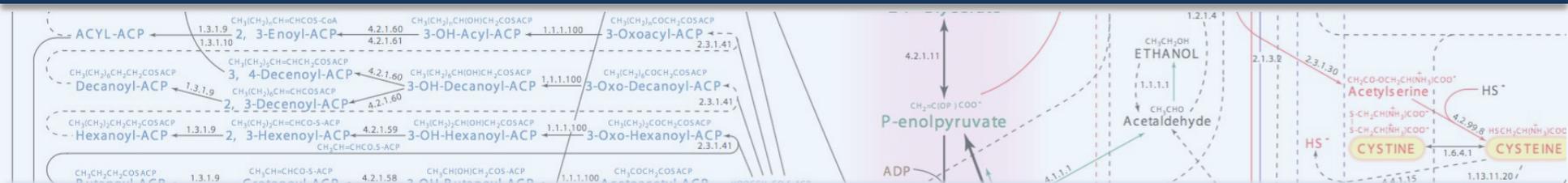


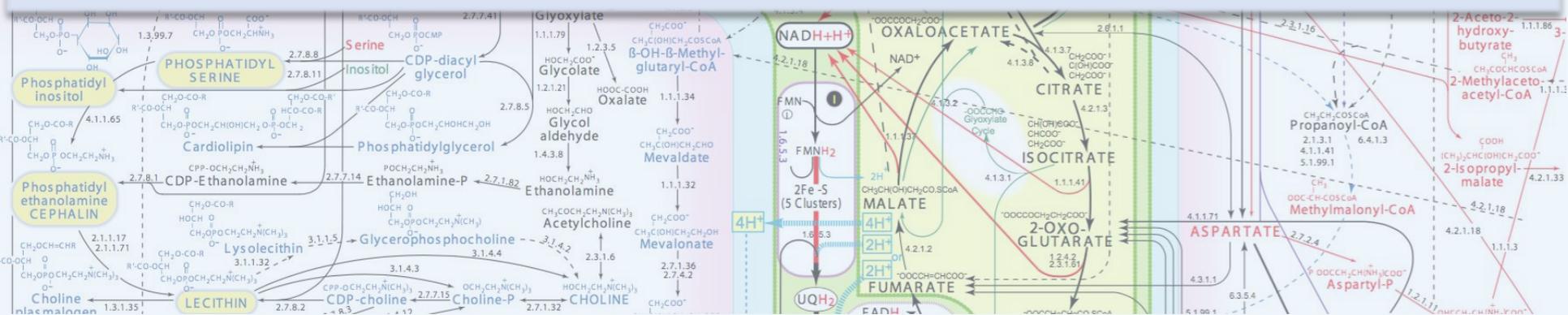
«Биохимия»

Курс лекций кафедры фундаментальной медицины и биологии ВолгГМУ
для студентов педиатрического факультета



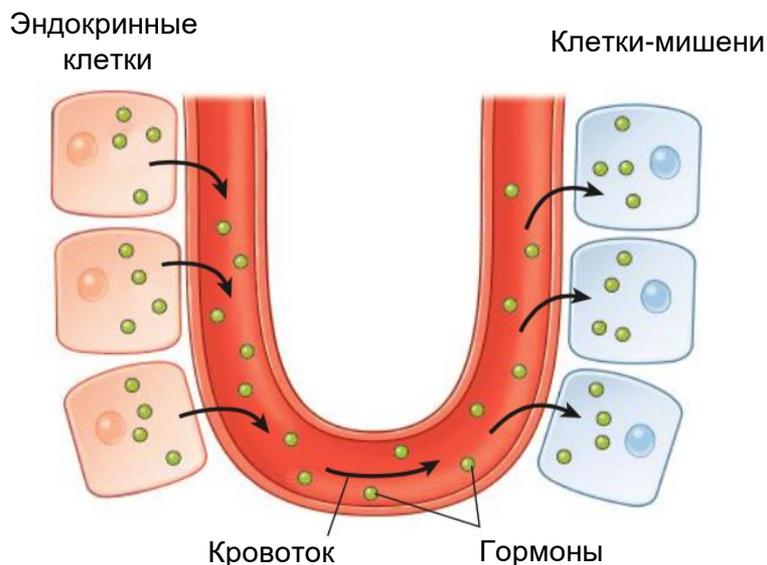
Тема лекции:

«Гормональная регуляция метаболизма».

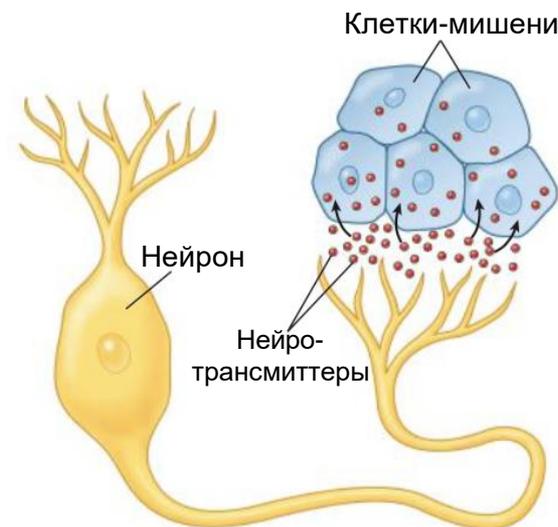


Принципы регуляции физиологических функций

В основе обеспечения регуляции биологических процессов лежит взаимодействие систем – эндокринной и нервной:



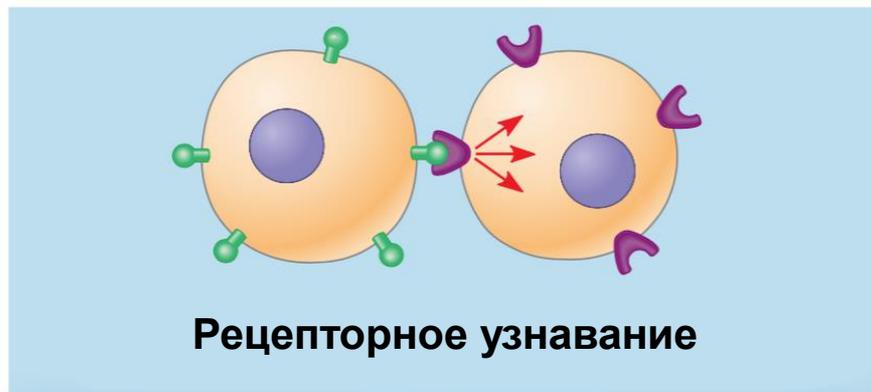
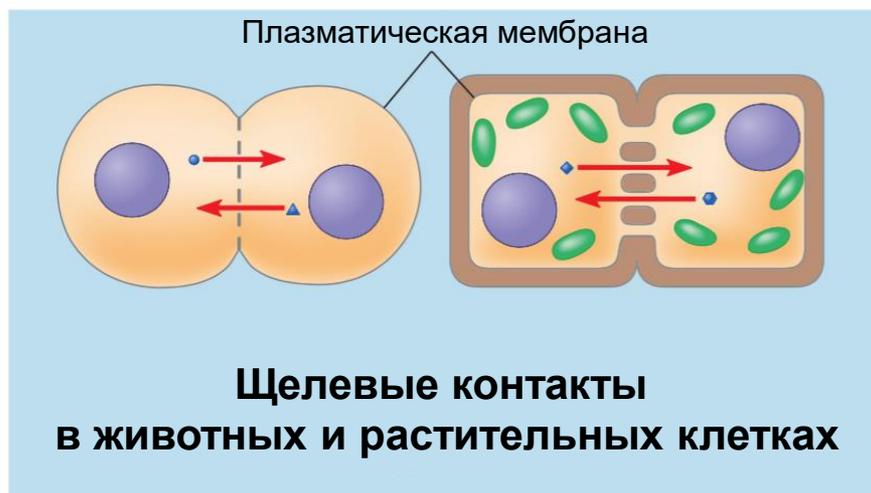
- использует гормоны для передачи информации;
- ответ наступает относительно медленно (от нескольких секунд до дней);
- вызывает длительно продолжающиеся эффекты;
- относительно медленно адаптируется к непрерывному стимулу



- использует нейротрасмиттеры для передачи информации;
- ответ наступает очень медленно (мс);
- вызывает коротко продолжающиеся эффекты;
- относительно быстро адаптируется к поступающему непрерывному стимулу

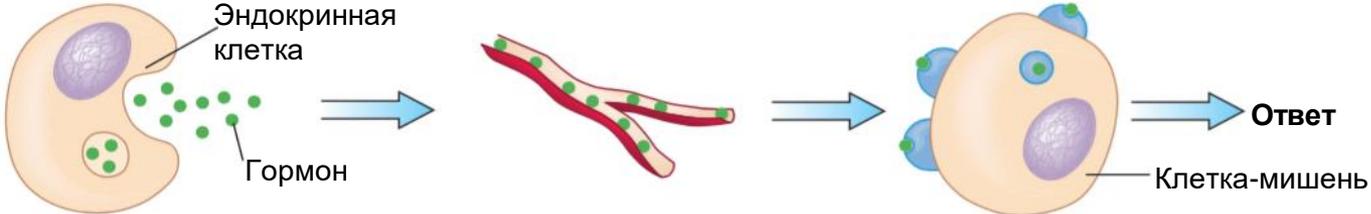
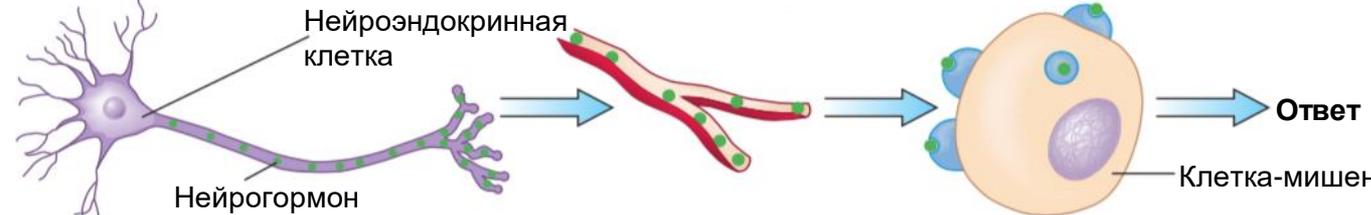
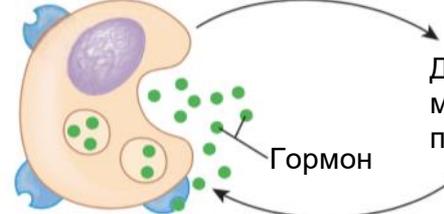
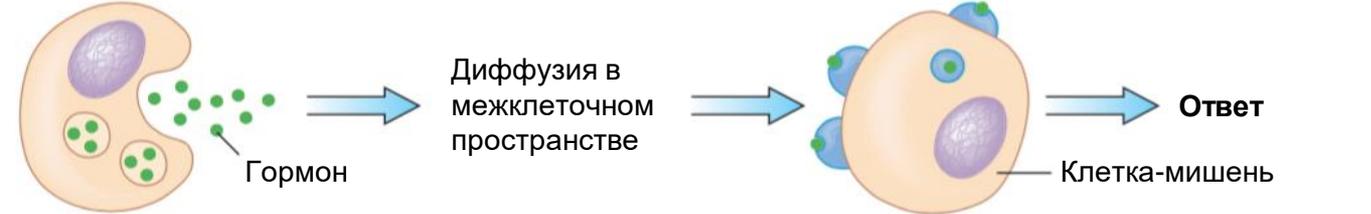
Типы межклеточных коммуникаций

Прямые (контактные) межклеточные взаимодействия



Типы межклеточных коммуникаций

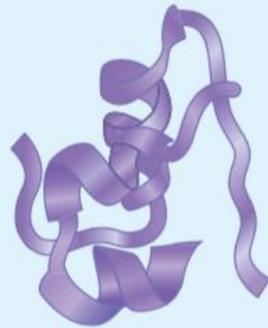
Дистантные межклеточные взаимодействия

<p>Классическая эндокринная сигнализация</p>	 <p>Эндокринная клетка → Гормон → Клетка-мишень → Ответ</p>
<p>Нейроэндокринная сигнализация</p>	 <p>Нейроэндокринная клетка → Нейрогормон → Клетка-мишень → Ответ</p>
<p>Аутокринная сигнализация</p>	 <p>Гормон → Диффузия в межклеточном пространстве → Клетка-мишень → Ответ</p>
<p>Паракринная сигнализация</p>	 <p>Гормон → Диффузия в межклеточном пространстве → Клетка-мишень → Ответ</p>

