

Гормоны

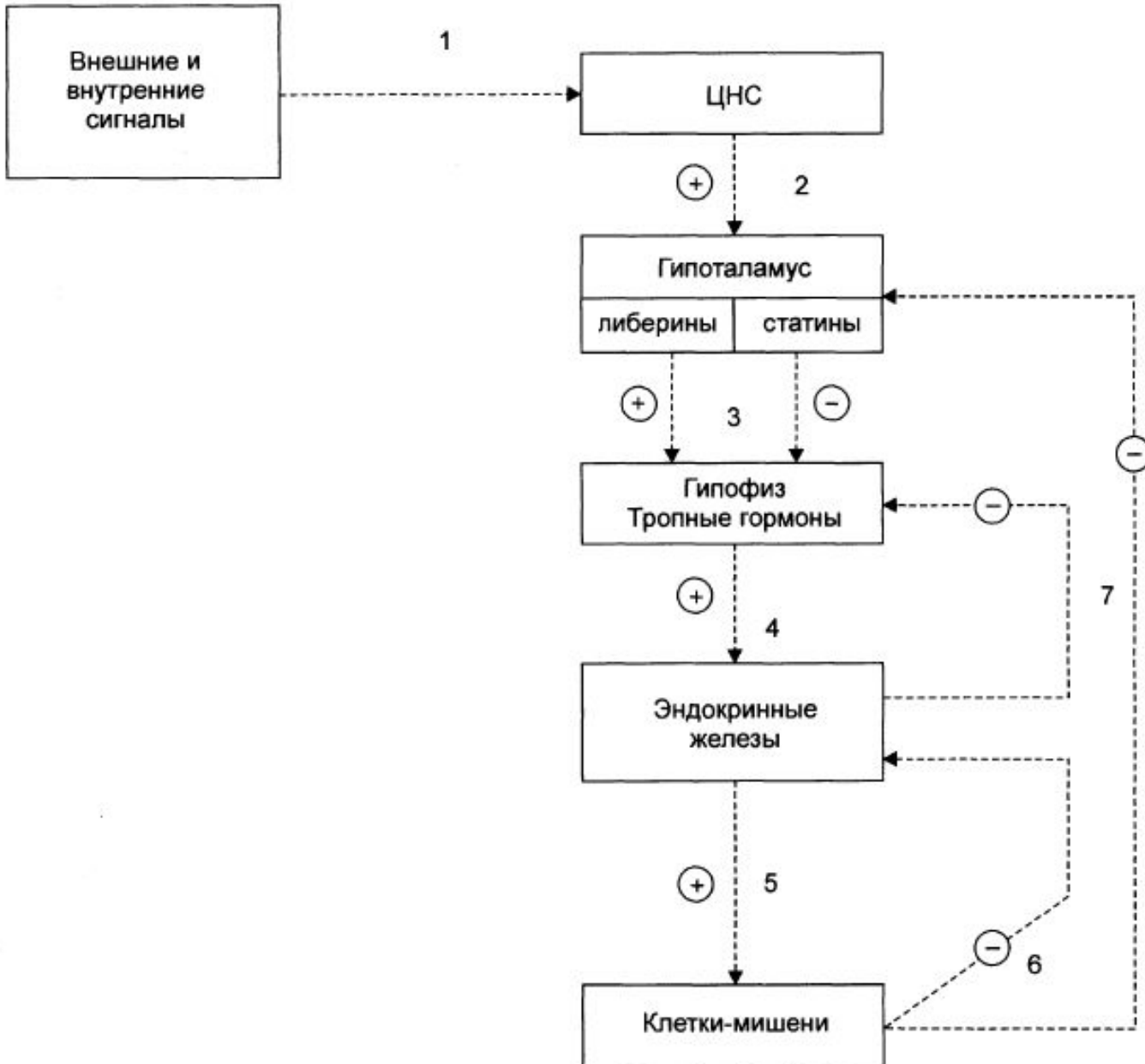
Регуляция метаболизма

- Система регуляции обмена веществ и функций организма образуют три иерархических уровня:
- **1 – ЦНС.** Нервные клетки получают сигналы, поступающие из внешней среды, преобразуют их в нервный импульс и передают через синапсы, используя медиаторы (химические сигналы), которые вызывают изменения метаболизма в эффекторных клетках.
- **2 – эндокринная система.** Включает гипоталамус, гипофиз и периферические эндокринные железы (а также отдельные клетки), синтезирующие гормоны и высвобождающие их в кровь при действии соответствующего стимула.
- **3-внутриклеточный.** Его составляют изменения метаболизма в пределах клетки или отдельного метаболического пути, в результате: *изменения активности ферментов* (активация, ингибирование); *изменение кол-ва ферментов* (индукция или репрессия синтеза или изменение скорости их разрушения); *изменение скорости транспорта* в-ва через мембраны клеток.

Регуляция метаболизма

- Синтез и секреция гормонов стимулируется внешними и внутренними сигналами, поступающими в *ЦНС*;
- Эти сигналы по нейронам поступают в гипоталамус, где стимулируют синтез *пептидных релизинг-гормонов -либеринов и статинов*, которые стимулируют или ингибируют, соответственно, синтез и секрецию гормонов передней доли гипофиза (тропных гормонов);
- *Тропные гормоны* стимулируют образование и секрецию *гормонов периферических эндокринных желез*, которые выделяются в общий кровоток и взаимодействуют с клетками-мишенями.
- Поддержание уровня гормонов за счет **механизма обратной связи** характерно для гормонов надпочечников, щитовидной железы, половых желез.

Регуляция метаболизма



Регуляция метаболизма

- Не все эндокринные железы регулируются подобным образом:
- *Гормоны задней доли гипофиза (окситоцин и вазопрессин)* синтезируются в гипоталамусе в виде предшественников и хранятся в гранулах терминальных аксонов нейрогипофиза.
- Секреция гормонов *поджелудочной железы (глюкагон и инсулин)* напрямую зависит от концентрации глюкозы в крови.

Гормоны

- **Гормоны** – вещества органической природы, вырабатываемые в специализированных клетках желез внутренней секреции, поступающие в кровь и оказывающие регулирующее влияние на обмен веществ и физиологические функции.

Классификация гормонов, основанная на их химической природе:

- 1) пептидные и белковые гормоны;
- 2) гормоны – производные аминокислот;
- 3) гормоны стероидной природы;
- 4) эйкозаноиды – гормоноподобные вещества, оказывающие местное действие.

Гормоны

1) Пептидные и белковые гормоны включают:

- гормоны гипоталамуса и гипофиза (тиролиберин, соматолиберин, соматостатин, гормон роста, кортикотропин, тиреотропин и др. – см. далее);
- гормоны поджелудочной железы (инсулин, глюкагон).

2) Гормоны – производные аминокислот:

- гормоны мозгового вещества надпочечников (адреналин и норадреналин);
- гормоны щитовидной железы (тироксин и его производные).

3) Гормоны стероидной природы:

- гормоны коркового вещества надпочечников (кортикостероиды);
- половые гормонами (эстрогены и андрогены);
- гормональная форма витамина D.

4) Эйкозаноиды:

- простагландины, тромбоксаны и лейкотриены.

Гормоны гипоталамуса

- **Гипоталамус** - место взаимодействия высших отделов ЦНС и эндокринной системы.
- В гипоталамусе открыто 7 стимуляторов (**либерины**) и 3 ингибитора (**статины**) секреции гормонов гипофиза, а именно: кортиколиберин, тиролиберин, люлиберин, фоллилиберин, соматолиберин, пролактолиберин, меланолиберин, соматостатин, пролактостатин и меланостатин;
- По химическому строению –низкомолекулярные пептиды.
- цАМФ участвует в передаче гормонального сигнала.

