

КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ

ЛЕКЦИЯ

ФЕРМЕНТЫ – 2

**КРАСНОДАР
2017**

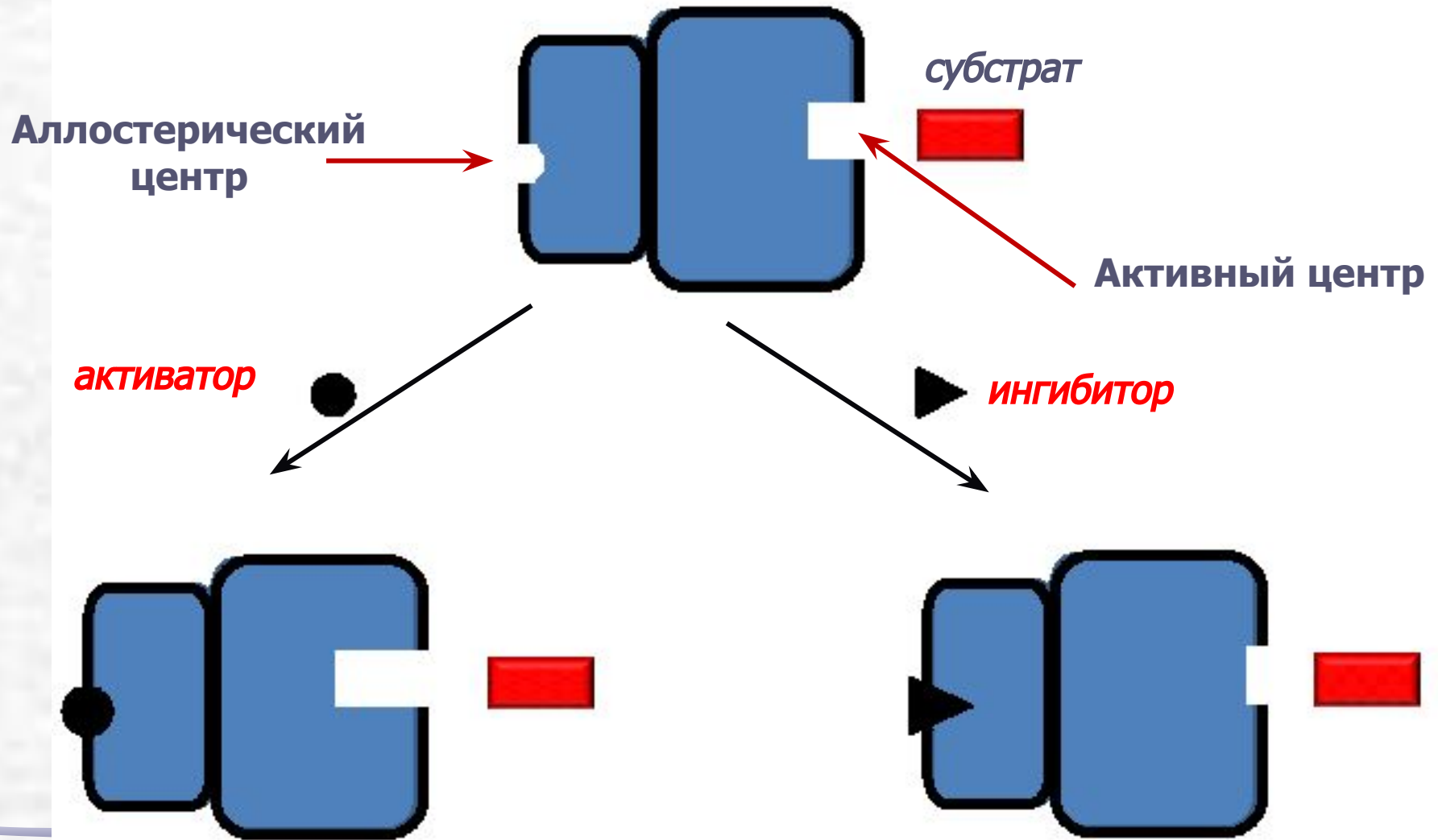
Регуляция скорости ферментативных реакций

1. Количеством ферментов
2. Доступностью фермента и субстрата
3. Регуляцией активности самого фермента:
 - компонентами самой клетки
 - аллостерическая
 - химическая модификация
 - частичный протеолиз

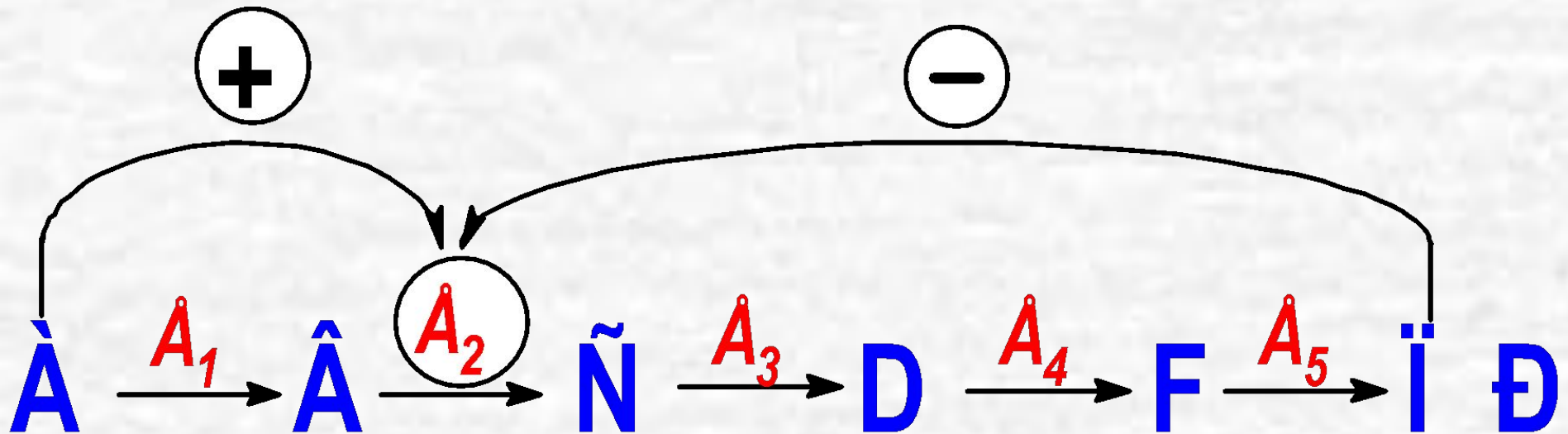
Регуляция скорости ферментативных реакций

компонентами самой клетки – температурой, рН, количеством субстрата, компартментализацией ферментов, наличием эффекторов

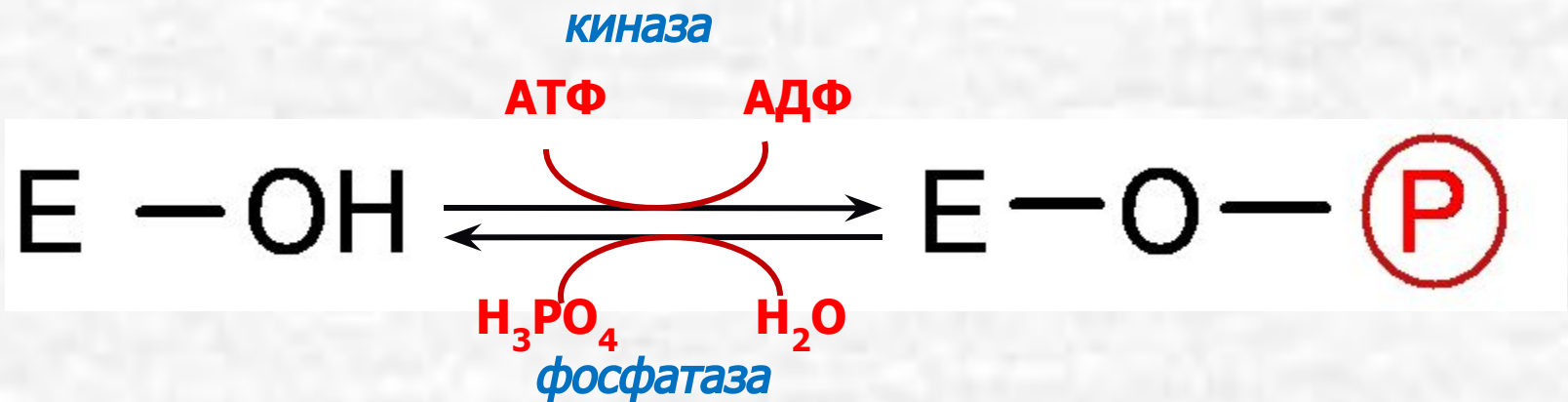
Аллостерическая регуляция



Алlostерическая регуляция



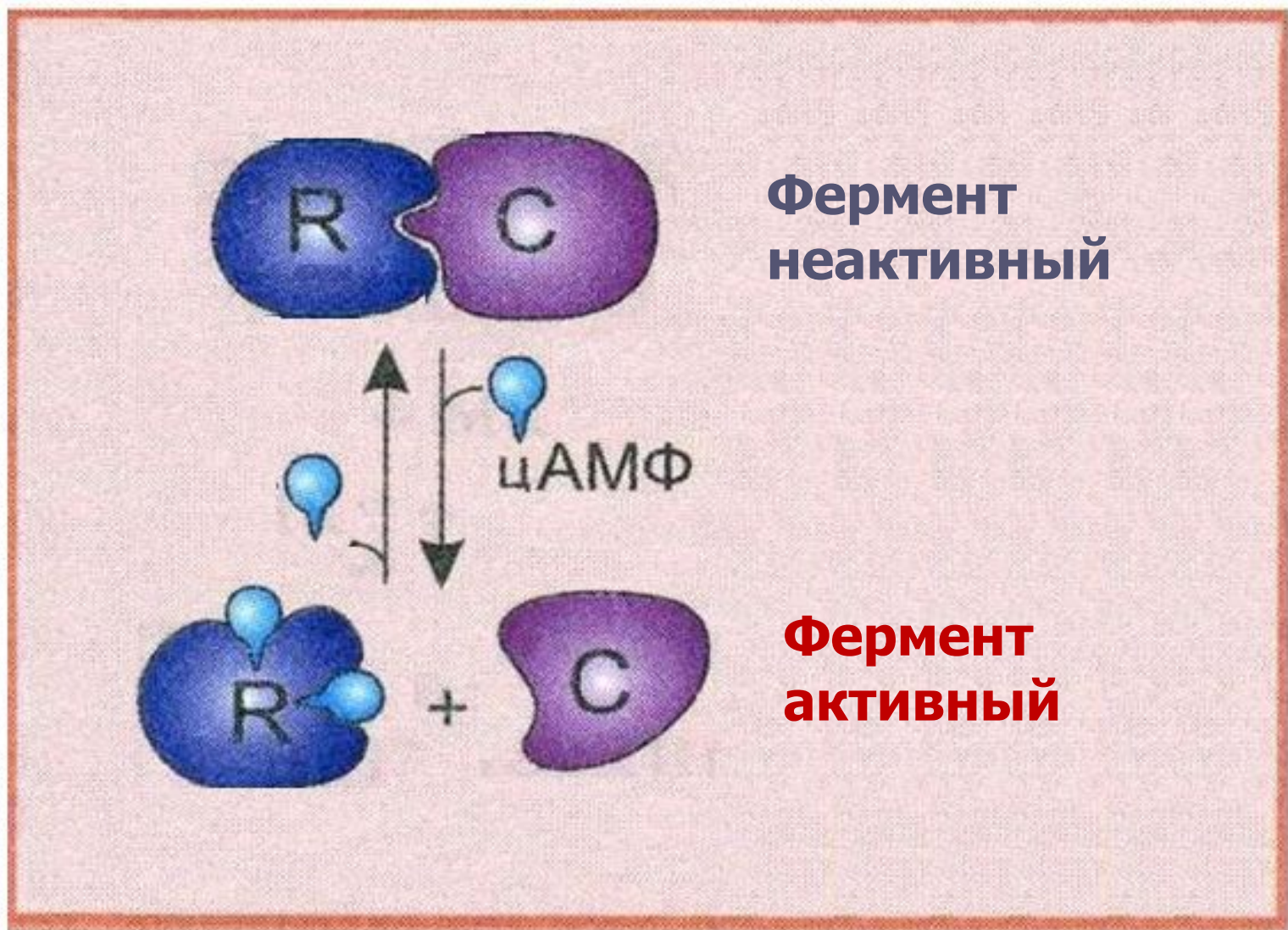
Регуляция активности фермента путем **фосфорилирования / дефосфорилирования**



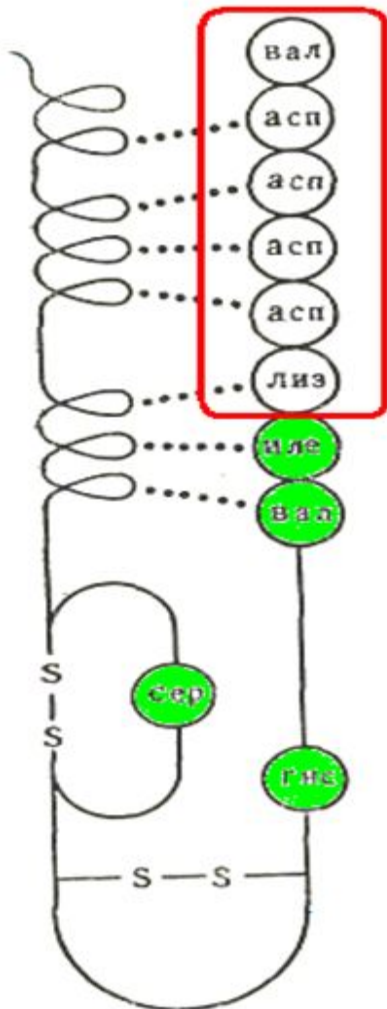
неактивный E
(активный E)

активный E
(неактивный E)

Регуляция путём ассоциации-диссоциации

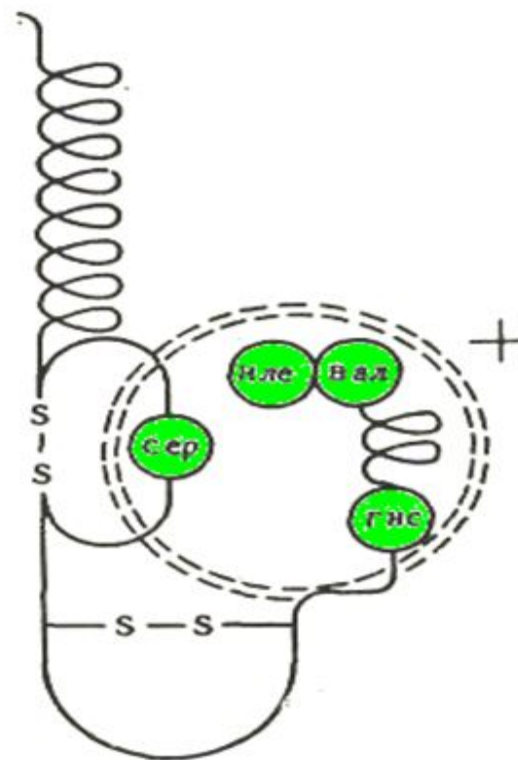


Активация путём частичного протеолиза

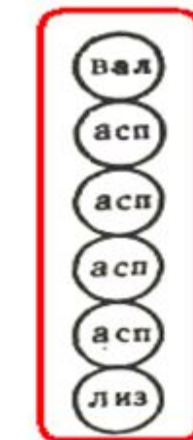


Трипсиноген
неактивный

Энтеро-
пептидаза



Трипсин
активный



гексапептид

Энзимология –

раздел биохимии, изучающий строение, механизм действия и молекулярную структуру ферментов, а также выделение, процессы биосинтеза ферментов и их практическое применение, в т.ч. для энзимодиагностики и энзимотерапии.

