

МОНОГЕННЫЕ ФОРМЫ ОЖИРЕНИЯ

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

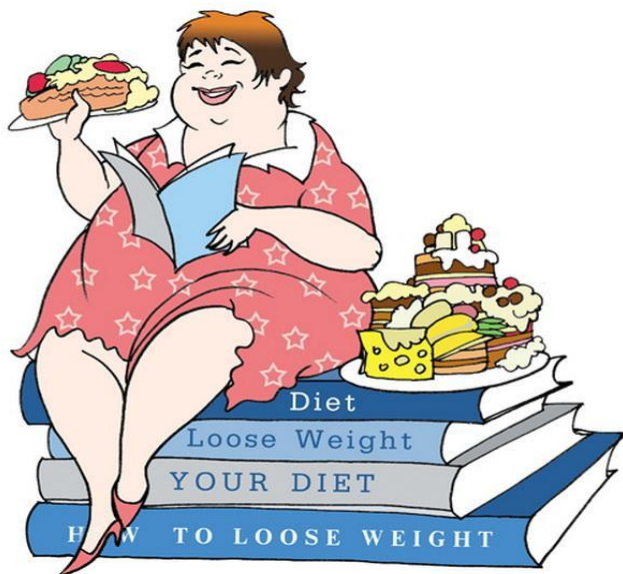
ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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:



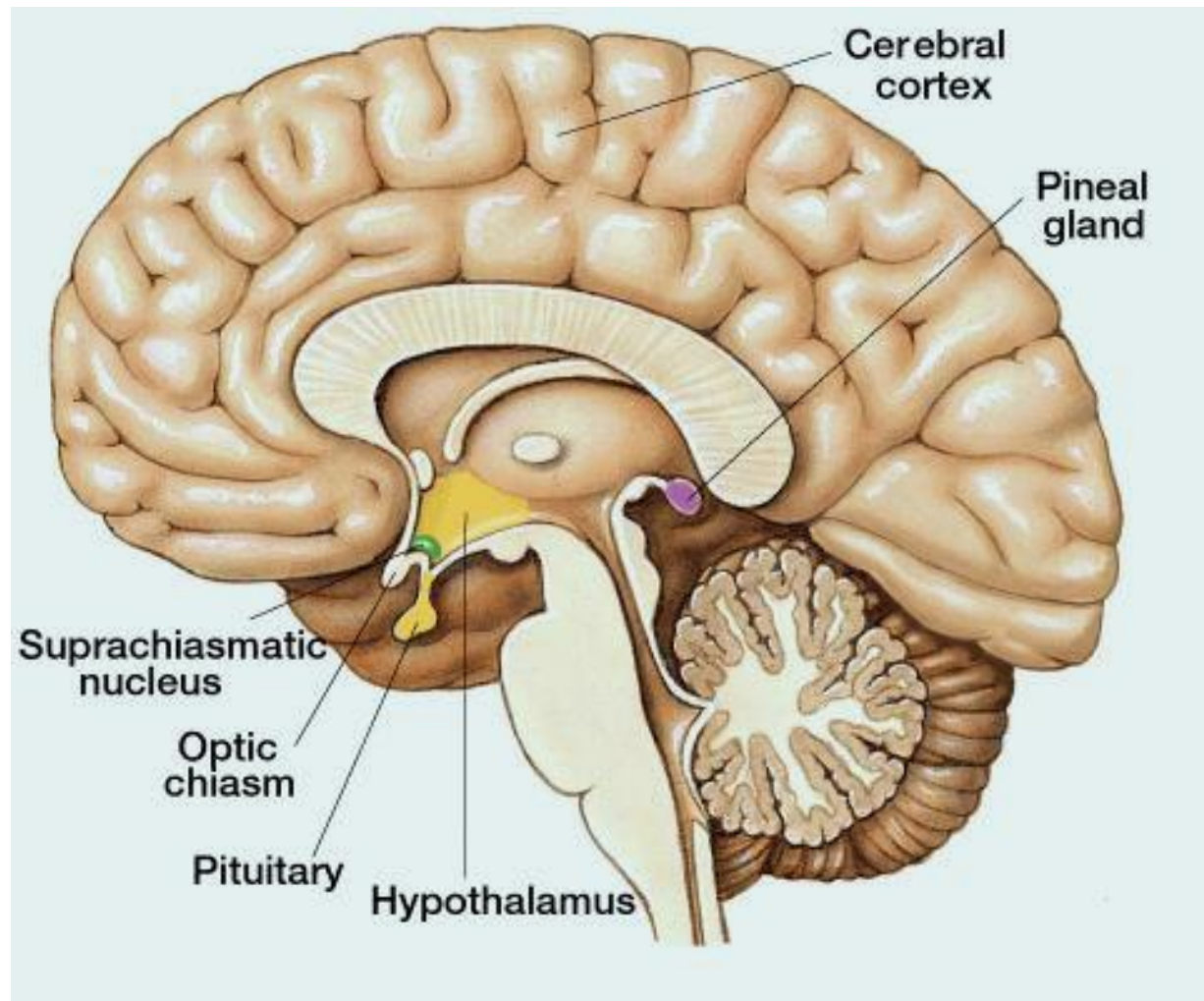
Стимулирующие
аппетит
(орексигенные)



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 (β-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 (α-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 A. Hirschberg, с модификацией].

