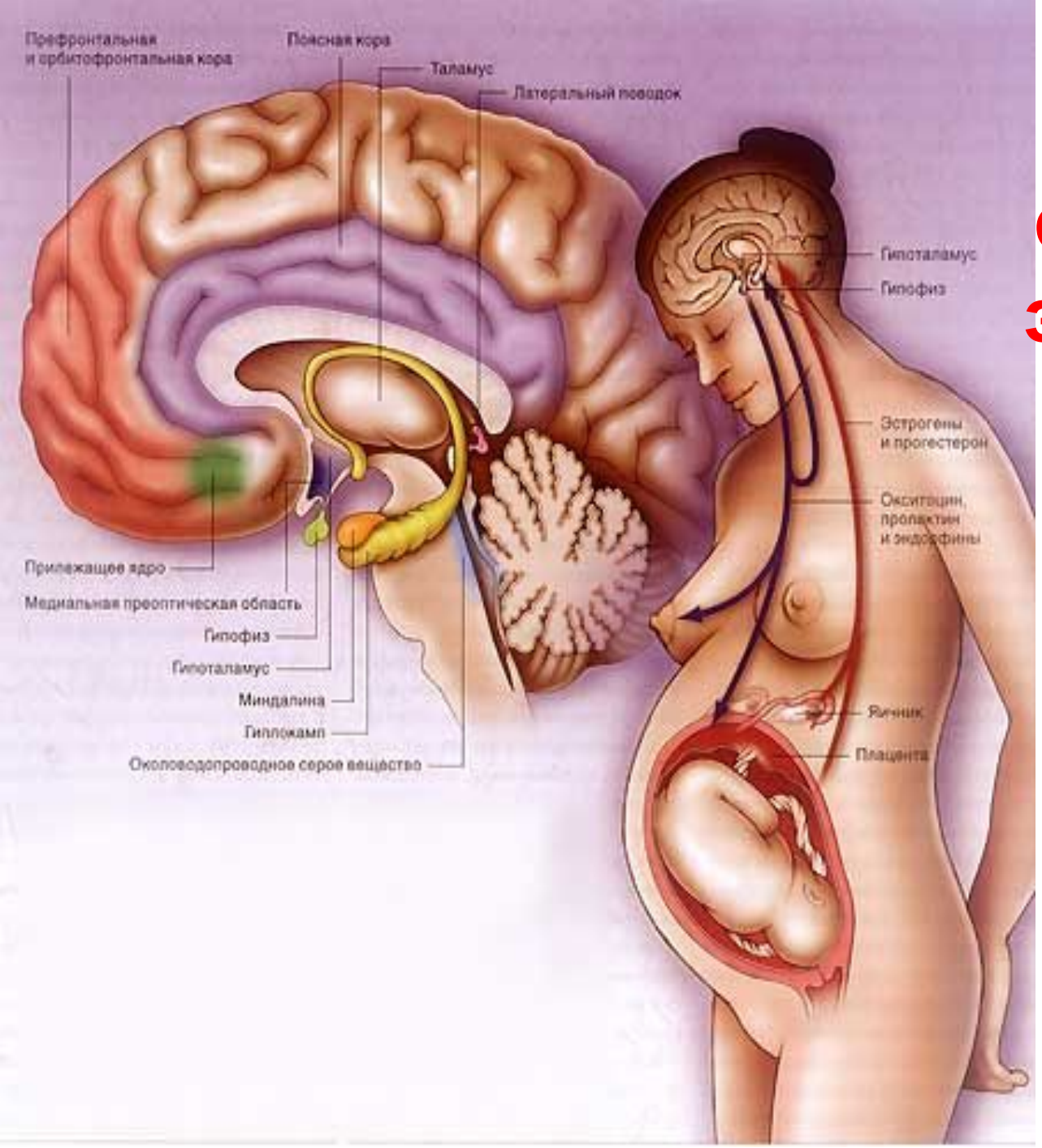
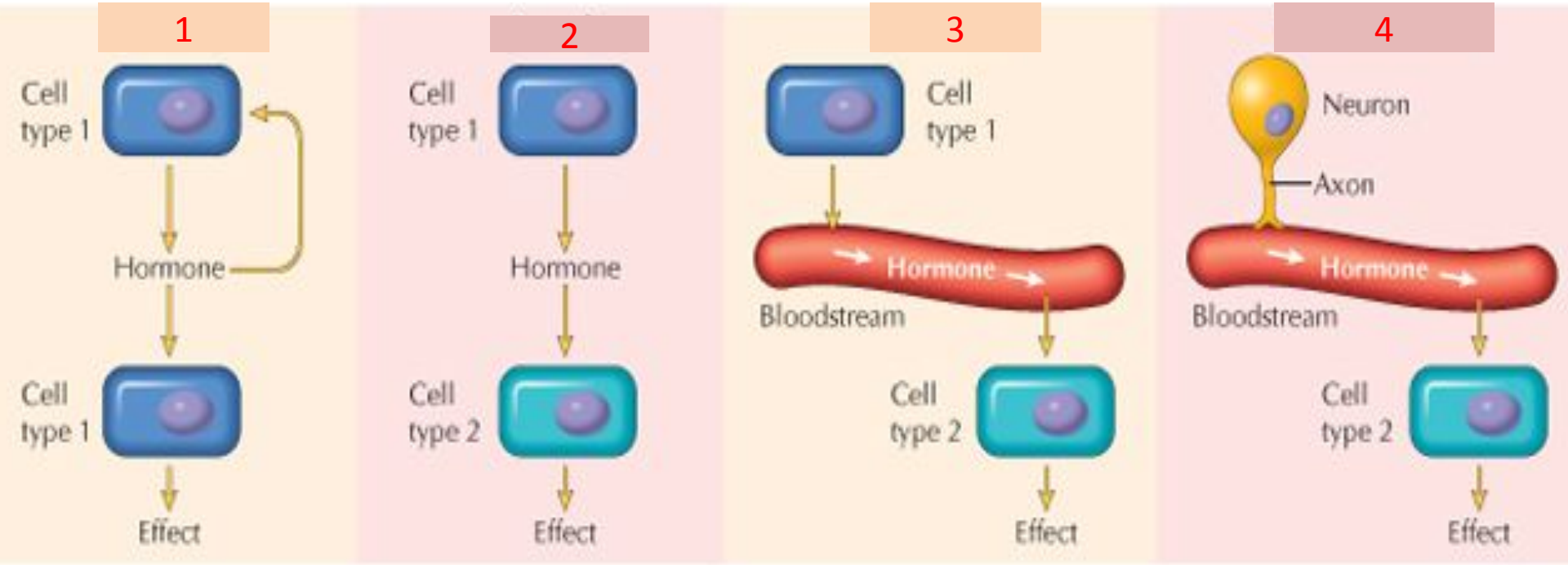


Введение в физиологию эндокринной системы

март 2016

1) Общие аспекты эндокринной функции
2) Классификация гормонов
3) Синтез, секреция, транспорт гормонов
4) Гормональные рецепторы и гормональные эффекты
5) Регуляция уровня гормонов
6) Тканевые гормоны

