

# ГОРМОНЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Поджелудочная железа (pancreas) – орган пищеварительной и эндокринной систем.**

**1. Экзокринная (внешнесекреторная) функция.** В **клетках ацинусов** железы синтезируется **панкреатический сок**, который по панкреатическому протоку выделяется в просвет *duodenum*. Компоненты сока:

- **проферменты (зимогены):** *трипсиноген, химотрипсиноген, эластаза, карбоксипептидаза, панкреатические липазы (липаза, ФЛпазаА2, лизоФЛпаза и ХС-эстераза), амилаза и нуклеазы.* **Зимогены** активируются с участием **энтеропептидаз** (выделяются клетками *duodenum*).
- **ионы бикарбоната** - нейтрализует кислую реакцию пищевого комка, поступающего в *duodenum* из желудка.

**2. Эндокринная функция.** Реализуется благодаря клеткам, лежащим между ацинусами, в виде островков – *островков Лангерганса*. Клетки островков:

- $\alpha$  - клетки, выделяют **глюкагон**
- $\beta$  - клетки, выделяют **инсулин**
- $\delta$  - клетки, выделяют **соматостатин**
- D - клетки, выделяют **вазоактивный интестинальный пептид**



### *Островок Лангерганса*

Островки окружены клетками ацинусов (окрашены розовым цветом). На долю островков приходится 1-2% от объема pancreas.  $\beta$ -клетки составляют 65-80% от общего числа клеток островка.

Флуоресцентные антитела против **глюкагона** дают **красное** окрашивание (периферия островков). Флуоресцентные антитела против **инсулина** – **синее** окрашивание (центральной часть островков).

# ИНСУЛИН

**1889 г. - Минковски и Мering:** установили, что отсутствие некоего продукта в соке *pancreas* («диабетический фактор») является причиной сахарного диабета (СД).

**1921 г. - Бантинг и Бест:** впервые получили экстракт из *pancreas*, который снимал симптомы СД в эксперименте. Доказано, что «диабетический фактор» синтезируется в  $\beta$ -клетках островков Лангерганса, его назвали «инсулин» (лат. *Insula* – островок).

**1922 г. - Бантинг и Бест** получили препарат очищенного инсулина из *pancreas* свиньи и впервые в мире успешно применили инсулин для лечения СД.

**1923 г. - Бантинг, Бест и двое их коллег** получили Нобелевскую премию за выделение инсулина. С 1923 года начался выпуск инсулина, как фармпрепарата (из *pancreas* свиньи).

# ИНСУЛИН

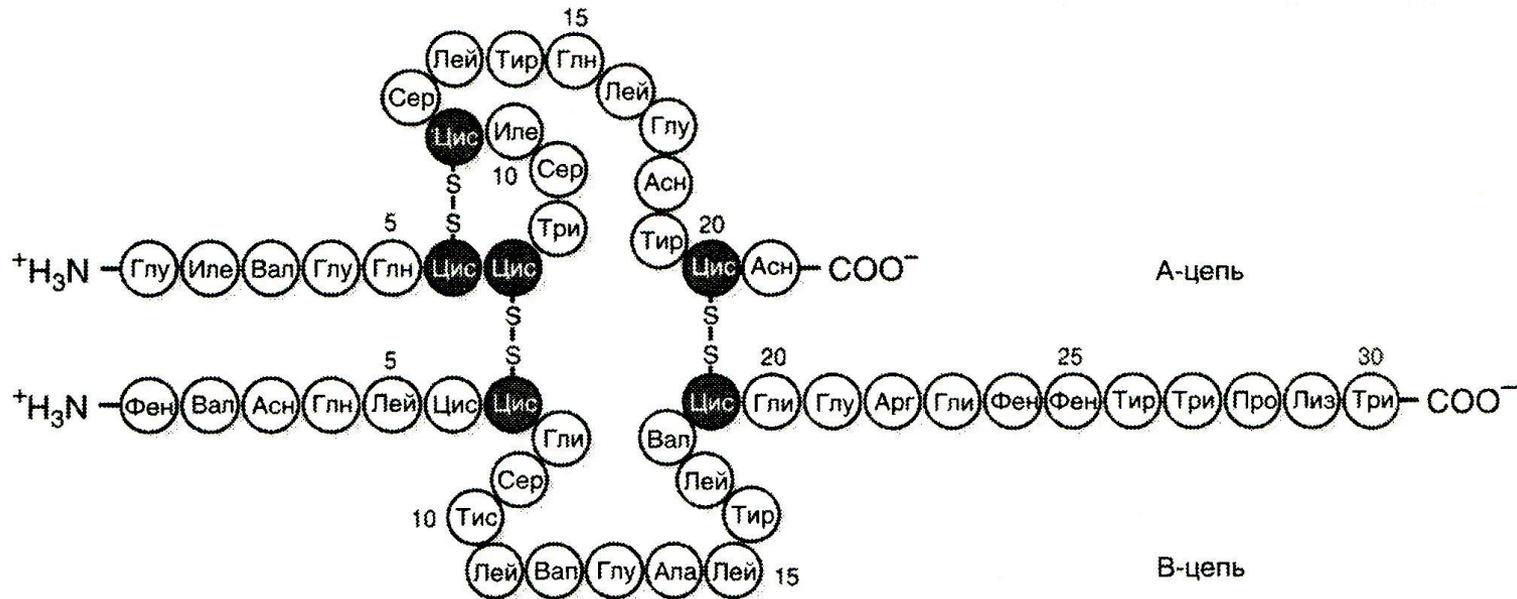
Синтезируется и секретируется  $\beta$ -клетками островков Лангерганса.

