

**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
«NICOLAE TESTEMIȚANU»
CATEDRA BIOCHIMIE ȘI BIOCHIMIE CLINICĂ**

ГОРМОНЫ

**Svetlana Protopop
doctor în științe medicale,
conferențiar universitar**

Гормоны

биологически активные вещества, синтезируемые и секретируемые эндокринными железами или клетками, регулирующие обмен веществ, физиологические функции, рост и дифференцировку клеток-мишеней.

Свойства гормонов

- Высокая биологическая активность
- Высокая специфичность действия
- Действие на клетки-мишени
- Регуляция со стороны ЦНС

Классификация гормонов

Анатомический принцип

1. Гормоны гипоталамуса
2. Гормоны гипофиза
3. Гормоны паращитовидных желез
4. Гормоны щитовидной железы
5. Гормоны поджелудочной железы
6. Гормоны надпочечников
7. Гормоны половых желез

Классификация гормонов

По химической структуре

- Пептидные гормоны
 - a. Пептиды
 - b. Простые белки
 - c. Сложные белки
- Стероидные гормоны
- Производные аминокислот

Классификация гормонов

По биологическим функциям

- Регулирующие обмен углеводов, белков, липидов
- Регулирующие водно-солевой обмен
- Регулирующие обмен кальция и фосфатов
- Регулирующие репродуктивную функцию
- Регулирующие синтез и секрецию эндокринных желез

Классификация гормонов

1. Эндокринные — действуют на расстоянии
2. Паракринные — действуют на близлежащие клетки
3. Аутокринные — действуют на ту клетку, в которой синтезируются

Классификация гормонов

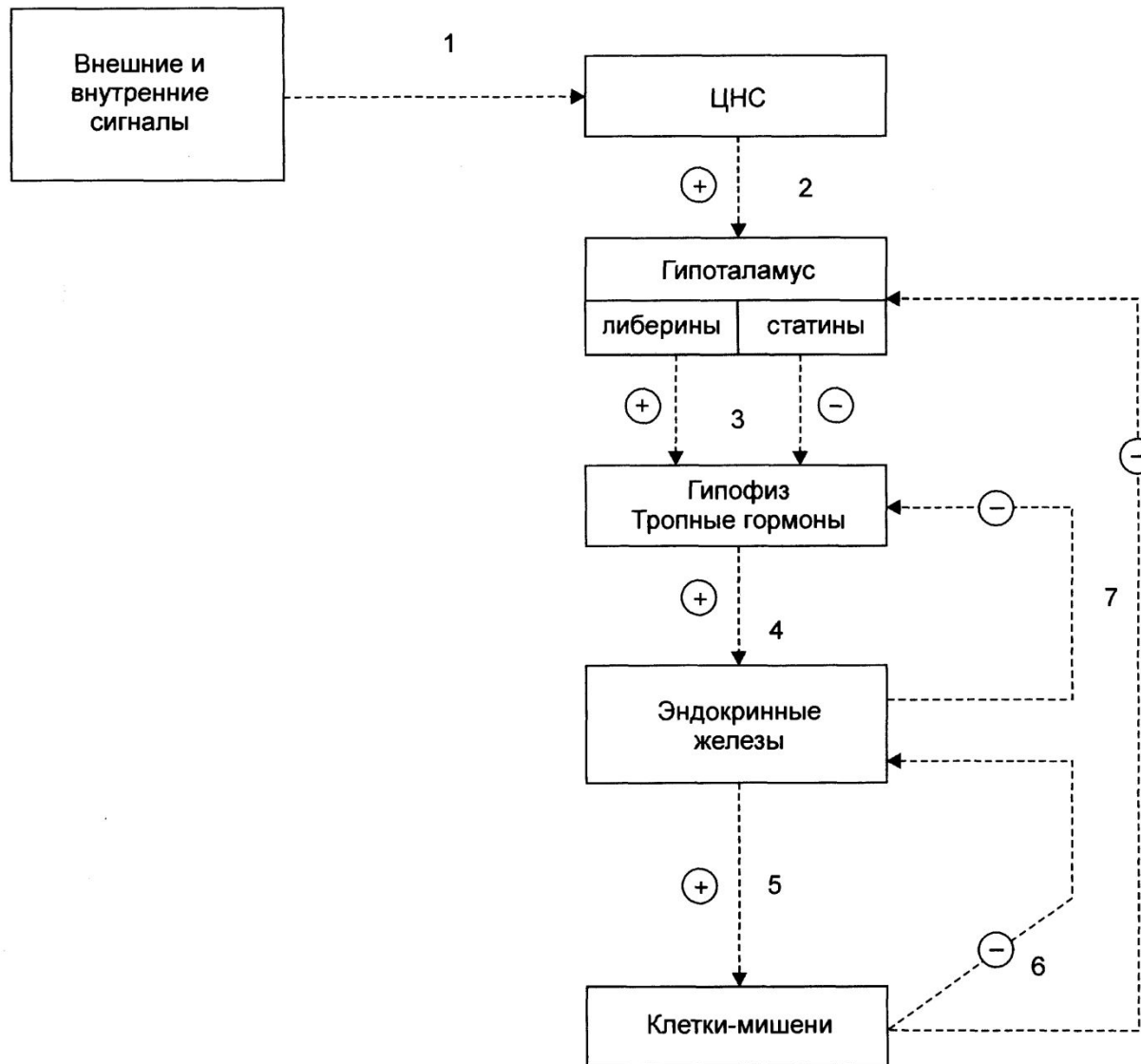
По механизму действия:

1. Мембранно-внутриклеточный механизм действия
2. Цитозольно-ядерный механизм действия

Механизмы гормональной регуляции на уровне клетки:

- Регуляция активности ферментов – активация или ингибирование.
- Изменение количества ферментов – индукция и репрессия синтеза белков или изменение скорости их разрушения.
- Изменение скорости транспорта веществ через клеточные мембраны.

Нейро-эндокринная регуляция метаболизма



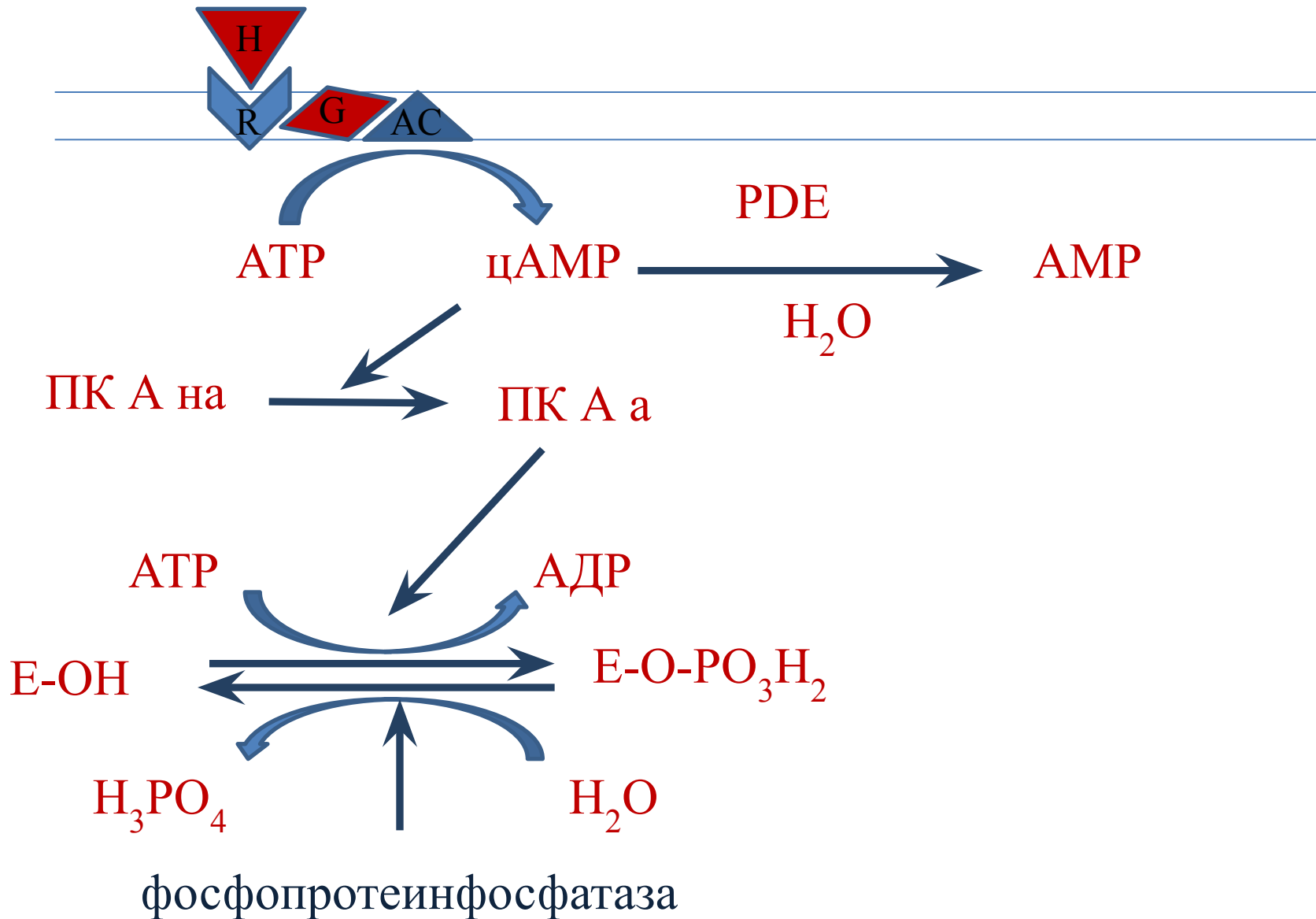
Мембранно-внутриклеточный механизм

- Характерен для гормонов белковой природы, катехоламинов, эйкозаноидов, цитокинов.
- Гормоны не проходят через клеточные мембраны.
- Рецепторы расположены на клеточной мембране.
- При взаимодействии гормона с рецептором в клетке синтезируется вещество, которое осуществляет действие гормона (вторичный посредник).

Вторичные посредники действия гормонов

- цАМФ
- цГМФ
- Инозитол фосфаты
- Диацилглицеролы
- Ca^{2+} -кальмодулин

Мембранно-внутриклеточный механизм, опосредованный цАМФ



Мембранно-внутриклеточный механизм, опосредованный цАМФ

Рецепторы состоят из 3-х доменов:

- Участок узнавания гормона – N-конец полипептидной цепи – на внешней поверхности мембраны.
- Трансмембранный домен – состоит из 7-ми α -спиральных полипептидных последовательностей.
- Цитоплазматический домен – сопрягает связывание и узнавание гормона с внутриклеточным ответом.

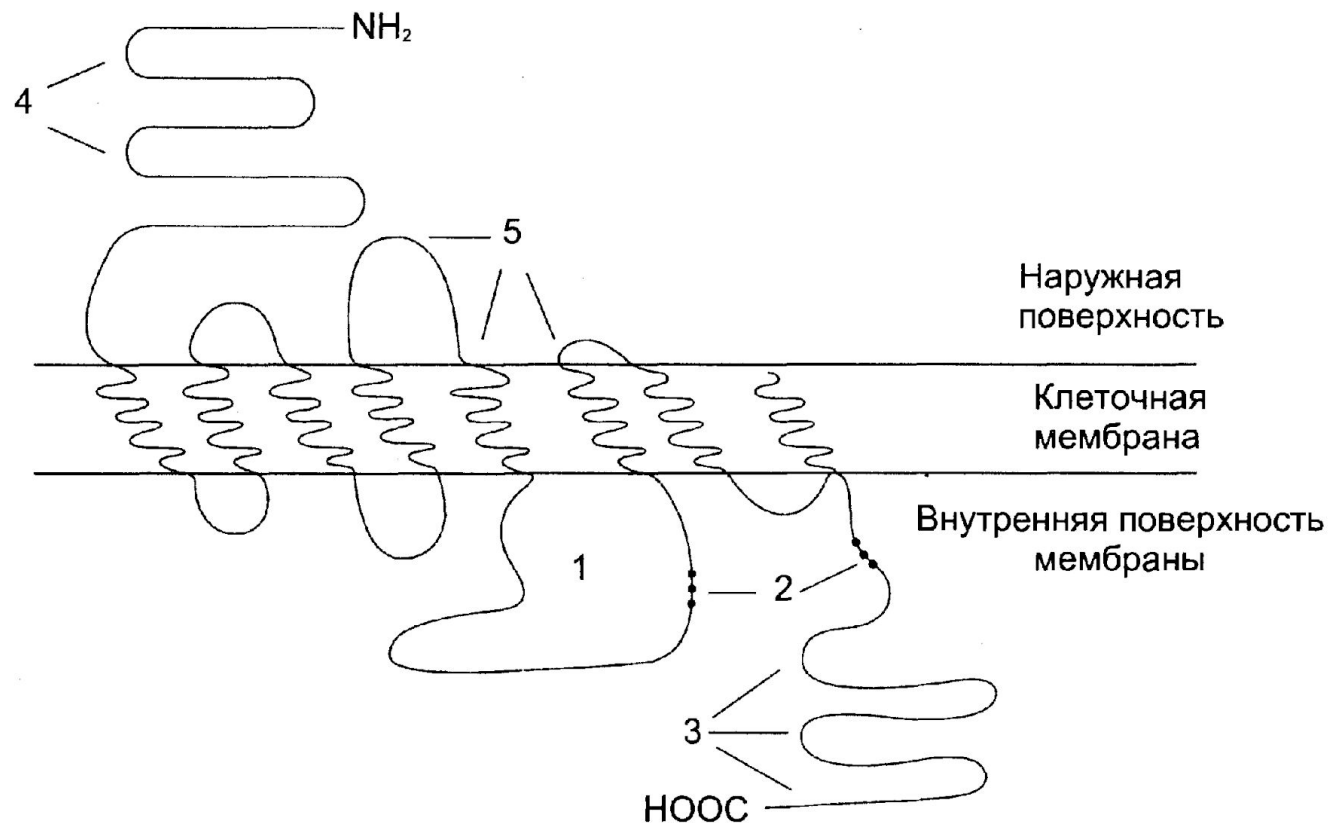


Рис. 5-30. Мембранная организация β_2 -адренорецептора. 1 — фрагмент рецептора, участвующий в связывании G_s -белка; 2, 3 — участки возможного фосфорилирования протеинкиназой A (2) и киназой β -адренорецептора (3); 4 — участок гликозилирования; 5 — участок связывания адреналина.

Мембранно-внутриклеточный механизм, опосредованный цАМФ

- Происходит взаимодействие гормона с рецептором.
- Под действием гормон-рецепторного комплекса происходит активация белка G.
- Существует более 200 белков G, которые делятся на:
 - белки G_s — стимулирующие
 - белки G_i — ингибирующие
 - белки G_p

Мембранно-внутриклеточный механизм, опосредованный цАМФ

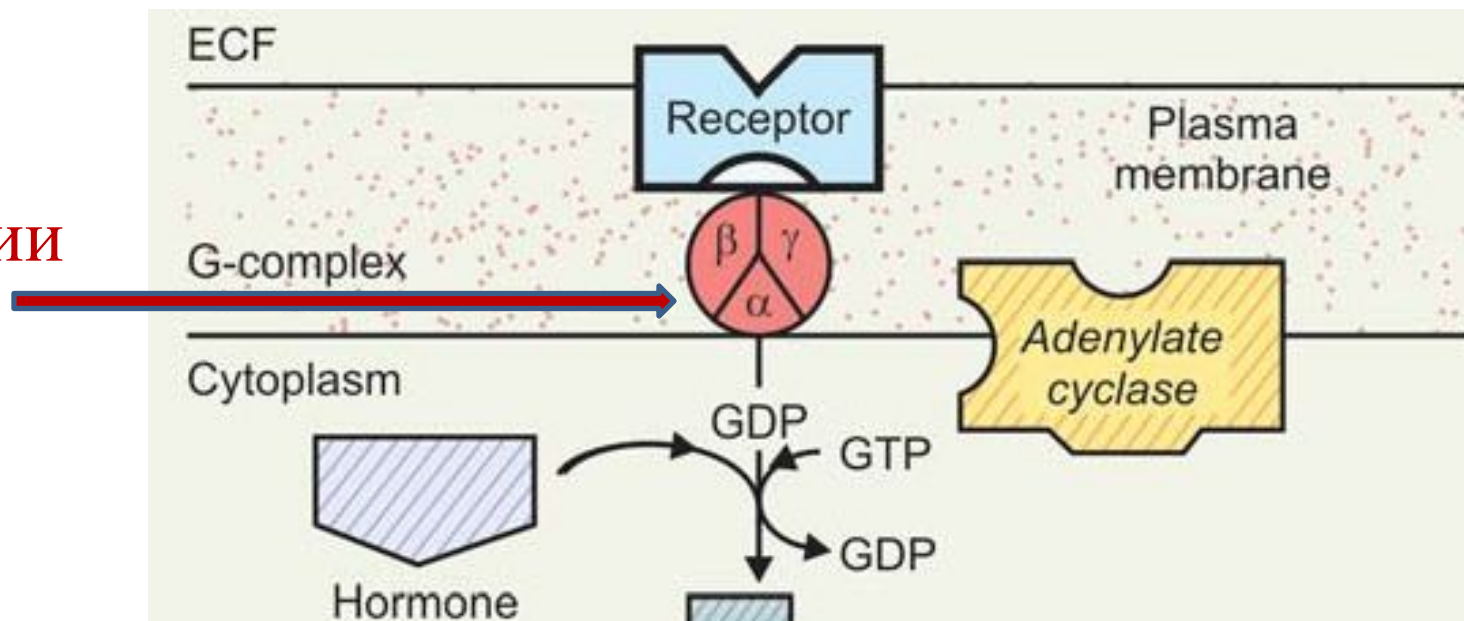
- Неактивный белок G_s состоит из 3-х субъединиц – α , β и γ и связан с ГДФ.
- Под действием комплекса гормон-рецептор происходит активация белка G_s , которая заключается в замене ГДФ на ГТФ и отщеплении субъединиц β и γ .
- Активный белок G_s представляет собой α субъединицу связанную с ГТФ.



