

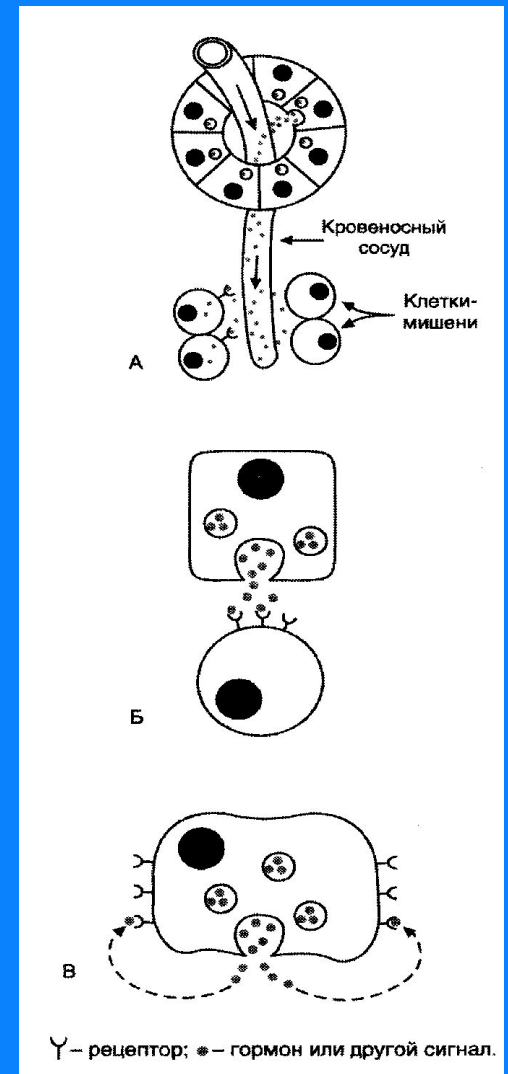
Гормоны.

Классификация и механизм действия гормонов.

- Автор – доцент Рыскина Е.А.

4 основные системы регуляции метаболизма:

- Центральная нервная система (за счет передачи сигналов посредством нервных импульсов и нейромедиаторов);
- Эндокринная система (с помощью гормонов, которые синтезируются в железах и транспортируются к клеткам-мишеням (на рис. А);
- Паракринная и аутокринная системы (при участии сигнальных молекул, секретируемых из клеток в межклеточное пространство - эйкозаноидов, гистаминов, гормонов ЖКТ, цитокинов) (на рис. Б и В);
- Иммунная система (посредством специфических белков – антител, Т-рецепторов, белков комплекса гистосовместимости.)
- Все уровни регуляции интегрированы и действуют как единое целое.



Эндокринная система регулирует обмен веществ посредством гормонов. Гормоны (др.-греч. ὄρμη — возбуждаю, побуждаю) - биологически активные органические соединения, которые вырабатываются в незначительных количествах в железах внутренней секреции, осуществляют гуморальную регуляцию обмена веществ и имеют различную химическую структуру.

Классическим гормонам присущ ряд признаков:

- **Дистантность действия** – синтез в железах внутренней секреции, а регуляция отдаленных тканей
- **Избирательность действия**
- **Строгая специфичность действия**
- **Кратковременность действия**
- **Действуют в очень низких концентрациях**, под контролем ЦНС и регуляция их действия осуществляется в большинстве случаев по типу обратной связи
- Действуют **опосредованно** через белковые рецепторы и ферментативные системы

Организация нервно-гормональной регуляции

- Существует строгая иерархия или соподчиненность гормонов.
- Поддержание уровня гормонов в организме в большинстве случаев обеспечивает механизм отрицательной обратной связи.

Таблица 8.1. Гипоталамические гормоны, контролирующие освобождение гормонов гипофиза

Старое название	Принятые сокращения	Рекомендуемое название
Кортикотропин-рилизинг-фактор	КРФ	Кортиколиберин
Тиротропин-рилизинг-фактор	ТРФ	Тиролиберин
Гонадотропин-рилизинг-фактор	ГРФ	Гонадолиберин
Рилизинг-фактор фолликулостимулирующего гормона	ФРФ ФСГ-РФ	Фоллилиберин
Соматотропин-рилизинг-фактор	СРФ	Соматолиберин
Соматотропинингибирующий фактор	СИФ	Соматостатин
Пролактин-рилизинг-фактор	ПРФ	Пролактолиберин
Пролактинингибирующий фактор	ПИФ	Пролактостатин
Меланотропин-рилизинг-фактор	МРФ	Меланолиберин
Меланотропинингибирующий фактор	МИФ	Меланостатин



ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМУСА И ГИПОФИЗА

Статины:
пролактостатин
соматостатин
меланостатин

вазопрессин
окситоцин

гипоталамус

нейро-
гипофиз

адено-
гипофиз

Либерины:
кортиколиберин
тиролиберин
пролактолиберин
соматолиберин
меланолиберин
гонадорелин

меланоцитсти-
мулирующий

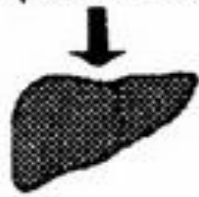
гонадотропные
фолликулости-
мулирующий
(ФСГ), лютеини-
зирующий (ЛГ)

адрено-
тропный



кортико-
стероиды

сомато-
тропный



сомато-
медины

тиро-
тропный

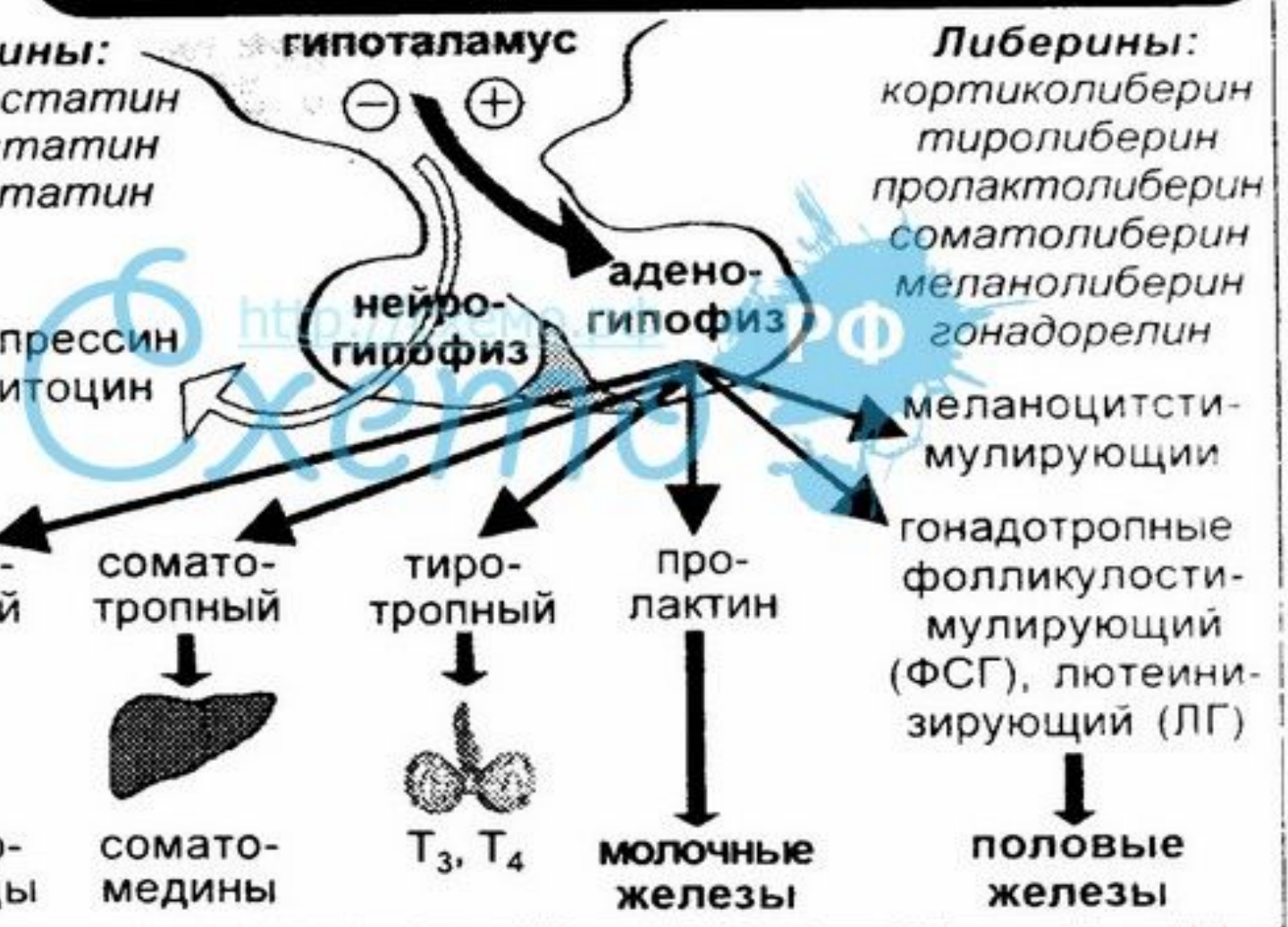


T₃, T₄

про-
лак-
тин

молочные
железы

половые
железы



Регуляция уровня гормонов в организме

- Изменение концентрации метаболитов в клетках-мишенях по механизму отрицательной обратной связи подавляет синтез гормонов, действуя либо на эндокринные железы, либо на гипоталамус.
- Существуют эндокринные железы для которых отсутствует регуляция тропными гормонами – паращитовидная железа, мозговое вещество надпочечников, ренин-альдостероновая система и поджелудочная железа. Они контролируются нервными влияниями или концентрацией определенных веществ в крови.

Классификация гормонов

- по биологическим функциям;
- по механизму действия;
- по химическому строению;

различают 4 группы:

1. Белково-пептидные
2. Гормоны-производные аминокислот
3. Гормоны стероидной природы
4. Эйкозаноиды

Классификация гормонов по биологическим функциям.