1. **Общие аспекты эндокринной функции**

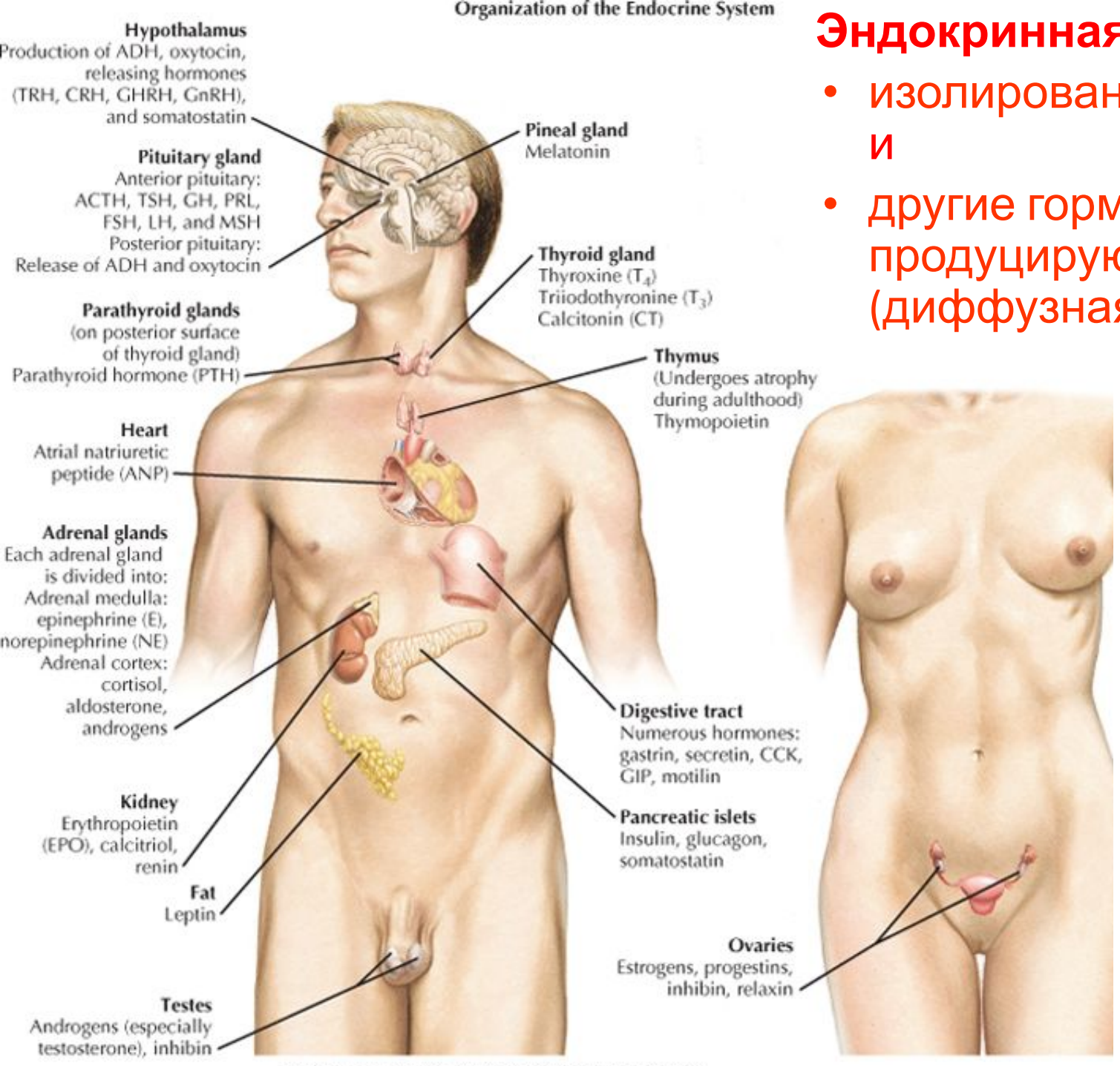


Примеры механизмов гуморальной регуляции

1) аутокринный,
2) паракринный,
3) эндокринный (телекринный),
4) нейрокринный

Эндокринная система

- изолированные железы и
- другие гормон продуцирующие ткани (диффузная ЭС)



ЭС представлена железами и гормон-секретирующими клетками многих органов (мозг, сердце кишечник, легкие, желудок и др.)

Эндокринные железы

- нет выводных протоков
- густая капиллярная сеть
- секрет (гормоны) выделяется в кровоток

Эндокринные клетки

- выделяют гормоны в окружающую ткань
- г. диффундируют в кровь
  - доставка к тканям-мишеням

Эндокринная система (ЭС) – система секреторных элементов в организме, выделяющих сигнальные молекулы (гормоны), участвующие в регуляции всех аспектов жизнедеятельности организма.

ЭС включает:

1) **«классические» эндокринные типы клеток**,
   - сгруппированны в железы (гипофиз, щитовидная железа, надпочечники, гонады, паращитовидные железы, островки поджелудочной железы) или
   - диффузно расположенны в тканях и органах (ЖКТр и пр.)

2) **неэндокринные типы клеток**
   - потенциально все клетки органов и тканей могут выполнять секреторную функцию,
     - напр., кардиомиоциты, эндотелий сосудов, адипоциты жировой ткани и пр.

1. **Примеры гормон-продуцирующих неэндокринных органов, тканей, клеток:**

a) **почки** –
- эритропоэтин; простагландины, 1,25 дигидроксикальциферол (кальцтриол),

b) **сердце** – кардиомиоциты
- натрийуретический пептид;

c) **эндотелий сосудов** –
- эндотелин, оксид азота;

d) **лимфоциты, моноциты, макрофаги** –
- интерлейкины, интерфероны;

e) **тромбоциты** –
- факторы роста;

f) **жировые клетки** –
- лептин;

g) **плацентарные клетки** –
- практически все известные гормоны;

h) **печень**:
1. 25-гидроксикальциферол (кальцдиол), соматомедины,

j) **желудочно-кишечный тракт**
- гастроинтестинальные гормоны.

Функции эндокринной системы – регуляция основных физиологических процессов в организме:

- клеточная пролиферация и дифференциация,
- процессы роста и созревания организма,
- поддержание массы тела и его состава,
- репродуктивная функция,
- поведение,
- метаболизм веществ и энергии (продукция энергии, ее накопление и утилизация),
- деятельность внутренних органов.

Гормоны – это сигнальные молекулы (первичные мессенджеры), которые,

- запуская каскад внутриклеточных реакций,
  - изменяют функциональную активность клетки и
    - вызывают свойственные ей биологические эффекты (сокращение, продукция веществ и энергии, синтез и секреция биологически активных веществ и др.).

Гормональные рецепторы –

- большие белки или гликопротеины, которые
- располагаются на клеточной мембране, в ядре, на митохондриях и других органеллах клетки,
- являются мишенью взаимодействия с различными лигандами
  - гормонами
  - лекарствами
  - другими веществами

2. Классификация гормонов

Три основных биохимических класса гормонов

1. Производные стероидного ряда
   – половые, кортикостероиды, активные метаболиты витамина Д

2. Производные белково-пептидного ряда
   – гипоталамо-гипофизарные, регулирующие фосфор-кальциевый обмен Г. паращитовидной и щитовидной желез, гормоны поджелудочной ж. и др.

