

**Кафедра биохимии и молекулярной
биологии с курсом КЛД
СибГМУ**

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

- основные пути и механизмы нейрогуморальных взаимодействий и гормональной регуляции функций организма
- биохимические механизмы синтеза гормонов, рецепция и влияние на клетки-мишени
- эндокринные железы, эндокринопатии

Структурно-функциональная организация систем регуляции

- Задача регуляции – сохранение гомеостаза (постоянства внутренней среды) организма.
В целостной системе регуляции несколько уровней
- Нервная система
- Эндокринная система (гипоталамус – переключение нервных сигналов на эндокринные)
- Паракринная / аутокринная системы
- Иммунная система

- **Нервная система:** ЦНС/ПНС взаимодействуют через первичные импульсы и нейромедиаторы. ↔ эффект нервной регуляции быстрый локальный и кратковременный
- **Эндокринная система:** вырабатывает гормоны – регуляторные вещества 2 уровня (первичные посредники). Они секретируются в кровь, транспортируются к эндокринным железам или влияют на метаболизм неэндокринных клеток-мишеней. Эндокринная система подчинена нервной. ↔ у эндокринной регуляции более медленный и продолжительный эффект
- **Паракринная / аутокринная системы:** функционируют местно; клетка секретирует в межклеточное пространство соединения, действующие на рецепторы соседних клеток (паракринная) или самой клетки (аутокринная). Это простагландины, гормоны ЖКТ, гистамин и др. у системы клеточно/внутриклеточный уровень регуляции (на отдельные метаболические пути или метаболизм клеток-мишеней)
- **Иммунная система:** осуществляет регуляцию через специфические белки (антитела и цитокины)

К межклеточным сигнальным веществам относятся:

- 1. **Нейромедиаторы**
- 2. **Гормоны**
- 3. **Гистогормоны**
(т.н. цитокины, факторы роста), выделяются неэндокринными клетками во внешнее пространство и обладают местным действием.
- Классификация условна. т.к. некоторые вещества м.б.классифицированы неоднозначно.

классификация эндокринной системы

А. Железы внутренней секреции:

1) центральные – нейросекреторные ядра гипоталамуса, гипофиз, эпифиз.

2) периферические – все остальные:

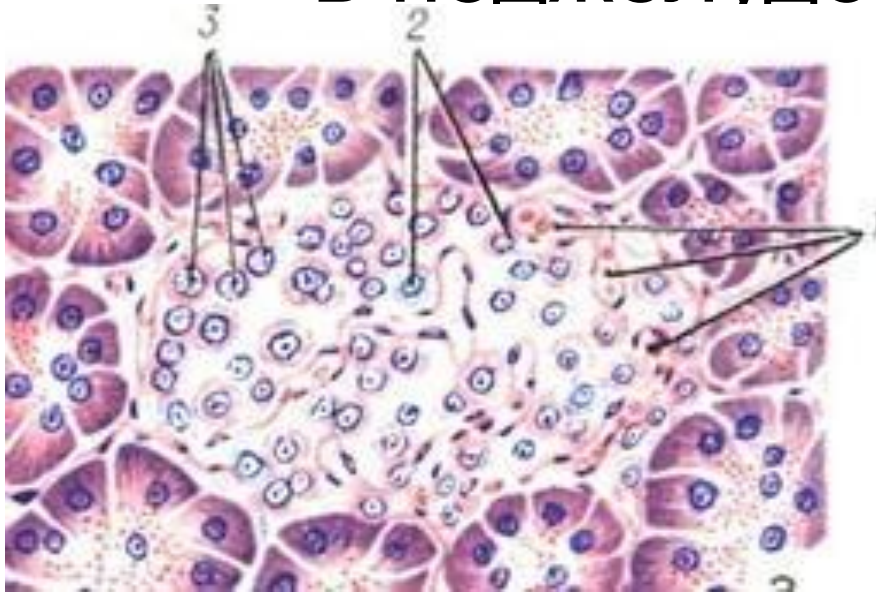
- *а) зависимые от аденогипофиза* – кора надпочечников, щитовидная железа, половые железы.
- *б) независимые от аденогипофиза* – паращитовидные железы, островковый аппарат поджелудочной железы, одиночные эндокринные клетки.

1) истинные эндокринные железы

2) железы смешанной функции.

Например, половые железы, плацента, поджелудочная железа – одновременно железы внешней и внутренней секреции.

ПРИМЕР: островки Лангерганса в поджелудочной железе



- 1– **А-клетки**(α) 15-20%
глюкагон
- 2– **В-клетки**(β) 65-80%
инсулин
- 3 – **С-клетки** лишённые
гранул)

- **Д-клетки**(δ) 3-10% клеток – соматостатин,
↓секрецию многих желез
- **F-клетки; PP**(f; ПП-клетки) 3-5% – панкреатический полипептид. Антагонист холецистокинина;
↓секрецию pancreas, ↑секрецию желуд. сока.

- **ε-клетки** (<1% клеток островков) – **грелин**, «**гормон голода**» – возбуждает аппетит, обладает свойствами гонадолиберина, другими метаболическими и эндокринными функциями.
- Уровень грелина перед приемом пищи ↑, а после – ↓.
 - Грелин взаимно дополняет гормон лептин жировой ткани, в высоких концентрациях вызывает насыщение;
 - нужен для познавательной адаптации в меняющихся условиях среды и в процессе еды;
 - важен при анорексии, ожирении;
 - способствует активации эндотелиальной NO-синтазы
- В основном прогормон грелина продуцируют P/D1-клетки слизистой фундального отдела желудка. Грелин производится в дугообразном ядре гипоталамуса и стимулирует секрецию гормона роста передней долей гипофиза.
- Рецептор грелина связан с G-белком.

классификация эндокринной системы

Б. Диффузная эндокринная система (ДЭС) –

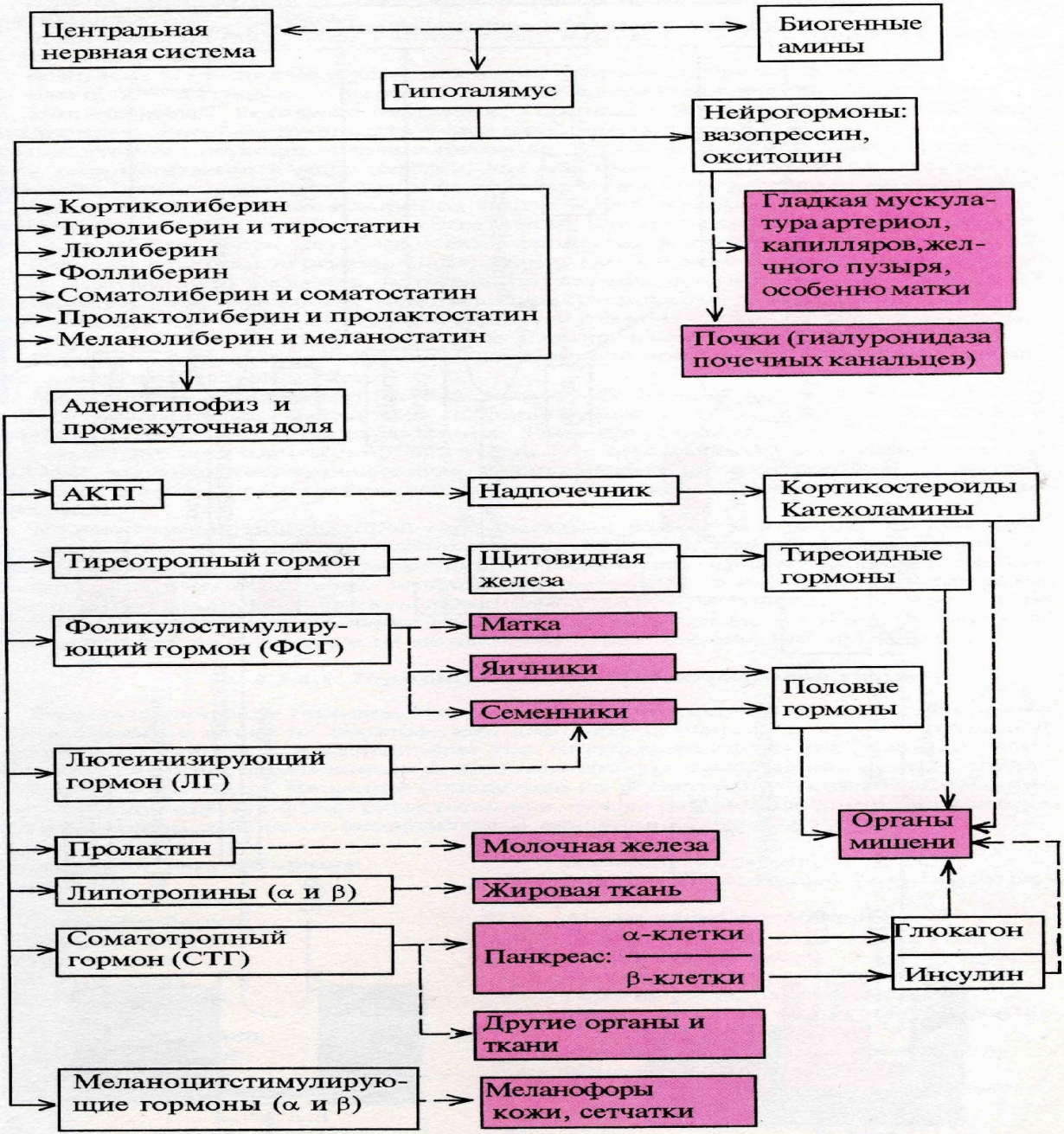
одиночные эндокринные клетки:

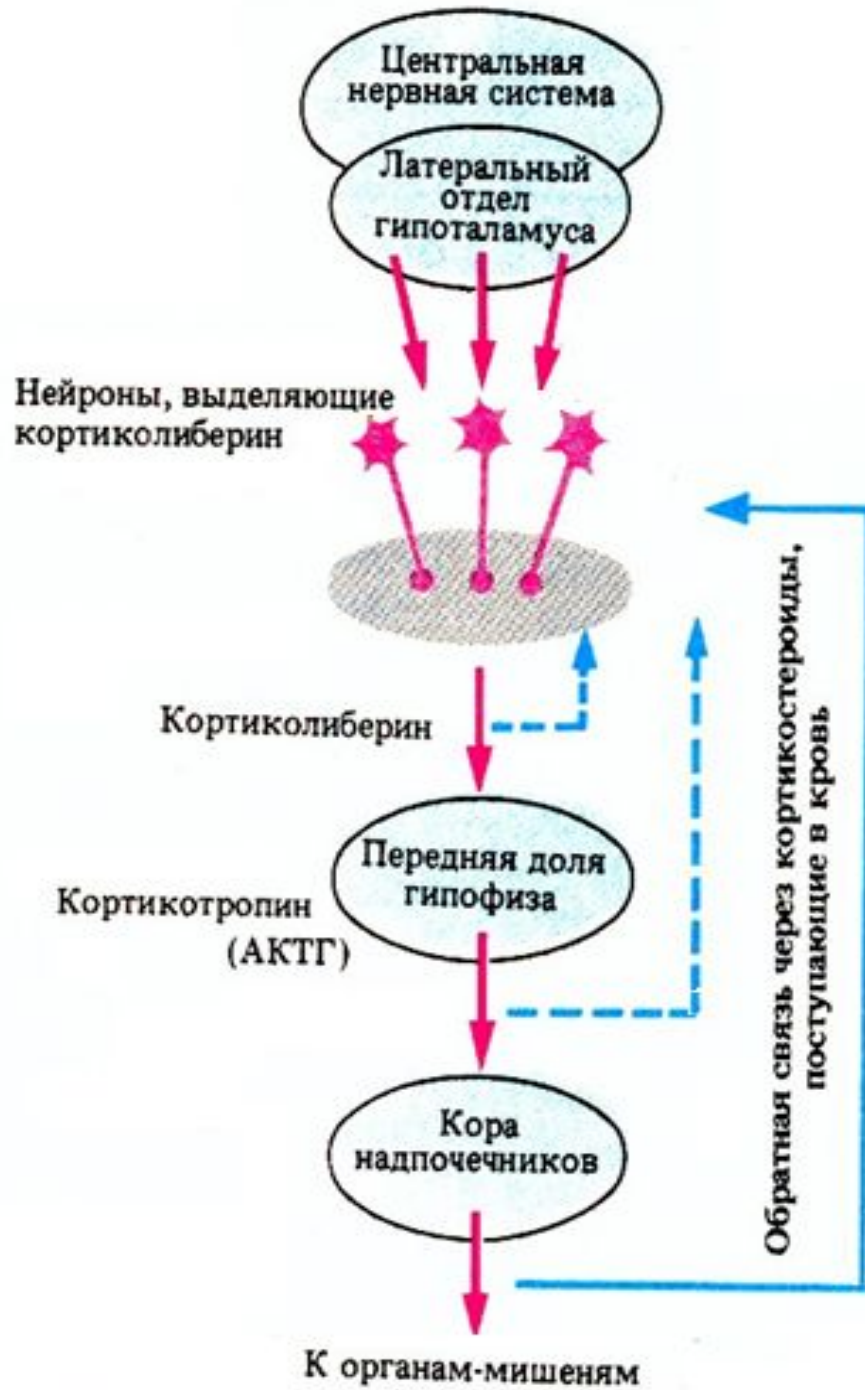
- **ДЭС** образуют эндокриноциты. Они поодиночке или мелкими группами рассеяны по разным органам (*эндокринным и неэндокринным*). Одиночные железистые клетки имеют повышенную функциональную активность. Их много в слизистых оболочках, особенно пищеварительного тракта. Клетки ДЭС участвуют в *анализе* химического состава пищи, воздуха, мочи и т.п. и отвечают на его изменения выделением гормонов и паракринных факторов

Закономерности организации эндокринной системы

- **Иерархический принцип**
- **Система обратных связей**

И
Е
Р
А
Р
Х
И
Я





Система обратных связей ГГНС

(отрицательный характер)

Классификации гормонов

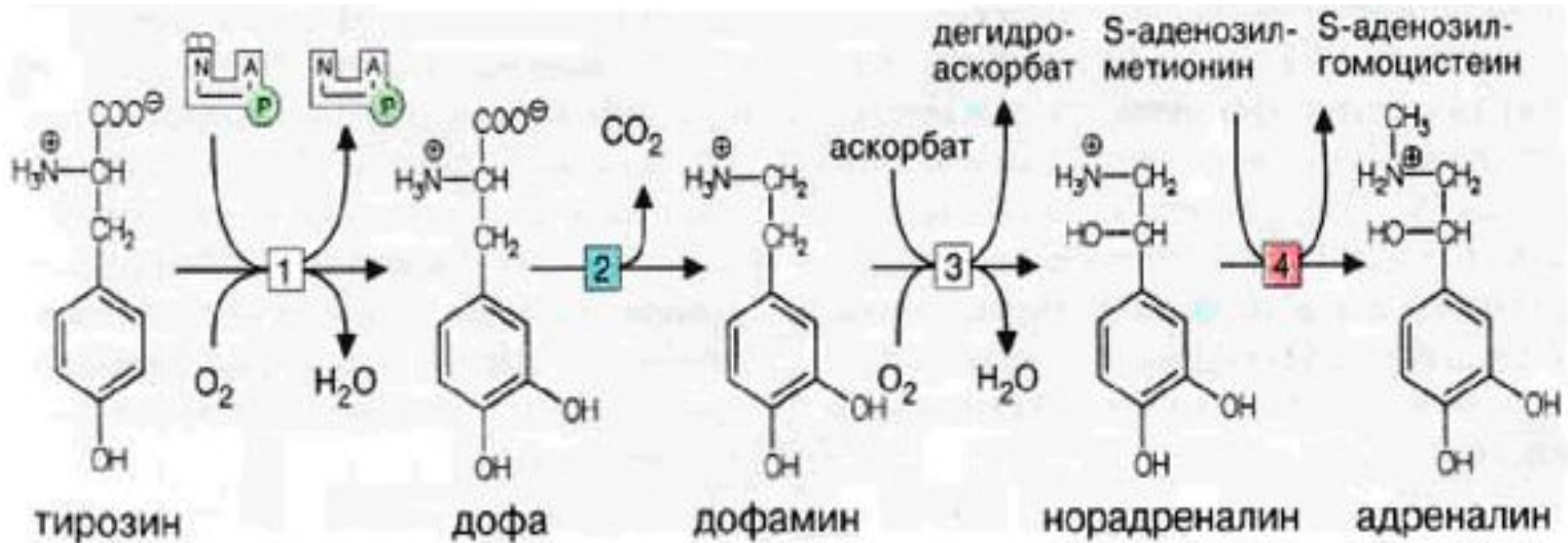
I. по химическому строению:

- **белково-пептидные** (инсулин, малые регуляторные пептиды, ПТГ, кальцитонин)
- **производные аминокислот** (из ФЕН, ТИР – адреналин, норадреналин, тиреоиды)
- **стероидные** (половые, глюко-, минералокортикоиды, из вит D₃ – кальцитриол)
- **производные высших жирных кислот** (простагландины, тромбоксаны, простаглицлины, лейкотриены и др.) синтез по цикло-, липооксигеназным и другим механизмам

Пример синтеза белково-пептидных гормонов: Проопиомеланокортин (ПОМК)

- Под влиянием кортиколиберина гипоталамуса в аденогипофизе синтезируется **крупный белковый предшественник (265 аминокислот)**.
- **Лимитированный протеолиз предшественника** дает ряд биологически активных молекул:
 - липотропных гормонов → **эндорфинов, энкефалинов,**
 - **меланоцитостимулирующих гормонов,**
 - **АКТГ и кортикотропиноподобных гормонов.**

Синтез катехоламинов из аминокислоты тирозина в мозговом слое надпочечников



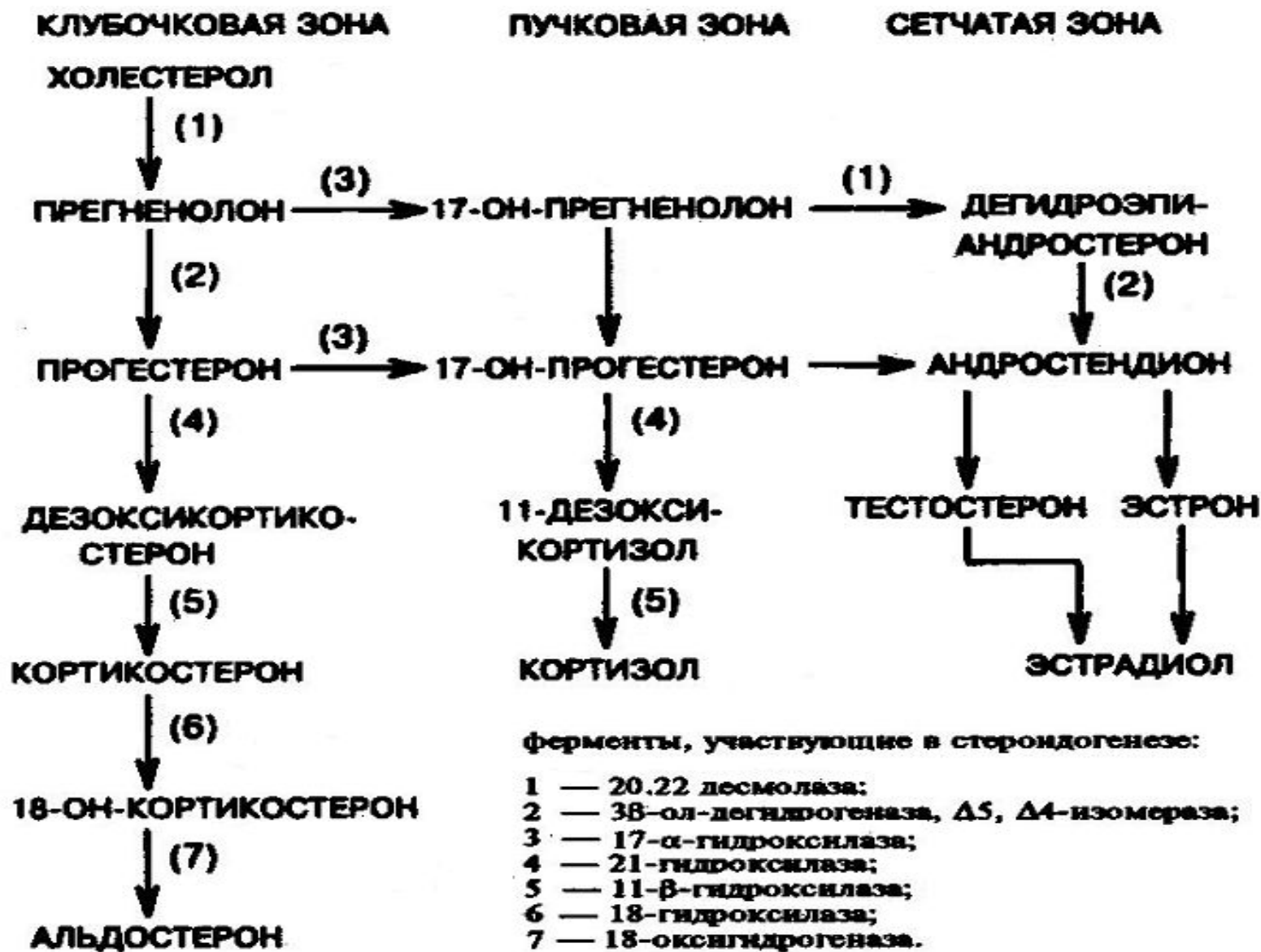
1 тирозин-3-монооксигеназа [Fe²⁺,ТНВ] 1.14.16.2

2 декарбоксилаза ароматических-L-аминокислот (дофа-декарбоксилаза) [PLP] 4.1.1.28

