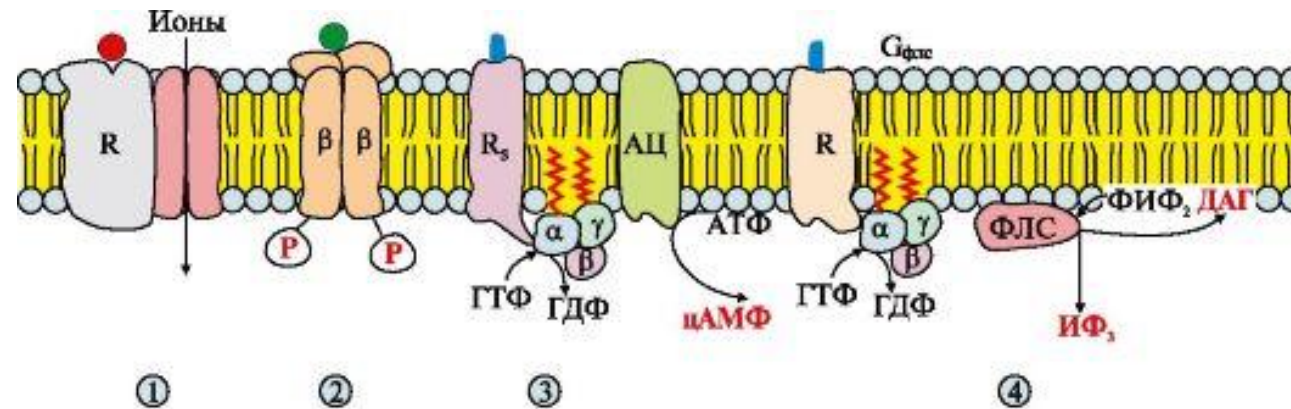


МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра біохімії
Непорада К.С.

БІОХІМІЯ ГОРМОНІВ.
МОЛЕКУЛЯРНО-КЛІТИННІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ
ГОРМОНІВ.

Гормони гіпоталамусу та гіпофізу.



План лекції

- Гормони: загальна характеристика; роль гормонів та інших біорегуляторів у системі міжклітинної інтеграції функцій організму людини.
- Класифікація гормонів та біорегуляторів: відповідність структури та механізмів дії гормонів.
- Реакція клітин-мішеней на дію гормонів. Мембранні (іонотропні, метаботропні) та цитозольні рецептори.
- Біохімічні системи внутрішньоклітинної передачі гормональних сигналів: G-білки, вторинні посередники (цАМФ, Ca^{2+} /кальмодулін, IP_3 , ДАГ).
- Гормони гіпоталамусу – ліберини та статини. Гормони гіпофізу.

ГОРМОНИ.

Загальна характеристика

Гомеостаз в організмі людини забезпечується складною системою регуляції, координації та інтеграції всіх процесів.

Міжклітинна інтеграція реалізується:

- центральною та периферичною нервовими системами,
- гормональною системою,
- імунною системою.

Головний контроль метаболізму клітини забезпечується хімічними первинними посередниками – гормонами. Поняття «**гормон**» ввів Ернест Генрі Старлінг у 1902 році (грец. Ορμόνη збуджую, стимулюю) досліджуючи секретин та його вплив на підшлункову залозу. На сьогодні відкрито та досліджено понад 100 різноманітних сполук, які володіють гормональною активністю.

Гормон – біорегулятор, який шляхом утворення гормон-рецепторного комплексу реалізує сигналінг у клітині-мішені, що впливає на зміни метаболізму в ній.

Клітина-мішень – це клітина, яка має високоспецифічний рецептор до гормону. Число рецепторів для конкретного гормону може варіювати в межах від 500 до більш ніж 100 000 на клітину.

Загальні властивості гормонів

- висока біологічна активність – гормони чинять свій вплив у дуже малих концентраціях (10^{-6} – 10^{-12} моль/л);
- специфічність дії – кожен гормон викликає строго специфічні реакції в органах і тканинах або шляхом **зміни активності чи кількості ферментів**, або шляхом зміни швидкості транспорту речовин через мембрани клітин;
- висока тропність та афінитет (вибірковість дії) – гормони впливають лише на ті органи-мішені, клітини яких мають специфічні рецептори до цих гормонів (клітини-мішені)
- дистантність дії (телекринний вплив) – гормони впливають на клітини-мішені, перебуваючи на певній відстані від них. Для тканинних гормонів ще притаманний паракринний вплив (на найближчу клітину) та аутокринний вплив (на клітину-продуцент);
- синтез та секреція більшості гормонів в організмі регулюється впливом ЦНС, інша частина (здебільшого, гормони місцевої дії) підлягає регуляції іншими гормонами;
- усі ендокринні залози та синтезовані ними гормони становлять єдину систему, регуляція якої здійснюється за допомогою механізмів прямого та зворотного зв'язку. Ця система складається з центрального (гіпоталамус, гіпофіз) та периферичного (щитовидна залоза, підшлункова залоза, наднирники, яєчники, сім'яники, паращитовидні залози, тимус та ін.) відділів.

Класифікація гормонів за хімічною будовою

1. **Гормони білково-пептидної природи** (прості білки, складні білки – глікопротеїди та пептиди)

- Гормони гіпоталамо-гіпофізарної системи (соматостатин, СТГ, вазопресин, окситоцин та ін.)
- Гормони підшлункової залози (інсулін, глюкагон, соматостатин, панкреатичний поліпептид)
- Гормони паращитоподібної залози (паратгормон)
- Гормони щитовидної залози (кальцитонін)
- Гормони ШКТ (гастрин, секретин, холецистокінін та ін.)

2. **Гормони похідні амінокислот**

- Гормони мозкового шару наднирників (катехоламіни - адреналін)
- Гормон епіфізу (мелатонін)
- Гормони щитовидної залози (тироксин (T_4) та трийодтиронін (T_3))

3. **Гормони стероїдної природи** (субстрат синтезу – холестерол)

- Андроєни (тестостерон, дигідротестостерон)
- Естроєни (естрадіол, естрон). Прогестаєни-прогестерон.
- Кортикостероїди (глюкокортикоїди – кортизол, мінералокортикоїди – альдостерон)
- Кальцитріол ($1,25(OH)_2$ -холекальциферол)

4. **Ейкозаноїди** – похідні полієнових незамінних ВЖК (арахідонова кислота та ін.)

- Простаєландини
- Простаєцикліни
- Лейкотрієни
- Тромбоксани

Механізм дії гормонів на клітину-мішень

За локалізацією на клітині-мішені рецептори розподіляються на:

- **Мембранні рецептори**
- **Внутрішньоклітинні рецептори**

Гормони гідрофільної природи (**непроникаючі**), що не здатні проникати через мембрану клітини, мають мембранний рецептор (гормони білково-пептидної природи, похідні амінокислот (окрім T_3 , T_4), ейкозаноїди).

