

# Регуляция обмена веществ

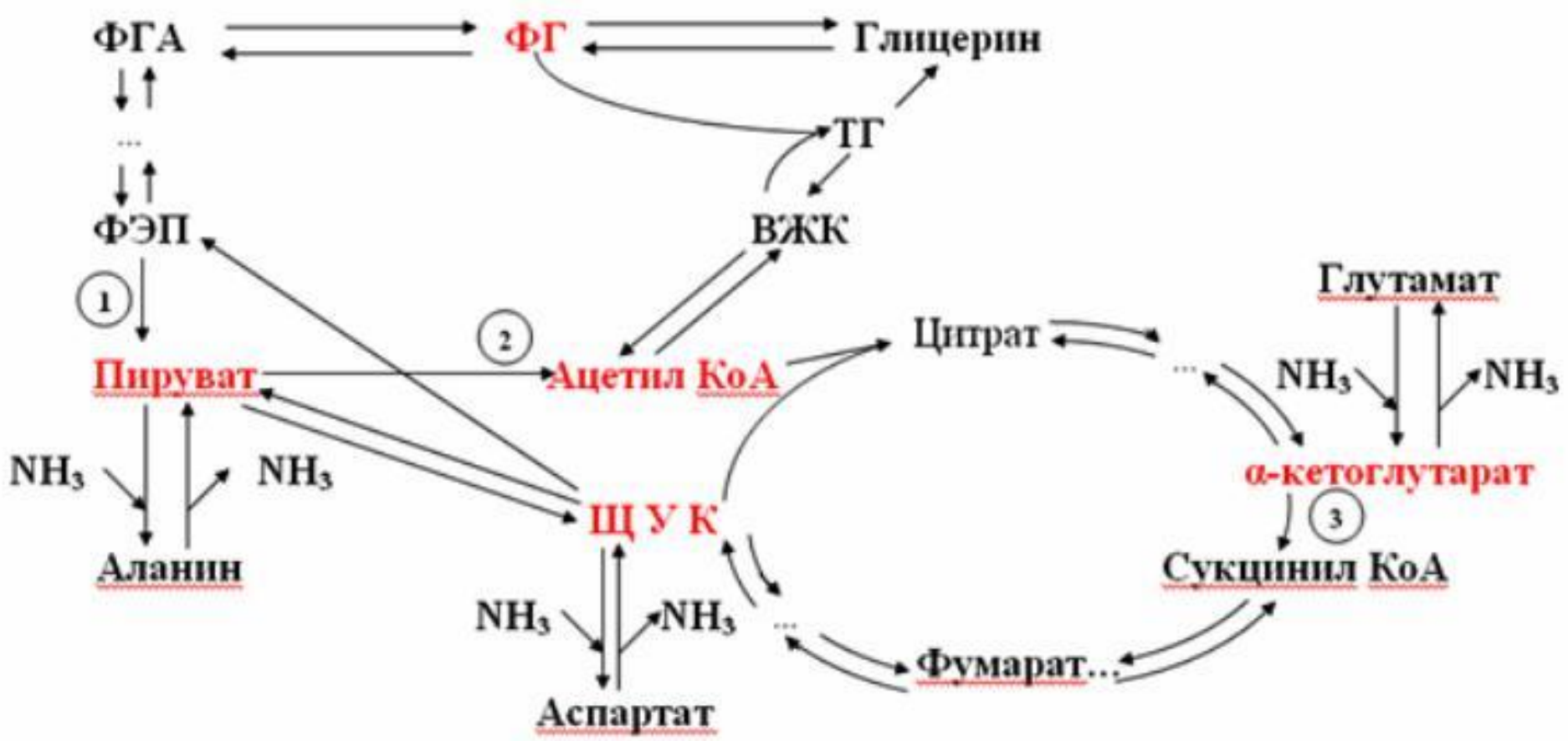
## Параметры регуляции:

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

## Механизмы регуляции:

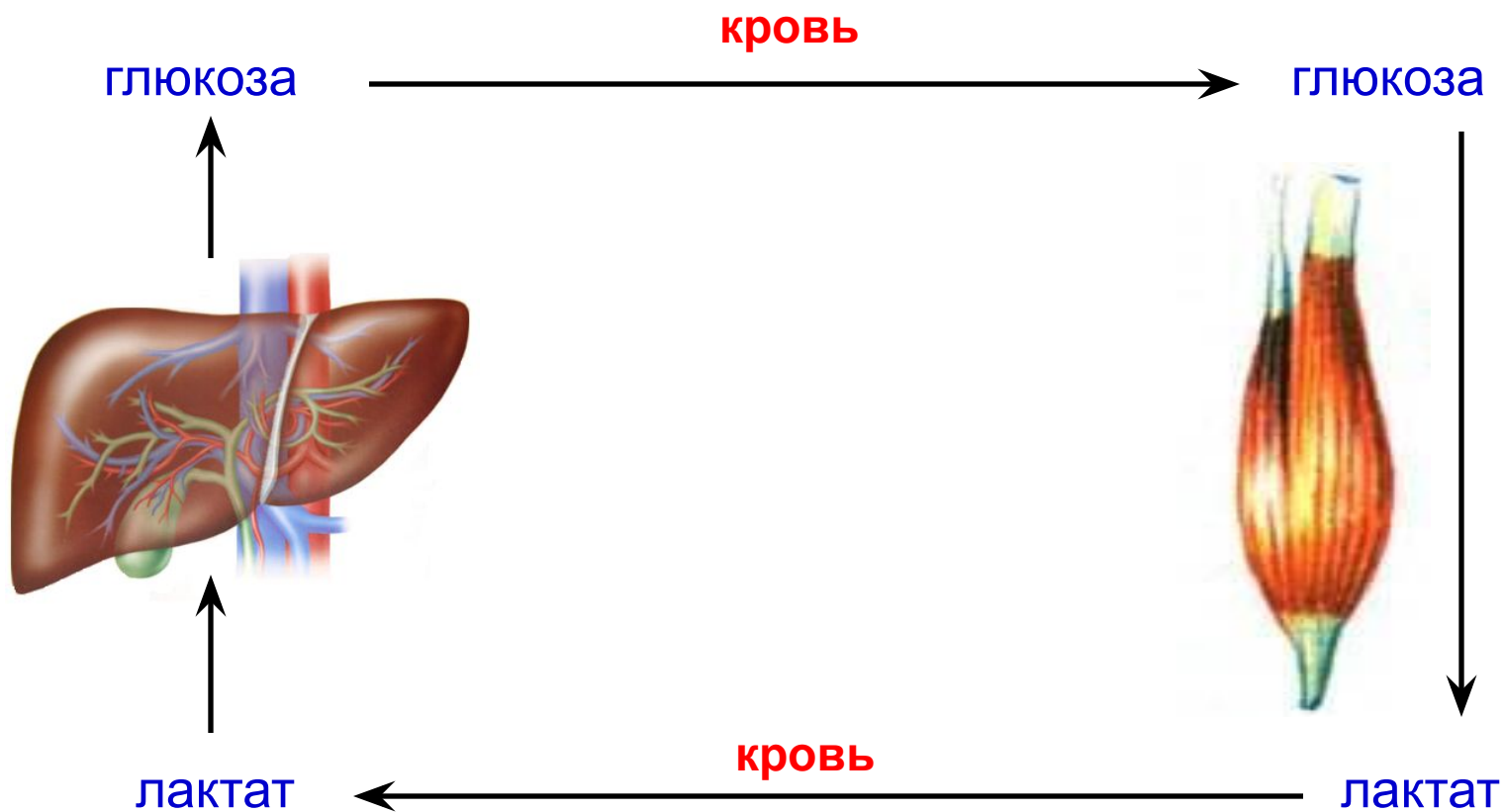
- ◆ Внутриклеточные регуляторные механизмы
- ◆ Надклеточные регуляторные механизмы

# 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.

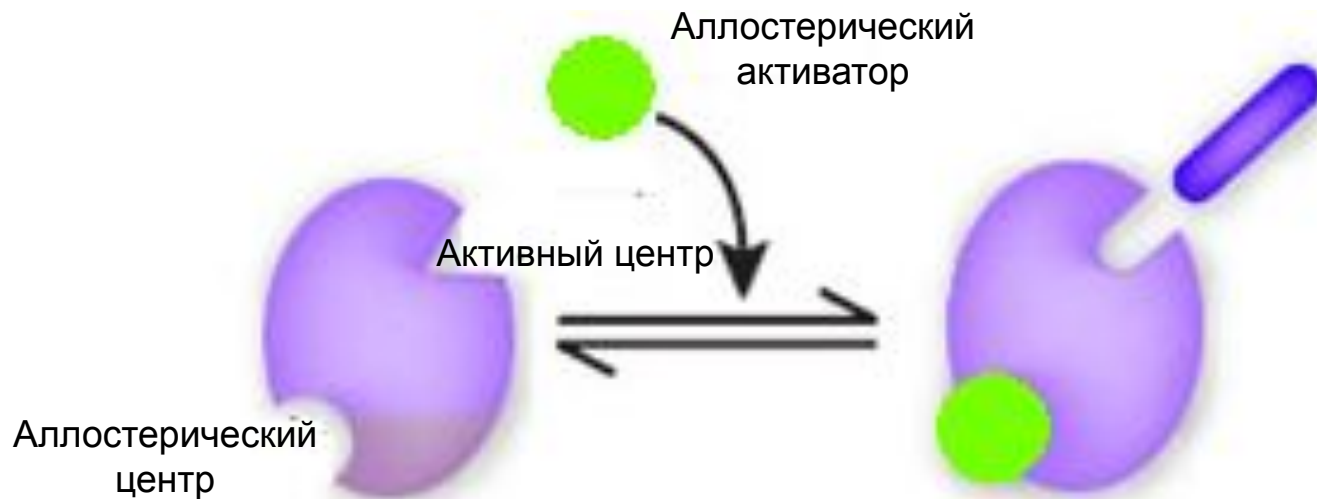
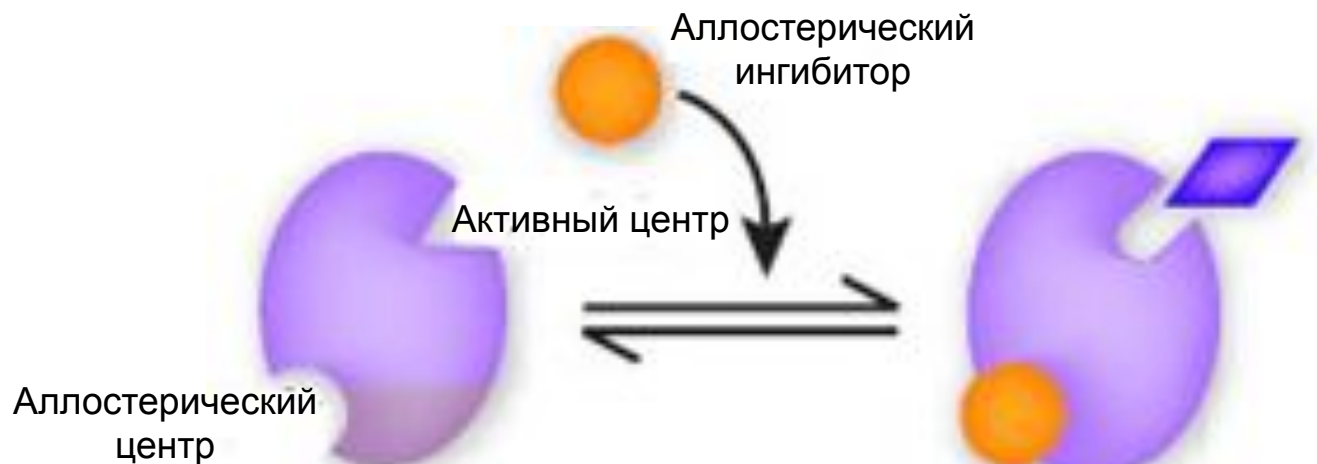


## Механизмы специфической регуляции метаболизма

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

# Изменение активности ферментов

## I. Аллостерическая модуляция

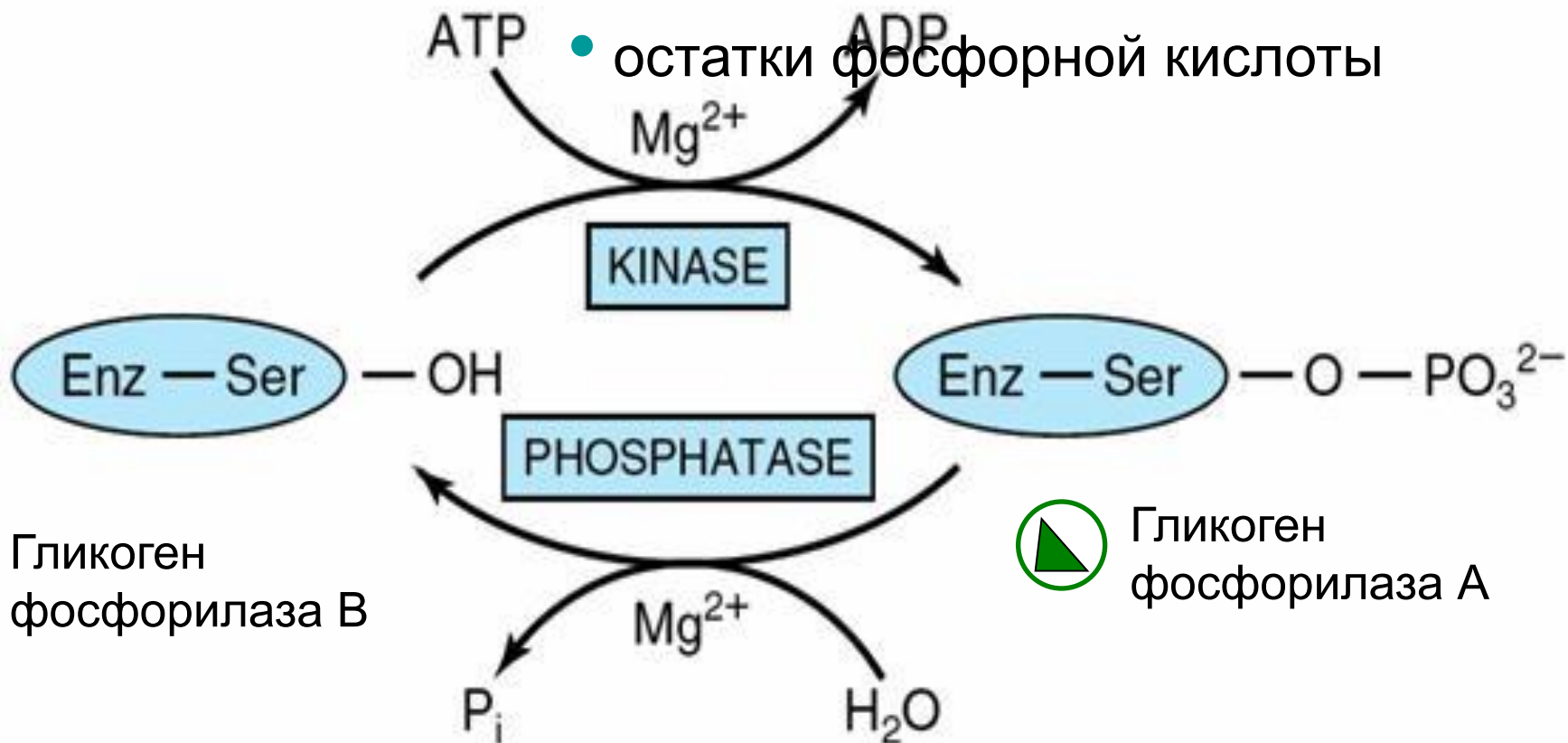


# Изменение активности ферментов

## II. Ковалентная модификация

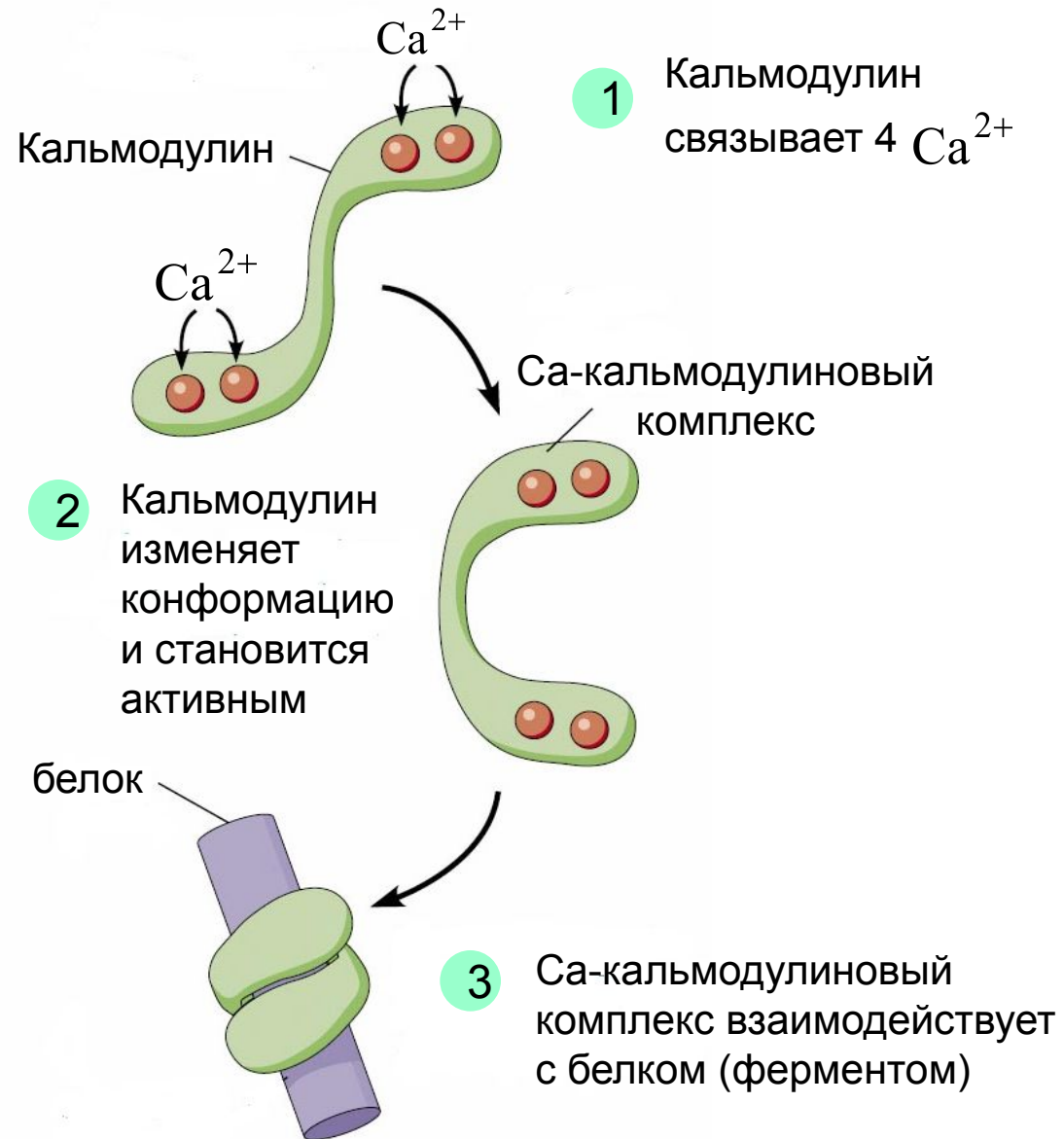
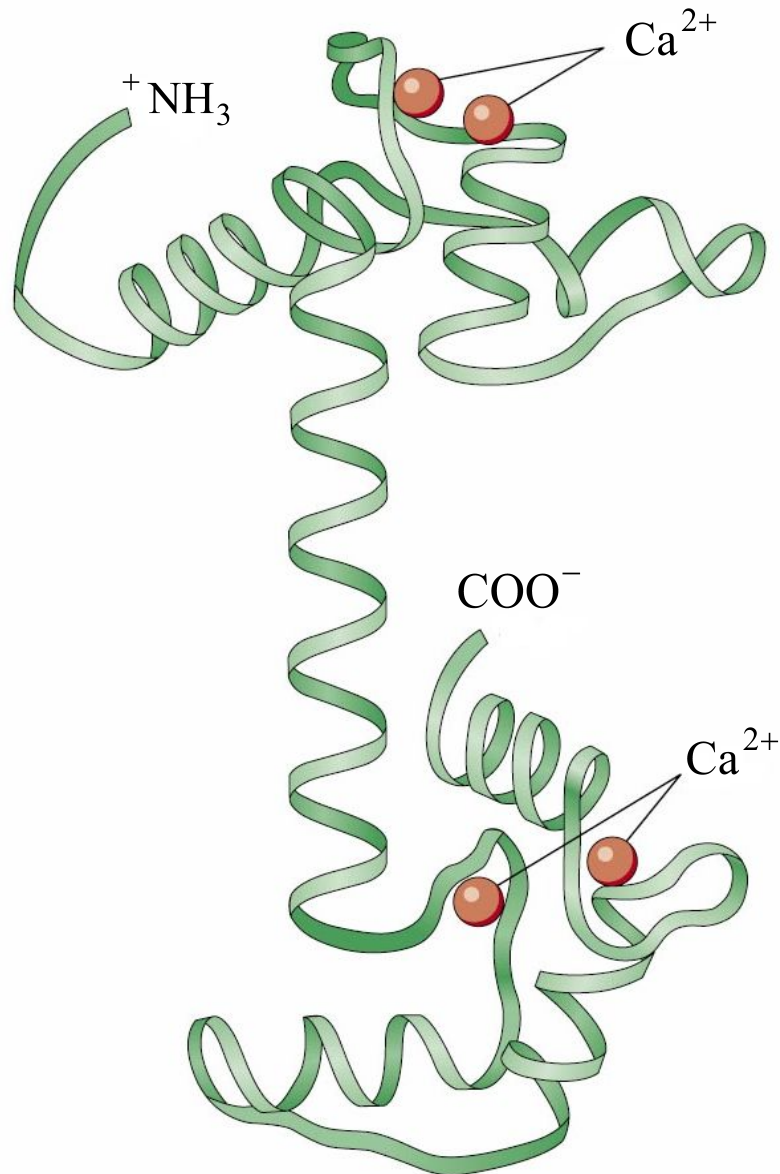
Модифицирующие группировки:

- остатки адениловой кислоты
- гликозильные остатки
- остатки фосфорной кислоты



# Изменение активности ферментов

## III. Белок-белковое взаимодействие



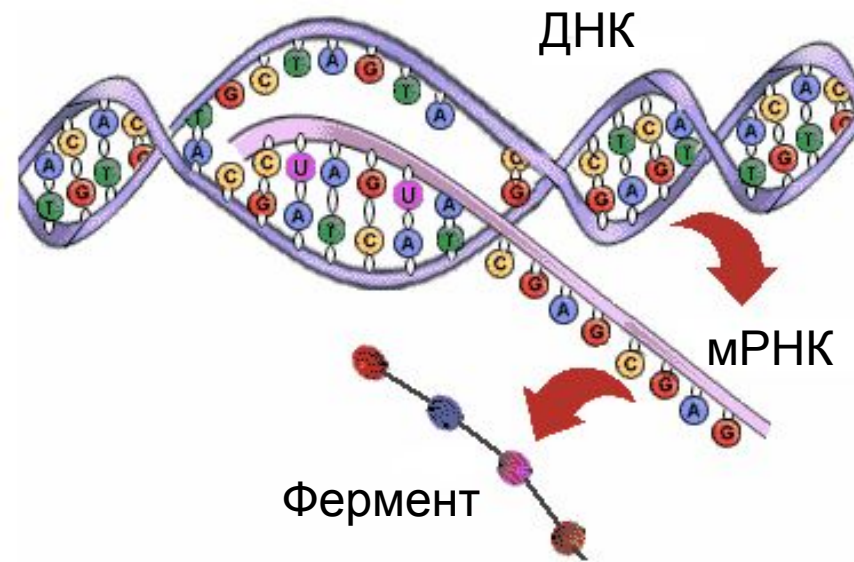
# Изменение количества фермента в клетке



