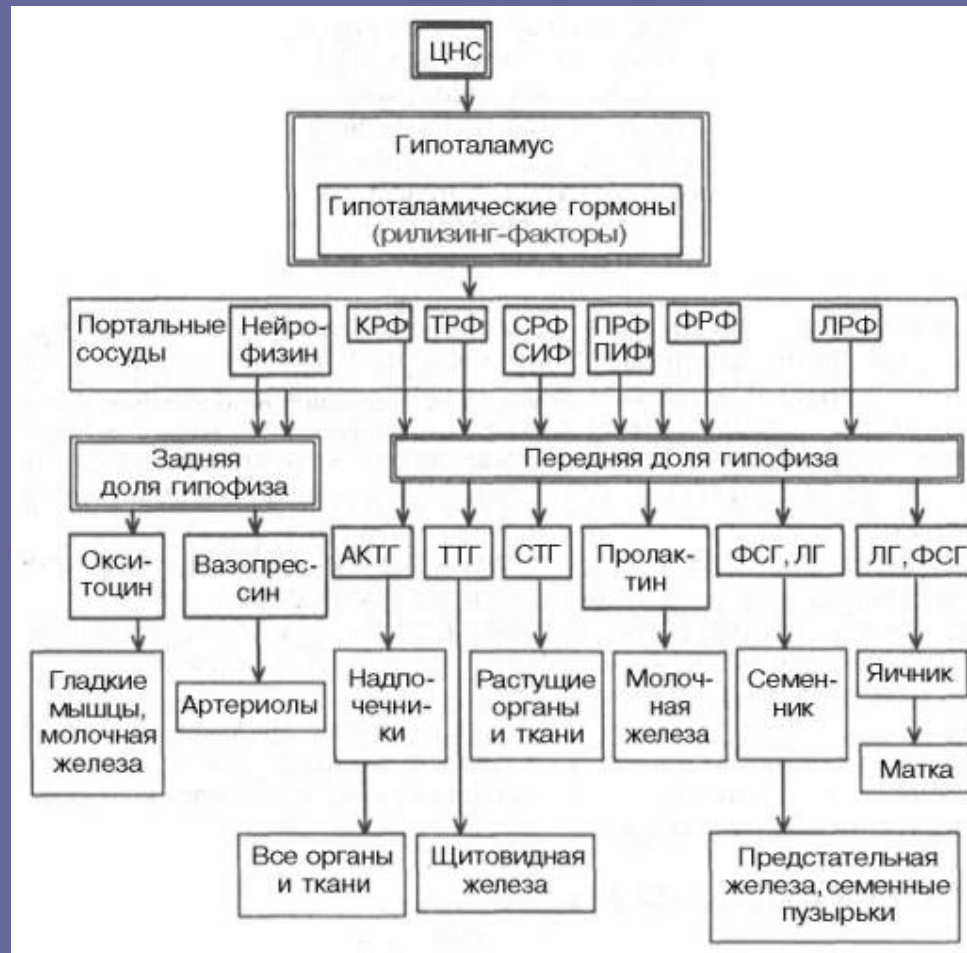


Иерархия гормонов



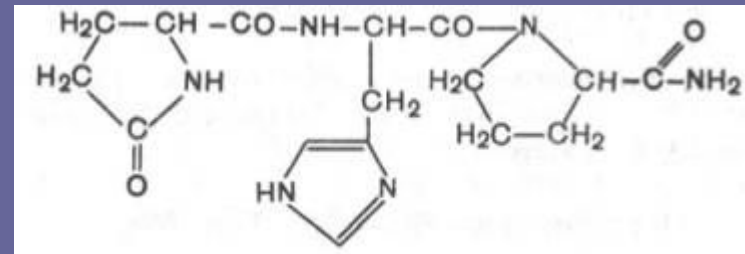
Либерины – гормоны, усиливающие синтез соответствующих гормонов гипофизом. Статины – подавляют этот синтез

Таблица 8.1. Гипоталамические гормоны, контролирующие освобождение гормонов гипофиза

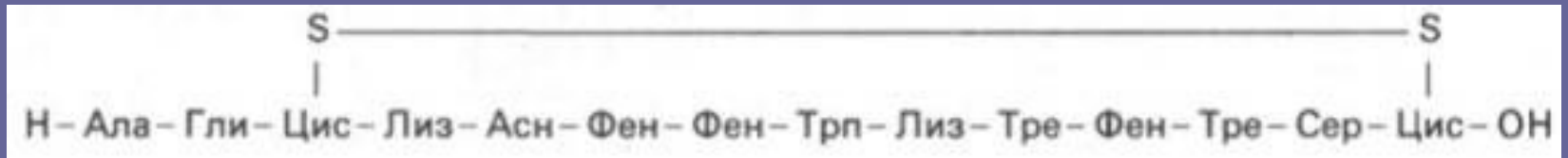
Старое название	Принятые сокращения	Рекомендуемое название
Кортикотропин-рилизинг-фактор	КРФ	Кортиколиберин
Тиротропин-рилизинг-фактор	ТРФ	Тиролиберин
Гонадотропин-рилизинг-фактор	ГРФ	Гонадолиберин
Рилизинг-фактор фолликулостимулирующего гормона	ФРФ ФСГ-РФ	Фоллилиберин
Соматотропин-рилизинг-фактор	СРФ	Соматолиберин
Соматотропинингибирующий фактор	СИФ	Соматостатин
Пролактин-рилизинг-фактор	ПРФ	Пролактолиберин
Пролактинингибирующий фактор	ПИФ	Пролактостатин
Меланотропин-рилизинг-фактор	МРФ	Меланолиберин
Меланотропинингибирующий фактор	МИФ	Меланостатин

Гормоны гипоталамуса представляют собой олигопептиды

- Тиреолиберин - состоит из остатков трех аминокислот — пироглутаминовой, гистидина и пролинамида. N-концевая глутаминовая кислота присутствует в виде циклического амида (пироглутаминовой кислоты), а C-концевой пролин — в виде амида. Подобная модификация делает молекулу устойчивой к действию экзопептидаз (они не «узнают» эти аминокислоты).



Соматостатин

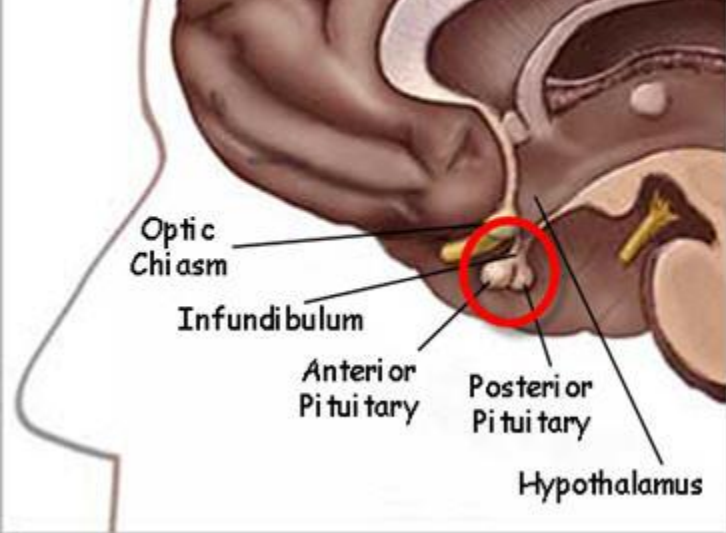


- Гонадолиберин

Пиро-Глу-Гис-Трп-
Сер-Тир-Гли-Лей-
Арг-Про-Гли-NH₂

- Соматолиберин

Н-Вал-Гис-Лей-Сер-
Ала-Глу-Глн-Лиз-
Глу-Ала-ОН.