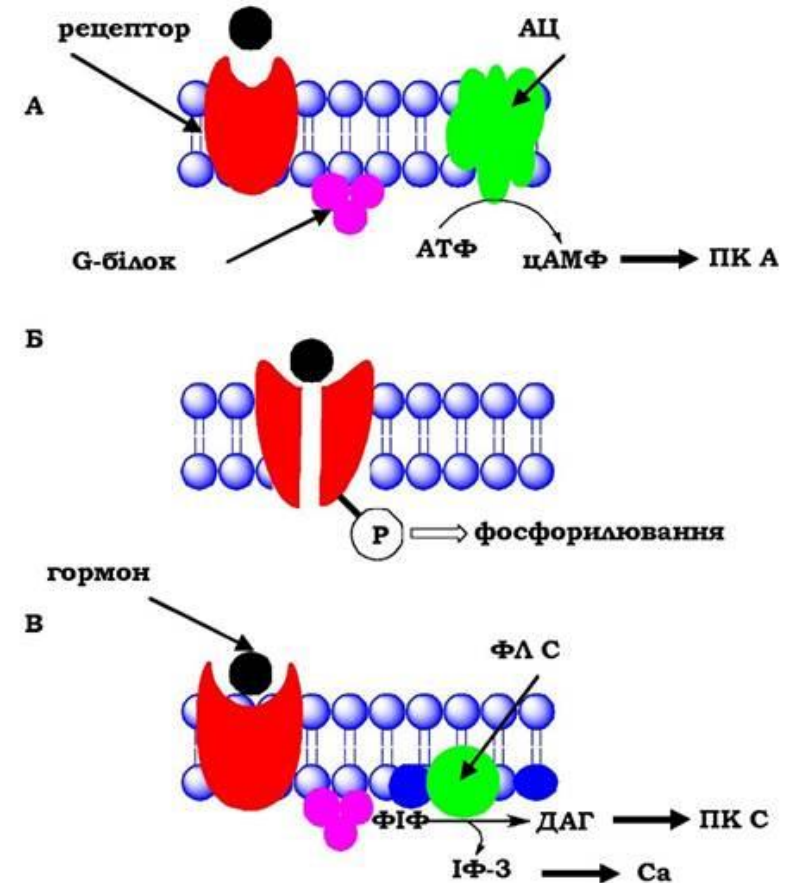
Гормони гідрофобної (ліпофільної) природи (**проникаючі**), які проникають крізь мембрану клітини, мають внутрішньоклітинний рецептор (цитозольний або ядерний) (стероїдні гормони, T_3 , T_4 , кальцитріол, ретиноева кислота).

За механізмом передачі сигналу (**сигналінг**) розрізняють різну дію гормонів.

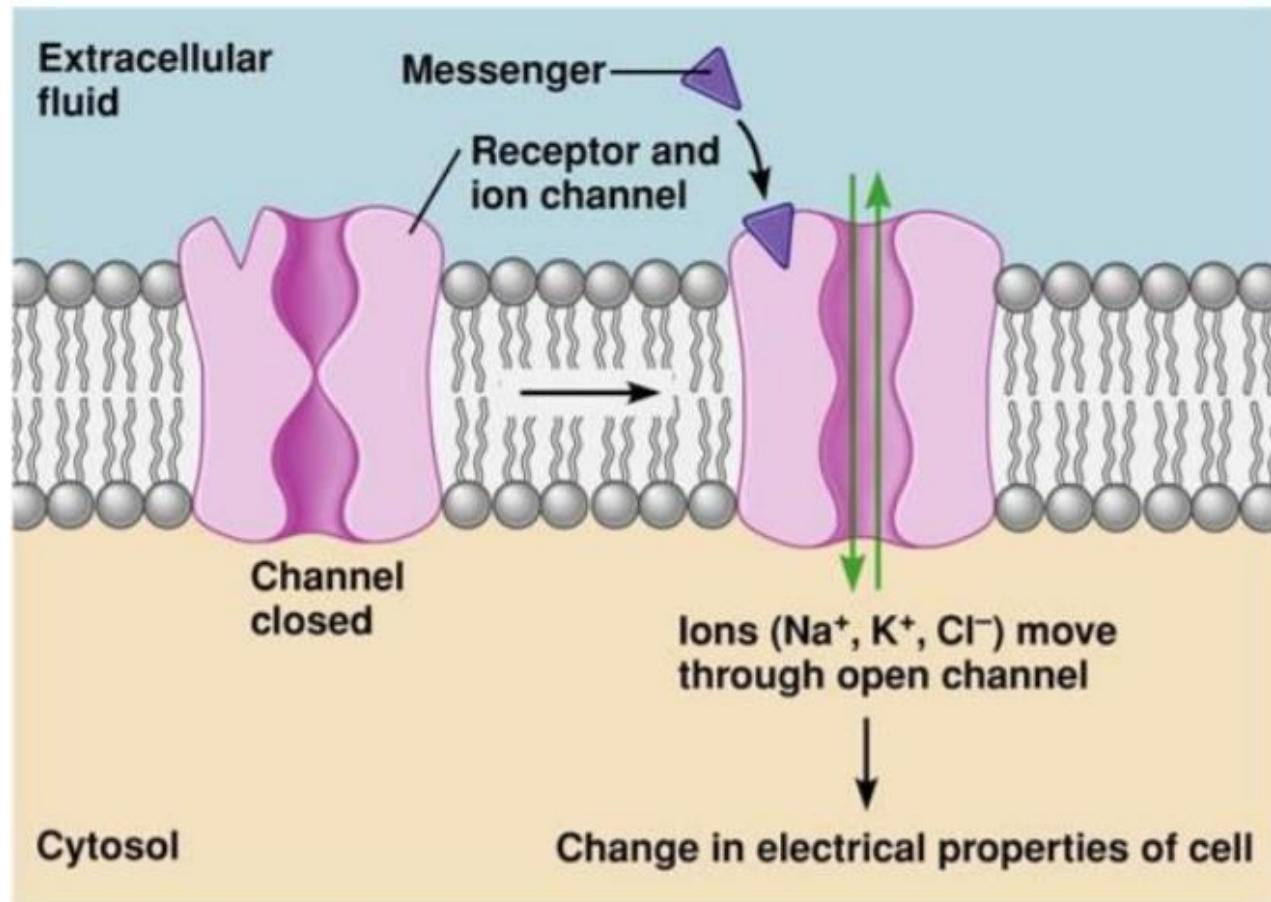
Мембранні рецептори непроникаючих гормонів

Мембранні рецептори за сигналінгом розділяють на три типи:

1. Іонотропні рецептори
2. Метаботропні рецептори, спряжені с G-білком (А,В)
3. Рецептори, що володіють ферментативною активністю (тирозинкіназні, гуанілатциклазні) (Б)



МЕМБРАННІ ІОНОТРОПНІ РЕЦЕПТОРИ



Іонотропні рецептори – інтегральні олігомерні білки, які спряжені з ліганд-залежними іонними каналами.