3. Производные аминокислот
   – йодсодержащие тиреоидные гормоны, катехоламины (А., НА)

4.? Компоненты свободных жирных кислот (эйкосаноиды, ретиноиды)

1. **Стероиды и стероидные производные:**
   - альдостерон, кальцтриол, минерало- и глюкокортикоиды, эстрогены, андрогены, прогестерон.
2. **Производные белков**
   - **олигопепти**ды (3-10 ами**нокислот):**
     - ангиотензин-II, АДГ, ГТРГ, окситоцин, ТТРГ.
   - **полипептиды (14-199 аминокислот):**
     - АКТГ, атриопептид, кальцитонин, КТРГ, глюкагон, гормон роста, ГРРГ, инсулин, паратгормон, пролактин, соматостатин.
   - **гликопротеины** (92; 112-118 аминокислот в цепи):
     - ФСГ, ЧХГТ, ингибин, ЛГ, ТТГ.
3. **Производные аминокислот**
   - **производные тирозина**
     - допамин, адреналин, мелатонин, НА, тироксин (Т4), трийодтиронин (Т3)
   - **производные триптофана -** серотонин
   - **производные гистидина** - гистамин

Стероидные гормоны (половые, кортикостероиды, активные метаболиты витамина Д)

- производные холестерола
  - содержат циклопентанопергидрофенантреновое кольцо,
- жирорастворимы (липофильны)
  - легко проникают через клеточные мембраны,
- имеют внутриклеточные и мембранные (не все) рецепторы
  - вызывают геномные и негеномные эффекты
- не накапливаются в эндокринных железах
  - легко покидают клетку вследствие липофильности,
- неполярные, плохо растворимы в плазме (гидрофобные) –
  - циркулируют в крови в связанном с белком состоянии,
- не разрушаются в желудочно-кишечном тракте
  - возможна пероральная гормонзаместительная терапия

Белково-пептидные гормоны (гипоталамо-гипофизарные, паращитовидные, поджелудочные и др.)

- синтезируются из прегормонов и препрогормонов
  - в процессе белкового синтеза на рибосомах
- липофобны
  - не проходят свободно через клеточные мембраны
  - обычно имеют мембранные рецепторы
- запасаются в клетке в мембран-связанных гранулах, секретируются из клетки путем экзоцитоза.
- поляризованы, гидрофильны
  - легко растворимы в плазме, часто циркулируют в крови в свободном виде.
- не возможна пероральная гормонзаместительная терапия
  - разрушаются ферментами ЖКТр

Аминокислотные гормоны (тиреоидные гормоны, катехоламины)

- тиреоидные - проникают через мембраны клеток,
- катехоламины – не проникают через мембраны,

- имеют
  - внутриклеточные рецепторы (тироидные гормоны) и
  - мембранные рецепторы (катехоламины),

- транспортируются
  - в связанном с белками состоянии (тиреоидные),
  - в свободном или слабо связанном с белками виде (катехоламины),

- накапливаются в железе – Т3, Т4

- тиреоидные гормоны, имея большое время полувыведения (до 24 часов) могут регулироваться перорально (для КА – из-за короткого времени полувыведения это мало эфективно).

Эйкозаноиды и ретиноиды

- группа в-в с гормоноподобным действием
- производные полиненасыщенных жирных кислот
  - наиболее важны простагландины, лейкотриены, тромбоксаны,
  - быстро удаляются из кровотока и действуют через ряд паракринных и аутокринных механизмов,
  - **эйкозаноиды** служат медиаторами эффектов гормонов,
  - **ретиноиды** играют важную роль в регуляции эффектов ядерных рецепторов.

