

Регуляция обмена веществ

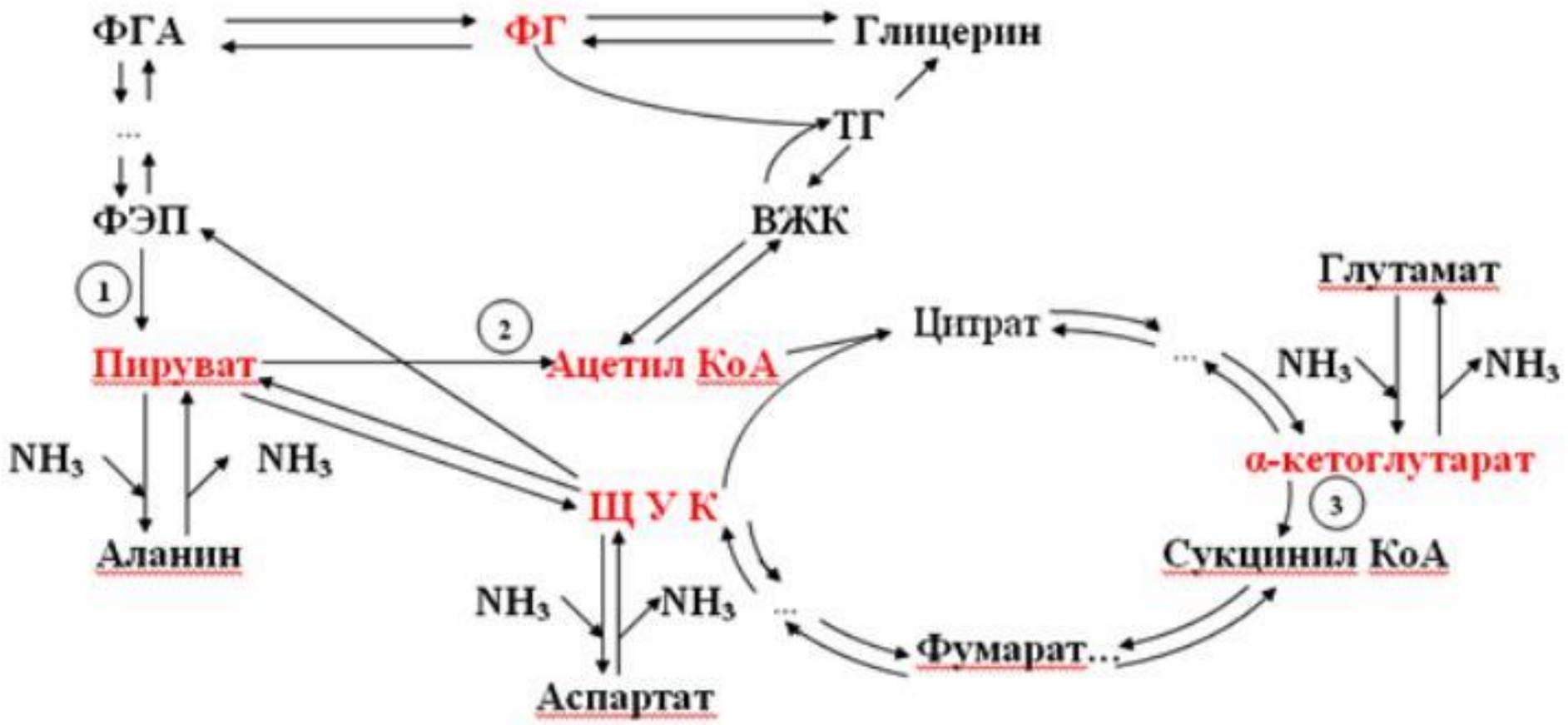
Параметры регуляции:

- ◆ Интенсивность потока метаболитов
- ◆ Направление потока веществ
- ◆ Координация во времени потока метаболитов по сопряженным метаболическим путям

Механизмы регуляции:

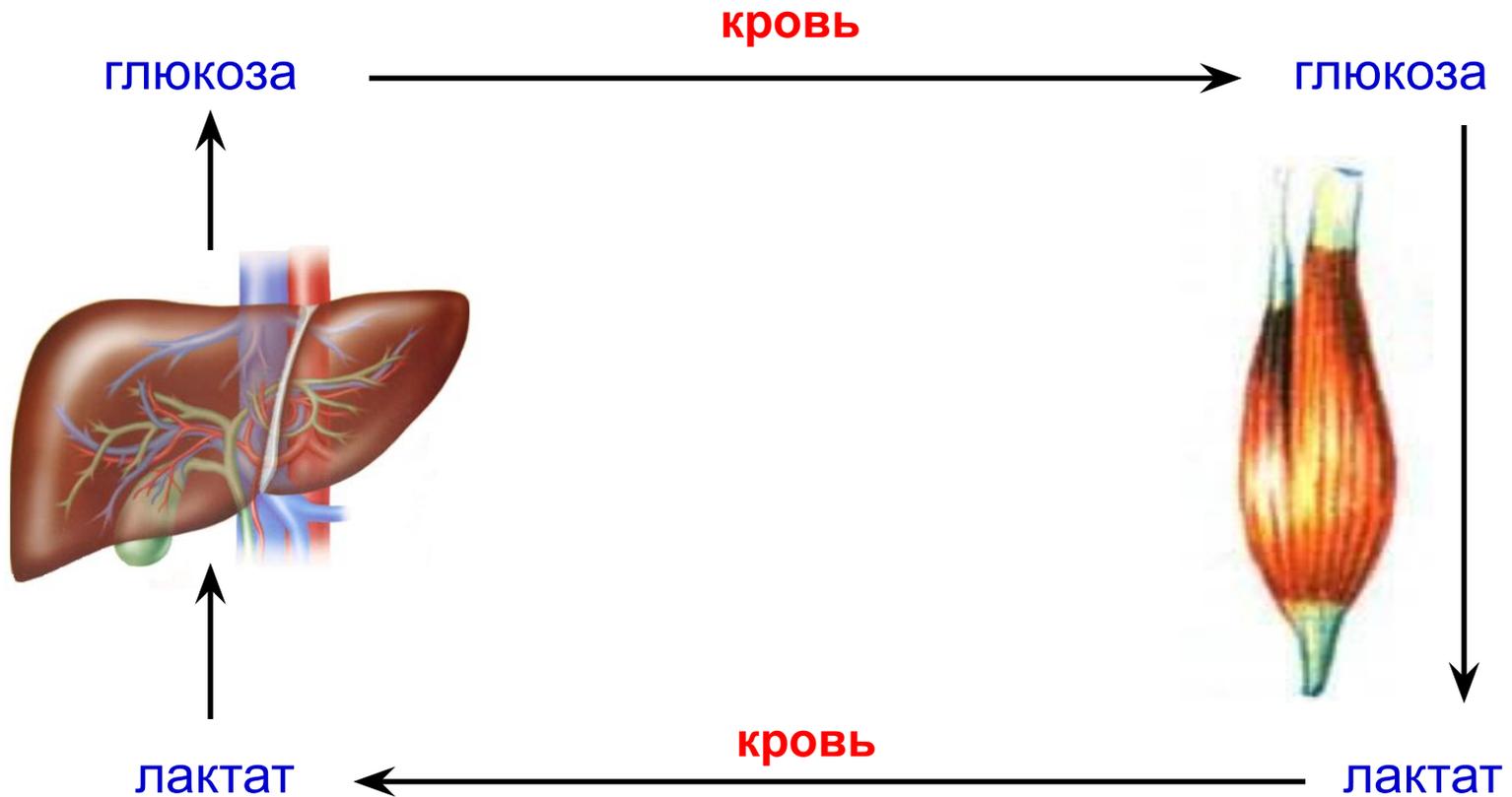
- ◆ Внутриклеточные регуляторные механизмы
- ◆ Надклеточные регуляторные механизмы

Регуляция по направлению потока веществ



- ① Пируваткиназа
- ② Пируватдегидрогеназа
- ③ α-кетоглутаратдегидрогеназа

Цикл Кори (глюкозо-лактатный цикл)



Регуляция метаболизма на уровне клеток



Механизмы неспецифической регуляции метаболизма

- Изменение концентрации веществ в среде;
- Изменение температуры;
- Изменение pH.

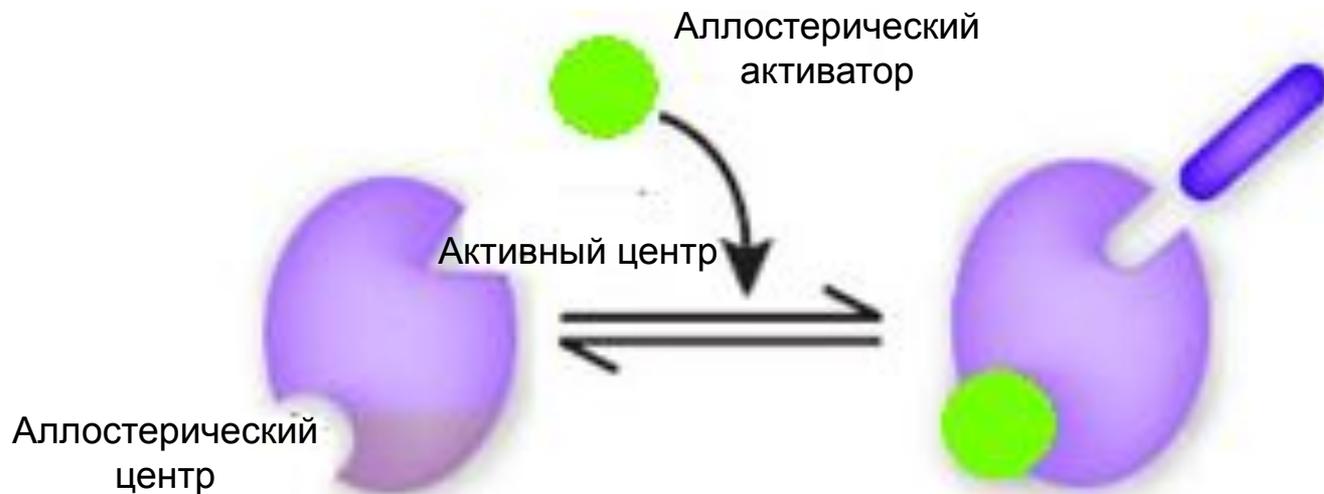
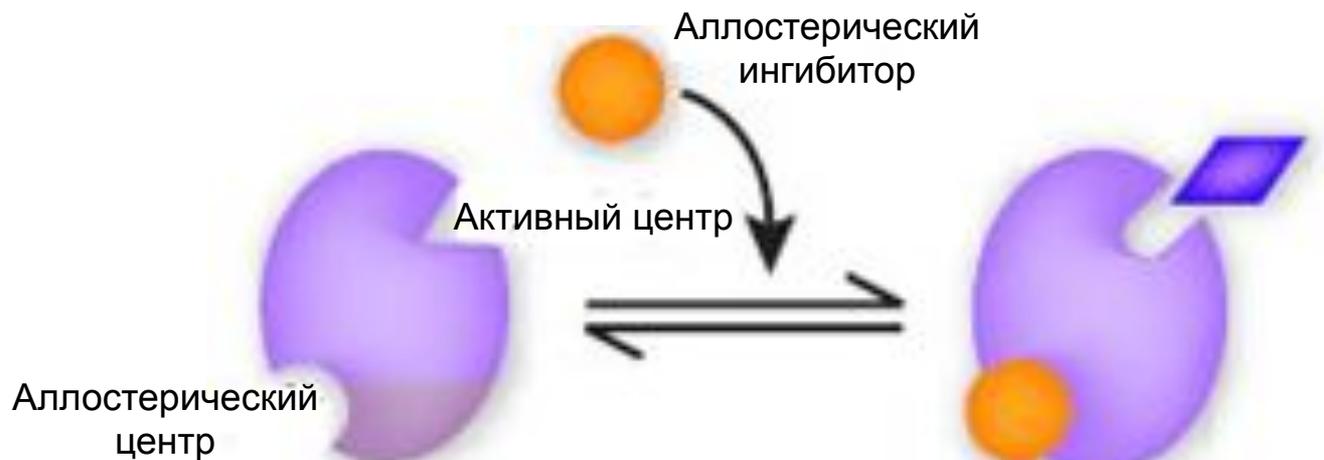


Механизмы специфической регуляции метаболизма

- Изменение активности ферментов;
- Изменение количества ферментов;
- Изменение проницаемости клеточных мембран.

Изменение активности ферментов

I. Аллостерическая модуляция

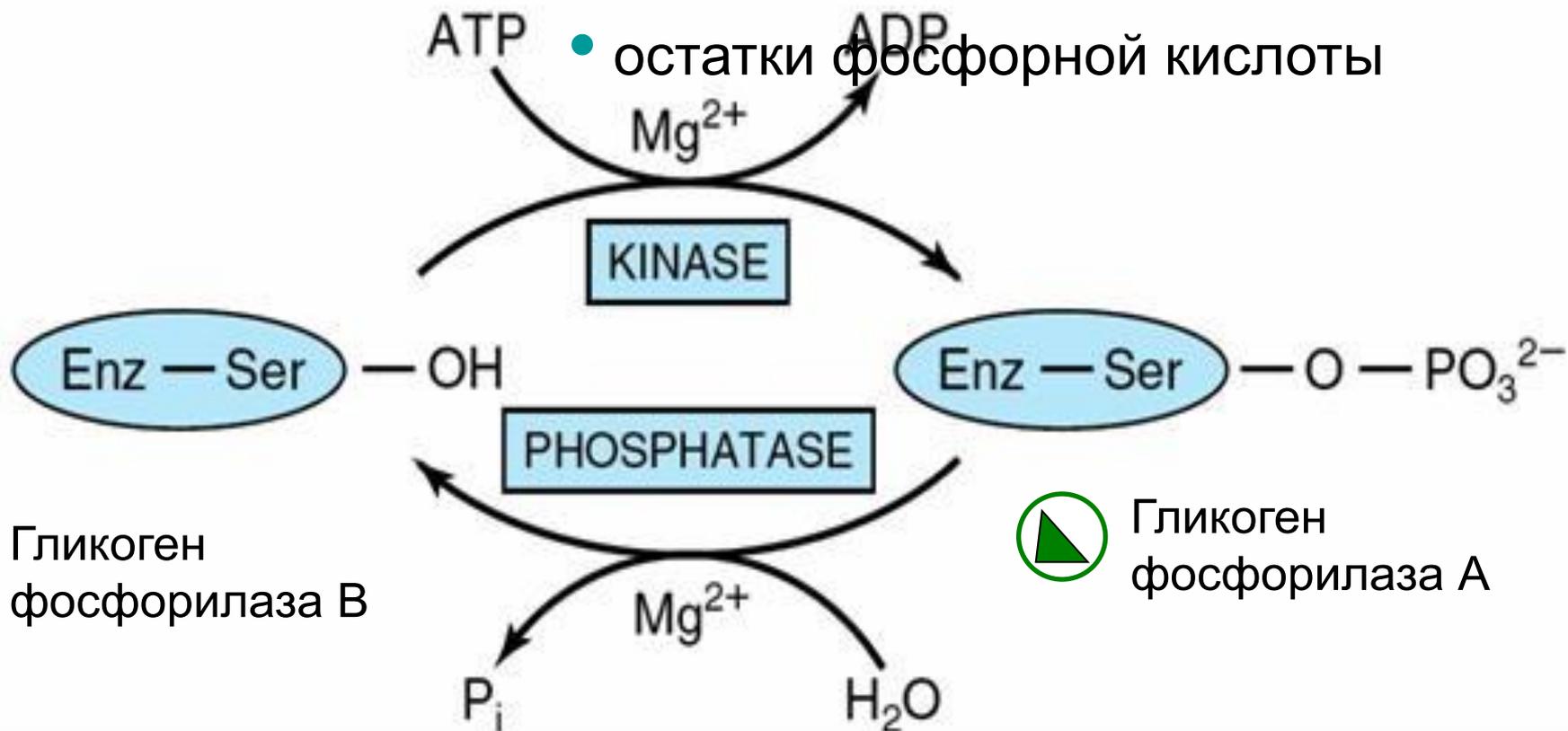


Изменение активности ферментов

II. Ковалентная модификация

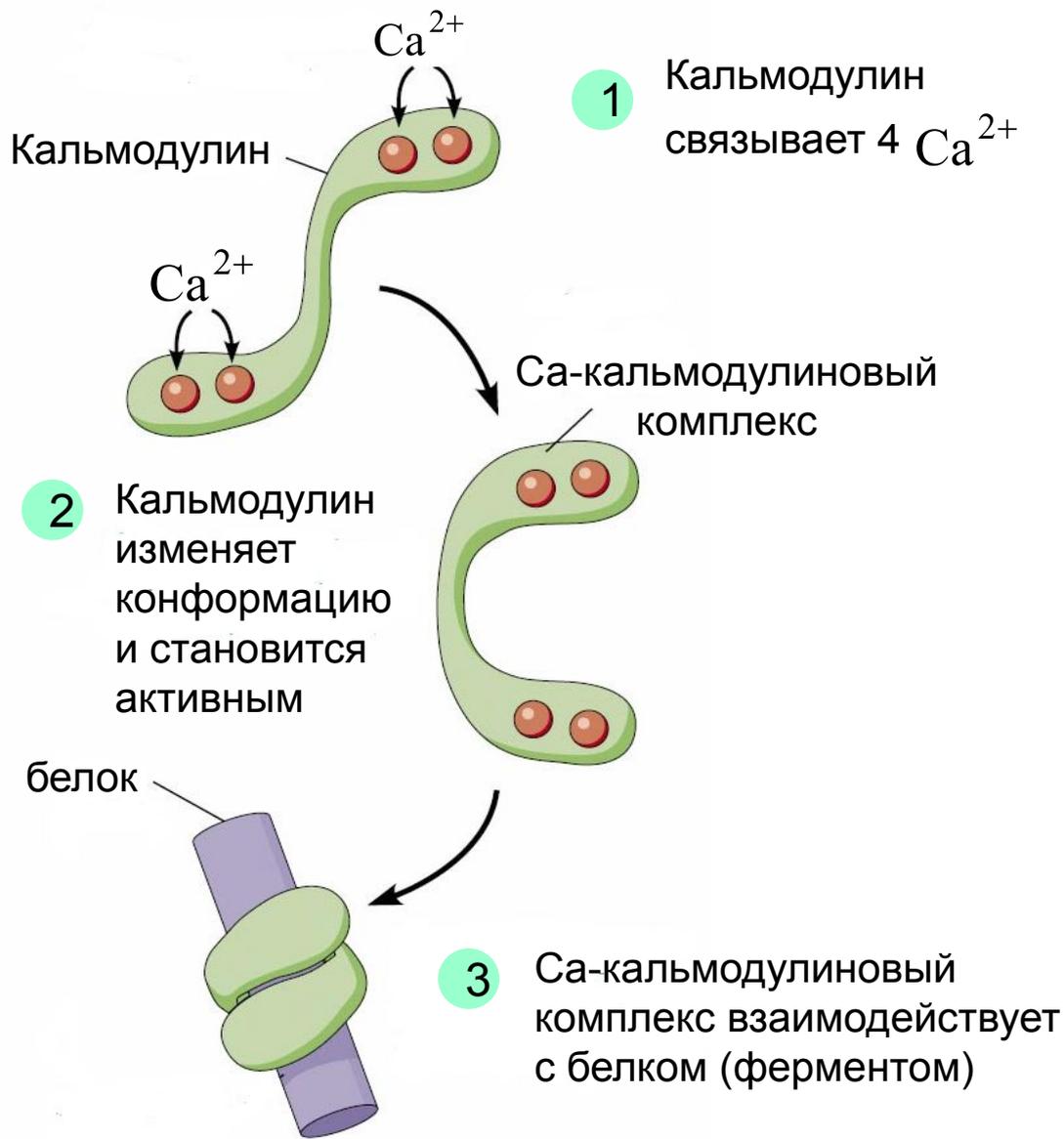
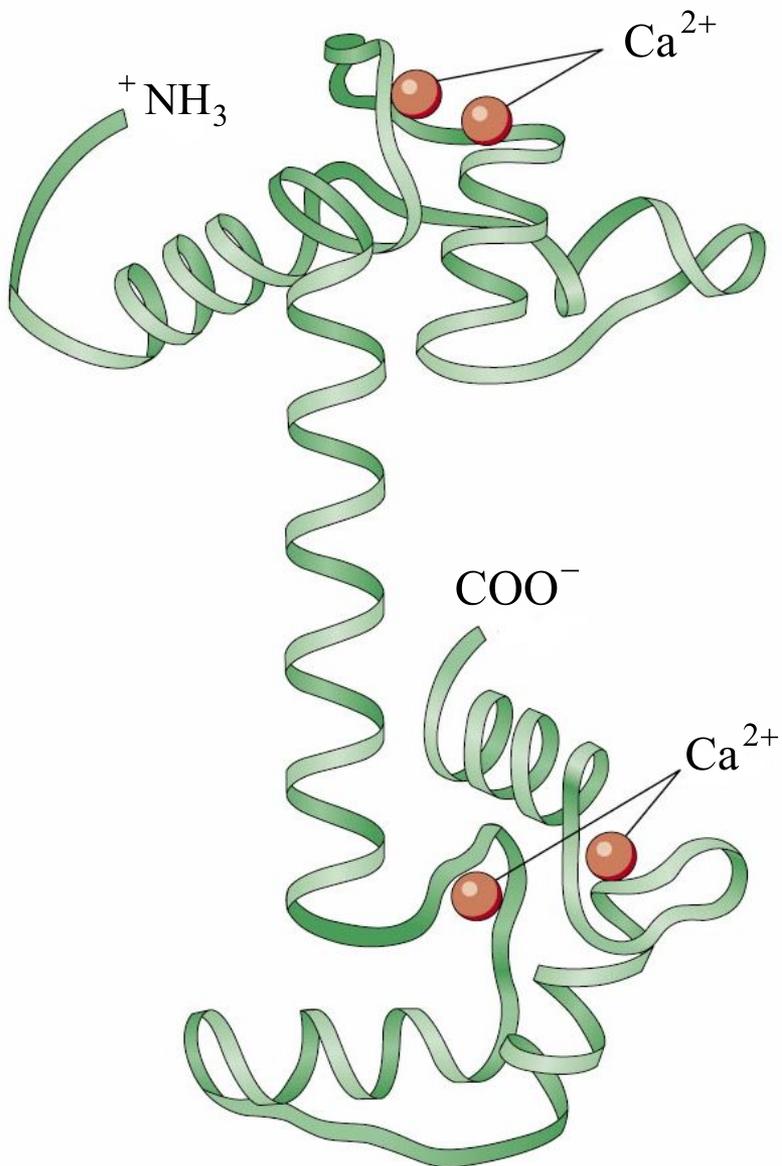
Модифицирующие группировки:

- остатки адениловой кислоты
- гликозильные остатки
- остатки фосфорной кислоты



Изменение активности ферментов

III. Белок-белковое взаимодействие



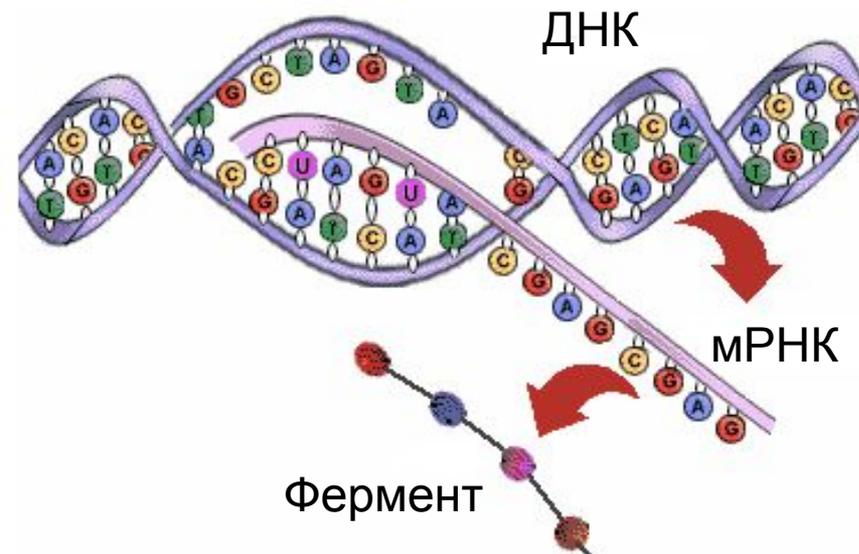
Изменение количества фермента в клетке



Регуляция **синтеза**
фермента



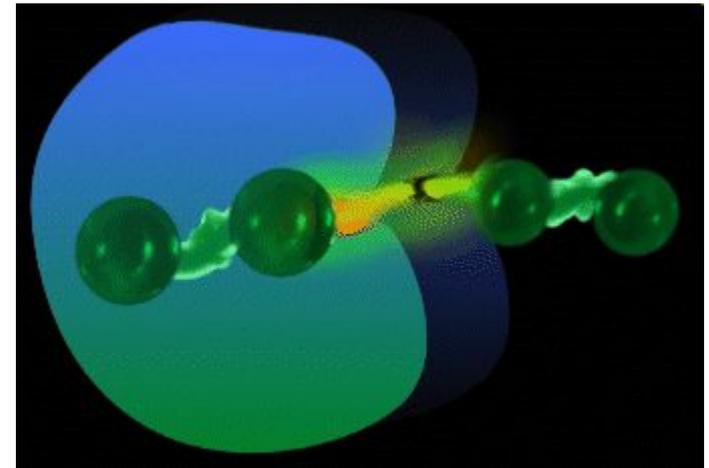
Регуляция **распада**
фермента



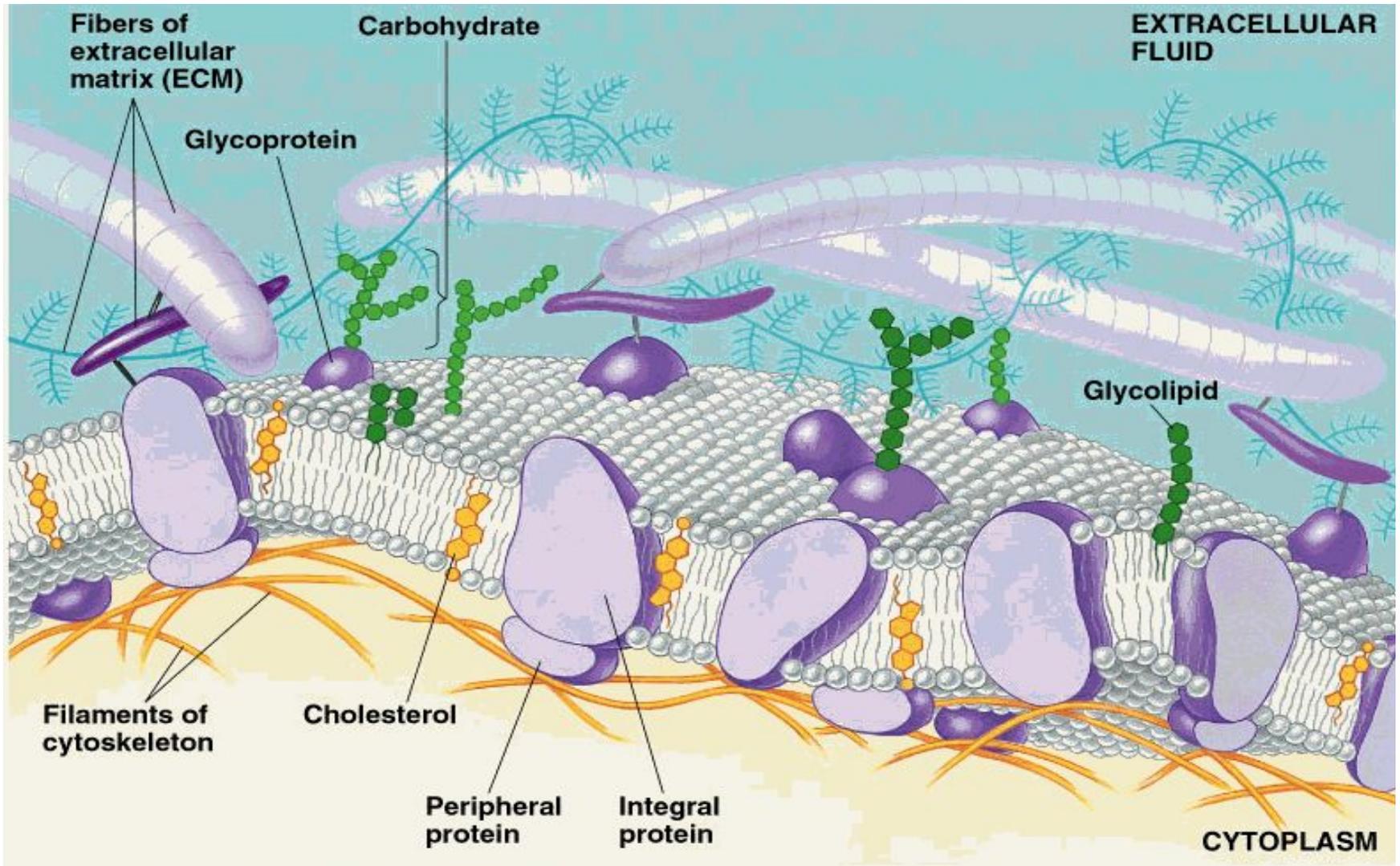
Протеиназы

Лизосомальные
малоспецифичны

Внелизосомные
высокоспецифичны



Изменение проницаемости клеточных мембран



Регуляция обмена веществ

Задачи:

- 1) интеграция всех структур организма в единую систему
- 2) адаптация организма к изменению условиям внешней среды
- 3) возможность избирательной активности отдельных органов

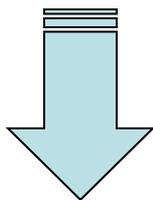
Способы:

- ◆ изменение активности или количества ферментов того или иного метаболического пути;
- ◆ изменение проницаемости клеточных мембран;
- ◆ изменение количества регуляторных молекул.