**Инсулин** - полипептид (51 аминокислота, m.m. = 5800), состоит из 2-х пептидных цепей:

**А-цепь** 21 аминокислота

**В-цепь** 30 аминокислот

**Три дисульфидные (-S-S-) связи:** две связи соединяют А- и В-цепи; одна связь находится внутри А-цепи.



Первичная структура **инсулина** человека и свиньи отличается **по единственной а.к. В-цепи** в положении-30: **Tre** (человек), **Ala** (свинья).



# КОМПАРТМЕНТЫ СОЗРЕВАНИЯ ИНСУЛИНА

Мембрана шероховатого ЭПР: Сигнальная последовательность связывается с мембраной ЭПР, что позволяет растущей на рибосомах пептидной цепи **препроинсулина** постепенно проникать во внутренне пространство ЭПР.

Внутреннее пространство ЭПР: По завершении синтеза **препроинсулина** происходит протеолитическое отделение сигнальной последовательности, которая остается связана с мембраной ЭПР. В пространстве ЭПР выделяется **проинсулин**. Он подвергается фолдингу (оптимальная конформация) и образуются все дисульфидные мостики.

Аппарат Гольджи: **Проинсулин** покидает ЭПР и доставляется в аппарат Гольджи, где формируются **секреторные гранулы**. Тут завершается созревание инсулина: действующие в двух точках **внутриклеточные эндопептидазы** «вырезают» фрагмент «**C-пептид**». **Зрелый (биоактивный) инсулин**: А- и В-полипептидные цепи, соединённые двумя дисульфидными мостиками. Молекулы инсулина через атом **Zn** формируют **гексамеры** и в таком виде ожидают метаболического сигнала к экзоцитозу и выходу в кровь.

# СИГНАЛИЗАЦИЯ К ОСВОБОЖДЕНИЮ ИНСУЛИНА В КРОВЬ

**Ведущий метаболический сигнал** для выделения инсулина – **повышение [глюкозы] в крови.**

- Глюкоза проникает в  $\beta$ -клетки с помощью **ГЛЮТ 2** – вдоль градиента её концентрации (облегчённая диффузия глюкозы).
- Интенсификация окисления глюкозы приводит к **повышению отношения АТФ/АДФ** в клетке. Под влиянием этого в клеточной мембране **закрываются АТФ-чувствительные  $K^+$  каналы**.  $K^+$  перестает выходить из клетки и  **$[K^+]$  повышается**. В итоге – электроотрицательность цитозольной поверхности мембраны уменьшается, что **приводит к её деполяризации**. В ответ на это **открываются вольтаж-зависимые  $Ca^{2+}$  каналы** и **внеклеточный  $Ca^{2+}$  начинает поступать в клетку и активирует рианодиновые  $Ca^{2+}$  каналы** мембраны ЭПР:  **$[Ca^{2+}]$  в цитоплазме повышается**.
- Высокая  **$[Ca^{2+}]$  активирует ФЛазуС**, что запускает образование **ДАГ** и **ИЗФ** из ФИ-4,5-диФ.
- **ИЗФ** связывается с **рецептором мембраны ЭПР, сопряженным с  $Ca^{2+}$  каналом**, что приводит к **резкому повышению  $[Ca^{2+}]$** . Скачок  **$[Ca^{2+}]$  запускает экзоцитоз секреторных гранул** и **выход инсулина в кровь**.

