

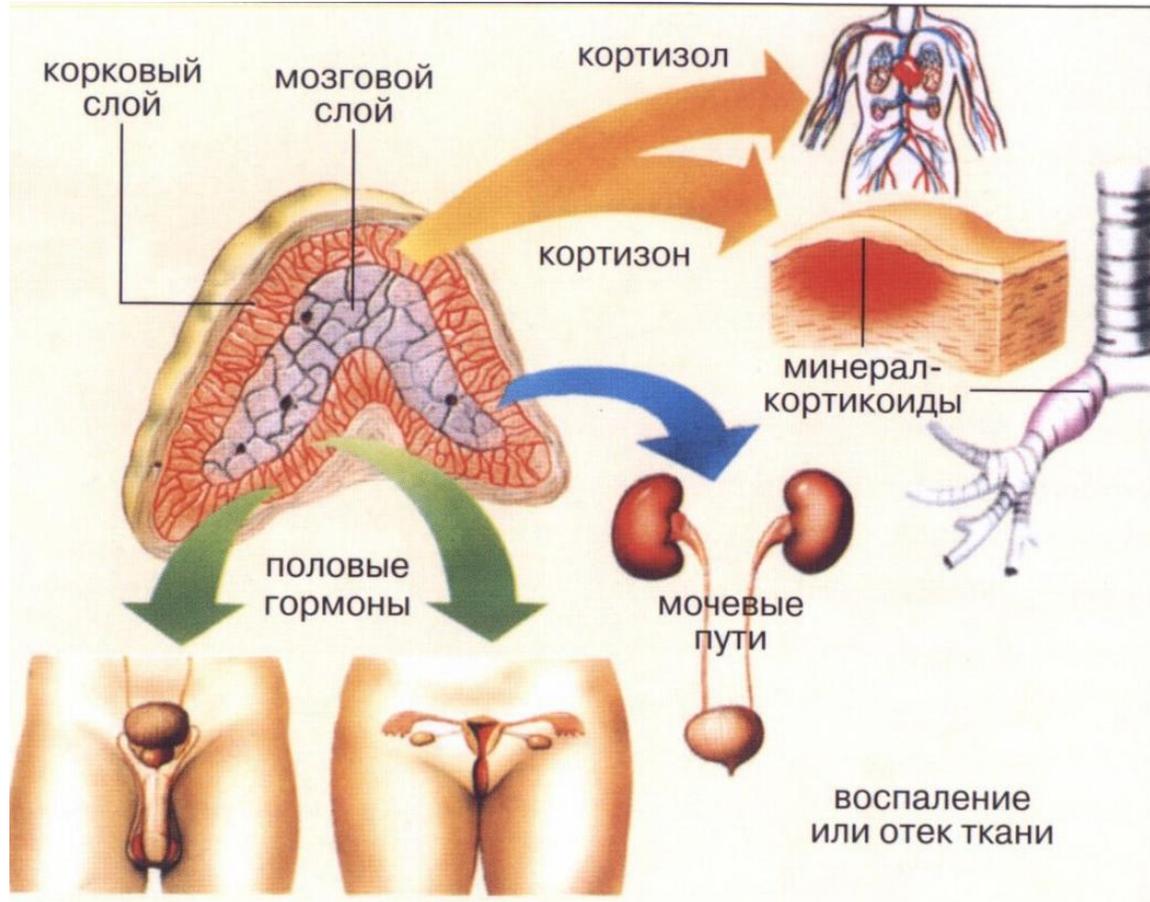
Кировский государственный  
медицинский университет

**БЕЛКОВО-ПЕПТИДНЫЕ  
ГОРМОНЫ. БИОХИМИЧЕСКИЕ  
ОСНОВЫ САХАРНОГО  
ДИАБЕТА.**

# **ГОРМОНЫ, ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ ТИРОЗИНА**

- ГОРМОНЫ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА  
НАДПОЧЕЧНИКОВ**

# НАДПОЧЕЧНИК

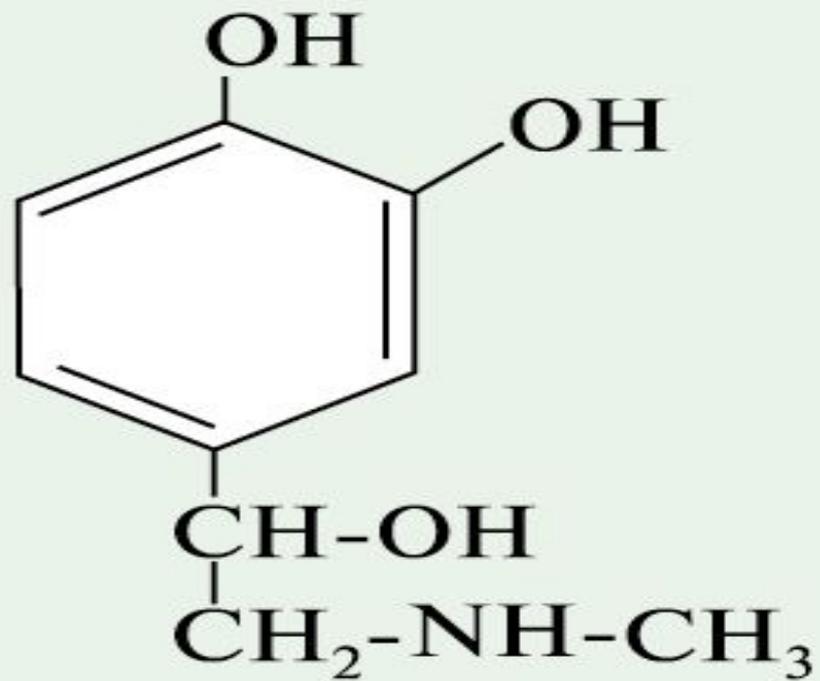


# Основные гормоны надпочечников



# Гормоны мозгового в-ва НП

- **1901 Дж.Такамине из мозгового слоя НП □ гормон, повышающий КД – адреналин**
- **В 1946 г. выделен норадреналин**
- **Все напоминают АК - тирозин**



Адреналин

## Биосинтез катехоламинов

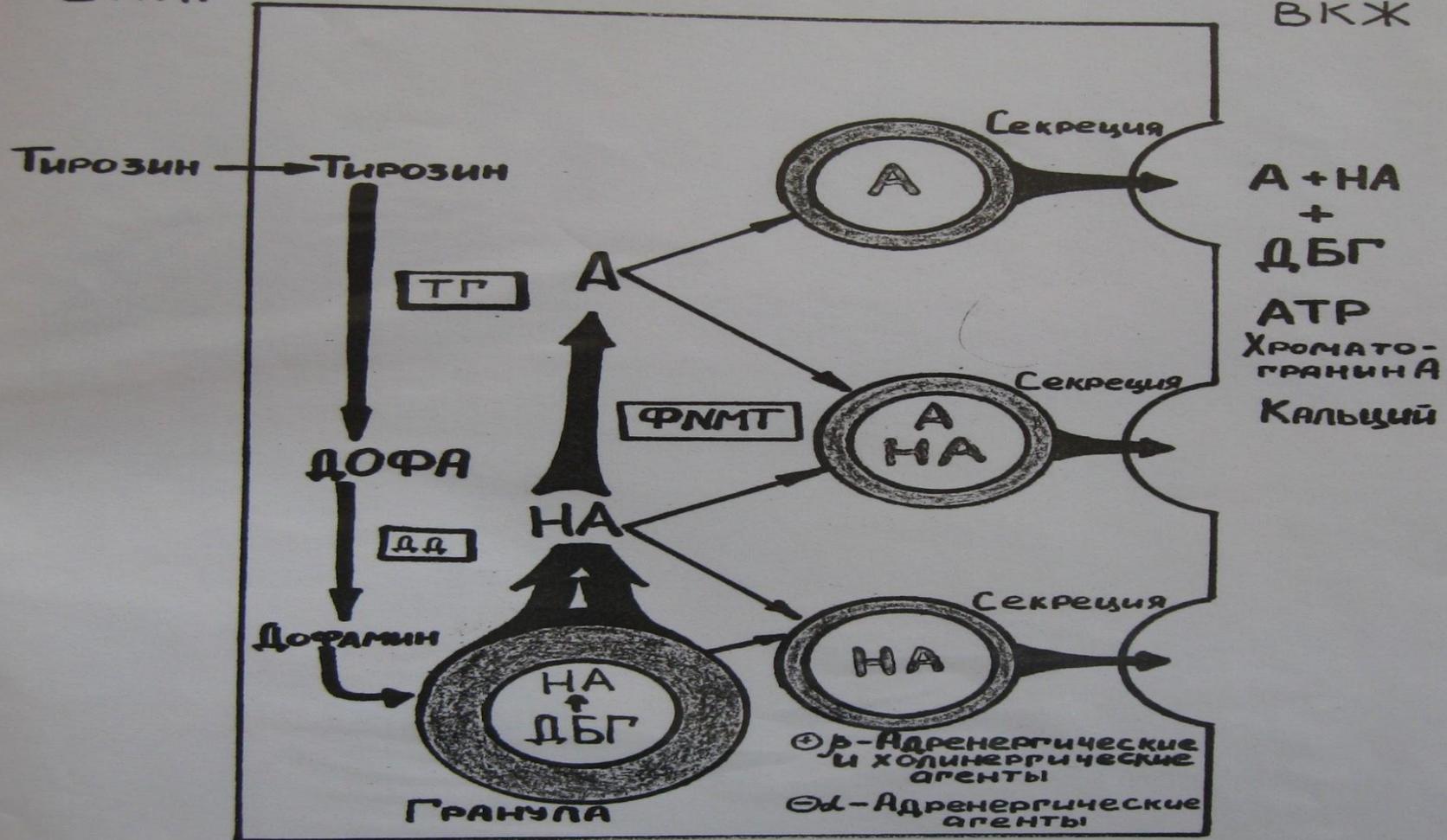
- Тирозин подвергается гидроксилированию  **ДОФА**
- ДОФА декарбоксилируется  **ДОФАмин**
- ДОФАмин окисляется  **Норадреналин**
- Норадреналин трансметилируется  **АДРЕНАЛИН**