Энзимодиагностика -



**определение активности
ферментов с
диагностической целью**

2 группы ферментов:

- Ферменты жизнеобеспечения (одинаковые во всех клетках)
- Органоспецифические ферменты

**Ферментный состав клеток
изменяется в онтогенезе и при
болезнях**

Происхождение ферментов крови:

- **Собственные ферменты крови;**
- **Ферменты секретов и экскретов;**
- **Тканевые ферменты.**

фермент	примеры использования
Лактатдегидрогеназа (изофермент ЛДГ₁)	Инфаркт миокарда
Аспартатамино-трансфераза (АСТ)	Инфаркт миокарда
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	Заболевания печени, инфаркт миокарда
Креатинкиназа (КК) (изофермент ММ – мышечный тип, изофермент МВ – сердечный тип)	Прогрессирующая дистрофия Инфаркт миокарда
Кислая фосфатаза	Рак предстательной железы

Изменение активности ферментов в плазме крови при инфаркте миокарда

Кратное увеличение активности ферментов относительно нормальных значений



Инфаркт миокарда

Энзимотерапия -



**использование
ферментов с
лечебной целью**

Использование ферментов с лечебной целью

- Ферментозаместительная терапия;
- Противовоспалительная терапия;
- Фибринолитическая терапия;
- Литическая терапия

фермент

примеры использования

Пепсин

Нарушение переваривания белков в желудке, нарушение синтеза или секреции пепсина

**Трипсин,
химотрипсин
(Девитас)**

Лечение гнойных ран

Гиалуронидаза

Рассасывание рубцов

**Стрептокиназа,
урокиназа**

Рассасывание тромбов

**Нуклеазы
(ДНКаза)**

**Вирусный конъюнктивит,
ринит, гнойный бронхит**

Иммобилизованные ферменты

— препараты ферментов, молекулы которых связаны с матрицей, или носителем (например, целлюлозой), сохраняя при этом свои каталитические свойства.

Преимущества иммобилизованных ферментов:

- более высокая стабильность ферментных препаратов,
- возможность их удаления из реакционной среды и его повторного использования,
- длительность хранения,
- возможность создания непрерывных процессов на ферментных колонках,
- получение продукта реакции, не загрязнённого ферментом

Использование ферментов в качестве аналитических реагентов

фермент	примеры использования
Глюкозооксидаза	Определение концентрации глюкозы
Липаза	Определение концентрации липидов
Уреаза	Определение концентрации мочевины

Энзимопатии



Наследственные

(связаны с отсутствием или нарушением синтеза ферментов)

Вторичные

- токсические;
- алиментарные;
- регуляторные;
- нарушение локализации фермента в клетке.

Наследственные ЭНЗИМОПАТИИ

Выключение синтеза



метаболический блок



**наследственная
болезнь**

Нарушение синтеза



снижен
синтез



повышен
распад



дефект
фермента



в метаболизме «слабое звено»

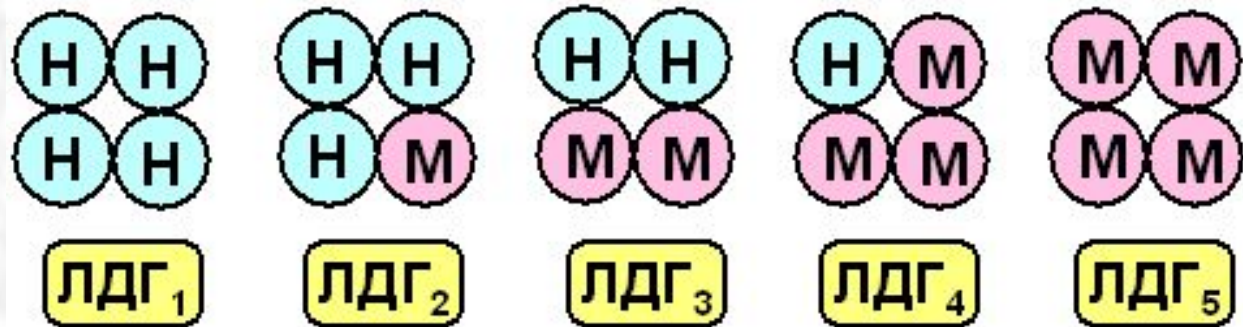


**предрасположенность к
наследственной болезни**

Изоферменты –

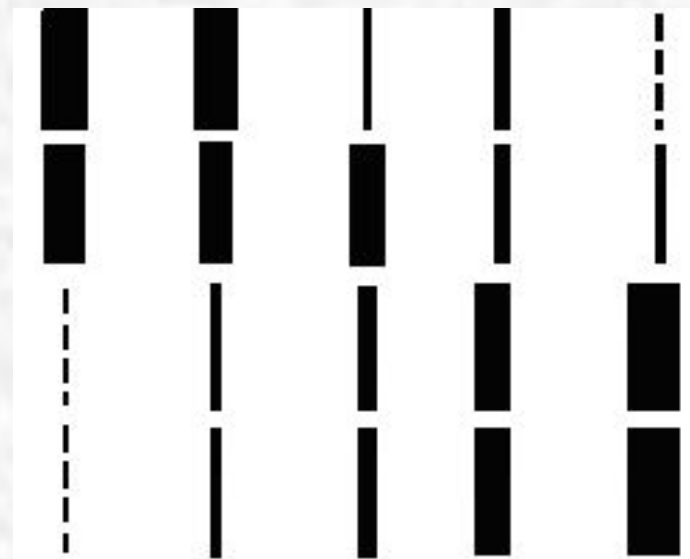
ферменты, катализирующие одну и ту же реакцию, но отличающиеся по первичной структуре и локализованные в разных тканях

Изоферменты ЛДГ

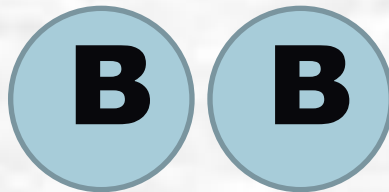


LDG₁ LDG₂ LDG₃ LDG₄ LDG₅

Сердце
Почки
Печень
Мышцы

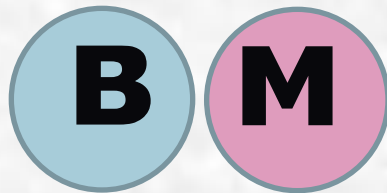


Изоферменты **креатинкиназы**



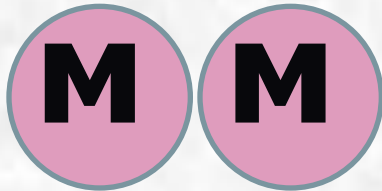
МОЗГ

КК₁



СЕРДЦЕ

КК₂



МЫШЦЫ

КК₃

Единицы измерения количества и активности фермента

$$1 \text{ ME} = \frac{1 \text{ мкмоль превращенного S}}{1 \text{ мин}}$$

nME – количество единиц активности

$$nME = \frac{\text{Кол-во превращенного S (мкмоль)}}{\text{Время (мин)}}$$

Катал

1 моль превращенного S

1 катал = _____

1 секунда

**Связь международной единицы
ферментативной активности с
каталом**

$$1 \text{ кат} = 6 \times 10^7 \text{ МЕ}$$

$$1 \text{ МЕ} = 16,67 \text{ нкат}$$

КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ



ЛЕКЦИЯ

ГОРМОНЫ

**КРАСНОДАР
2017**

Основные системы регуляции метаболизма

- **Центральная и периферическая нервная системы через нервные импульсы и нейромедиаторы**
- **Эндокринная система через эндокринные железы и гормоны, секретируемые в кровь**
- **Паракринная и аутокринная системы через соединения, секретируемые в межклеточное пространство (простагландины, биогенные амины)**
- **Иммунная система через специфические белки (цитокины, антитела)**

ГОРМОНЫ (биорегуляторы) – биологически активные вещества, вырабатываемые в организме специализированными клетками, тканями или органами (железами внутренней секреции) и осуществляющие регуляцию метаболических процессов и физиологических функций организма.

Роль гормонов в процессах жизнедеятельности

ГОРМОНЫ КОНТРОЛИРУЮТ

- **Рост и развитие организма**
- **Развитие и состояние нервной системы**
- **Половое развитие и функции воспроизводства**
- **Все виды метаболизма**
- **Адаптацию и приспособление**

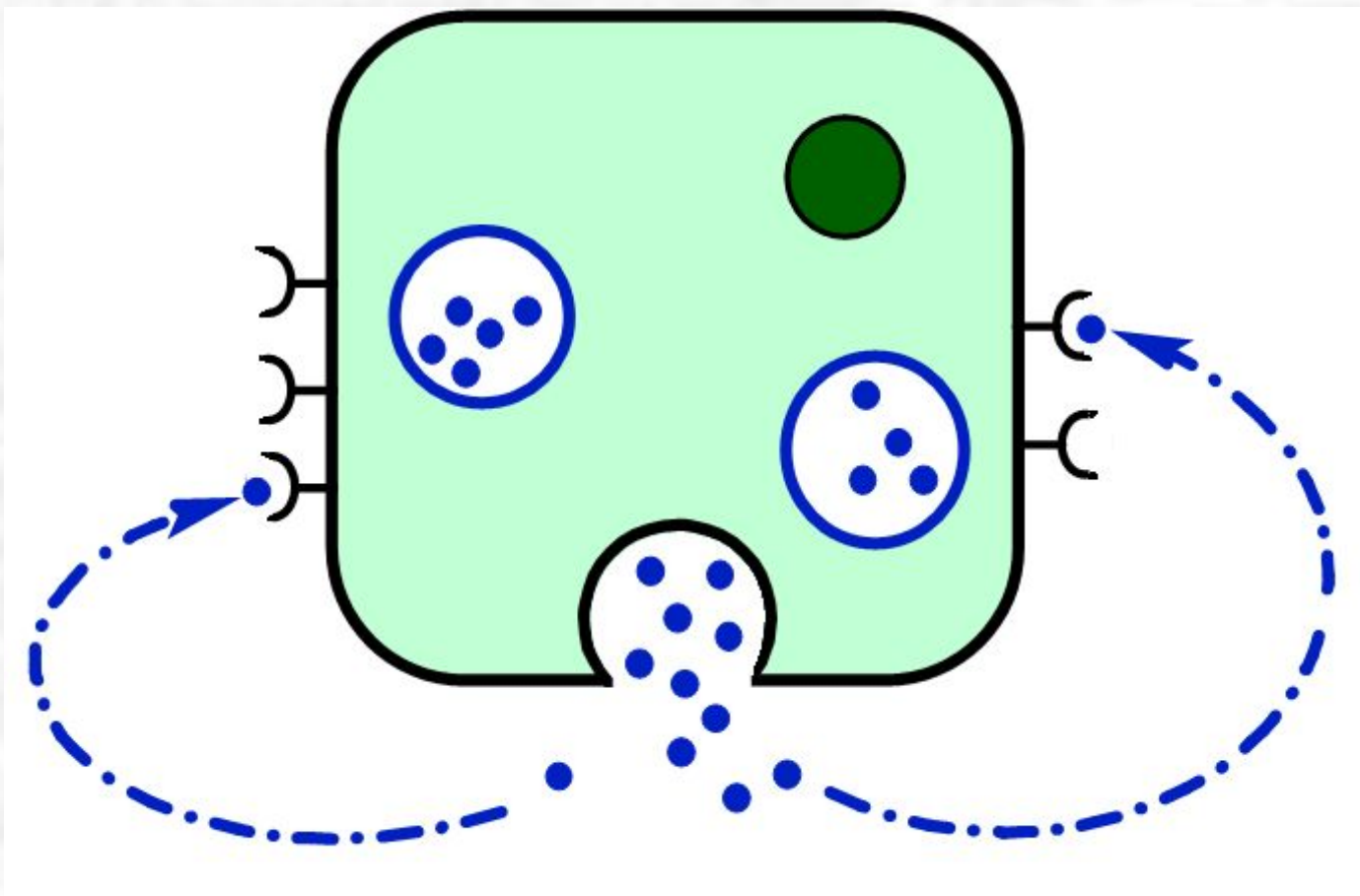
Общебиологические свойства гормонов

- **Дистантность действия**
- **Высокая биологическая активность**
- **Высокая специфичность регулирующего действия**
- **Деятельность гормонов контролируется нервной системой**
- **Опосредованность действия через ферментные системы**
- **Высокая скорость метаболизма**

