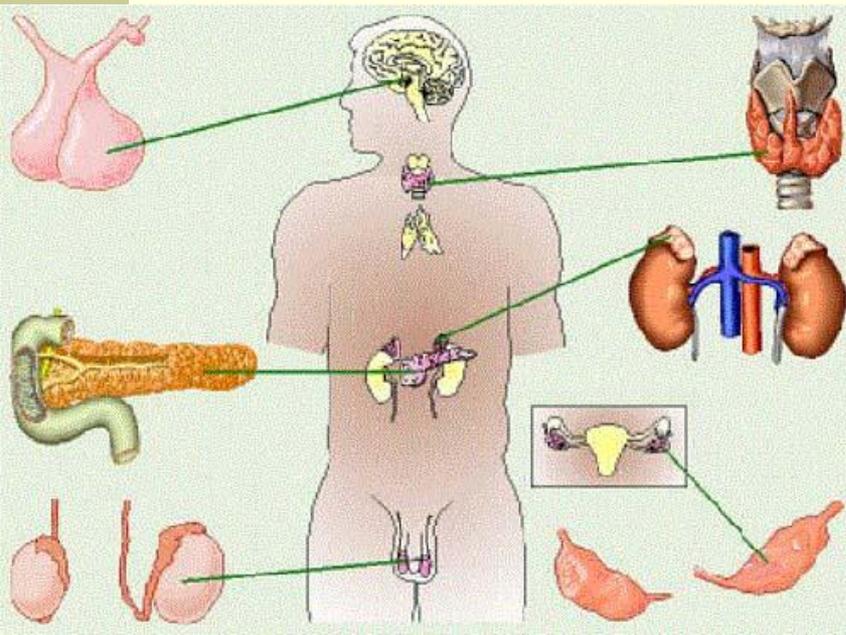




# ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА. ГОРМОНЫ



Постоянство внутренних сред, систем, функций организма, называется **гомеостазом**. Гомеостаз обеспечивают регуляторные системы.

---

## **Различают 4 уровня организации регуляторных систем:**

1. Центральная и периферическая нервные системы через нервные импульсы и нейромедиаторы;
2. Эндокринная система через эндокринные железы и гормоны, которые секретируются в кровь и влияют на метаболизм различных клеток-мишеней;
3. Паракринная и аутокринная системы посредством различных соединений, которые секретируются в межклеточное пространство и взаимодействуют с рецепторами либо близлежащих клеток, либо той же клетки (простагландины, гормоны ЖКТ, гистамин и др.);
4. Иммунная система через специфические белки (цитокины, антитела).

# Системы регуляции обмена веществ и функций организма образуют 3 иерархических уровня.

**Первый уровень — ЦНС.** Нервные клетки получают сигналы, поступающие из внешней и внутренней среды, преобразуют их в форму нервного импульса и передают через синапсы, используя химические сигналы — медиаторы. Медиаторы вызывают изменения метаболизма в эффекторных клетках.

**Второй уровень — эндокринная система.** Включает гипоталамус, гипофиз, периферические эндокринные железы (а также отдельные клетки), синтезирующие гормоны и высвобождающие их в кровь при действии соответствующего стимула.

**Третий уровень — внутриклеточный.** Его составляют изменения метаболизма в пределах клетки или отдельного метаболического пути, происходящие в результате:

- изменения активности ферментов путём активации или ингибирования;
- изменения количества ферментов по механизму индукции или репрессии синтеза белков или изменения скорости их разрушения;
- изменения скорости транспорта веществ через мембраны клеток.

