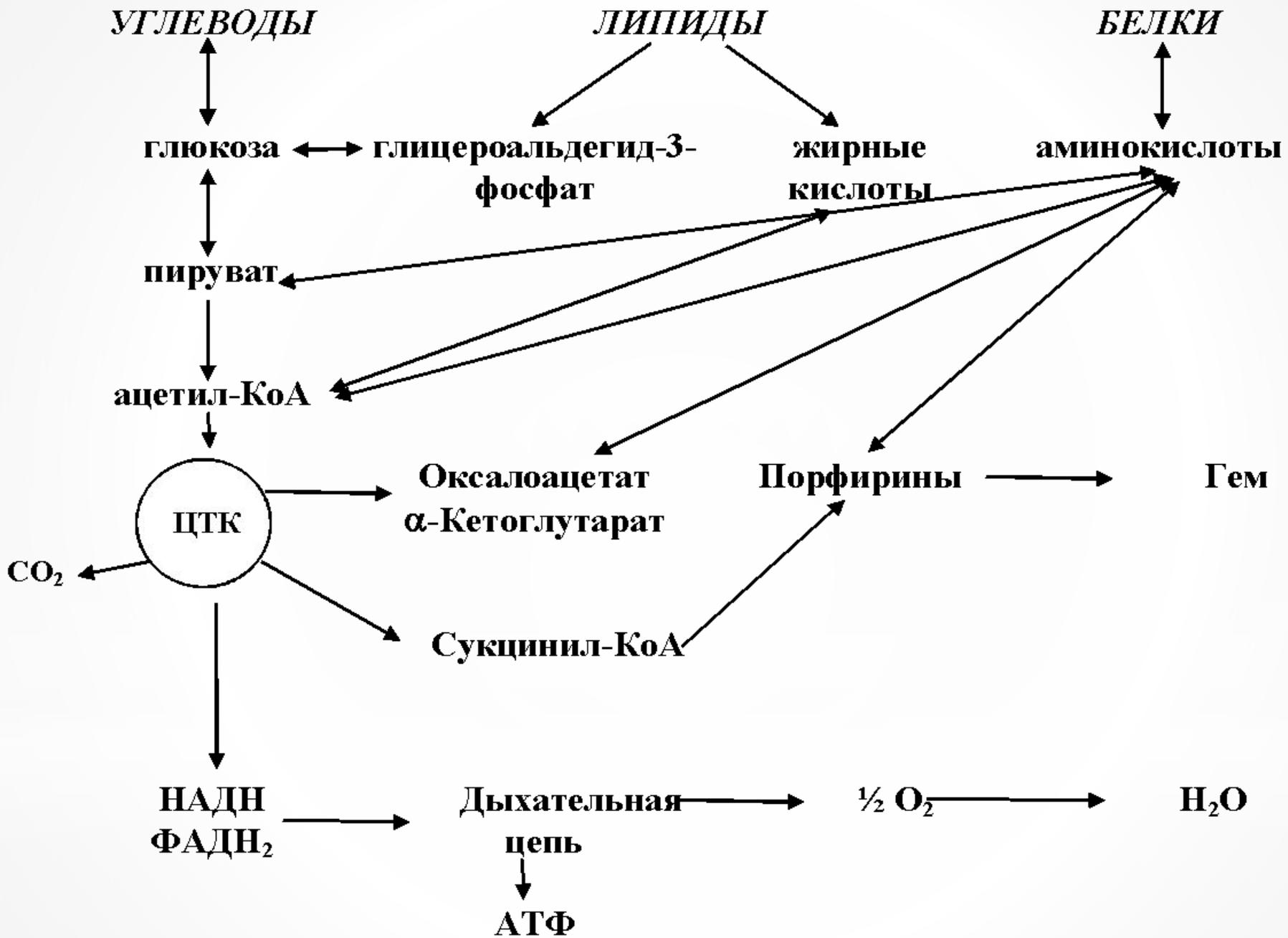


ВЗАИМОСВЯЗЬ И РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА

Метаболические превращения
белков, нуклеиновых кислот,
углеводов, липидов и других
соединений

***взаимозависимы,
взаимообусловлены и
составляют единое целое.***



Взаимосвязь метаболических процессов осуществляется через **ключевые метаболиты – пировиноградную кислоту и ацетил-КоА.**

Регуляция скорости метаболических путей осуществляется в результате регуляции активности *ключевых ферментов* различными путями:

- ✓ путем изменения количества фермента в клетке;
- ✓ путем изменения активности фермента, без изменения его количества.

✓ На генетическом уровне – ***регуляция на уровне транскрипции.***

Изменение скорости ферментативных реакций происходит в результате изменения содержания фермента в клетке.

Регуляция на генетическом уровне – на уровне транскрипции (синтеза матричной РНК).

- ❖ Индукция синтеза ферментов
- ❖ Репрессия синтеза ферментов

- ✓ Регуляция активности ключевых ферментов путем их **взаимопревращения** – обратимого перехода из неактивной формы в активную.