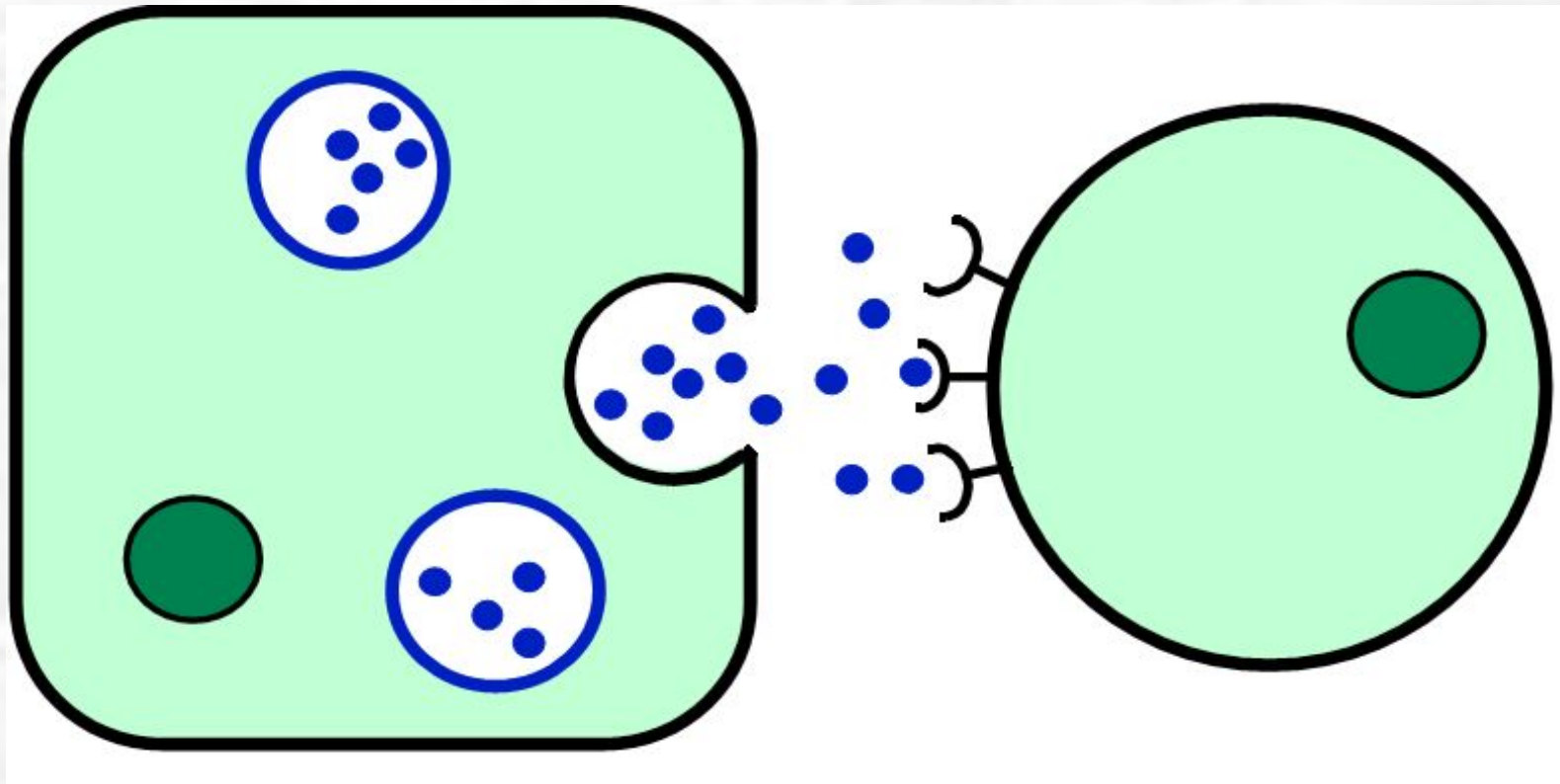
Клетки-мишени –

клетки, имеющие специфические рецепторы к данному гормону (рецепторы могут находиться в плазматической мембране, в цитозоле или в ядерной мембране)

Аутокринная регуляция

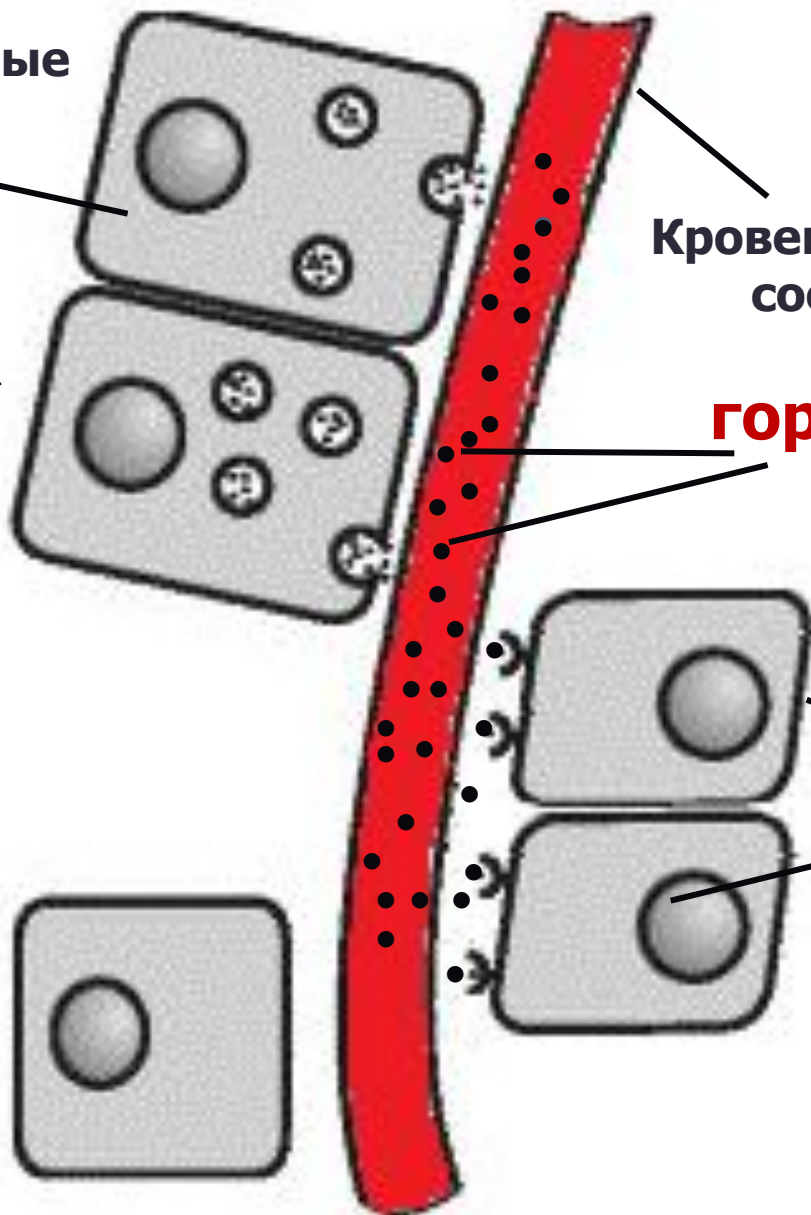


Паракринная регуляция



Эндокринная регуляция

Эндокринные клетки

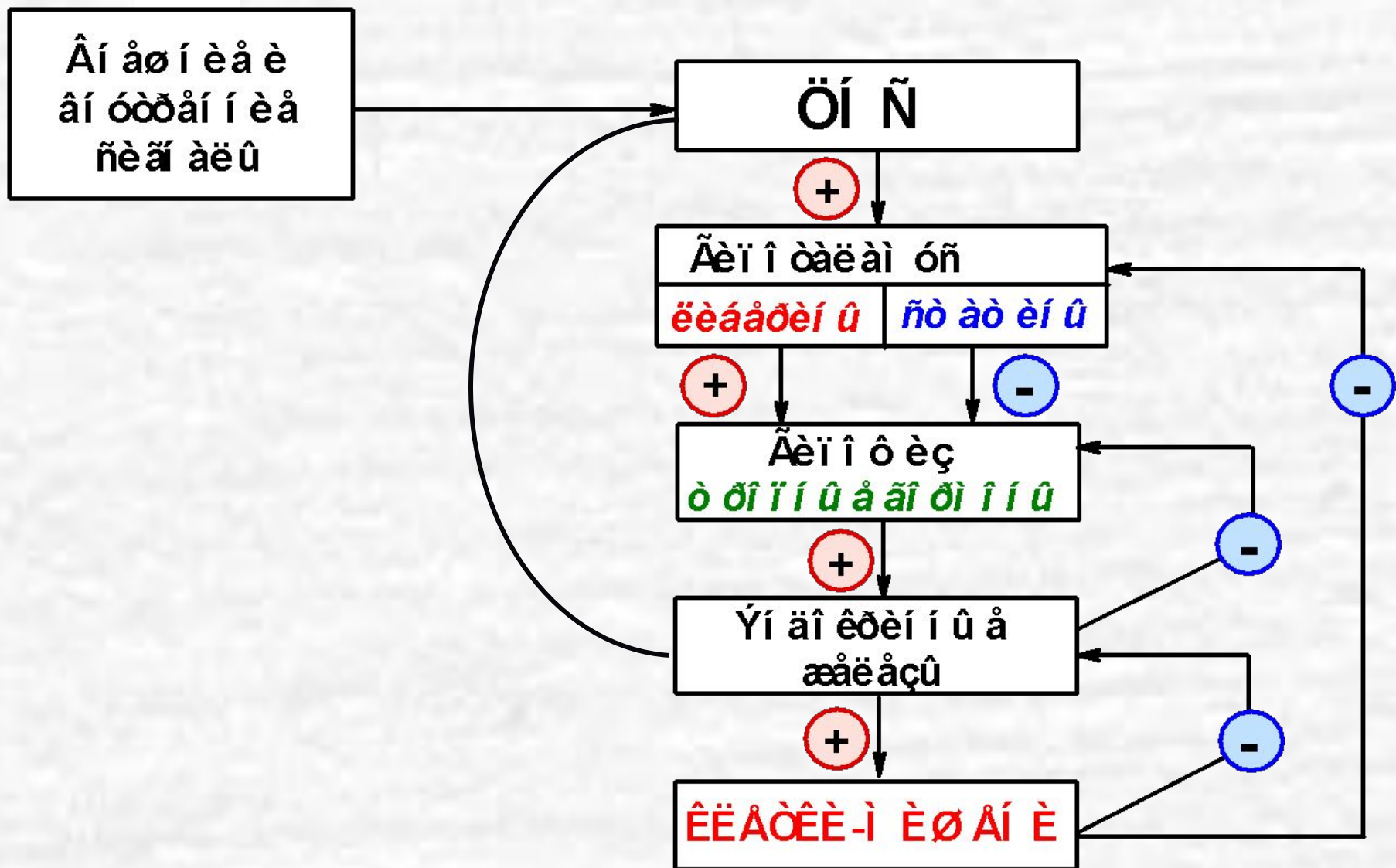


Кровеносный сосуд

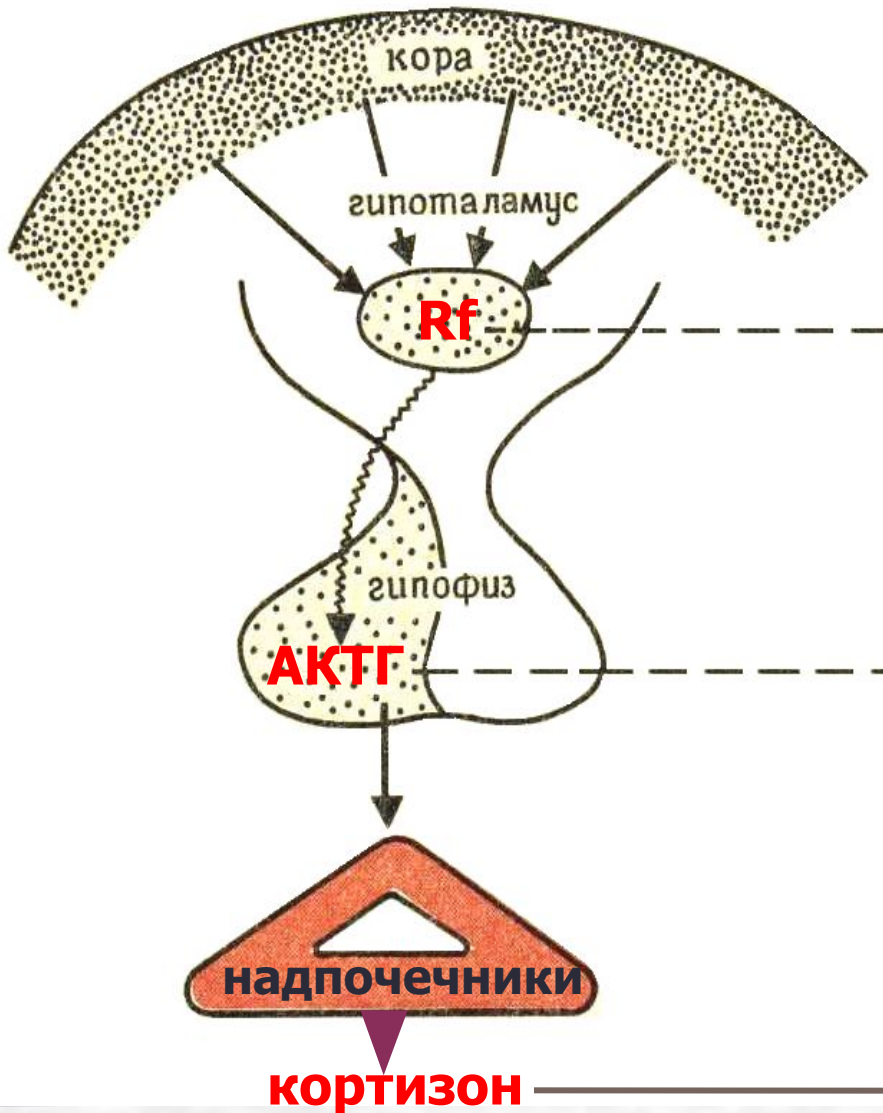
гормоны

Клетки-мишени

Взаимосвязь систем регуляции (иерархия регуляторных систем)



Принцип усиления сигнала



Rf 10^{-9} г/сут

АКТГ 10^{-4} г/сут

кортизон
 10^{-3} г/сут

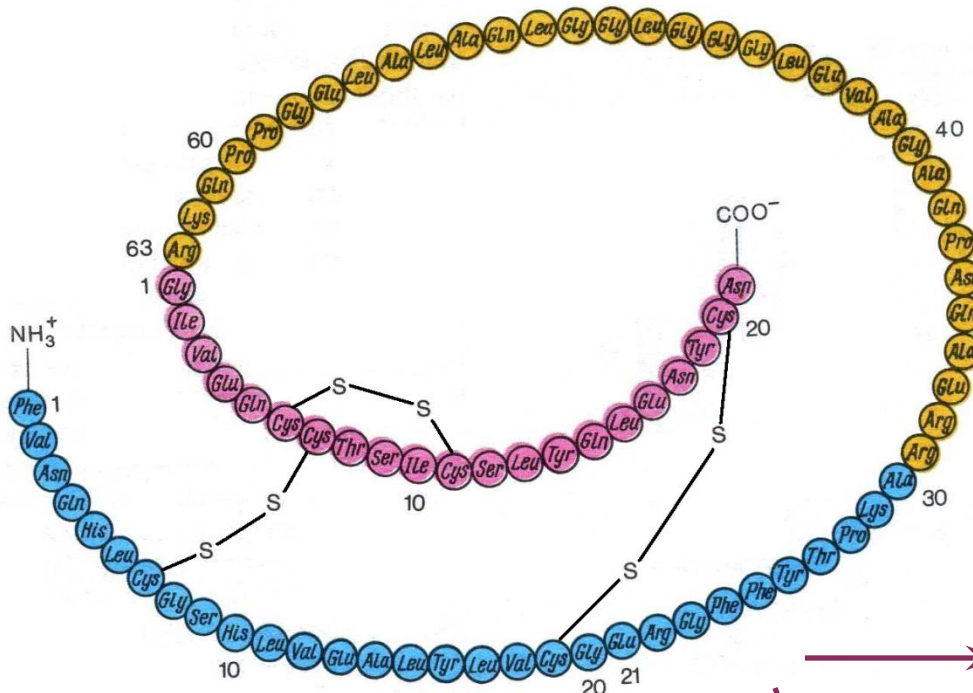


Прогормоны –

неактивные предшественники гормонов, быстро превращающиеся в активные гормоны при необходимости.

