

Биохимия Гормонов

Наумов
Александр Васильевич

Гормон (др.-греч. ὄρμῶν — *возбуждаю, побуждаю*).

В 1902 Эрнест Генри **Старлинг** совместно с Уильямом **Бейлиссом** открыл **секретин** и ввёл понятие «**гормон**» (1905).

Кровоснабжение различных органов. [Hall JE, 2016]

	Percent of Cardiac Output	ml/min	ml/min/100 g of Tissue Weight
Brain	14	700	50
Heart	4	200	70
Bronchi	2	100	25
Kidneys	22	1100	360
Liver	27	1350	95
Portal	(21)	(1050)	
Arterial	(6)	(300)	
Muscle (inactive state)	15	750	4
Bone	5	250	3
Skin (cool weather)	6	300	3
Thyroid gland	1	50	160
Adrenal glands	0.5	25	300
Other tissues	3.5	175	1.3
Total	100.0	5000	

Классификации гормонов.

A. По химическому строению

- 1. Стероиды, стероидные гормоны** (производные холестерина - **циклопентанпергидрофенантрена**). Подразделяются на 5 групп:
 - **глюкокортикоиды;**
 - **минералокортикоиды;**
 - **андрогены;**
 - **эстрогены;**
 - **прогестероны.**
 - **кальцитриол** - производным холестерина является активная форма витамина D₃.
- 2. Производные** арахидоновой кислоты – **эйкозаноиды** классические (**простагландины, лейкотриены, тромбоксаны**) и эндоканабиноиды (**анандамид**).
- 3. Декарбоксилированные производные ароматических аминокислот** (**биогенные амины, моноамины**) - **адреналин, норадреналин.**

4. **Белково-пептидные соединения** - пептидные гормоны –
- короткие пептиды (**вазопрессин, тиолиберин**),
 - состоящих из сотен аминокислот (АК) - **инсулин, гормон роста**.
 - гликопротеиды (**ЛГ, ФСГ, ТСГ**).
 - адренокортикотропный гормон (**АКТГ**) 39 АК,
 - соматотропный гормон (**СТГ**) 191 АК,
 - тиреотропный гормон (**ТТГ**) гликопротеин. β (181 АК) и α (92 АК) субъединицы,
 - лактотропный гормон (**пролактин**, ПЛГ) 199 АК,
 - лютеинизирующий гормон (**ЛГ**) 92 (α) и 120 (β) АК,
 - фолликулостимулирующий гормон (**ФСГ**) 92 (α) и 111 (β) АК,
 - меланоцитстимулирующий гормон (**МСГ**), 14, 22, 12 АК
 - антидиуретический гормон (**АДГ, вазопрессин**) 9 АК,
 - **ОКСИТОЦИН,**
 - **КАЛЬЦИТОНИН,**
 - **ПАРАТГОРМОН,**
 - **ИНСУЛИН,**
 - **ГЛЮКАГОН**

Б. Классификация по влиянию на обмен веществ:

- **Белковый обмен** - инсулин, СТГ, АКТГ и кортизол, ТТГ и тироксин,
- **Липидно-углеводный обмен** - инсулин, СТГ, АКТГ и кортизол, ТТГ и тироксин, адреналин, глюкагон,
- **Водно-солевой обмен** - альдостерон, вазопрессин;
- **Обмен кальция и фосфора** - кальцитонин, паратгормон, кальцитриол;
- **Репродуктивная функция** - гонадотропные гормоны (эстрадиол, эстриол, прогестерон, тестостерон, пролактин, окситоцин).

В. Классификация по месту синтеза:

- **Гипоталамус** - кортиколиберин, тиреолиберин, гонадолиберин, соматолиберин, меланолиберин.

Пролактоостатин, соматостатин, меланостатин.

- **Гипофиз** - СТГ, АКТГ, ЛТГ, ТТГ, МСГ, ФСГ, ЛГ, АДГ, окситоцин.

- **Эпифиз** – мелатонин.

- **Щитовидная железа** – тироксин (T_4), трийодтиронин (T_3), тиронамин, тиреокальцитонин.

- **Паращитовидная железа** – паратгормон.

- **Тимус (вилочковая железа)** - тимозин, тимопоэтин, тимулин.

- **Предсердия** - предсердный натрийуретический протеин.

- **Поджелудочная железа** - инсулин, глюкагон, амилин.

- **ЖКТ** – гастрин, холекальциферол, грелин, обестатин, холецистокинин.

- **Надпочечники** - кортизол, адреналин, альдостерон, эстрадиол, эстриол, тестостерон.

- **Жировая ткань** – лептин, адипонектин, резистин, адипокины.

- **Почки** – эритропоэтин, кальцитриол.

- **Яичники, яички** - эстрогены, слабые андрогены и прогестины (жёлтое тело); тестостерон.

- **Плацента** - плацентарный лактоген, ингибин.

Организм человека состоит из $\sim 7,5 \cdot 10^{10}$ клеток, собранных в ~ 200 типов.

Являются мишенями более 50 гормонов.

Концентрация гормонов во внеклеточной жидкости - 10^{-9} - 10^{-15} моль/литр.

Все гормоны имеют рецепторы.

Классификации гормонов.

По механизму действия:

1. Имеющие внутриклеточные рецепторы.

2. Связываются с рецепторами на поверхности клетки

1 группа:

- андрогены;
- эстрогены;
- прогестины;
- глюкокортикоиды;
- минералокортикоиды;
- ретиноевая кислота;
- кальцитриол;
- тиреоидные гормоны.

2 Группа:

А. Вторичный мессенджер - ЦАМФ

- α_2 -адренергические КА (катехоламины);
- β -адренергические КА;
- АКТГ;
- вазопрессин;
- кальцитонин;
- хорионический гонадотропин;
- кортикотропин-рилизинг гормон;
- глюкагон;
- FSH, MSH, TSH;
- липотропин;
- лютеинизирующий гормон;
- соматостатин;
- паратирин.

В. Вторичный мессенджер - цГМФ

- оксид азота (NO^*);
- предсердный натрийуретический фактор;

С. Вторичный мессенджер – Ca^{2+} и/или фосфатидилинозитол.

- α_1 -адренергические КА;
- ангиотензин II;
- вазопрессин;
- окситоцин;
- холецистокинин;
- гастрин;
- PDGF (фактор роста тромбоцитов);
- тиреотропин RH;
- соматостатин;
- гонадотропин RH.
- ацетилхолин (m);

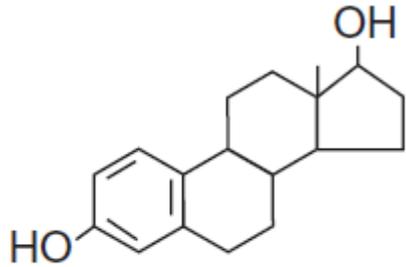
D. Вторичный мессенджер – каскад киназ или фосфоорилаз.

- адипонектин;
- хорионический соматомаммотропин;
- фактор роста эпидермиса (EGF);
- фактор роста фибробластов (FGF);
- эритропоетин;
- гормон роста;
- инсулин;
- инсулиноподобный GF;
- лептин;
- фактор роста нервов (NGF);
- PDGF (фактор роста тромбоцитов).
- пролактин.

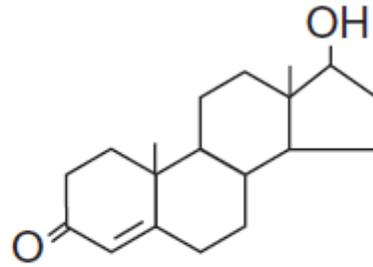
Основные особенности классов гормонов.

	Группа 1	Группа 2
типы	Стероиды, каратиноиды, кальцитриол, иодотиронины.	Полипептиды, белки, гликопротеины, катехоламины.
растворимость	липофильные	гидрофильные
транспортные белки	+	-
время полужизни	часы-дни	минуты
рецепторы	внутриклеточные	на плазматической мембране
медиаторы	Комплекс рецептор-гормон	цАМФ, цГМФ, Ca^{2+} , производные фосфатидилинозитола, каскад киназ.

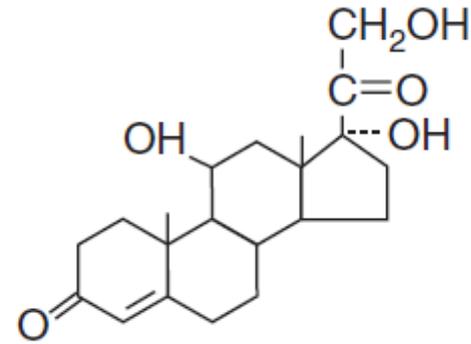
Производные холестерина



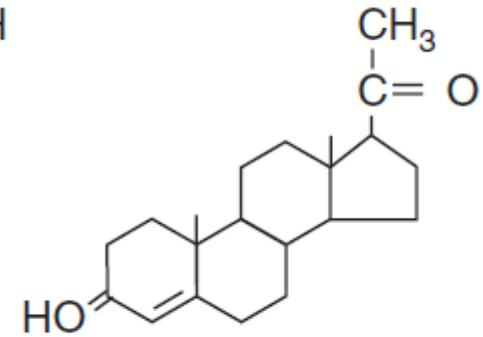
17β-Estradiol



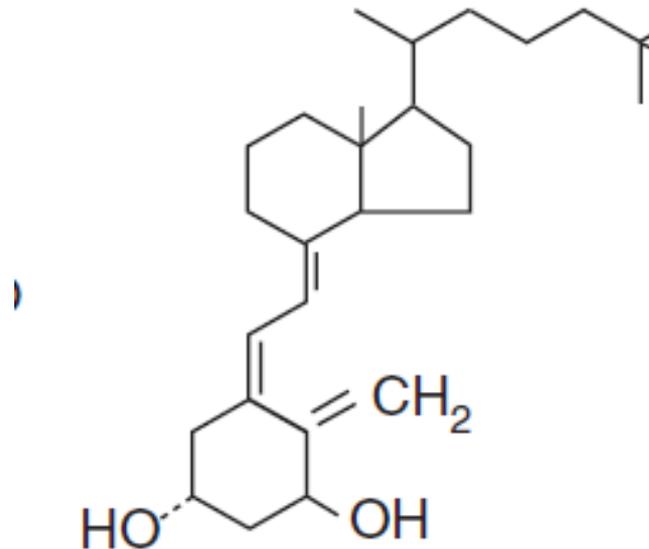
Testosterone



Cortisol

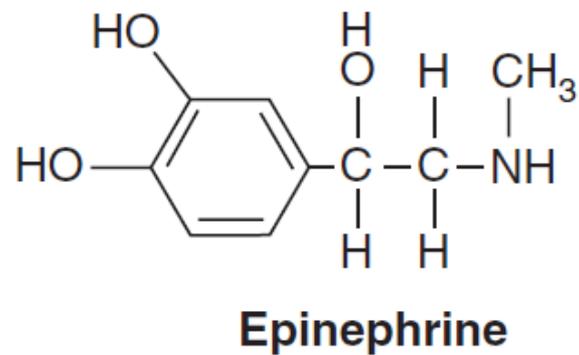
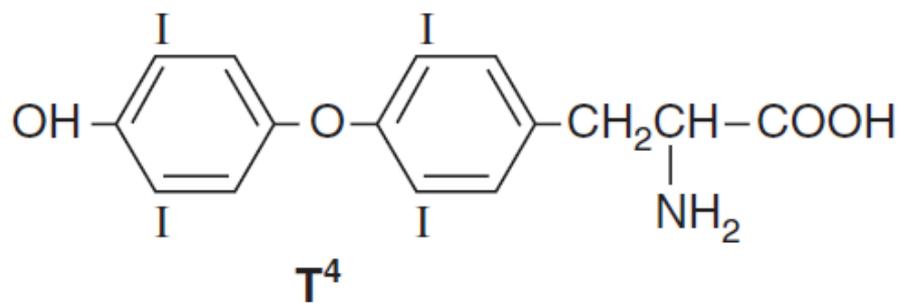
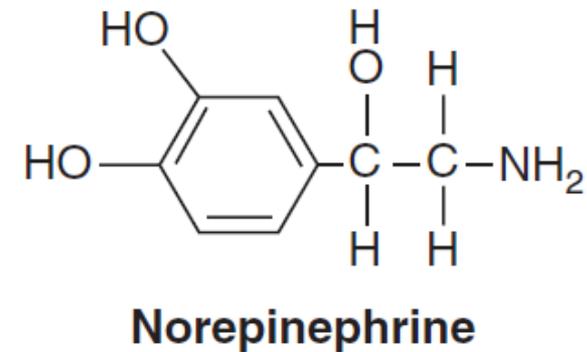
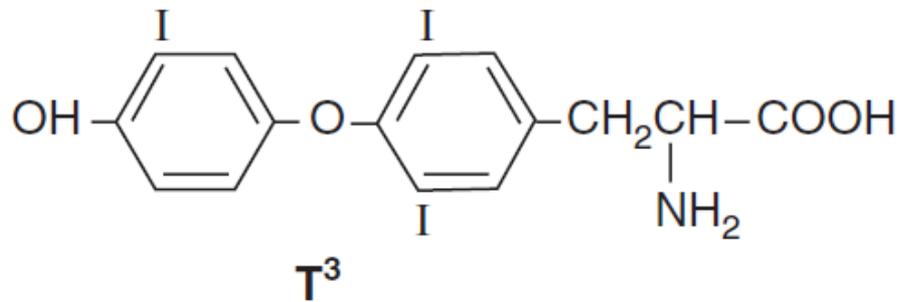


