Эндокринная система - химический сигналинг (в плену гормонов)

Гормоны предупреждают острые изменения гомеостаза и управляют долговременными процессами

Лекция проф. Н. П. Ерофеева

Химические сигналы эндокринной системы управляют функциями клеток, тканей, органов, систем органов и тела в целом

Вместе с другими системами:

- **Нервной**
- **Иммунной**
- **Аутакоидной**

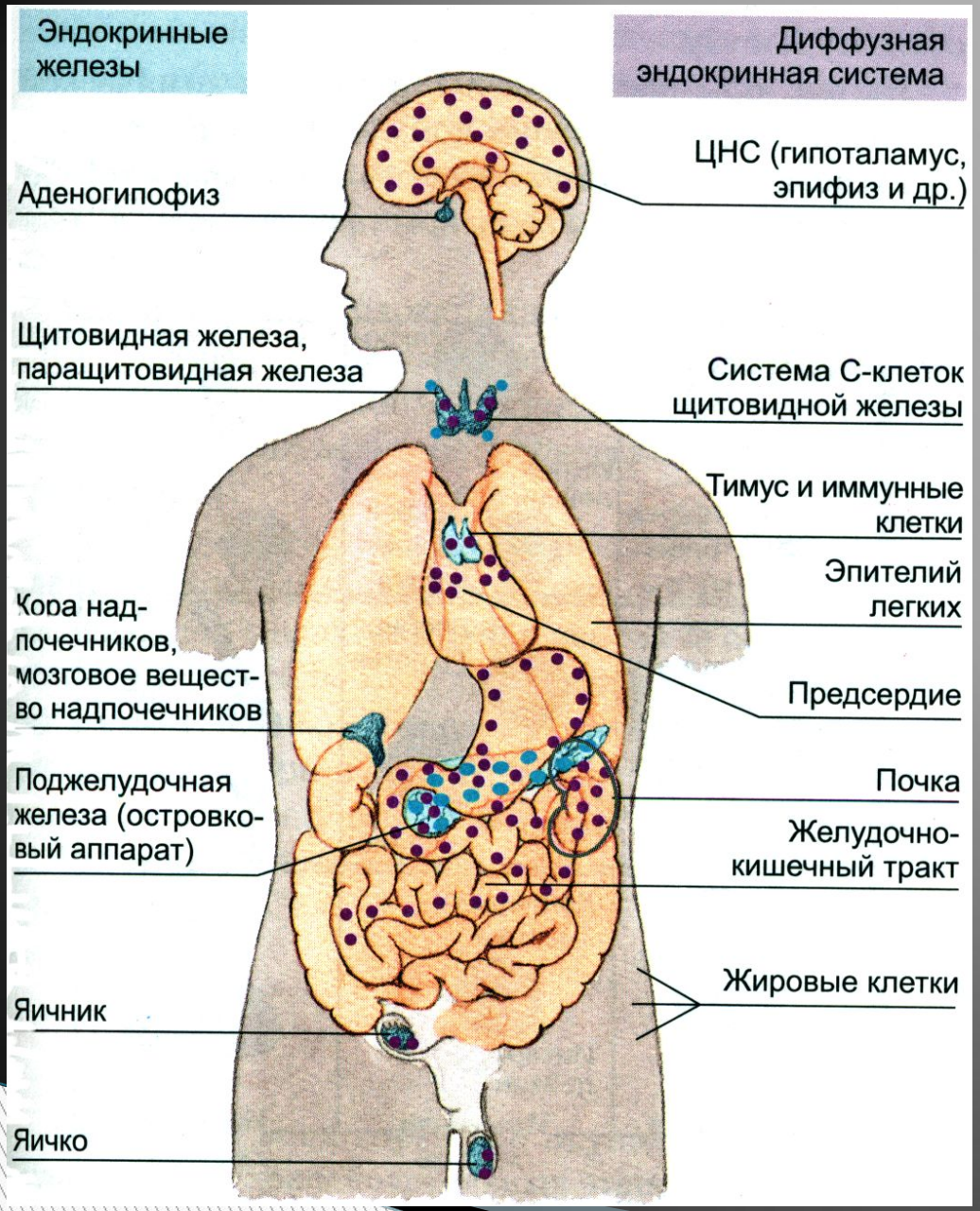
История:

Арнольд Бертольд (пересадка семенников,1849)

Клод Бернар (внутренняя секреция, 1885)

Шарль-Эдуард Броун-Секар (элексир «молодости», 1889)

Эрнест Старлинг (термины: гормон, эндокрины, 1905)



Эволюция представлений об эндокринной системе

Эндокринная система:

- Эндокринные железы
- Эндокринные клетки

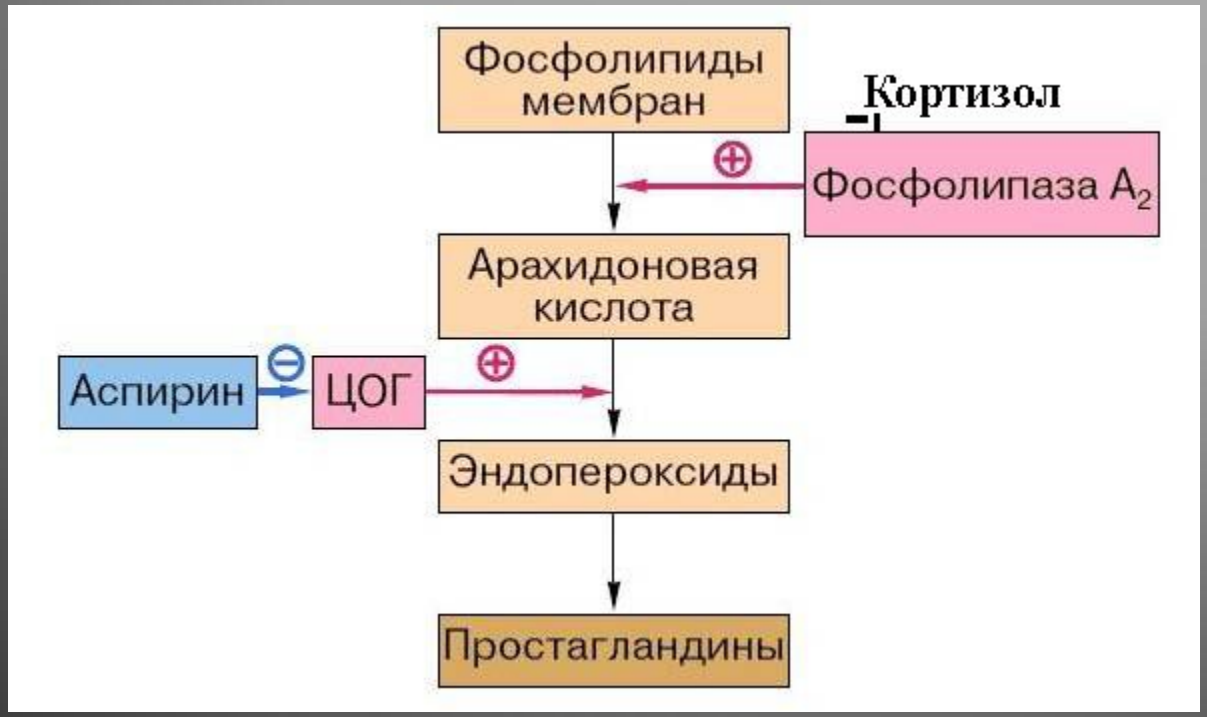
Мишени (для гормонов: клетки, ткани, органы)

Классификация гормонов

- Пептиды и белки
- Стероидные гормоны
- Смешанная группа гормонов (производные аминокислот – иодированные тиронины щитовидной железы, производные жирных кислот – эйкозаноиды, газы – оксид азота)

Стимулы для эндокринной клетки :

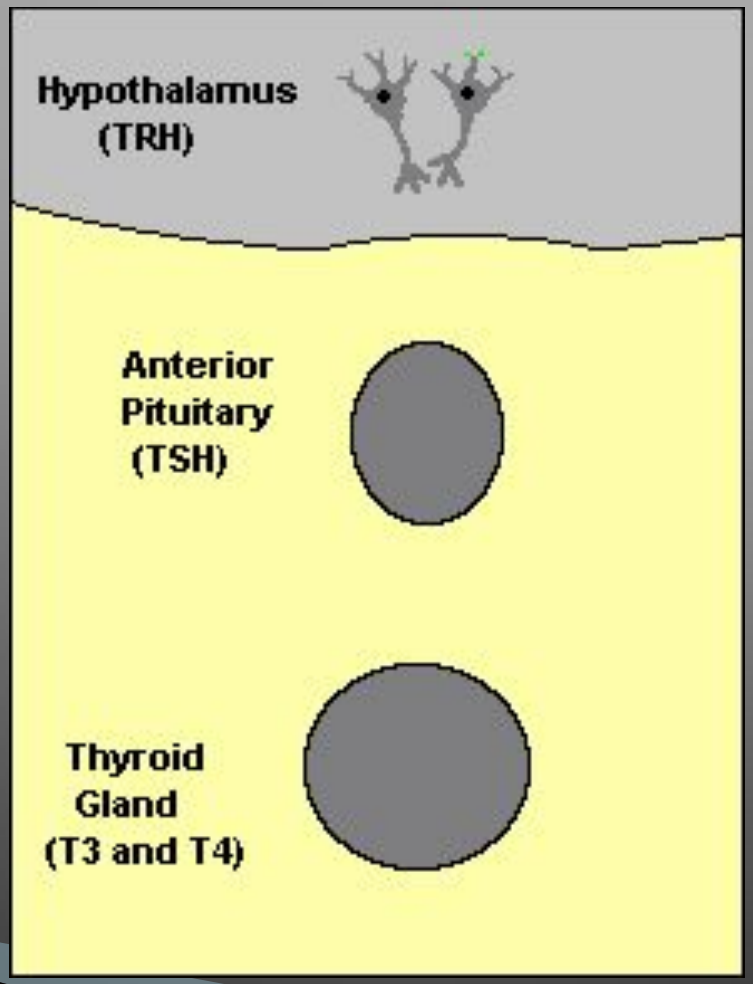
Гормоны (кортизол) управляют синтезом простагландинов (аутакоидная система)



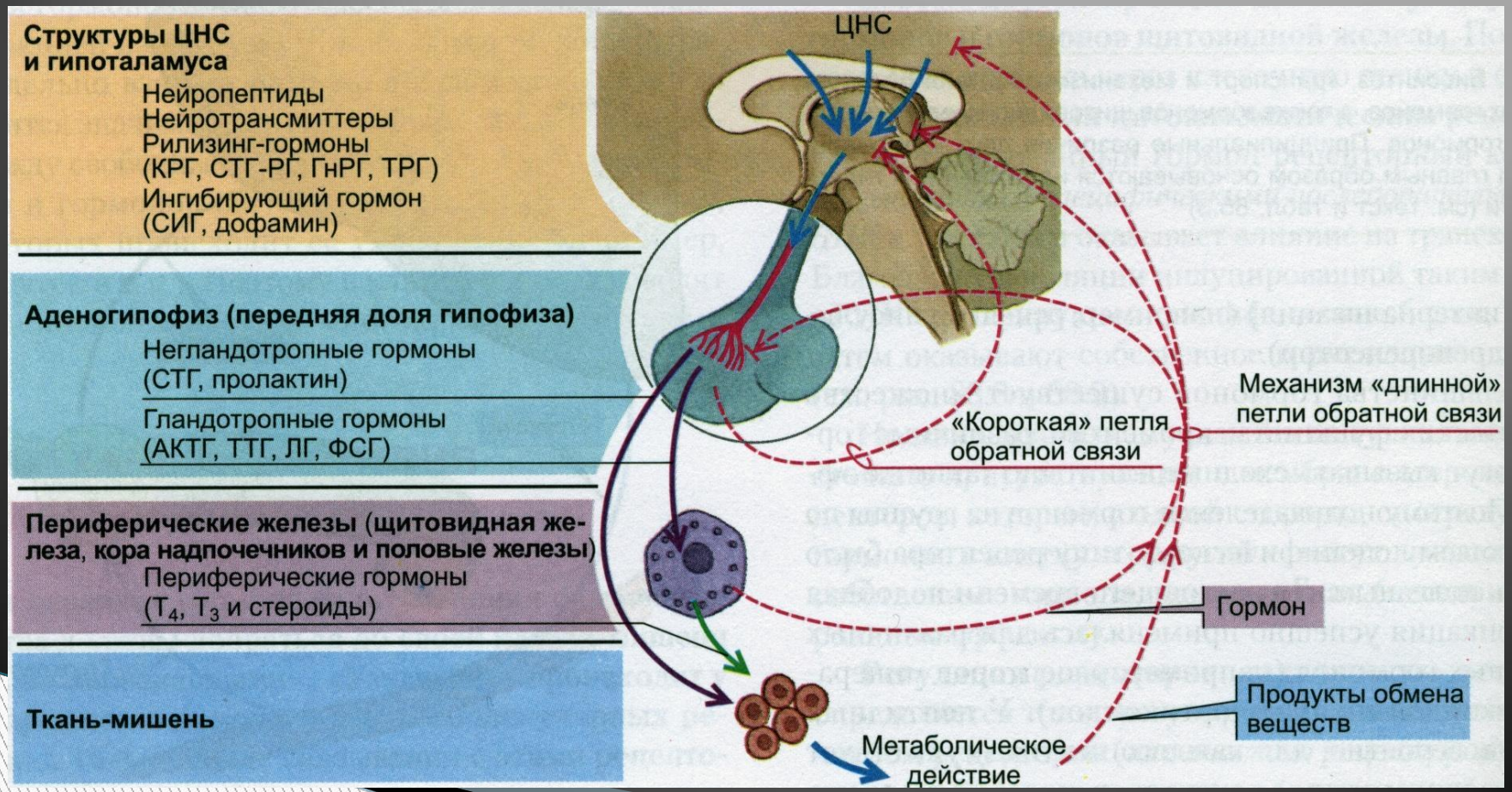
Концентрация гормонов в плазме крови определяется следующими факторами:

- Скоростью продукции гормонов
- Скоростью доставки к органам-мишеням
- Скоростью деградации и элиминации гормонов

