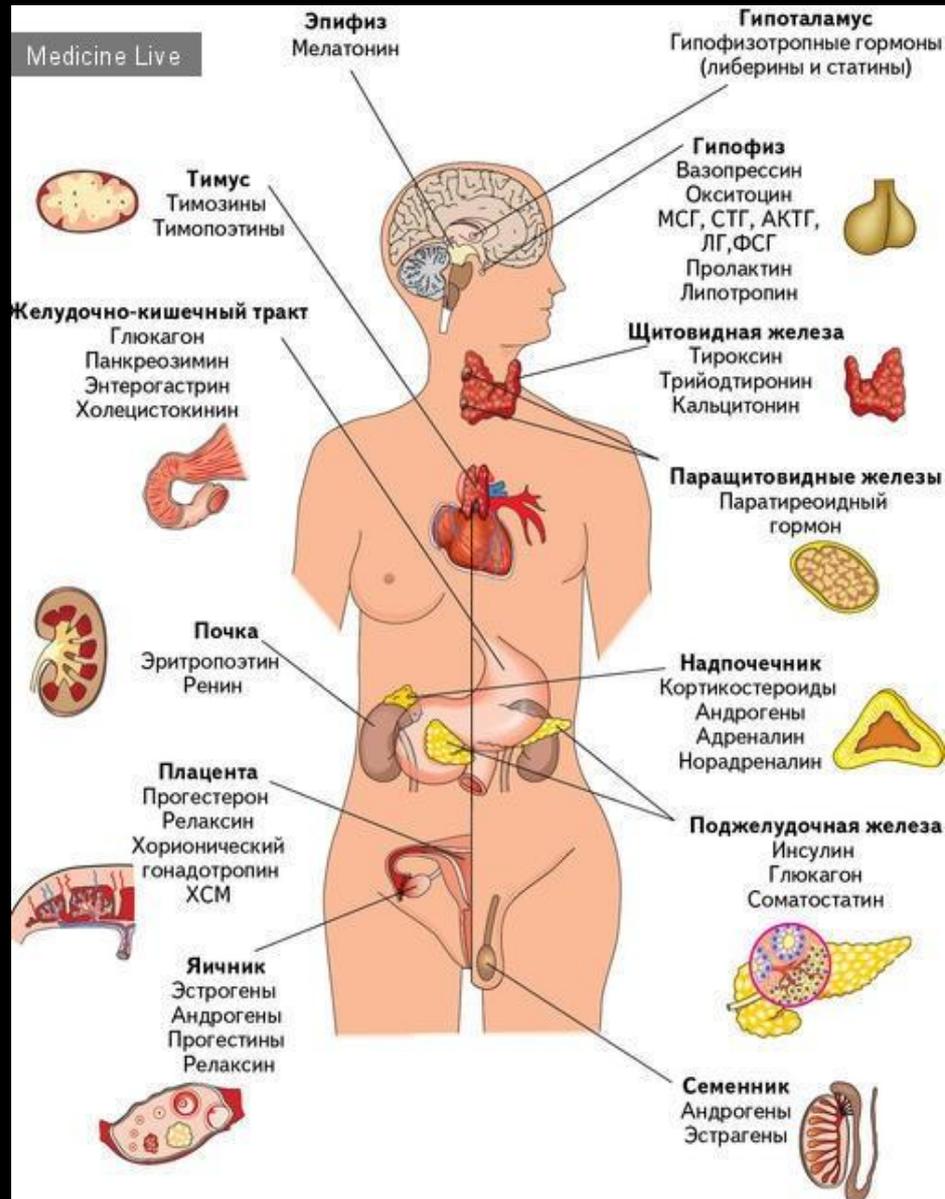


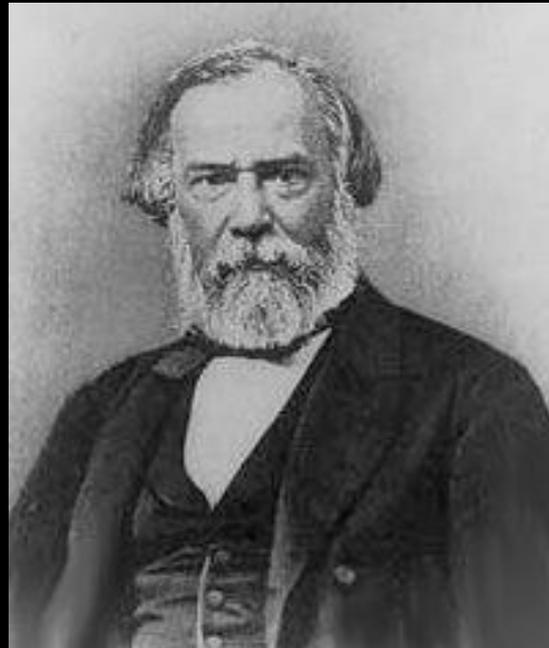
Эндокринная система



Эндокринология



А. Бертольд

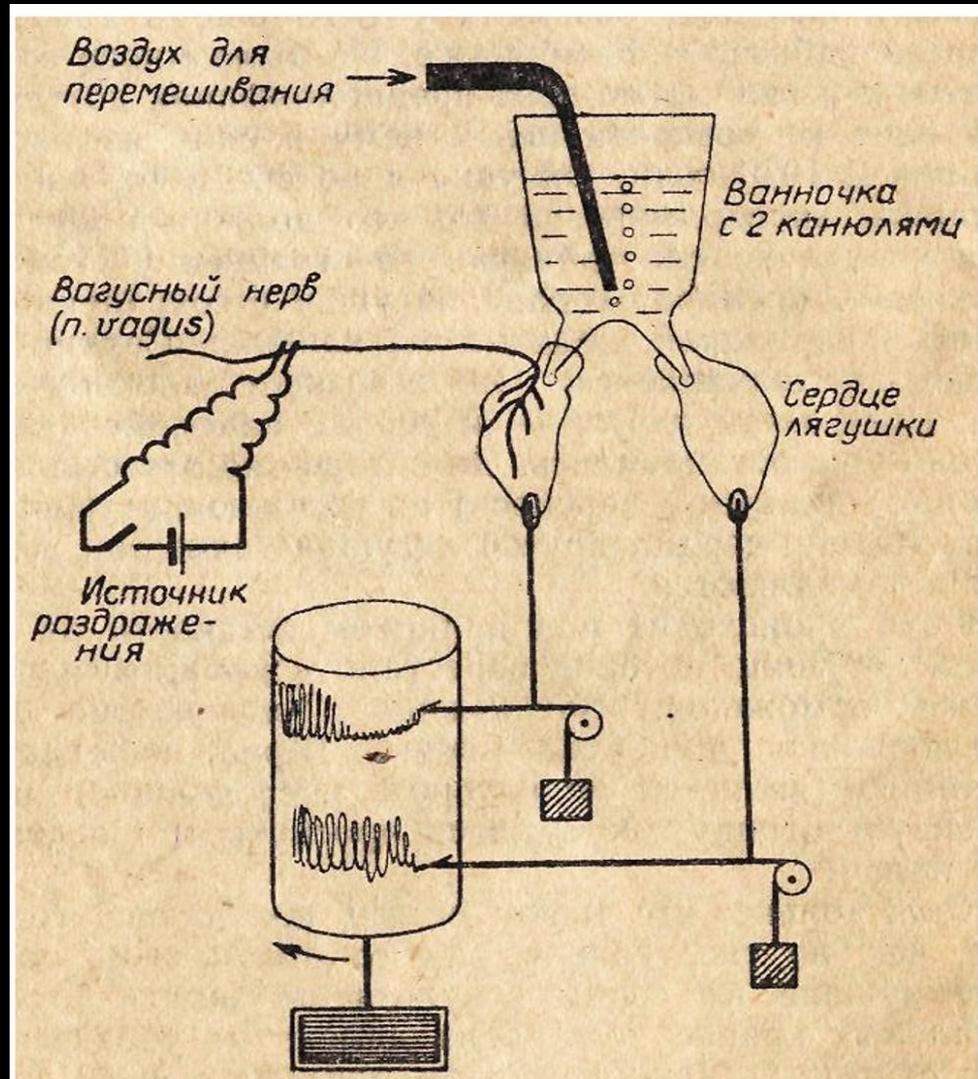


Броун-Секар

Начало этой науки положили опыты немецкого физиолога Адольфа Бертольда, которому в 1849 году удалось установить, что при пересадке кастрированному петуху в брюшную полость семенников другого петуха у первого исчезают все последствия кастрации.

Профессор Броун-Секар создал учение о железах внутренней секреции, превратившееся в самостоятельную науку — эндокринологию.

Опыт О. Леви.



Что такое гормоны?

Гормоны - (от греч. hormáo - привожу в движение, побуждаю), биологически активные вещества, вырабатываемые эндокринными железами, или железами внутренней секреции, и выделяемые ими непосредственно в кровь.

Термин «гормоны» введён англ. физиологами У. Бейлиссом и Э. Старлингом в 1902 г. Гормоны разносятся кровью и влияют на деятельность органов, изменяя физиологические и биохимические реакции путём активации или торможения ферментативных процессов.

Известно более 60 различных гормонов, выделяемых эндокринными железами и млекопитающих и человека.

Физиологическое действие гормонов направлено на:

- **1) обеспечение гуморальной, т.е. осуществляемой через кровь, регуляции биологических процессов.**
- **2) поддержание целостности и постоянства внутренней среды, гармоничного взаимодействия между клетками тела.**
- **3) регуляцию процессов роста, созревания и репродукции.**

Эффекты действия гормонов

1. **Метаболическое действие** – изменяют проницаемость мембран клетки и активность транспортных систем; активность ферментов, индуцируют или подавляют процессы транскрипции.
2. **Морфологическое действие** – стимуляция формообразовательных процессов, дифференцировки, роста.
3. **Кинетическое действие** – запускают определённую функцию исполнительных органов (например, окситоцин вызывает сокращение матки).

4. **Корректирующее действие** – изменяет интенсивность функции органа (например, продукцию инсулина, в ответ на образование гликогена в печени).
5. **Реактогенное действие** – способность гормона менять реактивность ткани к действию гормонов или медиаторов.

Под реактивностью понимается способность клетки или ткани-мишени реагировать определённой величиной ответа (например, секрецией или сокращением) на действие соответствующего вещества-регулятора.

Классическим гормонам присущ ряд признаков:

- Дистантность действия – синтез в железах внутренней секреции, а регуляция отдаленных тканей.
- Избирательность действия.
- Строгая специфичность действия.
- Кратковременность действия.
- Действуют в очень низких концентрациях, под контролем ЦНС и регуляция их действия осуществляется в большинстве случаев по типу обратной связи.
- Действуют опосредованно через белковые рецепторы и ферментативные системы.

Гармональный баланс

В нормальном состоянии существует строгий баланс между активностью эндокринных желез, состоянием нервной системы и ответом тканей-мишеней (тканей, на которые направлено воздействие).

Любое нарушение в каждом из этих звеньев быстро приводит к отклонениям от нормы.

Избыточная или недостаточная продукция гормонов служит причиной различных заболеваний.

Регуляция уровня гормонов в организме

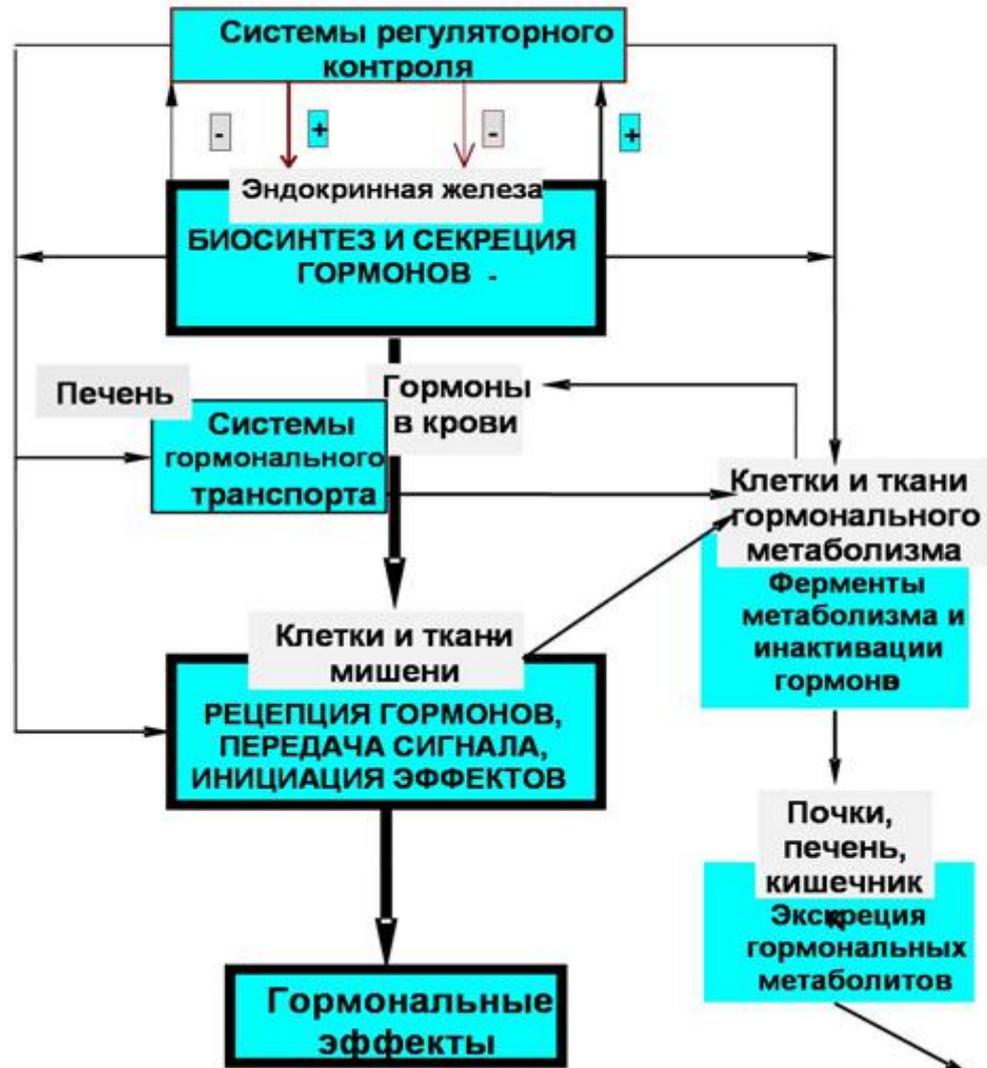
- Изменение концентрации метаболитов в клетках-мишенях по механизму отрицательной обратной связи подавляет синтез гормонов, действуя либо на эндокринные железы, либо на гипоталамус.
- Существуют эндокринные железы для которых отсутствует регуляция тропными гормонами – **паращитовидная железа, мозговое вещество надпочечников, ренин-альдостероновая система и поджелудочная железа.** Они контролируются нервными влияниями или концентрацией определенных веществ в крови.

Организация нервно-гормональной регуляции



- Существует строгая иерархия или соподчиненность гормонов.
- Поддержание уровня гормонов в организме в большинстве случаев обеспечивает механизм отрицательной обратной связи.

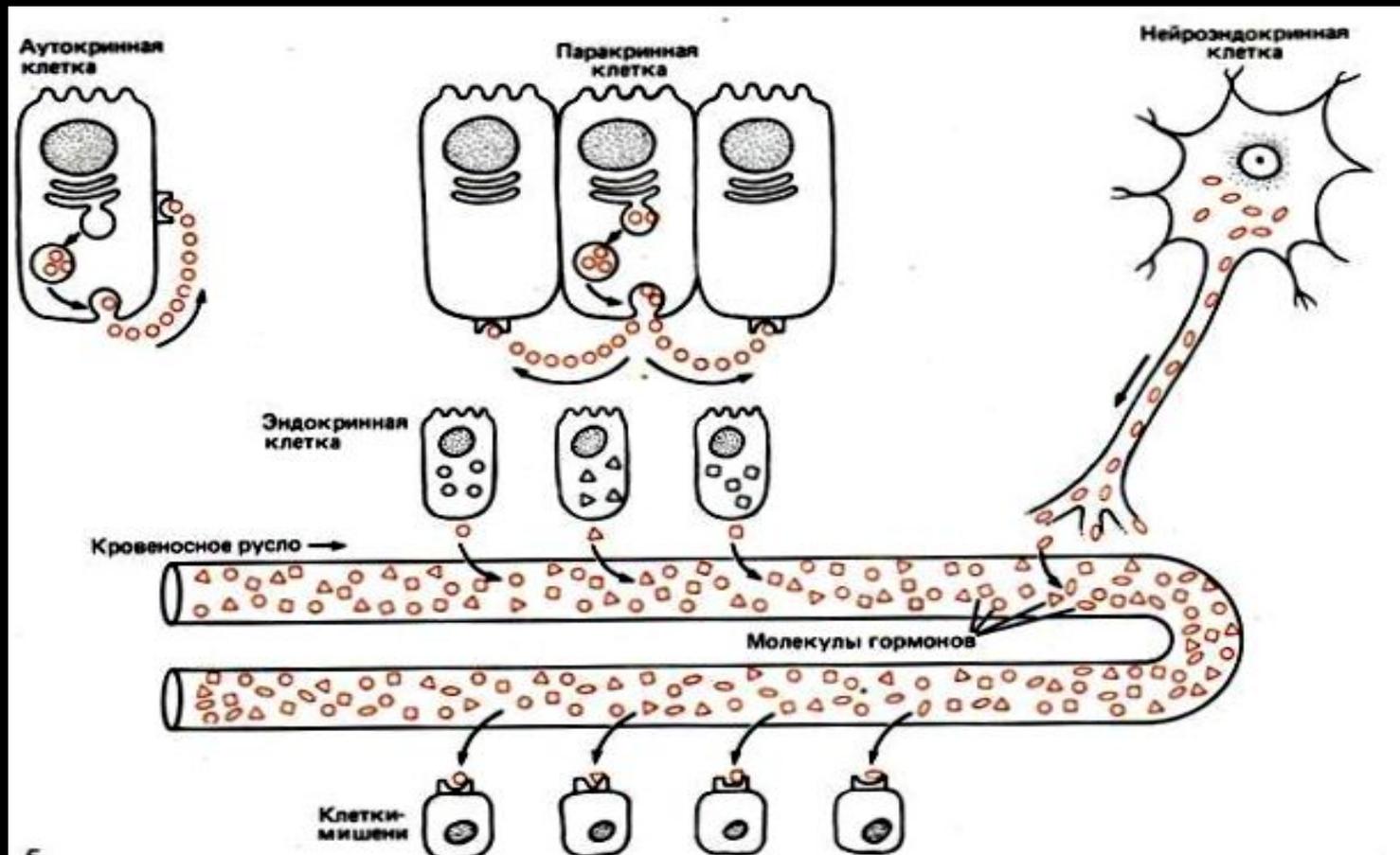
Физиологическая организация эндокринного контура



