

БИОХИМИЯ БЕЛКОВЫХ ГОРМОНОВ

План лекции

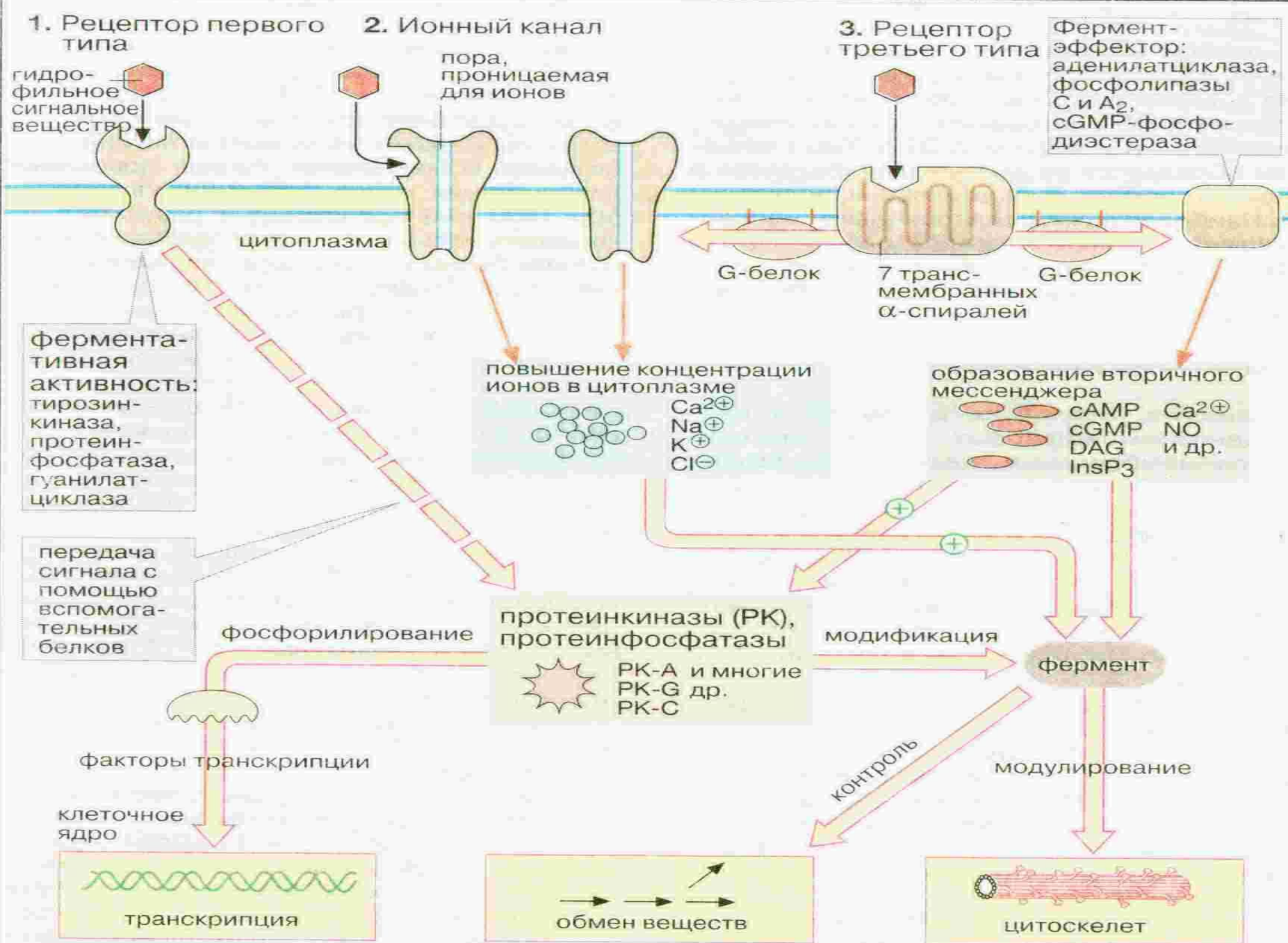
1. Общий механизм действия белковых гормонов

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

3. Принципиальные подходы к диагностике дисгормональных расстройств.