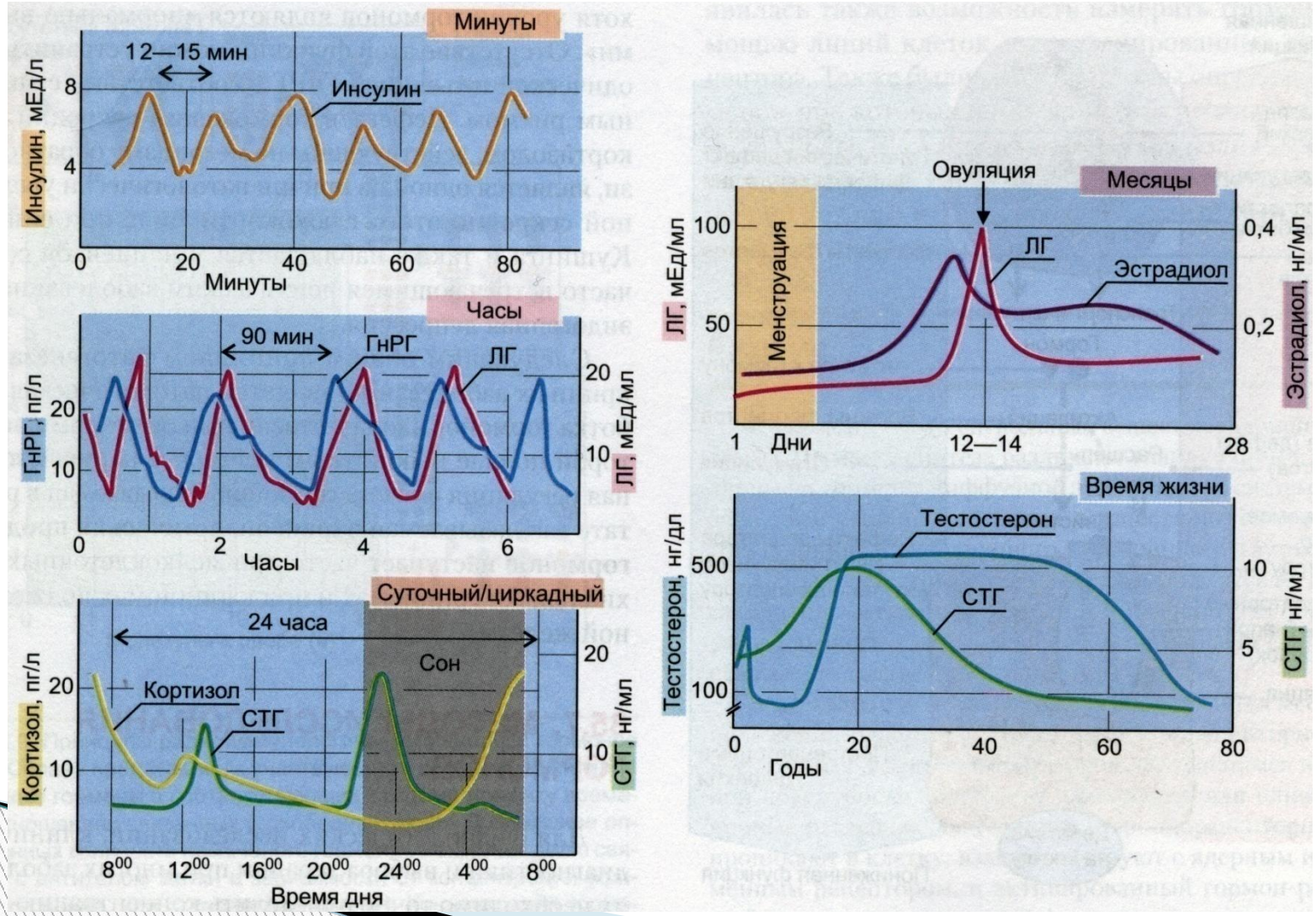
Вертикальная эндокринная ось с обратной связью контролирует продукцию гормонов в железе



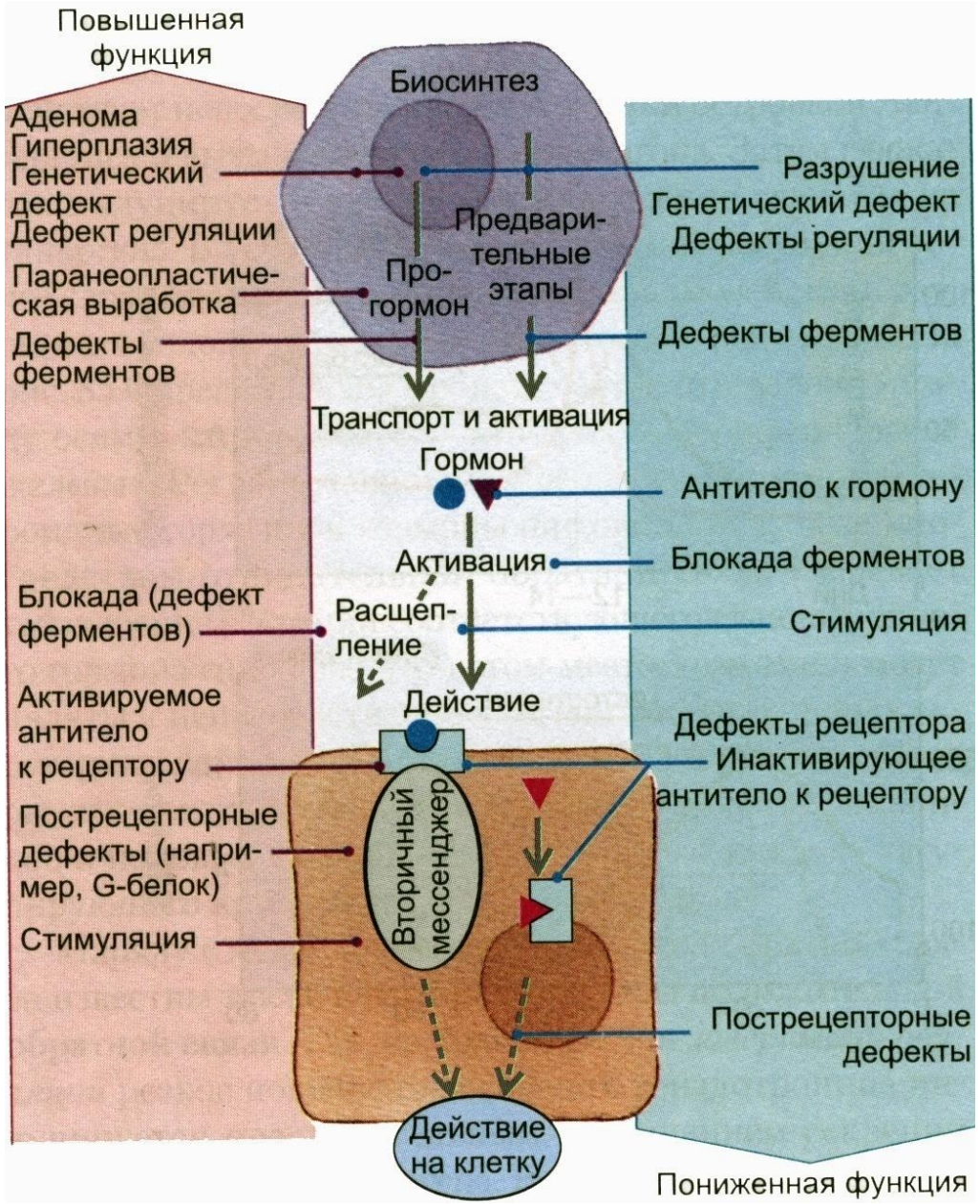
Примеры обратных вертикальных регуляторных связей в системе гипоталамус-гипофиз-эндокринные клетки желез



Ритмы выхода гормонов в кровь



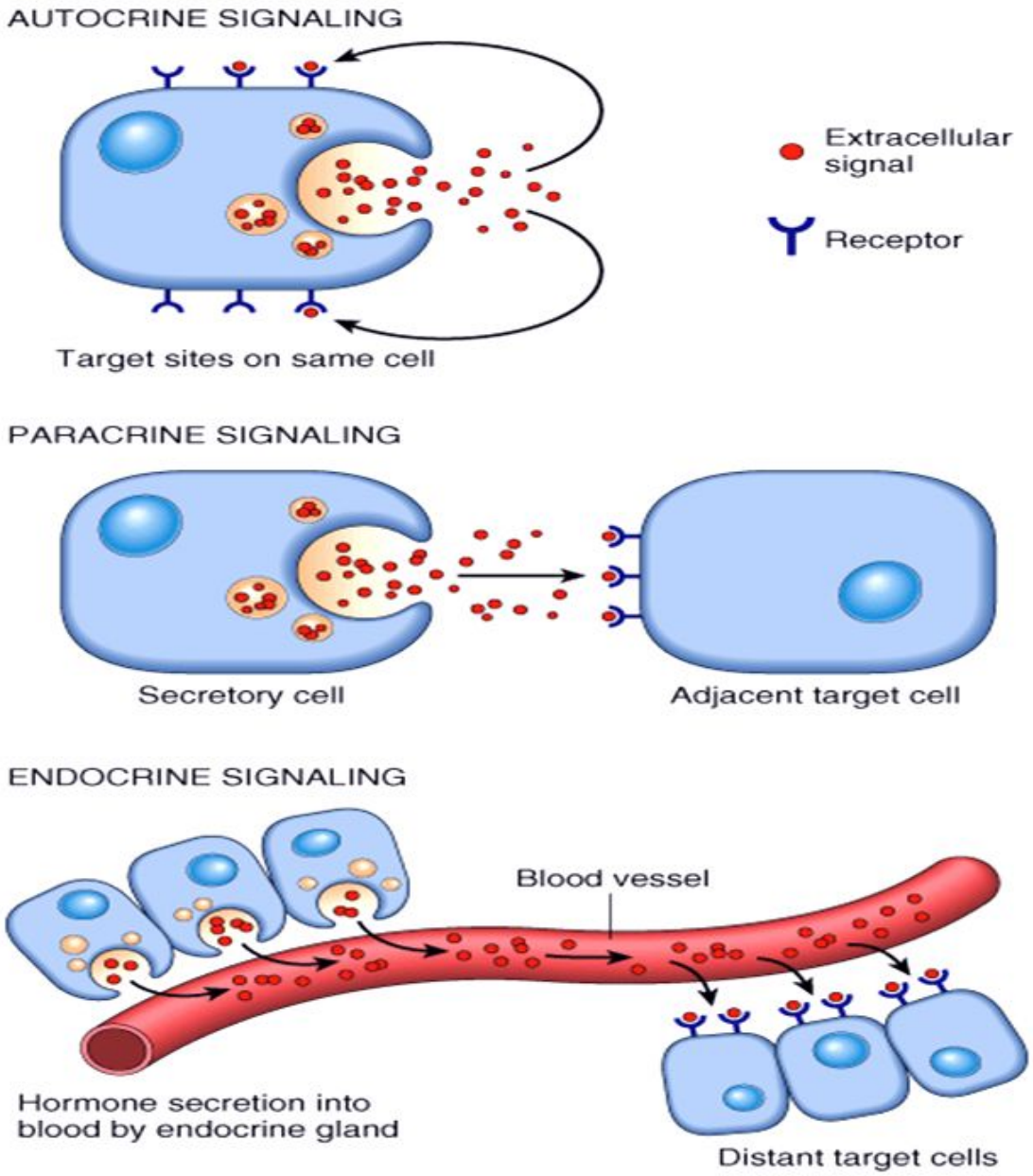
Нарушения синтеза гормонов



Пути передачи химических сигналов – химический сигналинг

- Аутокринный путь
- Паракринный путь
- Юкстакринный путь
- Эндокринный путь
- Через синапс

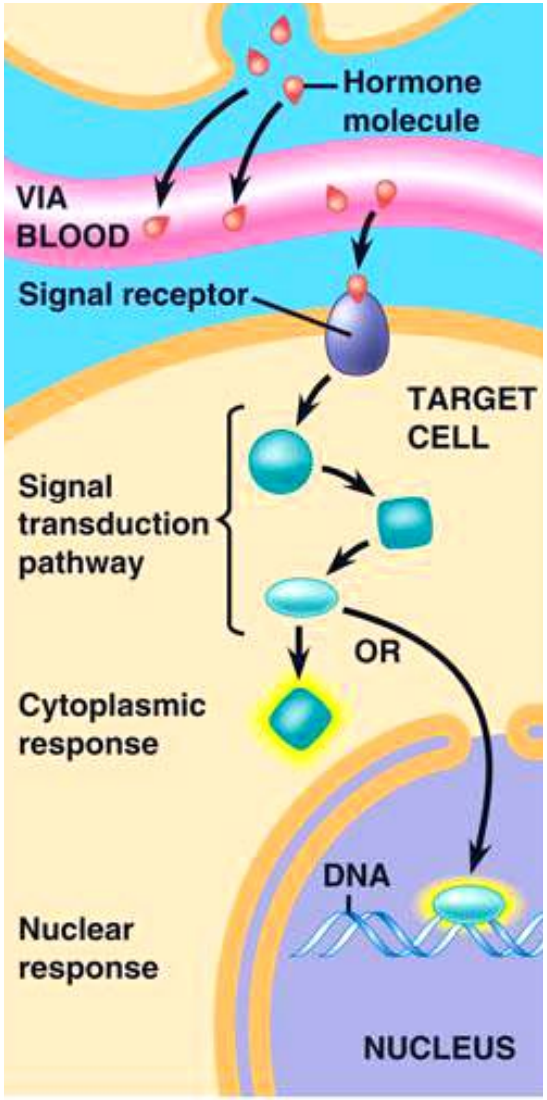
Пути химического сигналинга

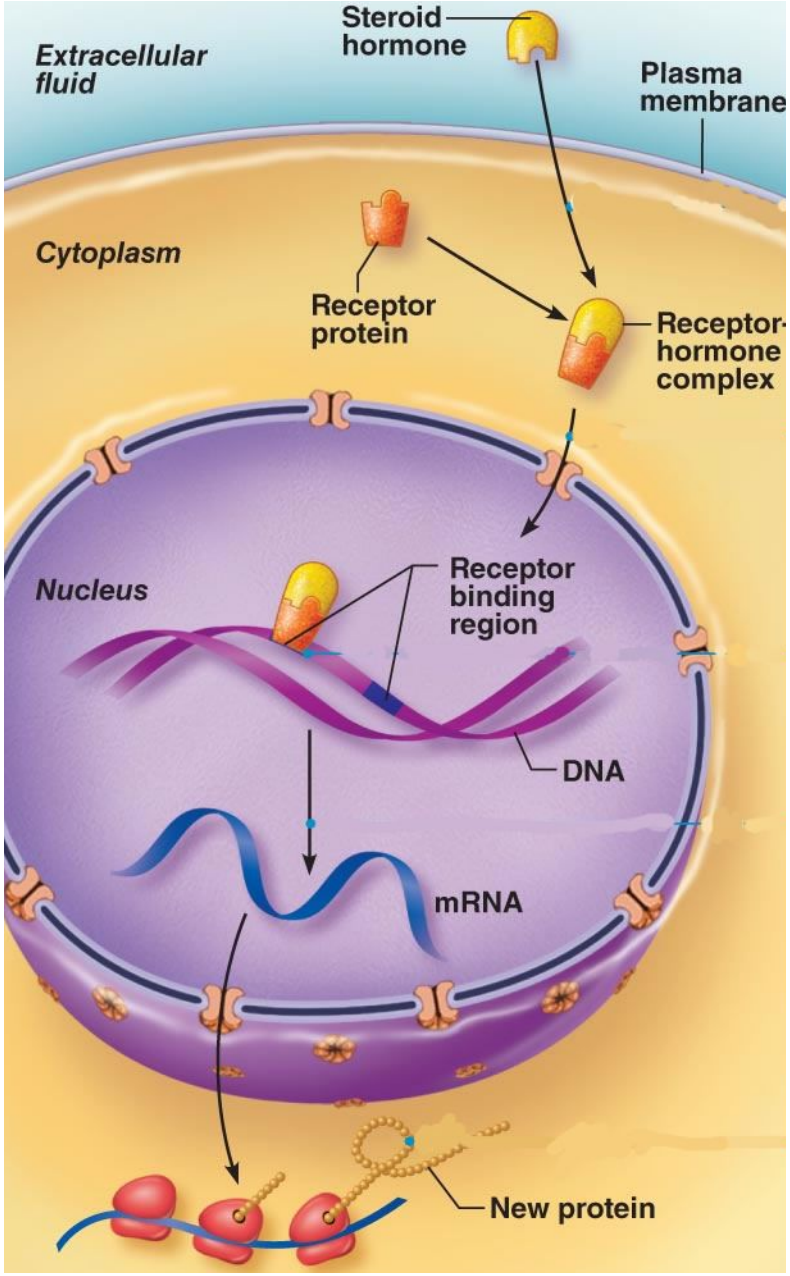


Два механизма действия гормонов:

– через рецептор на мембране клетки-мишени

– через рецептор внутри клетки-мишени

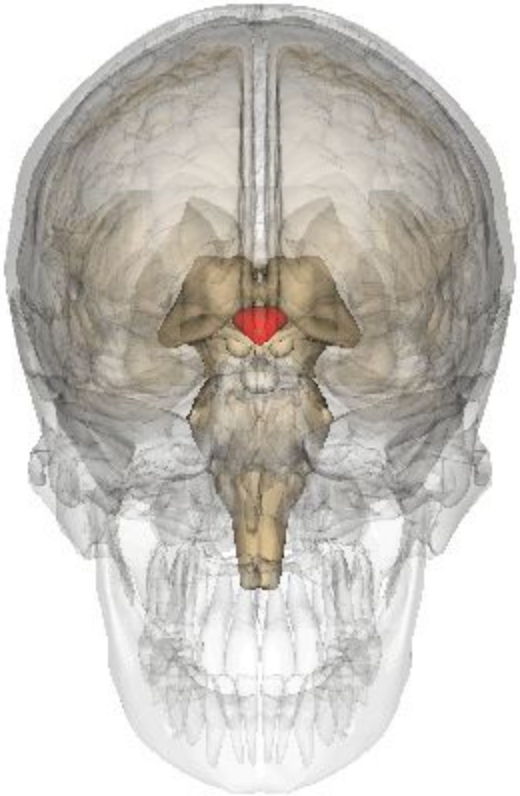




Виды действия гормонов

- Метаболическое
- Синергизм
- Антагонизм
- Пермиссивное

Гипоталамус – дирижер эндокринной системы – ***центральная «фигура» нейроэндокринной сигнализации***



Гипоталамус - орган ЦНС, но нейроны его производят гормоны, которые влияют на ЦНС и гипофиз. Гипофиз - это эндокринный орган.

Вот почему гипоталамус является интегратором внутренней среды

- **(Помните! – дирижер) нервной, гормональной и иммунной систем и управляет жизненно-важными функциями внутренней среды**

Гипоталамус управляет буквально выживанием человека

Интеграция и контроль:

Гомеостаза и поведенческих реакций

Реакций внутренних органов на изменения внешней среды

Роста и развития (клеток, тканей, органов)

Репродукции

Гипоталамус действует через:

Эндокринную систему

Автономную нервную систему

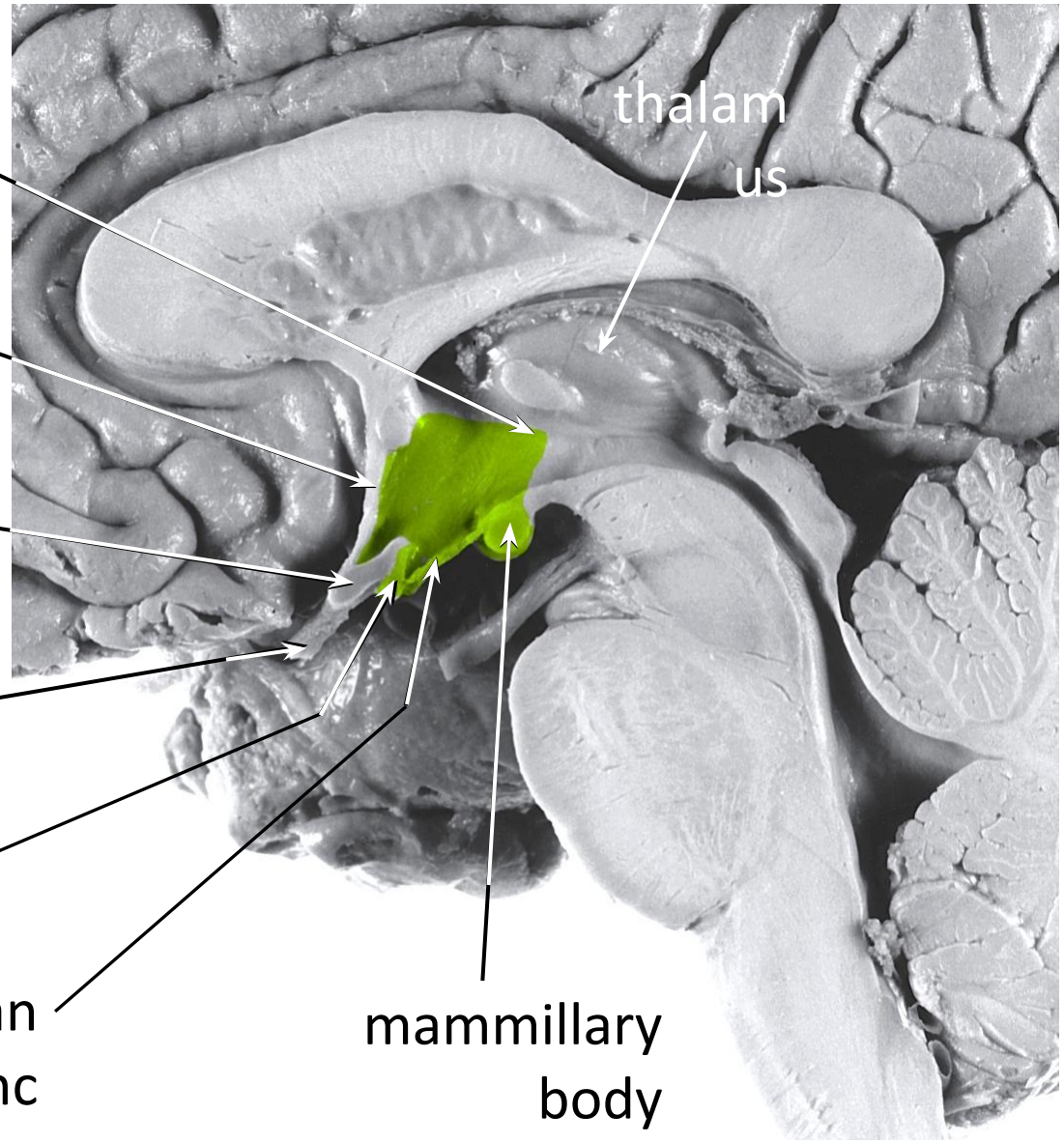
Лимбическую систему (мотивации)

Соматическую нервную систему

Ретикулярную формацию

- Особую роль приобретает гипоталамус как интегратор в стрессовых ситуациях (эмоциональные нагрузки, болезнь).
- Происходит выброс большого количества адаптационных гормонов: состояние «отсутствия функций мозга»

Локализация и границы гипоталамуса



hypothalamic sulcus

lamina terminalis

optic chiasm

optic nerve

infundibulum

median eminence

Напомню топографию гипоталамуса и гипофиза

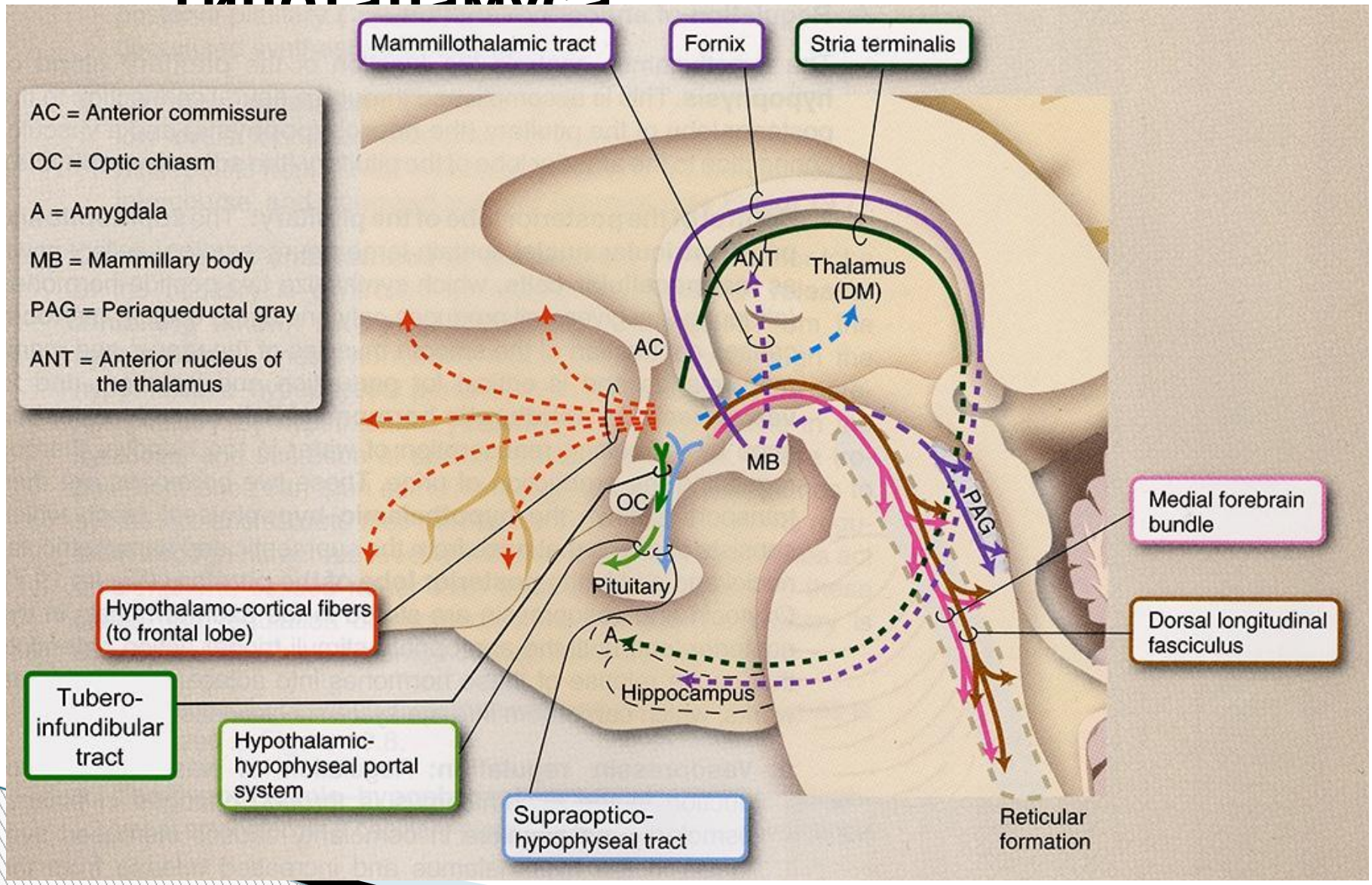
- Гипоталамус – часть промежуточного мозга, образует стенки III желудочка, содержит около 40 ядер, которые состоят из различных по своему строению нейронов. Стенки гипоталамуса к основанию переходят в воронку, которая заканчивается гипофизом.

- Гипофиз расположен также на вентральной поверхности головного мозга в основании черепа на дне турецкого седла клиновидной кости. Имеет овальную форму размером1• 1,3 • 0,6 см и весом около 1 г. У человека различают переднюю (аденогипофиз) долю и заднюю (нейрогипофиз).

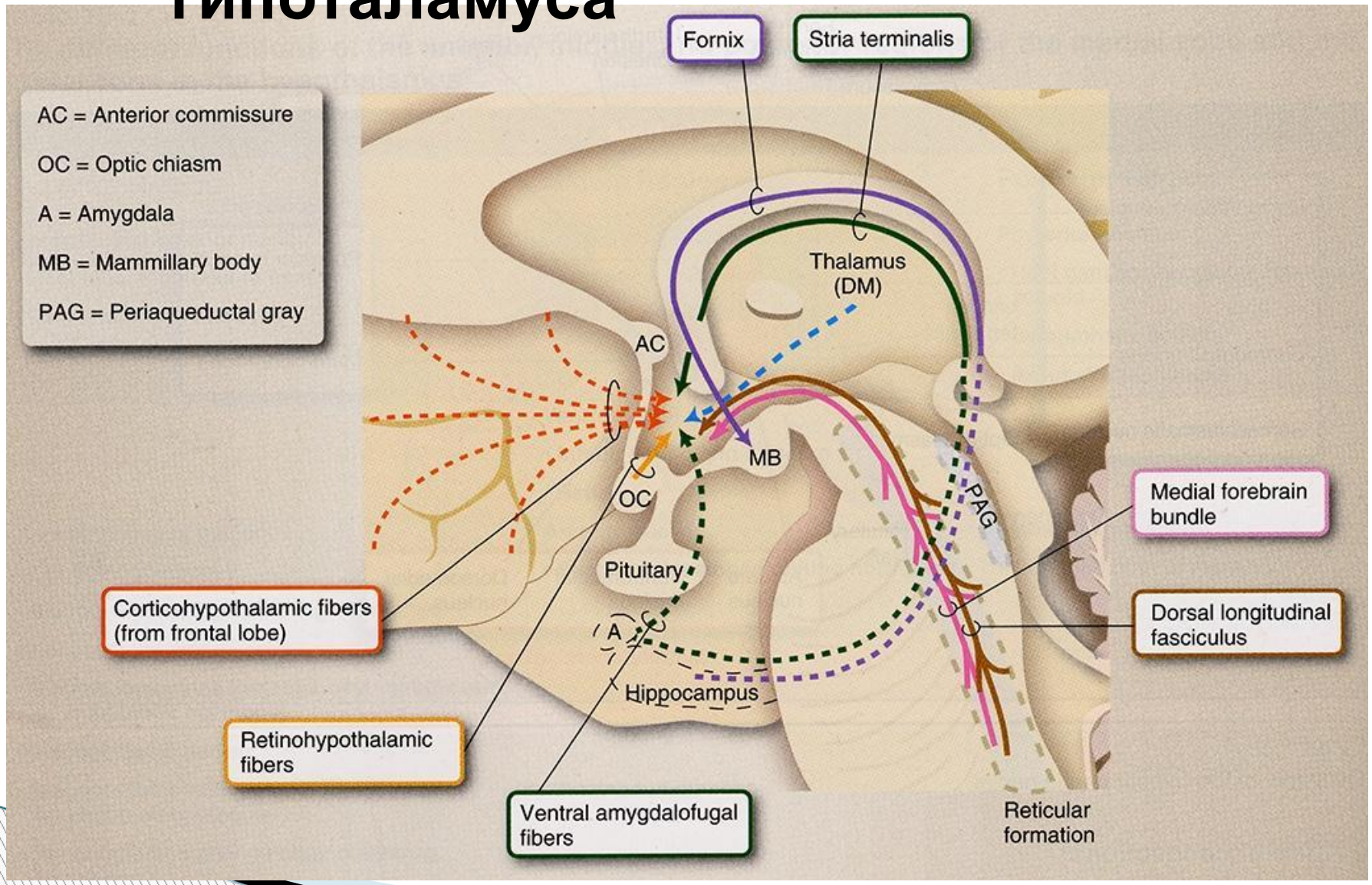
Гипоталамус и гипофиз - два разных органа:

- Связаны единой функцией
- Образуют гипоталамо-гипофизарную ось

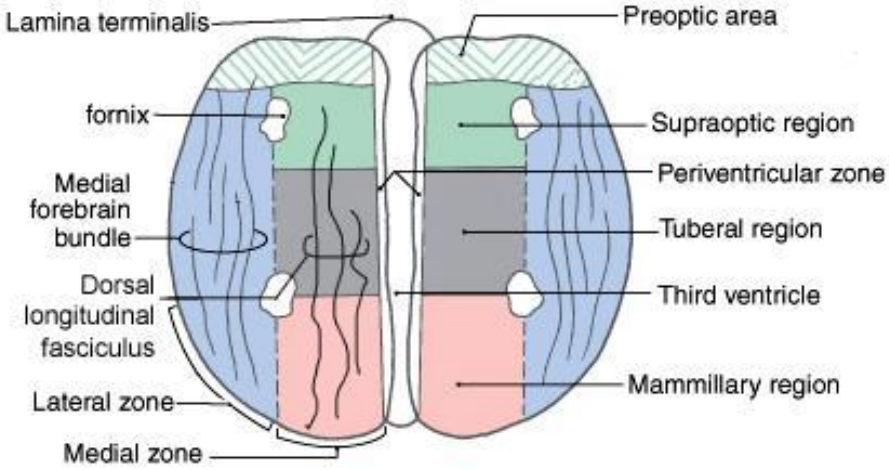
Эфферентные связи гипоталамуса

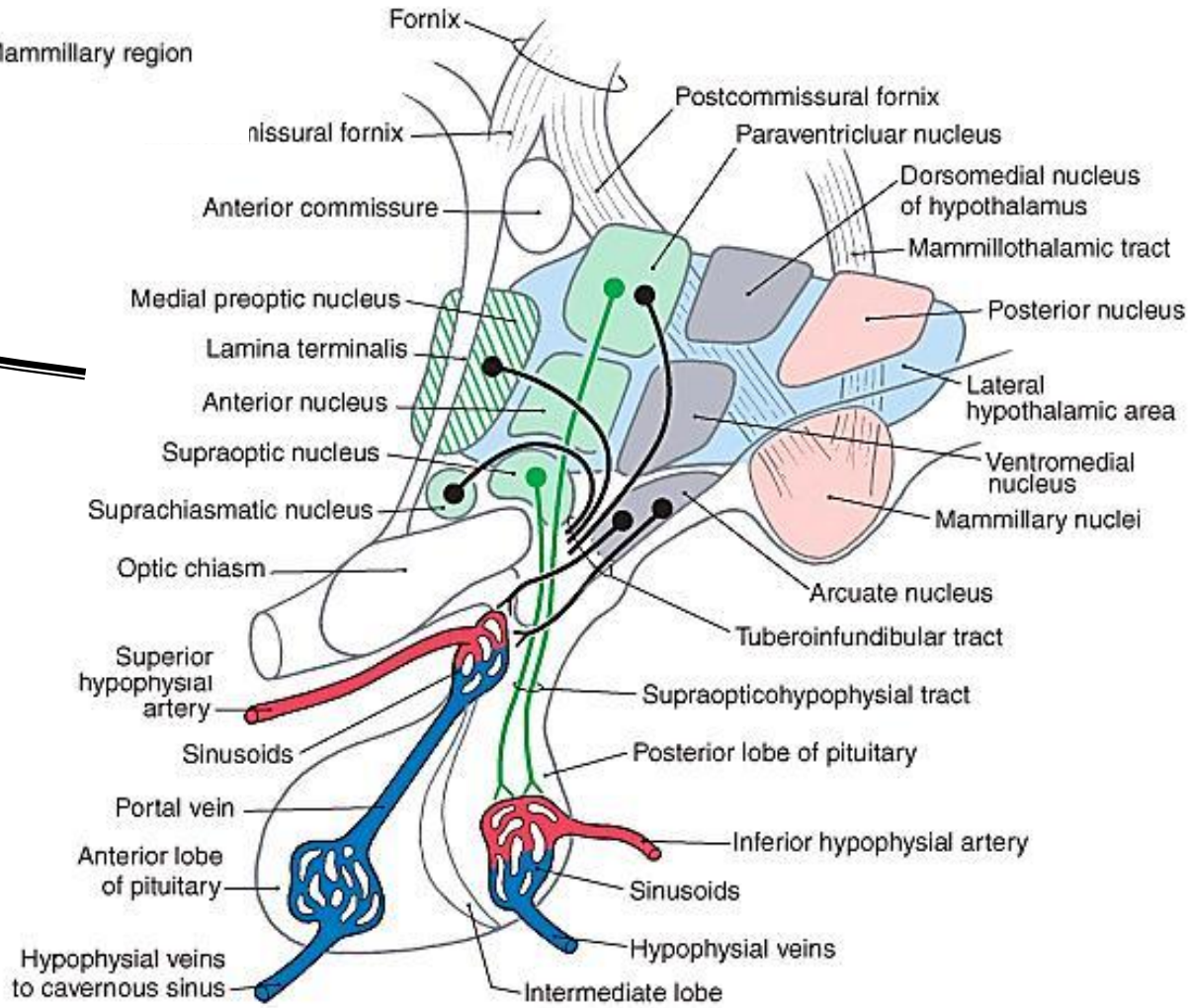


Афферентные связи гипоталамуса



Дизайн гипоталамуса





© Elsevier. Haines: Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications 3e

Путь и эффекты гормонов гипоталамуса

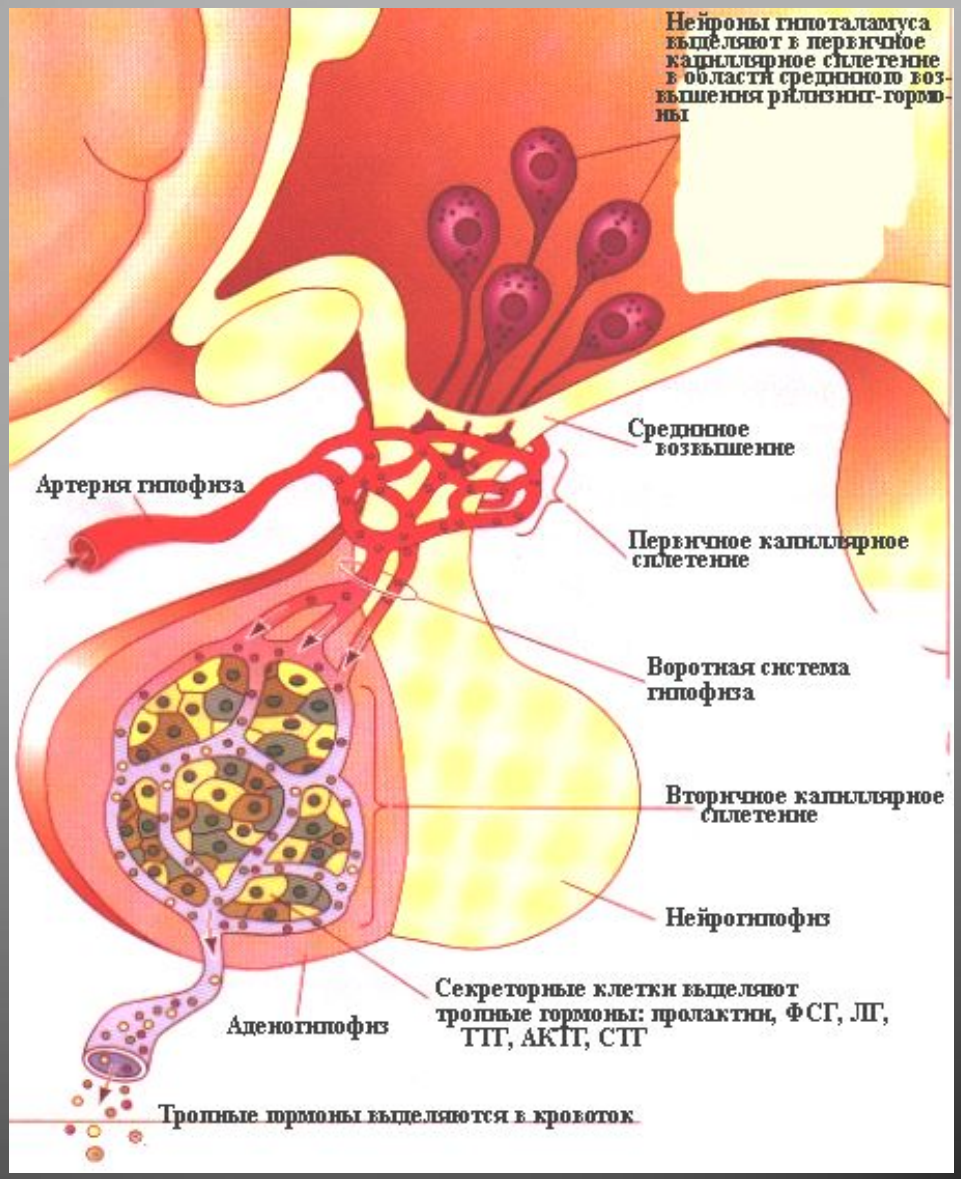
Нейроны вентромедиальной части продуцируют пептидные рилизинг-гормоны (либерины и статины).

Рилизинг-гормоны управляют секреторными клетками аденогипофиза. **Как?**

- Аксоны нейронов через аксо-вазальные синапсы высвобождают рилизинг-гормоны (нейросекреты) в воротную систему гипофиза, которая находится в передней части ножки гипофиза (срединное возвышение).
- Далее рилизинг-гормоны по кровотоку воротной системы «сплавляются» к хромаффинным клеткам аденогипофиза и управляют синтезом его гормонов.

Нейрсекреторный путь гормонов гипоталамуса по воротной системе

Вертикальная ось гипоталамус - аденогипофиз



Гормоны гипоталамуса – *рилизинг-гормоны (они же гипофизтропные)* разделяют на:

- Либерины (высвобождающие): активируют синтез и высвобождение гормонов аденогипофиза: КРГ – кортиколиберин, ТРГ – тиролиберин, ГнРГ – гонадолиберин, СТГ-РГ – соматолиберин.
- Статины (ингибирующие): тормозят синтез и секрецию гормонов аденогипофиза: соматостатин, дофамин-ПИГ.

Сегодня важно! знать

Тропность либеринов и статинов *относительна*, они действуют не только на клетки гипофиза, но и на другие мишени - нейроны ЦНС и клетки ткани других органов:

Примеры:

- Конкретные рилизинг-гормоны гипоталамуса *относительно селективны*, например, ТиреоРилизингГормон (ТРГ) стимулирует тиреотропные, а также маммотропные и соматотропные хромаффинные клетки гипофиза. Соматостатин тормозит не только секрецию СТГ, но также АКТГ, пролактина и ТТГ. ГнРГ вызывает секрецию гонадотропинов ЛГ и ФСГ.

Нервные клетки гипоталамуса синтезируют и другие гормоны(кроме рилизинг-гормонов):

- Нейропептиды (опиоиды)
- Нейротрансмиттеры (дофамин).

  Эти гормоны также контролируют синтез и высвобождение гормонов гипофиза.

Таким образом хромаффинные клетки аденогипофиза управляются комбинацией гормонов

Хромаффинными клетками гипофиза управляют также следующие нейропептиды:

Ангиотензин II

Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП)

Нейротензин

Нейропептид Y (NYP)

Субстанция Р

Опиоиды и

Холецистокинин (ХЦК)

Важные детали гипоталамо-гипофизарного (воротного) кровообращения

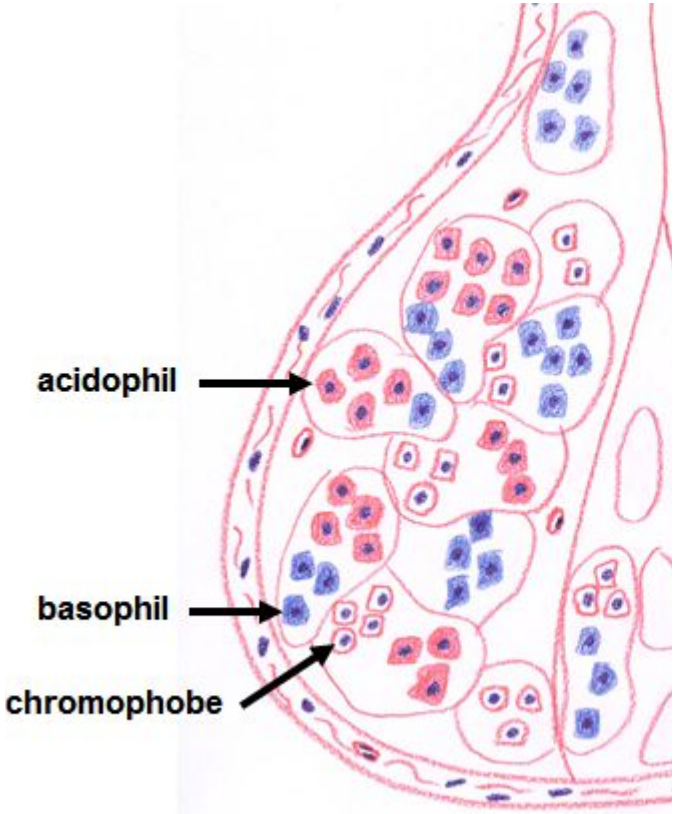
- Аксоны нейронов ростального гипоталамуса образуют аксо-вазальные синапсы с капиллярами первичной капиллярной сети срединного возвышения, из которой формируется вторичная капиллярная сеть.
- Из крови капилляров этой сети сразу в аденогипофиз к хромаффинным клеткам высвобождаются в высокой концентрации либерины и статины.
- В срединном возвышении самый интенсивный кровоток в теле человека: 10 мл крови протекает через 1 г ткани за 1 минуту. Кровь проходит через аденогипофиз, насыщается гормонами передней доли и попадает в системный кровоток.

