

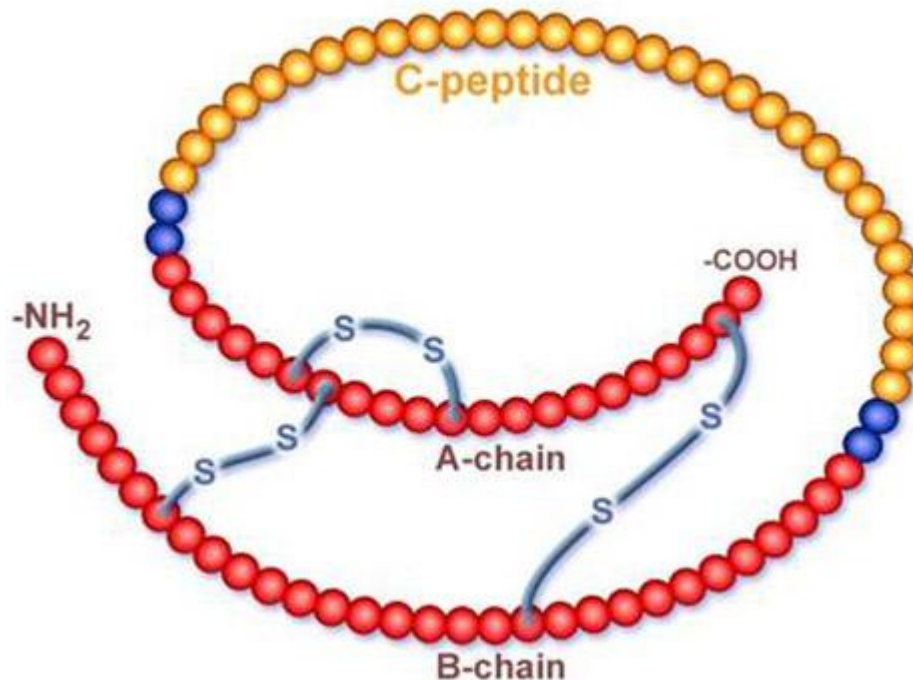
Гормоны периферических желез внутренней секреции

Структура молекулы инсулина:

- Молекула инсулина построена из двух пептидных цепей: цепь А содержит 21 аминокислотный остаток, цепь Б - 30 остатков.
- Цепи соединены между собой двумя дисульфидными мостиками.
- С инсулином человека наиболее сходен инсулин свиньи, различие имеется лишь в одной позиции: в цепи В, 30-я позиция (С-концевой остаток) - у человека Тре, у свиньи Ала:

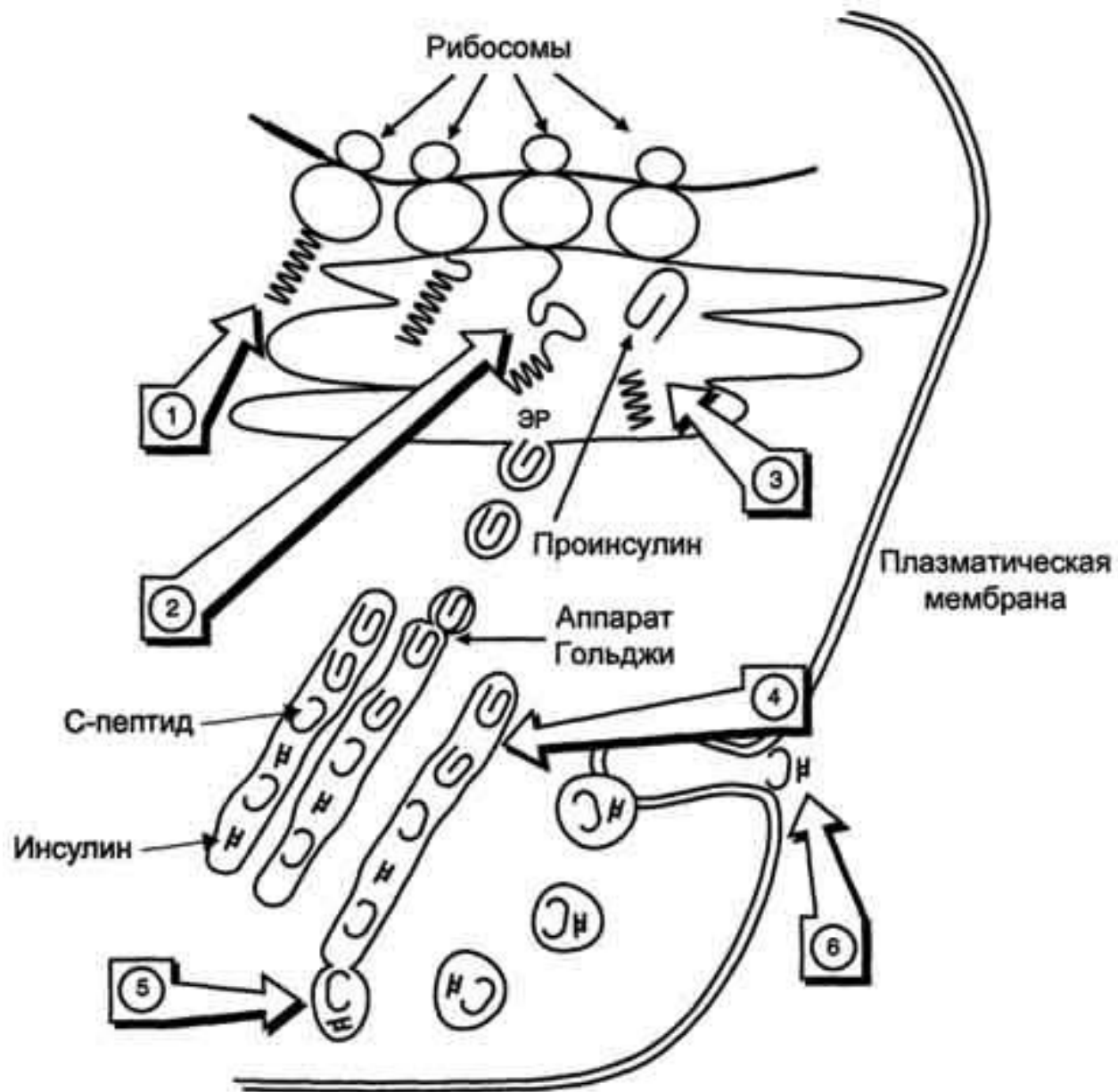
Биосинтез инсулина

- мРНК содержит 330 нуклеотидов → 110 аминокислот → препроинсулин, состоящий из одной полипептидной цепи, на N-конце которой находится сигнальный пептид (24 аминокислоты), а между А- и В- цепями находится С-пептид, содержащий 35 аминокислотных остатка.



- Синтез препроинсулина происходит на полирибосомах, связанных с эндоплазматическим ретикулумом.
- Препроинсулин проникает в люмен ретикулума, где от него отщепляется лидирующая последовательность - N-концевой фрагмент, содержащий 24 аминокислотных остатка.
- Образовавшийся проинсулин (86 остатков) перемещается в люмене к аппарату Гольджи, где упаковывается в секреторные гранулы.

- В аппарате Гольджи и секреторных гранулах происходит превращение проинсулина в инсулин.
- В этом участвуют две эндопептидазы: прогормон конвертазы 2 и 3 (ПГ2 и ПГ3; последнюю называют также ПГ1). Эти ферменты расщепляют связи Арг32-Глу33 и Арг65-Гли66.
- Затем С-концевые остатки Арг и Лиз отщепляются карбоксипептидазой E (КП-E; известна также как КП-N) [E и N - лат.]. Этот фермент есть во многих других органах, где