Механизмы:

- * ограниченный протеолиз;
- * ковалентная модификация ферментов;
- * белок-белковые взаимодействия;
- * и др.

Аллостерическая регуляция.

С аллостерическим центром фермента могут нековалентно связываться низкомолекулярные вещества – ***аллостерические эффекторы.***

В результате взаимодействия с эффектором изменяется пространственная структура фермента (и самого активного центра)

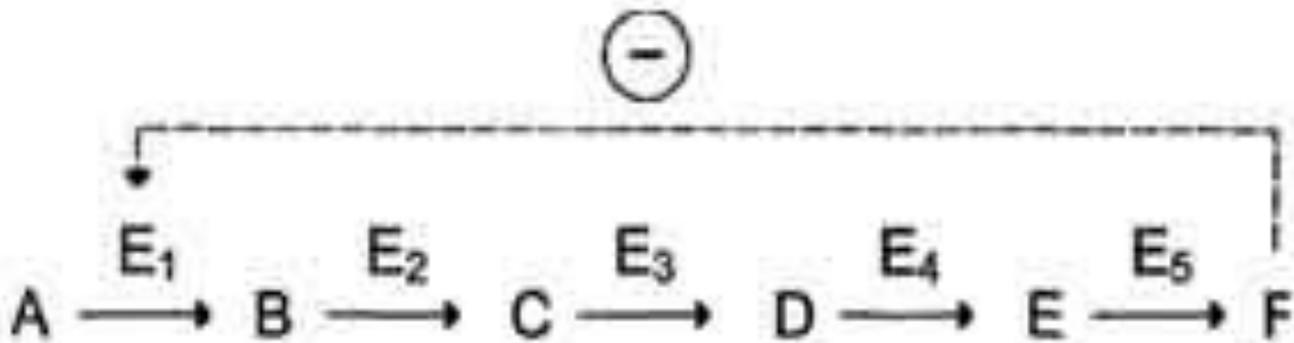
В результате этого изменяется активность фермента.

Аллостерическая регуляция метаболических путей

Ретро-ингибирование

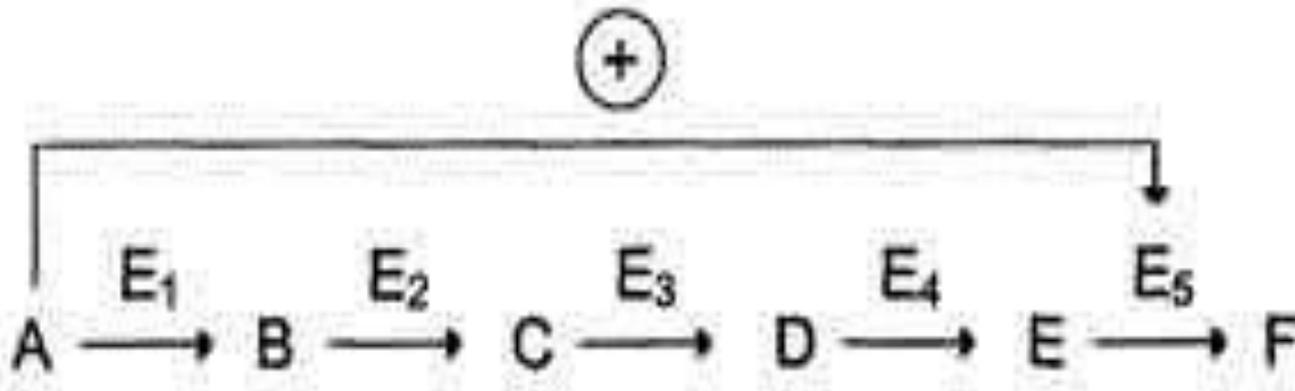
(ингибирование по принципу обратной связи)

При увеличении концентрации продукта F происходит аллостерическое ингибирование первого фермента метаболического пути.



Активация предшественником

При появлении первого субстрата А происходит аллостерическая активация ферментов, катализирующих ключевые реакции заключительных этапов метаболизма.



Регуляция активности ключевых ферментов находится под ***гормональным контролем.***

Следствие такого контроля – ***взаимосвязь и скоординированность*** всех метаболических процессов.

ГОРМОНЫ – вещества различной природы, которые синтезируются в специальных эндокринных железах, выделяются (экскретируются) в межклеточные жидкости (кровь и лимфу) и переносятся к клеткам-мишеням.

* Гормоны действуют на значительном удалении от места синтеза (за исключением гормонов местного действия).

* Синтез одних гормонов находится под контролем других.

- ✓ В клетках-мишенях при гормональном воздействии стимулируется *специфический биохимический ответ (реакция, или эффект)*.
- ✓ Биохимический эффект зависит от *концентрации гормона*.
- ✓ Эффект гормонов проявляется в концентрациях 10^{-9} – 10^{-12} моль/л.