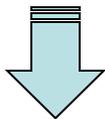
Гуморальная система регуляции



эндокринная



гормоны желез
внутренней секреции

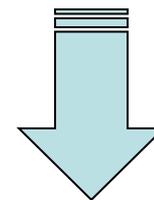


высокая активность (эффект
при сверхмалых концентрациях)
высокая специфичность действия

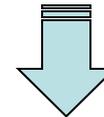
дистантность действия (проявляют
эффект в удаленных от синтеза местах)



паракринная



тканевые
гормоны



синтезируются и оказывают
эффект в пределах одного
и того же органа или ткани

Классификация гормонов

I. По месту образования в организме:

- ◆ гормоны гипоталамуса, гипофиза, щитовидной железы и т.д.

II. По химической природе:

- ◆ гормоны белки, полипептиды, производные а/к, стероиды

III. По механизму действия:

- ◆ гормоны цитозольного и мембранно-цитозольного действия

IV. По функциональной роли:

- ◆ гормоны, регулирующие различные обменные процессы и деятельность самих желез внутренней секреции

Классификация по природе гормона

- 1) гормоны **белковой** природы:
 - а) простые белки (**инсулин, соматотропин**)
 - б) сложные белки (**тиреотропный и гонадотропные** гормоны)
- 2) гормоны – **полипептиды** (**вазопрессин, окситоцин, либерины** и **статины** гипоталамуса, **глюкагон, АКТГ, паратгормон**)
- 3) гормоны – **производные аминокислот** (**мелатонин, тироксин, трийодтиронин, адреналин**)
- 4) гормоны **стероидной** природы (**прогестерон, альдостерон, кортизол, эстрадиол, тестостерон, тимостерин, кальцитриол**)

Классификация по механизму действия

1) Гормоны мембранно-цитозольного механизма

(гормоны – белки, полипептиды, производные аминокислот, за исключением йодированных тиронинов)

- ◆ не могут проникать через мембраны внутрь клеток
- ◆ рецепторы локализованы на наружной стороне мембраны
- ◆ эффект реализуется через «вторичные вестники»
- ◆ эффект проявляется изменением активности белков клетки

2) Гормоны цитозольного механизма

(гормоны – стероидной природы и йодированные тиронины)

- ◆ способны проникать через мембраны внутрь клеток
- ◆ рецепторы локализованы в цитозоле или ядре клетки
- ◆ эффект проявляется изменением экспрессии генов

Классификация по функциональной роли

1) гормоны, преимущественно регулирующие обмен углеводов, липидов и белков:

◆ инсулин, глюкагон, адреналин, кортизол, тироксин, СТГ

2) гормоны, регулирующие водно-солевой обмен:

◆ вазопрессин, альдостерон

3) гормоны, регулирующие фосфорно-кальциевый обмен:

◆ паратгормон, кальцитонин, кальцитриол

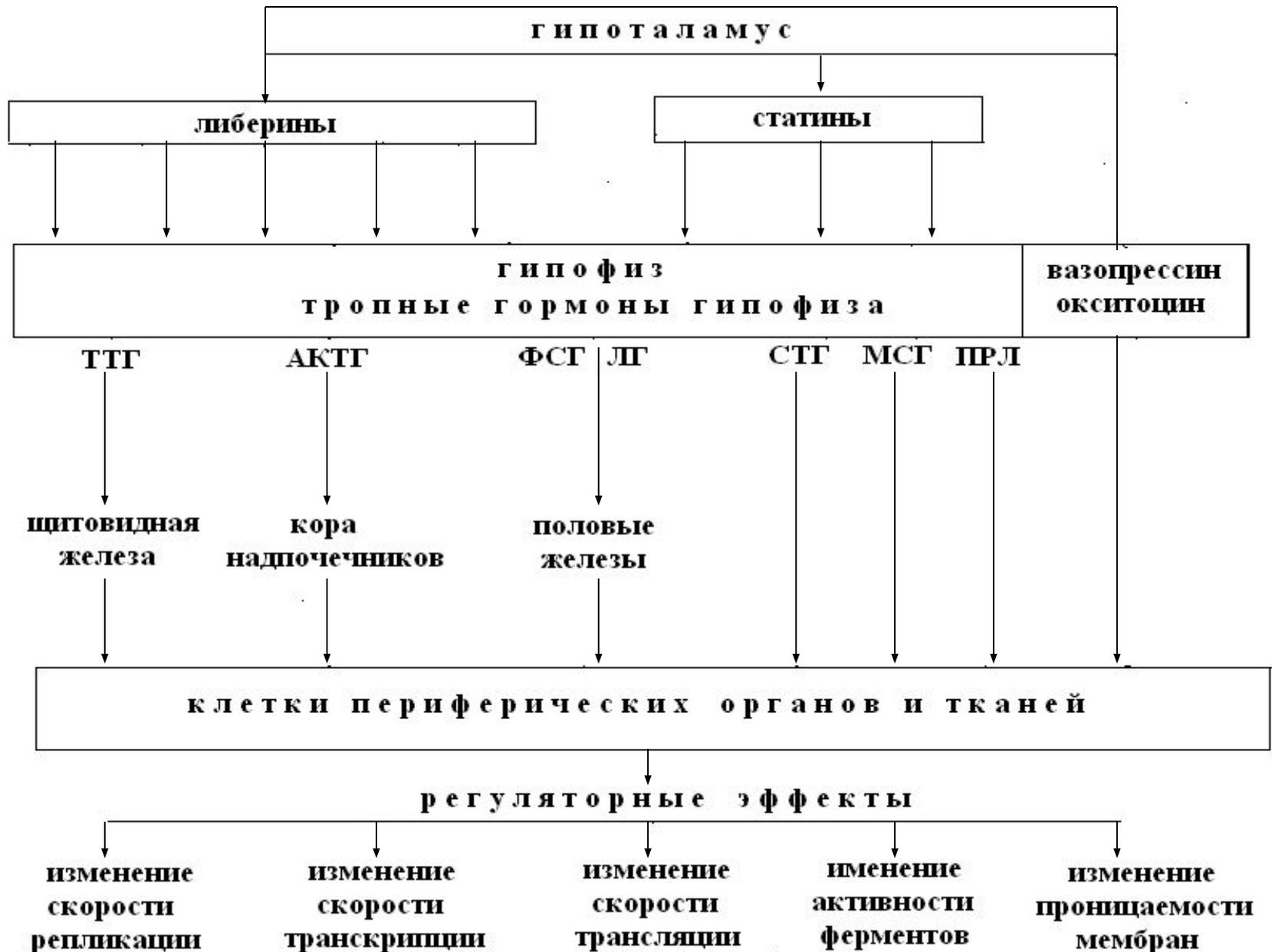
4) гормоны, регулирующие репродуктивные функции:

◆ гонадотропин, прогестерол, эстрадиол, тестостерон

5) гормоны, регулирующие железы внутренней секреции:

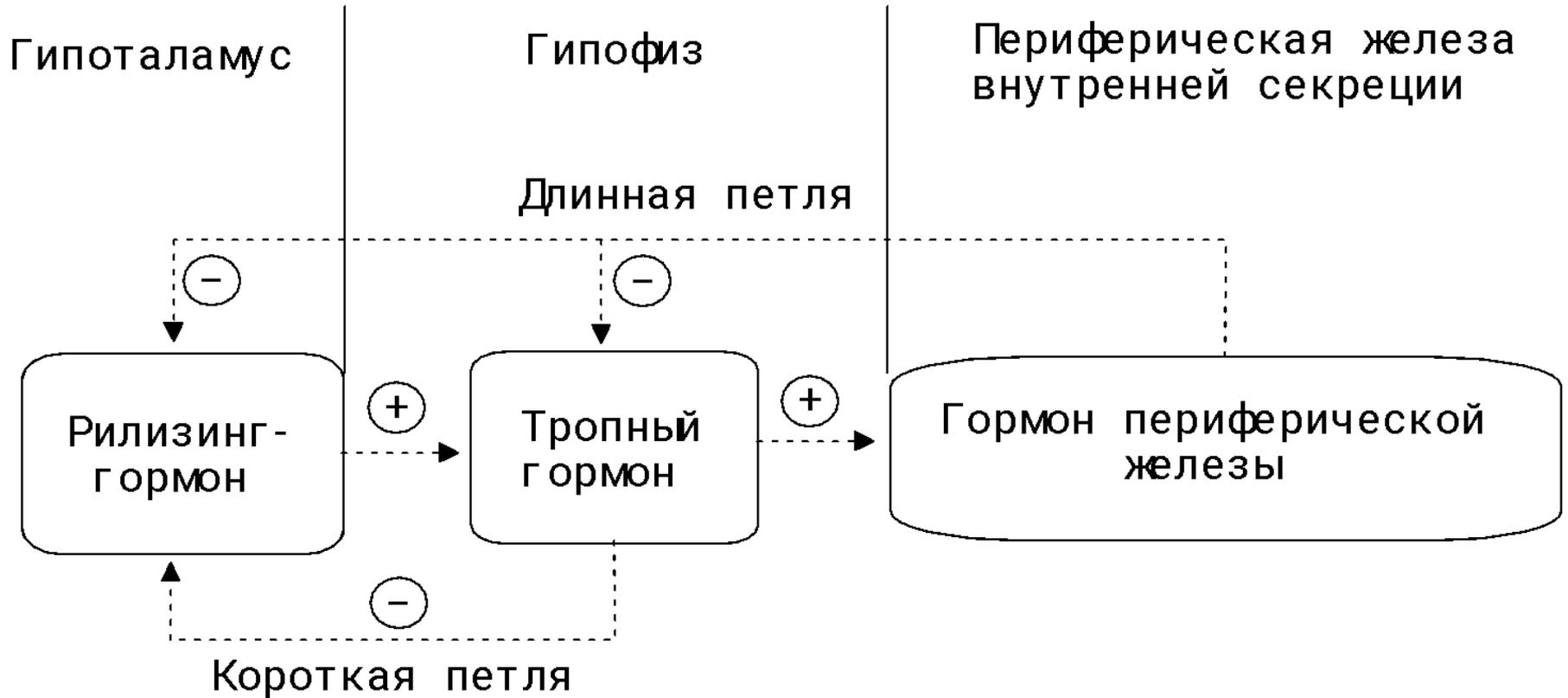
◆ статины и либерины, тиреотропин, кортикотропин

Эндокринная регуляция



Регуляция содержания гормонов в крови

Короткая и длинная петля отрицательной обратной связи



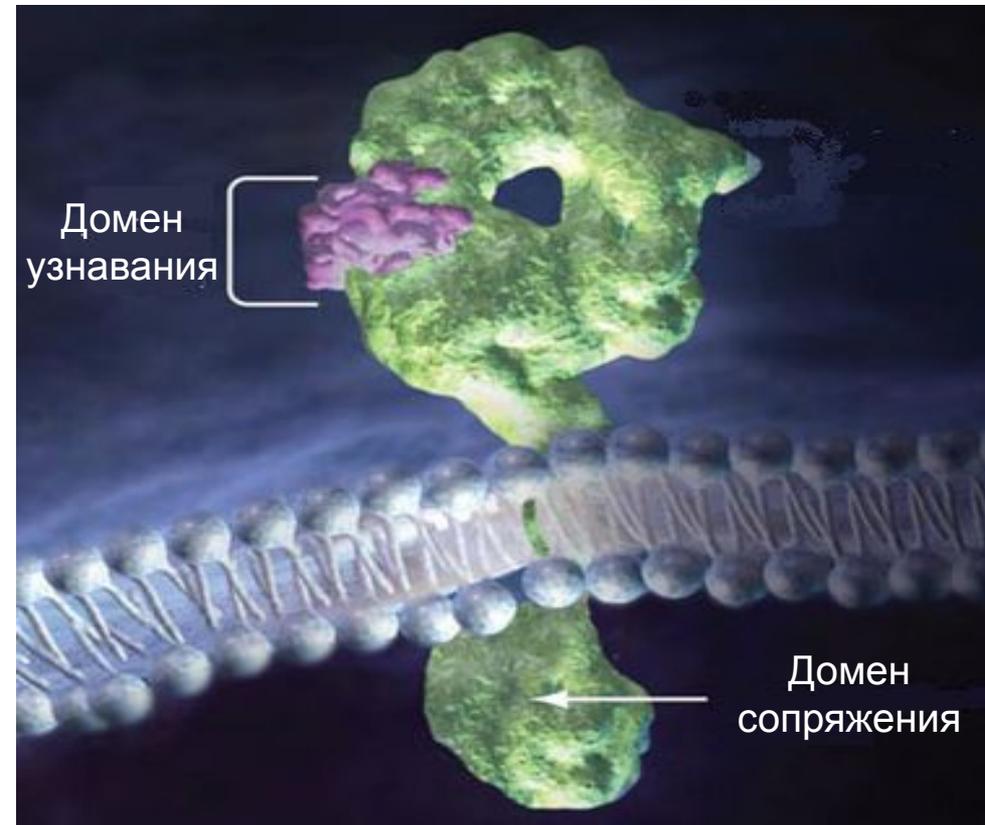
(-) - ингибирующий эффект. (+) - стимулирующий эффект

Особенности структуры рецепторов гормонов и их свойства

Особенности структуры:

Свойства рецепторов:

1. Высокая аффинность связывания;
2. Высокая чувствительность;
3. Насыщаемость связывания сигнальных молекул



Домен узнавания

Домен сопряжения

Рецептор эпидермального фактора роста

Гормоны, рецепторы которых расположены в цитозоле или ядре клетки

1. Гормоны стероидной природы

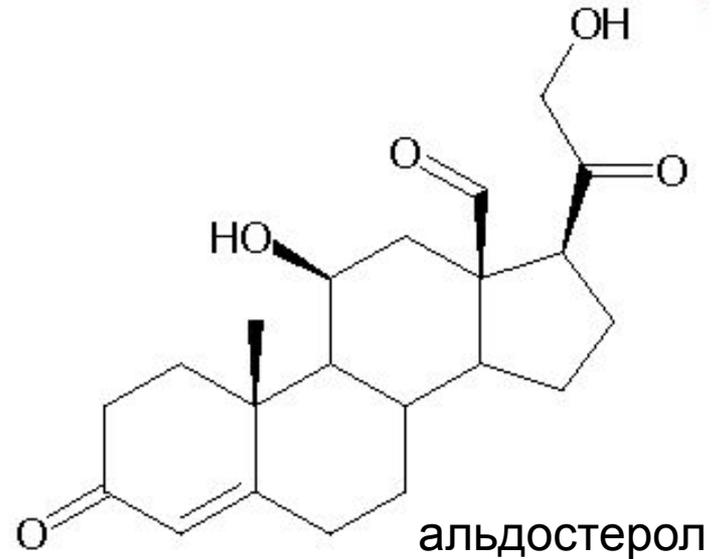
- Кортизол
- Альдостерол
- Тестостерон
- Эстрадиол

2. Гормоны щитовидной железы

- Триодтиронин (Т3)
- Тетраодтиронин (Т4 или тироксин)

3. Кальцитриол

4. Ретиноевая кислота – производное витамина А



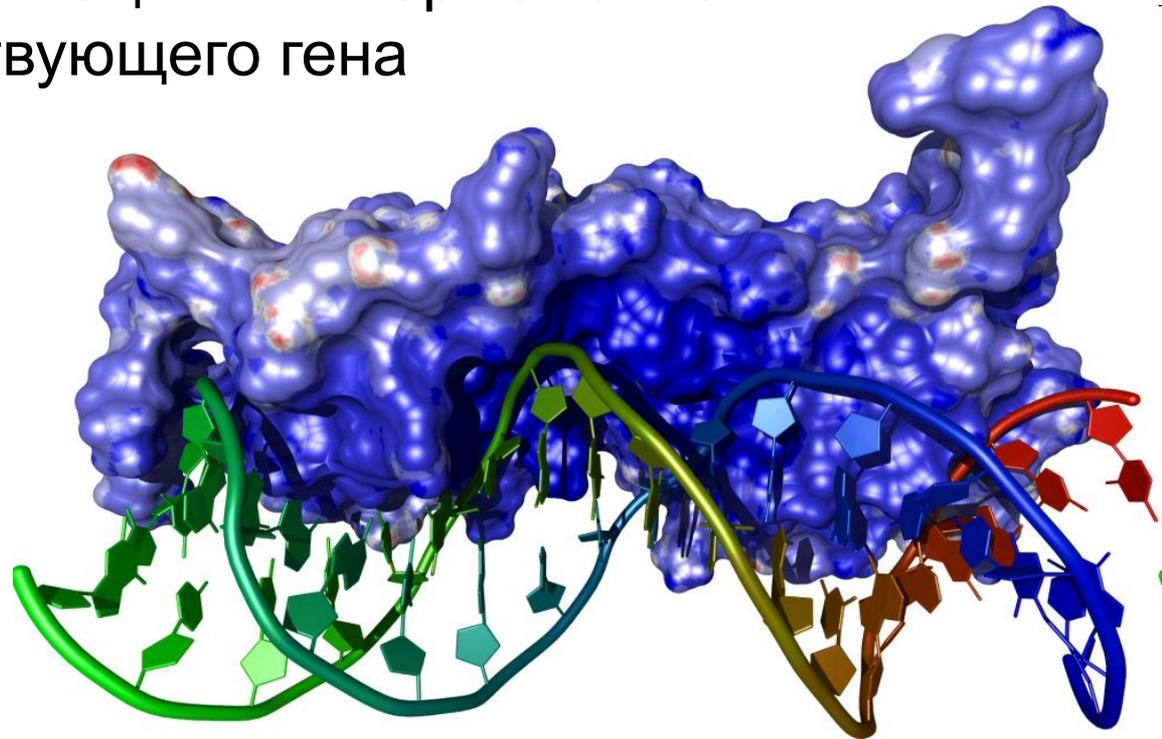
Структура рецептора стероидного гормона

С-концевой домен – связывание стероидного гормона

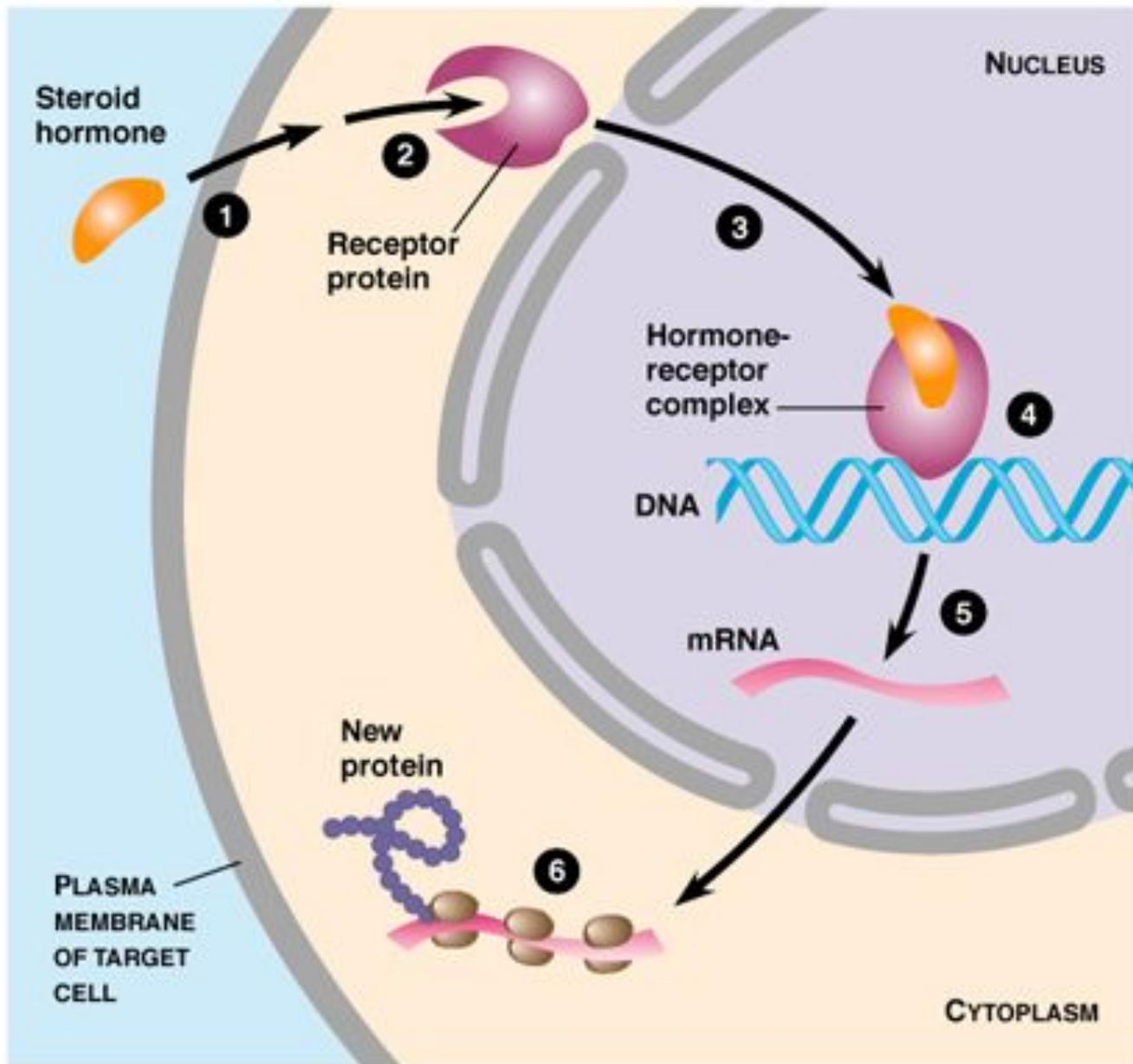
Центральный домен – связывание рецептора с участком ДНК в регуляторной зоне гена

N-концевой домен – активация или торможение транскрипции соответствующего гена

Комплекс рецептора
альдостерона с ДНК



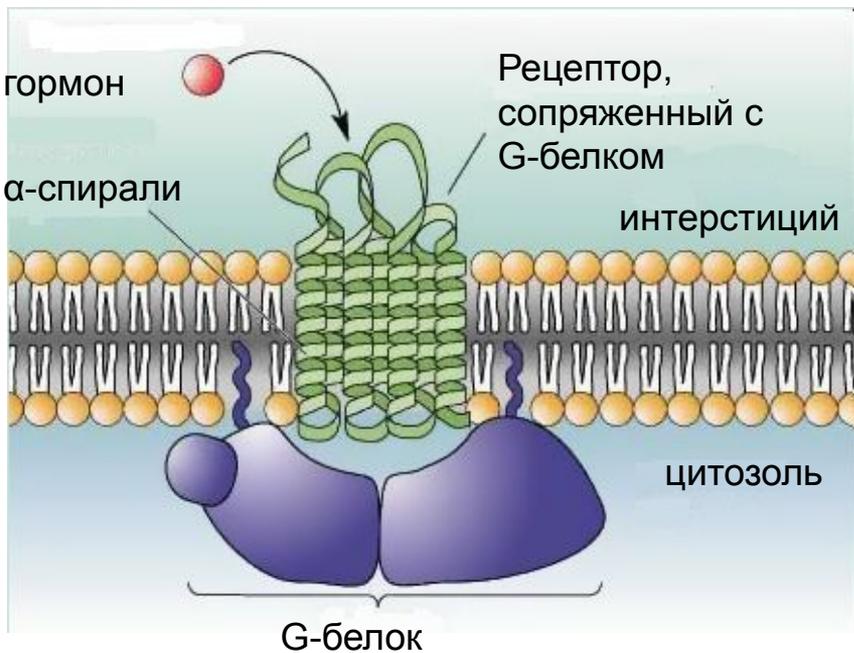
Механизм действия стероидных гормонов



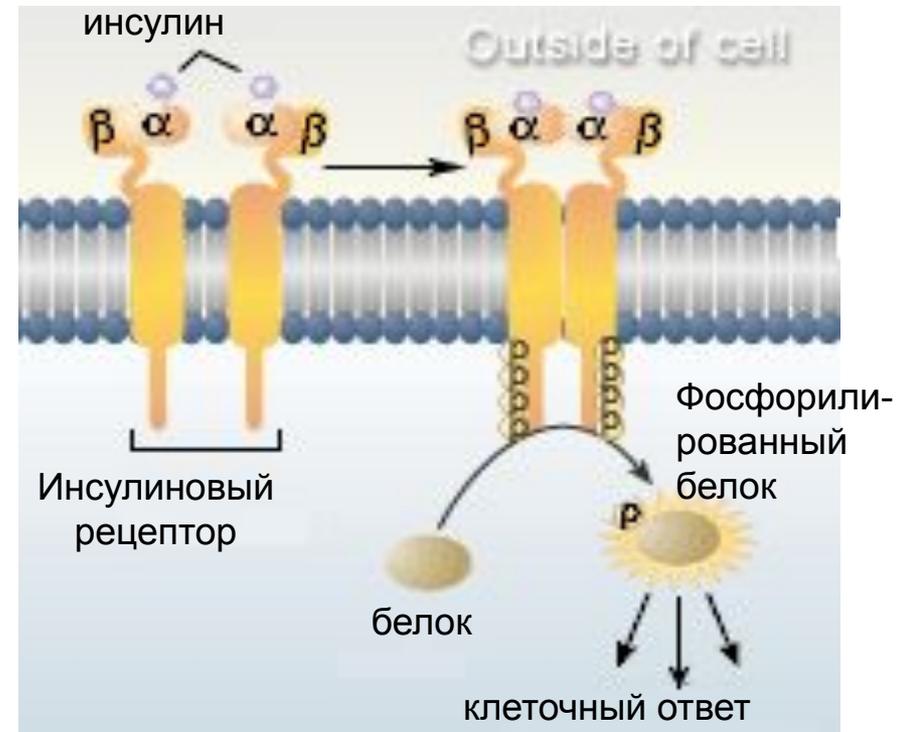
Рецепторы для гормонов мембрано-цитозольного механизма действия



