

Сигнална трансдукция

Цели

Целите на преподавателя са:

- 1) да се даде кратка характеристика на сигналната трансдукция през мембрани;
- 2) да се разгледат извънклетъчните сигнали (хормони, растежни фактори, невротрансмитери), рецепторите за тези сигнали и вторичните посредници;
- 3) да се разгледа пример за действието на хормони, които се свързват към вътреклетъчни рецептори;
- 4) да се разгледа пример за действието на хормони, които се свързват към рецептори по клетъчната повърхност.

След работа с този раздел студентите ще могат да постигнат следните учебни цели:

А. Знания

1. Да дадат определение и обща характеристика на сигналната трансдукция през мембрани;
2. Да изброят различни видове извънклетъчни сигнали;
3. Да дадат определение и изброят типовете хормони в зависимост от радиуса на действие, химическа структура и разтворимост;
4. Да дадат определение и примери за растежни фактори, цитокини, лимфокини, монокини, интерлевкини, невротрансмитери, и други извънклетъчни сигнали;
5. Да дадат определение и обща характеристика на рецепторите на извънклетъчните сигнали;
6. Да дадат определение и примери за вторични посредници;
7. Да изброят бързо- и бавно-проявяващите се ефекти, които предизвиква свързването на инсулин към специфичния рецептор;

Б. Разбирания

1. Да обяснят действието на хормони, които се свързват към вътреклетъчни рецептори;
2. Да обяснят структурата и функциите на G-белтъци (семейство на G-белтък);
3. Да опишат компонентите на аденилат циклазната система;
4. Да опишат компонентите на фосфатидилинозитоловата система;
5. Да опишат структурата и функциите на инсулиновия рецептор;
6. Да опишат компонентите на трансдукционната система за инсулин

В. Умения

1. Да приложат познанията си върху този и предишни раздели и представят схема за функциите на аденилат циклазната система;
2. Да представят схема за функциите на фосфатидилинозитоловата система;
3. Да представят схема за функциите на трансдукционната система за инсулин;
4. Да илюстрират особеностите на метаболизма при здрав човек в сито състояние при нормално отделяне на инсулин;
5. Да представят действието на инсулин върху регулаторни ензими в здрав човек.

17.1. Резюме

Сигналната трансдукция е процес, при който извънклетъчен сигнал се преобразува във вътреклетъчен сигнал. Извънклетъчният сигнал може да бъде хормон, невротрансмитер, растежен фактор и др.

Хормоните въздействат върху прицелните клетки чрез свързване към рецептори, които предават сигнала към вътрешността на клетката. Рецепторите са специфични белтъци с две основни функции: 1) свързване на сигнала и 2) преобразуване на сигнала и задвижване на биологичен отговор.

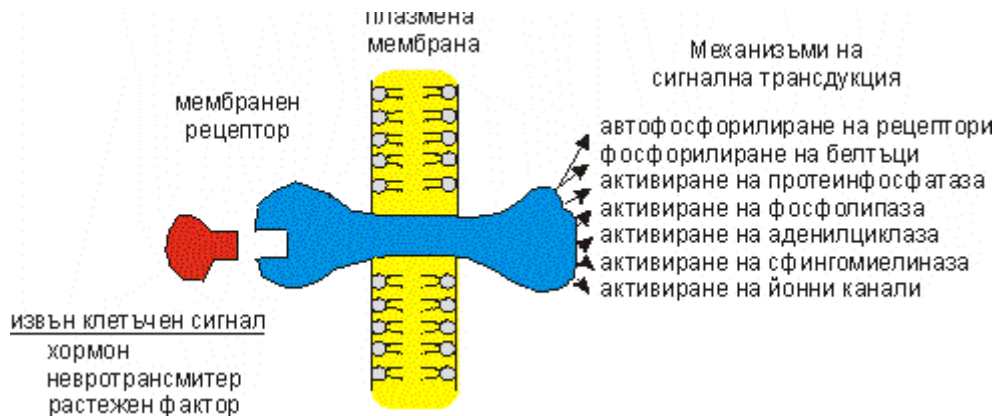
Аденилат циклазната система се състои от рецептор, хетеротримерен G-белтък, аденилат циклаза и цАМФ-зависима протеин киназа А. G-белтъците могат да стимулират или инхибират аденилат циклазата. Свързването напр. на адреналин към β -адренергичен рецептор променя конформацията му. Това активира аденилат циклазата, която превръща АТФ в цАМФ. Като вторичен посредник цАМФ активира протеин киназа А. Активната протеин киназа А фосфорилира различни ензими, с което ги активира (напр. фосфорилаза на гликоген фосфорилаза) или инхибира (напр. гликоген синтаза). Активиранияте ензими, от своя страна могат да фосфорилират други ензими - напр. фосфорилазата на гликоген фосфорилазата фосфорилира гликоген фосфорилазата. Чрез тази каскада от реакции сигналът на адреналин, без хормонът да влиза в клетката, се амплифицира и бързо се разгражда резервното гориво гликоген до глюкоза.

Фосфоинозитидната система също се състои от рецептор и G-белтък, но тук свързването на хормона води до хидролиза на фосфатидил инозитол-4,5-бисфосфат до инозитол-1,4,5-трифосфат и диацилглицерол. Последният е липидно разтворим вторичен посредник. Той остава в плазмената мембрана, където активира протеин киназа С. За пълното активиране на този ензим е необходимо също присъствие на фосфатидилсерин и Ca^{2+} . Освобождането на Ca^{2+} от транспортните канали в ендоплазмения ретикулум става под въздействие на инозитол-1,4,5-трифосфат, който като зареден, водно разтворим вторичен посредник дифундира до ендоплазмения ретикулум, свързва се към тези канали и ги отваря. Излизането на Ca^{2+} и стократно му увеличение в цитоплазмата води до активиране и на други белтъци освен протеин киназа С.

Рецепторите с тирозин киназна активност фосфорилират специфични тирозинови остатъци след свързване на хормона. Напр. инсулиновият рецептор има вътрешна тирозин киназна активност. Предполага се, че автофосфорилирането на тирозинови остатъци в рецептора задвижва серия от белтък-белтъчни взаимодействия, които водят до активиране на фосфатидил инозитол 3-киназа и MAP киназната каскада. Това повлиява транспорт на субстрати и йони, променя ензимни активности, а също и генната експресия.

17.2. Обща характеристика на сигнална трансдукция през мембрани

Сигналната трансдукция е процес, при който извънклетъчен сигнал се преобразува във вътреклетъчен сигнал или сигнали. Вътреклетъчните сигнали предизвикват различни биологични отговори (виж фиг.17-1.).



Фиг. 17-1. Сигнална трансдукция - предаване на извънклетъчния сигнал през мембраната посредством рецептор за задвижване на биологични отговори. Изброени са различни механизми, чрез които рецепторите предават сигнала навътре в клетката.

Извънклетъчният сигнал може да бъде хормон, невротрансмитер, растежен фактор и др. Свързването на извънклетъчния сигнал към мембранен рецептор води до промени в рецептора (конформационни или други, напр. фосфорилиране-дефосфорилиране). Това задвижва серия от реакции, чрез които информацията, носена от извънклетъчния сигнал, се преобразува във вътреклетъчен сигнал, предизвикващ биологичен отговор.