Классификация гормонов

Гидрофильные

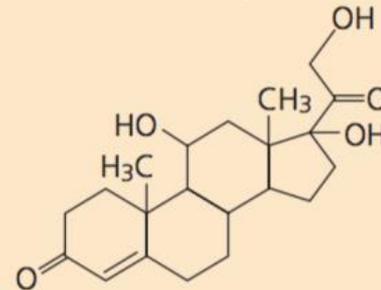
Пептиды



Инсулин

Липофильные

Производные
холестерола

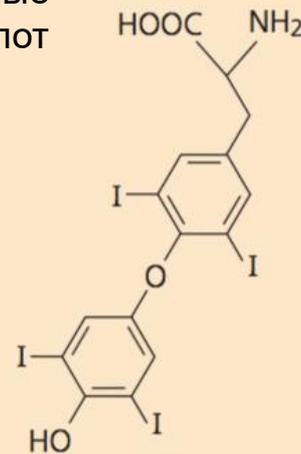


Кортизол

Производные
аминокислот

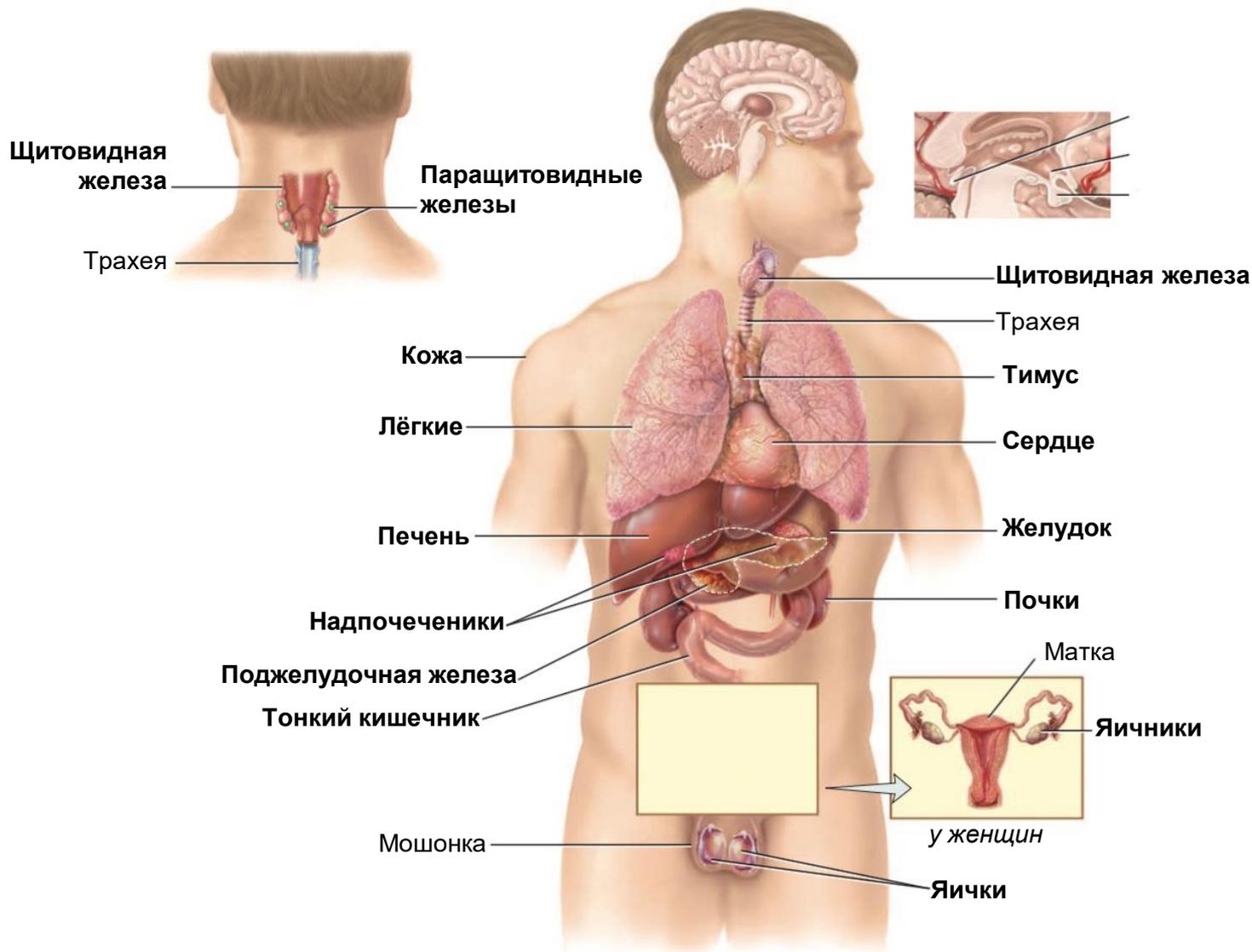


Адреналин

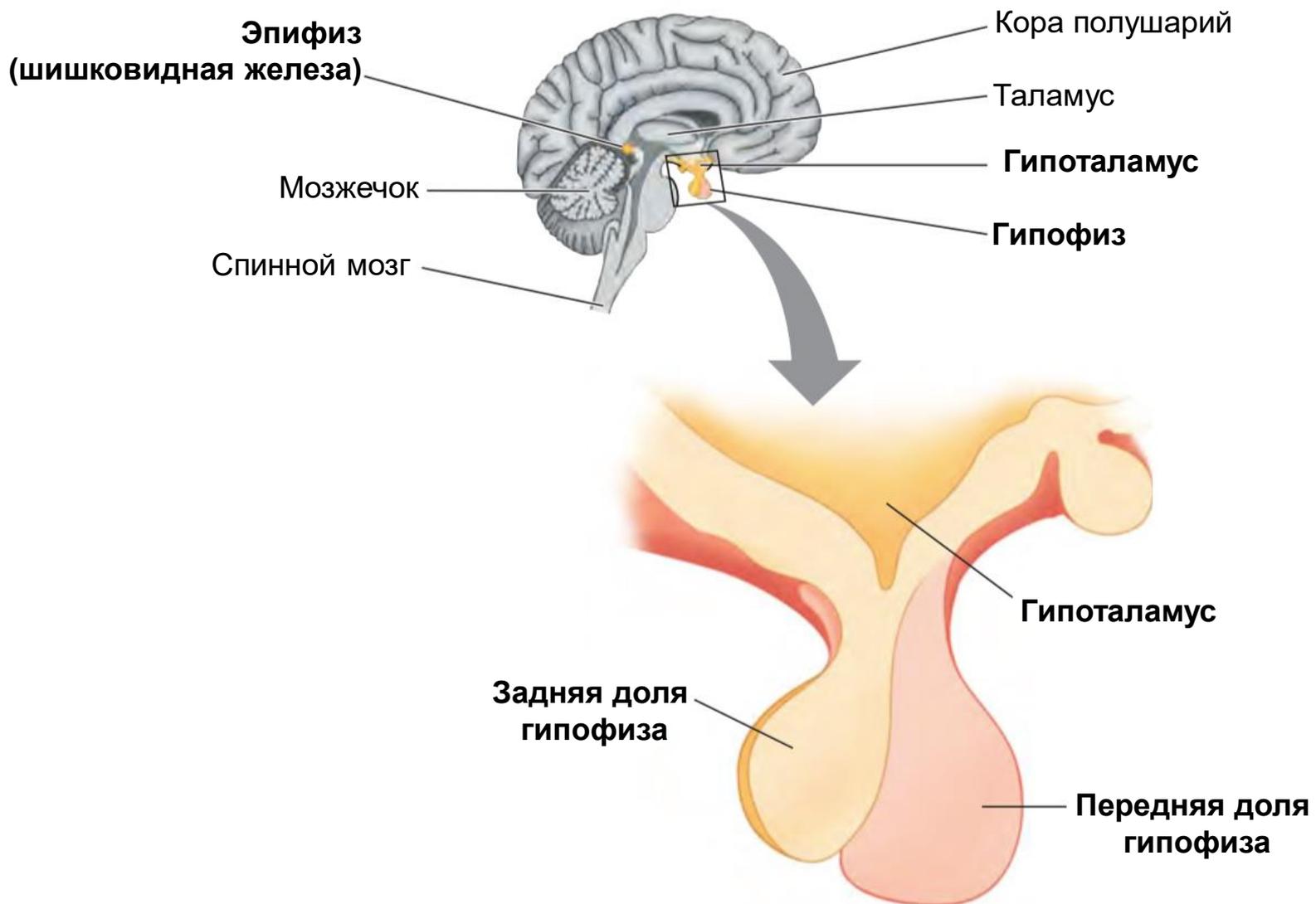


Тироксин

Основные органы эндокринной системы

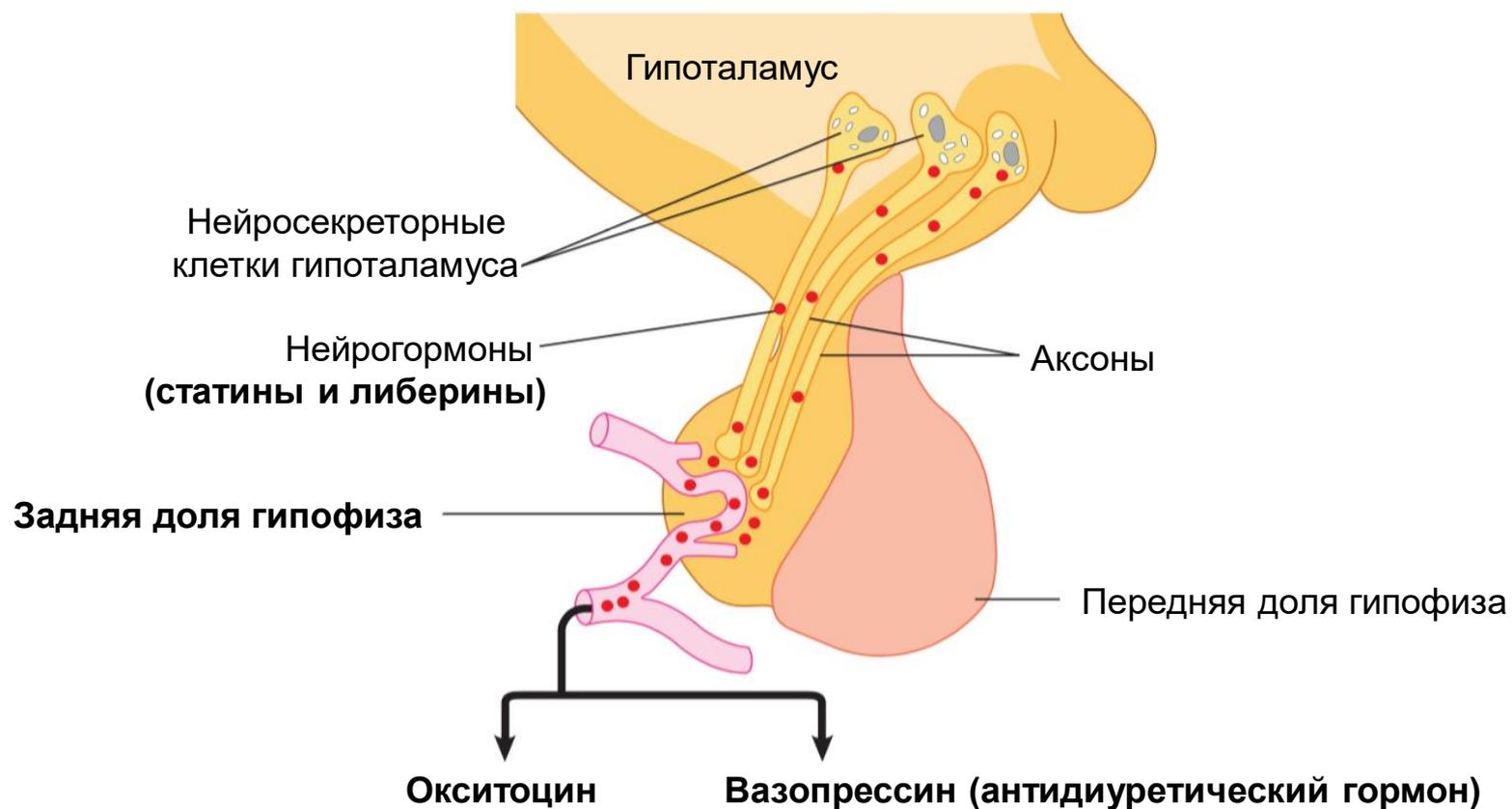


Центральные эндокринные железы



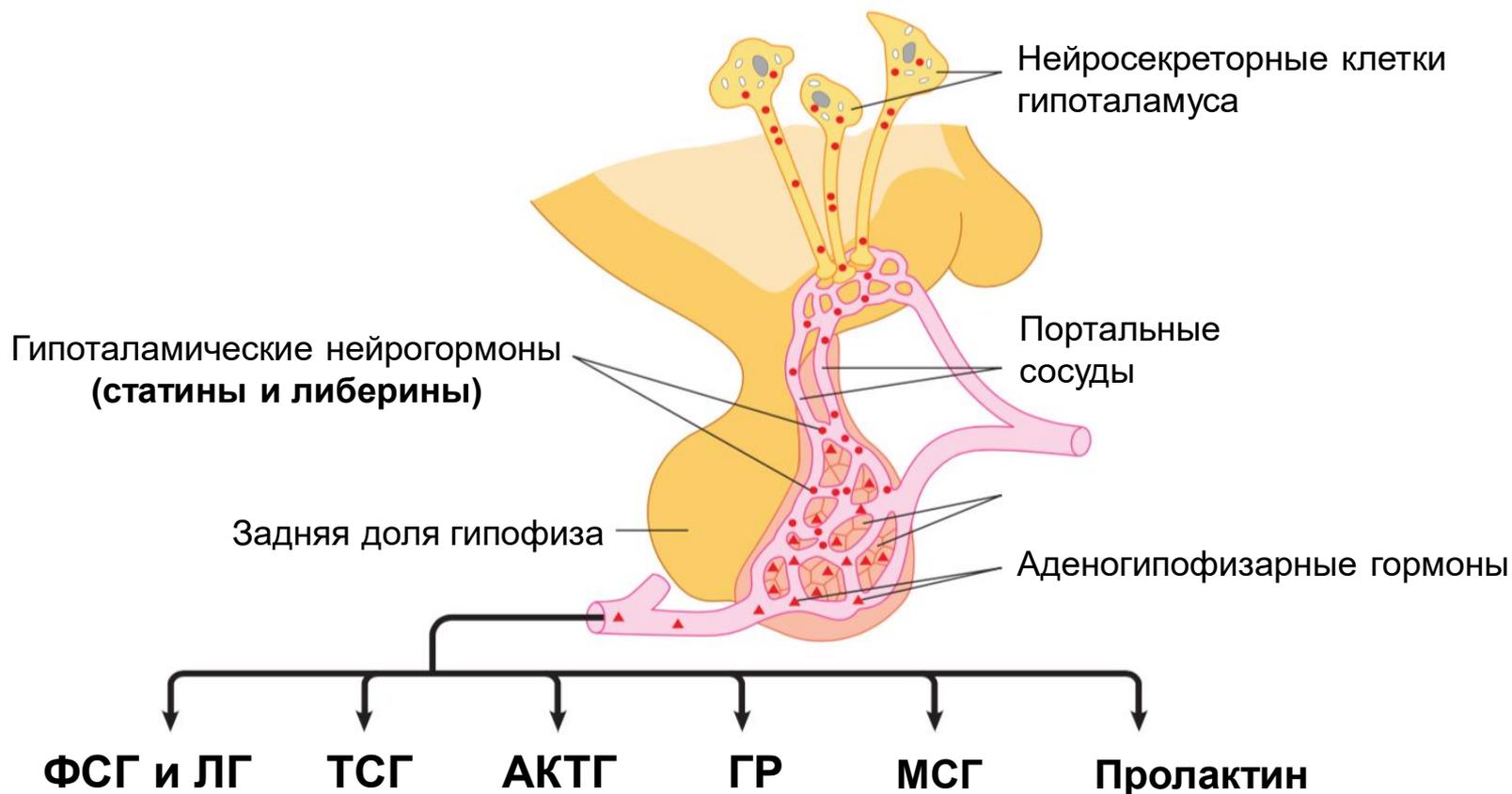
Центральные эндокринные железы

Гормоны задней доли гипофиза



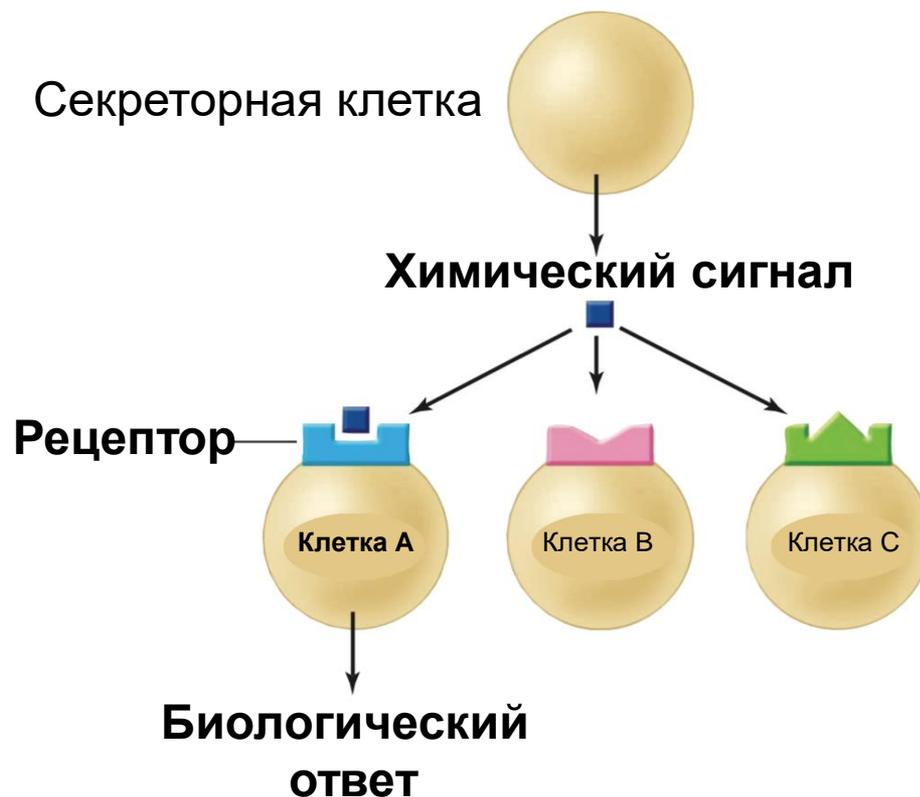
Центральные эндокринные железы

Гормоны передней доли гипофиза



Механизмы действия гормонов

Действие гормонов специфично и направлено на «клетки-мишени», имеющие соответствующие рецепторы:



Трансмембранная передача сигнала

Рецепторы – молекулы белковой природы, связывание с которыми специфического лиганда вызывает биологический эффект.

По локализации в клетке

- Мембранные;
- Цитоплазматические;
- Ядерные;

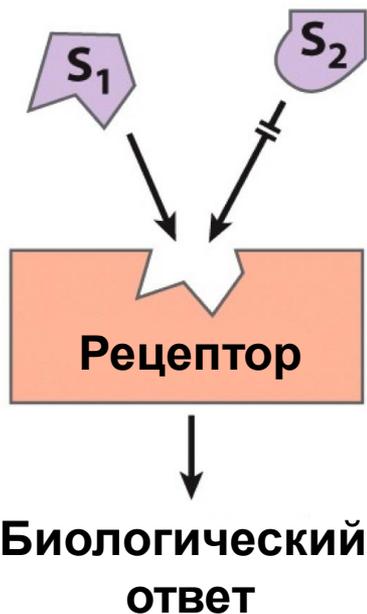
По принципу функционирования

- Рецепторы, сопряженные с ионными каналами (ионотропные);
- Рецепторы, сопряжёнными с G-белками (метаботропные);
- Каталитические рецепторы;

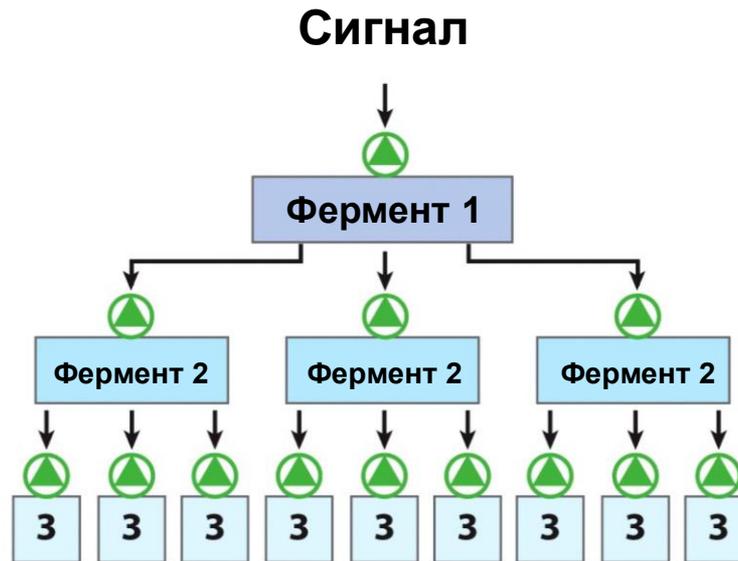
Трансмембранная передача сигнала

Свойства рецепторной передачи сигнала

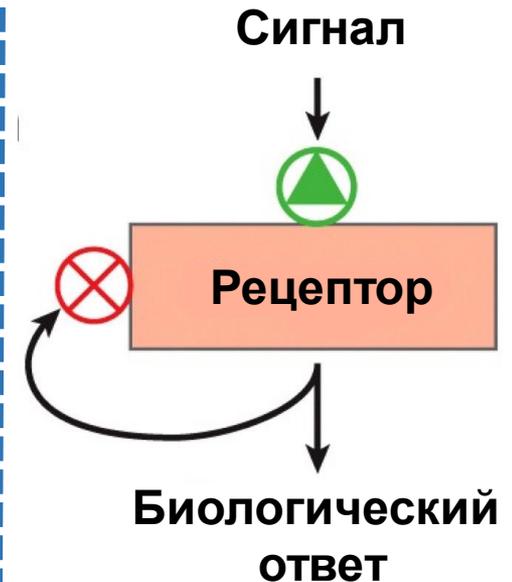
Специфичность



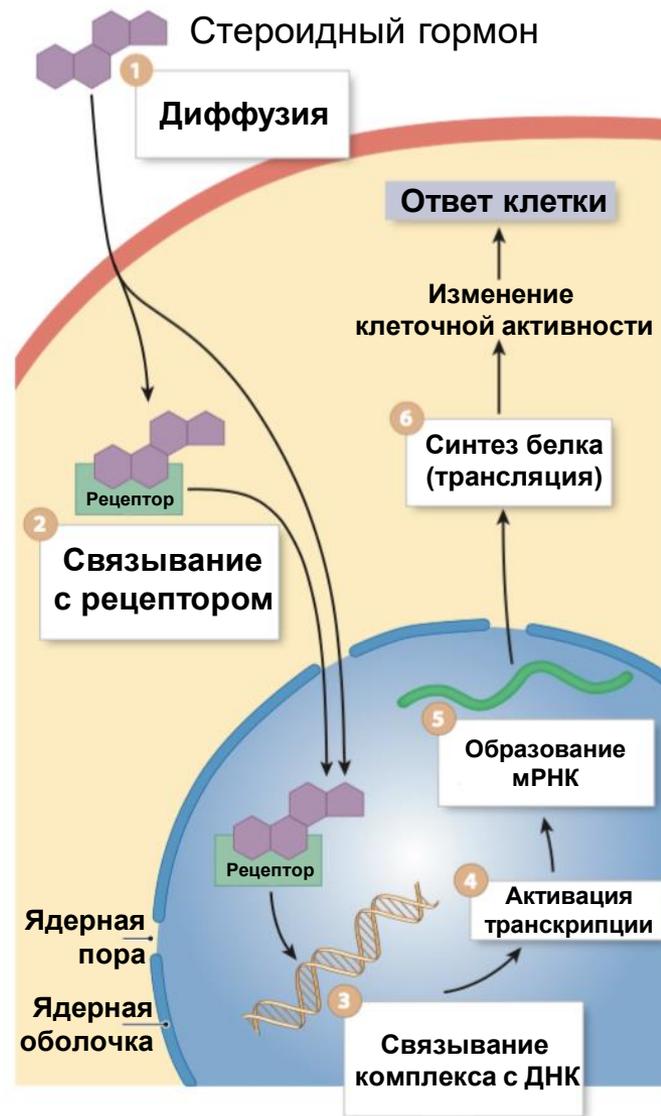
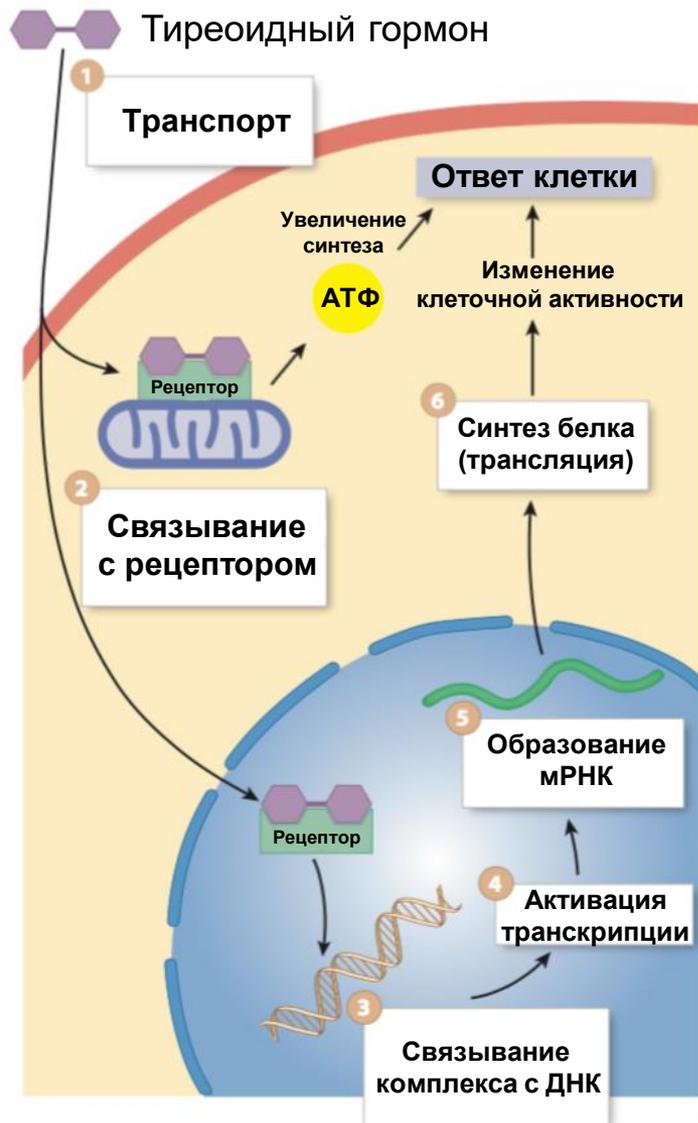
Аmplифицируемость



