

A close-up photograph of a doctor's hand in a white lab coat, pointing towards the text. The doctor's stethoscope is visible in the background. The background is a soft, out-of-focus light blue with bokeh effects.

Hormones

Гормоны

Регуляция метаболизма

ЦНС и периферическая нервная система за счет передачи сигналов посредством нервных импульсов и нейромедиаторов;

Эндокринная система с помощью гормонов, которые синтезируются в железах внутренней секреции;

Паракринная и аутокринная система;

Иммунная система посредством специфических сигналов – антител.

Понятие о гормонах

- Термин «гормон» (от греческого *hormao* возбуждаю, побуждаю) предложен Э.Старлингом в 1905г. Это эндогенные регуляторы (сигнальные молекулы), которые выделяются под влиянием специфических сигналов эндокринными клетками в кровь и, как правило, оказывают дистантное действие на органы мишени, где оказывают биохимические или физиологические эффекты (биологические)

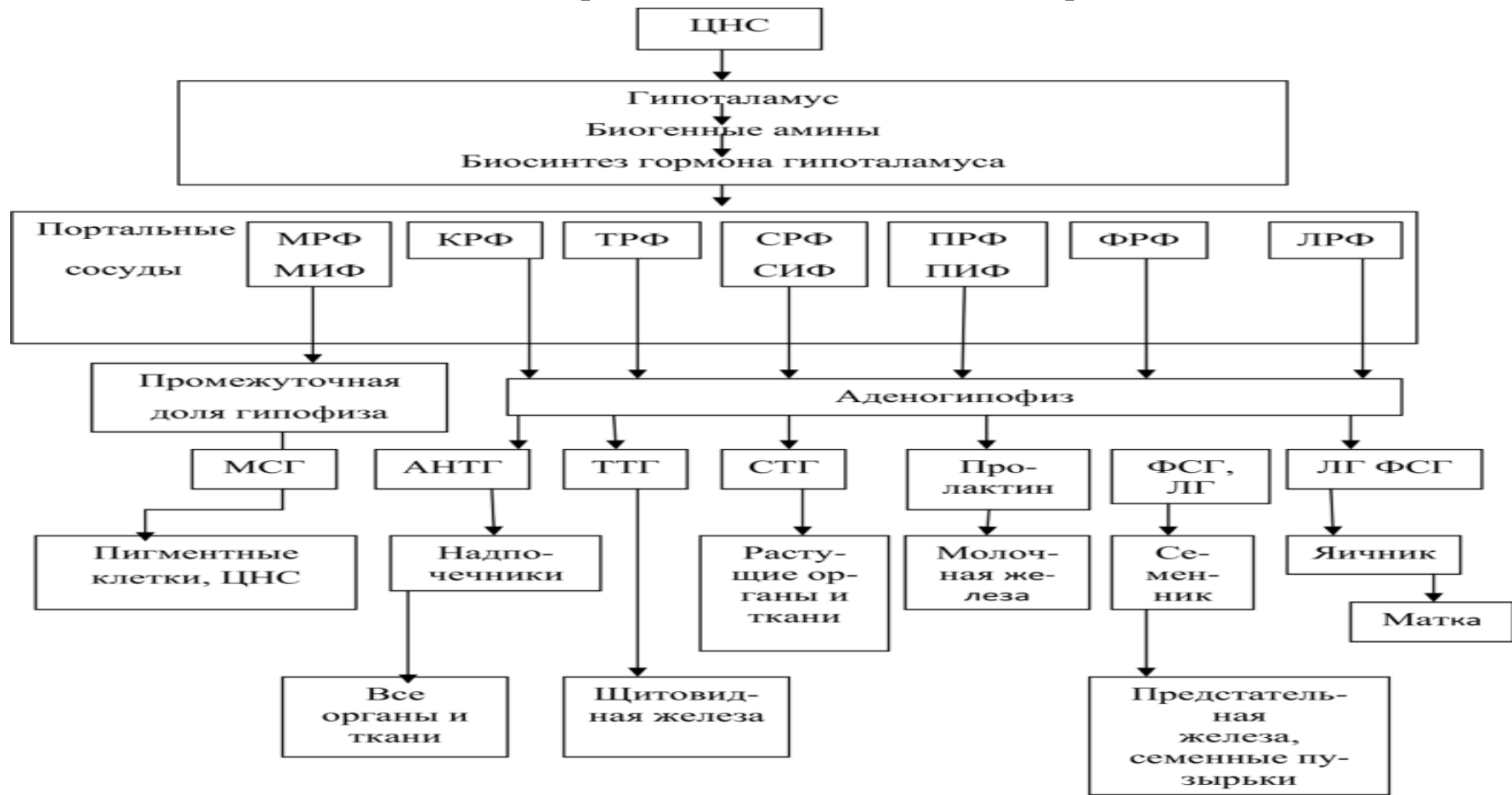


Современное определение гормоны

- Гормоны «специализированные» и мобильные «межклеточные регуляторы» рецепторного действия (Кулинский В.И. 1994г)
- «Специализированные» регуляторы – главная- и единственная функция гормонов
- «Межклеточные» - гормон вырабатывается клетками и извне действует на клетки, где для них имеются рецепторы, которые реализуют ответ, где идет белок –белковое взаимодействие при этом образуется гормон-рецепторный комплекс.



Схема выработки гормонов



Классификация гормонов

I. По месту синтеза и месту действия:

- эндокринные гормоны;
- паракринные синтезируются вблизи места их действия;
- аутокринные действуют на те же клетки, которые их синтезируют.

II. По химическому строению:

- пептиды и белки - глюкагон, инсулин;
- производные аминокислот - катехоламины;
- стероидные гормоны – кортикостероиды, половые гормоны;
- производные ВЖК- лейкотриены, простагландины.

III. По функциям:

- регуляторы водно-солевого, углеводного, энергетического, основного, липидного обмена.

IV. По физико – химическим свойствам:

- гидрофильные и гидрофобные гормоны.

V. По механизму передачи сигнала в клетку:

- мембранно – внутриклеточный;
- цитозольный

Общие свойства гормонов

1. Высокая биологическая активность, при $[10^{-7} - 10^{-9}]$ ммоль/л.
2. Специфичность действия Г: поступая в кровь, контактирует практически со всеми клетками организма, но действуют на клетки-мишени, которые имеют соответствующий рецептор к данному гормону
3. Дистантность действия, транспорт по крови к органам мишеням.
4. Короткий период жизни секунды, минуты (для гидрофильных) часы, сутки (для гидрофобных).
5. Секреция Г осуществляется не постоянно, а в зависимости от потребностей клеток мишеней.

Характеристика и свойства рецепторов

1. Специфичность рецептора - узнавание своего Г осуществляет углеводный компонент R, связывает его с образованием HR комплекс.
2. R обладает высоким сродством или аффинностью по отношению к своему гормону
3. R может вступать во взаимодействие с Г, концентрация которого в крови очень мала [10^{-11} – 10^{-9}] ммоль/л.
4. R могут находиться в разных участках: на плазматической мембране, в цитозоле, митохондриях, ядре.
5. Г связывает практически все свои R полностью и при полном связывании наступает биологический ответ.
6. В некоторых случаях максимальный ответ проявляется в условиях, когда занято лишь часть R от их общего числа. R, которые не связаны с Г, называются *резервными*.
7. Количество R в клетке и на ее поверхности находятся в динамическом состоянии, оно может меняться при заболеваниях и применении лекарств.
8. Количество R может меняться под влиянием изменения количества Г в крови. При высокой концентрации гормонов, или длительном его применении на клетки мишени, происходит выключение биологического ответа. Это явление получило название «десенситизация» – клетка молчит в ответ на действие Г, рецепторы закрыты, для повышения чувствительности клетки-мишени могут включаться резервные R.

Строение рецепторов

В мембранных рецепторах выделяют три участка:

а) участок узнавания и связывания гормона

б) трансмембранный участок – передает сигнал от гормона через мембрану в клетку

в) цитоплазматический – реализует гормональный сигнал в клетке путем образования особых химических веществ-вторичных посредников или мессенджеров.

Во внутриклеточных (цитозольных) рецепторах также выделяют три участка:

а) участок узнавания и связывания гормона

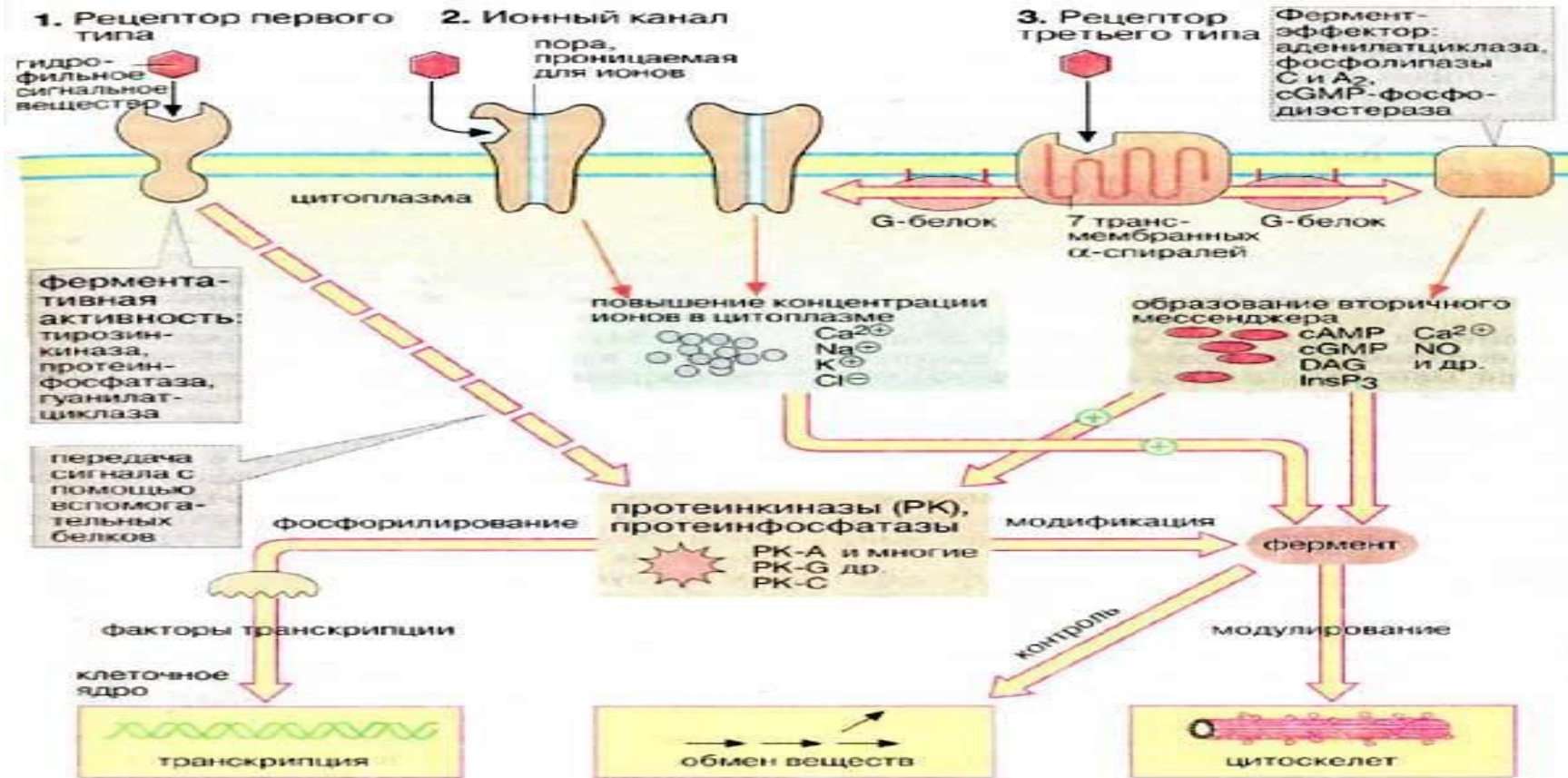
б) центральный участок – связывание с участками молекулы ДНК