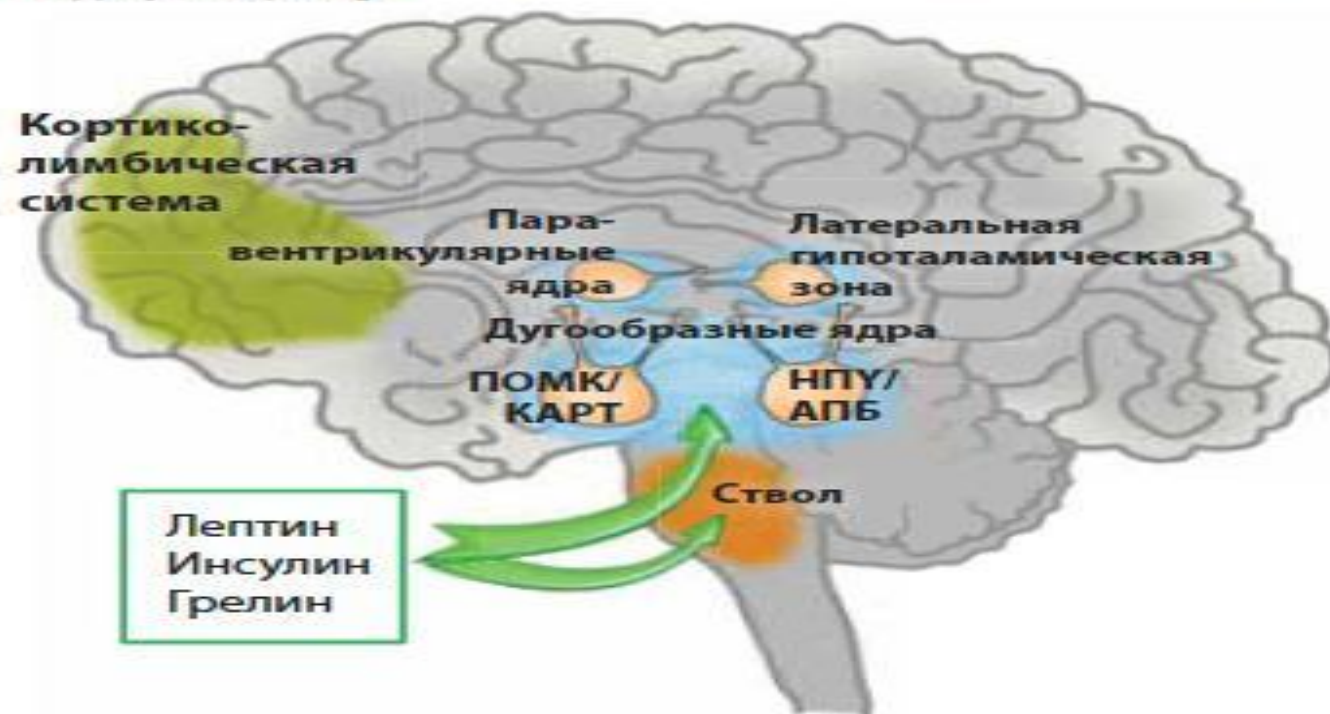
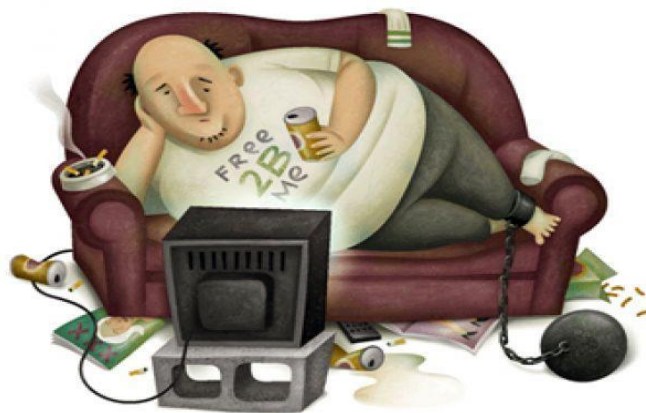
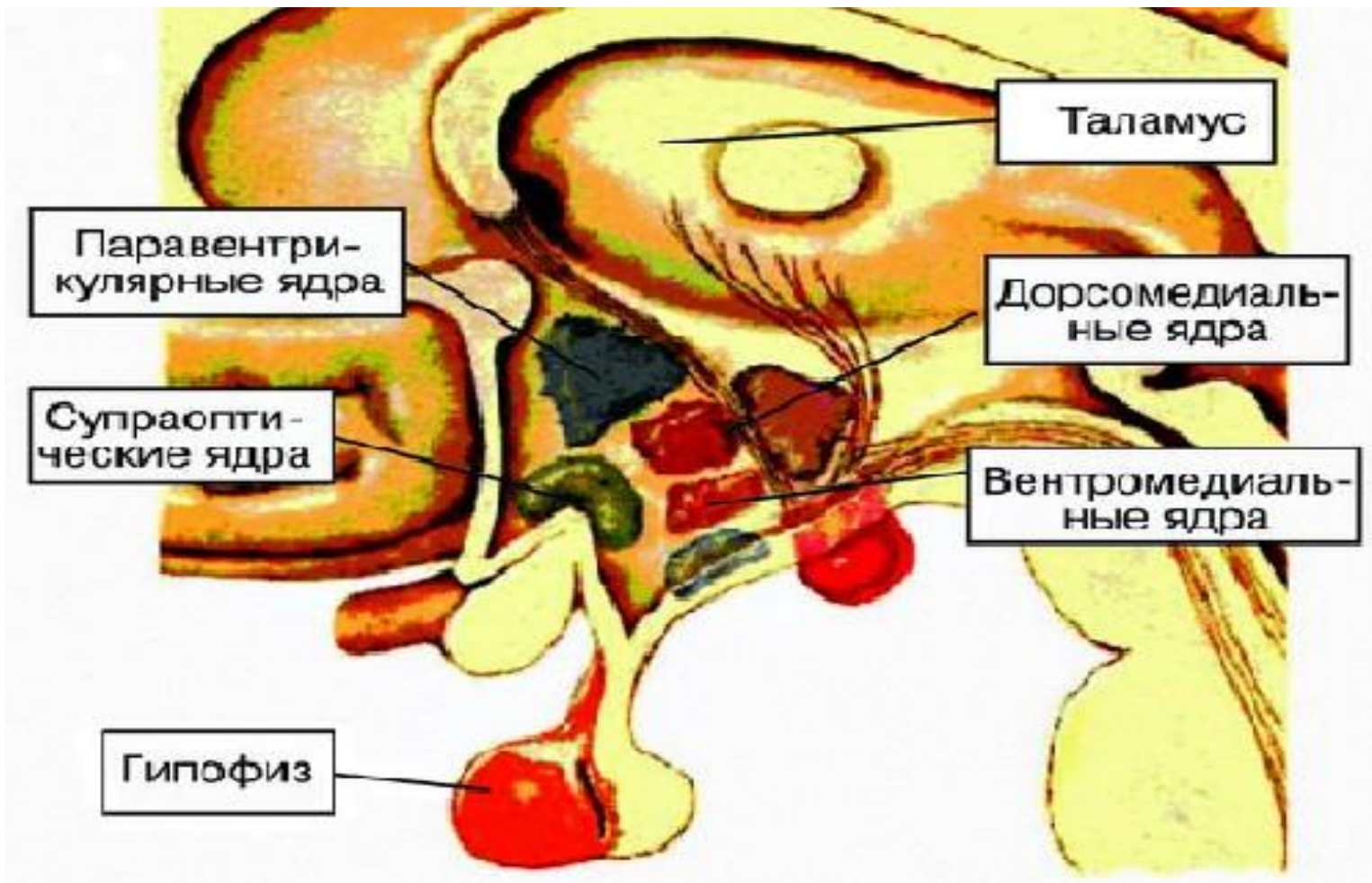


