

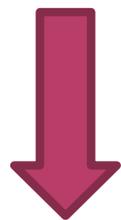
# МОНОГЕННЫЕ ФОРМЫ ОЖИРЕНИЯ

Работу выполнила студентка  
539 «В» группы  
Зубенко С.П.

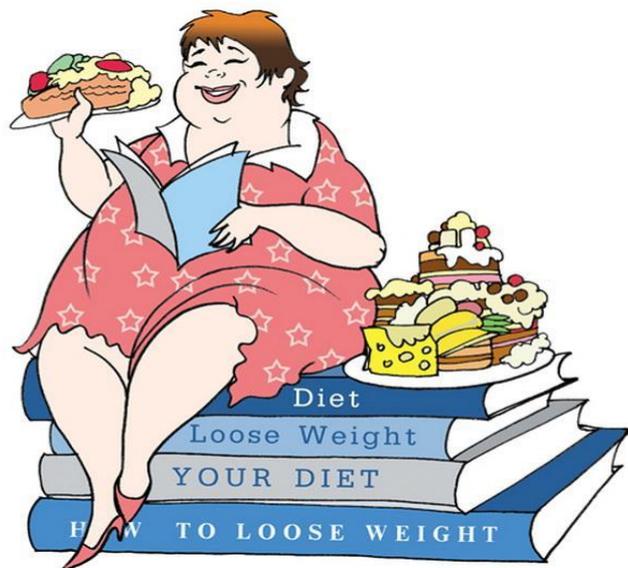
# ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Моногенные формы ожирения**- это излишние жировые отложения, которые представляют собой **риск для здоровья** и формируются как результат фенотипического проявления нарушения в **одном определенном гене**.

- Выделены две группы пептидов:



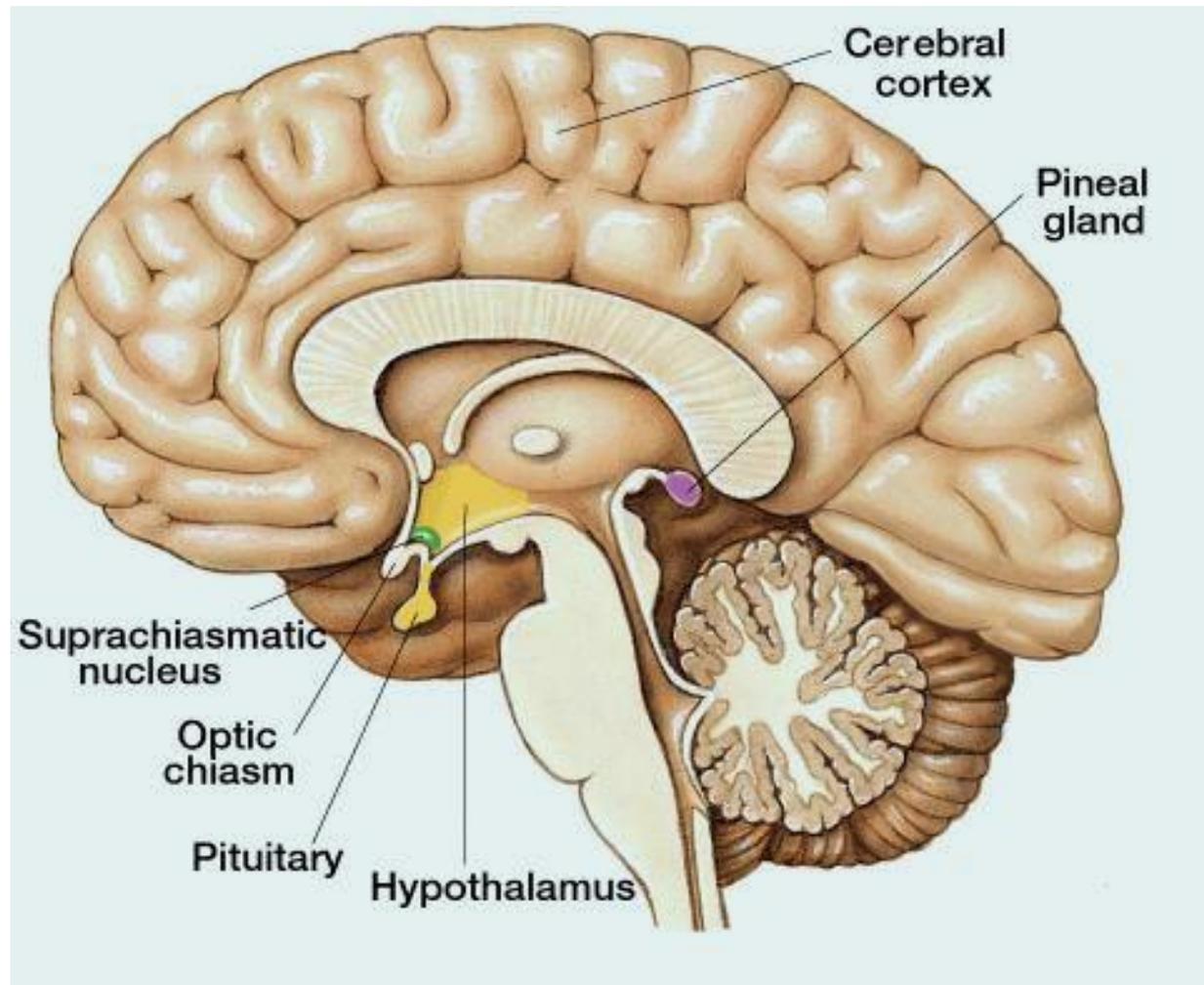
Стимулирующие  
аппетит  
(орексигенные)



Подавляющие  
аппетит  
(анорексигенные)



# ГИПОТАЛАМУС



## Факторы регуляции пищевого поведения и энергетического баланса Таблица 2

<p>ЦНС: Вентромедиальный гипоталамус Паравентрикулярные ядра Латеральные зоны гипоталамуса</p>	<p>Повышающие аппетит: Агути-связанный белок Галанин ГлютаMAT Меланиноконцентрирующий гормон (МКГ) Нейропептид Y Орексины А и В Норэпинефрины Опиоиды (<math>\beta</math>-эндорфин, динорфин, мет-энкефалин)</p>	<p>Подавляющие аппетит: CART (cocaine and amphetamine regulated transcript) Кортикотропин-релизинг гормон (КРГ) Допамин Меланокортиновые рецепторы 3 и 4 (MC3R, MC4R) Меланоцитстимулирующий гормон (<math>\alpha</math>-МСГ) Проопиомеланокортин (ПОМС) Нейротензин Серотонин</p>
<p>Периферические факторы</p>	<p>Повышающие аппетит: Грелин Кортизол Гипогликемия</p>	<p>Подавляющие аппетит: Лептин Глюкагон Амилин Инсулин</p>

*В. А. ПЕТЕРКОВА, Д.М.Н., ПРОФЕССОР  
О. В. ВАСЮКОВА, К.М.Н.  
ЭНЦ РОСМЕДТЕХНОЛОГИЙ, МОСКВА  
МЕД. ЖУРНАЛ «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ»*

# ПАТОГЕНЕЗ

Рис. 1. Структуры мозга, обеспечивающие гомеостатический и гедонистический контроль энергообмена [по А. Hirschberg, с модификацией].

