Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова

Кафедра общей химии

Реферативная работа №1

**Гормональная регуляция метаболизма**

Студентки 1 курса 9 группы

Факультета ВСО заочного отделения

Ромашковой Екатерины Дмитриевны

Москва 2010

**Механизмы регуляции метаболических процессов**

**А. Основные механизмы регуляции метаболических процессов**

Активность всех путей обмена веществ постоянно регулируется, что обеспечивает соответствие синтеза и деградации метаболитов физиологическим потребностям организма. В этом разделе рассматриваются механизмы такой регуляции. Более детально вопросы регуляции клеточного метаболизма представлены на .Поток метаболитов в обмене веществ определяется прежде всего активностью **ферментов** .Для воздействия на тот или иной путь достаточно регулировать активность фермента, катализирующего наиболее медленную стадию. Такие ферменты, называемые **ключевыми ферментами**, имеются в большинстве метаболических путей. Активность ключевого фермента регулируется на трех независимых уровнях,

**Контроль транскрипции.** Контроль за **биосинтезом фермента** (1) осуществляется на генетическом уровне. Прежде всего речь идет о синтезе соответствующей мРНК (mRNA), а также о *транскрипции* кодирующего фермент гена, т.е. о **регуляции транскрипции** .В этом процессе принимают участие *регуляторные белки* (RP) (факторы транскрипции), действие которых направлено непосредственно на ДНК. К тому же в генах имеются специальные регуляторные участки — *промоторы* — и участки связывания регуляторных белков (регуляторные элементы). На эффективность действия этих белков влияют метаболиты или гормоны. Если этот механизм усиливает синтез фермента, говорят об **индукции**, если же снижает или подавляет — о **репрессии**. Процессы индукции и репрессии осуществляются лишь в определенный отрезок времени.

**Взаимопревращение.** Значительно быстрее, чем контроль транскрипции, действует взаимопревращение ключевых ферментов (2). В этом случае фермент присутствует в клетке в неактивной форме. При метаболической потребности по сигналу извне и при посредничестве вторичного мессенджера *активирующий фермент* (E1) переводит ключевой фермент в каталитически активную форму. Если потребность в этом пути обмена веществ отпадает, *инактивирующий фермент* (E2) снова переводит ключевой фермент в неактивную форму. Процесс взаимопревращения в большинстве случаев состоит в **АТФ-зависимом фосфорилировании** ферментных белков *протеинкиназой* и соответственно дефосфорилировании *фосфатазой* .В большинстве случаев более активна фосфорилированная форма фермента, однако встречаются также и противоположные случаи.

**Модуляция лигандами.** Важным параметром, контролирующим протекание метаболического пути, является потребность в первом реагенте (здесь это метаболит А). Доступность метаболита А возрастает с повышением активности метаболического пути (3), в котором образуется А, и падает с повышением активности других путей (4), в которых А расходуется. Доступность А может быть ограничена в связи с его транспортом в другие отделы клетки.

Часто лимитирующим фактором является также **доступность кофермента** (5). Если кофермент регенерируется по второму независимому пути, этот путь может лимитировать скорость основной реакции. Таким образом, например, гликолиз и цитратный цикл регулируются доступностью НАД+.Так как НАД+ регенерируется в дыхательной цепи, последняя регулирует катаболизм глюкозы и жирных кислот .Наконец, активность ключевого фермента может регулироваться *лигандом* (субстратом, конечным продуктом реакции, коферментом, другим эффектором) как *аллостерическим эффектором* путем связывания его не в самом активном центре, а в другом месте фермента, и вследствие этого изменением ферментативной активности .Ингибирование ключевого фермента часто вызывается конечными продуктами реакции соответствующей метаболической цепи (ингибирование *по типу обратной связи*) или метаболитом, участвующим в другом пути. Стимулировать активацию фермента может также первый реагент реакционной цепи.

**Гормональная регуляция метаболизма**

Катализируемые ферментами активация и соответственно инактивация ключевых ферментов промежуточного метаболизма называются **взаимопревращениями**. Такие процессы находятся под разнообразным контролем, и том числе и гормональным. В этом разделе рассмотрены процессы взаимопревращений, осуществляющие регуляцию метаболизма гликогена в печени.