Гормоны гипофиза

- В гипофизе синтезируется ряд биологически активных гормонов белковой и пептидной природы, оказывающих стимулирующий эффект на различные физиологические и биохимические процессы в тканях-мишенях.
- В зависимости от места синтеза различают гормоны передней, задней и промежуточной долей гипофиза.
- В *передней доле* вырабатываются ***тропные гормонами (тропинами)***, вследствие их стимулирующего действия на ряд других эндокринных желез.

Гормоны передней доли гипофиза

Гормон	Строение	Биологическая функция
Гормон роста (ГР), соматотропный гормон (СТГ)	Полипептид, 191 а.к	Стимулирует постнатальный рост скелета и мягких тканей. Участвует в регуляции энергетического и минерального обмена.
Тиреотропин, Тиреотропный гормон (ТТГ)	Димер ($\alpha\beta$) α -полипептид, 96 а.к. β -Полипептид, 112 а.к.	Стимулирует синтез йодтиронинов
Пролактин (ПРЛ)	Полипептид, 197 а.к.	Стимулирует лактацию
Лютеинизирующий гормон (ЛГ)	α -Полипептид, 96 а.к. β -Полипептид, 121 а.к.	У женщин индуцирует овуляцию У мужчин индуцирует синтез андрогенов в клетках Лейдига
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)	α -Полипептид, 96 а.к. β -Полипептид, 120 а.к.	У женщин стимулирует рост фолликулов У мужчин стимулирует сперматогенез
Кортикотропин, адренкортикотропный гормон (АКТГ)	Полипептид, 39 а.к.	Стимулирует рост надпочечников и синтез кортикостероидов
β -Липотропин (β -ЛТГ)	Полипептид, 93 а.к.	Стимулирует липолиз

Гормоны задней и средней долей гипофиза

Гормоны задней доли гипофиза:

- **Окситоцин** у млекопитающих связан со стимуляцией сокращения гладких мышц матки при родах и мышечных волокон вокруг альвеол молочных желез, что вызывает секрецию молока.
- **Вазопрессин** стимулирует сокращение гладких мышечных волокон сосудов, однако основная роль его в организме сводится к регуляции водного обмена, откуда его второе название *антидиуретического гормона*.
- Гормональные эффекты, в частности вазопрессина, реализуются через аденилатциклазную систему.

Гормоны средней доли гипофиза:

Физиологическая роль *меланотропинов* заключается в стимулировании меланиногенеза у млекопитающих.

Гормоны щитовидной железы

- Синтезируются гормоны –йодированные производные аминокислоты тирозина.
- Трийодтиронин и тироксин (тетрайодтиронин).
- Регулируют скорость основного обмена, рост и дифференцировку тканей, обмен белков, углеводов и липидов, водно-электролитный обмен, деятельность ЦНС, пищеварительного тракта, гемопоэз, функцию сердечно-сосудистой системы, потребность в витаминах, сопротивляемость организма инфекциям и др.
- Точкой приложения действия тиреоидных гормонов, считается генетический аппарат.

Гормоны поджелудочной железы

- Поджелудочная железа относится к железам со смешанной секрецией.

Панкреатические островки (островки Лангерганса):

- α - (или А-) клетки продуцируют глюкагон,
- β - (или В-) клетки синтезируют инсулин,
- δ - (или D-) клетки вырабатывают соматостатин,
- F-клетки – малоизученный панкреатический полипептид.

Инсулин

- Полипептид.
- В физиологической регуляции синтеза инсулина доминирующую роль играет концентрация глюкозы в крови.
- Повышение содержания глюкозы в крови вызывает увеличение секреции инсулина в панкреатических островках, а снижение ее содержания, наоборот.

Гормоны поджелудочной железы

Глюкагон

- Полипептид.
- Вызывает увеличение концентрации глюкозы в крови главным образом за счет распада гликогена в печени.
- Органами-мишенями для глюкагона являются печень, миокард, жировая ткань, но не скелетные мышцы.
- Биосинтез и секреция глюкагона контролируются главным образом концентрацией глюкозы по принципу обратной связи.
- Действие через аденилатциклазную систему с образованием цАМФ.