3. Синтез, секреция, транспорт гормонов

Синтез и секреция пептидов

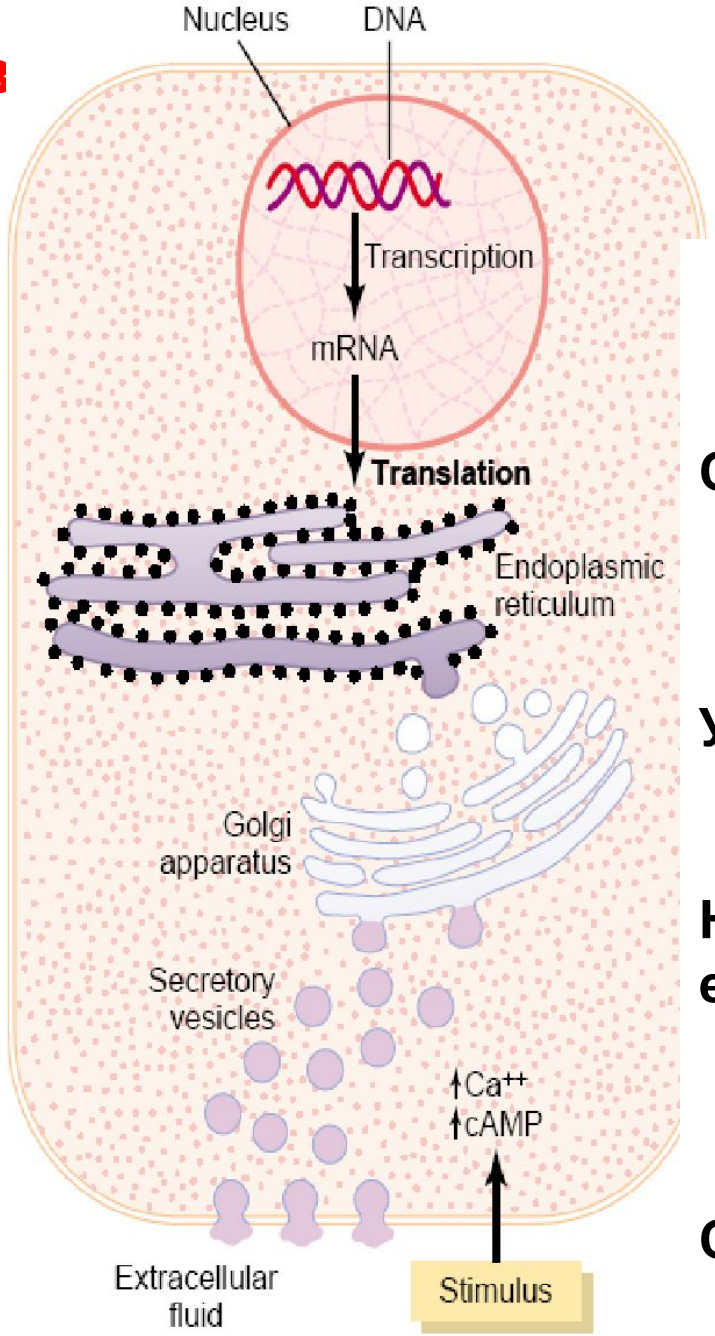
Синтез

- Рибососмы и ЭР
  - неактивные **препогормоны → прогормоны**

Упаковка в везикулы - комплекс Гольджи

Секреция гормона

- путем экзоцитоза при участии
  - ↑ Ca^{++} в цитоплазме
  - ↑цАМФ в клетке



Синтез

Упаковка

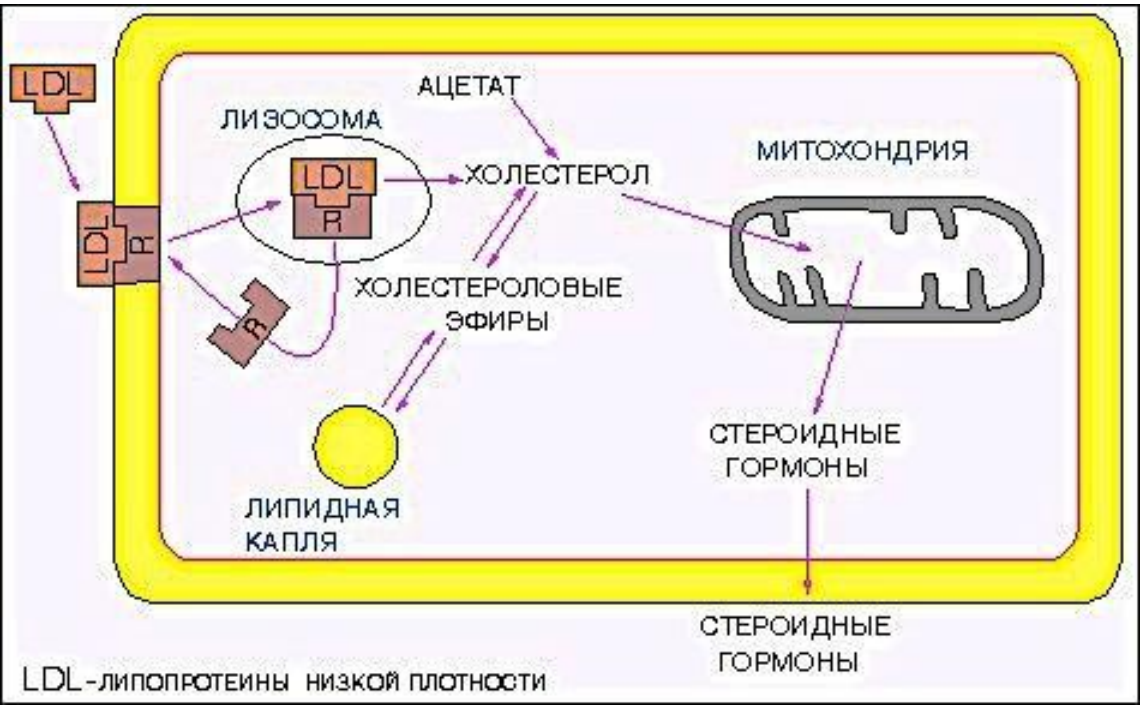
Накопление

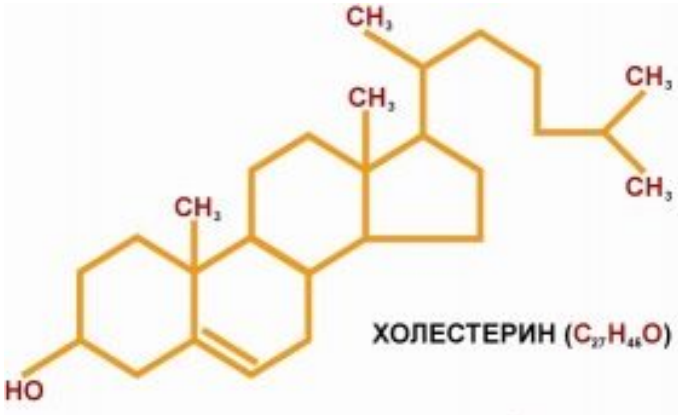
Секреция

Синтез стероидов (стероидогенез)

- холестерин – прекурсор большинства стероидных гормонов
  - эндогенный (80%) - синтезируется в печени из ацетил-КоА
  - экзогенный (20%) - поступает с пищей
  - конечные продукты стеридогенеза различаются по функциональным группам, прикрепленным к четырем кольцам
- Накопление стероидов незначительно
  - в форме эстерифицированного холестерола в виде липидных капель, служащих **прогормонами**.

Секреция в кровоток путем **простой диффузии**





Синтез монаминов, производных аминокислот

- из триптофана
  - серотонин – мелатонин (гормон эпифиза)

- из тирозина
  - НА, А, допамин, T_3, T_4

Синтез и секреция КА и тироидных гормонов

- КА из тирозина в хромафиных клетках надпочечников
  - накапливаются в хромафинных гранулах
  - секреция – путем экзоцитоза

- Тироидные гормоны – из двух иодированных остатков тирозина в тироидных фолликулярных клетках – иодтиронины
  - накапливаются в фолликуле (не в клетке) в форме тироглобулина – гликопротеидный прекурсор в полости клетки
  - хранение - в течение недель
  - секреция
    - эндоцитоз в секреторную клетку
    - простая диффузия – в кровь

Транспорт гормонов:

1) **в свободной* форме**
   – большая часть белково-пептидных гормонов и моноамины в силу своей гидрофильности

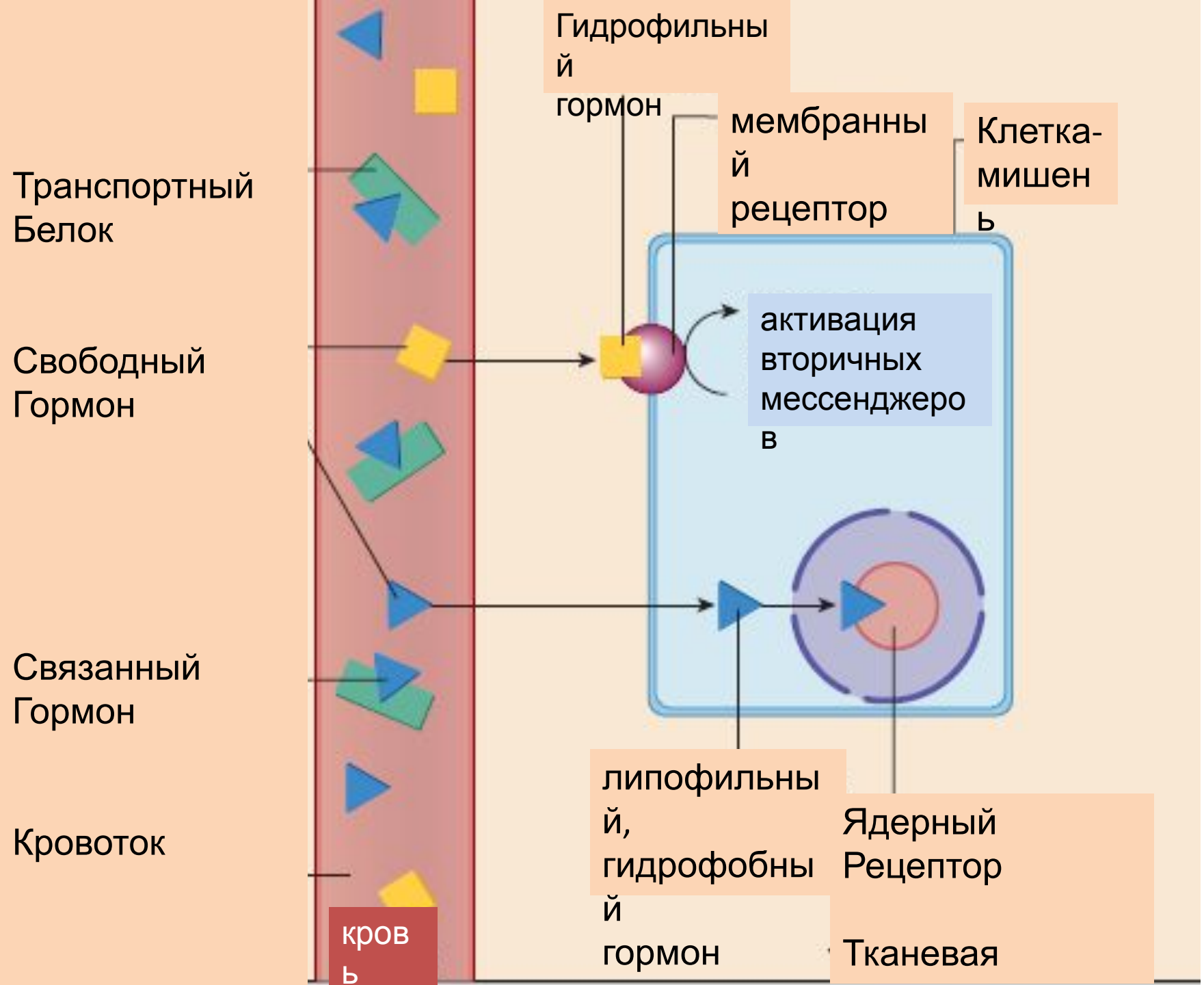
2) **в связанной** с белками форме**
   – стероидные и тиреоидные гормоны:
     - ↓уровня свободного гормона - ↑высвобождения гормона из связанной с белком формы,