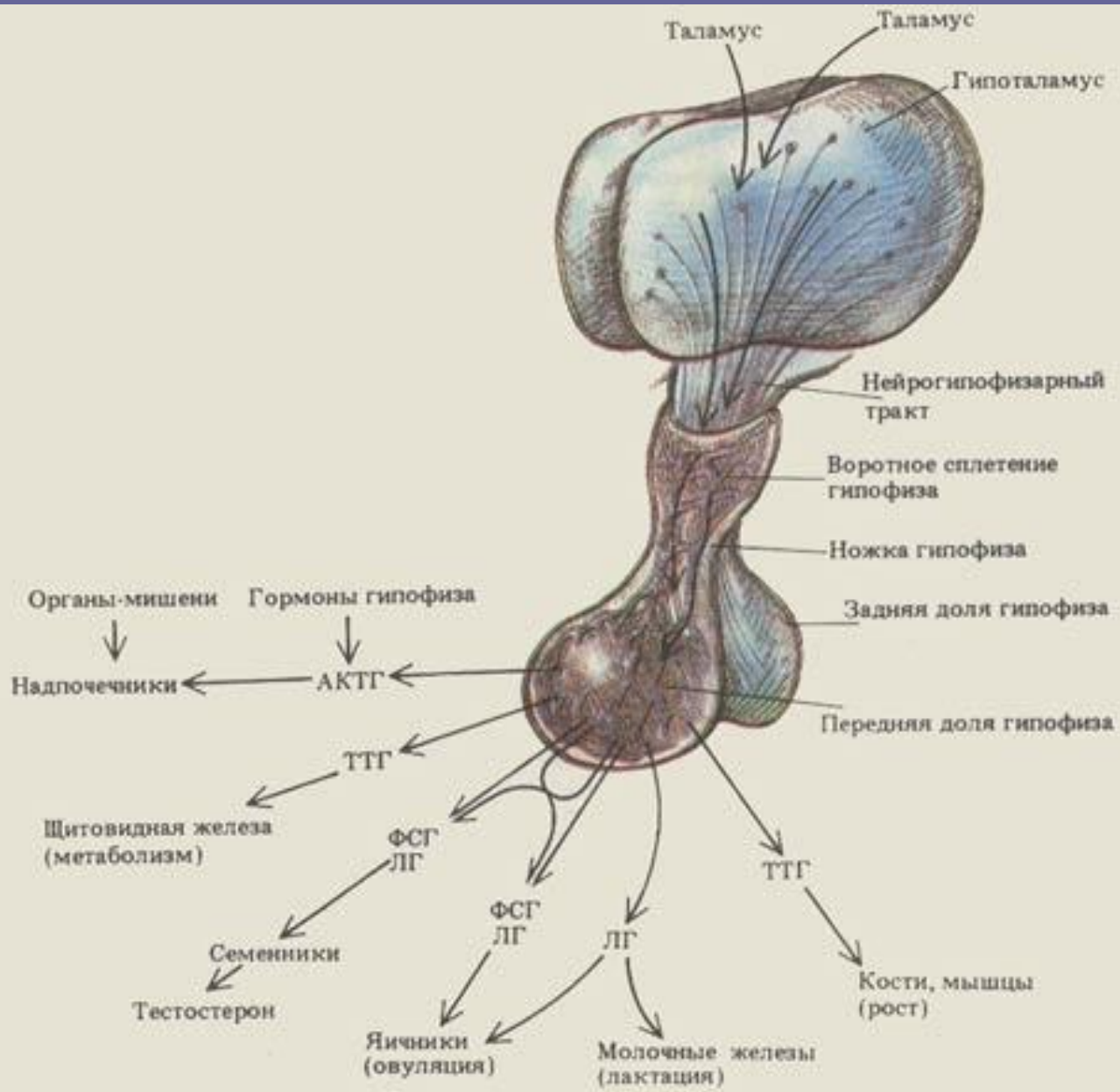


Гормоны гипофиза

Нейрогипофиз (задняя доля гипофиза)

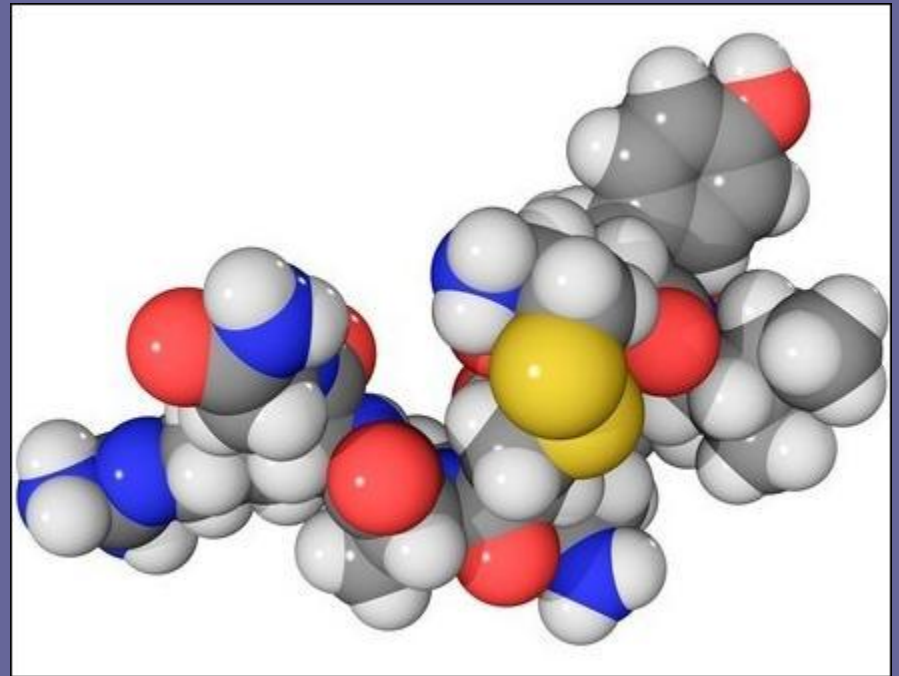
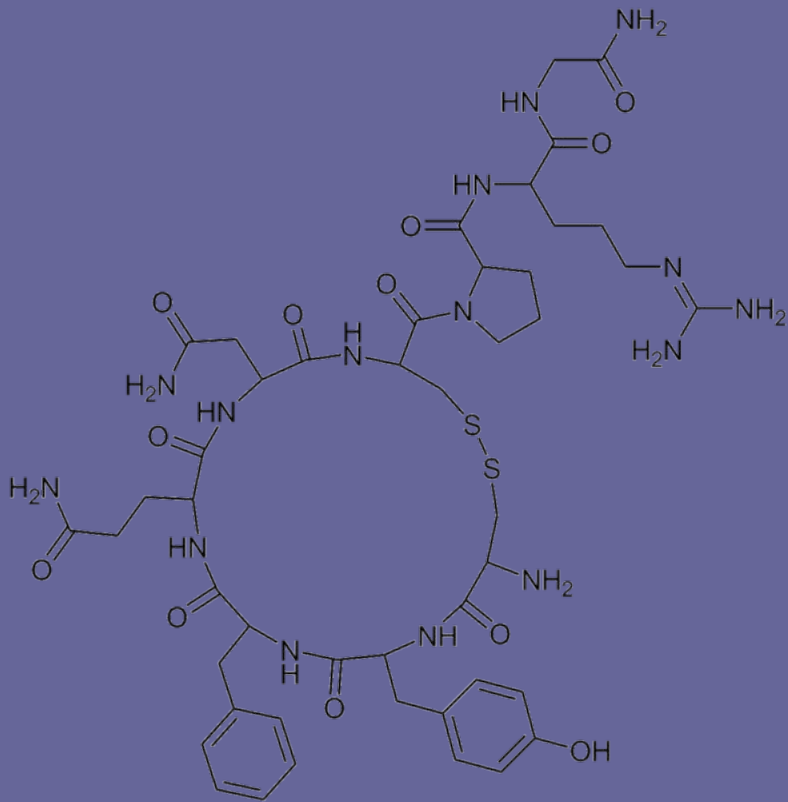
- Нервная доля образована клетками эпендимы (питуицитами) и окончаниями аксонов нейросекреторных клеток *паравентрикулярного* и *супраоптического* ядер гипоталамуса промежуточного мозга, в которых и синтезируются вазопрессин (антидиуретический гормон) и окситоцин, транспортируемые по нервным волокнам, составляющим гипоталамо-гипофизарный тракт, в нейрогипофиз.
- В задней доле гипофиза эти гормоны депонируются и оттуда поступают в кровь.
- Воронка гипофиза, соединяясь с воронкой гипоталамуса, образует *ножку гипофиза*.

