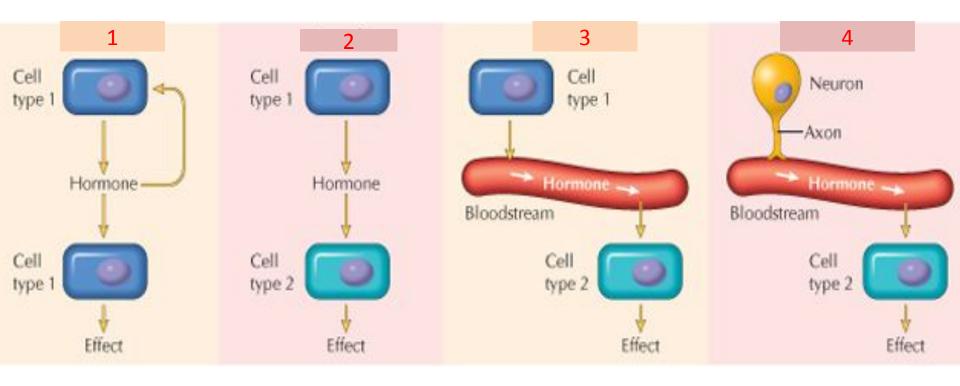


Введение в физиологию эндокринной системы

март 2016

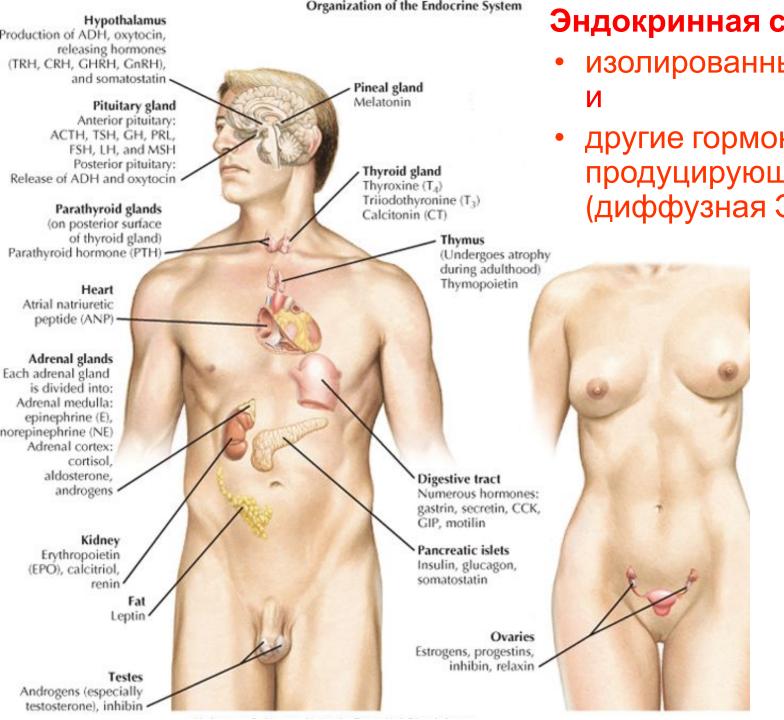
- 1) Общие аспекты эндокринной функции
- 2) Классификация гормонов
- 3) Синтез, секреция, транспорт гормонов
- 4) Гормональные рецепторы и гормональные эффекты
- 5) Регуляция уровня гормонов
- 6) Тканевые гормоны

# 1. Общие аспекты эндокринной функции



#### Примеры механизмов гуморальной регуляции

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



#### Эндокринная система

изолированные железы

другие гормон продуцирующие ткани (диффузная ЭС)

ЭС представлена железами и гормонсекретирующими 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.

```
Примеры гормон-продуцирующих неэндокринных
     органов, тканей, клеток:
a)
     почки –

    – эритропоэтин; простагландины, 1,25 дигидроксикальциферол.

     (кальцтриол),
b)
     сердце – кардиомиоциты

    натрийуретический пептид;

   эндотелий сосудов –
c)
   - эндотелин, оксид азота;
d)
     лимфоциты, моноциты, макрофаги –
   – интерлейкины, интерфероны;
     тромбоциты –
e)
   факторы роста;
     жировые клетки -
f)
   - лептин;
     плацентарные клетки –
g)

    практически все известные гормоны;

h)
     печень:
   1. 25-гидроксикальциферол (кальцдиол), соматомедины,
     желудочно-кишечный тракт
j)

    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 фосфоркальциевый 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

- 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 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 (гипоталамогипофизарные, 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 изза 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

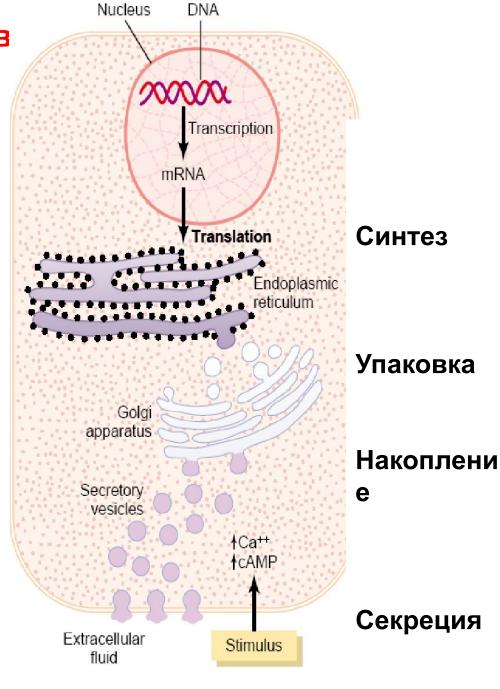
Синтез

- Рибососмы и ЭР
  - неактивные препогормоны → прогормоны

Упаковка в везикулы комплекс Гольджи

#### Секреция гормона

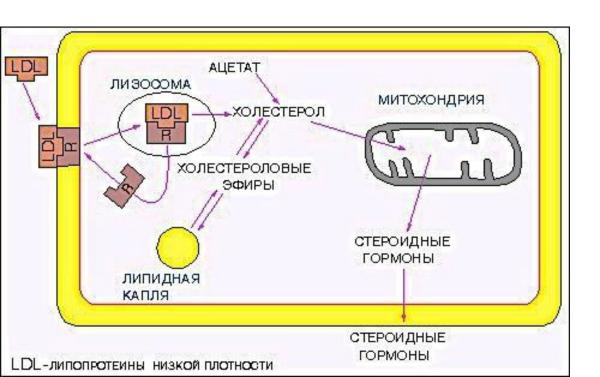
- путем экзоцитоза при участии
  - ↑ Ca<sup>++</sup> в цитоплазме
  - ↑цАМФ в клетке



#### 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 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, Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>

#### 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:

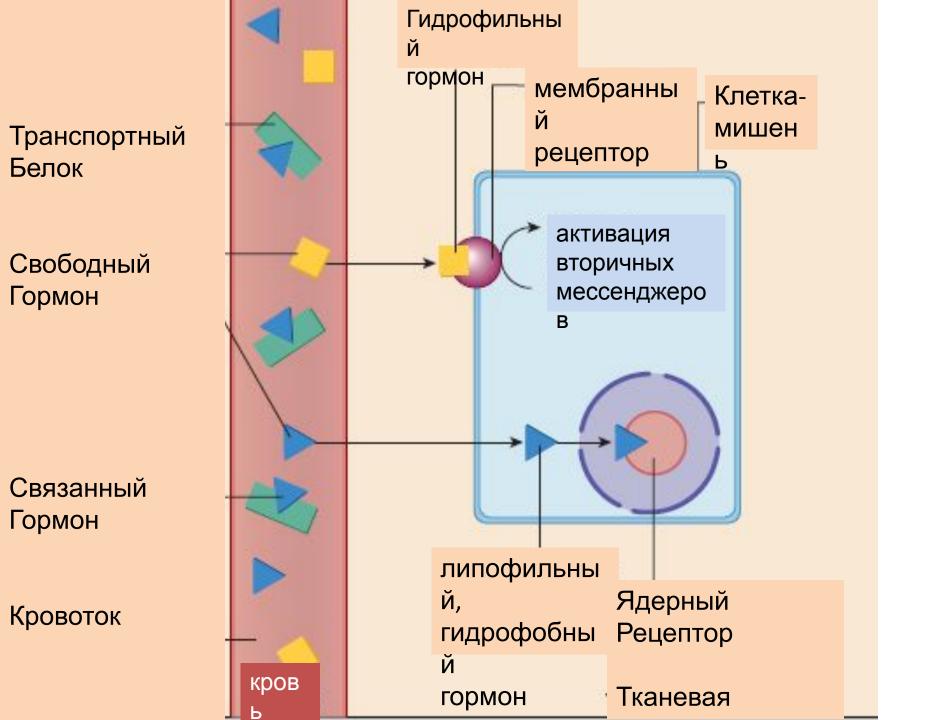
#### 1) в свободной\* форме

большая часть белково-пептидных гормонов и моноамины в силу своей гидрофильности

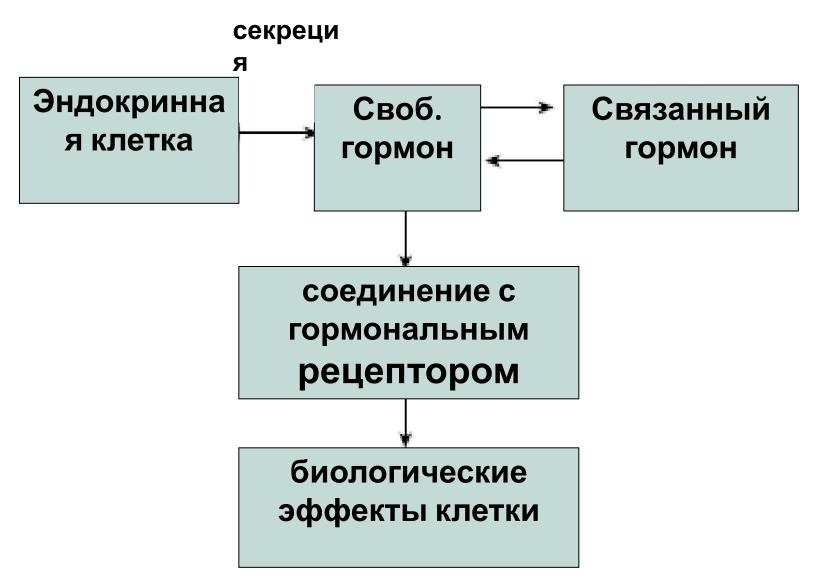
#### 2) в связанной\*\* с белками форме

- стероидные и тиреоидные гормоны:

- \*свободная форма биологически активная форма,
- \*\*связанные гормоны это
- а) «депо», защищающее организм от резких падений уровня,
- б) облегчение транспорта в плазме нерастворимых форм гормонов.



# Соотношение между свободными и связанными гормонами



# 4. Гормональные рецепторы и гормональные эффекты

#### Механизм действия гормонов \*

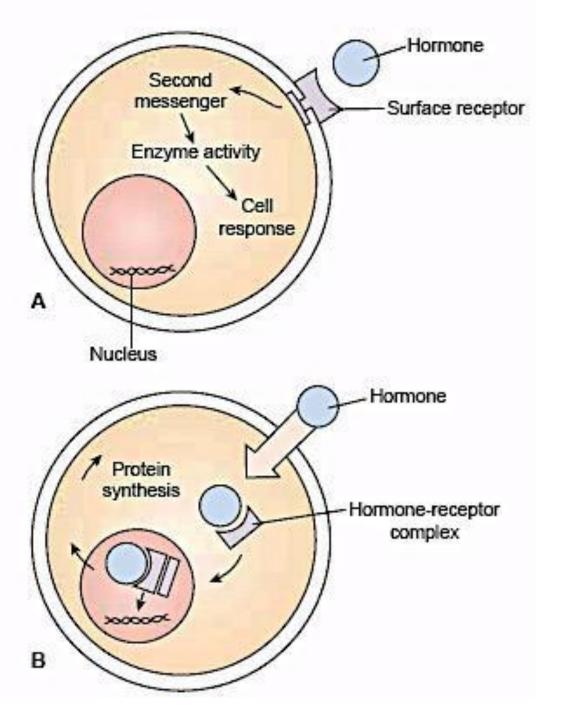
гормон-рецепторные взаимодействия вызывают

- 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 гормонрецепторных 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), Са<sup>++</sup>,
  - активация мембранных ферментов,
- 2) при взаимодействии с ионотропными рецепторами
  - открытие ионных каналов изменение ионной проницаемости мембраны
