



РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ХИМИИ

Лекция 3

Гормоны белковой природы

Омельченко Г.В.

Доцент кафедры химии , к.б.н.

Гормоны – биологически активные вещества, которые синтезируются в эндокринных клетках, транспортируются кровью и действуют на ткани мишени (гормоны щитовидной железы, надпочечников, поджелудочной железы и т. д).

Особенности действия гормонов:

1. Действуют в малых количествах (10^{-6} - 10^{-12} ммоль/л);
2. Существует абсолютная или высокая специфичность в действии гормонов.
3. Переносят только информацию. Не используются в энергетических и строительных целях;
4. Действуют опосредованно через рецепторы и внутриклеточные посредники (Ca^{2+} , цАМФ, цГМФ, ДАГ, ИФ₃ и т.д.). Например, через аденилатциклазную, инозитолтрифосфатную системы;
5. Регулируют активность или количество ферментов;
6. Зависят от ЦНС;
7. Беспороговый принцип. Даже 1 молекула гормона способна оказать эффект;
8. Пермиссивность действия. Конечный эффект - результат действия множества гормонов.

Гормоны могут оказывать как системное, так и местное действие.

Классификация и номенклатура гормонов

Все гормоны классифицируют по химическому строению, биологическим функциям и механизму действия.

1. Классификация гормонов по химическому строению

По химическому строению гормоны делят на 4 группы: *пептидные (или белковые)* (гормоны гипоталамуса, гипофиза, поджелудочной железы), *стероидные* (половые, кортикоиды) и *производные аминокислот* (тиреоидные, катехоламины), *эйкозаноиды* - производные арахидоновой кислоты (гормоноподобные).

2. Классификация гормонов по месту синтеза

1. Гормоны гипофиза;
2. Гормоны гипоталамуса;
3. Гормоны поджелудочной железы;
4. Гормоны паращитовидной железы;
5. Гормоны щитовидной железы и т.д.

3. Классификация гормонов по биологическим функциям

По биологическим функциям гормоны можно разделить на несколько групп.

Регулируемые процессы	Гормоны
Обмен углеводов, липидов, аминокислот	Инсулин, глюкагон, адреналин, кортизол, тироксин, соматотропин
Водно-солевой обмен	Альдостерон, антидиуретический гормон
Обмен кальция и фосфатов	Паратгормон, кальцитонин, кальцитриол
Репродуктивная функция	Эстрадиол, тестостерон, прогестерон, гонадотропные гормоны
Синтез и секреция гормонов эндокринных желёз	Тропные гормоны гипофиза, либерины и статины гипоталамуса
Изменение метаболизма в клетках, синтезирующих гормон	Эйкозаноиды, гистамин, секретин, гастрин, соматостатин, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), цитокины

Все гормоны действуют ограниченное время, которое зависит от скорости их распада.

Самое короткое действие имеют пептиды – секунды, белки более продолжительное – минуты, стероидные гормоны – часы, а тиреоидные гормоны – сутки.

Гормоны синтезируются с разной скоростью, которая зависит от:

- ✓ наличия субстрата;
- ✓ действия нейромедиаторов;
- ✓ других гормонов;
- ✓ времени суток, года;
- ✓ возраста;
- ✓ у женщин от физиологического состояния.

Механизм действия гормонов на клетку.

Биологическое действие гормонов проявляется через их взаимодействие с рецепторами клеток-мишеней. Для проявления биологической активности связывание гормона с рецептором должно приводить к образованию химического сигнала внутри клетки, который вызывает специфический биологический ответ, например изменение скорости синтеза ферментов и других белков или изменение их активности

Гормоны белковой природы (производные аминокислот, пептиды и белки)– действуют по мембранно-внутриклеточному механизму.

Белковые и пептидные гормоны, а также катехоламины, связываясь с рецепторами на поверхности клеточной мембраны, образуют комплекс гормон-рецептор, который трансформирует сигнал первичного посредника в изменение концентрации особых молекул внутри клетки - вторичных посредников.

Основную часть рецептора составляют мембранные белки. Частью такого рецептора или тесно с ним связанным может быть фермент аденилатциклаза, встроенный в мембраны клеток многих тканей. Принята трехкомпонентная структура фермента аденилатциклазы, включающая регуляторную и каталитическую часть и сопрягающую часть (сцепщик или трансдуктор).

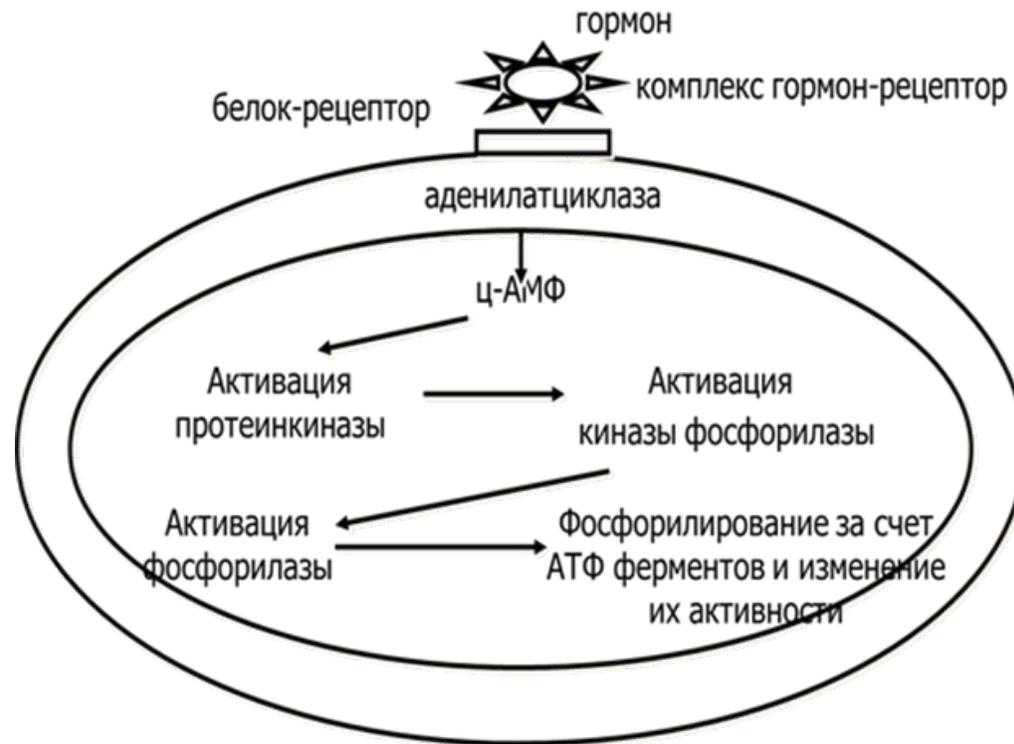
Регуляторная часть находится на наружной стороне цитоплазматической мембраны и является составной частью мембранного гормонального рецептора. На внутренней стороне мембраны расположена каталитическая часть аденилатциклазы, являющаяся собственно-ферментативным белком, превращающим АТФ в АМФ.

Активация аденилатциклазы приводит в свою очередь к увеличению образования циклической АМФ, которая служит как бы посредником (мессенджер) действия гормонов, являясь внутриклеточным эффектором ряда внутриклеточных ферментных систем. Циклический 3,5 - АМФ образуется из АТФ под влиянием аденилатциклазы, а инактивируется фосфодиэстеразой путем гидролиза с образованием 5 - АМФ. Гормоны, влияя на активность аденилатциклазы и фосфодиэстеразы, тем самым способны увеличивать или уменьшать образование в клетках ц-АМФ.

Сопрягающая часть аденилатциклазы, занимает промежуточное положение в липидном слое мембраны и представлена особым белком – G-белком (G-белок) поскольку он связан в неактивной форме с ГДФ, а как только образовавшийся комплекс гормон-рецептор взаимодействуют с этим белком ГДФ замещается на ГТФ и комплекс G-белок – ГТФ выступает в качестве аллостерического активатора каталитической части аденилатциклазы. При диссоциации комплекса гормон-рецептор прекращается его действие на G-белок, ГТФ превращается в ГДФ и комплекс G-белок – ГДФ становится не активен.

Активация аденилатциклазы приводит в свою очередь к увеличению образования циклической АМФ, которая служит как бы посредником (мессенджер) действия гормонов, являясь внутриклеточным эффектором ряда внутриклеточных ферментных систем. Циклический 3,5 - АМФ образуется из АТФ под влиянием аденилатциклазы, а инактивируется фосфодиэстеразой путем гидролиза с образованием 5 - АМФ. Гормоны, влияя на активность аденилатциклазы и фосфодиэстеразы, тем самым способны увеличивать или уменьшать образование в клетках ц-АМФ.

Схема мембранно-внутриклеточного механизма



Биосинтез инсулина включает образование двух неактивных предшественников, препроинсулина и проинсулина, которые в результате последовательного протеолиза превращаются в активный гормон. Биосинтез препроинсулина начинается с образования сигнального пептида на полирибосомах, связанных с ЭР. Сигнальный пептид проникает в просвет ЭР и направляет поступление в просвет ЭР растущей полипептидной цепи. После окончания синтеза препроинсулина сигнальный пептид, включающий 24 аминокислотных остатка, отщепляется.

Проинсулин (86 аминокислотных остатков) поступает в аппарат Гольджи, где под действием специфических протеаз расщепляется в нескольких участках с образованием инсулина (51 аминокислотный остаток) и С-пептида, состоящего из 31 аминокислотного остатка.

Инсулин и С-пептид в эквимольных количествах включаются в секреторные гранулы. В гранулах инсулин соединяется с цинком, образуя димеры и гексамеры. Зрелые гранулы сливаются с плазматической мембраной, и инсулин и С-пептид секретируются во внеклеточную жидкость в результате экзоцитоза.

Разрушение инсулина происходит под действием фермента инсулиназы в основном в печени и в меньшей степени в почках.

$T_{1/2}$ инсулина в плазме крови составляет 3-10 мин, С-пептида - около 30 мин.

Схема биосинтеза инсулина.



**$T_{1/2}$ инсулина в плазме крови составляет 3-10 мин,
С-пептида - около 30 мин.**

Регуляция синтеза и секреции инсулина. Глюкоза - главный регулятор секреции инсулина, а β -клетки - наиболее важные глюкозочувствительные клетки в организме. Глюкоза регулирует экспрессию гена инсулина, а также генов других белков, участвующих в обмене основных энергоносителей. Действие глюкозы на скорость экспрессии генов может быть прямым, когда глюкоза непосредственно взаимодействует с транскрипционными факторами, или вторичным, через влияние на секрецию инсулина и глюкагона. При стимуляции глюкозой инсулин быстро освобождается из секреторных гранул, что сопровождается активацией транскрипции мРНК инсулина.

Синтез и секреция инсулина не являются строго сопряжёнными процессами. Синтез гормона стимулируется глюкозой, а секреция его является Ca^{2+} -зависимым процессом и при дефиците Ca^{2+} снижается даже в условиях высокой концентрации глюкозы, которая стимулирует синтез инсулина.

Потребление глюкозы β -клетками происходит в основном при участии ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-2, и концентрация глюкозы в клетках быстро уравнивается с концентрацией глюкозы в крови. В β -клетках глюкоза превращается в глюкозо-6-фосфат глюкокиназой, имеющей высокую K_m , вследствие чего скорость её фосфорилирования почти линейно зависит от концентрации глюкозы в крови. Фермент глюкокиназа - один из важнейших компонентов глюкозочувствительного аппарата β -клеток, в который, помимо глюкозы, вероятно, входят промежуточные продукты метаболизма глюкозы, цитратного цикла и, возможно, АТФ. Мутации глюкокиназы приводят к развитию одной из форм сахарного диабета.

На секрецию инсулина влияют другие гормоны. Адреналин через α_2 -рецепторы тормозит секрецию инсулина даже на фоне стимуляции глюкозой, β -адренергические агонисты её стимулируют, вероятно, в результате повышения концентрации цАМФ. Этот механизм, полагают, лежит в основе действия гормонов ЖКТ, таких как секретин, холецистокинин и желудочный ингибирующий пептид (GIP), которые повышают секрецию инсулина. Высокие концентрации гормона роста, кортизола, эстрогенов также стимулируют секрецию инсулина.

Биологические функции инсулина

Инсулин - главный анаболический гормон. Он участвует в регуляции метаболизма, транспорта глюкозы, аминокислот, ионов, в синтезе белков. Инсулин влияет также на процессы репликации и транскрипции, участвуя таким образом в регуляции клеточной дифференцировки, пролиферации и трансформации клеток.

Влияние инсулина на метаболизм глюкозы. Инсулин стимулирует утилизацию глюкозы в клетках разными путями. Около 50% глюкозы используется в процессе Гликолиза, 30-40% превращается в жиры и около 10% накапливается в форме гликогена. Общий результат стимуляции этих процессов - снижение концентрации глюкозы в крови.

Влияние инсулина на метаболизм глюкозы осуществляется путём повышения активности и количества ключевых ферментов гликолиза: глюкокиназы, фосфофруктокиназы, пируват-киназы

Влияние инсулина на метаболизм жиров. В печени и жировой ткани инсулин стимулирует синтез жиров, обеспечивая получение для этого процесса необходимых субстратов (ацетил-КоА, α -глицерофосфат и NADPH) из глюкозы. В адипоцитах инсулин активирует ацетил КоА-карбок-силазу и ЛП-липазу и индуцирует синтез синтазы жирных кислот, ацетил-КоА-карбоксилазы и ЛП-липазы. Инсулин в жировой ткани тормозит мобилизацию жиров. Он активирует фосфатазу, которая дефосфорилирует и тем самым инактивирует гормончувствительную ТАГ-липазу. Таким образом, под влиянием инсулина снижается концентрация жирных кислот, циркулирующих в крови. Инсулин стимулирует потребление нейтральных аминокислот в мышцах и синтез белков в печени, мышцах и сердце.

Сахарный диабет

- заболевание, обусловленное абсолютной или относительной недостаточностью инсулина и нарушением всех видов обмена веществ

сахарный диабет 1 типа
(25%)

Абсолютная или относительная недостаточность выделения инсулина.

сахарный диабет 2 типа
(75%).

Нормальное содержание инсулина. Толерантность рецептора инсулина к гормону.

БИОХИМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ:

1. **ГИПЕРГЛЮКОЗЕМИЯ, ГЛЮКОЗУРИЯ;**
2. **ПОЛИДЕПСИЯ, ПОЛИУРИЯ;**
3. **КЕТОНЕМИЯ, КЕТОНУРИЯ;**
4. **ГИПЕРАЗОТЕМИЯ, ГИПЕРАЗОТУРИЯ;**
5. **МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЦИДОЗ.**



Глюкагон

Глюкагон - одноцепочечный полипептид, состоящий из 29 аминокислотных остатков. Биосинтез глюкагона происходит в α -клетках островков Лангерханса, в нейроэндокринных клетках кишечника и в некоторых отделах ЦНС. Неактивный предшественник проглюкагон в результате частичного протеолиза превращается в несколько пептидов. В клетках поджелудочной железы главный пептид - глюкагон; в клетках кишечника образуются глюкагоноподобные пептиды (от англ. *GLP - glucagon like peptide*): GLP-1, GLP-2, глицентин и другие. В плазме крови глюкагон не связан с каким-либо транспортным белком. $T_{1/2}$ гормона составляет ~ 5 мин. В печени глюкагон быстро разрушается под действием специфических протеаз.

ГЛЮКАГОН.

Глюкагон-полипептид, состоящий из 29 аминокислотных остатков.

Схема биосинтеза глюкагона.

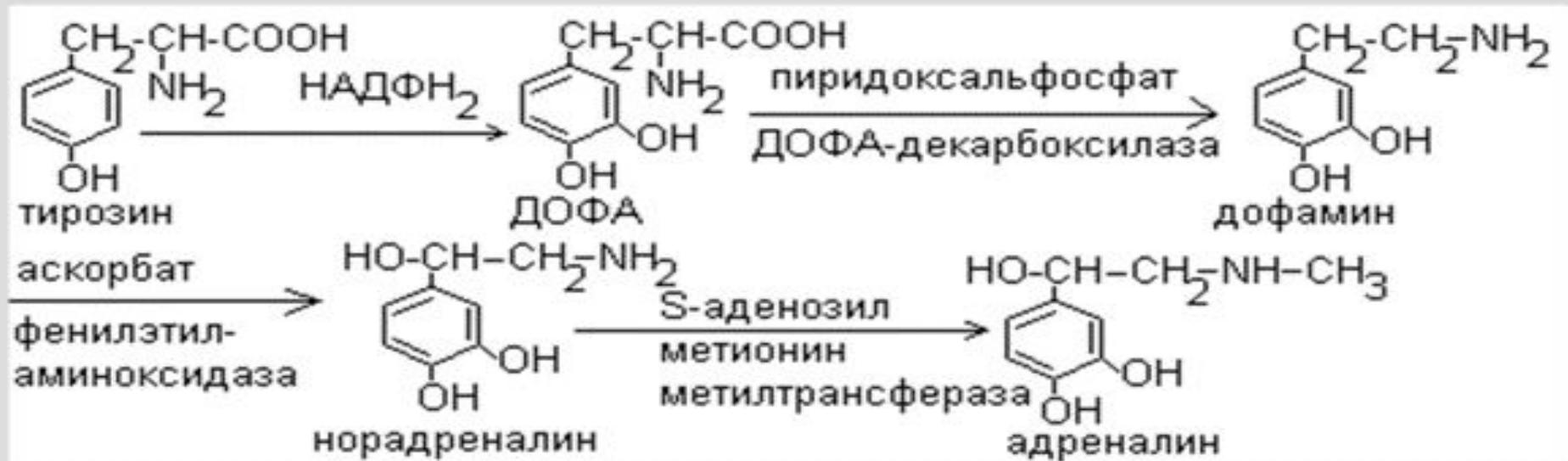


37 аминокислотных остатков проглюкагона в аппарате Гольджи подвергаются частичному протеолизу

Эффекты глюкагона в основном противоположны эффектам инсулина. Основные клетки-мишени глюкагона - печень и жировая ткань. Связываясь с рецепторами на плазматической мембране клеток-мишеней, глюкагон повышает содержание цАМФ. В гепатоцитах это приводит к активации фосфоорилазы гликогена и к снижению активности гликогенсинтазы. В результате ускоряется мобилизация гликогена. Фосфорилирование пируваткиназы и БИФ вызывает торможение гликолиза и ускорение глюконеогенеза. Кроме того, глюкагон стимулирует глюконеогенез, индуцируя синтез ферментов: глюкозо-6-фосфатазы, фосфоенол-пируваткарбоксихиназы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы. В клетках жировой ткани глюкагон через аденилатциклазный каскад активирует гормончувствительную ТАГ-липазу и стимулирует липолиз. Таким образом, в противоположность инсулину глюкагон стимулирует мобилизацию основных энергоносителей - углеводов и жиров.

ГОРМОНЫ-ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТ.

АДРЕНАЛИН.



Синтез и секреция катехоламинов

Синтез катехоламинов происходит в цитоплазме и гранулах клеток мозгового слоя надпочечников. В гранулах происходит также запасание катехоламинов.

Катехоламины поступают в гранулы путём АТФ-зависимого транспорта и хранятся в них в комплексе с АТФ в соотношении 4:1 (гормон-АТФ). Разные гранулы содержат разные катехоламины: некоторые только адреналин, другие - норадреналин, третьи - оба гормона.

Секреция гормонов из гранул происходит путём экзоцитоза. Катехоламины и АТФ освобождаются из гранул в том же соотношении, в каком они сохраняются в гранулах. В отличие от симпатических нервов, клетки мозгового слоя надпочечников лишены механизма обратного захвата выделившихся катехоламинов.

В плазме крови катехоламины образуют непрочный комплекс с альбумином. Адреналин транспортируется в основном к печени и скелетным мышцам. Норадреналин образуется в основном в органах, иннервируемых симпатическими нервами (80% от общего количества). Норадреналин лишь в незначительных количествах достигает периферических тканей. $T_{1/2}$ катехоламинов - 10-30 с. Основная часть катехоламинов быстро метаболизируется в различных тканях при участии специфических ферментов. Лишь небольшая часть адреналина (~ 5%) выделяется с мочой.

Механизм действия и биологические функции катехоламинов

Катехоламины действуют на клетки-мишени через рецепторы, локализованные в плазматической мембране. Выделяют 2 главных класса таких рецепторов: α -адренергические и β -адренергические. Все рецепторы катехоламинов - гликопротеины, которые являются продуктами разных генов, различаются сродством к агонистам и антагонистам и передают сигналы в клетки с помощью разных вторичных посредников. Это определяет характер их влияния на метаболизм клеток-мишеней.

Биосинтез катехоламинов происходит в цитоплазме и гранулах клеток мозгового слоя надпочечников. В одних гранулах содержится адреналин, в других норадреналин, а в некоторых - оба гормона. При стимуляции содержимое гранул высвобождается во внеклеточную жидкость. А - адреналин; НА - норадреналин.

Адреналин взаимодействует как с α -, так и с β -рецепторами; норадреналин в физиологических концентрациях главным образом взаимодействует с α -рецепторами.

Биологические эффекты адреналина и норадреналина затрагивают практически все функции организма. Общее во всех этих эффектах заключается в стимуляции процессов, необходимых для противостояния организма чрезвычайным ситуациям.

Патология мозгового вещества надпочечников

Основная патология мозгового вещества надпочечников - **феохромоцитома**, опухоль, образованная хромоаффинными клетками и продуцирующая катехоламины. Клинически феохромоцитома проявляется повторяющимися приступами головной боли, сердцебиения, потливости, повышением АД и сопровождается характерными изменениями метаболизма.

Гормоны щитовидной железы

В щитовидной железе синтезируются гормоны - йодированные производные тирозина. Они объединены общим названием йодтиронины. К ним относят 3,5,3'-трийодтиронин (трийодтиронин, T_3) и 3,5,3',5'-тетрайодтиронин (T_4), или тироксин.

Йодтиронины участвуют в регуляции многих процессов метаболизма, развития, клеточной дифференцировки, в регуляции экспрессии генов.

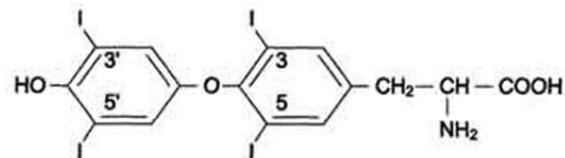
Заболевания, возникающие в результате нарушений синтеза, секреции и функций йодтиронинов, - наиболее распространённые заболевания эндокринной системы.

Биосинтез йодтиронинов

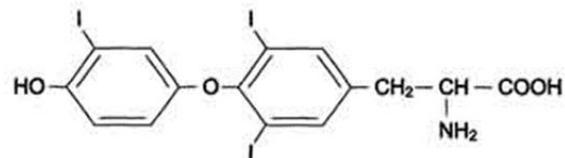
Йодтиронины синтезируются в составе белка тиреоглобулина (Тг) в фолликулах, которые представляют собой морфологическую и функциональную единицу щитовидной железы.

Тиреоглобулин - гликопротеин с молекулярной массой 660 кД, содержащий 115 остатков тирозина. 8-10% массы тиреоглобулина представлено углеводами. Содержание йодида в организме составляет 0,2-1%.

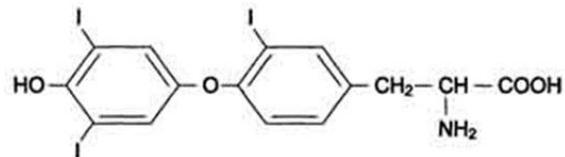
Тиреоглобулин синтезируется на рибосомах шероховатого ЭР в виде претиреоглобулина, затем переносится в цистерны ЭР, где происходит формирование вторичной и третичной структуры, включая процессы гликозилирования. Из цистерн ЭР Тиреоглобулин поступает в аппарат Гольджи, включается в состав секреторных гранул и секретируется во внеклеточный коллоид, где происходит йодирование остатков тирозина и образование йодтиронинов.



3, 5, 3', 5'-Тетрайодтиронин (Т₄)

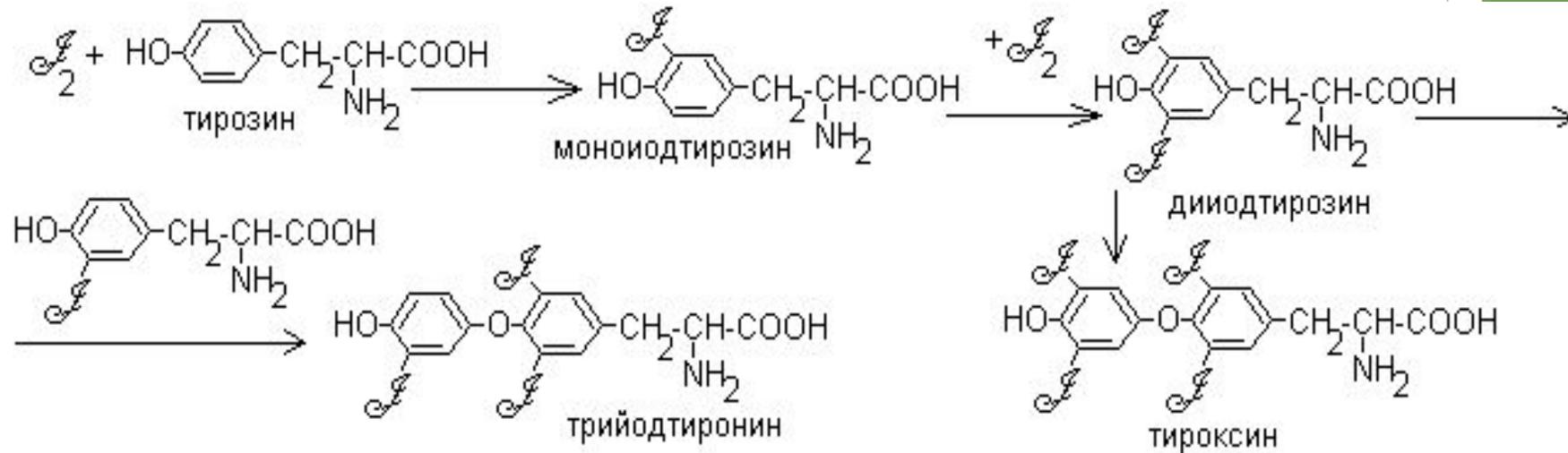


3, 5, 3'-Трийодтиронин (Т₃)



3, 3', 5'-Трийодтиронин (реверсивный)

БИОСИНТЕЗ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ



Биологическая активность йодтиронинов обусловлена свободной фракцией.

Основная биологически активная форма йодтиронинов - Т3; его сродство к рецепторам клеток-мишеней в 10 раз выше, чем у Т4.

Йодирование тиреоглобулина и образование йодтиронинов осуществляется в несколько этапов.

Транспорт йода в клетки щитовидной железы. Йод в виде органических и неорганических соединений поступает в ЖКТ с пищей и питьевой водой. Суточная потребность в йоде составляет 150-200 мкг. 25-30% этого количества йодидов захватывается щитовидной железой. Транспорт йодида в клетки щитовидной железы - энергозависимый процесс и происходит при участии специального транспортного белка против электрохимического градиента (соотношение концентраций I^- в железе к концентрации I^- в сыворотке крови в норме составляет 25:1). Работа этого йодид-переносящего белка сопряжена с Na^+, K^+ -АТФ-азой.

Окисление йода. Окисление I^- в I^+ происходит при участии гемсодержащей тиреопероксидазы и H_2O_2 в качестве окислителя.

Тиреоглобулин синтезируется на рибосомах, далее поступает в аппарат Гольджи, а затем во внеклеточный коллоид, где он хранится и где происходит йодирование остатков тирозина. Образование йодтиронинов происходит в несколько этапов: транспорт йода в клетки щитовидной железы; окисление йода; йодирование остатков тирозина; образование йодтиронинов; транспорт йодтиронинов в кровь. ЭР - эндоплазматический ретикулум; ДИТ - дийодтиронин; Тг - Тиреоглобулин; T_3 - трийодтиронин, T_4 - тироксин.

Йодирование тирозина. Окисленный йод взаимодействует с остатками тирозина в молекуле тиреоглобулина. Эта реакция также катализируется тиреопероксидазой.

Образование йодтиронинов. Под действием тиреопероксидазы окисленный йод реагирует с остатками тирозина с образованием монойодтирозинов (МИТ) и дийодтирозинов (ДИТ). Две молекулы ДИТ конденсируются с образованием йодтиронина T_4 , а МИТ и ДИТ - с образованием йодтиронина T_3 . В нормальных условиях щитовидная железа секретитрует 80-100 мкг T_4 и 5 мкг T_3 в сутки. Ещё 22-25 мкг T_3 образуется в результате дейодирования T_4 в периферических тканях по 5'-углеродному атому.

Транспорт и метаболизм йодтиронинов. От половины до двух третей T_3 и T_4 находятся в организме вне щитовидной железы. Большая часть их циркулирует в крови в связанной форме в комплексе с белками: тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ) и тироксинсвязывающим преальбумином (ТСПА). ТСГ служит основным транспортным белком йодтиронинов, а также формой их депонирования. Он обладает более высоким сродством к T_3 и T_4 и в нормальных условиях связывает почти всё количество этих гормонов. Только 0,03% T_4 и 0,3% T_3 находятся в крови в свободной форме.

$T_{1/2}$ T_4 в плазме в 4-5 раз больше, чем T_3 . Для T_4 этот период составляет около 7 дней, а для T_3 - 1-1,5 дня. Биологическая активность йодтиронинов обусловлена несвязанной фракцией. T_3 - основная биологически активная форма йодтиронинов; его сродство к рецептору клеток-мишеней в 10 раз выше, чем у T_4 . В периферических тканях в результате дейодирования части T_4 по пятому углеродному атому образуется так называемая "реверсивная" форма T_3 , которая почти полностью лишена биологической активности.

Регуляция синтеза и секреции йодтиронинов.

Скорость синтеза и секреции йодтиронинов регулируются гипоталамо-гипофизарной системой по механизму обратной связи. Стимулом для повышения секреции тиреолиберина и тиреотропина служит снижение концентрации йодтиронинов в крови.

йодтиронины УВЕЛИЧИВАЮТ

1. белковый синтез,
2. стимулируют процессы роста и клеточной дифференцировки,
3. ускоряют транскрипцию гена гормона роста.
4. в печени йодтиронины ускоряют гликолиз, синтез холестерина и синтез жёлчных кислот,
5. повышает чувствительность клеток к действию адреналина и косвенно стимулирует липолиз в жировой ткани и мобилизацию гликогена в печени.
6. увеличивает в мышцах потребление глюкозы,
7. стимулирует синтез белков и увеличение мышечной массы, повышает чувствительность мышечных клеток к действию адреналина.
8. Йодтиронины стимулируют работу Na^+ , K^+ -АТФазы, повышают поглощение клетками кислорода (кроме мозга, РЭС и гонад).
9. Йодтиронины участвуют в формировании ответной реакции на охлаждение увеличением теплопродукции, повышая чувствительность симпатической нервной системы к норадреналину и стимулируя секрецию норадреналина.

Гипотиреоз -при недостаточности функции щитовидной

Гипотериоз приводит к снижению основного обмена, скорости гликолиза, мобилизации гликогена и жиров, потребления глюкозы мышцами, уменьшения мышечной массы и снижения теплопродукции.

Проявления гипотериоза: снижение частоты сердечных сокращений, вялость, сонливость, непереносимость холода, сухость кожи.

Гипотиреоз новорождённых приводит к развитию кретинизма (тяжёлой необратимой задержкой умственного развития). У детей старшего возраста наблюдают отставание в росте без задержки умственного развития.

Тяжёлой формой гипотиреоза является «**микседема**».

Эндемический зоб (нетоксический зоб)

Если поступление йода в организм снижается (ниже 100 мкг/сут), то уменьшается продукция йодтиронинов, что приводит к усилению секреции ТТГ (из-за ослабления действия йодтиронинов на гипофиз по механизму отрицательной обратной связи), под влиянием которого происходит компенсаторное увеличение размеров щитовидной железы (гиперплазия), но продукция йодтиронинов при этом не увеличивается.

Гипертиреоз -повышенная продукция йодтиронинов вследствие развития опухоли, тиреоидите, аутоиммунных реакций.

Диффузный токсический зоб (базедова болезнь, болезнь Грейвса) - увеличение размеров щитовидной железы (зоб), повышение концентрации йодтиронинов в 2—5 раз и развитие тиреотоксикоза.

Гормоны гипоталамуса

Гипоталамус занимает важнейшее место в иерархической системе, объединяя высшие отделы ЦНС и эндокринные железы. В клетках нейронов гипоталамуса синтезируются пептидные гормоны 2 типов. Одни через систему гипоталамо-гипофизарных сосудов поступают в переднюю долю гипофиза, где стимулируют или ингибируют синтез тропных гормонов; другие, как окситоцин и вазопрессин, поступают через аксоны нервных клеток в заднюю долю гипофиза, где они хранятся в везикулах и секретируются в кровь в ответ на соответствующие сигналы.

1. Тиреолиберин - трипептид, состоящий из пироглутаминовой кислоты, гистидина и пролинамида.

Синтез тиреолиберина происходит в различных участках гипоталамуса, но в большей степени в паравентрикулярном ядре, а также в других областях ЦНС, где он выполняет функцию нейромедиатора, повышающего двигательную активность и АД. Предшественник тиреолиберина препротиреолиберин человека включает 242 аминокислотных остатка. Образование активного гормона происходит по механизму частичного протеолиза. В передней доле гипофиза тиреолиберин стимулирует синтез и секрецию тиреотропина, а также оказывает стимулирующее влияние на синтез многих других гормонов. В результате взаимодействия тиреолиберина с рецепторами плазматической мембраны клеток гипофиза происходит повышение концентрации внутриклеточного цАМФ и Ca^{2+} . Трансдукция сигнала происходит как через аденилатциклазную, так и через инозитолфосфатную системы.

Тиреолиберин разрушается в клетках-мишенях и в крови под действием специфических протеаз. $T_{1/2}$ в крови составляет 3-4 мин.

2. Кортиколиберин

Кортиколиберин - полипептид, содержащий 41 аминокислотный остаток. Как и другие пептидные гормоны, Кортиколиберин синтезируется в виде прогормона. $T_{1/2}$ кортиколиберина в плазме крови составляет 60 мин. Основное количество кортиколиберина образуется в гипоталамусе, однако он обнаруживается и в других отделах ЦНС, где выполняет роль медиатора, участвуя в ответной реакции на различные стрессовые ситуации.

В передней доле гипофиза кортиколиберин увеличивает синтез и секрецию проопиомеланокортина и образование кортикотропина. Рецепторы кортиколиберина находятся в плазматической мембране клеток в составе аденилатциклазного комплекса. Стимуляция секреции АКТГ требует присутствия ионов Ca^{2+} . Увеличение уровня внутриклеточного кальция, вероятно, является результатом фосфорилирования белков кальциевых каналов.

3. Гонадолиберин

Гонадолиберин - декапептид. Предшественник гонадолиберина человека состоит из 92 аминокислотных остатков и имеет молекулярную массу около 10 кД. Гонадолиберин стимулирует синтез и секрецию 2 гормонов гипофиза - ЛГ и ФСГ. Помимо гипоталамуса, нейроны, содержащие Гонадолиберин, находятся и в других областях ЦНС, контролирующая эмоциональное и половое поведение. Рецептор гонадолиберина в плазматической мембране входит в состав инозитолфосфатного комплекса, активация которого стимулирует фосфорилирование белков и мобилизацию Ca^{2+} , что приводит к освобождению гормонов. $T_{1/2}$ гонадолиберина в плазме крови составляет 5-7 мин. Инактивация гонадолиберина происходит при участии специфических протеаз.

4. Соматолиберин

Соматолиберин - полипептид, состоящий из 44 аминокислотных остатков. В передней доле гипофиза Соматолиберин стимулирует синтез и секрецию соматотропина. Трансдукция сигнала сопровождается повышением концентрации как цАМФ, так и ионов кальция. $T_{1/2}$ соматолиберина в крови составляет около 7 мин. Соматолиберин применяют в клинической практике для диагностики нарушений функции гипофиза.

5. Соматостатин

Соматостатин первично был выделен из гипоталамуса, но впоследствии оказалось, что он синтезируется во многих клетках, расположенных вне гипоталамуса: в желудке, кишечнике, поджелудочной железе, в области периферических нервных окончаний, в плаценте, надпочечниках и в сетчатке глаза. Соматостатин выполняет функции гормона и медиатора, вызывая торможение секреторных процессов, снижение активности гладкой мускулатуры и нейронов. Соматостатин состоит из 14 аминокислотных остатков и имеет циклическую структуру, образованную дисульфидной связью между двумя остатками цистеина.

Биологической активностью обладает и ациклическая восстановленная форма пептида. В тканях соматостатин присутствует в форме пептида, содержащего 28 аминокислотных остатков и может служить предшественником пептида, состоящего из 14 аминокислотных остатков. Обе формы проявляют биологическую активность, но в разной степени. Соматостатин-14 находится в основном в ЦНС, а соматостатин-28 преимущественно в кишечнике.

Результат трансдукции сигнала соматостатина - снижение уровня внутриклеточной концентрации цАМФ и Ca^{2+} в цитозоле клеток. Соматостатин тормозит секрецию гормона роста, глюкагона, инсулина, гастрина, секретина, вазоактивного интестинального пептида (ВИП, VIP), холецистокинина, кальцитонина, паратгормона, иммуноглобулинов, ренина; он также ингибирует секрецию бикарбонатов и ферментов поджелудочной железы, уменьшает кровоток на всём протяжении ЖКТ, снижает секрецию жёлчи.

Гормоны гипофиза

Гипофиз секретирует большое количество гормонов, участвующих в регуляции различных биохимических процессов и физиологических функций. В передней доле гипофиза (аденогипофизе) синтезируются так называемые тропные гормоны, стимулирующие синтез и секрецию гормонов других эндокринных желёз или оказывающие влияние на метаболические реакции в других тканях-мишенях.

Задняя доля гипофиза, или нейрогипофиз, секретирует гормоны, регулирующие в основном водный баланс и лактацию.

Секреция гормонов гипофиза обусловлена сочетанием нервных и гуморальных сигналов. При этом один и тот же агонист (например, норадреналин) может вызывать противоположные изменения в секреции гипофизарных гормонов. С другой стороны, секреция каждого гормона может контролироваться многочисленными факторами.

Синтез и секреция гормонов передней доли гипофиза регулируются гормонами гипоталамуса, которые поступают в гипофиз через портальную систему кровеносных сосудов, связывающих гипоталамус и переднюю долю гипофиза. Кроме того, секреция гормонов гипоталамуса и гипофиза регулируется по механизму обратной связи гормонами, продукцию которых они стимулируют в органах-мишенях.

В передней доле гипофиза синтезируются гормоны, которые по химическому строению являются пептидами и гликопротеинами.

По механизму их синтеза и биологическим функциям эти гормоны объединяют в 3 группы.

Гормон роста, пролактин

Гормон роста синтезируется в соматотропных клетках, наиболее многочисленных в передней доле гипофиза. Содержание гормона роста составляет 5-16 мг в 1 г ткани железы. $T_{1/2}$ гормона в плазме крови составляет около 50 мин.

Гормон роста у всех видов млекопитающих представляет собой одноцепочечный пептид, состоящий из 191 аминокислотного остатка и имеющий 2 внутримолекулярные дисульфидные связи.

Гормон роста образуется из прогормона не обладающего гормональной активностью. Уровень гормона роста в плазме крови не превышает 3 нг/мл. Секреция гормона роста носит пульсирующий характер с интервалами в 20-30 мин. Один из самых больших пиков отмечается вскоре после засыпания.

Под влиянием различных стимулов (стресс, физические упражнения, гипогликемия, голодание, белковая пища, аминокислота аргинин) даже у не растущих взрослых людей уровень гормона роста в крови может возрастать до 30-100 нг/мл.

Регуляция синтеза и секреции гормона роста осуществляется множеством факторов. Основной стимулирующий эффект оказывает соматолиберин, основной тормозящий - гипоталамический соматостатин.

Первичные эффекты гормона роста кратковременны и инсулиноподобны. Они проявляются в основном в отношении обмена жиров и углеводов. В жировой ткани усиливается потребление глюкозы и липогенез, вследствие чего происходит снижение концентрации глюкозы в крови. Однако в дальнейшем проявляются более медленные (в основном, противоположные инсулину) эффекты: усиливается липолиз в жировой ткани, увеличивается концентрация жирных кислот в крови, а в случае недостаточности инсулина увеличивается содержание кетоновых тел в крови. Энергия, образующаяся при повышенном распаде жиров, используется на анаболические процессы. В то же время использование глюкозы жировыми и мышечными клетками снижается, а в печени ускоряется глюконеогенез, следствием чего может быть гипергликемия, особенно при недостатке инсулина.

Основное действие гормона роста направлено на регуляцию обмена белков и процессов, связанных с ростом и развитием организма. Под влиянием гормона роста усиливаются транспорт аминокислот в клетки мышц, синтез белка в костях, хрящах, мышцах, печени и других внутренних органах, увеличивается общее количество РНК, ДНК и общее число клеток.

Под влиянием гормона роста увеличивается ширина и толщина костей, и одновременно с этим ускоряется рост других тканей, включая соединительную ткань, мышцы и внутренние органы.

Пролактин синтезируется лактотрофными клетками передней доли гипофиза в виде прогормона. Число этих клеток резко возрастает при беременности под влиянием эстрогенов. Пролактин близок по химическому строению гормону роста. Он состоит из 199 аминокислотных остатков, образующих одну полипептидную цепь с тремя дисульфидными связями. 35% аминокислотной последовательности пролактина идентично последовательностям гормона роста. Оба гормона имеют общие антигенные детерминанты, сходное строение рецепторов и пути трансдукции сигналов в клетки.

Рецепторы пролактина присутствуют в клетках многих тканей: в печени, почках, надпочечниках, яичках, яичниках, матке и других тканях.

Основная физиологическая функция пролактина - стимуляция лактации. Пролактин индуцирует синтез α -лактальбумина и казеина, активирует синтез фосфолипидов и ТАГ.

На процессы роста Пролактин влияет в значительно меньшей степени, чем гормон роста.

У мужчин Прولاктин повышает чувствительность клеток Лейдига к лютеинизирующему гормону, поддерживая таким образом необходимый уровень синтеза тестостерона; в почках пролактин снижает экскрецию воды, влияет на реабсорбцию ионов Na^+ и K^+ ; Прولاктин также повышает гуморальный и клеточный иммунитет.

Синтез и секрецию пролактина стимулируют тиреолиберин, серотонин, окситоцин, ацетил-холин, ингибирующий эффект оказывает дофамин.

Подобно большинству гормонов, Прولاктин секретируется в кровь эпизодически с интервалами 30-90 мин. Максимум секреции отмечается через 6-8 ч после начала сна. Концентрация пролактина в плазме крови женщин составляет 8-10 нг/мл, а мужчин - 5-8 нг/мл. $T_{1/2}$ пролактина составляет 15-20 мин.

Плацента продуцирует гормон (плацентарный лактоген), гомологичный по аминокислотному составу гормону роста и пролактину. Все 3 гормона имеют общие антигенные детерминанты и обладают рост-стимулирующей и лакто-генной активностью. Существует гипотеза, согласно которой гены этих гормонов возникли в результате дупликации одного гена-предшественника.

Тиреотропин, лютеинизирующий гормон фолликулостимулирующий гормон

Тиреотропин, ЛГ и ФСГ - гликопротеины. Тиреотропин (ТТГ) синтезируется в тиреотрофных клетках передней доли гипофиза.

Стимуляция секреции тиреотропина происходит под влиянием тиреолиберина, а основное ингибирующее действие оказывает повышение уровня тиреоидных гормонов. Пик секреции ТТГ отмечается в часы, непосредственно предшествующие сну, с последующим снижением в течение ночи.

Основная биологическая функция тиреотропина - стимуляция синтеза и секреции йодтиронинов (Т3 и Т4) в щитовидной железе.

Группа гормонов, образующихся из проопиомеланокортина

Проопиомеланокортин (ПОМК) синтезируется в передней и промежуточной долях гипофиза и в некоторых других тканях (кишечнике, плаценте). Полипептидная цепь ПОМК состоит из 265 аминокислотных остатков.

После отщепления сигнального пептида происходит частичный протеолиз оставшейся полипептидной цепи с образованием АКТГ и β -липотропина (β -ЛП).

Кортикотропин (АКТГ) - пептидный гормон; состоит из 39 аминокислотных остатков; синтезируется в клетках передней доли гипофиза под влиянием кортиколиберина.

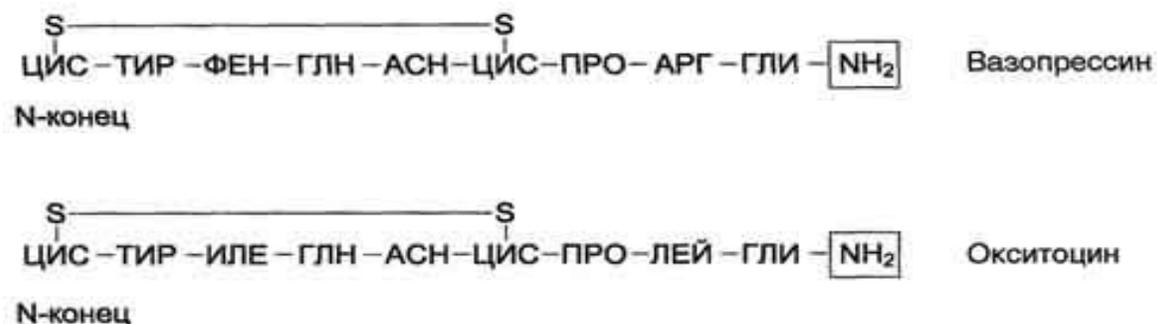
Кортикотропин секретруется в импульсивном режиме. Скорость секреции составляет 5-25 мкг/сут. При стрессе (травма, ожог, хирургическое вмешательство, интоксикация химическими веществами, кровотечение, боль, психическая травма) концентрация АКТГ в крови возрастает во много раз. У здоровых людей наименьший уровень АКТГ в крови отмечается в конце дня и непосредственно перед сном, наибольший.

В клетках коры надпочечников АКТГ стимулирует гидролиз эфиров холестерина, увеличивает поступление в клетки холестерина в составе ЛПНП; стимулирует превращение холестерина в прегненолон; индуцирует синтез митохондриальных и микросомальных ферментов, участвующих в синтезе кортикостероидов.

Гормоны задней доли гипофиза

Задняя доля гипофиза, или нейрогипофиз, секретирует 2 активных гормона - вазопрессин, или антидиуретический гормон (АДГ), и окситоцин.

Окситоцин и вазопрессин - нонапептиды со сходной первичной структурой.



Оба гормона образуются в гипоталамусе в нейронах разных гипоталамических ядер в форме прогормонов, из которых в результате посттрансляционной модификации образуются гормон и транспортный пептид нейрофизин (окситоцин+нейрофизин I и вазопрессин+нейрофизин II). В процессе транспорта в клетки задней доли гипофиза гормоны остаются нековалентно связанными со своими транспортными пептидами. В крови гормоны не связаны с нейрофизином. $T_{1/2}$ составляет 2-4 мин.

Основные биологические эффекты вазопрессина проявляются через взаимодействие с 2 типами рецепторов. V_1 -рецепторы расположены в клетках гладкой мускулатуры сосудов в комплексе с фосфолипазой C. Результат трансдукции сигнала в эти клетки - сокращение сосудов. V_2 -рецепторы расположены в клетках почечных канальцев. Взаимодействие вазопрессина с V_2 -рецепторами активирует аденилатциклазную систему, увеличивая в клетках концентрацию

Окситоцин стимулирует сокращение гладкой мускулатуры матки, а также играет важную роль в стимуляции лактации. Он вызывает сокращение миоэпителиальных клеток молочных желёз, в результате чего происходит перераспределение молока из альвеолярных протоков в область соска.

Акт сосания материнской груди стимулирует секрецию пролактина, обеспечивая образование и секрецию молока.

Нарушения функций гипоталамо-гипофизарной системы

Гипофункция может быть следствием уменьшения или полного подавления продукции тройных гормонов (пангипопитуитаризм) или частичного, при котором происходит нарушение синтеза и секреции одного или нескольких гормонов. Недостаток тропных гормонов гипофиза ведёт к резкому снижению функции периферических эндокринных желёз.

Выпадение гонадотропной функции гипофиза приводит к недостаточности яичников, аменорее, атрофии матки, молочных желёз. Вследствие снижения продукции кортикотропина развивается хроническая недостаточность коры надпочечников.

Дефицит гормона роста особенно опасен у детей. Известно несколько типов нарушений способности к нормальному росту вследствие абсолютного или относительного дефицита СТГ.

Гипофизарный нанизм, или карликовость (от греч. *nanos* - карлик). Причина нарушения роста и физического развития - дефицит гормона роста. Большинство форм гипофизарного нанизма развивается вследствие мутаций гена гормона роста. У большинства больных гипофизарным нанизмом нарушение роста сочетается с другими эндокринными нарушениями. В некоторых случаях гипосекреция гормона роста может быть результатом аутоиммунного повреждения соматотрофных клеток гипофиза, черепно-мозговой травмы или радиации.

- **Нанизм Ларона** возникает вследствие дефекта рецепторов гормона роста гепатоцитов и снижения синтеза ИФР-1 и ИФР-2. Концентрация СТГ в крови при этом повышена.
- **Карликовость африканских пигмеев** - результат нарушения пострецепторной передачи гормонального сигнала СТГ. При этой форме карликовости концентрация гормона роста в плазме нормальная, а концентрация ИФР-1 значительно снижена.

Гиперфункция гормона роста обычно возникает в результате образования гормонпродуцирующей опухоли соматотрофных клеток гипофиза, что приводит к повышению ростовой активности. Если гиперсекреция гормона роста возникает у детей и подростков с незакончившимся процессом окостенения эпифизарных хрящей, но продолжающимся ростом длинных костей, развивается гигантизм (от греч. *gigantos* - великан). При гигантизме увеличение костей, мягких тканей и органов происходит сравнительно пропорционально. Гиперсекреция гормона роста у взрослых людей приводит к развитию акромегалии (от греч. *akros* - крайний, *megas* - большой), при которой рост тела ускоряется, но не в длину, а в ширину с диспропорциональным увеличением размеров лица, кистей рук, стоп, черепа, увеличением размеров внутренних органов.