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% $\mathbf{Ca_3(PO_4)_2}$ (*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 ругулируется тремя *основными гормонами*:

- *ПТГ - Паратгормон*
- *1.25 $(OH)_3D_3$ - 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

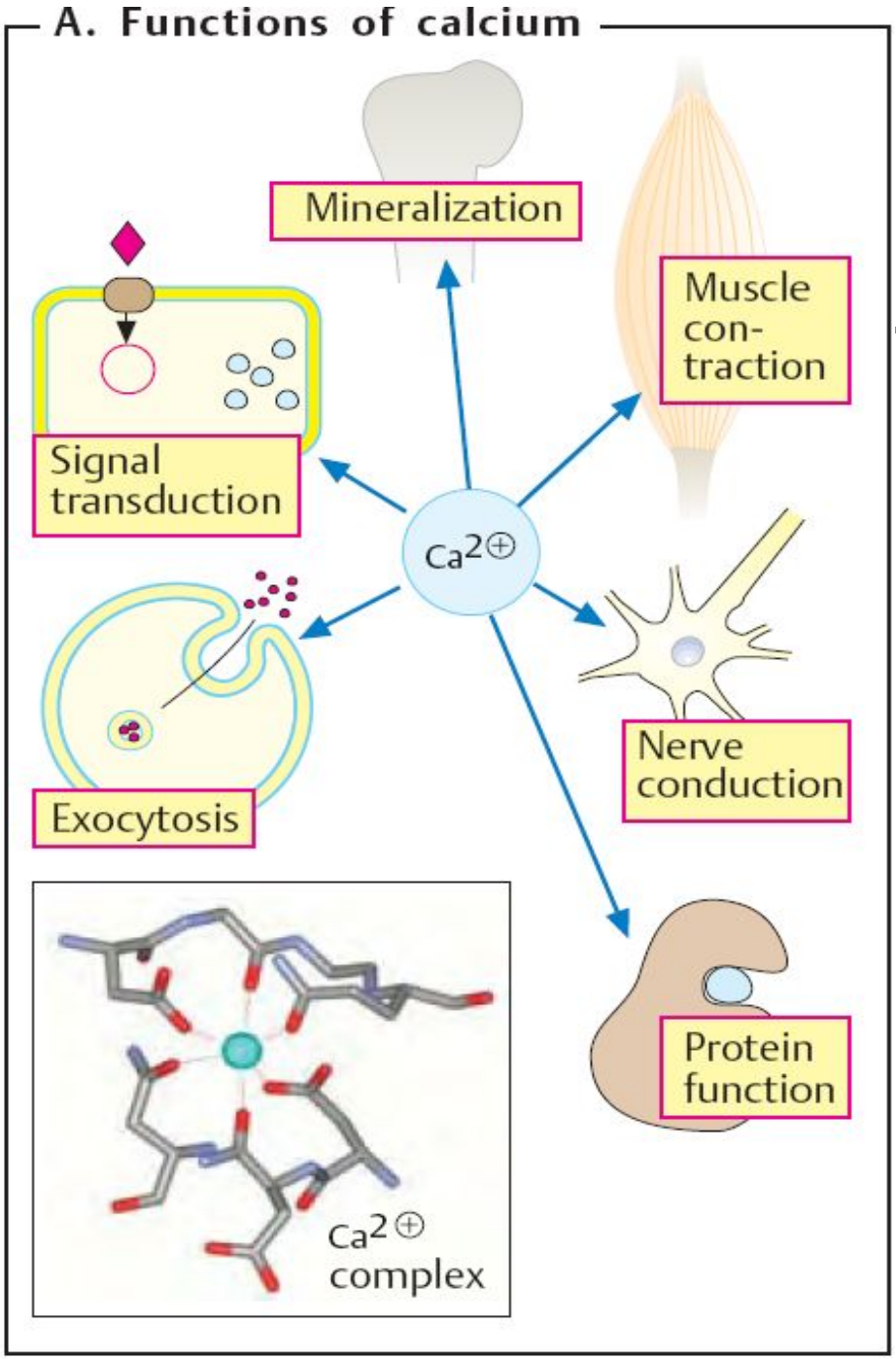
  - клеточного цикла и дифференцировки тканей