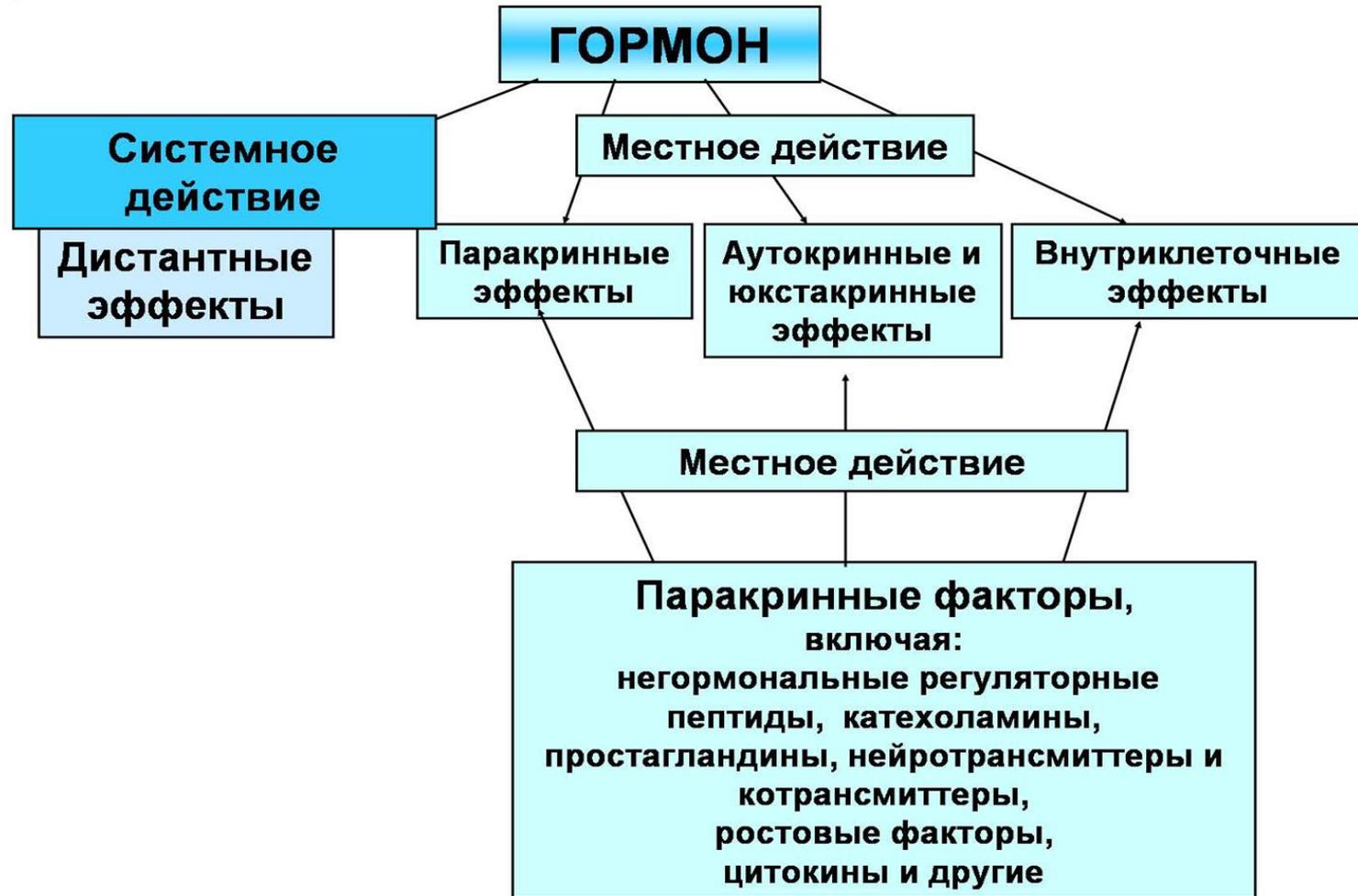
Классификация ЭНДОКРИННЫХ структур:

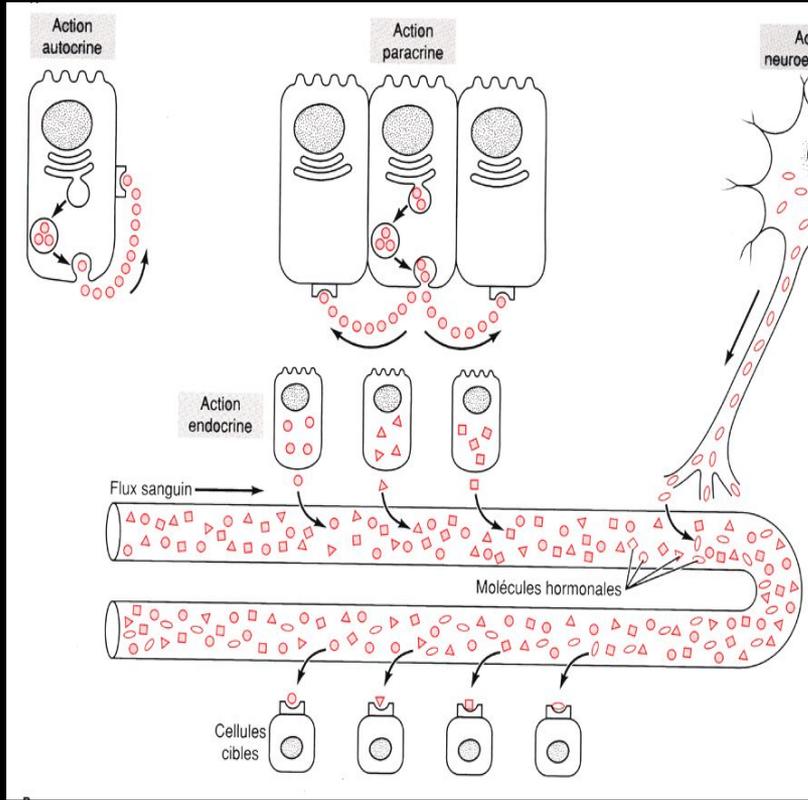
- I. Центральные регуляторные образования эндокринной системы:
 - гипоталамус (нейросекреторные ядра);
 - гипофиз (аденогипофиз и нейрогипофиз);
 - эпифиз.
- II. Периферические эндокринные железы:
 - щитовидная железа;
 - околощитовидные железы;
 - надпочечники (корковое и мозговое вещество).
- III. Органы, объединяющие эндокринные и неэндокринные функции:
 - гонады (половые железы - семенники и яичники);
 - плацента;
 - поджелудочная железа.
- IV. Одиночные гормонпродуцирующие клетки, апудоциты.

Различные формы гуморальных связей между клетками



Дистантность действия гормона





Особенности группирования разных типов **эндокринных** **клеток**

- **Эндокринные клетки неэндокринных органов (энтероциты ЖКТ, эндокринные нейроны гипоталамуса)**
- **Эндокринные клетки желез смешанной секреции (семенников, яичников, поджелудочной железы)**
- **Эндокринные клетки эндокринных желез (надпочечников, щитовидной железы, паращитовидных желез, аденогипофиза, эпифиза)**

**Биологический смысл интеграции
эндокринных клеток в
эндокринную железу –
создание более совершенного
механизма управления потоками
информации и эффекторными
функциями**

Классификация гормонов

- по химическому строению;
- по биологическим функциям;
- по механизму действия;

1. По химической структуре гормоны, подразделяют на:

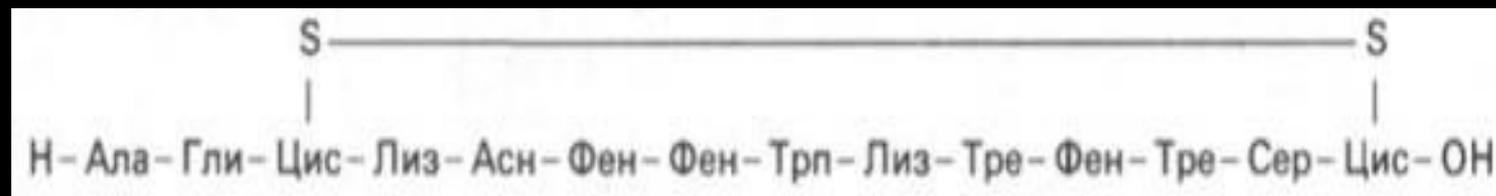
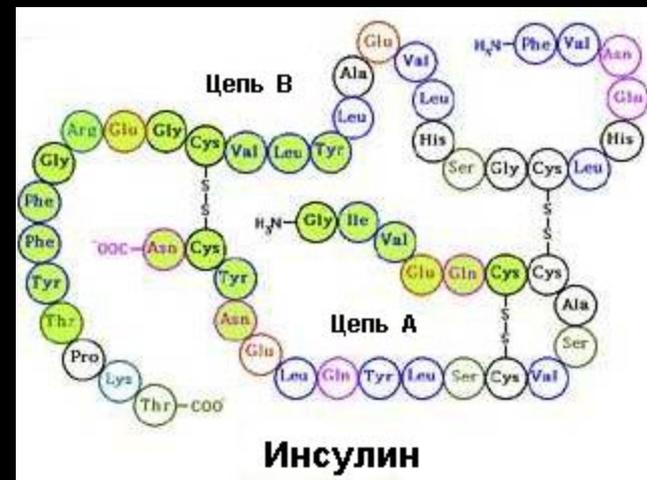
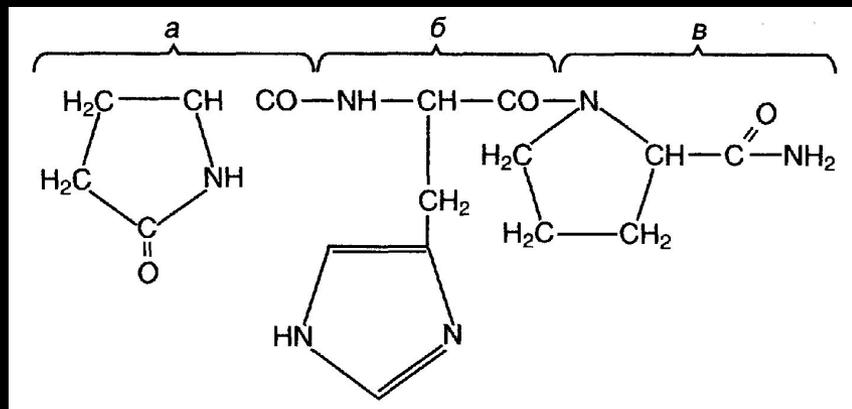
1. пептиды,
2. производные аминокислот,
3. стероиды,
4. производные арахидоновой кислоты.

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.

- Гормоны гипоталамуса; гормоны гипофиза; гормоны поджелудочной железы - инсулин, глюкагон; гормоны щитовидной и паращитовидной желез – соответственно кальцитонин и паратгормон.

Некоторые представители пептидных гормонов: тиролиберина (пироглу-гис-про-NH₂), инсулина и соматостатина.



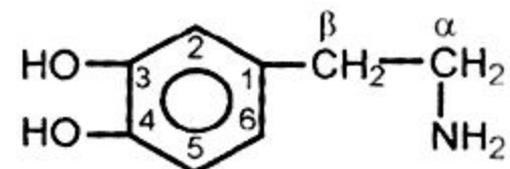
Производные аминокислот:

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

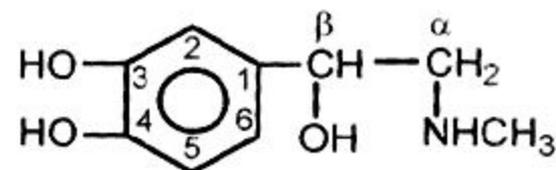
Молекулы тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) - неполярные, а катехоламины - полярные.

Производное гистидина – гистамин – полярный.

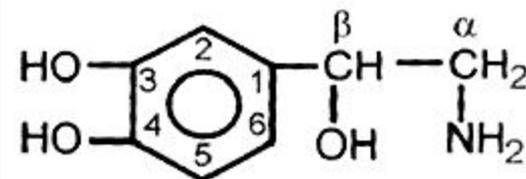
Производные триптофана – мелатонин и серотонин – полярные.



Дофамин



Адреналин

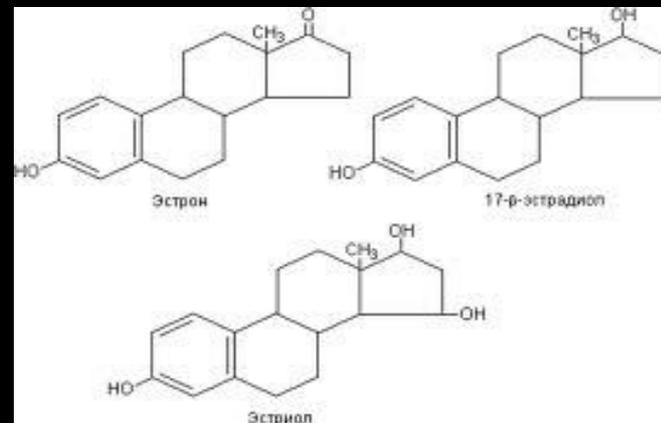
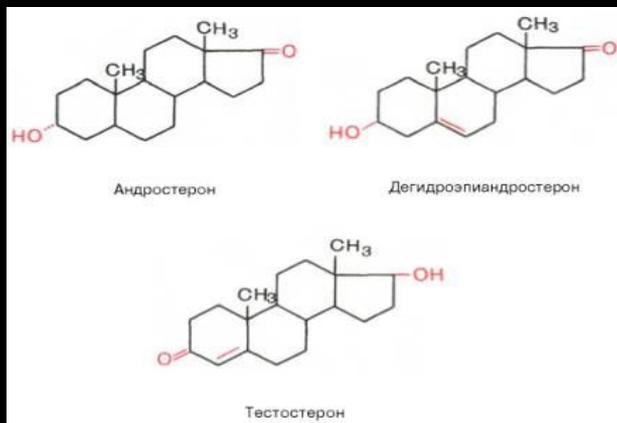


Норадреналин

Катехоламины

Стероидные гормоны

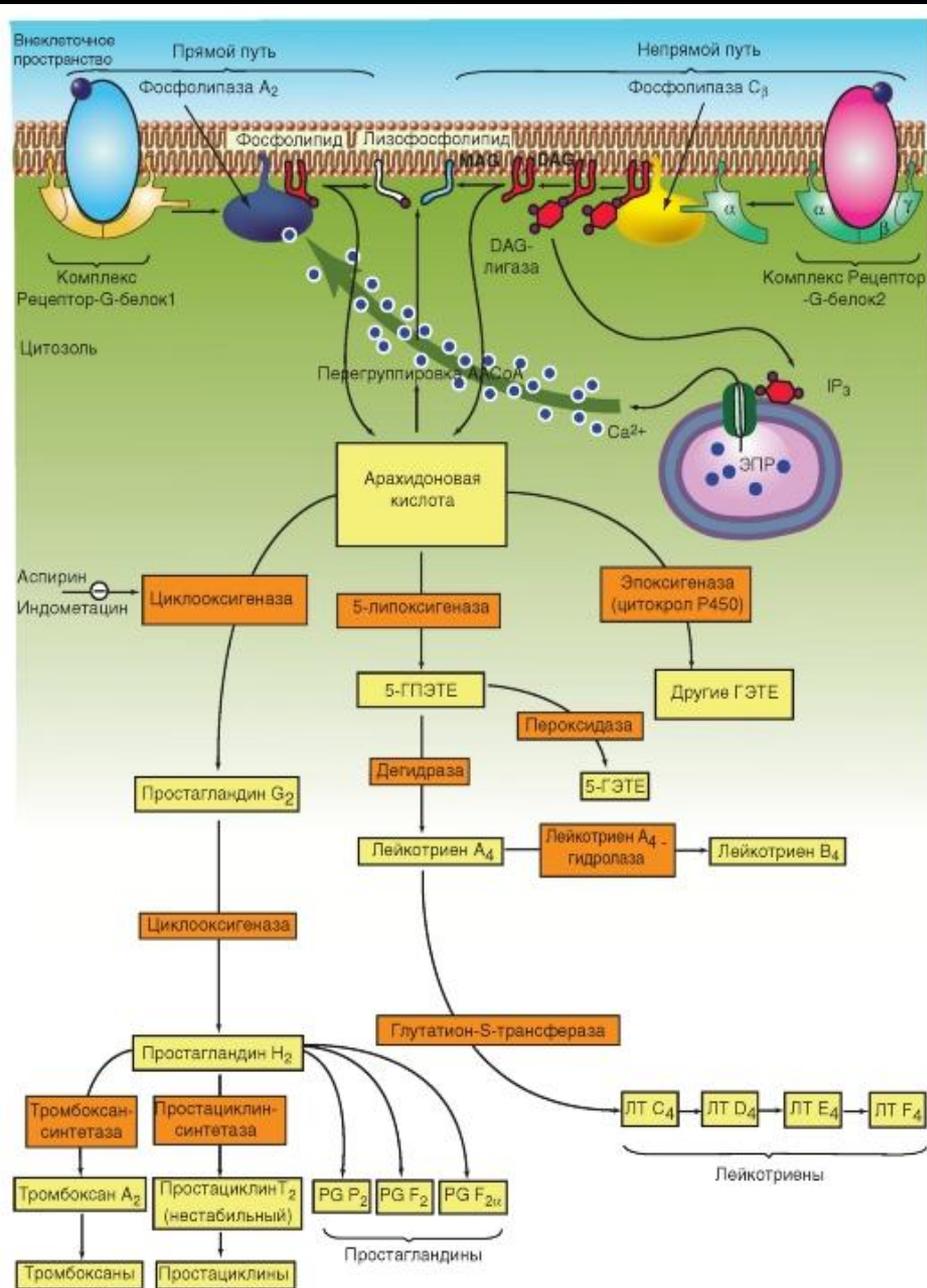
- производные холестерина (минералокортикоиды, глюкокортикоиды, андрогены, эстрогены, прогестины, кальцитриол).
- относятся к неполярным, поэтому они свободно проникают через мембраны.
- Мишени -ядерные рецепторы, расположенные внутри клетки.



Производные арахидоновой кислоты (эйкозаноиды)

- Предшественником всех эйкозаноидов является арахидоновая кислота.
- Они делятся на 3 группы:
- простагландины,
- лейкотриены,
- тромбоксаны.
- Эйкозаноиды - медиаторы (локальные гормоны) — широко распространенная группа сигнальных веществ, которые образуются почти во всех клетках организма, 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).

Сигнальные пути арахидоновой кислоты



ПГ - простагландин,
 ЛГ - лейкотриен,
 ГПЭТЕ - гидропероксиэйкозатетраеноат,
 ГЭТЕ - гидроксиэйкозатетраеноат,
 ЭПР - эндоплазматический ретикулум

Характеристика разных групп эйкозаноидов

- Простагландины (Pg) — синтезируются практически во всех клетках, кроме эритроцитов и лимфоцитов. Выделяют следующие группы простагландинов: А, В, С, D, Е, F.
- Функции простагландинов сводятся к изменению тонуса гладких мышц: бронхов, мочеполовой и сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта; при этом направленность изменений различна в зависимости от типа простагландинов и условий. Они также влияют на температуру тела.
- Простациклины являются подвидом простагландинов (Pg I), но дополнительно обладают особой функцией — ингибируют агрегацию тромбоцитов и обуславливают вазодилатацию. Особенно активно синтезируются в эндотелии сосудов миокарда, матки, слизистой желудка.

Тромбоксаны и лейкотриены

- Тромбоксаны (Tx) образуются в тромбоцитах, стимулируют их агрегацию и вызывают сужение мелких сосудов.
- Лейкотриены (Lt) активно синтезируются в лейкоцитах, в клетках лёгких, селезёнки, мозга, сердца.

Выделяют 6 типов лейкотриенов: А, В, С, D, Е, F.

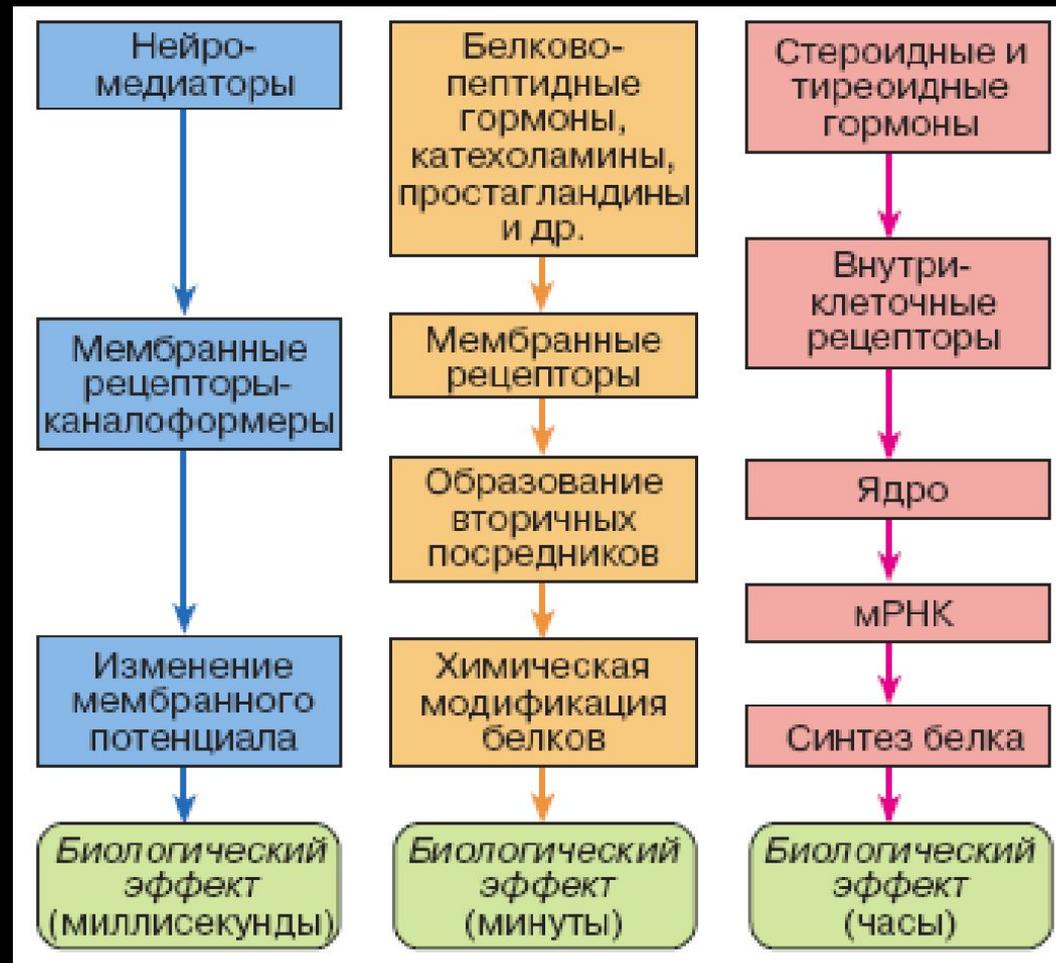
В лейкоцитах они стимулируют подвижность, хемотаксис и миграцию в очаг воспаления.

Кроме этого, вызывают сокращение мускулатуры бронхов в дозах в 100—1000 раз меньших, чем гистамин.

2. биологические функции гормонов

ГОРМОНЫ	РЕГУЛИРУЕМЫЕ ПРОЦЕССЫ
Инсулин, глюкагон, адреналин, кортизол, тироксин, соматотропин.	Обмен углеводов, липидов, аминокислот.
Альдостерон, вазопрессин.	Водно-солевой обмен.
Паратгормон, кальцитонин, кальцитриол.	Обмен кальция и фосфатов.
Эстрогены, андрогены, гонадотропные гормоны.	Репродуктивная функция.
Тропные гормоны гипофиза, либерины и статины гипоталамуса.	Синтез и секреция гормонов эндокринных желез.

3. Основные механизмы нейроэндокринной регуляции клеток



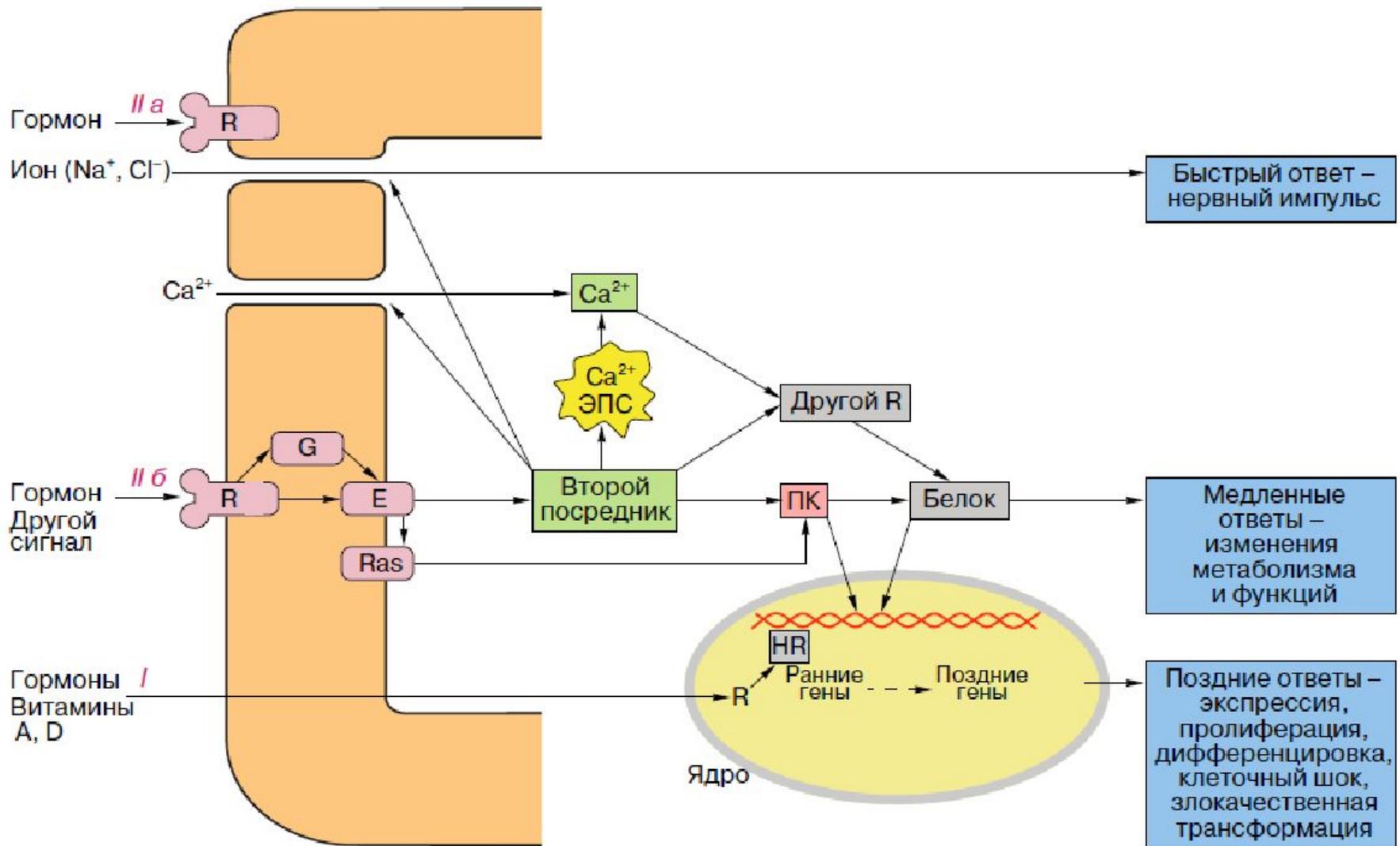


Рис. 1. Общая структура сигнал-трансдукторных систем клетки. R – рецептор, G – G-белок, E – фермент, образующий второй посредник, ЭПС – эндоплазматическая сеть, ПК – протеинкиназа, Ras – белок Ras, HR – гормон-рецепторный комплекс

1. По механизму действия различают гормоны:

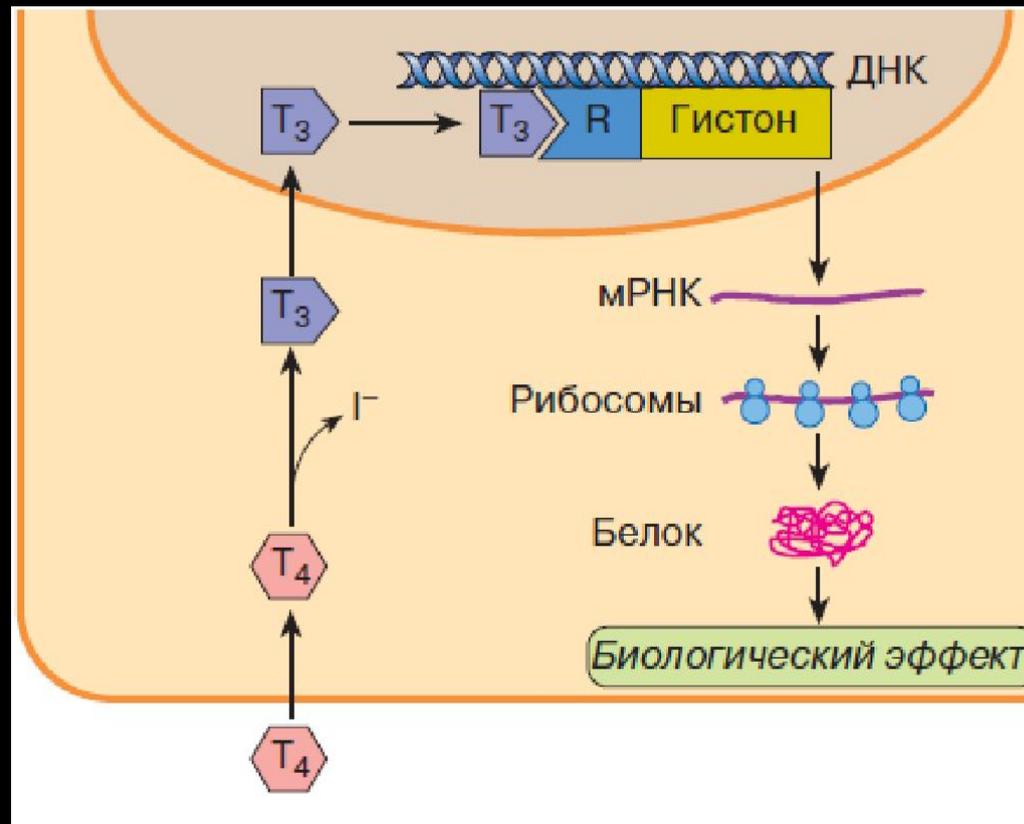
1) взаимодействующие с мембранными рецепторами (пептидные гормоны, адреналин, эйкозаноиды);

2) взаимодействующие с внутриклеточными рецепторами (стероидные и тиреоидные гормоны)

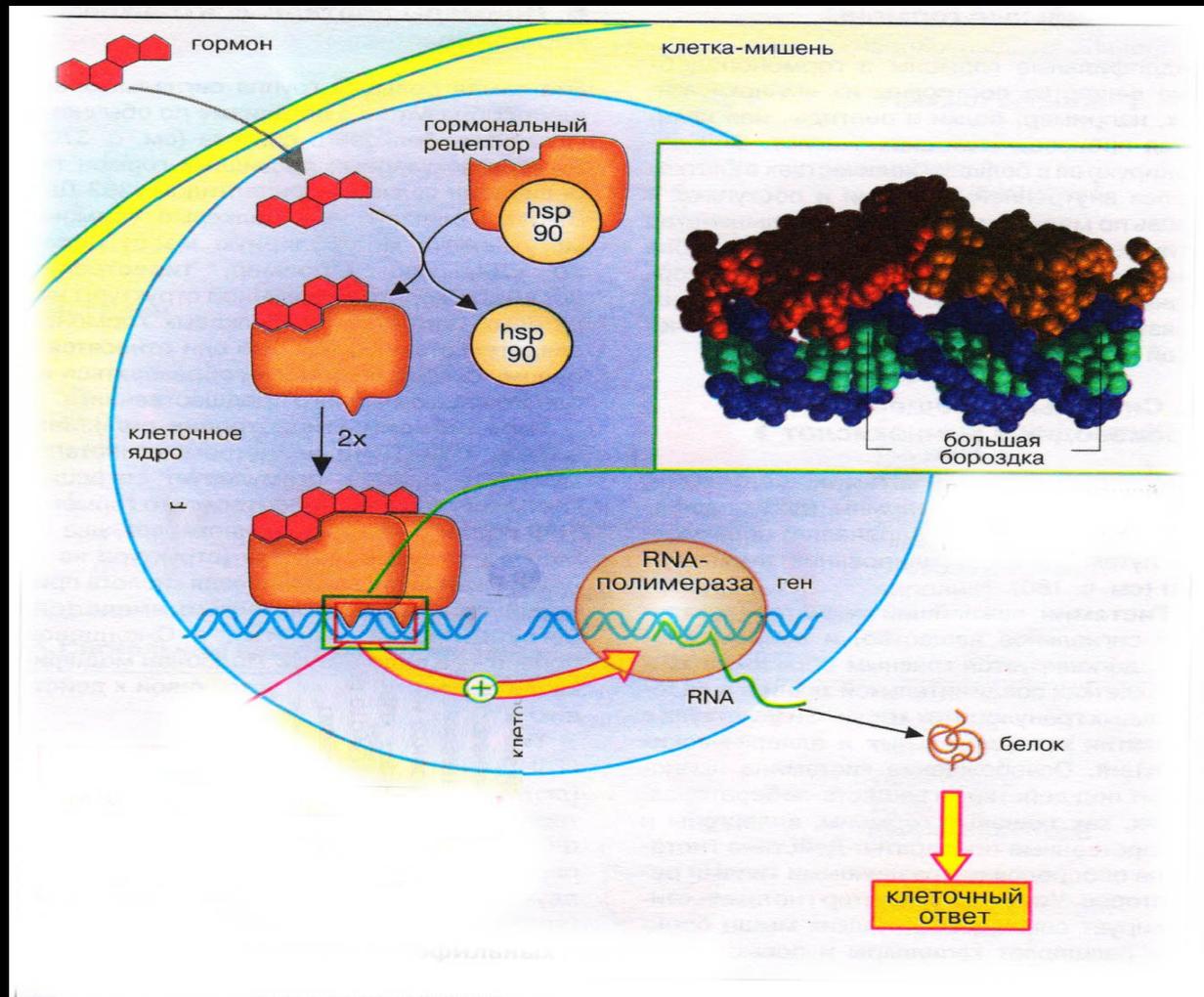
- Гормональный сигнал меняет скорость метаболических процессов, ответ путем:**
 - изменение активности ферментов**
 - изменение количества ферментов.**



Передача гормонального сигнала через внутриклеточные рецепторы для стероидных гормонов (гормоны коры надпочечников и половые гормоны), тиреоидных гормонов (Т3 и Т4). Медленный тип передачи.



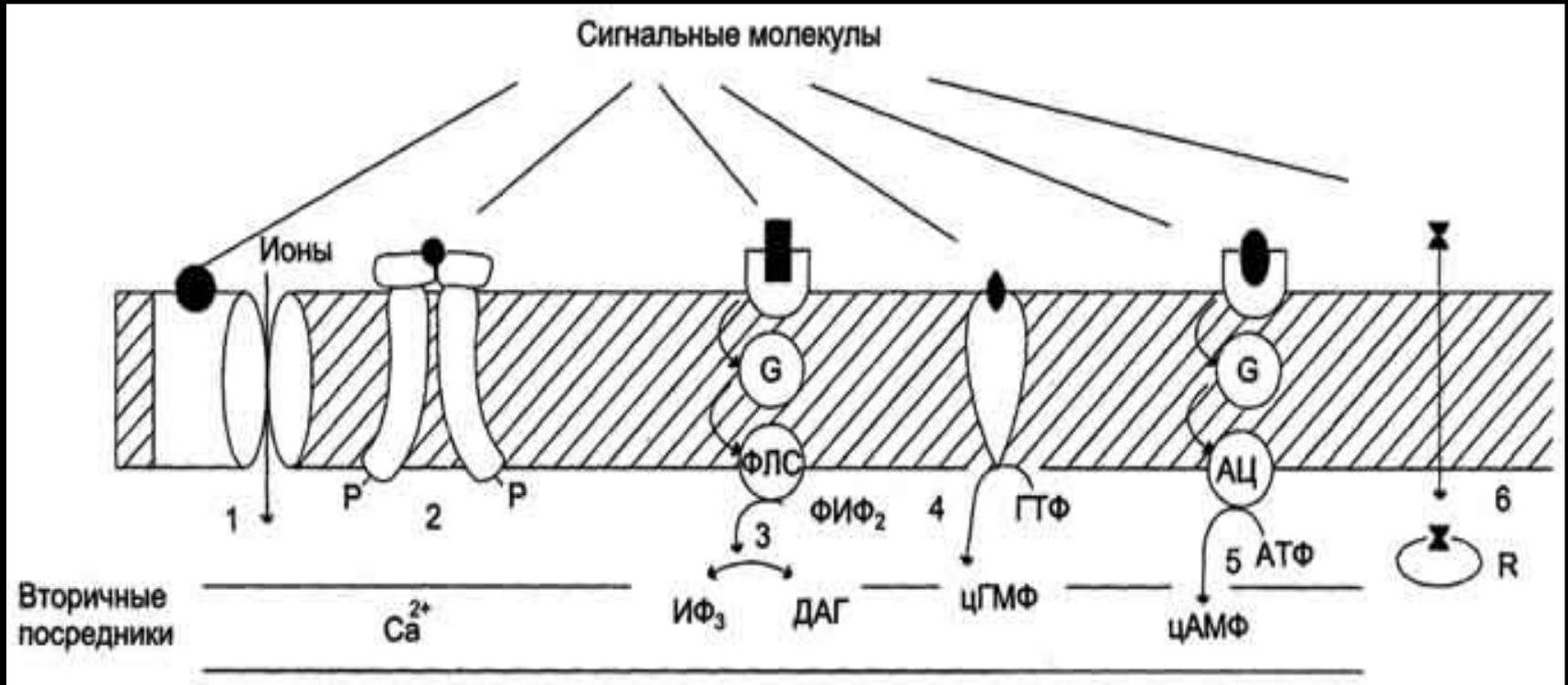
Передача гормонального сигнала через ядерный рецептор.



Передача гормонального сигнала через мембранные рецепторы

- Передача информации от первичного посредника гормона осуществляется через рецептор.
- Этот сигнал рецепторы трансформируют в изменение концентрации вторичных посредников, получивших название вторичных мессенджеров.
- Сопряжение рецептора с эффекторной системой осуществляется через G –белок.
- Общим механизмом, посредством которого реализуются биологические эффекты является процесс «фосфорилирования – дефосфорилирования ферментов»
- Существуют разные механизмы передачи гормонального сигналы через мембранные рецепторы – аденилатциклазная, гуанилатциклазная, инозитолфосфатная системы и другие.

- Сигнал от гормона трансформируется в виде изменения концентрации вторичных посредников – цАМФ, цГМФ, ИФ₃, ДАГ, Са²⁺, NO.

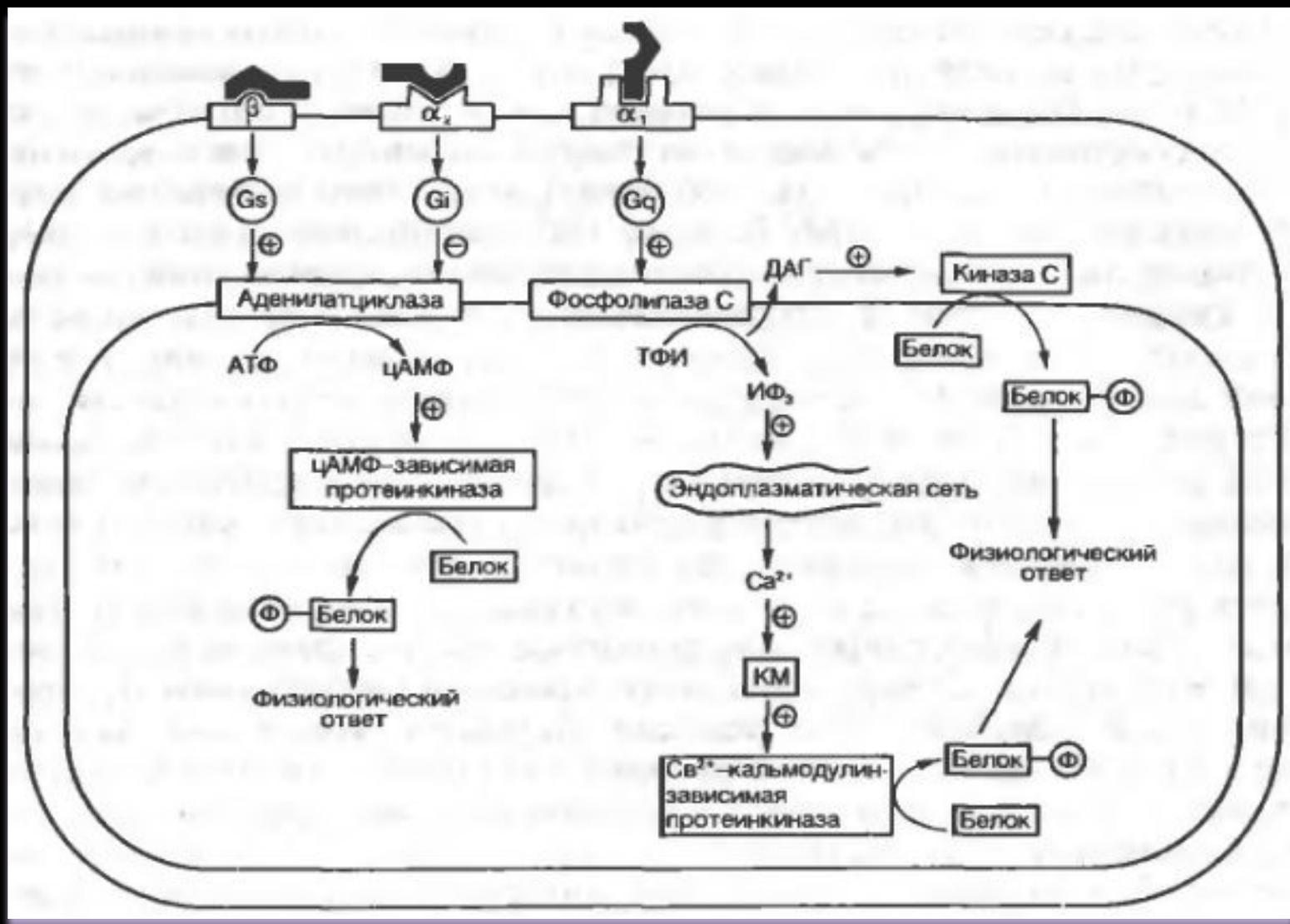


Вторичные посредники гормонов

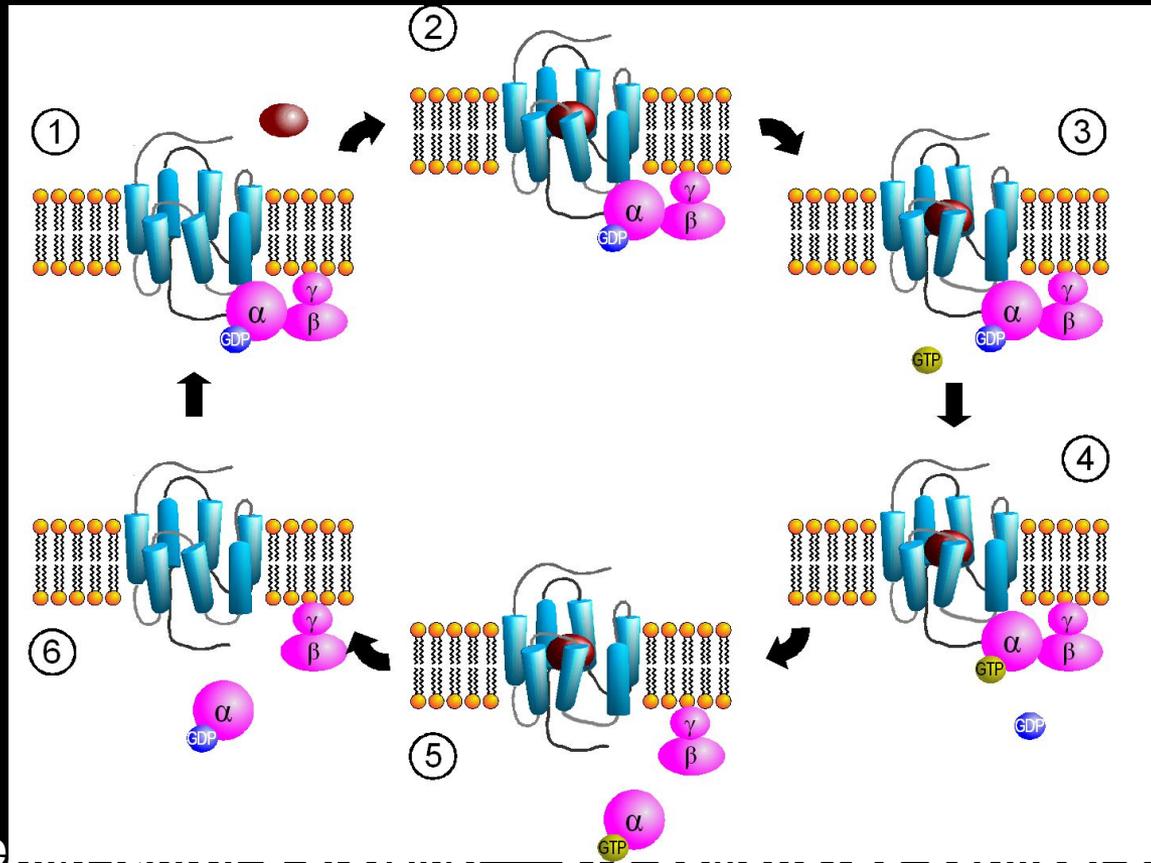
- Вторичные посредники (вторичные мессенджеры, англ. *second messengers*) — это малые сигнальные молекулы, которые передают сигнал в клетке.
- К наиболее распространенным вторичным посредникам относятся цАМФ и другие циклические нуклеотиды, ионы кальция, оксид азота.
- Вторичные посредники образуются в цитозоле в результате активации ферментов, которые их синтезируют (цАМФ, цГМФ), либо путем открывания ионных каналов, позволяющих потоку ионов кальция войти в клетку.
- Эти малые молекулы могут далее связывать и активировать эффекторные молекулы — ионные каналы, протеинкиназы и другие белки.

КЛАССИЧЕСКИЕ ВТОРИЧНЫЕ МЕССЕНДЖЕРЫ

- **цАМФ** (циклический аденозинмонофосфат);
- **цГМФ** (циклический гуанозинмонофосфат);
- **ИФ₃** (инозитолтрифосфат);
- **ДИАЦИЛГЛИЦЕРОЛ** (ДАГ)
- **ИОНЫ КАЛЬЦИЯ** (Ca²⁺)
- **ОКСИД АЗОТА** (NO)
- **МОНООКСИД УГЛЕРОДА** (CO)
- **СУЛЬФИД ВОДОРОДА** (SH)



G-белки



G-белки являются частью системы, относящихся к ГТФазам и функционирующих в качестве посредников во внутриклеточных сигнальных каскадах. G-белки названы так, поскольку в своём сигнальном механизме они используют замену ГДФ на ГТФ как молекулярный функциональный «выключатель» для регулировки клеточных процессов.

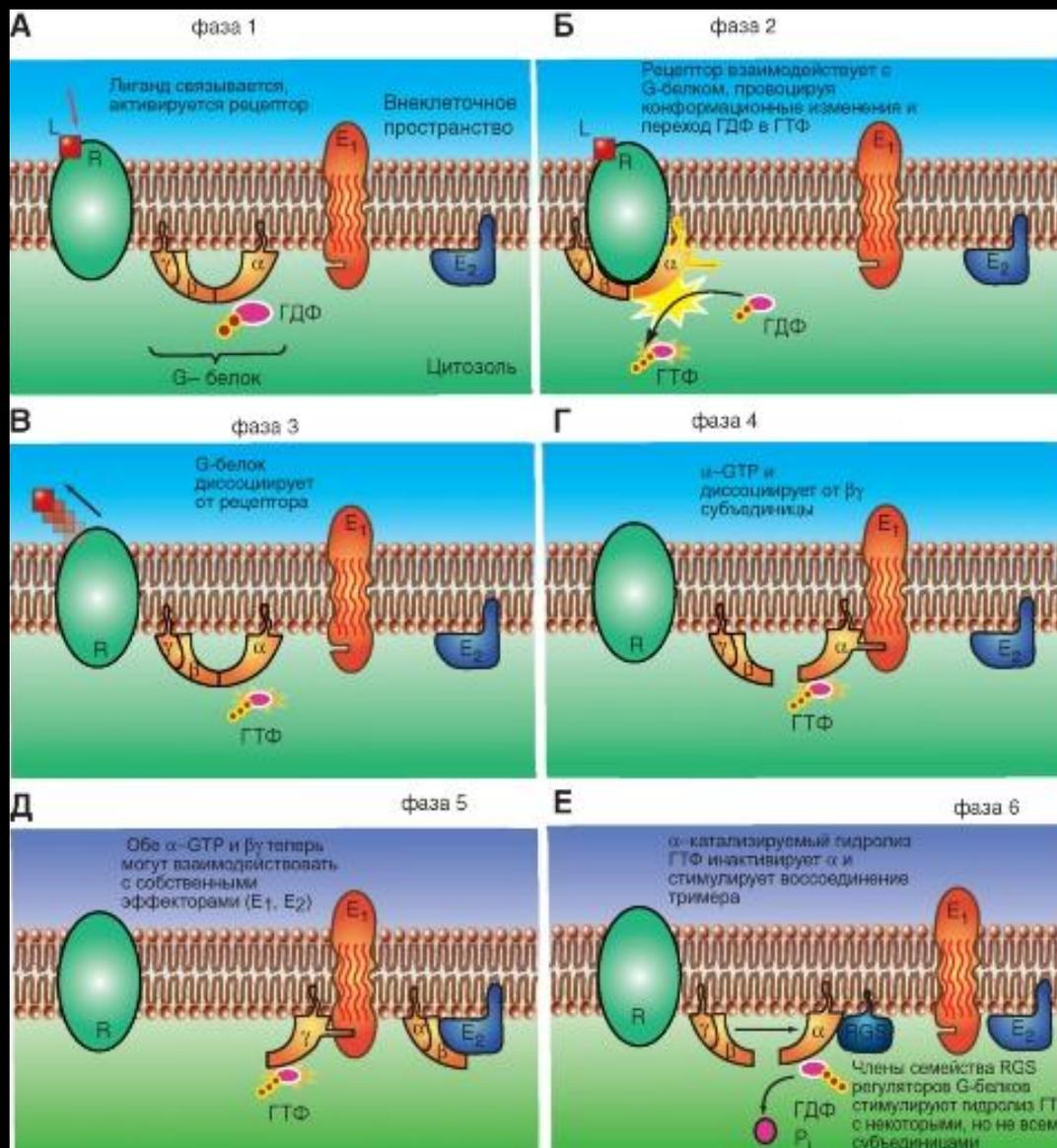
G-белки

G-белки делятся на две основных группы — гетеротримерные («большие») и «малые».

Гетеротримерные G-белки — это белки с четвертичной структурой, состоящие из трёх субъединиц: альфа(α), бета (β) и гамма (γ).

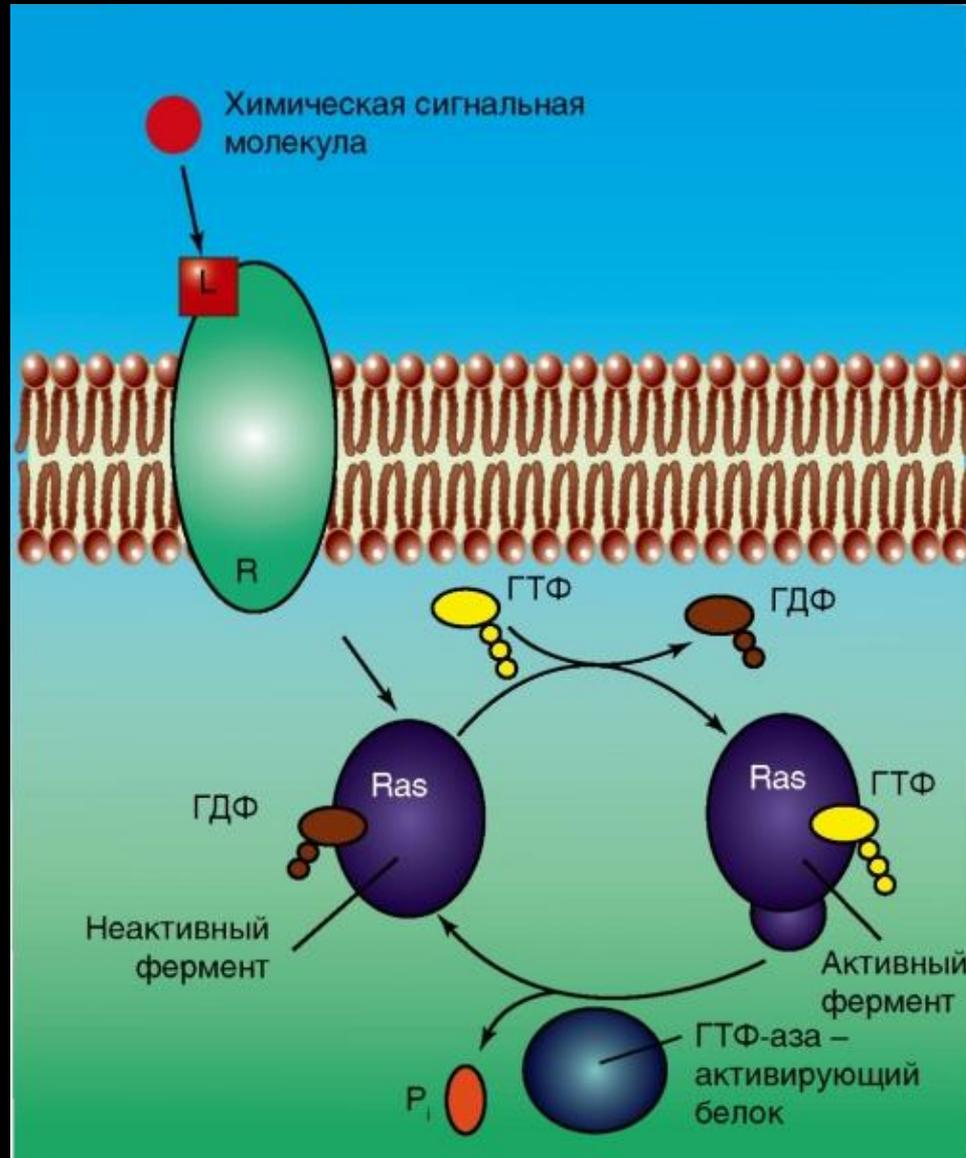
Малые G-белки — это белки из одной полипептидной цепи, они имеют молекулярную массу 20—25 кДа и относятся к суперсемейству Ras малых ГТФаз. Их единственная полипептидная цепь гомологична α -субъединице гетеротримерных G-белков.

Обе группы G-белков участвуют во внутриклеточной сигнализации.

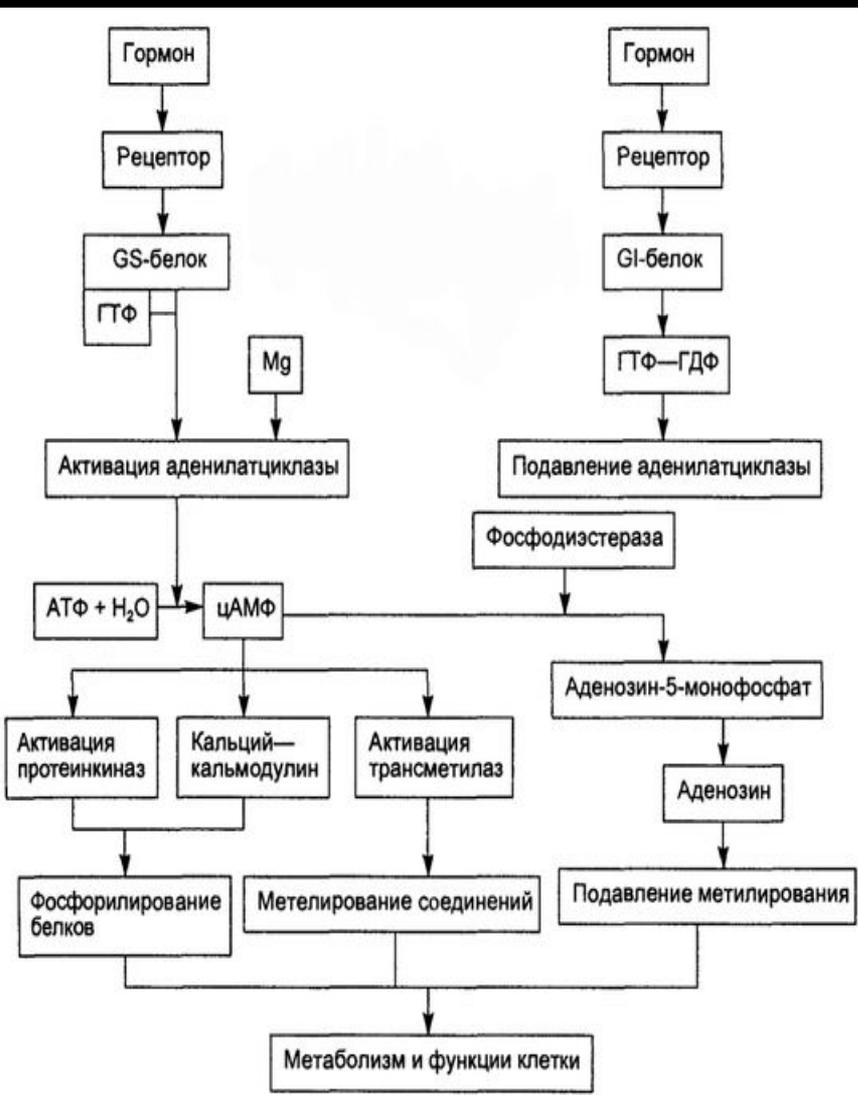


Цикл работы гетеротримерного G-белка, запускающего дальнейшую цепь событий с помощью своей α-субъединицы.

Принцип работы мономерных ГТФ-связывающих белков (мономерных G-белков).



Система аденилатциклаза - цАМФ



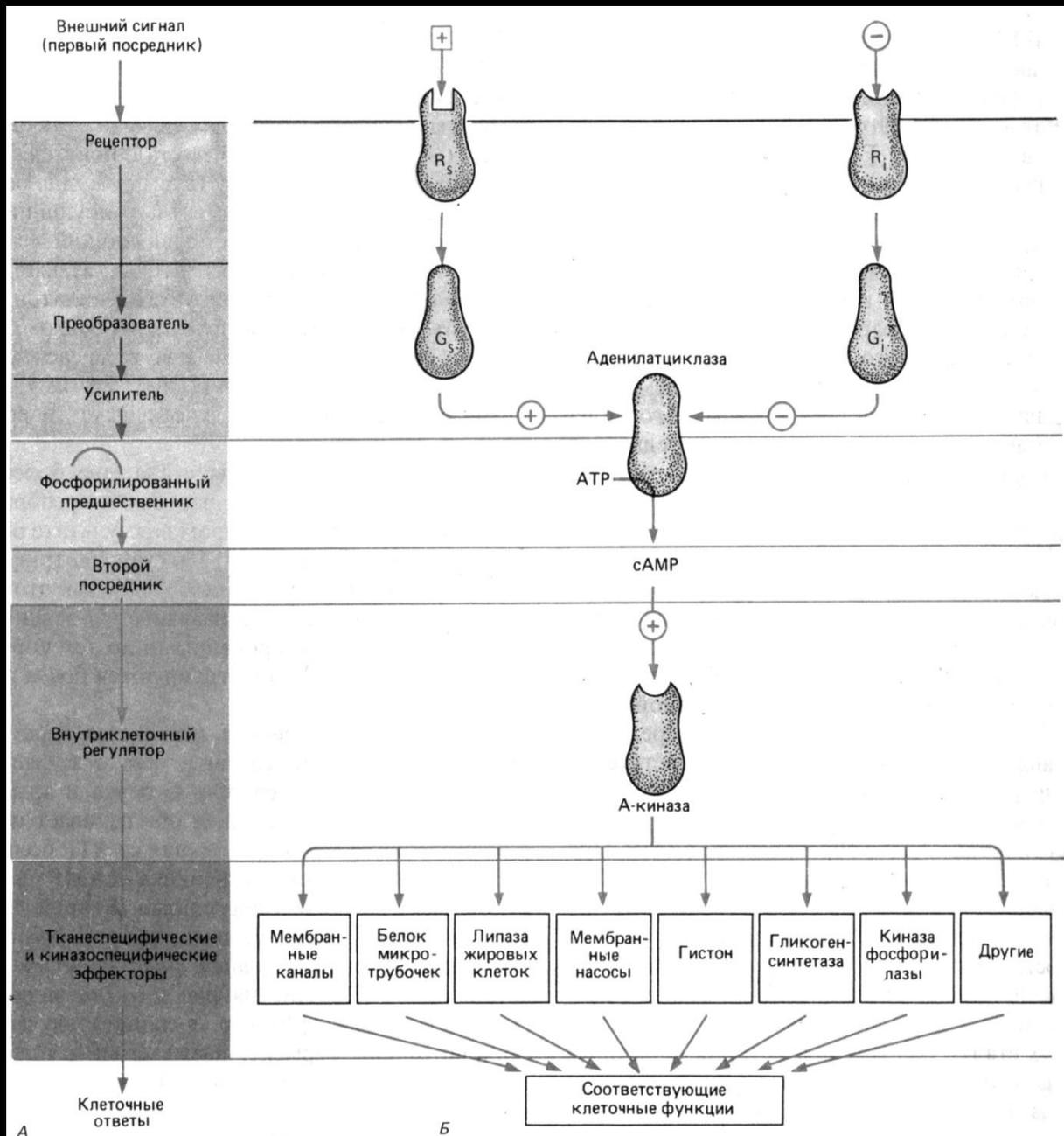
Так действуют активирующие аденилатциклазу гормоны (глюкагон, тиротропин, паратирин и др.).

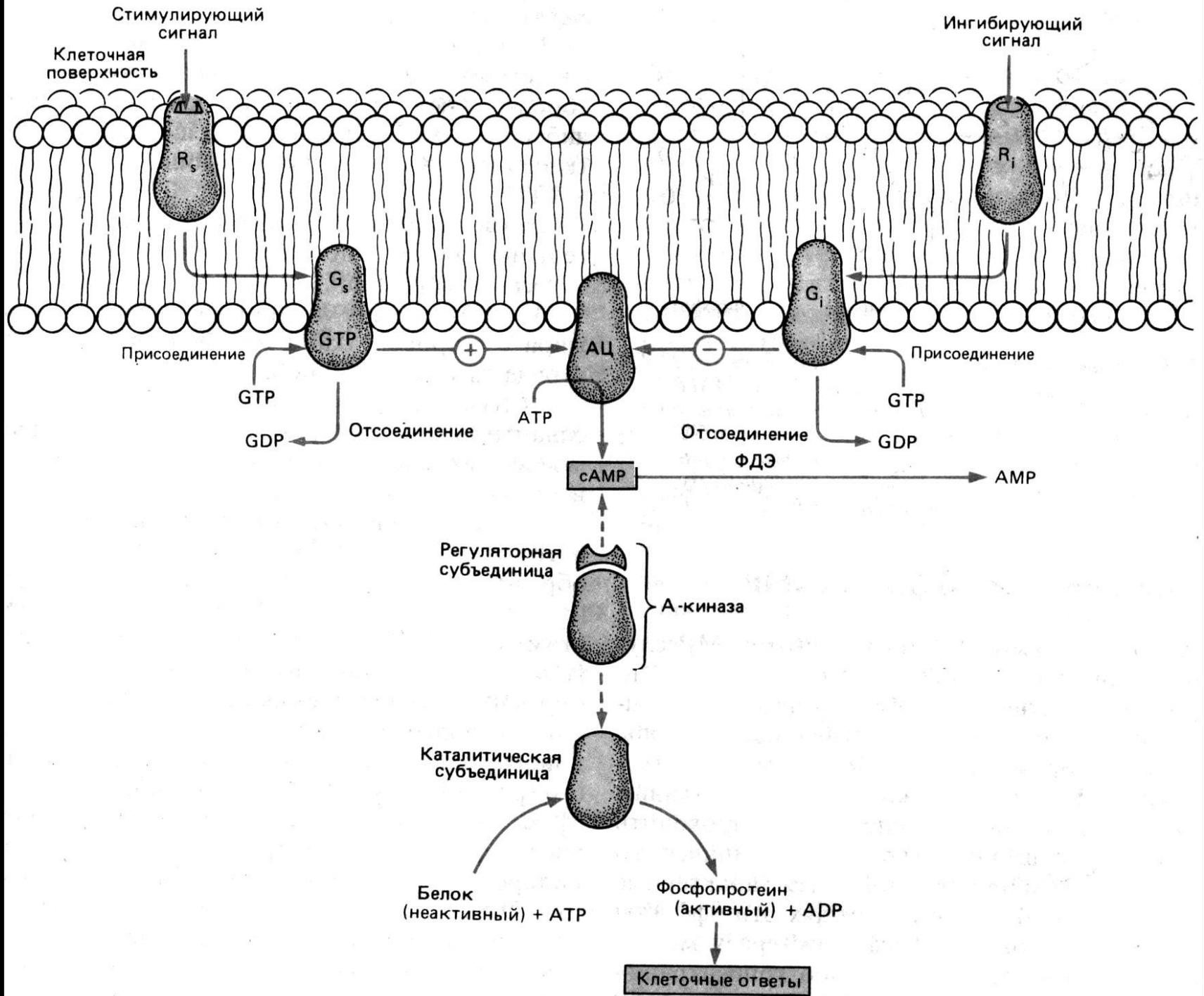
1. Образование гормон-рецепторного комплекса приводит к связыванию ГТФ с GS-белком,
2. GS-белок вызывает присоединение Mg к аденилатциклазе и ее активацию. Под влиянием аденилатциклазы из АТФ синтезируется цАМФ, цАМФ вызывает:

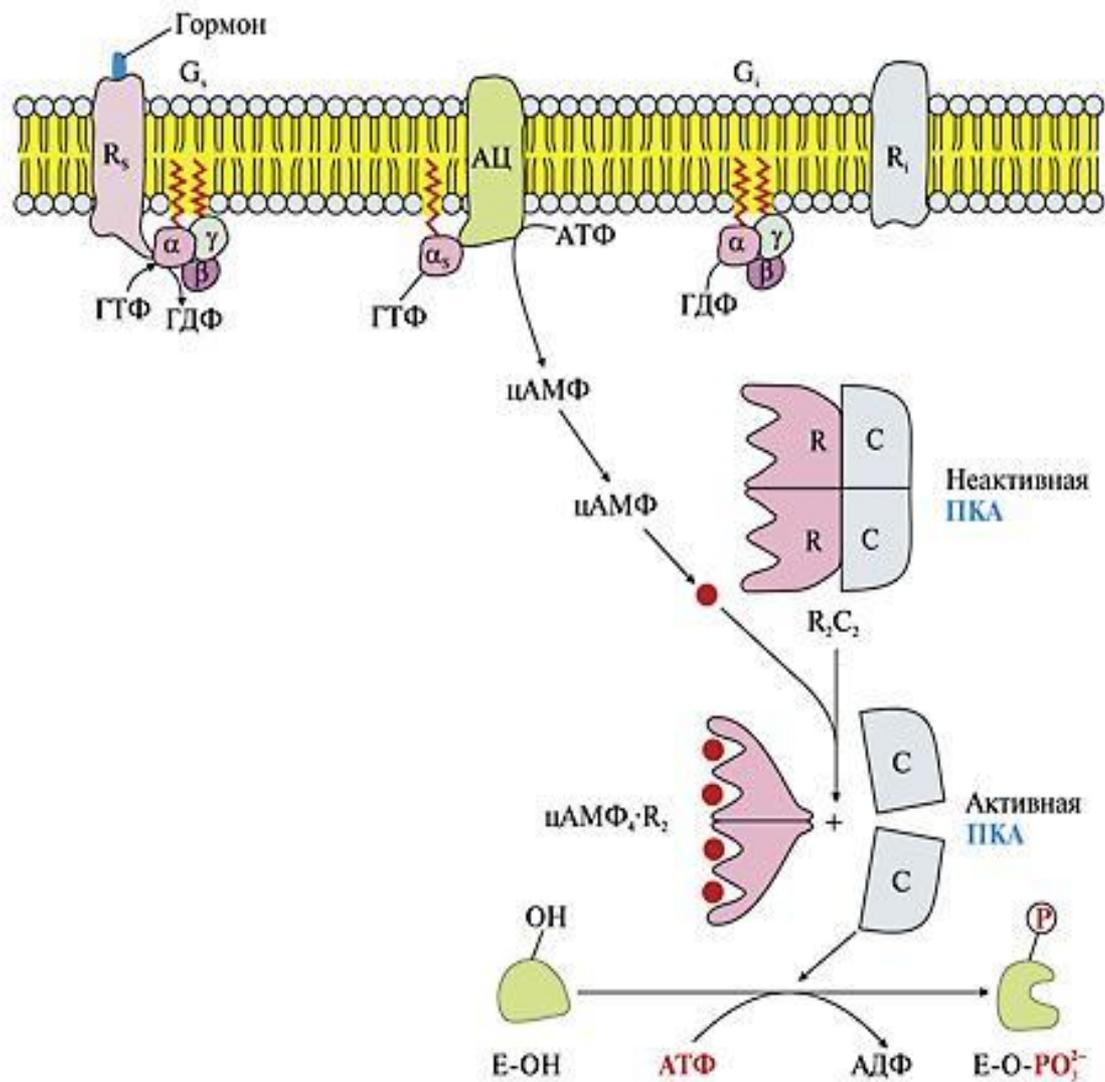
активацию протеинкиназ и системы кальций-кальмодулин, а затем фосфорилирование белков. Это меняет проницаемость мембран, активность и количество ферментов;

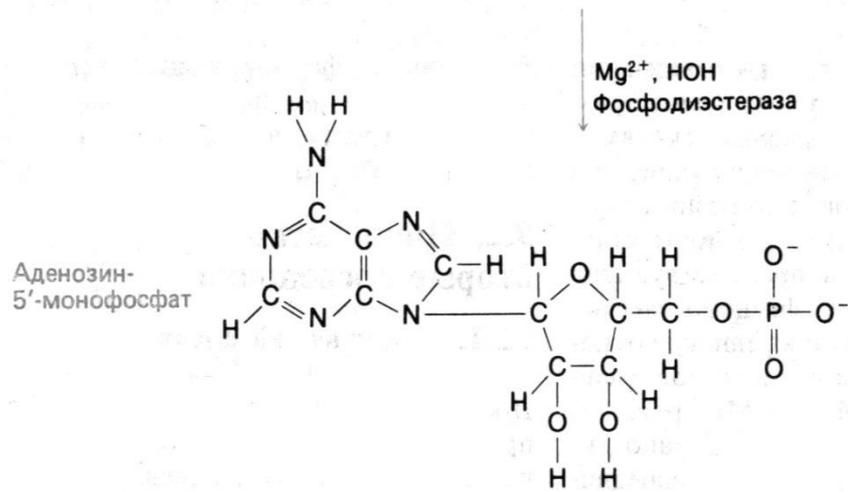
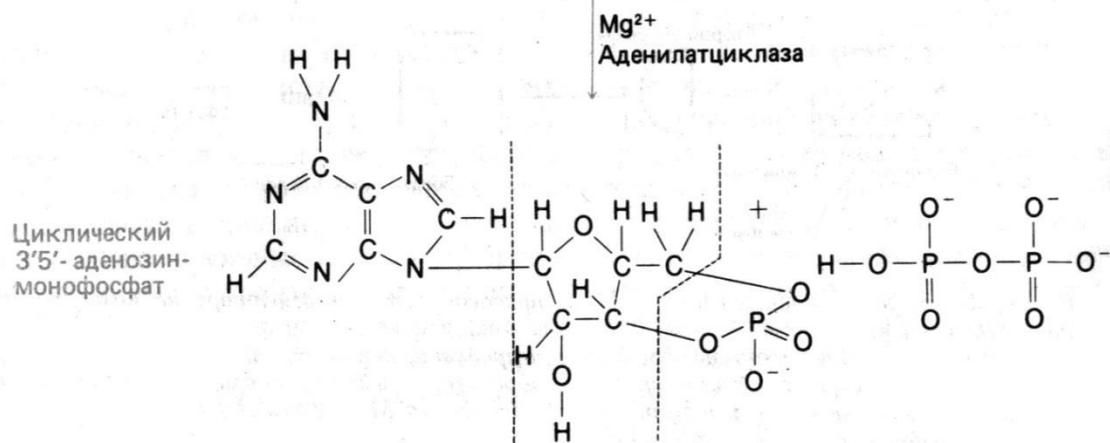
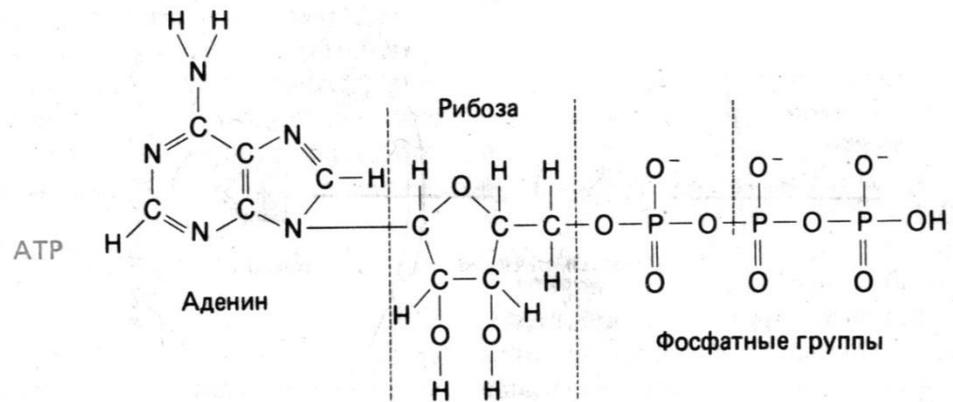
активацию трансметилаз и метилирование ДНК, РНК, белков, гормонов, фосфолипидов. Это влияет на процессы пролиферации, дифференцировки, состояние проницаемости мембран и свойства их ионных

Система аденилатциклаза - цАМФ









Холера – это инфекция, вызывающая диарею, которая может быстро привести к обезвоживанию организма и смерти.

Диарея возникает в результате действия токсина, продуцируемого холерным вибрионом. Компонент холерного токсина проникает в клетку и катализирует ковалентное связывание АДФ-рибозы с α -субъединицей G_s -белка. В результате G_s стойко активируется и постоянно стимулирует аденилатциклазу.

Вследствие этого концентрация цАМФ постоянно повышена. Щётчатая кайма мембраны, смотрящая в просвет тонкой кишки, содержит хлорные каналы, которые открываются, когда уровень цАМФ повышается.

Постоянная активация этих Cl^- -каналов приводит к выводу в просвет кишки Cl^- , Na^+ , и воды. Результатом этого является постоянная водная диарея.

АДЦиклазы – 9 изоформ (от I до IX)

Характеризуется в основном по их чувствительности к Ca^{2+} и РК-С.

Тип I и III – стимулируется субмикромолекулярными концентрациями Ca^{2+} .

Тип V и VI – ингибируются субмикромолекулярными концентрациями Ca^{2+} .

Тип II и VII – стимулируется РК-С.

Тип IV – не обладает чувствительностью ни к Ca^{2+} , ни к РК-С.

Тип IX – ингибируются Са-чувствительной фосфатазой – кальцинсурином.

Тип V и VI – наиболее вероятная мишень для G-белков чувствительных к пертуссис-токсину.

Фосфодиастеразы (PDES) PDE1,-2,-3,-4,-5,-6,-7.

7 генных семейств определяют синтез изоформ 1 – 7,
где >50 различных PDES.

PDE -3,-4,-7 – разрушают преимущественно цАМФ.

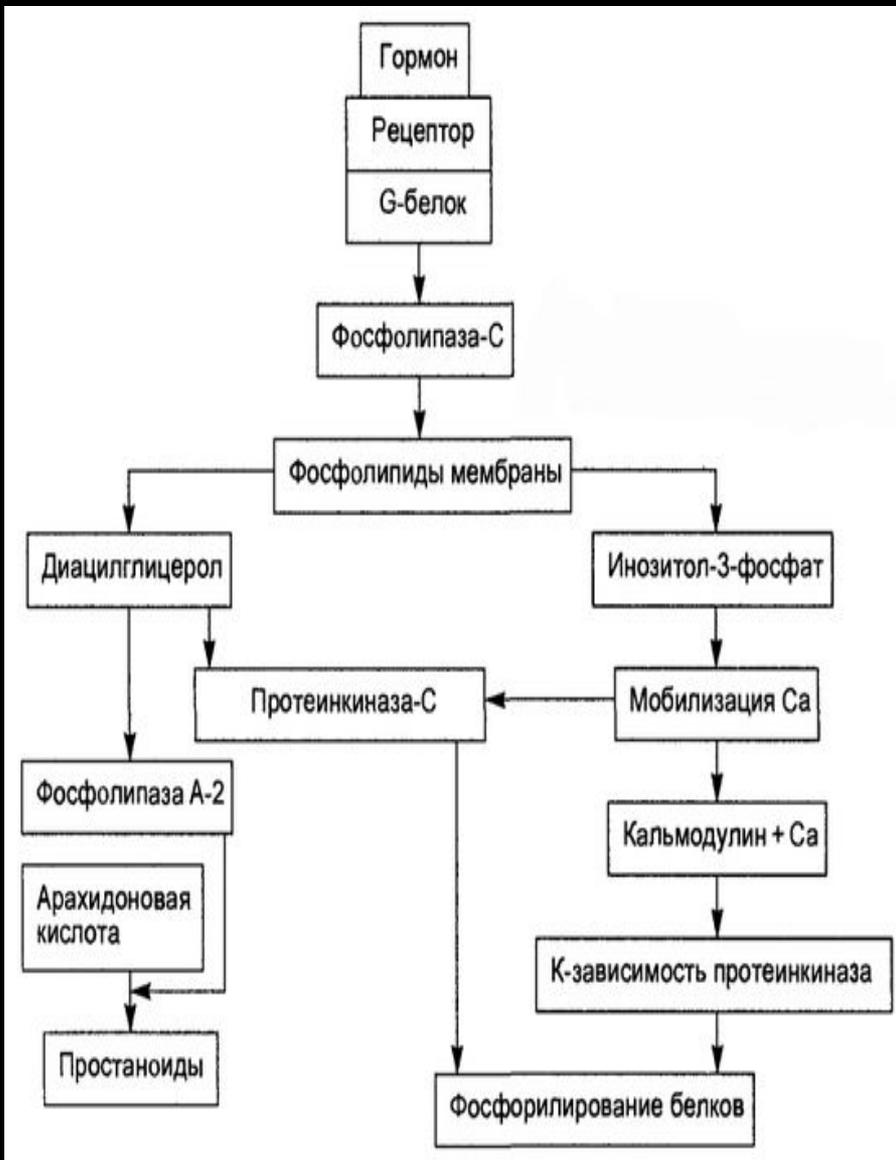
PDE -1,-2,-5,-6 - разрушают преимущественно цГМФ.

Неселективный ингибитор – 3-изобутил-1-метилксантин (JBMX).

PDE-4 – генное семейство имеет 4 подсемейства PDE-4A-D, которые дают 15-20 вариантов в этих субсемействах.

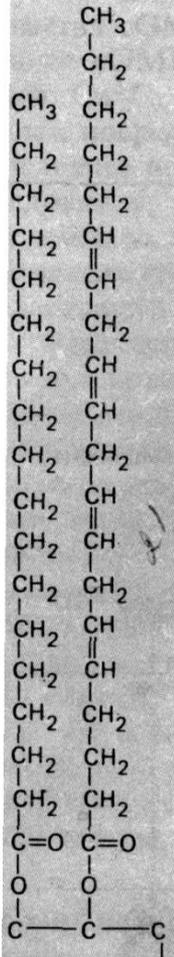
PDE-1 – хорошо выражена в ГМК.

Система фосфолипаза C - ИФ₃ -ДГ



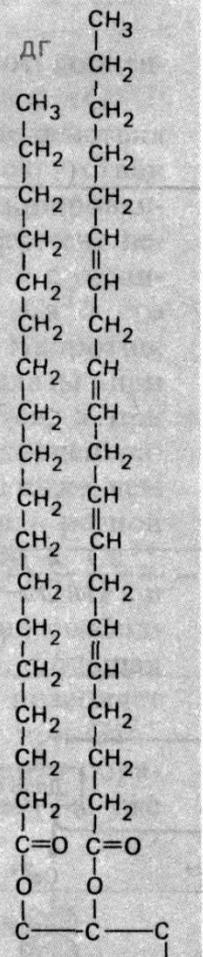
Этапы:

1. Образование гормон-рецепторного комплекса с G- белком активирует мембранную фосфолипазу-C,
2. Фосфолипаза-C вызывает гидролиз фосфолипидов мембраны с образованием: ИФ₃ и ДГ.
3. ИФ₃ ведет к выходу Ca²⁺ из внутриклеточных депо.
4. Связывание Ca²⁺ со специализированным белком кальмодулином активирует протеинкиназу-C и вызывает фосфорилирование внутриклеточных структурных белков и ферментов.
5. ДГ повышает сродство протеинкиназы-C к Ca²⁺ способствуя ее активации, что также завершается процессами фосфорилирования белков.
6. ДГ одновременно активирует фосфолипазу A₂ Под влиянием последней из мембранных фосфолипидов образуется арахидоновая кислота, являющаяся источником простагландинов и лейкотриенов.

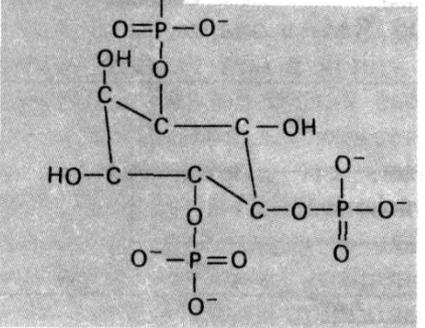
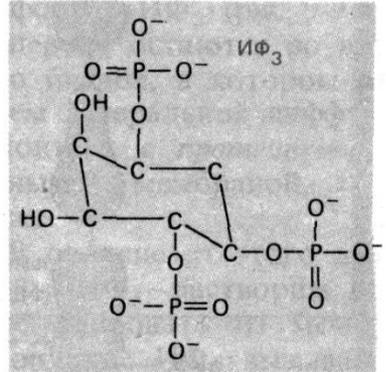


ФИФ₂

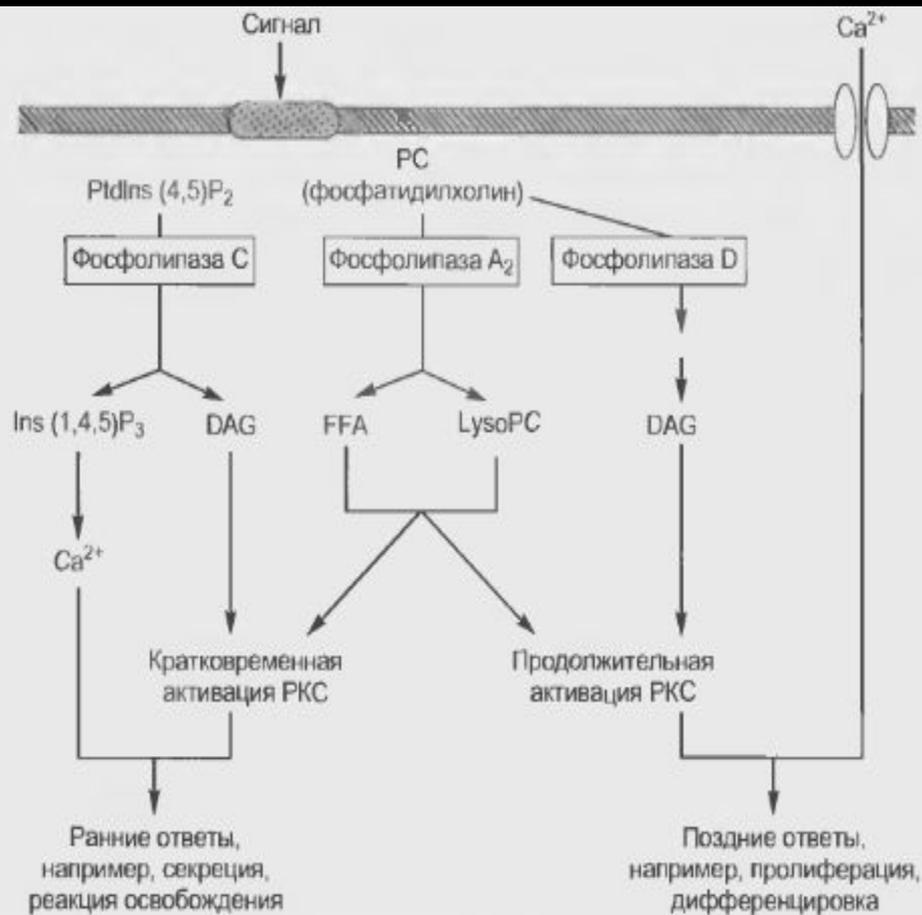
Фосфолипаза - С



+



Медленная и продолжительная активация РКС



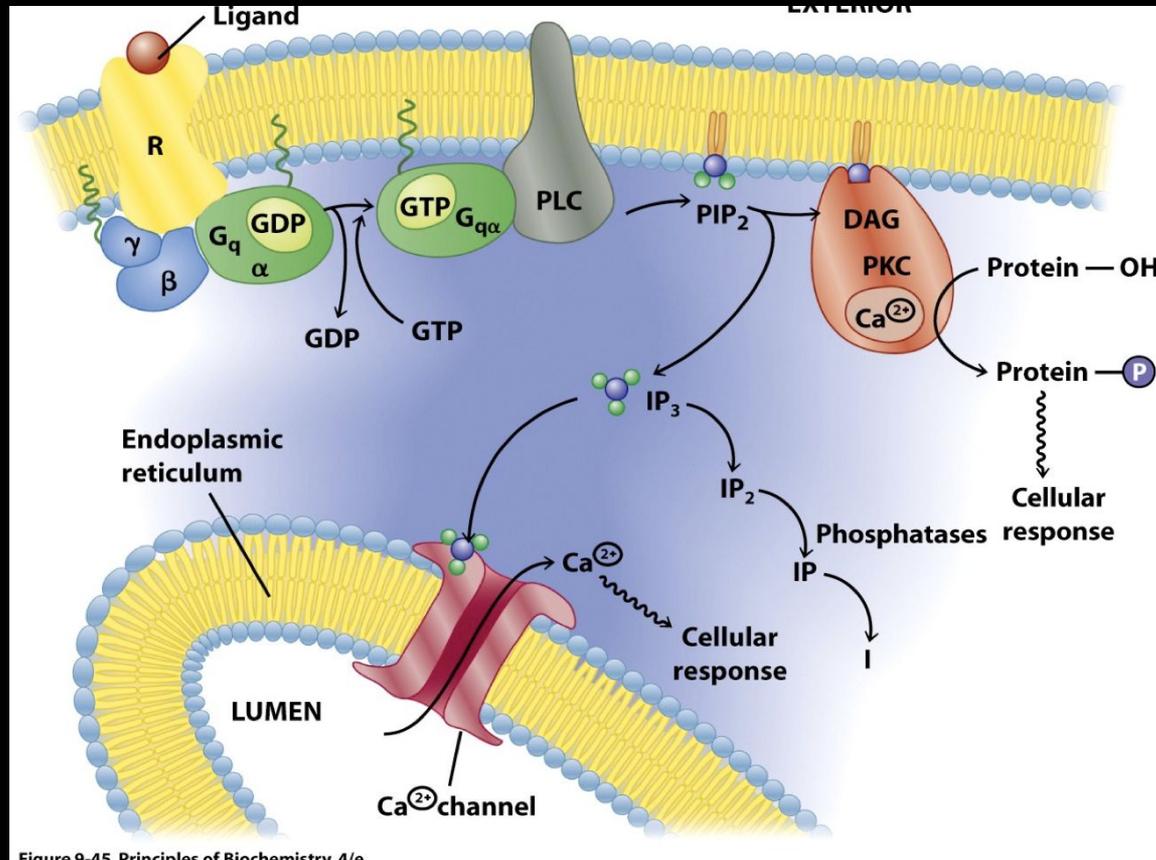


Figure 9-45. Principles of Biochemistry, 4/e

ИФ₃ связывается с рецептором – каналоформером, расположенным на эндоплазматической сети и

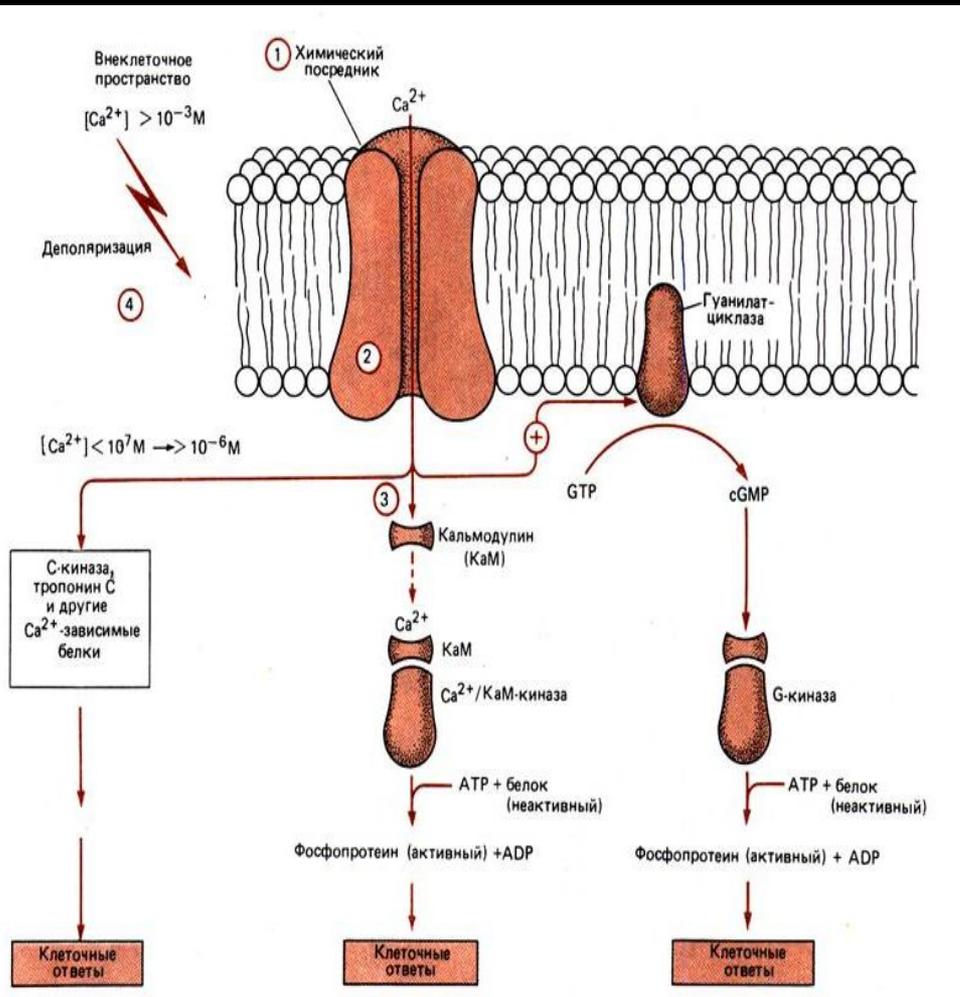
Система кальций-кальмодулин



Вызываемое гормональным стимулом кратковременное увеличение в клетке кальция и его связывание с кальмодулином является пусковым стимулом для многочисленных физиологических процессов:

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

Система кальций-кальмодулин

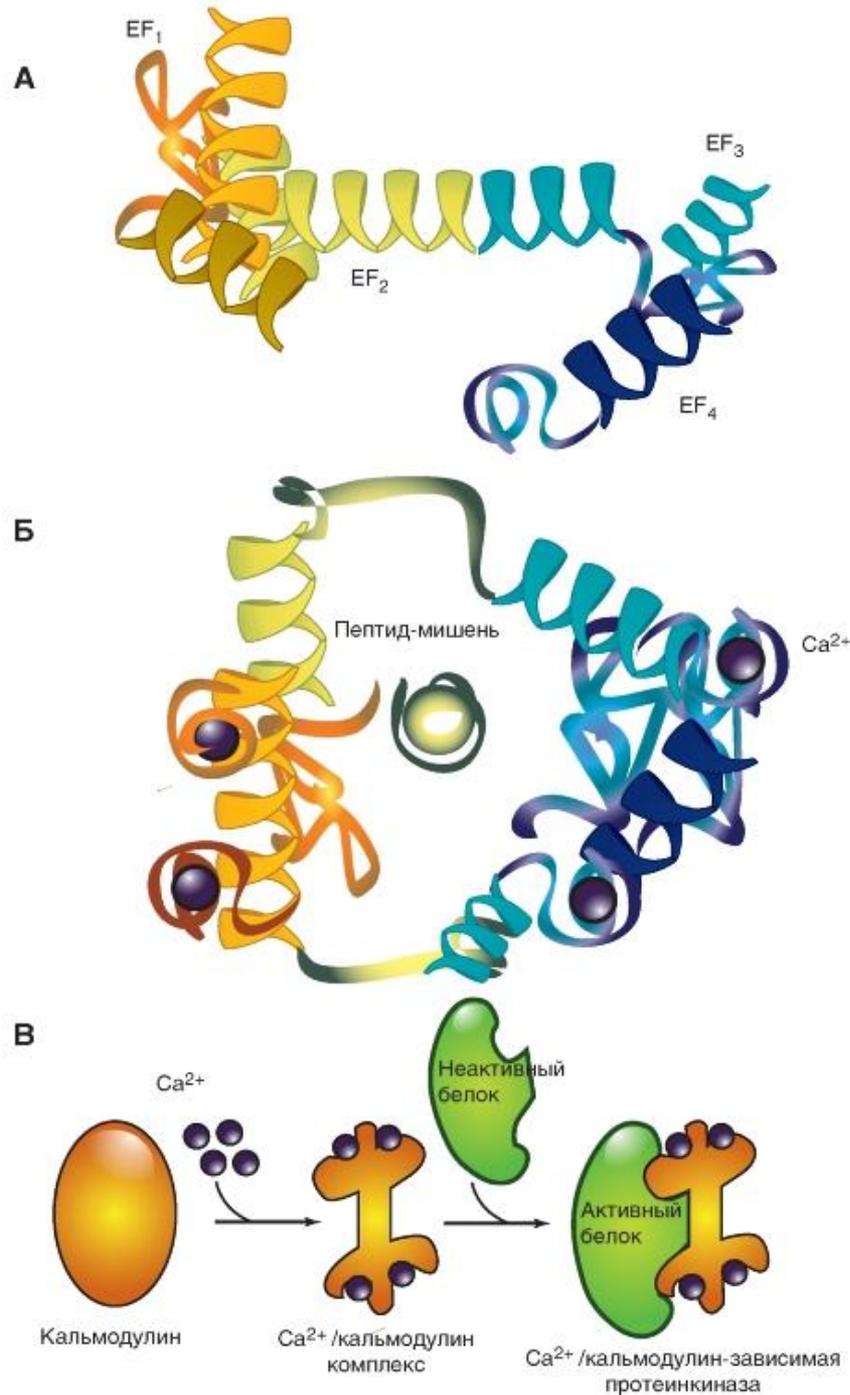


Этапы:

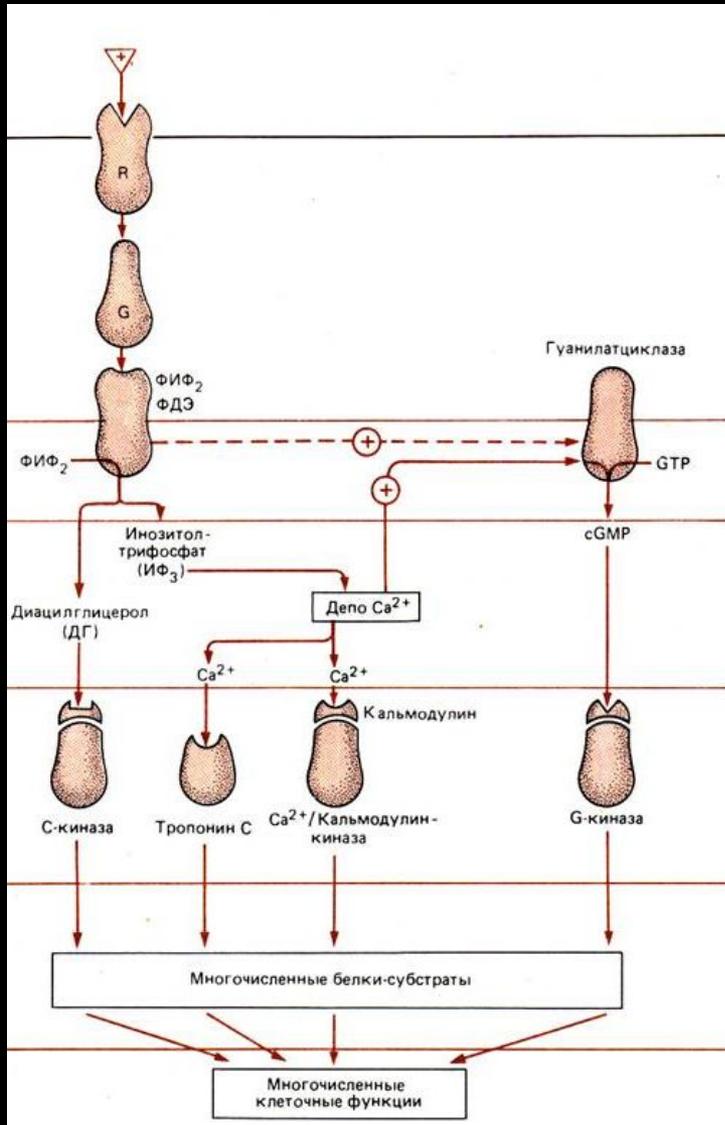
1. Ca^{2+} поступает в клетку после образования гормон-рецепторного комплекса :
а) либо из внеклеточной среды через кальциевые каналы
б) либо из внутриклеточных депо под влиянием IF_3 .
2. В цитоплазме немышечных клеток кальций связывается со специальным белком-кальмодулином, а в мышечных клетках роль кальмодулина выполняет тропонин С.
3. Комплекс кальций-кальмодулин и активирует многочисленные протеинкиназы.
4. Протеинкиназы обеспечивают фосфорилирование, а следовательно изменение структуры и свойств белков.
5. Кроме того комплекс кальций-кальмодулин активирует фосфодиэстеразу цАМФ, что

Кальмодулин

EF - Ca^{2+} -связывающие домены кальмодулина



Система гуанилатциклаза - цГМФ



Этапы:

1. Активация гуанилатциклазы происходит опосредованно через ионизированный кальций (ацетилхолин, натрийуретический гормон) и оксидантные системы мембран (оксид азота).
2. Под влиянием гуанилатциклазы из ГТФ синтезируется цГМФ - активирует цГМФ-зависимые протеинкиназы.
3. 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.

Сериновые/треониновые
киназы



цАМФ-зависимая протеинкиназа



цГМФ-зависимая протеинкиназа



Протеинкиназа С



Киназа легких цепей миозина



Киназа фосфорилазы



cdc2

Тирозиновые
киназы



c-src



v-erb B

250 550



Рецептор EGF

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.

L-arginine + O₂ + NADPH

Nitric acid
synthase

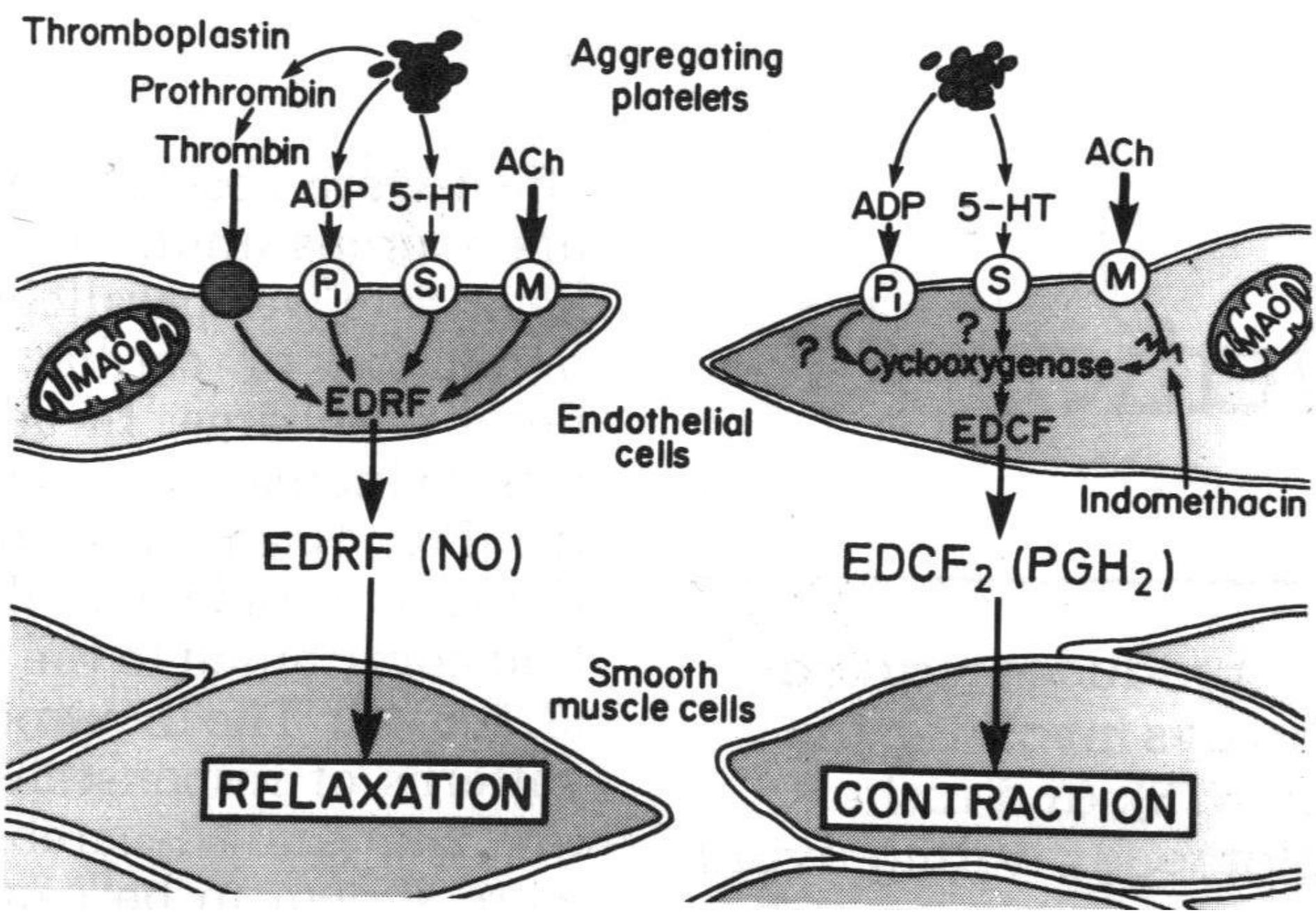
Thiol
Tetrahydrobiopterin
FAD
FMN

Citrulline + NO + NADP

Guanylyl
cyclase

GTP

cGMP



Взаимосвязи вторичных посредников

Между вторичными посредниками устанавливаются различные взаимоотношения:

- 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, ИФ_3 – 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 ИФ_3 и кальций реализуют их сокращение, а цАМФ — расслабление).

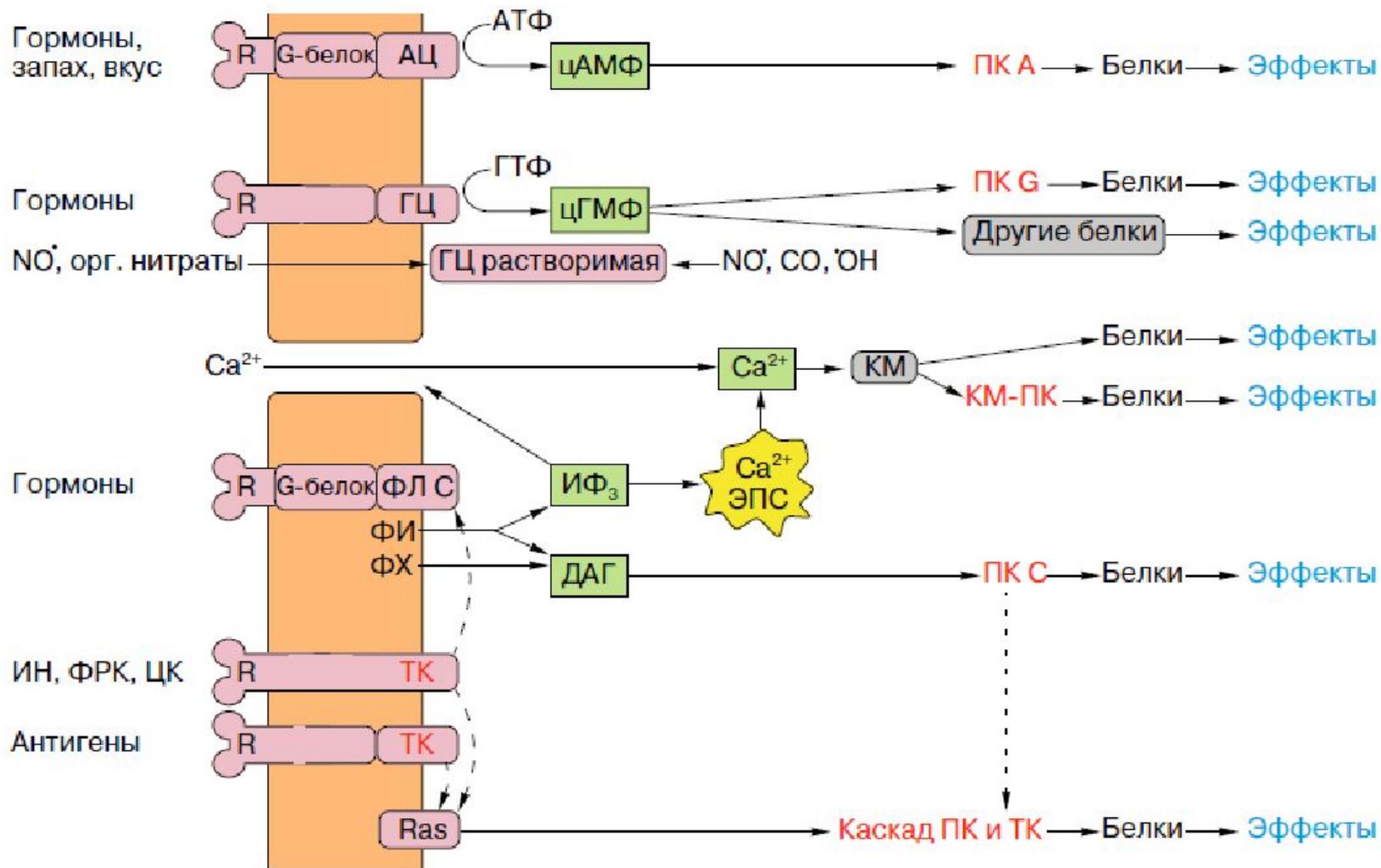
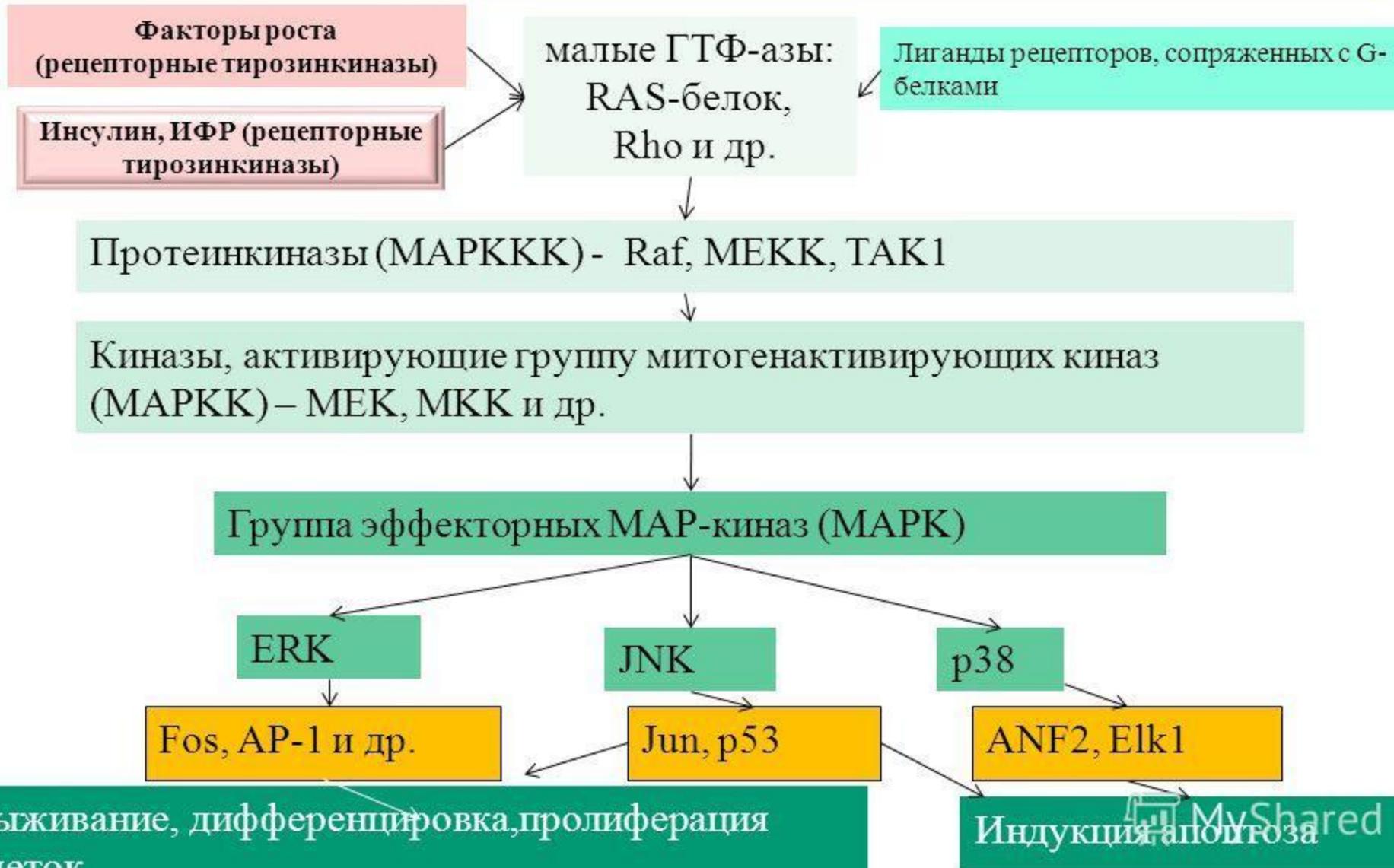
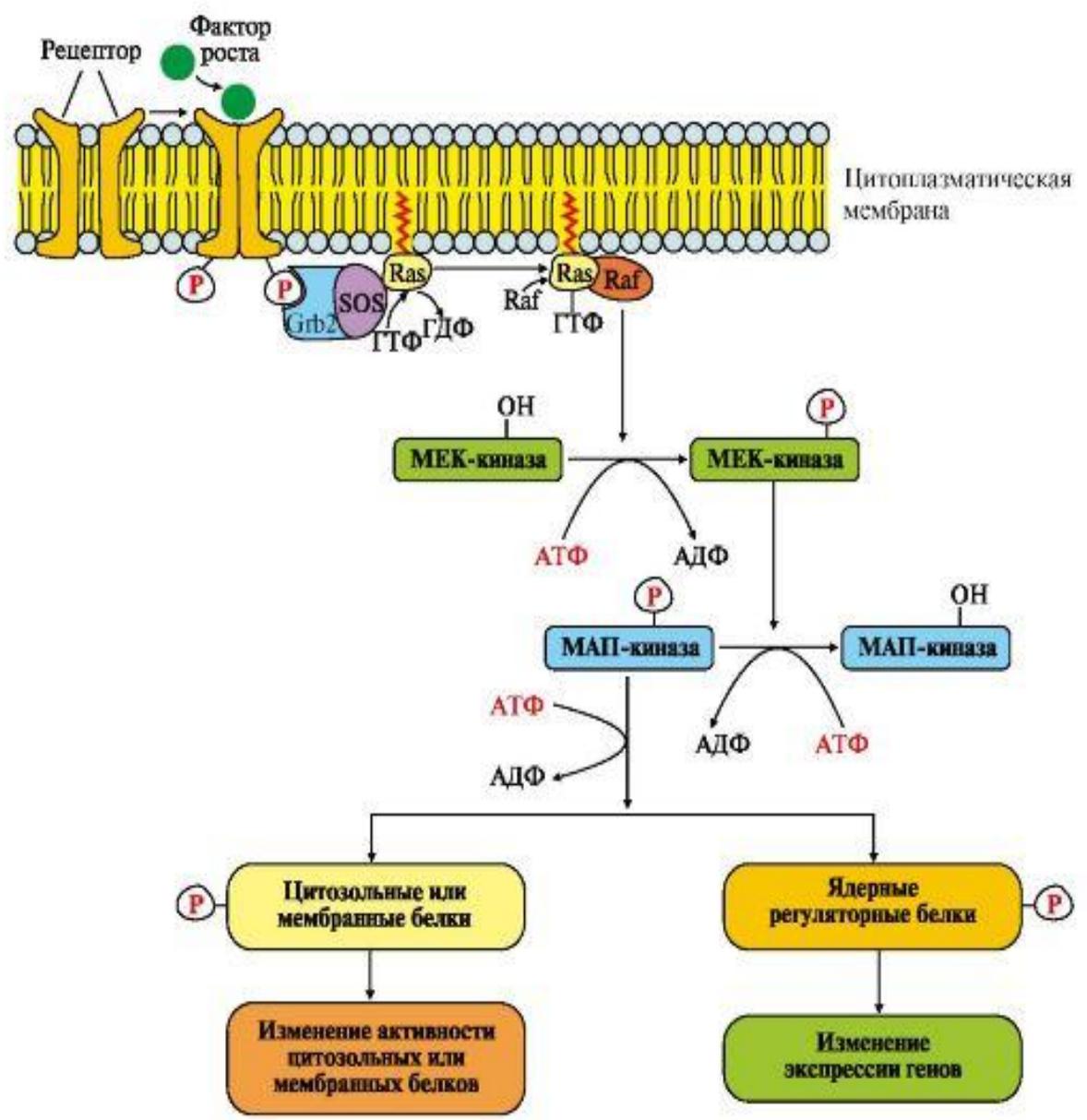
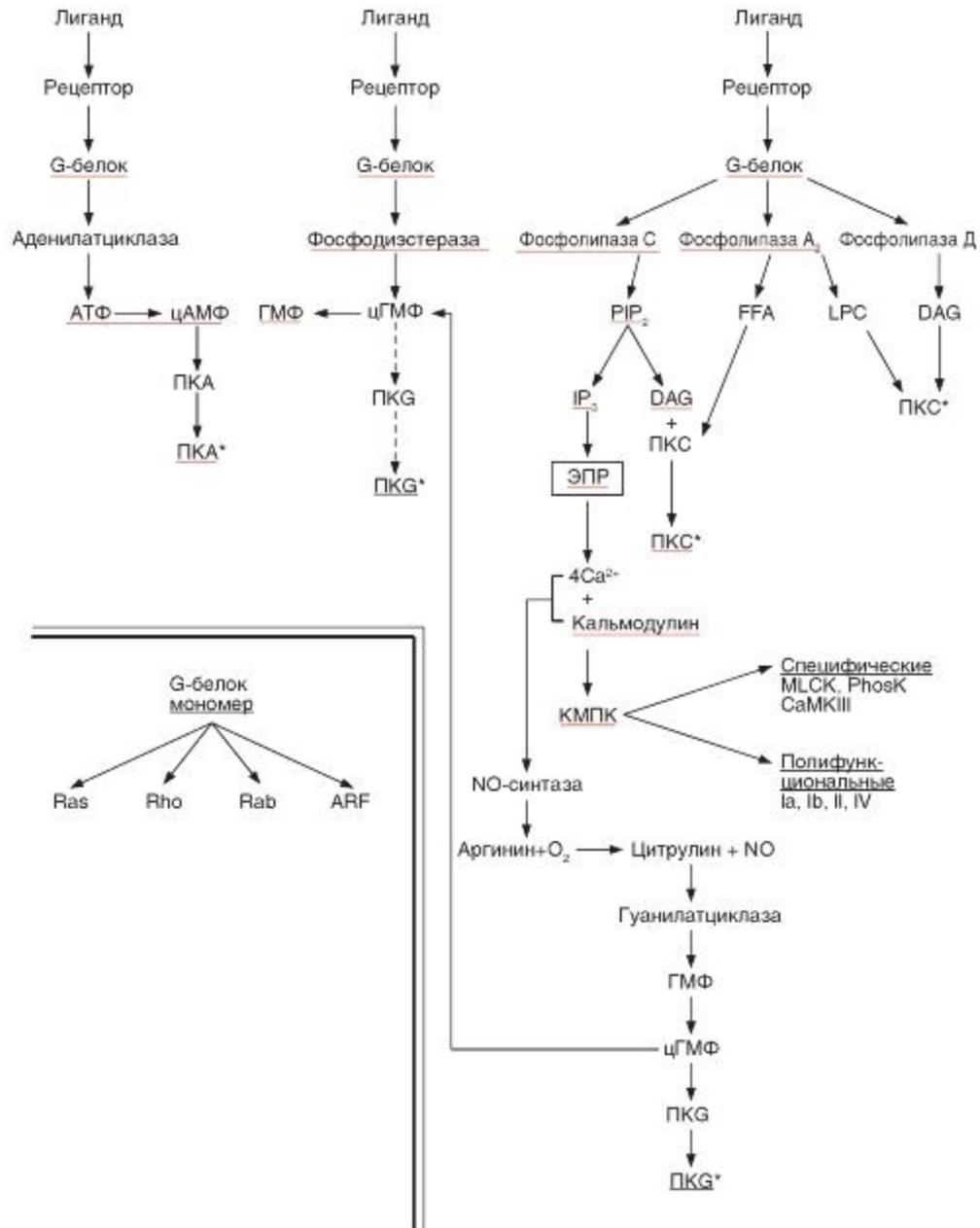


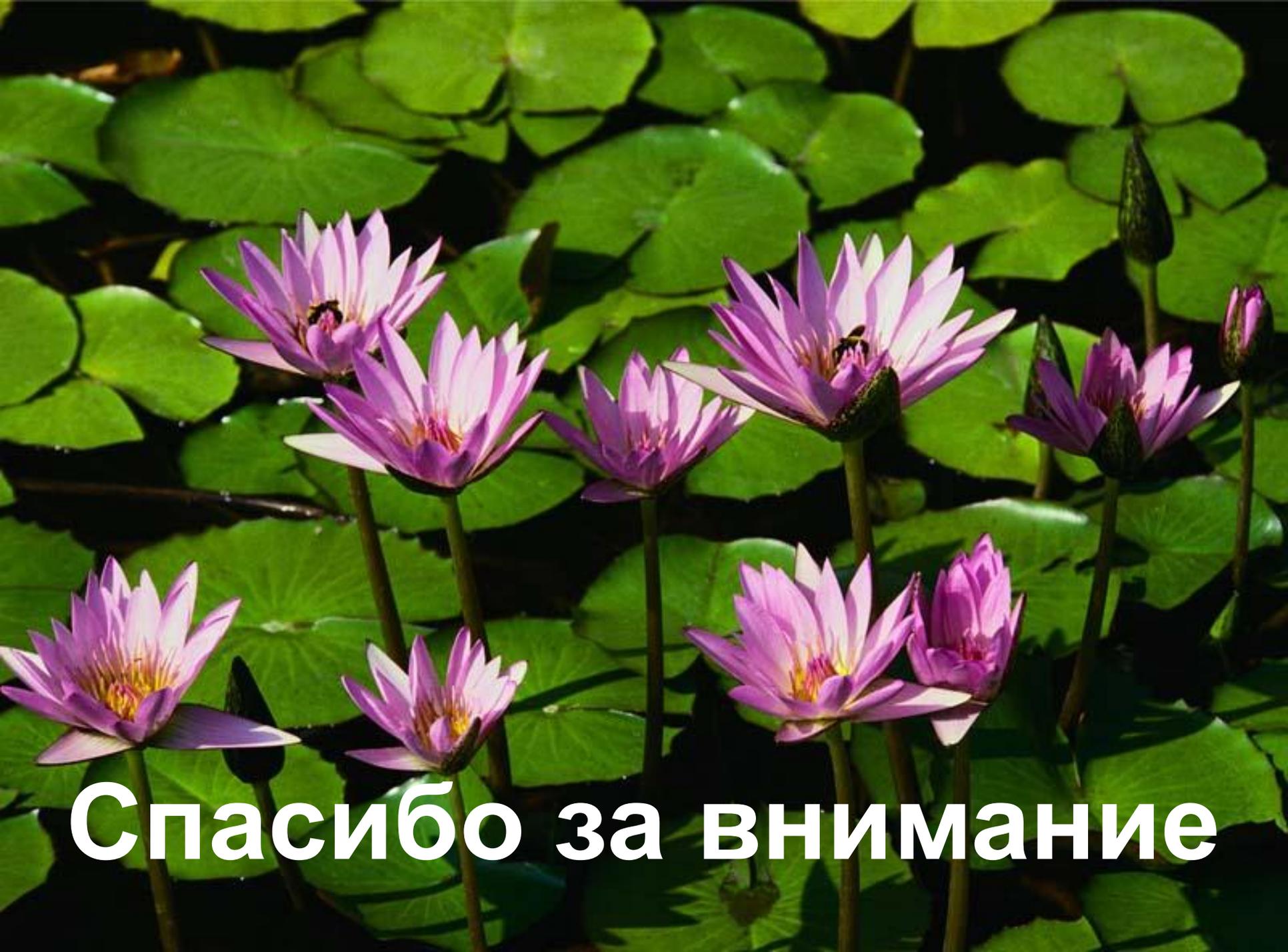
Рис. 2. Основные сигнал-трандукторные системы клетки. АЦ – аденилилциклаза, ГЦ – гуанилилциклаза, КМ – кальмодулин, КМ-ПК – кальмодулиновая ПК, ФЛ С – фосфолипаза С, ФИ – фосфоинозитиды, ФХ – фосфатидилхолин, ИФ₃ – инозитолтрифосфат, ДАГ – диацилглицерид, ИН – инсулин, ФРК – факторы роста клеток, ЦК – цитокины, ТК – тирозинкиназа

Каскад митогенактивирующих (МАР) киназ (МАР-киназный путь)









Спасибо за внимание