Регуляция **синтеза**  
фермента



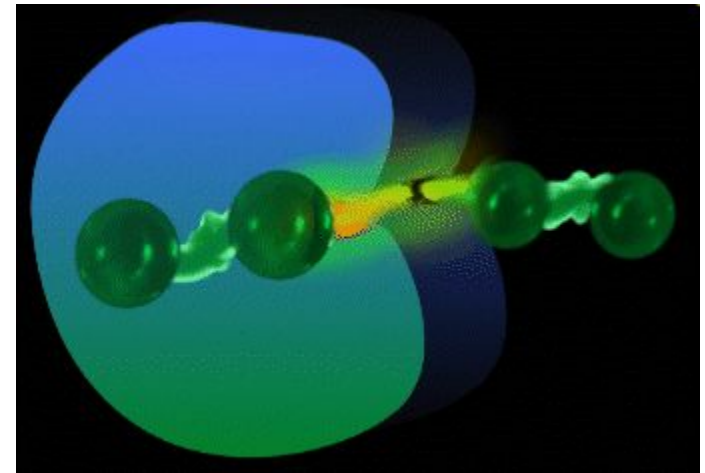
Регуляция **распада**  
фермента



**Протеиназы**

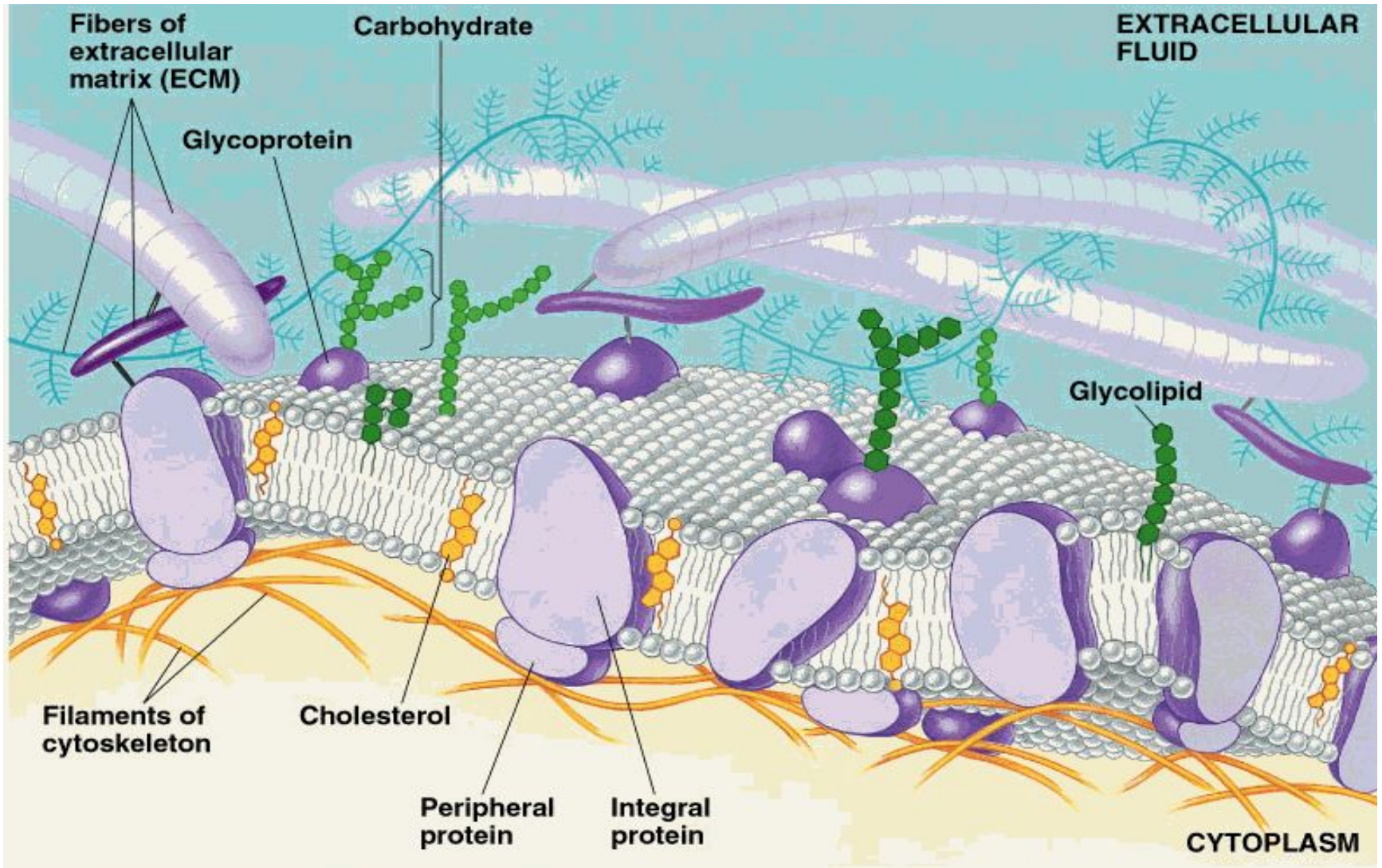
Лизосомальные  
малоспецифичны

Внелизосомные  
высокоспецифичны





# Изменение проницаемости клеточных мембран



# Регуляция обмена веществ

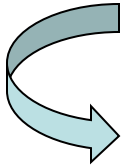
## Задачи:

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

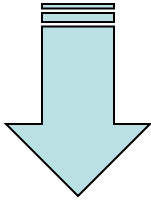
## Способы:

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

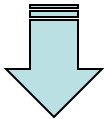
# Гуморальная система регуляции



эндокринная



гормоны желез  
внутренней секреции

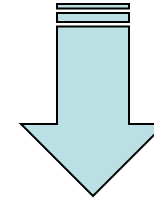


высокая активность (эффект  
при сверхмалых концентрациях)  
высокая специфичность действия

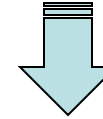
дистантность действия (проявляют  
эффект в удаленных от синтеза местах)



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

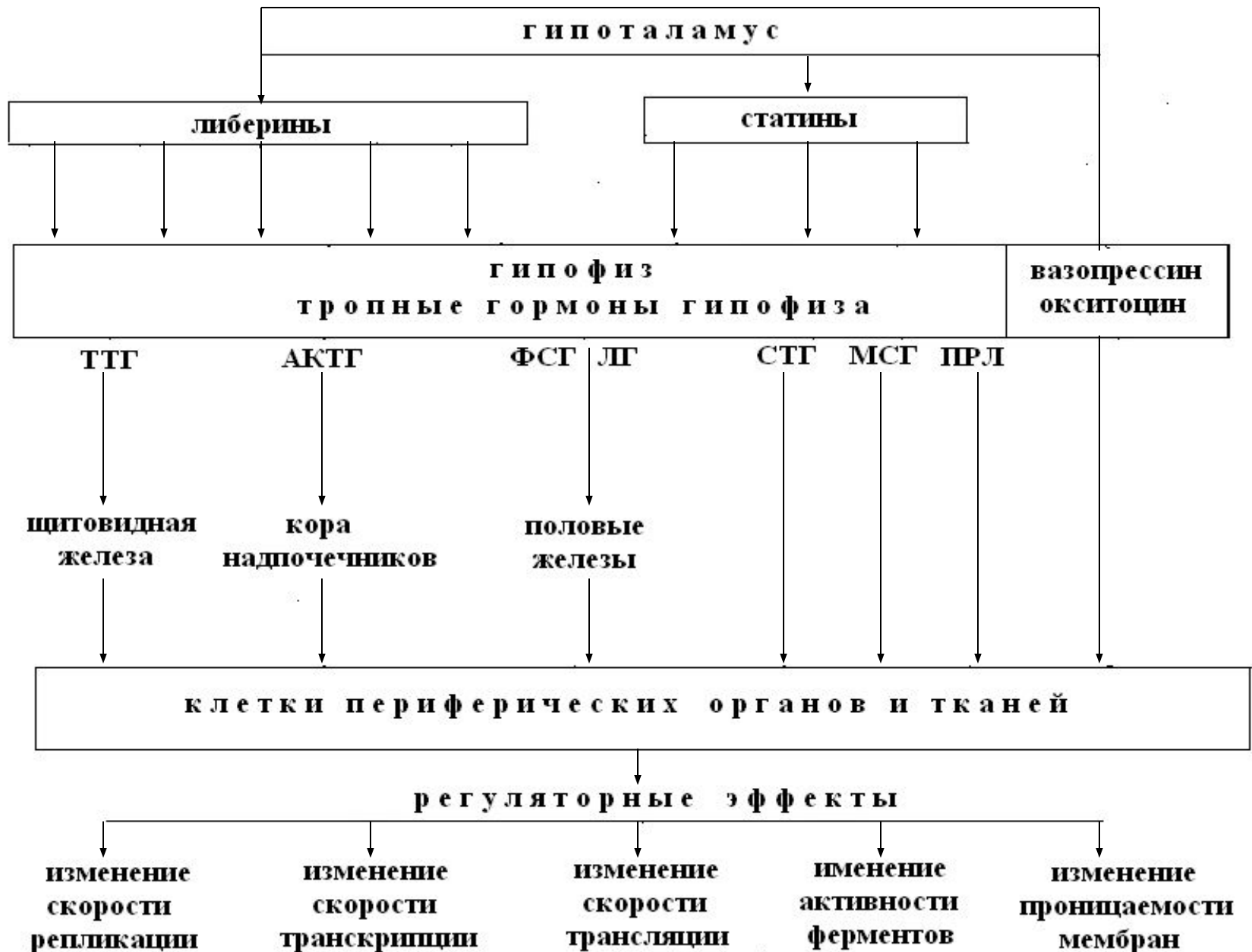
4) гормоны, регулирующие репродуктивные функции:

◆ гонадотропин, прогестерол, эстрадиол, тестостерон

5) гормоны, регулирующие железы внутренней секреции:

◆ статины и либерины, тиреотропин, кортикотропин

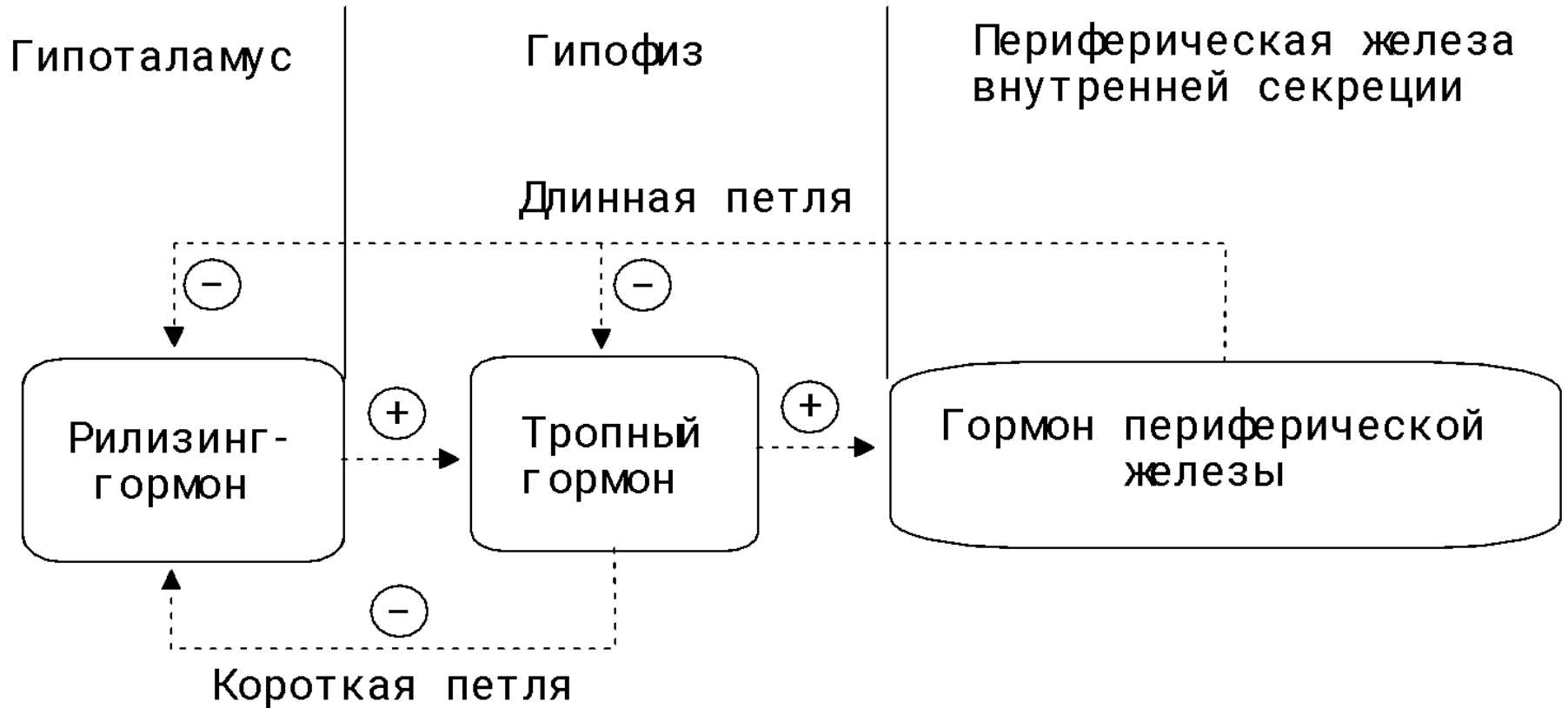
# Эндокринная регуляция





# Регуляция содержания гормонов в крови

Короткая и длинная петля отрицательной обратной связи



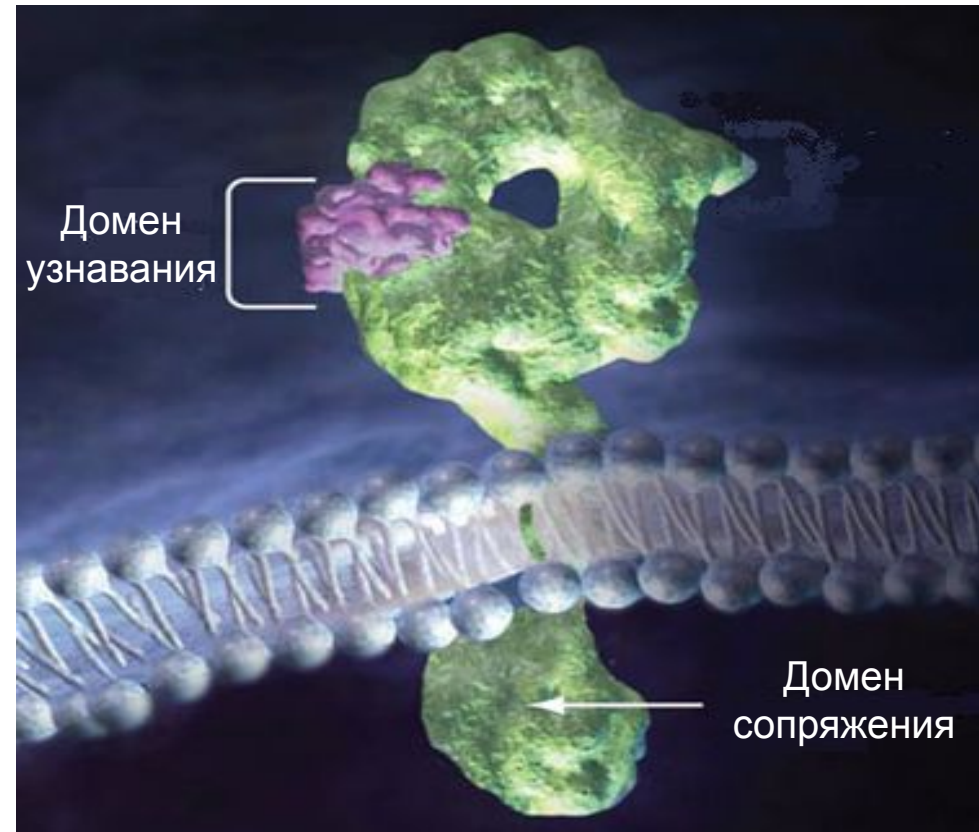
(-) - ингибирующий эффект. (+) - стимулирующий эффект

# Особенности структуры рецепторов гормонов и их свойства

Особенности структуры:

Свойства рецепторов:

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



Рецептор эпидермального фактора роста

# Гормоны, рецепторы которых расположены в цитозоле или ядре клетки

## 1. Гормоны стероидной природы

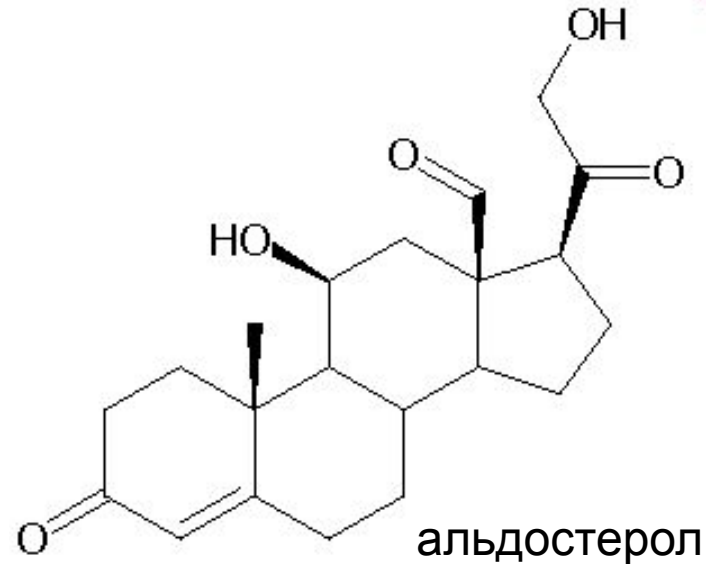
- Кортизол
- Альдостерол
- Тестостерон
- Эстрадиол

## 2. Гормоны щитовидной железы

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

## 3. Кальцитриол

## 4. Ретиноевая кислота – производное витамина А



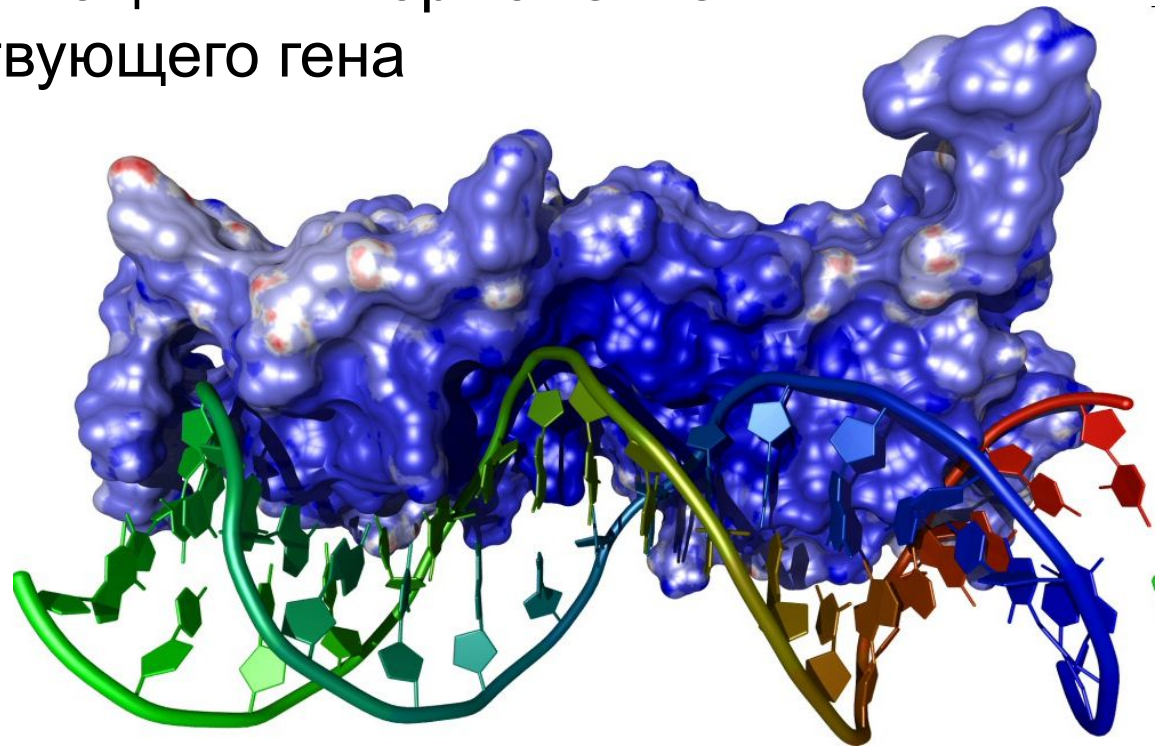
# Структура рецептора стероидного гормона

**С-концевой домен** – связывание стероидного гормона

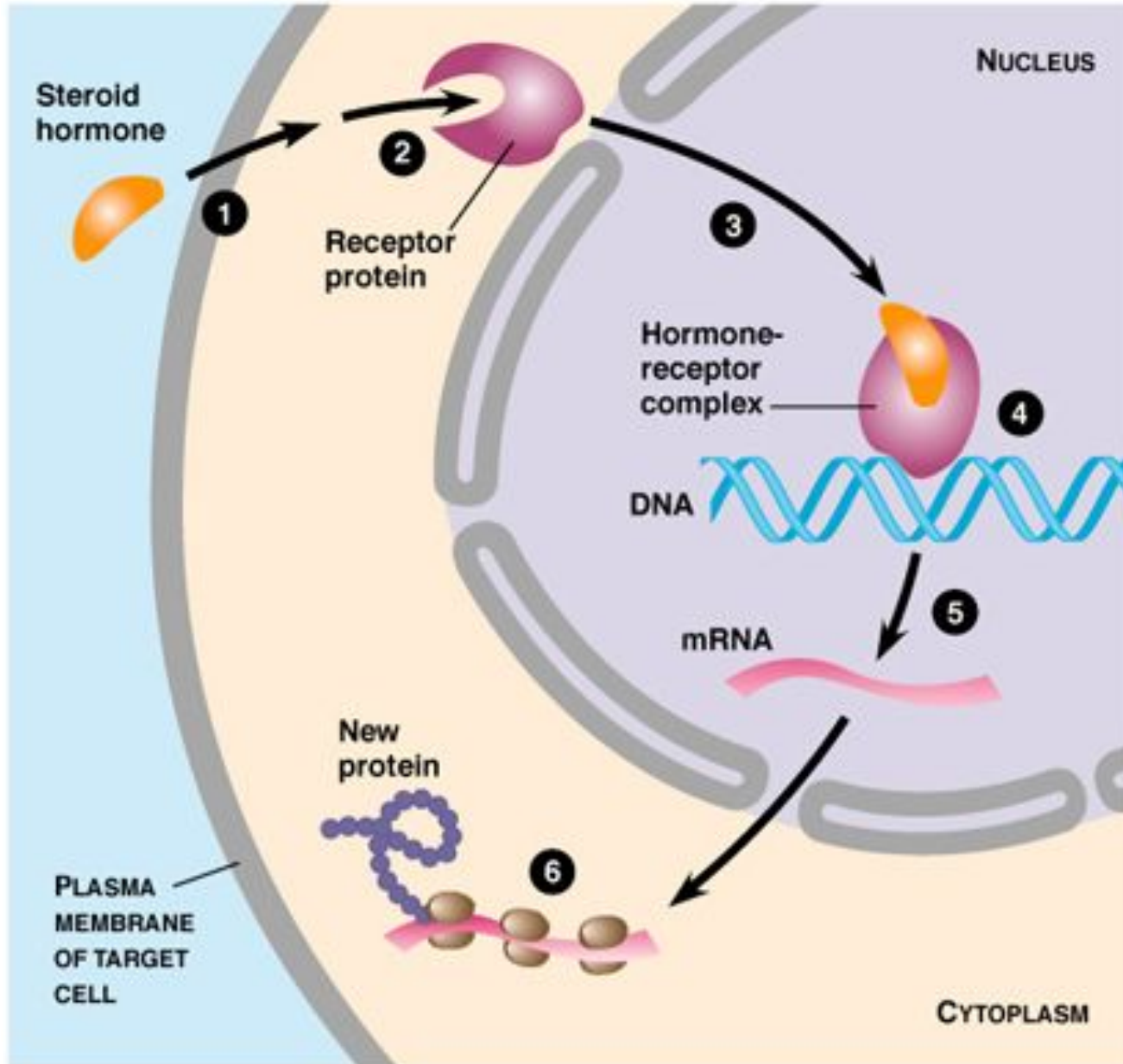
**Центральный домен** – связывание рецептора с участком ДНК в регуляторной зоне гена

