

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ И ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

БИОХИМИЯ БЕЛКОВЫХ ГОРМОНОВ

План лекции

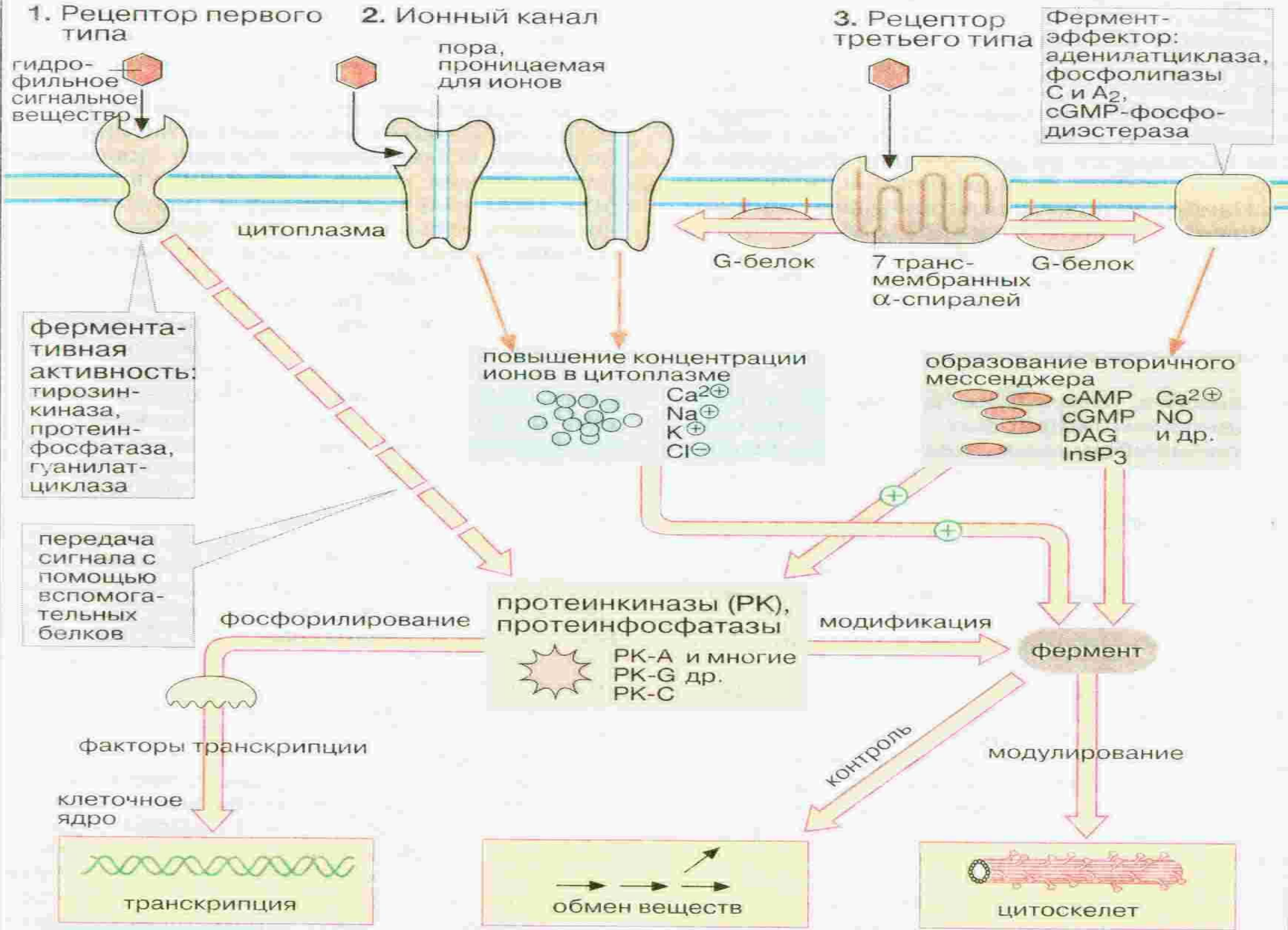
1. Общий механизм действия белковых гормонов

2. Гормоны гипоталамуса, гипофиза, паращитовидных желез, щитовидной железы, мозгового слоя надпочечников, поджелудочной железы. Образование и транспорт, влияние на обмен веществ, конечные метаболиты.

3. Принципиальные подходы к диагностике дисгормональных расстройств.

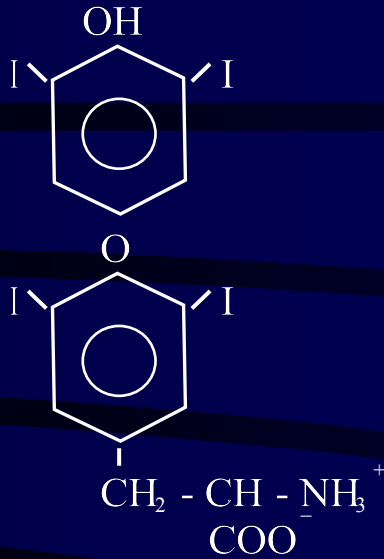
Введение

Пептидные и белковые гормоны включают от 3 до 250 и более аминокислотных остатков. Это гормоны гипоталамуса и гипофиза (тиролибидин, соматолибидин, соматостатин, гормон роста, кортикотропин, тиреотропин и др.) поджелудочной железы (инсулин, глюкагон). Гормоны – производные аминокислот (в основном тирозина) – норадреналин, и гормоны щитовидной железы (тироксин и его производные).



