

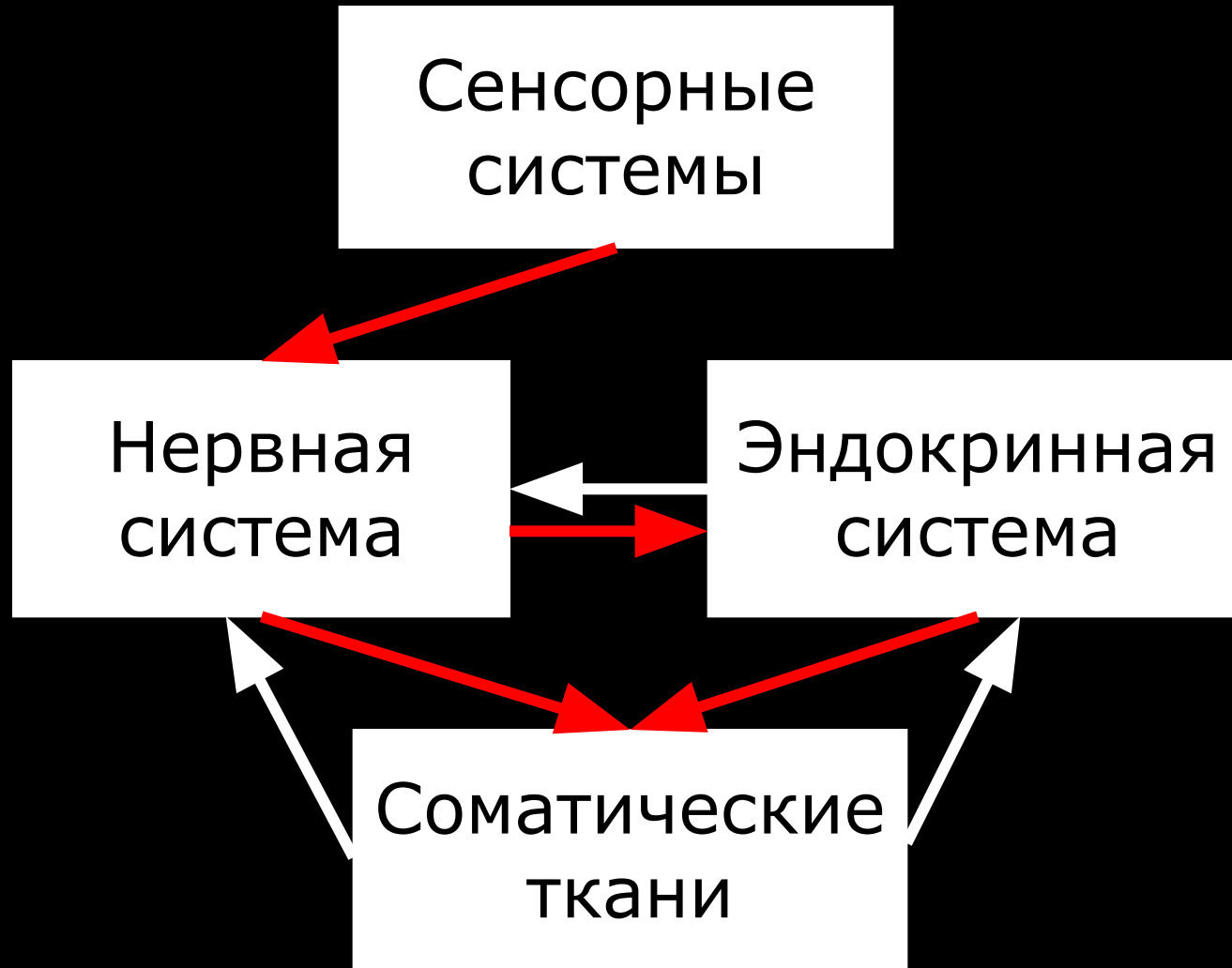
ФИЗИОЛОГИЯ



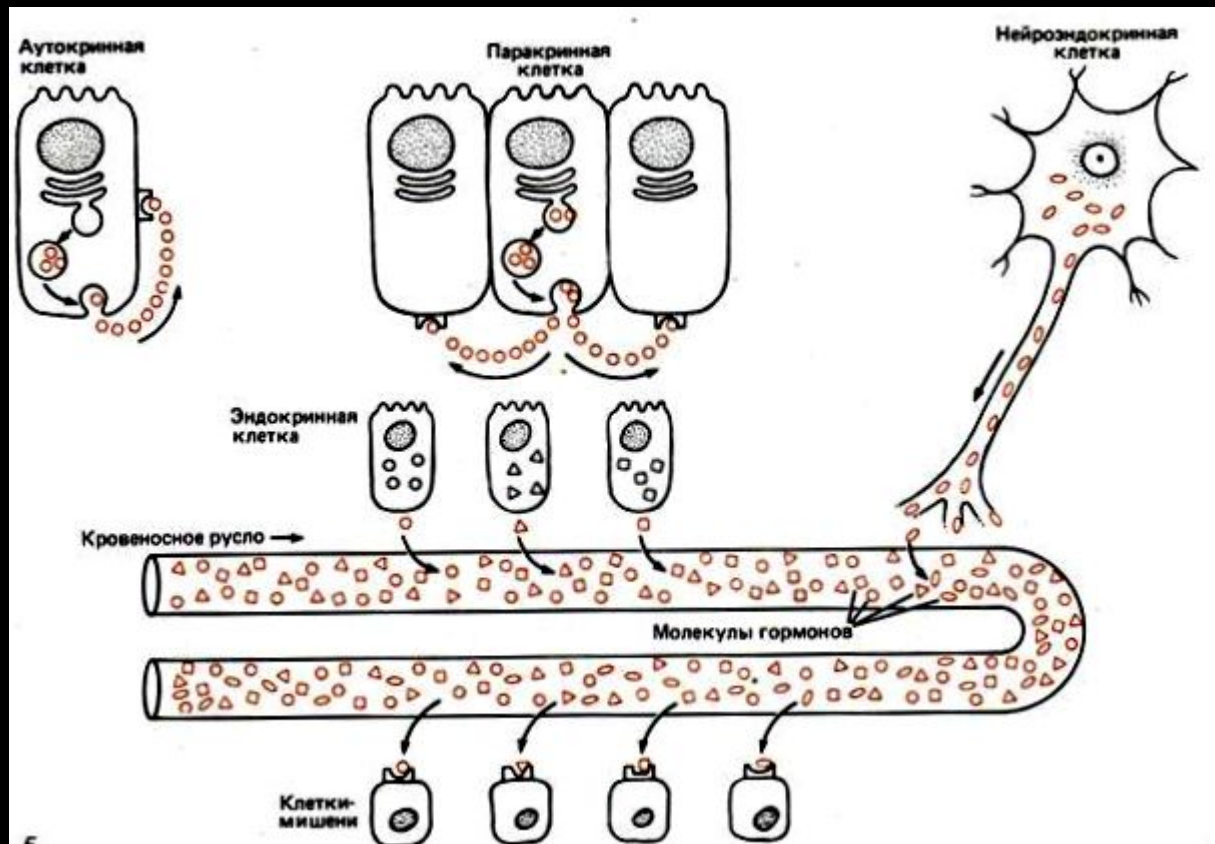
ЭНДОКРИННОЙ

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.