*свободная форма – биологически активная форма,

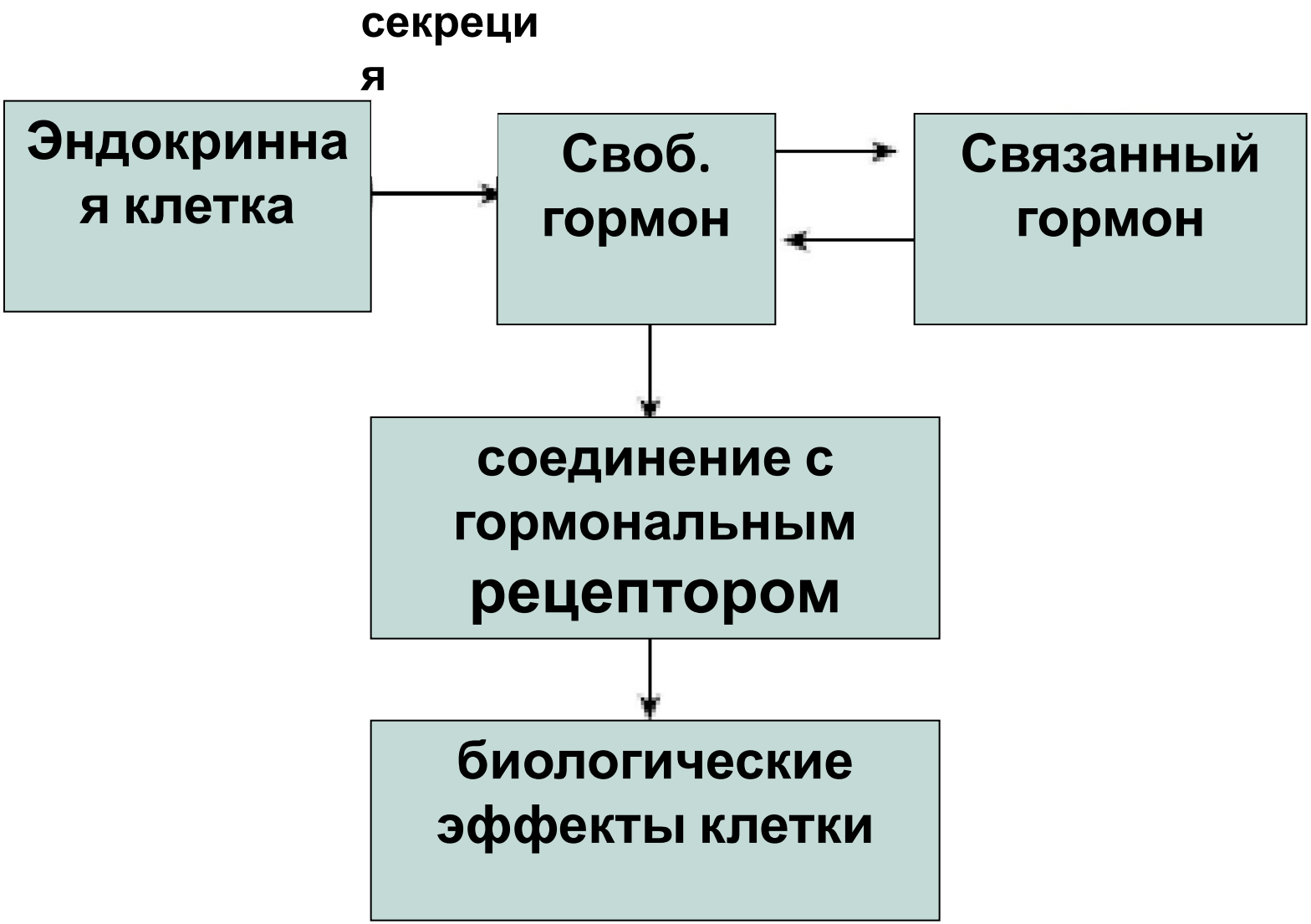
**связанные гормоны – это

а) «депо», защищающее организм от резких падений уровня,

б) облегчение транспорта в плазме нерастворимых форм гормонов.


Транспортный Белок
Свободный Гормон
Связанный Гормон
Кровоток
кров ь
Гидрофильны й гормон
мембранны й рецептор
Клетка-мишен ь
активация вторичных мессенджеро в
липофильны й, гидрофобны й гормон
Ядерный Рецептор
Тканевая

Соотношение между свободными и связанными гормонами



4. Гормональные рецепторы и гормональные эффекты

Механизм действия гормонов *

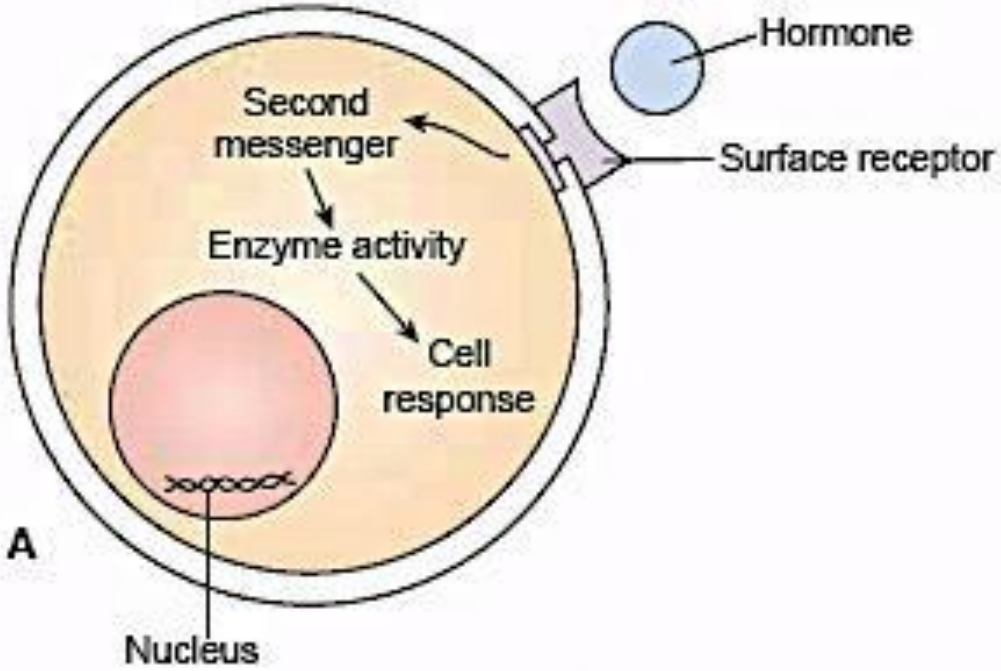
гормон-рецепторные взаимодействия вызывают

