

L/O/G/O



# ГОРМОНЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

# Инсулин



Инсулин (от лат. *insula* — остров) — гормон пептидной природы. Молекула инсулина образована двумя полипептидными цепями, содержащими 51 аминокислотный остаток: А-цепь состоит из 21 аминокислотного остатка, В-цепь образована 30 аминокислотными остатками. Полипептидные цепи соединяются двумя дисульфидными мостиками через остатки цистеина, третья дисульфидная связь расположена в А-цепи. Первичная структура инсулина у разных биологических видов несколько различается, как различается и его важность в регуляции обмена углеводов. Наиболее близким к человеческому является инсулин свиньи, который различается с ним всего одним аминокислотным остатком: в 30 положении В-цепи свиного инсулина расположен аланин, а в инсулине человека — треонин; бычий инсулин отличается тремя аминокислотными остатками.

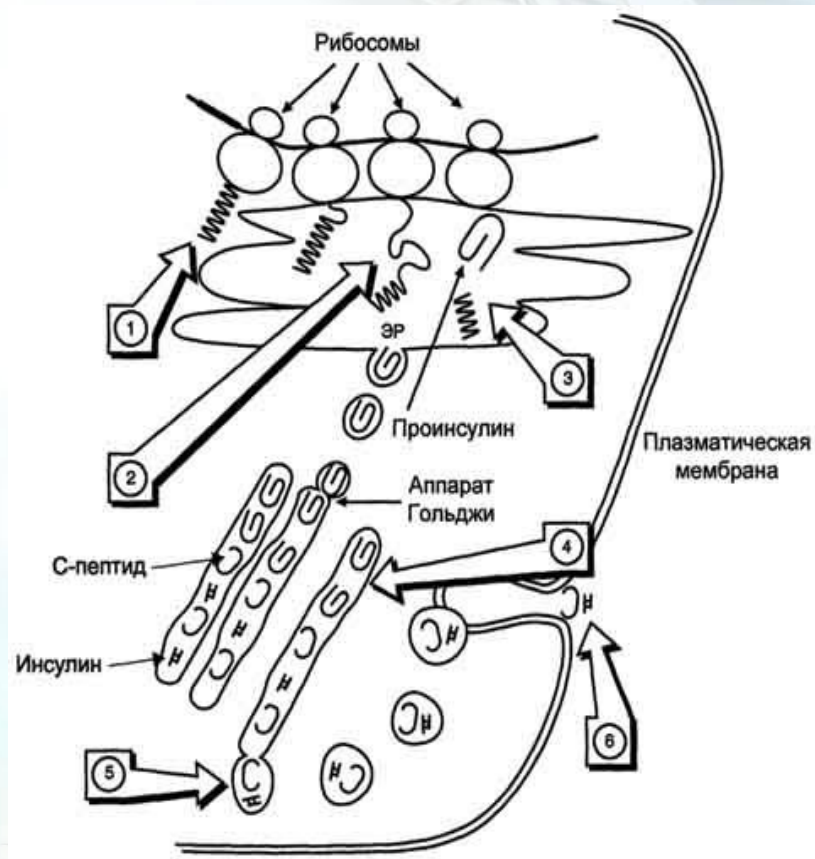
Аминокислоты, участвующие в создании инсулина

Название	Структура	Обозначение*
Глицин	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{H}_2\text{C} \\   \\ \text{COOH} \end{array}$	Гли
Аланин	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH} \\   \\ \text{COOH} \end{array}$	Ала
Валин	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{H}_3\text{C} \\   \\ \text{CH}-\text{CH} \\   \quad   \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{COOH} \end{array}$	Вал
Лейцин	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{H}_3\text{C} \\   \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH} \\   \quad   \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{COOH} \end{array}$	Лей
Изолейцин	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}-\text{CH} \\   \quad   \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{COOH} \end{array}$	Иле
Серин	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH} \\   \\ \text{COOH} \end{array}$	Сер
Цистеин	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{HS}-\text{CH}_2-\text{CH} \\   \\ \text{COOH} \end{array}$	Цис
Лизин	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH} \\   \\ \text{COOH} \end{array}$	Лиз

