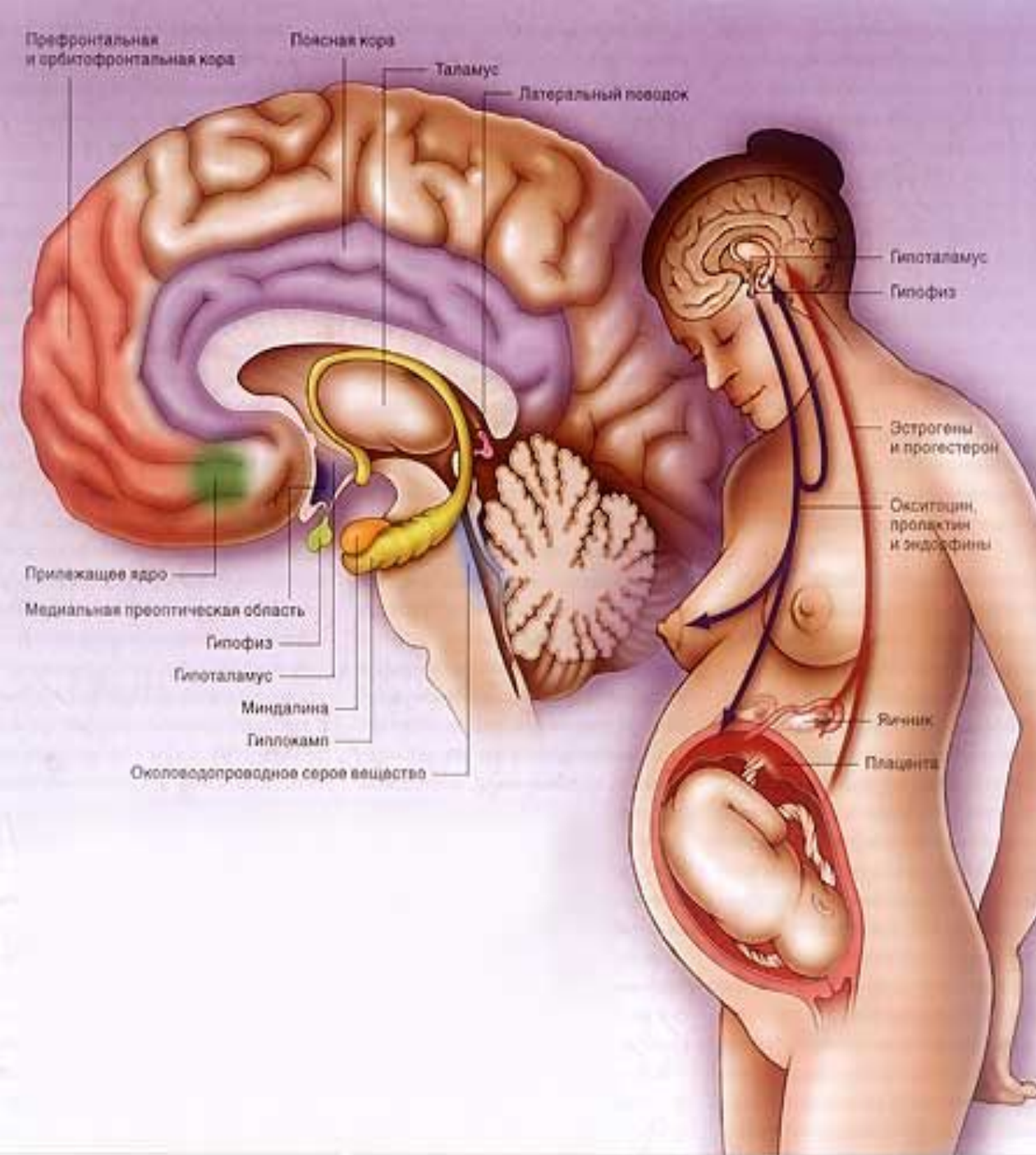


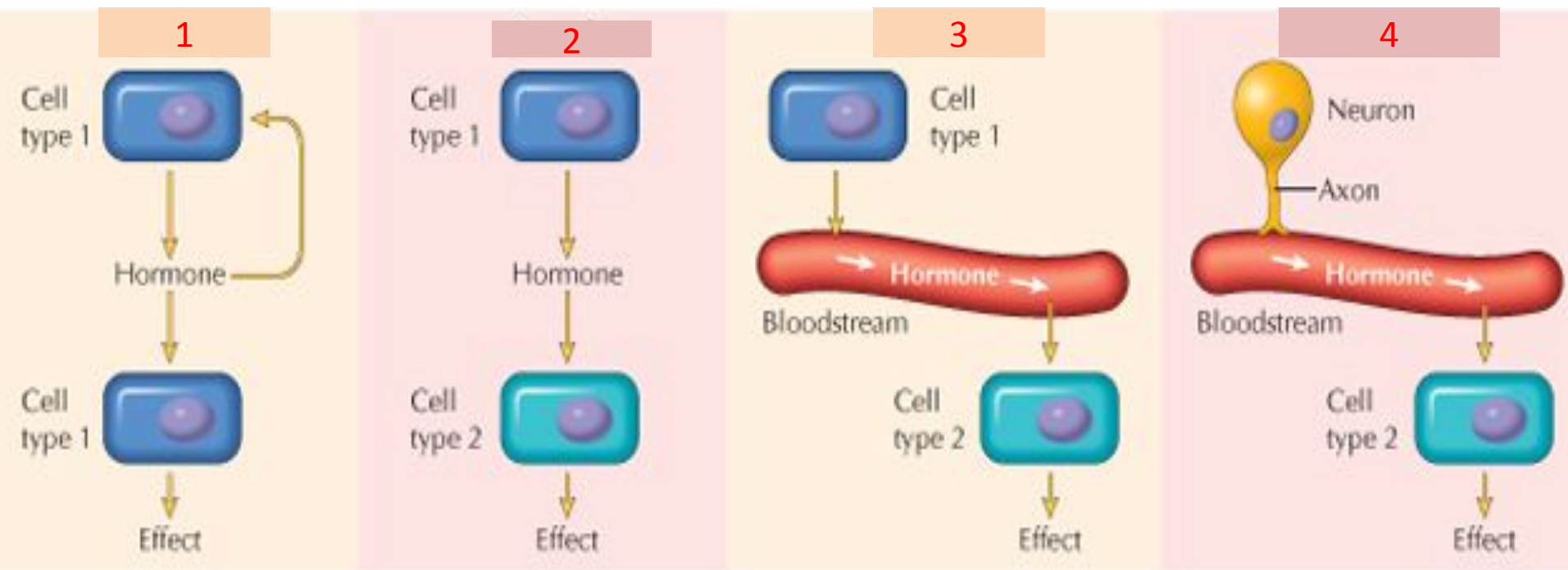
Введение в физиологию эндокринной системы