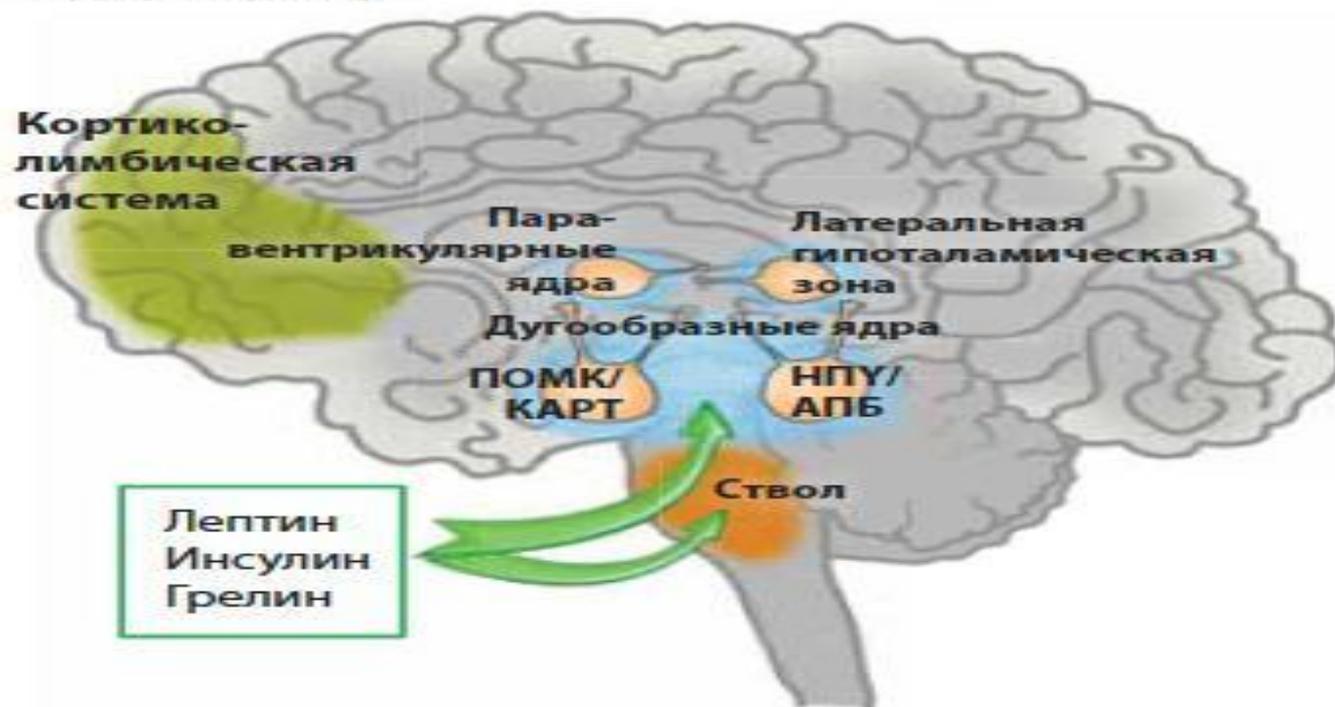
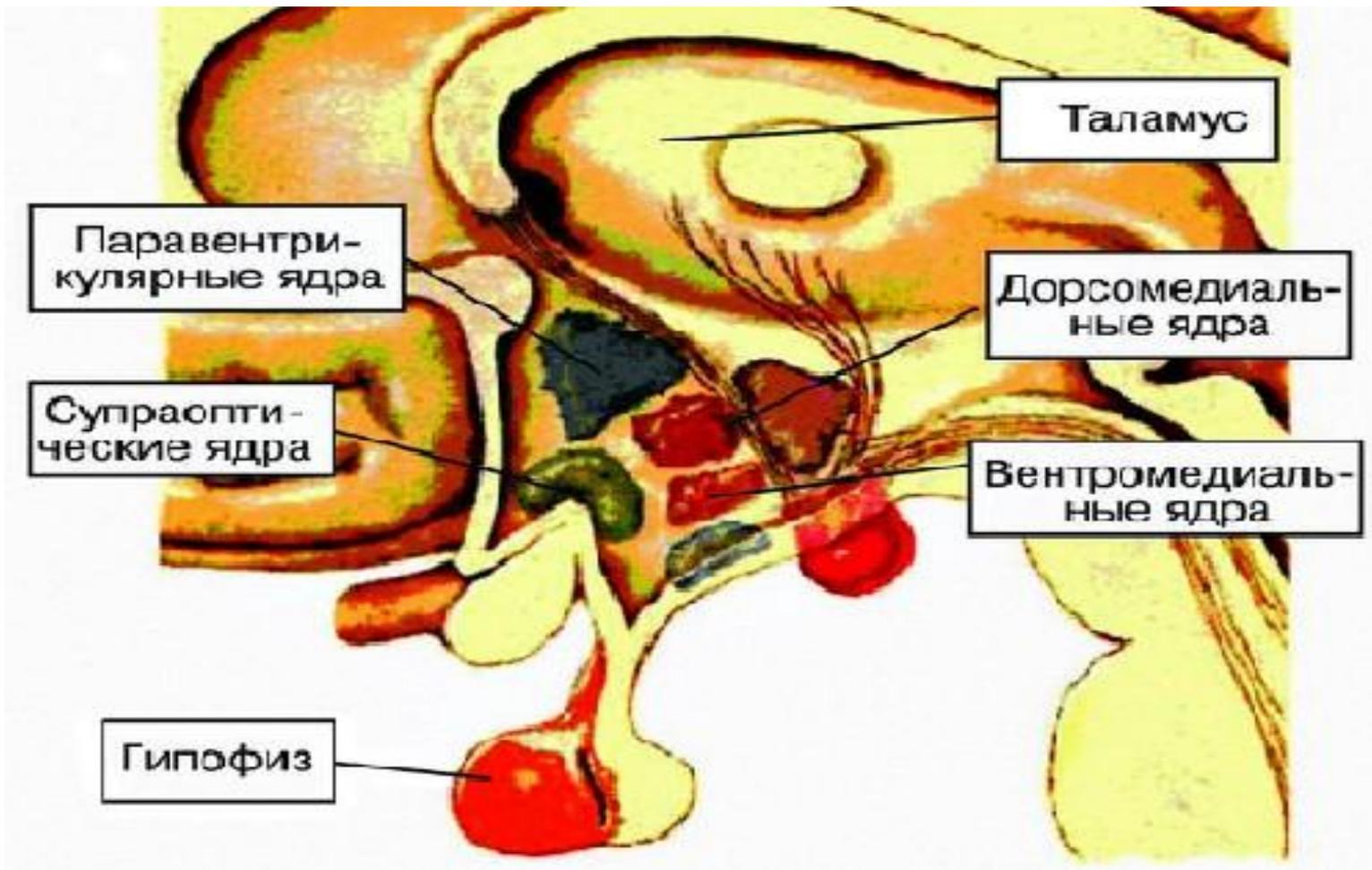


Рис. 2. Механизм действия сибутрамина.



