

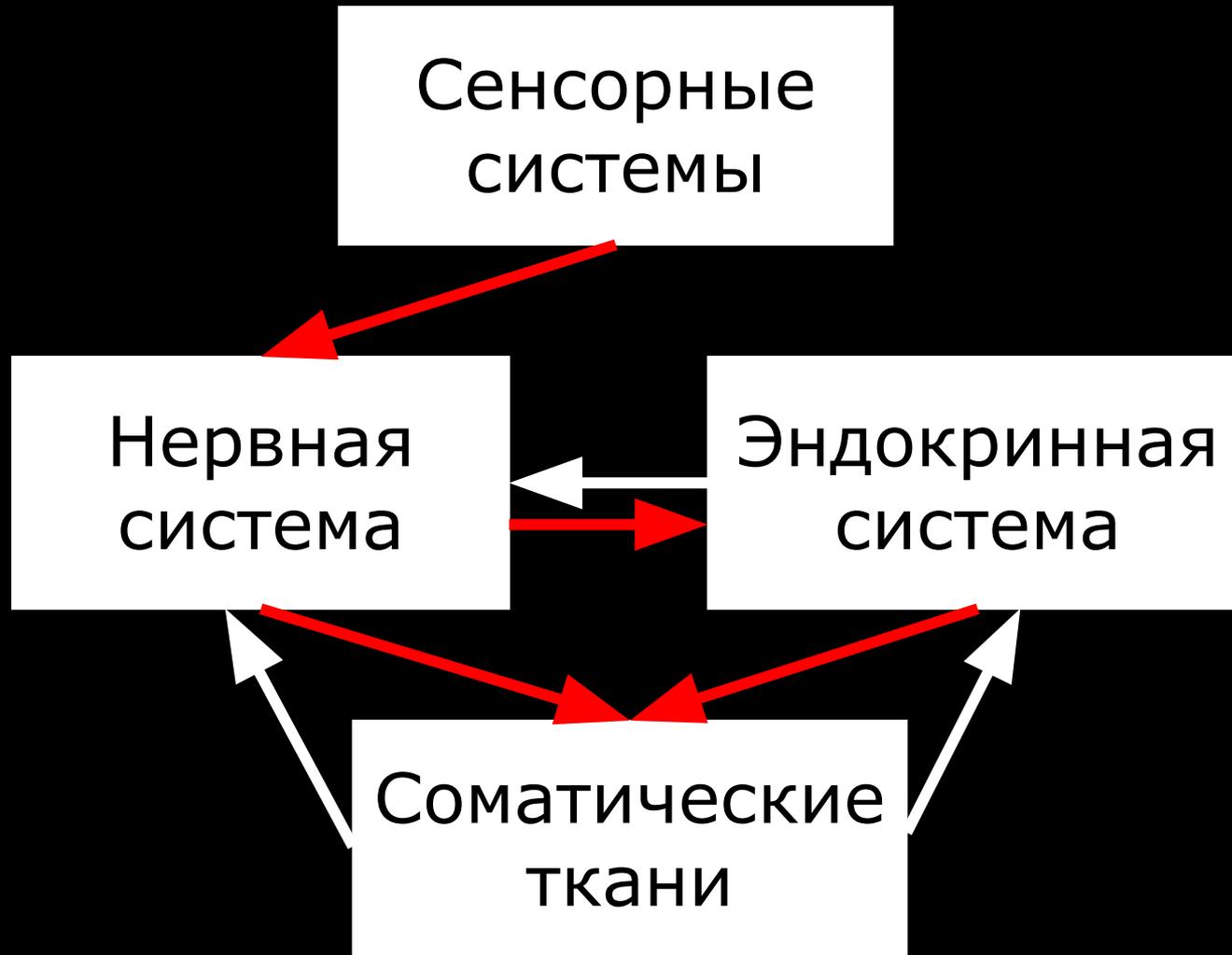
ФИЗИОЛОГИЯ



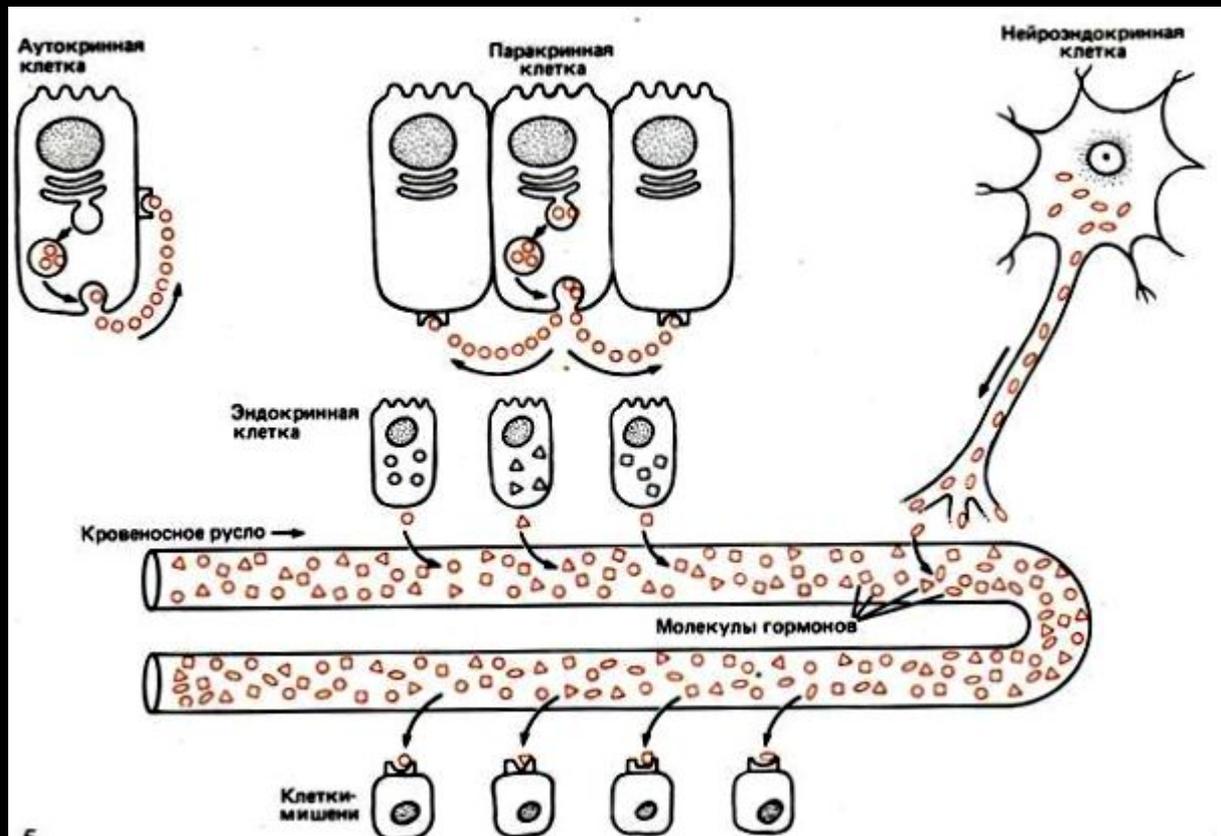
ЭНДОКРИННОЙ

СИСТЕМЫ

Взаимосвязь между нервной и эндокринной системами



Различные формы гуморальных связей между клетками



Некоторые группы химических посредников и регуляторов

| Группа | Источник | Характер действия | Примеры |
|----------------------------|--|--|--|
| Внутриклеточные посредники | Внутриклеточный | Регуляция внутриклеточных реакций, фосфорилирование ферментов и т.п. | Ионы Ca^{2+} , цАМФ, цГМФ, ИФ ₃ , ДАГ |
| Нейромедиаторы | Нервные клетки | Синаптическая передача | Ацетилхолин, серотонин, норадреналин |
| Нейромодуляторы | Нервные клетки | Изменение реакции ионных каналов на стимуляцию | Норадреналин, нейропептиды |
| Нейрогормоны | Нервные клетки | Эндокринная функция | Гормоны нейрогипофиза (окситоцин, вазопресин) |
| Гормоны | Эндокринные органы | Эндокринная функция, доставляются к отдаленным органам | Адреналин, инсулин |
| Гормоны местного действия | Различные ткани | Эндокринная функция; действуют на ближние мишени | Простагландины, гистамин |
| Феромоны | Железы, открывающиеся во внешнюю среду | Общение между особями одного вида | Афродизиаки |

Химические посредники:

1. клетки эндокринной системы секретируют гормоны,
2. клетки иммунной системы - цитокины;
3. различные клетки при иммунных реакциях и при воспалении – хемокины (вещества, оказывающие хемотаксическое действие)

По химической структуре гормоны, подразделяют на:

1. пептиды,
2. стероиды,
3. производные аминокислот,
4. производные арахидоновой кислоты.

Пептидные гормоны

- секретируются путем экзоцитоза,
- относятся к полярным веществам, поэтому не могут проникать через мембраны,
- рецепторы встроены в мембрану клетки–мишени, а передачу сигнала к внутриклеточным структурам осуществляют вторичные посредники.

Стероидные гормоны

- производные холестерина (минералокортикоиды, глюкокортикоиды, андрогены, эстрогены, прогестины, кальцитриол).
- относятся к неполярным, поэтому они свободно проникают через мембраны.
- ядерные рецепторы расположены внутри клетки–мишени.

Производные аминокислот:

Производные тирозина – йодсодержащие гормоны щитовидной железы, норадреналин, адреналин и дофамин.

Молекулы тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) неполярные, а катехоламины - полярные.