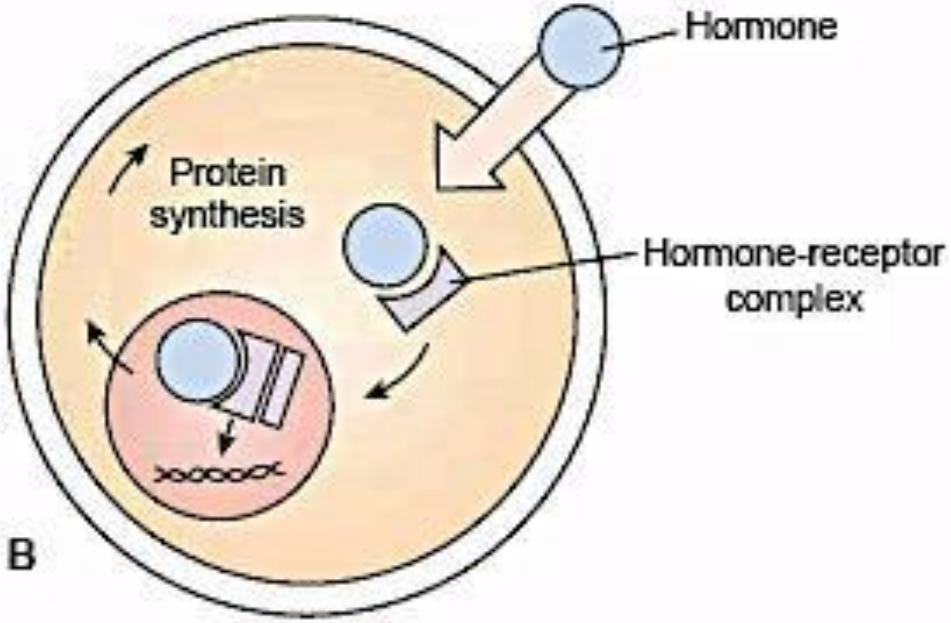
1) изменение метаболической активности клетки,
2) изменения ионного транспорта через мембрану клетки,
3) стимуляция транскрипции молекулярных комплексов – синтез веществ – их биологические эффекты,
4) активация внутриклеточных протеинкиназ (ПК)

*В отличие от нейротрансмиссии (эффекты через миллисекунды) эндокринные эффекты могут развиваться в течение дней.

Гормональные рецепторы

- обеспечивают эффекты гормонов,
- располагаются на поверхности клетки или внутри ее,
- функция Р. – распознавание специфических гормонов и передача сигнала в клетку,
- специфичны к конкретному гормону,
- ответ рецептора на клетке-мишени зависит от:
  1) количества рецепторов
  2) их аффинности (сродства) к гормону
- у каждой клетки от 2000 до 100 000 рецепторов к гормонам,
- возможно повреждение/блокада рецепторов антителами/лекарственными препаратами





Два типа гормон-рецепторных взаимодействий:

А) поверхностные (мембранные) рецепторы,

В) внутриклеточные (ядерные, плазматические) рецепторы

Мембранные (поверхностные) рецепторы

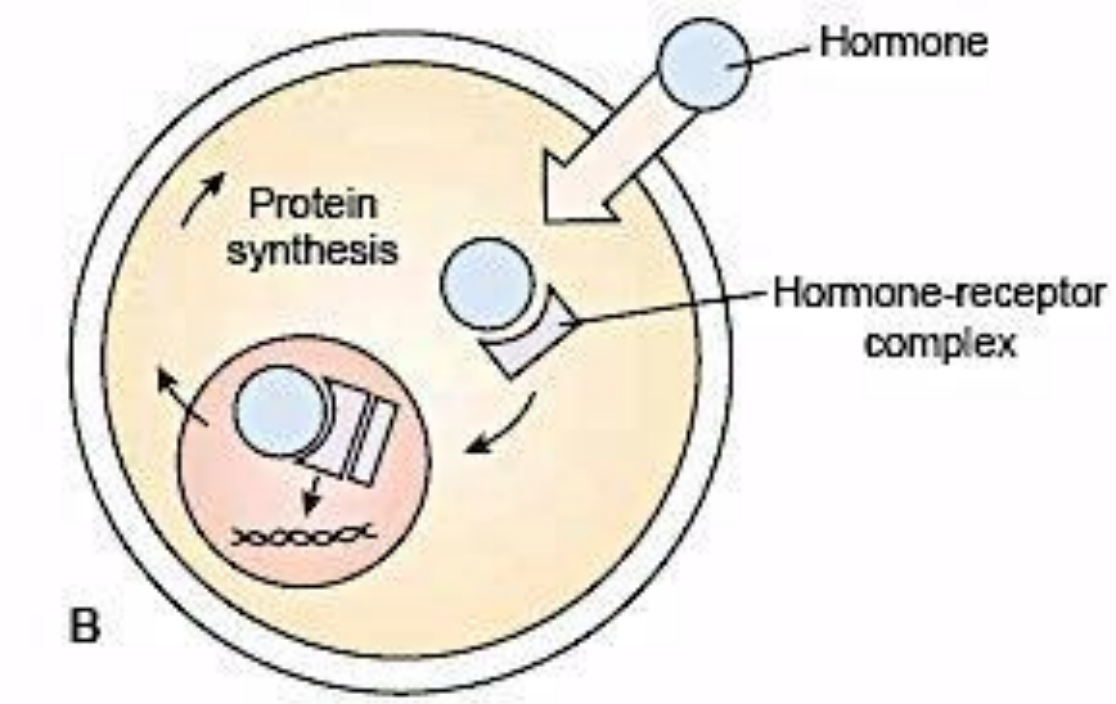
Биологические эффекты реализуются через ряд механизмов

1) при взаимодействии с метаботропными рецепторами
   - активация вторичных мессенджеров
     - цАМФ, цГМФ, инозитолтрифосфат (ИФ3), диацилглицерол (ДАГ), Ca^{++},
   - активация мембранных ферментов,

2) при взаимодействии с ионотропными рецепторами
   - открытие ионных каналов – изменение ионной проницаемости мембраны
     - активация внутриклеточных процессов – специфические биологические эффекты клетки

