

SINH LÝ HORMON THƯỢNG THẬN

ThS. BS. Lê Quốc Tuấn



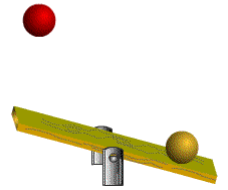
MỤC TIÊU HỌC TẬP

Sau khi học, sinh viên có thể:

- ❖ Trình bày được quá trình sinh tổng hợp các hormon steroid tại tuyến vỏ thượng thận.
- ❖ Mô tả được sự điều hòa bài tiết các hormon của tuyến vỏ thượng thận.
- ❖ Trình bày được các tác động trên gen và ngoài gen của 2 hormon: mineralocorticoid and glucocorticoid.
- ❖ Trình bày được quá trình sinh tổng hợp các hormon catecholamine (epinephrine và norepinephrine).
- ❖ Trình bày được các tác động của nhóm hormon catecholamine trên mô đích.



NỘI DUNG



1

Khái quát về tuyến thượng thận

2

Các hormon của vùng vỏ thượng thận

3

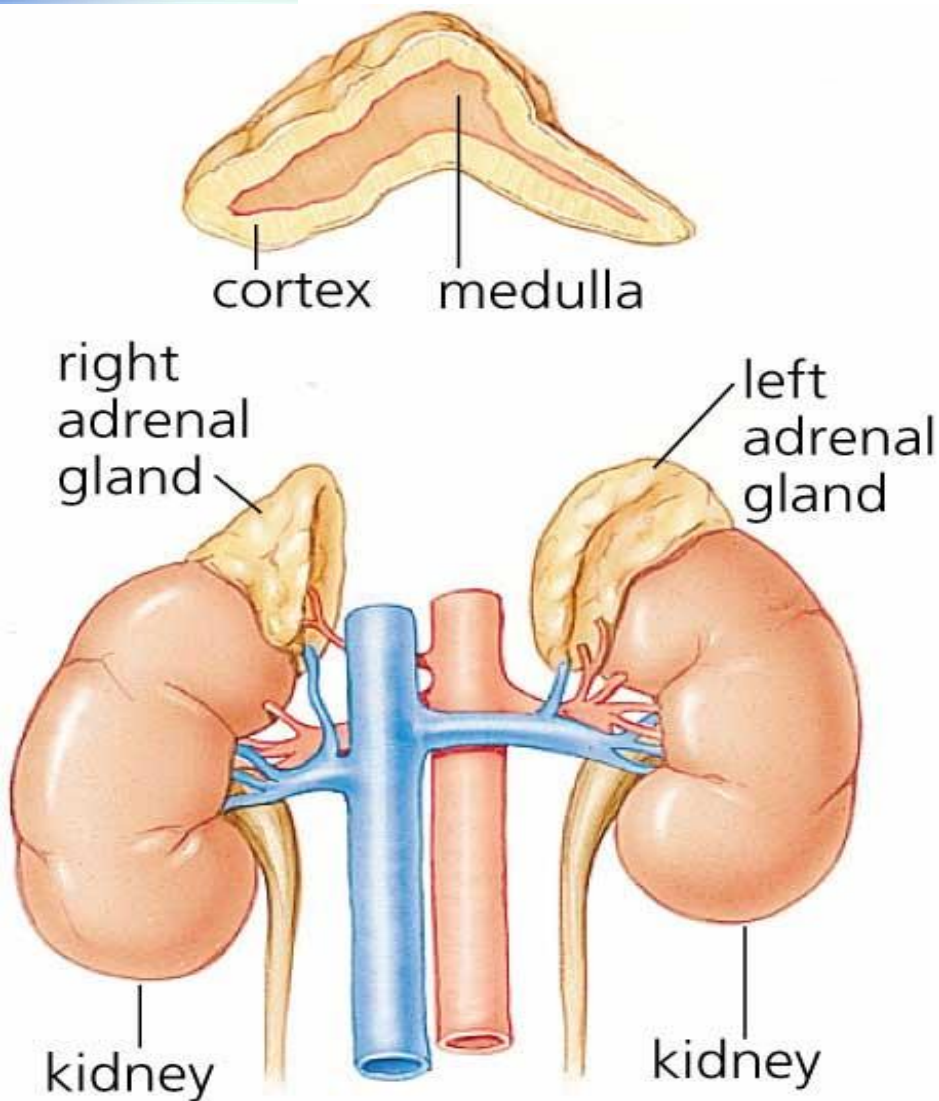
Các hormon của vùng tủy thượng thận



TUYỂN THƯỞNG THẬN



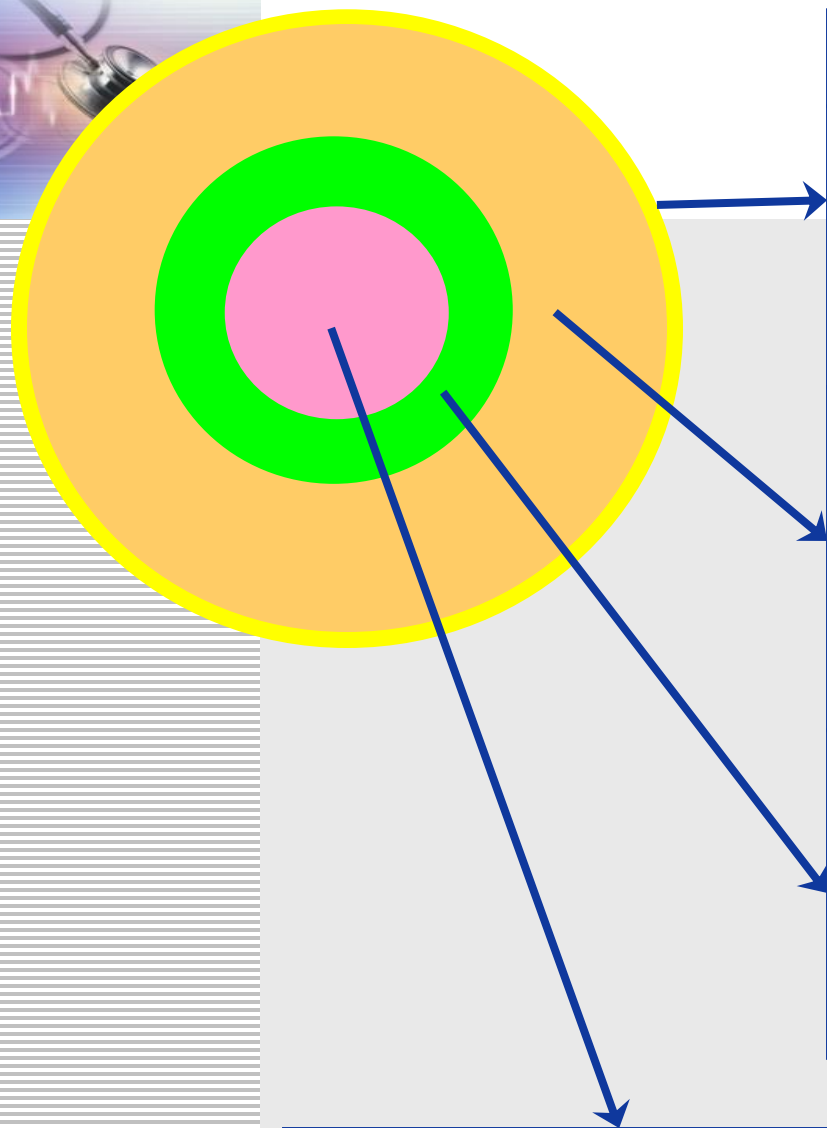
TUYẾN THƯỢNG THẬN



Carlyn Iverson

- ❖ Gồm 2 tuyến, có dạng hình tháp, nằm trên 2 thận.
- ❖ Khối lượng 6-10 gram.
- ❖ Được cấu tạo từ 2 phần:
 - (1) Vỏ thượng thận (80%): là mô tuyến, có nguồn gốc từ trung bì phôi, tiết hormon steroid.
 - (2) Tủy thượng thận (20%): có nguồn gốc từ ngoại bì phôi, tiết hormon catecholamin.

ThS. BS. Lê Quốc Tuấn



VỎ THƯỢNG THẬN (100%)

Lớp cầu (Zona Glomerulosa): 5%

Mineralocorticoids (Aldosterone)

--> cân bằng Na^+ , K^+ , và nước.

Lớp bó (Zona Fasciculata): 70%

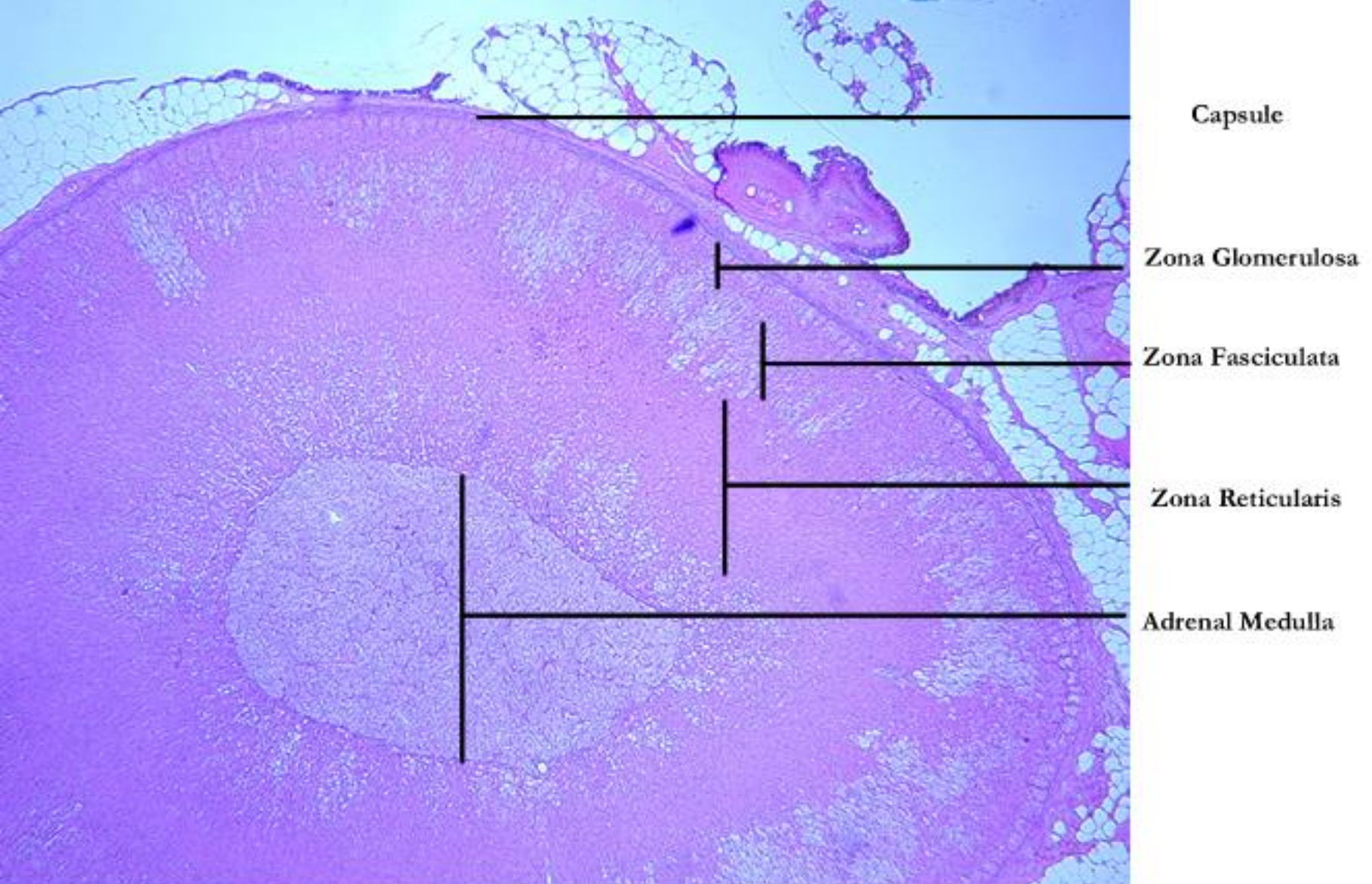
Glucocorticoids (Cortisol, Cortisone)

--> Tham gia điều hòa chuyển hóa glucose, a. béo, a. amin ...

Lớp lưới (Zona Reticularis): 25%

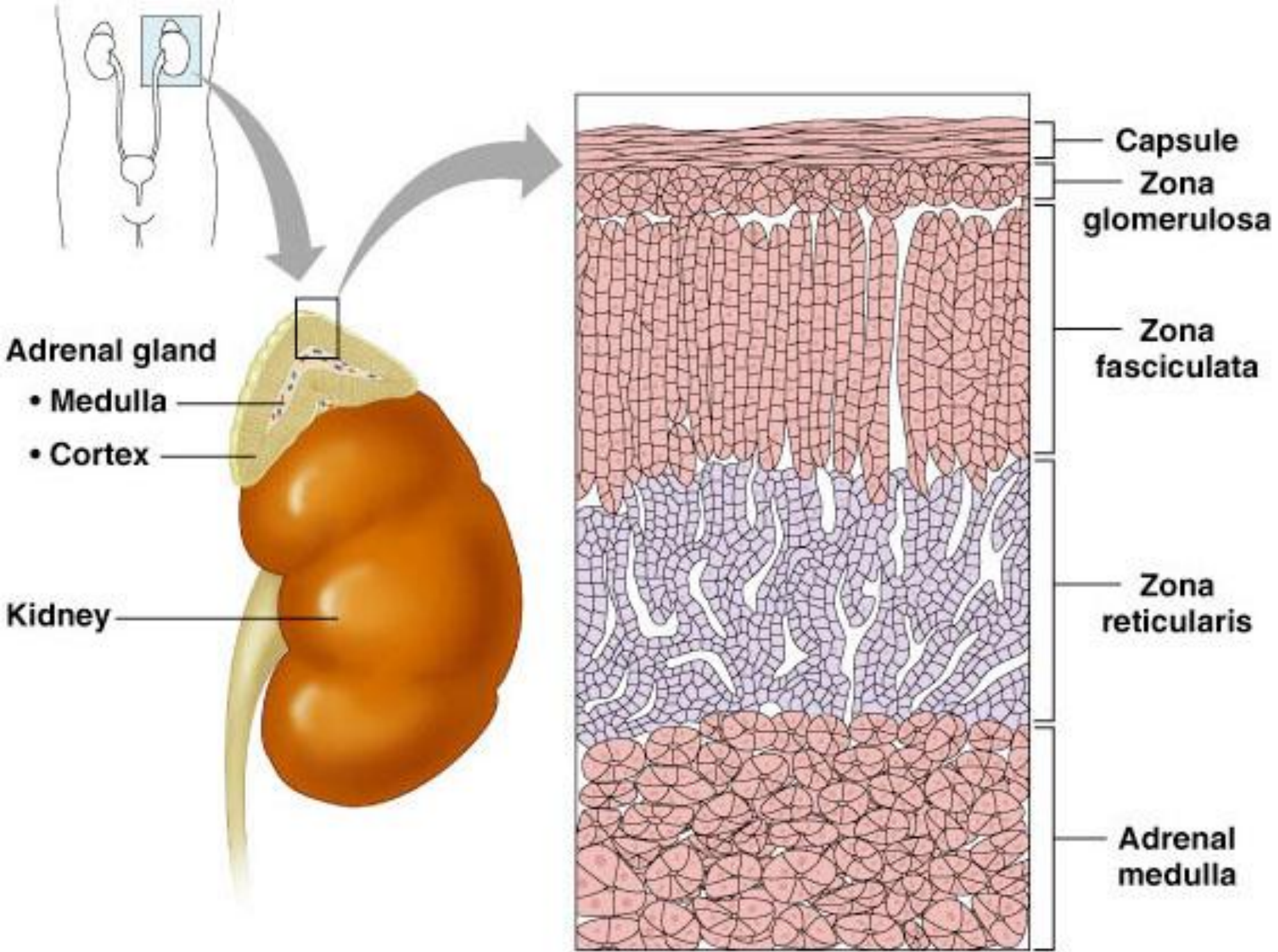
Steroids sinh dục DHEA
(Dehydroepiandrosterone)
(tiền thân của androgen)

TỦY THƯỢNG THẬN: “Catecholamines”
Epinephrine, Norepinephrine, Dopamine



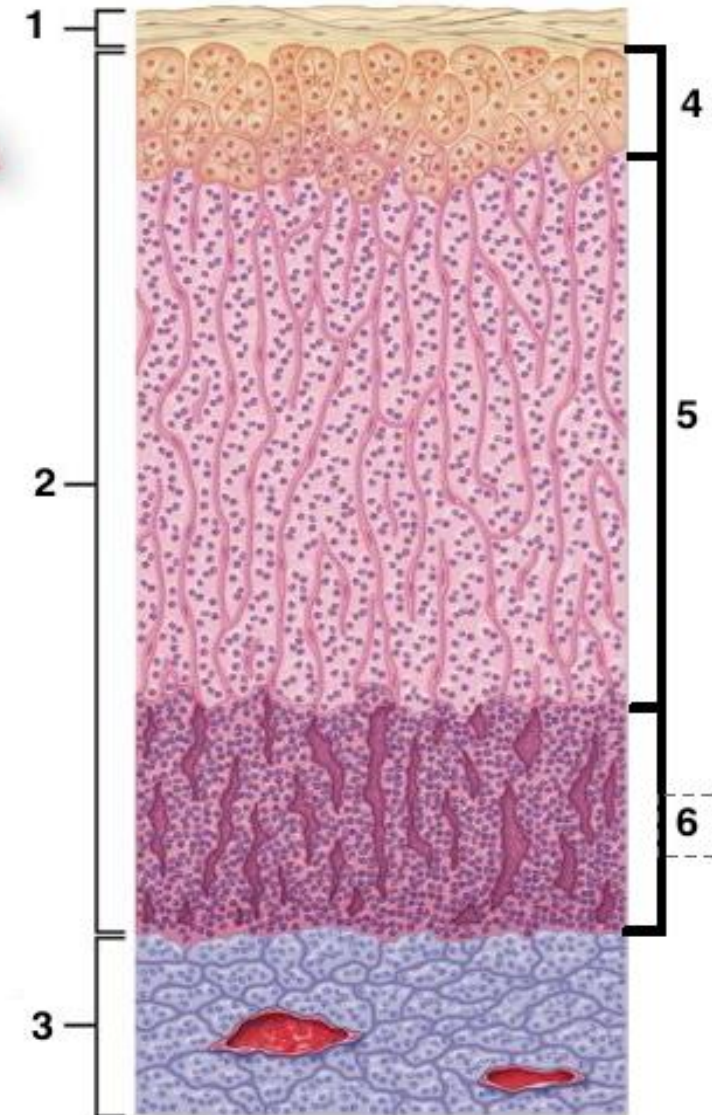
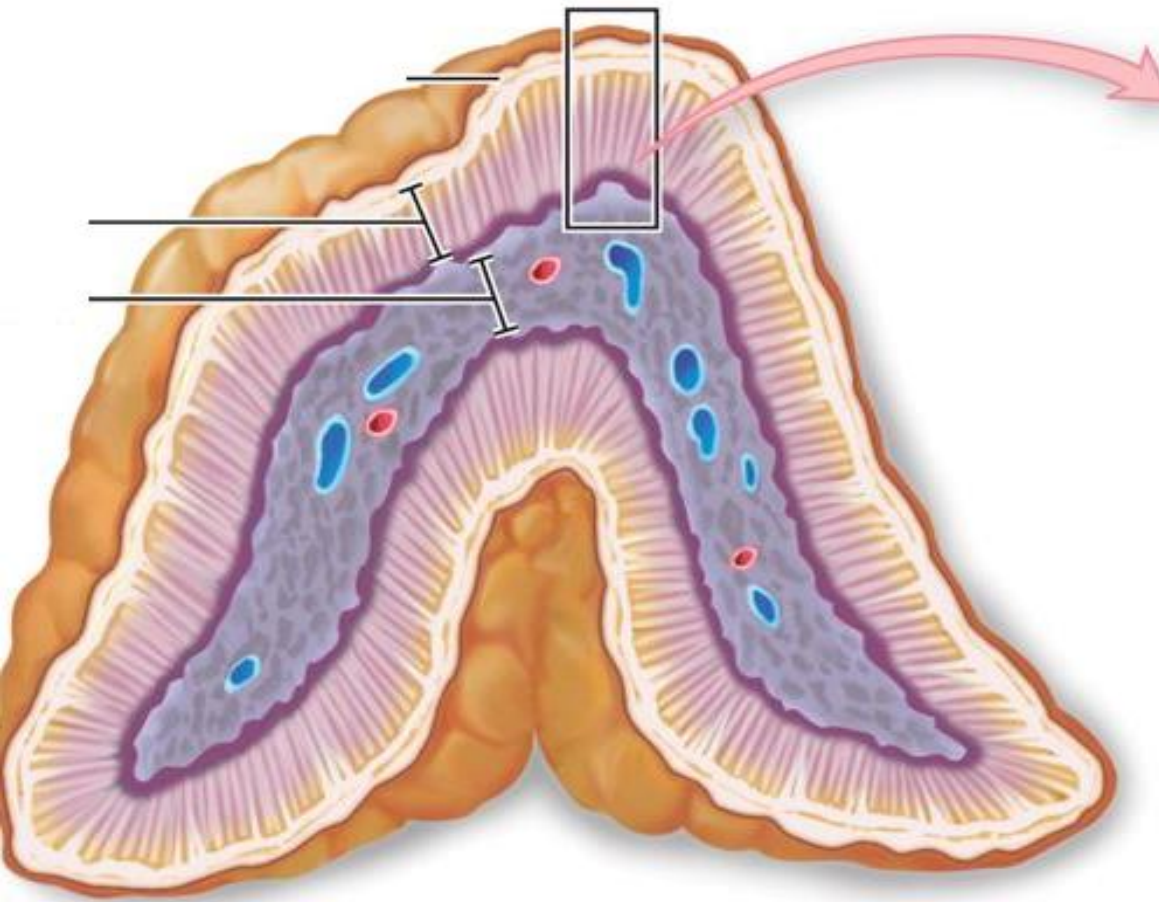
Adrenal Gland (40x)

a tissue section
of adrenal cortex





TUYẾN THƯỢNG THẬN





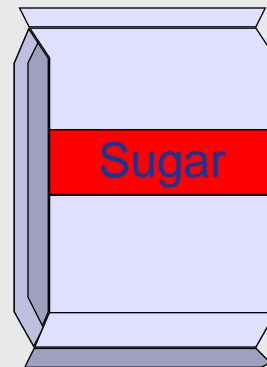
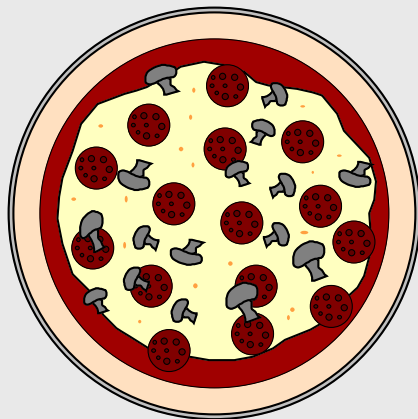
HORMON VỎ THƯỞNG THẬN



