МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования

«Московская государственная академия ветеринарной
медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина»

РЕФЕРАТ
По дисциплине: Молекулярные основы гормональной регуляции
на тему: «Биохимия обестатина»

Выполнил: студент 4 курса 1
группы ВБФ
Юмашев Кирилл
Преподаватель: к.б.н., доцент
кафедры
Зарудная Е. Н.

История открытия

- В 2005 году J.V. Zhang и соавторы, благодаря компьютерному анализу генома человека, идентифицировали обестатин.
- Изначально данный гормон позиционировался как полный антагонист грелина и получил название аноректический гормон.

Химическая природа

- Обестатин, пептид из 23 аминокислот с молекулярной массой 2516,3D был получен из предшественника препрогрелина состоящего из 117 остатков, что и грелин.
- Обестатин предаставлен С-концом, полученным из препрогрелина и образующий α-спираль.

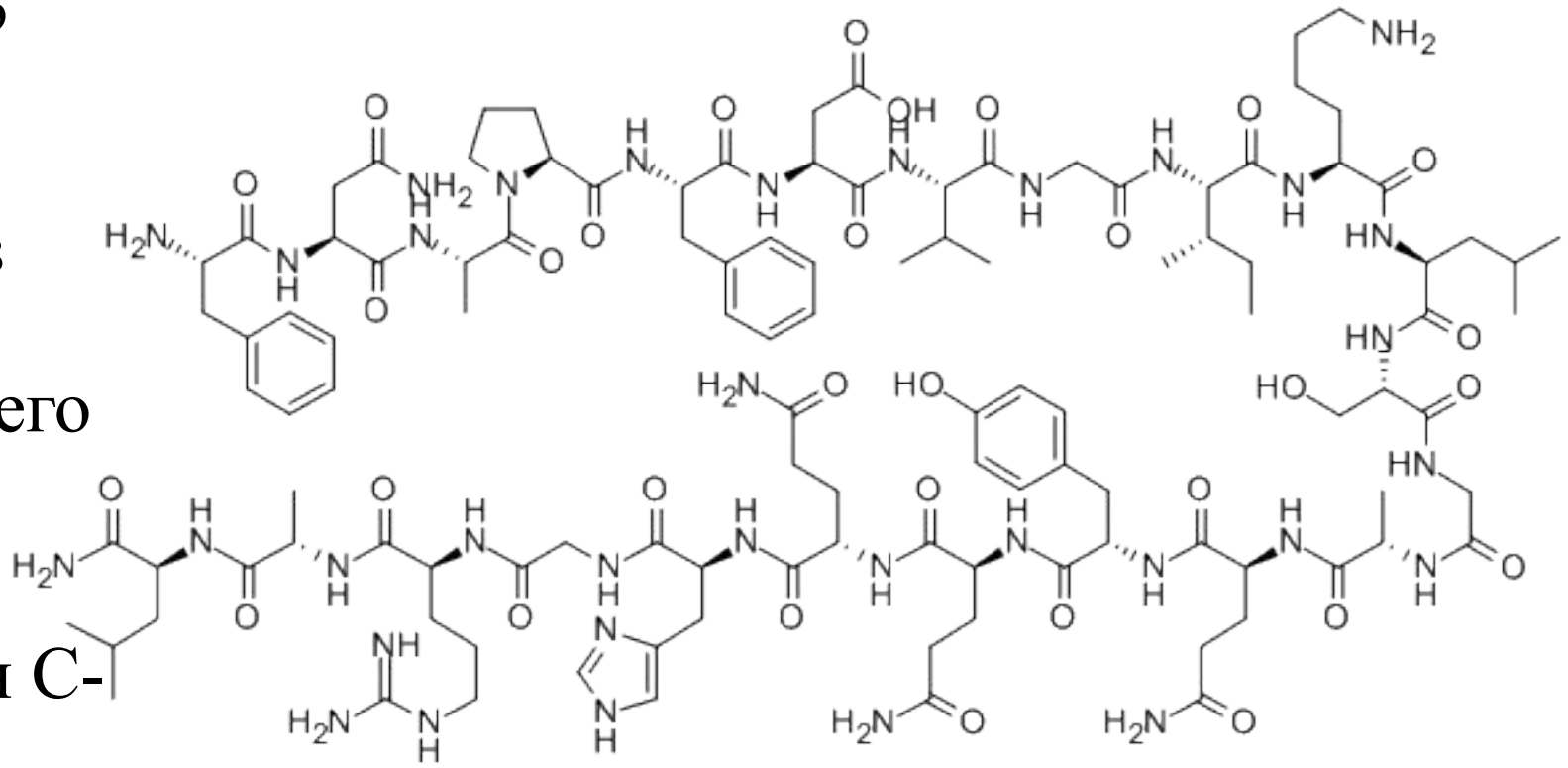

Рис.1 Формула обестатина

Биосинтез и секреция

- Обестатин является продуктом гена грелина и вырабатывается преимущественно желудком.
- Секреция обестатина является пульсирующей и проявляет ультрадианную ритмичность, аналогичную секреции грелина.
- Обестатин также экспрессируется в мозге, где он стимулирует передачу сигналов кальция посредством стимуляции внутриклеточного высвобождения накопления кальция.
- Как только обестатин попадает в кровоток, он быстро разрушается рядом протеаз, таких как аминопептидаза и постпролилэндопептидаза.
- Период полураспада в плазме является критическим фактором для обестатина