Регулируемые процессы	Гормоны
Обмен углеводов, липидов, аминокислот	Инсулин, глюкагон, адреналин, кортизол, тироксин, соматотропин
Водно-солевой обмен	Альдостерон, антидиуретический гормон
Обмен кальция и фосфатов	Паратгормон, кальцитонин, кальцитриол
Репродуктивная функция	Эстрадиол, тестостерон, прогестерон, гонадотропные гормоны
Синтез и секреция гормонов эндокринных желёз	Тропные гормоны гипофиза, либерины и статины гипоталамуса
Изменение метаболизма в клетках, синтезирующих гормон	Эйкозаноиды, гистамин, секретин, гастрин, соматостатин, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), цитокины

Классификация гормонов по химическому строению

Пептидный гормон	Стероид	Производное аминокислоты
<p>Адренокортикотропный гормон (кортикотропин; АКТГ)</p> <p>Гормон роста (соматотропин; СТГ)</p> <p>Тиротропный гормон (тиротропин; ТТГ)</p> <p>Лактогенный гормон (пролактин; ЛТГ)</p> <p>Лютеинизирующий гормон (лютропин; ЛГ)</p> <p>Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)</p> <p>Меланоцитстимулирующий гормон (МСГ)</p> <p>Хорионический гонадотропин (ХГ)</p> <p>Антидиуретический гормон (вазопрессин; АДГ)</p> <p>Окситоцин</p> <p>Паратиреоидный гормон (паратгормон; ПТГ)</p> <p>Кальцитонин</p> <p>Инсулин</p> <p>Глюкагон</p>	<p>Альдостерон</p> <p>Кортизол</p> <p>Кальцитриол</p> <p>Тестостерон</p> <p>Эстрадиол</p> <p>Прогестерон</p>	<p>Адреналин</p> <p>Норадреналин</p> <p>Трийодтиронин (Т₃)</p> <p>Тироксин (Т₄)</p>

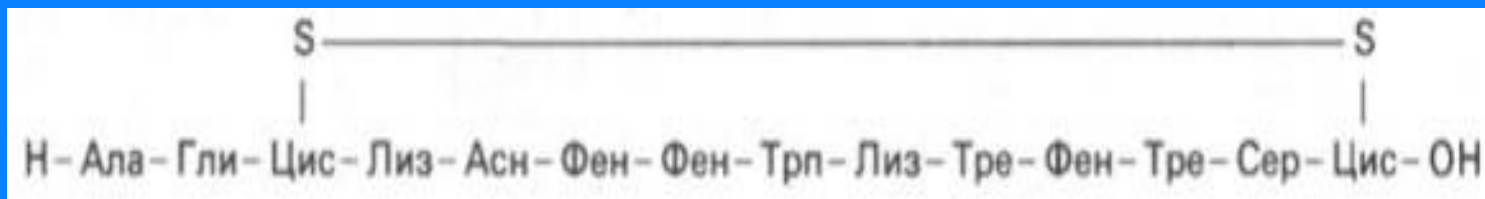
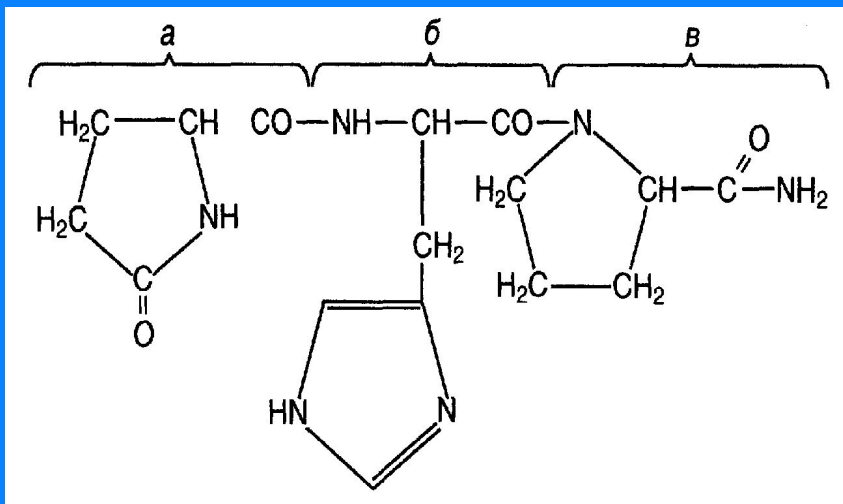
1. Белково - пептидные гормоны

- Гормоны гипоталамуса; гормоны гипофиза; гормоны поджелудочной железы - инсулин, глюкагон; гормоны щитовидной и паращитовидной желез – соответственно кальцитонин и паратгормон.
- Вырабатываются в основном путем прицельного протеолиза. У гормонов короткое время жизни, имеют от 3 до 250 АМК остатков.

Главный анаболический гормон – инсулин, главный катаболический гормон - глюкагон

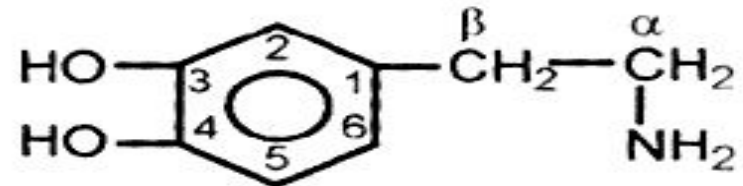


Некоторые представители белково - пептидных гормонов: тиролиберина (пироглу-гис-про-NH₂), инсулина и соматостатина.

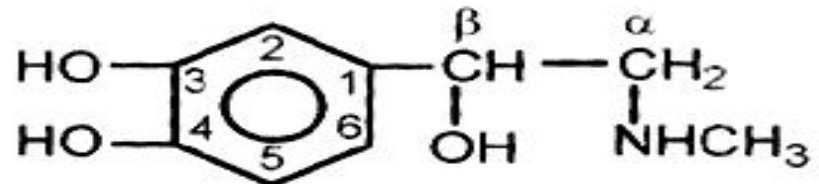


2. Гормоны - производные аминокислот

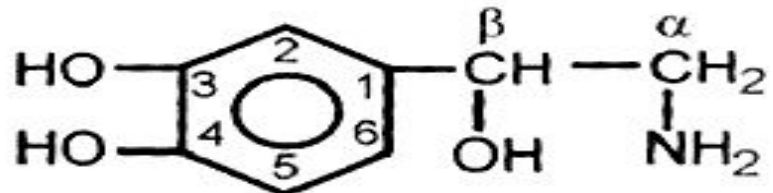
- Являются производными аминокислоты - тирозина.
- К ним относятся гормоны щитовидной железы - трийодтиронин (I_3) и тироксин (I_4), а также - адреналин и норадреналин – катехоламины.



Дофамин



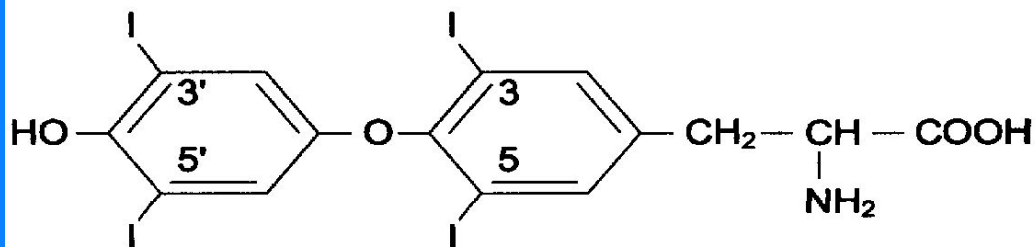
Адреналин



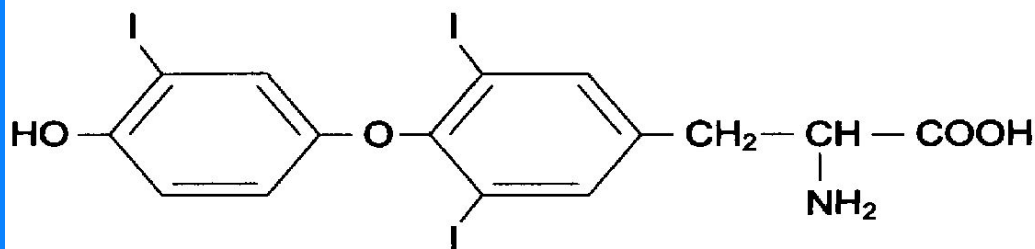
Норадреналин

Катехоламины

Гормоны щитовидной железы



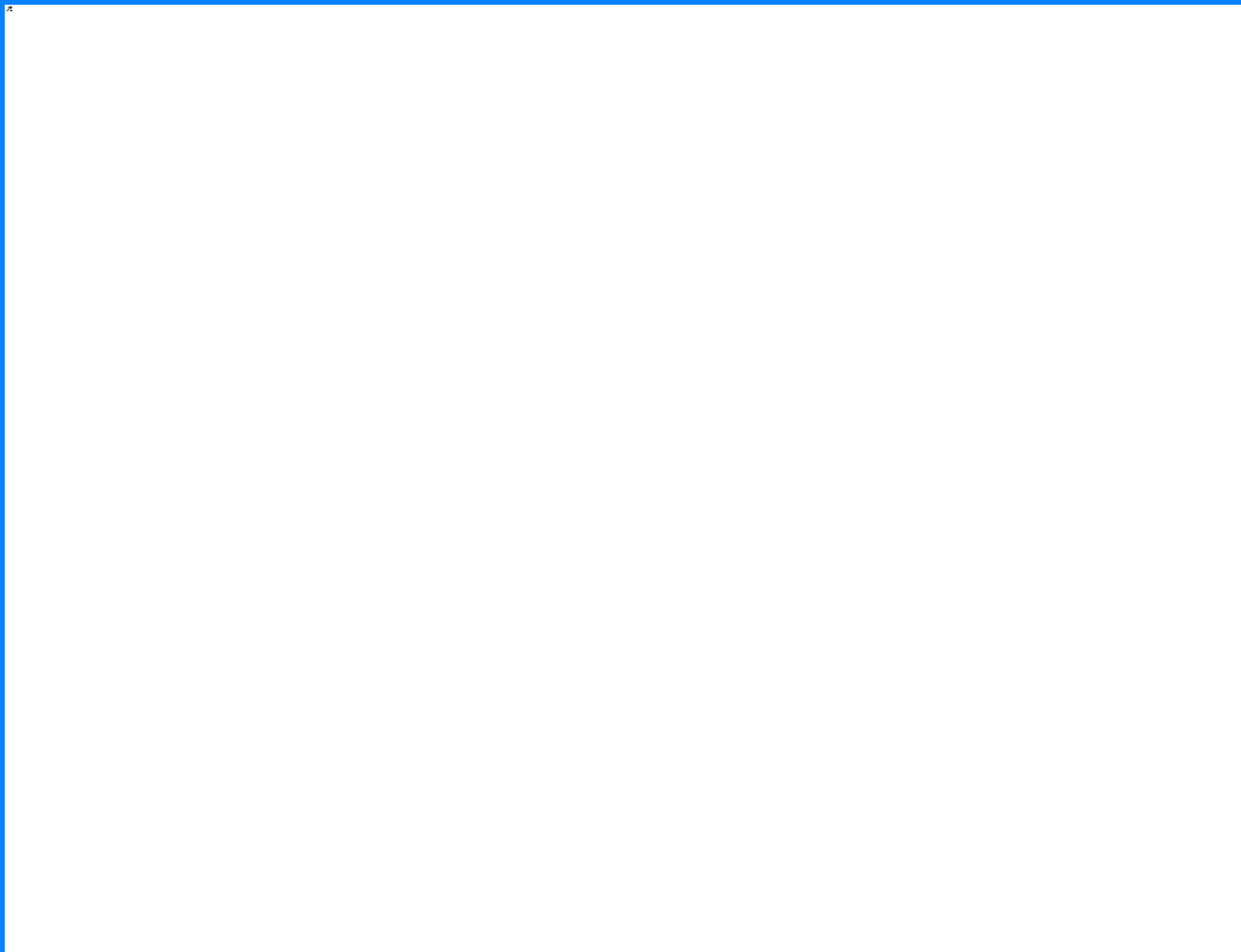
3, 5, 3', 5'-Тетрайодтиронин (Т₄)



3, 5, 3'-Трийодтиронин (Т₃)

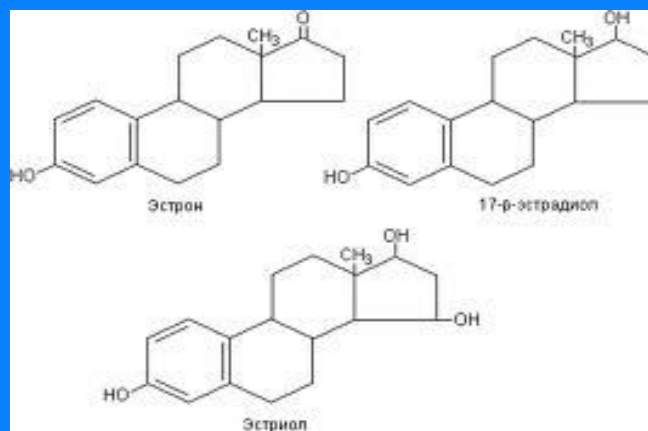
В щитовидной железе синтезируются гормоны — йодированные производные тирозина. Они объединены общим названием йодтиронины. К ним относят 3,5,3'-трийодтиронин (трийодтиронин, Т₃) и 3,5,3',5'-тетрайодтиронин (Т₄), или тироксин (рис. 11-17).

