

Лекція

ГОРМОНИ.

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ПЕРЕДАЧІ ГОРМОНАЛЬНОГО СИГНАЛУ

План лекції

- *Гормони. Гормоноподібні речовини*
- *Біохімія міжклітинних комунікацій, рецептори клітинних мембран та їх роль в регуляції та інтеграції клітинного метаболізму. Молекулярні механізми трансдукції гормонального сигналу. Апоптоз.*
- *Молекулярні механізми дії гормонів білково-пептидної природи. Цитозольний механізм дії стероїдних та тиреоїдних гормонів.*

СИСТЕМИ МІЖКЛІТИННОЇ ІНТЕГРАЦІЇ:

- 1. Центральна та периферична нервові системи** через електричні імпульси та нейромедіатори;
- 2. Ендокринна** здійснює дистантну дію за допомогою сигнальних молекул або гормонів ендокринних залоз;
- 3. Паракринна та аутокринна системи** через гормоноподібні речовини місцевої дії : простагландини, гормони ШКТ, гістамін;
- 4. Імунна система** через специфічні білки : цитокіни, антитіла

ГОРМОНИ

- це високоактивні, спеціалізовані хімічні сполуки;
- гуморальні фактори дистантної дії;
- синтезуються в організмі спеціалізованими залозами внутрішньої секреції;
- виділяються безпосередньо в кров;
- забезпечують взаємозв'язок (інтеграцію) між окремими органами;
- є регуляторами обміну речовин

КЛАСИФІКАЦІЯ ГОРМОНІВ

за хімічною природою та механізмом дії

1. Амінокислотні та білково-пептидні гормони - мембранний позаклітинний механізм дії:

адреналін, глюкагон, тропні гормони гіпофізу, вазопресин, окситоцин, паратгормон, кальцитонін та ін.

2. Гормони ліпідної природи - цитозольний внутрішньоклітинний механізм дії :

тиреоїдні, статеві, гормональні форми вітамінів D_3 та А, кортикостероїди

Етапи мембранного механізму дії гормонів амінокислотної та білкової природи

гормон (адреналін) – первинний месенджер

КРОВ

рецептори клітин- мішеней: *іонотропні*
метаботропні
тирозинкінази

G-білки трансдуктори

клітинна мембрана

внутрішньоклітинні ферменти:
аденілатциклаза, гуанілатциклаза,
фосфоліпаза C

**вторинні месенджери,
вторинні посередники
або “посланці”**

**цАМФ, цГМФ, Ca²⁺/КМ
ІТФ (інозитолтрифосфат)
ДАГ (диацилгліцерол)
“малі молекули” : NO, CO,
активні форми кисню, H₂S**

**ферменти-
протеїнкінази**

A, C, G

**фосфорильовані виконавчі, або
ефекторні білки-ферменти**

**біологічні ефекти дії гормону:
зміна швидкості метаболізму**

МЕМБРАННІ РЕЦЕПТОРИ— це складні білки глікопротеїни

структурні ділянки (домени):

- **а) позаклітинний (впізнаючий)** - на поверхні плазматичної мембани;
- **б) трансмембранний**- забезпечує просторову орієнтацію рецептора;
- **в) внутришньоклітинний** - зв'язує рецептор з системою передачі гормонального сигналу, а саме з G-білком - трансдуктором;

ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЦЕПТОРІВ:

- **Іонотропні** – поєднують функції рецептора та іонного каналу. Активуються іонами, гормонами, нейромедіаторами. Їх приєднання відкриває іонний канал і викликає іонні струми. Передача сигналу – найшвидша - за секунди.
- **Метаботропні** - типові до дії білкових гормонів. В комплексі з G-білком сприяють утворенню вторинних месенджерів. Передача сигналу - за хвилини.
- **Тирозинкіназні** – одночасно виконують функції рецептора, трансдуктора і фермента. Це рецептори до інсуліну

G-БІЛКИ - ТРАНСДУКТОРИ

Види:

1. Активатори аденілатциклази і синтезу цАМФ (адреналін, глюкагон, паратгормон);
2. Інгібітори аденілатциклази та активатори фосфодіестерази. Знижують рівень цАМФ (соматостатин, простагландини,ангіотензинII);
- 3.Активатори фосфоліпази С (вазопресин);
4. Активатори ГТФ-ази (родини онкобілків).

ВТОРИННІ МЕСЕНДЖЕРИ

це речовини, сигнальні молекули, які

- а) синтезуються в клітині-мішені під впливом білкових гормонів, або зростає (Ca^{+2}) їх концентрація;
- б) та активують ланцюг ферментів, котрі здійснюють специфічні, остаточні біохімічні реакції в клітині;

ПРЕДСТАВНИКИ ВТОРИННИХ МЕСЕНДЖЕРІВ

1. Циклічний аденозинмонофосфат **цАМФ**:

- Синтезується аденілатциклазою з АТФ;
- Сигнал передається через G-білок;
- Основна функція - активація гормонзалежних ферментів - фосфопротеїнкіназ А;
- Фосфопротеїнкінази А активують виконавчі ферменти;
- Через ЦАМФ реалізують свої ефекти адреналін, глюкагон, тропні гормони гіпофізу та ін .

2. Циклічний гуанозинмонофосфат **цГМФ** :

- Синтезується гуанілатциклазою з **ГТФ**;
- Сигнал передається **без участі G-білків**;
- **Активує протеїнкінази G**, котрі фосфорилують білки, які транспортують іони хлору, розслабляють гладенькі м'язи судин і серця;
- Через **цГМФ реалізують свої ефекти:**
 - Na-уретичний гормон; токсини кишкових бактерій та ін.**

3. Кальцій-кальмодулін (Ca^{+2}/KM)

- **структура:** білок – кальмодулін + 4 іони Ca^{+2} ;
- **функція:** активація внутрішньоклітинних ферментів **протеїнкіназ С**,
- протеїнкінази **С** фосфорилують виконавчі кальційзалежні ферменти: фосфодіестерази, фосфорилази, протеїнкінази, фосфоліпаза А2;
- через Ca^{+2}/KM реалізують свої ефекти **гормони:** кальцитонін, паратгормон, нейромедіатори
- **регулює** біологічні процеси: скорочення м'язів, мікротрубочок, рухливість клітин, активність ліполітичних ферментів

4. Інозитолтрифосфат (ІТФ або ІФЗ)

5. Діацилгліцерол (ДАГ)

ІТФ активує **фосфоліпазу С**, яка **СТИМУЛЮЄ** вихід Ca^{+2} в цитозоль і активацію **протеїнкіназ**;

ДАГ проявляє активність через **протеїнкіназу С**, регулює активність факторів росту, проліферації клітин.

Через них реалізують свої ефекти гормони: **вазопресин, окситоцин, ангіотензин та ін.**

6. “МАЛІ” МОЛЕКУЛИ: активні форми кисню

вільні радикали, “посередники” міжклітинних сигналів, ініціатори апоптозу.

- **O_2^-** – (СОР) супероксидний радикал:
вазоконстріктор(звужує судини), регулює доступ O_2 в клітини;
- **H_2O_2** - пероксид водню: модифікує білки, шляхом окислення Цис та Мет;
- **OCl^-** – гіпохлорит-іон: окисник тіо- і аміногруп білків та ферментів, регулятор їх активності.

7МАЛІ МОЛЕКУЛИ: нітроген монооксид NO

сигнальна молекула, вільний радикал

Синтезується з АК аргініну під дією NO-синтази.

ЕФЕКТИ

- **Медіатор ЦНС:** понижує ЧСС, сприяє релаксації (розширенню) судин - **вазоділятатор**, притоку крові в міокард, процесам запалення.
- **Активує ферменти:** аденілат- та гуанілатциклаза, простагландинсинтетаза .
- **Гальмує ферменти:** цитохромоксидаза, каталаза.

Препарати: нітрогліцерин, віагра та ін. проявляють свою дію через NO, який за рахунок утворення цГМФ розслаблює м'язи судин.

8. МАЛІ МОЛЕКУЛИ: карбон монооксид (CO)

Сигнальна молекула, летючий газотрансміттер.

Вільно проходить крізь клітинні мембрани, не зв'язується з рецепторами, а безпосередньо взаємодіє з ферментами всередині клітини.

- **Синтезується** під час катаболізму **гему** під дією ферменту гемоксигенази.
- **Ефекти** реалізує через активацію вторинного месенджера **цГМФ**, а саме:

**розслаблює судини, розширює жовчні каналці,
гальмує моторику кишечника, активує
тромбоцити.**

9. МАЛІ МОЛЕКУЛИ: *гідрогенсульфід (H₂S)*

*Хімічно-активна сигнальна молекула,
газотрансмітер.*

Синтезується з АК цистеїн та гомоцистеїн.

Ефекти:

- **вазодилітатор** - розширює судини;
- **стимулятор** процесів фільтрації в нирках;
- **антиагрегант** – протидіє агрегації тромбоцитів;
- **медіатор ЦНС** – в нейронах сприяє **синтезу цАМФ**, регулює синаптичну активність нейронів та глії

Патологія:

Порушення продукції H₂S лежить в основі молекулярних механізмів розвитку ряду патологій:

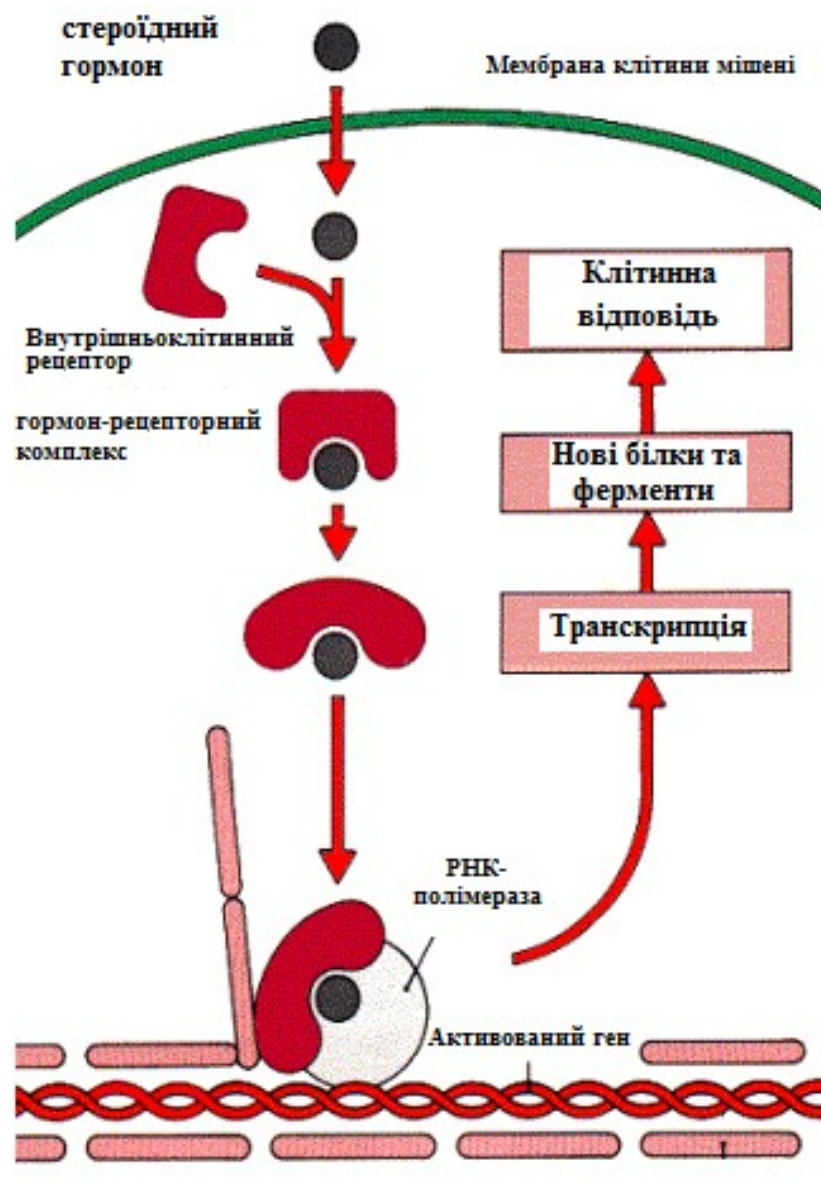
**серцево-судинних захворювань, тромбозів,
ниркової недостатності, тощо.**