в) вариабельный участок – связывание белков-регуляторов при транскрипции

Типы мембранных рецепторов

- **1 тип** - R-белки, имеющие одну трансмембранную ППЦ (тирозиновая ПК), которые работают как аллостерические ферменты (гормон инсулин, фактор роста, цитокины).
- **2 тип** – ионотропные олигомерные мембранные рецепторы, образующие ионные каналы для ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и хлора. Каналы могут быть закрытые - нет внешнего сигнала и открытые – активные (ацетилхолина, ГАМК- R, глутамат).
- **3 тип** – медленнодействующие, связанные с ГТФ- белками (G-белками, обладающие ГТФ-азной активностью). Это рецепторы для катехоламинов, серотонина, нейропептидов.

Механизм действия гормонов через мембранные рецепторы



Мембранно-внутриклеточный механизм действия гормонов

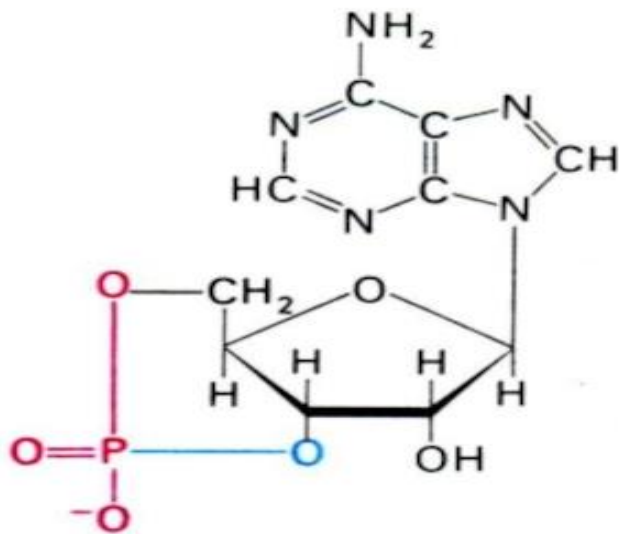
- Этот механизм характерен для гидрофильных гормонов, которые в клетку не поступают и образуют гормон-рецепторный комплекс на поверхности клеточной мембраны.
- Передача гормонального сигнала на ферменты клетки осуществляется при участии вторичных посредников – мессенджеров.

Основы учения о вторичных мессенджерах были заложены открытием Э. Сазерленда явления передачи (трансдукции) регуляторного сигнала от **адреналина (первичный мессенджер)** на ферментный каскад гликогенфосфорилазы гепатоцитов посредством **циклического 3',5'-АМФ (вторичный мессенджер)**.

В 1971 году Э. Сазерленд был удостоен Нобелевской премии.



Эрл Сазерленд



циклический аденозин-3',5'-монофосфат
(цАМФ)

Концепция Сазерленда

- Согласно Сазерленду при образовании гормон-рецепторного комплекса происходит синтез внутри клетки особых химических веществ-вторичных посредников, которые активируют ферменты **протеинкиназы**.
- **Протеинкиназы** - многочисленные ферменты (более 518), которые фосфорилируют ферменты внутри клетки и изменяют внутриклеточный метаболизм.
- При этом происходит значительное усиление гормонального сигнала в клетке, так как на 1 молекулу гормона образуются сотни тысяч, миллионы вторичных посредников.
- Это каскадный механизм усиления сигнала в клетке.

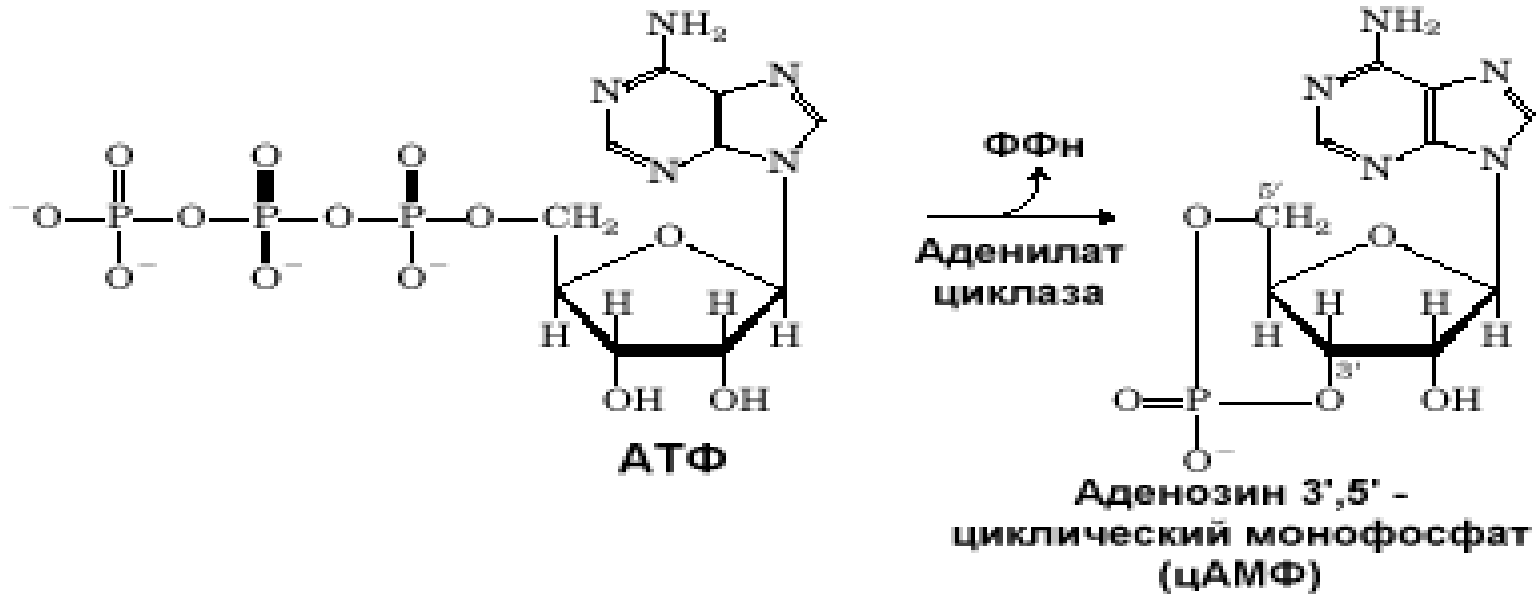
Вторичные посредники

- цАМФ
- цГМФ
- Ca^{2+}
- ИФ-3
- ДАГ

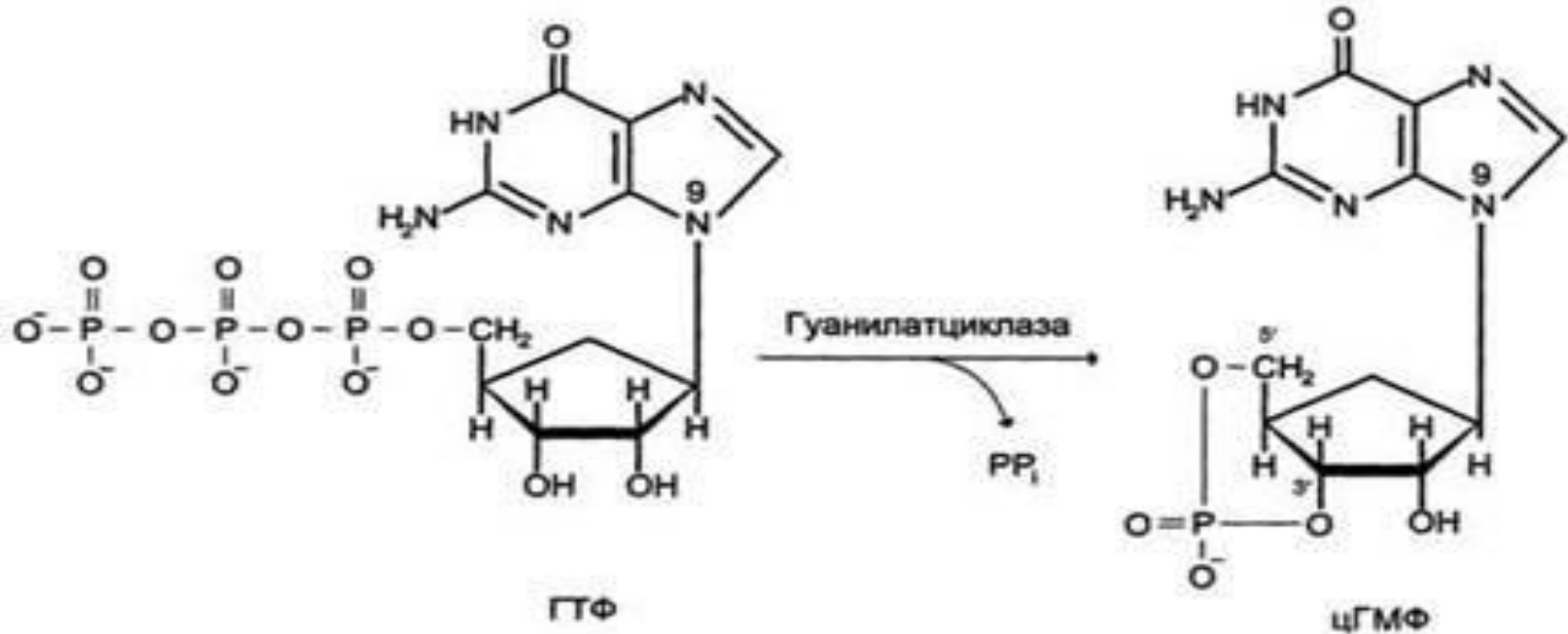
Свойства внутриклеточных вторичных посредников