- **Гормоны задней доли гипофиза**
- аспаротоцин
- вазопрессин (антидиуретический гормон, АДГ) (депонируется и секретируется)
- вазотоцин
- валиотоцин
- глумитоцин
- изотоцин
- мезотоцин
- окситоцин (депонируется и секретируется)

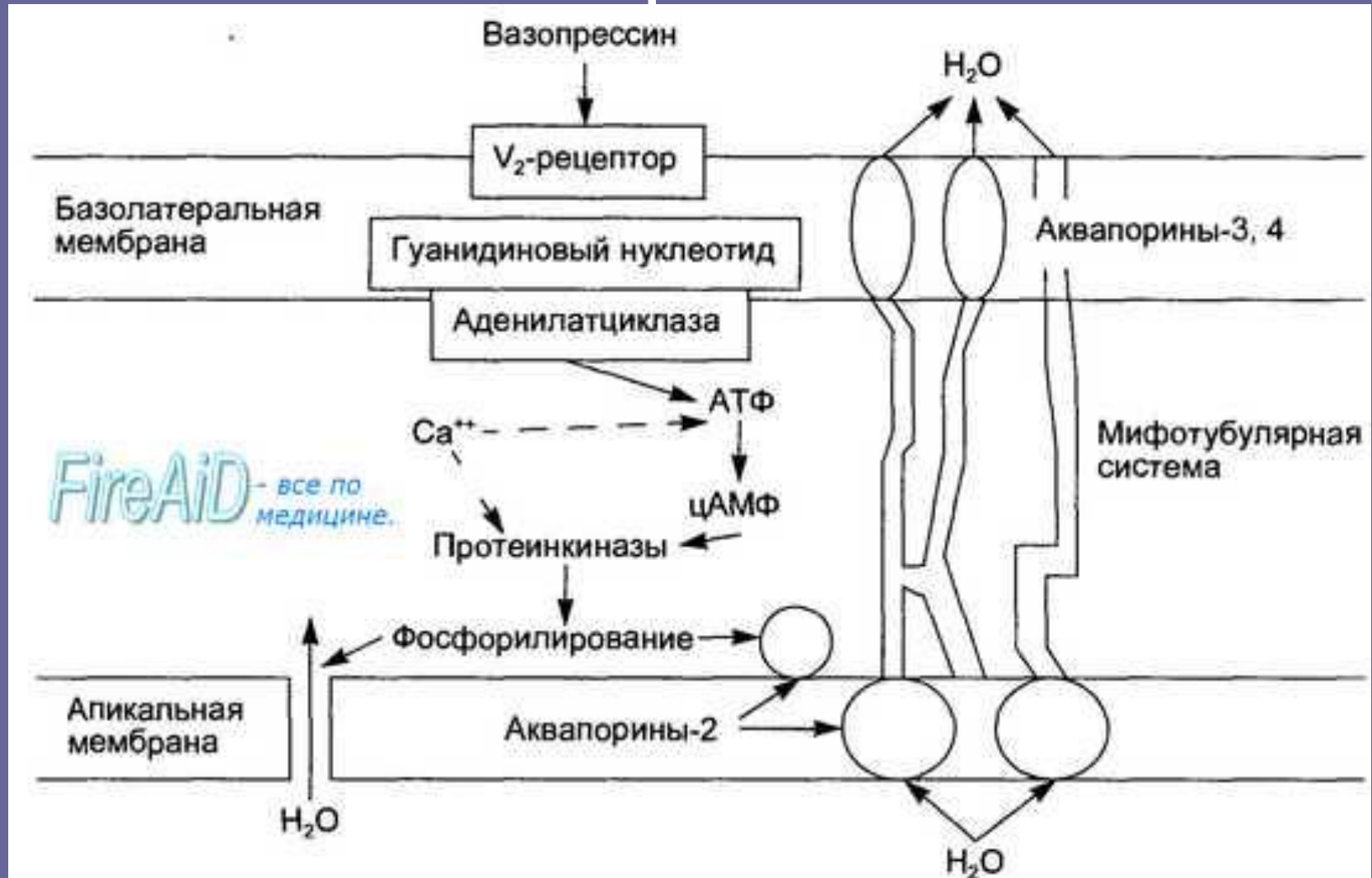


Вазопрессин

- Гормон олигопептидной природы



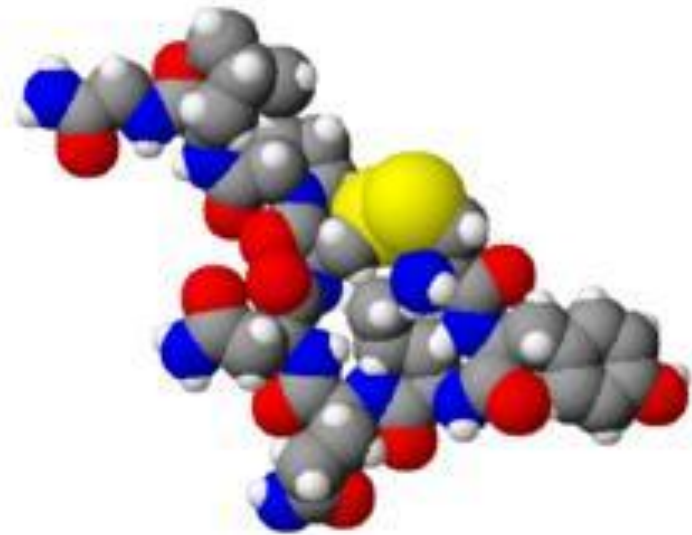
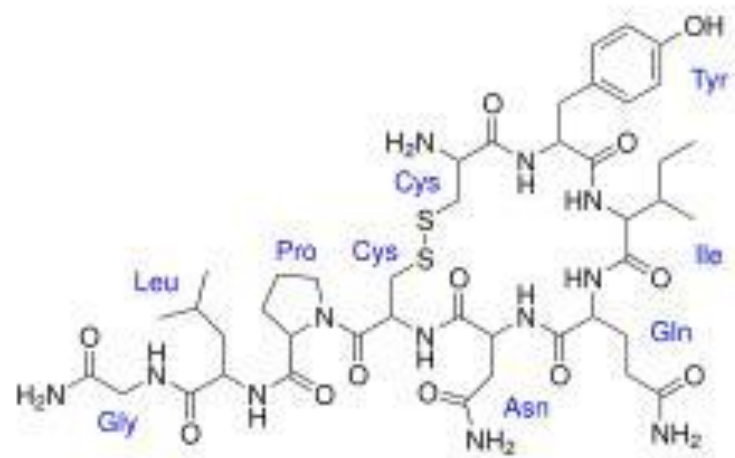
Механизм действия вазопрессина



- 2) При экзогенном внедрении гормона в больших количествах наблюдается сужение сосудов (или же при кровопотере, когда гипофиз интенсивно выделяет этот гормон).

ОКСИТОЦИН

- гормон, вырабатываемый нейросекреторными клетками передних ядер гипоталамуса и затем переносимый по нервным волокнам в заднюю долю гипофиза, где он накапливается и откуда выделяется в кровь.
- октапептид, в молекуле которого 4 остатка аминокислот связаны в кольцо цистином, соединённым также с трипептидом:



Oxytocin

Эффекты окситоцина и взаимодействие с другими гормонами

- вызывает сокращение гладких мышц матки и в меньшей степени — мышц мочевого пузыря и кишечника,
- стимулирует отделение молока молочными железами.
- выделяется во время лактации при раздражении соска, при растяжении матки на поздних сроках беременности.
- Адреналин подавляет секрецию окситоцина, прогестерон противодействует его влиянию на мышцы матки. Окситоцин во время беременности не действует на матку, так как под воздействием прогестерона, выделяемого жёлтым телом, она становится нечувствительной к данному гормону.