ЦИТОЗОЛЬНИЙ МЕХАНІЗМ ДІЇ гормонів ліпідної природи

Основні етапи:

- 1. Проникнення гормону в клітину.**
 - 2. З'єднання з цитозольним рецептором.**
 - 3. Взаємодія гормон-рецепторного комплексу в ядрі зі специфічною ділянкою ДНК - промотором.**
 - 4. Активація транскрипції специфічних генів.**
 - 5. Синтез білків, які реалізують дію гормонів**
- Ефект виникає і гаситься за кілька годин та днів**

Цитозольний механізм дії гормонів ліпідної природи



ЛІПІДНІ МЕСЕНДЖЕРИ. Ейкозаноїди

похідні арахідонової кислоти: простагландини, простацикліни, тромбоксани, лейкотрієни, ізопростани

- **простагландини**: через гладенькі м'язи судин знижують або підвищують АТ, розслаблюють або звужують бронхи, стимулюють мускулатуру матки, гальмують секрецію HCl, медіатор запалення.
- **простацикліни** – вазодилататори, антиагреганти.
- **тромбоксани** стимулюють агрегацію тромбоцитів, медіатори запалення.
- **ізопростани** – вазоконстриктори.

АПОПТОЗ

Це природна, еволюційно сформована, генетично запрограмована загибель небезбечних та непотрібних клітин.

При цьому в клітині виникає колапс- падіння тиску в ядрі, розрив ДНК на фрагменти.

Клітина усихає, зморщується та поділяється на апоптичні фрагменти, які фагоцитуються.

Деякі захворювання є наслідком порушення механізму апоптозу:

СНІД, нейродегенеративні патології, ішемічні ураження (підсилення апоптозу), рак, лейкози (не здатність клітин до апоптозу)...

А. РЕЦЕПТОР-ЗАЛЕЖНИЙ АПОПТОЗ

Опосередкований, за участю спецрецепторів на мембрані.

Медіатори-індуктори смерті:

- **1. Fas-ліганд (Fas-L)** – інтегральний білок - лімфоцитів, що включає механізм смерті.
- **2. Фактор некрозу пухлин (ФНП)** – інтегральний білок Т-кілерів.
- **3. Інтерлейкіни, інтерферони** запускають програму смерті клітини, активують **каскад каспазних ферментів. Каспази** – це протеїнази, які руйнують клітинні білки, блокують реплікацію та репарацію ДНК, сприяють розпаду клітини на апоптичні фрагменти.

Б. РЕЦЕПТОР-НЕЗАЛЕЖНИЙ АПОПТОЗ

Індукується сигнальними молекулами всередині клітини.

Медіатори:

- **Активні форми кисню** - блокують проліферацію клітин.
 H_2O_2 і OH^- активують апоптичні каспази.
- **Монооксид нітрогену NO** - активує мембранозв'язаний фермент сфінгомієліназу, яка продукує сигнали апоптозу **цераміди і сфінгозин**.
- **Цераміди та сфінгозин** – **знижують трансмембранний потенціал мітохондрій**, руйнують білки та ДНК.
- **Перфорини** - білки, що утворюють **канал в мембрані** клітини-мішені для проникнення проапоптичних протеаз - **гранзимів**.
- **Ксенобіотики** - речовини **цитостатики**.

Апоптоз, індукований системою Fas/Fas-L та цитокінами.

- Fas-рецептор та рецептори цитокінів (рецептори смерті). Приєднання до них індукторів активує проапоптичні білки, які запускають каспазні ферменти.
- Каспази (протеїнази) руйнують клітинні білки, інгібують реплікацію та репарацію ДНК, сприяють розпаду клітини на апоптичні тільця.

- Історія.1830р. Мюллер ввів поняття про залози внутрішньої секреції
- 1840р. Грейвс і Базедов описали клінічну картину тиреотоксикозу, або Базедової хвороби.
- 1849р. Бертольд пересадив сім'яники кастрованим півням, що відновило їх потенцію.
- 1855р. Аддісон описав клініку бронзо-вої хвороби (гіпофункція наднирників).

- 1878р. 80 річний Броун-Секар винайшов еліксир молодості (витяжку з сім'яників півня), яку випробував на собі.
- 1889–90р. Мерінг і Мінковський встановили зв'язок цукрового діабету з порушенням функції підшлункової залози.
- 1938р. Фейєртер відкрив дифузну ендокринну систему.
- 1953–54 р. Сенгер розшифрував структуру інсуліну і синтезував його в 1957 році.

Апудоцити мають нервово походження, володіють ендокринними і нейрокринними функціями і продукують як гормони, так і біогенні аміни (адреналін, норадреналін, серотонін).

Апудоцити розкидані поодинокі або скупченнями у всіх органах і тканинах, крім скелетних м'язів.

Локалізація апудоцитів:

1. нейросекреторні клітини гіпоталамусу, мозку, гіпофізу;
2. пінеалоцити епіфізу;
3. хромафінні клітини мозкового шару наднирників;
4. С–клітини щитовидної залози;
5. інсулоцити острівців підшлункової залози;
6. хромафінні клітини слизової ШКТ та ін.

За місцем синтезу

- ***1) гормони центральних ендокринних утворень – гіпоталамусу, гіпофізу, епіфізу;***
- ***2) гормони периферійних ендокринних утворень – наднирників, щитовидної та паращитовидних залоз;***
- ***3) гормони органів змішаних функцій – підшлункова залоза, тимус, статеві залози;***
- ***4) гормони дифузної ендокринної системи.***

КАСКАДНА СИСТЕМА ПОСИЛЕННЯ ГОРМОНАЛЬНОГО СИГНАЛУ

- При переході з одного рівня на інший відбувається 10-ти кратне посилення гормонального сигналу.
- 1 молекула релізінг–фактору гіпоталамусу стимулює синтез 10 молекул тропного гормону гіпофіза.
- Тропний гормон стимулює синтез 100 молекул виконавчого гормону.
- Останній через рецептори клітини–мішені викликає утворення мільйонів молекул відповідного метаболіту.

За характером біологічної дії

1. Істинні, або “справжні” гормони:

гіпоталамусу, гіпофізу, епіфізу, щитовидної та паращитовидних залоз, наднирників; острівців Лангерганса підшлункової залози, чоловічих та жіночих статевих залоз.

II. Гормоноподібні речовини (гормоноїди, парагормони, тканинні гормони, гістогормони, гормони місцевої дії).

Істинні гормони

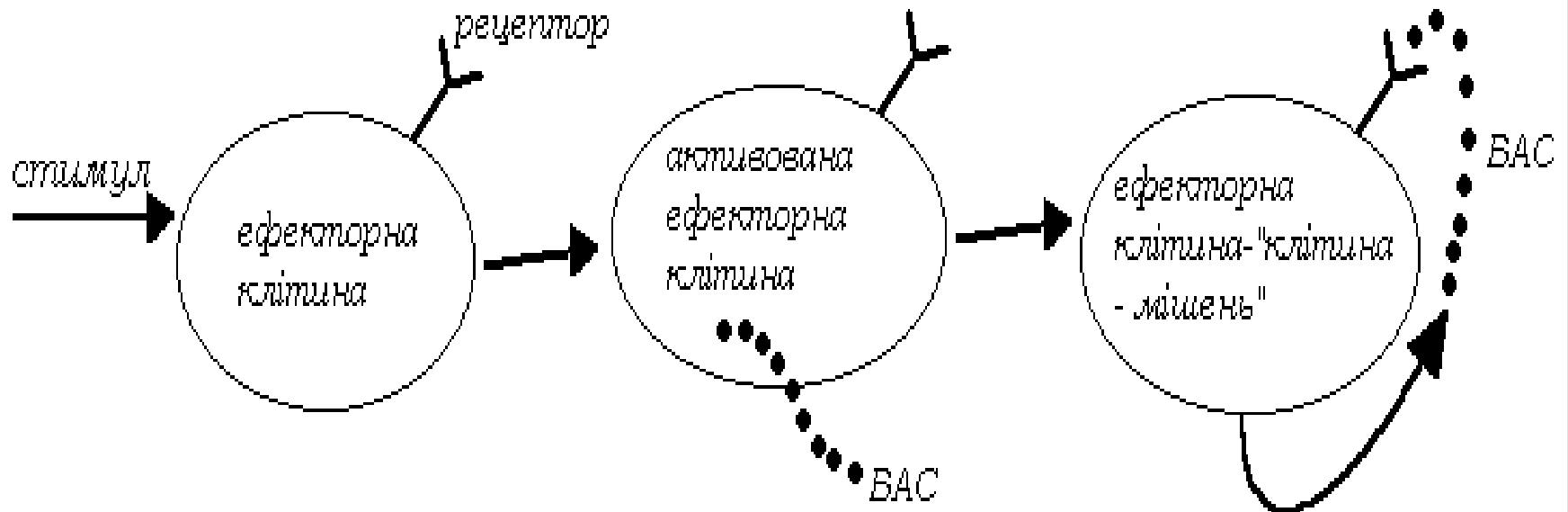
- є сигналами комунікації віддалених органів і тканин;
- синтез спеціалізованими клітинами ендокринних залоз;
- секретуються в кров, лімфу, спинномозкову рідину;
- мають дистантну дію;
- при порушенні їх синтезу чи транспорту виникають характерні види патології.

- **Гормоноїди** є сигналами комунікації між близько розташованими клітинами, тканинами, органами;
- мають нейро- або неендокринне походження;
- синтезуються спеціалізованими клітинами різних органів та тканин;
- виділяються в міжклітинну рідину
- діють на клітини-мішені на місці свого синтезу, тобто характеризуються місцевою (ізокринною) дією

Різновиди ізокринної дії:

- 1. **Аутокринна регуляція** – дія вільних розчинних форм регуляторних молекул на мембранні рецептори клітини, що їх продукує.