**N-концевой домен** – активация или торможение транскрипции соответствующего гена

Комплекс рецептора  
альдостерона с ДНК



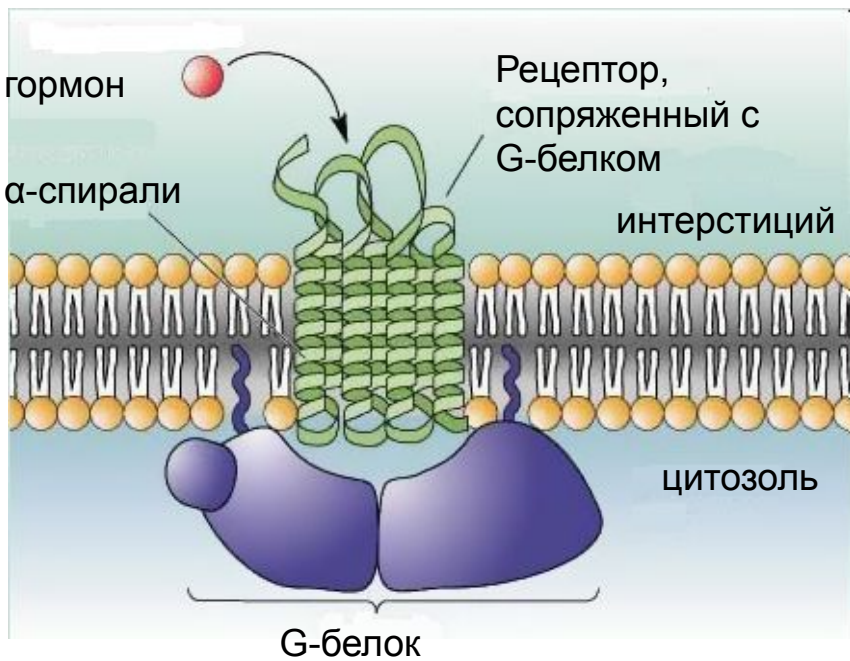
# Механизм действия стероидных гормонов



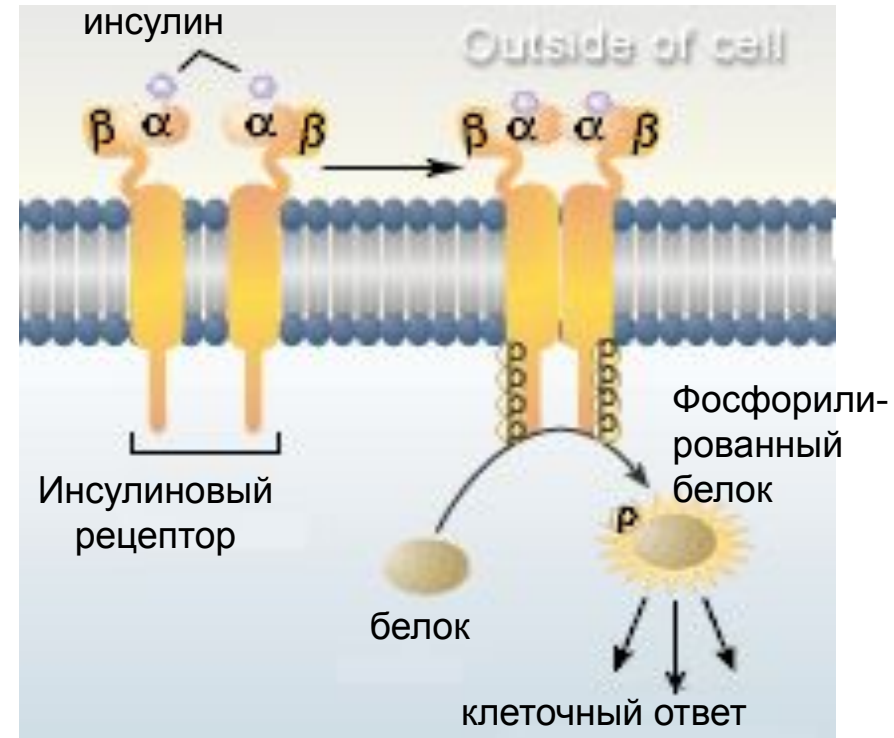
# Рецепторы для гормонов мембрано-цитозольного механизма действия



## Рецепторы, сопряженные с G-белками

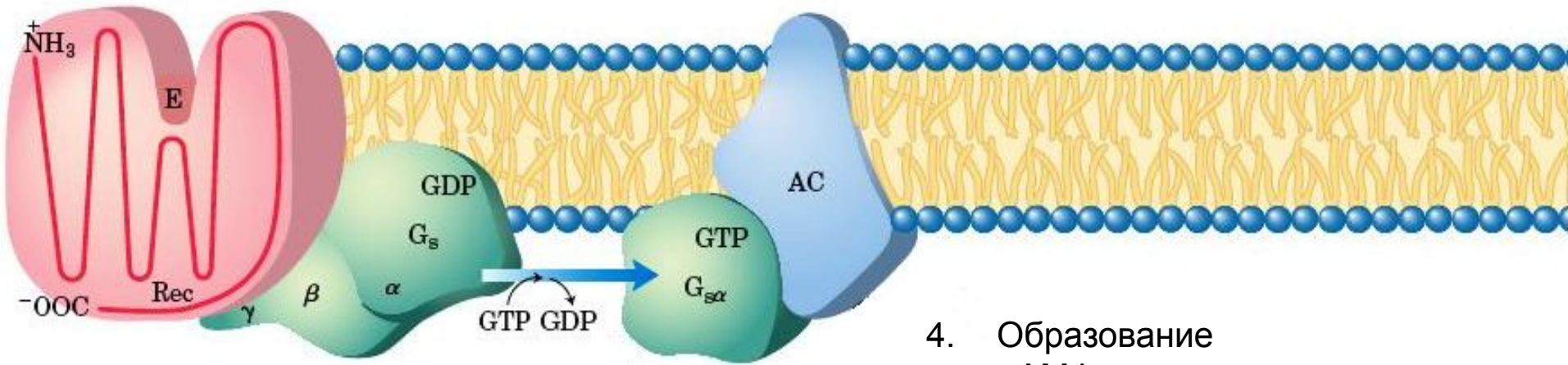


## Каталитические рецепторы



# Механизм действия гормонов, внутриклеточным посредником которых является цАМФ

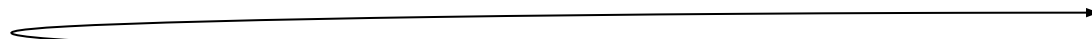
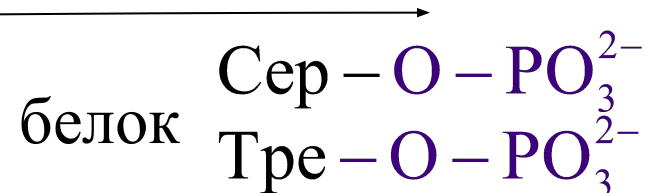
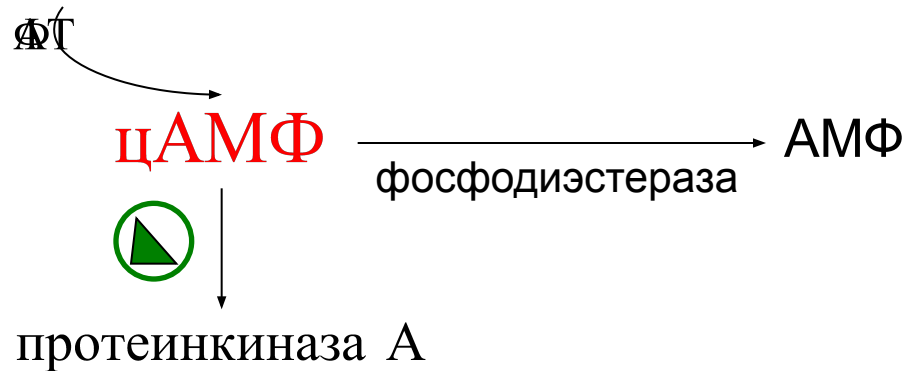
1. Гормон связывается с рецептором



2. Активация стимулирующего G белка ( $G_s$ )

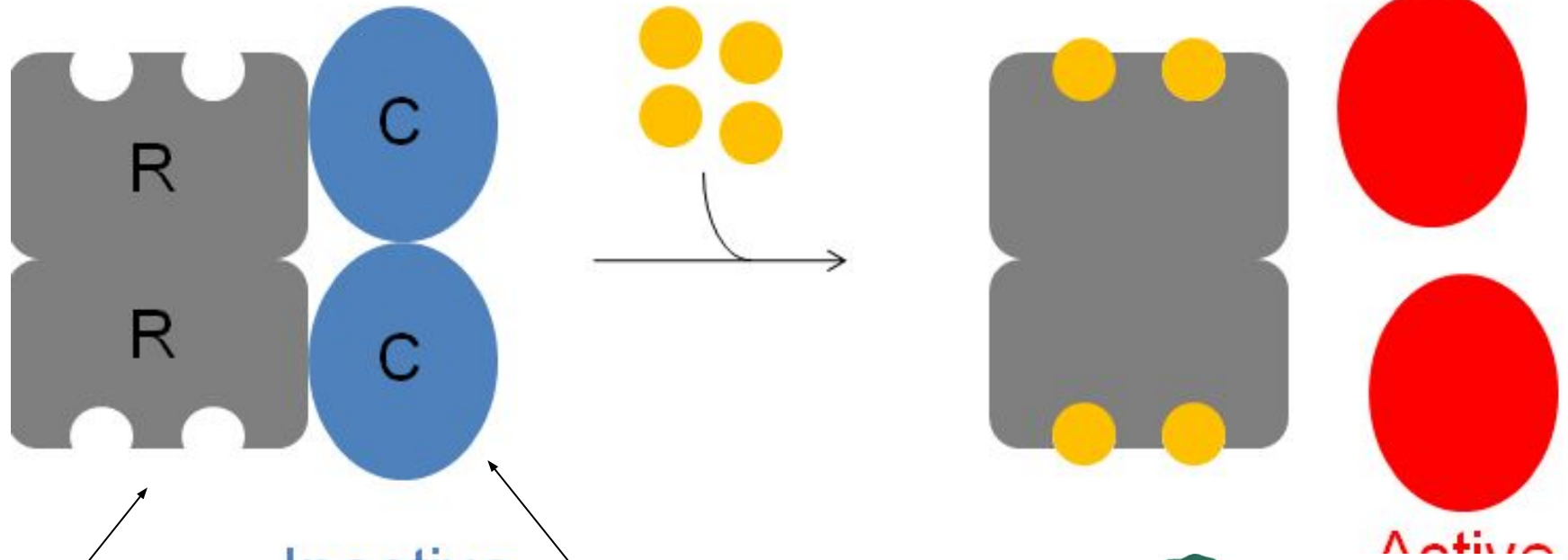
3. Активация аденилат-циклазы

4. Образование цАМФ



# Активация протеинкиназы А

cAMP



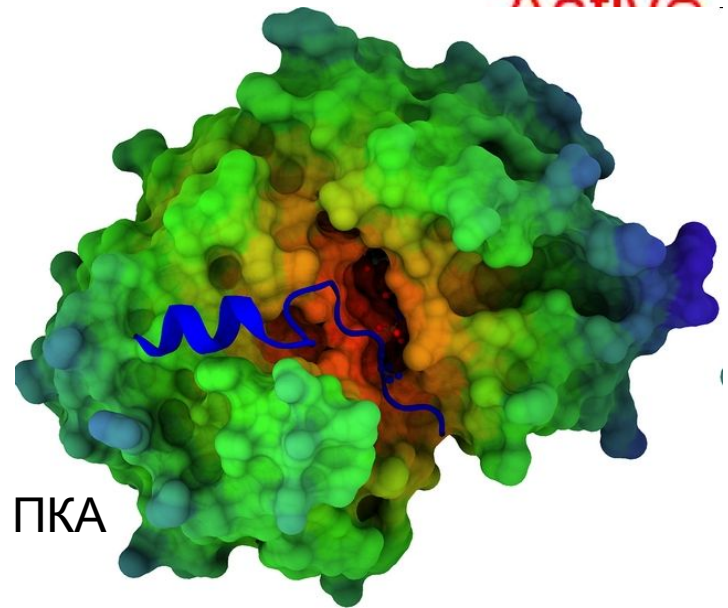
Inactive

Active

Регуляторные  
субъединицы

Каталитические  
субъединицы

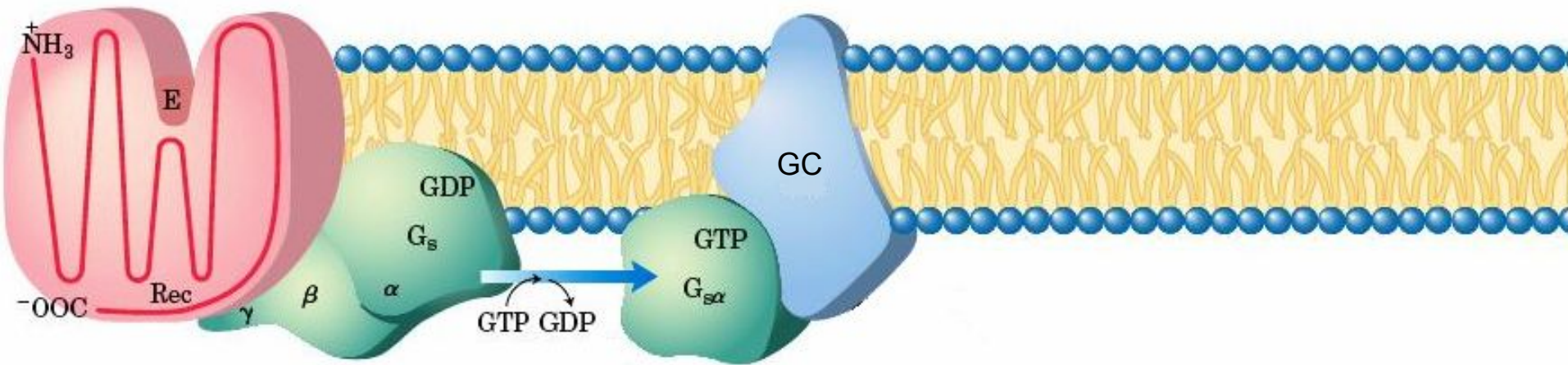
Каталитическая субъединица ПКА





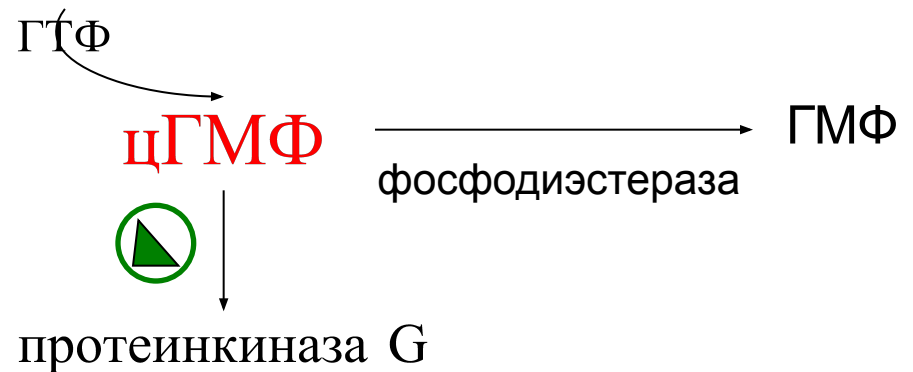
# Механизм действия гормонов, внутриклеточным посредником которых является цГМФ

1. Гормон связывается с рецептором

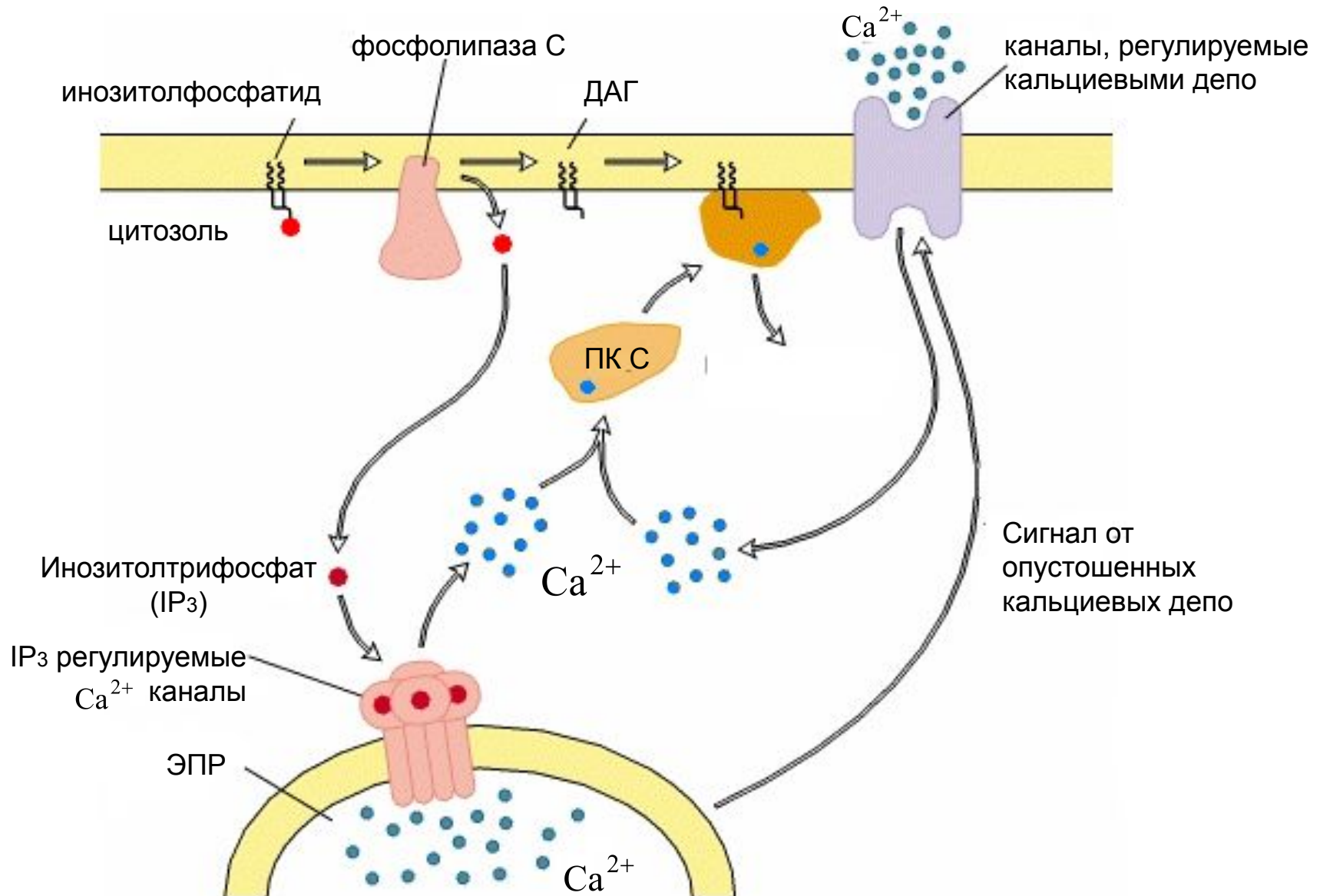


2. Активация стимулирующего G белка (Gs)

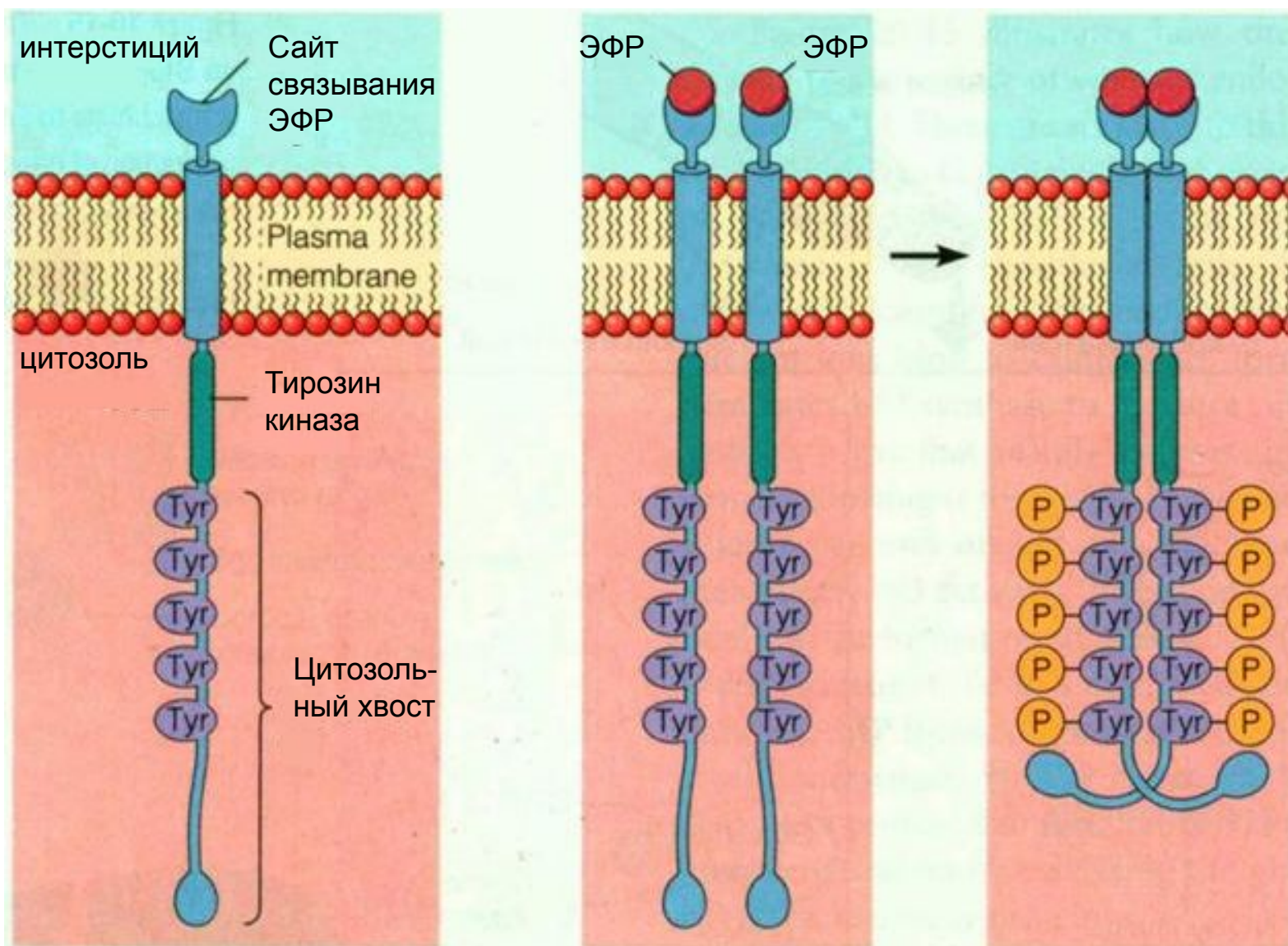
3. Активация гуанилат-циклазы



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



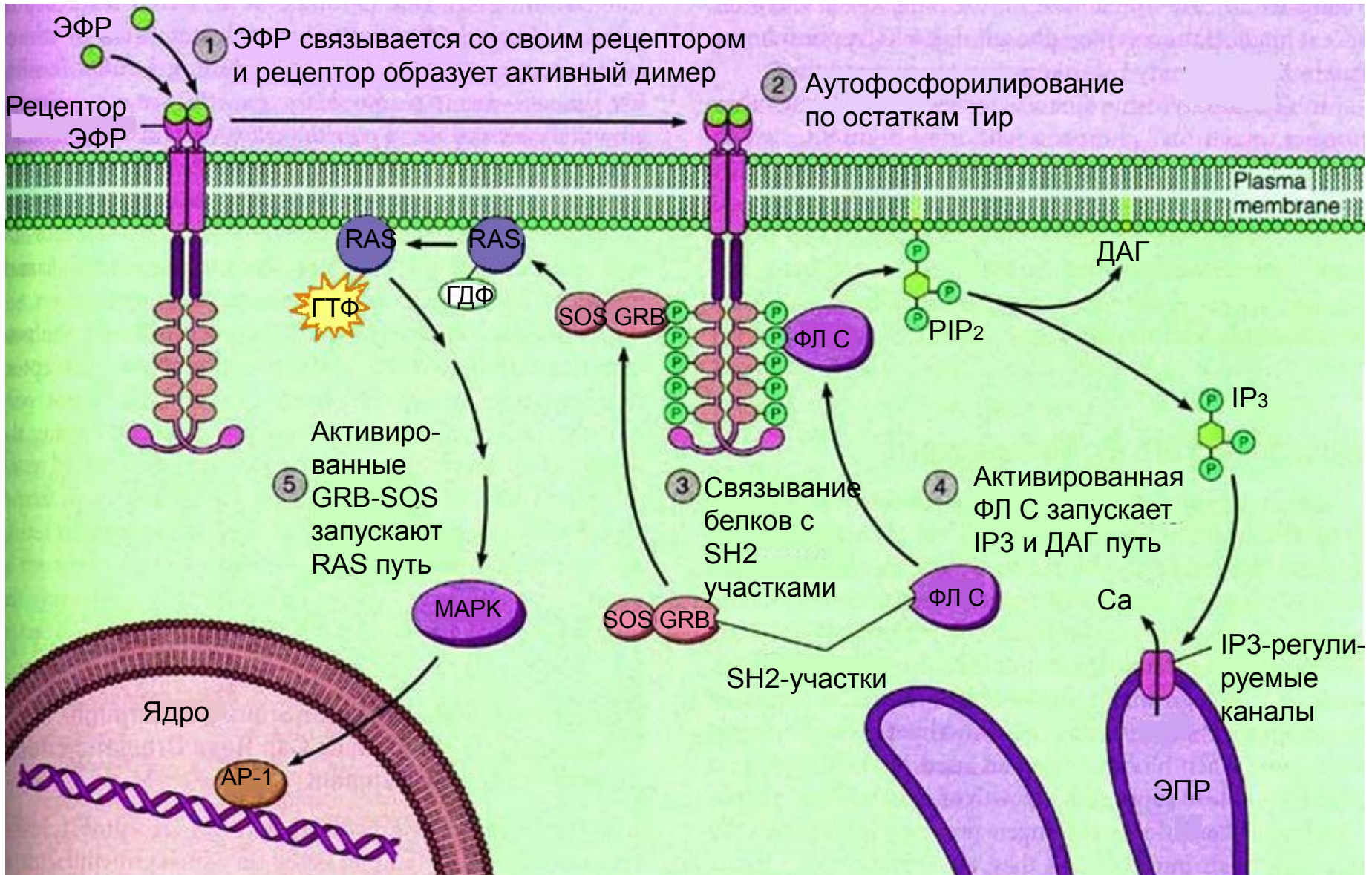
# Рецептор эпидермального фактора роста (ЭФР), обладающий ферментативной активностью