# Биосинтез катехоламинов

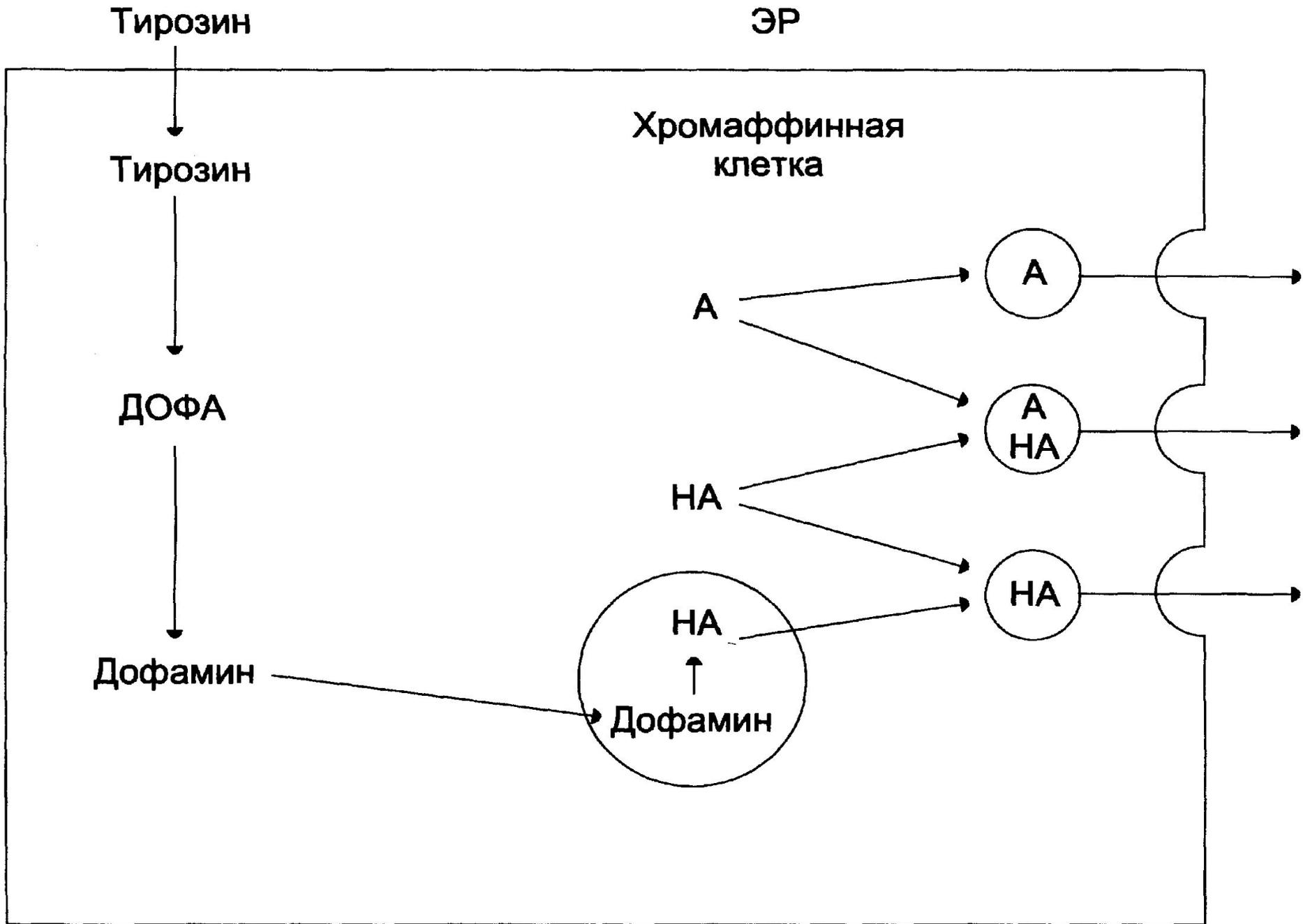
Хромаффинная клетка

ВКЖ

ВКЖ



ТГ – тирозингидроксилаза; ДД – ДОФА-декарбоксилаза; ФНМТ – фенилэтианоламин-N-метилтрансфераза; АТФ – аденозинтрифосфат; ДБГ – дофамин-β-гидроксилаза.



- В МВ НП человека массой 10 г  
около **5 мг А** и **0,5 мг НА** ;  
сод-е в крови, соответственно – **1,9**  
и **5,2 нмоль/л.**

Катехоламины поступают в гранулы путём АТФ-зависимого транспорта и хранятся в них в комплексе с АТФ в соотношении 4:1 (гормон-АТФ). Разные гранулы содержат разные катехоламины: некоторые только адреналин, другие — норадреналин, третьи — оба гормона.

В плазме крови катехоламины образуют непрочный комплекс с альбумином. Адреналин транспортируется в основном к печени и скелетным мышцам. Норадреналин образуется в основном в органах, иннервируемых симпатическими нервами (80% от общего количества).