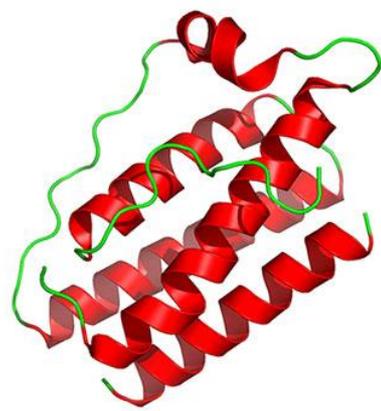




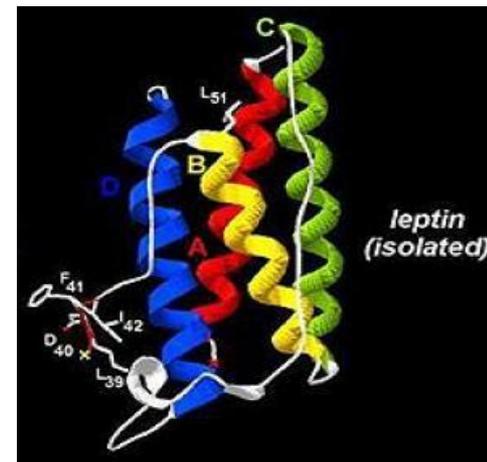
*Изменение уровня лептина стимулирует или подавляет активность центров головного мозга и таким образом увеличивает или уменьшает потребление пищи*

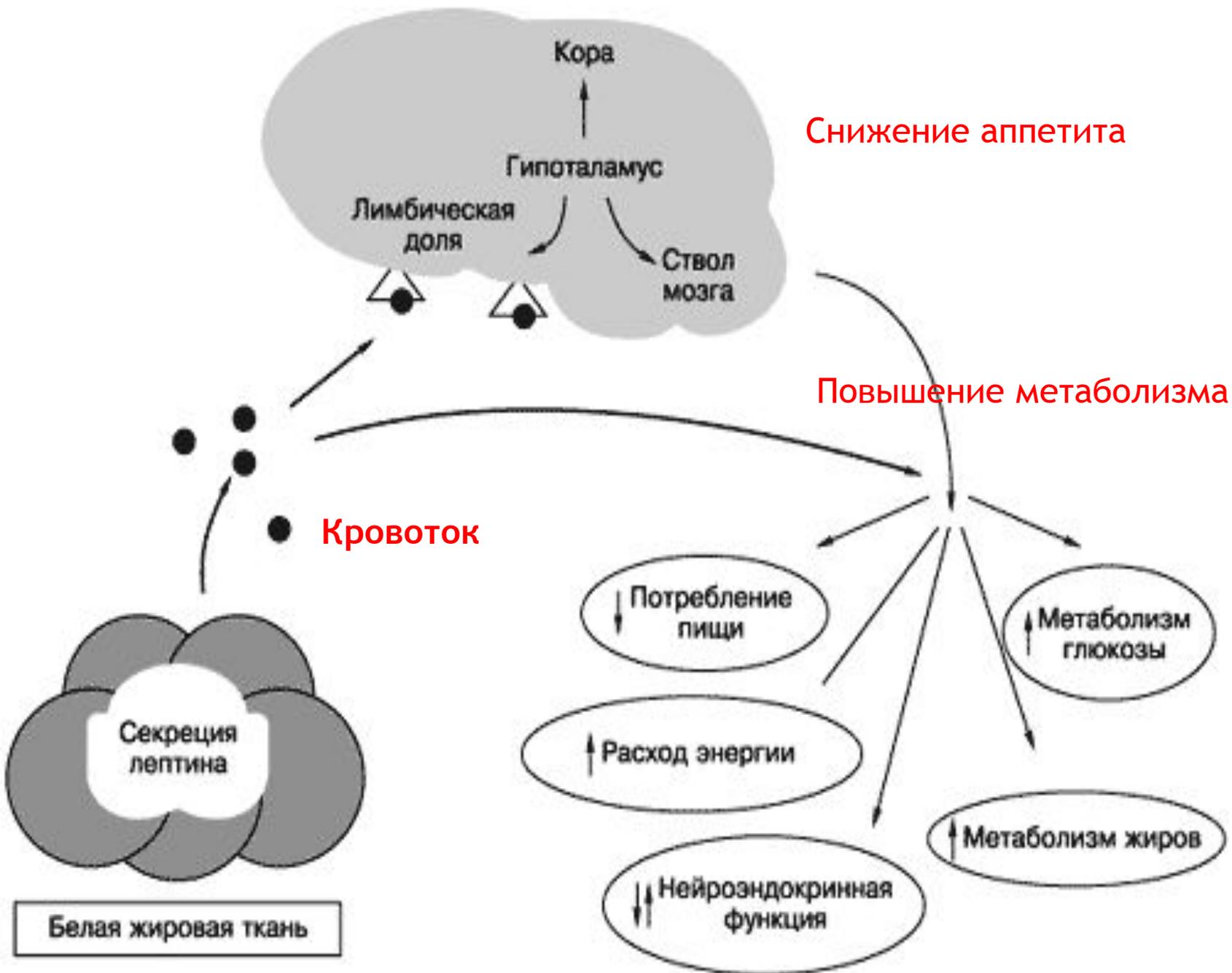


# ЛЕПТИН



Лептин производится **в жировых клетках**.  
Его название происходит от греческого слова  
«*leptos*», что означает «тонкий, легкий».  
Когда жировые клетки чувствуют, что  
организм получает питание с избытком, они  
выпускают лептин в кровь.