  - синхронизация многих клеточных функций

  - электрической активности тканей

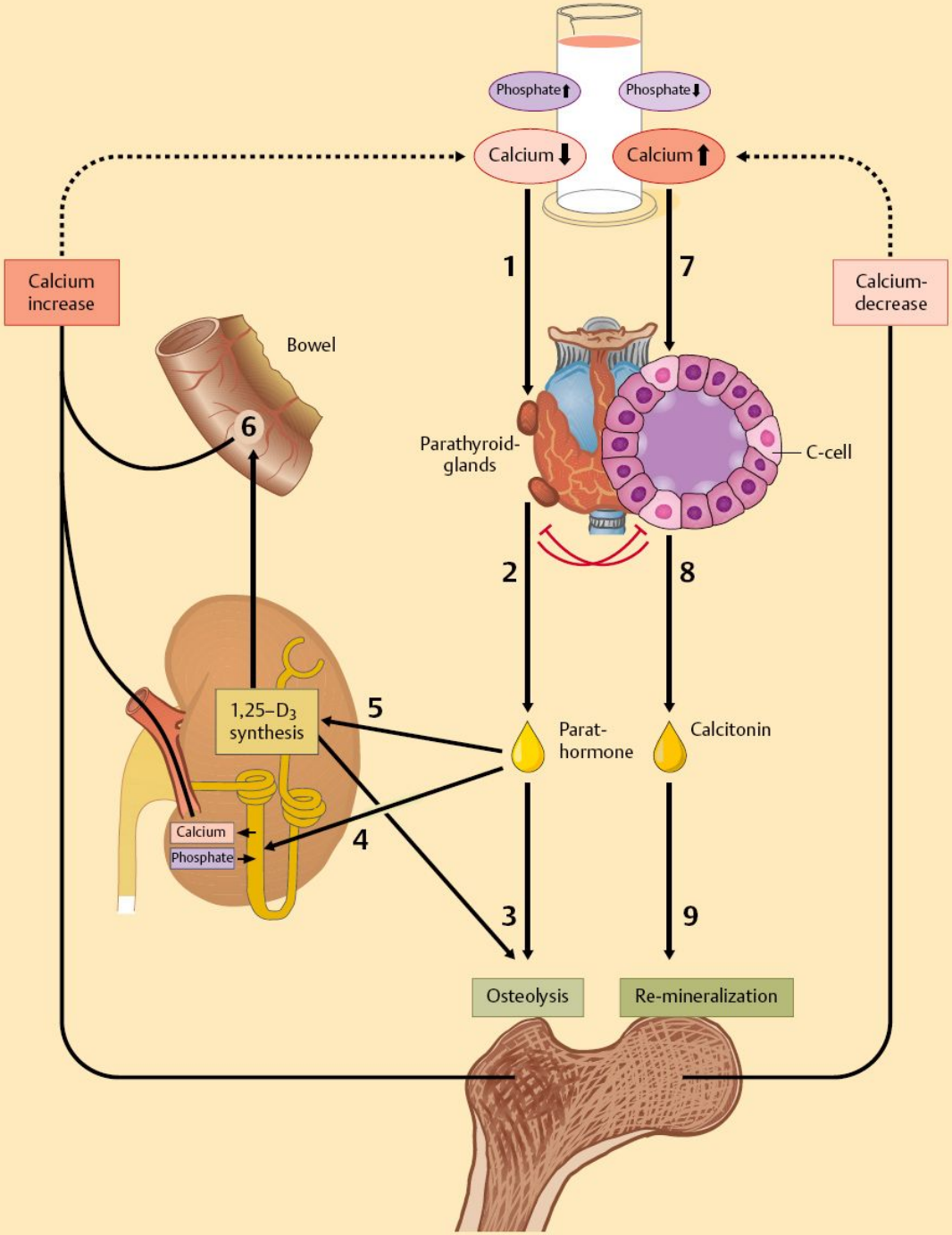
  - ионного баланса клетки

  - и т.д. ……



Роль Ca^{2+}

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



Регуляция гомеостаза Ca^{2+}

Осуществляется:

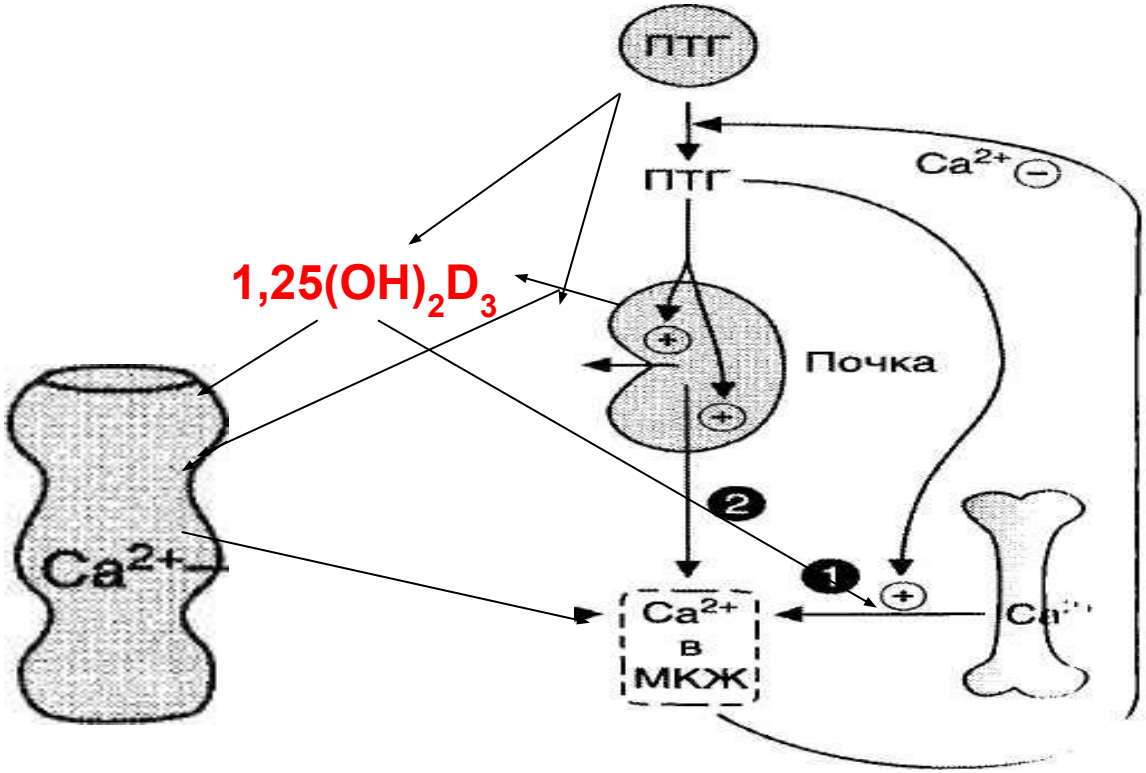
Тремя гормонами :