Способность к адаптации



Механизмы действия липофильных гормонов



Механизмы действия гормонов

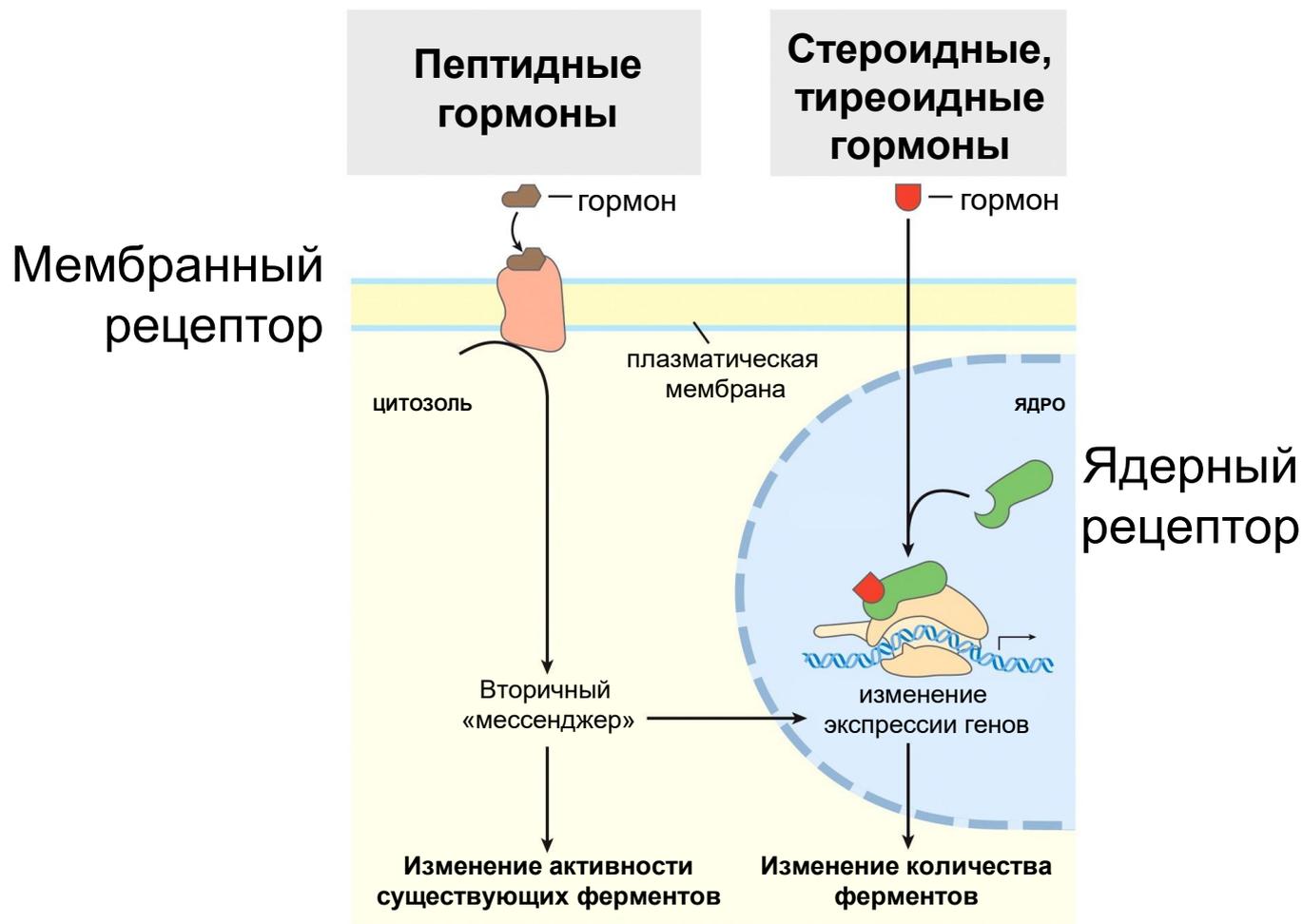
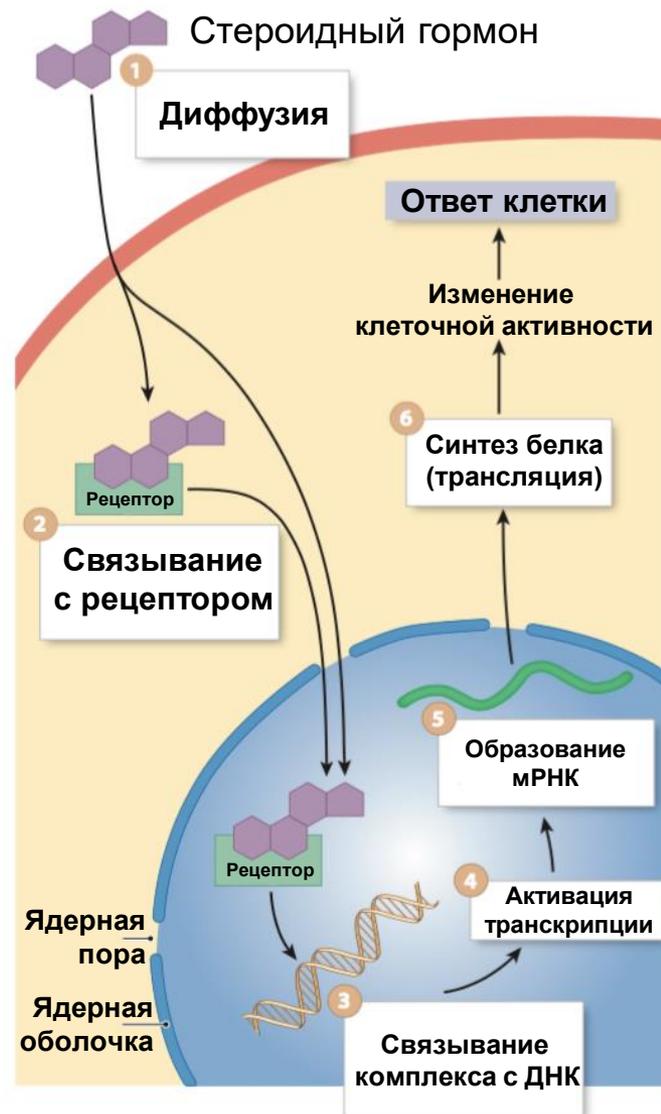
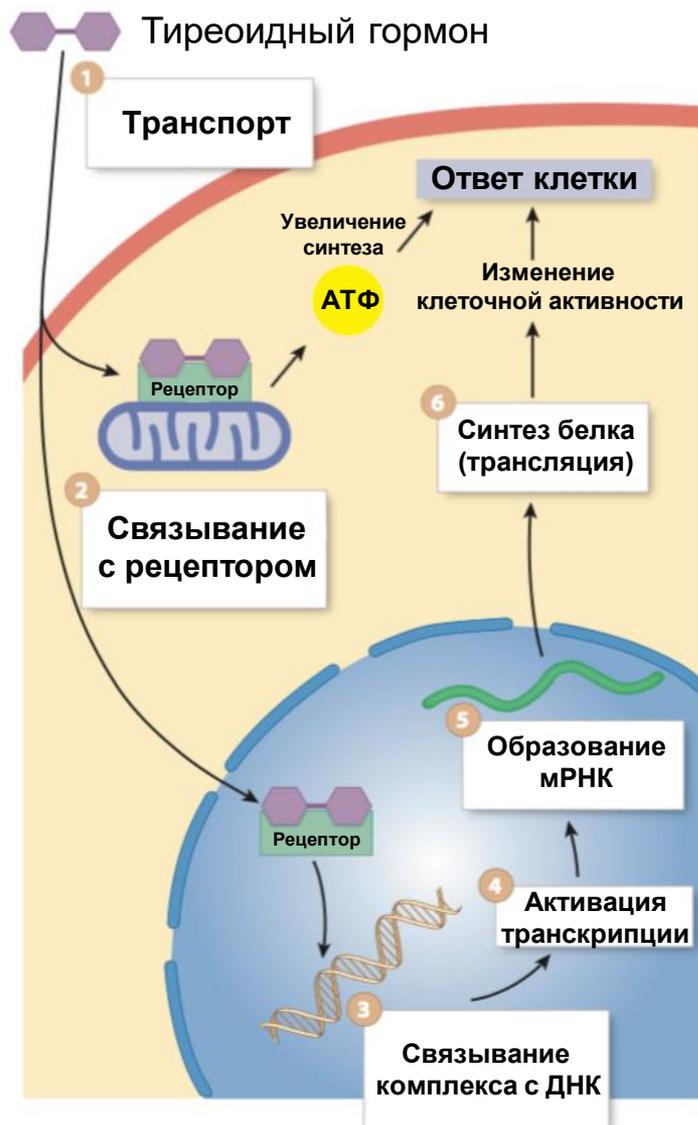


Figure 23-3

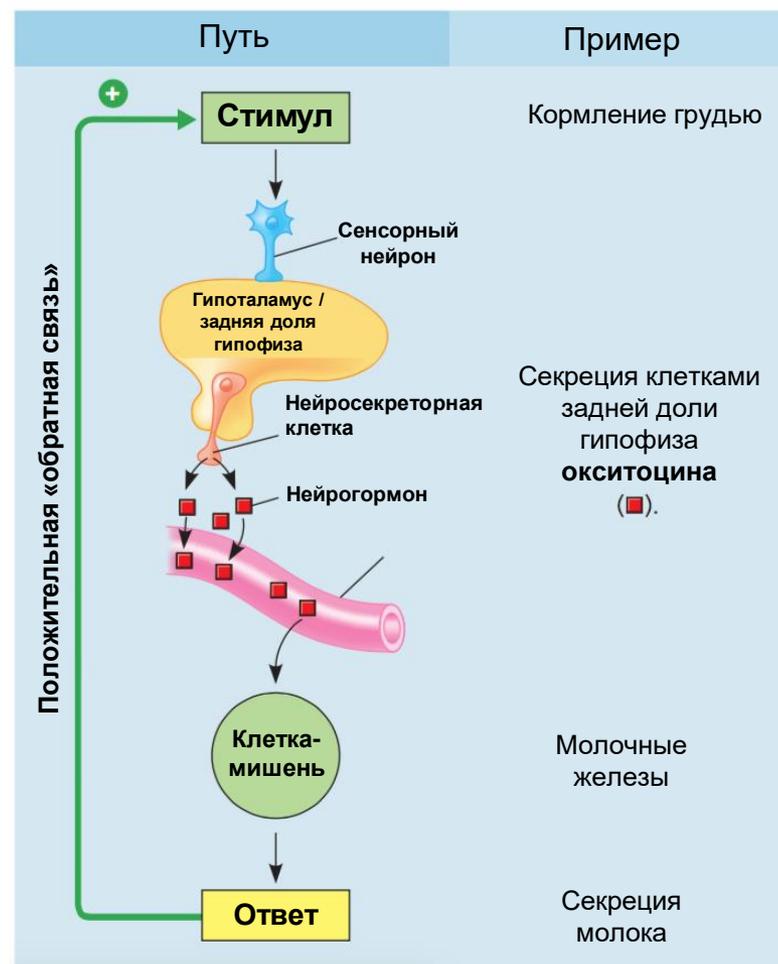
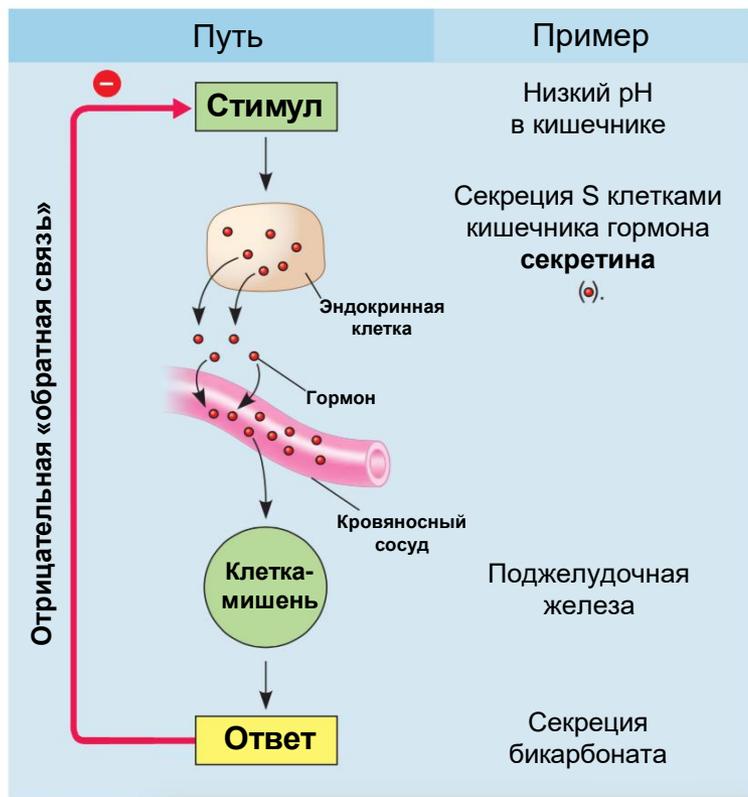
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Механизмы действия липофильных гормонов



Принципы нейрогуморальной регуляции

Регуляция по принципу «обратной связи»



Механизмы действия гормонов

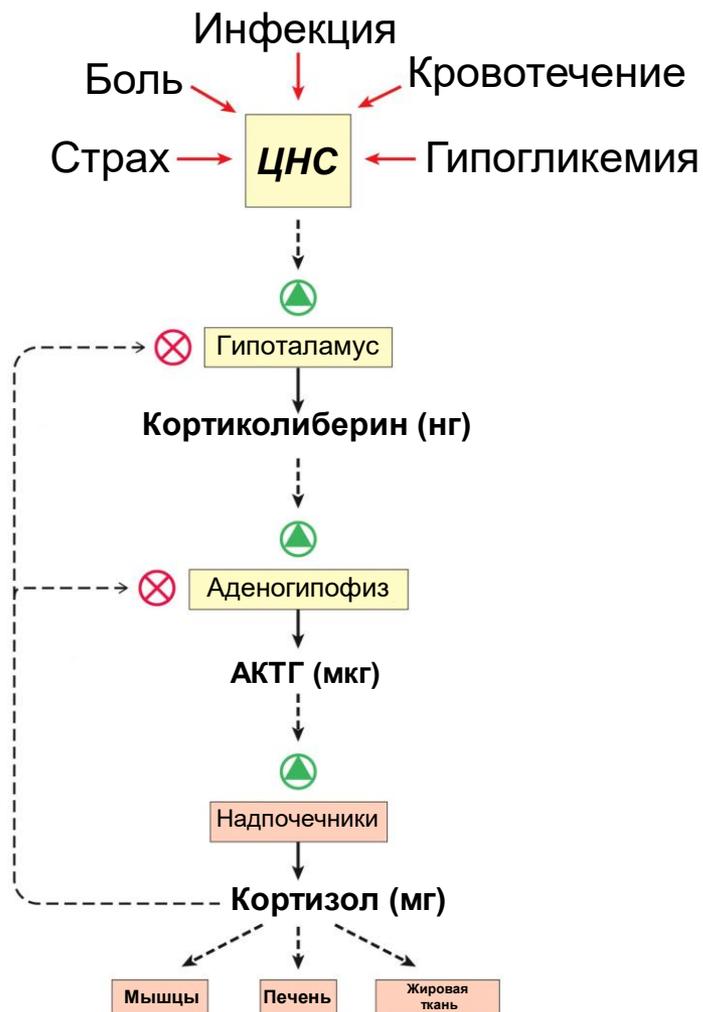
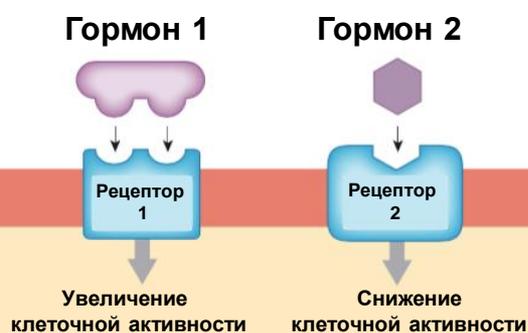


Figure 23-10
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
 © 2013 W. H. Freeman and Company