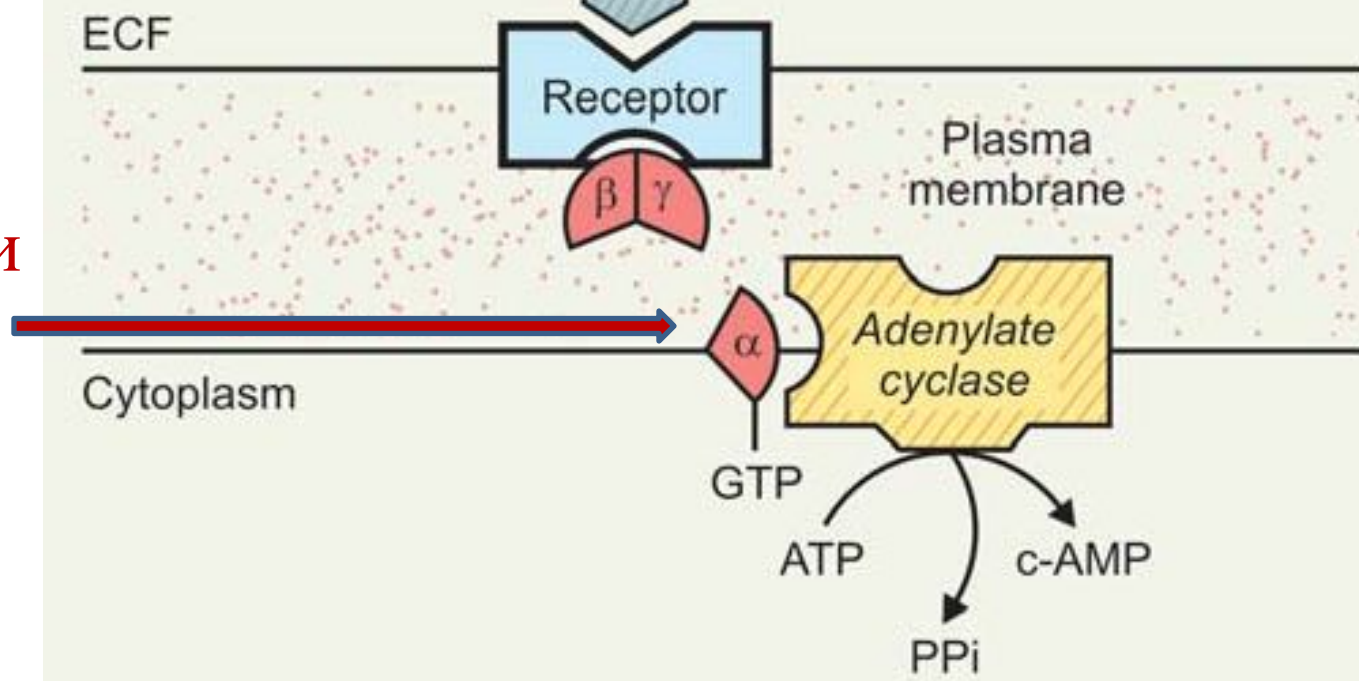
Неактивный
белок G_s

Активный
белок G_s

В отсутствии
гормона



В присутствии
гормона



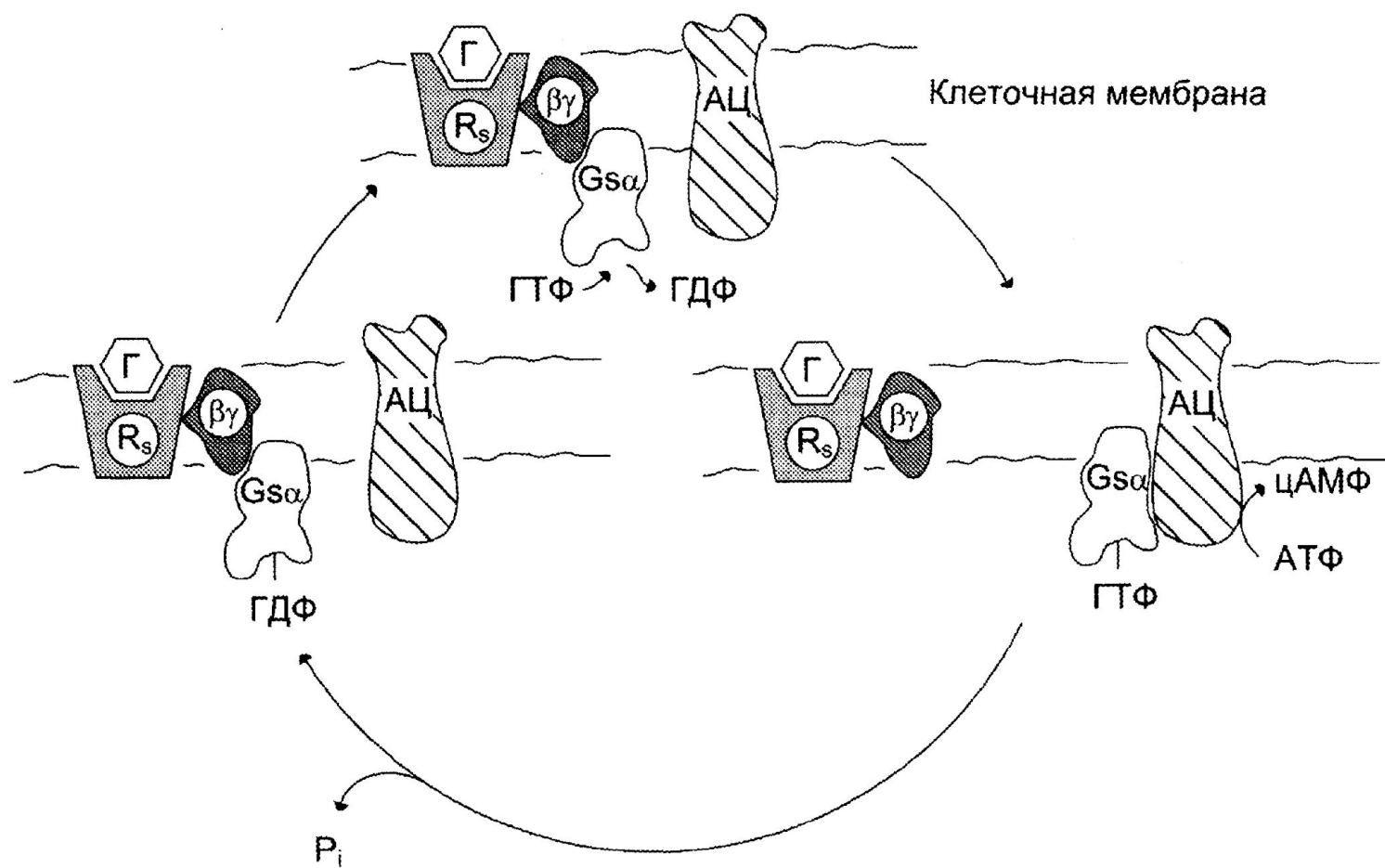
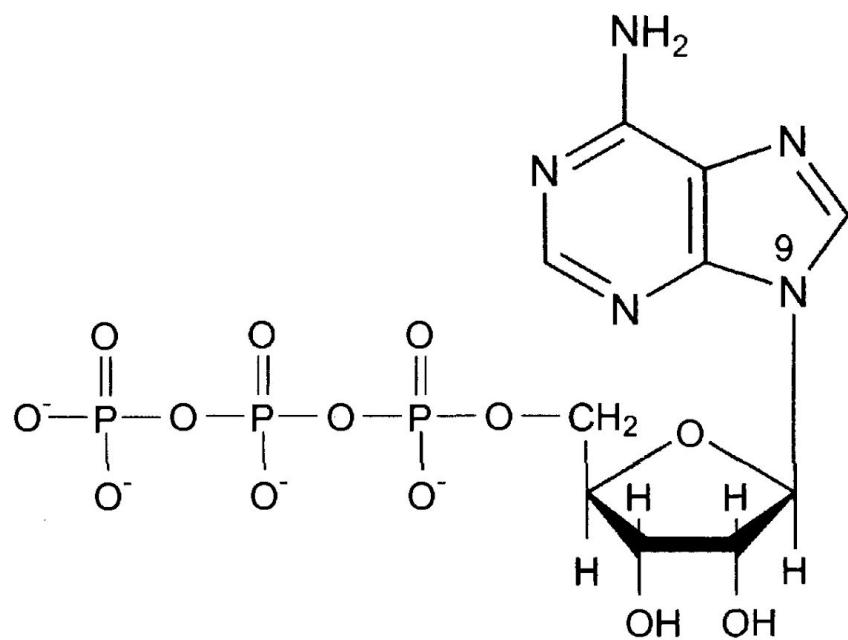


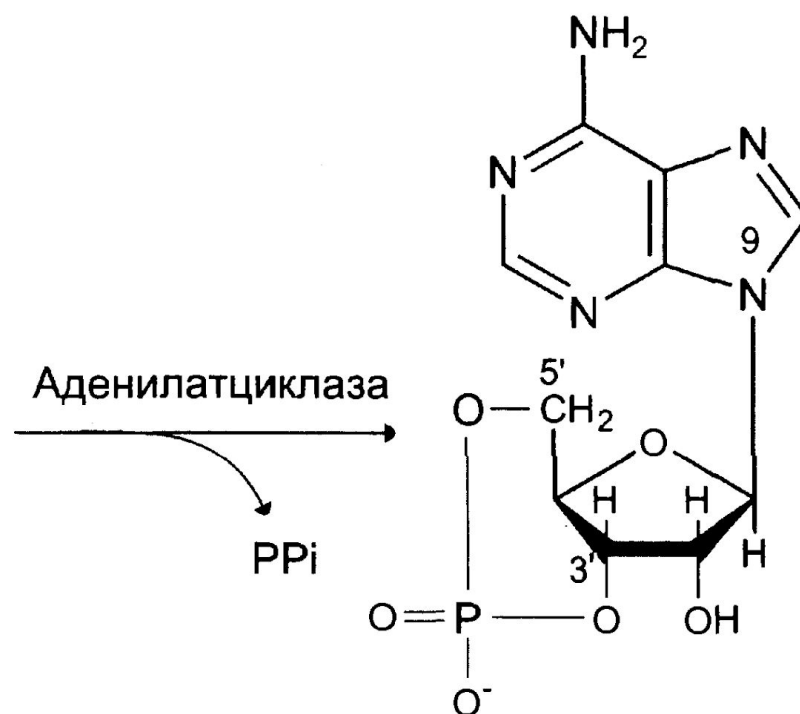
Рис. 5-35. Цикл функционирования G-белка. R_s — рецептор; Γ — гормон; $АЦ$ — аденилатциклаза.

Мембранно-внутриклеточный механизм, опосредованный цАМФ

- Активный белок G_s активирует мембранный фермент – аденилатциклазу, которая катализирует реакцию синтеза цАМФ из АТФ.
- $АТФ \rightarrow цАМФ + H_4P_2O_7$
- В случае активации белков G_i происходит ингибирование аденилатциклазы и прекращение синтеза цАМФ.



Аденозинтрифосфат
(АТФ)



Циклический аденозин-3', 5'-
монофосфат (цАМФ)

Мембранно-внутриклеточный механизм, опосредованный цАМФ

- цАМФ активирует протеинкиназу А.
- Неактивная протеинкиназа А состоит из 4-х субъединиц – 2-х каталитических (С) и 2-х регуляторных (R).
- Активация заключается в связывании 4-х молекул цАМФ к регуляторным субъединицам и отщеплении их от каталитических.



Неактивная
ПК А

Активная
ПК А

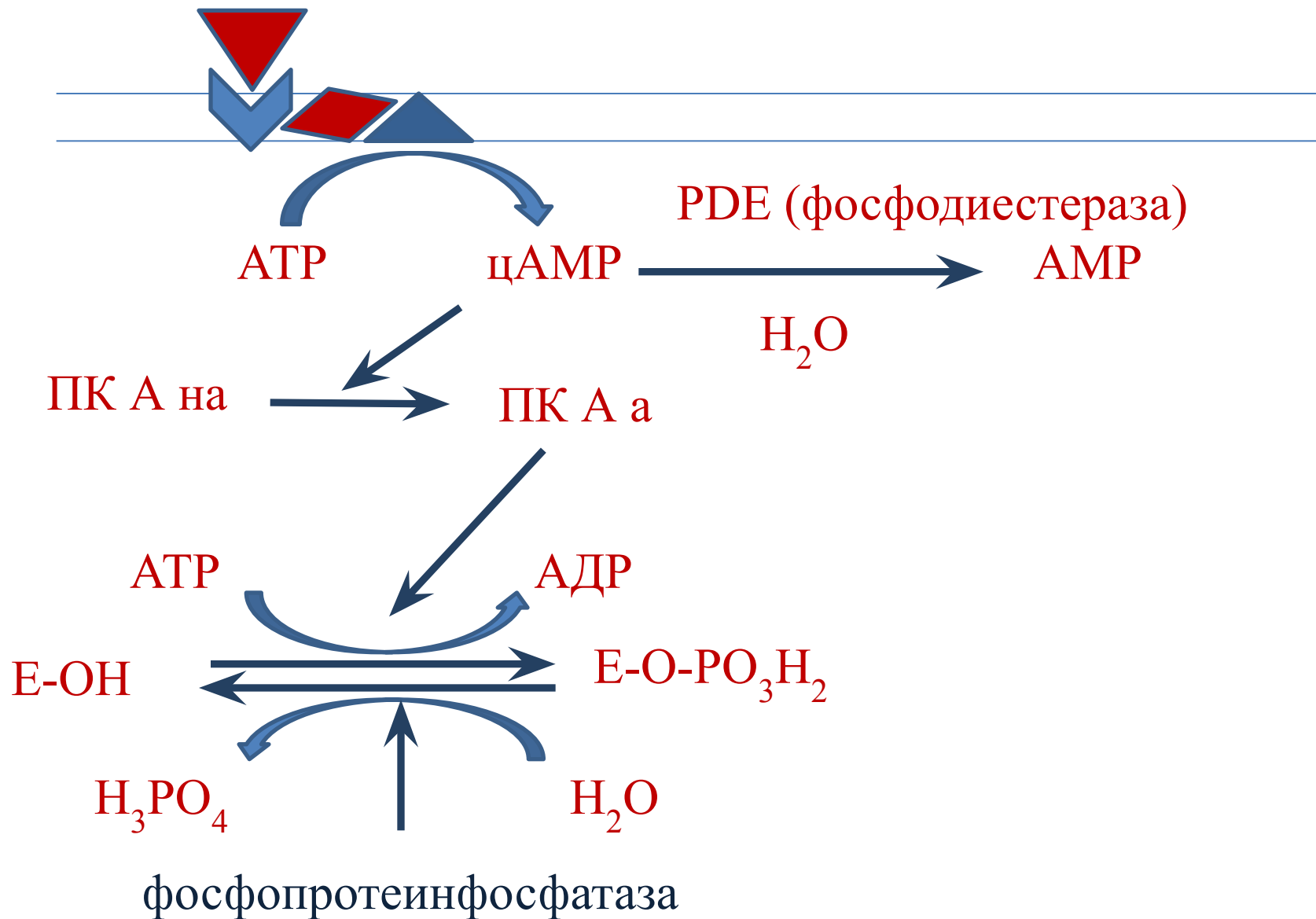
Мембранно-внутриклеточный механизм, опосредованный цАМФ

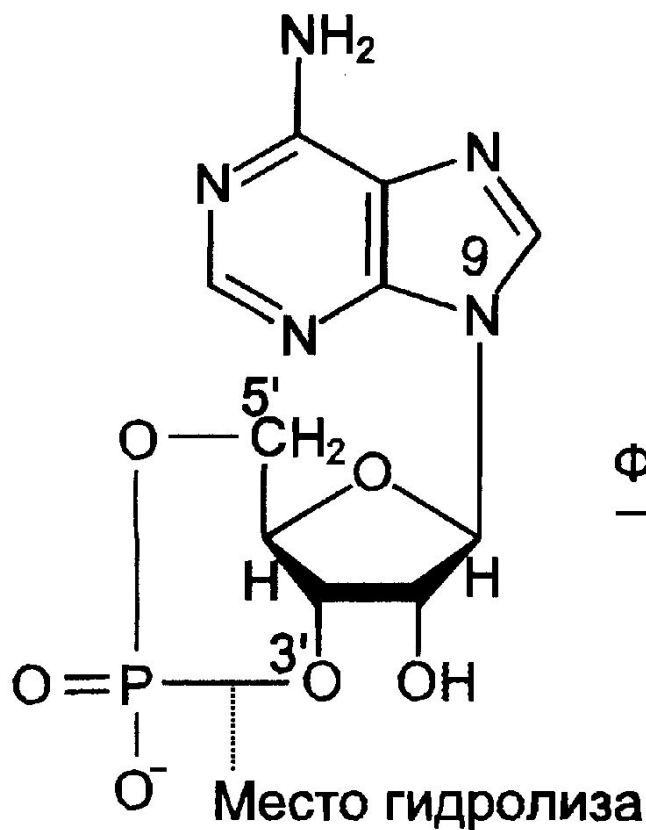
- Активная протеинкиназа фосфорилирует регуляторные ферменты, активируя или ингибируя их.
- Фосфорилирование ферментов осуществляется по остаткам Ser, Thr или Tyr из состава ферментов.
- $E\text{-Ser-OH} + \text{АТФ} \rightarrow E\text{-Ser-O-PO}_3\text{H}_2 + \text{АДФ}$

Прекращение действия гормонов

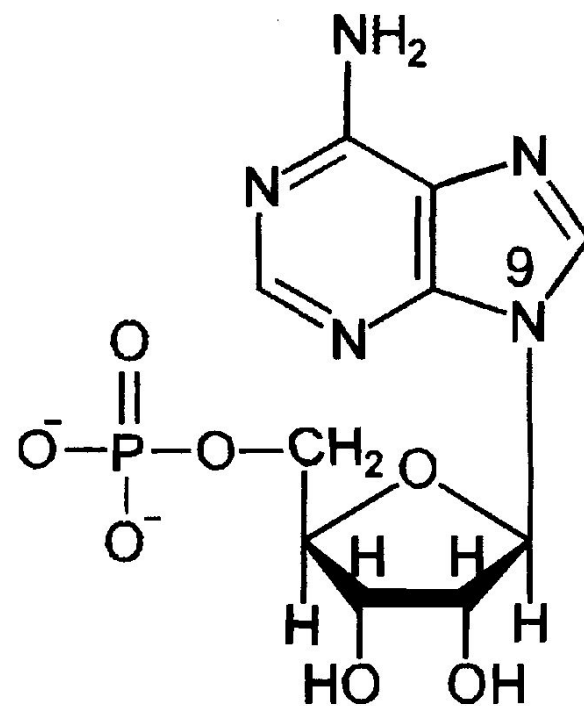
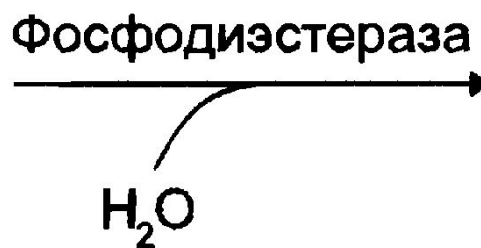
- Десенситизация – уменьшение количества рецепторов на мембране.
- Инактивация белка G_s
 1. $\alpha\text{-ГТФ} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \alpha\text{-ГДФ} + \text{H}_3\text{PO}_4$
 2. $\alpha\text{-ГДФ} + \beta\gamma \rightarrow \alpha\beta\gamma\text{-ГДФ}.$
- Активация фосфопротеинфосфатазы, что приводит к дефосфорилированию регуляторных ферментов.
- Активация фосфодиэстеразы, которая гидролизует цАМФ в АМФ.

опосредованный ЦАМФ





Циклический аденозин - 3', 5'-
монофосфат (цАМФ)



Аденозинмонофосфат
(АМФ)

Гормоны, сопряженные с белками G_s

(активирующие аденилатциклазу):

- Глюкагон
- Адреналин (β -рецепторы)
- Паратгормон
- Кальцитонин
- Вазопрессин (V_2 -рецепторы)

Гормоны, сопряженные с белками G_i

(ингибирующие аденилатциклазу):

- Адреналин (α_2 -рецепторы)
- Ангиотензин II

Примеры ферментов, активность которых регулируется фосфорилированием-дефосфорилированием

- Гликоген фосфорилаза
- Триглицерид липаза
(активны в фосфорилированной форме)
- Гликоген синтаза
(активна в дефосфорилированной форме)

Мембранно-внутриклеточный механизм, опосредованный цГМФ

- Гормон связывается с рецептором, цитоплазматический домен которого обладает гуанилатциклазной активностью.
- Синтезируется цГМФ из ГТФ.
- цГМФ:
- Активирует ионные каналы или
- Активирует протеинкиназу G, которая фосфорилирует определенные регуляторные ферменты.