- Они имеют небольшую молекулярную массу;
- Могут очень быстро синтезироваться и так же быстро удаляться или обезвреживаться при помощи специфических ферментов;
- Некоторые из них, такие как ионы Ca^{2+} , могут храниться про запас в специализированных органеллах (гранулах или вакуолях);
- Их продукция и выделение, как и удаление, уничтожение или обезвреживание, находятся под контролем внутриклеточных систем обратной связи:
- Продукция гормонов, как и их удаление, может быть ограничено во времени и пространстве

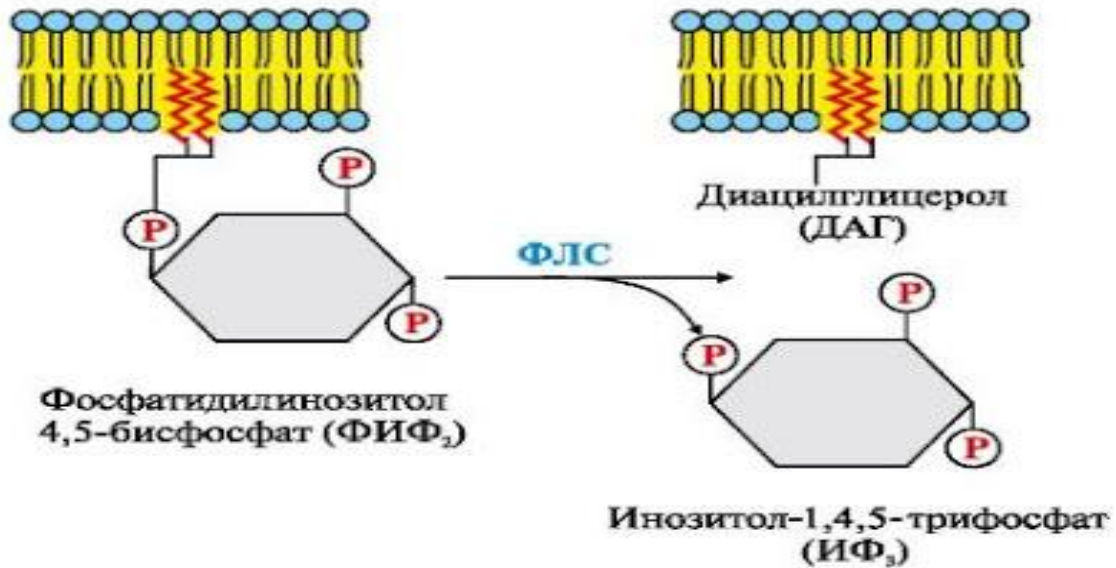
Образование цАМФ



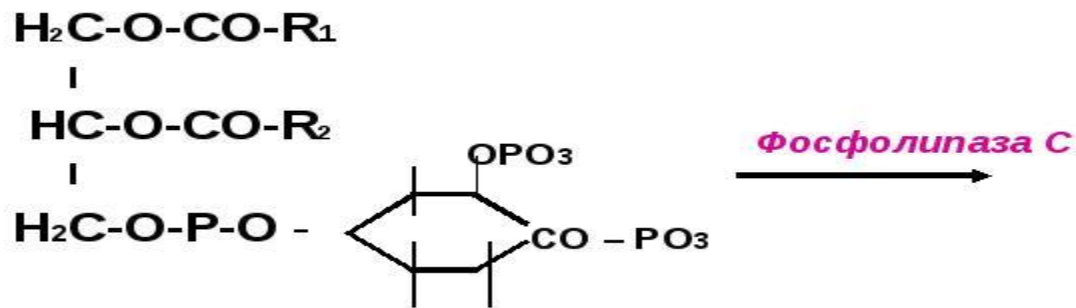
Образование цГМФ



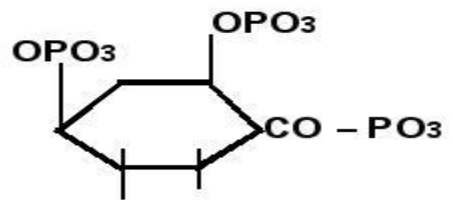
Образование ИФ-3, ДАГ



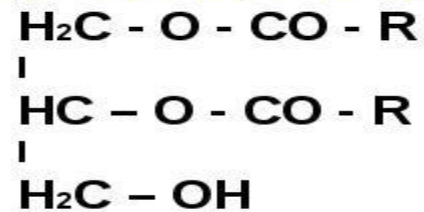
Гидролиз фосфатидилинозитол- 4,5- бисфосфата



Фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (ФИФ₂)



Инозитол-1,4,5-трифосфат (ИФ₃)



Диацилглицерол (ДАГ)

Аденилатциклазная система

Гормоны:

- Глюкагон, Вазопресин, Катехоламины (через β 2-адренэргические рецепторы)
- Гормоны гипофиза (АКТГ, ЛДГ, ФСГ, ЛТ, МСГ, ТТГ), паратгормон, Фактор роста нервов
- PGE_1



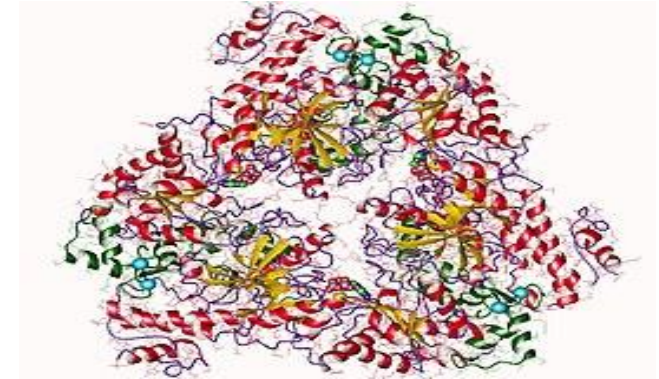
Имеются α - и β -адренэргические рецепторы в плазматических мембранах клеток печени, мышц и жировой ткани.

Характеристика работы аденилатциклазная система

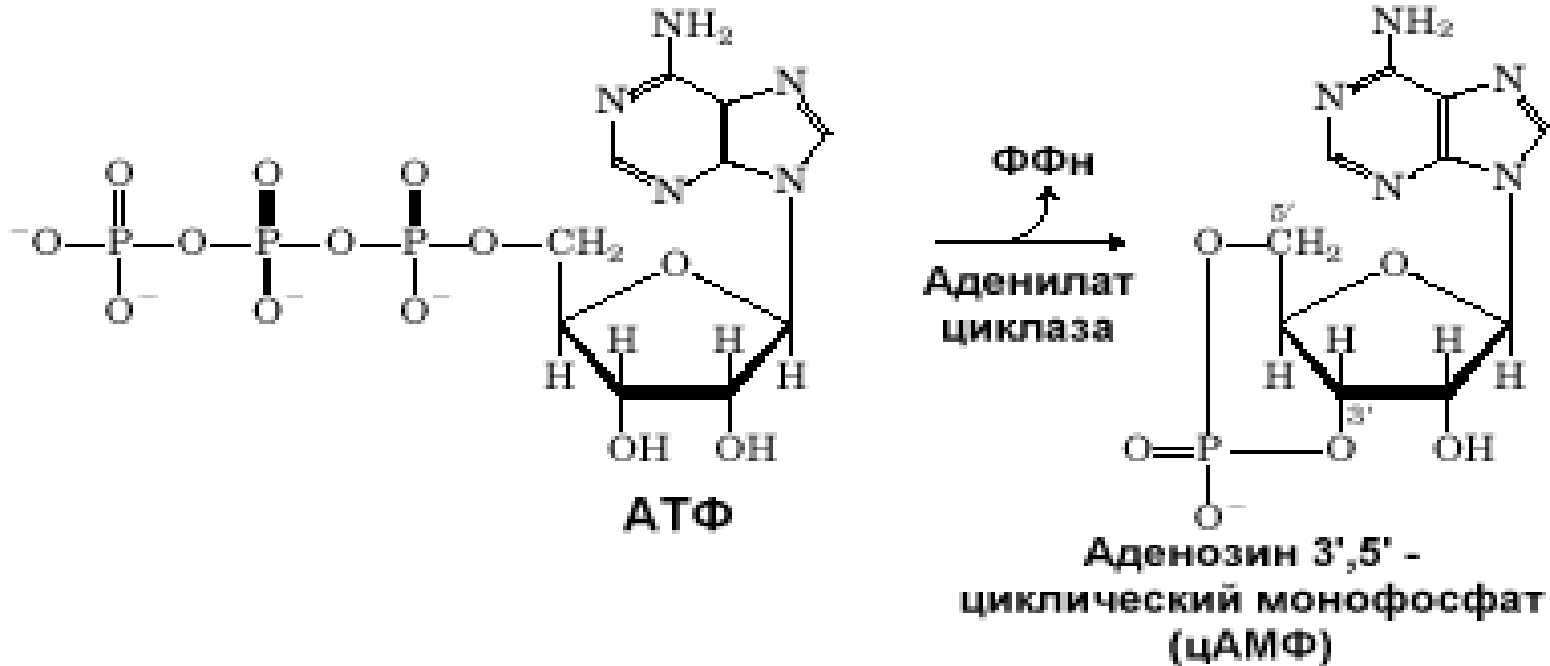
- Действие гормона начинается с его связывания со специфическим рецептором на клеточной мембране органа мишени. Звеном , соединяющим рецептор с аденилатциклазой. являются G- белки, которые состоят из 3 субъединиц- α , β и γ . В неактивном состоянии α - субъединица G белка связана с ГДФ, при образовании HR комплекса ГДФ замещается на ГТФ, что приводит к диссоциации последнего и отделения $\beta\gamma$ - димера. В результате конформационных изменений α - субъединица – ГТФ становится активной. Она меняет конформацию аденилатциклазы, активирует ее, образуется вторичный посредник - цАМФ, который активирует ПК А.