# Перенос вещества и информации через мембрану

1. Трансмембранное перемещение малых молекул: диффузия (пассивная и облегченная), активный транспорт.
2. Трансмембранное перемещение крупных молекул: эндоцитоз и экзоцитоз.
3. Передача сигнала через мембраны:
  - через рецепторы клеточной мембраны и системы вторичных посредников (*аденилатциклаза-цАМФ, гуанилатциклаза-цГМФ, фосфолипаза C - инозитолтрифосфат, кальций – кальмодулин*).
  - интернализация сигнала (сопряженная с эндоцитозом),
  - внеклеточные рецепторы (стероидные гормоны, некоторые разновидности диффузии).
4. Межклеточные контакты и коммуникации.

**Сигнальные вещества делятся на:**

---

**нейромедиаторы** – соединения, передающие сигнал в синапсах от пресинаптического окончания к постсинаптической мембране;

**гормоны** – регуляторы, образуемые эндокринными клетками и попадающие к клеткам-мишеням через кровь;

**гистогормоны** (цитокины и факторы роста) – регуляторы, выделяемые неэндокринными клетками во внесосудистое пространство и обладающие местным действием; эйкозаноиды; оксид азота;

# Классификация мембранных и внутриклеточных рецепторов

## I. Мембранные рецепторы

- ~~1. 7-ТМС-рецепторы - трансмембранный сегмент которых состоит из~~ семи фрагментов (петель), взаимодействуют с G-белками ;
- 1-ТМС-рецепторы - трансмембранный сегмент, которых состоит из одного фрагмента (петли):

- со свойствами гуанилатциклазы;
- со свойствами тирозинкиназы;
- взаимодействующие с тирозинкиназами;
- со свойствами протеинфосфатаз;

### 3. Ионные каналы (4-ТМС):

- лигандозависимые;
- потенциалзависимые;
- щелевые контакты;

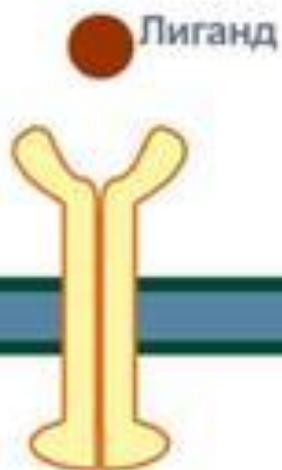
## II. Ядерные и цитозольные рецепторы

класс I – ядерные или цитозольные, без лиганда, связаны с белками теплового шока;

класс II – ядерные, не связаны с белками теплового шока;

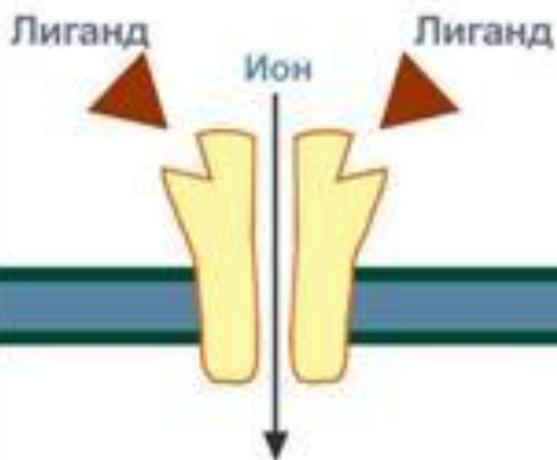
# ВИДЫ МЕМБРАННЫХ РЕЦЕПТОРОВ

**Рецептор с ферментативной активностью**



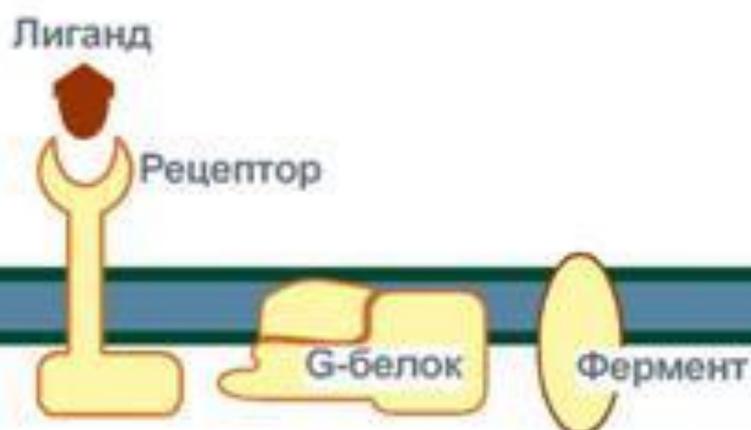
Часть рецептора, обладающая ферментативной активностью

