

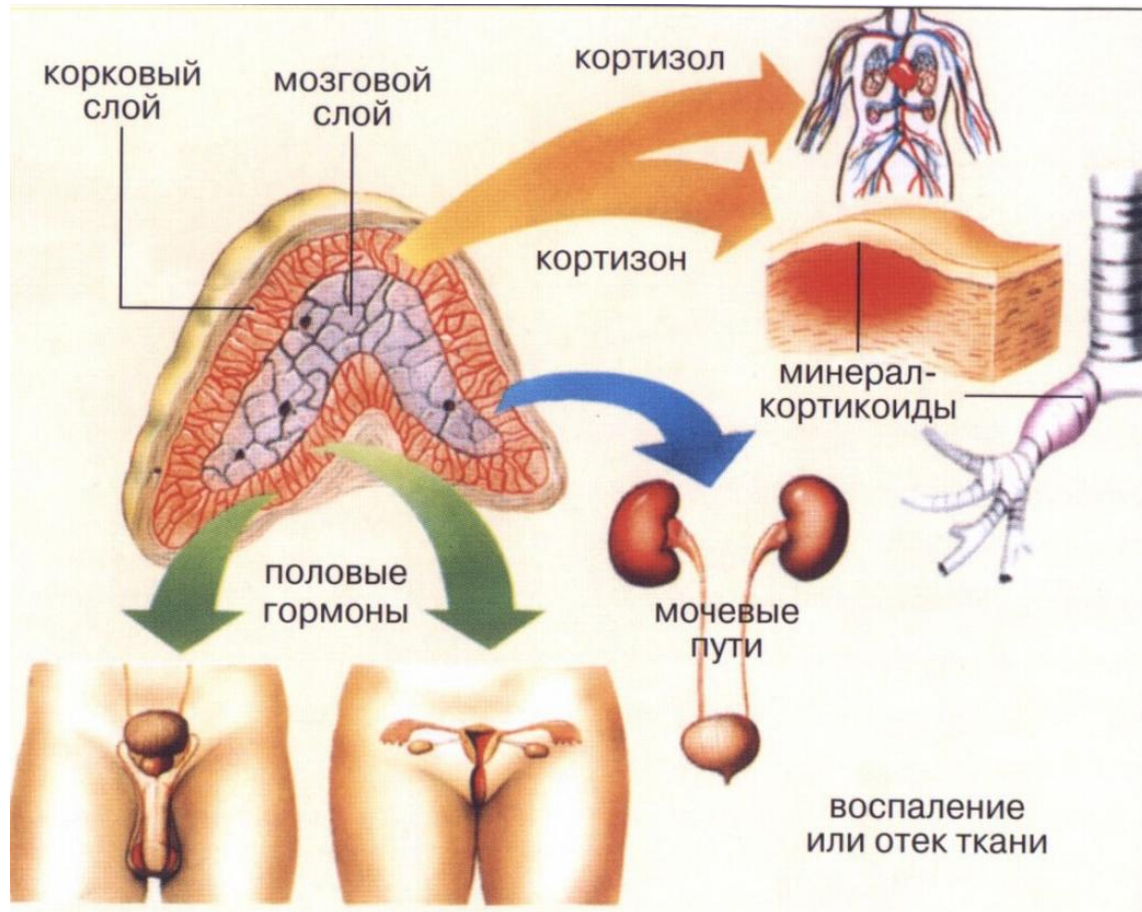
Кировский государственный
медицинский университет

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

ГОРМОНЫ, ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ ТИРОЗИНА

- ГОРМОНЫ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА
НАДПОЧЕЧНИКОВ**

НАДПОЧЕЧНИК

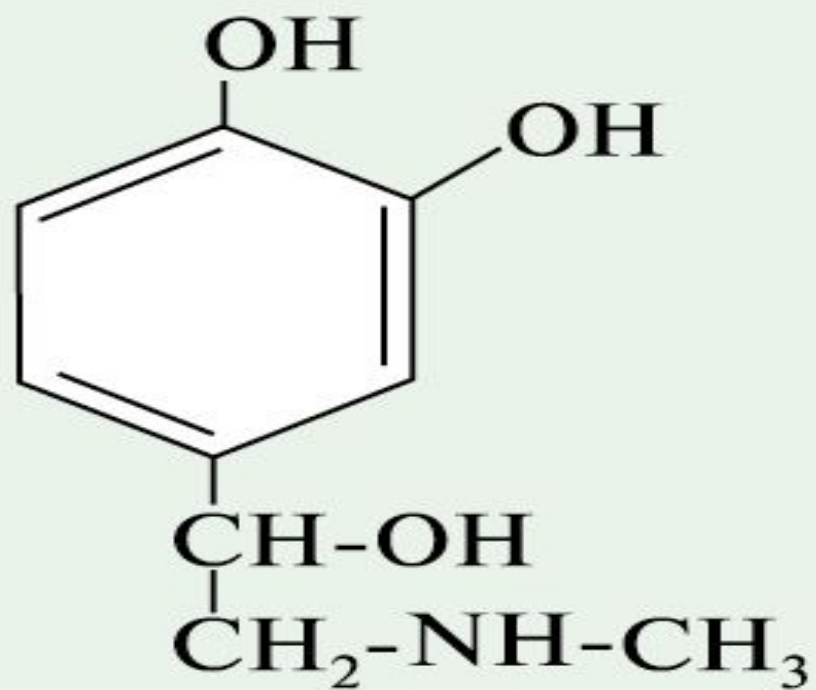


Основные гормоны надпочечников



Гормоны мозгового в-ва НП

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



Адреналин

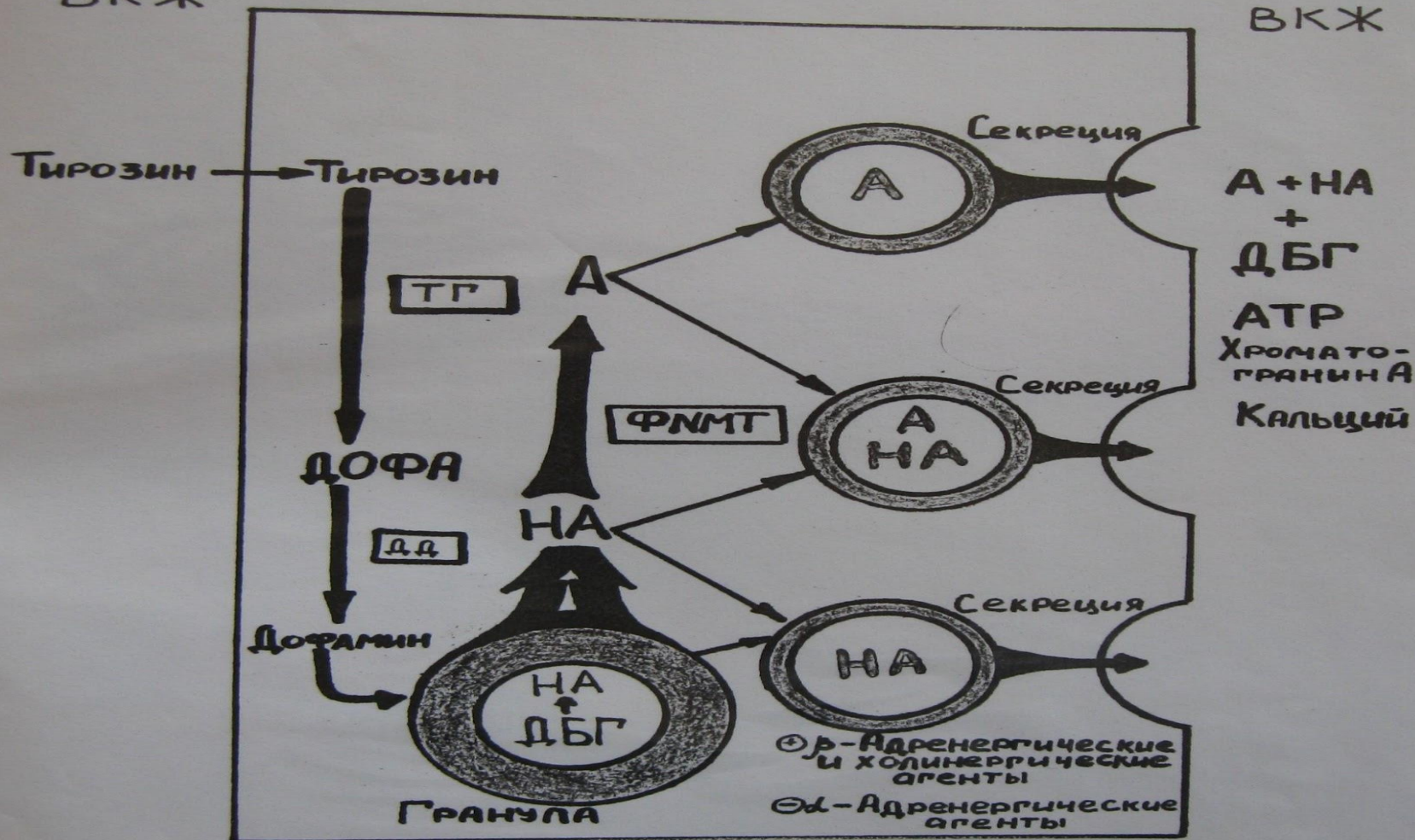
Биосинтез катехоламинов

- 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 – фенилэтанол-амин-*N*-метилтрансфераза; АТР – аденозинтрифосфат; ДБГ – дофамин-β-гидроксилаза.

Тирозин

ЭР

Тирозин

Хромаффинная
клетка

ДОФА

Дофамин

А

А

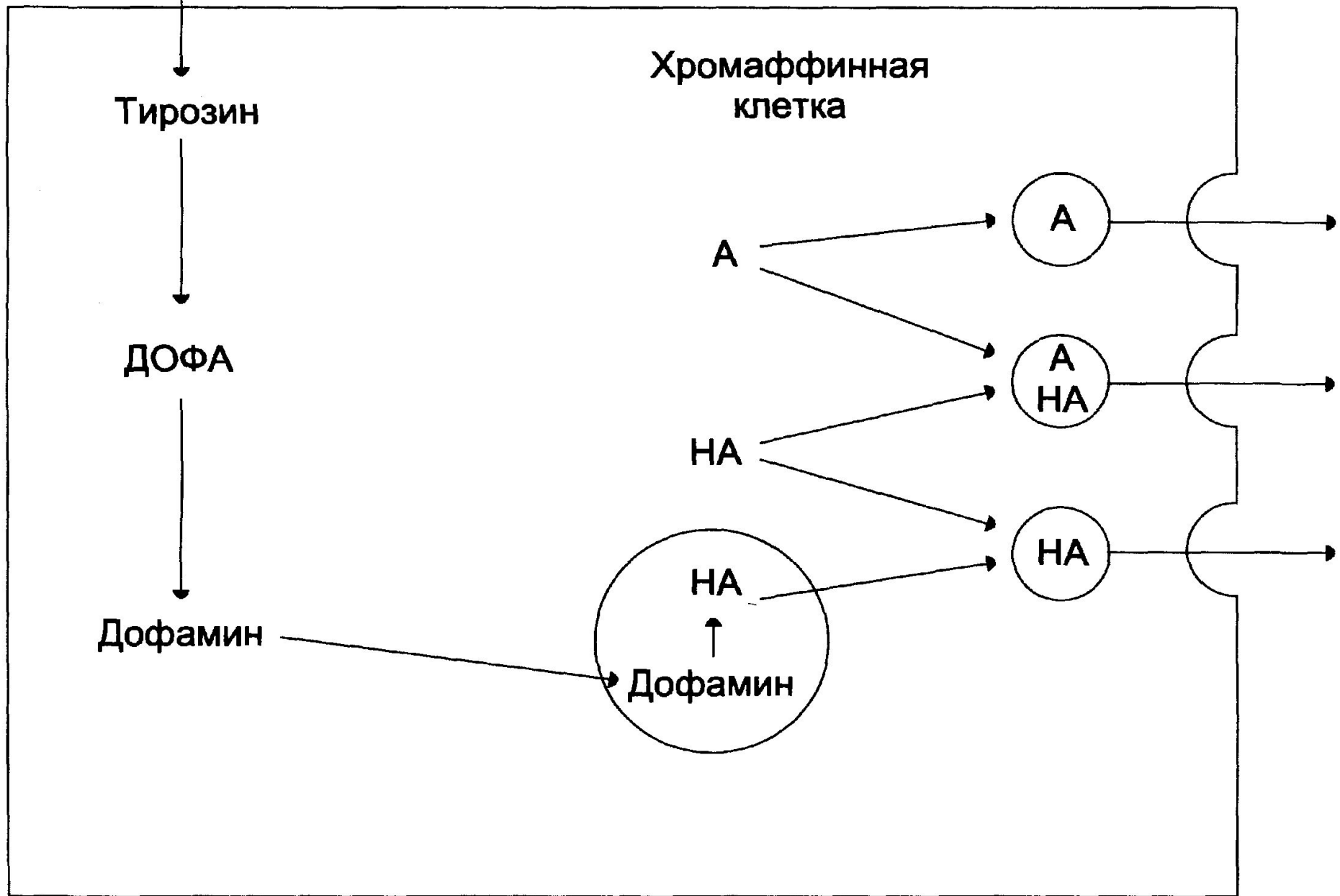
НА

А
НА

НА

НА

Дофамин



- 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.

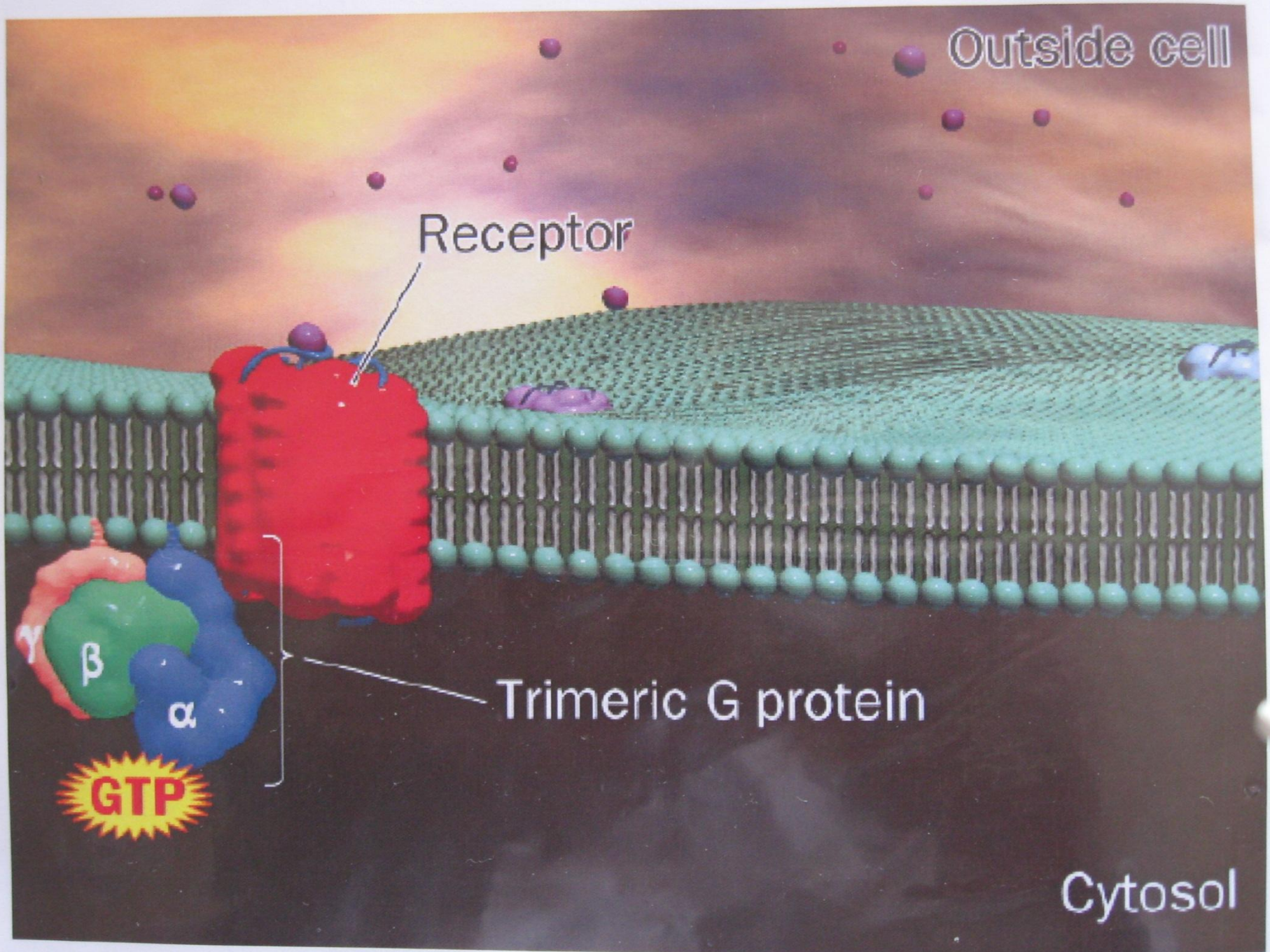
В плазме крови катехоламины образуют непрочный комплекс с альбумином. Адреналин транспортируется в основном к печени и скелетным мышцам. Норадреналин образуется в основном в органах, иннервируемых симпатическими нервами (80% от общего количества).

Outside cell

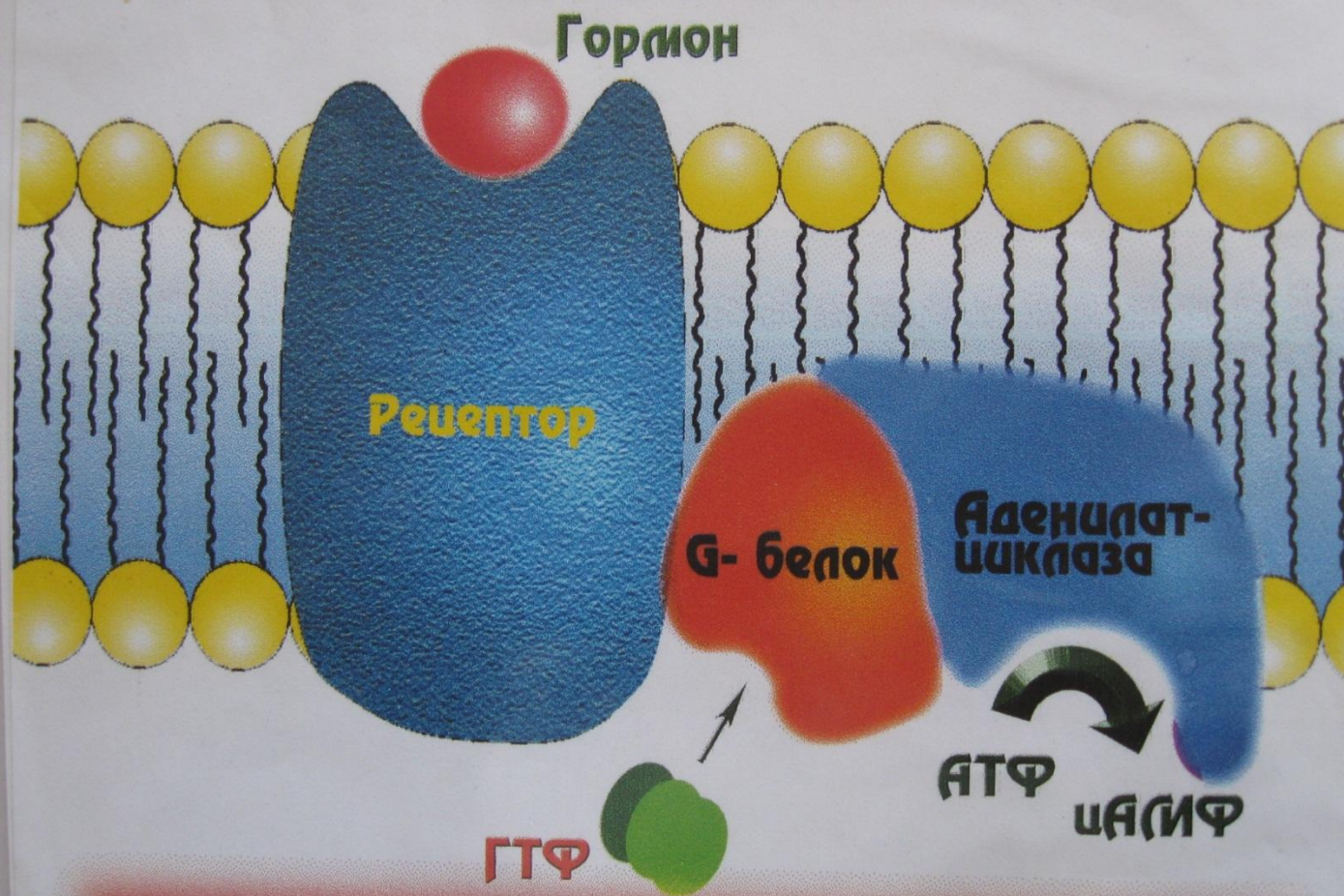
Receptor

Trimeric G protein

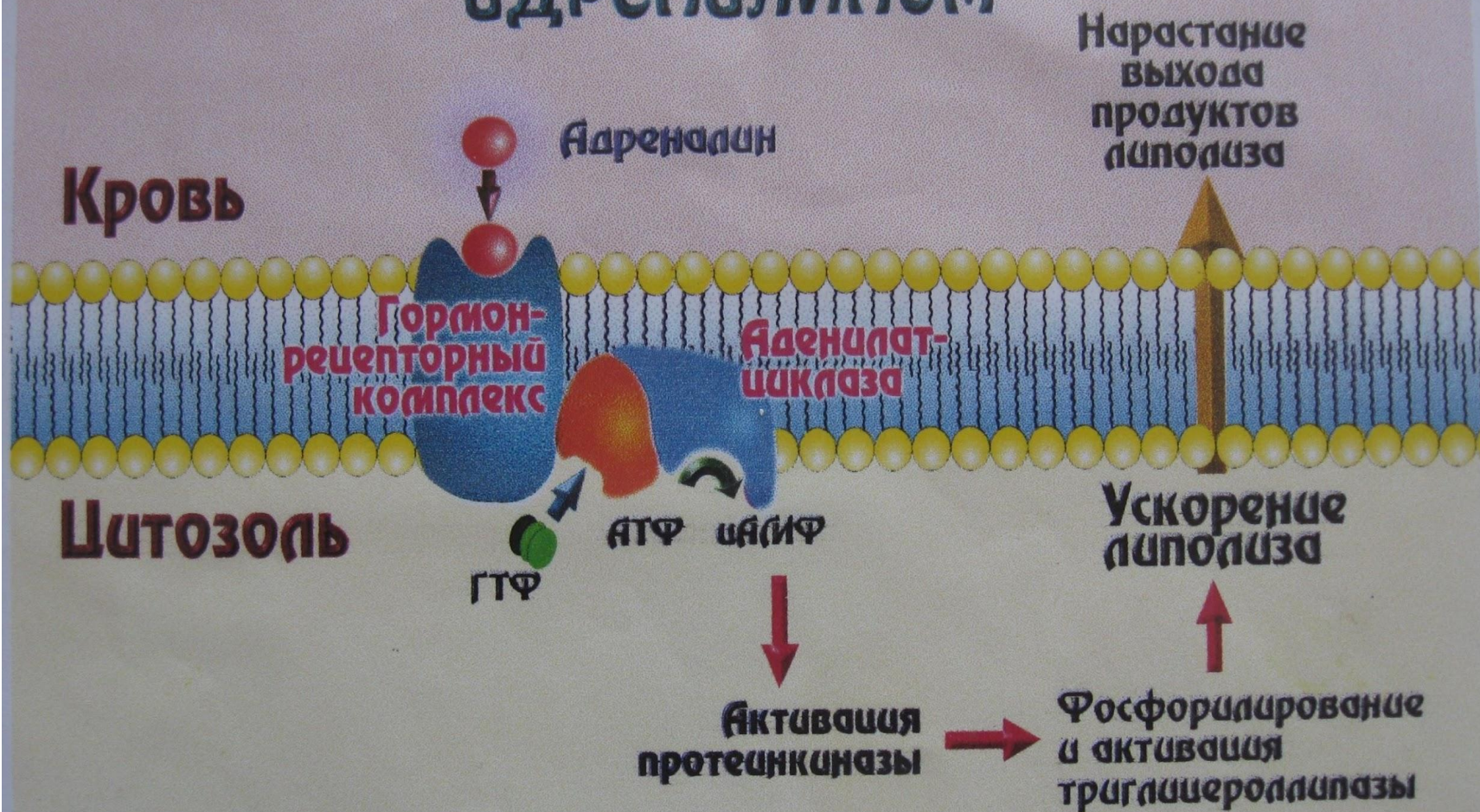
Cytosol



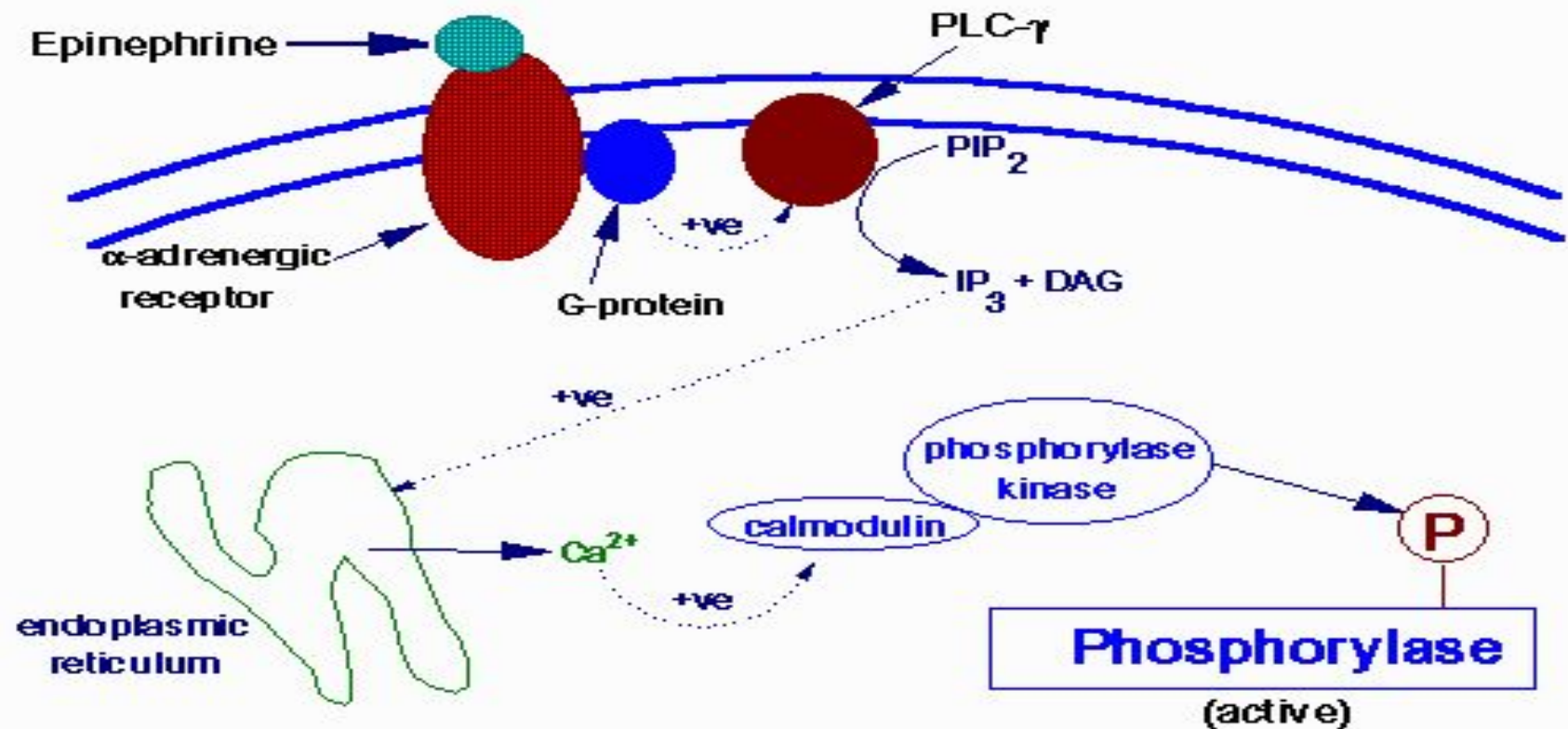
Путь передачи информации при активации аденилатциклазы



Активация липолиза в липоцитах адреналином



α -Receptor-Mediated Responses on Phosphorylase



Белково-пептидные гормоны

Тиролиберин (TRH)

3 аминокислоты

Тиреотропин (TSH)

α -цепь 92 аминокислоты
 β -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

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

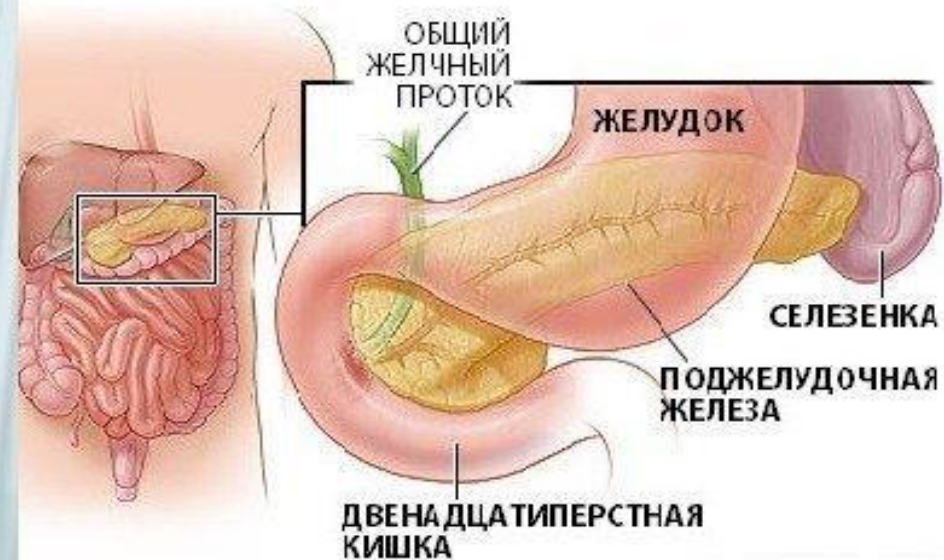
» Поджелудочная железа выполняет экзокринную (выделяет панкреатический сок) и эндокринную (выделяет гормоны) функции.

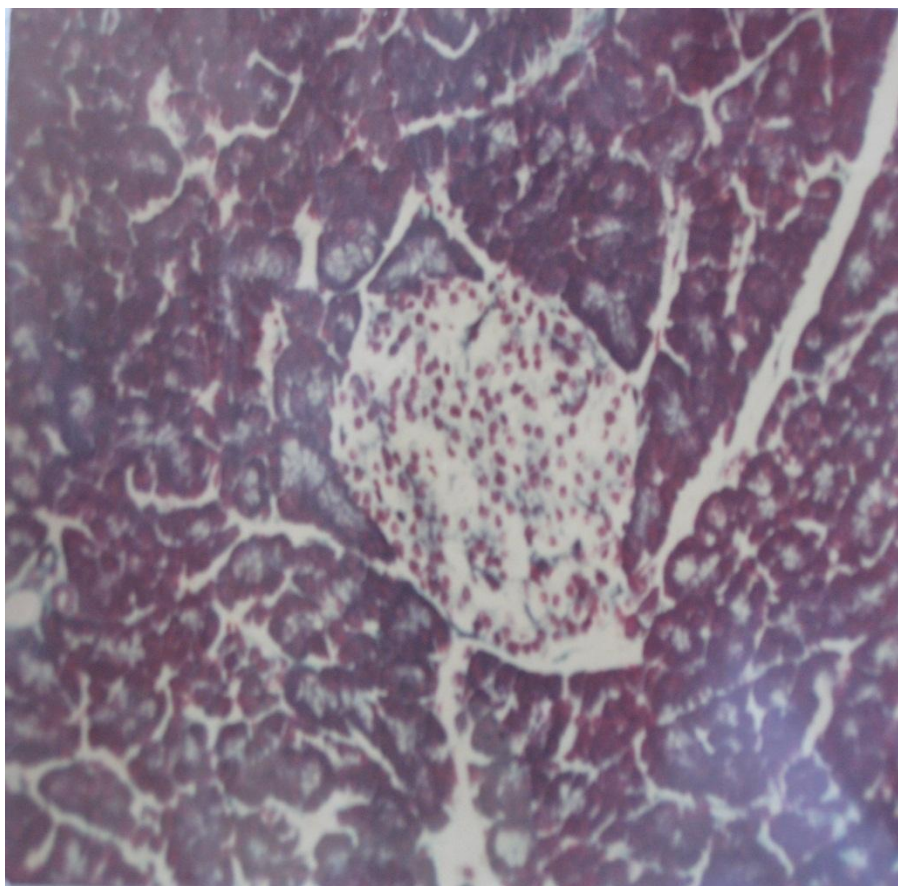
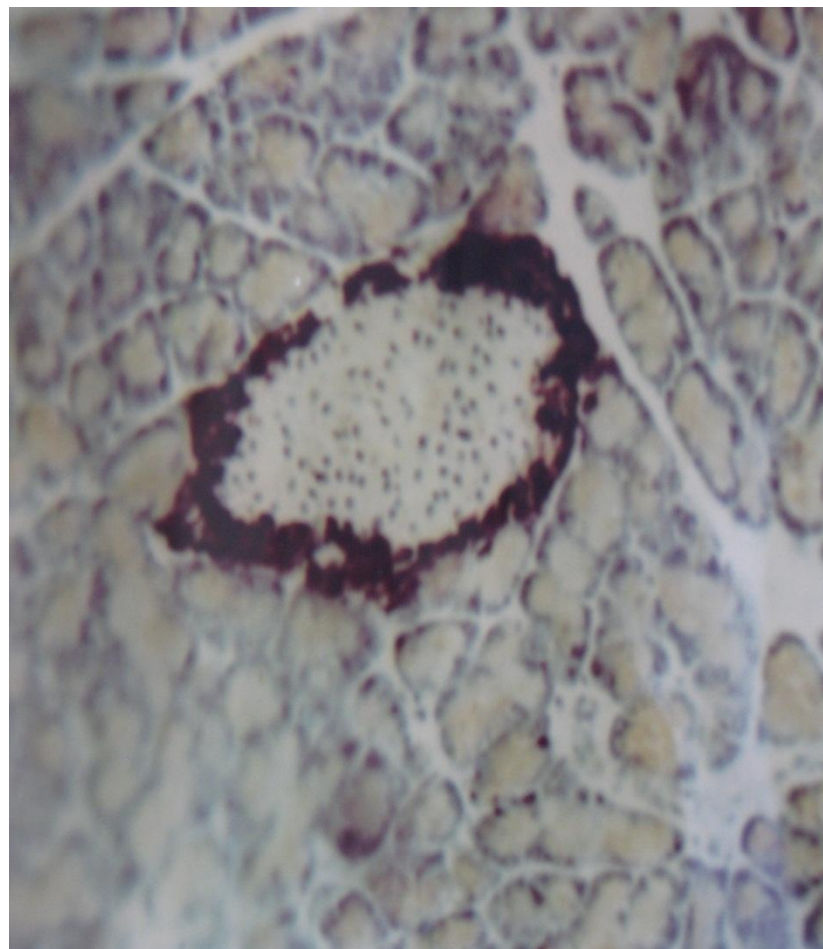
- **Альфа-клетки - выделяют глюкагон.** Его эффекты: увеличение концентрации глюкозы в крови, усиление разрушения гликогена, уменьшение количества рецепторов к инсулину, уменьшение чувствительности к инсулину.
- **Бета-клетки - выделяют инсулин.**
 - **Гамма- и дельта-клетки - выделяют гастрин и соматостатин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

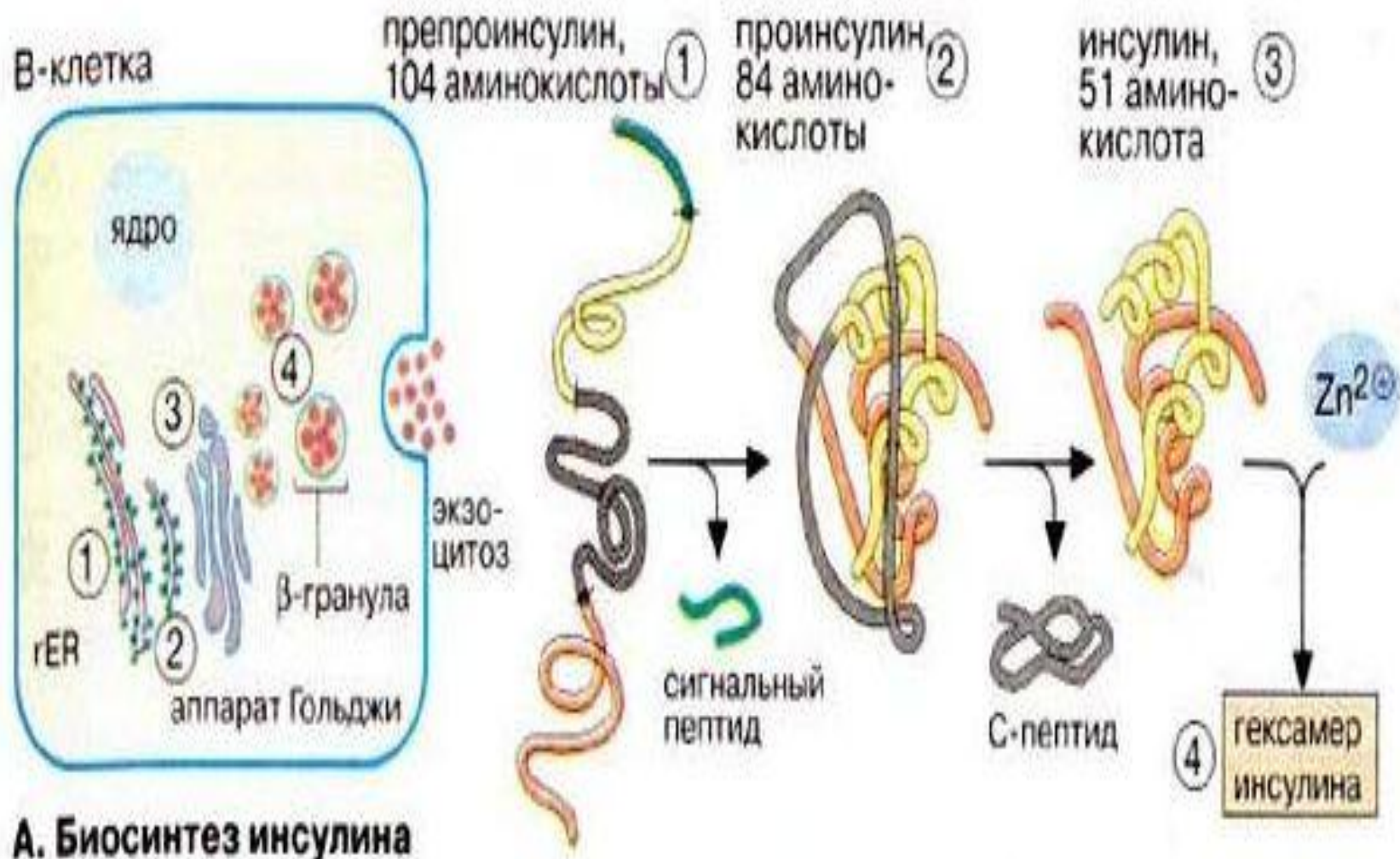
Расположение поджелудочной железы





Биосинтез инсулина

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



ХРОМОСОМ ДНК

РЕГУЛЯТОРНЫЙ СЕГМЕНТ

СТРУКТУРНЫЙ СЕГМЕНТ

Стоп

В С А

РНК-ПОЛИМЕРАЗА

ПРЕ-ОБЛ. + B C A Poly-A

РИБОСОМЫ
А.К. Т.РНК

[illegible]

„СЛОЖНЫЙ“
ПРОИНСАЛИН В

АП. Гольджи - - - - - ПРЭВРАЩ. ФЕРМ.

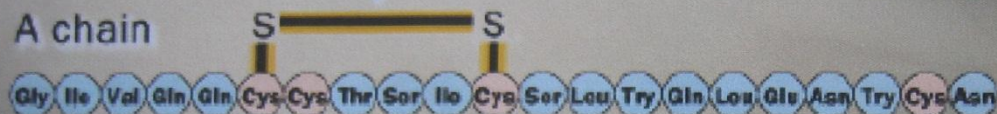
A hand-drawn diagram of an insulin molecule. It consists of two horizontal chains of atoms, labeled 'S-S' at the left end and 'A B' at the right end. The word 'ИНСУЛИН' (Insulin) is written in the center between the two chains. The chains are connected by vertical lines, representing disulfide bridges.

Отщепление С-пептида

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

Disulfide bridges link
cysteine residues

A chain

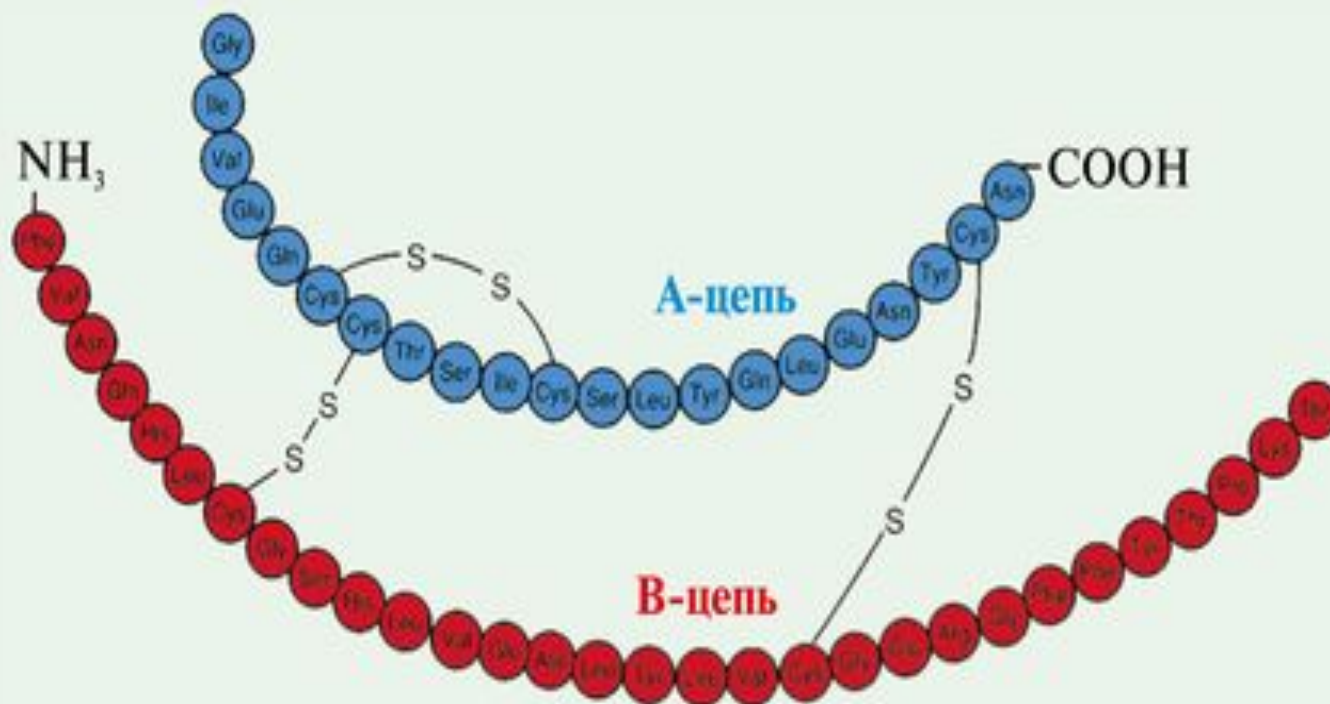


B chain

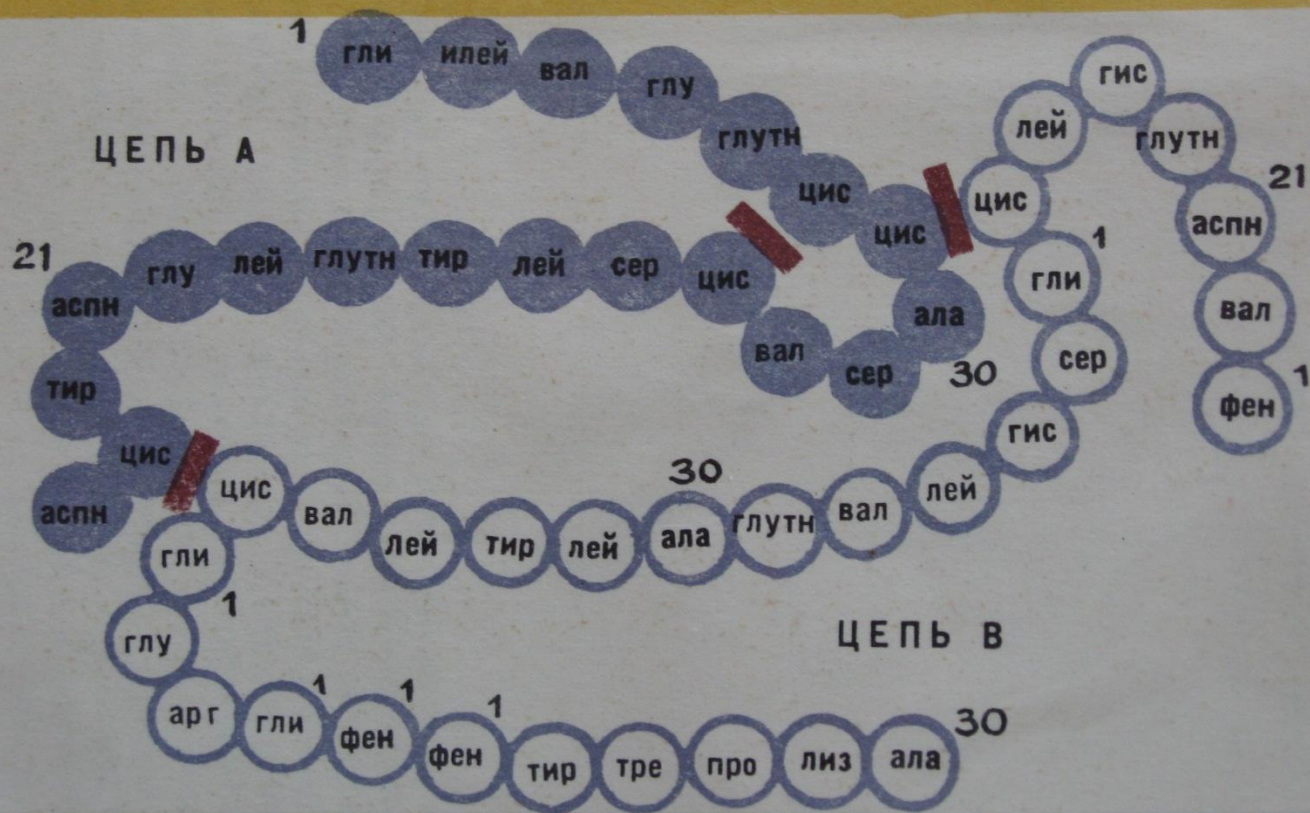


Insulin

Инсулин

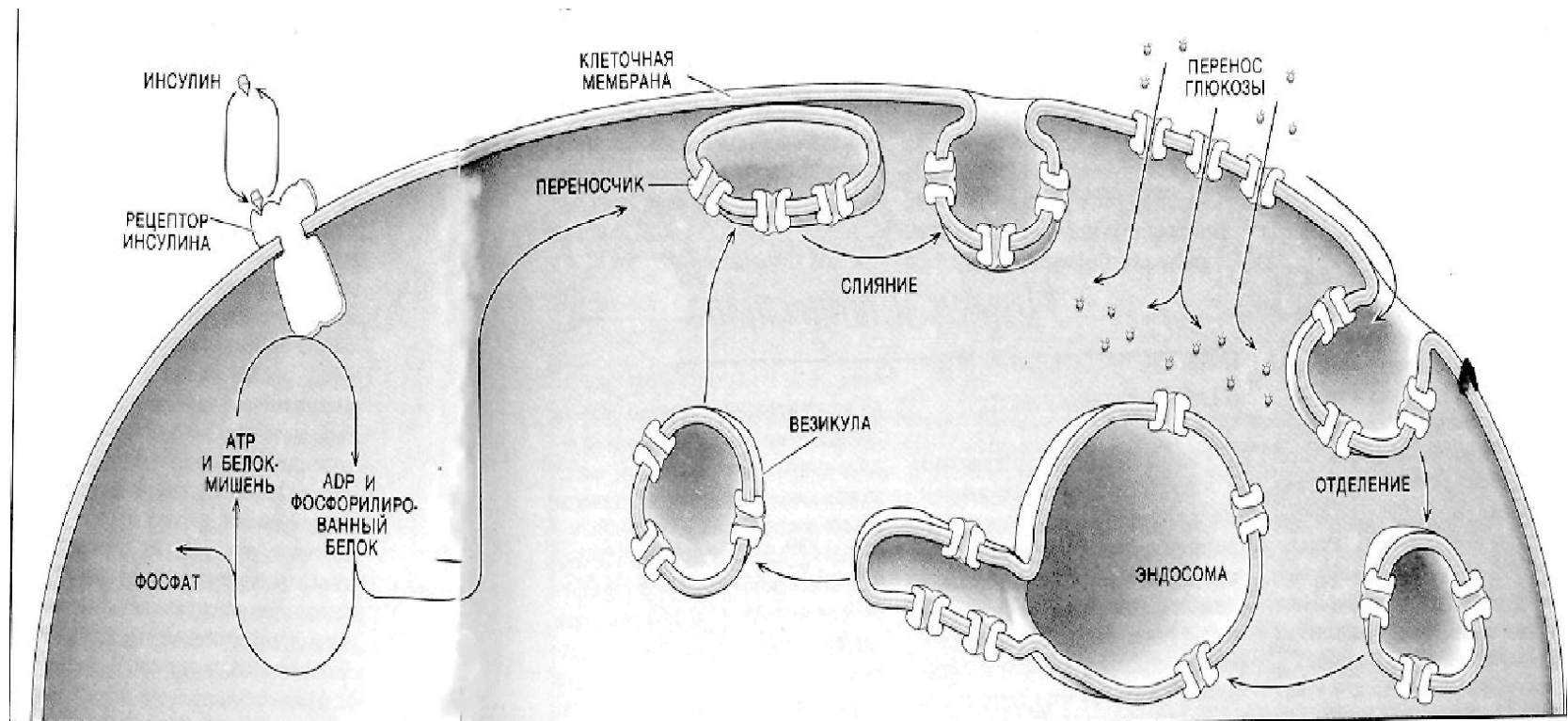


ПЕРВИЧНАЯ СТРУКТУРА МОЛЕКУЛЫ ИНСУЛИНА



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

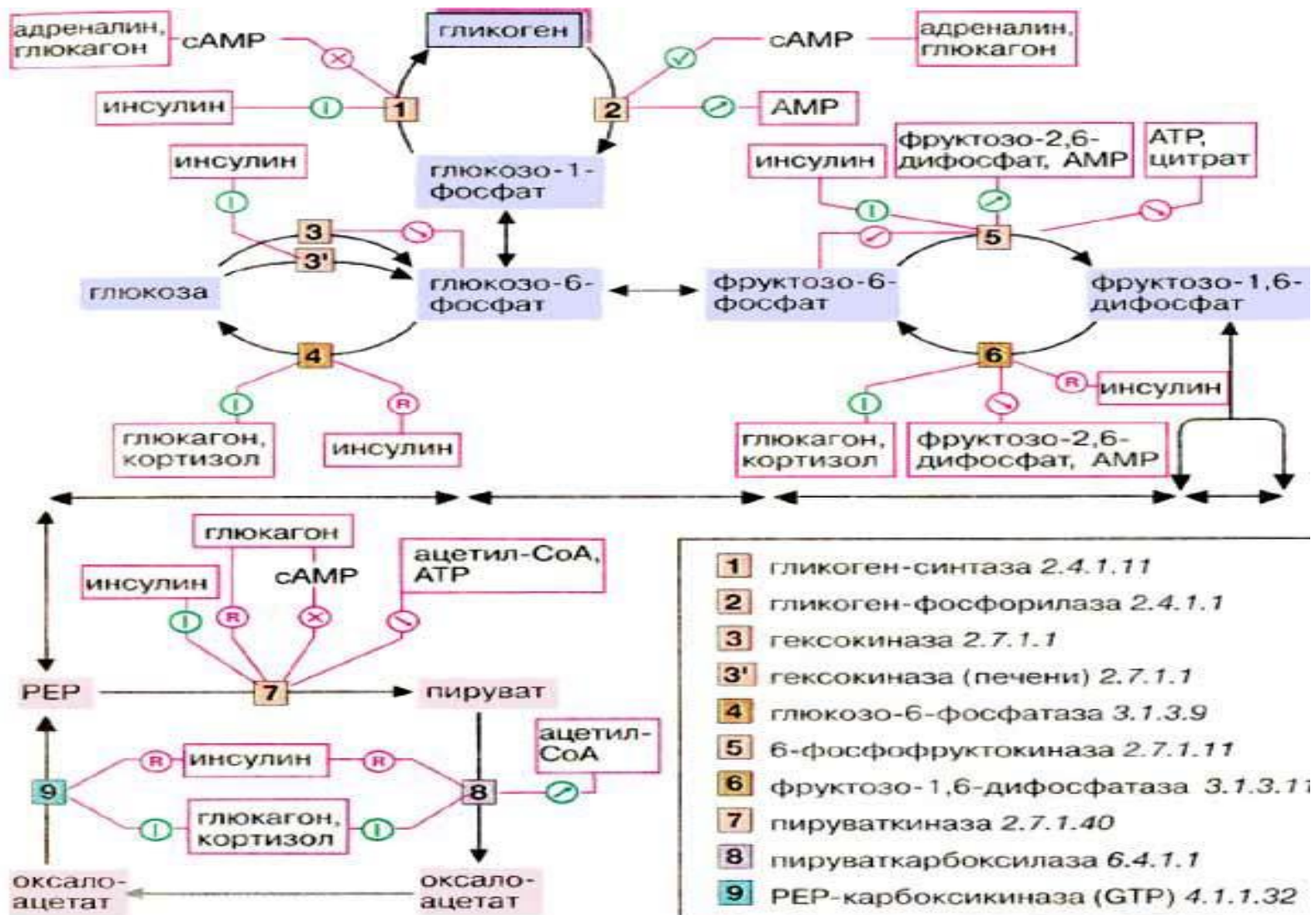
Роль инсулина в транспорте глюкозы в клетку



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.



А. 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 + H⁺ 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

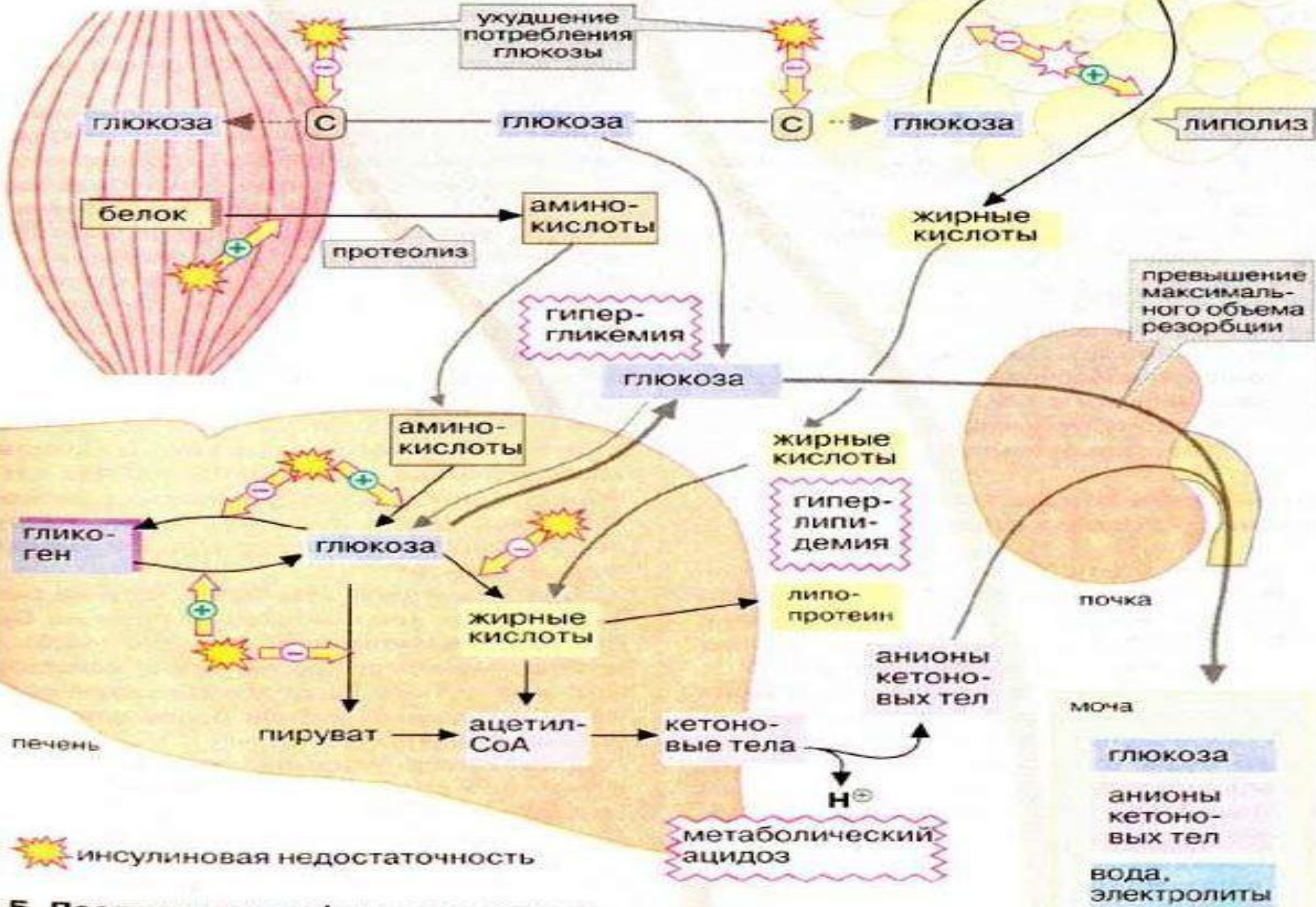
- При диабете I типа (инсулинзависимом сахарном диабете) происходит гибель инсулинсинтезирующих клеток в результате аутоиммунной реакции.
- Диабет II типа (инсулиннезависимая форма) обычно проявляется в более пожилом возрасте.
- Причины: пониженная секреция инсулина, нарушены рецепторные функции.