HORMON VỎ THƯỢNG THẬN

Hormon vỏ thượng thận – “3S”:

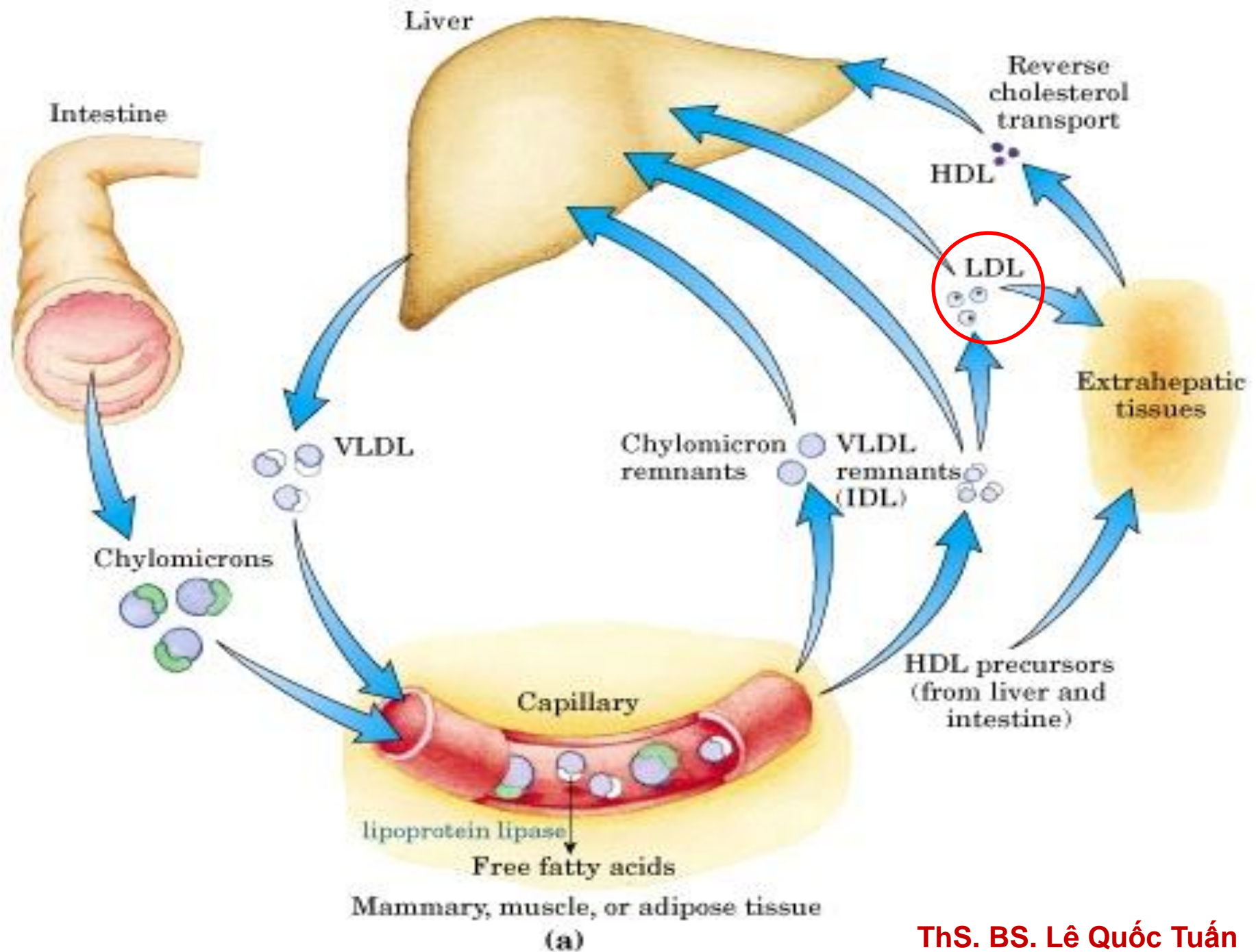
- ❖ Salt – *Mineralocorticoid (aldosterone)*
- ❖ Sugar – *Glucocorticoid (cortisol)*
- ❖ Sex – *DHEA (dehydroepiandrosterone)*





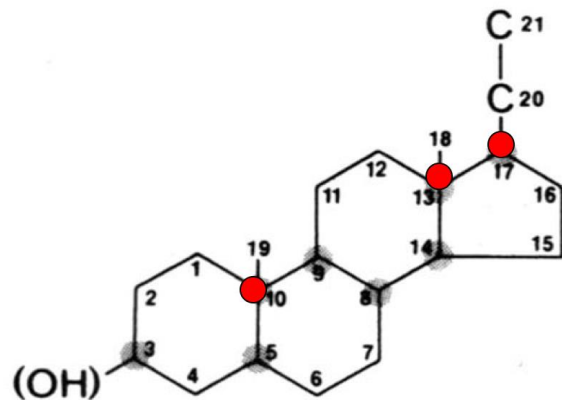
HORMON VỎ THƯỞNG THẬN

- ❖ Bản chất là các hợp chất steroid.
- ❖ Tổng hợp từ cholesterol do LDL cung cấp, một phần nhỏ từ acetate.
- ❖ Được tổng hợp và bài tiết theo nhu cầu (không được lưu trữ tại tuyến).
- ❖ Phần lớn được vận chuyển bởi các protein huyết tương (CBG và albumin).
- ❖ Chuyển hóa tại gan bằng cách liên hợp với acid glucuronic, tạo thành dạng hòa tan.

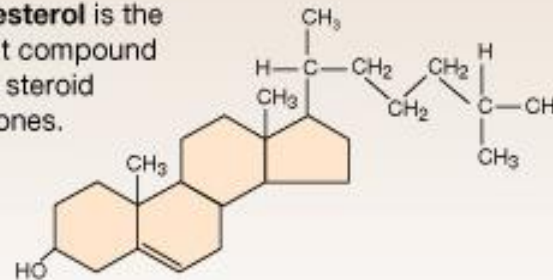




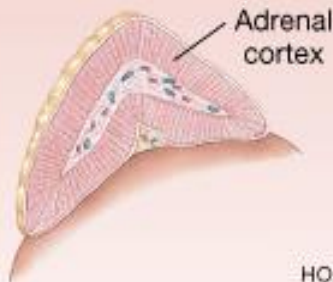
CẤU TRÚC CÁC HORMON STEROID



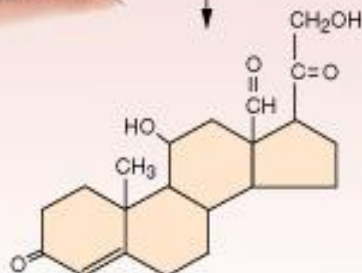
Cholesterol is the parent compound for all steroid hormones.



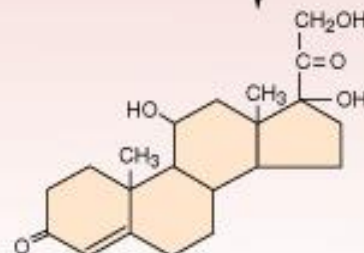
modified by enzymes to make steroid hormones such as



In adrenal cortex

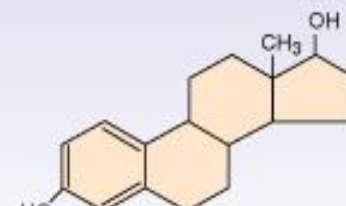


Aldosterone



Cortisol

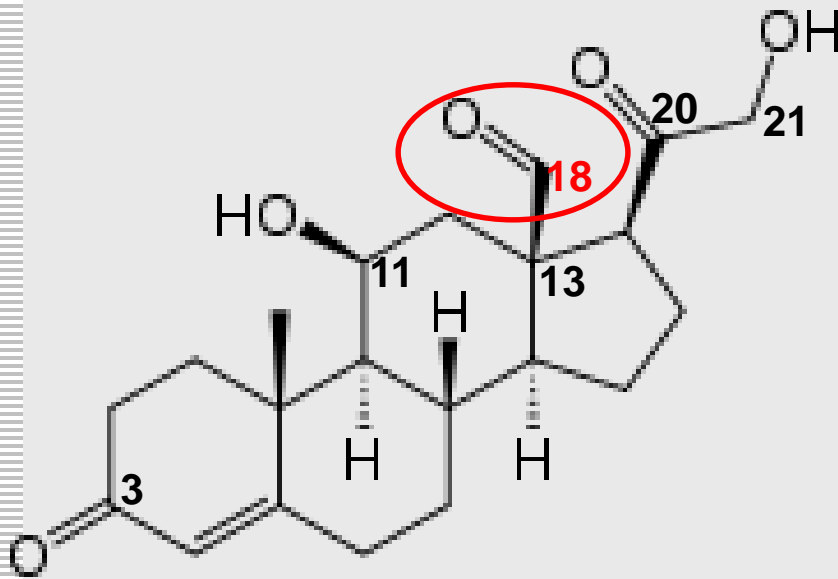
In ovary



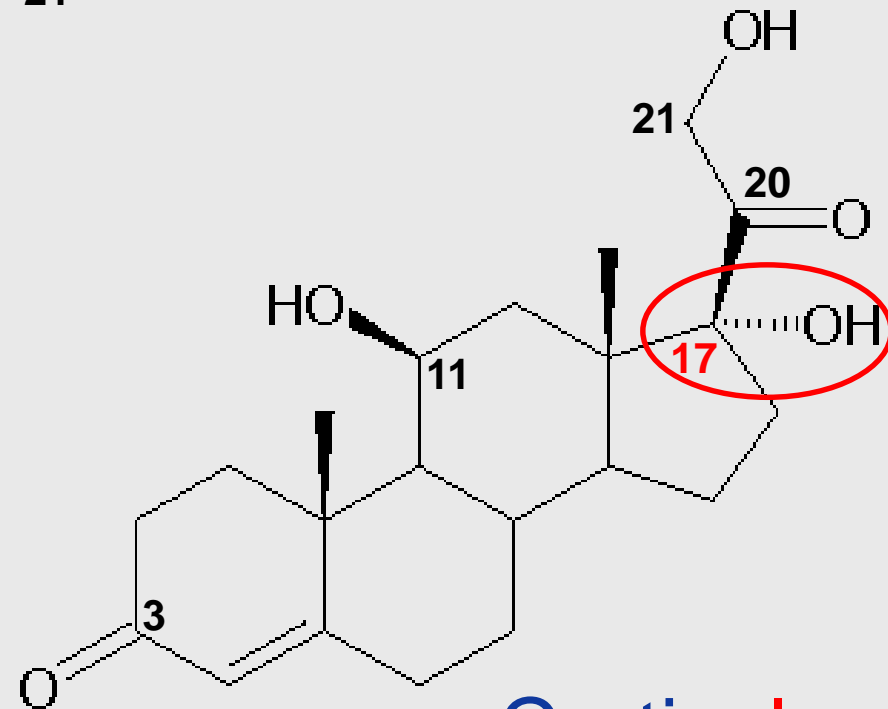
Estradiol
(an estrogen)



HORMON VỎ THƯỢNG THẬN



Aldosterone
(Mineralocorticoid)



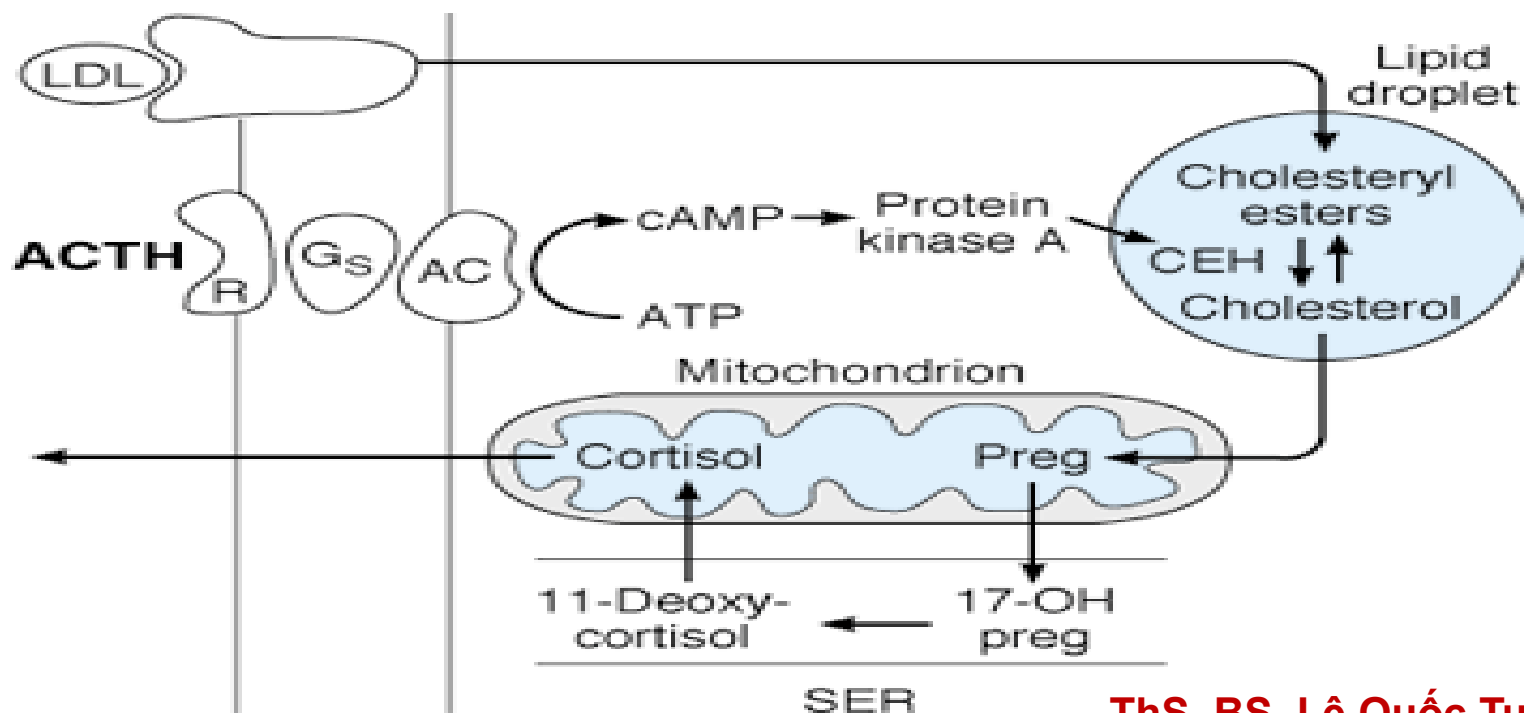
Cortisol
(Glucocorticoid)



TỔNG HỢP HORMON VỎ THƯỢNG THẬN

Vai trò của ACTH tại tế bào vỏ thượng thận:

- ❖ Làm tăng biểu hiện các thụ thể LDL.
- ❖ Hoạt hóa enzyme esterase, tạo thành cholesterol tự do cung cấp cho ty thể.



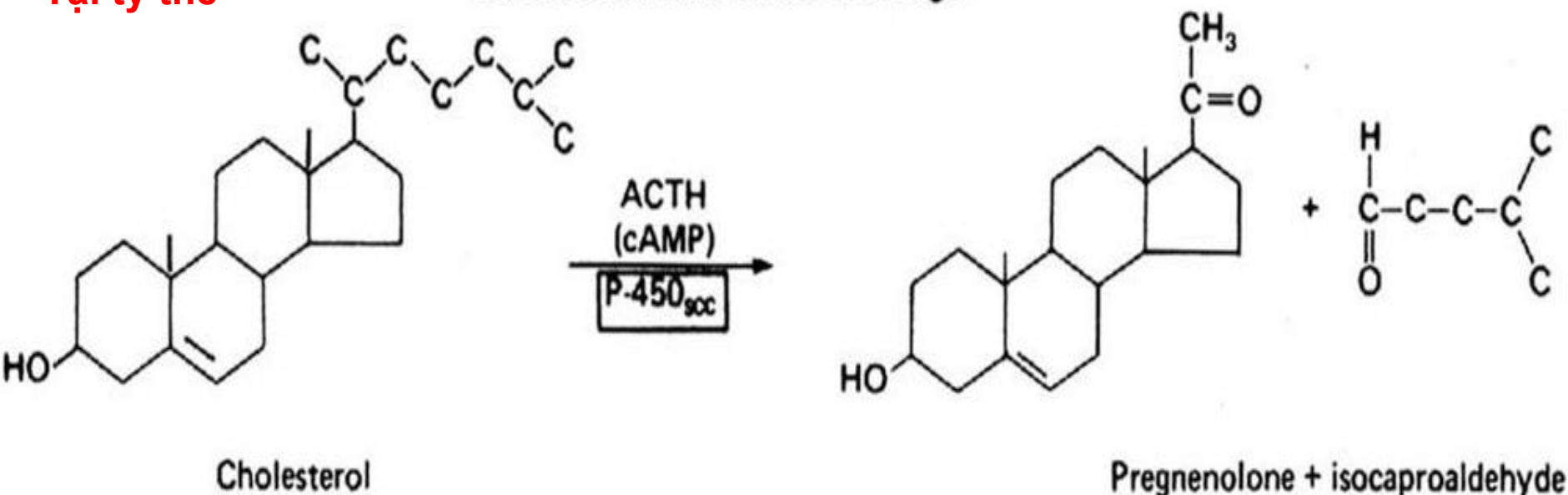


TỔNG HỢP HORMON VỎ THỪƠNG THẬN

Bước giới hạn tốc độ tổng hợp các steroid là phản ứng cắt nhánh bên --> chuyển cholesterol thành pregnenolone nhờ enzyme dismolase (SCC).

