# Лекция № 9 Гормоны: их свойства, классификация, механизм действия

План лекции:

1. Общая характеристика гормонов
2. Классификация гормонов
3. Получение гормонов
4. **Общая характеристика гормонов**

Гормоны - это биологически высокоактивные вещества, синтезирующиеся и выделяющиеся во внутреннюю среду организма эндокринными железами и оказывающие регулирующее влияние на функции удаленных от места их секреции органов и систем организма.

Эндокринная железа - это анатомическое образование, лишенное выводных протоков, единственной или основной функцией которого является внутренняя секреция гормонов. К эндокринным железам относятся гипофиз, эпифиз, щитовидная железа, надпочечники (мозговое и корковое вещество), паращитовидные железы.

Основные свойства гормонов заключаются в следующем:

- избирательное действие. Это обеспечивается тем, что к ним чувствительны лишь некоторые клетки в организме человека. Они повышают или снижают их активность в ответ на определенные сигналы;

- влияние на их скорость секреции таких факторов, как сон или бодрствование, возраст, пол человека и многих других;

- наличие специфической системы передачи информации. Механизм действия гормонов заключается в том, что при воздействии на определенные структуры возникают сигналы, которые тормозят секрецию данных веществ. Этот процесс получил такое название, как обратная связь. Благодаря ей в крови человека всегда поддерживается необходимый уровень всех веществ, вырабатываемых железами внутренней секреции;

- гормональные структуры имеют разный период действия. Вещества пептидной природы (продуцируются гипоталамо-гипофизарной системой, поджелудочной железой) влияют на организм человека от нескольких секунд до минут, белковой и гликопротеиновой (соматотропин) - от нескольких минут до часов, стероиды (половые, кортикостероиды) - несколько часов, йодтиронины (вырабатываемые щитовидной железой) - несколько дней;

- специфичность действия. Данные биологически активные вещества вызывают определенные реакции в теле человека, к чему не могут привести никакие другие структуры;

- дистанционное действие. Гормоны продуцируются в одном месте, а способны влиять на совсем другие участки в организме человека;

- высокая активность. Гормоны выделяются в небольших количествах, но этого достаточно для достижения нужного эффекта.

*Функции данных биологически активных веществ разнообразны:*

* принимают прямое участие в процессах дифференцировки клеток во время развития эмбриона (дифференцировка - основной процесс, путём которых одиночная клетка (зигота) развивается в многоклеточный организм, содержащий самые разнообразные виды клеток.). Это означает, что гормоны влияют на то, что менее специализированные структуры приобретают более специфические свойства. Данные процессы протекают и во взрослом организме при сперматогенезе, кроветворении и т. д.;
* регуляция процесса размножения. Данные вещества обеспечивают оплодотворение яйцеклетки, ее имплантацию, влияют на успешное течение беременности, запускают роды и лактацию;
* воздействие на физический рост организма и на его интеллектуальное развитие. Это обеспечивается совместным действием многих желез внутренней секреции;
* обеспечение кратковременной и длительной адаптации организма к определенным условиям (количество и качество потребляемой пищи, психоэмоциональное состояние человека, негативное биологическое, химическое или физическое влияние и т. д.);
* участие в регулировке скорости старения, что определяется снижением продукции половых гормонов.

1. **Классификация гормонов**

Гормоны можно классифицировать, исходя из разных критериев:

1. По растворимости (гидрофильные и липофильные).

2) По химической структуре:

- производные аминокислот: производные тирозина: тироксин, трийодтиронин, дофамин, адреналин, норадреналин;

- белково-пептидные гормоны:

· полипептиды: глюкагон, кортикотропин, меланотропин, вазопрессин, окситоцин, пептидные гормоны желудка и кишечника;

·простые белки (протеины): инсулин, соматотропин, пролактин, паратгормон, кальцитонин;

·сложные белки (гликопротеиды): тиреотропин, фоллитропин, лютропин.