Progesterone

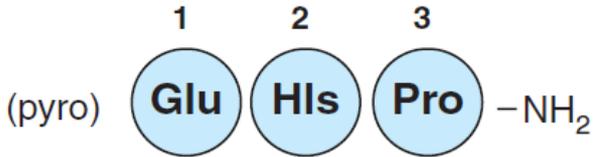


1,25(OH)₂-D₃

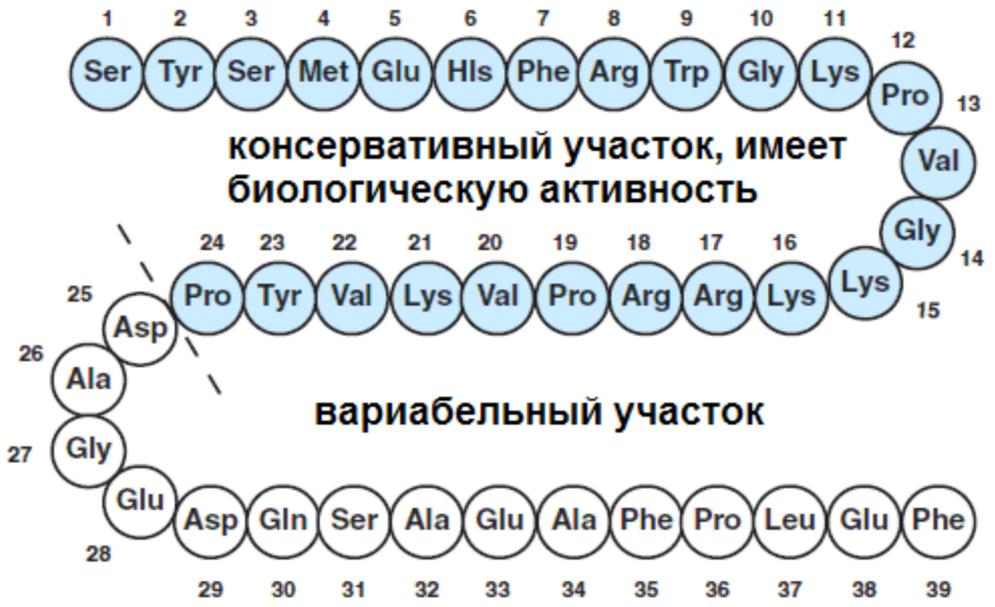
Производные тирозина



C. PEPTIDES OF VARIOUS SIZES



TRH



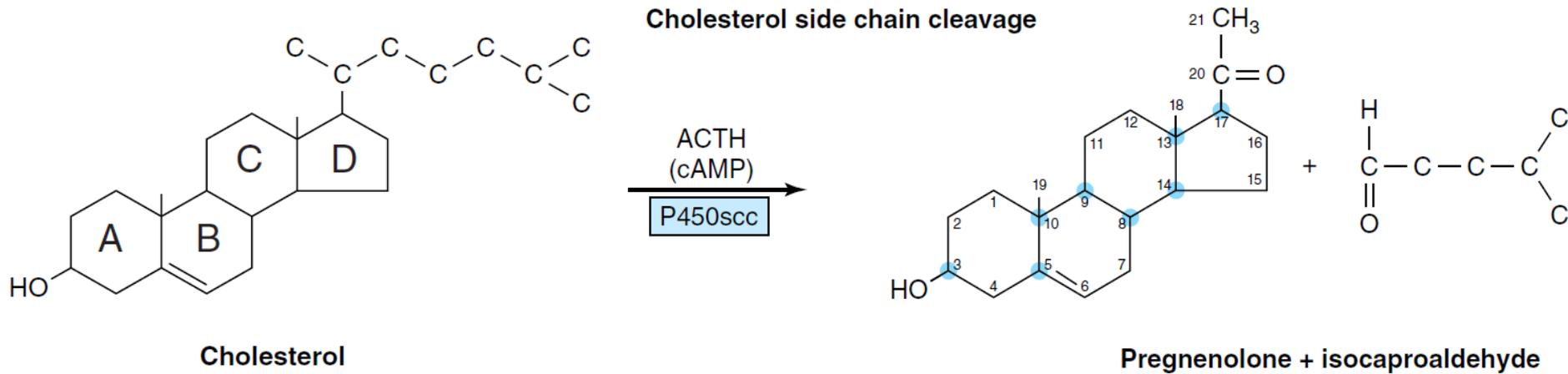
консервативный участок, имеет биологическую активность

вариабельный участок

АКТГ человека

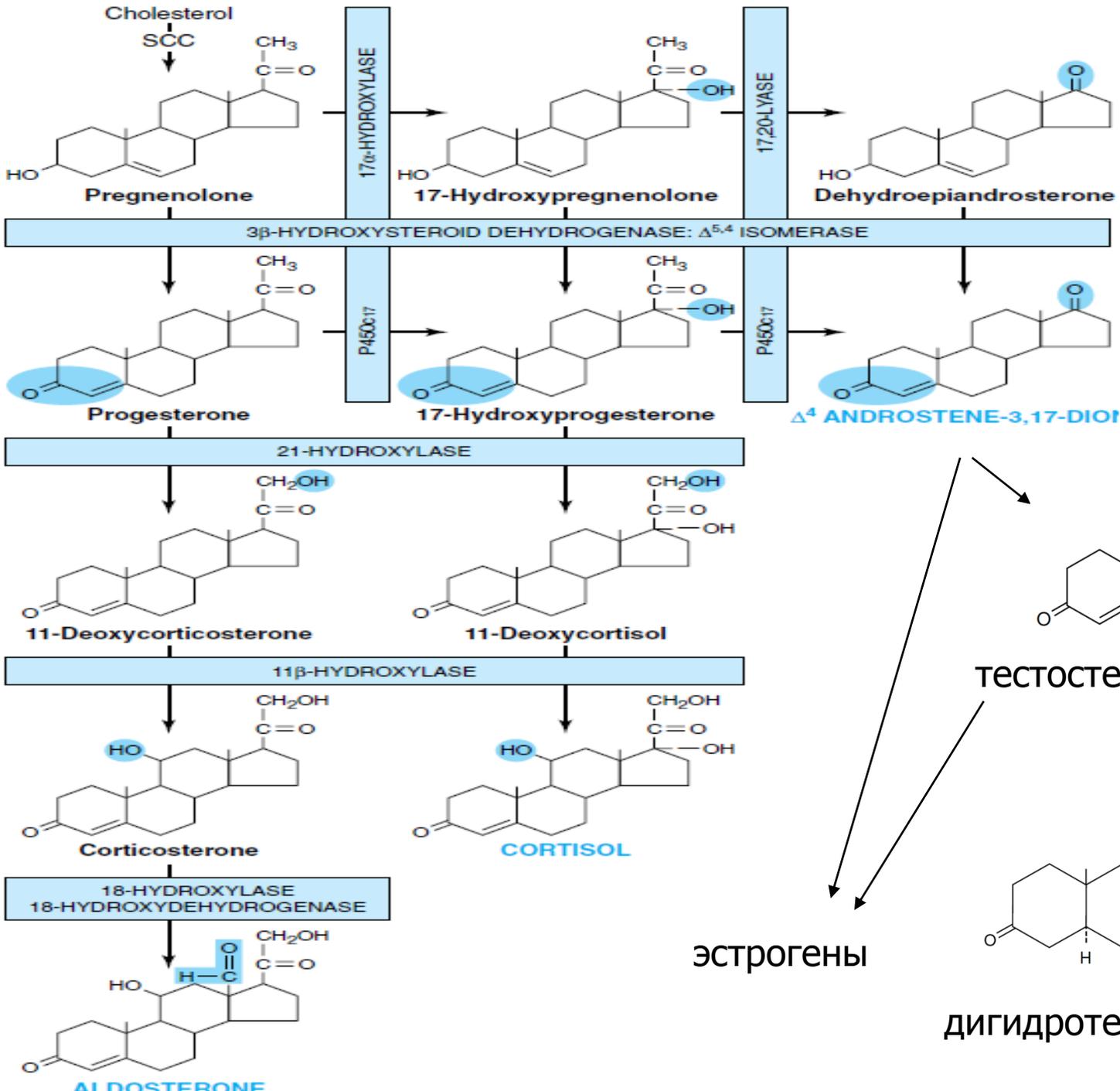
D. GLYCOPROTEINS (TSH, FSH, LH)

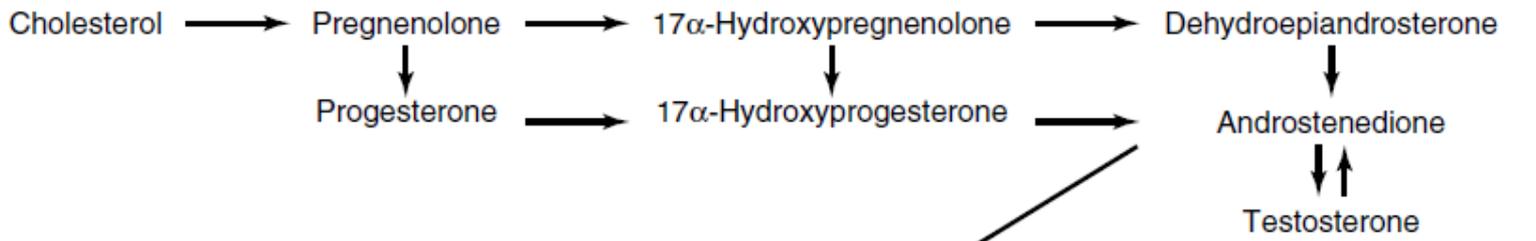
common α subunits
 unique β subunits



Для стероидогенеза важны:

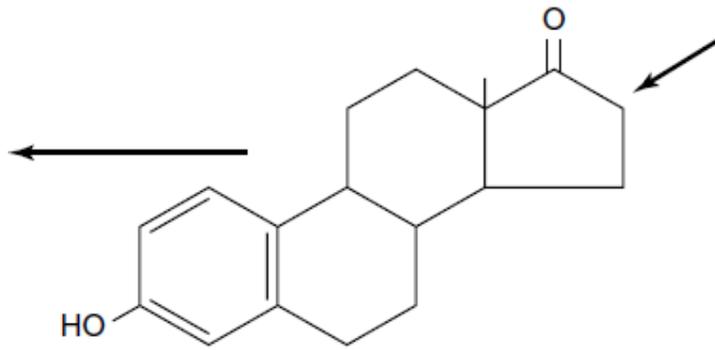
- белок **StAR** (*белок быстро регулируемый стероидогенезом*) – транспортирующий холестерол из цитоплазмы во внутреннюю мембрану митохондрий;
- гидроксилазы (O_2 , НАДФН);
- изомеразы, лиазы;
- **транскортин** или **глобулин, связывающий кортикостероиды**.
- **глобулин, связывающий половые гормоны**.



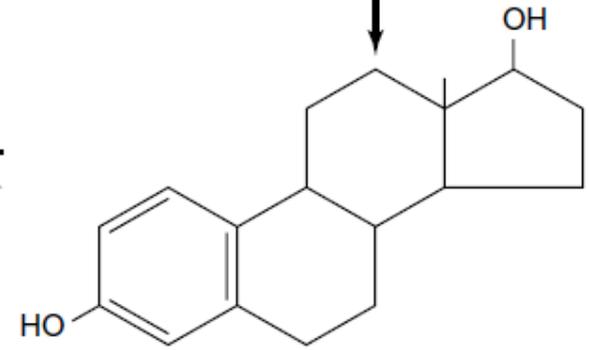


(P₄₅₀ монооксигеназа) **AROMATASE**

AROMATASE

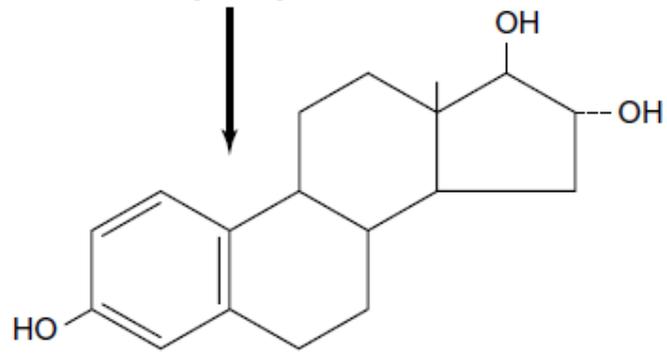


ESTRONE (E₁)



17 β -ESTRADIOL (E₂)

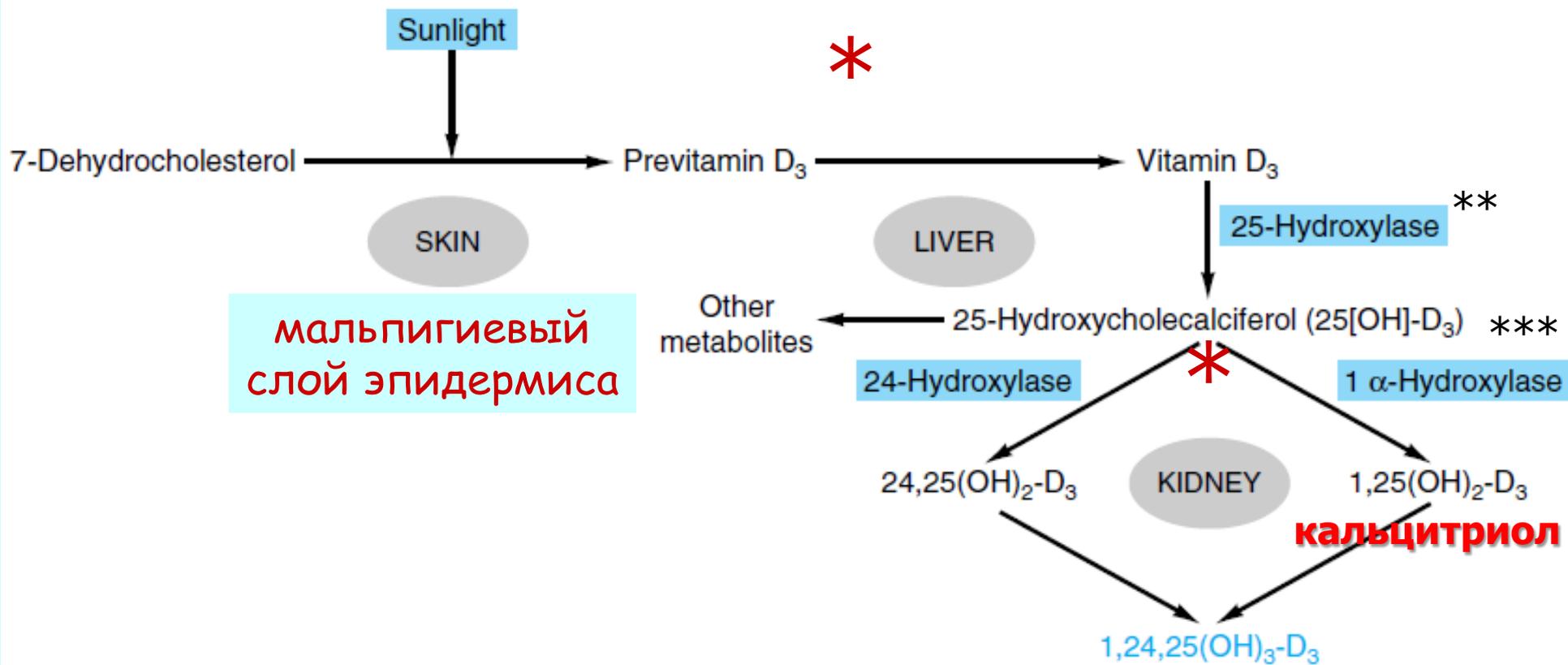
16 α -Hydroxylase



Estriol

Other metabolites

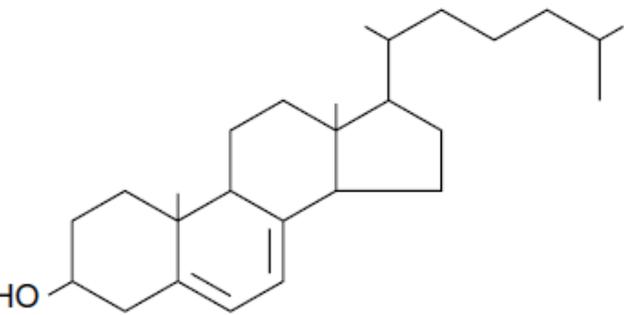
Высокая активность **ароматазы** при циррозе, гипертиреозидизме, старении и ожирении - причина «эстрогенизации».



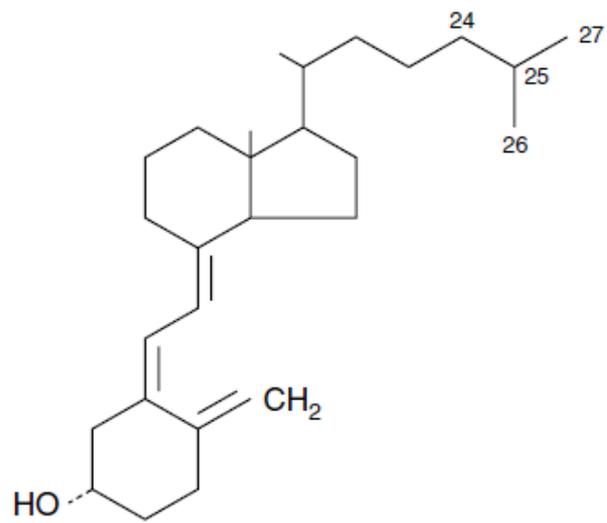
*** Витамин Д-связывающий белок** - транспортирует витамин Д по крови.