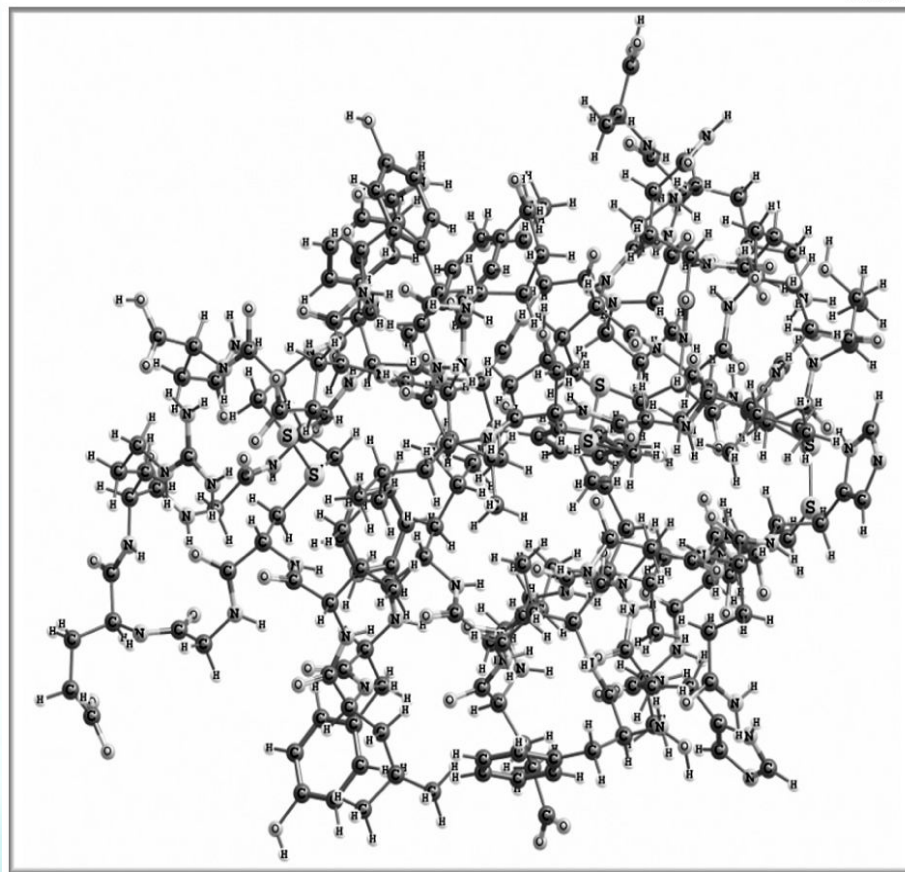
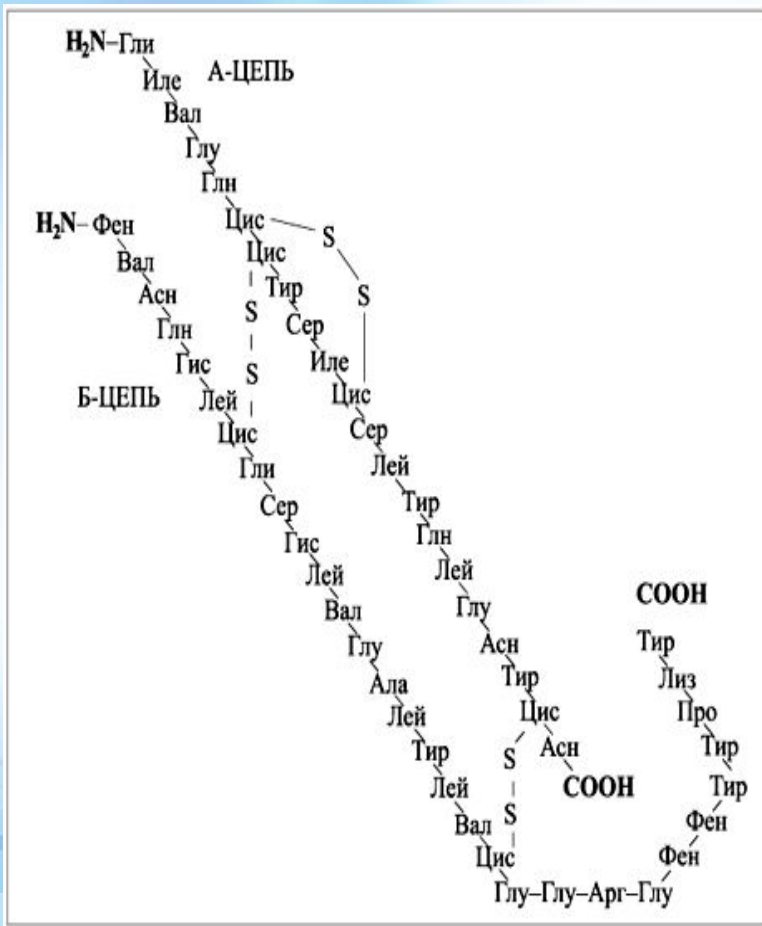
Аргинин	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH} \\    \quad   \\ \text{NH} \quad \text{COOH} \end{array}$	Арг
Аспарагин	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH} \\    \quad   \\ \text{O} \quad \text{COOH} \end{array}$	Асп
Глутаминовая кислота	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{HOOC}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH} \\   \\ \text{COOH} \end{array}$	Глу
Глутамин	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH} \\    \quad   \\ \text{O} \quad \text{COOH} \end{array}$	Глн
Фенилаланин	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH} \\   \\ \text{COOH} \end{array}$	Фен
Тирозин	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH} \\   \\ \text{COOH} \end{array}$	Тир
Гистидин	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{HN} \\   \\ \text{C}_4\text{H}_3\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH} \\   \\ \text{COOH} \end{array}$	Гис
Пролин	$\begin{array}{c} \text{NH} \\   \\ \text{C}_5\text{H}_9-\text{COOH} \end{array}$	Про