Механизмы действия гормонов

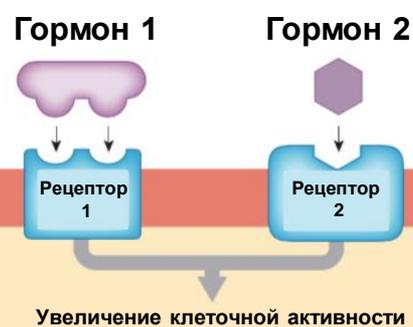
Антагонистические эффекты

Инсулин + глюкагон



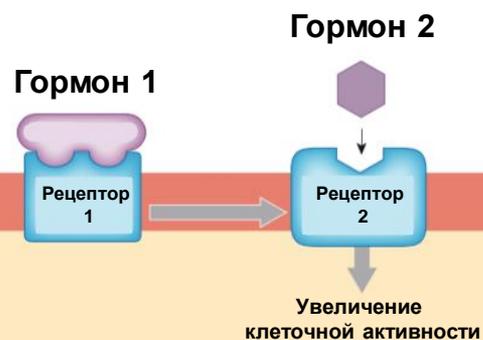
Аддитивные эффекты

Глюкокортикоиды + глюкагон



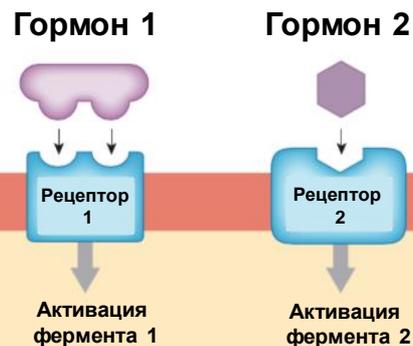
Пермиссивные эффекты

Адреналин + трийодтиронин

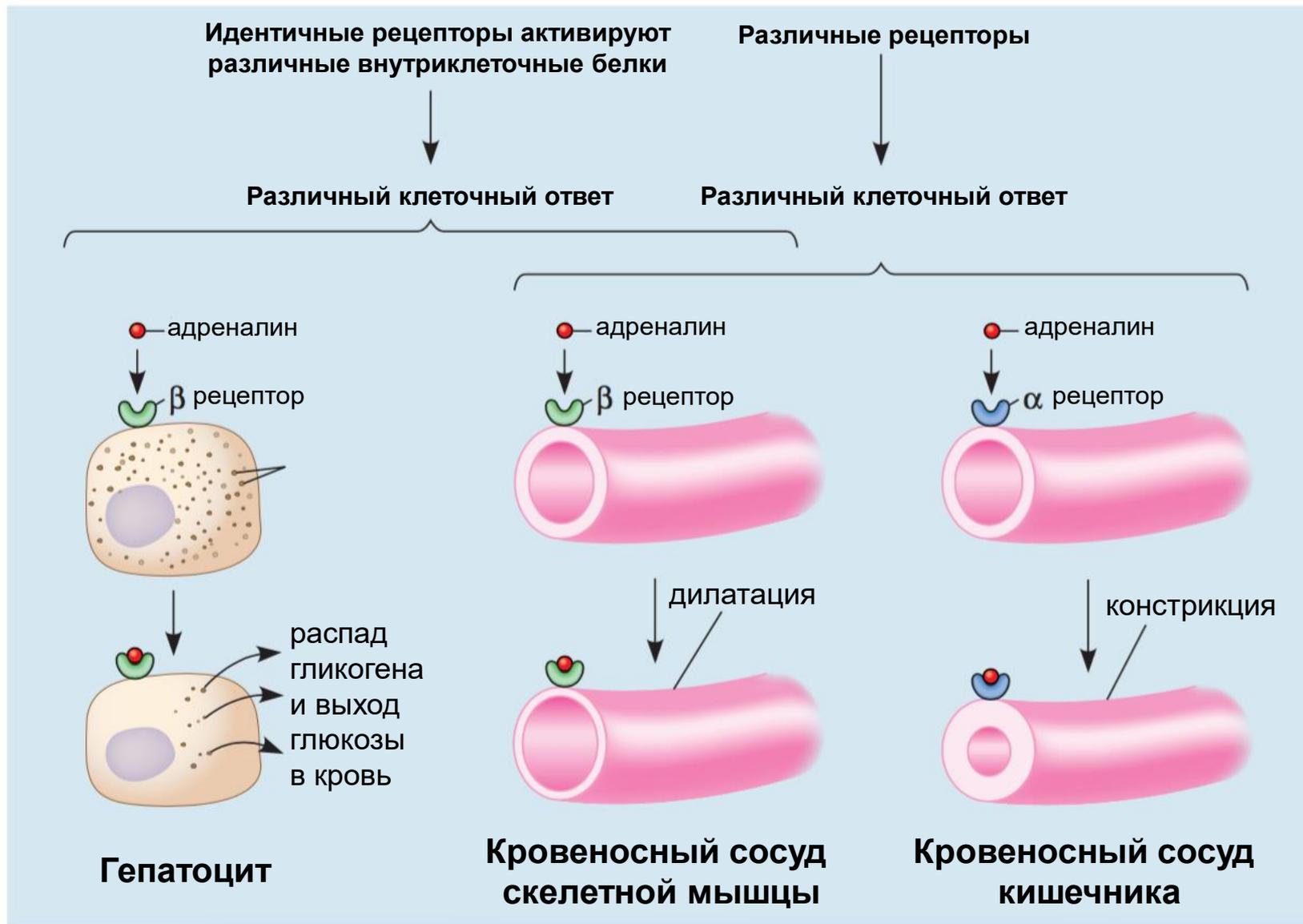


Интегративные эффекты

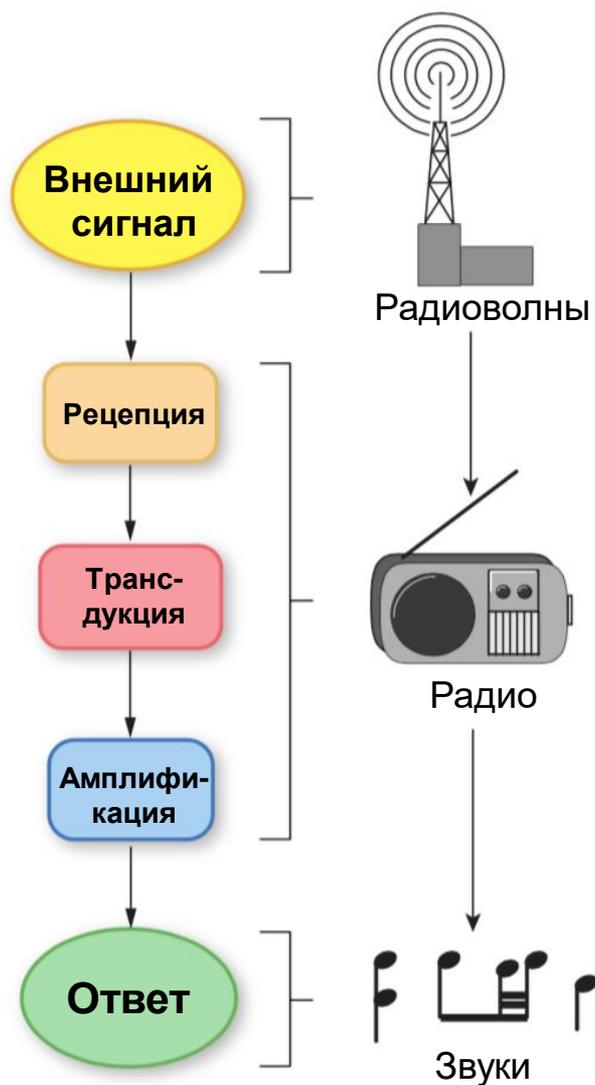
Кальцитриол + паратгормон



Механизмы действия гормонов

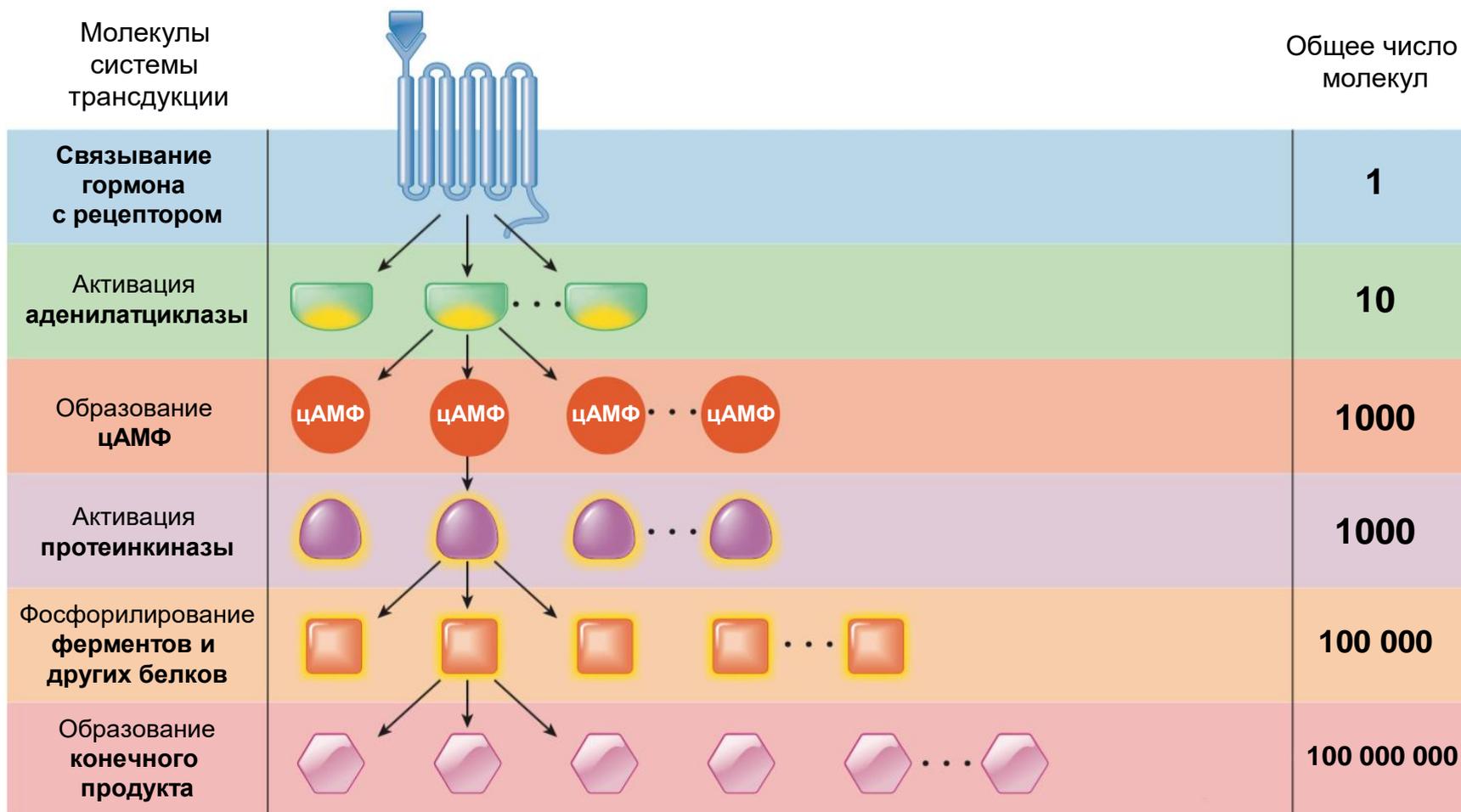


Механизмы действия гормонов



Механизмы действия гормонов

Амплификация рецепторного сигнала



Механизмы действия гормонов

Пути внутриклеточной трансдукции гормонального сигнала

Активация аденилатциклазной системы	Тропные гормоны аденогипофиза, соматостатин, вазопрессин, секретин, глюкагон, кальцитонин, адреналин (бета-рецепторы)
Ингибирование аденилатциклазной системы	Мелатонин, адреналин (альфа-2 рецепторы)
Активация инозитолфосфатной системы	Тиреолиберин, гонадолиберин, гастрин, окситоцин, адреналин (альфа-1 рецепторы)
Тирозинкиназный путь	Инсулин, инсулиноподобные факторы роста
Гормон-чувствительные участки ДНК	Гормоны-производные холестерина, тиреоидные гормоны

Трансмембранная передача сигнала: ОСНОВНЫЕ ТИПЫ РЕЦЕПТОРОВ

Ионотропные
рецепторы

Метаботропные
рецепторы

Рецепторы
с киназной
активностью

Ядерные
рецепторы

Ионы

Ионы

гиперполяризация
или
деполяризация

изменение
возбудимости

Вторичные посредники

фосфори-
лирование

ЯДРО

Эффект

Эффект

Эффект

Эффект

Ca²⁺

фосфори-
лирование белков

другое

транскрипция

синтез белка

транскрипция

синтез белка

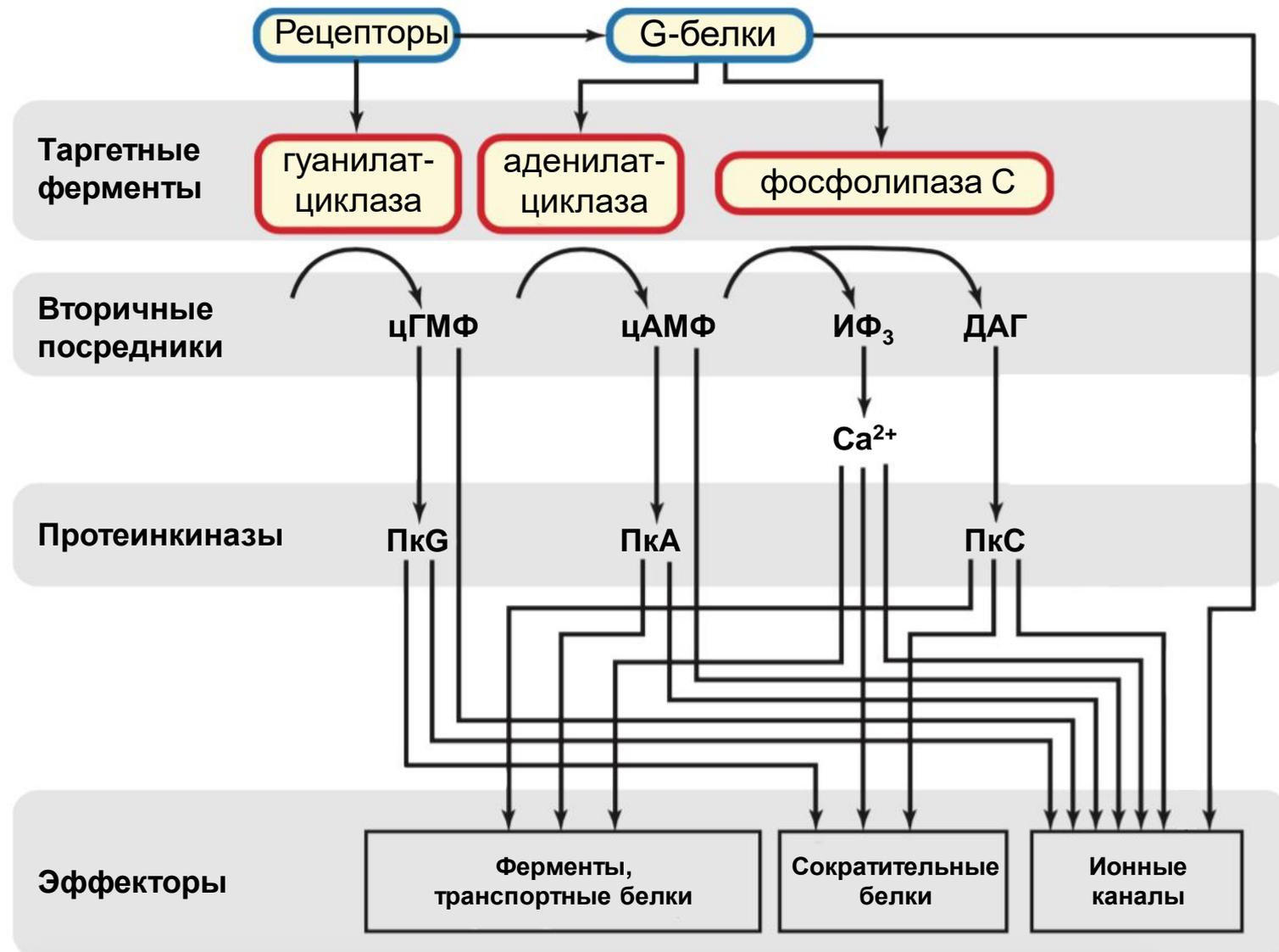
N-холинорецепторы

Адренорецепторы
M-холинорецепторы

Рецепторы
цитокинов

Рецепторы
стероидных
гормонов

Трансмембранная передача сигнала: метаботропные рецепторы



Трансмембранная передача сигнала

Основные «вторичные мессенджеры»

цАМФ

циклический аденозинмонофосфат

цГМФ

циклический гуанозинмонофосфат

ИФ₃

инозитол-3-фосфат

ДАГ

диацилглицерол

Ca²⁺

кальций

Трансмембранная передача сигнала: метаботропные рецепторы

Адренорецепторы связаны с различными типами G-белков:

Тип рецепторов	Тип G-белков	Механизм трансдукции сигнала в клетку
α_1 -рецепторы	G_q	Активация инозитолфосфатной системы
α_2 -рецепторы	G_i	Подавление аденилатциклазной системы
β -адренорецепторы	G_s	Активация аденилатциклазной системы

Трансмембранная передача сигнала: метаботропные рецепторы

Адреналин и другие катехоламины вызывают биологические эффекты, связываясь с различными типами рецепторов:

Тип рецепторов	Биологический эффект
α_1 -рецепторы	<ul style="list-style-type: none">• Сокращение гладкой мускулатуры сосудов и предстательной железы;
α_2 -рецепторы	<ul style="list-style-type: none">• Сокращение некоторых гладкомышечных волокон;• Ингибирование липолиза.

