

Протеин-киназа С: биологична роля, активност и хипергликемия

Д-р Силвия Пашкунова,¹ доц. Валентин Иванов,³ доц. Алексей Савов²

¹Клиника ендокринология, ВМА

²ДНК-анализ към Националната генетична лаборатория към СБАЛАГ „Майчин дом“

³Катедра по ендокринология и пулмология

Протеин-киназа С (PKC) е от семейството на серин- и треонин-протеин-кинази, която може да се активира от Ca^{2+} и вторичен посредник диацилглицерол. Семейството PKC фосфорилира широк кръг от таргетни протеини и е свързано с диверсното клетъчно сигнализиране. PKC е известна като главен рецептор за форболовите естери – група туморни промотори. Всеки член на семейството PKC има специфичен експресивен профил и играе важна роля в клетките. Протеинът, кодиран от този ген, е един от членовете на семейството PKC. Бе доказано, че тази протеин-киназа е въвличена в много различни клетъчни функции, като β -клетъчна активация, индукция на апоптозата, ендотелна клетъчна пролиферация и тънкочревна глюкозна абсорбция. Проучване при мишки също предполага, че тази киназа може също да регулира невронални функции и корелира със страхово-индуцирано поведение след стрес. Алтернативно разделени транскриптни варианти кодират различни изоформи. Генната локализация е в 16 хромозома, по-точно 16p11.2.

През последните години активацията на PKC се свързва с много васкуларни абнормности в ретиналните, реналните и кардиоваскуларните тъкани при диабетци и инсулинова ре-

зистентност.¹⁻⁸ Диацилглицерол (ДАГ)–PKC регулира васкуларната функция по много механизми, такива като ендотелен пермеабилитет, вазоконстрикция, екстрацелуларен матриксен синтез и търновер, клетъчен растеж, ангиогенеза, цитокинна активация и левкоцитна адхезия. Дисфункцията на всяка от тези системи се асоциира с диабетния статус. Важността на специфичните PKC изоформи, главно алфа, бета_{1,2} и делта, идва и от факта, че те участват в патогенезата на кардиалните и микроваскуларните усложнения.⁹ Напоследък се заговори за специфичен и селективен инхибитор на бета-изоформите (JY 333531, рубоксисауриин РВХ), който показва ефективност при лечение на диабетни ретинни и ренални увреждания.^{9, 21, 22-24}

Има много данни относно активацията на PKC върху инсулиновото действие, секреция и резистентност. Един сигнификатно важен ефект е този върху инсулиновото действие. Активирането на PKC α от инсулина е важно за инсулиновия ефект върху протеиновата синтеза. Няма общоприето мнение, че класическата или променената PKC-изоформа играе сигнификантна роля в медирането на инсулиновото действие. Предполага се, че тяхното активиране може да инхибира инсулиновото действие селектив-

но, докато увеличава някои инсулинподобни растежни фактори.²⁵ По-надолу ще разгледаме основно ролята на PKC при кардиоваскуларните и микроваскуларните компликации при диабет, независимо от инсулиновия ефект върху васкуларната тъкан. Основно диабетните усложнения включват системните метаболитни промени, индуцирани едновременно от инсулиновата резистентност или дефицит, водещи до множество метаболитни абнормности, като високо глюкозно ниво, повишаване на мастните киселини и други промени в много метаболити. Хипергликемията, хиперлипидемията и инсулиновата резистентност са главните рискови фактори, причиняващи диабетните усложнения.

Много специфични PKC-изоформи се променят при диабетци от увеличението на глюкозните нива в медията на васкуларните клетки. Според Иногучи и колеги²⁴ при хипергликемия се повишават предимно PKC α и PKC $\beta_{1,2}$ в аорта и сърце. В мембраните на васкуларните тъкани PKC β е по-висока.

PKC алфа, бета₁, бета₂ и еписилон са увеличени в мембраната на ретината и цитозолната фракция на диабетци. Също така бета_{1,2} са повишени сигнификантно във всички мембранни фракции на васкуларните тъкани. PKC бета₂ и PKC делта също

са повишени в говежди капиляри на ретината при условия на високи глюкозни нива. Фосфолирирането на РКС алфа и бета, се намери в увеличено количество в гломерулите на пълховете диабетци и циркулиращи моноцити.

Специфичното активирне на изоформа бета и други изоформи включва кофакторна активация,¹⁰ регулация чрез фосфорилация¹¹⁻¹⁷ и/или таргетни протеини.^{11, 18, 19} Докато активацията на РКС се явява като резултат от увеличението на ДАГ, много данни сочат, че активацията на РКС е резултат на ензимни ефекти. Предполага се, че хроничната активация

на РКС при диабетци води до увеличена експресия на различни изоформи.²⁶ Механизмът за селективна активация на определена изоформа в различните тъкани е неясен. Тъй като главната причина за РКС активацията е експресията на ДАГ, предполага се, че всички РКС-изоформи, чувствителни на действието на ДАГ, е възможно да бъдат потенциално

активирани от ДАГ. Селективната активация на определени изоформи в различните тъкани е вероятно резултат от тъканна дистрибуция на РКС форми с регулация на интрацелуларни отдели от тези, разположени в плазмената мембрана, докато глюкозните метаболити увеличават ДАГ и се образуват основно в интрацелуларните органи.

Литература

1. Kaiser N, Sasson S, Feener EP, Boukobza-Vardi N, Higashi S, Moller DE, et al. Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Diabetes* 1993; 42:80-9.
2. Greene D, Lattimer SA, Sima AAF. Sorbitol, phosphoinositides and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1987; 316:599-606.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.

Национална обучителна кампания за здравословно хранене – 2010 на тема:

„Хранене и социално-значими заболявания“

Инициатор: Българското дружество по хранене и диететика (БДХД)

съвместно с подкрепата на Фондация „Академия Кардиология“ в посоката за общопрактикуващи лекари и Националния център по опазване на общественото здраве (НЦООЗ) за аудиторията от населението.

Официален организатор на събитието: Арбилис ООД

Кампанията ще протече в рамките на 4 месеца, от септември до декември 2010 г., в осем областни града на страната – София, Пловдив, Варна, Бургас, Стара Загора, Велико Търново, Русе и Благоевград.

Провеждането на обучителните модули е разпределено в две насоки: за аудитория от лекари и за аудитория от населението. Програмата ще включва лекции, подготвени от изтъкнати български специалисти в областта на храненето и диететиката, кардиологията, ендокринологията и др. Към програмата ще има и дискуссионна част, в която на всички участници ще бъде предоставена възможност да получат отговори по проблемни въпроси и казуси.

Основни теми:

► **За аудитория от лекари специалисти и общопрактикуващи лекари:**

1. Препоръки за здравословното хранене в България.
2. Хранене при сърдечно-съдови заболявания, затлъстяване, диабет и метаболитен синдром.
3. Съвременни подходи в профилактиката на социално-значимите заболявания.

► **За аудитория от населението и местни организации и женски асоциации:**

1. Съвременни препоръки за здравословно хранене.
2. Препоръки за хранене при: деца и ученици, бременни и кърмачки, възрастни.
3. Място и роля на функционалните храни и хранителните добавки в балансираното хранене.

Генерални спонсори на събитието:
АКТАВИС ЕАД, Abbott Products Operations AG, Happy

Контакти за допълнителна информация и записвания:

тел.: 02/989 88 77; факс: 02/950 17 16; web: www.arbilis.com

e-mail: www.arbilis@arbilis.com; j.raicheva@arbilis.com; events@arbilis.com