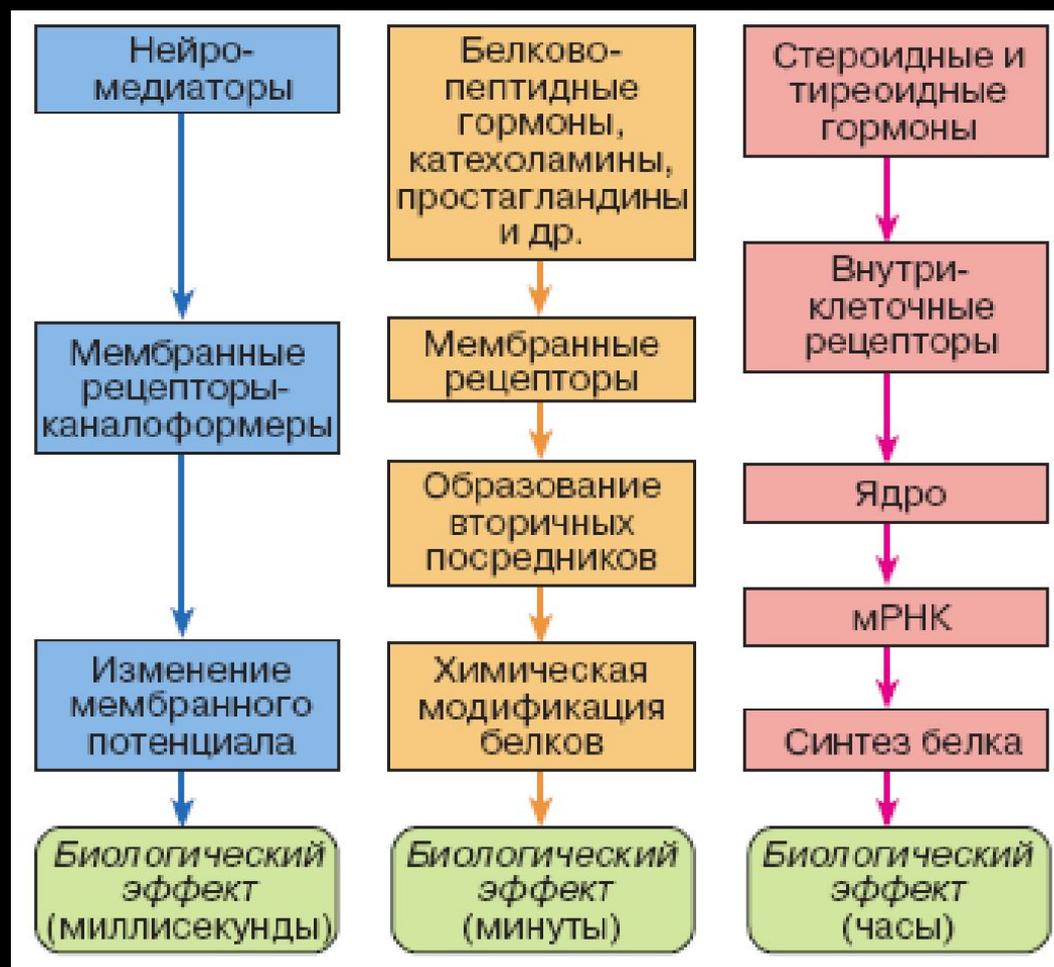
Производное гистидина — гистамин – полярный.

Производные триптофана — мелатонин и серотонин – полярные.

Производные арахидоновой кислоты (эйкозаноиды)

- простагландины, простациклины, тромбоксаны, лейкотриены.
- действуют как локальные биорегуляторы путем связывания с мембранными рецепторами в непосредственной близости от места их синтеза как на синтезирующие их клетки (аутокринное действие), так и на соседние клетки (паракринное действие). В некоторых случаях их действие опосредовано цАМФ и цГМФ.

Основные механизмы нейроэндокринной регуляции клеток



Классификация эндокринных структур:

I. Центральные регуляторные образования эндокринной системы:

- гипоталамус (нейросекреторные ядра);
- гипофиз (аденогипофиз и нейрогипофиз);
- эпифиз.

II. Периферические эндокринные железы:

- щитовидная железа;
- околощитовидные железы;
- надпочечники (корковое и мозговое вещество).

III. Органы, объединяющие эндокринные и неэндокринные функции:

- гонады (половые железы - семенники и яичники);
- плацента;
- поджелудочная железа.

IV. Одиночные гормонпродуцирующие клетки, апудоциты.

Транспорт гормонов осуществляется кровью в комплексе с белками.

Часть этих белков - специфические транспортные протеины (например, транскортин, связывающий гормоны коры надпочечников), часть - неспецифические (например, γ -глобулины).

Образование комплексов - процесс обратимый.

Часть гормонов связана в крови с форменными элементами, в частности с эритроцитами.

Образование связанной формы гормонов :

1. предохраняет организм от избыточного накопления в крови свободных гормонов (и, следовательно, влияния на ткани).

2. связанная форма гормона является его физиологическим резервом.