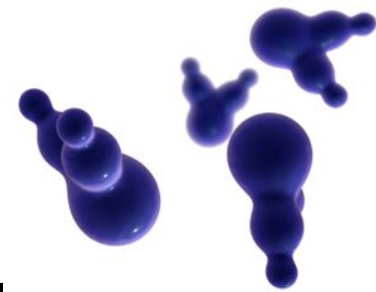
Структура рецептора ЭФР

Активация рецептора ЭФР

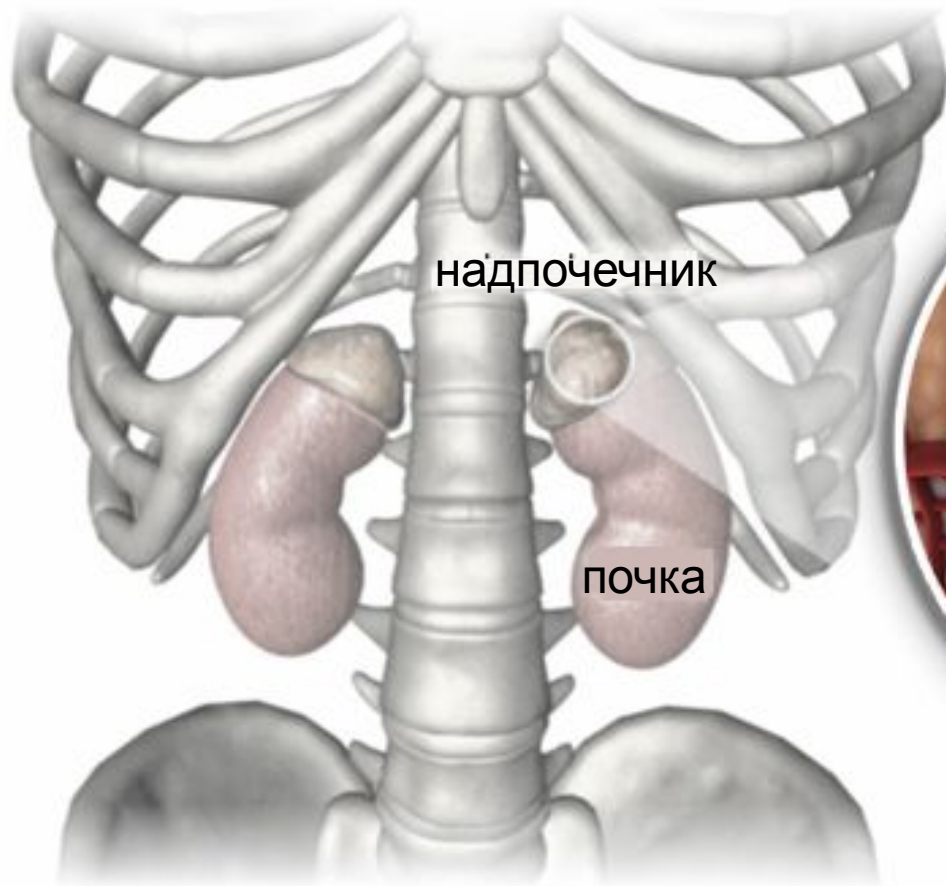
# Передача сигнала через тирозинкиназный рецептор



# Катехоламины

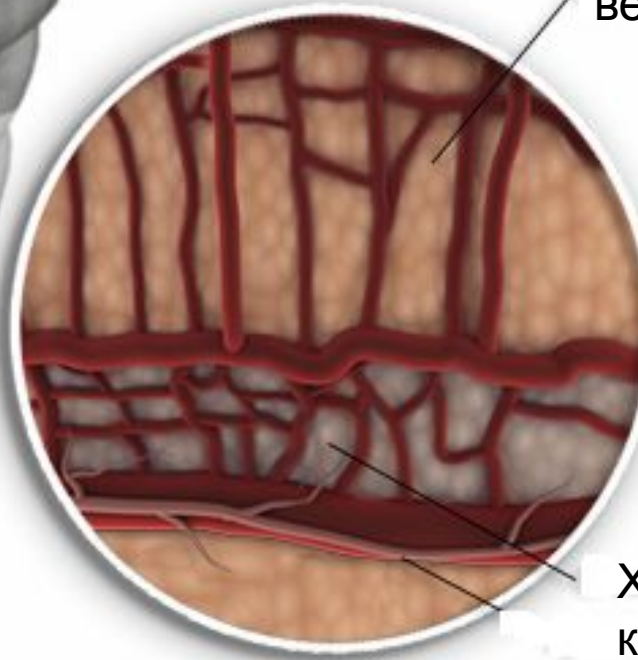


Место синтеза – хромафинные клетки мозгового вещества надпочечников



надпочечник

почка



Корковое  
вещество

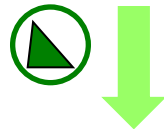
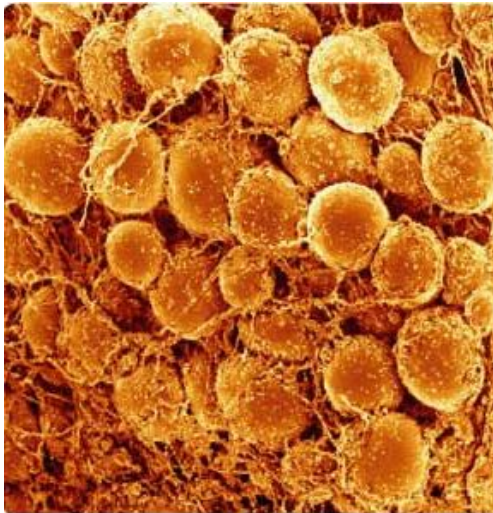
Хромафинные  
клетки мозгового  
вещества

# Реакция организма: “Борьба или бегство”

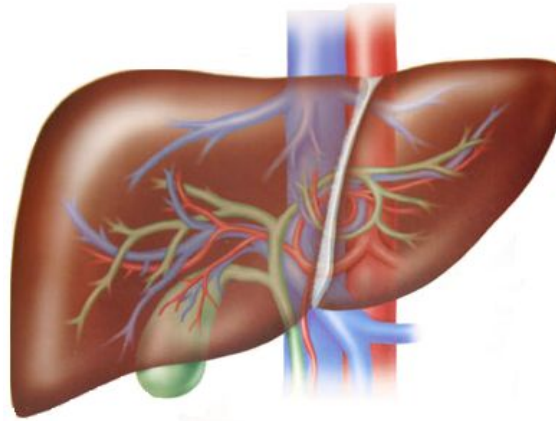
Экстренная мобилизация энергетических ресурсов



**Липолиз**  
в жировой ткани



**Гликогенез**  
в печени

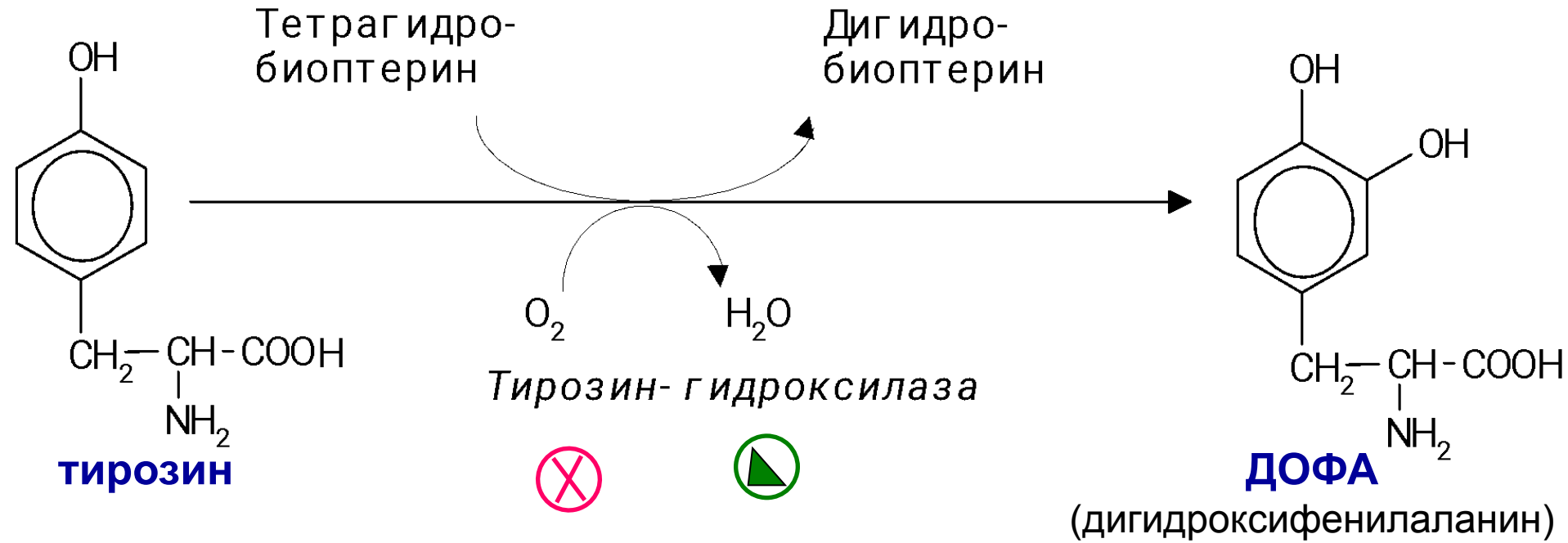


**Гликогенолиз**  
в мышцах

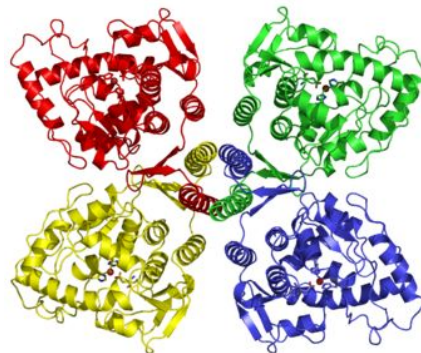


# Синтез катехоламинов

## 1. Образование ДОФА



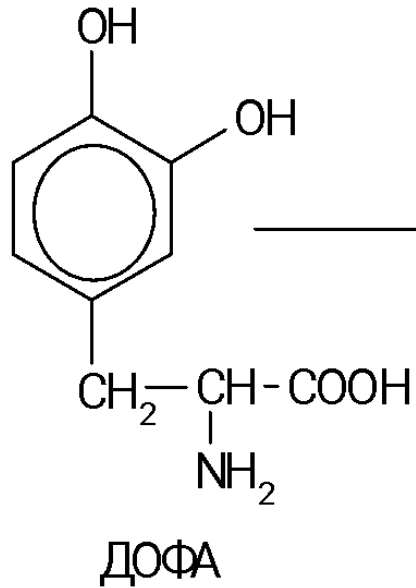
катехоламины



Фосфорилирование  
длительный стресс

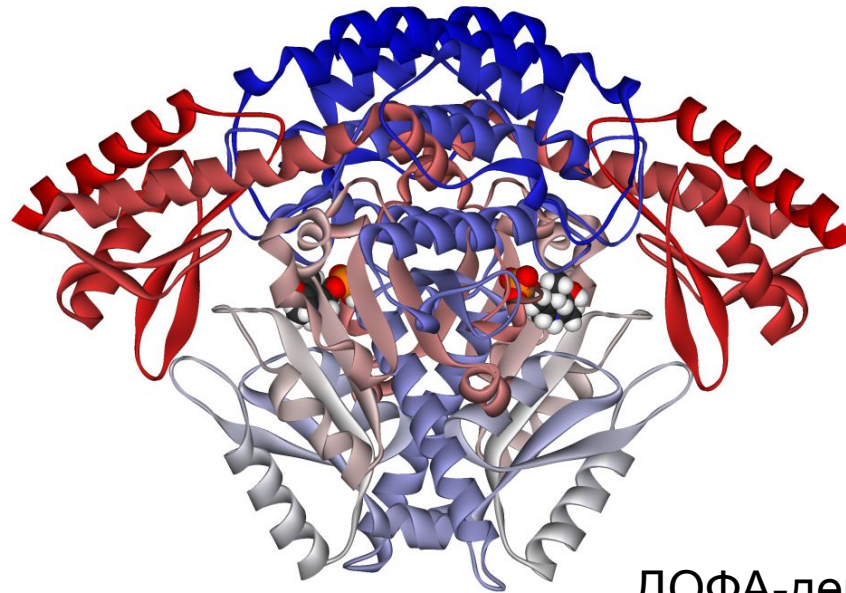
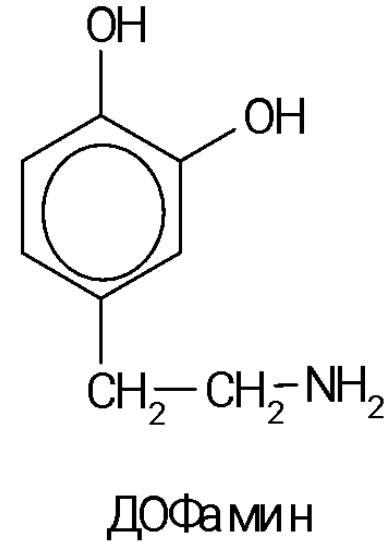
# Синтез катехоламинов

## 2. Декарбоксилирование ДОФА



CO<sub>2</sub>

ДОФА-декарбоксилаза  
(ПФ)

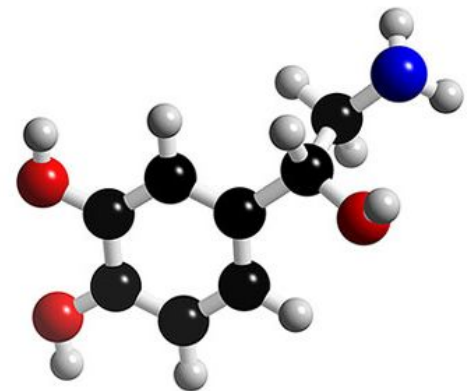
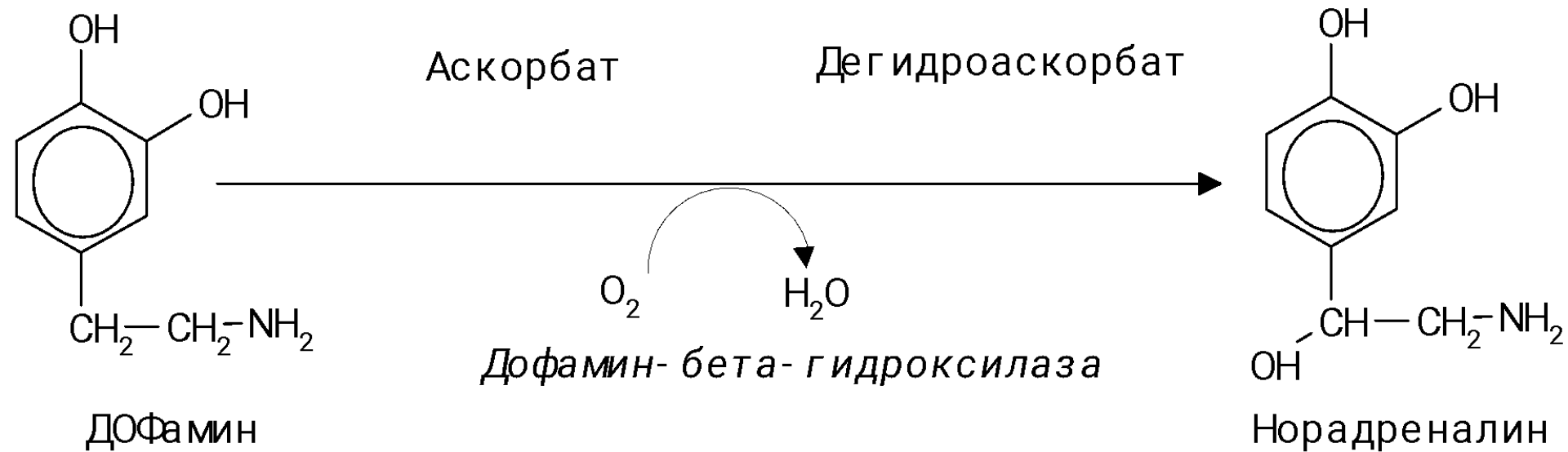


ДОФА-декарбоксилаза



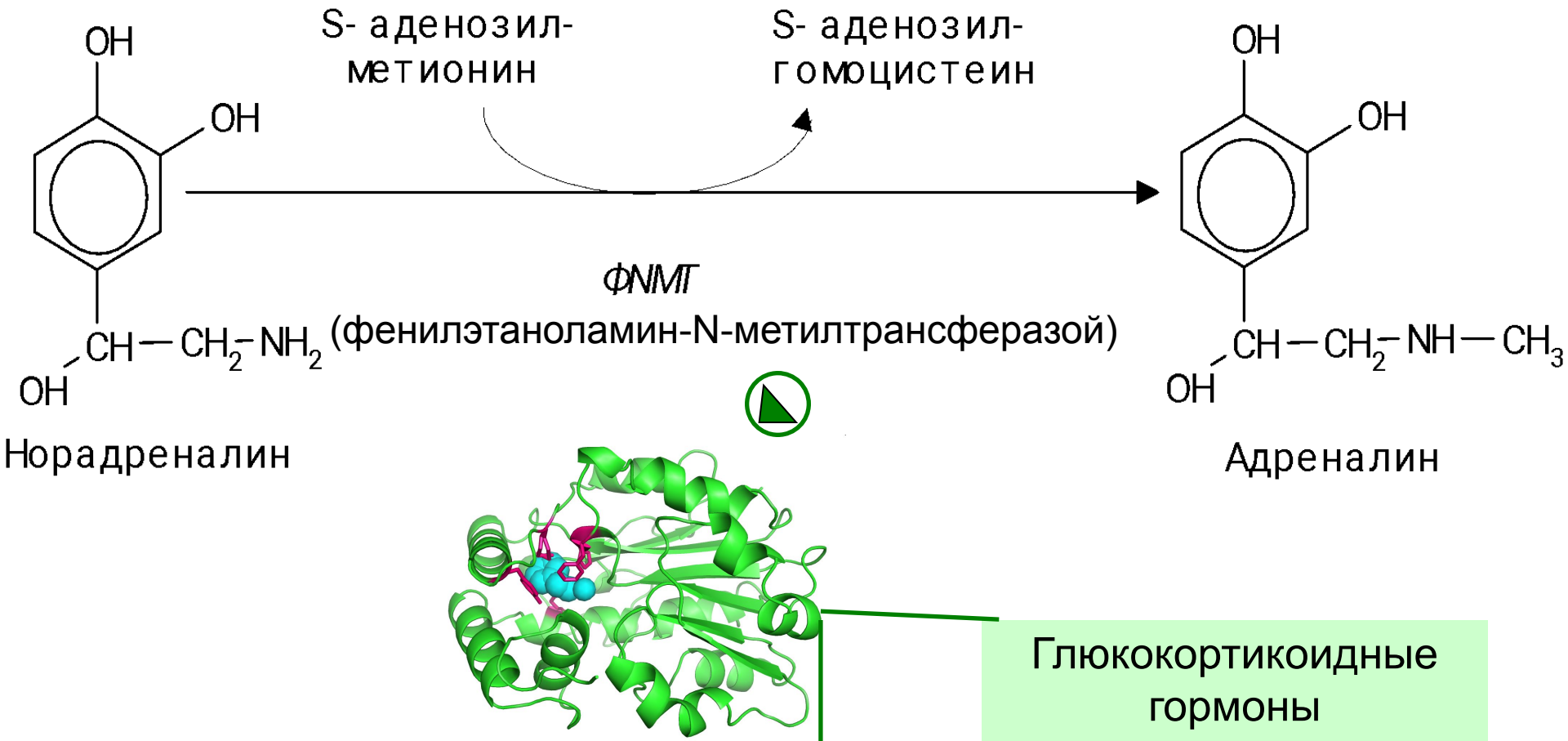
# Синтез катехоламинов

## 3. Образование норадреналина

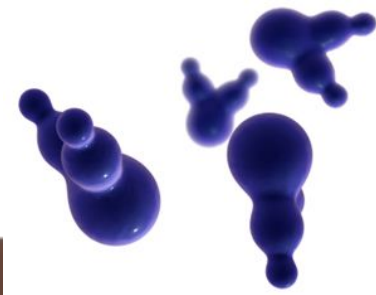


# Синтез катехоламинов

## 4. Метилирование норадреналина



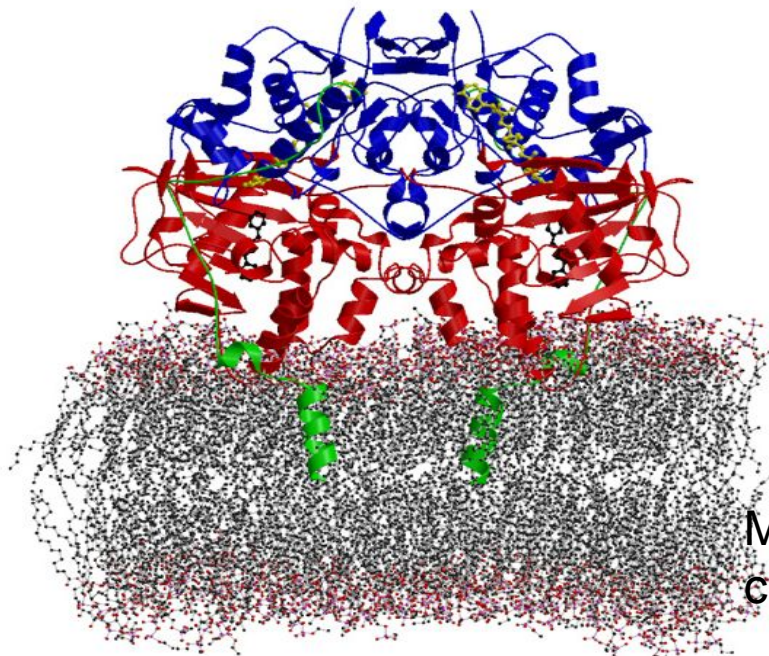
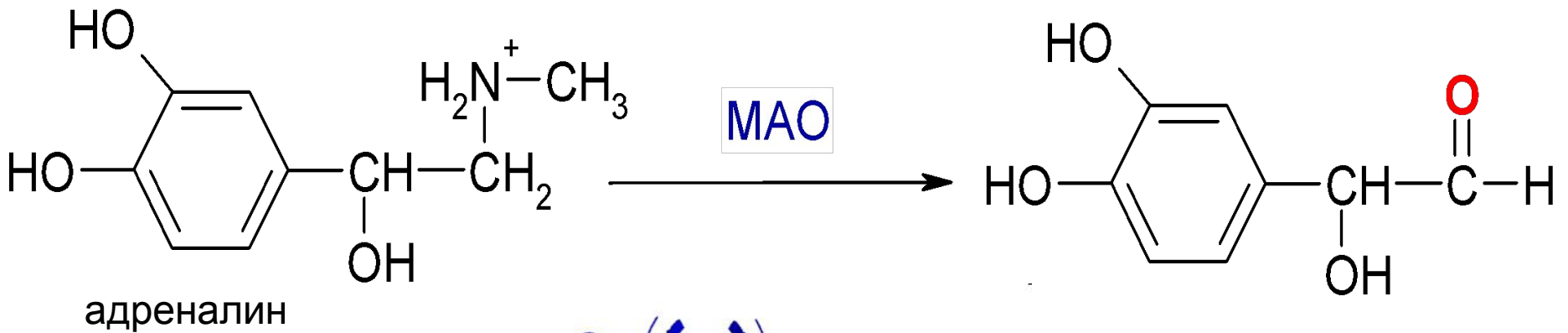
# Выброс адреналина в кровь