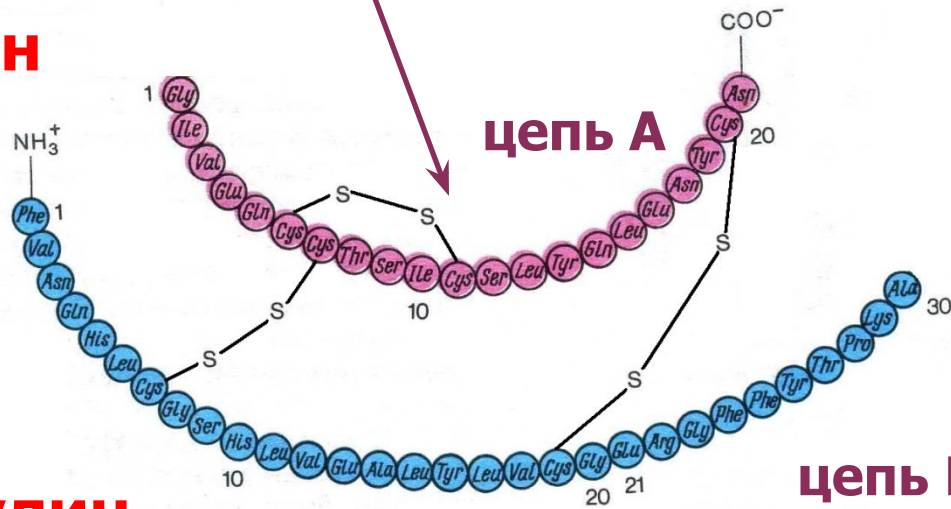
Биологический смысл синтеза прогормонов – резервирование неактивной формы гормонов для быстрой активации и секреции. В виде прогормонов синтезируются гормоны пептидной природы и тироксин.

Прогормоны



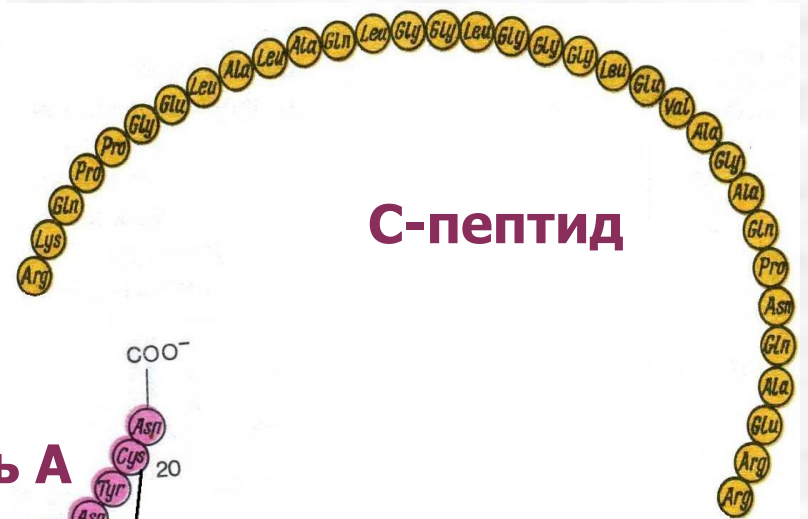
проинсулин

инсулин



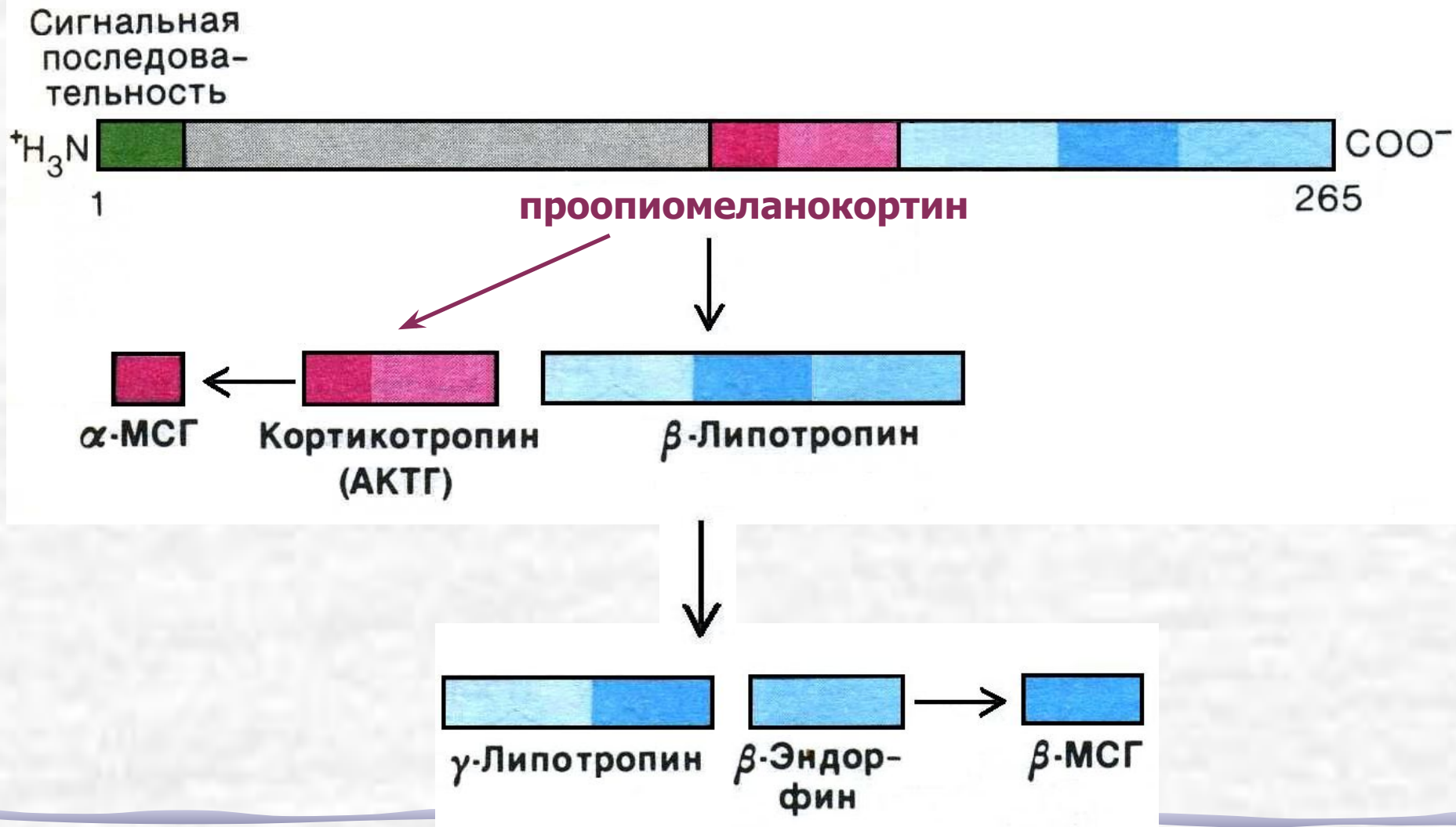
цепь А

цепь В



С-пептид

Прогормоны



КЛАССИФИКАЦИЯ ГОРМОНОВ ПО МЕСТУ ВЫРАБОТКИ

- **ГИПОФИЗАРНЫЕ**
- **ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
- **ГОРМОНЫ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ**
- **ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ**
- **ГОРМОНЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ**
- **ГОРМОНЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

КЛАССИФИКАЦИЯ ГОРМОНОВ ПО ВЛИЯНИЮ НА МЕТАБОЛИЗМ

ГОРМОНЫ, КОНТРОЛИРУЮЩИЕ:

- **УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН**
- **ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН**
- **БЕЛКОВЫЙ ОБМЕН**
- **ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ОБМЕН**
- **ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН**
- **ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН**

КЛАССИФИКАЦИЯ ГОРМОНОВ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ

1. ГОРМОНЫ ПЕПТИДНОЙ ПРИРОДЫ

пептиды

**вазопрессин, окситоцин,
кортикотропин**

простые белки

инсулин, соматотропин

сложные белки

тиреотропин, гонадотропины

**2. ГОРМОНЫ -
ПРОИЗВОДНЫЕ
АМИНОКИСЛОТ**

йодтиронины, адреналин

3. ГОРМОНЫ ЛИПОИДНОЙ ПРИРОДЫ

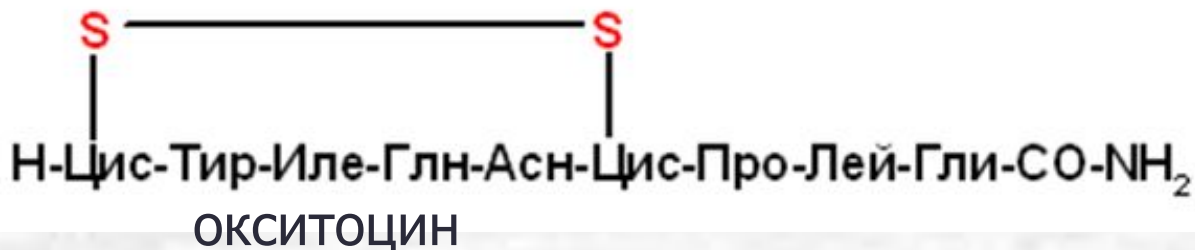
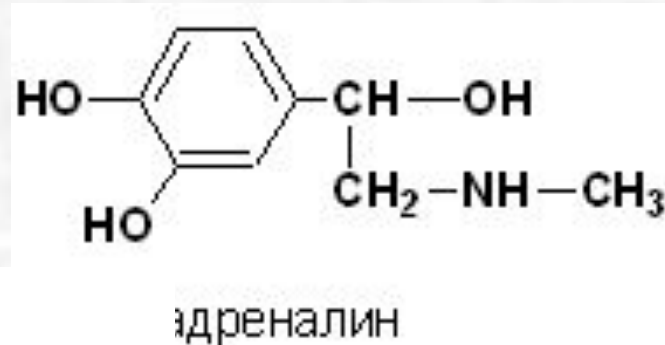
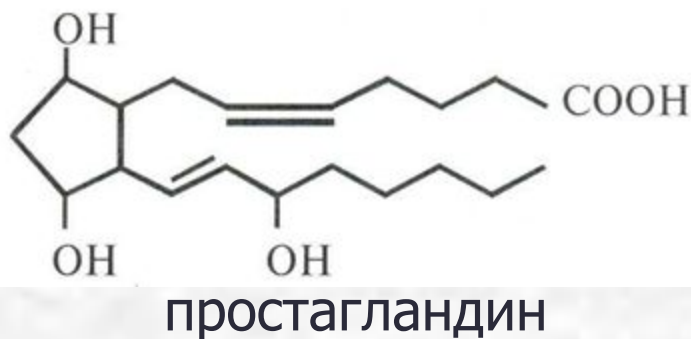
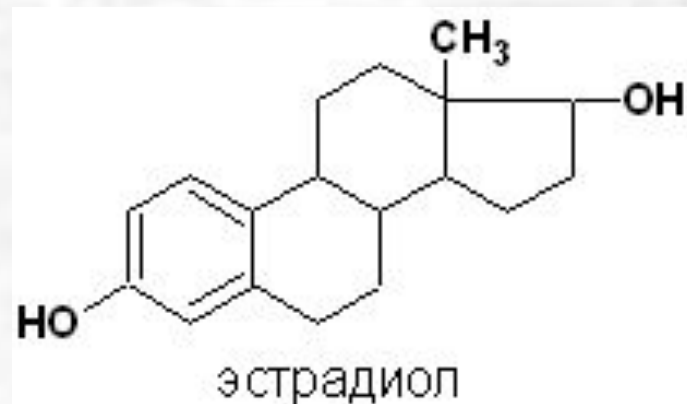
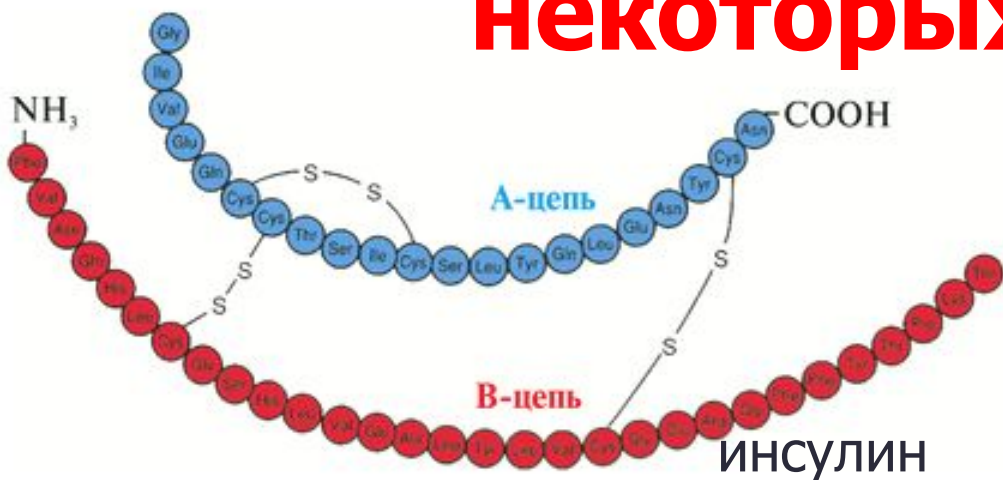
стероиды