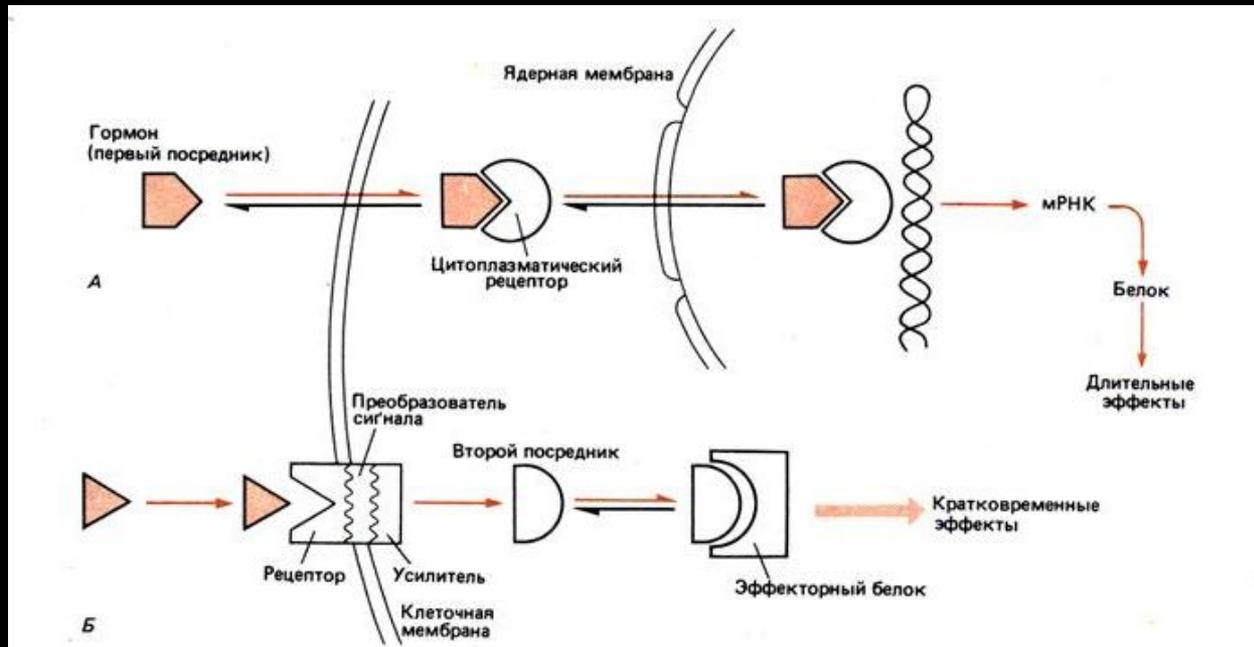
3. связывание с белками способствует защите гормона от разрушения ферментами, т.е. продлевает его жизнь.

4. препятствует фильтрации гормонов через почечные клубочки и тем самым удерживает их в организме.

Механизмы действия гормонов



Прямой механизм действия гормонов на клетку



А. Жирорастворимый гормон проходит через мембрану и, присоединившись внутри клетки к молекуле рецептора, образует активный комплекс, который воздействует на генетический аппарат.

Ядерные рецепторы

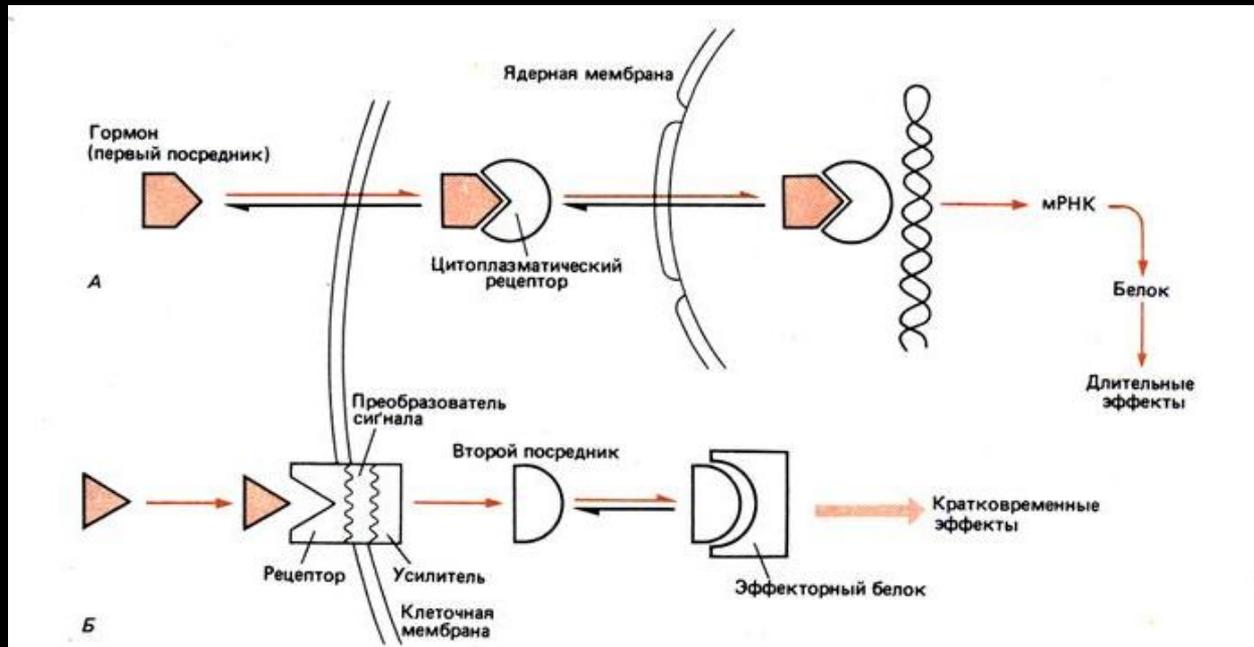
Ядерные рецепторы - это ДНК-связывающие факторы транскрипции, локализованные в ядре.

В отсутствие лиганда основная часть рецепторов стероидов может находиться в цитоплазме.

Рецепторы стероидов связываются в цитоплазме с белками теплового шока (Hsp), которые препятствуют транспорту рецептора через ядерную мембрану.