Помимо **глюкозы**, синтез и секрецию инсулина стимулируют:

- аргинин
- лизин
- гормоны ЖКТ: желудочный ингибиторный полипептид (**инсулин**), секретин (**бикарбонат**), гастрин (**HCl** и **пепсин**) и холецистокинин (**панкреатическая амилаза**)
- соматотропный гормон
- кортизол
- эстрогены

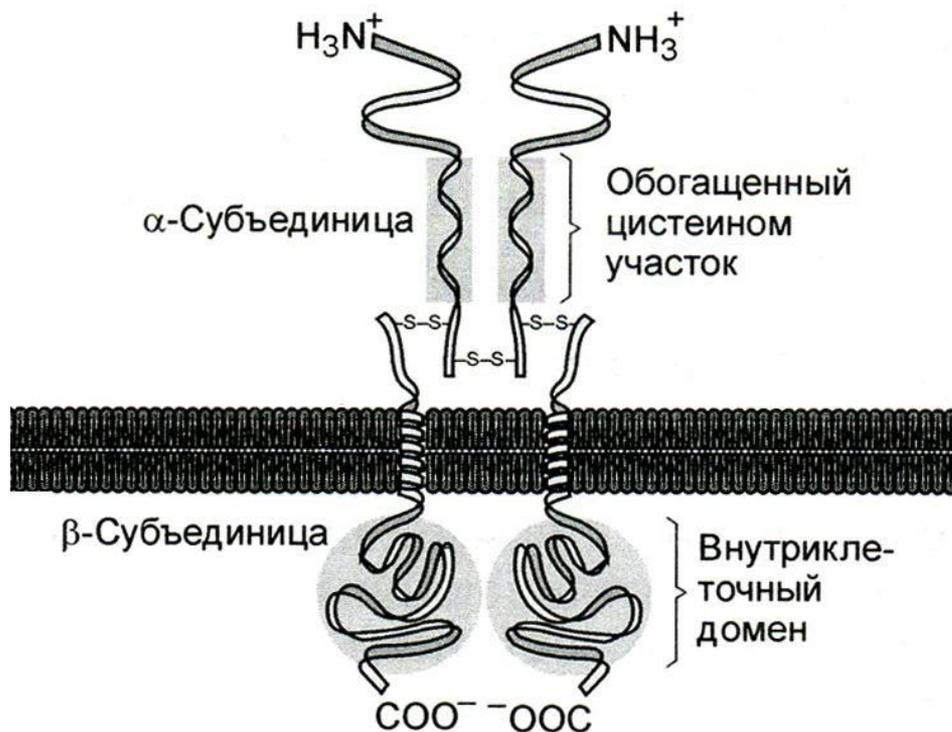
Снижает секрецию: адреналин

Основные органы-мишени: **печень, мышцы (скелетные и миокард) и жировая ткань.**

# ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ ИНСУЛИНА

**Рецептор инсулина** относится к классу рецепторов клеточной поверхности, **обладающих тирозинкиназной активностью**. В отличие от других рецепторов этого класса, рецептор инсулина изначально существует как **гомодимер**.

