

# **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ**

*доцент кафедры биологической химии  
Н.Э.Петушок*

# **Основные системы регуляции в организме**

- **Центральная и периферическая нервная система (нервные импульсы и нейромедиаторы)**
- **Эндокринная система (гормоны, секретируемые в кровь и влияющие на метаболизм клеток и тканей)**
- **Паракринная и аутокринная системы (гормоны, секретируемые в межклеточное пространство и взаимодействующие с рецепторами и близлежащими клетками)**
- **Иммунная система (цитокины, антитела)**

# Биохимия эндокринных желез. Гормоны

**Эндокринные железы** (железы внутренней секреции) – специализированные органы или группы клеток, функция которых заключается в выработке и выделении во внутреннюю среду организма специфических биологически активных веществ

**Гормоны** (греч. *hormao* – привожу в движение) – это биологически активные вещества, которые выделяются эндокринными клетками в кровь или лимфу и регулируют в клетках-мишенях биохимические и физиологические процессы

# Свойства гормонов

- Высокая биологическая активность ( $10^{-8}$  –  $10^{-15}$  моль/литр)
- Дистантность действия
- Обратимость действия
- Специфичность действия
- Многообразиие (плейотропность) действия

# Классификация гормонов

По химическому строению

По биологическим функциям

По месту образования

По механизму действия

# **Классификация гормонов по химическому строению**

## **Пептидные или белковые гормоны**

**Адренокортикотропный гормон (АКТГ)**

**Соматотропный гормон (СТГ)**

**Тиреотропный гормон (ТТГ)**

**Антидиуретический гормон (вазопрессин)**

**Окситоцин**

**Инсулин**

**Глюкагон**

# Классификация гормонов по химическому строению

## Пептидные или белковые гормоны

Адренокортикотропный гормон (АКТГ)

Соматотропный гормон (СТГ)

Тиреотропный гормон (ТТГ)

Антидиуретический гормон (вазопрессин)

Окситоцин

Инсулин

Глюкагон

# Классификация гормонов по химическому строению

**Гормоны – производные аминокислот**

**Адреналин**

**Норадреналин**

**Тироксин**

**Трийодтиронин**



# **Классификация гормонов по химическому строению**

## **Стероидные гормоны**

**Кортизол**

**Альдостерон**

**Эстрадиол**

**Прогестерон**

**Тестостерон**

**Кальцитриол**

# **Классификация гормонов по химическому строению**

**Производные арахидоновой кислоты –  
эйкозаноиды**

**простагландины  
лейкотриены  
тромбоксаны**

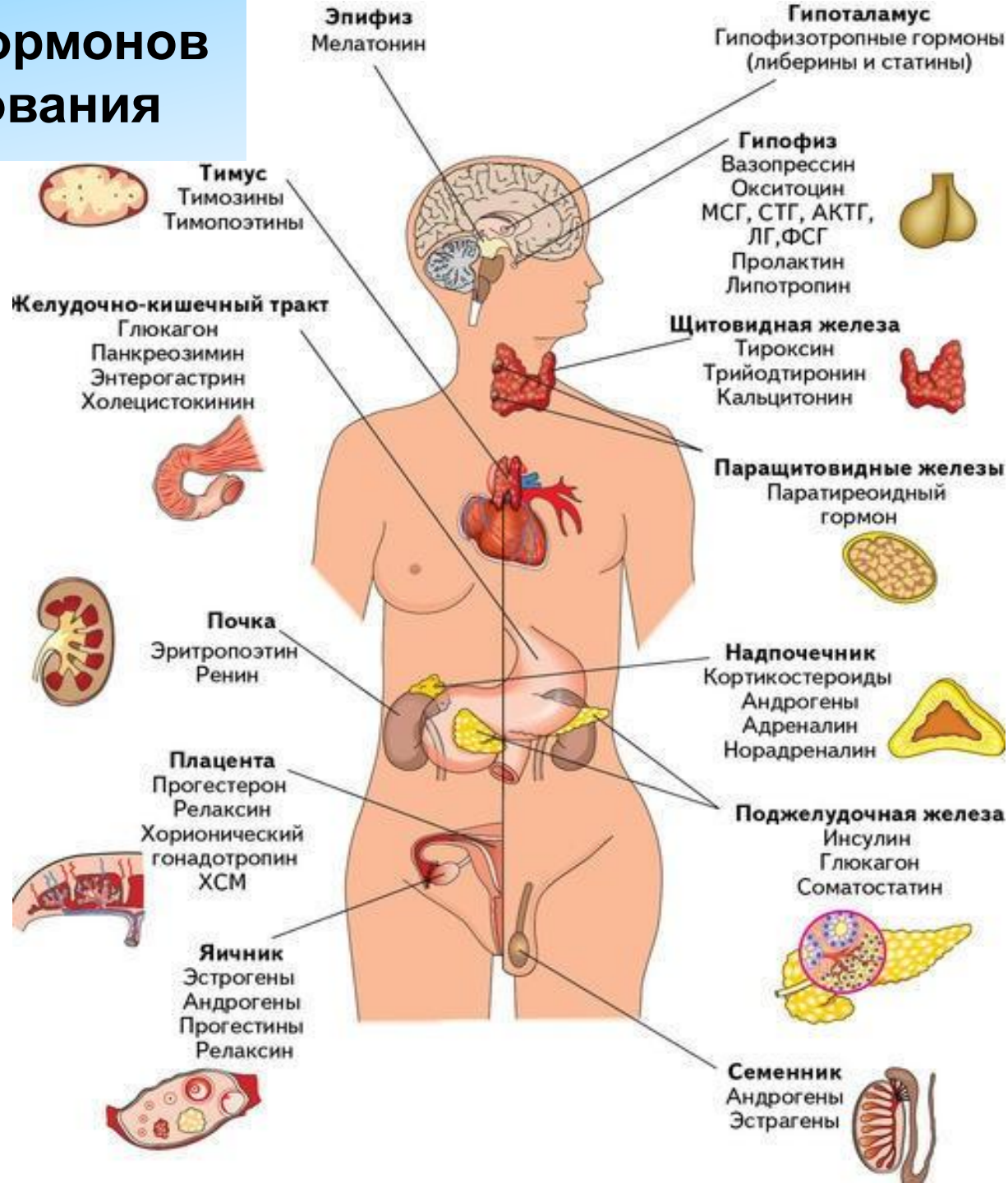
# Классификация гормонов по биологическим функциям

