ОСНОВЫ БИОХИМИИ • ЛЕКЦИЯ 13

Гормоны: классификация, общие свойства, механизмы действия. Биохимические изменения при сахарном диабете и причины их возникновения.

Лектор: к.х.н., ассоциированный профессор Литвиненко Ю.А.

Цель и задачи лекции

Цель

Сформировать системное представление о химической природе гормонов, регуляции их секреции и молекулярных механизмах действия.

01 Классифицировать

гормоны по природе, функциям и рецепторам

02 Объяснять

принцип обратной связи в эндокринной регуляции

03 Сопоставлять

мембранные и внутриклеточные механизмы

04 Применять

знания к регуляции углеводного и липидного обмена

Маршрут лекции

01 **Эндокринная коммуникация**

02 Классификация и функции

03 Рецепторы и трансдукция сигнала

04 цАМФ, цГМФ, Ca^{2+} / $ИФ_3$ / ДАГ

05 Внутриклеточные рецепторы

06 Применение: метаболизм и гомеостаз

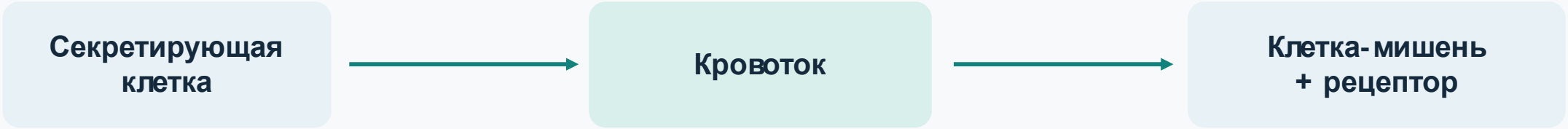
Гормоны: химические сигналы организма

Эндокринная связь

Гормон поступает в кровоток и воздействует на удалённые клетки-мишени, несущие специфические рецепторы.

Другие способы коммуникации

Нервная, паракринная, аутокринная и иммунная регуляция дополняют эндокринные сигналы.



КЛЮЧЕВОЙ ПРИНЦИП

Сигнал действует там, где имеется соответствующий рецептор.

Основные эндокринные органы и сигналы

Гипоталамус / гипофиз

Либерины, статины; тропные гормоны, СТГ, пролактин

Щитовидная / паращитовидные

T_3, T_4, кальцитонин; паратгормон

Надпочечники

Катехоламины, кортизол, альдостерон

Поджелудочная железа

Инсулин и глюкагон

Половые железы

Эстрогены, прогестерон, тестостерон

Другие ткани

Эпифиз: мелатонин; почки: эритропоэтин; адипоциты: лептин

Что регулируют гормоны?

Метаболизм

Образование, запасание и расходование энергии

Гомеостаз

Вода, электролиты, давление, Ca^{2+}

Рост и развитие

Рост тканей, созревание, дифференцировка

Репродукция

Гаметогенез, цикл, беременность, лактация

Общие свойства гормонов

Высокая активность

Биологический эффект при очень низких концентрациях.

Специфичность

Ответ определяется рецептором и состоянием клетки-мишени.

Регулируемая секреция

Синтез и высвобождение меняются в ответ на сигналы.

Каскадность

Один сигнал может запускать многоступенчатый ответ.

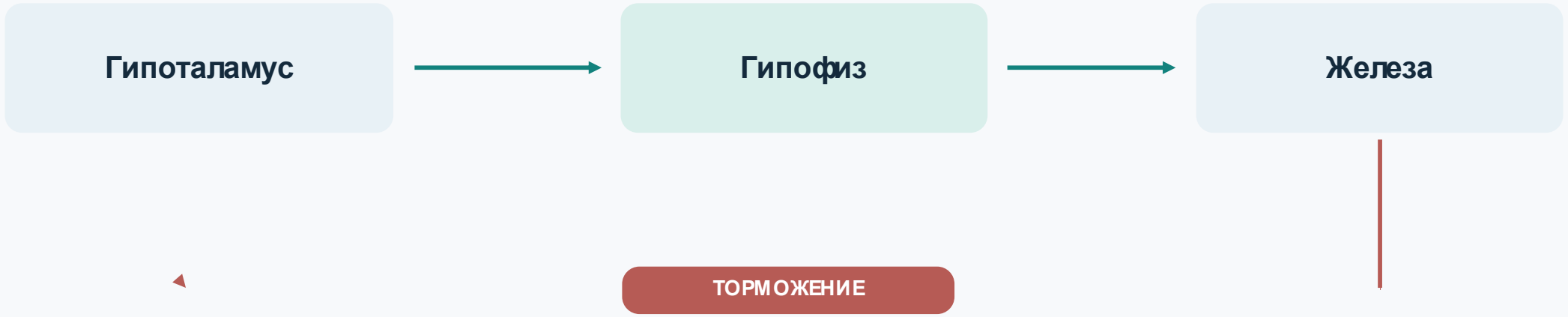
Гипоталамус → гипофиз → периферическая железа