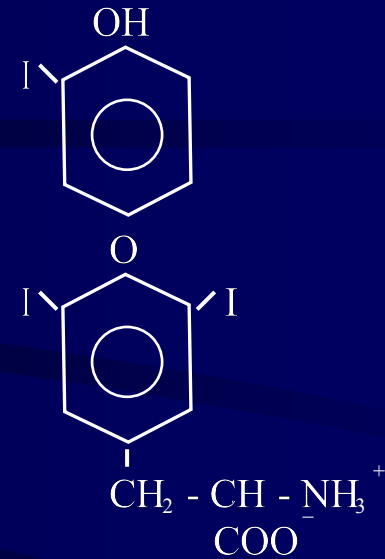
A. Механизм действия гидрофильных гормонов

Гормоны щитовидной железы (тироксин, трийодтиронин)



Тироксин (Т-4)

$T_{0.5} = 6-7$ дней



Трийодтиронин (Т-3)

$T_{0.5} = 2-3$ дня

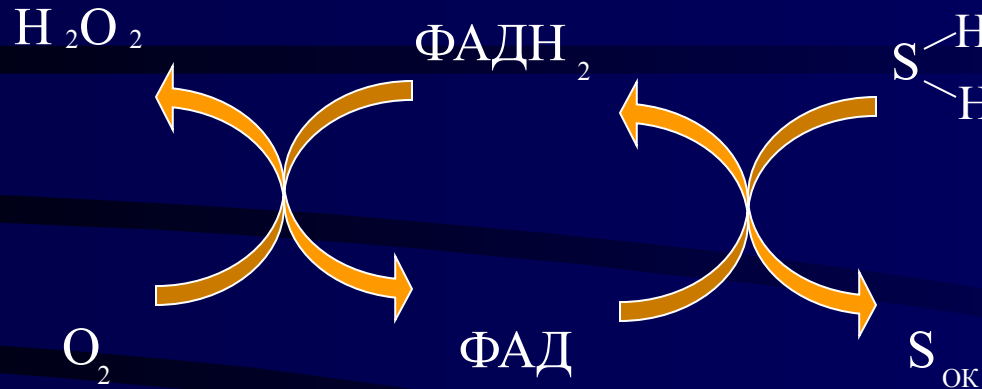
- В крови:

Тироксин\ общий\ = 64-142 нмоль/л

Тироксин-связанный глобулин = 100-260 мкг/л

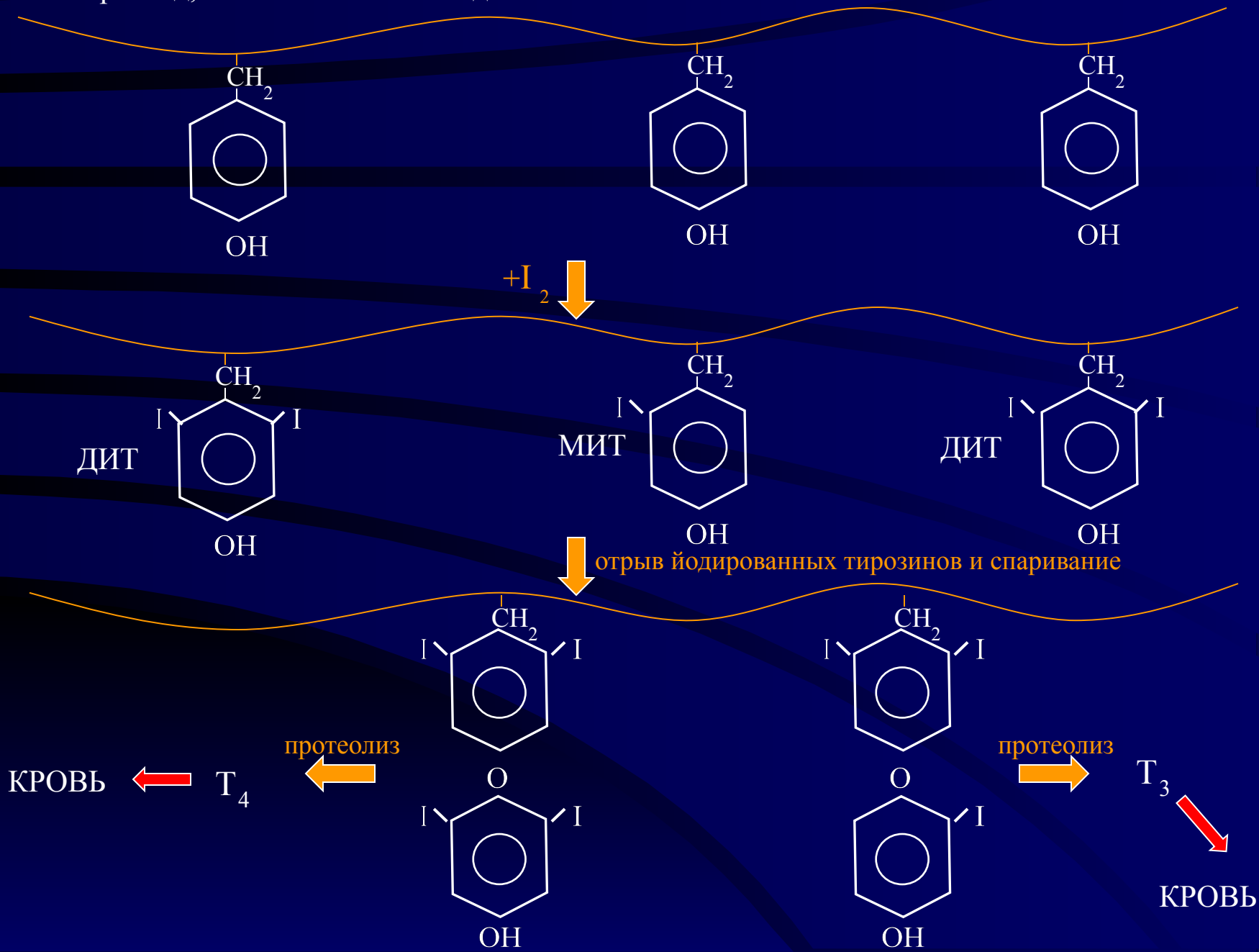
Щитовидная железа

Йодирование - преобразование ионизированного I^- в молекулярный I_2 .