**Каналообразующий рецептор**



Лиганд связывается с рецептором и ионный канал открывается, ион движется через мембраны

**Рецептор, связанный с G-белками**



Передача сигнала внутрь клетки

## В настоящее время различают следующие варианты действия гормонов:

1. Гормональное, или гемокринное;
2. Изокринное, или местное;
3. Нейрокринное, или нейроэндокринное (синаптическое и несинаптическое), действие, когда гормон, высвобождаясь из нервных окончаний, выполняет функцию нейротрансмиттера или нейромодулятора;
4. Паракринное — разновидность изокринного действия, но при этом гормон, образующийся в одной клетке, поступает в межклеточную жидкость и влияет на ряд клеток, расположенных в непосредственной близости;
5. Юкстакринное — разновидность паракринного действия, когда гормон не попадает в межклеточную жидкость, а сигнал передается через плазматическую мембрану рядом расположенной другой клетки;
6. Аутокринное действие, когда высвобождающийся из клетки гормон оказывает влияние на ту же клетку, изменяя ее функциональную активность;
7. Солинокринное действие, когда гормон из одной клетки поступает в просвет протока и достигает, таким образом, другой клетки, оказывая на нее специфическое воздействие.

Гормоны – это биологически активные  
вещества и носители специфической  
информации, с помощью которых  
осуществляется связь между  
различными клетками и тканями, что  
необходимо для регуляции  
многочисленных функций организма.

# Биологически активные вещества делятся на:

## 1. *Истинные гормоны.* К ним относятся:

- гормоны гипоталамуса;
- ~~гормоны гипофиза;~~
- гормоны эпифиза;
- гормоны щитовидной железы;
- гормоны паращитовидной железы;
- гормоны надпочечников;
- гормоны поджелудочной железы;
- гормоны женских и мужских половых желез.

## 2. **Гормоноподобные вещества** (гормоноиды, парагормоны, тканевые гормоны, гистогормоны, гормоны местного действия).

## Гормоноподобные вещества:

### *Желудочно-кишечные гормоны и гастроинтестинальные гистогормоны:*

гастрин, холецистокинин, секретин, мотилин, соматостатин, поджелудочный пептид, гастрингибиторный пептид, бомбезинподобный пептид, сосудистый кишечный пептид.

### *Биогенные амины нейромедиаторного и гормонального действия:*

адреналин, норадреналин, дофамин, серотонин, мелатонин, гистамин.

**Эйкозаноиды:** производные арахидоновой кислоты: простагландины, тромбоксаны, простациклины, лейкотриены.

**Гормоны иммунной системы:** тимозин, тималин, тимопоэтин, тимостерин - стимуляторы лимфоцитопоэза и **медиаторы** иммунной системы: цитокины, инсулиноподобный фактор роста (ИФР) та кальцитониноподобный фактор.

**Опиоидные пептиды мозга:** эндорфины и энкефалины – продукты проопиомеланокортина.

**Натрийуретические пептиды (НУП):** атриальный НУП, мозговой НУП. Стимулируют выделение с мочой  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , воды и стимулируют диурез. Антагонисты вазопрессина и альдостерона и синергисты дофамина.

**Пептиды кининово-ангиотензиновой системы:** каликреин и брадикинин (сосудорасширяющее действие); ангиотензин, активность ренина плазмы (сосудосуживающее действие).