Tại ty thể

Cholesterol side-chain cleavage



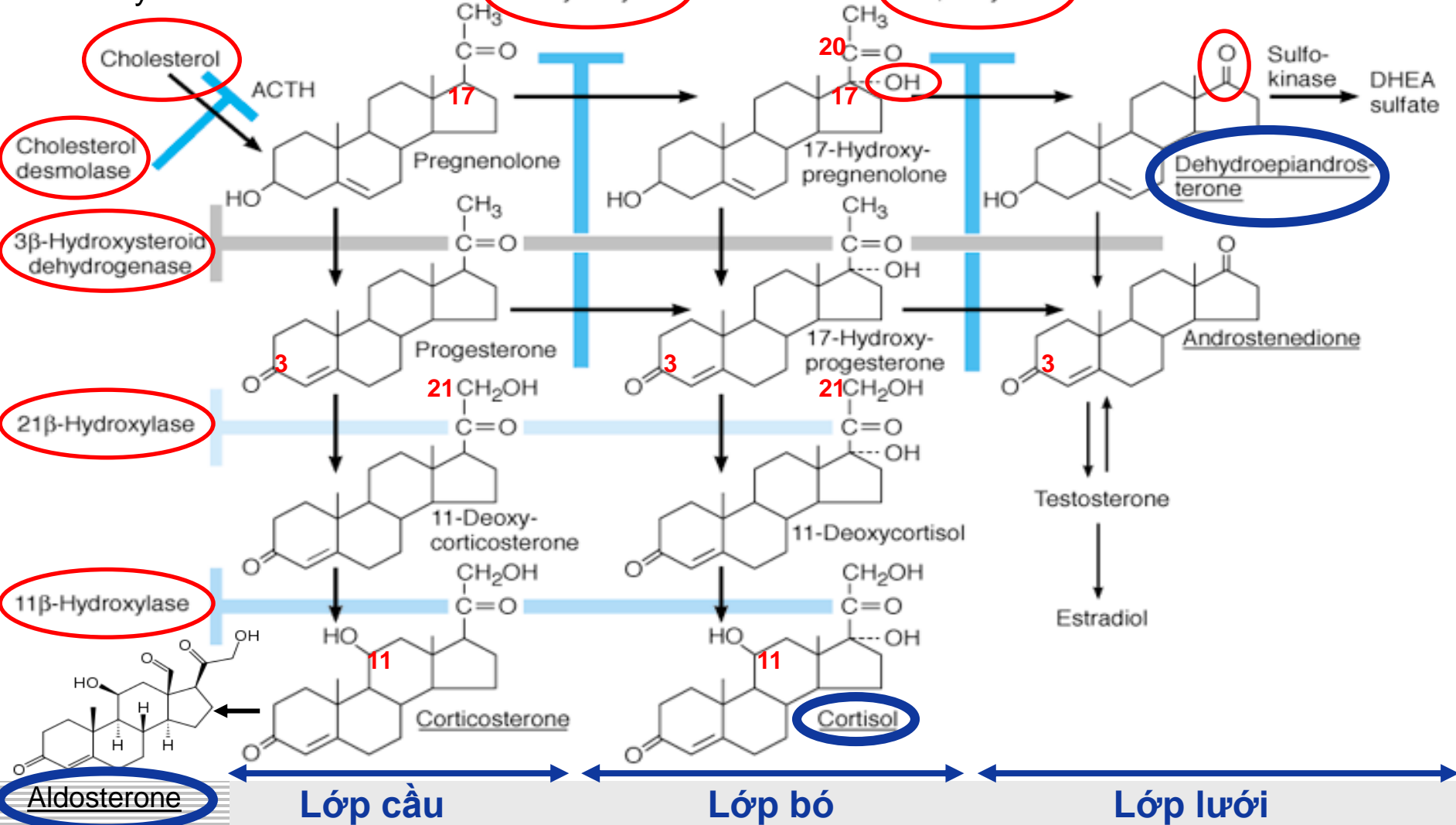
Phản ứng đầu tiên trong quá trình tổng hợp các hormon steroid

ThS. BS. Lê Quốc Tuấn



TỔNG HỢP HORMON VỎ THƯỞNG THẬN

Tên enzyme





Cholesterol

Enzyme 17 α -hydroxylase không hiện diện trong lớp cầu

Pregnenolone $\xrightarrow{17\alpha}$ 17 α -Hydroxypregnenolone \xrightarrow{L} Dehydroepiandrosterone

Pregnenolone $\xrightarrow{3}$ Progesterone $\xrightarrow{17\alpha}$ 17 α -Hydroxyprogesterone

Progesterone $\xrightarrow{21}$ Deoxycorticosterone $\xrightarrow{11}$ Corticosterone $\xrightarrow{18}$ Aldosterone

17 α -Hydroxypregnenolone $\xrightarrow{3}$ 17 α -Hydroxyprogesterone $\xrightarrow{21}$ Deoxycortisol $\xrightarrow{11}$ Cortisol

Dehydroepiandrosterone $\xrightarrow{3}$ Androstenedione $\xrightarrow{17\beta}$ Testosterone \xrightarrow{A} Estrone

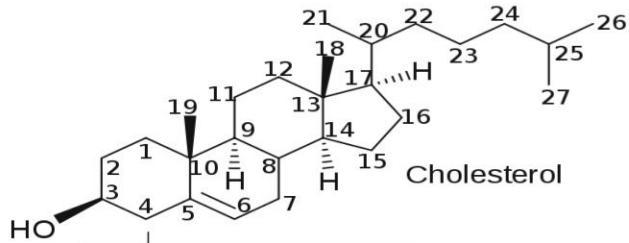
17 Keto Steroids

Glucocorticoids

Mineral Corticoids

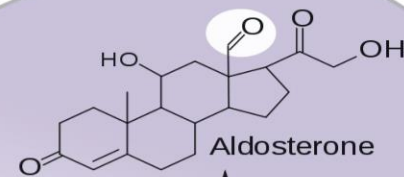
ThS. BS. Lê Quốc Tuấn

ThS. BS. Lê Quốc Tuấn

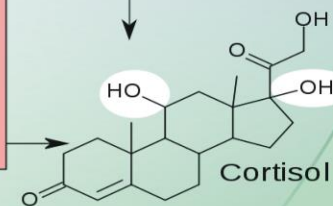
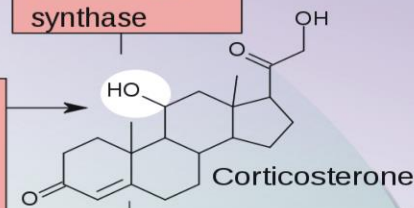


Cholesterol side-chain cleavage enzyme

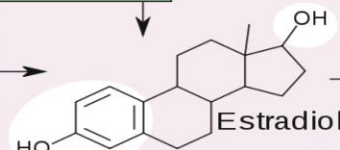
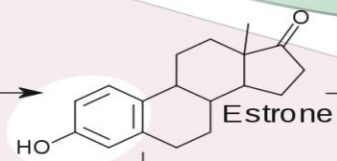
**Mineralocorticoids
(21 carbons)**



Aldosterone synthase



**Glucocorticoids
(21 carbons)**



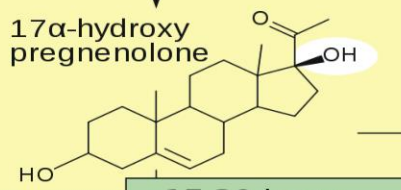
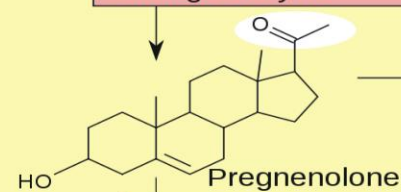
Estrogens (18 carbons)

**Cellular location
of enzymes**

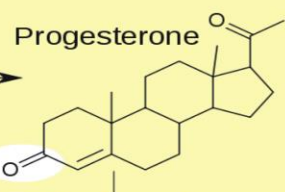
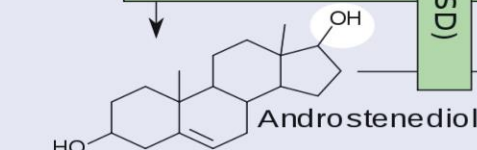
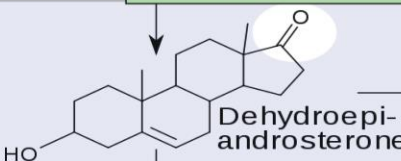
Mitochondria

Smooth endoplasmic
reticulum

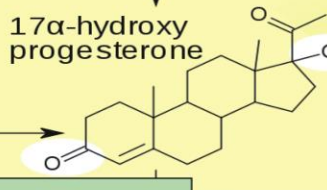
Progestagens (21 carbons)



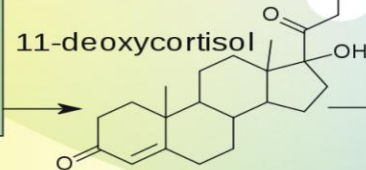
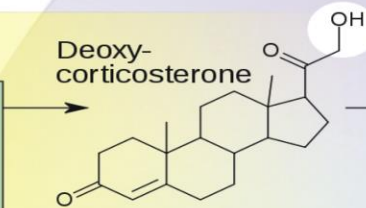
17,20 lyase



17α-hydroxylase

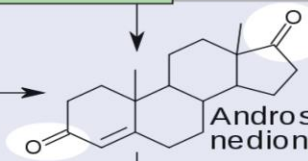


21α-hydroxylase

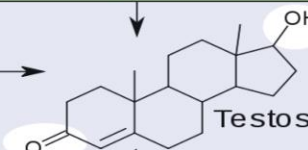


11β-hydroxylase

3-β-hydroxysteroid dehydrogenase (3β-HSD)

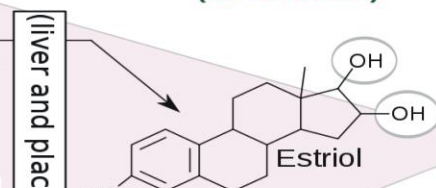
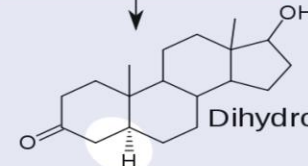


17β-HSD



Aromatase

5α-reductase



(liver and placenta)

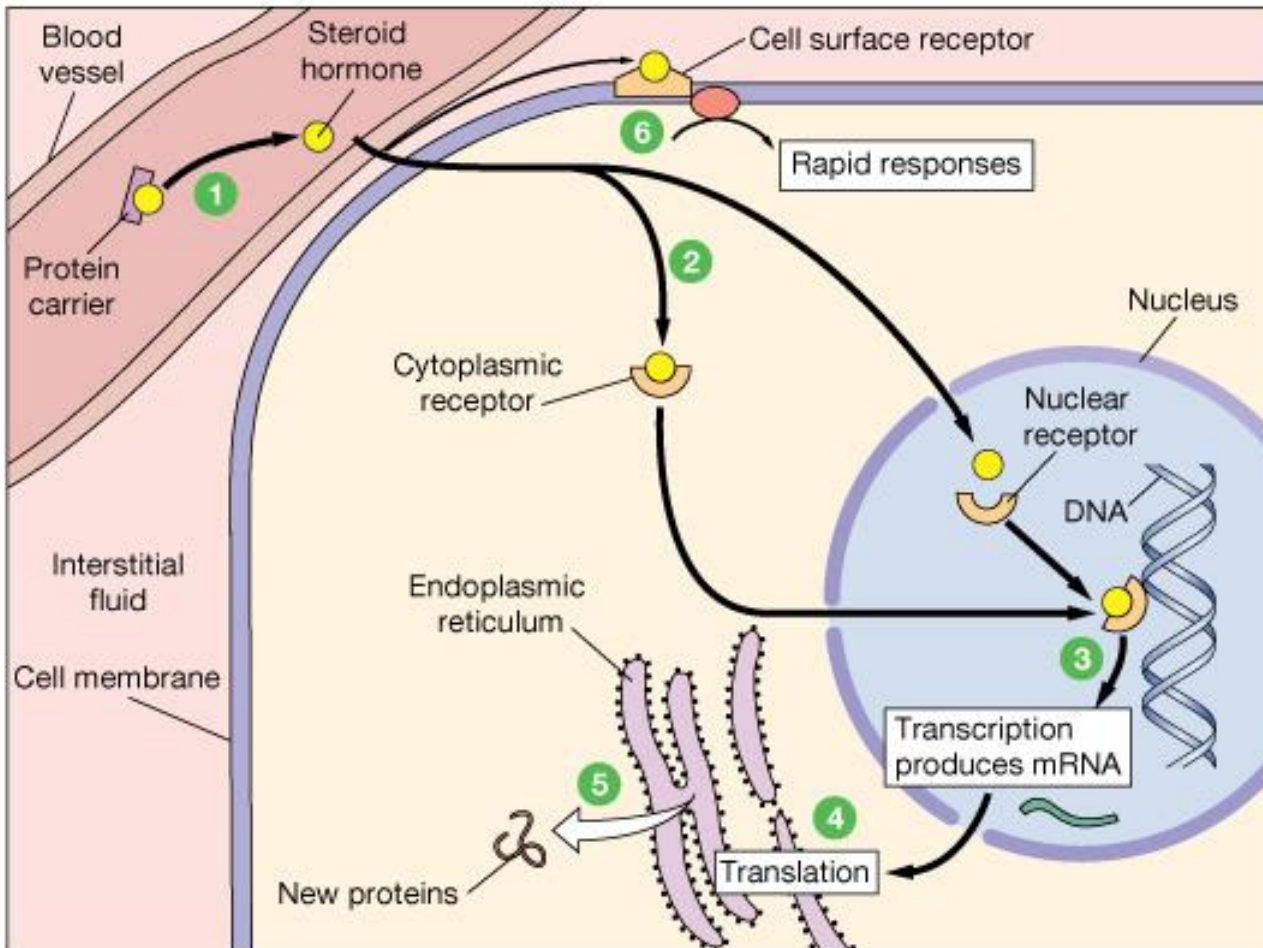


HOẠT ĐỘNG CỦA HORMON STEROIDS

2 cơ chế hoạt động chính của hormon vỏ thượng thận (steroids) tại mô đích:

- ❖ **Tác động ngoài gen:** gắn lên thụ thể màng, có hiệu quả nhanh.
- ❖ **Tác động trên gen:** gắn lên thụ thể nhân, làm thay đổi biểu hiện gen (tổng hợp protein mới), có hiệu quả chậm và kéo dài.

HOẠT ĐỘNG CỦA HORMON STEROIDS



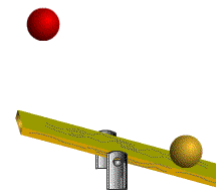
- 1 Most hydrophobic steroids are bound to plasma protein carriers. Only unbound hormones can diffuse into the target cell.
- 2 Steroid hormone receptors are in the cytoplasm or nucleus.
- 3 The receptor-hormone complex binds to DNA and activates or represses one or more genes.
- 4 Activated genes create new mRNA that moves back to the cytoplasm.
- 5 Translation produces new proteins for cell processes.
- 6 Some steroid hormones also bind to membrane receptors that use second messenger systems to create rapid cellular responses.



HORMON MINERALOCORTICOID



ALDOSTERONE



- ❖ Không có protein vận chuyển đặc hiệu: 47% gắn với albumin, 17% gắn với CBG.
- ❖ Thời gian bán hủy khoảng 15-20 phút.
- ❖ Tạo ra 90% hoạt tính mineralocorticoid
- ❖ Được xem như hormon “sinh mạng”.
- ❖ Mất toàn bộ mineralocorticoid --> bệnh nhân sẽ chết sau 3 ngày - 2 tuần.



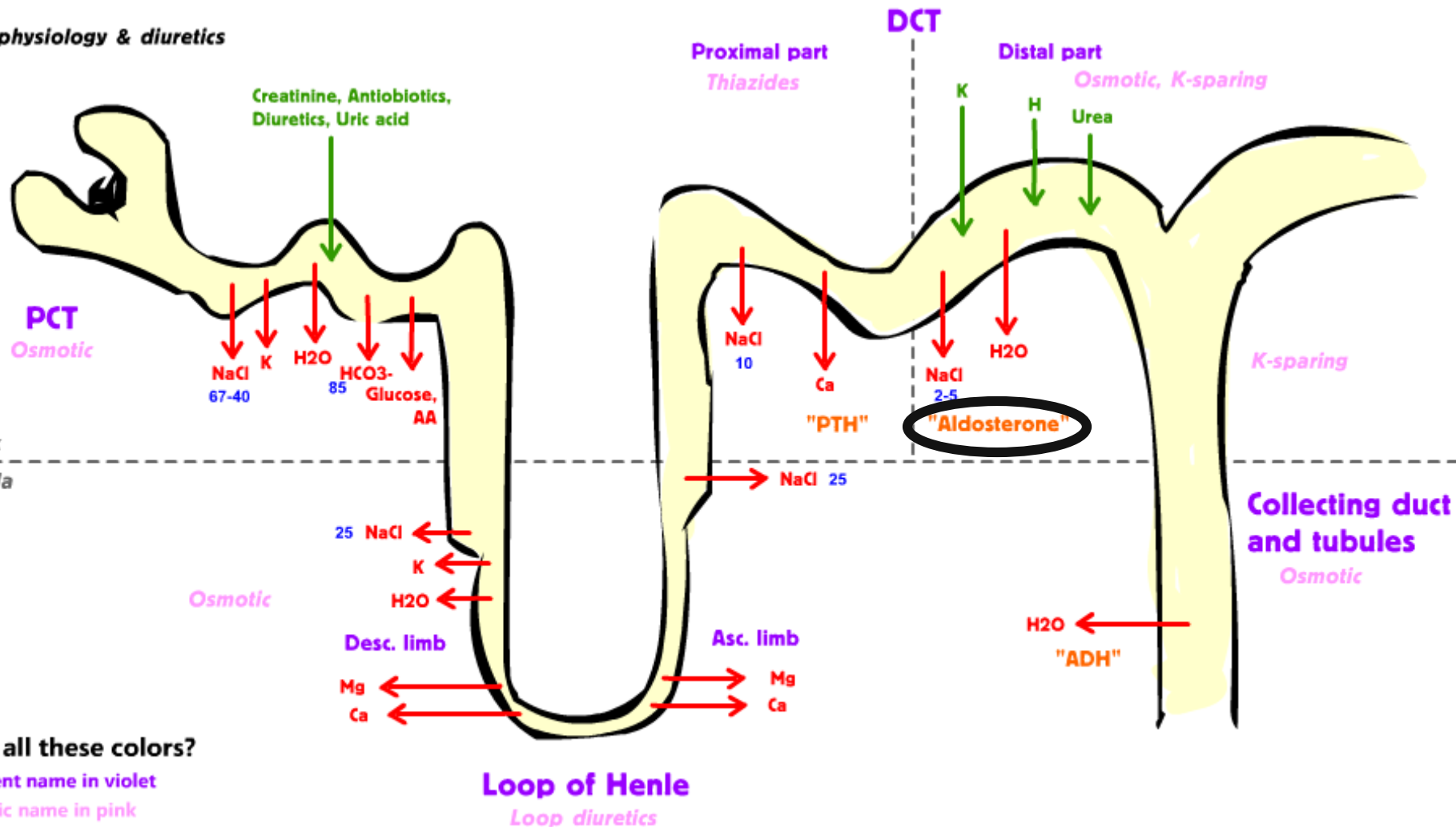
CHỨC NĂNG CỦA ALDOSTERONE

- ❖ Tác động trên thận và tuần hoàn: quan trọng.
 - Kích thích tái hấp thu Na^+ và bài tiết K^+ tại ống lượn xa và ống góp vỏ.
 - Làm tăng thể tích dịch ngoại bào và áp suất động mạch (huyết áp).
 - Kích thích bài tiết H^+ tại ống xa và ống góp vỏ.
- ❖ Tác động trên tuyến mồ hôi, tuyến nước bọt, và ruột: cùng cơ chế như tác động trên thận, nhưng ít quan trọng.



CHỨC NĂNG CỦA ALDOSTERONE

Renal physiology & diuretics





CHỨC NĂNG CỦA ALDOSTERONE

Tác động trên ống xa và ống góp vỏ thể hiện qua:

❖ Hoạt động của tế bào chính (principal cell):

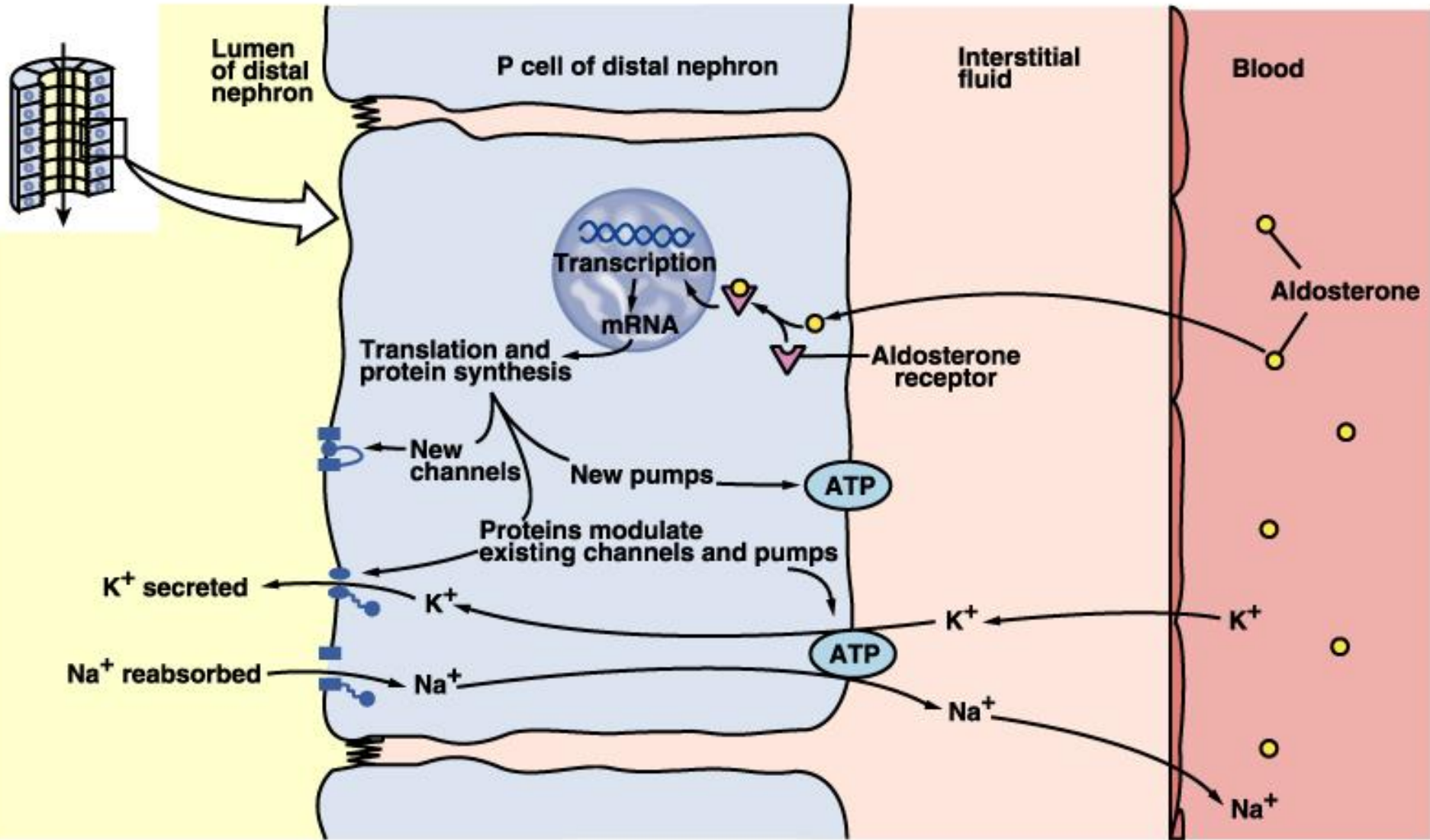
- Tăng biểu hiện bơm $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ tại màng đáy của tế bào.
- Tăng biểu hiện kênh Na^+ và kênh K^+ tại màng đỉnh của tế bào.

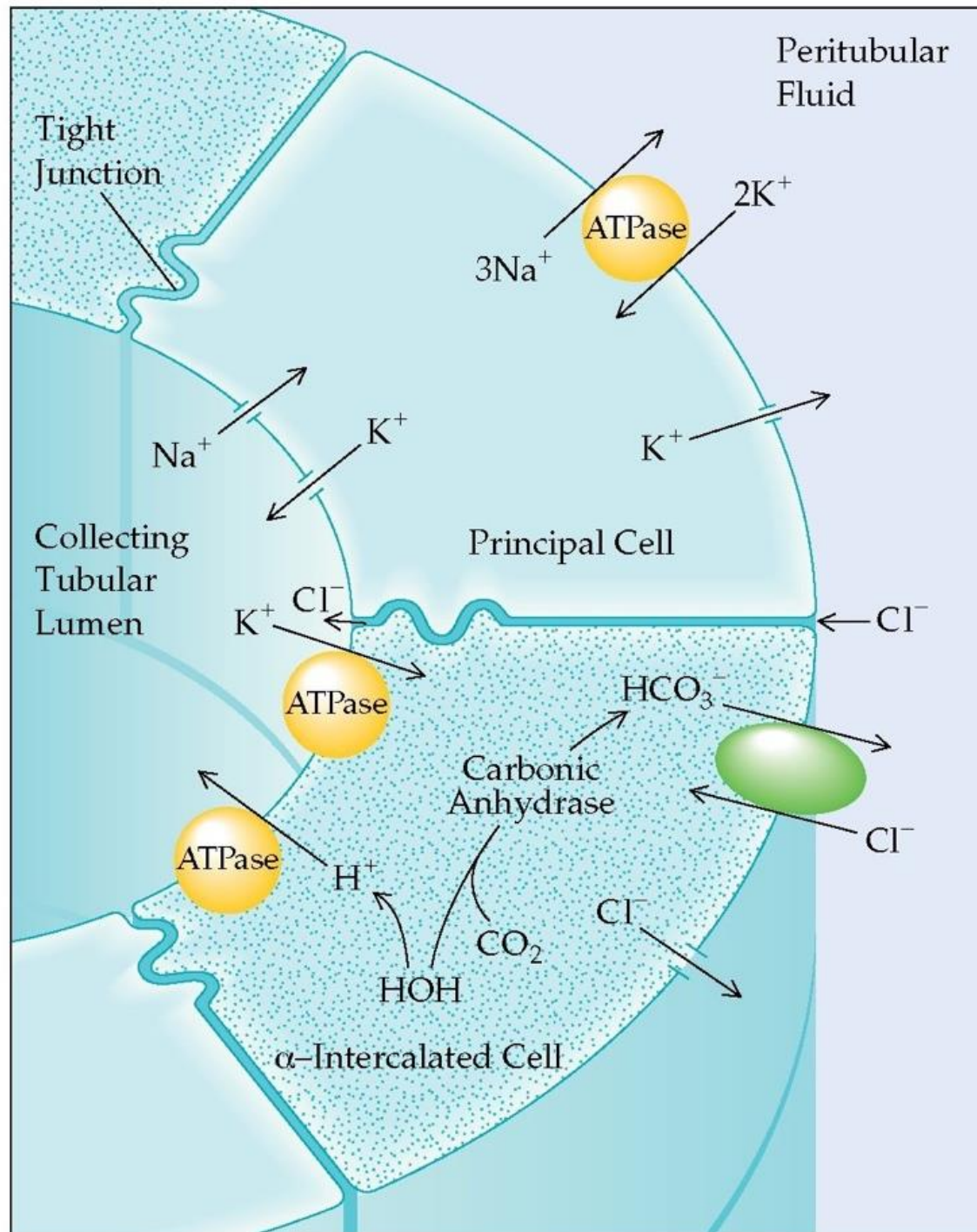
--> aldosterone cần cho việc thải K^+ hàng ngày --> duy trì K^+ huyết tương ổn định.

❖ Hoạt động của tế bào kẽ (α -intercalated cell):

- Tăng biểu hiện bơm H^+-ATPase tại màng đỉnh của tế bào.

TẾ BÀO CHÍNH (P CELL) TẠI PHẦN XA CỦA NEPHRON







11 β -HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE

- ❖ Thụ thể của aldosterone cũng gắn kết lên cortisol với ái lực tương đương.
- ❖ Mô đích của aldosterone biểu hiện enzyme 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase típ 2 --> biến cortisol thành dạng bất hoạt cortisone.
- ❖ Mô đích của cortisol biểu hiện enzyme 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase típ 1 --> biến dạng bất hoạt cortisone thành cortisol.

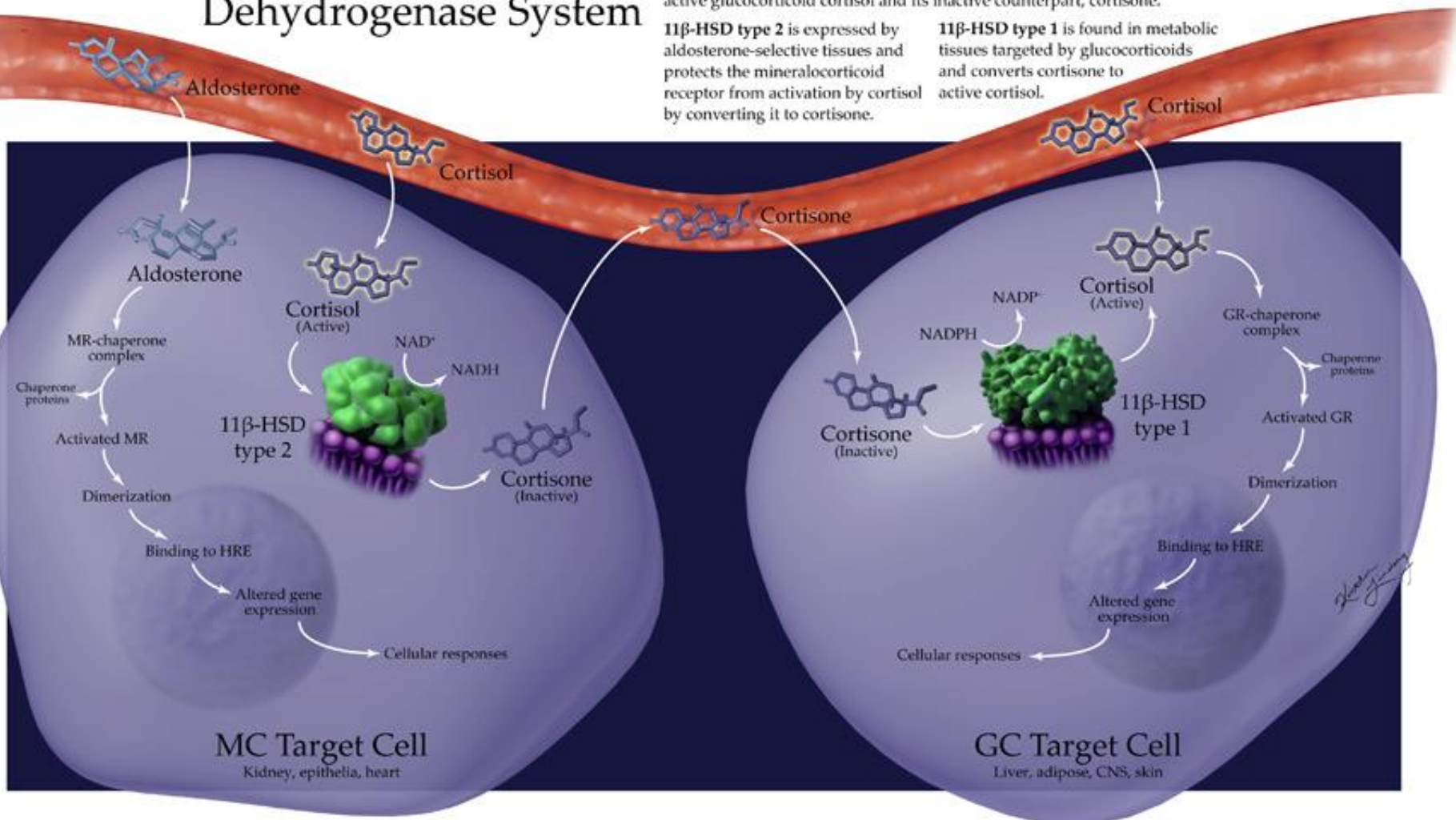
11 β -HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE

The 11-Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase System

The two isoforms of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -HSD) are enzymes localized on the luminal side of the ER membrane. They catalyze the interconversion of the active glucocorticoid cortisol and its inactive counterpart, cortisone.

11 β -HSD type 2 is expressed by aldosterone-selective tissues and protects the mineralocorticoid receptor from activation by cortisol by converting it to cortisone.

11 β -HSD type 1 is found in metabolic tissues targeted by glucocorticoids and converts cortisone to active cortisol.





CHỨC NĂNG CỦA ALDOSTERONE

Hypoaldosteronism

- ❖ Mất Na^+ và nước, giảm thể tích dịch ngoại bào.
- ❖ Giảm cung lượng tim, shock tuần hoàn.
- ❖ Tăng K^+ máu.
- ❖ Toan chuyển hóa mức độ trung bình.

Hyperaldosteronism

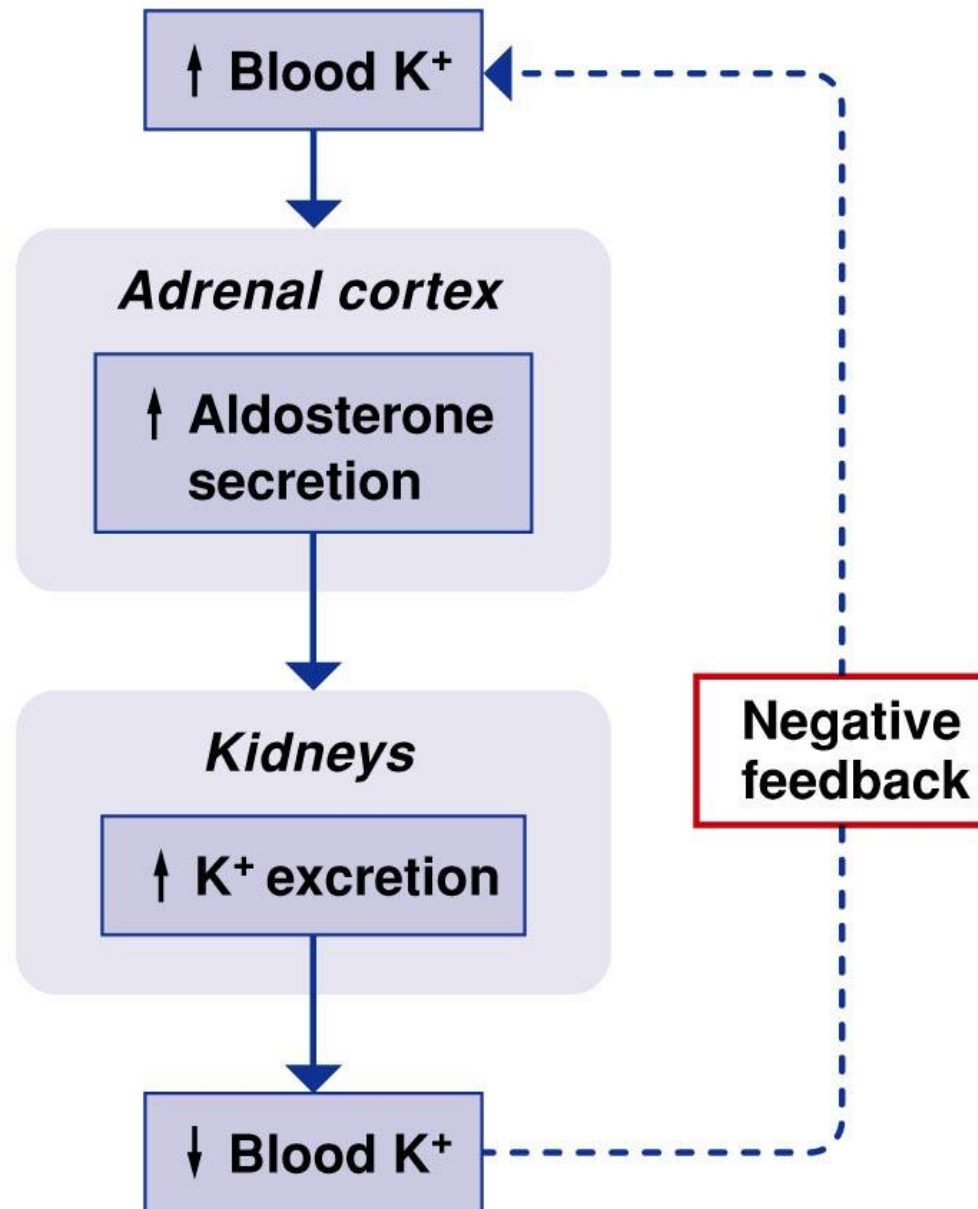
- ❖ Tăng huyết áp do giữ Na^+ và nước.
- ❖ Yếu hoặc liệt hệ cơ xương.
- ❖ Khát và đa niệu về đêm.
- ❖ Hạ K^+ máu.
- ❖ Kiềm chuyển hóa mức độ trung bình.



ĐIỀU HÒA BÀI TIẾT ALDOSTERONE

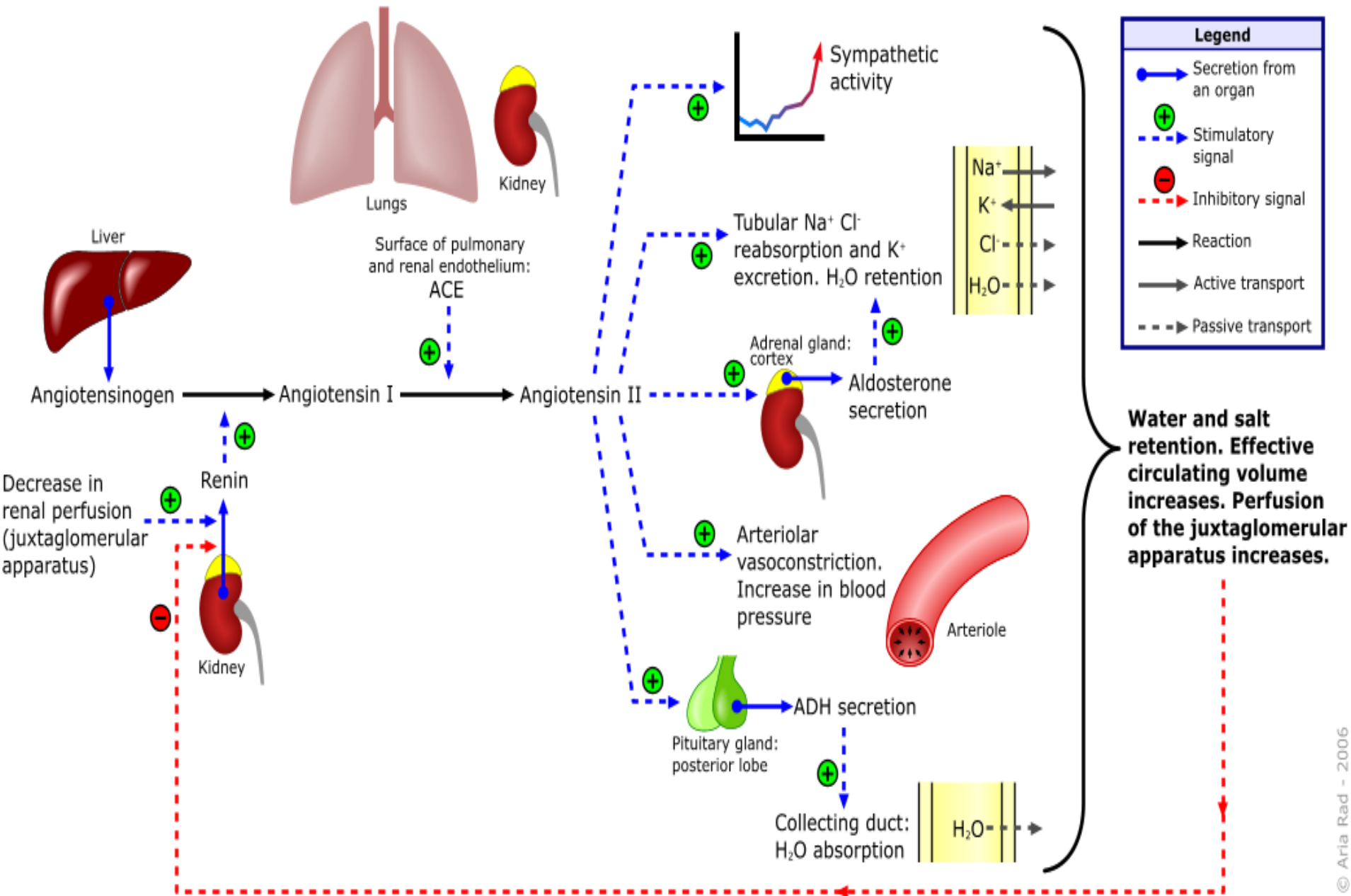
Các yếu tố kiểm soát bài tiết aldosterone:

- ❖ Tăng nồng độ K^+ dịch ngoại bào: làm tăng mạnh sự bài tiết aldosterone.
- ❖ Tăng hoạt hệ thống renin-angiotensin: thường do giảm thể tích tuần hoàn hoặc hạ áp, cũng làm tăng mạnh sự bài tiết aldosterone.
- ❖ Hormon ACTH từ tuyến yên trước: cần thiết, nhưng ít hiệu quả trên mức bài tiết aldosterone.
- ❖ Hormon ANP: làm giảm bài tiết aldosterone.

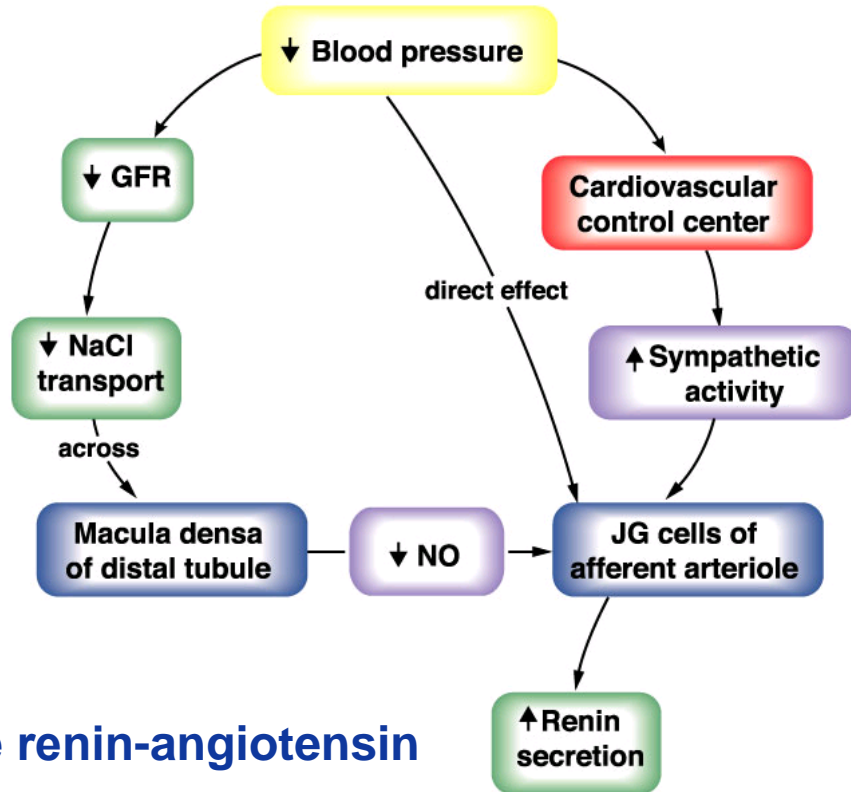


(b) Regulation of aldosterone secretion

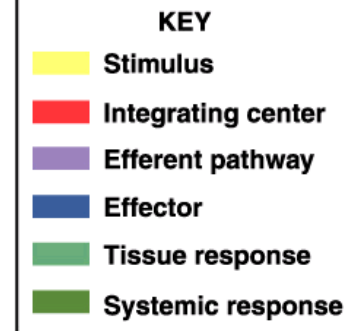
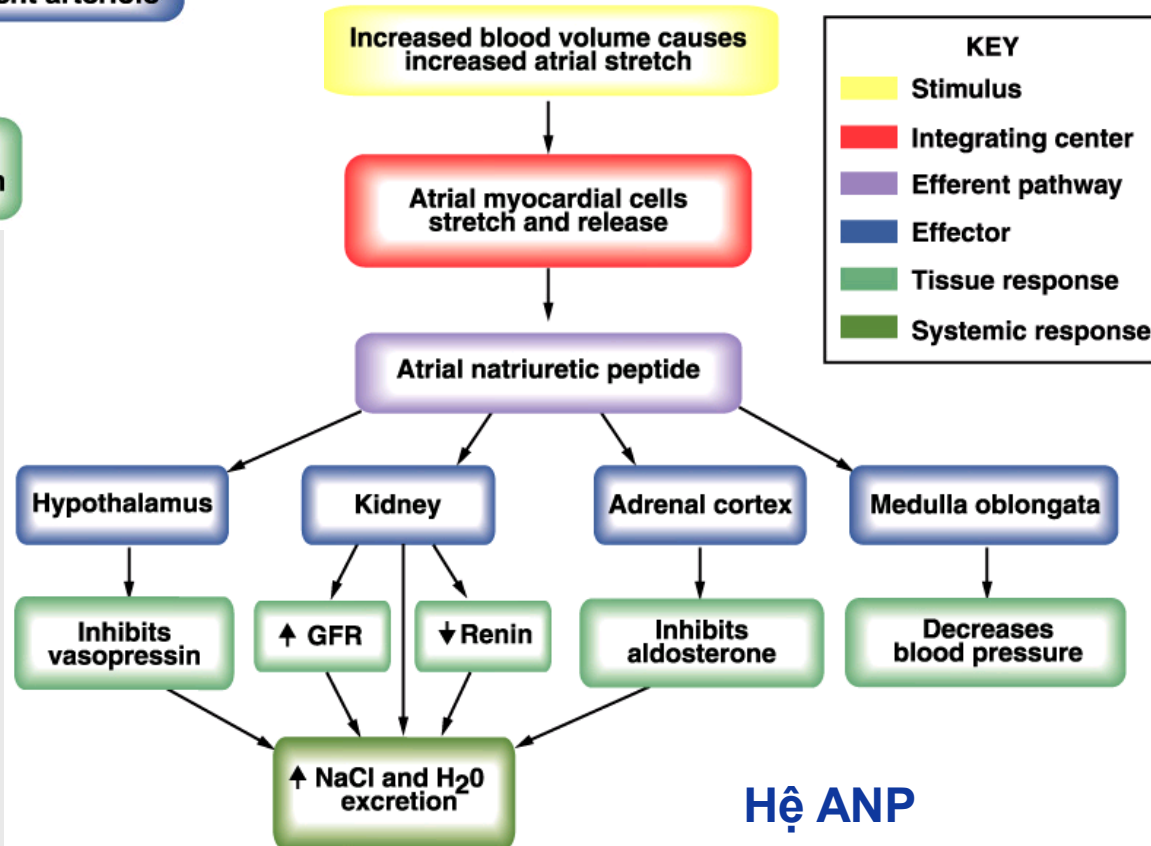
Renin-angiotensin-aldosterone system



Hệ renin-angiotensin

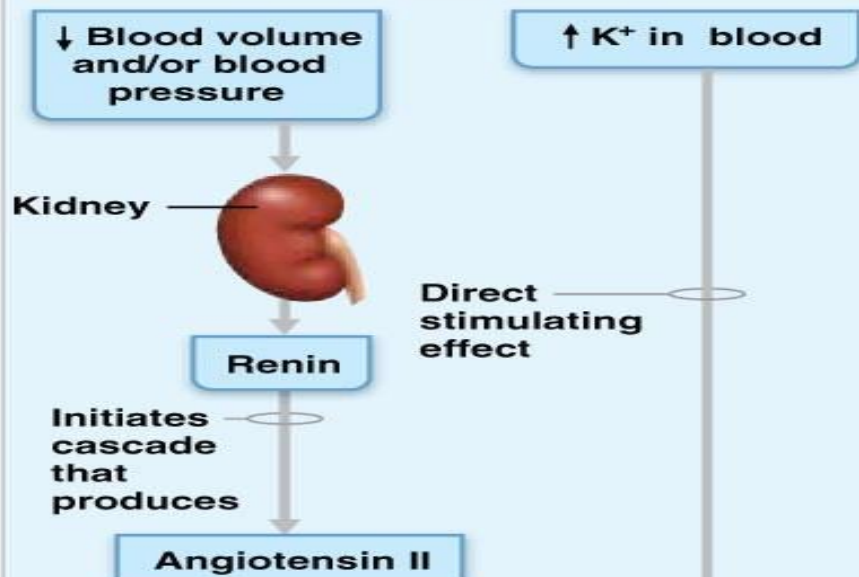


Increased blood volume causes increased atrial stretch

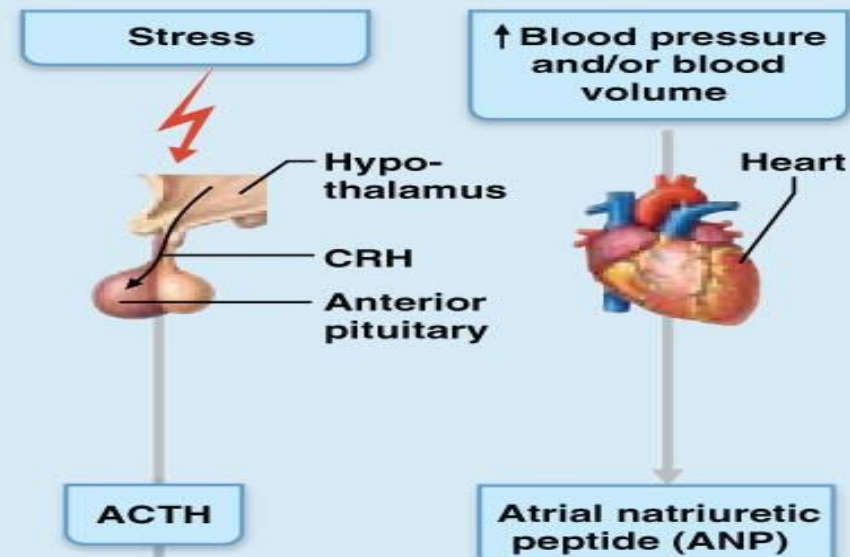


Hệ ANP

Primary regulators



Other factors



Enhanced secretion of aldosterone

Targets kidney tubules

↑ Absorption of Na⁺ and water; increased K⁺ excretion

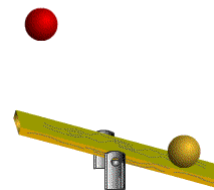
↑ Blood volume and/or blood pressure



HORMON GLUCOCORTICOID

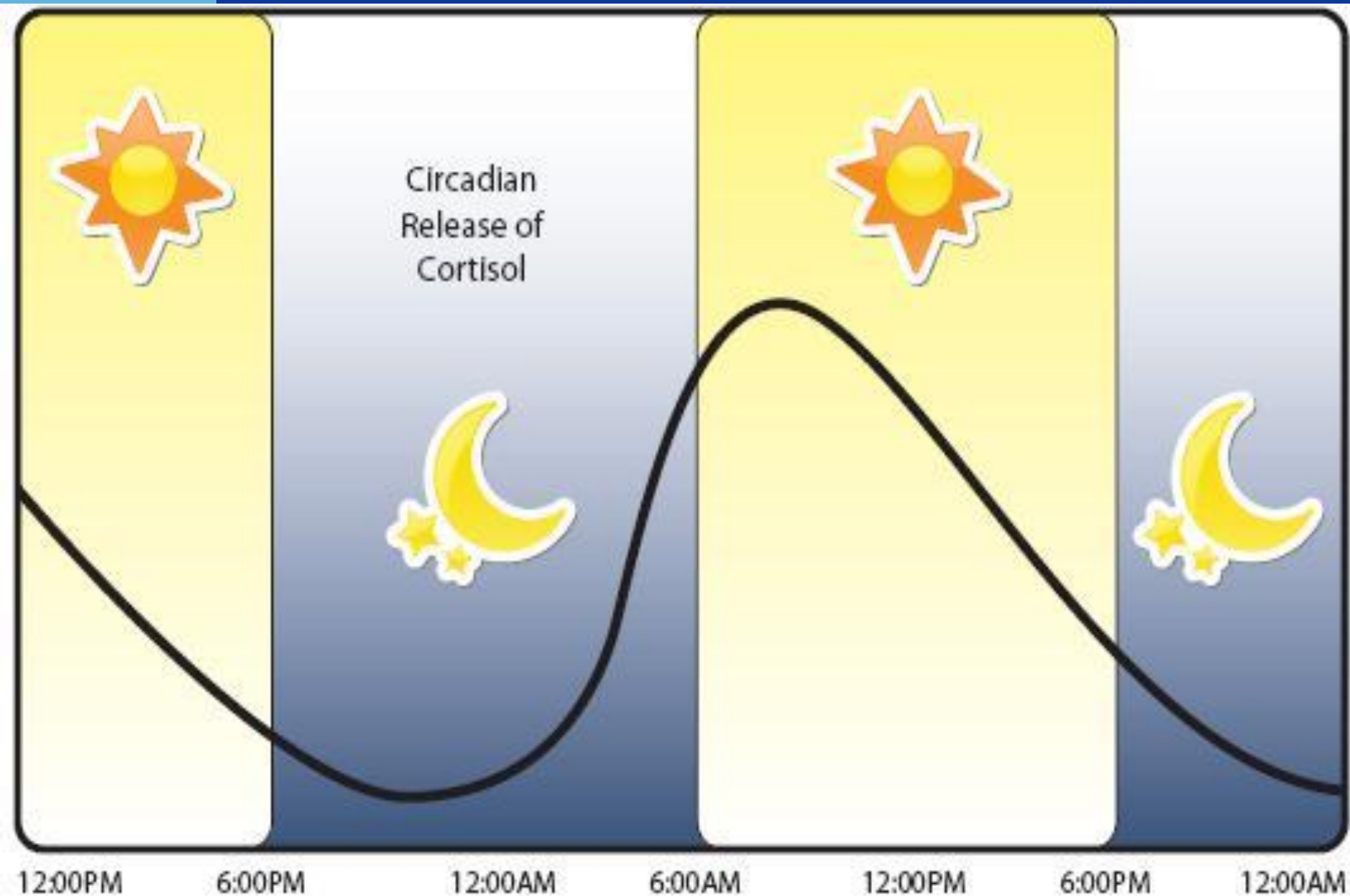


CORTISOL



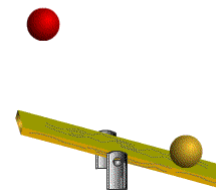
- ❖ Hormon chính của lớp vỏ thượng thận.
- ❖ Sự bài tiết thay đổi theo chu kỳ ngày đêm, tăng lên trong các trường hợp stress.
- ❖ Được vận chuyển chủ yếu (90%) bởi CBG (Cortisol Binding Globulin) và albumin (6%), một lượng nhỏ tự do (3-10%).
- ❖ Thời gian bán hủy khoảng 60-90 phút.
- ❖ Chiếm 95% hoạt động glucocorticoid.

Circadian
Release of
Cortisol





CHỨC NĂNG CỦA CORTISOL



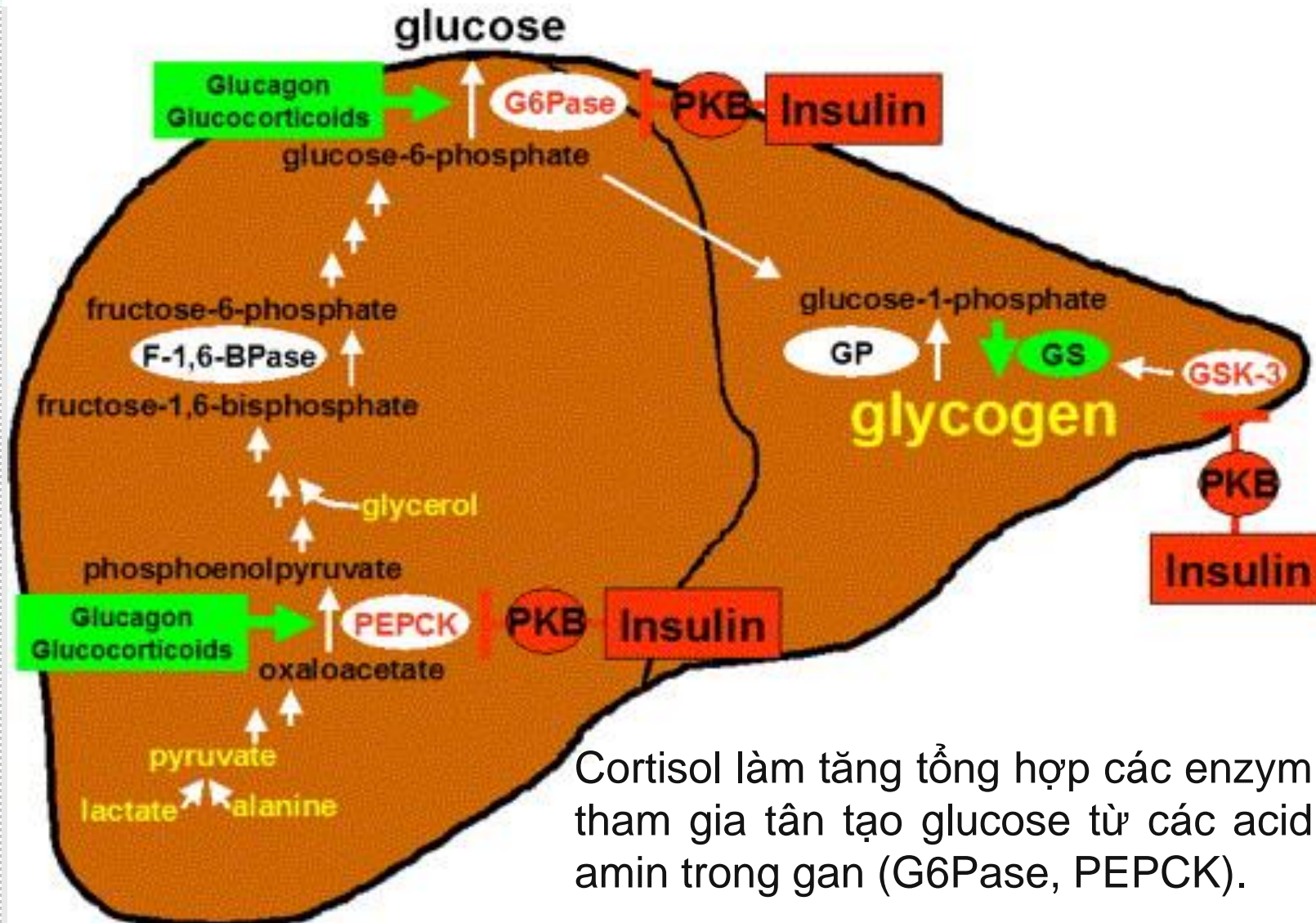
- ❖ Tác động trên chuyển hóa của cơ thể: huy động glucose, acid amin, acid béo vào máu.
- ❖ Giúp cơ thể đáp ứng với các yếu tố stress.
- ❖ Tác động trên hệ miễn dịch: ức chế phản ứng viêm và các tế bào miễn dịch.
- ❖ Tác động trên hệ thần kinh: ảnh hưởng đến hệ viền (tâm trạng, cảm xúc, và trí nhớ).



TÁC ĐỘNG CỦA CORTISOL TRÊN CHUYỂN HÓA

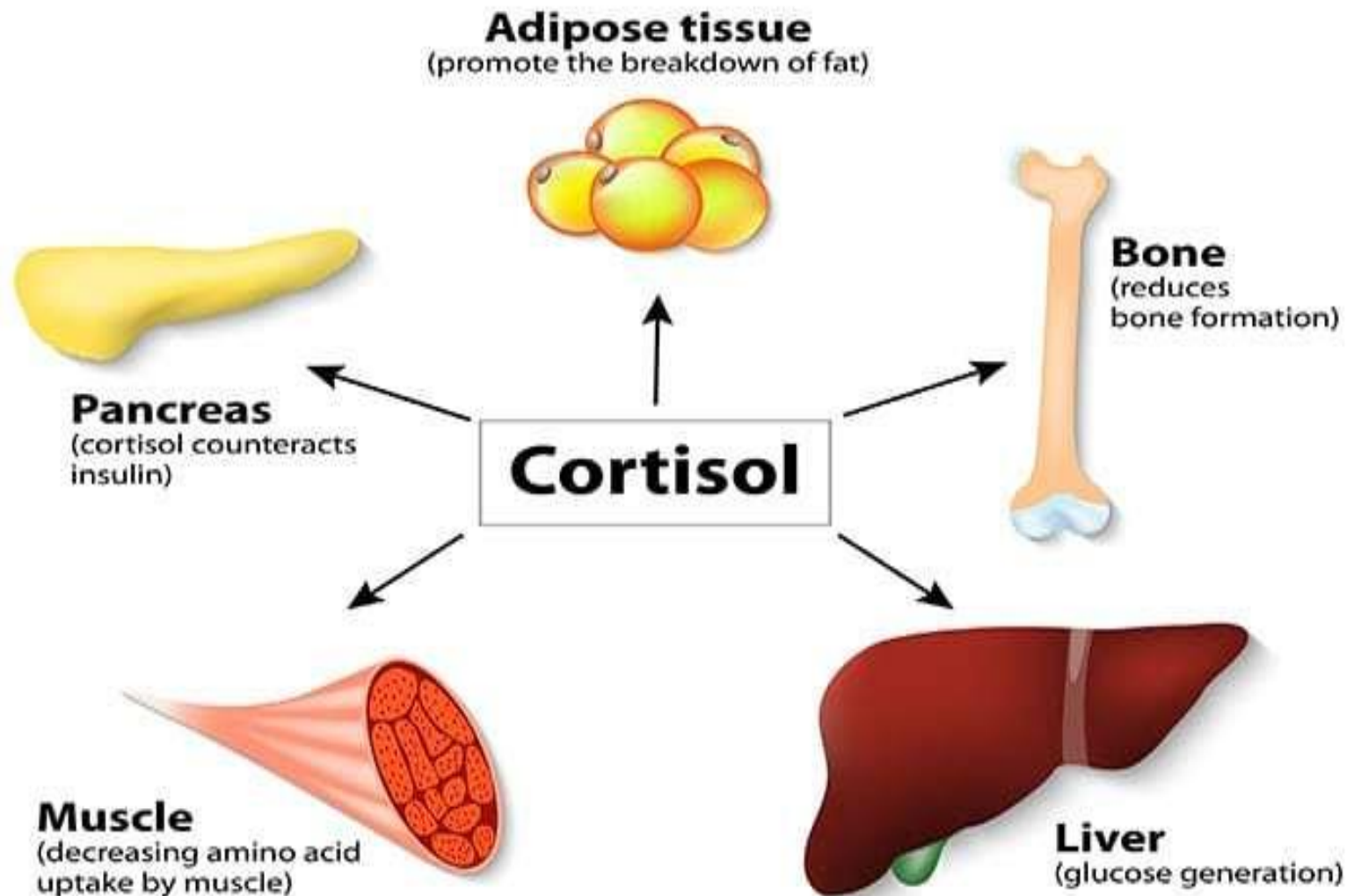
- ❖ Chuyển hóa glucid: làm tăng glucose / máu
 - Kích thích tân tạo glucose tại gan.
 - Kích thích ly giải glycogen tại gan.
 - Ức chế sử dụng glucose tại mô ngoại biên.
- ❖ Chuyển hóa protid: làm tăng acid amin / máu
 - Kích thích ly giải protein tại mô cơ xương thành acid amin, cung cấp cho tân tạo glucose tại gan.
 - Ức chế tổng hợp protein tại mô ngoại biên.
- ❖ Chuyển hóa lipid: làm tăng acid béo / máu
 - Kích thích ly giải triglyceride tại mô mỡ.

TÁC ĐỘNG CỦA CORTISOL TRÊN CHUYỂN HÓA



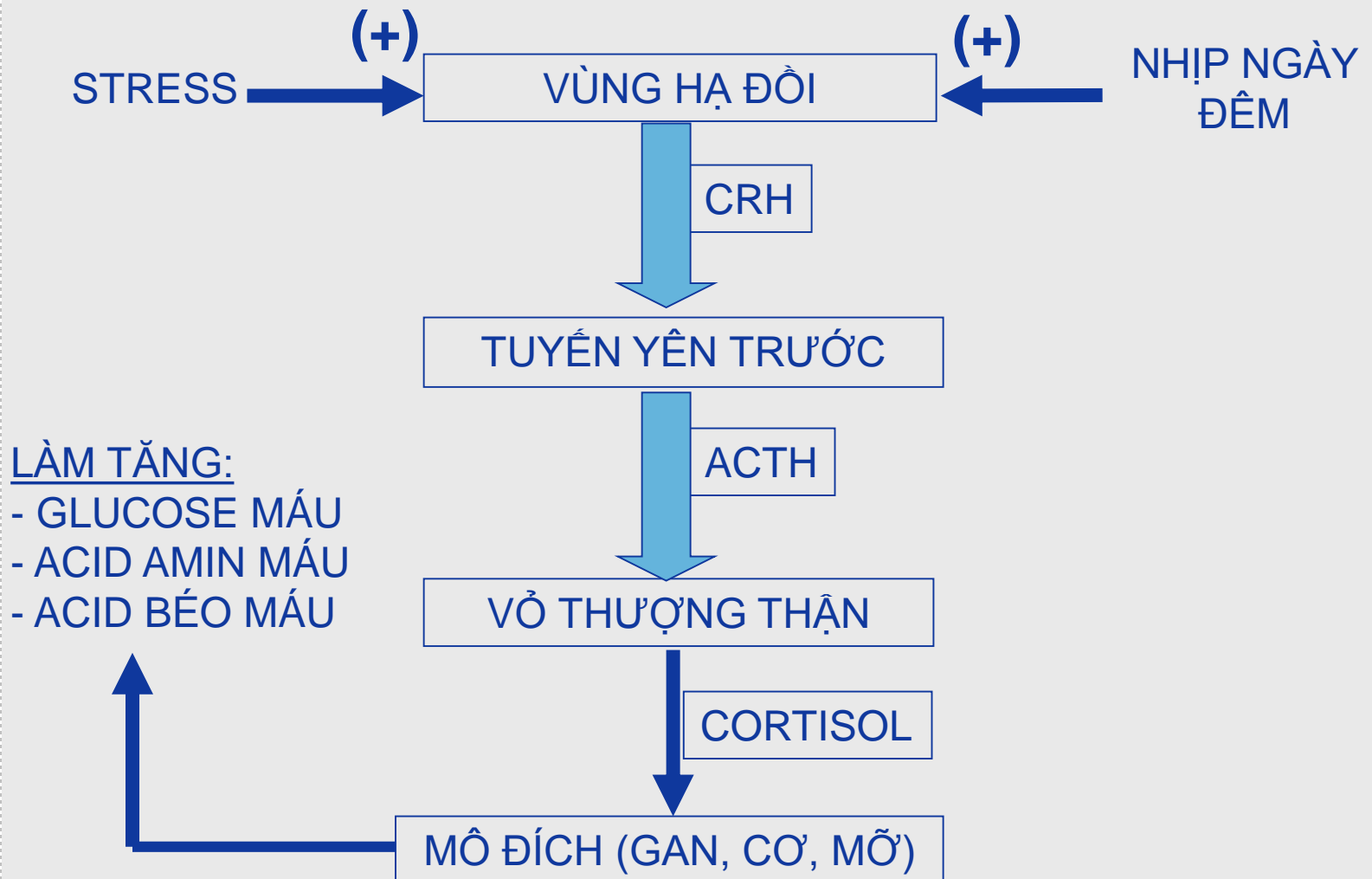
Cortisol làm tăng tổng hợp các enzym tham gia tân tạo glucose từ các acid amin trong gan (G6Pase, PEPCK).

TÁC ĐỘNG CỦA CORTISOL TRÊN CHUYỂN HÓA





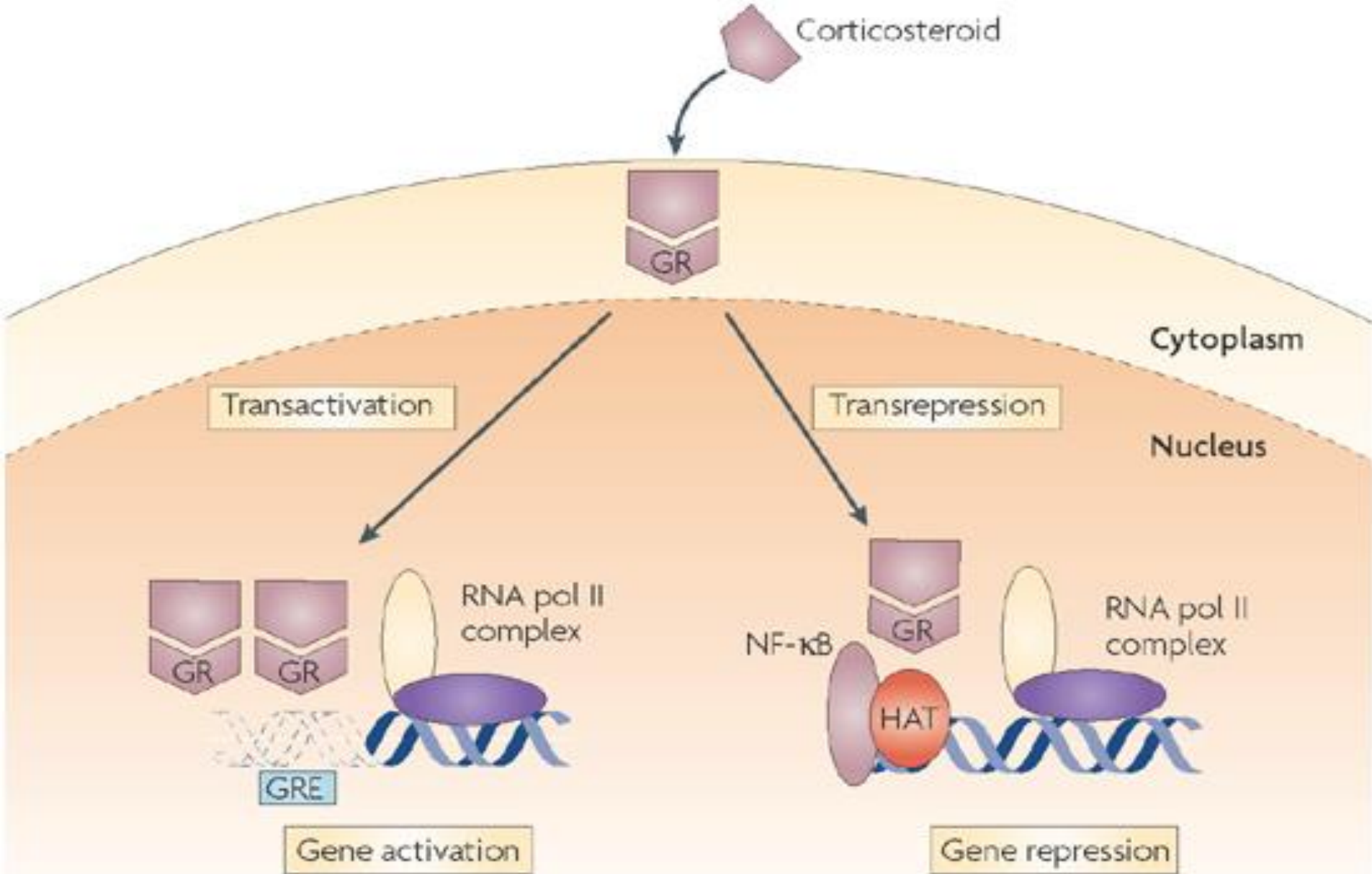
TÁC ĐỘNG CỦA CORTISOL TRÊN CHUYỂN HÓA





TÁC ĐỘNG CỦA CORTISOL TRÊN MIỄN DỊCH

- ❖ Tác động thông qua thụ thể nhân:
 - Ức chế các gen liên quan đến quá trình viêm (pro-inflammatory genes)
 - Kích thích biểu hiện các gen kháng viêm (anti-inflammatory genes)





TÁC ĐỘNG CỦA CORTISOL TRÊN MIỄN DỊCH

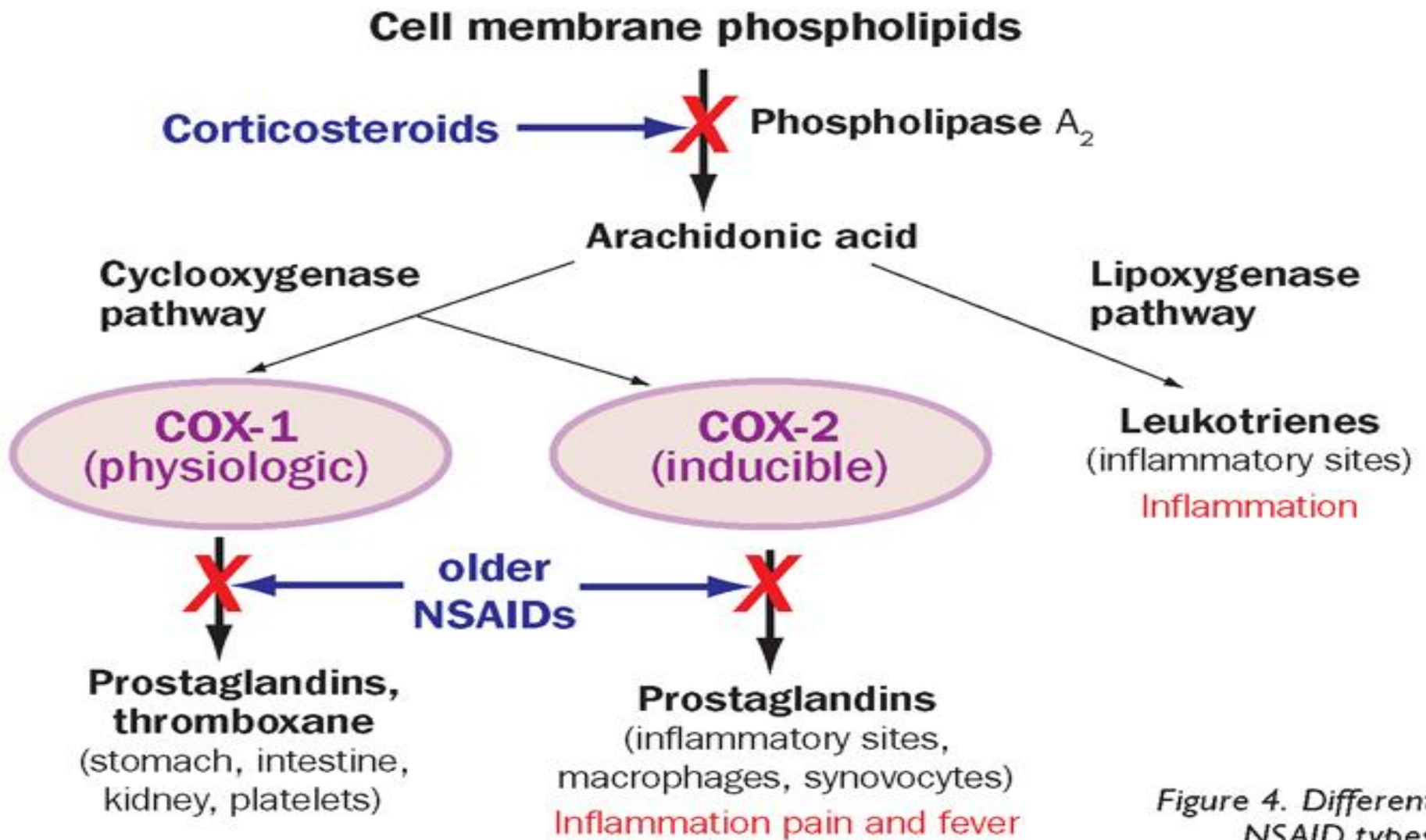


Figure 4. Different NSAID types.

TÁC ĐỘNG CỦA CORTISOL TRÊN MIỄN DỊCH

Ức chế sự hoạt hóa
các lympho bào

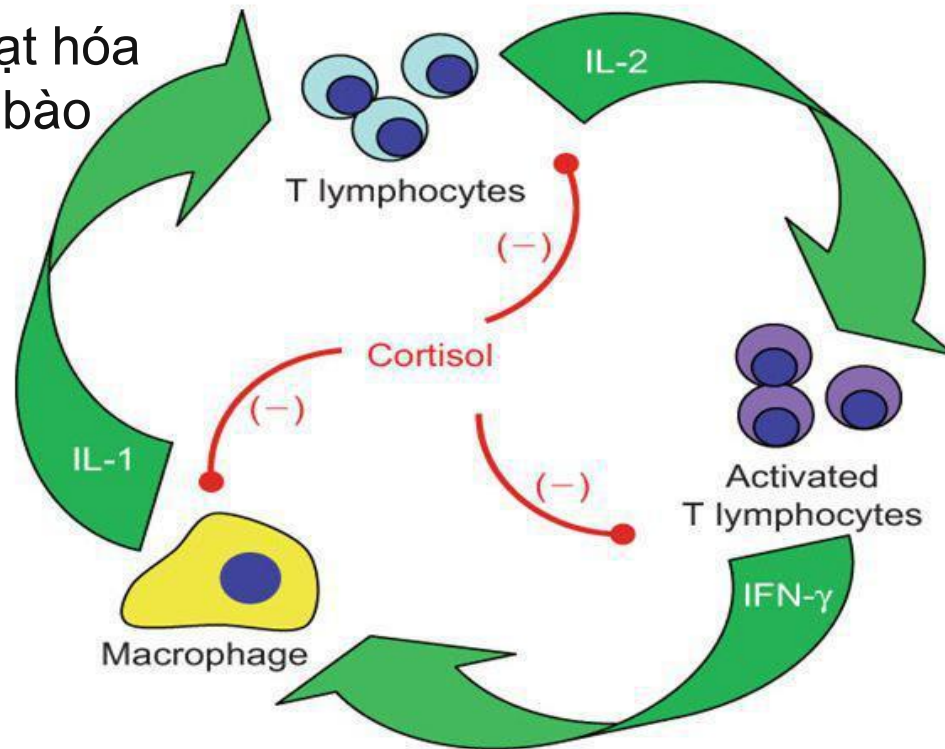
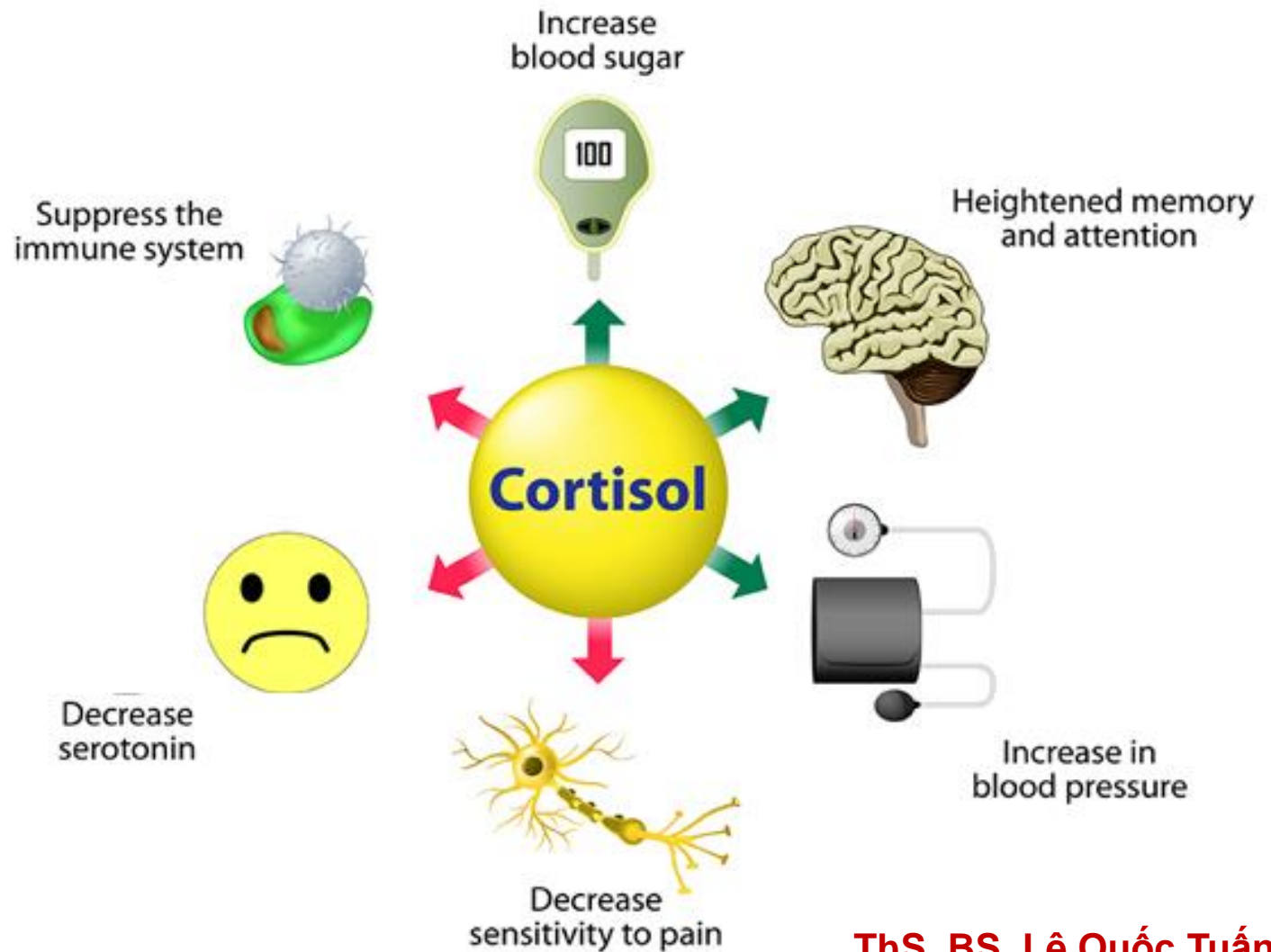


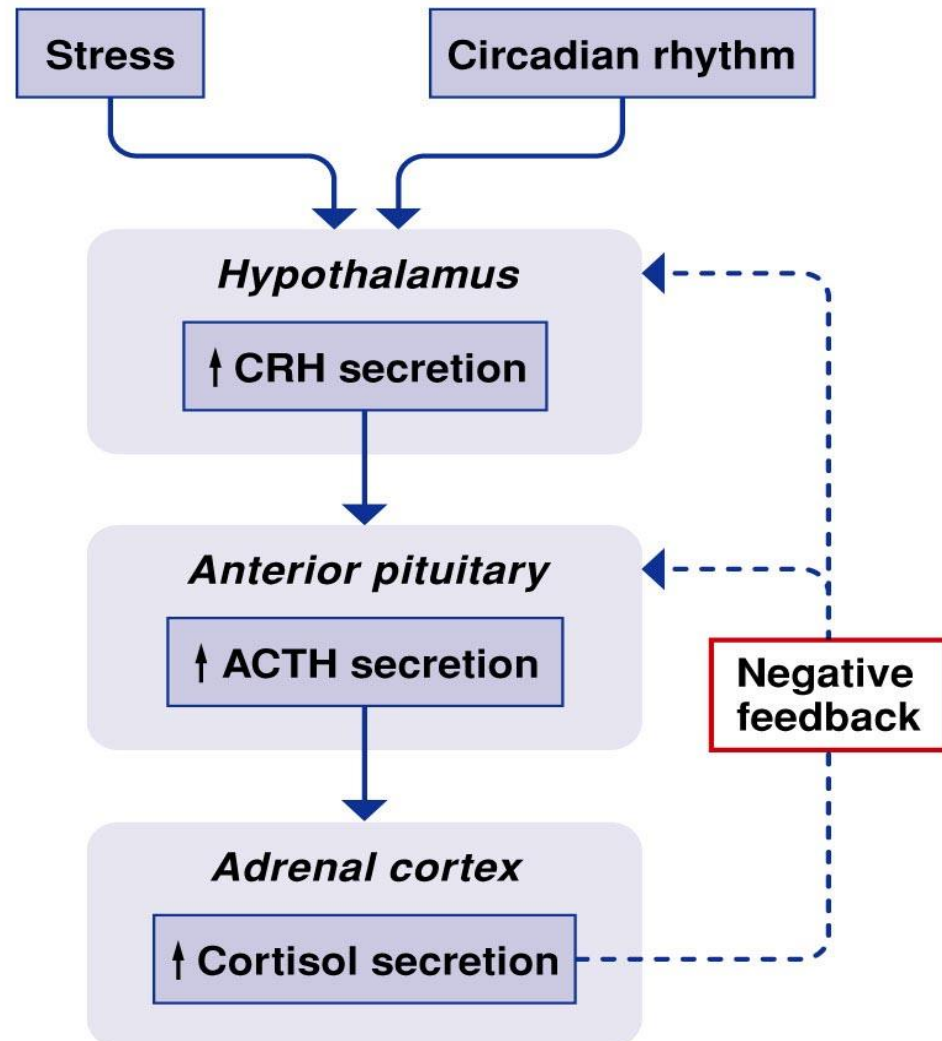
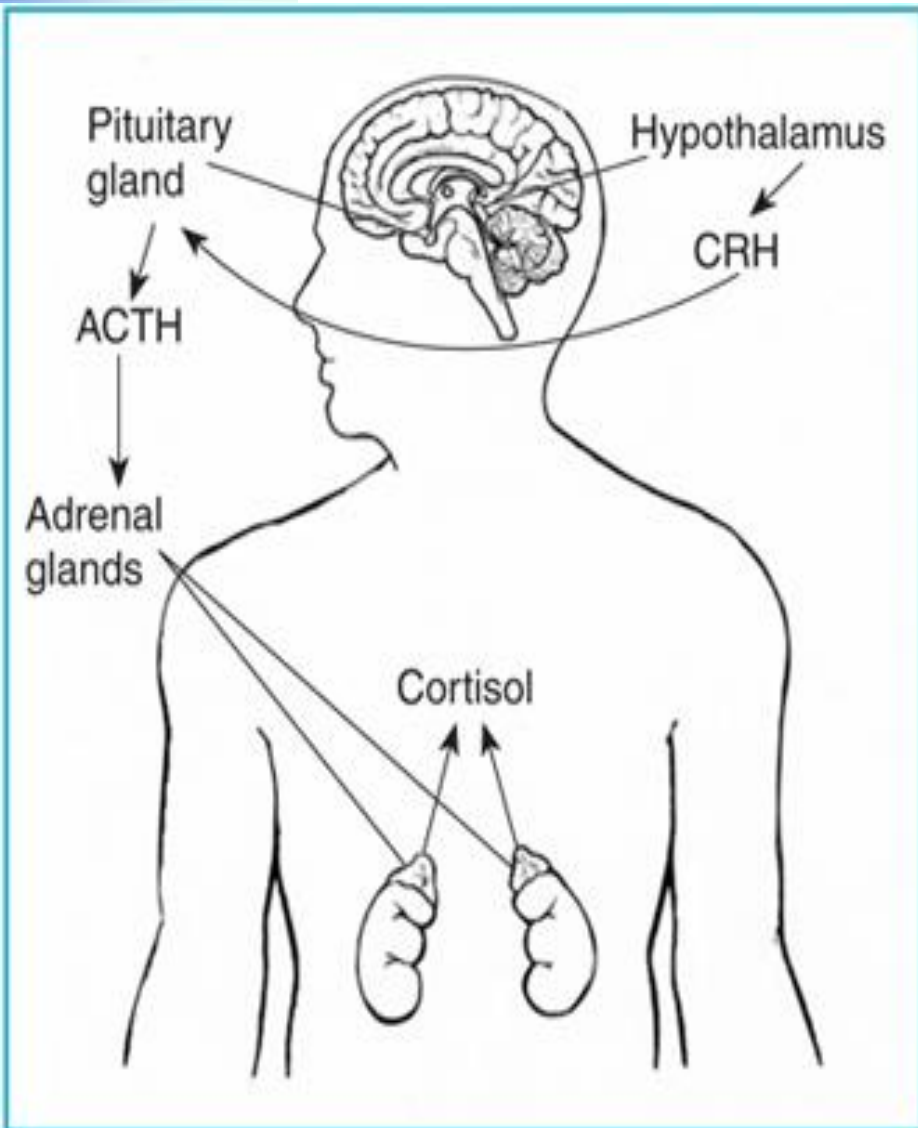
FIGURE 4.20

Cortisol inhibits proliferation of activated T cells by interfering with secretion of cytokines. IL-1 = interleukin-1; IL-2 = interleukin-2; IFN- γ = interferon- γ .

TÁC ĐỘNG CỦA CORTISOL



ĐIỀU HÒA BÀI TIẾT CORTISOL

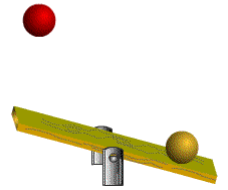




TỦY THƯƠNG THẬN

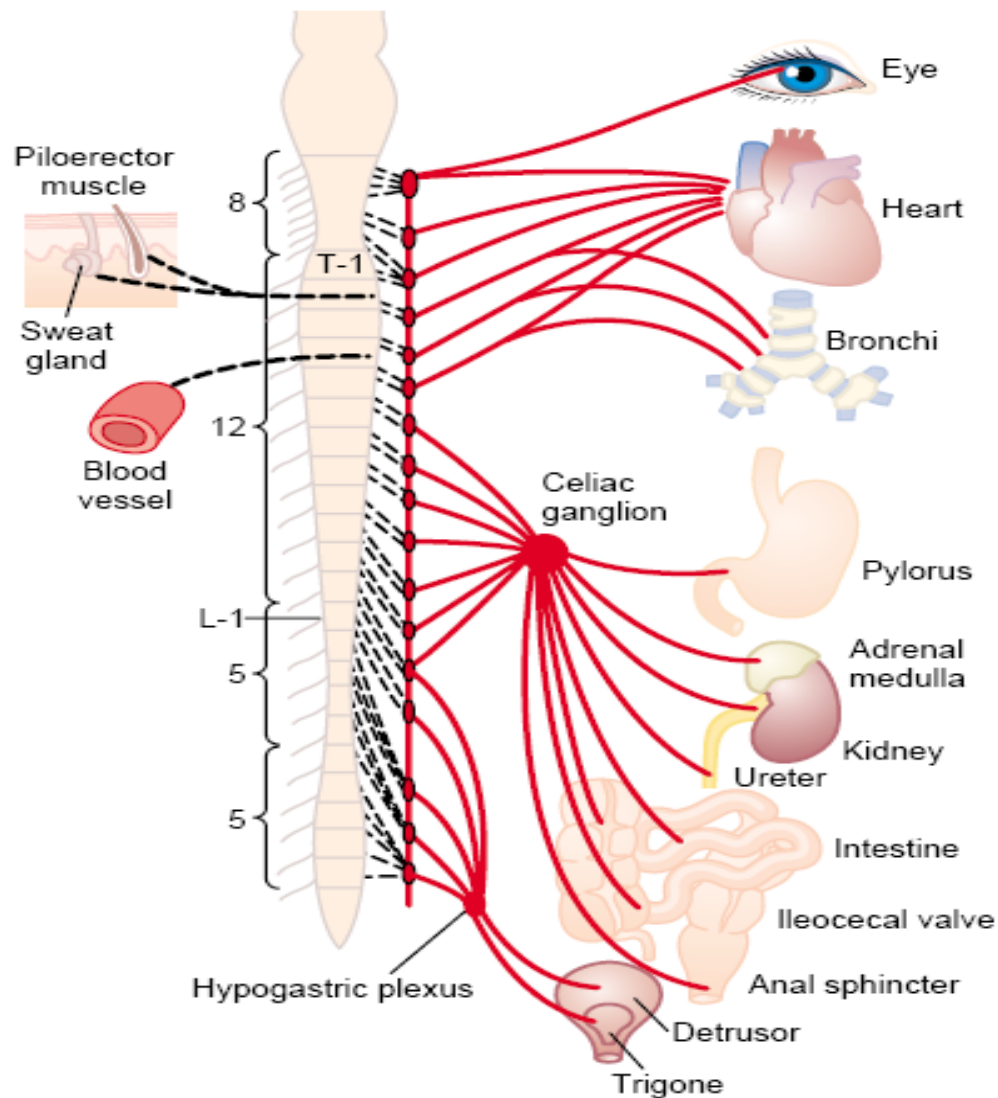


TỦY THƯỢNG THẬN



- ❖ Cùng nguồn gốc hệ TK giao cảm, được xem như một hạch giao cảm bị biến đổi.
- ❖ Gồm các tế bào “chromaffin”, có bản chất là các nơron không sợi trục và không nhánh.
- ❖ Tiết hormon nhóm catecholamin: adrenalin (80%) và noradrenalin (20%) --> tạo đáp ứng kiểu “fight or flight”, nhất là khi có các yếu tố gây stress.

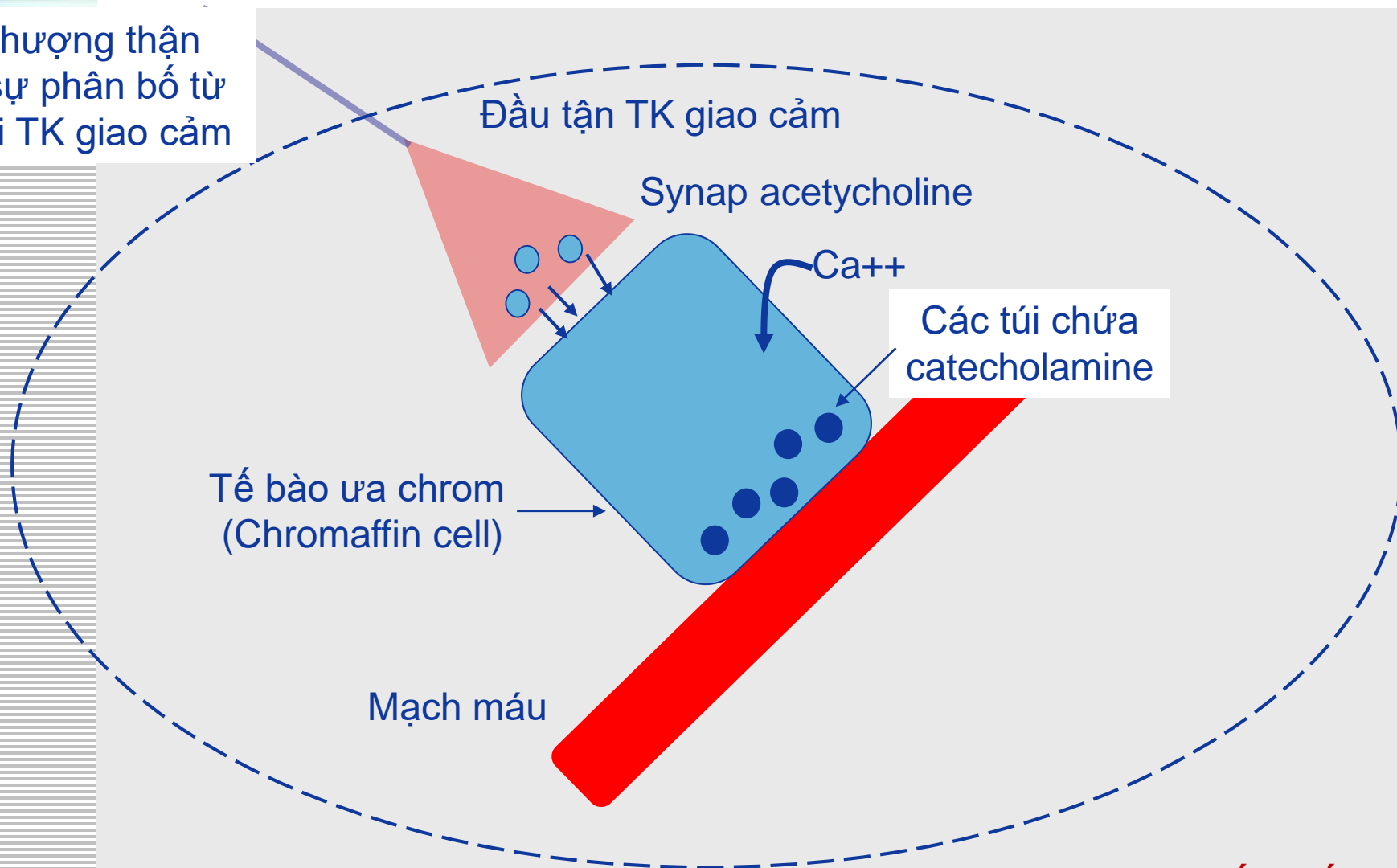
TỦY THƯỢNG THẬN VÀ HỆ GIAO CẢM





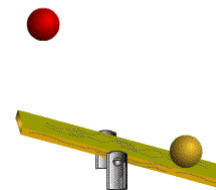
TỦY THƯỢNG THẬN

Tủy thượng thận
nhận sự phân bố từ
các sợi TK giao cảm





THỤ THỂ CATECHOLAMIN



Tùy kích thích lên thụ thể nào (alpha, beta) tại mô đích sẽ gây tác dụng khác nhau.

- ❖ Noradrenalin: chủ yếu trên thụ thể alpha.
- ❖ Adrenalin: kích thích cả hai loại thụ thể alpha và beta.
- ❖ Thần kinh giao cảm: chủ yếu giải phóng noradrenalin (kích thích trên thụ thể alpha).