# МЕЛАНКОРТИНОВАЯ СИСТЕМА

*Важнейшая структура, регулирующая энергообмен*

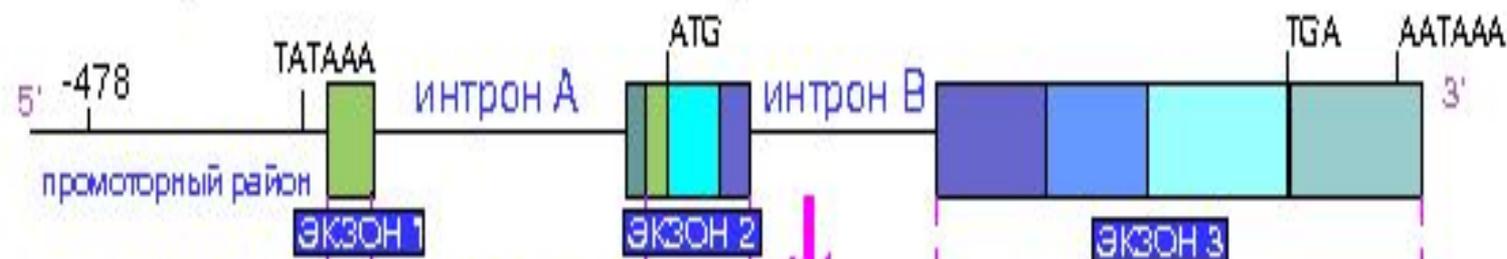
**Включает:**

- ⊙ 1) **меланокортиновые пептиды** (α-, β-, γ-меланостимулирующие гормоны и АКТГ);
- ⊙ 2) **семейство из пяти связанных с G-белком рецепторов МК1p–МК5p**, имеющих 7 трансмембранных фрагментов;
- ⊙ 3) **белок агути и АПБ.**

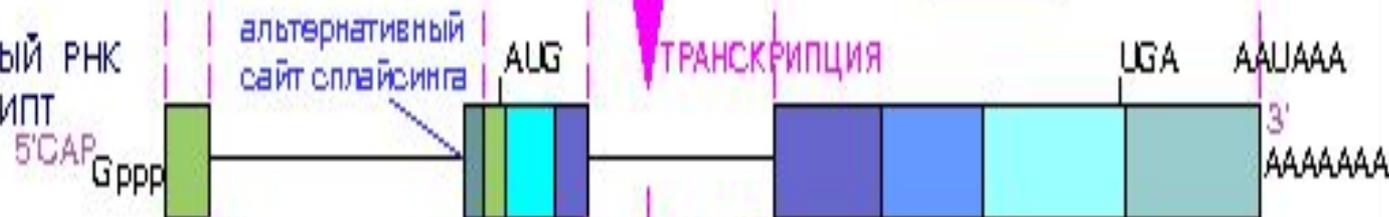
# МЕЛАНОКОРТИНЫ

- ⦿ Продукты посттрансляционных изменений прогормона ПОМК.
  
- ⦿ Посттрансляционный процессинг ПОМК осуществляют ферменты расщепления:  
*прогормональная конвертаза-1* и  
*прогормональная конвертаза-2.*

# 1. ГЕН ПОМК (ПРООПИОМЕЛАНКОРТИНА КРЫСЫ)



# 2. ПЕРВИЧНЫЙ РНК ТРАНСКРИПТ



# 3. МАТРИЧНАЯ РНК



ВСТАВКА, ОБРАЗУЮЩАЯСЯ ПРИ АЛЬТЕРНАТИВНОМ СПЛАЙСИНГЕ

СИГ-НАЛЬ-НЫЙ ПЕП-ТИД  
N-КОН-ЦЕВОЙ ПЕПТИД  
АКТГ  
 $\beta$ -АПГ  
3'-НЕТРАНС-ЛИРУЕМАЯ ОБЛАСТЬ

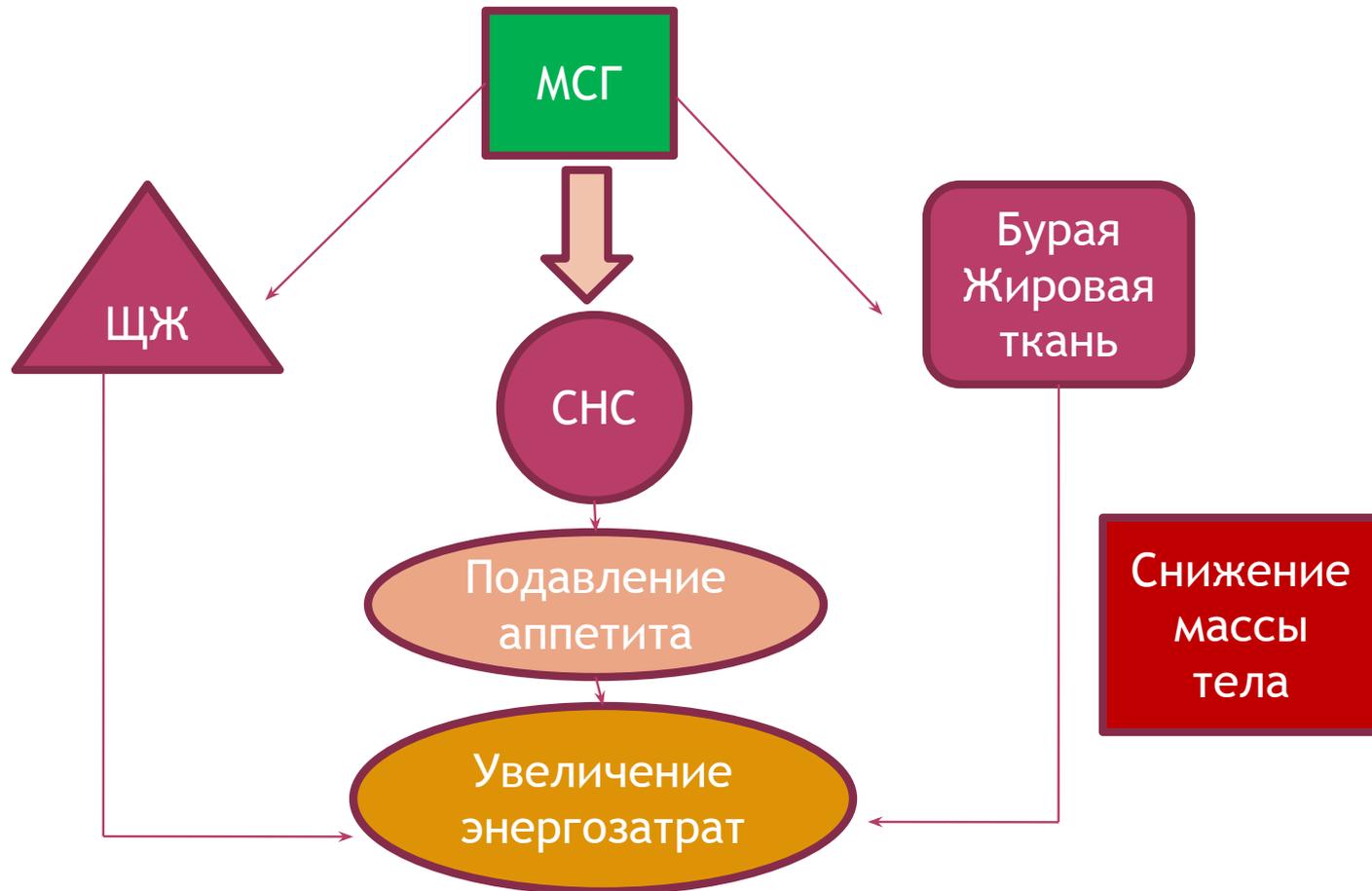
ТРАНСЛЯЦИЯ И ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЙ ПРОЦЕССИНГ ПРООПИОМЕЛАНКОРТИНА

# ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА ПОМК



# МЕЛАНОСТИМУЛИРУЮЩИЙ ГОРМОН

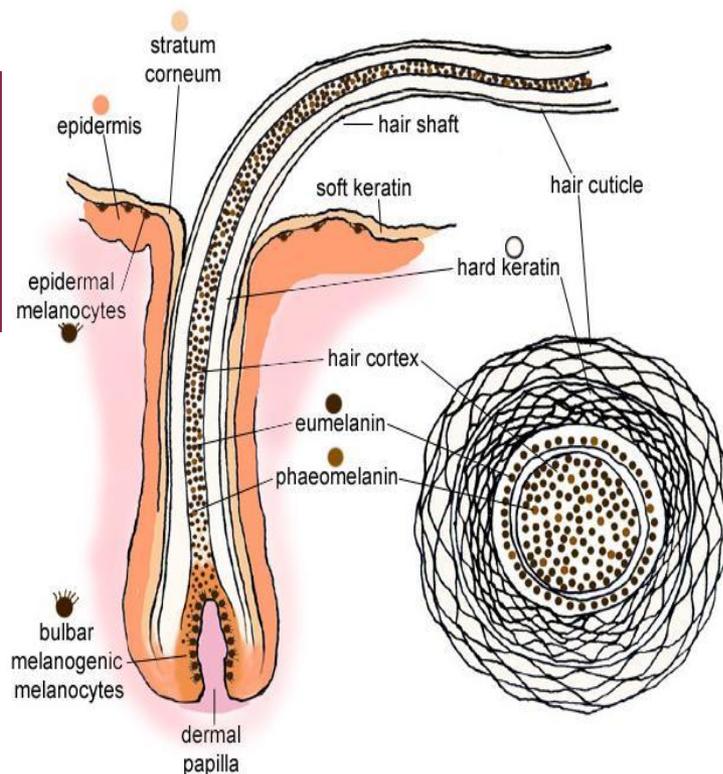
- Меланостимулирующий (-МСГ) гормон является **важнейшим гормоном насыщения.**



# РЕЦЕПТОРЫ К МЕЛАНКОРТИНАМ

## ○ МК1р

ПИГМЕНТАЦИИ  
КОЖИ И  
ВОЛОСЯНОГО  
ПӨКРОВА



выработке в  
волосяном  
фолликуле  
эумеланина.

○ МК2р является классическим рецептором к АКТГ.

◎ МКЗр. Локализация:

ЦНС

ЖКТ

Плацента

◎ МК4р. Преимущественно- ЦНС.

A-МСГ

МК4р

Анорексигенный эффект

*Роль МКЗр, МК4р- регуляция энергобаланса*

## ⊙ МК5р

Экспрессия:

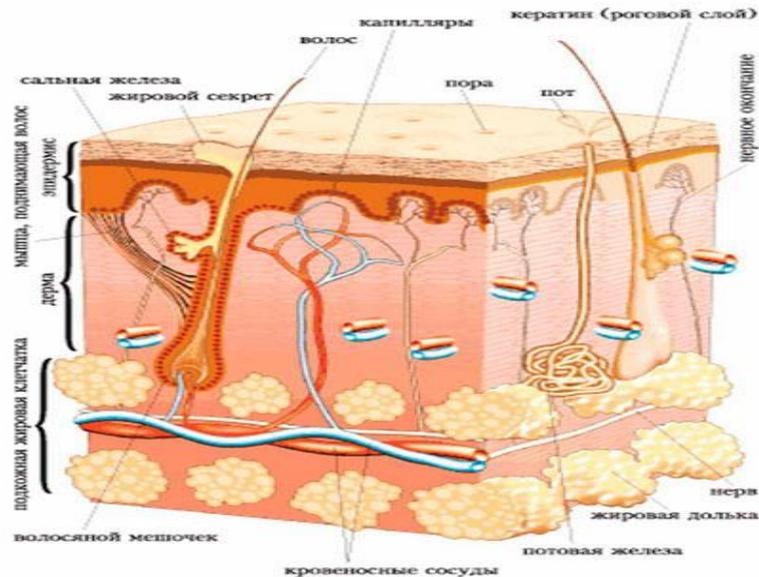
Надпочечники

Адиipoциты

Лейкоциты

Ряд др. органов

*Роль МК5р- регуляция секреции кожных сальных желез.*



# ЭНДОГЕННЫЕ АНТАГОНИСТЫ МЕЛАНОКОРТИНОВ

- Паракринные сигнальные молекулы, белок агути и АПБ.



# ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК



Генетический дефект

активация гена агути- в клетках всех тканей

Желтая окраска шерсти

Предрасположенность к ожирению, диабету и раку





# АГУТИ- ПОДОБНЫЙ БЕЛОК

- Открыт в 1997 г.

Предпосылка- **чрезмерная экспрессия обычного гена в необычных для него тканях (в частности, в ЦНС).**

- **АПБ экспрессируется преимущественно в дугообразных ядрах гипоталамуса совместно с нейронами, содержащими НПУ.**

# ОСНОВНАЯ ФУНКЦИЯ АПБ



# РЕГУЛЯЦИЯ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

Нейроны дугообразных ядер гипоталамуса, содержащих нейропептид Y и агути-подобный белок, стимулируют прием пищи