ТИРЕОГЛОБУЛИН

Гликопротеид, $M=666000$ D. Углеводы - 10% массы.



Трийодтиронин и тироксин связываются с ядерным рецептором клеток-мишеней

1. На основной обмен. T_3 T_4 являются разобщителями биологического окисления, они не влияют на перенос e^- в дыхательной цепи, но тормозят образование АТФ. Уровень АТФ в клетках снижается и организм отвечает повышением потребления O_2 , усиливается основной обмен.
2. На углеводный обмен:
 - повышает всасывание глюкозы в ЖКТ.
 - стимулирует гликолиз, пентозо фосфатный путь окисления.
 - усиливает распад гликогена
 - повышает активность глюкозы-6-фосфатазы и др. ферментов
3. На обмен белка:
 - индуцируют синтез (как и стероиды)
 - обеспечивают положительный азотистый баланс
 - стимулируют транспорт аминокислот
4. На липидный обмен:
 - стимулируют липолиз
 - усиливают окисление жирных кислот
 - тормозят боисинтез холестерина

ГИПЕРТИРЕОЗ

Базедова болезнь. «Зоб диффузный токсический»

- тахикардия
- пучеглазие (экзофтальм)
- увеличенная в размерах железа (зоб)
- резкое повышение скорости обмена веществ (усиливается распад тканевых белков)

ГИПОТИРЕОЗ

В детском возрасте - кретинизм:

- остановка роста
- нарушение психики
- изменение кожи, мышц, волос
- снижение скорости процессов основного обмена

Во взрослом возрасте - микседема (гипотериоидный отек).

- слизистый отек
 - патологическое ожирение
 - снижение основного обмена
 - общие мозговые нарушения и психические нарушения
 - повышена глюкоза в крови
- Легко поддается лечению препаратами щитовидной железы

• При недостатке I в воде и растениях развивается эндемический зоб.

Тиреокальцитонин

1962г - Конн

$Mr = 3607 Da$

1968 - синтез

Синтезируется парафолликулярными клетками, затем выделяется в кровь. Пептид, состоит из 32 ак.

Норма в крови: 5-10 пикограмм на мл крови.

Существует в двух формах:

- 1) мономер
- 2) димер, имеет сульфидный мостик

Биологические эффекты: ингибирование опосредованной остеокластами резорбции костей (приостанавливает выход кальция и органических веществ из костного матрикса, повышает отложения кальция в нем).

Механизм опосредован АЦ-системой, имеется специфичный рецептор на мембранах клеток-мишеней

Паратгормон

$Mr=9500 Da$

Гормон паращитовидной железы. Получен в 1959г. Структура расшифрована через 10 лет. Пептид, состоит из 84ак.

Биологические эффекты: восстанавливает нормальный уровень кальция во внеклеточной жидкости путем прямого воздействия на кости и почки и опосредованного (через стимуляцию синтеза кальцитриола) слизистую кишечника.

- 1) повышает скорость растворения кости, вымывая кальций во внеклеточную жидкость
- 2) снижает почечный клиренс для кальция, способствуя повышению его концентрации во внеклеточной жидкости
- 3) стимулирует синтез кальцитриола, что увеличивает эффективность всасывание кальция в кишечнике