**Кальцитриол** – активная форма витамина D3.

# КЛАССИФИКАЦИЯ ГОРМОНОВ

---

*Гормоны можно классифицировать по:*

- химическому строению,
- месту их синтеза,
- локализации их рецепторов и опосредующей внутриклеточной системе,
- биологическому действию.

## *По химической природе гормоны делят на:*

- белково-пептидные гормоны - (простые и сложные белки, гликопротеины) – гормоны гипоталамо-гипофизарной системы, паращитовидных желез, поджелудочной железы, гастроинтестинальные гормоны, нейропептиды.
- производные аминокислот – гормоны щитовидной железы, мозгового вещества надпочечников, некоторые нейромедиаторы (адреналин, серотонин, тироксин);
- стероиды – гормоны коркового вещества надпочечников (альдостерон, кортизол, половые гормоны, витамин Д и ретиноевая кислота);
- производные липидов (эйкозаноиды) – простагландины, простациклины, тромбоксаны, лейкотриены.

По биологическим функциям гормоны можно разделить на следующие группы:

1. Регулирующие обмен углеводов, жиров, аминокислот: инсулин, глюкагон, адреналин, глюкокортикостероиды (кортизол).
2. Регулирующие водно-солевой обмен: минералокортикостероиды (альдостерон), антидиуретический гормон (вазопрессин).
3. Регулирующие обмен кальция и фосфатов: паратгормон, кальцитонин, кальцитриол (производное витамина D<sub>3</sub>).
4. Регулирующие обмен веществ, связанный с репродуктивной функцией (половые гормоны): эстрадиол, прогестерон, тестостерон.
5. Регулирующие функции эндокринных желез (тропные гормоны): кортикотропин, тиротропин, гонадотропин.

**К первой группе относятся гормоны, рецептор которых состоит из семи трансмембранных фрагментов, относятся:**

АКТГ, ТТГ, ФСГ, ЛГ, хорионический гонадотропин, простагландины, гастрин, холецистокинин, вазопрессин, адреналин, ацетилхолин, серотонин, глюкагон, кальцитонин, секретин, соматолиберин.

**Ко второй группе относятся гормоны, имеющие один трансмембранный фрагмент:**

СТГ, пролактин, инсулин, плацентарный лактоген, нервные факторы роста, или нейротрофины, фактор роста гепатоцитов, предсердный натрийуретический пептид, эритропоэтин.

**К гормонам третьей группы, рецептор которых имеет четыре трансмембранных фрагмента (ионные каналы) относятся:**  
ацетилхолин, серотонин, глицин,  $\gamma$ -аминомасляная кислота.

## Классификация гормонов по механизму действия:

---

**Группа I. Гормоны, связывающиеся с внутриклеточными рецепторами** - эстрогены, глюкокортикоиды, минералокортикоиды, кальцитриол, андрогены, тиреоидные гормоны.

**Группа II. Гормоны, связывающиеся с рецепторами на поверхности клетки:**

**А. Вторичный посредник цАМФ:** АКТГ, ангиотензин II, АДГ, ФСГ, хорионический гонадотропин человека, ЛГ, опиоиды, ацетилхолин, глюкагон, катехоламины, кортикотропин, кортиколиберин, кальцитонин, соматостатин;

**Б. Вторичный посредник - кальций или фосфатидилинозиды:** холецистокинин, гастрин, тиреотропин, тиролиберин, вазопрессин, ангиотензин II, ацетилхолин, гонадотропин;

**В. Внутриклеточный посредник неизвестен:** хорионический соматотропин, гормон роста, инсулин, пролактин, окситоцин, плазматические факторы роста.