- **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 потребителях 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.

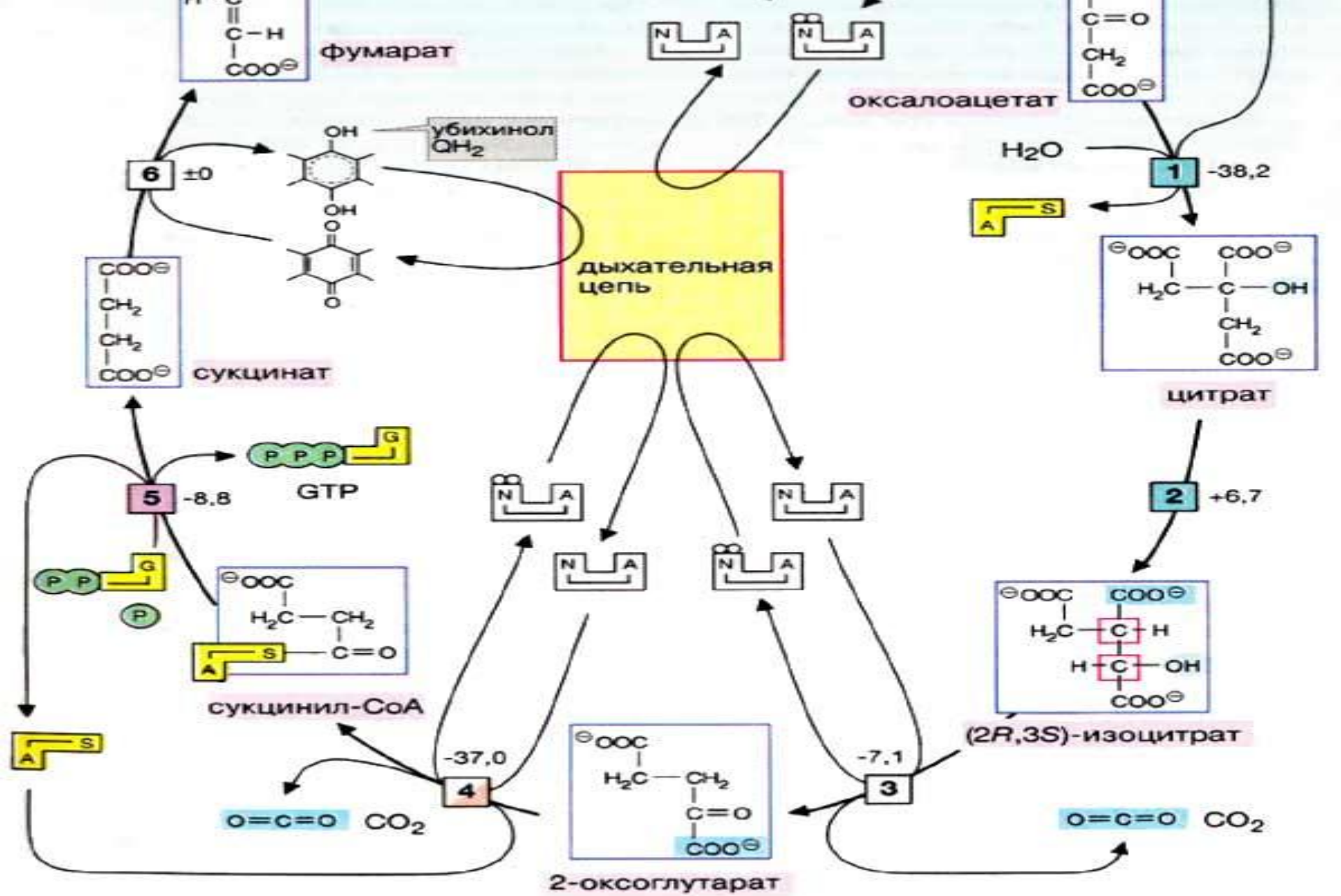
Глюкозурия

- 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.**



1 цитрат-синтаза
4.1.3.7

2 аконитат-гидратаза
4.2.1.3 [Fe₄S₄]

4 2-оксоглутарат-дегидрогеназный комплекс
1.2.4.2, 1.8.1.4, 2.3.1.61

5 сукцинат-CoA-лигаза
6.2.1.4

6 сукцинатдегидрогеназа 1.3.5.1
[FAD, Fe₂S₂, Fe₄S₄]

7 фумарат-гидратаза
4.2.1.2

Кетоновые тела

- **Кетоновые тела — ацетоуксусная и 3-гидроксимасляная кислоты — повышают конц. протонов и влияют на физиологическую величину pH. 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)

α -цепь 92 аминокислоты
 β -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
экзопепти-
дазами

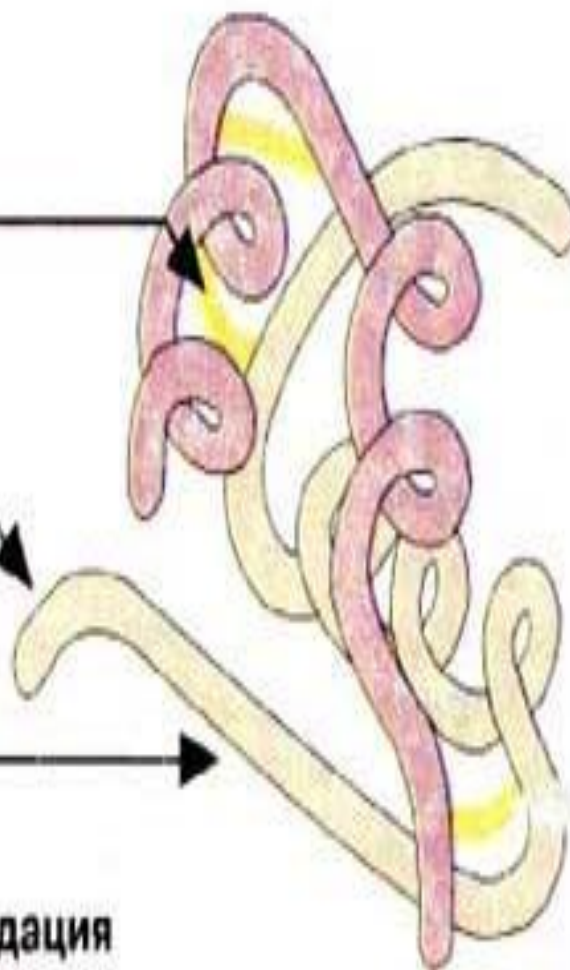
3. Расщепление
протеиназами

Внутриклеточная деградация:

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

дисульфидный
мостик

Б. Инактивация и деградация



•БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!