− отрицательная обратная связь

Отрицательная обратная связь

Рост концентрации конечного гормона обычно тормозит вышележащие звенья оси.



ВАЖНО

Не все железы регулируются тропными гормонами: например, секреция инсулина зависит от уровня глюкозы.

Классификация по химической природе

Пептиды и белки

Инсулин, глюкагон, АКТГ, СТГ
Чаще связываются с мембранными рецепторами

Стероидные гормоны

Кортизол, альдостерон, эстрадиол
Чаще активируют внутриклеточные рецепторы

Производные аминокислот

Адреналин, тироксин, мелатонин
Механизм зависит от структуры гормона

Гидрофильные и липофильные гормоны

Гидрофильные

Пептидные гормоны и катехоламины. Обычно не проходят свободно через липидный бислой; рецептор находится на мембране.

Липофильные

Стероидные и тиреоидные гормоны. Проникают в клетку или доставляются к внутриклеточным рецепторам; часто меняют экспрессию генов.

СРАВНЕНИЕ

Мембранные рецепторы → быстрые сигнальные каскады; внутриклеточные → преимущественно регуляция транскрипции.

Классификация по метаболическим эффектам

Углеводный обмен	Инсулин, глюкагон, адреналин, кортизол
Липидный обмен	Инсулин, катехоламины, СТГ, кортизол
Рост и белковый обмен	СТГ, тиреоидные и половые гормоны
Водно-солевой баланс	АДГ, альдостерон, натрийуретические пептиды
Кальций-фосфатный баланс	Паратгормон, кальцитриол, кальцитонин

Эффект гормона определяется рецептором



Локализация

Мембрана, цитозоль или ядро

Передача сигнала

Мессенджеры или регуляция генов

Исход

Активность ферментов, транспорт, синтез белков

Два основных маршрута гормонального сигнала

МЕМБРАННЫЙ

Гормон → мембранный рецептор → внутриклеточный посредник / киназа → изменение активности белков

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ

Липофильный гормон → цитозольный / ядерный рецептор → регуляция транскрипции → изменение синтеза белков

ОГОВОРКА

Один гормон может вызывать и быстрые, и более продолжительные эффекты.

Как меняется метаболизм клетки?

01

Активность ферментов

Фосфорилирование / дефосфорилирование

02

Количество белков

Индукция или подавление синтеза

03

Транспорт веществ

Регуляция переносчиков и мембранных каналов

Карта вторичных посредников

цАМФ

Аденилатциклаза → протеинкиназа A

цГМФ

Гуанилатциклаза → протеинкиназа G

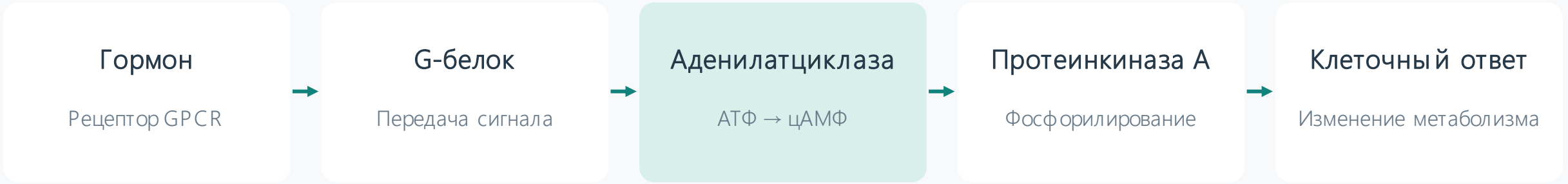
$ИФ_3$ + Ca^{2+}

Освобождение Ca^{2+} → кальмодулин

ДАГ + Ca^{2+}

Активация протеинкиназы C

цАМФ: аденилатциклазный путь



БИОХИМИЧЕСКИЙ СМЫСЛ

Вторичный посредник преобразует внеклеточный сигнал в активацию внутриклеточных белков.