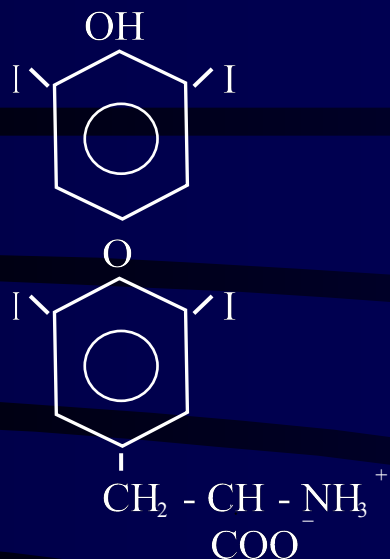
Введение

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



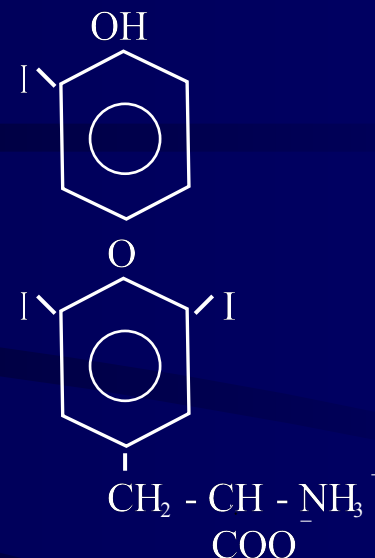
А. Механизм действия гидрофильных гормонов

Гормоны щитовидной железы (тироксин, трийодтиронин)



Тироксин (Т-4)

$T_{0.5} = 6-7$ дней



Трийодтиронин (Т-3)

$T_{0.5} = 2-3$ дня

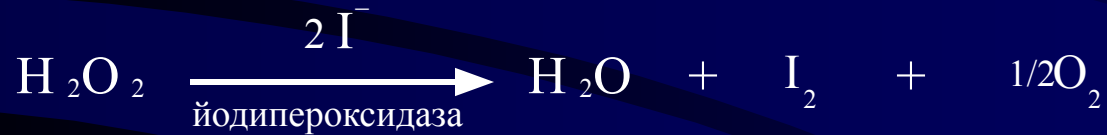
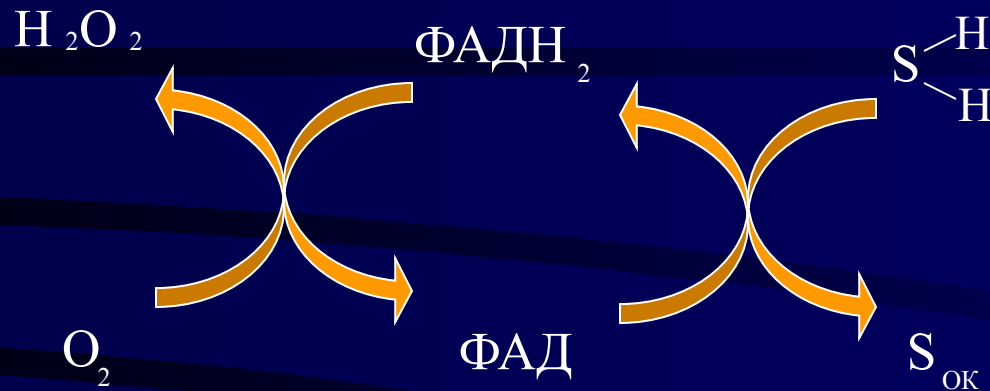
- В крови:

Тироксин\ общий\ = 64-142 нмоль/л

Тироксин-связанный глобулин = 100-260 мкг/л

Щитовидная железа

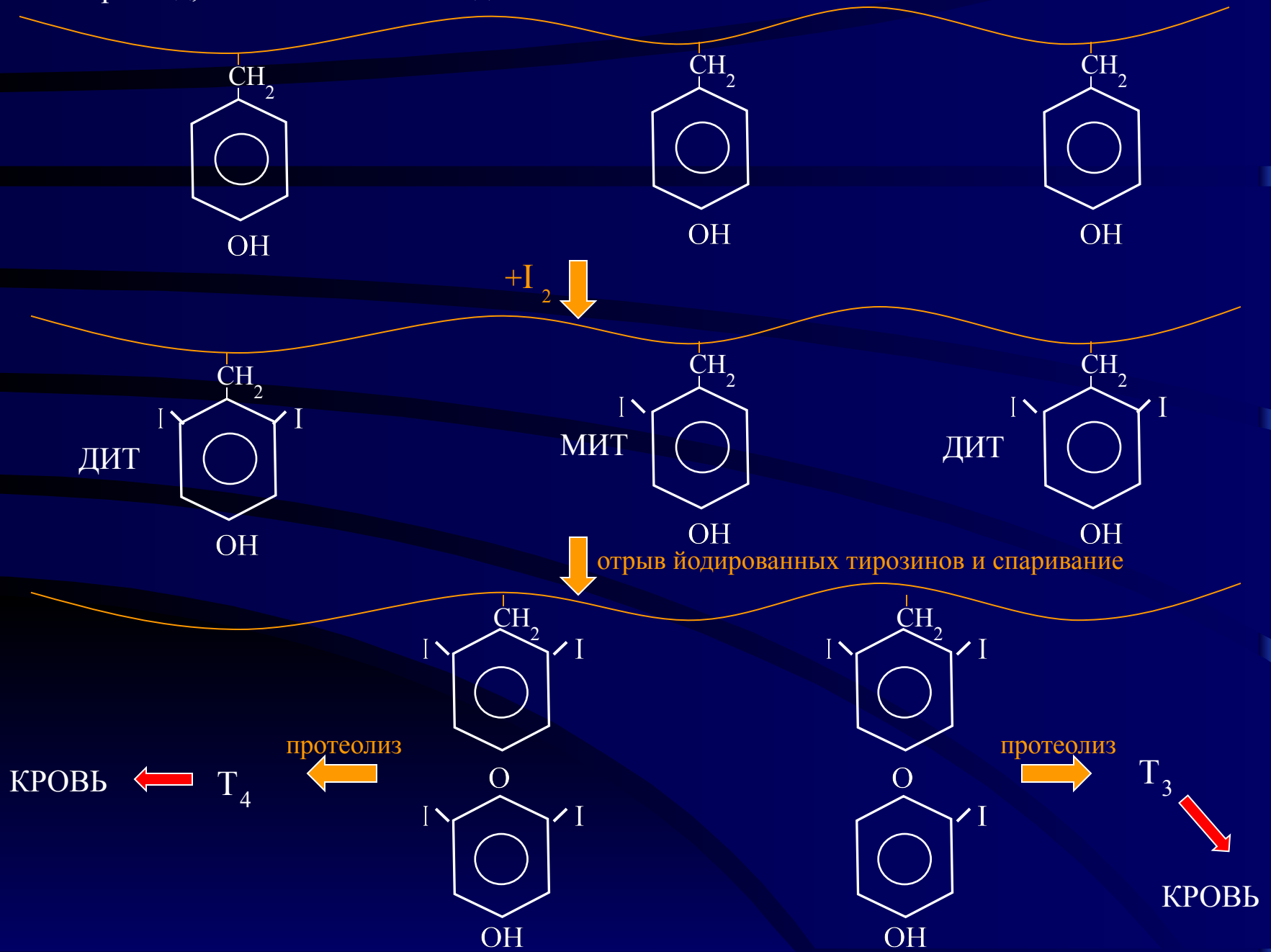
Йодирование - преобразование ионизированного I^- в молекулярный I_2 .



I_2 $\longrightarrow$ йодирование тирозина в составе тиреоглобулина

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 дисульфидный 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 84 ак.

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 всасывания 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

