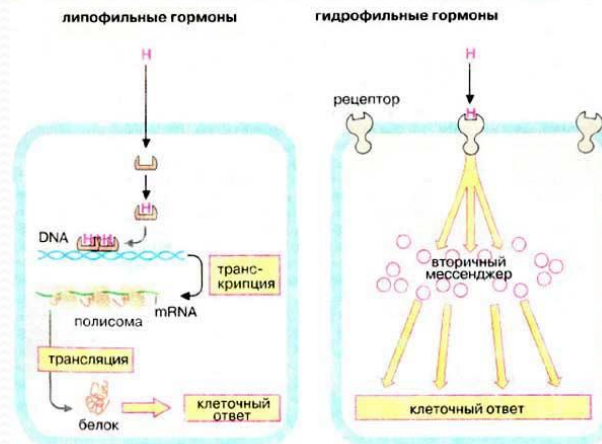
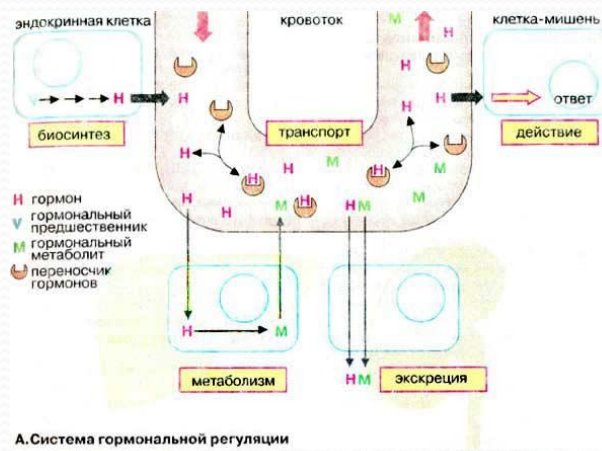


# Биохимия гормонов

[http://vmede.org/sait/?page=1&id=Endokrinologiya\\_smirnov\\_2009&menu=Endokrinologiya\\_smirnov\\_2009](http://vmede.org/sait/?page=1&id=Endokrinologiya_smirnov_2009&menu=Endokrinologiya_smirnov_2009)

- Гормоны — *сигнальные вещества*, образующиеся в клетках *эндокринных желез*. После синтеза гормоны поступают в *кровь* и переносятся к *органам-мишеням*, где выполняют определенные биохимические и физиологические регуляторные функции.

# Система гормональной регуляции



**Б. Принципы передачи гормонального сигнала в клетках-мишенях**

# Система гормональной регуляции

- Гормоны синтезируются в виде предшественников, прогормонов, а зачастую и депонируются, в *специализированных клетках* эндокринных желез. Отсюда они по мере метаболической необходимости поступают в кровоток. Большинство гормонов переносится в виде комплексов с плазматическими белками, так называемыми переносчиками гормонов. Гормоны разрушаются соответствующими ферментами, обычно в печени. Продукты их деградации выводятся из организма экскреторной системой, обычно почками. Все перечисленные процессы влияют на концентрацию гормонов и осуществляют контроль за передачей сигналов.

# Иерархическая система гормональной регуляции

Гормональные системы обычно взаимосвязаны и в ряде случаев образуют иерархическую лестницу. Наиболее важной из них является система *гормонов гипофиза и гипоталамуса*, контролируемая ЦНС. На стимулирующее или тормозящее воздействие нервные клетки гипоталамуса отвечают выбросом гормонов, которые носят групповое название **либерины** и **статины**. Эти нейрогормоны через короткие сосуды достигают аденогипофиза, где стимулируют (либерины) или ингибируют (статины) биосинтез и секрецию так называемых тропинов. **Гонадотропины**, например, стимулируют биосинтез стероидных гормонов в половых железах. Стероидные гормоны действуют только на клетки-мишени, а по механизму обратной связи, подавляют синтез или секрецию других гормонов регуляторного каскада.

# Иерархическая система гормональной регуляции



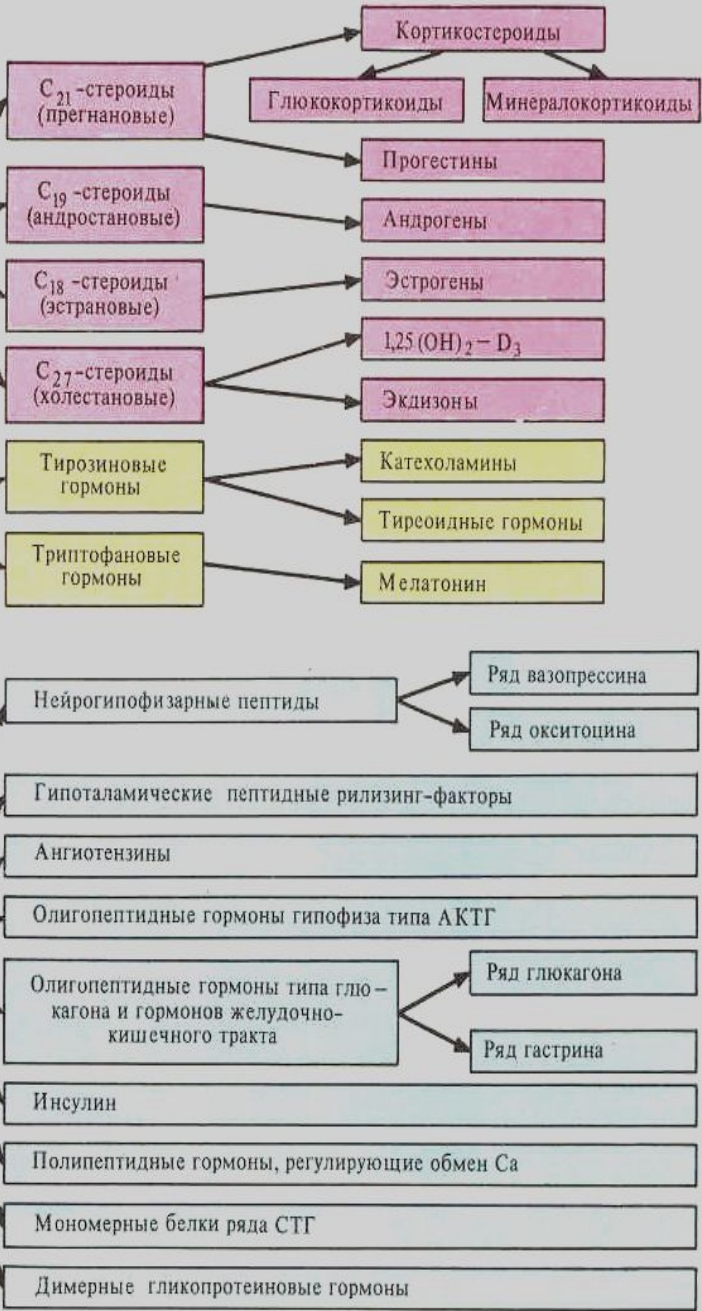


# ГОРМОНЫ

## СТЕРОИДНЫЕ

## ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТ

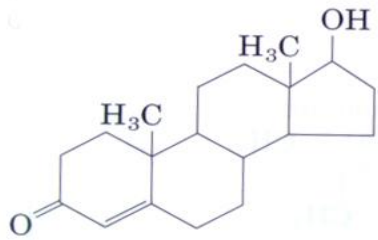
## БЕЛКОВО-ПЕПТИДНЫЕ



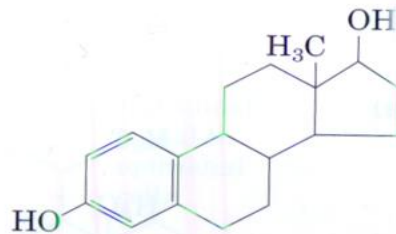
Классификация гормонов по их химической природе по В. Розену (1981)