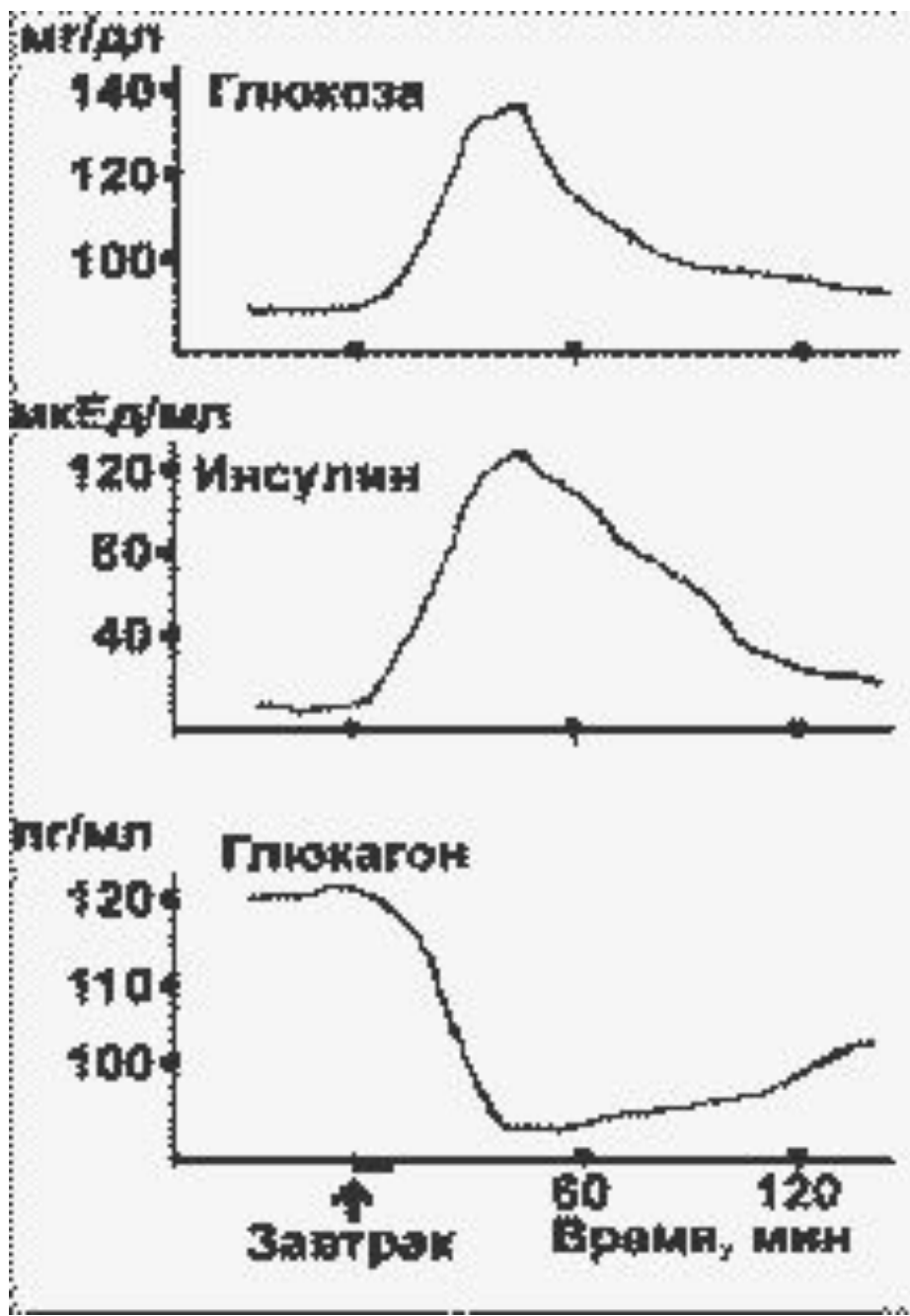


- При стимуляции глюкозой инсулин быстро освобождается из секреторных гранул, а количество инсулиновой мРНК в клетке возрастает в результате активации транскрипции и стабилизации мРНК.
- Активация транскрипции требует образования метаболитов глюкозы на стадиях гликолиза.
- Синтез и секреция инсулина не являются прочно сопряженными процессами. Например, при отсутствии Ca_2^+ в среде глюкоза не стимулирует секрецию инсулина, в то время как синтез активируется.

- Глюкоза стимулирует синтез инсулиновой мРНК при продолжительной инкубации (2 - 72 часа).
- При инкубации в течение 1 часа сколько-нибудь существенного увеличения мРНК не происходит, и в то же время включение меченых аминокислот в проинсулин возрастает в 10 - 20 раз.
- При этом актиномицин D (ингибитор транскрипции) не подавляет синтез проинсулина. Из этого следует, что первоначальная стимуляция синтеза (в течение примерно 20 минут после добавления глюкозы) происходит с использованием предсуществующей мРНК и регулируется на уровне трансляции.

- Секреция инсулина и С-пептида происходит путем экзоцитоза. Инсулин в растворе легко образует олигомерные агрегаты, преимущественно димеры и гексамеры; ионы цинка способствуют такой агрегации. В такой форме инсулин находится в секреторных гранулах. После секреции содержимого гранул в кровь олигомеры распадаются.

- Глюкоза, аминокислоты (особенно аргинин и лизин), кетоновые тела и жирные кислоты в физиологических концентрациях стимулируют секрецию инсулина, причем стимуляция аминокислотами, кетоновыми телами и жирными кислотами проявляется при определенной (субстимулирующей) концентрации глюкозы.
- Лактат, пируват, глицерин не влияют.



Распад инсулина

- Время полураспада инсулина в крови - 3-10 мин, С-пептида - около 30 мин.
- Кровь при однократном прохождении через печень теряет до 60 % инсулина.
- В почках задерживается до 40% инсулина, содержащегося в протекающей через почки крови, причем в клубочках инсулин фильтруется, а затем, наряду с другими белками первичной мочи (альбумин, гемоглобин и др.), реабсорбируется и разрушается в клетках проксимальных канальцев.