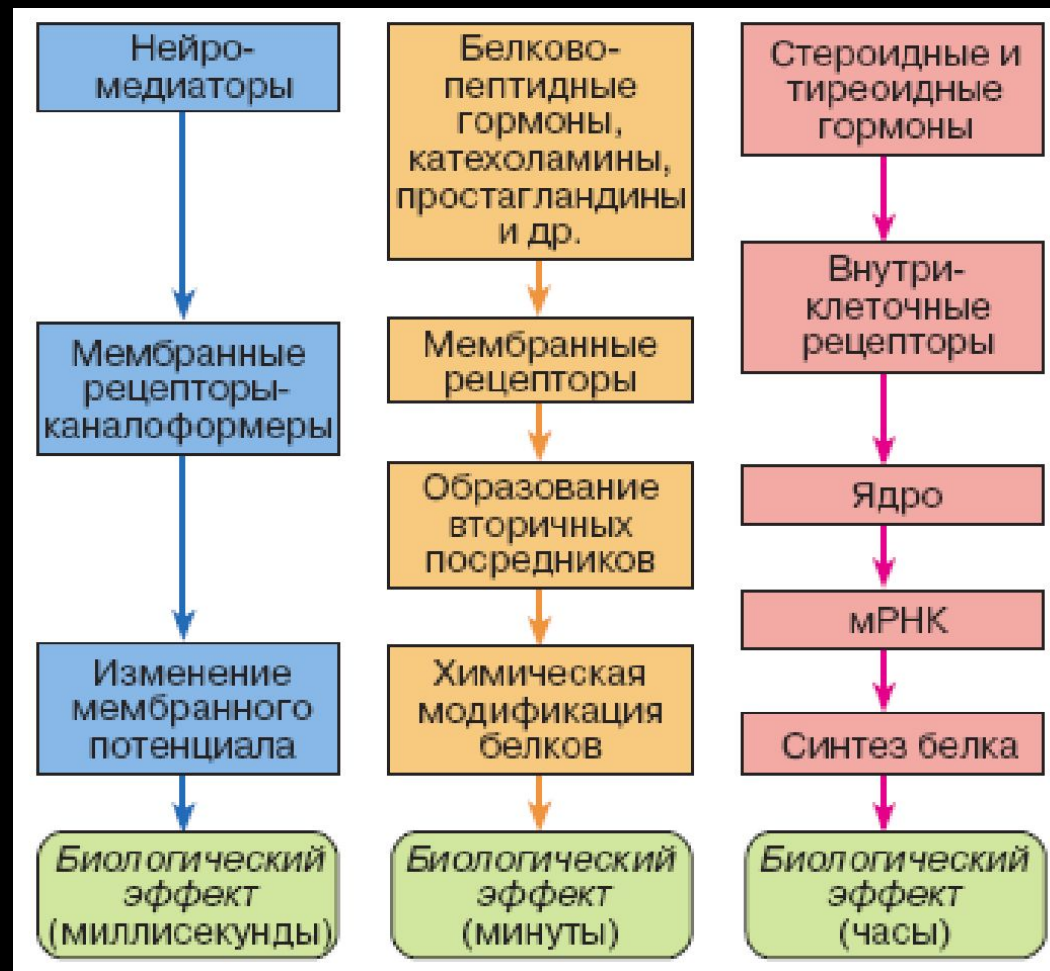
Производное гистидина — гистамин – полярный.

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.

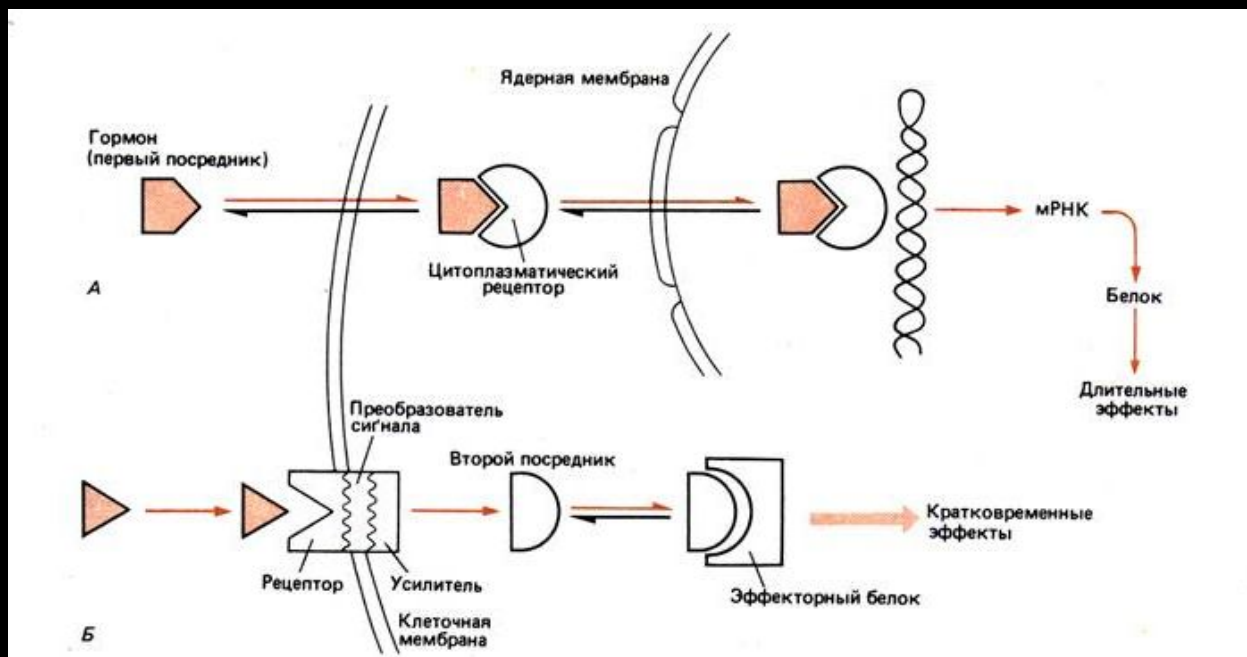
3. связывание с белками способствует защите гормона от разрушения ферментами, т.е. продлевает его жизнь.