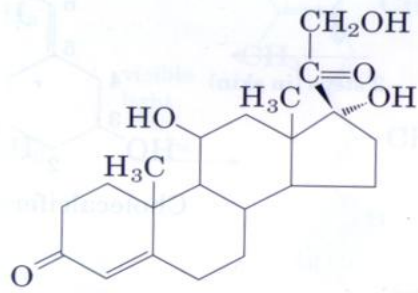
# Классификация гормонов по химической структуре



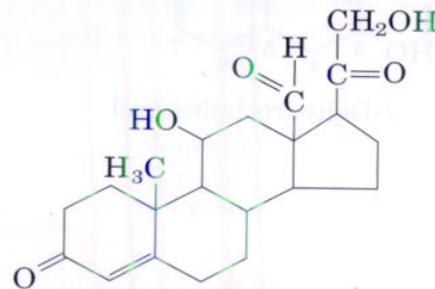
тестостерон



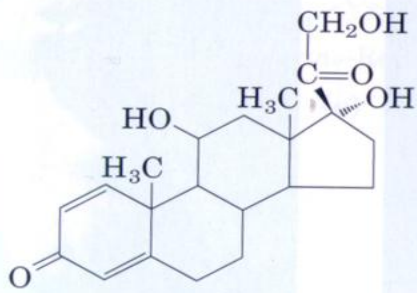
эстрадиол



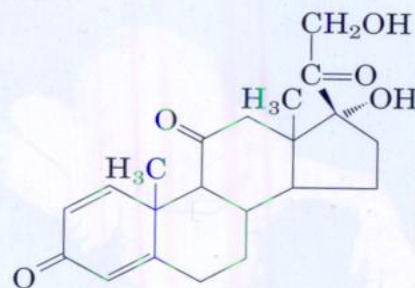
кортизол



альдостерон

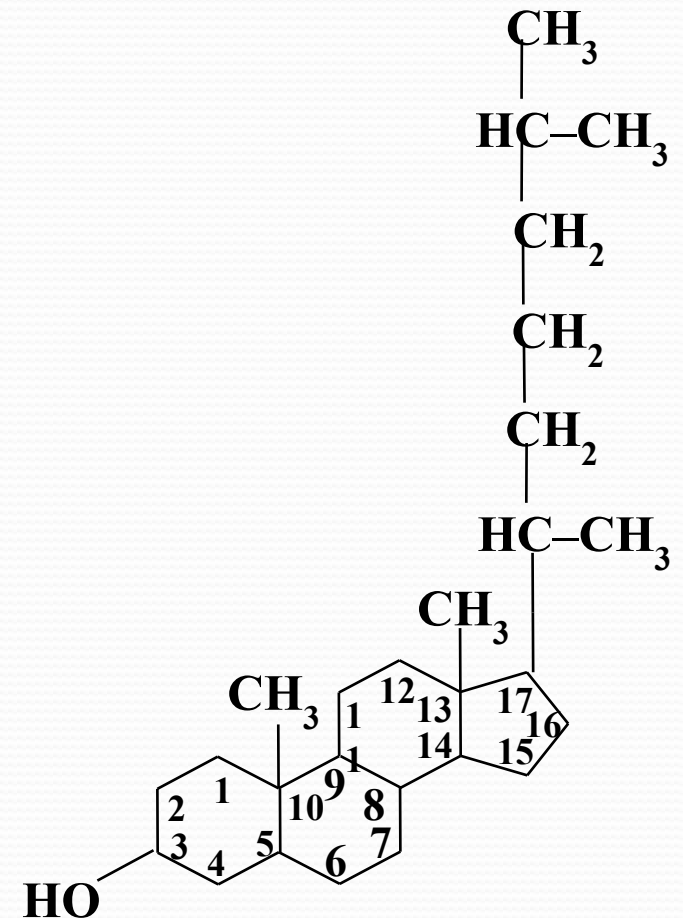


преднизолон



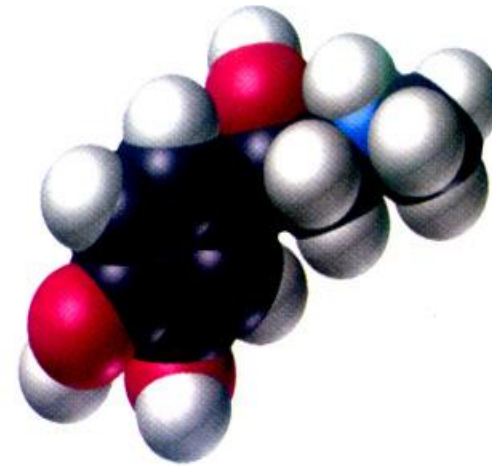
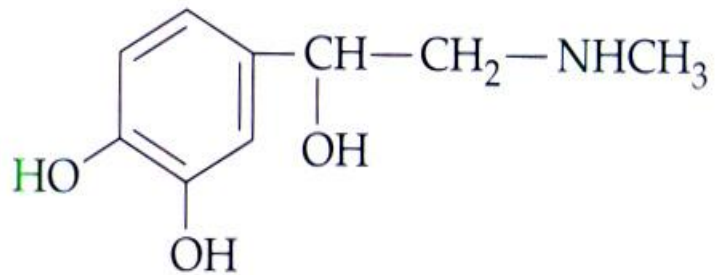
преднизон

1. Стероидные гормоны производные холестерина:

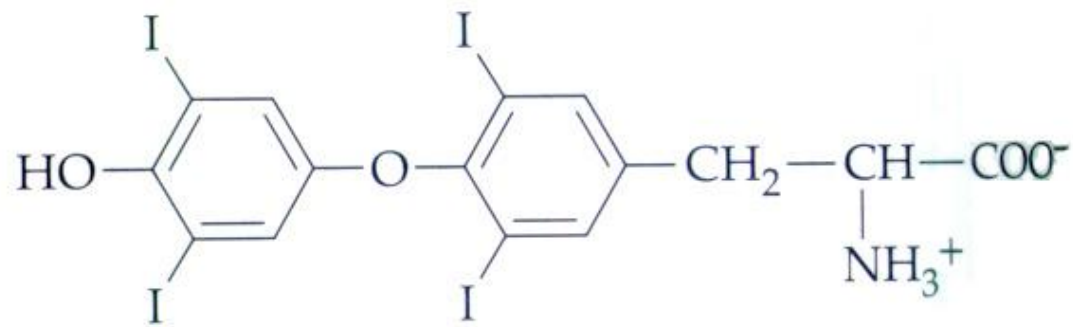


# Классификация гормонов по химической структуре

## 2. Амины, производные аминокислот



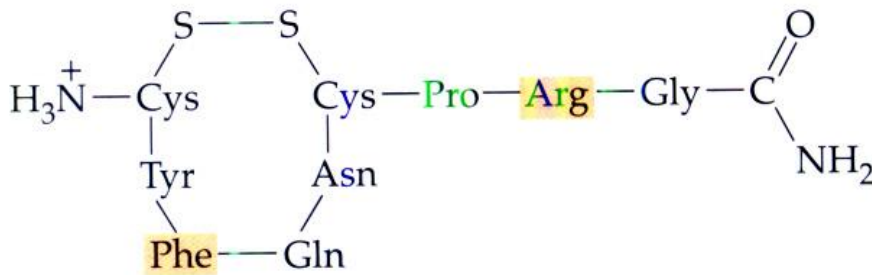
адреналин



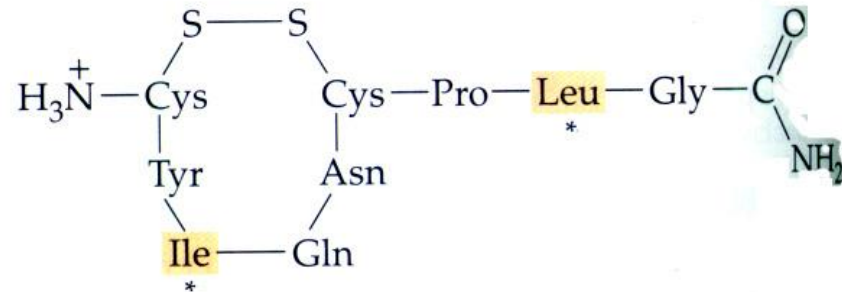
тироксин

# Классификация гормонов по химической структуре

**3. Пептиды.** Пептидные гормоны содержат от 3 до 200 и более аминокислот. К ним относится инсулин, глюкагон, соматостатин, кальцитонин, все гормоны гипоталамуса и гормоны, выделяемые слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта.