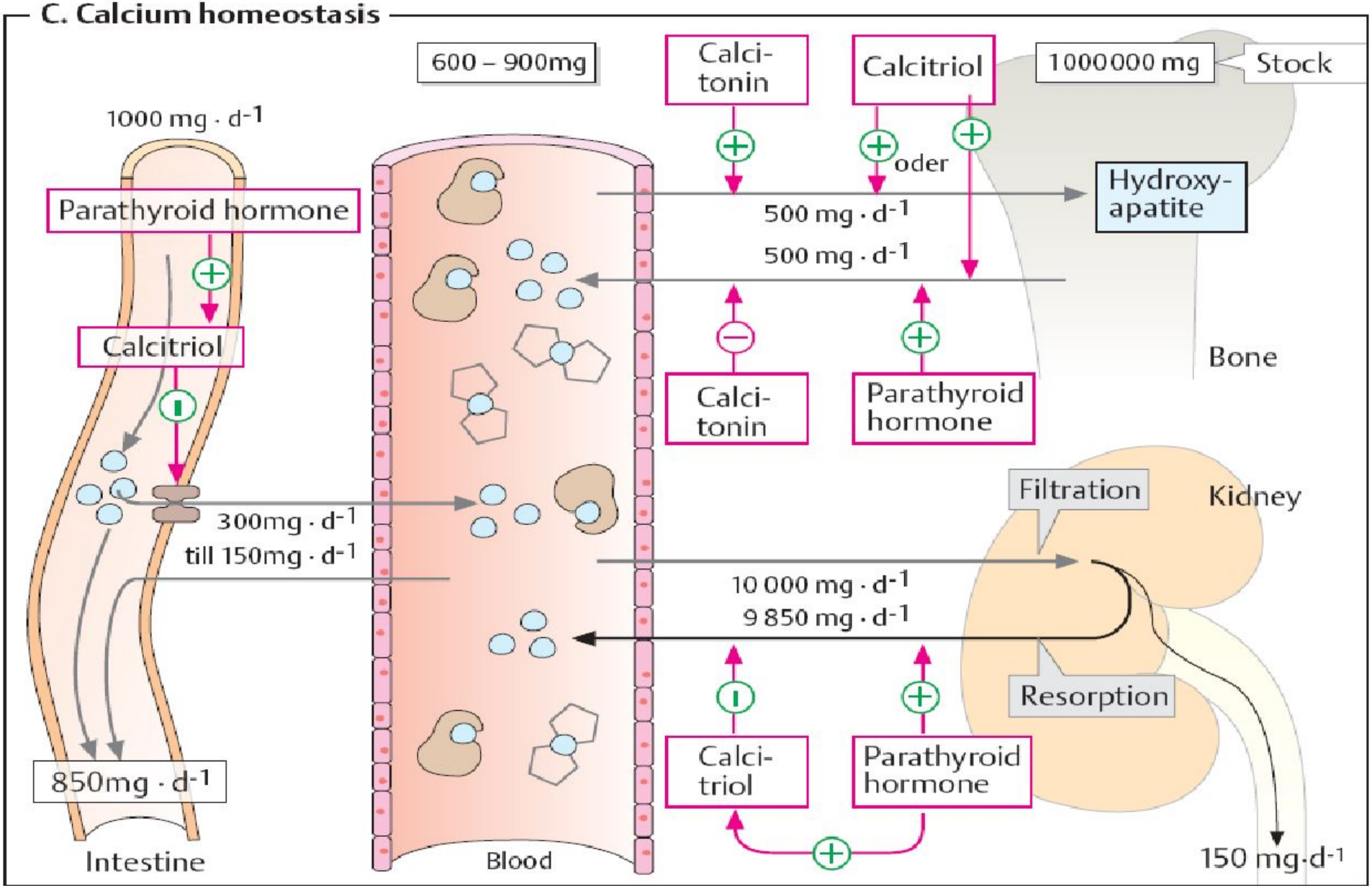
- Вит **Д**$_5$ (кальцийтриол)
- Паратгормон
- Кальцитонин