Рецепторы, сопряженные с G-белками

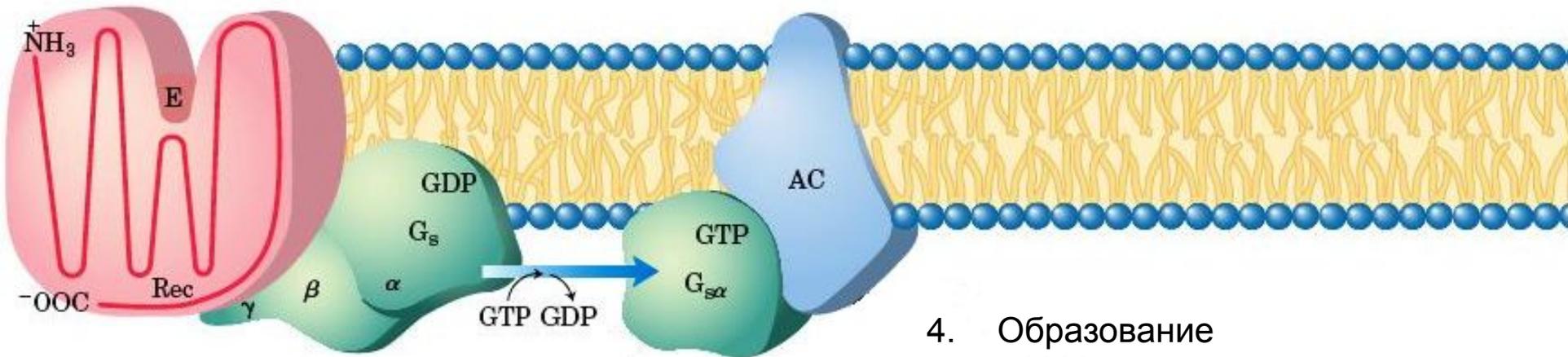


Каталитические рецепторы



Механизм действия гормонов, внутриклеточным посредником которых является цАМФ

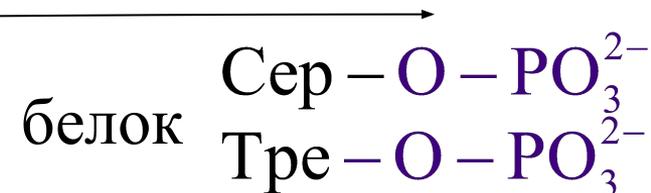
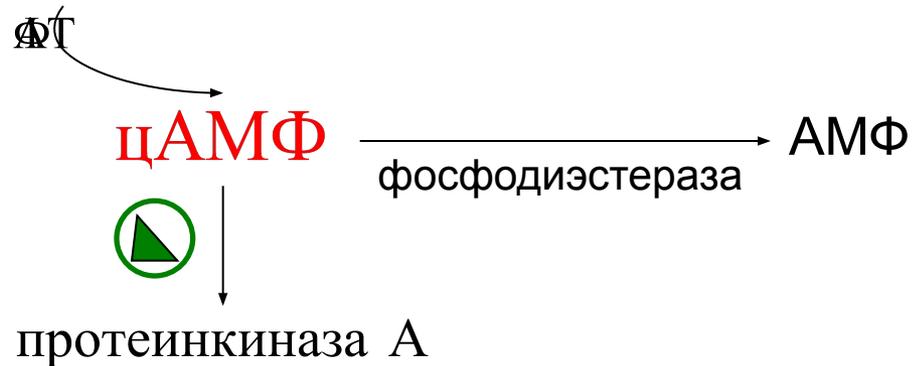
1. Гормон связывается с рецептором



2. Активация стимулирующего G белка (G_s)

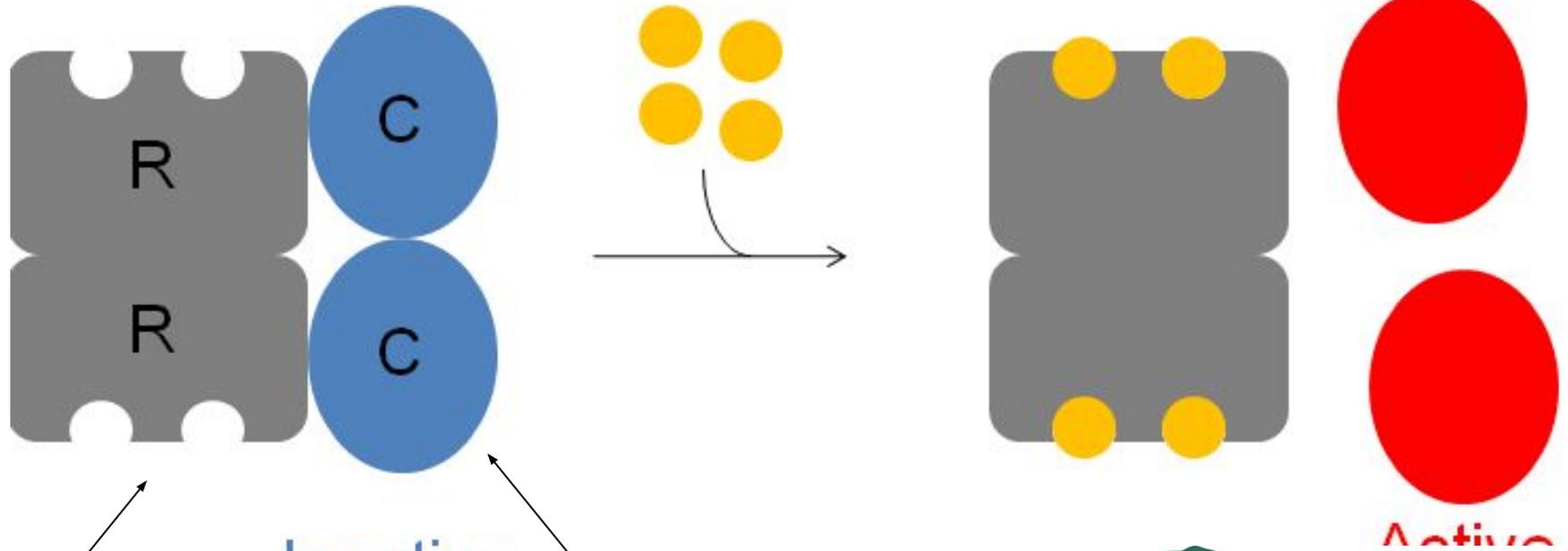
3. Активация аденилат-циклазы

4. Образование цАМФ



Активация протеинкиназы А

cAMP



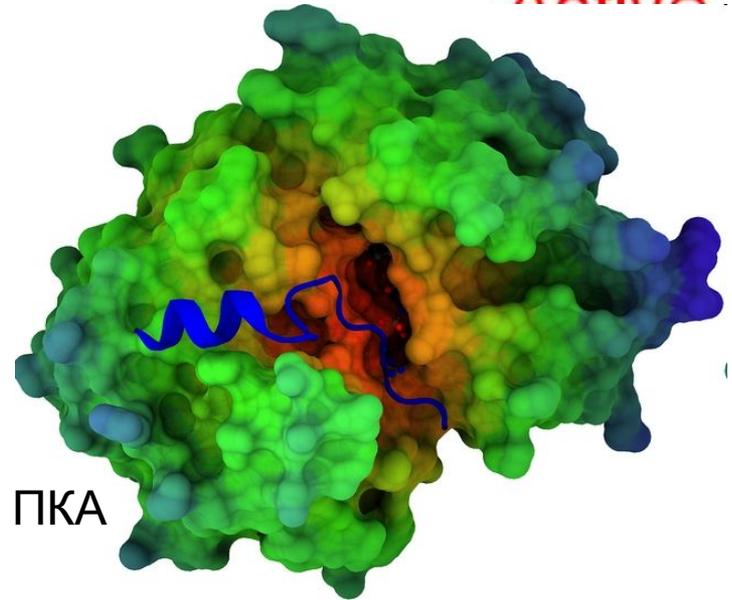
Inactive

Active

Регуляторные
субъединицы

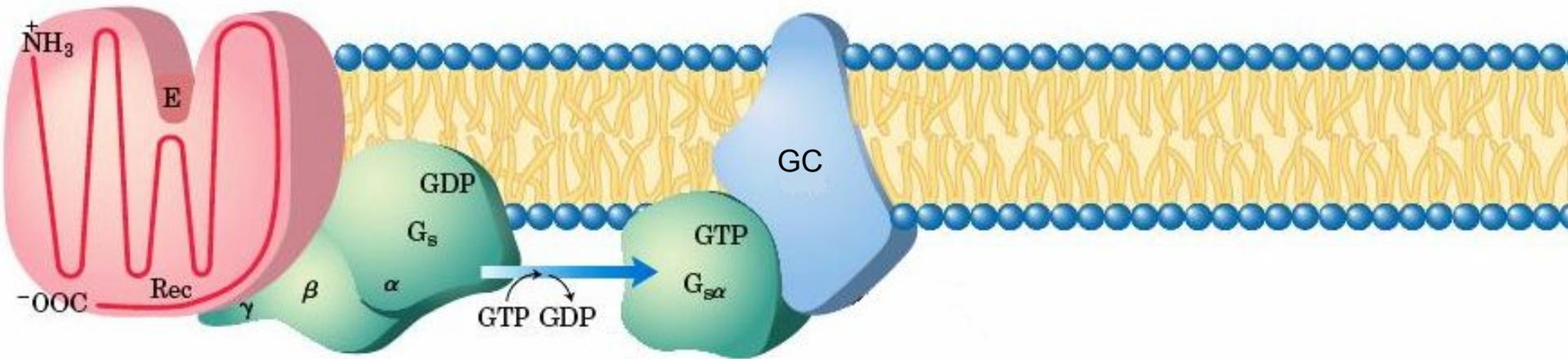
Каталитические
субъединицы

Каталитическая субъединица ПКА



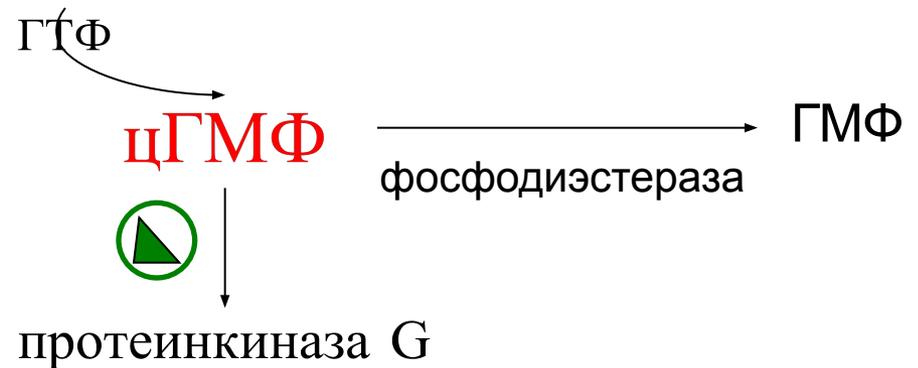
Механизм действия гормонов, внутриклеточным посредником которых является цГМФ

1. Гормон связывается с рецептором

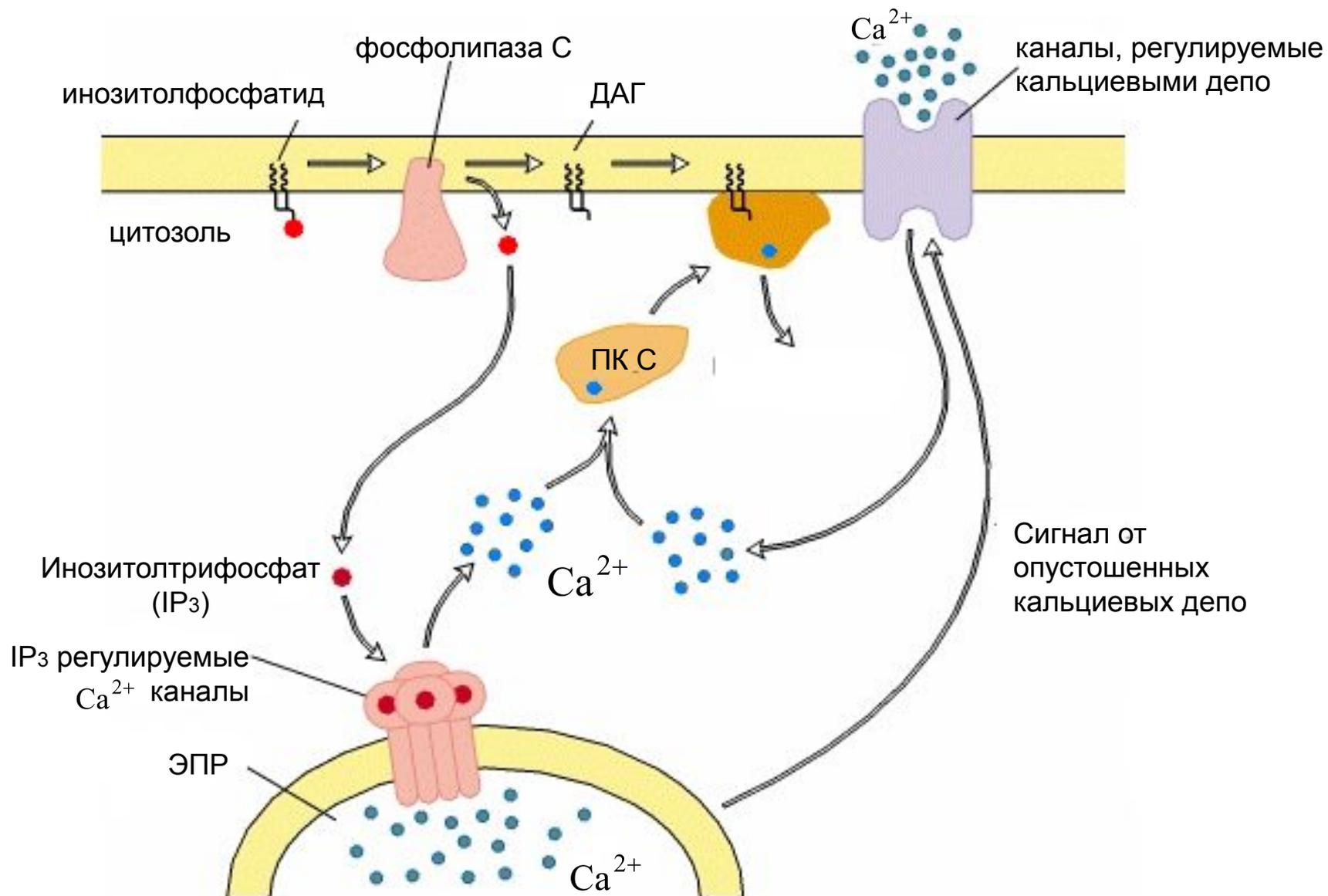


2. Активация стимулирующего G белка (Gs)

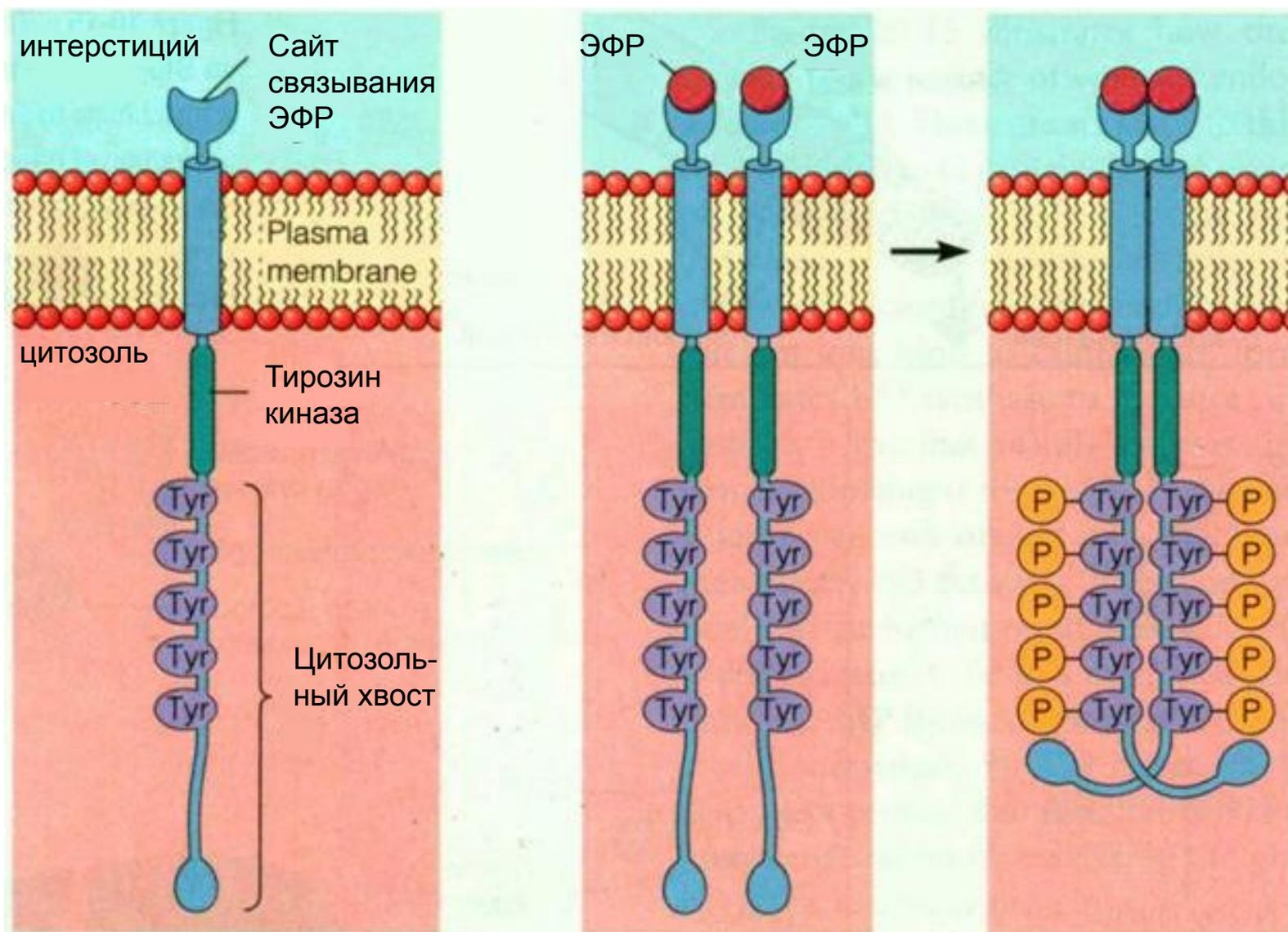
3. Активация гуанилат-циклазы



Механизм действия гормонов, внутриклеточными посредниками которых являются продукты распада инозитолфосфатидов и ионы Ca^{2+}



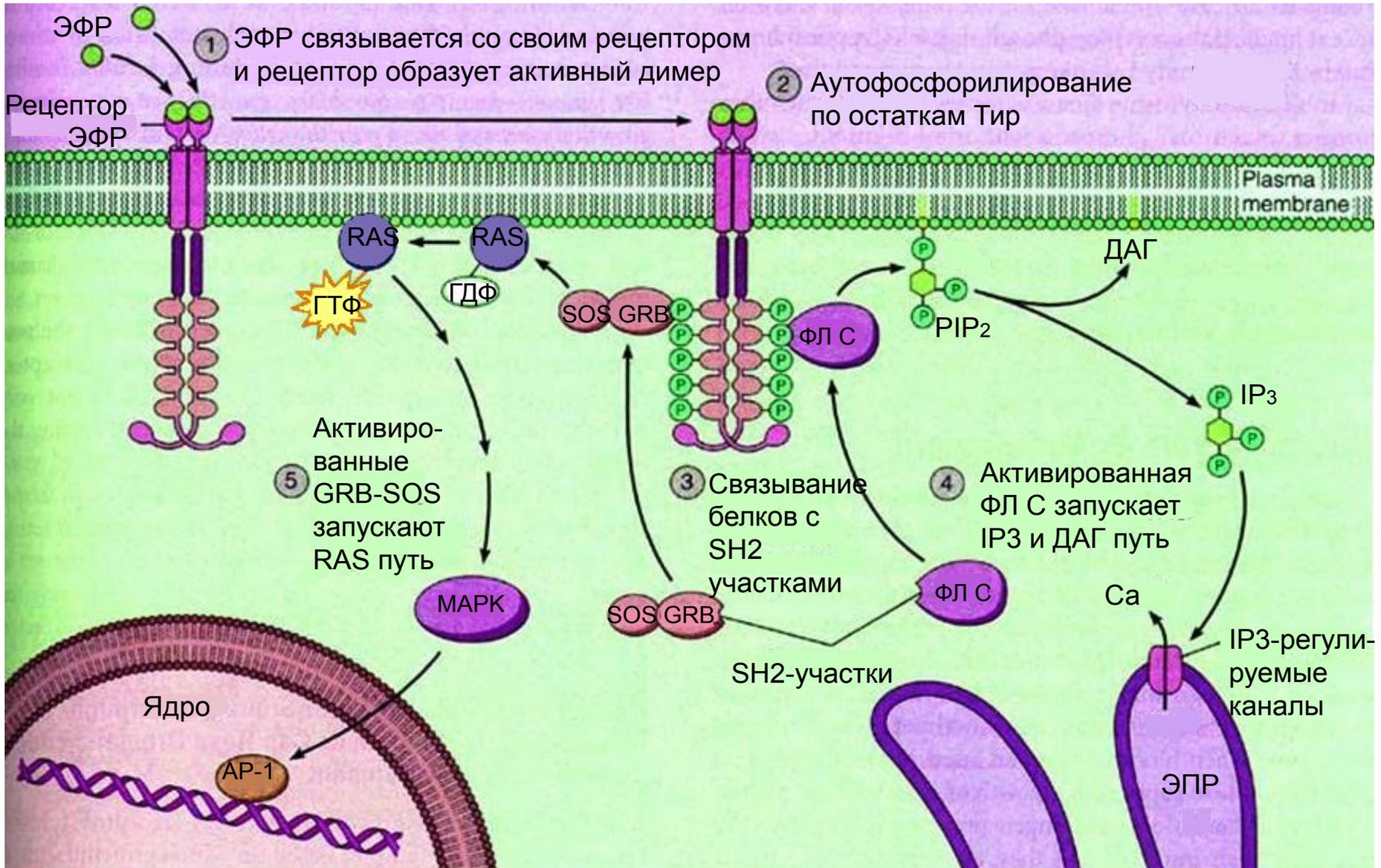
Рецептор эпидермального фактора роста (ЭФР), обладающий ферментативной активностью



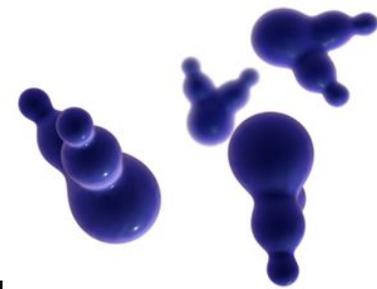
Структура рецептора ЭФР

Активация рецептора ЭФР

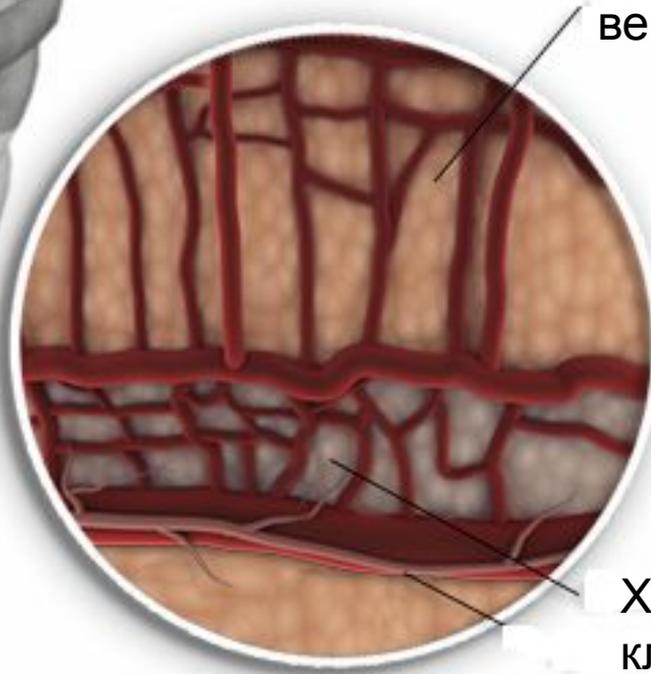
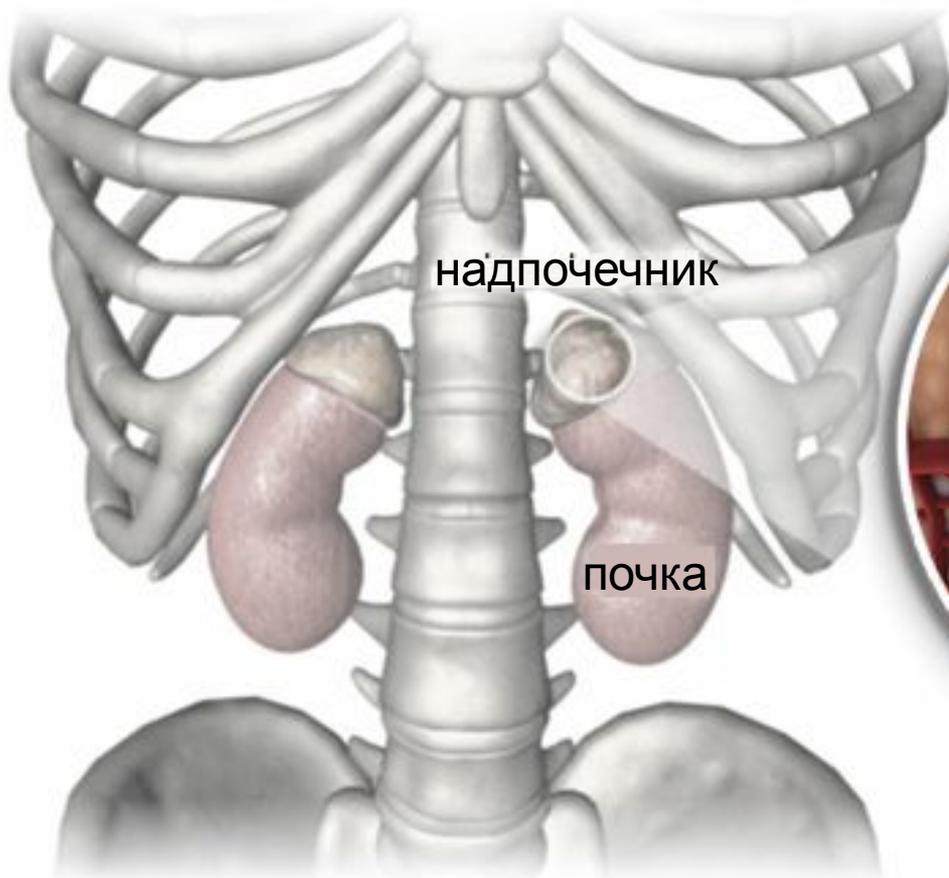
Передача сигнала через тирозинкиназный рецептор



