**Общая характеристика**

Одна из трудно разрешимых проблем, с которой встречались исследователи при описании системы коммуникации, основной на использовании гормонов, представлено на схеме (рис. 1). Во внеклеточной жидкости гормоны присутствуют в очень низкой концентрации – обычно в пределах 10(-15) - 10(-19) моль/л. Это на много ниже содержание других, структурно сходных соединений (стеролов, аминокислот, пептидов, белков) и иных веществ, каторые находятся в крови в концентрации 10(-5) – 10(-3) моль/л. Следовательно, клетки-мишени должны отличать данный гормон не только от других гормонов, присутствующих в малых количествах, но и от прочих соединений, присутствующих в 10(6)– 10(9) – кратном количестве. Столь высокую степень избирательности обеспечивают особые принадлежащие клетке молекулы узнавания, называемые **рецепторы.** Биологический эффект гормонов начинается с их связывания со специфическими рецепторами, а завершается, как правило диссоциацией гормона и рецептора (в соответствии с тем принципов, что надежная система контроля должна обладать средством прерывания действия агента).



Рис 1. Специфичность и избирательность рецепторов гормонов. Во внеклеточной жидкости содержится множество разнообразных соединений, но рецепторы узнают лишь очень немногие из них. Кроме того, рецепторы должны выбрать определенные молекулы из множества других, присутствующих в более высокой концентрации. На рисунке показано, что каждая клетка может нести либо один тип рецепторов, либо несколько

# **Механизм действия инсулина**

**Рецепторы инсулина**. Действие инсулина начинается с его связывания со специфическим гликопротеиновым рецептором на поверхности клетки-мишени. Различные эффекты этого гормона (рис 2.) могут проявляться либо через несколько секунд или минут (транспорт, фосфорилирование белков, активации и ингибирование ферментов, синтез РНК), либо через несколько часов (синтез белка и ДНК и клеточный рост).



Рис 2. Связь между рецептором инсулина и его действием. (Courtesy of C. R. Kahn.)

Инсулиновый рецептор подробно исследован с помощью биохимических методов и технологии рекомбинантных ДНК. Он представляет собой гетеродимер, состоящий из двух субъединиц (α и β)в конфигурацииα2**-**β2**,** связанных между собойдисульфидными мостиками. Обе субъединицы содержат много гликозидных остатков. Удаление сиаловой кислоты и галактозы снижает как способность связывать инсулин, так и активность этого гормона. Каждая из гликопротеиновых субъединиц обладает особой структурой и определенной функцией. α-Субъединица (мол. масса 135000) целиком расположена вне клетки, связывание инсулина, вероятно, осуществляется с помощью богатого цистином домена. β-Субъединица (мол. масса 95000) – трансмембранный белок, выполняющий вторую важную функцию рецептора, т. е. преобразование сигнала. Цитоплазматическая часть β-субъединицы обладает тирозинкиназной активностью и содержит участок аутофорилирования. Считается, что и то и другое важно для преобразования сигнала и действия инсулина. Поразительное сходство между тремя рецепторами, выполняющими различные функции, проиллюстрировано на схеме (рис. 3). Действительно, последовательность некоторых участков β-субъединиц гомологичны таковым в рецепторе ФРЭ.

Рис 3. Схема строения рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), фактора роста эпидермиса (ФРЭ) и инсулина. В каждом из этих рецепторов аминоконцы находятся в той части молекулы, которая выступает из клетки. Рамками обозначены участки, богатые цистеином, которые, как считают, участвуют в связывании лиганда. В каждом рецепторе (~25 аминокислот) имеется короткий домен, пересекающий плазматическу мембрану (серая полоса), и внутриклеточный домен варьирующей длинны. Рецепторы ФРЭ и инсулина обладают тирозинкиназной активностью, локализованном в цитоплазматическом домене; кроме того, в этом домене находятся участки, в которых происходит аутофосфорилирование. Инсулиновый рецептор представляет собой гетеротетрамер, отдельные цепи (вертикальные полосы) которые связаны между собой дисульфидными мостиками.

Рецептор инсулина постоянно синтезируется и распадается; его период полужизни составляет 7 – 12 ч. Рецептор синтезируется в виде одноцепочечного пептида в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме и быстро гликозируется в аппарате Гольджи. Предшественник человеческого рецептора инсулина состоит из 1382 аминокислот, его мол. масса составляет 190000, при расщеплении он образует зрелые α- и β-субъединицы. У человека ген инсулинового рецептора локализован в хромосоме 19.

Рецепторы инсулина обнаружены на поверхности большинства клеток млекопитающих. Их концентрация достигает 20000 на клетку, причем часто они выявляются и на таких клетках, которые не относятся к типичным мишеням инсулин. Спектр метаболических эффектов инсулина хорошо известен. Однако инсулин участвует и в таких процессах, как рост и репликация клеток, органогенез и дифференцировка у плода, а также в процессах заживления и регенерации тканей. Строение инсулинового рецептора, способность различных инсулинов связываются с рецепторами, и вызывать биологические реакции практически идентичны в клетках всех типов и всех видов. Так, свиной инсулин почти всегда в 10 – 20 раз эффективнее свиного проинсулина, который в свою очередь в 10 – 20 раз эффективнее инсулина морской свинки даже у самой морской свинки. Инсулиновый рецептор имеет, по-видимому, высоко консервативную структуру, еще более консервативную, чем структура самого инсулина.

При связывании инсулина с рецептором происходят следующие события: 1) изменяется конформация рецептора,

2) рецепторы связываются друг с другом, образуя микроагрегаты, пятна (patches) или нашлепки,

3) рецептор подвергается интернализации,

4) возникает какой то сигнал.