17.3. Извънклетъчни сигнали

17.3.1. Хормони

Живите организми координират дейностите си на всяко ниво на тяхната организация чрез сложни сигнални системи, съдържащи химични посредници, известни като хормони. При висшите животни ендокринните жлези синтезират и освобождават хормони, които се пренасят по кръвен път до прицелните им клетки. Само клетки, които имат съответните рецептори, могат да отговорят на хормоните.

Първоначалното определение за хормоните като вещества, синтезирани от ендокринни жлези, понастоящем е разширено. Днес терминът хормон се отнася за всяко вещество в организма, което пренася сигнал, за да породи някакъв вид промяна на клетъчно ниво [1].

Хормоните се класифицират въз основа на радиуса на тяхното действие като ендокринни, паракринни и аутокринни. Ендокринните хормони представляват клас хормони, които се образуват в една тъкан, или "жлеза", изминават значително разстояние по кръвен път и достигат до прицелна клетка, която има съответните рецептори. Паракринните хормони се образуват от дадена клетка и изминават сравнително малко разстояние, за да взаимодействат с рецептори върху съседни клетки. При аутокринните хормони хормонът се произвежда от клетка, която е и прицелна за същия хормон.

В зависимост от химичната им структура хормоните се разделят на производни на аминокиселини, пептиди и стероиди.

В зависимост от разтворимостта им, хормоните са хидрофобни (лесно преминаващи през клетъчните мембрани) и хидрофилни (непреминаващи през мембраните). За

хидрофобните хормони рецепторите са вътреклетъчни (в цитоплазмата или в ядрото), а за хидрофилните - по повърхността на клетката.

17.3.2. Растежни фактори, невротрансмитери и други извънклетъчни сигнали

Много протеинови хормони, известни като растежни фактори, стимулират деленето и диференцирането на своите прицелни клетки чрез свързване към рецептори. Растежните фактори се секретират паракринно или автокринно.

Цитокините са уникално семейство растежни фактори. Секретирани главно от левкоцити, цитокините стимулират и двата основни типа имунен отговор:

- 1) хуморален, свеждащ се до изработване и отделяне на антитела в кръвната плазма, които специфично свързват чужди макромолекули и ги неутрализират.
- 2) клетъчен, свеждащ се до образуване на специализирани клетки, които реагират с чуждите вещества и ги разрушават.

Цитокините също стимулират активирането на фагоцитните клетки.

Цитокините, които се секретират от лимфоцити, се наричат лимфокини. Секретирани от моноцити или макрофаги, се наричат монокини. Много от лимфокините са известни като интерлевкини, тъй като те не само са секретирани от левкоцити, но могат и да въздействат на техните клетъчни отговори.

Невротрансмитерите са вещества, които се секретират от неврони и се пренасят на късо разстояние до прицелни клетки, където предизвикват физиологичен отговор, напр. мускулно съкращение, предаване на нервно възбуждение и др.

Много вещества са едновременно хормони (произведени от ендокринни жлези) и невротрансмитери (произведени от нервни клетки). Например норадреналин и адреналин са хормони на адреналната медула. Норадреналинът е и невротрансмитер в постганглийната симпатикова нервна система. Норадреналин и адреналин са невротрансмитери в централната нервна система.

Към извънклетъчните сигнали спадат и ейкозаноидите, които са производни на ненаситените мастни киселини с 3, 4 или 5 двойни връзки.

17.4. Рецептори

Рецепторите са белтъци, в някои случаи сложни белтъци (гликопротеини).

Рецепторите се характеризират с:

- 1) Висок афинитет към сигнала;
- 2) Свързването е високо специфично.
- 3) Свързването показва насищане
- 4) Свързването е лесно обратимо.

Първите две особености обясняват защо, въпреки че хормоните в кръвта са в нищожно ниски концентрации (от 10^{-15} до 10^{-9} M), а други вещества са в много високи концентрации (от порядъка на 10^{-5} до 10^{-3} M), рецепторът разпознава своя хормон сред много други хормони и сред голям излишък от други молекули.

Рецепторът има две основни функции: 1) да свърже сигнала; и 2) да преобразува сигнала, за да се задвижи характерен биологичен отговор. С това рецепторът се различава от обикновените свързващи или транспортни белтъци, като хемоглобин (свързва и транспортира кислород) или глюкозният преносител.

Рецепторите за пептидните хормони и производните на аминокиселини хормони са разположени на повърхността на клетката. Рецепторите за стероидните хормони са в цитоплазмата (например за глюкокортикоиди) или в ядрото. Рецепторът за тироидния хормон е в ядрото.

За един хормон може да има няколко различни рецептори - например за адреналин има α_1 и α_2 -адренергични рецептори. α_1 -рецепторите активират фосфолипаза C, α_2 -рецепторите инхибират аденилат циклаза, а β -рецепторите активират аденилат циклазата.

Едни и същи механизми за трансдукция може да се използват от различни хормони. Например адреналин (производно на аминокиселина) и глюкагон (пептид) активират аденилат циклаза.

17.5. Вторични посредници

Извънклетъчният сигнал се означава като първичен пратеник. Предаването на сигнала вътре в клетката се осъществява от вторични посредници. Такива са:

цАМФ - активира протеин киназа A;

цГМФ - активира протеин киназа G;

фосфатидилинозитол-1,4,5-трифосфат - активира протеин киназа C;

Ca^{2+} и калмодулин - активират няколко протеин кинази, наречени Ca^{2+} /калмодулин протеин кинази I, II и III.

Вторичен посредник може да бъде също киназна или фосфатазна каскада (например за инсулин и други растежни фактори) и хормон-рецепторен комплекс (например при стероидни хормони).