Гомеостаз Ca^{++} в организме

2,25 - 2,65 ммоль/л в крови

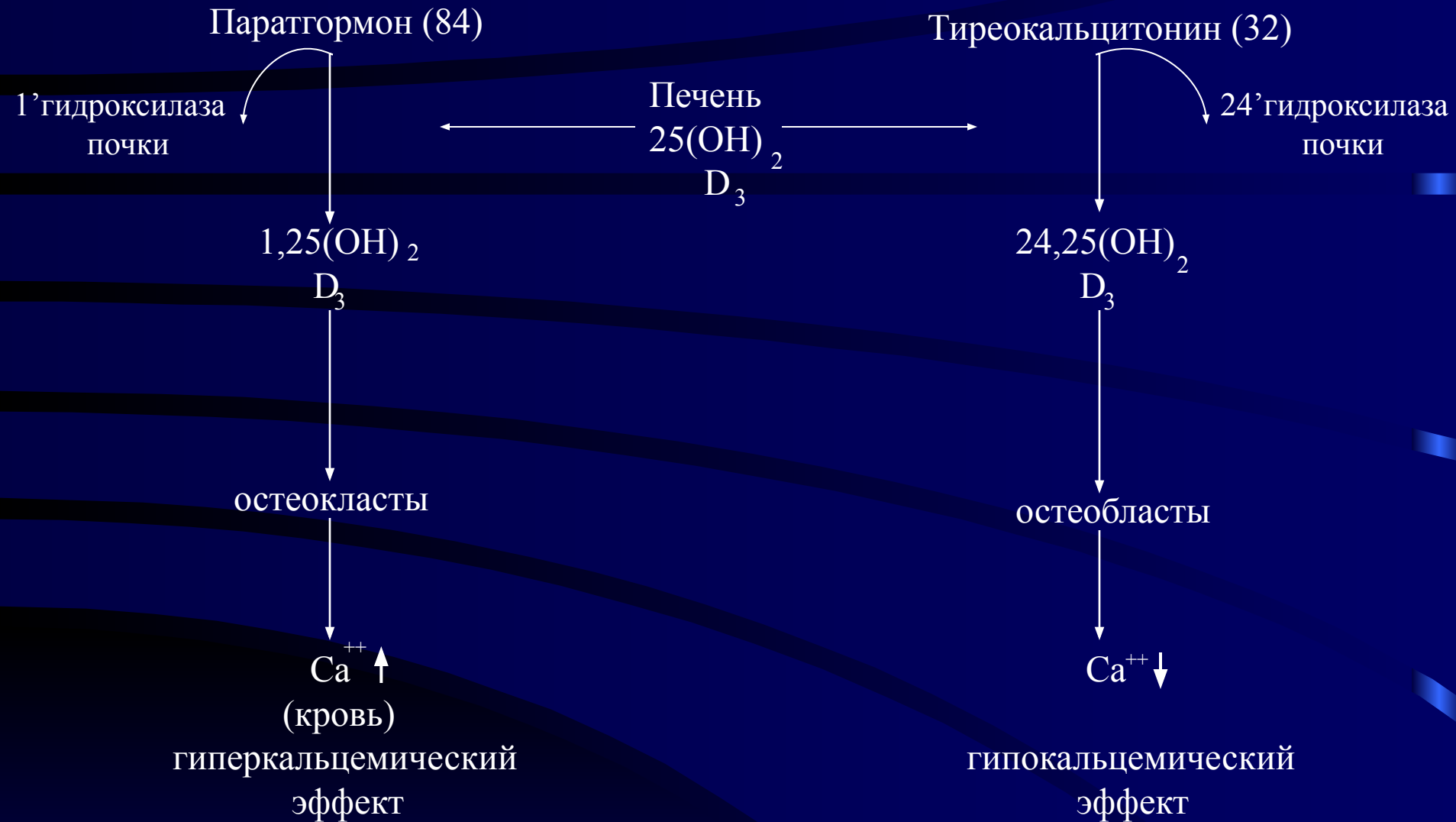
Ca^{++} присутствует в организме в трех формах:

1. Минеральная форма (в виде соли фосфатов). В костной ткани - 1г кальция.
2. Ионизированная форма.
3. Связанный с альбуминами.

Основное депо Ca^{++} - костная ткань..



Гомеостаз Ca^{++} в организме

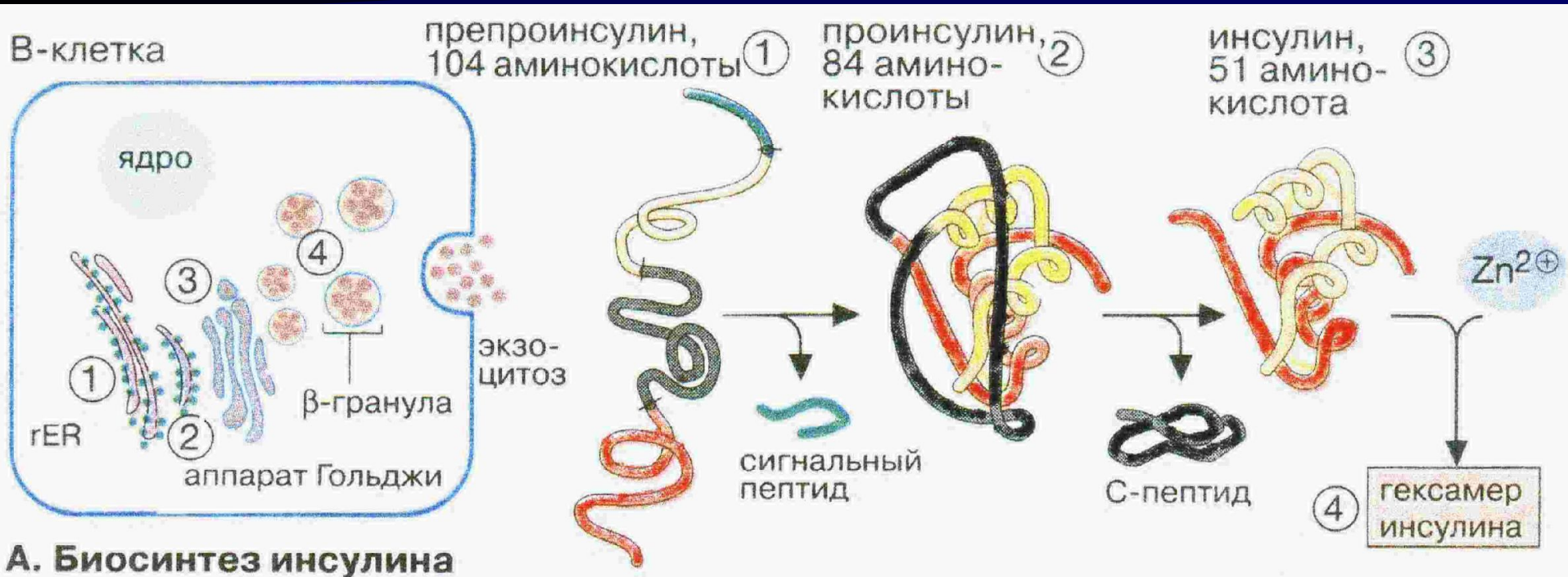


ГОРМОНЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- Инсулин. Полипептид 51 ак.
- Глюкагон. Полипептид 29 ак.
- Соматостатин - подавляет секрецию гормона роста.
Циклический полипептид.
- Панкреатический полипептид - состоит из 36 ак, влияет на желудочно-кишечную секрецию.

Инсулин

Биосинтез в β -клетках островков Лангерганса



Поджелудочная железа секретирует 40-50 ед инсулина в сутки, что составляет примерно 15-20% общего количества гормона в железе.