# Этапы мембранного механизма действия гормонов белковой природы

гормон (адреналин) – первичный мессенджер

**КРОВЬ**



рецепторы клеток-мишеней: *ионотропные*  
*метаботропные*  
*тирозинкиназные*



**G-белки трансдукторы**

**клеточная мембрана**



**внутриклеточные ферменты:**  
*аденилатциклаза,*  
*гуанилатциклаза, фосфолипаза С*

**Вторичные посредники  
или мессенджеры**

**цАМФ, цГМФ,  $\text{Ca}^{+2}/\text{КМ}$   
ИТФ (инозитолтрифосфат)  
ДАГ (диацилглицерол)  
“малые” молекулы : NO, CO,  
активные формы кислорода,  
 $\text{H}_2\text{S}$**

**ферменты-протеинкиназы**

**A, C, G**

**Исполнительные, эффекторные  
белки-ферменты**

**Биологические эффекты действия гормона:  
изменение скорости метаболизма**

**G-белки** - семейство мембранных белков, участвующих в передаче сигнала от клеточных рецепторов к ферментам клеточной мембраны, катализирующим образование вторичных посредников гормонального сигнала.

**Различают G-белки:**

G<sub>s</sub>-белки стимулируют аденилатциклазу и синтез цАМФ; стимулируют Ca<sup>2+</sup>- каналы;

G<sub>i</sub>-белки ингибируют аденилатциклазу и Ca<sup>2+</sup>- каналы и стимулируют фосфолипазу C, K<sup>+</sup>-каналы и фосфодиэстеразу;

G<sub>q</sub>-белки – стимулируют фосфолипазу C, которая гидролизует фосфатидилинозитолдифосфат в мессенджеры инозитолтрифосфат (ИТФ) и диацилглицерол (ДАГ);