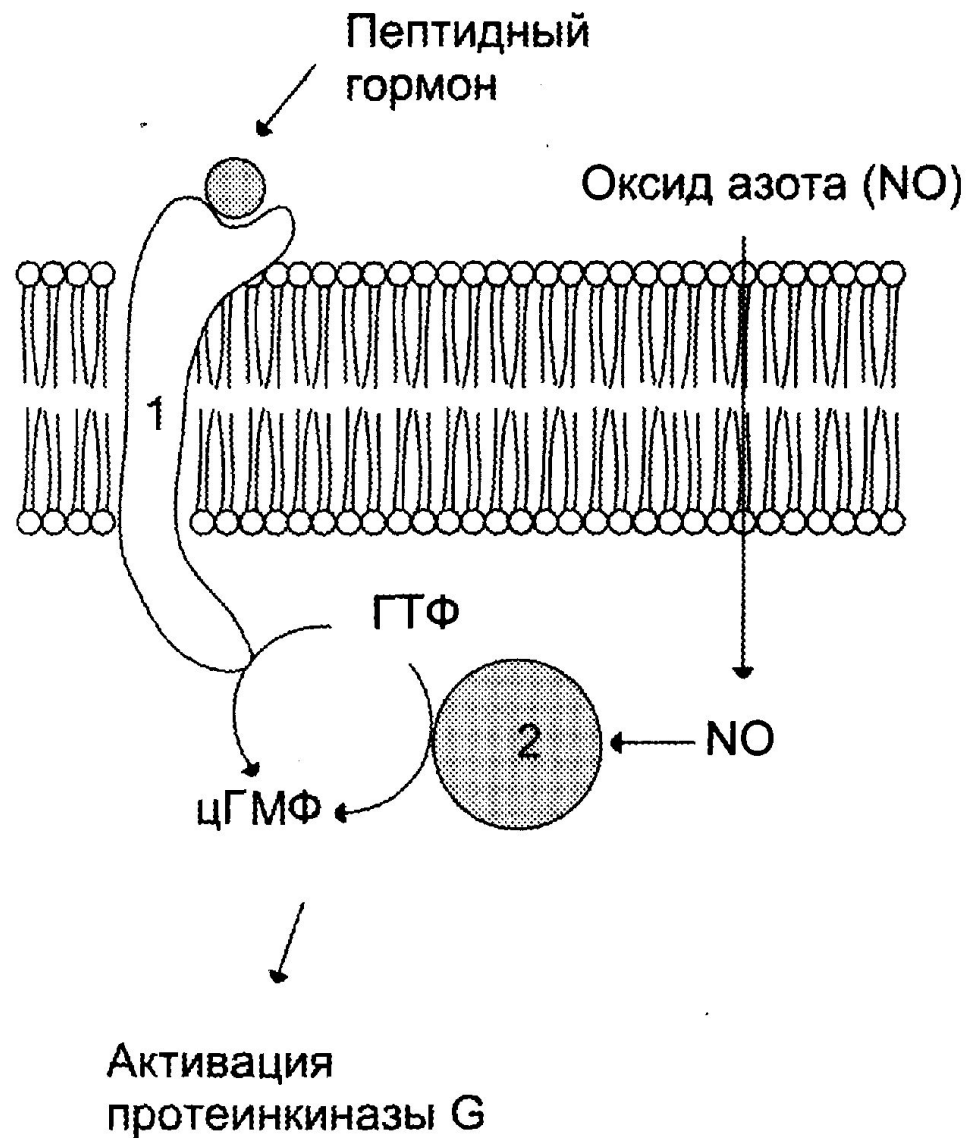


Рис. 5-33. Регуляция активности мембранной (1) и цитозольной (2) гуанилатциклазы.

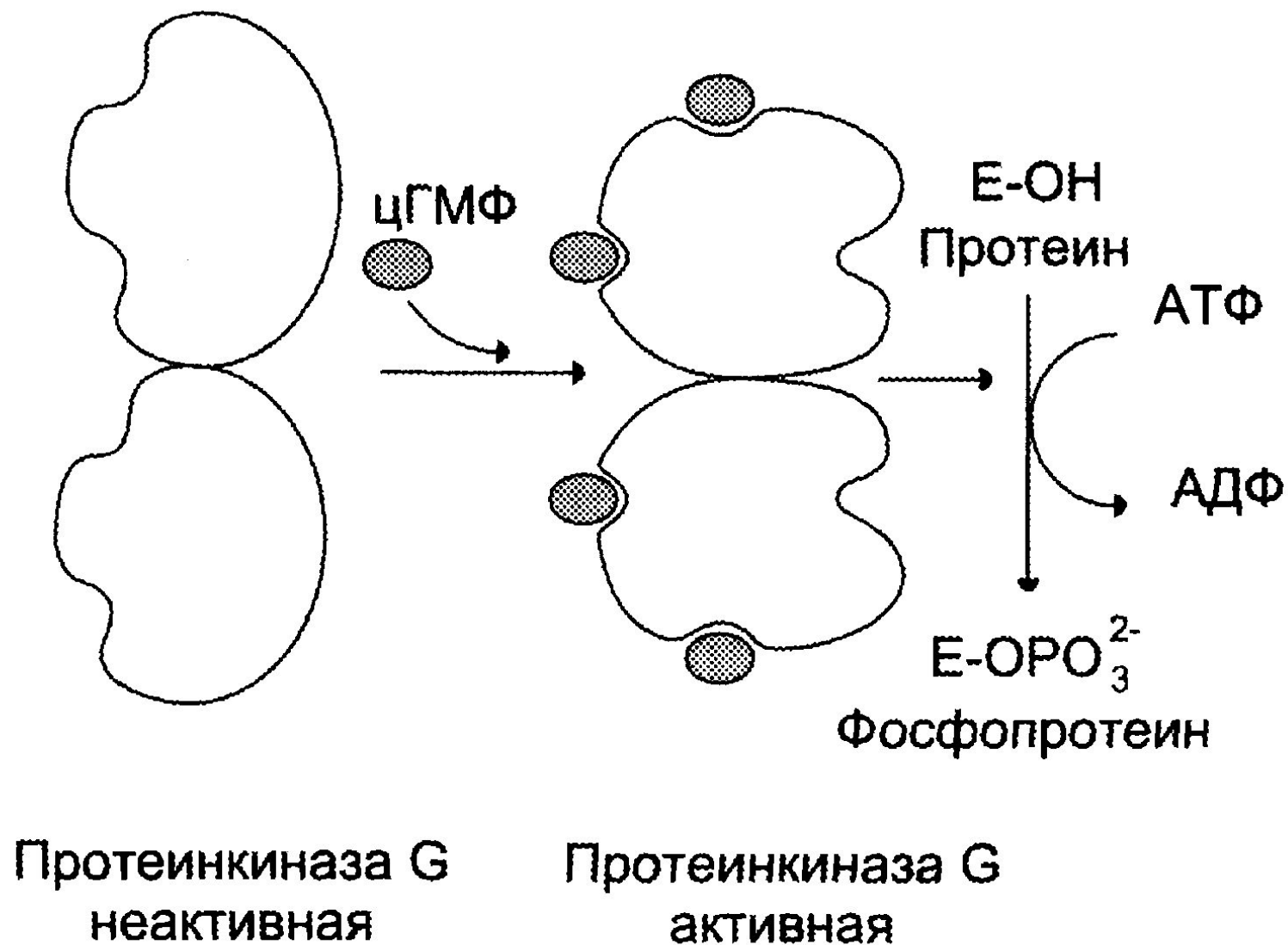


Рис. 5-39. Регуляция активности протеинкиназы G (ПКГ).

Гормоны, сопряженные с гуанилатциклазой

- Предсердный натриуретический фактор (пептид)
- Синтезируется в предсердиях в ответ на повышение АД.
- Органы-мишени:
- Почки – увеличение почечного кровотока, скорости фильтрации и экскреции ионов натрия.
- Периферические артерии – расширение артериол.

Гормоны, сопряженные с гуанилатциклазой

- **NO** образуется из аргинина под действием NO-синтазы (присутствует в эндотелии сосудов, нервной ткани, тромбоцитах).
- NO диффундирует через мембрану эндотелия сосудов в ГМК, где взаимодействует с гуанилатциклазой, активируя ее.
- Увеличение концентрации цГМФ сопровождается активацией киназ, что приводит к расслаблению ГМК и к расширению сосудов.

Использование нитроглицерина при стенокардии

- Нитроглицерин является источником NO, который вызывает расслабление кровеносных сосудов и увеличение притока крови в миокард.

Мембранно-внутриклеточный механизм, опосредованный ДАГ и IP_3

- Гормон связывается с рецептором, который активирует белок G_p .
- Активный белок G_p активирует фосфолипазу C, которая расщепляет мембранные фосфатидилинозитол-4,5-дифосфаты на диацилглицерол (ДАГ) и инозитол-1,4,5-трифосфат (IP_3).
- ДАГ активирует протеинкиназу C, которая фосфорилирует ряд регуляторных ферментов.

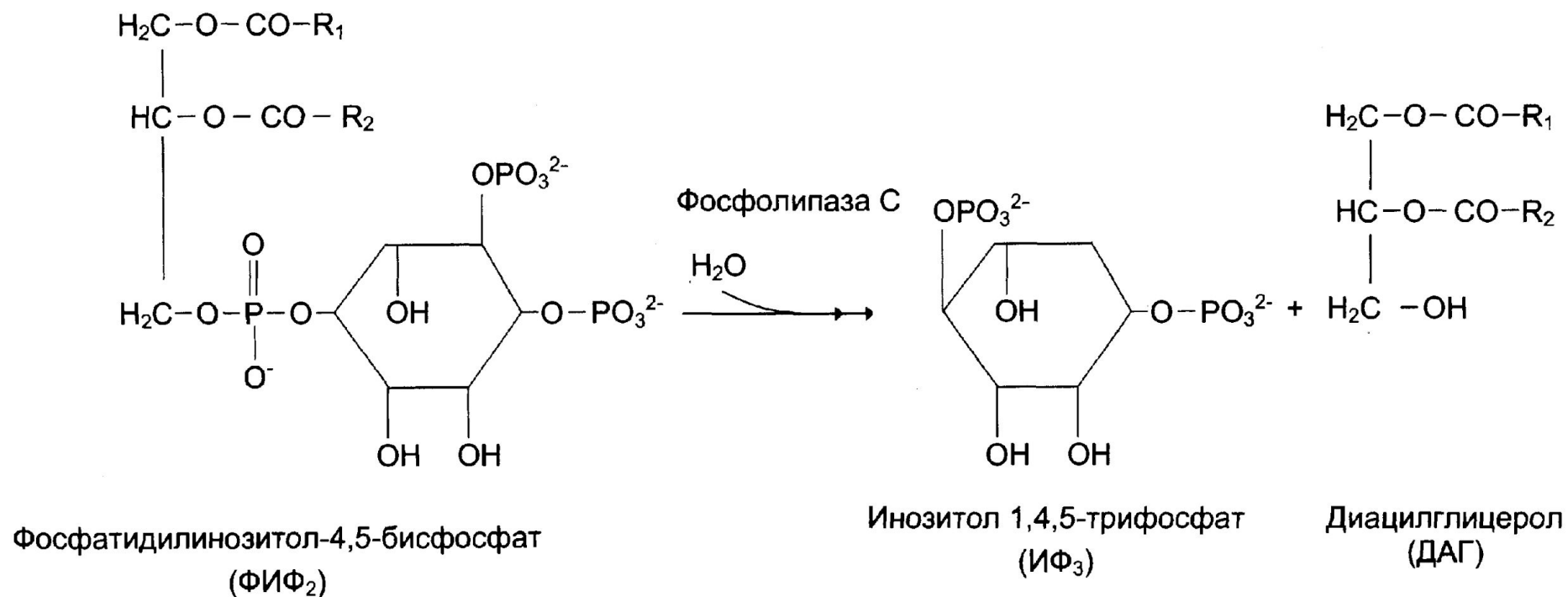


Рис. 5-8. Гидролиз фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата.

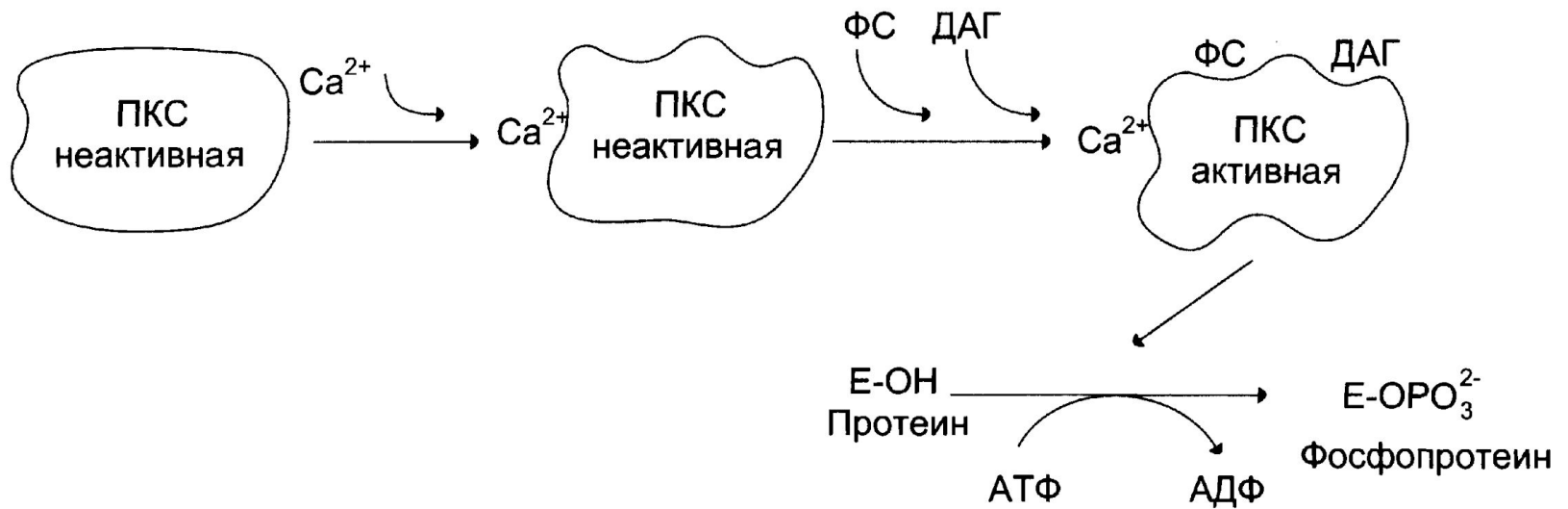
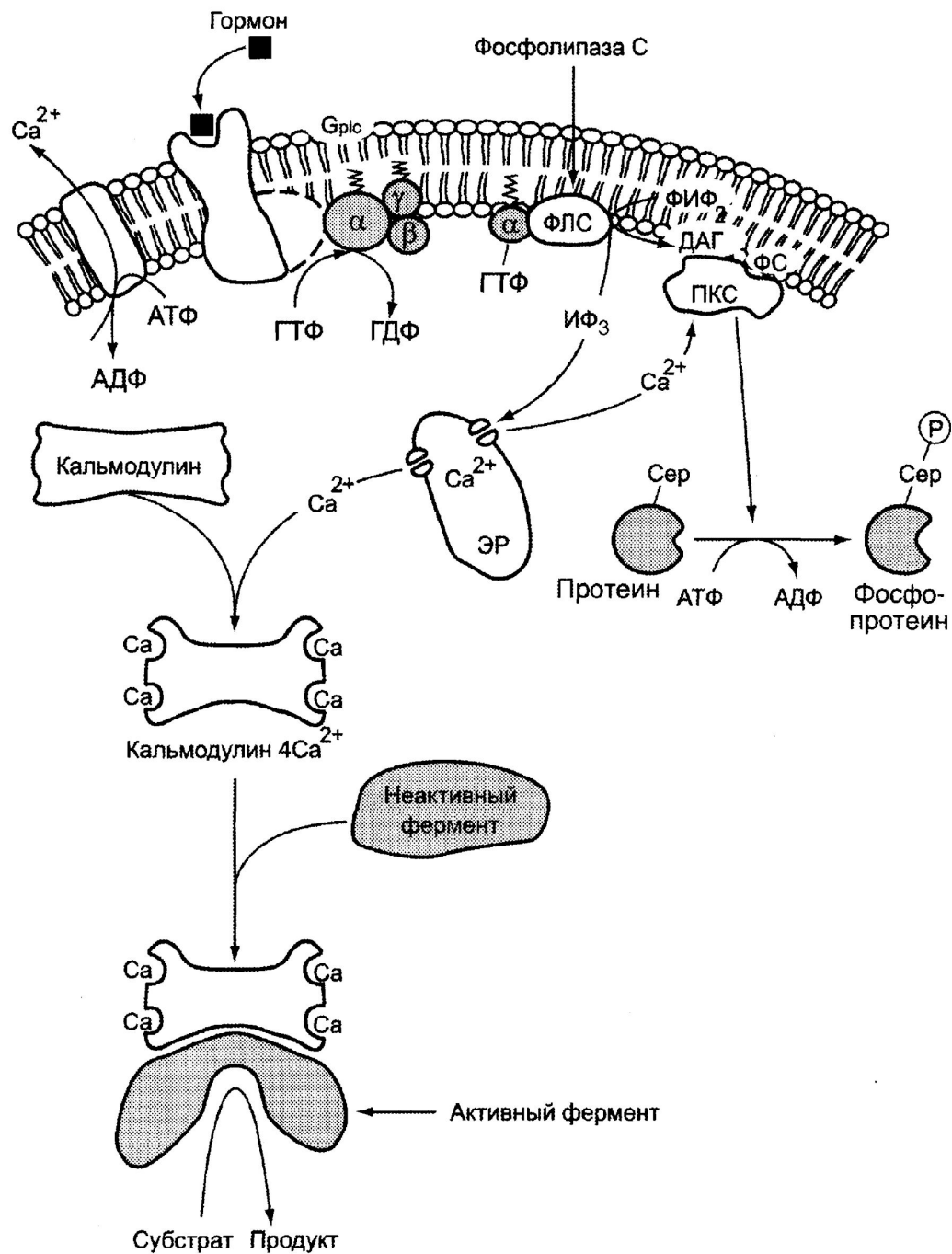


Рис. 5-38. Регуляция активности протеинкиназы С (ПКС). ФС — фосфатидилсерин; ДАГ — диацилглицерол.

Мембранно-внутриклеточный механизм, опосредованный ДАГ и IP_3

- IP_3 стимулирует высвобождение Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума и поступление Ca^{2+} извне клетки в цитоплазму.
- Повышение концентрации ионов Ca^{2+} в цитоплазме приводит к их связыванию с белком кальмодулином.
- Комплекс Ca^{2+} -кальмодулин активирует кальмодулинзависимые протеинкиназы.



Гормоны, сопряженные с белком G_p

- Адреналин (α_1 -рецепторы)
- Вазопрессин (V_1 -рецепторы)
- Окситоцин
- Ангиотензин II
- Ацетилхолин
- Серотонин
- Гистамин (H_1 -рецепторы)

Мембранно-внутриклеточный механизм, опосредованный рецепторами, обладающими тирозинкиназной активностью.

- Инсулин (и инсулиноподобные факторы роста) связывается с рецептором, который обладает тирозинкиназной активностью.
- Происходит аутофосфорилирование рецептора и последующее фосфорилирование субстратов рецептора инсулина (IRS) и других белков, которые вызывают активацию факторов транскрипции генов.



