Регуляция обмена веществ

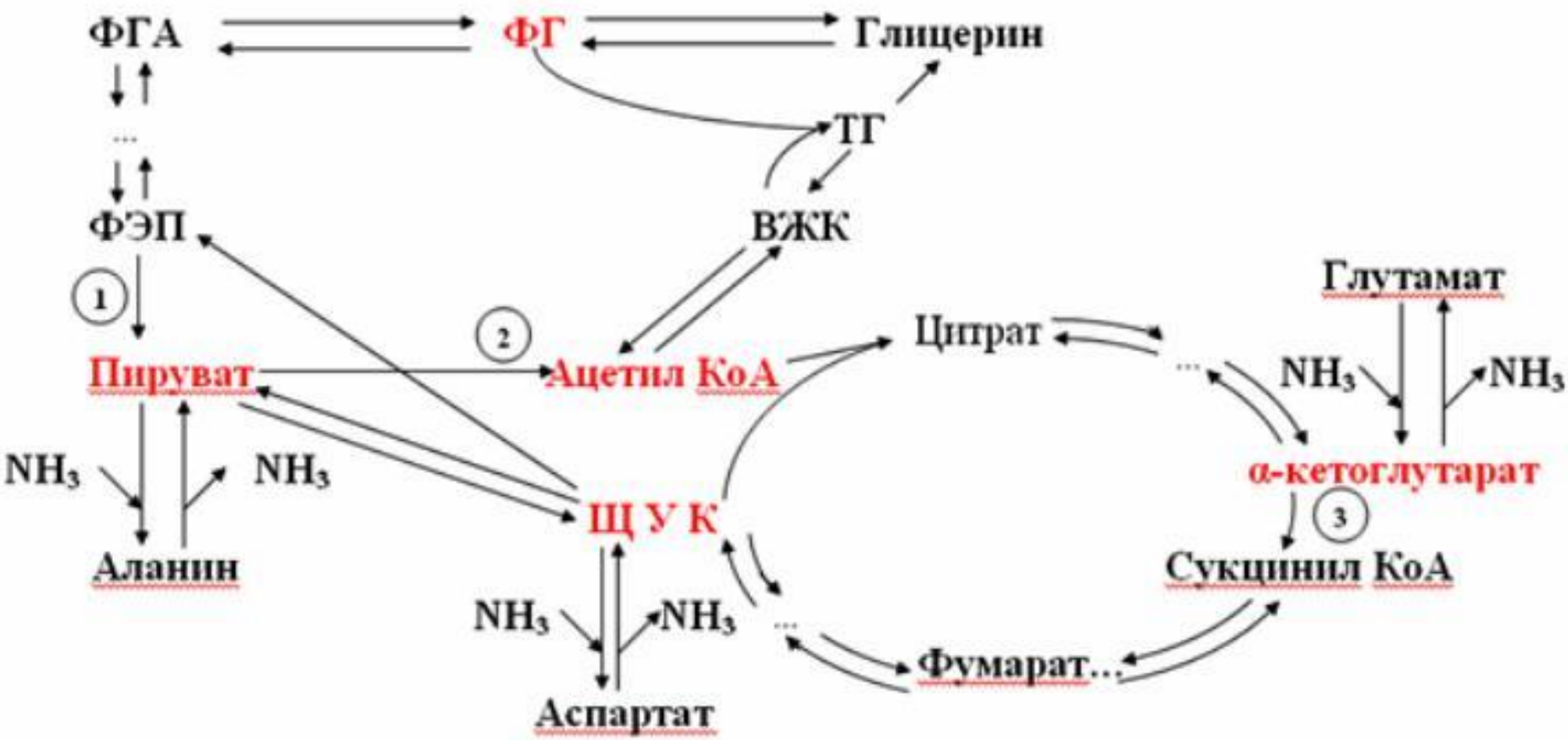
Параметры регуляции:

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

Механизмы регуляции:

- Внутриклеточные регуляторные механизмы
- Надклеточные регуляторные механизмы

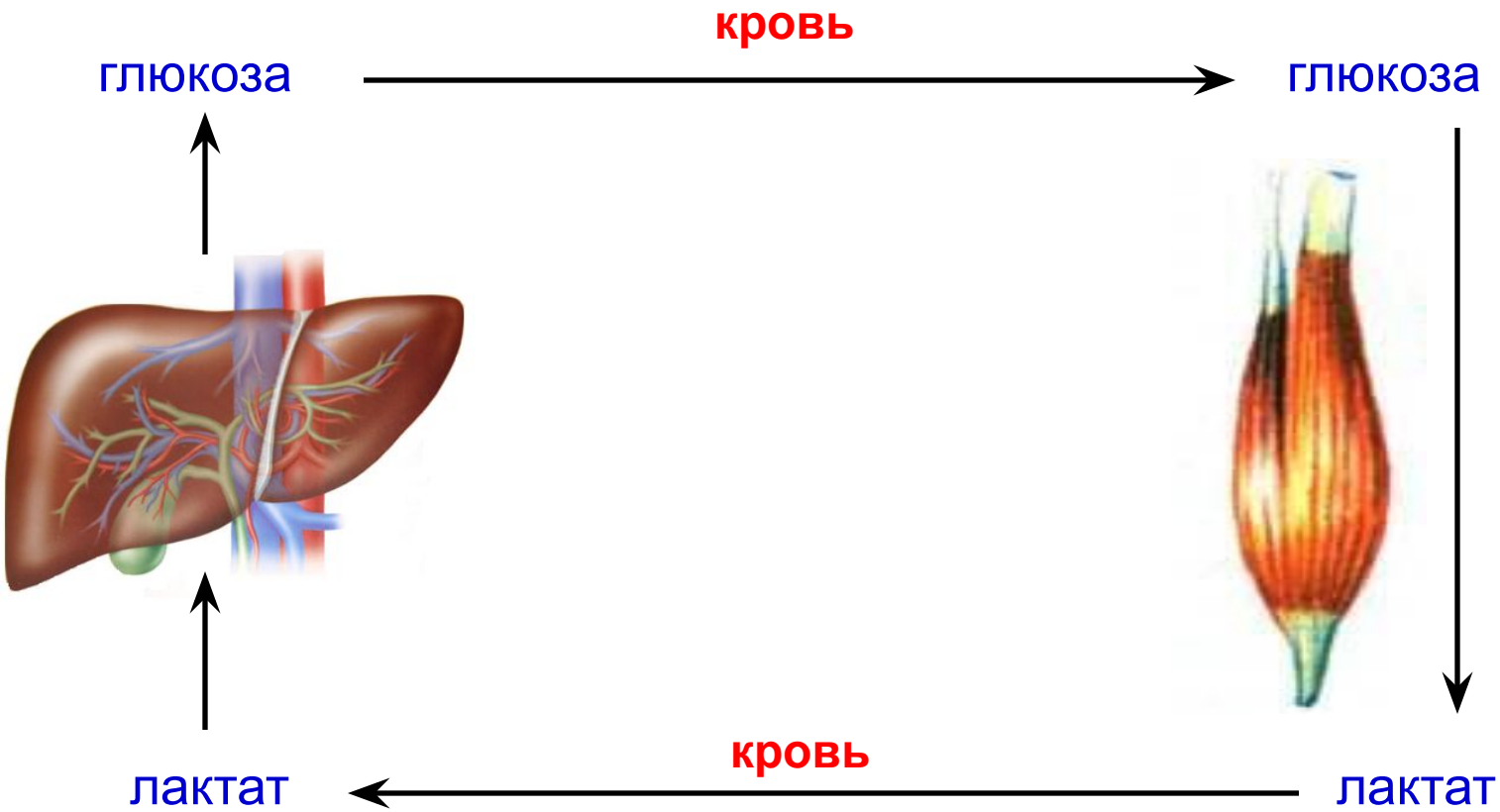
Регуляция по направлению потока веществ



1. Пируваткиназа
2. Пируватдегидрогеназа
3. α-кетоглутаратдегидрогеназа

Цикл Кори

(глюкозо-лактатный цикл)



Регуляция метаболизма на уровне клеток

Механизмы неспецифической регуляции метаболизма

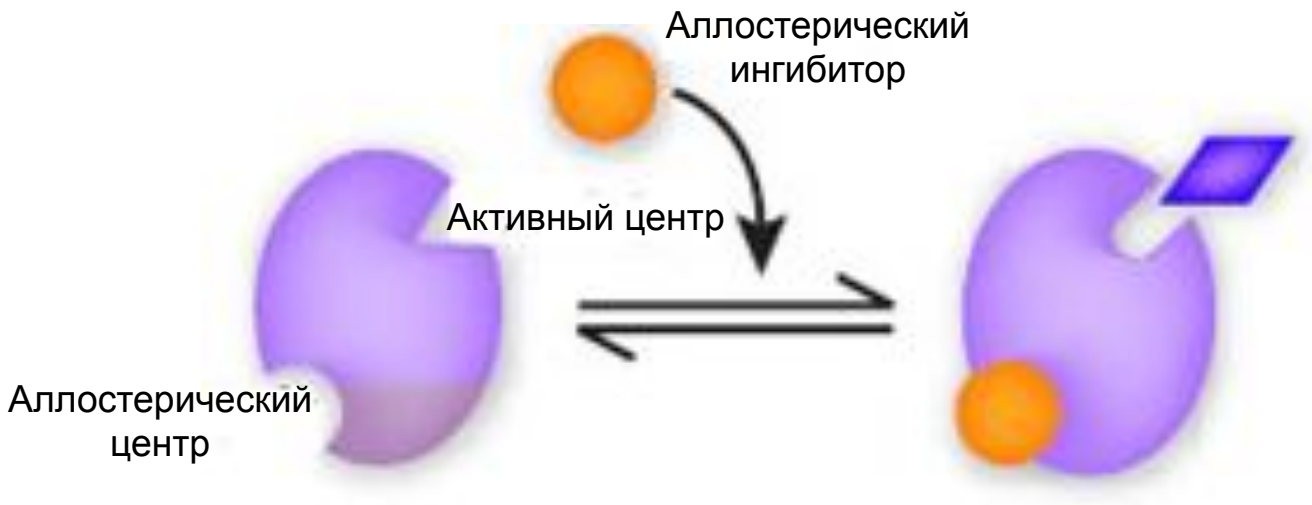
- Изменение концентрации веществ в среде;
- Изменение температуры;
- Изменение pH.

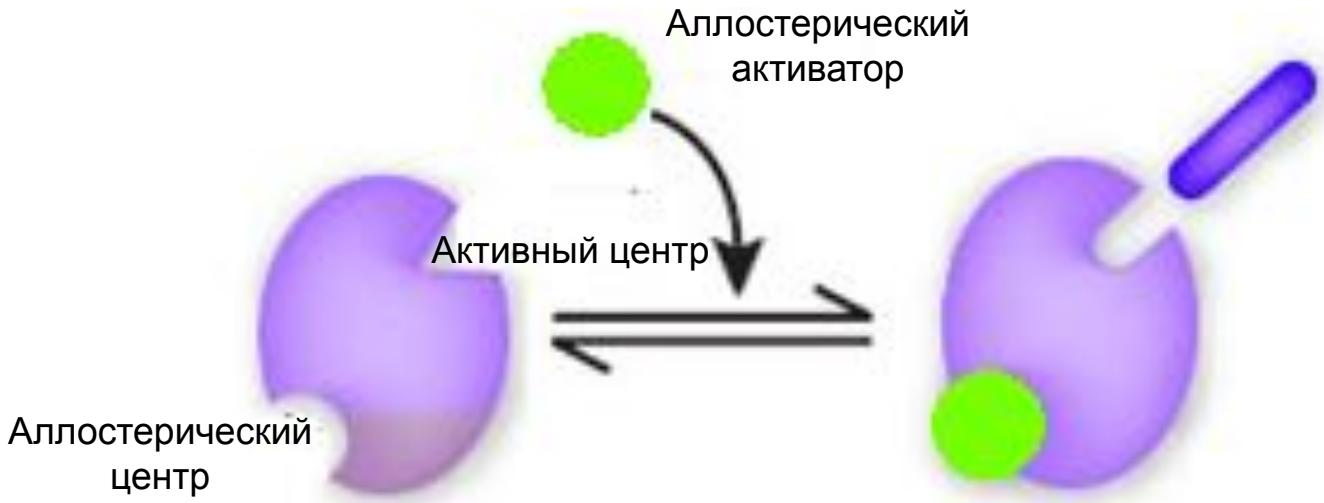
Механизмы специфической регуляции метаболизма

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

Изменение активности ферментов

I. Аллостерическая модуляция



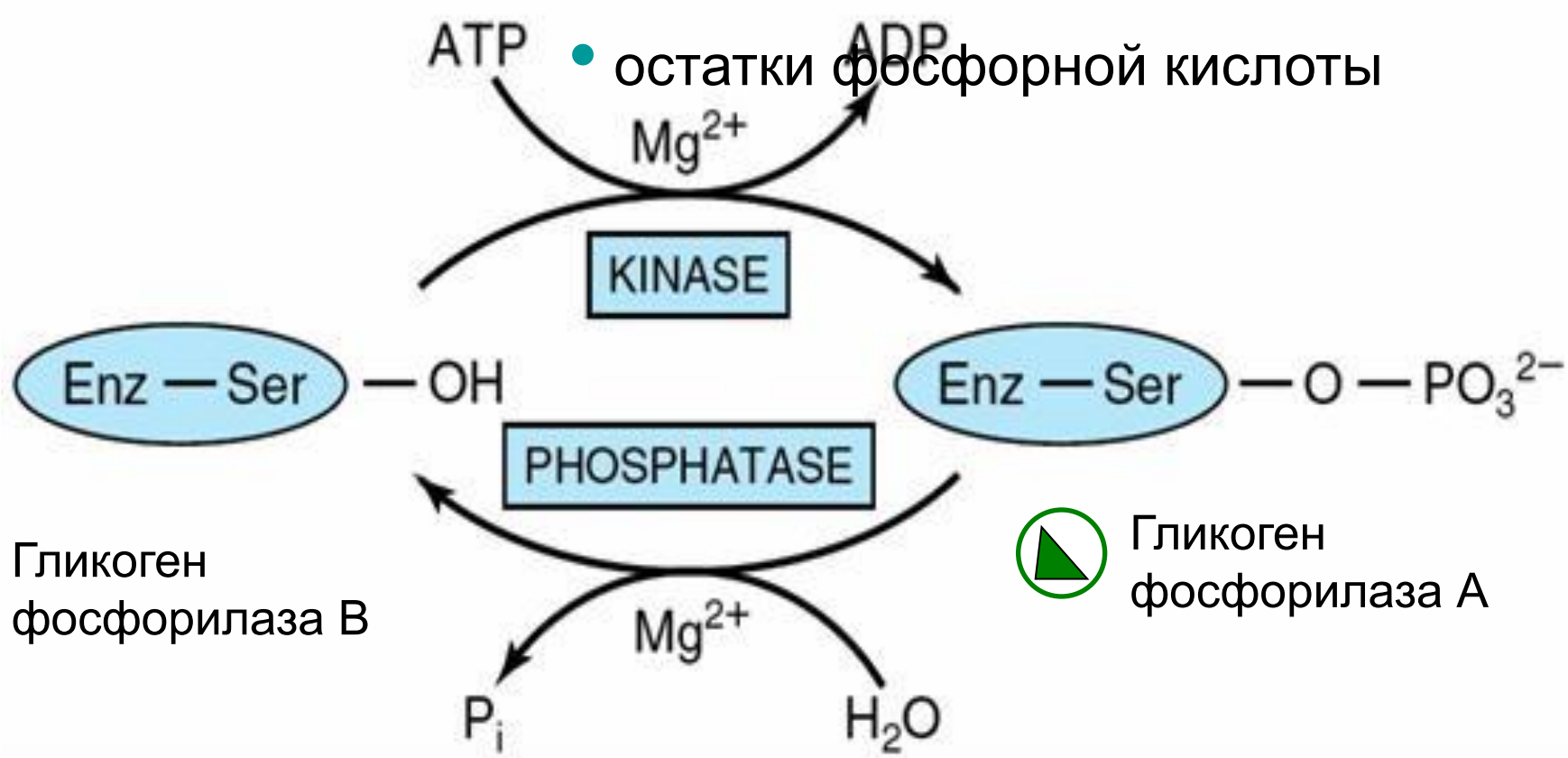


Изменение активности ферментов

II. Ковалентная модификация

Модифицирующие группировки:

- остатки адениловой кислоты
- гликозильные остатки
- остатки фосфорной кислоты

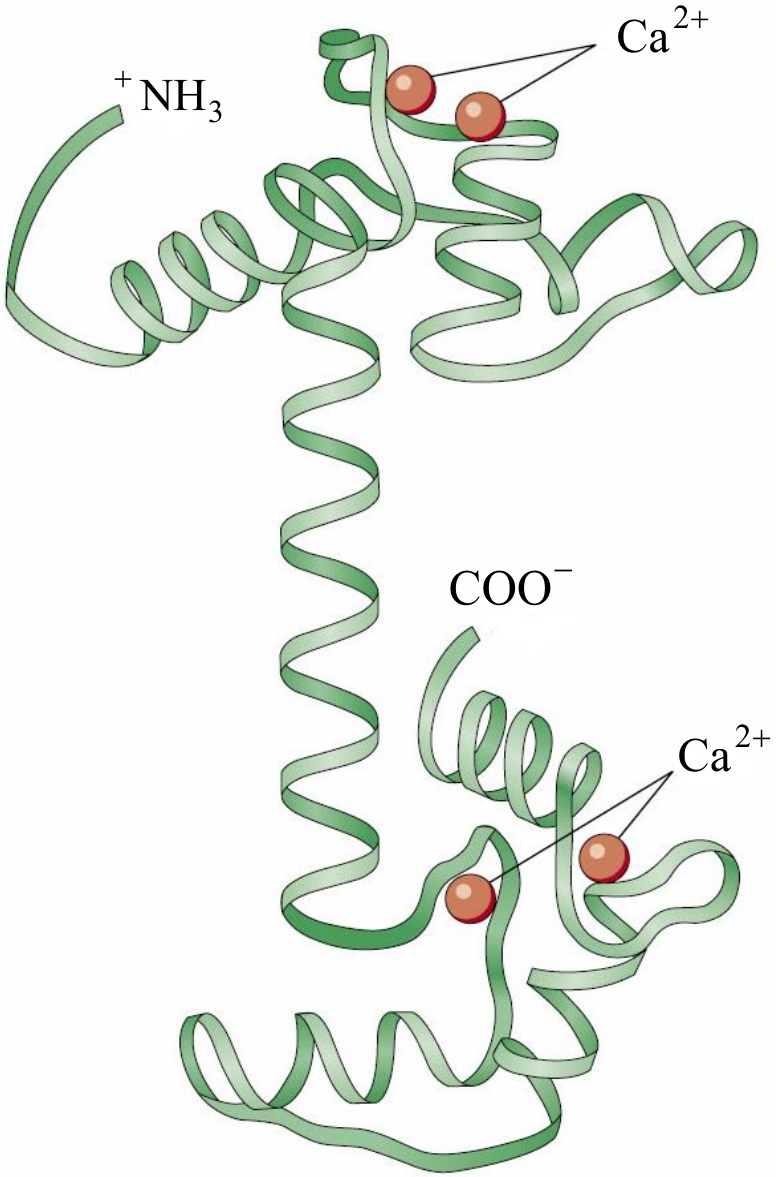


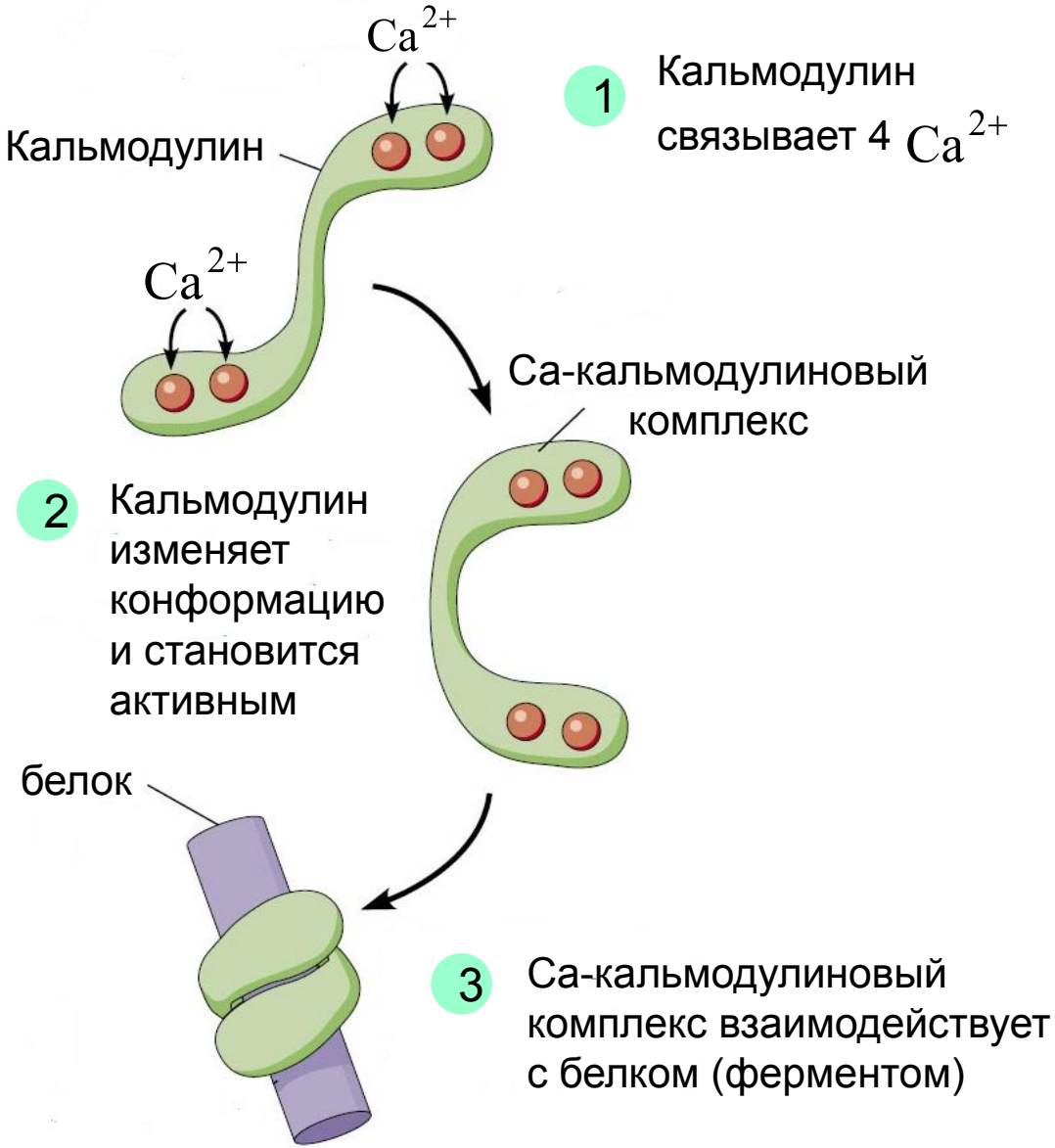
Гликоген фосфорилаза B

Гликоген фосфорилаза A

Изменение активности ферментов

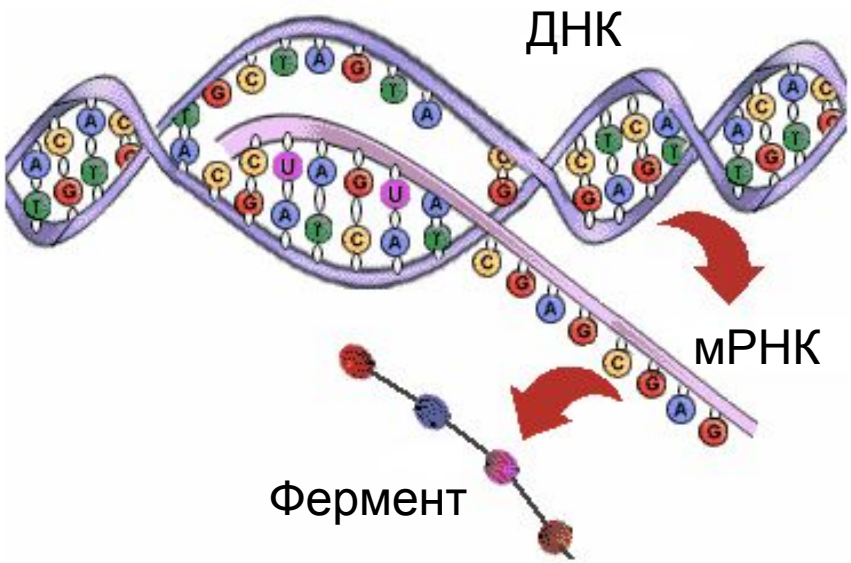
III. Белок-белковое взаимодействие





Изменение количества фермента в клетке

Регуляция синтеза фермента

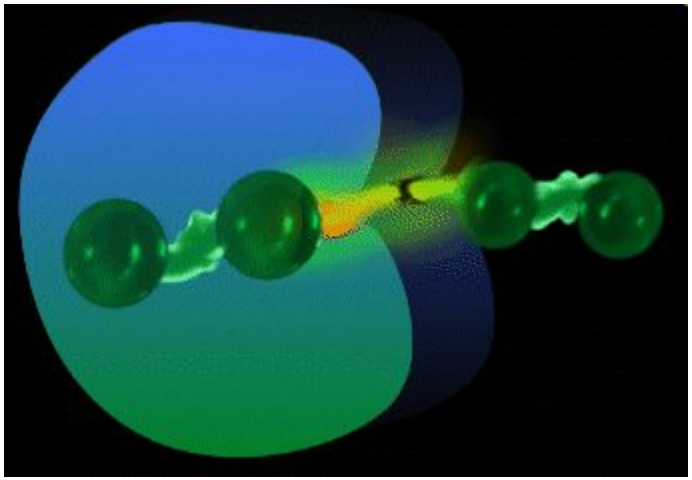


Регуляция распада фермента

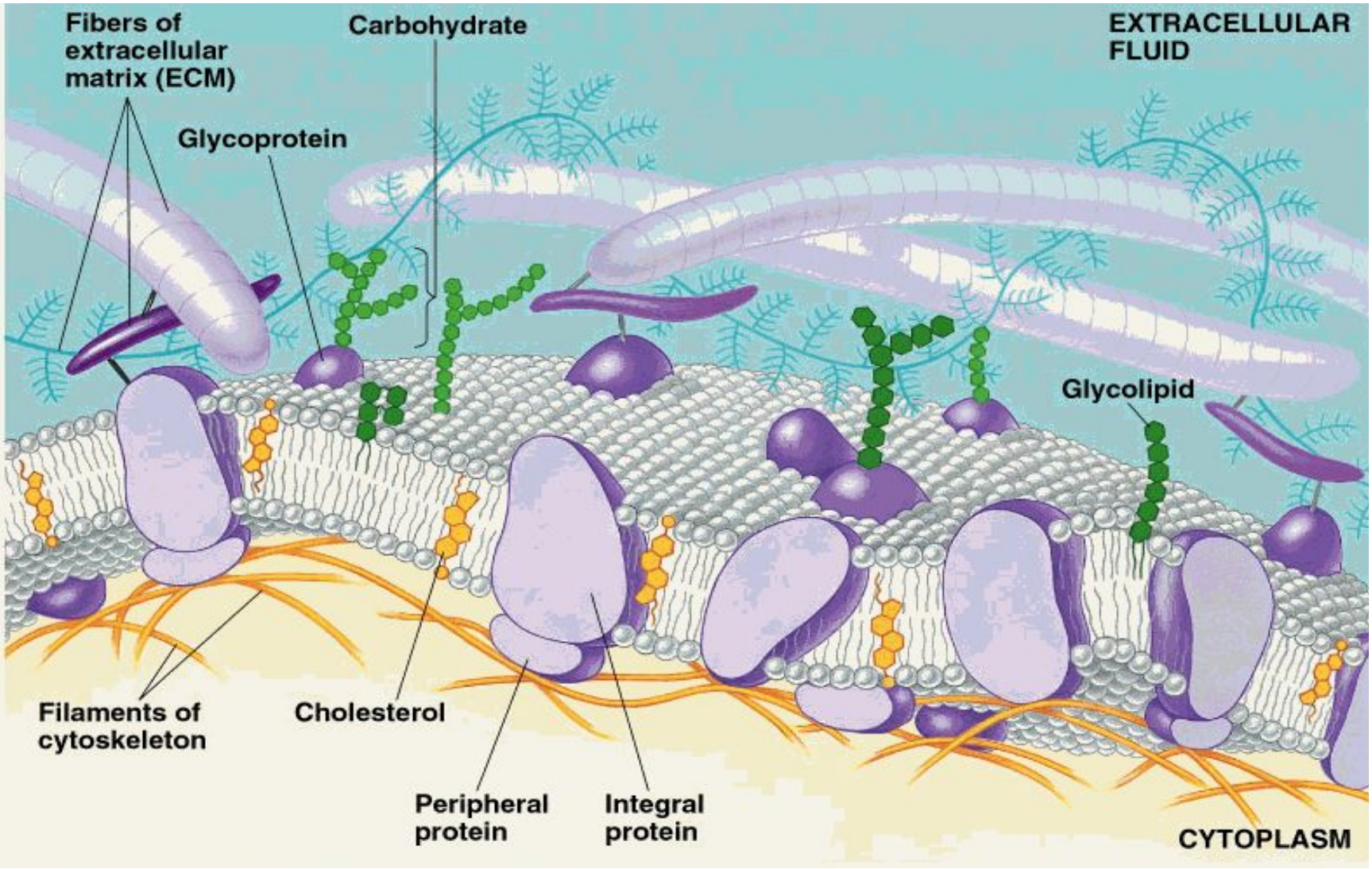
Протеиназы

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

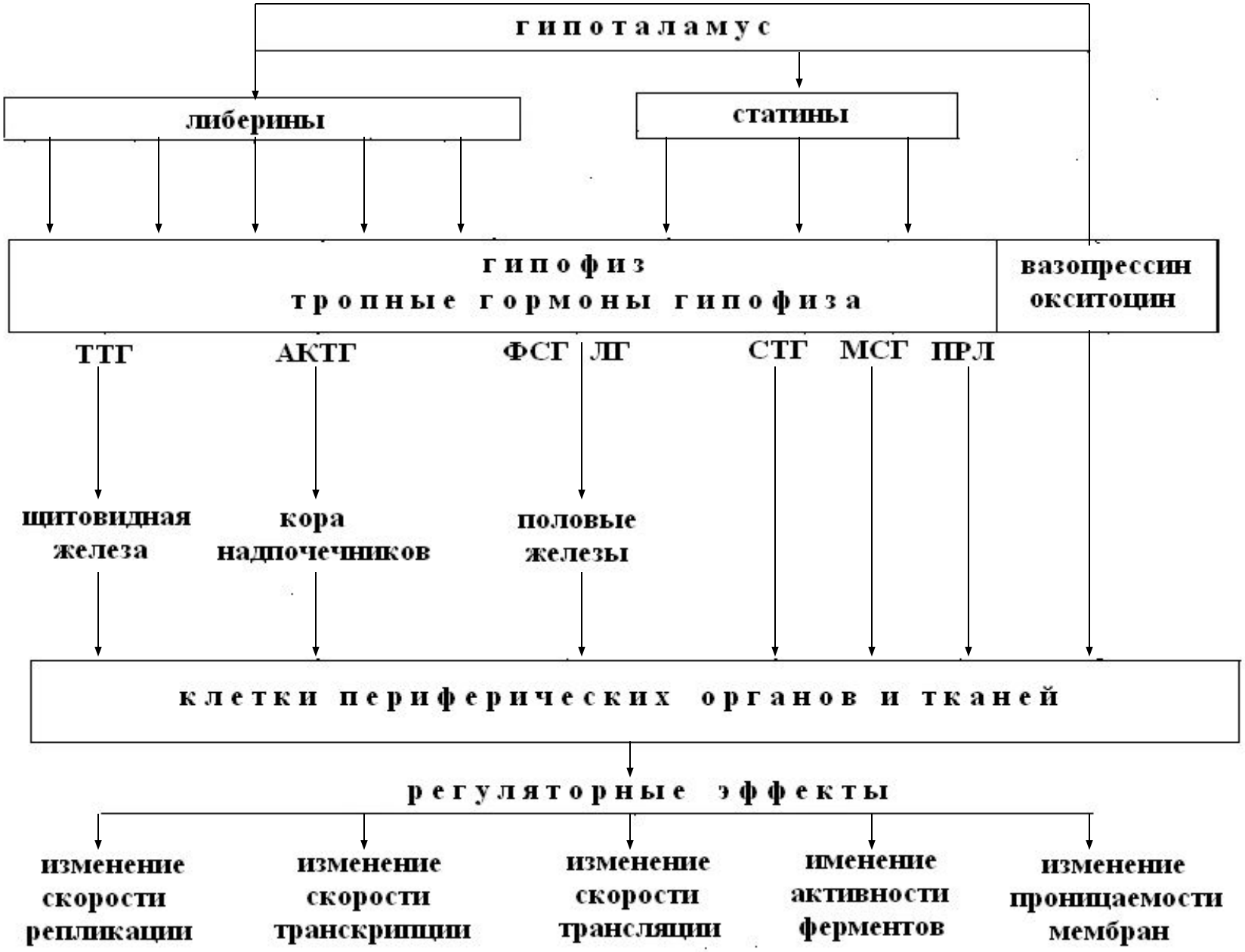
4) гормоны, регулирующие репродуктивные функции:

- гонадотропин, прогестерол, эстрадиол, тестостерон

5) гормоны, регулирующие железы внутренней секреции:

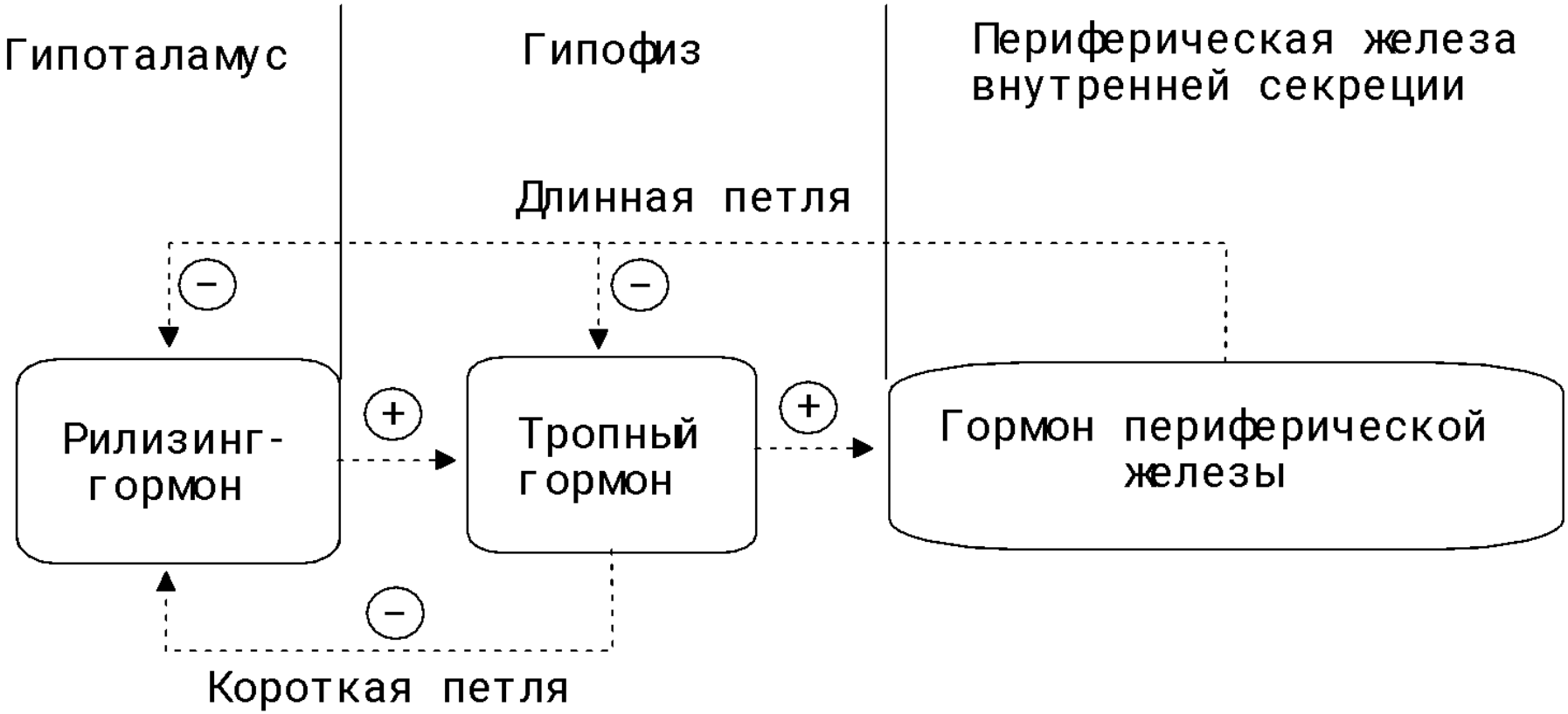
- статины и либерины, тиреотропин, кортикотропин

Эндокринная регуляция



Регуляция содержания гормонов в крови

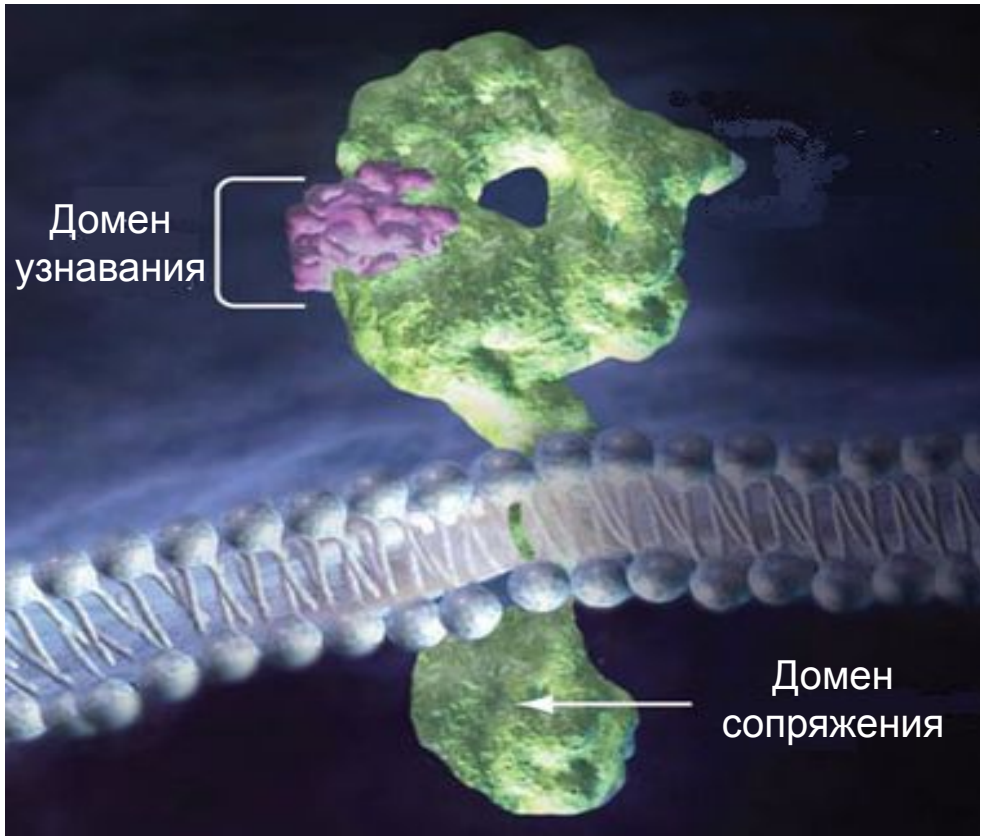
Короткая и длинная петля отрицательной обратной связи



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

Особенности структуры рецепторов гормонов и их свойства

Особенности структуры:



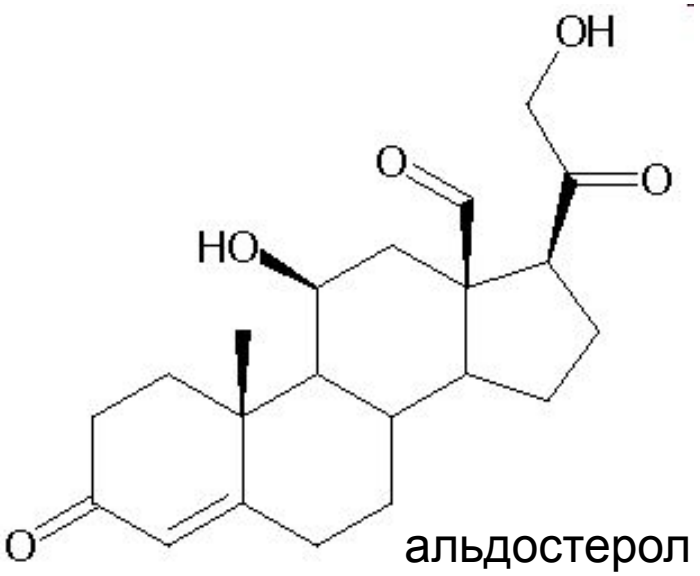
Рецептор эпидермального фактора роста

Свойства рецепторов:

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

Гормоны, рецепторы которых расположены в цитозоле или ядре клетки

1. Гормоны стероидной природы
   - Кортизол
   - Альдостерол
   - Тестостерон
   - Эстрадиол



альдостерол

2. Гормоны щитовидной железы
   - Трииодтиронин (Т3)
   - Тетраиодтиронин (Т4 или тироксин)

3. Кальцитриол

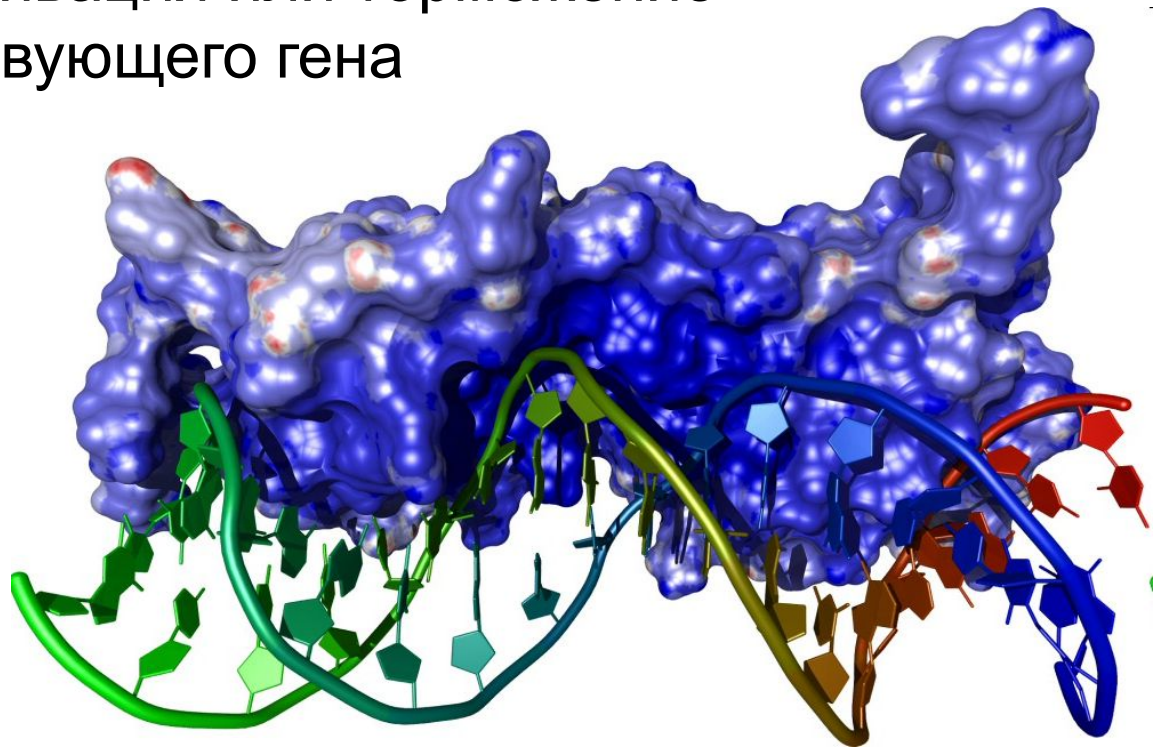
4. Ретиноевая кислота – производное витамина А

Структура рецептора стероидного гормона

С-концевой домен – связывание стероидного гормона

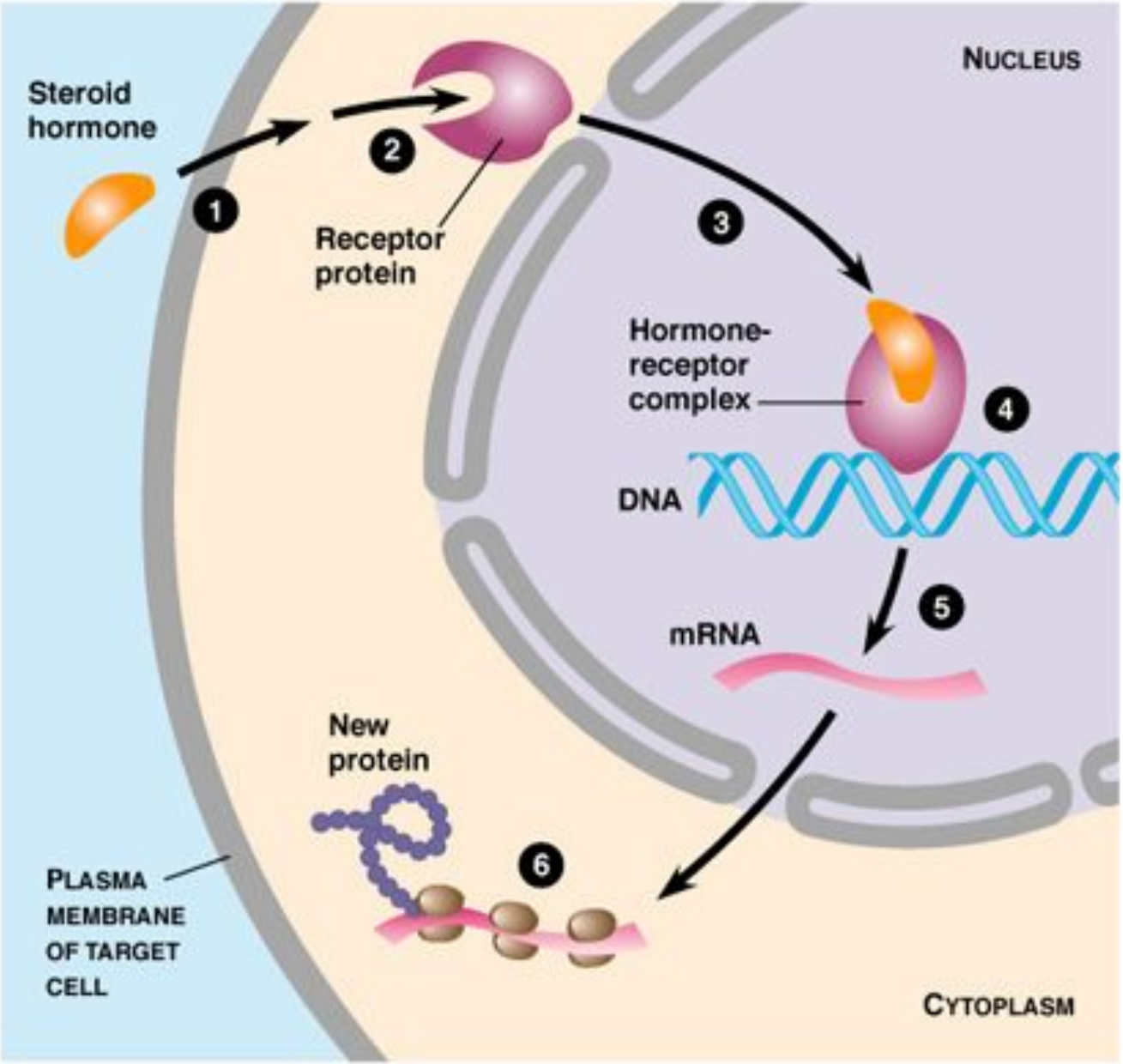
Центральный домен – связывание рецептора с участком ДНК в регуляторной зоне гена

N-концевой домен – активация или торможение транскрипции соответствующего гена



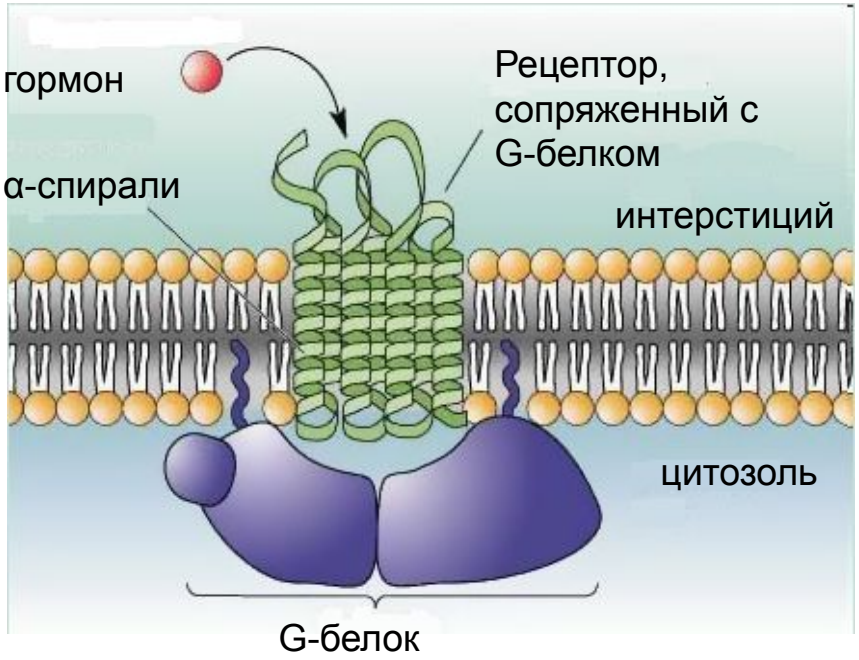
Комплекс рецептора альдостерона с ДНК

Механизм действия стероидных гормонов

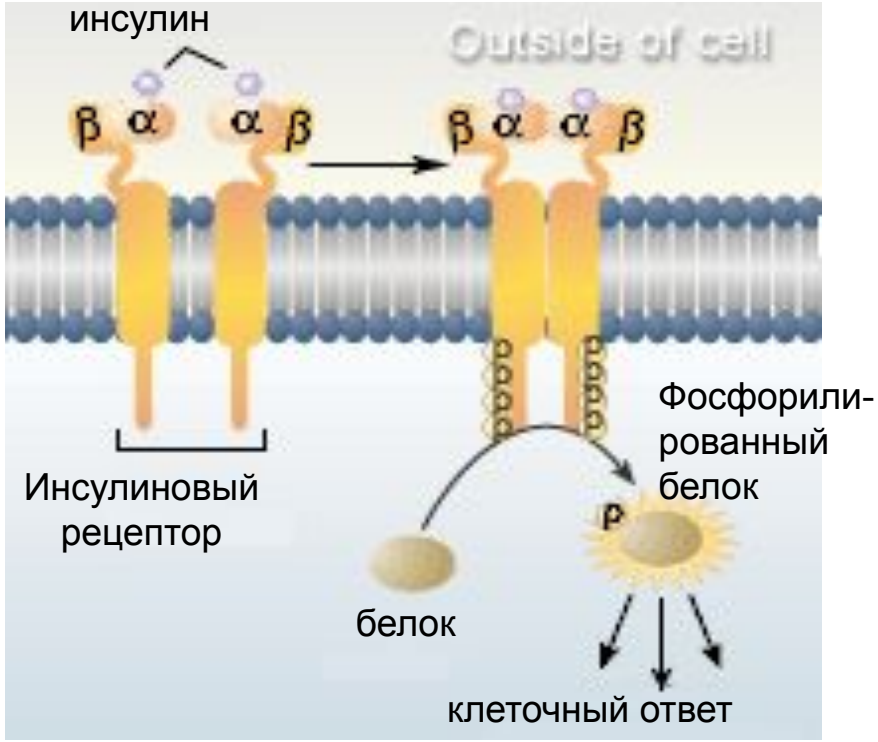


Рецепторы для гормонов мембрано-цитозольного механизма действия

Рецепторы, сопряженные с G-белками

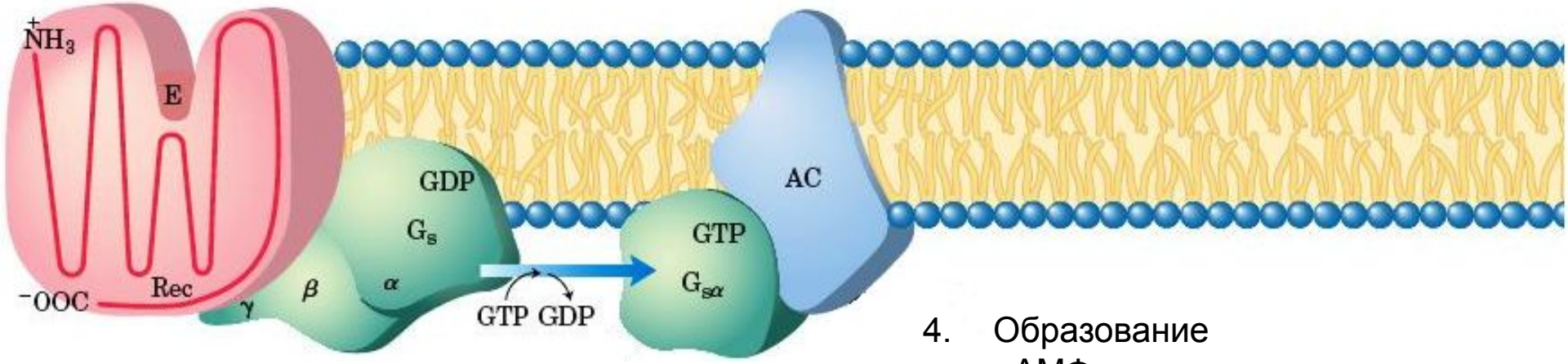


Каталитические рецепторы



Механизм действия гормонов, внутриклеточным посредником которых является цАМФ

1. Гормон связывается с рецептором



4. Образование цАМФ

2. Активация стимулирующего G белка (Gs)