Активность ядерных рецепторов регулируется фосфорилированием (в зависимости от сайта фосфорилирования - разные изменения активности).

Опосредованный механизм действия гормонов на клетку



Б. Водорастворимый гормон присоединяется к рецептору на поверхности клетки и стимулирует ферментативное образование второго посредника, который, связавшись с другой молекулой, образует с ней метаболически активный комплекс.

Характерной особенностью действия этих гормонов является **быстрый эффект** – обусловленный активацией уже существующих ферментов и других белков.

Вторичные мессенджеры



Требования предъявляемые вторичному мессенджеру:

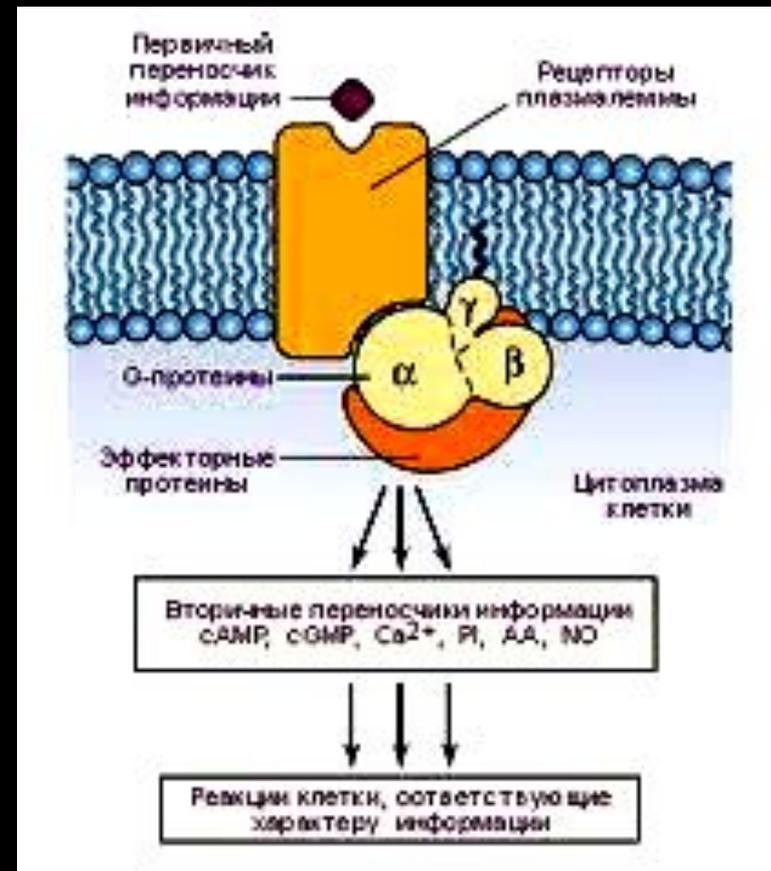
1. небольшая молекулярная масса (чтобы с высокой скоростью диффундировать в цитоплазме),
2. должен легко проникать через мембрану,
3. должен быстро расщепляться, а в случае Ca^{2+} откачиваться (в противном случае сигнальная система останется во включенном состоянии и после того, как действие внешнего сигнала уже прекратилось).

Известны четыре основные системы вторичных мессенджеров (посредников) :

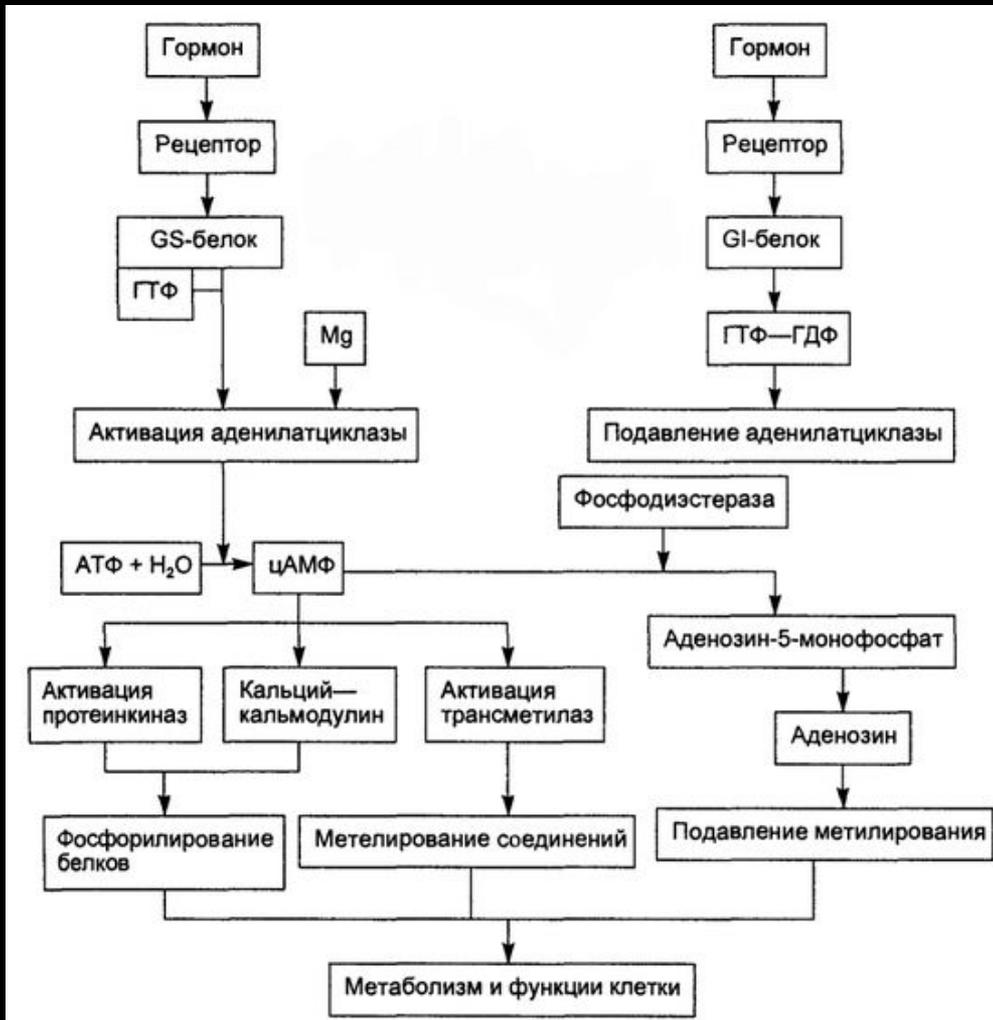
1. аденилатциклаза - цАМФ;
2. гуанилатциклаза - цГМФ;
3. фосфолипаза С - ИФ₃;
4. Ca²⁺.