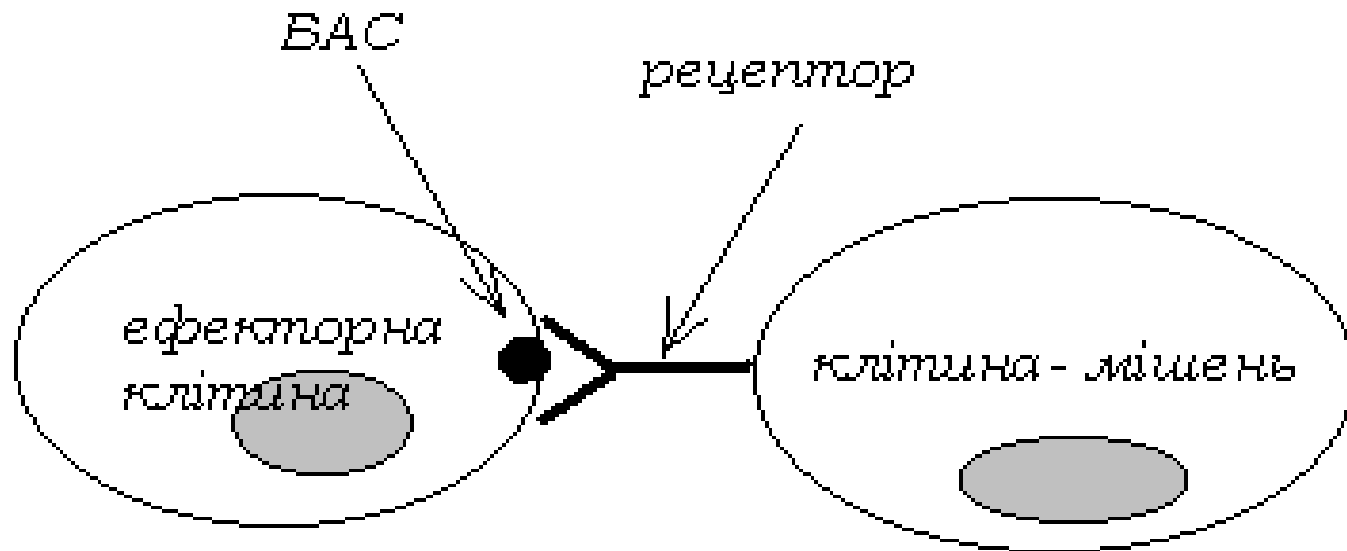
Так діють фактори росту.

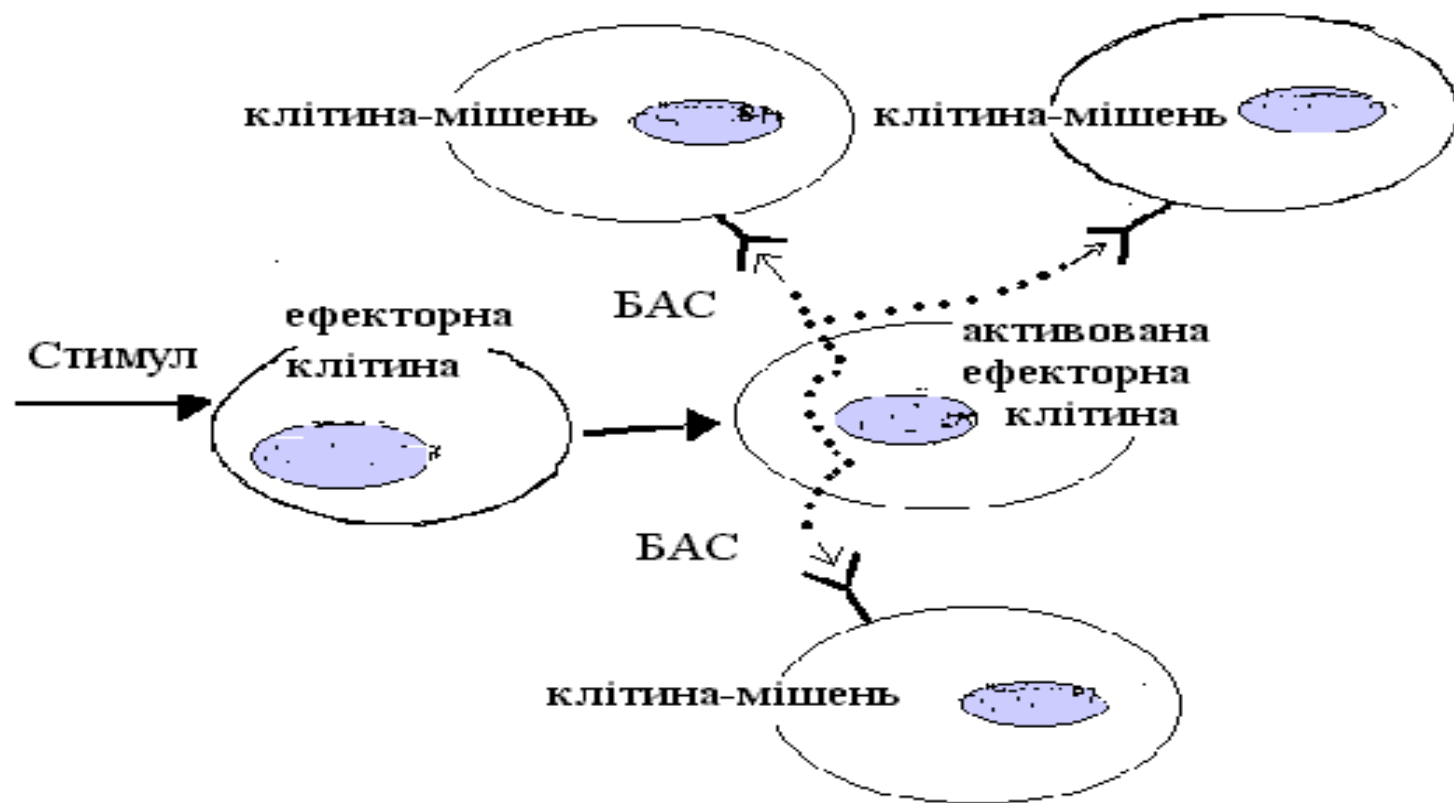


- **2.Паракринна регуляція** – дія вільних розчинних форм регуляторних молекул, що синтезуються ефекторними клітинами, на рецептори сусідніх “клітин-мішеней”:
фактори росту, некрозу, цитокіни, ацетилхолін

3. Юкстакринна регуляція

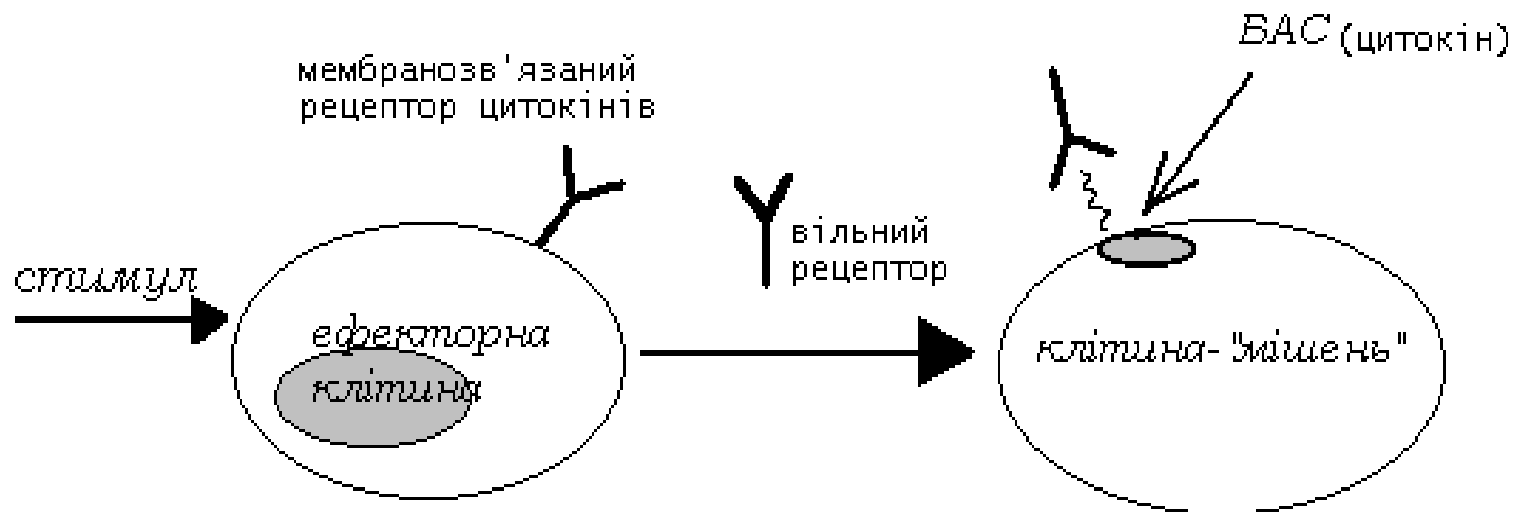
- взаємодія мембранозв'язаної форми регулятора (наприклад, цитокіну) ефекторної клітини з мембранним рецептором сусідньої клітини – мішені.





4. Ретрокринна дія

- дія вільних рецепторів цитокінів, що відірвалися від ефекторної клітини, на мембранозв'язані форми цитокінів дистантно розміщених клітин – мішеней.



Приклади гормоноподібних речовин

- Гастрин - шлунок, 12-пала кишка
Стимуляція секреції пепсину та HCl
- Холецистокінін - 12-пала і тонка кишка
Стимуляція панкреатичної секреції та скорочень жовчного міхура
- Секретин - 12-пала і тонка кишка
Секреція бікарбонатів
- Мотілін - тонка кишка
Стимулює кишкову моторику
- Соматостатин - підшлункова залоза
Гальмує синтез інсуліну

- **2. Біогенні аміни:** адреналін, норадреналін, дофамін, серотонін, мелатонін, гістамін.
- **3. *Ейкозаноїди*** – похідні арахідонової кислоти: простагландини, тромбоксани, простацикліни, лейкотрієни.

- **4. *Гормони імунної системи***: тимозин, тимолін, тимопоетин, тимостерин - стимулятори лімфопоєзу та **медіатори** імунної системи: цитокіни, інсуліноподібний фактор росту (ІФР).
- **5. *Опіїдні пептиди мозку*** - ендорфіни та енкефаліни - володіють морфіноподобним ефектом.

- **6. Натрійуретичні пептиди (НУП)** стимулюють виділення з сечею Na^+ , Cl^- та води, збільшують діурез.
- **7. Пептиди кінінової – ангіотензинової системи** крові. Кініни знижують АТ; ангіотензини – підвищують АТ
- **8. Кальцитріол** – активна форма вітаміну D_3 – регулятор кальцієвого обміну.