Схема синтеза трийодтиронинов

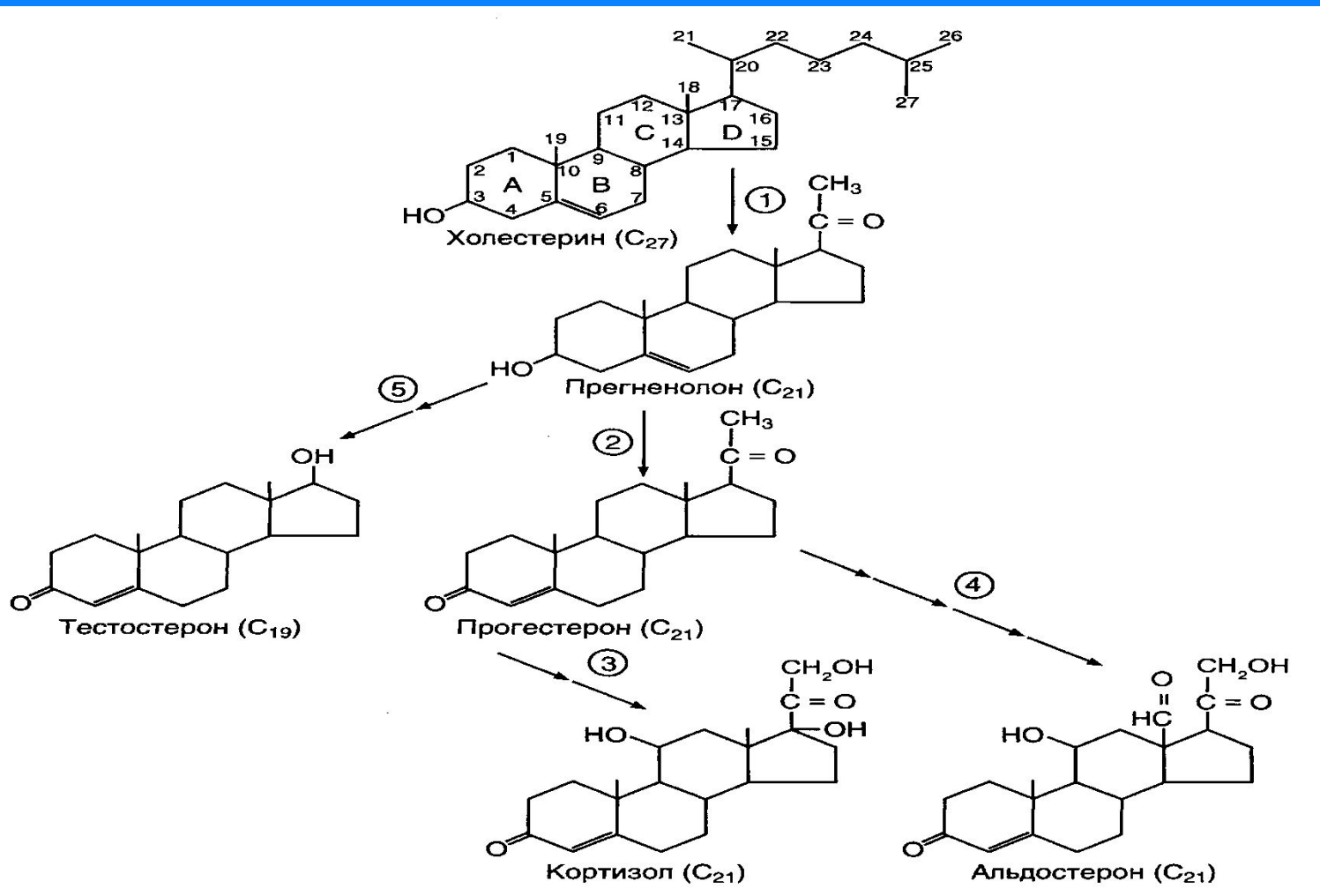


3. Гормоны стероидной природы

- Синтезируются из **холестерина (на рис.)**
- Гормоны коркового вещества надпочечников – кортикостероиды (кортизол, кортикостерон)
- Гормоны коркового вещества надпочечников – минералокортикоиды (андостерон)
- Половые гормоны: андрогены (19 «С») и эстрогены (18 «С»)

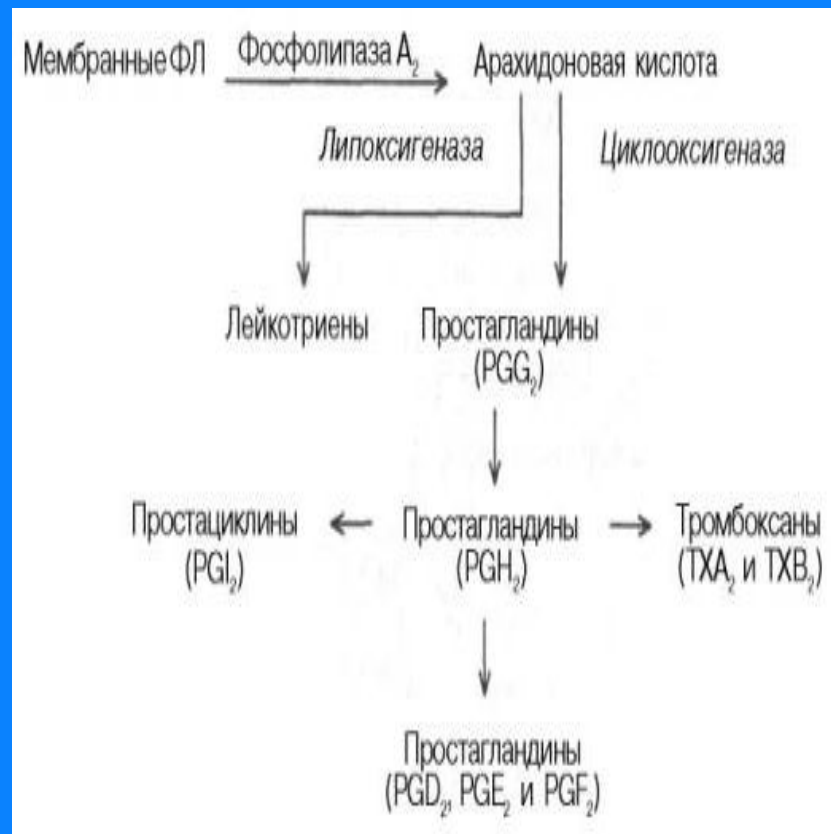


Синтез основных кортикостероидов



Эйкозаноиды

- Предшественником всех эйкозаноидов является арахидоновая кислота.
- Они делятся на 3 группы – простагландины, лейкотриены, тромбоксаны.
- Эйкозаноиды - медиаторы (локальные гормоны) — широко распространенная группа сигнальных веществ, которые образуются почти во всех клетках организма и имеют небольшую дальность действия.
- Этим они отличаются от классических гормонов, синтезирующихся в специальных клетках желез внутренней секреции.



Характеристика разных групп эйкозаноидов

- Простагландины (P_g) — синтезируются практически во всех клетках, кроме эритроцитов и лимфоцитов. Выделяют такие типы простагландинов А, В, С, D, Е, F.
- Функции простагландинов сводятся к изменению тонуса гладких мышц бронхов, мочеполовой и сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта, при этом направленность изменений различна в зависимости от типа простагландинов и условий. Они также влияют на температуру тела.
- Простациклины являются подвидом простагландинов (P_g I), но дополнительно обладают особой функцией — ингибируют агрегацию тромбоцитов и обуславливают вазодилатацию. Особенно активно синтезируются в эндотелии сосудов миокарда, матки, слизистой желудка.

Тромбоксаны и лейкотриены

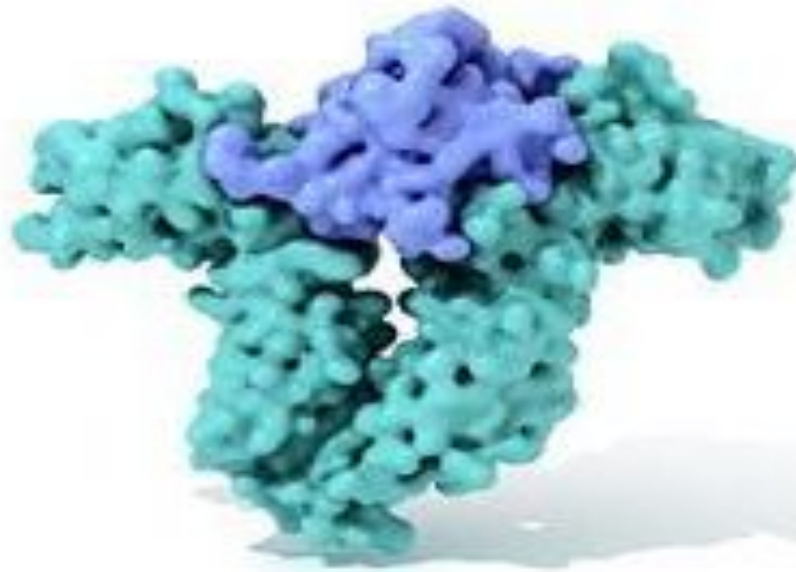
- Тромбоксаны (Tx) образуются в тромбоцитах, стимулируют их агрегацию и вызывают сужение мелких сосудов.
- Лейкотриены (Lt) активно синтезируются в лейкоцитах, в клетках лёгких, селезёнки, мозга, сердца.
- Выделяют 6 типов лейкотриенов: A, B, C, D, E, F.
- В лейкоцитах они стимулируют подвижность, хемотаксис и миграцию клеток в очаг воспаления.
- Также вызывают сокращение мускулатуры бронхов в дозах в 100—1000 раз меньших, чем гистамин.

Взаимодействие гормонов с рецепторами клеток-мишеней

- Для проявления биологической активности связывание гормонов с рецепторами должно приводить к образованию сигнала, который вызывает биологический ответ.
- Например: щитовидная железа – мишень для тиротропина, под действием которого увеличивается количество ацинарных клеток, повышается скорость синтеза тиреоидных гормонов.
- Клетки-мишени отличают соответствующий гормон, благодаря наличию соответствующего рецептора.