Катехоламины



Место синтеза – хромафинные клетки мозгового вещества надпочечников



Корковое
вещество

надпочечник

почка

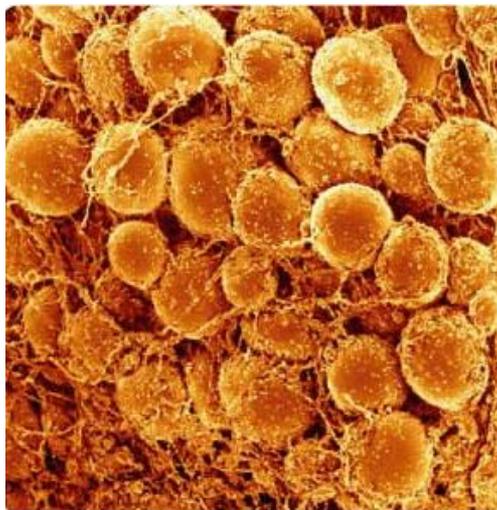
Хромафинные
клетки мозгового
вещества

Реакция организма: “Борьба или бегство”

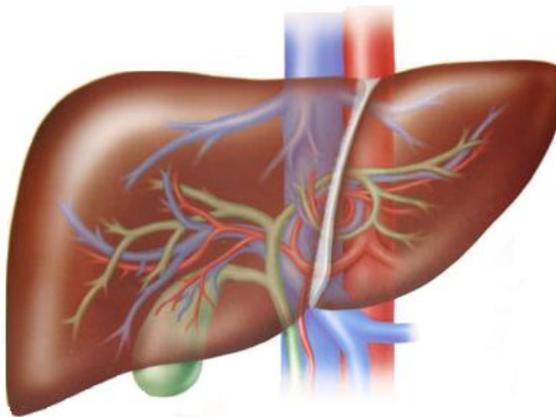
Экстренная мобилизация энергетических ресурсов



Липолиз
в жировой ткани



Гликогенез
в печени

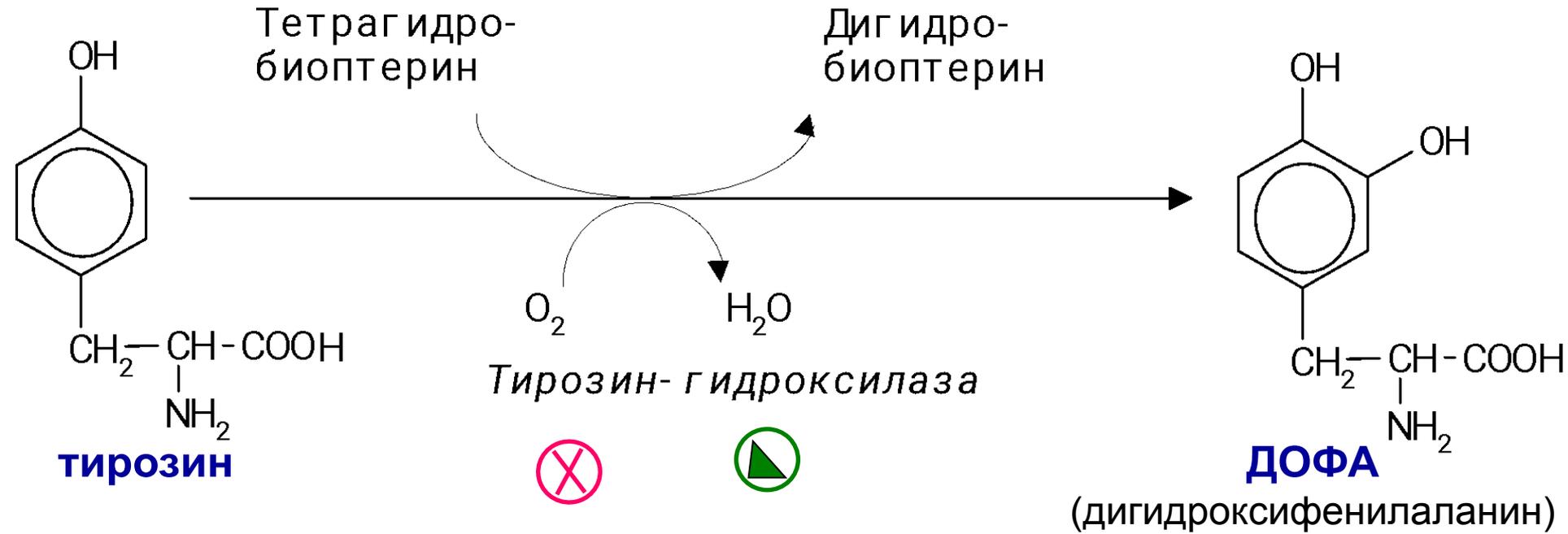


Гликогенолиз
в мышцах

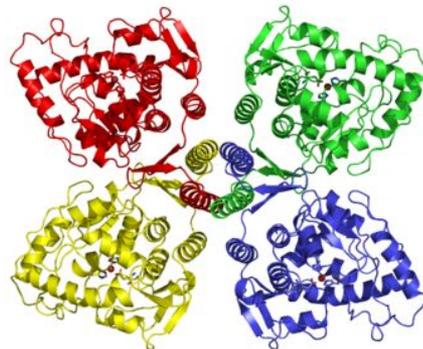


Синтез катехоламинов

1. Образование ДОФА



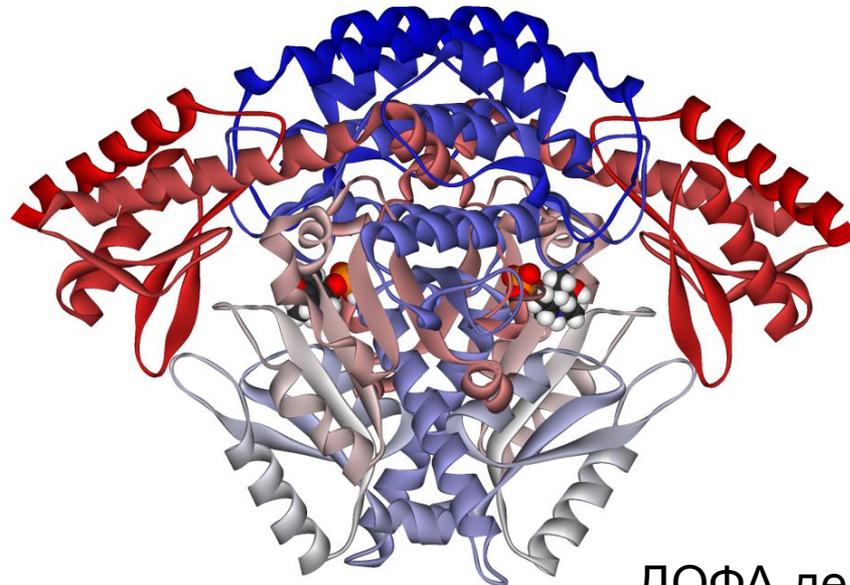
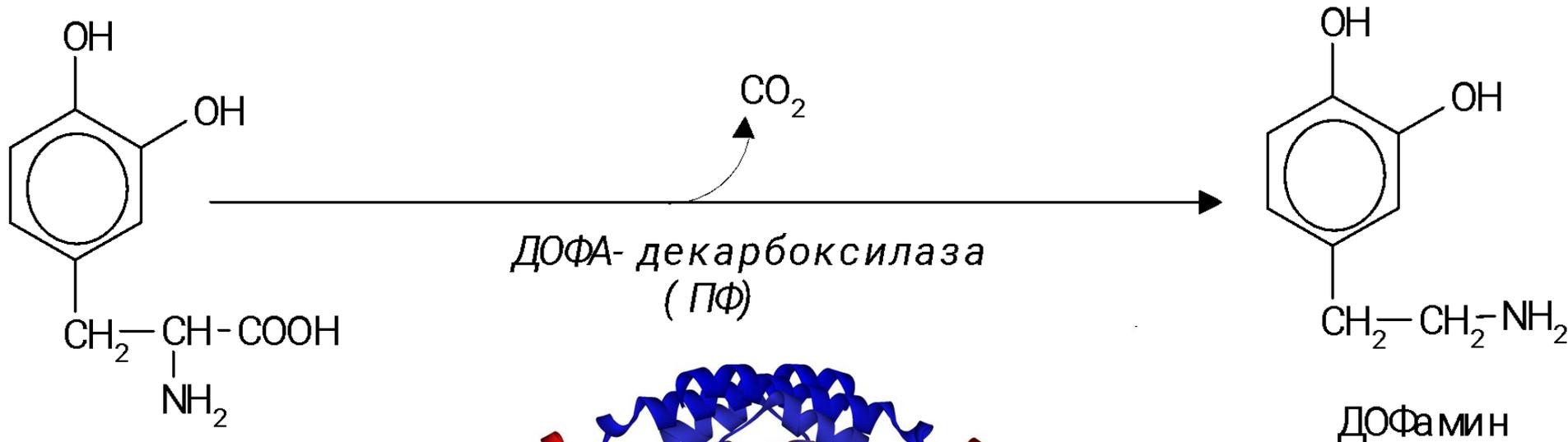
катехоламины



Фосфорилирование
длительный стресс

Синтез катехоламинов

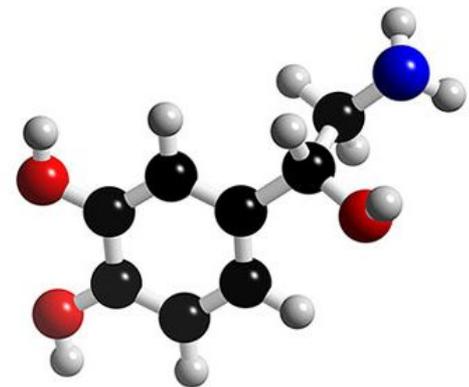
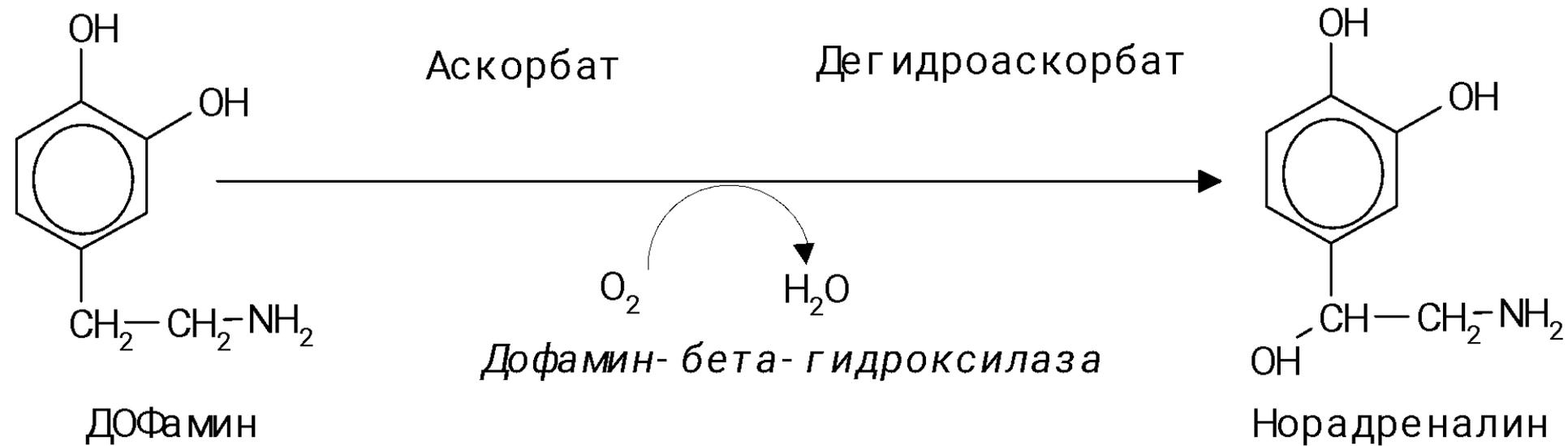
2. Декарбоксилирование ДОФА



ДОФА-декарбоксилаза

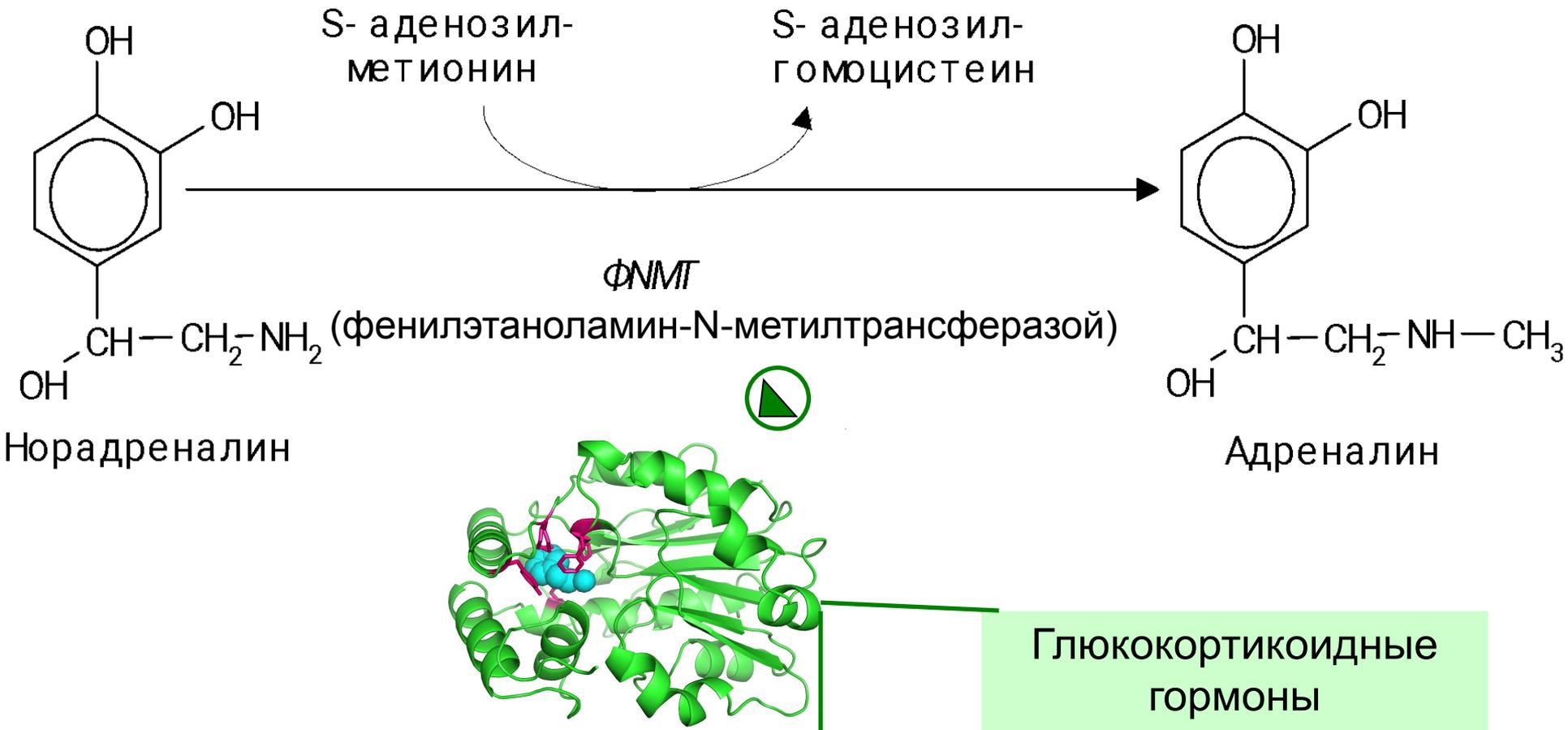
Синтез катехоламинов

3. Образование норадреналина

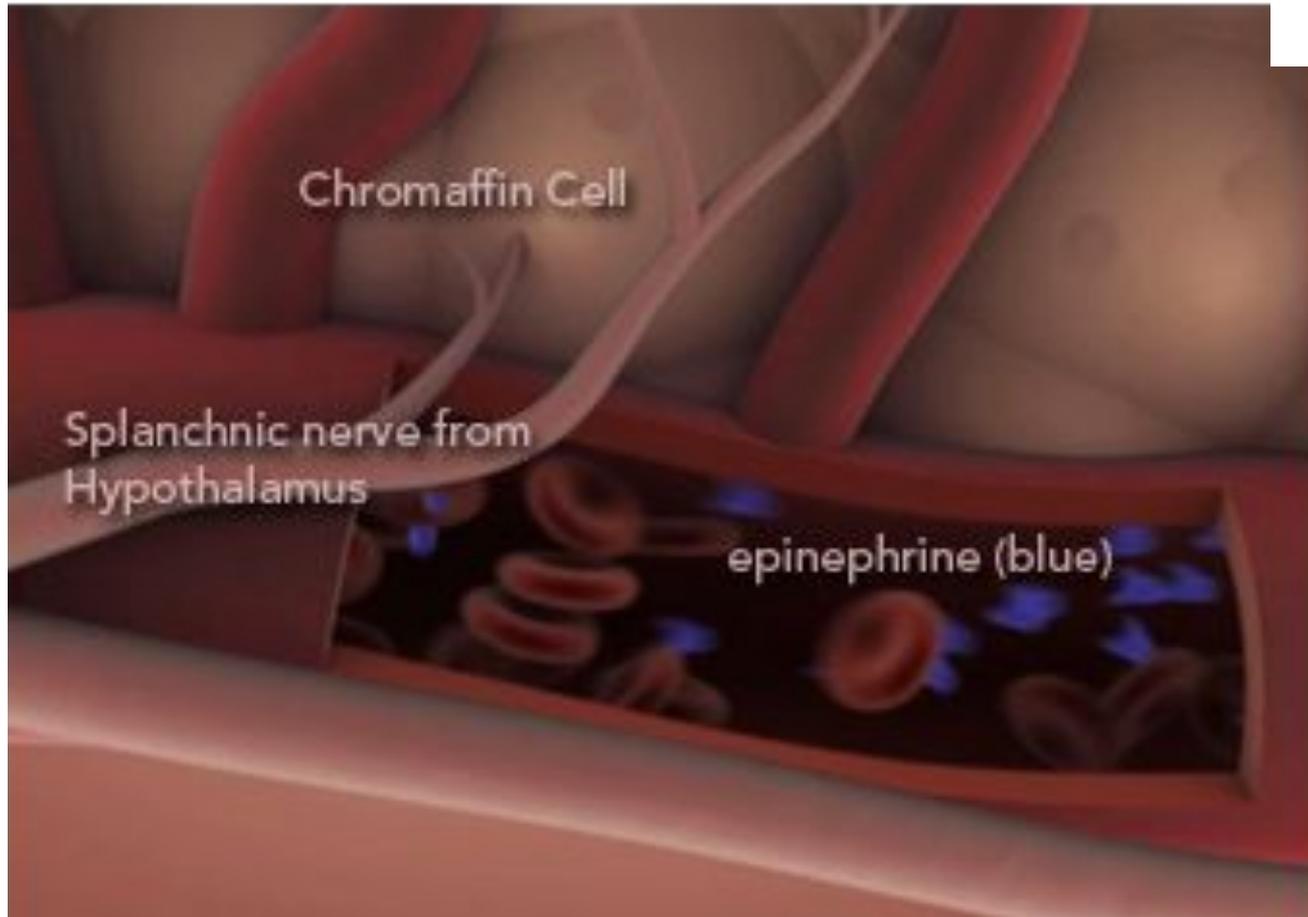
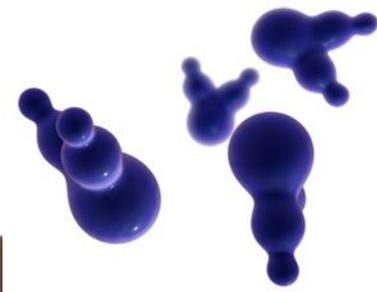


Синтез катехоламинов

4. Метилирование норадреналина



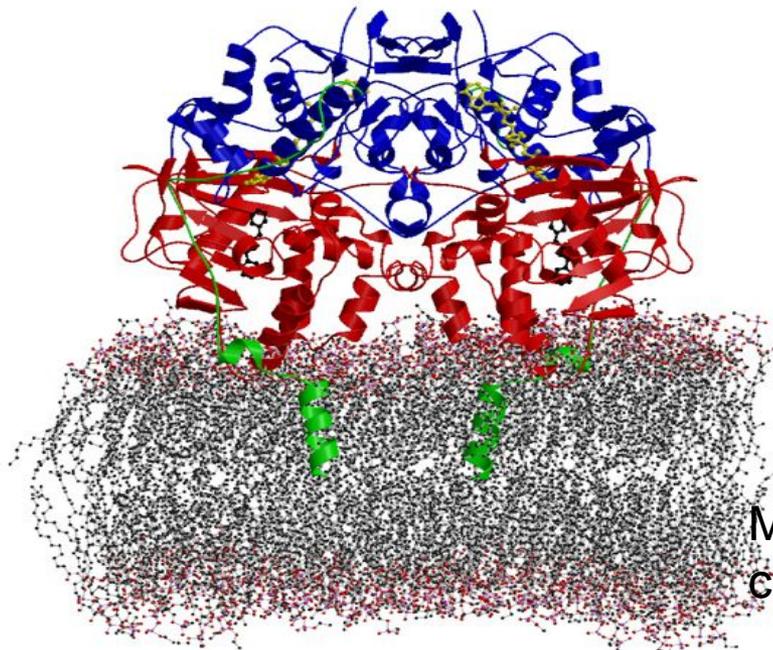
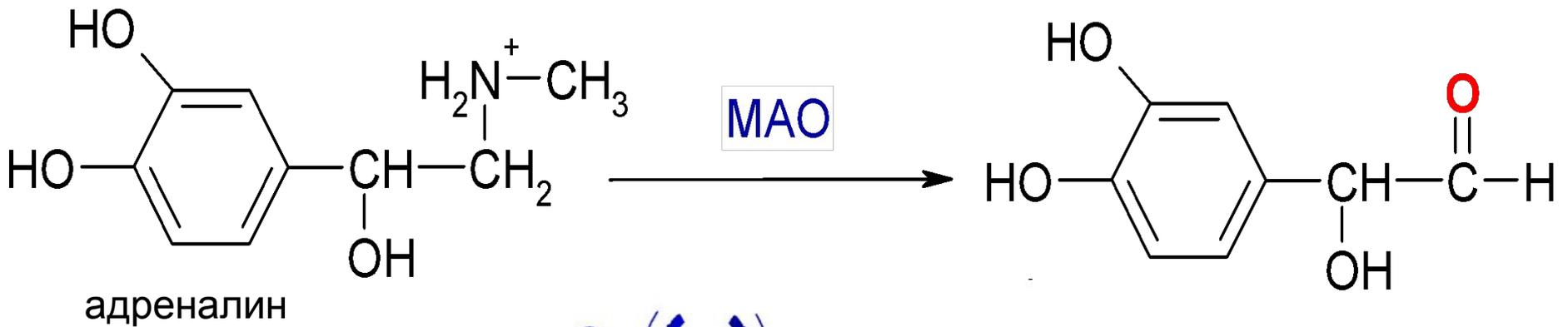
Выброс адреналина в кровь



Концентрация адреналина в крови не превышает 0,1 мкг/л (менее 0,55 нМ/л).

