамус* или длинной петли: *железа-гипоталамус* напрямую изменяя концентрацию гормонов периферической железы.
- Нарушение обратных связей в НЭС имеет большое клиническое значение.



Контроль отрицательной обратной СВЯЗЬЮ

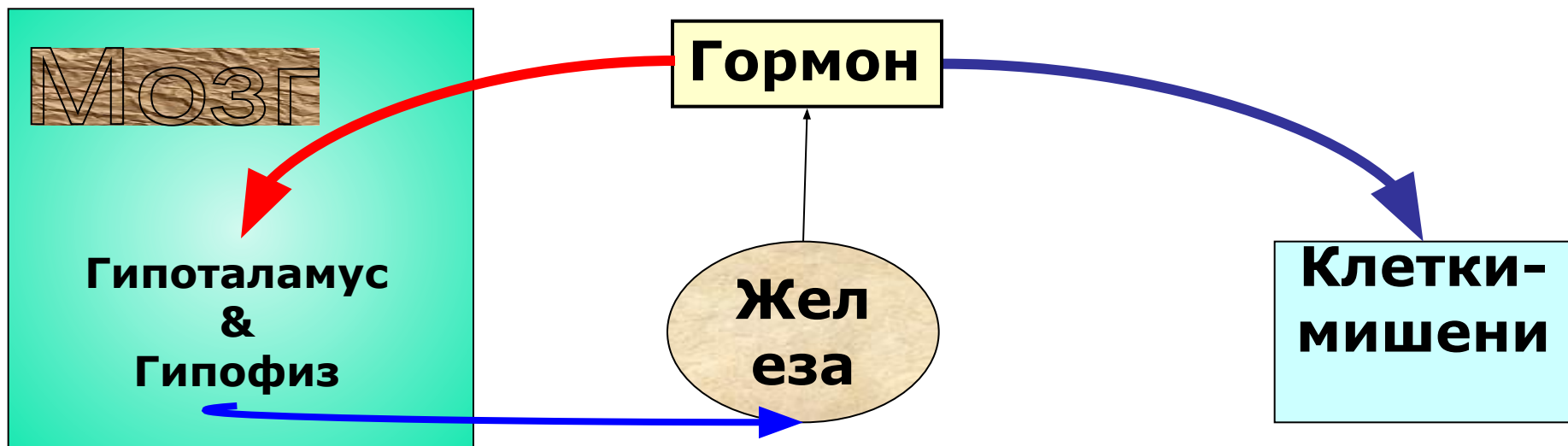
- Секреция гормонов контролируется по механизму отрицательной обратной связи.



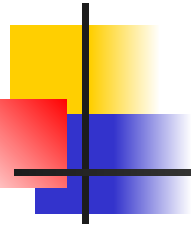
Центральный и периферический эффекты гормонов

Центральный эффект

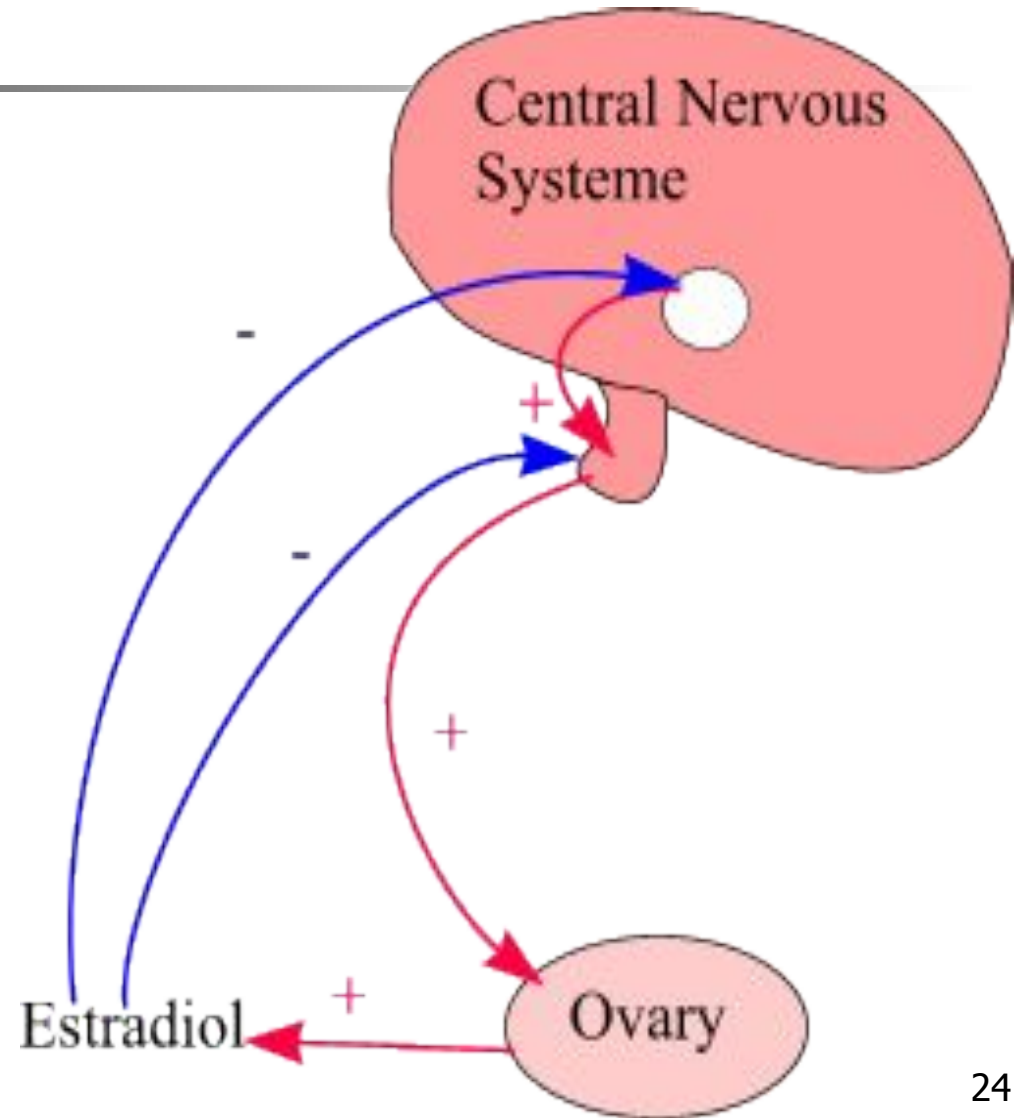
Периферический эффект



Пороги чувствительности гипоталамуса



- Порог чувствительности гипоталамуса – *min* **концентрация гормона**, которая блокирует продукцию соответствующего релизинг-фактора.



Онтогенетический (Элевационный) механизм развития

У новорожденных девочек порог чувствительности гипоталамуса к эстрогенам низок – поэтому по принципу обратной (-) связи эффективно ингибируется его гонадотропная функция

- Min (критический) вес организма для репродуктивной деятельности **48-50 кг**. Под действием СТГ, инсулина и др. анаболических гормонов масса тела растет. Порог гипоталамуса также возрастает.