Рис. 2. Механизм действия сибутрамина.



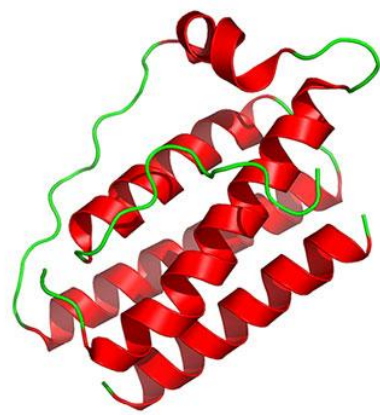




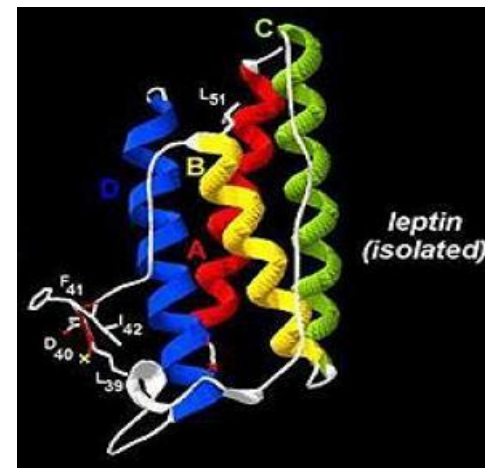
Изменение уровня лептина стимулирует или подавляет активность центров головного мозга и таким образом увеличивает или уменьшает потребление пищи

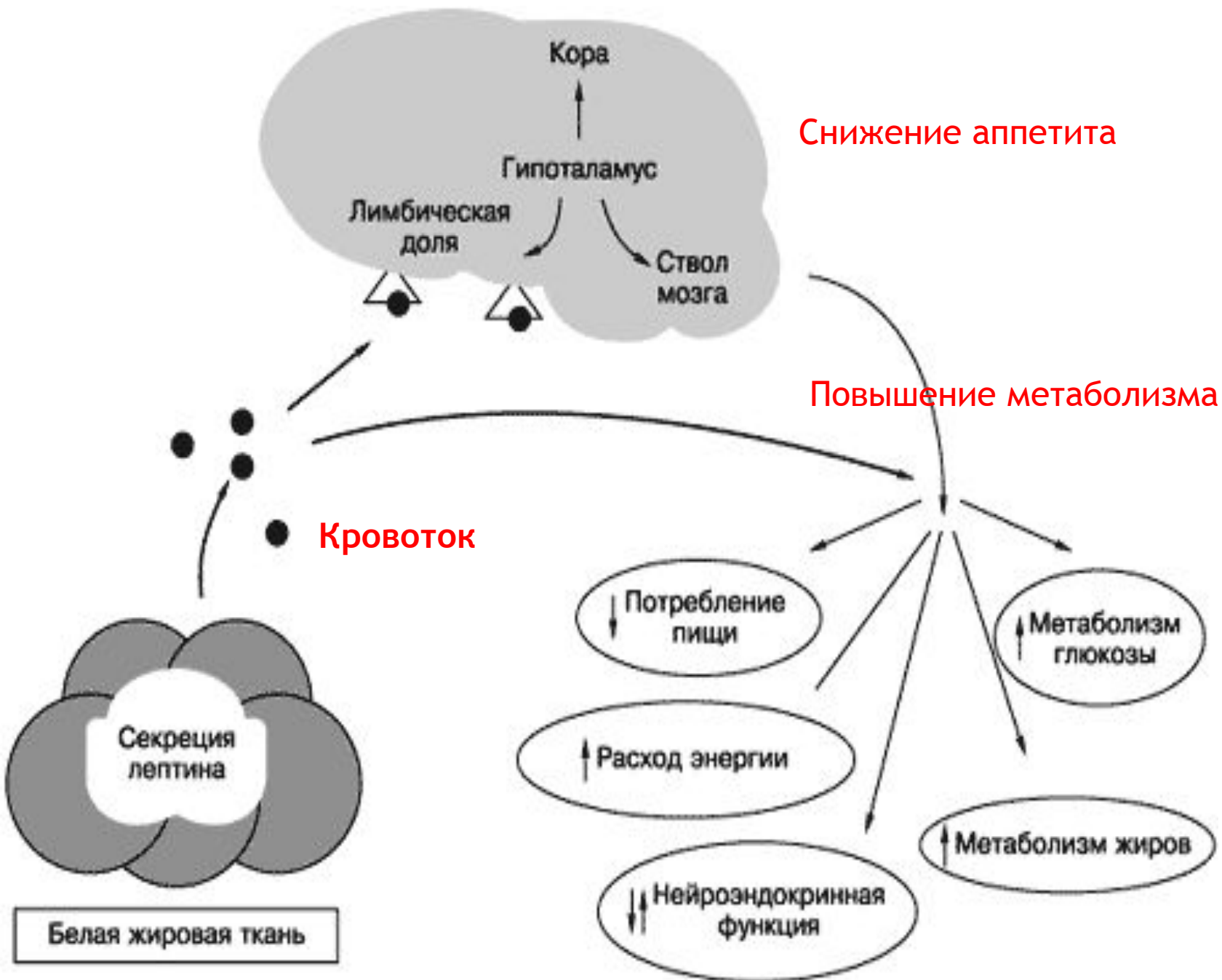


ЛЕПТИН



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.