**А. Гормональная регуляция расщепления гликогена**

Гликоген служит в организме резервом углеводов, из которого в печени и мышцах путем расщепления быстро создается глюкозофосфат .Скорость синтеза гликогена определяется активностью гликоген-синтазы (на схеме внизу справа), в то время как расщепление катализируется *гликоген-фосфорилазой* (на схеме внизу слева). Оба фермента действуют на поверхности нерастворимых частиц гликогена, где они в зависимости от состояния обмена веществ могут находиться в активной или неактивной форме. При голодании или в стрессовых ситуациях (борьба, бег) возрастает потребность организма в глюкозе. В таких случаях выделяются гормоны **адреналин** и **глюкагон**. Они активируют расщепление и ингибируют синтез гликогена. Адреналин действует в мышцах и печени, а глюкагон — только в печени.

Оба гормона связываются с **рецепторами** на плазматической мембране (1) и активируют при посредничестве G-белков *аденилатциклазу* (2), которая катализирует синтез 3',5'-цикло-AMФ (цАМФ) из АТФ (АТР). Зеркально противоположным является действие на этот «**вторичный мессенджер**» *фосфодиэстеразы* цАМФ (3), гидролизующей цАМФ до АМФ (AMP). В печени диэстераза индуцируется инсулином, который поэтому не препятствует воздействию двух других гормонов (не показано). цАМФ связывается и тем самым активирует *протеинкиназу А* (4), которая действует по двум направлениям: с одной стороны, с помощью **фосфорилирования** с участием АТФ в качестве кофермента она переводит в неактивную D-форму *гликоген-синтазу* и вследствие этого останавливает синтез гликогена (5); с другой, активирует — также путем фосфорилирования — другую протеинкиназу, *киназу фосфорилазы* (8). Активная киназа фосфорилазы фосфорилирует неактивную b-форму *гликоген-фосфорилазы*, превращая ее в активную а-форму (7). Это приводит к высвобождению из гликогена глюкозо-1-фосфата (8), который после превращения в глюкозо-6-фосфат с участием фосфоглюкомутазы включается в гликолиз (9). В печени дополнительно образуется свободная глюкоза, которая поступает в кровь (10).

По мере уменьшения уровня цАМФ активируются *фосфопротеинфосфатазы* (11), которые дефосфорилируют различные фосфопротеины описанного каскада и тем самым останавливают расщепление гликогена и инициируют его синтез. Эти процессы протекают в течение нескольких секунд, так что метаболизм гликогена быстро адаптируется к измененным условиям.

**Б. Взаимопревращение гликоген-фосфорилазы**

Структурные изменения, которые сопровождают взаимопревращения гликоген-фосфорилазы, были установлены рентгеноструктурным анализом. Фермент представляет собой *димер* с симметрией второго порядка. Каждая субъединица имеет активный центр, который расположен внутри белка и в b-форме плохо доступен для субстрата. Взаимопревращение начинается с *фосфорилирования серинового остатка* (Ser-14) вблизи N-конца каждой из субъединиц. С фосфатными группами связываются остатки аргинина соседних субъединиц. Связывание инициирует конформационные перестройки, которые существенно увеличивают сродство фермента к аллостерическому активатору АМФ. Действие АМФ и влияние конформационных изменений на активные центры приводят к возникновению более активной а-формы. После удаления фосфатных остатков фермент самопроизвольно принимает исходную b-конформацию.

**Гормональная регуляция метаболизма жирных кислот**

метаболизм фермент гормональная регуляция

***Адреналин и глюкагон*** активируют внутриклеточную липазу. Действие этих гормонов опосредовано аденилатциклазным каскадом реакций, начиная с активации аденилатциклазы и заканчивая фосфорилированием липазы, которая при этом переходит в активную форму и расщепляет эфирные связи в ТАГ. ***Глицерол*** как растворимое в плазме вещество транспортируется в печень, где используется в реакциях глюконеогенеза. ***Жирные кислоты*** транспортируются кровью в виде комплексов с сывороточными альбуминами в разные органы и ткани, где включаются в процесс окисления.

**Гормональная регуляция** метаболизма белков обеспечивает обеспечивает динамическое равновесие их синтеза и распада.

* **Анаболизм белков** контролируется гормонами аденогипофиза (*соматотропин*), поджелудочной железы (*инсулин*), мужских половых желез (*адроген*). Усиление анаболической фазы метаболизма белков при избытке этих гормонов выражается в усиленном росте и увеличении массы тела. Недостаток анаболитических гормонов вызывает задержку роста у детей.
* **Катаболизм белков** регулируется гормонами щитовидной железы (*тироксин и трийодтиронон*), коркового (*клюкокортикоиды*) и мозгового (*адреналин*) вещества надпочечников. Избыток этих гормонов усиливает распад белков в тканях, что сопровождается истощением и отрицательным азотистым балансом. Недостаток гормонов, например, щитовидной железы сопровождается ожирением.