Гормоны надпочечников

- Мозговое вещество вырабатывает гормоны, которые считаются производными аминокислот.
- Кортиковое вещество секретирует гормоны стероидной природы.

Гормоны мозгового вещества надпочечников:

- Катехоламины (дофамин, адреналин и норадреналин) синтезируются из тирозина.
- Оказывают мощное сосудосуживающее действие, вызывая повышение АД.
- Регулируют обмен углеводов в организме.
- Адреналин вызывает резкое повышение уровня глюкозы в крови, что обусловлено ускорением распада гликогена в печени под действием фермента фосфорилазы .
- Адреналин, как и глюкагон, активирует фосфорилазу не прямо, а через систему аденилатциклаза-цАМФ-протеинкиназа

Гормоны надпочечников

Гормоны коркового вещества надпочечников:

Глюкокортикоиды -кортикостероиды, оказывающие влияние на обмен углеводов, белков, жиров и нуклеиновых кислот;

- кортикостерон, кортизон, гидрокортизон (кортизол), 11-дезоксикортизол и 11-дегидрокортикостерон.

Минералокортикоиды -кортикостероиды, оказывающие преимущественное влияние на обмен солей и воды;

- дезоксикортикостерон и альдостерон.
- В основе их структуры лежит циклопентанпергидрофенантрен.
- Оказывают действие через ядерный аппарат.
- См. лекцию 13.

Молекулярные механизмы передачи гормонального сигнала

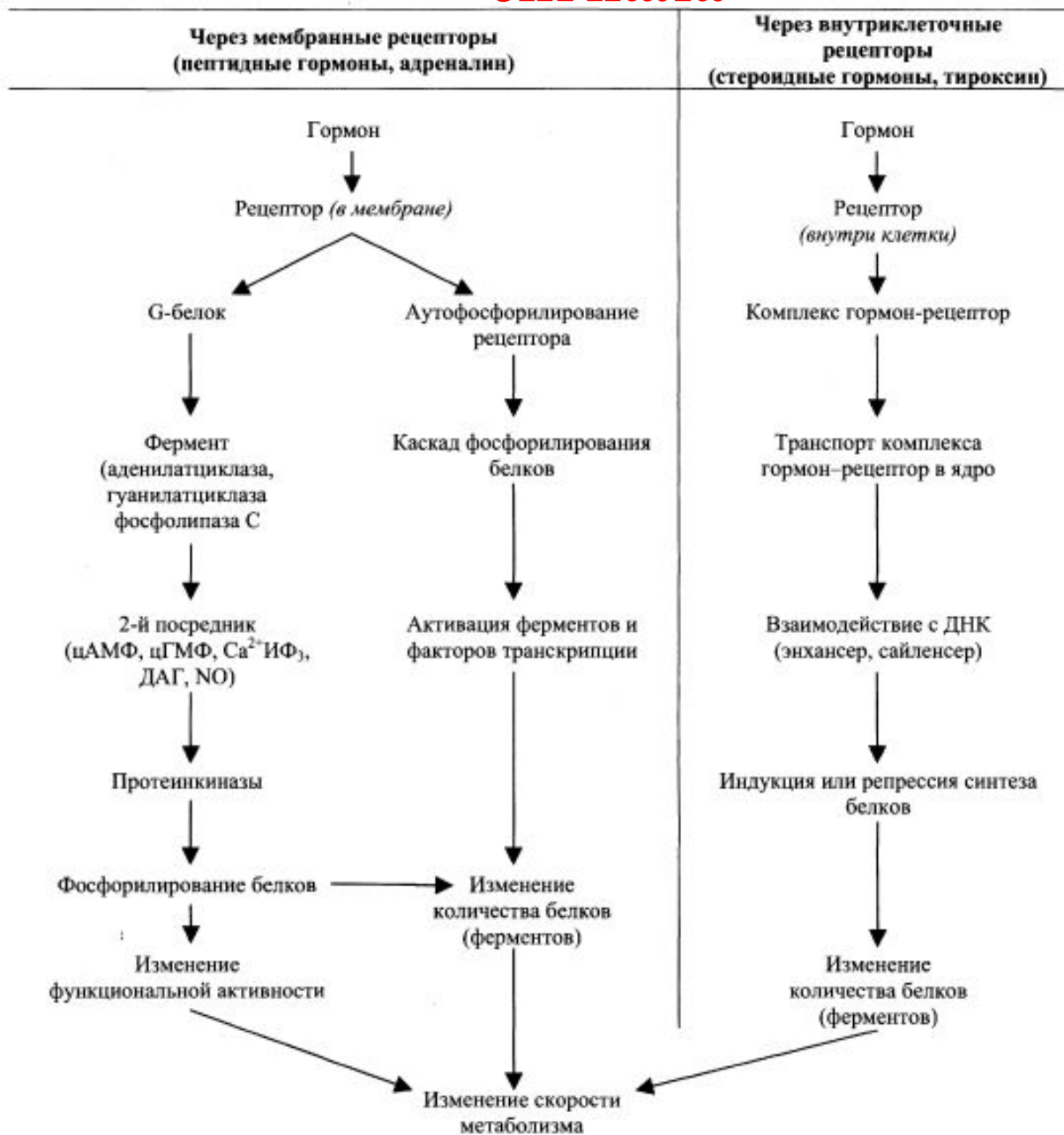
По механизму действия гормоны можно разделить на 2 группы:

- 1) Гормоны, взаимодействующие с мембранными рецепторами (пептидные гормоны, адреналин, цитокины и эйкозаноиды);
 - Действие реализуется в основном путем посттрансляционных (постсинтетических) модификаций белков в клетках,
- 2) Гормоны (стероидные, тиреоидные гормоны, ретиноиды, витамин D3-гормоны), взаимодействующие с внутриклеточными рецепторами выступают в качестве регуляторов экспрессии генов.

Механизмы передачи гормонального сигнала

- Гормоны, взаимодействующие с клеточными рецепторами, передают сигнал на уровне клетки через вторичные посредники (цАМФ, цГМФ, Ca^{2+} , диацилглицерол).
- Каждой из этих систем посредников гормонального эффекта соответствует определенный класс протеинкиназ.
- протеинкиназа типа А регулируется цАМФ,
- протеинкиназы G – цГМФ;
- Ca^{2+} - кальмодулинзависимые протеинкиназы - под контролем внутриклеточной [Ca^{2+}],
- протеинкиназа типа С регулируется диацилглицеролом в синергизме со свободным Ca^{2+} и кислыми фосфолипидами.
- Повышение уровня какого-либо вторичного мессенджера приводит к активации соответствующего класса протеинкиназ и последующему фосфорилированию их белковых субстратов. В результате меняется не только активность, но и регуляторные и каталитические свойства многих ферментных систем клетки.

Молекулярные механизмы передачи гормонального сигнала



Молекулярные механизмы передачи гормонального сигнала

Аденилатциклазная мессенджерная система:

- В нем задействовано минимум пять белков:
- 1) рецептор гормона;
- 2) G-белок, осуществляющий связь между аденилатциклазой и рецептором;
- 3) фермент аденилатциклаза, выполняющая функцию синтеза циклического АМФ (цАМФ);
- 4) цАМФ-зависимая протеинкиназа, катализирующая фосфорилирование внутриклеточных ферментов или белков-мишеней, соответственно изменяя их активность;
- 5) фосфодиэстераза, которая вызывает распад цАМФ и тем самым прекращает (обрывает) действие сигнала