Характеристика фермента аденилатциклазы

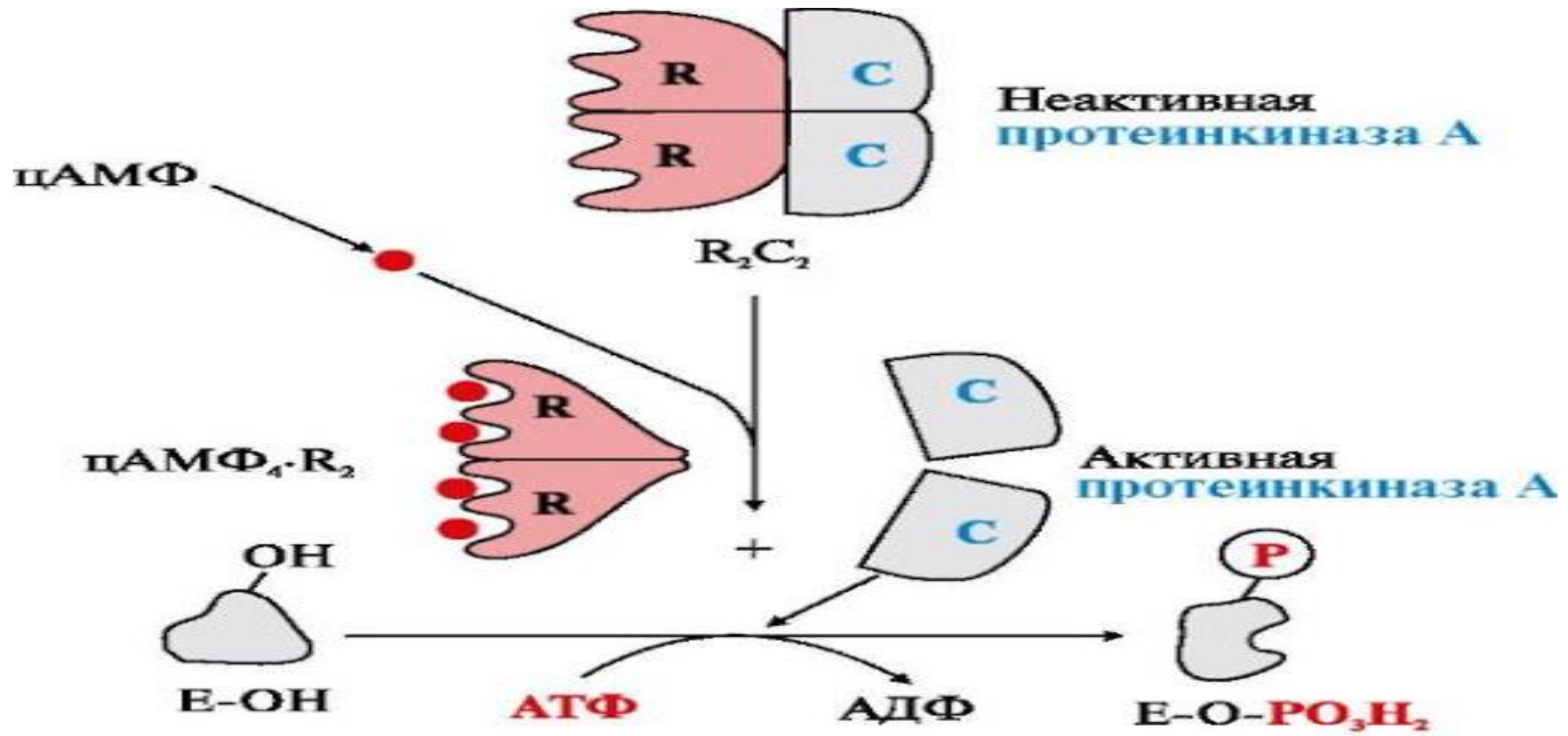
Аденилатциклаза - это мембранный мультимолекулярный комплекс, ГП, ММ 110-180 кДа, в ППЦ АМК остатков 1064-1248, в ней два центра связывания: рецепторной обращенной к наружной клеточной мембране и каталитической связанной с АТФ, обращенный в цитозоль



Реакция катализируемая аденилатциклазой



Активация протеинкиназы А



Прекращение действия гормона

- При разрушении гормон-рецепторного комплекса α -субъединица расщепляет ГТФ, образуется комплекс α – субъединица-ГДФ, который не активирует аденилатциклазу.
- α -субъединица приобретает сродство к другим субъединицам G-белка ($\beta\gamma$) и белок переходит в неактивное состояние.
- Под действием фермента фосфодиэстеразы ц-АМФ распадается до АМФ, который подвергается дальнейшему катаболизму и концентрация его в клетке уменьшается.

Гуанилатциклазная система

Сигнальные молекулы:

- ПНФ (расслабление тонуса сосудов),
- Катехоламины (через α -адренэргические рецепторы)
- Бактериальный эндотоксин (блокирует всасывание воды вызывает диарею)
- NO, продукты ПОЛ (цитоплазматическая ГЦ)

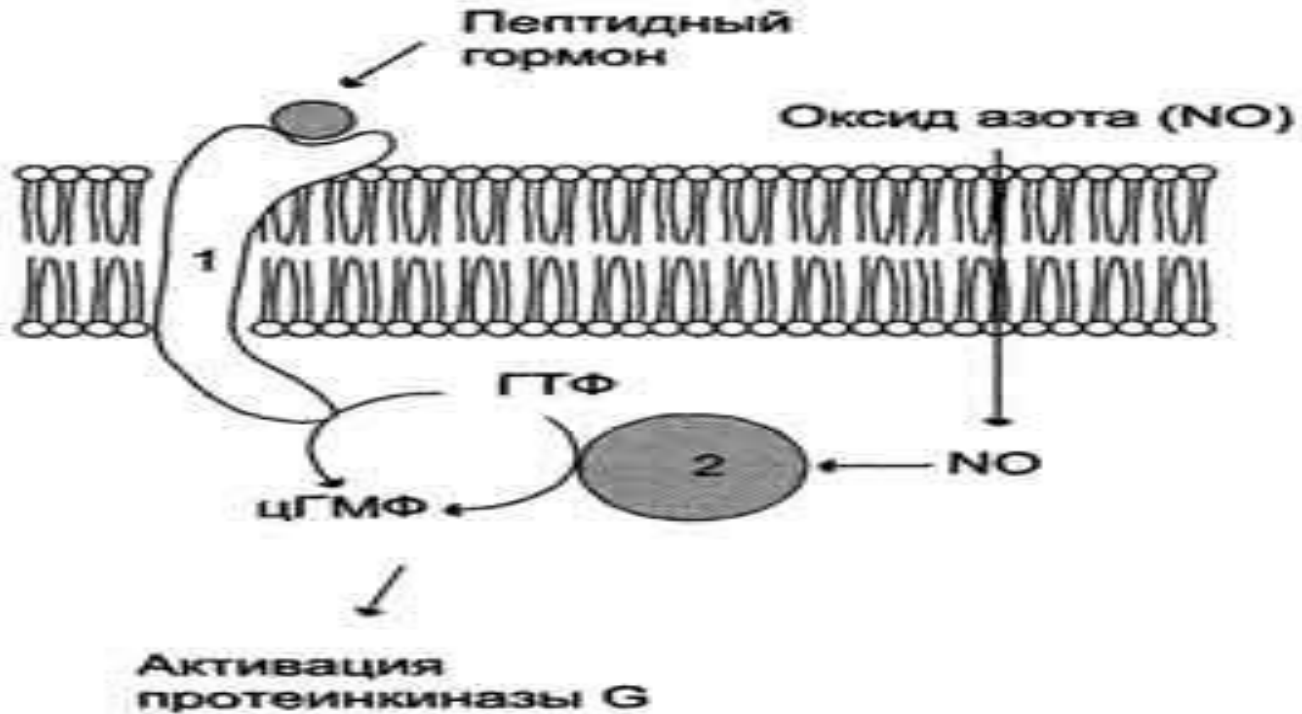


Гуанилатциклазная система функционирует в легких, почках, эндотелии кишечника, сердце, надпочечниках, сетчатке и др. Она участвует в регуляции водно-солевого обмена и тонуса сосудов, вызывает релаксацию и т.д.

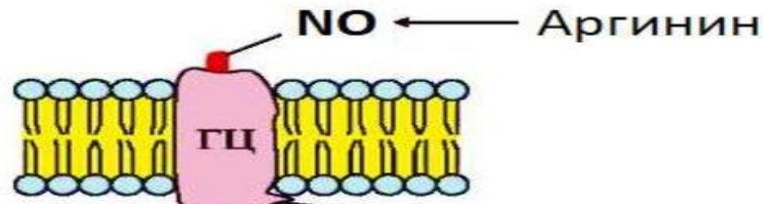
Гуанилатциклазная система

- Фермент ГЦ имеет 4 разновидности, три из которых связаны с мембраной, четвертая форма - цитозольная.
- **Мембранные формы ГЦ** работают как рецепторы, обладающие каталитической активностью для гормонов пептидов.
- Этот фермент пронизывают всю мембрану, каталитический участок которого погружен в цитозоль и обеспечивает образование вторичного посредника цГМФ.
- **Цитозольная форма ГЦ** – фермент геминовой природы взаимодействует в цитозоле с оксидом азота NO, супероксиданион-радикалом, пероксинитрит-анионом, которые связываются с гемом активного центра фермента, изменяя его активность. При этом может наблюдаться вазодилатация, ингибирование агрегации тромбоцитов, противовоспалительные реакции.