Рефлекс окситоцина



Усиливают рефлекс



Тормозят
рефлекс

Недостаточность нейрогипофиза

- При недостаточности нейрогипофиза развивается синдром несахарного диабета, при котором с мочой в день может теряться значительное количество воды (15л/сутки), так как снижается её реабсорбция в собирательных трубочках

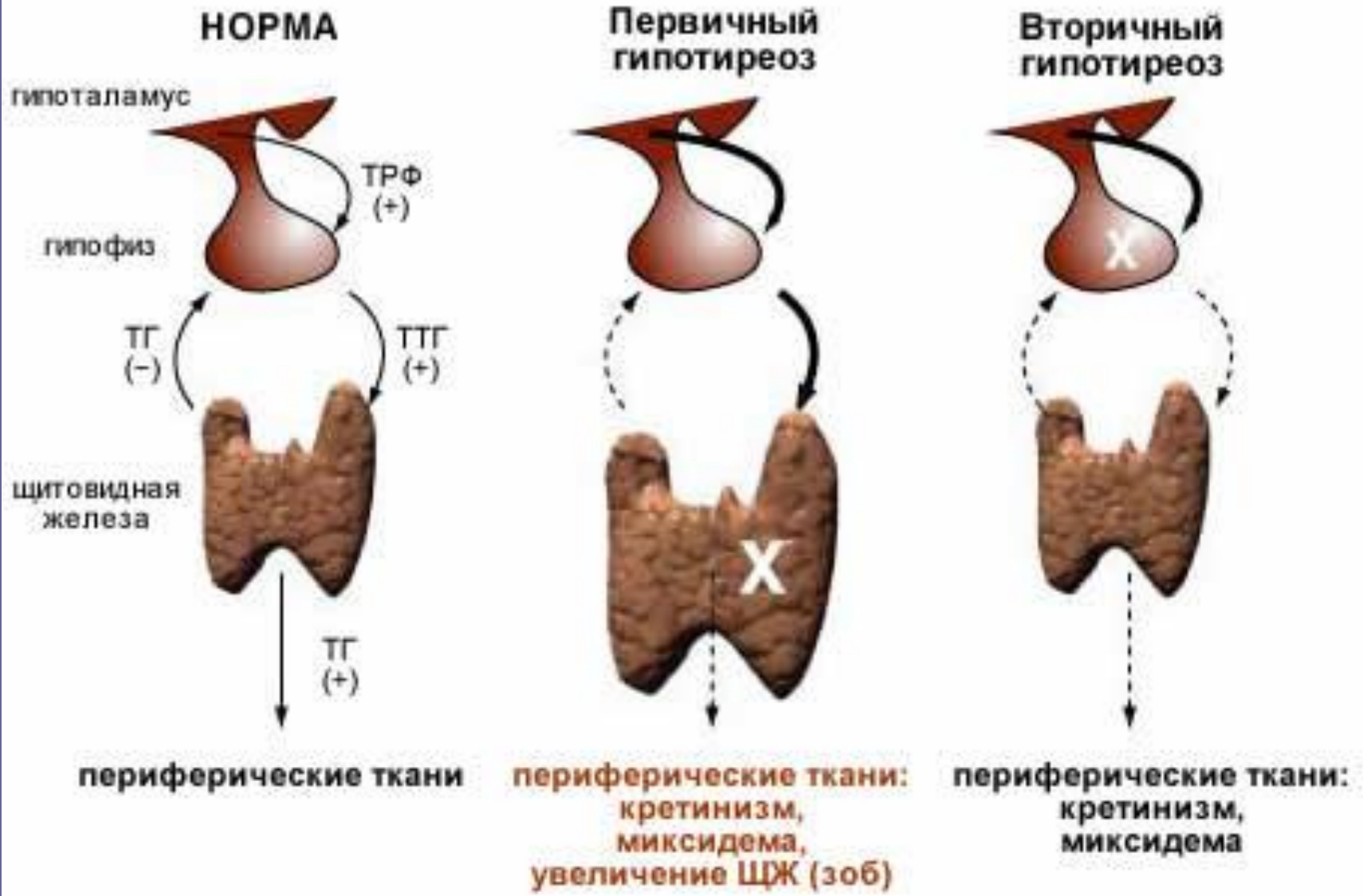
Аденогипофиз (передняя доля гипофиза)

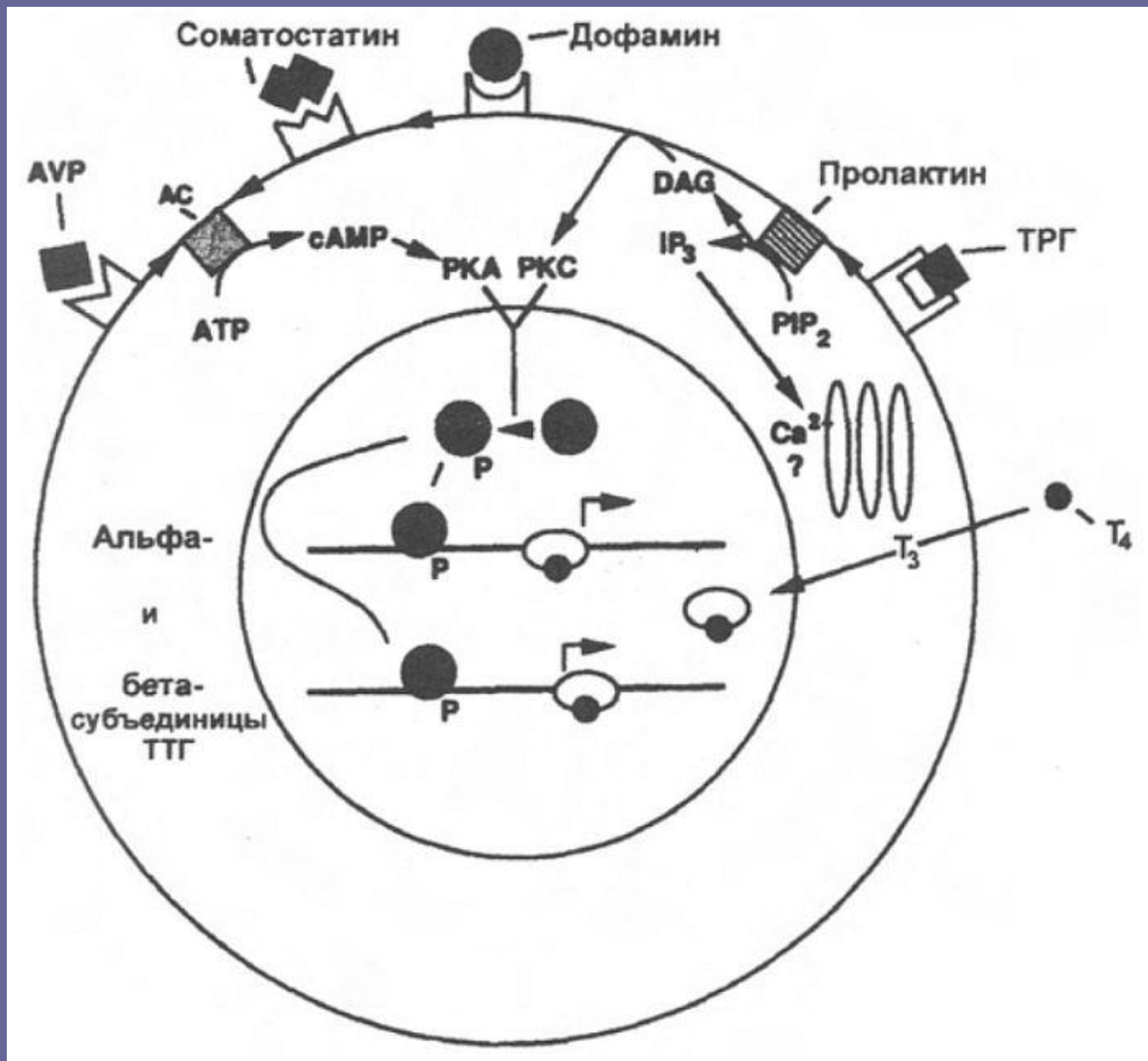
- Аденогипофиз, *adenohypophysis*, состоит из железистых эндокринных клеток различных типов, каждый из которых, как правило, секретирует один из гормонов. Передний гипофиз вырабатывает шесть гормонов.
- Гипофизарные гормоны стимулируют определенную железу, а повышение уровня в крови выделяемых ею гормонов подавляет секрецию гормона гипофиза.