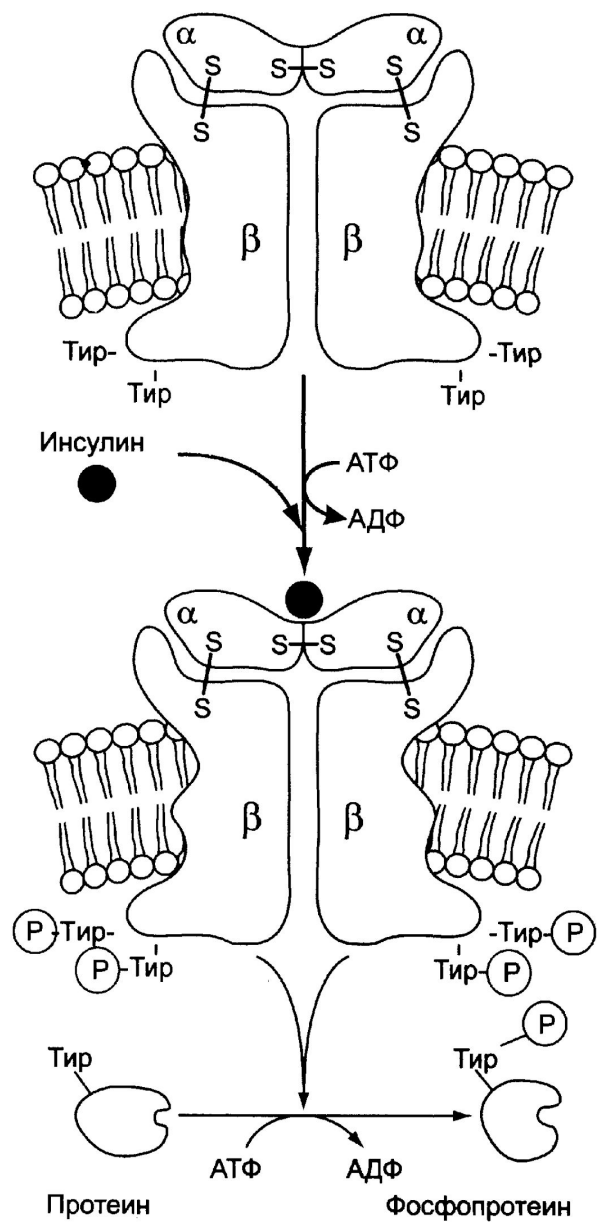


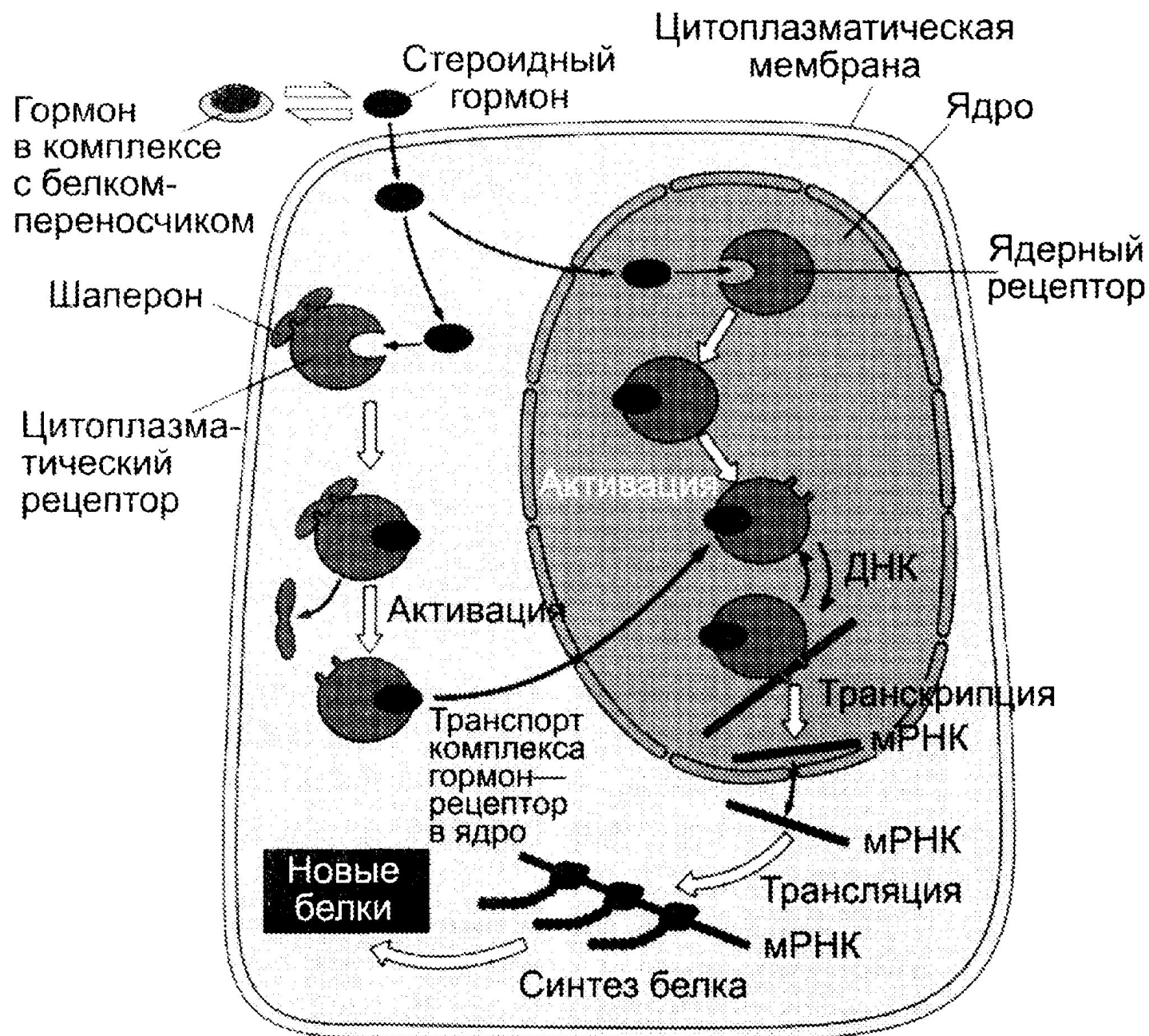
Рис. 5-31. Активация рецептора инсулина — тирозиновой протеинкиназы.

Цитозольно-ядерный механизм действия гормонов

- Характерен для стероидных гормонов и йодтиронинов.
- Гормоны проходят через клеточные мембраны и взаимодействуют с цитозольными или ядерными рецепторами.

Цитозольно-ядерный механизм действия гормонов

- Комплекс гормон-рецептор поступает в ядро и связывается со специфическими участками ДНК в промоторной части гена (**HRE, hormone responsive element**, элемент, реагирующий на воздействие гормона).
- Происходит активация транскрипции (**ИНДУКЦИЯ**) или ингибирование транскрипции (**репрессия**).



Гипоталамические гормоны

- Тиреолиберин
- Кортиколиберин
- Гонадолиберин
- Соматолиберин
- Соматостатин
- Пролактостатин (допамин)
- Пролактолиберин

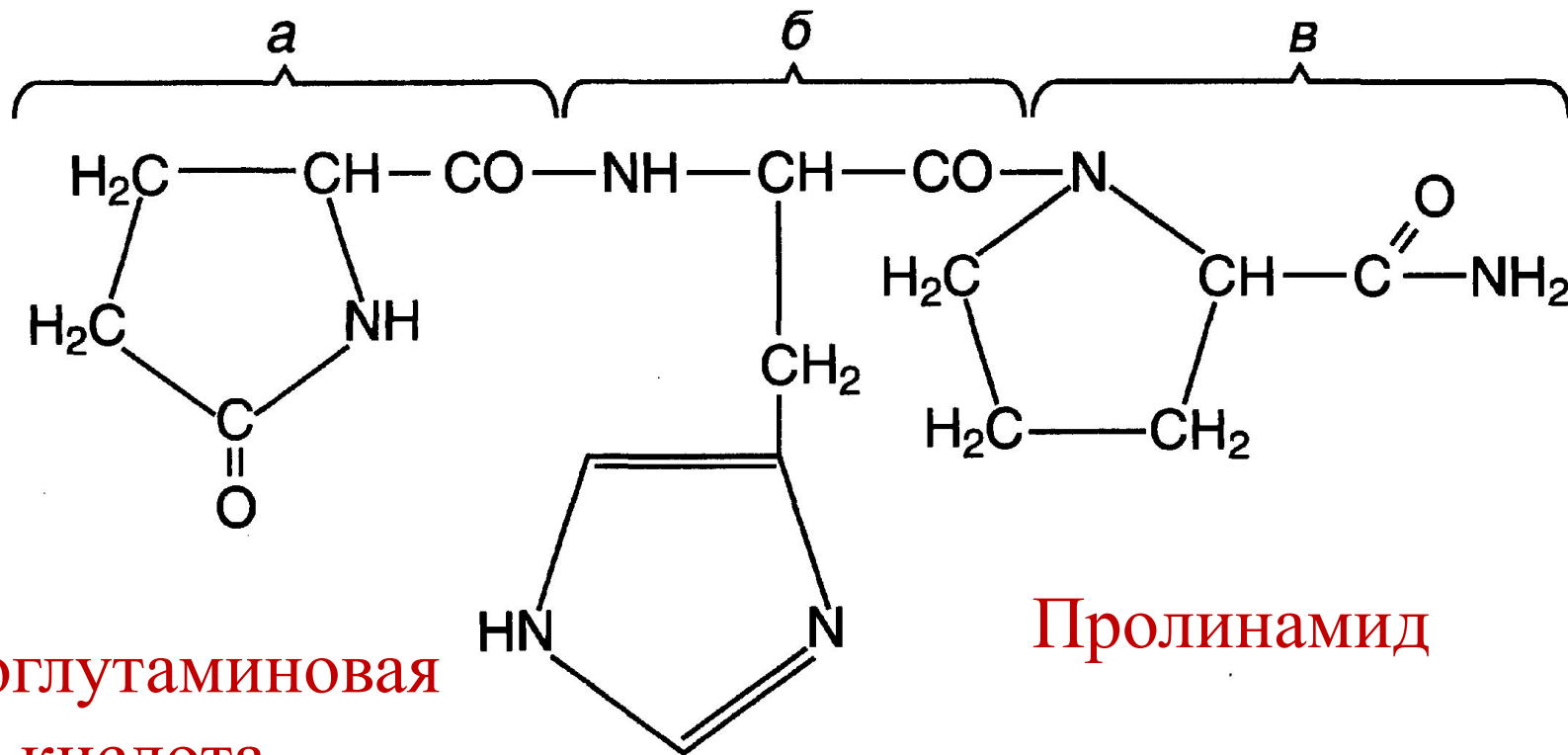
Гипоталамические гормоны

- Являются короткими пептидами
- Синтезируются в виде предшественников, превращаются в активные гормоны частичным протеолизом.
- Регулируют синтез и секрецию тропных гормонов гипофиза.
- Механизм действия – мембранно-внутриклеточный.

Тиреолиберин

- Является трипептидом
- Синтезируется в паравентрикулярном ядре и в других частях ЦНС, где выполняет функцию нейромедиатора (регулирует АД и двигательную активность).
- Действует через аденилатциклазную и инозитолфосфатную системы ($\uparrow$ цАМФ и Ca^{2+}).

Тиреолиберин



Пироглутаминовая
кислота

Гистамин

Пролинамид

Кортиколиберин

- Состоит из 41 аминокислот.
- Синтезируется в гипоталамусе и в других частях ЦНС, где участвует в ответной реакции на стрессовые ситуации.
- Стимулирует синтез и секрецию проопиомеланокортина.
- Действует через аденилатциклазную систему ($\uparrow$ цАМФ).
- Стимуляция секреции АКТГ требует присутствия ионов Ca^{2+} (увеличение концентрации Ca^{2+} является результатом фосфорилирования кальциевых каналов).

Гонадолиберин

- Является декапептидом
- Синтезируется в гипоталамусе и в других частях ЦНС, где контролирует эмоциональное и половое поведение.
- Стимулирует синтез и секрецию ЛГ и ФСГ.
- Действует через инозитолфосфатную систему ($\uparrow \text{Ca}^{2+}$ и фосфорилирует белки).

Соматолиберин

- Состоит из 44-х аминокислот.
- Синтезируется в гипоталамусе.
- Стимулирует синтез и секрецию соматотропина.
- Действует через аденилатциклазную и инозитолфосфатную системы ($\uparrow$ цАМФ и Ca^{2+}).

Соматостатин

- Синтезируется в гипоталамусе, желудке, кишечнике, поджелудочной железе, в плаценте, надпочечниках, в сетчатке глаза, в периферических нервных окончаниях.
- Является гормоном и медиатором.
- Соматостатин состоит из 14 аминокислот (гипоталамический) или 28 аминокислот (в кишечнике).
- Различают 5 типов рецепторов, ассоциированных с G белками ($\downarrow$ цАМФ и Ca^{2+}).

Функции соматостатина

- Торможение секреции соматотропина, глюкагона, инсулина, гастрина, секретина, вазоактивного интестинального пептида (ВИП), холецистокинина, кальцитонина, паратгормона, иммуноглобулинов, ренина.
- Ингибирование секреции бикарбонатов и ферментов поджелудочной железы.
- Снижение секреции желчи.

Пролактолиберин и пролактостатин

- Пролактолиберин – структура неизвестна
- Стимулирует секрецию пролактина.
- Пролактостатин состоит из 56 аминокислот.
- Ингибирует секрецию пролактина.

Гормоны аденогипофиза

- **Тропные гормоны** – стимулируют синтез и секрецию гормонов периферических эндокринных желез или регулируют метаболизм в тканях-мишенях.

Регуляция синтеза и секреции тропных гормонов:

1. Гипоталамические гормоны, которые поступают в гипофиз через портальную систему гипоталамо-гипофизарной области.
2. Периферические гормоны.

Классификация тропных гормонов

1. **Соматомамотропные гормоны**
(соматотропин, пролактин, плацентарный лактоген)
2. **Производные проопиомеланокортина**
(кортикотропин, меланотропины, липотропины, эндорфины)
3. **Гормоны-гликопротеины** (ФСГ, ЛГ, тиреотропин, хорионический гонадотропин)

Соматотропин, гормон роста

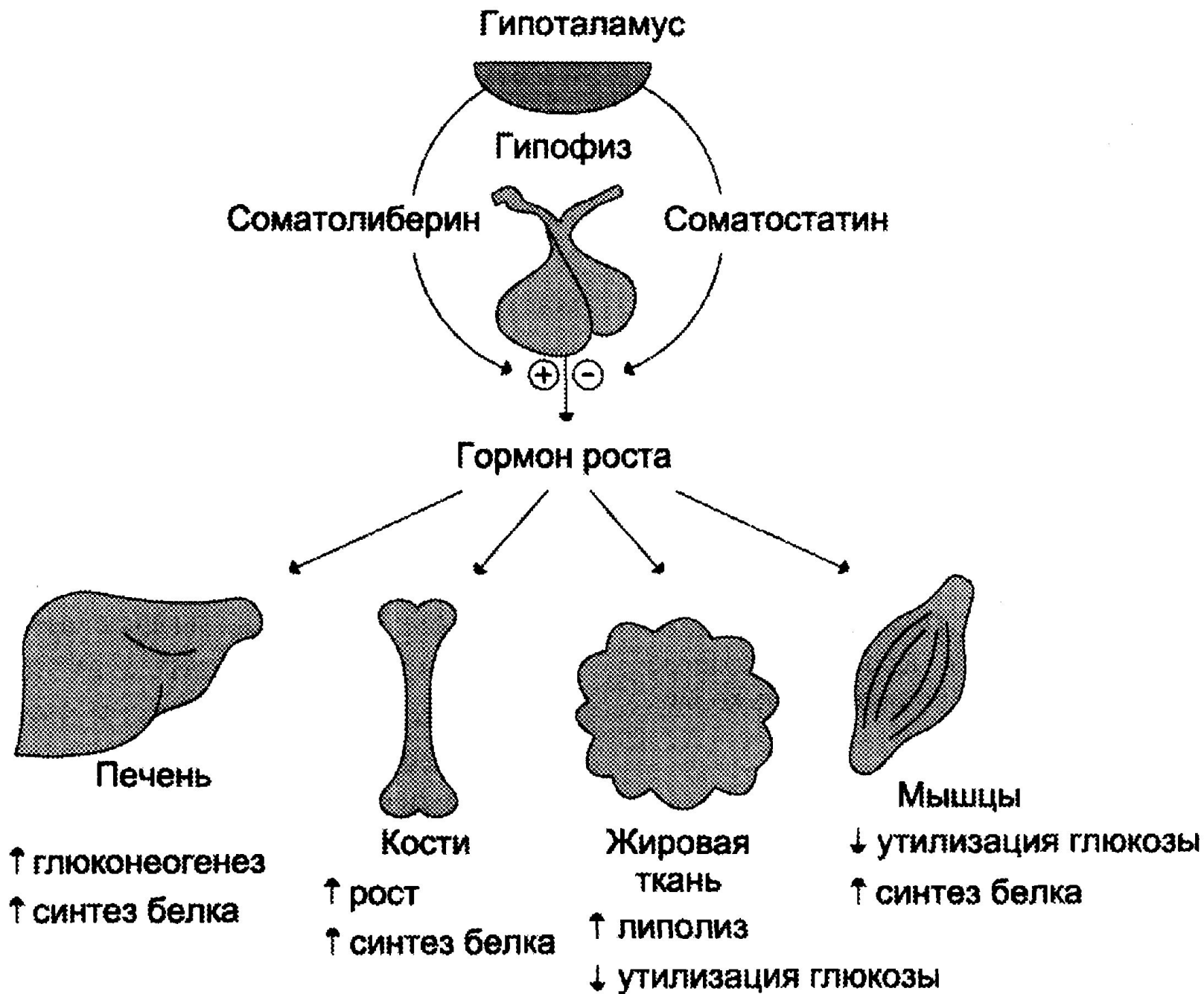
- Пептид, состоящий из 191 аминокислот
- Секреция соматотропина носит пульсирующий характер с интервалами в 20–30 мин, самый большой пик отмечается вскоре после засыпания.
- Секреция соматотропина стимулируется различными стимулами (стресс, физические упражнения, гипогликемия, голодание, белковая пища).

Соматотропин, гормон роста

- Рецепторы соматотропина находятся в плазматической мембране (печень, жировая ткань, скелетные мышцы, хрящевая ткань, мозг, яички, желтое тело, др.).
- Механизм действия – мембранно-внутриклеточный (активация тирозинкиназ и фосфолипазы C $\rightarrow \uparrow$ ДАГ и IP_3).

Соматотропин, гормон роста

- Основное действие гормона – регуляция синтеза белка, роста и развития организма.
- Жировая ткань - ↑ липолиза и ↓ утилизации глюкозы
- Печень - ↑ глюконеогенеза и синтеза белка
- Мышцы - ↓ утилизации глюкозы и ↑ синтеза белка
- кость - ↑ роста и синтеза белка



Соматотропин, гормон роста

- Влияние соматотропина на рост мягких тканей и костей осуществляется при участии соматомединов (инсулиноподобные факторы роста – ИФР-1 и ИФР-2)
- ИФР являются пептидами, синтезируются в основном в печени в ответ на действие соматотропина.
- Рецептор ИФР-1 обладает тирозинкиназной активностью и инициирует каскад фосфорилирований белков, участвующих в регуляции внутриклеточных процессов, включая и транскрипцию генов (факторы роста).

Пролактин

- Пептид, состоящий из 199 аминокислот
- Синтез пролактина стимулируют тиреолиберин, серотонин, окситоцин, ацетилхолин и ингибирует дофамин.
- Основная функция — стимуляция лактации.
- Пролактин индуцирует синтез альфа-лактальбумина и казеина, синтез ФЛ и ТАГ.
- У мужчин повышает чувствительность клеток Лейдига к ЛГ, поддерживая необходимый уровень синтеза тестостерона.

Производные проопиомеланокортина (ПОМК)

- ПОМК – пептид, состоящий из 265 АК, из которого частичным протеолизом образуются:
- Кортикотропин, АКТГ
- Меланотропины
- Липотропины
- Эндорфины

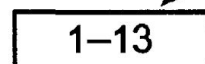
N-концевой пептид

(26)



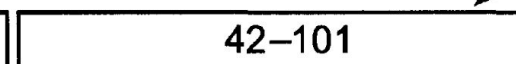
АКТГ (1-39)

β -ЛПГ (42-134)



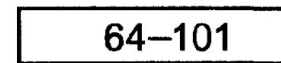
α -МСГ

КППДГ

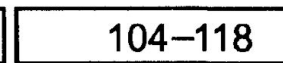


γ -ЛПГ

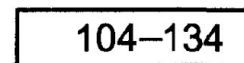
β -Эндорфин



β -МСГ



γ -Эндорфин



α -Эндорфин

Кортикотропин

- Пептид, состоящий из 39 АК.
- Секретируется в импульсивном режиме:
- наибольший уровень АКТГ в крови — в 6-8 ч утра, наименьший — вечером.
- Механизм действия — мембранно-внутриклеточный (цАМФ).
- Регулирует синтез и секрецию кортикостероидов.

Гормоны задней доли гипофиза

- Вазопрессин, антидиуретический гормон
- Окситоцин
- Являются нонапептидами
- Синтезируются в нейронах гипоталамуса в виде прогормонов, из которых образуются активные гормоны и транспортные белки — нейрофизины.
-

Вазопрессин

- Действует посредством V_1 и V_2 -рецепторов.
- V_1 -рецепторы – ГМК сосудов, связаны с фосфолипазой С. Эффект – сокращение сосудов.
- V_2 -рецепторы – почечные каналы, активация аденилатциклазной системы. Эффект – стимуляция экспрессии генов белков, образующих каналы, обеспечивающие реабсорбцию воды.

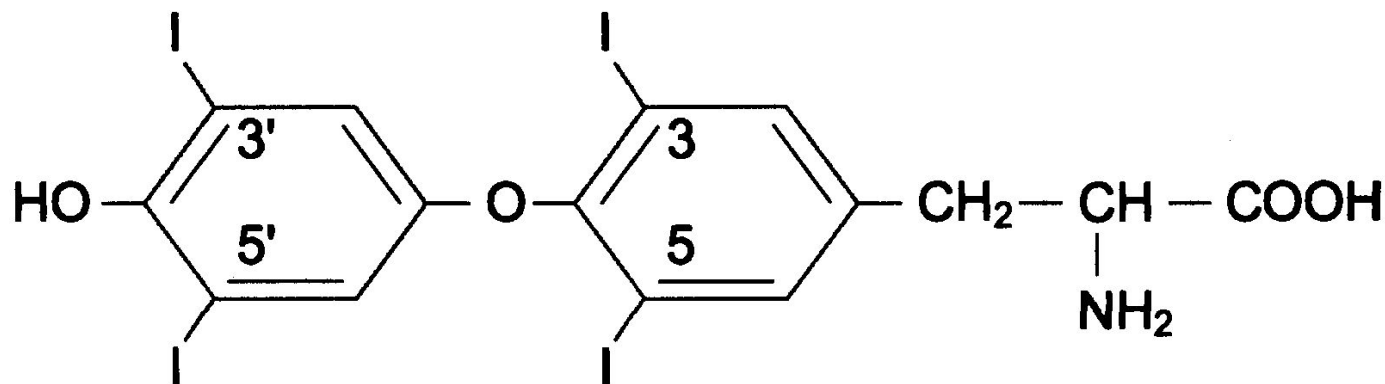
Окситоцин

- Стимуляция сокращения гладкой мускулатуры матки
- Стимуляция лактации

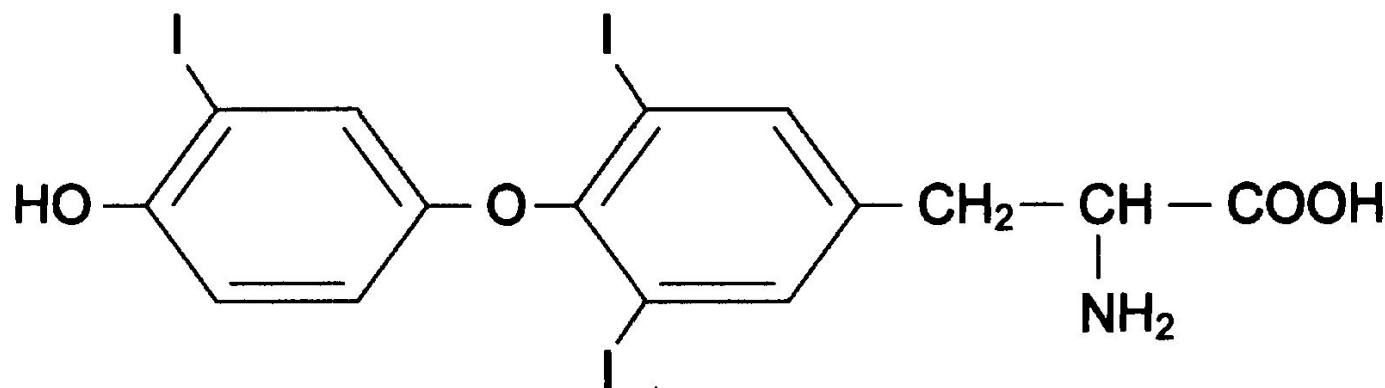
Нарушения функций гипоталамо-гипофизарной области

- Гипофизарный нанизм, карликовость
- Причины – дефицит гормона роста (мутации гена соматотропина, аутоиммунное повреждение гипофиза, черепно-мозговые травмы, радиации).
- Обычно сочетается с другими эндокринными нарушениями.
- Гиперсекреция: Гигантизм и акромегалия

Гормоны щитовидной железы



3, 5, 3', 5'-Тетрайодтиронин (Т₄)



3, 5, 3'-Трийодтиронин (Т₃)

Синтез гормонов щитовидной железы

- Йодтиронины синтезируются в составе белка тиреоглобулина в фолликулах щитовидной железы.
- Тиреоглобулин – гликопротеин, содержащий более 100 остатков тирозина.

Синтез гормонов щитовидной железы

Этапы синтеза йодтиронинов:

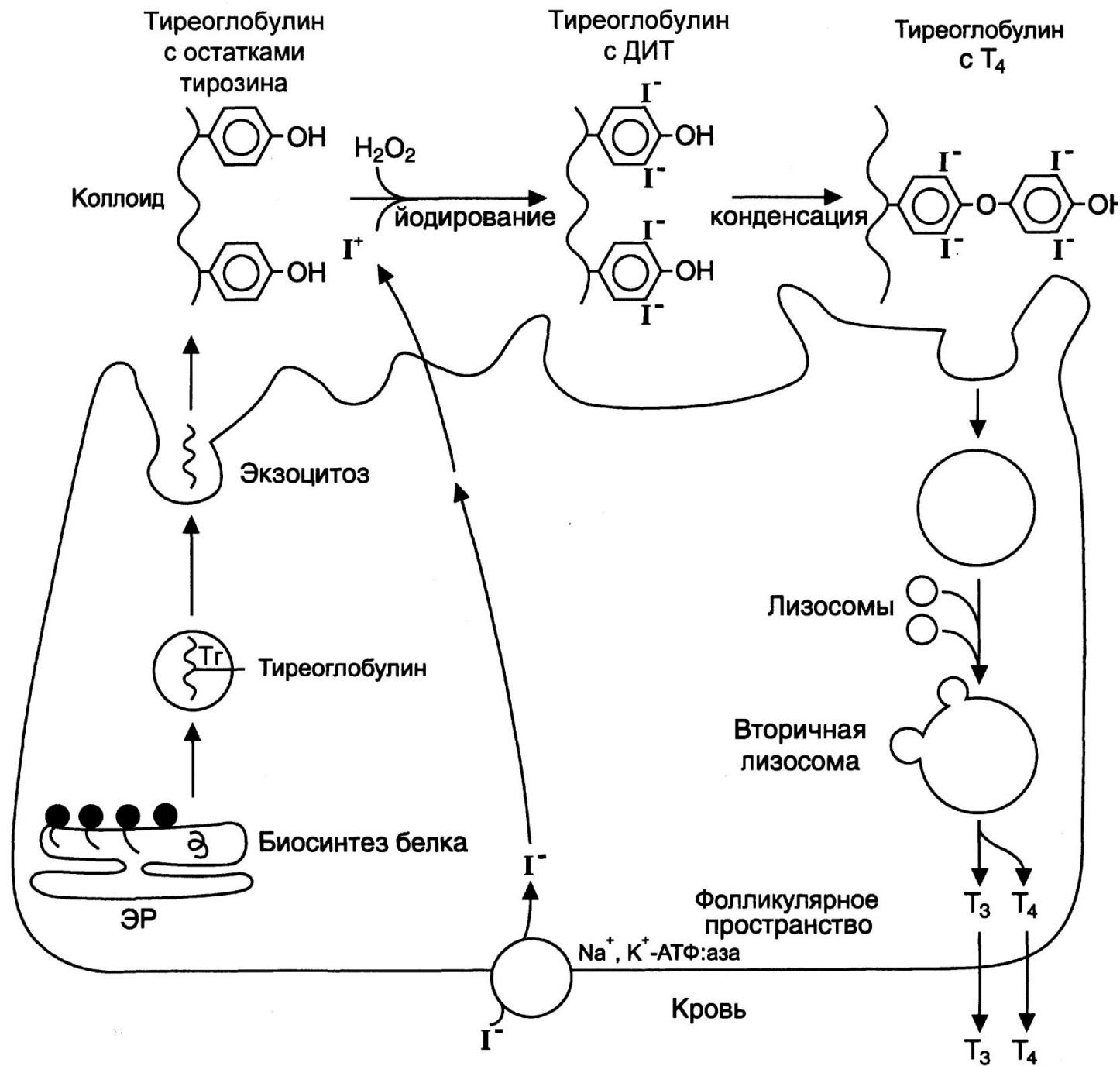
1. Транспорт йода в клетки щитовидной железы — активный транспорт — йодид-переносящий белок.
2. Окисление йода — происходит под действием тиреопероксидазы и H_2O_2 .
3. Йодирование тирозина с образованием монойодтирозина (МИТ) и дийодтирозина (ДИТ) под действием тиреопероксидазы.

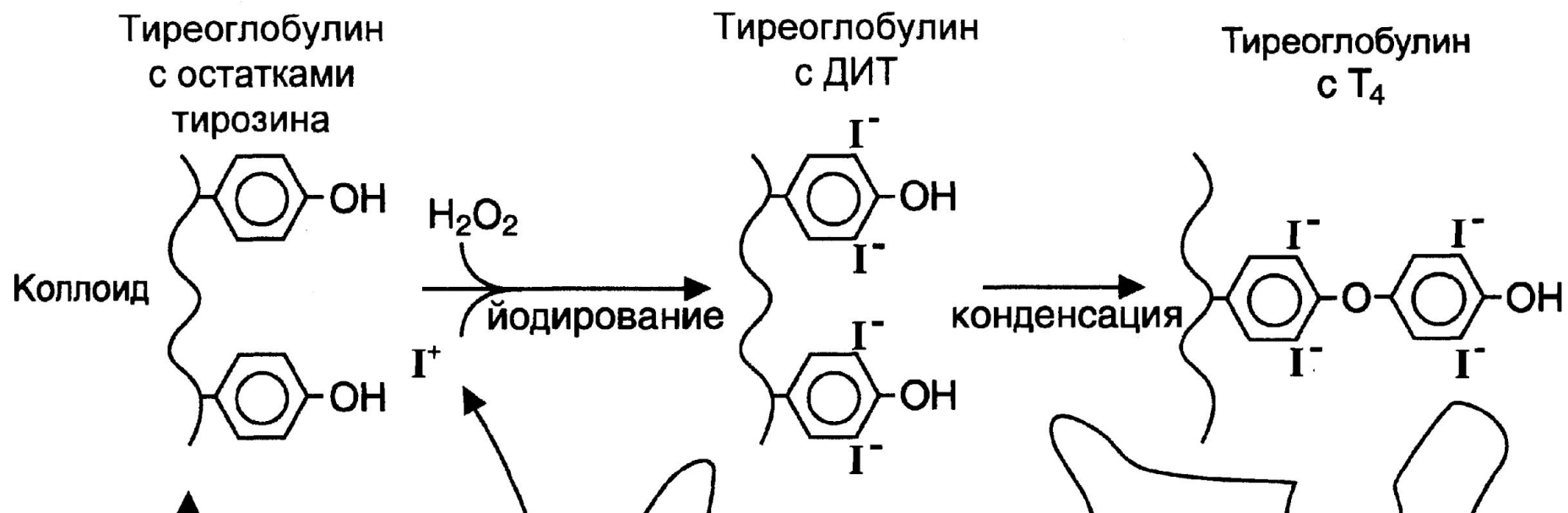
Синтез гормонов щитовидной железы

4. Конденсация МИТ и ДИТ с образованием T_3 и T_4 .
5. Транспорт йодированного тиреоглобулина из коллоида в клетку путем эндоцитоза и гидролиз тиреоглобулина в лизосомах с освобождением T_3 и T_4 .
6. Секреция T_3 и T_4 в кровь.

За сутки в кровь секретируется 5 мкг T_3 и 80-100 мкг T_4 .

22-25 мкг T_3 образуется в крови из T_4 .





Транспорт йодтиронинов

- Тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ)
- Тироксинсвязывающий преальбумин (ТСПА)
- Альбумин
- Только 0,03% T_4 и 0,3% T_3 находится в крови в свободном виде.
- $T_{1/2}$ для T_4 – 7 дней, для T_3 – 1-1,5 дня.

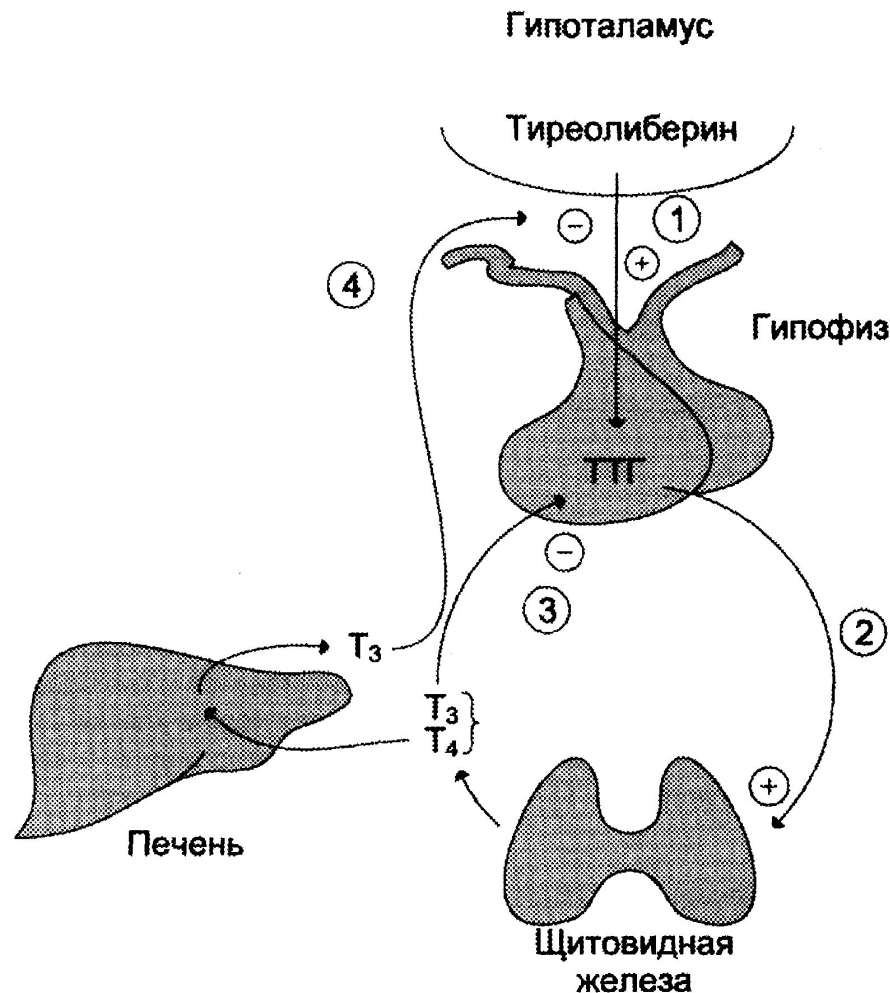
Метаболизм йодтиронинов

- Биологической активностью обладают свободные гормоны!!!
- T_3 – основная активная форма!!!

Катаболизм йодтиронинов:

- дейодирование T_4 с образованием rT_3 (не обладает биологической активностью).
- Конъюгирование в печени с глюкуроновой и серной кислотой.

Регуляция синтеза и секреции йодтиронинов - гипоталамо-гипофизарная система по принципу обратной связи.



Механизм действия йодтиронинов

- Цитозольно-**ядерный**.
- Рецепторы йодтиронинов находятся в ядре, в комплексе с гормоном регулируют экспрессию генов.

Биологические функции йодтиронинов

- Стимуляция процессов роста и дифференцировки тканей (в первую очередь нервной и костной).
- Катаболический эффект:
 - Усиление катаболизма белков — отрицательный азотистый баланс.
 - Повышение чувствительности рецепторов жировой ткани и печени к адреналину — мобилизация липидов в жировой ткани и гликогена в печени.

Биологические функции йодтиронинов

- Основной эффект – регуляция энергетического обмена.
- Повышение поглощения кислорода клетками
- Стимуляция работы Na^+ , K^+ -АТФ-азы.
- Регуляция баланса между образованием и использованием метаболической энергии (АТФ) и термогенезом.
- Индукция разобщающих белков (термогенинов).

Нарушения функции щитовидной железы

- Гипотиреоз у новорожденных (кретинизм)
- Задержка умственного и физического развития.
- Гипотиреоз у взрослых (микседема)
(слизистый отек подкожной клетчатки)
Отечность является следствием избыточного накопления гликозаминогликанов → увеличение гидрофильности → связывание натрия и воды.

Гипотиреоз у взрослых (микседема)

- Снижение основного обмена
- Брадикардия
- Сухость кожи
- Непереносимость холода
- Вялость, сонливость
- **Причины:**
 - Аутоиммунный тиреоидит Хашимото
 - Эндемический зоб (недостаточное поступление йода)

Гипертиреоз у взрослых

- Диффузный токсический зоб (Базедова болезнь, тиреотоксикоз, болезнь Грейвса)
- Увеличение основного обмена
- Повышение температуры тела
- Тахикардия
- Потливость
- Снижение массы тела
- Тремор, мышечная слабость
- Экзофтальм

Регуляция обмена ионов кальция и фосфатов

- Содержание кальция в организме – 1 кг
- 99% - кости
- 1% - плазма крови
- В костях 99% - кристаллы гидроксиапатита
- $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2\text{H}_2\text{O}]$,
- 1% - фосфат кальция

Регуляция обмена ионов кальция и фосфатов

- Концентрация кальция в плазме крови — 2,12-2,6 ммоль/л
- Фракции:
- Несвязанный, ионизированный кальций (50%) — биологически активная фракция
- Связанный с белками, в основном с альбуминами (45%)
- Недиссоциирующие комплексы с цитратом, сульфатом, фосфатом, карбонатом

Регуляция обмена ионов кальция и фосфатов

- Паратгормон
- Кальцитонин
- Кальцитриол

Паратгормон

- Полипептид, состоящий из 84 АК
- Эффект - $\uparrow \text{Ca}^{2+}$ и $\downarrow$ фосфатов в плазме крови
- Синтезируется в паращитовидных железах в виде препрогормона, активация — частичный протеолиз.
- Хранится в секреторных гранулах
- Регуляция секреции — стимулом для секреции паратгормона является снижение уровня кальция в крови.

Паратгормон

Органы-мишени:

- Кости
- Почки
- Кишечник (действует посредством кальцитриола)
- **Механизм действия** – мембранно-внутриклеточный (активация аденилатциклазы).

Паратгормон

Действие на кость:

- Рецепторы локализованы на остеобластах и остеоцитах. При связывании с рецептором остеобласты усиленно секретируют ИФР-1 и цитокины, которые стимулируют активность остеокластов (увеличивается синтез щелочной фосфатазы и коллагеназы, которые вызывают распад костного матрикса, происходит мобилизация кальция и фосфатов из кости во внеклеточную жидкость).

Паратгормон

Действие на почки:

- Стимулирует реабсорбцию кальция в дистальных извитых канальцах, снижая экскрецию кальция с мочой.
- Ингибирует реабсорбцию фосфатов.

Паратгормон

Действие на кишечник:

- Паратгормон активирует почечную 1α -гидроксилазу, которая катализирует превращение 25-гидроксихолекальциферола $[25(\text{OH})\text{D}_3]$ в 1,25-дигидроксихолекальциферол $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$ (кальцитриол).
- Кальцитриол индуцирует синтез Ca^{2+} -связывающего белка, который усиливает всасывание кальция в кишечнике.

Первичный гиперпаратиреоз

Причины – опухоли или гиперплазия
околощитовидных желез

- Повышение мобилизации кальция и фосфатов из кости
- Усиление реабсорбции кальция и выведения фосфатов с мочой → гиперкальциемия
- Снижение нейро-мышечной возбудимости, мышечная слабость.
- Риск переломов костей
- Почечные камни

Вторичный гиперпаратиреоз

Причины – хроническая почечная недостаточность или дефицит витамина D₃

- Гипокальциемия (нарушение всасывания кальция в кишечнике из-за угнетения образования кальцитриола пораженными почками)
- Гиперфосфатемия
- Остеопороз

Гипопаратиреоз

Гипокальциемия

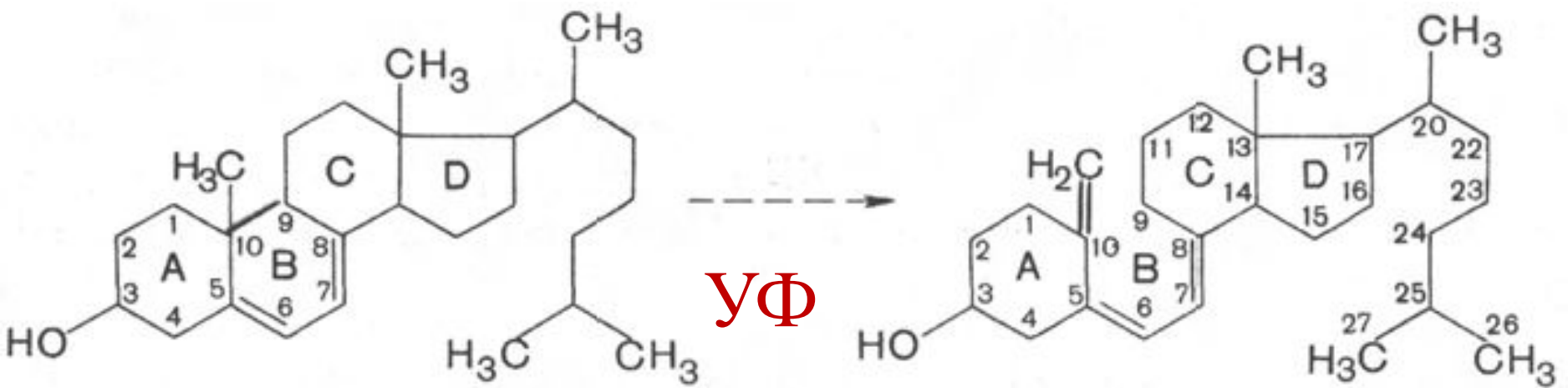
- Повышение нейро-мышечной проводимости
- Приступы тонических судорог
- Судороги дыхательных мышц и диафрагмы
- Ларингоспазм

Кальцитриол

активная форма витамина D_3

- В коже из провитамина D_3 синтезируется холекальциферол
- В печени происходит гидроксилирование в 25 положении, образуется 25-гидросихолекальциферол [$25(OH)D_3$] (кальцидиол) .
- В почках происходит гидроксилирование в 1-м положении, образуется ,25-дигидросихолекальциферол [$1,25(OH)_2D_3$] (кальцитриол) – фермент 1α -гидроксилаза

Витамин D₃ (холекальциферол, антирахитический витамин)



7-Дегидрохолестерин

Витамин D₃
(холекальциферол)

Кальцитриол

Механизм действия — цитозольно-ядерный

Кальцитриол индуцирует синтез Ca^{2+} -связывающего белка, который усиливает всасывание кальция в кишечнике.

В почках стимулирует реабсорбцию кальция и фосфатов

В кости стимулирует минерализацию костной ткани

Рахит

- недостаточная минерализация костной ткани
- Причины:
- Недостаток витамина D_3
- Нарушение всасывания витамина D_3
- Дефект 1α -гидроксилазы
- Дефект рецептора кальцитриола
- Снижение концентрации кальция в крови → стимуляция секреции паратгормона → мобилизация кальция из кости.

Кальцитонин

- Полипептид, состоящий из 32 аминокислот
- Синтез – парафолликулярные клетки щитовидной железы и С-клетки паращитовидных желез
- Синтезируется в виде препрогормона, активация – частичный протеолиз.
- Эффект – уменьшает концентрацию кальция и фосфатов в крови!!!
- Ингибирует высвобождение кальция из кости, снижая активность остеокластов.
- У женщин при недостатке эстрогенов секреция кальцитонина снижена → остеопороз.

Гормоны поджелудочной железы

- Глюкагон – А клетки
- Инсулин – В клктки
- Соматостатин – D клетки
- Панкреатический полипептид – F клетки

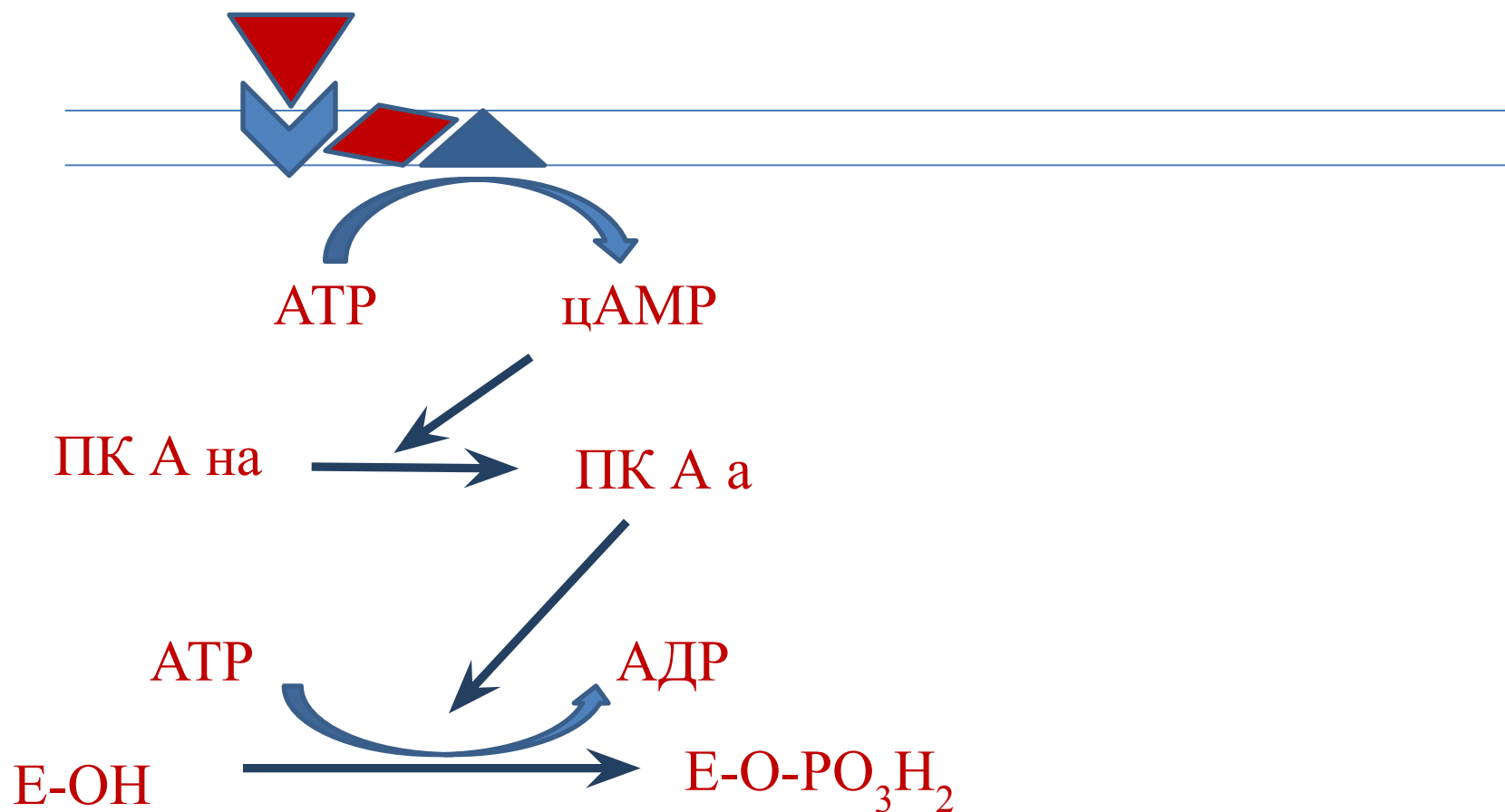
Глюкагон

- полипептидный гормон (29 АК)
- Синтезируется в виде препроглюкагона.
- Механизм активации – частичный протеолиз.
- Регуляция секреции:
- Активаторы – глюкоза, жирные кислоты, кетоновые тела, некоторые АК
- Ингибиторы – высокая концентрация глюкозы, соматостатин.

Глюкагон

- Механизм действия – мембранно-внутриклеточный (активация аденилатциклазы)
- Основные клетки-мишени – печень, жировая ткань.

Механизм действия глюкагона



Влияние глюкагона на углеводный обмен

- Активация гликогенолиза
- Торможение синтеза гликогена
- Активация глюконеогенеза
- Ингибирование гликолиза
- **Увеличение концентрации глюкозы крови**

Влияние глюкагона на обмен липидов

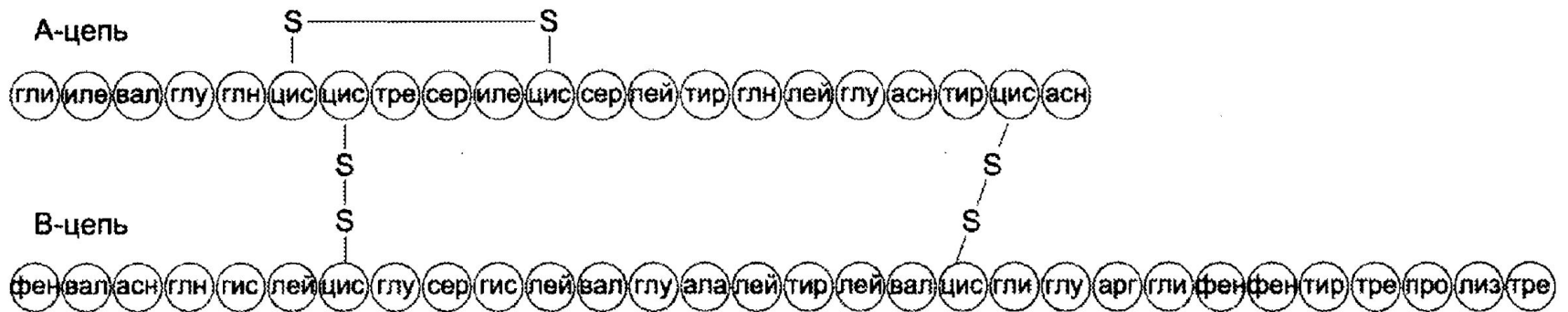
- активация триглицеридлипазы
(усиление липолиза)
- Увеличение концентрации свободных
жирных кислот приводит к усилению
синтеза кетоновых тел
- **Увеличение концентрации жирных
кислот и кетоновых тел в крови**

Инсулин

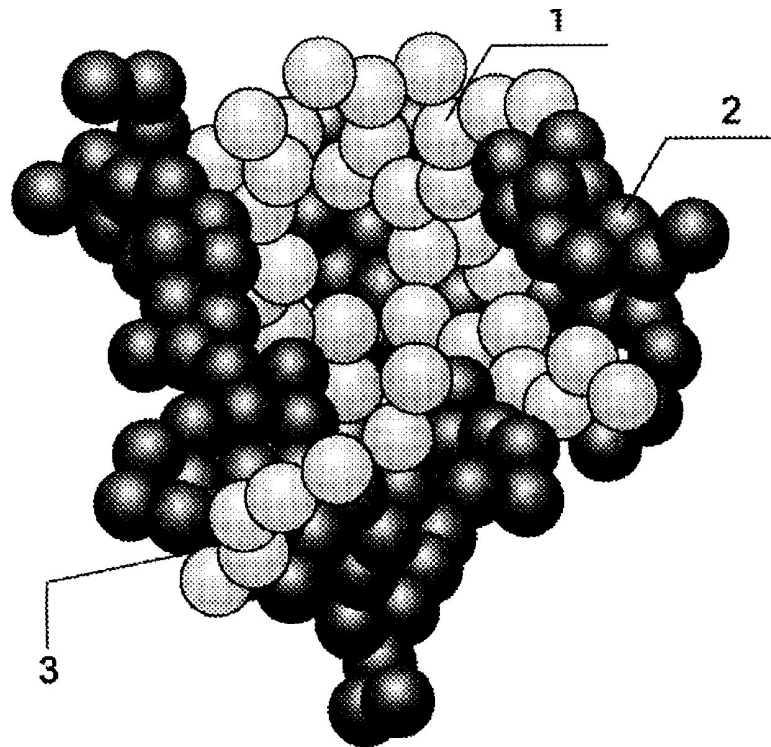
- Полипептидный гормон, состоящий из 2-х полипептидных цепей, соединенных между собой 2-мя дисульфидными мостиками
- Цепь А – 21 АК
- Цепь В – 30 АК
- Инсулин существует в 3-х формах:
- Мономер, димер и гексамер (стабилизирован ионами цинка).

Инсулин

А



Б



Синтез инсулина

Препроинсулин (110 АК)



- Сигнальный полипептид
(24 АК)

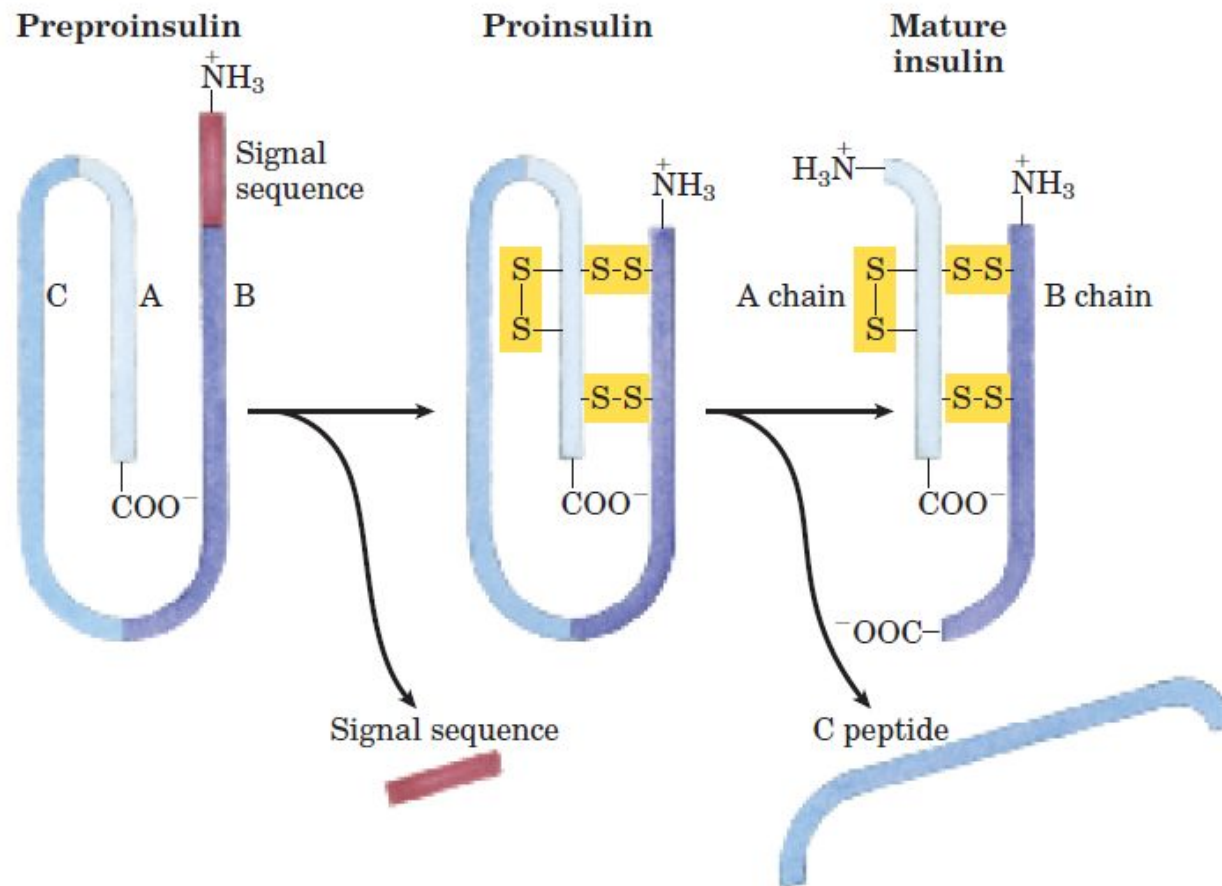
Проинсулин (86 АК)



- Пептид С (35 АК)

Инсулин (51 АК)

Инсулин и С-пептид в эквимолярных концентрациях включаются в секреторные гранулы. Инсулин соединяется с цинком, образуя димеры и гексамеры.