- гормоны, регулирующие обмен углеводов, жиров, аминокислот (инсулин, адреналин, глюкагон)
- гормоны, регулирующие водно-солевой обмен  
(минералокортикостероиды, вазопрессин – антидиуретический гормон)
- гормоны, регулирующие обмен кальция и фосфатов (паратгормон, кальцитонин, кальцитриол)
- гормоны, регулирующие репродуктивную функцию (половые гормоны)

# Классификация гормонов по месту образования

- **Гипоталамус** – либерины и статины
- **Гипофиз** – тропные гормоны гипофиза
- **Щитовидная железа** – тироксин, трийодтиронин
- **Паращитовидная железа** – паратгормон
- **Поджелудочная железа** – инсулин, глюкагон
- **ЖКТ** – гастрин, холецистокинин
- **Надпочечники** – кортизол, адреналин, альдостерон
- **Яичники, яички** – эстрогены, андрогены, прогестины (жёлтое тело)
- **Предсердия** – предсердный натрийуретический пептид
- **Жировая ткань** – лептин

# Классификация гормонов по месту образования



# Классификация гормонов по механизму действия

- **Гормоны не проникающие в клетку** и взаимодействующие с мембранными рецепторами (пептидные и белковые гормоны, производные аминокислот). В передаче сигнала участвуют вторичные мессенджеры. Конечный эффект – **изменение активности ферментов**.
- **Гормоны проникающие в клетку** (стероидные и тиреоидные гормоны). Конечный эффект **изменение биосинтеза белка** вследствие изменения экспрессии генов.
- **Гормоны мембранного действия** (инсулин, тиреоидные гормоны). Конечный эффект – **изменение скорости транспорта соединений через мембрану**.

# Транспорт гормонов

В крови гормоны образуют **комплексные соединения с белками плазмы.**

Часть этих белков - **специфические транспортные протеины** (например, транскортин, связывающий гормоны коры надпочечников), часть – **неспецифические** (например, альбумины и  $\gamma$ -глобулины плазмы).

## **Связывание гормонов с транспортными белками:**

- 1. Предохраняет организм от избыточного накопления в крови свободных гормонов.**
- 2. Связанная форма гормона является его физиологическим резервом.**
- 3. Способствует защите гормона от разрушения ферментами, т.е. продлевает его существование.**