Главный стимул для секреции инсулина - повышение концентрации глюкозы.

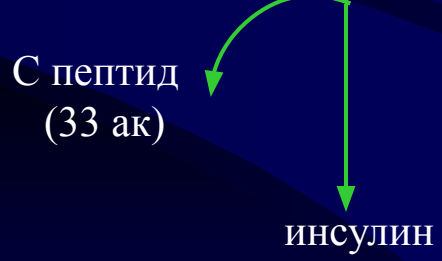
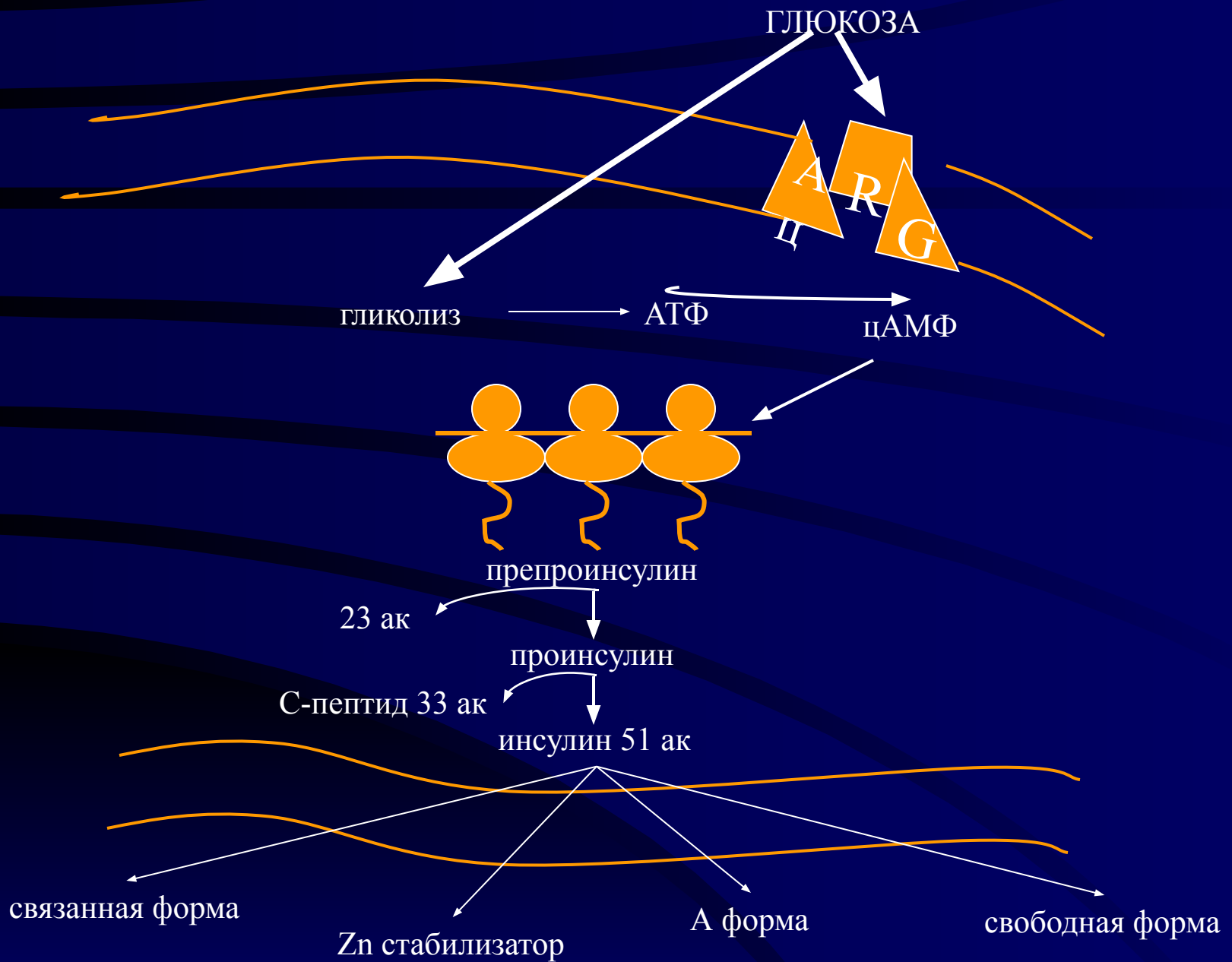