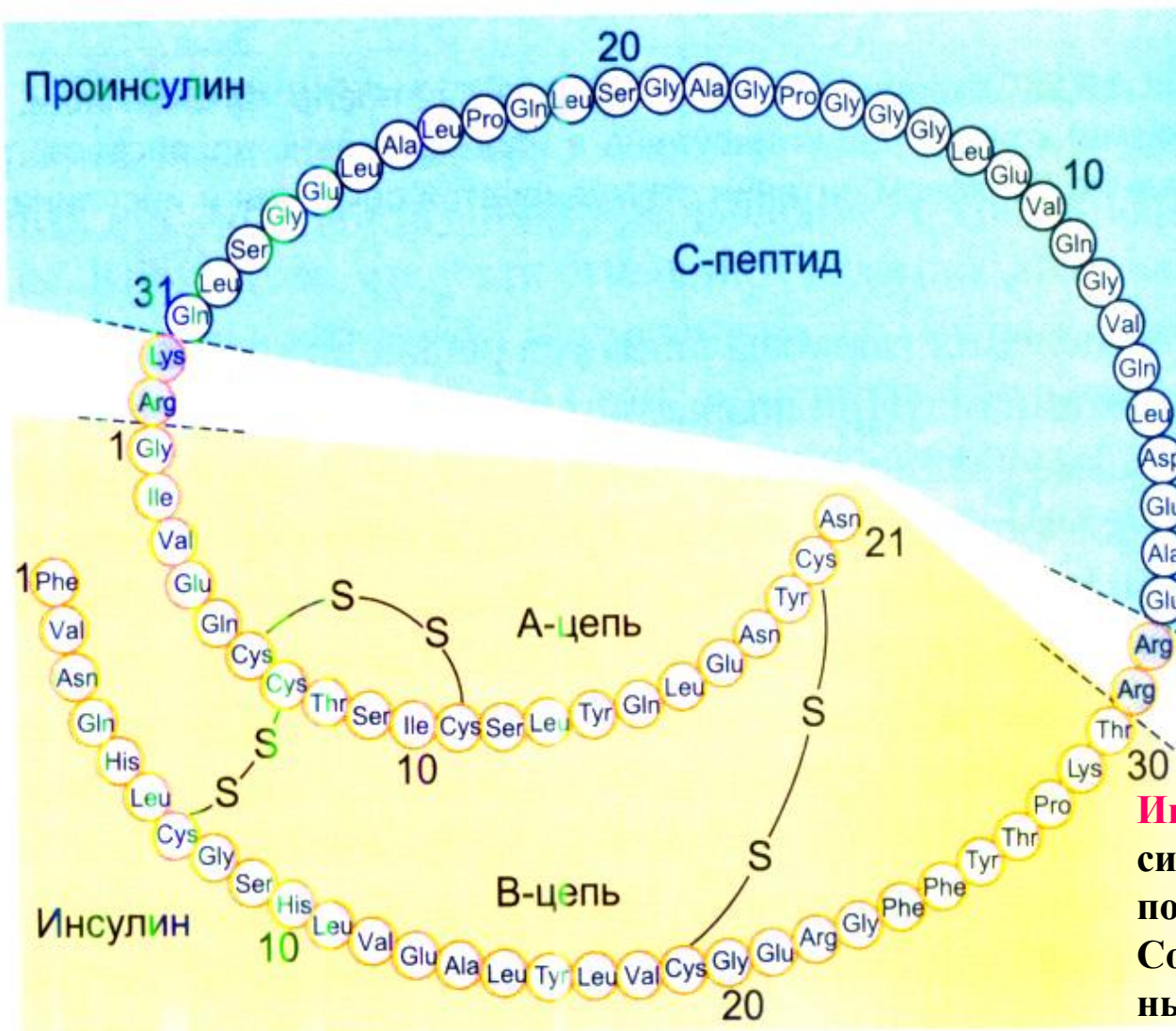


вазопрессин



ОКСИТОЦИН

# Инсулин



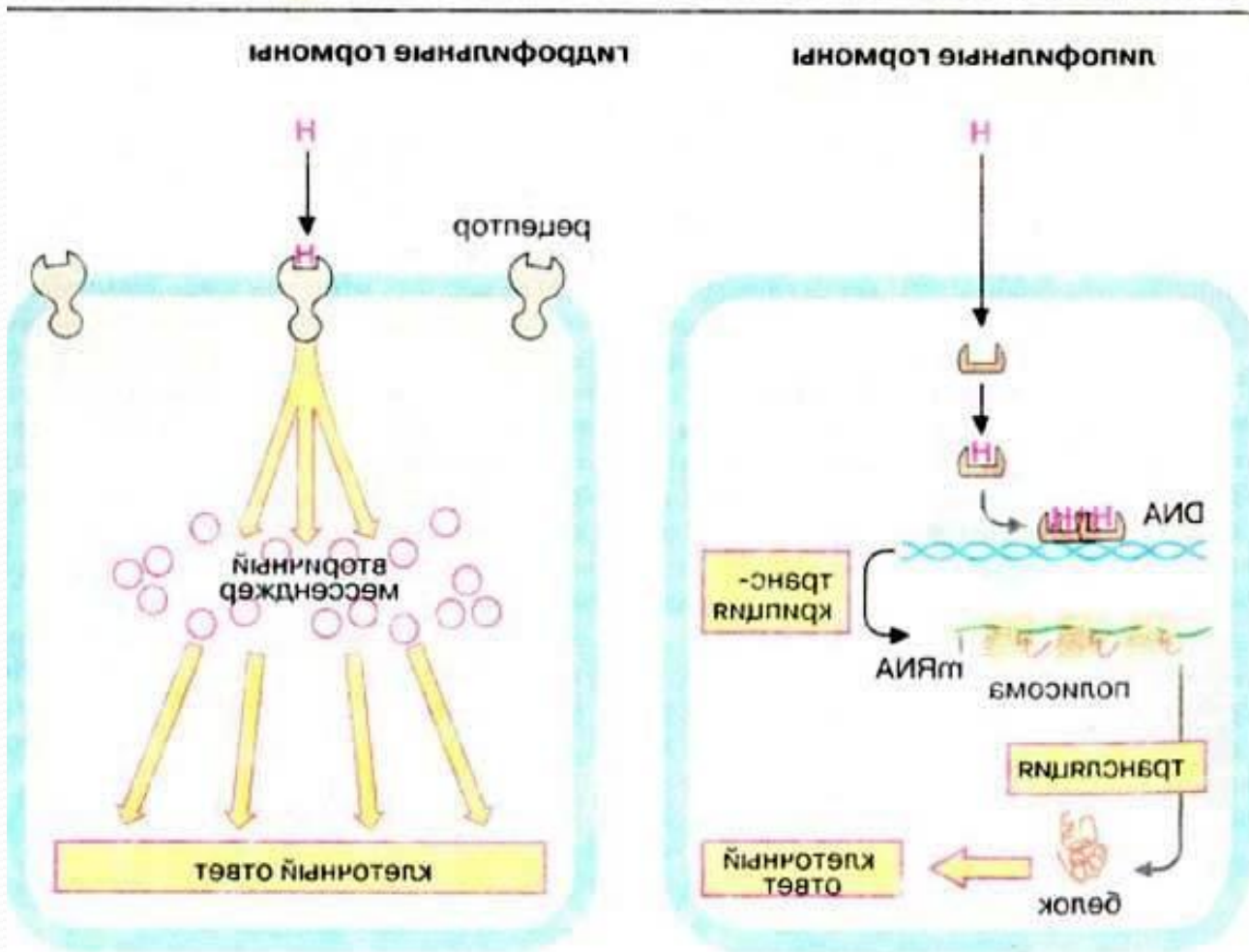
**Инсулин** – пептидный гормон, синтезируемый в В-клетках поджелудочной железы. Состоит из двух полипептидных цепей (А и В), соединенных дисульфидными связями (мол. масса 6000 Да).