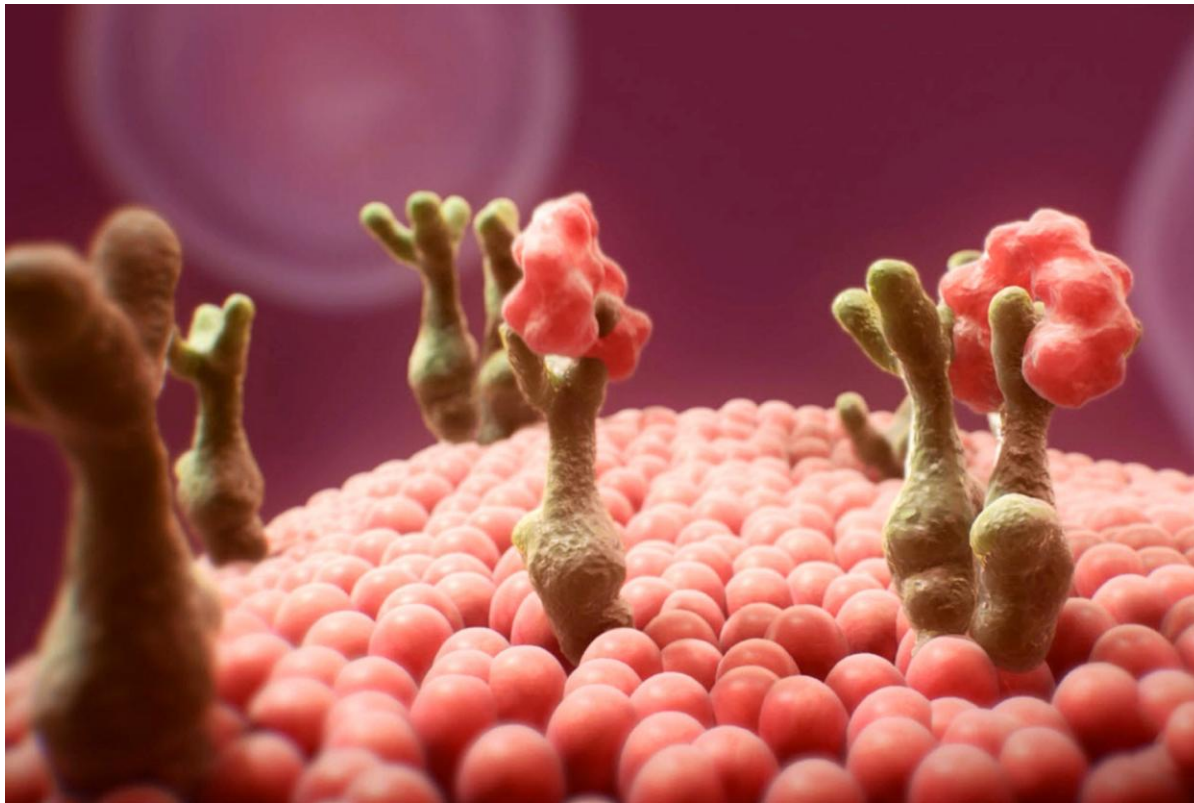


# Гормон-рецепторные взаимодействия

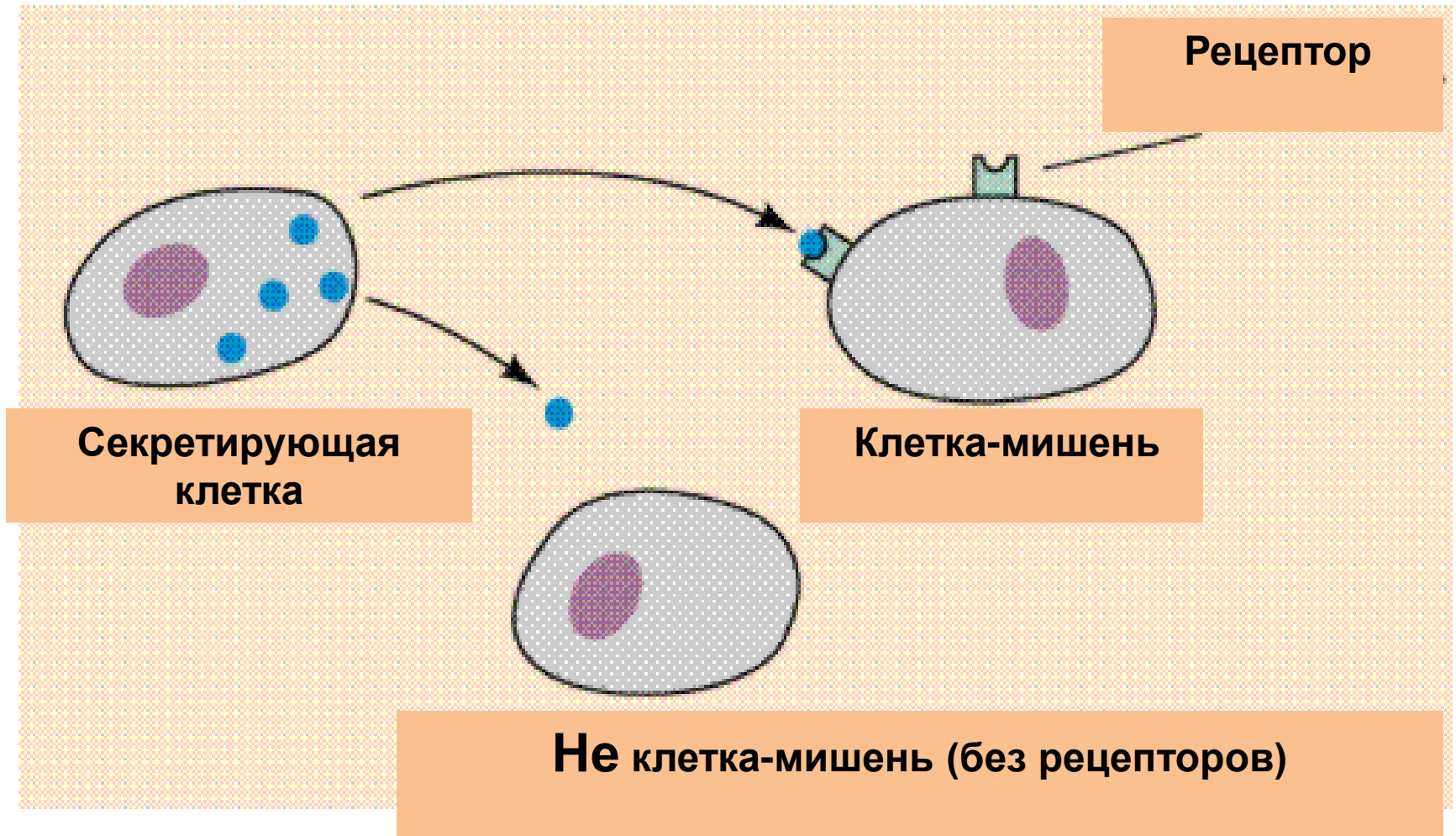
Освобождаясь от белкового компонента гормоны фиксируются на определенных рецепторах клеток, воспринимающих данный гормон (**клетках-мишенях**)

Это называется **рецепцией гормона**, а клеточные компоненты, взаимодействующие с гормоном, - **рецепторами**

**Рецепторы** – это специфические структуры клетки, обладающие высоким сродством к гормону. Являются гликопротеинами. Находятся на поверхности мембраны или внутри клетки



# Ткани-мишени – это ткани, имеющие рецепторы к определенному гормону



# Основные механизмы действия сигнальных молекул

- 1. Мембранный** – рецептор расположен на мембране. Характерен для пептидных и белковых гормонов, катехоламинов и эйкозаноидов.
- 2. Цитозольный** – рецептор расположен в цитозоле. Характерен для глюкокортикоидов.
- 3. Ядерный** – рецептор расположен в ядре. Характерен для гормонов щитовидной железы.

# Виды мембраносвязанных рецепторов

**Рецепторы, обладающие каталитической активностью** – при взаимодействии лиганда с рецептором активируется внутриклеточная часть (домен) рецептора, имеющего тирозинкиназную, тирозинфосфатазную или гуанилатциклазную активность (СТГ, инсулин, пролактин, интерлейкины, интерфероны  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ).

**Каналообразующие рецепторы** – присоединение лиганда к рецептору вызывает открытие ионного канала на мембране. Таким образом действуют нейромедиаторы (ацетилхолин, глицин, ГАМК, серотонин, гистамин, глутамат);

**Рецепторы, связанные с G-белками** – передача сигнала от гормона происходит при посредстве **G-белка**. G-белок влияет на ферменты, образующие **вторичные мессенджеры** (посредники). Последние передают сигнал на внутриклеточные белки. Большинство гормонов действуют именно по данному механизму.

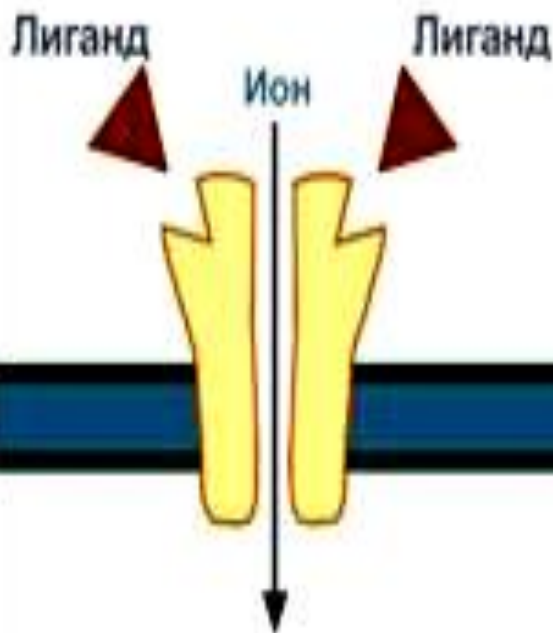
# Механизмы передачи сигнала в зависимости от вида мембранных рецепторов