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

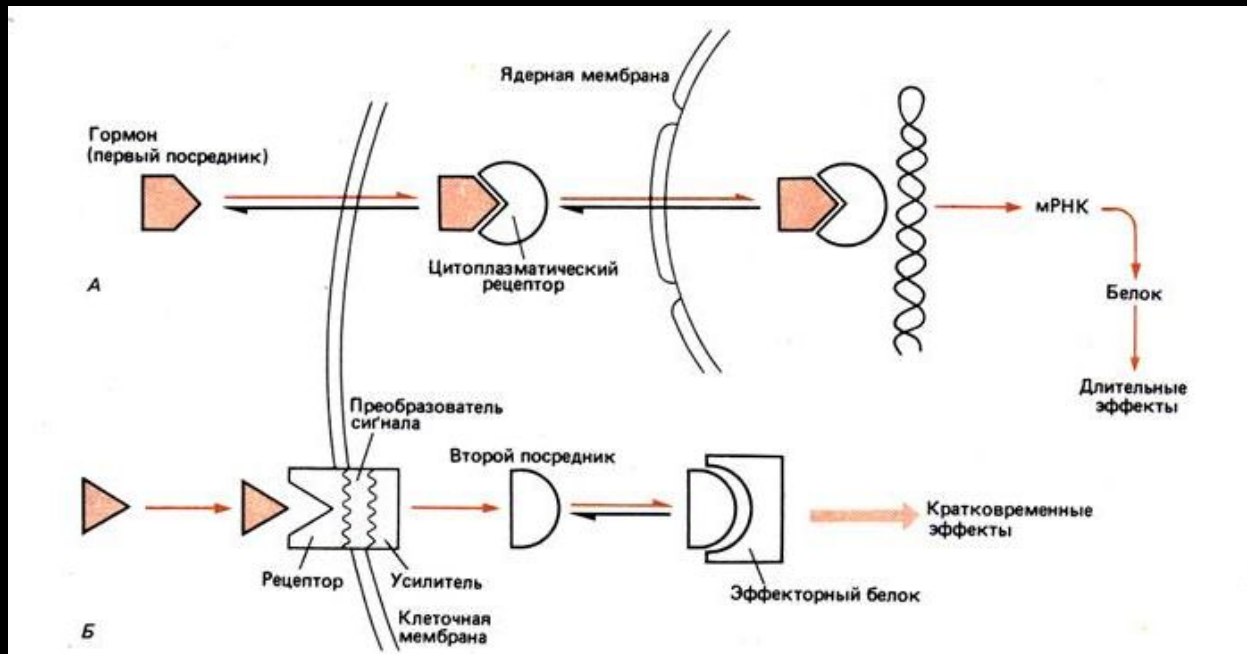
Ядерные рецепторы - это ДНК-связывающие факторы транскрипции, локализованные в ядре.

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:

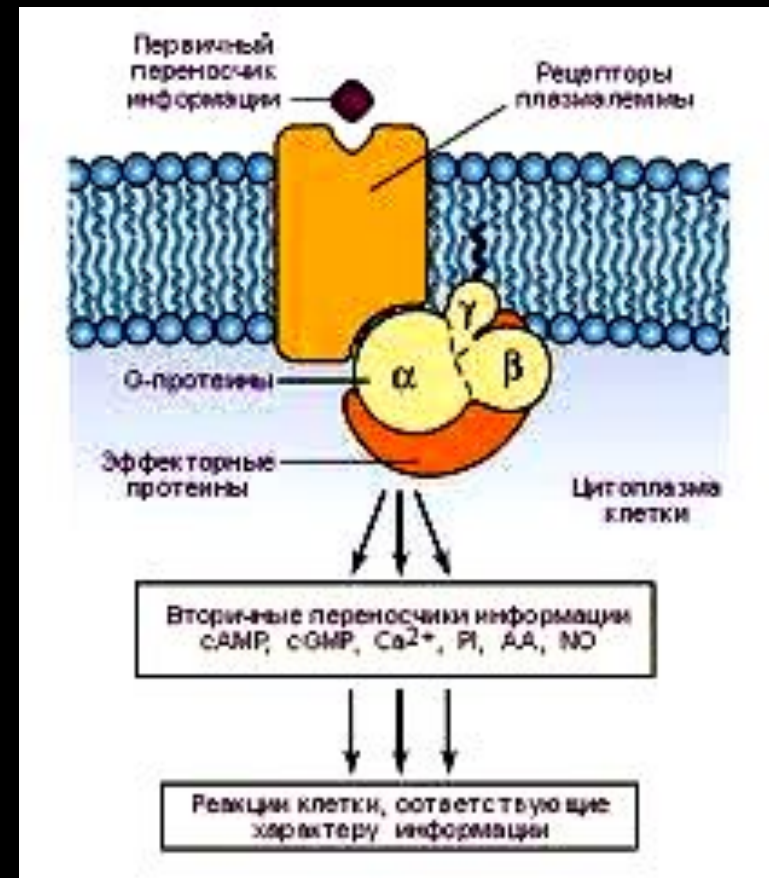
1. небольшая молекулярная масса (чтобы с высокой скоростью диффундировать в цитоплазме),
2. должен легко проникать через мембрану,
3. должен быстро расщепляться, а в случае Ca^{2+} откачиваться (в противном случае сигнальная система останется во включенном состоянии и после того, как действие внешнего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