Инактивация адреналина

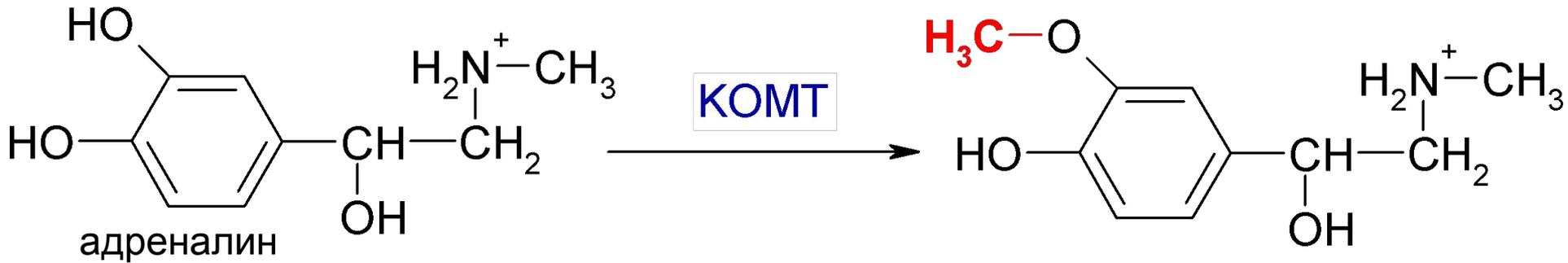
1. Окислительное дезаминирование



Моноаминооксидаза, связанная с липидным бислоем мембраны

Инактивация адреналина

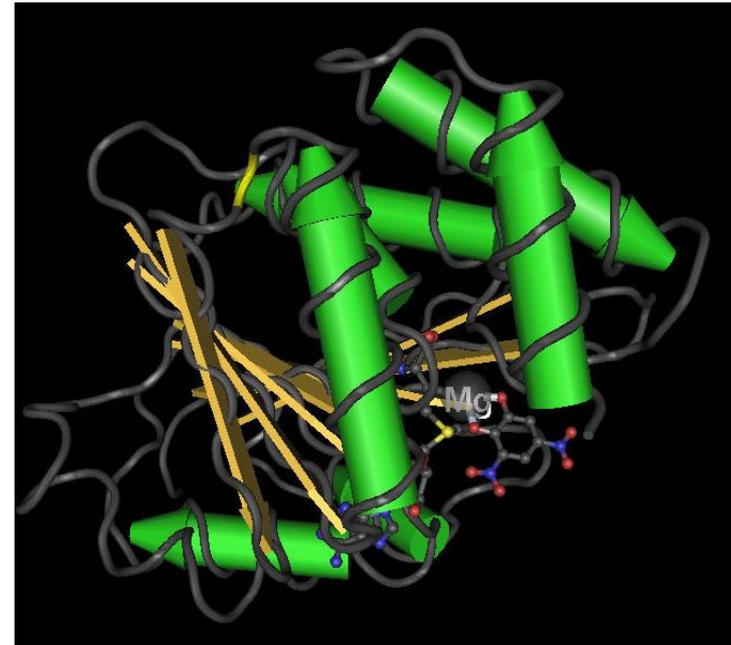
2. O-метилирование



КОМТ – катехол-О-метилтрансфераза

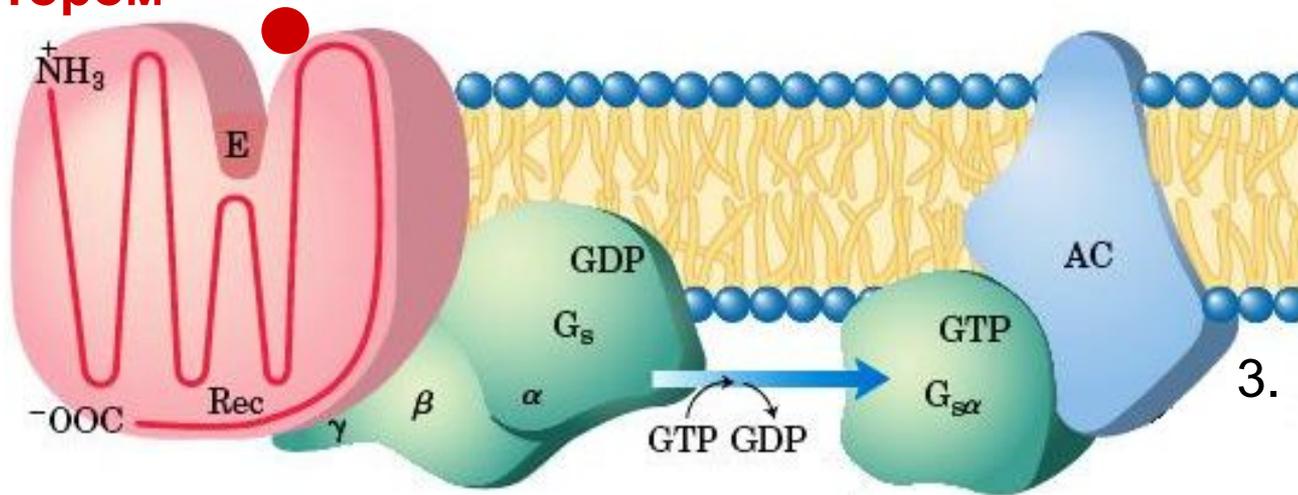
Конечные продукты инактивации адреналина:

- метанефрин
- ванилинминдальная кислота



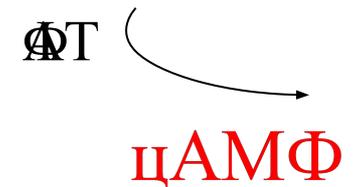
Взаимодействие адреналина с $\beta 1$ и $\beta 2$ рецепторами

1. Адреналин связывается с **$\beta 1$ или $\beta 2$ -адренергическим рецептором**



2. Активация стимулирующего G белка (G_s)

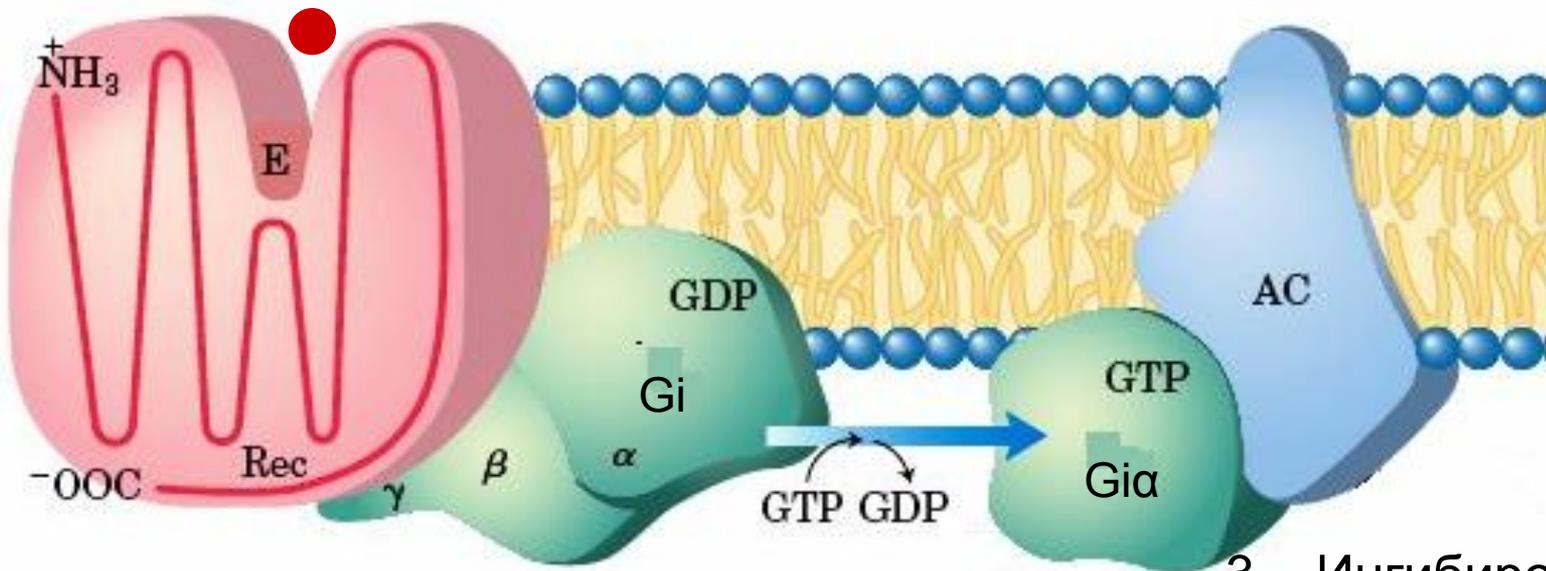
3. Активация аденилат-циклазы



4. Концентрация цАМФ внутри клетки увеличивается

Взаимодействие адреналина с α_2 рецептором

1. Адреналин связывается с **α_2 -адренергическим рецептором**



2. Активация ингибирующего G белка (Gi)

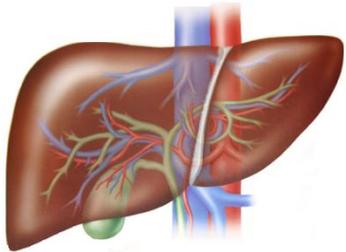
3. Ингибирование аденилатциклазы

цАМФ ↓

4. Концентрация цАМФ внутри клетки уменьшается

Эффекты адреналина через β_2 -рецептор

гепатоциты



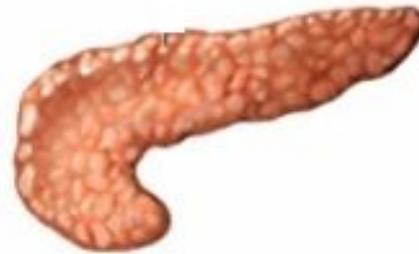
- расщепление гликогена
- глюконеогенез

мышцы



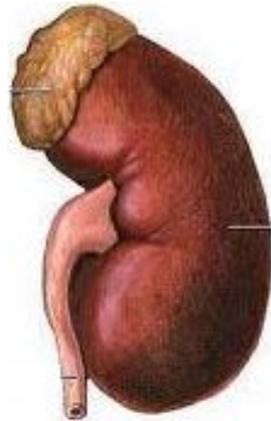
- Гликогенолиз:
- распад гликогена
 - гликолиз

поджелудочная железа



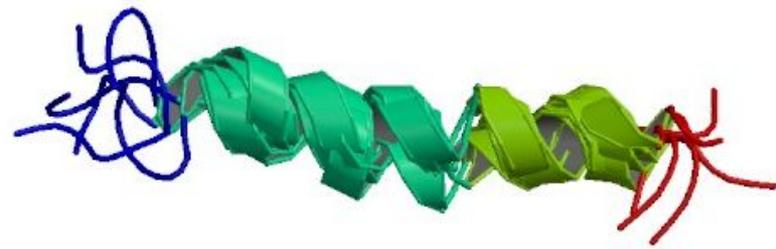
- усиление секреции инсулина и глюкагона

почки

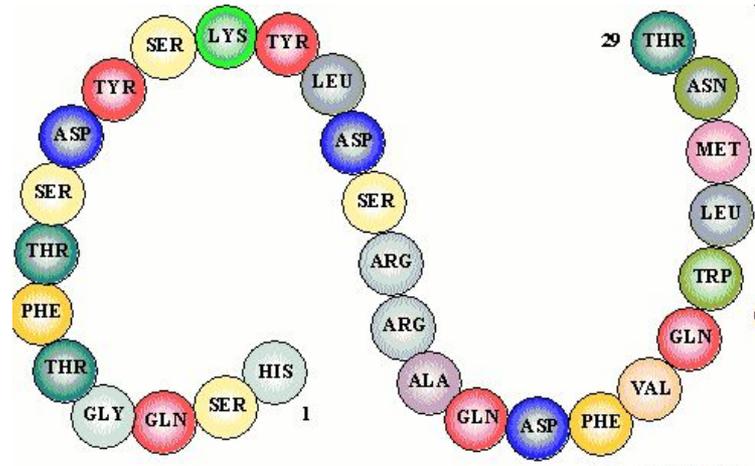


- усиление секреции ренина

Глюкагон



- Гормон пептидной природы
29 аминокислотных остатков
Mr = 4200 Да



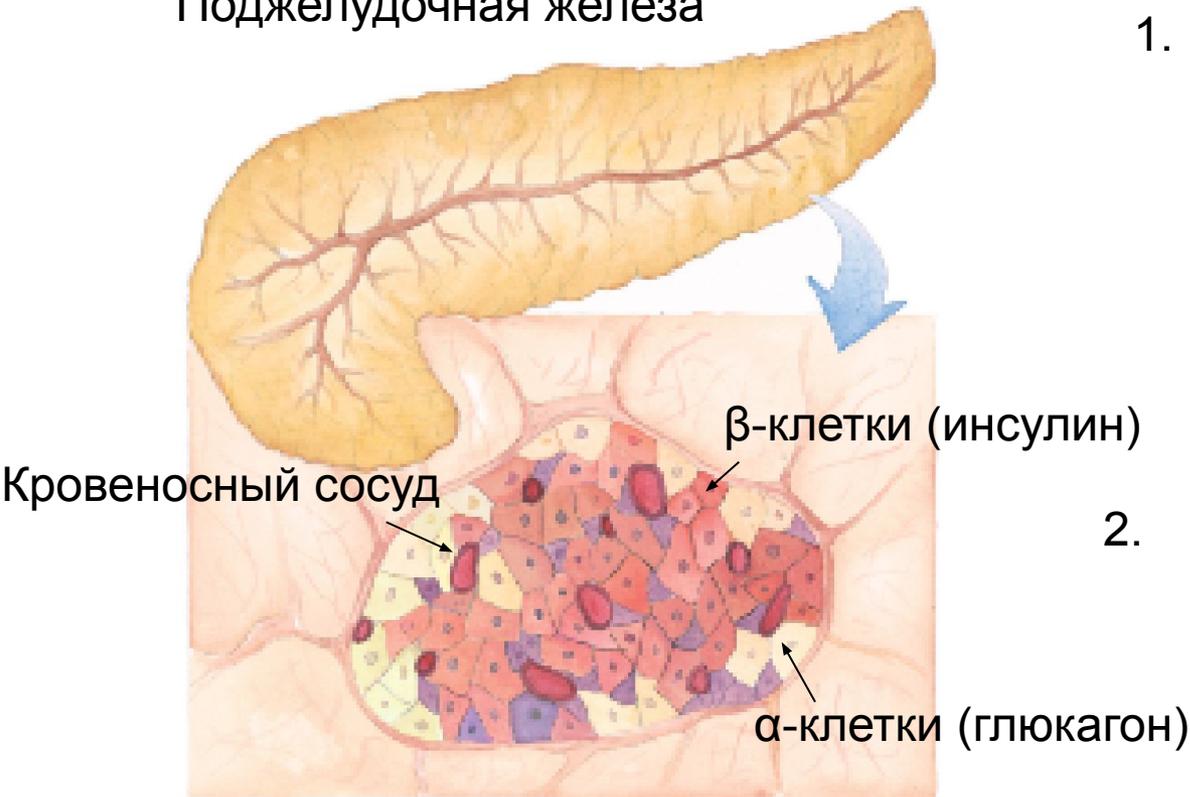
- секретируется α -клетками поджелудочной железы



- основная функция – поддержание энергетического гомеостаза организма за счет мобилизации эндогенных энергетических ресурсов

Синтез глюкагона

Поджелудочная железа



Инактивация глюкагона:
отщепление 2 аминокислотных остатков с N-конца молекулы

1. Глюкагон синтезируется в α-клетках поджелудочной железы на рибосомах в виде более длинного предшественника с Mr 9000
2. Процессинг предшественника
3. Глюкагон секретируется в кровь; концентрация в сыворотке **20–100 нг/л**, период полужизни – 5 минут

Регуляция секреции глюкагона α -клетками поджелудочной железы

Высокая [глюкозы]_{крови}

Соматостатин

Инсулин

ИФР-1

Высокая [глюкозы]_{крови}

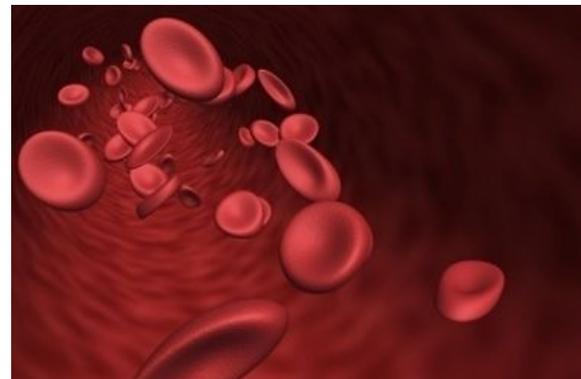
Соматотропный гормон

Аргинин

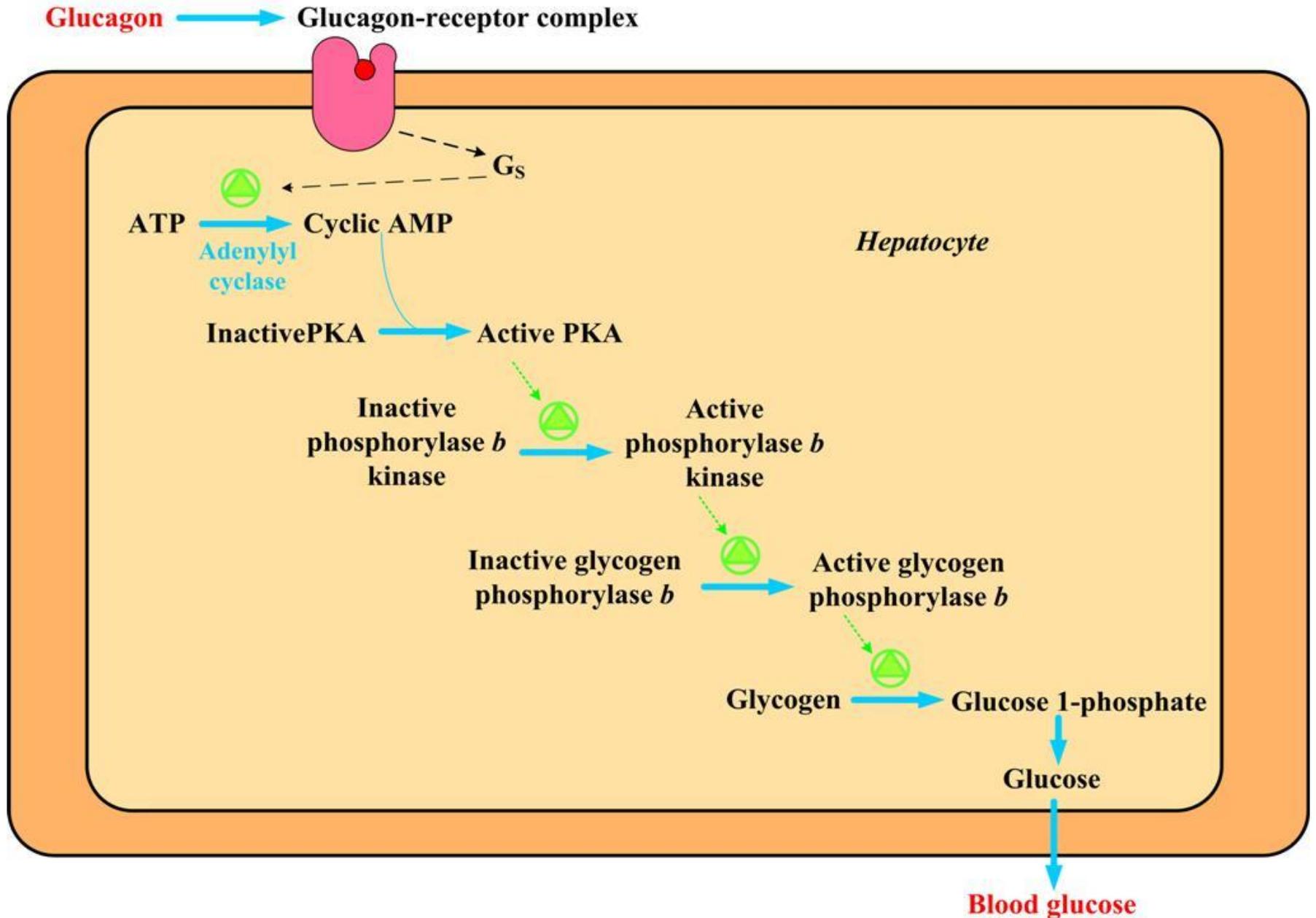
Ca²⁺



Секреция глюкагона в кровь



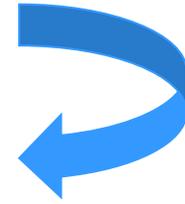
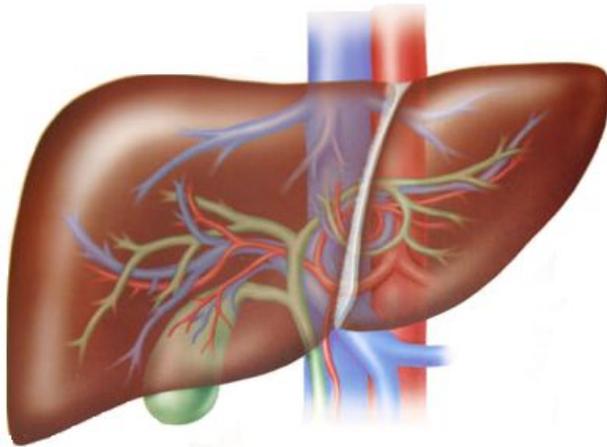
Глюкагон вызывает мобилизацию гликогена в клетках печени



Глюкагон активирует **глюконеогенез** в клетках печени



Ускоряет расщепление белков в печени и образующие аминокислоты используются для синтеза глюкозы



Увеличивается активность ферментов глюконеогенеза:

- фруктозо-1,6-бисфосфатаза
- фосфоенолпируват-карбоксикиназа
- глюкозо-6-фосфатаза

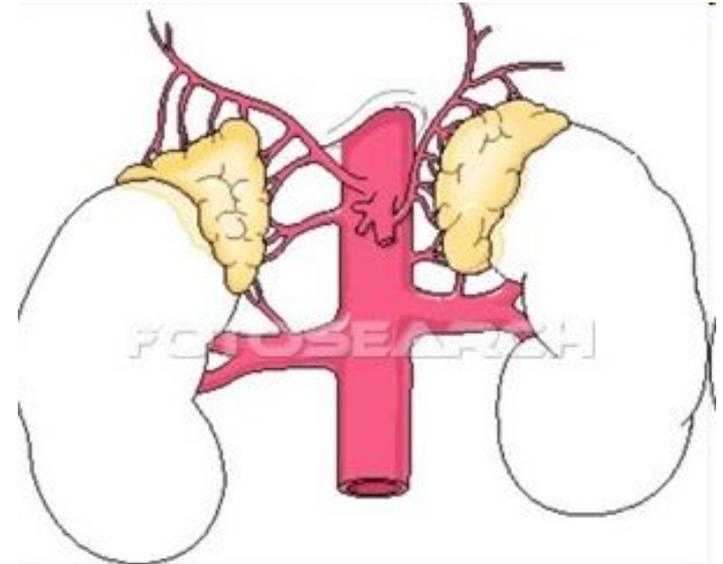
Действие глюкагона на жировую ткань и почки

Активация липолиза в
клетках жировой ткани

Но! В печени глюкагон
ингибирует синтез ВЖК
и холестерина из
ацетил-КоА

Ацетил-КоА используется
для синтеза кетоновых тел,
т.е. глюкагон стимулирует
кетогенез

В почках глюкагон увеличивает
клубочковую фильтрацию



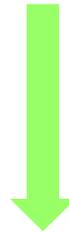
Гормоны коры надпочечников



Глюкокортикоиды

- кортизол
- кортикостерон

- ◆ Игрaют важную роль в адаптации к стрессовым ситуациям;
- ◆ Регулируют глюконеогенез;
- ◆ Обладают противовоспалительным действием



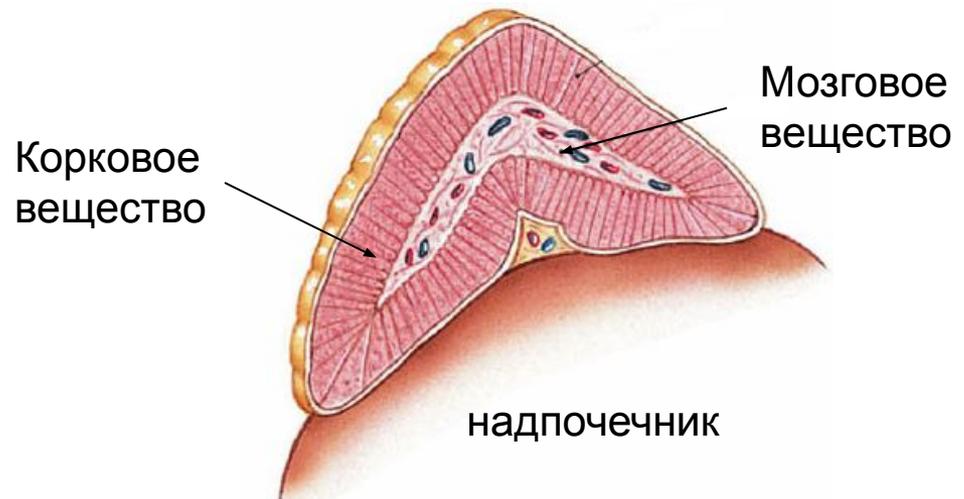
Минералокортикоиды

- альдостерон
- ◆ Контролируют реабсорбцию неорганических ионов в почках

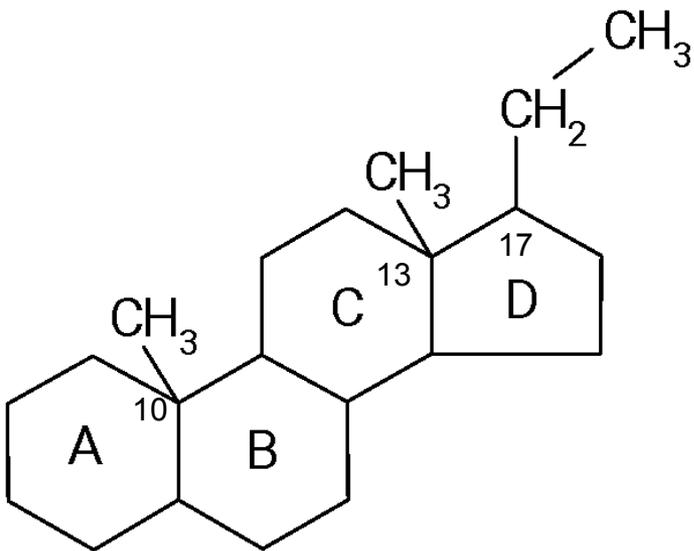


Андрогены

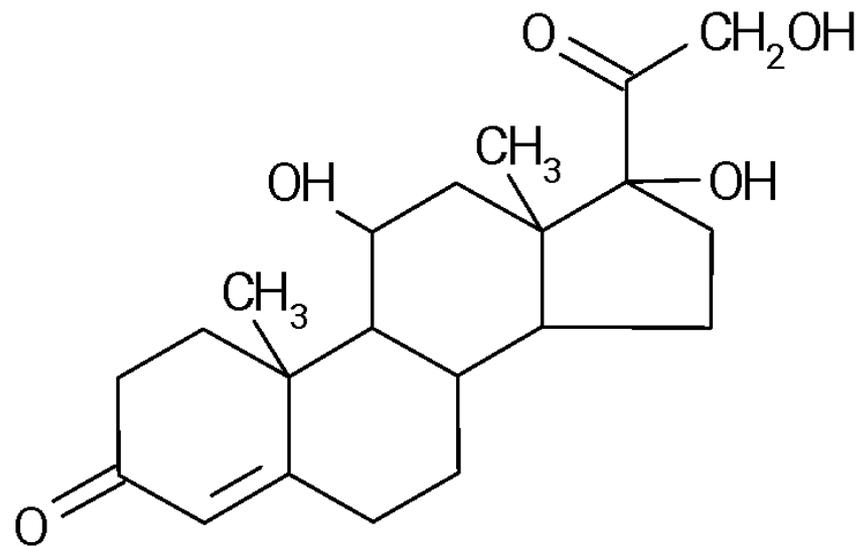
- ◆ Влияют на развитие вторичных половых признаков