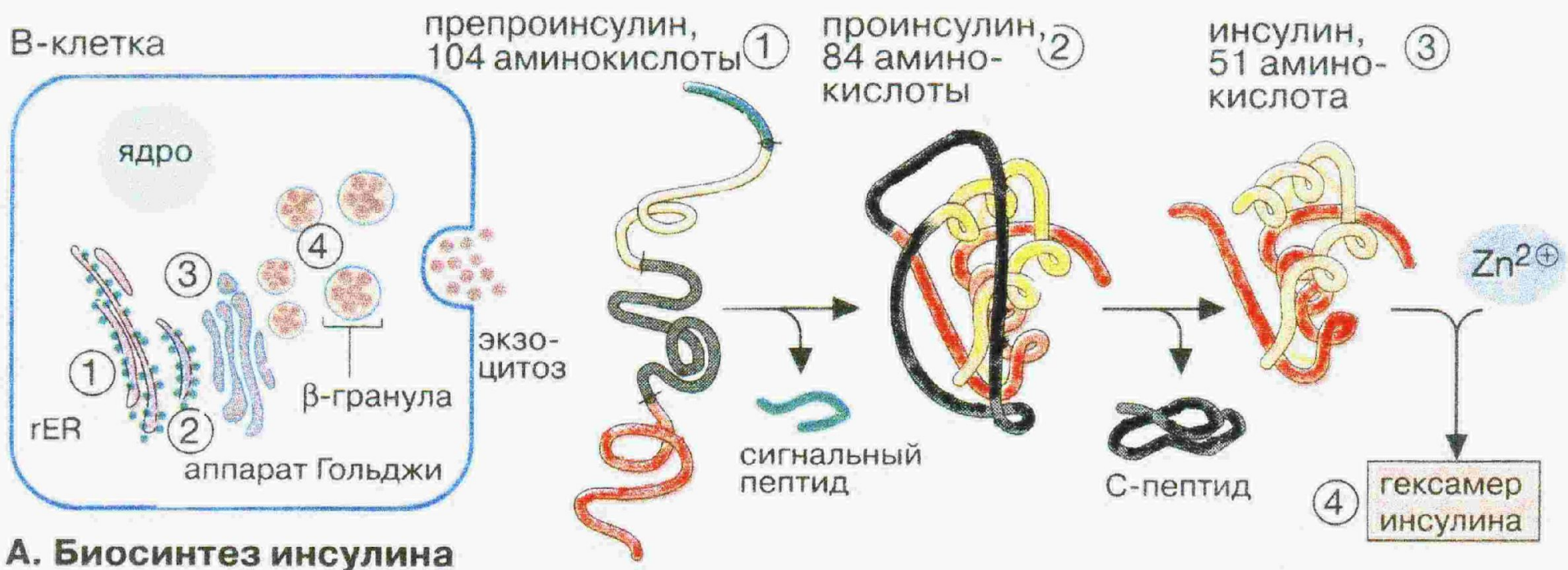


ГОРМОНЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- 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.

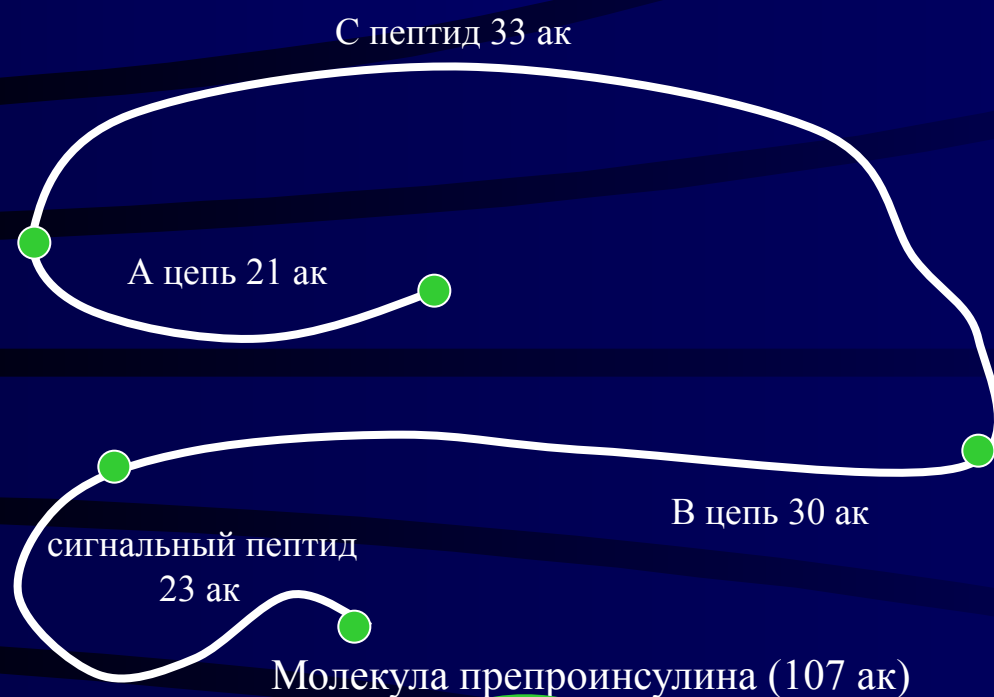
Инсулин

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.