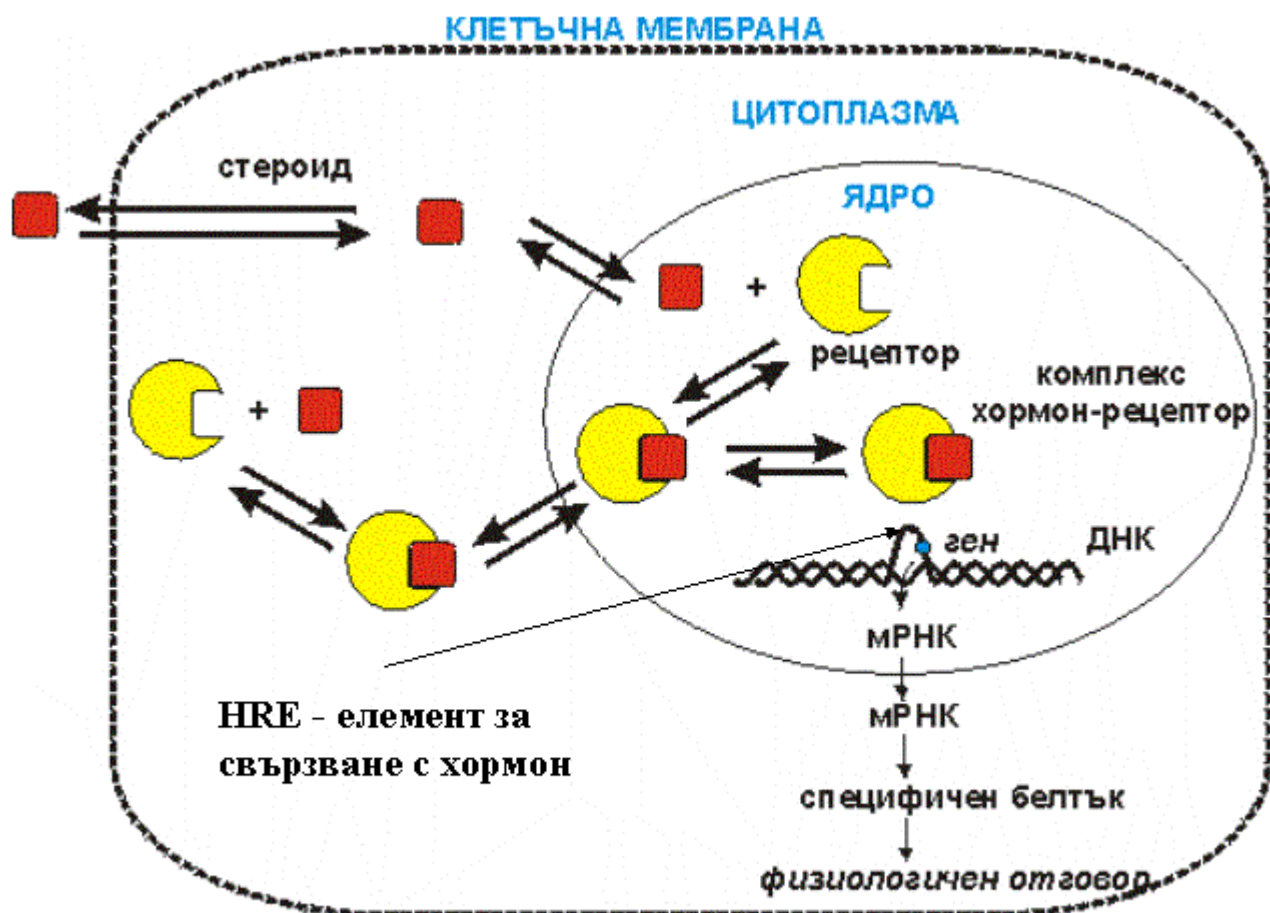
17.6. Действие на хормони, които се свързват към вътреклетъчни рецептори

Тук спадат стероидните хормони: андрогени, естрогени, минералкортикостероиди и глюкокортикостероиди, калцитриол (производно на витамин D_3), ретиноева киселина (производно на витамин A), и тироидните хормони тироксин и трийодтиронин.

Всички те са хидрофобни и минават лесно през плазмената мембрана (фиг. 17-2). В цитоплазмата или в ядрото се свързват със специфичен рецептор.

Хормон-рецепторният комплекс е вътреклетъчният сигнал. Този комплекс се свързва със специфичен регулаторен участък от ДНК, означаван на английски HRE (hormone response element).

Гени, контролирани от няколко хормона, имат съответно толкова регулаторни участъци. При свързване на комплекса с тези участъци се повлиява генната експресия, обикновено транскрипцията на специфични гени.

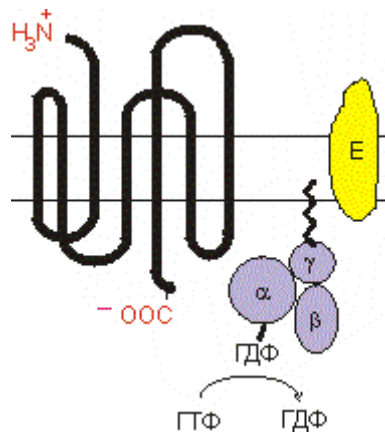


Фиг. 17-2. Механизъм на действие на хидрофобните хормони (стероидни и тироидни). Тези хормони преминават през мембраната, свързват се със своя рецептор в цитоплазмата или в ядрото и повлиявайки регулаторни участъци в ДНК, променят генната експресия.

17.7. Действие на хормони, които се свързват към рецептори по клетъчната повърхност

17.7.1. G-белтъци

Много адренергични рецептори и рецептори за полипептидни хормони в еукариоти предават сигнала с помощта на вътреклетъчни мембранно разположени хетеротримерни G-белтъци, наречени така, защото свързват гуаниловите нуклеотиди ГТФ и ГДФ. Семейството на хетеротримерния G-белтък съдържа най-малко 20 членове, всеки изграден от по една α , β и γ субединици (виж фиг. 17-3). Установени са 15 α , 5 β и 6 γ субединици. G-белтъците за аденилат циклазата биват стимулаторни (G_s) и инхибиторни (G_i), в зависимост от това дали съдържат стимулаторна (α_s) или инхибиторна (α_i) субединица. Друг G_q белтък активира фосфолипаза C, а G_k и G_{Ca} регулират калиеви и калциеви канали.

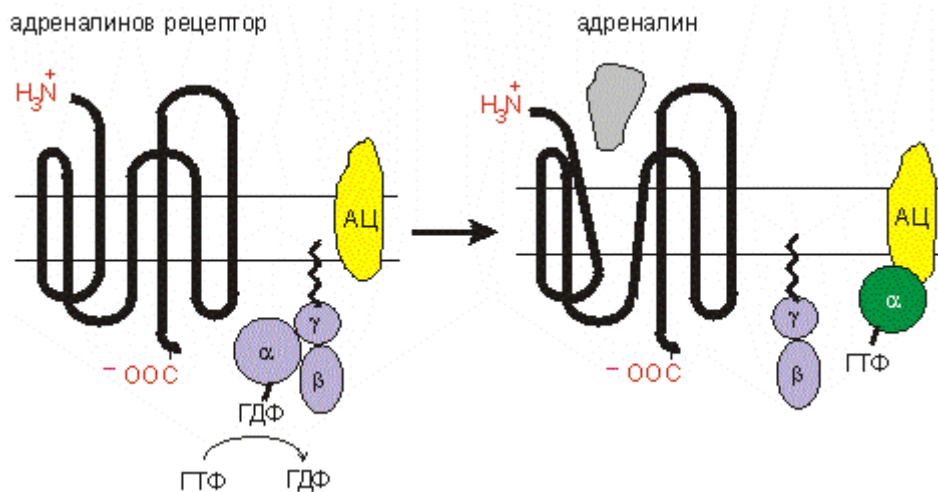


Фиг . 17-3. G-белтъци - необходими за предаване на хормоналния сигнал между рецептора и мембранно разположен ензим. Рецепторът е представен в черен цвят с характерните 7 спирални фрагменти, които прошнуроват мембраната. G-белтъкът е в лилаво, съставен от три субединици (α, β и γ). Мембранно-разположеният ензим, който се активира или инхибира, е представен в жълто.

17.7.2. Аденилат циклазна система

Тази система се състои от мембранно-разположени адренергични рецептори, G-белтъци и ензима аденилат циклаза. Обикновено тази система активира протеин киназа А. Използва се също и следната терминология: аденилат циклазната система активира протеин киназния път А или протеин киназната каскада А.