    - активация внутриклеточных процессов специфические биологические эффекты клетки

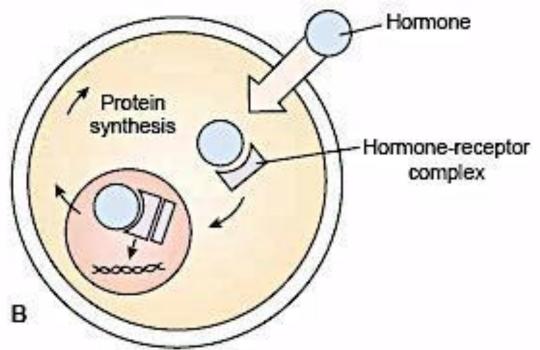
#### Внутриклеточные рецепторы

- 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 пролукции РНК и

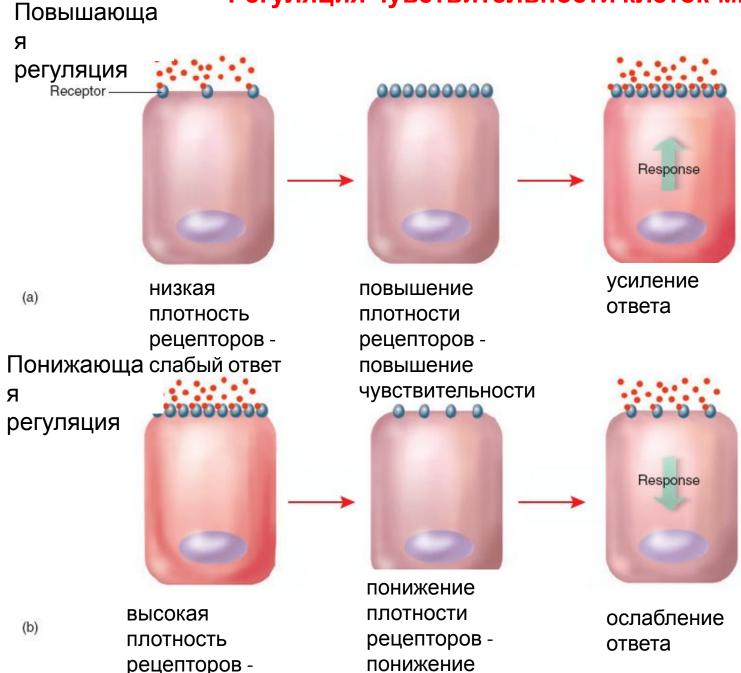
белкового синтеза



## 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):
  - ↓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



#### 5. МЕЖГОРМОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И РЕГУЛЯЦИЯ УРОВНЯ ГОРМОНОВ

#### Межгормональные взаимодействия

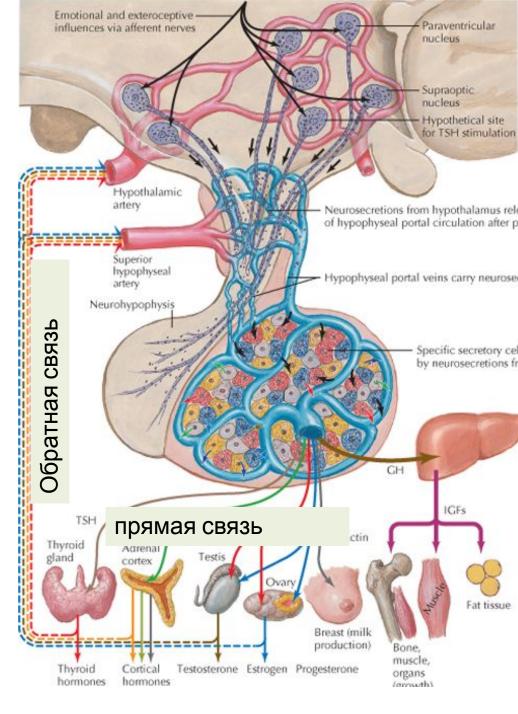
- 1. Синергический эффект совместный эффект
  - напр., ФСГ и тестостерон обеспечивают регуляцию сперматогенеза
- **2. Пермиссивный** (разрешающий) эффект облегчение эффекта другого гормона
  - напр., глюкокортикоиды норадреналин в регуляции мышечного сокращения
- **3. Антагонистический** эффект противоположные 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:

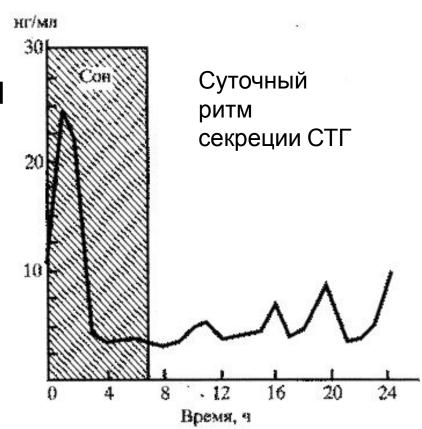
- 1. Контроль по механизму обратной связи: гормон- гормон, субстрат-гормон, минерал-гормон
- отрицательная обратная связь (наиболее частая) – направлена на снижение секреции,
- положительная обратная связь



#### 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 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