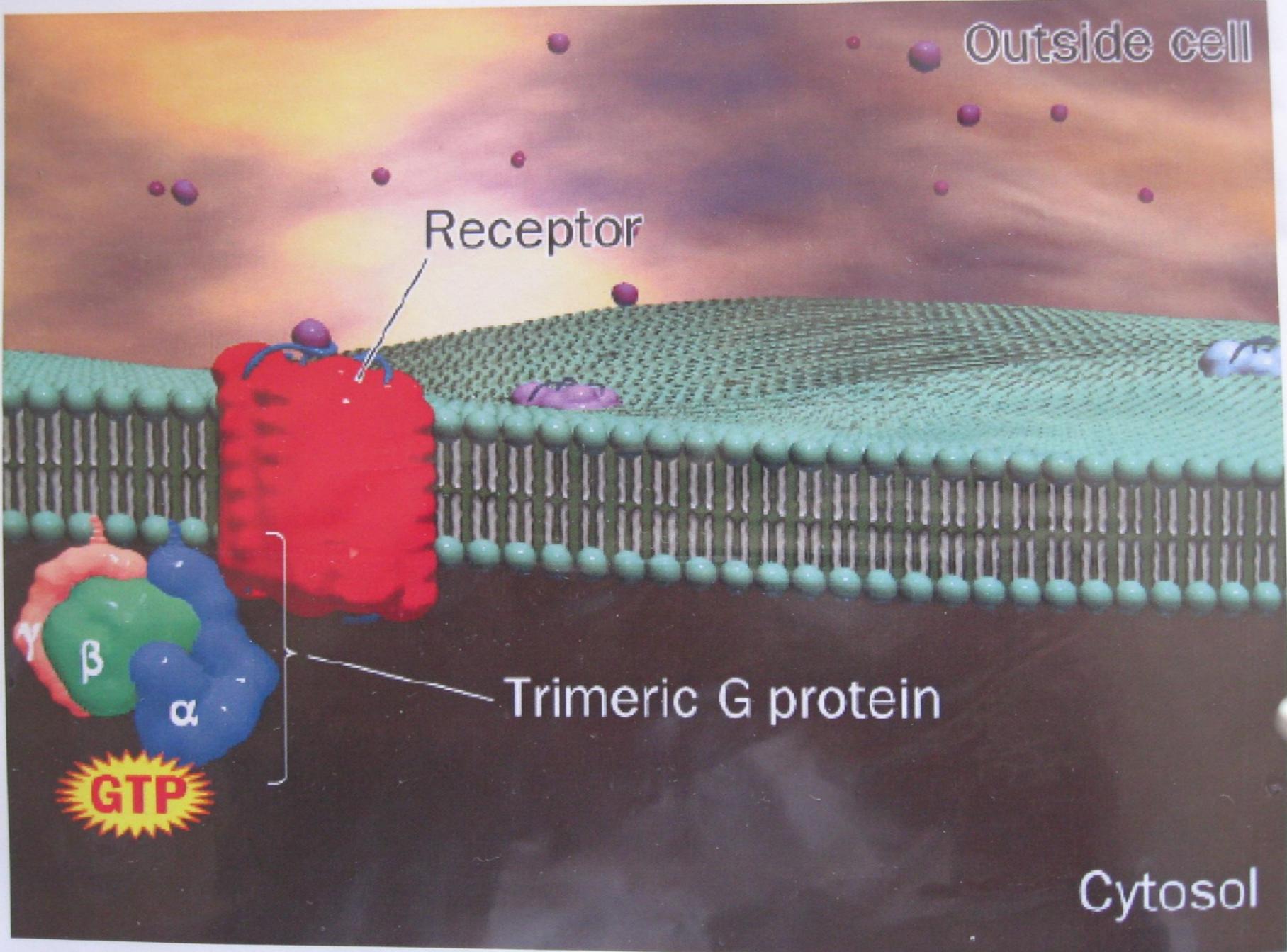


Outside cell

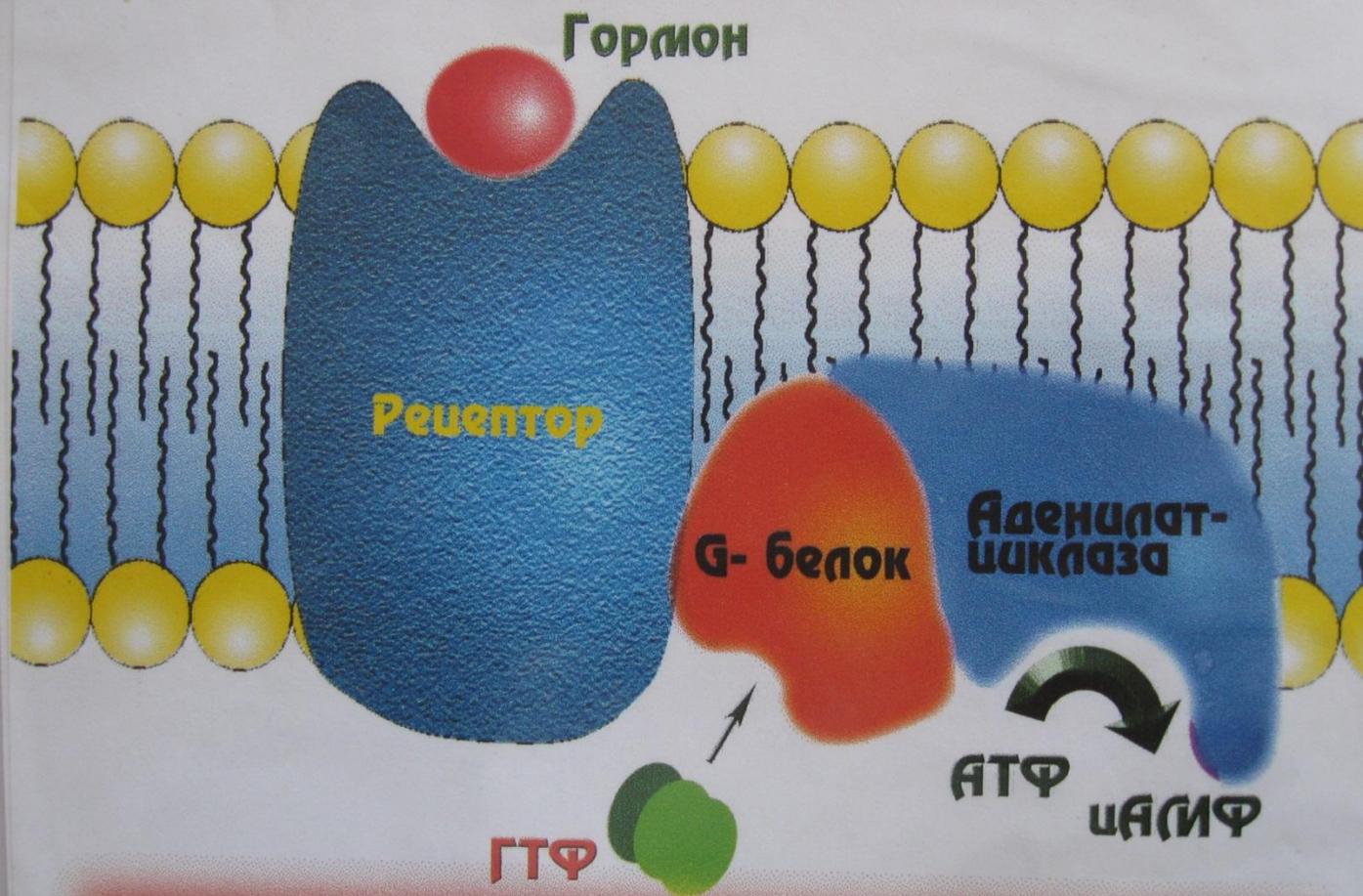
Receptor

Trimeric G protein

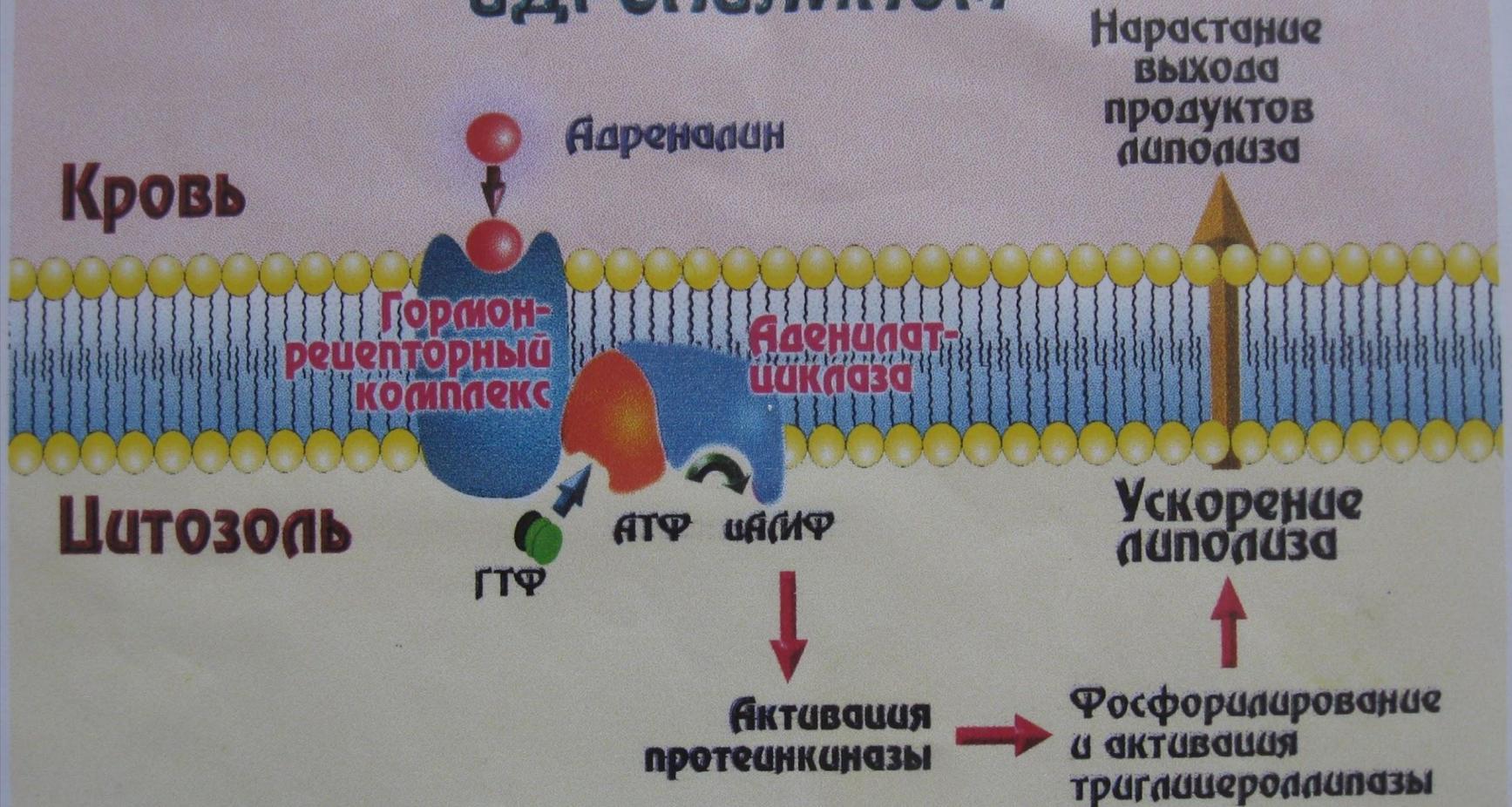
Cytosol



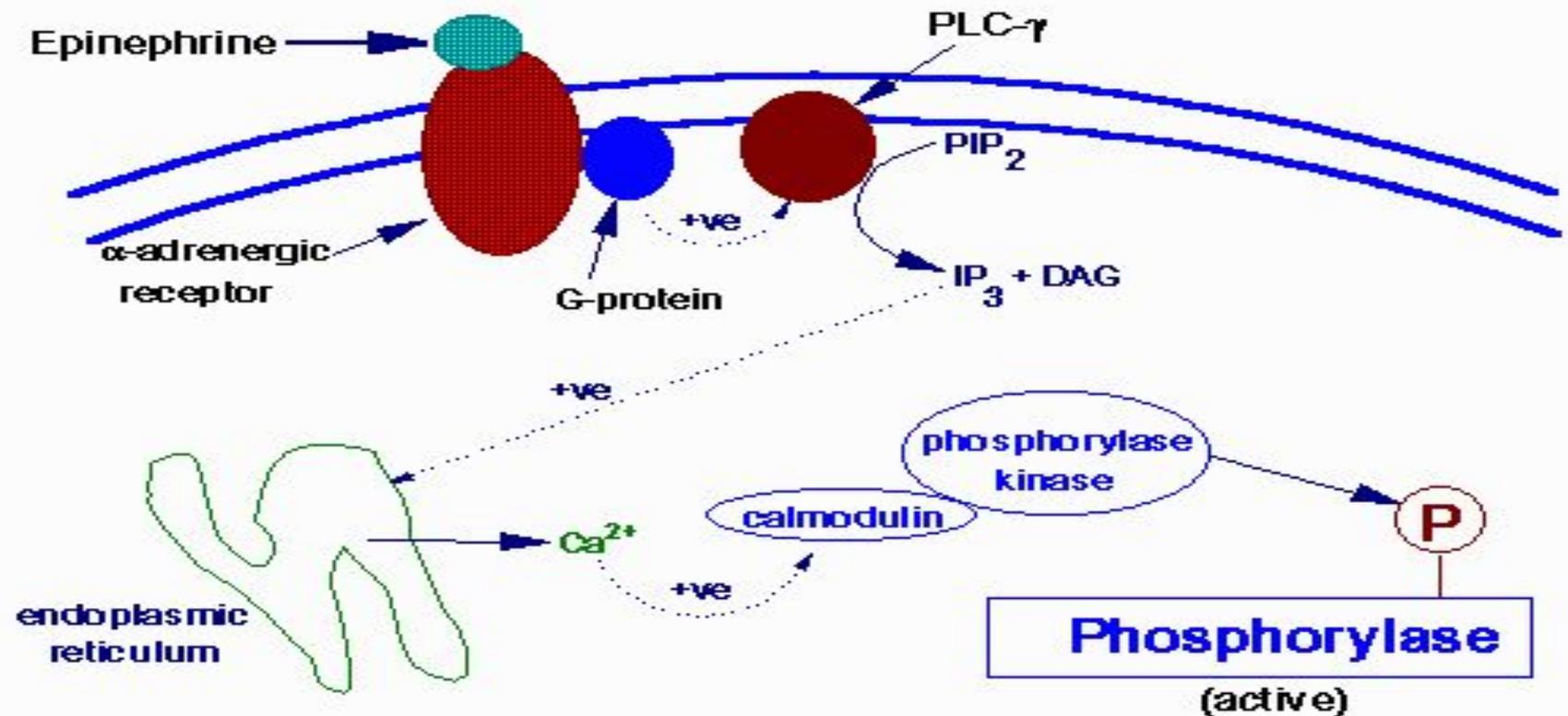
# Путь передачи информации при активации аденилатциклазы



# Активация липолиза в липоцитах адреналином



## $\alpha$ -Receptor-Mediated Responses on Phosphorylase



# Белково-пептидные гормоны

### Тиролиберин (TRH)

3 аминокислоты

### Тиреотропин (TSH)

$\alpha$ -цепь 92 аминокислоты  
 $\beta$ -цепь 112 аминокислот

### Инсулин

A-цепь 21 аминокислота  
B-цепь 30 аминокислот

### Глюкагон

29 аминокислот



Секреция тиреотропина ↑