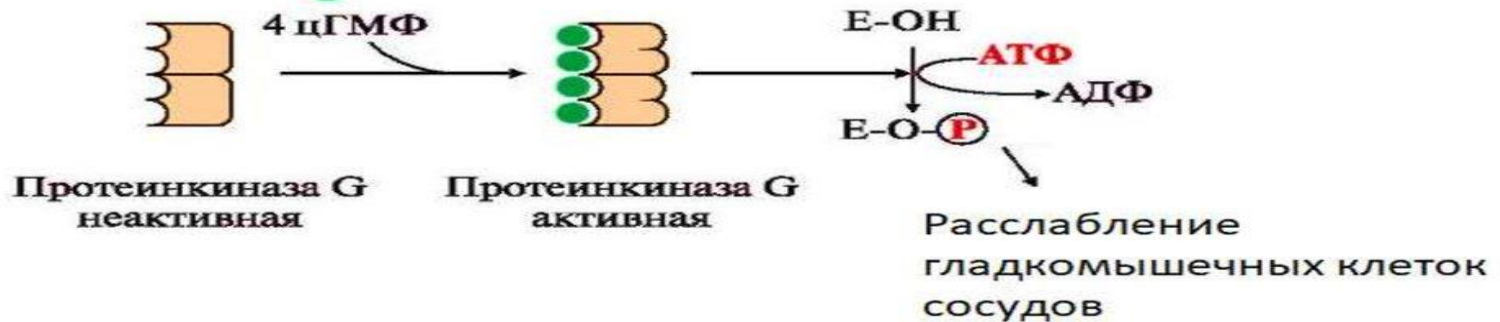
Мембранная гуанилатциклазная система



Цитозолево́вая гуанилатциклаза



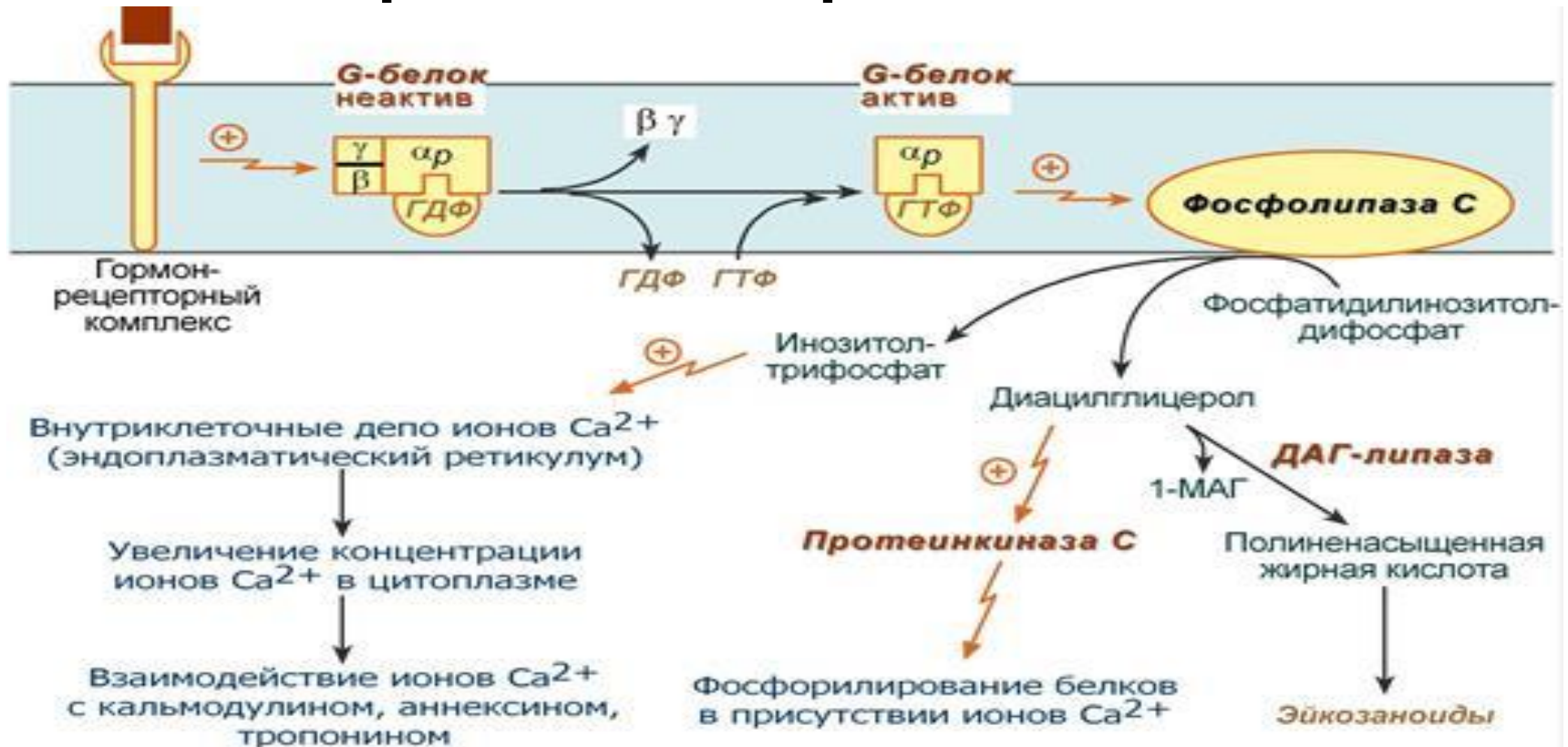
Гуанилатциклазная мессенджерная система



ХАРАКТЕРИСТИКА ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ

- Гуанилатциклазная система не связана с G-белками
- Менее распространена в организме
- Нет отдельного фермента ГЦ. Его роль выполняет каталитический участок рецептора
- Фермент состоит из двух субъединиц: каталитической и регуляторной
- Активность ГЦ ниже, чем активность АЦ

Метаболиты фосфолипидов – вторичные посредники в передаче сигнала



ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМЫ

- При образовании гормон-рецепторного комплекса происходит активация Gp белков при участии ГТФ, которые активируют в мембране фермент фосфолипазу С.
- Происходит образование вторичных посредников-ДАГ и ИФ-3.
- Они активируют протеинкиназы и изменяют внутриклеточный метаболизм.

ДАГ – основной активатор ПК С, которую он активирует совместно с Ca^{+2} внутри мембраны. Активная ПК С перемещается из цитозоля в плазматическую мембрану, где связывается с фосфатидилсерином («заякоривается»). ПК С фосфорилирует белки, ферменты мембраны, изменяется проницаемость и проведение сигнала.

ИФ-3 – в цитозоле клетки вызывает выход кальция из ЭПС, взаимодействуя с рецепторами ретикулума. Концентрация кальция в клетке увеличивается в сотни раз.

Ca²⁺ – более универсальный вторичный посредник по сравнению с цАМФ

1. Ca²⁺ чаще используется для передачи сигнала
2. Короткий период действия – миллисекунды, для цАМФ - секунды

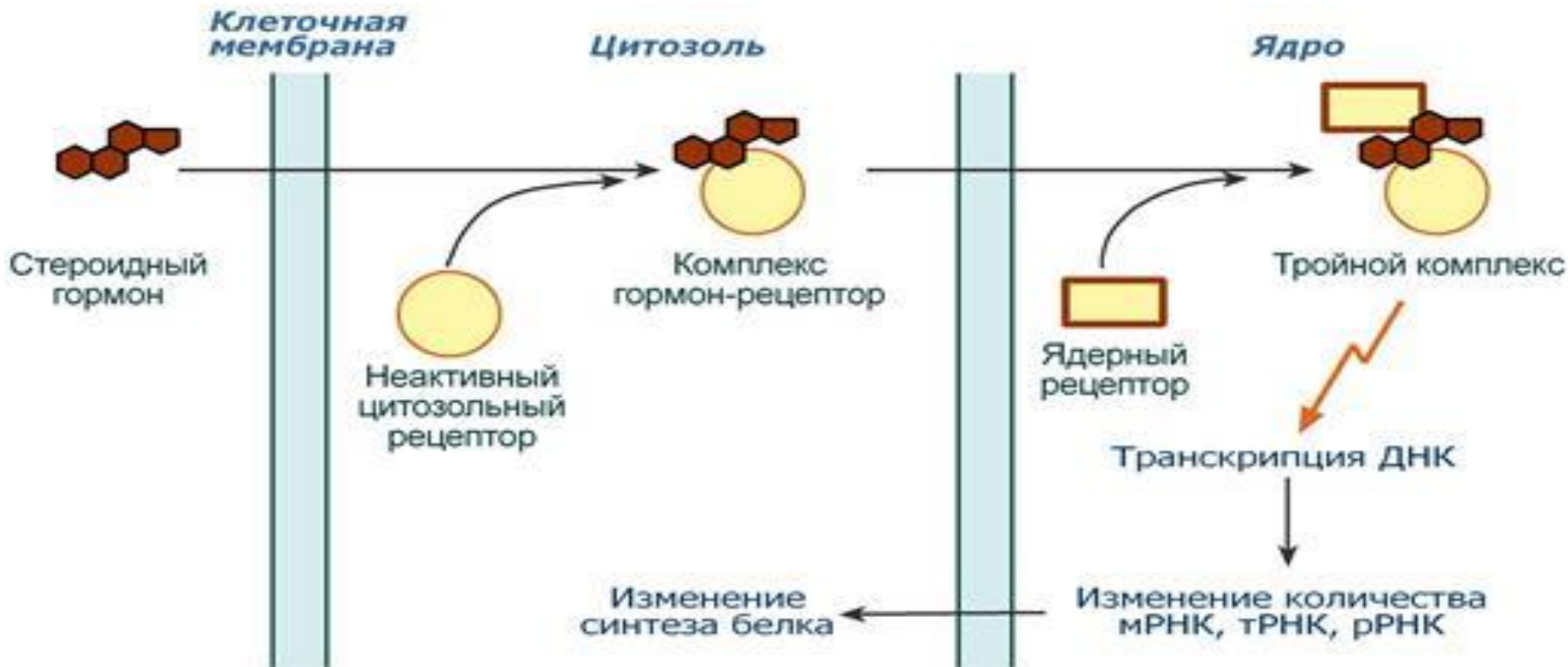
Эффекты кальция:

1. Воздействует на фосфолипазу С и запускает продолжение этого процесса т.е. пролонгирует её действие.
2. Ca²⁺ действует на ПК С, совместно с ДАГ, переводит её в активную форму.
3. Ca²⁺, действуя внутри клетки, взаимодействует с белком кальмодулином, изменяя его конформацию, (обеспечивая α-спирализацию). Комплекс Ca²⁺-кальмодулин становится активным, действует на ПК В (ПК В н/а – ПК В акт). Их 3 вида (I, II, III). они важны для функционирования нервной ткани ПК В II (14 α и 14 β субъединиц, каждая имеет R и C участки). Ca²⁺-кальмодулин отделяет R и C субъединицы, активирует ПК В II, которая фосфорилирует белки, ферменты и обеспечивают формирование памяти.
4. Ca²⁺-кальмодулин активирует киназу лёгких цепей миозина, активность возрастает в 200-300 раз.

ДАГ под действием **ДАГ-киназы** фосфорилируется с образованием **фосфатидной кислоты**. Фосфатидная кислота – это вторичный посредник. Она повышает проницаемость мембраны, способствуя созданию ионных каналов, в первую очередь, для Ca^{+2} .

При деградации **ДАГ** образуется **$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{COOH}$** (**арахидоновая кислота**), из которой образуются лейкотриены, тромбоксаны, простагландины – регуляторы физиологических процессов.