Отток крови из гипофиза «работает» по принципу обратной отрицательной связи :

- **Из аденогипофиза *по возвратным венулам* кровь «поднимается» в срединное возвышение, другие отделы гипоталамуса и глубокие отделы мозга. Такой обратный ток крови дает возможность гормонам из аденогипофиза возвращаться в гипоталамус и регулировать выделение рилизинг-гормонов гипоталамуса (negative feedback!).**

- **Из нейрогипофиза также *по возвратным венулам* кровь, содержащая в высокой концентрации гормоны нейрогипофиза попадает в гипоталамус и регулирует работу их нейросекреторных нейронов.**

Каждый гормон аденогипофиза синтезируется в отдельных, специфических клетках



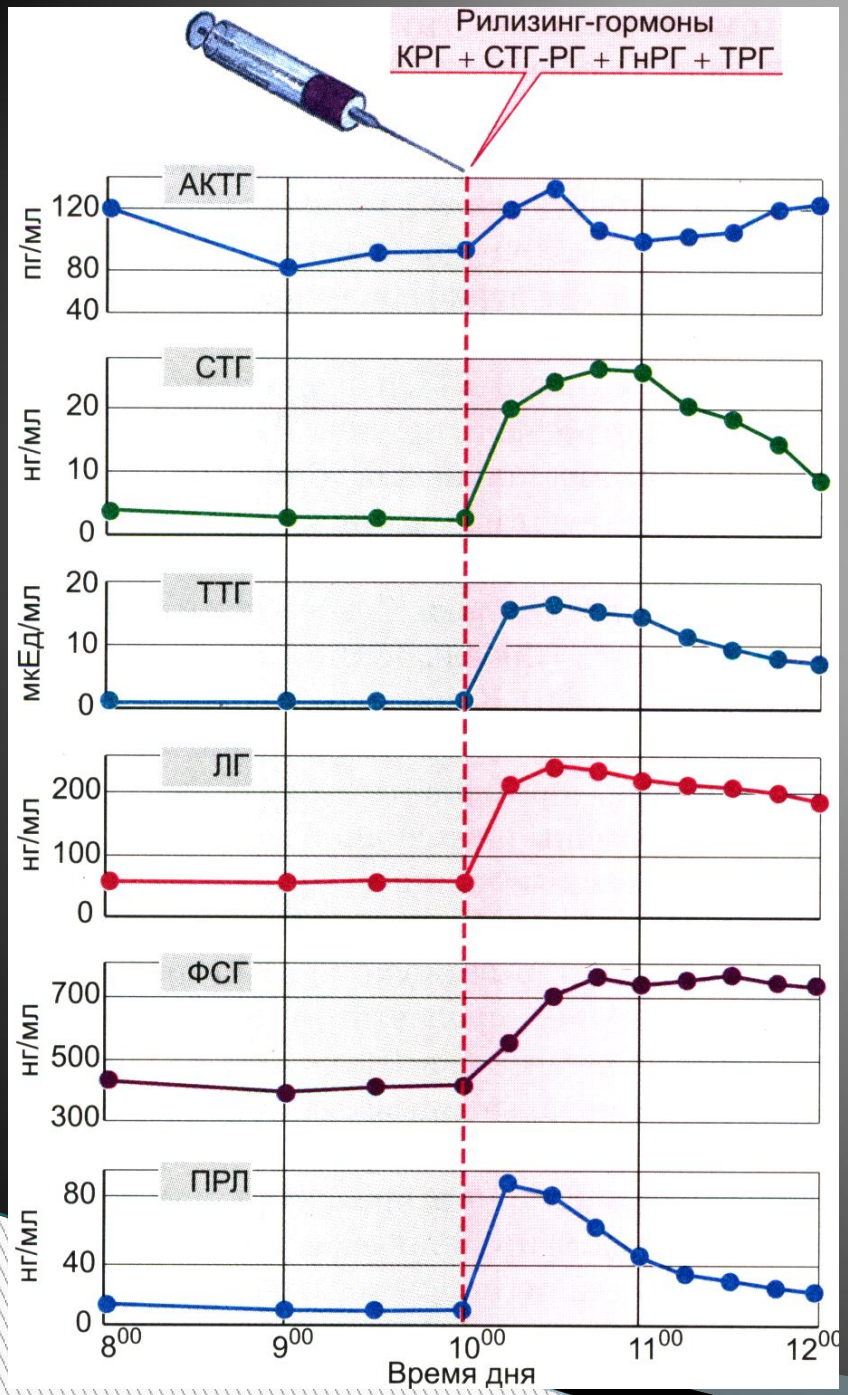
Гормоны аденогипофиза по химической структуре:

- **Пептидные: АКТГ, СТГ и пролактин- аминокислоты**
- **Гликопротеидные: ТТГ, ФСГ и ЛГ состоят из двух субъединиц: одной ά- и одной β- цепи**

Гормоны аденогипофиза селективны:

- Гландотропные активируют функции мишеней - конкретных эндокринных желез – АКТГ – кора надпочечников, ТТГ – щитовидная железа, ФСГ и ЛГ – половые железы. Контролируются механизмом обратной связи по уровню гормонов их периферических желез.

- Негландотропные гормоны оказывают действие на многие клетки тела: СТГ является фактором роста, пролактин стимулирует лактацию, рилизинг-гормоны управляют синтезом гормонов аденогипофиза.



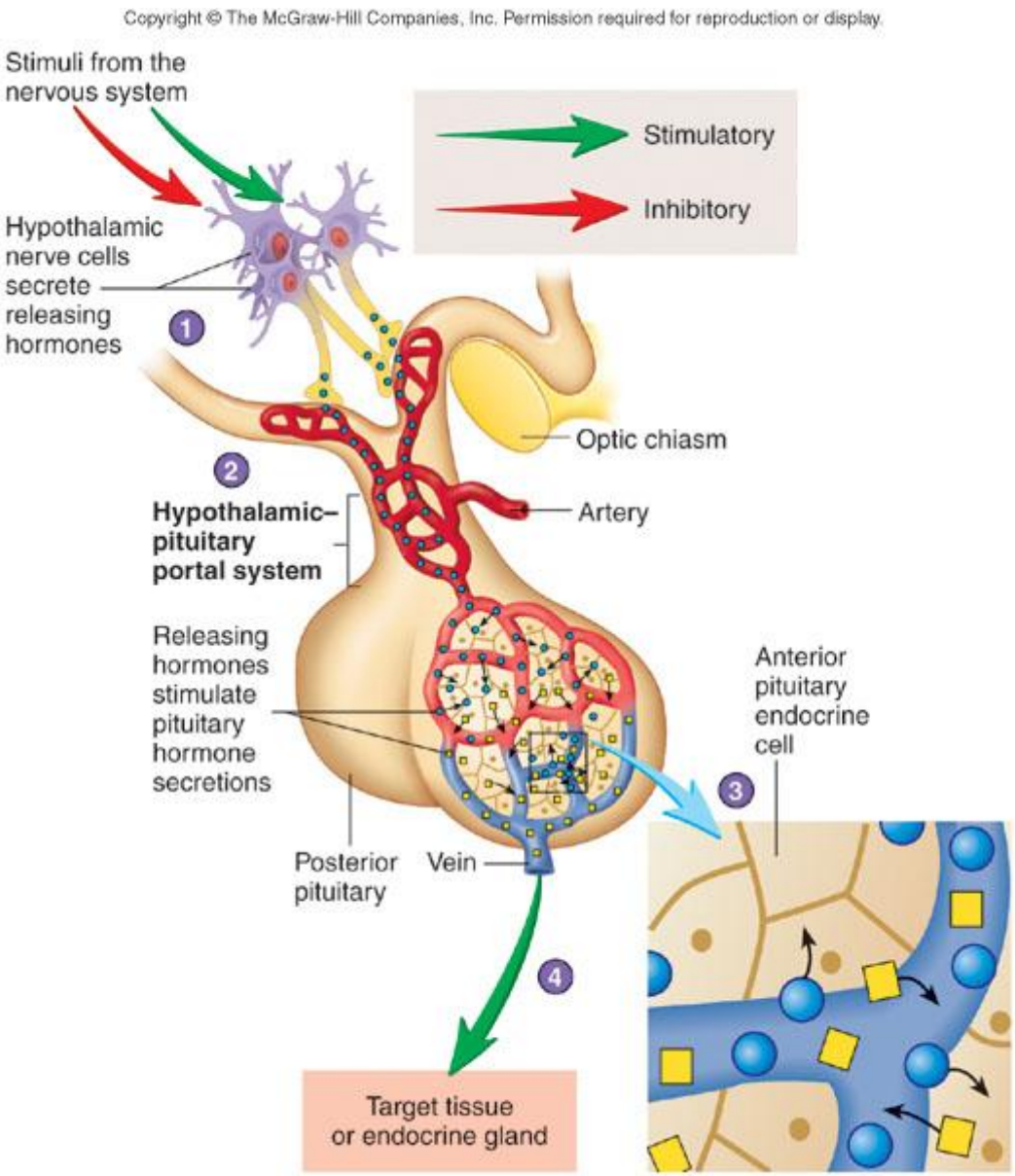
При нормальной функции аденогипофиза введение в кровь смеси рилизинг-гормонов вызывает увеличение концентраций всех гормонов аденогипофиза в плазме крови - стимуляторный тест

Паракринные действия на клетки гипофиза

- нейропептиды
- интерлейкин 6
- факторы роста (например, эпидермальный ФР, трансформирующий ФР ά и β)
- пептид PACAP(pituitary adenylate cyclase activating polypeptide).

Эти химические сигнальные молекулы синтезируются клетками гипофиза в дополнение к их основным гормонам или транспортируются к гипофизу по пептидергическим нервам

Аденогипофиз



Гландотропные гормоны: *АКТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ*

- **АКТГ (кортикотропин) управляет продукцией стероидных гормонов корой надпочечников**
- **ТТГ (тиротропин) регулирует функцию щитовидной железы**
- **ЛГ и ФСГ – у женщин контролируют созревание фолликулов, овуляцию, секрецию половых гормонов, беременность. У мужчин – сперматогенез, синтез тестостерона**
- **Гормоны действуют на «свои» клетки-мишени, где связываются со специфическими рецепторами клеток эндокринной железы и таким образом индуцируют биосинтез и высвобождение периферических гормонов.**

Известно!

- Гландотропные гормоны действуют не только на «свои» эндокринные железы, но и оказывают другие эффекты на периферии тела человека. Например, секреция АКТГ способствует загару под действием солнечных лучей.

Соматотропный гормон - СТГ(негландотропный гормон аденогипофиза) синтезируется в соматотропных клетках аденогипофиза и обладает видовой специфичностью

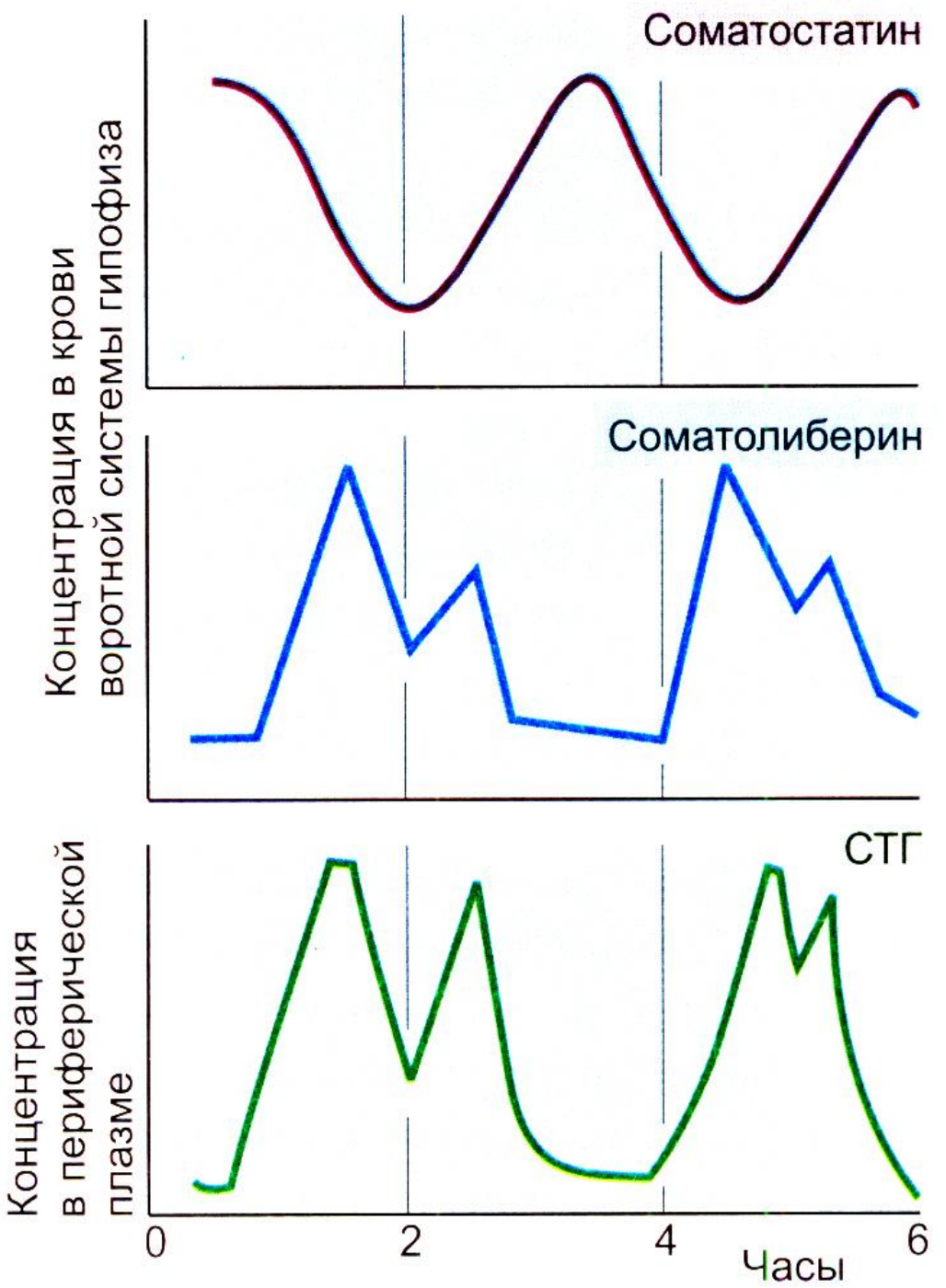
СТГ человека состоит из 191 аминокислоты, мол. масса 21,5 кДа. Транскрипция генов СТГ и синтез стимулируется соматолиберином(СТГ-РГ) и эстрогеном.