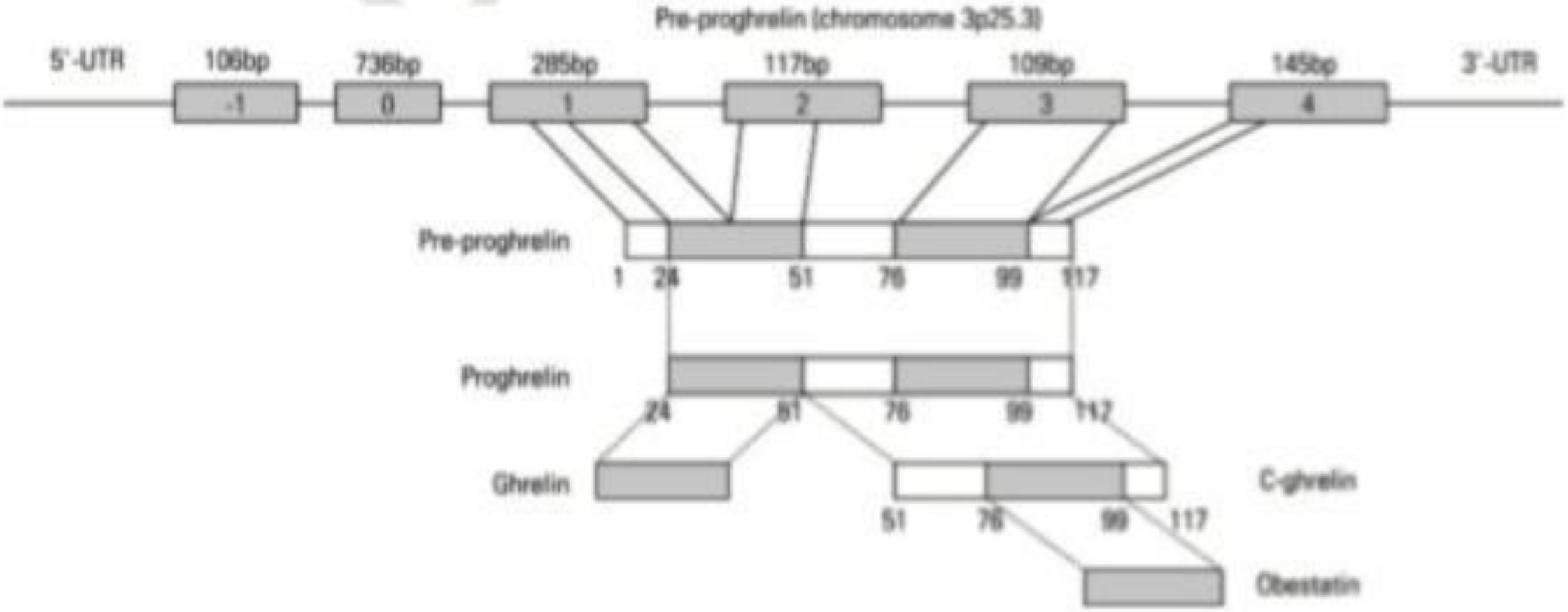

Рис.2 Биосинтез обестатина.