## Синтез инсулина в клетке

Синтез и выделение инсулина представляют собой сложный процесс, включающий несколько этапов. Первоначально образуется неактивный предшественник гормона, который после ряда химических превращений в процессе созревания превращается в активную форму. Ген, кодирующий первичную структуру предшественника инсулина, локализуется в коротком плече 11 хромосомы. На рибосомах шероховатой эндоплазматической сети синтезируется пептид-предшественник - т.н. проинсулин. Он представляет собой полипептидную цепь, построенную из 110 аминокислотных остатков и включает в себя расположенные последовательно: L-пептид, В-пептид, С-пептид и А-пептид. Почти сразу после синтеза в ЭПР от этой молекулы отщепляется сигнальный (L) пептид - последовательность из 24 аминокислот, которые необходимы для прохождения синтезируемой молекулы через гидрофобную липидную мембрану Эндоплазматический ретикулум (ЭПР). Образуется проинсулин, который транспортируется в комплекс Гольджи, далее в цистернах которого происходит так называемое созревание инсулина. Созревание является наиболее длительным этапом образования инсулина. В процессе созревания из молекулы проинсулина с помощью специфических эндопептидаз вырезается С-пептид - фрагмент из 31 аминокислоты, соединяющий В-цепь и А-цепь. То есть молекула проинсулина разделяется на инсулин и биологически инертный пептидный остаток. В секреторных гранулах инсулин, соединяясь с ионами цинка, образует кристаллические гексамерные агрегаты.



# Структурная формула



На схеме показана последовательность аминокислот в молекуле инсулина: А-цепь содержит 21 аминокислотный остаток, Б-цепь – 30.

Для сравнения показана структурная формула инсулина в виде объемной шаростержневой модели.

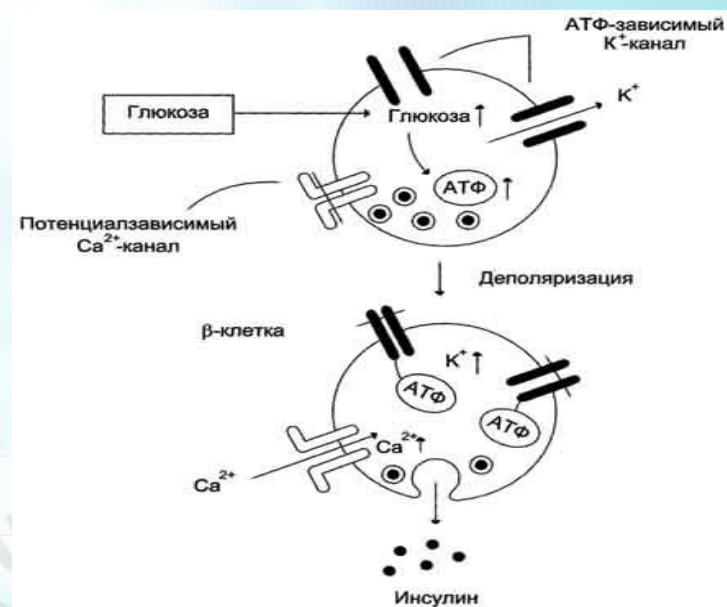
# Секреция инсулина



Бета-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы чувствительны к изменению уровня глюкозы в крови; выделение ими инсулина в ответ на повышение концентрации глюкозы реализуется по следующему механизму:

- Глюкоза свободно транспортируется в бета-клетки специальным белком-переносчиком GluT 2
- В клетке глюкоза подвергается гликолизу и далее окисляется в дыхательном цикле с образованием АТФ; интенсивность синтеза АТФ зависит от уровня глюкозы в крови.
- АТФ регулирует закрытие ионных калиевых каналов, приводя к деполяризации мембраны.
- Деполяризация вызывает открытие потенциал-зависимых кальциевых каналов, это приводит к току кальция в клетку.
- Повышение уровня кальция в клетке активирует фосфолипазу C, которая расщепляет один из мембранных фосфолипидов - фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат - на инозитол-1,4,5-трифосфат и диацилглицерат.
- Инозитолтрифосфат связывается с рецепторными белками ЭПР. Это приводит к высвобождению связанного внутриклеточного кальция и резкому повышению его концентрации.
- Значительное увеличение концентрации в клетке ионов