Рецептор инсулина



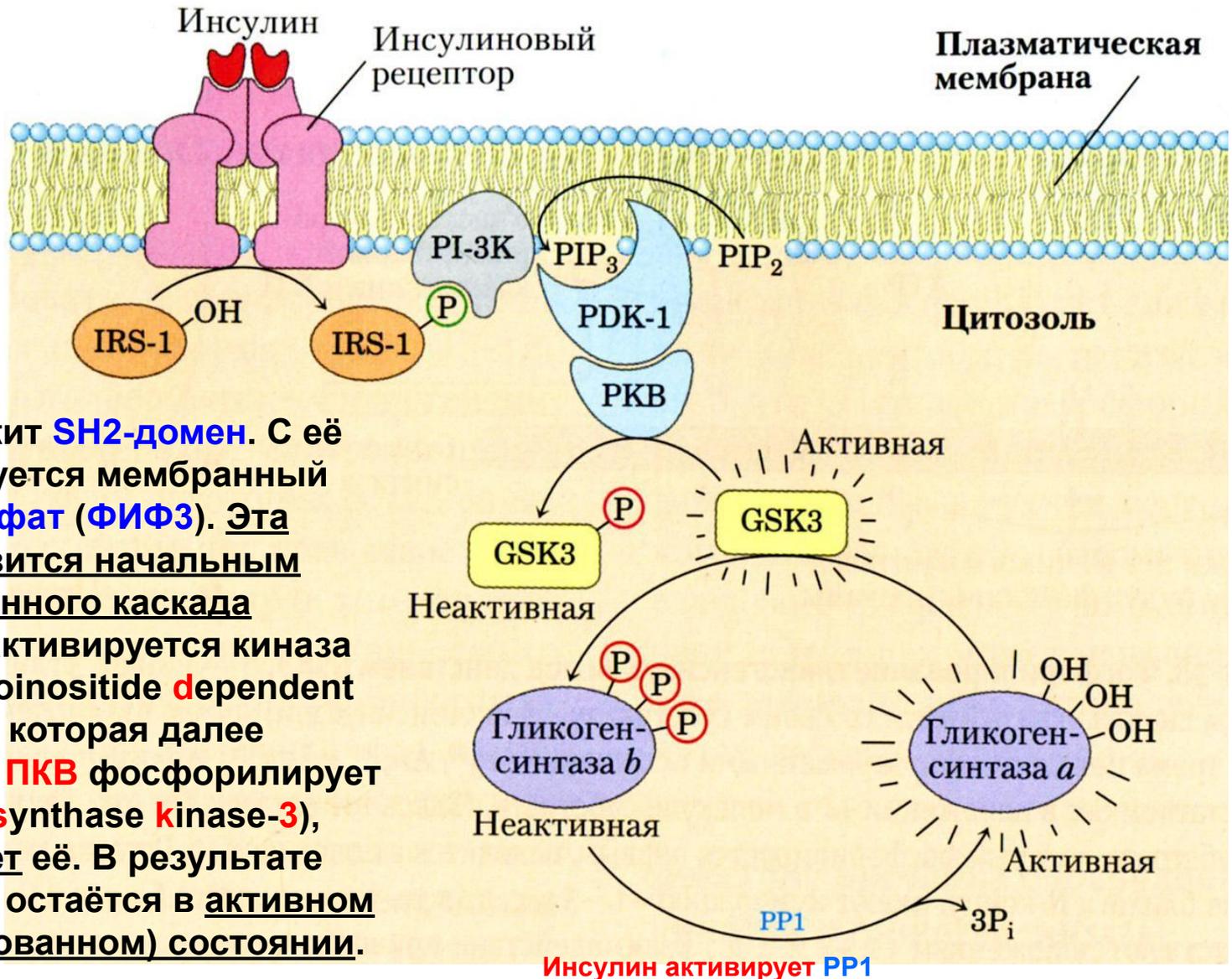
При связывании инсулина с рецептором в его **цитозольных доменах** активируется **тирозинкиназа**.

В результате перекрестного аутофосфорилирования на обоих доменах появляются **фосфотирозины**.

Они становятся **точками связывания** для белка: **субстрата инсулинового рецептора (IRS)**, содержащий **SH2-домен**.

Рецепторная **тирозиновая киназа** фосфорилирует **IRS**, что придает ему способность связываться и активировать внутриклеточную **фосфатидилинозитол-3-киназу (содержит SH2-домен)**.