3 дофамин-β-монооксигеназа [Cu] 1.14.17.1

4 фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза 2.1.1.28

Синтез кортикостероидов из холестерина в корковом слое надпочечников



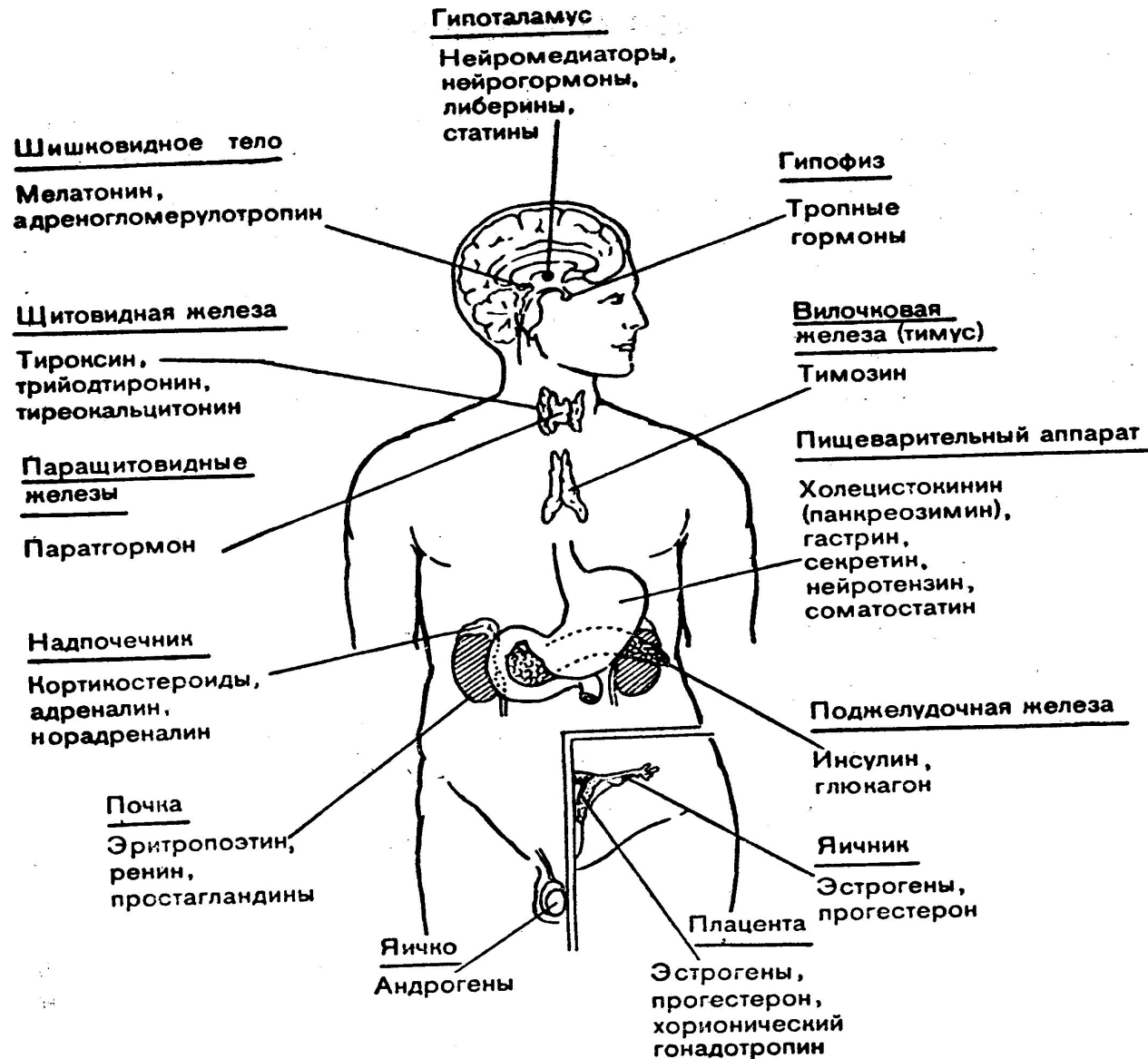
II. по химической природе

- 1. Гидрофильные: **белки, пептиды, производные аминокислот** (кроме тиреоидов)
Гормоны гидрофильной природы рецептируются на внешней стороне мембраны и оказывают свое действие через внутриклеточные посредники.
- 2. Гидрофобные: **стероиды, производные жирных кислот, тиреоидные гормоны.**
Гормоны гидрофобной природы проникают через мембрану и рецептируются внутри клеток-мишеней.

III. по функции:

- **регулирующие синтез и секрецию гормонов эндокринных желез** (либерины и статины гипоталамуса, тропные гормоны гипофиза, пролактин, ФСГ, ЛГ и др.).
- **обмена кальция и фосфатов** (ПТГ, кальцитонин, кальцитриол)
- **водно-электролитного обмена** (альдостерон, АДГ)
- **репродуктивной системы** (андрогены, гестагены, эстрогены)
- **обмена углеводов, липидов, аминокислот, т. е. основного обмена** (инсулин, глюкагон, глюкокортикоиды)

IV. по принадлежности к ЭНДОКРИННЫМ ЖЕЛЕЗАМ



Гормональная регуляция обмена веществ

- **Гормоны** – биологически активные вещества **разной химической природы**, секретируются железами внутренней секреции и дистантно **регулируют обмен веществ в органах-мишенях.**

Особенности истинных гормонов:

- Дистантность действия
- Специфичность (рецепторы)
- «Надежность» действия
- Высокая эффективность при очень низких действующих концентрациях ($10^{-8} - 10^{-12}$ М), каскадное усиление конечного эффекта.
- кратковременность действия – высокая скорость синтеза и инактивации (период полураспада АКТГ ~ 5 мин)
- Дозозависимость (вплоть до противоположных эффектов при разных дозах)
- Возможность разнонаправленного действия в разных тканях.

Этапы реализации действия гормонов

- **1. Регуляция синтеза** гормонов (контроль нервной системы; тропная регуляция; механизм обратной связи)
- **2. Синтез и «созревание»** молекул гормонов
- **3. Депонирование и секреция** (постоянная – тиреоиды; эпизодическая – ЛГ; периодическая – АКТГ, кортизол; **в ответ на какие-либо стимулы** – инсулин (изменение концентрации глюкозы), паратгормон, кальцитонин (изменение концентрации Ca^{2+}))
- **4. Транспорт в крови.** Свободные и связанные с белками гормоны. Транспортные белки (тироксин-связывающий глобулин и др.)

Этапы реализации действия гормонов

- 5. **Эффекторное звено**: взаимоотношения с рецепторами.
- 6. **Биотрансформация и период полужизни гормональных молекул**. Протеолиз пептидов и белков. Микросомальное окисление и образование конъюгатов (сульфатов или глюкуронидов) – для стероидов.
- 7. **Взаимоотношения с другими регуляторами и эффекторами** (синергисты, антагонисты)

- Гормоны функционируют как **первичные химические посредники** с высокой биоактивностью (10^{-9} – 10^{-12} М), передаются через кровь или лимфу
- Гидрофобные гормоны проникают в клетку и оказывают непосредственное действие. Гидрофильные гормоны не могут проникнуть в клетку и передать сигнал белку, поэтому образуются **вторичные химические посредники** (мессенджеры) и доставляют информацию белку-эффектору
- Все уровни регуляции в организме тесно взаимосвязаны, конечной точкой любого пути регуляции является изменение активности **БЕЛКА** (фермента).

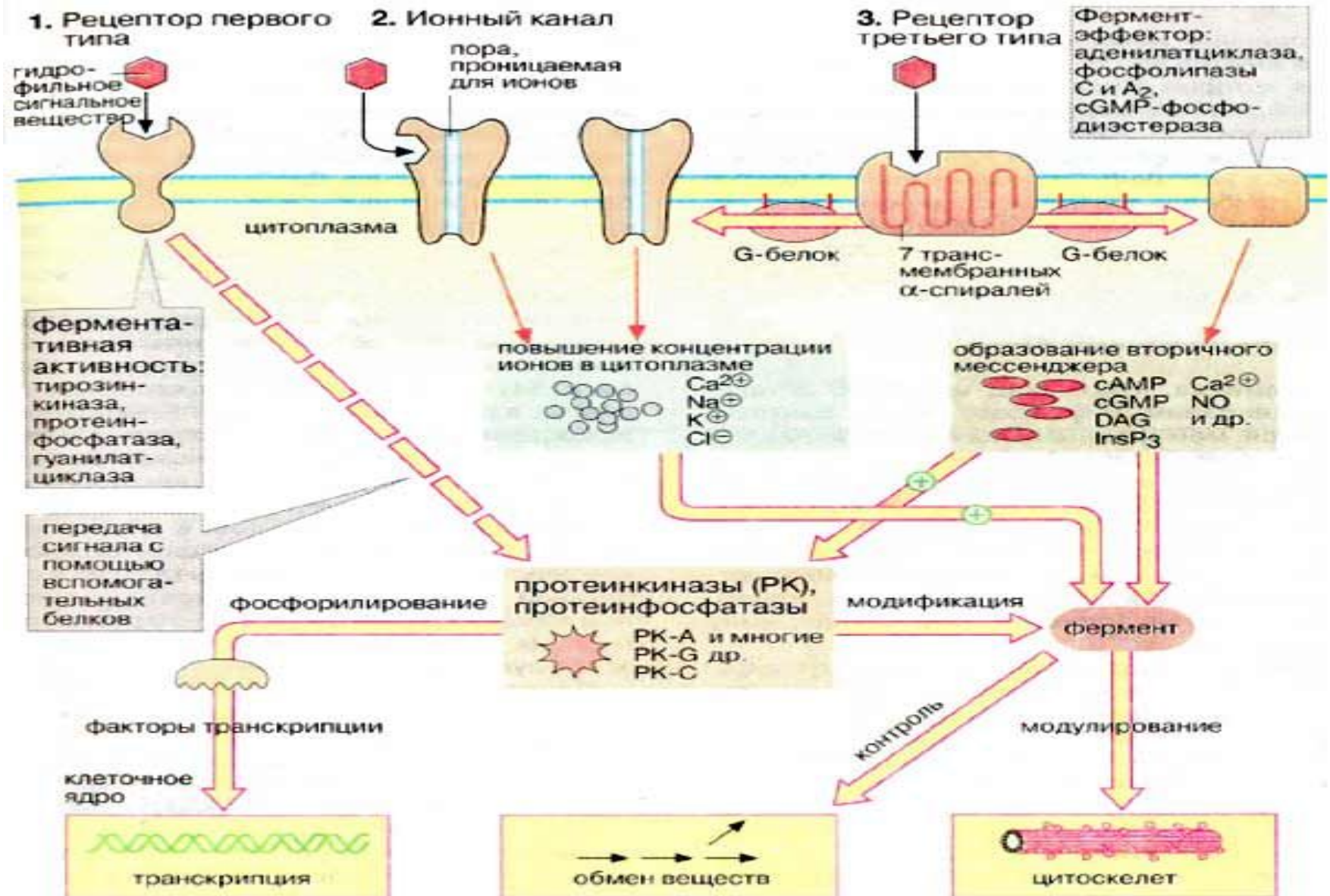
РЕАЛИЗАЦИЯ ЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ

- **Изменение активности уже существующих в клетке белков:** (ферментов, рецепторов, факторов транскрипции, трансляции и т.д.) путем ковалентной или аллостерической модификации, взаимодействия субъединиц и др.
- **Изменение количества белков:** индукция/репрессия синтеза или разрушение: чаще всего – транскрипция и процессинг иРНК, трансляция и процессинг белков
- **Изменение скорости транспорта веществ через мембраны:** например, меняется компартментализация белков-эффекторов (перемещение внутриклеточных сигналов)

Механизмы передачи гормонального сигнала в клетку (трансдукция)

- **Мембранно-внутриклеточный (для действия гидрофильных гормонов).**
- **Цитозольно-ядерный (для действия гидрофобных гормонов)**

Основные три типа рецепторов



Основные типы мембранных рецепторов

3 тип: Рецепторы (> 200) сопряженные с G-белковыми комплексами

(G-protein coupled receptors – GPCR)

Несколько десятков первичных сигналов аминокислотной, пептидной и белковой природы взаимодействуют с эффекторными белками клетки через GPCR

Рецепторы – мономерные интегральные белки, которые на внешней стороне взаимодействуют с гормоном, на внутренней – с G-белковым комплексом

G – белковые комплексы

- **> 20 G-белков (обладают GTP-азной активностью)**
- **Гетеротримеры (α , β , γ – субъединицы)**,
 α – субъединица м.б. связана с GTP (комплекс активен) или с GDP (комплекс неактивен).
- Смена GDP \rightarrow GTP сопровождается диссоциацией комплекса на 2 субъединицы: **α -GTP** и **$\beta\gamma$** .
- **Далее α -GTP взаимодействует с эффекторным белком** (аденилатциклаза, фосфодиэстераза, фосфолипаза C, катионный канал) и меняет концентрацию вторичного мессенджера в клетке. При этом происходит **амплификация (увеличение) первичного сигнала на несколько порядков!**

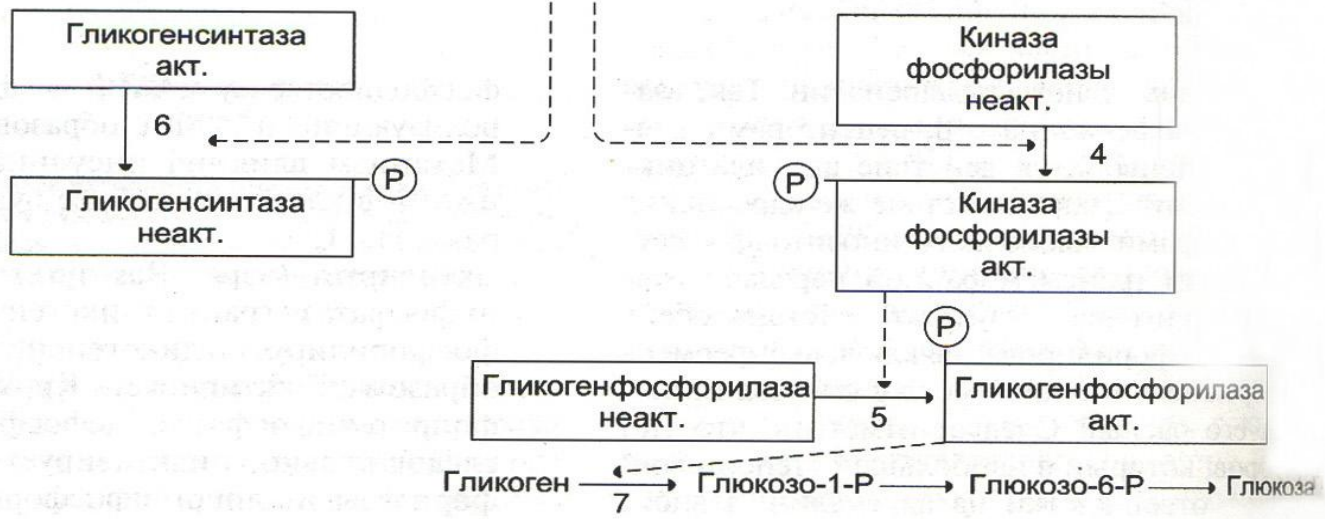
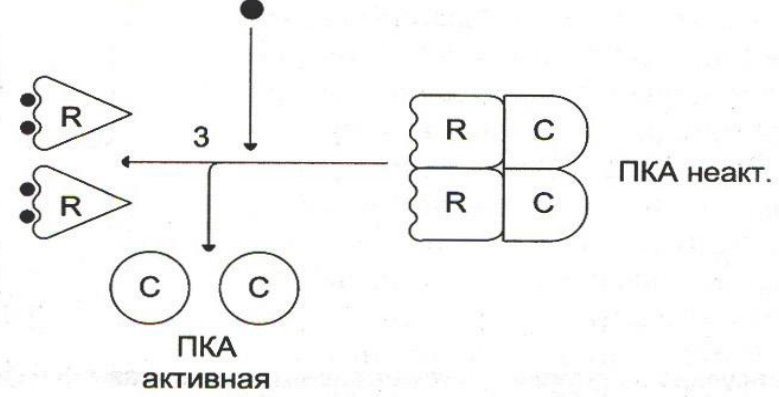
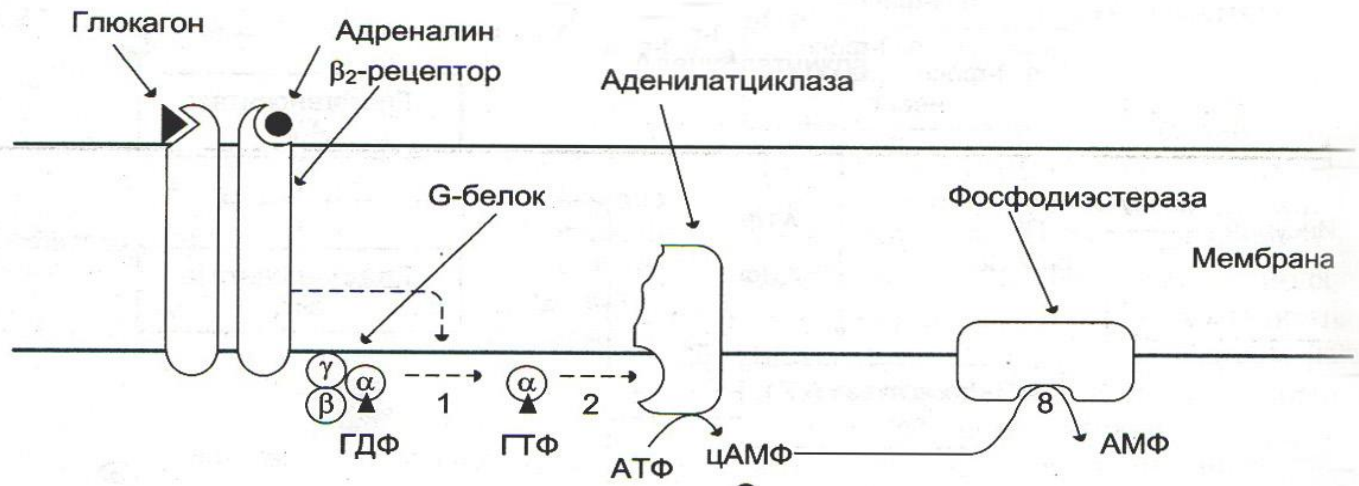
G – белковые комплексы