Классификация гормонов по химическому строению:

- I. Пептидные и белковые гормоны.
Место синтеза: гипоталамус, гипофиз, паращитовидная железа, поджелудочная железа.
- II. Производные ароматических аминокислот.
Место синтеза: щитовидная железа, мозговой слой надпочечников.
- III. Стероидные гормоны.
Место синтеза: кора надпочечников, половые железы.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ

- 1. Мембрано-опосредованный механизм:**
механизм действия водорастворимых (гидрофильных) гормонов, не проникающих в клетку.

Гидрофильные гормоны – белки, пептиды, производные аминокислот (катехоламины).

Действуют на клетки-мишени за счет связывания с *рецептором* на плазматической мембране клеток.

Внутриклеточный сигнал
регулирует (изменяет)
активность ферментов или
влияет на **транскрипцию**
определенных генов.

Виды мембранных рецепторов.

- ***Рецепторы, связанные с G-белками*** – передача сигнала от гормона происходит при посредстве G-белка.

G-белок влияет на ферменты, образующие **вторичные мессенджеры** (посредники).

Последние передают сигнал на внутриклеточные белки.

К этому виду относятся

аденилатциклазный и **кальций-фосфолипидный** механизмы.

- ***Рецепторы, связанные с ионными каналами*** – присоединение лиганда к рецептору вызывает открытие ионного канала на мембране.

Таким образом действуют некоторые нейромедиаторы (**ацетилхолин, глицин, ГАМК, серотонин, гистамин, глутамат**).

- **Рецепторы, обладающие каталитической активностью** – при взаимодействии лиганда с рецептором активируется домен рецептора, имеющий **тирозинкиназную** или **тирозинфосфатазную**, или **гуанилатциклазную** активность.

По этому механизму действуют **соматотропин, инсулин, пролактин, интерлейкины, факторы роста, интерфероны α , β , γ .**

2. **Цитозольный механизм:**

механизм действия **липофильных**, проникающих в клетку гормонов.

К липофильным сигнальным веществам принадлежат все стероидные гормоны, тиреоидные гормоны и гидрофобные нейромедиаторы и регуляторы (кальциферол, ретиноевая кислота и др.).

Место действия липофильных гормонов - *ядра* клеток-мишеней.

В цитоплазме или в клеточном ядре гормон взаимодействует со специфическим рецептором.

При связывании гормона с рецептором образуется димер, обладающий повышенным сродством к ДНК.

Комплекс ***гормон-рецептор*** связывается с регуляторными участками генов – энхансерами (усилителями) транскрипции.

Действие гормона в течении нескольких часов приводит к изменению содержания в клетке мРНК ключевых белков клетки (например, ключевых ферментов).

Регуляция углеводного обмена

ИНСУЛИН :

- ✓ индуцирует синтез *de novo* гликогенсинтазы и ферментов гликолиза;
- ✓ подавляет синтез ключевых ферментов глюконеогенеза.

ГЛЮКАГОН (антагонист инсулина):

- ✓ индуцирует ферменты глюконеогенеза;
- ✓ репрессирует *пируваткиназу*;
- ✓ тормозит синтез гликогена;
- ✓ активирует расщепление гликогена.

КОРТИЗОЛ (глюкокортикоид):

- ✓ индуцируют ключевые ферменты глюконеогенеза;
- ✓ индуцируют ферменты катаболизма гликогенных аминокислот.

АДРЕНАЛИН :

- ✓ тормозит синтез гликогена;
- ✓ активирует расщепление гликогена.

Регуляция липидного обмена

СОМАТОТРОПНЫЙ ГОРМОН (СТГ, или гормон роста)

- Сниженная продукция СТГ:
 - ✓ повышается уровень липидов в печени;
 - ✓ активируется синтез липидов.
- Повышенная продукция СТГ:
 - ✓ активируется липолиз;
 - ✓ ускоряет окисление жирных кислот.

ТИРОКСИН

- ✓ стимулирует образование активной липазы;
- ✓ ингибирует депонирование липидов;
- ✓ снижается концентрация липидов в крови;

АДРЕНАЛИН и НОРАДРЕНАЛИН

- ✓ активируют липазы (через аденилатциклазную систему) и увеличивают скорость липолиза;
- ✓ индуцируют окисление липидов жировой ткани.

ГЛЮКАГОН

- ✓ действие аналогично действию катехоламинов.

ИНСУЛИН

- ✓ ингибирует процесс образования активной липазы;
- ✓ стимулирует синтез липидов.

ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ

- ✓ ингибируют депонирование липидов.

Регуляция белкового обмена

СОМАТОТРОПИН

- ✓ активирует анаболизм белков
- ✓ повышается проницаемость мембран для аминокислот;
- ✓ активируется транскрипция;
- ✓ ингибируется синтез катепсинов.

ИНСУЛИН, АНДРОГЕНЫ

- ✓ проявляют аналогичную активность

ТИРОКСИН И ТРИЙОДТИРОНИН

- ✓ в малых дозах - стимулируют синтез белка;
- ✓ в высоких дозах - активируют распад белков в тканях.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ (гидрокортизон, кортикостерон).

- ✓ усиливают распад белков в тканях в мышечной ткани;
- ✓ стимулируют синтез белка в печени.