Молекулярный механизм действия

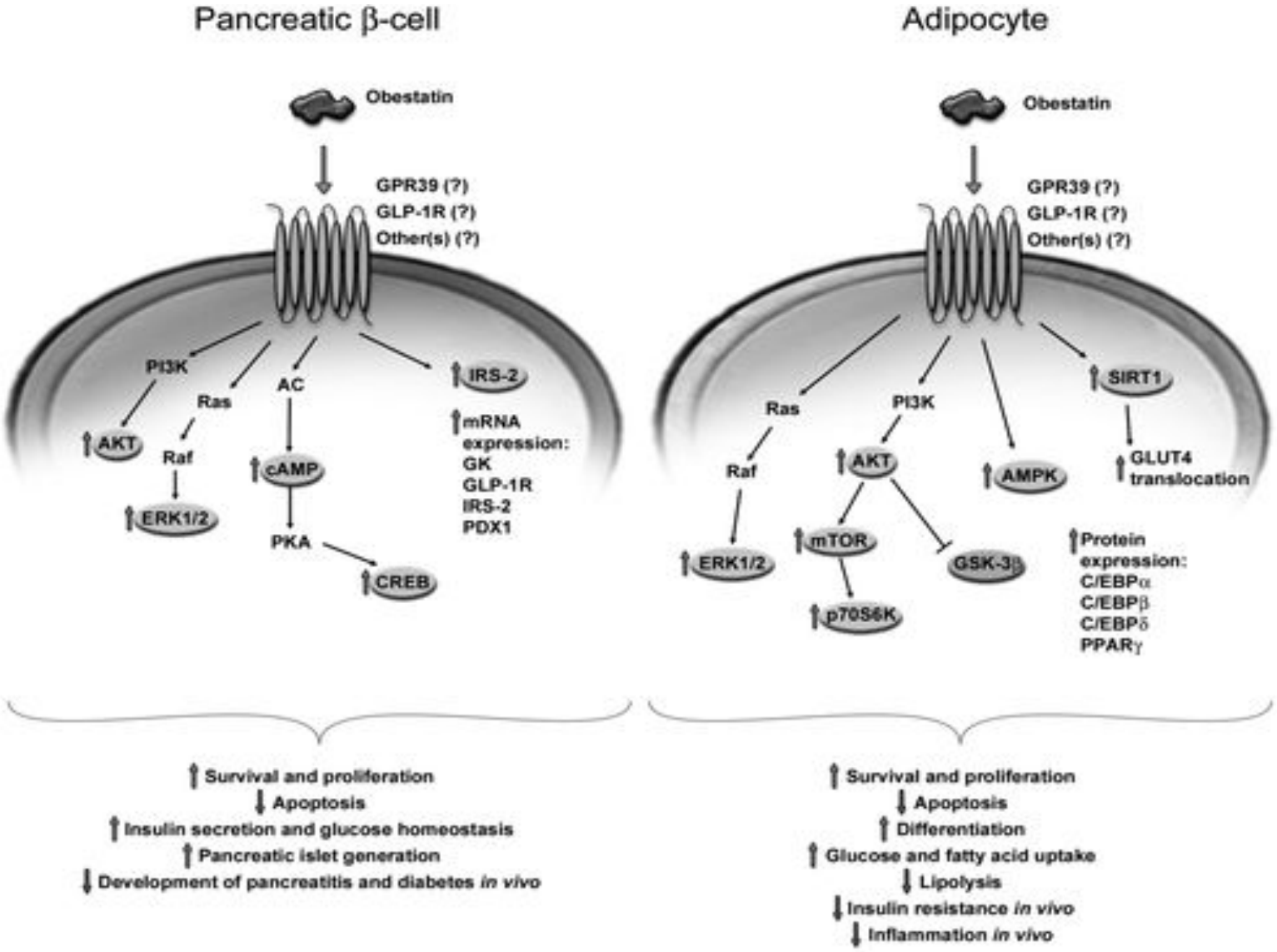

Рис. 3. Механизм действия обестатина

- Чжан и соавт. сообщили, что обестатин является родственным лигандом для связанного с G-белком рецептора-39 (GPR39)
- Granata et al. сообщили, что обестатин способствует выживанию бета-клеток и островков человека, связываясь с рецептором глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1R), рецептором, через который действуют инкретины.
- Обестатин модулирует метаболизм глюкозы путем увеличения секреции инсулина в β-клетках, а также поглощения глюкозы в адипоцитах.
- Обестатин регулирует липидный обмен в адипоцитах, либо стимулируя адипогенез и поглощение свободных жирных кислот, либо ингибируя липолиз.