Ці рецептори вибірково змінюють проникність мембрани для конкретного виду іонів (Ca²⁺, Na⁺, K⁺, Cl⁻, тощо). Фізіологічними лігандами для іонотропних рецепторів є нейротрансмітери (ацетилхолін, норадреналін, нейромедіаторні амінокислоти, тощо), що локалізовані в синапсах.

МЕМБРАННІ МЕТАБОТРОПНІ РЕЦЕПТОРИ

Передача сигналу через мембранні метаботропні рецептори включає наступні етапи:

- взаємодія рецептора з молекулою гормону (первинним посередником),
- утворення комплексу гормон-рецептор,
- вплив комплексу на G-білок та активація мембранного ферменту, що каталізує утворення **вторинного посередника (месенджера)**,
- активація вторинними посередниками специфічних білків (ферментів), які впливають на перебіг внутрішньоклітинних процесів.

Вторинними посередниками можуть бути молекули цАМФ, цГМФ, ІФ₃, ДАГ, Са²⁺, NO.

Загальним для мембранних метаботропних рецепторів є вплив на **G-білок** (*Guanine nucleotide-binding proteins*).

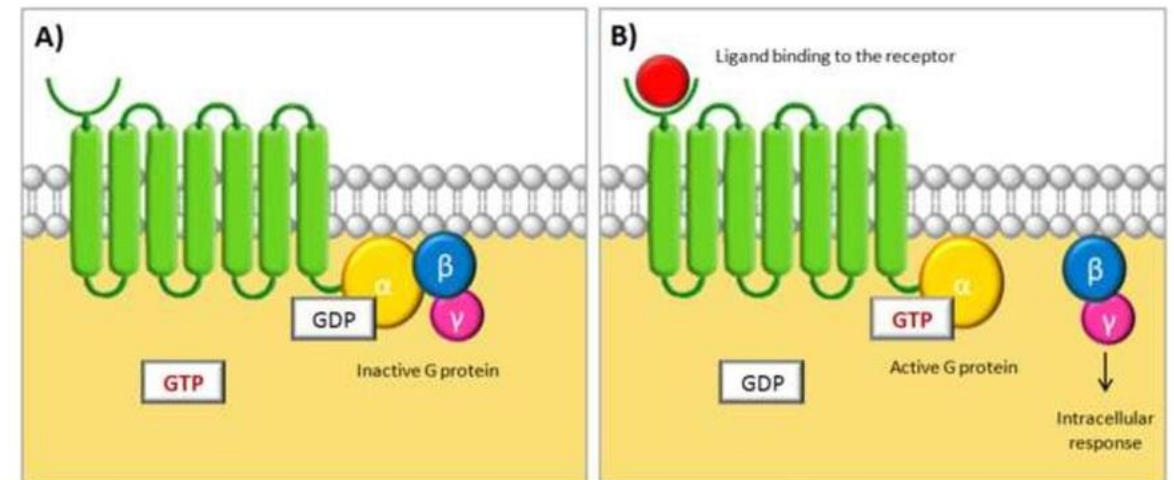
- G-білок є гетеротримером, що складається із 3 субодиниць: **α**, **β** і **γ**. α-Субодиниця має специфічні центри зв'язування ГТФ і ГДФ, забезпечує взаємодію з рецептором та з ферментом аденілатциклазою чи фосфоліпазою С.

Неактивна форма G-білка- комплекс αβγ-ГДФ, активація якого відбувається при взаємодії з комплексом гормон-рецептор.

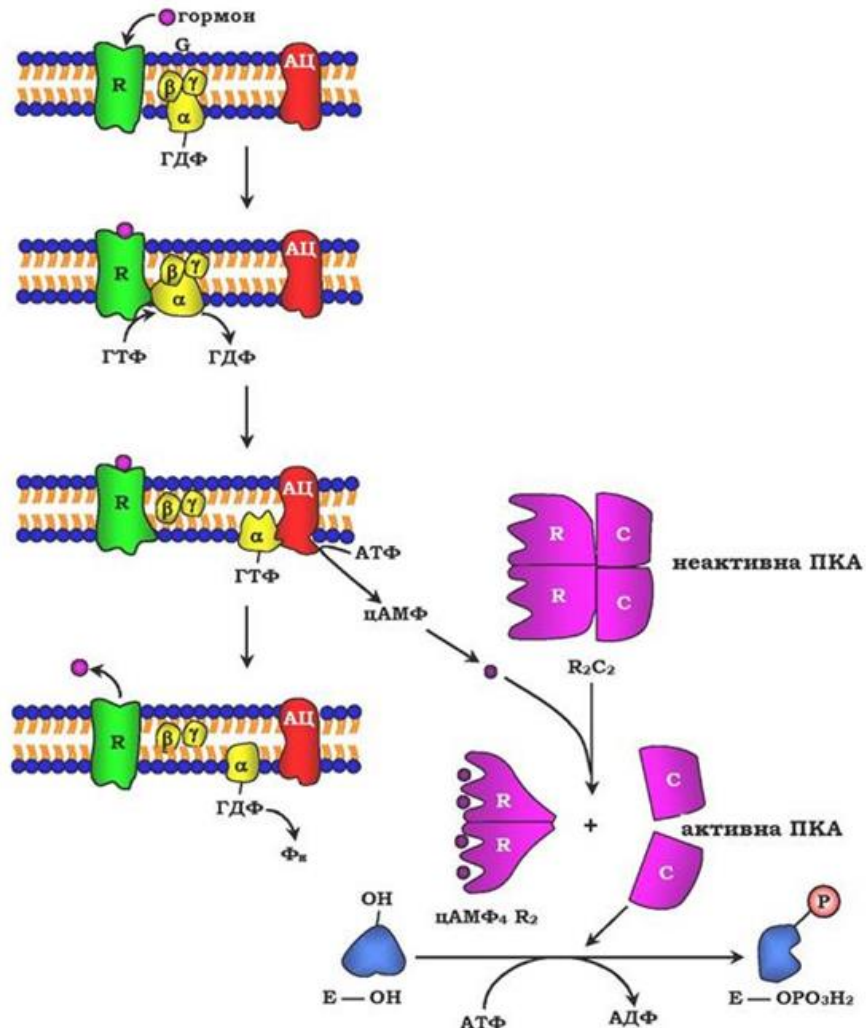
Утворення комплексу гормон-рецептор призводить до конформаційних змін α-субодиниці, заміни ГДФ на ГТФ, відокремлення димеру βγ.