Секреция инсулина

- Секреторные гранулы сливаются с плазматической мембраной, инсулин и С-пептид секретируются в результате экзоцитоза.
- В крови олигомеры распадаются.
- **$T_{1/2}$ инсулина в плазме крови – 5 мин,
С-пептида – 30 мин**

Регуляция синтеза и секреции инсулина

Стимуляторы:

- глюкоза (стимулирует в основном синтез инсулина)
- Ca^{2+} (стимулирует секрецию инсулина)
- Секретин
- Холецистокинин
- Желудочный ингибирующий пептид
- Соматотропин, кортизол, эстрогены

Регуляция синтеза и секреции инсулина

Ингибиторы:

- Адреналин (α_2 -рецепторы)
- Соматостатин

Механизм действия инсулина

Инсулиновый рецептор:

- Гликопротеин тетрамер (состоит из 2-х α и 2-х β субъединиц)
- α субъединицы – взаимодействие с инсулином
- β субъединицы – обладают тирозинкиназной активностью

Механизм действия инсулина

Регуляция количества инсулиновых рецепторов — десенситизация:

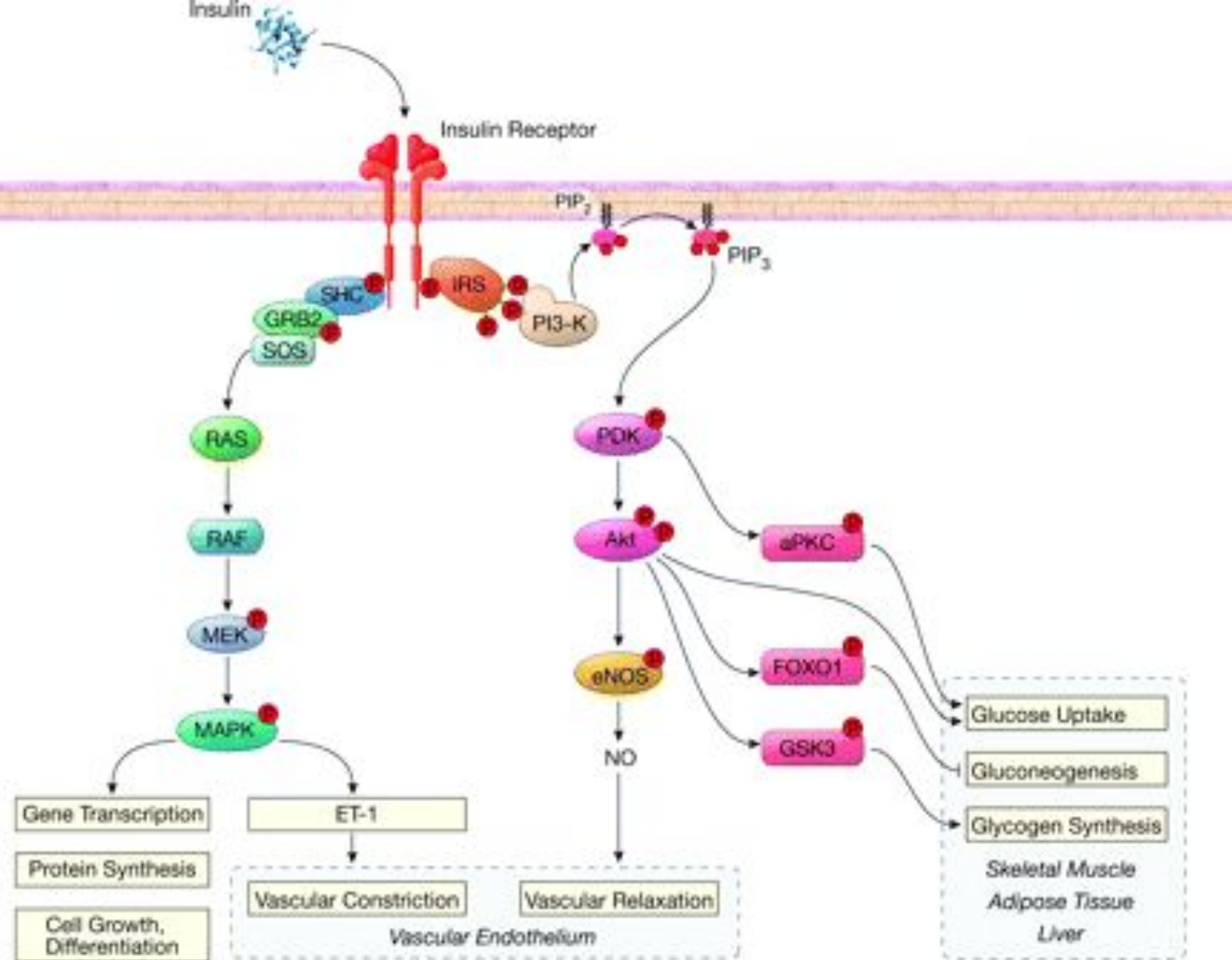
1. Интернализация рецепторов путем эндоцитоза и их разрушение в лизосомах
2. Фосфорилирование рецепторов по остаткам серина и треонина, что приводит к уменьшению сродства к инсулину

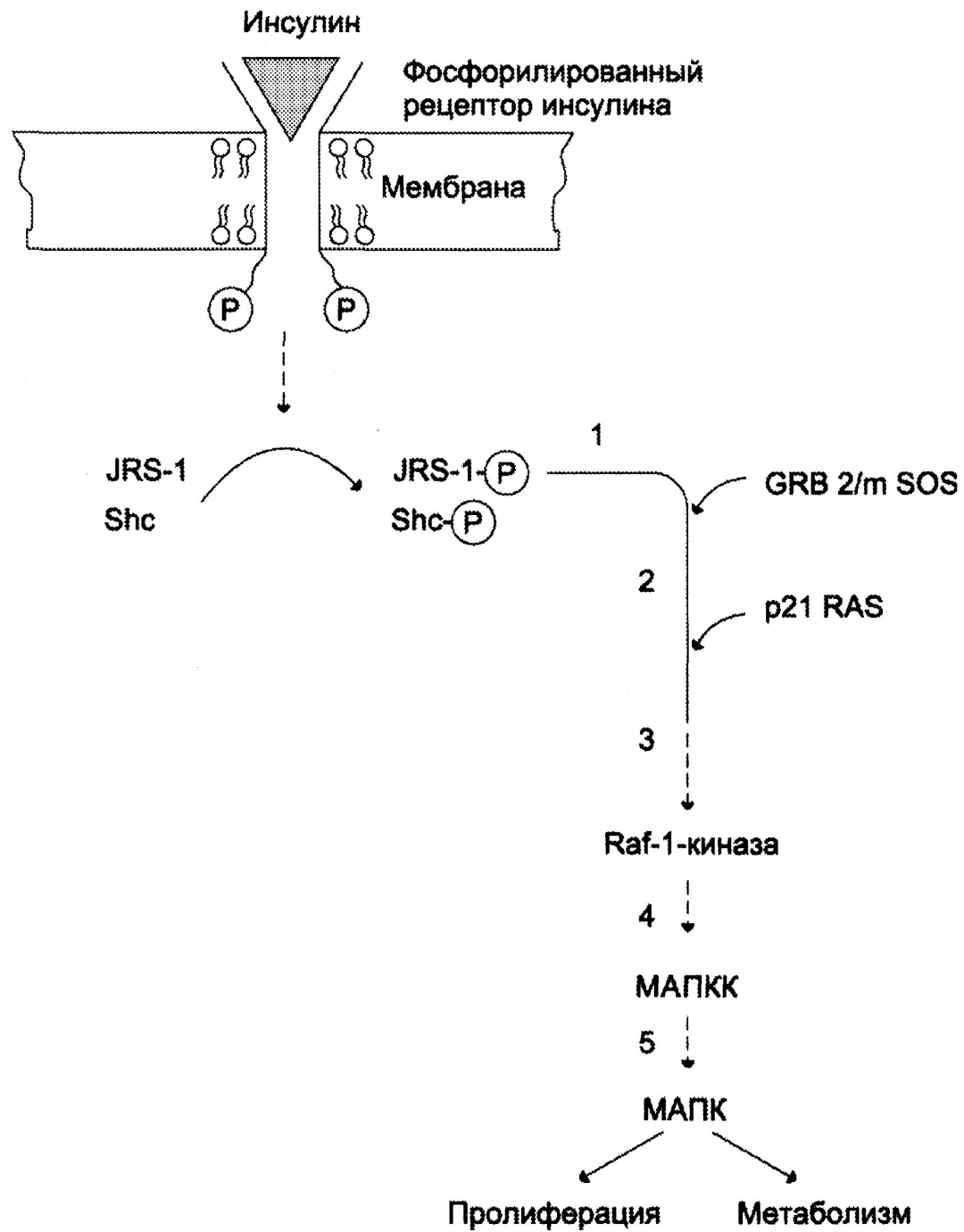
Механизм действия инсулина

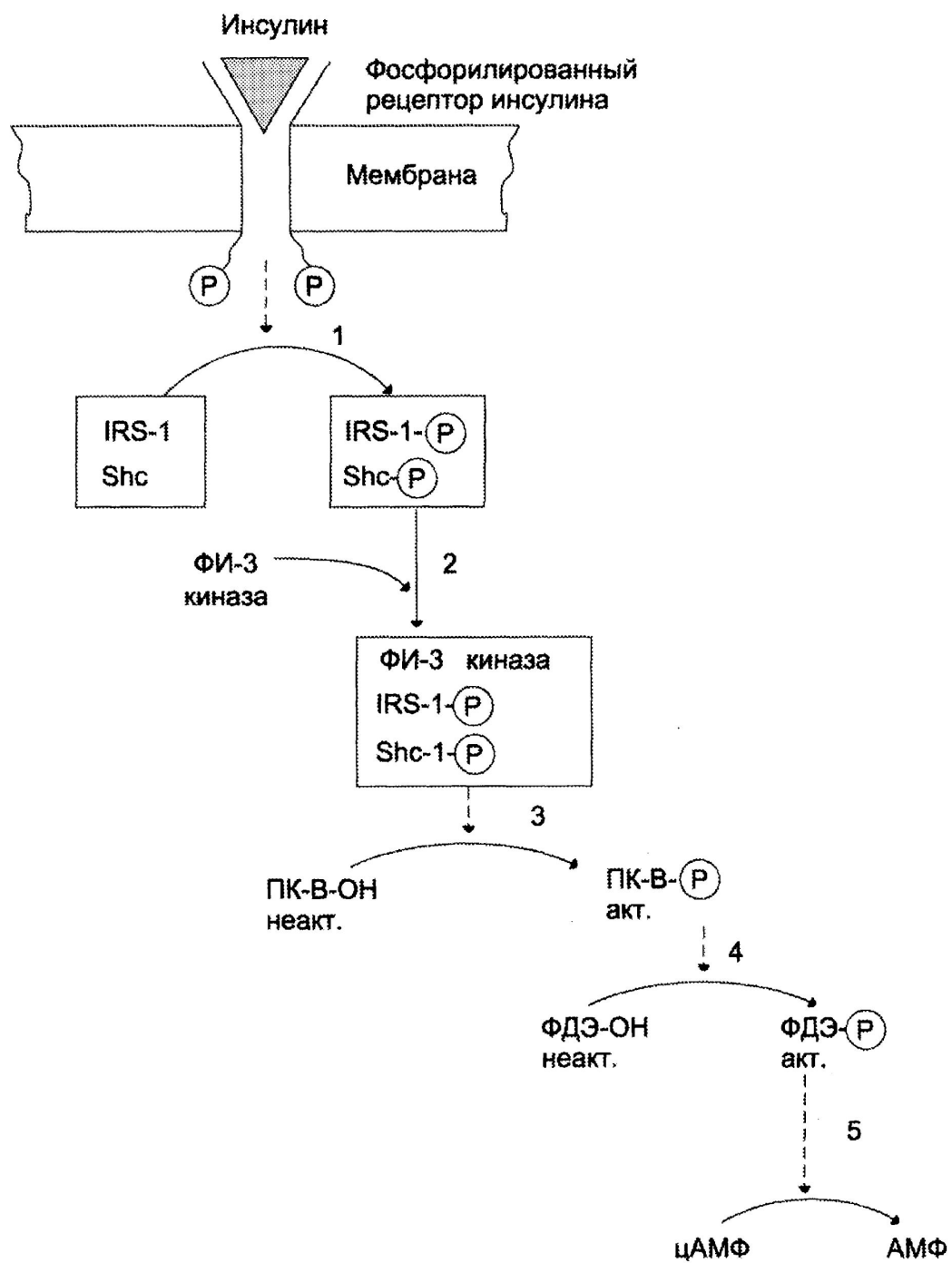
- При связывании инсулина происходит аутофосфорилирование β субъединиц рецептора по остаткам тирозина, что приводит к активации тирозинкиназной активности рецептора.
- Инсулиновые рецепторы фосфорилируют субстраты рецепторов инсулина (IRS-1, IRS-2, белки семейства STAT).

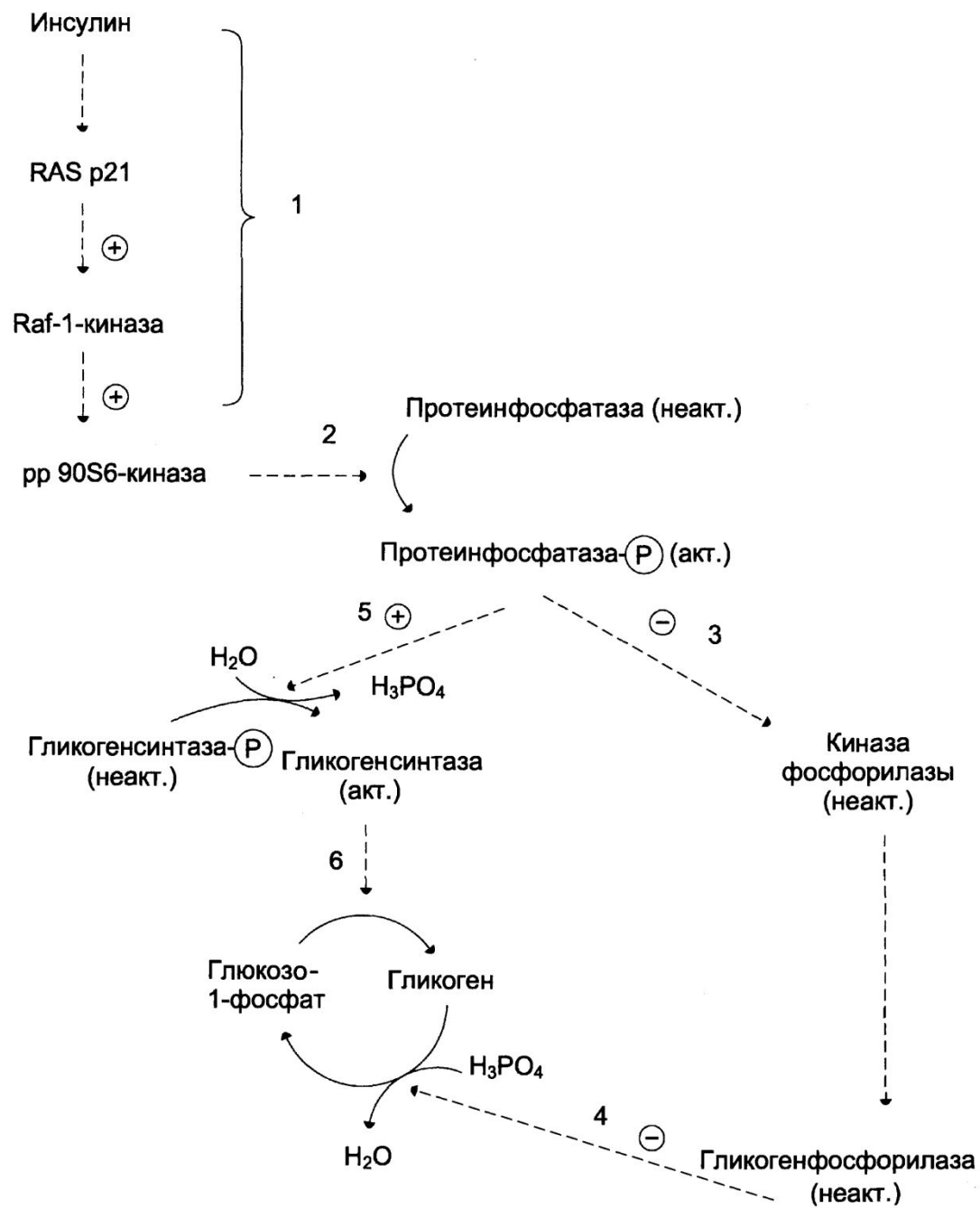
Механизм действия инсулина

- IRS-1 играет ключевую роль в формировании ответной реакции клетки на действие инсулина.
- Активация IRS-1 приводит к стимуляции нескольких сигнальных путей инсулина:
- Метаболический путь (активация фосфатидилинозитол-3-киназы → активация протеинкиназы B)
- Митогенный путь (активация белка Ras → активация транскрипции).

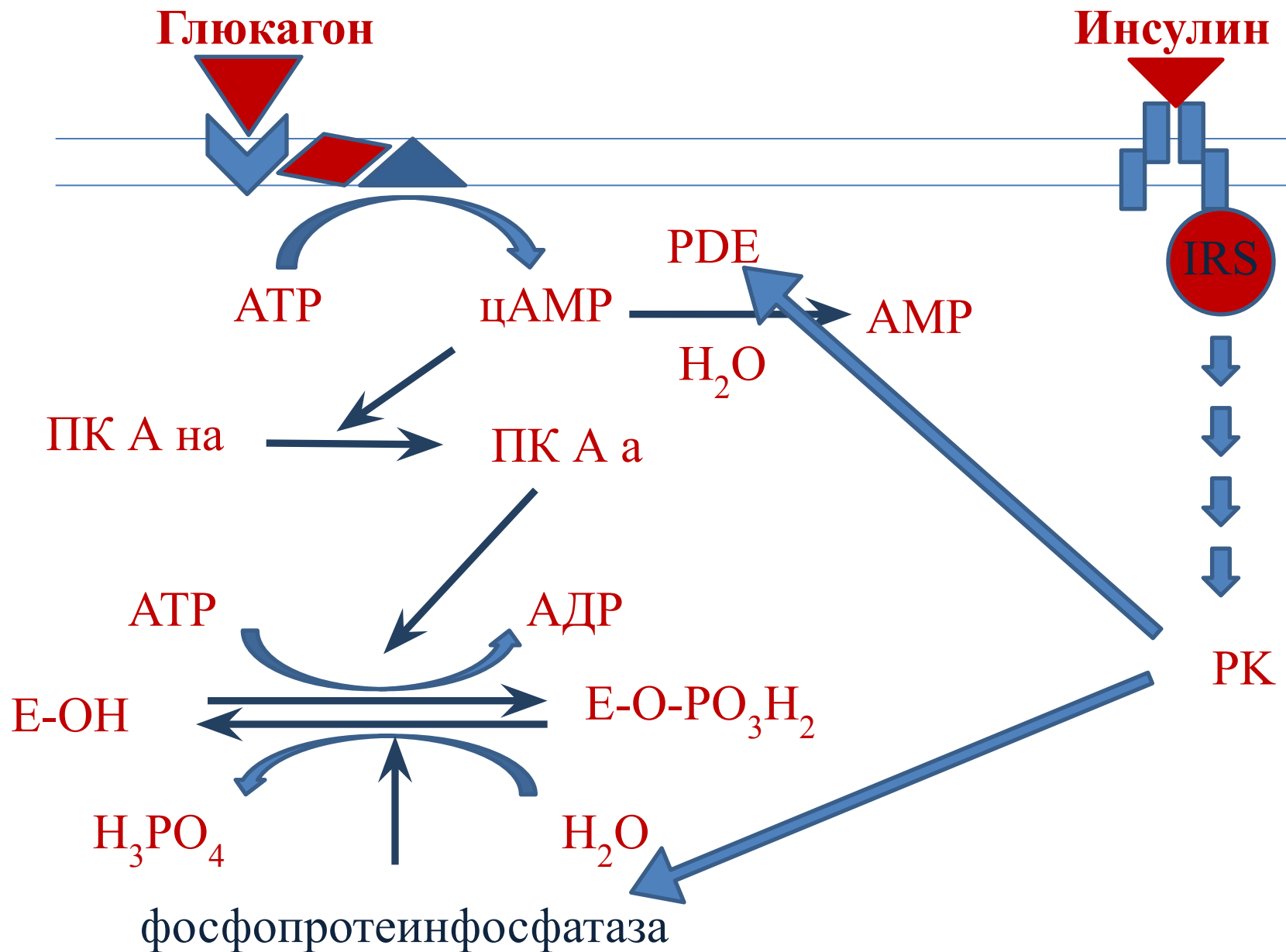








Механизм действия инсулина



Влияние инсулина на обмен углеводов

- Активация транспорта глюкозы в клетки (мышцы и жировая ткань). Инсулин стимулирует транслокацию GLUT4 на плазматическую мембрану.
- Активация синтеза гликогена
- Торможение гликогенолиза
- Активация гликолиза
- Ингибирование глюконеогенеза

Гипогликемический эффект!!!

Влияние инсулина на обмен липидов

Обеспечение синтеза жиров субстратами
(глицеролфосфат, ацетил-КоА, НАДФН)

Стимуляция синтеза липидов:

- Активация ацил-СоА карбоксилазы
- Индукция синтазы жирных кислот
- Активация липопротеидлипазы

Ингибирование липолиза

- Ингибирование триглицеридлипазы

**Уменьшение концентрации свободных
жирных кислот и кетоновых тел в крови!!!**

Влияние инсулина на обмен белков

Стимуляция транспорта аминокислот в ткани;

Стимуляция синтеза белков.

- **Уменьшение концентрации свободных аминокислот в крови!!!**

Инсулин является анаболическим гормоном

Таблица 11-7. Влияние инсулина на ключевые ферменты метаболизма

Печень	Мышцы	Жировая ткань
1. Фосфодиэстераза 2. Фосфофруктокиназа 3. Пируваткиназа 4. Пируватдегидрогеназный комплекс 5. Фосфатаза гликогенсинтазы и гликогенфосфорилазы 6. Ацетил-КоА-карбоксилаза 1. Глюкокиназа 2. Цитратлиаза 3. Пальмитатсинтаза 4. Пируваткиназа 5. Ацетил-КоА-карбоксилаза 6. Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа Фосфоенолпируваткарбоксикиназа	Активация 1. Фосфодиэстераза 2. Фосфофруктокиназа 3. Пируваткиназа 4. Пируватдегидрогеназный комплекс 5. Фосфатаза гликогенсинтазы Индукция Репрессия	1. ЛП-липаза 2. Фосфофруктокиназа 3. Пируваткиназа 4. Ацетил-КоА-карбоксилаза 1. Глицеральдегидфосфат-дегидрогеназа 2. Пальмитатсинтаза

Сахарный диабет

Причина – абсолютная или относительная недостаточность инсулина.

