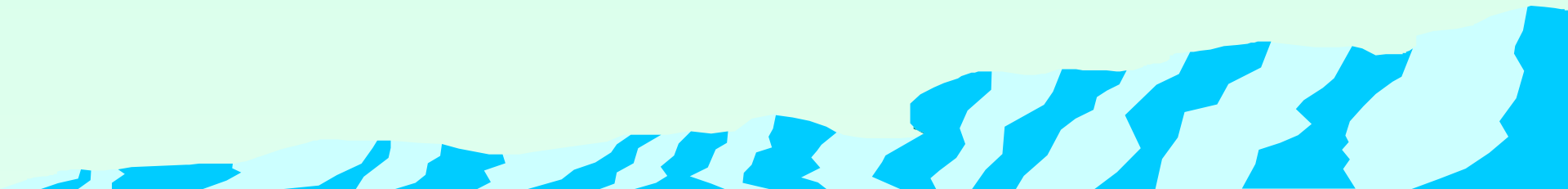




Биохимия гормонов

Механизм действия гормонов
белковой и пептидной природы



Гормоны –

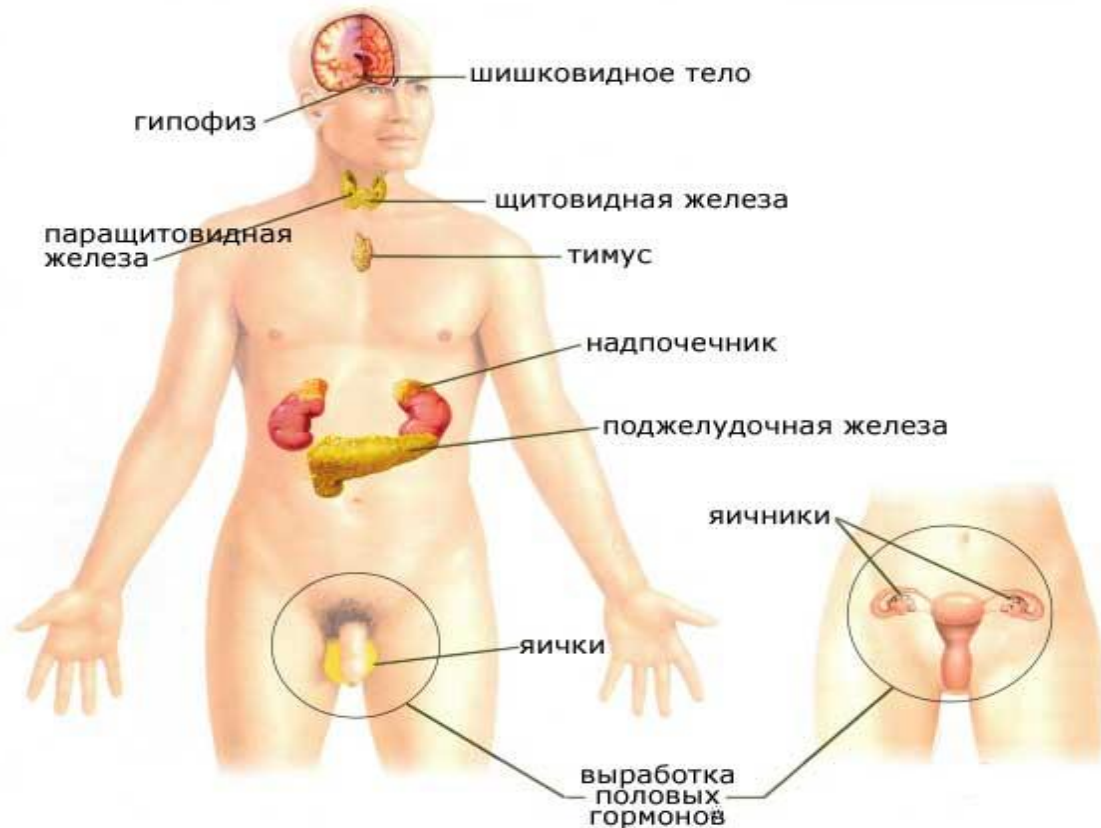
биологически активные соединения, вырабатываемые в кровь железами внутренней секреции и влияющие на обмен веществ.

- ◆ Известно более 50 гормонов.

- ◆ $10^{-6} - 10^{-12}$ ммоль/л –

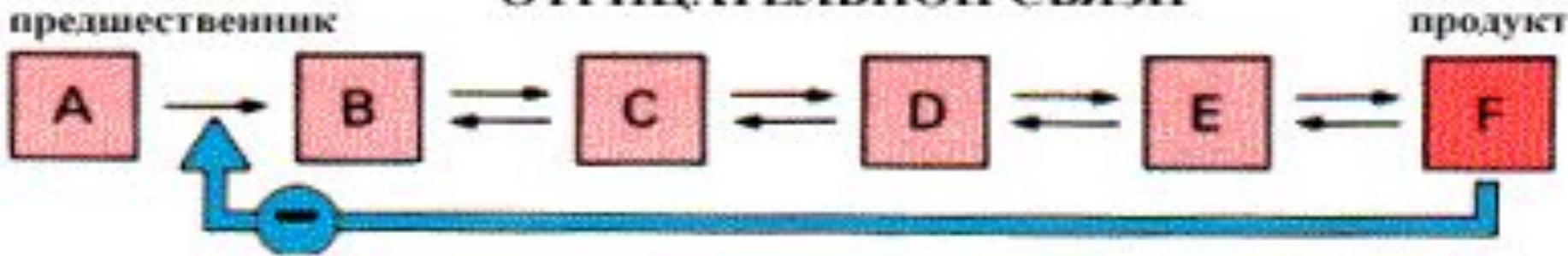
физиологическая концентрация гормонов.

*

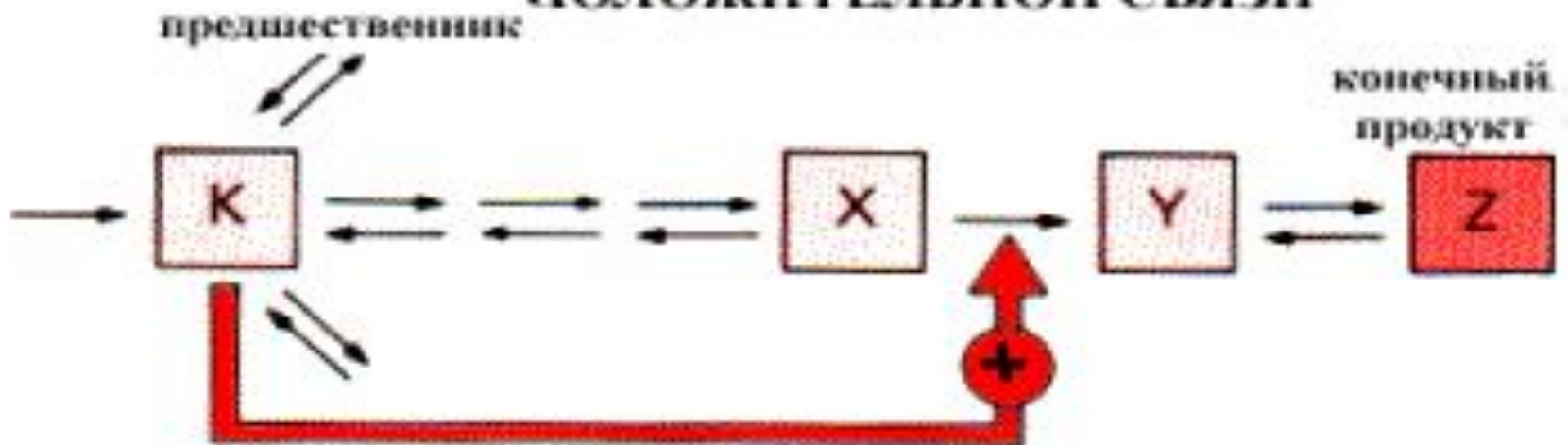


Механизм регуляции действия гормонов основан на отрицательной обратной связи.

ИНГИБИРОВАНИЕ ПО ПРИНЦИПУ ОБРАТНОЙ ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ СВЯЗИ



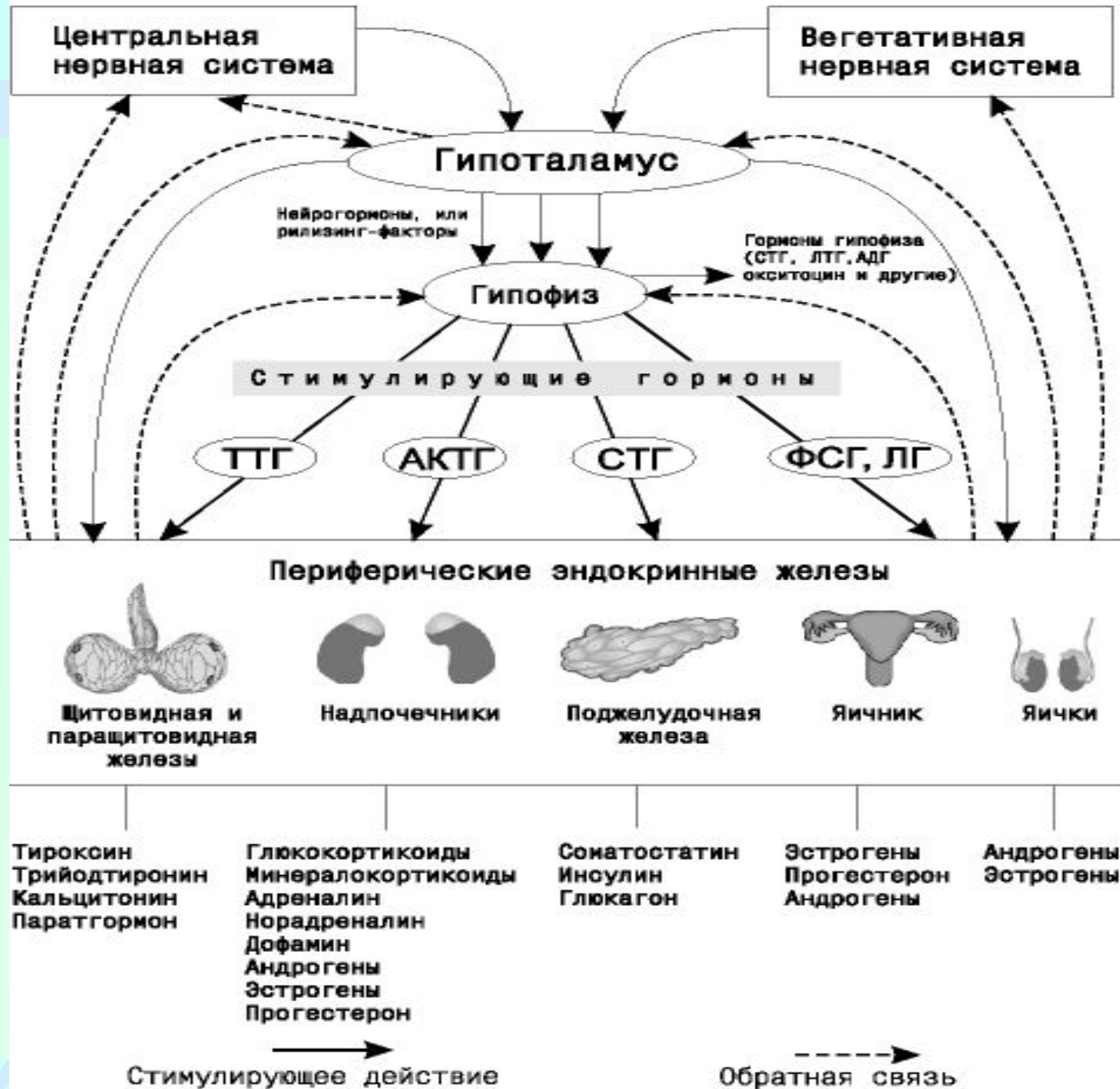
АКТИВИРОВАНИЕ ПО ПРИНЦИПУ ОБРАТНОЙ ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ СВЯЗИ



- ◆ Секреция гормонов стимулируется внешними и внутренними сигналами, поступающими в ЦНС.
- ◆ Сигналы поступают в гипоталамус, где стимулируют синтез релизинг-гормонов: либеринов (7), статинов (3).
- ◆ Релизинг-гормоны стимулируют или тормозят синтез тропных гормонов гипофиза, которые стимулируют синтез и секрецию гормонов эндокринных желёз.
- ◆ Изменение концентрации метаболитов в клетках-мишенях подавляет синтез гормонов, действуя на эндокринные железы либо на гипоталамус.
- ◆ Синтез тропных гормонов подавляется гормонами периферических желёз.

*

Регуляция действия гормонов

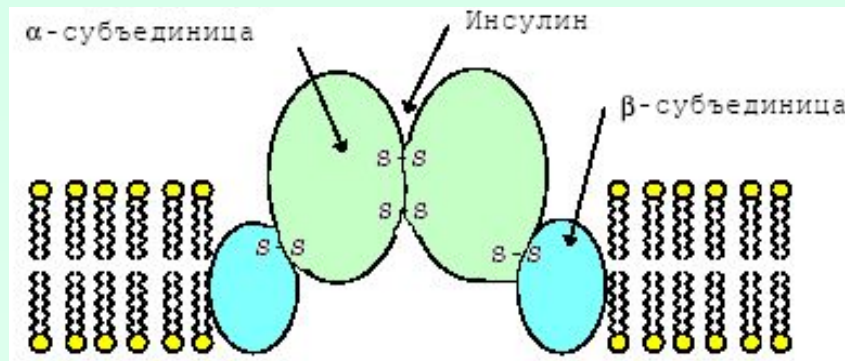


*

Особенности действия гормонов на органы и ткани

- ◆ дистантность,
- ◆ высокая биологическая активность 10 M^{-7}
- ◆ специфичность,
- ◆ действуют на органы – мишени,
- ◆ у органов-мишеней есть рецепторы (гликопротеины).

*



Рецептор для инсулина

Конечные эффекты действия гормонов

- ◆ изменение проницаемости клеточных мембран,
- ◆ изменение активности внутриклеточных ферментов,
- ◆ изменение интенсивности синтеза белков (через регуляцию их синтеза).

*

*

Скорость выделения гормонов меняется в течение суток (суточные ритмы).

- ◆ Больше гормонов выделяется зимой, меньше летом.
- ◆ Имеются возрастные особенности выделения гормонов.
- ◆ Выделение гормонов может измениться в любом возрасте, что ведёт к нарушению обмена веществ и развитию патологии.

Недостаток тироксина приводит к кретинизму,
избыток – к токсическому зобу.

Недостаток ^{*}инсулина ведёт к развитию сахарного
диабета, избыток – к гиперинсулинизму^{*}.

Нарушения гормональной регуляции

могут возникать

- ◆ в результате расстройства высшей нейрогормональной регуляции деятельности эндокринной железы (нарушение управления),
- ◆ из-за прямого поражения железы (инфекция, опухоль, интоксикация, травма),
- ◆ как проявление недостаточности субстрата (нарушается синтез гормона).
- ◆ как нарушение секреции, транспорта гормона,
- ◆ из-за изменений условий действия гормонов (электролитная среда ткани)
- ◆ нарушения рецепторов: - появление антител против рецепторов, -при отсутствии или дефиците рецепторов, - при нарушении регуляции рецепторов,
- ◆ при усиленном выведении гормонов (с мочой, желчью).

Гипосекреция гормонов

зависит от

- ◆ генетических факторов (отсутствие фермента синтеза гормона),
- ◆ диетических факторов (гипотиреоз из-за недостаточности йода в диете),
- ◆ токсических факторов (некроз коры надпочечников под действием производных инсектицидов),
- ◆ иммунологических факторов (появление антител, разрушающих железу),
- ◆ наличия инфекции, туберкулёза, опухоли.

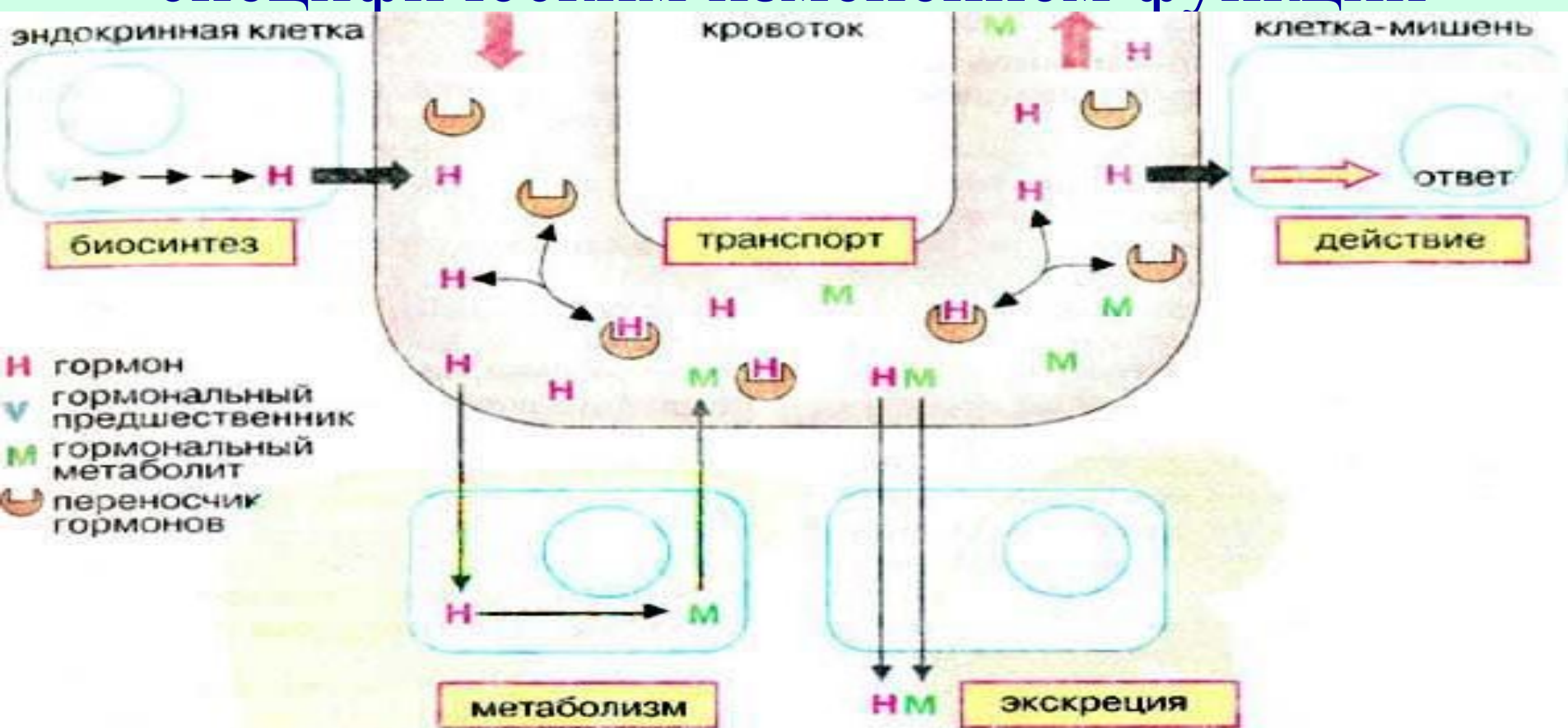
Гиперсекреция гормонов

- ◆ при гормонально активных опухолях (акромегалия при опухоли гипофиза),
- ◆ при аутоиммунные процессах (при тиреотоксикозе).

*

*

Орган-мишень способен связывать гормон и отвечать на него специфическим изменением функции



Система гормональной регуляции

Период полужизни – время существования гормона в крови

- ◆ адреналин существует в крови секунды,
- ◆ стероидные гормоны – часы,
- ◆ тиреоидные гормоны – дни.

В периферических тканях некоторые гормоны превращаются в более активные соединения.

*

*

Классификация гормонов

- ◆ по месту выработки,
- ◆ по химической природе,
- ◆ по влиянию на обмен веществ,
- ◆ по типу гуморального влияния.

*

*

Классификация гормонов по влиянию на обмен веществ

- ◆ По отношению к обмену белков выделяют катаболики и анаболики.
- ◆ По действию на углеводный обмен - гипергликемические и гипогликемические.
- ◆ По отношению к обмену липидов – липолитические и липогенетические.

*

*

Классификация гормонов по типу гуморального влияния

- ◆ Гормональное влияние.
Из клетки-продуцента гормон поступает в кровь и с током крови подходит к органу-мишени, действуя дистантно.
- ◆ Паракринное влияние.
Из клетки-продуцента гормон поступает во внеклеточное пространство и действует на клетки-мишени, которые расположены вблизи.
- ◆ Изокринное влияние.
Из клетки-продуцента гормон поступает во внеклеточное пространство и в тесно контактирующую с ним клетку-мишень.
- ◆ Нейрокринное влияние.
Гормон секретруется в синаптическую щель.
- ◆ Аутокринное влияние.
Клетка-продуцент является и клеткой-мишенью.

*

Классификация гормонов по химической природе

- ◆ Белки:
простые – инсулин, СТГ,
сложные – ТТГ, ФСГ,
- ◆ Пептиды: вазопрессин, окситоцин, глюкагон, тиреокальцитонин, АКТГ, соматостатин.
- ◆ Производные АМК: адреналин, тироксин.
- ◆ Гормоны стероидной природы.
- ◆ Производные жирных кислот: простагландины.

*

Классификация гормонов по локализации рецепторов

- ◆ Гормоны, связывающиеся с внутриклеточными рецепторами в клетках-мишенях. К ним относятся стероидные и тиреоидные гормоны. Все они липофильны.

После секреции связываются с транспортными белками, проходят сквозь плазматическую мембрану и связываются с рецептором в цитоплазме или ядре.

Образуется комплекс гормон-рецептор.

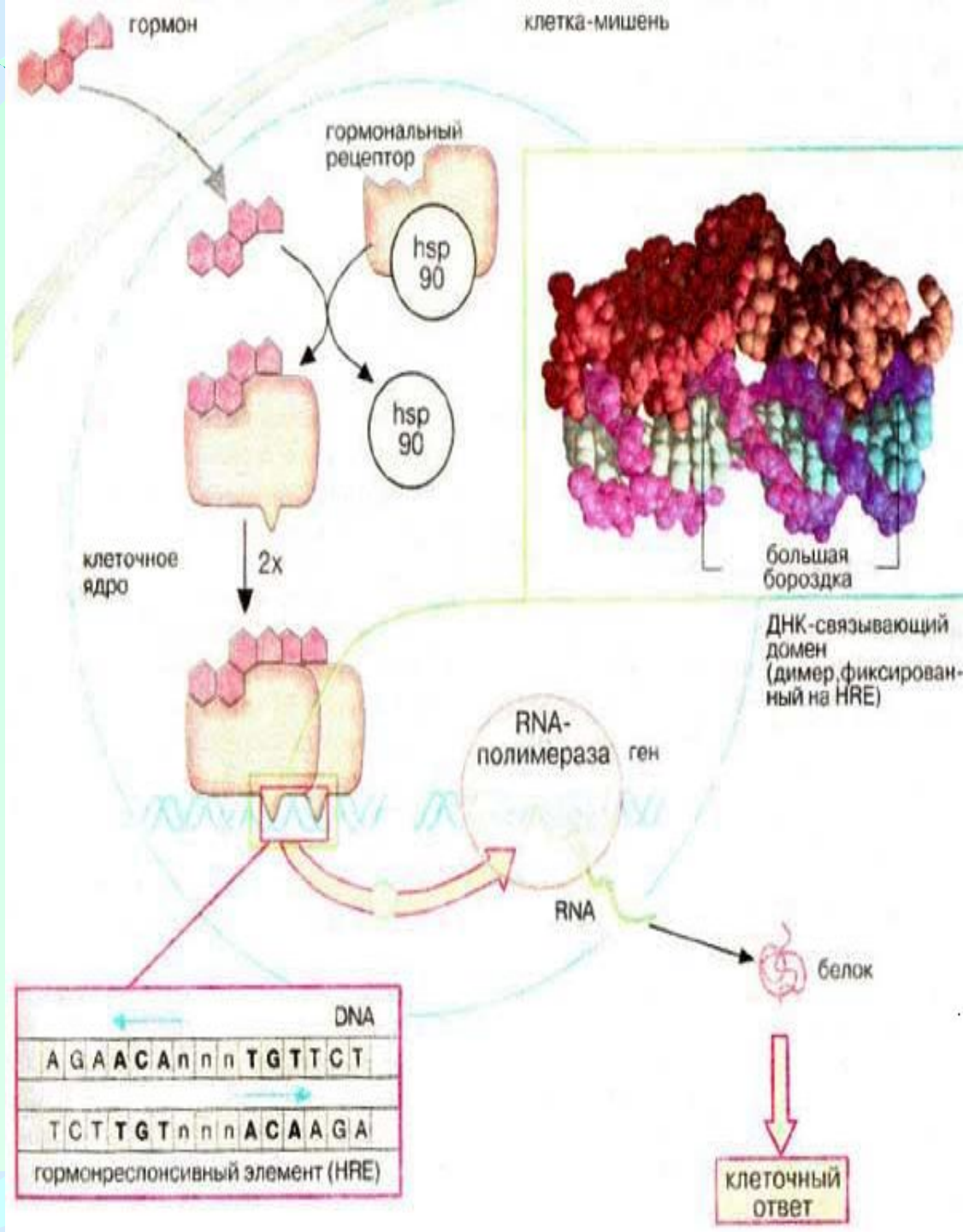
Он транспортируется в ядро, взаимодействует с ДНК, активируя или ингибируя гены, что приводит к индукции или репрессии^{*} синтеза белка, изменению количества белков (ферментов).