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

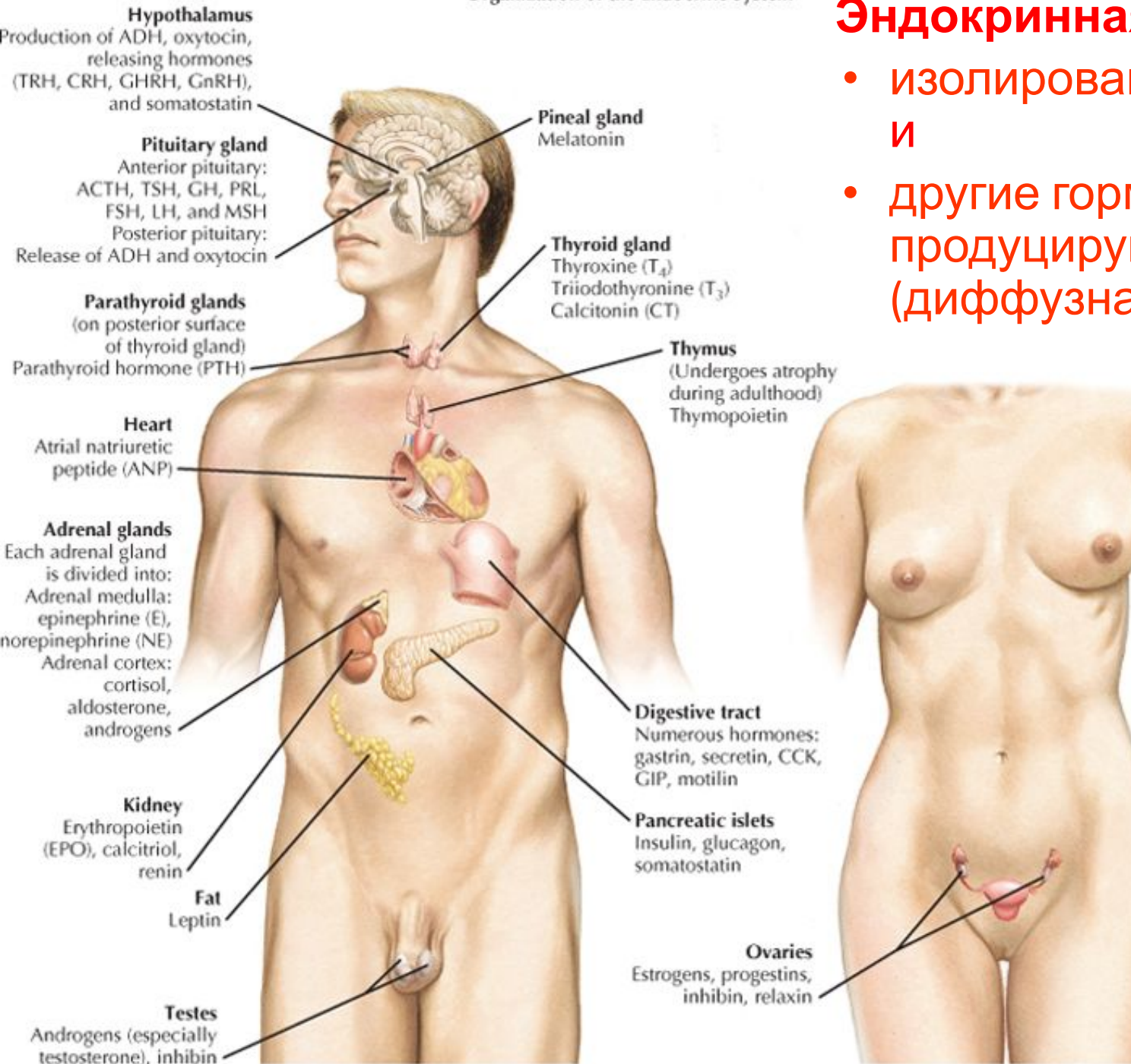
1. Общие аспекты эндокринной функции



Примеры механизмов гуморальной регуляции

- 1) аутокринный,
- 2) паракринный,
- 3) эндокринный (телокринный),
- 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 расположены 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 (кальцитриол),

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 (кальцитриол), 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, кальцитриол, минерало- и глюкокортикоиды, эстрогены, андрогены, прогестерон.