Внутриклеточные рецепторы

- известны для жирорастворимых стероидных гормонов и для тиреоидных гормонов
- гормоны взаимодействуют с внутриклеточными рецепторами (цитоплазматическими, ядерными и др.)
- Г-р- комплексы активируют/ингибируют механизмы активности генов в клеточном ядре
- как результат – изменение продукции РНК и белкового синтеза



Регуляция количества мембранных рецепторов

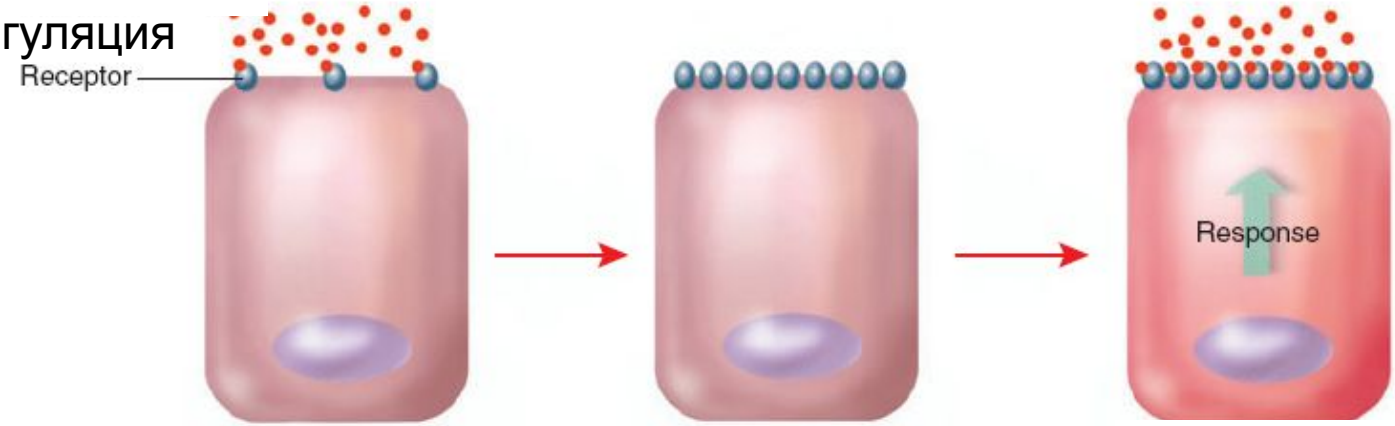
подчиняется закону доза-эффект

- Если концентрация Г. достаточна для 50% макс. ответа ткани-мишени → ↓ чувствительности мембраны к гормону **(десенситизация)** – включаются механизмы **понижающей регуляции (down regulation):**
    1) ↓количества рецепторов на плазматической мембране

       путем их эндоцитоза (интернализация Р.) и/или
    2) ↓аффинности рецептора к Г.
- Если концентрация Г. меньше, чем необходимо для 50% макс. эффекта →↑чувствительности клетки к Г. (**сенситизация**) – включаются **механизмы повышающей регуляции:**
    1) ↑ синтеза рецепторов и их количества на мембране
    2) ↑афинности Р. к Г.

Регуляция чувствительности клеток-мишеней

Повышающая регуляция



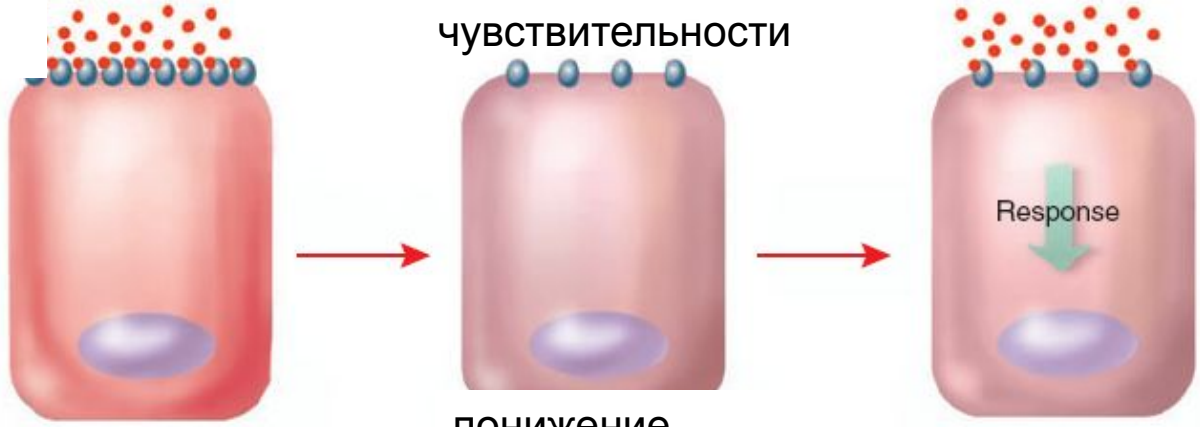
(a)

низкая плотность рецепторов - слабый ответ

повышение плотности рецепторов - повышение чувствительности

усиление ответа

Понижающая регуляция



(b)

высокая плотность рецепторов -

понижение плотности рецепторов - понижение

ослабление ответа

5. МЕЖГОРМОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И РЕГУЛЯЦИЯ УРОВНЯ ГОРМОНОВ

Межгормональные взаимодействия

1. **Синергический** эффект – совместный эффект
   - напр., ФСГ и тестостерон обеспечивают регуляцию сперматогенеза

2. **Пермиссивный** (разрешающий) эффект – облегчение эффекта другого гормона
   - напр., глюкокортикоиды – норадреналин – в регуляции мышечного сокращения

3. **Антагонистический** эффект - противоположные эффекты на клетке
   - напр., инсулин – глюкагон обеспечивают регуляцию уровня глюкозы в крови