- **G_s** – білки (стимулюючі) активують аденілатциклазу, що сприяє утворенню вторинного месенджера – цАМФ;
- **G_i** – білки (інгібуючі) інгібують аденілатциклазу;
- **G_q** – білки активують фосфоліпазу С, що сприяє утворенню вторинних месенджерів ІФ₃ (інозитол-1,4,5-трифосфат), ДАГ (1,2-діацилгліцерол).

G-білок залежні рецептори



Аденілатциклезний каскадний механізм

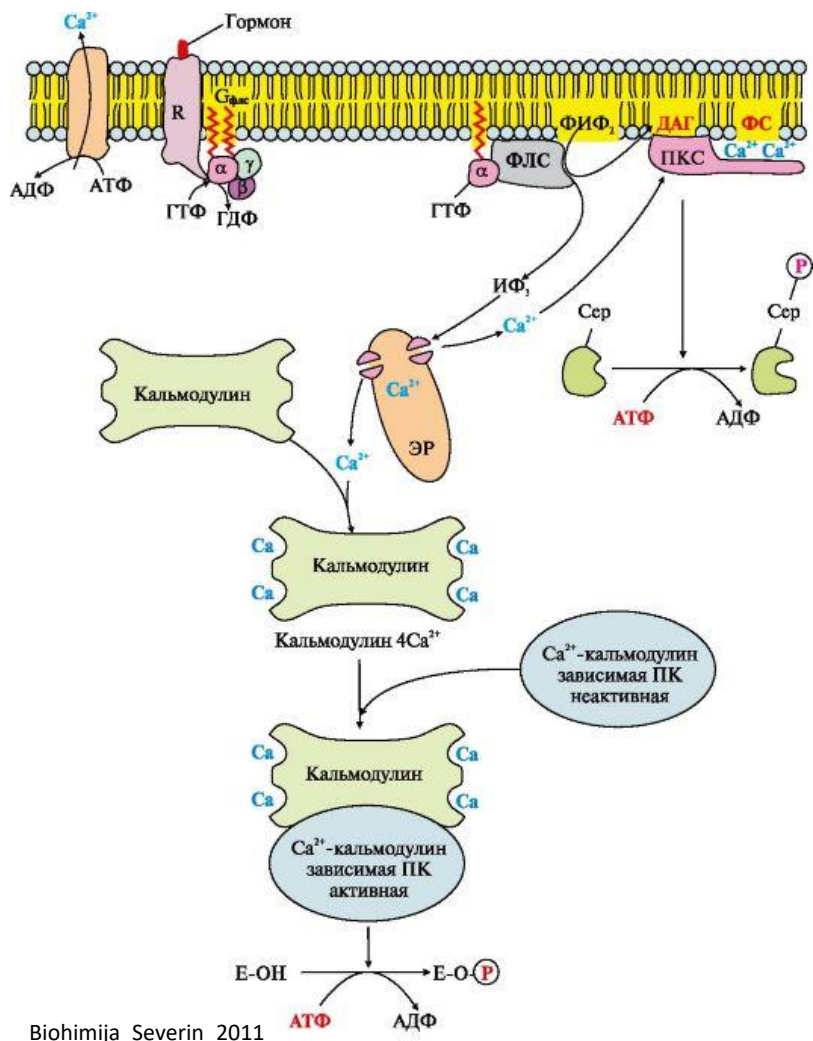


За аденілатциклезним механізмом діють гормони гіпофізу (ТТГ, ЛГ, МСГ, ФСГ, АКТГ), кальцитонін, глюкагон, паратгормон, адреналін (через β -адренорецептори), вазопресин (через V_2 -рецептори).

Інгібітори аденілатциклази (G_i) – адреналін (через α_2 -адренорецептори), соматостатин, опіюїдні пептиди, дофамін, меланостатин, пролактостатин.

- Взаємодія гормону з рецептором та вплив комплексу на G-білок, внаслідок чого відщеплюється димер $\beta\gamma$, одночасно ГДФ замінюється на ГТФ.
- Активована таким чином α_s -субодиниця стимулює аденілатциклазу, яка синтезує цАМФ з АТФ.
- цАМФ – вторинний месенджер – у свою чергу, взаємодіє з протеїнкіназою А та активує її. Протеїнкіназа А складається з чотирьох субодиниць - двох регуляторних (R) і двох каталітичних (C). Комплекс R_2C_2 не має каталітичної активності. У результаті приєднання цАМФ до регуляторних субодиниць, які мають специфічні центри зв'язування цАМФ, відбувається дисоціація комплексу. Субодиниця C - активна форма протеїнкінази А, яка каталізує фосфорилування специфічних білків за залишками серину та треоніну.
- Протеїнкіназа А фосфорилує білки (ферменти, серед яких, наприклад, кіназа фосфорилази глікогену, глікогенсинтаза, ТАГ-ліпаза та ін.).

Фосфотидил-інозитоловий сигналінг



Biohimija_Severin_2011

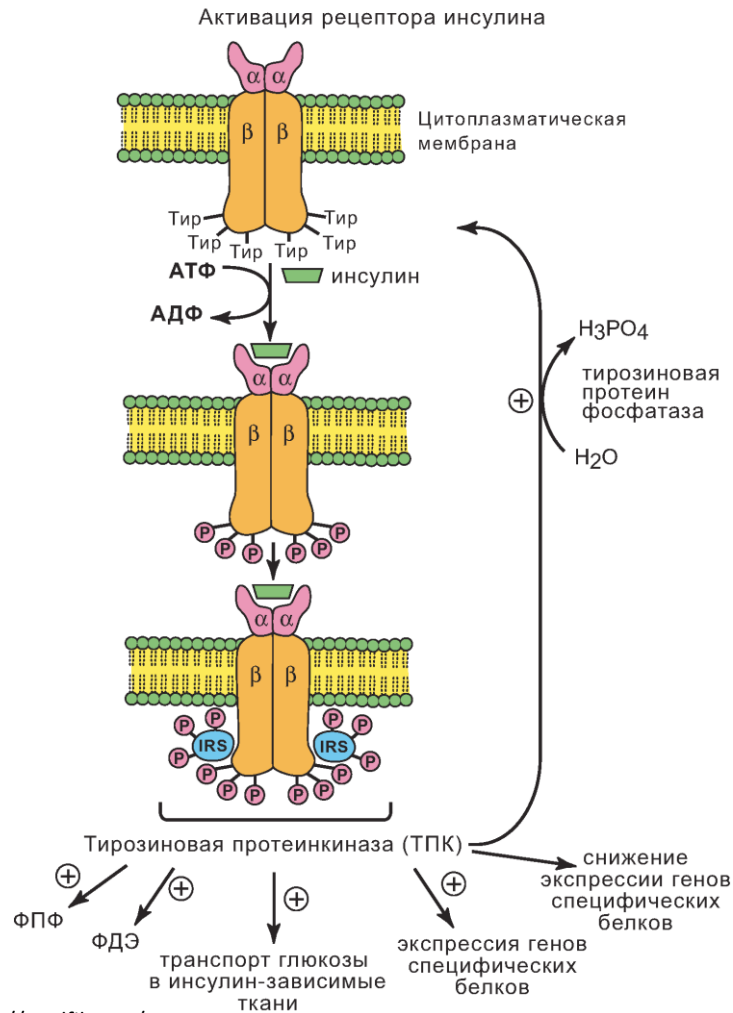
За цим механізмом діють вазопресин (через V₁-рецептори), адреналін (через α₁-адренорецептори), ангіотензин II, серотонін, тироліберин, гонадоліберин, гастрин.