Тиреотропный гормон

- По химической природе тиреотропный гормон - гликопротеид.
- состоит из двух субъединиц (α и β), связанных между собой нековалентной связью.
- α -субъединица также представлена в других гормонах (фоллитропин, лютропин, хорионический гонадотропный гормон).
- β -субъединица, которая и обеспечивает специфическое связывание гормонов со своими рецепторами.

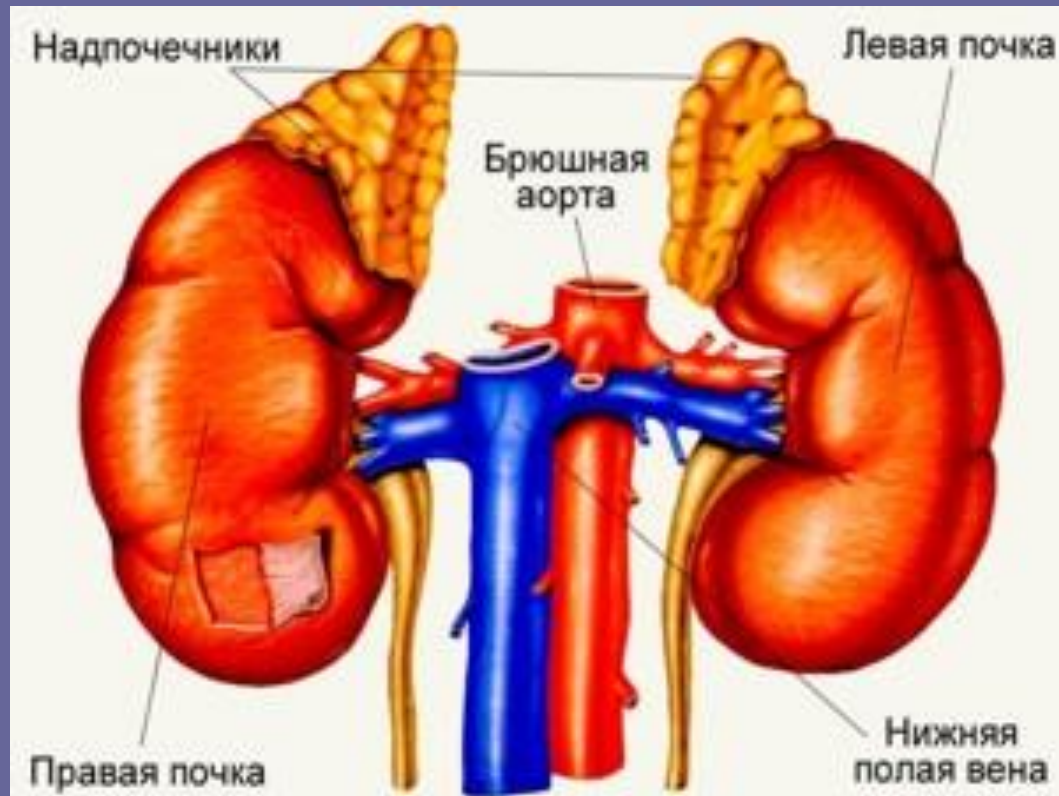
- Тиреотропный гормон – главный регулятор биосинтеза и секреции гормонов щитовидной железы.
- Он активирует аденилатциклазу и увеличивает потребление йода клетками железы
- длительные эффекты: увеличение синтеза белков, нуклеиновых кислот, фосфолипидов, увеличение количества и размеров тиреоидных клеток.
- между концентрациями свободного Т4 и ТТГ в крови существует обратная зависимость
- Тиреотропин чувствительность рецепторов тканей к тиреоидным гормонам тем самым как бы «подготавливая» ткани к воздействию тиреоидных гормонов.





Гонадотропные гормоны аденогипофиза:

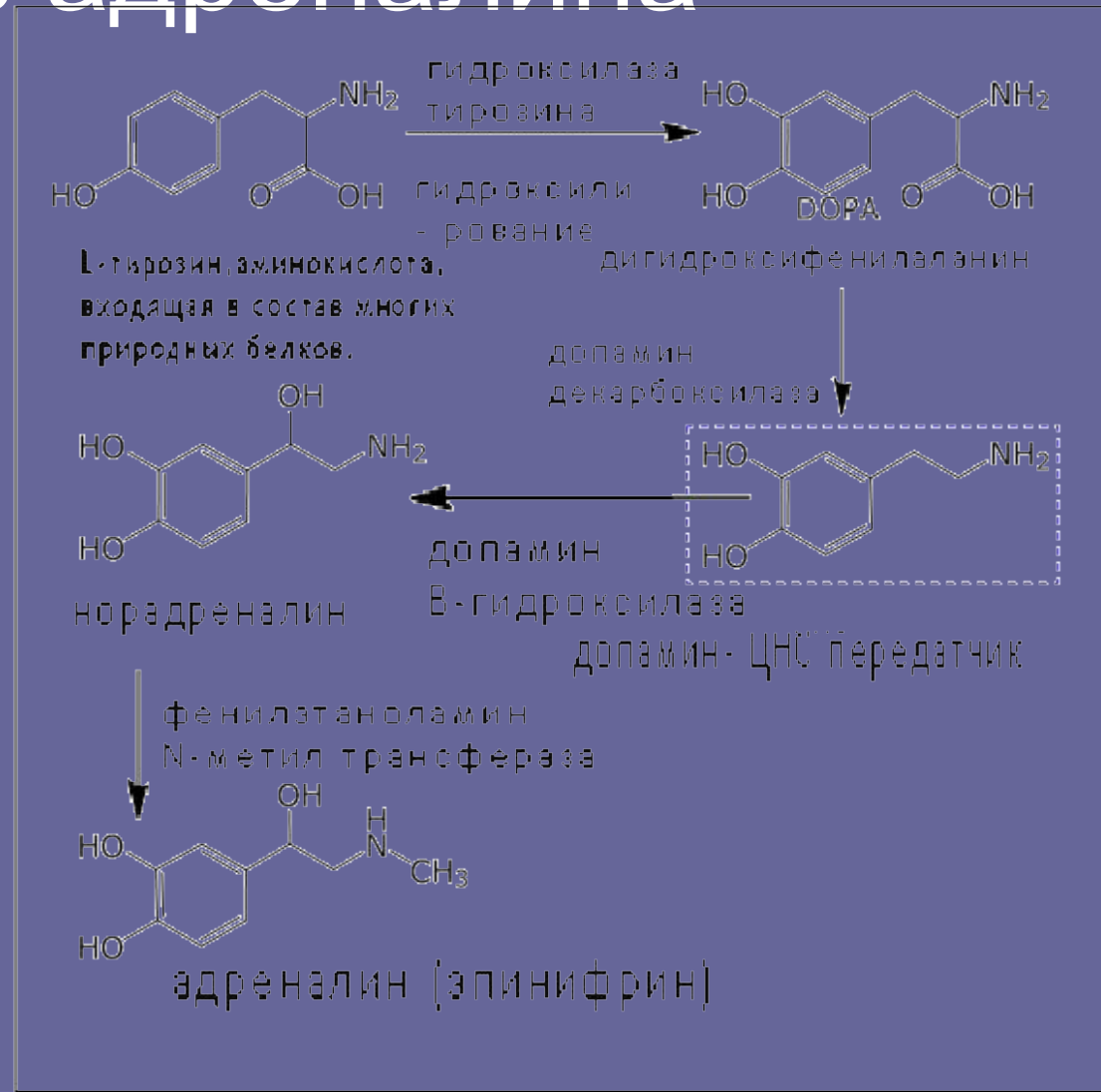
- Фолликулостимулирующий -способствует созреванию фолликулов в яичниках
- Лютеинизирующий гормон вызывает овуляцию и образование желтого тела.
- Кроме того, передняя доля гипофиза вырабатывает еще два гормона, которые действуют на весь организм в целом и на гонады, в частности. Соматотропный гормон – важнейший стимулятор синтеза белка в клетках, образования глюкозы и распада жиров, а также роста организма. Лютеотропный гормон (пролактин) регулирует лактацию, дифференцировку различных тканей, ростовые и обменные процессы, инстинкты заботы о потомстве.