**Рецептор с ферментативной активностью**



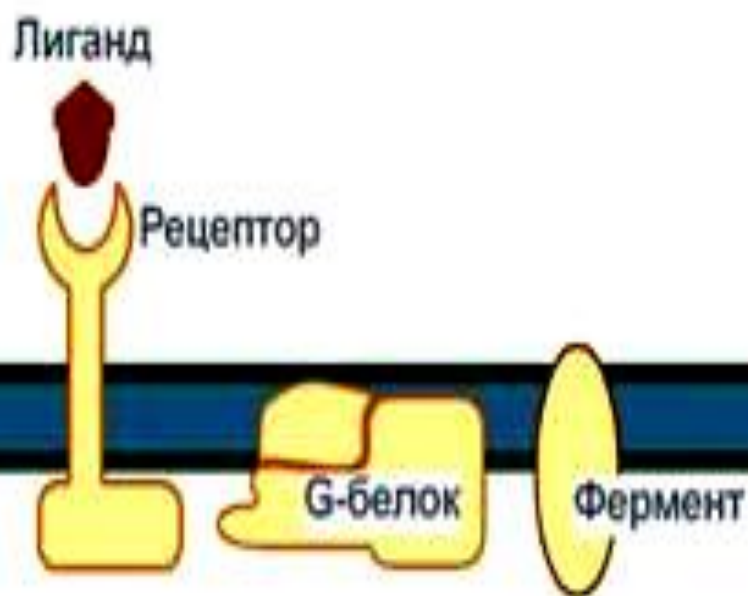
Часть рецептора, обладающая ферментативной активностью

**Каналообразующий рецептор**



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

**Рецептор, связанный с G-белками**



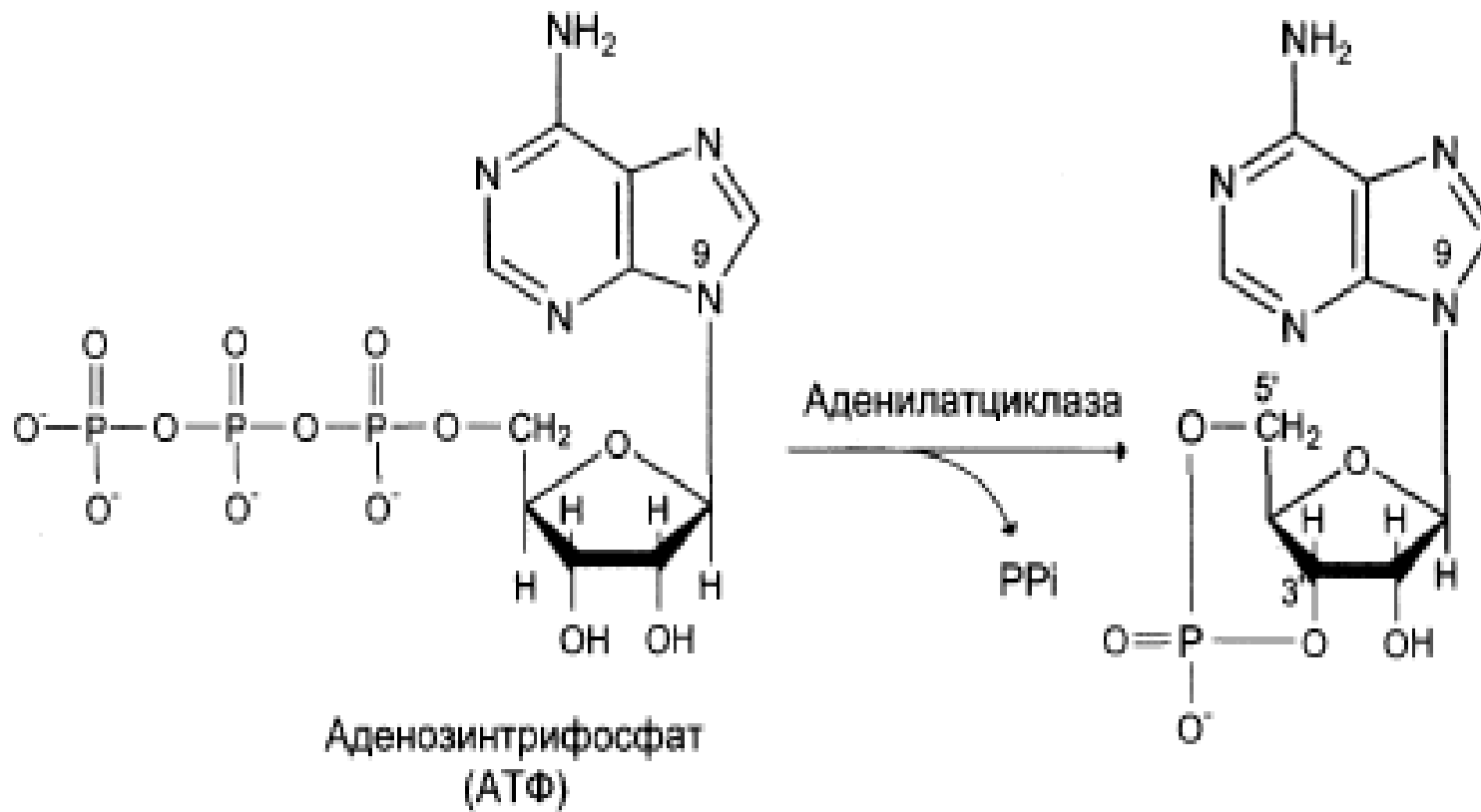
Передача сигнала внутрь клетки

# Вторичные мессенджеры (посредники)

Известны пять систем вторичных посредников:

- аденилатциклаза - циклический аденозинмонофосфат (**цАМФ**);
- гуанилатциклаза - циклический гуанозинмонофосфат (**цГМФ**);
- фосфолипаза C - инозитолтрифосфат (**ИФ<sub>3</sub>**);
- ионизированный кальций (**Ca<sup>2+</sup>**).
- оксид азота (**NO**)