# Схема активации гликогенсинтетазы инсулином



**ФИ-3К** содержит **SH2-домен**. С её помощью образуется мембранный **ФИ-3,4,5-трифосфат (ФИФ3)**. Эта молекула становится начальным пунктом собственного каскада киназ. Сначала активируется киназа **PDK-1** (3-phosphoinositide dependent protein kinase-1), которая далее активирует **ПКВ**. **ПКВ** фосфорилирует **GSK3** (glycogen synthase kinase-3), чем инактивирует её. В результате **гликогенсинтаза** остаётся в активном (нефосфорилированном) состоянии.

Инсулин активирует **PP1**

# МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНСУЛИНА

## ПЕЧЕНЬ:

- Активация гликолиза (окисление глюкозы)
- Активация синтеза гликогена: посредством активации **ПКВ** (фосфорилирует и инактивирует **киназу ГС**, параллельно активирует **PP1**) □ большая часть **ГС** переводится в активную (нефосфорилированную) форму □ **синтез гликогена**.
- Ингибирование глюконеогенеза:
  - а). *метаболическая регуляция* – подавление уже имеющегося ключевого фермента глюконеогенеза - **ф-1,6-биФазы**. **ПКВ** активирует **PP1** □ активация **БФБ**, который синтезирует **аллостерический регулятор ф-2,6-биФ**: активатор **ФФК** (гликолиз) и ингибитор **ф-1,6-биФазы** (глюконеогенез).
  - б). *влияние на геном* - подавление синтеза ключевых ферментов глюконеогенеза. **ПКВ** фосфорилирует транскрипционный фактор **FOXO1**, который в фосфорилированной форме диссоциирует с инсулин-респонсивных сайтов генов, кодирующих ключевые ферменты глюконеогенеза.

- **Активация синтеза липидов:** усиление окисления глюкозы даёт избыток **цитрата** в ЦТК. **Цитрат** переносится в цитозоль, где с участием **цитратлиазы** превращается в эквимольное ко-во **ацетил-КоА**. **ПКВ** активирует **PP1**, которая дефосфорилирует **ацетил-КоА-карбоксилазу** и этим активирует её. Это ключевой фермент синтеза ЖК: **ацетил-КоА**  $\rightarrow$  **малонил-КоА** (ключевой метаболит для **синтеза ЖК, ТАГ и ХС**). **Малонил-КоА** – аллостерический ингибитор МХ фермента **карнитинацилтрансферазы I**, ответственного за перенос длинноцепочечных ЖК в матрикс для  $\beta$ -окисления. Т.о., подавление окисления ЖК в этих условиях способствует усилению синтеза липидов.

# МЫШЦЫ:

Транспорт глюкозы в гепатоциты обеспечивает **ГЛЮТ 2**. Мембраны **адипоцитов** и **сарколемма миоцитов** исходно непроницаемы для глюкозы. Для транспорта глюкозы необходим **ГЛЮТ 4**. Инсулин активирует **ПКВ** □ стимуляция **специфического белка**, ответственного за экзоцитоз. Под его влиянием цитозольные везикулы, содержащие **ГЛЮТ 4**, встраиваются в плазматическую мембрану и приносят туда **ГЛЮТ 4**, что обеспечивает транспорт глюкозы внутрь адипоцитов и миоцитов.

- **Активация гликолиза и синтеза гликогена** происходит согласно механизмам, аналогичным для печени. В мышцах есть дополнительный механизм, трансформации **ГС** в активную форму. **Глюкозо-6-Ф** (не может выходить из миоцитов т.к. нет **Г6Фазы**) является аллостерическим активатором **PP1**.

# ЖИРОВАЯ ТКАНЬ:

- **Активация синтеза липидов:** происходит согласно механизмам, аналогичным для печени.
- **Активация гликолиза:** служит источником энергии (**АТФ**) и **глицерол-3-Ф** для синтеза **ТАГ** в адипоцитах. В жировой ткани гликолиз единственный источник глицерол-3-Ф.
- **Ингибирование липолиза:**
  - а). **ПКВ** активирует **PP1**, которая дефосфорилирует и ингибирует **гормончувствительную липазу (ГЧЛ)** (ответственна за пуск липолитического каскада в адипоцитах).
  - б). **ПКВ** активирует **фосфодиэстеразу цАМФ**, которая быстро разрушает **цАМФ** – активатор **ГЧЛ**.