# ВТОРИЧНЫЕ МЕССЕНДЖЕРЫ

**ЭТО вещества, сигнальные**

**молекулы**

**а) синтезируются в клетках-мишенях под действием белковых гормонов, или увеличивается ( $Ca^{+2}$ ) их концентрация;**

**б) активируют цепь ферментов, которые осуществляют специфические, биохимические реакции в клетках;**

# ВТОРИЧНЫЕ МЕССЕНДЖЕРЫ

## ~~1. Циклический аденозинмонофосфат~~

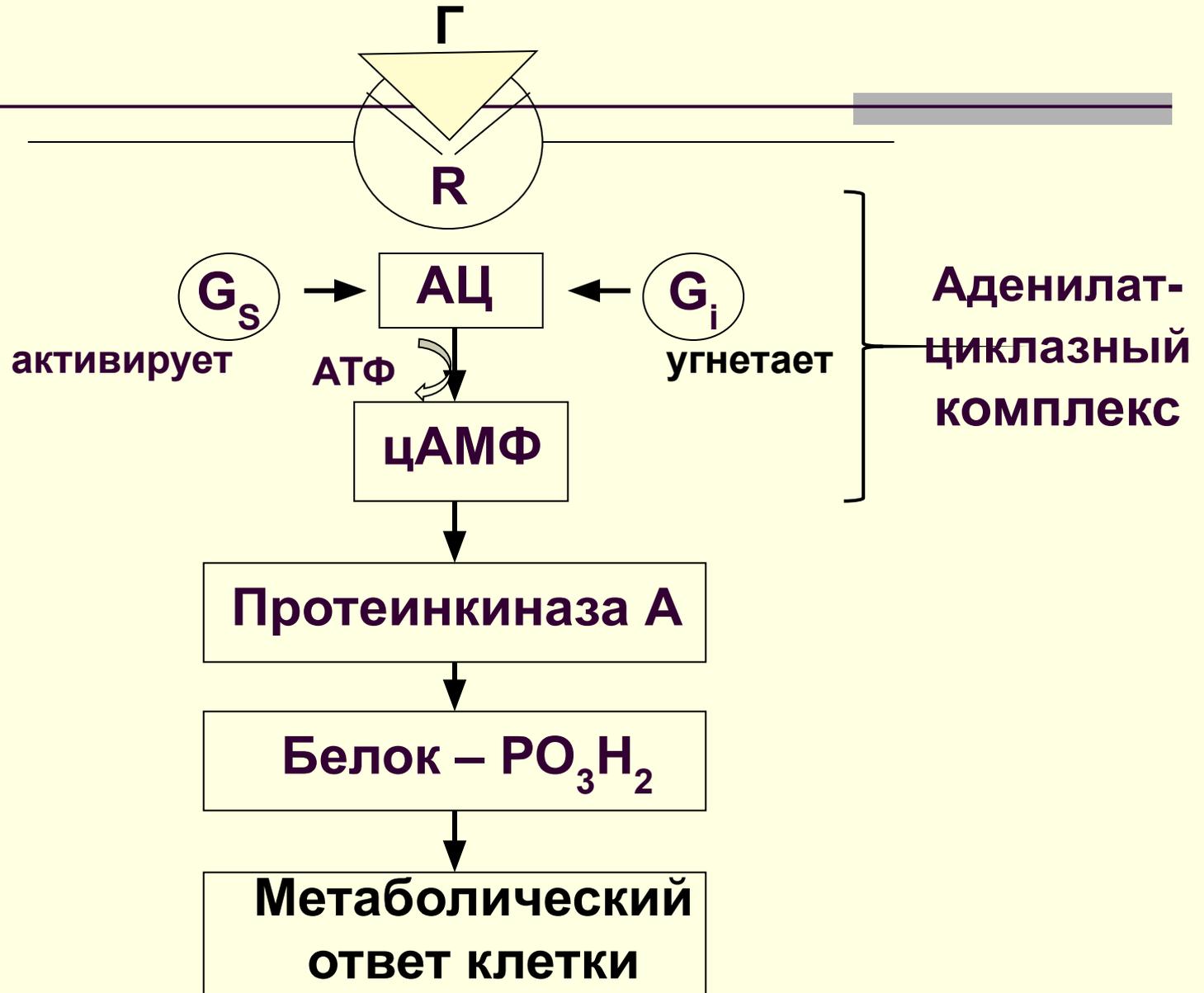
### **цАМФ:**

- Синтезируется аденилатциклазой из **АТФ**;
- Сигнал передается **через G-белок**;  
и фермент **фосфопротеинкиназу A**;
- С помощью цАМФ реализуют свои эффекты адреналин, глюкагон, тропные гормоны гипофиза.

## 2. Циклический гуанозинмонофосфат цГМФ :

- Синтезируется гуанилатциклазой из ГТФ;
- Сигнал передается **без участия G-белков**;
- **Активирует ферменты протеинкиназы G**,
- Через цГМФ реализуют свои **эффекты**:
  - На-уретический гормон; токсины кишечных бактерий.

# Аденилатциклазная система



### 3. Кальций-кальмодулин ( $Ca^{+2}/КМ$ )

- это белок – кальмодулин + 4 иона  $Ca^{+2}$ ;
- активирует ферменты протеинкиназы С,
- с помощью  $Ca^{+2}/КМ$  реализуют свои эффекты гормоны: кальцитонин, паратгормон, нейромедиаторы;
- регулирует биологические процессы:

**сокращение мышц, микротрубочек,  
подвижность клеток, активность ферментов  
расщепления липидов**

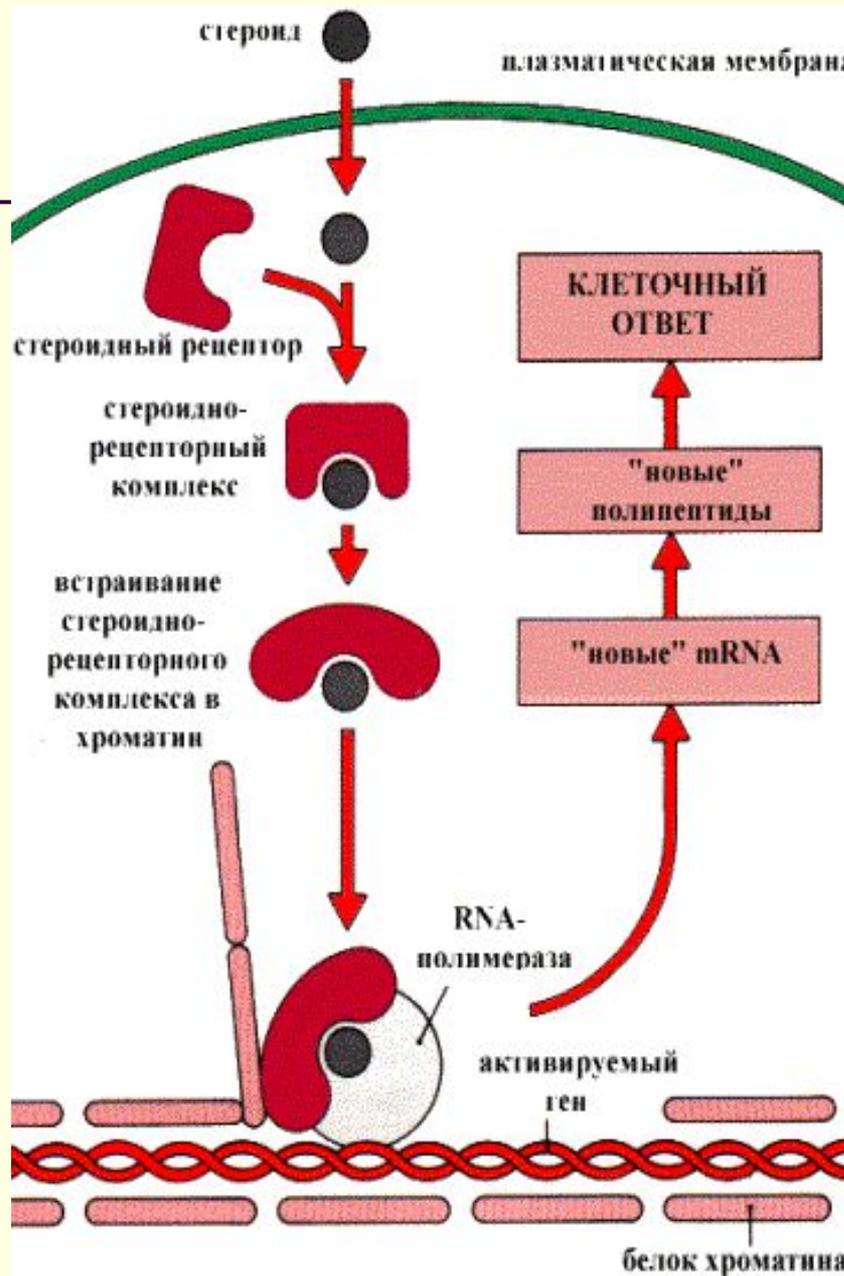
# ЦИТОЗОЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

## гормонов липидной природы

### Основные этапы:

1. **Проникновение** гормона внутрь клетки.
2. Присоединение гормона к **цитозольному** рецептору.
3. **Взаимодействие** гормон-рецепторного комплекса в ядре со специфическим участком ДНК - промотором.
4. **Активация** транскрипции специфических **генов**.
5. Активированный гормоном синтез белков .  
**Эффект возникает и гасится в течение нескольких дней**

# Механизм действия гормонов липидной природы



# ЛИПИДНЫЕ МЕССЕНДЖЕРЫ.

## Эйкозаноиды

~~производные арахидоновой кислоты:~~

- **простагландины:** регулируют АД, секрецию соляной кислоты в желудке, стимулируют родовую деятельность, медиатор воспаления.

**простациклины** – вазодилататоры, антиагреганты.

- **тромбоксаны** стимулируют агрегацию тромбоцитов.

- **изопростаны** – вазоконстрикторы.