# Вторичный мессенджер - цАМФ

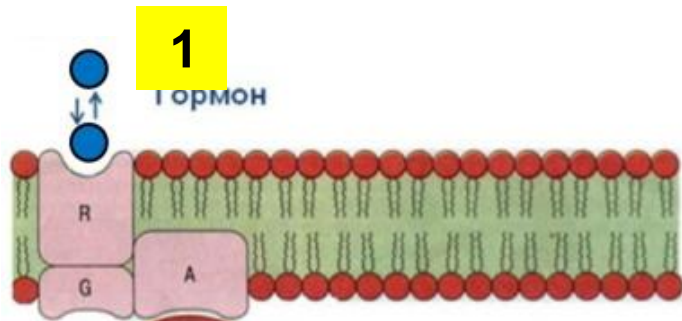


Аденозинтрифосфат  
(АТФ)

Циклический аденозин-3', 5'-  
монофосфат (цАМФ)



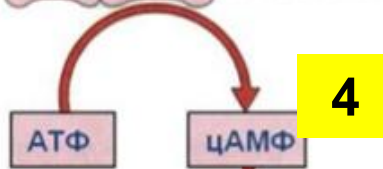
# Аденилатциклазная система



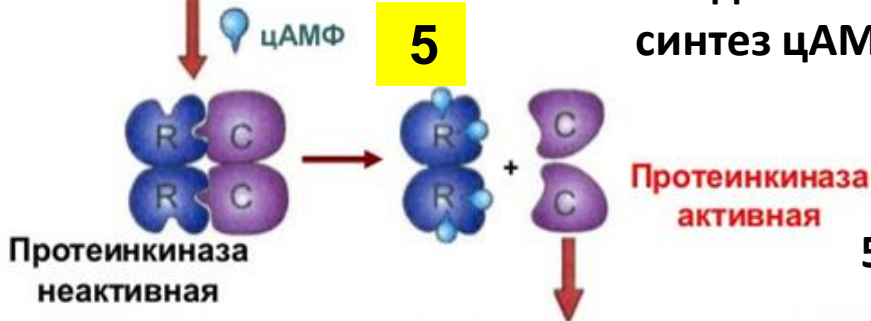
1. Гормон связывается с рецептором
2. Изменяется конформация G-белка, происходит замена ГДФ на ГТФ

2-3

3. Комплекс G-белок-ГТФ активирует аденилатциклазу



4. Аденилатциклаза катализирует синтез цАМФ из АТФ



5. цАМФ активирует протеинкиназу А

Протеинкиназа А фосфорилирует белки;



**ИЗМЕНЯЕТСЯ АКТИВНОСТЬ БЕЛКОВ**

Гуанилатциклазная система действует по аналогичному принципу

# Вторичный мессенджер - ЦАМФ

- $\alpha_2$ -адренергические КА (катехоламины);
- $\beta$ -адренергические КА;
- АКТГ;
- вазопрессин;
- кальцитонин;
- хорионический гонадотропин;
- кортикотропин-рилизинг гормон;
- глюкагон;
- FSH, MSH, TSH;
- липотропин;
- лютеинизирующий гормон;
- соматостатин;
- паратирин.

# Вторичный мессенджер - цГМФ

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

# Вторичный мессенджер

-  $Ca^{2+}$  и/или фосфатидинозитол

- $\alpha_1$ -адренергические КА;
- ангиотензин II;
- вазопрессин;
- окситоцин;
- холецистокинин;
- гастрин;
- PDGF (фактор роста тромбоцитов);
- тиреотропин RH;
- соматостатин;
- гонадотропин RH.
- ацетилхолин (m);

# Вторичный мессенджер

– каскад киназ или фосфоорилаз

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

# Продукты гидролиза фосфатидинозитола как вторичные посредники

Гормон связывается с рецептором...изменяется конформация G-белка, происходит замена ГДФ на ГТФ



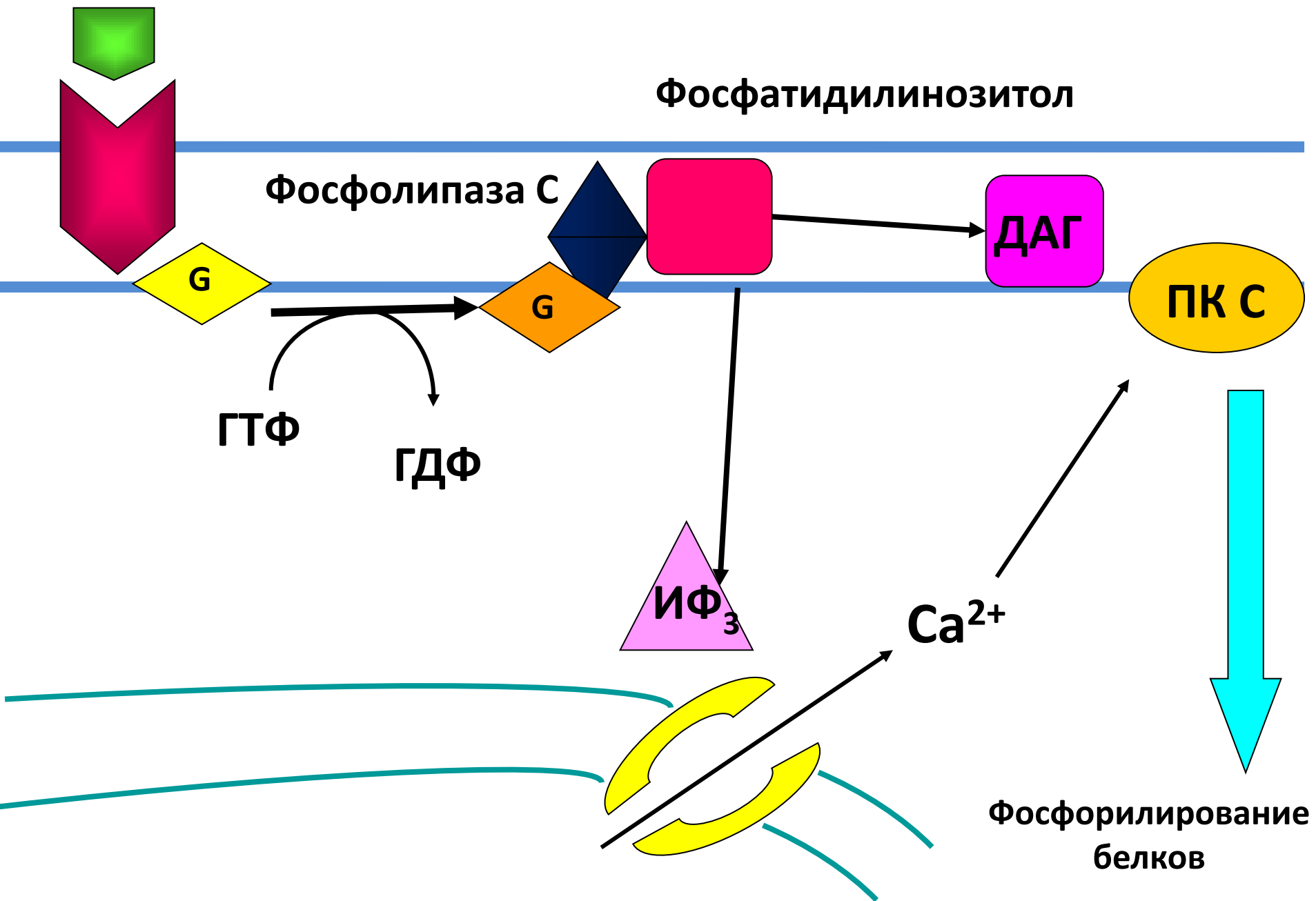
Комплекс G-белок-ГТФ активирует фосфолипазу C