Схема двух путей секреции инсулина

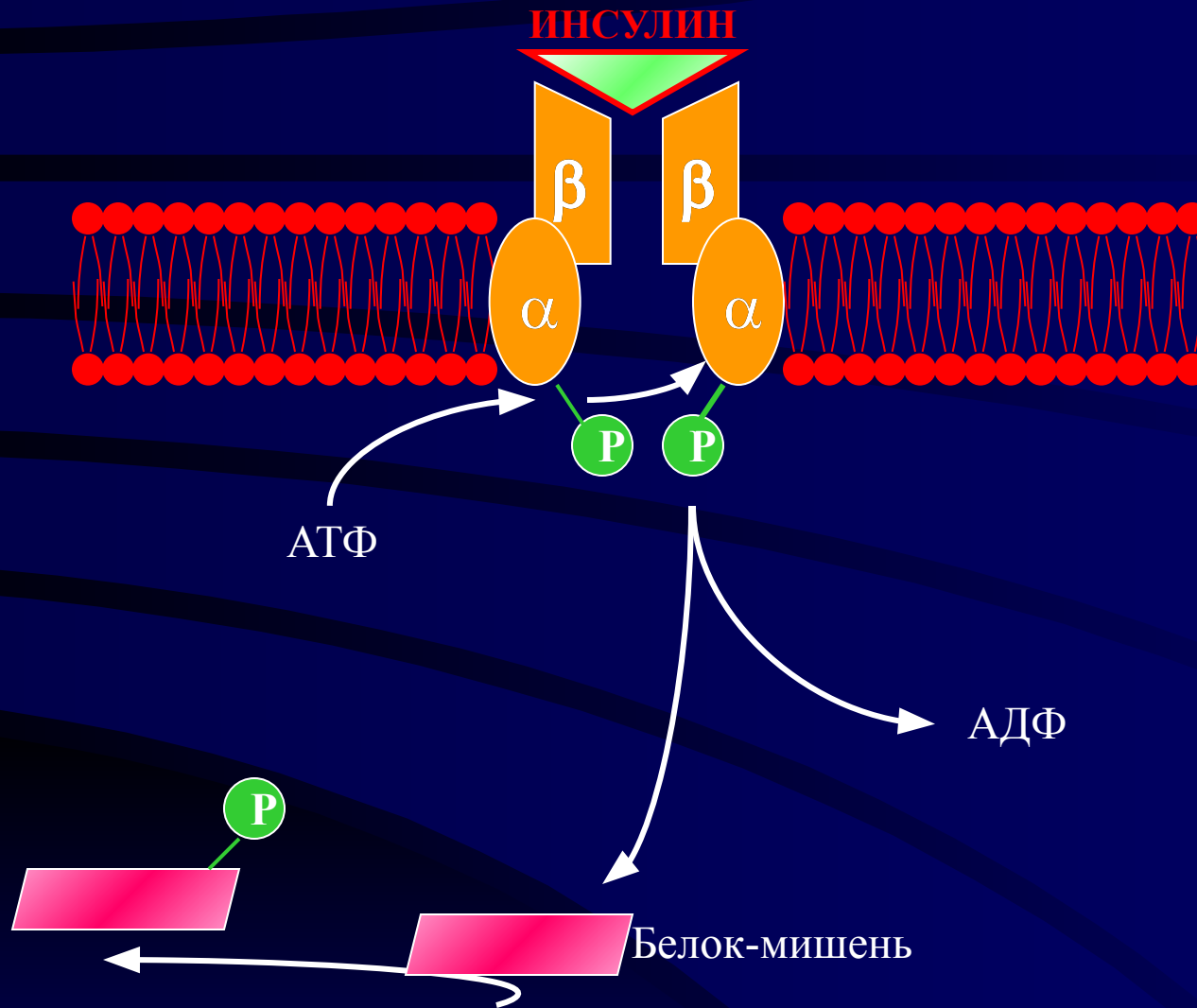


Инсулинозависимые ткани

- Печень (гепатоциты)
- Мышцы (миоциты)
- Жировая ткань (адипоциты)
- Лейкоциты
- Хрусталик глаза

Повышает проницаемость клеточных мембран для глюкозы и других метаболитов.

Инсулиновый рецептор



Биологические эффекты инсулина подразделяются на 4 группы

1. Очень быстрые (секунды) - гиперполяризация мембран клеток, изменение мембранного транспорта глюкозы, ионов.
2. Быстрые (минуты) - активация ферментов, что приводит к преобладанию гликогенолиза, липогенолиза, синтеза белка - т.е. Преобладание анаболических процессов.
3. Медленные (минуты - часы) - повышение потребления клеткой аминокислот, избирательная индукция ферментов анаболизма или репрессия ферментов катаболизма (действие на геном).
4. Самые медленные (часы - сутки) - митоз, размножение клеток.

Тканевые эффекты инсулина

1. Усиливает транспорт глюкозы в клетки
2. Усиливает интенсивность гликолиза, усиливает активность ферментов:
 - гексокиназы (глюкокиназы)
 - фосфруктокиназы
 - пируваткиназы
3. Активация синтеза гликогена
 - активация гликогенсинтазы
4. Подавление глюконеогенеза
 - тормозит активность фосфоенолпируваткарбоксикиназу
5. Стимулирует липогенез (синтез жирных к-т, триглицеридов, фосфолипидов, холестерина).
 - активация ацетил-КоА-карбоксилазы
 - активирует приток ацетил-КоА, НАДФН, глицерола
6. Активация синтеза белка, транспорта аминокислот.

Причины возникновения сахарного диабета

1. Повреждение глюкорецепторной системы
 β -клетки не определяют глюкозу ----- не происходит выброс инсулина
2. Повреждение аденилатциклазной системы.
3. Повреждение в системе гликолиза.
4. Врожденные или приобретенные поломки в системе в инсулинобеспечивающей части ДНК, рибосомных, матричных и т-РНК ----- дефицит аминокислот для синтеза инсулина.
5. Нарушение перехода проинсулина в инсулин с возможным выходом в кровь β -цепи инсулина и проинсулина.
6. Нарушения выделения β -гранулами β -клеток и затруднение перехода инсулина в межклеточное пространство.
7. Нарушение проникновения инсулина из межклеточного пространства в капиллярную сеть.
8. Нарушение целостности β -клеток в результате деструктивных процессов (опухоли, воспаление, киста и т.д.).

Глюкагон

Пептид из 29 а.к., $M_r = 4000 D$, 1 цепочка.

Синтез.

Синтезируется α -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы в виде препроглюкагона ($M_r = 9000 D$), он связан с белками и биологически не активен. В плазме под действием протеаз превращается в активный глюкагон.

Основная мишень глюкагона - гепатоциты. Воздействуя на рецепторы, увеличивает синтез цАМФ.