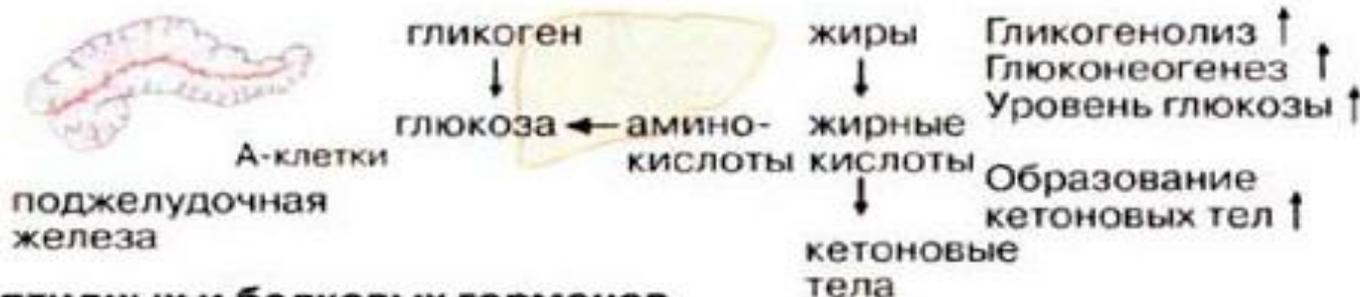
Действие в качестве нейромедиатора

Синтез и секреция тироксина ↑



Потребление глюкозы клетками ↑  
Уровень глюкозы ↓

Запасные вещества: биосинтез ↑  
деградация ↓



Примеры пептидных и белковых гормонов

# **ГОРМОНЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

- P.Langerhans (1869)**
- E.Lagues (1873)**
- Mering et Minkowsky (1889)**
- Л.В.Соболев (1903)**
- Banting et Best (1924)**
- Senger (1953)**

# ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

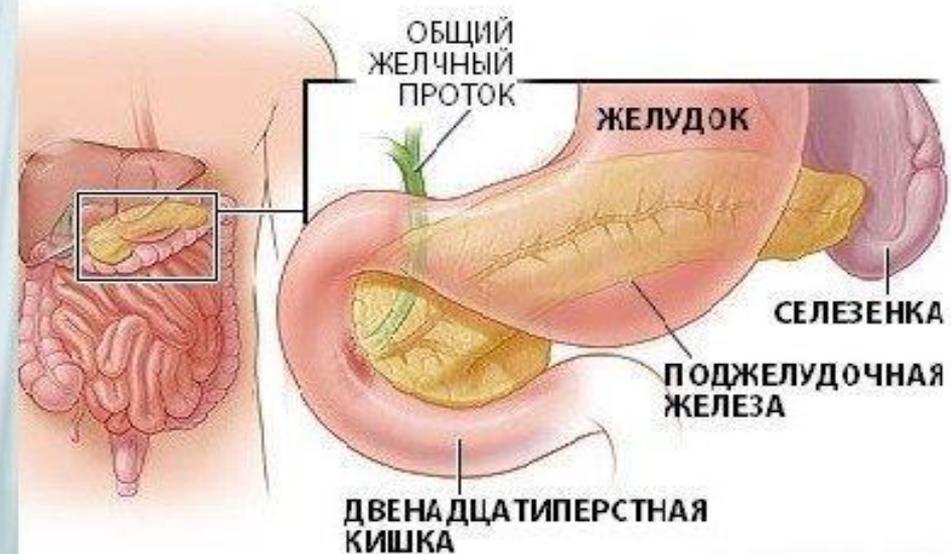
» Поджелудочная железа выполняет экзокринную (выделяет панкреатический сок) и эндокринную (выделяет гормоны) функции.