Рецепторът за адреналин има 7 трансмембрални сегменти и взаимодейства с G-белтъци (фиг. 17-4-1).



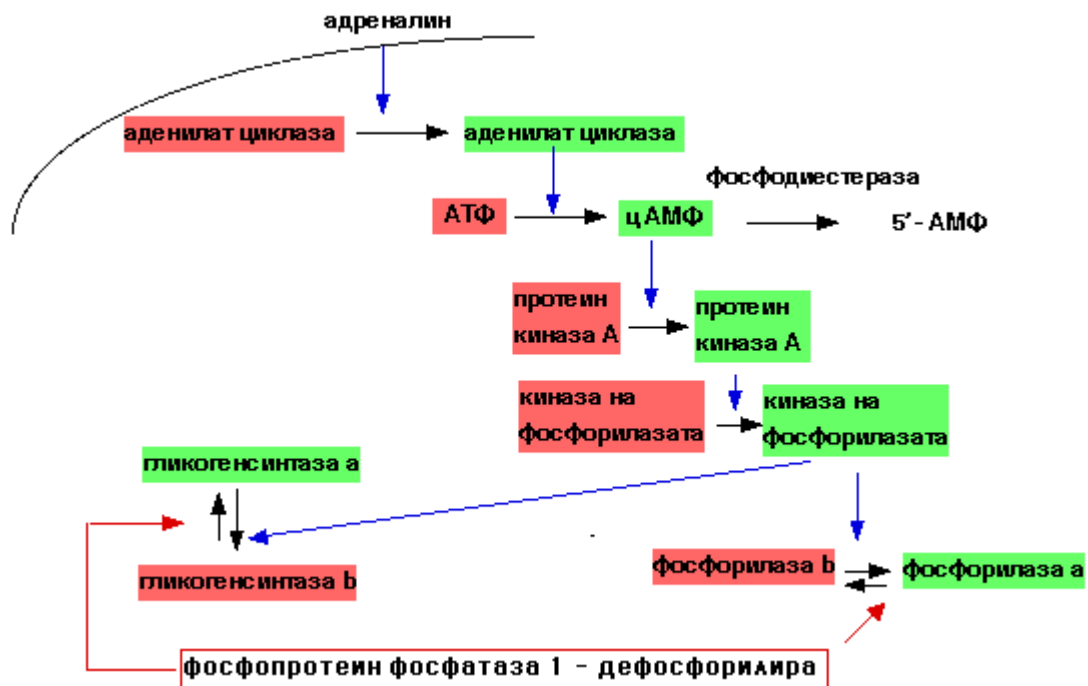
Фиг . 17-4-1. Аденилат циклазна система (рецептор, G-белтък и аденилат циклаза). В неактивно състояние α-субединицата на G-белтъка съдържа ГДФ, а в активно - ГТФ.

В отсъствие на хормон тази система е неактивна. При свързване на хормона към рецептора, последният променя конформацията си, което води до промени в G-белтъка. α_s освобождава ГДФ и поема ГТФ. Това причинява отделяне на α_s и

свързване на α_s към аденилат циклазата, която става активна и катализира превръщането на АТФ в цикличен АМФ (цАМФ).

Образуването на цАМФ активира протеин киназа А, която фосфорилира различни белтъци в клетката.

На фиг. 17-4-2 е представена познатата каскада от реакции за активиране на гликоген фосфорилаза и инхибиране на гликоген синтаза. Протеин киназа А фосфорилира киназата на фосфорилазата, последната фосфорилира гликоген фосфорилаза и гликоген синтаза, като активира първата и инхибира последната.

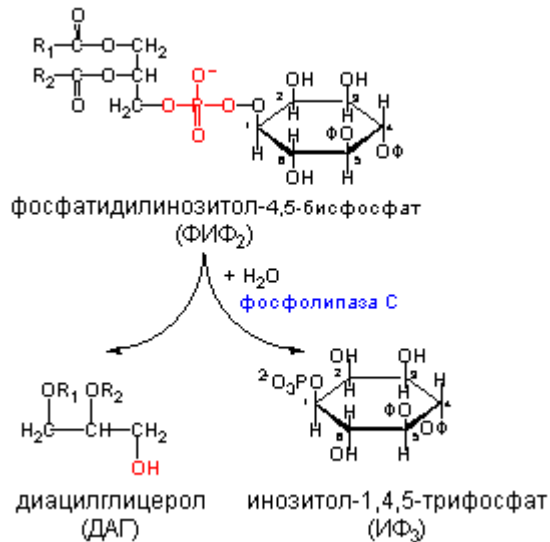


Фиг. 17-4-2. Амплифициране на хормоналния сигнал вътре в клетката чрез каскада от реакции на фосфорилиране.

Концентрацията на хормона е от порядъка 10^{-9} , концентрацията на цАМФ - около 10^{-6} , т.е. 1000 пъти по-висока. Концентрацията на глюкозата, получаваща се при разграждане на гликоген е от порядъка 10^{-3} , т.е. амплифицирането на сигнала е 10^6 пъти.

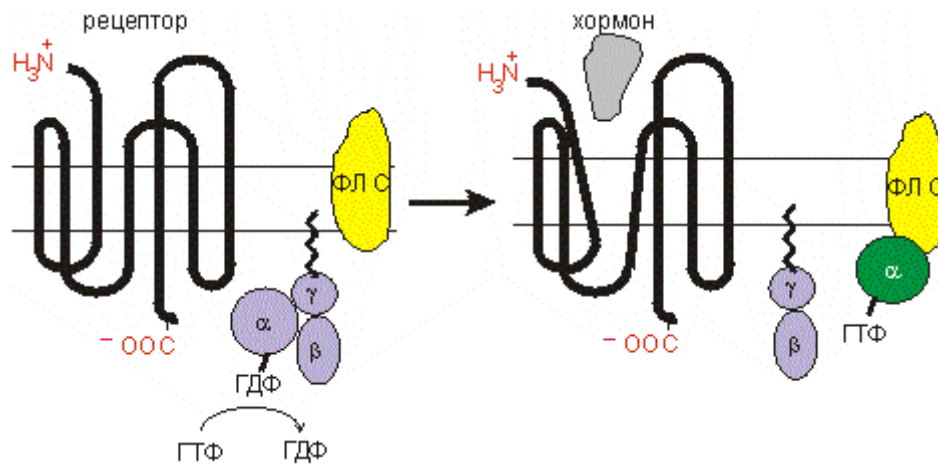
17.7.3. Фосфатидилинозитолов път

Фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (ФИФ₂) е фосфорилиран глицерофосфолипид (фиг. 17-5). Той е слабо застъпен компонент на вътрешния слой на плазмената мембрана. Част е от система, която трансдуцира много хормонални сигнали.



Фиг. 17-5. Структура и разграждане на фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат до инозитол-1,4,5-трифосфат под действие на фосфолипаза С.