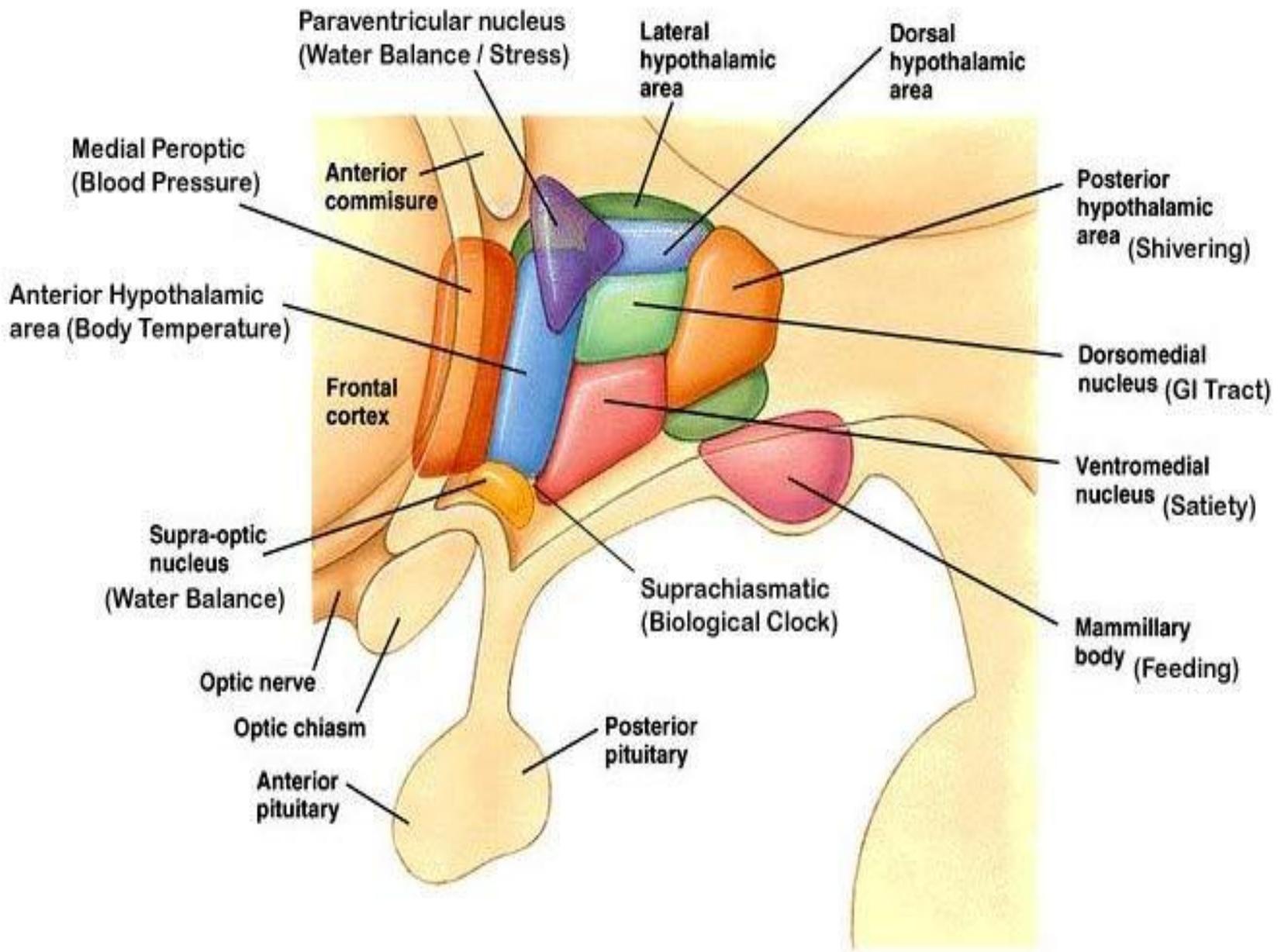
**Анаболическое  
действие**

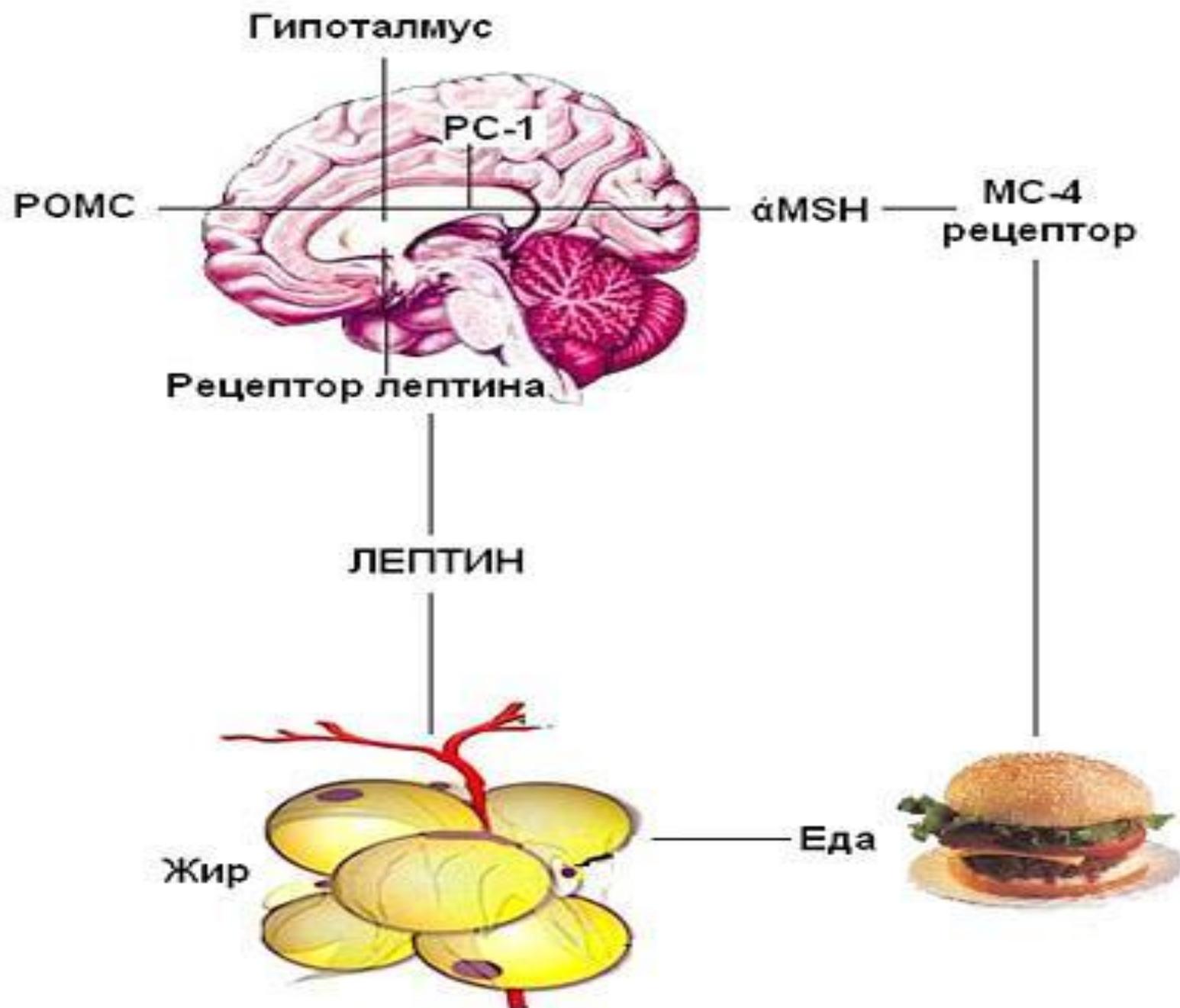
Пул клеток, содержащих ПОМК и КАРТ, подавляет процессы потребления пищи