- глюкагон немедленно стимулирует гликогенолиз, активируя фосфоорилазу, через каскад реакций;
- а спустя продолжительное время и глюконеогенез
- подавляет гликогенсинтазу
- является мощным липолитическим агентом - активирует гормончувствительную липазу, т.е. жирные кислоты могут использоваться в качестве энергетического субстрата при отсутствии глюкозы, низкой её концентрации, также могут превращаться в кетовые тела

При инсулиновой недостаточности содержание глюкагона всегда повышено

ГОРМОНЫ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ

90% надпочечников - корковое вещество, синтезирует кортикостероиды

10%- мозговое вещество, синтезирует катехоламины

Катехоламины

Гормоны мозгового вещества надпочечников относятся к группе фенолов, производных пирокатехина.

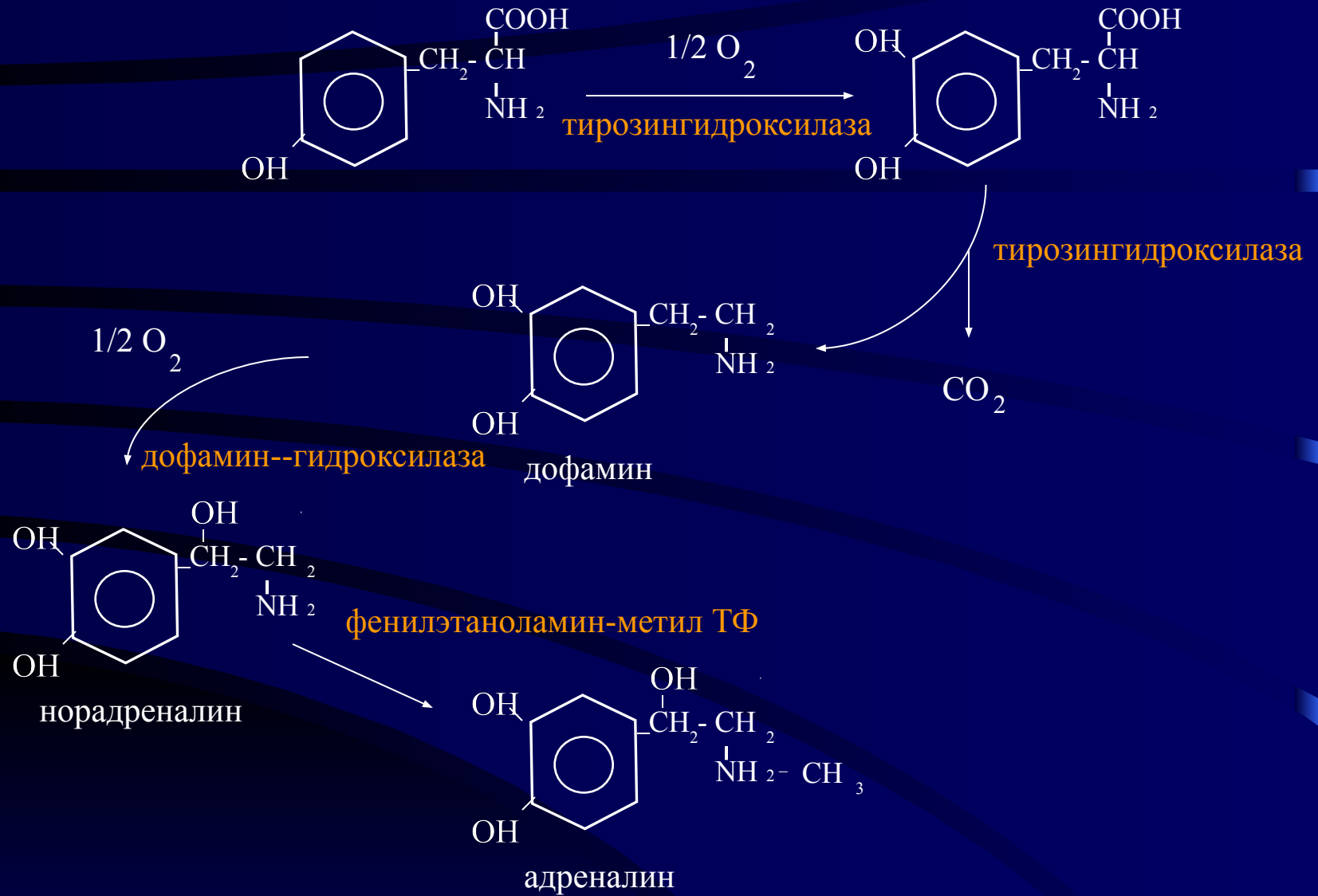
Их роль в организме - обеспечивают адаптацию к острым и хроническим стрессам

адреналин ----- 80%

норадреналин- 20%

дофамин-----<1%

Синтез катехоламинов



Биологические эффекты катехоламинов

Катехоламины действуют через два главных класса рецепторов: α -адренергические и β -адренергические. Эффекты их активации опосредуются различными вторичными мессенджерными системами и приводят к разным, порой противоположным биологическим эффектам.

Физиологические и биохимические реакции, опосредуемые активацией различных адренергических рецепторов:

- α_1 : гликогенолиза в печени и мышцах, сокращение гладкой мускулатуры кровеносных сосудов, **повышение** артериального давления, сокращение матки, расслабление гладкой мускулатуры в желудочно-кишечном тракте, расширение зрачка;

- α_2 : расслабление гладких мышц желудочно-кишечного тракта, но сокращение - в некоторых сосудах, ингибирование липолиза, секреция ренина в почках, инсулина в β -клетках поджелудочной железы, агрегации тромбоцитов;

- β_1 : увеличение амплитуды, силы и частоты сокращения миокарда, увеличение секреторности желудка, стимуляция липолиза в жировой ткани, расслабление гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта;

- β_2 : глюконеогенеза и гликогенолиза в печени, гликогенолиза в мышцах, **повышение** секреции инсулина и глюкагона в поджелудочной железе, ренина в почках, расслабление гладких мышц бронхов, кровеносных сосудов, мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта.