** Для гидроксилирования в ЭПР печени необходимы: НАДФН, Mg²⁺, O₂, **Cyt P₄₅₀** и **Cyt P₄₅₀ редуктаза**.

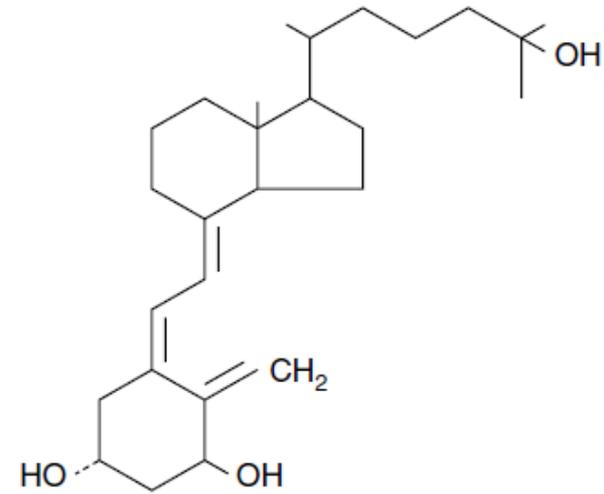
*** - в почках – **ферредоксин, ферредоксин редуктаза и Cyt P₄₅₀**



7-Dehydrocholesterol

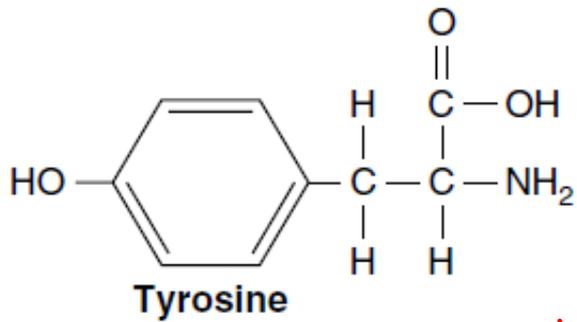


Vitamin D₃



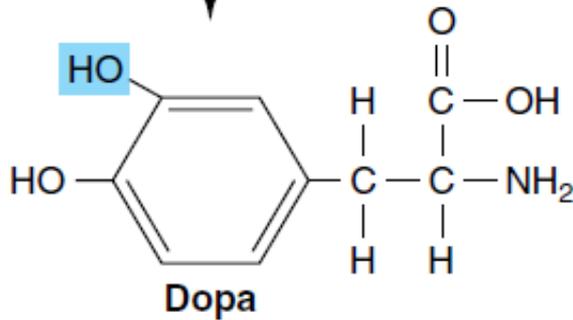
1,25(OH)₂-D₃

Биосинтез катехоламинов



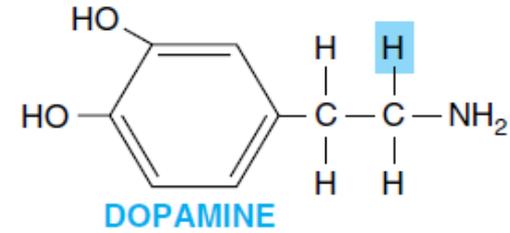
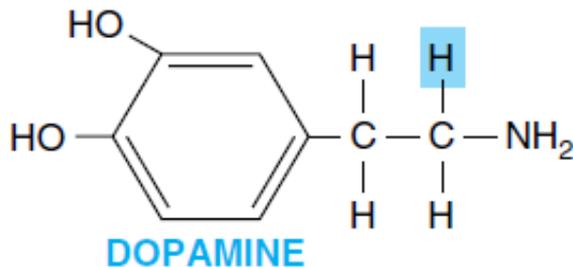
TYROSINE
HYDROXYLASE

**



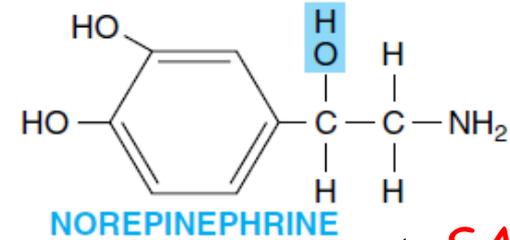
DOPA
DECARBOXYLASE

B₆



DOPAMINE
β-HYDROXYLASE

Vit C,
Cu²⁺

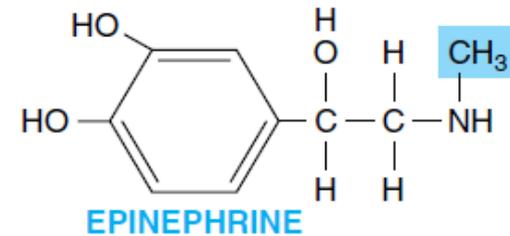


PNMT

SAM

SAH

GC +



* PNMT - фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза

α-метилдопа

80 % адреналина синтезируют в мозговом веществе надпочечников, остальное в нервных окончаниях.

Не проникает через ГЭБ.

**** Тирозин гидроксилаза** – скорость-лимитирующий фермент синтеза катехоламинов.
Кофермент – **тетрагидроптеридин**.

Биосинтез гормонов щитовидной железы.

- Необходим йод;
- Синтезируется в виде предшественника – **тиреоглобулина**;
- Запасается во внутриклеточном коллоиде фолликулов;
- В активную форму превращается в периферических тканях ($T_4 \rightarrow T_3$).
- Переносится по крови ***тироксин связывающим глобулином***.

Стимуляция **рецепторов ТСГ** на поверхности клеток в тиреоидных фолликулах способствует синтезу и секреции **T₃** и **T₄**.

7 шагов синтеза тиреоидных гормонов:

1. Стимуляция белка-переносчика **Na/I-симпорта (NIS)** на поверхности базолатеральной мембраны фолликулярных клеток (захват йода).
2. через апикальную мембрану **I⁻** переносится в коллоид фолликула с помощью белка-переносчика **пендрина (pendrin)**.
3. **.Тиреопероксидаза** окисляет два I⁻ с образованием I₂. т.к. йодид не реакционноспособен, а более активен йодин (I₂) - который и необходим для йодирования **тиреоглобулина** фолликулов – белка-предшественника гормонов.
4. стимулирование конъюгации остатков йодированных тирозинов ведёт к образованию **тироксина (T₄)** и **трийодтиронина (T₃)**, связанных с **тиреоглобулином**.
5. Повышается эндоцитоз йодированного тиреоглобулина через апикальную мембрану назад в **фолликулярные клетки**.
6. Стимуляция протеолиза тиреоглобулина даёт свободные **T₄** и **T₃**.
7. Секреция **T₄** и **T₃** в кровь сквозь базолатеральную мембрану фолликулярных клеток осуществляет переносчик **монокарбоновых кислот (monocarboxylate transporter)**.

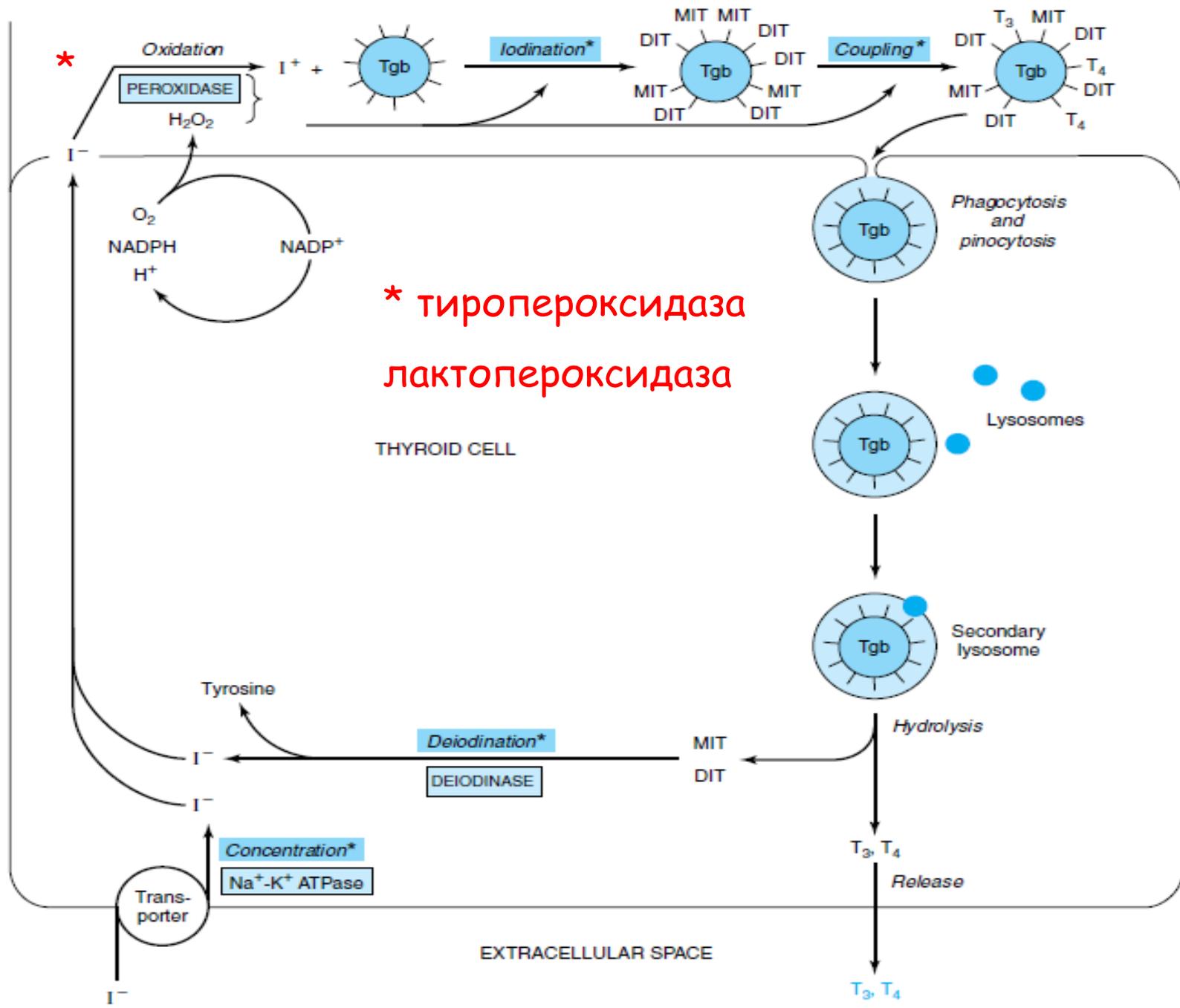
Антитела к **рецепторам ТСГ** – причина **диффузного токсического зоба** (синонимы: болезнь Грейвса, Базедова болезнь, гипертиреоз).

Хорионический гонадотропин (ХГТ) способен взаимодействовать с рецептором **ТСГ** и стимулировать продукцию **тиреоидных гормонов**. При беременности длительная высокая концентрация **ХГТ** может вызвать гестационный гипертиреозидизм. Этот же механизм причина высокого уровня продукции тиреоидных гормонов при опухолях трофобластов.

Тироксин можно отнести к прогормонам и резервуару главного и более активного гормона – **трийодтиронина - T_3** .

Тироксин (T_4) в тканях под действием **йодотиронин дейодиназы** превращается в **трийодтиронин**. Нарушения активности фермента напоминает гипотирозидизм при недостатке йода.