Структура прегнана и кортизола



Прегнан

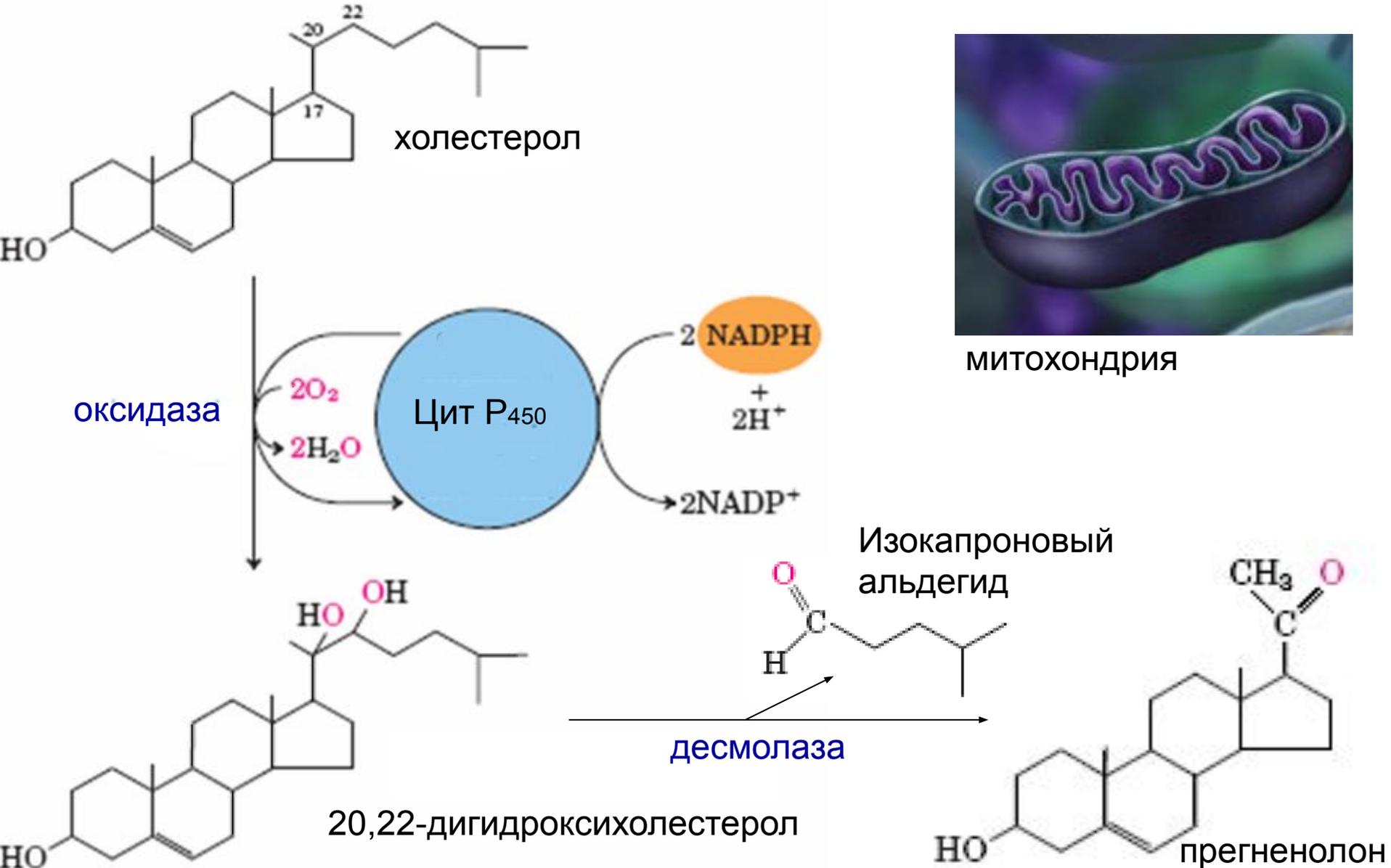


Кортизол

Циклы А, В, С и D составляют [циклопентанпергидрофенантеновое ядро](#)

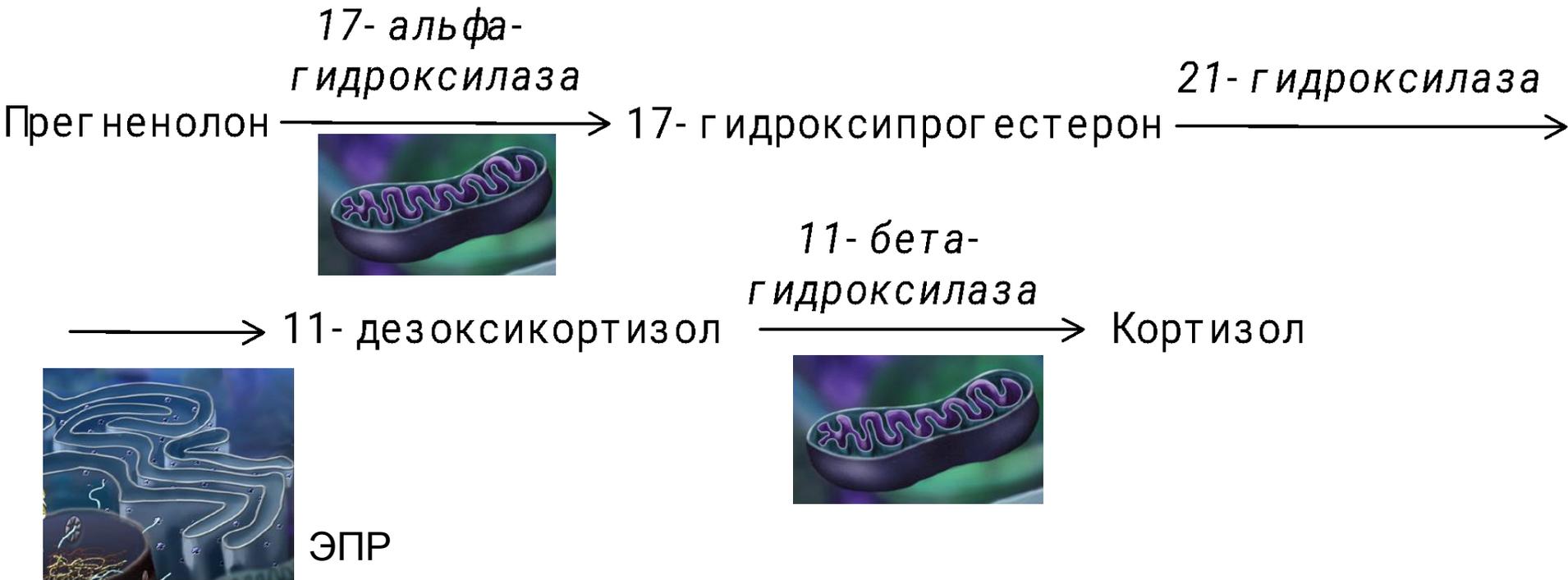
Синтез кортизола

1 Образование предгненолона



Синтез кортизола

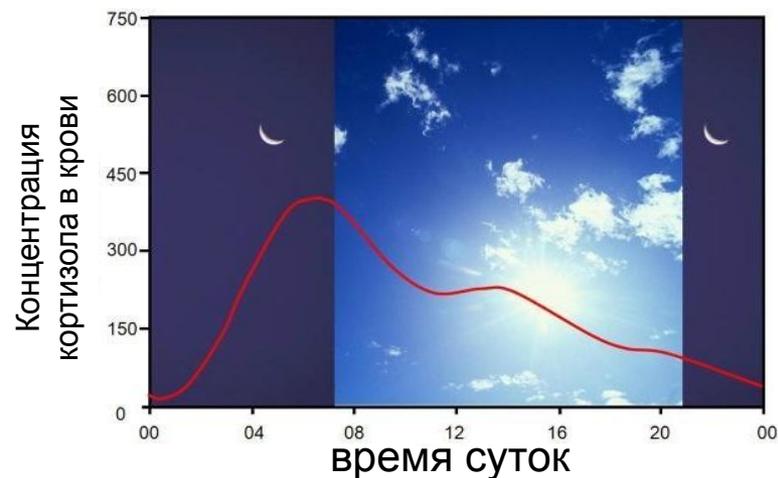
2. Три последовательных реакции гидроксилирования



Окислитель: кислород O_2

Косубстрат: $НАДФН + H^+$

Суточный ритм кортизола

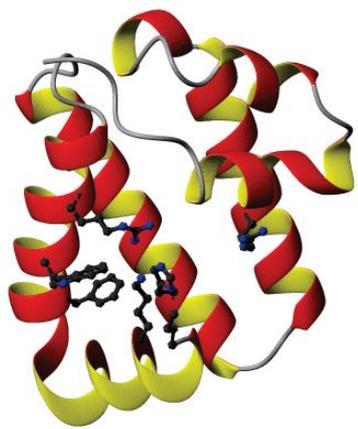


Транспорт кортизола кровью

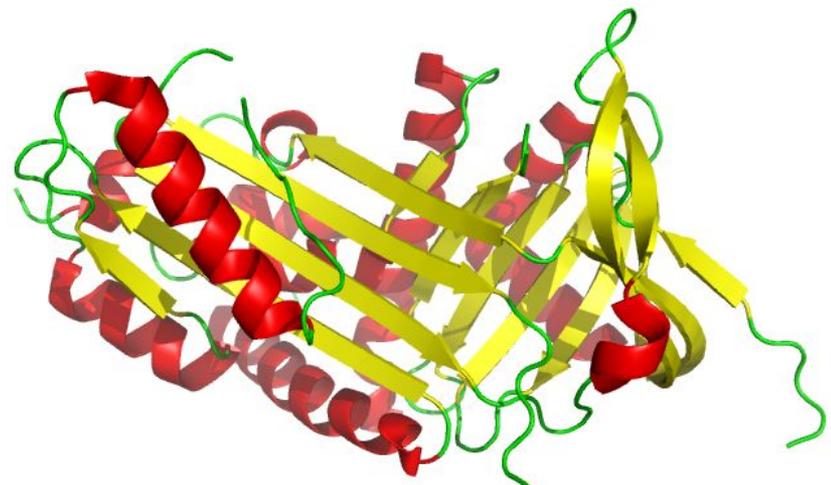


Кортизол+альбумин

Свободный кортизол
 $\leq 8\%$



Кортизол+транскортин



Структура альбумина

Структура транскортина

Среднее содержание кортизола в плазме крови составляет 0,14–0,69 мкМ/л

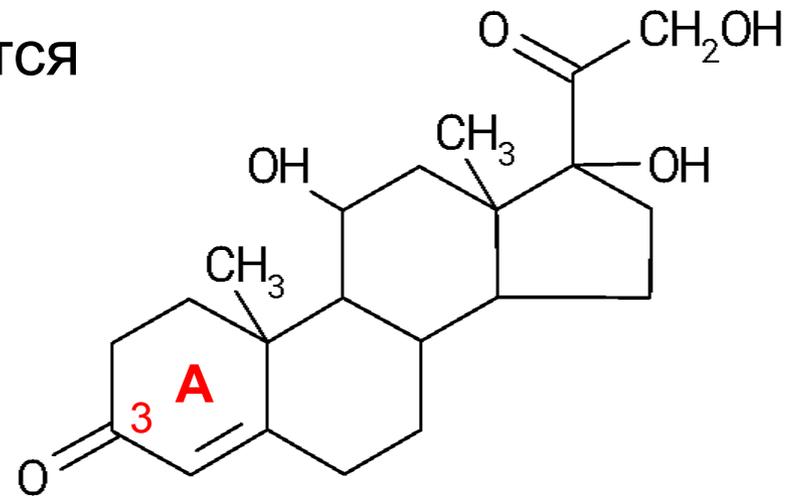
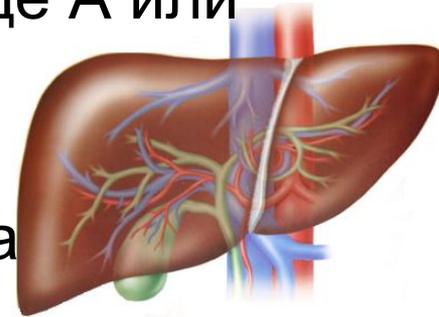
Инактивация кортизола

1. образование дигидро- и тетрагидропроизводных кортизола за счет восстановления двойной связи в кольце А или кетогруппы у С3 в гидроксогруппу

2. конъюгация тетрагидропроизводных кортизола (глюкуронирование или сульфатирование)

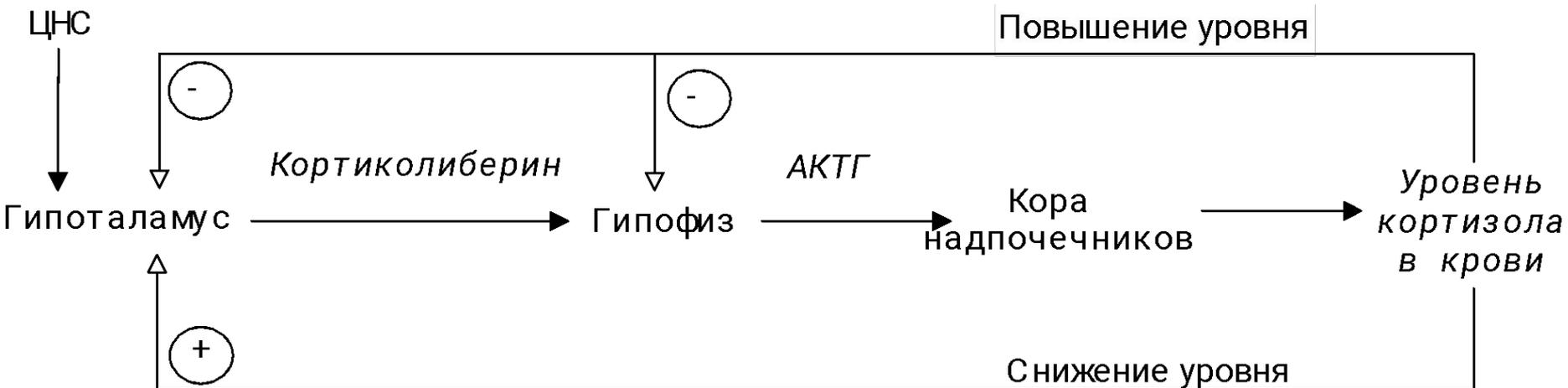
3. Продукты инактивации выводятся

- с мочой (70%),
- через кишечник (20%) и
- через пот (10%)



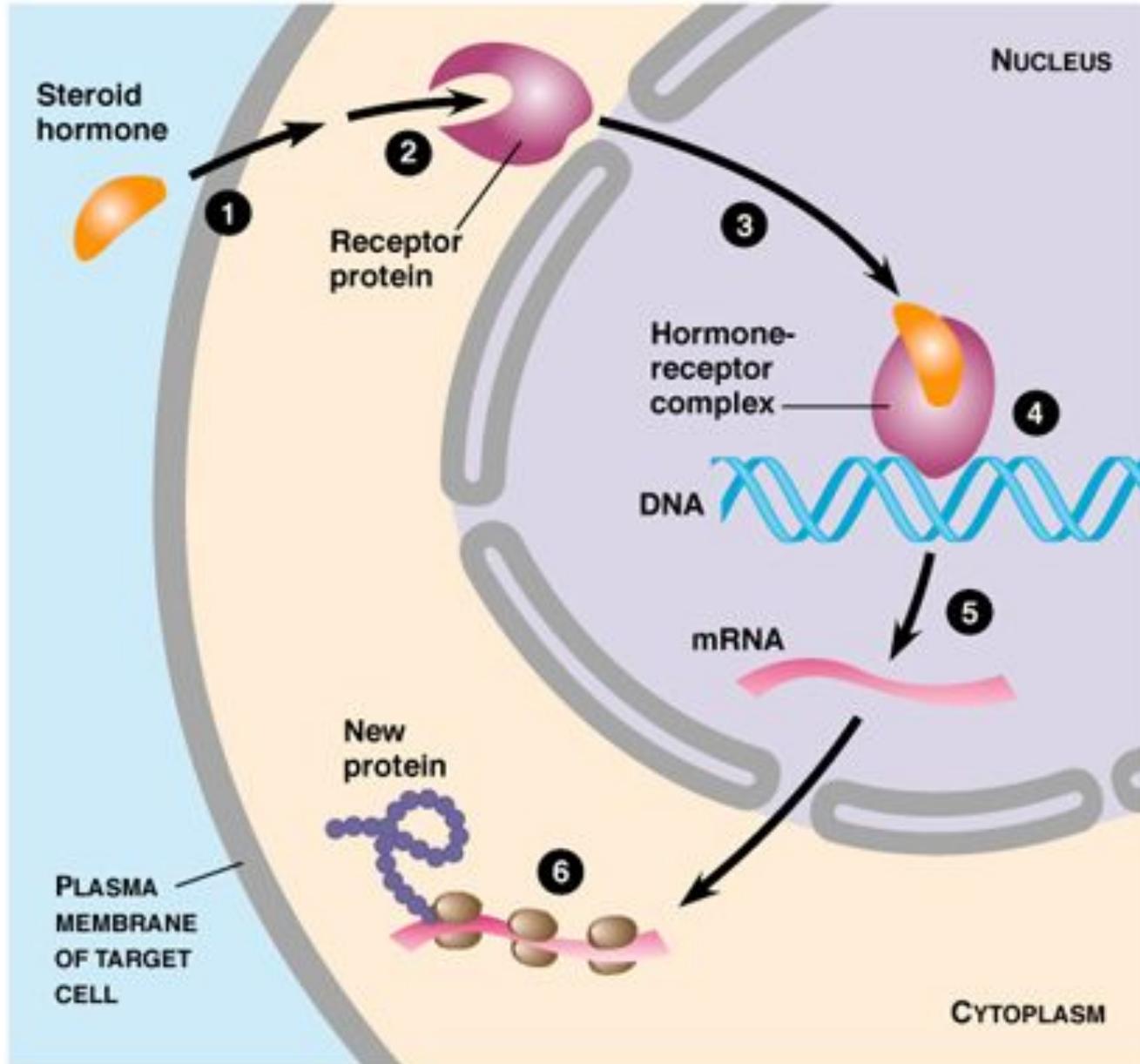
Кортизол

Регуляция содержания кортизола в крови



(-) - угнетающий эффект (+) - активирующий эффект

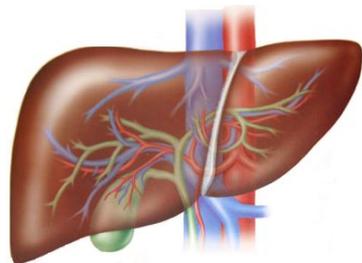
Механизм действия кортизола



Эффекты кортизола на метаболизм



Анаболический эффект на печень



активация глюконеогенеза
из аминокислот



- [глюкоза]_{крови} ↑
- нарастание содержания гликогена в печени



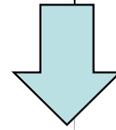
Катаболический эффект на периферические органы



- Расщепление белков периферических тканей и выход аминокислот из клеток в кровь
- Стимуляция липолиза в клетках жировой ткани

Влияние высоких концентраций кортизола на состояние соединительной ткани

- ⊗ рост и деление фибробластов соединительной ткани
- ⊗ продукция фибробластами коллагена, фибронектина, синтез гликозаминопротеогликанов



истончение кожи,
легкая повреждаемость кожи,
плохое заживление ран



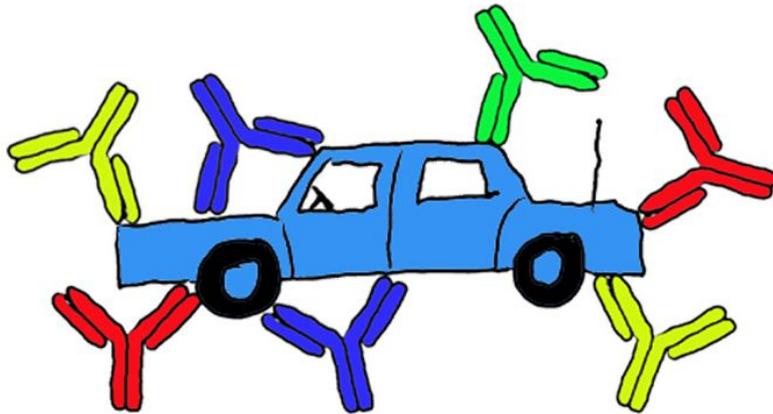
Влияние высоких концентраций глюкокортикоидов на иммунную систему

⊗ работа иммунной системы



применение глюкокортикоидов для лечения аутоиммунных заболеваний

использование глюкокортикоидов при трансплантации органов



Autoimmunity

Болезнь Аддисона (бронзовая болезнь)

- хроническая недостаточность коры надпочечников

Характеризуется:

- гипогликемией
- высокой чувствительностью к введению инсулина
- непереносимость стресса
- резко выраженной слабостью.



У больных наблюдается темная окраска кожных покровов

Синдром Кушинга

- избыточная продукция глюкокортикоидов вследствие гиперплазии коры надпочечников

Причины: 1) опухоль коры надпочечников

2) избыточное выделение АКТГ гипофизом

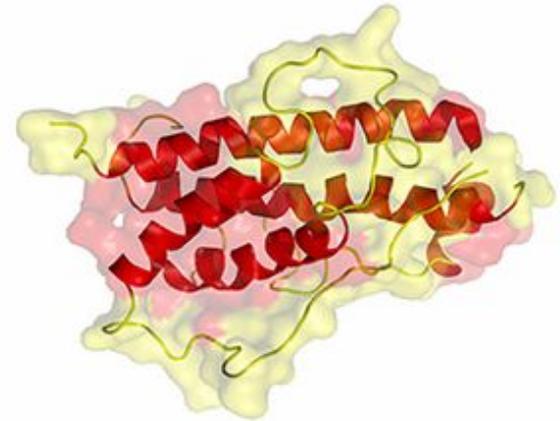


Симптомы:

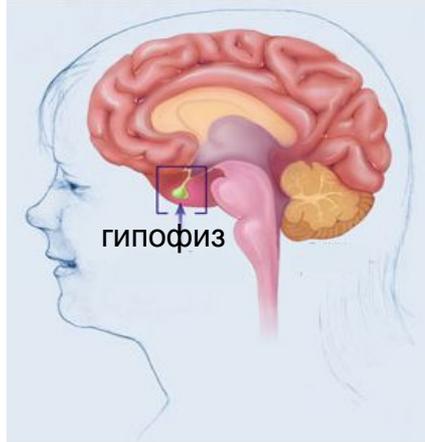
- гипергликемия
- нарушение толерантности к глюкозе
- усиленный катаболизм белков ($АБ < 0$)
- ожирение туловища и лунообразное лицо

Соматотропный гормон (СТГ)

- СТГ = соматотропин = гормон роста
- СТГ – гормон пептидной природы
191 аминокислотных остатков
Mr = 22000 Да



- секретируется в соматотрофах – клетках передней доли гипофиза

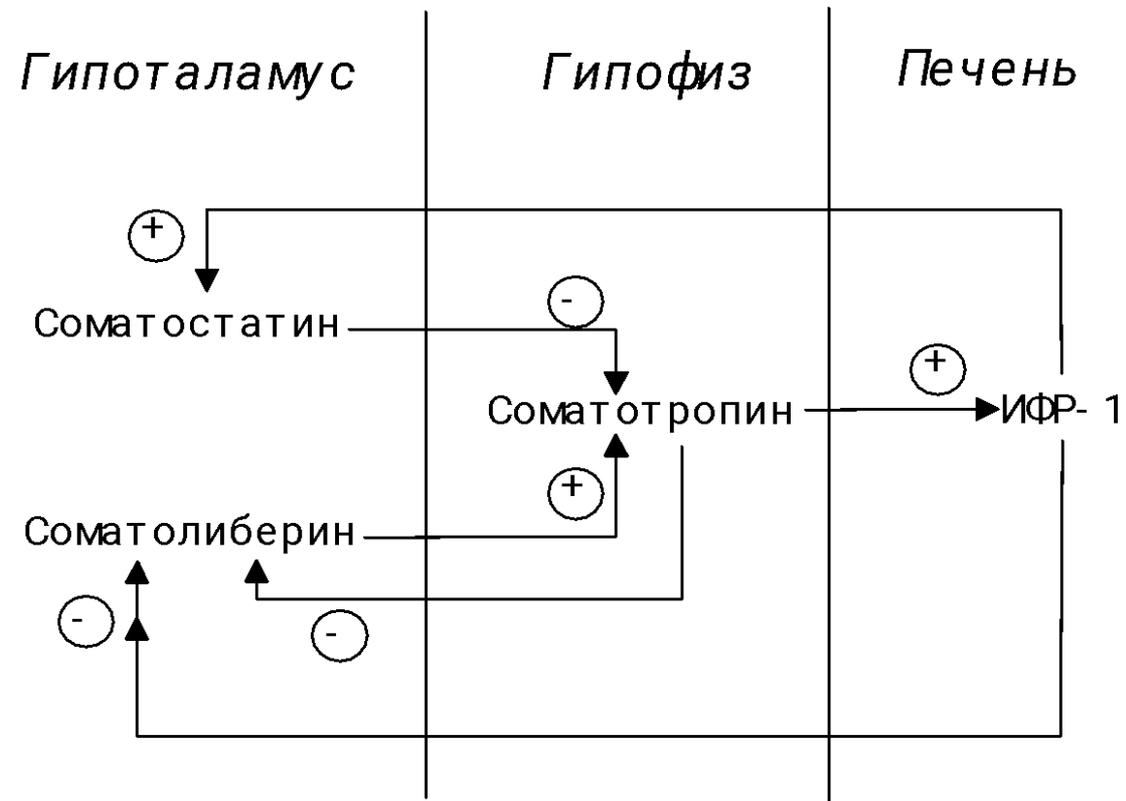
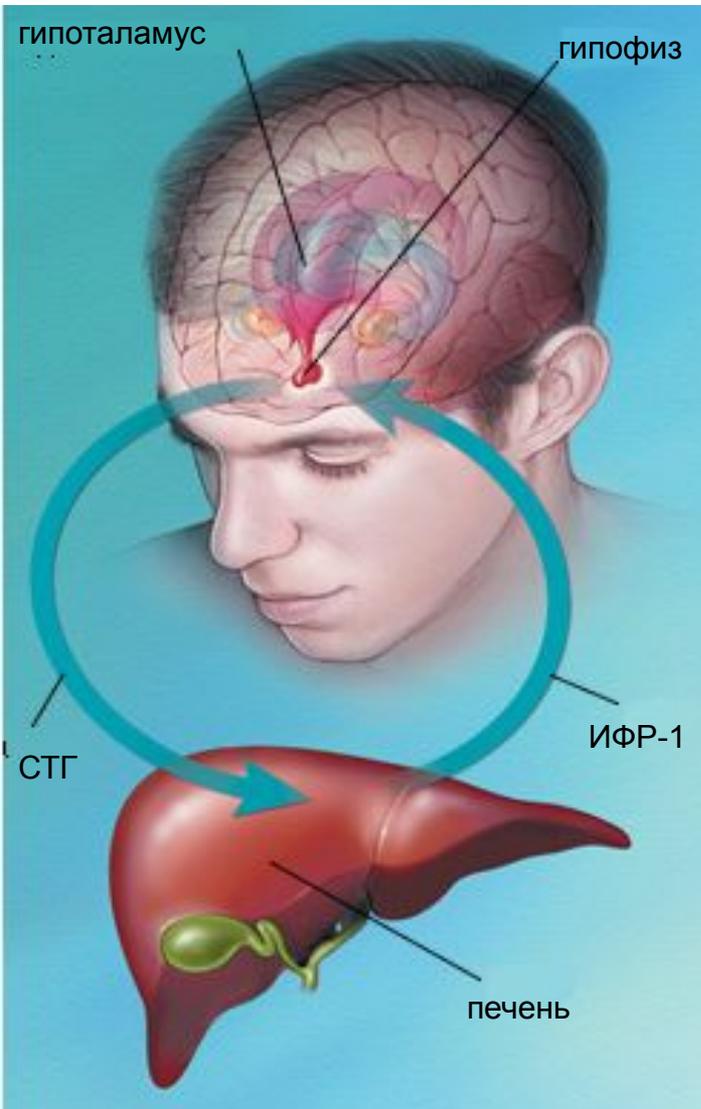


[СТГ] в передней доле гипофиза = 5 – 15 мг / г

[СТГ] в крови = 46 – 465 пикоМ / л
(1 – 10 нг / мл)

- функция – стимуляция роста и контроль дифференцировки клеток различных тканей

Регуляция уровня СТГ в крови



(+) - стимуляция выделения (-) - ингибирование выделения

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста – 1

Регуляция секреции соматостатина и соматолиберина гипоталамусом

Иодированные тиронины
Вазоактивный
интестинальный пептид

Ацетилхолин
ГАМК



Секреция соматостатина

Катехоламины
↓ [глюкоза] в клетках гипоталамуса



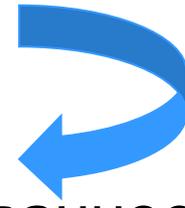
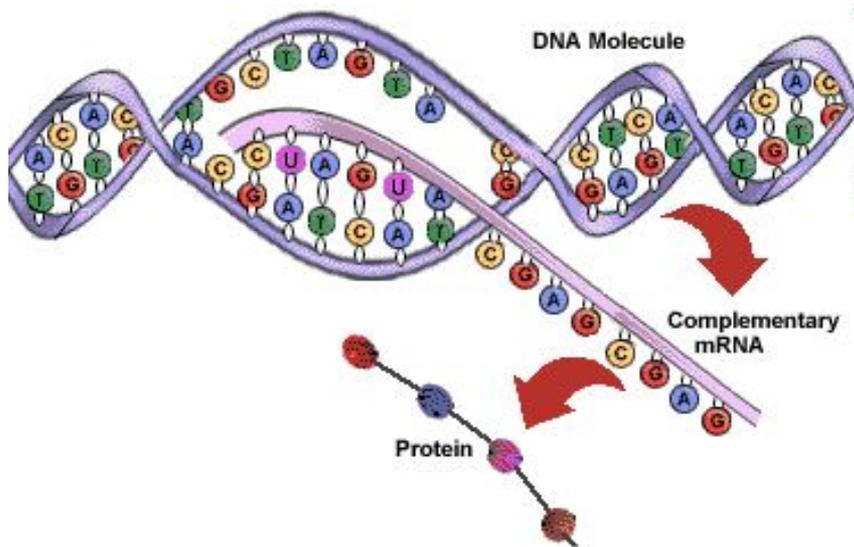
Секреция соматолиберина

Действие соматотропного гормона на клетки



Прямое

- активация транскрипции и трансляции



Опосредованное

- за счет контроля синтеза ИФР-1
- за счет взаимодействия регуляторных эффектов СТГ с регуляторными эффектами гормона



Структура ИФР-1

Действие СТГ на углеводный и липидный обмены



СТГ повышает уровень глюкозы в крови, т.к.