3. Активация аденилат-циклазы

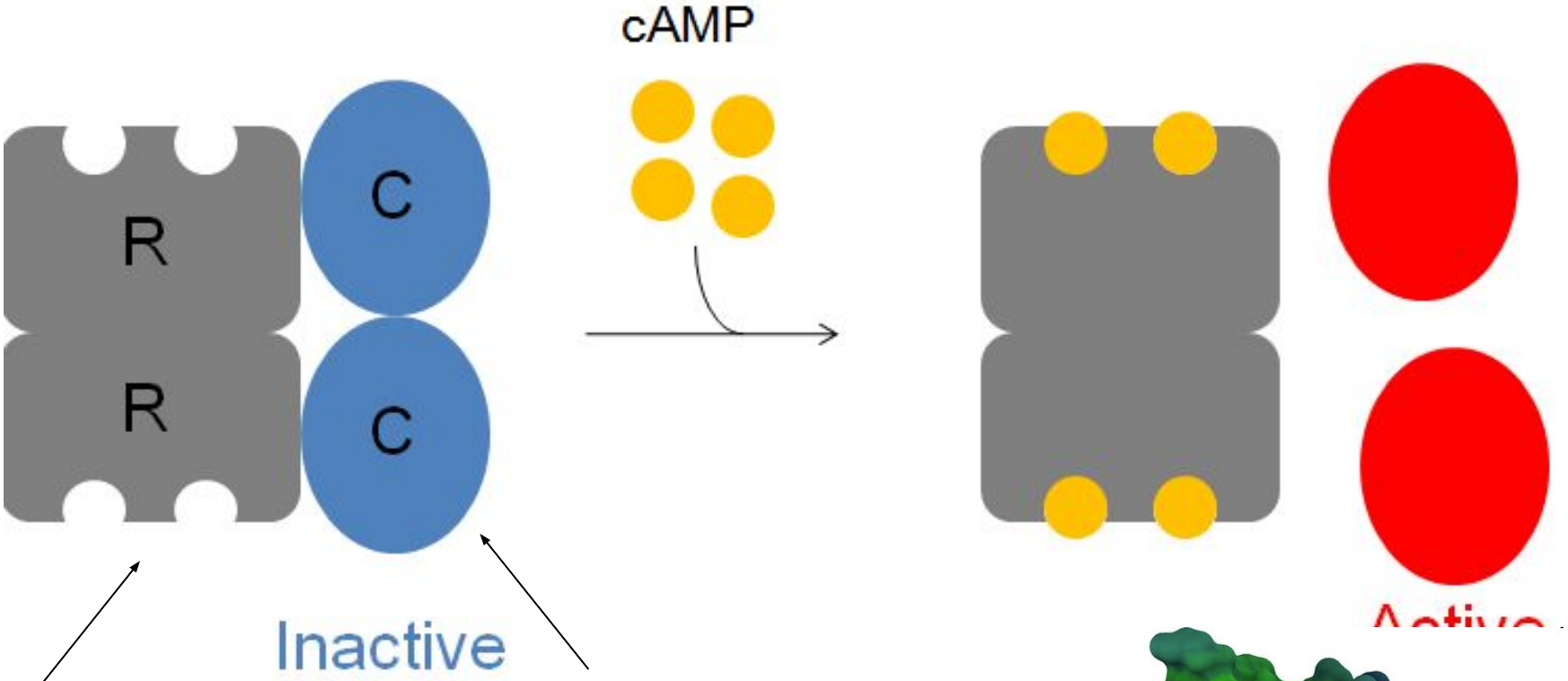
АТФ

цАМФ → АМФ (фосфодиэстераза)

протеинкиназа А

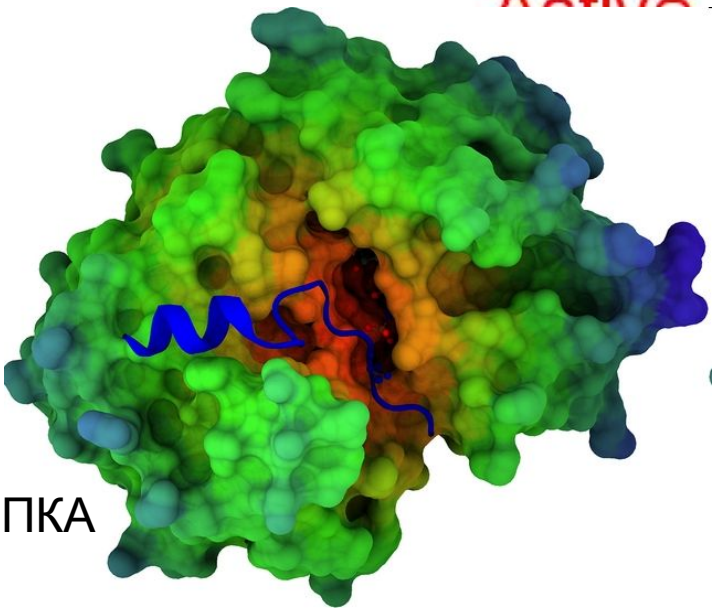
белок Сер – ОН, Тре – ОН → белок Сер – О – PO_3^{2-}, Тре – О – PO_3^{2-}

Активация протеинкиназы А



Регуляторные субъединицы

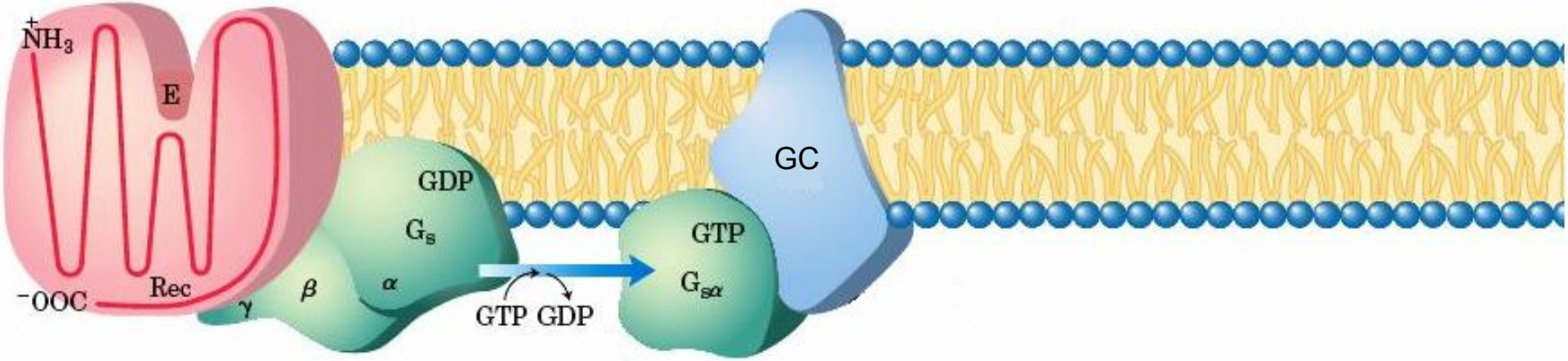
Каталитические субъединицы



Каталитическая субъединица ПКА

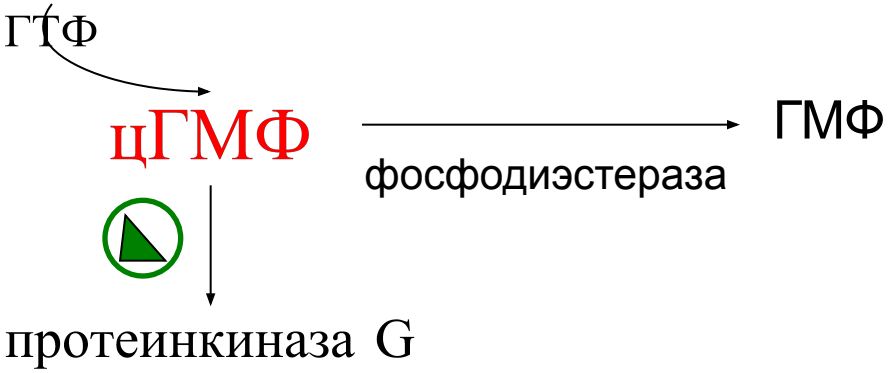
Механизм действия гормонов, внутриклеточным посредником которых является цГМФ

1. Гормон связывается с рецептором

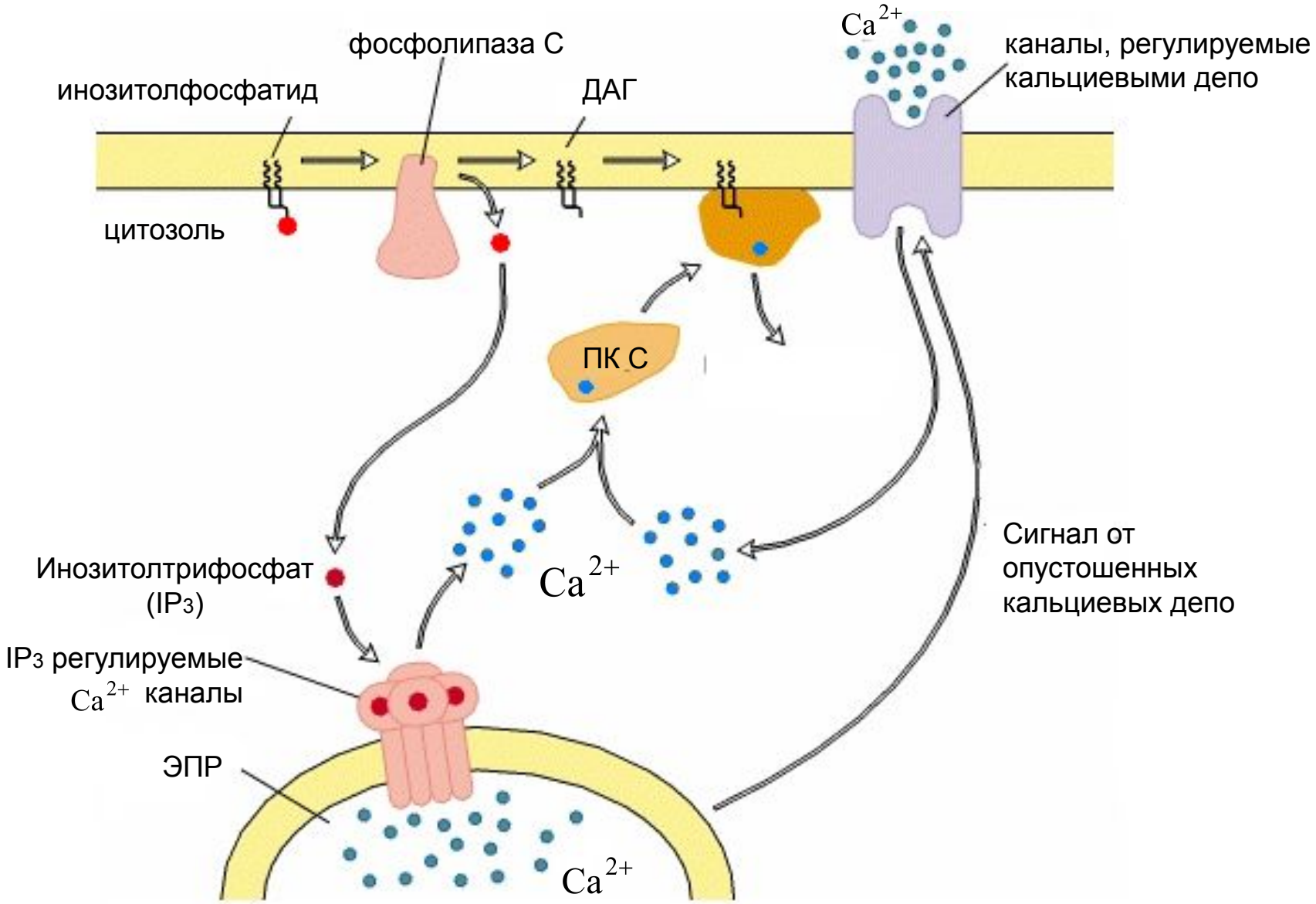


2. Активация стимулирующего G белка (Gs)

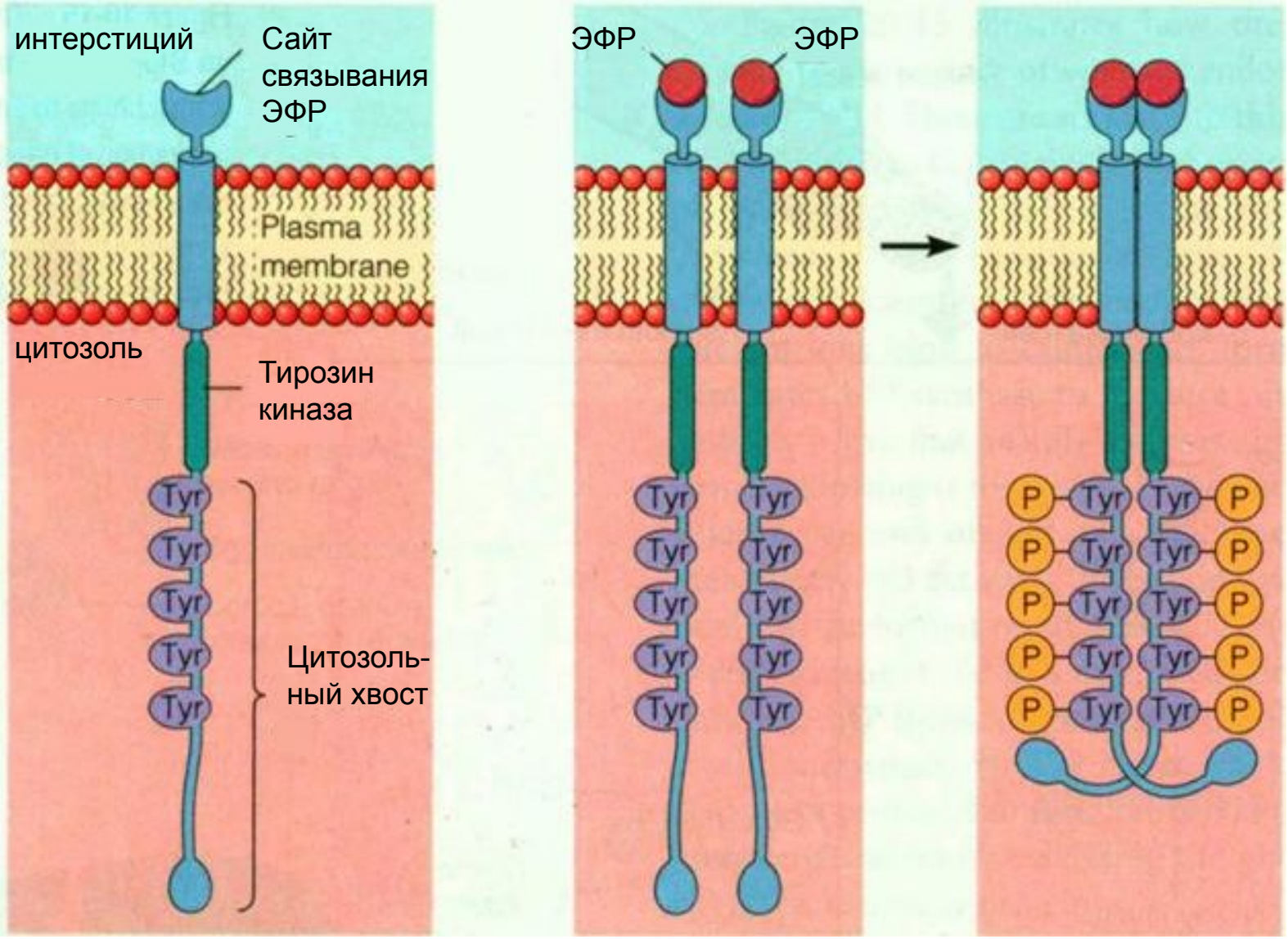
3. Активация гуанилат-циклазы



Механизм действия гормонов, внутриклеточными посредниками которых являются продукты распада инозитолфосфатидов и ионы Са



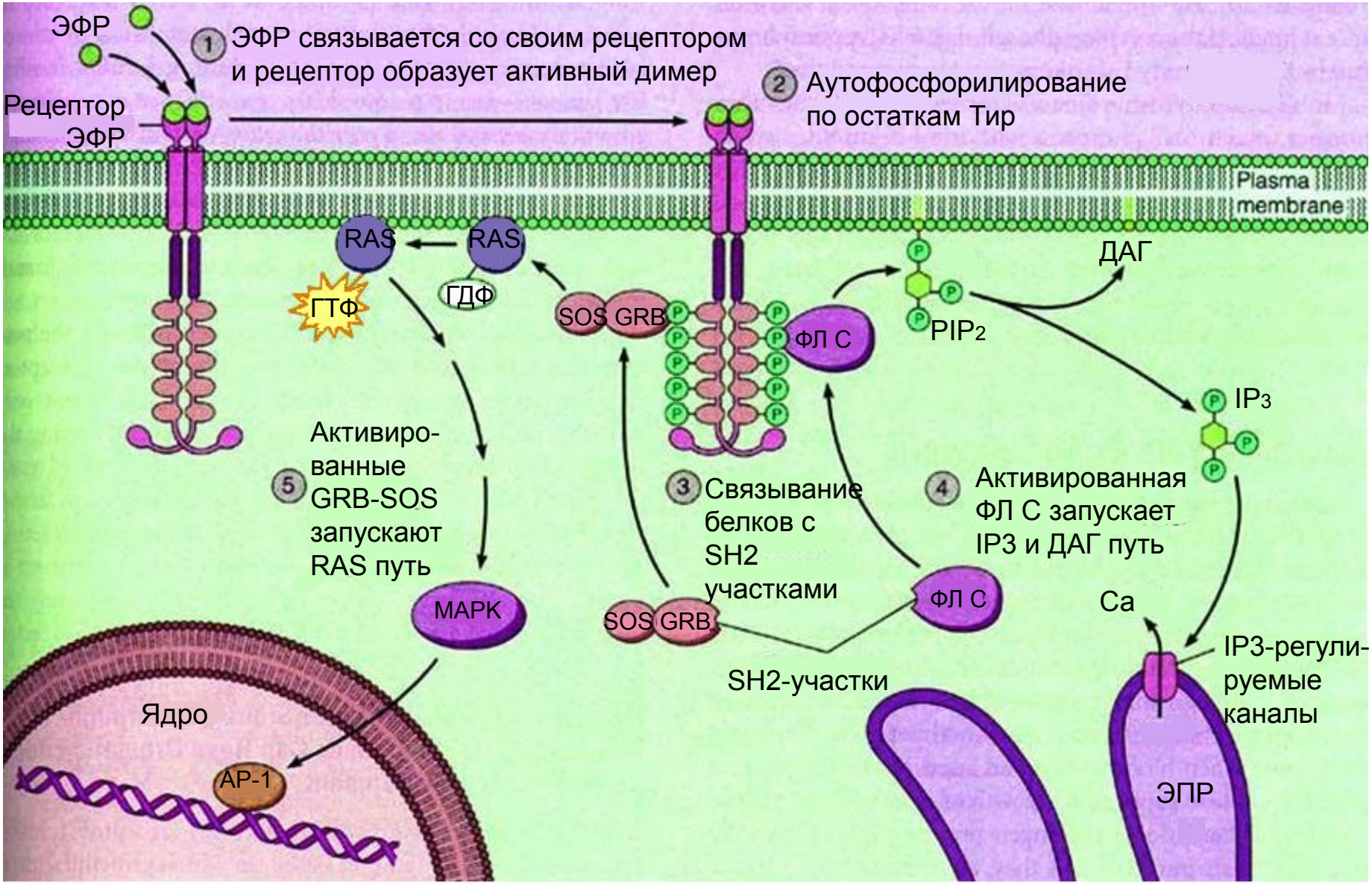
Рецептор эпидермального фактора роста (ЭФР), обладающий ферментативной активностью



Структура рецептора ЭФР

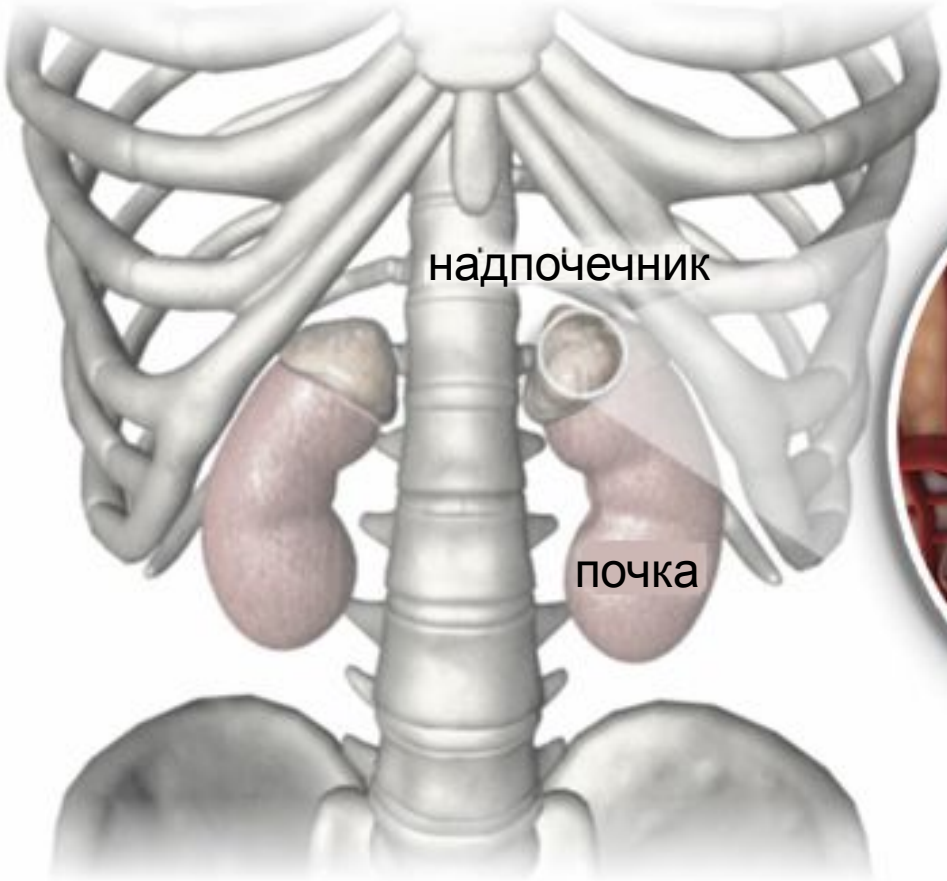
Активация рецептора ЭФР

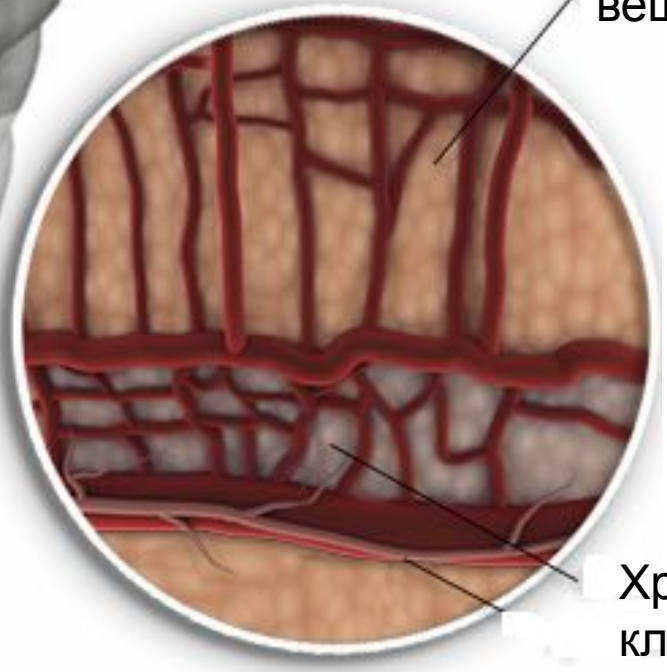
Передача сигнала через тирозинкиназный рецептор



Катехоламины

Место синтеза – хромафинные клетки мозгового вещества надпочечников

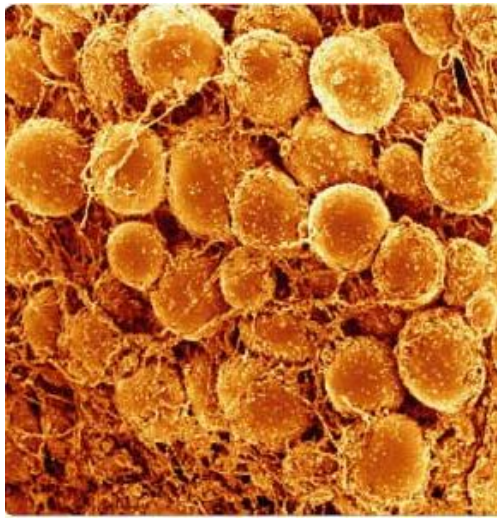




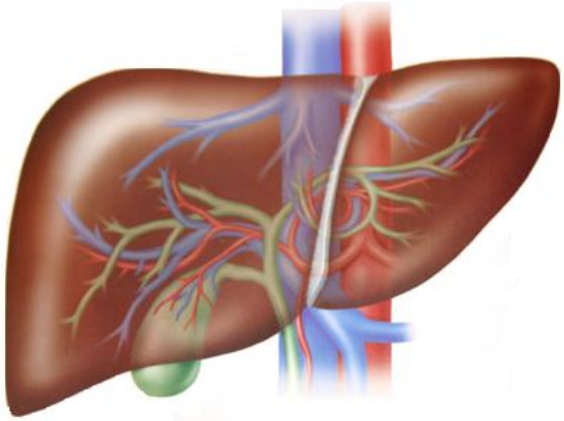
Реакция организма: “Борьба или бегство”

Экстренная мобилизация энергетических ресурсов

Липолиз
в жировой ткани



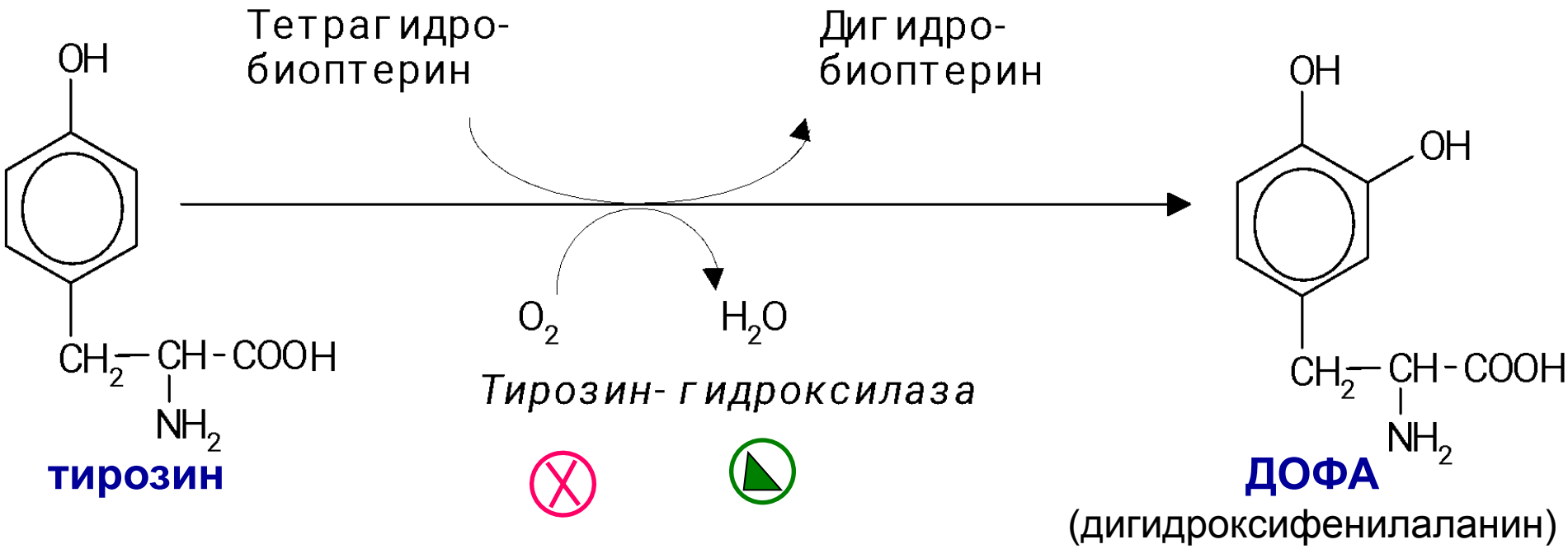
Гликогенез
в печени



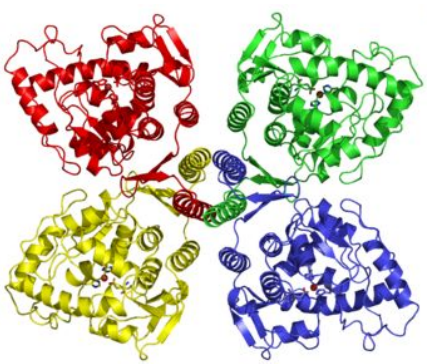
Гликогенолиз
в мышцах

Синтез катехоламинов

1. Образование ДОФА



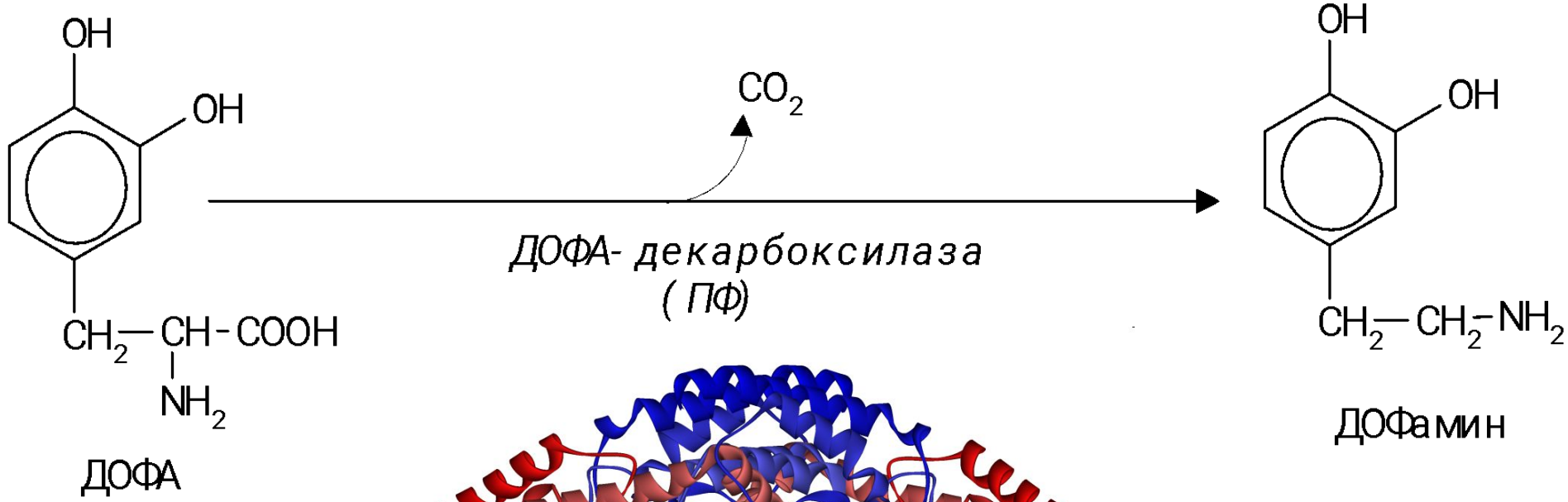
катехоламины

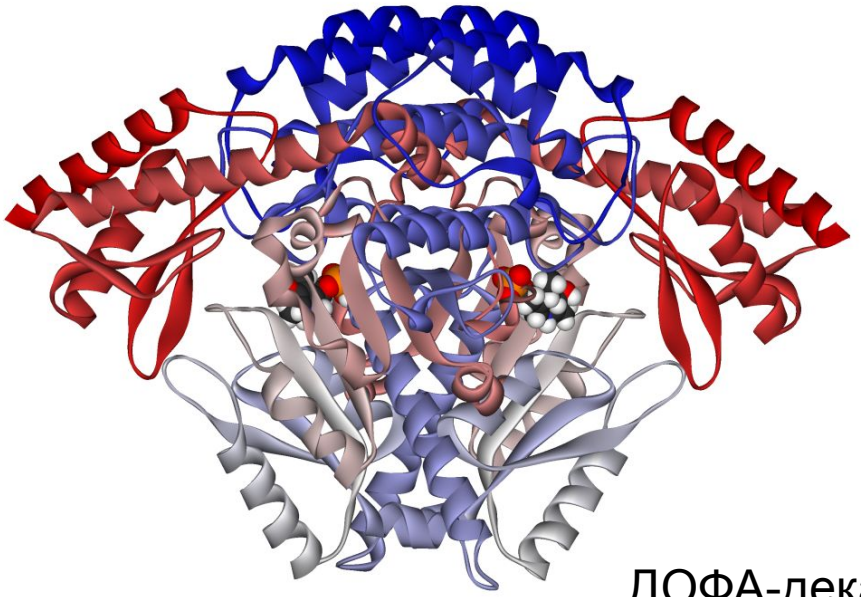


Фосфорилирование
длительный стресс

Синтез катехоламинов

2. Декарбоксилирование ДОФА

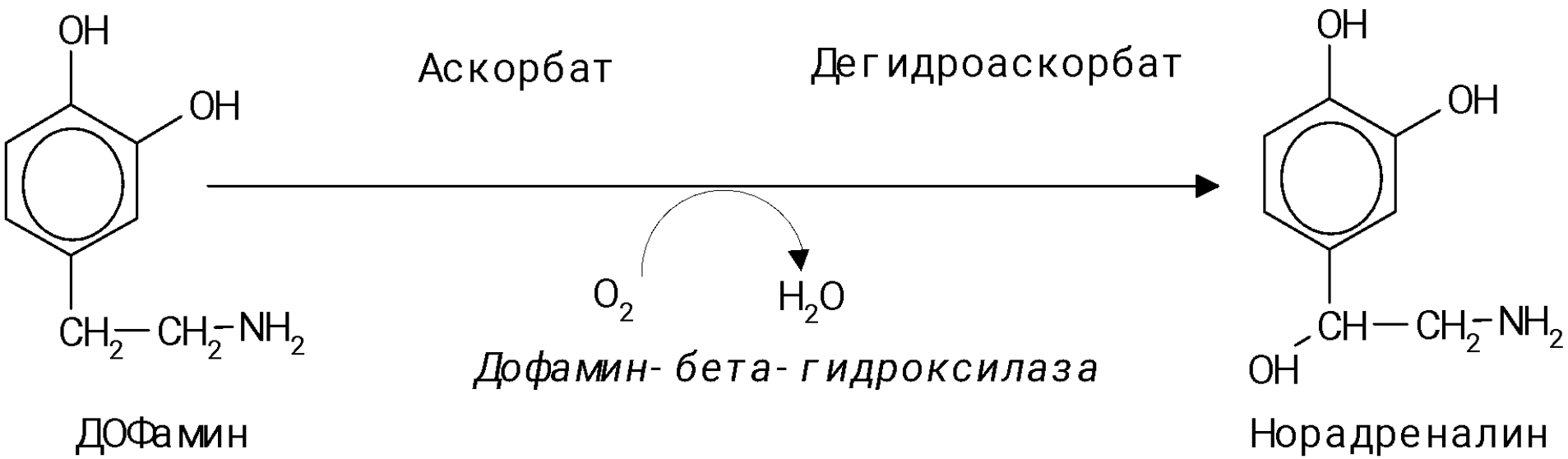


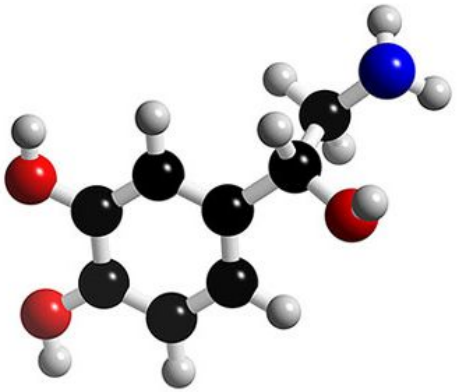


ДОФА-декарбоксилаза

Синтез катехоламинов

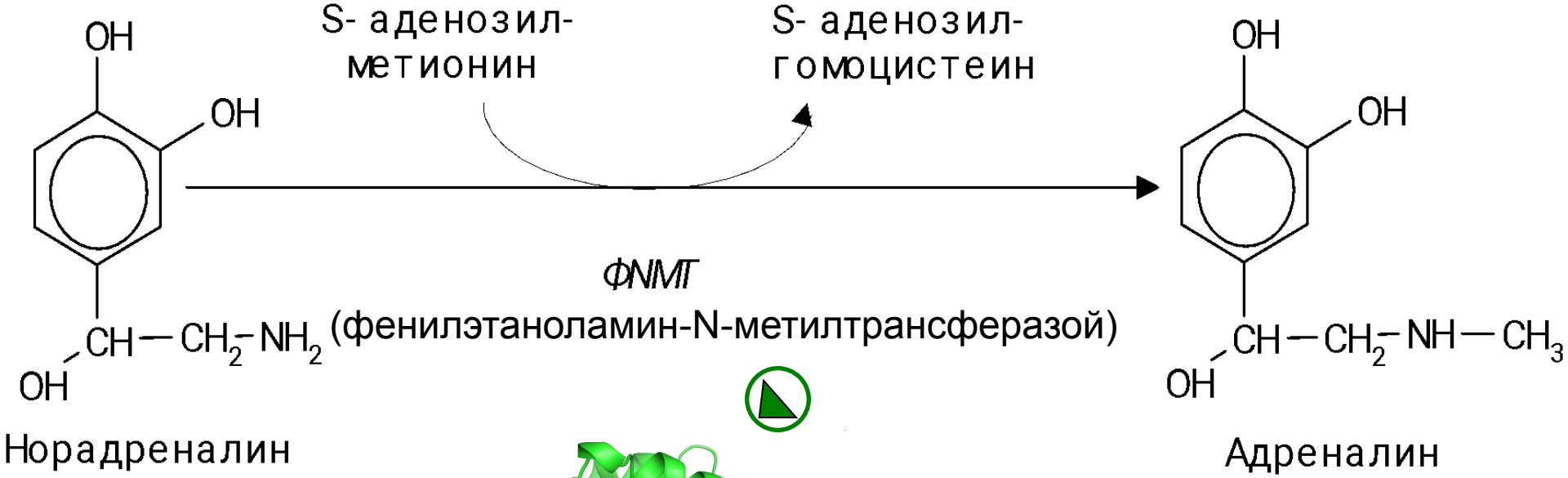
3. Образование норадреналина

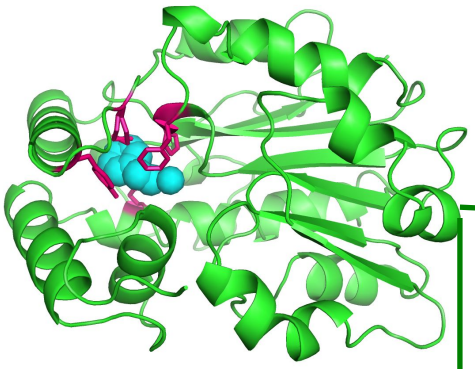




Синтез катехоламинов

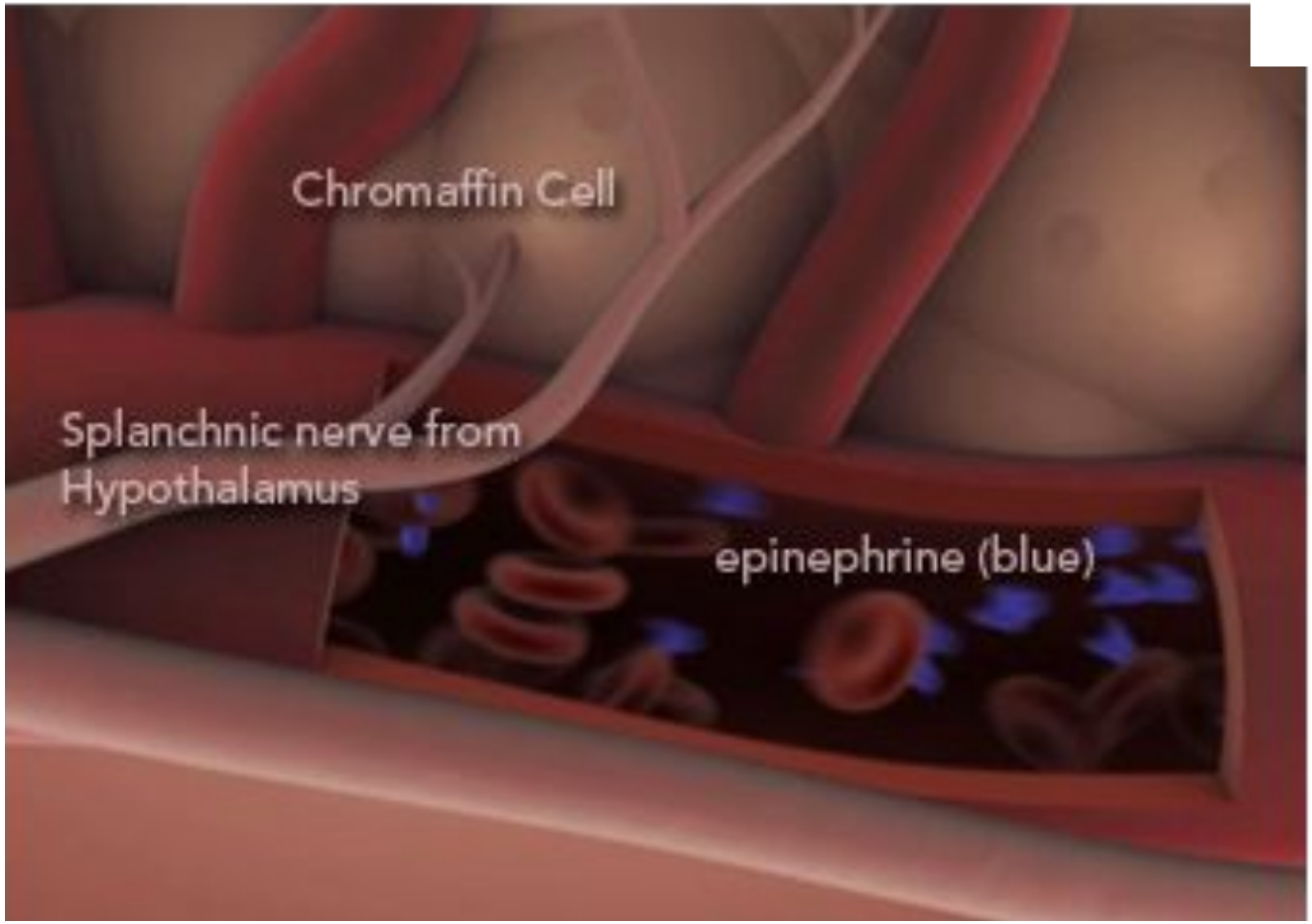
4. Метилирование норадреналина





Глюкокортикоидные гормоны

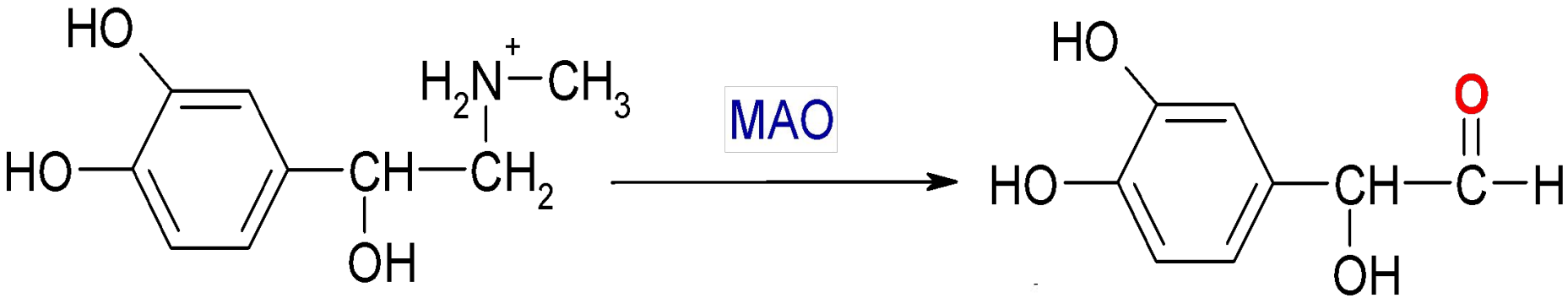
Выброс адреналина в кровь



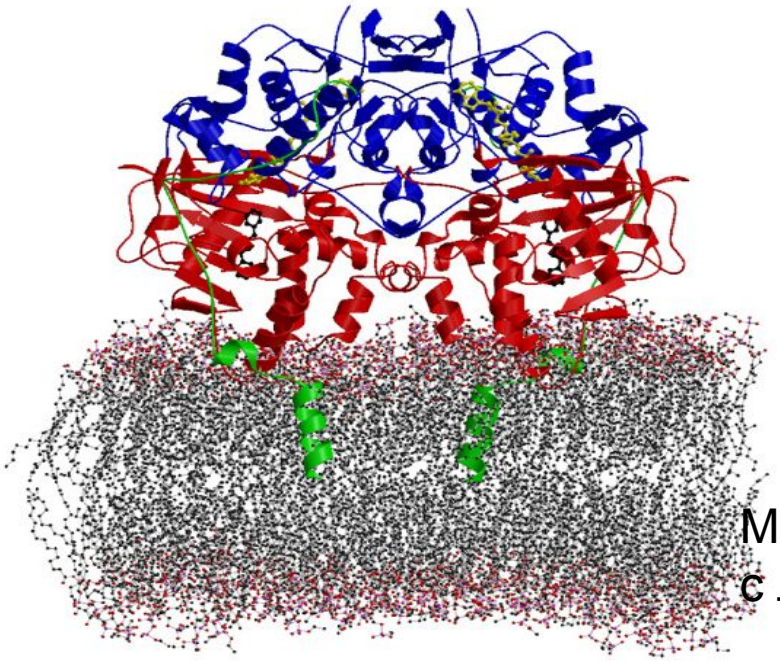
Концентрация адреналина в крови не превышает 0,1 мкг/л (менее 0,55 нМ/л).