Газовые посредники:

NO, CO, H₂S



Система аденилатциклаза - цАМФ



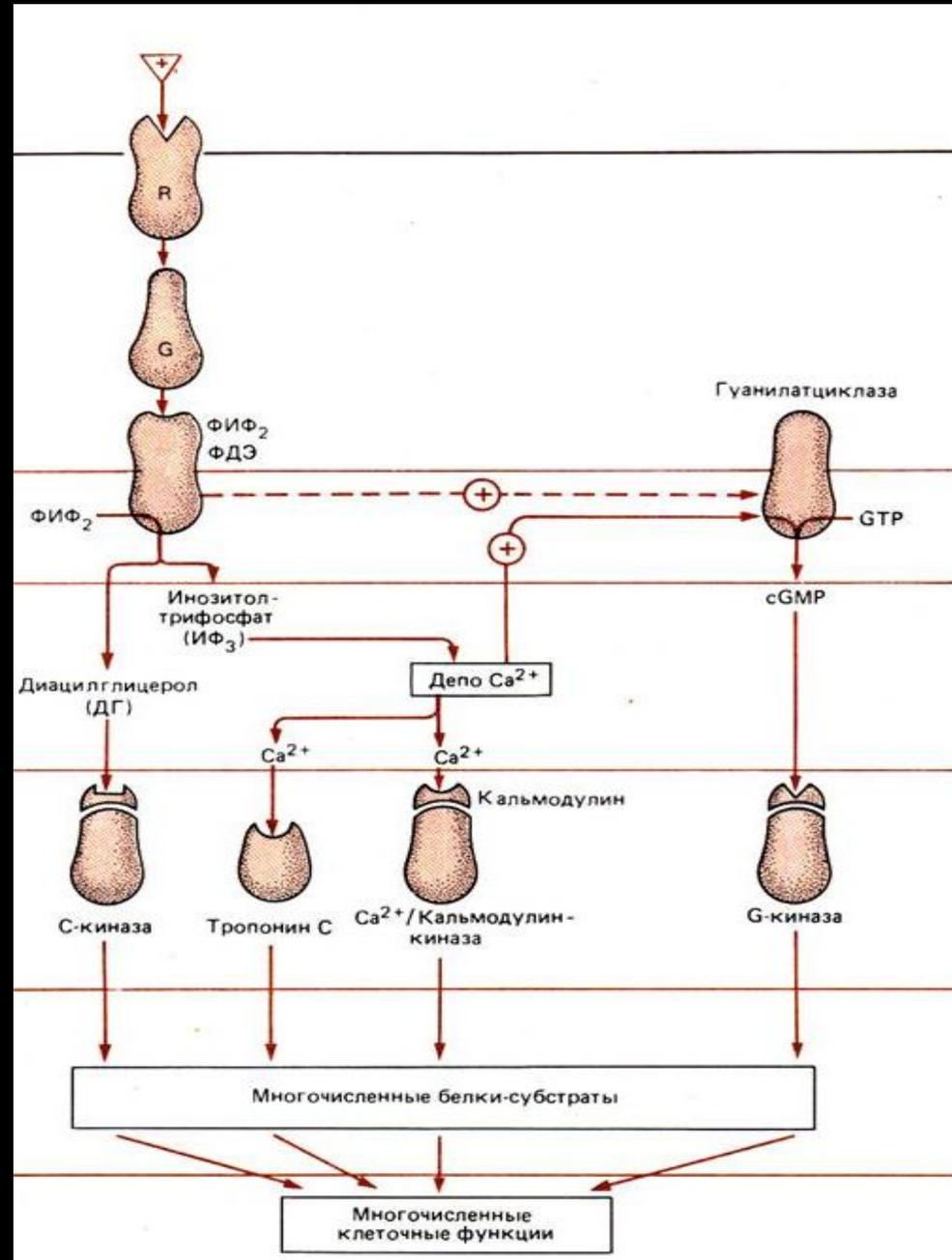
Некоторые G-белки активируют фермент аденилатциклазу

- фосфорилирование белков меняет проницаемость мембран, активность и количество ферментов.
- метилирование ДНК, РНК, белков, гормонов, фосфолипидов влияет на процессы пролиферации, дифференцировки, состояние проницаемости мембран и свойства их ионных каналов.