Известны четыре основные системы вторичных мессенджеров (посредников) :

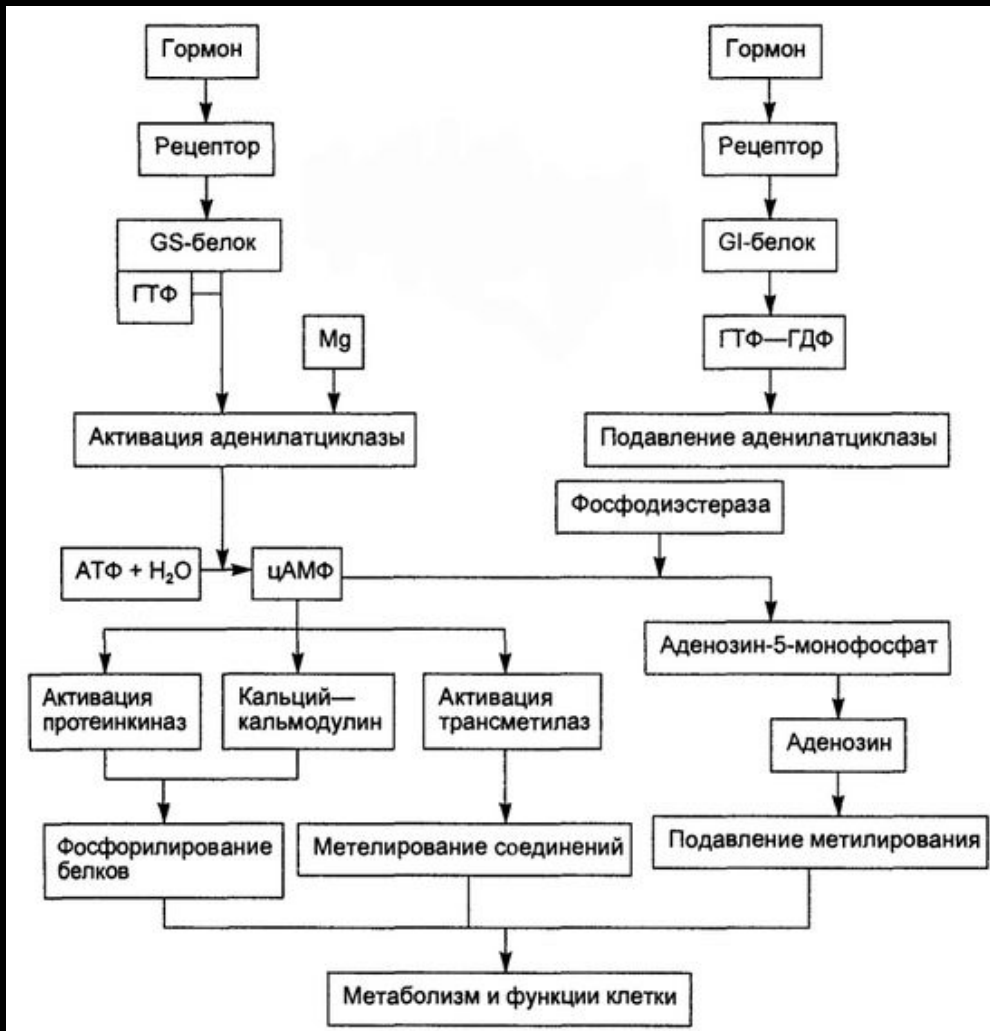
1. аденилатциклаза - цАМФ;
2. гуанилатциклаза - цГМФ;
3. фосфолипаза С - ИФ₃;
4. Ca²⁺.