Молекула препроинсулина (107 ак)

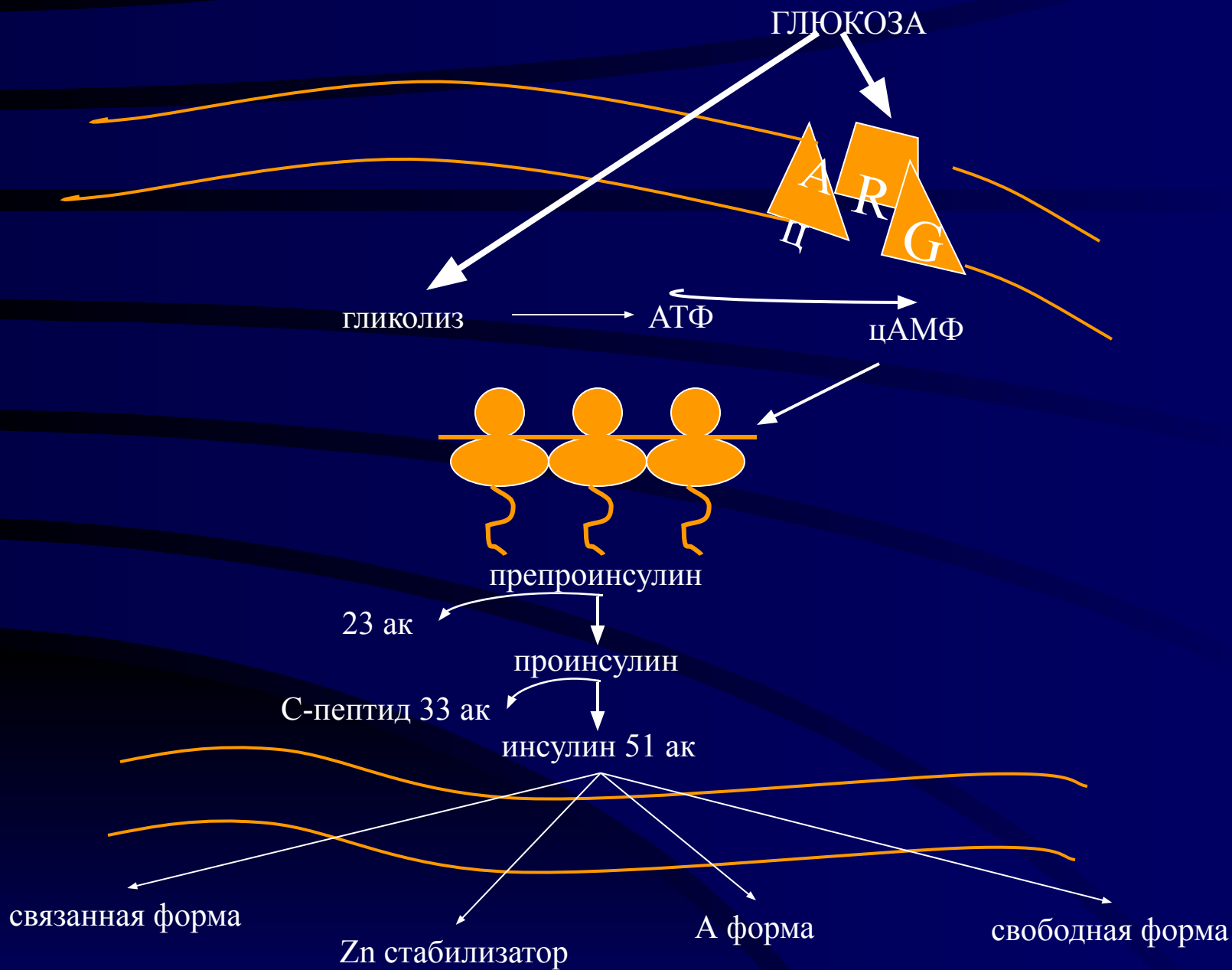
23 ак

Проинсулин (84 ак)

С пептид
(33 ак)

инсулин

Схема двух путей секреции инсулина

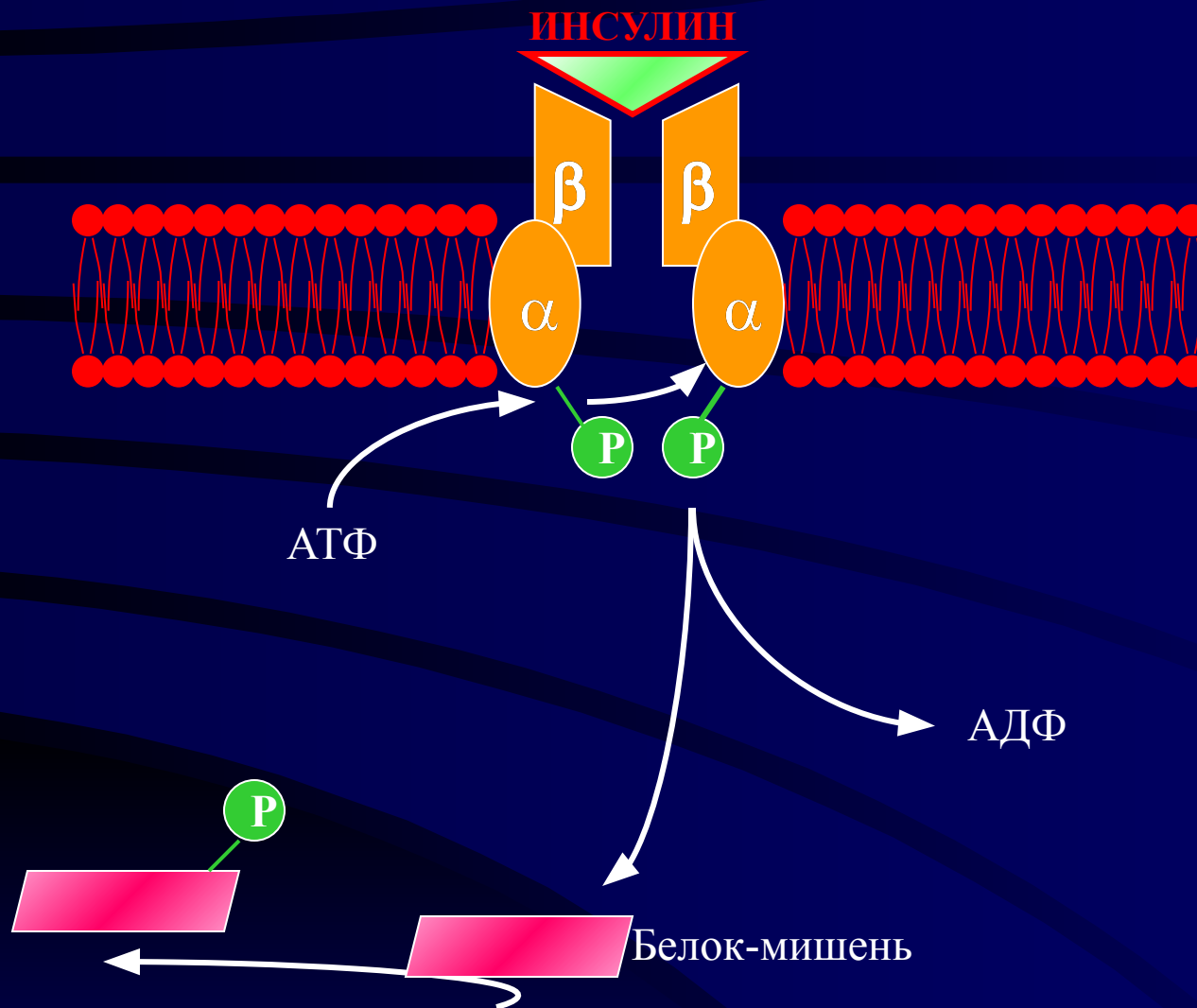


Инсулинозависимые ткани

- 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, липогеноза, 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 ак, $M_r = 4000 D$, 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 фосфорилазу, 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.

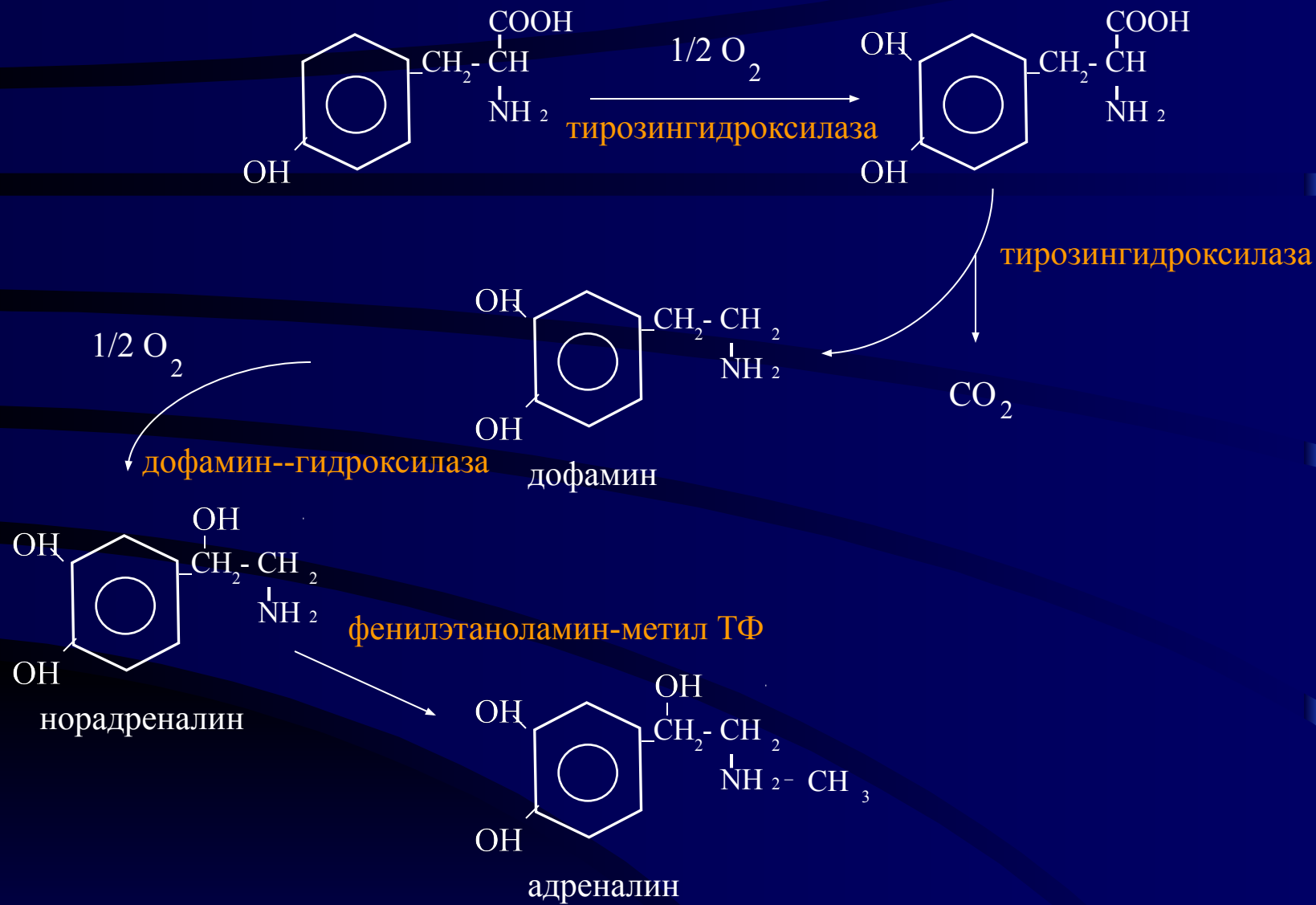
Их роль в организме - обеспечивают адаптацию к острым и хроническим стрессам

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 при уменьшении длительности рефрактерного периода, 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.