Активная фосфолипаза C расщепляет фосфатидинозитол-4,5-бисфосфат на инозитолтрифосфат (ИФ<sub>3</sub>) и диацилглицерол (ДАГ)

ИФ<sub>3</sub> связывается с рецептором на ЭПР, что вызывает высвобождение Ca<sup>2+</sup>.

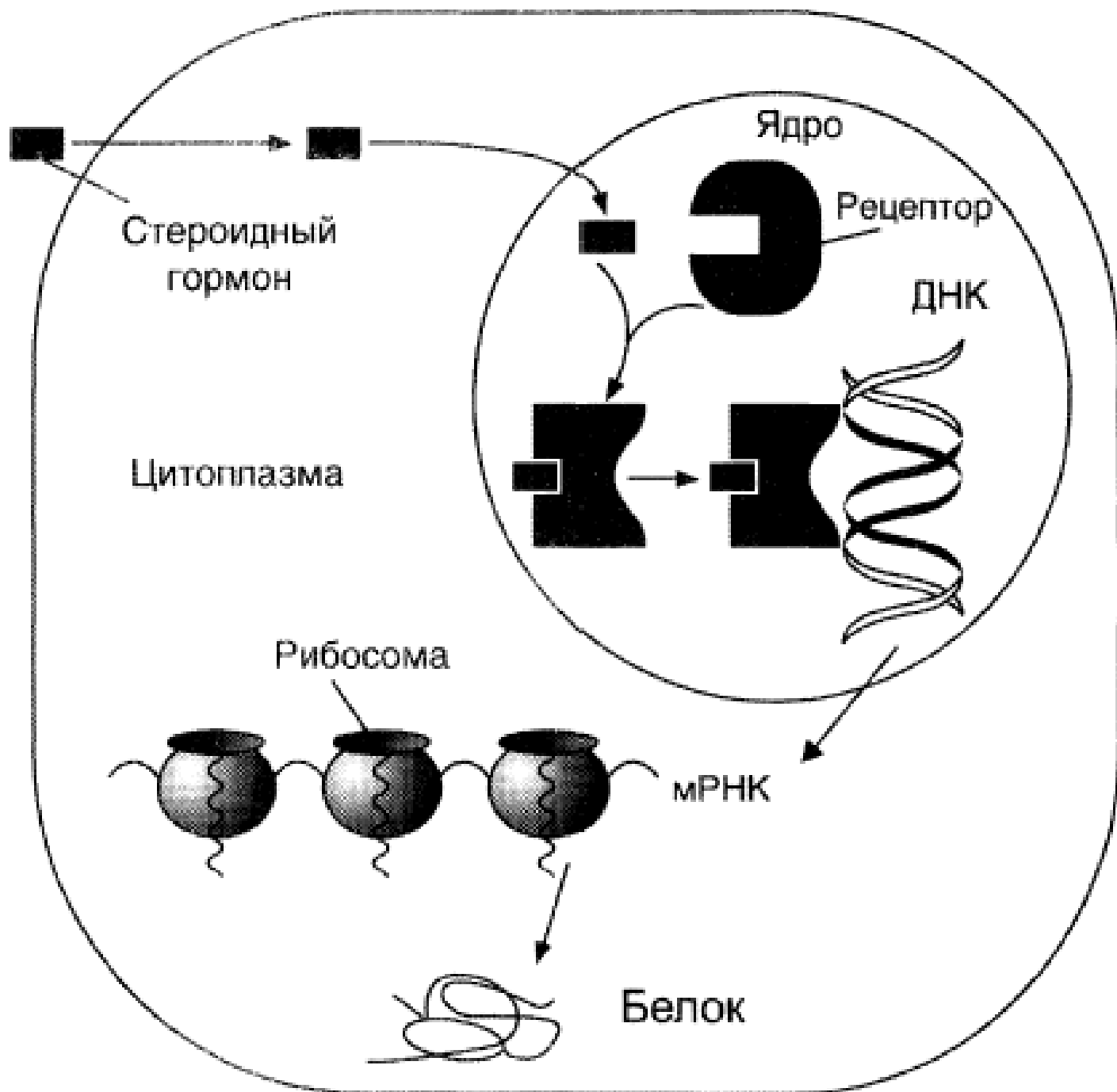
ДАГ активирует протеинкиназу C, которая фосфорилирует ряд белков, изменяя их активность



## Механизм действия гормонов, связывающихся с внутриклеточными рецепторами

- Проникновение гормона через липидный бислой в клетку;
- образуется комплекс гормон-рецептор;
- комплекс гормон-рецептор связывается с ядерным хроматином;
- синтезируется м-РНК;
- м-РНК служит матрицей для синтеза белков
- **изменяется количество белков**





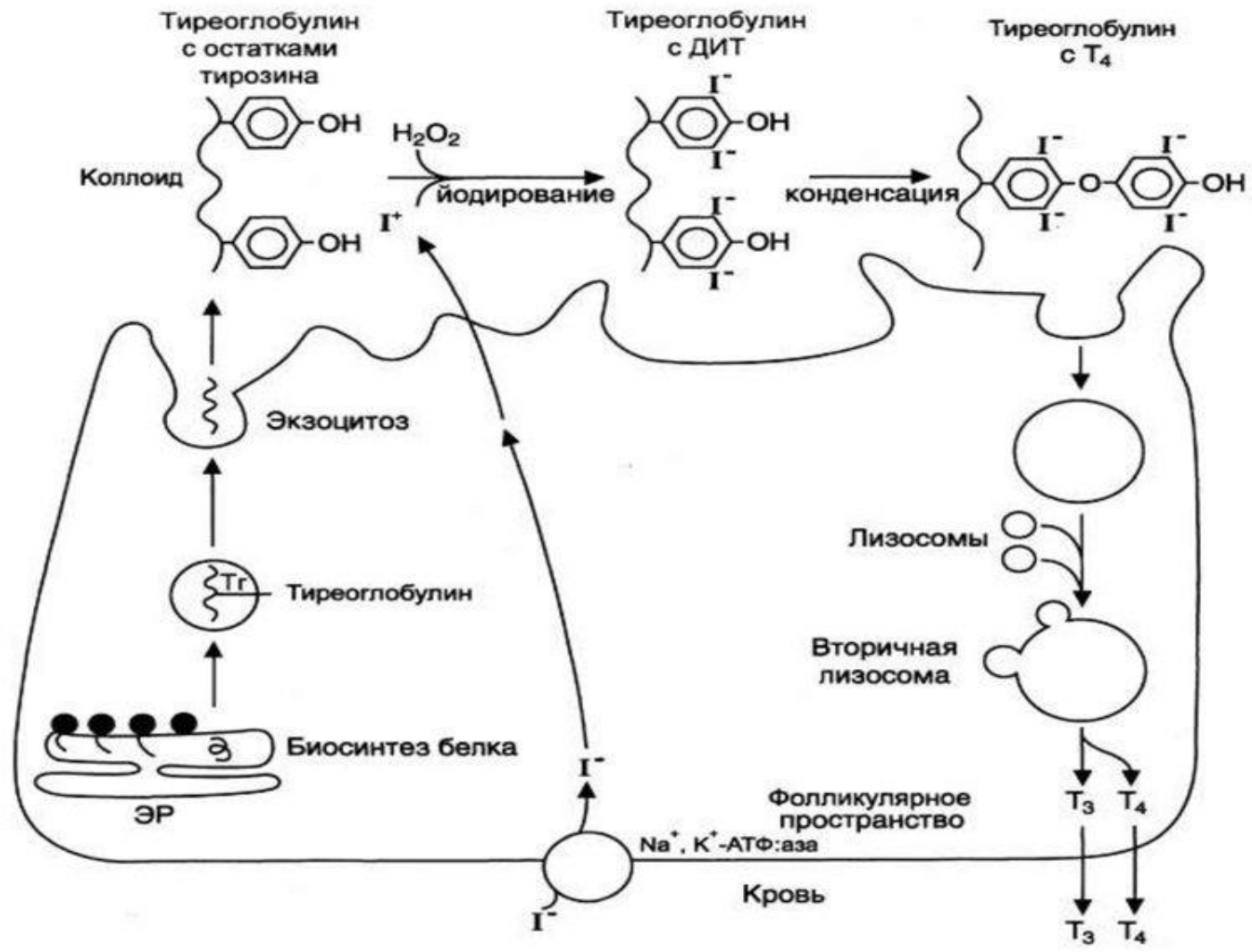
# Ликвидация гормонального сигнала

- 1. Уменьшение биосинтетической и секреторной активности самих гормон-продуцирующих клеток.**
- 2. Разрушение (катаболизм) части выделенных гормонов. В результате значительная доля гормонов исчезает из крови после того, как они высвободились из гранул.**
- 3. Часть свободных и конъюгированных гормонов поступает в желчь и выводится из организма через кишечник.**
- 4. Секреция контр-регуляторных гормонов, т.е. гормонов противоположного действия. Например, избыток инсулина вызывает гипогликемию, которая, в свою очередь, индуцирует секрецию контринсулярных гормонов.**  
**Торможение секреции по принципу обратной связи.**

# Гормоны щитовидной железы

- Синтез - в фолликулярных клетках щитовидной железы. Селензависимая тиреопероксидаза йодирует остатки тирозина в **тиреоглобулине** с образованием монойодтирозина (МИТ) и дийодтирозина (ДИТ). Этот же фермент конденсирует МИТ и ДИТ до **трийодтиронина** ( $T_3$ ) и **тетрайодтиронина** (тироксин,  $T_4$ ).

# Схема синтеза йодтиронинов:



# Трийодтиронин ( $T_3$ )

- Главным эффектом является **повышение активности  $Na^+, K^+$ -АТФазы**, что приводит к быстрому расходованию АТФ и запускает катаболизм углеводов и липидов. В митохондриях увеличивается потребление кислорода. Сопутствующий эффект – наработка тепла.

## Обмен нуклеиновых кислот :

- стимулирует синтез РНК и ДНК.

# Трийодтиронин (Т<sub>3</sub>)

## Белковый обмен:

- Усиливает транспорт аминокислот в клетки.
- Активирует синтез белков в ЦНС, гонадах, костной ткани и обуславливает развитие этих тканей.

## Углеводный обмен:

- увеличивает **гликогенолиз** и аэробное окисление глюкозы.

## Липидный обмен:

- стимулирует **β-окисление жирных кислот, липолиз**,.