В пределах 3-х органов:

- ЖКТ (вход)

Регуляция Ca^{2+} гомеостаза





Регуляция Ca^{2+} 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 D_5

(предшественник холестерол)

1-2 *в коже (**УФЛ**)*

7- дегидрохолестерол → D_3

неферментативно

3 *в печени*

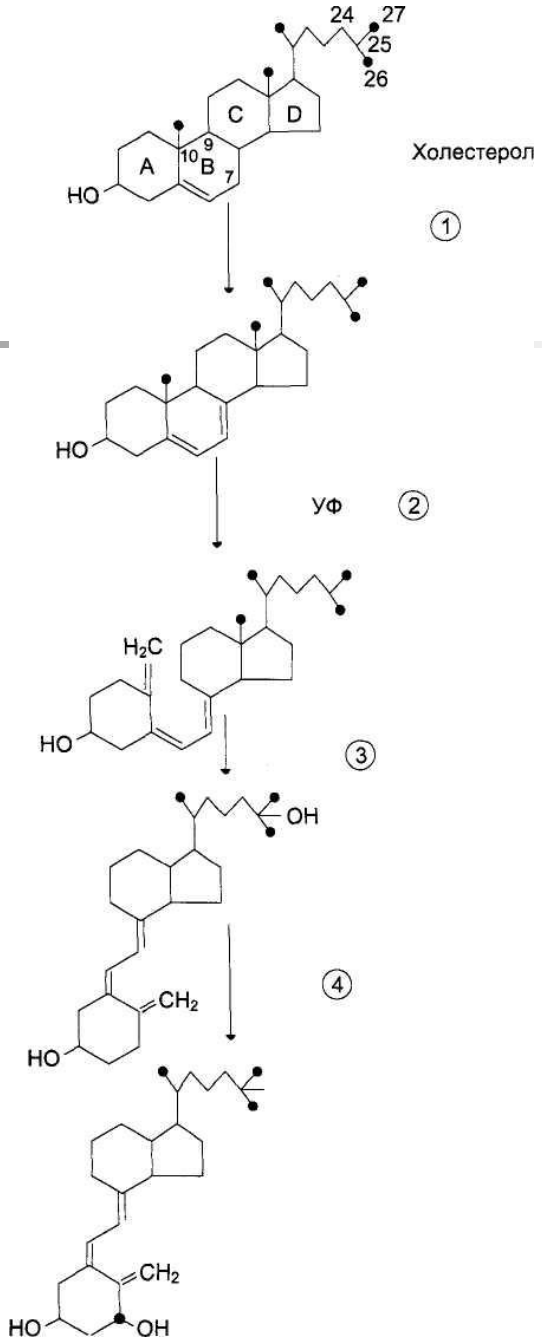
D_3→ D_4 *(25-OH D_3)*

25-гидроксилаза

4 *в почках*

D_4→ D_5 *(1,25 OH D_3)*

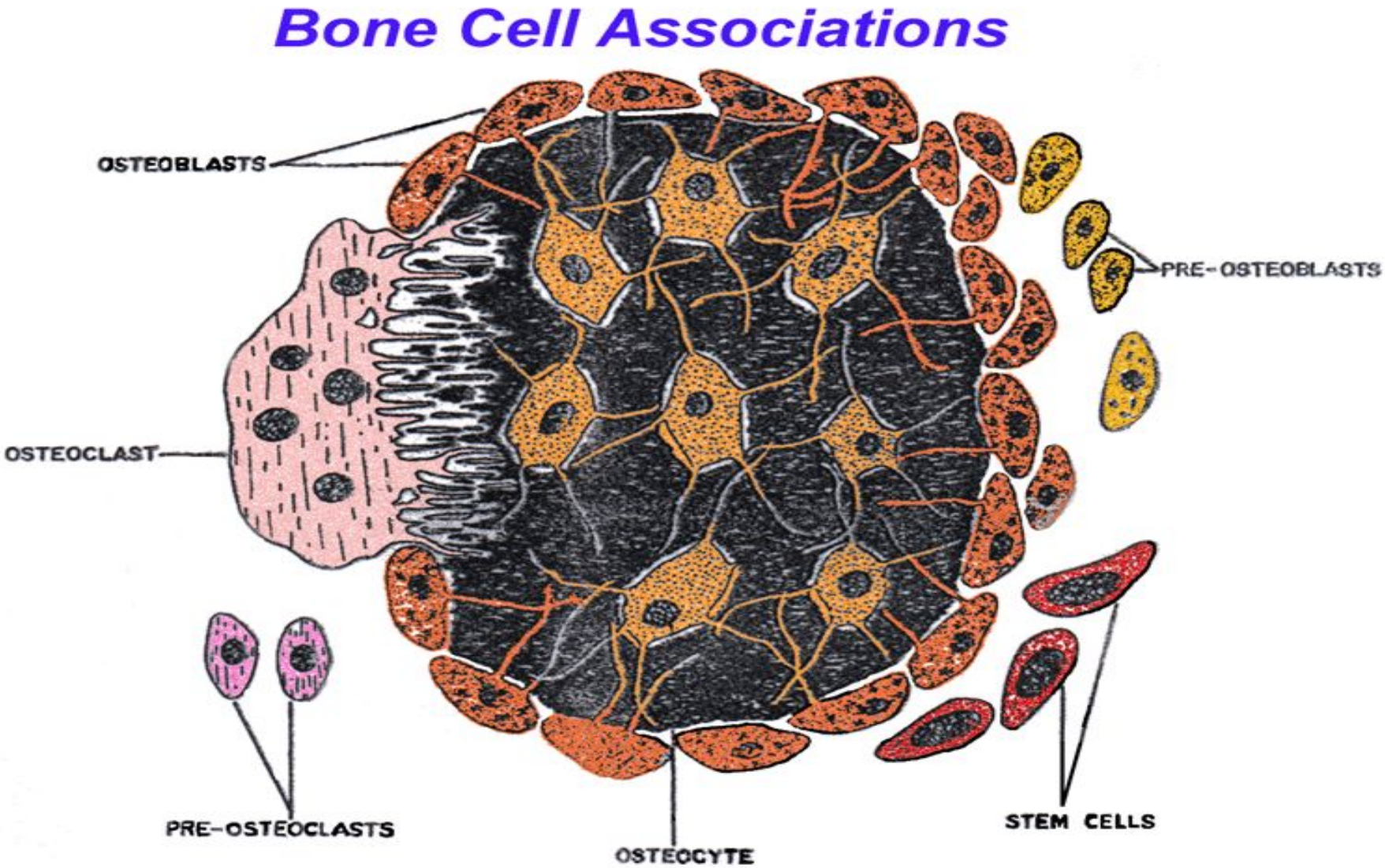
1α-гидроксилаза



Витамин D_5 – экзогенный гормон

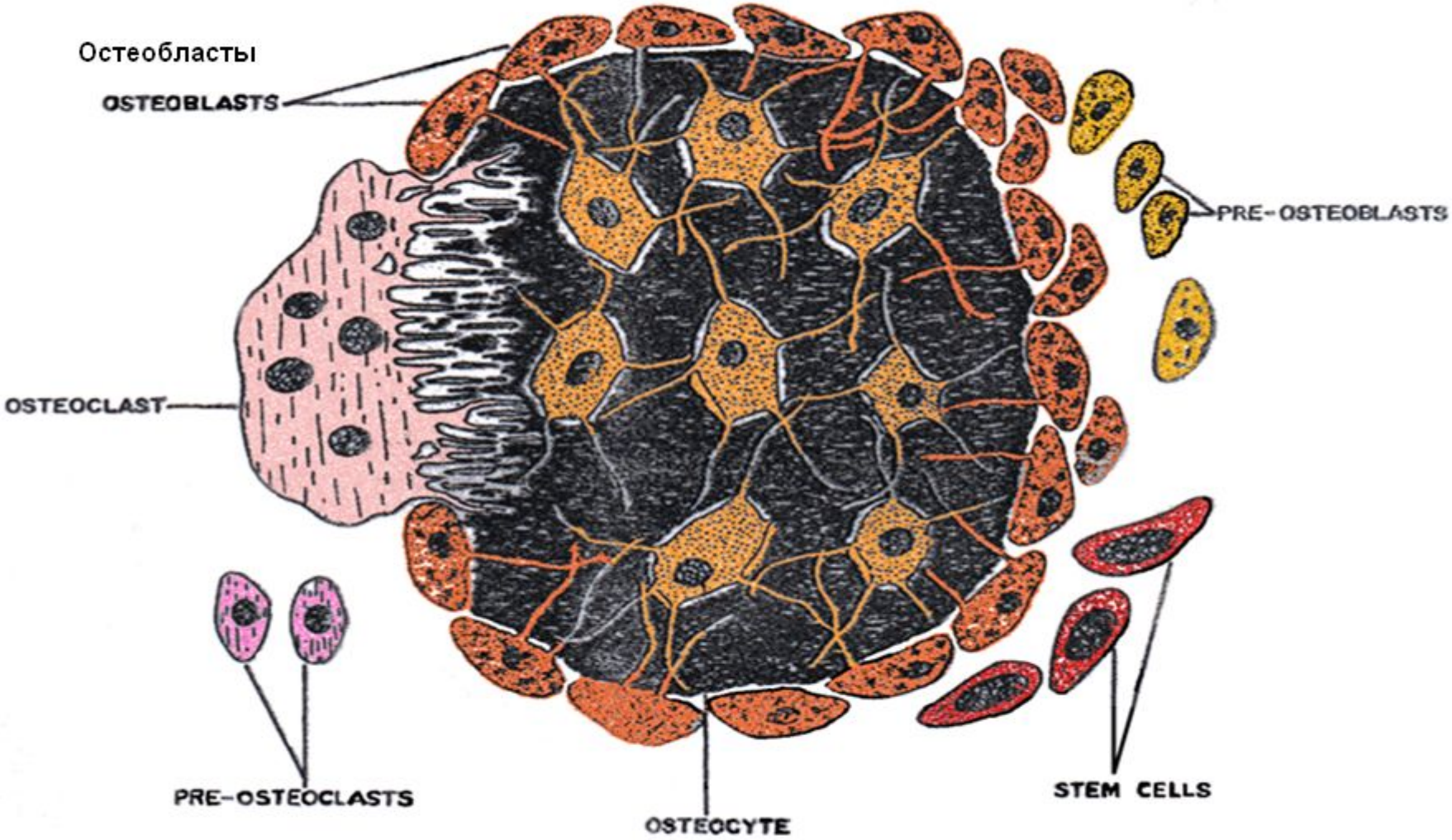
- Стероидная природа
- Сходный со стероидными гормонами б/с (реакции гидроксилирования)
- Наличие транспортного белка в крови
- Наличие рецепторов в геноме
- Механизм действия ч/з экспрессию Ca^{2+}связывающего белка (костная ткань, ЖКТ, почки)

Клетки кости



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

Клетки кости



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

Cellular Anatomy of Bone

Inorganic salts, hydroxyapatite, $Ca_x(PO_4)_y$; Organic Matrix: collagens,

Artery

Osteoblast

Osteocyte

Lacunar space

Canalicular space

Capillary type vessel

Vascular and cellular space

Matrix

Pre-bone cells

Unmineralized matrix

CT (minimal importance in humans)

⊕ X

PTH & Calcitriol

Osteoclast and resorption of matrix and dissolution of HA crystals

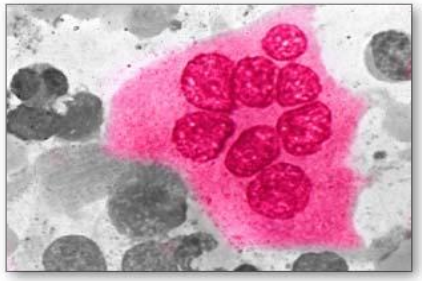
Nerve fibral

Basement membrane

Vein

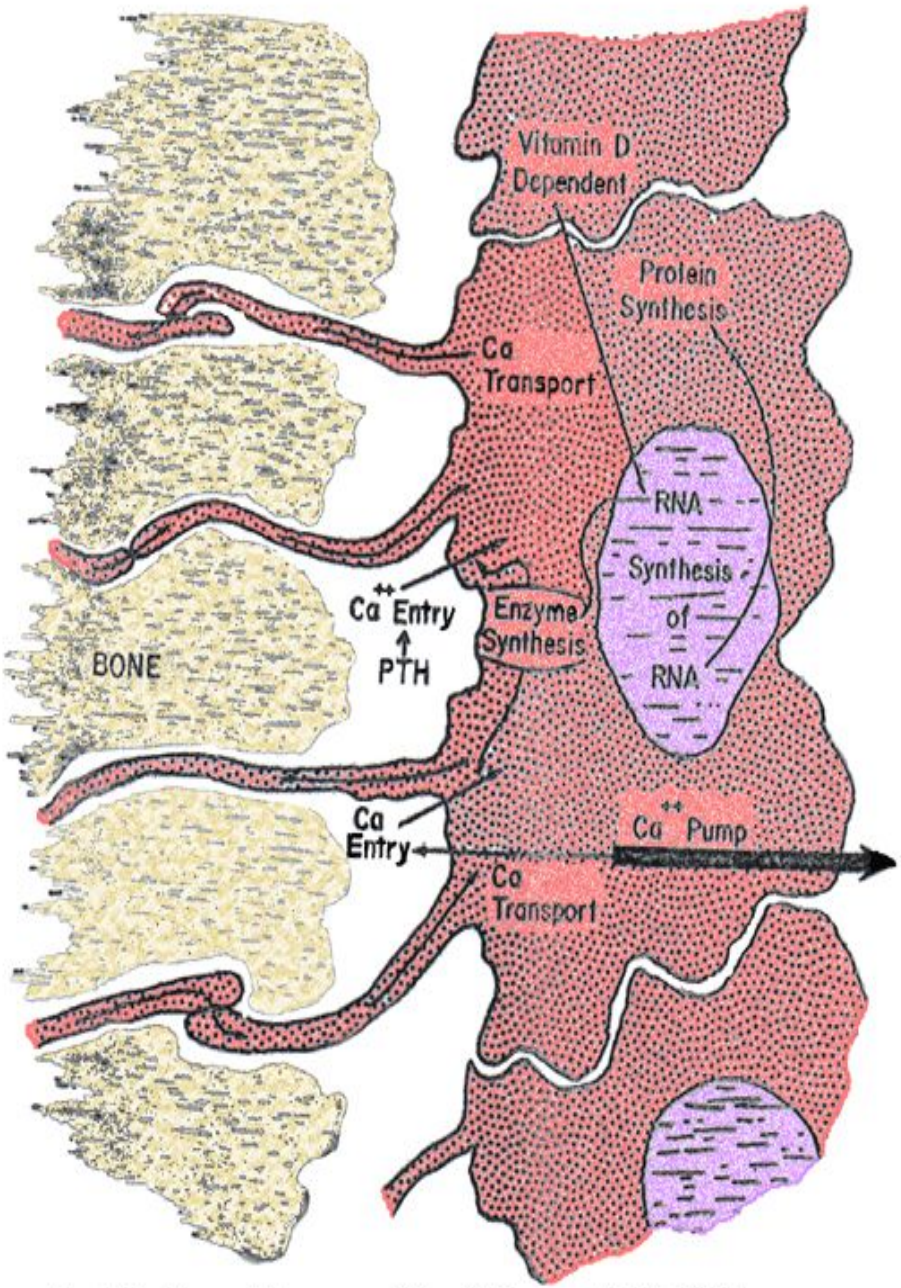
Modified from Paxton, *Endocrinology: Biological and Medical Perspectives*, W.C. Brown Publishers: Dubuque, IA, 1986.