2. Производные белков

– олигопептиды (3-10 аминокислот):

- 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 холестерина
 - содержат цикlopентанопергидрофенантеновое 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 прогормонов 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 ЖКТ

Аминокислотные гормоны (тиреоидные гормоны, катехоламины)

- тиреоидные - проникают через мембраны клеток,
- катехоламины – не проникают через мембраны,
- имеют
 - внутриклеточные рецепторы (тиреоидные 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 эффективно).

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

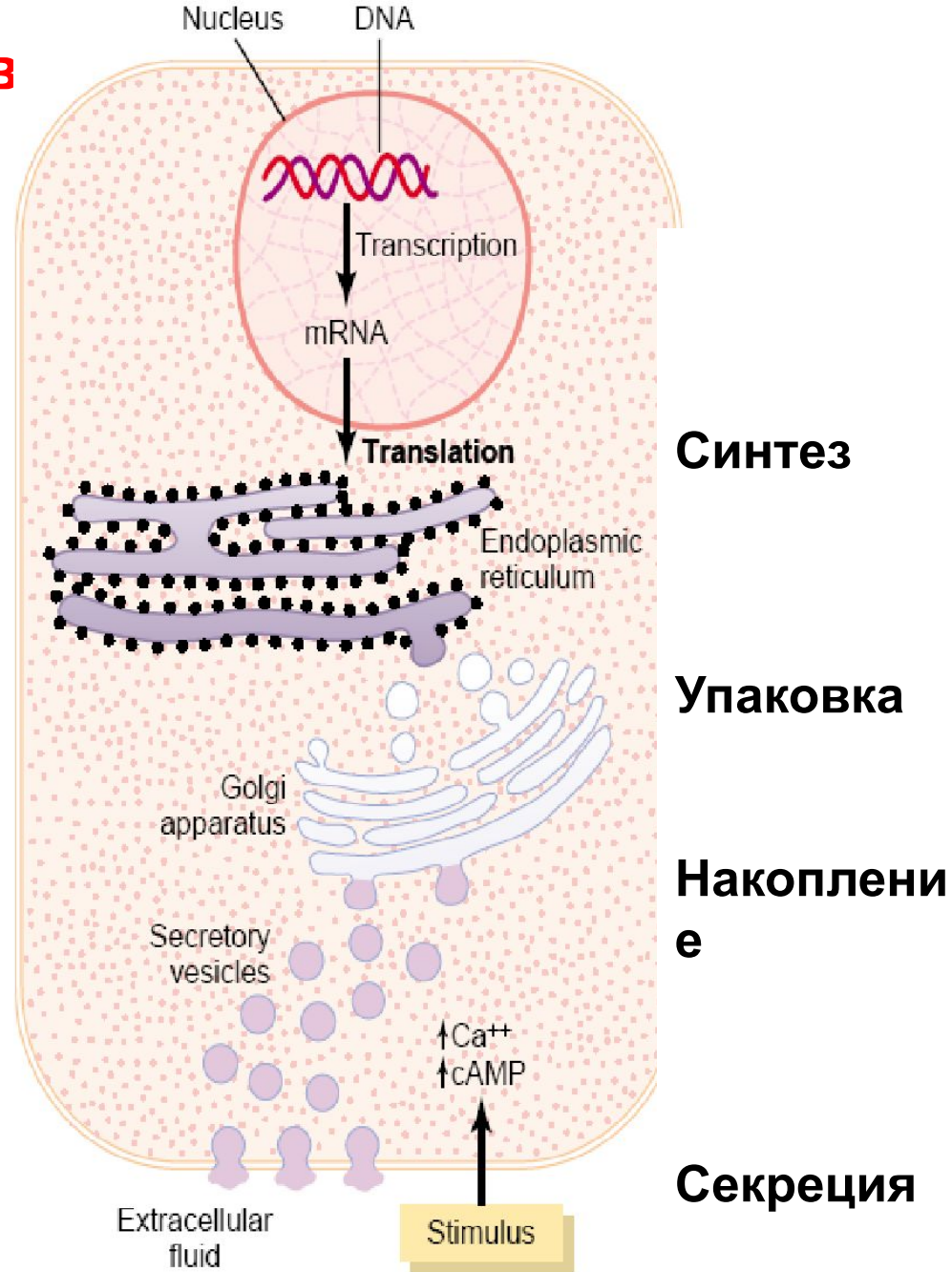
Синтез

- Рибосомы и ЭР
 - неактивные прогормоны → прогормоны

Упаковка в везикулы - комплекс Гольджи

Секреция гормона

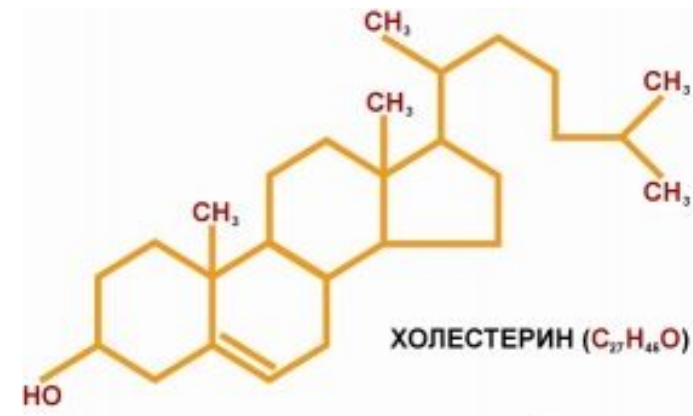
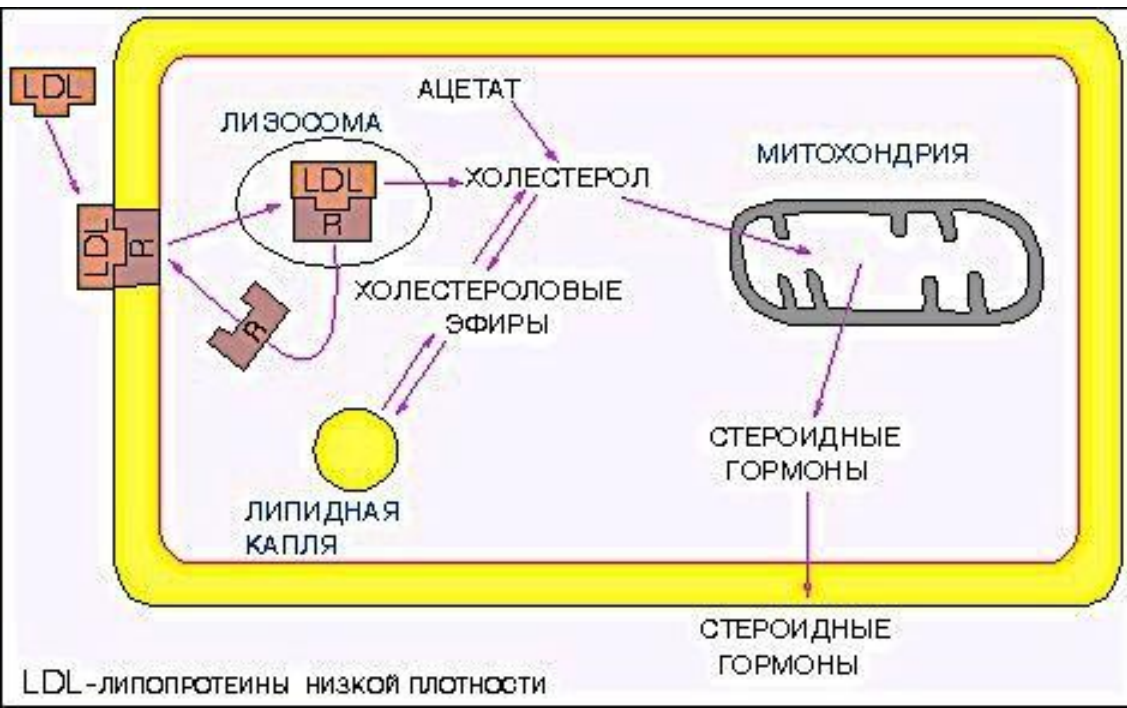
- путем экзоцитоза при участии
 - $\uparrow \text{Ca}^{++}$ в цитоплазме
 - \uparrow цАМФ в клетке



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 эстрифицированного холестерина в виде липидных капель, служащих **прогормонами**.

Секреция в кровоток путем простой диффузии



Синтез моламинов, 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 хромафиновых 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