Протеинкиназа А и фосфорилирование

цАМФ → Активация PKA → Белки-мишени

Ферменты

изменение скорости реакций

Регуляторные белки

изменение клеточных программ

Ионные каналы

модуляция мембранного транспорта

Усиление сигнала: каскад ферментов



ВАЖНО

Схема иллюстрирует принцип амплификации; коэффициент усиления зависит от ткани и пути.

Пример: глюкагон и обмен гликогена



Гликогенолиз ↑

Через киназный каскад возрастает активность гликогенфосфорилазы.

Синтез гликогена ↓

Фосфорилирование снижает активность гликогенсинтазы.

цГМФ: гуанилатциклазный путь

Сигнал	→	Натрийуретический пептид / NO
Гуанилатциклаза	→	ГТФ → цГМФ
Протеинкиназа G	→	Фосфорилирование мишеней
Эффект	→	Регуляция сосудистого тонуса и др.

Два типа гуанилатциклазы

Мембраносвязанная

Рецепторная гуанилатциклаза активируется, например, натрийуретическими пептидами.

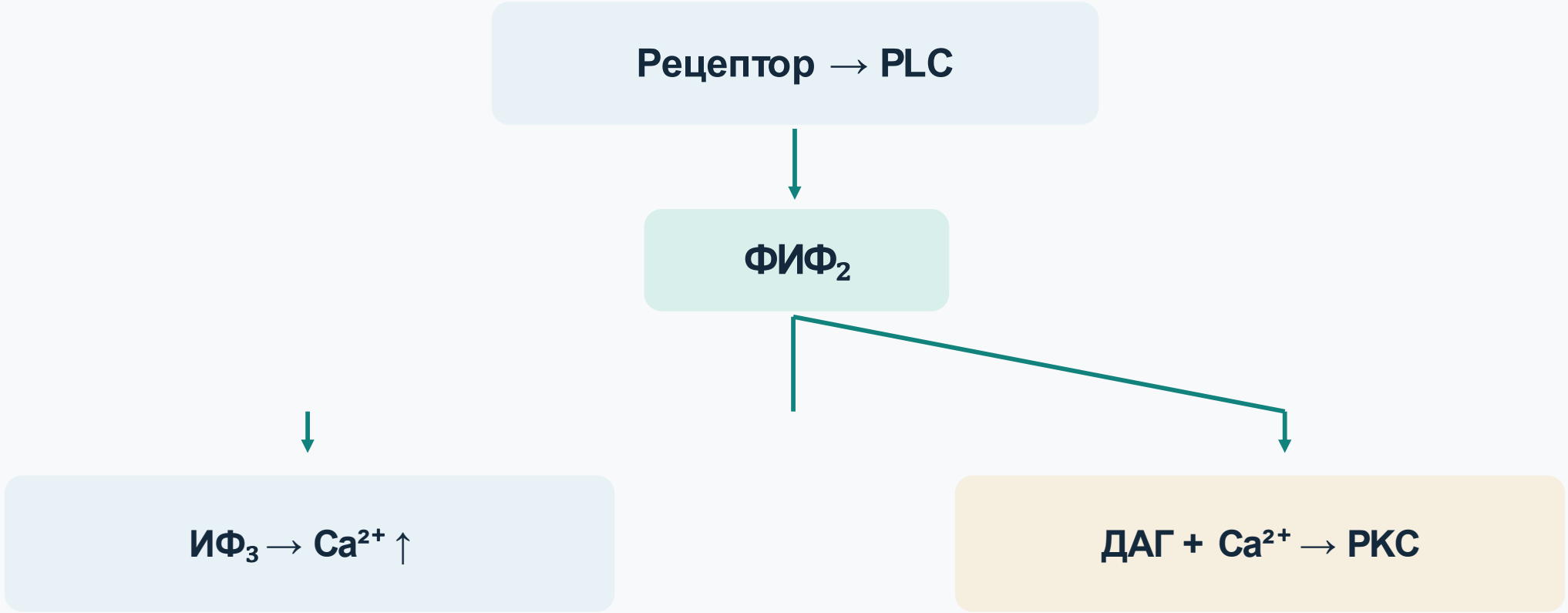
Растворимая

Цитозольная гуанилатциклаза активируется оксидом азота (NO).