1. Ингибирует гликолиз в периферических тканях
2. ↓ скорость транспорта глюкозы в клетки
3. Стимулирует глюконеогенез в печени

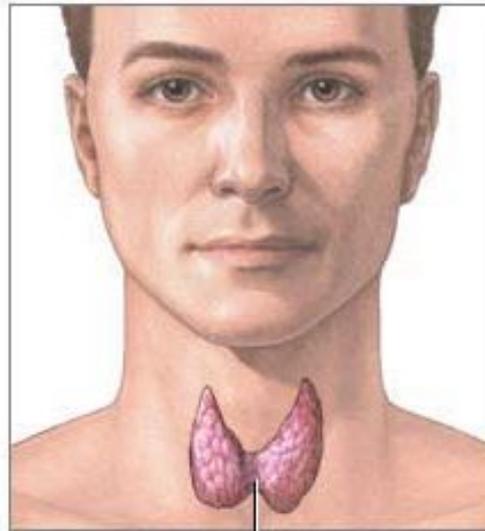
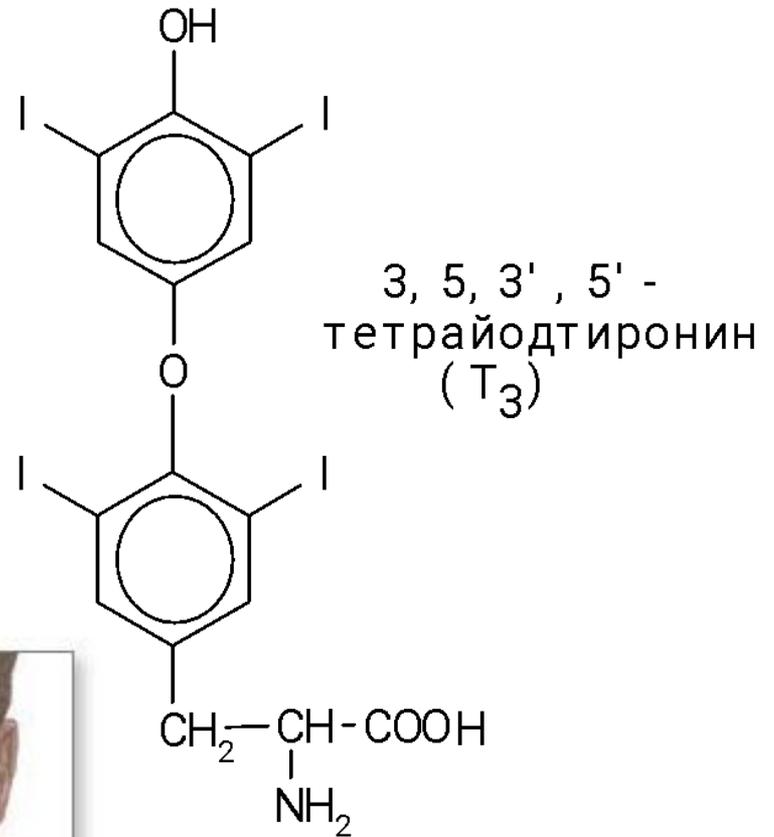
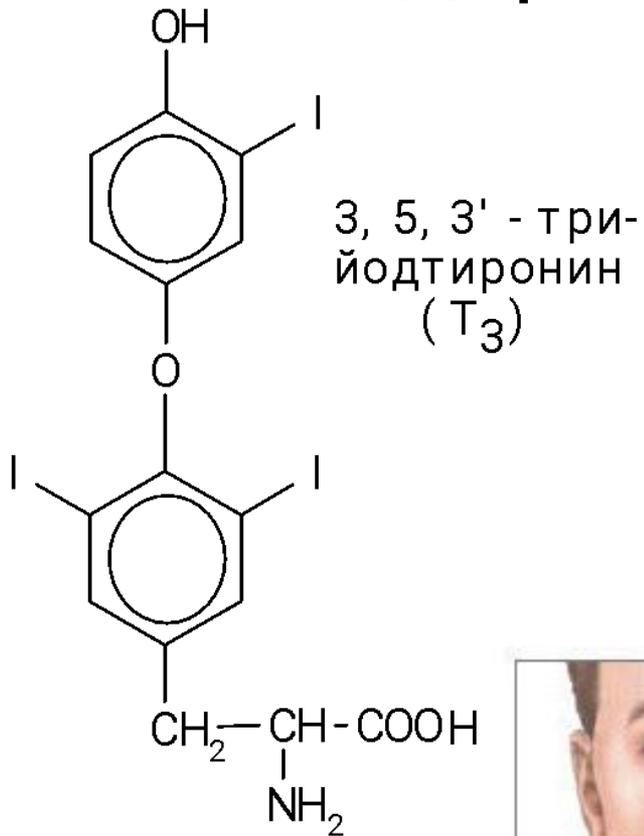


СТГ стимулирует липолиз в жировой ткани



↑ содержания ВЖК в плазме крови и их поступление в клетки периферических тканей

Иодированные тиронины



Щитовидная железа

Тиреоглобулин (ТГ)



Структура субъединицы тиреоглобулина

T4:T3 = 7:1

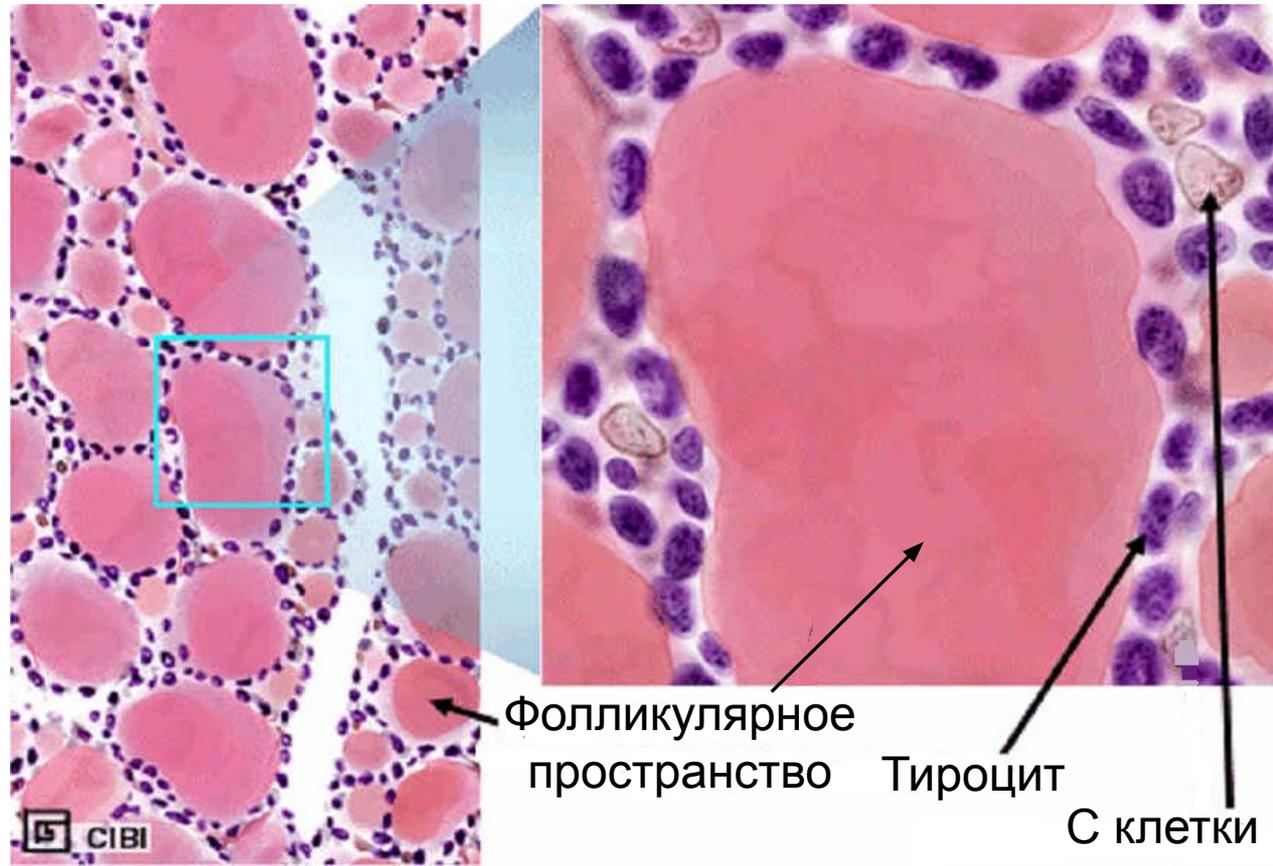
ТГ – иодированный и гликозилированный белок

Mr = 660000 Да

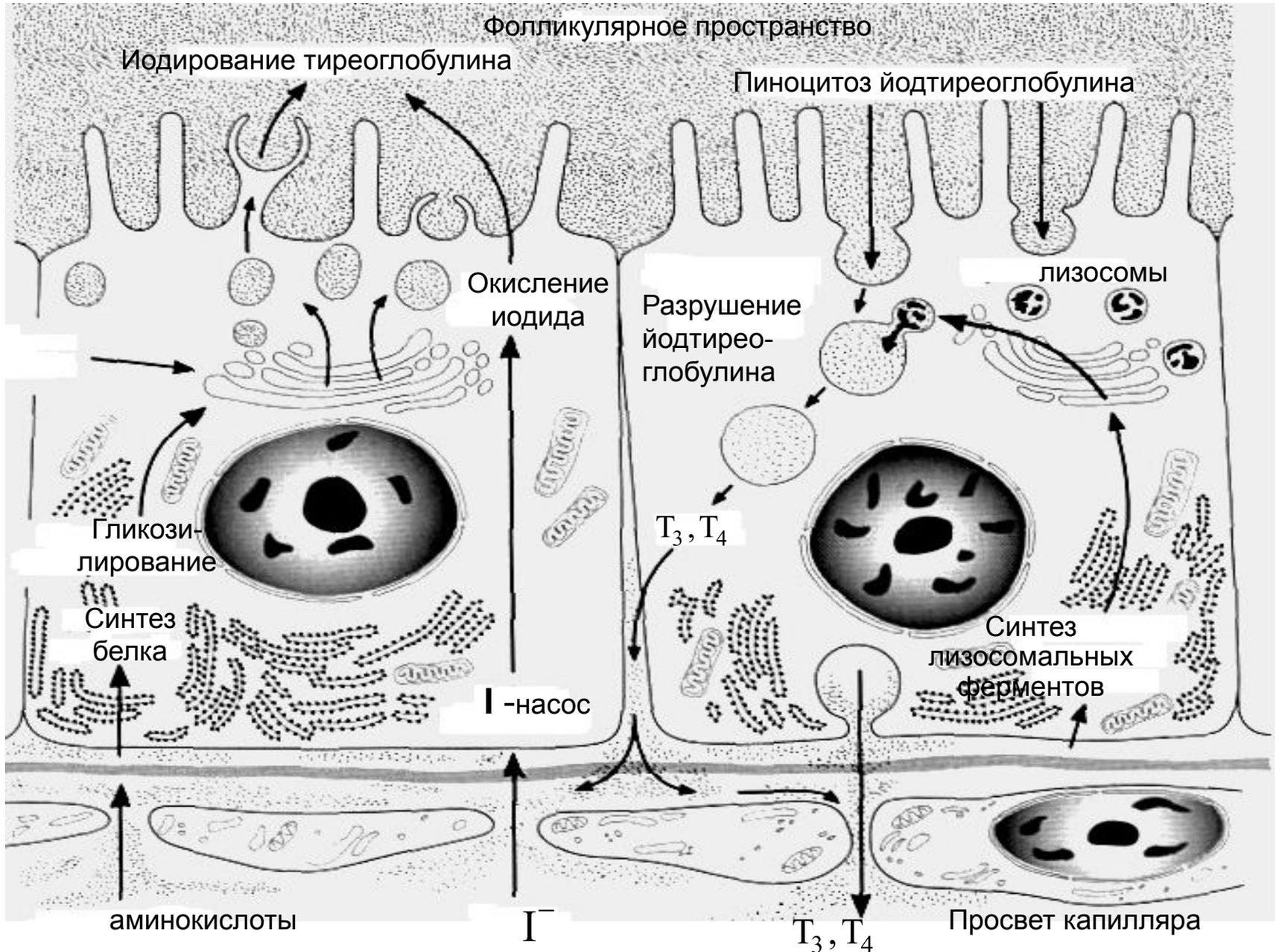
8-10% - углеводный компонент

0,2-1% - иод

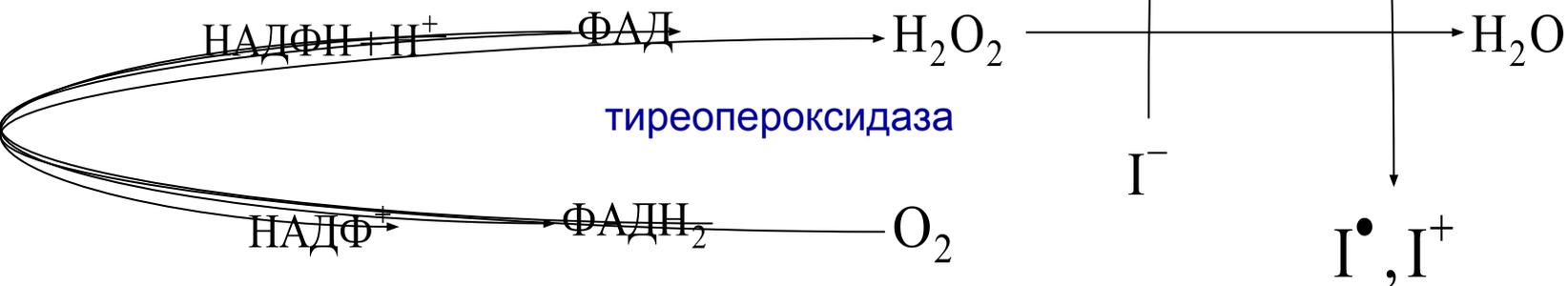
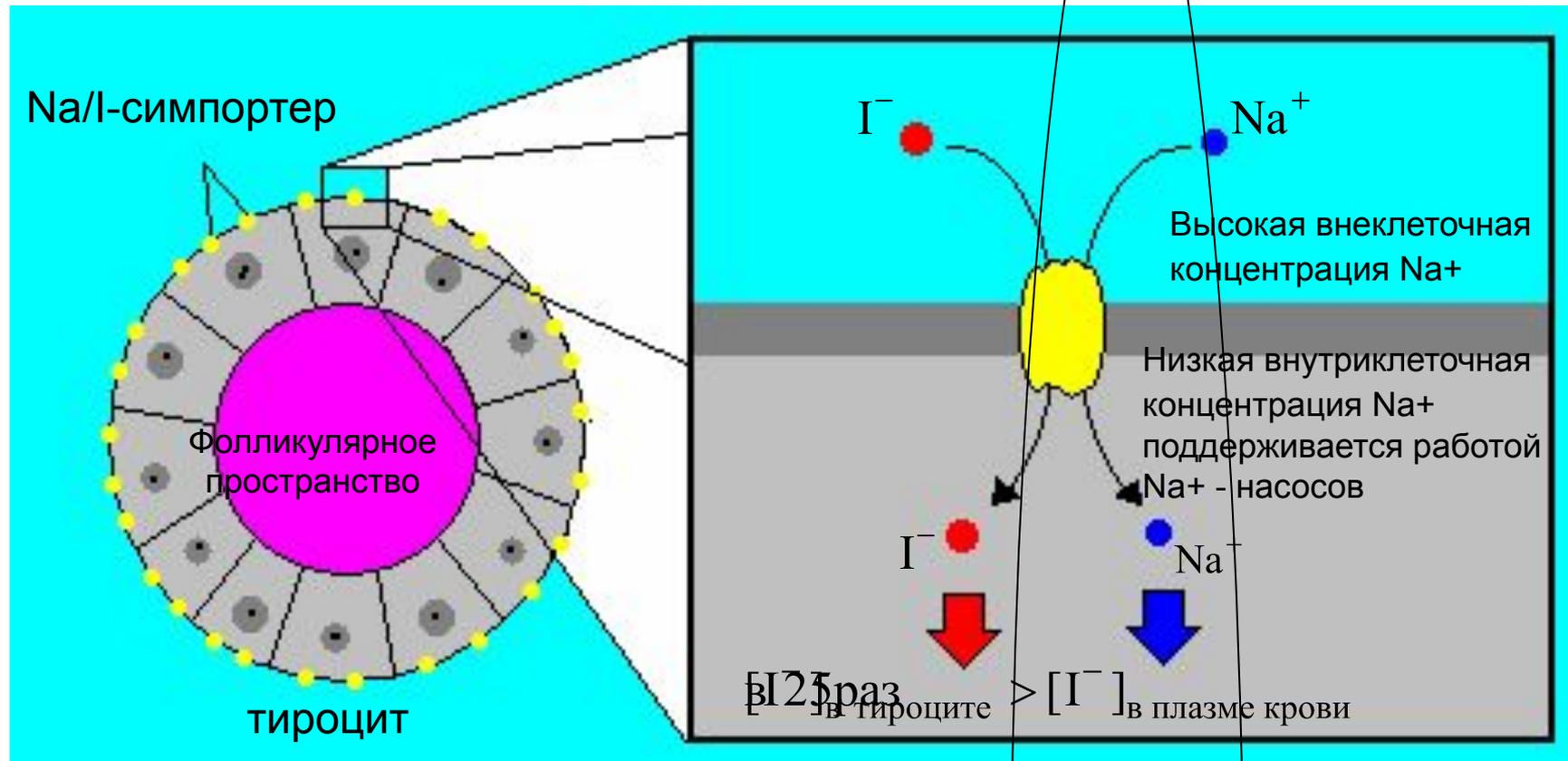
ТГ содержит 115 остатков тирозина



Образование йодированных тиронинов

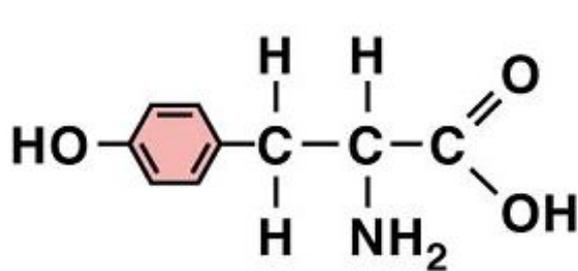


Транспорт йода из плазмы крови в тироцит и его окисление

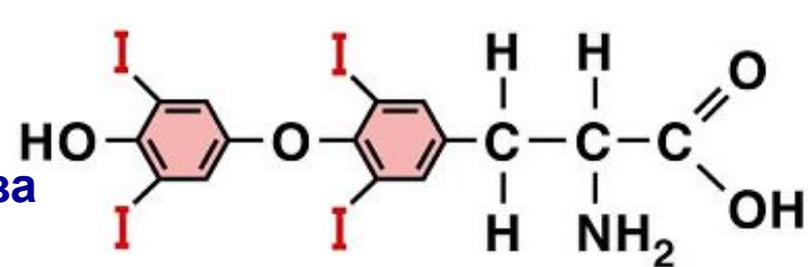


Синтез йодированных тиронинов

Tyrosine

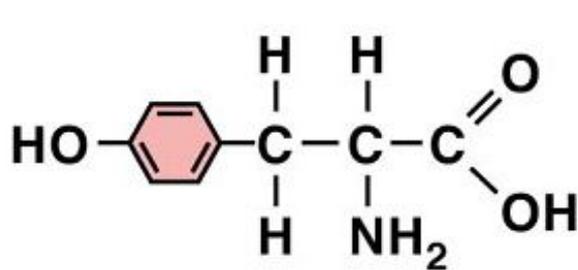


Thyroxine (T₄)

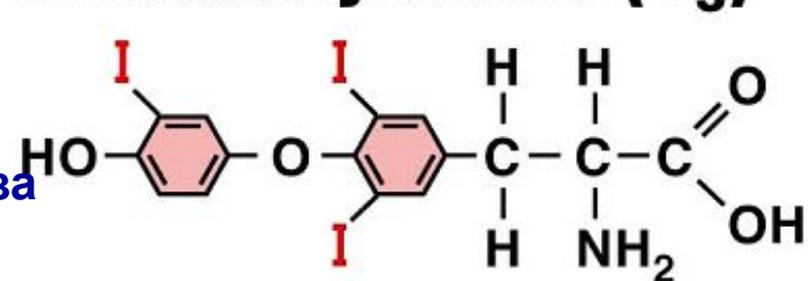


(2 tyrosine + 4 I)

Tyrosine



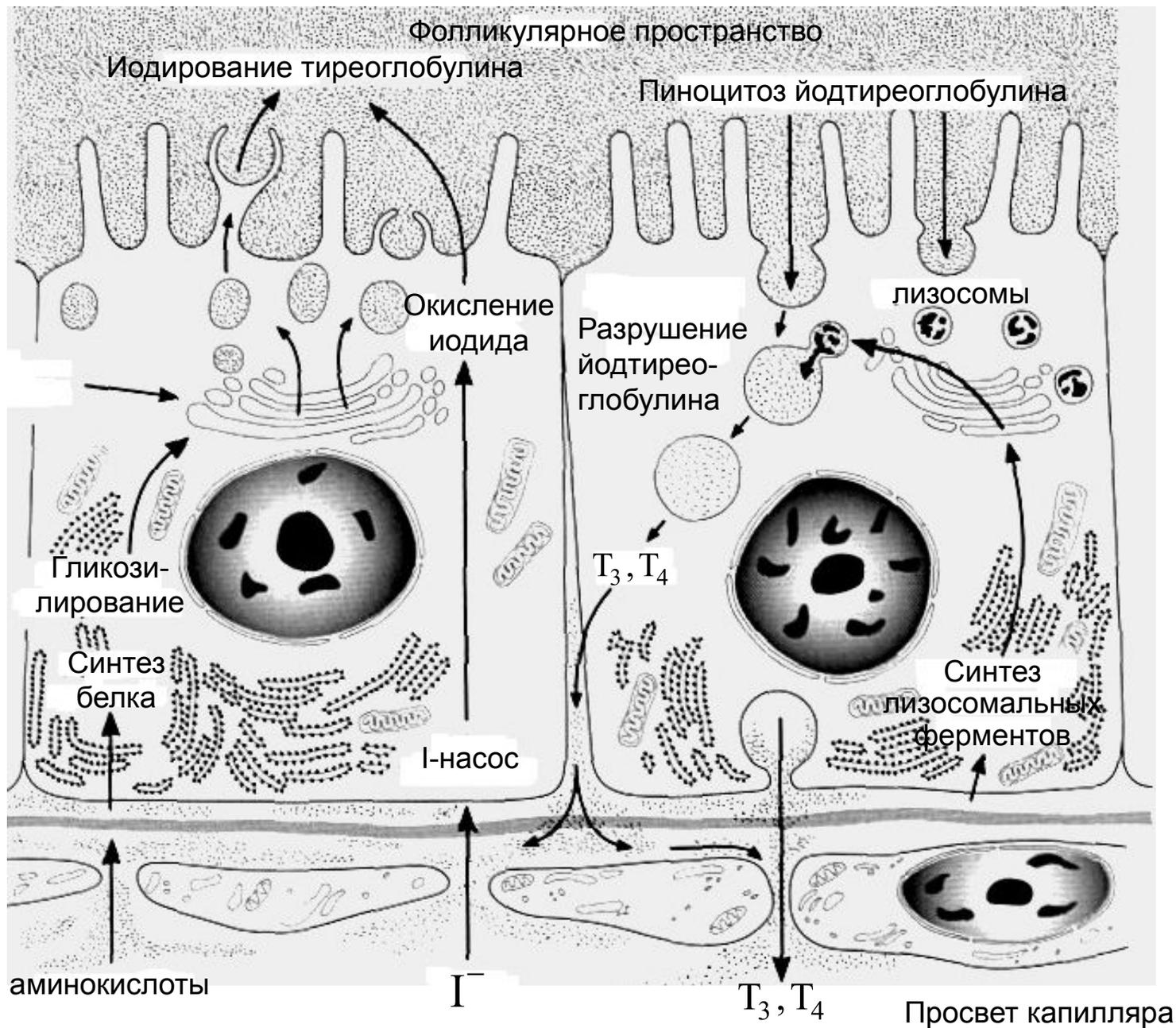
Triiodothyronine (T₃)