СТГ хранится в больших гранулах соматотропных клеток аденогипофиза.

Базальный уровень секреции СТГ создается выбросами его в кровь ночью, сигналом для секреции является первая фаза глубокого сна.

СТГ циркулирует в крови вместе со связывающим белком и этот комплекс образует резерв СТГ.

Концентрация в плазме крови СТГ и соматолиберина синхронны с уменьшением выброса соматостатина



Секрецию СТГ регулируют

- Соматолиберин (СТГ-РГ)
- Соматостатин (СИГ)
- Тиролиберин (ТРГ)
- Дофамин
- Факторы роста – ИФР-1, ИФР-2 (инсулиноподобные факторы роста)
- Метаболиты, связанные с обменом глюкозы, жирных кислот, аминокислот

На синтез СТГ влияют многие другие факторы

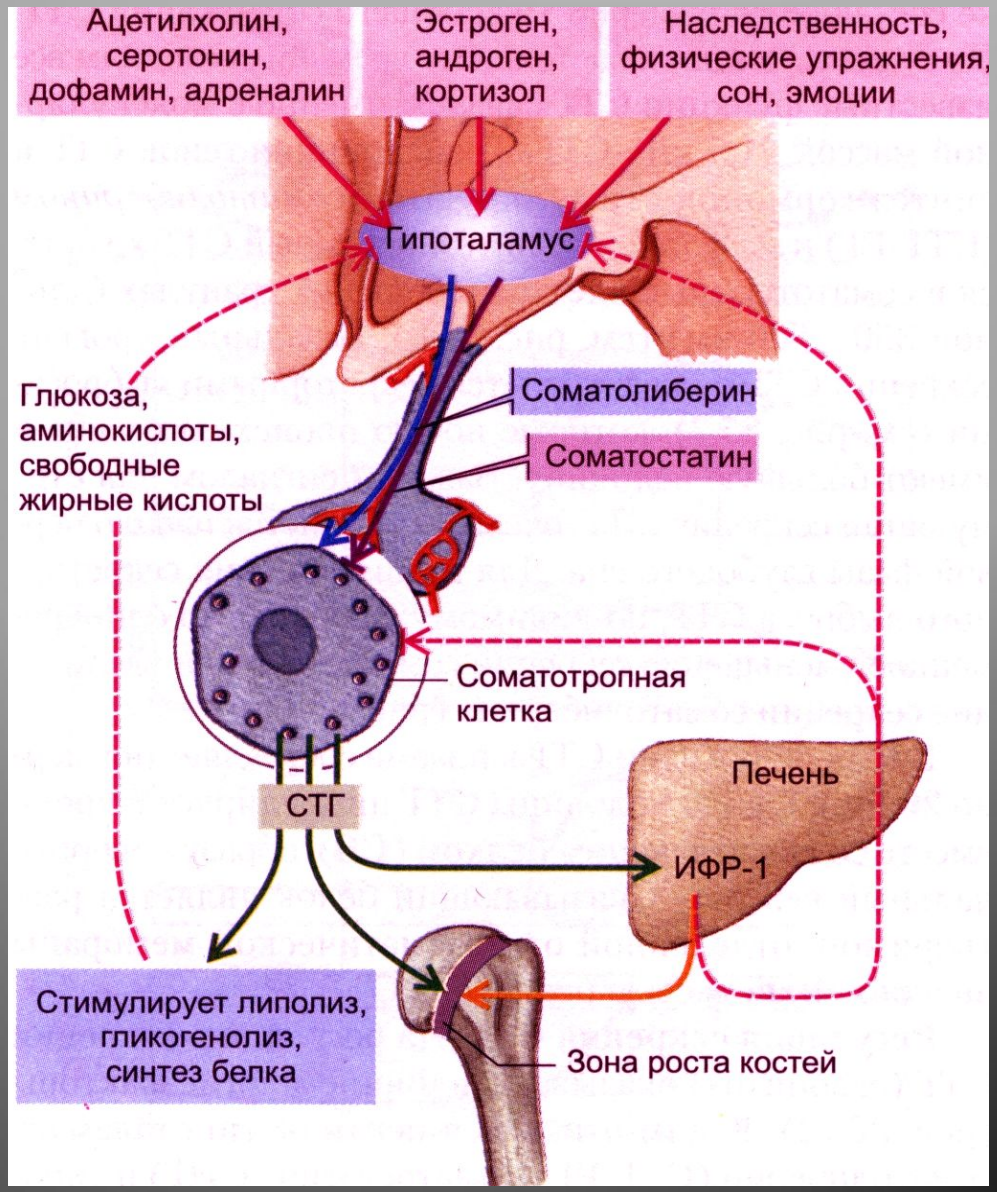
- Наследственность, физические нагрузки, сон, эмоции
- Ацетилхолин, серотонин, дофамин, адреналин
- Эстрогены, андрогены, кортизол

СТГ стимулирует в печени секрецию ИФР-1 (инсулиноподобный фактор роста, соматомедин-1) и совместно с ним оказывает действие на рост костей в зоне их роста.

Отрицательная обратная связь контроля синтеза СТГ происходит через аминокислоты, глюкозу и, возможно, ИФР-1

Регуляция СТГ

Основная часть СТГ с кровью попадает в печень, где за 60-90 мин нейтрализуется, но в течение этого времени СТГ «заставляет» гепатоциты выработать ИФР



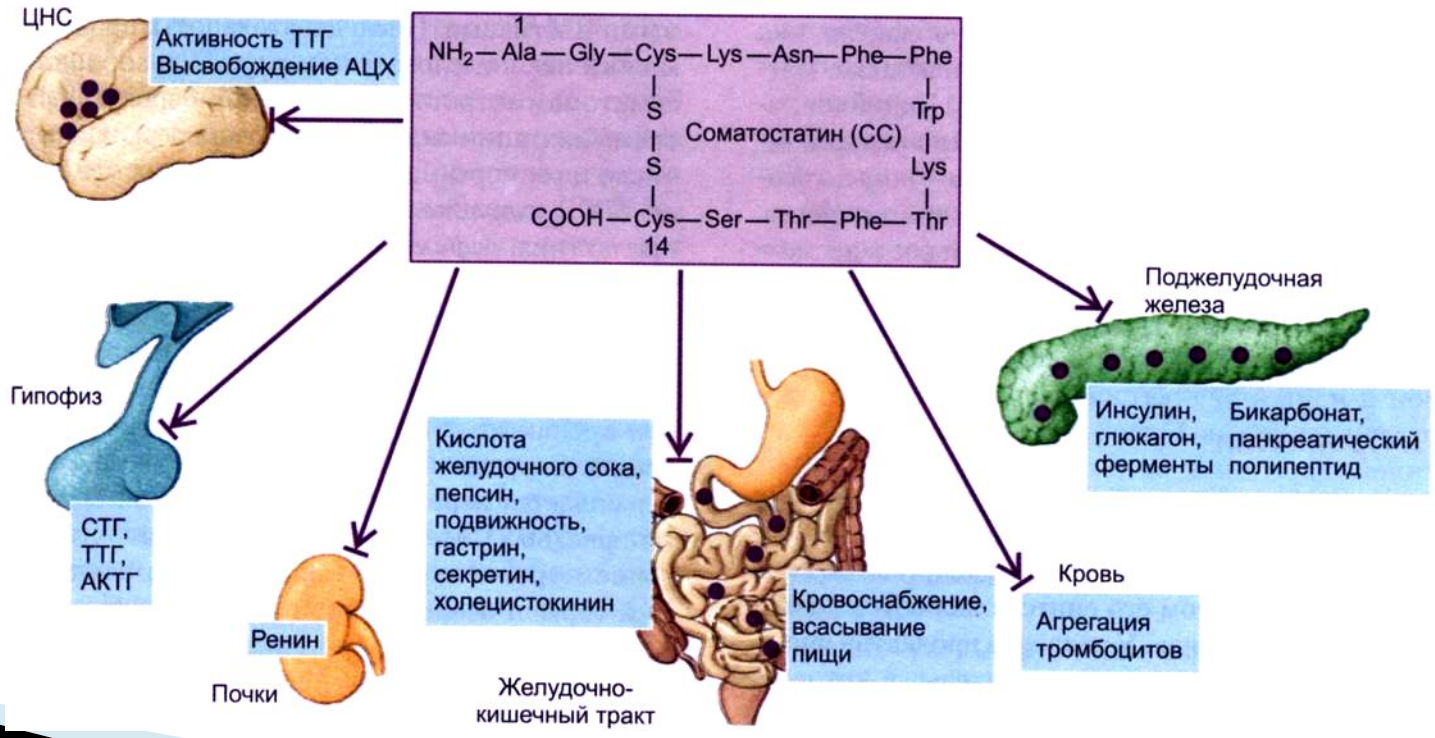
Соматолиберин

- СТГ–РГ(соматотропного гормона-рилизинг гормон), РГ-РГ (рилизинг- гормон гормона роста) – это пептид гипоталамуса, который стимулирует синтез и высвобождение СТГ
- Впервые выделен из опухоли поджелудочной железы у пациента с акромегалией (гиперпродукция СТГ аденогипофизом)
- Соматолиберин стимулирует соматотропные клетки, активируя систему цАМФ
- Обнаружен еще один высвобождающий СТГ пептид – *грелин*, который синтезируется эндокринными клетками желудка и доставляется кровью к аденогипофизу

Соматостатин

- СИГ (соматотропинингибирующий гормон) – пептид, синтезируется в нейронах гипоталамуса, эндокринных клетках ЖКТ и поджелудочной железы
- СИГ тормозит секрецию СТГ
- СИГ тормозит в аденогипофизе также синтез ТТГ и пролактина
- СИГ тормозит цАМФ-зависимые процессы через ингибиторный G-белок Gi.

Соматостатин есть во многих тканях. Он действует на органы, где синтезируется через кровь, как гормон паракринным путем (темные точки на рис.). Играет роль модулятора и нейротрансмиттера на нейроны ЦНС и ВНС. ***На гормоны и функции, выделенные голубыми прямоугольниками, СИГ оказывает тормозное действие***



Механизм действия СТГ на клетки- мишени

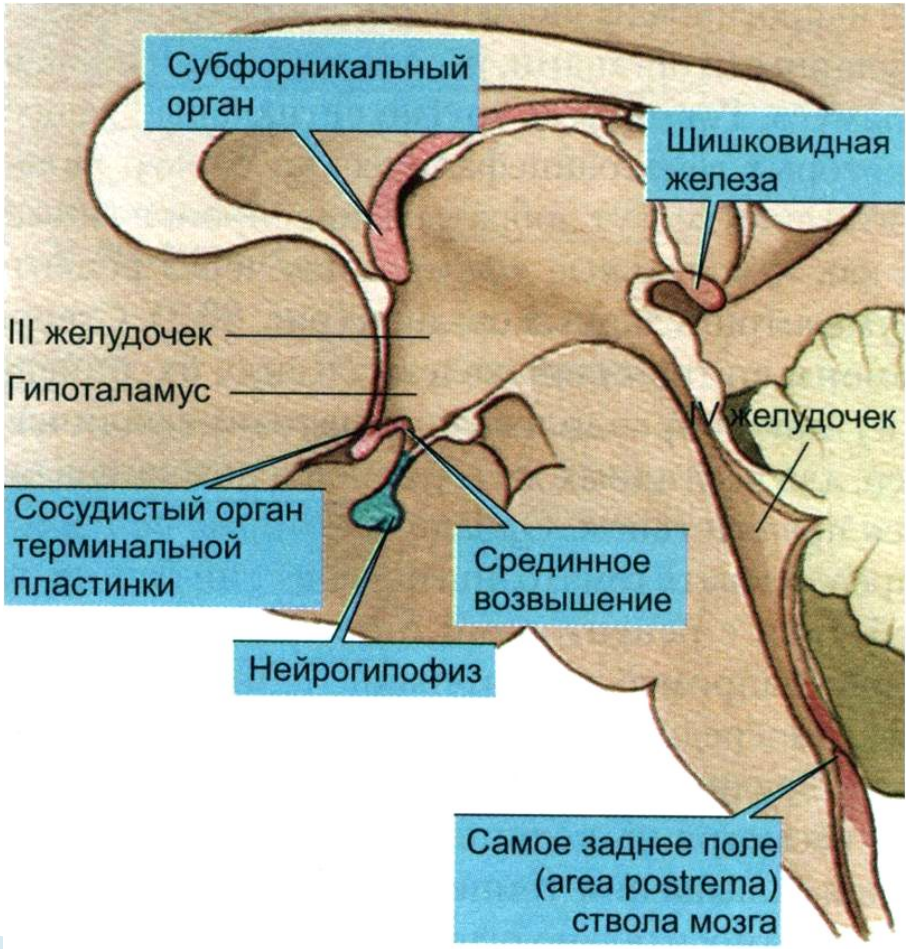
- СТГ связывается с рецептором на мембране клетки-мишени, происходит димеризация рецептора и его активация. После этого включаются внутриклеточные процессы фосфорилирования рецептора: выработка ДАГ (1,2-диацилглицерола) и активация протеинкиназы С (ПКС)

- СТГ негландотропный гормон, поэтому действует на свои клетки-мишени без посредничества других желез.