Инактивация адреналина

1. Окислительное дезаминирование



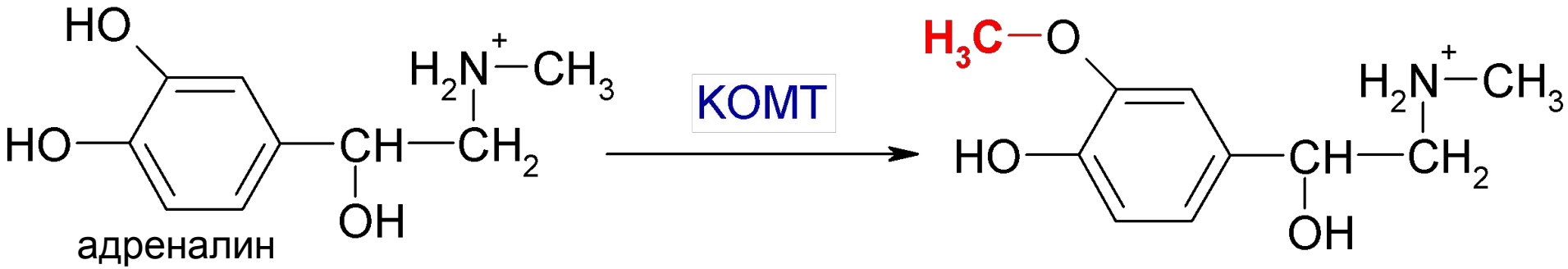
адреналин



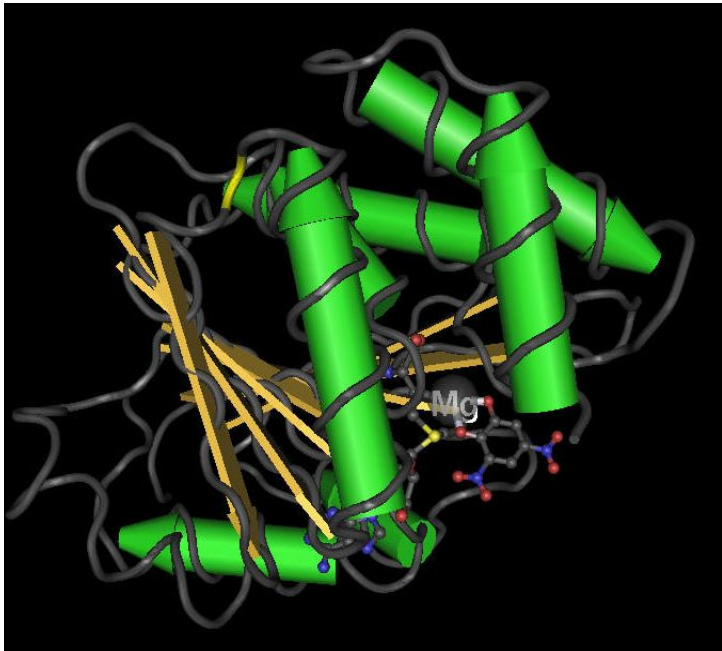
Моноаминооксидаза, связанная с липидным бислоем мембраны

Инактивация адреналина

2. О-метилирование



КОМТ – катехол-О-метилтрансфераза

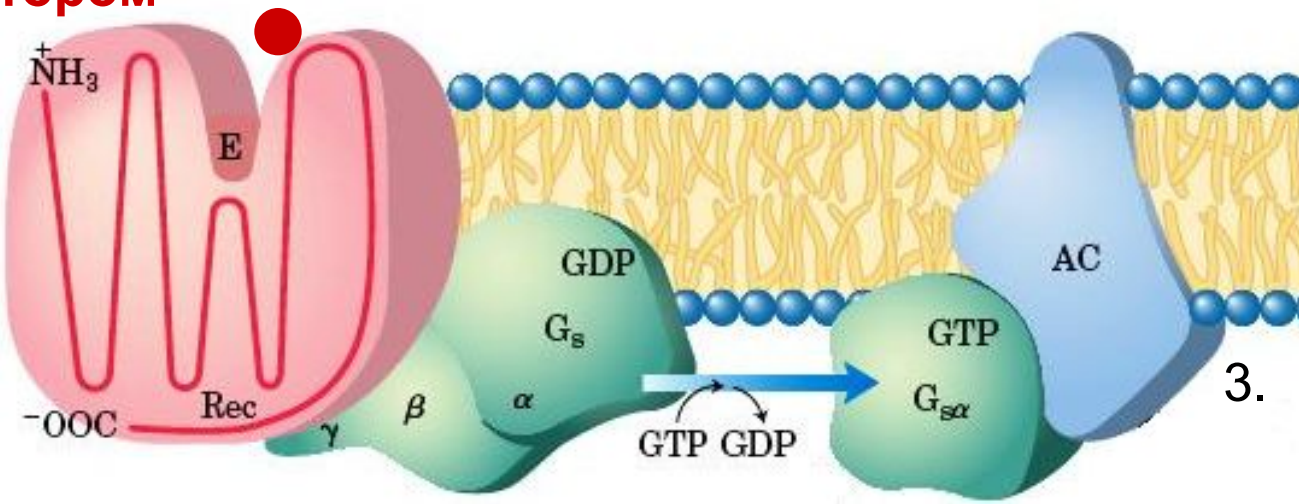


Конечные продукты инактивации адреналина:

- метанефрин
- ванилинминдальная кислота

Взаимодействие адреналина с β1 и β2 рецепторами

1. Адреналин связывается с **β1 или β2-адренергическим рецептором**



2. Активация стимулирующего G белка (Gs)

3. Активация аденилат-циклазы

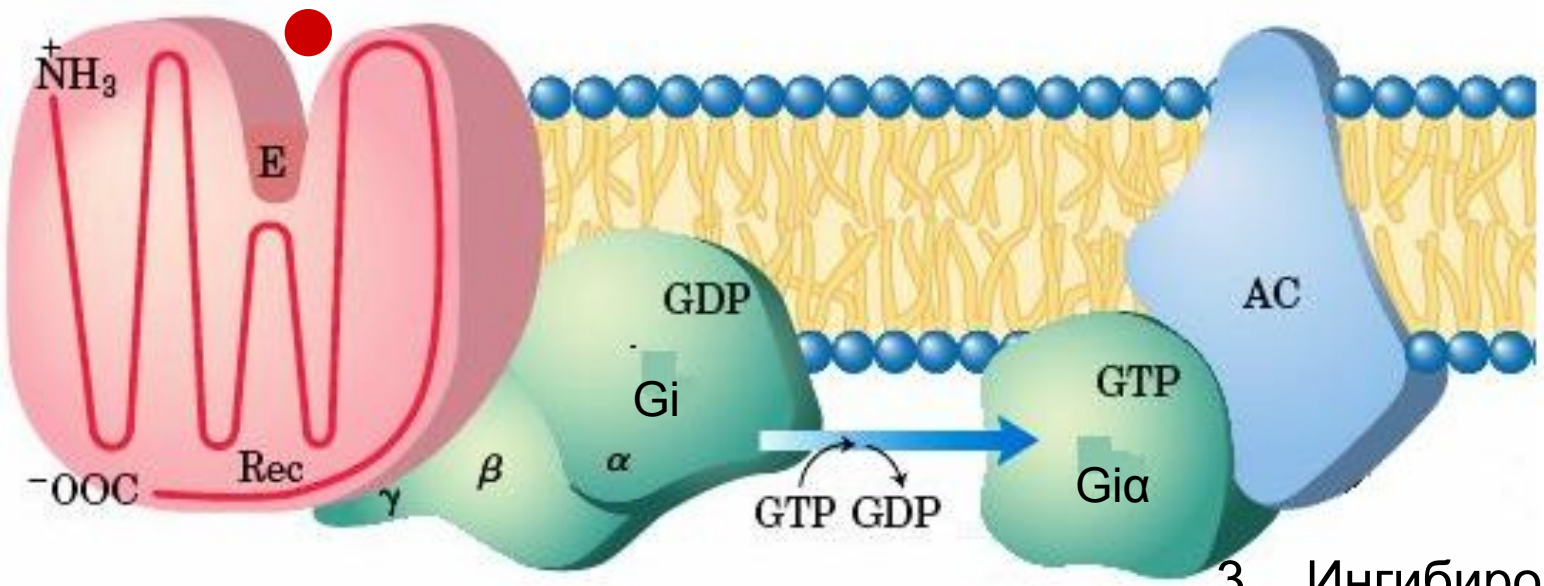
АТФ

цАМФ

4. Концентрация цАМФ внутри клетки увеличивается

Взаимодействие адреналина с α2 рецептором

1. Адреналин связывается с **α2-адренергическим рецептором**



2. Активация ингибирующего G белка (Gi)

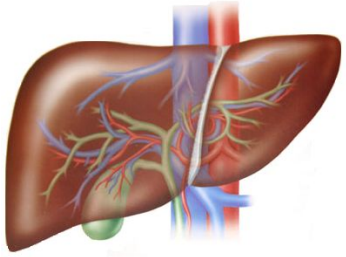
3. Ингибирование аденилатциклазы

цАМФ ↓

4. Концентрация цАМФ внутри клетки уменьшается

Эффекты адреналина через **β2-рецетор**

гепатоциты



- расщепление гликогена
- глюконеогенез

мышцы

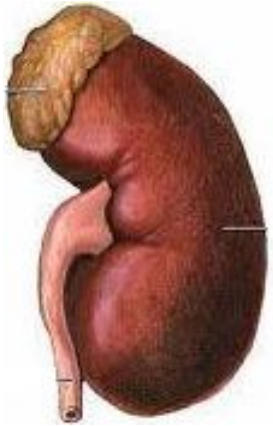
Гликогенолиз:

- распад гликогена
- гликолиз

поджелудочная железа

- усиление секреции инсулина и глюкагона

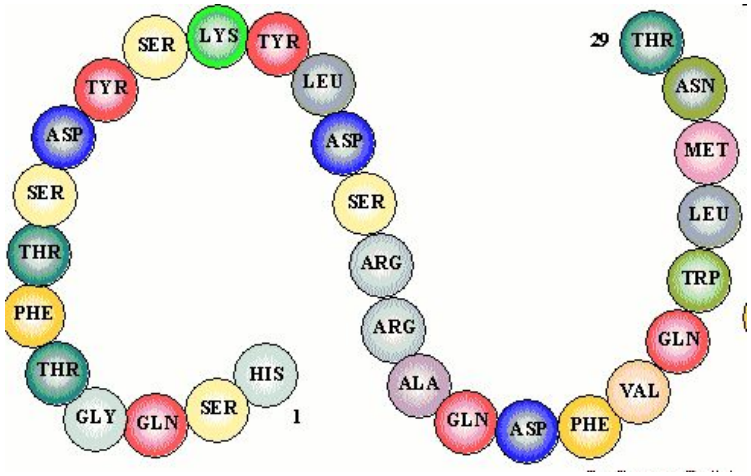
почки



- усиление секреции ренина

Глюкагон

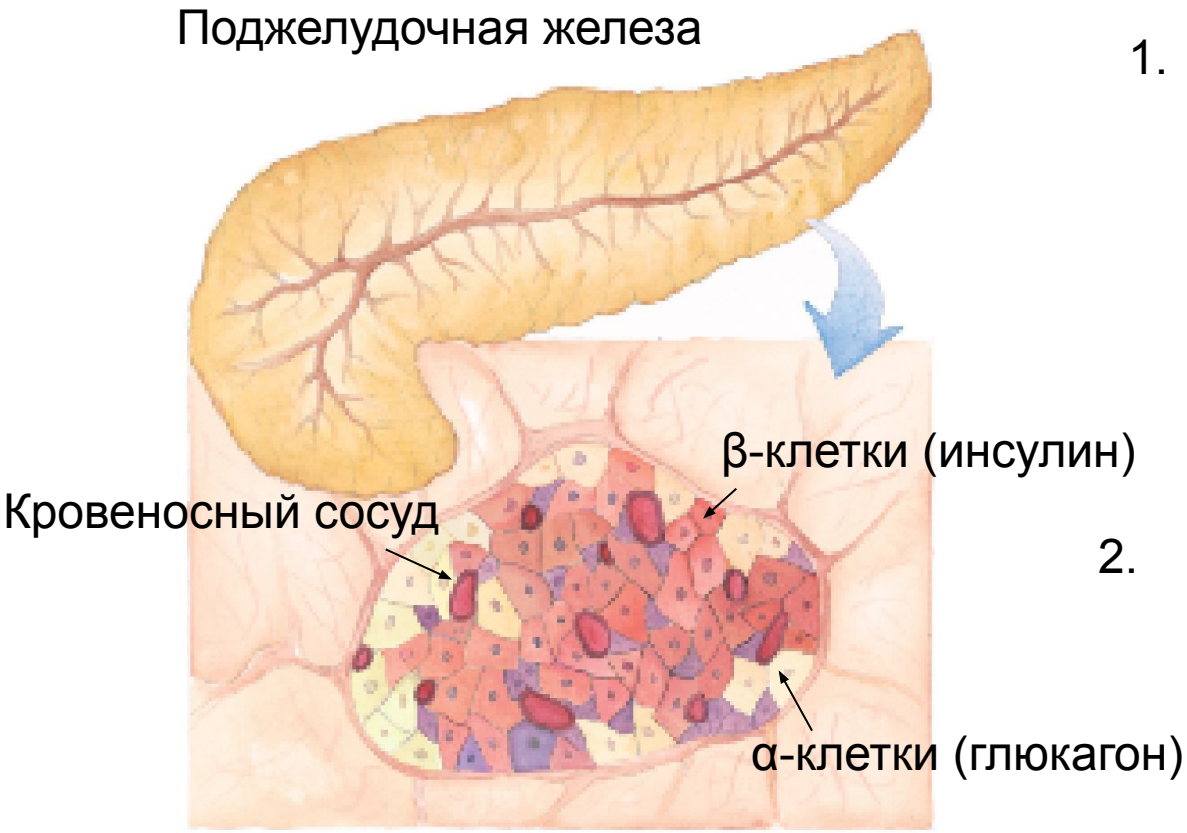
- Гормон пептидной природы
  29 аминокислотных остатков
  Mr = 4200 Да



- секретируется α-клетками поджелудочной железы

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

Синтез глюкагона



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

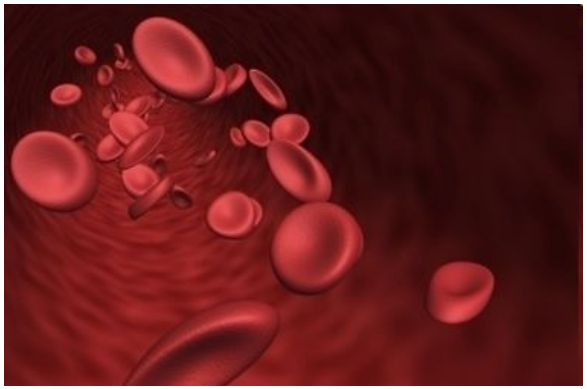
Инактивация глюкагона:
отщепление 2 аминокислотных остатков с N-конца молекулы

Регуляция секреции глюкагона α-клетками поджелудочной железы

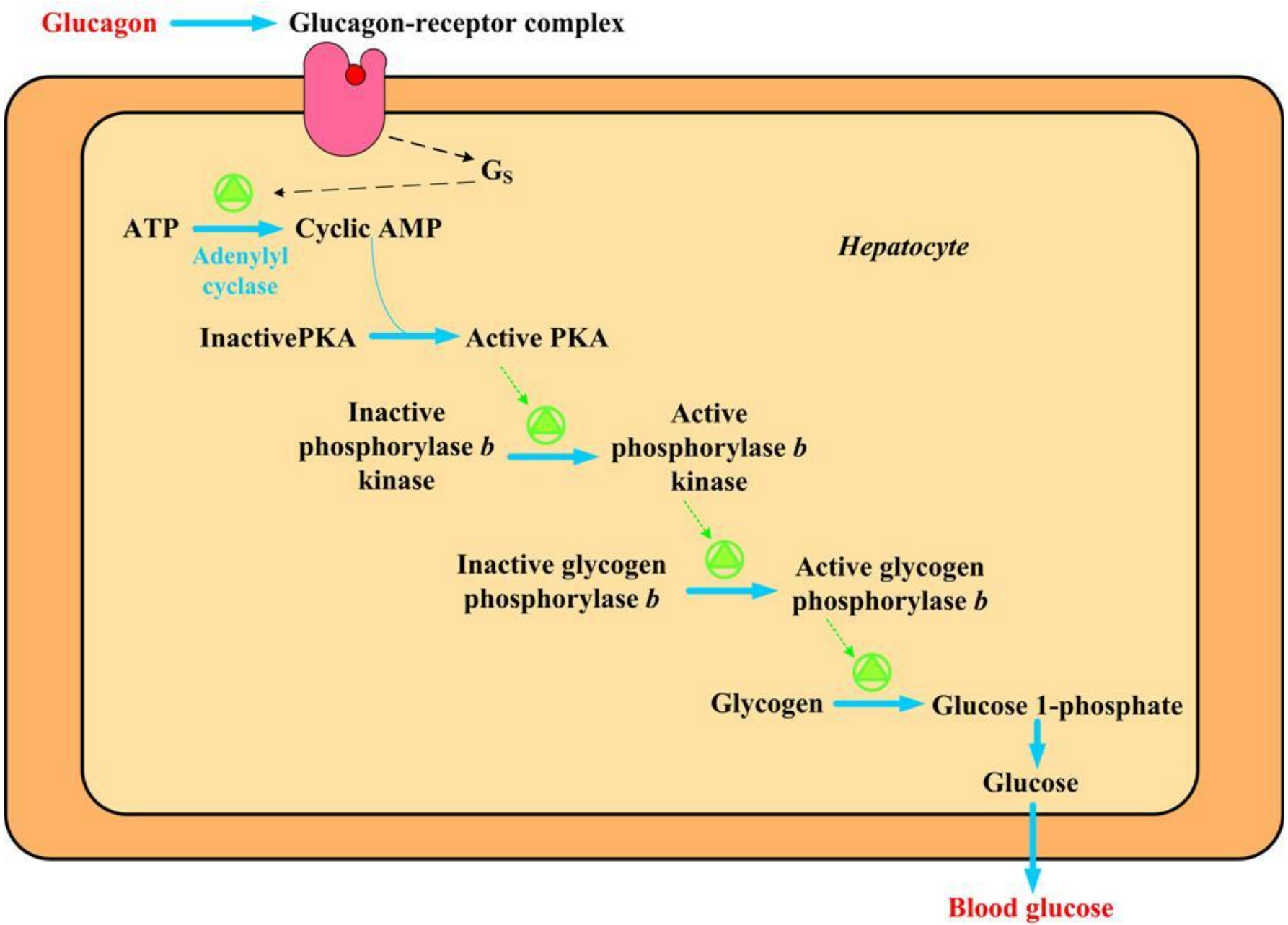
Высокая [глюкозы]$_{крови}$
Соматостатин
Инсулин
ИФР-1

Высокая [глюкозы]$_{крови}$
Соматотропный гормон
Аргинин
Ca^{2+}

Секреция глюкагона в кровь

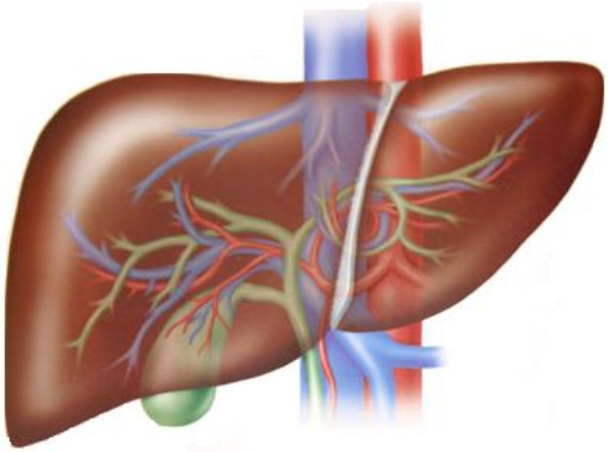


Глюкагон вызывает мобилизацию гликогена в клетках печени



Глюкагон активирует глюконеогенез в клетках печени

Ускоряет расщепление белков в печени и образующие амино-кислоты используются для синтеза глюкозы



Увеличивается активность ферментов глюконеогенеза:

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

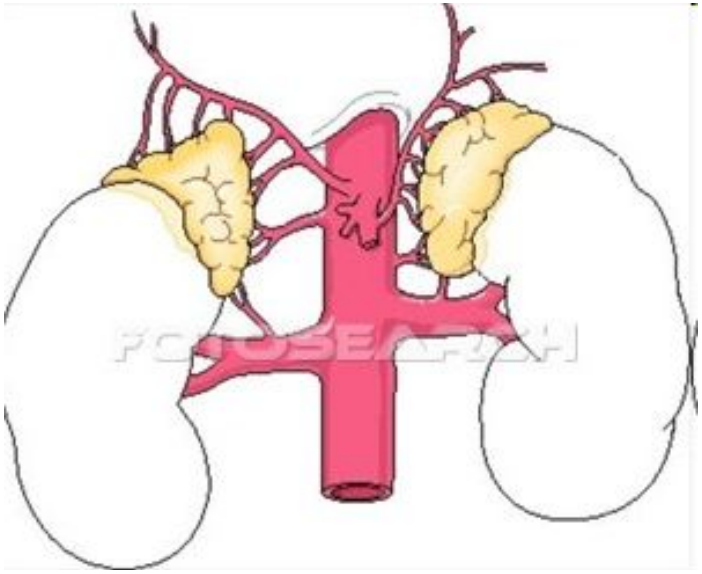
Действие глюкагона на жировую ткань и почки

Активация липолиза в клетках жировой ткани

Но! В печени глюкагон ингибирует синтез ВЖК и холестерола 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

- Играют важную роль в адаптации к стрес-совым ситуациям;
- Регулируют глюконеогенез;
- Обладают противовоспалитель-ным действием

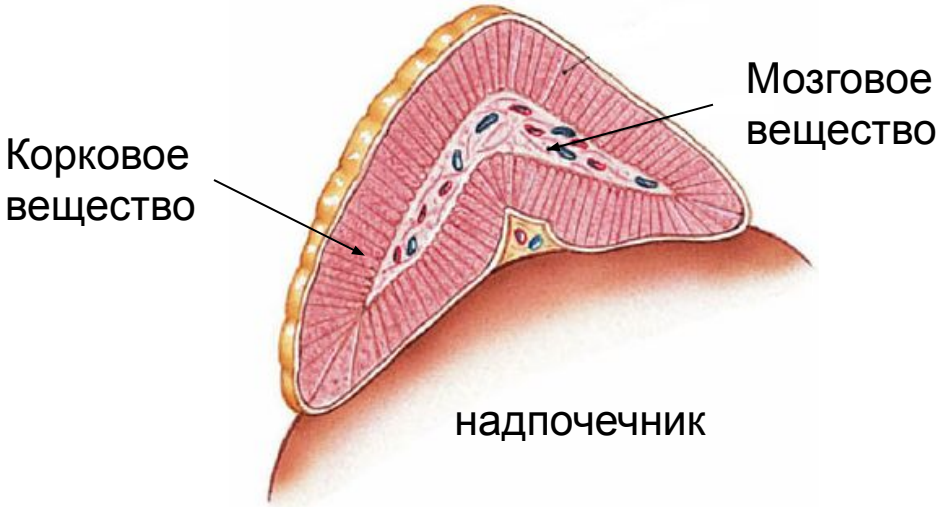
Минералокортикоиды

- альдостерон

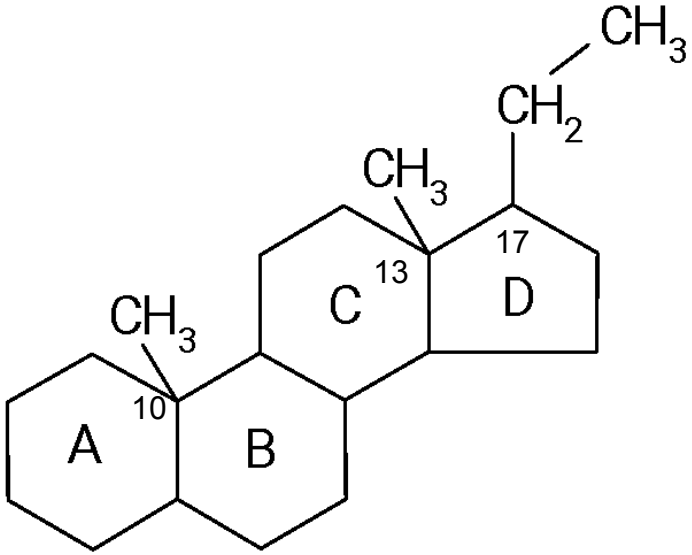
- Контролируют реабсорбцию неорганических ионов в почках

Андрогены

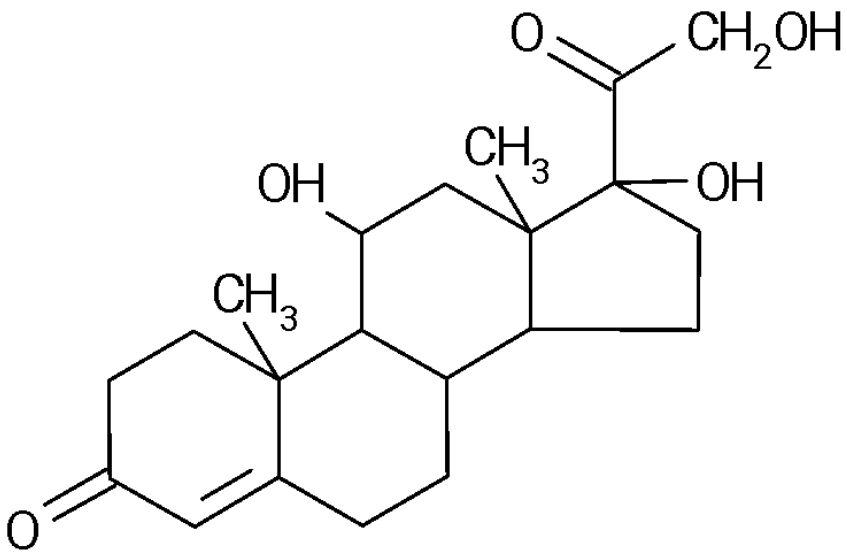
- Влияют на развитие вторичных половых признаков



Структура прегнана и кортизола



Прегнан

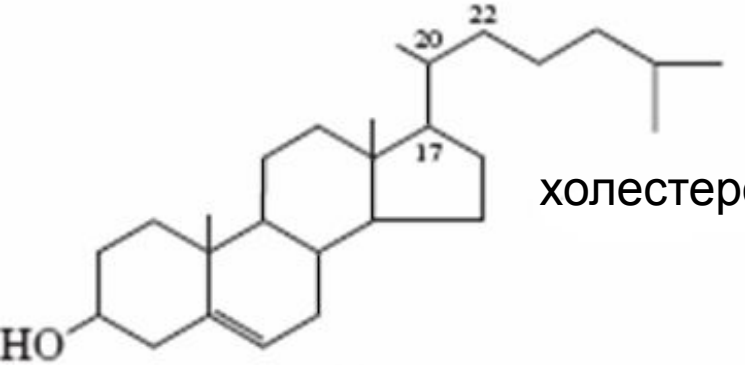


Кортизол

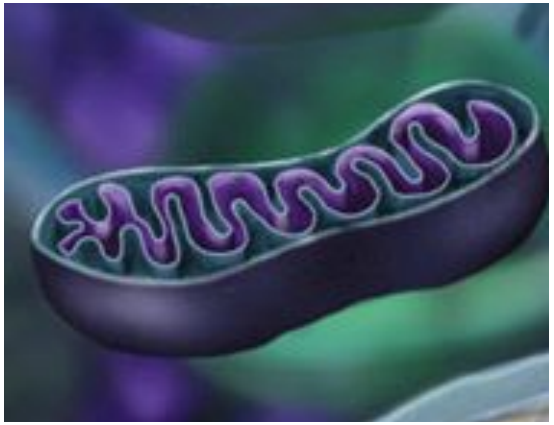
Циклы A, B, C и D составляют циклопентанпергидрофенантреновое ядро