Молекулярные механизмы передачи гормонального сигнала

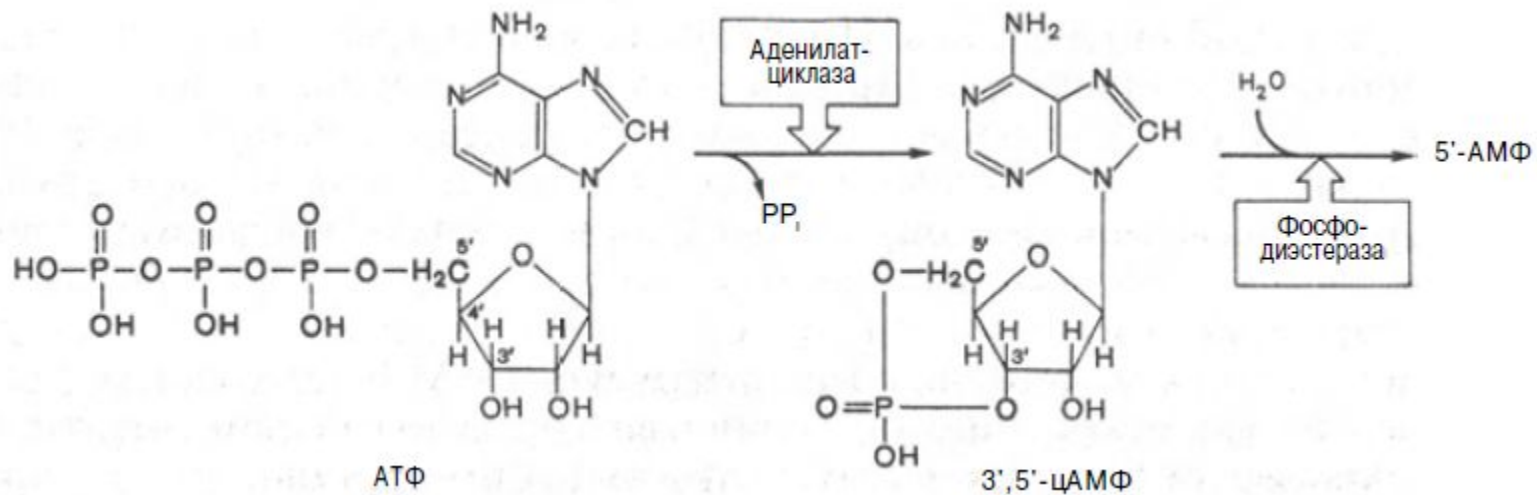
Аденилатциклазная мессенджерная система:

- 1) Связывание гормона с β -адренергическим рецептором приводит к структурным изменениям внутриклеточного домена рецептора, что обеспечивает взаимодействие рецептора со вторым белком сигнального пути – ГТФ-связывающим G-белком.
- 2) G-белок – представляет собой смесь 2 типов белков: активного G_s и ингибиторного G_i .
- Гормонрецепторный комплекс сообщает G-белку способность не только легко обменивать эндогенный связанный ГДФ на ГТФ, но и переводить G_s -белок в активированное состояние, при этом активный G-белок диссоциирует в присутствии ионов Mg^{2+} на β -, γ -субъединицы и комплекс α -субъединицы G_s в ГТФ-форме; этот активный комплекс затем перемещается к молекуле аденилатциклазы и активирует ее.

Молекулярные механизмы передачи гормонального сигнала

Аденилатциклазная мессенджерная система:

- 3) Аденилатциклаза представляет собой интегральный белок плазматических мембран, его активный центр ориентирован в сторону цитоплазмы и в активированном состоянии катализирует реакцию синтеза цАМФ из АТФ:

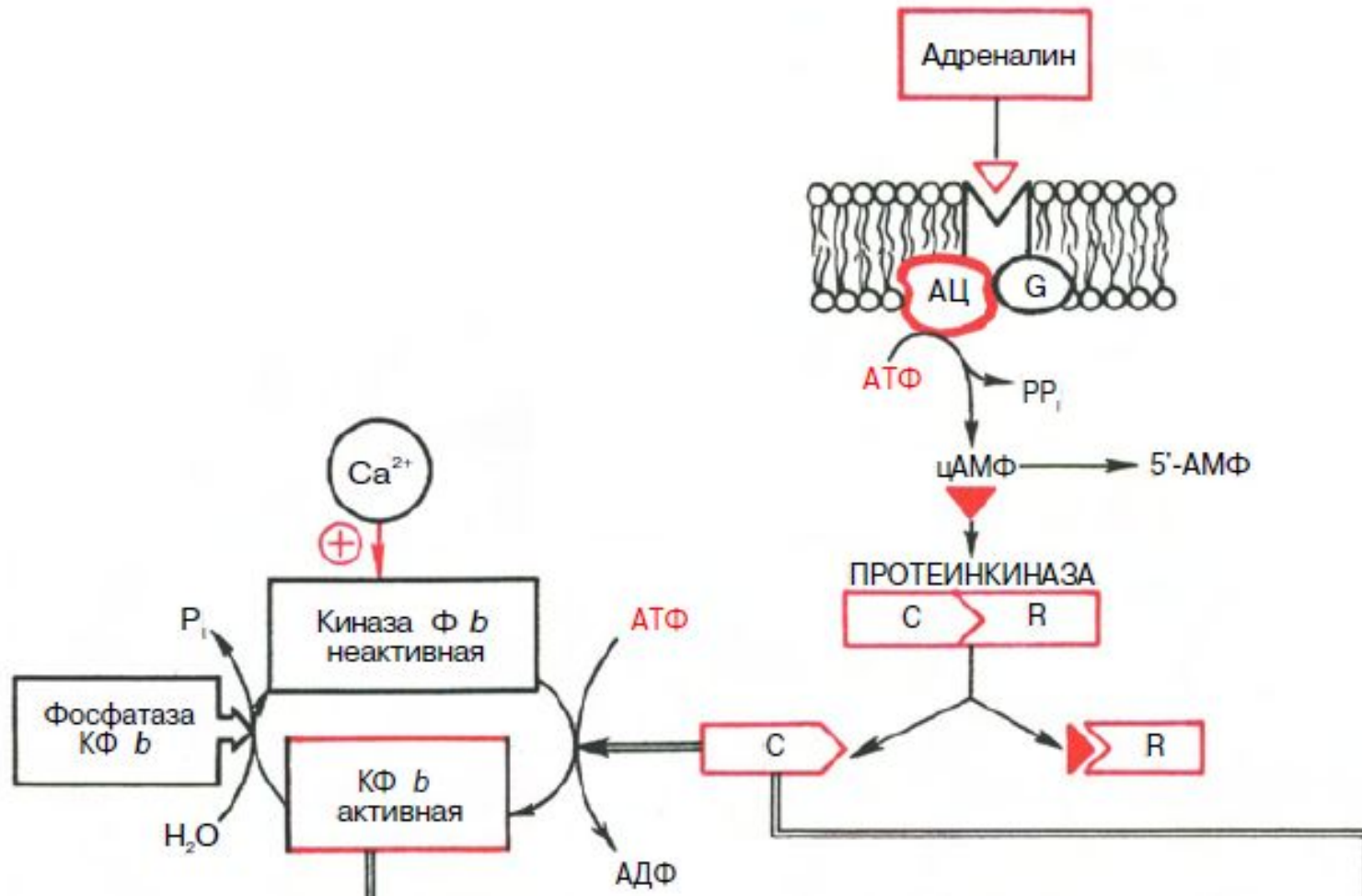


Молекулярные механизмы передачи гормонального сигнала

Аденилатциклазная мессенджерная система:

- 4) Протеинкиназа А – это внутриклеточный фермент, через который цАМФ реализует свой эффект.
- Протеинкиназа А может существовать в 2 формах.
- В отсутствие цАМФ протеинкиназа не активна и представлена в виде тетрамерного комплекса из двух каталитических (С2) и двух регуляторных (R2) субъединиц.
- В присутствии цАМФ протеинкиназный комплекс обратимо диссоциирует на одну R2-субъединицу и две свободные каталитические субъединицы С;
- последние обладают ферментативной активностью, катализируя фосфорилирование белков и ферментов, соответственно изменяя клеточную активность.
- **Адреналин, глюкагон.**