Основные типы:

1. Инсулинзависимый (I тип)
2. Инсулиннезависимый (II тип)

Сахарный диабет I типа

- Причина – абсолютный дефицит инсулина:
- Аутоиммунная деструкция β -клеток (пусковые механизмы – вирусные инфекции: оспа, краснуха, корь, цитомегаловирус, паротит, аденовирус).
- Генетическая предрасположенность.
- Начало – молодой возраст.

Сахарный диабет II типа

- Причина – относительный дефицит инсулина:
- Инсулинорезистентность (дефект рецептора инсулина, пострецепторного аппарата)
- Нарушение секреции инсулина.
- пусковые механизмы – ожирение, малоподвижный образ жизни, стресс.
- Начало – после 40 лет.

Проявления сахарного диабета

- Гипергликемия, глюкозурия
- Кетонемия, кетонурия
- Повышение концентрации жирных кислот
- Повышение концентрации аминокислот
- Ацидоз
- Уремия

Клинические проявления сахарного диабета

- Полиурия (причина — повышение концентрации глюкозы, кетоновых тел, мочевины)
- Полидипсия
- Полифагия (причина — энергетический голод клеток)
- I тип — больные худеют, II тип - ожирение

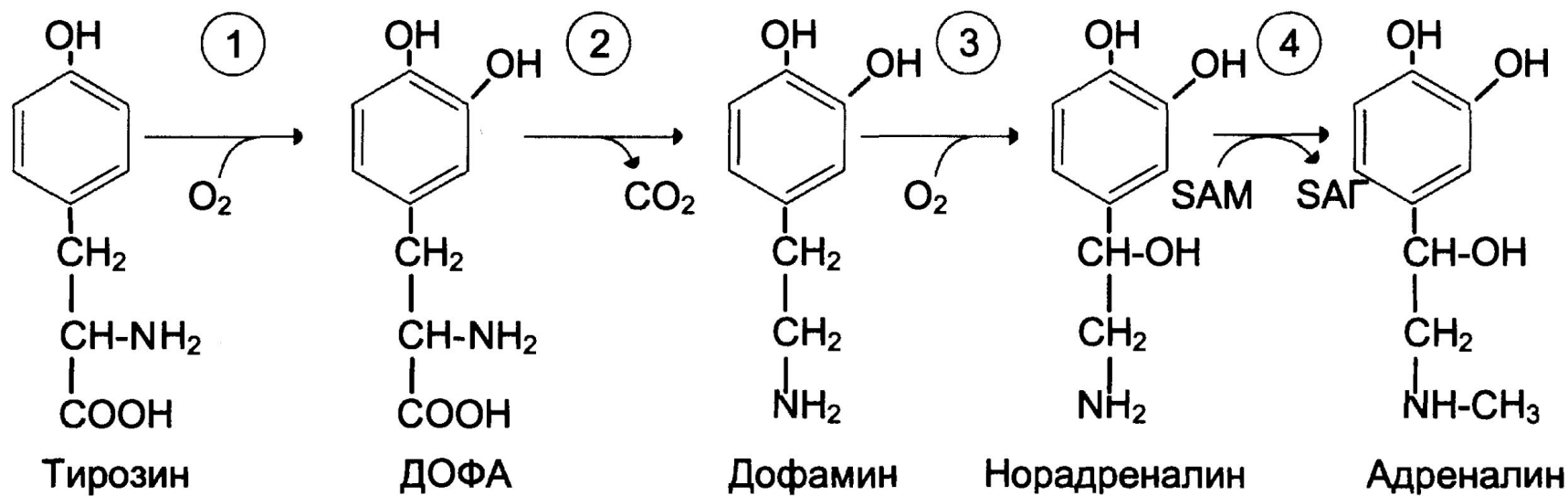
Гормоны надпочечников

- Мозговой слой – катехоламины
- Кортикальный слой – стероидные гормоны:
 - Глюкокортикоиды
 - Минералокортикоиды
 - Мужские половые гормоны

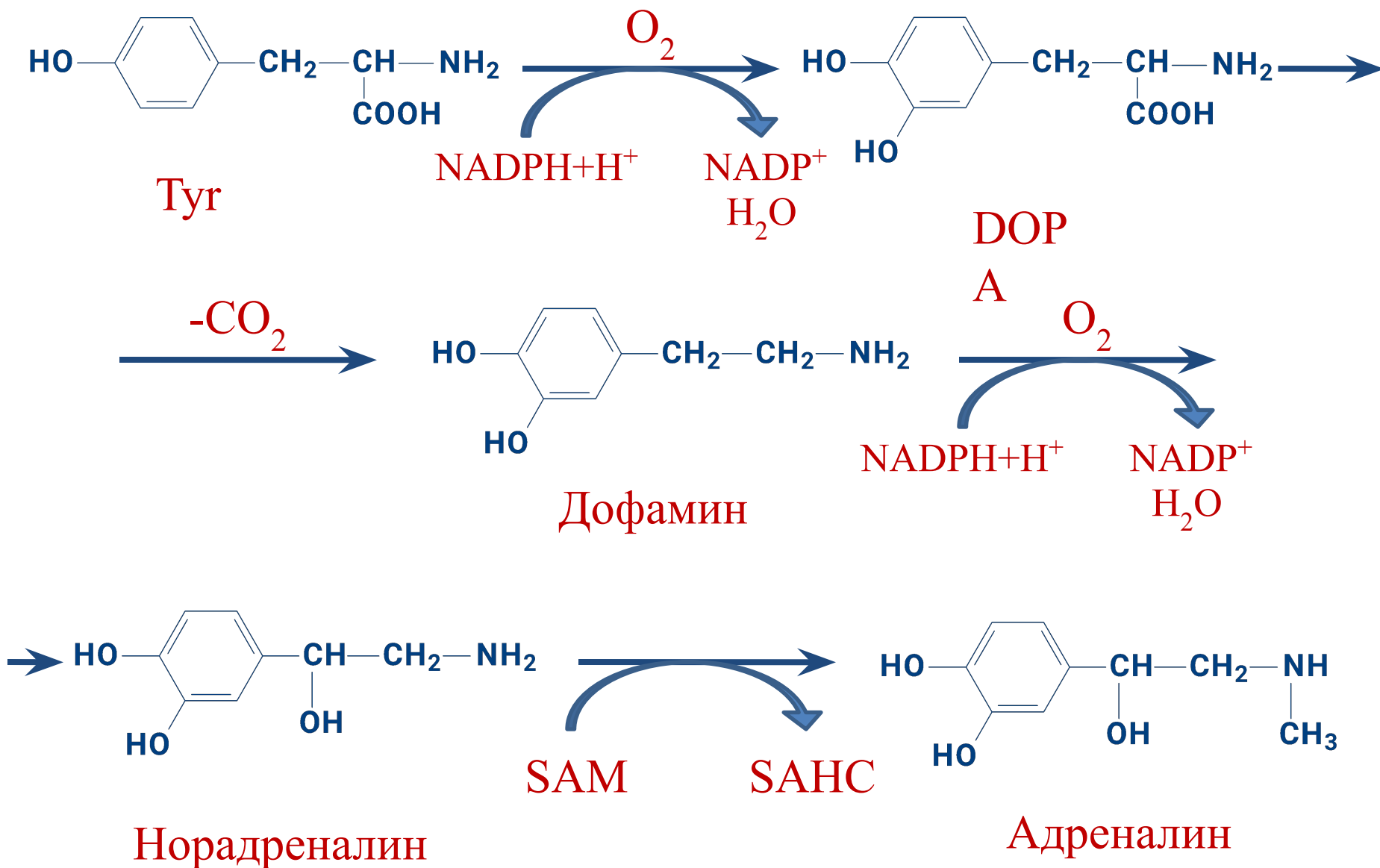
Гормоны мозгового слоя надпочечников

- Катехоламины – норадреналин (20%), адреналин (80%).
- Синтезируются в хромаффинных клетках.
- Являются производными тирозина.

Синтез катехоламинов



Синтез катехоламинов



Синтез и секреция катехоламинов

- После синтеза катехоламины хранятся в гранулах вместе с АТР.
- Секреция из гранул происходит путем экзоцитоза вместе с АТР.
- В крови катехоламины образуют непрочный комплекс с альбуминами.
- $T_{1/2}$ – 10-30 секунд.
- Катаболизм – МАО, СОМТ.
- Конечный продукт – ванилмандельная кислота, выводится с мочой.

Механизм действия катехоламинов

- Мембранно-внутриклеточный:
- β -рецепторы – активация аденилатциклазы
- α_2 -рецепторы – ингибирование аденилатциклазы
- α_1 -рецепторы – активация фосфолипазы C → активация инозитолфосфатного пути передачи сигнала

Метаболические эффекты

- Увеличение потребления кислорода
- Усиление термогенеза
- Активация гликогенолиза (мышцы)
- Активация гликогенолиза и глюконеогенеза в печени
- Активация липолиза
- Торможение секреции инсулина

Гормон стресса

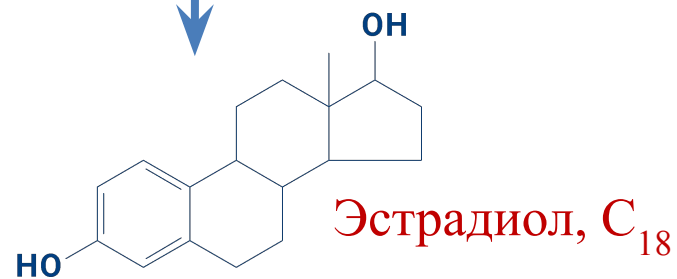
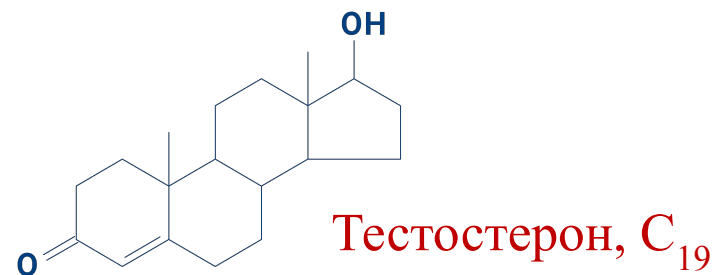
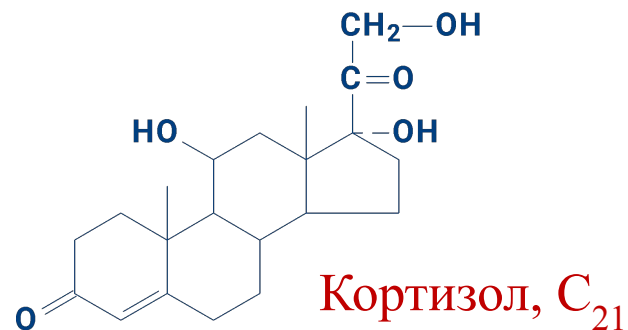
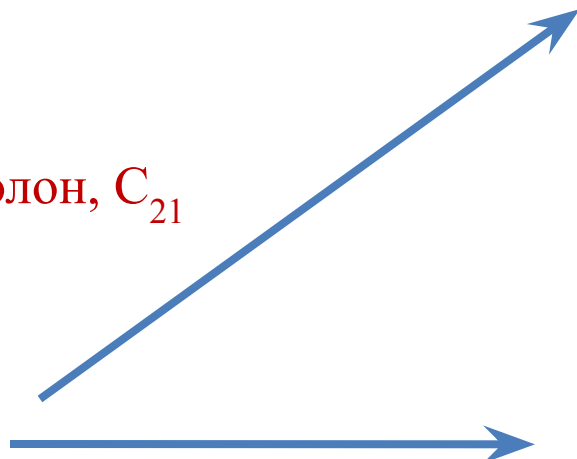
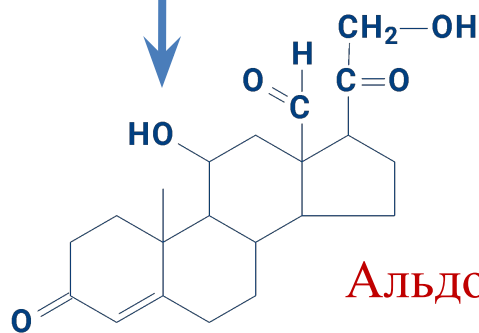
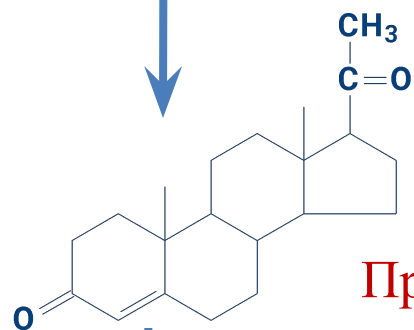
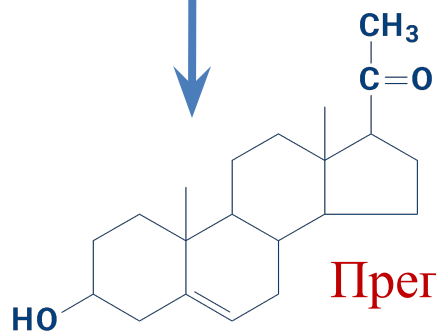
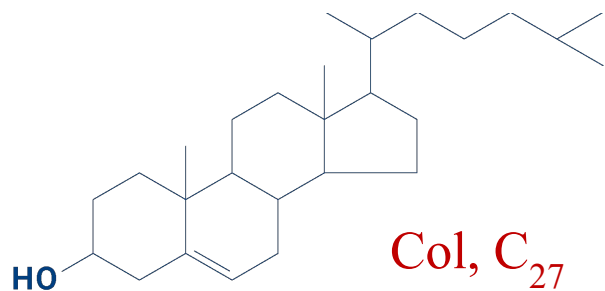
Патология мозгового вещества надпочечников

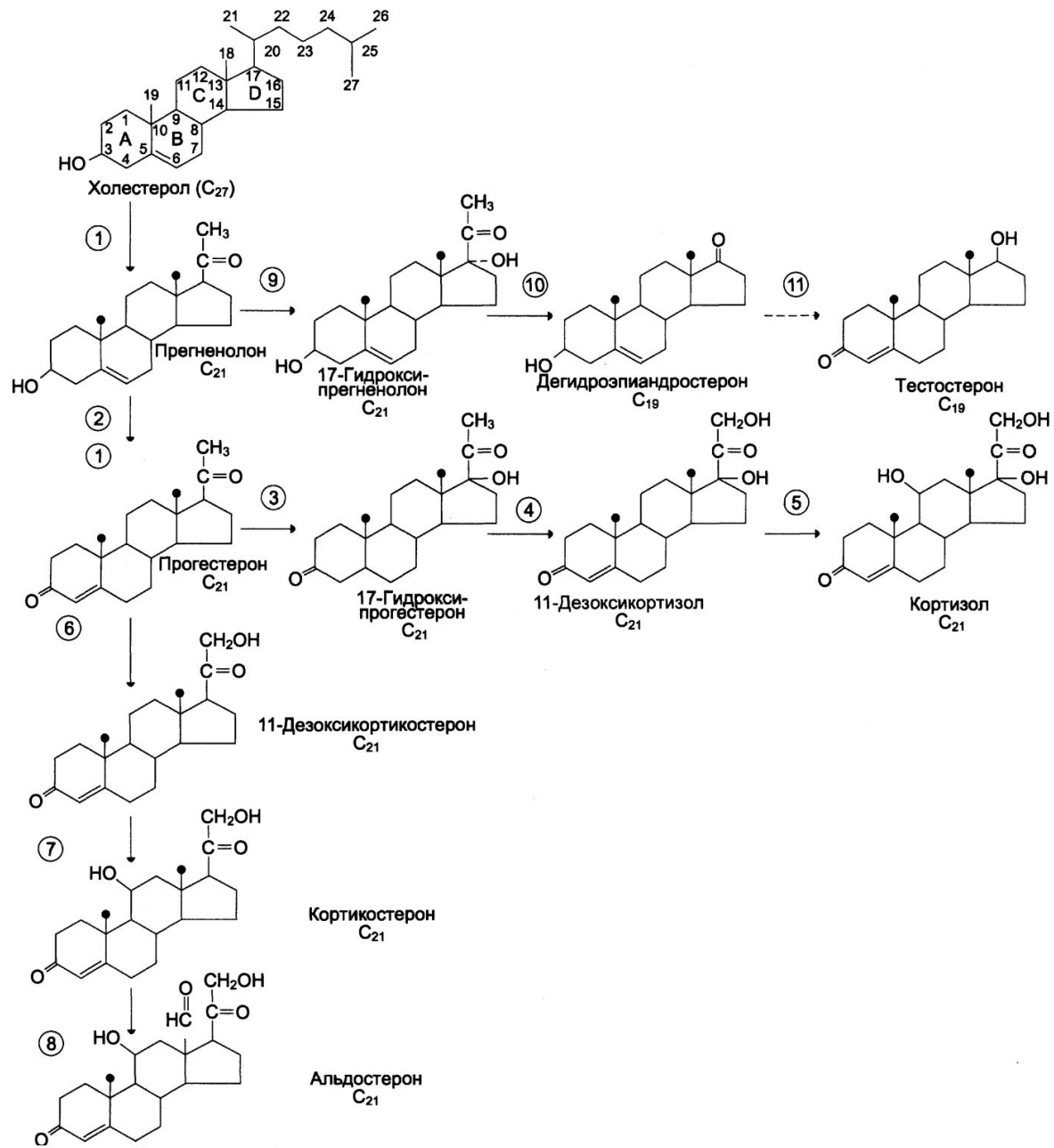
- **Феохромоцитома** — опухоль
хромаффинных клеток,
продуцирующая много
катехоламинов
- Неконтролируемая артериальная
гипертония

Синтез стероидных гормонов

Корковый слой надпочечников

- Клубочковая зона:
- Минералокортикоиды – **альдостерон**.
- Пучковая и сетчатая зоны:
- Глюкокортикоиды – **кортизол**;
- Мужские половые гормоны – **дегидроэпиандростерон**, андростендион.





Глюкокортикоиды

- Синтезируются в пучковой зоне

Регуляция синтеза:

- Гипоталамо-гипофизарная система
- Циркадный цикл
- Стресс
- Механизм действия:
- цитозольный

Глюкокортикоиды (эффекты)

- Стимуляция глюконеогенеза
- Стимуляция катаболизма белков в мышцах и активация синтеза белков в печени
- Стимуляция липолиза в конечностях и активация липогенеза на лице, шее, туловище
- Пермиссивное действие на адреналин, соматотропин, глюкагон

Глюкокортикоиды (эффекты)

- Подавление иммунной реакции:
- Гибель лимфоцитов, инволюция лимфоидной ткани
- Подавление воспалительной реакции.
- Снижение количества циркулирующих лейкоцитов.
- индукция липокортинов – ингибирование фосфолипазы A2 (уменьшение синтеза простагландинов и лейкотриенов).

Глюкокортикоиды (эффекты)

- Торможение роста и деления фибробластов, синтеза коллагена и фибринонектина.

Минералокортикоиды

- Стимуляция реабсорбции натрия в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках почек.
- Стимуляция секреции калия, аммония

Первичная недостаточность надпочечников (болезнь Аддисона)

Причина – туберкулез, аутоиммунный процесс

- Снижение массы тела
- Мышечная слабость
- Гиподинамия
- Понижение АД
- Гипогликемия
- Гиперпигментация кожи

Гиперкортицизм (болезнь Иценко-Кушинга)

Причина – опухоли гипофиза или надпочечников

- Стероидный диабет
- Уменьшение мышечной массы
- Истончение кожи
- Остеопороз
- Инволюция лимфоидной ткани
- Повышение артериального давления
- Центральное ожирение