Синтез кортизола

1. Образование прегненолона

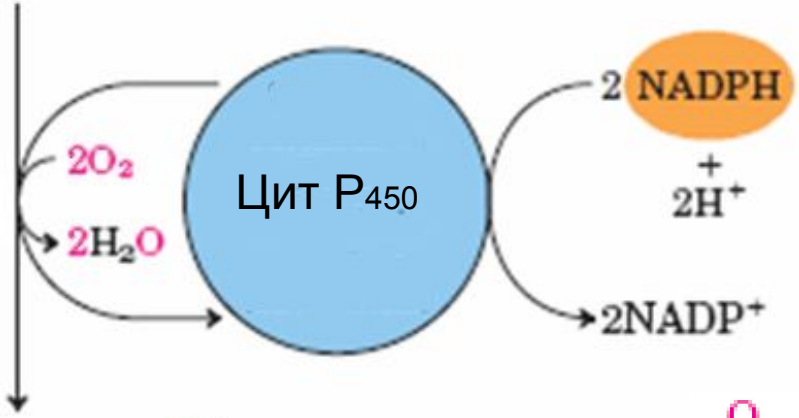


холестерол

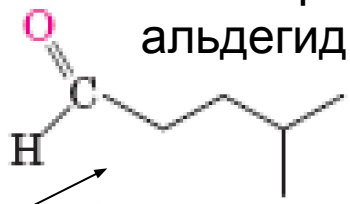


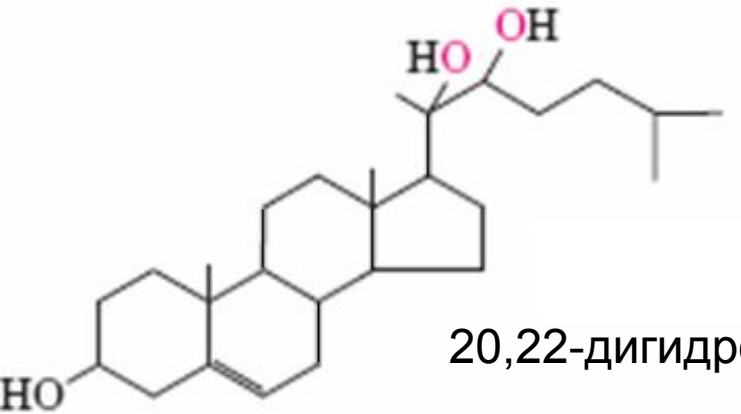
митохондрия

оксидаза



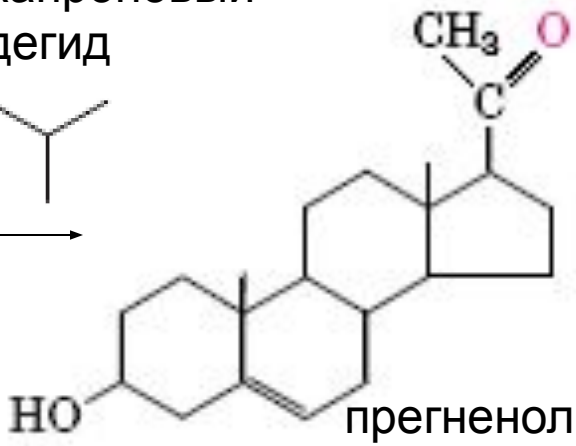
Изокапроновый альдегид





20,22-дигидроксихолестерол

десмолаза

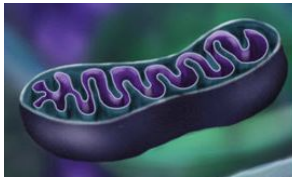


прегненолон

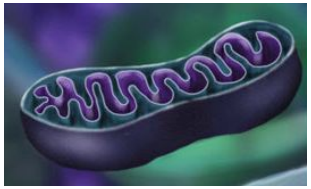
Синтез кортизола

2. Три последовательных реакции гидроксилирования

Прегненолон $\xrightarrow{\text{17-альфа-гидроксилаза}}$ 17-гидроксипрогестерон $\xrightarrow{\text{21-гидроксилаза}}$



$\longrightarrow$ 11-дезоксикортизол $\xrightarrow{\text{11-бета-гидроксилаза}}$ Кортизол



ЭПР

Окислитель: кислород O_2

Косубстрат: $НАДФН + H^+$

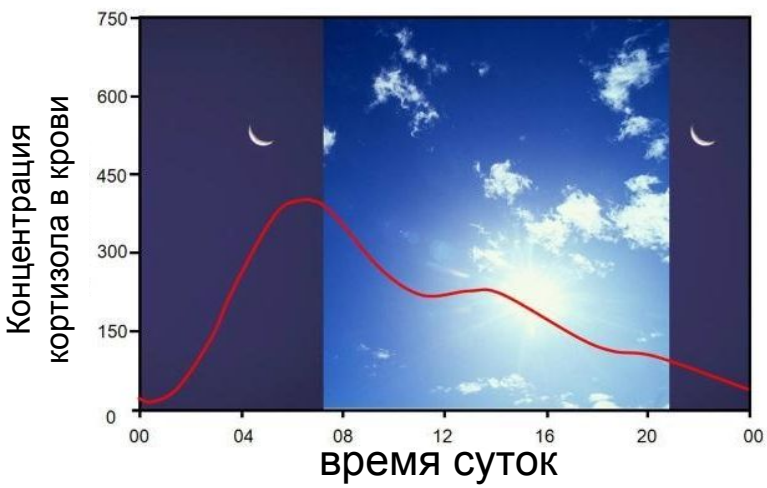
Суточный ритм кортизола

Увеличение секреции кортизола корой надпочечников

Начало выработки мелатонина

Снижение уровня кортизола

Максимум выработки кортизола; Прекращение секреции мелатонина

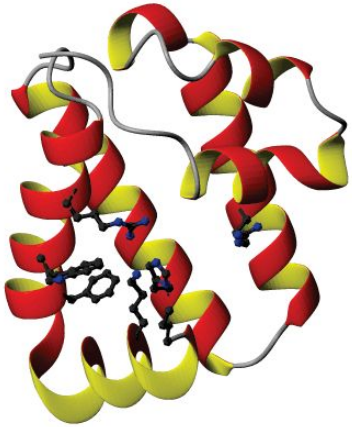


Транспорт кортизола кровью

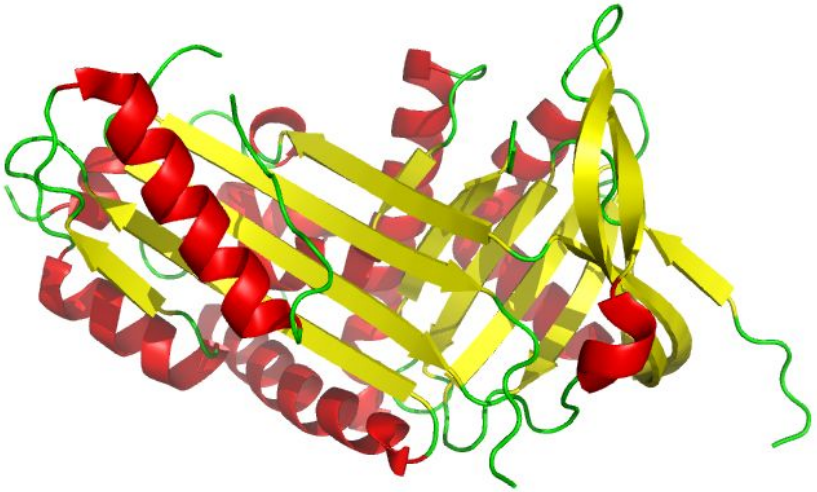
Кортизол+альбумин

Кортизол+транскортин

Свободный кортизол
≤ 8%



Структура альбумина

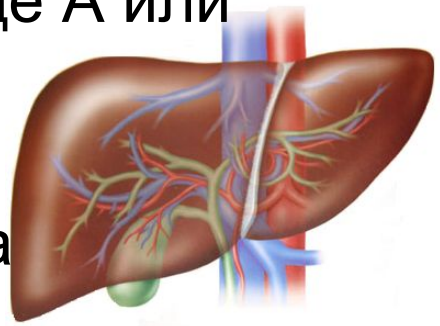


Структура транскортина

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

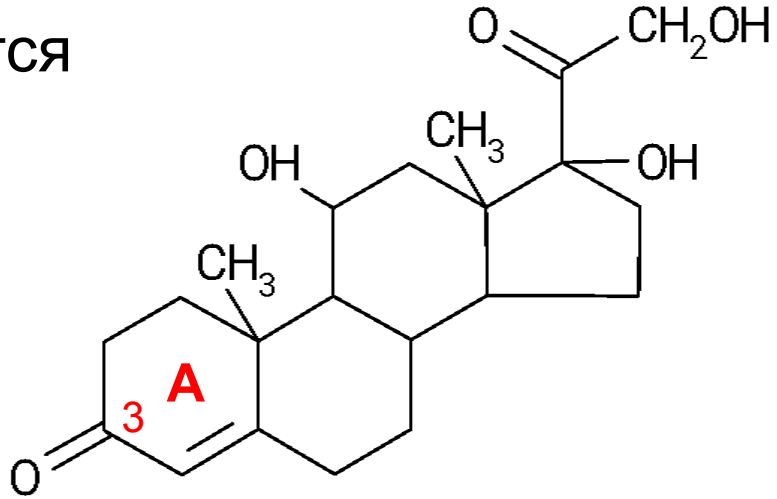
Инактивация кортизола

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



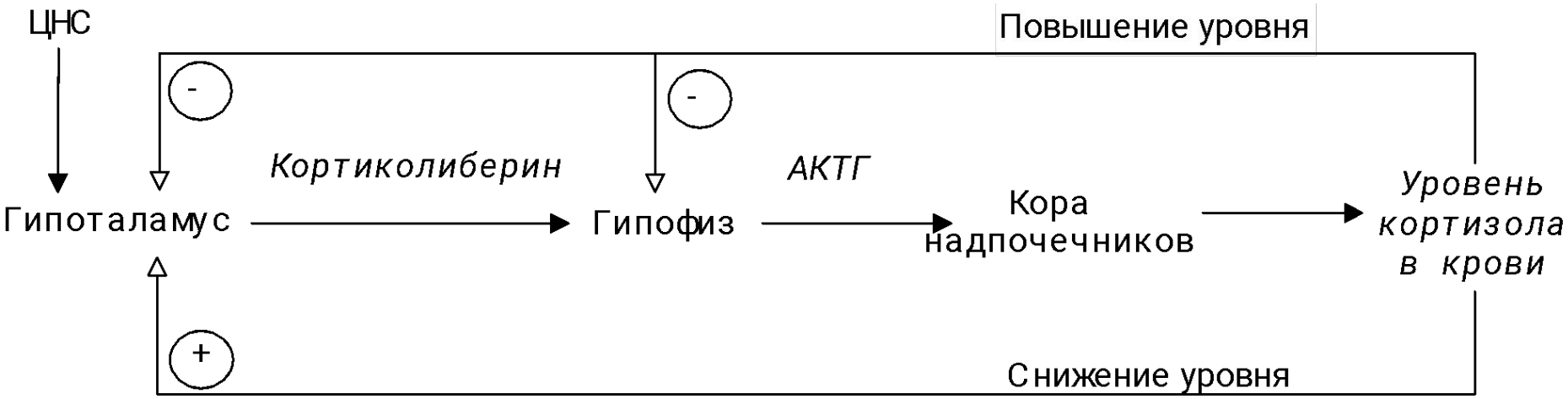
2. коньюгация тетрагидропроизводных кортизола (глюкуронирование или сульфатирование)

3. Продукты инактивации выводятся
   - с мочой (70%),
   - через кишечник (20%) и
   - через пот (10%)



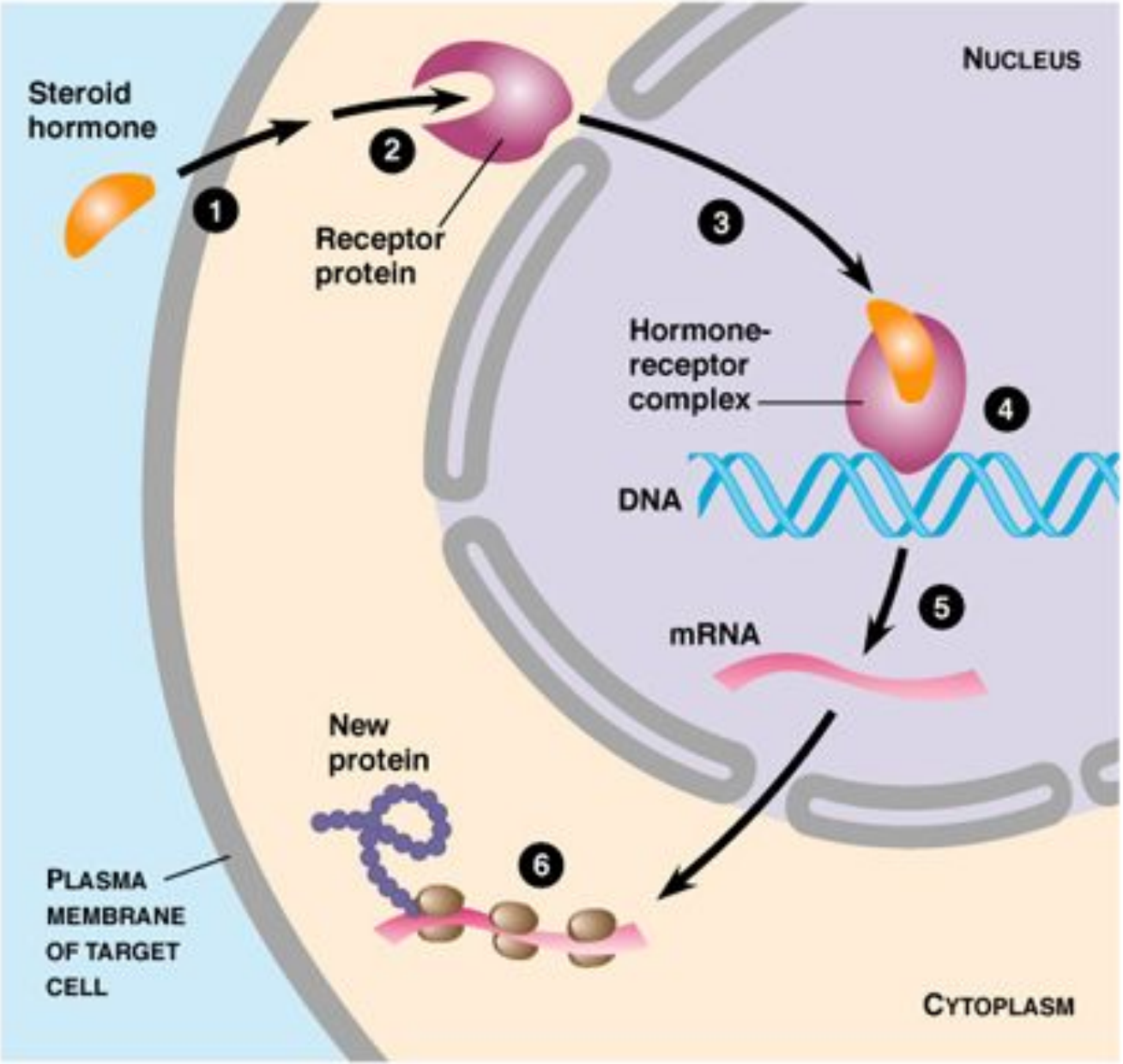
Кортизол

Регуляция содержания кортизола в крови



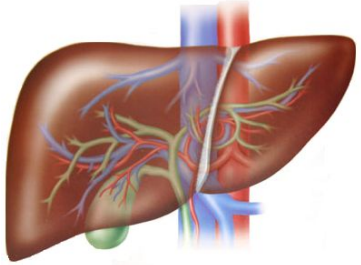
(-) - угнетающий эффект (+) - активирующий эффект

Механизм действия кортизола



Эффекты кортизола на метаболизм

Анаболический эффект на печень



активация глюконеогенеза из аминокислот

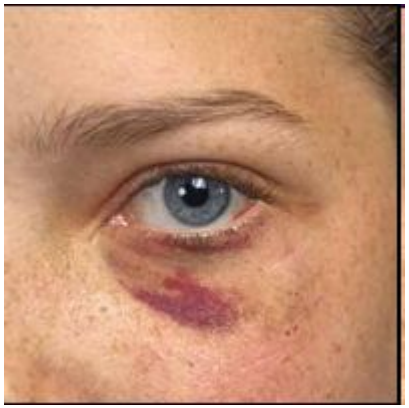
- [глюкоза]$_{крови}$ ↑
- нарастание содержания гликогена в печени

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



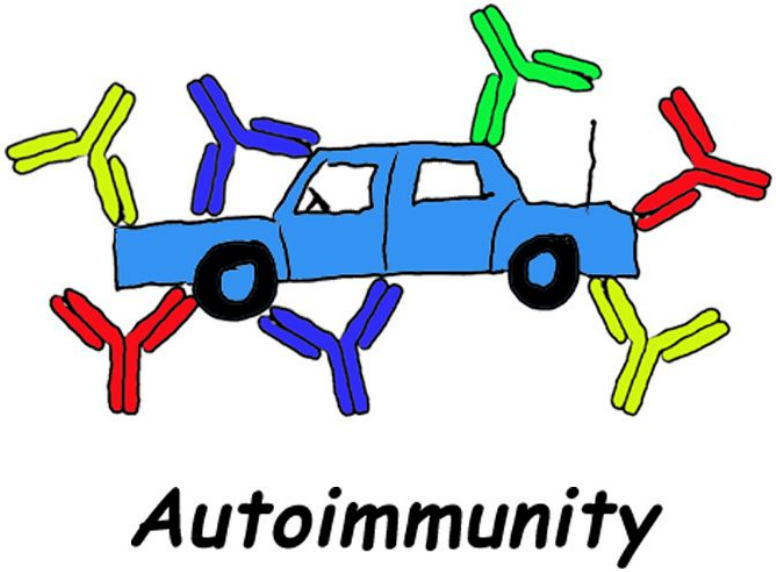
истончение кожи,
легкая повреждаемость кожи,
плохое заживление ран

Влияние высоких концентраций глюкокортикоидов на иммунную систему

⊗ работа иммунной системы

применение глюкокортикоидов для лечения аутоиммунных заболеваний

использование глюкокортикоидов при трансплантации органов



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

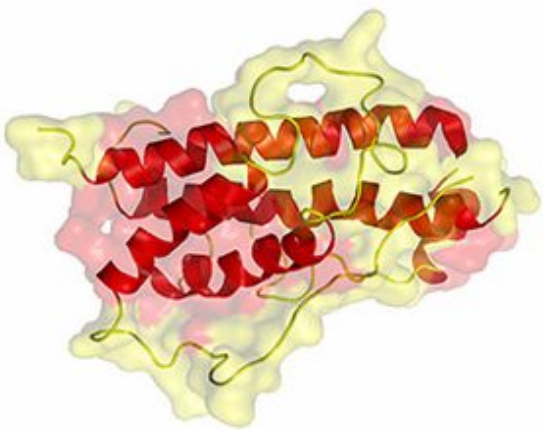
Причины: 1)опухоль коры надпочечников

2)избыточное выделение АКТГ гипофизом

Симптомы:

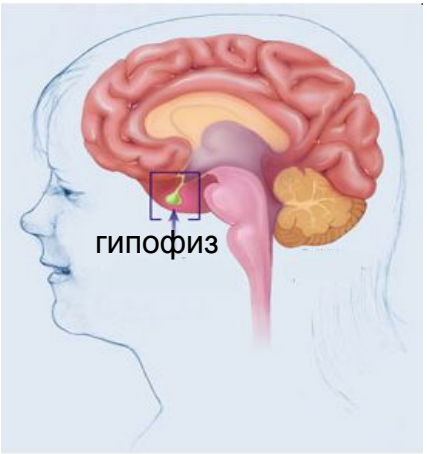
- гипергликемия
- нарушение толерантности к глюкозе
- усиленный катаболизм белков (АБ<0)
- ожирение туловища и лунообразное лицо

Соматотропный гормон (СТГ)



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

- секретируется в соматотрофах – клетках передней доли гипофиза



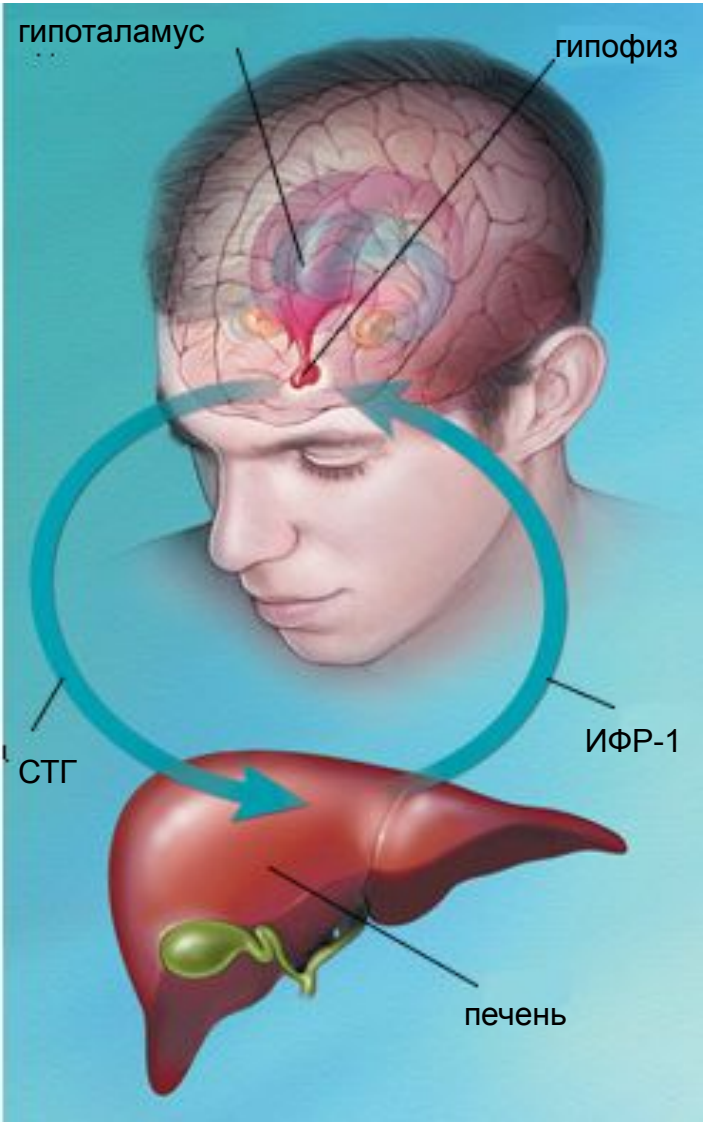
$$[\text{СТГ}]_{\text{в передней доле гипофиза}} = 5 - 15\ \text{мг/г}$$

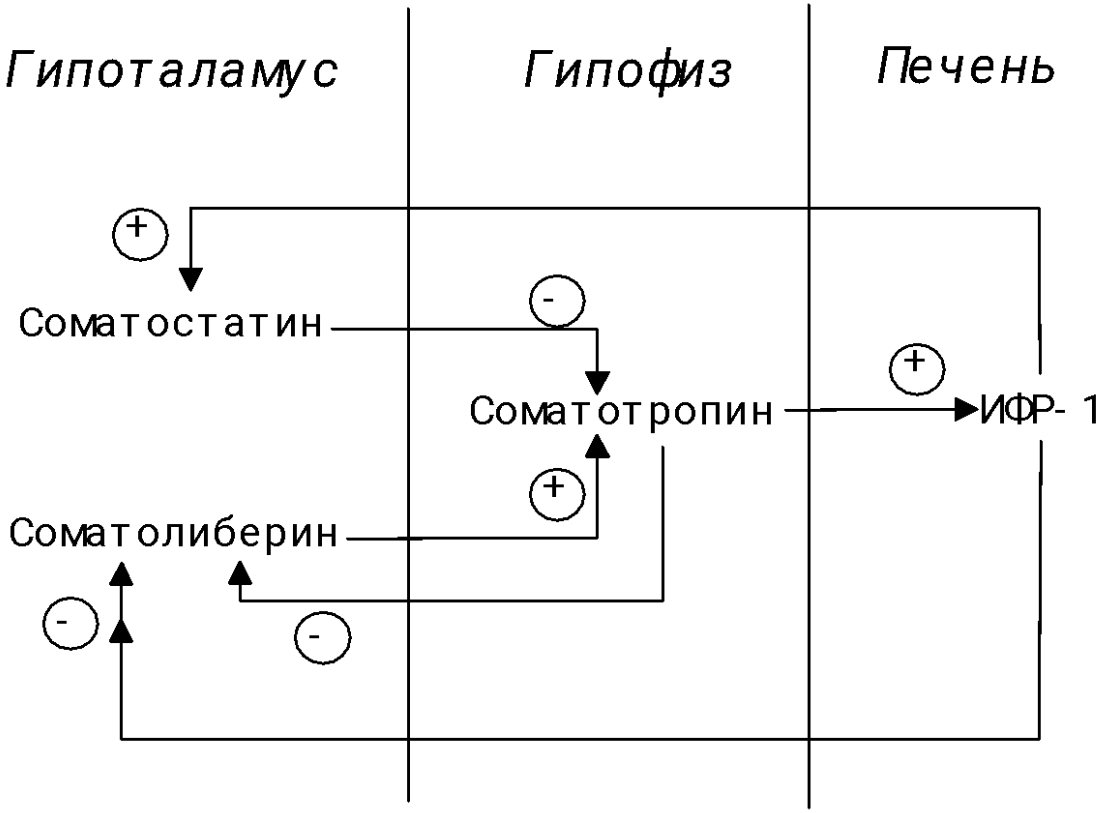
$$[\text{СТГ}]_{\text{в крови}} = 46 - 465\ \text{пикоМ/л}$$

$$(1 - 10\ \text{нг/мл})$$

- 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

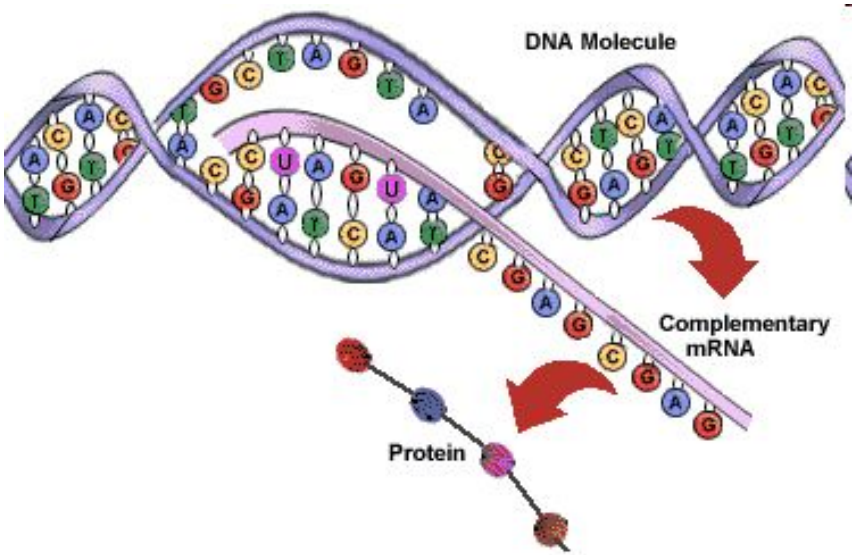
Катехоламины
↓[глюкоза] в клетках гипоталамуса