ОБЩИЙ РЕЗУЛЬТАТ

Образование цГМФ и запуск цГМФ-зависимых клеточных эффектов.

Фосфолипаза C: $ИФ_3$ и ДАГ



Как завершается гормональный сигнал?

Разрушение посредников

Фосфодиэстеразы гидролизуют цАМФ и цГМФ.

Дефосфорилирование

Протеинфосфатазы удаляют фосфатные группы с белков.

Регуляция рецепторов

Десенситизация, интернализация и изменение доступности рецепторов.

Удаление гормона

Метаболизм и элиминация сигнальной молекулы.

Внутриклеточные рецепторы

Липофильный гормон
Стероидный / тиреоидный

→

Рецептор
Цитозольный или ядерный

→

Регуляция ДНК
Транскрипция целевых генов

→

Белки
Изменение клеточных функций

ТИПИЧНЫЙ ЭФФЕКТ

Изменение экспрессии генов: ответ развивается относительно медленно и может сохраняться дольше.

Мембранный и внутриклеточный пути: сравнение

ПАРАМЕТР	МЕМБРАННЫЙ	ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ
Рецептор	Плазматическая мембрана	Цитозоль / ядро
Примеры	Инсулин, глюкагон, адреналин	Кортизол, эстрадиол, T_3
Основной этап	Вторичные посредники / киназы	Регуляция транскрипции
Клеточный ответ	Активность белков, транспорт	Синтез новых белков

Инсулин: рецепторная тирозинкиназа

Инсулин	→	Связывание рецептора
Рецепторная киназа	→	Фосфорилирование белков
Сигнальный каскад	→	В том числе PI3K–Akt
Клеточный эффект	→	Транспорт и метаболизм глюкозы

Гормоны и жировой обмен

Инсулин

Способствует синтезу и накоплению энергетических запасов

Катехоламины

Могут усиливать мобилизацию липидов

Кортизол и СТГ

Влияют на распределение субстратов и липолиз

Лептин

Сигнализирует ЦНС о состоянии энергетических запасов

Жировая ткань — эндокринный орган

Адипокины

Адипоциты секретируют лептин, адипонектин и другие сигнальные молекулы.

Метаболизм стероидов

В жировой ткани происходит периферическое превращение некоторых стероидных гормонов, в том числе ароматизация андрогенов.

КЛИНИЧЕСКИЙ КОНТЕКСТ

Изменения количества жировой ткани могут сопровождаться эндокринными и репродуктивными изменениями.

Эндокринные нарушения и метаболизм

Гиперинсулинизм

Изменения регуляции глюкозы и запасания энергии

Гипотиреоз

Снижение основного обмена

Гиперкортицизм

Изменения распределения жировой ткани

Нарушения половых гормонов

Связь с составом тела и репродукцией

Разбор ситуации: глюкагон после голодания

В крови повысился уровень глюкагона. Как печёночная клетка преобразует этот сигнал?

1. Рецептор, сопряжённый с G-белком
2. Аденилатциклаза и увеличение цАМФ
3. Активация PKA и фосфорилирование
4. Активация распада гликогена

Проверьте себя: выберите механизм

Глюкагон	цАМФ / PKA
NO	Растворимая гуанилатциклаза / цГМФ
Окситоцин	PLC / $ИФ_3$ / Ca^{2+}
Кортизол	Внутриклеточный рецептор
Инсулин	Рецепторная тирозинкиназа

Ключевые выводы

- Гормоны координируют обмен веществ и поддержание гомеостаза.
- Свойства гормона и тип рецептора задают путь передачи сигнала.
- цАМФ, цГМФ, Ca^{2+}, $ИФ_3$ и ДАГ включают разные ферментные каскады.
- Внутриклеточные рецепторы регулируют экспрессию генов.
- Отрицательная обратная связь стабилизирует работу многих эндокринных осей.

Вопросы для обсуждения

01 Почему один гормон способен вызвать ответ множества клеток, но не всех?

02 Чем отличаются роли вторичного посредника и протеинкиназы?

03 Как фосфодиэстераза и протеинфосфатаза прекращают сигнал?

04 Почему эффект кортизола обычно отличается по времени от действия глюкагона?

Спасибо за внимание

Вопросы и обсуждение