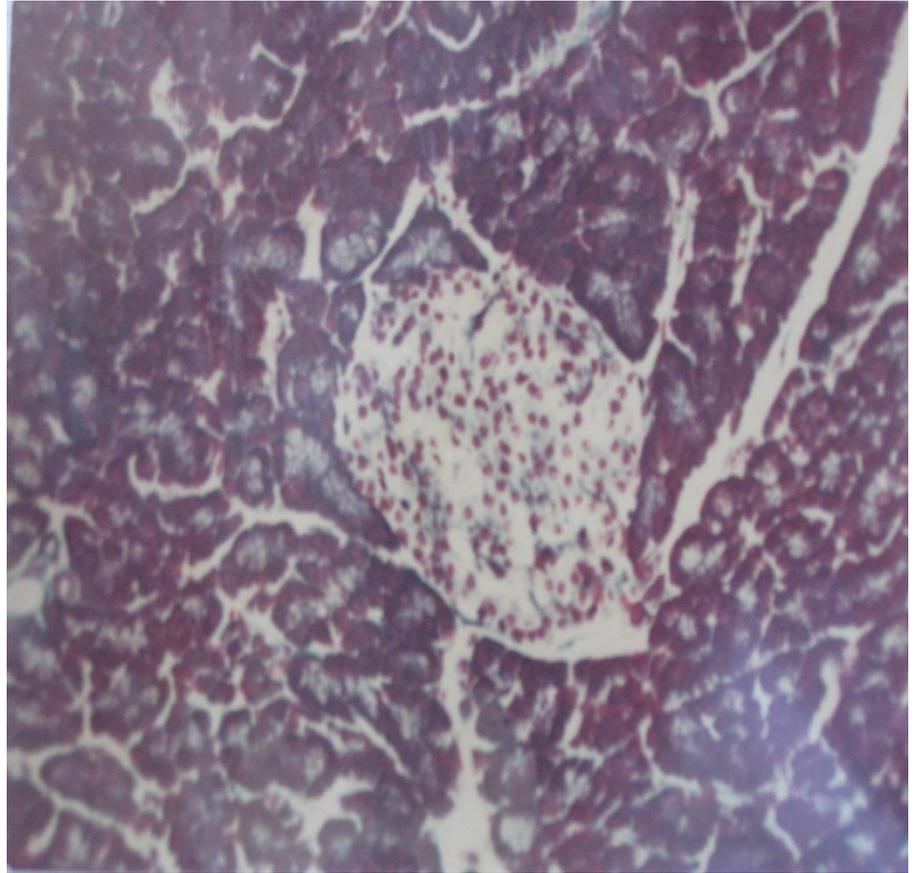
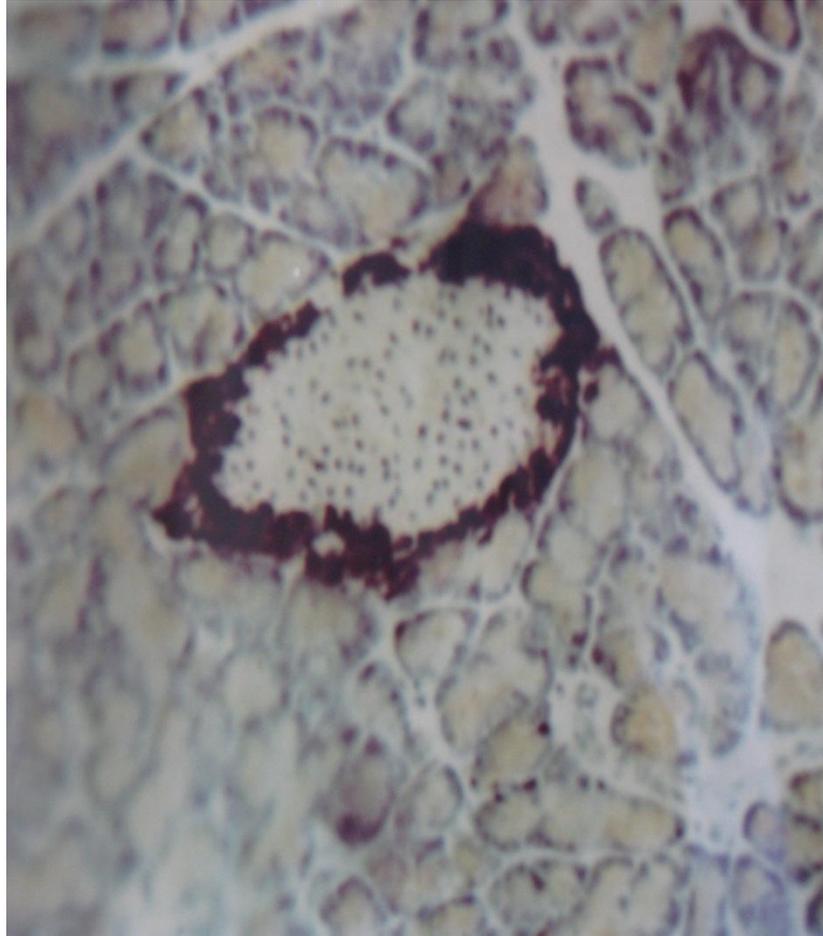
- **Альфа-клетки - выделяют глюкагон.** Его эффекты: увеличение концентрации глюкозы в крови, усиление разрушения гликогена, уменьшение количества рецепторов к инсулину, уменьшение чувствительности в инсулину.
- **Бета-клетки - выделяют инсулин.**
  - **Гамма- и дельта-клетки - выделяют гастрин и соматостатин (антагонист инсулина).**

## Поджелудочная железа

Поджелудочная железа – уникальный орган. Это единственная в организме человека железа смешанной секреции. Она вырабатывает гормоны, регулирующие все виды обмена веществ, а потому считается органом эндокринной системы. В то же время поджелудочная железа секретирует ферменты в полость двенадцатиперстной кишки, а потому ее с уверенностью можно назвать органом пищеварения (экзокринная функция).

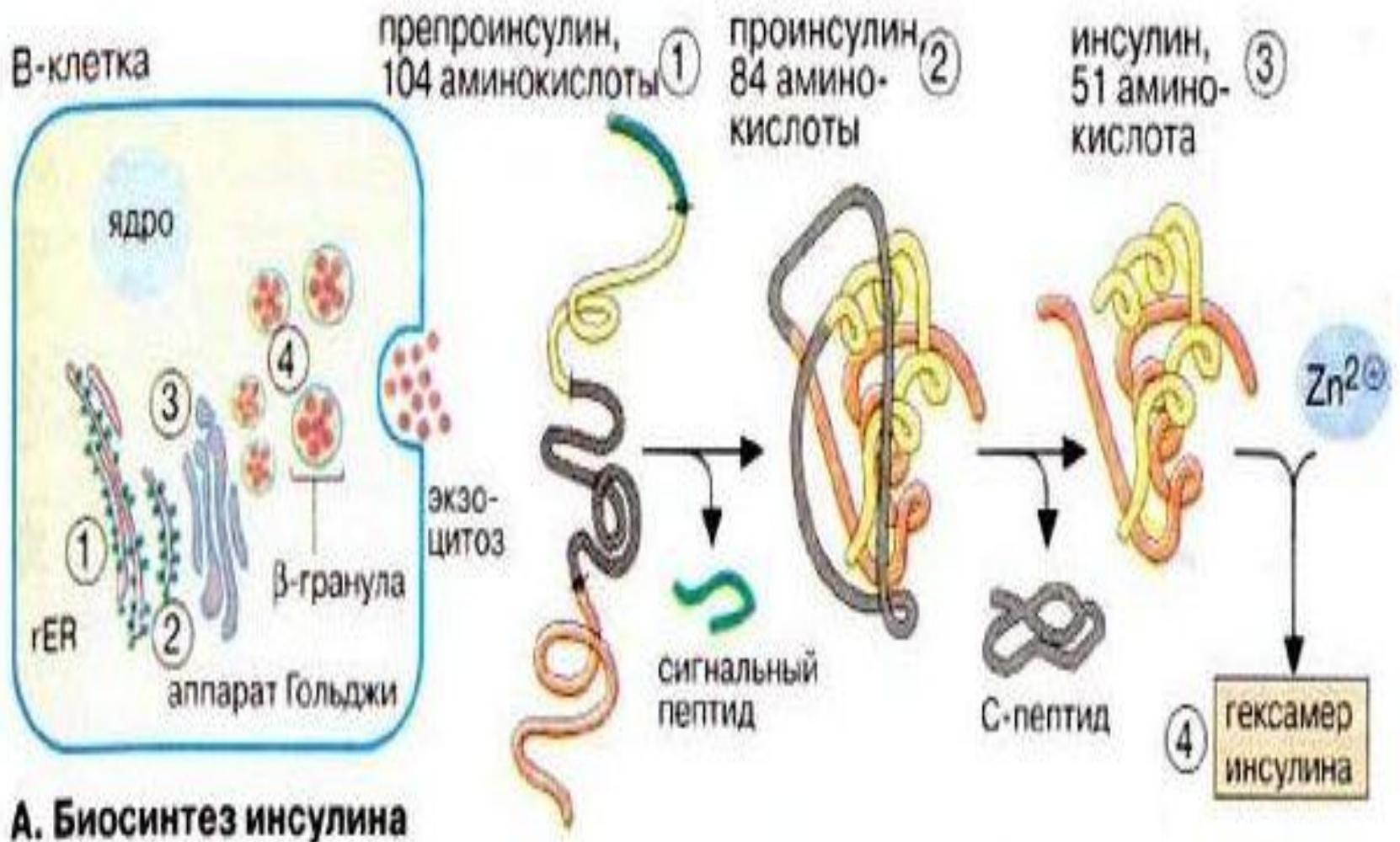
Расположение поджелудочной железы





# Биосинтез инсулина

- в  $\beta$ -клетках островков Лангерганса ПЖ - **препроинсулин** содержит сигнальный пептид, после отщепления которого и замыкания дисульфидных мостиков образуется ***проинсулин.***





## Отщепление С-пептида

- Проинсулин депонируется в  *$\beta$ -гранулах*, после отщепления *С-пептида* образуется *зрелый инсулин*, в форме **цинксодержащего гексамера**