Гормоны надпочечников

Синтез адреналина

- Адреналин – катехоламин, производное аминокислоты тирозина

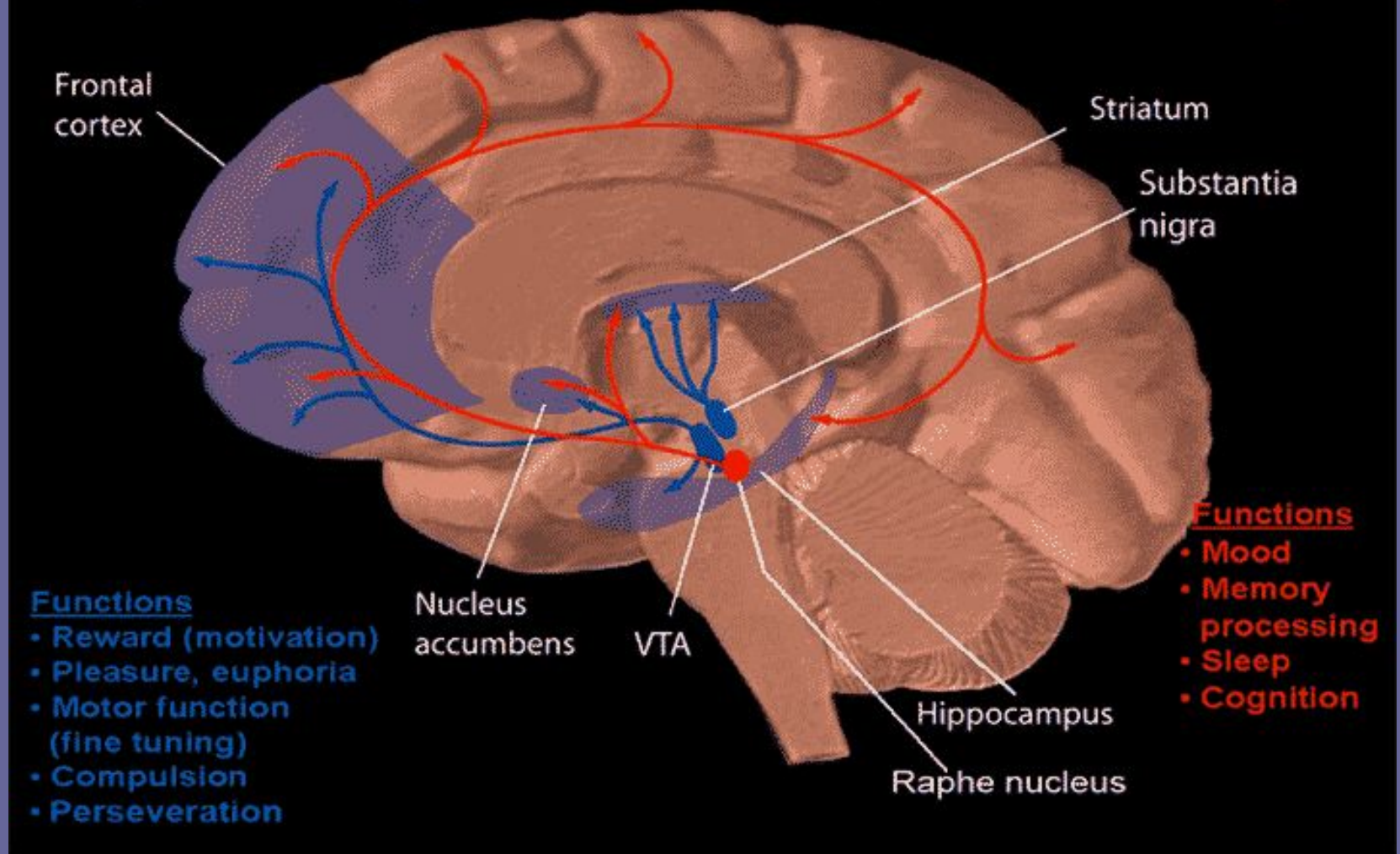


Эффекты адреналина

- Освобождается в кровь при стрессе (температурном, тепловом и т.д.)
- Сужение кровеносных сосудов скелетных мышц, но расширяет сосуды мозга
- Расширяет зрачок
- Усиливает распад веществ, повышает содержание глюкозы в крови, усиливает тканевой обмен
- Стимулирует работу ЦНС

Dopamine Pathways

Serotonin Pathways



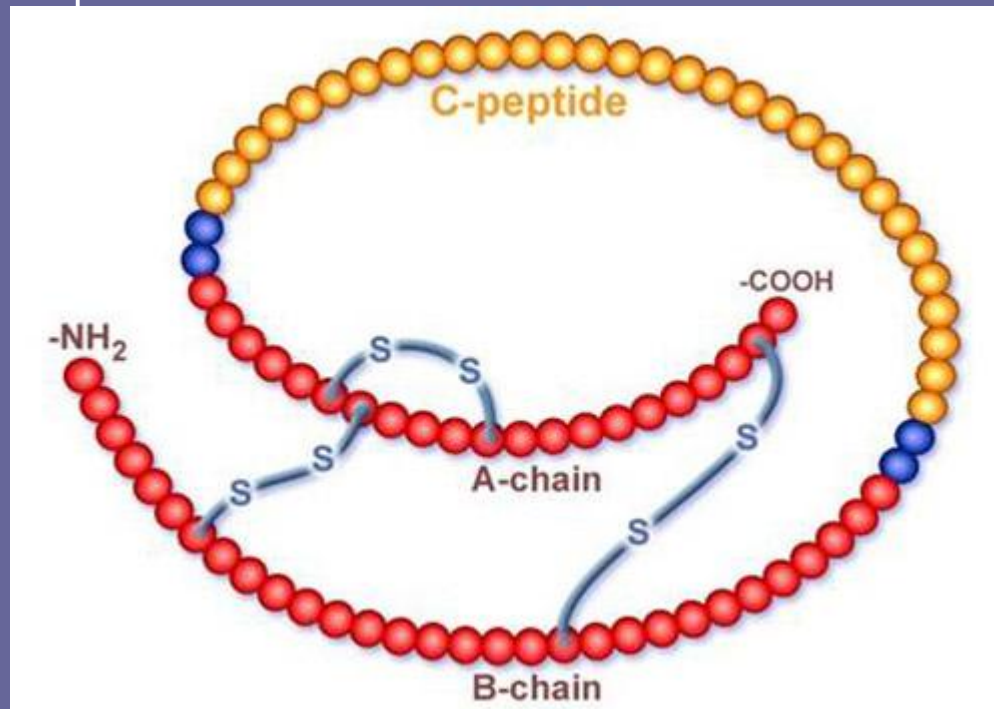
Гормоны периферических желез внутренней секреции

Структура молекулы инсулина:

- Молекула инсулина построена из двух пептидных цепей: цепь А содержит 21 аминокислотный остаток, цепь Б - 30 остатков.
- Цепи соединены между собой двумя дисульфидными мостиками.
- С инсулином человека наиболее сходен инсулин свиньи, различие имеется лишь в одной позиции: в цепи В, 30-я позиция (С-концевой остаток) - у человека Тре, у свиньи Ала:

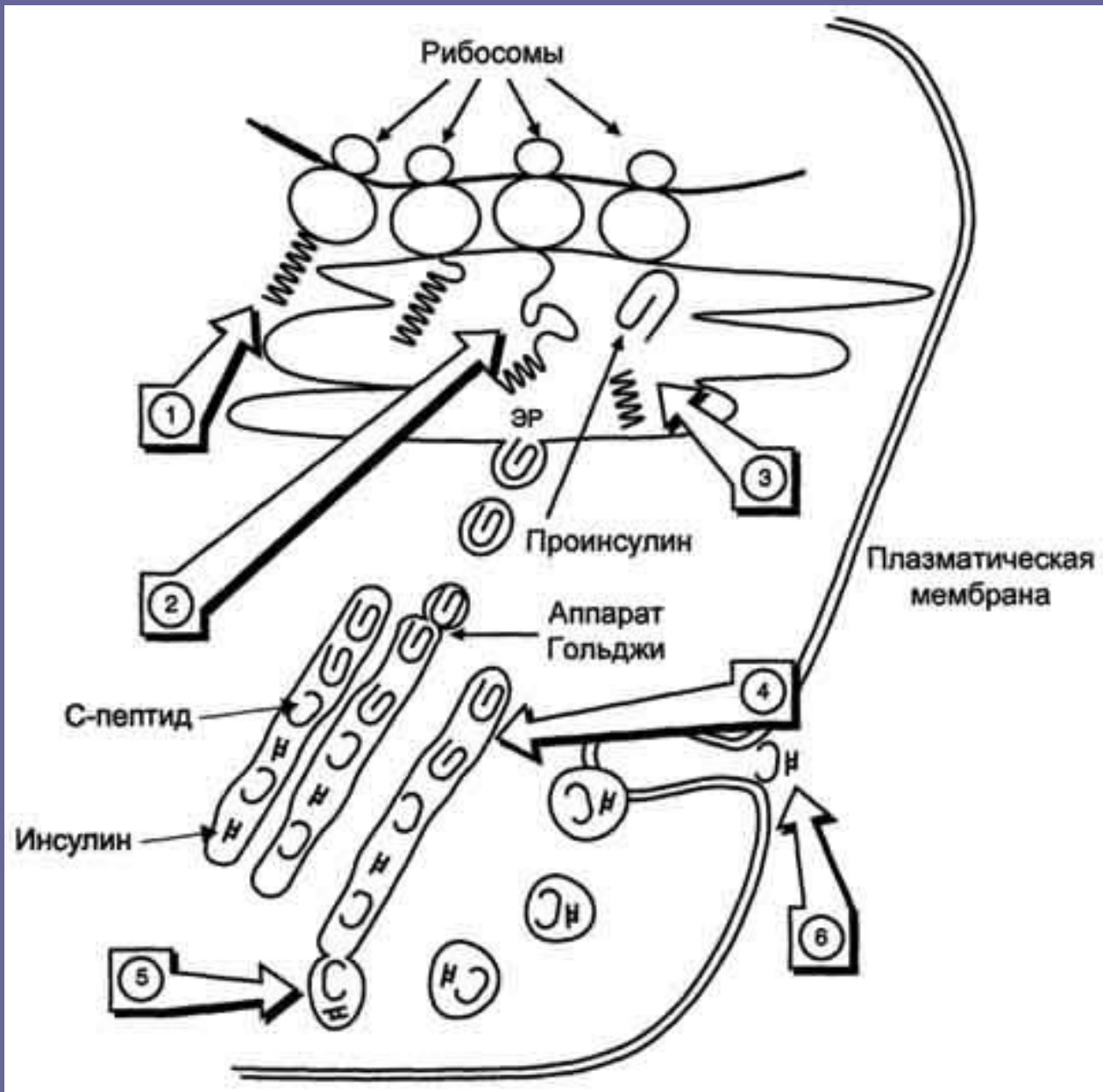
Биосинтез инсулина

- мРНК содержит 330 нуклеотидов → 110 аминокислот → препроинсулин, состоящий из одной полипептидной цепи, на N-конце которой находится сигнальный пептид (24 аминокислоты), а между A- и B- цепями находится C-пептид, содержащий 35 аминокислотных остатка.



- Синтез препроинсулина происходит на полирибосомах, связанных с эндоплазматическим ретикулулом.
- Препроинсулин проникает в люмен ретикулума, где от него отщепляется лидирующая последовательность - N-концевой фрагмент, содержащий 24 аминокислотных остатка.
- Образовавшийся проинсулин (86 остатков) перемещается в люмене к аппарату Гольджи, где упаковывается в секреторные гранулы.

- В аппарате Гольджи и секреторных гранулах происходит превращение проинсулина в инсулин.
- В этом участвуют две эндопептидазы: прогормон конвертазы 2 и 3 (ПГ2 и ПГ3; последнюю называют также ПГ1). Эти ферменты расщепляют связи Арг32-Глу33 и Арг65-Гли66.
- Затем С-концевые остатки Арг и Лиз отщепляются карбоксипептидазой Е (КП-Е; известна также как КП-Н) [Е и Н - лат.]. Этот фермент есть во многих других органах, где



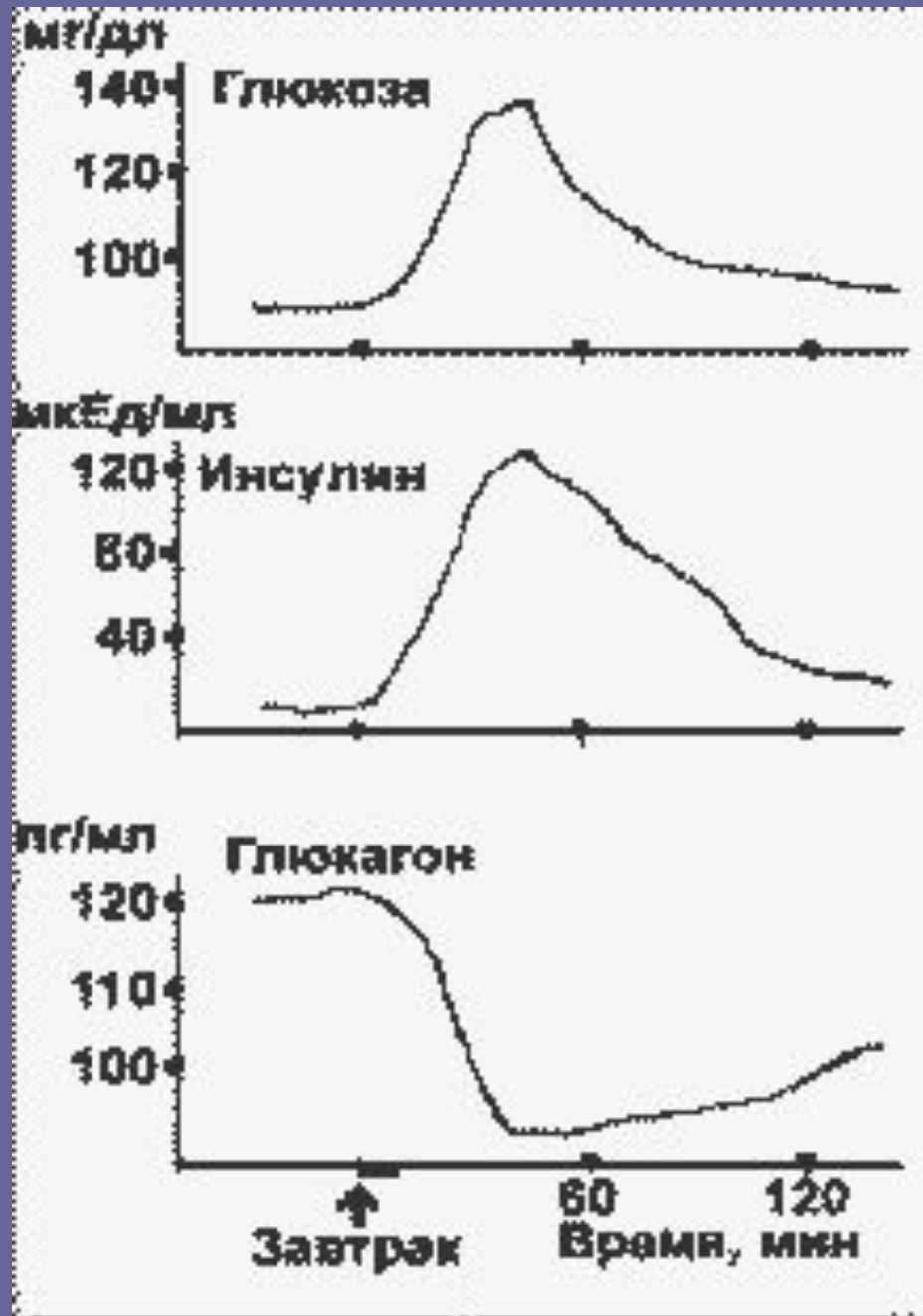
- При стимуляции глюкозой инсулин быстро освобождается из секреторных гранул, а количество инсулиновой мРНК в клетке возрастает в результате активации транскрипции и стабилизации мРНК.
- Активация транскрипции требует образования метаболитов глюкозы на стадиях гликолиза.
- Синтез и секреция инсулина не являются прочно сопряженными процессами. Например, при отсутствии Ca_2^+ в среде глюкоза не стимулирует секрецию инсулина, в то время как синтез активируется.