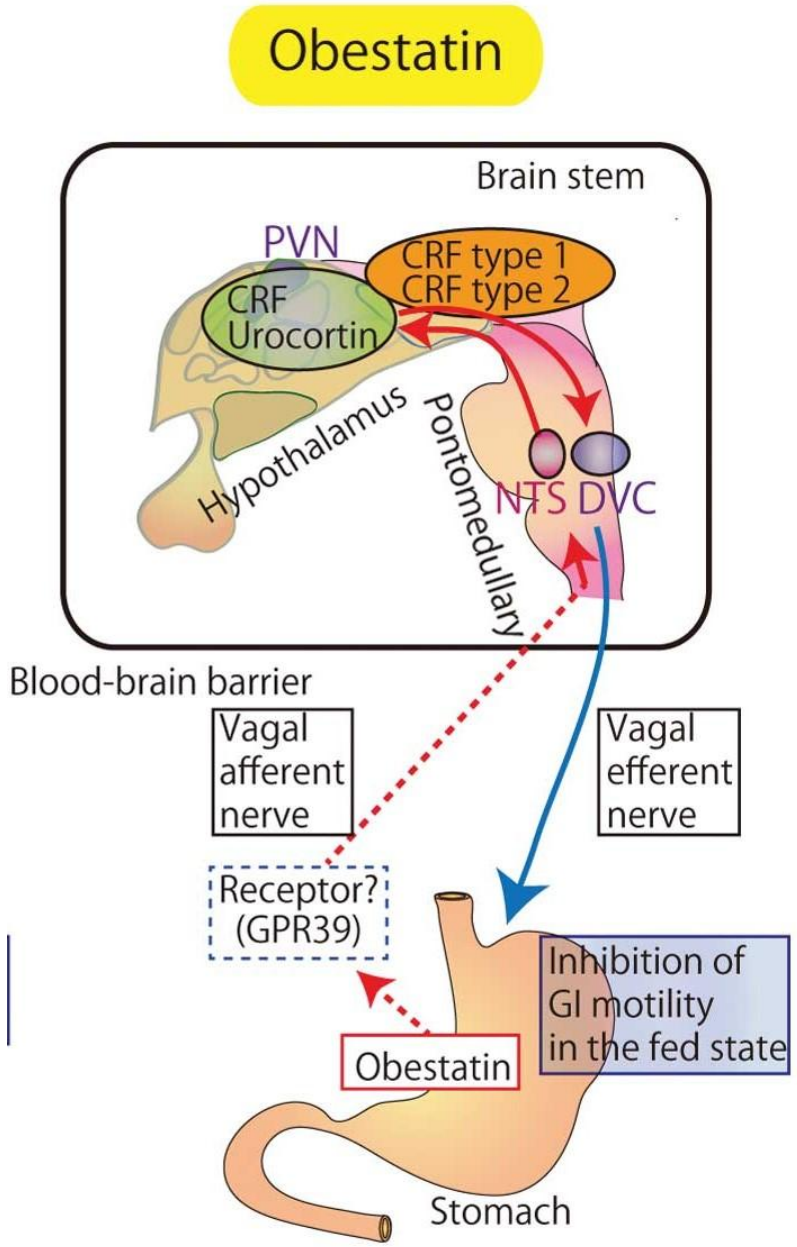

Рис.4. Взаимодействие обестатина и гипоталамуса.

Обестатин может, по крайней мере, частично воздействовать на рецепторы GPR39 в вагинальных афферентных нервных волокнах в желудке, которые передают этот сигнал NTS(ядро одиночного тракта). Сигнал от NTS активируется и проецируется на нейроны CRF(кортикотропный релизинг фактор) и урокортина в PVN(паравентрикулярное ядро) гипоталамуса. Этот сигнал передается в DVC через рецепторы CRF типа 1 и 2. Наконец, этот сигнал может подавлять двигательную активность в антральном отделе и двенадцатиперстной кишке. Пунктирная линия показывает гипотетические корреляции.

Биохимические функции

В бетта клетках:

- Обестатин способствует выживанию и пролиферации, снижает апоптоз в β-клетках поджелудочной железы культивируемых либо в условиях голодания в сыворотке, либо в присутствии воспалительных цитокинов.
- Недавно было обнаружено, что обестатин также способствует образованию β-клеток in vitro из клеток-предшественников.
- В поджелудочной железе обестатин оказывает противовоспалительное действие, было обнаружено, что он уменьшает панкреатит у крыс путем снижения сывороточного уровня провоспалительного интерлейкина-1β 43.