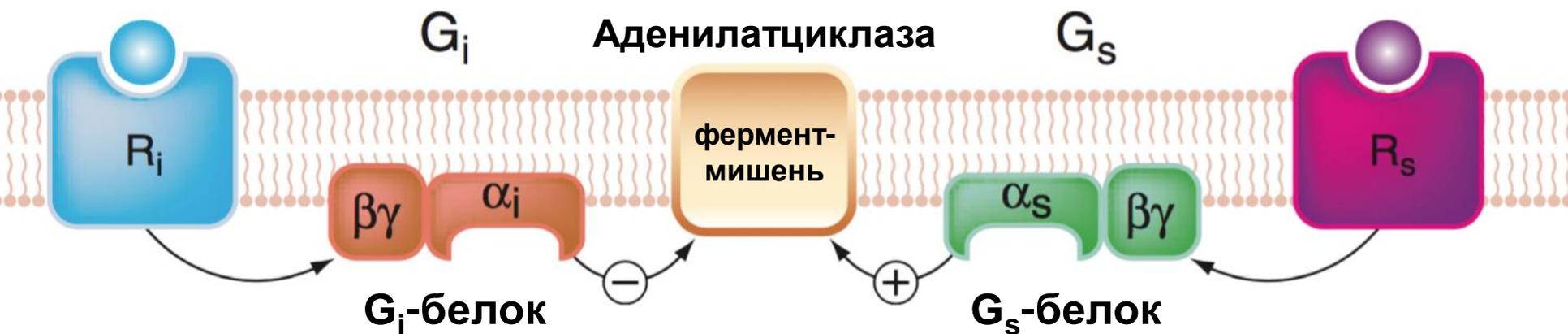
Трансмембранная передача сигнала: метаботропные рецепторы

Адреналин и другие катехоламины вызывают биологические эффекты, связываясь с различными типами рецепторов:

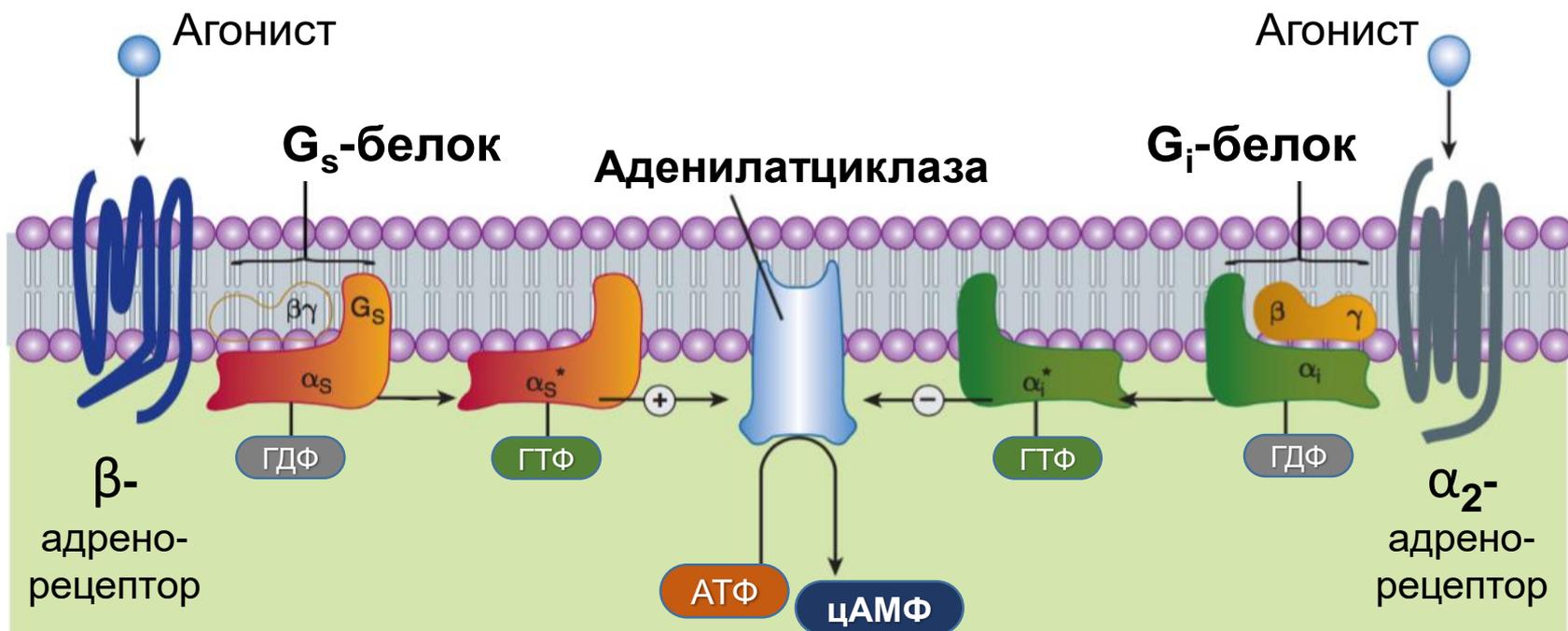
Тип рецепторов	Биологический эффект
β_1 -адренорецепторы	<ul style="list-style-type: none">Усиление силы и частоты сердечных сокращений (положительный ино- и хронотропный эффекты);
β_2 -адренорецепторы	<ul style="list-style-type: none">Расслабление гладкой мускулатуры дыхательной системы, матки, кровеносных сосудов;Усиление распада гликогена в печени;
β_3 -адренорецепторы	<ul style="list-style-type: none">Стимуляция липолиза в жировой ткани.

Системы внутриклеточной трансдукции сигнала: аденилатциклазная

Рецепторы, ассоциированные с G-белками
(метаботропные рецепторы)

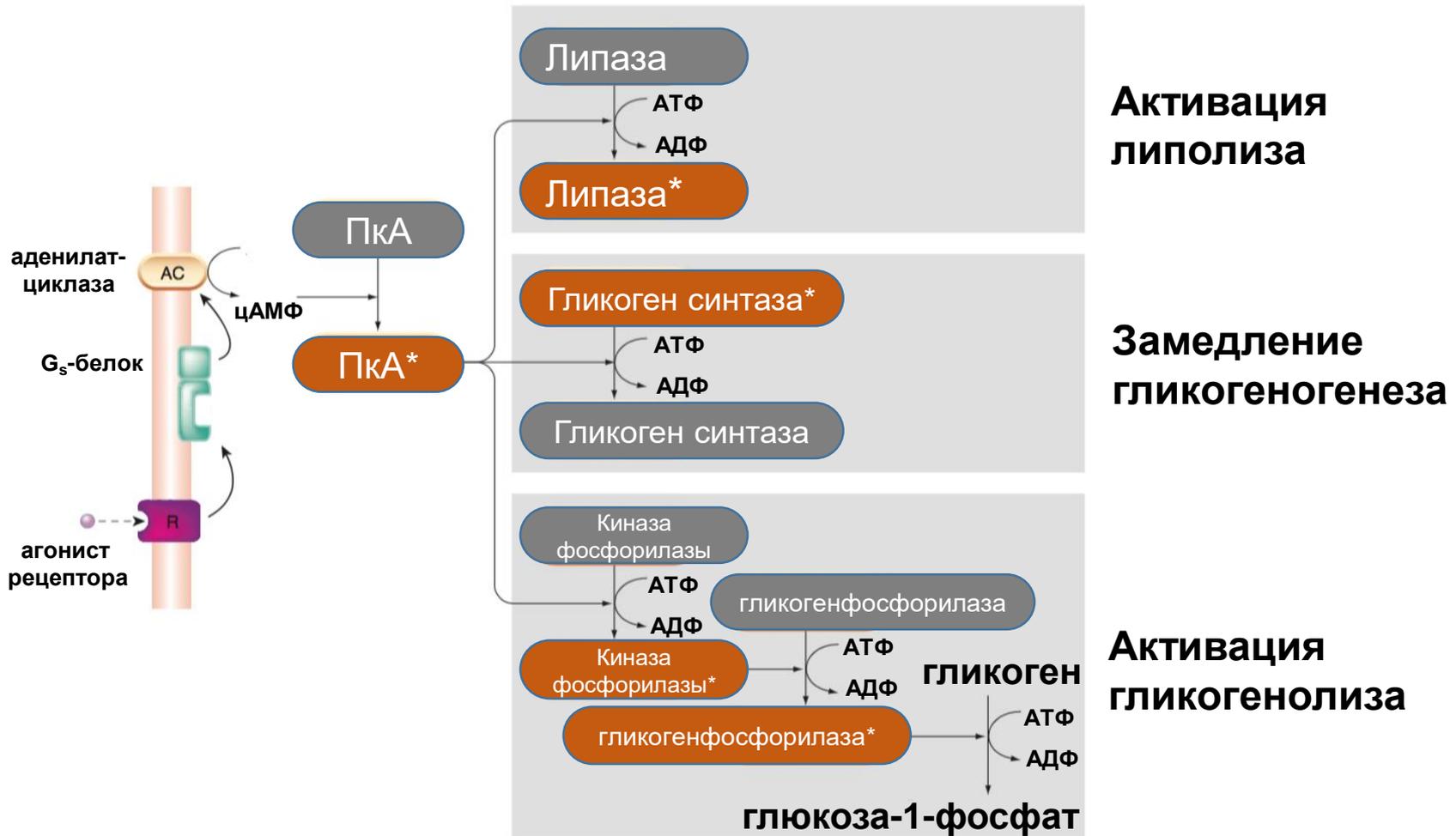


Системы внутриклеточной трансдукции сигнала: аденилатциклазная



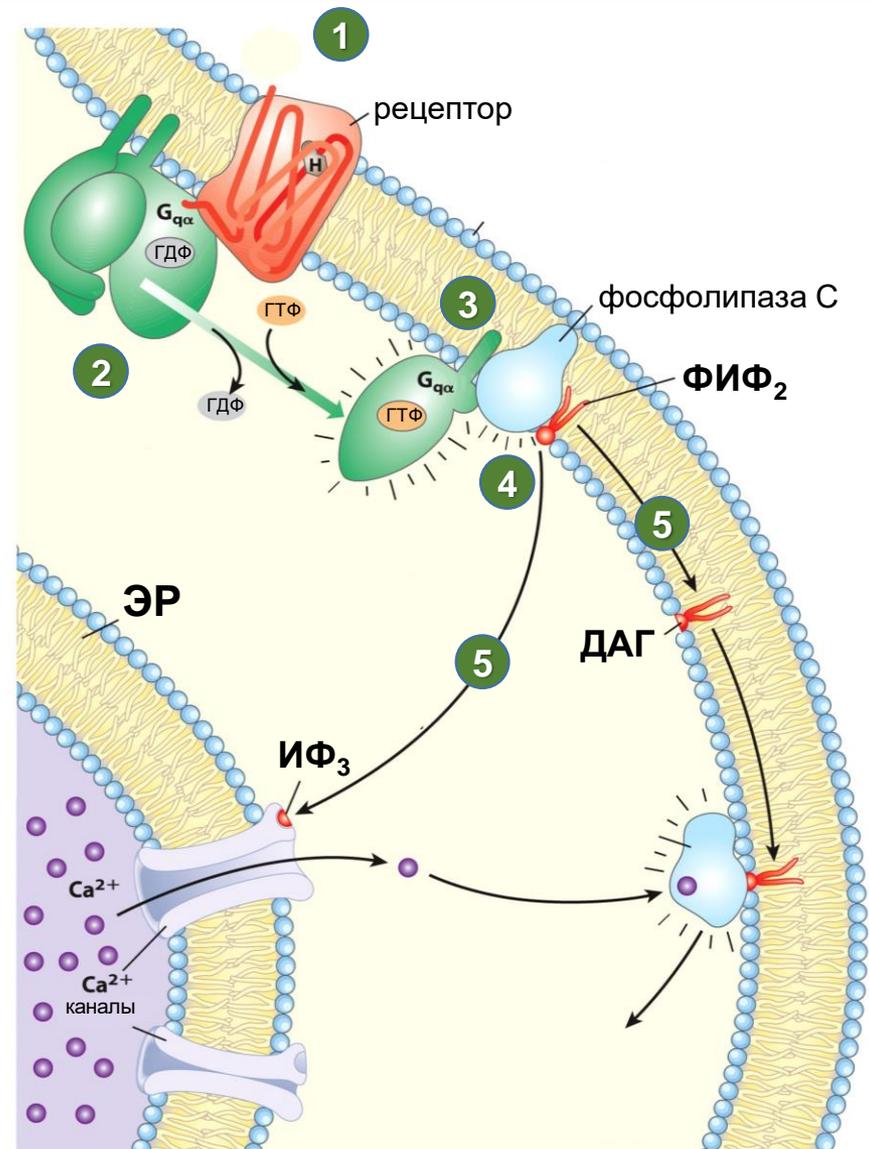
Системы внутриклеточной трансдукции сигнала: аденилатциклазная