МЕЛАНOKOРТИНОВАЯ СИСТЕМА

Важнейшая структура, регулирующая энергообмен

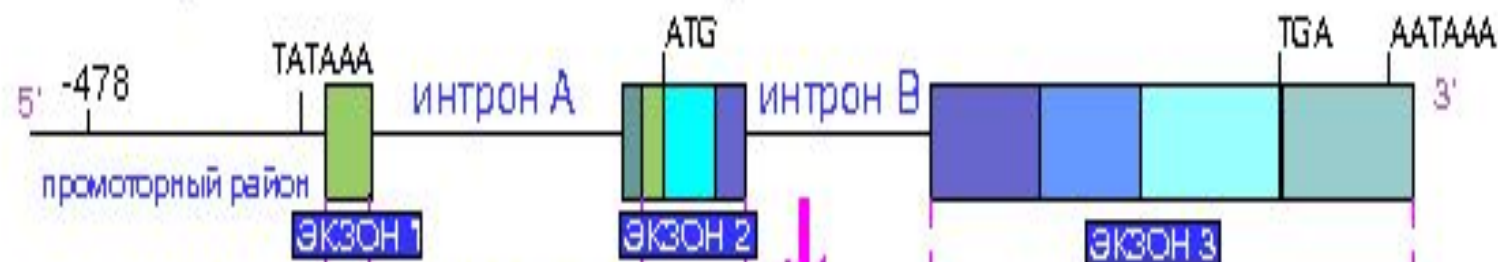
Включает:

- ⊙ 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.**

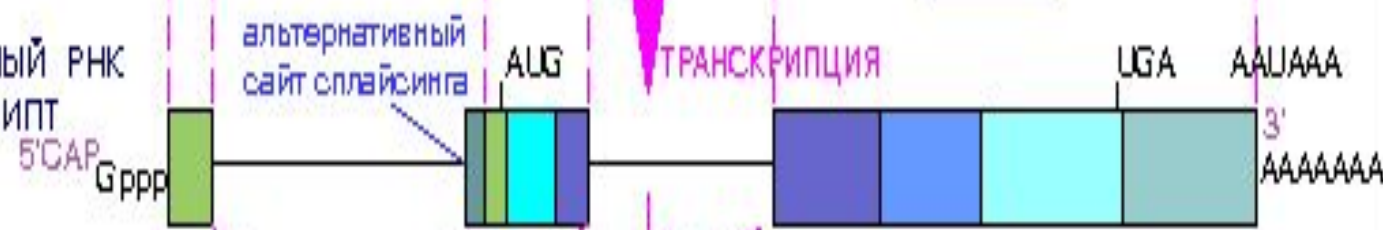
МЕЛАНОКОРТИНЫ

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

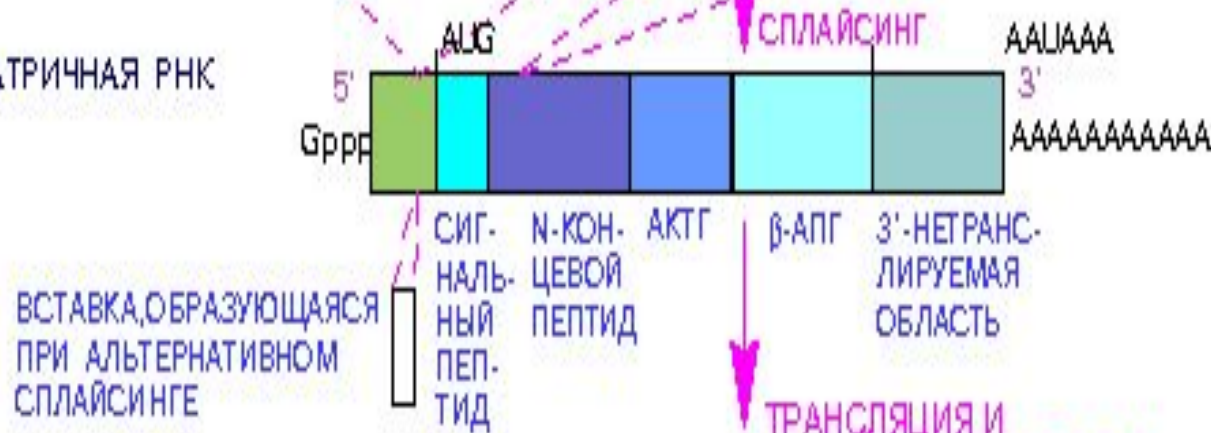
1. ГЕН ПОМК (ПРООПИОМЕЛАНКОРТИНА КРЫСЫ)