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

# Инактивация адреналина

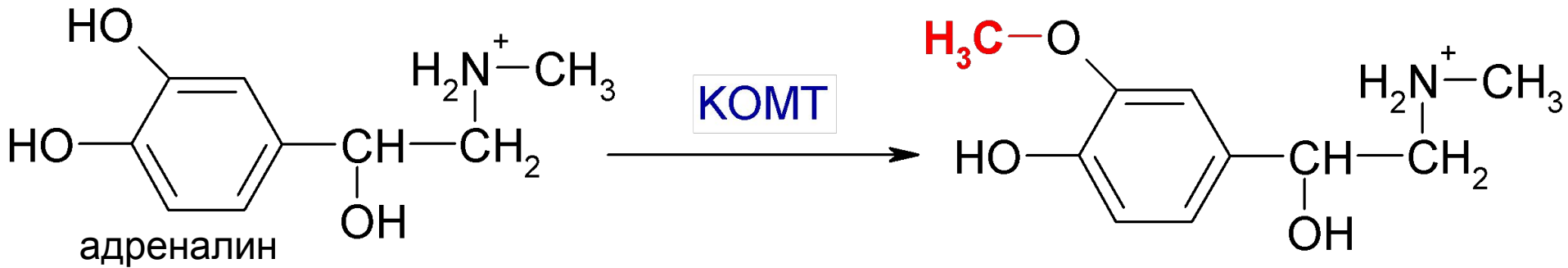
## 1. Окислительное дезаминирование



Моноаминооксидаза, связанная с липидным бислоем мембраны

# Инактивация адреналина

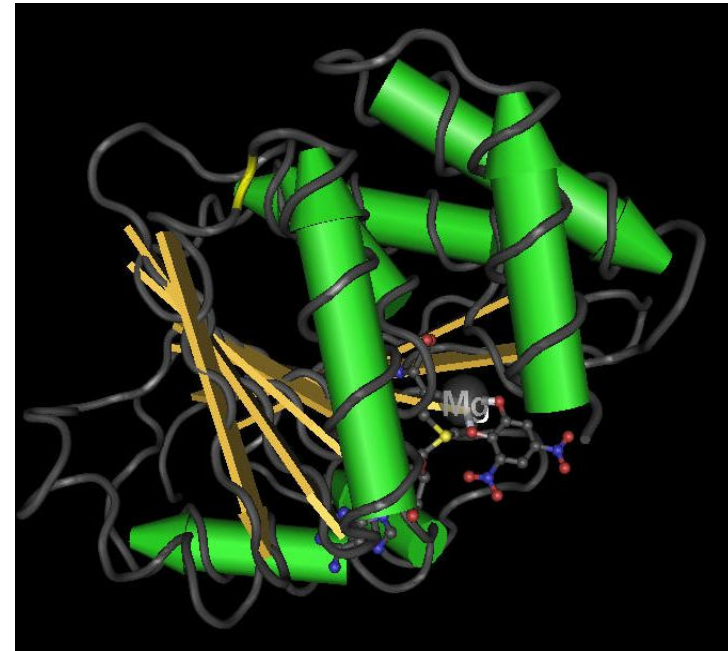
## 2. О-метилирование



**КОМТ** – катехол-О-метилтрансфераза

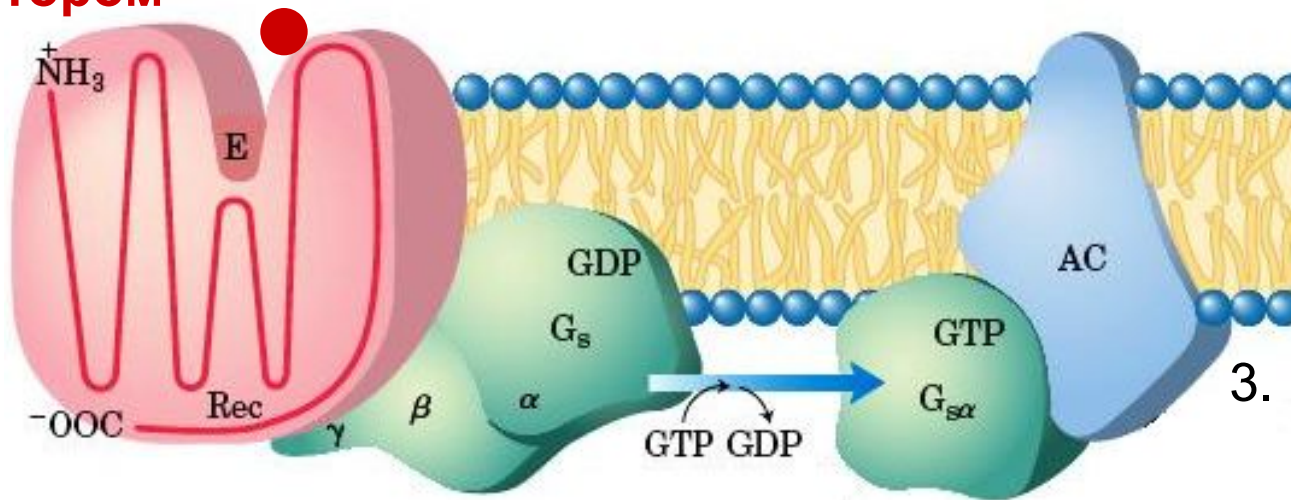
Конечные продукты инактивации адреналина:

- метанефрин
- ванилинминдальная кислота



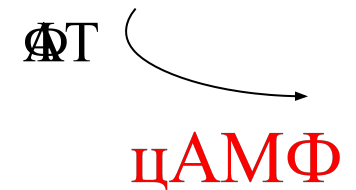
# Взаимодействие адреналина с $\beta 1$ и $\beta 2$ рецепторами

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



2. Активация стимулирующего G белка ( $G_s$ )

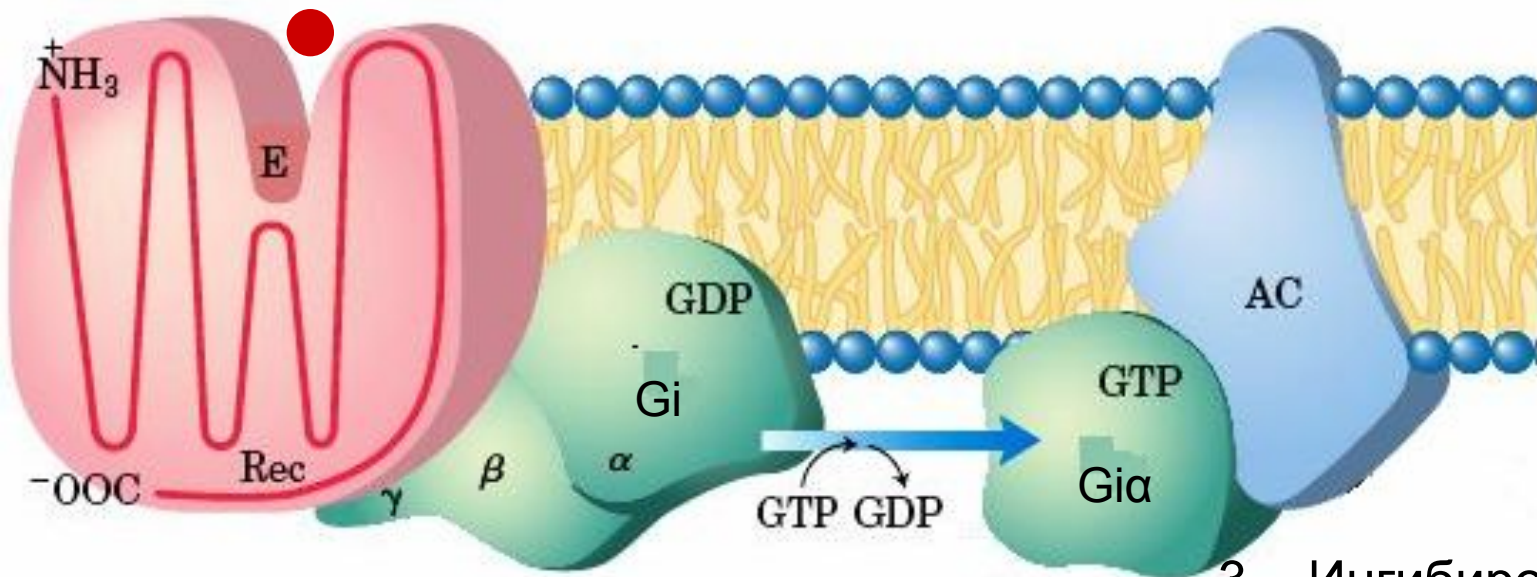
3. Активация аденилат-циклазы



4. Концентрация цАМФ внутри клетки увеличивается

# Взаимодействие адреналина с $\alpha_2$ рецептором

1. Адреналин связывается с  **$\alpha_2$ -адренергическим рецептором**



2. Активация ингибирующего G белка ( $\text{Gi}$ )

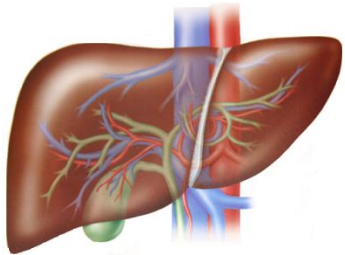
3. Ингибирование аденилатциклазы

**цАМФ** ↓

4. Концентрация цАМФ внутри клетки уменьшается

# Эффекты адреналина через $\beta_2$ -рецептор

гепатоциты



- расщепление гликогена
- глюконеогенез

мышцы



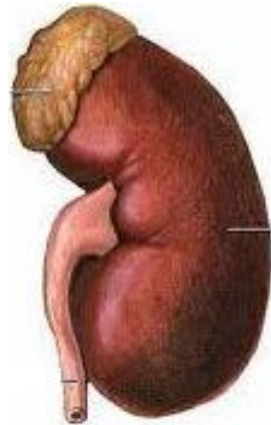
- Гликогенолиз:
- распад гликогена
  - гликолиз

поджелудочная  
железа



- усиление секреции инсулина и глюкагона

почки



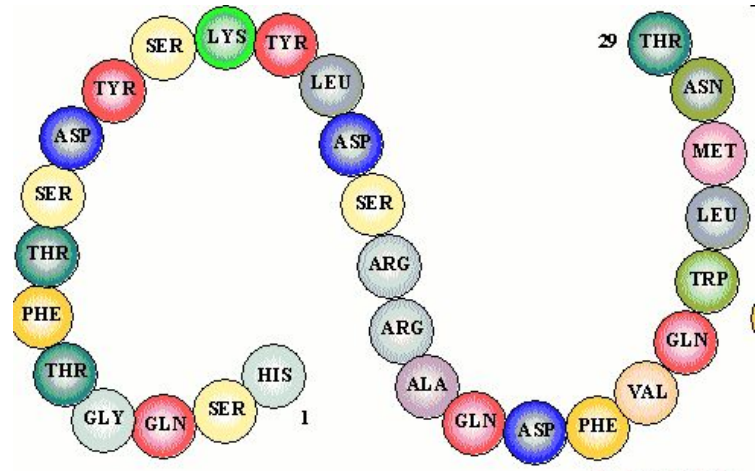
- усиление секреции ренина



# Глюкагон



- Гормон пептидной природы  
29 аминокислотных остатков  
Mr = 4200 Да



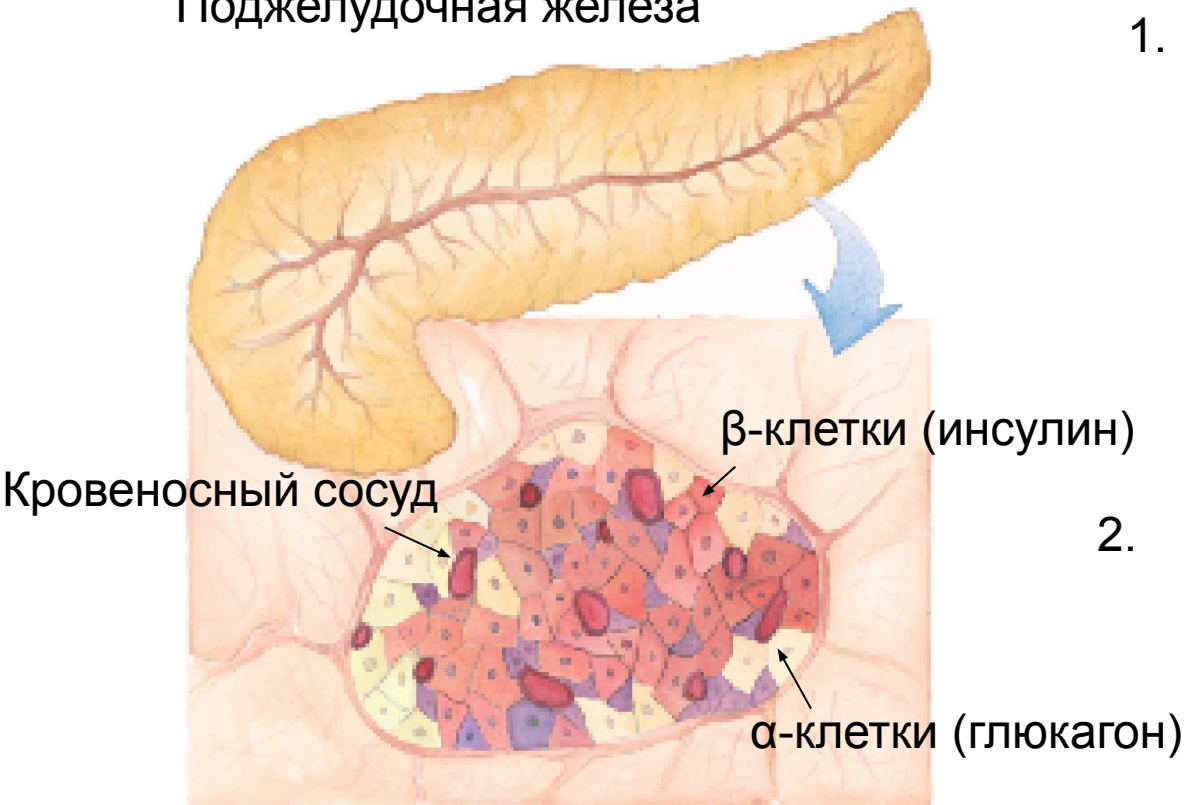
- секретируется  $\alpha$ -клетками поджелудочной железы



- 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 $\alpha$ -клетками поджелудочной железы

Высокая [глюкозы]<sub>крови</sub>

Соматостатин

Инсулин

ИФР-1

Высокая [глюкозы]<sub>крови</sub>

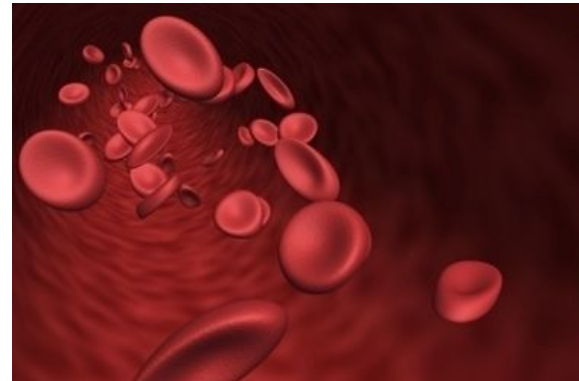
Соматотропный гормон

Аргинин

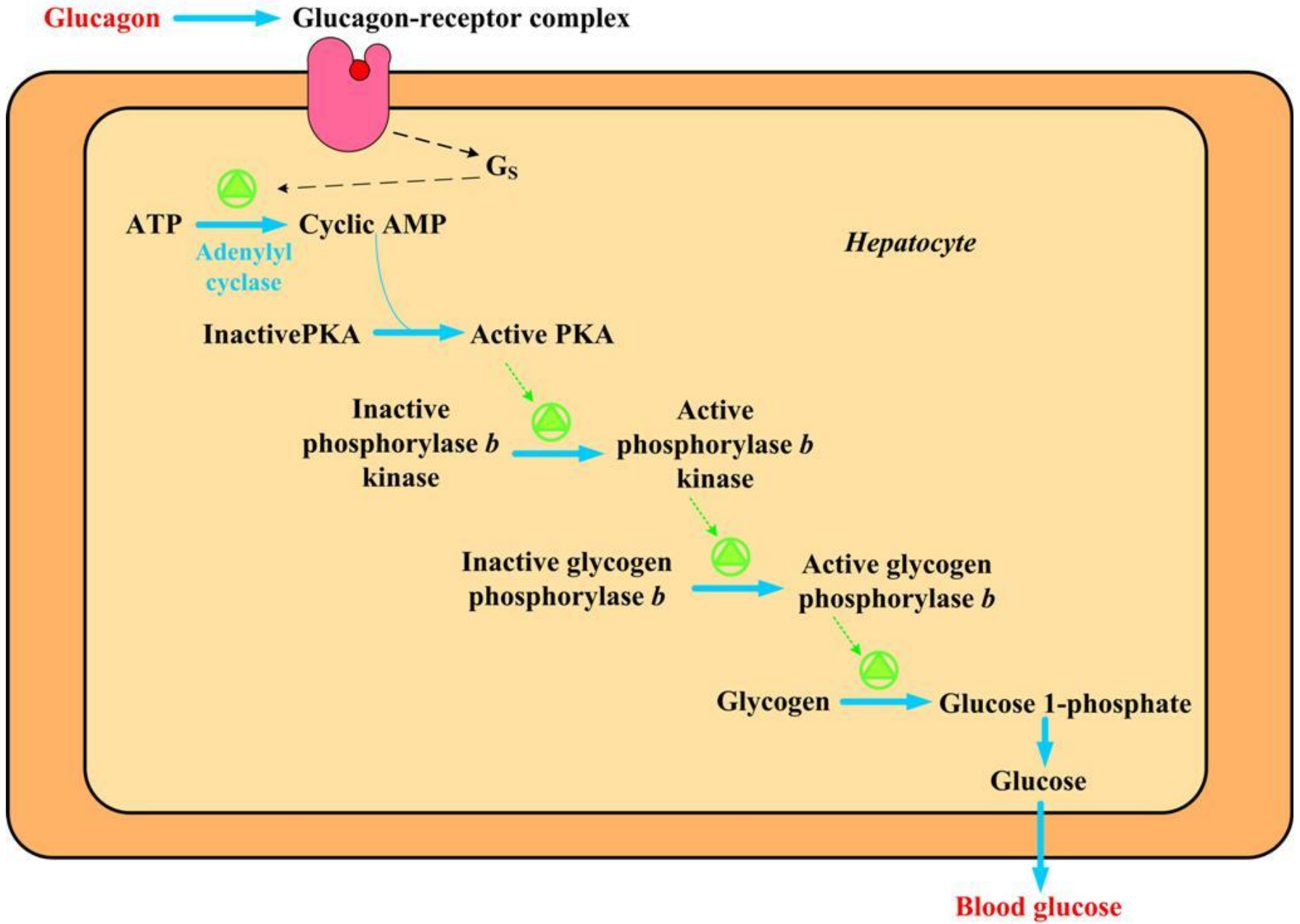
Ca<sup>2+</sup>



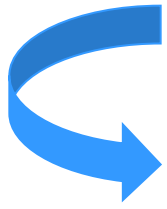
Секреция глюкагона в кровь



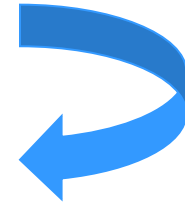
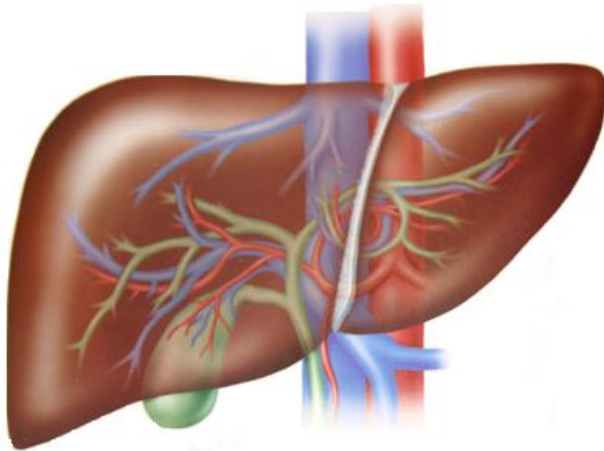
# Глюкагон вызывает мобилизацию гликогена в клетках печени



# 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

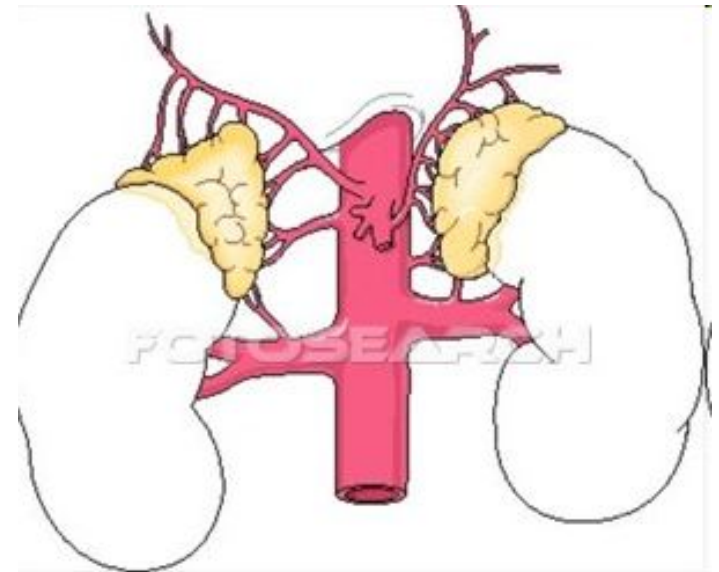
**Но!** В печени глюкагон ингибирует синтез ВЖК и холестерина из ацетил-КоА



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



В почках глюкагон увеличивает клубочковую фильтрацию



# Гормоны коры надпочечников



## Глюкокортикоиды

- кортизол
- кортикостерон

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



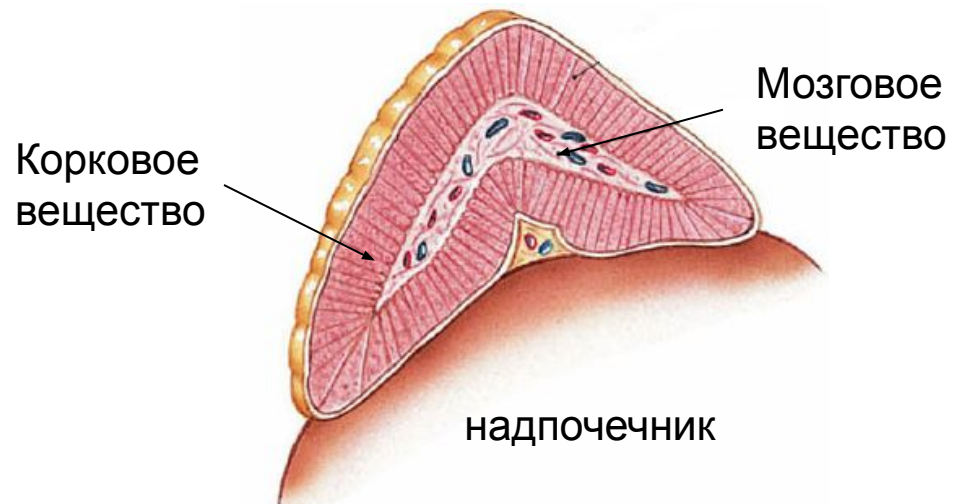
## Минералокортикоиды

- альдостерон
- ◆ Контролируют реабсорбцию неорганических ионов в почках

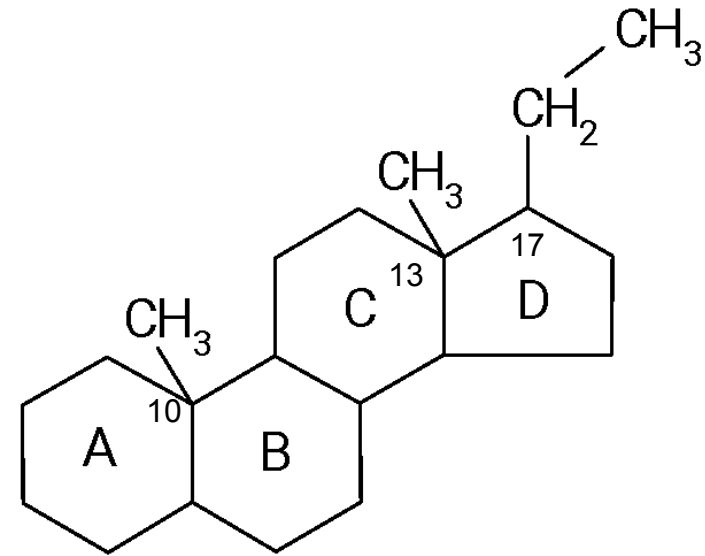


## Андрогены

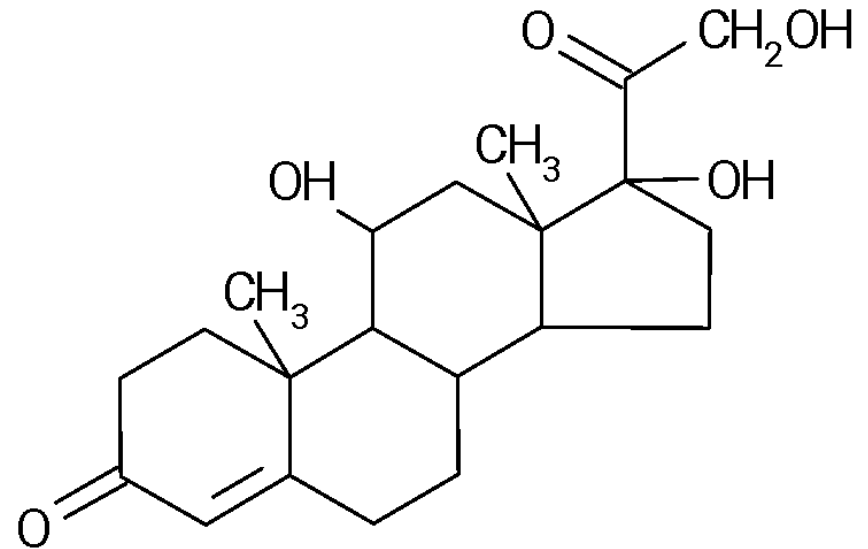
- ◆ Влияют на развитие вторичных половых признаков