кортикоиды, половые гормоны

эйкозаноиды

простагландины

Химическое строение некоторых гормонов



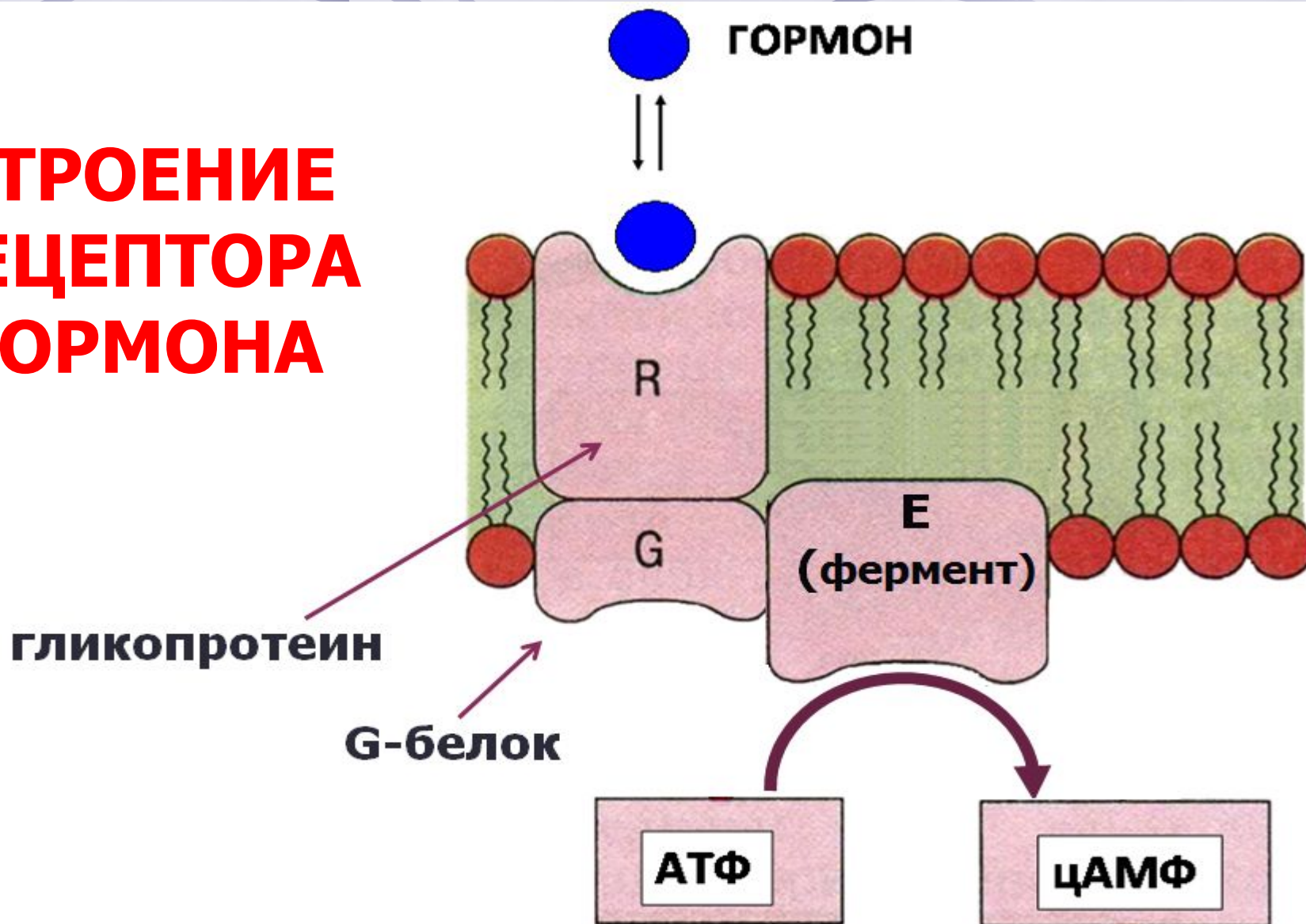
КЛАССИФИКАЦИЯ ГОРМОНОВ ПО СПОСОБУ РЕЦЕПЦИИ

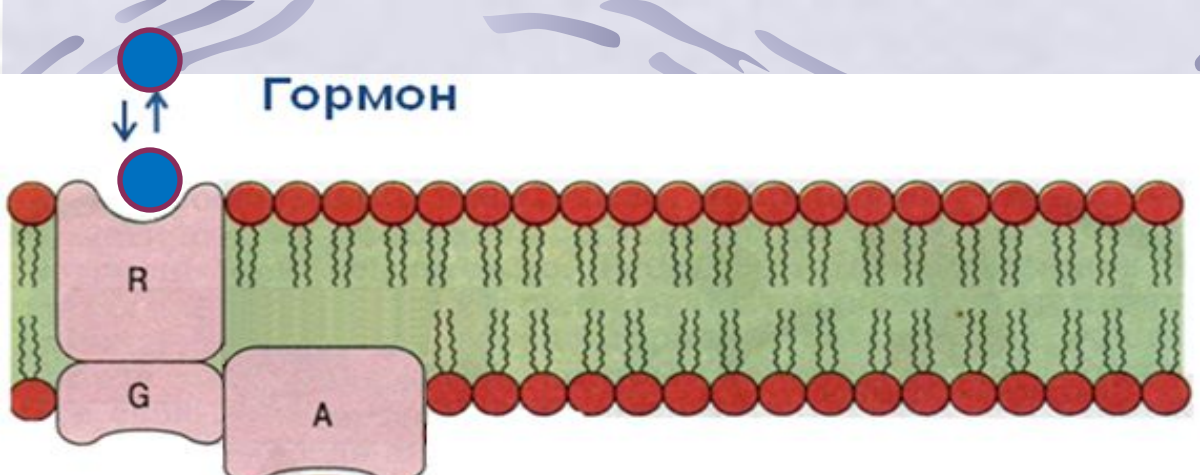
**ГОРМОНЫ МЕМБРАННОГО СПОСОБА
РЕЦЕПЦИИ (ОПОСРЕДОВАННОГО
МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ)**

**ГОРМОНЫ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО
СПОСОБА РЕЦЕПЦИИ
(ПРЯМОГО МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ)**

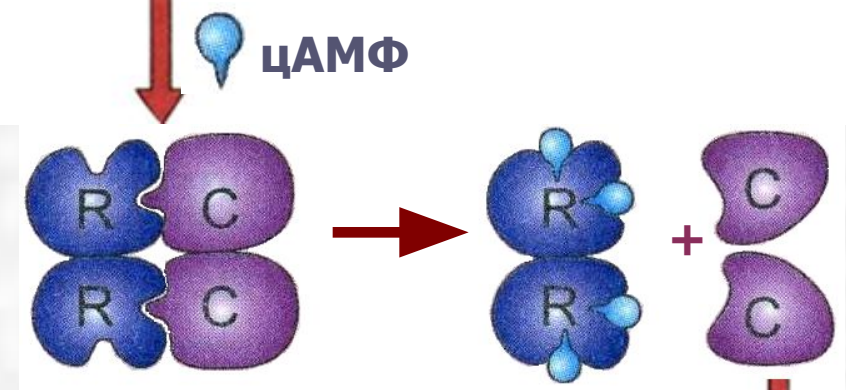
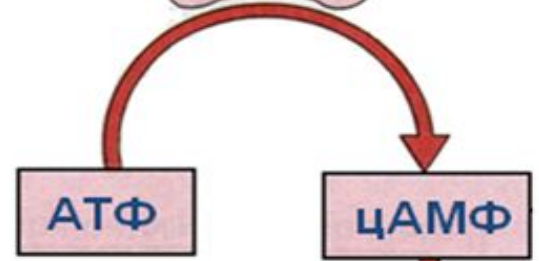


СТРОЕНИЕ РЕЦЕПТОРА ГОРМОНА





Механизм действия гормонов мембранного способа рецепции



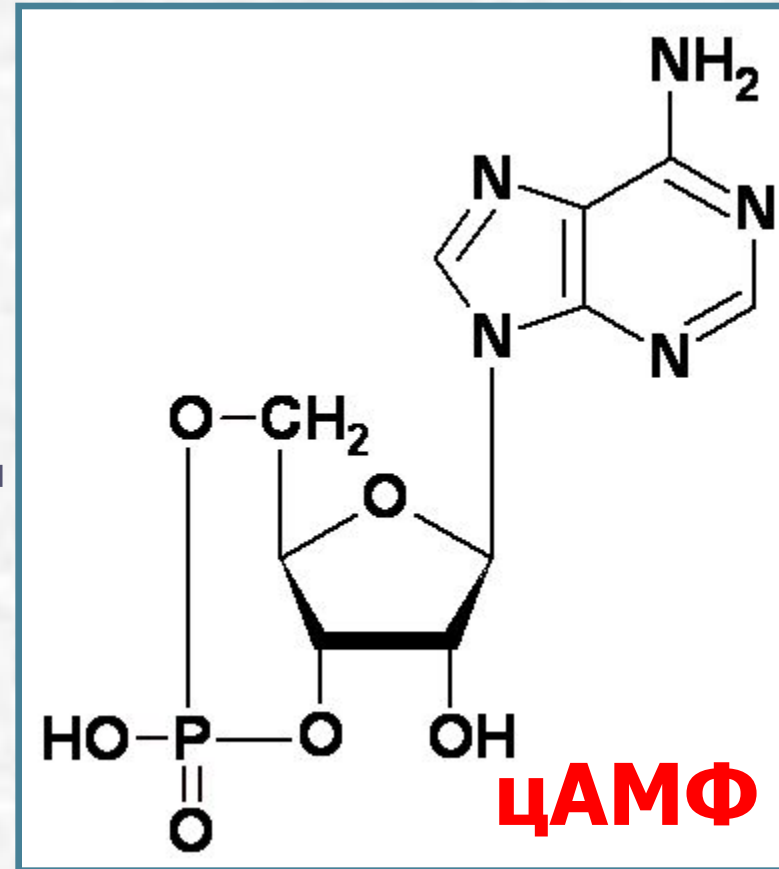
Протеинкиназа неактивная

Протеинкиназа активная

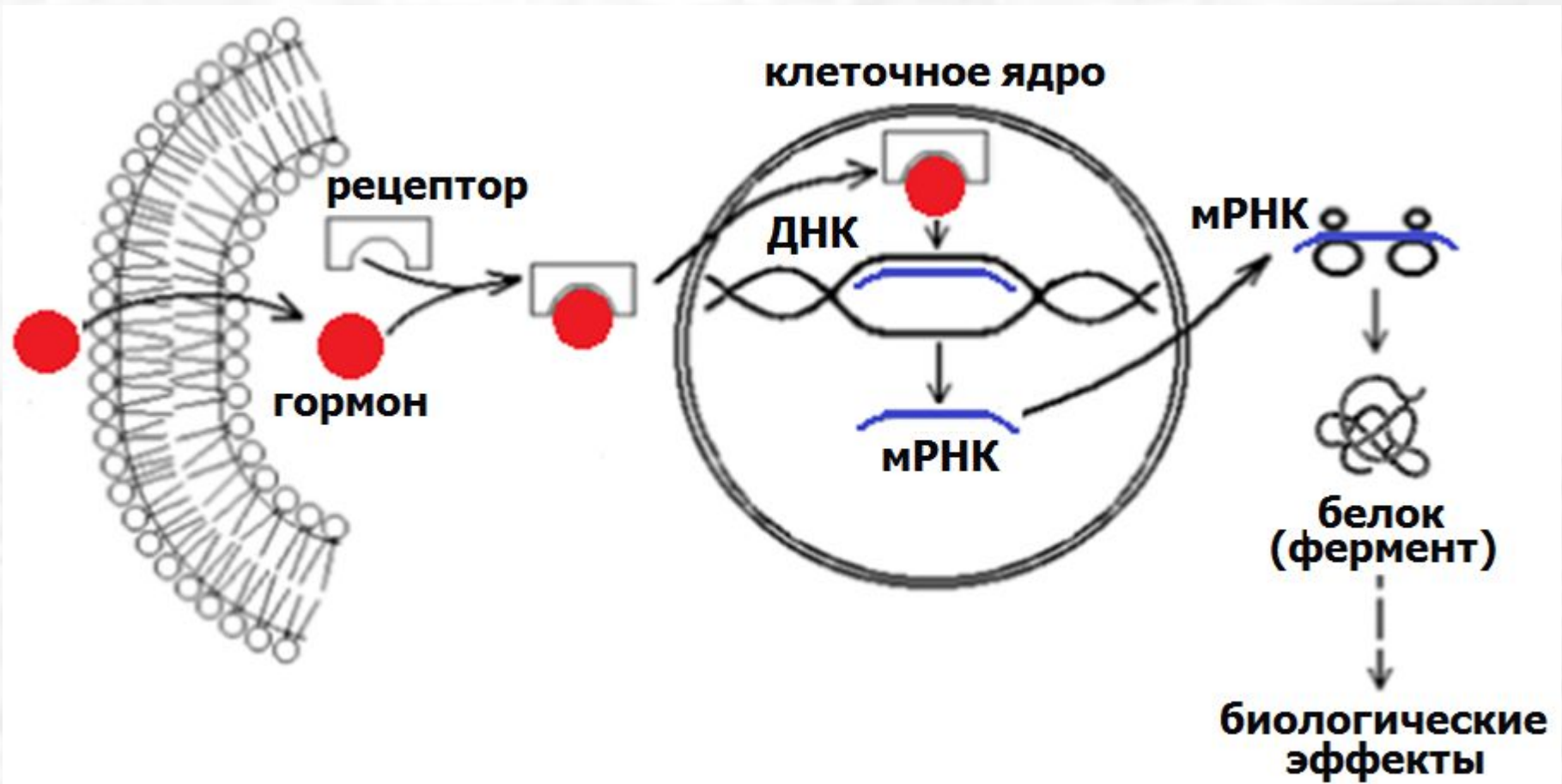


Основные вторичные посредники

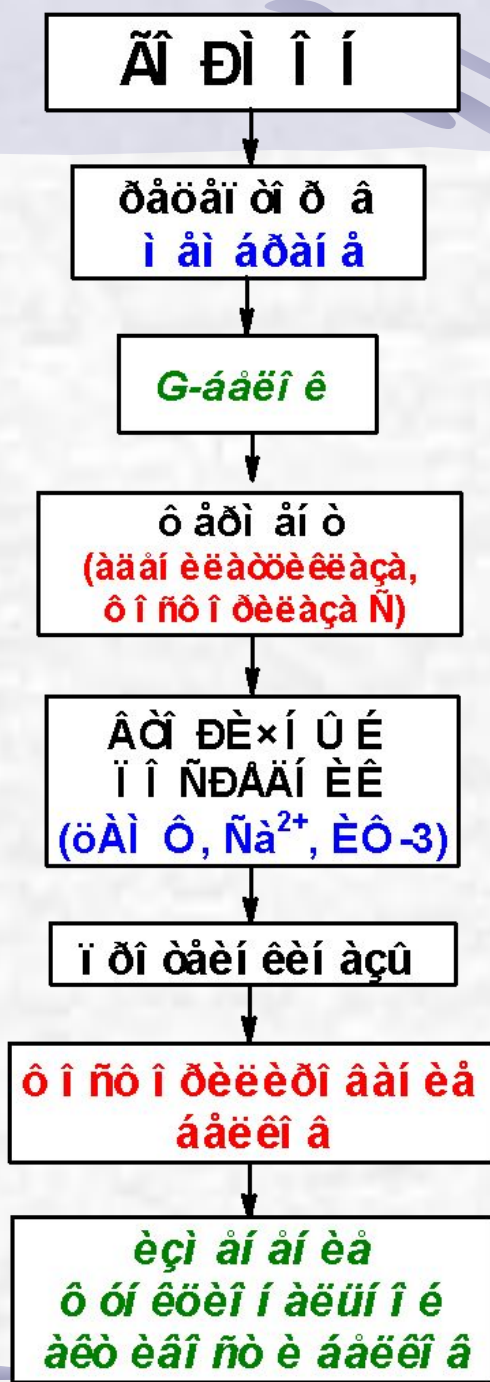
- цАМФ
- цГМФ
- Ca^{2+} -кальмодулин
- Инозитолфосфатид
- NO (оксид азота)