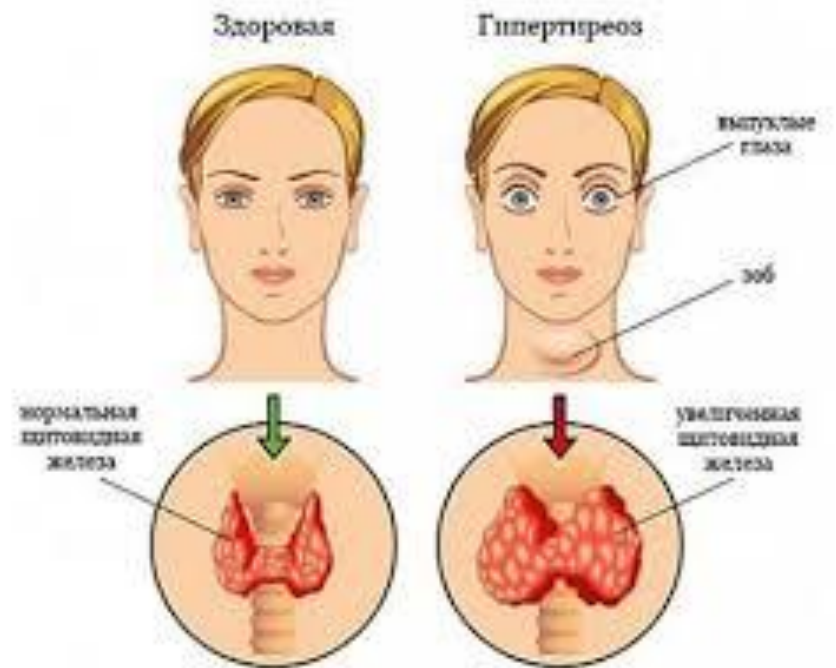
# Гипертиреоз

- диффузный токсический зоб (Базедова болезнь, болезнь Грейвса);
- узловой токсический зоб (болезнь Пламмера);
- тиреоидиты (воспалительные процессы в тканях щитовидной железы);
- опухоли щитовидной железы или гипофиза;
- избыточный прием тиреоидных гормонов, йода и др.

# Гипертиреоз

- **Симптомы :**
- зоб, тахикардия, экзофтальм;
- повышение температуры тела;
- эмоциональная лабильность и нервозность (плаксивость),
- усиление процессов катаболизма (похудание, мышечная слабость, повышение аппетита)
- потливость, непереносимость жары,
- тремор.





# Гипотиреоз

- Гипотиреоз у детей - кретинизм.
- Гипотиреоз у взрослых – микседема:
- **слизистый отек кожи и подкожной клетчатки;**
- **брадикардия;**
- **снижение основного обмена (ожирение);**
- **снижение теплопродукции;**
- **вялость, сонливость.**



## Микседема

Сухие,  
выпадающие  
волосы

Отеки под  
глазами

Отечное лицо  
сухая кожа

# Гормоны поджелудочной железы

- **Глюкагон** - полипептид, 29 аминокислот.
- Синтез - в альфа-клетках островков Лангерганса.
- Синтез и секрецию уменьшает глюкоза.
- Конечным эффектом является повышение концентрации глюкозы и жирных кислот в крови.

Глюкагон



# Инсулин

- Полипептид (51 АК), состоящий из двух цепей А и В, связанных между собой дисульфидными мостиками.
- Синтезируется в клетках поджелудочной железы в виде проинсулина, упаковывается в секреторные гранулы, в которых образуется инсулин и С-пептид.
- глюкоза крови – главный регулятор секреции, пороговая концентрация для секреции инсулина – 5,5 ммоль/л.

# Инсулин

## Печень:

- активация ферментов **гликолиза** (гексокиназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы) и **гликогеногенеза** (гликогенсинтаза);
- подавление **глюконеогенеза**, липолиза, синтеза кетоновых тел;
- усиление синтеза жирных кислот и липопротеинов очень низкой плотности (**ЛПОНП**).

# Инсулин

## Жировая ткань:

- стимулирование транспорта **глюкозы** в клетки;
- ингибирование **липолиза**;
- усиление **синтеза жирных кислот**;
- усиление **синтеза триацилглицеролов**.

# Сахарный диабет

- гипергликемия и глюкозурия;
- ↓ количества GLUT-4 на мембранах;
- угнетение гликолиза и ПФП;
- усиление гликогенолиза;
- замедление синтеза гликогена;
- активация глюконеогенеза;
- ↓ окислительного фосфорилирования,  
дефицит АТФ;



# Сахарный диабет

- ↑ липолиз и содержание ЖК в крови;
- кетонемия и кетонурия;
- ацидоз;
- ↑ концентрации аминокислот и активности глюконеогенеза;
- полиурия; обезвоживание;
- жажда (полидипсия);
- диабетическая кома.

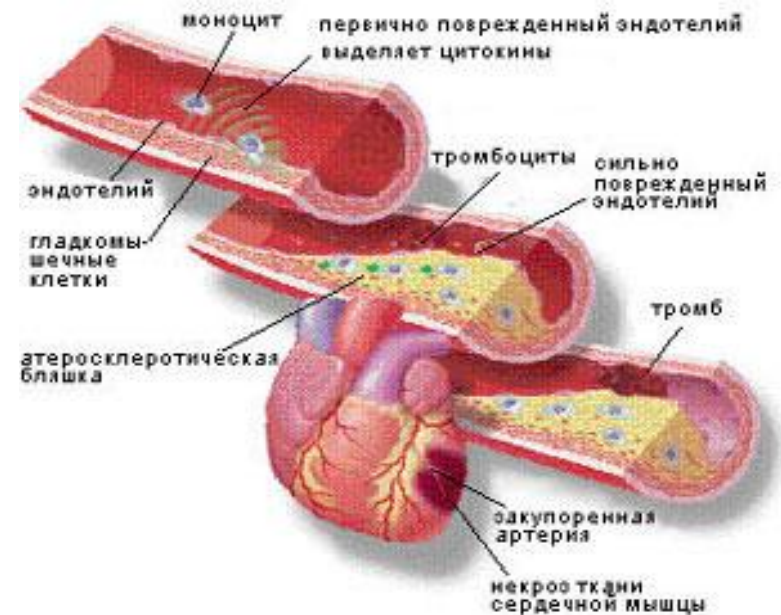
# Поздние осложнения СД

- гликозилирование белков (Hb);
- повреждение кровеносных сосудов;
- атеросклероз;

*циркуляция крови в здоровой ноге*



*циркуляция крови в ноге диабетика*



# Поздние осложнения СД

- **диабетические ангиопатии;**



- катаракта (гликозилирование кристаллина);



- накопление сорбитола в клетках;

- набухание клеток и отек тканей;

- нейропатии.