Секреция соматолиберина

Действие соматотропного гормона на клетки

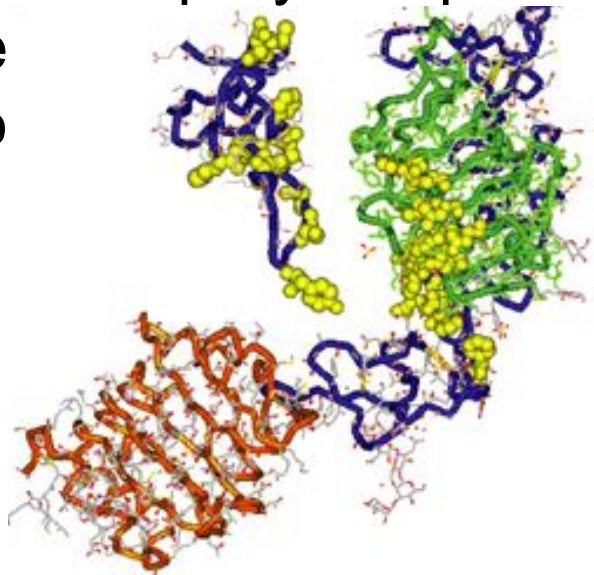
Прямое

- активация транскрипции и трансляции



Опосредованное

- за счет контроля синтеза ИФР-1
- за счет взаимодействия регуляторных эффектов СТГ с регуляторными эффе
гормо



Структура ИФР-1

Действие СТГ на углеводный и липидный обмены

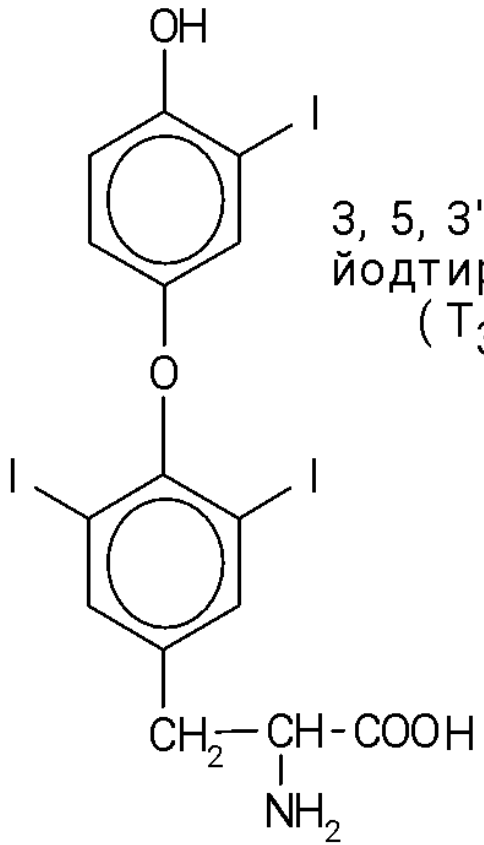
СТГ повышает уровень глюкозы в крови, т.к.

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

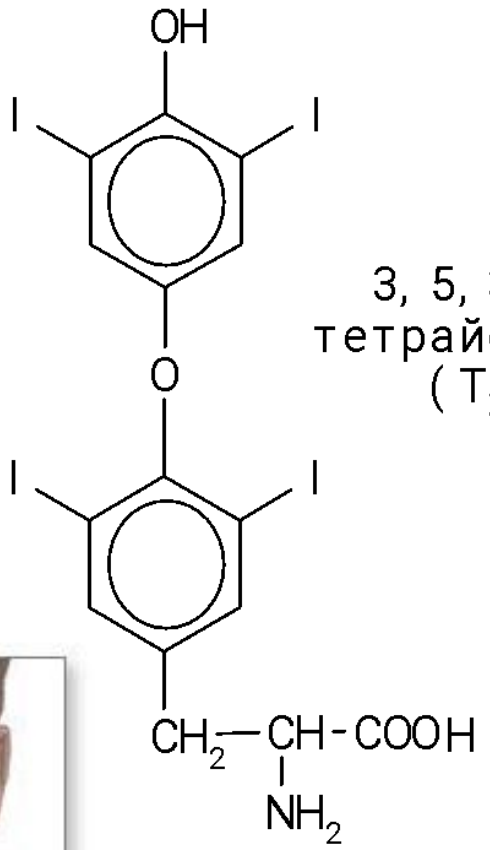
СТГ стимулирует липолиз в жировой ткани

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

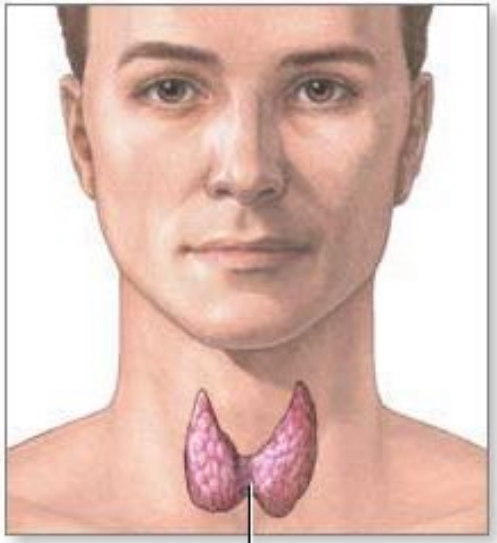
Иодированные тиронины



3, 5, 3' - три-
йодтиронин
(T_3)



3, 5, 3' , 5' -
тетрайодтиронин
(T_3)



Щитовидная железа

Тиреоглобулин (ТГ)

Структура субъединицы тиреоглобулина

T4:T3 = 7:1

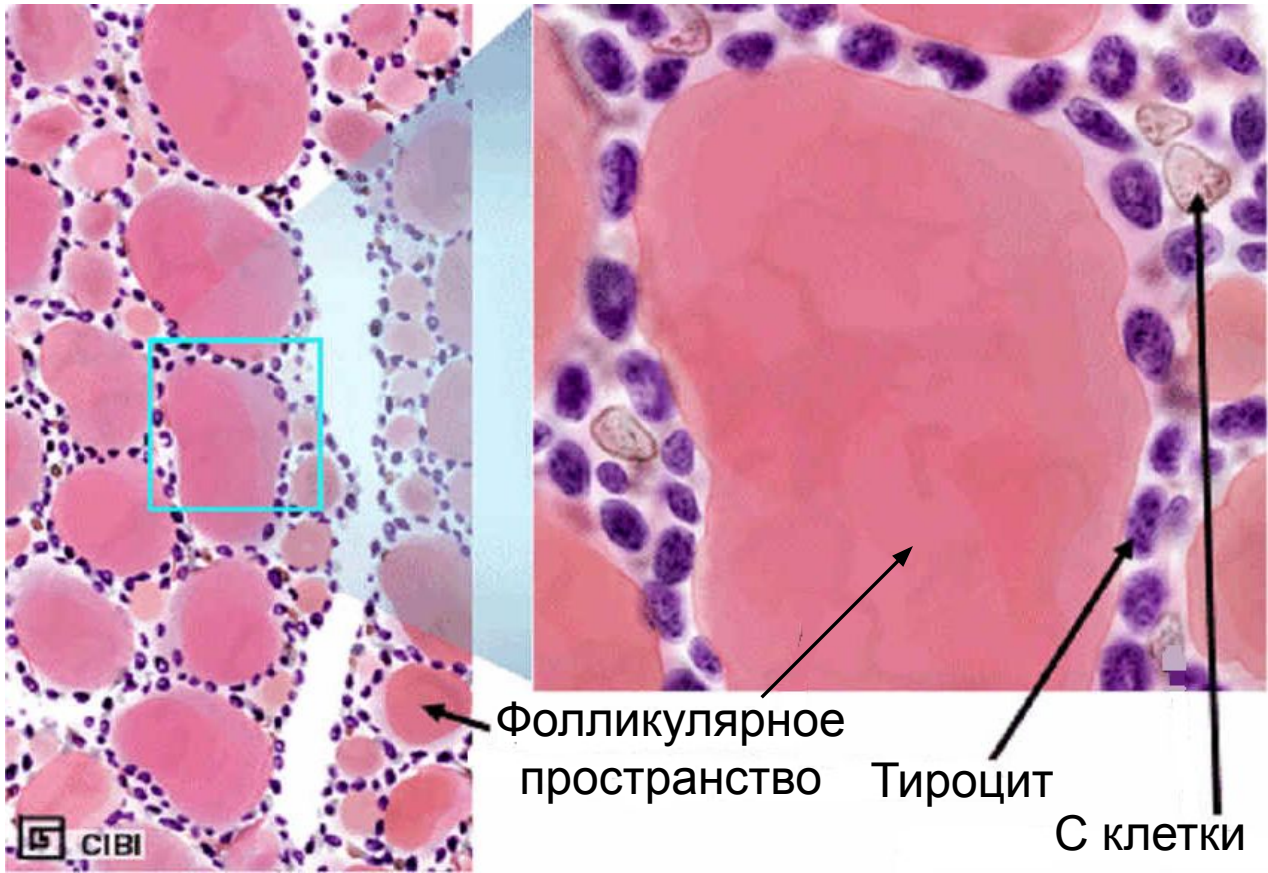
ТГ – иодированный и гликозилированный белок