Функции СТГ

- СТГ – гормон анаболик. Он усиливает обеспечение клеток аминокислотами и увеличивает синтез белка
- В печени СТГ стимулирует синтез ИФР-1 и вместе с ИФР-1 вызывает рост костей в пубертатном периоде развития
- СТГ увеличивает объем мышц, т.к. повышает синтез белка в них
- СТГ увеличивает также объем мягких тканей тела

Капилляры гипоталамуса тесно связаны с капиллярной сетью циркумвентрикулярных органов (ЦВО) – на рис. в голубых прямоугольниках. ЦВО находятся вне ГЭБ. Поэтому гормоны и др. химические сигналы достигают гипоталамуса

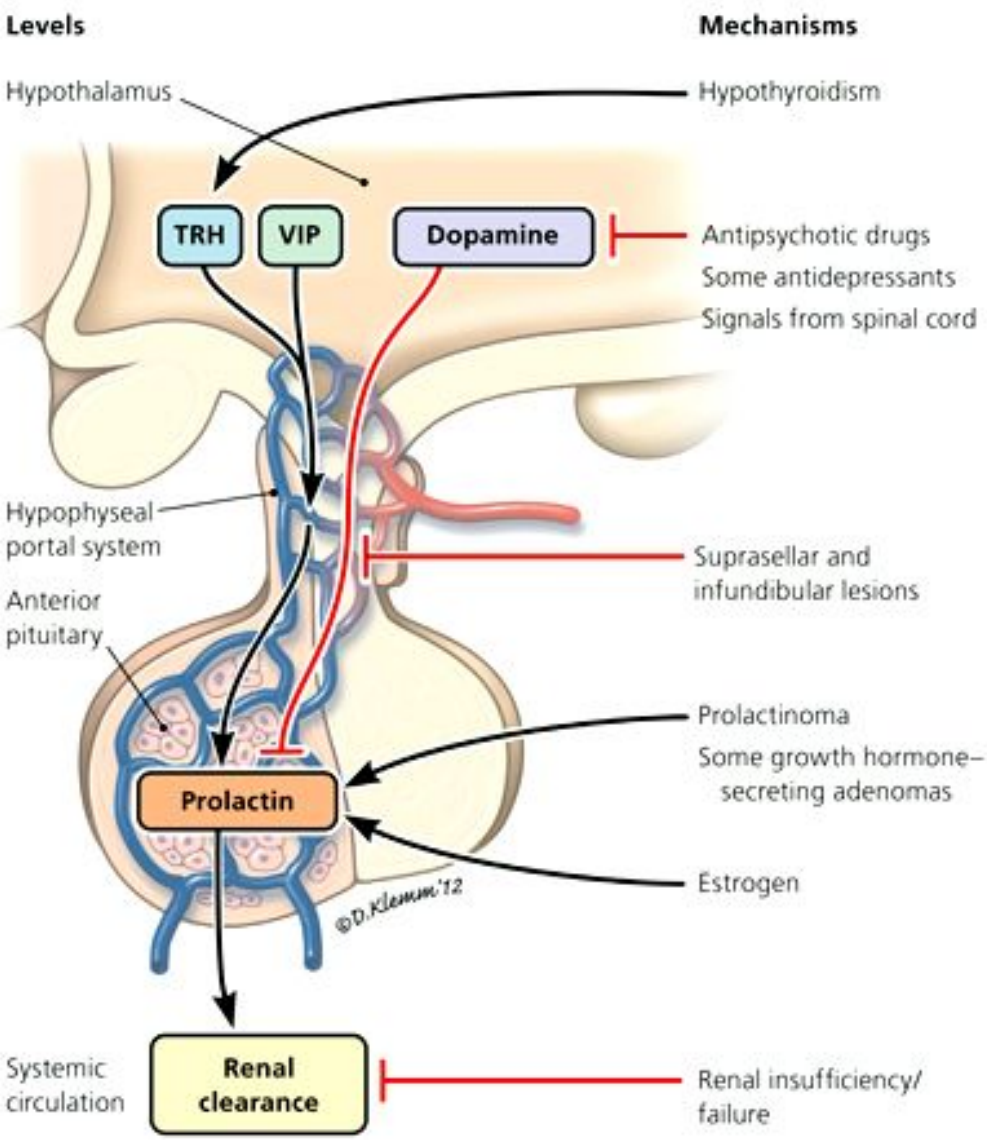


Пролактин синтезируется в лактотропных и маммотропных клетках аденогипофиза. Мишени – молочные железы

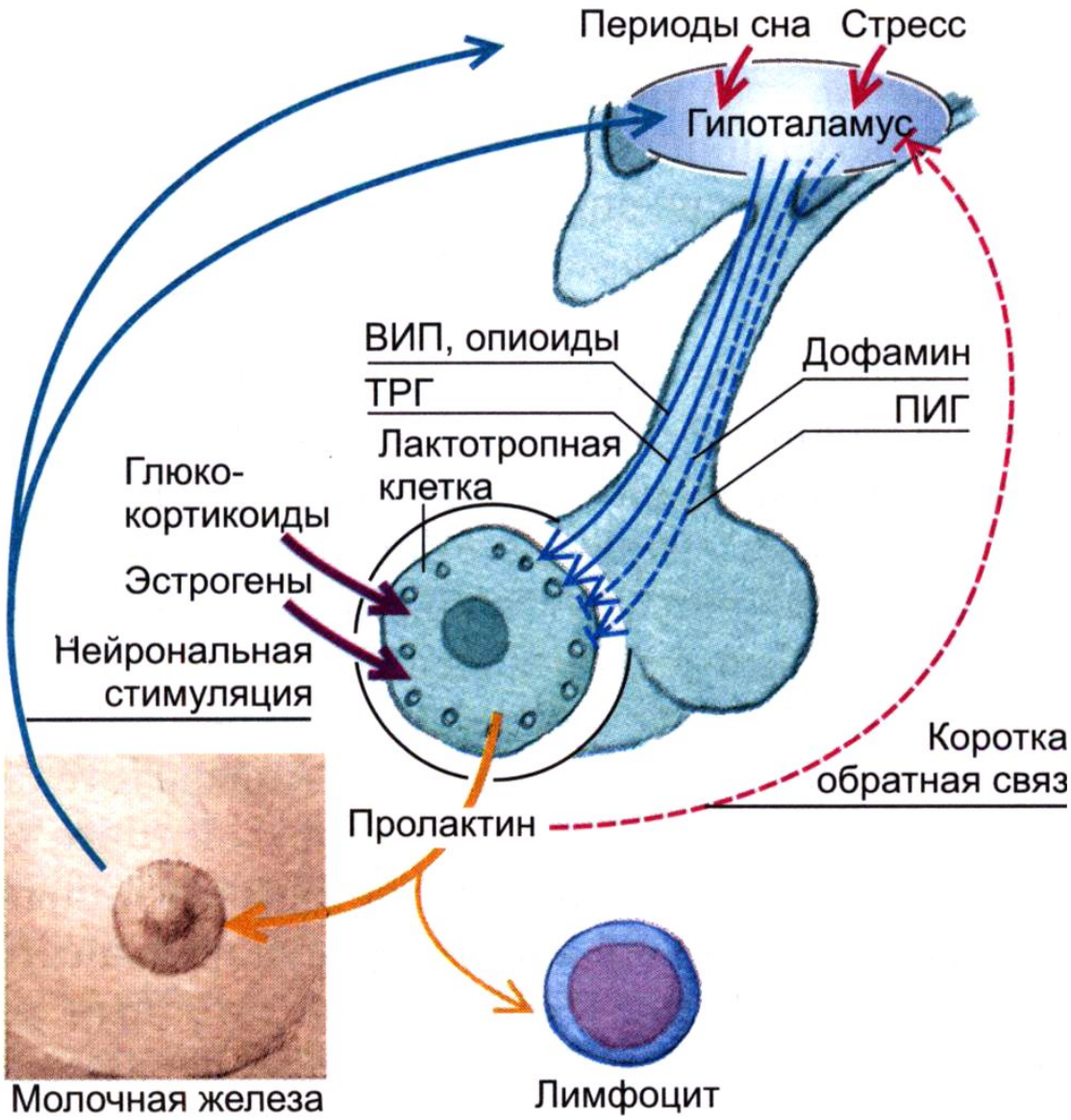
- Пептидный гормон -199 аминокислот
- Синтез резко увеличивается в период беременности и во время лактации
- ТРГ, ВИП, ангиотензин II, эндогенный опиоид и эстрогены стимулируют высвобождение пролактина
- Дофамин (вне лактации)тормозит синтез практически постоянно, также угнетает синтез пролактина пролактинингибирующий гормон (ГИП)

Пролактин вместе с половыми гормонами вызывает рост и дифференцировку молочных протоков.

Секреция пролактина симулируется нервными сигналами от сосков грудных желез



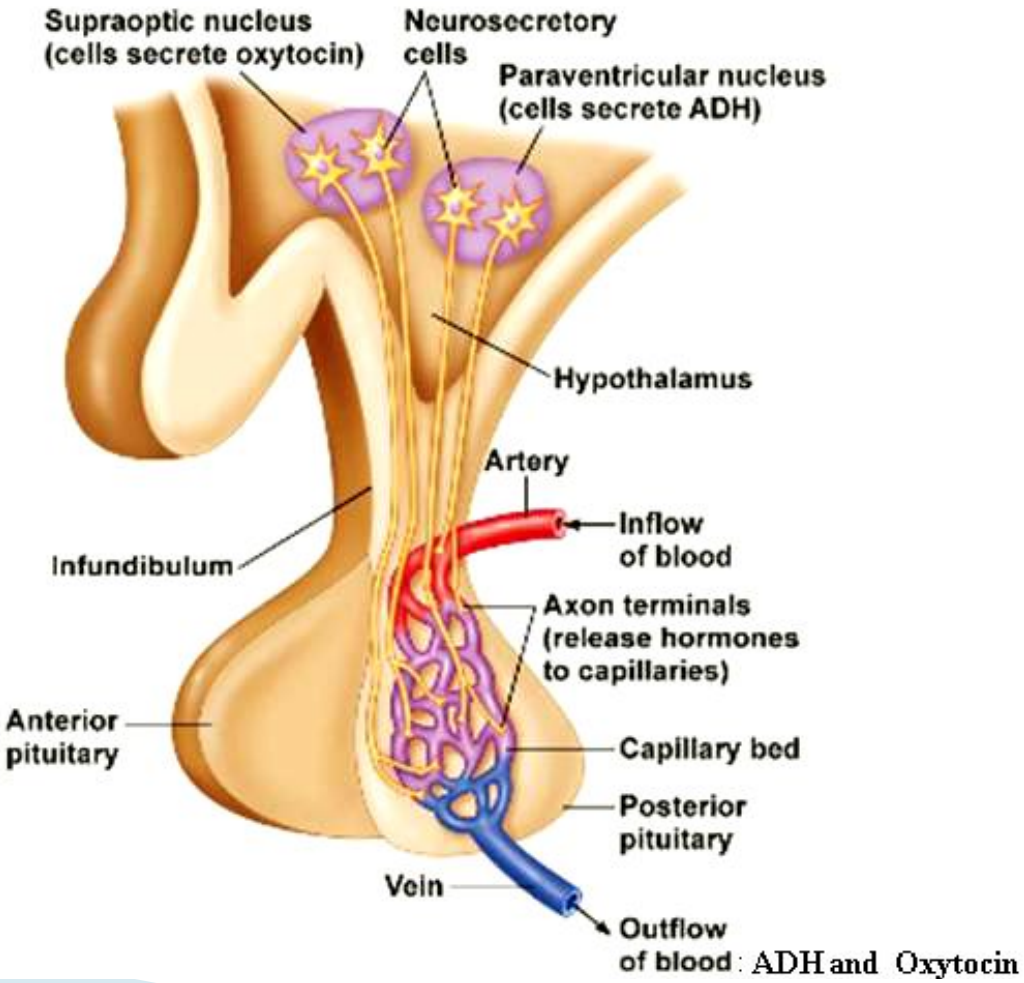
Регуляция пролактина



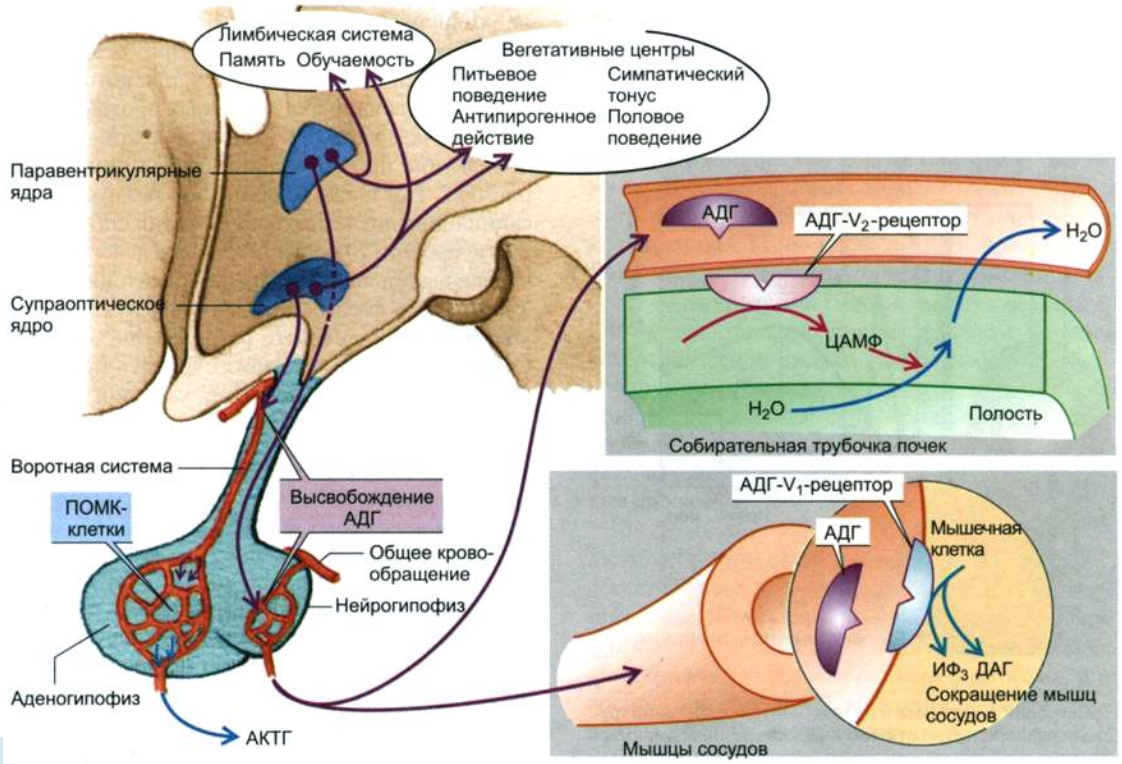
Гландотропные гормоны АКТГ, ТТГ, ФСГ, ЛГ

- **Пожалуйста, самостоятельно изучите**

Гормоны нейрогипофиза: антидиуретический гормон (АДГ -аргининвазопрессин, вазопрессин) и окситоцин. Стимулы к их высвобождению исходят из гипоталамуса



АДГ и окситоцин синтезируются в паравентрикулярных и супраоптических ядрах гипоталамуса путем нейросекреции. Высвобождение гормонов в кровоток нейрогипофиза происходит через аксовазальные синапсы. Мишени АДГ- через V2- рецепторы - собирательные трубки и через V1 рецепторы - ГМК стенки сосудов



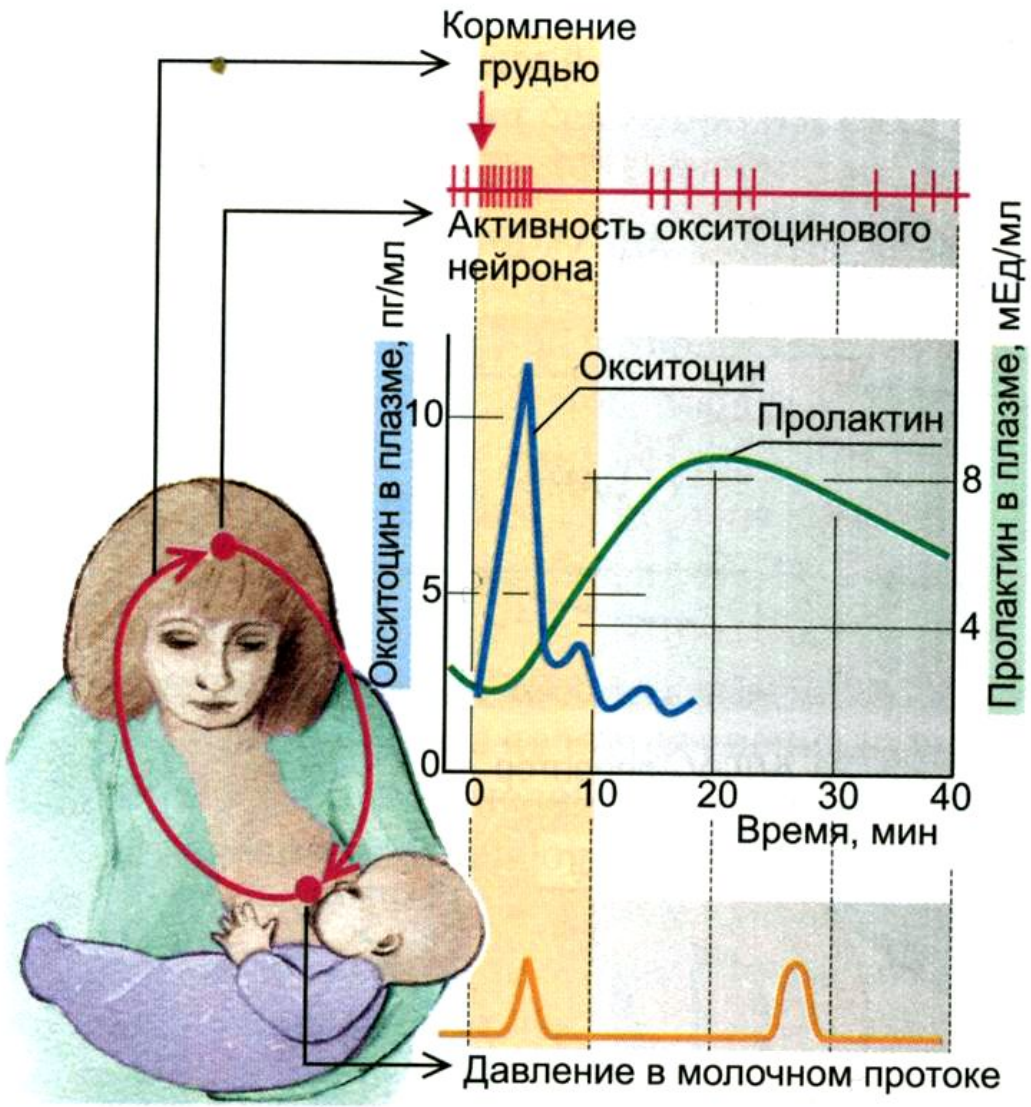
- **Действие АДГ исходит из названия –уменьшает диурез путем реабсорбции воды в собирательных трубках нефрона АДГ - гормон - волюморегулятор**

- **Вазопрессин обладает выраженным сосудосуживающим действием**
- **АДГ и вазопрессин состоят из девяти аминокислот**

Окситоцин – липолитический гормон, действует паракринным путем на желтое тело. Эффекты гормона реализуются при родах и при кормлении ребенка. На механические раздражения матки, ее шейки происходит выброс окситоцина в кровь, что приводит к сильным и частым сокращениям матки.

В период лактации механические раздражения соска молочной железы вызывает сокращение молочных протоков и приводит к увеличению выброса молока

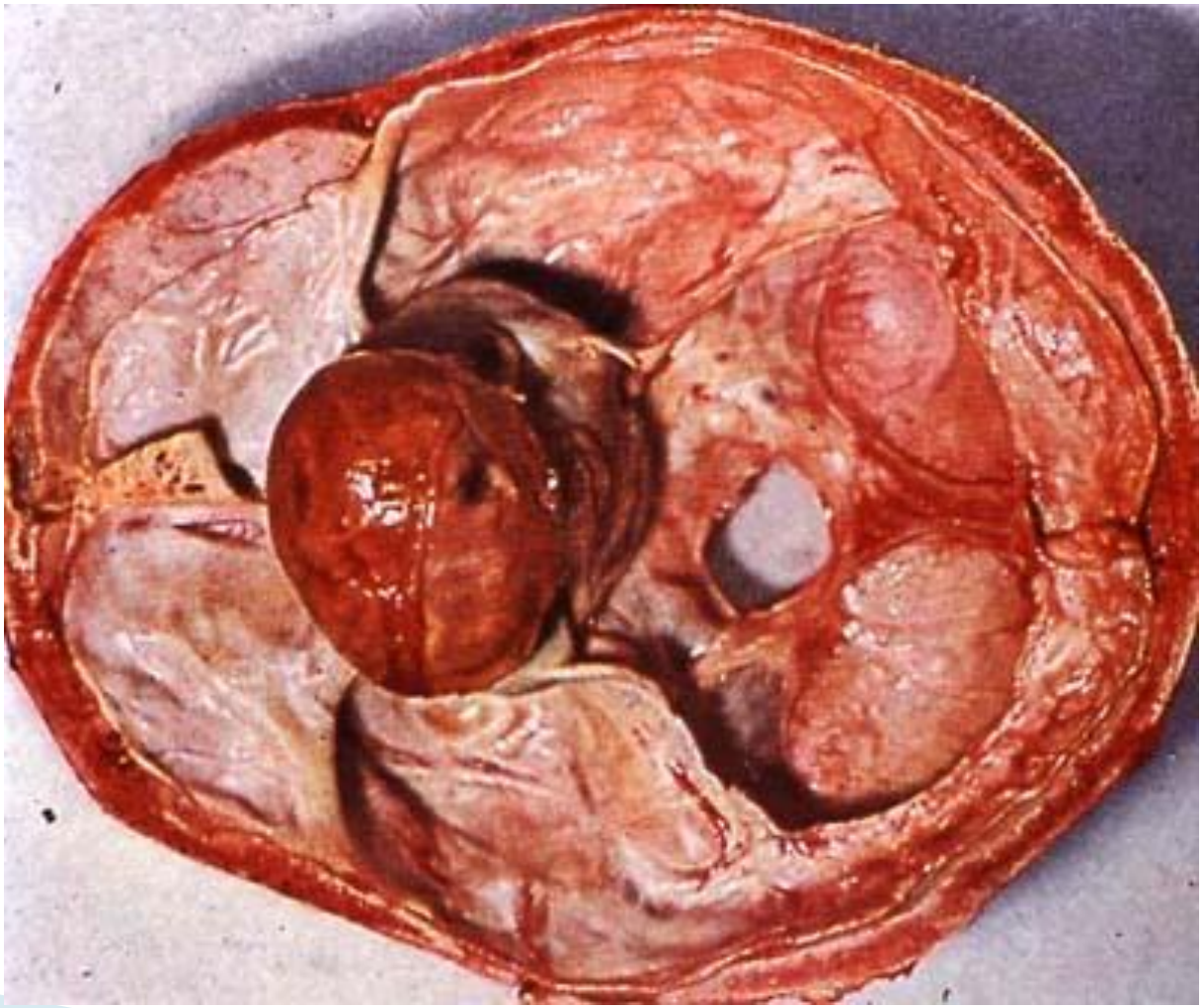
Регуляция выделения окситоцина и пролактина



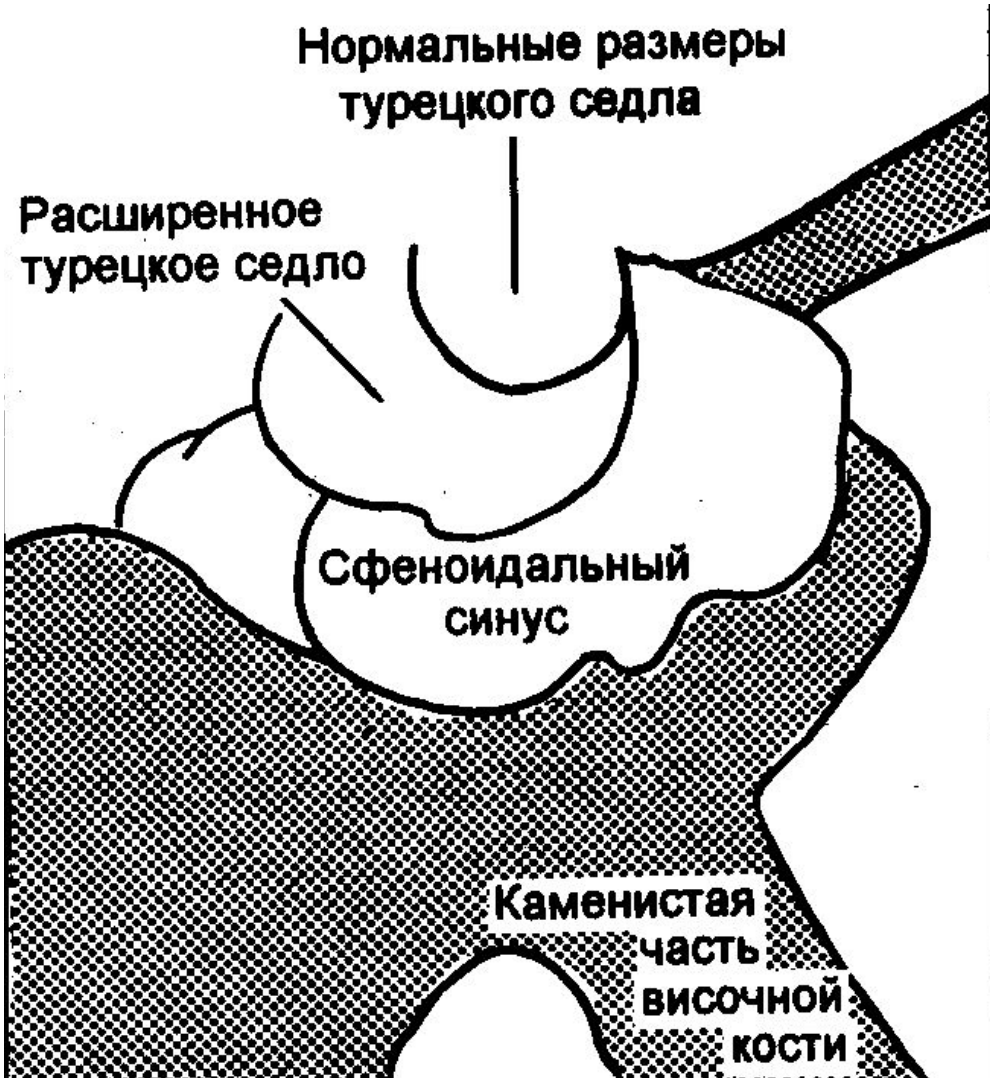
Нейропептиды гипоталамуса влияют на поведение человека, аппетит, на процессы внимания, обучения, памяти, половое поведение активируют СНС

- Кортиколиберин
- Гонадолиберин
- Соматолиберин
- Тиролиберин
- Аргинин-вазопрессин/АДГ
- Холецистокинин
- NT- Нейротензин
- CGRP – пептид, родственный гену кальцитонина
- NPY – нейропептид Y
- А- меланстимулирующий гормон МСГ
- Пептиды, предшественники энкефалинов А и В
- Субстанция Р

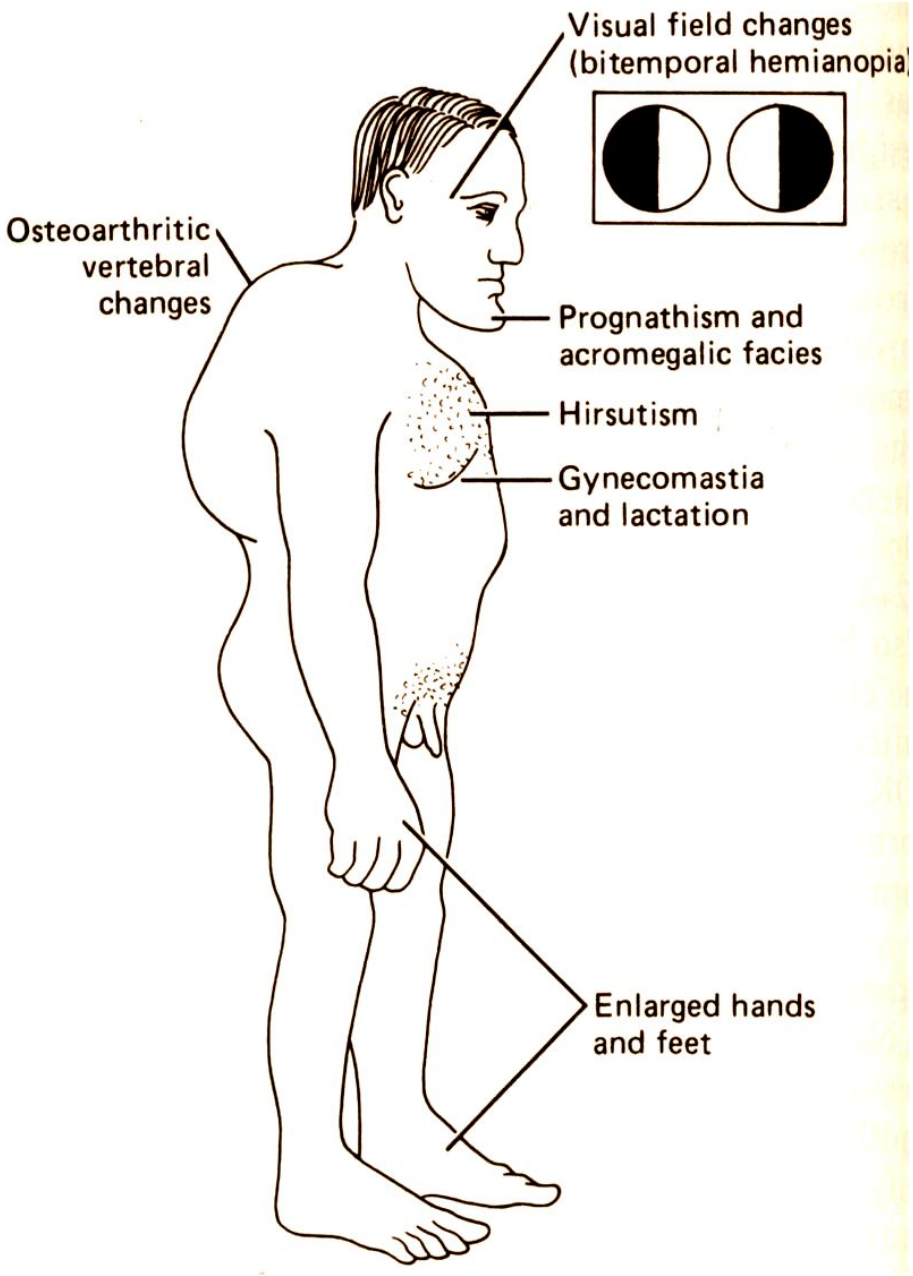
Опухоль гипофиза



Опухоли гипофиза разрушают турецкое седло, сдавливают хиазму



Патологические эффекты аденомы гипофиза (акромегалия)



Недостаток гормона роста (СТГ) у одной из близнецов

Спасибо за внимание!