Передача сигналу від рецепторів, спряжених з Gq-білками, відбувається за допомогою вторинних месенджерів **інозитол-1,4,5-трифосфату (ІФ₃)** і **1,2-діацилгліцеролу (ДАГ)**, які утворюються при гідролізі мембранних фосфоліпідів.

Після утворення гормон-рецепторного комплексу, який впливає на Gq, активується **фосфоліпаза С**, що гідролізує фосфатидінозитолі клітинної мембрани з утворенням ІФ₃ і ДАГ. ДАГ активує протеїнкіназу С, яка фосфорилує білки (ферменти). ІФ₃ зв'язується зі специфічними центрами на мембрані ендоплазматичного ретикулуму й відкриває тим самим Ca²⁺- канали. Концентрація іонів кальцію в цитозолі збільшується, що призводить до взаємодії його з кальмодуліном та активації Ca²⁺-кальмодулінзалежної протеїнкінази, яка фосфорилує білки (ферменти). ДАГ є джерелом арахідонату - субстрату синтезу ейкозаноїдів.

Рецептори, що володіють ферментативною активністю

КАТАЛИТИЧЕСКИЙ РЕЦЕПТОР



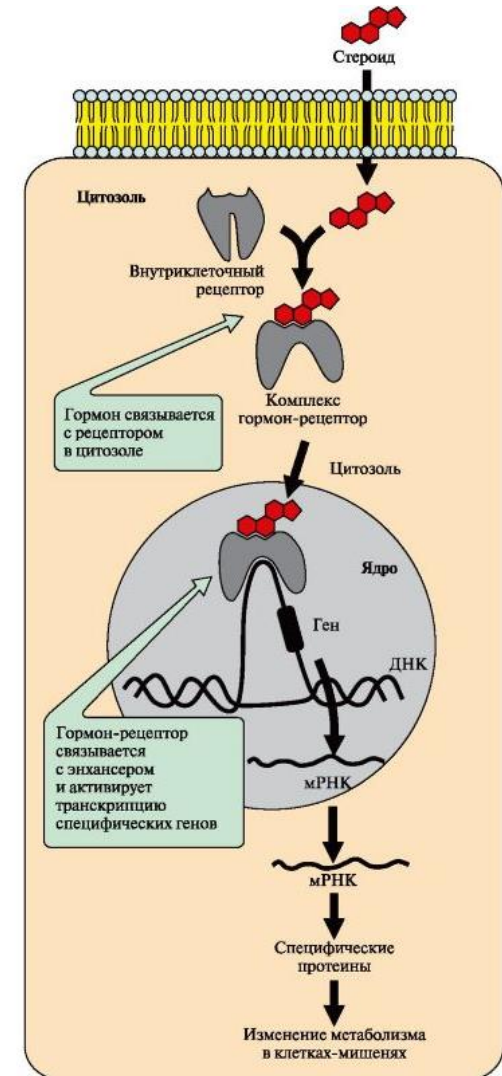
Сигналінг шляхом аутофосфорилування рецептора за залишками тирозину (тирозинкіназна активність рецептору) і фосфорилування тирозинових залишків внутрішньоклітинних білкових субстратів, притаманний **інсуліну, факторам росту, пролактину, інтерлейкінам, інтерферонам.**