Disulfide bridges link  
cysteine residues

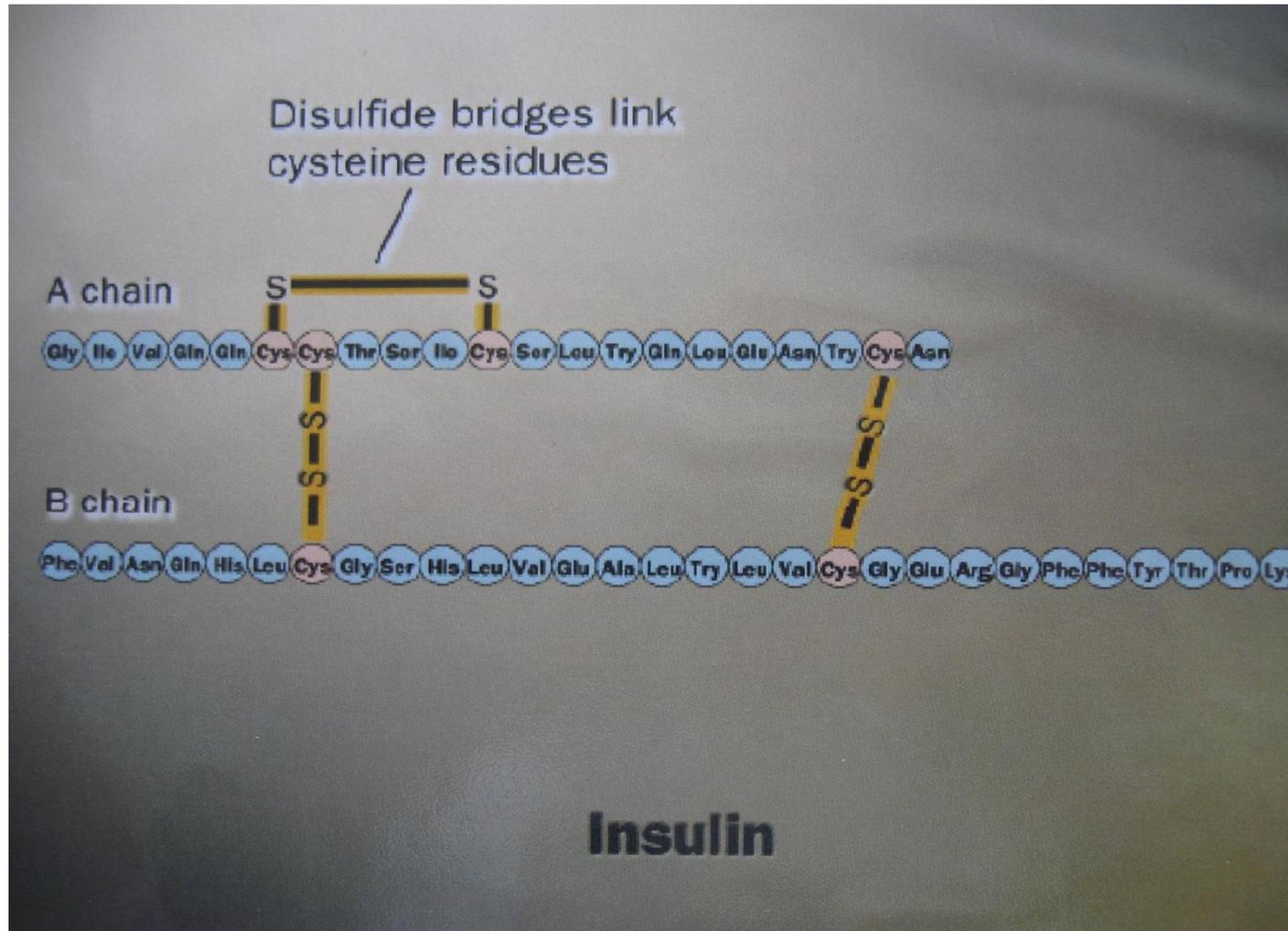
A chain

Gly Ile Val Gln Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Try Gln Leu Glu Asn Try Cys Asn

B chain

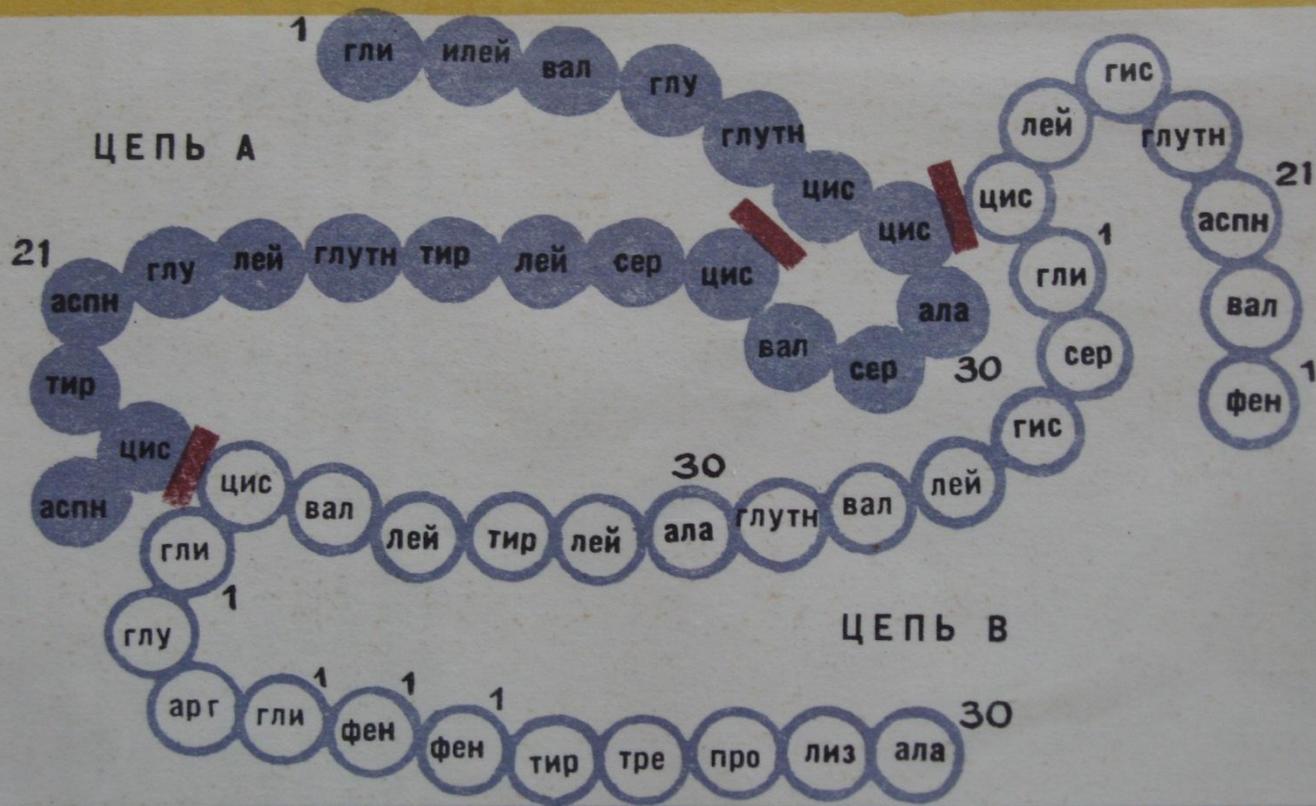
Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Try Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys

**Insulin**





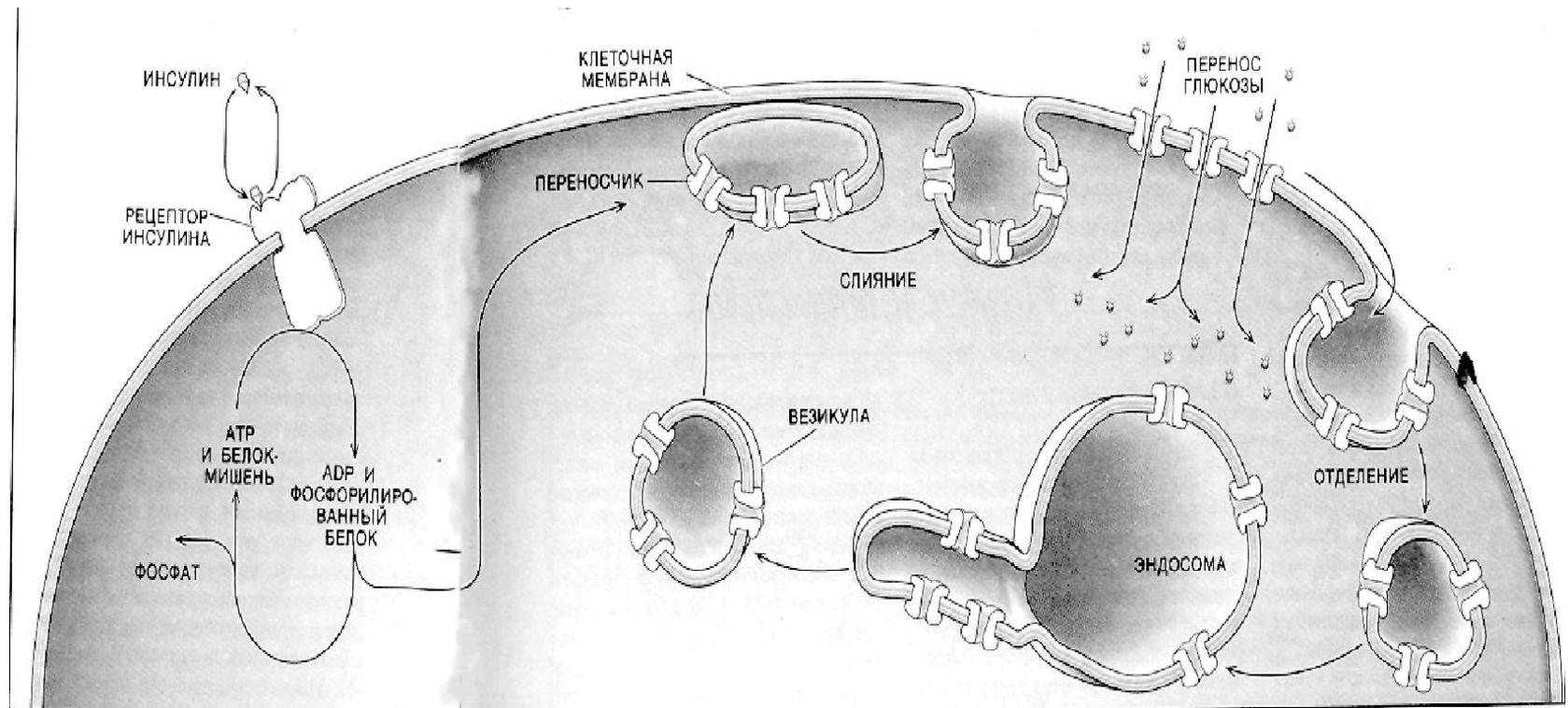
# ПЕРВИЧНАЯ СТРУКТУРА МОЛЕКУЛЫ ИНСУЛИНА



- **Рецепторы первого типа** имеют одну трансмембранную полипептидную цепь. Многие из них являются *тирозиновыми протеинкиназами*. К этому типу принадлежат *рецепторы инсулина, ростовых факторов и цитокинов*.



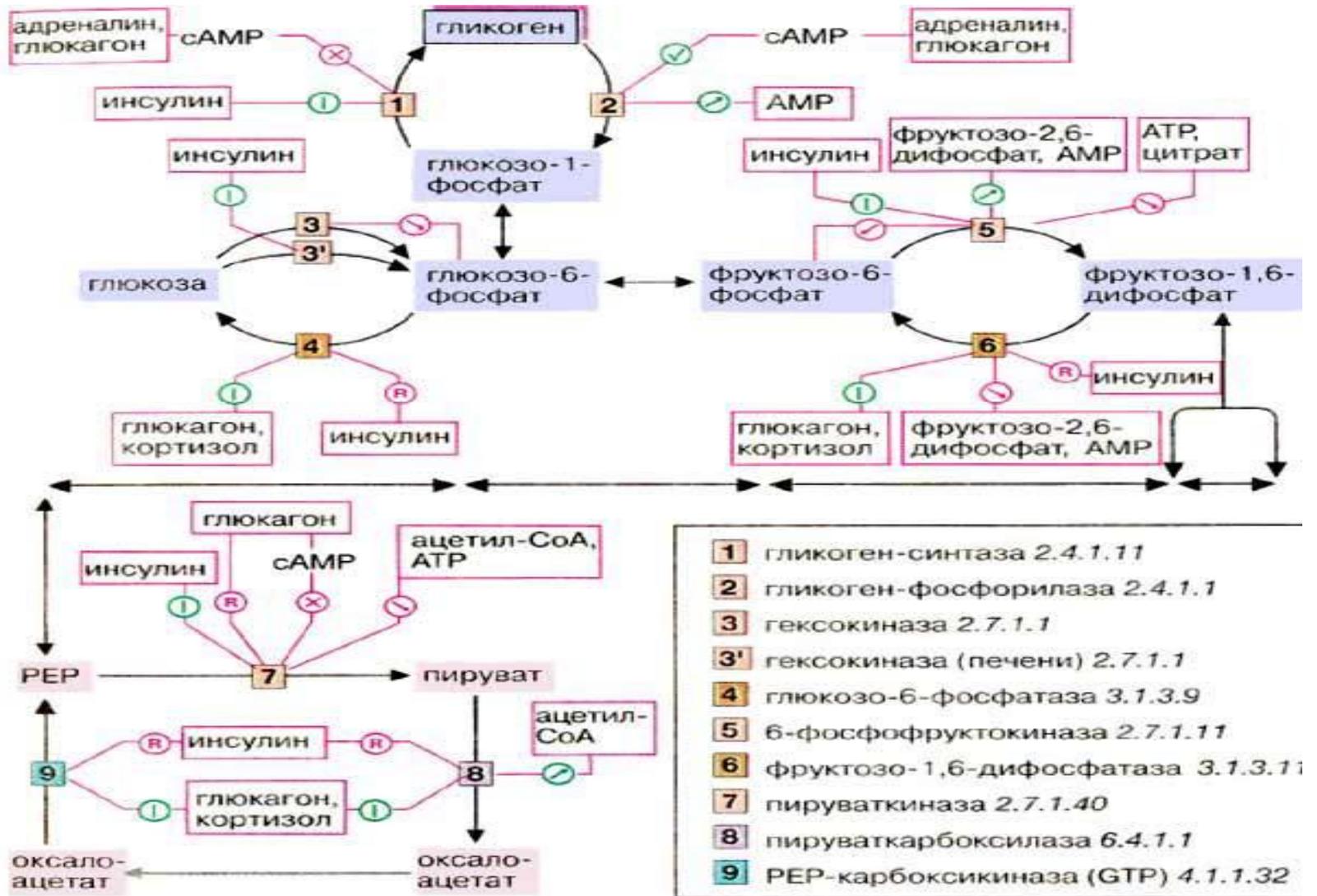
# Роль инсулина в транспорте глюкозы в клетку



## Глюкозные транспортеры

- Белки-переносчики глюкозы (**ГЛЮТ**), различно участвуют в транспорте глюкозы (**пять изоформ собственных транспортеров глюкозы**).

- **Инсулин** стимулирует поступление глюкозы в **адипоциты, миоциты и кардиомиоциты**, увеличивая количество **ГЛЮТ 4** в плазматических мембранах **ЭТИХ** клеток.



**A. Регуляция углеводного обмена**

# Последствия дефицита инсулина

- **Инсулин на обмен углеводов: усиление утилизации глюкозы и подавление ее синтеза *de novo*. Транспорт глюкозы из крови в большинство тканей также является инсулинзависимым процессом (исключения составляют печень, центральная нервная система и эритроциты).**

- **Инсулин влияет на липидный обмен: в жировой ткани стимулирует синтез ЖК из глюкозы, что связано с активацией *ацетил-КоА-карбоксилазы* и усиливает генерацию НАДФН + Н<sup>+</sup> в ГМП.**
- **Параллельно тормозит расщепление жиров и распад белков в мышцах.**

## • **БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА**

- **Сахарный диабет (*Diabetes mellitus*) — заболевание, при абсолютном или относительном дефиците инсулина. Нехватка гормона отражается на обмене углеводов и липидов. Сахарный диабет встречается в двух формах.**