# Принципы передачи гормонального сигнала в клетках-мишенях

- Известны два основных типа передачи гормонального сигнала клеткам-мишеням. *Липофильные гормоны* проникают в клетку, а затем поступают в ядро. *Гидрофильные гормоны* оказывают действие на уровне клеточной мембраны.



# Принципы передачи гормонального сигнала в клетках-мишенях



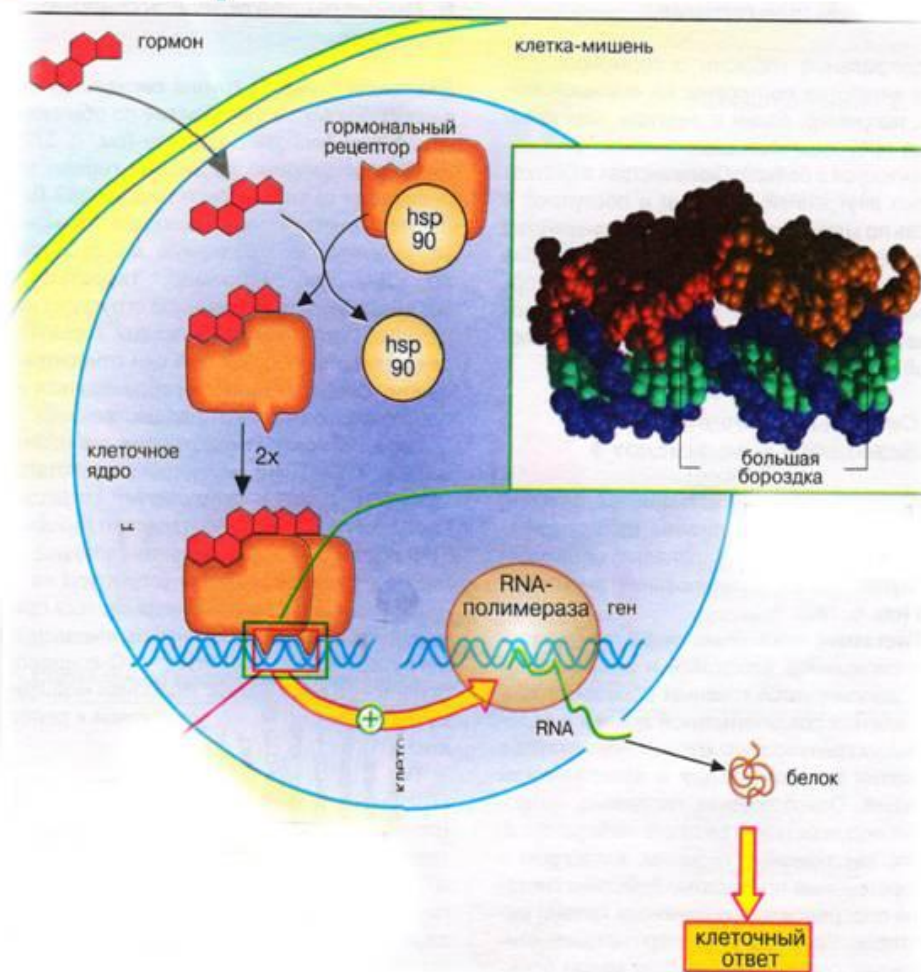
# Липофильные гормоны

- Липофильные гормоны относительно низкомолекулярные вещества (300-800 Да), плохо растворимые в воде. Они не накапливаются в железах, а секретируются в кровь сразу после завершения биосинтеза (исключение составляет тироксин). При транспортировке в крови они связываются со специфическими плазматическими белками (переносчиками).



# Липофильные гормоны

- Секретируются в кровь сразу после синтеза
- Проникают через мембрану
- Связываются с внутриклеточными рецепторами
- Регулируют транскрипцию отдельных генов
- Транспортируются с белками переносчиками



Механизм действия липофильных гормонов

# Липофильные гормоны

- Наиболее важными представителями стероидных гормонов позвоночных являются прогестерон, кортизол, альдостерон, тестостерон и эстрадиол. Сегодня к этой группе относят также кальцитриол (холекальциферол, витамин D), хотя стероидный скелет этого соединения несколько модифицирован.

# Липофильные гормоны

Гормон	Место синтеза	Место и характер действия	Физиологический эффект
прогестерон	яичник	подготавливает матку к беременности облегчает имплантацию оплодотворенной яйцеклетки	Нормальное течение беременности ↑ Развитие молочных желез ↑
эстрадиол	яичник	стимулирует пролиферацию клеток слизистой матки	Менструальный цикл Рост костной ткани ↑ Развитие вторичных женских половых признаков (характер жировых отложений, молочные железы, волосяной покров) ↑
тестостерон	тестикулы	вызывает дифференцировку по мужскому фенотипу вызывает сперматогенез и образование эякулята	Развитие вторичных мужских половых признаков (развитие скелета, мускулатуры, волосяной покров) ↑ Синтез белка ↑
кортизол	кора надпочечников	белки ↔ аминокислоты ↔ глюкоза	Протеолиз ↑ Синтез белка ↓ Глюконеогенез ↑ Уровень глюкозы в крови ↑ Активность иммунной системы ↓
альдостерон	кора надпочечников	почки	Реабсорбция $\text{Na}^+$ ↑ Экскреция $\text{K}^+$ ↑ Кровяное давление ↑
кальцитриол	почки	кишечник костная ткань	Всасывание $\text{Ca}^{2+}$ и фосфата ↑ Отложение $\text{Ca}^{2+}$ в костях (минерализация) ↑
тироксин	щитовидная железа	эмбрион	Развитие эмбриона, процессы роста и созревания ↑ Основной обмен веществ ↑ Выделение тепла ↑ Потребление кислорода ↑