Mr = 660000 Да

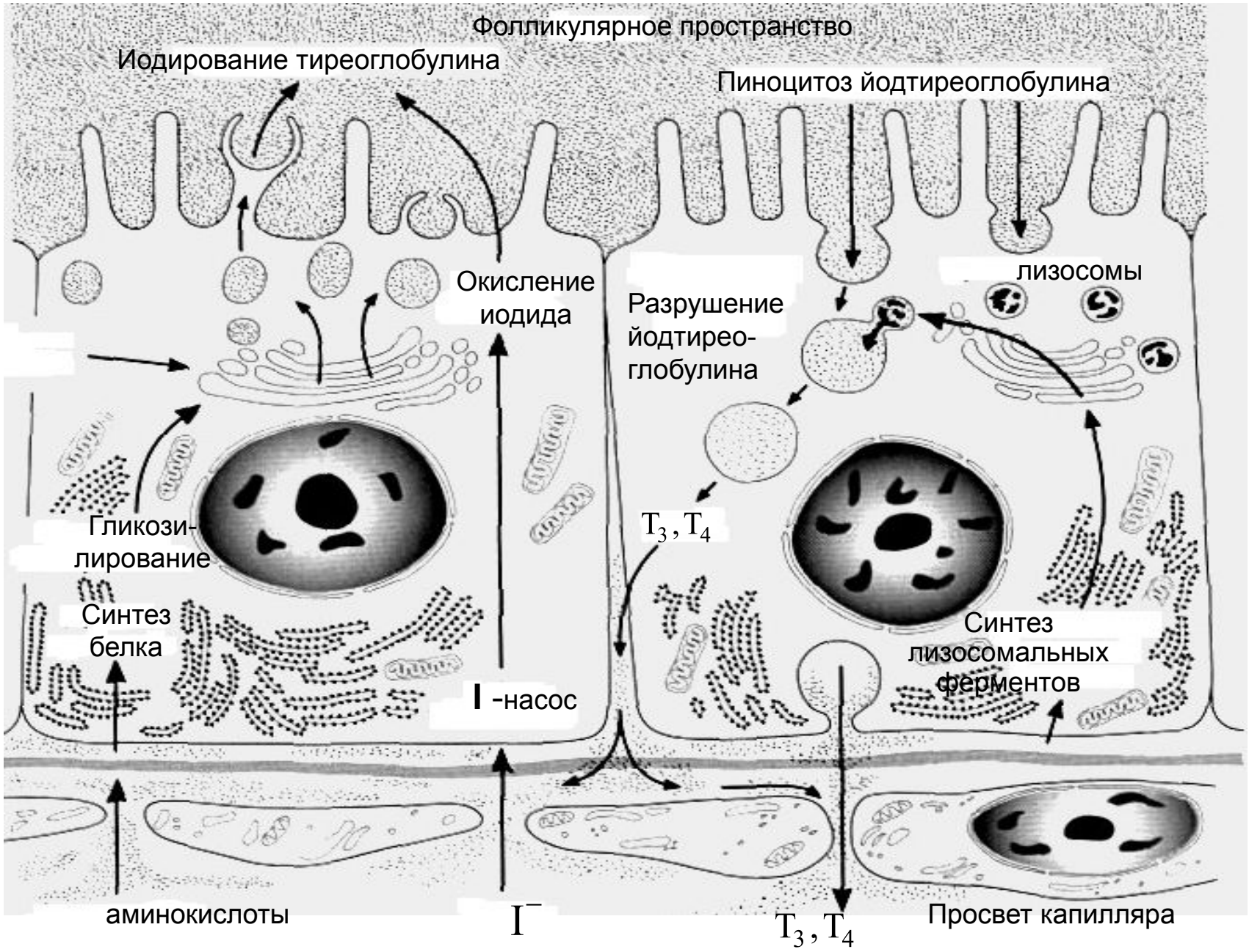
8-10% - углеводный компонент

0,2-1% - иод

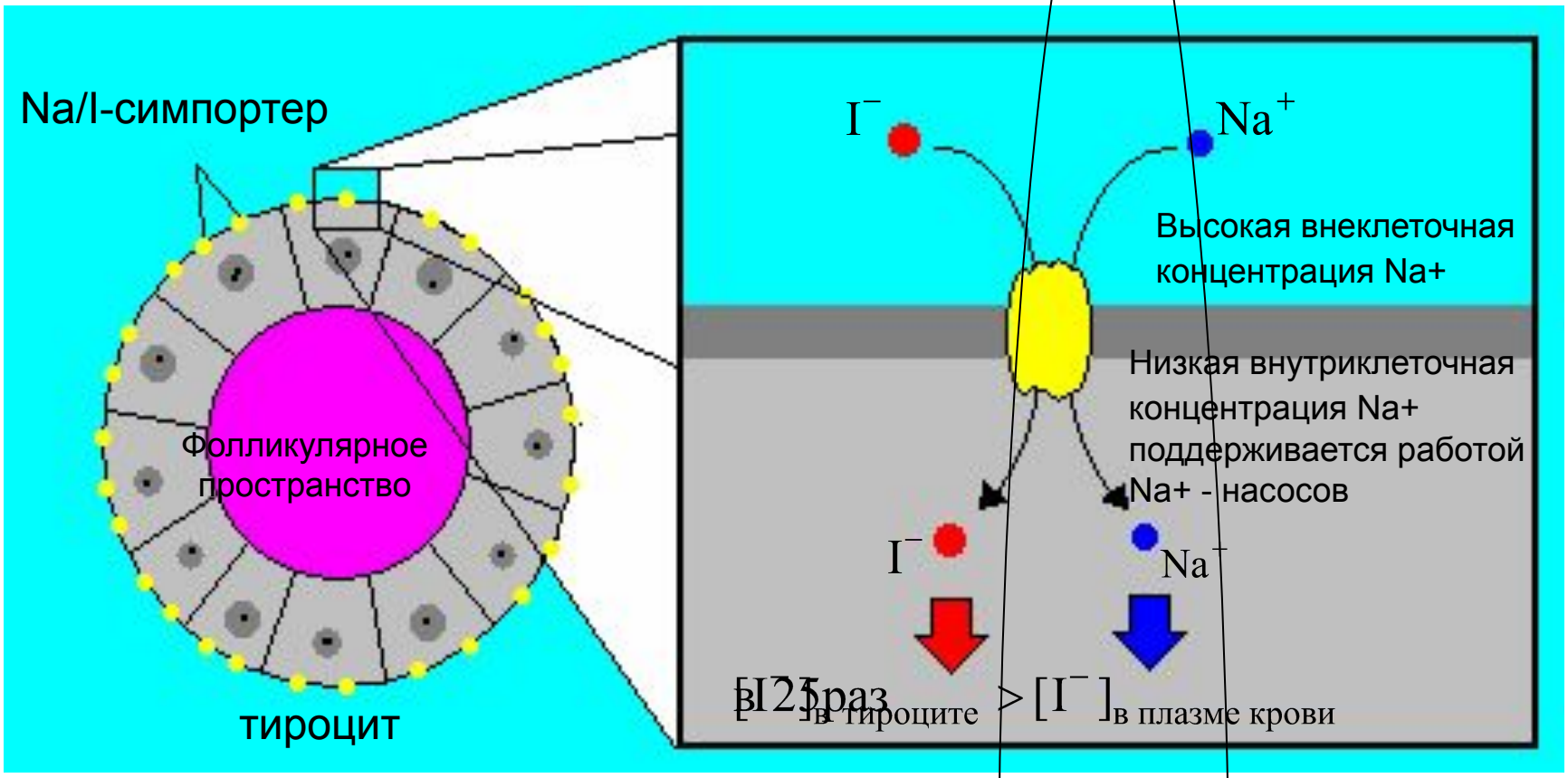
ТГ содержит 115 остатков тирозина



Образование йодированных тиронинов



Транспорт йода из плазмы крови в тироцит и его окисление



$НАДФН + H^+$ → ФАД → H_2O_2 → H_2O

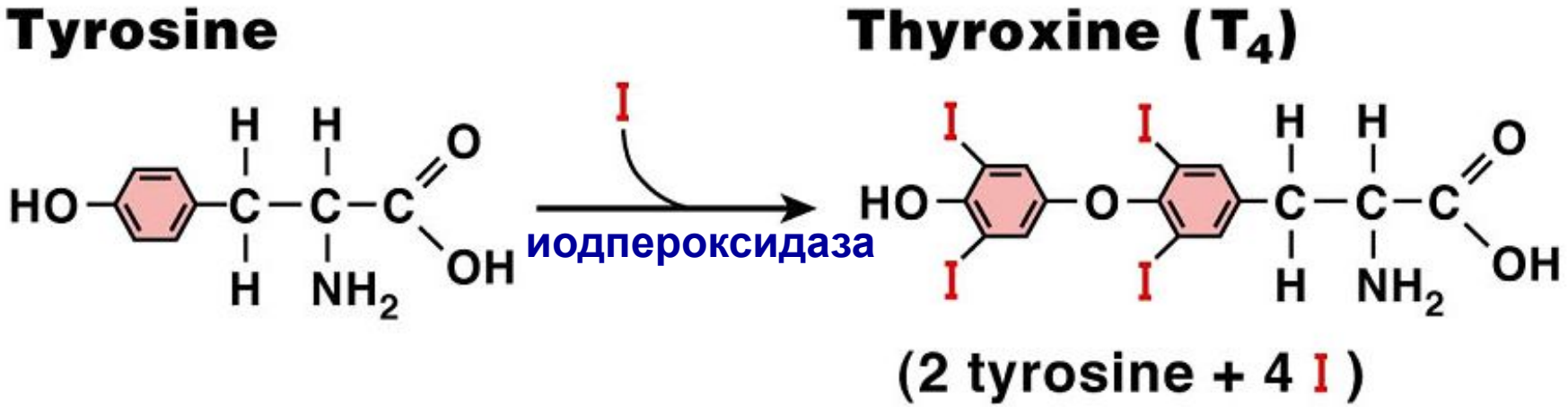
тиреопероксидаза

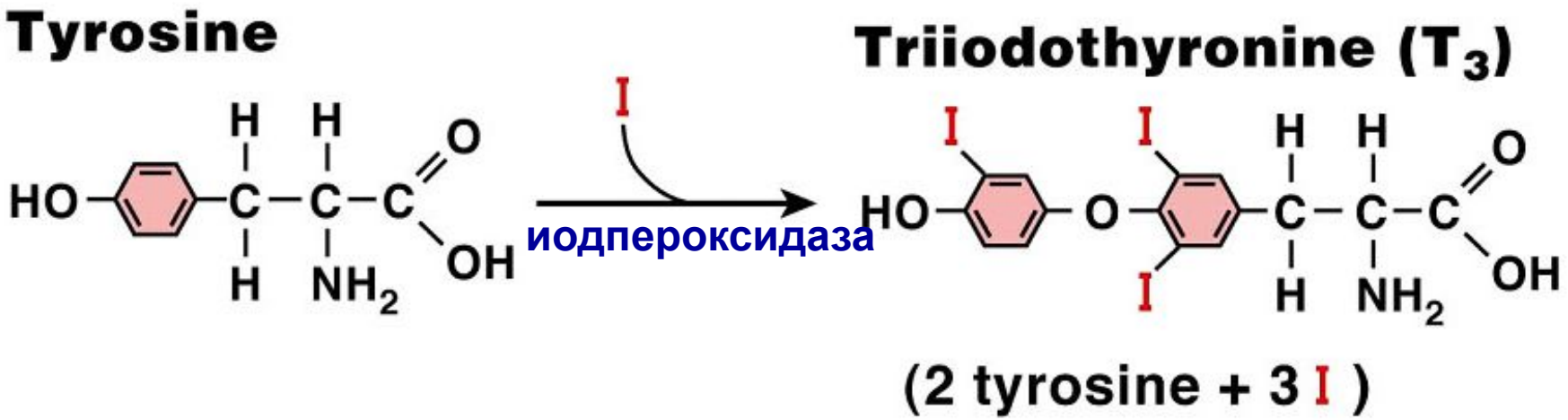
$НАДФ^+$ ← $ФАДН_2$ ← O_2

I^-

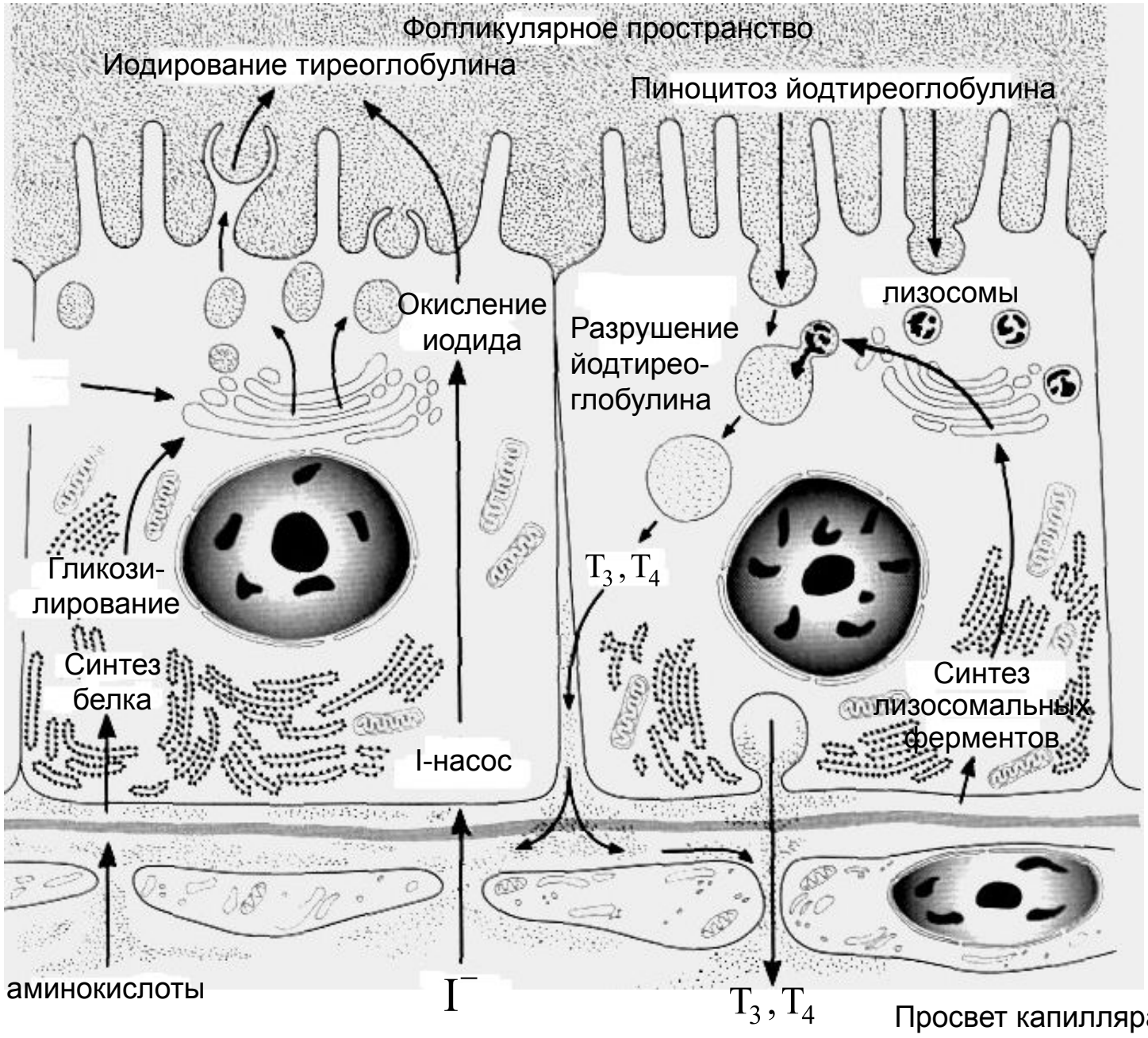
$I^\bullet, I^+$

Синтез йодированных тиронинов

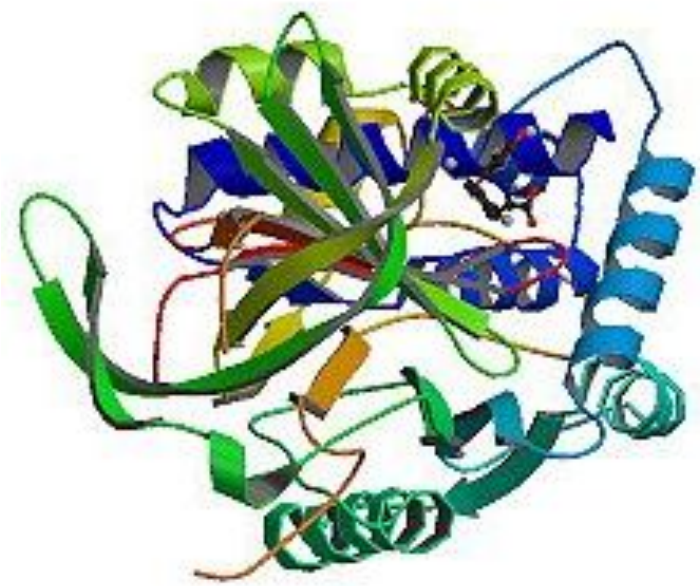




Образование йодированных тиронинов



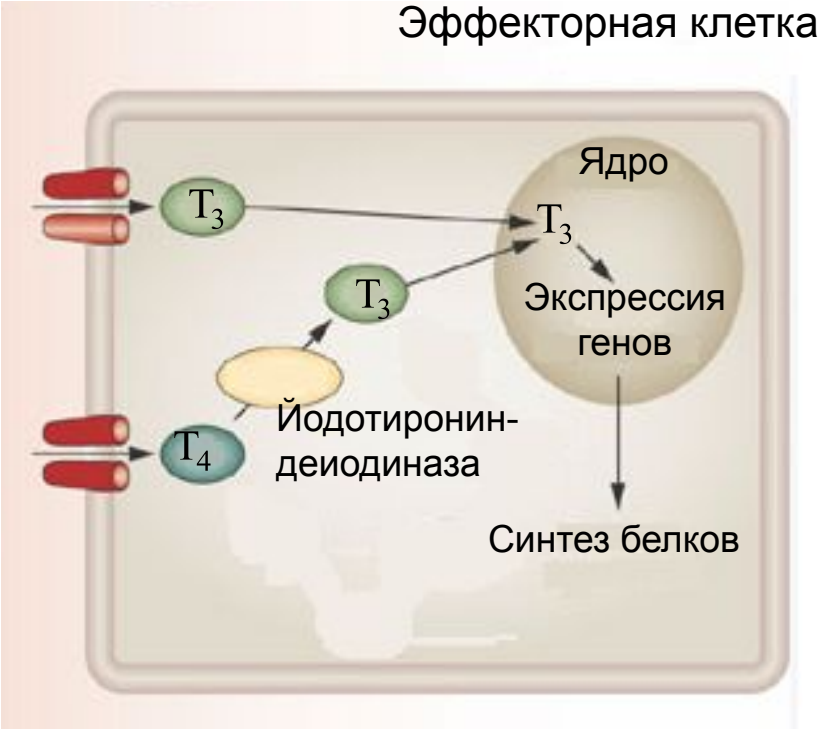
Транспорт тиреоидных гормонов в крови



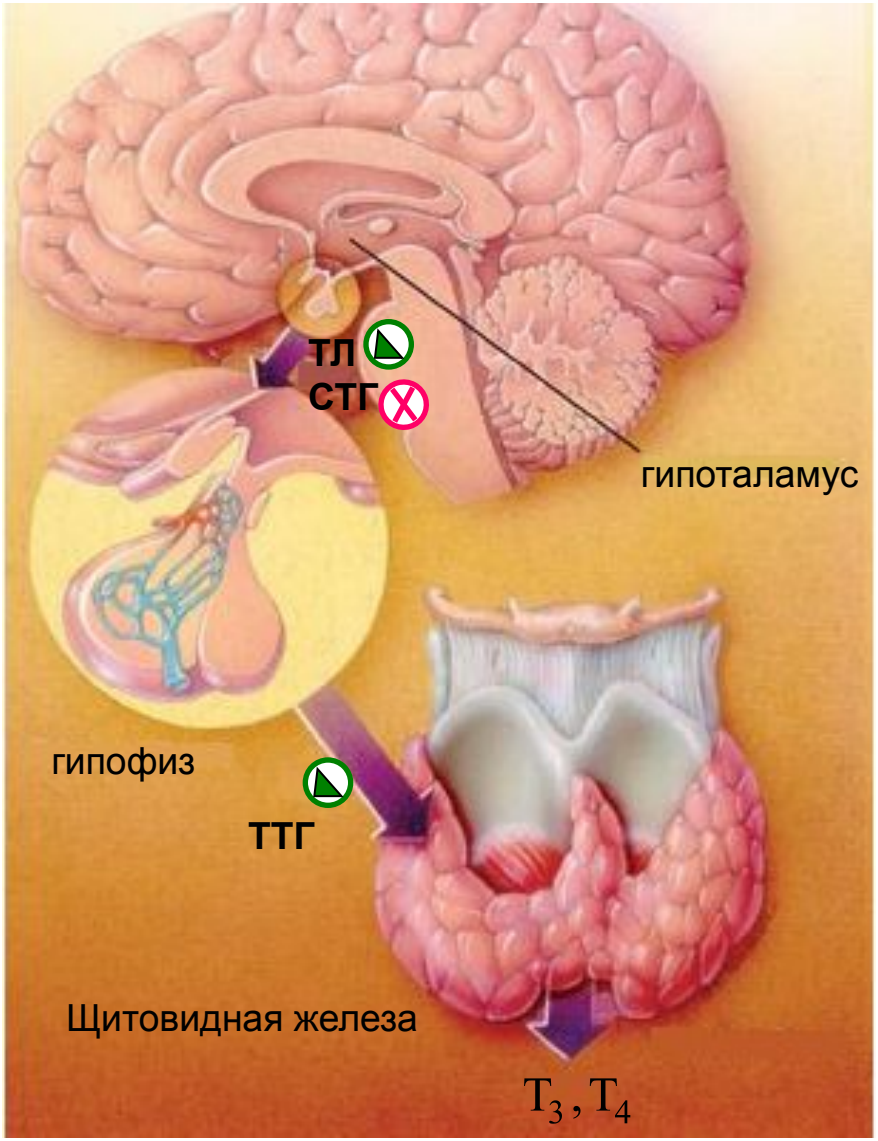
Тироксин связывающий глобулин

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

T_3 является преобладающей метаболически активной формой



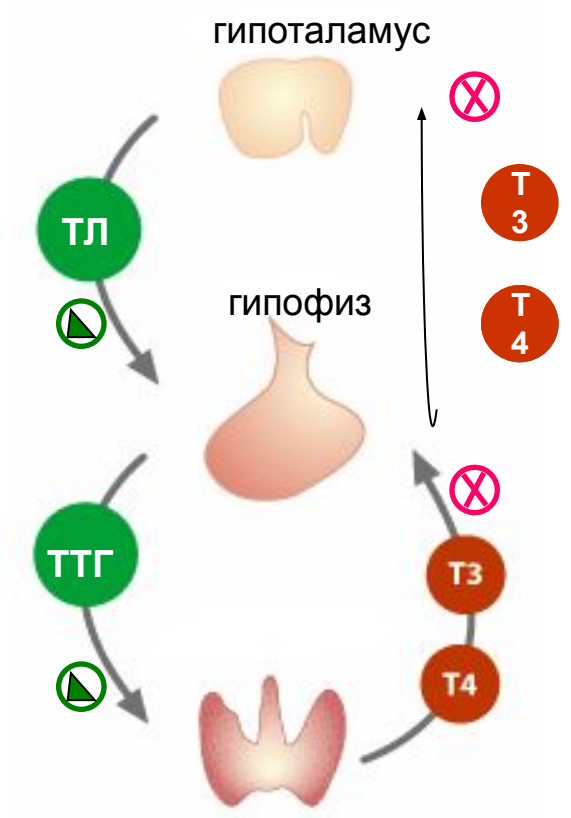
Регуляция синтеза йодированных тиронинов



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;

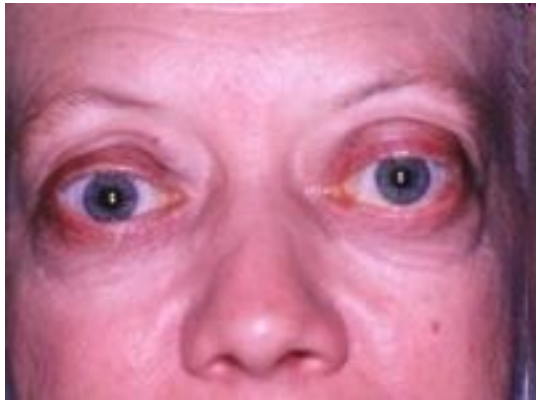
Карликовый рост

Гипертиреоз

- гиперфункция щитовидной железы

Характеризуется:

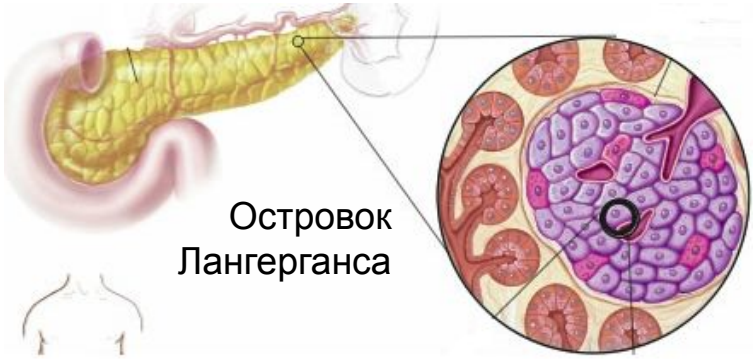
- повышенной скоростью метаболических процессов
- гипергликемией и глюкозурией
- сниженной толерантностью к глюкозе
- отрицательным азотистым балансом
- гипохолестеринемией



Для больных характерна экзофтальмия

Инсулин

- Инсулин синтезируется β-клетками поджелудочной железы

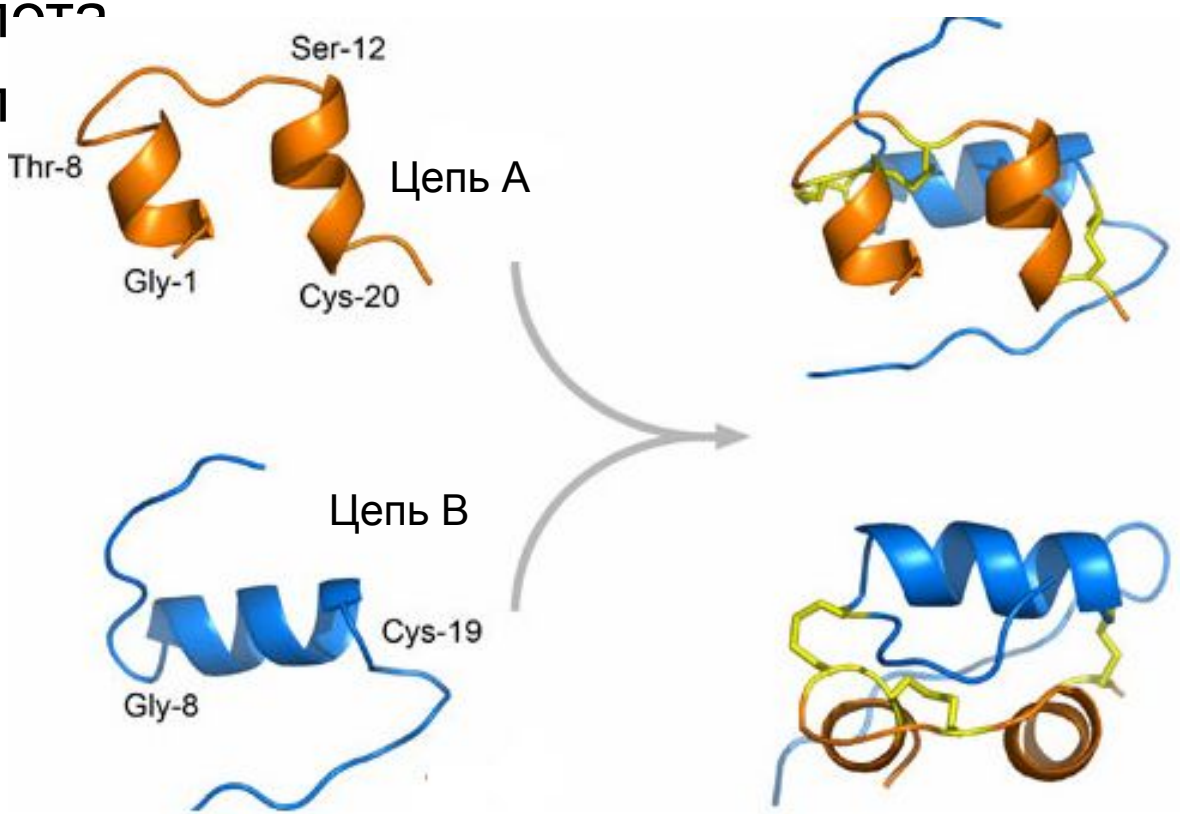


- Инсулин состоит из двух ППЦ:

  цепь А – 21 аминокислота

  цепь В – 30 аминокисл

- Mr = 5734 Да



Синтез инсулина

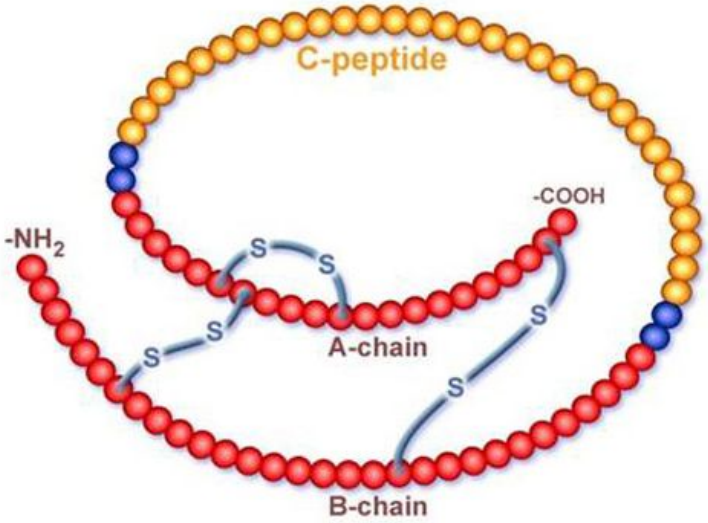
1. Эндоплазматическая сеть

препроинсулин → проинсулин

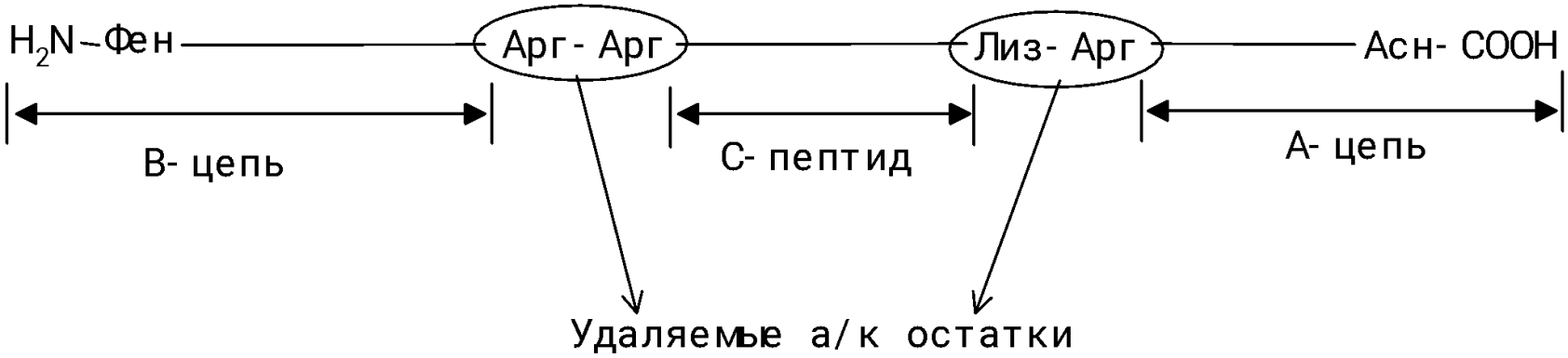
Mr = 11500
104 а/к

- 23 а/к с N-конца

Mr = 9000
80 а/к



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. $[\text{инсулина}]_{\text{в сыворотке}}$ = 0,029–0,18 нМ/л
5. Инсулин разрушается 2 ферментативными системами:
   - Глутатион-инсулинтрансгидрогеназа (печень)
   - Инсулин-специфическая протеиназа (печень, мышцы, почки)

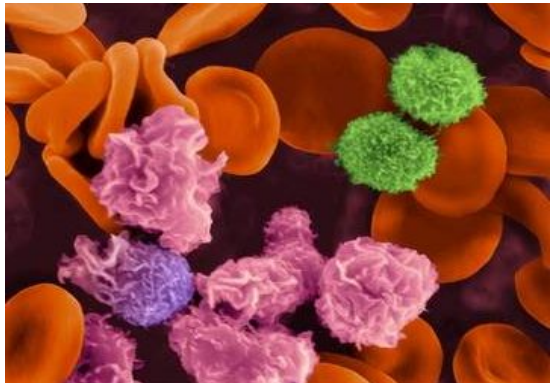
Регуляция секреции инсулина

Адреналин через
α-рецепторы
Соматостатин

[глюкоза] в крови = 80 – 100 мг / дл
или 4,5 – 5,5 мМ / л

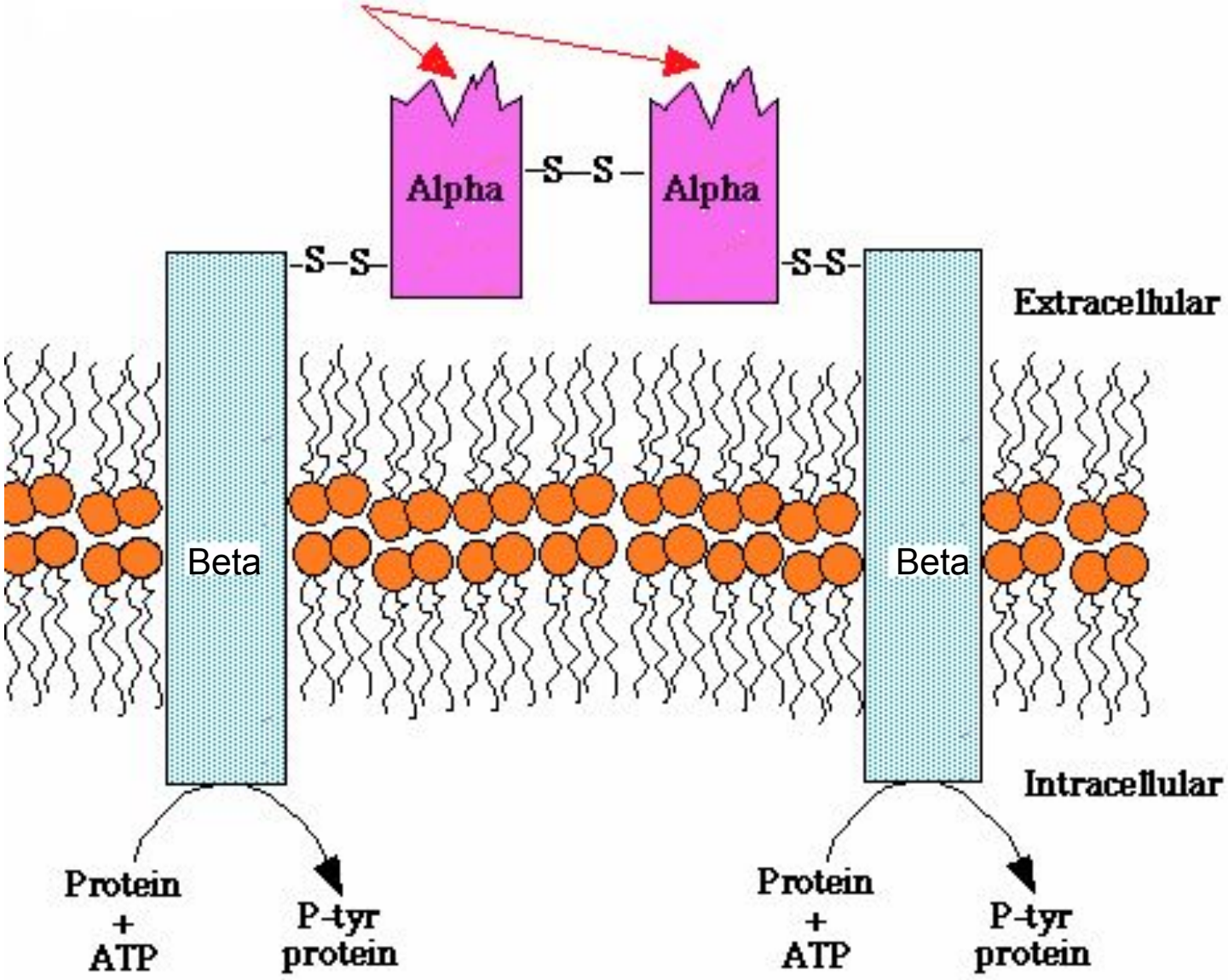
Соматотропин
Кортизол
Эстрогены
АКТГ

Выброс инсулина в кровь

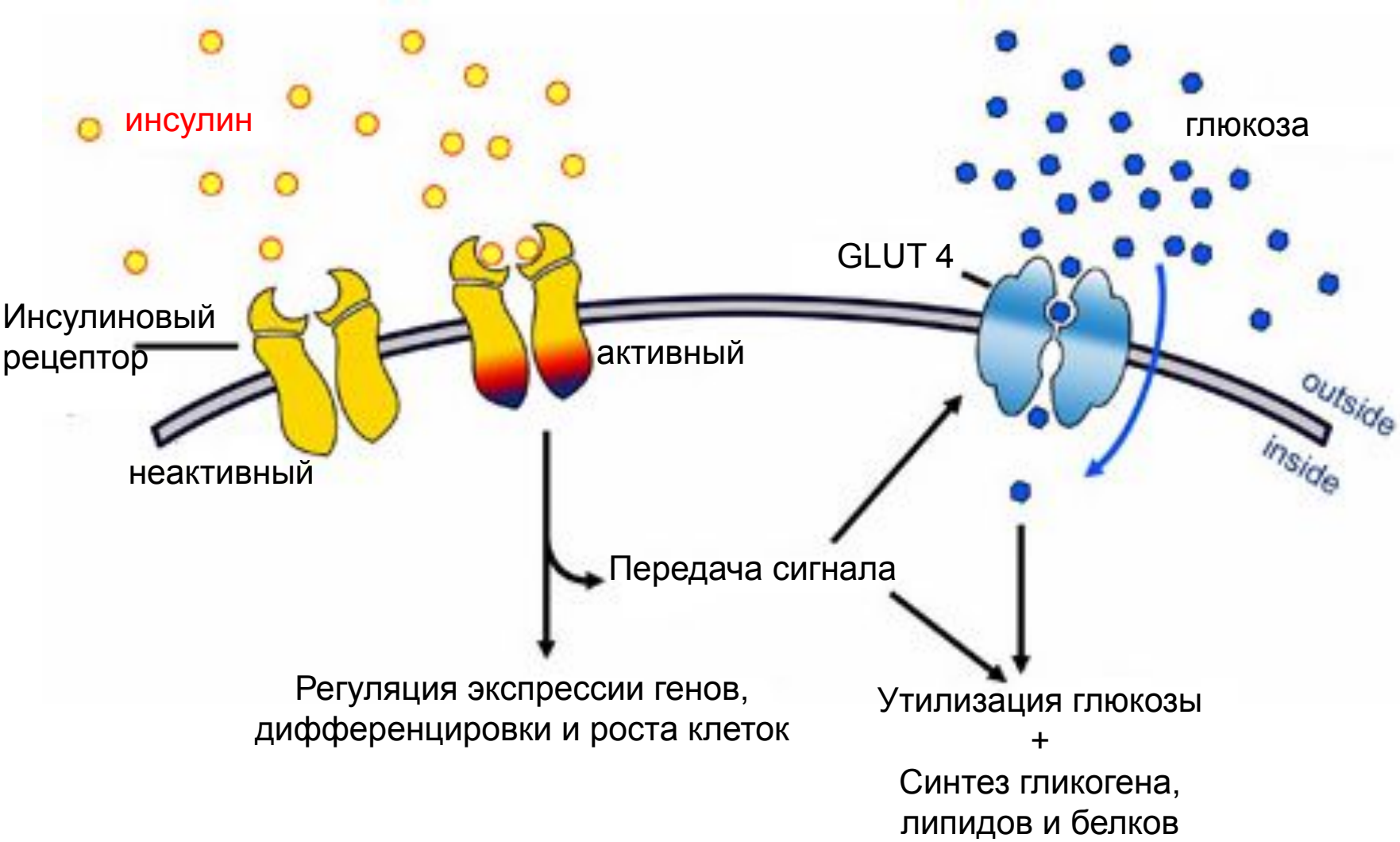


Инсулиновый рецептор

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**