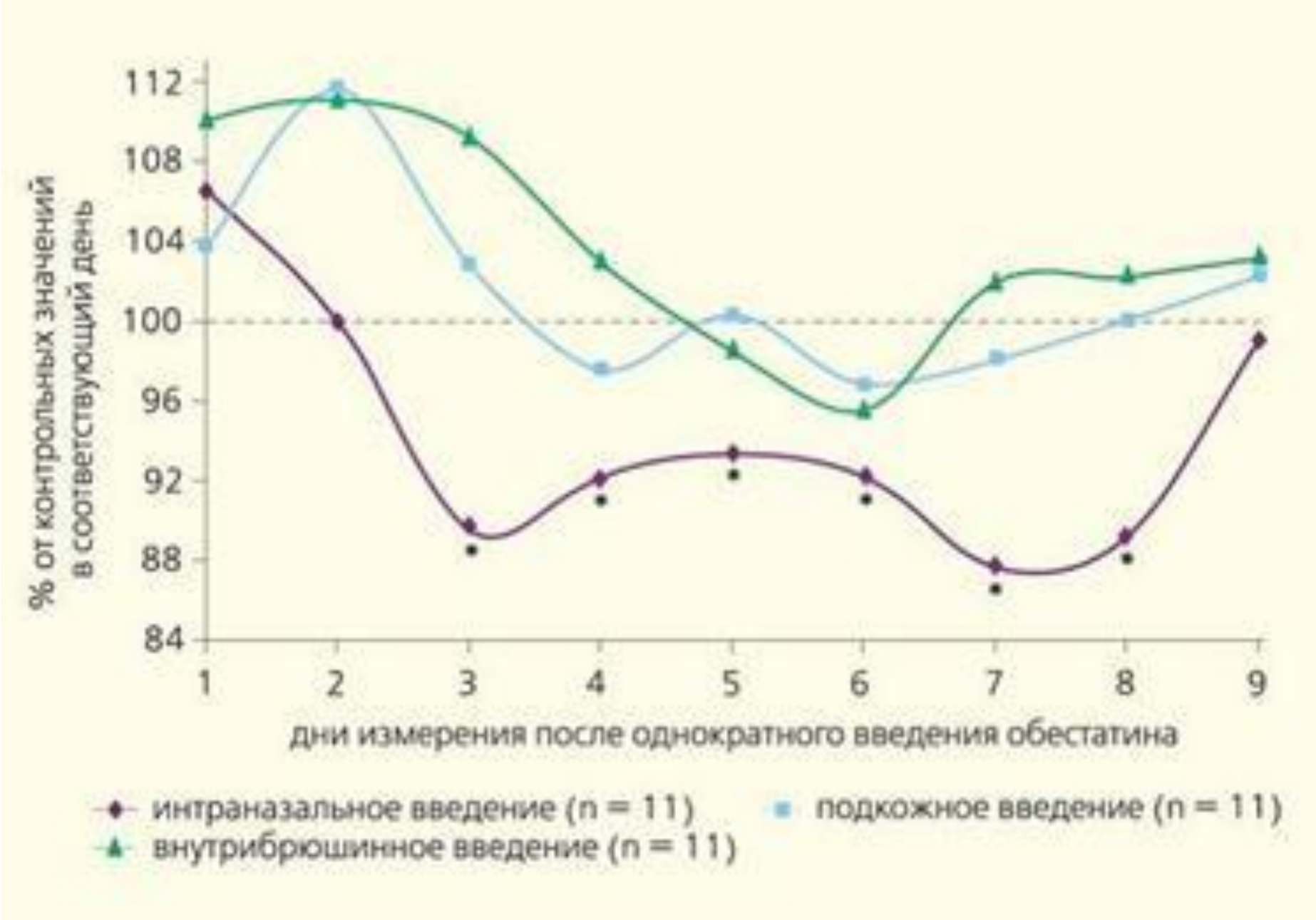

Рис.4. Динамика потребления корма после однократного введения обестатина в дозе 300 нМ/кг.

В адипоцитах жировой ткани:

- Обестатин оказывает пролиферативное и антиапоптотическое действие в адипоцитах посредством активации путей PI3K / Akt и ERK1 / 2.
- В адипоцитах обестатин способствует транслокации транспортера глюкозы GLUT4 и увеличивает поглощение глюкозы за счет увеличения уровня сиртуина 1 (SIRT1), который функционирует в качестве положительного регулятора транспорта глюкозы и передачи сигналов инсулина в адипоцитах.

Обестатин в физиологической и неопластической клеточной пролиферации

- Обестатин усиливает экспрессию нескольких маркеров пролиферации (пептиды PCNA, циклин B1 и MAP киназа), которые участвуют в промотировании митотической фазы клеточного цикла.
- Обестатин также может ингибировать экспрессию маркеров пролиферации клеток посредством стимуляции p53, известного блокатора клеточного цикла.
- Обестатин активирует пролиферацию клеток в клеточной линии рака желудка, индуцируя пролиферацию клеток путем фосфорилирования митоген-активируемой киназы/ внеклеточной сигнальной киназы 1/2 (ERK1 / 2).

В адипоцитах:

- Повышение клеточной дифференцировки.
- Повышение экспрессии липогенных генов.
- Повышенное поглощение глюкозы.
- Транслокация GLUT-4.
- Повышение поглощения свободных жирных кислот.
- Снижение апоптоза

В бетта клетках:

- Повышение пролиферации бетта клеток.
- Повышение секреции инсулина.
- Снижение апоптоза бетта клеток.
- Снижение вероятности развития панкреатита.