Значение конформационных изменений рецептора не известно, но интернализация, вероятно, служит средством регуляции количества и кругооборота рецепторов. В условиях высокого содержания инсулина в плазме, например при ожирении и акромегалии, число инсулиновых рецепторов снижается, и чувствительность тканей-мишений к инсулину уменьшается. Такая «снижающая» регуляция обусловлена потерей рецепторов в результате их интернализации, т. у. Процесса проникновения инсулин-рецепторных комплексов в клетку путем эндоцитоза с помощью покрытых клатрином пузырьков.

В центре внимания современных исследователей лежит тот факт, что инсулиновый рецептор сам является ферментом, чувствительным к инсулину, поскольку при связывании инсулина он подвергается аутофосфорилированию. Эта функция осуществляется β-субъединицей, которая, действует как протеинкиназа, переносит γ-фосфат с АТР на остаток тирозина β-субъединице. Инсулин повышает *V*max этой ферментативной реакции, а в двухвалентные катионы, особенно Mn², снижают *К*м для АТР.

Фосфорилирование тирозина нетипично для клеток млекопитающих (на долю фосфотирозина приходится всего 0,03% фосфоаминокислот, содержащихся в нормальных клетках), и вполне возможно, что наличие у рецепторов ФРЭ, ТФР, ИФР-1 тирозинкиназной активности не случайно. Существует предложение, что тирозинкиназная активность – важный фактор в действии продуктов ряда вирусных анкогенов. Их связь с клеточными аналогами онкогенов, обладающими сходными свойствами при злокачественном и нормальном клеточном росте, расматривается выше. Изучение структуры этих компонентов выявило высокую степень гомологии между рецепторами и онкогенами, например между рецептором ФРЭ и *erb*-B, между рецептором ТФР и *v*-*sis* и между инсулиновым рецептором *v*-*ros.*

Участие тирозинкиназы в преобразовании инсулин-рецепторного сигнала не доказано, но оно могло бы заключатся в фосфорилировании специфического белка, инициирующего действие инсулина, в запуске каскада фосфорилирование-дефосфорилирование, в изменение некоторых свойств клеточной мембраны или образование какого-то связанного с мембраной продукта, например фосфолипида.

**Фосфолирование-дефосфолирование белка.**

Многие из метаболических эффектов инсулина, особенно те, которые возникают быстро, опосредованы его влиянием на реакции фосфолирование-дефосфолирование белка, что в свою очередь влияет на ферментативную активность данного белка. Перечень ферментов, активность которых регулируется таким путем, приведен в таблице (?). в некоторых случаях инсулин снижает внутриклеточное содержание сАМР (активируя сАМР-фосфодиэстеразу), что приводит к уменьшению активности сАМР-зависимой протеинкиназы. Такие эффекты характерны для гликогенсинтазы и фосфорилазы. В других случаях действия инсулина не зависит от сАМР и сводится к активации других протеинкиназ (например, в случае тирозинкиназы инсулинового рецептора), ингибированию третьих протеинкиназ или (что значительно чаще) к стимуляции фосфотаз фосфопротеинов. Дефосфолирование увеличивает активность ряда ключевых ферментов (таб.1). Такие ковалентные модификации обеспечивают почти мгновенные изменения активностей ферментов.

Таблица 1.Ферменты, степень фосфорилирования и активность каторых регулируется инсулином.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Фермент | Изменения активности | Возможный механизм |
| Метаболизм сАМР  Фосфодиэстераза  низкая *К*М | повышается | Фосфолирование |
| протеинкиназа  (сАМР-зависимая) | понижается | » |
| Метаболизм гликргена  Гликогенсинтаза | повышается | Дефосфолирование |
| Киназа фосфорилазы | понижается | » |
| Гликолиз и глюконеогенез  Пируватдегидрогеназа | повышается | » |
| Пируваткиназа | » | » |
| 6-Фосфофрукто-2-киназа | » | » |
| Фруктоза-2,6-  бисфосфатаза | понижается | » |
| Обмен липидов  Ацетил-СоА –  карбоксилаза | повышается | Фосфолирование |
| ГМГ-СоА-редуктаза  (гидроксиметилглутарил  -СоА-редуктаза) | » | Дефосфолирование |
| Триацилглицероллипаза | понижается | » |
| Другие процессы  Тирозинкиназа(рецептор  инсулина) | ? | Фосфолирование |

# **Патофизиология**

При недостаточности инсулина или устойчивости к его действию развивается **сахарный диабет**. Примерно у 90% больных диабетом наблюдается инсулин-независимый сахарный диабет ΙΙ типа (ИНЗСД). Для таких больных характерны ожирение, повышенное содержание в плазме инсулина и снижение количества инсулиновых рецепторов.

У некоторых людей образуются антитела к рецепторам инсулина. Эти тела предотвращают связывание инсулина с рецептором, и в результате у таких лиц развивается синдром тяжелой инсулинорезистентности. О важной роли инсулина для органогенеза свидетельствуют редкие случаи **карликовости**. Этот синдром характеризуется низким весом при рождении, малой мышечной массой, малым количеством подкожного жира, очень мелкими чертами лица, инсулинорезистентностью со значительным повышением содержания биологически активного в плазме и ранней смертью. У некоторых таких больных либо совсем отсутствовали рецепторы инсулина, либо они были дефективными

**Список литературы:**

1. Гренер Д. К. Марри. Р. Биохимия человека.1998г.

2. Кохн К. Р. Молекулярный механизм действия инсулина. 1985г.

3. Andreone I. Insulin modulation of gene expression, In: Diabetes and Metabolism Reviews. 1985

4. Kono T. Action of insulin on glucose transport and cAMP phosphodiesterase in fat cells: Involvement of two distinct molecular mechanisms. 1983