кальция приводит к высвобождению заранее синтезированного инсулина, хранящегося в секреторных гранулах. В зрелых секреторных гранулах кроме инсулина и С-пептида находятся ионы цинка и небольшие количества проинсулина и промежуточных форм. Выделение инсулина из клетки происходит путём экзоцитоза - зрелая секреторная гранула приближается к плазматической мембране и сливается с ней, и содержимое гранулы выдавливается из клетки. Изменение физических свойств среды приводит к отщеплению цинка и распаду кристаллического неактивного инсулина на отдельные молекулы, которые и обладают биологической активностью.



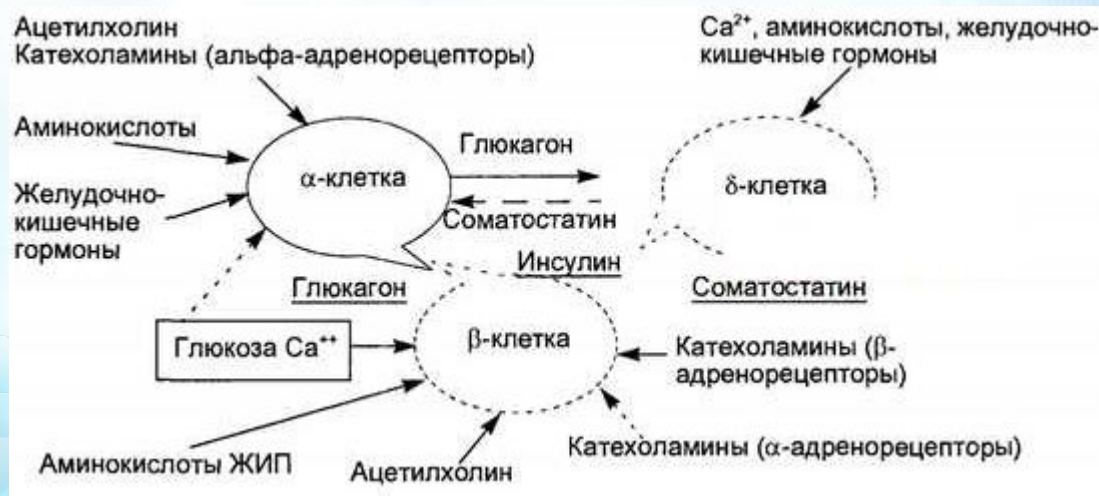
# Регуляция образования и секреции инсулина



Главным стимулятором освобождения инсулина является повышение уровня глюкозы в крови. Дополнительно образование инсулина и его выделение стимулируется во время приёма пищи, причём не только глюкозы или углеводов. Секрцию инсулина усиливают аминокислоты, особенно лейцин и аргинин, некоторые гормоны гастроэнтеропанкреатической системы: холецистокинин, ГИП, ГПП-1, а также такие гормоны, как глюкагон, АКТГ, СТГ, эстрогены и др., препараты сульфонилмочевины. Также секрецию инсулина усиливает повышение уровня калия или кальция, свободных жирных кислот в плазме крови. Понижается секреция инсулина под влиянием соматостатина. Бета-клетки также находятся под влиянием автономной нервной системы.

Парасимпатическая часть (холинергические окончания блуждающего нерва) стимулирует выделение инсулина

Симпатическая часть (активация  $\alpha_2$ -адренорецепторов) подавляет выделение инсулина. Причём синтез инсулина заново стимулируется глюкозой и холинергическими нервными сигналами.



# Механизм действия инсулина



Так или иначе, инсулин затрагивает все виды обмена веществ во всём организме. Однако в первую очередь действие инсулина касается именно обмена углеводов. Основное влияние инсулина на углеводный обмен связано с усилением транспорта глюкозы через клеточные мембраны. Активация инсулинового рецептора запускает внутриклеточный механизм, который напрямую влияет на поступление глюкозы в клетку путём регуляции количества и работы мембранных белков, переносящих глюкозу в клетку. В наибольшей степени от инсулина зависит транспорт глюкозы в двух типах тканей: мышечная ткань (миоциты) и жировая ткань (адипоциты) - это т.н. инсулинозависимые ткани. Составляя вместе почти 2/3 всей клеточной массы человеческого тела, они выполняют в организме такие важные функции как движение, дыхание, кровообращение и т. п., осуществляют запасание выделенной из пищи энергии.