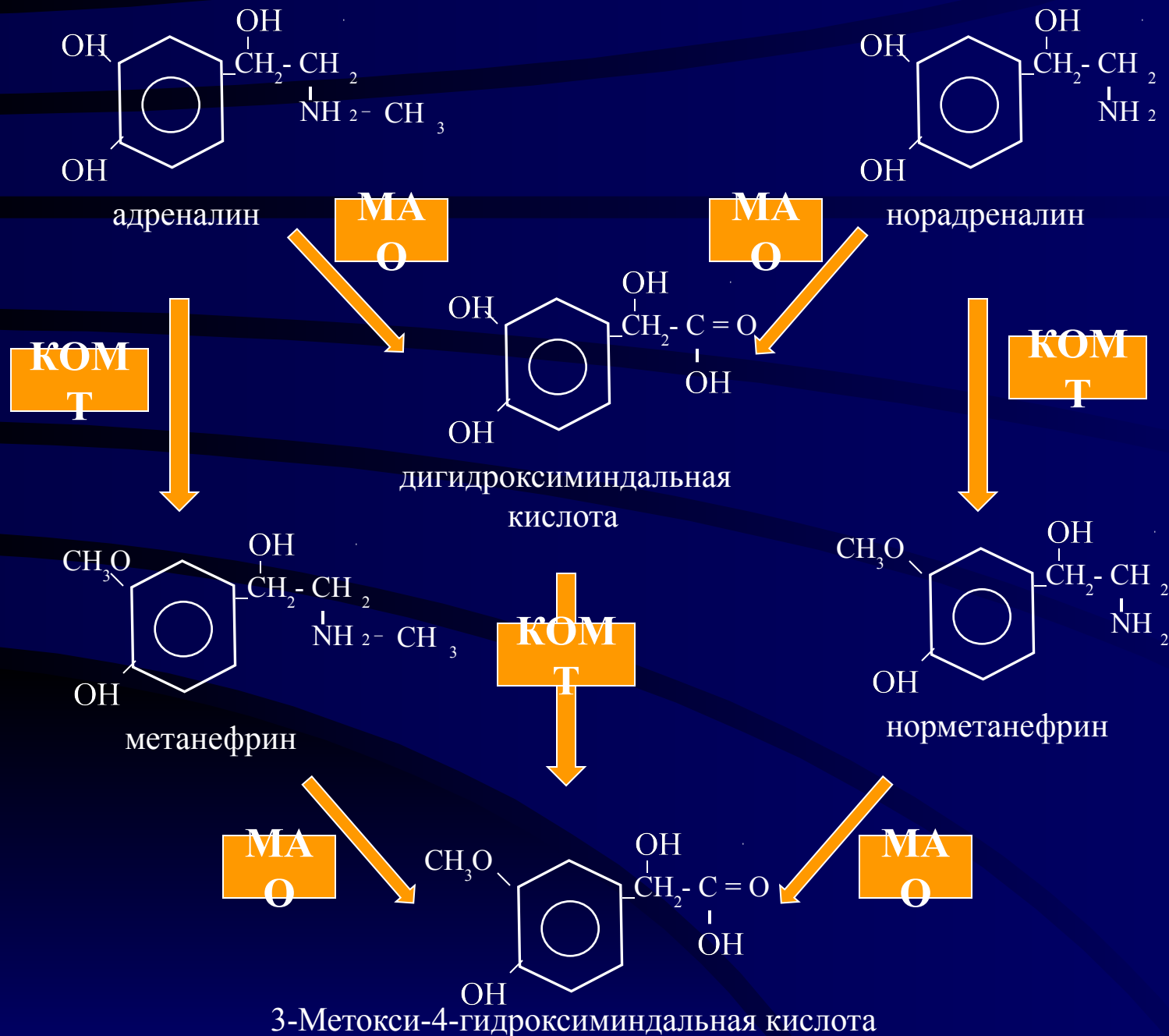
Клеточные эффекты катехоламинов опосредуются вторичными мессенджерными системами. Так, воздействие на β_1 и β_2 -рецепторы вызывает активацию цАМФ-зависимой протеинкиназной системы, α_1 -рецепторы вызывают активацию фосфоинозитолового механизма с мобилизацией кальция и активацией кальмодулин-зависимых протеинкиназных реакций, α_2 -рецепторы вызывают активацию цАМФ посредством ингибирования аденилатциклазы.

Эффекты адреналина и норадреналина затрагивают практически все функции организма. Они стимулируют рост и деление клеток, активируют основные энергопродуцирующие метаболические циклы.

Адреналин – контринсулярный гормон: повышает уровень глюкозы, в печени и большинстве других тканей адреналин индуцирует синтез ключевых ферментов глюконеогенеза, активирует посредством цАМФ-зависимого механизма фосфоорилазу гликогена в печени и мышцах, вызывая гипергликемию; стимулирует липолиз в жировой ткани, но ингибирует гликолиз и липогенез.

Существенно влияние катехоламинов на продукцию гормонов железами внутренней секреции и другими гормон-продуцирующими клетками. Это действие, вероятно, опосредуется повышением уровня цАМФ и приводит к стимуляции синтеза инсулина в поджелудочной железе, имитации эффектов ТТГ на фолликулярные клетки щитовидной железы, стимуляции синтеза кальцитонина К-клетками этого же органа, паратгормона паращитовидными железами, гастрин в желудке, эритропоэтина и ренина почками.

Распад катехоламинов



Распад катехоламинов