# Структура прегнана и кортизола



Прегнан



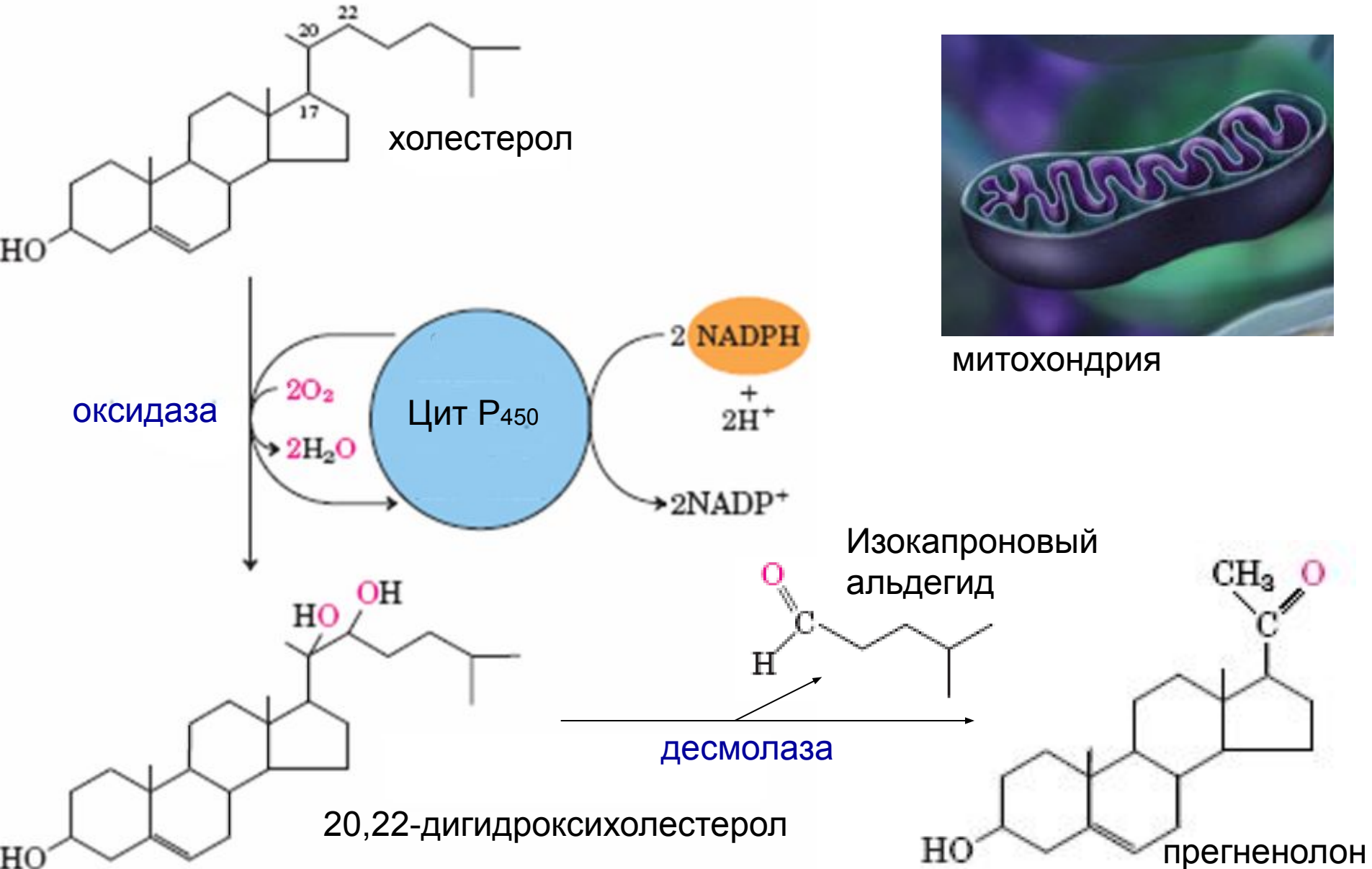
Кортизол

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



# Синтез кортизола

## 1 Образование предгненолона



# Синтез кортизола

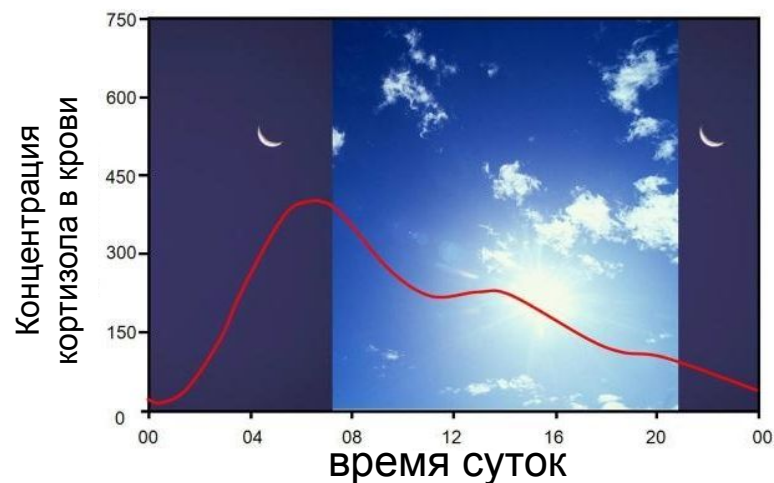
## 2. Три последовательных реакции гидроксилирования



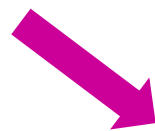
Окислитель: кислород  $O_2$

Косубстрат:  $НАДФН + H^+$

# Суточный ритм кортизола



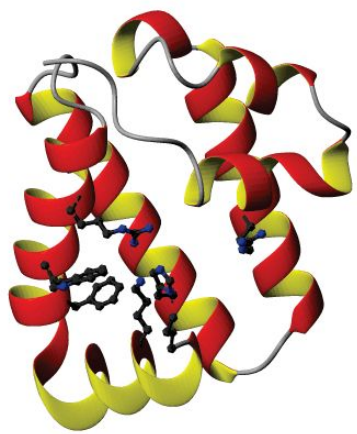
# Транспорт кортизола кровью



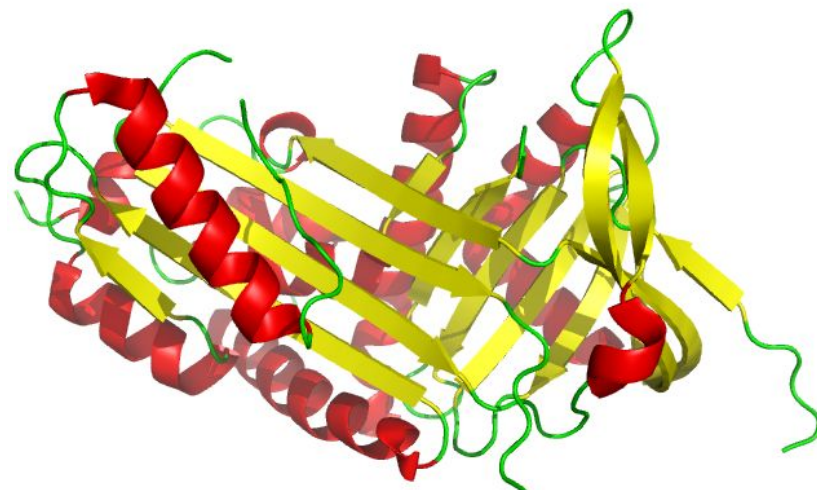
Кортизол+альбумин

Свободный кортизол  
≤ 8%

Кортизол+транскортин



Структура альбумина



Структура транскортина

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

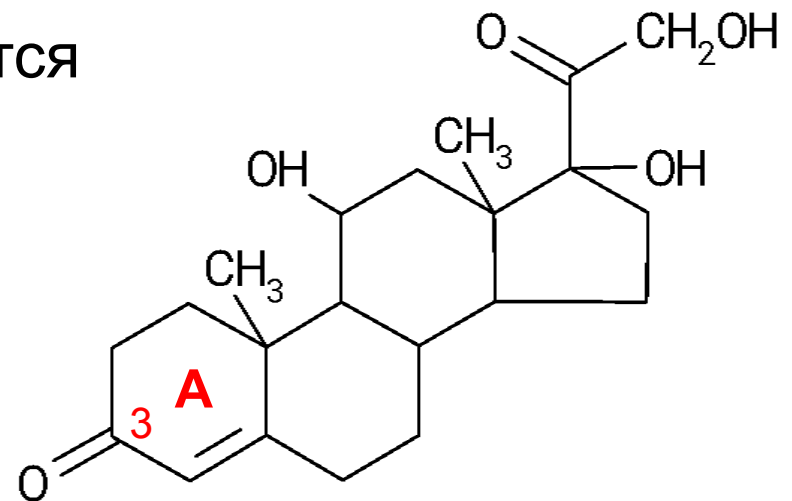
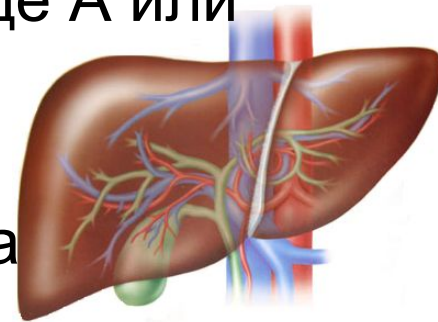
# Инактивация кортизола

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)

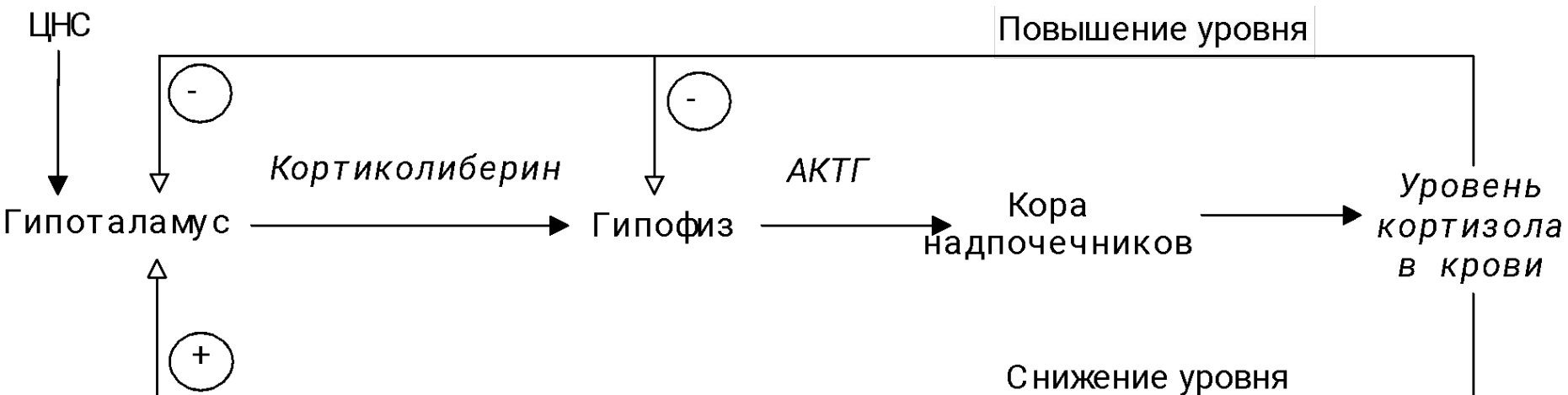
3. Продукты инактивации выводятся

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



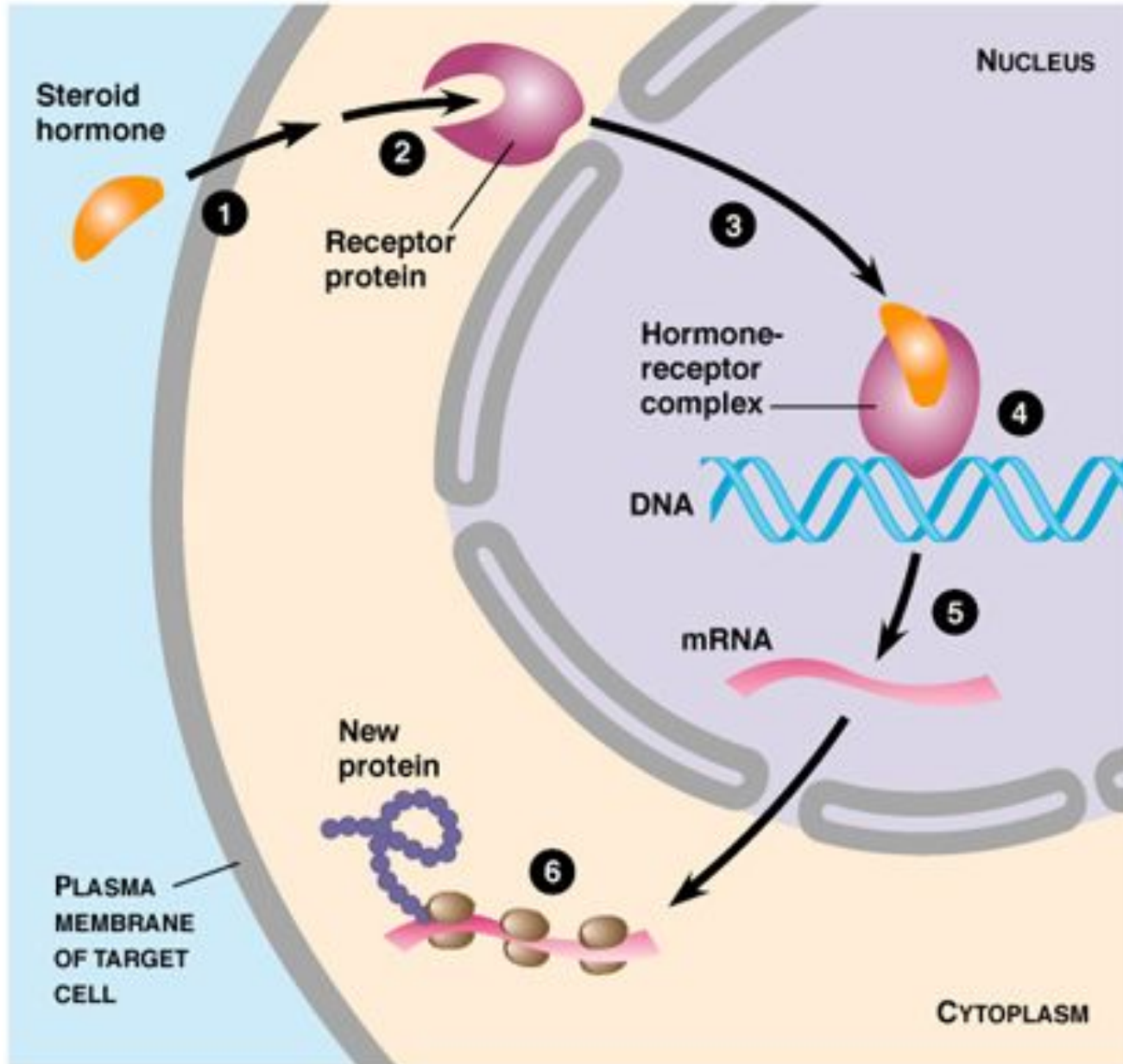
Кортизол

# Регуляция содержания кортизола в крови



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

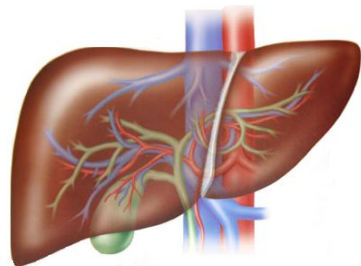
# Механизм действия кортизола



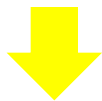
# Эффекты кортизола на метаболизм



## Анаболический эффект на печень



активация глюконеогенеза  
из аминокислот



- [глюкоза]<sub>крови</sub> ↑
- нарастание содержания гликогена в печени



## Катаболический эффект на периферические органы

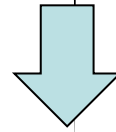


- Расщепление белков периферических тканей и выход аминокислот из клеток в кровь
- Стимуляция липолиза в клетках жировой ткани

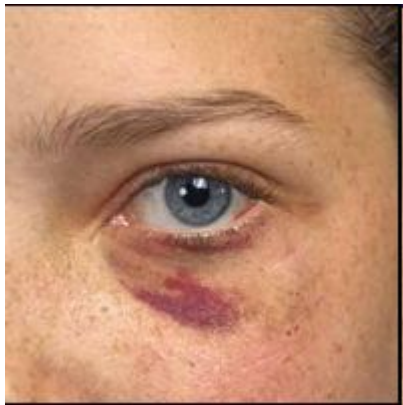


# Влияние высоких концентраций кортизола на состояние соединительной ткани

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



истончение кожи,  
легкая повреждаемость кожи,  
плохое заживление ран



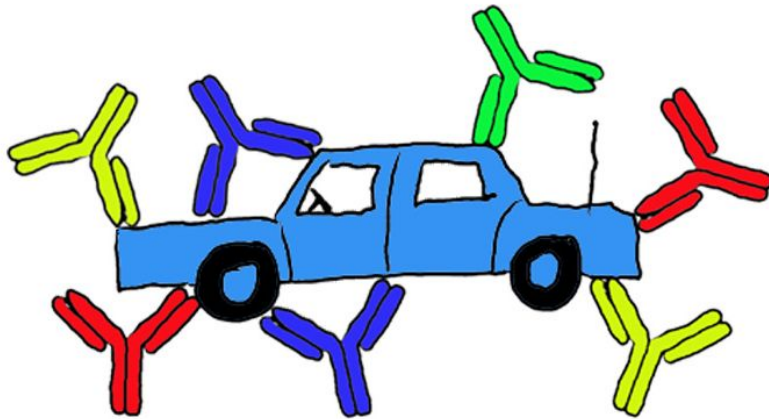
# Влияние высоких концентраций глюкокортикоидов на иммунную систему

⊗ 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

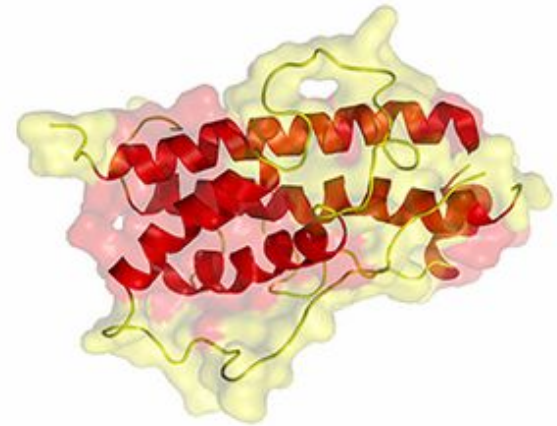


## **Симптомы:**

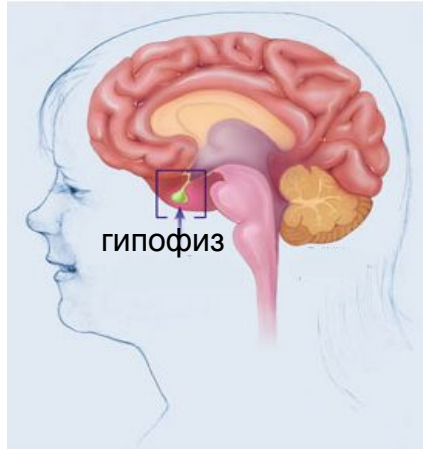
- гипергликемия
- нарушение толерантности к глюкозе
- усиленный катаболизм белков ( $АБ < 0$ )
- ожирение туловища и лунообразное лицо

# Соматотропный гормон (СТГ)

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



- секретируется в соматотрофах – клетках передней доли гипофиза

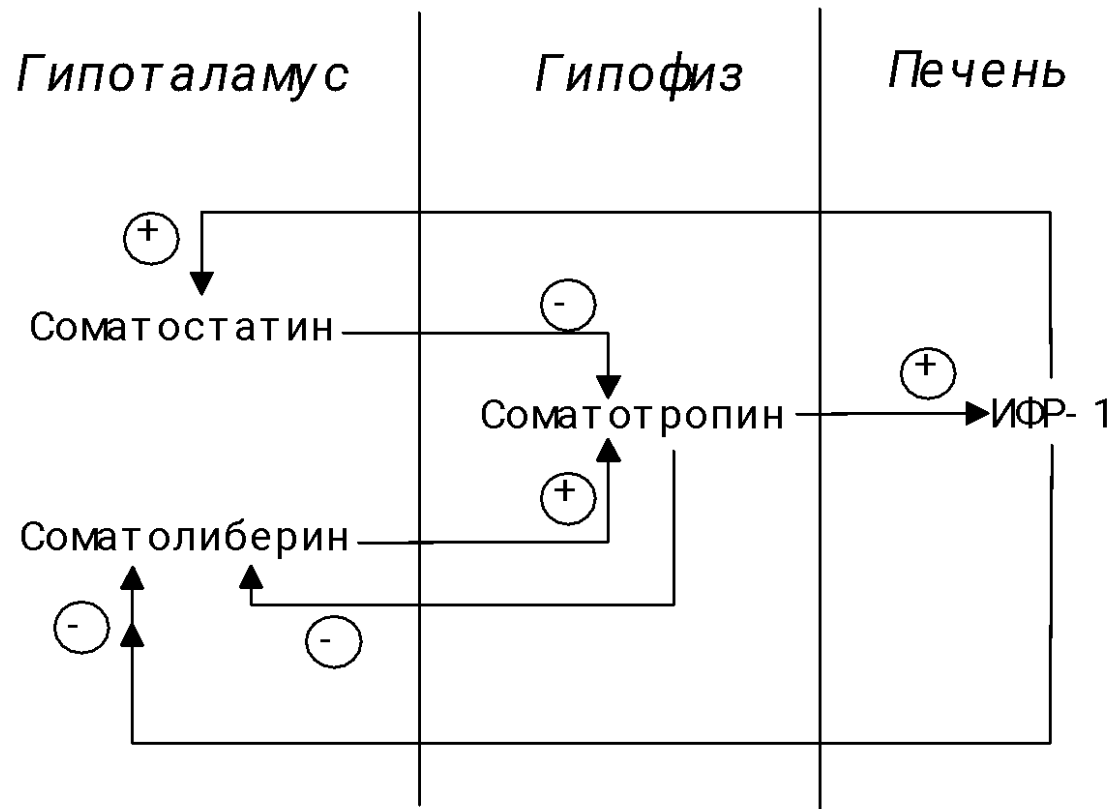
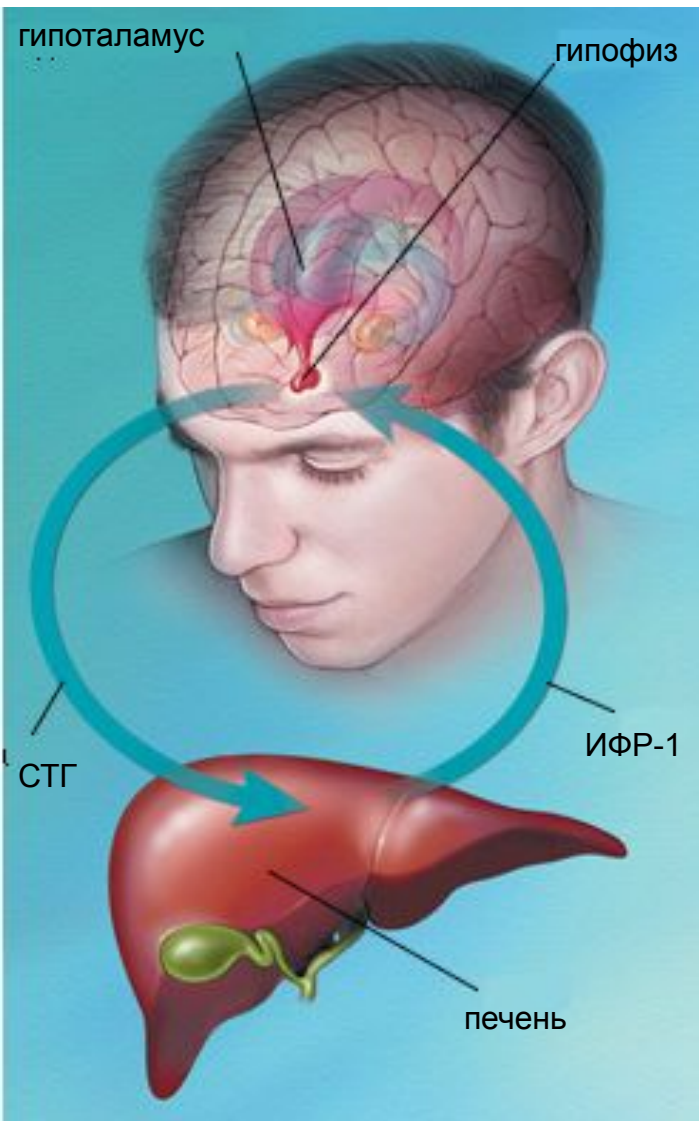