Система гуанилатциклаза - цГМФ

Активация гуанилатциклазы происходит опосредованно через Ca^{2+} (ацетилхолин, натрийуретический гормон) и оксидантные системы мембран (оксид азота)

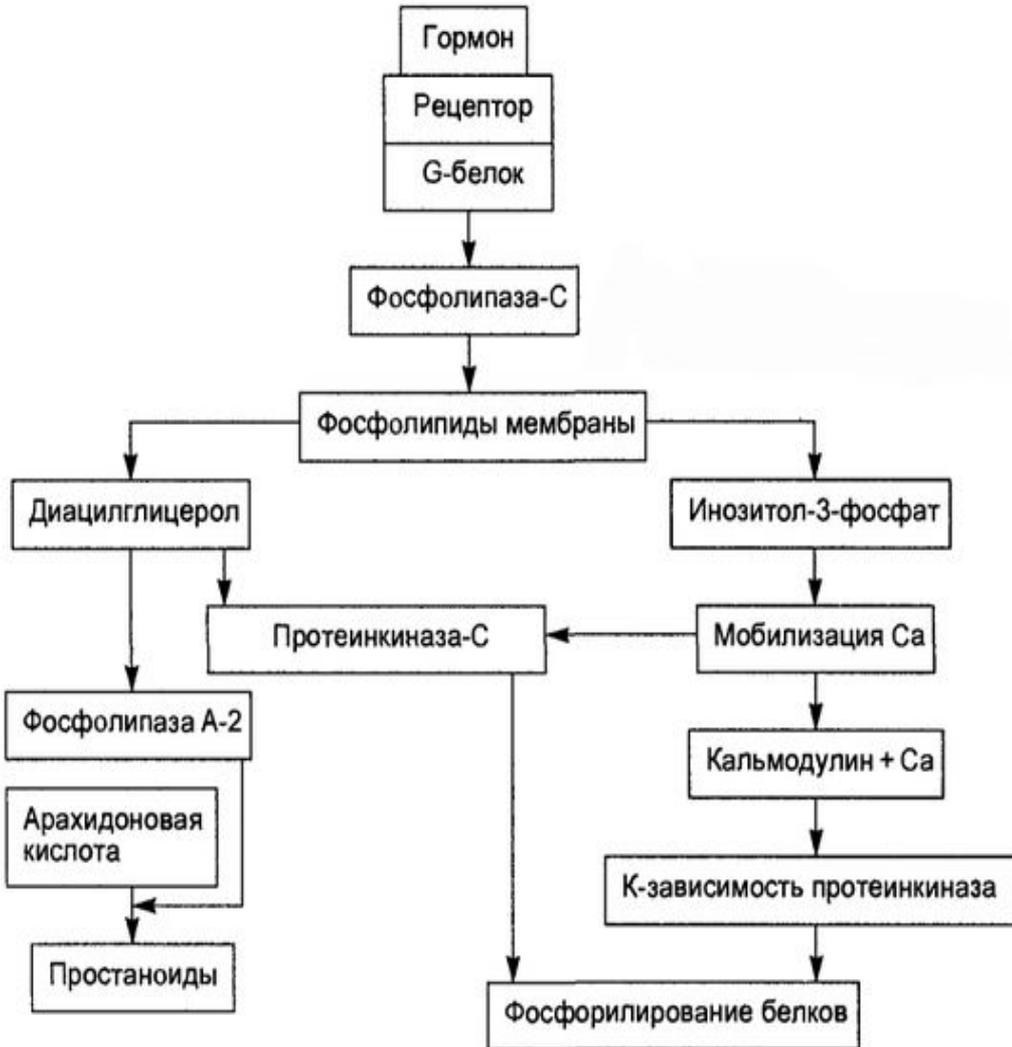
Протеинкиназы уменьшают скорость фосфорилирования легких цепей миозина в гладких мышцах стенок сосудов, приводя к их расслаблению



В большинстве тканей биохимические и физиологические эффекты цАМФ и цГМФ противоположны (сердце, гладкие мышцы кишечника)