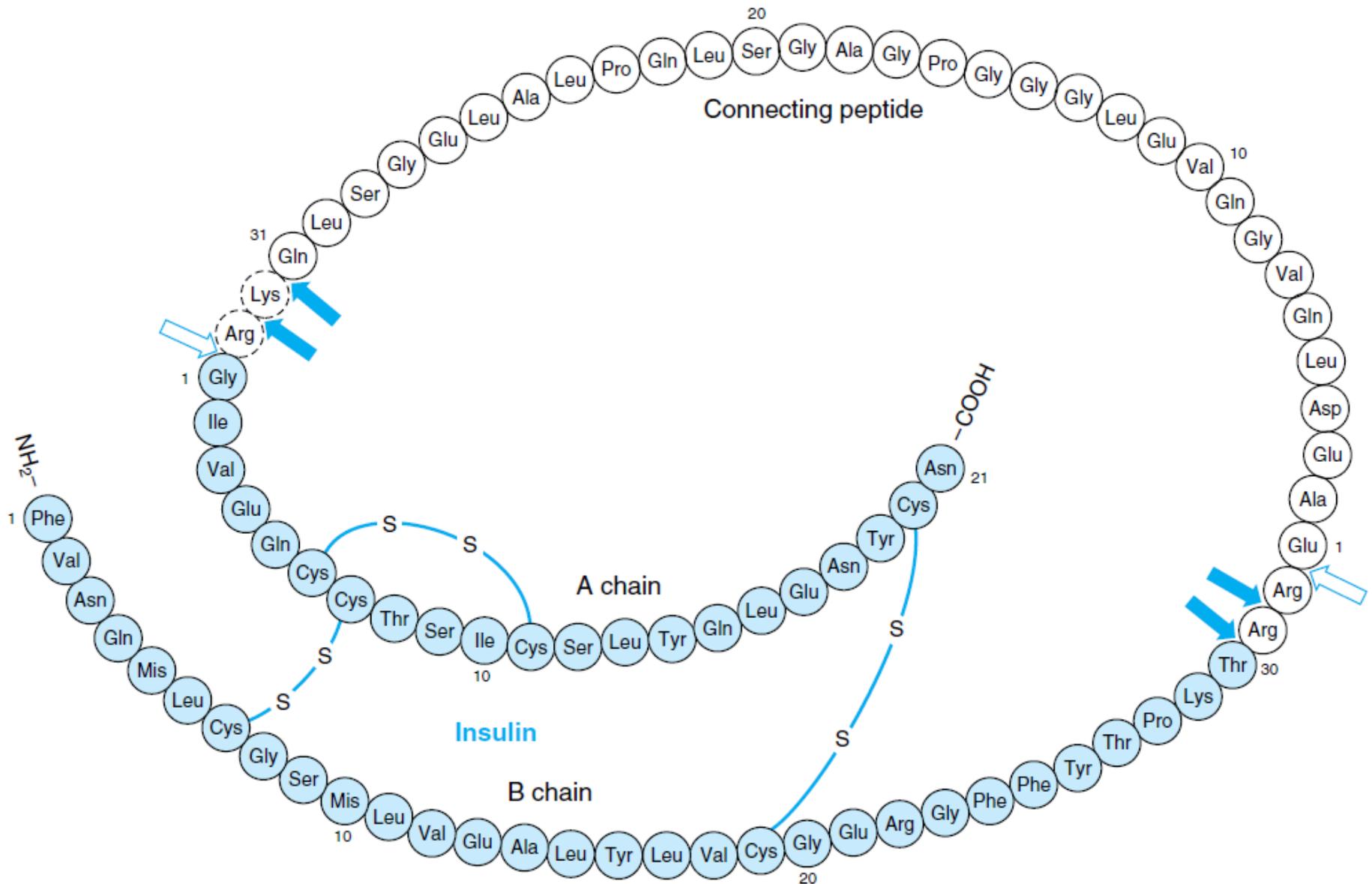
FOLLICULAR SPACE WITH COLLOID



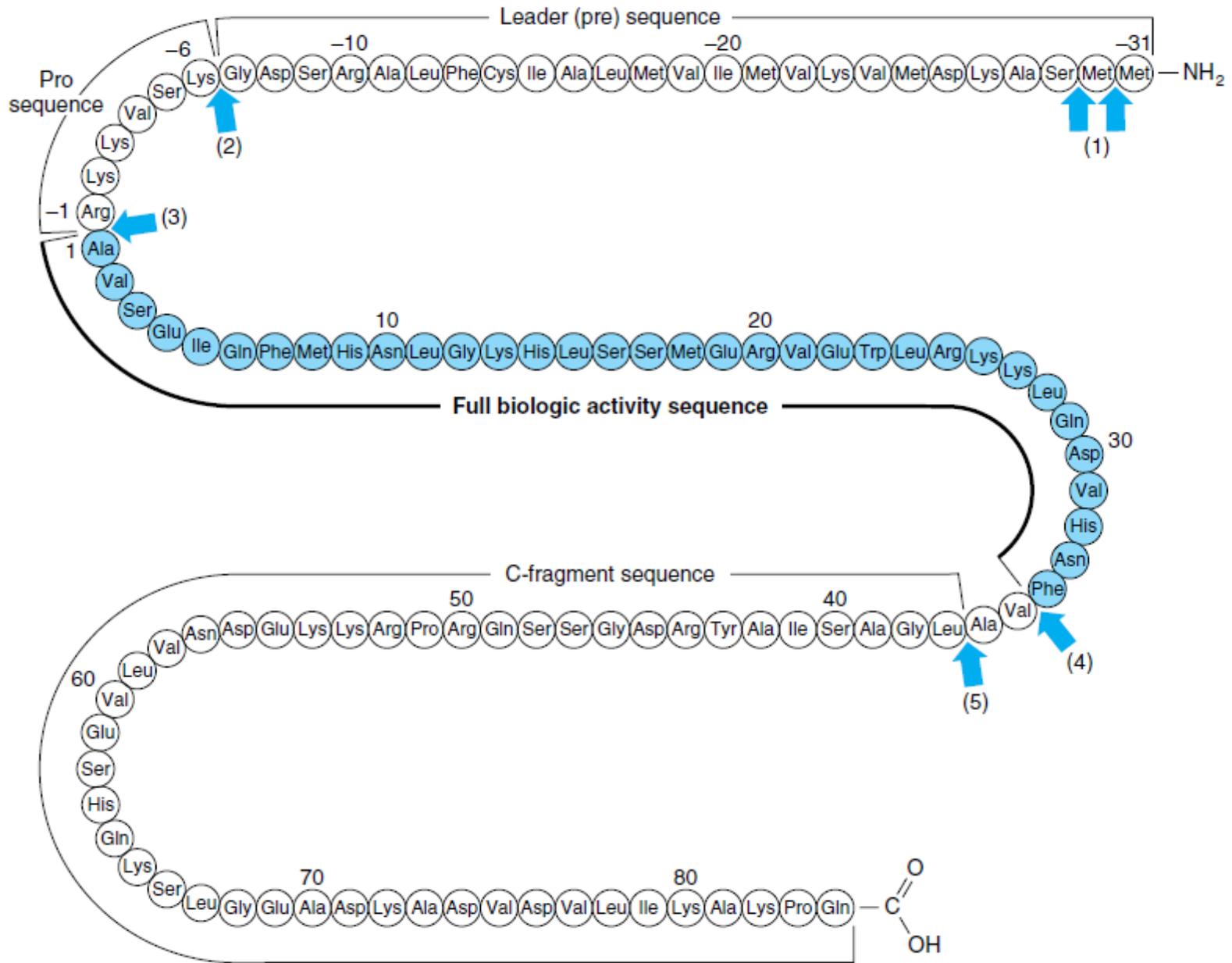
Тиреоидные гормоны – действие на клетки организма:

- повышают скорость базального метаболизма;
- влияют на синтез белка;
- регулируют **созревание нервной системы**;
- регулируют рост трубчатых костей (синергизм с **гормоном роста**);
- важный фактор развития и дифференцировки всех клеток организма;
- повышают чувствительность к катехоламинам;
- регулируют белковый, жировой и углеводный обмены;
- влияет на то, как клетки человека используют энергетические соединения;
- стимулируют обмен витаминов;
- регулируют теплопродукцию.

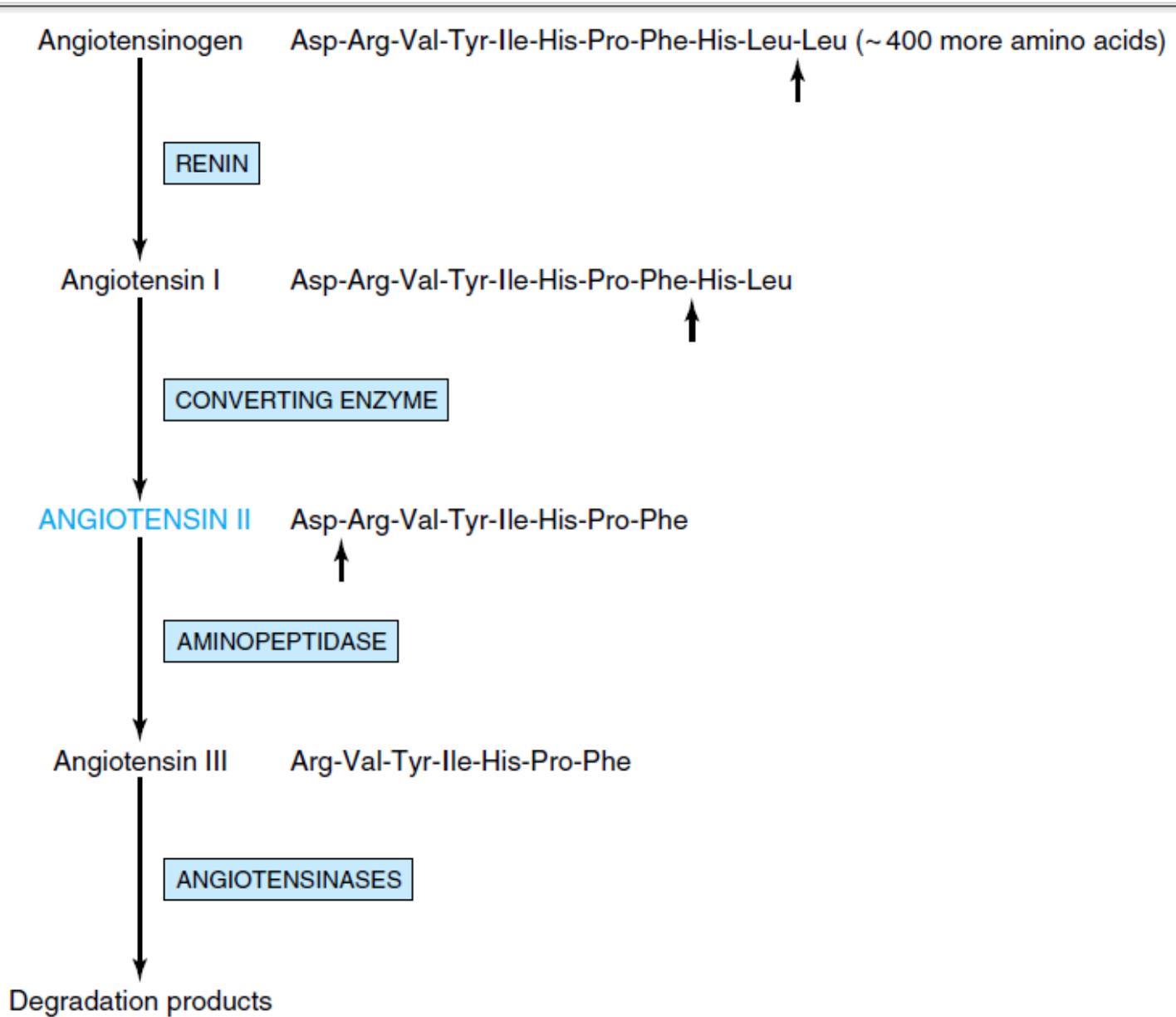
Биосинтез инсулина



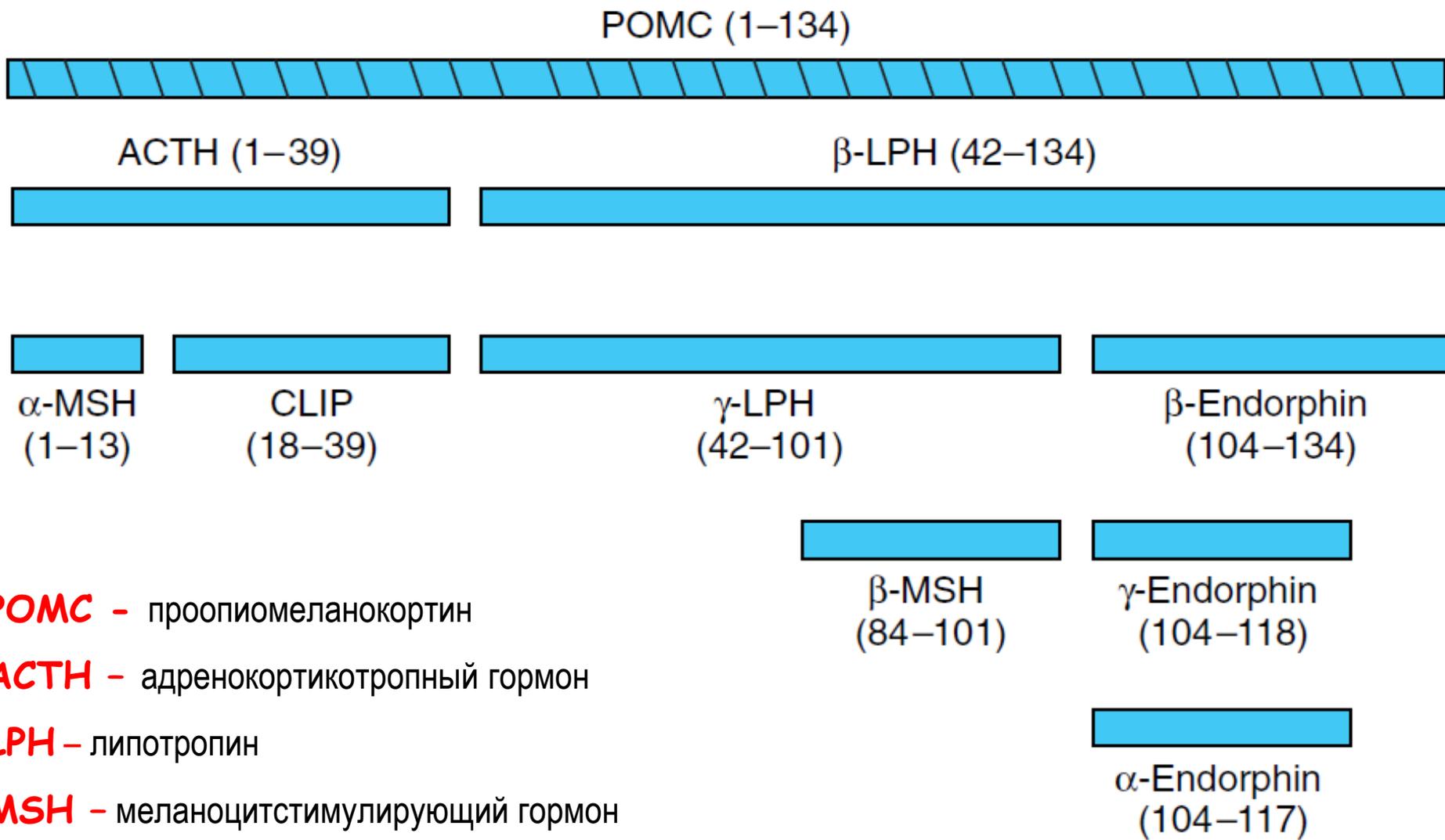
Синтез паратирина.



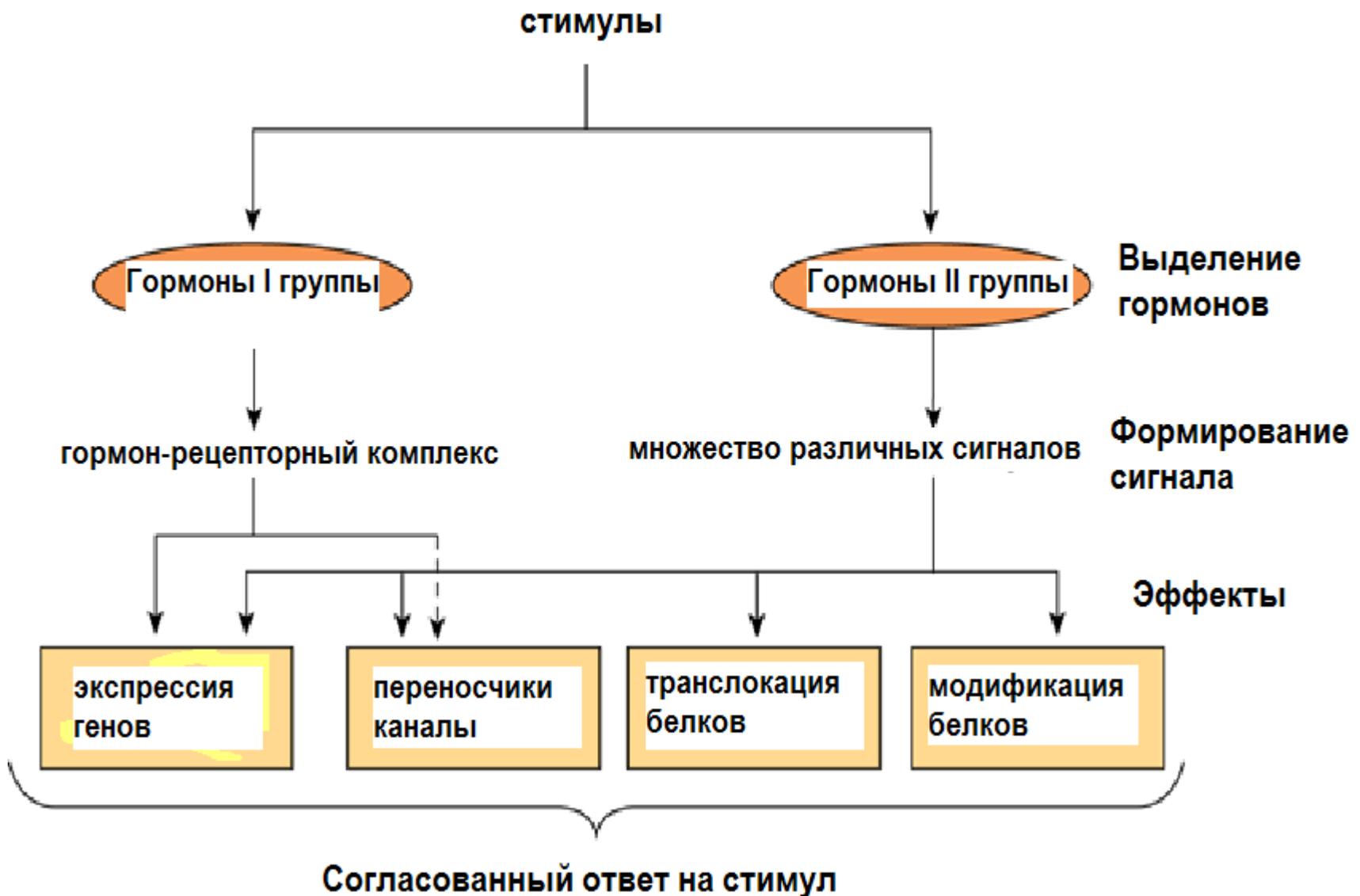
Биосинтез ангиотензина II.



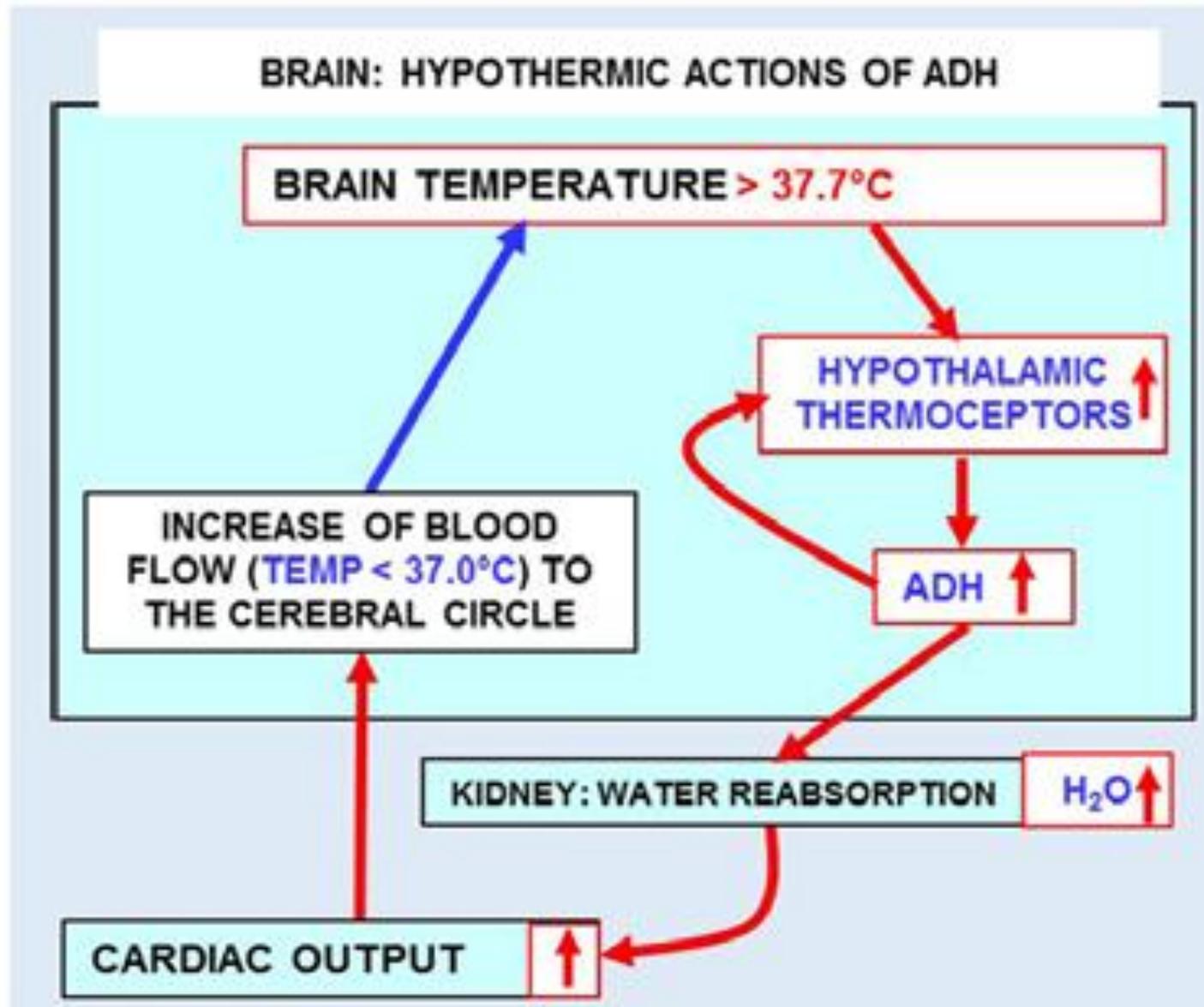
Преобразование про-опиомеланокортина.



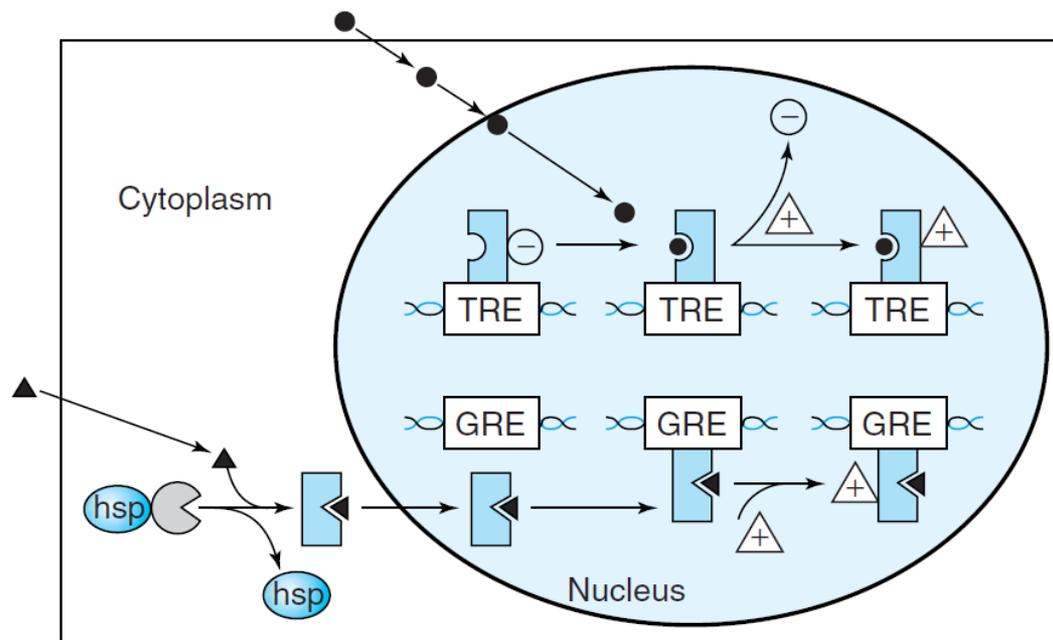
Гормональный ответ на стимулы.



ADH: HOMEOSTASIS OF H₂O / Na AND BRAIN TEMPERATURE



Регуляция экспрессии генов гормонами I класса (стероиды, тиреоидные гормоны, vit A).

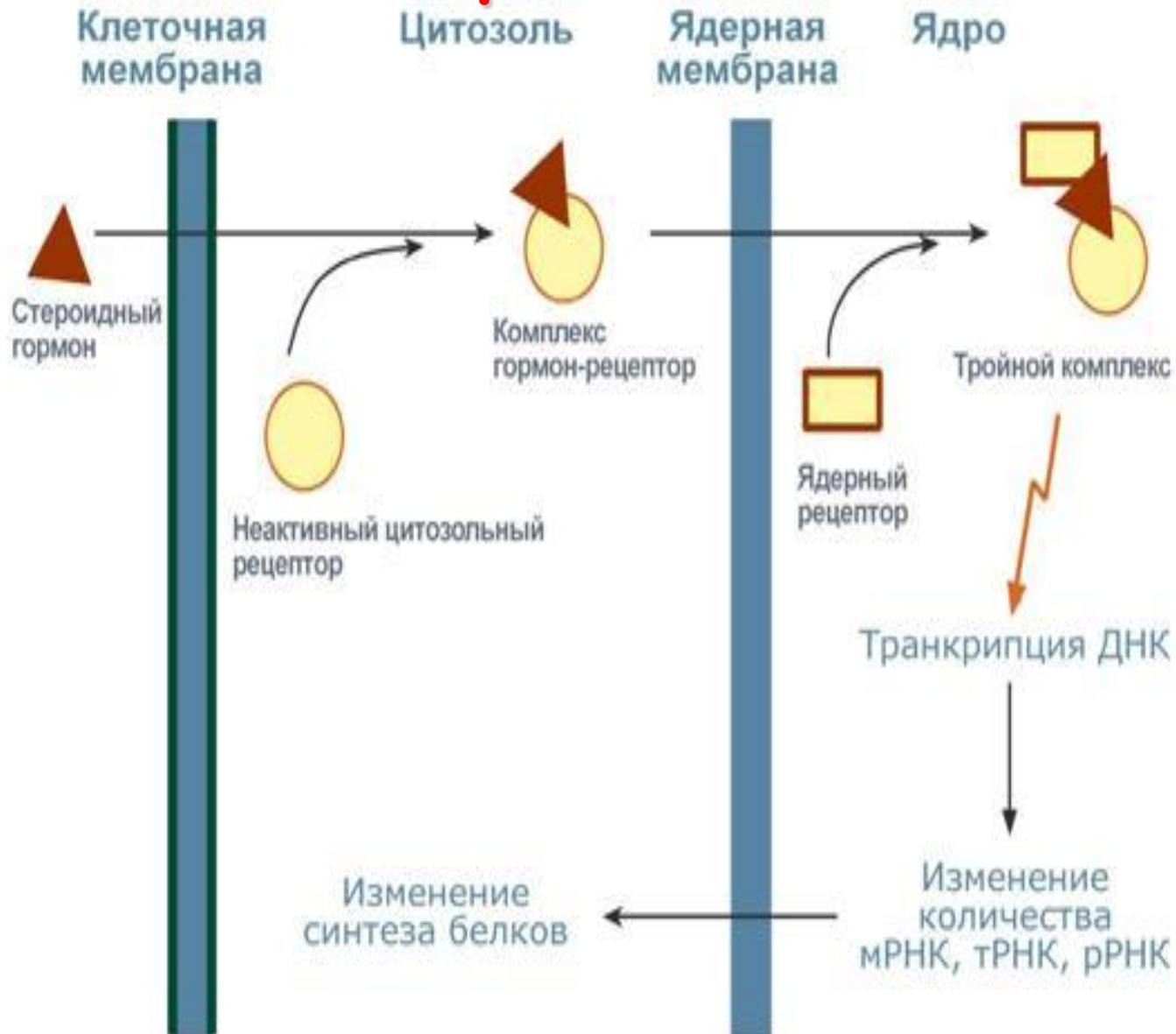


Hsp – белки теплового шока

TRE – тиреоидных гормонов чувствительный участок (последовательность ДНК).

GRE - чувствительный участок к глюкокортикоидам

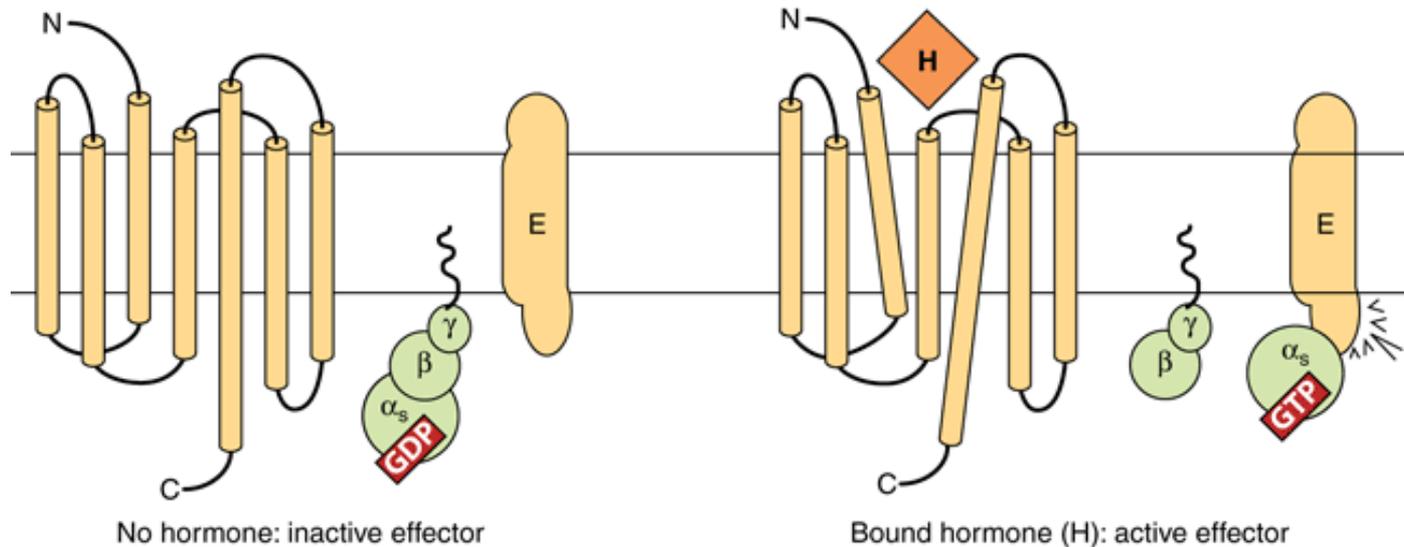
Цитозольный механизм действия гормонов



Гормоны группы II.

Катехоламины, пептиды.

Мембранные рецепторы и внутриклеточные СИГНАЛЬНЫЕ КАСКАДЫ.



Вторичные мессенджеры: цАМФ

Стимулируют аденилат циклазу Ингибируют аденилат циклазу

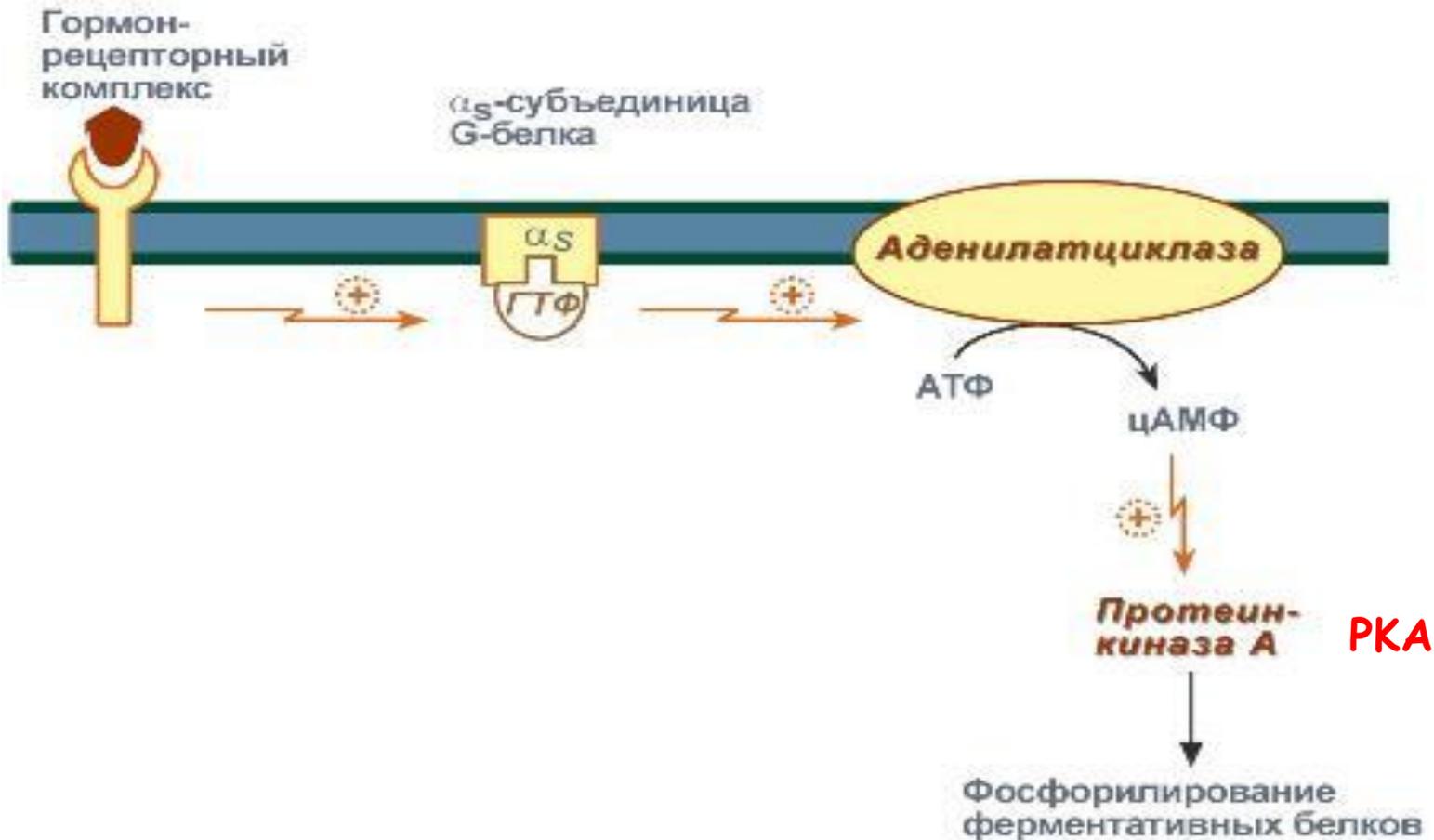
- АКТГ,
- β -адренергетики,
- антидиуретический гормон (вазопрессин),
- кальцитонин,
- кортикотропин-рилизинг гормон,
- фолликул стимулирующий гормон,
- глюкагон,
- хориональный гонадотропин человека,
- лютеотропный гормон,
- липотропин,
- меланоцит-стимулирующий гормон,
- паратиреоидный гормон (паратирин),
- тиреотропин-стимулирующий гормон.