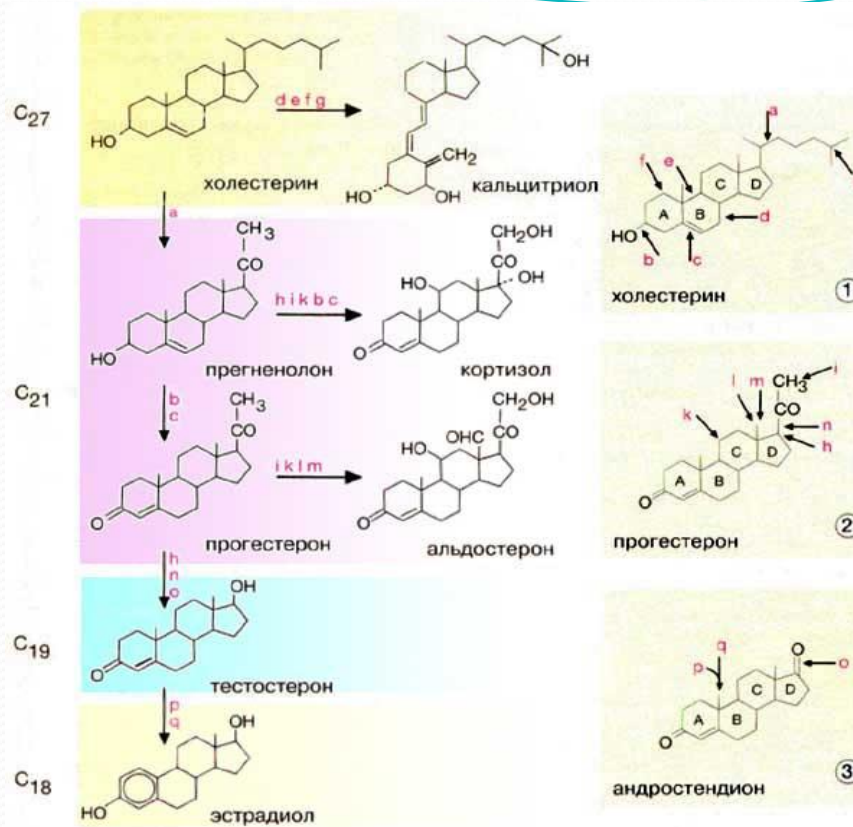
А. Липофильные гормоны

# Биосинтез стероидных гормонов

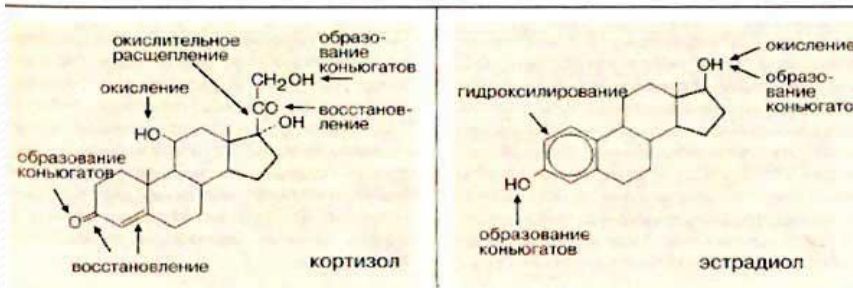
- Общим предшественником стероидных гормонов является **холестерин**. Холестерин, необходимый для синтеза стероидных гормонов, поступает из разных источников в гормонсинтезирующие клетки желез в составе ЛНП или синтезируется в клетках из ацетил-СоА. Избыток холестерина откладывается в липидных каплях в виде эфиров жирных кислот. Запасной холестерин вновь быстро мобилизуется за счет гидролиза.



# Биосинтез стероидных гормонов



## А. Биосинтез стероидных гормонов

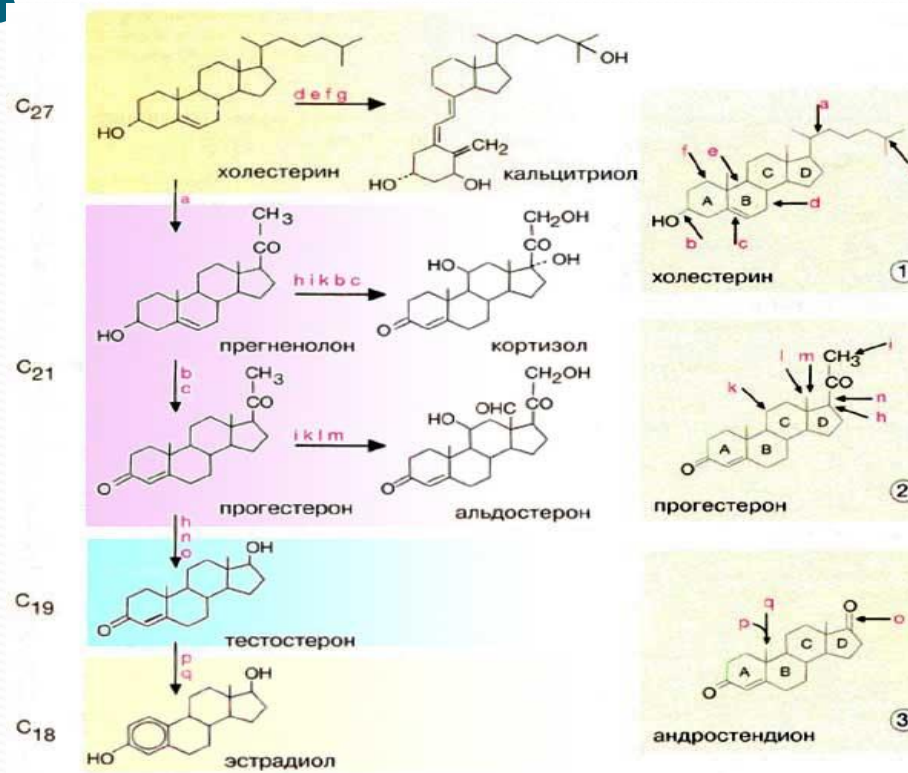


## Б. Инактивация стероидных гормонов

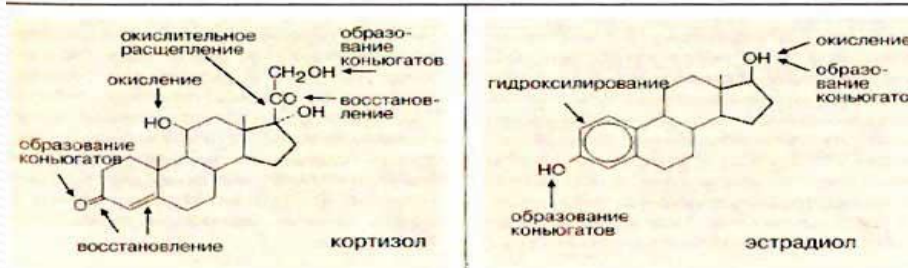
# Инактивация стероидных гормонов

- Процесс ферментативной инактивации стероидных гормонов происходит в печени. Молекулы стероидных гормонов подвергаются восстановлению или гидроксигированию, а затем переводятся в конъюгаты. *Восстановление* идет по оксогруппе и двойной связи кольца А. Биосинтез *конъюгатов* заключается в образовании *сернокислых эфиров* или *гликозигировании глюкуроновой кислотой* и приводит к водорастворимым соединениям. Стероиды выводятся из организма с *мочой* и частично с *желчью*. Содержание стероидов в моче используется в качестве критерия при изучении метаболизма стероидов.