Цитозольный механизм действия гормонов



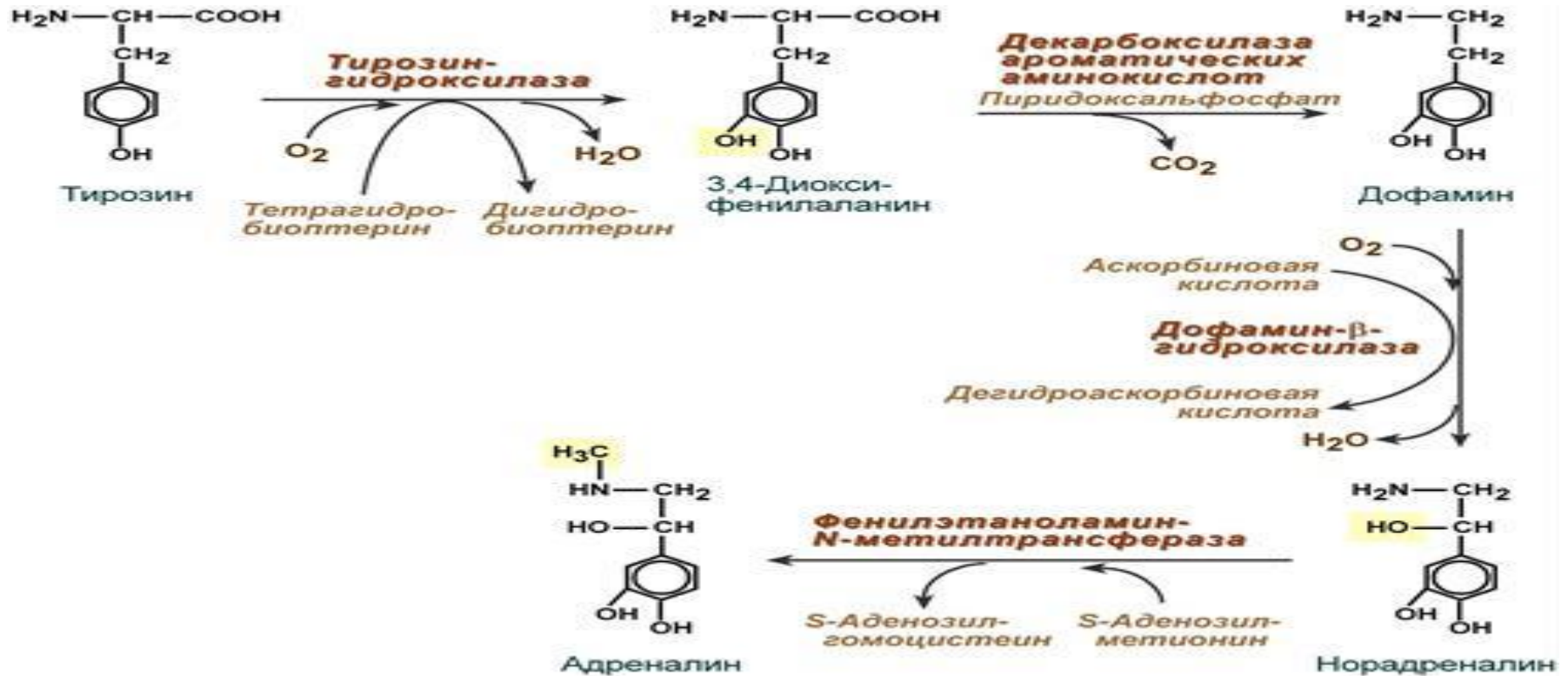
Механизм действия гидрофобных гормонов

- Гормон переносится транспортными белками плазмы крови к тканям
- Отделяется от транспортера и проходит через плазматическую мембрану в клетку
- Взаимодействует с цитозольным рецептором, в комплексе с ним проникает в ядро
- Связывается с ядерным рецептором, образуя тройной комплекс
- Тройной комплекс связывается с гормон-чувствительным элементом ДНК и влияет на транскрипцию определенных РНК.

Характеристика гормонов мозгового слоя надпочечников (адреналина и норадреналина)

- Эти гормоны обеспечивают адаптацию организма к острым и хроническим стрессам. Они основные элементы в момент тревоги, «борьбы, бегства или боязни» главный гормон – адреналин составляет 80% от всех.
- Органы - мишени: печень, скелетная, сердечная мышцы, жировая ткань, сердце, сосуды.
- Механизм действия – мембранно- внутриклеточный, действует через 2 типа клеточных рецептора: α -адренергические и β -адренергические. Адреналин связывается как с α -, так и с β -рецепторами, зависит от относительного сродства этих рецепторов к гормону.
- В крови находятся в свободном виде или в комплексе с альбуминами (резерв). Существуют 10-30 секунд

Биосинтез адреналина



Метаболические эффекты адреналина

• Обмен углеводов

- 1. **Адреналин** активирует распад гликогена (гликогенолиз) в мышцах и печени за счет активации фермента гликогенфосфорилазы и инактивации гликогенсинтазы
- 2. Стимулирует синтез глюкозы в печени (глюконеогенез).
- 3. Понижает поглощение глюкозы в мышцах и других тканях
- 4. Вызывает повышение концентрации глюкозы в крови (гипергликемию)
- 5. Уменьшает секрецию инсулина и увеличивает секрецию глюкагона, что приводит к повышению концентрации глюкозы в крови, которая используется в качестве источника энергии для мозга

Метаболические эффекты адреналина

- **Обмен липидов**

- В жировой ткани адреналин и норадреналин стимулирует распад ТАГ, повышая **липолиз** за счет повышения содержания цАМФ и активации гормончувствительной липазы (ТАГ-липазы). Жирные кислоты используются в качестве источника энергии для мышечной ткани и, кроме того, могут активировать ГНГ и кетоногенез в печени.

Энергетический и белковый обмен

1. Усиливает распад **белков**, катаболизм аминокислот, углеводные скелеты которых идут на ГНГ.
2. Повышают потребление **кислорода**
3. Повышают активность ферментов **ЦТК** и дыхательных цепей
4. Увеличивают синтез **АТФ**
5. Стимулируют теплопродукцию путем повышения экспрессии **термогенина**
6. Активируют ферменты обмена глутатиона: **глутатионпероксидазу** и **глутатион-S-трансферазу**, способствуя защите от ПОЛ.

Катаболизм катехоламинов

- 5% - выделяется с мочой
- Большая часть катехоламинов быстро метаболизируется в печени и других тканях под действием фермента катехол-О-метилтрансферазы и МАО с образованием О- метилированных и дезаминированных продуктов (метанефрины, винилилминдальная кислота), которые выводятся с мочой

Патология

- Гипофункция не описана
- Гиперфункция феохромоцитомы — опухоль хроматидной ткани мозгового слоя надпочечников проявляется в возрасте 45-50 лет. В крови высокая концентрация адреналина, повышено АД, повышена частота сердечного сокращения, гипергликемия, глюкозурия, высокая концентрация ВЖК, кетоновых тел. Лечение - оперативное

- **Глюкагон** — гормон альфа-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. По химическому строению глюкагон является пептидным гормоном.
- Молекула глюкагона состоит из 29 аминокислот и имеет молекулярный вес 3485 Дальтон. Глюкагон был открыт в 1923 году Кимбеллом и Мерлином. Выделен в 1953 г Штраубом.
- Первичная структура молекулы глюкагона следующая: NH₂-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe- Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu- Met-Asn-Thr-COOH
- Вырабатывается α-клетками поджелудочной железы в ответ на гипогликемию - понижения концентрации глюкозы ниже 3,33 ммоль/л
- Период полужизни 15-20 минут. Инактивация гормона происходит в печени путем протеолиза

СИНТЕЗ ГЛЮКАГОНА



Механизм действия глюкагона

- Глюкагон - гидрофильный гормон, рецепторы находятся на поверхности клеток.
- Основные органы – мишени: печень, жировая ткань, сердечная мышца.
- Механизм действия гормона реализуется по аденилатциклазному каскадному пути с участием вторичного посредника цАМФ

Метаболические эффекты глюкагона

- **Обмен углеводов**
- 1. Глюкагон является основным гормоном, который повышает уровень глюкозы в крови
- В печени он активирует гликогенолиз путем активации **гликогенфосфорилазы** и инактивации **гликогенсинтазы** путем фосфорилирования через цАМФ
- Ингибирует гликолиз и активирует ГНГ в печени. Эти эффекты обусловлены снижением уровня **фруктозо-2,6-бисфосфата**, который является аллостерическим ингибитором **фруктозо -1,6 - бисфосфатазы** и активатором **фосфофруктокиназы**
- Глюкагон ингибирует гликолитический фермент **пируваткиназу**, блокируя превращение фосфоенолпирувата в пируват и окисление ацетил КоА в ЦТК

Обмен липидов

1. В жировой ткани глюкагон активирует **триацилглицероллипазу** через **цАМФ** по аденилатциклазному механизму и увеличивает липолиз
2. ВЖК транспортируются в печень и другие ткани, где используются в качестве энергии, сберегая глюкозу для мозга.
3. В печени жирные кислоты могут использоваться как субстраты для ГНГ или на образование кетоновых тел через ацетил- КоА

Обмен белков

- Глюкагон активирует захват аминокислот печенью и стимулирует распад белков в сердечной мышце и печени
- Аминокислоты в печени подвергаются дезаминированию, а «углеродный скелет» используются для глюконеогенеза, образующийся аммиак идет на биосинтеза мочевины.



ИНСУЛИН. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

1921 г. Ф. БАНТИНГ и Дж. МАКЛЕОД совместно с БЕСТОМ и КОЛЛИПОМ (Торонто) выделили из поджелудочной железы телянка инсулин (Нобелевская премия, 1923 год)

1922 г. Э. П. ДЖОСЛИН с успехом применил в клинике первые препараты инсулина; считается пионером клинической диабетологии: «Инсулин — лекарство для умных, а не для глупцов, будь то врачи или пациенты»

1955 г. Ф. СЕНГЕР установил структуру инсулина различных видов животных (Нобелевская премия, 1958 год)