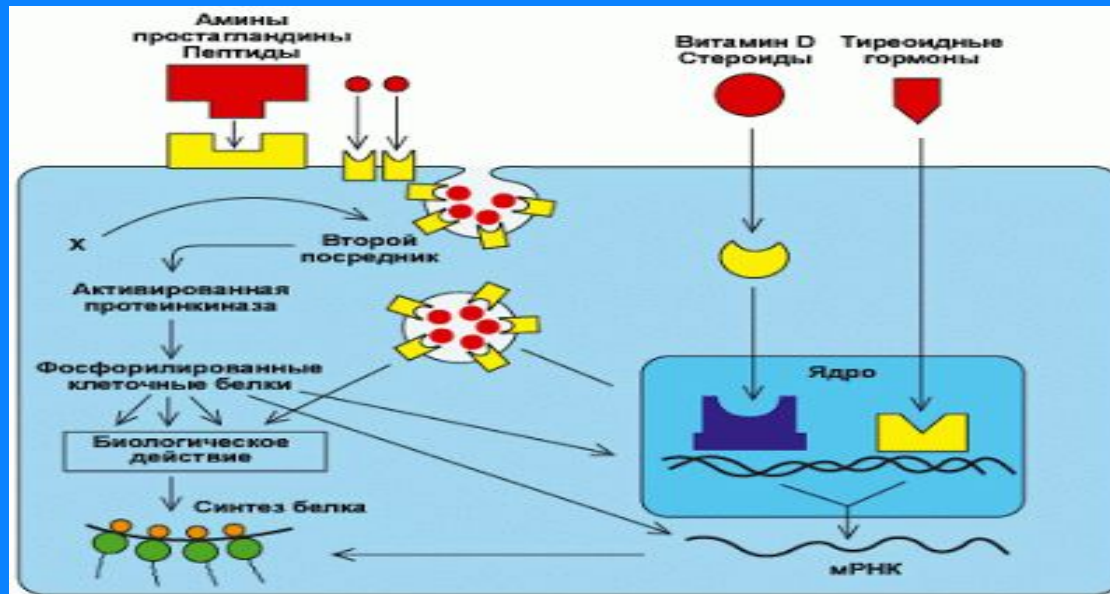
Гормон роста



**Гормон роста
присоединен к
рецептору**

Общая характеристика рецепторов

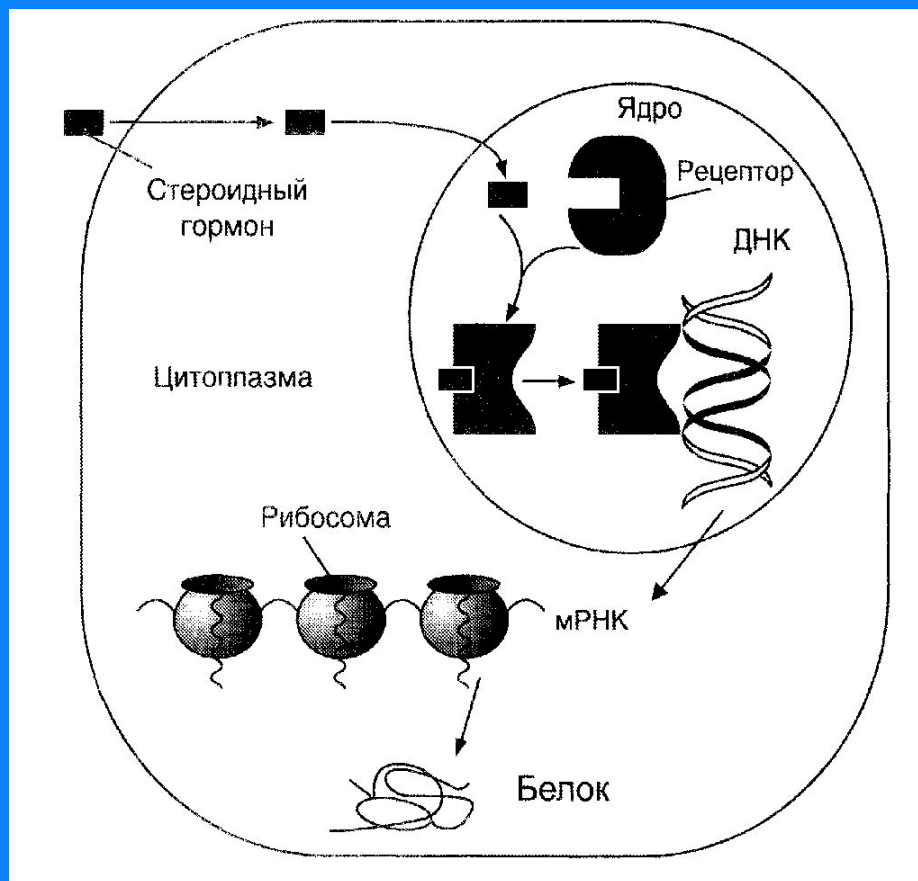
- Рецепторы могут находиться:
 - - на поверхности клеточной мембраны
 - - внутри клетки – в цитозоле или в ядре.
- Рецепторы – это белки, могут состоять из нескольких доменов. Мембранные рецепторы имеют домен узнавания и связывания с гормоном, трансмембранный и цитоплазматический домены. Внутриклеточные (ядерные) – домены связывания с гормоном, с ДНК и с белками, регулирующие трансдукцию.



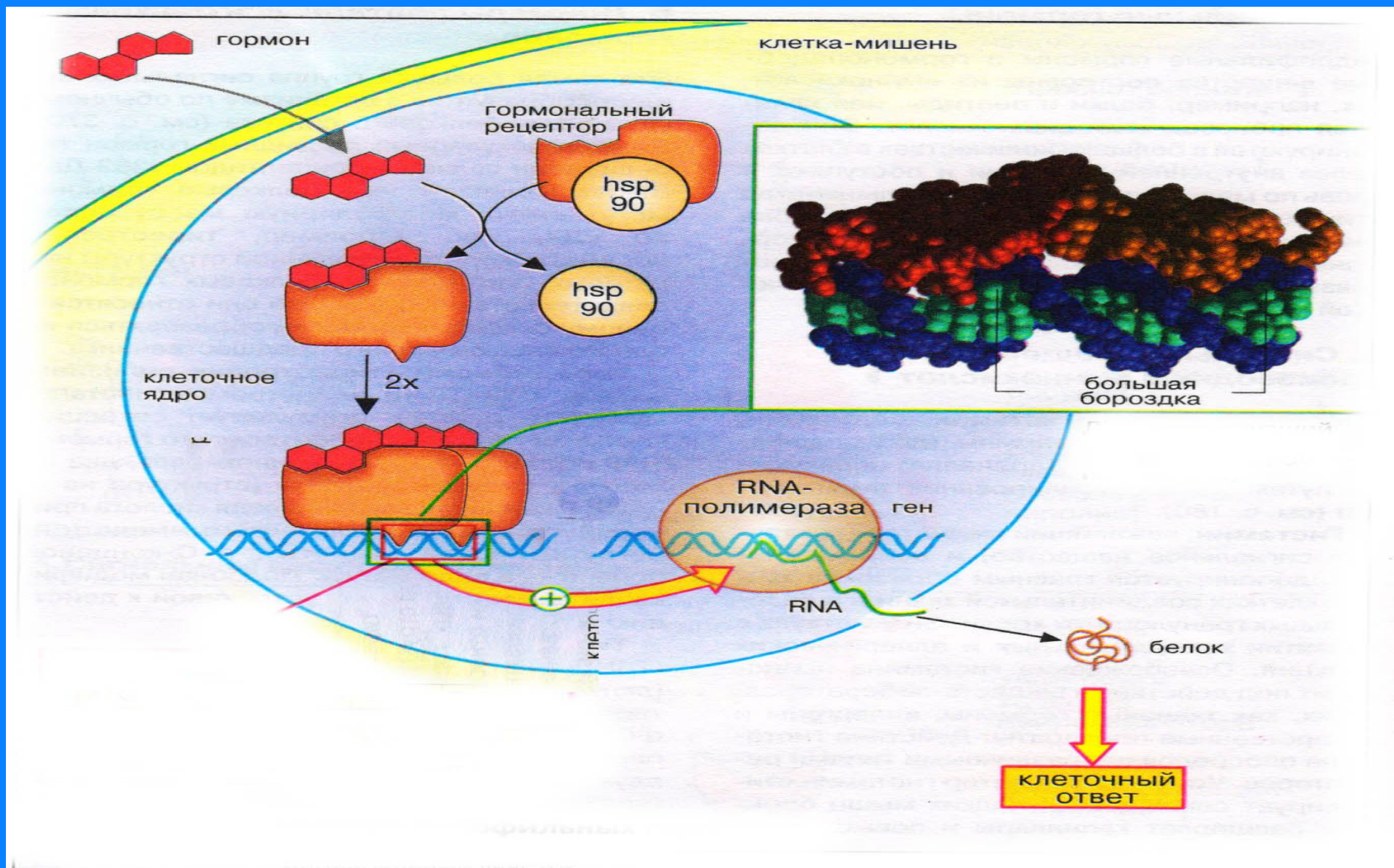
**Основные этапы
передачи
гормонального
сигнала:
через
мембранные
(гидрофобные) и
внутриклеточные
(гидрофильные)
рецепторы. Это
быстрый и
медленный пути.**

- Гормональный сигнал меняет скорость метаболических процессов ответ путем:
 - изменение активности ферментов
 - изменение количества ферментов.
- По механизму действия различают гормоны:
 - взаимодействующие с мембранными рецепторами (пептидные гормоны, адреналин, эйкозаноиды) и
 - взаимодействующие с внутриклеточными рецепторами (стероидные и тиреоидные гормоны)

Передача гормонального сигнала через внутриклеточные рецепторы для стероидных гормонов (гормоны коры надпочечников и половые гормоны), тиреоидных гормонов (Т3 и Т4). Медленный тип передачи.



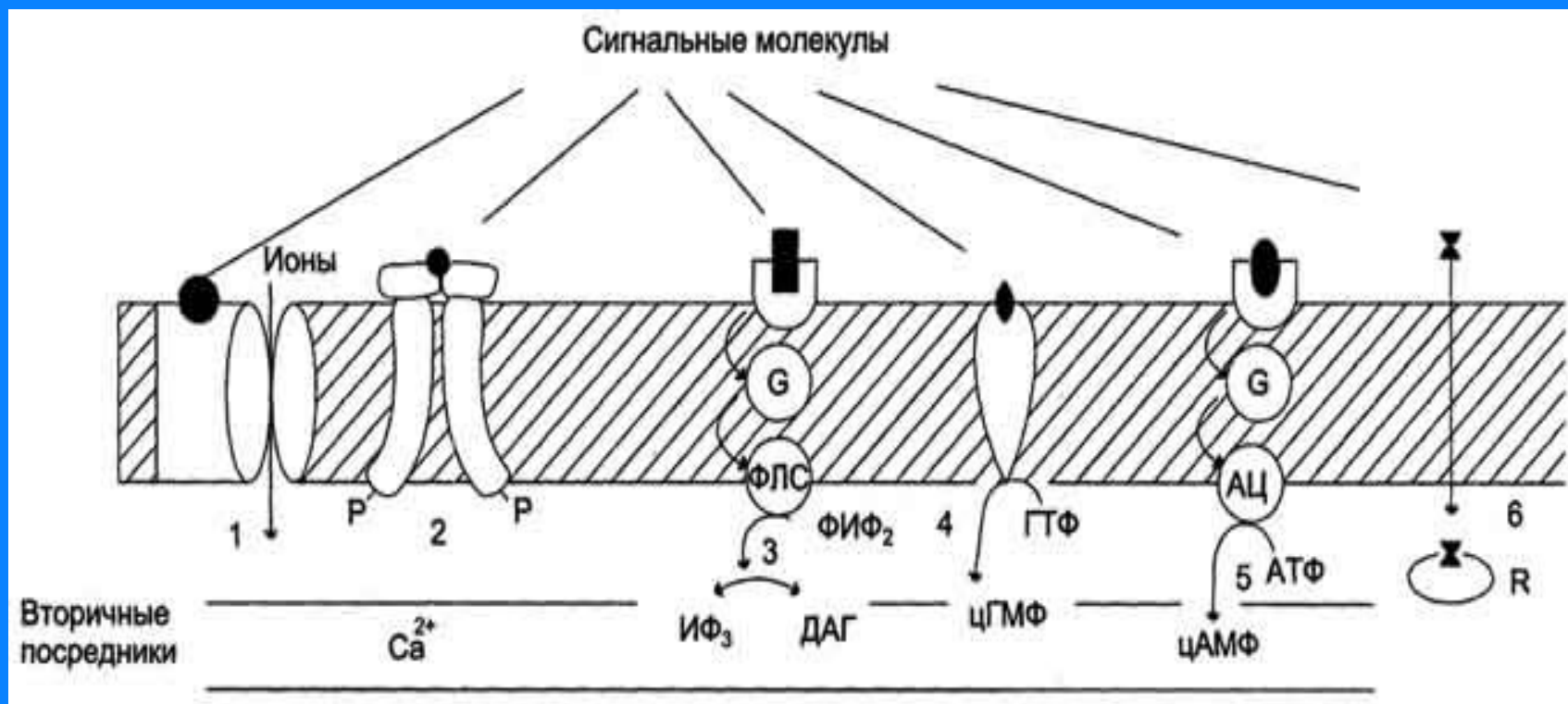
Передача гормонального сигнала через ядерный рецептор.



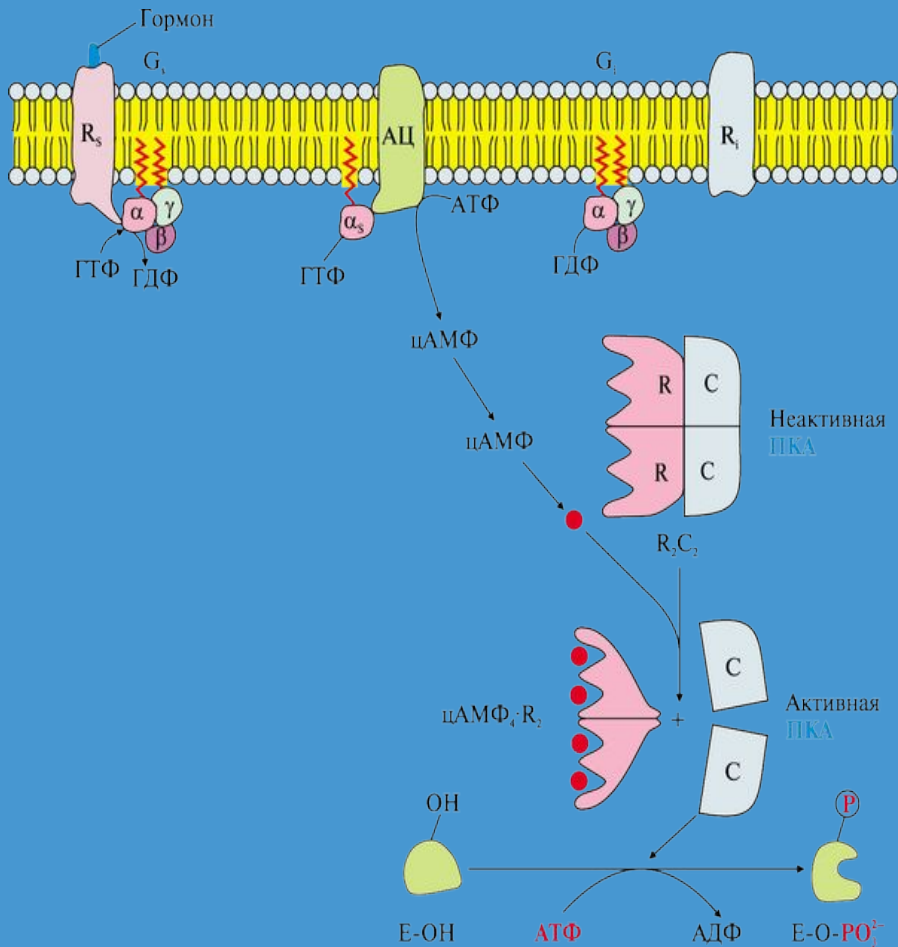
Передача гормонального сигнала через мембранные рецепторы

- Передача информации от первичного посредника гормона осуществляется через рецептор.
- Этот сигнал рецепторы трансформируют в изменение концентрации вторичных посредников, получивших название вторичных мессенджеров.
- Сопряжение рецептора с эффекторной системой осуществляется через G –белок.
- Общим механизмом, посредством которого реализуются биологические эффекты является процесс «фосфорилирования – дефосфорилирования ферментов»
- Существуют разные механизмы передачи гормонального сигналы через мембранные рецепторы – аденилатциклазная, гуанилатциклазная, инозитолфосфатная системы и другие.

- Сигнал от гормона трансформируется в изменении концентрации вторичных посредников – цАМФ, цГМФ, ИФ₃, ДАГ, Са²⁺, NO.

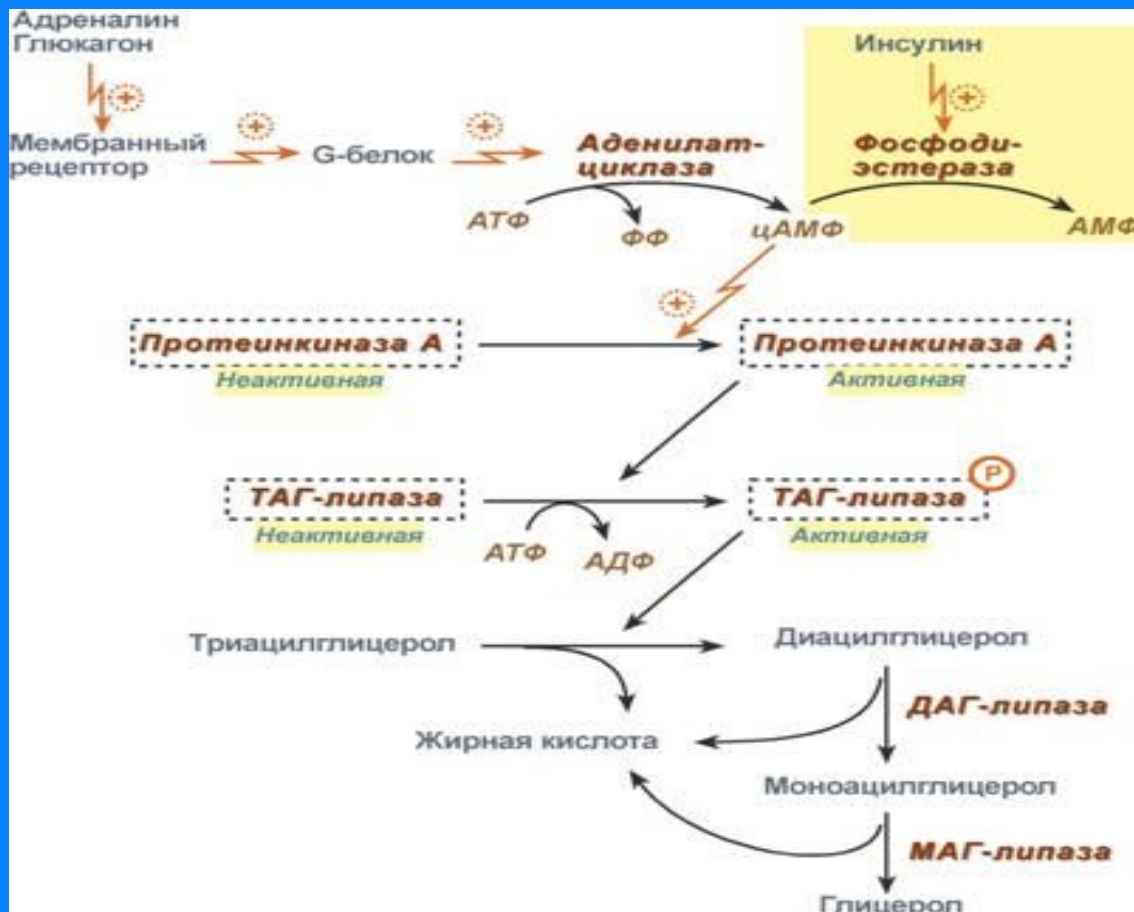


Самая распространенная система передачи гормонального сигнала через мембранные рецепторы – аденилатциклазная система.



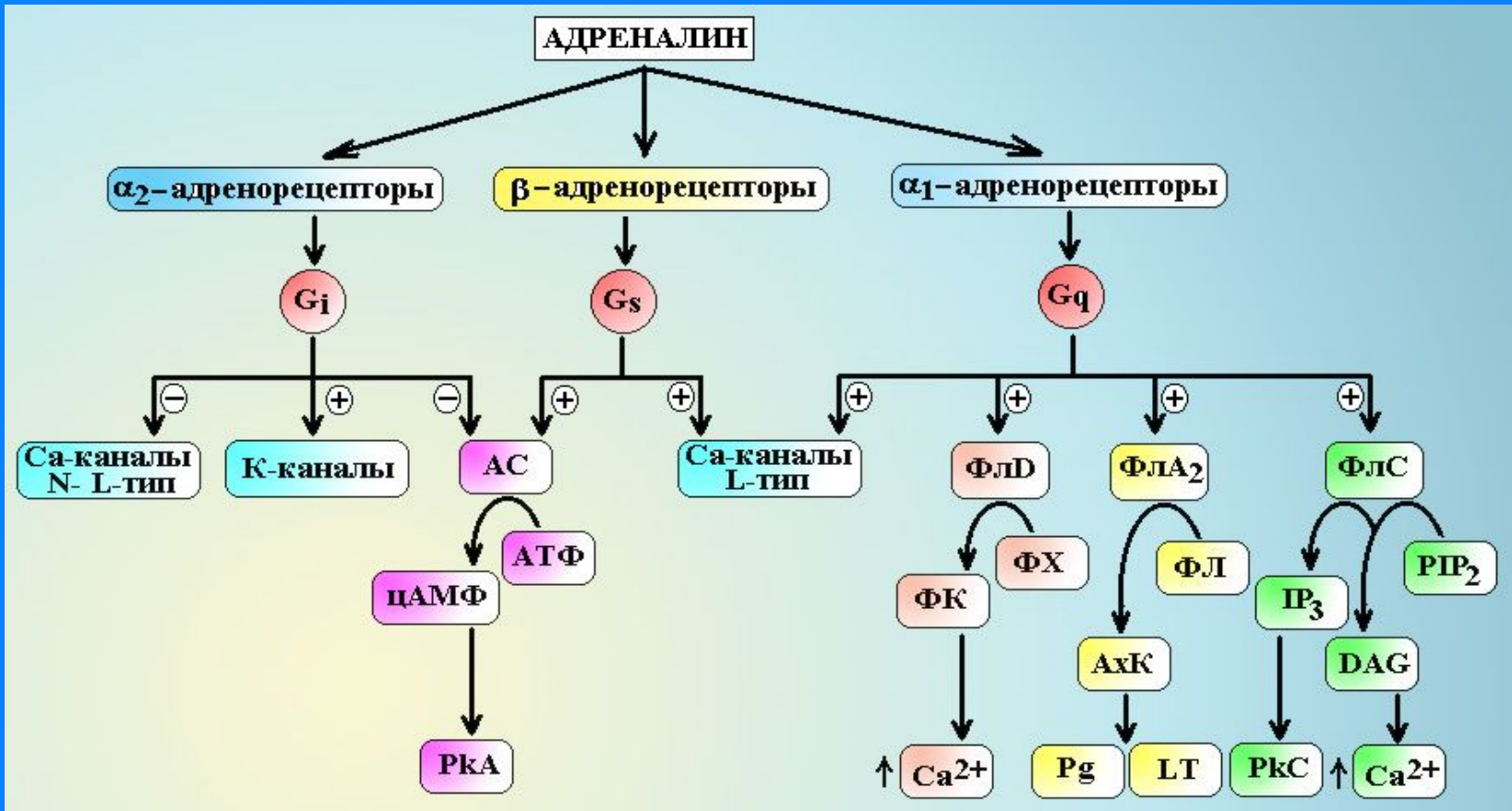
- Комплекс гормон-рецептор связан с G – белком, который имеет 3 субъединицы (α, β и γ).
- В отсутствии гормона α- субъединица связана с ГТФ и аденилатциклазой.
- Комплекс гормон-рецептор приводит к отщеплению димера βγ от αГТФ. Субъединица αГТФ активирует аденилатциклазу, катализирующую образование циклической АМФ (цАМФ).
- цАМФ активирует протеинкиназу А (ПКА), фосфорилирующую ферменты, которые меняют скорость метаболических процессов. Протеинкиназы различают А,В,С и др.

Адреналин и глюкагон через аденилатциклазную систему передачи гормонального сигнала активируют гормонзависимую ТАГ-липазу адипоцитов. Происходит при напряжении организма (голодании, длительной мышечной работе, охлаждении). Инсулин блокирует этот процесс.



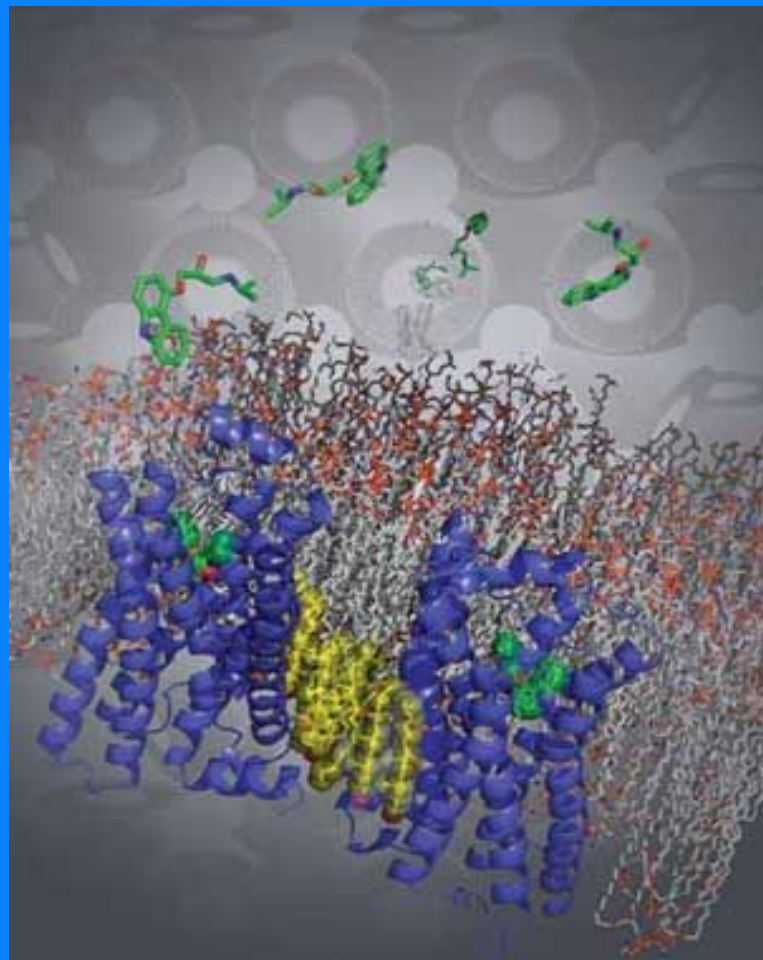
- Протеинкиназа А фосфорилирует ТАГ-липазу и активирует ее.
- ТАГ-липаза отщепляет от триацилглицеролов жирные кислоты с образованием глицерола.
- Жирные кислоты окисляются и обеспечивают организм энергией.

Передача сигнала с адренорецепторов. АС – аденилатциклаза, РкА – протеинкиназа А, РкС – протеинкиназа С, ФлС – фосфолипаза С, ФлА2 – фосфолипаза А2, ФлD – фосфолипаза D, ФХ – фосфатидилхолин, ФЛ – фосфолипиды, ФК – фосфатидная кислота, АхК – арахидоновая кислота, РІР2 – фосфатидилинозитол бифосфат, ІР3 – инозитол трифосфат, DAG – диацилглицерол, Рg – простагландины, LT – лейкотриены.



- Адренорецепторы всех типов реализуют свое действие через Gs-белки. α -субъединицы этого белка активируют аденилатциклазу, которая обеспечивает синтез в клетке цАМФ из АТФ и активацию цАМФ-зависимой протеинкиназы А. $\beta\gamma$ -субъединицы Gs-белка активируют Ca^{2+} -каналы L-типа и макси-K⁺-каналы.
- Под влиянием цАМФ-зависимой протеинкиназы А происходит фосфорилирование киназы легких цепей миозина и она переходит в неактивную форму, не способную фосфорилировать легкие цепи миозина. Процесс фосфорилирования легких цепей прекращается и гладкомышечная клетка расслабляется.

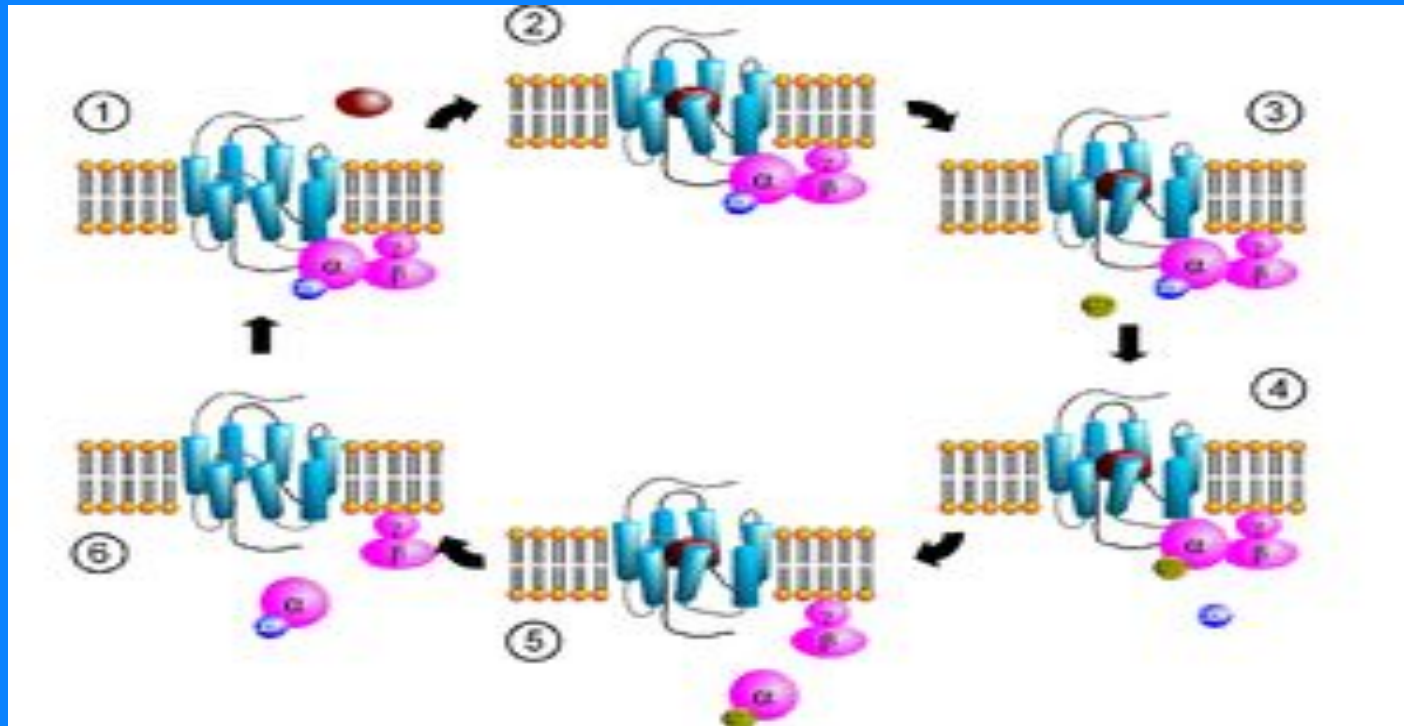
Американские ученые Роберт Лефковиц и Брайан Кобилка удостоились Нобелевской премии в 2012 г. за постижение механизмов взаимодействия рецепторов адреналина с G-белками.



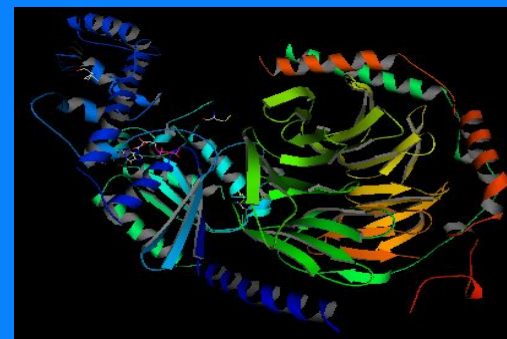
- Взаимодействие бета-2 рецептора (обозначен синим цветом) с G-белками (обозначены зеленым цветом). Рецепторы, сопряженные с G-белками, очень красивые, если рассматривать архитектурные молекулярные ансамбли клетки как шедевры природы.
- Их называют «семиспиральными», поскольку они, спирально упакованы в клеточной мембране на манер елочного серпантина и «пронизывают» ее семь раз, выставляя на поверхность «хвостик», способный воспринять сигнал и передать конформационные изменения всей молекуле.

G-белки (англ. G proteins) — это семейство белков, относящихся к ГТФаза и функционирующих в качестве посредников во внутриклеточных сигнальных каскадах.

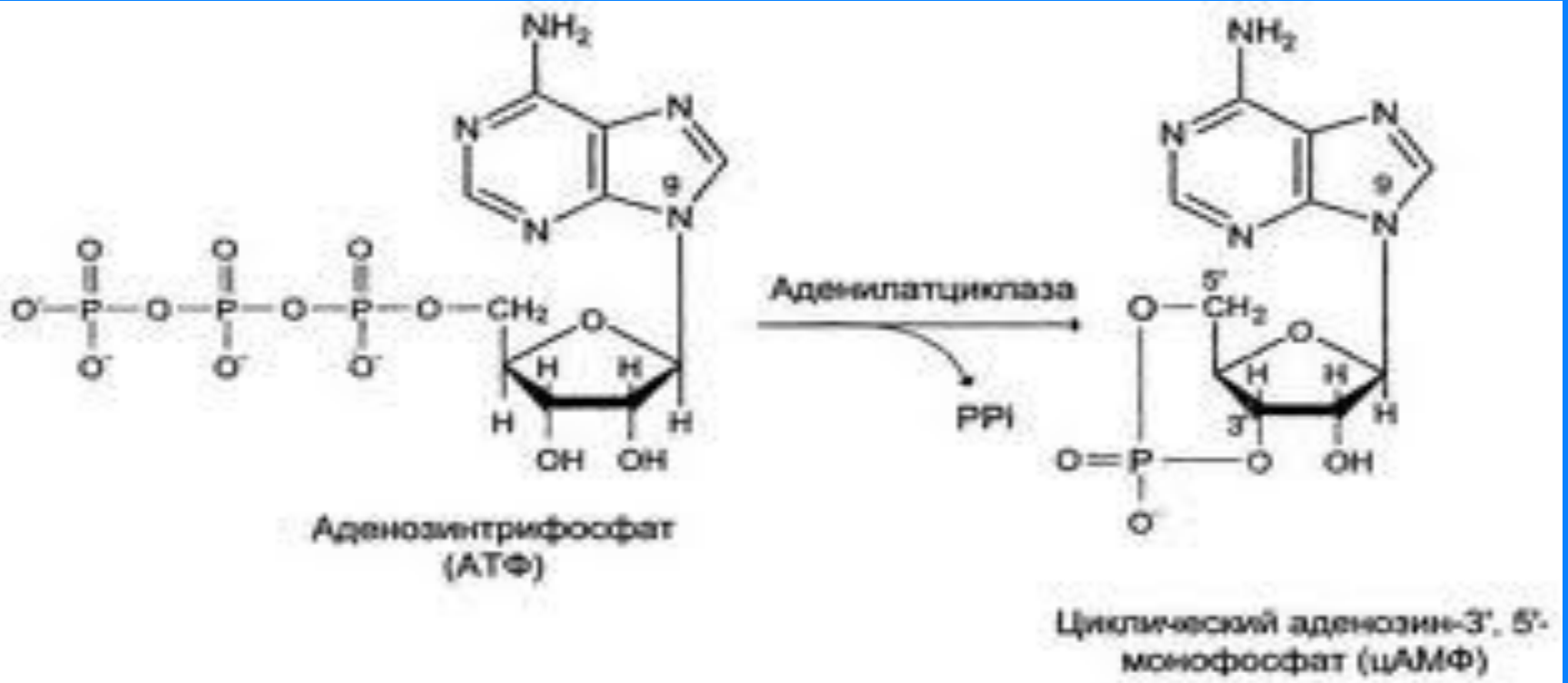
G-белки названы так, поскольку в своём сигнальном механизме они используют замену ГДФ (синий цвет) на ГТФ (зеленый цвет) как молекулярный функциональный «выключатель» для регулировки клеточных процессов.



- G-белки делятся на две основных группы — гетеротримерные («большие») и «малые». Гетеротримерные G-белки — это белки с четвертичной структурой, состоящие из трёх субъединиц: альфа(α), бета (β) и гамма (γ). Малые G-белки — это белки из одной полипептидной цепи, они имеют молекулярную массу 20—25 кДа и относятся к суперсемейству Ras малых ГТФаз.
- Их единственная полипептидная цепь гомологична α -субъединице гетеротримерных G-белков. Обе группы G-белков участвуют во внутриклеточной сигнализации.



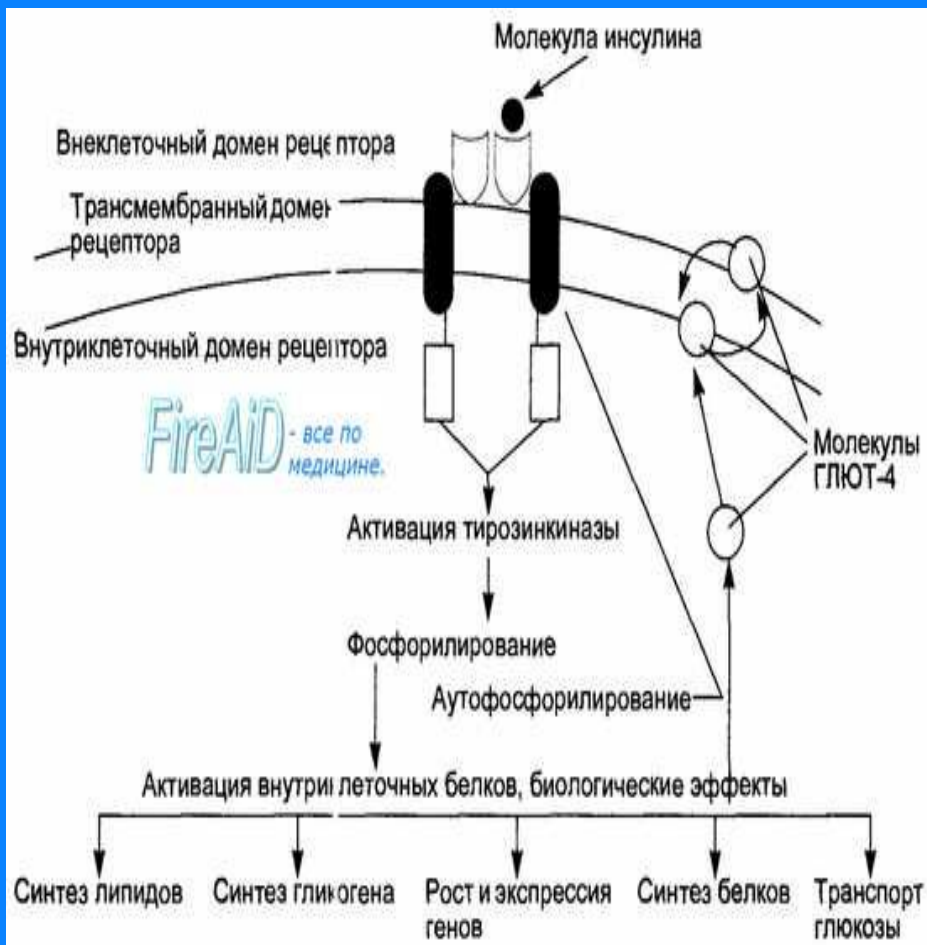
Циклический аденозинмонофосфат (циклический АМФ, цАМФ, сАМР) — производное АТФ, выполняющее в организме роль вторичного посредника, использующегося для внутриклеточного распространения сигналов некоторых гормонов (например, глюкагона или адреналина), которые не могут проходить через клеточную мембрану.



Каждой из систем передачи гормонального сигнала соответствует определенный класс протеинкиназ

- Активность протеинкиназ типа А регулируется цАМФ, протеинкиназы G - цГМФ.
- Ca^{2+} - кальмодулинзависимые протеинкиназы находятся под контролем концентрации Ca^{2+} .
- Протеинкиназы типа C регулируются ДАГ.
- Повышение уровня какого-либо вторичного посредника приводит к активации определенного класса протеинкиназ.
- Иногда субъединица мембранного рецептора может обладать активностью фермента. Например: тирозиновая протеинкиназа рецептора инсулина, активность которой регулируется гормоном.

Действие инсулина на клетки-мишени начинается после его связывания с мембранными рецепторами, при этом внутриклеточный домен рецептора обладает тирозинкиназной активностью.



Тирозинкиназа запускает процессы фосфорилирования внутриклеточных белков. Происходящее при этом аутофосфорилирование рецептора ведет к усилению первичного сигнала.

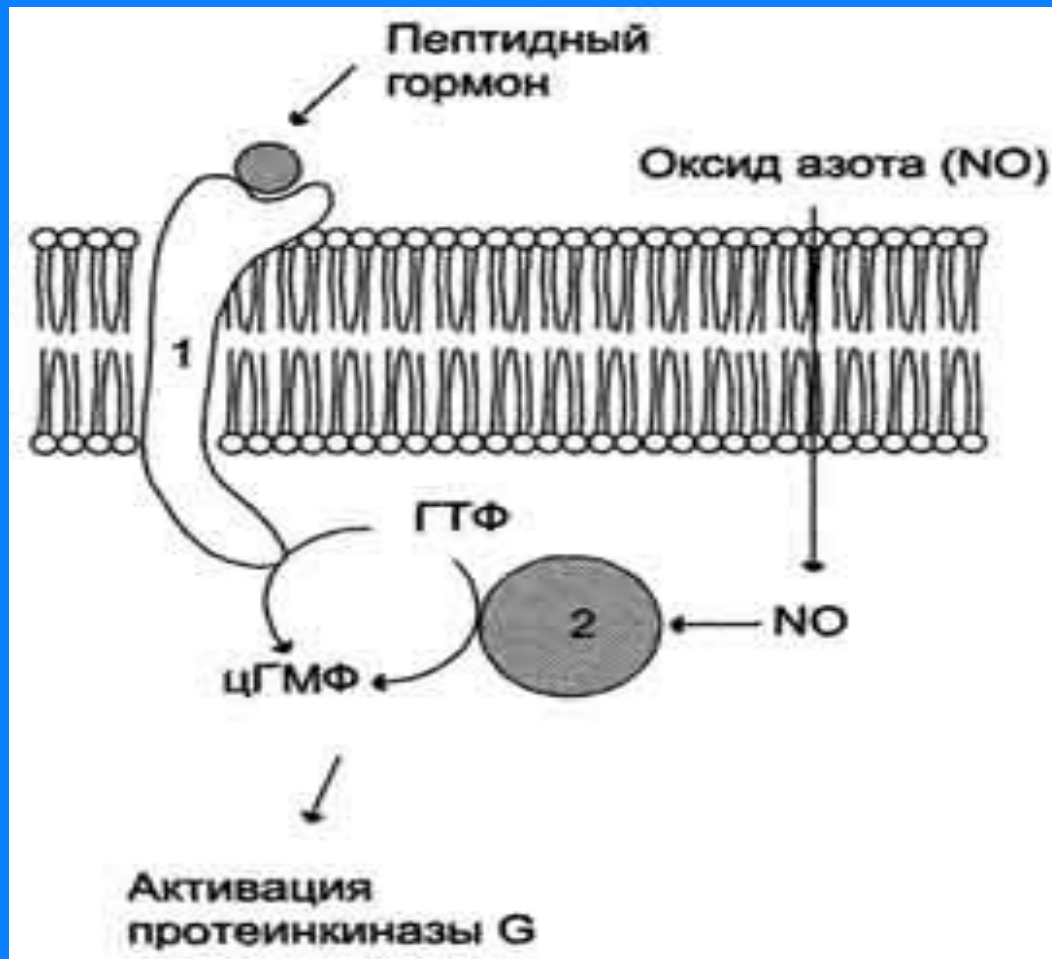
Инсулин-рецепторный комплекс может вызывать активирование фосфолипазы C, образование вторичных посредников инозитолтрифосфата и диацилглицерола, активацию протеинкиназы C, ингибирование цАМФ.