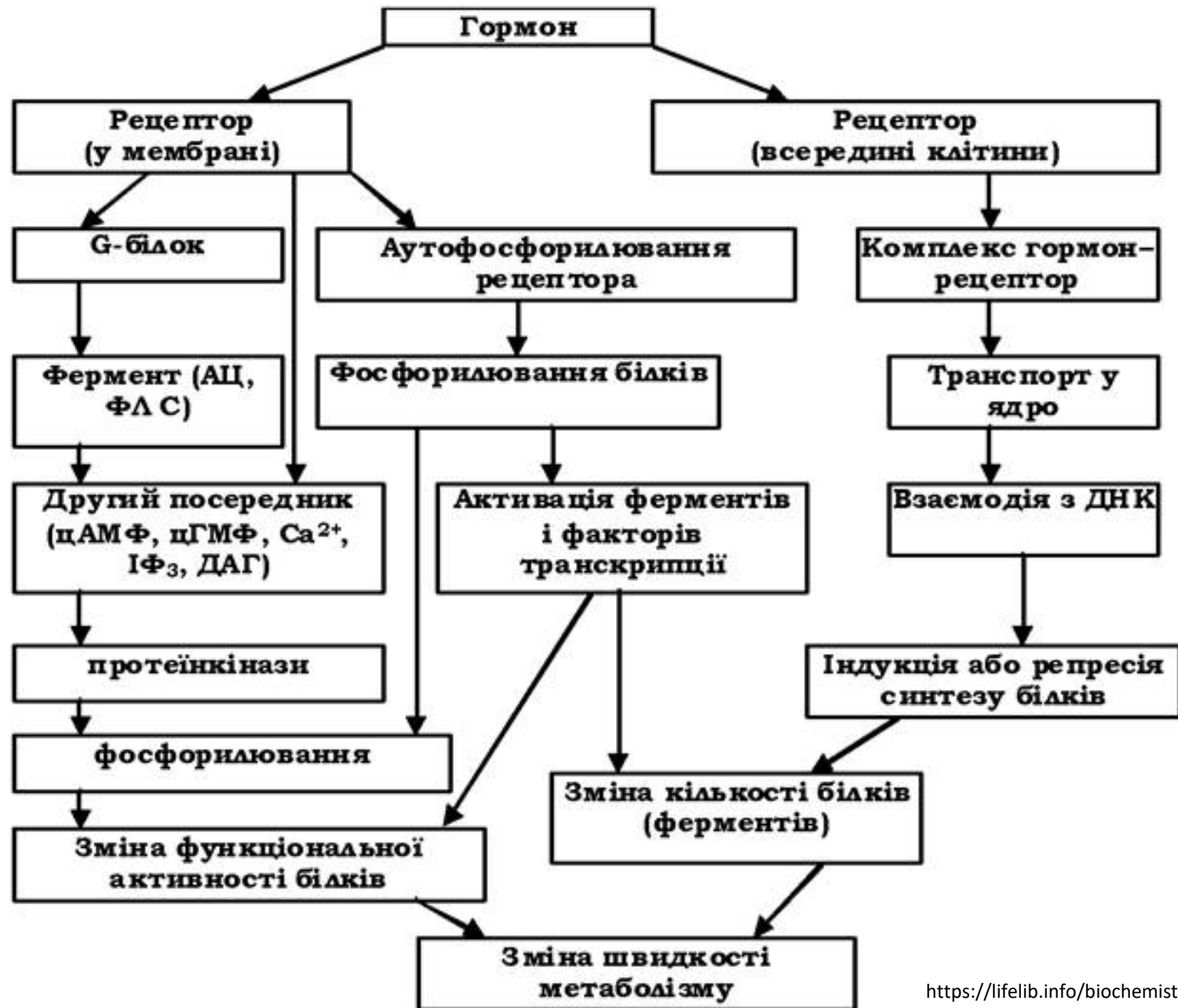
Інсуліновий рецептор складається з двох α - і двох β -субодиниць. α -Субодиниці містяться на зовнішній поверхні мембрани, у них є центр зв'язування інсуліну, а β -субодиниці проходять через мембрану. За зв'язування з інсуліном відповідає α -субодиниця, а каталітичний центр розташований на β -субодиниці. Після димеризації рецептора інсуліном відбувається аутофосфорилування β -субодиниці за тирозиновими залишками, що приводить до активації ферменту та зміни специфічності. Протеїнкіназа починає фосфорилувати внутрішньоклітинні білки, змінюючи їхню активність. Ключовим білком, що фосфорилується тирозиною протеїнкіназою, є субстрат інсулінового рецептора (IRS-1), який у фосфорильованому стані може активувати білки (ферменти), наприклад, фосфодіестеразу циклічних нуклеотидів, що інактивує цАМФ шляхом гідролізу з утворенням АМФ, та фосфопротеїнфосфатазу, яка дефосфорилує білки (ферменти).

Внутрішньоклітинний механізм дії гормонів

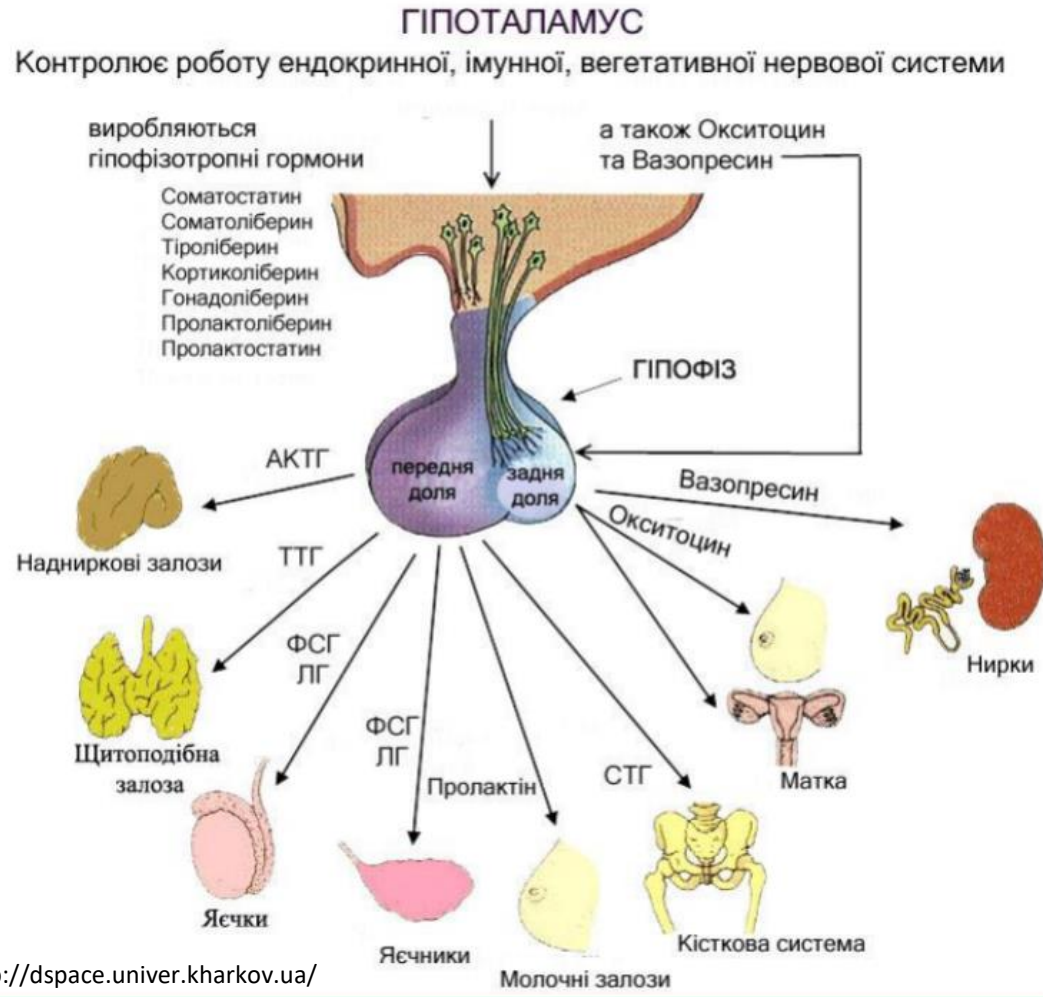
Механізм дії стероїдних, тиреоїдних гормонів, кальцитріолу, ретиноевої кислоти.

- проникнення гормону всередину клітини через клітинну мембрану
- взаємодія гормону з цитозольним рецептором з утворенням гормон-рецепторного комплексу
- транслокація гормон-рецепторного комплексу в ядро
- взаємодія комплексу зі специфічною ділянкою ДНК хроматину (енхансером або сайленсером): зростання (при взаємодії з енхансером) або зниження (при взаємодії з сайленсером) доступності промотора для РНК-полімерази
- збільшення (або зменшення) швидкості транскрипції мРНК
- збільшення (або зменшення) швидкості трансляції
- зміна **кількості** ферментів.