[СТГ] в передней доле гипофиза = 5 – 15 мг / г

[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



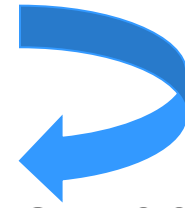
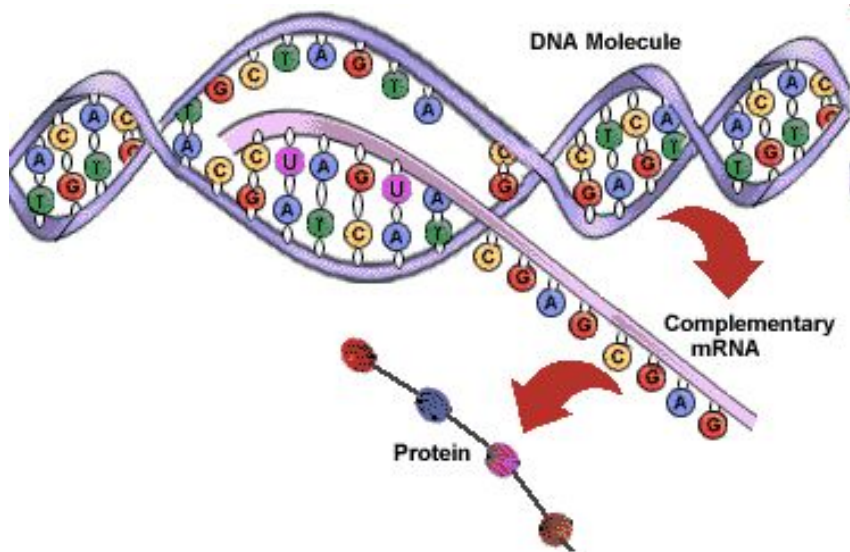
Секреция соматолиберина

# Действие соматотропного гормона на клетки



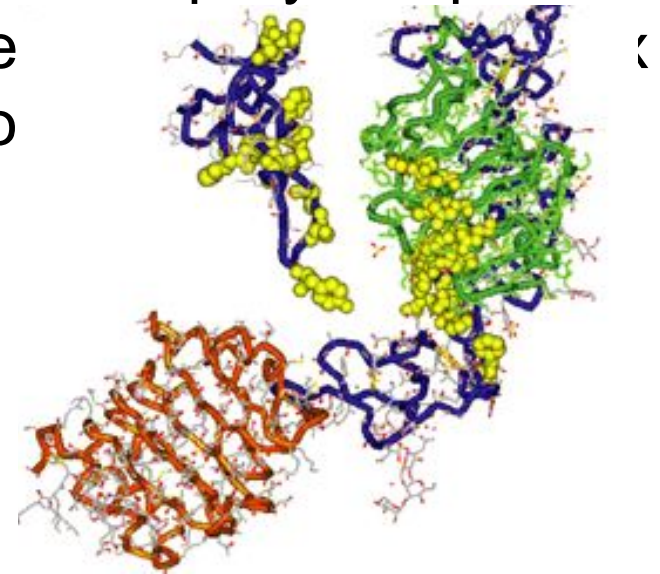
Прямое

- 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

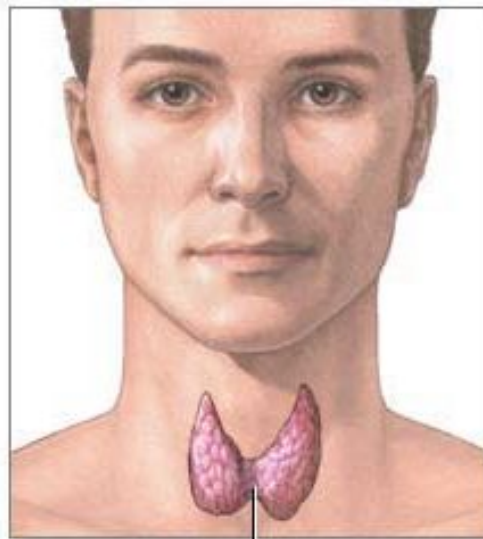
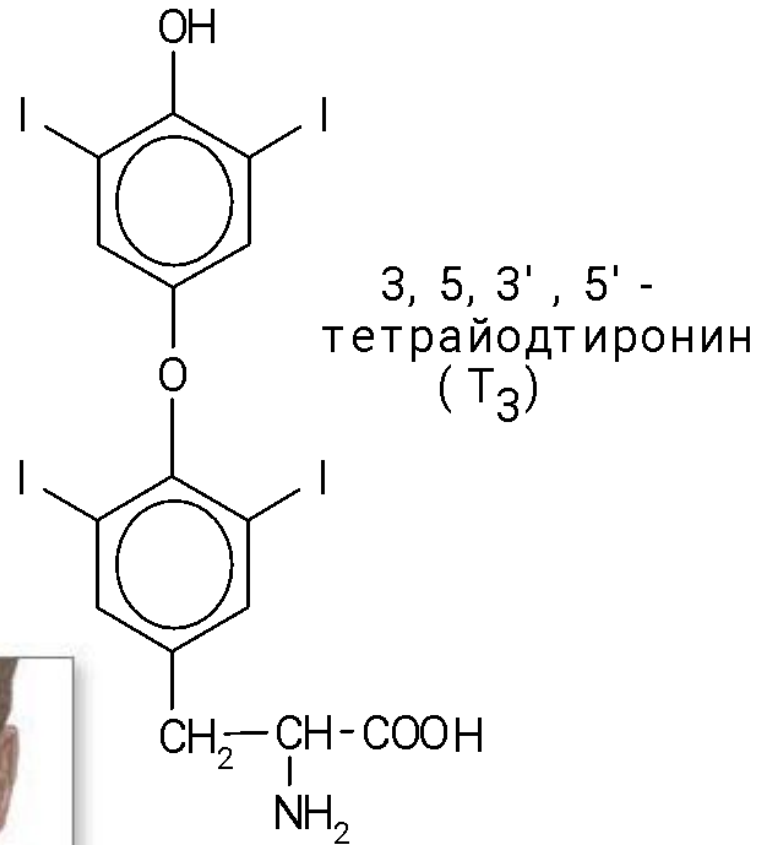
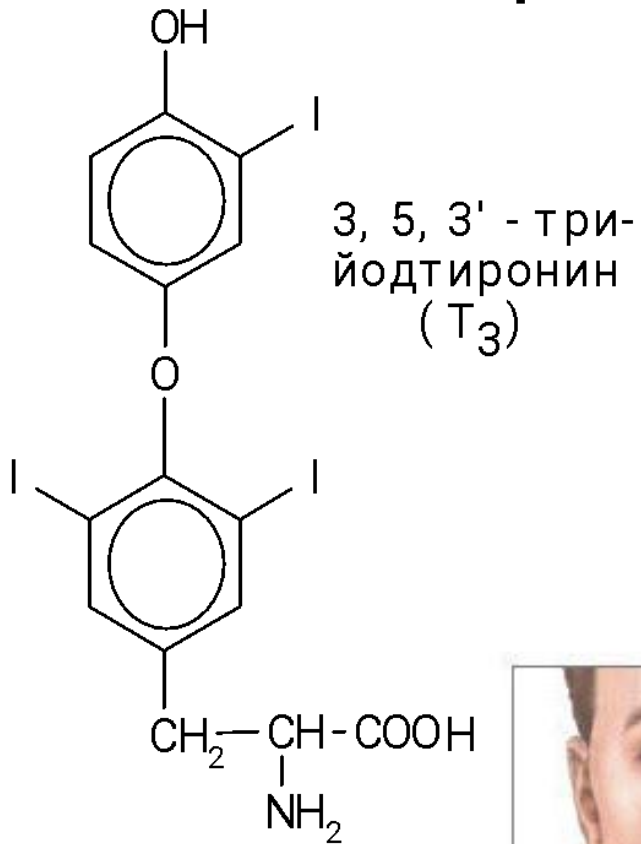


СТГ стимулирует липолиз в жировой ткани



↑ 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

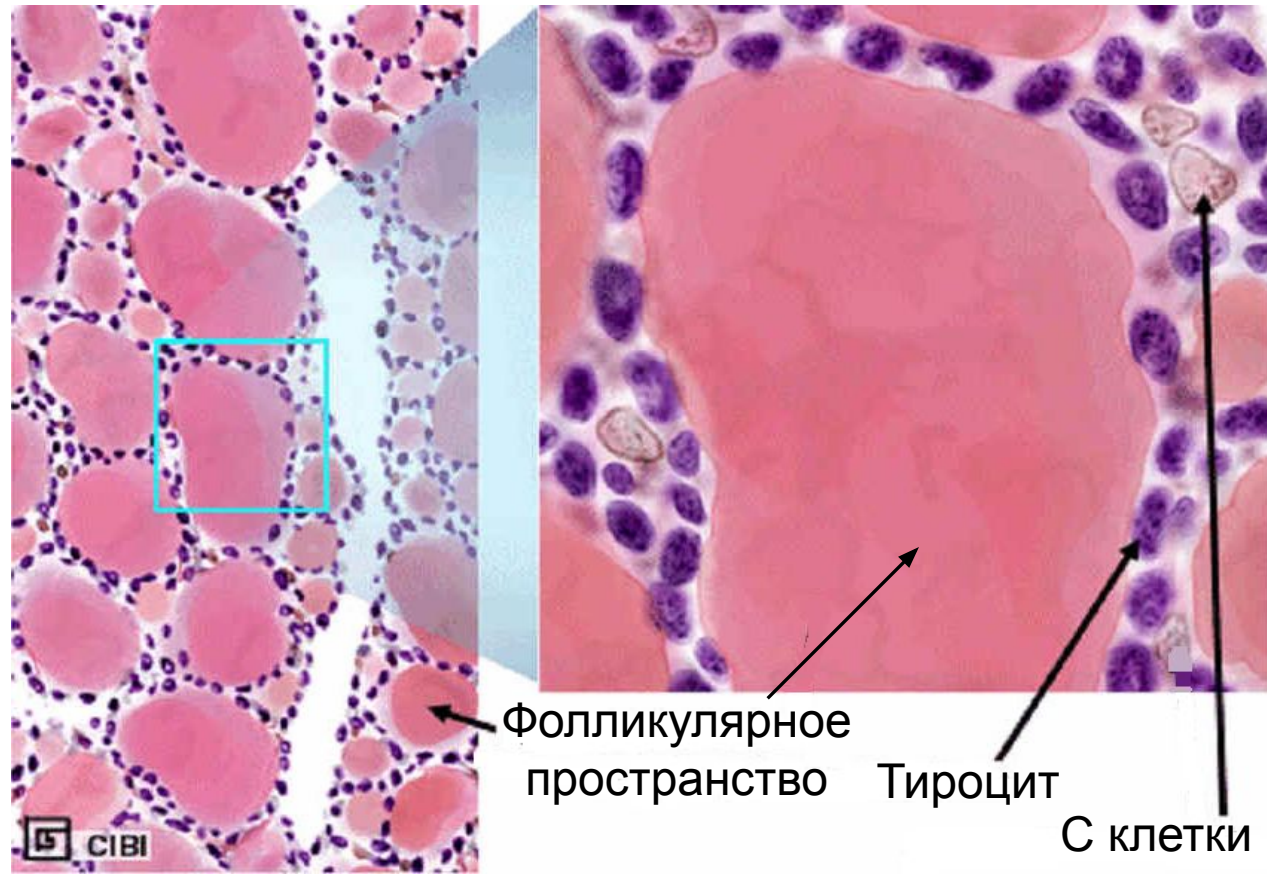
ТГ – иодированный и гликозилированный белок

Mr = 660000 Да

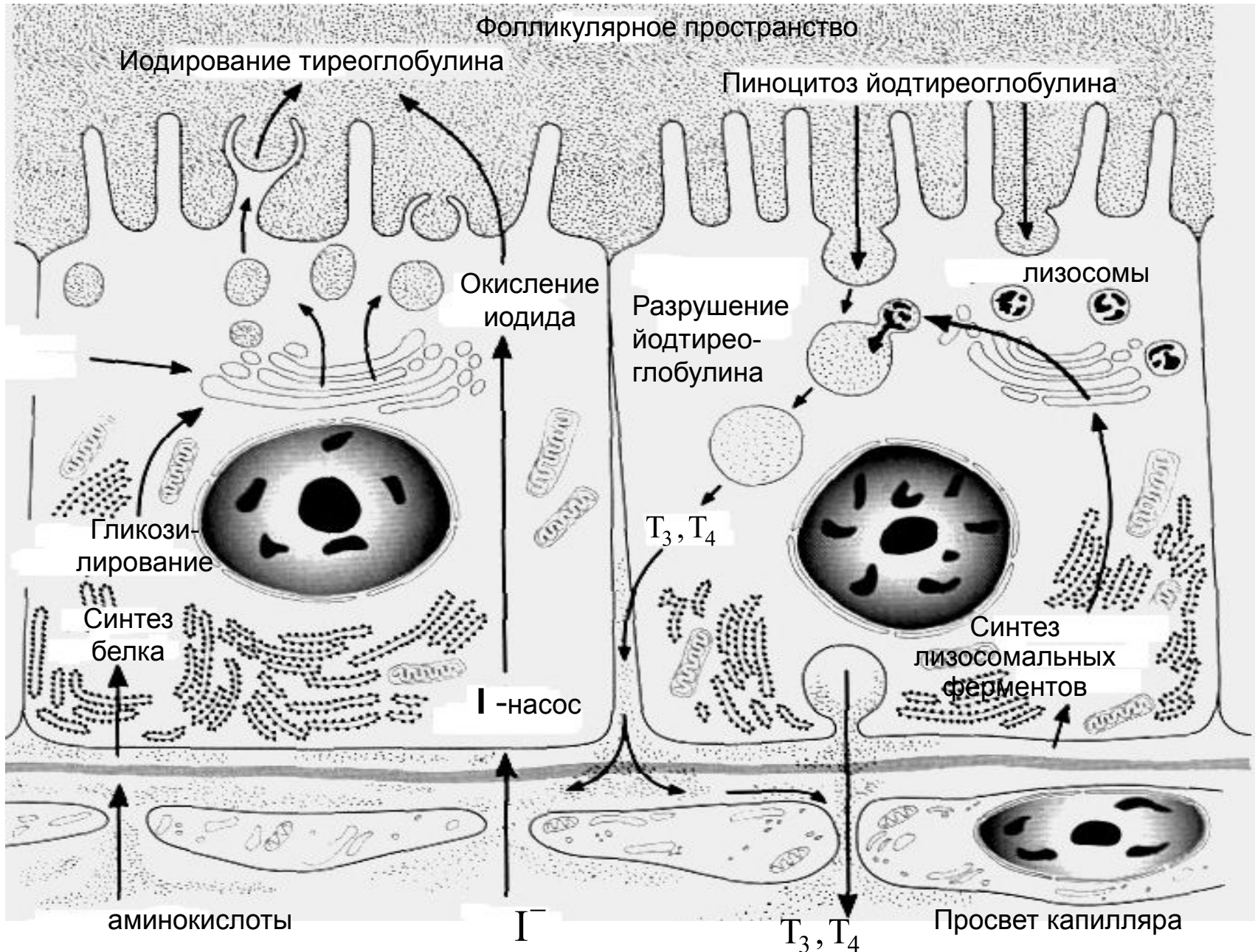
8-10% - углеводный компонент

0,2-1% - иод

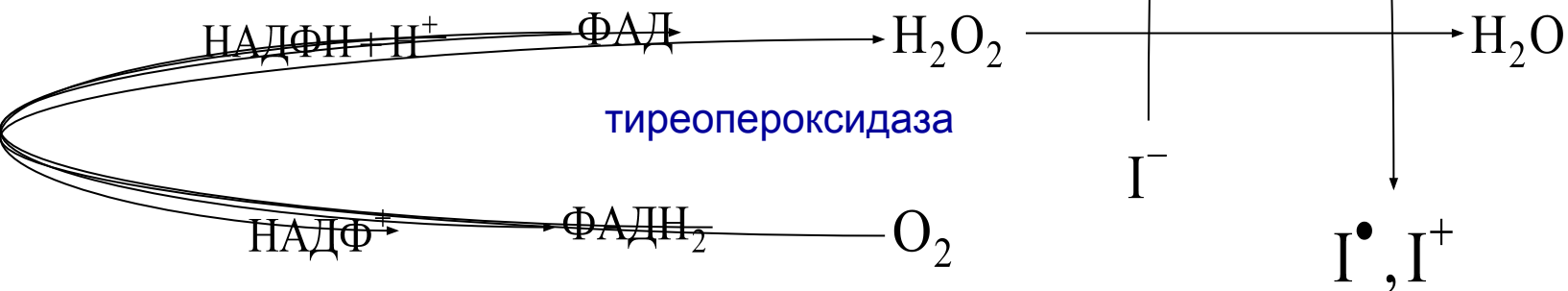
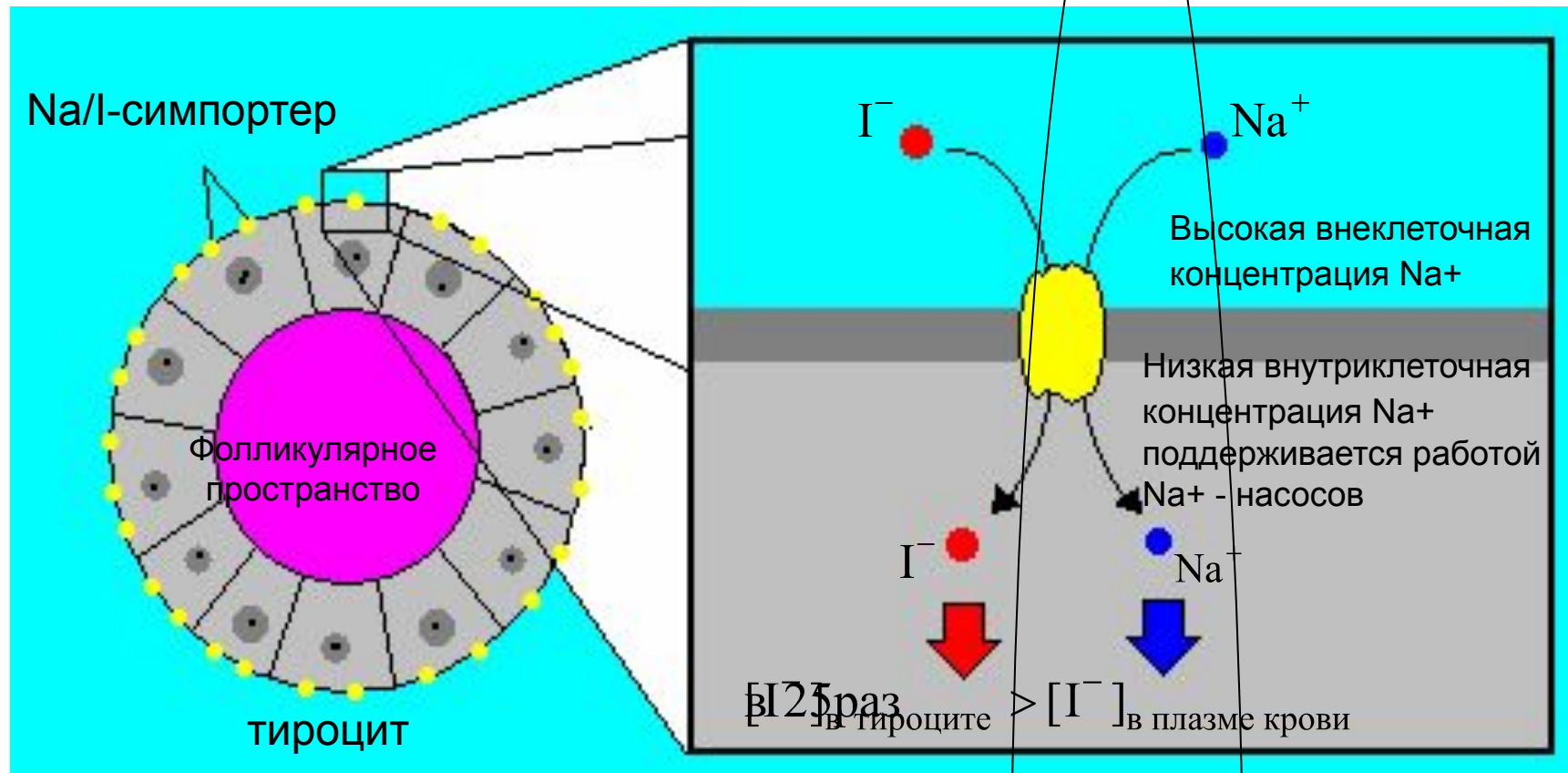
ТГ содержит 115 остатков тирозина



# Образование йодированных тиронинов

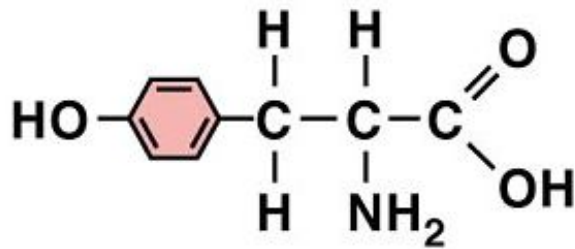


# Транспорт йода из плазмы крови в тироцит и его окисление

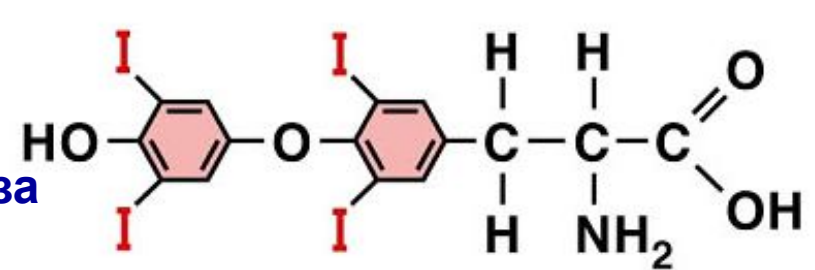


# Синтез йодированных тиронинов

**Tyrosine**

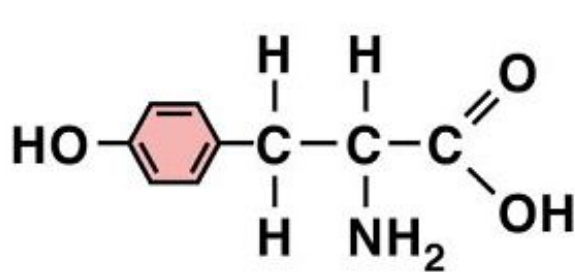


**Thyroxine (T<sub>4</sub>)**

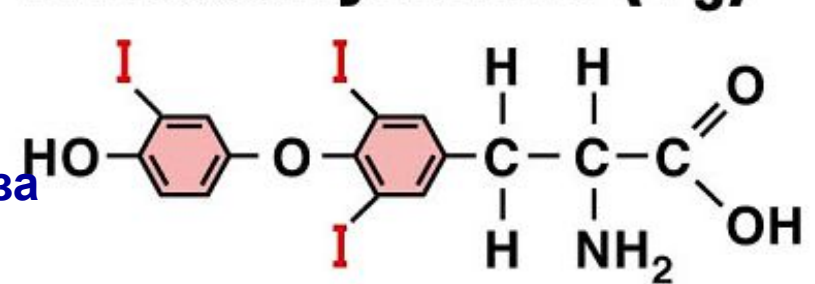


(2 tyrosine + 4 I)