Участие нескольких систем вторичных посредников объясняет многообразие и различия эффектов инсулина в разных тканях.

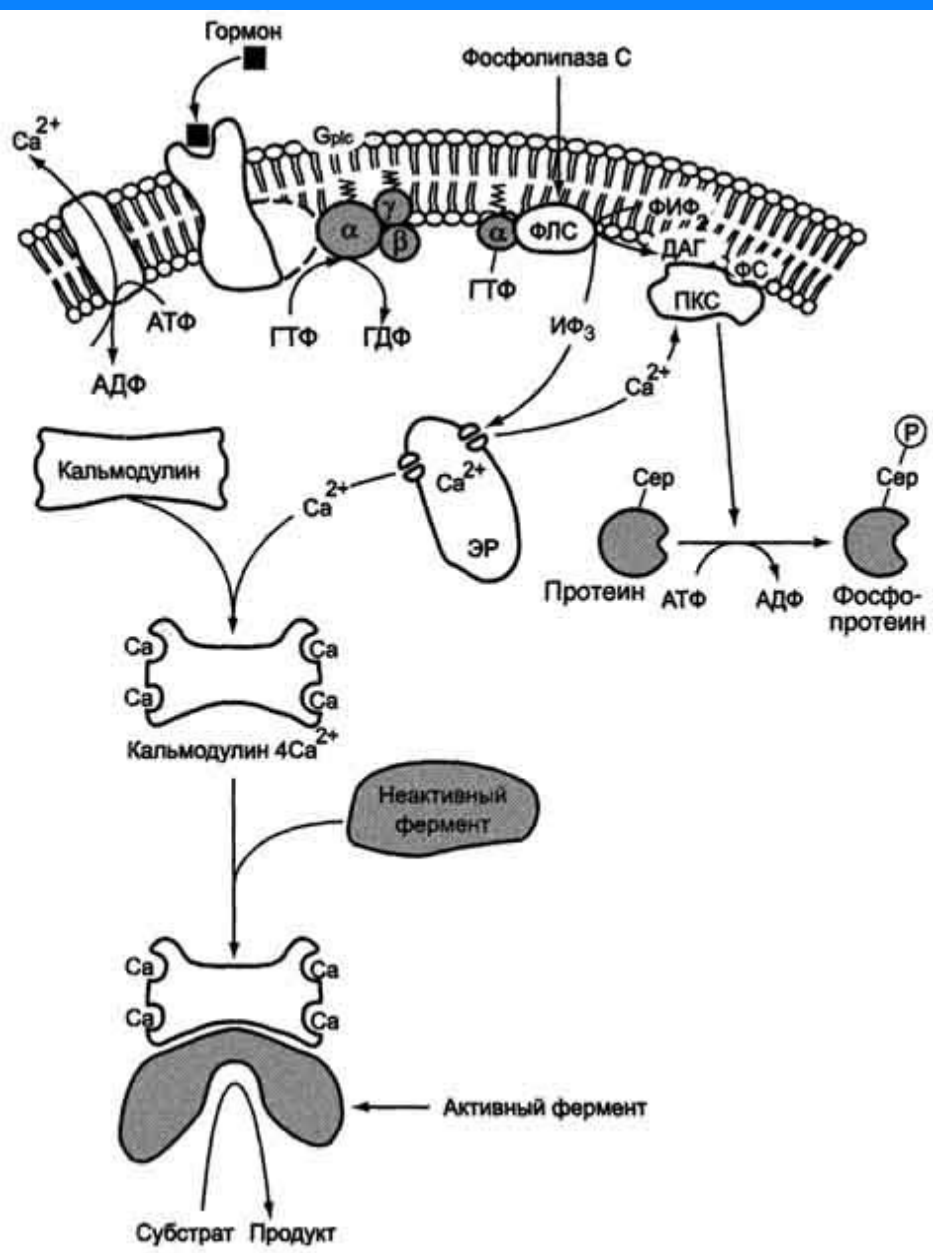
Другая система – гуанилатциклазная мессенджерская система.

- Цитоплазматический домен рецептора обладает активностью гуанилатциклазы (гемсодержащий фермент).
- Молекулы цГМФ могут активировать ионные каналы или протеинкиназу G, фосфорилирующую ферменты.
- цГМФ контролирует обмен воды и ионный транспорт в почках и кишечнике, а в сердечной мышце служит сигналом релаксации.

Передача гормонального сигнала через NO



Инозитолфосфатная система.



- Связывание гормона с рецептором, вызывает изменение конформации рецептора.
- Происходит диссоциация G-белка и ГДФ заменяется на ГТФ.
- Отделившаяся α-субъединица, связанная с молекулой ГТФ, приобретает сродство к фосфолипазе С.
- Под действием фосфолипазы-С происходит гидролиз липида мембраны фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (ФИФ2) и образование инозитол-1,4,5-трифосфата (ИФ3) и диацилглицерол (ДАГ).
- ДАГ участвует в активации фермента протеинкиназы С (ПКС).
- Инозитол-1,4,5-трифосфат (ИФ3) связывается специфическими центрами Ca^{2+} -канала мембраны ЭР, это приводит к изменению конформации белка и открытию канала - Ca^{2+} поступает в цитозоль. В отсутствие в цитозоле ИФ3 канал закрыт.

Биологическое действие гормона роста (ифр – инсулиноподобный фактор роста)

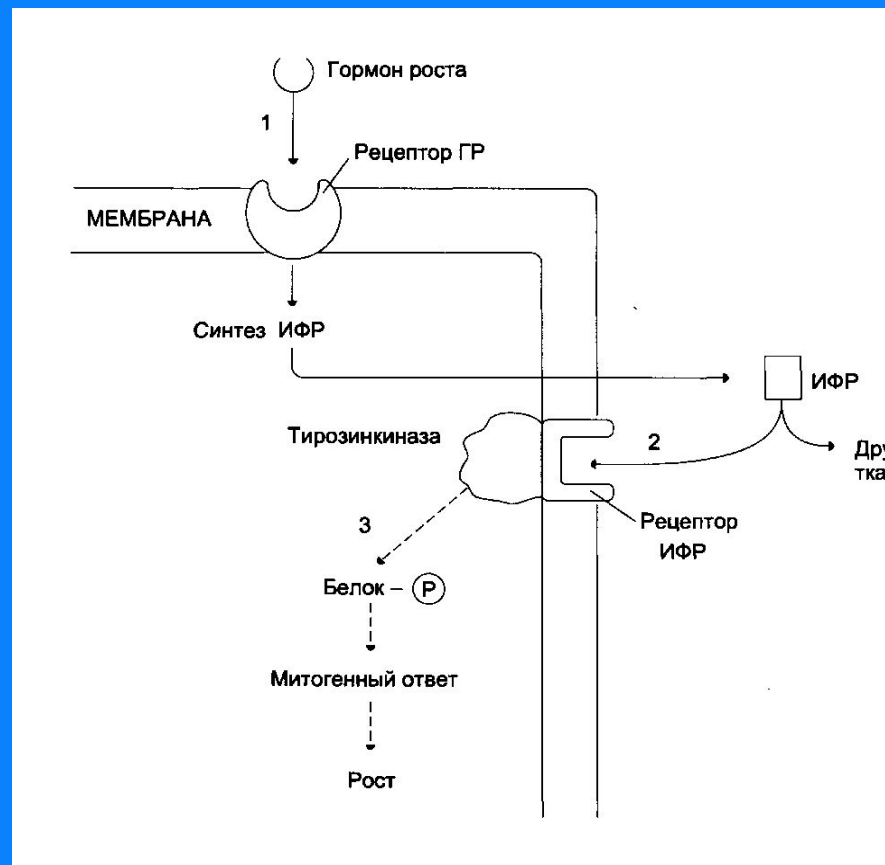
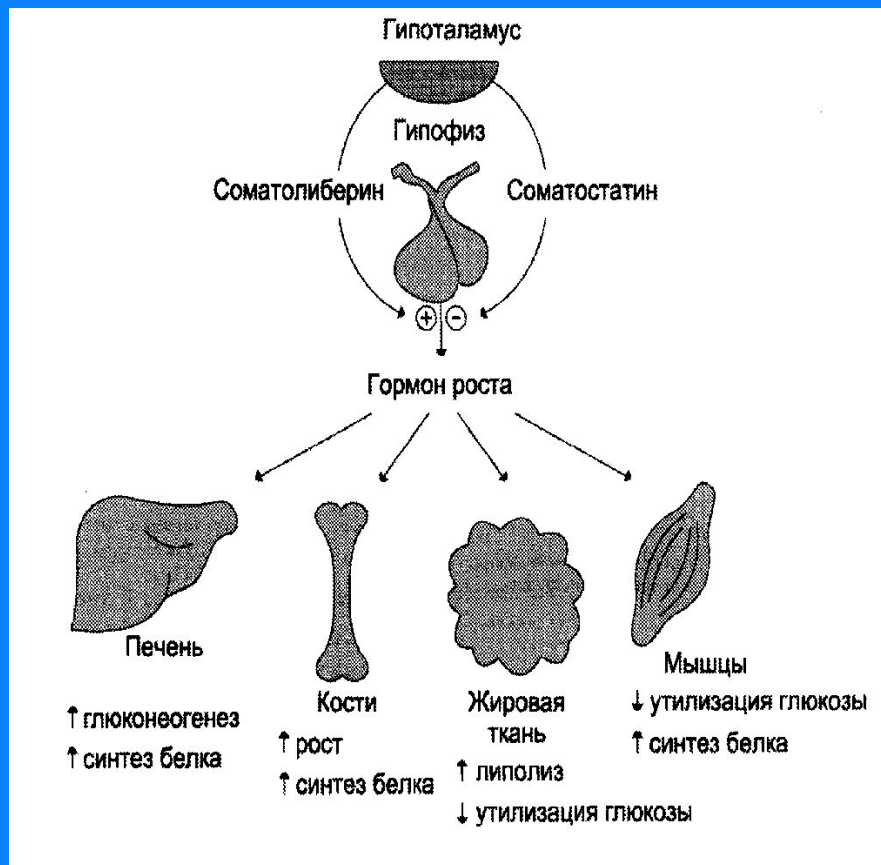


Таблица 8.2. Гормоны гипофиза и основные клинические синдромы, развивающиеся при нарушении их секреции

Гормон	Молекулярная масса	Основные клинические синдромы	
		при избытке гормона	при недостаточности гормона
Гормоны передней доли гипофиза			
Гормон роста	21500	Акромегалия (чрезмерный рост)	Карликовость (низкорослость)
Кортикотропин (АКТГ)	4500	Синдром Иценко-Кушинга	Вторичная гиподисфункция коры надпочечников
Тиротропин	28000	Гипертиреоз	Вторичный гипотиреоз
Пролактин	23500	Аменорея, бесплодие, галакторея	Отсутствие лактации
Фолликулостимулирующий гормон (фоллиотропин)	34000	Преждевременное половое созревание	Вторичная гиподисфункция половых желез; бесплодие
Лютеинизирующий гормон (лютропин)	28500	То же	То же
Липотропин	11800	Истощение	Ожирение
Гормоны задней доли гипофиза			
Вазопрессин	1070	—	Несахарный диабет
Окситоцин	1070	—	—