Гормони гіпоталамо-гіпофізарної системи



Гормони центральної ендокринної системи гіпоталамусу та гіпофізу регулюють синтез та секрецію гіпофіззалежних гормонів периферичної ендокринної системи (щитоподібна залоза, кора наднирників, яєчники, сім'яники).

Гормони гіпоталамусу

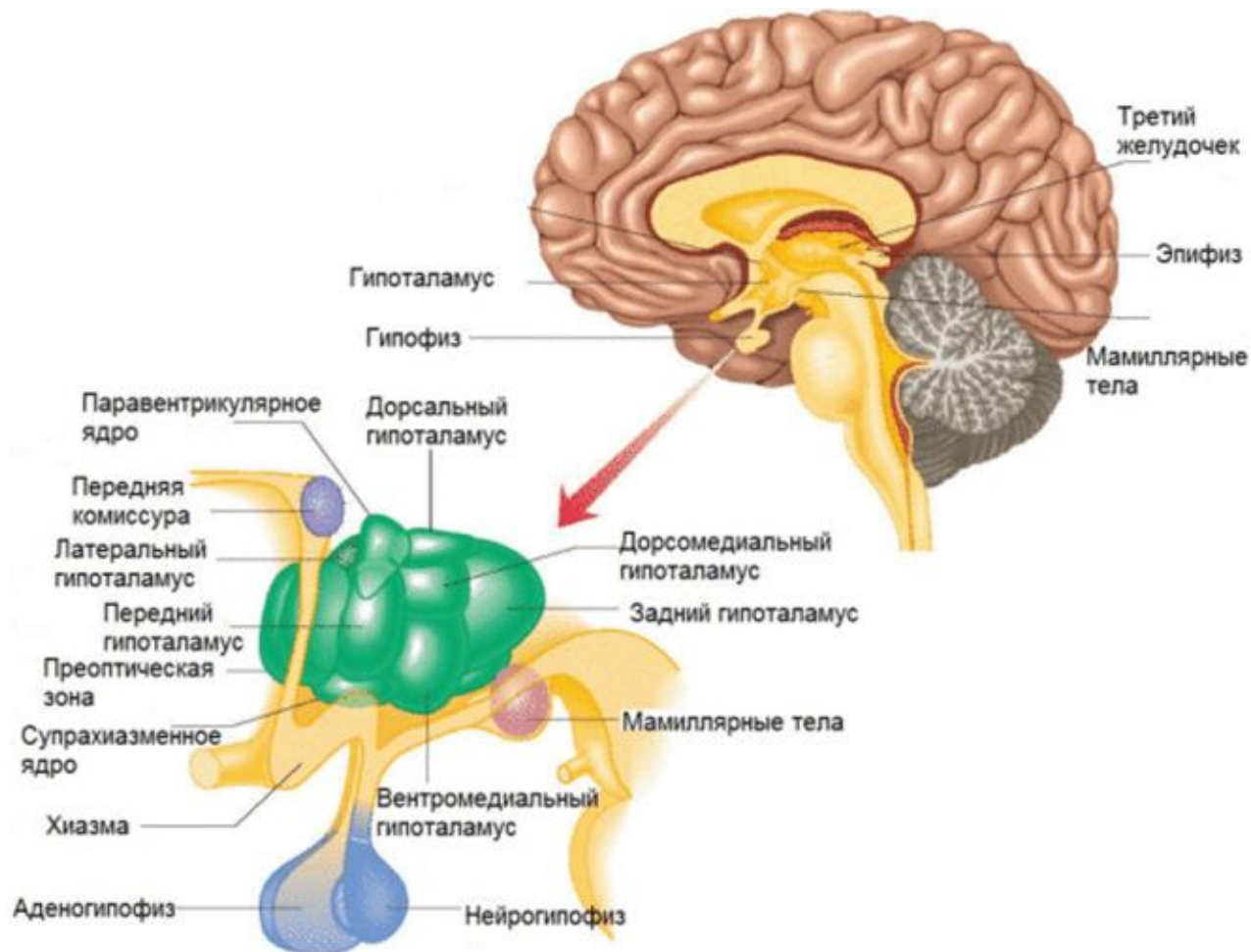
Згідно з рекомендаціями Комісії з біохімічної номенклатури Міжнародного біохімічного союзу (1974), гормони гіпоталамусу, що сприяють вивільненню (release — англ.) певних гормонів гіпофізу, позначають як “ліберини” (релізинг-гормони), а біорегулятори, які гальмують вивільнення гіпофізарних гормонів — “статини” (інгібуючі гормони) (Губський Ю.І., 2000).

Ліберини:

- Кортиколиберин – викликає підсилення секреції передньою часткою гіпофізу проопіомеланокортину (ПОМК) і, відповідно, тих гормонів, які утворюються з ПОМК: аденокортикотропного гормону (АКТГ); β -ендорфіну; ліпотропного гормону; меланоцитстимулюючого гормону.
- Тироліберин – трипептидний гормон, який стимулює секрецію тиреотропного гормону (ТТГ).
- Гонадоліберин – стимулює секрецію в кров гонадотропнів – лютеїнізуючого (ЛГ) і фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів.
- Соматоліберин – стимулює секрецію СТГ.
- Пролактоліберин – стимулює секрецію пролактину.
- Меланоліберин – пентапептид, який стимулює секрецію меланоцитстимулюючого гормону.

Статини:

- Соматостатин – інгібує секрецію значної кількості інших гормонів і моноамінів. Він гальмує секрецію СТГ в передній частині гіпофізу (тиротропіну і кортикотропіну).
- Пролактостатин – пригнічує секрецію пролактину.
- Меланостатин – інгібує синтез і секрецію меланотропіну, має антиопіодну дію.