Газовые посредники:

NO, CO, H₂S



Система аденилатциклаза - цАМФ



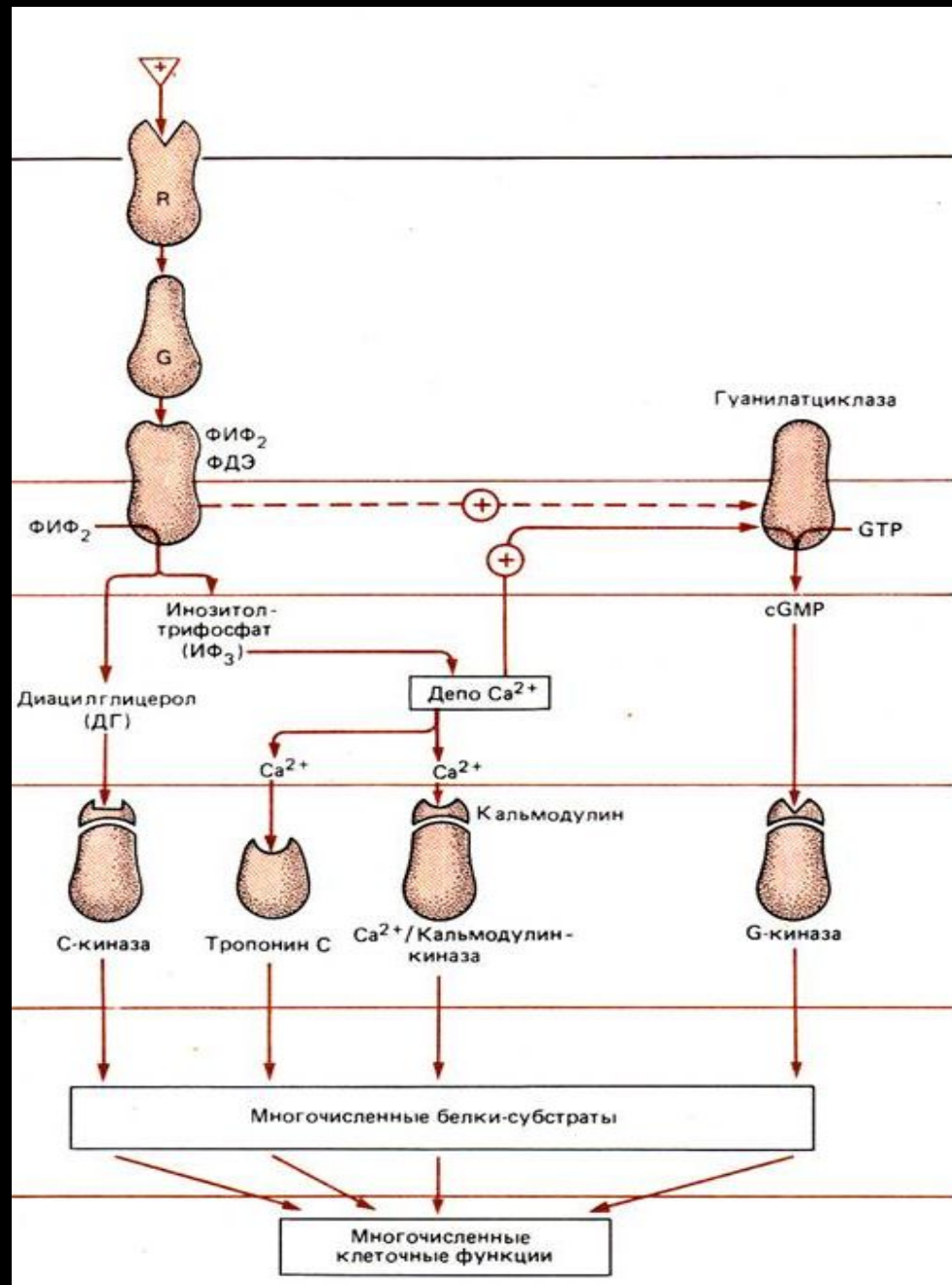
Некоторые G-белки активируют фермент аденилатциклазу

- 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)

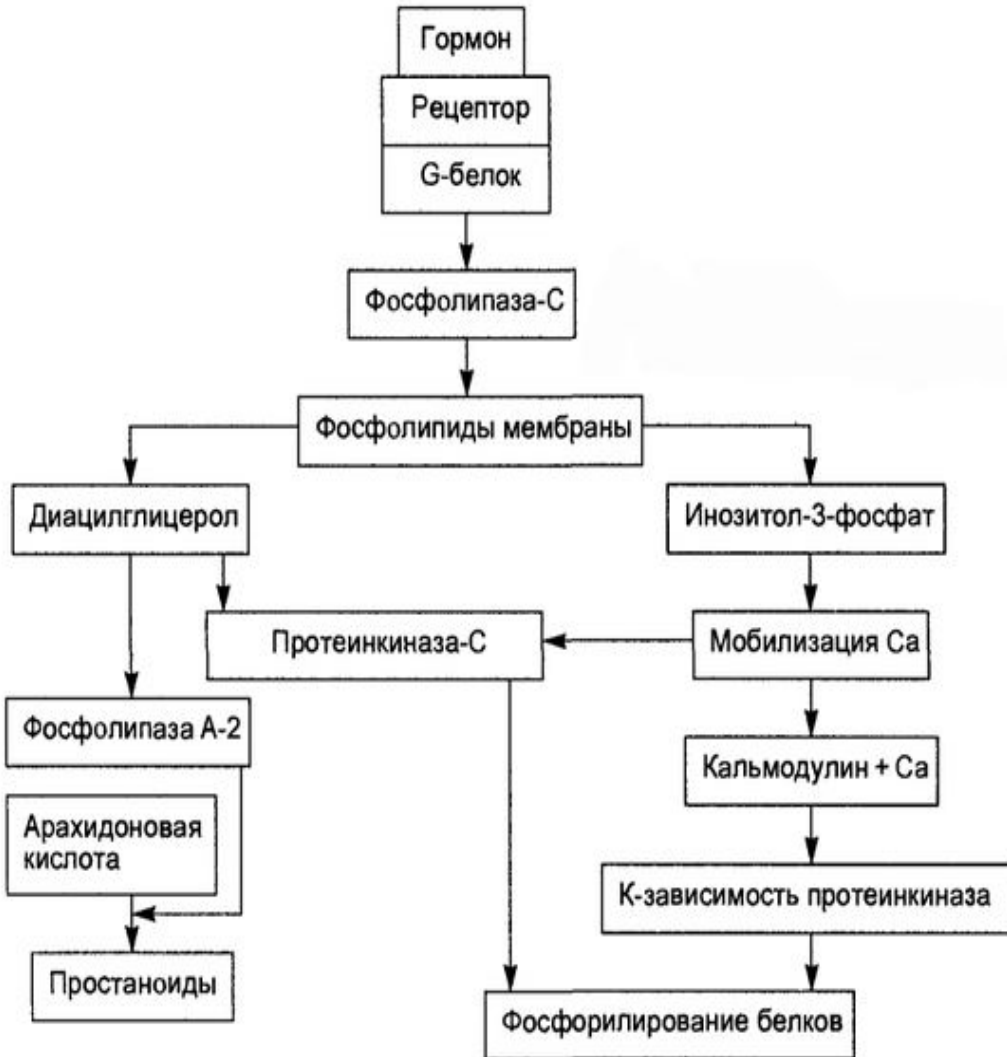
Протеинкиназы уменьшают скорость фосфорилирования легких цепей миозина в гладких мышцах стенок сосудов, приводя к их расслаблению