2. ПЕРВИЧНЫЙ РНК ТРАНСКРИПТ



3. МАТРИЧНАЯ РНК



ВСТАВКА, ОБРАЗУЮЩАЯСЯ ПРИ АЛЬТЕРНАТИВНОМ СПЛАЙСИНГЕ

СИГ-НАЛЬ-НЫЙ ПЕП-ТИД

Н-КОН-ЦЕВОЙ ПЕПТИД

АКТГ

β-АПГ

3'-НЕТРАНС-ЛИРУЕМАЯ ОБЛАСТЬ

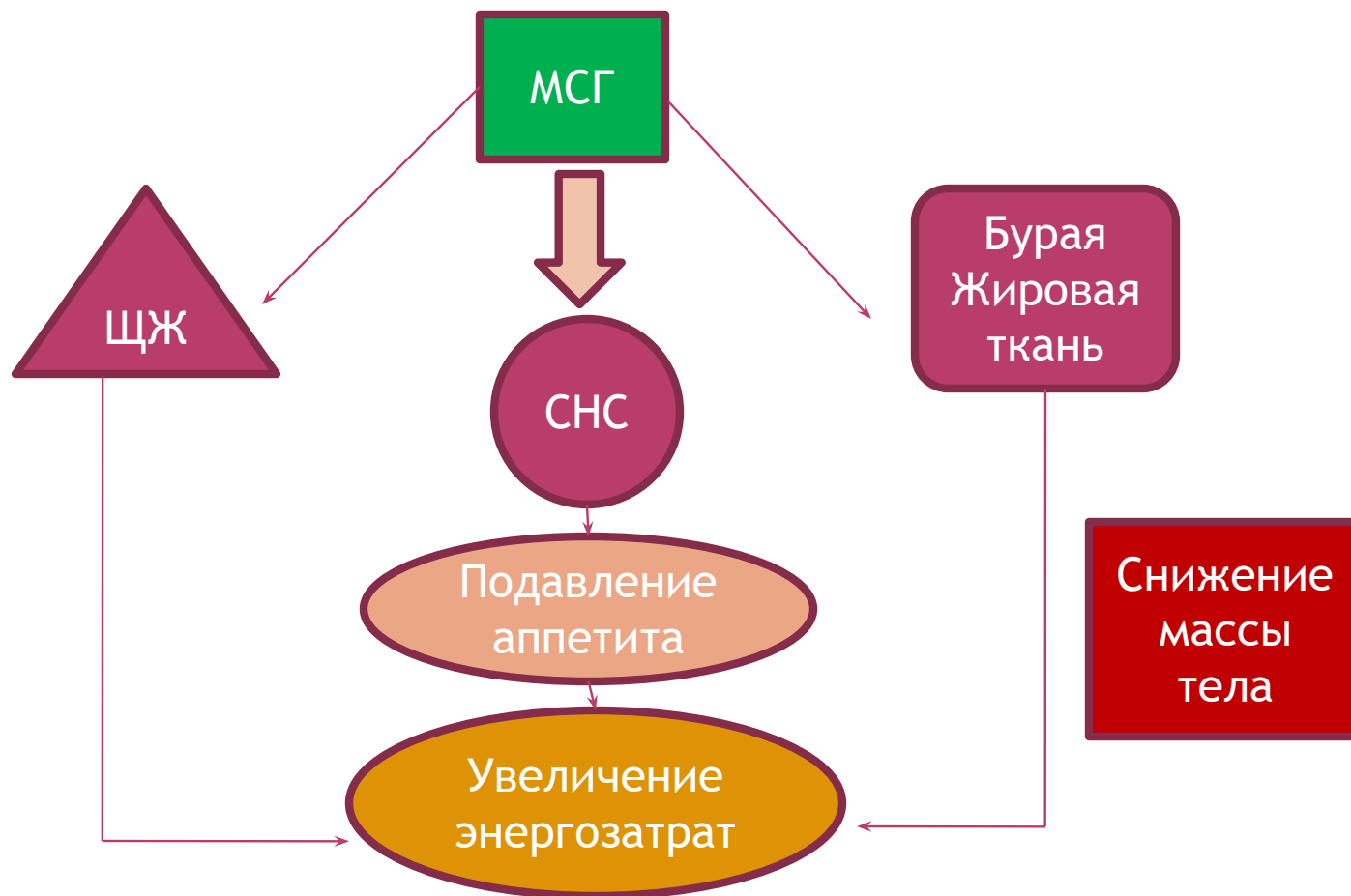
ТРАНСЛЯЦИЯ И ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЙ ПРОЦЕССИНГ ПРООПИОМЕЛАНКОРТИНА

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА ПОМК



МЕЛАНОСТИМУЛИРУЮЩИЙ ГОРМОН

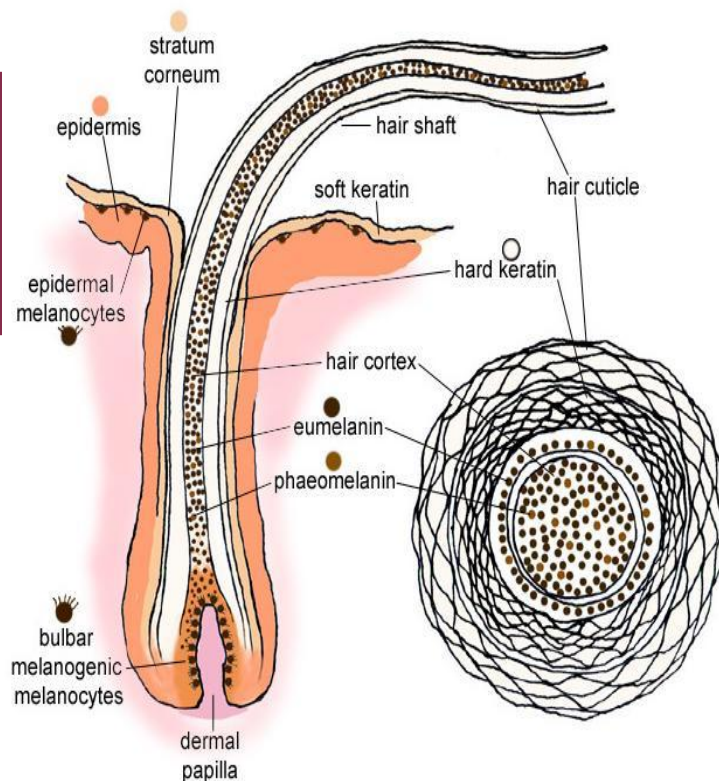
- Меланостимулирующий (-МСГ) гормон является **важнейшим гормоном насыщения.**