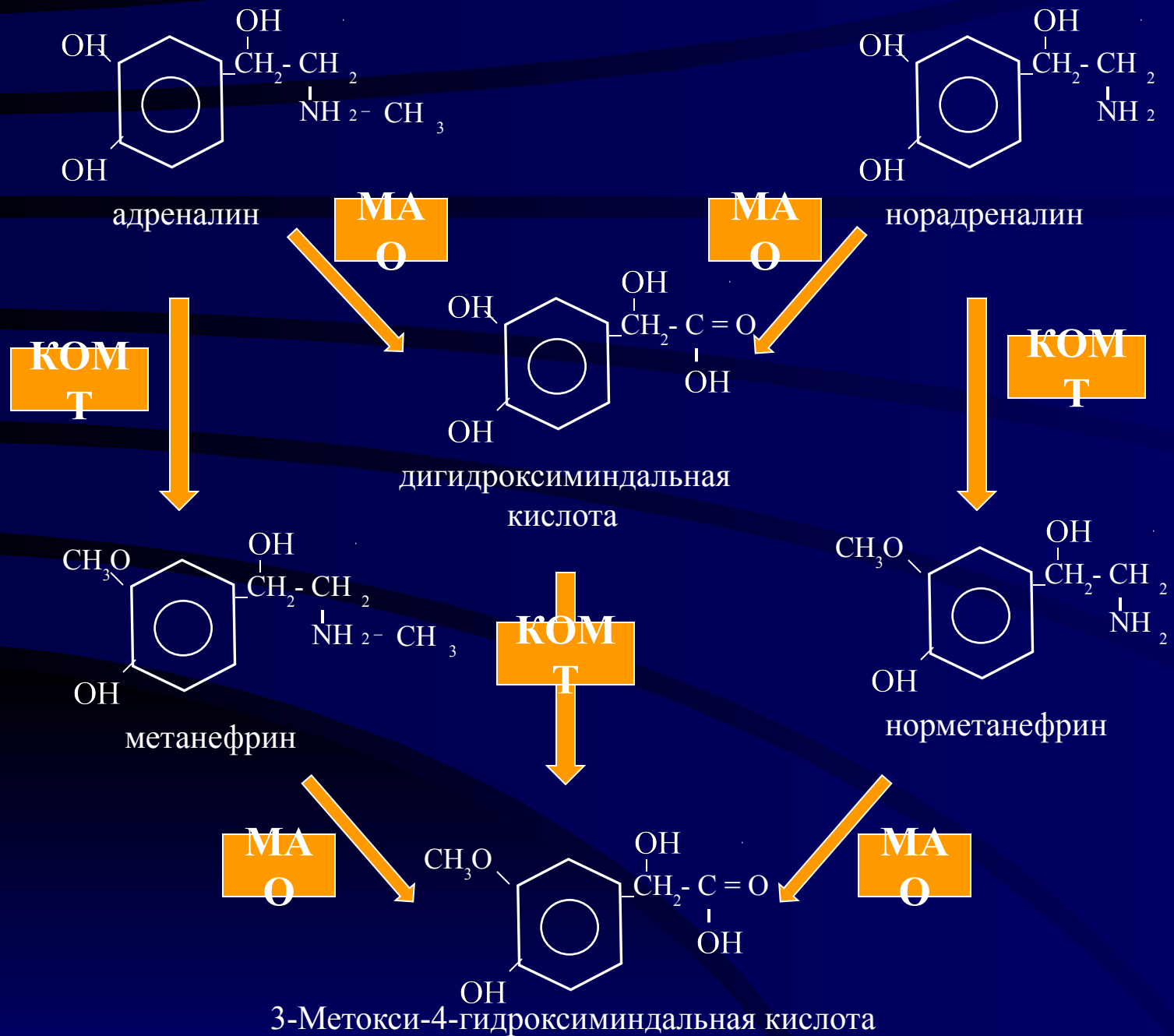
Клеточные эффекты катехоламинов опосредуются вторичными мессенджерными системами. Так, воздействие на β_1 – β_2 -рецепторы вызывает активацию цАМФ-зависимой протеинкиназной системы, α_1 -рецепторы запускает фосфоинозитоловый механизм с мобилизацией кальция и активацией кальмодулин-зависимых протеинкиназных реакций, α_2 - снижает уровень внутриклеточного 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 фосфорилазу 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, гастрина в желудке, эритропоэтина и ренина почками.

Распад катехоламинов



Распад катехоламинов