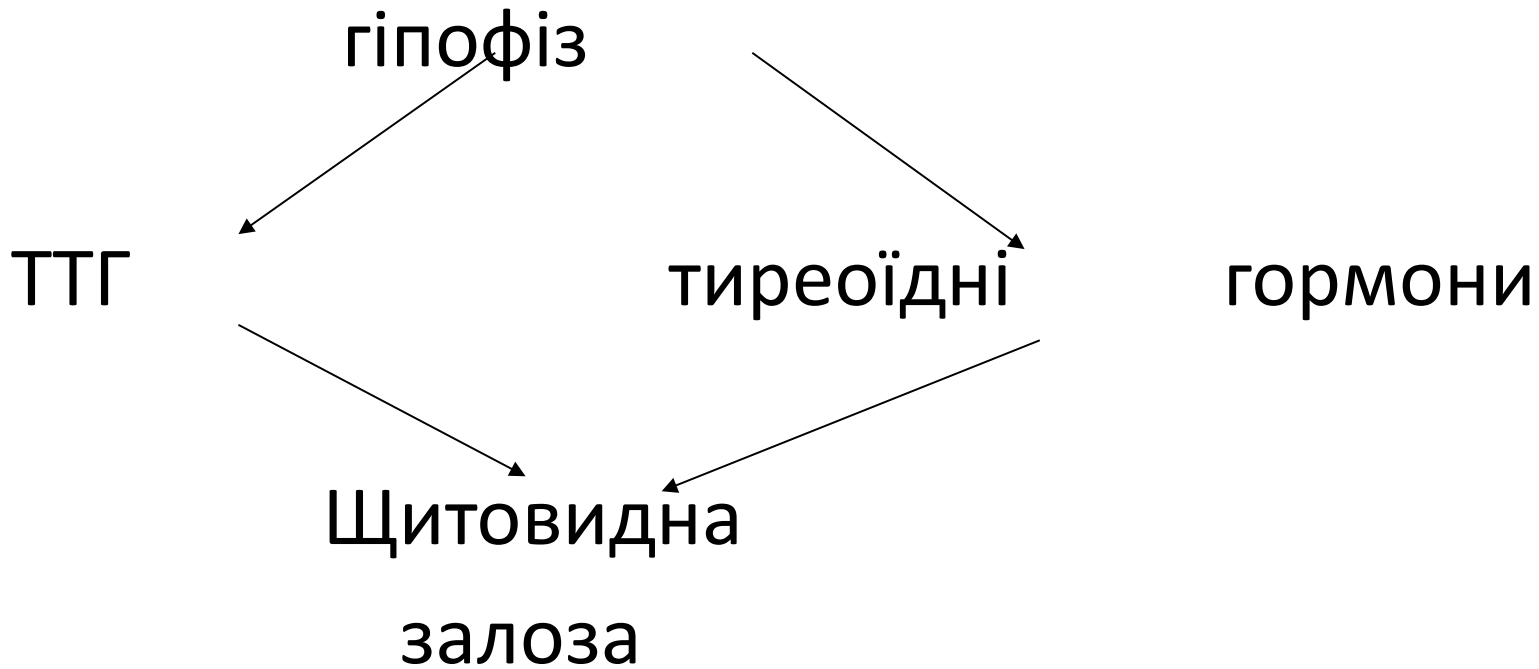
- **9. Цитомедіни (інтермедіни):**
- **а) - пептидні фактори росту** - регулюють проліферацію та диференціацію клітин;
- **б) Цитокіни або інтерлейкіни** – фактори росту, що секретуються лейкоцитами та формують клітинну і імунну відповідь.

Регуляція секреції гормонів

- **Нервова або нейрогуморальна** - через вплив нервової системи.
- Наприклад, адаптаційний синдром у відповідь на стресові фактори (Сельє) супроводжується активацією синтезу гормонів гіпоталамусу – гіпофізу – наднирників

- **Метаболічна регуляція** через вплив метаболітів крові на хеморецептори. Так, гіперглікемія стимулює синтез інсуліну і гальмує адреналіну.
- **Тропна регуляція (гуморальна)** через вплив тропних гормонів гіпофізу на секрецію гормонів периферійних ендокринних залоз за принципом “прямого-зворотнього” зв’язку або “плюс–мінус” взаємодії.

-
-
-
-
-



Типи комунікацій між клітинами:

- **Прямий контакт** клітин - по міжклітинним каналам поширюються іони та сигнальні молекули.
- **Контакт** клітин за участю сигнальних молекул (біорегуляторів) місцевої дії:
 - а) нейротрансмітерів,
 - б) гістогормонів
- Контакт клітин за участю біорегуляторів дистантної дії (**істинних гормонів**)

Механізми дії гормонів

- **За механізмом і швидкістю** передачі сигналів розрізняють 3 типи сигналізації:
- **Перший тип** для нейромедіаторів. Ефект виникає і гаситься за мілісек. Медіатор, приєднавшись до іонотропного рецептора, відкриває канали для іонів, викликає перезарядку мембрани і зміну функції “клітини-мішені”.

- **Другий тип (мембранний)** – для білково-пептидних гормонів, катехоламінів, простагландинів. Ефект виникає і зникає за хвилини через взаємодію з **метаботропними** рецепторами на плазматичній мембрані, а в середині клітини через внутрішньоклітинну систему трансдукції та посилення гормонального сигналу:

- Рецептори **метаботропного** типу – приєднання ліганду активує трансдукторний G-білок, а через нього мембрані ферменти.

Утворюються вторинні месенджери, які, активуючи протеїнкінази чи гальмуючи протеїнфосфатази фосфорилують виконавчі білки.

Сфінгозин та цераміди

- Утворюються із мембранних сфінголіпідів під впливом сфінгомієлініназ, які активу-ються цитокінами, факторами росту, ФАС-лігандами. Цераміди і сфінгозин-1-Р активу-ють протеїнкінази, регулюють проліферацію клітин та апоптоз.

Індуктори рецептор-незалежного апоптозу:

- **Активні форми кисню та оксид азоту.**
- **Цераміди, сфінгозин.**
- **Перфорини** - білки, що утворюють канал в мембрані клітини-мішені, куди проникають **гранзими** – проапоптичні протеази.
- **Ксенобіотики (цитостатики).**

Апоптоз, індукований активними формами кисню та азоту

- Ці чинники активують мембранзв'язану сфінгомієлініназу, яка продукує ініціатори апоптозу (цераміди і сфінгозин).
- Можлива і пряма дія пероксиду водню і гідроксильного радикалу на апоптичні каспази.

Гормони гіпоталамусу

- **Ліберини**, або релізінг–гормони (release – звільняти)
- **статини**
- Олігопептиди з 3-5 амк.
- *Регуляція секреції*: нервова, метаболічна.
Механізм дії мембранний.

- 1. *Соматоліберин* - стимулятор СТГ.
- 2. *Кортиколіберин* – кортикотропіну (АКТГ);
- 3. *Тироліберин* - тиреотропіну (ТТГ);
- 4. *Гонадоліберин* - фолітропіну ФСГ та лютропіну ЛГ.
- 5. *Пролактоліберин* – пролактину;
- 6. *Меланоліберин* – меланотропіну (МСГ).
- 1. *Соматостатин* гальмує синтез СТГ;
- 2. *Пролактостатин* – пролактину;
- 3. *Меланостатин* – МСГ.

Гормони аденогіпофізу

- 1. Група *гормонів росту*: соматотропін, пролактин.
- 2. Група *тропних гормонів* (глікопротеїни): ТТГ, ГТГ, (ФСГ, ЛГ).
- 3. Група *похідних ПОМК* (проопіомеланокортину): АКТГ, ЛТГ, МСГ, ендорфіни.

Синтез ендокриноцитами аденогіпофізу і плаценти.

Регуляція секреції: нервова, метаболічна, за принципом прямого–зворотного зв'язку.

Гормон росту (соматотропін, СТГ-соматотропний гормон) білок

- Регулює постнатальний ріст тіла.
- Стимулює біосинтез білків;
- викликає гіперглікемію (гальмує транспорт глюкози в клітини, стимулює глюконеогенез);
- активує ліполіз і вихід жирних кислот в кров;
- має лактогенні властивості.
- Біологічна дія СТГ реалізується через соматомедини (інсуліноподібні фактори росту).
- Активно СТГ виділяється на початку сну.

Патологія секреції СТГ

- Гіпофункція СТГ з дитинства веде до гіпофізарного *нанізму* або *карликовості*.
(блокада рецепторів на клітинах–мішенях)
Гіперфункція СТГ з дитинства веде до *гігантизму*, а у дорослих до *акромегалії* (непропорційний розвиток кісток скелету та внутрішніх органів). Причина - пухлина гіпофізу.



ГИГАНТИЗМ И КАРЛИКОВОСТЬ







- **Пролактин** (лактотропін, мамотропін, лютеотропний гормон) - поліпептид.

Стимулює розвиток грудних залоз, лактацію.

Надмірний синтез пролактину викликає аменорею та галакторею

Тропні гормони аденогіпофізу

- **Тиротропін (ТТГ)** – стимулює синтез йодтиронінів в щитовидній залозі.

Стимулює секрецію тироліберин, гальмують – йодтироніни.

Патологія - центральний тиреотоксикоз.

- **Гонадотропіни (ГТГ)** – розвиток і функцію статевих залоз і продукцію статевих гормонів.

- *Фолітропін (ФСГ)* - дозрівання фолікулів в яєчниках і проліферацію сперматогенного епітелію та клітин Сертолі в яєчках.
- *Лютропін (ЛГ)*. У жінок стимулює овуляцію та утворення жовтого тіла, при вагітності розвиток жовтого тіла та продукцію прогестерону.
- У чоловіків стимулює синтез тестостерону в клітинах Лейдіга.

Продукти ПОМК

- **Кортикотропін (АКТГ)**. Пептид. Активує синтез глюкокортикоїдів та частково андрогенів і мінералокортикоїдів в корі над-нирників, має меланоцитстимулюючу дію.
- **Ліпотропіни (ЛТГ)** - стимулюють ліполіз

Гормони середньої частки гіпофізу

- Проміжна частка гіпофізу активна лише в ембріональному періоді і на пізніх стадіях вагітності, продукує **мелано-тропіни (МСГ)**.
- МСГ стимулюють активність меланоцитів шкіри через тирозиназу, що перетворює тирозин в меланіни.

Гормони задньої долі гіпофізу (нейрогіпофіз)

Циклічні нонапептиди. Синтез у гіпоталамусі.
Транспортує білок нейрофізін.

- **Вазопресин** (АДГ антидіуретичний гормон).
- Є 2 типи рецепторів до вазопресину:
- V1 - на мембранах гепатоцитів, гладеньких м'язів судин, тромбоцитів.
- V2 - клітин трубочок та петель Генле нирок.

Ефекти АДГ

- *позаниркові* - скорочує м'язи судин і підвищує АТ, стимулює глікогеноліз, агрегацію тромбоцитів
- *ниркові* - зменшує діурез. Через гіалуронідазу деполімеризує гіалуронову кислоту і підвищує проникність каналців нирок для води (реабсорбція).
- При зниженні синтезу - нецукровий діабет.

ОКСИТОЦИН

- Механізм дії мембранний, через цГМФ. Аактивує скорочення гладеньких м'язів матки, стимулює пологи та лактацію після пологів.

Практичне застосування гормонів гіпофіза

- Кортикотропін - при гіпофункції кори наднирників
- Соматотропін - при гіпофізарній карликовості
- При зниженні функції статевих залоз у чоловіків і жінок, при безплідності - аналоги фолітропіну – сироватковий і менопаузний гонадотропіни.
- Для стимуляції лактації після пологів - лактин

Інтермедин або меланотропін - для лікування дегенеративних змін сітківки ока.

- Адіурекрин містить вазопресин і використовується при нецукровому діабеті.
- Окситоцин і його аналоги – для стимуляції пологової діяльності.

Гормони епіфізу – “третє око”, біологічний годинник організму – похідні Три

Серотонін синтезується в світлу частини доби.

Регулює роботу гладеньких м'язів судин, ШКТ,
бронхів;

викликає запальні та алергічні реакції,

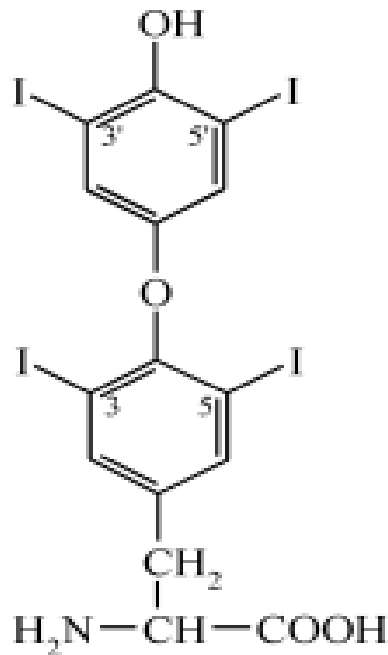
активує процеси згортання крові;

- *Мелатонін* (синтез вночі). Синхронізатор циркадних ритмів, регулятор сну.
- гальмує секрецію ГТГ (затримка статевого розвитку та функцій статевих залоз),
- контролює пігментацію шкіри нижчих тварин.