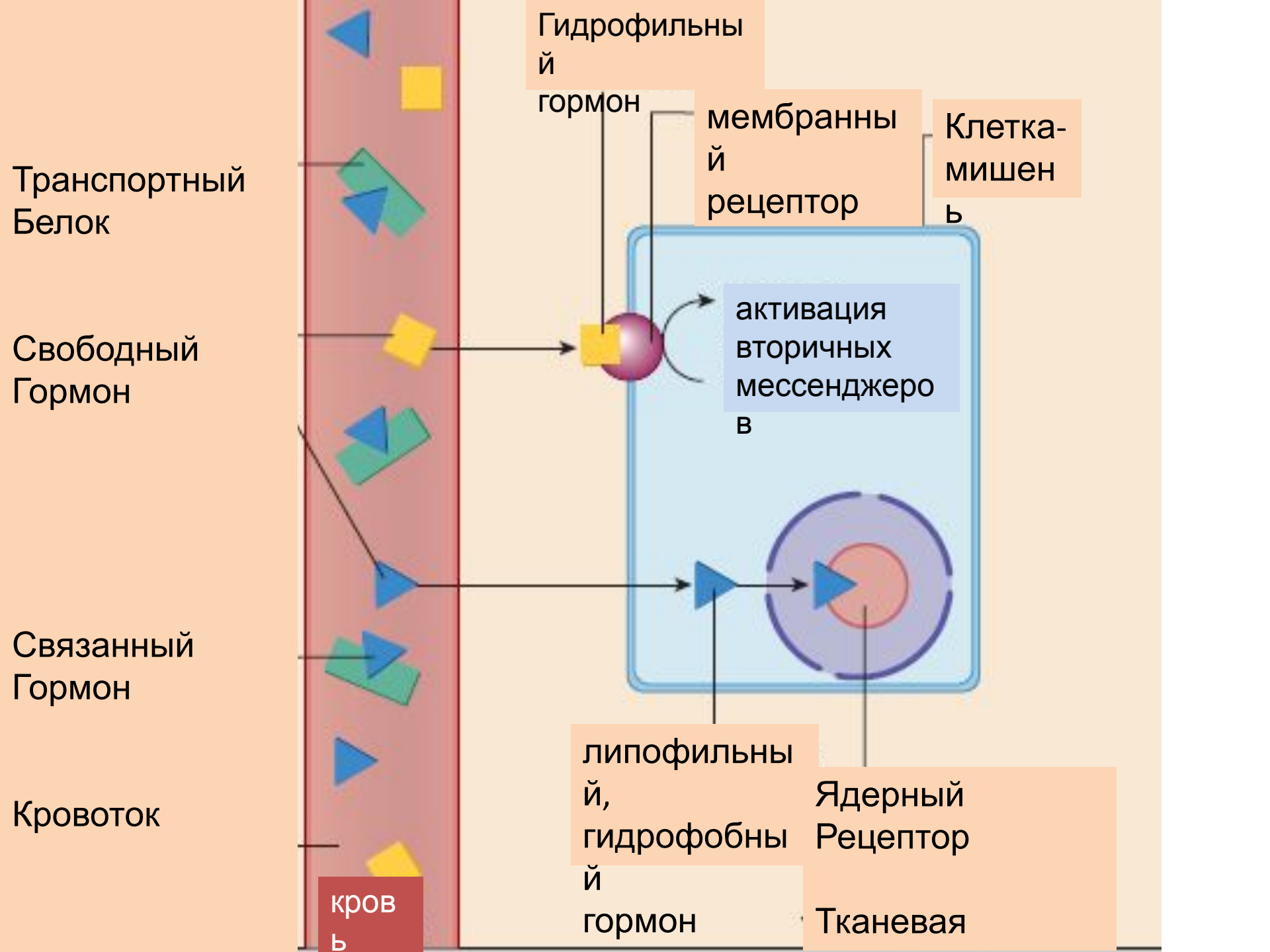
2) в связанной** с белками форме

- 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.



Гидрофильный гормон

мембранный рецептор

Клетка-мишень

Транспортный Белок

Свободный Гормон

активация вторичных мессенджеров

Связанный Гормон

липофильный, гидрофобный гормон

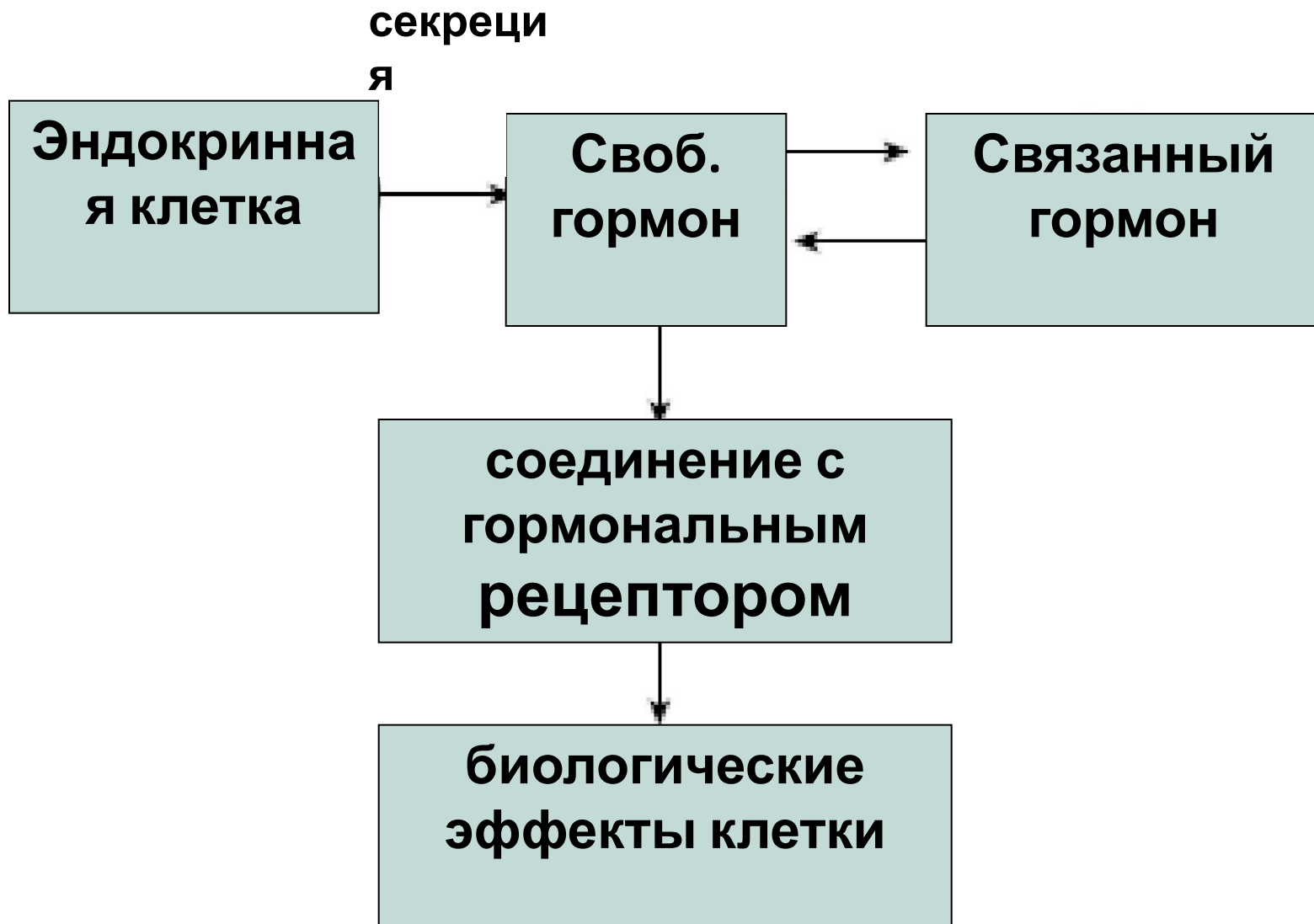
Ядерный Рецептор

Кровоток

кровь

Тканевая

Соотношение между свободными и связанными гормонами



4. Гормональные рецепторы и гормональные эффекты

Механизм действия гормонов *