·стероидные гормоны: кортикостероиды (альдостерон, кортизол, кортикостерон); половые гормоны: андрогены (тестостерон), эстрогены и прогестерон.

3. По механизму передачи сигнала или по расположению рецепторов. По этому критерию гормоны делятся на 2 основные группы.

К первой группе относятся стероиды, иодтиронины и кальцитриол. Рецепторы этих гормонов располагаются в цитоплазме или на ядре.

Ко второй группе относятся водорастворимые гормоны, которые взаимодействуют с рецепторами, находящимися на плазматической мембране.

4. По природе сигнала, опосредующего гормональный внутриклеточный эффект.

5. По биологическим функциям:

- гормоны, регулирующие обмен углеводов, липидов и амино­кислот (инсулин, глюкагон, кортизол, адреналин);

- гормоны, регулирующие водно-солевой об прессин, альдостерон),обмен кальция (паратгормон, кальцитриол, кальцитонин);

- гормоны, регулирующие репродуктивную функцию (эстрадиол, тестостерон, прогестерон).

**3) Получение гормонов**

Многие непептидные гормоны и низкомолекулярные пептидные гормоны получают с помощью химического синтеза.

Полипептидные и белковые гормоны выделяют путем экстракции из желез домашнего скота с последующей очисткой.

Разработана процедура получения некоторых гормонов (в том числе инсулина и гормона роста) с помощью методов генетической инженерии. Для этого ген, ответственный за синтез того или иного гормона, включают в геном бактерий, которые после этого приобретают способность синтезировать нужный гормон. Так как бактерии активно размножаются, за короткое время оказывается возможным наработать довольно значительные его количества.

Примеры получения некоторых гормонов из различных источников.

*Препараты щитовидной железы*

Тиреоидин. Гормональный препарат, получаемый из высушенных обезжиренных щитовидных желез убойного скота.

Щитовидные железы извлекают немедленно после убоя от нормально развитых и здоровых животных на бойнях или мясокомбинатах. Для производства препарата их замораживают при температуре от -8 до -12 ºС и доставляют в морозильных камерах для переработки.

Перед переработкой отобранные железы размораживают, моют в воде, очищают от окружающих посторонних тканей: жира, соединительных тканей, мышц, крупных сосудов и т.д. Затем железы измельчают, и полученную кашу раскладывают на плоские эмалированные противни и высушивают в вакуум-сушильном шкафу при температуре не выше 40ºС. После чего материал обезжиривают в аппарате Сокслета органическими растворителями с низкой температурой кипения, хорошо извлекающими жиры. Остатки органических растворителей удаляют из сырья просушиванием в вакуум-сушилках при температуре не выше 40ºС.

Сухую обезжиренную массу измельчают в фарфоровых шаровых мельницах. Препарат стандартизируют по содержанию органически связанного йода, которого должно быть 0,17-0,23%.При необходимости препарат разбавляют молочным сахаром. Действие данного препарата обусловлено наличием тироксина и трийодтиронина. Химически тироксин отличается от трийдодтиронина наличием дополнительного атома йода. Тиреоидин назначают при недостаточной функции щитовидной железы.

*Препараты гипофиза*

Из передней доли гипофиза убойных животных получают для медицинского применения препараты: кортикотропин для инъекций, суспензию цинк-кортикотропина, тиротропин, адипозин.

Кортикотропин. Адренокортикотропный гормон (АКТГ). Образуется в базальных клетках передней доли гипофиз. Это полипептидный гормон, состоящий из 39 аминокислот. Его активность определяется биологическим путем и выражается в единицах действия. Кортикотропин является физиологическим стимулятором коры надпочечников. Распространенный способ промышленного производства гормонов из гипофиза разработан во ВНИИ технологии кровезаменителей и гормональных препаратов. Заключается он в комплексной переработке сырья, когда последовательно выделяют отдельные гормоны из передней доли гипофиз.