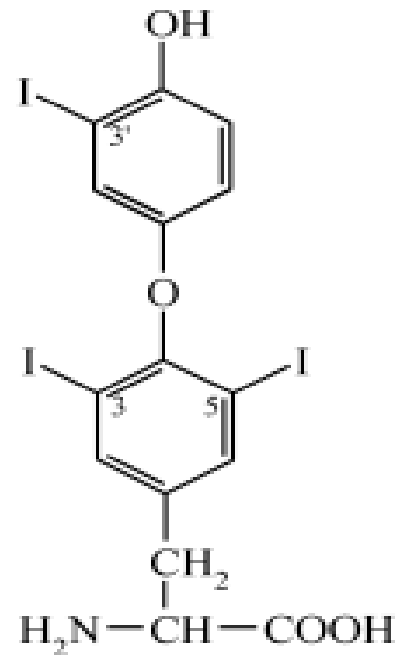
Має гіпоглікемічну, гіпохолестеринемічну, антиоксидантну та протипухлинну дію – гальмування синтезу гормону знижує тривалість життя й навпаки

Гормони щитовидної залози.

- **А. Гормони тироцитів** - тиреоїдні (йодтироніни) – йодовані похідні тирозину (дийод-, трийод-, тетрайодтиронін (Т₄ або тироксин).



Тироксин
(3,5,3',5'-тетрайодтиронін, Т₄)



Трийодтиронін
(3,5,3'-трийодтиронін, Т₃)

- *Механізм дії* через плазматичні і цитозольні рецептори.
- **1)** Підвищують основний обмін, посилюючи поглинання кисню і роз'єднуючи тканинне дихання та окисне фосфорилування, гальмують генерацію $\Delta\mu\text{H}^+$ і синтез АТФ.
- **2)** Стимулюють катаболізм білків, жирів, вуглеводів (підвищують вміст глюкози, жирних кислот і амінокислот в крові);
- **3)** Стимулюють морфогенез - ріст тіла, розвиток і диференціацію мозку;
- **4)** активують серцево-судинну діяльність;

- *Гіпофункція* щитовидної залози з дитинства – *кретинізм* (психічна і фізична недорозвиненість).
- У дорослих *гіпотиреоз* – мікседема (слизовий набряк) - уповільнення катаболізму білків, жири вуглеводів (ожиріння, гіпоглікемія), погіршення пам'яті, сонливість, апатія, набряки. Лікується гормонами щитовидної залози.

- *Ендемічний зоб* – компенсаторне збільшення щитовидної залози при дефіциті йоду в воді та їжі (частіше в гірських місцевостях).
- Лікують препаратами йоду, для профілактики йодовану сіль.

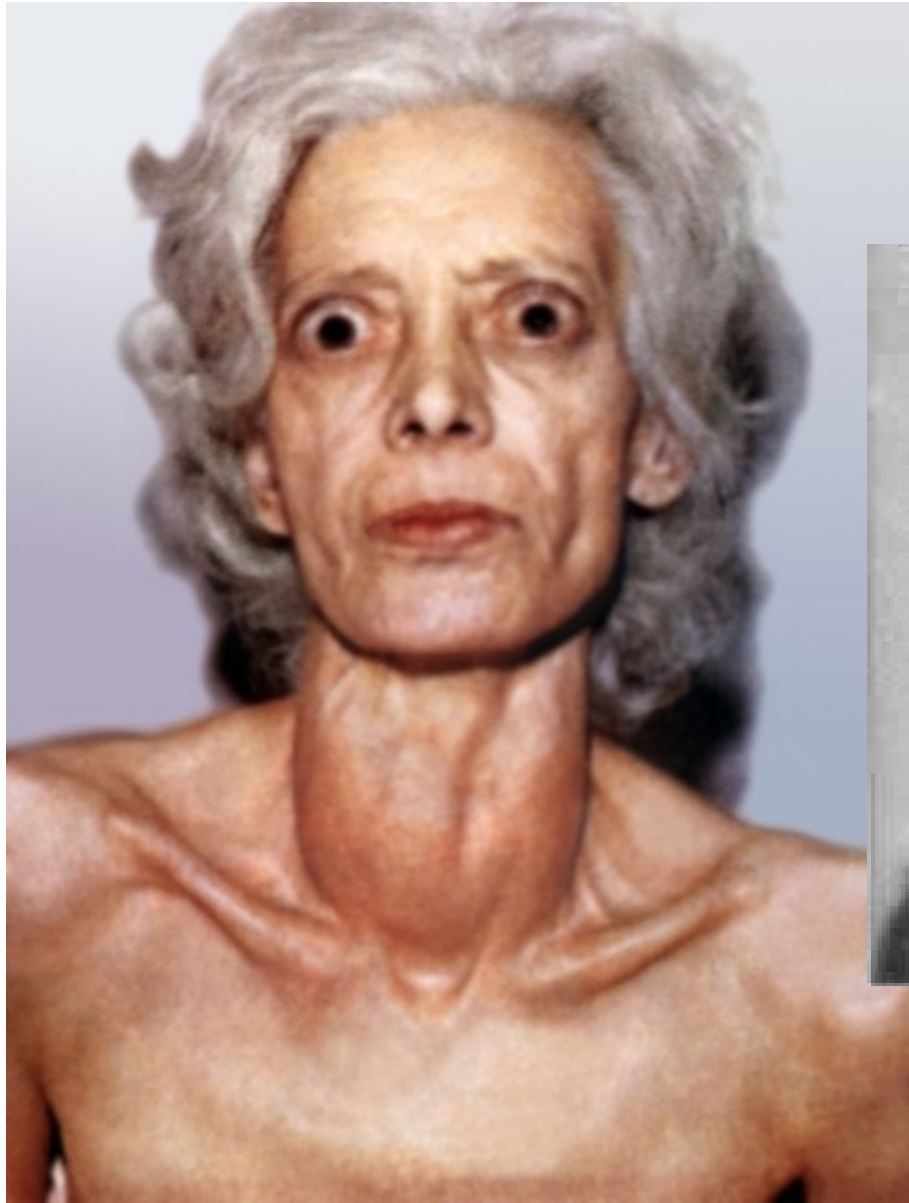


Мікседема



- *Гіперфункція - тиреотоксикоз або Базедова хвороба* - збільшення секреції ТТГ гіпофізу.
Посилений катаболізм білків, жирів, вуглеводів (схуднення, негативний азотистий баланс, гіперглікемія), підвищення температури тіла (роз'єднання окисного фосфорилування та тканинного дихання), тахікардія, екзофтальм, збільшення залози.

- Лікується антагоністами йодтиронінів (мерказоліл, перхлорат калію), радіоактивними ізотопами йоду (I^{131}), оперативним шляхом.



Практичне використання тиреоїдних гормонів

- Застосовують тиреоїдин (Т3 та Т4) і синтетичний трийодтиронін при різних формах гіпотиреозу (кретинізмі, мікседемі), при ожирінні з проявами гіпотиреозу, церебрально-гіпофізарних захворюваннях, які протікають із гіпотиреозом, при ендемічному зобі.

В. Гормони нейроендокринних клітин.

- **Кальцитонін (пептид).** *Регуляція секреції:* через підвищення концентрації Са і Р в крові
- *Біологічна роль* – запобігання гіперкальціємії (гіпокальціємія, гіпофосфатемія). Стимулює відкладання солей кальцію та фосфору в тканини кісток та зубів, пригнічує їх резорбцію.
- Рівень гормону зростає при вагітності та годуванні дитини для захисту організму матері від втрат Са

Гормони паращитовидних залоз. Паратгормон (паратирин) - білок

Механізм дії – мембранний, через цАМФ та кальційкальмодулін.

Роль: – регулятор гомеостазу кальцію і фосфору, викликає гіперкальціємію, але гіпофосфатемію

- В *кістковій тканині* активує остеобласти, які виробляють активатор остеокластів, що викликає вихід кальцію та фосфатів в кров.
- В *кишечнику* стимулює всмоктування кальцію, через утворення кальціотріолу і синтез кальцій-зв'язуючих білків.
- В *нирках* збільшує реабсорбцію кальцію, але пригнічує фосфатів

- *Гіпофункція* - спазмофілія (судоми скелетних м'язів через низьку концентрацію кальцію в крові). Лікується введенням розчину CaCl_2 .
- *Гіперфункція* - остеопороз (резорбція кальцію і фосфору з кісток і зубів), переломи кісток, карієс зубів.
- Надлишок кальцію в крові приводить до кальцифікації внутрішніх органів та м'язів, утворення сечових каменів.

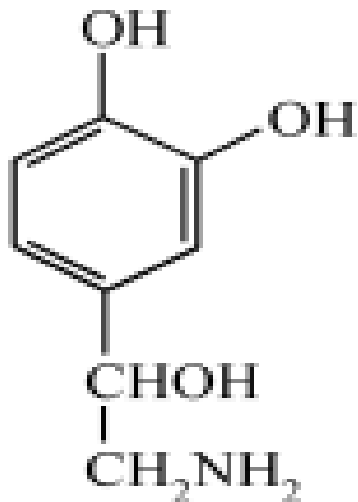
Практичне застосування гормонів регуляторів фосфорно-кальцієвого обміну

Паратиреоїдин - при гіпаратиреозі для попередження тетанії.

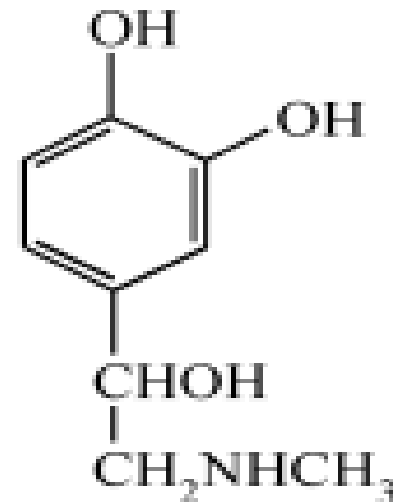
Препарати кальцитоніну (кальцитрин, міакальцик) - при остеопорозах, при фіброзній дисплазії, а також при травмах кісток (сповільненому зрощуванні переломів).

Гормони мозкового шару наднирників

- Катехоламіни (біогенні аміни): дофамін, норадреналін, адреналін. Синтез з тирозину. Інактивація дезамінуванням MAO, або метилюванням
- *Механізм дії аденілатциклазний*



Норадреналін



Адреналін

- *Механізм дії аденілатциклазний.*
- *Біологічні ефекти:*
- 1.Скорочення гладеньких м'язів судин і підвищення АТ, збільшення частоти і сили серцевих скорочень, скорочення гладеньких м'язів інших органів;
- 2) Гіперглікемія (через розпад глікогену);
- 3) Стимуляція ліполізу;

Використання катехоламінів.

- Для стимуляції серцевих скорочень та підвищення АТ.
- при алергічних реакціях, анафілактичному шоці;
- для зняття бронхоспазму;
- при недостатності периферичного кровообігу, як місцевий судинозвужуючий засіб.