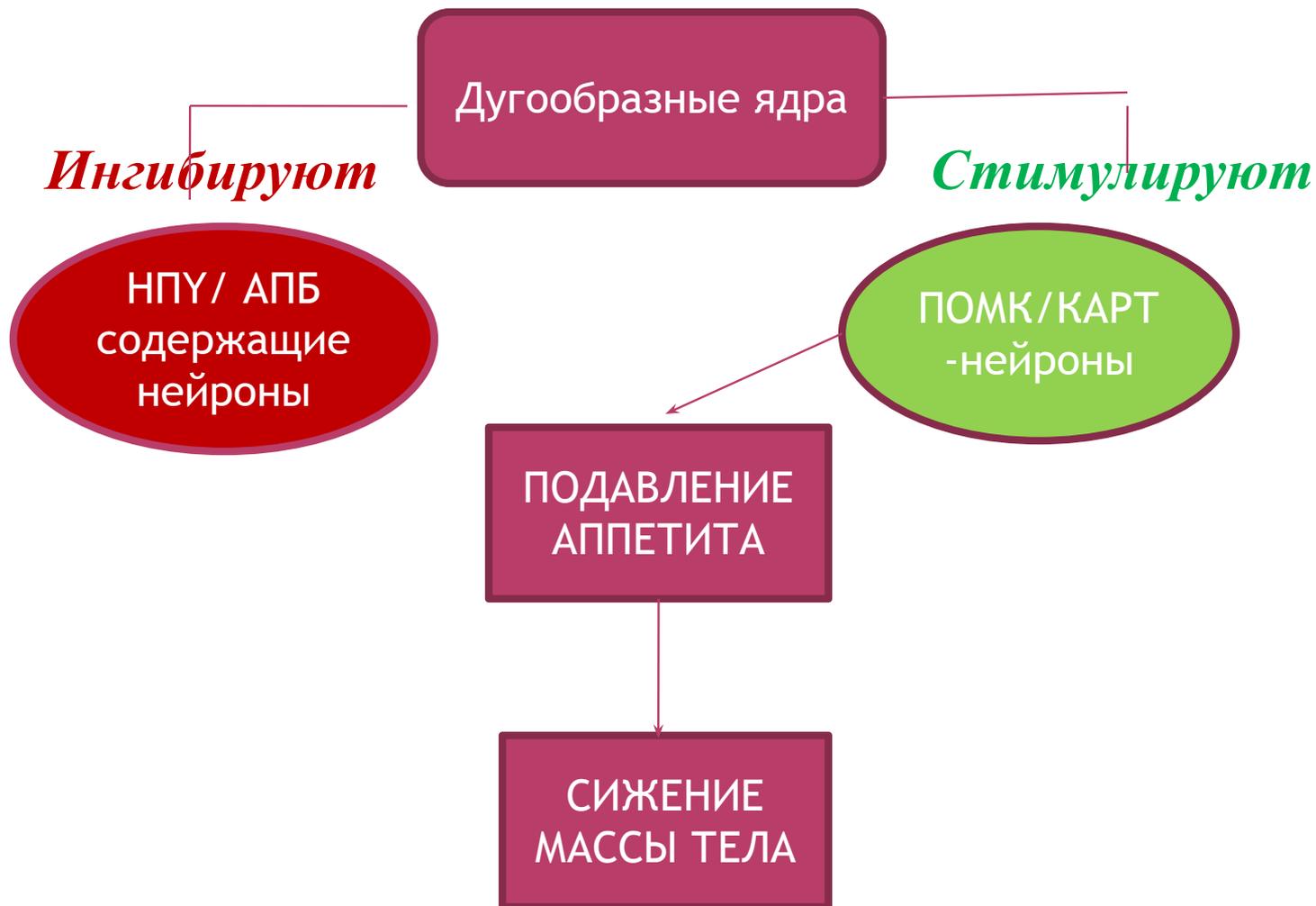
**Катаболический  
эффект**

# ► Nuclei of the Hypothalamus

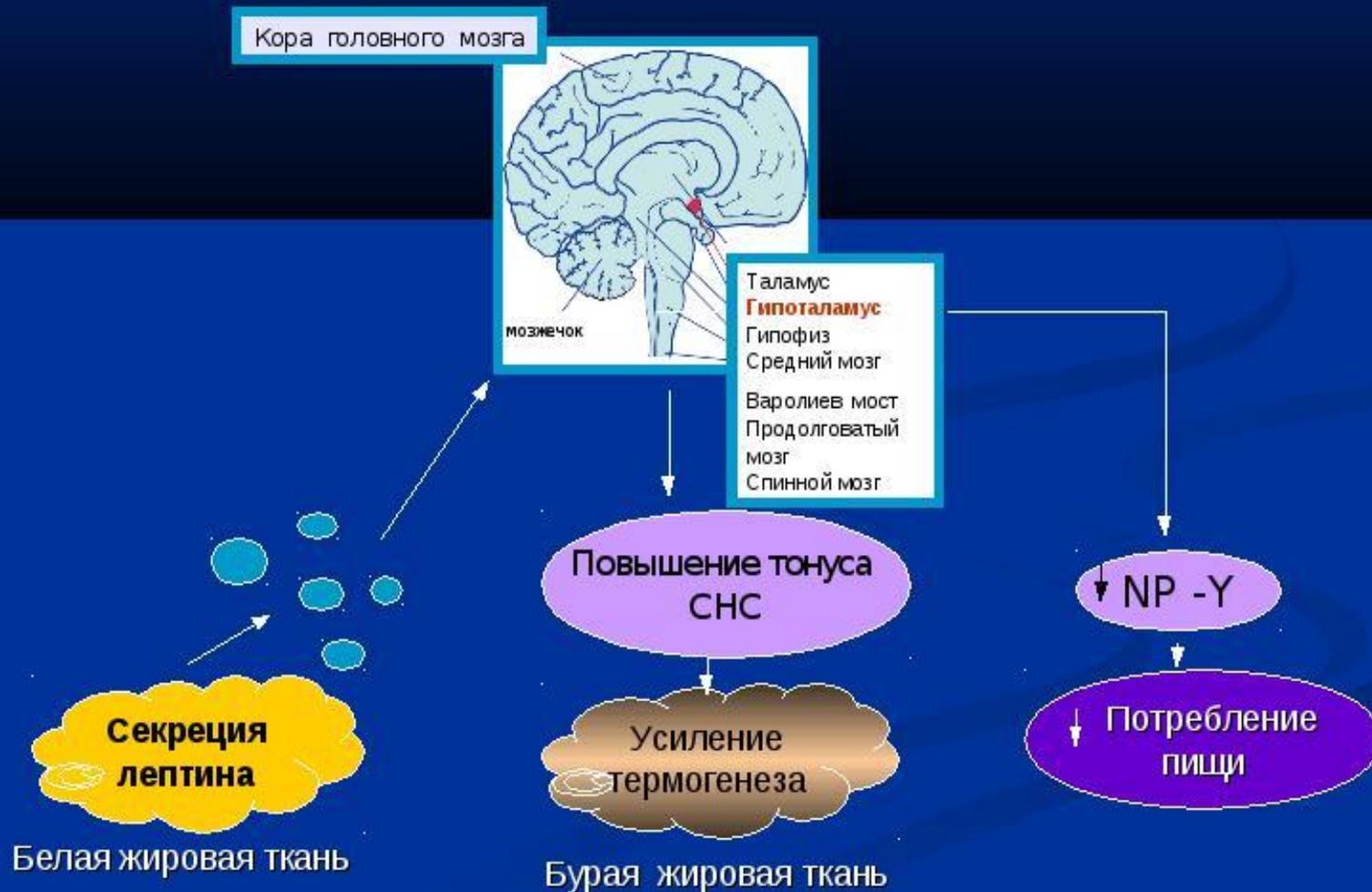




# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНСУЛИНА И ЛЕПТИНА



# Механизм действия лептина



**МУТАЦИИ *ГЕНОВ*,  
НАРУШАЮЩИЕ СИНТЕЗ  
ЛЮБОГО ИЗ КОМПОНЕНТОВ  
*ЛЕПТИН-*  
*МЕЛАНОКОРТИНОВОГО*  
*ПУТИ*, МОГУТ ПРИВОДИТЬ К  
РАЗВИТИЮ СТОЙКОГО  
МОРБИДНОГО ОЖИРЕНИЯ**

# У ЧЕЛОВЕКА ОПИСАНЫ МУТАЦИИ:

- 1) генов лептина (LEP, 7q31.3),
- 2) рецептора лептина (LEPR, 1p31–p32),
- 3) проопиомеланокортина (POMC, 2p23.3),
- 4) рецепторов меланокортинов 3-го и 4-го (MC3R и MC4R, 18q22).



**ОЖИРЕНИЕ, ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ  
С РАННЕГО ДЕТСТВА, —  
НАИБОЛЕЕ ОБЩИЙ ПРИЗНАК  
ВСЕХ МОНОГЕННЫХ ФОРМ**

# ВРОЖДЕННЫЙ ДЕФИЦИТ ЛЕПТИНА



# ВРОЖДЕННЫЙ ДЕФИЦИТ ЛЕПТИНА

*Гипогонадотропный гипогонадизм*



Отсутствие пубертатного ускорения роста



Низкий конечный рост

*Наличие выраженного T-клеточного иммунодефицита*

*Вторичный гипотиреоз*

- Синдром вызван мутацией гена, сдвигающей рамку считывания генной информации находящейся в положении ΔG133.
- Появляется измененная форма лептина, которая не выделяется жировыми клетками.
- На сегодняшний день в мире насчитывается несколько сотен семей.
- Коррекция достигается введением в организм недостающего лептина.

# МУТАЦИЯ ГЕНА LEPR

- Мутации связаны с нарушением рецепторного сигналинга

гиперфагия

гипогонадотропный  
гипогонадизм

частые  
инфекции

морбидное  
ожирение в  
течение  
первых лет  
жизни

низкий  
конечный  
рост

Нормальное  
умственное  
развитие

- Синдром обусловлен мутацией гена рецептора лептина в гипоталамусе.
- Появляется форма измененного рецептора, который не связывает лептин.
- На сегодняшний день в мире насчитывается несколько десятков семей, несущих данную мутацию.

