

# **СТАРЕНИЕ И ИНСУЛИНОВЫЙ СИГНАЛИНГ У ЧЕЛОВЕКА**

Старение – биологический процесс, сопровождающийся закономерно возникающими в организме возрастными изменениями, характер которых генетически запрограммирован. Возникновение возрастных изменений в организме приводит к недостаточности физиологических функций и гибели клеток, ограничению адаптационных и гомеостатических возможностей организма, снижению его надежности и развитию возрастной патологии

К основным сигнальным механизмам,  
задействованным в регуляции процессов  
старения и долголетия,  
относятся:

инсулин/инсулиноподобный фактор роста-1  
(ИФР-1),

TOR- (target of rapamycin (мишень рапамицина)

NF- $\kappa$ B- nuclear factor kappa-B  
(ядерный фактор «каппа-би»)

TGF- $\beta$ - (трансформирующий ростовой фактор  $\beta$ )

Умеренные физические упражнения, ограничение калорийности питания и снижение веса – то есть, воздействия, снижающие уровень циркулирующего инсулина, могут увеличивать продолжительность жизни, снижать риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, ослабляя действие инсулина в головном мозге

Наиболее частые аллели гена ИФР-1 (19 и 20 СА-повторов) ассоциированы с максимальным уровнем ИФР-1 в сыворотке крови. Отсутствие этих аллелей проявляется значительным снижением уровня ИФР-1, что ассоциировано с повышенным риском внезапной остановки сердца и переломов костей. Низкий уровень ИФР-1 коррелирует с высокой смертностью, а его повышенному уровню соответствует увеличение мышечной массы и физической силы у пожилых людей; при этом существенно возрастает риск развития злокачественных новообразований

**СХЕМА**

**ИНСУЛИНОВОГО СИГНАЛИНГА**

Циркулирующая глюкоза индуцирует высвобождение инсулина. Секреция ИФР-1 запускается многими факторами, в первую очередь соматотропным гормоном (СТГ).

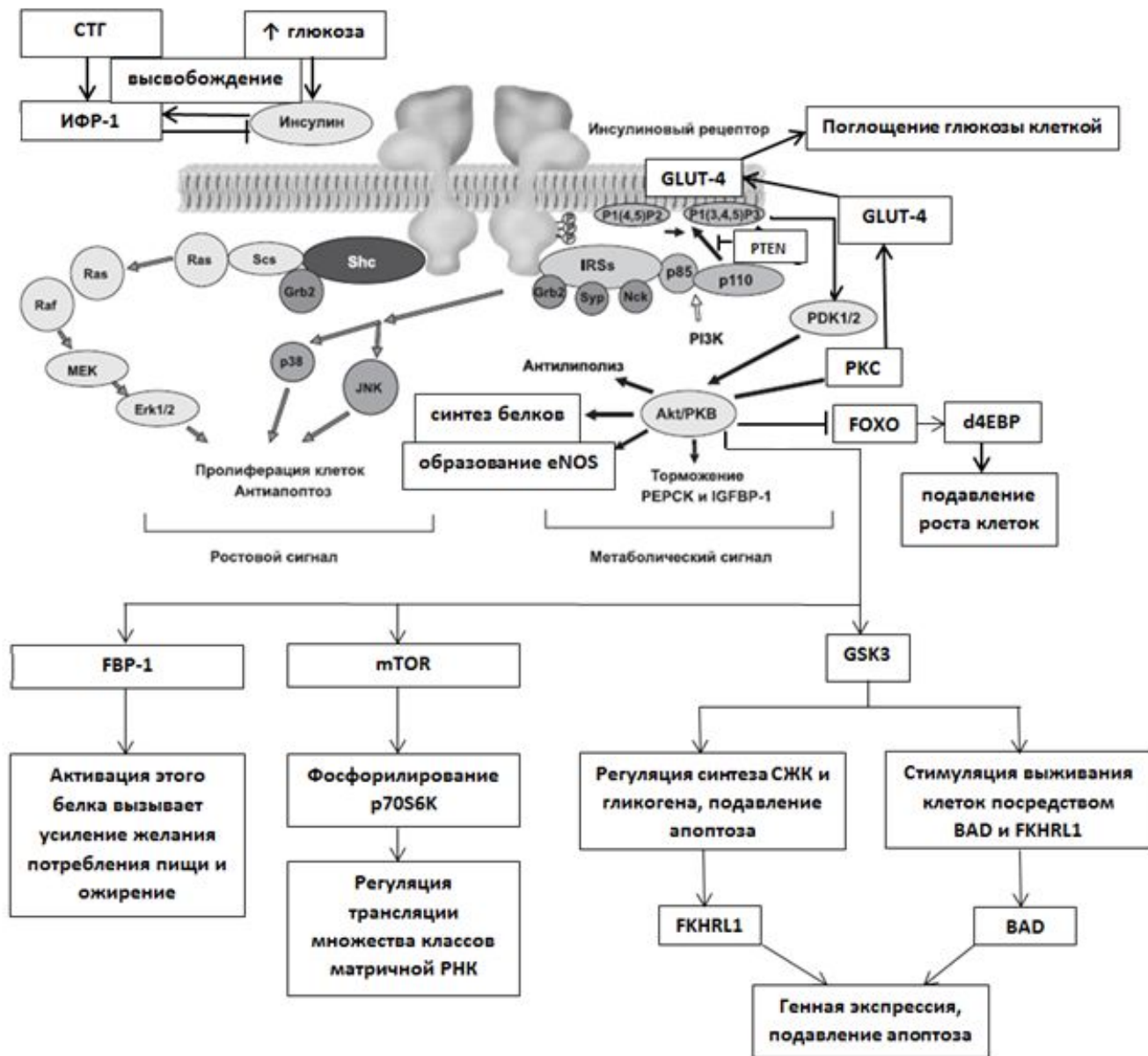
Инсулин, синтезируемый в основном  $\beta$ -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы, легко проникает в мозг через гематоэнцефалический барьер, связывается там с внеклеточной частью инсулиновых рецепторов (InR или IGF-1R).

Инсулин на внешней поверхности клетки стимулирует тирозинкиназную активность инсулиновых рецепторов (InR или IGF1R), что ведет к фосфорилированию рецептора и внутриклеточных белковых субстратов (IRS1 и IRS2; Shc).

Затем сигналинг следует **двумя возможными путями**: фосфатидилинозитол-3-киназный путь (метаболический сигнал), который стимулирует образование оксида азота и метаболические действия и митоген-активированный протеинкиназный путь (ростовой сигнал).



Одним из важнейших сигнальных каскадов,  
регулируемых инсулином и ИФР-1 является  
фосфатидилинозитол-3-киназный путь  
(метаболический сигнал)



Модель инсулинового сигналинга

Инсулин вызывает фосфорилирование белков – инсулин-рецепторных субстанций 1-го и 2-го типов (IRS1 и IRS2). Это приводит к активации нижележащих эффекторных белков – Grb2 (growth factor receptor-bound protein 2), Shp (Synaptophysin), Nck (noncatalytic region of tyrosine kinase), которые вовлечены в контроль функциональной активности зависимых от инсулина транскрипционных факторов, ответственных за рост, дифференцировку, апоптоз и другие фундаментальные клеточные процессы.

Активируется фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), катализирующая образование вторичных посредников фосфатидилинозитола-3,4,5-трифосфата (PI-3,4,5-P(3)) и фосфатидилинозитола-4,5-бифосфата (PI-4,5-P(2)), которые активируют фосфоинозитолзависимую протеинкиназу (PDK), которая активирует протеинкиназу B (AKT/PKB)

Белок PTEN (Phosphatase and tensin homolog) является антагонистом фосфатидилинозитол-3-киназной активности, стимулирует ядерную локализацию эндогенного FOXO (Forkhead box O) и ингибирует функцию TOR

## Активированная АКТ-киназа:

- приводит к транслокации инсулинзависимого глюкозного транспортера 4 типа (GLUT-4) под воздействием протеинкиназы С (PKC) в плазматическую мембрану и вызывает активацию захвата глюкозы клетками;

Активированная АКТ-киназа:

– контролирует активность

киназы-3-гликогенситазы (GSK3), которая регулирует синтез свободных жирных кислот и гликогена, ингибирует апоптоз, стимулирует выживаемость клеток через посредство фосфорилирование белков BAD

(**B**CL2 **A**ntagonist of Cell **D**eath) и FKHRL1

(**F**or**K**Head-**R**e**L**ated Family of Mammalian Transcription Factor-1);

Активированная АКТ-киназа:

– активирует протеинкиназу mTOR

(**m**ammalian **T**arget **O**f **R**apamycin), что приводит к фосфорилированию р70-рибосомальной S6-киназы (p70S6K) и лежит в основе регуляции трансляции множества классов матричной РНК;



## Активированная АКТ-киназа:

- тормозит PEPCK (Phosphoenolpyruvate carboxykinase) и IGFBP-1 (Insulin-like growth factor-binding protein 1) и выключаются факторы стрессоустойчивости, такие как транскрипционный фактор FOXO, который является основным регулятором устойчивости к окислительному, тепловому и другим видам стресса. В свою очередь FOXO способен транскрипционно активировать d4EBP (Eif4e-binding protein), подавляя рост клеток

Показано, что мишенью АКТ-киназы также является  
белок FBP-1 (forkhead-**b**ox **p**rotein-1),  
негативный регулятор инсулинового сигналинга,  
активация которого вызывает усиление желаниа  
потребления пищи и ожирение

Второй путь инсулинового сигналинга –

**митоген-активированный протеинкиназный путь**

(RAS/MAP-киназный) –

ростовой сигнал

также необходим для нормального

функционирования клеток

Инсулин на внешней поверхности мембраны стимулирует тирозинкиназную активность инсулиновых рецепторов.

Фосфорилированные изоформы p46Shc и p52Shc локализованные во внутриклеточной жидкости связывают активированные рецепторные тирозинкиназы (discoidin domain receptor tyrosine kinase 2 – DDR2) с генами и их белками семейства Ras через комплекс

Grb2 (growth factor receptor-bound protein 2) /

Sos (Son of Sevenless)

Изоформа p66Shc локализована в митохондриальном матриксе и не участвует в активации Ras, а также подавляет Erk1/2

Активируется белок Ras, который активирует белок гена Raf.

В свою очередь активация Raf приводит к фосфорилированию MEK (Mitogen-activated protein kinase (**МАРК**)/Erk kinase), которая приводит к активации Erk1/2 (extracellular-signal-regulated kinases).

В результате происходит пролиферация клеток и антиапоптоз.

В результате активации инсулин/ИФР-1  
сигнального пути

обеспечивается

нормальный рост и развитие организма,  
поддержание метаболического гомеостаза

С возрастом происходит увеличение активности РІЗК, что приводит к снижению стрессоустойчивости организма.

К тому же, с повышением активности РІЗК увеличивается риск развития онкологических патологий.

Также было показано, что активность РІЗК необходима для долговременной потенциации нейронов, ответственных за обучение и долговременную память.



Установлено, что фармакологическое ингибирование  
PI3K приводит к  
увеличению продолжительности жизни  
у нематод и коловраток.

У дрозофилы, кроме этого повышается устойчивость к  
ионизирующему излучению.

Третьим путем является  
p38/MAPK-опосредованный сигнальный путь

При фосфорилировании IRS1/2 активируются белок  
p38 и JNK (c-Jun N-terminal kinases)

Активация p38 также инициируется  
внешнесредовыми сигналами.

p38 – эволюционно-консервативная изоформа  
митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК).

У млекопитающих активируется стресс-факторами  
(осмотический и тепловой шок, ультрафиолет),  
воспалительными цитокинами (ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1) и  
ростовыми факторами (CSF-1).

Кроме того, активация p38 может осуществляться  
киназами МКК3 и МКК6, белком TAB1 (**t**ransforming  
growth factor- **a**ctivated protein kinase 1 (TAK1)-**b**inding  
protein). Инактивацию p38 в первую очередь  
осуществляют группа белков МКР (MAP kinase  
phosphatase).

p38 участвует в реакциях синтеза провоспалительных цитокинов, развитии ревматоидного артрита, болезни Альцгеймера, развитию рака.

Также p38 участвует в регуляции пролиферации и дифференцировки иммунных клеток, регуляции клеточного цикла. Активность p38 влияет на старение клеток, ассоциированное с укорочением теломер.

Выключение p38 в мышцах может приводить к повышению чувствительности к оксидативному стрессу и снижению продолжительности жизни дрозофил. Однако фармакологическое ингибирование p38 увеличивало продолжительность жизни дрозофил

## Факторы роста

стимулируют деление и выживание клетки

путем активации рецептора инсулина, который действует

через два главных каскада трансдукции сигнала:

фосфатидилинозитол-3-киназный путь (PI3K/AKT) –

метаболический сигнал и

митоген-активированный протеинкиназный путь

(RAS/MAP-киназный) – ростовой сигнал

# НАРУШЕНИЯ ИНСУЛИНОВОГО СИГНАЛИНГА

Метаболический сигналинг инсулина

(фосфатидилинозитол-3-киназный путь)

резко снижен у тучных лиц и практически отсутствует у  
больных диабетом,

ростовой сигналинг инсулина

(митоген-активированный протеинкиназный путь)

остается сравнительно неизменным

# НАРУШЕНИЯ ИНСУЛИНОВОГО СИГНАЛИНГА

Гиперинсулинемия приводит к

гиперстимуляции

митоген-активированного протеин-(MAP)-киназного

пути

с сохраненной чувствительностью к инсулину, что

вызывает пролиферацию сосудистых

гладкомышечных клеток, увеличенное образование

коллагена и избыточную продукцию факторов роста и

воспалительных цитокинов

# НАРУШЕНИЯ ИНСУЛИНОВОГО СИГНАЛИНГА

Гиперинсулинемия удваивает способность ангиотензина II трансактивировать нуклеарный фактор каппа В (NF-κB), который, в свою очередь, активирует множественные воспалительные пути, включенные в атерогенез, и угнетает метаболический инсулиновый сигналинг, вызывая фосфорилиацию серина в инсулин-рецепторной субстанции-1 (IRS-1).

Кроме того, ангиотензин II фосфорилирует серин в IRS-1 в гладкомышечных клетках аорты и в скелетных миоцитах



Нарушение метаболического сигналинга инсулина

приводит к

снижению продукции оксида азота, что, в свою очередь, делает эндотелиальные клетки и сосудистые

гладкомышечные клетки

беззащитными перед неблагоприятным воздействием

эндотелиального фактора роста,

тромбоцитарного фактора роста

и других воспалительных пептидов.

Эти проатерогенные эффекты усиливаются

при угнетении PI3-киназного пути

**ВЛИЯНИЕ**

**ИНСУЛИН/ИФР-1-СИГНАЛИНГА**

**НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ  
ЖИЗНИ**

У людей-долгожителей  
повышена чувствительность к инсулину  
при сохранении его низкого уровня в плазме крови.

Активность инсулинового сигналинга и  
уровень экспрессии инсулиноподобных пептидов  
снижены у долгоживущих нематод, мышей и людей

Мутации в генах киназ

PI3K, AKT/PKB, PDK

сопровожаются

увеличением продолжительности жизни животных.

Активность фосфатаз PTEN, SHIP1 и SHIP2,

противостоящих действию PI3K,

способствует долголетию

## Инсулиновый сигналинг

подавляет активность механизмов стресс-ответа,  
связанных с транскрипционным фактором FOXO.

Активность FOXO и FOXO-зависимых генов

приводит к

увеличению продолжительности жизни

Инсулин/ИФР-1-путь

регулирует

продолжительность жизни не сам по себе,  
а посредством большого количества генов,  
в том числе антимикробных и метаболических,  
обуславливающих стресс-ответ

В норме у человека  
чувствительность к инсулину  
с возрастом снижается.

Снижение количества инсулина в плазме крови  
при одновременном низком уровне глюкозы,  
отражающее повышенную чувствительность к  
инсулину, является маркером долголетия.

У людей в возрасте 90-100 лет показано  
существенное снижение резистентности к инсулину.

СИСТЕМА

СОМАТОТРОПИН/  
ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР  
РОСТА-1/ИНСУЛИН



С возрастом  
ночной пик секреции СТГ  
снижается  
как у человека, так и у лабораторных грызунов,  
сопровождаясь  
снижением концентрации ИФР-1

У человека, и у лабораторных животных  
с возрастом  
развиваются нарушения  
в системе передачи сигнала рецептора СТГ,  
приводящие к снижению секреции ИФР-1

У итальянских столетних людей  
концентрация ИФР-1  
очень низкая,  
что и способствует их долголетию

## Введение СТГ и ИФР-1

старым животным

оказывало ряд благоприятных эффектов, в частности стимулировало внутриклеточный синтез белка, когнитивные функции, толщину кожи, массу костей, иммунную функцию и рост сосудов у животных и человека;

однако длительное их применение может представлять большую опасность для организма, стимулируя развитие опухолевого процесса

Снижая уровень СТГ и ИФР-1  
до нижней границы нормы (5-10 перцентиль)  
в пожилом возрасте,  
можно увеличить  
продолжительность жизни человека

Люди, теряющие функцию рецептора СТГ  
(**синдром Ларона**),  
контролирующего инсулиновый сигналинг,  
характеризуются:

маленьким ростом; уменьшением продолжительности жизни за счет  
сниженной продукции адренокортикотропного гормона; тучностью;  
низким уровнем СТГ, глюкозы и ИФР-1 в сыворотке;  
инсулинорезистентностью;  
задержанным физическим и половым развитием;  
ранним атеросклерозом; артериальной гипертензией



«Инсулиновый парадокс»  
(по теории Благосклонного):

инсулин и ИФР-1 активируют TOR.

Поэтому уменьшение ИФР-1/инсулин сигналинга  
снижает активность TOR и замедляет старение.

Инсулинорезистентность (ингибирование инсулинового  
сигналинга), напротив, является проявлением  
гиперактивации TOR, и вредна для здоровья так же,  
как и низкий уровень инсулина.

Таким образом, инсулиновый сигналинг, стимулирующий рост и развитие, метаболизм и репродукцию, плеiotропно подавляет стрессоустойчивость, обуславливая снижение продолжительности жизни экспериментальных животных.

Другими словами, при благоприятных внешне средовых условиях он перераспределяет энергетические и пластические ресурсы клетки и организма в целом от репаративных путей к процессам роста и размножения.