Молекулярные механизмы передачи гормонального сигнала



Молекулярные механизмы передачи гормонального сигнала

- Ряд гормонов оказывает тормозящий эффект на аденилатциклазу, соответственно снижая уровень цАМФ и фосфорилирование белков.
- В частности, гормон соматостатин, соединяясь со своим специфическим рецептором – ингибиторным G-белком (G_i), ингибирует аденилатциклазу и синтез цАМФ, т.е. вызывает эффект, прямо противоположный вызываемому адреналином и глюкагоном.

Молекулярные механизмы передачи гормонального сигнала

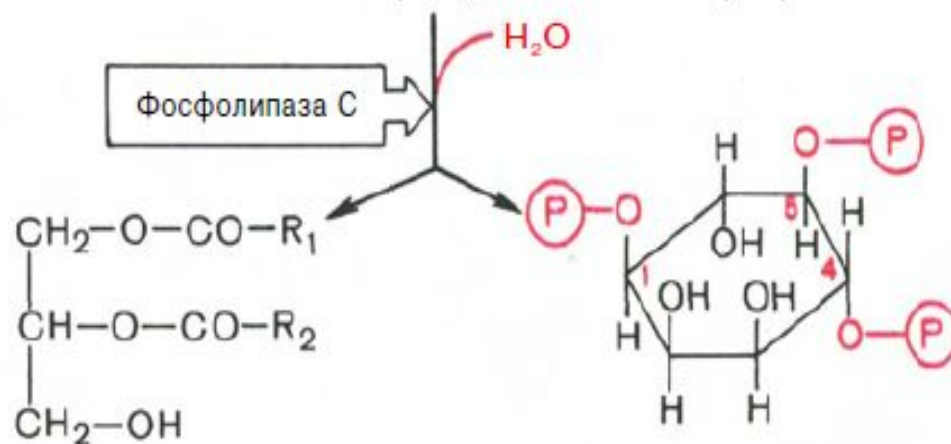
- К внутриклеточной системе мессенджеров относят также производные фосфолипидов мембран эукариотических клеток, в частности **фосфорилированные производные фосфатидилинозитола**.
- Эти производные освобождаются в ответ на гормональный сигнал (например, от вазопрессина или тиротропина) под действием специфической мембраносвязанной фосфолипазы C.
- В результате последовательных реакций образуются два потенциальных вторичных мессенджера – *диацилглицерол и инозитол-1,4,5-трифосфат*.

Молекулярные механизмы передачи гормонального сигнала



Фосфатидил-инозитол

Фосфатидил-инозитол-бисфосфат



Диацилглицерол

Инозитол-1,4,5-трифосфат

Молекулярные механизмы передачи гормонального сигнала

- Биологические эффекты этих вторичных мессенджеров реализуются по-разному.
- *Диацилглицерол*, как и свободный ион Ca^{2+} , действует через мембраносвязанный Ca -зависимый фермент протеинкиназу C, которая катализирует фосфорилирование внутриклеточных ферментов, изменяя их активность.
- *Инозитол-1,4,5-трифосфат* связывается со специфическим рецептором на эндоплазматическом ретикулуме, способствуя выходу из него ионов Ca^{2+} в цитозоль.

Молекулярные механизмы передачи гормонального сигнала

Гормоны, взаимодействующие с внутриклеточными рецепторами:

- Изменяют экспрессию генов.
- Гормон после доставки с белками крови в клетку проникает (путем диффузии) через плазматическую мембрану и далее через ядерную мембрану и связывается с внутриядерным рецептором—белком.
- Комплекс стероид—белок затем связывается с регуляторной областью ДНК, с так называемыми гормончувствительными элементами, способствуя транскрипции соответствующих структурных генов, индукции синтеза белка *de novo* и изменению метаболизма клетки в ответ на гормональный сигнал.