# Сахарный диабет: ИЗСД и ИНСД

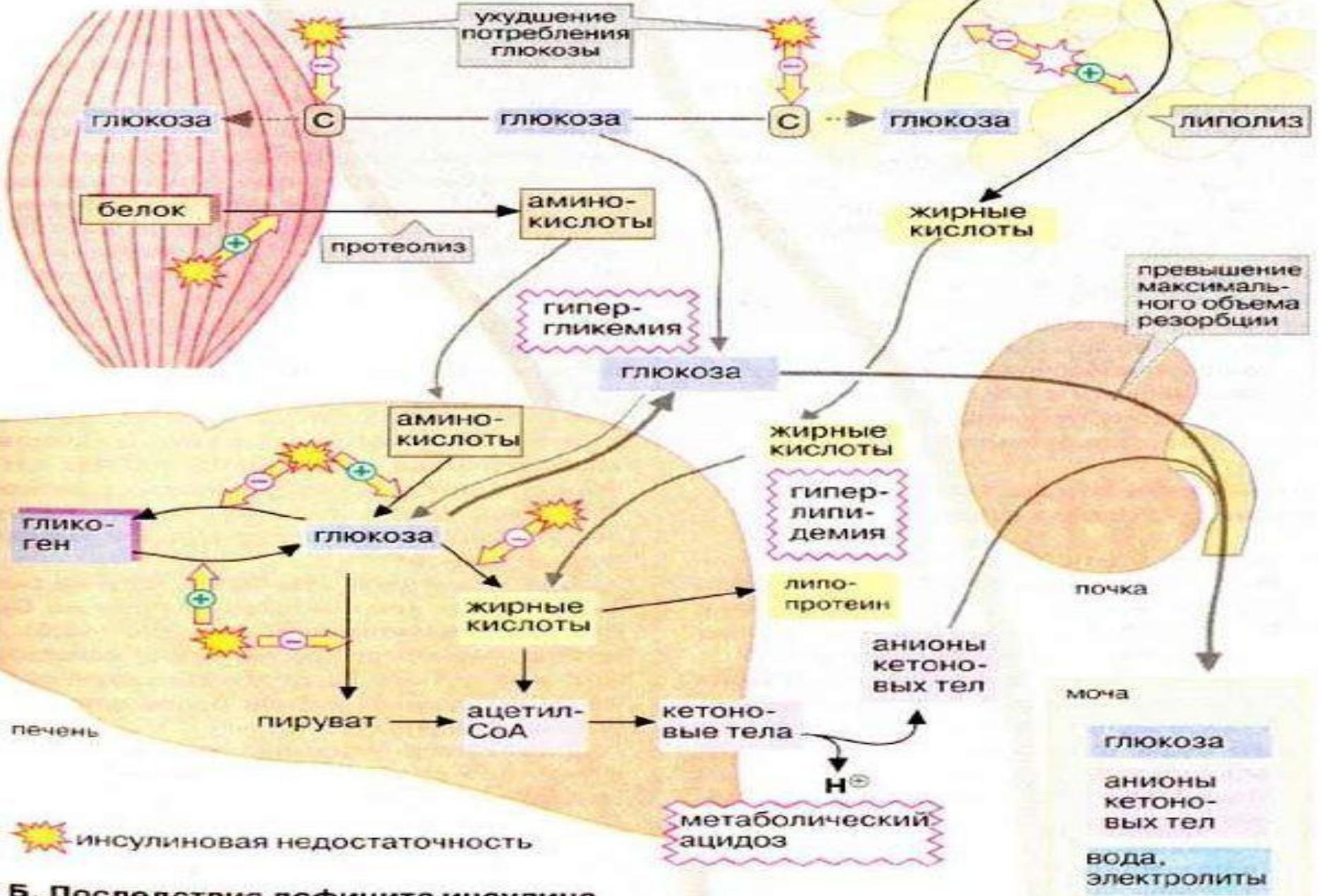
- При диабете I типа (инсулинзависимом сахарном диабете) происходит гибель инсулинсинтезирующих клеток в результате аутоиммунной реакции.
- Диабет II типа (инсулиннезависимая форма) обычно проявляется в более пожилом возрасте.
- Причины: пониженная секреция инсулина, нарушены рецепторные функции.

- **Характерный симптом заболевания — повышение концентрации глюкозы в крови с 5 мМ (90 мг/дл) до 9 мМ (160 мг/дл) и выше (гипергликемия).**
- **В *мышцах и жировой ткани*, двух наиболее важных потребителей глюкозы, нарушаются усвоение и утилизация глюкозы.**

мышца и другие  
инсулин-  
зависимые ткани

кровь

жировая ткань



**Б. Последствия дефицита инсулина**

## Причины гипергликемии

- **Печень** утрачивает способность использовать глюкозу крови. Повышается глюконеогенез и усиливается протеолиз в мышцах. Это еще более увеличивает уровень глюкозы в крови.

# Глюкозурия

- Нарушение реабсорбции глюкозы в *почках* (при концентрации в плазме 9 мМ и выше), приводит к ее выведению с мочой (**глюкозурия**).

## **Нарушения липидного обмена**

- Повышенная деградация жиров. Накапливающиеся в больших количествах ЖК частично используются в печени в синтезе липопротеинов (гиперлипидемия), остальные распадаются до ацетил-КоА.**

- **Избыточные количества ацетил-КоА, возникающие в результате неспособности цитратного цикла полностью его утилизировать, превращаются в кетоновые тела.**



# Кетоновые тела

- **Кетоновые тела — ацетоуксусная и 3-гидроксимасляная кислоты — повышают конц. протонов и влияют на физиологическую величину рН. Может возникать тяжелый метаболический ацидоз (диабетическая кома). В моче увеличивается содержание анионов кетоновых тел (кетонурия).**

- **Повышен уровень липопротеинов**
- **ЛПОНП.**
- **Снижена скорость синтеза белков и усилен распад белков**
- **Азотемия и азотурия**
- **Полиурия**
- **Полидипсия**
- **Полифагия**

- **При неадекватном лечении СД может приводить к осложнениям: изменению состояния кровеносных сосудов (диабетические ангиопатии), повреждению почек (нефропатии), нервной системы (нейропатии) и хрусталика (катаракта).**

- **ДРУГИЕ БЕЛКОВОПЕПТИДНЫЕ  
ГОРМОНЫ**

**•Примеры пептидных и белковых гормонов**

**•Эта самая большая группа сигнальных веществ образуется в организме по обычному механизму белкового синтеза.**

**Высокомолекулярные белковые гормоны могут иметь молекулярную массу более 20 кДа.**

### Тиролиберин (TRH)

3 аминокислоты

### Тиреотропин (TSH)

$\alpha$ -цепь 92 аминокислоты  
 $\beta$ -цепь 112 аминокислот

### Инсулин

A-цепь 21 аминокислота  
B-цепь 30 аминокислот

### Глюкагон

29 аминокислот



Секреция тиреотропина ↑

Действие в качестве нейромедиатора

Синтез и секреция тироксина ↑



Потребление глюкозы клетками ↑  
Уровень глюкозы ↓

Запасные вещества: биосинтез ↑  
деградация ↓



Гликогенолиз ↑  
Глюконеогенез ↑  
Уровень глюкозы ↑

Образование кетоновых тел ↑

Примеры пептидных и белковых гормонов

# Метаболизм пептидных гормонов

- Биосинтез
- Пептидные и белковые гормоны являются первичными продуктами биосинтеза. Соответствующая информация считывается с ДНК на стадии транскрипции, а синтезированная мРНК кодирует последовательность пептида. Исходная аминокислотная цепь включает сигнальный пептид и пропептид — предшественник гормона.

# Прогормоны

- Трансляция мРНК происходит на рибосомах, вначале синтезируется сигнальный пептид. Затем синтезируется предшественник гормона - прогормон. Созревание гормона происходит путем *ограниченного протеолиза* и последующей (посттрансляционной) *модификации*: образование дисульфидных мостиков, гликозилирование, фосфорилирование.

# Инактивация и деградация

- **Деградация пептидных гормонов часто начинается уже в крови. Интенсивно этот процесс идет в почках. Некоторые пептиды, содержащие дисульфидные мостики (инсулин), могут инактивироваться за счет восстановления остатков цистина. Другие белково-пептидные гормоны гидролизуются экзо- и эндопептидазами: образование множества фрагментов, некоторые из них могут проявлять биологическую активность.**

- **Инактивация и деградация**

- **Многие белково-пептидные гормоны удаляются за счет связывания с мембранным рецептором и последующего *эндоцитоза* гормон-рецепторного комплекса. Деградация происходит в лизосомах до аминокислот, которые вновь используются в анаболических и катаболических процессах.**

Внеклеточная деградация:

1. Расщепление дисульфидных мостиков редуктазами

2. Расщепление экзопептидазами

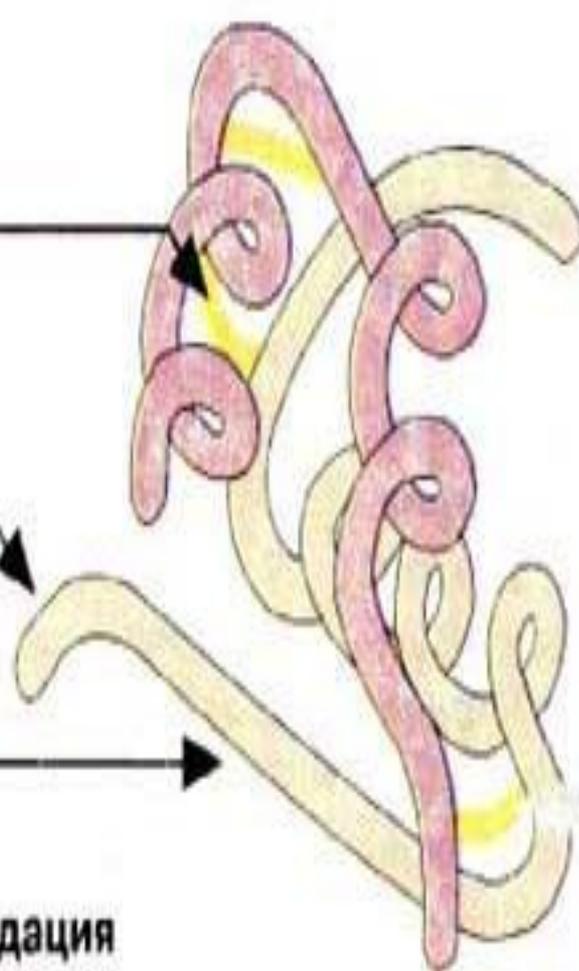
3. Расщепление протеиназами

Внутриклеточная деградация:

4. Связывание с мембранным рецептором и эндоцитоз, деградация в лизосомах

дисульфидный мостик

**Б. Инактивация и деградация**



**•БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!**