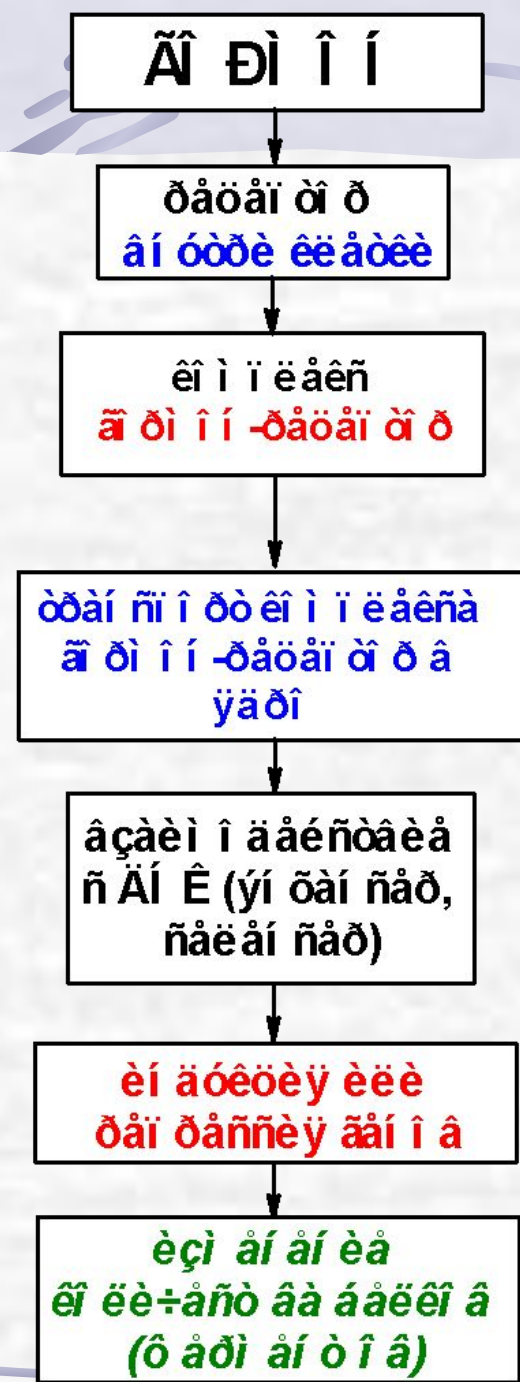
Механизм действия гормонов внутриклеточного способа рецепции



Опосредованный механизм действия (пептидные гормоны, адреналин)



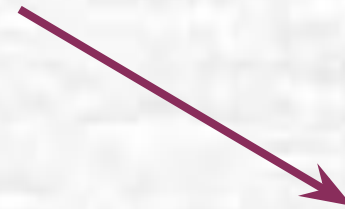
Прямой механизм действия (стероидные гормоны, тироксин)



Инактивация гормонов

- **Гидролиз (для гормонов пептидной природы)**
- **Отщепление функциональных групп (дезаминирование, укорочение радикалов – йодтиронины, кортикостероиды)**
- **Присоединение атомов и групп (метилирование, взаимодействие с ФАФС – адреналин, стероиды)**
- **Окислительно-восстановительные реакции (стероиды)**

Нарушения функции эндокринных желез



гипофункция

гиперфункция

Рилизинг-факторы -

регуляторные факторы пептидной природы, вырабатываемые в гипоталамической области и контролирующие выработку и высвобождение гормонов передней доли гипофиза.

Подразделяются на:

- 1. либерины**
- 2. статины**

Строение и функции гормонов гипоталамуса

Гипоталамический гормон	Структура	Функция
Тиреотропин-рилизинг-гормон (тиреолиберин, ТРФ)	Пептид, 3 а.к.	Стимулирует секрецию тиреотропина и пролактина
Кортикотропин-рилизинг-гормон (кортиколиберин, КРФ)	Полипептид, 41 а.к.	Стимулирует секрецию кортикотропина
Гонадотропин-рилизинг-гормон (гонадолиберин, ГРФ)	Полипептид, 10 а.к.	Стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ
Соматотропин-рилизинг-гормон (соматолиберин, СРФ)	Полипептид, 40 или 44 а.к.	Стимулирует секрецию соматотропина
Пролактолиберин		Стимулирует секрецию пролактина
Пролактостатин	Полипептид, 56 а.к.	Ингибирует секрецию пролактина
Соматостатин (соматотропин-ингибирующий гормон)	Полипептид, 14 или 28 а.к.	Ингибирует секрецию соматотропина

Гормоны передней доли гипофиза

Простые белки –
соматотропин, пролактин

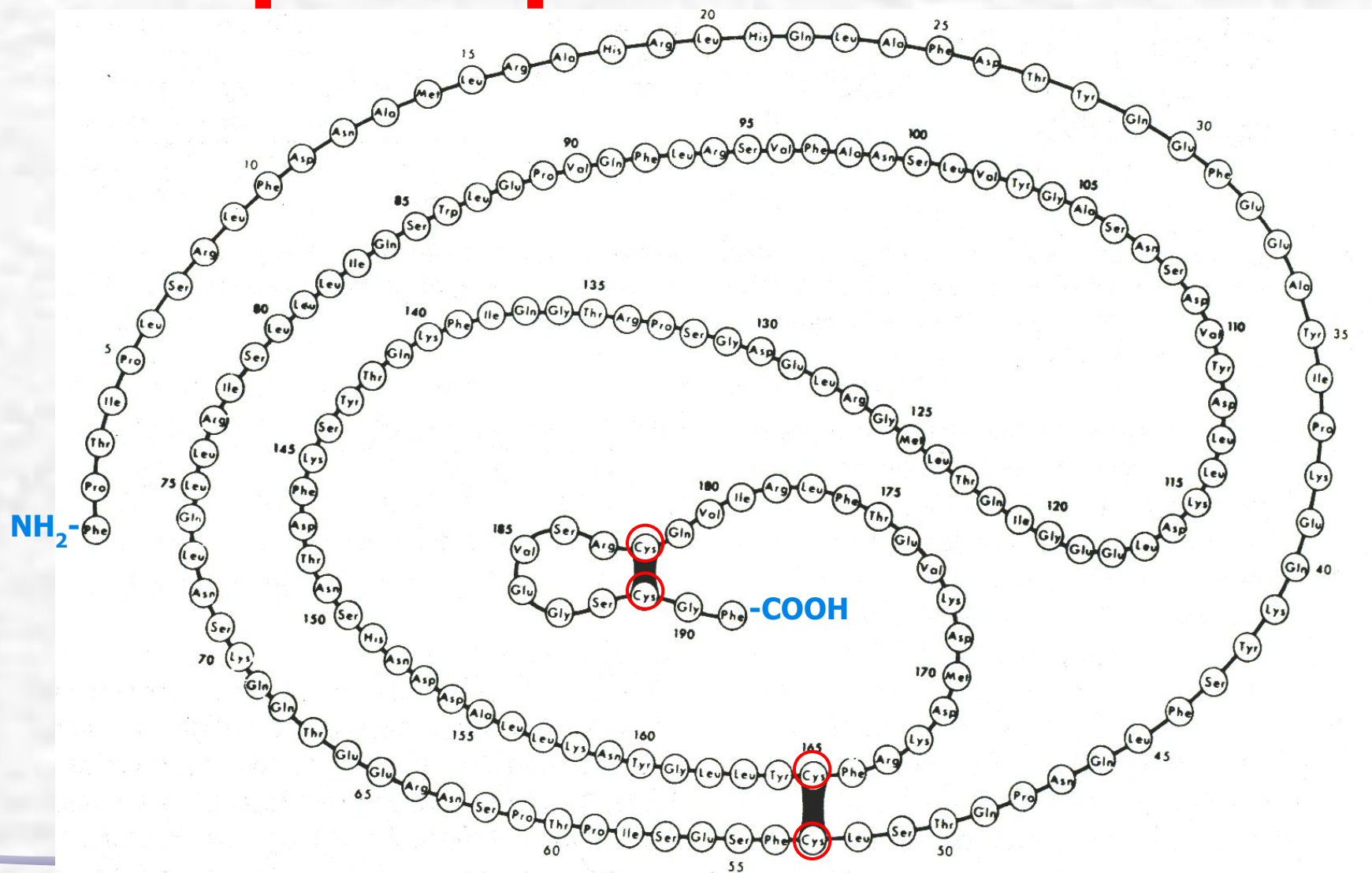
Сложные белки –
тиреотропин, гонадотропины

Пептиды – производные
проопиомеланокортина

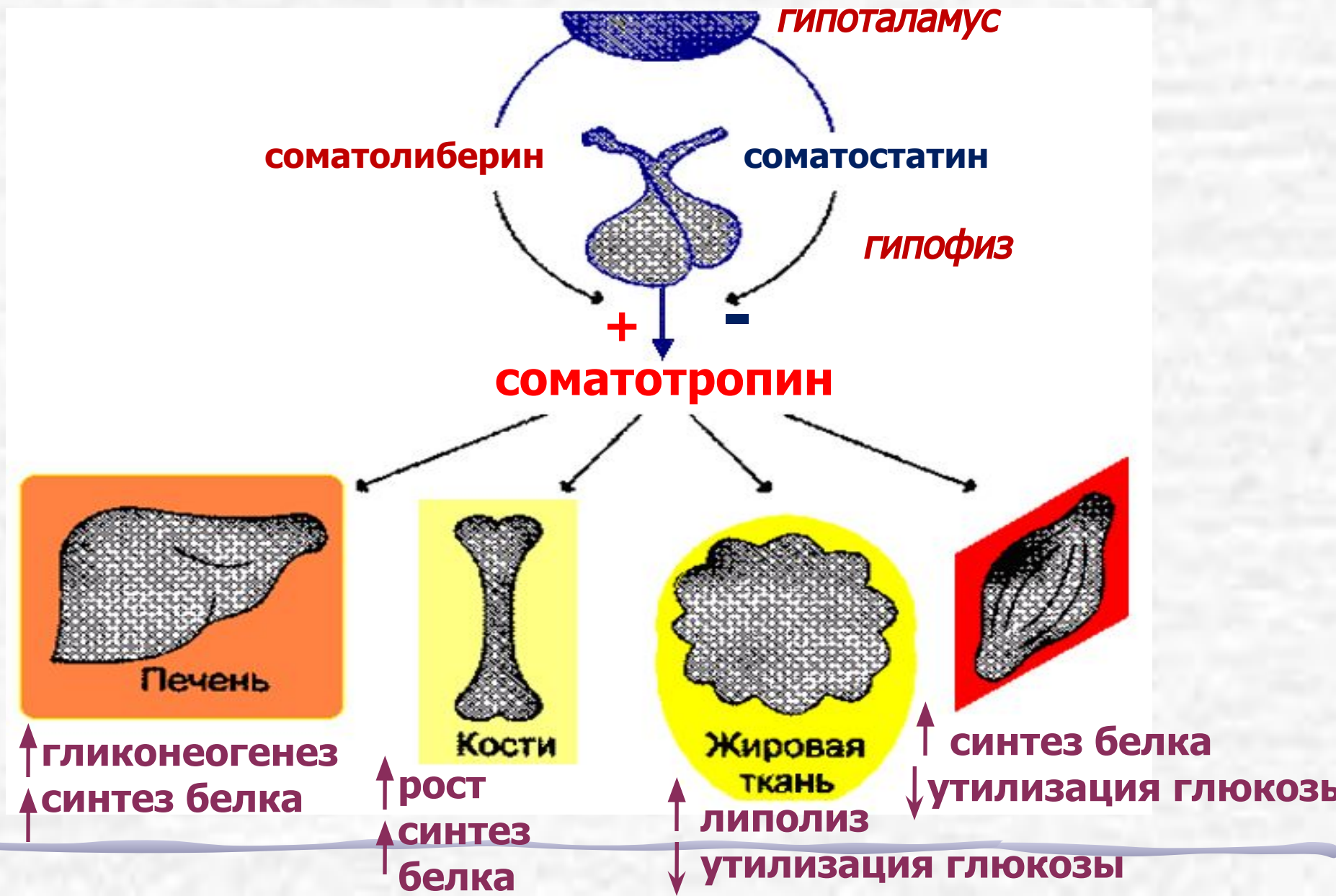
Строение и биологические функции гормонов передней доли гипофиза

гормон	строение	биологическая функция
Гормон роста (ГР) соматотропный гормон (СТГ)	Белок, 191 ак Клетки-мишени – все клетки Посредник – 3,5цАМФ	Стимулирует постнатальный рост скелета и мягких тканей. Участвует в регуляции энергетического и минерального обмена
Пролактин (ПРЛ)	Белок, 197 ак Клетки-мишени – клетки молочных желез Посредник – 3,5цАМФ	Стимулирует лактацию