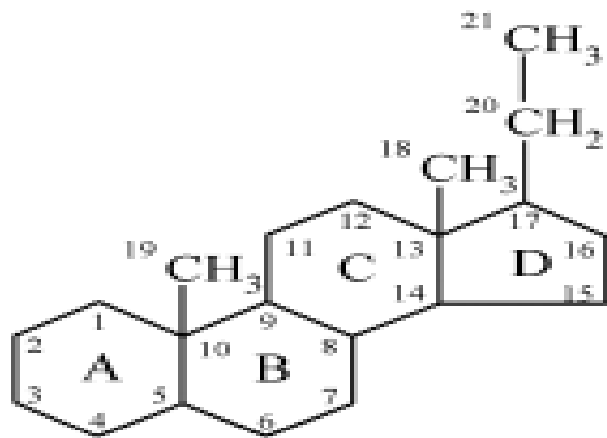
Гормони кори наднирників (кортикостероїди)

1. глюкокортикоїди – кортизол, кортизон, кортикостерон

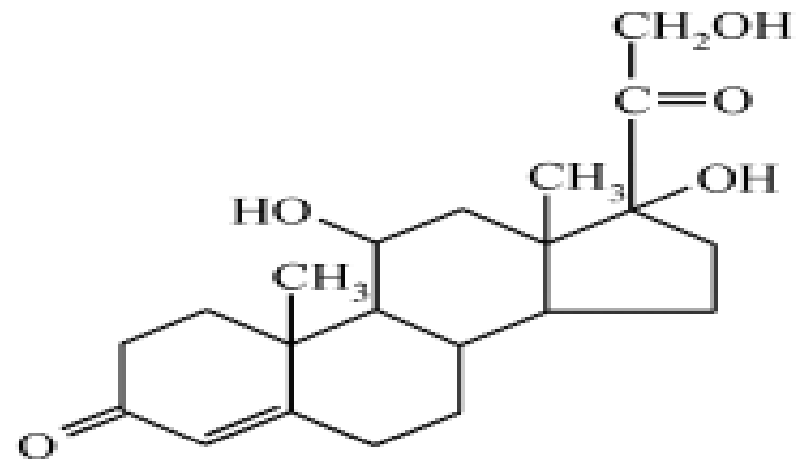
2. мінералокортикоїди – альдостерон, 11-дезоксикортикостерон, 18-оксикортикостерон

3. статеві гормони.

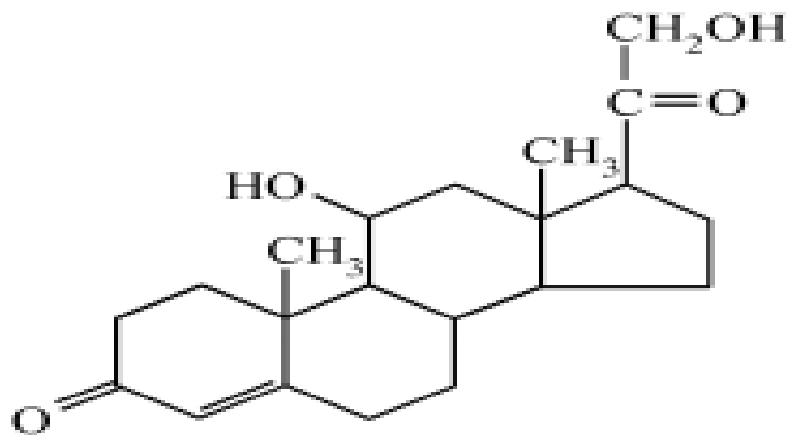
Механізм дії цитозольний



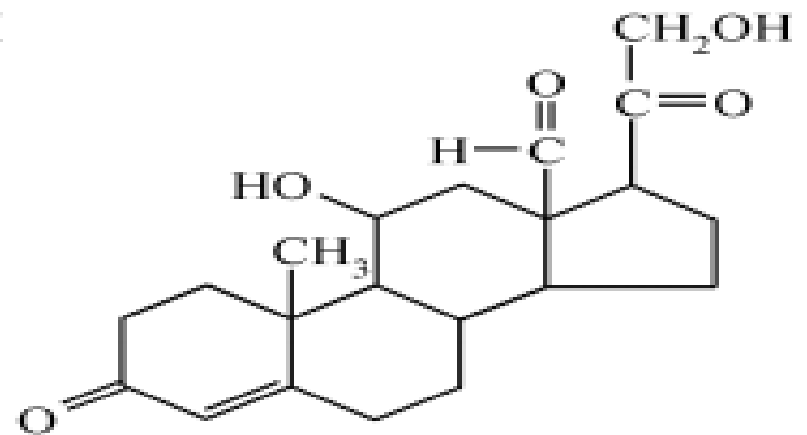
Прегнан



Кортизол (гідрокортизон)



Кортикостерон



Альдостерон

Синтез з холестерину.

Активує синтез АКТГ, кортиколіберин, стан стресу, тривоги, страху (теорія Сельє – адаптаційний синдром).

Синтез альдостерону регулює ренін-ангіотензинова система, K^+ , Na^+ , АКТГ.

Метаболізуються гормони в печінці, нирках, кишечнику. Екскретуються у вигляді 17-КС, сульфатів, глюкуронатів.

Роль глюкокортикоїдів

- **Гіперглікемічна дія:**
 1. активація синтезу ферментів глюконеогенезу
 2. вивільнення амк з білків на синтез глюкози
 3. гальмування використання глюкози в тканинах
- **Жиромобілізуюча дія** (активація ліполізу) через стимуляцію секреції адреналіну і СТГ.
- Стимуляція еритропоезу та синтезу гемоглобіну через активацію експресії еритропоетину.

- **Імунодепресивна та антиалергічна дія**, через блокування проліферації лімфоцитів.
- **Протизапальна дія** - гальмування активності фосфоліпази A2, яка вивільнює арахідонову кислоту з фосфоліпідів для синтезу запальних ейкозаноїдів.
- Підвищують **стійкість організму до стресу**

Аддісонова, або бронзова хвороба (гіпофункція, або гіпокортицизм)

При дефіциті глюкокортикоїдів знижується стійкість організму до стресу, інфекційних, хімічних факторів; спостерігається гіпоглікемія, втрата маси тіла.

Дефіцит альдостерону порушує водно-мінеральний обмін. Організм втрачає натрій і воду, але утримує калій: виникає гіперполяризація мембран, що призводить до гіпотонії, м'язової слабкості

У хворих посилена пігментація шкіри та слизових як наслідок компенсаторно підвищеної секреції АКТГ



Гіперкортицизм – хвороба Іценко-Кушинга

- Причина - пухлини надниркових залоз, гіпофізу.
- Знижується толерантність до глюкози, виникає гіперглікемія та інші симптоми стероїдного діабету.
- Різке посилення катаболізму білків спричиняє тоншування шкіри, зменшення м'язової маси і негативний азотистий баланс.
- Характерним проявом є остеопороз.

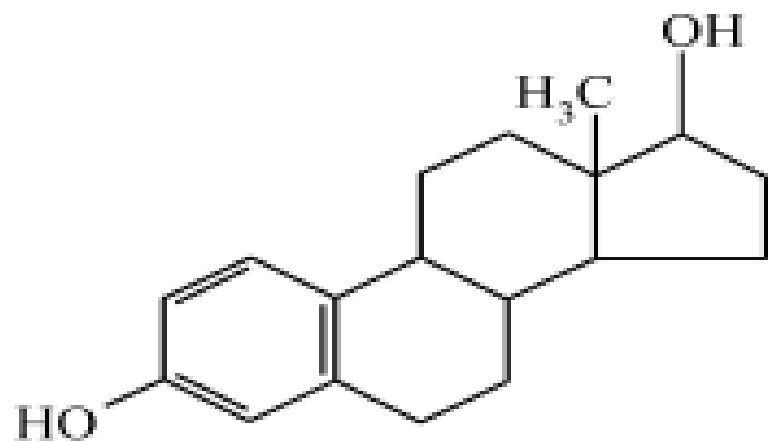


Практичне застосування кортикостероїдів.

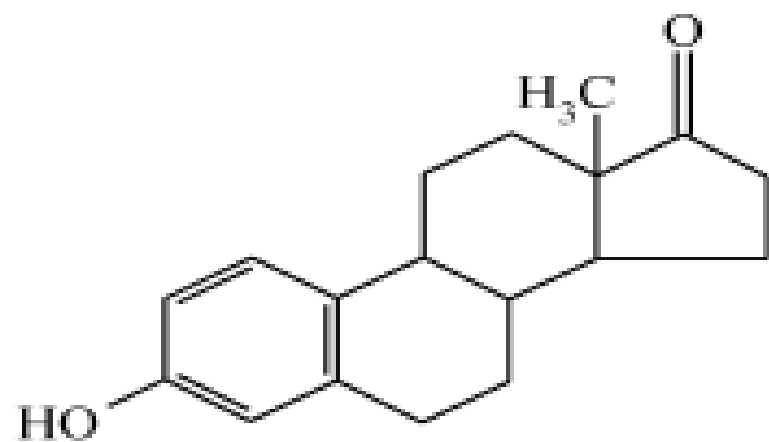
- Синтетичні глюкокортикоїди (преднізолон, дексаметазон т.і.) активніші за природні гормони.
- Застосовуються при алергіях та аутоімунних захворюваннях (ревматизм, ревматоїдний артрит, колагенози, бронхіальна астма, нейродерміти) як імунодепресивні, протизапальні, десенсибілізуючі.
- Із аналогів мінералокортикоїдів застосовується дезоксикортикостерон при хворобі Аддісона, міастенії, загальній м'язовій слабкості.
- Імунодепресивна дія глюкокортикоїдів дозволяє використовувати їх при трансплантації органів і тканин для пригнічення реакції відторгнення.

Статеві гормони - сексгормони

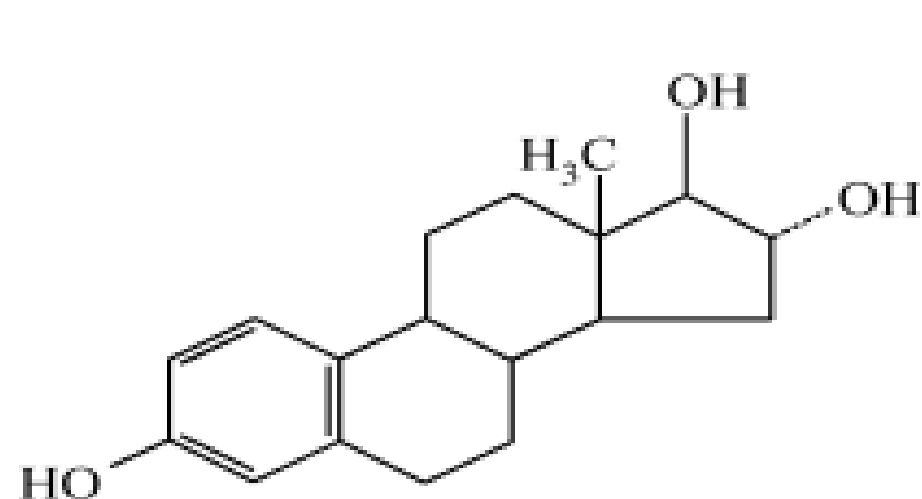
- **А. Гормони яєчників - жіночі гормони:** естрогени (пристрасний потяг), похідні естрану, або C₁₈-стероїди) та прогестагени (похідні прегнану, C₂₁-стероїди).
- Механізм дії цитозольний. Контроль секреції через ФСГ та ЛГ. Синтез з холестерину, екскретуються у вигляді сульфатів та глюкуронідів
- **Естрогени** (естрадіол, естрон та естріол) - в 1-й половині менструального циклу
- *Прогестерон* синтезується в 2-й половині жовтим тілом і під час вагітності плацентою.



