

Серова Варвара Сергеевна,
педиатрический факультет, 2 курс,
Уральский государственный медицинский университет

КОНВЕРГЕНЦИЯ ИНСУЛИН-ЗАВИСИМЫХ И СОКРАТИТЕЛЬНЫХ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ В РЕГУЛЯЦИИ ТРАНСПОРТА ГЛЮКОЗЫ В СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ

Аннотация. В статье рассматриваются молекулярные механизмы, обеспечивающие поступление глюкозы в скелетные мышцы под действием двух фундаментальных стимулов: гормона инсулина и мышечного сокращения. Проведён сравнительный анализ дистальных и проксимальных этапов передачи сигнала через фосфатидилинозитол-3-киназный (PI3K/Akt) путь и АМФ-активируемую протеинкиназу (АМРК). Особое внимание уделено точке конвергенции – белку-транспортёру GLUT4, его транслокации и слиянию везикул с сарколеммой. Обсуждается физиологический синергизм двух сигнальных каскадов и их роль в обеспечении метаболической пластичности скелетных мышц в норме.

Ключевые слова: Глюкоза, инсулин, GLUT4, АМРК, скелетные мышцы, конвергенция сигналов.

Скелетная мускулатура, составляющая у взрослого человека около 40% массы тела, является не только эффекторным органом движения, но и важнейшим метаболическим регулятором, ответственным за утилизацию до 80-85% всей поступающей в кровь глюкозы в постпрандиальный период. Поддержание эугликемии в узких физиологических границах – критическое условие для функционирования головного мозга и висцеральных систем, а скелетные мышцы выступают в роли основного «буфера», поглощающего избыток углеводов. Транспорт глюкозы через сарколемму в миоциты – это скорость-лимитирующий этап всего метаболизма глюкозы в данной ткани. Уникальность этого процесса заключается в существовании двух эволюционно закреплённых, но молекулярно различных регуляторных механизмов: инсулин-зависимого (гормонального, отражающего связь с пищевым поведением) и инсулин-независимого (связанного с сократительной активностью, отражающего связь с двигательным режимом). Понимание того, как два столь разных сигнала сходятся на общих эффекторных механизмах, имеет фундаментальное значение для нормальной физиологии, поскольку позволяет объяснить, почему мышечная работа остаётся самым мощным естественным стимулом утилизации глюкозы даже при вариациях гормонального фона [1, 2].

Фундаментом, обеспечивающим транспорт гидрофильной молекулы глюкозы через гидрофобный липидный бислой сарколеммы, является семейство белков-транспортёров глюкозы (GLUT). Из четырнадцати известных изоформ в скелетных мышцах взрослого человека доминирующую роль играют GLUT4 и GLUT1. GLUT1 преимущественно локализован на сарколемме и отвечает за базальный, конститутивный захват глюкозы, необходимый для поддержания минимальной жизнедеятельности клетки в состоянии покоя. Однако его вклад в общую утилизацию глюкозы не превышает 10–15%. Основная же функция возлагается на инсулин-чувствительный и сократительно-чувствительный транспортер GLUT4. В отличие от GLUT1, GLUT4 в базальном состоянии практически отсутствует на поверхности клетки, будучи секвестрированным внутри специализированных везикул (GSV – GLUT4 Storage Vesicles), расположенных в околядерном пространстве и вблизи Т-трубочек. Стимулом для экзоцитоза этих везикул и встраивания GLUT4 в мембрану служит либо связывание инсулина с рецептором, либо повышение внутриклеточного отношения



АМФ/АТФ в процессе мышечного сокращения. Именно это пространственное разделение в покое и быстрая рекрутизация при стимуляции позволяют скелетной мышце многократно (до 20-50 раз) увеличивать скорость захвата глюкозы за считанные минуты [3, 4].

Классический инсулиновый сигнальный каскад начинается со связывания гормона с альфа-субъединицами гетеротетрамерного рецептора инсулина, обладающего тирозинкиназной активностью. Аутофосфорилирование бета-субъединиц рецептора создаёт платформу для привлечения и фосфорилирования субстратов инсулинового рецептора, главным образом IRS-1 и IRS-2. Именно IRS-1 является ключевым адаптером в мышечной ткани. Фосфорилированный по тирозиновым остаткам IRS-1 взаимодействует с регуляторной субъединицей p85 фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), активируя её каталитическую субъединицу p110. PI3K фосфорилирует мембранный фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат до фосфатидилинозитол-3,4,5-трисфосфата, который служит док-сайтом для серин/треониновой киназы Akt (протеинкиназы B). Последующее фосфорилирование Akt по остаткам Thr308 и Ser473 киназами PDK1 и mTORC2 соответственно переводит Akt в полностью активное состояние. Akt является главным эффектором метаболических действий инсулина. В контексте транспорта глюкозы критической мишенью Akt является субстрат Akt размером 160 кДа, обозначаемый как AS160, продукт гена TBC1D4. AS160 в неактивном состоянии содержит домен GAP, стимулирующий ГТФазную активность малых ГТФаз семейства Rab, удерживая их в неактивной ГДФ-связанной форме и блокируя перемещение везикул GLUT4. Фосфорилирование AS160 киназой Akt инактивирует его GAP-активность, что приводит к накоплению активных Rab-белков (преимущественно Rab10 и Rab14), запускающих моторные белки и процесс слияния везикул с плазматической мембраной [5, 6].

Совершенно иной молекулярный сценарий реализуется при физической нагрузке. Сокращение мышцы сопряжено с гидролизом АТФ, что ведёт к сдвигу энергетического баланса в сторону накопления АМФ. Повышение отношения АМФ/АТФ и концентрации ионов кальция в саркоплазме активирует две ключевые киназы: АМФ-активируемую протеинкиназу (АМПК) и кальций/кальмодулин-зависимую протеинкиназу II (CaMKII). АМПК является главным энергетическим сенсором клетки. Она активируется аллостерически под действием АМФ, а также путём фосфорилирования её альфа-субъединицы по Thr172 киназами LKB1 или CaMKK β . Важно подчеркнуть, что активация АМПК не требует участия инсулинового рецептора, IRS-1 или PI3K. В отличие от инсулина, АМПК фосфорилирует AS160 (TBC1D4) по иным остаткам, нежели Akt. Кроме того, в мышечной ткани экспрессируется гомолог TBC1D1, который является преимущественной мишенью для АМПК при сокращении. Помимо Rab-зависимого механизма, сходного с инсулиновым, физическая нагрузка вызывает Ca-зависимую активацию протеинкиназы C, которая вносит дополнительный вклад в рекрутирование GLUT4 [3, 7].

Несмотря на различия в рецепции сигнала и проксимальных киназах, инсулин и мышечное сокращение конвергируют на уровне общих эффекторных механизмов транспорта глюкозы. Центральным звеном этой конвергенции является семейство белков TBC1D (AS160/TBC1D1 и TBC1D4). Эти белки действуют как «молекулярный тормоз», который необходимо отпустить для начала транслокации везикул. Инсулин через Akt инактивирует этот тормоз, в то время как мышечное сокращение через АМПК – также инактивирует его, но часто по другим сайтам фосфорилирования. Исследования последних лет с использованием масс-спектрометрии показали, что существует частичное перекрытие фосфосайтов на AS160, индуцируемых инсулином и сокращением, однако есть и уникальные сайты. Например, фосфорилирование Ser588 и Thr642 является общим, в то время как некоторые сайты в области GAP-домена модифицируются исключительно АМПК [8]. Эта частичная избыточность объясняет феномен аддитивного действия: сочетание приёма углеводов после физической



нагрузки приводит к значительно более выраженной утилизации глюкозы, чем действие каждого стимула по отдельности, что обусловлено вовлечением большего пула везикул GLUT4 из разных внутриклеточных депо. Более того, оба пути требуют участия цитоскелета (актинового ремоделирования) и белков слияния SNARE (синтаксина-4 и VAMP2) для успешного встраивания транспортёра в сарколемму [1, 3].

Фундаментальное различие в регуляции этих путей имеет ключевое физиологическое значение. Инсулиновый путь (PI3K/Akt) чувствителен к уровню циркулирующего гормона и отражает метаболическое состояние покоя и насыщения. Напротив, сократительный путь (АМПК/СаМКII) запускается при любом снижении энергетического заряда клетки и не зависит от инсулинового сигнала. В норме оба пути работают согласованно: после еды преобладает инсулин-зависимый захват глюкозы, при физической нагрузке – инсулин-независимый. Более того, между ними существует физиологический синергизм: мышечная работа повышает чувствительность мышцы к инсулину в постнагрузочный период за счёт увеличения пула активных везикул GLUT4 и потенциации сигнальных каскадов. Этот феномен объясняет, почему комбинация приёма пищи и предшествующей физической нагрузки вызывает максимальную утилизацию глюкозы [3, 5].

Особый интерес в контексте мышечной физиологии представляет механизм действия ионов кальция. Сокращение мышцы неизбежно сопровождается выходом кальция из саркоплазматического ретикула. Помимо активации сократительного аппарата, ионы кальция связываются с кальмодулином и активируют СаМКII. Показано, что СаМКII может напрямую фосфорилировать AS160, а также активировать АМПК через киназу СаМККβ. Это создаёт ещё одну точку входа для инсулин-независимой стимуляции транспорта глюкозы, особенно важную при кратковременной высокоинтенсивной нагрузке, где изменения отношения АМФ/АТФ могут быть не столь значительными, как при длительной работе на выносливость. Таким образом, миоцит обладает многоконтурной системой регуляции захвата глюкозы, что обеспечивает надёжность энергообеспечения мышцы в самых разных режимах функционирования [8].

Также необходимо отметить роль сосудистого русла в реализации эффектов инсулина и нагрузки. Инсулин, воздействуя на эндотелий микрососудов через PI3K/Akt/eNOS, вызывает вазодилатацию и увеличивает капиллярную перфузию (рекрутирование капилляров), что облегчает доставку глюкозы к поверхности миоцита. Физическая нагрузка, вызывая локальную гипоксию и выброс аденозина, также является мощным вазодилататором. Следовательно, конвергенция сигнальных путей происходит не только на уровне внутриклеточной сигнализации миоцита, но и на уровне гемодинамики, обеспечивая согласованное увеличение доставки субстрата и экспрессии транспортеров [3].

Изучение конвергенции сигнальных путей важно не только для понимания нормы, но и для объяснения вариабельности метаболического ответа у здоровых людей. Различия в экспрессии TBC1D1, соотношении изоформ АМПК или генетических полиморфизмах Akt могут объяснять индивидуальные различия в эффективности мышечного захвата глюкозы после стандартной нагрузки. Таким образом, описанные механизмы лежат в основе такого физиологического феномена, как тренируемость – способность мышцы адаптироваться к повторяющейся сократительной активности за счёт накопления GLUT4 и оптимизации сигналинга [7, 8].

В заключение следует подчеркнуть, что система транспорта глюкозы в скелетных мышцах представляет собой яркий пример биологической надёжности и пластичности в норме. Эволюционное закрепление двух независимых путей – инсулинового (PI3K/Akt) и сократительного (АМПК/СаМКII) – конвергирующих на общем субстрате AS160/TBC1D1 и экзоцитозе везикул GLUT4, обеспечивает гибкое приспособление организма к чередованию



состояний покоя/насыщения и двигательной активности. В нормальной физиологии ни один из этих путей не является «запасным» – оба работают в разных временных и энергетических контекстах, дополняя и усиливая друг друга. Физиологическая норма функционирования поперечно-полосатой мускулатуры неразрывно связана с движением именно потому, что сокращение обеспечивает регуляторный контур, независимый от гормональной сигнализации, что делает систему устойчивой и предсказуемой. Дальнейшее изучение тонких механизмов взаимодействия этих каскадов позволит лучше понять фундаментальные принципы метаболической регуляции в здоровом организме.

Список литературы:

1. Richter E.A., Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and Skeletal Muscle Glucose Uptake // *Physiological Reviews*. – 2013. – Vol. 93, № 3. – P. 993-1017.
2. Дегтярев В.П., Сорокина Н.Д. *Нормальная физиология*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 512 с.
3. Sylow L., Kleinert M., Richter E.A., Jensen T.E. Exercise-stimulated glucose uptake – regulation and implications for glycaemic control // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2017. – Vol. 13, № 3. – P. 133-148.
4. Зилов А.В., Терехова А.Л. Физиология углеводного обмена и инсулиновой регуляции // *Сахарный диабет*. – 2015. – Т. 18, № 4. – С. 5-15.
5. Petersen M.C., Shulman G.I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance // *Physiological Reviews*. – 2018. – Vol. 98, № 4. – P. 2133-2223.
6. Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш. *Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии*. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2014. – 296 с.
7. Hardie D.G. AMP-activated protein kinase: an energy sensor that regulates all aspects of cell function // *Genes & Development*. – 2011. – Vol. 25, № 18. – P. 1895-1908.
8. Treebak J.T., Frosig C., Pehmoller C. et al. Potential role of TBC1D4 in enhanced post-exercise insulin- and contraction-stimulated glucose transport // *Journal of Applied Physiology*. – 2009. – Vol. 106, № 2. – P. 487-494.