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:

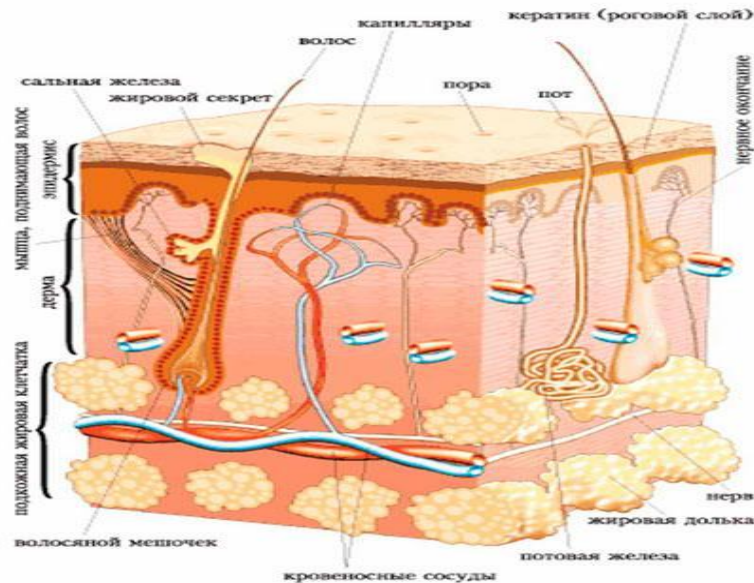
Надпочечники

Адиipoциты

Лейкоциты

Ряд др. органов

Роль МК5р- регуляция секреции кожных сальных желез.



ЭНДОГЕННЫЕ АНТАГОНИСТЫ МЕЛАНОКОРТИНОВ

- Паракринные сигнальные молекулы, белок агути и АПБ.



ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК





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



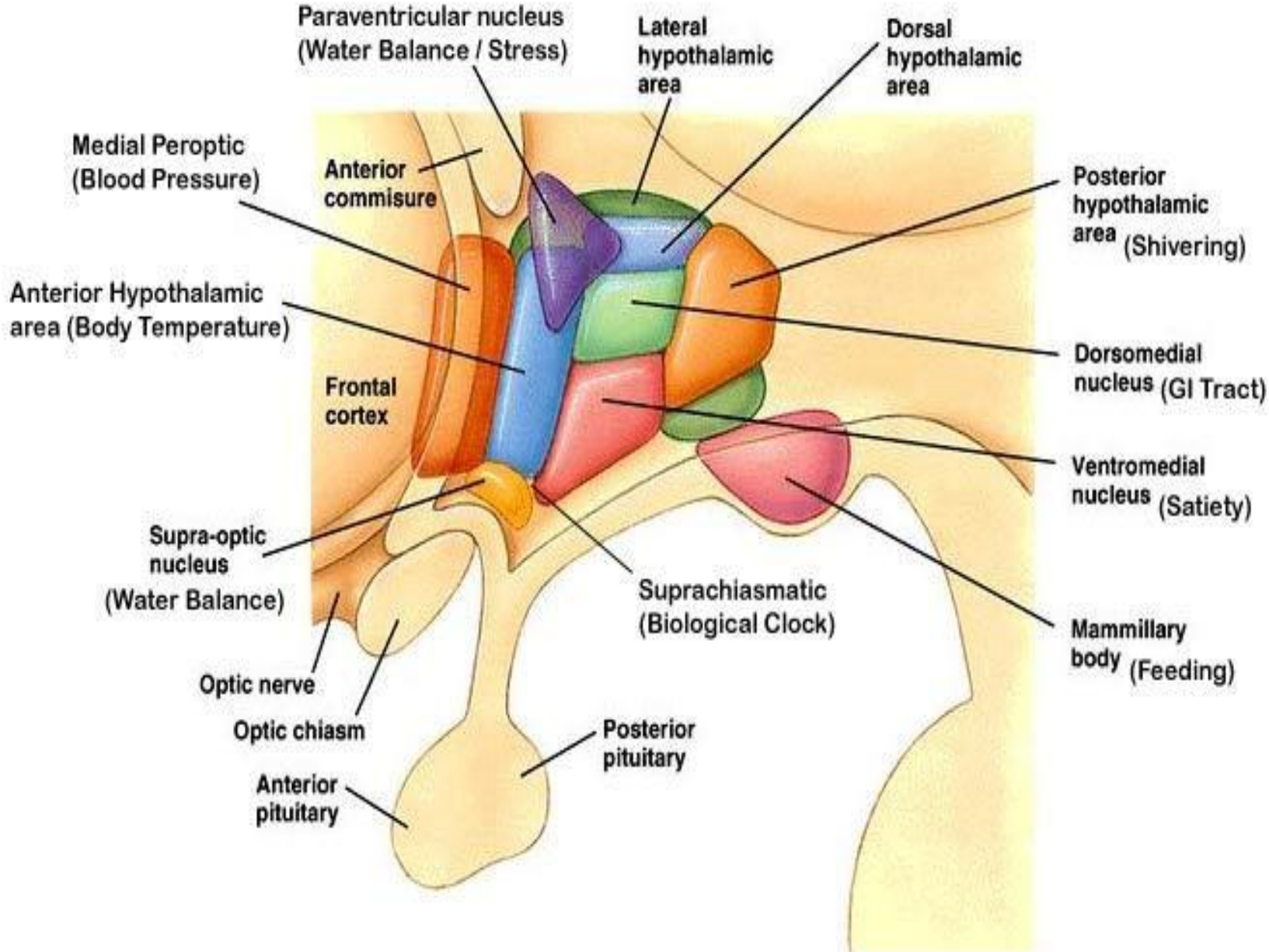
**Анаболическое
действие**

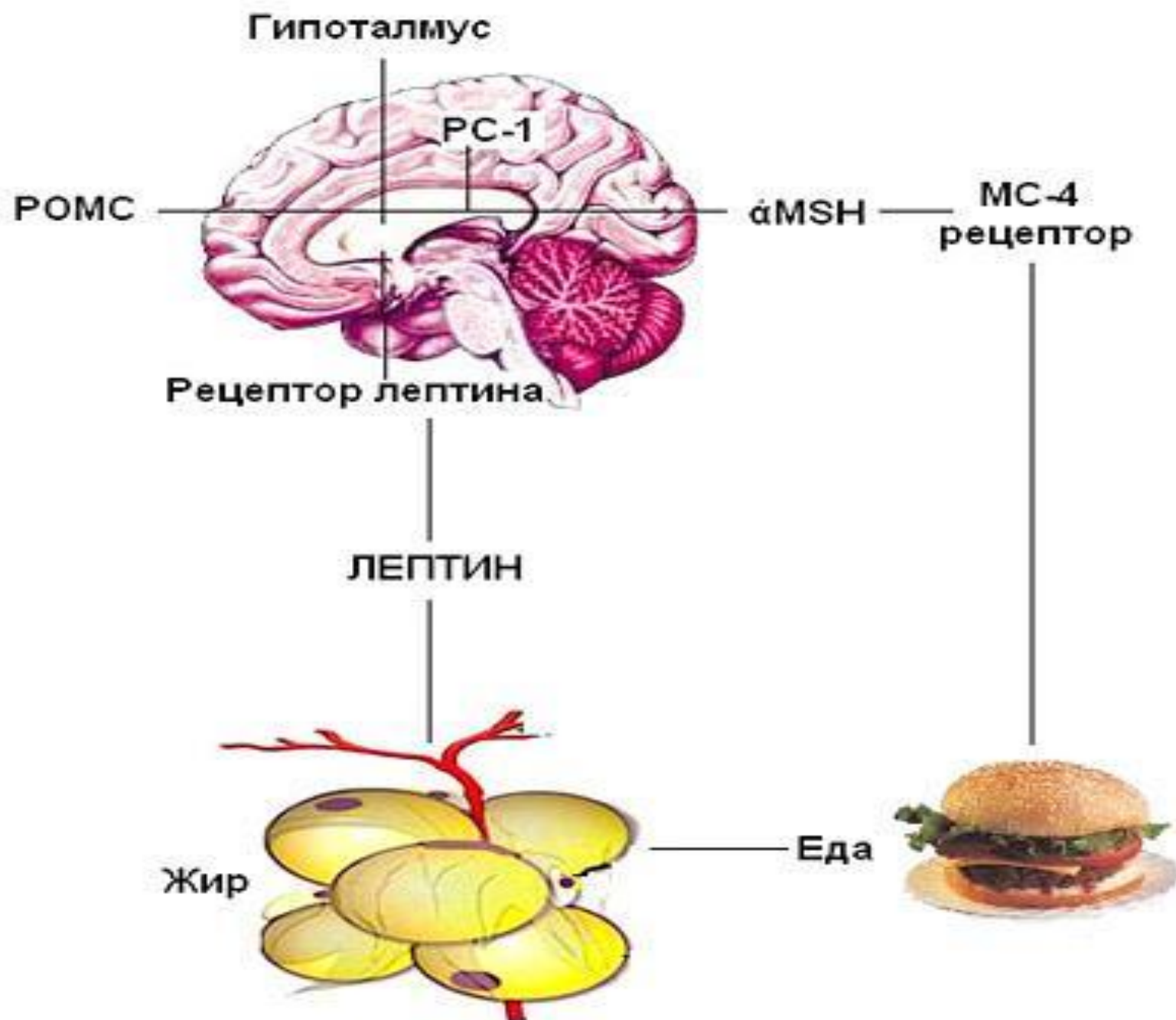
Пул клеток, содержащих ПОМК и КАРТ, подавляет процессы потребления пищи



