

Регуляция обмена веществ

- А бывает и еще хуже: только что человек соберется съездить в Кисловодск, – тут иностранец прищурился на Берлиоза, – пустяковое, казалось бы, дело,
- но и этого совершить не может, потому что неизвестно почему вдруг возьмет – поскользнется и попадет под трамвай!
- Неужели вы скажете, что это он сам собою управил так?
- Не правильнее ли думать, что управился с ним кто-то совсем другой?

М.А. Булгаков, Мастер и Маргарита

Регуляция метаболизма и клеточных функций



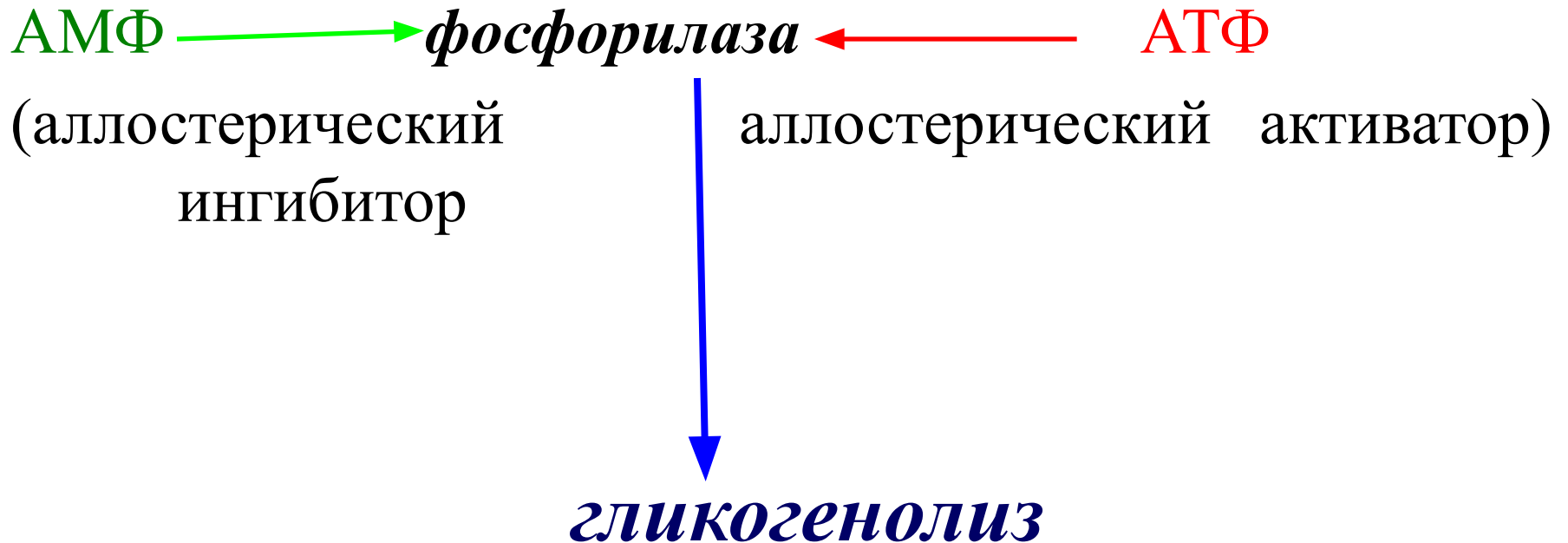
- **Внутренняя**

**управляющие
сигналы
образуются и
действуют
внутри одной и
той же клетки**

- **Внешняя**

**управляющие
сигналы
поступают к
клетке из
внеклеточной
среды**

Пример внутренней регуляции метаболизма



Сигнальные молекулы

- эндогенные химические соединения, которые, в результате взаимодействия с рецепторами, обеспечивают внешнее управление метаболическими процессами в клетках-мишенях

Характерные особенности сигнальных молекул:

- Малый период жизни
- Высокая биологическая активность
- Уникальность действия
- Наличие эффекта усиления
- Один вид сигнальной молекулы может иметь несколько клеток-мишеней
- Реакции разных клеток-мишеней на одну и ту же сигнальную молекулу могут различаться

*Клетку, имеющую
специализированный
воспринимающий рецептор для
данной сигнальной молекулы
называют **клеткой-мишенью**.
Сигнальная молекула, способная
взаимодействовать с данным
рецептором называется его
лигандом.*

Способы управления
биохимическими процессами

- **управление экспрессией генов** (управление количеством определенных белков, ферментов);
- **управление активностью ранее синтезированных ферментов** путём модификации их структуры.

Основные виды регуляторных эффектов сигнальных молекул (СМ):

Эндокринный – СМ поступает с током крови из желез внутренней секреции к клетке-мишени

Паракринный – СМ вырабатывается и действует на клетки в пределах одного органа или участка ткани

Аутокринный – СМ действует на клетку, ее образовавшую.

Рабочая классификация сигнальных молекул

По химической природе

- *Органические (производные аминокислот, белково-пептидной природы, стероиды)*
- *Неорганические (оксид азота – NO)*

По физико-химическим свойствам

- *липофобные*
- *липофильные*

Биологическая классификация

- *Гормоны*
- *Факторы роста и цитокины*
- *Нейромедиаторы*

*Общие этапы действия сигнальных
молекул:*

I. Распознавание сигнала
рецептором клетки-мишени

II. Передача сигнала (трансдукция)
и его усиление

III. Изменение биохимических
процессов и клеточной активности

IV. Элиминация сигнала

***Особенности механизма действия
липофильных сигнальных молекул:***

- ***взаимодействие с внутриклеточным рецептором;***

регуляторный эффект вызван изменением экспрессии генов и, следовательно, количества ферментов;

- ***биологическое действие продолжительное,***
- ***развивается медленно (часы).***

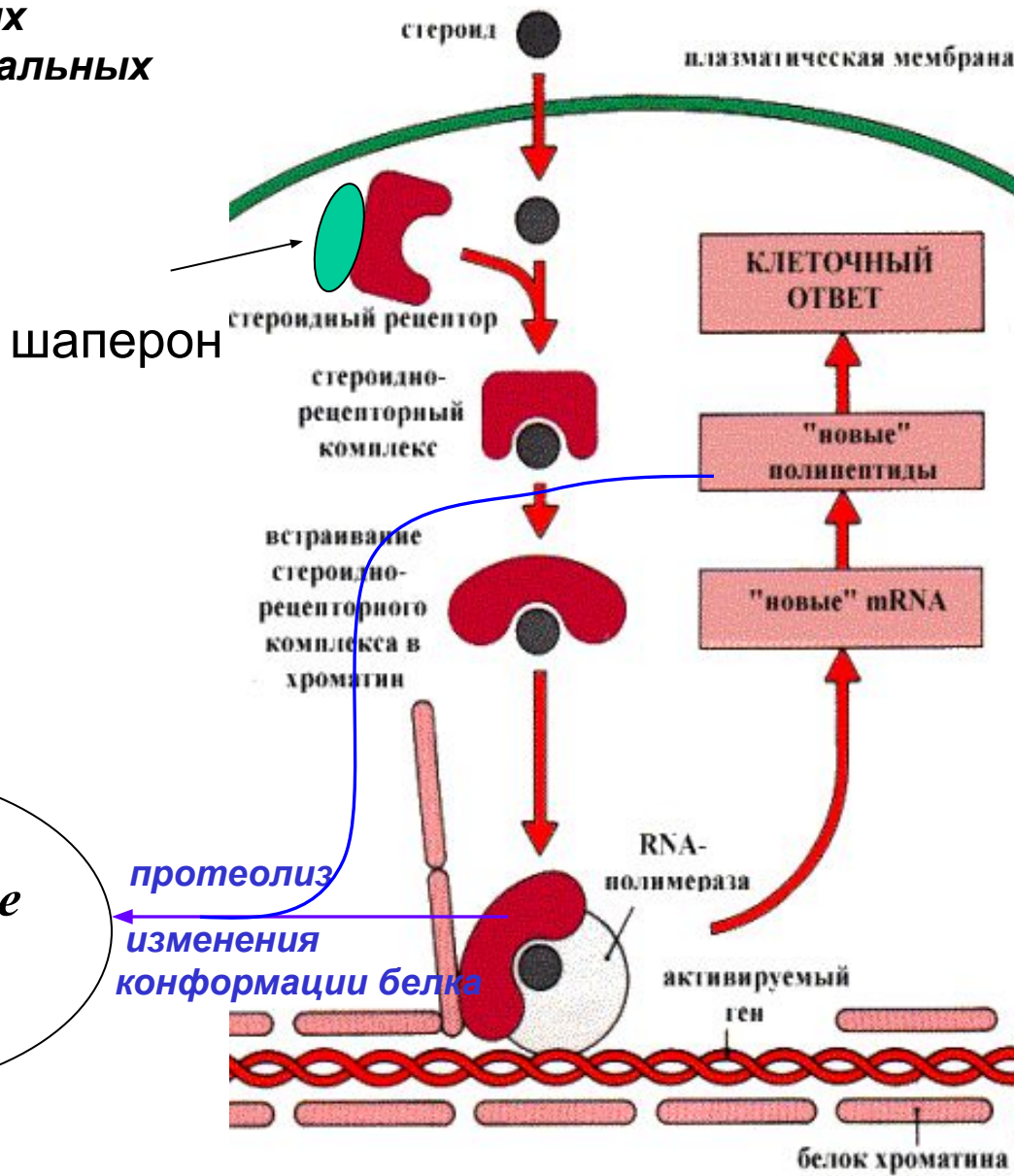
Факторы, необходимые для действия липофильных СМ:

- *Сами СМ*
- *Воспринимающий внутриклеточный рецептор, связанный с шапероном.*
- *Энхансер или сайленсер - участки ДНК, регулирующие транскрипцию определенных генов.*
- *Белково-синтетический аппарат клетки.*

Этапы действия липофильных СМ:

- *Проникновение СМ внутрь клетки.*
- *Связывание СМ с внутриклеточным рецептором.*
- *Освобождение шаперона (запуск таймера действия).*
- *Взаимодействие комплекса СМ-рецептор с энхансером или сайленсером вызывает изменение биосинтеза определенных белков (ферментов).*
- *Изменение метаболизма и клеточных функций.*
- *Прекращение эффекта*

**Механизм действия
липофильных
органических сигнальных
молекул**



Особенности механизма действия липофобных сигнальных молекул

- взаимодействие с поверхностным рецептором клетки;*
- сигнал передается от рецептора внутрь клетки и усиливается с помощью внутриклеточных регуляторов (низкомолекулярных - вторых мессенджеров: цАМФ , цГМФ , ДАГ , Ca , ; высокомолекулярных - белковых посредников);*
- биологическое действие обусловлено сочетанием регуляции активности ранее синтезированных ферментов (I фаза, быстрая и кратковременная) с регуляцией экспрессии генов (II фаза, медленная и долговременная)*