Подобно другим гормонам своё действие инсулин осуществляет через белок-рецептор. Инсулиновый рецептор представляет собой сложный интегральный белок клеточной мембраны, построенный из 2 субъединиц (а и b), причём каждая из них образована двумя полипептидными цепочками. Инсулин с высокой специфичностью связывается и распознаётся а-субъединицей рецептора, которая при присоединении гормона изменяет свою конформацию. Это приводит к появлению тирозинкиназной активности у субъединицы b, что запускает разветвлённую цепь реакций по активации ферментов, которая начинается с самофосфорилирования рецептора.

Весь комплекс биохимических последствий взаимодействия инсулина и рецептора ещё до конца не вполне ясен, однако известно, что на промежуточном этапе происходит образование вторичных посредников: диацилглицеролов и инозитолтрифосфата, одним из эффектов которых является активация фермента - протеинкиназы C, с фосфорилирующим (и активирующим) действием которой на ферменты и связаны изменения во внутриклеточном обмене веществ. Усиление поступления глюкозы в клетку связано с активирующим действием посредников инсулина на включение в клеточную мембрану цитоплазматических везикул, содержащих белок-переносчик глюкозы GluT 4. Комплекс инсулин-рецептор после образования погружается в цитозоль и в дальнейшем разрушается в лизосомах. Причём деградации подвергается лишь остаток инсулина, а освобождённый рецептор транспортируется обратно к мембране и снова встраивается в неё.

# Эффекты вызываемые инсулином



**Физиологические эффекты инсулина** Инсулин оказывает на обмен веществ и энергии сложное и многогранное действие. Многие из эффектов инсулина реализуются через его способность действовать на активность ряда ферментов. Инсулин - единственный гормон, снижающий содержание глюкозы в крови, это реализуется через:

- усиление поглощения клетками глюкозы и других веществ;
- активацию ключевых ферментов гликолиза;
- увеличение интенсивности синтеза гликогена - инсулин форсирует запасание глюкозы клетками печени и мышц путём полимеризации её в гликоген;
- уменьшение интенсивности глюконеогенеза - снижается образование в печени глюкозы из различных веществ

## **Анаболические эффекты инсулина**

- усиливает поглощение клетками аминокислот (особенно лейцина и валина);
- усиливает транспорт в клетку ионов калия, а также магния и фосфата;
- усиливает репликацию ДНК и биосинтез белка;
- усиливает синтез жирных кислот и последующую их этерификацию - в жировой ткани и в печени инсулин способствует превращению глюкозы в триглицериды; при недостатке инсулина происходит обратное - мобилизация жиров.

## **Антикатаболические эффекты инсулина**

- подавляет гидролиз белков - уменьшает деградацию белков;
- уменьшает липолиз - снижает поступление жирных кислот в кровь.



# Регуляция уровня глюкозы в крови



Поддержание оптимальной концентрации глюкозы в крови - результат действия множества факторов, сочетание слаженной работы почти всех систем организма. Однако главная роль в поддержании динамического равновесия между процессами образования и утилизации глюкозы принадлежит гормональной регуляции. В среднем уровень глюкозы в крови здорового человека колеблется от 2,7 до 8,3 ммоль/л, однако сразу после приёма пищи концентрация резко возрастает на короткое время. Две группы гормонов противоположно влияют на концентрацию глюкозы в крови:

- единственный гипогликемический гормон - инсулин
- и гипергликемические гормоны (такие как глюкагон, гормон роста и адреналин), которые повышают содержание глюкозы в крови

Когда уровень глюкозы опускается ниже нормального физиологического значения, высвобождение инсулина из В-клеток замедляется (но в норме никогда не останавливается). Если же уровень глюкозы падает до опасного уровня, высвобождаются так называемые контринсулярные (гипергликемические) гормоны (наиболее известный - глюкагон  $\alpha$ -клеток панкреатических островков), которые вызывают высвобождение глюкозы из клеточных запасов в кровь.

Адреналин и другие гормоны стресса сильно подавляют выделение инсулина в кровь. Точность и эффективность работы этого сложного механизма является непременным условием нормальной работы всего организма, здоровья. Длительное повышенное содержание глюкозы в крови (гипергликемия) является главным симптомом и повреждающим фактором сахарного диабета. Гипогликемия - понижение содержания глюкозы в крови - часто имеет ещё более серьёзные последствия. Так, экстремальное падение уровня глюкозы может быть чревато развитием гипогликемической комы и смертью.

# Заболевания, связанные с действием инсулина



Гипергликемия — увеличение уровня сахара в крови. В состоянии гипергликемии увеличивается поступление глюкозы как в печень, так и в периферические ткани. Как только уровень глюкозы зашкаливает, поджелудочная железа начинает вырабатывать инсулин.

Гипогликемия — патологическое состояние, характеризующееся снижением уровня глюкозы периферической крови ниже нормы (обычно, 3,3 ммоль/л). Развивается вследствие передозировки сахароснижающих препаратов, избыточной секреции инсулина в организме. Гипогликемия может привести к развитию гипогликемической комы и привести к гибели человека.

Инсулинома — доброкачественная опухоль из бета-клеток поджелудочной железы, вырабатывающая избыточное количество инсулина. Клиническая картина характеризуется эпизодически возникающими гипогликемическими состояниями.

Инсулиновый шок — симптомокомплекс развивающийся при однократно введенной избыточной дозе инсулина. Наиболее полное описание можно встретить в учебниках по психиатрии, так как инсулиновые шоки применяли для лечения шизофрении.

Синдром хронической передозировки инсулина (синдром Сомоджи) — симптомокомплекс, развивающийся при длительном избыточном введении препаратов инсулина.

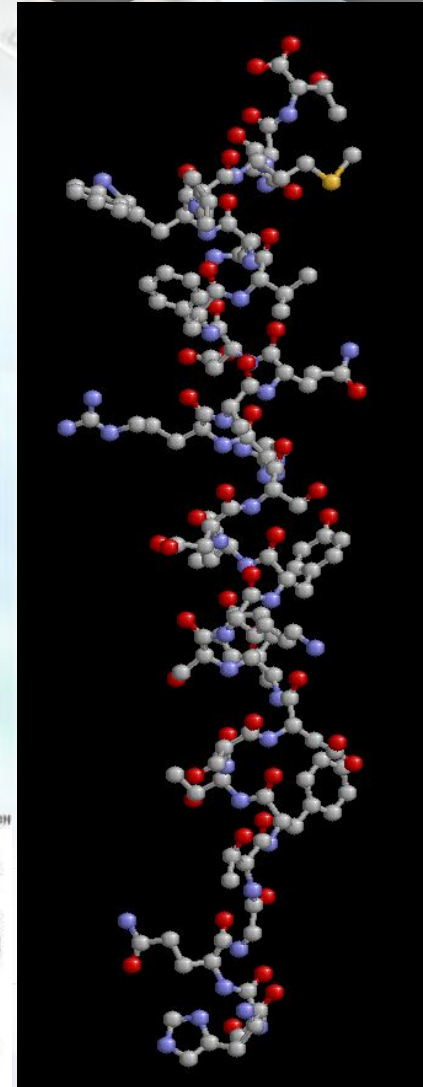
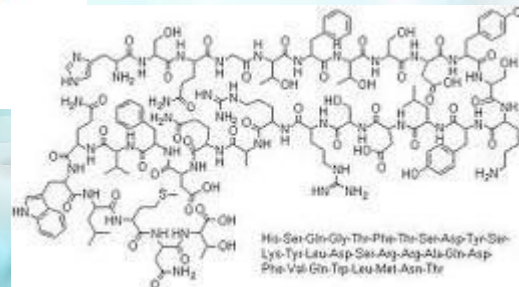
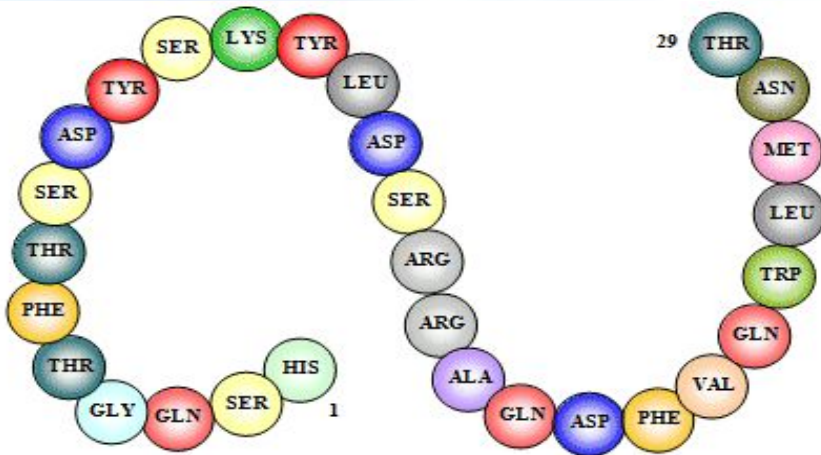
# Глюкагон



Глюкагон (син. гипергликемическо-гликогенолитический фактор) - белково-пептидный гормон поджелудочной железы, участвующий в регуляции углеводного обмена. Он является мощным контринсулярным гормоном и его эффекты реализуются в тканях через систему вторичного посредника аденилатциклаза—цАМФ. В отличие от инсулина, глюкагон повышает уровень сахара крови, в связи с чем его называют гипергликемическим гормоном.

Молекула глюкагона состоит из 29 аминокислот и имеет молекулярный вес 3485 дальтон. Глюкагон был открыт в 1923 году Кимбеллом и Мерлином.

Первичная структура молекулы глюкагона следующая:



# Секреция и синтез глюкагона

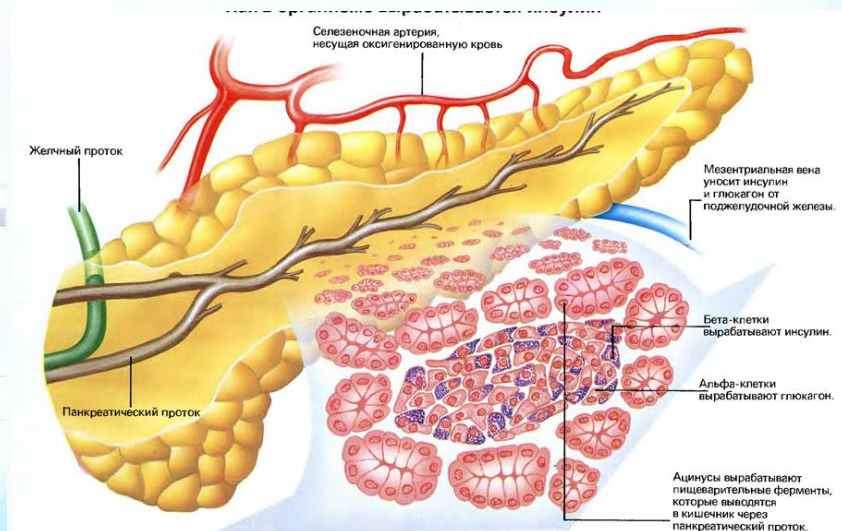


Гормон синтезируется в альфа-клетках островков Лангерганса.

В организме продуцируется также кишечный глюкагон (в толстой и тощей кишке, двенадцатиперстной кишке), который иммунологически отличается от панкреатического глюкагона и имеет, по крайней мере, два компонента с молекулярным весом 7000 и 3000. Содержание глюкагона в крови в норме составляет 2 нг/мл. Он инактивируется во многих тканях, но особенно в печени.

Физиологически секреция глюкагона стимулируется гипогликемией, например в условиях голодания. С другой стороны, после приема пищи секреция глюкагона также повышается, и обычно считают, что данный механизм стимулирует секрецию инсулина.

Предполагают, что в этом случае секретируется кишечный глюкагон, который не усиливает гликогенолиз. Кроме того, секреция глюкагона стимулируется при увеличении в крови аминокислот и подавляется при повышении концентрации жирных кислот или гипергликемии. Последний эффект относится к панкреатическому глюкагону, тогда как секреция кишечного глюкагона под влиянием гипергликемии стимулируется.



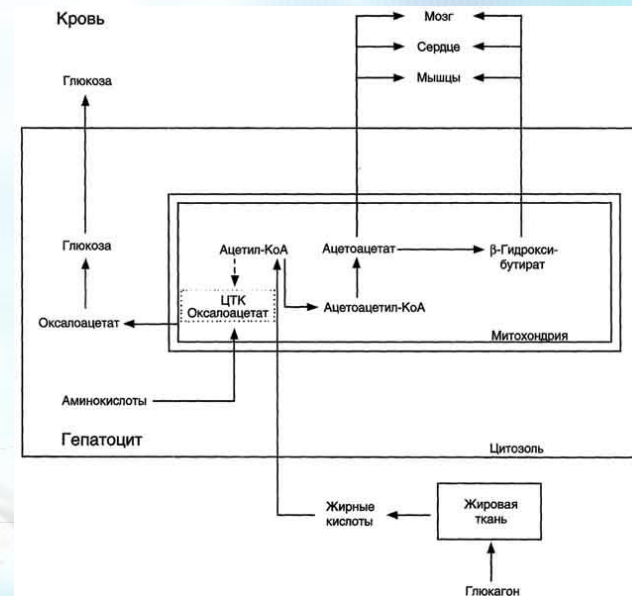
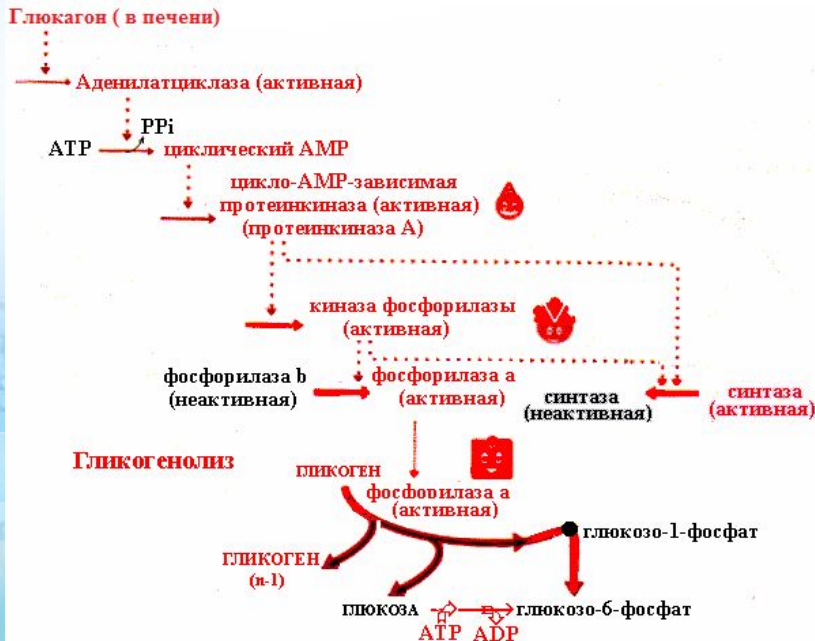
# Механизм действия и эффекты глюкагона



Глюкагон воздействует главным образом на печень, где немедленно стимулирует гликогенолиз, а спустя более продолжительное время – глюконеогенез и кетогенез. Очищенный рецептор глюкагона из печени крысы и человека представляет собой гликопротеин с мол. массой 60000. Глюкагон взаимодействует с рецептором и активирует аденилатциклазу, увеличивая продукцию цАМФ.

Глюкагон способствует расщеплению гликогена, белков и триацилглицеролов. Он ингибирует синтез белка и стимулирует активность лизосом. Глюкагон стимулирует липолиз; вызывая фосфорилирование и тем самым активацию триацилглицероллипазы, а также сильно ингибирует липогенез. В условиях пониженного окисления глюкозы, что часто сопровождает действие глюкагона, это приводит к кетогенезу.

Глюкагон не оказывает действия на гликоген мышц, по-видимому, из-за отсутствия в них глюкагоновых рецепторов.



# Действие глюкагона



1. Глюкагон оказывает сильное инотропное и хронотропное действие на миокард вследствие увеличения образования цАМФ (то есть оказывает действие, подобное действию агонистов  $\beta$ -адренорецепторов, но без вовлечения  $\beta$ -адренергических систем в реализацию этого эффекта). Результатом является повышение артериального давления, увеличение частоты и силы сердечных сокращений;
2. В высоких концентрациях глюкагон вызывает сильное спазмолитическое действие, расслабление гладкой мускулатуры внутренних органов, в особенности кишечника, не опосредованное аденилатциклазой;
3. Гипергликемия – при избытке и не своевременной секреции глюкагона;
4. Гипогликемия – при недостаточной секреции глюкагона.

О чём может сигнализировать избыток и недостаток глюкагона:

1. Значительное увеличение концентрации глюкагона в крови является признаком глюкагономы — опухоли а-клеток островков Лангерганса. Так же концентрация глюкагона в плазме крови может повышаться при сахарном диабете, феохромоцитоме, циррозе печени, болезни и синдроме Ицен-ко-Кушинга, почечной недостаточности, панкреатите, травме поджелудочной железы. Тем не менее повышение его содержания в несколько раз выше нормы отмечают только при глюкагон-секретирующих опухолях.
2. Низкая концентрация глюкагона в крови может отражать общее снижение массы поджелудочной железы, вызванное воспалением, опухолью или панкреатэктомией.

# Заключение



Инсулин – гормон поджелудочной железы. Необходимость в котором возникает тогда, когда в крови повышается содержание глюкозы. Бетта-клетки в этом случае усиливают выброс инсулина, и он, попав в кровяное русло, начинает активно действовать. Во-первых, он делает мембраны клеток организма более проницаемыми для глюкозы, и клетки начинают поглощать ее, а во-вторых, способствует превращению глюкозы в гликоген, который откладывается в печени и мышцах. Благодаря этим мерам содержание сахара в крови снижается.

Есть у инсулина антагонист. В роли его противника выступает гормон глюкагон, продуцируемый Альфа-клетками островков Лангерганса. Глюкагон все делает "наоборот". Если инсулин способствует отложению глюкозы в печени и мышцах в виде гликогена и снижает содержание сахара в крови, то глюкагон, напротив, включает механизмы, извлекающие гликоген из депо и повышающие содержание сахара в крови. Эти два гормона являются не только главными регуляторами уровня глюкозы в крови, но принимают участие в управлении деятельностью самой поджелудочной железы. При этом инсулин, в частности, стимулирует синтез пищеварительных ферментов железистыми клетками, а глюкагон тормозит их продукцию и блокирует выделение ферментов из клеток.