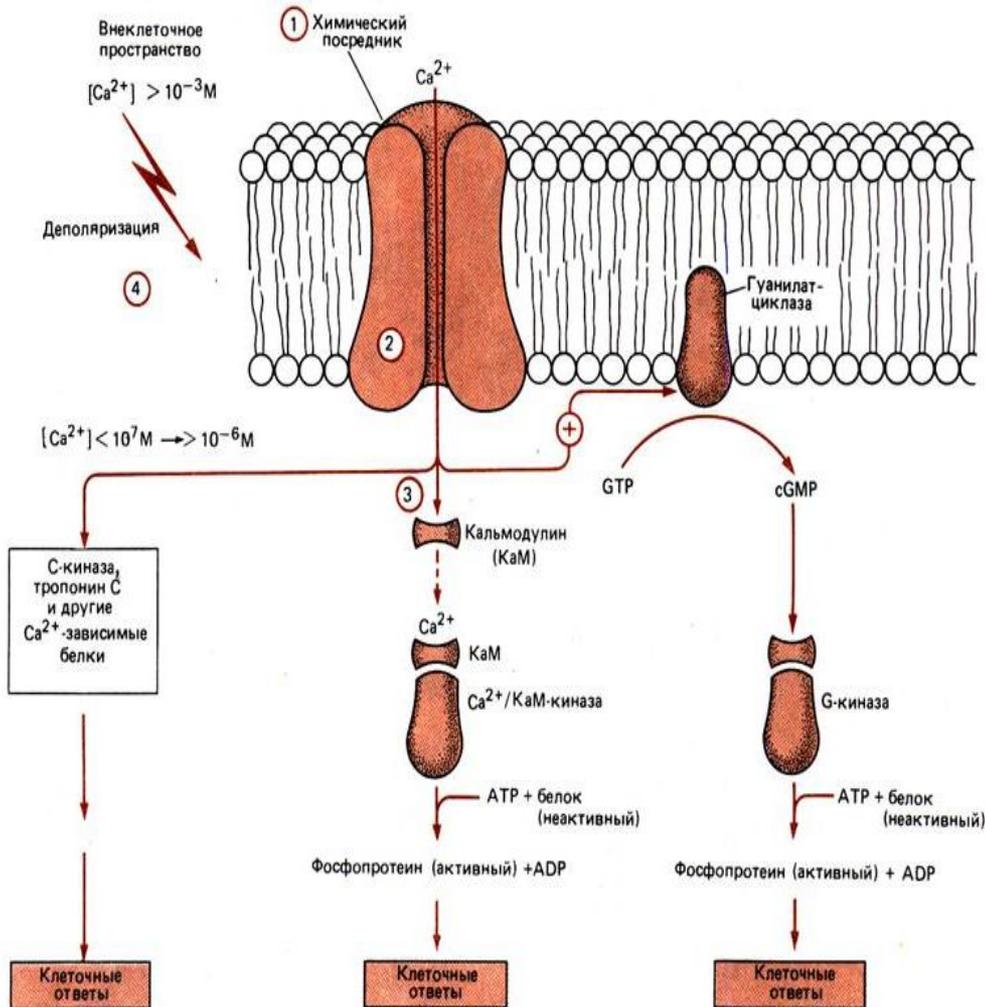
Ферментативный гидролиз цГМФ, а следовательно, и прекращение гормонального эффекта, осуществляется с помощью специфической фосфодиэстеразы.

Система фосфолипаза С - ИФ₃



Диацилглицерин
(ДАГ)
активирует
протеинкиназу С
(ПКС)

Система Ca^{2+} -кальмодулин



Инозитолтрифосфат (ИФ3) открывает внутриклеточные каналы, через которые в цитоплазму выходит кальций

Система Ca^{2+} -кальмодулин является ПУСКОВЫМ СТИМУЛОМ ДЛЯ МНОГОЧИСЛЕННЫХ физиологических процессов:



1. сокращения мышц,
2. секреции гормонов,
3. выделения медиаторов,
4. синтеза ДНК,
5. изменения подвижности клеток,
6. изменение проницаемости мембраны,
7. изменения активности ферментов.

NO

как вторичный мессенджер

образуется при окислении L-аргинина ферментом NO-синтазой (NOS), присутствующего в нервной ткани, эндотелии сосудов, тромбоцитах и других тканях .

Механизм действия

- В клетках-мишенях, например, эндотелиальных клетках NO взаимодействует с входящим в активный центр гуанилатциклазы ионом железа, способствуя тем самым быстрому образованию цГМФ.
- Увеличение концентрации цГМФ в клетках вызывает активацию киназ, что в конечном итоге приводит к расслаблению ГМК сосудов.

NO может либо усиливать интенсивность процессов, либо подавлять их.

Примером подавления процесса при активации NOS является эффект NO на Ca^{2+} гомеостаз.

Она может фосфорилировать и инактивировать фосфолипазу C и рецептор ИФ₃ и модулировать Ca^{2+} зависимые Ca^{2+} -каналы.

Она также ингибирует освобождение Ca^{2+} во многих клетках (но не в эндотелии и печени).

Взаимосвязи вторичных посредников:

- 1) равнозначное участие, когда разные посредники необходимы для полноценного гормонального эффекта;
- 2) один из посредников является основным, а другой лишь способствует реализации эффектов первого;
- 3) посредники действуют последовательно (например, ИФ₃ обеспечивает освобождение кальция, ДГ облегчает взаимодействие кальция с протеинкиназой С);
- 4) посредники дублируют друг друга для обеспечения избыточности с целью надежности регуляции;
- 5) посредники являются антагонистами, т. е. один из них включает реакцию, а другой — тормозит (например, в гладких мышцах сосудов ИФ₃ и Ca²⁺ реализуют их сокращение, а цАМФ — расслабление).