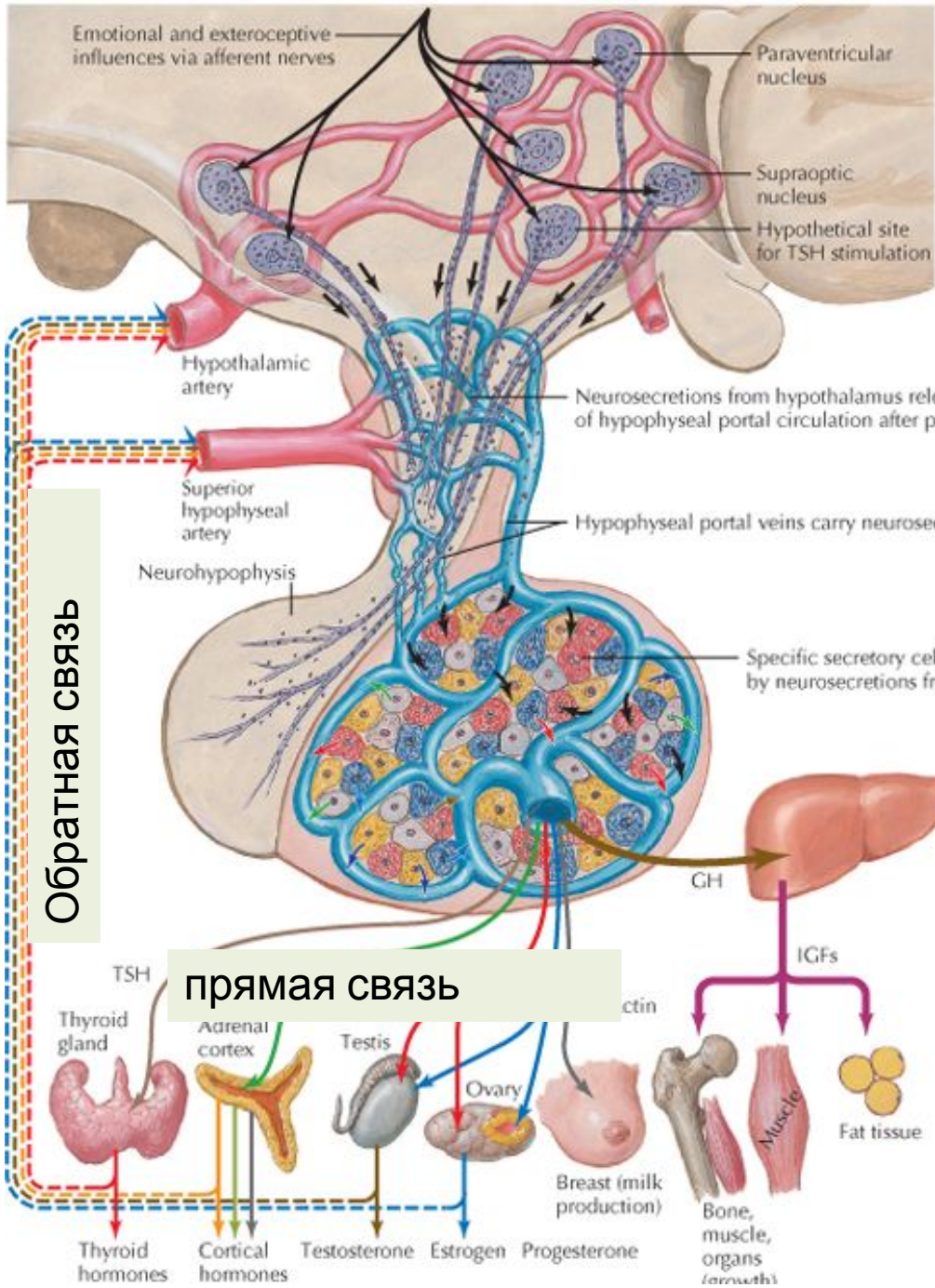
Основные механизмы регуляции синтеза и секреции гормонов

1. По механизму обратной связи
2. Нейрональный контроль
3. Хронотропный контроль

Регуляция секреции гормонов:

1. **Контроль по механизму обратной связи**: гормон- гормон, субстрат-гормон, минерал-гормон

- отрицательная обратная связь (наиболее частая) – направлена на снижение секреции,
- положительная обратная связь

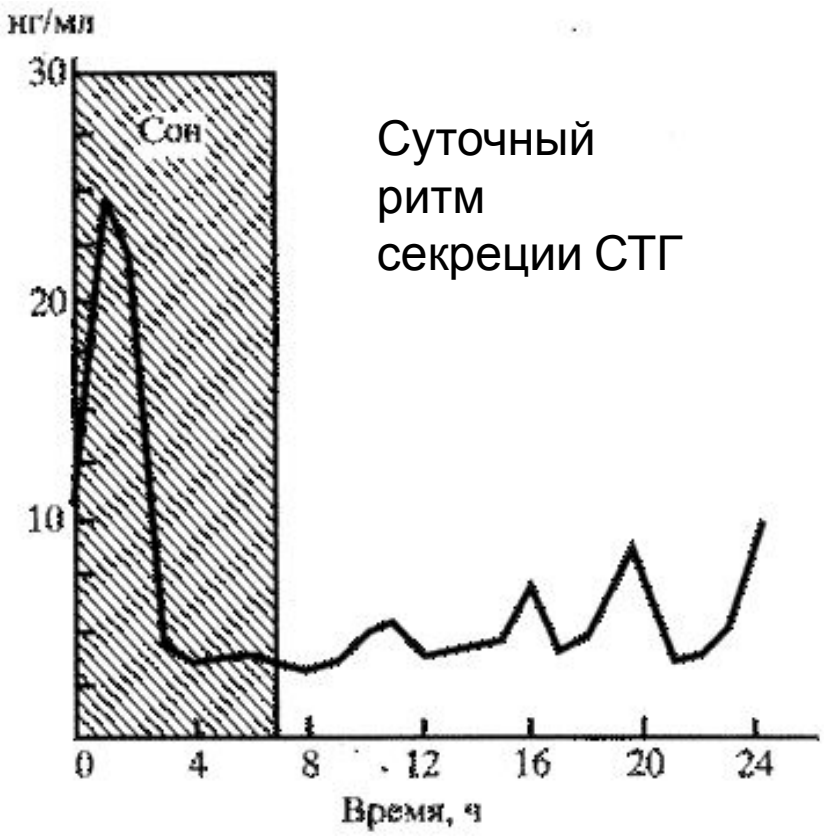


2. Нейрональный контроль секреции гормонов

– при участии нейронов ЦНС, синтезирующих соответствующие медиаторы:
  - адренергический,
  - холинергический,
  - допаминергический,
  - серотонинергический,
  - эндорфинергический,
  - ГАМК-ергический.

3. Хронотропный контроль (изменение секреции во времени):

- осцилляторный,
- пульсаторный (0,5 – 2-часовой период),
- суточный, сон-бодрствование ритмы,
- менструальные ритмы,
- сезонные ритмы, ритмы



Суточный ритм секреции СТГ

6. ДИФФУЗНАЯ ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА. ТКАНЕВЫЕ ГОРМОНЫ

- **Диффузная эндокринная система** — отдел эндокринной системы, представленный рассеянными в различных органах эндокринными клетками, продуцирующими агландулярные гормоны.

Гастроэнтеропанкреатическая эндокринная система

- Во всех орган органах ЖКТ имеются диффузно расположенные эндокринные клетки.
- Продуцируемые сигнальные вещества:
  - Гастрин
  - Холецистокинин
  - Секретин
  - Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП)
  - Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП)
  - Мотилин
  - Соматостатин
  - Энкефалин
  - Тахикинин
  - Грелин
  - Двенадцатиперстная кишка вырабатывает также

Предсердия сердца (кардиомиоциты)

- предсердный натрийуретический гормон

Почки (канальцы, ЮГА)

- Эритропоэтин
- Стероид кальцитриол
- Ренин (принадлежит к системам, активирующим гормоны)

Печень (гепатоциты)

- ангиотензиноген,
- соматомедины
  - инсулиноподобные факторы роста ИФР-1 и ИФР-2.

Нервная система (нейроны)

- Гипоталамус производит рилизинг- и ингибирующие гормоны
- Эпифиз из серотонина производит мелатонин.

Вилочковая железа (тимус)

- тимозин.

Другие гормонопродуцирующие ткани и рассеянные эндокринные клетки

- С-клетки щитовидной железы
  - кальцитонин
- Эпителий лёгких
  - почти все нейропептиды
- Жировые клетки
  - лептин
- Иммунная система
  - гормоны вилочковой железы
  - цитокины
- Тканевые гормоны, или медиаторы
  - эйкозаноиды
  - гистамин
  - серотонин
  - брадикинин