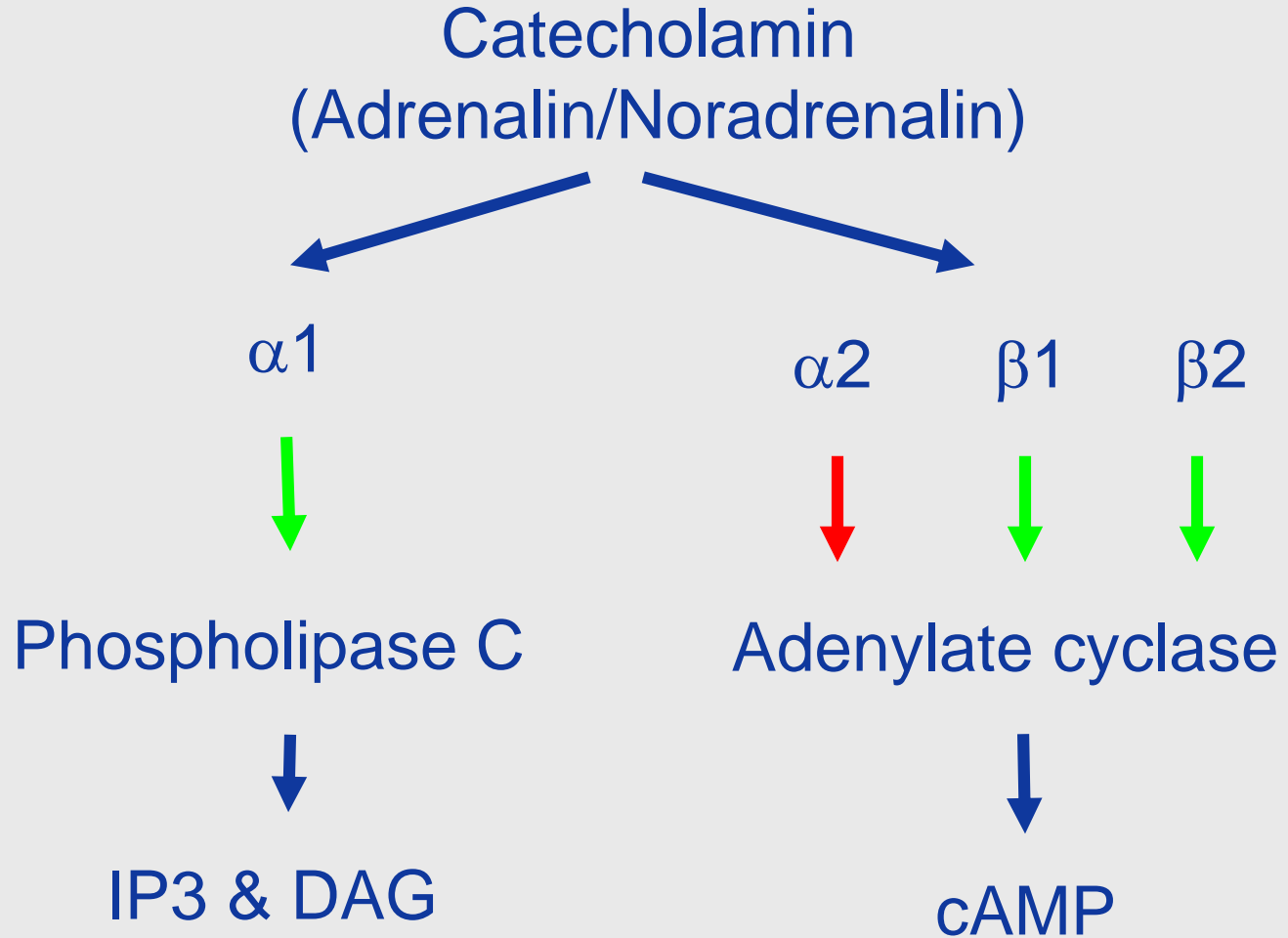
THỤ THỂ CATECHOLAMIN

Chất truyền tin thứ nhất là hormon

Thụ thể catecholamin

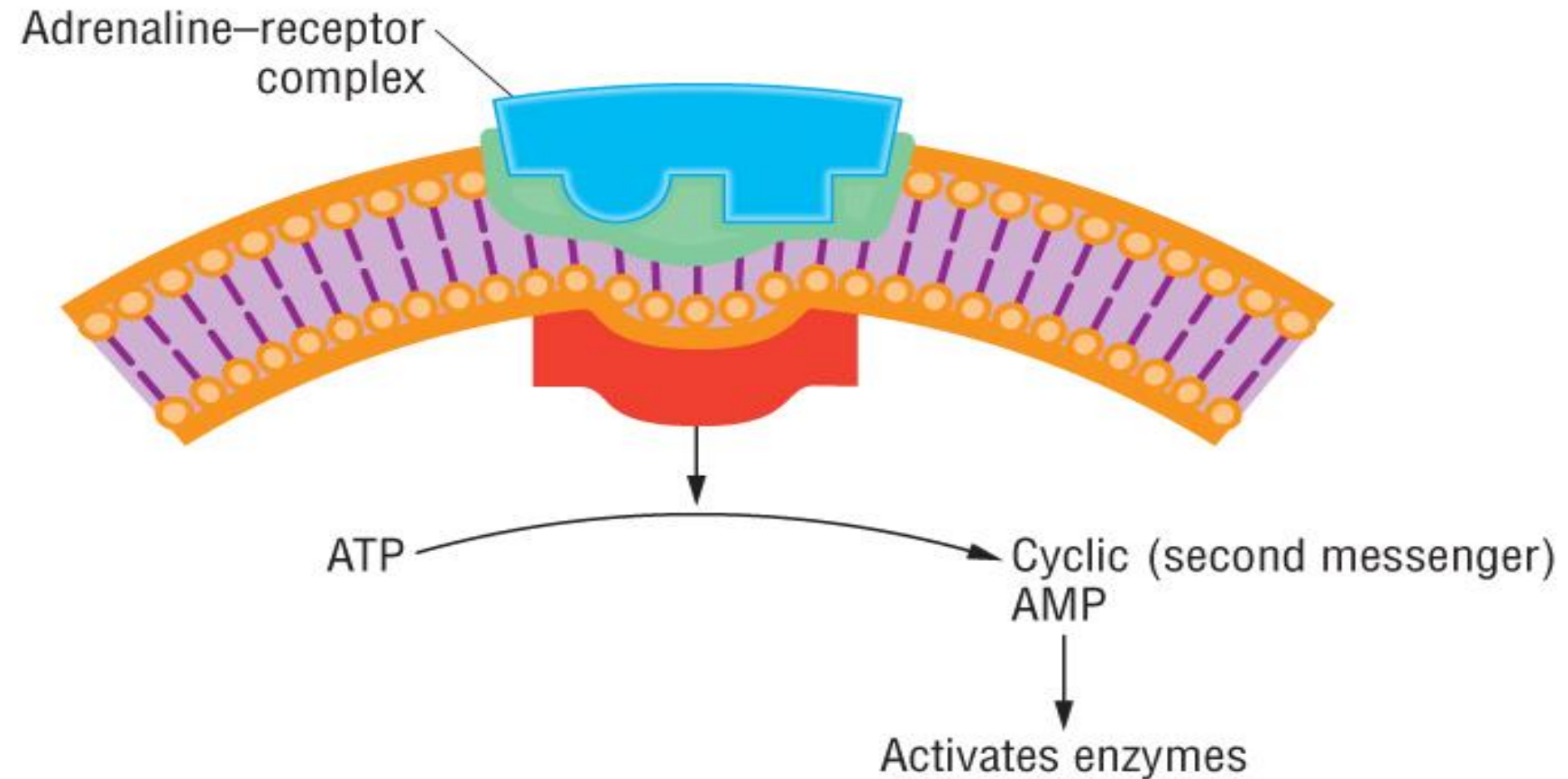
Đáp ứng trong tế bào đích

Chất truyền tin thứ hai

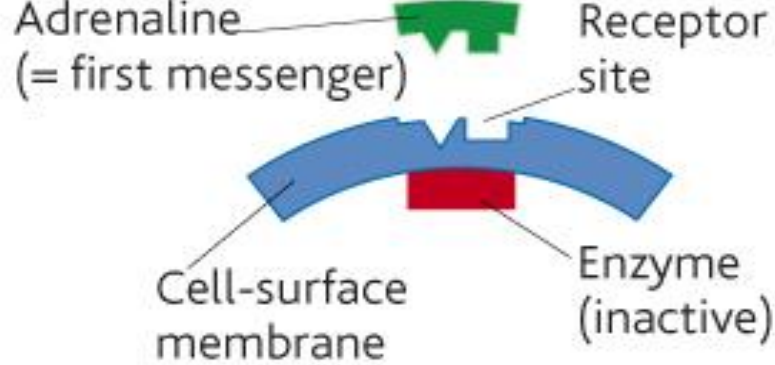




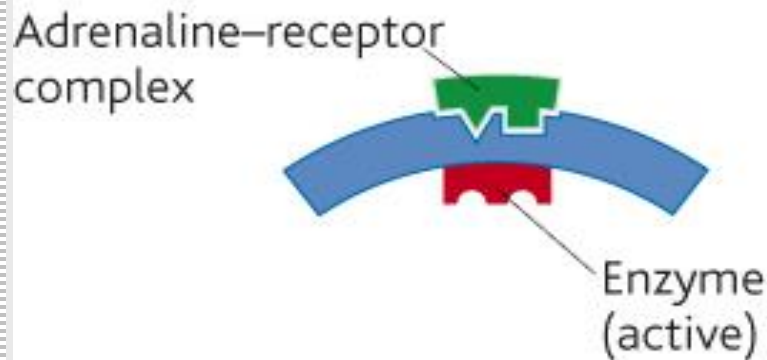
TÁC ĐỘNG CỦA CATECHOLAMIN



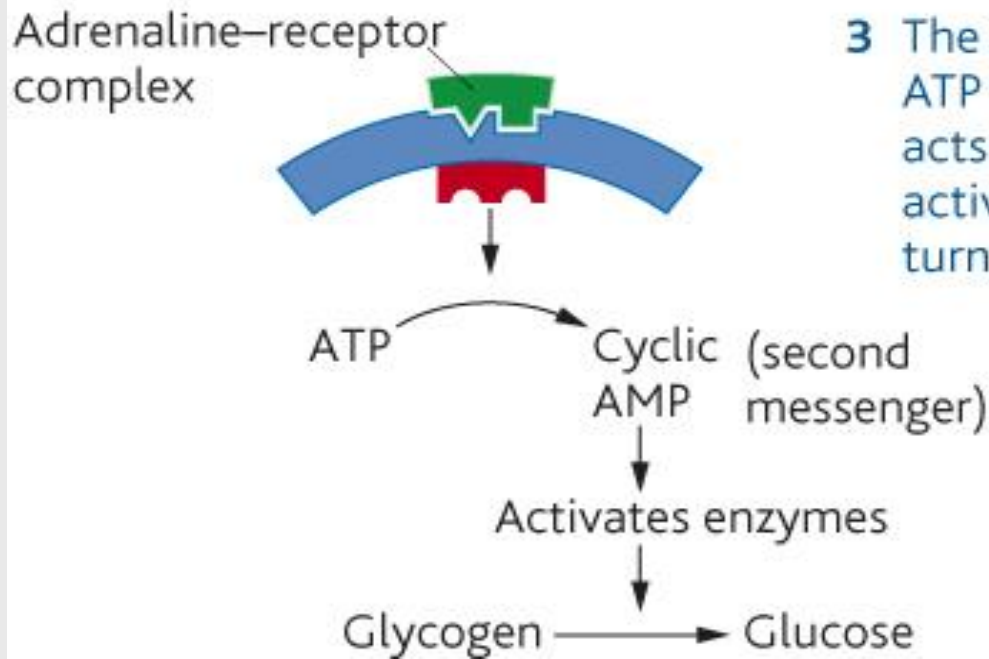
3. Adenyl cyclase converts ATP to cAMP, which can activate other enzymes inside the cell



1 The hormone adrenaline approaches receptor site.

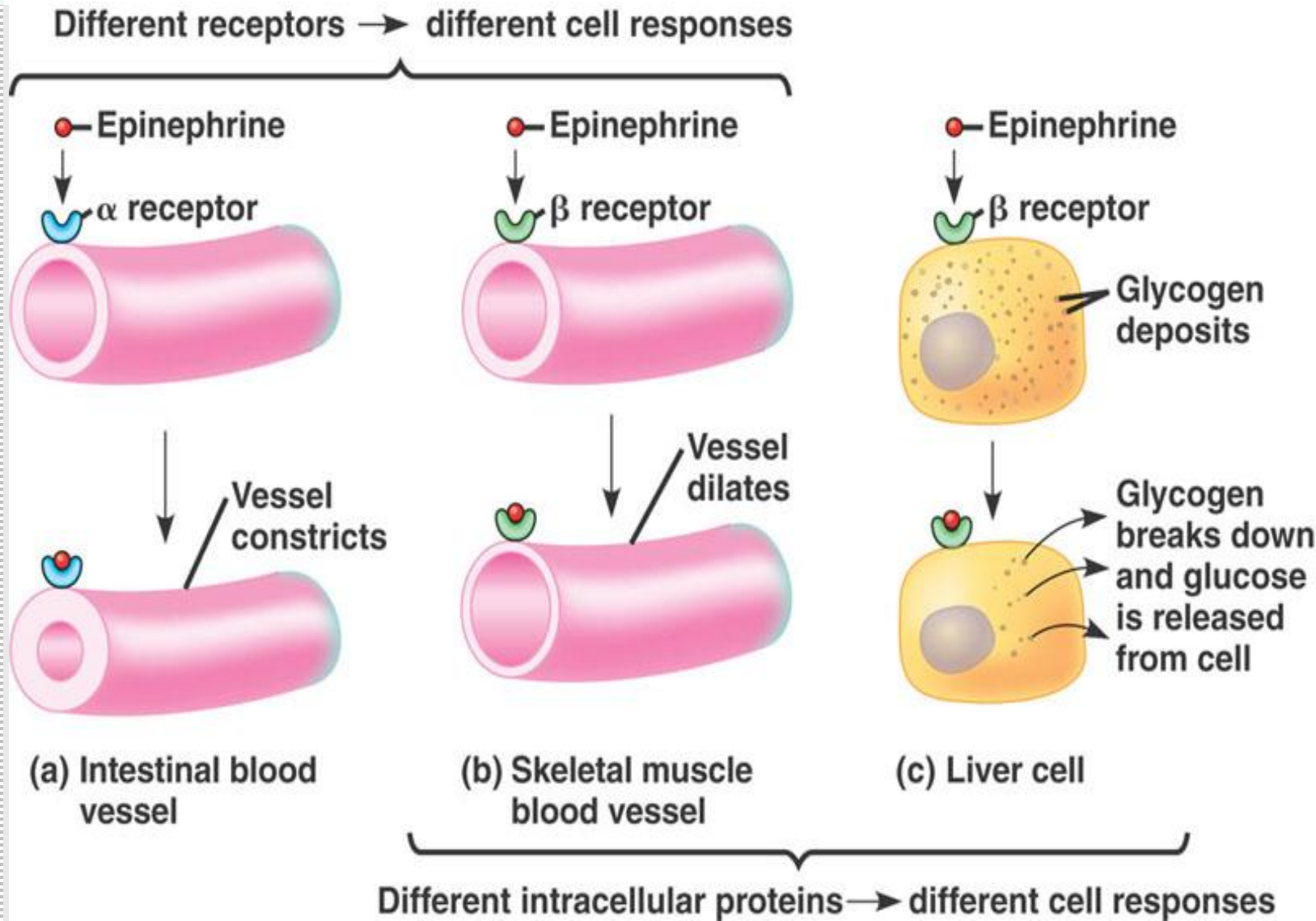


2 Adrenaline fuses to receptor site, and in doing so activates an enzyme inside the membrane.



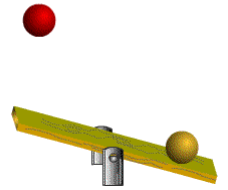
3 The activated enzyme converts ATP to cyclic AMP, which acts as a second messenger that activates other enzymes that, in turn, convert glycogen to glucose.

TÁC ĐỘNG CỦA CATECHOLAMIN





THỤ THỂ CATECHOLAMIN



Thụ thể alpha

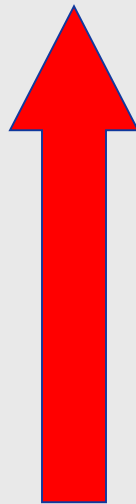
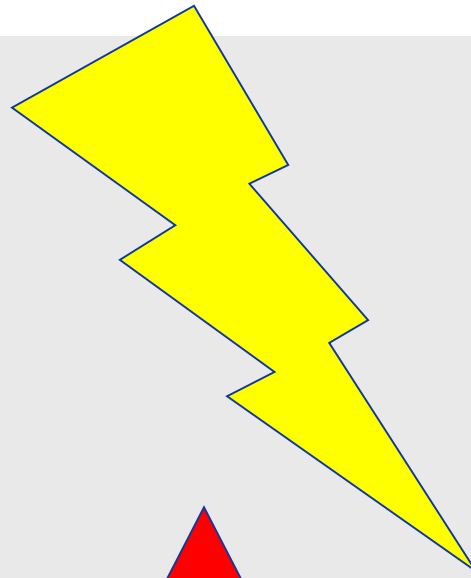
Co mạch
Giãn đồng tử (co cơ tia)
Co cơ thắt ruột
Co cơ dựng lông
Co cơ thắt bàng quang

Thụ thể beta

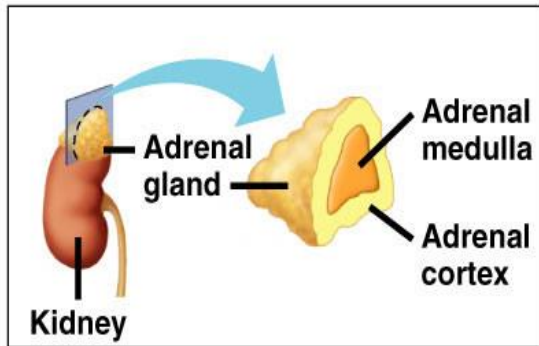
Tăng hoạt động tim (β_1)
Tăng chiều dài cơ tim (β_1)
Giãn các mạch não, mạch vành, mạch cơ xương (β_2)
Giãn cơ trơn ống tiêu hóa (β_2)
Giãn cơ trơn tử cung (β_2)
Giãn cơ trơn tiểu phế quản (β_2)
Giãn cơ chóp bàng quang (β_2)
Phân hủy glycogen và lipid, sinh năng lượng, làm tăng mức chuyển hóa của toàn cơ thể (β_2)



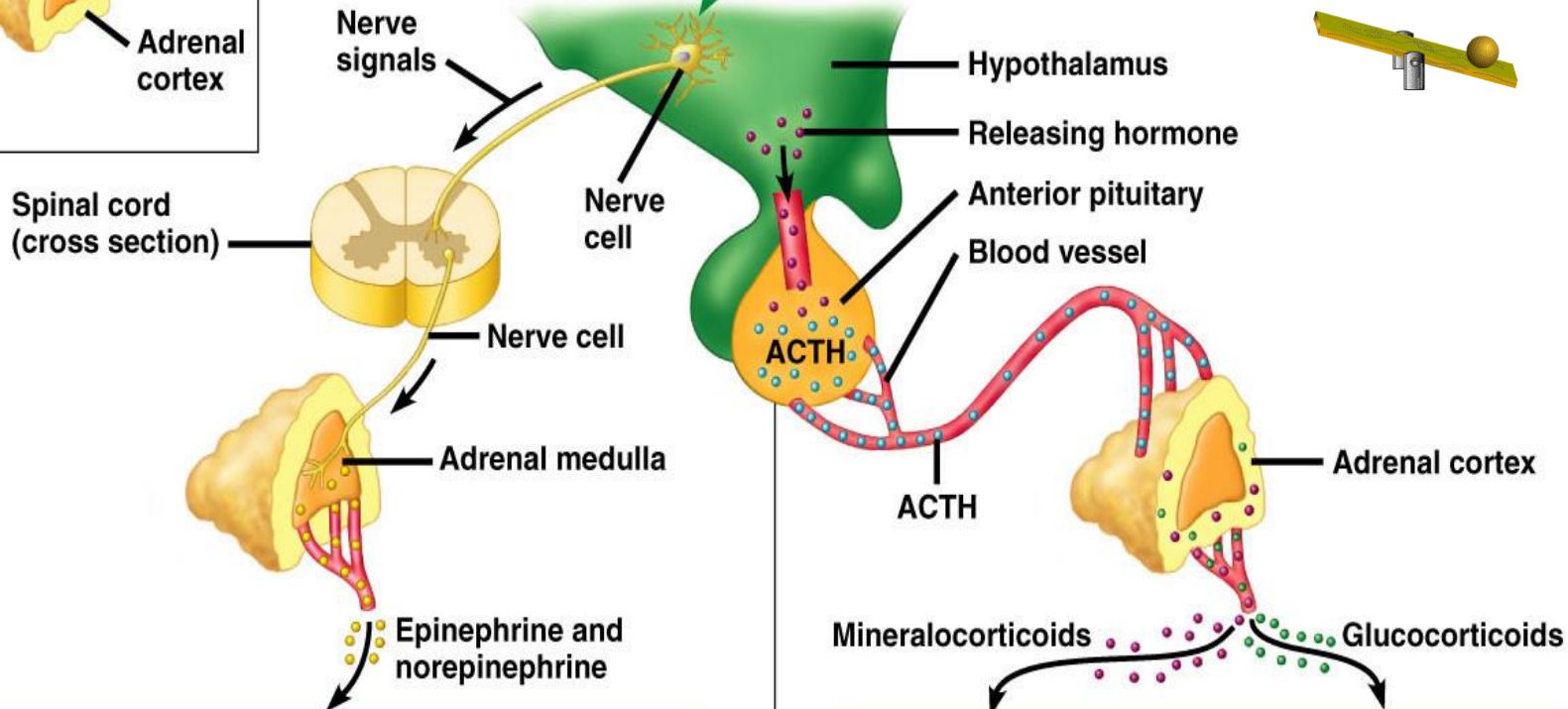
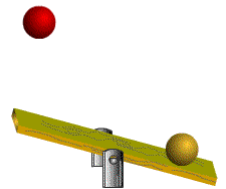
STRESS



Noradrenaline
Adrenaline
Cortisol



Stress



Short-term stress response

1. Glycogen broken down to glucose; increased blood glucose
2. Increased blood pressure
3. Increased breathing rate
4. Increased metabolic rate
5. Change in blood-flow patterns, leading to increased alertness and decreased digestive and kidney activity

Long-term stress response

Mineralocorticoids

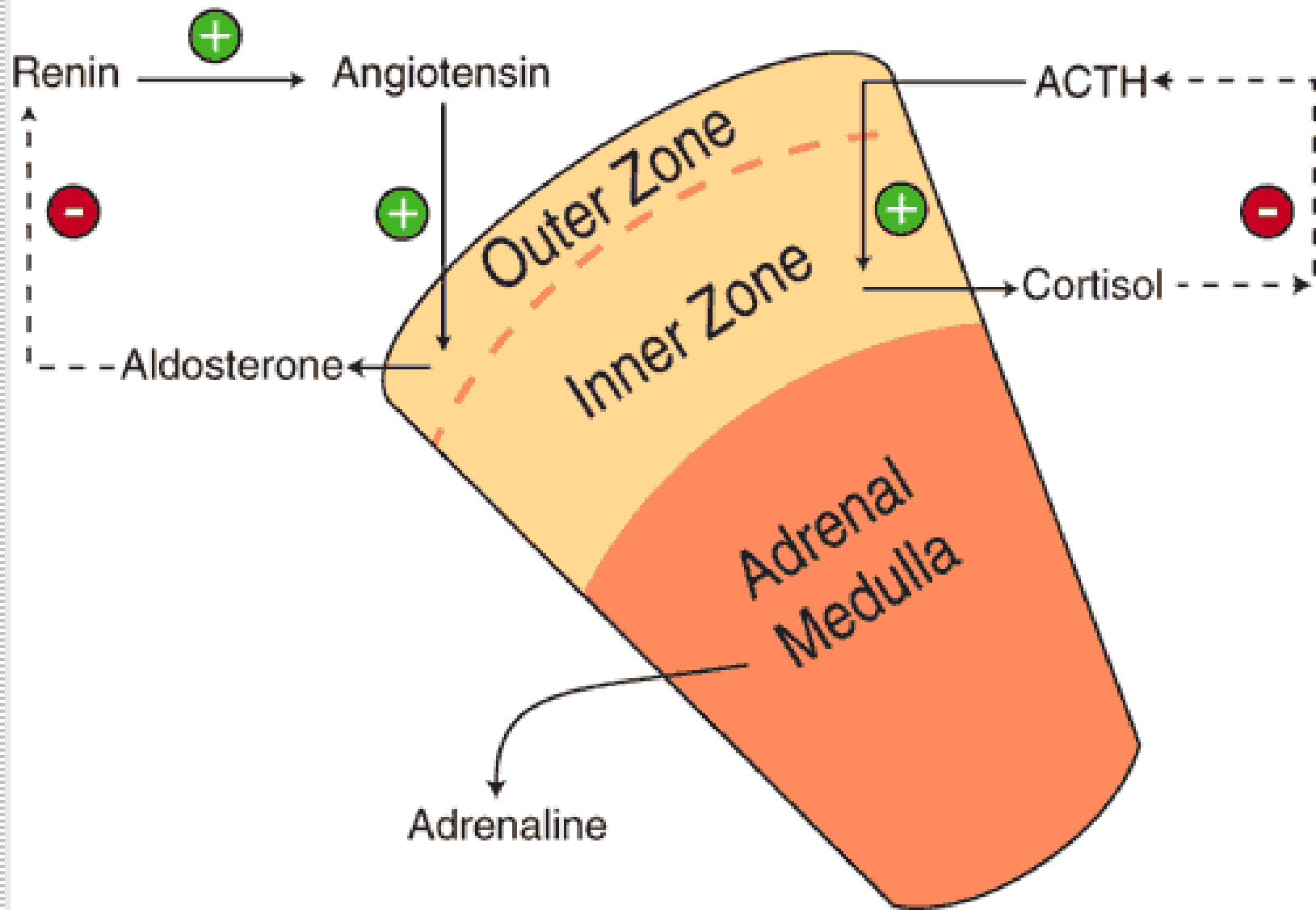
1. Retention of sodium ions and water by kidneys
2. Increased blood volume and blood pressure

Glucocorticoids

1. Proteins and fats broken down and converted to glucose, leading to increased blood glucose
2. Immune system may be suppressed



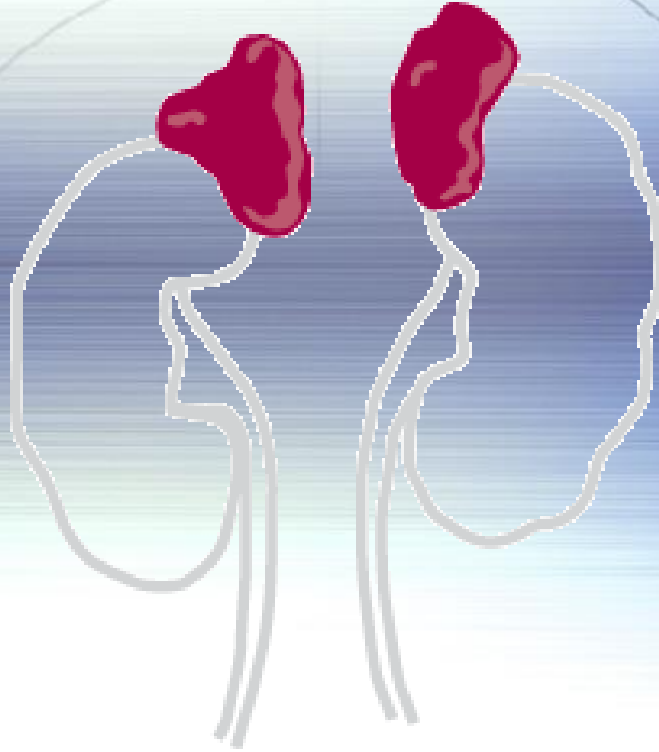
TÓM TẮT





TÀI LIỆU THAM KHẢO

- ❖ Sinh Lý học Y khoa 2017, Bộ môn Sinh Lý, Đại học Y Dược Tp.HCM.
- ❖ Ganong William F. Review of Medical Physiology, 18th ed., Appleton & Lange, Connecticut, USA, 2012.
- ❖ Guyton Arthur C., Hall John E. Textbook of Medical Physiology, 11th ed., Elsevier Inc., China, 2006.
- ❖ Medical Physiology - Principles for Clinical Medicine, 4th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2013



CẢM ƠN SỰ CHÚ Ý LẮNG NGHE!