- Гипоталамус продуцирует большее количество *либеринов* → ФСГ → *эстрогенов*

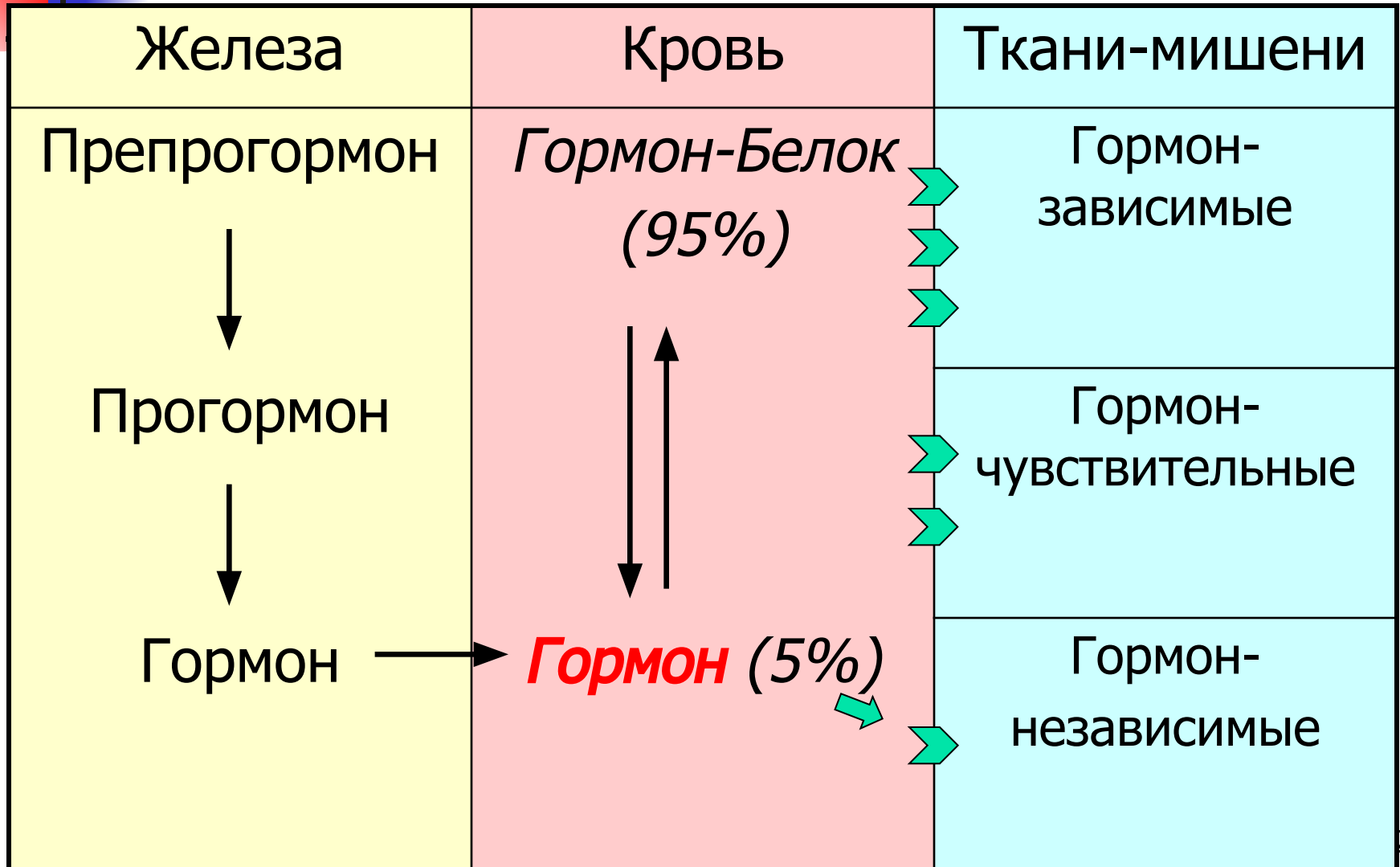
- 12-14 лет – вторичное половое созревание (пубертатный возраст).

- 18-25-40 лет – детородный возраст. Гормональный статус стабилизируется. Порог гипоталамуса к эстрогенам постепенно возрастает. Увеличивается также и масса тела

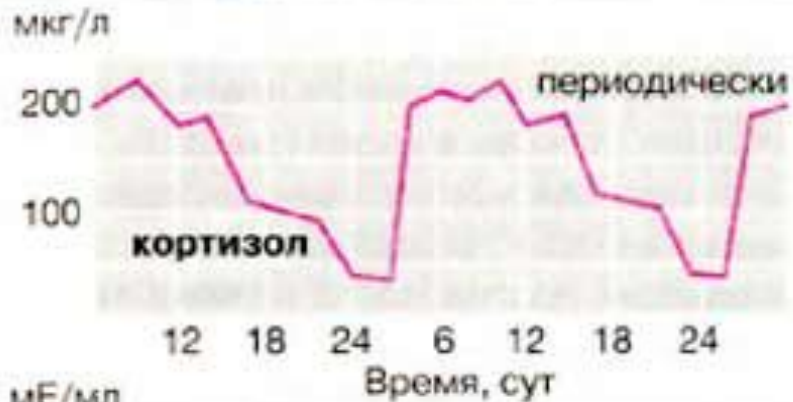
- После 45-50 лет : возрастает продукция эстрогенов – дефектных гормонов – периферический эффект возрастает, но центральный - снижается.

- Возрастает риск опухолевого роста в тканях-мишенях.

Интенсивность гормонального эффекта зависит



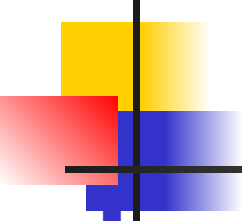
Динамика секреции гормонов



*

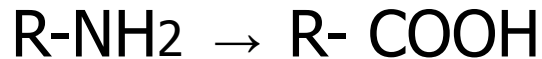
- Концентрация гормонов в крови - очень низка (10^{-7} - 10^{-12} М) и сильно варьируют.
- периодические колебания, зависит от времени дня, месяца, времени года и состояния организма.
 - Пример: околосуточный (циркадианный) ритм кортизола.
 - Многие гормоны поступают в кровь импульсами и «нерегулярно». концентрация их меняется эпизодически, т. е. пульсирует.
 - Концентрация другой группы гормонов изменяется в зависимости от внешних факторов.

Контроль концентрации гормонов

- 
- Выброс гормонов является ответом организма на внешнее воздействие или на изменение внутреннего состояния.
 - Концентрация гормонов в крови находится под строгим контролем, причем контроль осуществляется как на стадии синтеза, так и на стадии выброса.
 - Скорость этих процессов регулируется по механизму **обратной связи** в соответствии с иерархическим принципом.
 - Хр. стресс вызывает увеличение концентрации гормона в крови и порога чувствительности гипоталамуса к регуляторному действию гормонов

Метаболизм гормонов в периферических тканях

- **Пептидные гормоны** деградируют в тканях путем протеолиза, для отдельных гормонов есть свои протеаза (*инсулиназа*)
- **Катехоламины** деградируют при участии ферментов
 - ◆ *MAO (моноаминооксидаза)*



- ◆ *КОМТ (катехоламин O-метилтрансфераза)*



В результате конечными продуктами их катаболизма являются :

3-метокси-4-гидроксифенилацетат и

3-метокси-4-гидроксифенилгликоль

Метаболизм гормонов в периферических тканях (прод.)

- T_4 , T_3 деградируют при участии деиодиназ ($T_4 \rightarrow T_3 \rightarrow T_2 \rightarrow T_1 \rightarrow T_0$)
- Стероидные гормоны:
 - **Кортикостероиды и андрогены** NADPH зависимое микросомальное восстановление в печени, образование 17 КС и экскреция в виде глюкуронидов
 - **Эстрогены** экскретируются в виде глюкуронидов



Липофильные гормоны

- В организме человека найдено более 100 гормонов и гормоноподобных веществ.
- Подразделение гормонов на липофильные и гидрофильные имеет биохимический смысл, поскольку оно отражает различные принципы их действия.

Липофильные гормоны (прод.)

Липофильные гормоны (*стероидные гормоны, Т3 и Т4*, а также *ретиноевая кислота*):

- относительно низкомолекулярные вещества (300-800 Да),
- секретируются в кровь сразу после завершения биосинтеза (за исключением *Т4*)
- в крови транспортируются связываясь со специфическими **белками-переносчиками** плазмы крови *(ТСГ, РСГ).
- Все липофильные гормоны действуют по общему механизму, т. е. связываются с внутриклеточным рецептором и регулируют экспрессию определенных генов

Липофильные гормоны (прод.)

Гормон

Место синтеза

Место и характер действия

Физиологический эффект



подготавливает матку к беременности

облегчает имплантацию оплодотворенной яйцеклетки

Нормальное течение беременности ↑

Развитие молочных желез ↑



стимулирует пролиферацию клеток слизистой матки

Менструальный цикл

Рост костной ткани ↑

Развитие вторичных женских половых признаков (характер жировых отложений, молочные железы, волосяной покров) ↑



вызывает дифференцировку по мужскому фенотипу


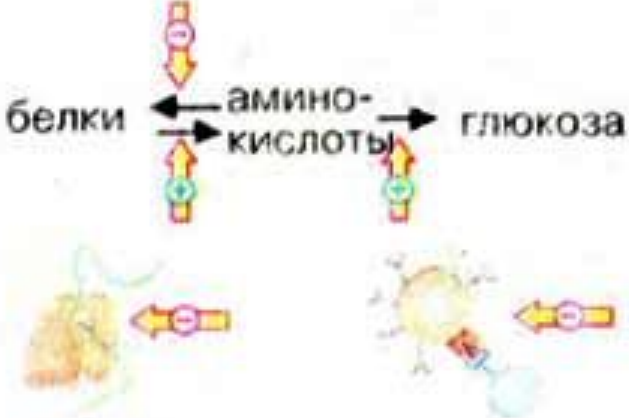

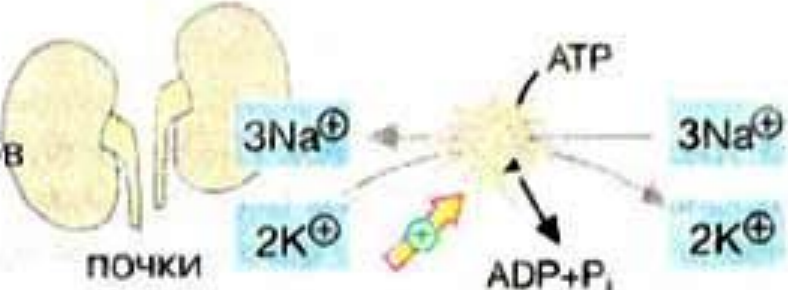
вызывает сперматогенез и образование эякулята

Развитие вторичных мужских половых признаков (развитие скелета, мускулатуры, волосяной покров) ↑

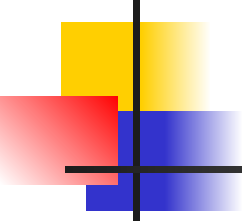
Синтез белка ↑

Липофильные гормоны (прод.)

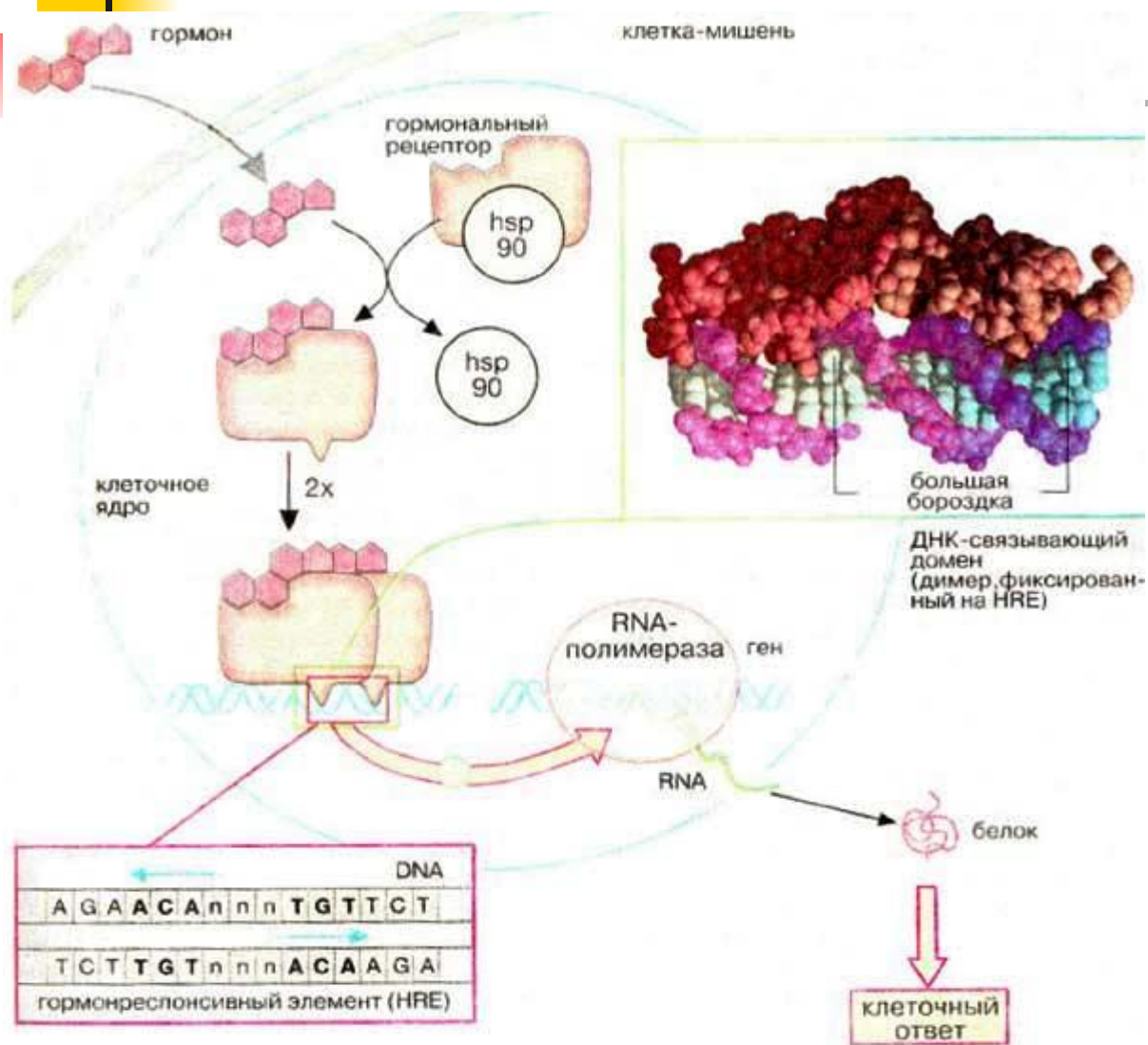
Гормон	Место синтеза	Место и характер действия	Физиологический эффект
--------	---------------	---------------------------	------------------------

<p>кортизол</p> 	<p>кора надпочечников</p>		<p>Протеолиз ↑ Синтез белка ↓</p> <p>Глюконеогенез ↑ Уровень глюкозы в крови ↑</p> <p>Активность иммунной системы ↓</p>
<p>альдостерон</p> 	<p>кора надпочечников</p>		<p>Реабсорбция-Na^+ ↑ Экскреция K^+ ↑</p> <p>Кровяное давление ↑</p>

Особенности липофильных гормонов

- 
-
- Объект действия: *ядра* клеток-мишеней.
 - В крови обычно связаны с *транспортными* белками крови, но ч/з плазмалемму проникает лишь свободный гормон.
 - гормон взаимодействует со специфическими рецепторами цитоплазмы или клеточного ядра.

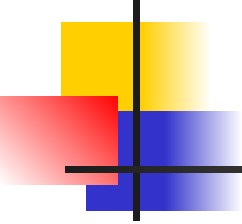
Механизм действия липофильных гормонов (прод.)



Характеристика гормональных рецепторов

- **Рецепторы гормонов** принадлежат к группе редких белков:
- при взаимодействии с гормоном их молекулы конформационно перестраиваются, сопряженно с другими белками,
- присутствуют в клетках-мишенях в количестве $10^3 - 10^4$ молекул на клетку и характеризуются
 - Четкой структурной специфичностью
 - Избирательностью и тканевой специфичностью.
 - Высоким **сродством** к гормону ($K_d = 10^{-8} - 10^{-10}$ М) , сопоставимой с физиологической концентрацией в крови
 - Обратимостью действия
 - Насыщаемостью

Классификация гормональных рецепторов



1. По локализации в клетке:

- Мембранные
- Цитозольные
- Ядерные

2. По скорости ответа

- Быстроотвечающие (*мсек*)
- Медленноотвечающие (*мин, часы*)

Классификация гормональных рецепторов

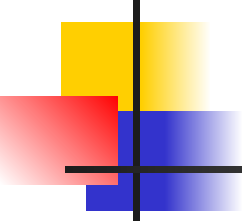
Мембранные рецепторы

1. 7 ТМС рецепторы взаимодействуют с гетеротримерными G – белками
2. 1ТМС рецепторы
 - Рецепторы со свойствами гуанилатциклазы
 - Рецепторы со свойствами тирозинкиназы
 - Рецепторы, взаимодействующие с тирозинкиназами
 - Рецепторы со свойствами протеинфосфатаз
 - Рецепторы со свойствами СЕР/ТРЕ протеинкиназ
3. Ионные каналы
 - Лигандзависимые
 - Потенциалзависимые
 - Щелевые контакты

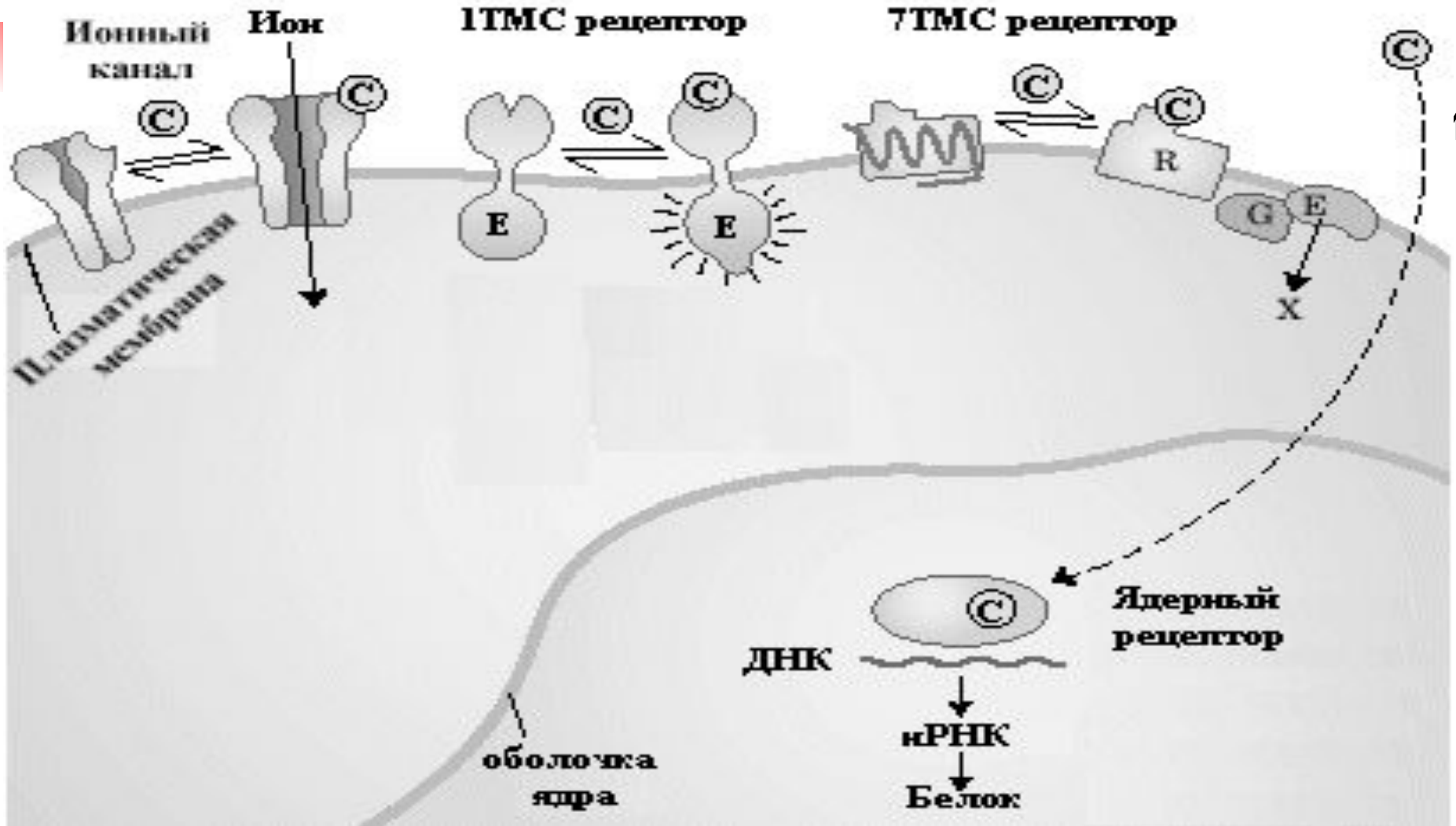
Ядерные и цитозольные рецепторы

- Класс I – ядерные или цитозольные, без лиганда, связаны с БТШ (*белками теплового шока*)
- Класс II ядерные, не связаны с БТШ

Классификация мембранных гормональных рецепторов (прод.)

- 
1. **R** первого типа – интегральные олигомерные белки содержащие субъединицу связывающую гормон и центральный ионный канал-*передают информацию в виде ионов (зарядов)*
 2. **R** второго типа – локализованы в мембранах-*передают информацию ч/з мембрану и делятся на 2 большие группы:*
 - Каталитические, с активностью **тирозинкиназы** или **гуанилатциклазы (1 ТМС)**
 - Взаимодействующие через **G-белок (7 ТМС)-серпентиновые R**

Классификация мембранных гормональных рецепторов (прод.)





Взаимодействие гидрофобных гормонов с рецептором

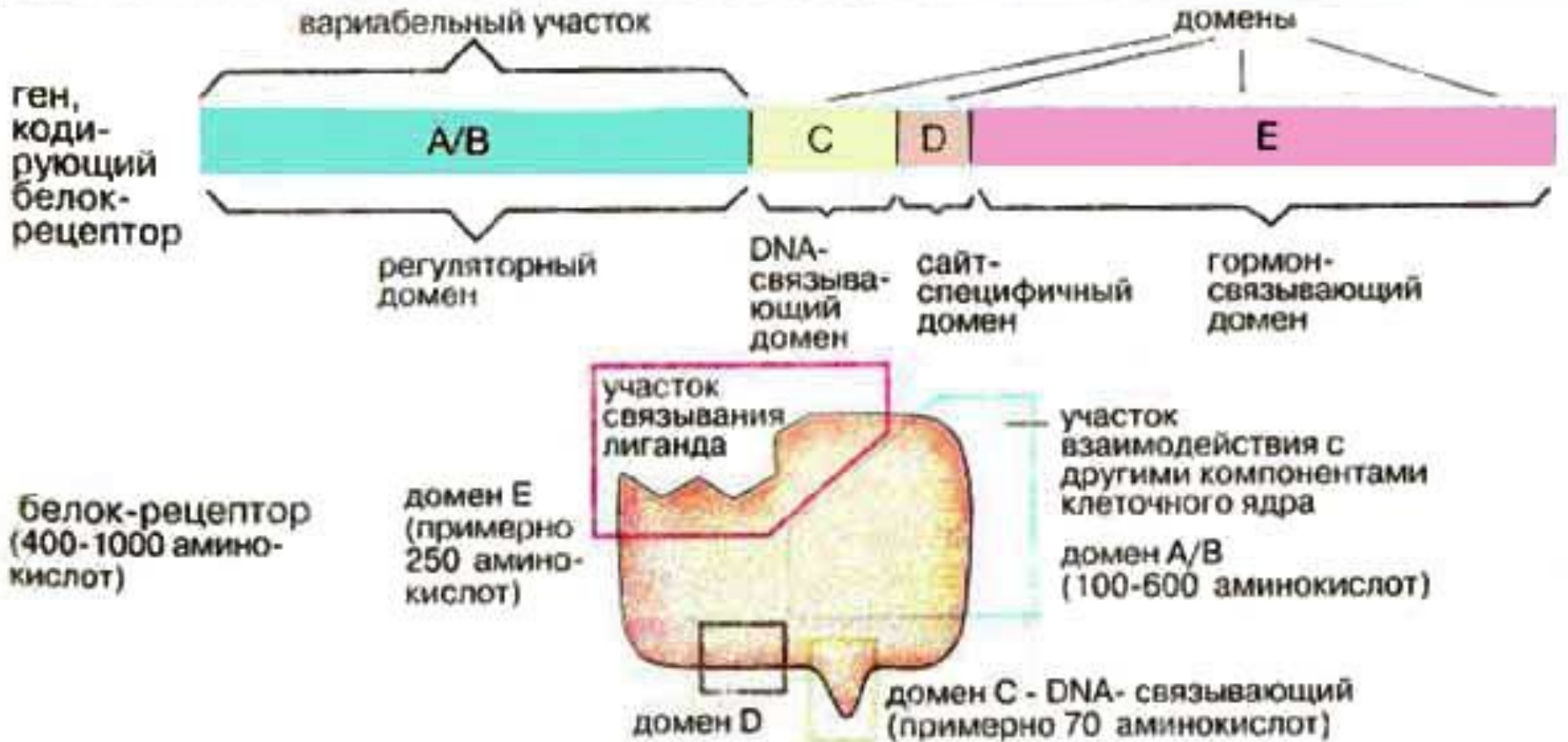
- Связывание гормона с рецептором влечет за собой:
 - диссоциацию с освобождением от белков-ингибиторов, в частности от белка теплового шока БТШ 90 (hsp90),
 - образование димеров, обладающих повышенным сродством к ДНК

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.

Рецепторы липофильных гормонов



A winter landscape with snow-covered trees and a small wooden cabin under a clear blue sky. The scene is bright and clear, with a large tree in the foreground on the left and a line of smaller trees in the middle ground. A small wooden cabin is visible in the distance on the right.

Спасибо за внимание!