Роль цАМФ в регуляции метаболизма



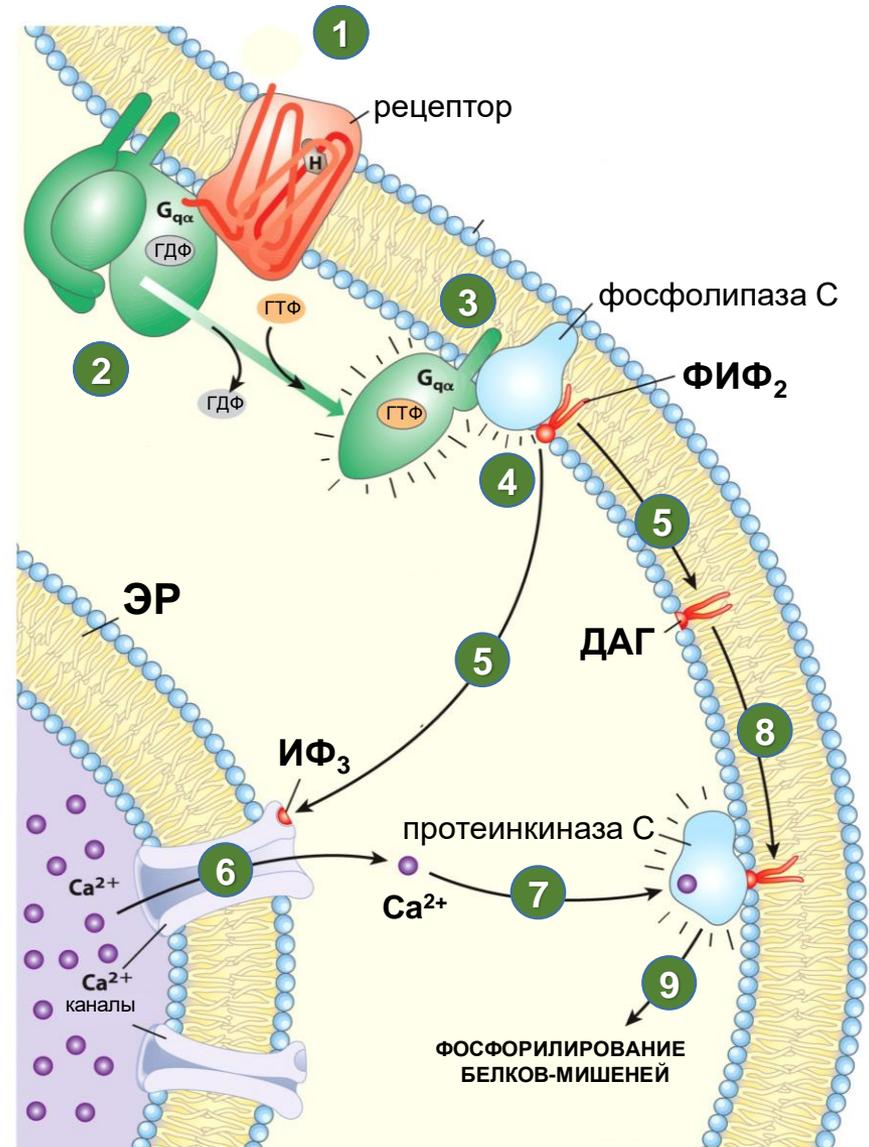
Системы внутриклеточной трансдукции сигнала: инозитолфосфатная

- 1) молекула гормона (сигнальная молекула) связывается с рецептором, изменяется его конформация и увеличивается его сродство к G_q -белку;
- 2) уменьшается сродство субъединицы G -белка к ГДФ и происходит замена ГДФ на на ГТФ;
- 3) субъединица G_q белка активируют фосфолипазу C ;
- 4) под действием фосфолипазы C происходит гидролиз фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (ФИФ_2);
- 5) в ходе гидролиза ФИФ_2 образуется инозитол-1,4,5-трифосфат (ИФ_3) и диацилглицерол (ДАГ).

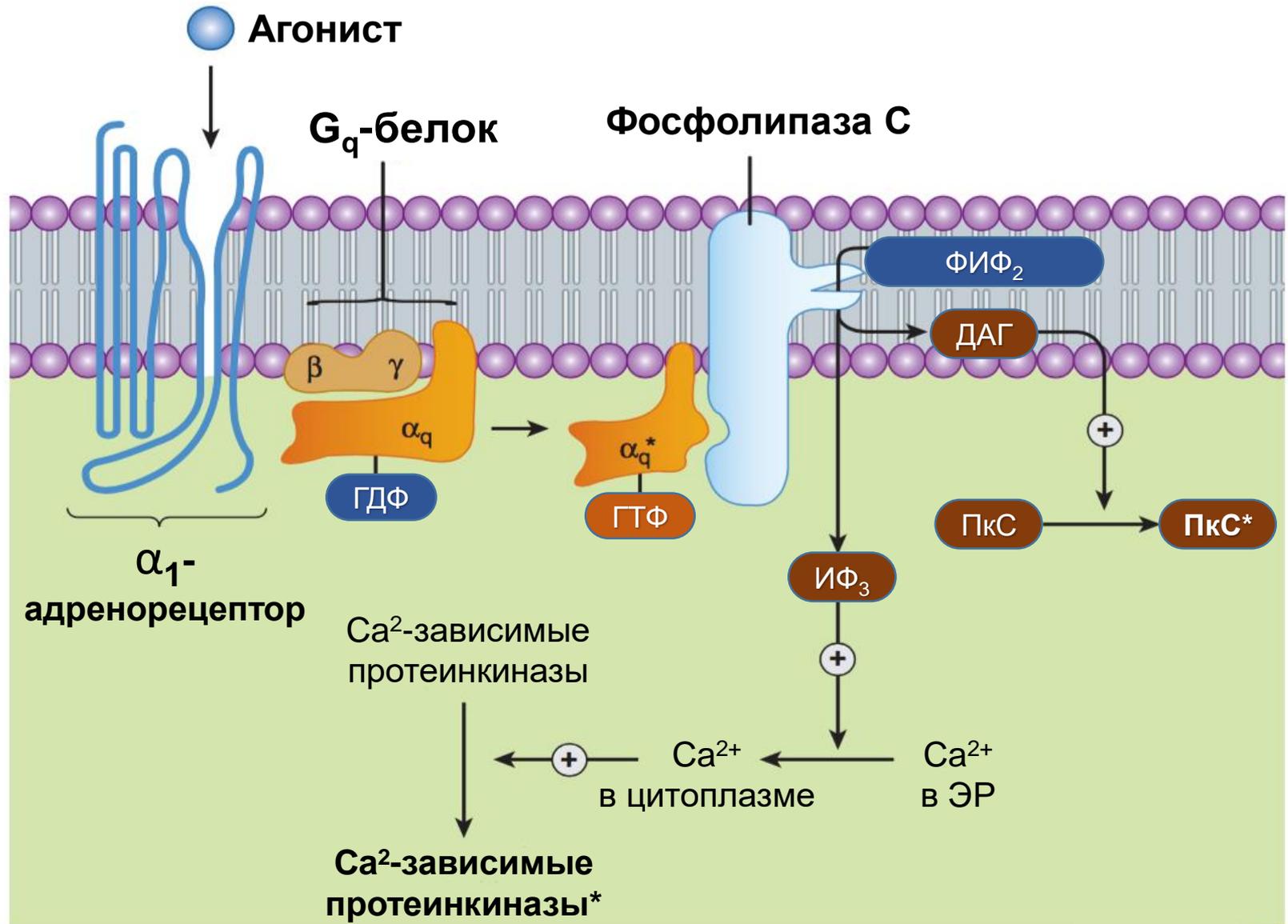


Системы внутриклеточной трансдукции сигнала: инозитолфосфатная

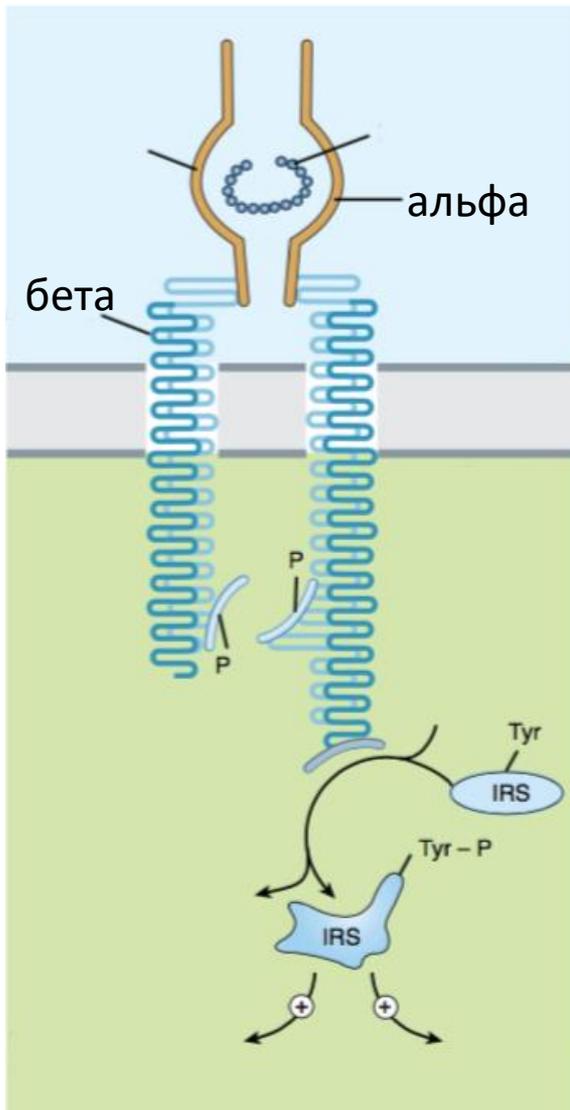
- 6) ИФ₃ выходит в цитозоль и связывается Ca²⁺-канала мембраны эндоплазматического ретикулума (ЭР), что вызывает их открытие и поступление кальция в цитозоль;
- 7) кальций, поступающий в цитозоль, может связываться с двумя основными мишенями:
 - ферментом протеинкиназой С
 - белком кальмодулином
- 8) диацилглицерол, оставшийся в мембране, увеличивает сродство протеинкиназы С к кальцию;
- 9) активированная протеинкиназа С фосфорилирует ферменты мишени, что вызывает биологический эффект.



Системы внутриклеточной трансдукции сигнала: инозитолфосфатная



Трансмембранная передача сигнала: рецепторы, ассоциированные с киназами

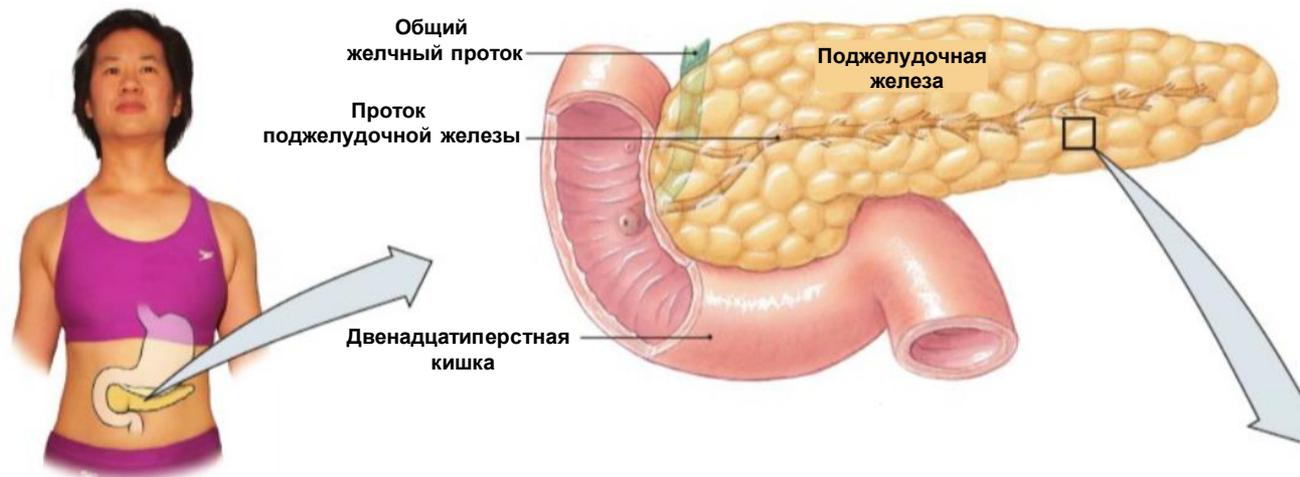


Рецептор инсулина – пример тирозиновой протеинкиназы, т.е. фермента, фосфорилирующего белки по остаткам тирозина.

Присоединение инсулина к центру связывания на α -субъединицах активирует фермент, причём субстратом служит сама тирозиновая протеинкиназа (β -субъединица) - происходит трансфосфорилирование β -субъединиц по нескольким тирозиновым остаткам.

Другой субстрат тирозинкиназы - **IRS-1** (субстрат инсулинового рецептора-1).