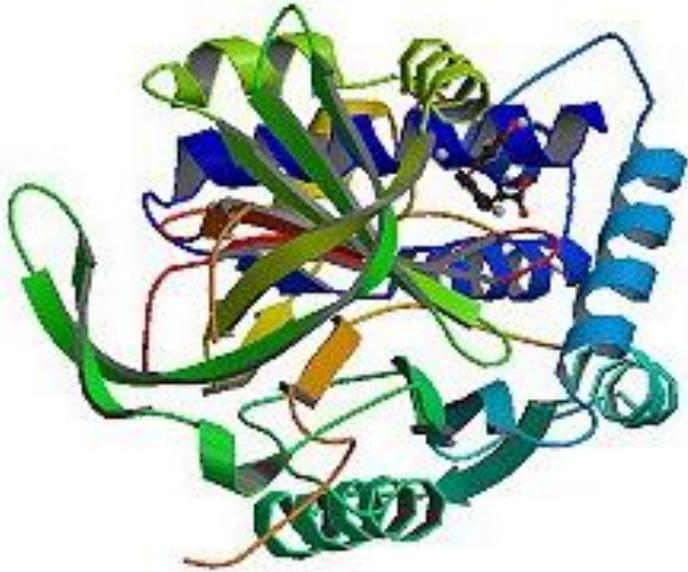
(2 tyrosine + 3 I)



Образование йодированных тиронинов



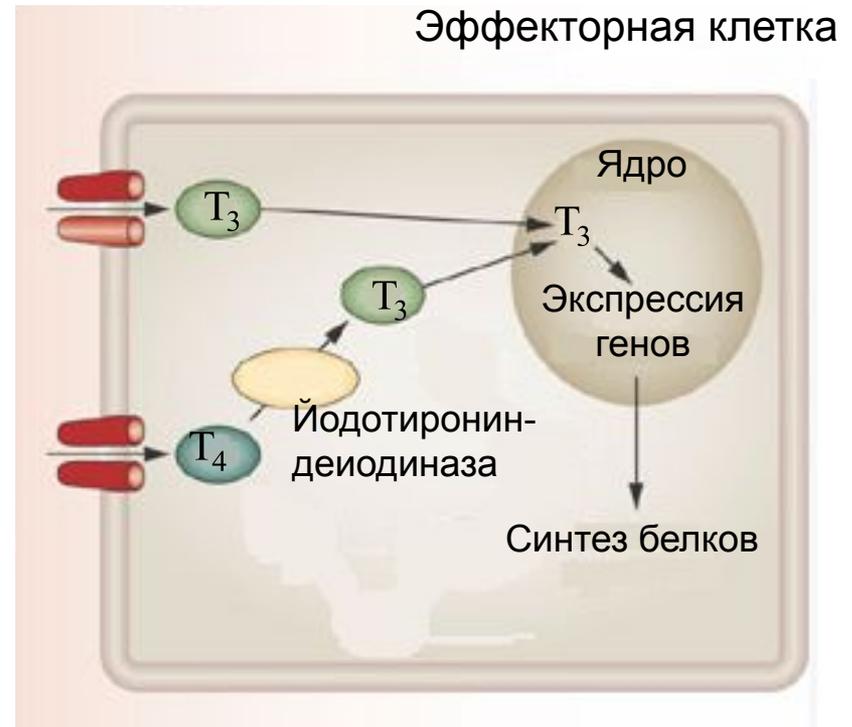
Транспорт тиреоидных гормонов в крови



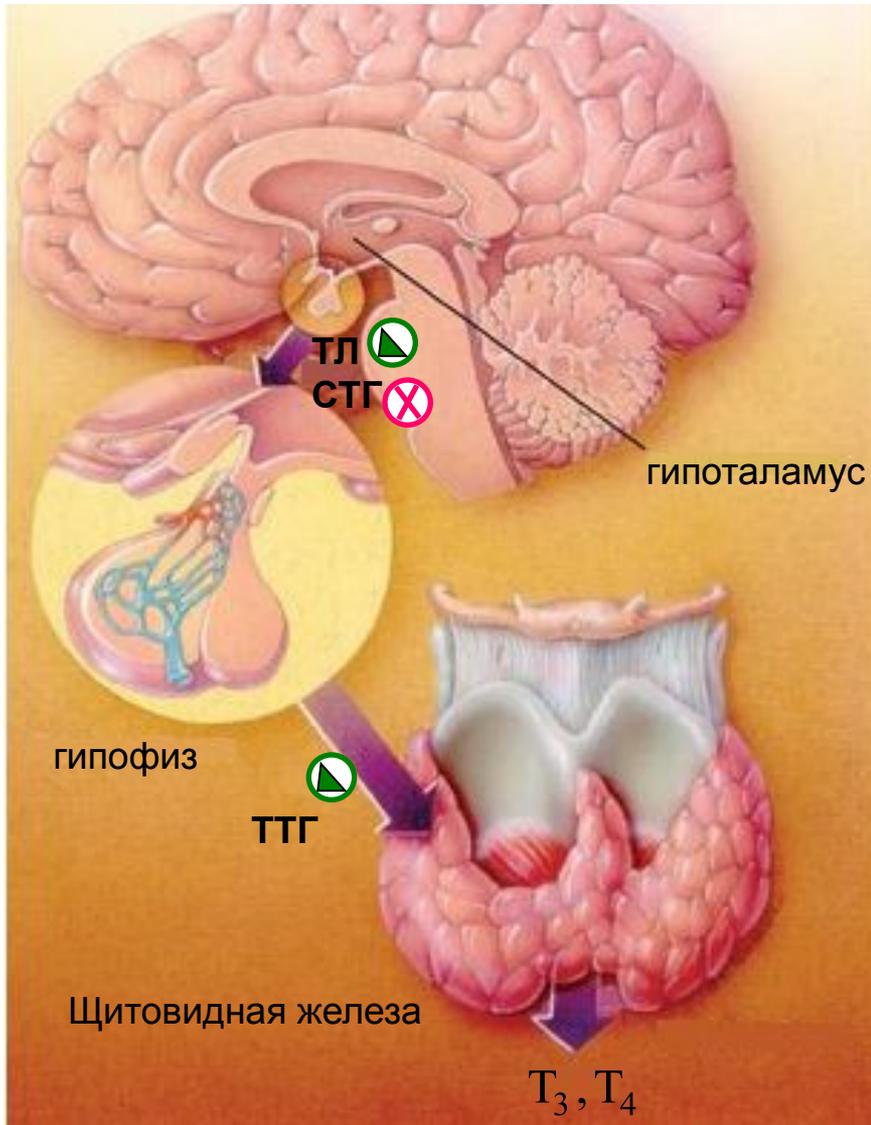
Концентрация тироксина в сыворотке крови – **0,065–0,156 мкМ/л**, из этого количества 0,01–0,03 нМ/л приходится на свободный тироксин.

Тироксин связывающий глобулин

T_3 является преобладающей метаболически активной формой



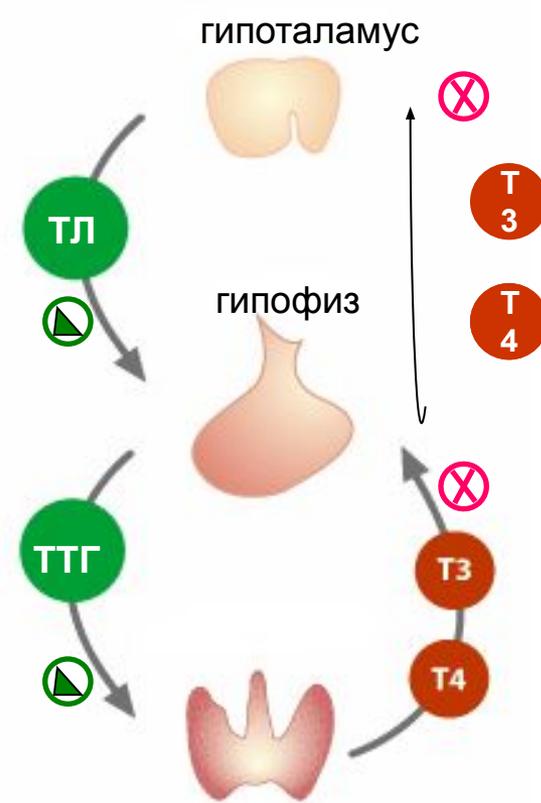
Регуляция синтеза йодированных тиронинов



ТЛ – тиреолиберин

СТГ – соматостатин

ТТГ – тиреотропный гормон



Гипотиреоз

- гипофункция щитовидной железы

Характеризуется:

- выраженным замедлением метаболических процессов (снижение уровня основного обмена и T тела)

Гипотиреоз



У новорожденного
(кретинизм)



У взрослого человека
(микседема)



Задержка умственного
развития;

Карликовый рост



Гипертиреоз

- гиперфункция щитовидной железы

Характеризуется:

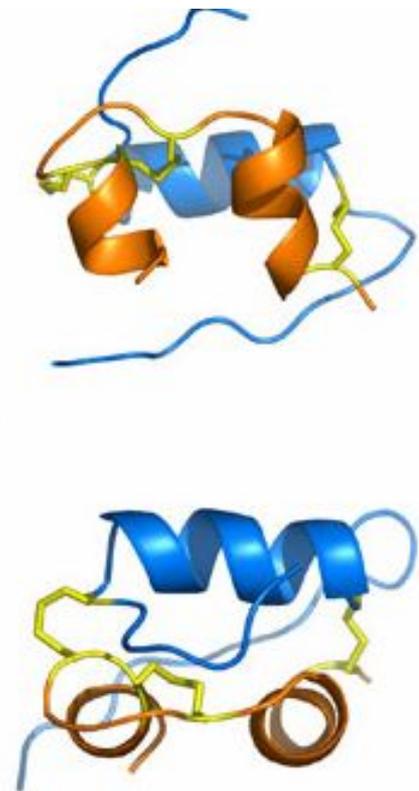
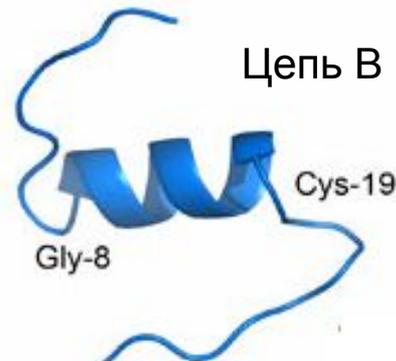
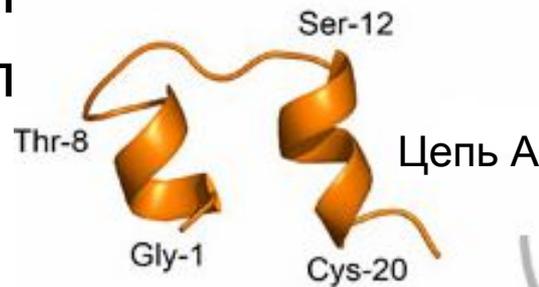
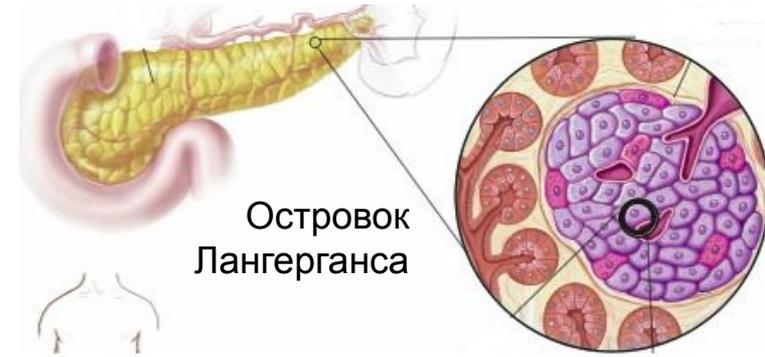
- повышенной скоростью метаболических процессов
- гипергликемией и глюкозурией
- сниженной толерантностью к глюкозе
- отрицательным азотистым балансом
- гипохолестеринемией



Для больных характерна экзофтальмия

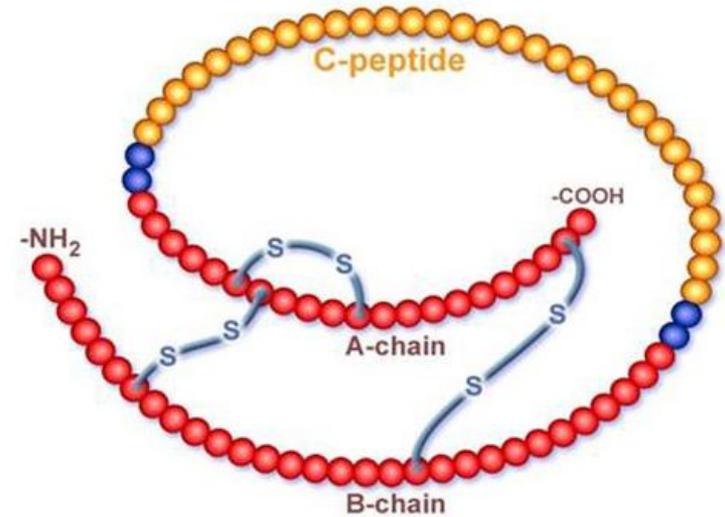
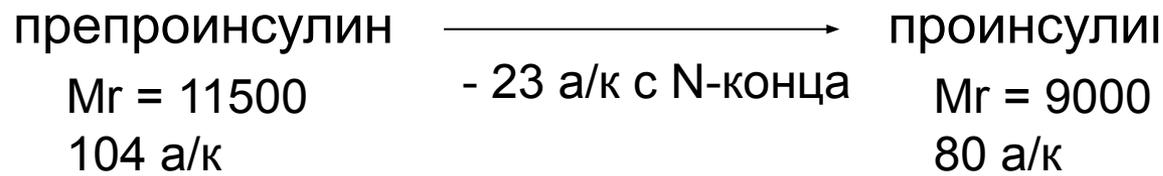
Инсулин

- Инсулин синтезируется β -клетками поджелудочной железы
- Инсулин состоит из двух ППЦ:
 - цепь А – 21 аминокислота
 - цепь В – 30 аминокислот
- $M_r = 5734$ Да

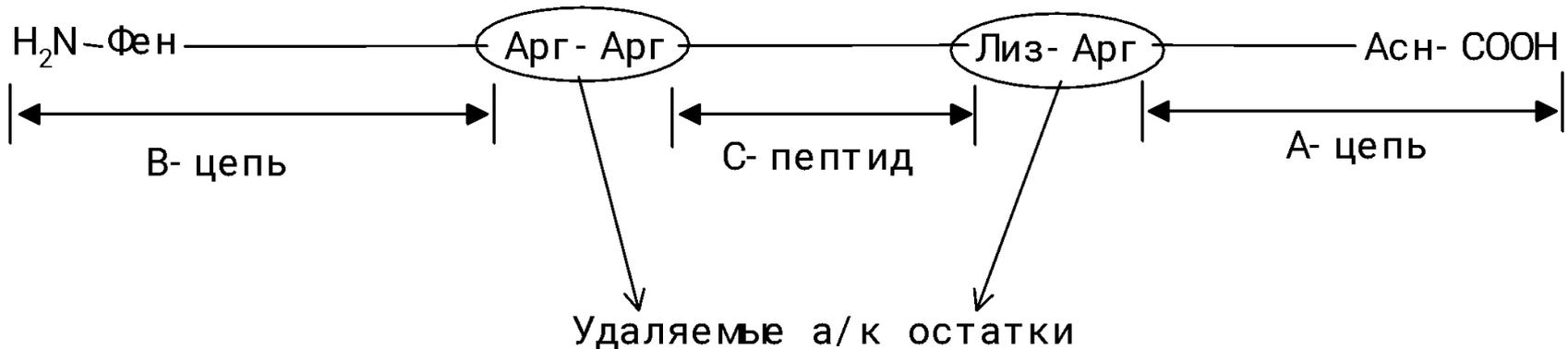


Синтез инсулина

1. Эндоплазматическая сеть



2. Аппарат Гольджи



Содержание инсулина в крови

1. Ежедневное поступление инсулина в кровь составляет 40-50 единиц (15-20% от всего инсулина, имеющего в железе).
2. Инсулин переносится кровью в свободном виде; биологической активностью обладает только мономер.
3. $T_{1/2}$ (инсулина) = 3-5 минут
4. [инсулина]_{в сыворотке} = 0,029–0,18 нМ/л
5. Инсулин разрушается 2 ферментативными системами:
 - Глутатион-инсулинтрансгидрогеназа (печень)
 - Инсулин-специфическая протеиназа (печень, мышцы, почки)

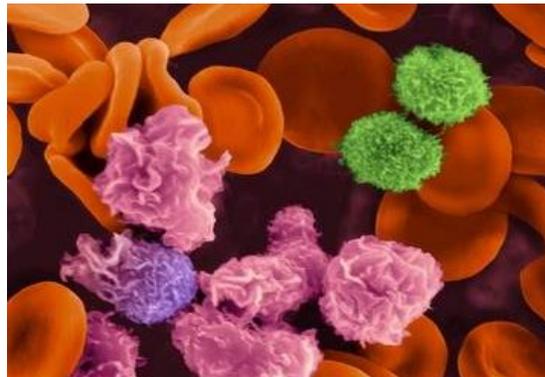
Регуляция секреции инсулина

~~Адреналин через
α-рецепторы
Соматостатин~~

[глюкоза] в крови = 80 - 100 мг / дл
или 4,5 - 5,5 мм / л –
Соматотропин
Кортизол
Эстрогены
АКТГ

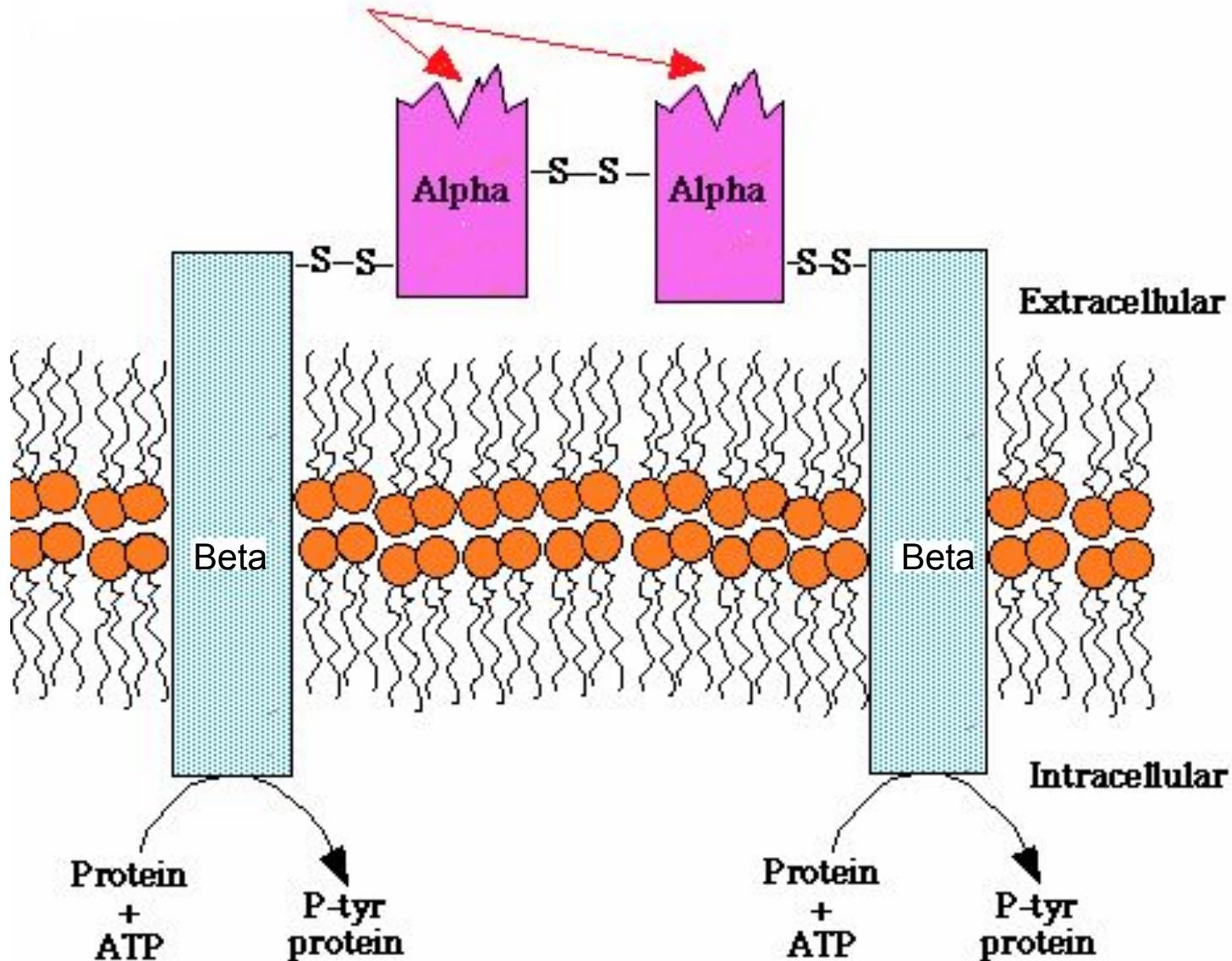


Выброс инсулина в кровь

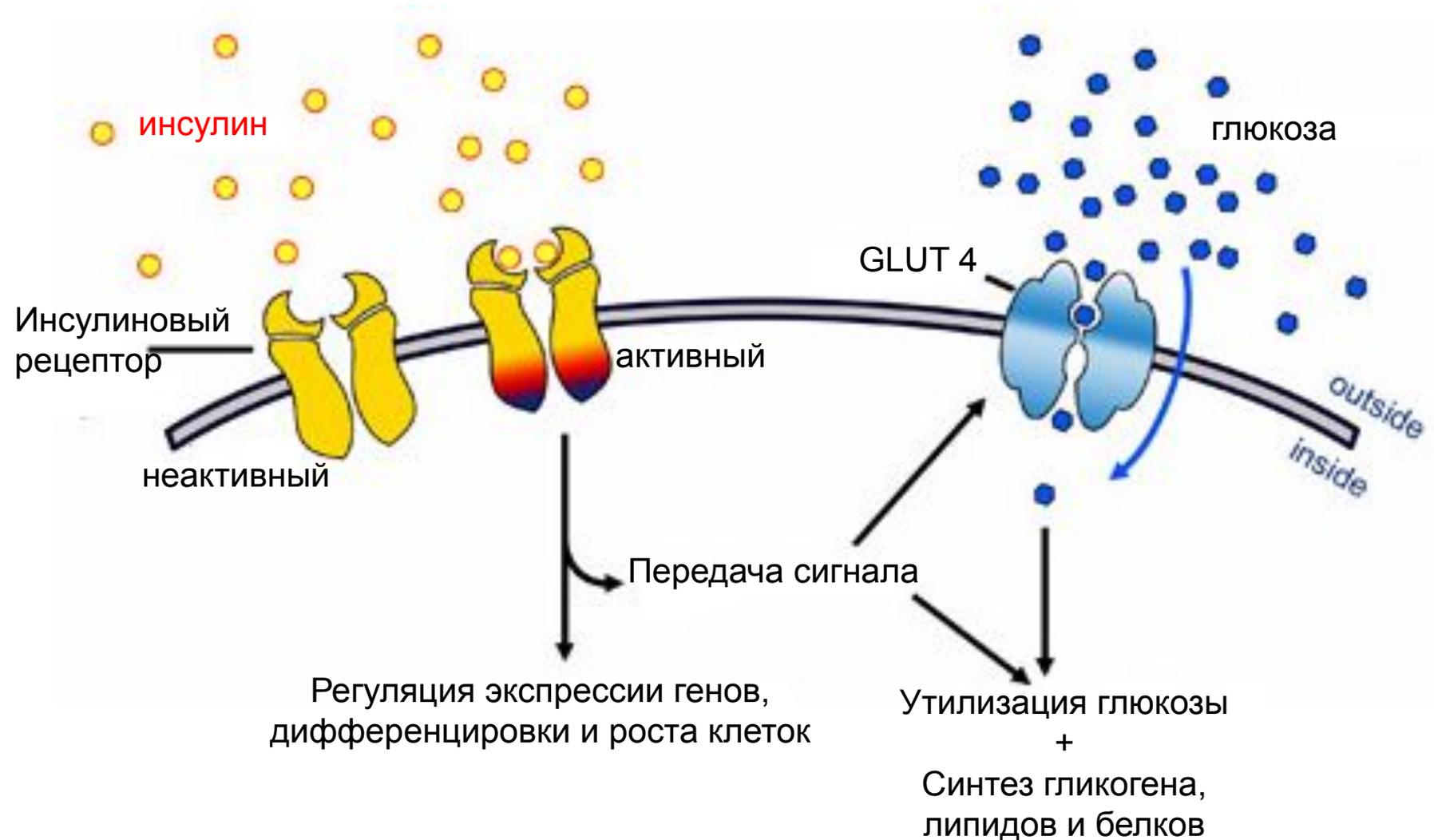


Инсулиновый рецептор

Сайты связывания инсулина



Влияние инсулина на поступление глюкозы в клетки инсулинозависимых тканей



Влияние инсулина на липидный и белковый обмены



⊗ **липолиз** в жировой ткани за счет дефосфорилирования тирацилглицероллипазы;

⊕ **липогенез**, т.к.

- ускоряет поступление глюкозы в липоциты и её распад с образованием ацетил-КоА и ФДА – субстратов для синтеза ВЖК и триглицеридов;
- стимулирует синтез фермента ацетил-КоА-карбоксилазы



Ускоряет синтез белков, т.к.

⊕ поступление аминокислот в клетки

⊕ транскрипцию многих генов

Сахарный диабет

90%



Инсулиннезависимый
сахарный диабет II типа

1. Дефицит или нарушение структуры инсулинового рецептора
2. Нарушение работы внутриклеточных механизмов реализации регуляторного сигнала, передаваемого с помощью инсулина

10%



Инсулинозависимый
сахарный диабет I типа

1. Нарушение синтеза инсулина
2. Нарушение поступления инсулина в кровь из β -клеток поджелудочной железы