# Инактивация стероидных гормонов



## А. Биосинтез стероидных гормонов



## Б. Инактивация стероидных гормонов

[chem.msu.s](http://chem.msu.s)

ц



# Гидрофильные гормоны

- Гидрофильные гормоны и гормоноподобные вещества депонируются в больших количествах в клетках желез внутренней секреции и поступают в кровь по мере необходимости. Большинство этих веществ переносятся в кровотоке без участия переносчиков. Гидрофильные гормоны действуют на клетки-мишени за счет связывания с рецептором на плазматической мембране









# Гидрофильные гормоны

- К гидрофильным гормонам относятся биогенные амины (гистамин, серотонин, мелатонин), катехоламины (дофа, дофамин, норадреналин и адреналин), пептидные (тиролиберин) и белковые гормоны (ТТГ, ЛГ, ФСГ, инсулин, глюкагон)

# Гидрофильные гормоны

Гормон	Место синтеза	Место действия	Физиологический эффект
 <b>Гистамин</b>	 тучные клетки базофильные гранулоциты	 легкие желудок	Просвет бронхов ↓ Капилляры: ширина ↑ проницаемость ↑ Секретия соляной кислоты ↑ Работоспособность сердца ↑
 <b>Адреналин</b>	 кора надпочечников	 сердце жировая ткань печень мышцы	Просвет кровеносных сосудов ↓ Кровяное давление ↑ Обмен веществ: гликогенолиз ↑ глюкоза в крови ↑ липолиз ↑

## А. Сигнальные вещества - производные аминокислот

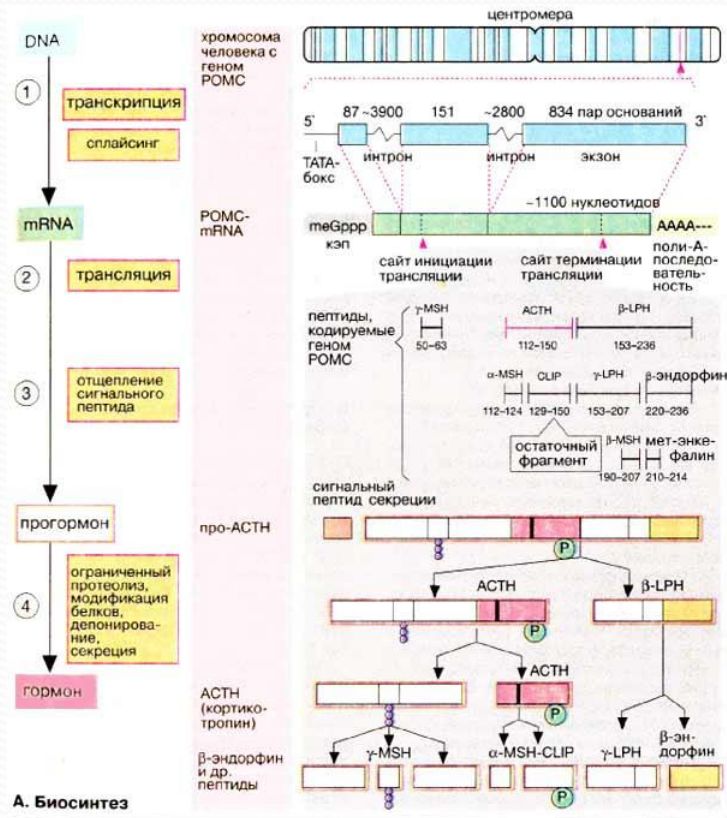
<b>Тиролиберин (TRH)</b> 3 аминокислоты	 гипоталамус гипофиз	 мозг TSH щитовидная железа тироксин	Секретия тиреотропина ↑ Действие в качестве нейромедиатора Синтез и секретия тироксина ↑
<b>Тиреотропин (TSH)</b> α -цепь 92 аминокислоты β -цепь 112 аминокислот	 аденогипофиз	 щитовидная железа тироксин	Секретия тиреотропина ↑ Действие в качестве нейромедиатора Синтез и секретия тироксина ↑
<b>Инсулин</b> А-цепь 21 аминокислота В-цепь 30 аминокислот	 В-клетки поджелудочной железа	 глюкоза гликоген белки аминокислоты жиры жирные кислоты	Потребление глюкозы клетками ↑ Уровень глюкозы ↓ Запасные вещества: биосинтез ↑ деградация ↓
<b>Глюкагон</b> 29 аминокислот	 А-клетки поджелудочной железа	 гликоген глюкоза аминокислоты жиры жирные кислоты кетоновые тела	Гликогенолиз ↑ Глюконеогенез ↑ Уровень глюкозы ↑ Образование кетоновых тел ↑

## Б. Примеры пептидных и белковых гормонов

# Метаболизм пептидных гормонов

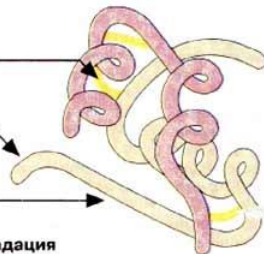
- Информация считывается с **ДНК** на стадии транскрипции, а синтезированная гяРНК (hnRNA) освобождается от интронов за счет сплайсинга. **мРНК** кодирует последовательность пептида. Исходная аминокислотная цепь включает **сигнальный пептид** и **пропептид** — предшественник гормона. Трансляция мРНК происходит на рибосомах по обычной схеме. Вначале синтезируется сигнальный пептид. Его функция состоит в том, чтобы связать рибосомы на шероховатом эндоплазматическом ретикулуме (ШЭР) и направить растущую пептидную цепь в просвет ШЭР. Синтезированный продукт является предшественником гормона, **прогормоном**. Созревание гормона происходит путем *ограниченного протеолиза* и последующей *модификации*, например образования дисульфидных мостиков, гликозилирования и фосфорилирования. Зрелый гормон депонируется в клеточных везикулах, откуда секретировается по мере необходимости за счет экзоцитоза.

# Метаболизм пептидных гормонов



Внеклеточная деградация:

1. Расщепление дисульфидных мостиков редуктазами
2. Расщепление экзопептидазами
3. Расщепление протеиназами



**Б. Инактивация и деградация**

Внутриклеточная деградация:

4. Связывание с мембранным рецептором и эндоцитоз, деградация в лизосомах

# Метаболизм пептидных гормонов

- Биосинтез пептидных и белковых гормонов и их секреция находятся под контролем иерархической системы гормональной регуляции. В этой системе в качестве *вторичного мессенджера* принимают участие ионы кальция; увеличение концентрации кальция стимулирует синтез и секрецию гормонов.



# Инактивация и деградация пептидных гормонов

- Дегградация пептидных гормонов часто начинается уже в крови или на стенках кровеносных сосудов, особенно интенсивно этот процесс идет в почках. Некоторые пептиды, содержащие дисульфидные мостики, например инсулин, могут инактивироваться за счет восстановления остатков цистина. Другие белково-пептидные гормоны гидролизуются экзо- и эндопептидазами. *Протеолиз* приводит к образованию множества фрагментов, некоторые из которых могут проявлять биологическую активность. Многие белково-пептидные гормоны удаляются из системы циркуляции за счет связывания с мембранным рецептором и последующего *эндоцитоза* гормон-рецепторного комплекса. Дегградация таких комплексов происходит в лизосомах, конечным продуктом дегградации являются аминокислоты, которые вновь используются в качестве субстратов в анаболических и катаболических процессах.



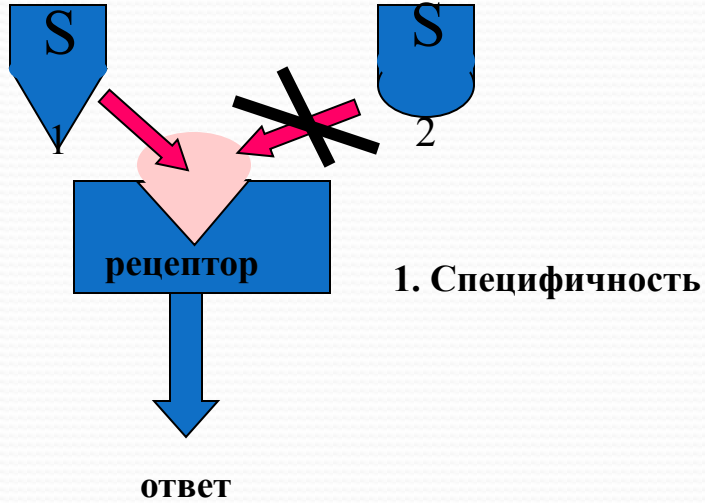
# Механизм действия

## гидрофильных гормонов

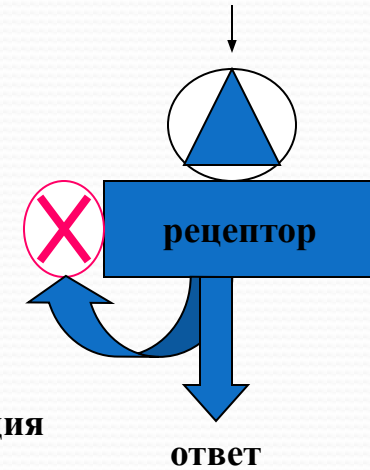
- Большинство гидрофильных сигнальных веществ не способны проходить через липофильную клеточную мембрану. Поэтому передача сигнала в клетку осуществляется через *мембранные рецепторы (проводники сигнала)*. Данным сигналом определяется *транскрипция* определенных генов и активность ферментов, которые контролируют *обмен веществ* и взаимодействуют с *цитоскелетом*.

# Четыре основные особенности клеточных сигнальных систем

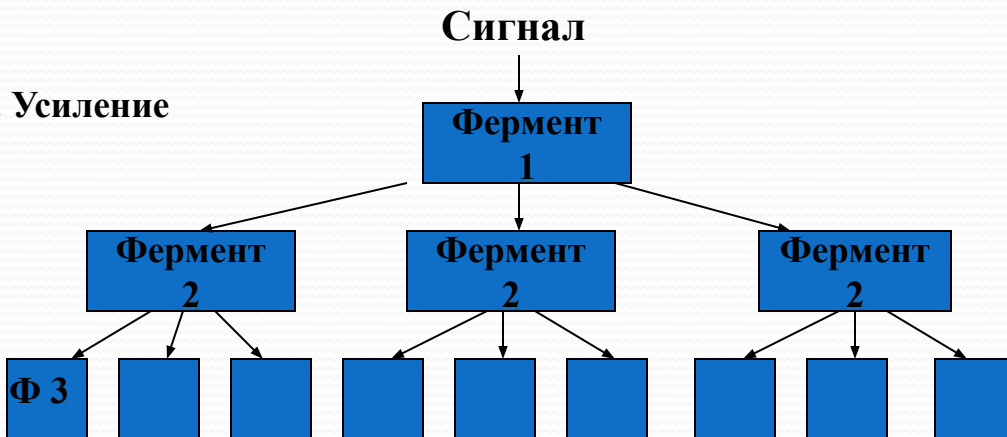
Сигналы S1 и S2



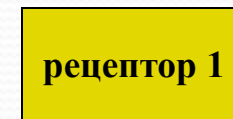
Сигнал



2. Усиление

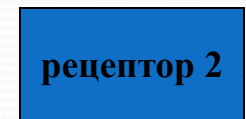


Сигнал 1



[x] □ или  
Vm □

Сигнал 2



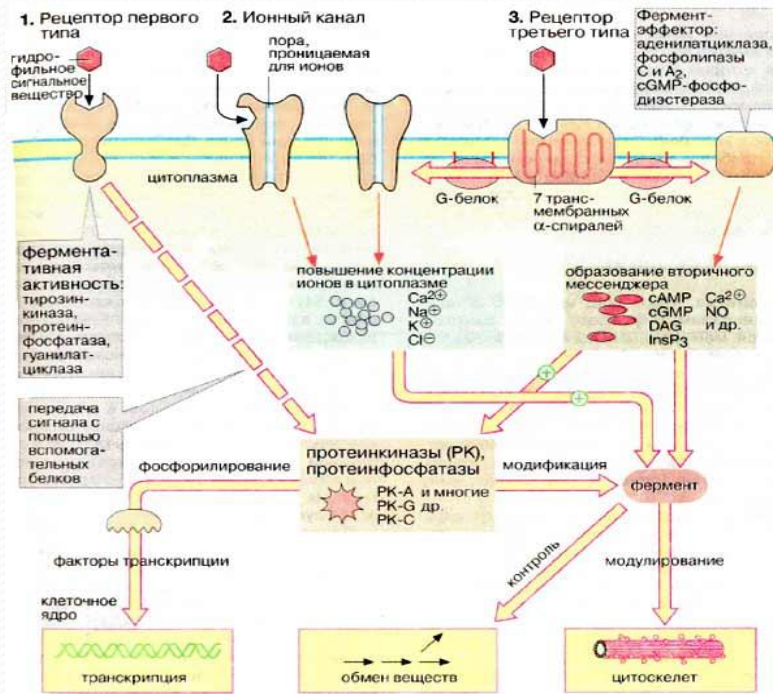
[x] □ или  
Vm □

4. Интеграция

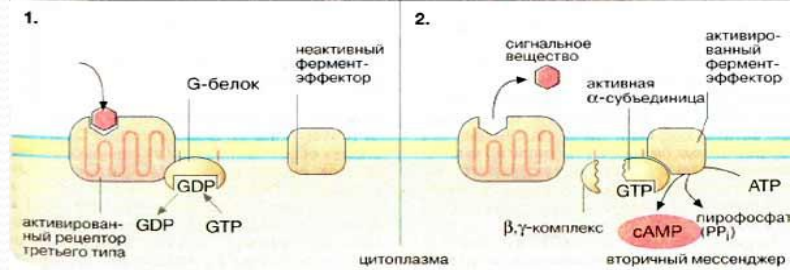
# Характерные особенности клеточной сигнализации

1. Специфичность - определяется комплементарностью между сигнальной молекулой и рецептором
2. Способность к усилению сигнала - определяется:
  - а) высоким сродством сигнальной молекулы к рецептору ( $K_d = 10^{-10}$  и меньше, это связано с первым параметром),
  - б) усилением за счет включения каскадов ферментов
3. Десенситизация – потеря чувствительности при постоянном воздействии сигнала до тех пор, пока сигнал не снизится ниже порогового уровня
4. Интеграция – способность клетки получать и объединять множество сигналов от разных гормонов и медиаторов

# Механизм действия гидрофильных гормонов



## А. Механизм действия гидрофильных гормонов



## Б. Преобразование сигнала G-белками

# Рецепторы

Рецепторы первого типа являются белками, имеющими одну трансмембранную полипептидную цепь. Это *аллостерические ферменты*, активный центр которых расположен на внутренней стороне мембраны. Многие из них являются *тирозиновыми протеинкиназами*. К этому типу принадлежат *рецепторы инсулина, ростовых факторов и цитокинов*.

# Рецепторы

**Ионные каналы.** Эти рецепторы второго типа являются олигомерными мембранными белками, образующими *лиганд-активируемый ионный канал*. Связывание лиганда ведет к открыванию канала для ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  или  $\text{Cl}^-$ . По такому механизму осуществляется действие *нейромедиаторов*, таких, как ацетилхолин (никотиновые рецепторы:  $\text{Na}^+$ - и  $\text{K}^+$ -каналы) и  $\gamma$ -аминомасляная кислота (A-рецептор:  $\text{Cl}^-$ -канал).

# Рецепторы

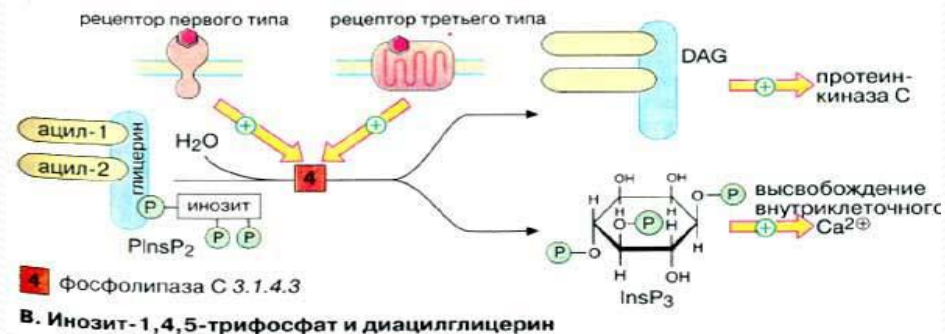
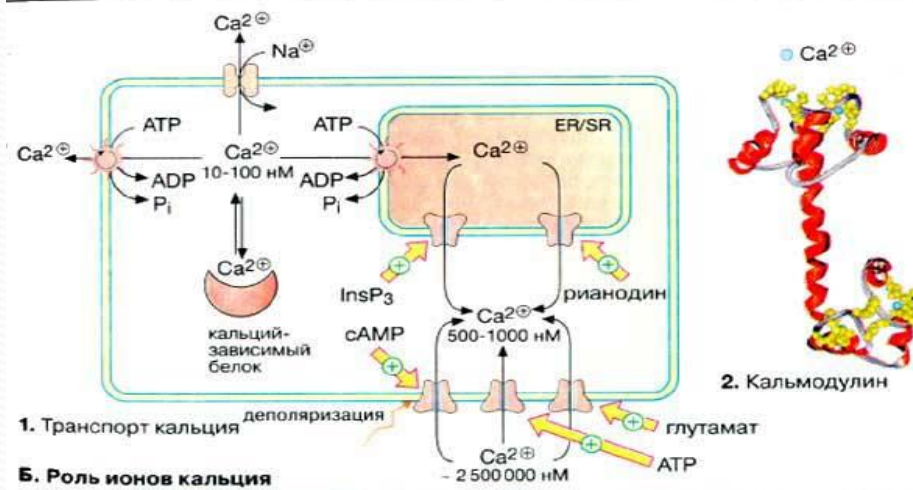
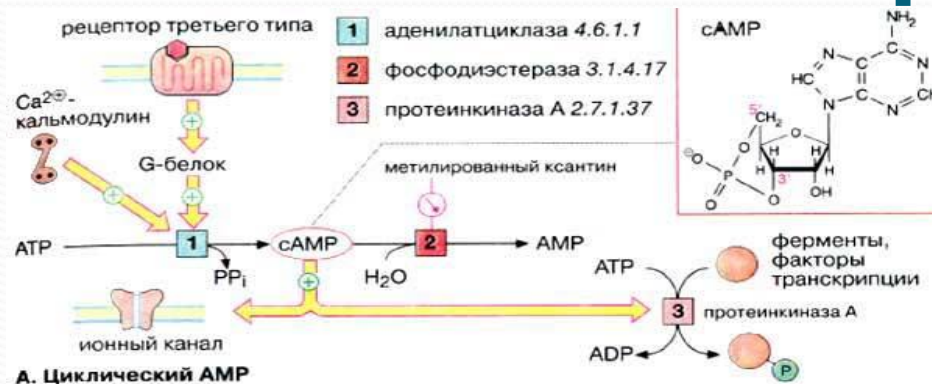
Рецепторы третьего типа, сопряженные с ГТФ-связывающими белками. Такие рецепторы передают сигнал с помощью ГТФ-связывающих белков на белки-эффекторы, которые являются сопряженными ферментами или ионными каналами. Функция этих белков заключается в изменении *концентрации ионов* или *вторичных мессенджеров*. Все три системы передачи сигнала взаимосвязаны.



# Вторичные мессенджеры

- Вторичные мессенджеры, или посредники, это *внутриклеточные* вещества, концентрация которых строго контролируется гормонами, нейромедиаторами и другими внеклеточными сигналами. Такие вещества образуются из доступных субстратов и имеют короткий биохимический полупериод. Наиболее важными вторичными мессенджерами являются *цАМФ, цГМФ,  $Ca^{2+}$ , инозит-1,4,5-трифосфат, диацилглицерин и монооксид азота (NO)*.

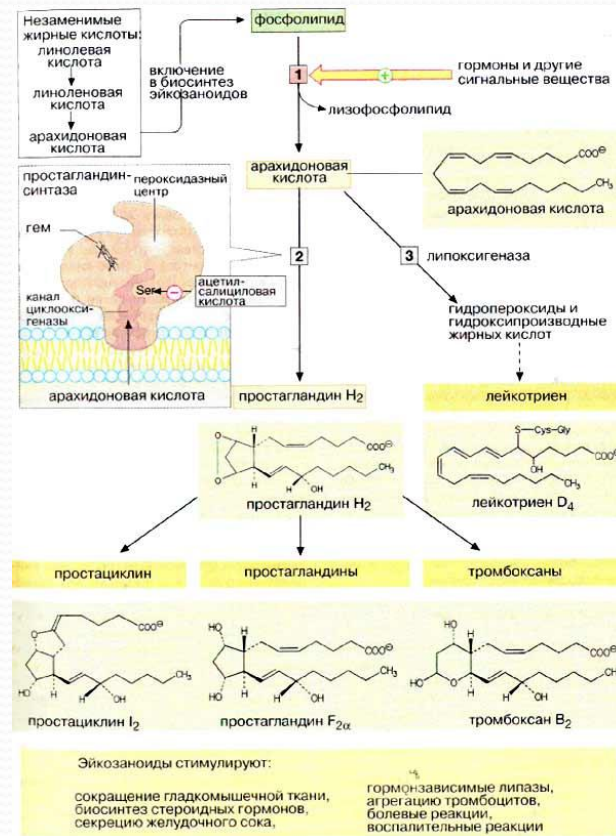
# Вторичные мессенджеры



# Эйкозаноиды

- Эйкозаноиды большая группа медиаторов, обладающих широким спектром биологической активности. Предшественником эйкозаноидов является арахидоновая кислота.

# Эйкозаноиды



1 фософолипаза A<sub>2</sub> 3.1.1.4

2 простаглицлин H-синтаза (гем) (длюксигеназа+пероксидаза) 1.14.99.1

3 арахидонат-люпоксигеназы 1.13.11. n

А. Эйкозаноиды

# Биосинтезэйкозаноидов

- Биосинтез начинается с гидролиза фосфолипидов плазматической мембраны под действием фосфолипазы  $A_2$ . Затем простагландин-синтаза катализирует двухстадийную реакцию превращения арахидоновой кислоты в простагландин  $H_2$ . Последующие реакции, катализируемые различными ферментами, приводят к образованию **простагландинов, простациклинов и тромбоксанов.**

# Биосинтез эйкозаноидов





# Биологическая активность эйкозаноидов

- Эйкозаноиды обладают чрезвычайно разносторонней физиологической активностью. Они служат *вторичными мессенджерами* гидрофильных гормонов, контролируют сокращение гладко мышечной ткани, принимают участие в высвобождении продуктов внутриклеточного синтеза (гормонов, HCl, мукоидов), оказывают влияние на метаболизм костной ткани, периферическую нервную систему, иммунную систему, передвижение и агрегацию клеток (лейкоцитов и тромбоцитов), являются эффективными лигандами болевых рецепторов.

# ЦИТОКИНИНЫ

- Цитокины — группа гормоноподобных белков и *пептидов* — синтезируются и секретируются клетками иммунной системы и другими типами клеток.

# Биологические функции ЦИТОКИНОВ

- 1. Развитие и гомеостаз иммунной системы;*
- 2. осуществляют контроль за ростом и дифференцировкой клеток крови (системой гемопоэза);*
- 3. принимают участие в неспецифических защитных реакциях организма, оказывая влияние на воспалительные процессы, свертывание крови, кровяное давление.*

# ЦИТОКИНИНЫ

- На сегодня открыто множество цитокинов. Цитокины включают *интерлейкины* [ИЛ (IL)], *лимфокины*, *монокины*, *хемокины*, *интерфероны* [Иф (IFN)], *колонийстимулирующие факторы* [КСФ (CSF)].



Спасибо за внимание.