Osteoclast



ADAM.

Движение Ca ч/з костные клетки



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

- 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

Ca^{2+} -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 Ca^{2+}
- Фосфолипаза A_2 – образует арахидоновую кислоту
- Киназа С – сериновая и треониновая протеинкиназа

Ca^{2+} - зависимые белки (прод.)

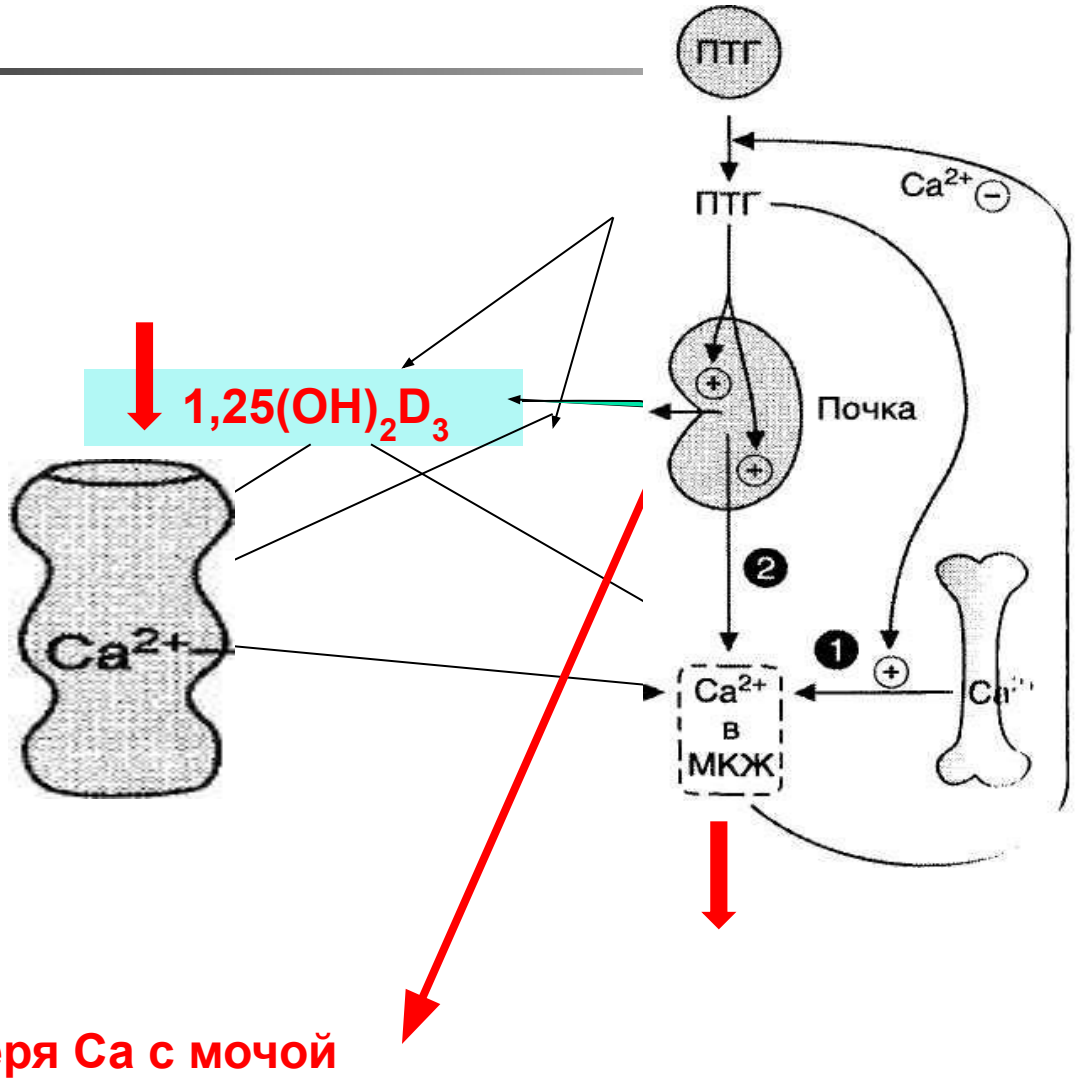
- Ca^{2+}-активируемый К канал – гиперполяризация мембран
- Рецептор ИТФ – выход Ca^{2+} из СР
- Рецептор рианодина – выход Ca^{2+} из СР
- Na+/Ca^{2+}-обменник – выход Ca^{2+} из клетки в обмен на Na^{+}
- Ca^{2+}-АТФаза – активный транспорт Ca^{2+} из клетки или цистерн СР
- Гельзолин – изменяет структуру актина
- Виллин – структурирует актиновые филаменты
- Кальретикулин – регулятор глюкокортикоидных рецепторов
- Аннексии – регулятор экзо- и эндоцитоза, ингибитор фосфолипазы A_2