**Tyrosine**



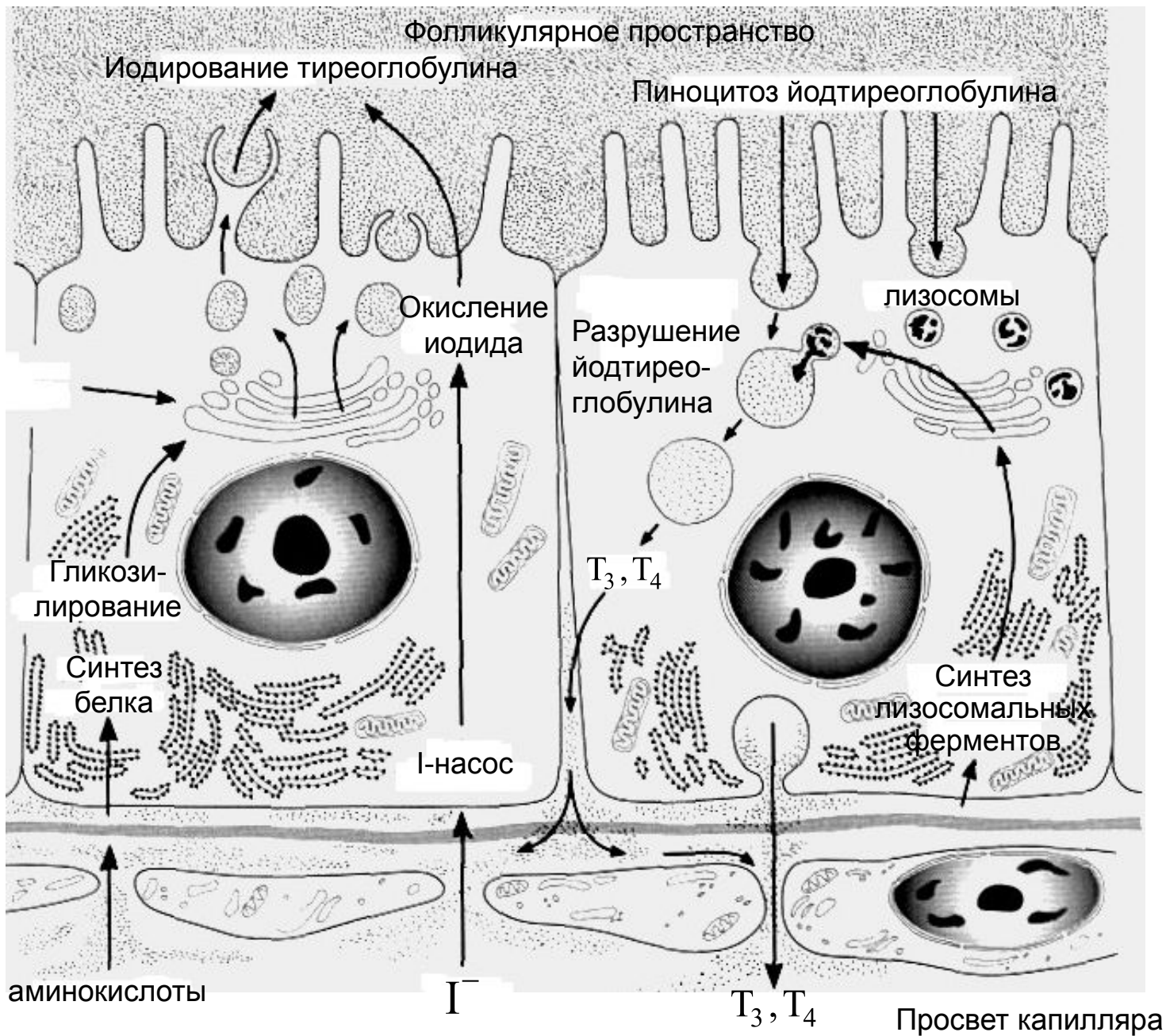
**Triiodothyronine (T<sub>3</sub>)**



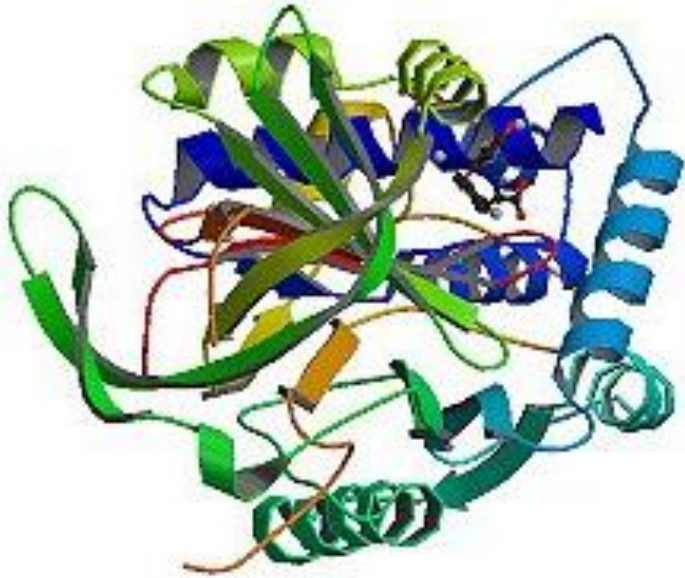
(2 tyrosine + 3 I)



# Образование йодированных тиронинов



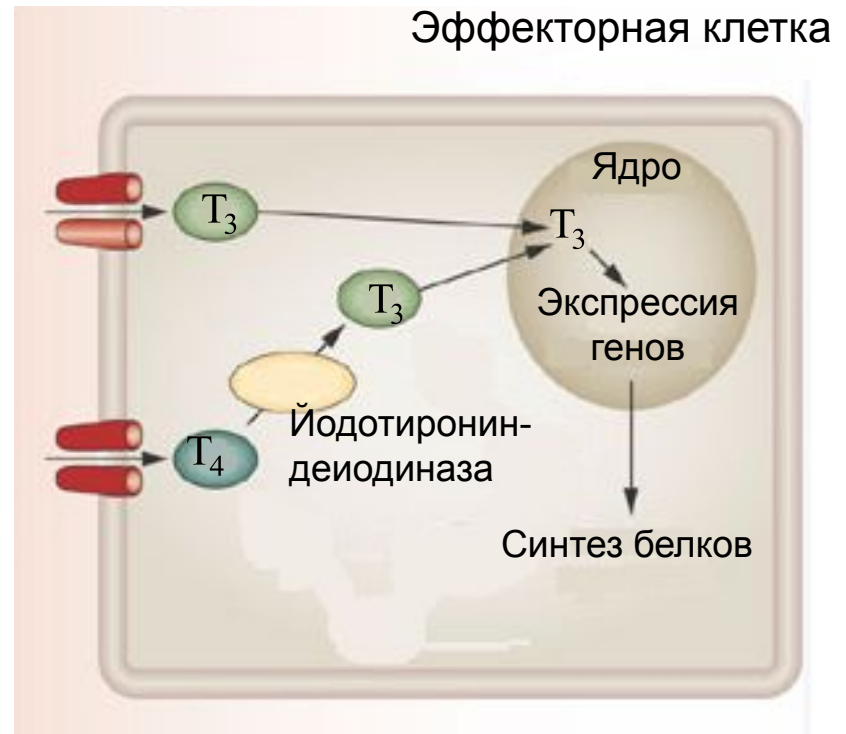
# Транспорт тиреоидных гормонов в крови



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

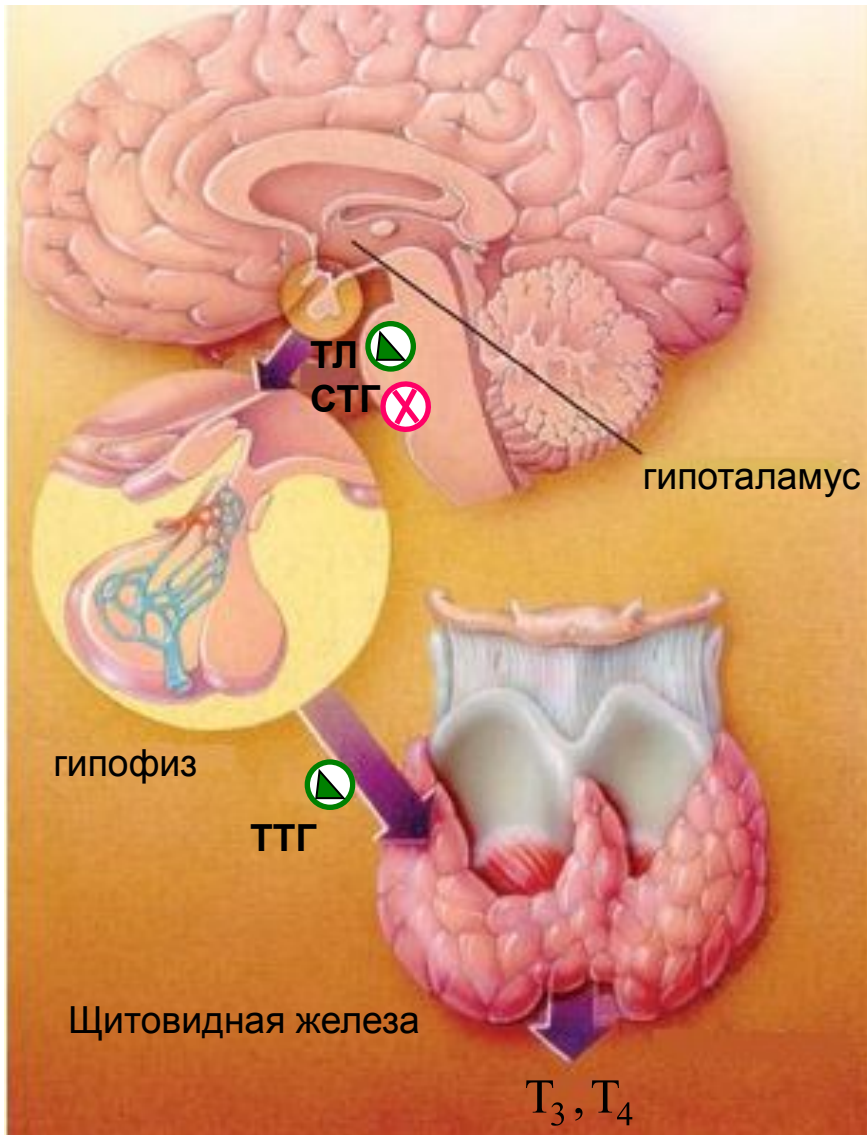
Тироксин связывающий глобулин

$T_3$  является преобладающей метаболически активной формой





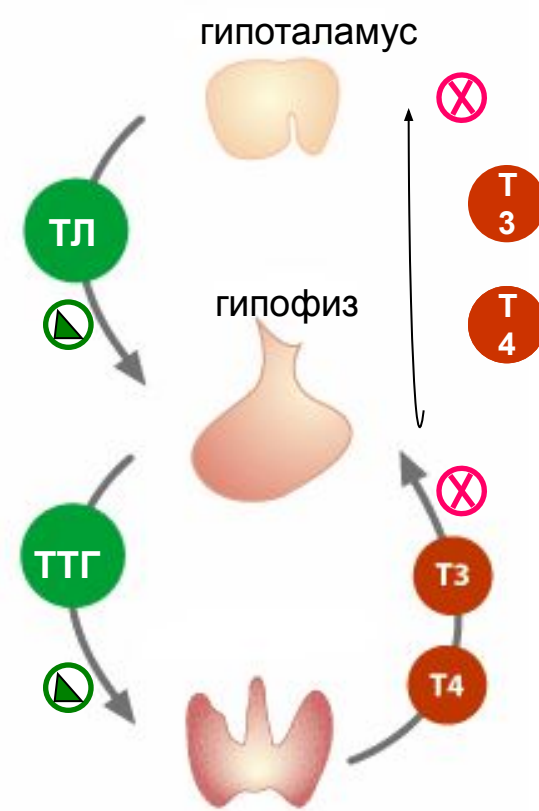
# Регуляция синтеза йодированных тиронинов



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:

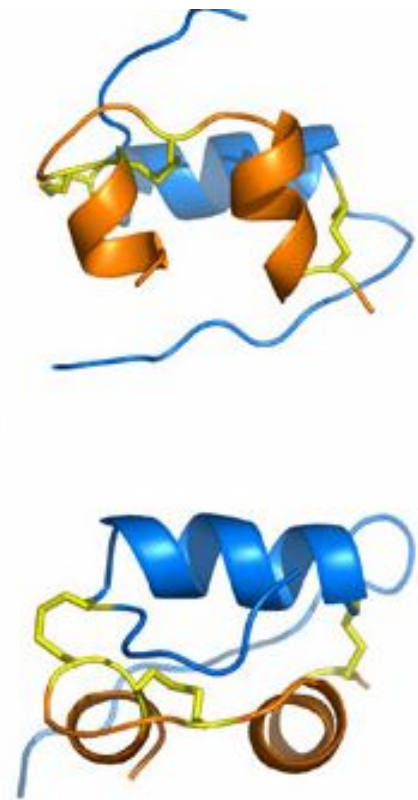
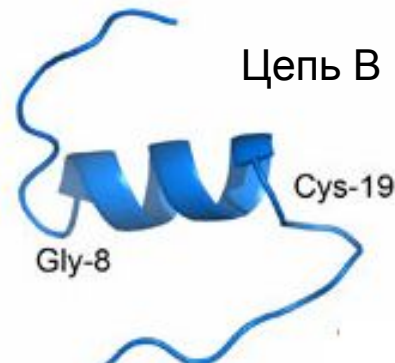
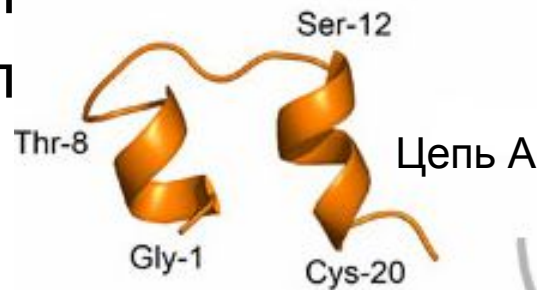
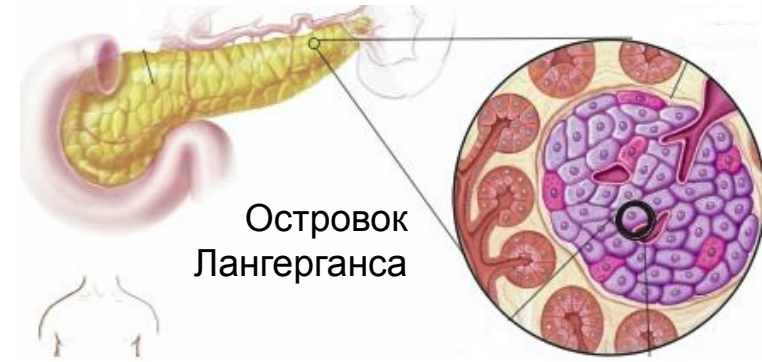
- повышенной скоростью метаболических процессов
- гипергликемией и глюкозурией
- сниженной толерантностью к глюкозе
- отрицательным азотистым балансом
- гипохолестеринемией



Для больных характерна экзофтальмия

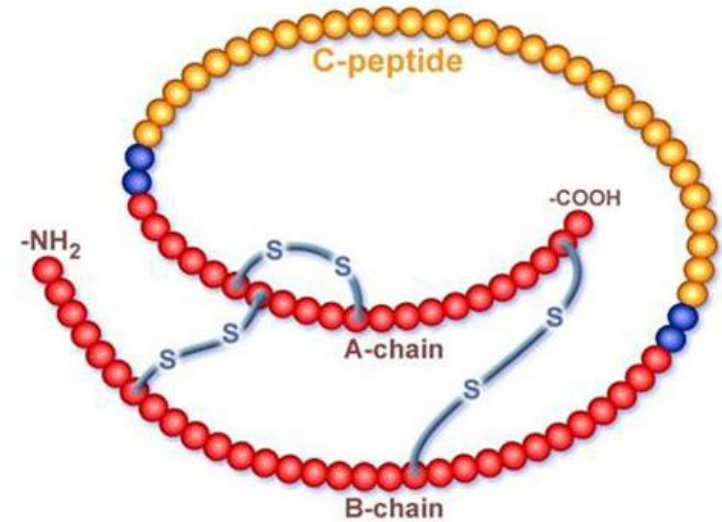
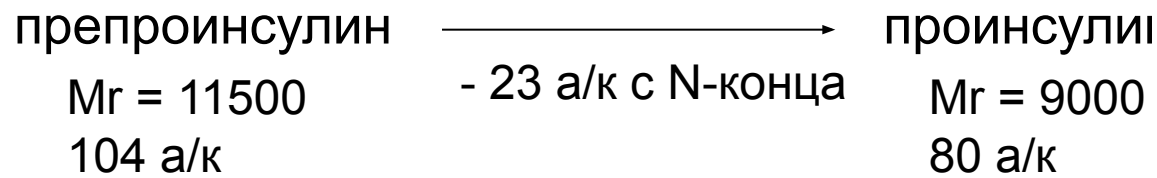
# Инсулин

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

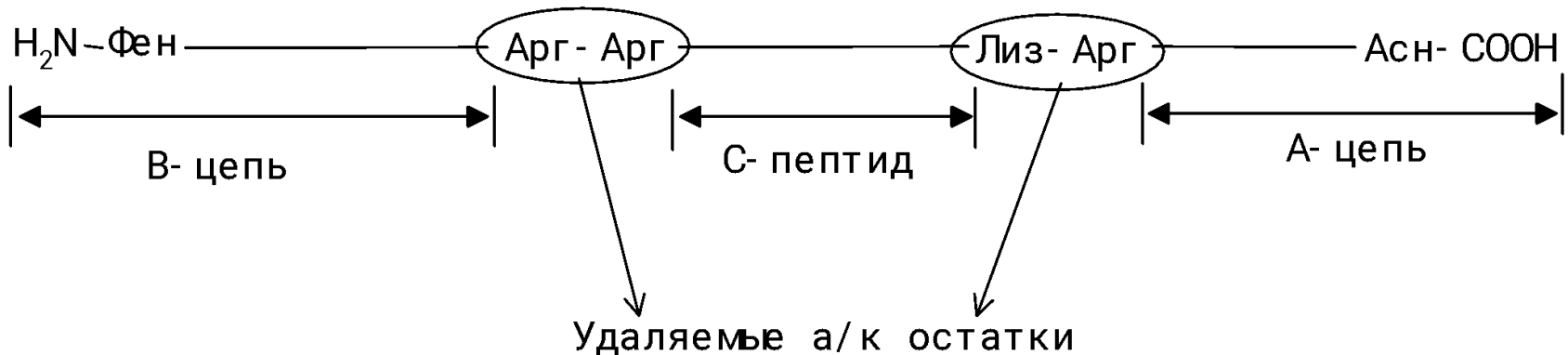


# Синтез инсулина

## 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]<sub>в сыворотке</sub> = 0,029–0,18 нМ/л
5. Инсулин разрушается 2 ферментативными системами:
  - Глутатион-инсулинтрансгидрогеназа (печень)
  - Инсулин-специфическая протеиназа (печень, мышцы, почки)

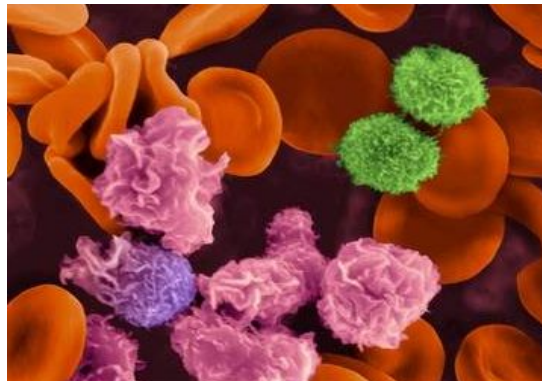
# Регуляция секреции инсулина

~~Адреналин через  
α-рецепторы  
Соматостатин~~

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

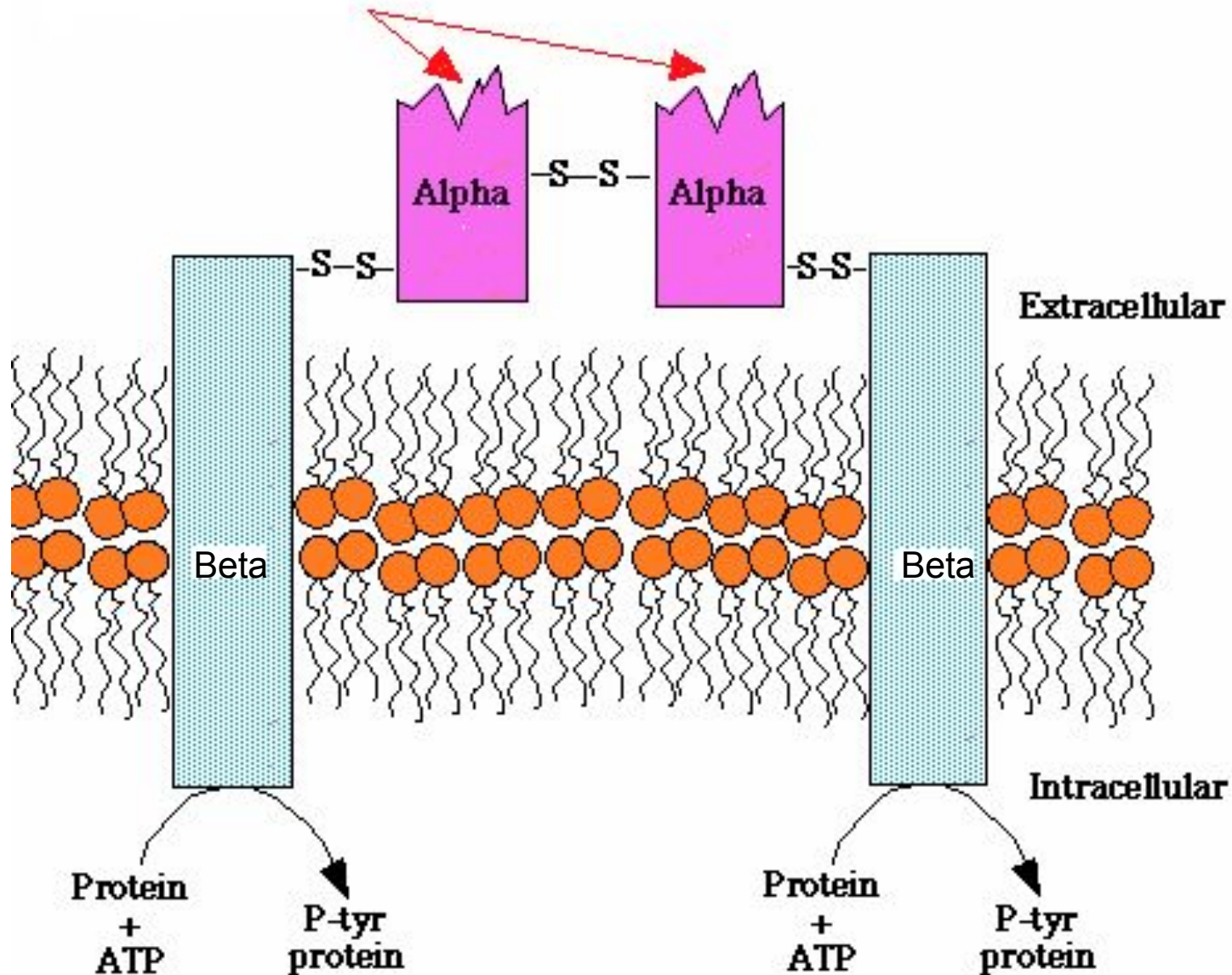


Выброс инсулина в кровь



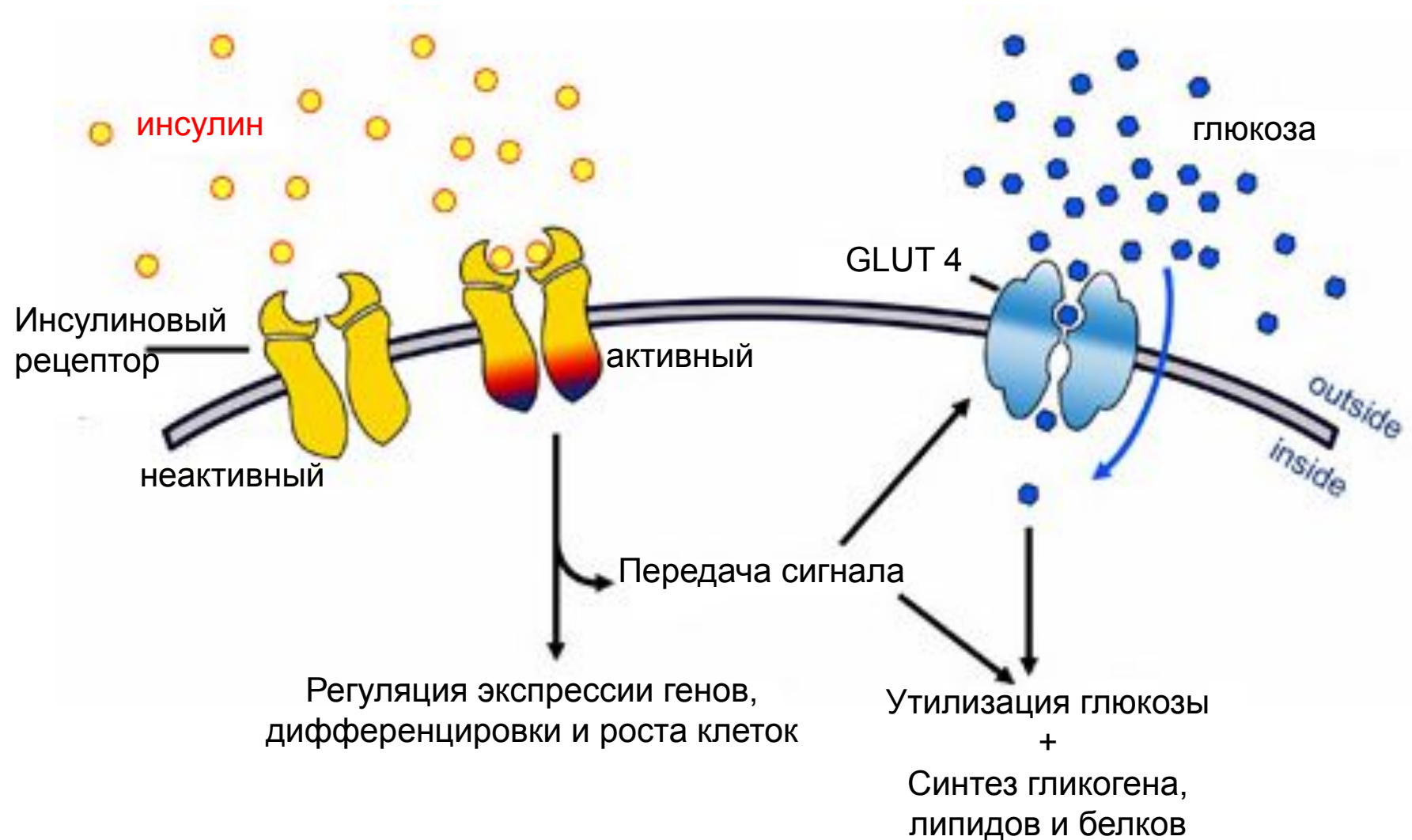
# Инсулиновый рецептор

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  $\beta$ -клеток поджелудочной железы