## ПУТИ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА ГОРМОНА ЛЕПТИНА И МУТАЦИИ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ НАКОПЛЕНИЕ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА



# ВРОЖДЕННЫЙ ДЕФИЦИТ РОМС

Полифагия

Гипокортицизм

Быстропрогрессирующее  
морбидное ожирение

рыжие волосы и  
очень бледная  
кожа

## ВРОЖДЕННЫЙ ДЕФИЦИТ РОМС

- Появляется форма измененного белка, в которой аминокислота аргинин заменена на глицин в позиции 236 (Arg236Gly).
- Встречается примерно в 1% всех случаев наследственной формы ожирения.
- отмечаются дефицит АКТГ (аденокортикотропный гормон) и окраска волос красного цвета.

# ДЕФИЦИТ КОНВЕРТАЗЫ 1-ГО ТИПА

- ⊙ Фермент, превращающий неактивные молекулы проинсулина, проопиомеланокортина и проглюкагона в их активные формы.

*раннее  
выраженное  
ожирение*

*гипогонадотропный  
гипогонадизм*

*гипокортицизм*

*постпрандиальная  
гипогликемия*

*Синдром  
мальабсорбции*

# МУТАЦИИ ГЕНА РЕЦЕПТОРА МЕЛАНОКОРТИНОВ 4-ГО ТИПА (MC4R)

- Наиболее часто наблюдаемая генетически обусловленная форма ожирения.
- Встречается в 6% всех случаев ожирения.
- Описано около 15 различных мутаций в этом гене. Одна из них встречается в 95-99% случаев и поражает около 1,3% всей человеческой популяции.

# МУТАЦИИ ГЕНА MC4R

Полифагия

высокий  
линейный  
рост

ранняя  
гиперинсулинемия

равномерное быстрое  
увеличение массы как  
жировой, так и мышечной и  
костной ткани

формирование  
фенотипа  
«человек-  
гора»

Уровень  
лептина  
коррелируется  
с индексом  
массы тела

НА ДОЛЮ МОНОГЕННЫХ  
ФОРМ ПРИХОДИТСЯ **НЕ**  
**БОЛЕЕ 5%** ОТ ВСЕХ  
СЛУЧАЕВ ОЖИРЕНИЯ

Международный проект **Human  
Genome Epidemiology Network  
(HuGENet)** с постоянно  
обновляемой базой данных  
ресурса HuGENet Navigator  
(Human Genome Epidemiology  
Network)

ПО ДАННЫМ ОБНОВЛЕНИЯ,  
ПРОВЕДЕННОГО В ДЕКАБРЕ  
2010 Г., БАЗА ДАННЫХ  
**HUGENET NAVIGATOR**  
СОДЕРЖИТ ПЕРЕЧЕНЬ ИЗ  
**996 ГЕНОВ,**  
**АССОЦИИРОВАННЫХ С**  
**ОЖИРЕНИЕМ**

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!)

