

Некоторые молекулярные аспекты инсулинорезистентности

О.М. Драпкина, Ю.О. Шифрина

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко (директор клиники — доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН В.Т. Ивашкин), Москва, Россия

Драпкина О.М. — заведующая отделением кардиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (ПМГМУ им. И.М. Сеченова), доктор медицинских наук, профессор; Шифрина Ю.О. — студентка ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

Контактная информация: Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, клиника пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Москва, Россия, 119881. E-mail: drapkina@bk.ru (Драпкина Оксана Михайловна).

Резюме

Цель обзора — охарактеризовать молекулярные механизмы инсулинорезистентности. **Основные положения.** Инсулинорезистентность определяется как нарушенный метаболический ответ на экзогенный или эндогенный инсулин. Инсулинорезистентность приводит к повышению уровня инсулина в плазме крови по сравнению с необходимым для имеющегося уровня глюкозы. Механизм развития инсулинорезистентности до конца не расшифрован. Нарушения, приводящие к инсулинорезистентности, могут происходить на следующих уровнях сигнального пути инсулина: пререцепторном (аномальный инсулин), рецепторном (снижение количества или аффинности рецепторов), на уровне транспорта глюкозы (снижение количества молекул GLUT4) и пострецепторном (нарушения передачи сигнала).

Ключевые слова: инсулинорезистентность, инсулиновый сигнал, метаболизм глюкозы, жировая ткань, адипокины.

Molecular mechanisms of insulin resistance

O.M. Drapkina, J.O. Shifrina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, V.Ch. Vasilenko Propedeutics Department, 1–1 Pogodinskaya st., Moscow, Russia, 119881. E-mail: drapkina@bk.ru (Drapkina Oxana, MD, PhD, Professor, the Chief of the Cardiology Department at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University).

Abstract

The main objective of the article was to describe the molecular mechanisms of insulin resistance. Insulin resistance is characterized by disturbance of the response on the action of external and internal insulin. Insulin resistance causes increase of insulin level in blood plasma, as compared to the level of insulin that corresponds to the actual glucose level. The mechanism of insulin resistance is not clear enough. Disorders resulting in insulin resistance may occur at following levels of the metabolic pathway of insulin: pre-receptor (abnormal insulin), receptor, glucose transport level (decrease of the quantity of GLUT4), post-receptor (disturbance of signal transmission).

Key words: insulin resistance, insulin signaling, glucose metabolism, adipose tissue, adipokines.

Статья поступила в редакцию: 11.04.10. и принята к печати: 01.08.10.

Введение

Под термином «инсулинорезистентность» принято понимать снижение реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации, приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии.

Инсулин снижает уровень гликемии в первую очередь за счет усиления метаболизма глюкозы в инсулинчувствительных тканях (скелетной мускулатуре и жировой ткани), а также за счет ингибирования продукции глюкозы в печени. При инсулинорезистентности вышеперечисленные органы и ткани не реагируют на инсулин в его нормальной концентрации, тем самым определяя увеличение уровня гликемии и ответное на это компенсаторное увеличение выработки инсулина.

Толерантность к глюкозе остается в пределах нормы до тех пор, пока поджелудочная железа способна наращивать секрецию инсулина [1]. Однако постепенно, наряду с прогрессирующей инсулинорезистентностью, секреторные способности β -клеток поджелудочной железы истощаются, в результате нарушается регуляция уровня гликемии, развивается сахарный диабет 2 типа [2]. Кроме того, инсулинорезистентность является основным компонентом метаболического синдрома.

На настоящий момент известны многочисленные функции инсулина, связанные с его ролью в поддержании энергетического гомеостаза, а также в регуляции углеводного, белкового и жирового обмена (табл.).

Таким образом, инсулин опосредованно активизирует процессы анаболизма и, соответственно, подавляет про-

ФУНКЦИИ И ЭФФЕКТЫ ИНСУЛИНА

Углеводный обмен	Жировой обмен	Белковый обмен
▪ Увеличивает утилизацию глюкозы мышечной и жировой тканями ▪ Увеличивает синтез гликогена печенью и мышцами ▪ Повышает фосфорилирование глюкозы ▪ Уменьшает глюконеогенез ▪ Уменьшает гликогенолиз	▪ Повышает липогенез ▪ Увеличивает синтез жирных кислот ▪ Уменьшает липолиз	▪ Увеличивает поглощение аминокислот ▪ Увеличивает синтез белка ▪ Увеличивает синтез нуклеиновых кислот

цессы катаболизма. Здесь реализуется сложившаяся в ходе эволюции схема запасаания энергии в форме сложных соединений: углеводов, жиров и белков, — которые впоследствии в случае энергетического стресса могут понадобиться организму для поддержания жизнедеятельности.

В последние годы было сделано множество открытий в области молекулярных основ инсулинорезистентности. Кроме научного значения, в будущем это может иметь практическое применение для борьбы с такими состояниями, как сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром. Проведение инсулинового сигнала и ответные реакции на него представляют собой сложный многоэтапный комплекс биохимических реакций, на каждом уровне которого может произойти сбой (мутация и снижение тирозинкиназной активности инсулинового рецептора (IRS), снижение и нарушение регуляции активности IP-3-киназы, нарушение встраивания переносчика GLUT4 в мембраны клеток инсулинчувствительных тканей), чаще всего блокируется IP-3-киназный путь [1]. Рассмотрим основные моменты метаболического пути инсулина, чтобы лучше понять его «слабые места».

Инсулиновый сигнал

Инсулиновый рецептор представляет собой сложный интегральный белок клеточной мембраны, построенный из двух субъединиц (а и b). Инсулин с высокой специфичностью связывается и распознается а-субъединицей рецептора, которая при присоединении гормона изменяет свою конформацию. Это приводит к появлению тирозинкиназной активности у субъединицы b, что в результате приводит к аутофосфорилированию рецептора. Этот процесс является толчковым для различных внутриклеточных реакций, участвующих в передаче инсулинового сигнала. Так, например, происходит соединение со специфическими рецепторами и аутофосфорилирование субстрата IRS, лигазы убиквитина E3 (Cbl) и ассоциированного с ней фермента CAP (Cbl associated protein).

Инсулиновый рецептор — IRS

Среди всех существующих разновидностей IRS в углеводном обмене наиболее существенную роль играют IRS-1 и IRS-2. В базальном состоянии IRS фосфорилирован по серину и является неактивным, тогда как при контакте с инсулином происходит фосфорилирование по остатку треонина, что влечет за собой активацию фермента и дальнейшую передачу сигнала. Редкая му-

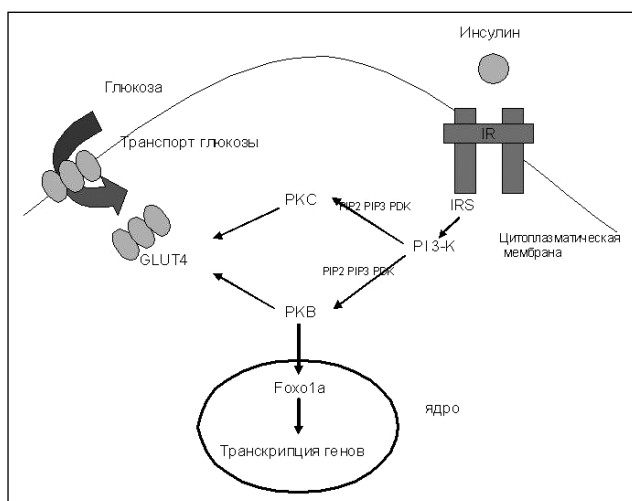
тация в гене, кодирующем IRS-1, приводит к развитию резистентности к инсулину. А в случае мутации в гене IRS-2 одновременно с инсулинорезистентностью возникает и гипофункция β -клеток поджелудочной железы [4]. Таким образом, можно утверждать, что такие генетические ошибки в субстрате IRS могут быть одной из действительных причин развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа.

Кроме того, существуют данные, указывающие на подавляющее действие свободных жирных кислот и адипокина TNF α на данный фермент. При контакте с этими веществами происходит фосфорилирование по серину и снижение активности IRS, что в свою очередь ведет к торможению проведения инсулинового сигнала и компенсаторной гиперинсулинемии [5].

Фосфорилированный по треонину IRS активирует фосфоинозитид-3-киназу (PI 3-kinase), которая в свою очередь фосфорилирует и активирует фосфатидилинозитол-3,4-дифосфат (PIP2) и фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат (PIP3). PIP2 и PIP3 присоединяются к фосфоинозитид-зависимой киназе 1 (PDK1), субстратом которой является протеинкиназа B (PKB или Akt) и некоторые «атипичные» формы протеинкиназы C (PKC). PKB — это многофункциональный белок, участвующий в пролиферации и дифференциации клеток, а также в метаболизме различных веществ, в том числе углеводов. PKB является «передатчиком» эффекта инсулина на транспорт глюкозы, синтез гликогена, белка, липогенез. PKB увеличивает потребление глюкозы клеткой за счет транслокации транспортеров GLUT в мембрану и, кроме того, активирует ее метаболизм в инсулинчувствительных тканях, например, в клетках скелетной мускулатуры [6]. Под действием инсулина расположенная в цитоплазме PKB транслоцируется на мембрану клетки. Там она подвергается фосфорилированию и активации со стороны соединения PDK1 с PIP2 и PIP3. Часть активной PKB проникает в ядро, где неизвестным образом влияет на экспрессию генов. Возможно, это происходит вследствие фосфорилирования некоторых представителей семейства FoxO-транскрипционных факторов, которые участвуют в синтезе ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы [7] (рис. 1).

Момент завершения проведения инсулинового сигнала является ключевым в поддержании метаболического равновесия. Основную роль в остановке инсулинового каскада играют специфические фосфатазы, например протеин-тирозин-фосфатаза 1B (PTP1B).

Рисунок 1. Схема действия инсулина



Примечание: GLUT4 — транспортер глюкозы 4; PKC/ PKB — протеинкиназа C/B; IRS — инсулиновый рецептор; PIP2 — фосфатидил-инозитол-3,4-дифосфат; PIP3 — фосфатидил-инозитол-3,4,5-трифосфат; PI 3-K — фосфоинозитид-3-киназа; PDK1 — фосфоинозитид-зависимая киназа 1; Foxo1a — транскрипционный фактор.

Так, у мышей, испытывающих недостаток этого фермента, увеличивается чувствительность к инсулину и не развивается инсулинорезистентность, даже в присутствии факторов риска [8]. Американскими исследователями был поставлен эксперимент, показавший, что ингибирование PTP1B может улучшить чувствительность к инсулину и, следовательно, контроль уровня гликемии у мышей, страдающих сахарным диабетом 2 типа [7].

Метаболизм глюкозы

В последние годы интерес исследователей был направлен на изучение сигнального пути PKB/PI-3-киназы. Как было упомянуто выше, PKB и атипичные формы PKC (PKC λ и PKC ζ) активируются PI3-киназой и способствуют транслокации транспортеров глюкозы GLUT4 из цитоплазмы в цитоплазматическую мембрану. Причем последние исследования *in vivo* показали, что стабильная гиперэкспрессия конститутивно активных мутантных PKB способствует этому процессу [9–11]. Характерна и обратная ситуация, когда снижена экспрессия и активность PKB, в этом случае снижается транспорт глюкозы в клетку, следом за этим развивается гиперинсулинемия [11–12].

Роль жировой ткани в развитии инсулинорезистентности

Не так давно появились данные о значительной роли дисфункциональных расстройств жировой ткани в развитии инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа [13]. Жировая ткань участвует в метаболизме глюкозы за счет регуляции уровня циркулирующих в кровяном русле свободных жирных кислот (СЖК), а также за счет синтеза адипокинов — гормонов жировой ткани. СЖК образуются в результате гидролиза триглицеридов, содержащихся в жировой ткани. Их концентрация в плазме изменяется от 100 мкмоль/л до 1 ммоль/л в зависимости

от времени суток. В норме после каждого приема пищи концентрация инсулина повышается, а он, в свою очередь, наряду с тем, что обеспечивает нормальный метаболизм глюкозы, подавляет липолиз в жировых клетках, то есть уровень СЖК в плазме падает. В ночное время уровень СЖК в плазме возрастает, поскольку концентрация инсулина в крови снижается, а это активирует синтез СЖК из триглицеридов. В основе этих событий лежит изменение уровня активности таких ферментов, как пируватдегидрогеназа (PDH), фосфофруктокиназа (PFK) и гексокиназа II (HK).

Многokrратно и достоверно показано, что большинство людей, страдающих ожирением и метаболическим синдромом, имеют повышенные уровни СЖК в плазме крови [14].

Нарушение метаболизма свободных жирных кислот — ключевое событие, ведущее к инсулинорезистентности. При ожирении адипоцитами синтезируется избыточное количество провоспалительных цитокинов [интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли (TNF, tumor necrosis factor)], что приводит к хроническому воспалительному процессу, в результате которого нарушается путь передачи инсулинового сигнала и повреждаются функции митохондрий, что нарушает гомеостаз глюкозы [15]. При ожирении в кровоток поступает избыток СЖК. Если они накапливаются в скелетных мышцах, это приведет к инсулинорезистентности. Миоциты не предназначены для переработки СЖК, поэтому метаболизм СЖК идет в них по «ложному пути». В результате образуются и накапливаются метаболиты СЖК: церамиды, диацилглицерол или ацил-КоА, — что ведет к нарушению передачи сигнала инсулина и тем самым к нарушению транспорта глюкозы. Так, например, излишние количества церамида тормозят путь трансдукции инсулинового сигнала за счет ингибирования фосфорилирования протеинкиназы Akt/PKB и блокируют транслокацию Akt/PKB из цитоплазмы в плазматическую мембрану, что затем инактивирует путь трансдукции инсулинового сигнала [7].

Кроме того, необходимо помнить о липотоксическом эффекте СЖК на поджелудочную железу, результатом чего является снижение ее секреторной активности (а в далеко зашедших стадиях и апоптоз клеток) и, следовательно, рост уровня гликемии [16]. Попавшие же в печень СЖК индуцируют там синтез эндогенной глюкозы, за счет чего уровень гликемии также возрастает.

Адипокины — гормоны жировой ткани. АМФ-киназа

Как упоминалось выше, в развитии инсулинорезистентности важную роль играет нарушение гормональной функции жировой ткани. Известно более 50 адипокинов, синтезируемых жировой тканью. Адипокины влияют на метаболизм липидов, гомеостаз глюкозы, процессы воспаления, свертывания, иммунитета, ангиогенеза, образования костной ткани, опухолевого роста и другие процессы [1].

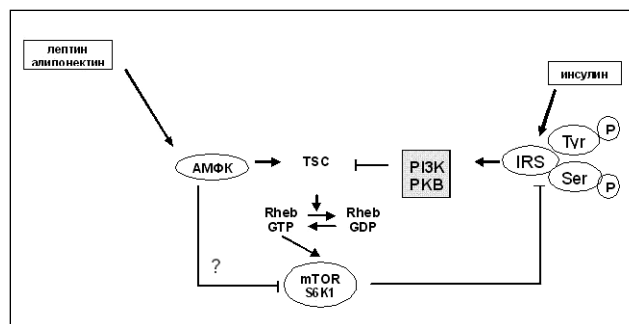
Адипонектин регулирует энергетический гомеостаз и оказывает противовоспалительный и антиатерогенный эффекты. Уровень адипонектина снижается при ожирении,

его концентрация в крови обратно коррелирует с индексом массы тела. Адипонектин уменьшает инсулинорезистентность, стимулируя фосфорилирование тирозина (рецептора инсулина) и повышая действие инсулина в скелетной мышце и печеночной ткани [17]. Еще один механизм влияния адипонектина на инсулинорезистентность заключается в снижении поступления жирных кислот в печень и стимуляции их окисления путем активации протеинкиназы, в результате чего уменьшается продукция глюкозы печенью, а также синтез липопротеидов очень низкой плотности [18].

Лептин оказывает свои эффекты на множество метаболических путей (участвует в регуляции гемопоэза, ангиогенеза, апоптоза адипоцитов). Однако для настоящей работы больший интерес представляет участие адипокинов в энергетическом гомеостазе. Лептин, влияя на ядра гипоталамуса, формирует чувство насыщения, активирует процессы расходования жировой ткани, уменьшает размеры адипоцитов, снижает выделение в кровь инсулина [19]. Результатом всех вышеперечисленных влияний является активация катаболизма. Уровень лептина также коррелирует с количеством жировой ткани, однако прямопропорционально. Стоит отметить, что свое действие лептин осуществляет через специфические Ob-рецепторы, расположенные во всех органах и тканях (следовательно, можно утверждать, что влияние лептина является генерализованным), а адипонектин — через рецепторы AdipoR1 (найденны в мышечной ткани) и AdipoR2 (в печени). Впрочем, действие лептина и адипонектина в регуляции энергетического гомеостаза принципиально не отличается, они активируют разные сигнальные пути, однако приводят к одному и тому же результату, к активации катаболизма. Чувство насыщения и, следовательно, участие в регуляции пищевого поведения формируются за счет действия лептина на ядра гипоталамуса, где, активируя JAK-STAT-путь, он приводит к возникновению возбуждения, которое по волокнам симпатической нервной системы распространяется на клетки-мишени лептина [20]. Так, во время голода возрастает уровень нейропептида Y в аркуатном и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса, что приводит к росту аппетита и гиперинсулинемии. Кроме того, в мышечных клетках, печени, адипоцитах после воздействия лептина увеличивается количество аденозин-монофосфата (АМФ), что, следовательно, приводит к активации АМФ-киназы (АМФК). АМФК — это вещество, которое в последнее время считается одним из основных ферментов, участвующих в регуляции энергетического обмена в организме и восстанавливающих энергетический гомеостаз. Она активирует процессы катаболизма, синтеза АТФ и, соответственно, инактивирует процессы анаболизма. АМФК активирует окисление жирных кислот, транспорт глюкозы в клетки, гликолиз в мышцах, печени, при этом ингибирует глюконеогенез, синтез холестерина; она замедляет синтез белка, угнетает секрецию инсулина в поджелудочной железе [21].

Кроме того, АМФК препятствует возникновению инсулиновой резистентности за счет регуляции проведения инсулинового сигнала (рис. 2).

Рисунок 2. Схема регуляции инсулинового сигнала; влияние адипонектинов



Как уже говорилось выше, инсулин опосредованно, через свои рецепторы, фосфорилирует по тирозину субстрат IRS. Последний в свою очередь запускает каскад реакций, результатом которого является дефосфорилирование и ингибирование TSC, то есть происходит инактивация ингибитора mTOR. mTOR становится активным и запускает каскад реакций, приводящих к фосфорилированию субстрата IRS по серину, его инактивации. Субстрат IRS становится неспособен выполнять свою функцию по проведению и реализации инсулинового сигнала в клетке. Инсулин по механизму отрицательной обратной связи ингибирует свою рецепцию; развивается инсулиновая резистентность. Гормон может синтезироваться в нормальном количестве, но реализовать свою функцию в клетках-мишенях не в состоянии.

АМФК препятствует такому развитию событий. В активном состоянии она, напротив, фосфорилирует и активирует TSC. Следствием этого является инактивация mTOR и, соответственно, отсутствие фосфорилирования IRS по серину. В результате ничто не препятствует проведению инсулинового сигнала в клетку [22].

Таким образом, в основе регуляции энергообмена и поддержания энергетического гомеостаза лежат сложные, многоступенчатые механизмы, нарушение которых может повлечь за собой развитие инсулинорезистентности.

В этом обзоре мы суммировали имеющиеся в настоящее время данные, помогающие понять роль нарушений передачи инсулинового сигнала в развитии инсулинорезистентности. Среди многих молекул, вовлеченных в передачу сигнала, наибольший интерес представляют PKB и транскрипционный фактор Foxo1a, так как их дисфункция приводит к возникновению инсулинорезистентности *in vivo*.

Теперь имеются дополнительные данные, подтверждающие, что жировая ткань не только является источником СЖК, но также представляет собой активный эндокринный орган. Среди наиболее изученных адипокинов на первом месте стоят лептин и адипонектин, способствующие повышению чувствительности к инсулину. Следовательно, воздействуя на активность данных агентов, можно регулировать процесс инсулинорезистентности.

Литература

1. Метаболический синдром / Под ред. чл.-корр. РАМН Г.Е. Ройтберга. — М.: МЕД-54 пресс-информ, 2007. — 224 с.
2. Kahn B.B. The relative contributions of insulin resistance and β -cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes // *Diabetologia*. — 2003. — Vol. 46, № 1. — P. 3–19.
3. Baumann C.A., Ribon V., Kanzaki M. et al. CAP defines a second signaling pathway required for insulin-stimulated glucose transport // *Nature*. — 2000. — Vol. 407, № 6801. — P. 202–207.
4. Previs S.F., Withers D.J., Ren J.M., White M.F., Shulman G.I. Contrasting effects of IRS-1 versus IRS-2 gene disruption on carbohydrate and lipid metabolism in vivo // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275, № 50. — P. 38990–38994.
5. White M.F. IRS proteins and the common path to diabetes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 283, № 3. — P. F413–F422.
6. Alessi D.R., Cohen P. Mechanism of activation and function of protein kinase B // *Curr. Opin. Genet. Dev.* — 1998. — Vol. 8, № 1. — P. 55–62.
7. Zinker B.A., Rondinone C.M., Trevillyan J.M., Gum R.J., Ciampit J.E. PTP1B antisense oligonucleotide lowers PTP1B protein, normalizes blood glucose, and improves insulin sensitivity in diabetic mice // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 2002. — Vol. 99, № 17. — P. 11357–11362.
8. Elchebly M., Payette P., Michaliszyn E. et al. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene // *Science*. — 1999. — Vol. 283, № 5407. — P. 1544–1548.
9. Kohn A.D., Summers S.A., Birnbaum M.J., Roth R.A. Expression of a constitutively active Akt Ser/Thr kinase in 3T3-L1 adipocytes stimulates glucose uptake and glucose transporter 4 translocation // *Biol. Chem.* — 1996. — Vol. 271, № 49. — P. 31372–31378.
10. Kohn A.D., Barthel A., Kovacina K.S. et al. Construction and characterization of a conditionally active version of the serine/threonine kinase Akt // *Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273, № 19. — P. 11937–11943.
11. Wang Q., Somwar R., Bilan P.J. et al. Protein kinase B/Akt participates in GLUT4 translocation by insulin in L6 myoblasts // *Mol. Cell. Biol.* — 1999. — Vol. 19, № 6. — P. 4008–4018.
12. Kotani K., Ogawa W., Matsumoto M. et al. Requirement of atypical protein kinase C for insulin stimulation of glucose uptake but not for Akt activation in 3T3-L1 adipocytes // *Mol. Cell. Biol.* — 1998. — Vol. 18, № 12. — P. 6971–6982.
13. Björntorp P. Fatty acids, hyperinsulinemia, and insulin resistance: which comes first? // *Curr. Opin. Lipidol.* — 1994. — Vol. 5, № 3. — P. 166–174.
14. Bosello O., Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome // *Obes. Rev.* — 2000. — Vol. 1, № 1. — P. 47–56.
15. Bandyopadhyay G., Standaert M.L., Sajan M.P. et al. Dependence of insulin-stimulated glucose transporter 4 translocation on 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 and its target threonine-410 in the activation loop of protein kinase C- α // *Mol. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 13, № 10. — P. 1766–1772.
16. Unger R.H. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM: genetic and clinical implications // *Diabetes*. — 1995. — Vol. 44, № 8. — P. 863–870.
17. Stratford S., Hoehn K.L., Liu F., Summers S.A. Regulation of insulin action by ceramide: dual mechanisms linking ceramide accumulation to the inhibition of Akt/protein kinase B // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279, № 35. — P. 36608–36615.
18. Berg A.H., Combs T.R., Scherer P.E. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 13, № 2. — P. 84–89.
19. De Luis D.A., Perez Castrillón J.L., Dueñas A. Leptin and obesity // *Minerva Med.* — 2009. — Vol. 100, № 3. — P. 229–236.
20. Бутрова С.А., Плохая А.А. Ожирение и сахарный диабет: общность этиологии и профилактики // *Сахарный диабет*. — 2005. — № 3. — С. 45–50.
21. Kahn B.B., Alquier T., Carling D., Hardie D.G. AMP-activated protein kinase: Ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism // *Cell Metabolism*. — 2005. — Vol. 1, № 1. — P. 15–24.
22. Mishra P., Chakrabarti R. The role of ANP kinase in diabetes // *Indian J. Med. Res.* — 2007. — Vol. 125, № 3. — P. 389–398.