*

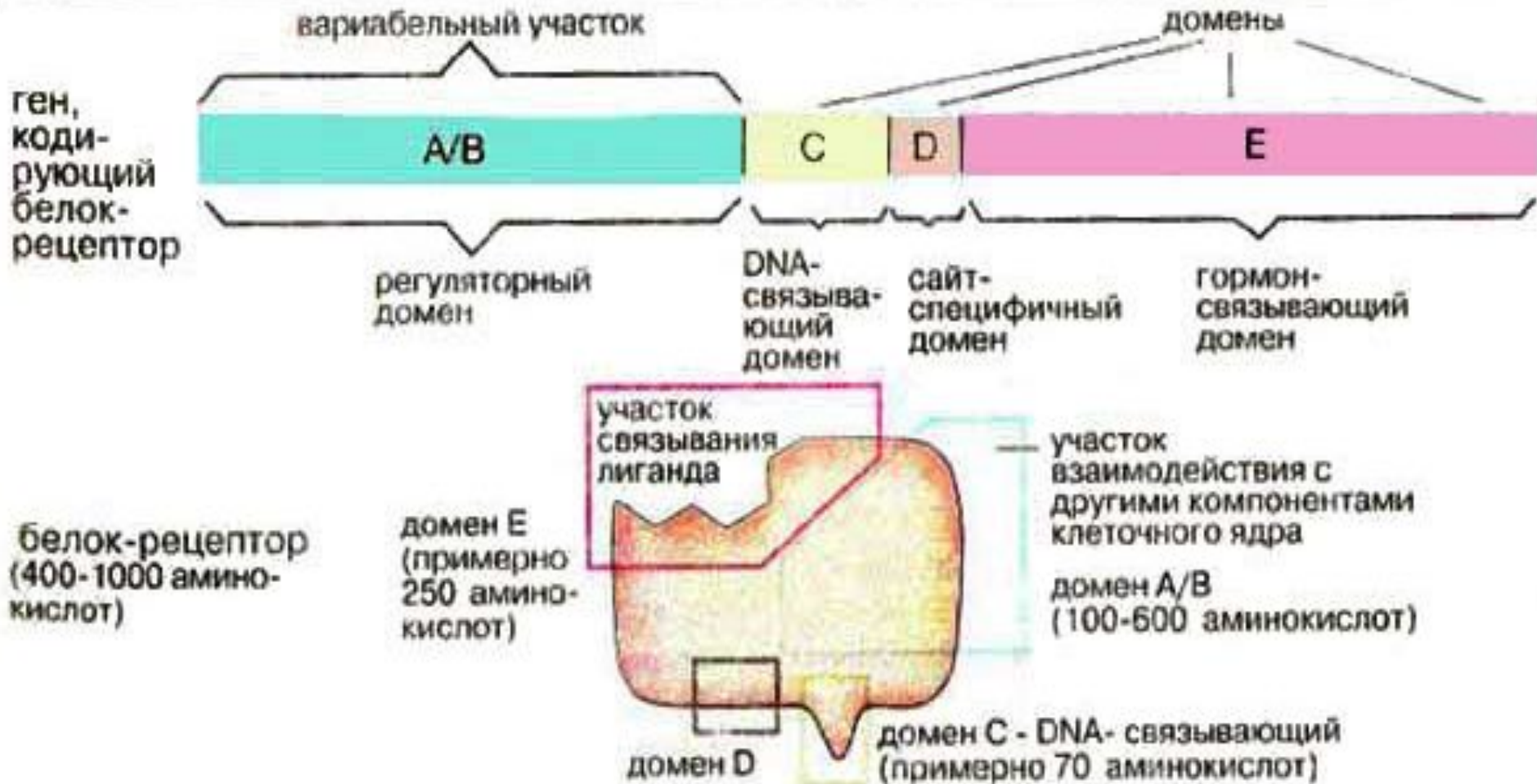
Основной эффект достигается на уровне транскрипции генов.

Механизм действия липофильных гормонов

*



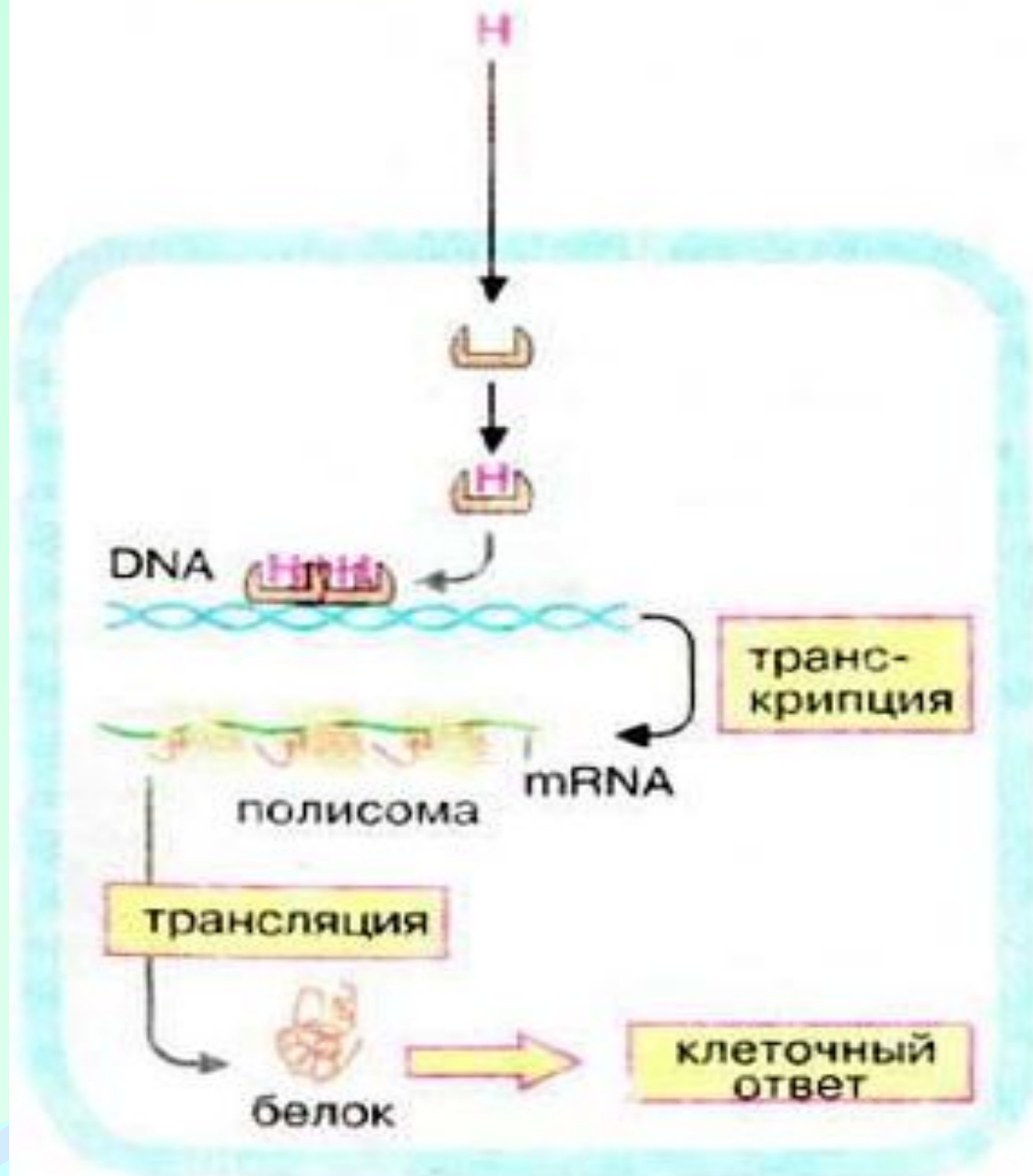
Рецепторы липофильных гормонов



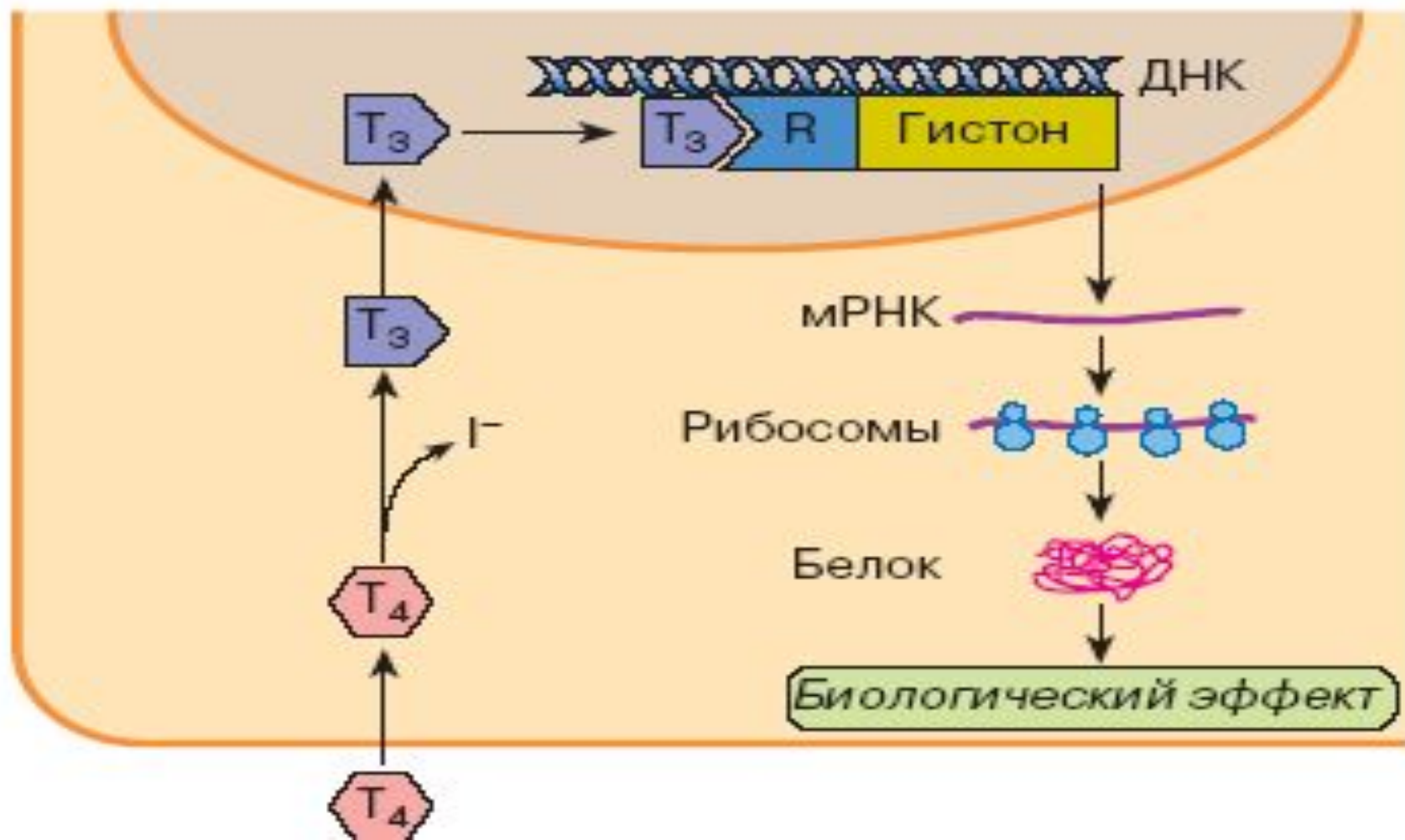
Механизм действия липофильных гормонов

*

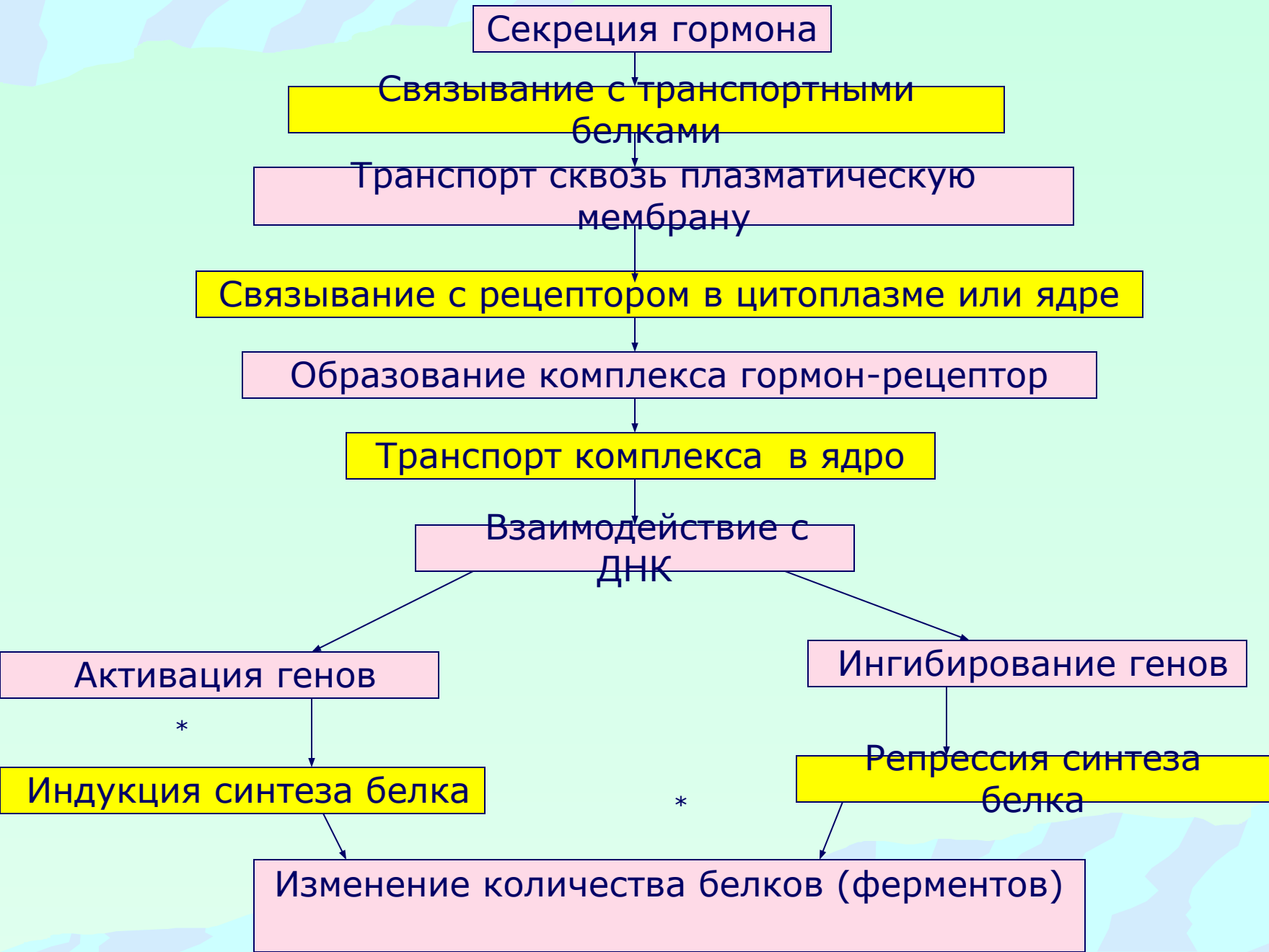
липофильные гормоны



Механизм действия гормонов на процессы транскрипции и синтеза белка на примере тироксина



Механизм действия липофильных гормонов



Гормоны, связывающиеся с рецепторами на поверхности клетки

- ◆ водорастворимые,
- ◆ белковой природы,

Гормон действует на рецептор, а затем действие идёт через вторичных посредников:

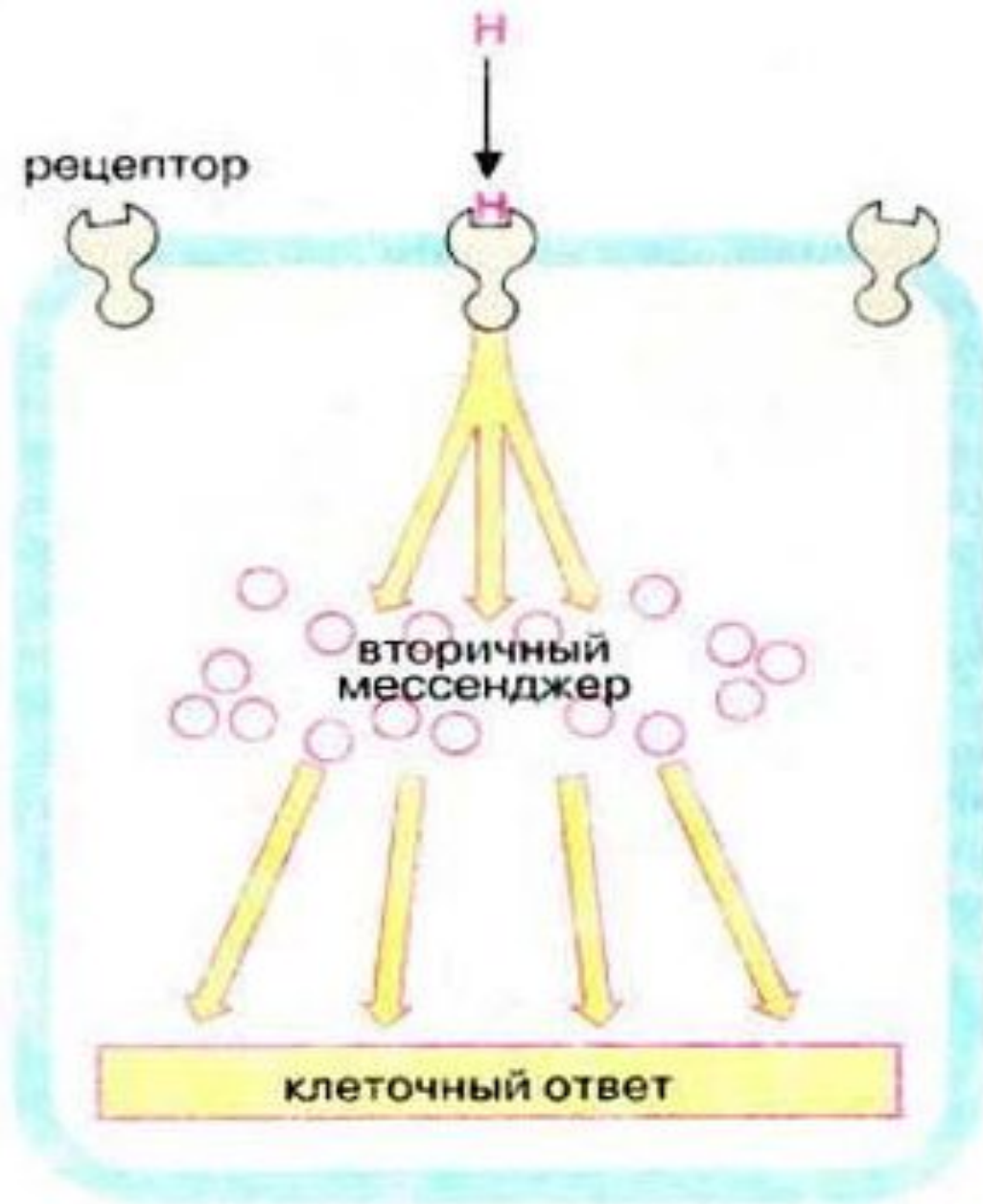
- цАМФ,
- цГМФ,
- кальций,
- инозитол-3-фосфат (И-3-Ф),
- диа^{*}цилглицерол (ДАГ).

Так действуют гормоны: СТ^{*}Г, пролактин, инсулин, окситоцин, фактор роста нервов.

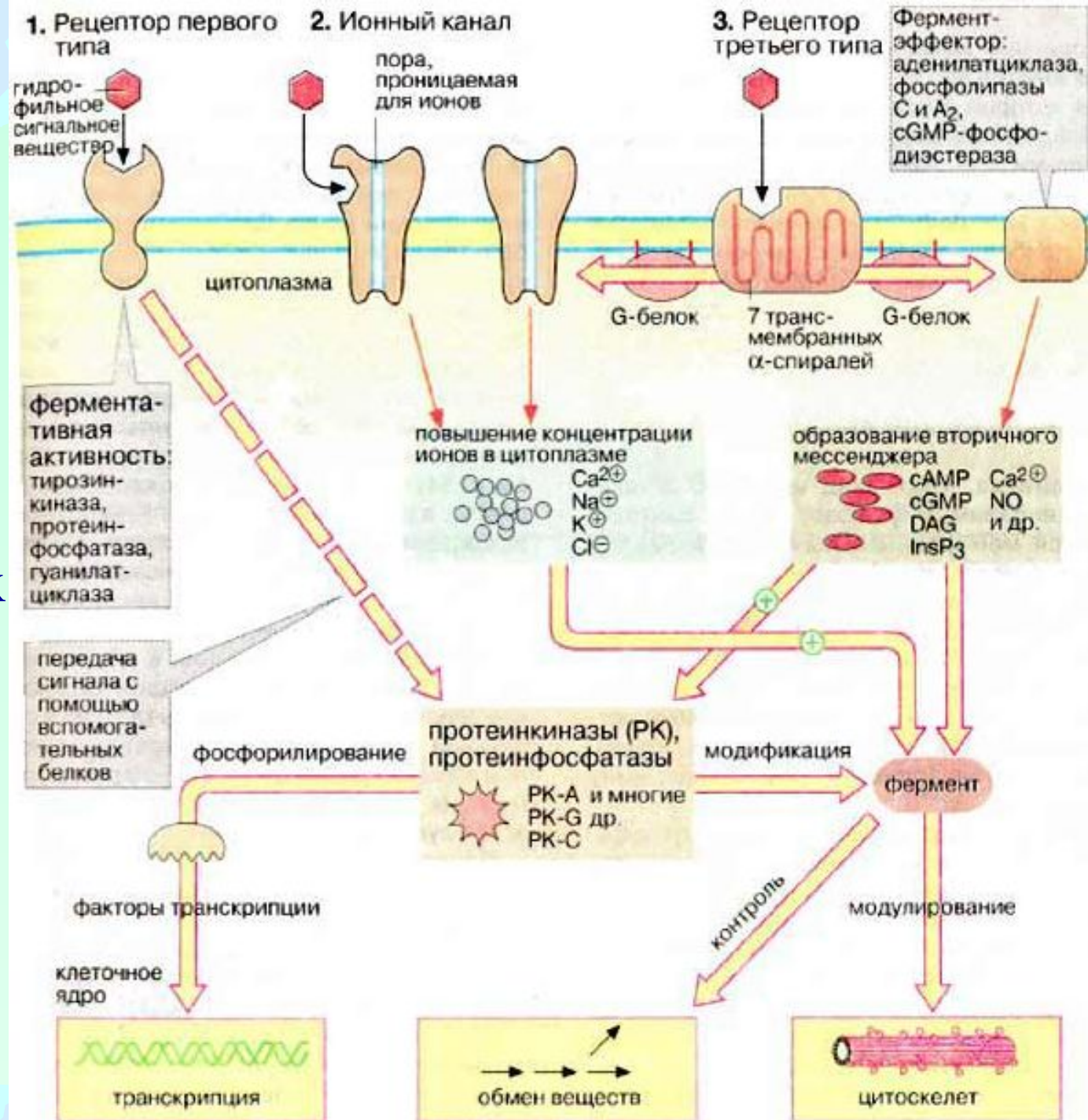
Принцип действия гидрофильных гормонов

*

гидрофильные гормоны

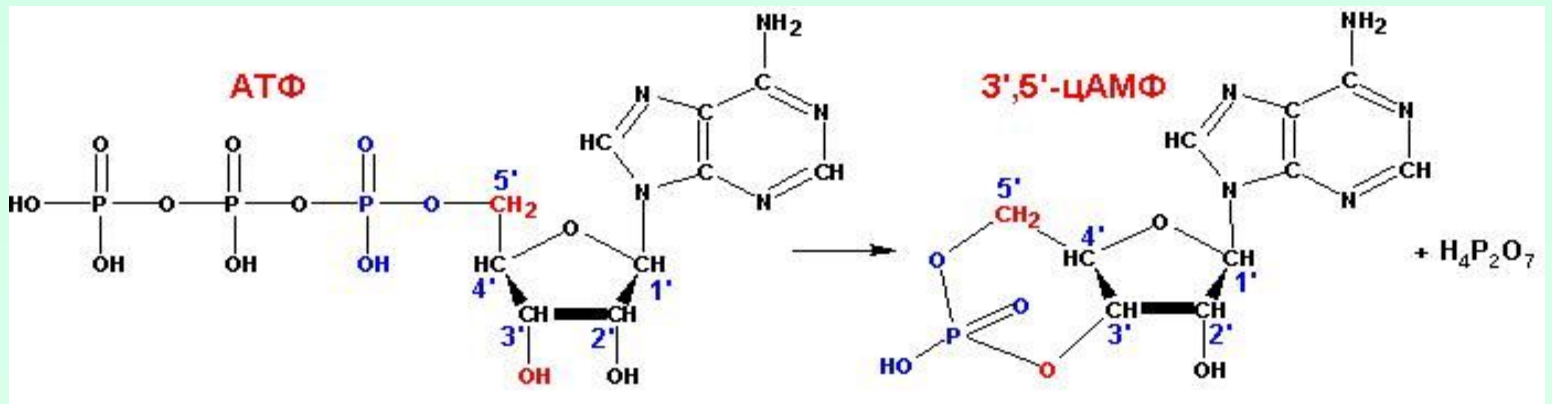
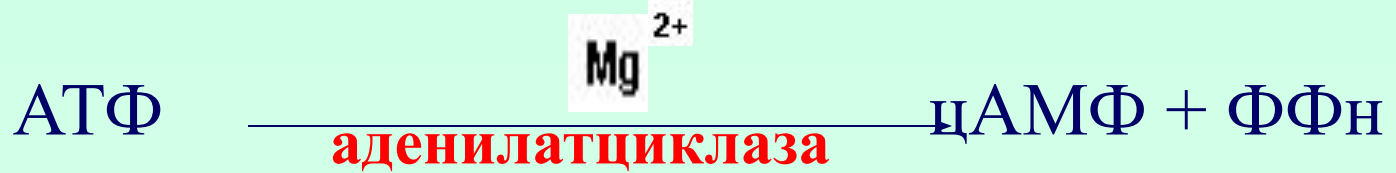


Механизм действия гидрофильных гормонов

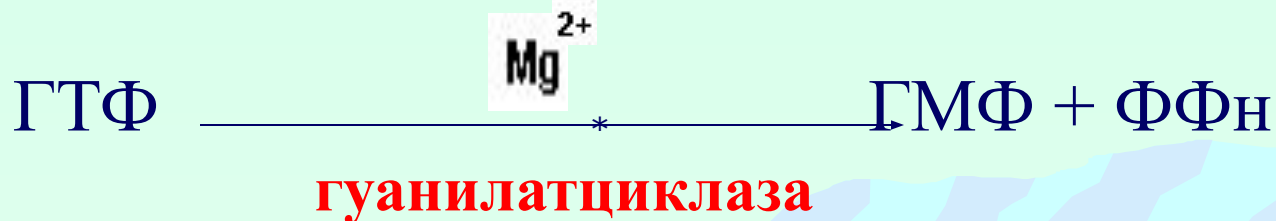


*

Циклические нуклеотиды – универсальные посредники действия различных факторов на клетки и организм.