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, D_4
- Органические поражения печени и почек

Гомеостаз Ca^{2+} при рахите



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

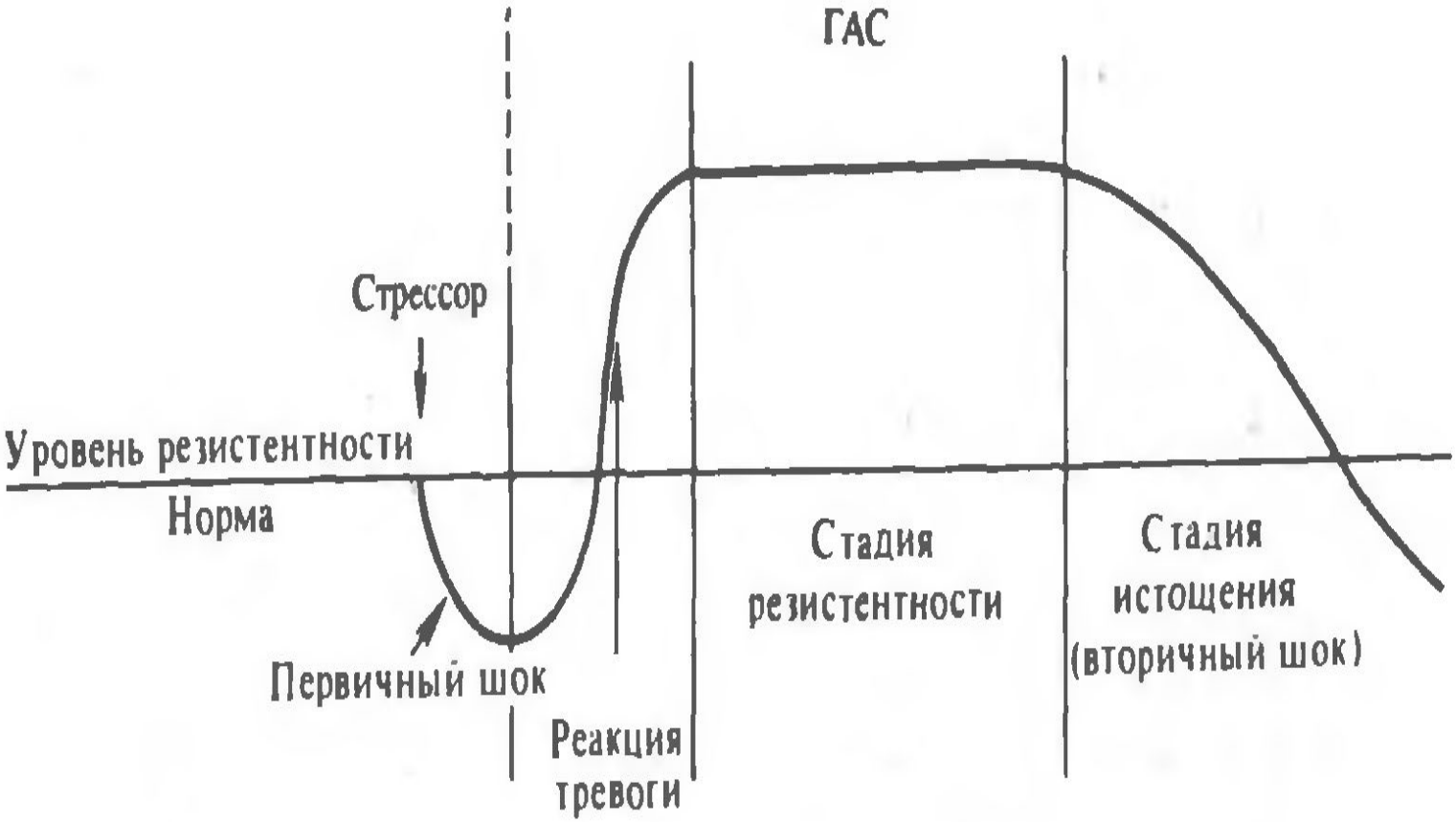


Рис. 87. Динамика изменения резистентности организма при стрессе (генерализованный адаптационный синдром, ГАС)

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

Спасибо за внимание!