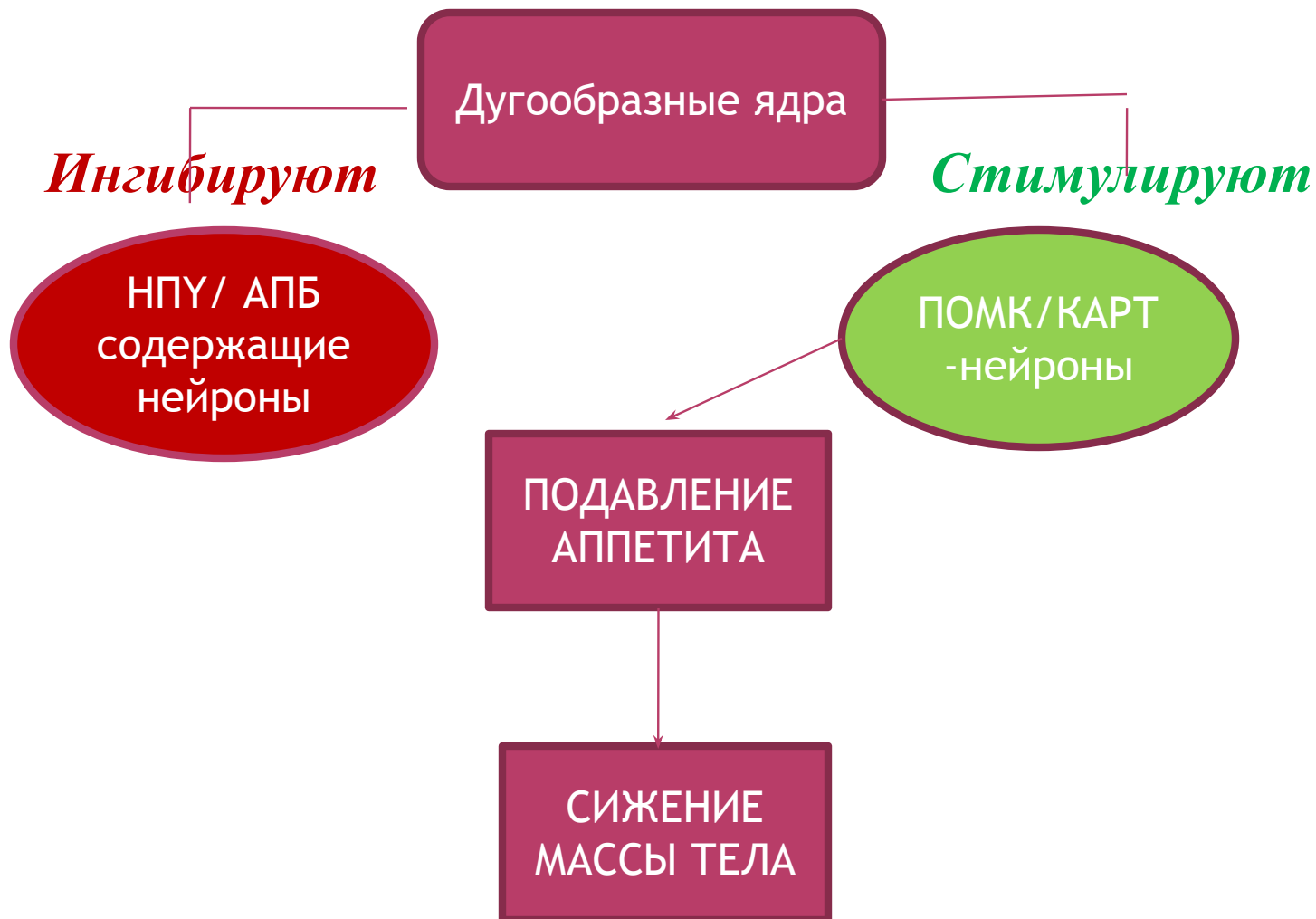
**Катаболический
эффект**

► Nuclei of the Hypothalamus

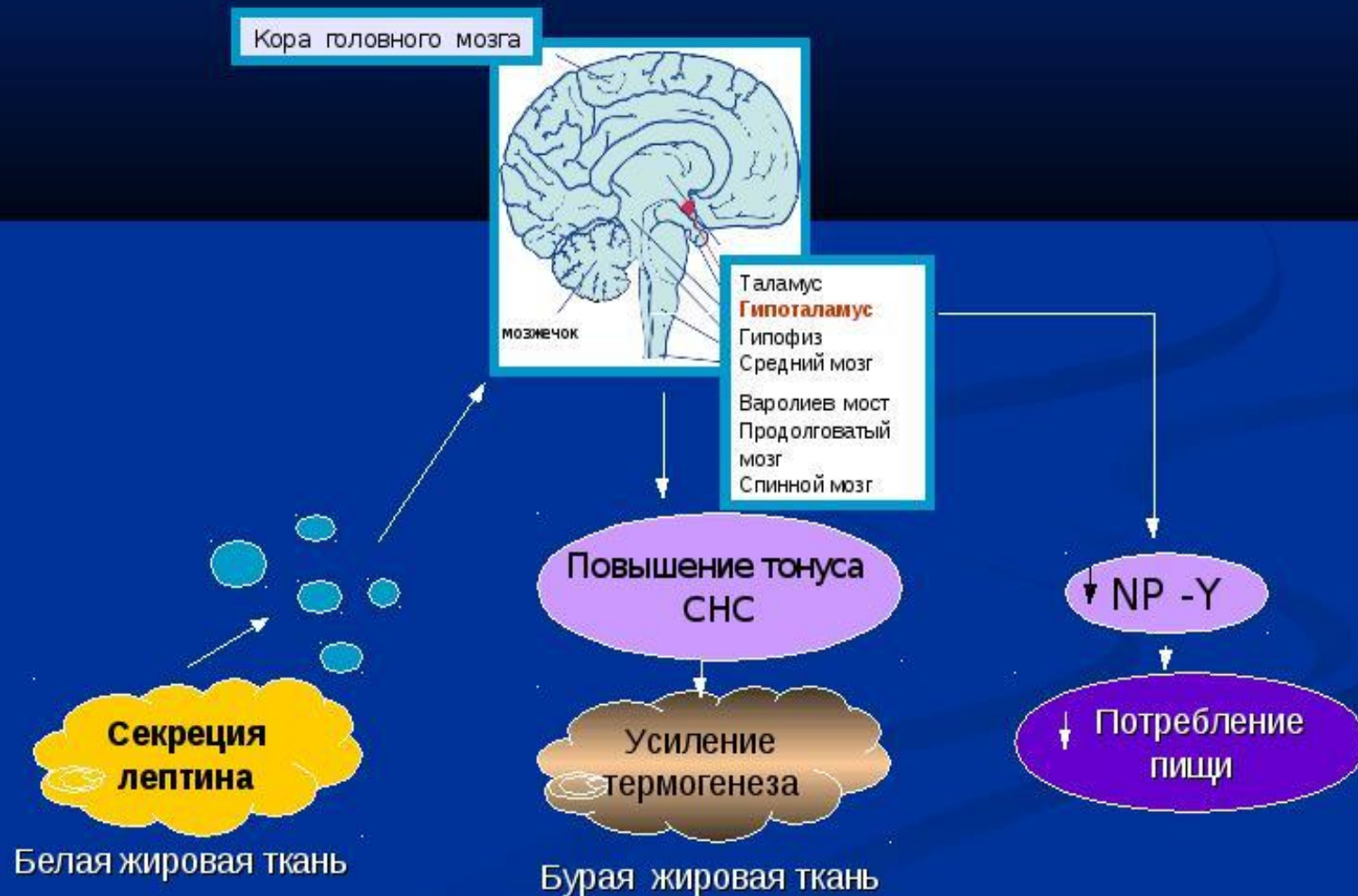




МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНСУЛИНА И ЛЕПТИНА



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
иммунодефици
та*

*Вторичный
гипотиреоз*

- Синдром вызван мутацией гена, сдвигающей рамку считывания генной информации находящейся в положении $\Delta G133$.
- 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!)