Из свежезамороженных передних долей гипофизов готовят фарш, который экстрагируют подкисленным ацетоном (1% раствор HCl в 90% ацетоне). Кислая водно-ацетоновая вытяжка центрифугируется.

В фильтре находиться адренокортикотропный гормон и лактогенный гормон, которые осаждаются ацетоном. Концентрация ацетона в смеси достигается 92%. Эта смесь отстаивается на холоде при температуре от -2 до -5 °С в течение 10-12 ч. Получают кислый ацетонированный осадок, который отделяют, промывают на нутч-фильтре охлажденным 98% ацетоном и высушивают на воздухе.

Кислый ацетонированный порошок растворяют в воде, подкисленной уксусной кислотой, и постепенно добавляют раствор аммиака до значения pH 5,0. В изоэлектрической точке осаждается лактогенный гормон. Осадок отделяют 160 центрифугированием и используют для получения препарата лактина. После отделения лактогенного гормона к оставшемуся добавляют аммонийно- ацетатный буферный раствор (pH 5,0) и пропускают через колонку, наполненную катионитом КМ-сефадекс К-25.

После завершения сорбции кортикотропина на ионообменной смоле проводят его десорбцию этанольным раствором аммонийно-ацететного буфера. Из элюэнта АКТГ осаждают этанолом. Осадок отделяют центрифугированием, промывают этанолом, ацетоном и высушивают на воздухе. Препарат стандартизуют. Из оставшегося от изначального сырья далее получают фоллукилостимулирующий, лютеинизирующий и тиреотропный гормоны. Разработан ряд методик подобного ступенчатого выделения лютеинизирующего, фолликулостимулирующего и тиреотропного гормонов из тканей после выделения гормона роста, но уже человеческого гипофиза.

*Гормон роста*

Раньше гормоны получали из органов и тканей животных и человека (крови доноров, удаленных при операциях органов, трупного материала). Требовалось много материала для получения небольшого количества продукта. Так, человеческий гормон роста (соматотропин) получали из гипофиза человека, каждый гипофиз содержит его не более 4 мг. В то же время для лечения одного ребенка, страдающего карликовостью, требуется около 7 мг соматотропина в неделю, курс лечения должен продолжать­ся несколько лет.

С применением генноинже-нерного штамма *Е. coli*в настоящее время получают до 100 мг гормона роста на 1 л среды культивирования.

Например- Получение инсулина. Штамм Е.coli - продуцент метионил-соматотропина человека послужил прообразом штаммов, которые в настоящее время используются фирмами Genentech Inc. и KabiVitrum для производства коммерческих препаратов гормона роста (Protropin и Soma-tonorm). Из E.coli вычленяют плазмиду соответствующей рестриктазой. синтетический ген встраивается в плазмиду (клонированием с функционально активной С-концевой частью β-галактозидазы E.coli). В результате E.coli приобретает способность синтезировать белковую цепь, состоящую из галактозидазы и инсулина. Синтезированные полипептиды отщепляют от фермента химическим путем, затем проводят и очистку. В бактериях синезируется около100000 молекул инсулина на бактериальную клетку.

# **Инсулин человека можно производить четырьмя способами:**

1) полным химическим синтезом;

2) экстракцией из поджелудочных желез человека (оба этих способа не подходят из-за неэкономичности: недостаточной разработанности первого способа и недостатка сырья для массового производства вторым способом);

3) полусинтетическим методом с помощью ферментно-химической замены в положении 30 В-цепи аминокислоты аланина в свином инсулине на треонин;

4) биосинтетическим способом по генноинженерной технологии. Два последних метода позволяют получить человеческий инсулин высокой степени очистки.

В настоящее время инсулин человека, в основном, получают двумя способами: модификацией свиного инсулина синтетико-ферментативным методом и генно-инженерным способом.

Вопросы для самоконтроля:

1) Гормон: определение, основные свойства и функции

2) Классификация гормонов

3) Характеристика методов получения различных гормонов