# ГЛЮКАГОН

Синтезируется и секретруется  $\alpha$ -клетками островков Лангерганса.

**Глюкагон** - полипептид (29 аминокислот, м.м. = 3500), состоит из единственной пептидной цепи.

Метаболическим сигналом **для усиления секреции глюкагона - снижение [глюкозы]** в крови. Орган-мишень – **печень**.

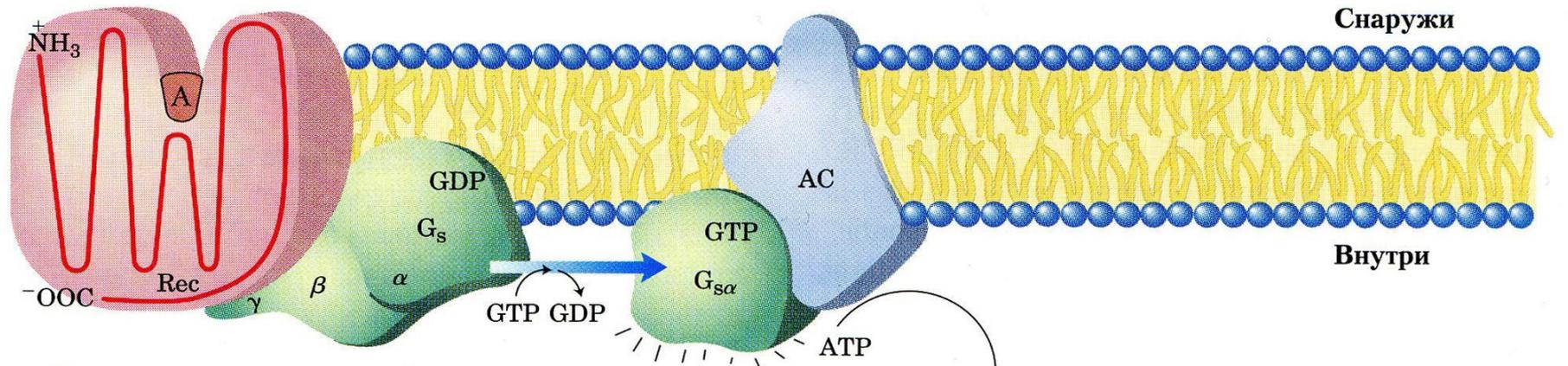
В процессе регуляции обмена веществ **инсулин** и **глюкагон** являются **гормонами – антагонистами**. Их концентрация в крови изменяется всегда **реципрочно**: увеличение концентрации инсулина одновременно сопровождается снижением концентрации глюкагона и наоборот.

Регуляция метаболизма **глюкагоном** осуществляется в теснейшей связи с гормоном адреналином (мозговое в-во надпочечников). Секреция **адреналина** усиливается также в ответ на снижение [глюкозы] в крови. Органы-мишени **адреналина** – **жировая ткань** и **мышцы**. Т.о., **глюкагон** и **адреналин** – **гормоны - синергисты**.

# Глюкагон и адреналин реализуют регуляторные эффекты, связываясь с рецепторами, сопряженными с G-белком (G-protein coupled receptors, GPCR).

①

глюкагон или адреналин



②

Занятый рецептор вызывает замещение GDP, связанного с  $G_s$ , на GTP, активирующий  $G_s$ .

③

$G_s$  ( $\alpha$ -субъединица) придвигается к аденилатциклазе и активирует ее.

④

Аденилатциклаза катализирует образование cAMP.

⑤

cAMP активирует PKA.

⑥

Фосфорилирование клеточных белков протеинкиназой A (PKA) вызывает клеточный ответ на действие адреналина.

⑦

cAMP разлагается, прекращается активация PKA.

Активация **аденилатциклазы** приводит к **20-кратному увеличению [цАМФ]** в цитозоле **в течении нескольких секунд**. **цАМФ** является **аллостерическим активатором** семейства **протеинкиназ A (PKA)**. Сигнализация **цАМФ** быстро **«включается»** и быстро **«выключается»**: спустя секунды после активации в  $G\alpha$  активизируется **ГТФаза**  $\square$  замена ГТФ на ГДФ и образуется неактивный гетеротример G-белка. **цАМФ** разрушается **фосфодиэстеразой цАМФ**. Её активатор – **инсулин**.

# МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКАГОНА

## ПЕЧЕНЬ:

- Активация гликогенолиза (расщепления гликогена):
  - а). **цАМФ** активирует **ПКА**, которая активирует **киназу гликоген-фосфорилазы (киназа-ГФ)** (1-я мишень). Под её влиянием фосфорилируется **ГФ**, переходя в активную форму □ **расщепление гликогена**.
  - б). **ПКА** фосфорилирует **гликогенсвязывающий белок** (2-я мишень) □ диссоциация из гранул гликогена **РР1**, что защищает активную **ГФ** от дефосфорилирования (инактивации).
- Активация глюконеогенеза:

Снимает ингибирование ключевого фермента глюконеогенеза: **ф-1,6-биФазы**. Активированная **ПКА** фосфорилирует **БФБ**, который разрушает **аллостерический регулятор ф-2,6-биФ**. Его концентрация падает и **ф-1,6-биФаза** перестаёт ингибироваться, возвращаясь к активной работе □ **стимуляция глюконеогенеза**. Одновременно гликолитическая **ФФК** лишается активатора □

□ **гликолиз тормозится**.

- **Подавление синтеза липидов:**

Активированная **ПКА** фосфорилирует **ацетил-КоА-карбоксилазу**, переводя её в неактивную форму □ снижение синтеза **малонил-КоА** – первого метаболита в синтезе ЖК, ТАГ, ФЛ и ХС □ **подавление синтеза липидов**. Одновременно усиливается транспорт длинноцепочечных ЖК в МХ (стимулируется  $\beta$ -окисление) - исчезает аллостерическое ингибирование **карнитинацилтрансферазы I**.

# МЫШЦЫ:

В ответ на **снижение [глюкозы] в крови** усиливается секреция адреналина, который действует на мышцы как **синергист глюкагона**. **Адреналин** действует, связываясь с мышечной изоформой GPCR –  $\beta_2$ -адренорецептор.

- **Активация гликогенолиза (расщепления гликогена):**

Механизм активации аналогичен таковому в печени. Детали:

- а). В мышцах **киназа ГФ** также активируется под влиянием комплекса  **$Ca^{2+}$ -кальмодулин**.
- б). Освобождаемая из гликогена **глюкоза-6-Ф** остается внутри миоцита, поскольку в нём отсутствует **глюкозо-6-Фаза**. Вся мобилизованная глюкоза окисляется в клетке, производя энергию для сокращения мышечных волокон (**стимуляция гликолиза**).

**Глюконеогенез** происходит **только в печени** (90% de novo синтеза глюкозы) и **в почках** (10% de novo синтеза глюкозы).

# ЖИРОВАЯ ТКАНЬ:

Как и в мышцах, **адреналин** действует на **адипоциты** в качестве **синергиста глюкагона**. На мембране адипоцитов адреналин связывается с изоформой **GPCR –  $\beta_3$ -адренорецептором**.

- **Активация липолиза (ТАГ, образующих жировую каплю в цитоплазме адипоцита):**

Адреналин повышает в цитоплазме адипоцита [**цАМФ**], которая активирует **ПКА**.

- а). 1-я мишень ПКА – белок **перилипин**, образует оболочку жировой капли, препятствуя контакту **липазы** с субстратом – ТАГ. Фосфорилированные молекулы **перилипина** меняют конформацию и образуют «окна» в оболочке липидной капли, что обеспечивает доступ **липазе** к ТАГ.
- б). 2-я мишень ПКА – **липаза: гормончувствительная липаза (ГЧЛ)**. Активированная **ГЧЛ** катализирует реакцию: ТАГ  $\square$  **ДАГ** + ЖК. Появление **ДАГ** запускает работу **ДАГ-липазы**: ДАГ  $\square$  **МАГ** + ЖК. Появление **МАГ** запускает работу **МАГ-липазы**. Т.о., **ДАГ-** и **МАГ-липазы** **активируются субстратами**. **ГЧЛ, ДАГ-липаза и МАГ-липаза – образуют липолитический каскад.**

***Благодарю за внимание***