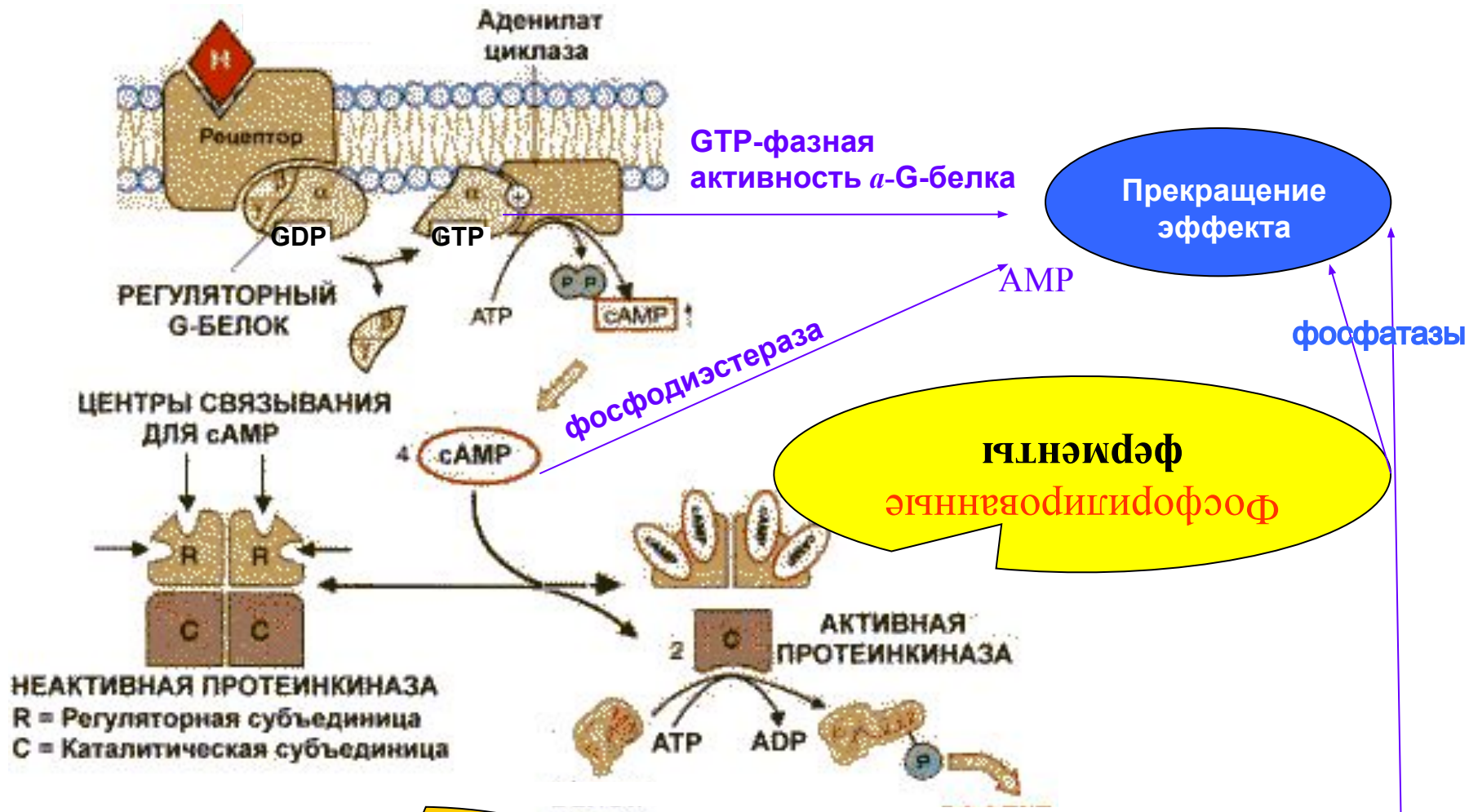
цАМФ-зависимый механизм действия.

Необходимые факторы:

- *Водорастворимая СМ*
- *Поверхностный рецептор клетки-мишени*
- *Внутриклеточный трансдуктор – G-белок, имеет α -, β -, γ - субъединицы, $\alpha_{s,i}$ -G-ГДФ(ГТФ)*
- *Аденилатциклаза (АЦ)*
- *Протеинкиназа А (ПКА)*
- *Энхансер или сайленсер*
- *Белково-синтетический аппарат клетки*
- *Фосфодиэстераза - разрушает цАМФ*
- *Фосфатаза – дефосфорилирует белки*

Этапы стимулирующего цАМФ-зависимого механизма действия

- **Взаимодействие СМ с мембранным рецептором**
- **Изменение конформации G_s -белка**
- **Замена ГДФ на ГТФ в α_s -субъединице и диссоциация G-белка**
- **α_s -ГТФ активирует АЦ.**
- **АЦ синтезирует цАМФ**
- **цАМФ активирует Протеин киназу А**
- **Протеинкиназа А фосфорилирует ферменты и белковые факторы транскрипции**
- **Изменение активности и количества ферментов**
- **Прекращение действия (α_s -G-ГТФ-аза, фосфодиэстераза, фосфатаза).**



Белковые
факторы
транскрипции,
ферменты

Фосфорилированные
белковые факторы
транскрипции

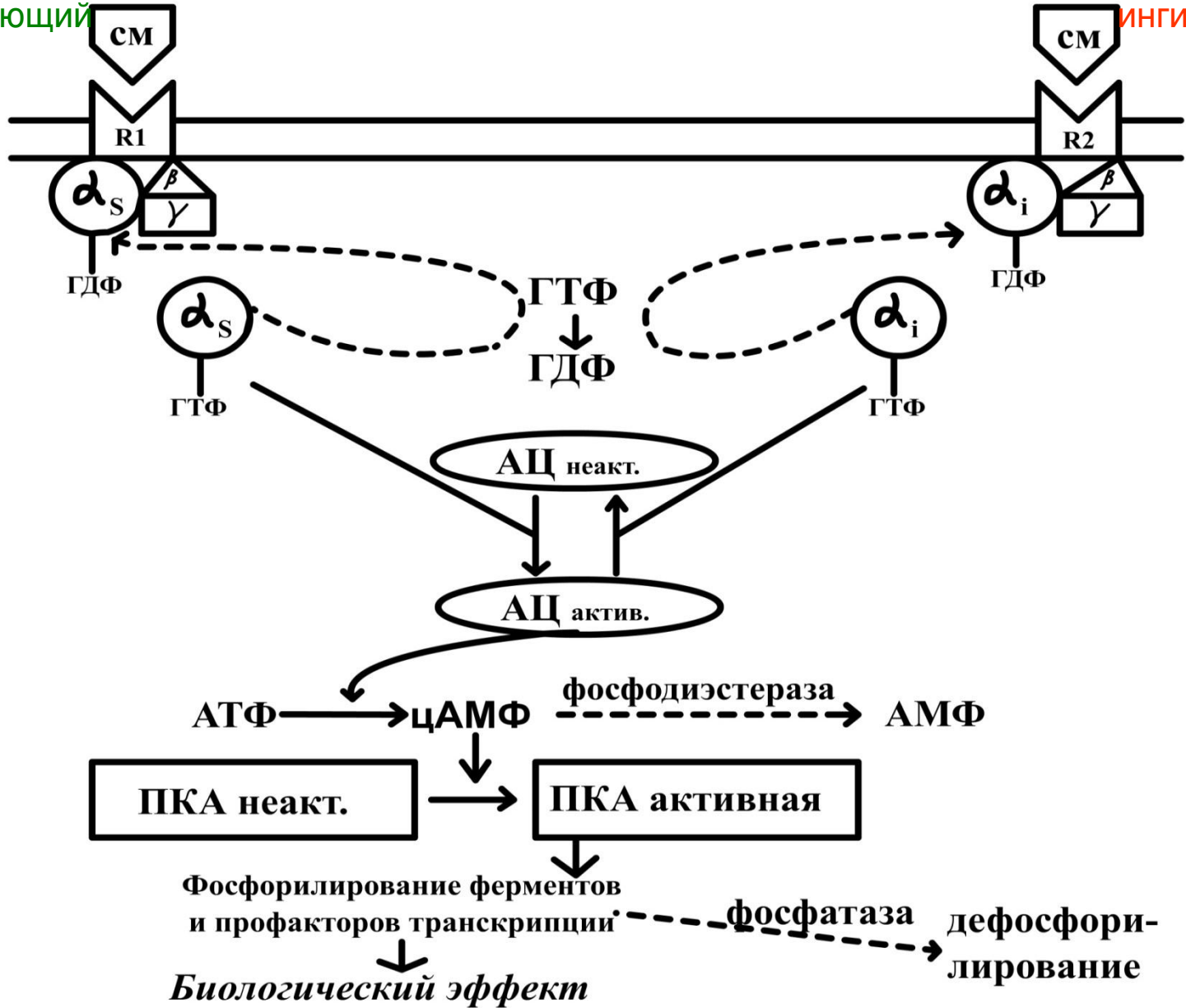
Ингибирующий цАМФ-зависимый механизм действия СМ

- **Взаимодействие СМ с мембранным рецептором**
- **Изменение конформации G_i -белка**
- **Замена ГДФ на ГТФ в α_i -субъединице**
- **Ингибирование АЦ и снижение уровня цАМФ**
- **Угнетение цАМФ-зависимых протеинкиназ**

цАМФ-зависимые механизмы действия СМ:

стимулирующий

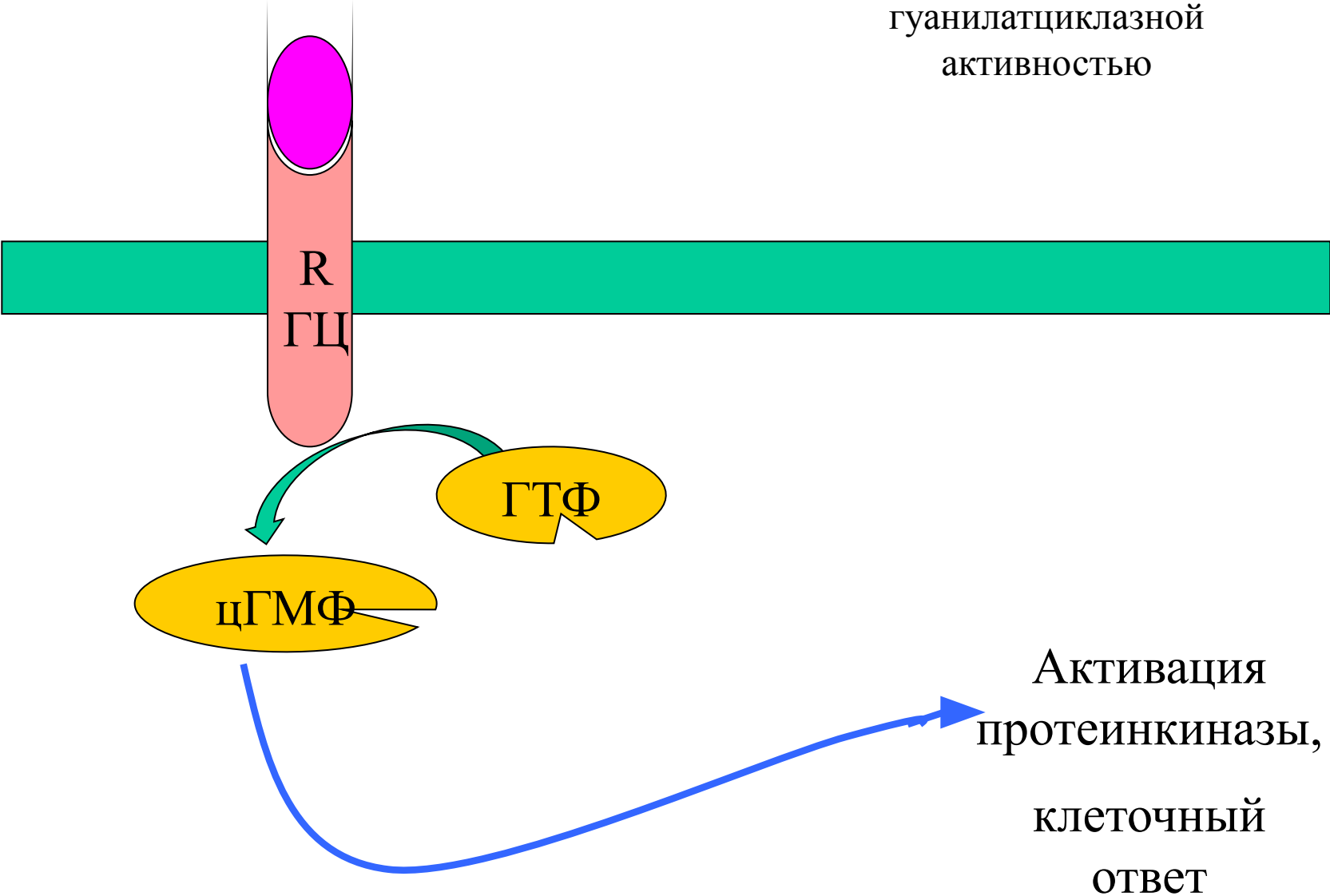
ингибирующий



цГМФ-зависимый механизм действия

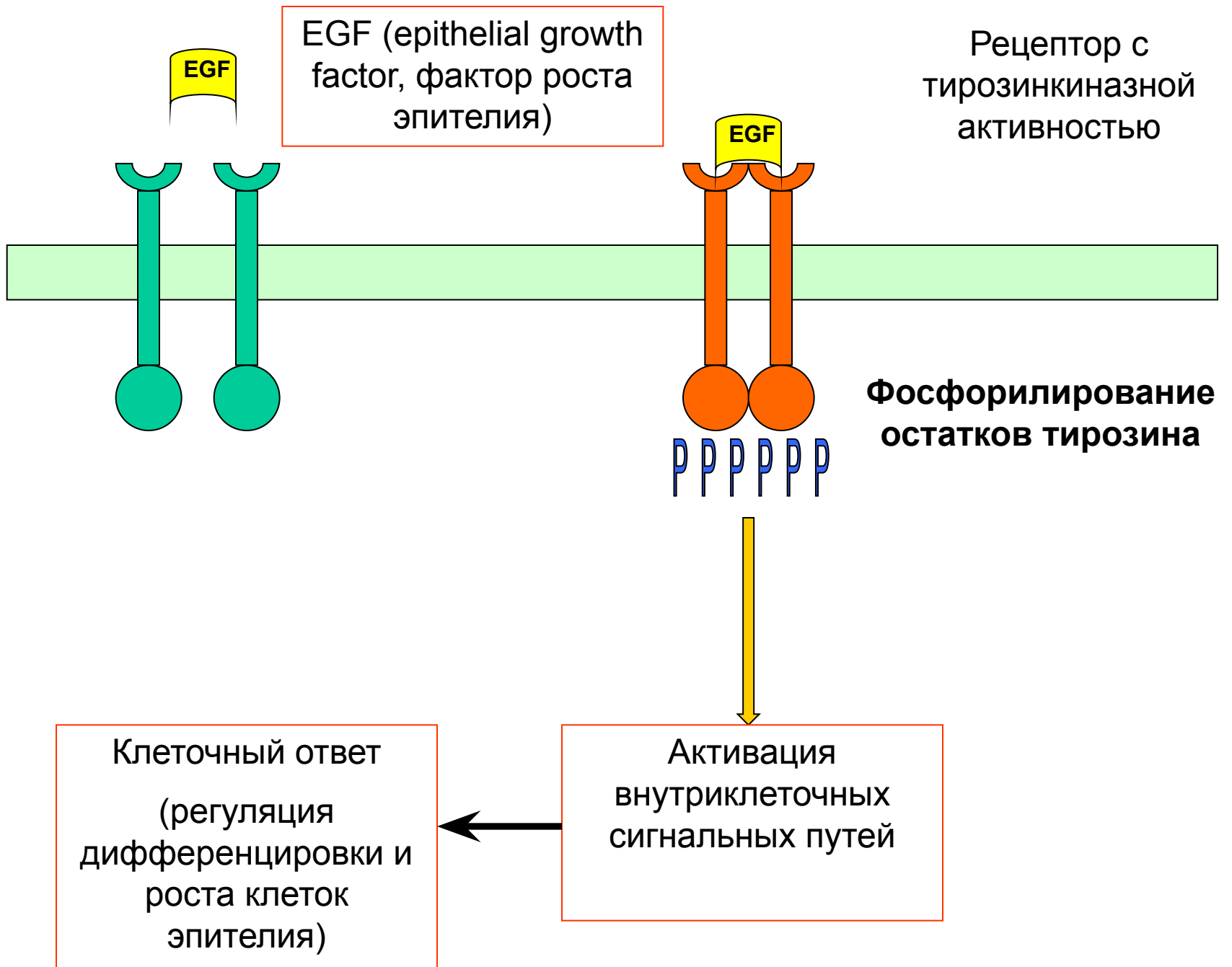
- Рецептор
- Гуанилатциклаза (образует цГМФ)
- Протеинкиназа G (активируется цГМФ)
- Фосфодиэстераза (разрушает цГМФ)
- Фосфатаза (дефосфорилирует белки)

Рецептор, обладающий
гуанилатциклазной
активностью

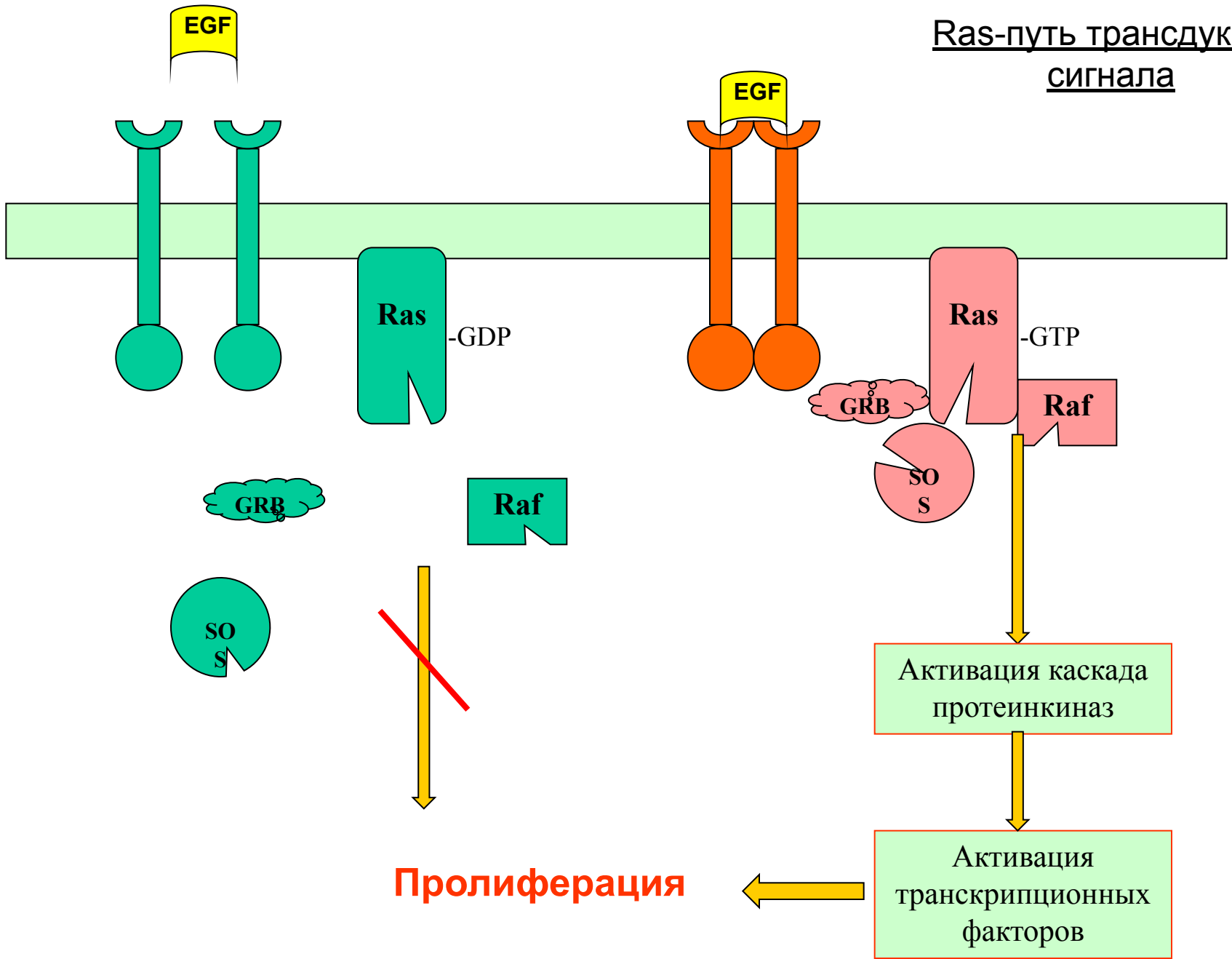


Тирозинкиназный механизм действия

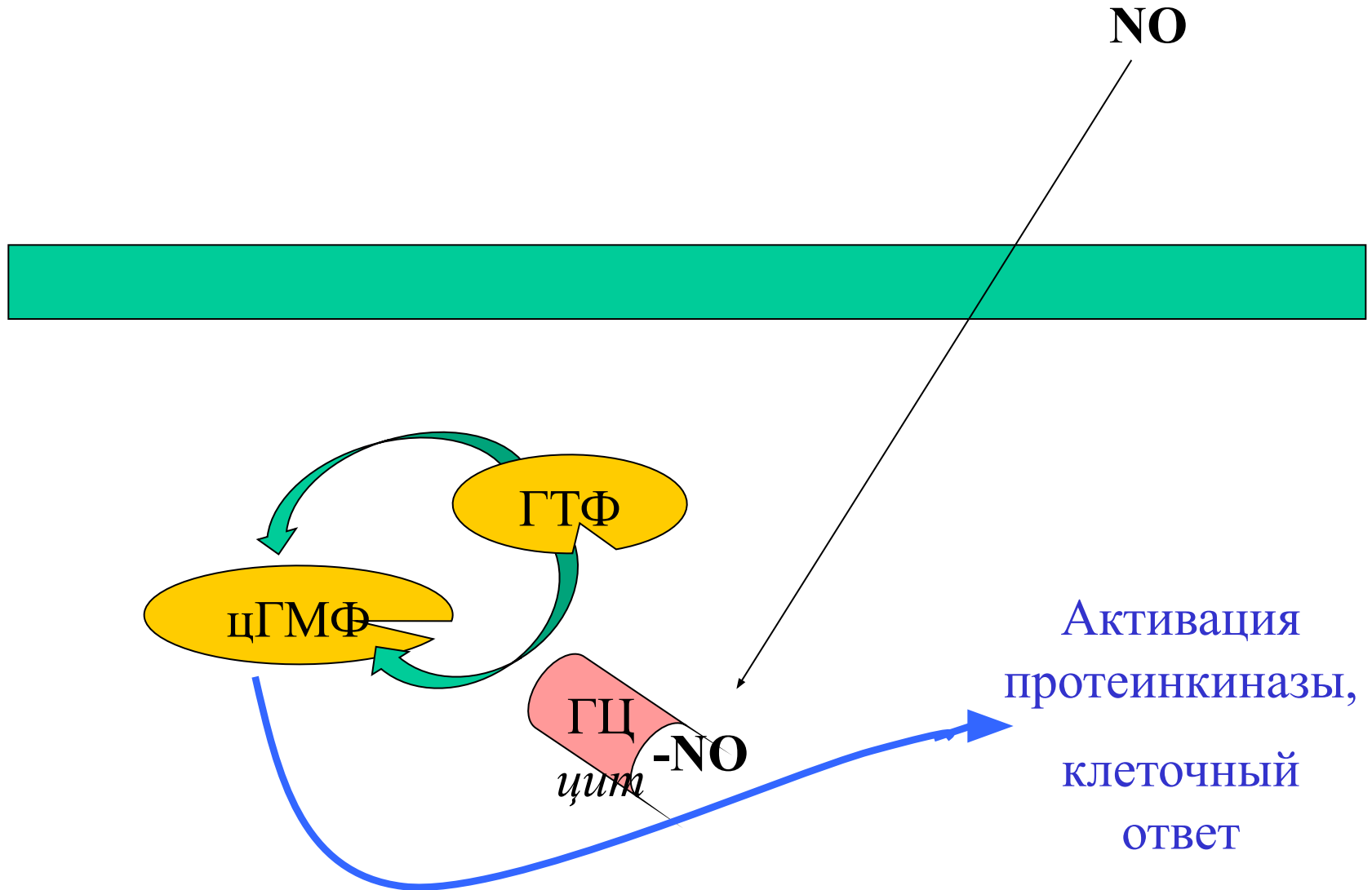
- Димеризация рецепторов после взаимодействия с сигнальной молекулой;
- Аутофосфорилирование остатков тирозина внутриклеточного домена рецептора;
- Фосфорилирование/дефосфорилирование других внутриклеточных передающих белков;
- Формирование клеточного ответа.



Ras-путь трансдукции сигнала



цГМФ-зависимый механизм NO



ГОРМОНЫ

- - это сигнальные молекулы, которые синтезируются в клетках эндокринных желез, выделяются во внутреннюю среду организма и действуют на расстоянии от места синтеза.

Классификация гормонов

По химическому строению

пептидные (белковые), производные
аминокислот, стероидные

По локализации синтеза

Гормоны центральных эндокринных желез,
гормоны периферических эндокринных желез

ГОРМОНЫ ГИПОТАЛАМУСА

- ГИПОТАЛАМУС является компонентом и своеобразным «выходным каналом» лимбической системы.
- Это отдел промежуточного мозга, контролирующий различные параметры гомеостаза.
- С одной стороны он связан с центральной нервной системой, с другой - с гипофизом через аксоны нейронов и систему портальных сосудов.
- В гипоталамусе синтезируются гипоталамические нейрогормоны, которые подразделяют на 2 группы:
либерины и статины.

<i>Гормоны гипоталамуса</i>	<i>Сокращение</i>	<i>Функция</i>
ЛИБЕРИНЫ:		
<i>Кортикотропин-рилизинг-гормон (кортиколиберин, кортикотропин-рилизинг-фактор)</i>	<i>КРГ, КРФ</i>	<i>Стимулирует секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ)</i>
<i>Тиреотропин-рилизинг-гормон (тиреолиберин, тиреотропин-рилизинг-фактор)</i>	<i>ТРГ, ТРФ</i>	<i>Стимулирует секрецию тиреотропного (ТТГ) гормона и пролактина</i>
<i>Лютеинизирующего гормона рилизинг-фактор (люлиберин)</i>	<i>ЛРФ</i>	<i>Стимулирует секрецию лютеинизирующего гормона</i>
<i>Фолликулостимулирующего гормона рилизинг-фактор (фоллиберин)</i>	<i>ФСГ-РФ</i>	<i>Стимулирует секрецию фолликулостимулирующего гормона</i>
<i>Соматотропин-рилизинг-гормон (соматолиберин, соматотропин-рилизинг-фактор)</i>	<i>СРФ</i>	<i>Стимулирует секрецию соматотропного гормона</i>
<i>Пролактин-рилизинг-фактор (пролактолиберин)</i>	<i>ПРФ</i>	<i>Стимулирует секрецию пролактина</i>
<i>Меланоцитостимулирующего гормона рилизинг-фактор</i>	<i>МРФ</i>	<i>Стимулирует секрецию меланоцитостимулирующего гормона</i>
СТАТИНЫ:		
<i>Соматотропин-ингибирующий гормон (соматотропин-ингибирующий фактор, соматостатин)</i>	<i>СИФ</i>	<i>Ингибирует секрецию соматотропного гормона</i>
<i>Пролактин-ингибирующий фактор (пролактостатин)</i>	<i>ПИФ</i>	<i>Ингибирует секрецию пролактина</i>
<i>Меланоцитостимулирующего гормона ингибирующий фактор (меланостатин)</i>	<i>МИФ</i>	<i>Ингибирует секрецию меланоцитостимулирующего гормона</i>

ГОРМОНЫ ГИПОФИЗА

- В гипофизе выделяют переднюю (аденогипофиз) и заднюю доли (нейрогипофиз).

Гормоны аденогипофиза можно разделить на 3 группы в зависимости от их химической природы:

- простые белки;
- гликопротеины;
- пептиды семейства проопиомеланокортина (ПОМК).

Простые белки

- *Гормон роста (соматотропный гормон, ГР, СТГ) является полипептидом, состоящим из 191 аминокислоты.*
- *Секреция гормона роста носит пульсирующий характер с интервалами в 30 минут. Один из самых больших пиков отмечается вскоре после засыпания. Секреция гормона роста увеличивается при стрессе, физических упражнениях, гипогликемии, голодании, приеме белковой пищи.*

Клетки-мишени гормона роста:

- *Клетки печени, скелетных мышц, хрящевой и жировой тканей.*

Метаболические эффекты гормона роста:

Влияние на белковый обмен:

- увеличение транспорта аминокислот в клетки-мишени;
- стимуляция синтеза белка;
- стимуляция синтеза ДНК, РНК.

Влияние на углеводный обмен:

- уменьшение периферической утилизации глюкозы;
- стимуляция глюконеогенеза;
- повышение концентрации глюкозы в крови.

Влияние на липидный обмен:

- стимуляция липолиза;
- стимуляция окисления высших жирных кислот в печени.

Влияние на минеральный обмен:

- задерживает в организме кальций, фосфор, магний.

- *Влияние гормона роста на рост скелета и мягких тканей осуществляется через инсулиноподобные факторы роста (ИФР), которые синтезируются в ответ на взаимодействие гормона роста с рецепторами плазматической мембраны различных клеток, в основном печени.*

- *Гипосекреция гормона роста в детском возрасте проявляется гипофизарным нанизмом (карликовость)*
- *Гиперсекреция у детей проявляется гигантизмом, у взрослых – акромегалией.*

Пролактин

- Синтезируется лактотрофными клетками аденогипофиза, состоит из 199 аминокислотных остатков.
- Основная физиологическая функция пролактина - стимуляция лактации (индуцирует синтез лактальбумина, казеина, фосфолипидов, триацилглицеролов).

ГЛИКОПРОТЕИНЫ

- *тиреотропный гормон (ТТГ),*
- *фолликулостимулирующий гормон (ФСГ),*
- *лютеинизирующий гормон (ЛГ)*

Тиреотропный гормон (ТТГ)

Клетки-мишени - тиреоциты.

Функции:

- - повышает синтез трийодтиронина и тироксина;*
- - повышает гидролиз белка – тиреоглобулина;*
- - повышает включение йода в структуру тиреоидных гормонов;*
- - стимулирует синтез белка и нуклеиновых кислот в щитовидной железе.*

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ):

- В женском организме клетки-мишени - фолликулярные клетки,*
- В мужском организме клетки-мишени - клетки Сертолли.*
- В женском организме стимулирует рост фолликулов, подготавливают их к действию лютеинизирующего гормона (ЛГ).*
- В мужском организме индуцирует синтез андрогенсвязывающего белка. Стимулирует рост семенных канальцев семенников и сперматогенез.*

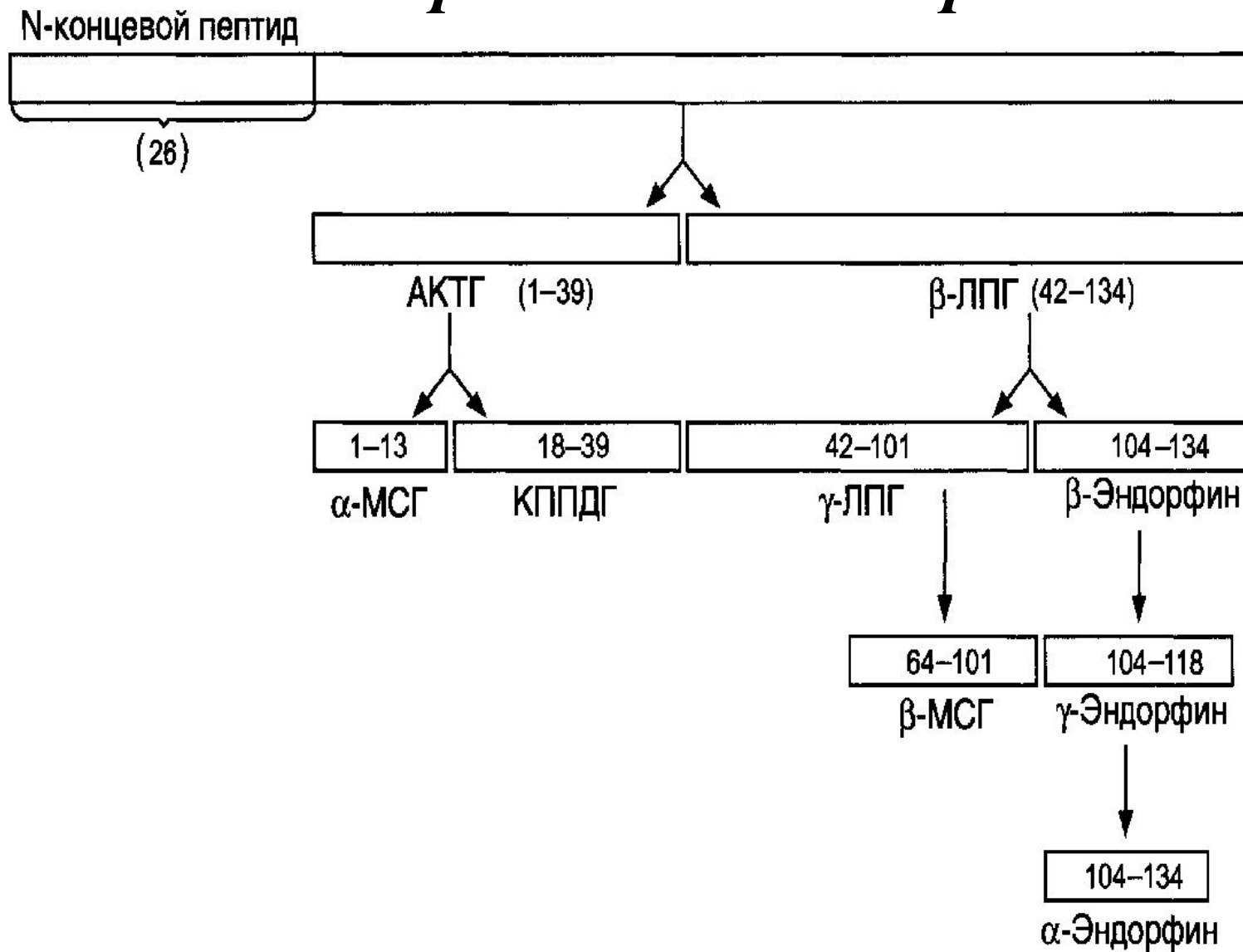
Лютеинизирующий гормон (ЛГ)

- *В женском организме клетки-мишени - клетки желтых тел,*
- *В мужском организме клетки-мишени - клетки Лейдига.*
- *Стимулирует образование в женском организме прогестерона, а в мужском - тестостерона.*
- *Предшественником их является холестерол. ЛГ индуцирует овуляцию у женщин.*

ПЕПТИДЫ СЕМЕЙСТВА ПРООПИОМЕЛАНКОРТИНА

- *Проопиомеланокортин – это белок, состоящий из 265 аминокислотных остатков.*
- *После отщепления сигнального пептида происходит частичный протеолиз оставшейся полипептидной цепи с образованием коротких пептидов*

Проопиомеланокортин



Адренокортикотропный гормон

- – полипептид, состоящий из 39 аминокислотных остатков.
- Мишенью для него является кора надпочечниковую
- Он стимулирует синтез стероидных гормонов надпочечников за счет стимуляции превращения холестерина в прегненолон, индукции синтеза ферментов, участвующих в синтезе кортикостероидов.
- Вторым посредником является циклический АМФ.

Гиперсекреция адренокортикотропного гормона характеризуется:

- Повышением уровня натрия в крови (в связи с этим возможно увеличение артериального давления, возникновение отеков);
- Гипергликемией («стероидный диабет»);
- Увеличением содержания высших жирных кислот в крови;
- Отрицательным азотистым балансом.

β- эндорфины

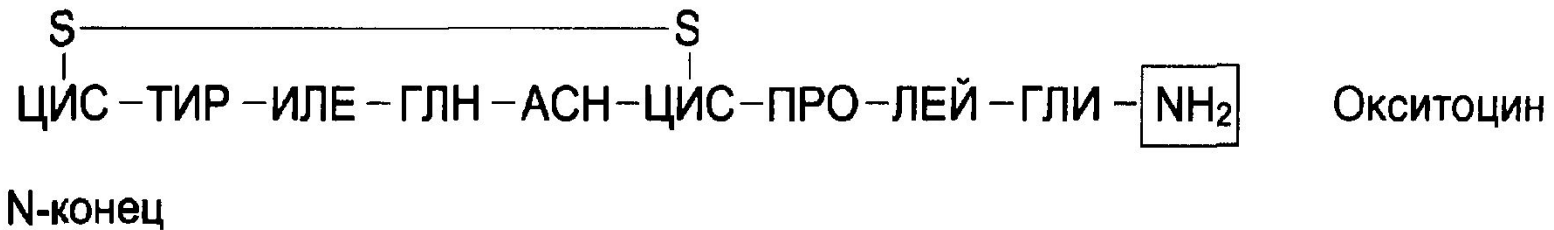
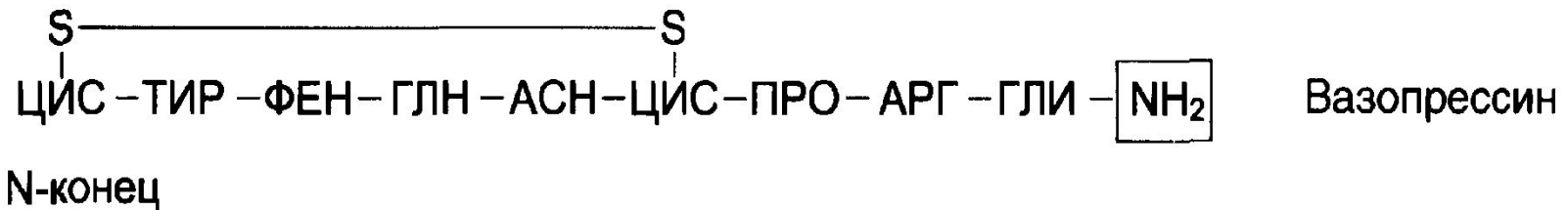
- *находятся в гипофизе в ацетилированном состоянии и неактивны, но активны в нервной ткани, где освобождаются от остатка уксусной кислоты и проявляют нейромедиаторную активность.*
- *Рецепторы для эндорфинов те же, что и для морфиновых опиат.*
- *β- эндорфины снижают болевую чувствительность.*

- *β -липотропин стимулирует липолиз.*
- *Меланоцитстимулирующие гормоны стимулируют меланогенез (образование пигмента - меланина).*

ГОРМОНЫ ЗАДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

- *Вазопрессин (антидиуретический гормон, АДГ) и окситоцин.*
- *Они образуются в гипоталамусе, транспортируются в заднюю долю гипофиза и секретируются оттуда.*

Эти гормоны – нонапептиды со сходной первичной структурой.



АНТИДИУРЕТИЧЕСКИЙ ГОРМОН

- *Клетками-мишенями для АДГ являются клетки гладкой мускулатуры сосудов и клетки почечных канальцев.*
- *В результате взаимодействия с рецепторами почечных канальцев происходит увеличение реабсорбции воды в почечных канальцах, что ведет к снижению диуреза.*
- *В результате взаимодействия с рецепторами гладких мышц происходит сужение кровеносных сосудов*
- *Действует вазопрессин через циклический АМФ.*
- *Гипосекреция вазопрессина проявляется несахарным диабетом, когда возникает нарушение обратного всасывания воды и, вследствие этого, выделяется большое количество мочи низкой плотности.*

Окситоцин

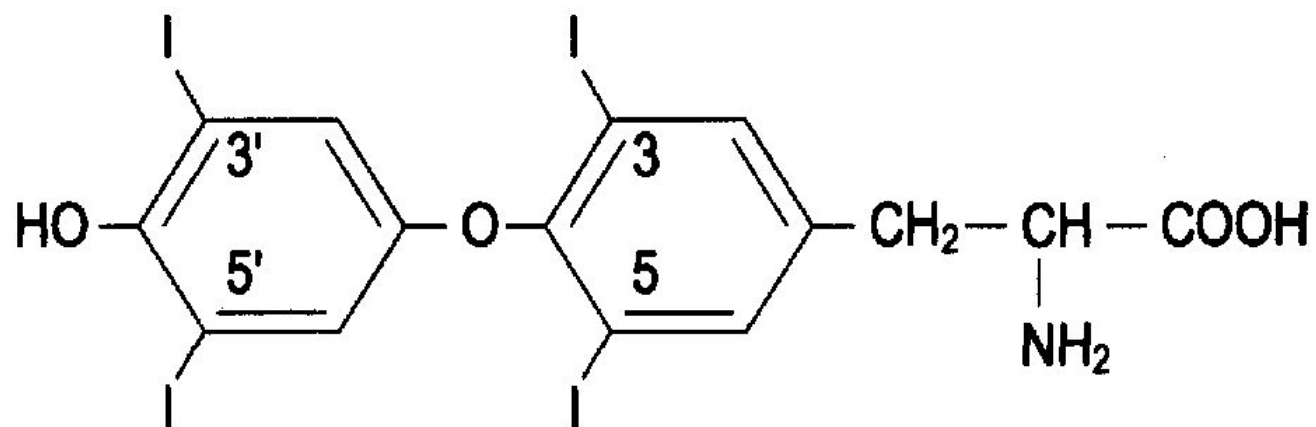
- *стимулирует сокращение гладкой мускулатуры матки (стимуляция родовой деятельности)*
- *стимулирует сокращение миоэпителиальных клеток молочных желез (вызывает перераспределение молока).*

ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

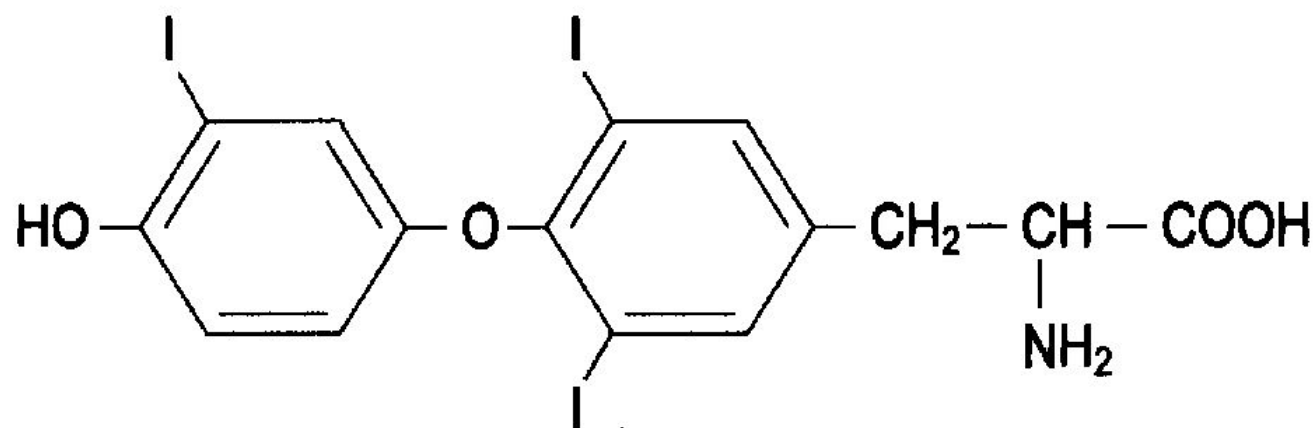
- В щитовидной железе синтезируются гормоны, которые являются йодированными производными тирозина (йодтиронины).

К ним относятся

- трийодтиронин (3, 5, 3' - трийодтиронин, Т3)
- тироксин (3, 5, 3', 5', тетраiodтиронин, Т4).



3, 5, 3', 5'-Тетрайодтиронин (Т₄)



3, 5, 3'-Трийодтиронин (Т₃)

Биосинтез йодтиронинов

- Синтез йодтиронинов происходит в составе белка – тиреоглобулина, который находится в фолликулах щитовидной железы.
Тиреоглобулин представляет собой гликопротеин, содержащий 115 остатков тирозина.
- После синтеза в клетках щитовидной железы тиреоглобулин поступает во внеклеточный коллоид, где происходит йодирование тирозина и образование йодтиронинов.

Йодирование тирозина и образование йодтиронинов осуществляется в несколько этапов:

- транспорт йода в клетки щитовидной железы;
- окисление йода;
- йодирование тирозина;
- образование йодтиронинов.

- Йод поступает в организм *с пищей и водой*. Суточная потребность в йоде составляет 150- 200 мкг.
- До 30% от этого количества йода захватывается щитовидной железой.
- Транспорт йода в клетки щитовидной железы происходит с затратой энергии при участии *транспортного йодид-переносящего белка*.
- Йод окисляется под влиянием фермента – *тиреопероксидазы* в присутствии окислителя пероксида водорода

- Окисленный йод взаимодействует с остатками тирозина в молекуле тиреоглобулина также под влиянием тиреопероксидазы. Происходит образование монойодтирозинов (МИТ) и дийодтирозинов (ДИТ).
- В дальнейшем осуществляется их конденсация друг с другом. Две молекулы ДИТ образуют тироксин. МИТ и ДИТ, соединяясь, образуют трийодтиронин.
- Йодтиреоглобулин поступает в фолликулярную клетку путем эндоцитоза, где подвергается гидролизу с высвобождением Т3, Т4.

Эти гормоны поступают в кровь и связываются с

тироксинсвязывающим глобулином, который является основным *транспортным белком* для йодтиронинов.

Меньшее значение для транспорта имеет

тироксинсвязывающий преальбумин. Связывание необходимо из-за *плохой растворимости йодтиронинов в воде*.

Влияние йодтиронинов на метаболические процессы

Обмен белков

- В физиологической концентрации йодтиронины усиливают биосинтез белков, но в высокой концентрации проявляется их катаболический эффект в отношении синтеза белков.

Обмен углеводов

- В печени под влиянием данных гормонов происходит увеличение скорости распада глюкозы, мобилизации гликогена.

Обмен липидов

- В печени жировой ткани гормоны стимулируют липолиз. Указанные эффекты на обмен углеводов и липидов связывают с повышением чувствительности клеток к действию адреналина под влиянием тиреоидных гормонов.
- Под влиянием гормонов щитовидной железы происходит увеличение активности Na^+ , K^+ - АТФ-азы, что ведет к уменьшению АТФ в клетке и, следовательно, **к повышению поглощения клетками кислорода.**
- В нормальной концентрации йодтиронины стимулируют **процессы роста и клеточной дифференцировки.** Также трийодтиронин ускоряет транскрипцию гена гормона роста.

Нарушения секреции тиреоидных гормонов

- ***Гипотиреоз*** развивается вследствие дефицита йодтиронинов при недостаточности функции щитовидной железы (хронический аутоиммунный тиреоидит - зоб Хашимото), при заболеваниях гипофиза и гипоталамуса, при дефиците йода в пище (эндемический зоб).
- ***Гипотиреоз приводит*** к снижению основного обмена, скорости гликолиза, мобилизации гликогена и жиров, потребления глюкозы мышцами, уменьшения мышечной массы и снижения теплопродукции.
- ***Проявления гипотиреоза:*** снижение частоты сердечных сокращений, вялость, сонливость, непереносимость холода, сухость кожи.
- ***Гипотиреоз новорождённых*** приводит к развитию кретинизма (тяжёлой необратимой задержкой умственного развития). У детей старшего возраста наблюдают отставание в росте без задержки умственного развития.
- Тяжёлой формой гипотиреоза является «***микседема***». Она сопровождается отёком кожи и подкожной клетчатки. Отёк обусловлен накоплением в межклеточном матриксе ГАГ (глюкуроновая и в меньшей степени хондроитинсерная кислоты). Избыток ГАГ

- **Эндемический зоб** (нетоксический зоб) часто встречается у людей, живущих в районах, где содержание йода в воде и почве недостаточно.
- Если поступление йода в организм снижается (ниже 100 мкг/сут), то уменьшается продукция йодтиронинов, что приводит к усилению секреции ТТГ (из-за ослабления действия йодтиронинов на гипофиз по механизму отрицательной обратной связи), под влиянием которого происходит компенсаторное увеличение размеров щитовидной железы (гиперплазия),
- но продукция йодтиронинов при этом не увеличивается.

- **Гипертиреоз** возникает при повышенной продукции йодтиронинов вследствие развития опухоли, тиреоидите, избыточном поступлении йода и йодсодержащих препаратов, аутоиммунных реакций.
- **Диффузный токсический зоб (базедова болезнь, болезнь Грейвса)** — наиболее распространённое заболевание щитовидной железы. При этом заболевании отмечают увеличение размеров щитовидной железы (зоб), повышение концентрации йодтиронинов в 2—5 раз и развитие тиреотоксикоза.
- **Болезнь Грейвса** возникает в результате образования антител к тиреоидным антигенам. Один из них, иммуноглобулин (IgG), имитирует действие тиреотропина, взаимодействуя с рецепторами тиреотропина на мембране клеток щитовидной железы.
- Это приводит к диффузному разрастанию щитовидной железы и избыточной неконтролируемой продукции Т3 и Т4, поскольку образование IgG не регулируется по механизму обратной связи.
- Уровень ТТГ при этом заболевании снижен вследствие подавления функции гипофиза высокими концентрациями йодтиронинов.

ГОРМОНЫ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

- ***Паратгормон*** синтезируется в паращитовидных железах и состоит из 84 аминокислотных остатков. Гормон хранится в секреторных гранулах. Секреция ПТГ регулируется уровнем кальция в крови: при снижении концентрации кальция происходит выделение гормона.
- ***Рецепторы*** для ПТГ расположены на поверхности клеток почек и костной ткани (остеобласты, остециты).
- ***Механизм действия*** - цАМФ-зависимый.
- ***Эффекты*** гормона направлены на повышение концентрации ионов кальция и снижение концентрации фосфатов в крови.
- В ***почках*** ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция в дистальных извитых канальцах, что ведет к уменьшению потерь кальция. Реабсорбция фосфатов наоборот уменьшается.
- ПТГ стимулирует образование ***кальцитриола*** из витамина Д₃. Кальцитриол усиливает всасывание кальция в кишечнике.

- При связывании ПТГ с рецепторами клеток *костной ткани* их активность увеличивается: ускоряется образование щелочной фосфатазы, коллагеназы, которые вызывают распад костного матрикса. При этом происходит выход кальция и фосфатов из кости.
- Таким образом, паратгормон восстанавливает нормальный уровень кальция в крови как путем прямого воздействия (на почки и костную ткань), так и опосредованно (стимуляция биосинтеза кальцитриола).

- **Гиперсекреция** ПТГ
- Избыточная секреция ПТГ приводит к повышенному выходу кальция и фосфатов в кровь, усилению реабсорбции кальция и выведения фосфатов, уровень кальция в крови увеличивается. Это проявляется мышечной слабостью, быстрой утомляемостью. Повышается риск возникновения переломов костей, образования камней в почках.
- **Недостаточность паращитовидных желез** проявляется гипокальциемией, повышением нервно-мышечной проводимости, судорожным синдромом.

- **Кальцитонин** – полипептид, состоящий из 32 аминокислот. Образуется в С-клетках паращитовидных желез и К-клетках щитовидной железы.
- По своему действию является антагонистом паратгормона.
- Клетками-мишенями для данного гормона являются клетки почек, костной ткани.
- Кальцитонин снижает канальцевую реабсорбцию кальция в почках. Активность остеокластов под действием кальцитонина снижается, что ведет к уменьшению распада костного матрикса и снижению мобилизации кальция из кости.

ГОРМОНЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
смешанная железа
Эндокринная функция - островки
ЛАНГЕРГАНСА

4 гормона - 4 вида клеток:

- 1. ИНСУЛИН (70%) синтезируется в В-клетках**
- 2. ГЛЮКАГОН (25%) синтезируется в А-клетках**
- 3. СОМАТОСТАТИН (5%) синтезируется в D-клетках**
- 4. ПАНКРЕАТИЧЕСКИЙ ПОЛИПЕПТИД синтезируется в F-клетках**

**Инсулин - это пептид,
состоящий из 51
аминокислотного остатка в
двух цепях**

ПРОИНСУЛИН --- 84 АК

Процессинг:

**ПРОИНСУЛИН----□ ИНСУЛИН +
С -ПЕПТИД**

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНСУЛИНА

Клетки-мишени:

***клетки печени, миоциты, жировой
ткани***

***Рецепторы находятся на
поверхности мембраны клеток***

ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ:

1. Углеводный обмен:

А) снижает уровень ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ

Б) повышение транспорта глюкозы через мембрану клеток жировой и мышечной ткани

В) в печени повышает активность фермента ГЛЮКОКИНАЗЫ

Г) повышает активность ферментов гликолиза.

Д) повышает активность ГЛИКОГЕНСИНТАЗЫ

Е) Понижает активность глюкозо-6-фосфатазы

ИНСУЛИН НЕОБХОДИМ ДЛЯ УСВОЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ

2. ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН:

-ингибирует липолиз

- стимулирует липогенез из углеводов

3. Обмен белков:

- Стимулирует синтез белков***
- Стимулирует транспорт аминокислот в клетку***
- Активизирует процессы транскрипции и трансляции***

**Стимулирует пролиферацию
клеток
за счёт повышения секреции**

**фактора роста
фибробластов (ФРФ),**

**тромбоцитарного фактора
роста (ФРТ),**

**фактора роста эпидермиса
(ФРЭ).**

**Дефицит эффектов инсулина проявляется
в виде сахарного диабета.**

**Сахарный диабет 1 типа - связан
с нарушением секреции инсулина
(генетические нарушения, поражение ПЖ)
Встречается у 10%**

Сахарный диабет 2 типа - у 90%.

**Нарушается передача сигнала
Предрасполагающий фактор - ожирение.**

Признаки дефицита эффектов инсулина :

1. ГИПЕРГЛИКЕМИЯ
2. ПОЛИФАГИЯ
3. ПОЛИДИПСИЯ
4. ГЛЮКОЗУРИЯ
5. ПОЛИУРИЯ
6. ГИПЕРАЗОТЕМИЯ
7. КЕТОЗ
8. АЦИДОЗ

**ГЛЮКАГОН -полипептид,
состоящий из 29 аминокислот.**

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.

Клетки-мишени: гепатоциты.

**Рецепторы-□ на поверхности
мембраны клеток.**

Действует через α -АМФ.

*Активизирует превращение
фосфоорилазы В в фосфоорилазу А*

гликоген расщепляется с образованием глюкозы

ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ:

- 1. Повышает концентрацию глюкозы в крови***
- 2. Усиливает процессы глюконеогенеза***
- 3. Повышает интенсивность липолиза***

***СОМАТОСТАТИН - пептид,
состоящий из 14 аминокислот.
Подавляет образование других
гормонов ПЖ***

***Функция ПАНКРЕАТИЧЕСКОГО
ПОЛИПЕПТИДА
Регуляция секреции ферментов***

ГОРМОНЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ.

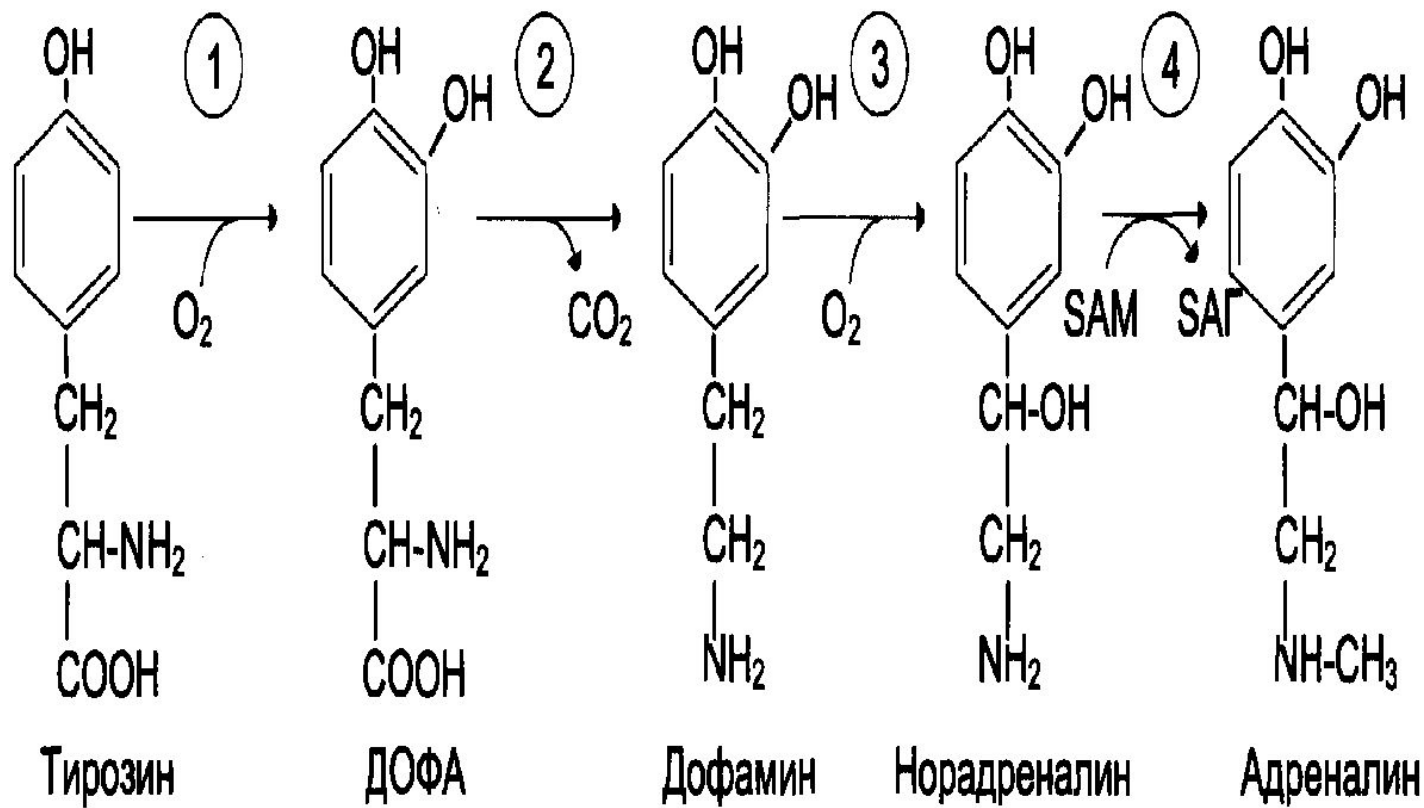
1. Мозговой слой

А) Адреналин

В) Норадреналин

образуются из аминокислоты тирозина

Схема синтеза катехоламинов



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Клетки мишени: клетки печени,

скелетных мышц,

сердца, слюнных желез, матки.

Рецепторы находятся

на поверхности мембран

Посредником является цАМФ

ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ

1. Повышает уровень глюкозы в крови.
2. Адреналин действует не только в печени,
но и в мышцах, где из глюкозы
образуется молочная кислота.
3. Усиливает липолиз.
4. Повышается содержание
неэтерифицированных жирных кислот
5. ***Повышает АД, частоту сердечных
сокращений***

***Корковый слой надпочечников
более 30 стероидов---***

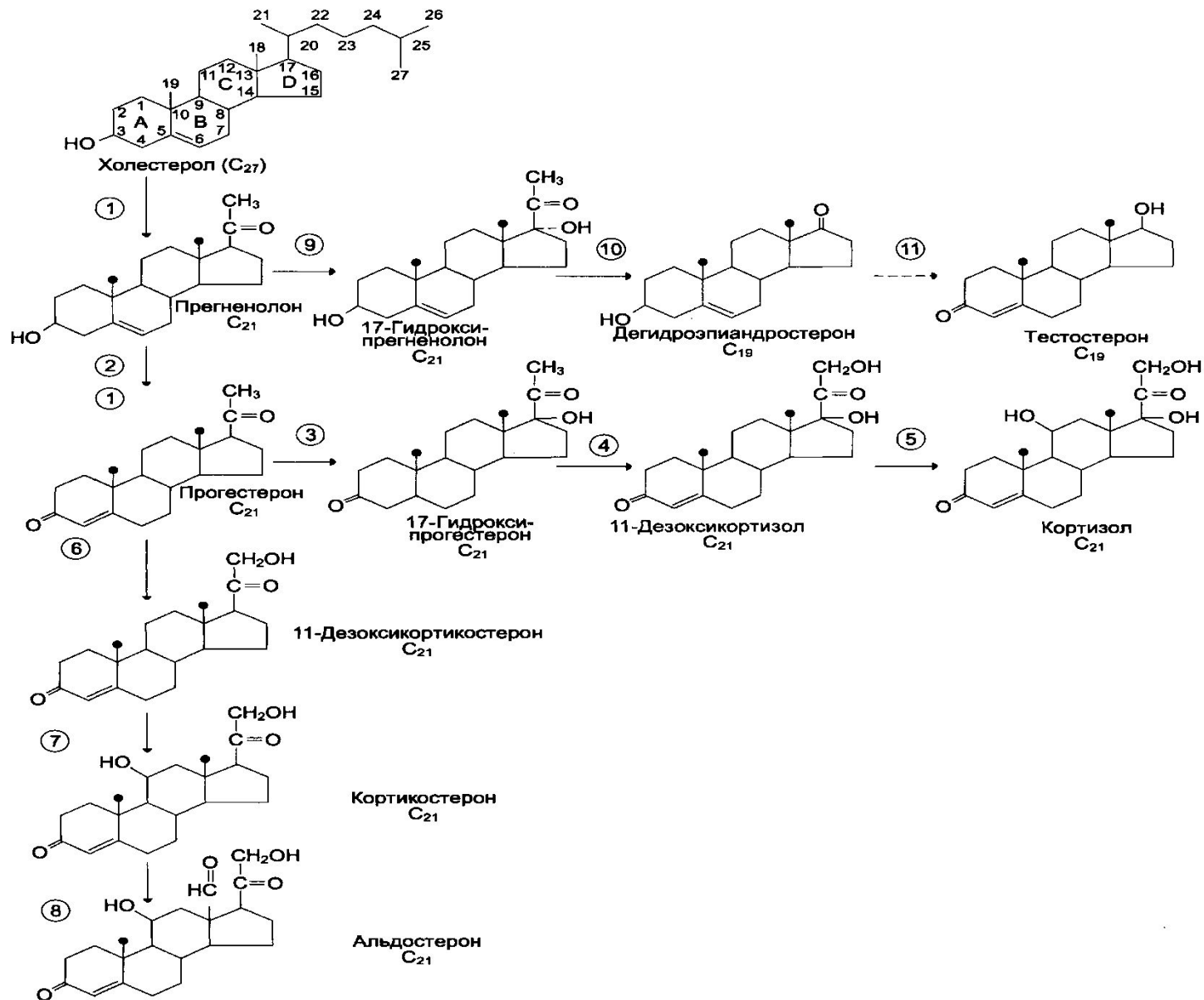
***3 группы: ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ
МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ
ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ***

***Все производные -
ЦИКЛОПЕНТАНПЕРГИДРОФЕНАНТРЕНА***

**1. ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ - кортикостерон,
кортизол, кортизон**

**В организме человека наибольшую роль
играет кортизол**

**2. МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ--
альдостерон**



Строение и основные этапы синтеза кортикостероидов. 1 — превращение холестерина в прегненолон (гидроксилаза, отщепляющая боковую цепь); 2 — образование прогестерона (3-β-гидроксистероиддегидрогеназа); 3, 4, 5 — реакции синтеза кортизола (3 — 17-гидроксилаза, 4 — 21-гидроксилаза, 5 — 11-гидроксилаза); 6, 7, 8 — путь синтеза альдостерона (6 — 21-гидроксилаза, 7 — 11-гидроксилаза, 8 — 18-гидроксилаза); 9, 10, 11 — путь синтеза тестостерона (9 — 17-гидроксилаза, 10 — 17,20-лиаза, 11 — дегидрогеназа).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Рецепторы находятся внутри клетки

Механизм действия липофильный

Гормон-Р^н ген--- белок

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ:

*В печени, почках усиливают синтез
белков,*

*а в лимфоидной , соединительной ткани,
скелетных мышцах - тормозят синтез
белка.*

ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ

- повышают глюконеогенез,**
- усиливают липолиз,**
- усиливают образование кетоновых тел,**

- понижают синтез антител,**
- противовоспалительное**
- противоаллергическое действие**

2. Минералокортикоиды:

- повышают реабсорбцию натрия из первичной мочи**
- Усиливают секрецию калия в первичную мочу**
- понижают содержание калия в организме, задерживают натрий**

Изменения метаболизма при гипер- и гипофункции коры надпочечников

Гиперпродукция глюкокортикоидов

- повышение уровня АКТГ
(болезнь Иценко-Кушинга);
- избыточный синтез кортизола
(синдром Иценко-Кушинга).

Признаки гиперкортицизма :

- Гипергликемия, снижение толерантности к глюкозе (стимуляция глюконеогенеза) «стероидный диабет»;
- Усиление катаболизма белков (уменьшение мышечной массы);
- Инволюция лимфоидной ткани;
- Перераспределение жировой ткани;
- Гипернатриемия;
- Гипокалиемия.

Гипофункция коры надпочечников

Острая надпочечниковая недостаточность:

- Нарушения обмена электролитов (потеря ионов натрия, хлора с мочой, потеря внеклеточной жидкости, повышения уровня калия в крови);
- Нарушение сократительной функции миокарда, резкое снижение АД;
- Гипогликемия, уменьшение запасов гликогена в печени, скелетных мышцах.

Первичная надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона)

- Туберкулезное или аутоиммунное поражение коры надпочечников;
- Снижение массы тела;
- Снижение АД;
- Гиперпигментация.

Вторичная надпочечниковая недостаточность

Опухоль, инфекционное поражение гипофиза;
Отсутствие гиперпигментации.

- *Половые гормоны — гормоны стероидной природы, определяющие у человека и животных половую дифференцировку в эмбриональном периоде, характер вторичных половых признаков, функциональную активность репродуктивной системы и формирование специфических поведенческих реакций.*
- *К половым гормонам относятся андрогены, эстрогены и прогестины.*

- Мужские половые гормоны вырабатываются в основном в мужских половых железах — **интерстициальных клетках Лейдига семенников (95%)**, небольшое количество андрогенов образуется в коре надпочечников.

- Превращение прегненолона в **тестостерон** катализируется пятью микросомальными ферментами и может протекать двумя путями: через образование дегидроэпиандростерона или через образование прогестерона (что, по-видимому, преобладает в семенниках человека).

- ***Дигидротестостерон.***

В семенных канальцах, предстательной железе, коже, наружных половых органах из 4% тестостерона под действием цитоплазматической НАДФН₂-зависимой 5- α -редуктазы образуется более активный андроген — дигидротестостерон (400 мкг/сут).

Секреция андрогенов

- Суточная секреция тестостерона у мужчин составляет в норме примерно 5 мг и сохраняется на протяжении всей жизни организма.

Регуляция синтеза и секреции андрогенов

- 1. Из гипоталамуса импульсно секретруется ***гонадоотропин-рилизинг-гормон*** (декапептид).
- 2. Гонадолиберин стимулирует в гипофизе синтез и секрецию ***фолликулостимулирующего*** (ФСГ) и ***лютеинизирующего*** (ЛГ) гормонов (гонадотропные гормоны гипофиза, гликопротеины, около 30 кД. $T_{1/2}$ ФСГ составляет примерно 150 мин, а $T_{1/2}$ ЛГ — 30 мин).
- ***ЛГ*** стимулирует образование тестостерона интерстициальными клетками Лейдига.
- ***ФСГ*** стимулирует сперматогенез клетками Сертоли в семенниках.

Транспорт

- Тестостерон транспортируется в крови в основном в комплексе с *альбумином* (40%) и специфически связывающим половые гормоны β -глобулином (называемым секс-гормонсвязывающим глобулином, *СГСГ*). Лишь 2% тестостерона находится в крови в свободном виде.
- *Действие гормонов*. Тестостерон регулирует синтез белков в эмбриональных вольфовых структурах, сперматогониях, мышцах, костях, почках и мозге. Действие андрогенов в онтогенезе различно.
- *У эмбриона* под действием андрогенов из вольфова протока образуются придаток яичка (эпидидимис), семявыносящий проток и семенной пузырьёк, происходит маскулинизация мозга.
- *В препубертатный период* андрогены оказывают мощное анаболическое действие, стимулируют клеточное деление.
- Они увеличивают линейный размер тела, увеличивают скелетные мышцы, рост костей, Андрогены вызывают изменение структуры кожи и волос, снижение тембра голоса вследствие утолщения голосовых связок и увеличения объёма гортани, стимулируют секрецию сальных желёз.

ЖЕНСКИЕ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ

- ***Синтез.***
- 1. Превращение ХС в прегненолон катализирует в митохондриях клеток теки фолликулов ***холестеролдесмолаза*** (P450), ее активирует через аденилатциклазную систему ***ЛГ***. В клетках теки фолликулов синтезируются андрогены (***андростендион***). В клетках теки синтезируется очень небольшое количество эстрогенов.
- 2. В клетках гранулёзы (яичников) андрогены с участием P450-оксидазы (требует O₂ и НАДФН₂) ароматизируются в ***эстрадиол***. P450-оксидазу в клетках гранулёзы активирует ФСГ. В клетках гранулёзы может синтезироваться менее активный эстроген— ***эстрон***.
- Значительная часть андрогенов ароматизируется в эстрогены на периферии: в жёлтом теле, фетоплацентарном комплексе (во время беременности), корой надпочечников, в жировых клетках, печени, коже и других тканях.
- Малоактивный ***эстриол*** образуется из эстрона в крови.

- *Прогестерон* выделяется главным образом жёлтым телом в лютеиновую фазу и фетоплацентарным комплексом во время беременности. В небольших количествах он вырабатывается у женщин и мужчин корой надпочечников.
- В фолликулярной фазе менструального цикла концентрация прогестерона в плазме обычно не превышает 5 нмоль/л, а в лютеиновой фазе увеличивается до 40—50 нмоль/л.

Секреция

- *Регуляция секреции*

- 1. Из гипоталамуса импульсно секретруется *гонадотропин-рилизинг-гормон* (декапептид).
- 2. Гонадолиберин стимулирует в гипофизе синтез и секрецию *фолликулостимулирующего* (ФСГ) и *лютеинизирующего* (ЛГ) гормонов (гонадотропные гормоны гипофиза, гликопротеины, около 30 кД).
- *ЛГ* у женщин стимулирует продукцию андрогенов клетками теки, образование прогестерона клетками жёлтого тела.
- *ФСГ* ускоряет развитие фолликулов в яичниках, стимулирует ароматизацию андрогенов с образованием эстрогенов.
- *В детском возрасте* незрелые яичники вырабатывают небольшое количество гормонов, поэтому концентрация эстрогенов в крови низкая.

- ***В начале менструального цикла*** ФСГ и ЛГ вызывают развитие первичных фолликулов. Созревающий фолликул секретирует эстрогены, которые угнетают секрецию ФСГ. Яичники секретируют белок ингибин, который также тормозит секрецию ФСГ.
- ***Фолликулярная фаза.*** Созревающий фолликул синтезирует эстрадиол, который по механизму положительной обратной связи повышает секрецию ЛГ и ФСГ.
- ***Лютеиновая фаза.*** Повышение ЛГ приводит к овуляции — освобождению яйцеклетки из лопнувшего фолликула. После овуляции клетки гранулёзы превращаются в жёлтое тело, которое, помимо *эстрадиола*, начинает вырабатывать всё больше *прогестерона*.

- *При наступлении беременности*, жёлтое тело продолжает функционировать и секретировать прогестерон, однако на более поздних этапах беременности прогестерон в основном продуцируется плацентой.
- *Если оплодотворение не происходит*, высокая концентрация прогестерона в плазме крови по механизму отрицательной обратной связи угнетает активность гипоталамо-гипофизарной системы, тормозится секреция ЛГ и ФСГ, жёлтое тело разрушается, и снижается продукция стероидов яичниками.
- Наступает менструация, которая длится примерно 5 дней, после чего начинает формироваться новый поверхностный слой эндометрия, и возникает новый цикл.

- **Транспорт.** Примерно 95% циркулирующих в крови эстрогенов связано с транспортными белками — СГСБ (секс-гормонсвязывающий белок) и альбумином.
- Биологической активностью обладает только свободная форма эстрогенов.
- Прогестерон в крови связывается с транспортным глобулином транскортином и альбумином, и только 2% гормона находится в свободной биологически активной форме.

- Эстрогены через ядерные рецепторы регулируют транскрипцию свыше 50 структурных генов.
- **Эстрогены:**
- стимулируют развитие тканей, участвующих в размножении;
- определяют развитие женских вторичных половых признаков;
- регулируют транскрипцию гена рецептора прогестина;
- вместе с прогестинами в лютеиновой фазе превращают пролиферативный эндометрий (эпителий матки) в секреторный, подготавливая его к имплантации оплодотворённой яйцеклетки;
- Совместно с простагландином F₂ увеличивают чувствительность миометрия к действию окситоцина во время родов;
- Оказывают анаболическое действие на кости и хрящи;
- поддерживают нормальную структуру кожи и кровеносных сосудов у женщин;
- Могут индуцировать синтез факторов свёртывания крови II, VII, IX и X, уменьшать концентрацию антитромбина III.

Прогестерон:

- влияет в основном на репродуктивную функцию организма;
- увеличивает базальную температуру тела на 0,2-0,5 С, которое происходит сразу после овуляции и сохраняется на протяжении лютеиновой фазы менструального цикла.
- Высокие концентрации прогестерон взаимодействует с рецепторами альдостерона почечных канальцев. В результате альдостерон теряет возможность стимулировать реабсорбцию натрия.
- Действует на ЦНС, вызывая некоторые особенности поведения в предменструальный период.

Благодарю за внимание!