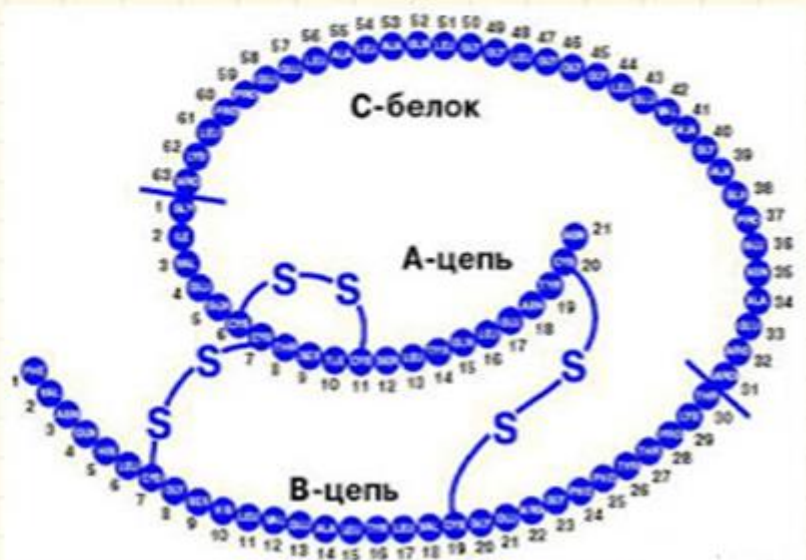
Ф. Бантинг



Ф. Сенгер

Строение инсулина

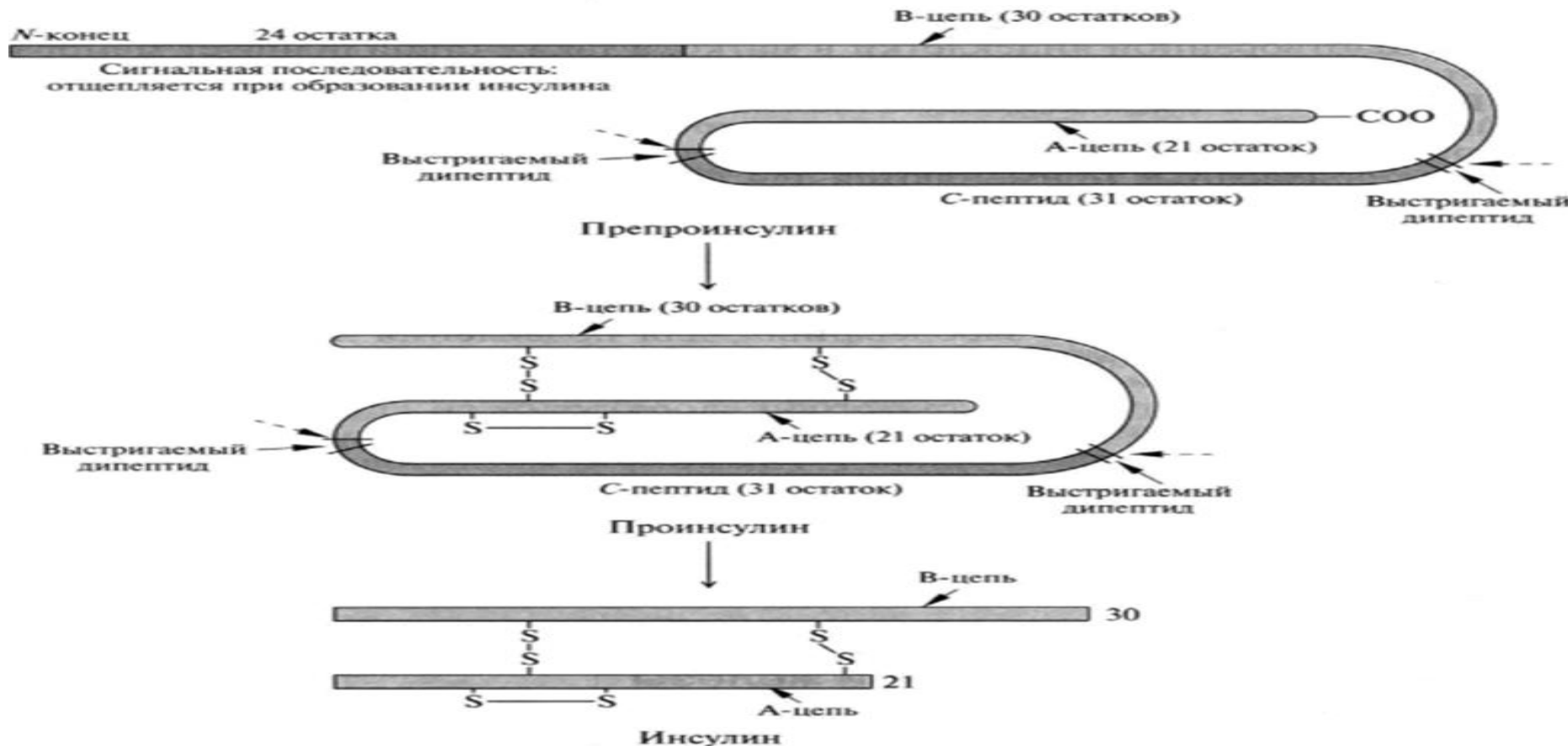
- Молекула инсулина состоит 2-ух аминокислот цепей:
- *А-цепь*, которая содержит 21 аминокислоту,
- *В-цепь*, которая содержит 30 аминокислот.



Синтез инсулина

- Синтез идет из препроинсулина 107 АМК остатков ППЦ, с N конца удаляется сигнальный пептид 24 АМК, который направляет инсулин в секреторные гранулы. Там проинсулин расщепляется в нескольких местах с образованием инсулина и С-пептида 33 АМК остатка. Синтезируемый инсулин соединяется с цинком, образуя комплексы гексамеры кристаллического вида. Проинсулин прямой предшественник инсулина может обладать гормональной активностью, но очень слабой (5% активного инсулина). С-пептид биологической активностью не обладает, имеет иные антигенные свойства

Схема синтеза инсулина



Регуляция секреции инсулина

- Повышение концентрации глюкозы в крови выше 5,55 ммоль/л - это пороговая концентрация для секреции инсулина – главный физиологический стимул секреции, а максимальная пороговая секреция инсулина при концентрации глюкозы 15-20 ммоль/л

Секреция идет в 2 фазы :

- 1 фаза - немедленный ответ в течение 1 минуты после увеличения глюкозы
- 2 фаза – медленная, связана с синтезом дополнительного количества инсулина.
- В крови инсулин не имеет белков - переносчиков. Период полураспада 3-5 мин.

Формы инсулина в крови

Различают 3 формы:

1. **Свободная форма инсулина** – способствует утилизации глюкозы жировой и мышечной тканью;
2. **Связанная с белками форма инсулина** – влияет только на жировую ткань;
3. **Форма А** – промежуточная, появляется в крови в ответ на быструю, срочную потребность организма в инсулине

Катаболизм инсулина

- Происходит в печени, почках и плаценте.
- Около 50% инсулина метаболизируется через печень с участием 2 ферментов:
 - а)инсулин-специфические протеиназы, осуществляют гидролиз до свободных АМК
 - б)глутатион-инсулин-трансгидрогеназа, которая восстанавливает дисульфидные мостики

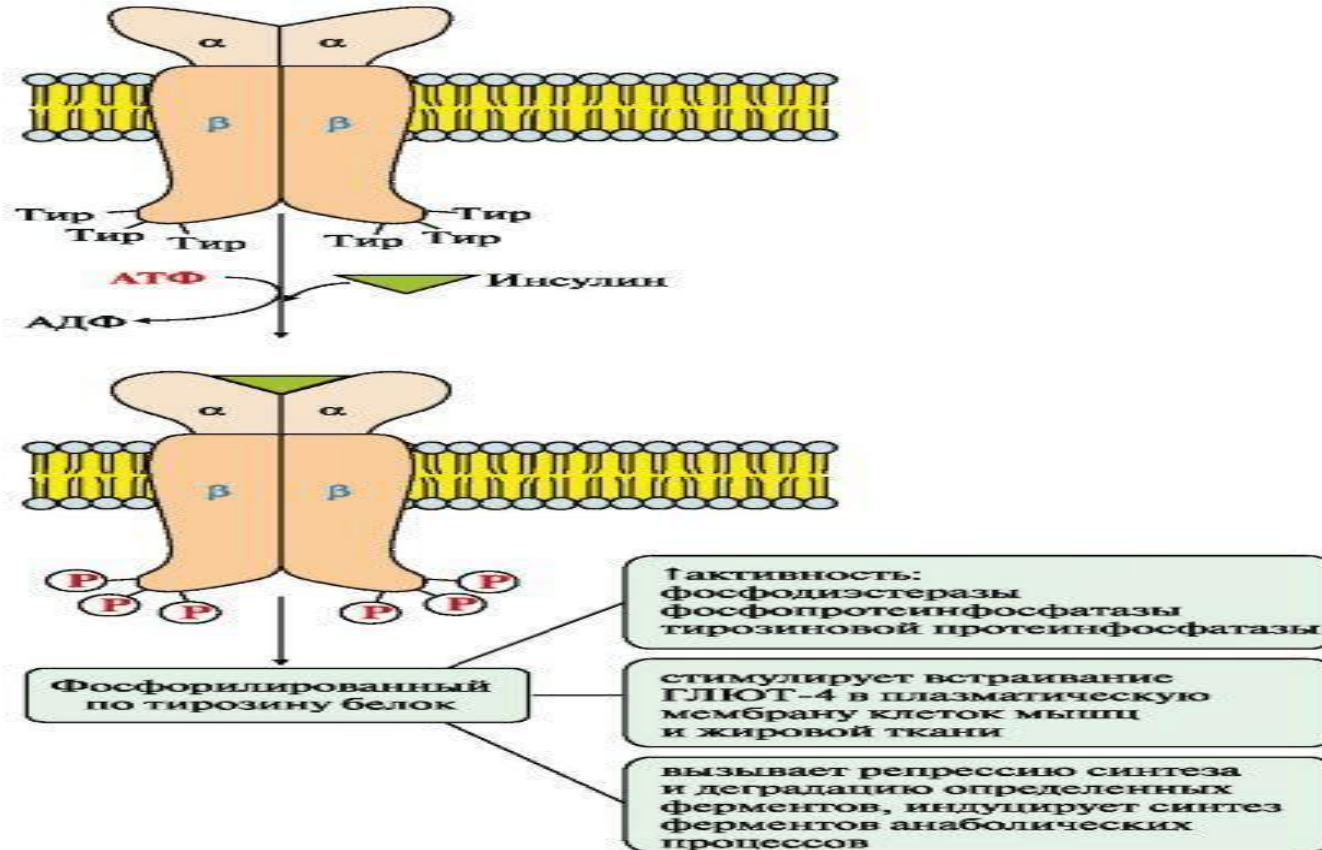
Механизм действия

- По механизму действия инсулин относится к гормонам со **смешанным** механизмом действия. Вначале инсулин связывается со специфическим рецептором, который содержит много гликозильных остатков на поверхности клетки-мишени (печень, мышцы, жировая ткань), удаление которых снижает способность связывать инсулин и снижает активность гормона.

Строение рецептора инсулина

- Рецептор инсулина состоит из 2-х α - и 2-х β -субъединиц, соединенных дисульфидными мостиками, α субъединица расположена вне клетки и осуществляет связывание инсулина. β - субъединица обладает тирозинкиназной активностью и содержит участок аутофосфорилирования. При связывании инсулина с α - субъединицей активируется тирозинкиназная активность β –субъединицы, и каждый $\alpha\beta$ - димер фосфорилирует остатки тирозина. Аутофосфорилирование открывает активный центр, позволяя ферменту фосфорилировать специфические белки-мишени. В результате активируются протеинкиназы и фосфатазы, оказывая биологическое действие.

