



Общая эндокринология - 2

Лектор
д.м.н., проф. Грицук А. И.



Взаимодействие гидрофобных гормонов с рецептором (R)

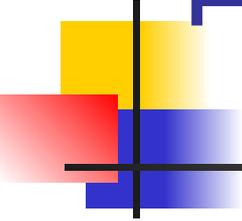
- Связывание гормона с R влечет за собой:
 - диссоциацию с освобождением от белков-ингибиторов, в частности от белка теплового шока БТШ 90 (hsp90),
 - образование димеров, обладающих повышенным сродством к ДНК

Гормон-респонсивные элементы



- Ключевой стадией гормональной регуляции является *связывание димеров гормон-рецепторного комплекса* с двунитевой ДНК.
- Комплекс связывается с регуляторными участками генов, которые носят название *гормон-респонсивные элементы [ГРЭ (HRE)]*.
- Это короткие симметричные фрагменты ДНК (палиндромы), (*дом-мод*) выполняющие функции усилителей (*энхансеров*, англ. enhancer) транскрипции.

Десенситизация рецепторов

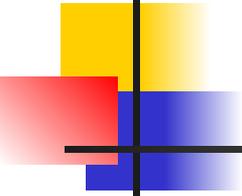


Снижение чувствительности **R** к действию гормона - способ защиты клетки от избыточного сигнала и истощения

Причины :

- *изменение ФЛ микроокружения*
- *химическая модификация **R***
- *погружение **R** в толщу мембраны*
- *интернализация **R***
- *др. причины*

Межгормональные взаимодействия



- **Пермиссивный** (разрешающий) эффект
- **Сенсибилизирующий** эффект – один гормон повышает чувствительность рецепторов другого к действию «своего» гормона
- **Антагонистический** эффект инсулин-контринсулярные гормоны

*Оба эффекта проявляются при **стрессе** таких процессах как **ГНГ** (контринсулярные гормоны) **лактация** и др.*

Ca организма

В организме *hs* ~ 1 кг **Ca**, из них:

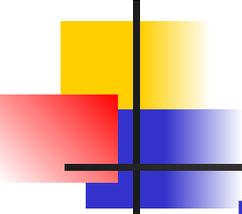
- 99% находится в костях – гидроксиапатит (*Ca фосфат, карбонат, Mg и др ионов*)
- ~ 1% **Ca₃(PO₄)₂** (обменный Ca костей)
- ~ 1% **Ca** плазмы крови **2.1-2.6 мМ/л, 9-11 мг%** :
 - ~ **45%** связан с белками (альбумин)
 - ~ **5%** недиссоциирующие комплексы (цитрата, сульфата, карбоната и др.)
 - ~ **50%** ионизированный-биол. активный (1.1- 1.3 мМ/л)

Регуляция Ca^{2+} гомеостаза

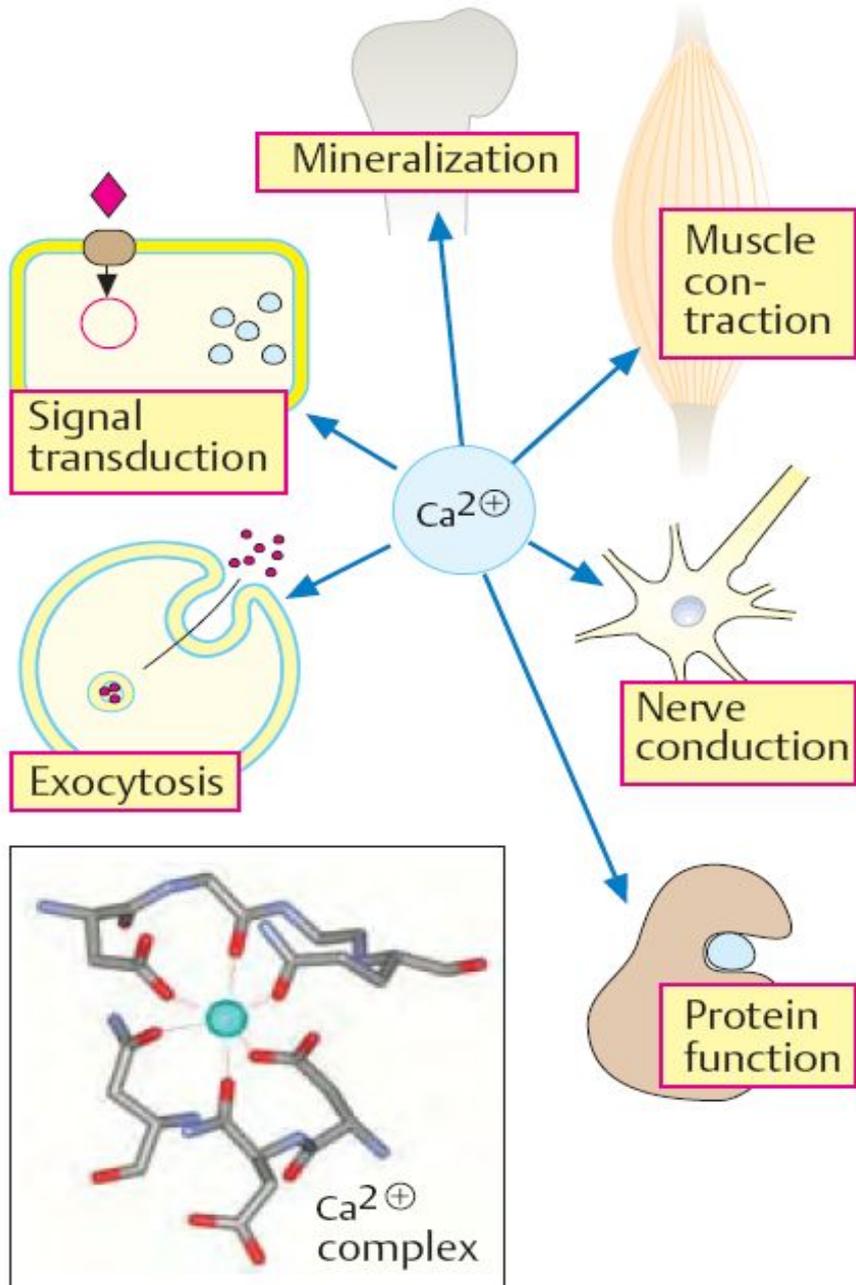
Уровень Ca^{2+} в крови **прецизионный параметр** – сдвиг его на **1%** запускает механизм Ca^{2+} гомеостаза, который регулируется тремя основными гормонами:

- ПТГ - Паратгормон
- $1.25 (\text{OH})_3 \text{D}_3$ - витамин D_5
- кальцитонин

Роль Ca^{2+}

- 
- **Структурная** – образование скелета
 - **Межклеточные контакты** – десмосомы
 - **Регуляция физиол. процессов** – гемостаз
 - **Роль внутриклеточного регулятора** (вторичного мессенджера):
 - активности многих ферментов
 - фактора ЭМС и электро-секреторного сопряжения
 - клеточного цикла и дифференцировки тканей
 - синхронизация многих клеточных функций
 - электрической активности тканей
 - ионного баланса клетки
 - и т.д.

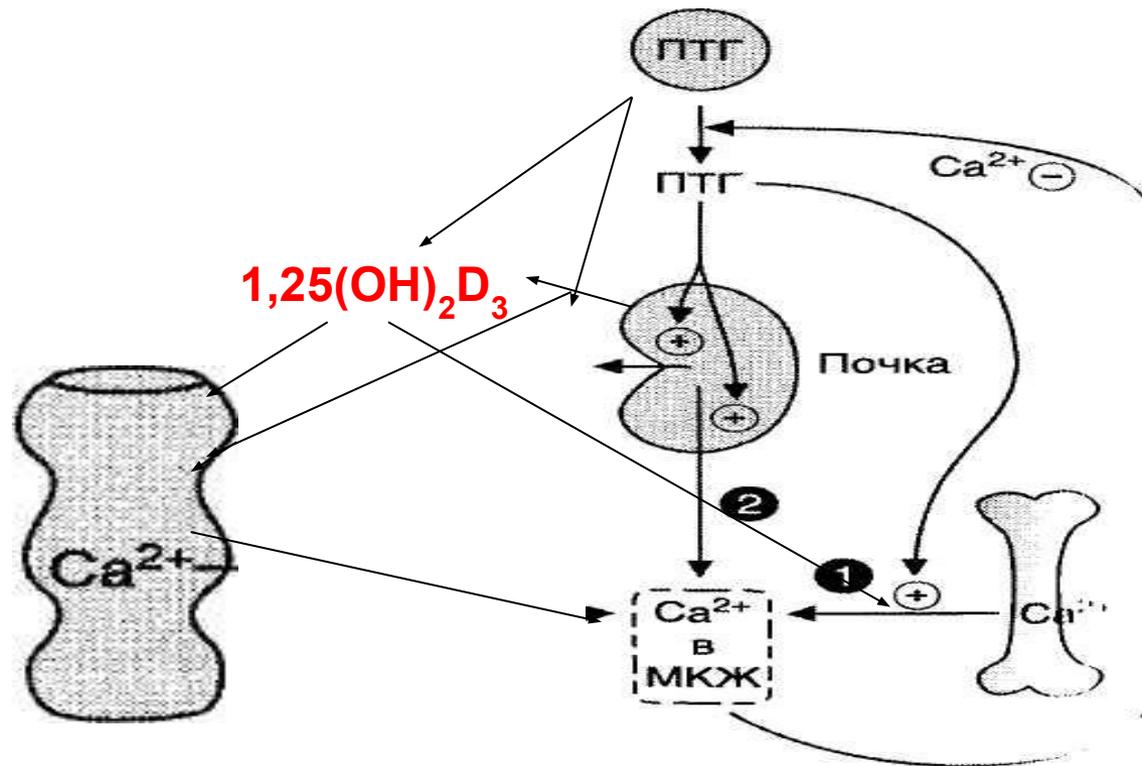
A. Functions of calcium



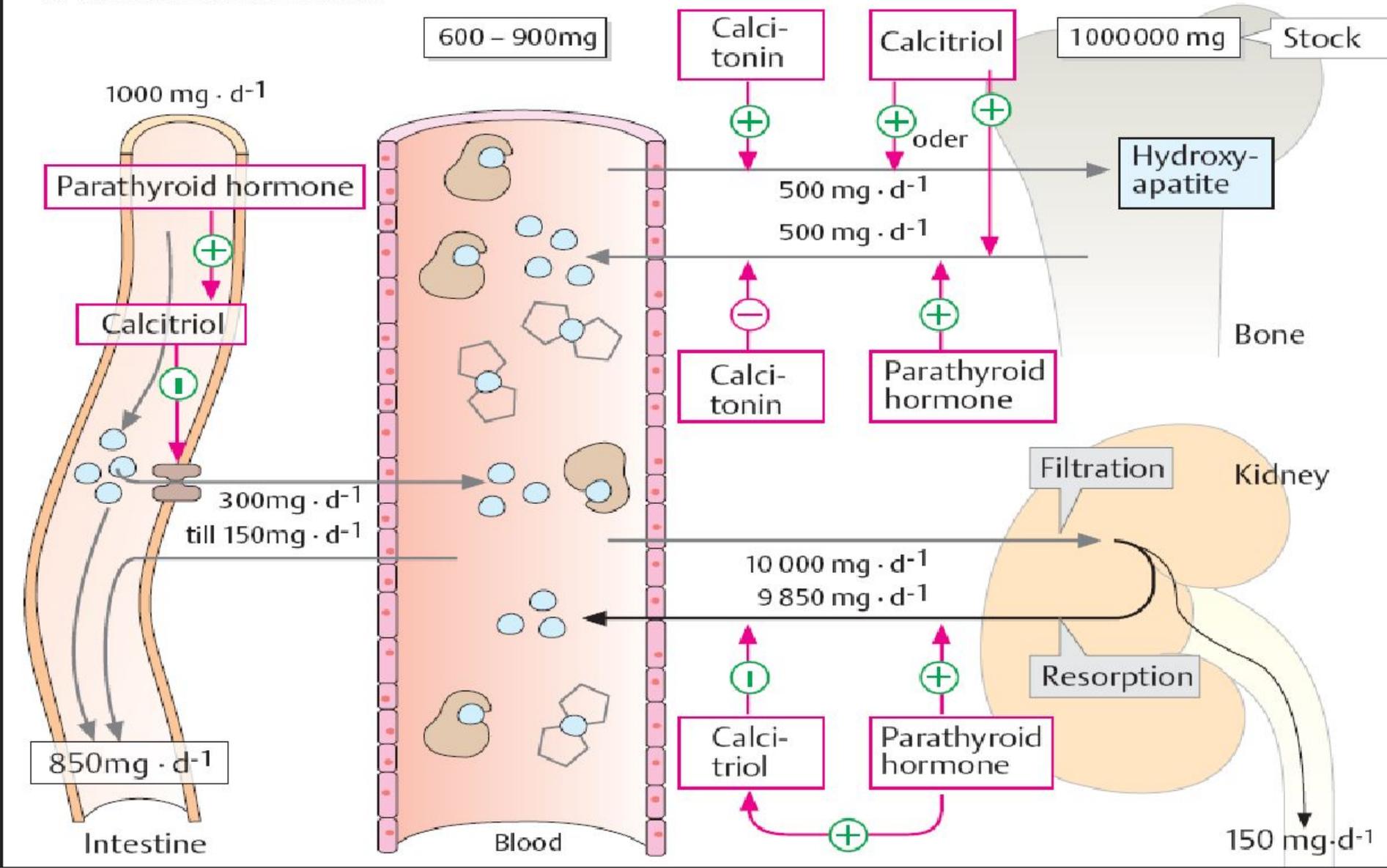
Роль Ca^{2+}

- Минерализация
- Мышечное сокращение
- Нервная передача
- Структура и функции белков (*гемостаз*)
- Эндо- и экзоцитоз
- Сигнальная трансдукция

Регуляция Ca^{2+} гомеостаза



C. Calcium homeostasis



Регуляция Ca²⁺ гомеостаза

Паратгормон повышает $[Ca^{2+}]$ в крови

стимулирует:

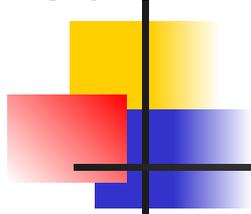
- реабсорбцию Ca^{2+} в дист. канальцах почек
- Остеокласты и мобилизацию Ca^{2+} из кости
- образование $1,25(OH)_3$ в почках
- всасывание Ca^{2+} в кишечнике

ТОРМОЗИТ

- Реабсорбцию **фосфата** в прокс. канальцах почек
- Собственную секрецию

Синтез вит D₅

(предшественник холестерол)



1-2 *в коже (УФЛ)*
7- дегидрохолестерол → D₃

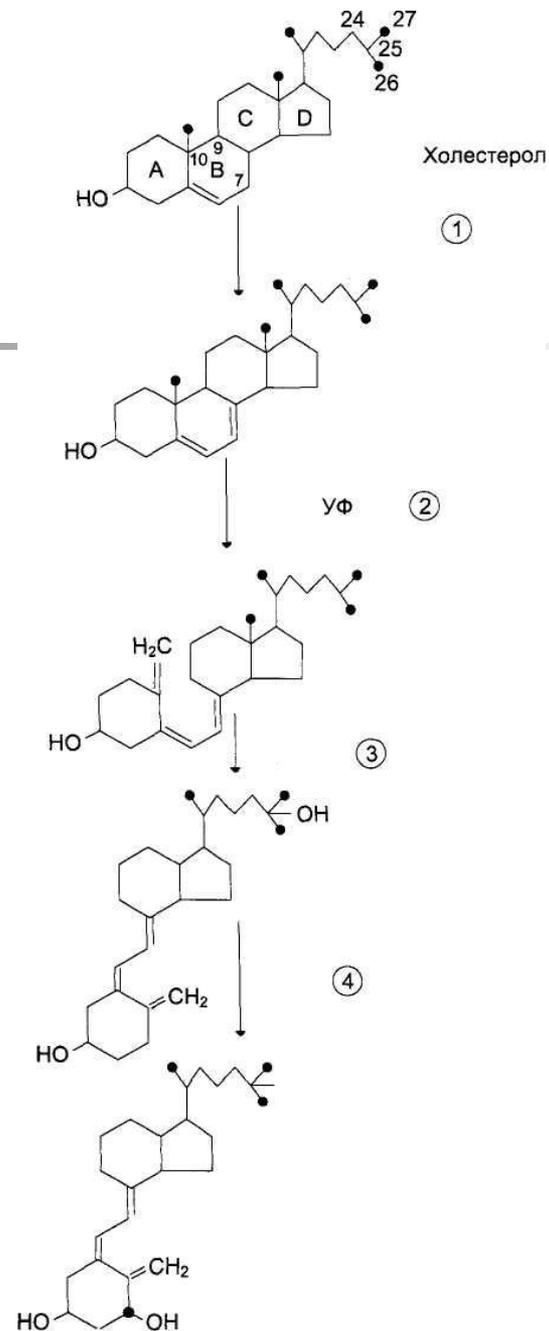
неферментативно

3 *в печени*

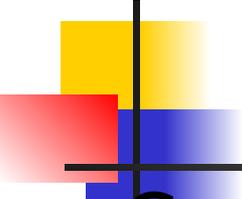
D₃ → D₄ (25-OH D₃)
25-гидроксилаза

4 *в почках*

D₄ → D₅ (1,25 OH D₃)
1α-гидроксилаза



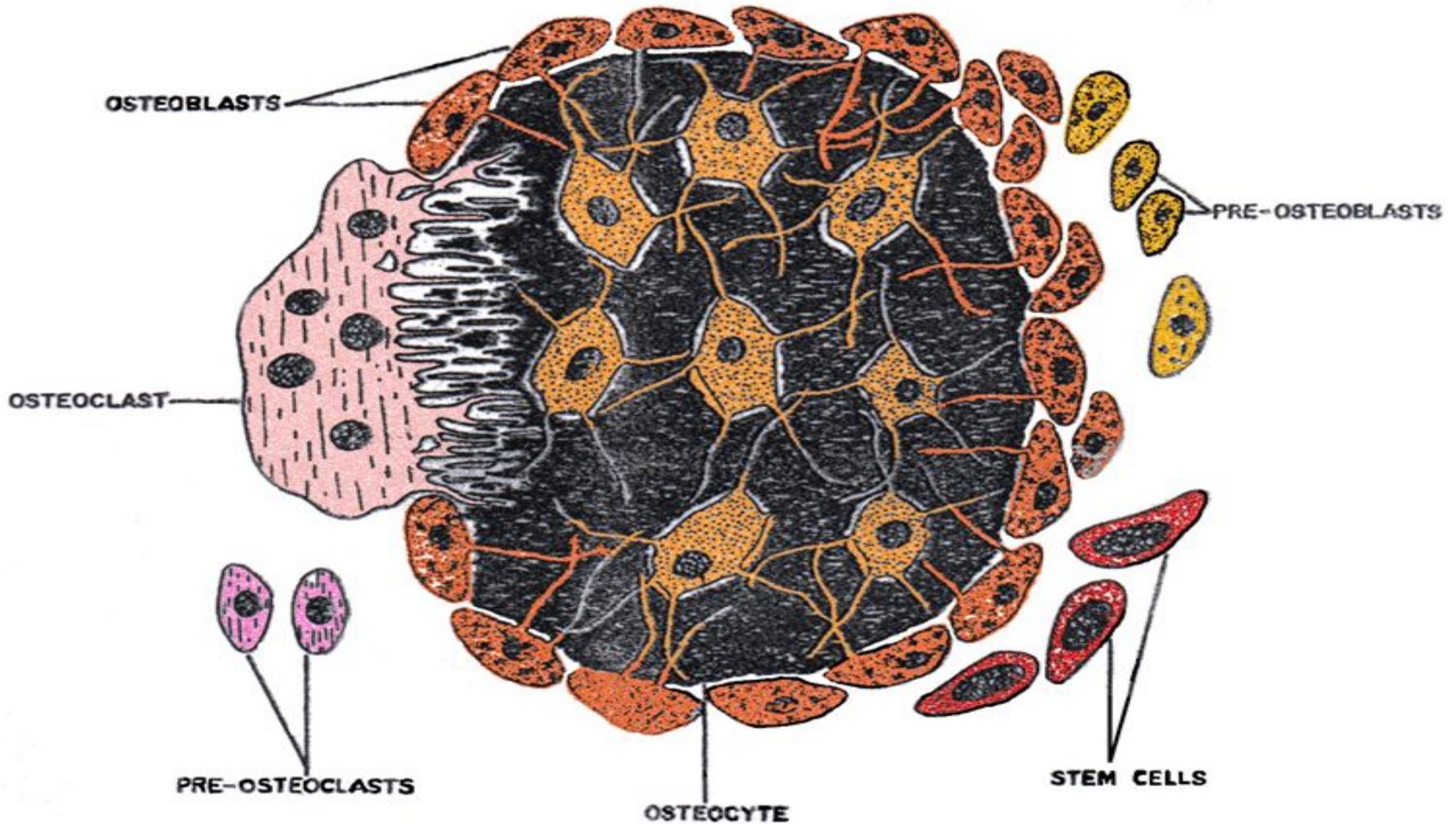
Витамин D₅ – экзогенный гормон



- Стероидная природа
- Сходный со стероидными гормонами б/с (реакции гидроксирования)
- Наличие транспортного белка в крови
- Наличие рецепторов в геноме
- Механизм действия ч/з экспрессию Ca²⁺ связывающего белка (костная ткань, ЖКТ, почки)

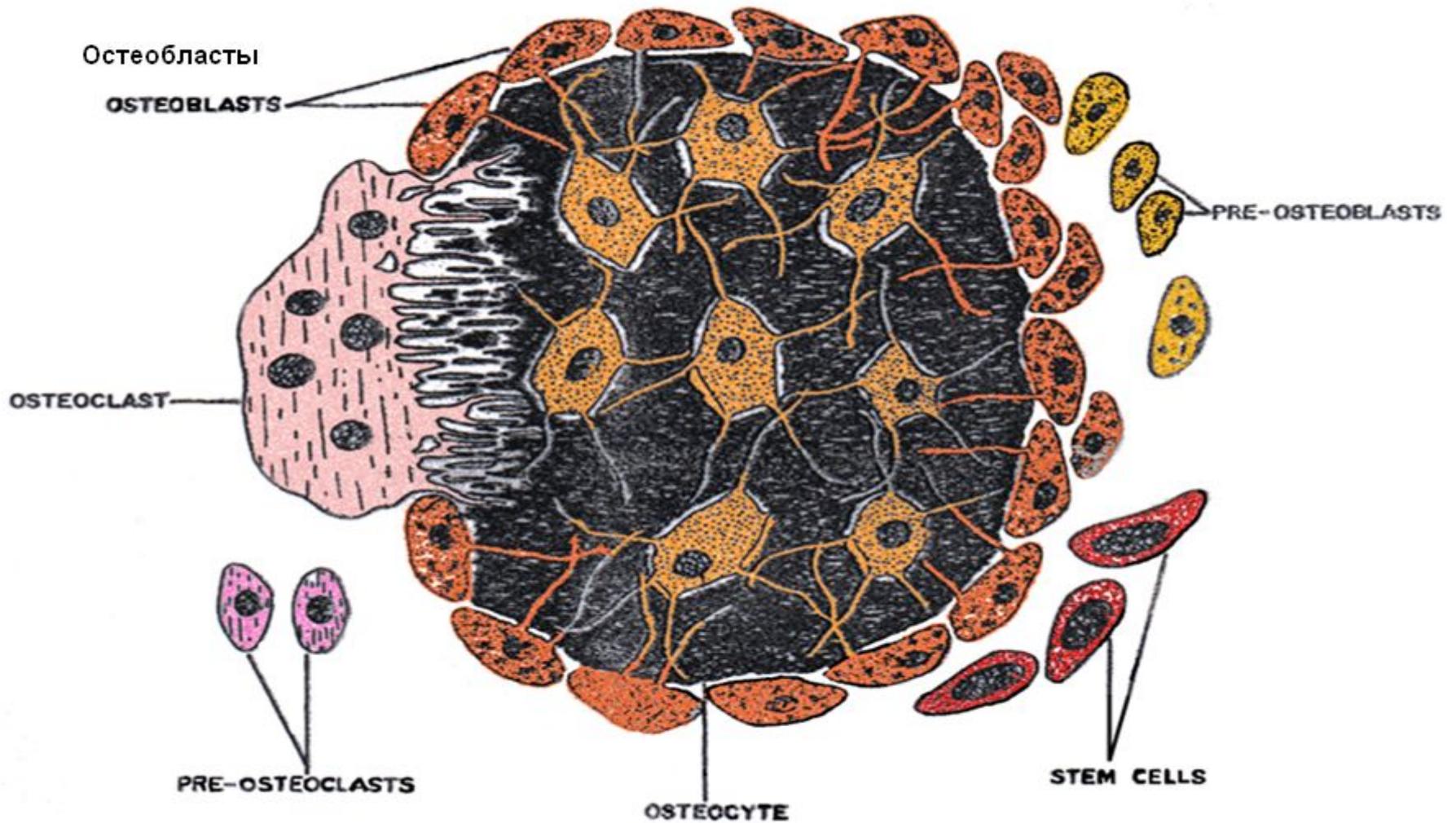
Клетки кости

Bone Cell Associations



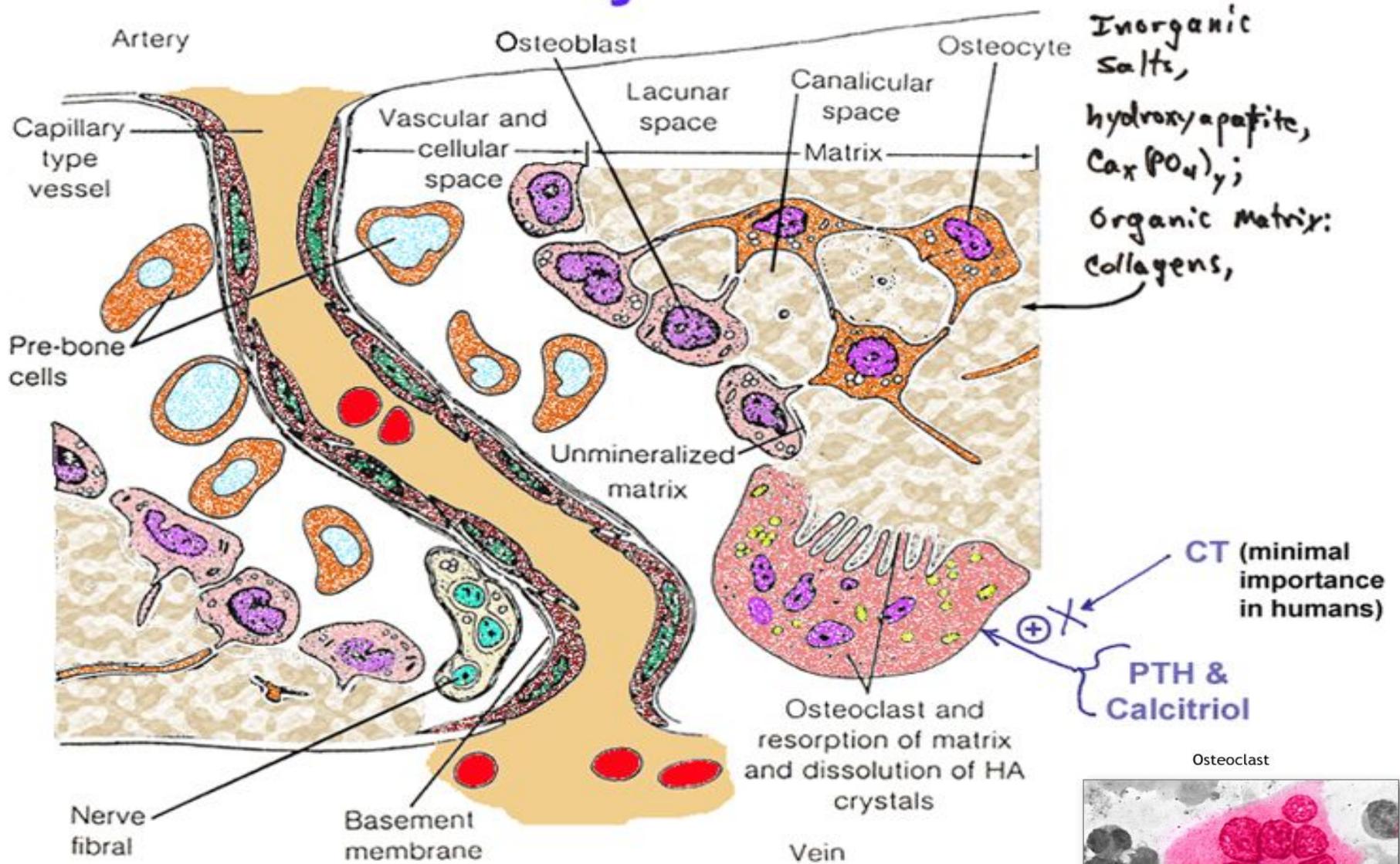
Modified from Talmage, *Clin. Orthopaed.* 67, 1969.

Клетки кости

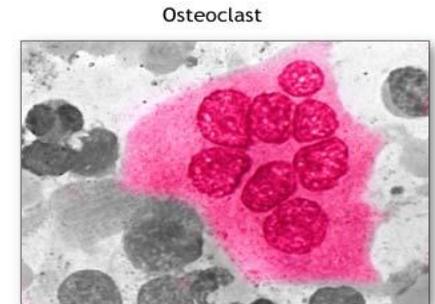


Modified from Talmage, *Clin. Orthopaed.* 67, 1969.

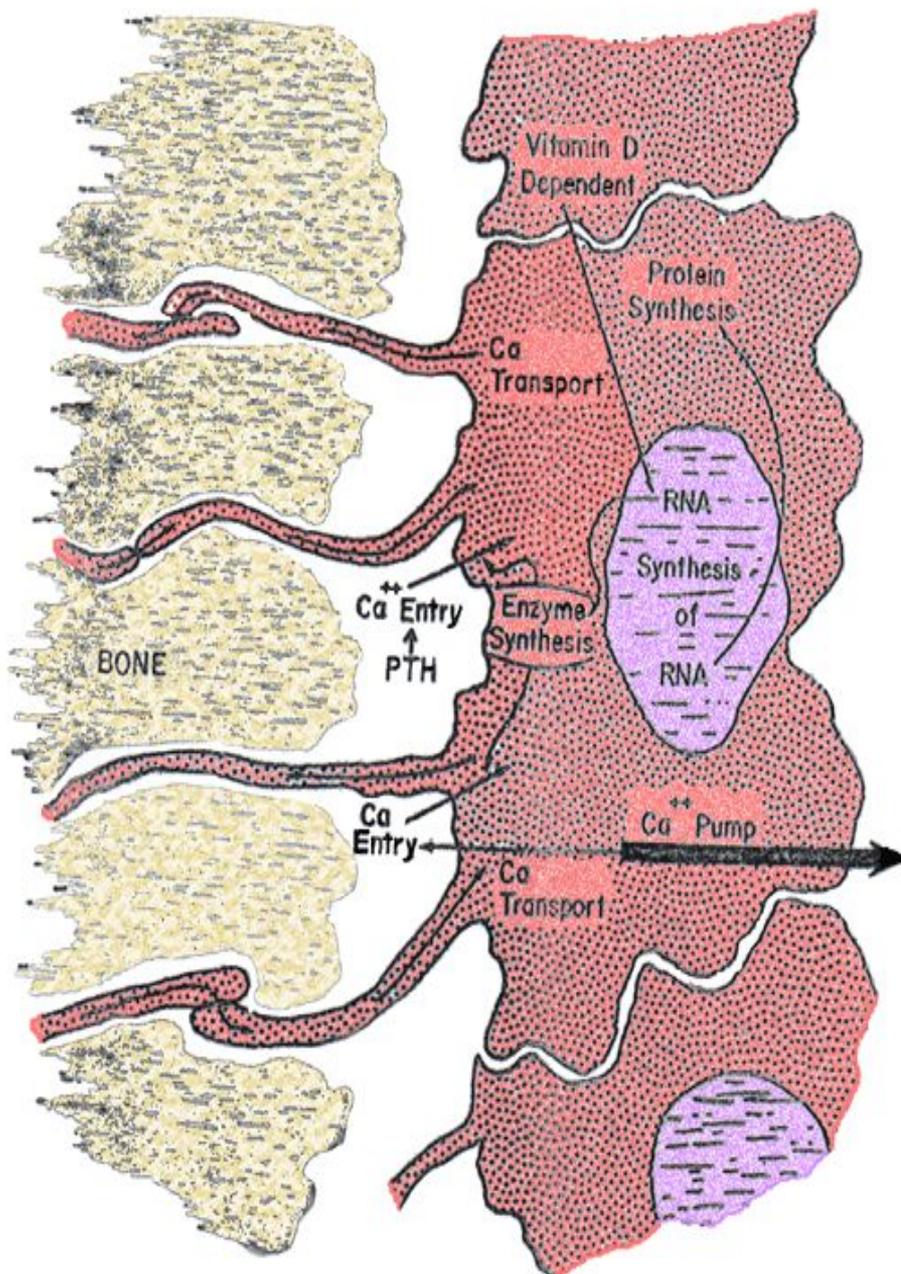
Cellular Anatomy of Bone



Modified from Paxton, *Endocrinology: Biological and Medical Perspectives*, W.C. Brown Publishers: Dubuque, IA, 1986.



Calcium Movement Across Bone Cells

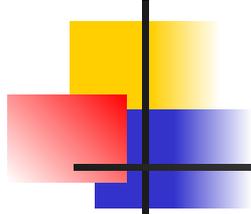


Modified from Talmage, *Clin. Orthopaed.* 67, 1969.

Движение Ca²⁺ в костные клетки

- Остеобласты формируют кость и обычно транспортируют Ca в матрикс
- Вит D5 стимулирует б/с белка кости
- Паратгормон вызывает деградацию кости и выход Ca из кости в кровь

Ca²⁺ -зависимые белки



- **Кальмодулин** – активатор АЦ, ФДЭ циклических нуклеотидов, киназы лёгких цепей миозина и др.
- **Тропонин С** – регулятор сокращения скелетных и сердечной мышц
- **Фосфолипаза С** – специфична для фосфоинозитидов образует ИТФ и ДАГ
- **Кальцинейрин В** – фосфатаза фосфорилированных белков

- **Кальпаин** – протеаза

- **Актинин** – актин-связывающий белок
- **Парвальбумин** и **Кальсеквестрин** – буфер Ca²⁺
- **Фосфолипаза A₂** – образует арахидоновую кислоту
- **Киназа С** – сериновая и треониновая протеинкиназа

Ca²⁺ - зависимые белки (прод.)

- Ca²⁺-активируемый K канал – гиперполяризация мембран
- Рецептор ИТФ – выход Ca²⁺ из СР
- Рецептор рианодина – выход Ca²⁺ из СР
- Na⁺/Ca²⁺-обменник – выход Ca²⁺ из клетки в обмен на Na⁺
- Ca²⁺-АТФаза – активный транспорт Ca²⁺ из клетки цистерн СР или
- Гельзолин – изменяет структуру актина
- Виллин – структурирует актиновые филаменты
- Кальретикулин – регулятор глюкокортикоидных рецепторов
- Аннексии – регулятор экзо- и эндоцитоза, ингибитор фосфолипазы A₂



Рахит

Основная причина: *дефицит эффектов витамина D_5*

- Дефицит витамина D_3 в питании
- Дефицит УФЛ
- Гиповитаминоз С
- Дефицит нутриентов (белок, фосфат, микроэлементы)
- Гипоксия
- Врожденная недостаточность гидроксилаз витамина $D_{3,4}$
- Органические поражения печени и почек

Стресс

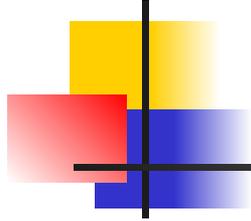
(общий адаптационный синдром)

- Стрессом называется неспецифическая реакция организма на любые предъявляемые к нему требования

Ганс Селье 1977

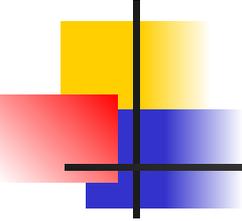
*Обычно имеются в виду
неспецифическая реакция организма
ответ на сверхпороговые
раздражители - **реакция выживания
организма***

Г. Селье подразделял стресс на:



- Эустресс – «хороший» стресс вызывающий
+ сдвиги в организме
- Дисстресс – «плохой» стресс вызывающий
– сдвиги, т.е. формирование патологии

Стадии стресса



Все стадии характеризуются резким изменением гормонального фона, регулирующего энергетический гомеостаз (глюкозы).

- Тревоги (адреналин- мобилиз гликогена)
- Резистентности (КС и контринсул горм - ГНГ)
- Истощение и гибель (выход из стресса)



Триада стресса

- Гипертрофия надпочечников
- Язвы ЖКТ
- Лимфопения

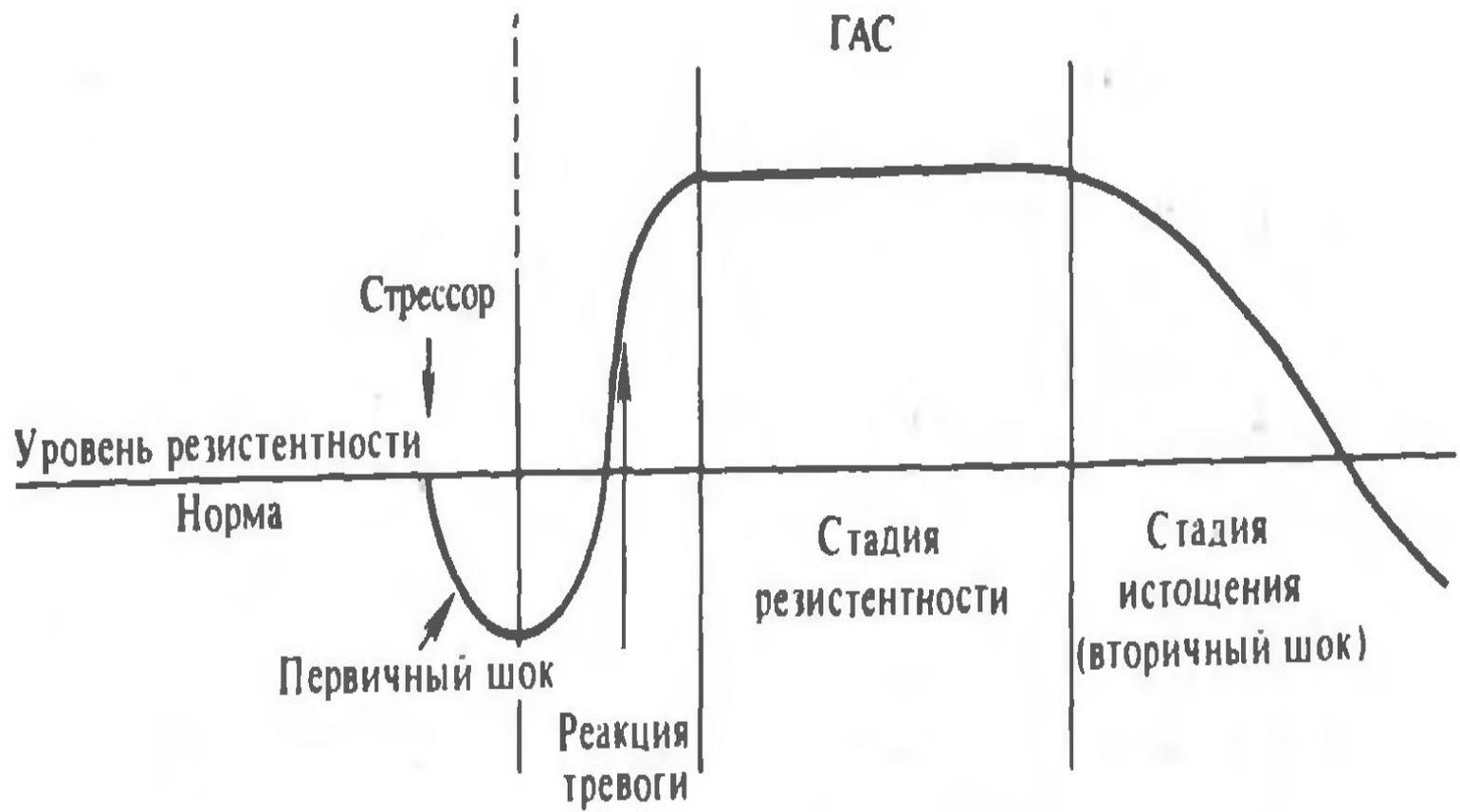


Рис. 87. Динамика изменения резистентности организма при стрессе (генерализованный адаптационный синдром, ГАС)

Патология ассоциированная со стрессом



- 1 ст – гипертензия, язвы ЖКТ, инфаркты миокарда и мозга
- 2 ст – иммунодепрессия, нарушение репродуктивного гомеостаза
- 3 ст – гибель от истощения ресурсов организма

A winter landscape with snow-covered trees and a small wooden cabin under a clear blue sky. The scene is bright and clear, with a large tree in the foreground on the left and a line of smaller trees in the middle ground. A small wooden cabin is visible in the distance on the right.

Спасибо за внимание!