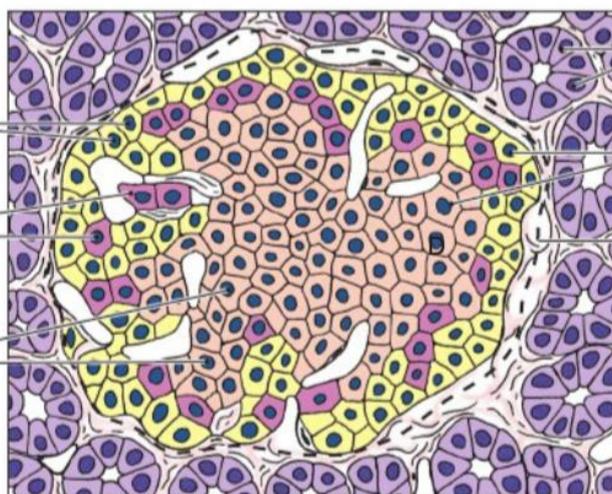
Строение и функции поджелудочной железы



альфа-клетки:
глюкагон

D-клетки:
соматостатин

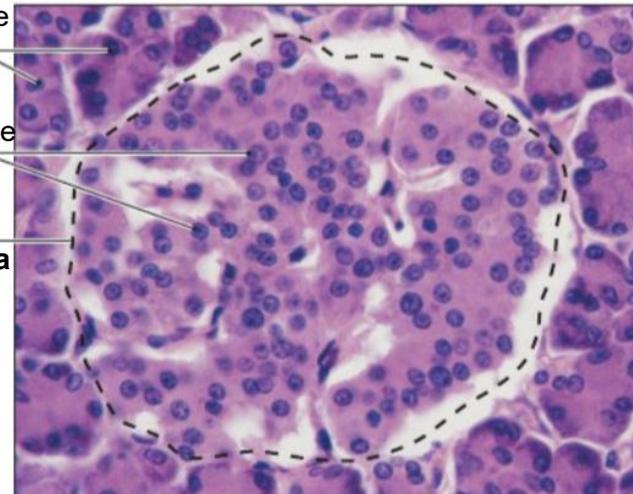
бета-клетки:
инсулин



Экзокринные
клетки

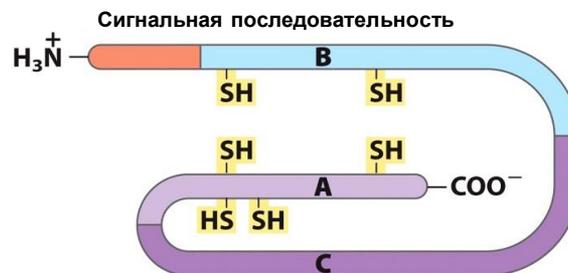
Эндокринные
клетки

Островки
Лангерганса

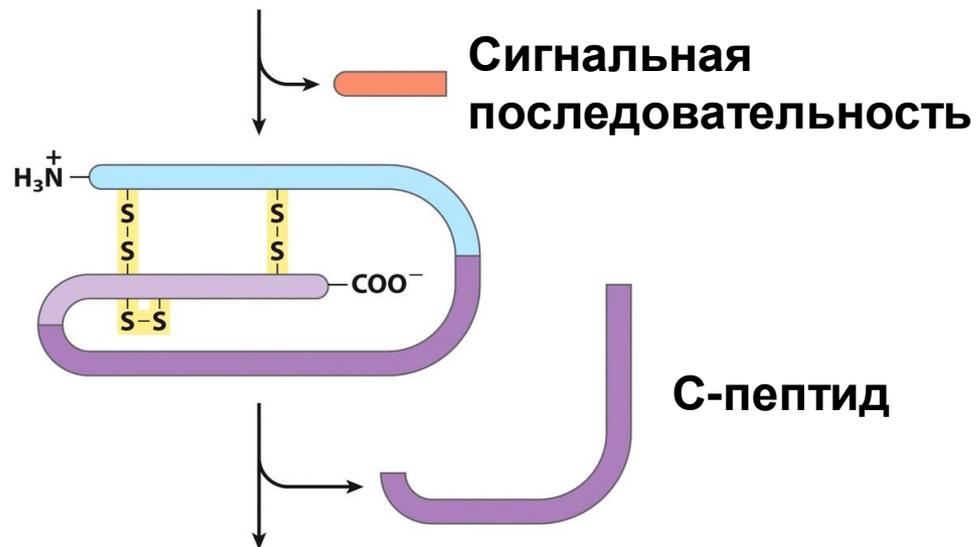


Инсулин: строение и схема биосинтеза

Препроинсулин



Проинсулин



Инсулин

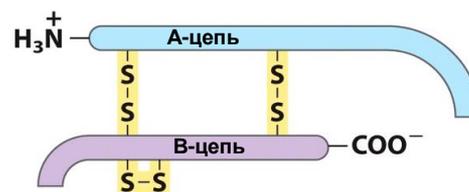
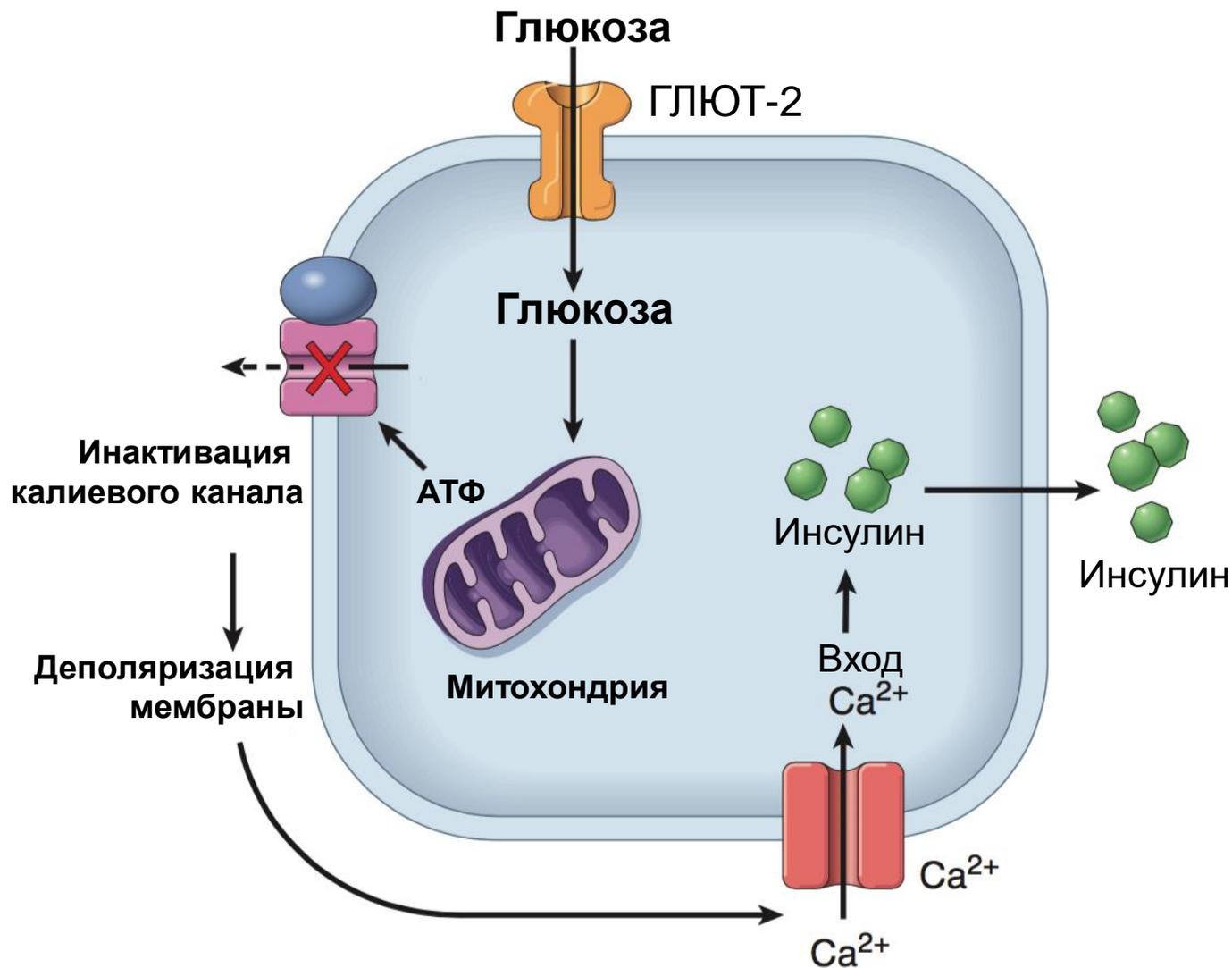


Figure 23-4
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

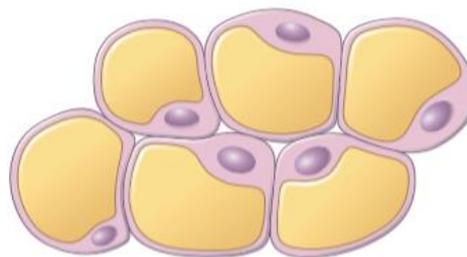
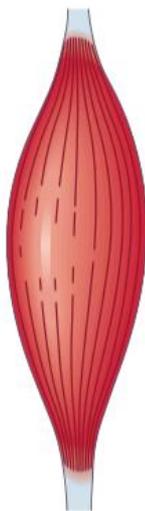
Инсулин: механизм высвобождения



Инсулин: основные эффекты

СКЕЛЕТНЫЕ МЫШЦЫ:

- увеличение захвата глюкозы из крови;
- активация синтеза гликогена;
- активация синтеза белка.



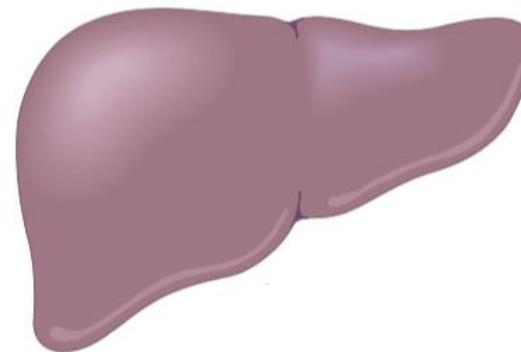
ЖИРОВАЯ ТКАНЬ:

- увеличение захвата глюкозы из крови;
- замедление липолиза;
- активация липогенеза.

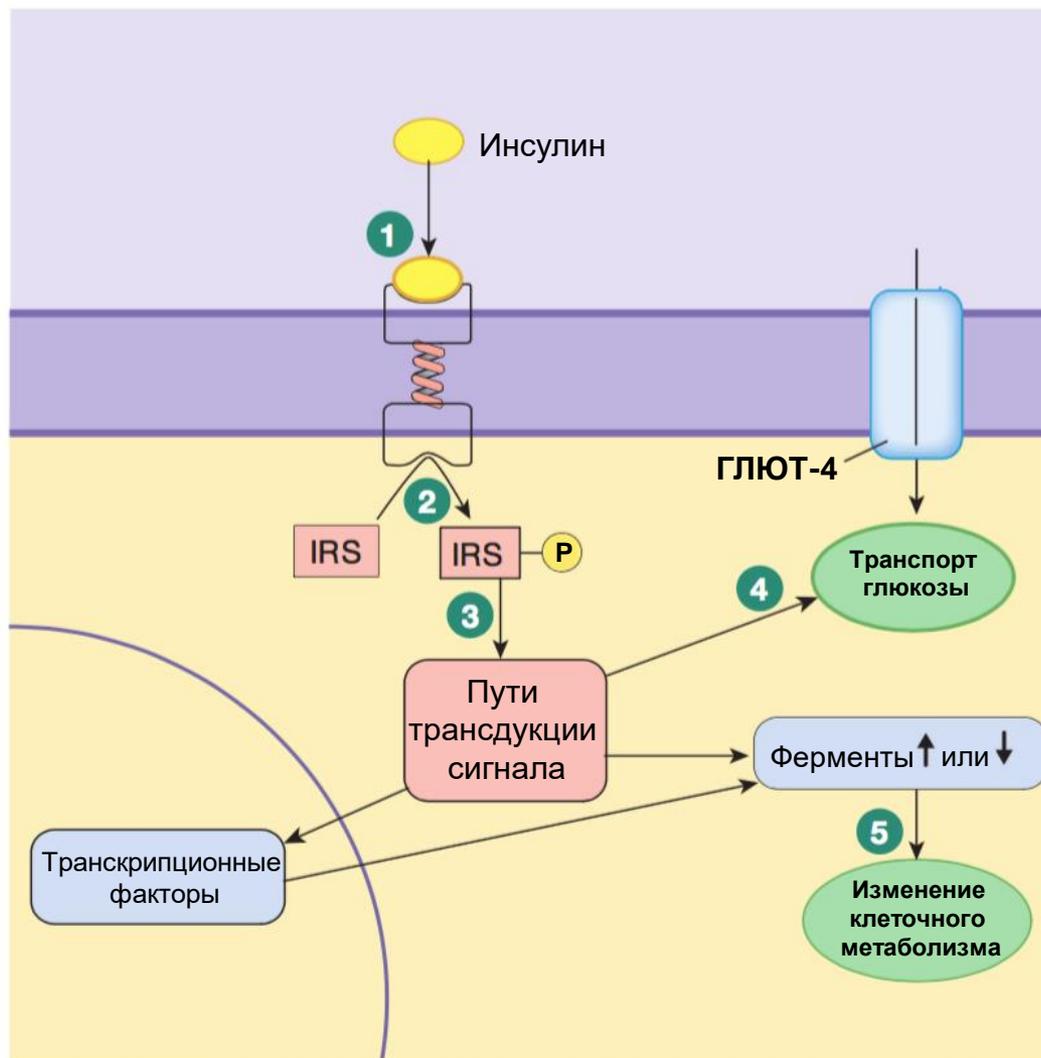
ИНСУЛИН

ПЕЧЕНЬ:

- замедление глюконеогенеза;
- активация синтеза гликогена;
- активация липогенеза.



Инсулин: механизм действия



1 Связывание инсулина с тирозинкиназным рецептором

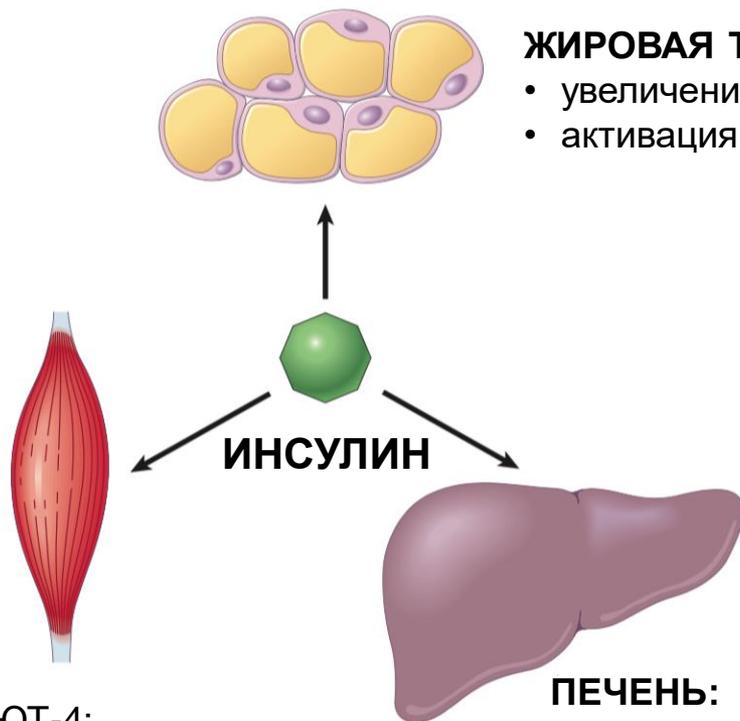
2 Фосфорилирование субстратов инсулинового рецептора (IRS)

3 Активация путей сигнальной трансдукции (Ras-путь и др.)

4 Повышение количества GLUT-4 в мембране клетки

5 Изменение клеточного метаболизма

Инсулин: основные белки-«мишени»



ЖИРОВАЯ ТКАНЬ:

- увеличение экспрессии ГЛЮТ-4;
- активация липопротеинлипазы;

СКЕЛЕТНЫЕ МЫШЦЫ:

- увеличение экспрессии ГЛЮТ-4;
- активация гликогенсинтазы;
- ингибирование гликогенфосфорилазы.
- активация пируватдегидрогеназы;

ПЕЧЕНЬ:

- увеличение экспрессии гексокиназы;
- активация гликогенсинтазы;
- ингибирование гликогенфосфорилазы.
- активация пируватдегидрогеназы и ацетил-КоА-карбоксилазы