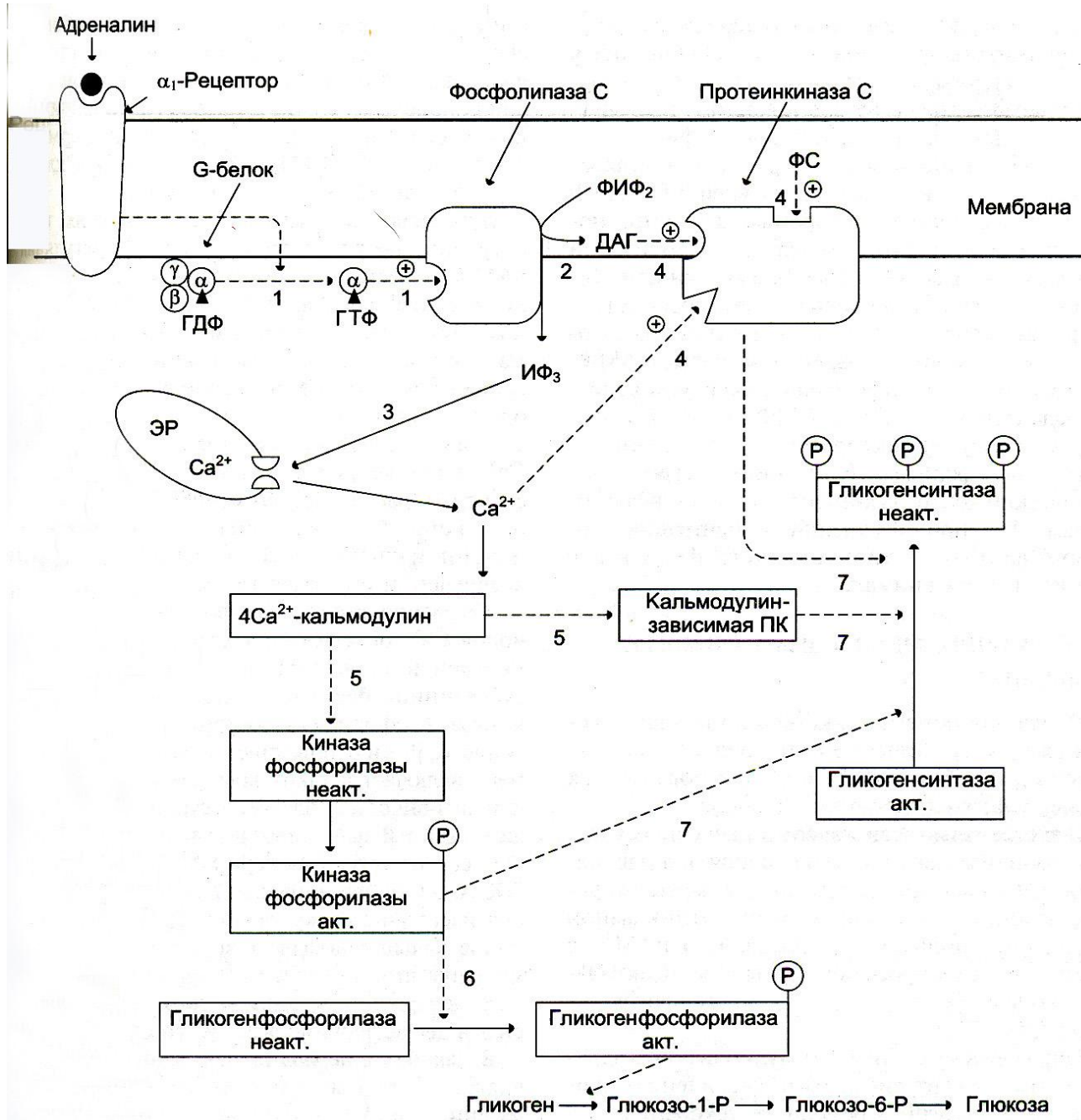
Разные типы G –белков:

- **Gs** – стимулирует аденилатциклазу
- **Gi** – ингибирует аденилатциклазу
- **Gq** – активирует фосфолипазу C

«Выключение» сигнала:

1. Диссоциация гормон-рецепторного комплекса
2. Гидролиз ГТФ до ГДФ
3. Гидролиз циклических нуклеотидов (вторичных мессенджеров) фосфодиэстеразой





Гликоген → Глюкозо-1-Р → Глюкозо-6-Р → Глюкоза

Вторичные мессенджеры биоактивных веществ

Мессенджер	Источник	Эффект
• цАМФ	– аденилатциклаза	- активирует протеинкиназу А
• цГМФ	– гуанилатциклаза	– активирует протеинкиназу G, фосфодиэстеразу, ионные каналы
• Ca²⁺	– ионные каналы плазматической мембраны и ЭПР	– активирует протеинкиназу Ca ²⁺ /кальмодулин зависимую

Вторичные мессенджеры биоактивных веществ

Мессенджер – Источник – Эффект

- **Инозитолтрифосфат** – фосфолипаза C – активировывает Ca^{2+} -каналы
- **Диацилглицерол** – фосфолипаза C – активировывает протеинкиназу C
- **Фосфатидная кислота** – фосфолипаза D – активировывает Ca^{2+} -каналы и ингибирует аденилатциклазу
- **Церамид** – фосфолипаза C сфингомиелина – активировывает протеинкиназы
- **NO** – NO-синтаза – активировывает цитоплазматическую гуанилатциклазу

Фосфопротеинкиназы (ФПК)

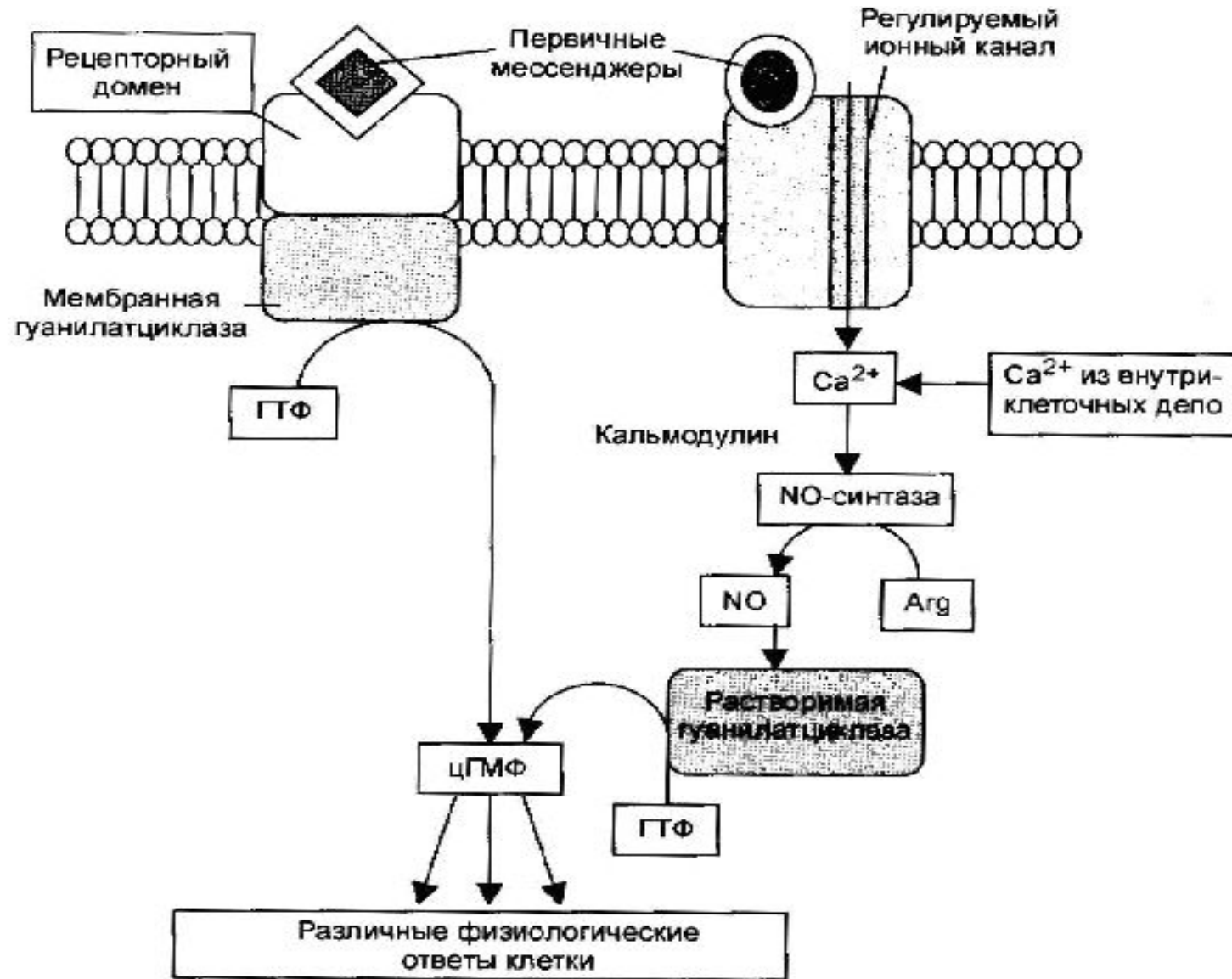
- Активация протеинкиназ и последующее фосфорилирование ими разнообразных белковых субстратов **вызывает широкий спектр эффектов** вторичных мессенджеров.
- **ФПК_А (цАМФ-зависимая)**. Существовая в виде R_2C_2 – неактивный тетрамер; присоединение к $R_2 + 4$ **цАМФ** → освобождает каталитически активный димер C_2 . Следовательно, цАМФ – это аллостерический активатор ФПК_А.
Активная ФПК_А фосфорилирует белки по остаткам серина или треонина

2 тип рецепторов:

Рецепторы = ионные каналы

- **Связывание с лигандом приводит к изменению конформации рецептора, что позволяет специфическим ионам проходить через канал.**
(ацетилхолин, ангиотензин)

Мембраносвязанный и растворимый рецепторы, взаимосвязи II-мессенджеров



1 тип: рецепторы, обладающие ферментативной активностью

1. **Рецепторы**, ассоциированные с **гуанилатциклазной активностью**
2. **Рецепторы**, ассоциированные с **фосфатазной активностью**
3. **Рецепторы**, проявляющие **протеинкиназную активность**, осуществляют
 - автофосфорилирование по остаткам серина/треонина или тирозина,
 - фосфорилирование субстратных белков и изменение их активности
(инсулиновый рецептор)

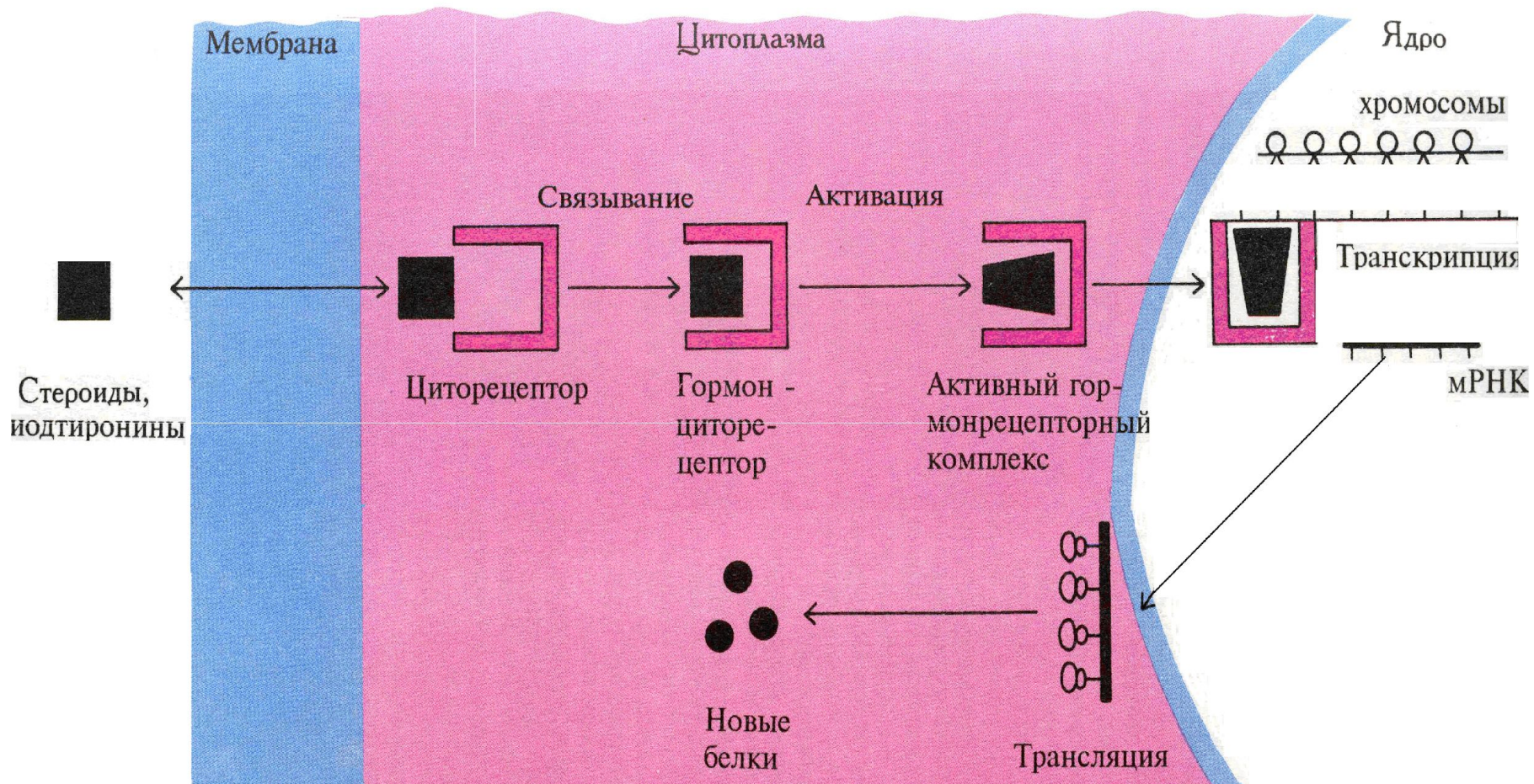
4 тип: рецепторы, не обладающие собственной каталитической активностью

- После связывания лиганда такие рецепторы связывают цитоплазматические протеинкиназы (они фосфорилируют рецептор по тирозину); затем следует связывание с другими эффекторами и передача сигнала.
(цитокины, интерфероны, факторы роста)

Передача сигнала через внутриклеточные рецепторы

- **Тиреоидные гормоны** (йодированные производные тирозина),
- **Стероиды** проникают через плазмалемму и **взаимодействуют с рецепторами**
 - **в цитозоле** (глюкокортикоиды) или
 - **в ядре** (андрогены, эстрогены и тиреоиды).
- **Взаимодействие с ДНК (непосредственно или через транскрипционные факторы) приводит к изменению скорости транскрипции и далее биосинтеза белков.**

Цитозольный механизм (действие гидрофобных гормонов)



ЭНДОКРИНОПАТИИ

могут протекать:

- с гиперпродукцией гормонов
- с недостаточностью гормонов

Патология эндокринных желез:

- **Первичная**
 - заболевания самих желез внутренней секреции (воспаление, инфекции, метастазы, геморрагии, удаление части или целой железы при операции, аутоиммунные процессы, токсические поражения).
- **Вторичная**
 - дисрегуляция вследствие дефицита или гиперпродукции тропных гормонов гипофиза или факторов гипоталамуса,
 - следствие лечения гормональными препаратами,
 - изменение гормонального фона при опухоли,
 - стимуляци гормональных систем вследствие нарушения метаболизма при заболеваниях внутренних органов.

Механизмы развития эндокринопатий также могут быть следствием

- **толерантности тканей** к воздействию гормонов (врожденная и приобретенная), например, на уровне рецепторов.
- **недостаточности или избытка специфических микроэлементов** (йод для щитовидной железы) или **витаминов** (связь вит. D ↔ паращитовидные железы).
- **недостаточности или дефекта** какого-либо из **ферментов**, осуществляющих **синтез или деградацию гормона**.
- **возрастных изменений** (при старческом угасании половых функций – проявляются как у женщин, так и у мужчин), которые могут вызвать дисбаланс в работе ферментов вплоть до развития эндокринопатий

"аденогипофиз-надпочечники"

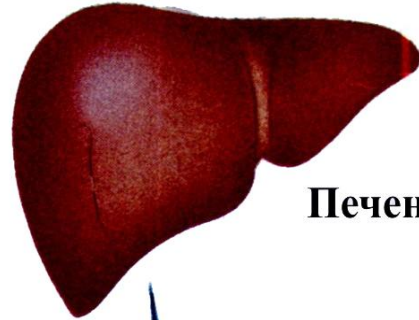
- **Синдром Кушинга** – гиперкортицизм с избыточной продукцией кортикостероидов, в основном, глюкокортикоидов. Клинически – ожирение, гипертония, остеопороз, гипофункция половых желез, вторичный сахарный диабет (стероидный диабет). Лабораторно – рост уровня АКТГ, гипергликемия, гипохлоремия, эозинофилия.
- **Гиперальдостеронизм**. Первичный (синдром Конна), клинически – гипертензия и симптомы гипокалиемии (задержка воды, мышечная слабость, возможны параличи), лабораторно – рост уровня альдостерона, гипернатриемия, гипокалиемия, снижение активности ренина в плазме. Вторичный (при внутренних заболеваниях стимуляция РААС (РенинАнгиотензинАльдостероновой Системы), клиника та же, но лабораторно – повышение активности ренина, рост уровня альдостерона, калий в норме или снижен.

Уменьшение АД



Почка

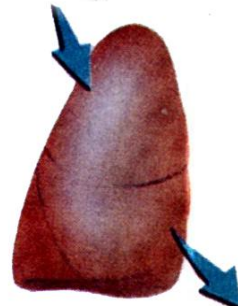
Ренин



Печень

Ангиотензиноген

Ангиотензин-1

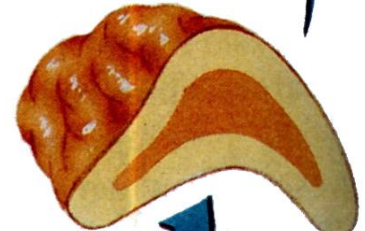


Лёгкое

Ангиотензин-2



Увеличение АД



Кора надпочечника

Стабилизация АД

АД



Почка

Альдостерон



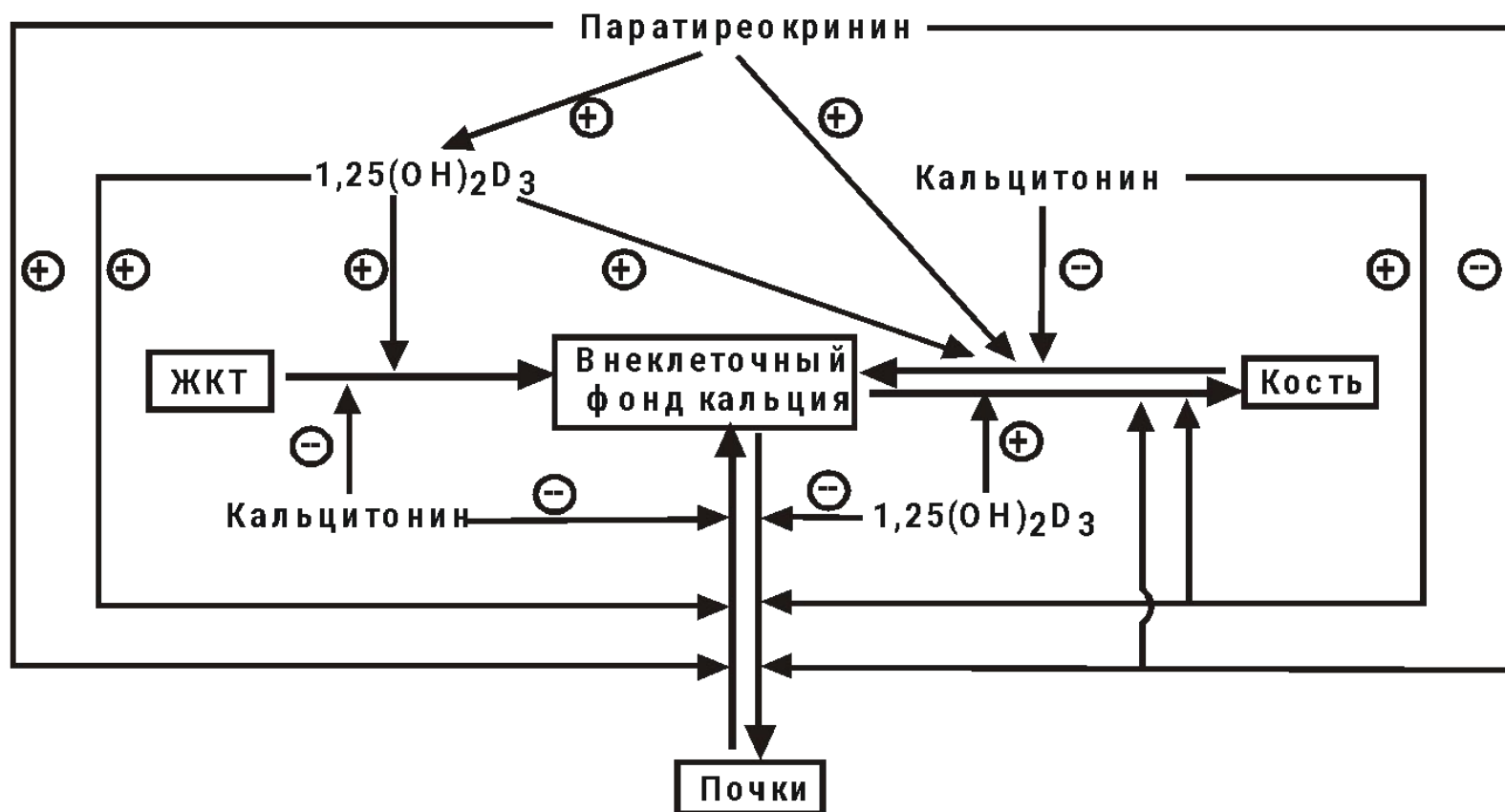
**Рениновая
система
регуляции АД**

"аденогипофиз-щитовидная железа"

- Гипертиреоз
(тиреотоксикоз)
- Гипотиреоз
(гипотиреозидизм, Базедова болезнь).
- Аутоиммунный тиреоидит.

паращитовидные железы

- Синтез: ПТГ, кальцитонин (и в С-клетках щит.железы).
Вместе с кальцитриолом регулируют обмен Ca, Mg, P.
Болезни: нарушение обмена Ca/фосфатов. Гиперпаратиреоз I и II, псевдопаратиреоз, псевдопсевдопаратиреоз



- Материал по отдельным гормонам представлен VK в нашей группе «биологическая химия – биохимия полости рта» 8 сентября 13:09.
См. вторую половину презентации «Гормоны»