- **ацетилхолин,**
- **ангиотензин II,**
- **соматостатин,**
- **$\alpha 2$ -адренергетики.**

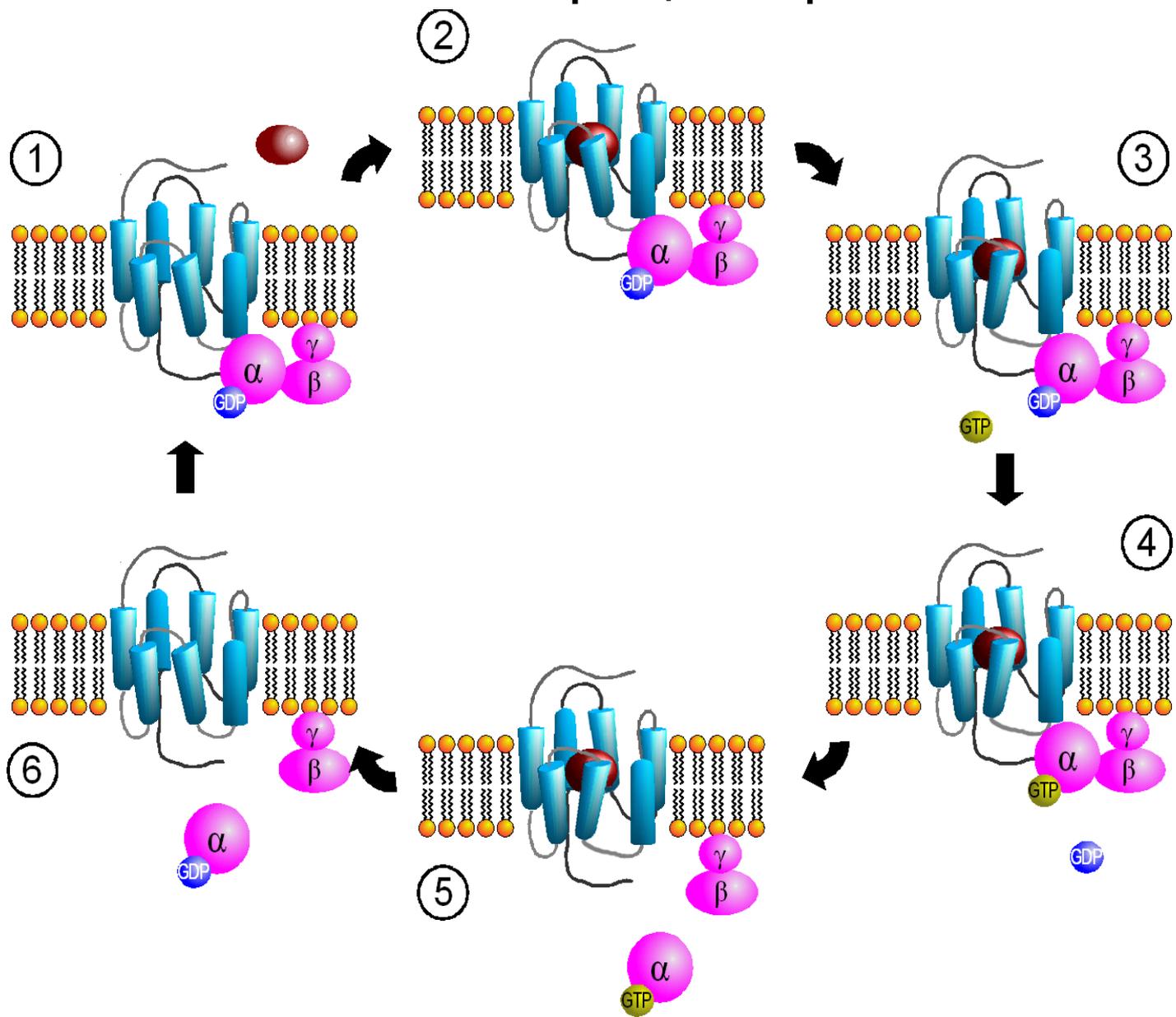
Эффекты цАМФ:

- регуляция **стероидогенеза**,
 - процессы **секреции**,
 - **транспорт ионов**,
 - метаболизм **углеводов и жиров**,
 - регуляция **экспрессии генов**,
 - **индукция ферментов**,
 - **синаптическая передача**,
 - **рост и репликация клеток**,
- осуществляет благодаря специфическим **протеин киназам**, **фосфатазам** и специфическим **субстратам** для фосфорилирования.

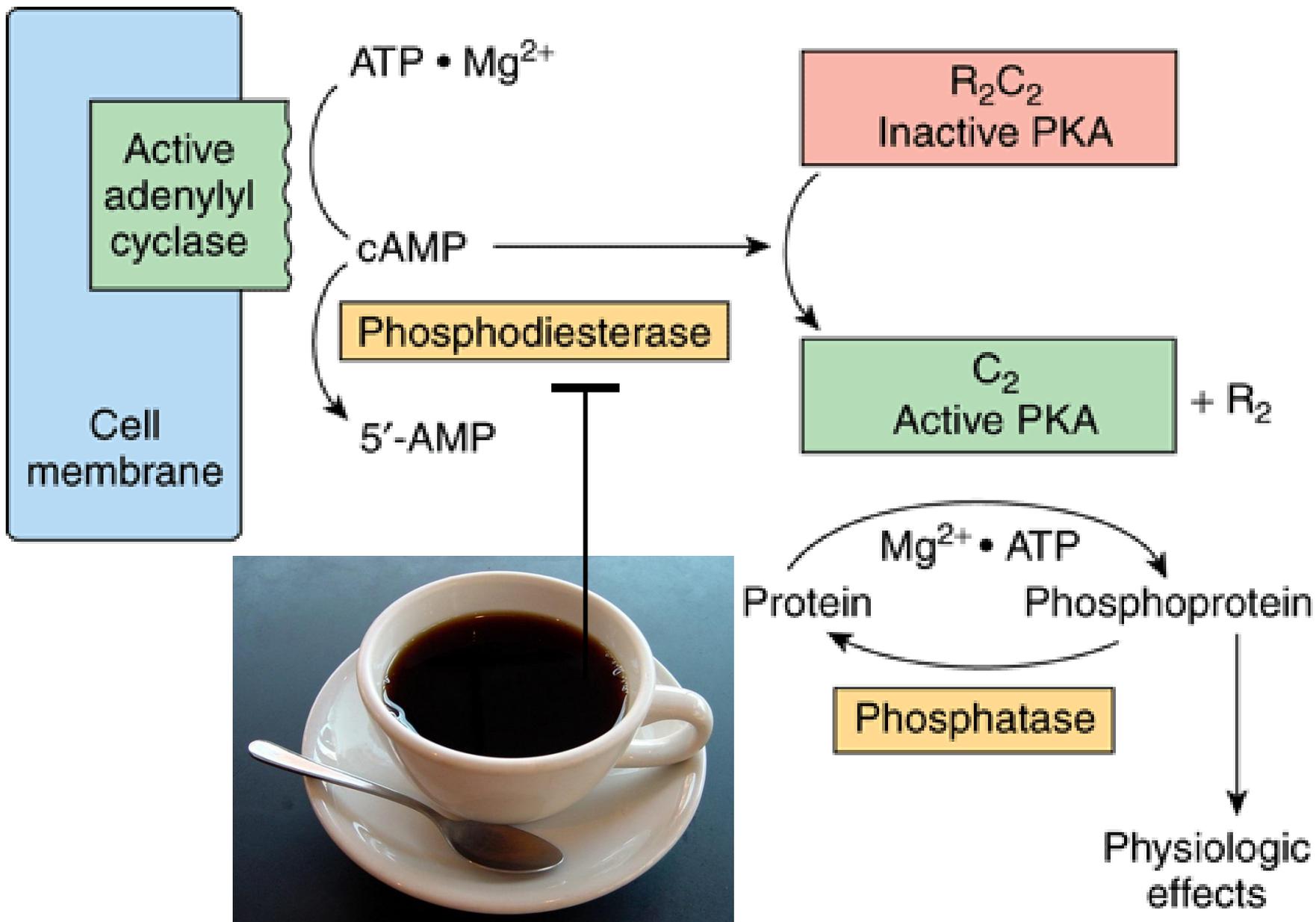
Схема аденилатциклазного механизма действия гормонов



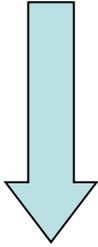
Активация G-белков при воздействии гормона на рецептор



Действие кофеина



цАМФ

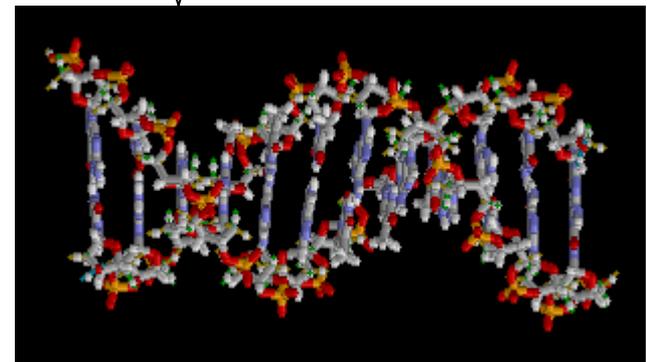
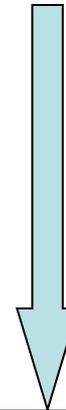


РКА



CREB

CBP/p300



CREB - cyclic AMP response element binding protein (белок, связывающийся с цАМФ зависимым участком (ДНК) ;

CBP – CREB-binding protein (белок, связывающий CREB) – имеет **ацетилтрансферазную** АКТИВНОСТЬ.

Схема механизма действия рецептора, связанного с G-белками.



Вторичные мессенджеры: цГМФ

Фермент - **гуанилат циклаза**:

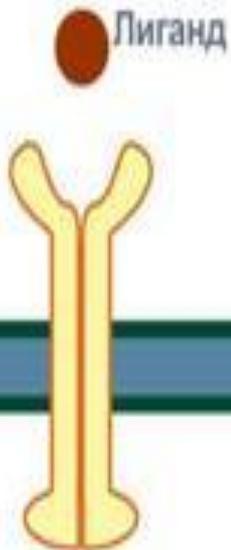
- **растворённая форма** (активаторы – оксид азота - NO^* - вазодилататор);
- **мембраносвязанная форма** (активаторы **атриопептины**, в т.ч. **предсердный натрийуретический пептид** (ПНГ) – активация натрийуреза, диуреза, вазодилатации, подавляет синтез альдостерона).

Расщепляет цГМФ - **цГМФ-фосфодиэстераза** (ингибитор - **силденафил (виагра)**).

Мишень - **цГМФ-зависимая протеин киназа – PKG**.

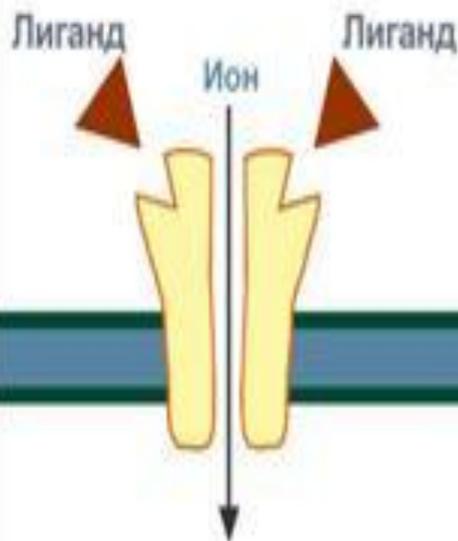
Три механизма передачи сигнала в зависимости от вида мембранных рецепторов

Рецептор с ферментативной активностью



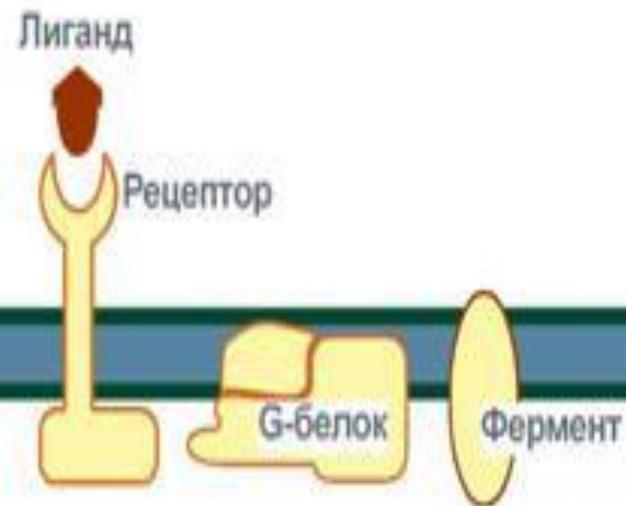
Часть рецептора, обладающая ферментативной активностью

Каналообразующий рецептор



Лиганд связывается с рецептором и ионный канал открывается, ион движется через мембраны

Рецептор, связанный с G-белками

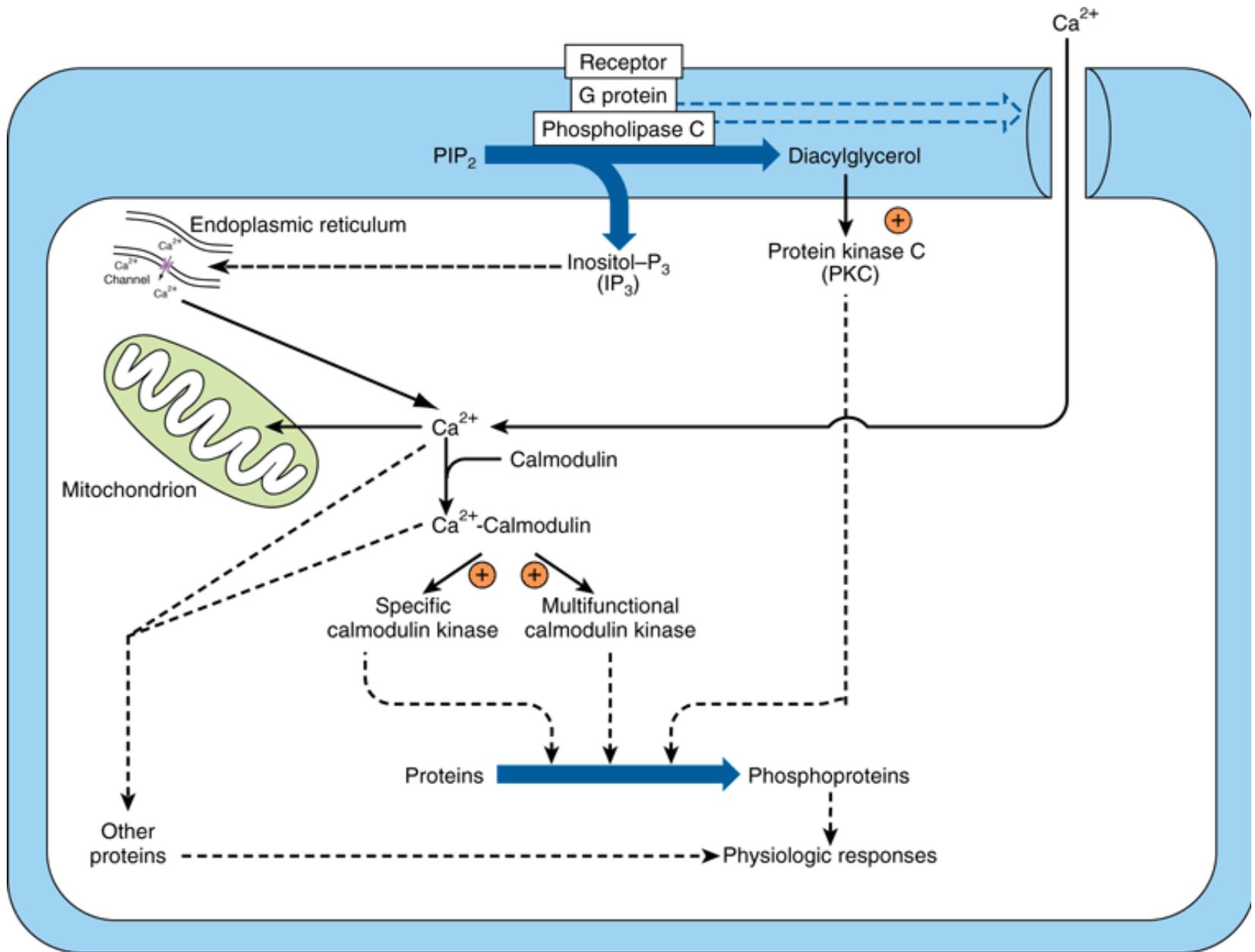


Передача сигнала внутрь клетки

Вторичные мессенджеры: Ca^{2+} и фосфатидилинозитол.

Ферменты регулируемые Ca и кальмодулином.

- аденилат циклаза,
- Ca^{2+} зависимая протеин киназа,
- $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ - АТФ-аза,
- фосфодиэстераза циклических нуклеотидов,
- NO-синтаза,
- киназа фосфорилазы,
- некоторые рецепторы (глутаматные рецепторы NMDA-типа),
- некоторые белки цитоскелета.



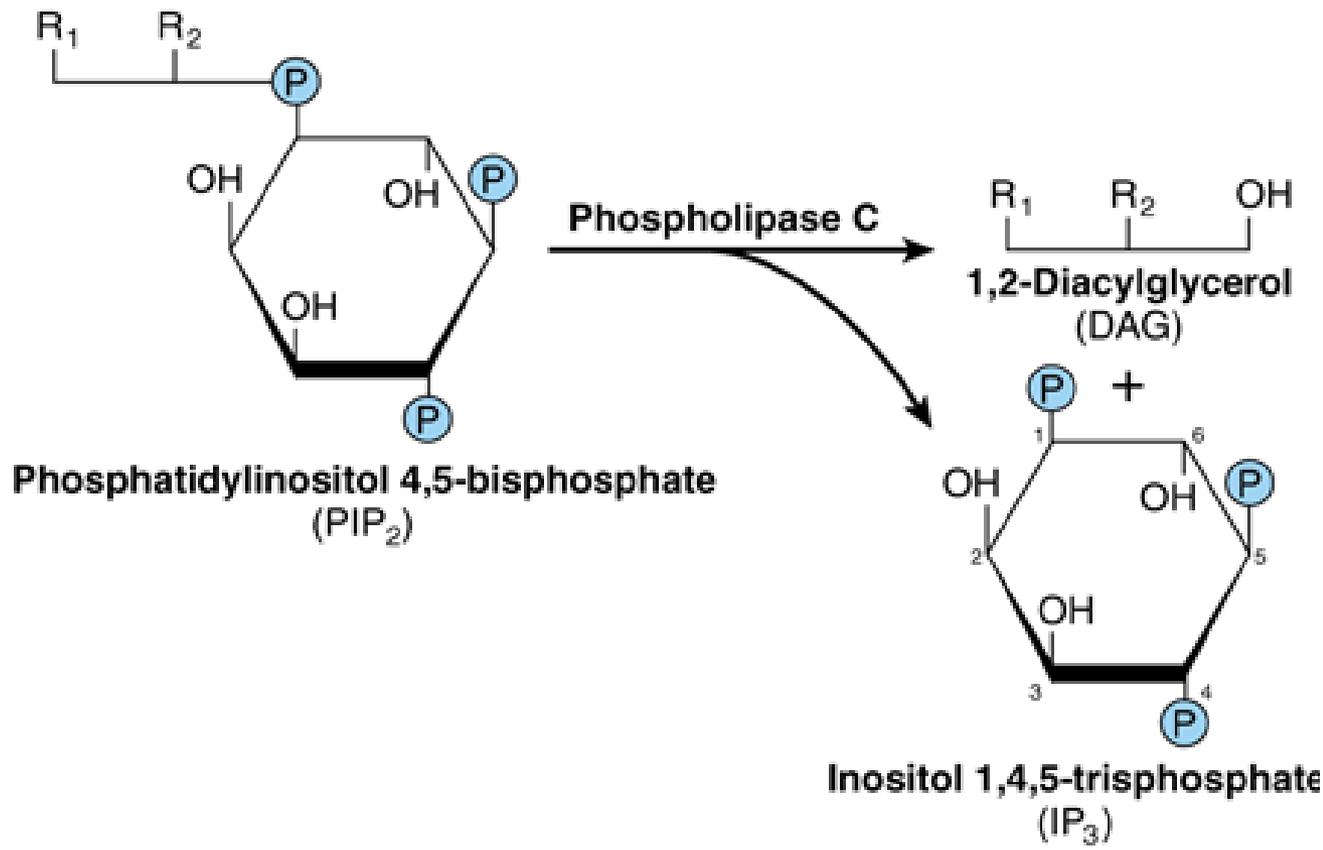
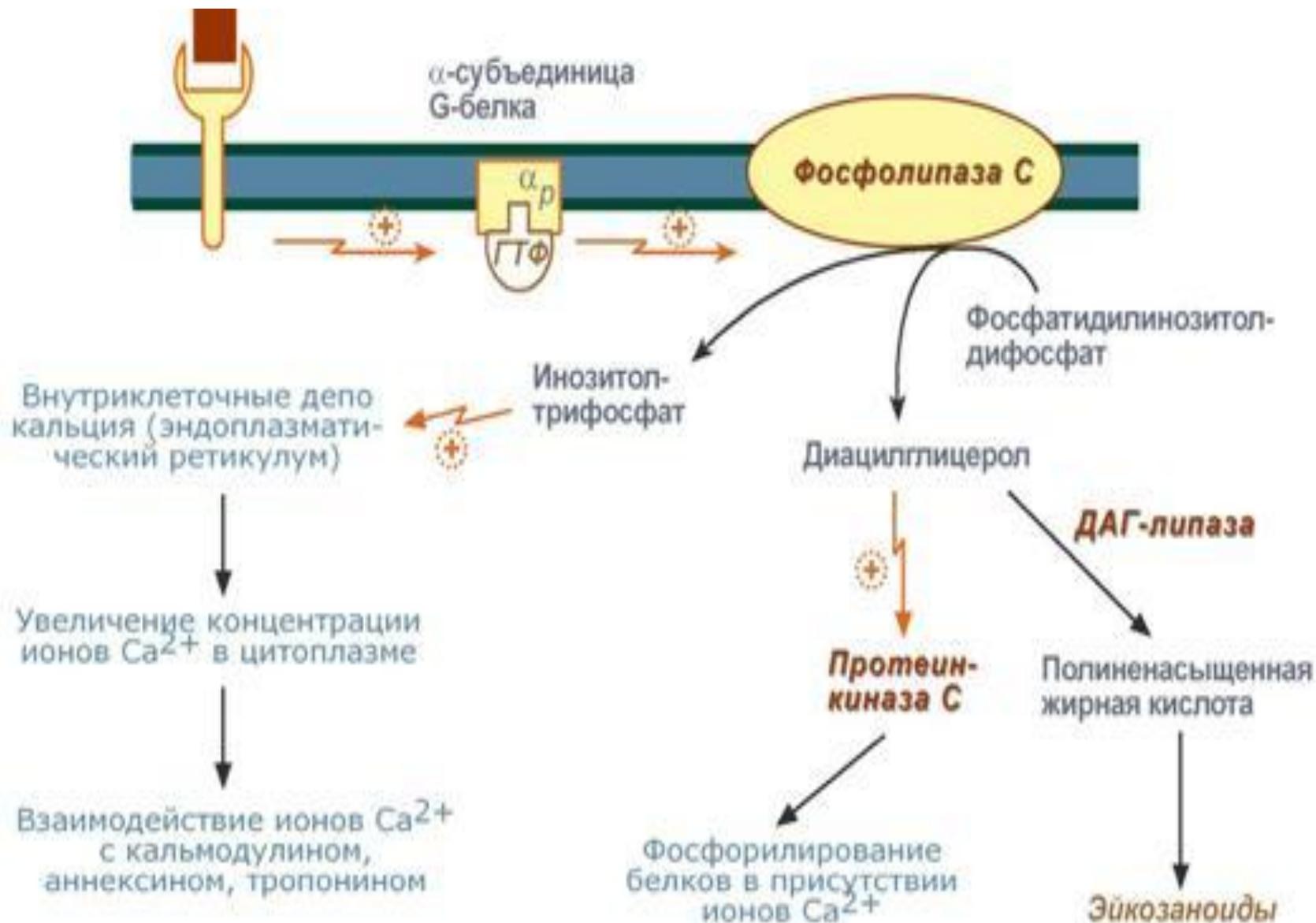
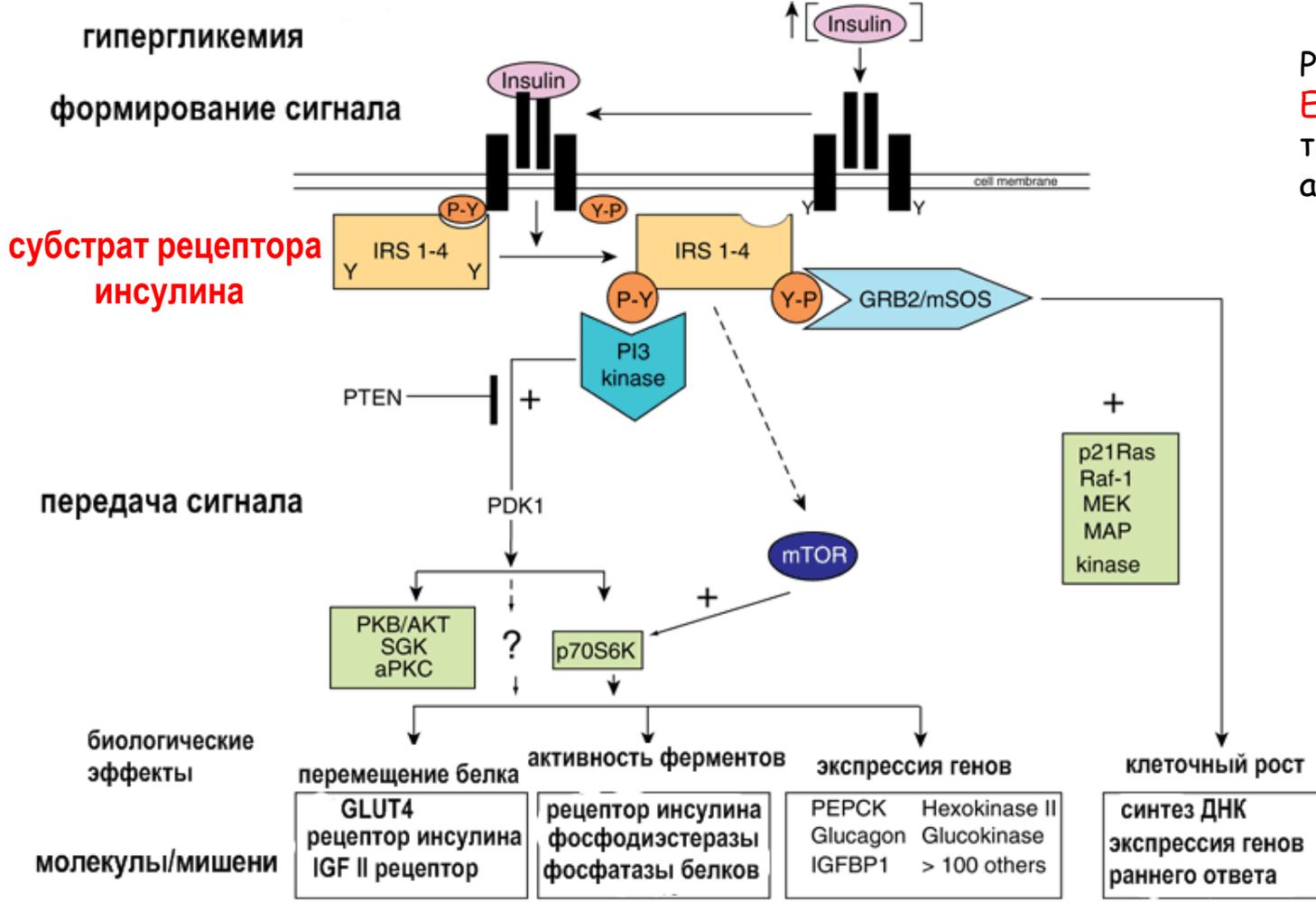


Схема кальций-фосфолипидного механизма действия гормонов





Рецепторы **инсулина**, **EGF** и **IGF-1** обладают тирозин киназной активностью

PI3 kinase – фосфатидилинозитол 3 киназа;

PDK1 – фосфоинозитид зависимая киназа;

GRB2 – белок, связывающийся с рецепторами факторов роста;

SGK – глюкокортикоидами сыворотки регулируемая киназа;

IGF II – инсулиноподобный фактор роста;

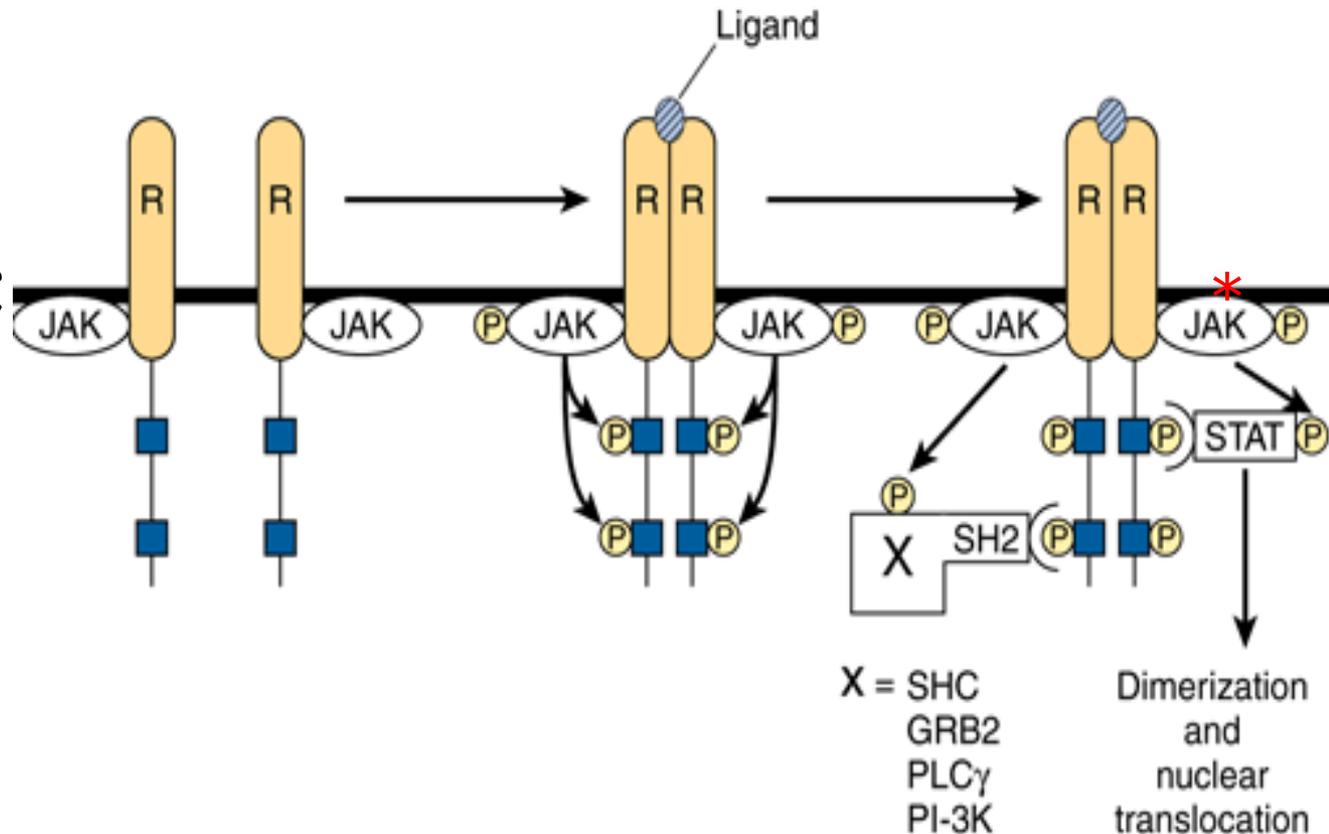
PEPCK – фосфоенолпируват карбоксикиназа;

MAP – митогенами активируемая протеинкиназа;

GRB2 – белок, связывающийся с рецепторами факторов роста;

Активируют **цитоплазматические тирозин киназы** белка (Тук-2, Јак1, Јак2) и низлежащий каскад:

- гормон роста;
- пролактин;
- эритропоэтин;
- ЦИТОКИНЫ.



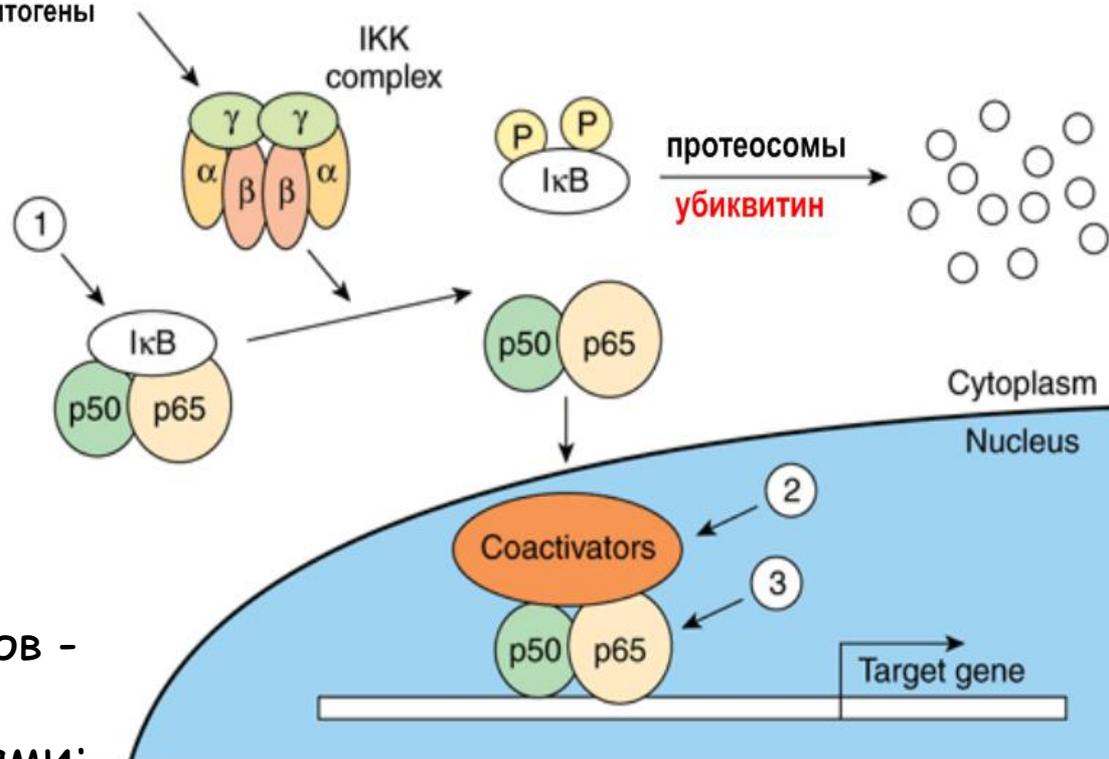
***STAT** - передатчик сигнала и активатор транскрипции

При воспалительном ответе глюкокортикоиды (ГК) подавляют каскад NF-κB (ядерный фактор - стимулятор лёгких цепей - каппа - активированных В клеток).

Белки семейства **IκB** выступают в роли негативных регуляторов передачи сигнала по **NF-κB**-сигнальному пути. Образуют комплексы с димерами **NF-κB** и удерживают их в цитоплазме. Киназный комплекс **IκB** (**IKK**) фосфорилирует IκB по двум N-концевым остаткам Ser, после чего они подвергаются убиквитинированию и протеасомальной деградации. Димеры NF-κB (p50-p65) высвобождаются и перемещаются в ядро клетки, где они могут регулировать транскрипцию. **NF-κB** контролирует группу генов, которые отвечают за процесс воспаления, пролиферацию клеток и апоптоз.

Активаторы NF-κB

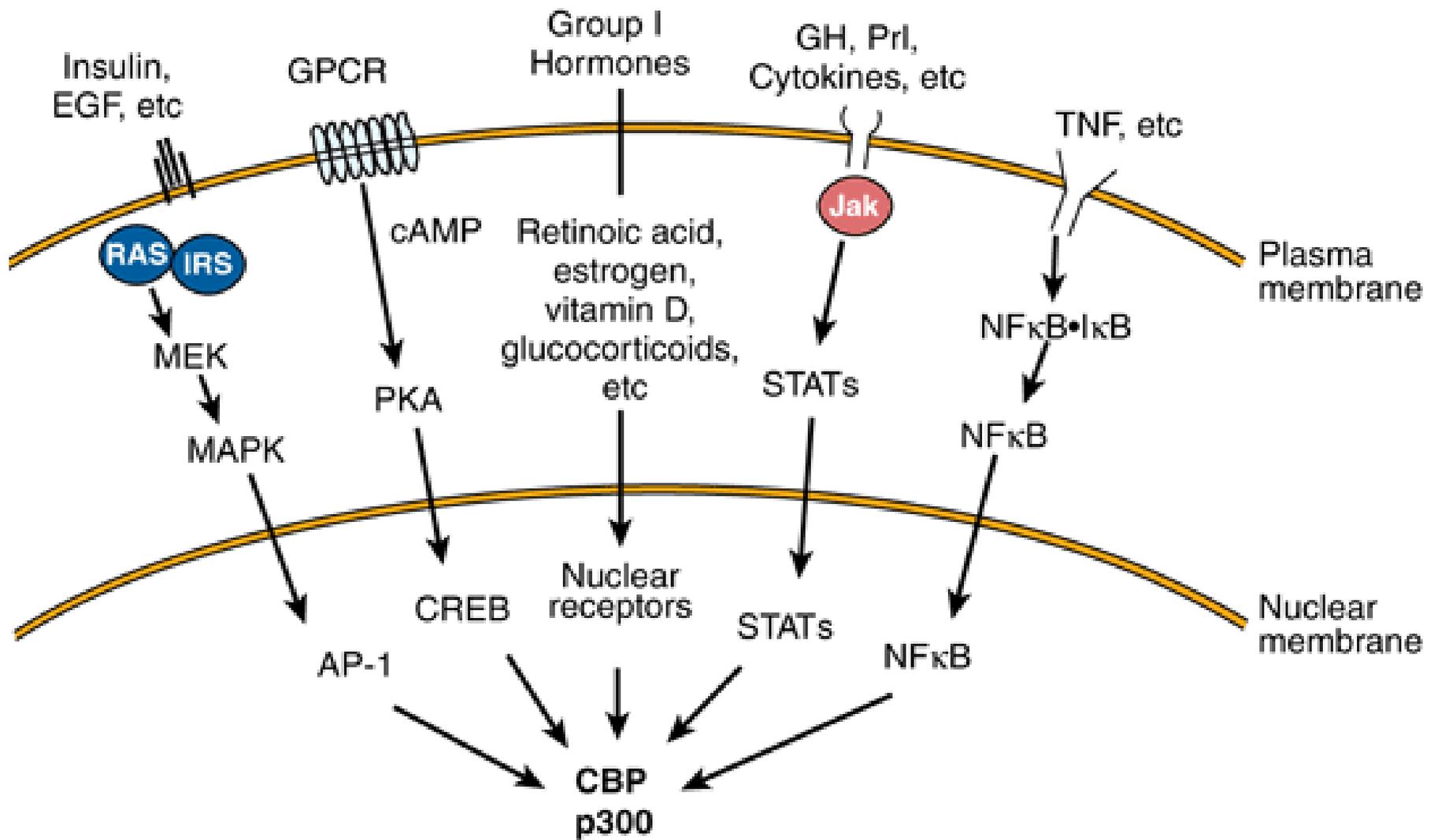
провоспалительные цитокины
вирусные и бактериальные инфекции
свободные радикалы кислорода
митогены



1. Повышают уровень ингибиторов - IκB мРНК;
2. ГК конкурируют с коактиваторами;
3. Рецепторы ГК связываются с p65 субъединицей NF-κB и ингибируют его активность.

Гормоны проявляют специфические биологические эффекты путём модуляции транскрипции.

1. Активируют транскрипцию генов «открытых» для факторов транскрипции участков хроматина.
2. Гормон-рецепторный комплекс выступает как фактор транскрипции, связываясь с участком ДНК - "**гормон-чувствительной последовательностью**" (hormone response element - HRE).
3. Гормоны могут конкурировать за связывание с участками гормон-чувствительной последовательности ДНК.



Asprosin

Лиззи Веласкес

Марфаноидный–прогероидный–липодистрофический синдром.



Аспрозин

белковый гормон
белой жировой ткани.

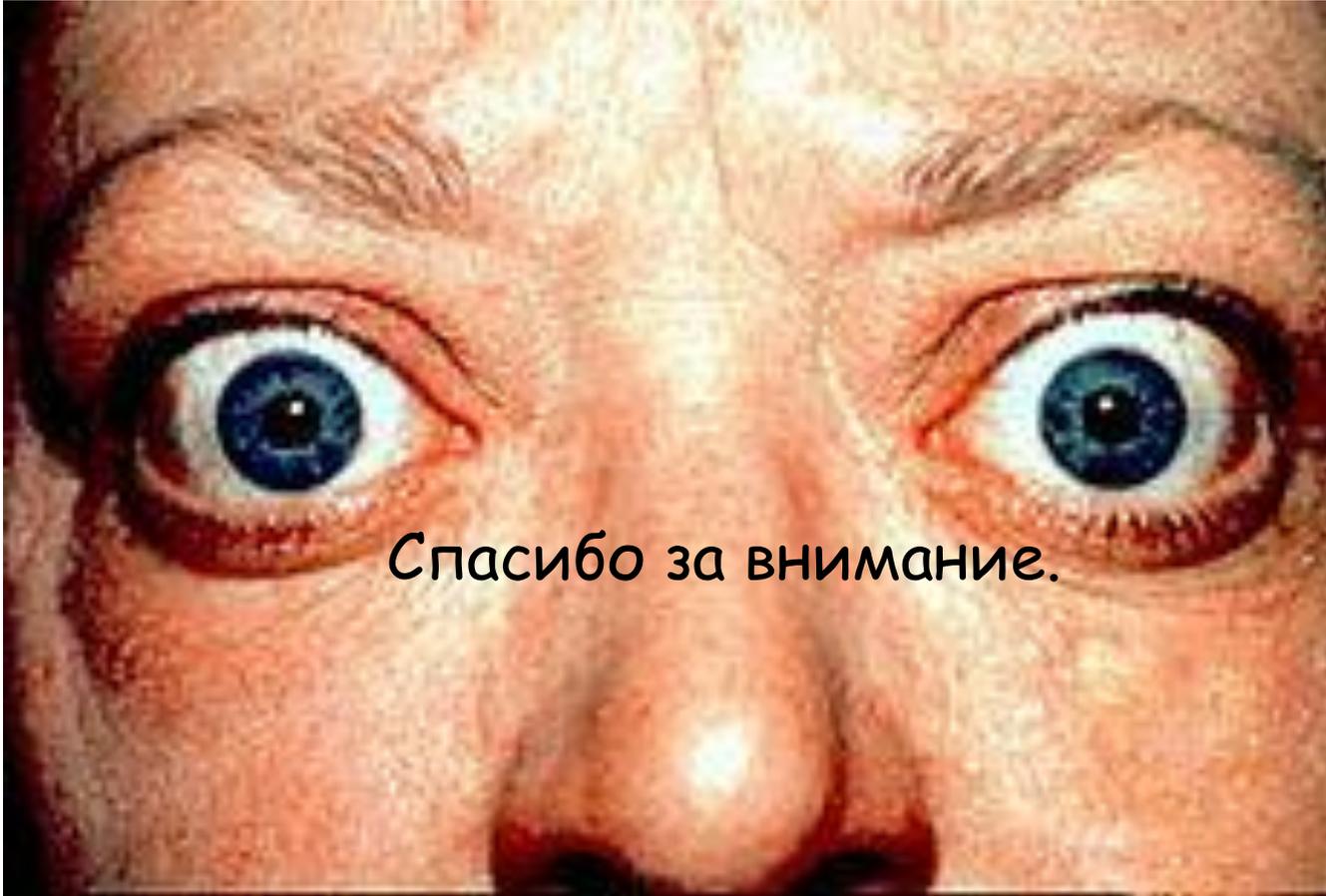
С-концевая часть **профибрилина** .

Транспортируется в печень и стимулирует (**сAMP**-зависимым путём) высвобождение **глюкозы** в кровь..

Недостаток гормона приводит к развитию **Marfanoid-progeroid-lipodystrophy syndrome** (MPL)

У людей с ожирением и резистентностью к инсулину гормон продуцируется в избытке.

Антитела к **аспрозину** нормализуют уровень глюкозы и инсулина у животных с экспериментальным диабетом.



Спасибо за внимание.