Гормон роста человека



Биологическое действие гормона роста



Гиперфункция соматотропина

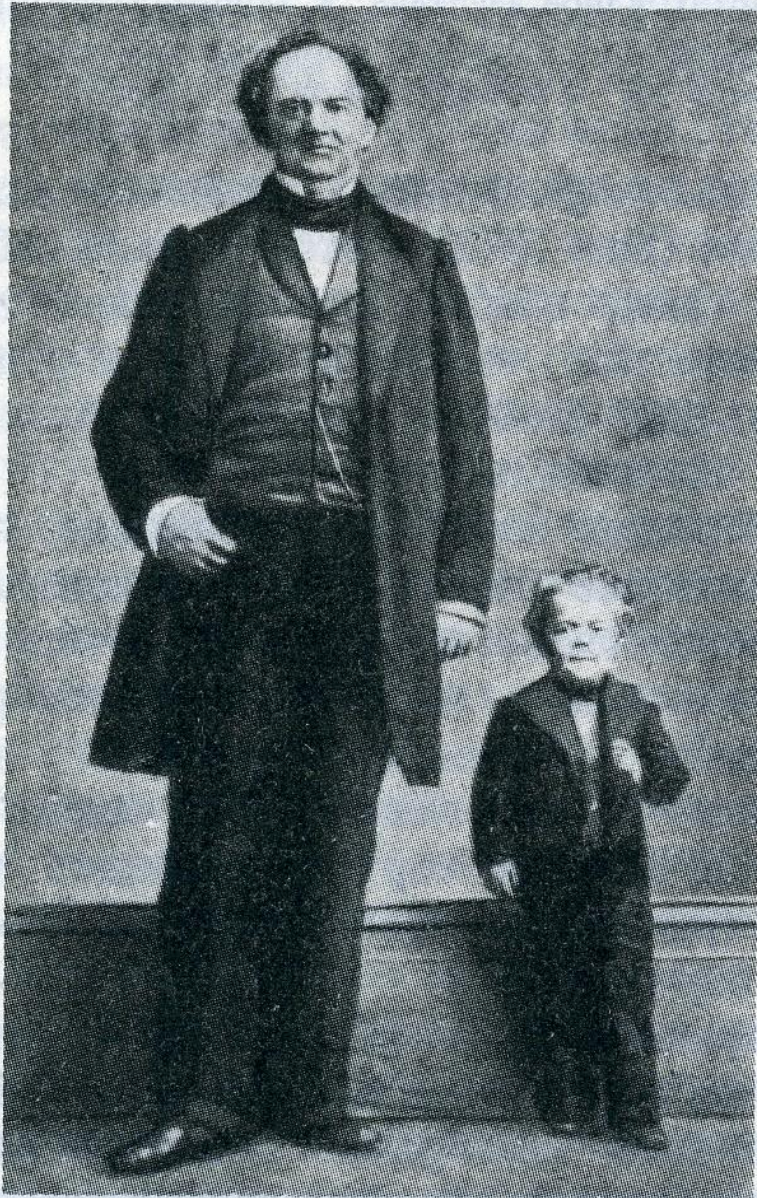


**гипофизарный
гигантизм**



акромегалия

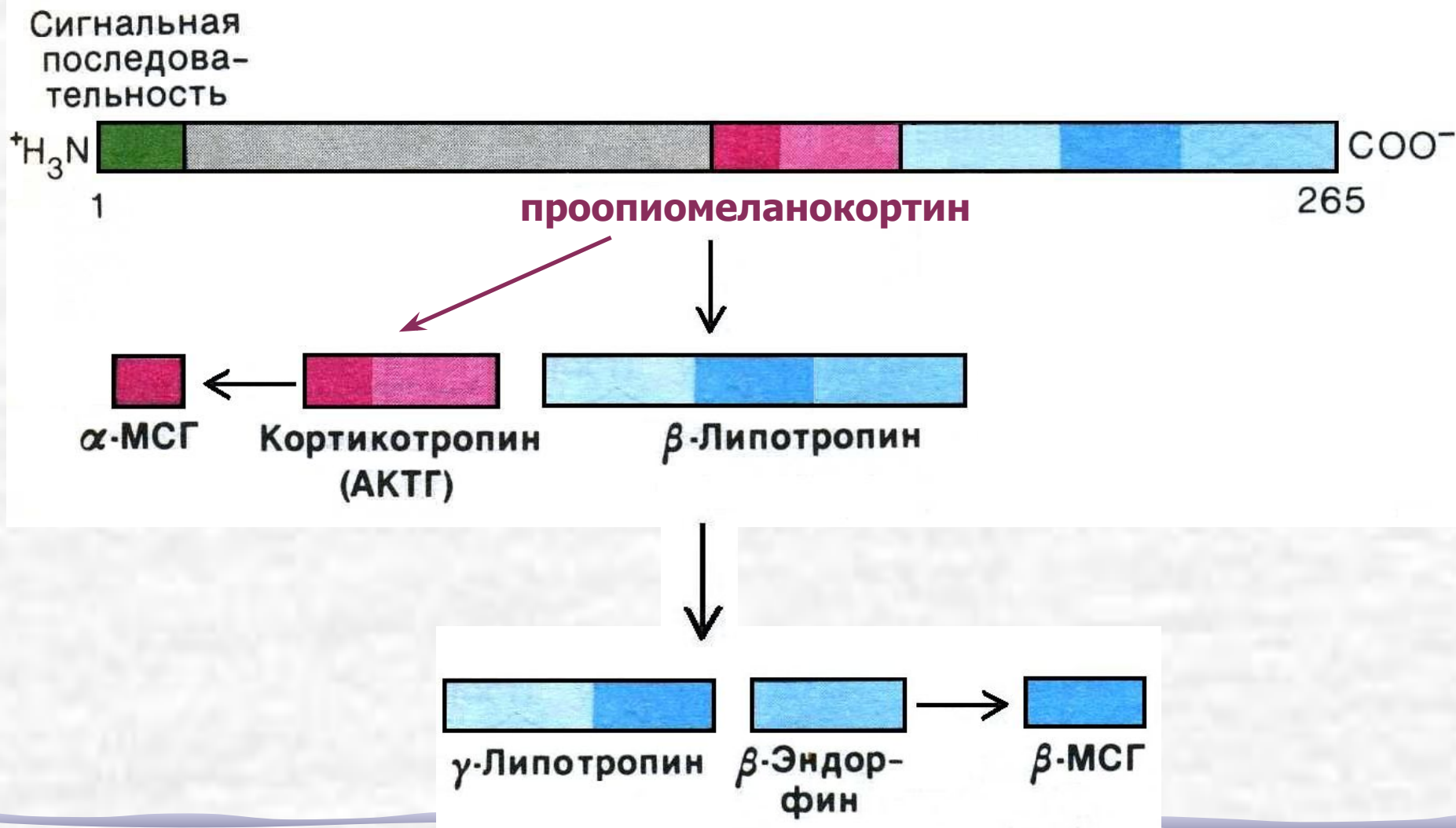
Гипофункция соматотропина



**гипофизарный
нанизм**

Тиреотропин тиреотропный гормон (ТТГ)	Гликопротеин Клетки-мишени – клетки щитовидной железы Посредник – 3,5 цАМФ	Стимулирует синтез йодтиронинов
Лютеинизи- рующий гормон (ЛГ)	Гликопротеин Клетки-мишени – клетки половых желез Посредник – 3,5 цАМФ	У женщин индуцирует овуляцию У мужчин индуцирует синтез андрогенов в клетках Лейдига
Фолликуло- стимулирующи й гормон (ФСГ)	Гликопротеин Клетки-мишени – клетки половых желез Посредник – 3,5	У женщин стимулирует рост фолликулов У мужчин стимулирует

Производные проопиомеланокортина



Функции пептидов ПОМК

АКТГ	Пептид 39 ак Клетки-мишени – клетки коры надпочечников Посредник – 3,5 цАМФ, Ca ²⁺ - кальмодулин	Стимуляция роста надпочечников и продукции стероидов
α-МСГ, β-МСГ	Пептиды 13 и 18 ак Клетки-мишени – меланоциты Посредник – 3,5 цАМФ	Усиливают меланиногенез и количество пигментных клеток, способствуют распределению меланина

α-эндорфин
β-эндорфин

Пептиды 13 и 30
ак

Клетки-мишени –
клетки нервной
системы

Посредник – 3,5
цАМФ

Обезболивание;
влияние на поведение
(питание, эмоции,
обучение); регуляция
(на центральном
уровне) температуры
тела и кровяного
давления

β-ЛПГ,
γ-ЛПГ

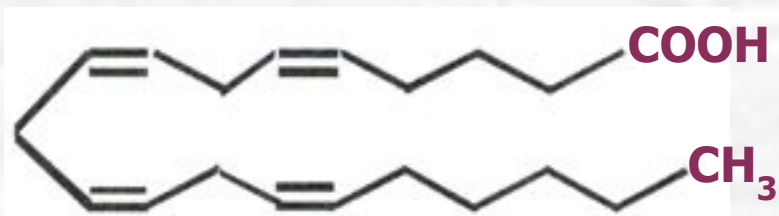
Пептиды 17 и 60
ак

Клетки-мишени –
клетки жировой
ткани

Посредник – 3,5
цАМФ

Активируют
триглицеридлипазу,
усиливают
мобилизацию жира

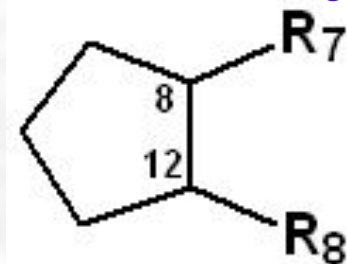
Эйкозаноиды



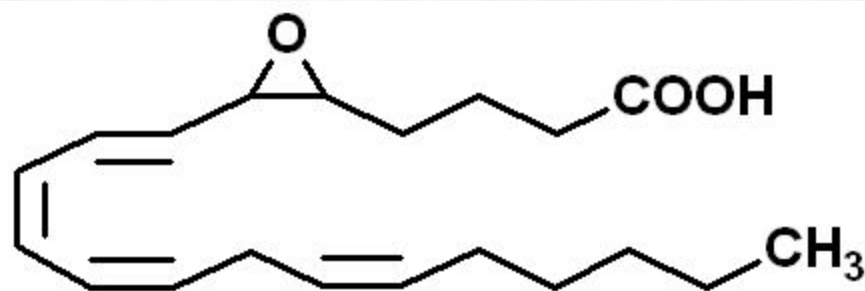
Арахидоновая кислота

*ЦИКЛО-
ОКСИГЕНАЗА*

*ЛИПО-
ОКСИГЕНАЗА*



простаноиды



лейкотриены

**проста-
гландины**

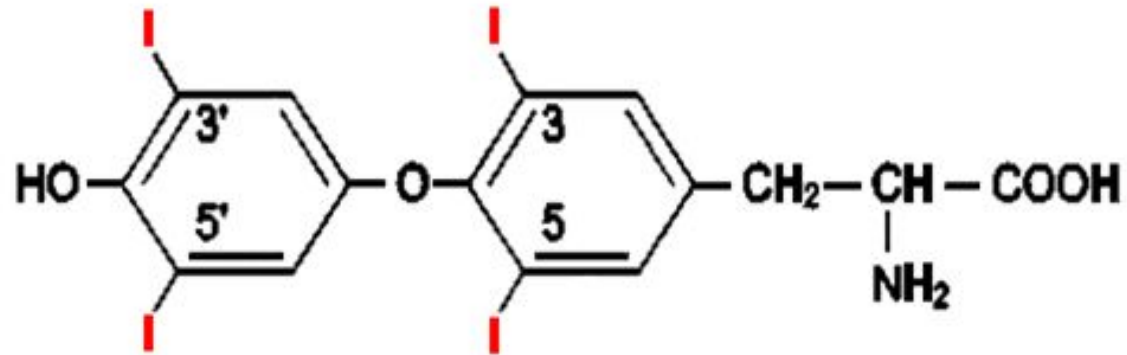
тромбоксаны

простациклины

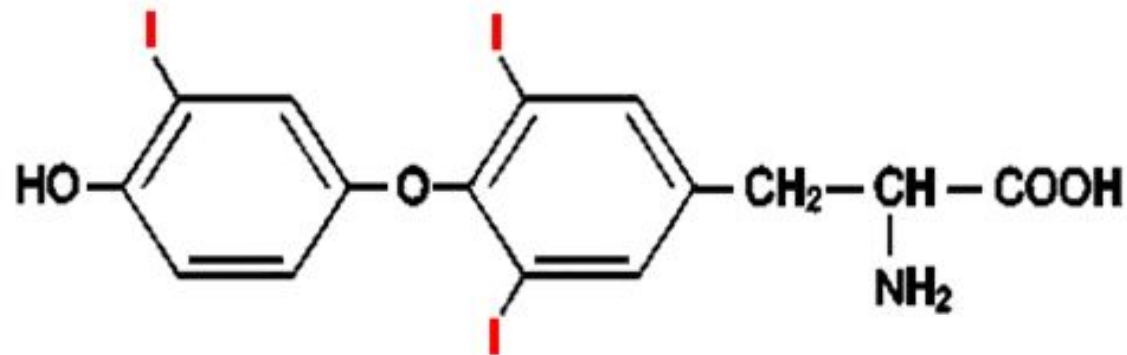
Функции эйкозаноидов

- 1. Регулируют тонус гладкомышечной мускулатуры**
- 2. Участвуют в работе систем гемостаза**
- 3. Участвуют в воспалительных реакциях**
- 4. Являются медиаторами боли**
- 5. Принимают участие в передаче гормонального сигнала**
- 6. Влияют на секрецию экзокринных и эндокринных желёз**

Строение гормонов щитовидной железы

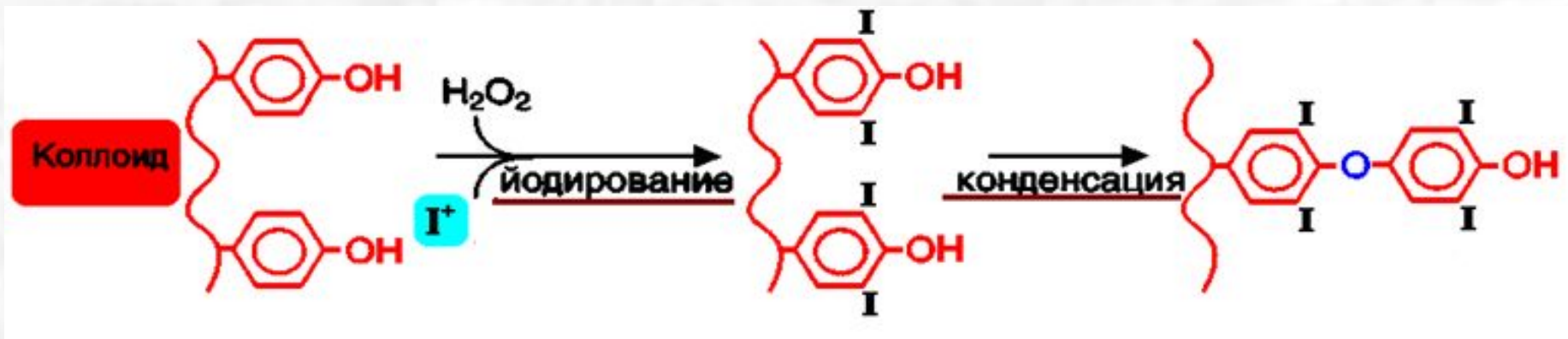


3, 5, 3', 5'-тетрайодтиронин (T_4)