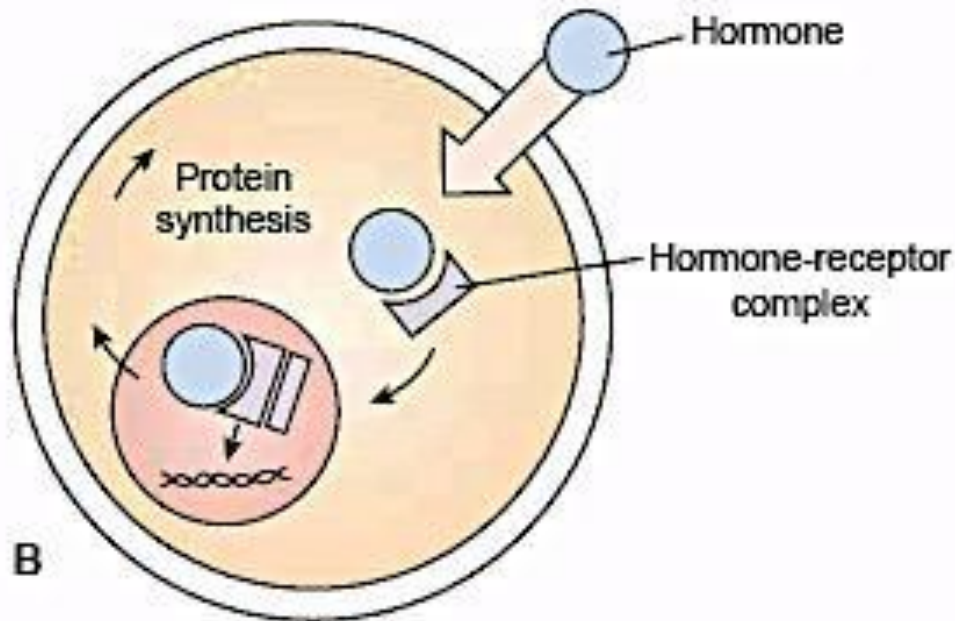
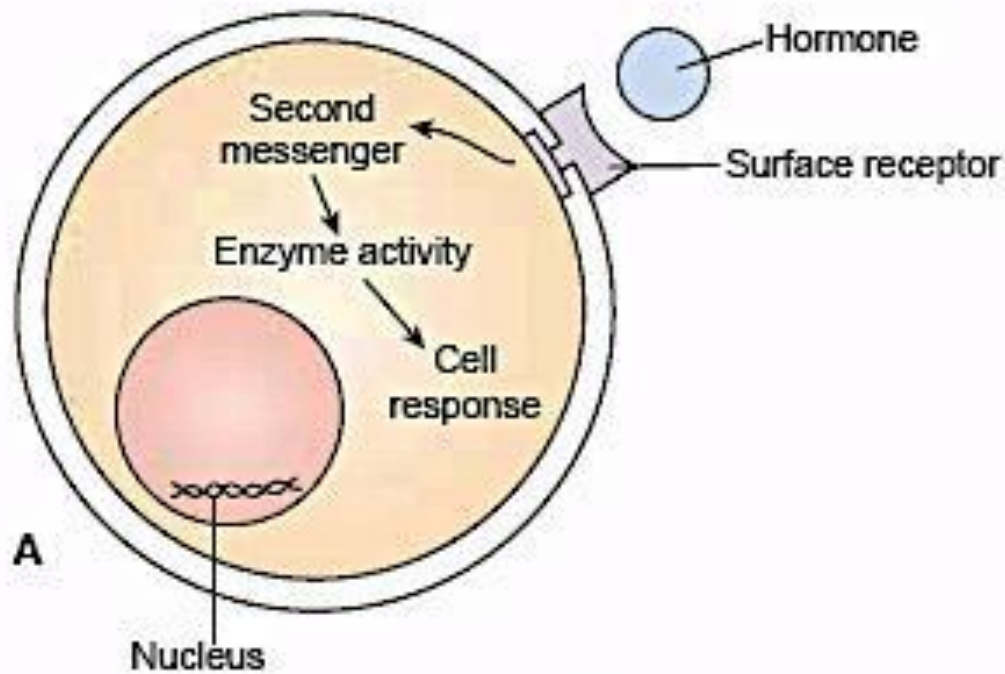
гормон-рецепторные взаимодействия вызывают

- 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:

A) поверхностные (мембранные) рецепторы,

B) внутриклеточные (ядерные, плазматические) рецепторы

Мембранные (поверхностные) рецепторы

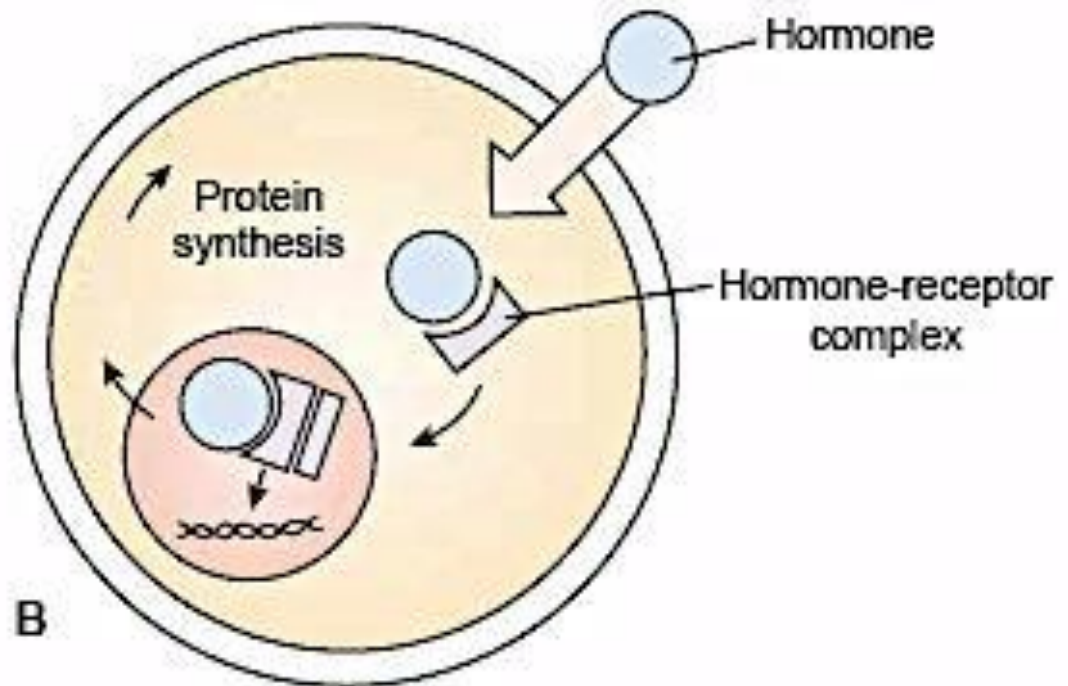
Биологические эффекты реализуются через ряд механизмов

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

- 2) при взаимодействии с ionotropic 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

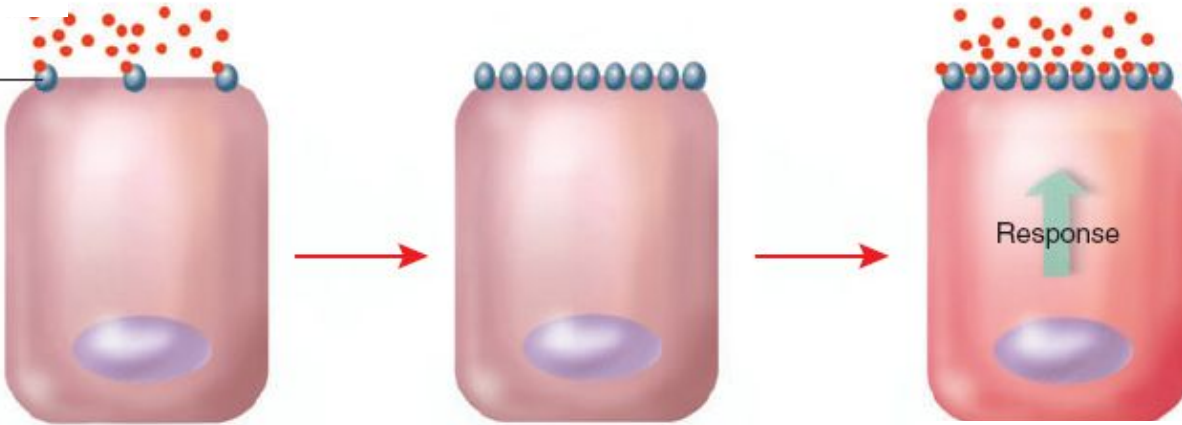
подчиняется закону доза-эффект

- 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) ↑ аффинности Р. к Г.

Регуляция чувствительности клеток-мишеней

Повышающа
я
регуляция

Receptor



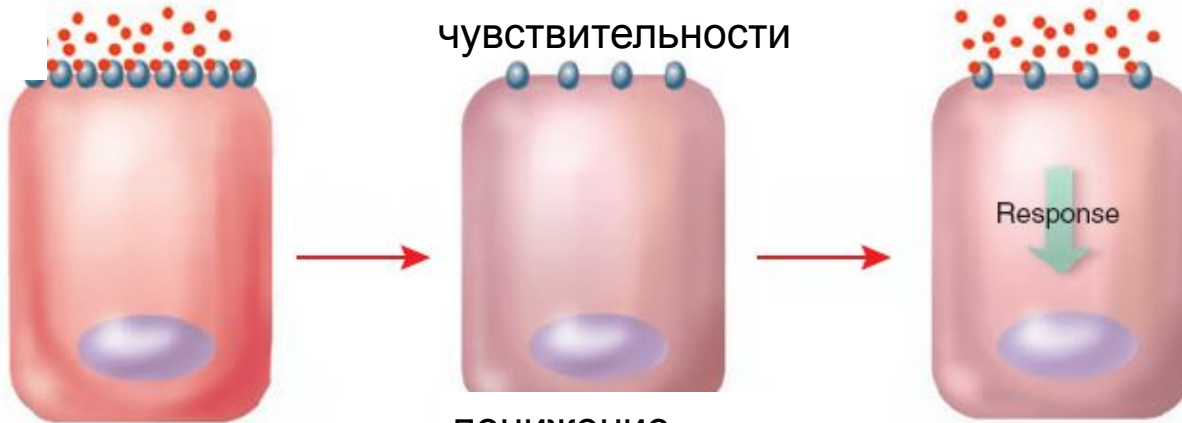
(a)

низкая
плотность
рецепторов -
слабый ответ

повышение
плотности
рецепторов -
повышение
чувствительности

усиление
ответа

Понижающа
я
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

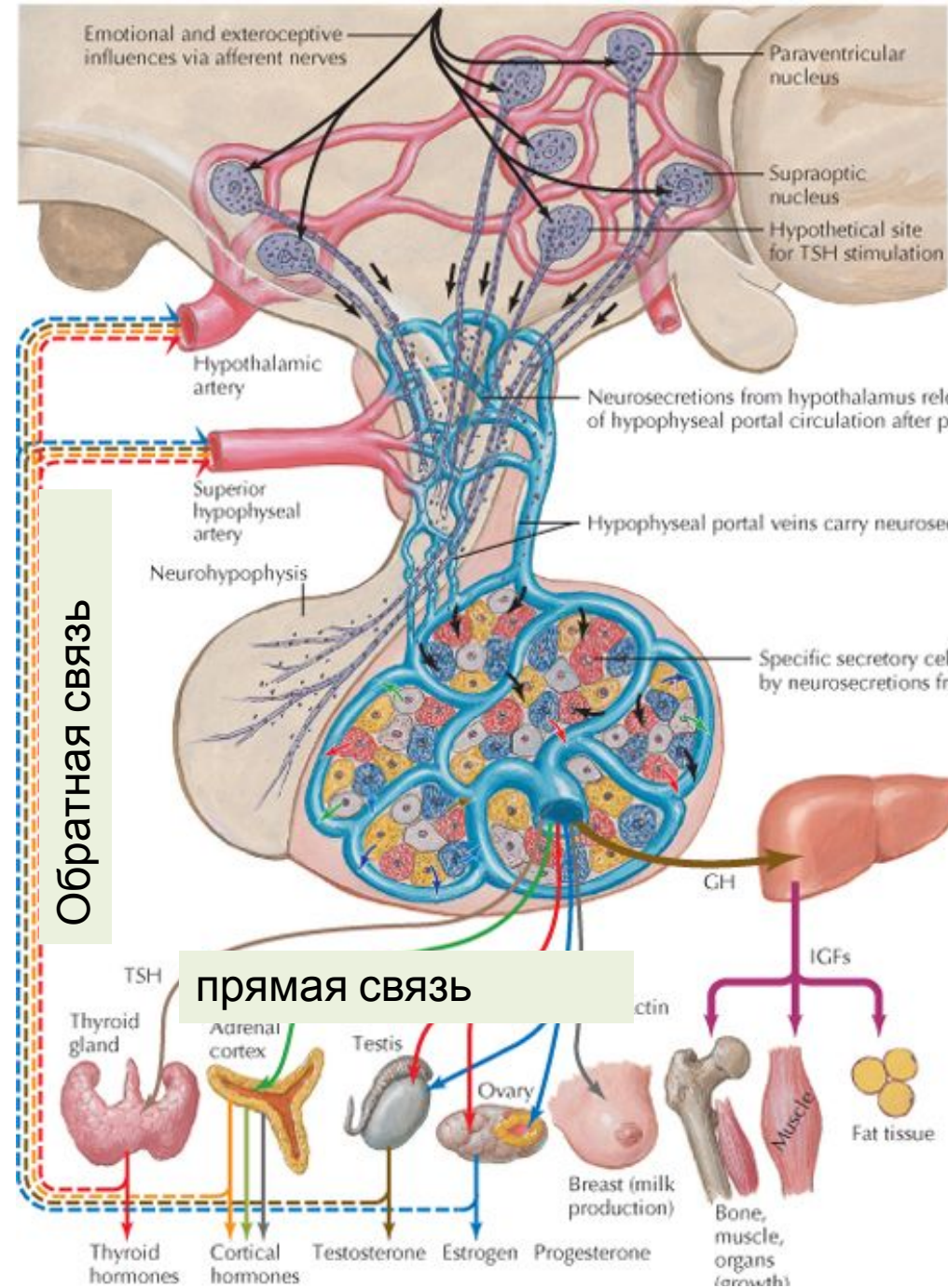
Основные механизмы регуляции синтеза и секреции гормонов

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



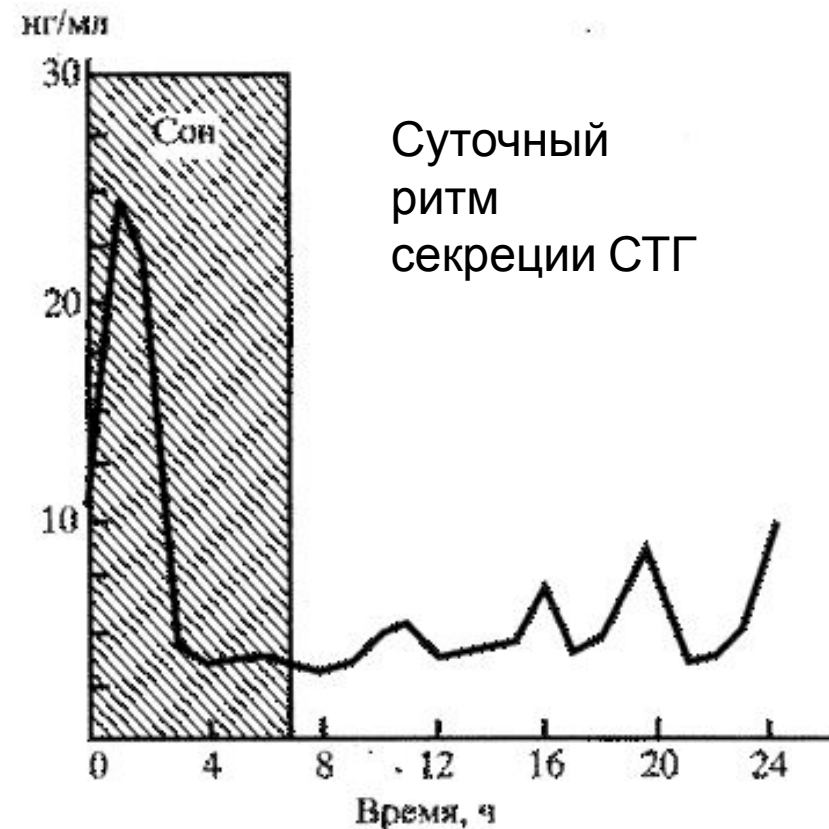
2. **Нейрональный контроль** секреции гормонов

– 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



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 органах ЖКТ имеются диффузно расположенные эндокринные клетки.
- Продуцируемые сигнальные вещества:
 - Гастрин
 - Холецистокинин
 - Секретин
 - Глюкозозависимый инсулиотропный 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