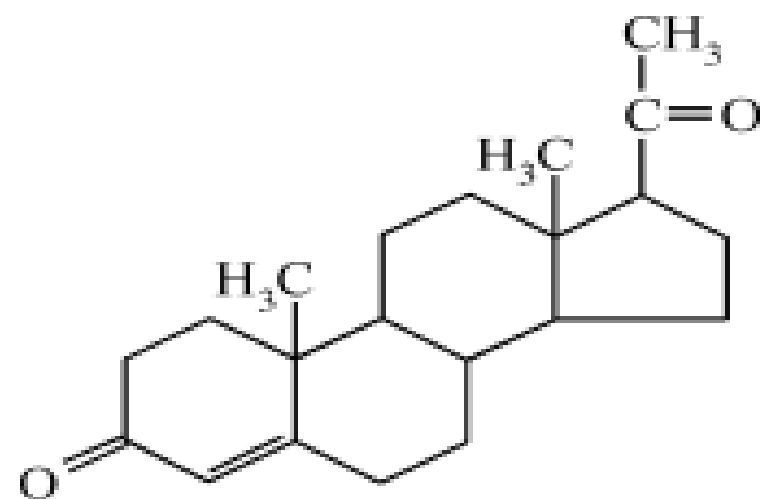
Естрадіол-17β



Естрон



Естріол



Прогестерон

Ефекти естрогенів:

- 1. стимуляція росту і дозрівання органів розмноження, забезпечення репродукції, формування вторинних статевих ознак (розвиток молочних залоз, формування скелету за жіночим типом, розвиток хрящів гортані і т.і.);
- 2. регуляція змін в слизовій оболонці матки і піхви під час менструального циклу (прогестерон);
- 3. затримка солей кальцію і фосфору в кістках - при дефіциті естрогенів - остеопороз;

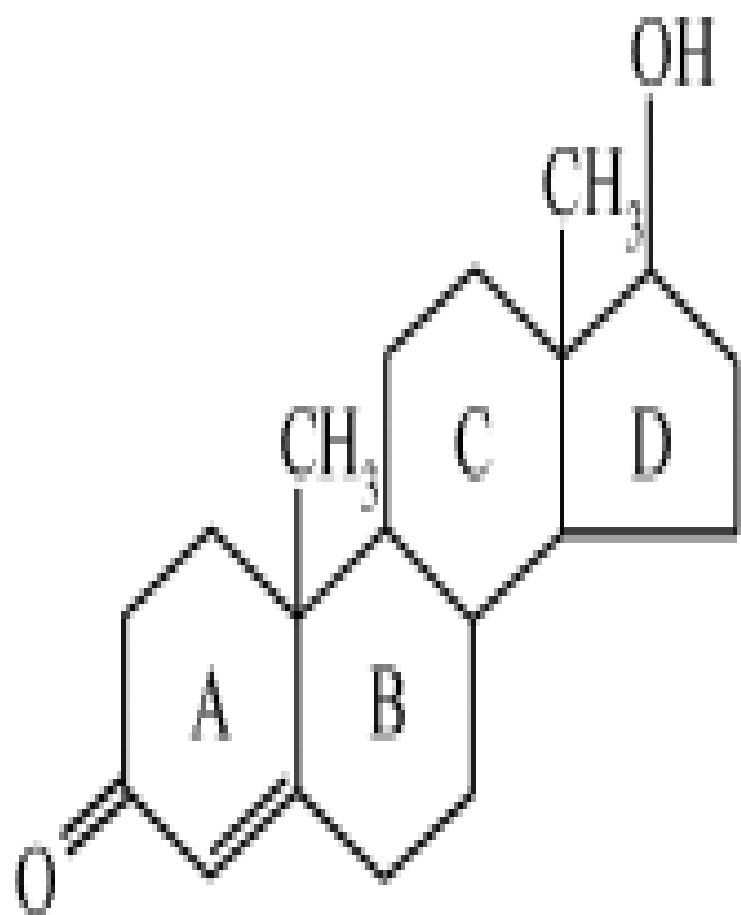
- Мають антиоксидантну дію і підвищують стійкість жінок до судинних захворювань – підвищують синтез ЛПВГ і зменшують - ЛПНГ.
- При гіпофункції яєчників у жінок - прояви маскулінізації (борода, вуса, грубий голос).
- Дефіцит прогестерону виробляє до порушення статевих циклів і викиднів.
- Гіперпродукція естрогенів - фактор ризику пухлин матки та молочних залоз.

Практичне застосування естрогенів.

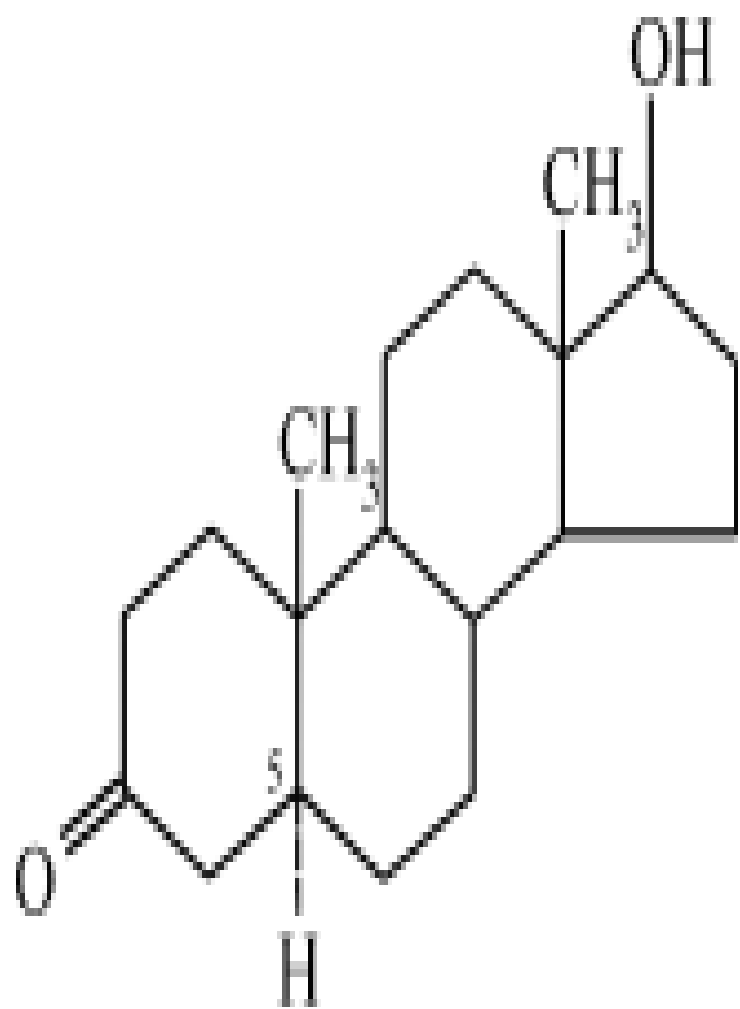
- Застосовують гормони і синтетичні препарати (диетилстільбестрол і синестрол) при порушенні статевих циклів, для зберігання вагітності.
- Синтетичні аналоги естрогенів, які гальмують синтез і секрецію гонадотропних гормонів, але не мають інших властивостей естрогенів, використовують як контрацептиви.
- Синтетичні сполуки з антиестрогенною активністю конкурують з естрадіолом за рецептори. Наприклад, тамоксифен - для лікування раку молочної залози.

Гормони яєчок (сім'яників) – андрогени

- Синтезуються в клітинах Лейдіга і частково в корі наднирників та яєчниках у жінок з холестерину (С19-стероїди). Інактивуються до 17-КС. Секрецію регулюють ФСГ та ЛГ. Максимум продукції 7-9 година ранку.
- *Механізм дії* цитозольний.



Тестостерон

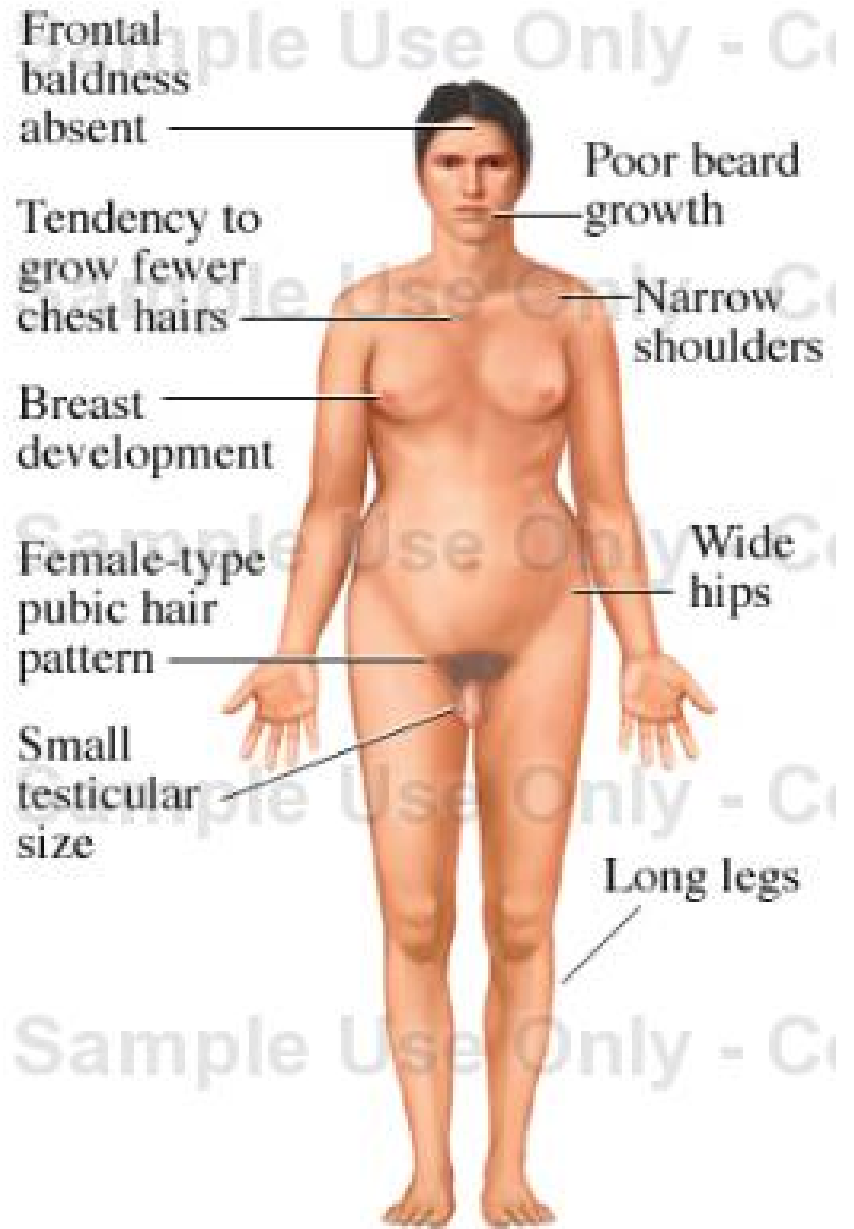


Дигідротестостерон

Біологічна роль андрогенів:

- 1. статеве диференціювання;
- 2. сперматогенез;
- 3. формування вторинних статевих ознак;
- 4. анаболічна дія: стимуляція синтезу білків в м'язах і збільшення їх маси.
- 5. формування психофізичного статусу чоловіка

- Гіпогонадізм (дефіцит тестостерону), або євнухоїдизм. До статевого дозрівання порушується розвиток вторинних статевих ознак, а після - їх регресія.
- Гіпогонадізм - недорозвинення статевих органів та вторинних статевих ознак, атрофія мускулатури, ожиріння, порушення психофізіологічних реакцій.