3, 5, 3'-трийодтиронин (T_3)

Синтез иодтиронинов



Тиреоглобулин с остатками тирозина

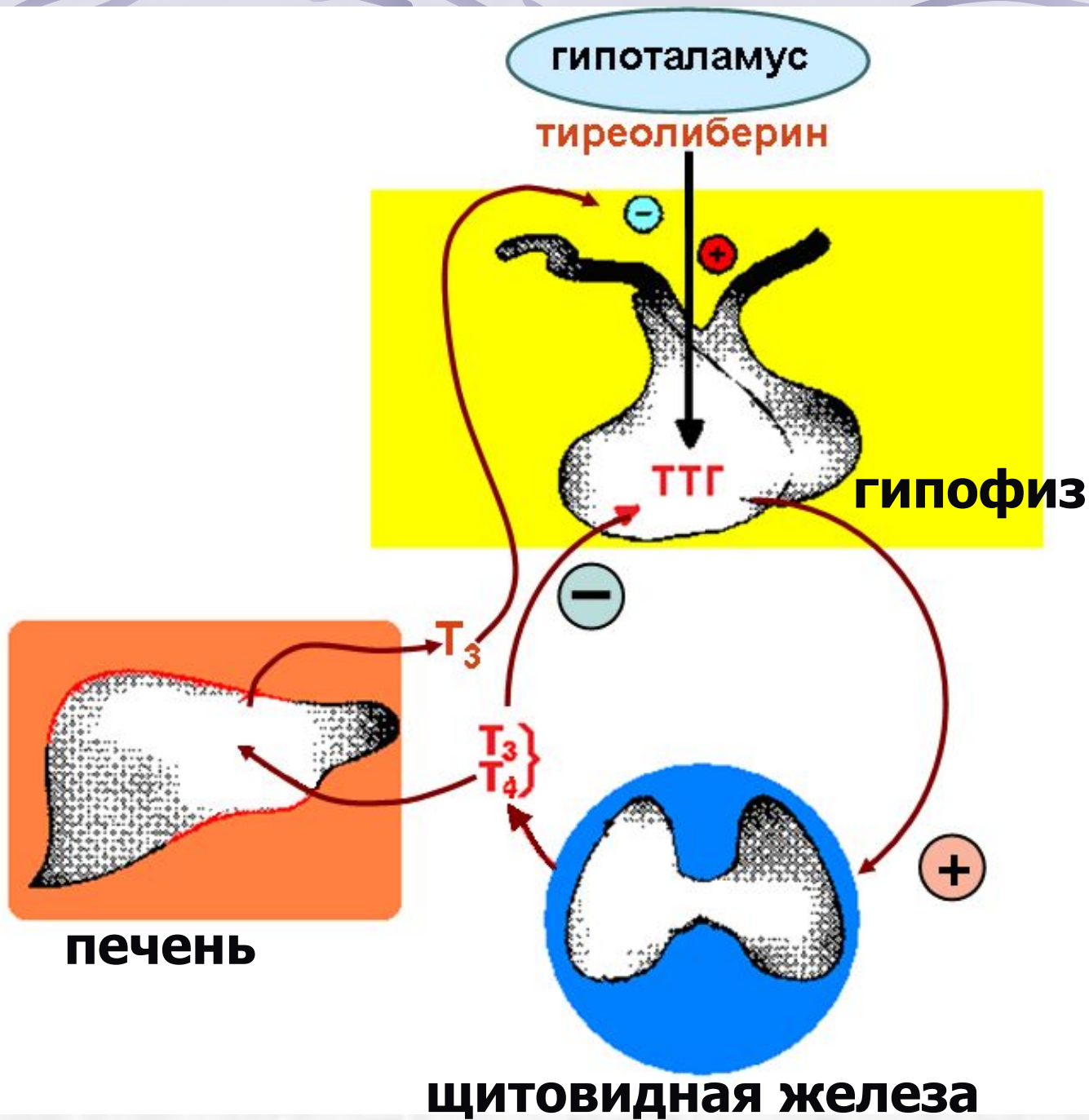
Тиреоглобулин с ДИТ

Тиреоглобулин с

T₄

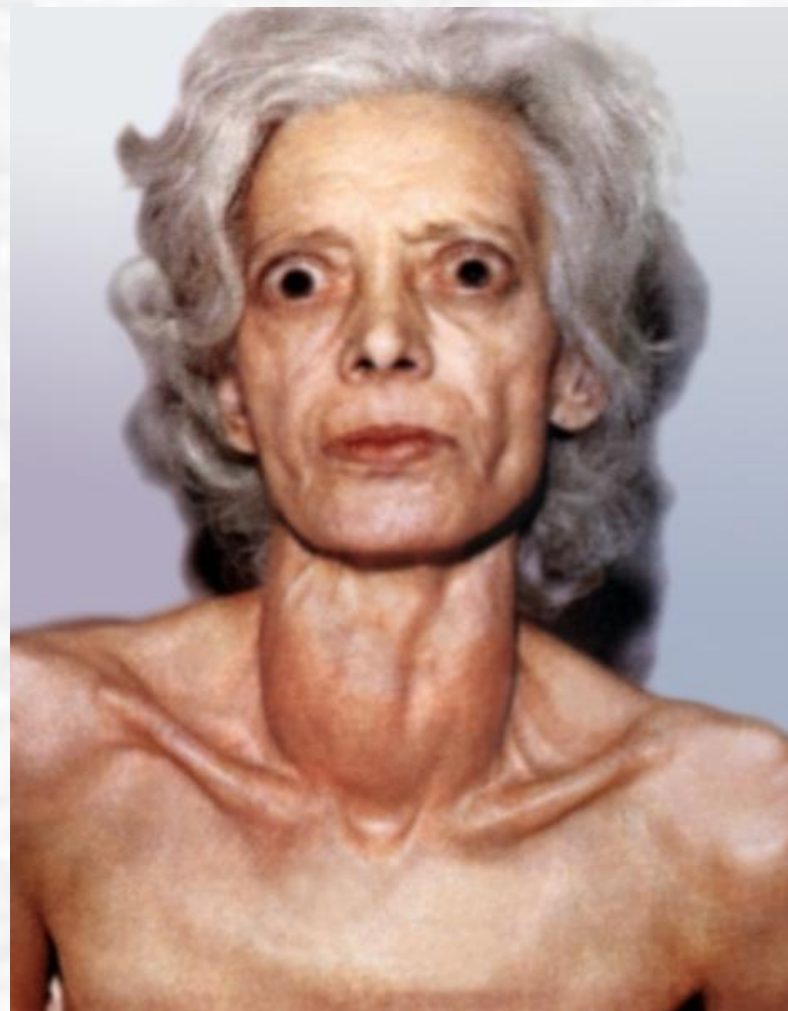
гидролиз

T₃ и T₄



щитовидная железа

Гиперфункция щитовидной железы



Гипофункция щитовидной железы



микседема

Гипофункция щитовидной железы



кретинизм

Эндемический зоб



Обмен кальция и фосфатов

Паратгормон (синтезируется в паращитовидных железах):

- повышает концентрацию кальция и фосфора в крови,
- вымывает кальций и фосфор из костной ткани,
- усиливает реабсорбцию кальция и выведения фосфатов в почках,
- активирует витамин D_3 (образование кальцитриола)

Обмен кальция и фосфатов

Кальцитриол (активная форма витамина D_3):

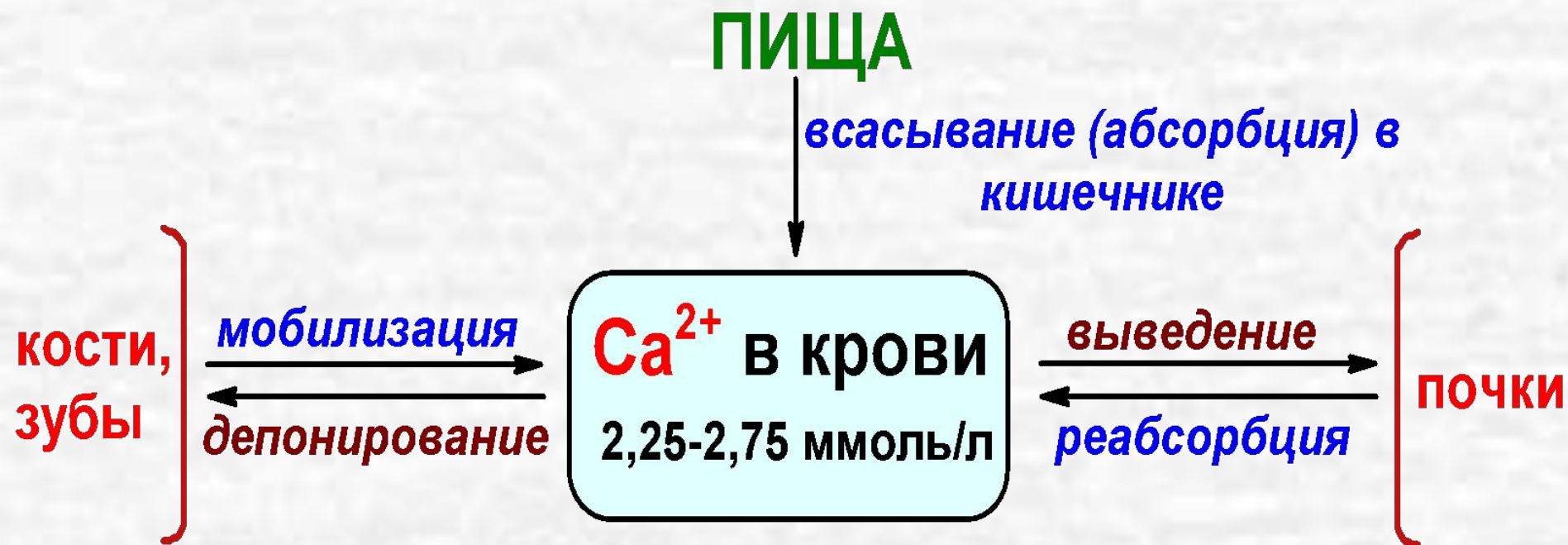
- повышает концентрацию кальция и фосфора в крови,
- усиливает реабсорбцию кальция и фосфатов в почках,
- вымывает кальций и фосфор из костной ткани.

Обмен кальция и фосфатов

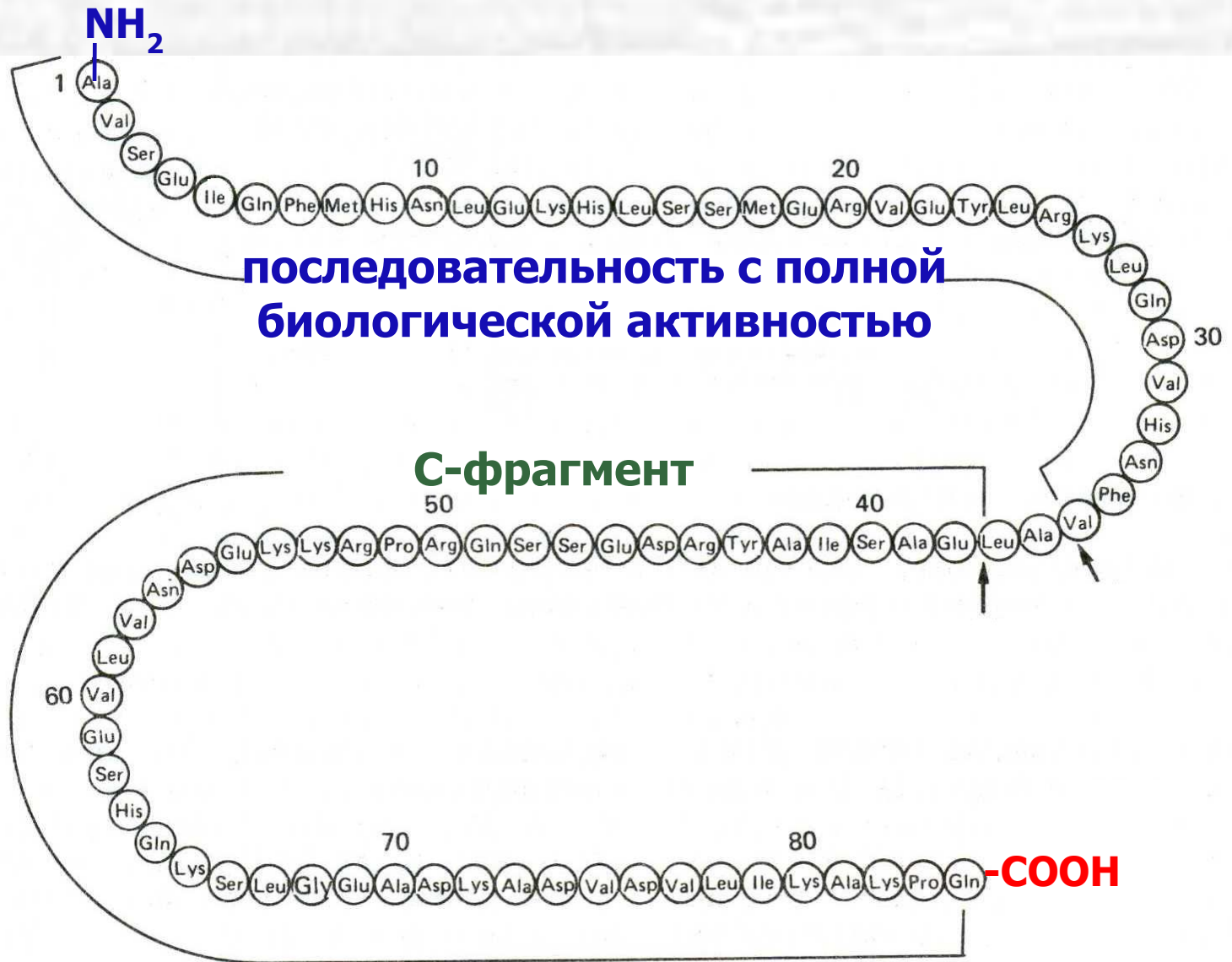
Кальцитонин (синтезируется в С-клетках (парафолликулярных), щитовидной железы):

- понижает концентрацию кальция и фосфора в крови,
- минерализует костную ткань.

Обмен кальция



Строение парагормона



Биологическая роль паратирина