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

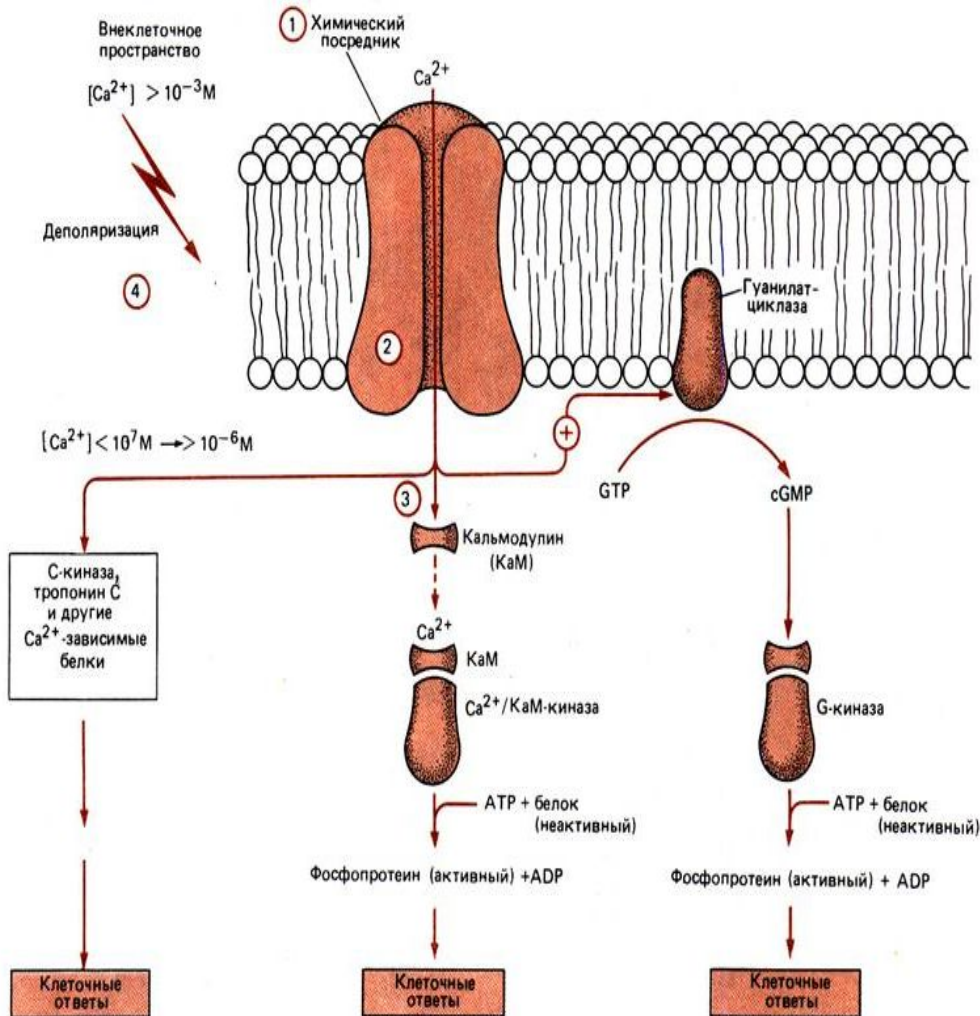
Ферментативный гидролиз цГМФ, а следовательно, и прекращение гормонального эффекта, осуществляется с помощью специфической фосфодиэстеразы.

Система фосфолипаза С - ИФ₃



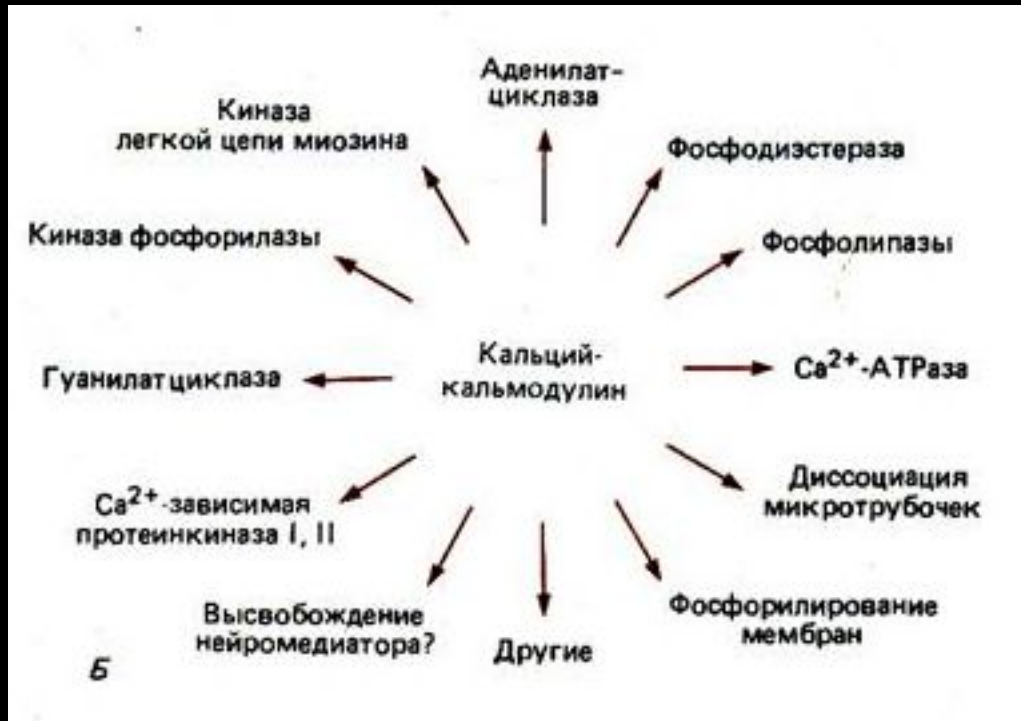
Диацилглицерин
(ДАГ)
активирует
протеинкиназу С
(ПКС)

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).