- Препарати тестостерону та його синтетичні аналоги застосовують при гіпофункції сім'яників та функціональних порушеннях статеві системи у чоловіків.
- Синтетичні (ретаболіл, нерабол, феноболін) мають анаболічну дію і мінімальну статеву активність та використовуються при переломах, при станах, що супроводжуються виснаженням і негативним азотистим балансом

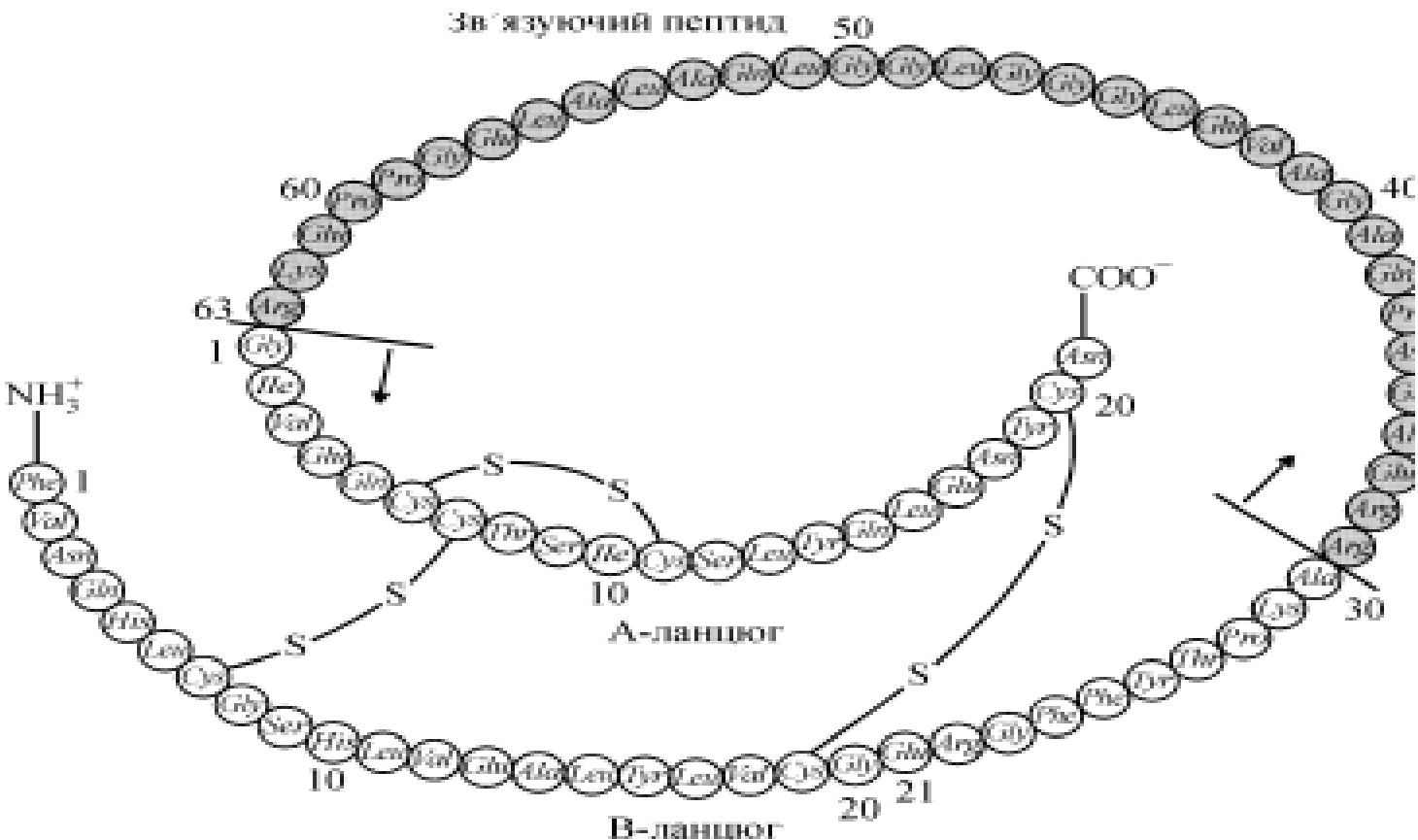
Гормони підшлункової залози

- Ендокринна частина представлена острівцями Лангерганса-Соболева:
 - α -клітини секретують глюкагон,
 - β -клітини (70% острівців) – інсулін,
 - δ -клітини – соматостатин

Інсулін

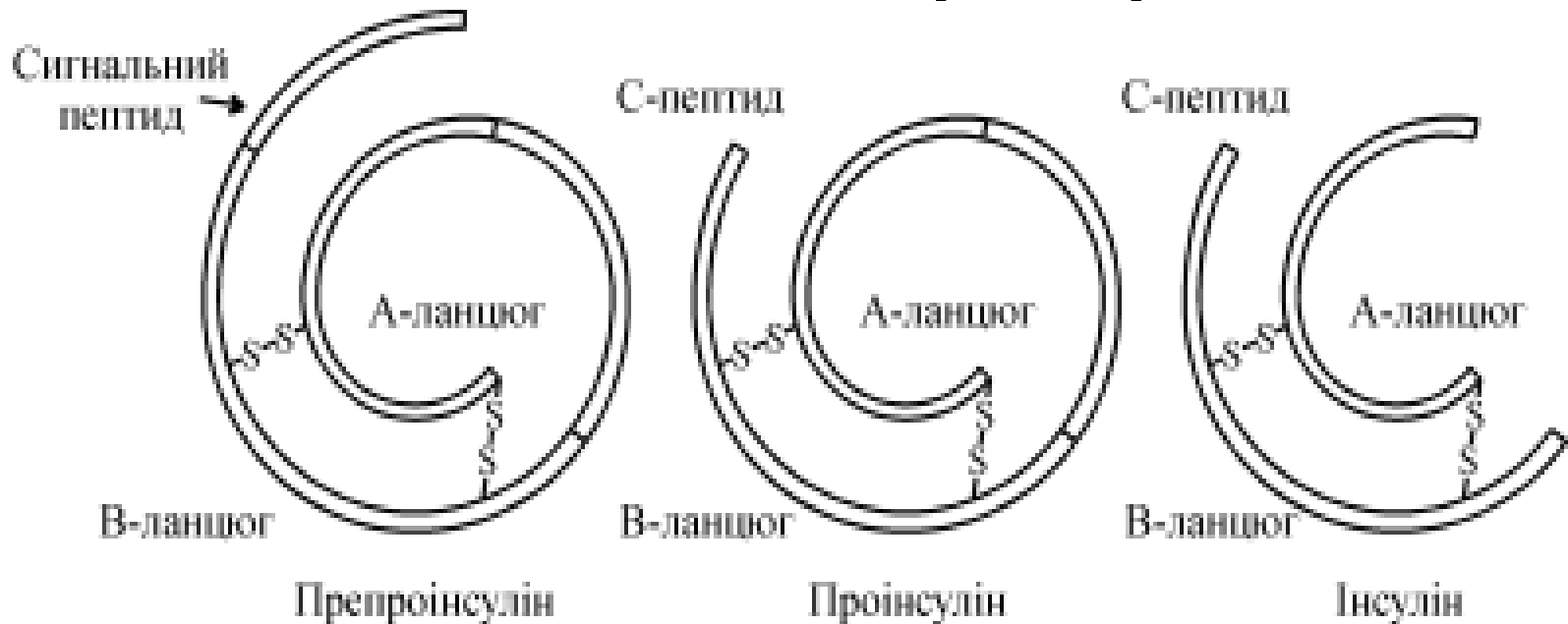
- від лат. *insula* – острівець.
- Це перший гормон, у якого була виявлена і розшифрована білкова природа, і який одержали синтетично.
- Інсулін відкрив у 1902 р. Л.Соболев, виділили Ф.Бантінг й Бест у 1921 р. Амінокислотну послідовність розшифрував Ф.Сенгер (1955р.)

- Інсулін - простий білок. М.м. 5700. Містить 51 амінокислоту і побудован із 2 ланцюгів, з'єднаних між собою 2 дисульфідними містками. Ланцюг А містить 21 амк., а В – 30:



- Інсуліни людини, свині й бика схожі. Так, інсуліни людини й свині розрізняються однією амінокислотою. Тому свинячий інсулін має меншу антигенну активність і використовується для замісної терапії.
- З цією метою використовують інсулін людини, який одержують за допомогою генної інженерії.

Синтез інсуліну



Регуляція секреції – метаболічна через підвищення рівня глюкози.

- Інсулін зв'язується з плазматичними рецепторами типу тирозинкіназ
- Дію проявляє через синтез вторинних посередників (іони Ca^{2+} , циклічні нуклеотиди, ІТФ, ДАГ).

Біологічна дія інсуліну

- *Єдиний гормон, що викликає гіпоглікемію:*
- **1. стимулює транспорт глюкози** в клітини м'язів, жирової тканини, печінки, фосфорилуючи транспортер глюкози-4.
- **2. прискорює утилізацію глюкози** через активацію гліколізу, пентозного шляху, синтезу глікогену, стимулюючи активність ключових ферментів.

- 3. гальмує глікогенез та глюконеогенез
- 4. володіє *ліпогенною дією*: стимулює синтез жирних кислот з глюкози та жирів, *гальмує ліполіз*.
- 5. стимулює *анаболічні* процеси, прискорює транспорт амінокислот в клітини й синтез з них білків.
- 6. має *ростостимулюючу дію*

Цукровий діабет

- Є наслідком дефіциту інсуліну.
- Цукровий діабет:
 - I типу (інсулінзалежний),
 - II типу (інсуліннезалежний).
- При діабеті I типу порушується синтез і секреція інсуліну.
- Цукровий діабет II типу виникає через зниження чутливості тканин до інсуліну, зумовлене зменшенням кількості мембранних рецепторів.
- В усіх випадках цукрового діабету катаболічні процеси переважають над анаболічними

Глюкагон

- Пептид з 29 амінокислот.
- Секреція регулюється рівнем глюкози в крові.
- Механізм дії мембранний через цАМФ
- Антагоніст інсуліну. Головна мішень гепатоцити печінки і адипоцити.
- Збільшує рівень глюкози і жирних кислот в крові, стимулюючи глікогеноліз та ліполіз.

Гормони тимуса

- Тимус потрібний для формування і діяльності імунної системи організму.
- Містить гормони пептидної природи:
 - 1.Тимозин стимулює імунокомпетентність Т-лімфоцитів та їх проліферацію;
 - 2. тимопоетини I та II – диференціація тимоцитів;
 - 3. тимусний гуморальний фактор активує реакції Т-клітин на антигени,

- Нормальний імунологічний статус порушується, або зовсім відсутній.
- Може бути відсутність тимуса при народженні (відсутні і клітинний, і гуморальний імунітет), або недостатній розвиток тимуса в дітей. Тоді або порушується синтез гуморальних антитіл при нормальному клітинному імунітеті (агаммаглобулінемія), або відсутній клітинний імунітет при нормальному синтезі антитіл (синдром Ді Георга).