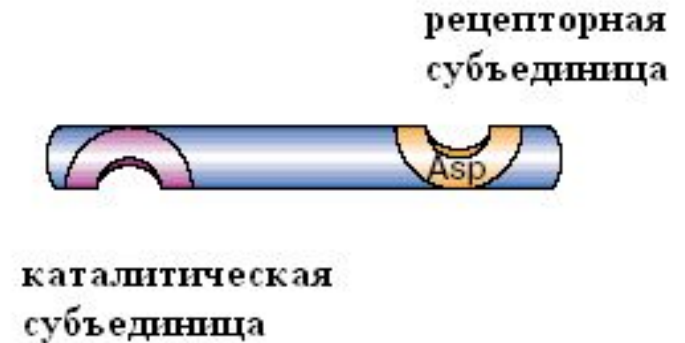
*



Аденилатциклаза

имеет две субъединицы:

- ◆ рецепторную,
- ◆ каталитическую.
- ◆ Гормон взаимодействует с рецепторной субъединицей, что переводит каталитическую в активное состояние.



Механизм действия

*

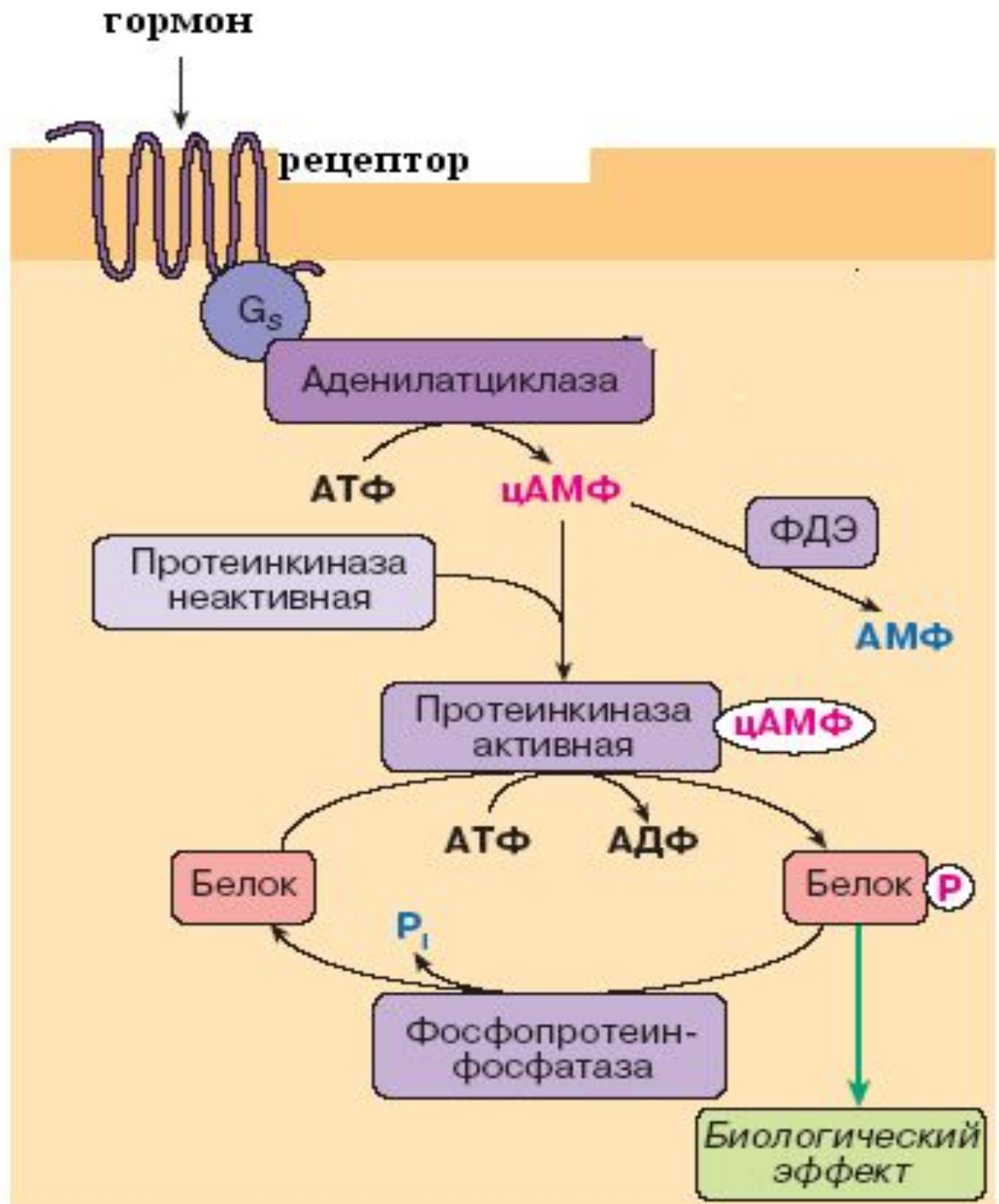
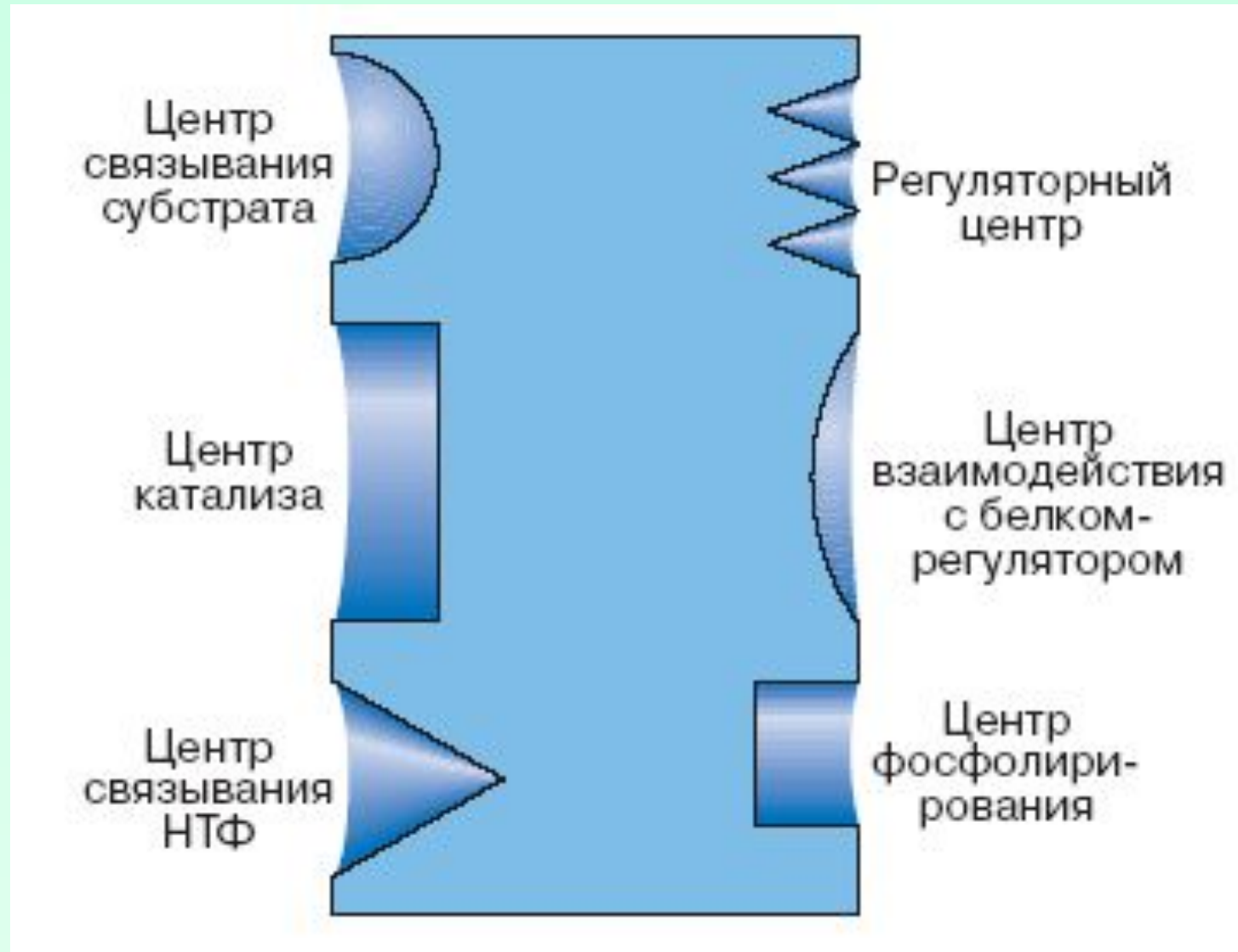
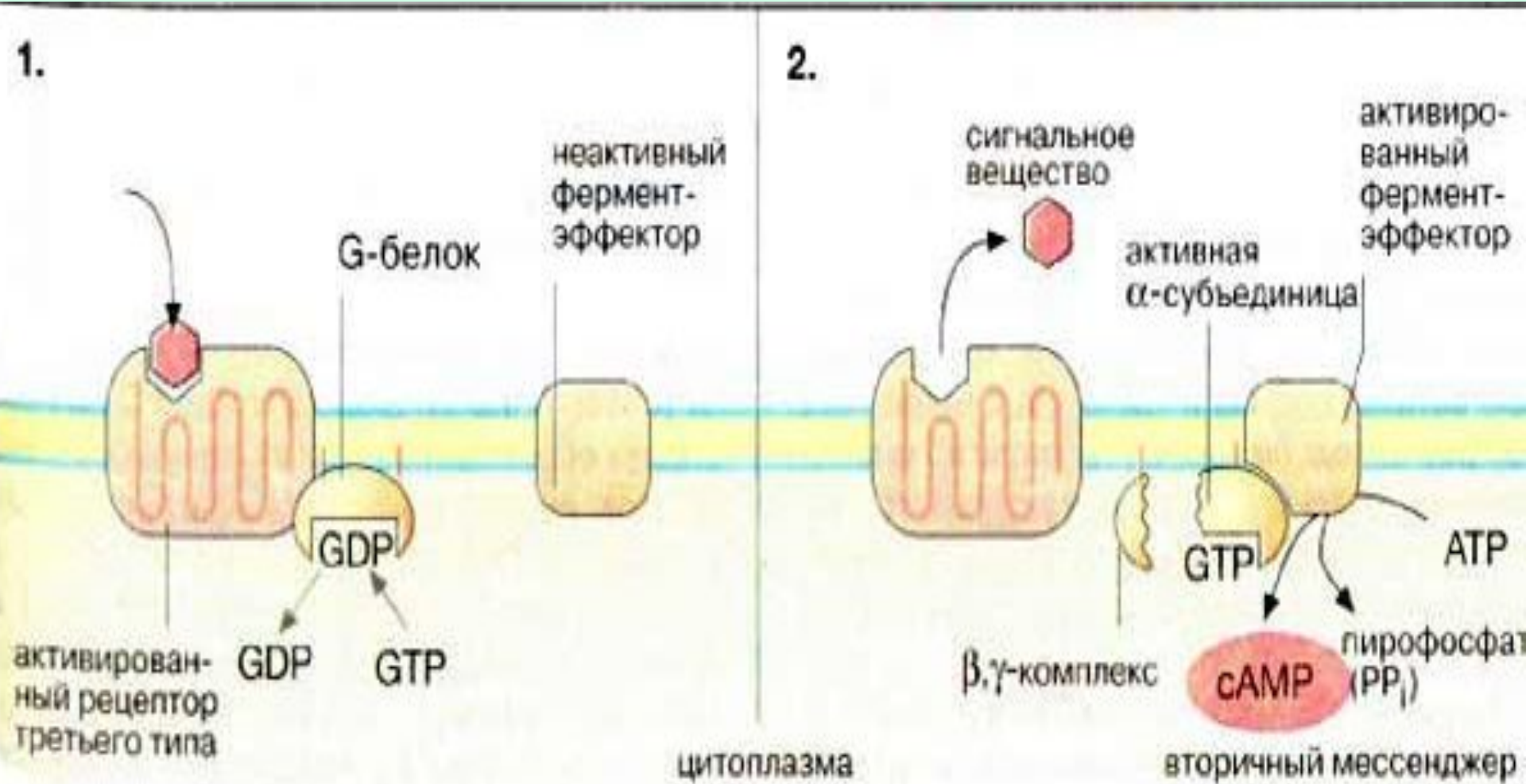


Схема строения протеинкиназы

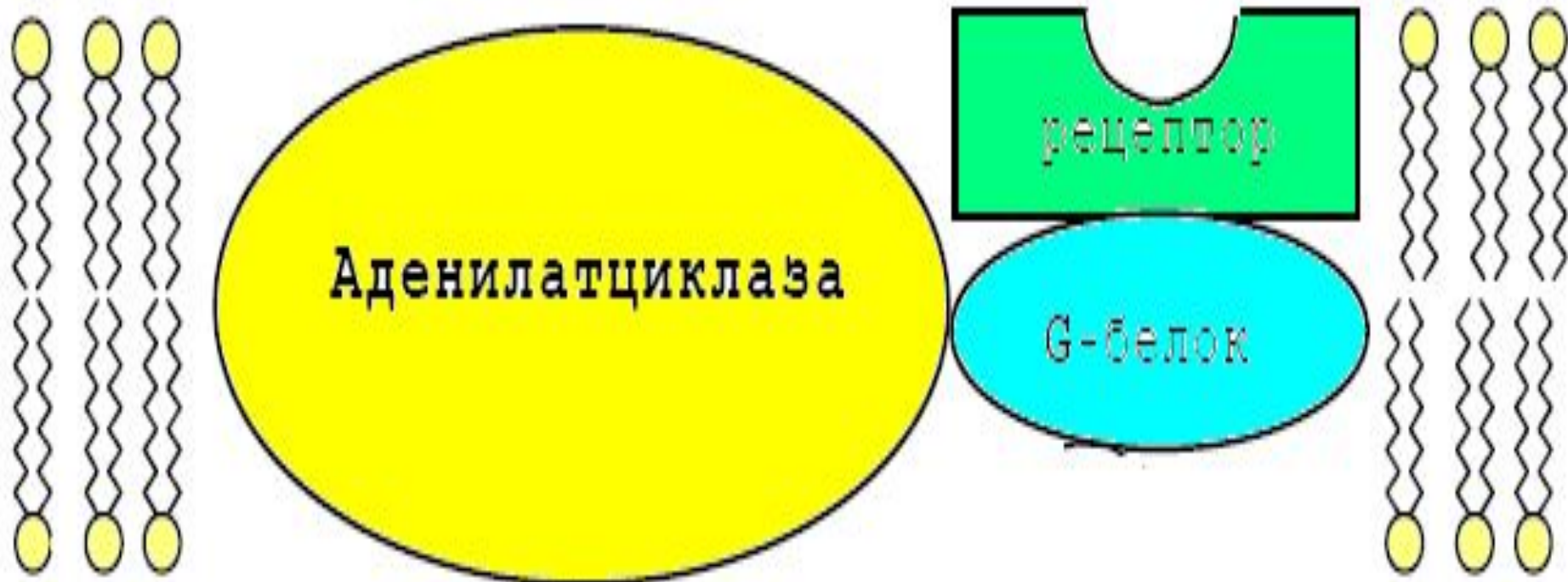


Белок G встроен в мембрану и в комплексе с ионами магния и ГТФ активирует аденилатциклазу.



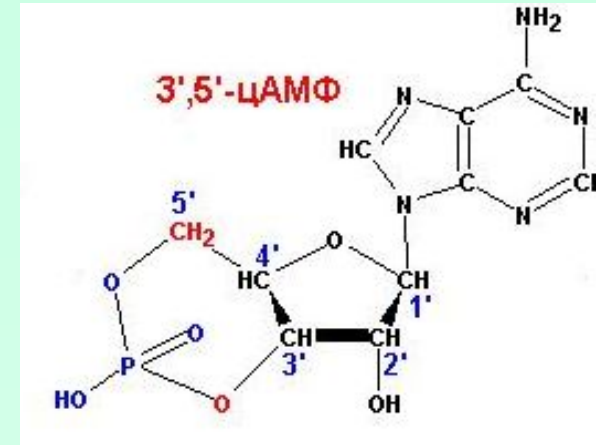
Преобразование сигнала G-белками

Рецептор гормона,
белок G,
аденилатциклаза –
3 независимых белка,
которые сопряжены функционально.



цАМФ вторичный посредник для

- ◆ АКТГ, ТТГ, ФСГ, ЛГ, МСГ,
- ◆ вазопрессина,
- ◆ катехоламинов,
- ◆ глюкагона,
- ◆ паратгормона,
- ◆ кальцитонина,
- ◆ секретина,
- ◆ тиролиберина,
- ◆ липотропина.



*

Гормоны, ингибирующие аденилатциклазу

- ◆ ацетилхолин,
- ◆ соматостатин,
- ◆ ангиотензин II,
- ◆ фосфодиэстераза катализирует превращение циклических нуклеотидов в нециклические 5-нуклеозидмонофосфаты.

*

*

Гуанилатциклаза – гем-содержащий фермент.

- ◆ NO при взаимодействии с гемом гуанилатциклазы способствует быстрому образованию цГМФ, который снижает силу сердечных сокращений.
- ◆ цГМФ действует через протеинкиназу.

*

*

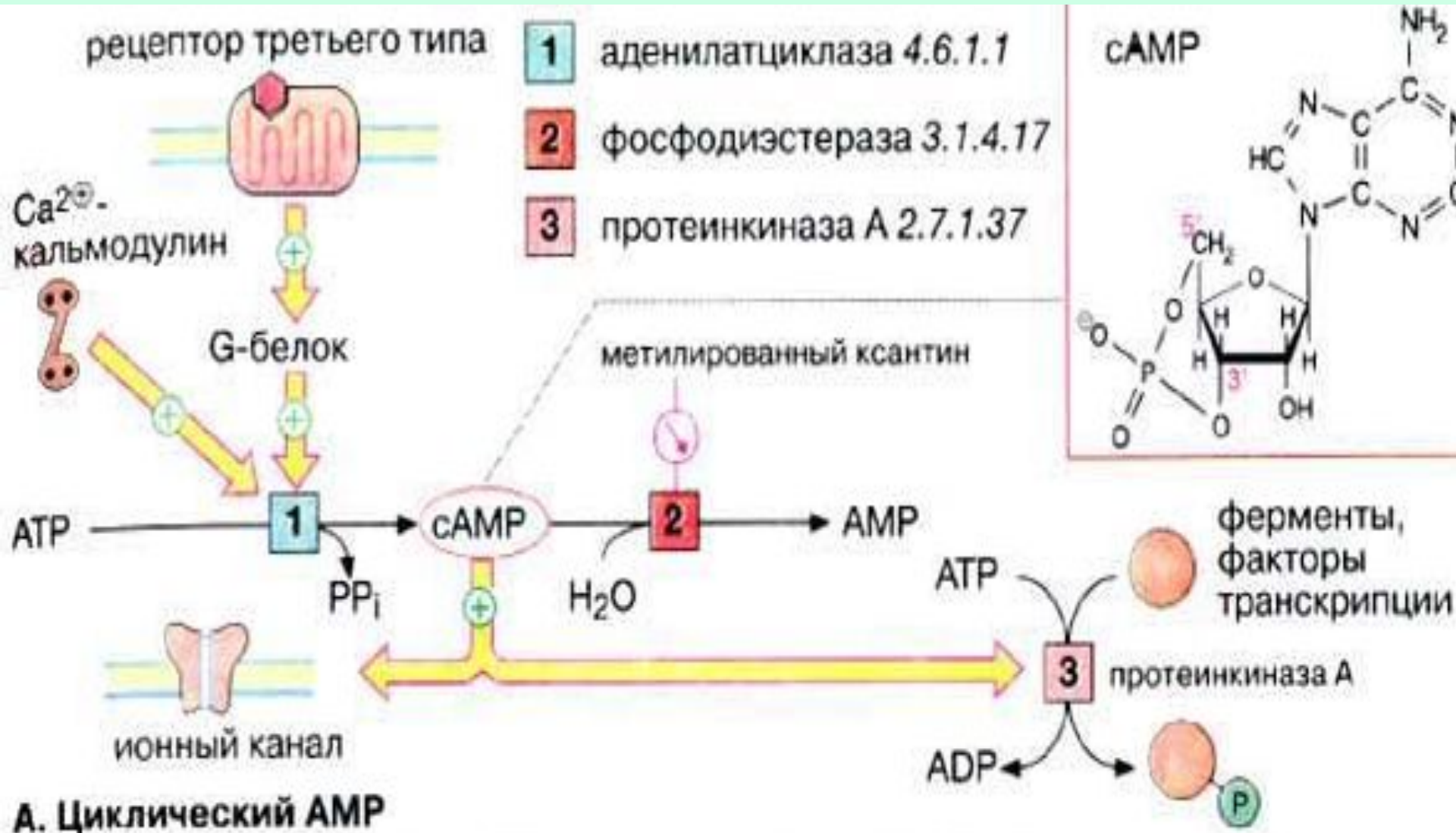
Кальций

-вторичный посредник для

- ◆ вазопрессина,
- ◆ окситоцина,
- ◆ гастрина,
- ◆ холецистокинина,
- ◆ ангиотензина,
- ◆ брадикинина,
- ◆ серотонина.

*

Механизм действия



Механизм действия

Содержание кальция внутри клеток мало.

1.

Гормон действует на рецептор

```
graph TD; A[Гормон действует на рецептор] --> B[G-белок]; B --> C[Ca поступает в клетку]; C --> D[Ca действует на активность ферментов, ионных насосов, каналов проницаемости.]
```

G-белок

Ca поступает в клетку

Ca действует на активность
ферментов,
ионных насосов,
каналов проницаемости.

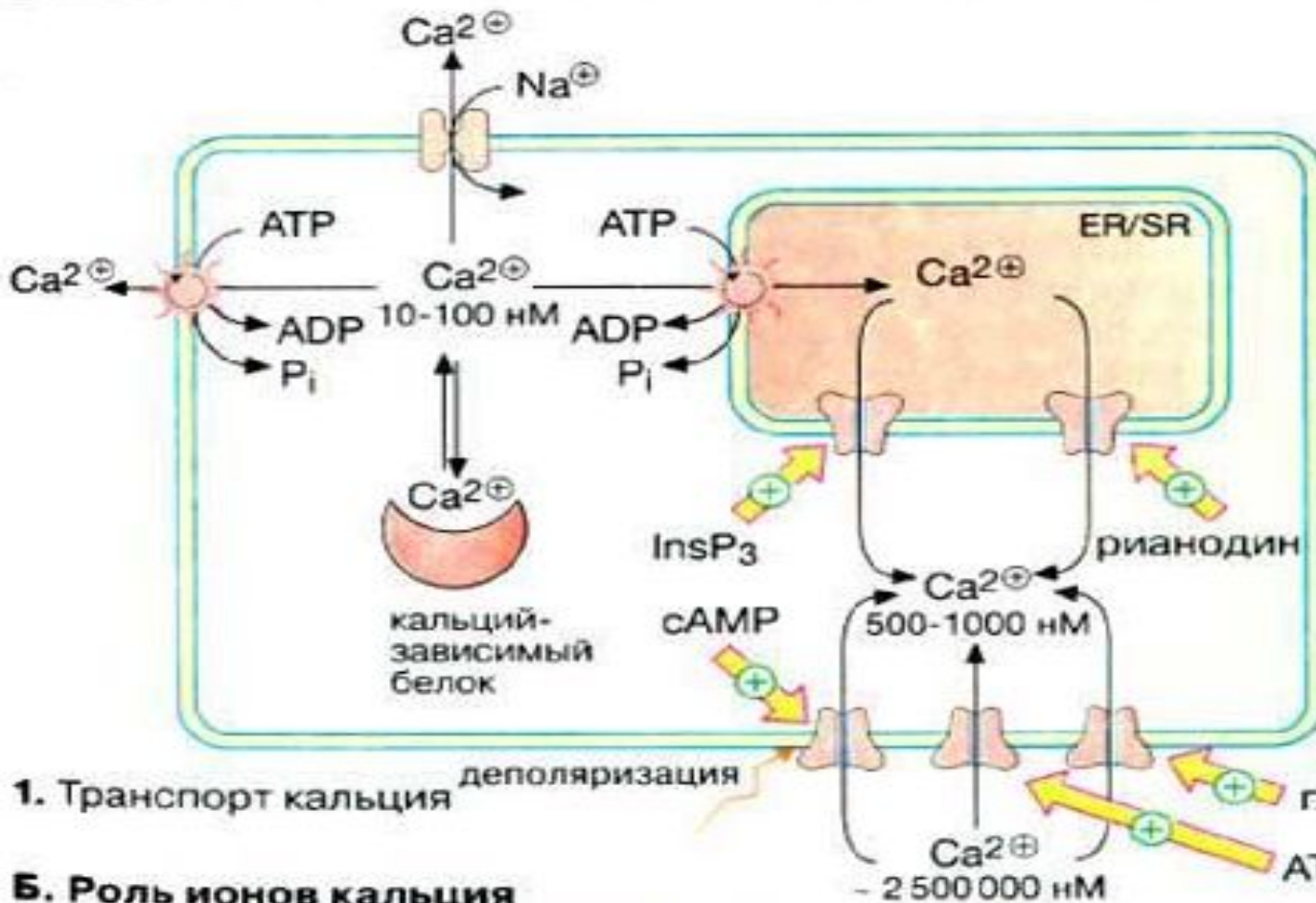
*

2. Механизм действия:

Ca-кальмодулин

Инициация
протеинкиназы

Фосфорилирование
белков

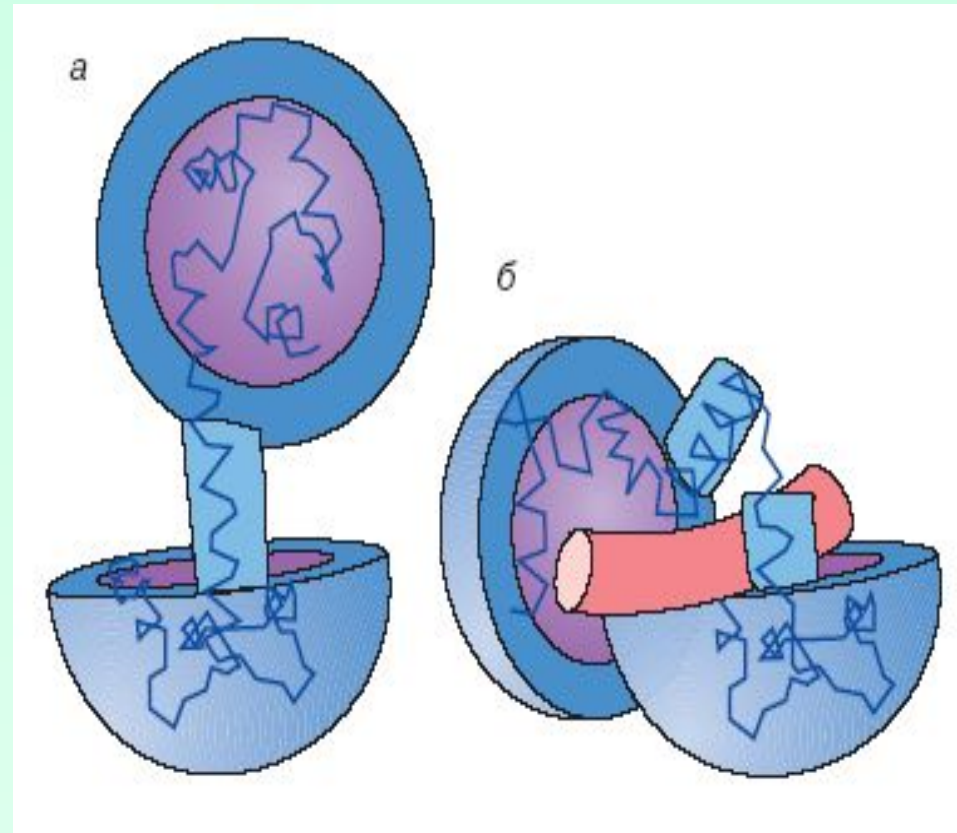
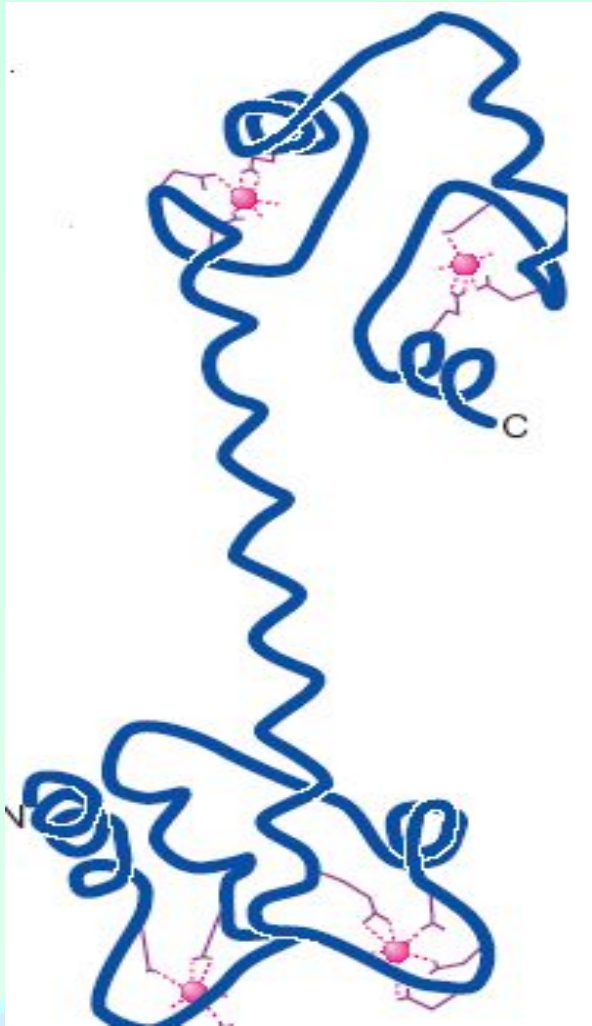


2. Кальмодулин

Кальмодулин – белок, связывающий кальций.

Кальмодулин
ненасыщенный кальцием.

Комплекс Са-
кальмодулин.



Комплекс Са-кальмодулин

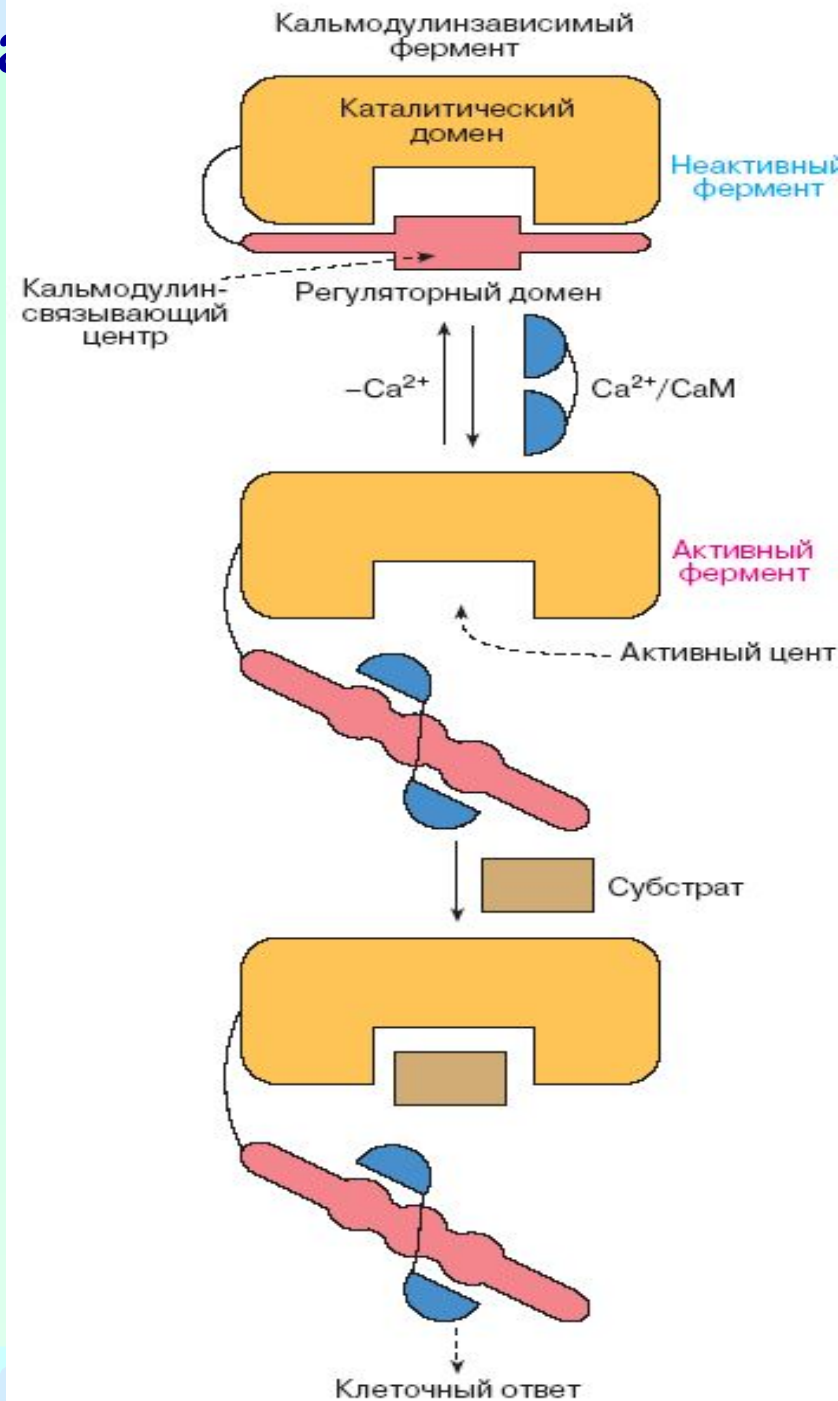
- ◆ изменяет активность ферментов двумя способами:
 1. путём прямого взаимодействия с ферментом-мишенью,
 2. через активируемую этим комплексом протеинкиназу.
- ◆ активирует аденилатциклазу только при низких концентрациях кальция, а при дальнейшем повышении концентрации кальция происходит ингибирование аденилатциклазы.
- ◆ способен активировать фосфодиэстеразу млекопитающих.

*

Ферменты, регулируемые Са-кальмодулином

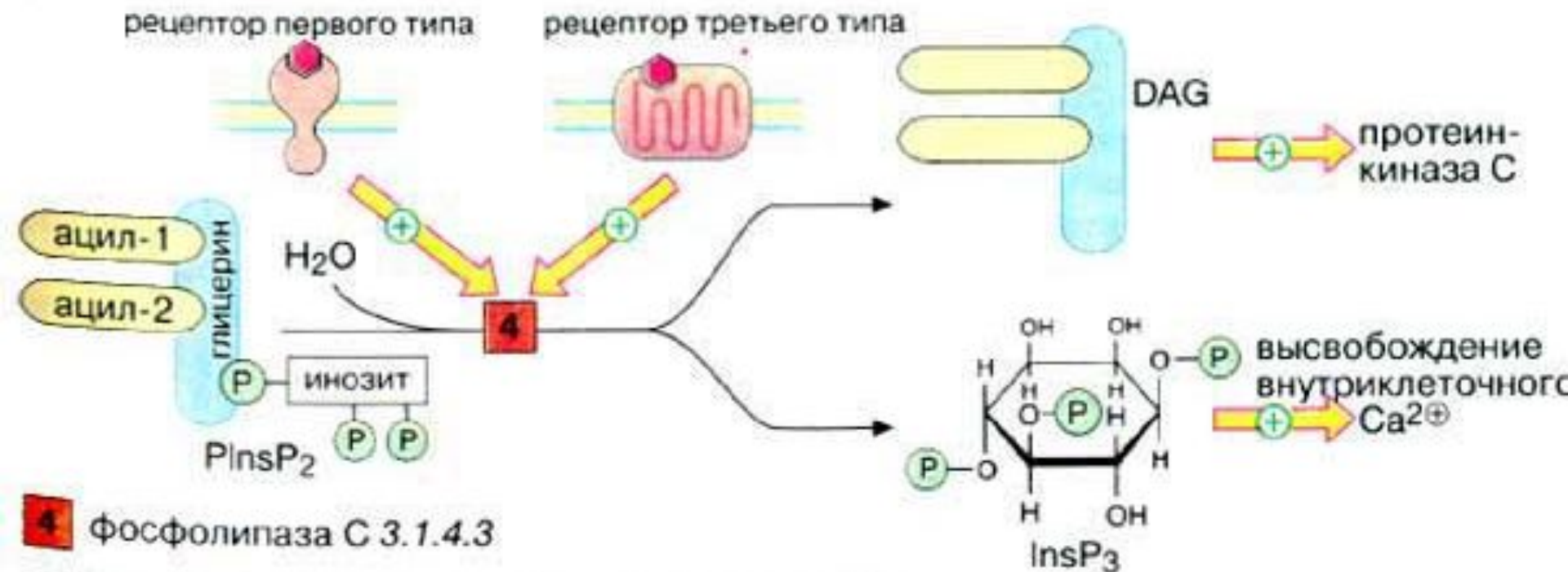
- ◆ аденилатциклаза,
- ◆ фосфодиэстераза,
- ◆ гликогенсинтаза,
- ◆ гуанилатциклаза,
- ◆ пируваткиназа,
- ◆ пируватдегидрогеназа,
- ◆ пируваткарбоксилаза,
- ◆ фосфолипаза A_2 ,
- ◆ миозинкиназа.

Са-кальмодулин – вторичный посредник для вазопрессина и катехоламинов*.

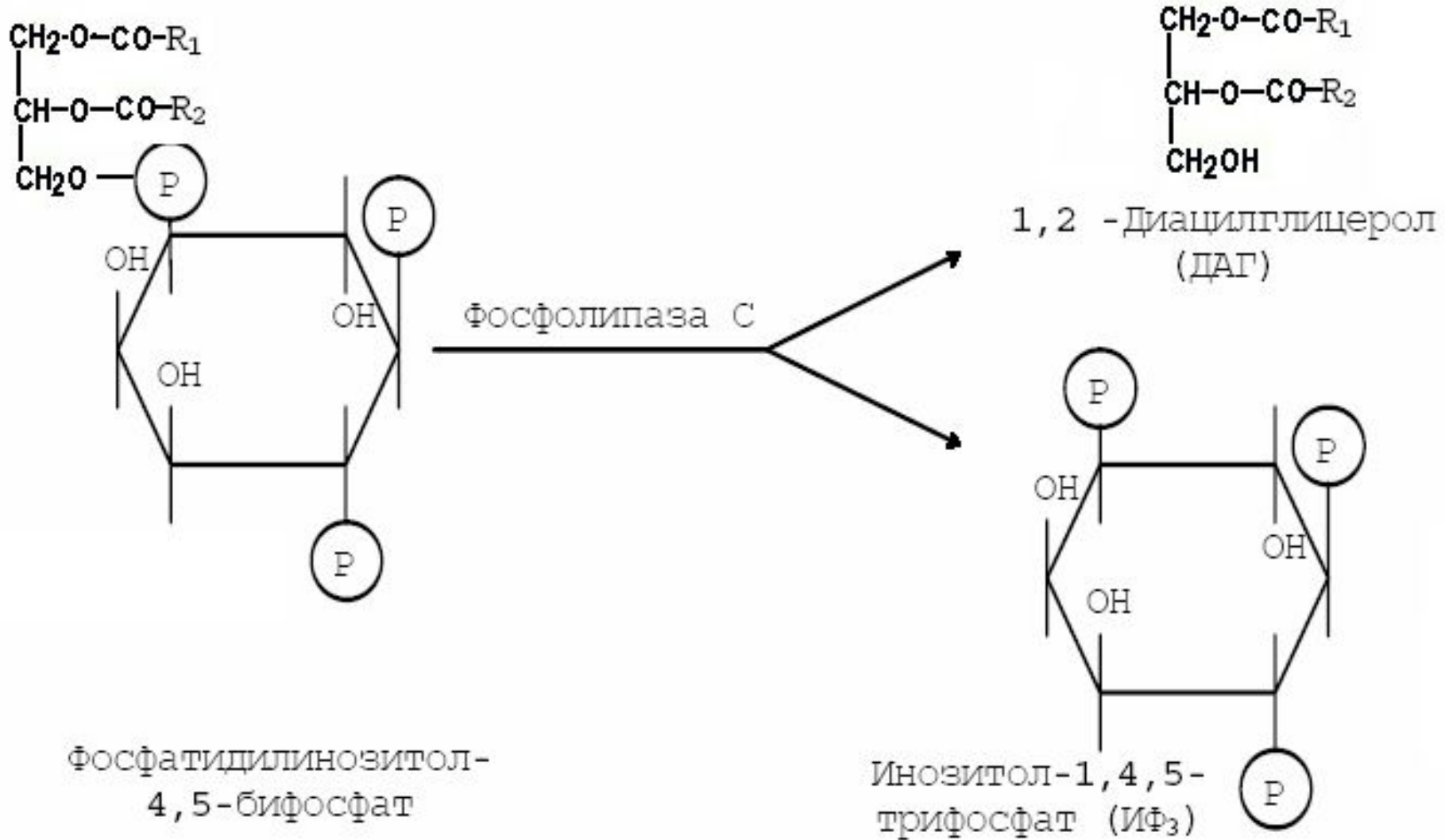


Фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат

- ◆ предшественник двух вторичных посредников (диацилглицерола, инозитол-3-фосфата),
- ◆ находится с внутренней стороны плазматической мембраны и подвергается гидролизу в ответ на сигнал от рецептора.



Образование диацилглицерола и инозитол-3-фосфата



Диацилглицерол и инозитол-3-фосфат - вторичные посредники для

- ◆ вазопрессина,
- ◆ брадикинина,
- ◆ ангиотензина II,
- ◆ серотонина.

*

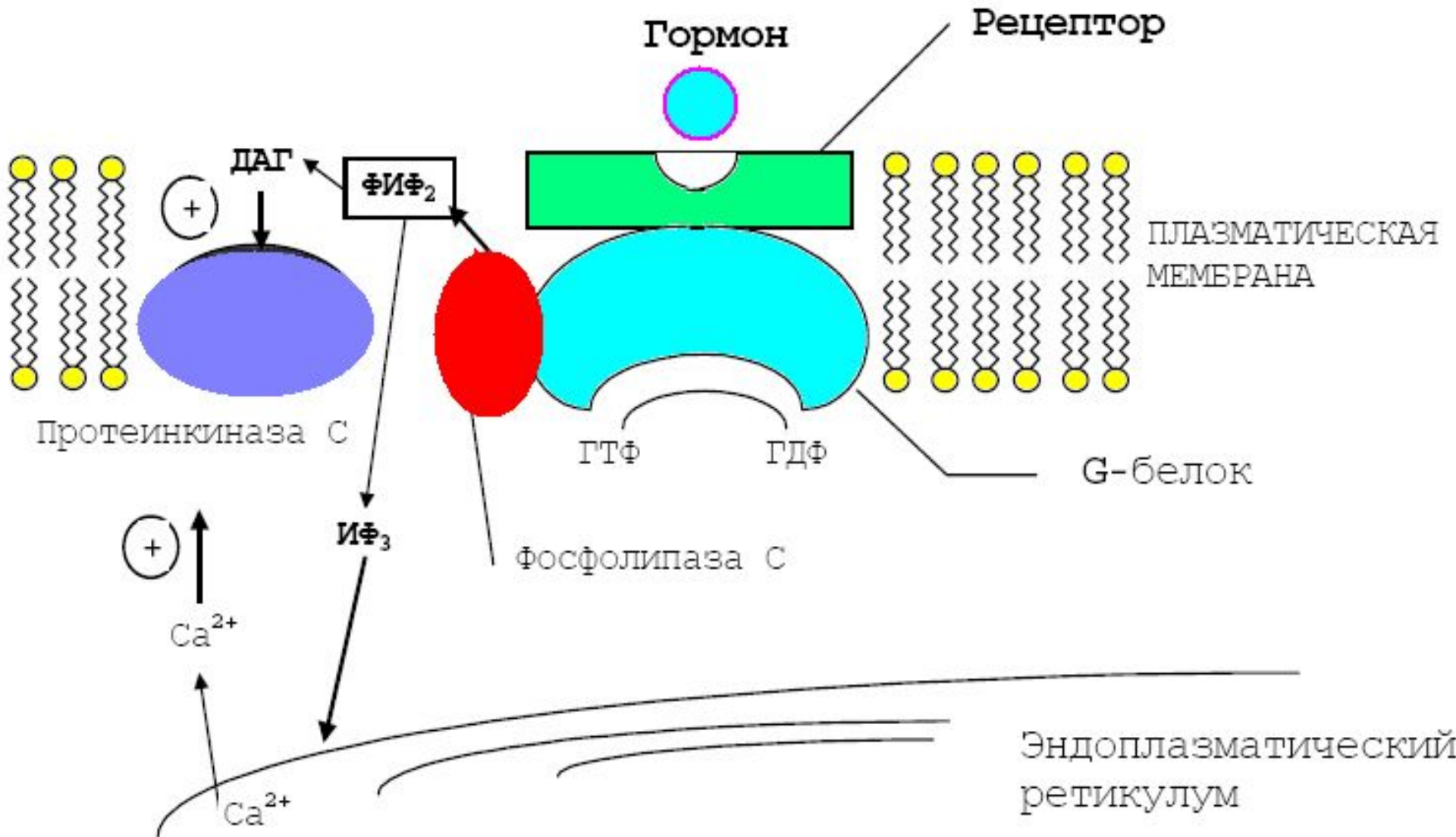
*

Механизм действия

Гормон действует на рецептор

G-белок

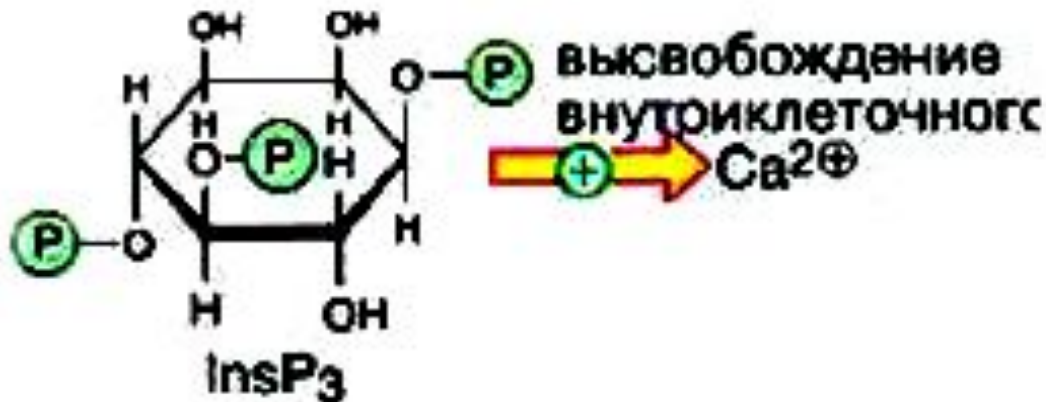
Фосфолипаза C



Инозитол-3-фосфат

повышает концентрацию кальция:

1. кальций высвобождается из ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО ретикулума клетки, МИТОХОНДРИЙ,
2. регулирует вход кальция через канал.



Диацилглицерол

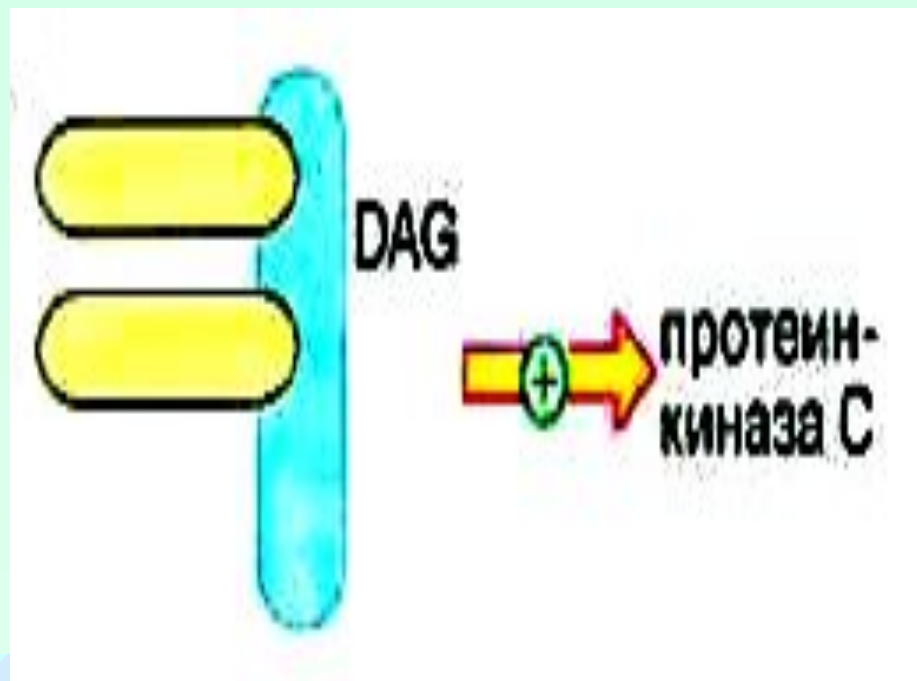
повышает сродство протеинкиназы С и кальция.

Протеинкиназа С фосфорилирует многие белки.

Диацилглицерол – вторичный посредник для:

- ◆ АКТГ,
- ◆ серотонина,
- ◆ ЛГ.

*



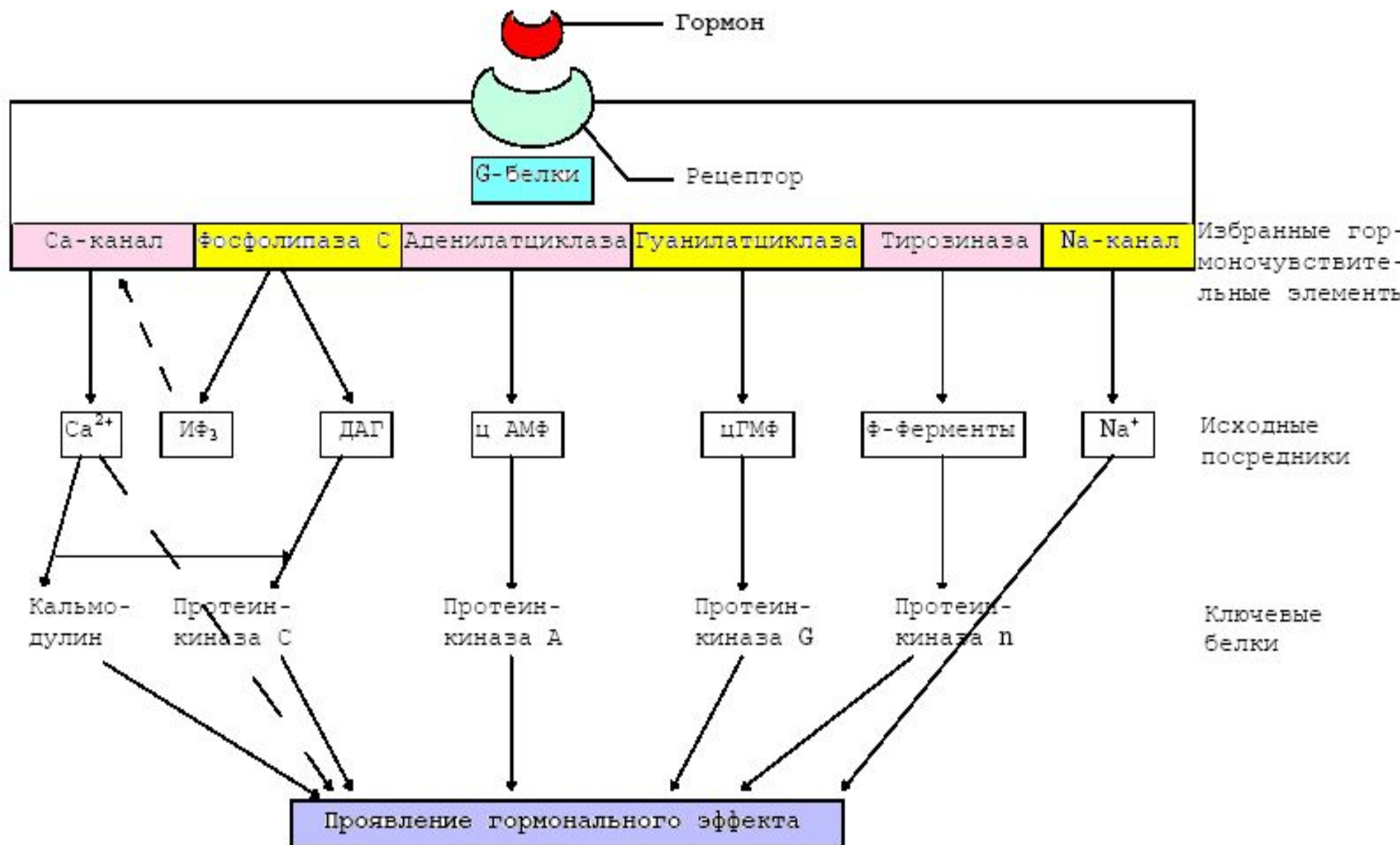
В структуре мембранных рецепторов выделяют 3 функционально разных участка

1. Обеспечивает узнавание и связывание гормона.
2. Трансмембранный.
3. Цитоплазматический участок. У
инсулина это тирозинкиназа.

*

*

Пути и механизмы трансмембранного проведения гормонального сигнала



Простагландины –

гидроксигированные продукты превращения полиненасыщенных жирных кислот.

- ◆ представляют собой тканевые гормоны,
- ◆ не являются истинными гормонами, но служат вторичными посредниками,
- ◆ состоят из 20 атомов углерода и включают циклопентановое кольцо.

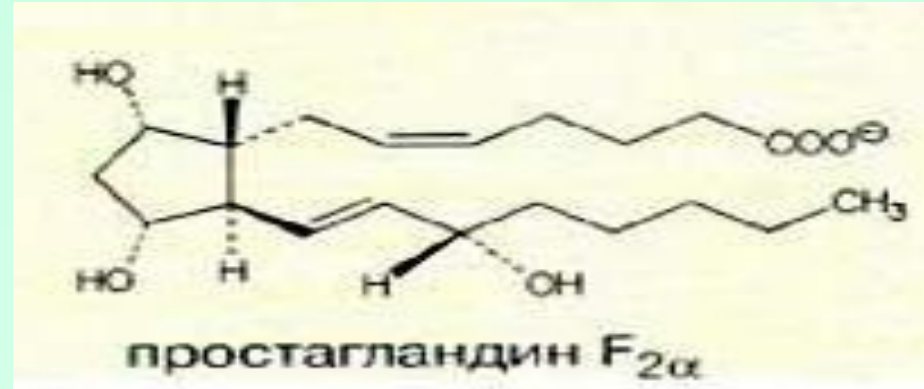
В организме человека существует 14 простагландинов.

*

*

В зависимости от структуры пятичленного кольца простагландины делят на 4 группы:

- ◆ А,
- ◆ Б,
- ◆ Е,
- ◆ Ф.



Число двойных связей указывают в виде индекса: ПГА₁

Субстрат для образования простагландинов – арахидоновая кислота.

Ингибиторы биосинтеза простагландинов:

- ◆ группа салициловой кислоты,
- ◆ сульфаниламиды.*

*

Биологическая роль простагландинов

- ◆ способствуют сокращению матки во время родов,
- ◆ антиадгезивное действие, препятствуют тромбозам,
- ◆ провоспалительное действие,
- ◆ антилиполитический эффект,
- ◆ инсулиноподобное действие на обмен глюкозы в жировой ткани,
- ◆ регулируют почечный кровоток, повышают диурез,
- ◆ ПГЕ и ПГФ расслабляют дыхательную мускулатуру,
- ◆ седативное действие,
- ◆ усиливают сократительную способность миокарда,
- ◆ антисекреторный эффект,
- ◆ антиульцерогенное действие,
- ◆ медиаторы лихорадки

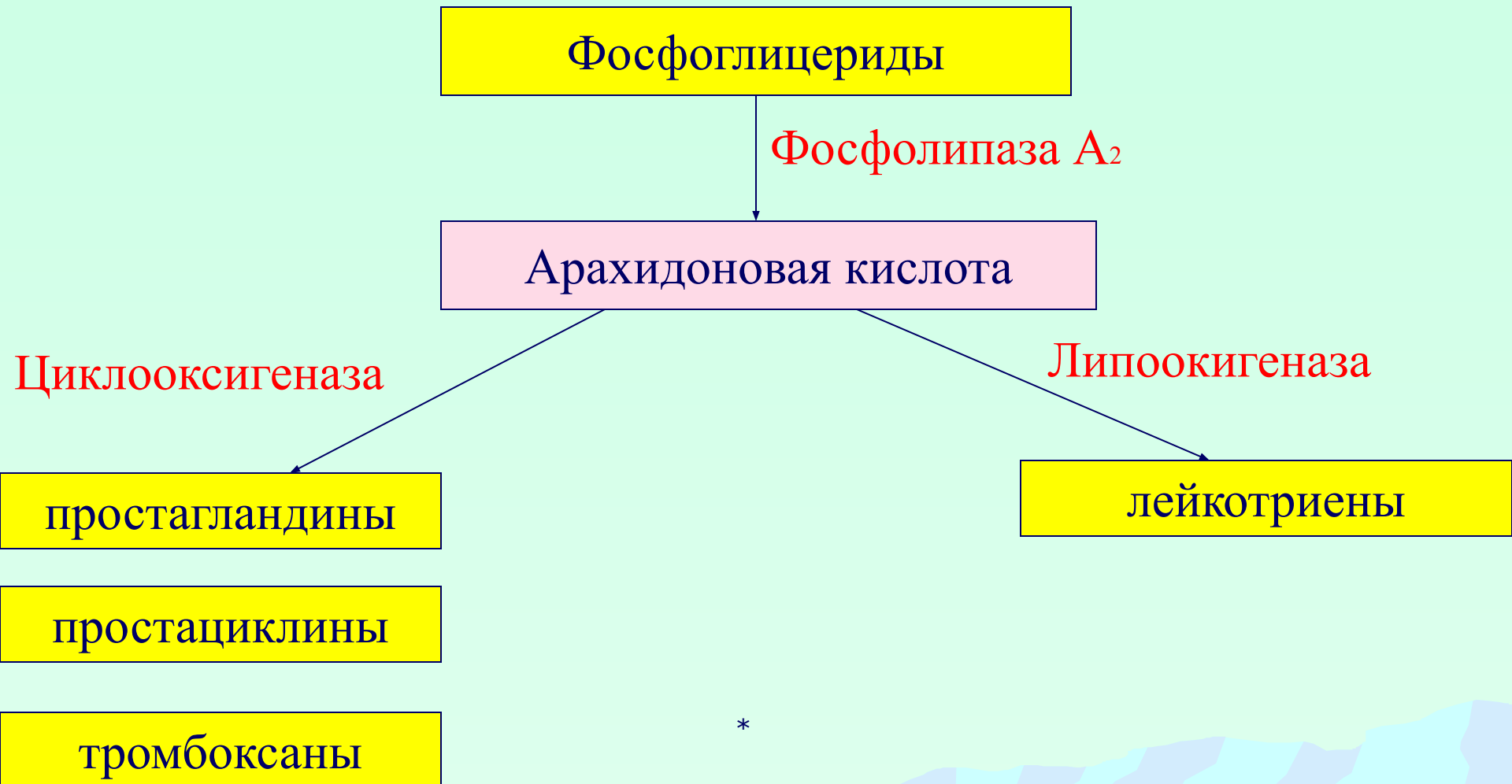
Применение простагландинов

- ◆ при астме,
- ◆ для лечения тромбов,
- ◆ для снижения артериального давления,
- ◆ для стимуляции родовой деятельности.

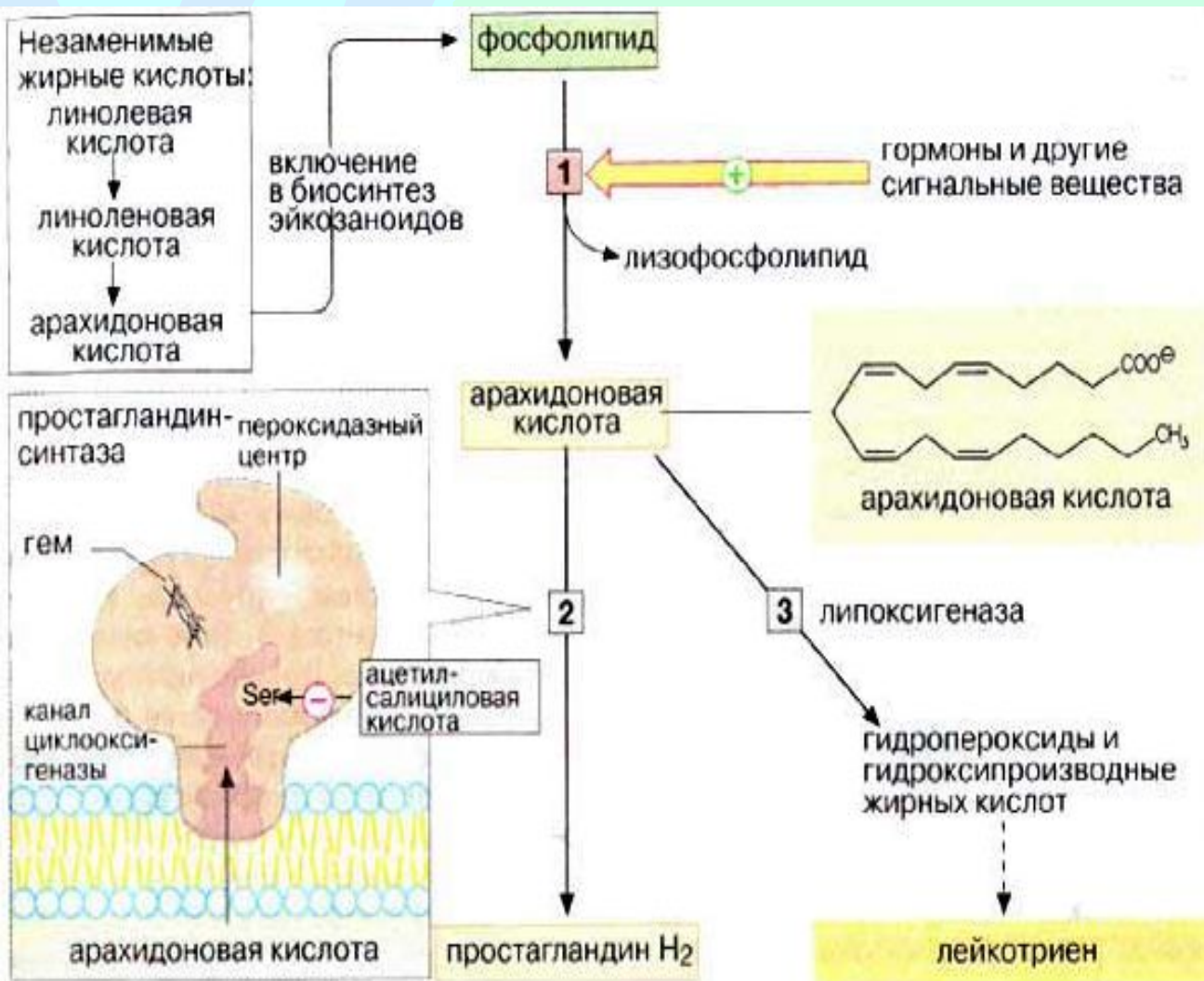
*

*

Биосинтез эйкозаноидов



Синтез эйкозаноидов



1 фосфолипаза A₂ 3.1.1.4

2 простагландин H-синтаза (гем) (диоксигеназа+пероксидаза) 1.14.99.1

3 арахидонат-липоксигеназы 1.13.11. n

простациклин

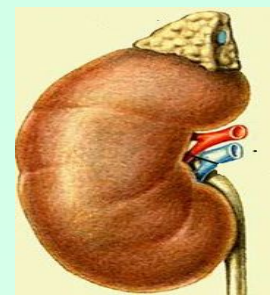
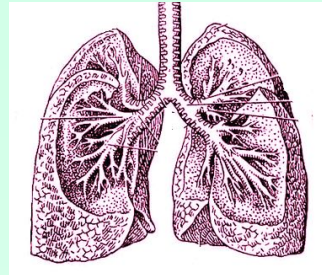
простагландины

тромбоксаны

Тромбоксаны

◆ синтезируются в

- тромбоцитах,
- ткани мозга,
- лёгких,
- селезёнке,
- почках.



◆ ВЫЗЫВАЮТ:

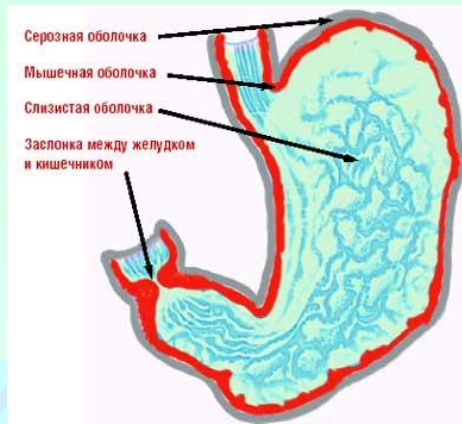
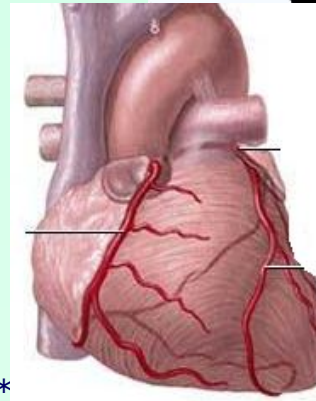
- агрегацию тромбоцитов,
- мощное ^{*}сосудосуживающее действие

*

Простагклины

синтезируются в:

- ✉ эндотелии сосудов,
- ✉ миокарде,
- ✉ матке,
- ✉ слизистой желудка.



*

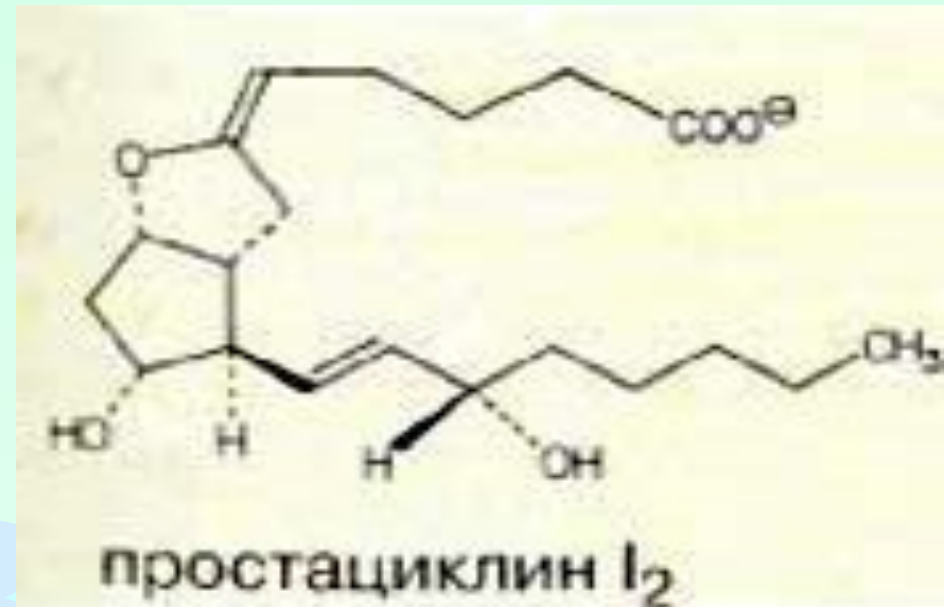
*

Действие простациклинов

- ◆ расслабляют гладкую мускулатуру сосудов,
- ◆ вызывают дезагрегацию тромбоцитов,
- ◆ способствуют фибринолизу.

*

*

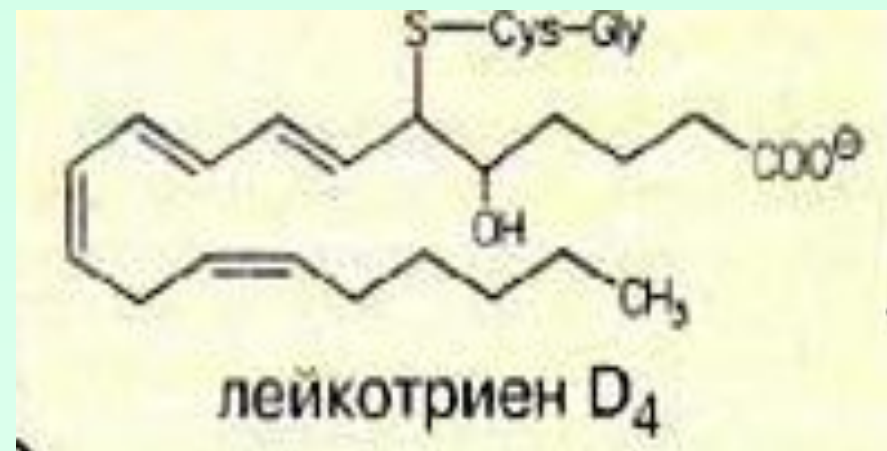


Лейкотриены

- ◆ способствуют сокращению гладкой мускулатуры дыхательных путей, ЖКТ,
- ◆ регулируют тонус сосудов,
- ◆ обладают сосудосуживающим действием.

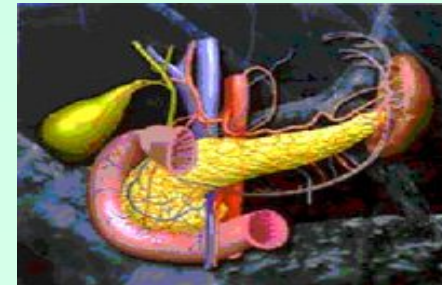
Основные биологические эффекты лейкотриенов связаны с

- ◆ воспалением,
- ◆ аллергией,
- ◆ анафилаксией,
- ◆ иммунными реакциями.



Гормоны белковой и пептидной структуры

- ◆ гормоны гипофиза,
- ◆ гормоны поджелудочной железы,
- ◆ гормоны гипоталамуса.
- ◆ гормоны щитовидной железы,
- ◆ гормоны паращитовидных желёз.



*

*



Секреция тиреотропина ↑
 Действие в качестве нейромедиатора

Синтез и секреция тироксина ↑

Тиролиберин (TRH)

3 аминокислоты

Тиреотропин (TSH)

α -цепь 92 аминокислоты
 β -цепь 112 аминокислот

Инсулин

A-цепь 21 аминокислота
 B-цепь 30 аминокислот



Потребление глюкозы клетками ↑
 Уровень глюкозы ↓

Запасные вещества:
 биосинтез ↑
 деградация ↓

Глюкагон

29 аминокислот



Гликогенолиз ↑
 Глюконеогенез ↑
 Уровень глюкозы ↑

Образование кетоновых тел ↑

Б. Примеры пептидных и белковых гормонов

Гормоны гипоталамуса

- ◆ соматолиберин,
 - ◆ пролактолиберин,
 - ◆ тиролиберин,
 - ◆ кортиколиберин,
 - ◆ люлиберин,
 - ◆ меланолиберин,
 - ◆ фоллилиберин
- ◆ соматостатин,
 - ◆ меланостатин,
 - ◆ пролактостатин.

*

*



Химическая природа гормонов передней доли гипофиза

- ◆ СТГ – белок,
- ◆ ТТГ – гликопротеин,
- ◆ АКТГ – пептид,
- ◆ ГТГ: пролактин – белок,
ФСГ – гликопротеин,
ЛГ - гликопротеин.
- ◆ β -липотропин – пептид.



Соматотропный гормон

- ◆ анаболик: стимулирует синтез ДНК, РНК, белка,
- ◆ усиливает проницаемость клеточных мембран для АМК,
- ◆ усиливает включение АМК в белки протоплазмы,
- ◆ уменьшает активность внутриклеточных протеолитических ферментов,
- ◆ обеспечивает энергией синтетические процессы, усиливает окисление жиров,
- ◆ вызывает гипергликемию, которая связана с активацией, затем с истощением инсулярного аппарата,
- ◆ стимулирует мобилизацию гликогена,
*
- ◆ повышает глюконеогенез.
*
- ◆ под влиянием СТГ период роста костей увеличивается, стимулируются клеточные деления, образование хрящей.

Регуляция синтеза СТГ

Регуляция секреции СТГ по типу обратной связи осуществляется в вентромедиальном ядре гипоталамуса.

- ◆ Соматолиберин – стимулирующий регулятор секреции.
- ◆ Соматостатин – тормозящий регулятор, ингибирует мобилизацию кальция.
- ◆ Ростостимулирующее действие СТГ опосредуется ИФР-1 (инсулиноподобный фактор роста 1), который образуется в печени.

ИФР-1 регулирует секрецию СТГ, подавляя высвобождение соматолиберина и стимулирует высвобождение соматостатина.

Лица с дефицитом ИФР-1^{*} лишены способности к нормальному росту.

Стимулы для секреции СТГ

- ◆ гипогликемия,
- ◆ поступление избытка белка в организм,
- ◆ эстрогены,
- ◆ тироксин.

Выделению СТГ способствуют:

- ◆ физические нагрузки,
- ◆ сон (в первые 2 часа после засыпания).

*

*

Подавляют секрецию СТГ

- ◆ избыток углеводов и жиров в пище,
- ◆ кортизол.

При недостатке СТГ
возникает гипофизарный
нанизм (карликовость).

*

*



Гигантизм

развивается, если в детстве повышена выработка СТГ.

У гигантов понижена физическая выносливость.



Акромегалия

возникает, если избыток СТГ наблюдается
после периода полового созревания
(после зарастания эпифизарных хрящей).

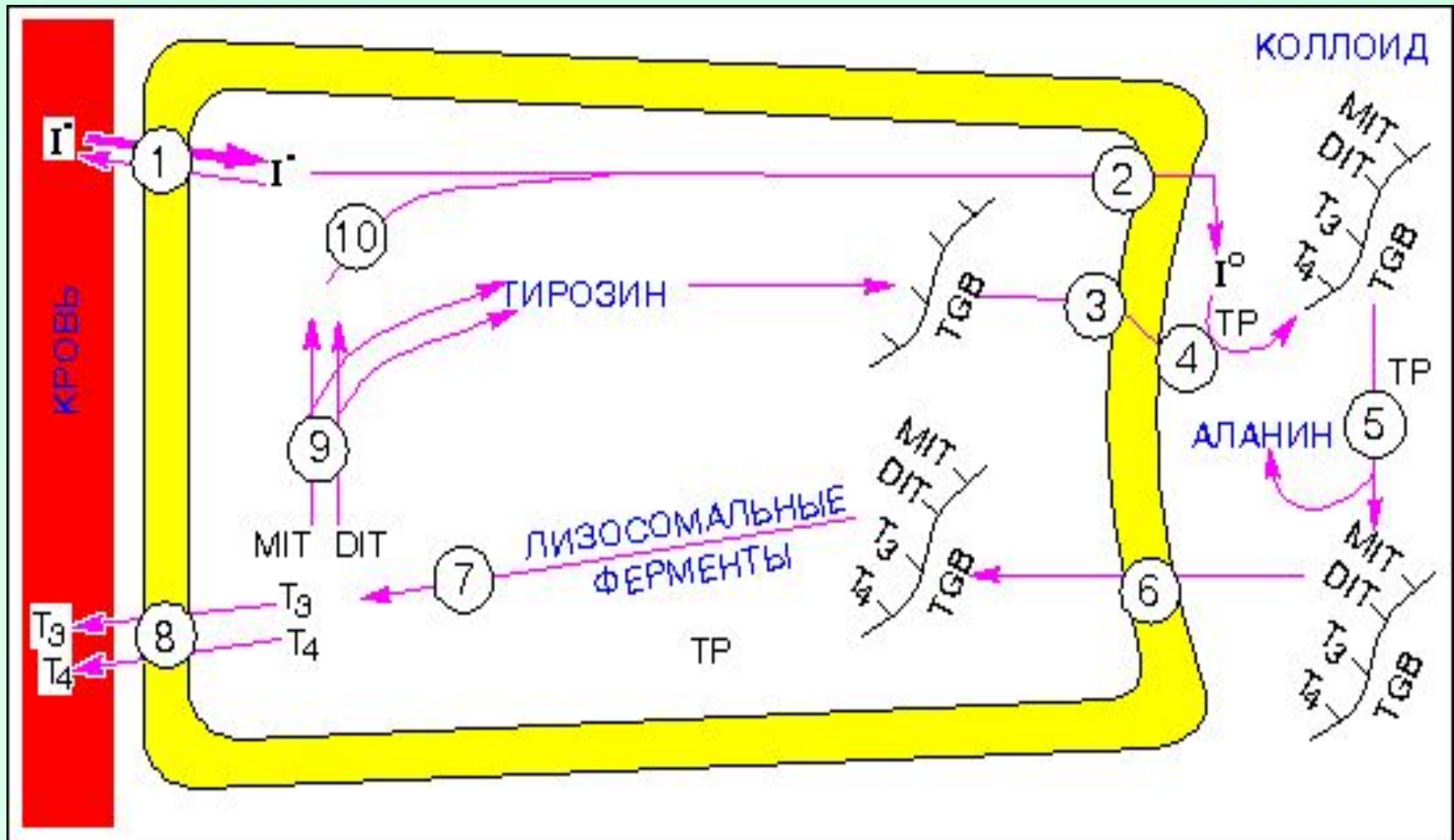


Тиреотропный гормон



- ◆ гликопротеин,
- ◆ молекулярная масса около 30 000,
- ◆ синтез и секреция ТТГ контролируются тиролиберином,
- ◆ связывается с рецепторами плазматических мембран и активирует аденилатциклазу,
- ◆ ТТГ стимулирует все стадии биосинтеза и секрецию трийодтиронина (Т₃) и тироксина (Т₄),
- ◆ повышает синтез белков , фосфолипидов и нуклеиновых кислот в клетках щитовидной железы.

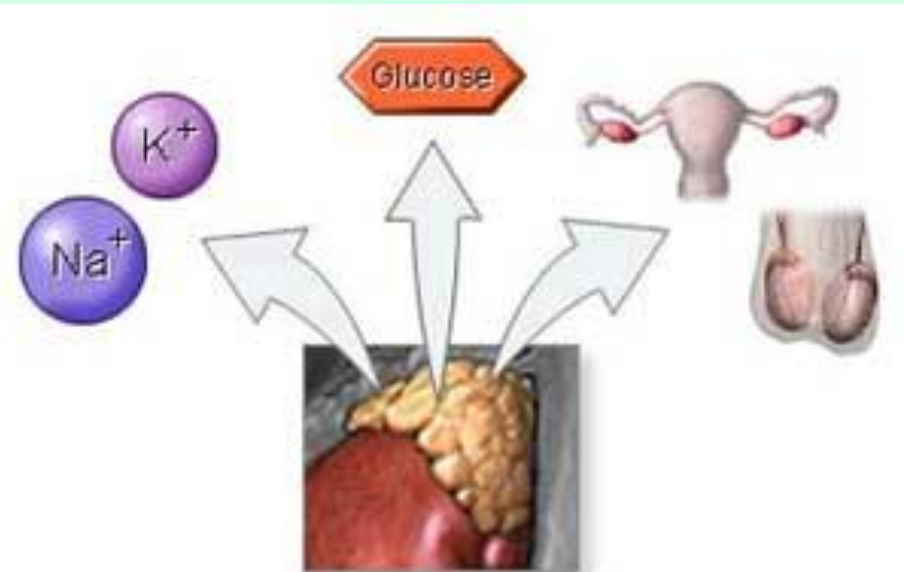
Тиреоидные гормоны: транспорт и метаболизм в клетке



Адренокортикотропный гормон (АКТГ)

- ◆ пептид,
- ◆ синтез и секреция АКТГ контролируются кортиколиберином,
- ◆ регулирует эндокринные функции надпочечников,
- ◆ АКТГ стимулирует синтез и секрецию кортизола.

*

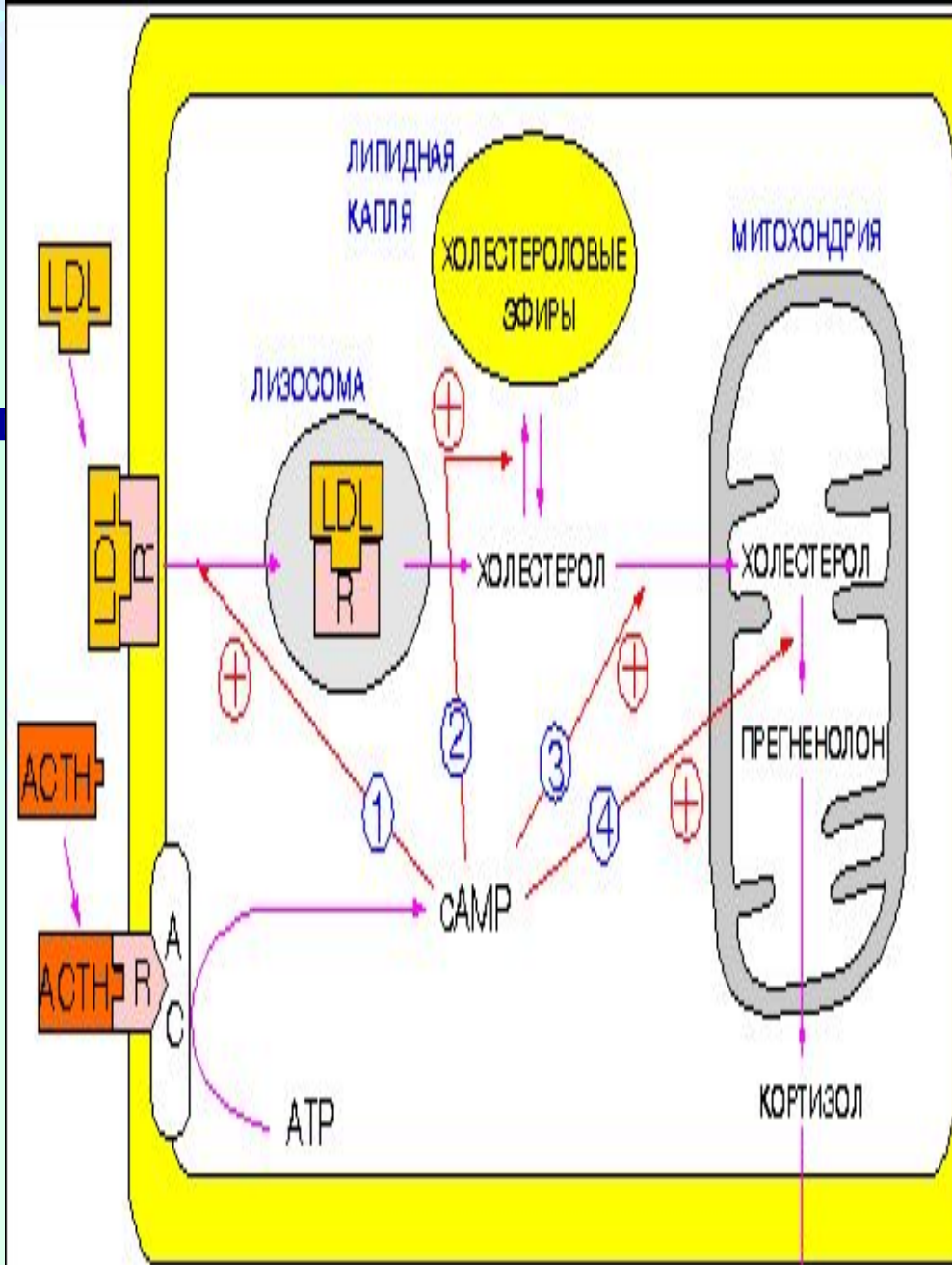


*

Надпочечники вырабатывают гормоны, которые помогают регулировать химический баланс и метаболизм, а также способствуют нормальной работе других эндокринных органов.

АКТГ стимулирует:

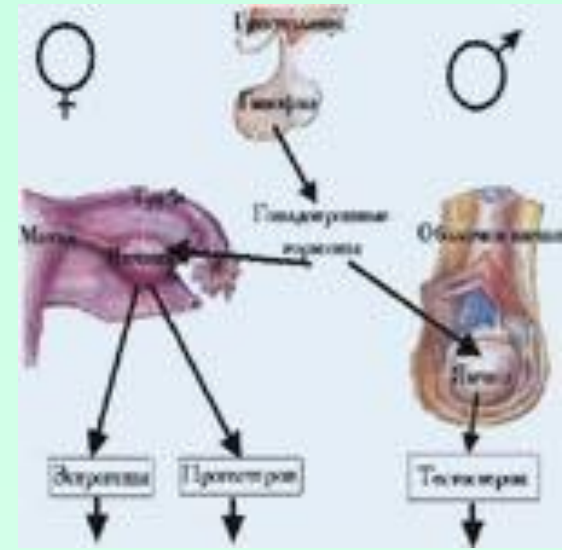
1. захват ЛПНП,
2. гидролиз запасенных эфиров холестерина в коре надпочечников и увеличение количества свободного холестерина,
3. транспорт холестерина в митохондрии,
4. связывание холестерина с ферментами, превращающими его в прегненолон*.



LDL-липопротеины низкой плотности

Лютеинизирующий гормон (ЛГ)

- ◆ гликопротеин,
- ◆ продукция ЛГ регулируется гонадолиберином,
- ◆ регулирует синтез и секрецию половых гормонов и гаметогенез,
- ◆ связывается со специфическими рецепторами плазматических мембран и стимулирует образование прогестерона клетками желтых тел и тестостерона клетками Лейдига,
- ◆ Роль* внутриклеточного сигнала действия ЛГ играет цАМФ.



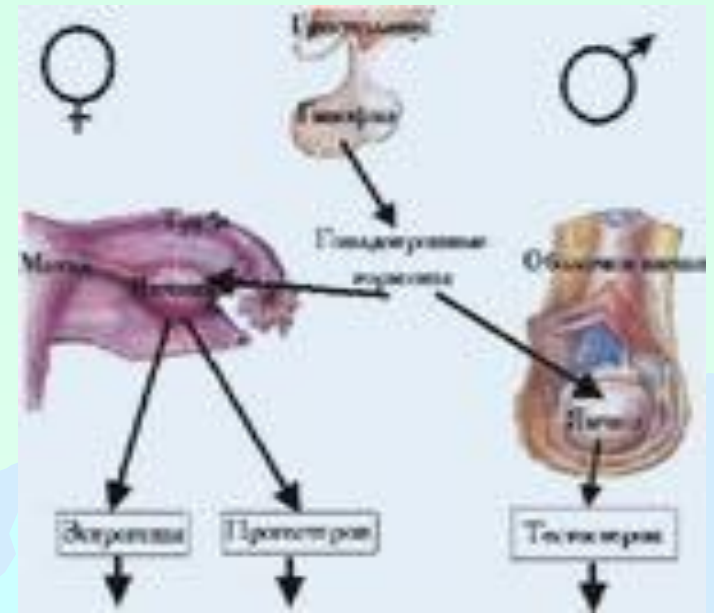
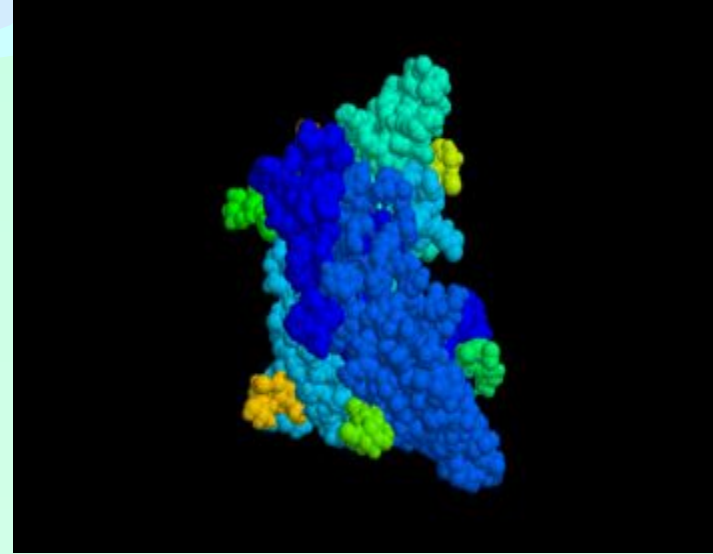
*

ФСГ

- ◆ гликопротеин,
- ◆ продукция ФСГ регулируется гонадолиберином,
- ◆ регулирует синтез и секрецию половых гормонов и гаметогенез,
- ◆ стимулирует секрецию эстрогенов в яичниках.

*

*



Пролактин



- ◆ белок,
- ◆ продукция пролактина регулируется пролактолиберином,
- ◆ участвует в инициации и поддержании лактации,
- ◆ поддерживает активность желтого тела и продукцию прогестерона,
- ◆ действует на рост и дифференцировку тканей.



*

*

β -липотропин

- ◆ пептид,
- ◆ действует через цАМФ,
- ◆ оказывает жиромобилизующее, кортикотропное, меланоцитостимулирующее действие,
- ◆ обладает гипокальциемической активностью,
- ◆ оказывает инсулиноподобный эффект.

*

*

Гормоны задней доли гипофиза



Вазопрессин и окситоцин синтезируются в нейронах гипоталамуса, связываются с белками нейрофизинами и транспортируются в нейросекреторные гранулы гипоталамуса, затем вдоль аксона в заднюю долю гипофиза, где происходит пострибосомальная достройка.

*

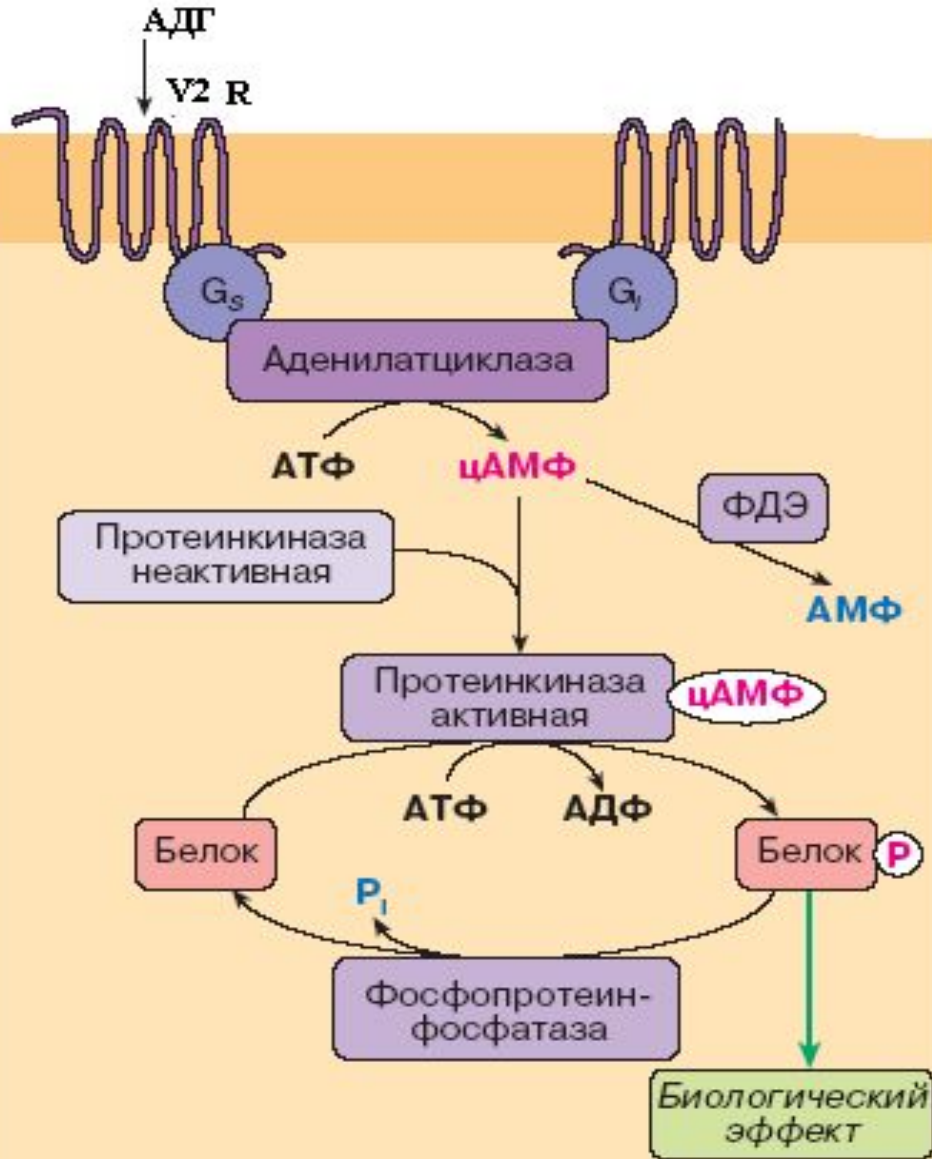
*

Вазопрессин

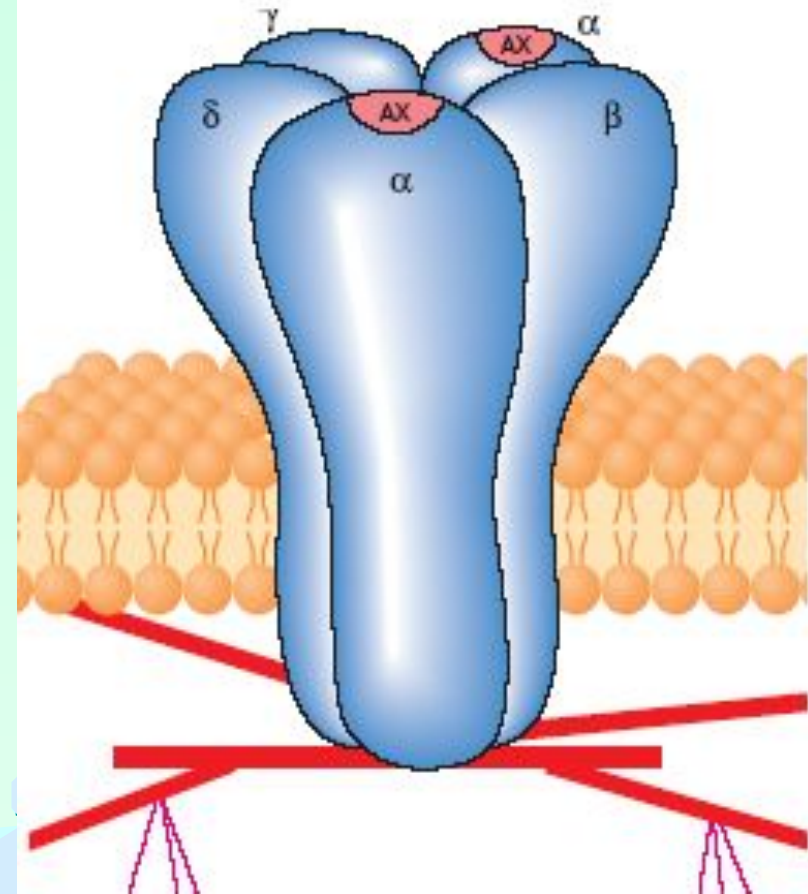
- ◆ стимулятор аденилатциклазы: цАМФ образуется в мембране эпителия почечных канальцев, в результате повышается проницаемость для воды,
- ◆ повышает артериальное давление из-за стимуляции сокращения гладкой мускулатуры сосудов,
- ◆ способствует уменьшению диуреза из-за воздействия на канальцевый аппарат нефрона, повышения реабсорбции воды.

*

Механизм действия АДГ



Эффект:
Аквапорин
образует водный



Несахарный диабет возникает из-за нарушения:

- ◆ синтеза,
- ◆ транспорта,
- ◆ секреции вазопрессина.

При заболевании с мочой теряется до 40 л воды в сутки, возникает жажда.

Несахарный диабет бывает при атрофии задней доли гипофиза.

Синдром Пархана возникает из-за повышенной секреции вазопрессина.

- ◆ усиливается реабсорбция воды в почках,
- ◆ появляются отёки.

ОКСИТОЦИН

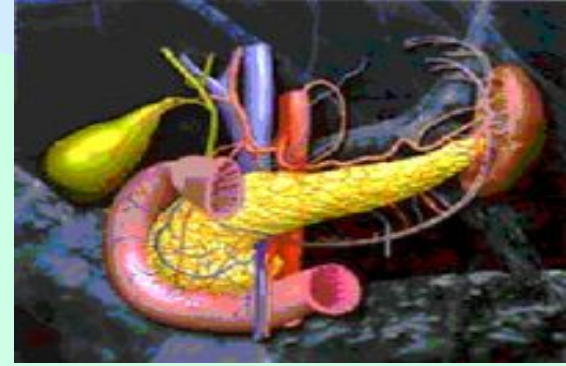
- ◆ стимулирует сокращения гладкой мускулатуры матки, гладких мышц кишечника, уретры,
- ◆ стимулирует сокращение мышц вокруг альвеол молочных желёз, способствуя молокоотдаче.

Окситоциназа разрушает гормон.

При ^{*}родах её активность падает в 100 раз.

*

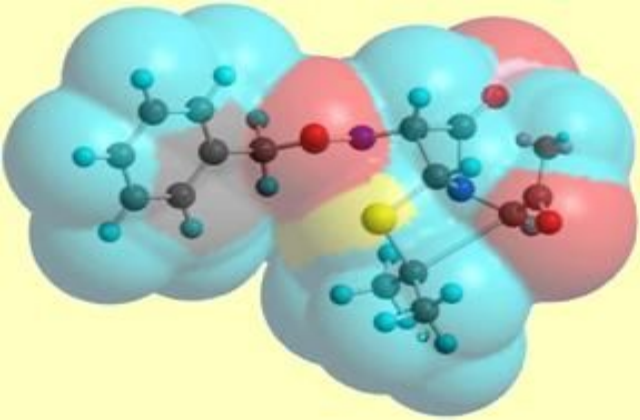
Гормоны поджелудочной железы



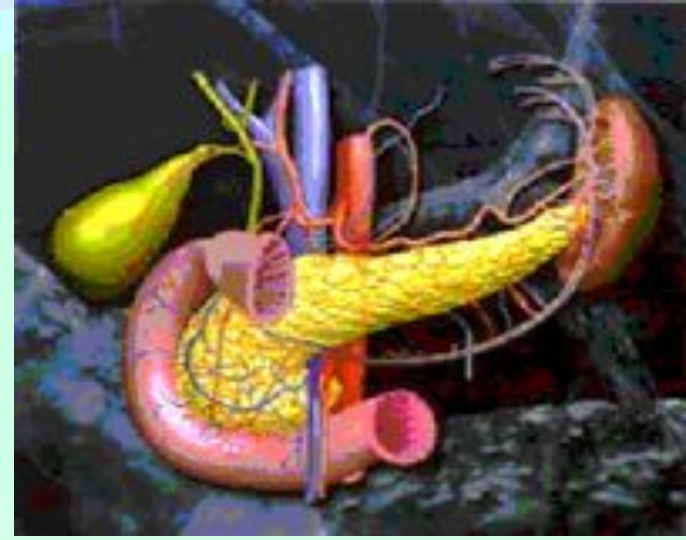
- ◆ Инсулин – первый гормон, для которого расшифрована белковая природа. Его удалось получить синтетическим путём.
- ◆ Инсулиноподобные вещества вырабатываются в печени, почках, эндотелии сосудов головного мозга, слюнных железах, гортани, сосочках языка.

*

*

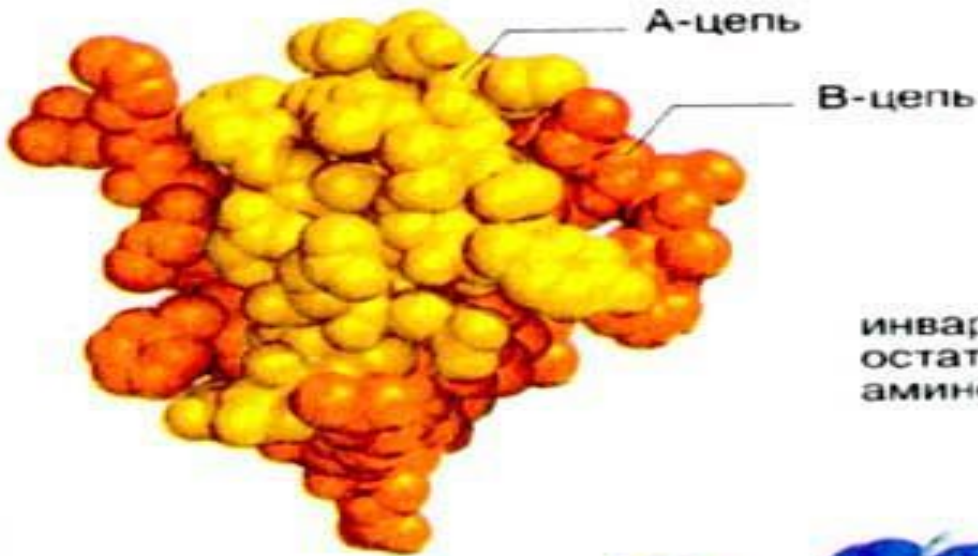


Инсулин



- ◆ Инсулин – простой белок. Состоит из двух полипептидных цепей: а- и в-. а-цепь содержит 21 аминокислотный остаток, в-цепь – 30.
- ◆ Инсулин синтезируется в виде неактивного предшественника проинсулина, который путём ограниченного протеолиза превращается в инсулин. При этом от проинсулина отщепляется С-пептид из 33 аминокислотных остатков.

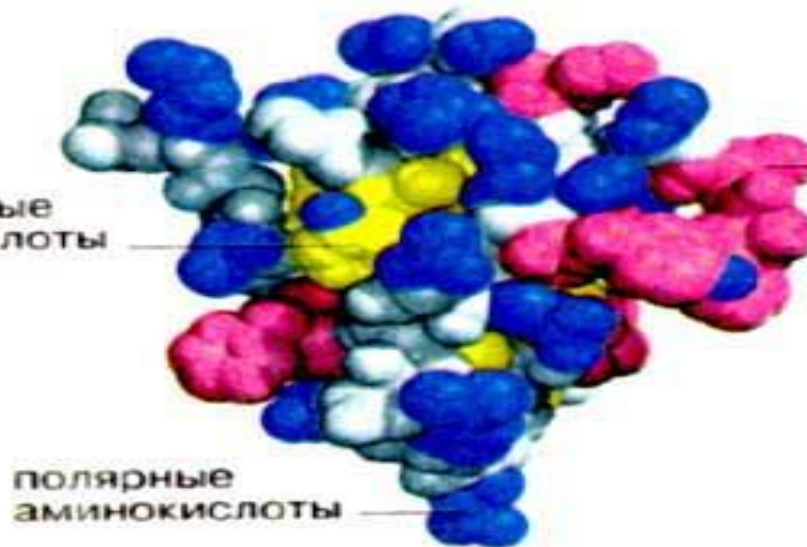
Структура инсулина



инвариантные
остатки
аминокислот

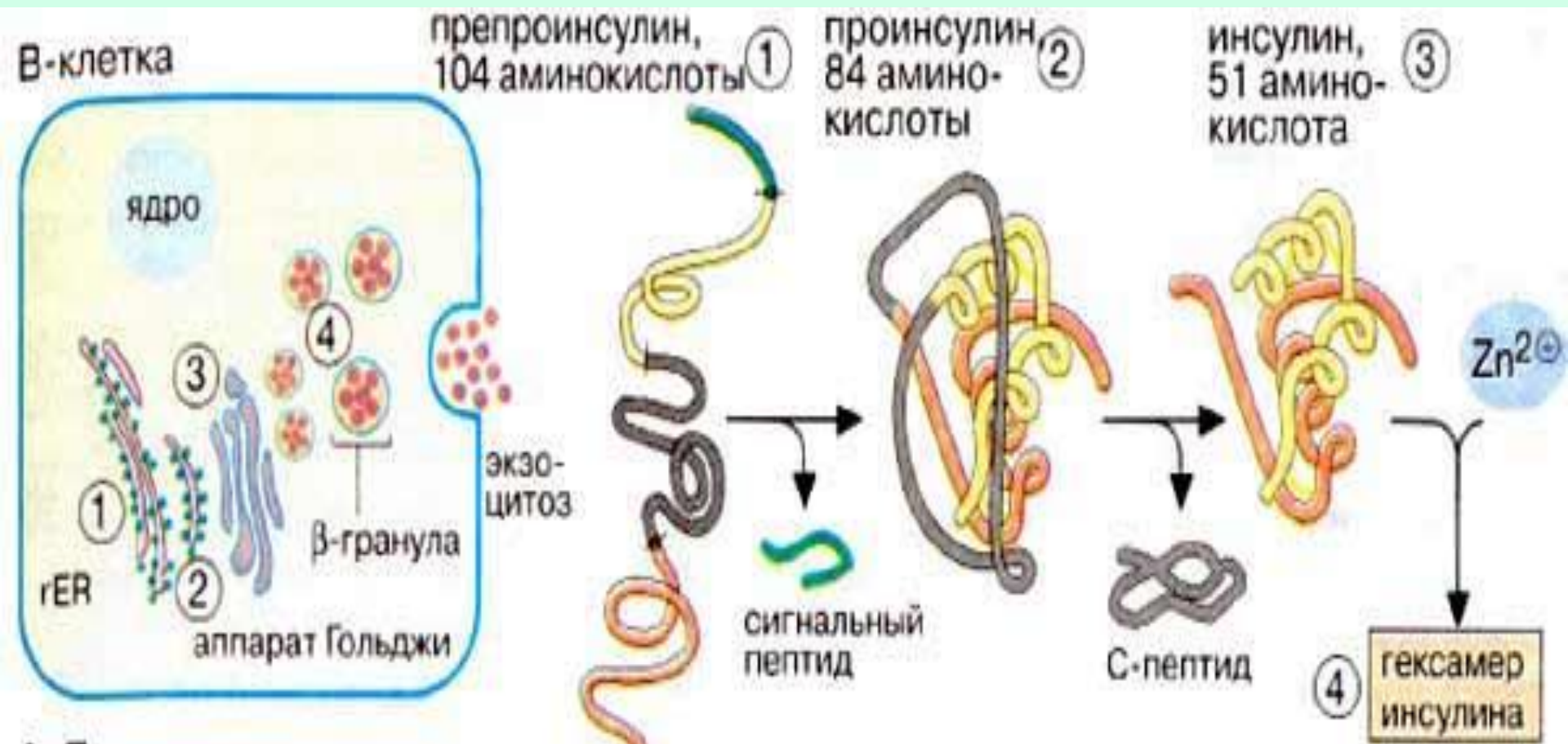


неполярные
аминокислоты

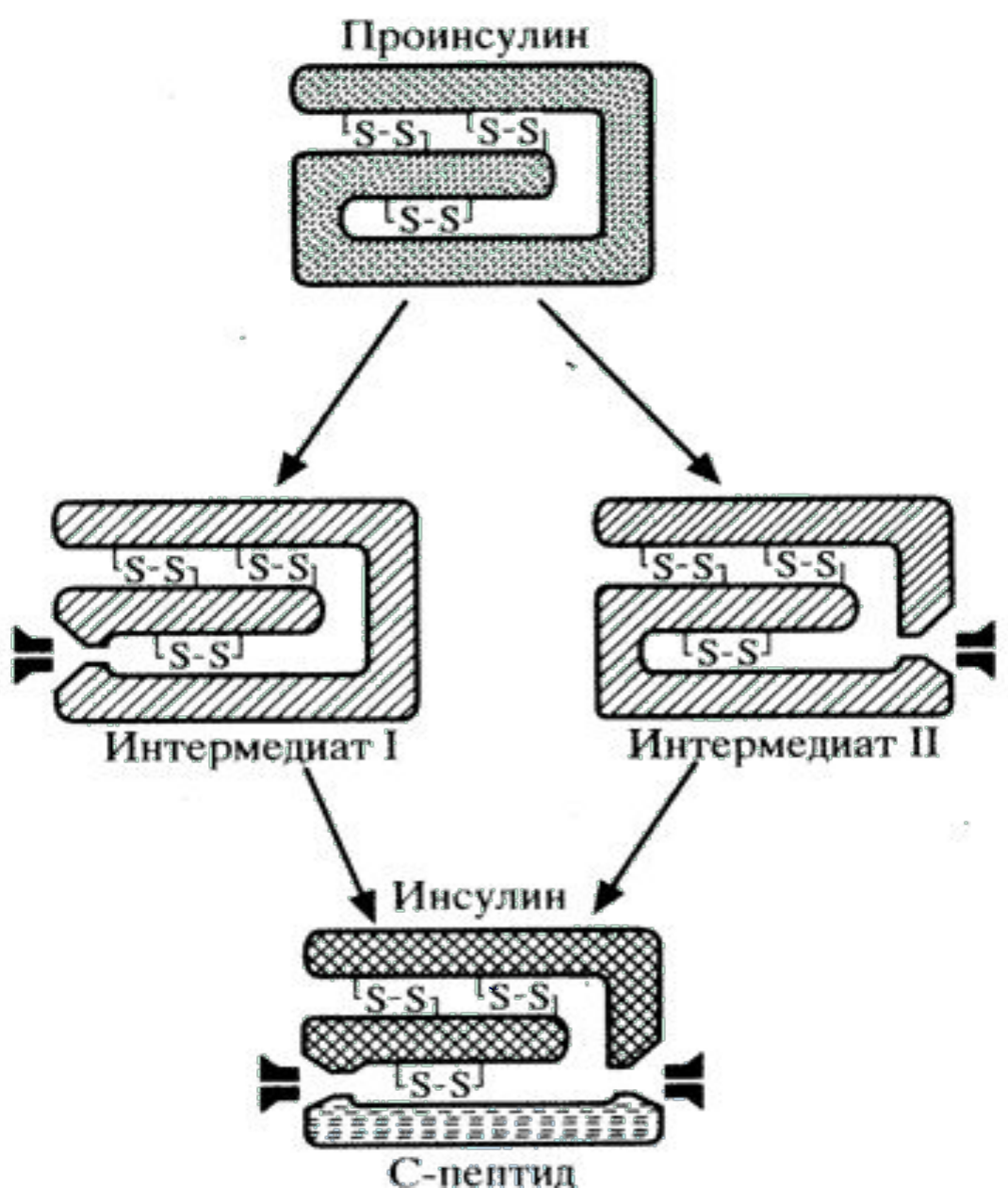


аминокислоты,
осуществляющие
контакты между
мономерами при
их сборке в димер
или гексамер

Схема синтеза инсулина в-клетками поджелудочной железы



Образование инсулина из проинсулина



*

Основной эффект инсулина – повышение проницаемости клеточных мембран для глюкозы.

Инсулин активирует:

- гексокиназную реакцию,
- синтез глюкокиназы,
- гликолиз,
- все фазы аэробного распада,
- пентозный цикл,
- синтез гликогена,
- синтез жира из глюкозы.

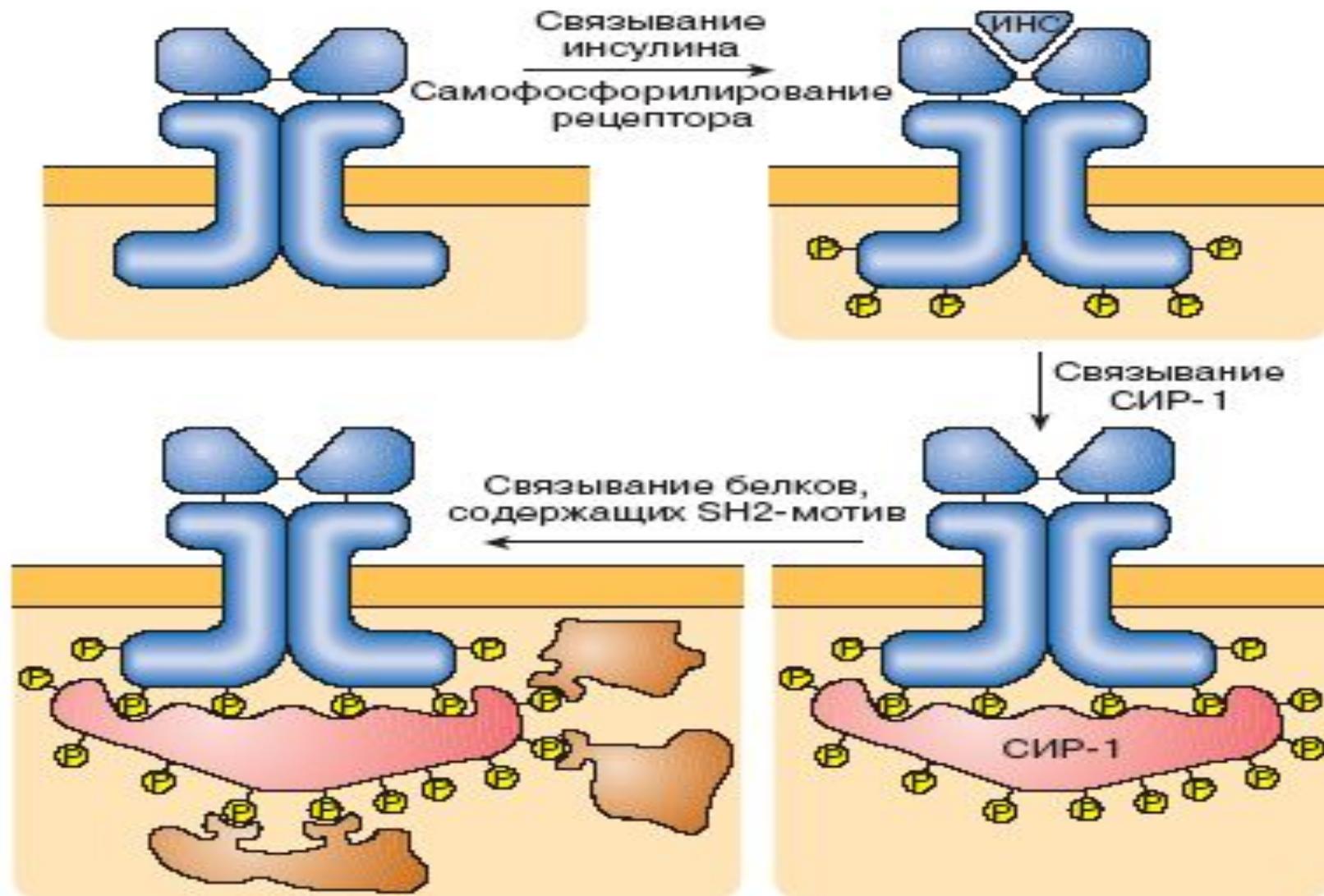
Инсулин ингибирует:

- распад гликогена,
- глюконеогенез.

Инсулин_{*} является анаболиком.

- ◆ способствует синтезу гликогена, жира, белка.
- ◆ оказывает белоксберегающий эффект^{*}, так как тормозит глюконеогенез из аминокислот.

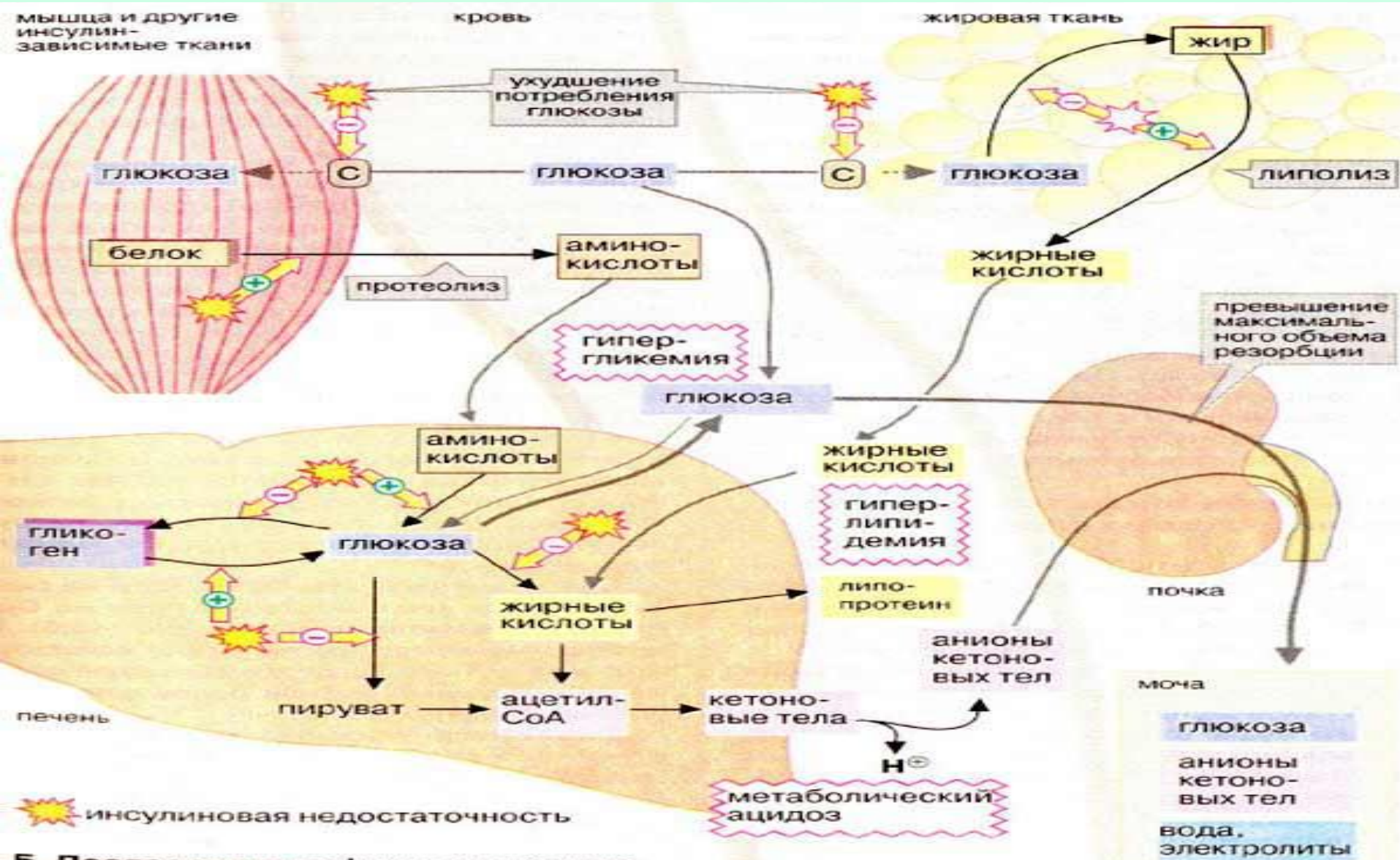
Схема строения инсулинового рецептора



Органы – мишени инсулина и характер метаболического влияния

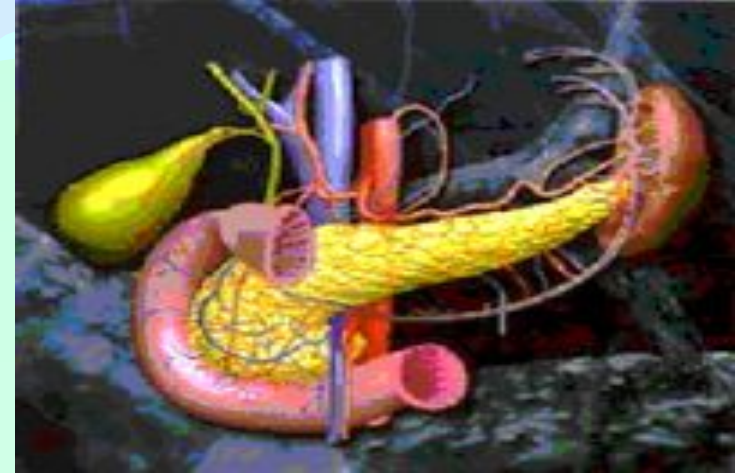
Антикатаболический эффект	Орган -мишень	Анаболический эффект
торможение гликогенолиза и глюконеогенеза	<p>печень</p> 	активация синтеза гликогена и жирных кислот
торможение липолиза	<p>жировая ткань</p> 	активация синтеза глицерина и жирных кислот
торможение распада белков*	<p>МЫШЦЫ</p> 	активация синтеза белка и гликогена

Последствия дефицита инсулина



Глюкагон

- ◆ вырабатывается α -клетками островков Лангерганса,
- ◆ состоит из 29 АМК,
- ◆ молекулярная масса 3500.



Органы-мишени:

- ◆ печень,
- ◆ жировая ткань.



Действует глюкагон через α АМФ.

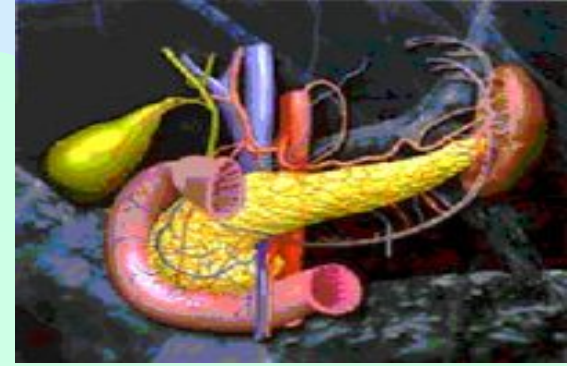
Рецепторами являются липопротеины мембран.

Биологическая роль глюкагона

- ◆ стимулирует фосфолиз гликогена печени,
- ◆ стимулирует глюконеогенез,
- ◆ усиливает липолиз в жировой ткани и печени,
- ◆ увеличивает клубочковую фильтрацию,
- ◆ ускоряет ток крови,
- ◆ способствует экскреции соли, мочевой кислоты,
- ◆ стимулирует протеолиз,
- ◆ увеличивает кетогенез,
- ◆ стимулирует транспорт АМК в печени,
- ◆ снижает концентрацию калия в печени.

*

Соматостатин



- ◆ пептид,
- ◆ подавляет секрецию СТГ,
- ◆ ингибирует секрецию инсулина и глюкагона,
- ◆ выделен из гипоталамуса,
- ◆ секретируется в поджелудочной железе, желудке.

*

*

Катехоламины

(адреналин, норадреналин, дофамин)

- ◆ гормоны мозгового слоя надпочечников,
- ◆ производные тирозина.

Органы-мишени:

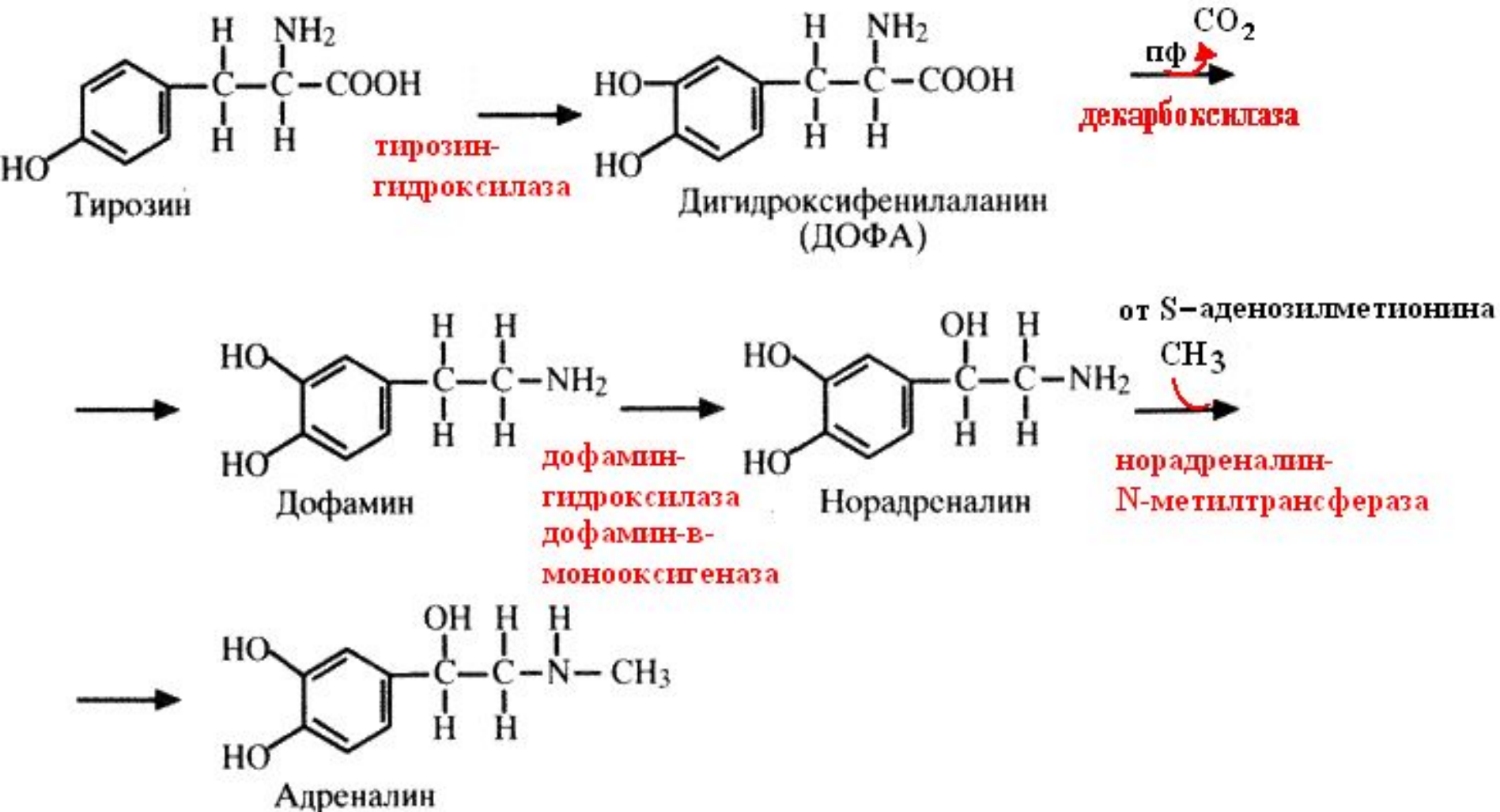
- ◆ печень,
- ◆ мышцы.



Секреция гормонов возбуждается симпатическими нервами.

*

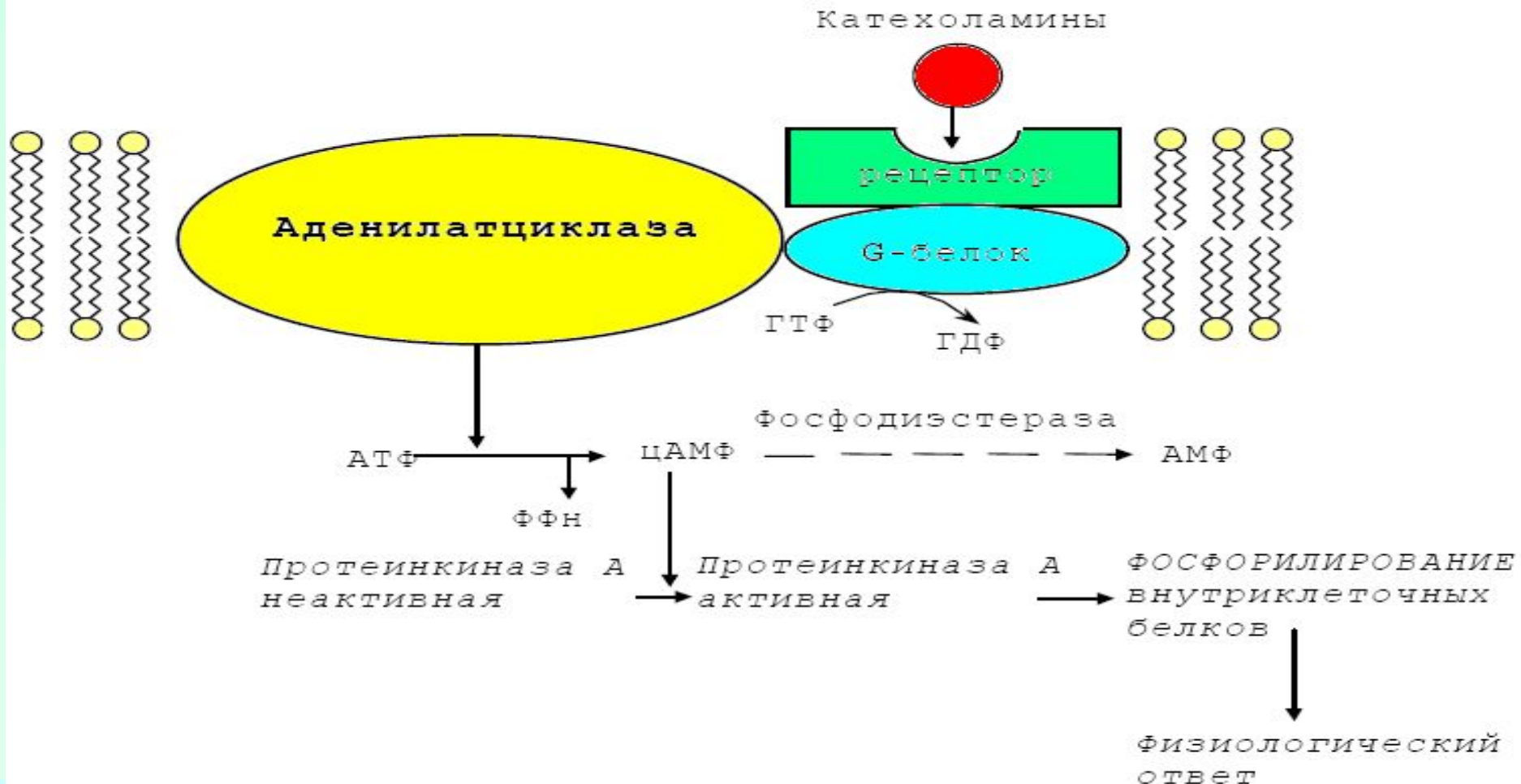
Синтез катехоламинов



Механизм действия

- ◆ через цАМФ, в клетку не проникают,
- ◆ через изменение концентрации ионов кальция.

Оба гормона вызывают гипертонию.



Различия адреналина и норадреналина

Адреналин	Норадреналин
Свободная CN_3 группа	Свободная NH_2 группа
Возбуждает β -рецепторы	Возбуждает α -рецепторы
Расширяет бронхи	Сужает бронхи
Расширяет сосуды мозга, мышц	Сужает сосуды мозга, мышц
Стимуляция коры, возбуждает ЦНС	Действует слабее
Тахикардия	Брадикардия
Расслабляет гладкие мышцы, расширяет зрачок	Действует слабее

Действие адреналина

Адреналин

CN(C(=O)O)c1ccc(O)c(O)c1

кора надпочечников

сердце

жировая ткань

печень

мышцы

Работоспособность сердца ↑

Просвет кровеносных сосудов ↓
Кровяное давление ↑

Обмен веществ:
гликогенолиз ↑
глюкоза в крови ↑
липолиз ↑

The diagram illustrates the chemical structure of adrenaline (epinephrine) on the left. It features a benzene ring with two hydroxyl groups at the 3 and 4 positions, and a side chain consisting of a hydroxyl group, a methylene group, and a protonated amine group. The central part of the diagram shows illustrations of the adrenal cortex, heart, adipose tissue, liver, and muscles, with arrows indicating the effects of adrenaline on each. On the right, a list of physiological effects is provided, including increased heart performance, vasoconstriction leading to increased blood pressure, and increased metabolism of glycogen, glucose, and lipids.

*

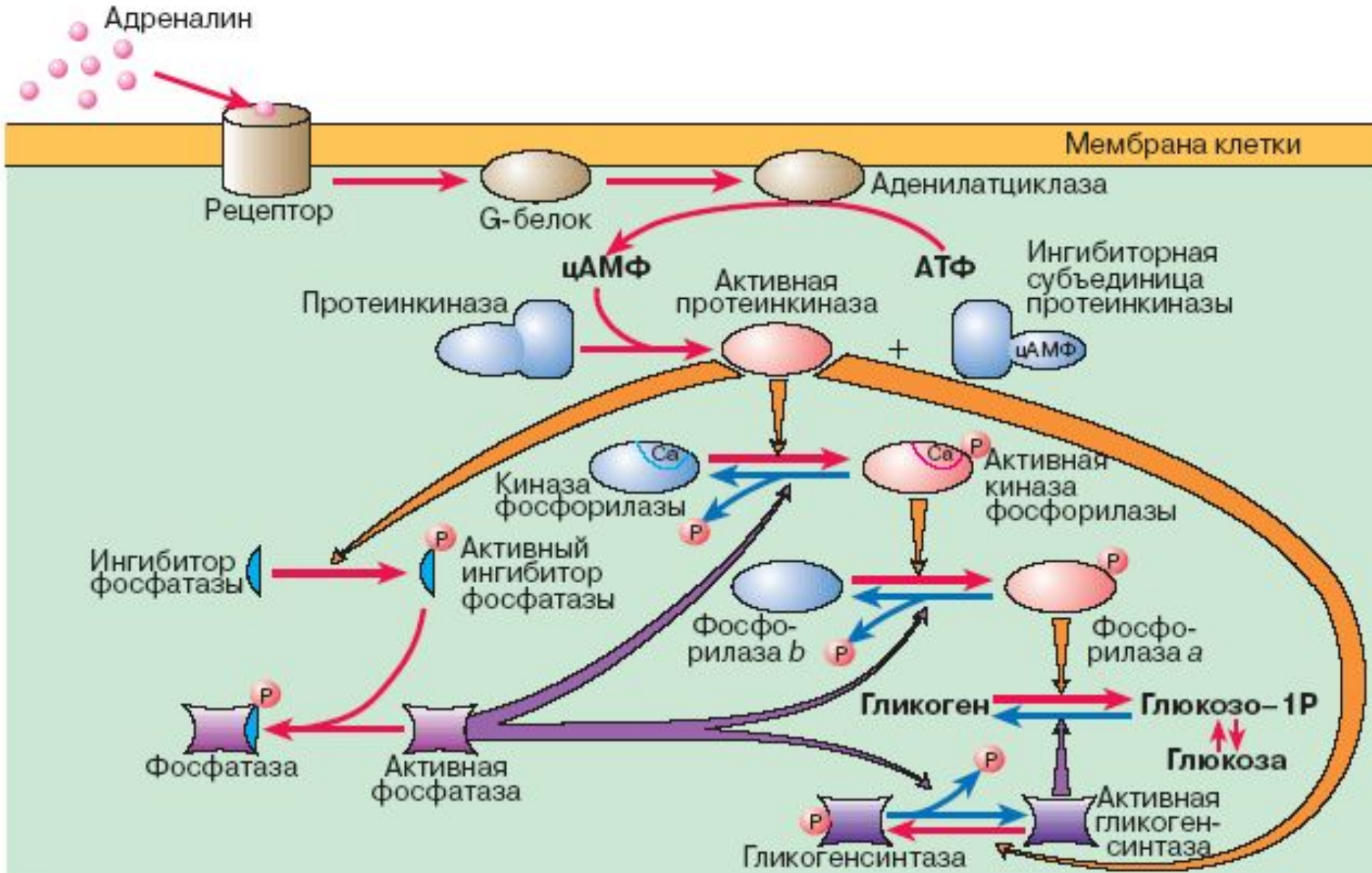
*

Биохимическое действие адреналина

- ◆ усиливает распад гликогена в печени, вызывая гипергликемию,
- ◆ усиливает распад гликогена в мышцах, при этом увеличивается концентрация молочной кислоты, стимулирует фосфоорилазу, ингибирует гликогенсинтазу,
- ◆ угнетает секрецию инсулина (с^{*}бережение глюкозы для ЦНС)

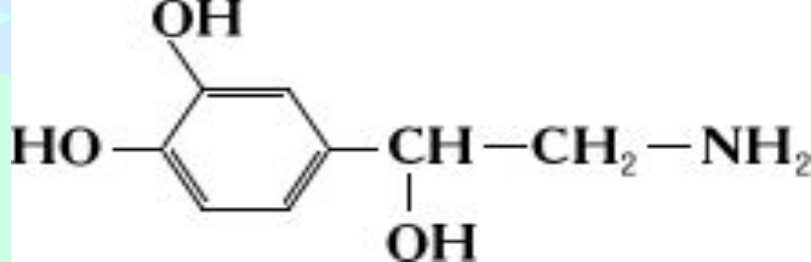
*

Действие адреналина на метаболизм гликогена



Норадреналин

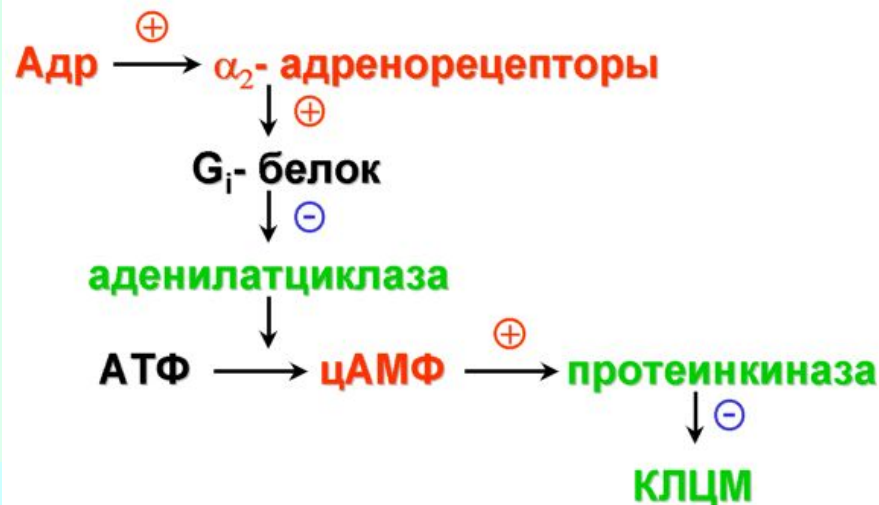
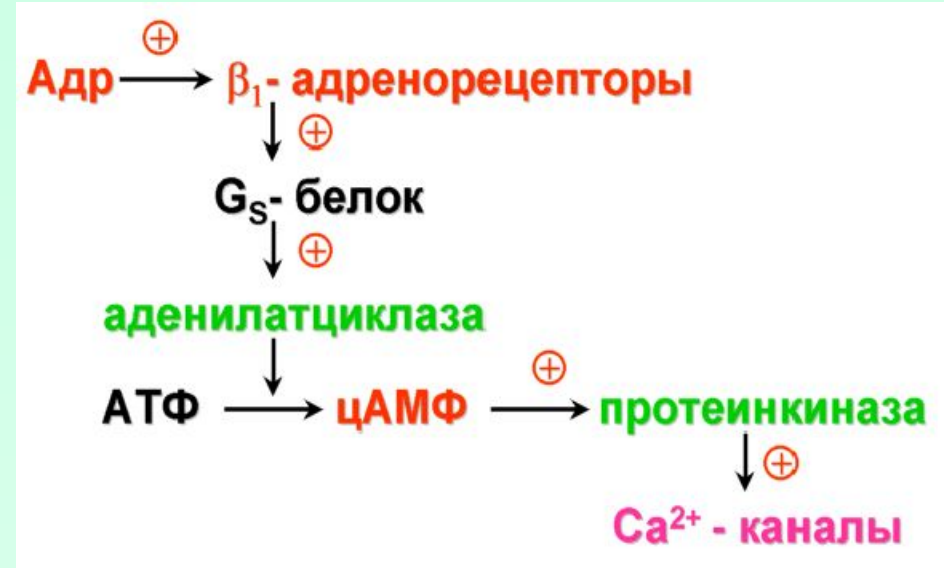
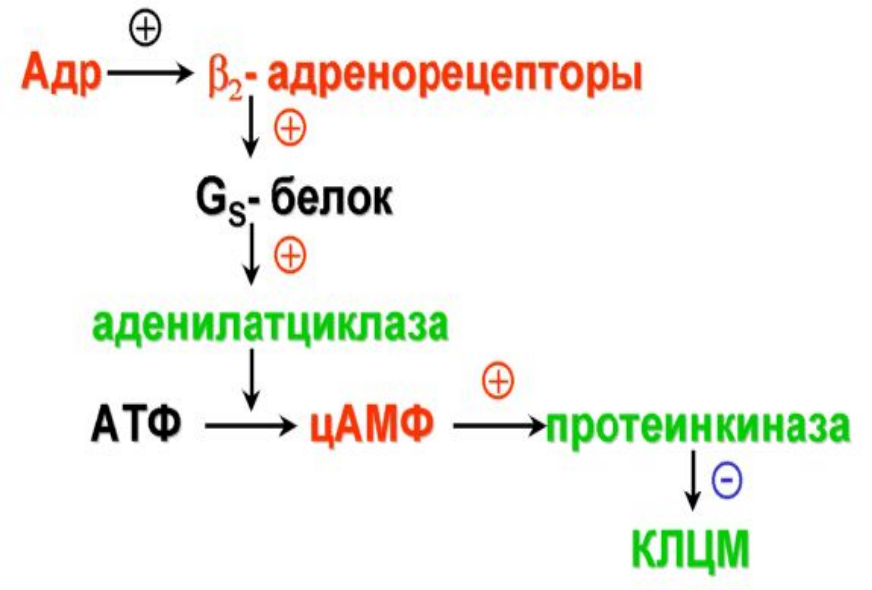
в 4-8 раз слабее адреналина



- действует на α -адренергические рецепторы через изменение концентрации кальция (влияет на сокращения гладких мышц),



Остальные рецепторы действуют через цАМФ

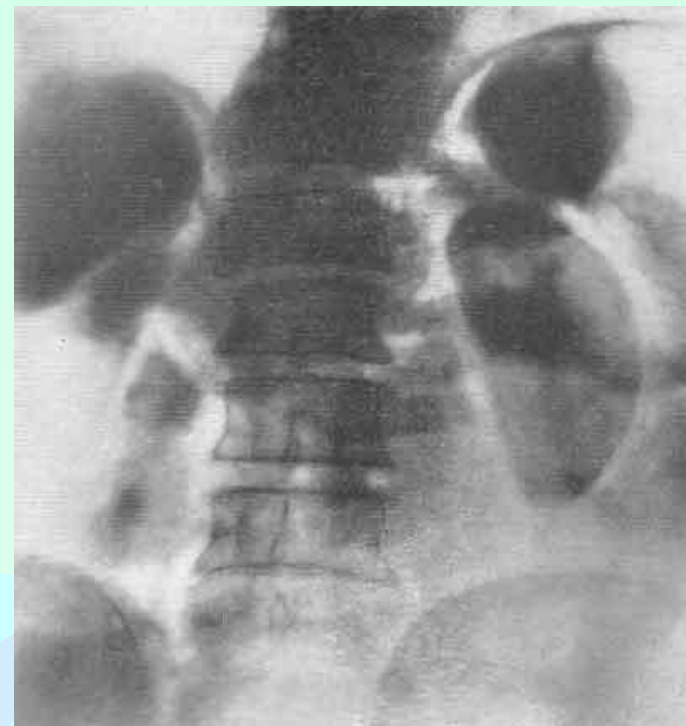
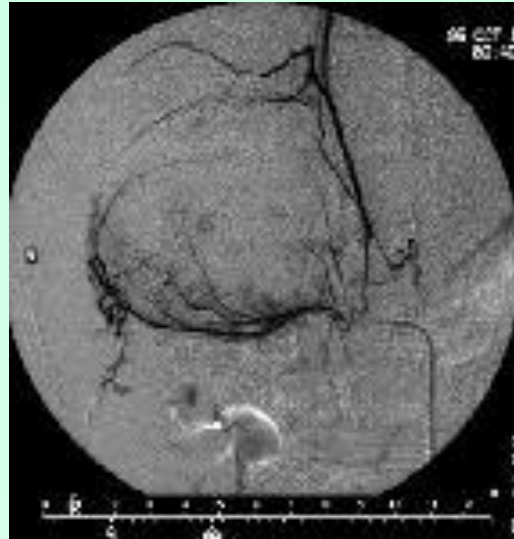


*

Феохромоцитома

развивается при гиперсекреции адреналина и норадреналина.

- ◆ тахикардия,
- ◆ гипертония,
- ◆ гипергликемия,
- ◆ страх,
- ◆ возбуждение.



*

*

- ◆ Катехоламины не проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Их присутствие в мозге объясняется местным синтезом.
- ◆ При некоторых заболеваниях ЦНС (болезни Паркинсона) наблюдается нарушение синтеза дофамина в мозге.
- ◆ ДОФА легко проходит через ГЭБ и служит эффективным средством для лечения болезни Паркинсона.
- ◆ α -метил-ДОФА конкурентно ингибирует ДОФА-карбоксилазу и используется для лечения гипер^{*}тонии.

*