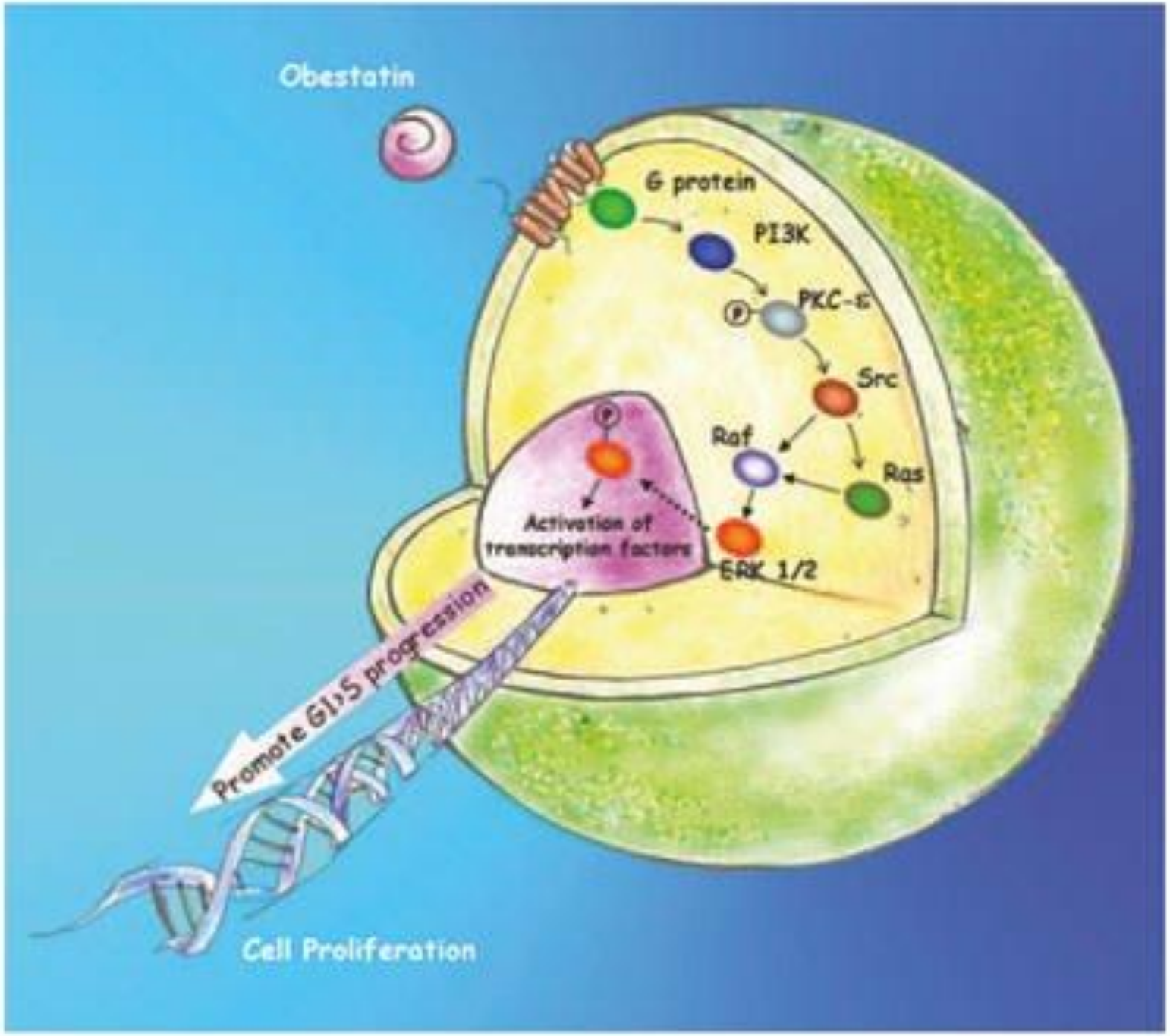

Рис.6 Клеточная пролиферация под действием обестатина

Влияние обестатина на сон, чувства и память.

- Обестатин индуцировал значительное увеличение времени, проведенного крысами в течение сна без быстрых движений глаз после внутриспинномозгового введние в темное время суток. Данные результаты позволяют предположить, что стимулирующее сон действие центрально вводимого обестатина может быть частью поведенческого проявления сытости, вызванного пептидом.
- Carlini et al. сообщили, что грелин явно и в зависимости от дозы увеличивает время памяти и при разных потенциях индуцирует анксиогенез.

Спасибо за внимание