

Военно-медицинская академия
Кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики

Лекция № 22

**Гормоны. Классификация
гормонов. Общие свойства.
Биохимия стероидных гормонов.**

Общие сведения о гормонах

Гормоны - сигнальные вещества, образующиеся в клетках **эндокринных желез** и выделяемые в кровь, посредством которой переносятся к **органам-мишеням**, где выполняют определенные биохимические и физиологические регуляторные функции.

Слово **гормон** (hormao - возбуждаю, пробуждаю) введено в 1905 г. Бейлисом и Старлингом для выражения активности секретина, который выделяется из кишечника в кровь и побуждает секрецию поджелудочной железы.

Звенья гормональной регуляции обмена веществ:

- скорость образования гормона и поступления его в кровь
- скорость распада
- механизм действия на превращения веществ

НАРУШЕНИЯ ЛЮБОГО ЗВЕНА ПРИВОДЯТ К ПАТОЛОГИИ

Секреторные клетки эндокринных желез

прогормон

ГОРМОН

Специализированные клетки
эндокринных желез
(депонирование гормонов)

Кровоток

Обратимое связывание с переносчиками

Органы-, клетки-мишени

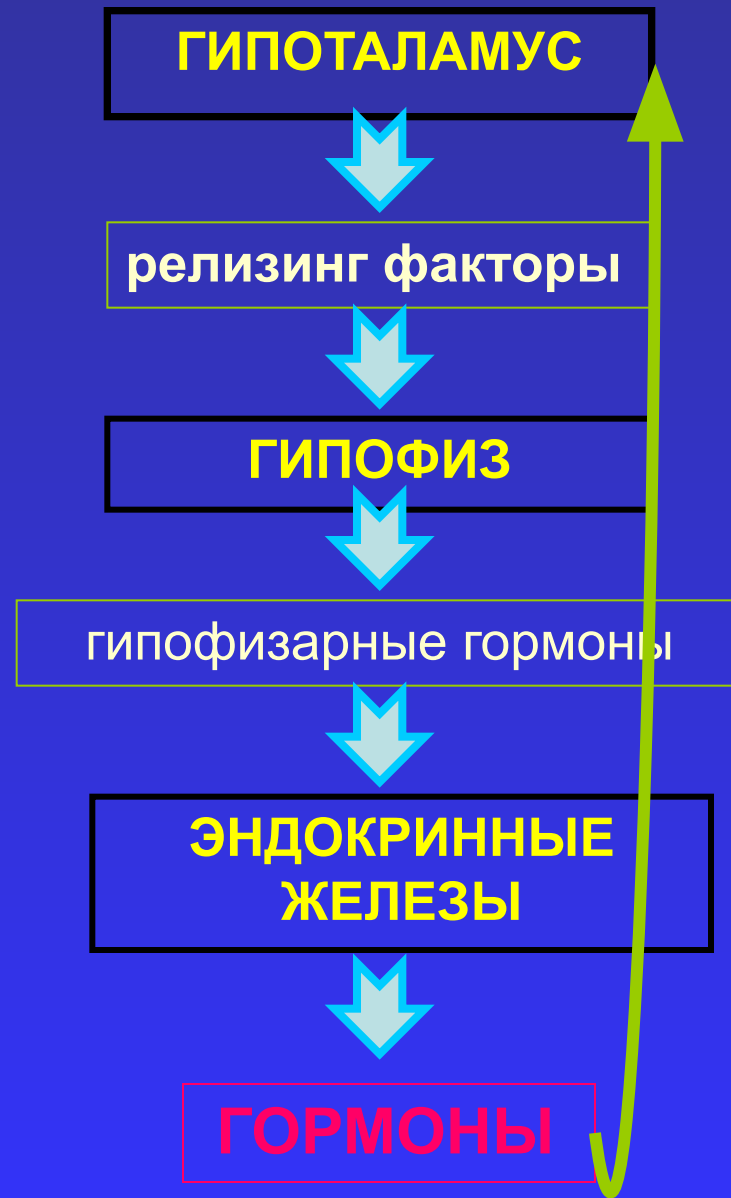
ПЕЧЕНЬ
(разрушение)

ПОЧКИ
(выведение)

Общие свойства гормонов.

1. Все гормоны синтезируются из предшественников и имеют определенный базальный уровень.
2. Гормоны в клетках-мишенях никогда не инициируют новых реакций, они лишь индуцируют цепь реакций, присущих самим клеткам и заложенных в них при дифференцировке.
3. Гормоны функционируют в пределах закрытых систем передачи информации с обратной связью.
4. Биологическое действие опосредуется связыванием со специфическими рецепторами в клетках-мишенях.
5. Секреция многих гормонов подчиняется эндогенным «биологическим часам».
6. Гормоны проявляют свой эффект на клетку-мишень в очень низких концентрациях ($10^{-6}\text{M} - 10^{-12}$).
7. Биологический сигнал резко усиливает секрецию гормонов и выделение их в кровоток.
8. Гормоны непрерывно элиминируются из организма в результате метаболической инактивации или (и) секреции.

Основной механизм регуляции синтеза гормонов по принципу обратной связи



Действие гормонов

Эндокринное действие -- перенос гормона от места синтеза до клеток-мишеней кровотоком (инсулин).

Паракринное действие -- клетки-мишени расположены рядом с местом синтеза гормона (тканевые гормоны, гормоны ЖКТ).

Аутокринное действие -- сигнальные вещества продуцируются и утилизируются в самих клетках (простагландины).

Смешанное действие – гормон оказывает сразу 2 – 3 действия (инсулин- эндокринное и паракринное).

Классификация гормонов

1. ГОРМОНЫ БЕЛКОВОЙ ПРИРОДЫ

А) **сложные белки** – гормоны (гликопротеины).

--фолликулостимулирующий

--лютеинизирующий

--тиреотропный

Б) **простые белки** – гормоны

--инсулин

--глюкагон

--соматотропный и т. д.

В) гормоны – **производные аминокислот**

--катехоламины

--тиреоидные

--мелатонин и т. д.

2. ГОРМОНЫ СТЕРОИДНОЙ ПРИРОДЫ

-- **глюкокортикоиды**

-- **половые**

-андрогены

-прогестагены

-эстрогены

-- **кальцитриол** и т. д.

Общие механизмы действия гормонов.

1. Изменение проницаемости клеточных мембран (тиреоидные, инсулин).
2. Прямая активация ферментов (глюкагон).
3. Стимуляция синтеза ферментов на рибосомах (соматостатин).
 - Воздействие гормонов посредством аденилатциклазной системы (гормоны пептидной, белковой природы).
 - Воздействие гормонов посредством гуанилатциклазной системы (натрий-уретический пептид).
6. Действие через фосфолипазу-с и производных фосфотидилинозитола.
7. Индукция синтеза ферментов на уровне клеточного ядра (стероидные, тиреоидные).
8. Влияние на процессинг синтезированных мРНК (стероидные).
 - Обеспечение посттрансляционной модификации белка (эстрогены).

Механизм действия стероидных гормонов



Механизм действия белковых гормонов

Белковый гормон



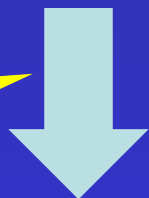
RG-белок



АТФ

Протеинкиназа

цАМФ



Протеинкиназа (акт)

ДНК

И-РНК

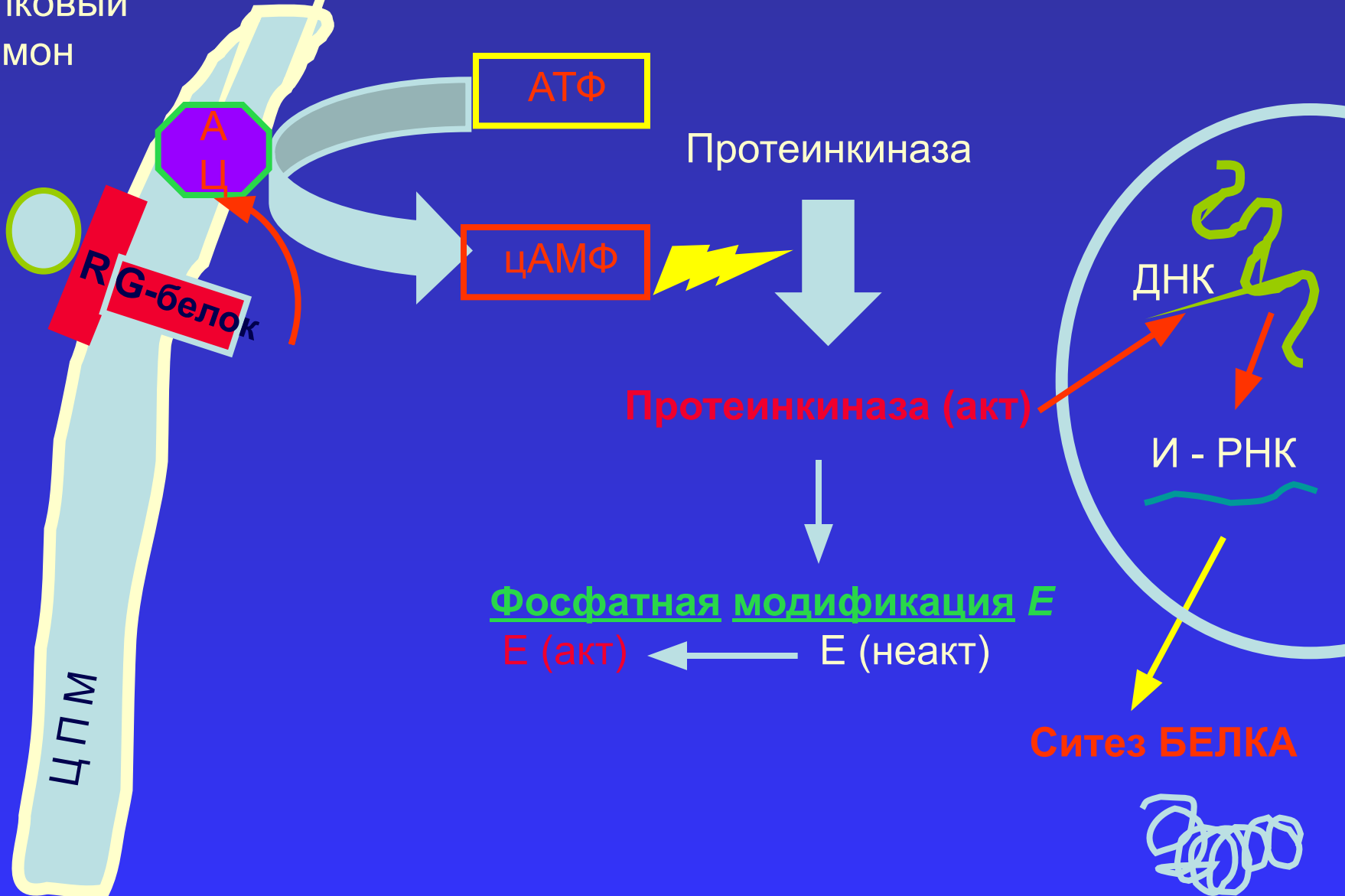
Фосфатная модификация E

E (акт) ← E (неакт)

Синтез БЕЛКА

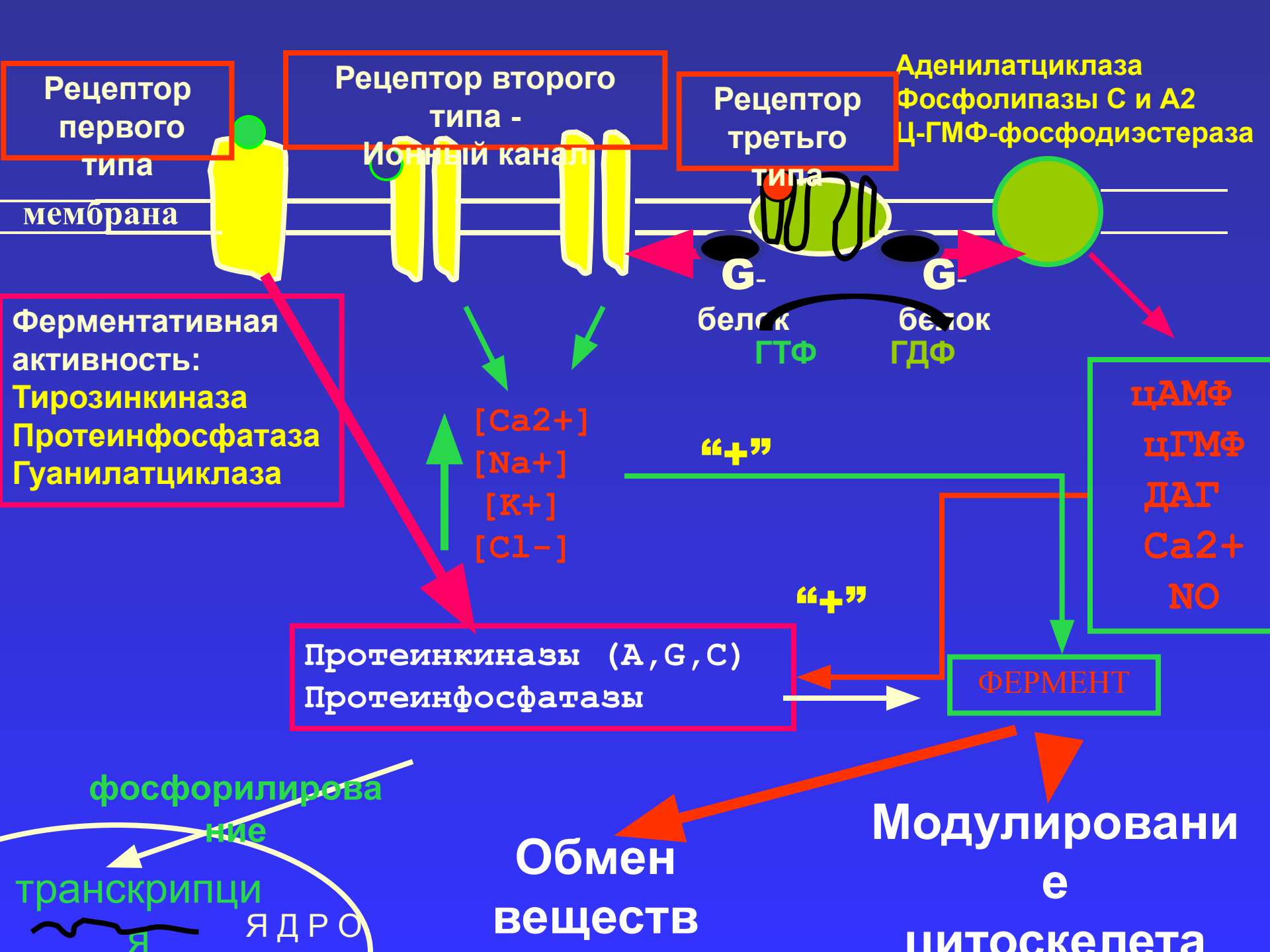


ЦПМ



Посредники гормонов

1. Циклический АМФ (цАМФ)
2. Циклический ГМФ (цГМФ)
3. Ca^{++}
4. Ca^{++} - кальмодулин
5. ИРЗ – инозитолтрифосфат – продукт гидролиза фосфатидинозитола
6. Диацилглицерол (ДАГ) – продукт гидролиза Фл
7. NO



Рецептор первого типа

Рецептор второго типа - Ионный канал

Рецептор третьего типа

Аденилатциклаза
Фосфолипазы C и A2
Ц-ГМФ-фосфодиэстераза

мембрана

Ферментативная активность:
Тирозинкиназа
Протеинфосфатаза
Гуанилатциклаза

G-белок ГТФ G-белок ГДФ

$[Ca^{2+}]$
 $[Na^{+}]$
 $[K^{+}]$
 $[Cl^{-}]$

цАМФ
цГМФ
ДАГ
 Ca^{2+}
NO

Протеинкиназы (A, G, C)
Протеинфосфатазы

ФЕРМЕНТ

Модулирование

Обмен веществ

цитоскелета

фосфорилирование

транскрипция

ЯДРО

Наружная мембрана



Фосфатидилинозитол



СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Синтезируются корковым веществом надпочечников в клубочковой зоне под воздействием АКТГ (гипофиз), секреция которого регулируется КРГ (гипоталамус).

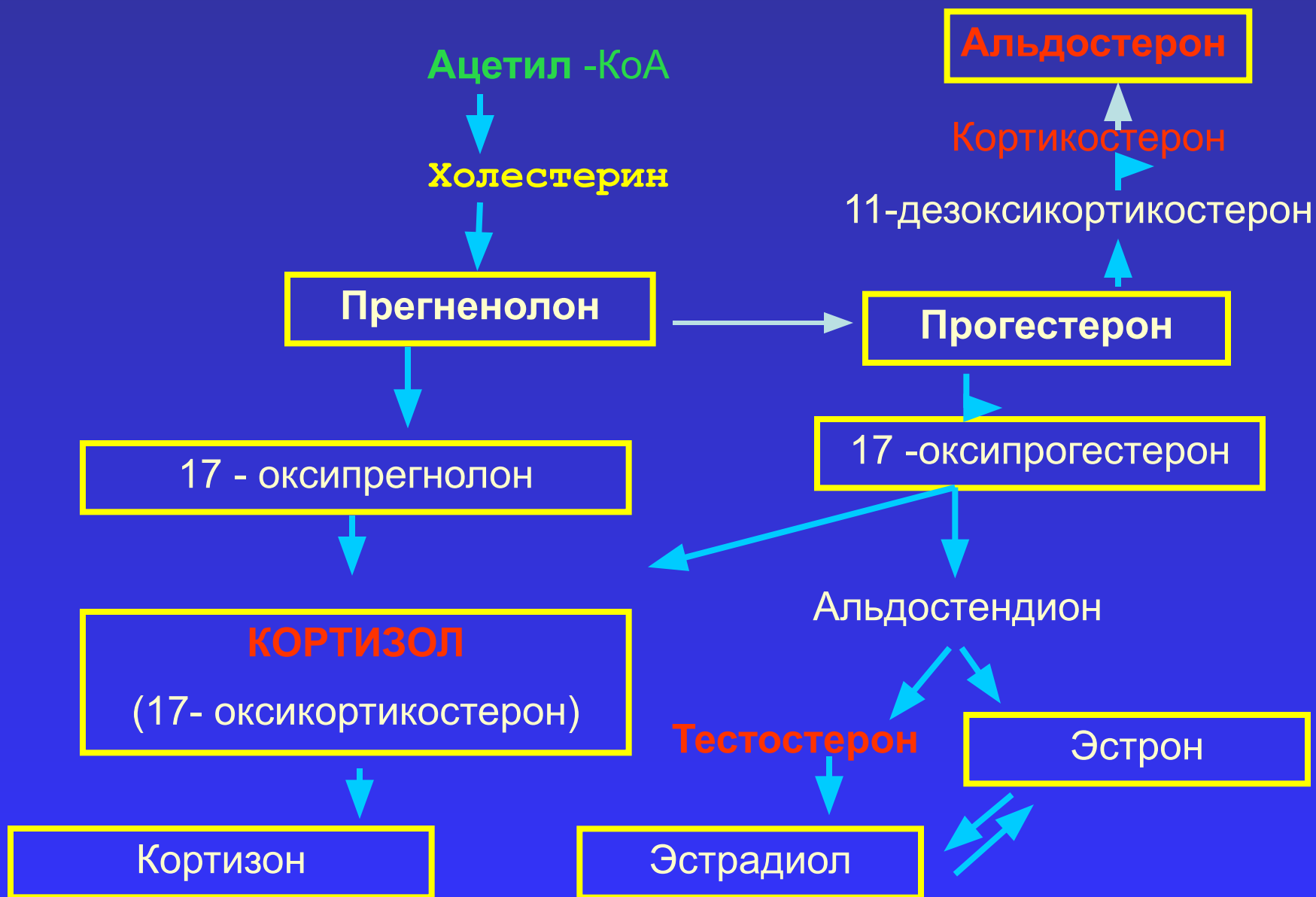
МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ

Синтезируются корковым веществом надпочечников в пучковой зоне под воздействием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, Na^+ , АКТГ, нейрональных механизмов.

ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ

Синтезируются половыми железами (семенники, яичники) а также в сетчатой зоне коркового вещества надпочечников, под воздействием Гонадолиберина (гипоталамус) и ЛГ, ФСГ (гипофиз).

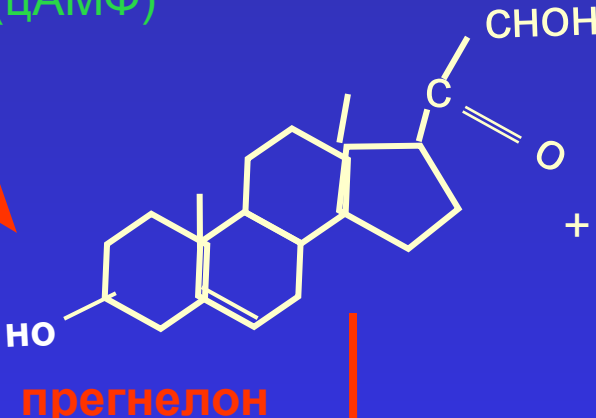
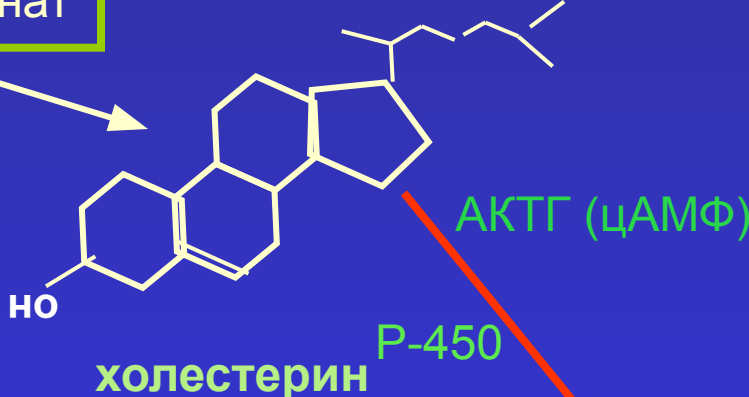
Схема образования стероидных гормонов



Синтез стероидных гормонов

Ацетил-СоА
↓
Сквален
Мевалонат

Накопление в цитоплазме
в липидных каплях
клеток надпочечников



кортизол

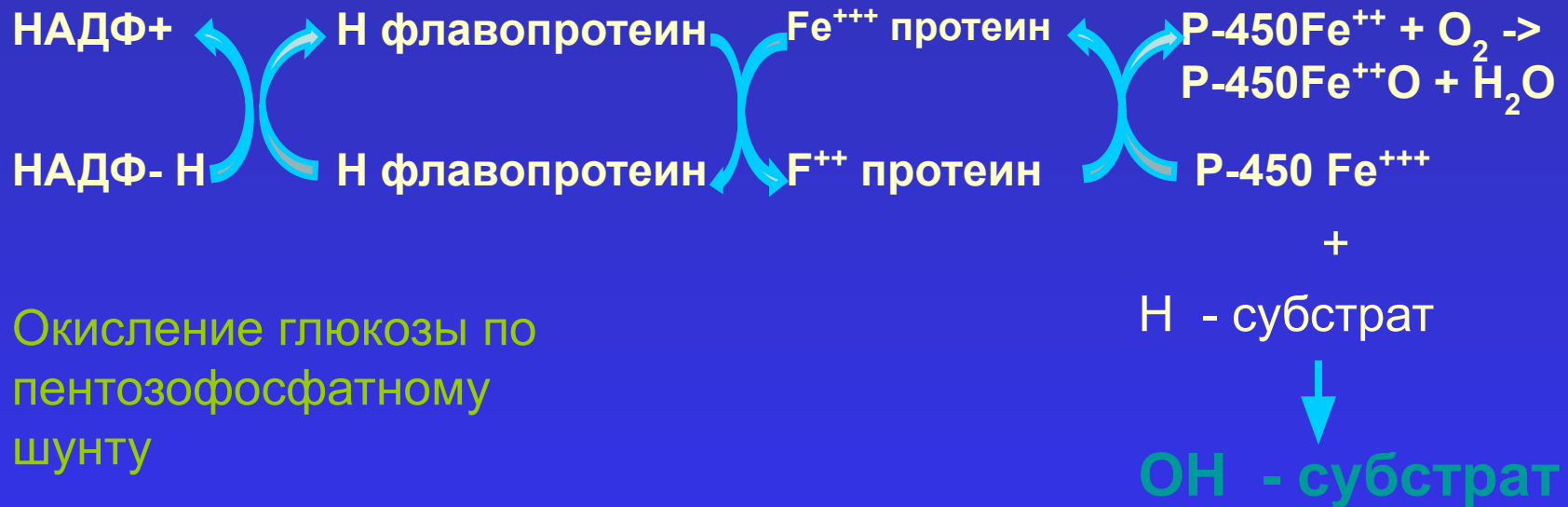
прогестерон

тестостерон

альдостерон

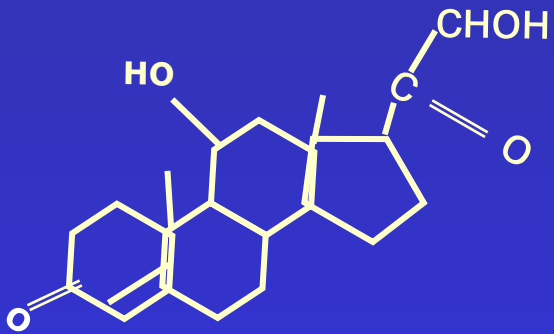
эстрадиол

Цепь переноса электронов в гидроксилирующей системе окисления стероидов

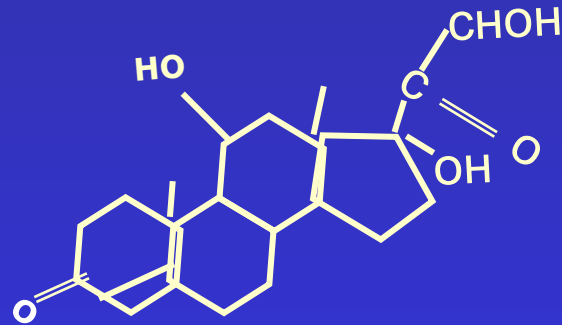


Окисление глюкозы по пентозофосфатному шунту

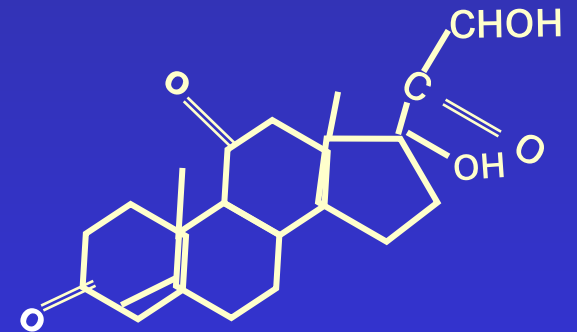
ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ



кортикостерон



гидрокортизон



кортизон

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Влияние глюкокортикоидов

На углеводный обмен:

1. Увеличение содержание гликогена в печени и мышцах
2. Гипергликемия в крови (диабетическое воздействие)
3. Способствуют всасыванию углеводов в кишечнике
4. Влияние на обмен гликопротеидов. У больных ревматизмом количествосиаловых кислот снижается

На жировой обмен:

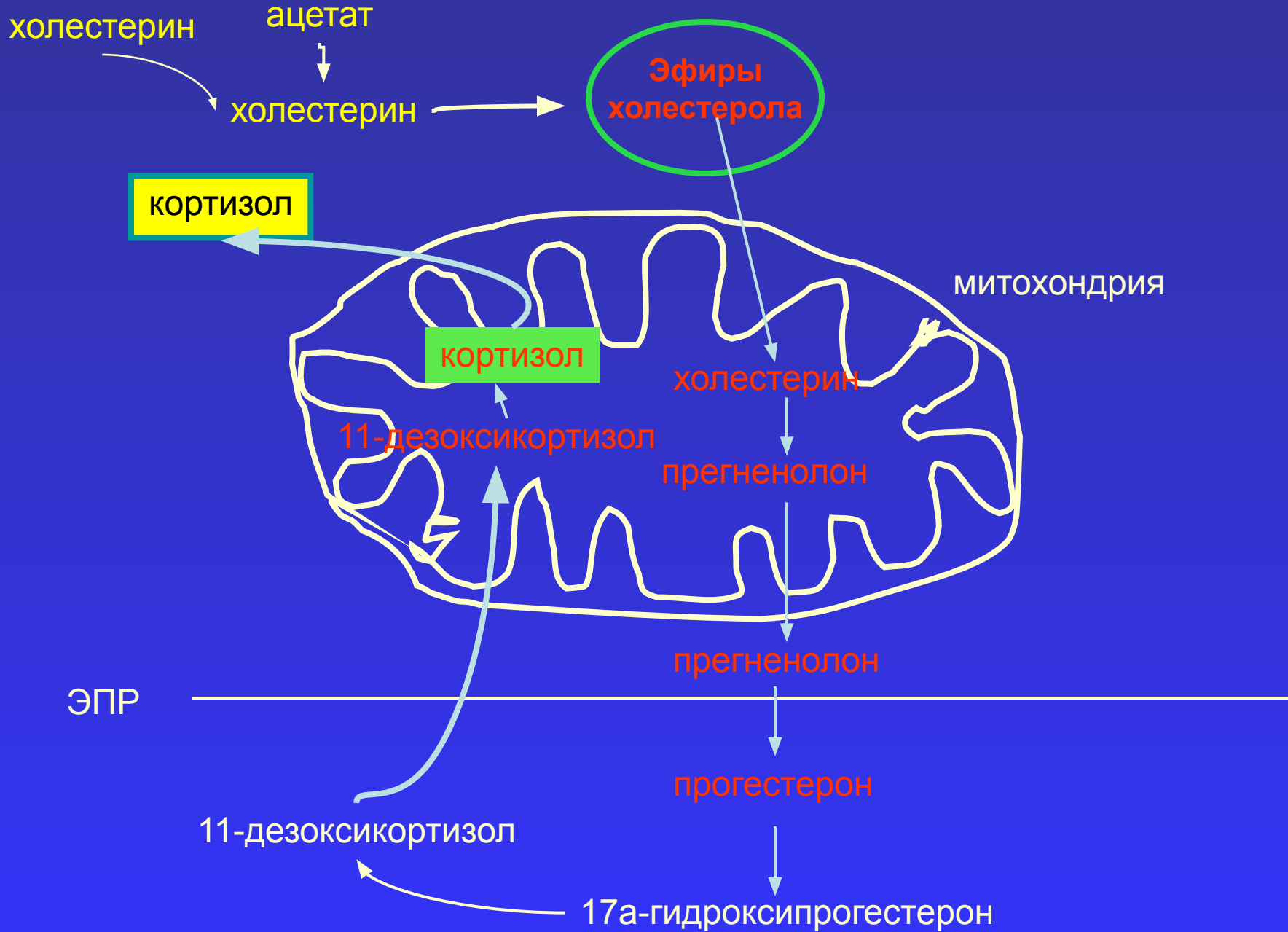
1. Увеличение количества липидов в крови (а также холистерина, НЭЖК, триглицеридов)
2. Возрастание кетонурии

На белковый обмен:

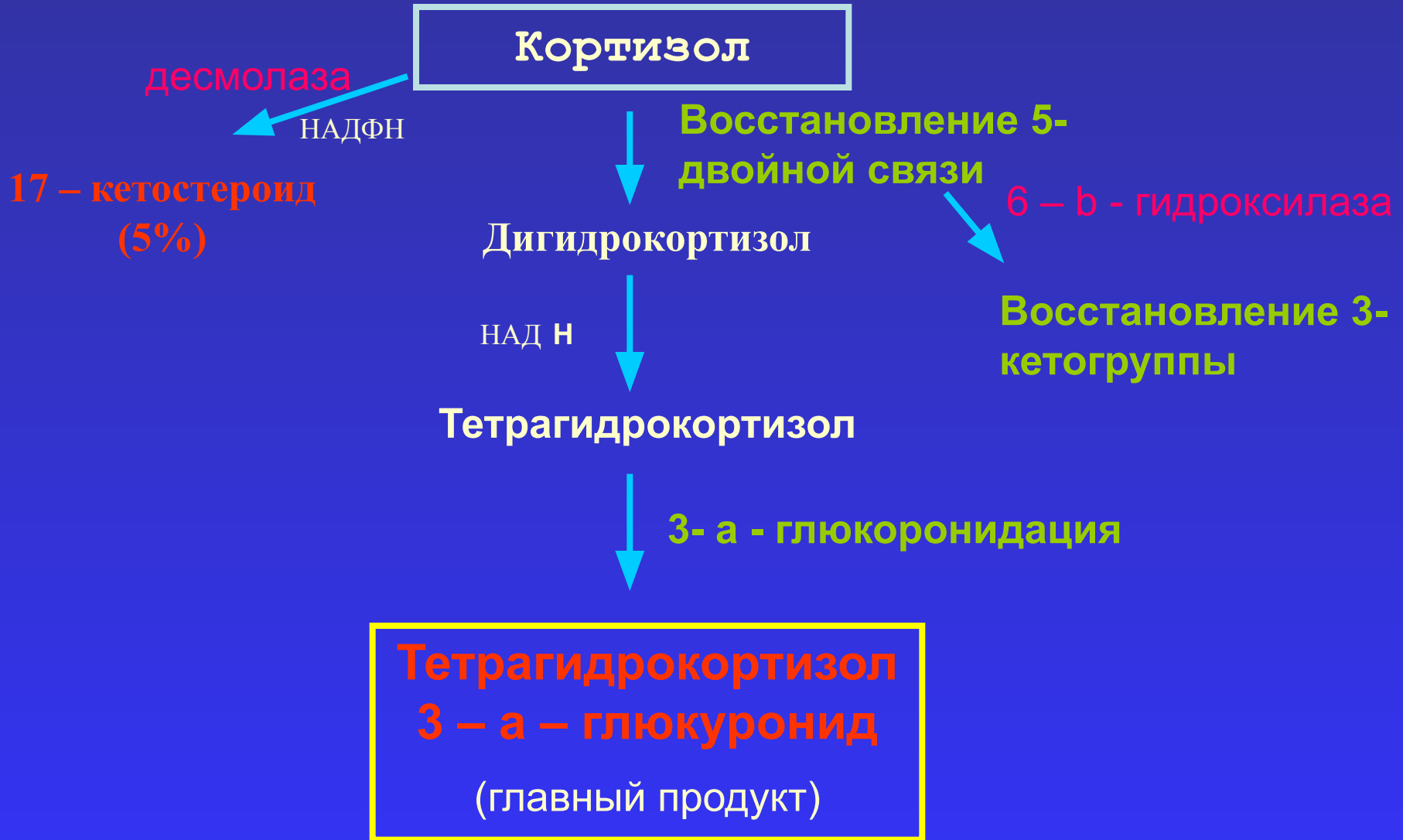
1. Способствуют превращению белков в углеводы (глюконеогенез)
2. Повышение количества свободных аминокислот в крови
3. Усиление процессов глюконеогенеза.
 - Активность ключевого фермента – ФЕП – карбоксилазы повышается (обратная реакция гликолиза)
 - Активация фосфатазы глюкозо – 6 – фосфата
 - Торможение гликолиза ввиду снижения активности гексокиназы.
4. Повышение активности АСТ и АЛТ
5. Выступают в роли индукторов в синтезе белков- ферментов

Кортикостероиды подавляют реакцию лимфоидной ткани, снижают синтез антител. Противовоспалительное действие.

Внутриклеточная локализация этапов биосинтеза глюкокортикоидов



Пути метаболизма кортизола



Нарушения, связанные с глюкокортикоидными гормонами

-Первичная недостаточность надпочечников — Аддисонова болезнь:

- Гипогликемия
- Крайне высокая чувствительность к инсулину
- Непереносимость стресса
- Анорексия
- Потеря веса
- Тошнота
- Резко выраженная слабость
- сниженное кровяное давление
- Уменьшенная скорость клубочковой фильтрации
- Снижена $[Na^+]$ и повышена $[K^+]$ в крови
- Повышено содержание лимфоцитов в крови
- Усиленная пигментация кожи и слизистых

-Вторичная недостаточность надпочечников (в результате недостатка АКТГ при опухоли, инфаркте, инфекции).

теже метаболические синдромы что и при первичной недостаточности, но отсутствует **ГИПЕРПИГМЕНТАЦИЯ**.

Избыток глюкокортикоидов – Синдром Кушинга:

-исчезновение характерного суточного ритма секреции АКТГ/кортизола

-гипергликемия и(или) интолерантность к глюкозе (ускоренный глюконеогенез)

-усиленный катаболизм белка

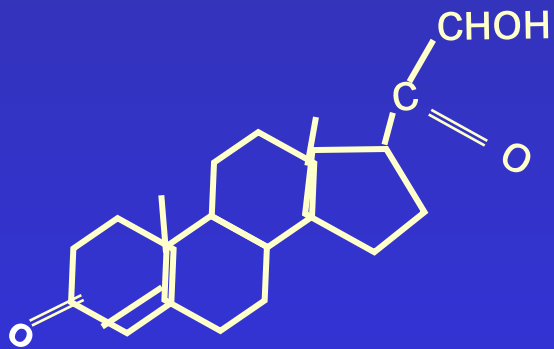


Отрицательный азотистый баланс:
истончение кожи, уменьшение мышечной массы, остеопоз, интенсивная инволюция лимфоидной ткани

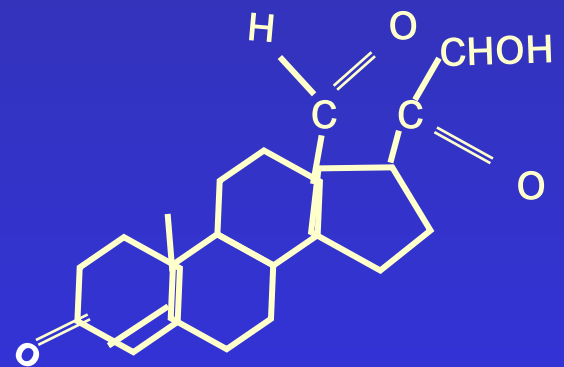
-ожирение туловища

-снижение активности иммунной системы организма

МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ



дезоксикортикостерон



альдостерон

Минералокортикоиды

Наиболее активный – **альдостерон** (биосинтез в клубочковой зоне коры надпочечников)

ФУНКЦИЯ: регуляция реабсорбции почечными канальцами Na^+ и активной секреции K^+ .

Гуморальные факторы, регулирующие секрецию альдостерона:

1. Ренин – ангиотензиновая система
2. АКТГ гипофиза
3. Уровень натрия и калия в плазме

Регуляция секреции альдостерона

Субстрат ренина 14 (α_2 - глобулин)

РЕНИН

Юкстагломерулярная клетка

Ангиотензин I (10ак)

Превращающий фермент (легкие, сосудистое ложе)

Ангиотензин II (8ак)

ангиотенгиназа

Ангиотензин III (7ак)

ангиотенгиназа

Неактивные пептиды

Клубочковая зона
коры надпочечников

альдостерон

ИНГИБИТОР ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА – КАПТОПРИЛ

Ангиотензин 2

Ангиотензин 3



Клетка
сосудистой
стенки

Клубочковая зона
коры
надпочечников

↑ АД

↑ АЛЬДОСТЕРОН

АНТАГОНИСТ АНГОТЕНЗИНА - САРАЗОЛИН

Нарушения связанные, с минералокортикоидными гормонами

Первичный АЛЬДОСТЕРОНИЗМ - Синдром Конна:

-гипертензия

-гипернатриемия

-алкалоз

-в крови снижена концентрация ренина и ангиотензина²

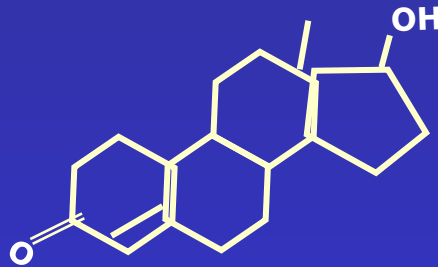
Вторичный АЛЬДОСТЕРОНИЗМ (при стенозе почечных артерий):

-теже симптомы что и при первичном альдостеронизме, но отмечается повышенное содержание в крови ренина и ангиотензина².

ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ

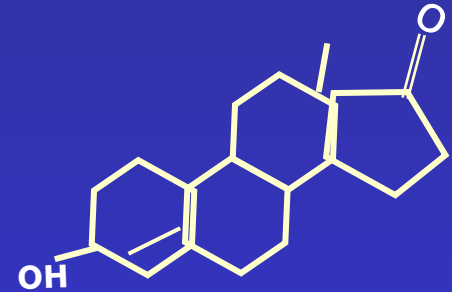
АНДРОГЕНЫ

Тестостерон -
вырабатывается в
семенниках.



тестостерон

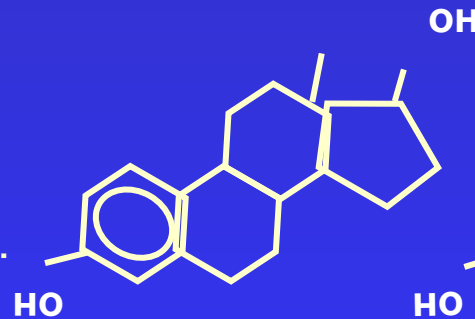
Андростерон – в коре
надпочечников



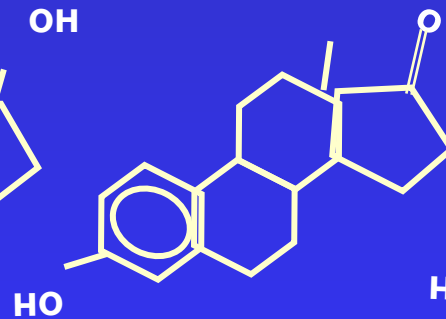
андростерон

ЭСТРОГЕНЫ

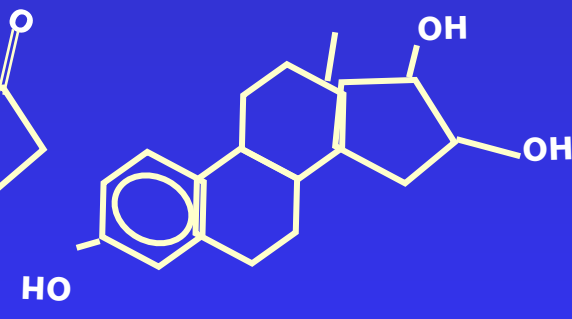
Синтезируются в
яичниках, коре
надпочечников,
семенниках, плаценте.
Кроме того человек
получает их с пищей
(рыба, икра, яйца).



эстрадиол



эстрон



эстриол

Половые гормоны

АНДРОГЕНЫ играют роль в дифференцировке и функционировании репродуктивной системы.

Оказывают анаболическое действие:

- Задержка азота в организме
- Усиление биосинтеза белка
- Повышение активности синтетаз
- Повышение содержания РНК (активация РНК – полимеразы)
- Усиление окислительного фосфорилирования
- Повышение накопления липидов в крови
- Накопление в организме Na, K, P, S, Ca.
- Накопление массы мышечной ткани
- Уменьшение массы тимуса (обратное развитие)

ЭСТРОГЕНЫ – анаболическое действие менее выражено, чем у андрогенов.

- Увеличение синтеза гликогена, глюкозы, креатина в крови и мышце матки
- Накопление макроэргов в матке
- Липотропное действие
- Снижение содержания холестерина в крови
- Задержка К , Na.
- Синтез РНК, ДНК

Нарушения связанные с половыми гормонами

У мужчин:

ГИПОГОНАДИЗМ - снижение уровня тестостерона

у лиц не достигших возраста половой зрелости, вторичные половые признаки не развиваются; у взрослых мужчин вторичные половые признаки претерпевают обратное развитие.

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ - обусловлен процессами, которые непосредственно влияют на семенники и вызывают их недостаточность.

ВТОРИЧНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ - нарушение секреции гонадотропинов

СИНДРОМ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ФЕМИНИЗАЦИИ - развивается

у генетических мужчин у которых имеются семенники и секретируется тестостерон, но полностью отсутствуют функционирующие тестостероновые рецепторы в тканях; полная феминизация наружных половых органов.

Нарушения связанные с половыми гормонами

У женщин:

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ - обусловлен процессами, которые непосредственно поражают яичники и тем самым приводят к их недостаточности (ослабление овуляции, понижение образования гормонов, и то и другое).

ВТОРИЧНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ - выпадение гонадотропной функции гипофиза.

ДИСКЕНЗИЯ ГОНАД (синдром Торнера) - генетическое заболевание, характеризующееся кариотипом XO (наличие внутренних и наружных женских половых органов, некоторые аномалии развития, задержка полового созревания).

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (Штейна-Левенталя) - гиперпродукция андрогенов:

- гирсутизм
- ожирение
- нерегулярность менструаций
- понижение фертильности