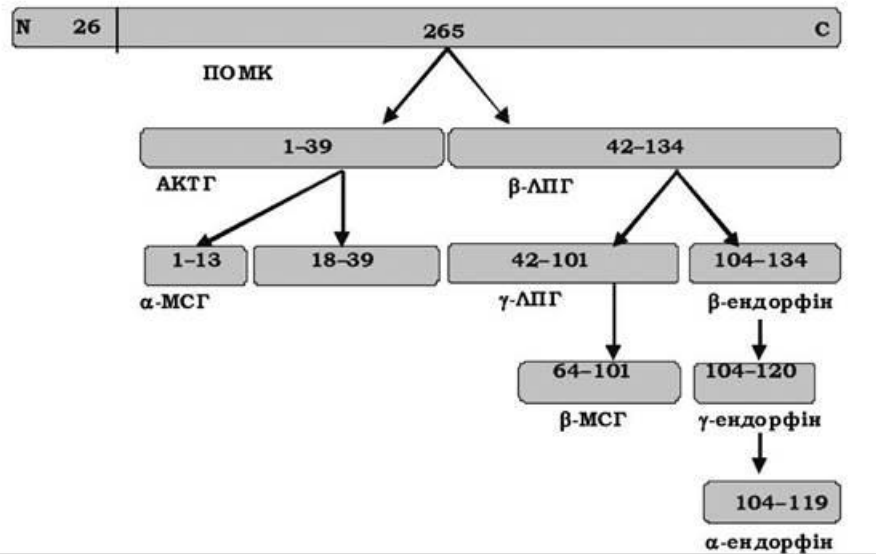
Гормони гіпофізу

В аденогіпофізі (передня частка гіпофізу) синтезуються тропні гормони, які стимулюють синтез і секрецію гормонів інших ендокринних залоз або впливають на метаболічні процеси в інших тканинах-мішенях:

- соматотропний гормон (СТГ),
- тиреотропний гормон (ТТГ),
- фолікулостимулюючий гормон,
- лютеїнізуючий гормон,
- лактогенний гормон (пролактин)
- аденокортикотропний гормон (АКТГ).



Проопіомеланокортин



Родина похідних проопіомеланокортину (ПОМК) - це гормони, які синтезуються з однієї молекули-попередника, яка містить 256 амінокислотних залишків.

Спочатку з N-кінця відщеплюється сигнальний пептид (26 амінокислотних залишків), а потім у результаті обмеженого протеолізу утворюються кортикотропін або адренокортикотропний гормон (АКТГ), а-і β-меланоцитостимулюючі гормони (МСГ), β- та γ-ліпотропіни (ЛПГ), ендорфіни.

Активатором синтезу та секреції є кортиколіберин, інгібітором – соматостатин.

Нейрогіпофіз

У нейрогіпофізі (задня частка гіпофізу) секретуються гіпоталамічні гормони **вазопресин (антидіуретичний гормон, АДГ) та окситоцин**.

У складі нейросекреторних гранул проАДГ транспортується по аксонах нейронів гіпоталамусу в нейрогіпофіз. У гранулах відбувається розщеплення проАДГ на зрілий АДГ (нонапептид) і білок нейрофізін.

Стимулом секреції вазопресину є гіповолемія, гіпотонія, гіперосмія, стрес, біль.

Клітини-мішені: клітини ниркових канальців (V_2), гладенькі міоцити судин (V_1). Антидіуретична дія АДГ опосередковується рецепторами типу V_2 , функціонально спряженими з аденілатциклазною системою, а судинозвужувальна дія - з рецепторами типу V_1 , спряженими з фосфоінозитоловою системою.

Найважливіша функція гормону - антидіуретична. Рецептори типу V_2 розташовані на клітинах дистальних канальців і збиральних трубочок нирок. За фізіологічних умов головним фактором, що регулює секрецію АДГ та спрагу, є осмоляльність плазми. Осморорецептори гіпоталамусу дуже чутливі до коливань осмоляльності. При зменшенні об'єму позаклітинної рідини та збільшенні осмоляльності сироватки виникають спрага та секреція АДГ. Останній збільшує реабсорбцію води й об'єм сироватки, що приводить до зменшення її осмоляльності та пригнічує секрецію АДГ. За рахунок судинозвужувальної дії збільшується артеріальний тиск.

Гіпофункція. Унаслідок абсолютної або відносної недостатності АДГ розвивається **нецукровий діабет**, що характеризується виділенням великої кількості сечі з низькою щільністю (гіпотонічна поліурія).

Нецукровий діабет може бути:

- центрального генезу (порушення синтезу, секреції гормону) – абсолютна вазопресинова недостатність;
- периферичного генезу (нефрогенний нецукровий діабет) – відносна вазопресинова недостатність за рахунок ареактивності клітин ниркових канальців до АДГ (дефіцит рецептора чи пострецепторні порушення).

Порушення водно-сольового балансу та неврологічні зміни виникають за рахунок внутрішньоклітинної дегідратації.

Патохімія: гіпотонічна поліурія (3-6 л, але може бути до 18 л за добу), гіпостенурія (до 1.005). Гіперосмія міжклітинної рідини призводить до гіперосмолярної коми. Гіпотонія, колапс.

Гіперфункція АДГ – синдром Пархона (синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону). Патохімія: гіпотонічна гіпергідратація організму внаслідок надлишку вазопресину. За рахунок підвищеної затримки води (без Na^+) розвивається гіперволемія і гіпонатрійемія. Гіпертонія. Гіперстенурія, олігоурія.

Алгоритм підготовки конспекту та відповіді на занятті

- Місце синтезу гормону (ендокринна залоза, тип клітин)
- Стимули секреції
- Хімічна природа гормону
- Клітини-мішені
- Тип рецептора та механізм дії на клітину-мішень
- Вплив на обмін речовин (білків, ліпідів, вуглеводів, водно-мінеральний обмін, тощо)
- Гіпофункція (патохімія)
- Гіперфункція (патохімія)

Література

1. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 2 Біологічна хімія / [Губський Ю.І., Ніженковська І.В., Корда М.М. та ін.]; за ред. Ю.І. Губського. – К.: ВСВ «Медицина», 2016. – 544 с.
2. Біохімія: підручник / за загальною редакцією професора А.Л. Загайка, проф. К.В. Александрової – Х.: Вид-во «Форт», 2014. – 728 с.
3. Губський Ю.І. Біологічна хімія / Губський Ю.І. - Київ-Тернопіль, Укрмедкнига, 2000. – 508 с.
4. Тарасенко Л.М. Функціональна біохімія : Підруч. для студ. / Л. М. Тарасенко, В. К. Григоренко, К. С. Непорада. - 2-е вид., доопрац. і доповн. - Вінниця : Нова Кн., 2007. - 379 с.
5. Гонський Я.І. Біохімія людини / Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.- 744 с.
6. Биохимия человека / [Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В.]. в 2-х т.- М.: Мир, 1993. т.1- 381 с.; т.2- 414 с.
7. Зайчик А.Ш. Основы патохимии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб., ЭЛБИ, 2000. – 688 с.
8. Теппермен Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Дж. Теппермен, Х. Теппермен. - М.: Мир, 1989.- 653 с.
9. Биологическая химия с упражнениями и задачами : учебник / под ред. чл.-корр. РАМН С.Е. Северина. - 2011. – 624с.
10. Класифікація, властивості та механізми дії гормонів. Роль гормонів у контролі гомеостазу організму людини : навч.-метод. посіб. з дисципліни «Біологічна хімія» для викладачів / К. В. Александрова, Д. М. Сінченко, С. В. Левіч. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2016. – 74 с.