- Глюкоза стимулирует синтез инсулиновой мРНК при продолжительной инкубации (2 - 72 часа).
- При инкубации в течение 1 часа сколько-нибудь существенного увеличения мРНК не происходит, и в то же время включение меченых аминокислот в проинсулин возрастает в 10 - 20 раз.
- При этом актиномицин D (ингибитор транскрипции) не подавляет синтез проинсулина. Из этого следует, что первоначальная стимуляция синтеза (в течение примерно 20 минут после добавления глюкозы) происходит с использованием предсуществующей мРНК и регулируется на уровне трансляции.

- Секреция инсулина и С-пептида происходит путем экзоцитоза. Инсулин в растворе легко образует олигомерные агрегаты, преимущественно димеры и гексамеры; ионы цинка способствуют такой агрегации. В такой форме инсулин находится в секреторных гранулах. После секреции содержимого гранул в кровь олигомеры распадаются.

- Глюкоза, аминокислоты (особенно аргинин и лизин), кетоновые тела и жирные кислоты в физиологических концентрациях стимулируют секрецию инсулина, причем стимуляция аминокислотами, кетоновыми телами и жирными кислотами проявляется при определенной (субстимулирующей) концентрации глюкозы.
- Лактат, пируват, глицерин не влияют.

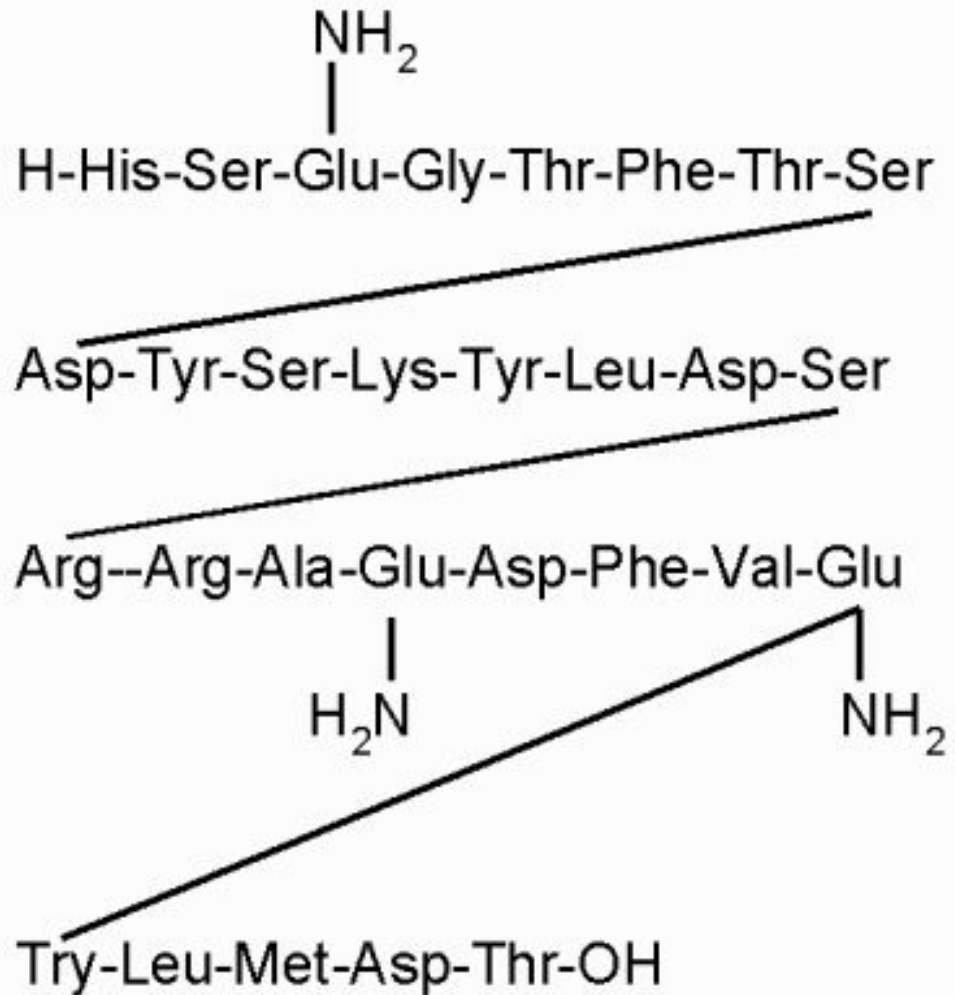
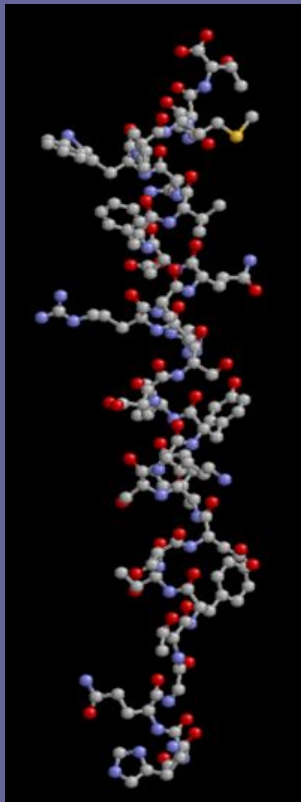
Динамика содержания
в крови глюкозы
и гормонов,
регулирующих ее
синтез и утилизацию



Распад инсулина

- Время полураспада инсулина в крови - 3-10 мин, С-пептида - около 30 мин.
- Кровь при однократном прохождении через печень теряет до 60 % инсулина.
- В почках задерживается до 40% инсулина, содержащегося в протекающей через почки крови, причем в клубочках инсулин фильтруется, а затем, наряду с другими белками первичной мочи (альбумин, гемоглобин и др.), реабсорбируется и разрушается в клетках проксимальных канальцев.

Глюкагон



- Подавляет синтез и усиливает распад гликогена в печени
- Стимулирует глюконеогенез (синтез углеводов из неуглеводных компонентов (аминокислот, жиров, карбоновых кислот))
- Наряду с адреналином участвует в реакциях «бей или беги» при стрессах, повышая доступность дыхательных субстратов