Както аденилат циклазната система, и фосфоинозитидната система се състои от рецептор със седем трансмембранни сегменти, хетеротримерен G_q-белтък и ензима фосфолипаза С (фиг. 17-6). Фосфоинозитидната система активира специфична протеин киназа С.

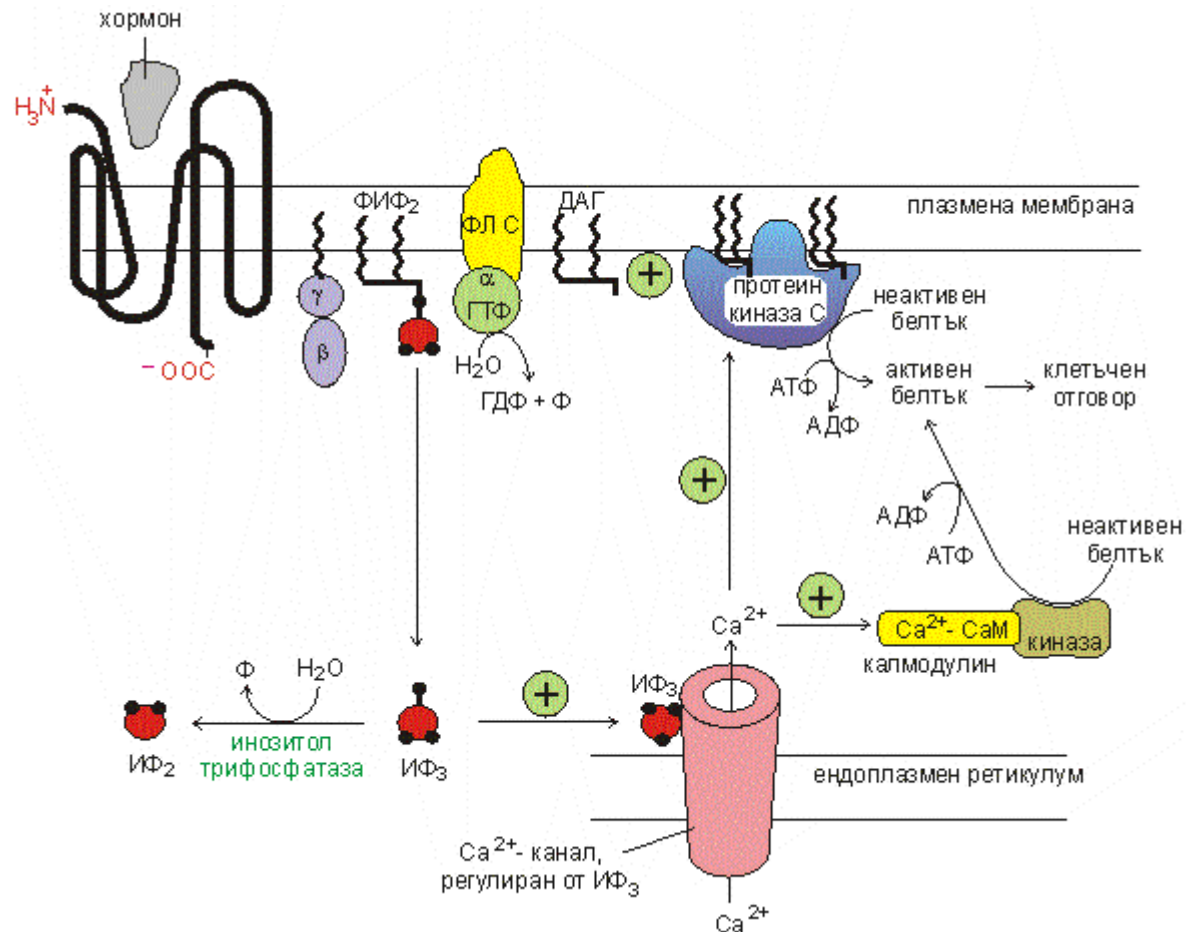


Фиг. 17-6. Фосфоинозитидна система.

Състои се от рецептор (представен с черен цвят), G-белтък (в лилав цвят) и ензим фосфолипаза С (Фл С) (в жълт цвят). Тази система активира протеин киназа С.

В отсъствие на хормон G_q-белтъкът е в неактивна форма и неговата α-субединица съдържа ГДФ. Свързването на хормона към рецептора изменя конформацията на рецептора и това стимулира активирането на G_q-белтъка. α-Субединицата на този белтък заменя своя свързан ГДФ за ГТФ. Комплексът α-субединица - ГТФ се отделя от βγ-субединиците и се придвижва в плазмената мембрана, където активира мембранно-свързания ензим фосфолипаза С. Активирането продължава докато α-субединицата катализира хидролизата на нейния свързан ГТФ до ГДФ.

Активираният ензим фосфолипаза С катализира хидролизата на ФИФ₂ в неговата глицеро-фосфатна връзка, давайки инозитол-1,4,5-трифосфат (ИФ₃) и 1,2-диацилглицерол (ДАГ) - фиг. 17-7.



Фиг. 17-7. Фосфоинозитиден път.

Плюсовият знак върху зелено кръгче означава стимулиране. ИФ₃ стимулира отварянето на канал за транспорт на Ca²⁺. Ca²⁺ активира протеин киназа С и многобройни клетъчни процеси чрез посредничеството на калмодулин (CaM). Неполарният диацилглицерол е липидно разтворим вторичен посредник. Той остава в плазмената мембрана, където стабилизира и активира протеин киназа С да фосфорилира различни белтъци.

Заредената молекула на ИФ₃ е водноразтворим вторичен посредник, който дифундира през цитоплазмата до ендоплазмения ретикулум. Там тя се свързва към и индуцира отварянето на канал за транспорт на Ca²⁺. Това води до излизане на Ca²⁺ от ендоплазмения ретикулум. Цитозолната концентрация на Ca²⁺ се увеличава от около 0,1 μM до 10 μM и това активира многобройни клетъчни процеси чрез посредничеството на калмодулин (CaM).

Неполарният диацилглицерол е липидно разтворим вторичен посредник. Той остава в плазмената мембрана, където активира протеин киназа С да фосфорилира и с това да модулира активността на няколко различни белтъци.

Известни са много протеин кинази С. Те се различават по тъканна експресия, вътрешноклетъчно разположение и изискванията за диацилглицерол, който ги активира.

В неактивно състояние протеин киназа C е фосфорилиран цитозолен белтък. Диацилглицерол увеличава афинитета към мембраната на протеин киназа C и така също помага за стабилизирането ѝ в активна конформация.

Друг липиден вторичен посредник, сфингозинът, освободен от сфинголипиди, инхибира протеин киназа C.

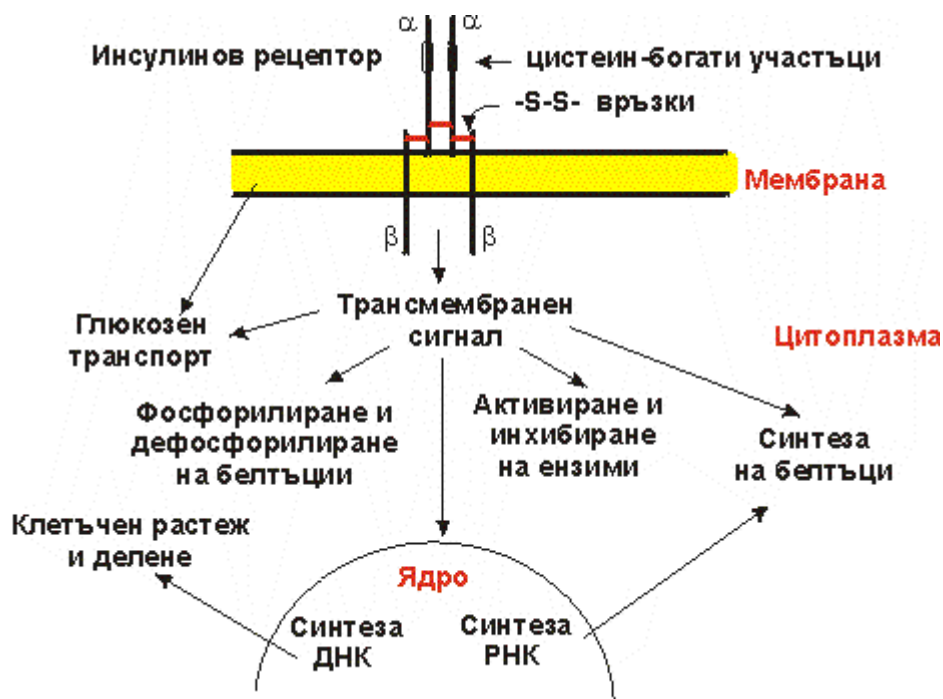
Каталитичните активности на протеин киназа C и протеин киназа A са близки. И двете фосфорилират серинови и треонинови остатъци.

Някои рецептори, действащи като тирозин кинази, активират форма на фосфолипаза C, която съдържа два SH2 домени. Това е пример на т.нар. cross talk, или взаимодействие между различни сигнално-трансдукционни пътища.

17.7.4. Трансдукционна система за инсулин - пример за трансдукционни системи с тирозинкиназна активност и за участие на киназни каскади

Инсулин се свързва към специфичен гликопротеинов рецептор върху повърхността на прицелните клетки и предизвиква разнообразни ефекти с различна бързина. Секунди до минути са необходими за промени в транспорта на глюкоза, фосфорилиране на белтъци, ензимно активиране и инхибиране, синтеза на РНК. Часове са необходими за повлияване на белтъчна биосинтеза, репликация на ДНК и клетъчен растеж и делене.

Инсулиновият рецептор е хетеродимер от две субединици α и β в конфигурация $\alpha_2\beta_2$, свързани чрез S-S връзки (фиг. 17-8). И двете субединици са гликозилирани. Отстраняването на галактоза и сиалова киселина снижава свързването на инсулин към рецептора и ефекта му.



Фиг. 17-8. Структура на инсулинов рецептор и разнообразни ефекти, предизвиквани от инсулин. За разлика от бързо проявяващите се ефекти на инсулин (сек до мин) върху глюкозен транспорт, фосфорилиране на белтъци, ензимно повлияване и синтеза на РНК, часове са необходими за биосинтеза на ДНК и белтъци и клетъчно делене и растеж.

По-големите β -субединици (135 KD) са изцяло отвън и те свързват инсулин чрез богат на цистеин участък (първа функция на рецептора). По-нискомолекулните β -субединици (95 KD) са трансмембранно разположени и осъществяват сигналната трансдукция (втора функция на рецептора).

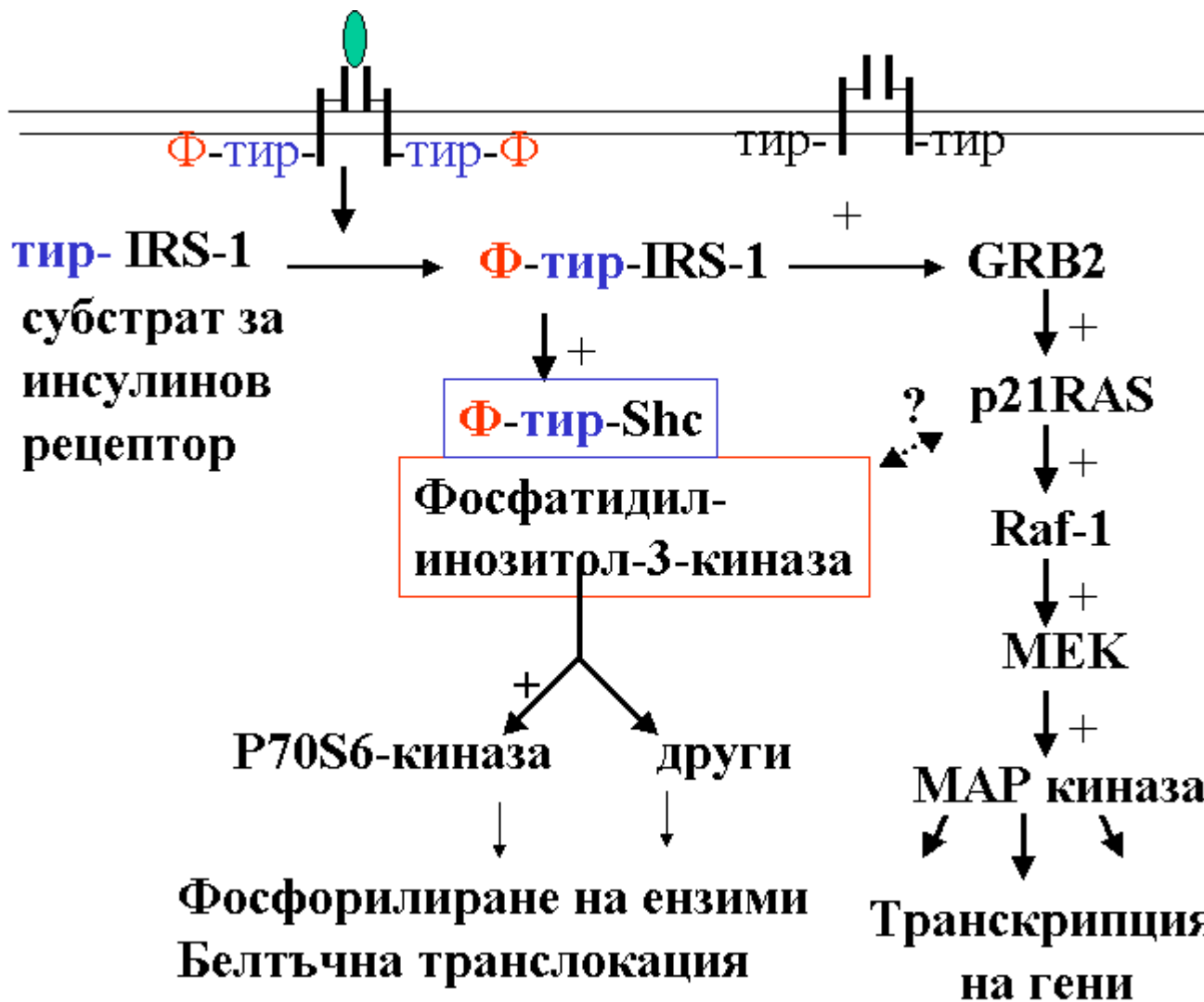
Цитоплазменият участък на β -субединиците има тирозин киназна активност и автофосфорилиращо място. И двете са важни за сигналната трансдукция и за действието на инсулин.

Инсулиновият рецептор непрекъснато се синтезира и разгражда (полуживот 7-12 часа). Синтезира се като една полипептидна верига, както и самият инсулин. От тази верига чрез разграждане и отделяне на излишни участъци се оформят двете субединици. Инсулиновият рецептор е силно консервативен белтък.

При свързване на инсулин към рецептора протичат следните събития:

- 1) конформационна промяна на рецептора;
- 2) рецепторите взаимодействат помежду си и образуват микроагрегати;
- 3) рецепторът се интернализира (Това е начин за контрол на концентрацията на рецептора и неговата обмяна).
- 4) генерират се един или повече вътреклетъчни сигнали.

Автофосфорилираните β -субединици на рецептора фосфорилират белтъци, наречени субстрати на инсулиновия рецептор (IRS-1, IRS-2 и др.) - виж фиг. 17-9.



Фиг. 17-9. Трансдукционната система за инсулин - пример за трансдукционни системи с тирозинкиназна активност и участие на киназни каскади.

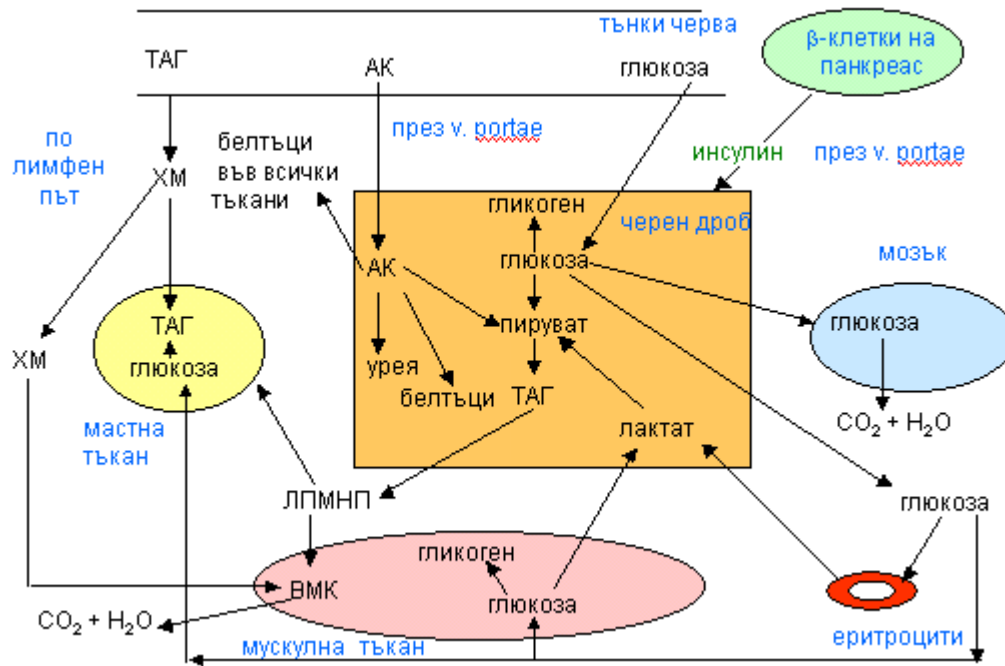
Фосфорилираният IRS-1 по тирозинови остатъци се свързва специфично към консервативни домени на различни белтъци, означени като SH2-домени. SH2-домените са дълги около 100 аминокиселинни остатъци, чиято последователност е като тази в белтъка Scr (от Sarcoma-вирус). SH2-домените са директно отговорни за предаване на сигнала и проявяване ефектите на инсулин. Един от тях е фосфатидилинозитол-3-киназа. Тя активира друга киназа (p70S6 киназа, която е киназа за p70-рибозомен белтък S6) и други белтъци.

Инсулин предава сигнал към една или повече каскади. Друг белтък, съдържащ SH2-домен е GRB2 (произнася се граб две). Съкращението идва от growth factor receptor-bound protein 2). Той активира няколко белтъци, напр. p21RAS (от семейството на G-белтъците). В резултат се активира каскада от треонинови и серинови кинази: Raf-1, MEK, MAP.

Цитоплазмените тирозин-кинази се "изключват", т.е. инхибират след като са предали сигнала. Това става чрез протеин тирозин фосфатази, които дефосфорилират фосфотирозинови остатъци.

17.7.5. Особенности на метаболизма при здоров човек в сито състояние при нормално отделяне на инсулин

В здрав човек още по време на хранене и след него от β -клетките на панкреаса се отделя инсулин, който е от съществено значение за въглехидратната, мастната и белтъчната обмяна в черния дроб, мускулната и мастна тъкан (фиг. 17-10). Образно той може да се сравни с ключ, който превключва обмяната към използване на глюкоза в тъканите и запасяването на излишъците от нея като гликоген или триацилглицероли (ТАГ).



Фиг. 17-10. Взаимодействие между органите в сито състояние за осигуряване на енергетични източници.

ТАГ - триацилглицероли, АК - аминокиселини, ВМК - висши мастни киселини, ХМ - хиломикрони, ЛПМНП - липопротеини с много ниска плътност.

Глюкозата, постъпваща в кръвообръщението от червата, се използва за енергия от мозък, мускулите, еритроцити и от самия черен дроб. При наличие на глюкоза в черния дроб работят гликолизата и цитратният цикъл. Освобождава се и се натрупва достатъчно енергия под форма на АТФ. Работещият ПФП осигурява редуциран НАДФН за различни синтези. При наличие на достатъчно енергия излишъкът от глюкоза се превръща в запаси. Чрез гликогеногенеза от глюкозо-6Ф се получава гликоген. Глюконеогенеза не се извършва. Цикълът на Кори, който включва превръщане на глюкоза в лактат в периферните тъкани, последвано от превръщане на лактат в глюкоза в черния дроб, е прекъснат в сито състояние. Лактатът от периферни тъкани дава пируват, който чрез окислителното декарбоксилиране дава ацетил-КоА. От него при наличие на АТФ и редутори (НАДФН) се получават висши мастни киселини (ВМК). От тях и глицерол-3Ф, доставен от разграждането на глюкоза, се получават по-дълготрайни запаси - мазнини. Мазнините се изнасят от черния дроб под форма на ЛПМНП (VLDL) комплекси и се отправят към мастната тъкан.

Инсулинът улеснява транспорта и на аминокиселините (АК) в клетките. K_m на чернодробните ензими, които разграждат АК са твърде високи, по-високи отколкото K_m на аминоксил-тРНК синтетазите, които насочват АК за белтъчна биосинтеза. Така, само когато АК са в излишък, ще почне тяхното разграждане. Т. е. инсулинът стимулира анаболизма на АК, а не катаболизма.

В мастна тъкан има и се синтезират ендogenous мазнини. За целта при наличие на глюкоза се използва първата половина на гликолизата, за да се получи глицерол 3-Ф от ДХАФ или глицер-алдехид -3Ф.

Освен това мастна тъкан получава ВМК от триацилглицеролите от ЛПМНП (VLDL), изпратени от черния дроб и от хиломикроните от червата. Инсулинът улеснява поемането на ВМК от ЛПМНП (VLDL) и от хиломикроните, тъй като и върху двете действа липопротеин липаза, чиято синтеза зависи от наличието на инсулин. Тя е в капилярите на мастна тъкан - освобождава ВМК от ЛПМНП (VLDL) и от хиломикроните.

Инсулинът е мощен инхибитор на липолизата в черния дроб и мастната тъкан, тъй като инхибира хормон-чувствителната липаза, а също и снижава нивото на цикличния АМФ.

Обобщение: При наличие на инсулин обмяната е изтеглена в анаболитно направление. В норма инсулинът благоприятства превръщането на кръвната глюкоза в две резервни форми - гликоген в черния дроб и мускулите; и триацилглицероли в мастната тъкан.

17.7.6. Действие на инсулин върху регулаторни ензими в здрав човек

Инсулинът стимулира мембрания транспорт на D-глюкоза в мускулна и мастна тъкан чрез улеснена дифузия посредством специални преносители. Предполага се, че инсулинът способства да се изведат глюкозни преносители от неактивния вътреклетъчен резервоар в Голджиевите мембрани и да се преместят в плазмената мембрана. Увеличеният им брой в мембраната усилва глюкозния транспорт в клетката. В скелетните мускули инсулинът улеснява навлизането на глюкоза и чрез усилване активността на хексокиназата.

В чернодробната клетка инсулинът благоприятства проста дифузия на глюкоза по концентрационен градиент като индуцира глюкокиназата. Глюкокиназата бързо фосфорилира глюкозата до глюкозо-6-фосфат и така поддържа много ниска концентрация на вътреклетъчна свободна глюкоза.

Инсулинът стимулира гликолизата като увеличава активността (алостеричен активатор) и количеството (стимулира синтеза) на няколко нейни ключови ензими: глюкокиназа, фосфофруктокиназа, пируват киназа. Той потиска глюконеогенезата в черния дроб като намалява активността на глюкозо-6-фосфатаза.

Инсулинът в черния дроб и мускулите има анаболен ефект по отношение метаболизма на гликоген - усилва синтеза на гликоген по двоен индиректен начин:

- 1) той намалява вътреклетъчната концентрация на цАМФ като активира фосфодиестеразата. Ниското ниво на цАМФ не позволява фосфорилиране на гликогенсинтазата и тя остава в активно нефосфорилирано състояние.
- 2) Едновременно с това се инхибира гликогенфосфорилазата. Той активира и фосфатазата, която пък активира гликогенсинтазата чрез дефосфорилиране.

Ефектите на инсулин върху глюкозния транспорт, гликолиза и глюконеогенеза се осъществяват за секунди или минути (включват реакции на алостерично активиране или повлияване на ензими чрез фосфорилиране/дефосфорилиране).

Много повече време изисква инхибирането на глюконеогенезата от инсулин. Ензимите на глюконеогенеза се активират от няколко хормона (глюкагон чрез цАМФ, глюкостероиди, ангиотензин II, вазопресин и др. Единствено инсулин ги инхибира. Ключовият ензим на глюконеогенезата е фосфоенолпируваткарбоксикиназа (ФЕПКС), която превръща оксалацетат във ФЕП. Инсулинът намалява количеството ѝ чрез селективно инхибиране транскрипцията на гена, който кодира иРНК за ФЕПКС.

Като цяло сумарният ефект на инсулин върху въглехидратната обмяна е да намали кръвната глюкоза. На инсулина противодействат няколко хормона, което е един от най-важните защитни механизми на организма. Продължителна хипогликемия е потенциално смъртно опасна за мозъка и трябва да може да се предотвратява.

Влияние на инсулин върху липидната обмяна

I. Инсулинът има анаболен ефект върху мастна тъкан - стимулира липогенезата в нея като:

- 1) осигурява чрез засилената въглехидратна обмяна ацетил-КоА и НАДФН, необходими за синтеза на ВМК
- 2) поддържа нормално нивото на ацетил-КоА карбоксилазата (ацетил-КоА -- > малонил-КоА)
- 3) доставя глицерол-Ф чрез въглехидратната обмяна.

II. Инсулинът е мощен инхибитор на липолизата в черния дроб и мастната тъкан и така има индиректен анаболен ефект - отчасти защото намалява нивото на цАМФ, който се увеличава под действие на адреналин и глюкагон, а също и защото инхибира хормон-чувствителната липаза. Това инхибиране се дължи на активирането на фосфатаза, която дефосфорилира и инактивира липазата и цАМФ-зависимата протеинкиназа. Поради това инсулинът намалява количеството на циркулиращите мастни киселини. Това допринася за ефекта на инсулин върху въглехидратната обмяна - мастните киселини инхибират гликолизата в няколко стъпки и стимулират глюконеогенезата.

Инсулинът улеснява поемането на ВМК от ЛПМНП (VLDL) и хиломикроните, тъй като и върху двата действа липопротеин липаза, чиято синтеза зависи от наличието на инсулин. В капилярите на мастна тъкан този ензим освобождава ВМК от ЛПМНП (VLDL) и от хиломикроните. ВМК се използват от адипоцитите за синтеза на ТАГ.

Влияние на инсулин върху белтъчната обмяна

Инсулинът има анаболен ефект върху белтъчния метаболизъм - стимулира белтъчната синтеза и забавя разграждането. (Той стимулира поемането на АК в мускула, ефект, който не е свързан с поемането на глюкоза или с включването им в белтък.). Смята се, че в черния дроб, скелетните и сърдечния мускули инсулинът повлиява белтъчната биосинтеза на нивото на транслацията на иРНК. В последните години е показана, че инсулинът повлиява синтезата на поне 50 специфични белтъци чрез повлияване промени в съответните им иРНК.

17.8. Насоки за самостоятелна работа

Изберете [Симулации на клинични случаи](#). От там изберете реалния случай Росица.

По-подробно за пълната класификация и действието на хормони може да прочетете в източници [1, 8-16].

17.9. Литература

1. Devlin, T. (ed.). Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. Fourth ed., Wiley-Liss, New York, 1997, p. 841.
2. Hamm, H. E. and Gilchrist, A., Heterotrimeric G proteins. Curr. Opin. Cell Biol. 8, 1996, 189-

196.

3. Sprang, S. R. G protein mechanisms: Insights from structural analysis. *Ann. Rev. Biochem.* 66, 1997, 639-678.

4. Taussig, R. and Gilman, A. G. Mammalian membrane-bound adenylate cyclases. *J. Biol. Chem.* 270, 1995, 1-4.

5. Nishizuka, Y., Protein modules and signalling networks, *Science* 258, 1992, 607-614.

6. White, M. F. and Kahn, C. R. The insulin signaling system. *J. Biol. Chem.* 269, 1994, 1-4.

7. Barford, D. Protein Phosphatases, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 5, 1995, 728-734.