РЕЦЕПТОР ИНСУЛИНА



Механизм действия инсулина



Метаболические эффекты инсулина

Обмен углеводов

Основное биологическое значение инсулина – превращение избытка глюкозы крови в две резервные формы – гликоген (печень и мышцы) и ТАГ (жировая ткань).

1. Инсулин повышает проницаемость мембран мышечной и жировой тканей для глюкозы, увеличивая количество переносчиков ГЛЮТ – белков и транслокацию их из цитозоля в мембрану;

2. Инсулин способствует задержке глюкозы в клетках печени, стимулируя активность **глюкокиназы** и ингибируя **глю-6-фосфатазу**:

3. Инсулин влияет на внутриклеточную утилизацию следующими путями : 50% глюкозы превращается в энергию(гликолиз), 30-40% - в липиды и 10% - в гликоген.

4. инсулин усиливает интенсивность гликолиза в печени, повышая активность ферментов **глюкокиназы, фосфофруктокиназы и пируваткиназы**. Интенсивный гликолиз способствует более активной утилизации глюкозы и, следовательно, снижению выхода глюкозы из клетки.

5. В печени и мышцах инсулин стимулирует синтез гликогена (гликогеногенез) путем ингибирования **аденилатциклазы** и активации **фосфодиэстеразы**. В результате концентрация ц АМФ уменьшается, что приводит к активации гликогенсинтазы и ингибированию фосфорилазы.

6. Инсулин ингибирует ГНГ в результате уменьшения концентрации **фосфоенолпируваткарбоксилазы** (ингибирование транскрипции генов и синтеза мРНК)

Обмен липидов

1. Инсулин стимулирует липогенез в печени и жировой ткани путем:

а) увеличения концентрации ацетил-КоА и НАДФНН+, необходимых для синтеза жирных кислот в результате активации пируватдегидрогеназного полиферментного комплекса и пентозофосфатного пути распада глюкозы;

б) активация полиферментного комплекса синтазы ВЖК путем дефосфорилирования;

в) активации фермента ацетил-КоА-карбоксилазы, катализирующего превращение ацетил-КоА в малонил-КоА;

г) увеличение притока глицерола, необходимого для синтеза ТАГ

2. В печени и жировой ткани инсулин через снижения цАМФ ингибирует гормончувствительную ТАГ-липазу и липолиз

3. Инсулин ингибирует синтез кетоновых тел

4. Инсулин стимулирует синтез ЛПОНП, которые транспортируют ТАГ, ХС из печени в периферические ткани

Обмен белков

- **Инсулин** оказывает анаболический эффект на обмен белков, поскольку он стимулирует протеосинтез и тормозит протеолиз. Инсулин стимулирует поступление АМК в мышечную ткань. Влияние инсулина на синтез белков в скелетных и сердечных мышцах проявляется на уровне транскрипции мРНК
- **Инсулин** стимулирует пролиферацию клеток в клеточных культурах, и, возможно, участвует в регуляции роста *in vivo*.

Нарушения метаболизма инсулина

- При недостатке инсулина развивается сахарный диабет.
- Примерно у 90% больных диабетом наблюдается инсулиннезависимый **сахарный диабет II типа**, характерен для людей зрелого возраста. Для таких больных типичны ожирение, повышенное содержание в плазме инсулина и снижение количества инсулиновых рецепторов.
- У 10% больных наблюдается **диабет I типа** (инсулинзависимый, ювенильный), который остро начинается в юношеском возрасте. Обусловлен поражением поджелудочной железы различными факторами и снижением его количества в крови. Разрушение β – клеток может быть вызвано ксенобиотиками и лекарственными препаратами, вирусами, аутоиммунными процессами.

Метаболические изменения при диабете

- Основные признаки диабета являются: гипергликемия, кетоацидоз, гипертриацилглицеролемиа
- **Гипергликемия** обусловлена снижением утилизации ГЛЮ периферическими тканями и повышенной продукцией ГЛЮ за счет активации ГНГ и гликогеногенеза. При достижении тубулярного максимума - 8,88 ммоль/л, глюкоза экскретируется с мочой (**глюкозурия**). Повышенная мобилизация ВЖК приводит к повышению продукции кетоновых тел, развитию **кетоацидоза**, избыток кетоновых тел выводится с мочой **кетонурия** При диабете повышается синтез **ТАГ** и секреция **ЛПОНП** и **ХМ** - гипертриацилглицеролемиа

- Высокая концентрация глюкозы в крови приводит к повышению **гликозилирования** белков, неферментативно изменяя их свойства: Нв (норма 4,5-6,5%), белки сыворотки крови, клеточные белки, ЛПНП, белки периферических нервов, хрусталика, коллаген, эластин. К измененным белкам появляются антитела. Глюкоза в инсулин независимых тканях ферментативным путем восстанавливается в спирт **сорбит**, из которого образуется фруктоза, ее утилизация идет без инсулина. Сорбит образованный в нервной ткани, сетчатке, хрусталике, поджелудочной железе, почках, стенках сосудов повышает осмотическое давление, это может привести к клеточным отекам, поражению клеток.

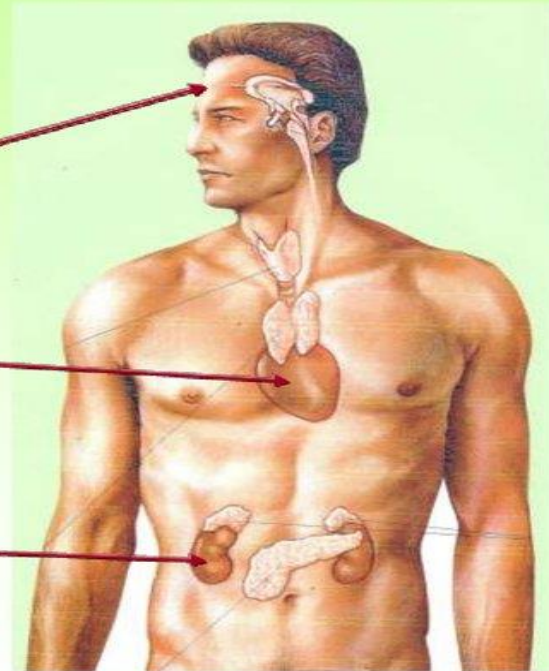
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

- Диабетический **кетоацидоз**
- **Гипер**гликемическая кома
- **Гипо**гликемическая кома

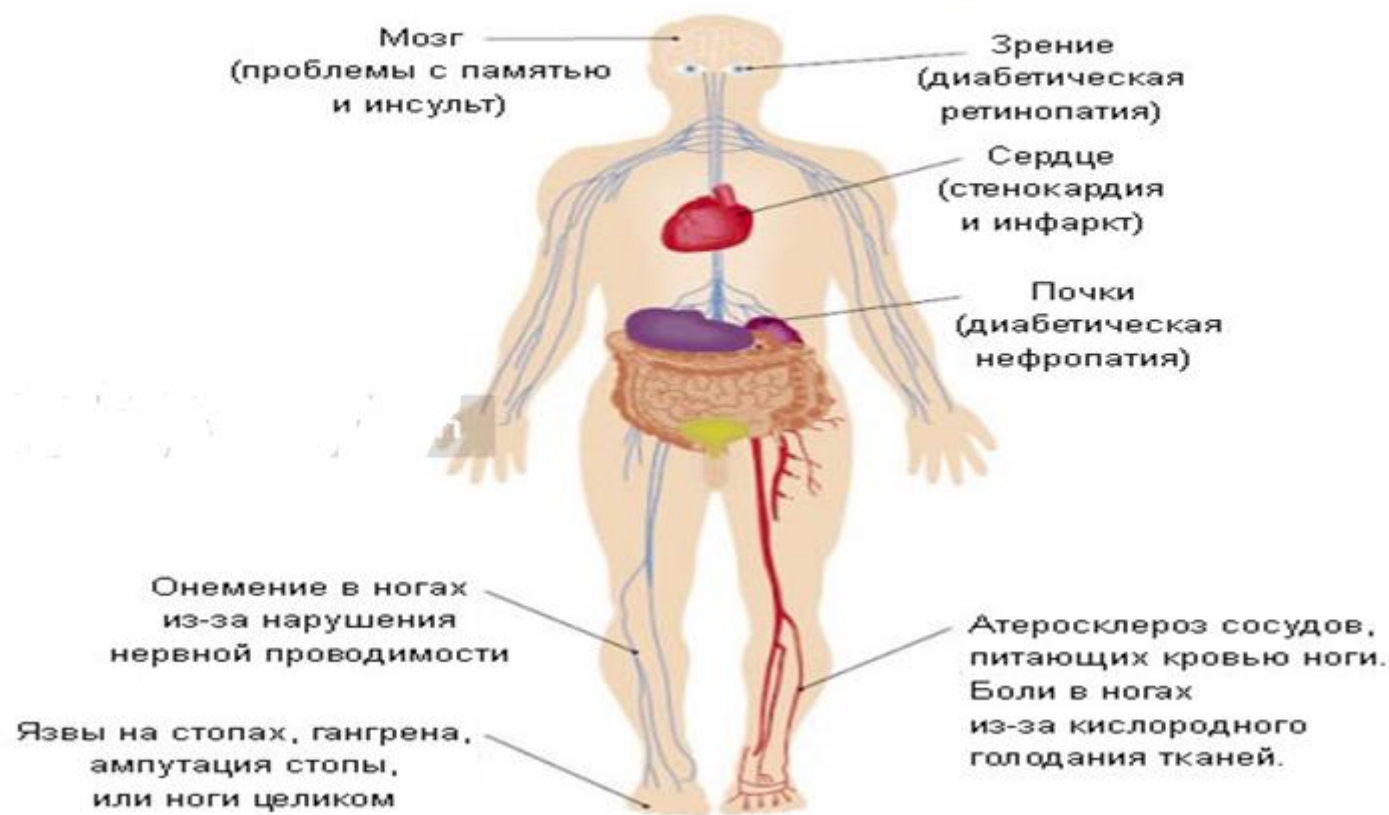
- **Поражения нервной системы:**
 - Диабетические невропатии
 - Энцефалопатии

- **Поражения ССС:**
 - Диабетические микроангиопатии
 - ИБС
 - Артериальная гипертензия

- **Поражения почек**
 - Диабетические нефропатии



Осложнения диабета 1 и 2 типа





*СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ*