

БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СИНТЕЗА И СЕКРЕЦИИ ИНСУЛИНА

В. М. Шейбак (vsheibak@gmail.com)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Синтез инсулина β -клетками островков Лангерганса регулируется на уровне транскрипции, а также путем пост-трансляционной модификации и нутритивными факторами, влияющими на скорость трансляции белка. Секреция инсулина протекает в две фазы – быструю и медленную, которые во многом определяются энергетическим статусом β -клетки. Тесное взаимодействие между гормональным и нутритивным статусом организма обеспечивает функционирование эндокринного компонента поджелудочной железы как единого органа.

Ключевые слова: инсулин, синтез, секреция, регуляция

BIOCHEMICAL MECHANISMS OF INSULIN SYNTHESIS AND SECRETION

V. M. Sheibak

Educational Institution "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

The synthesis of insulin by β -cells of the islets of Langerhans is regulated at the level of transcription as well as by post-translational modification and nutritional factors affecting the rate of protein translation. Insulin secretion proceeds in two phases - fast and slow, which are largely determined by the energy status of the β -cell. The close interaction between the hormonal and nutritional status of the body ensures the functioning of the endocrine component of the pancreas as a single organ.

Keywords: insulin, synthesis, secretion, regulation

Основным стимулом для секреции инсулина является уровень глюкозы в крови. Рост уровня глюкозы в плазме крови обеспечивает стимуляцию секреции примерно 50% инсулина; остальные – гормонами-инкретинами, высвобождаемыми энтероэндокринными клетками, выстилающими стенки кишечника [24]. Центральным компонентом островков Лангерганса являются β -клетки, секретирующие инсулин, окруженные меньшим количеством α -клеток (глюкагон), Δ -клеток (соматостатин), PP клеток (панкреатический полипептид) [44] и, возможно, грелин-секретирующих клеток [14]. Эти клетки выделяют в портальную вену свои гормоны, которые после прохождения через печень поступают в системный кровоток. Из всех этих типов клеток β -клетки, секретирующие инсулин, являются основным объектом исследований, отчасти из-за тяжелых последствий сахарного диабета 1-го типа. Сахарный диабет 2-го типа, как правило, начинается с периферической резистентности к инсулину, которая прогрессирует до диабетического состояния.

Эндокринные клетки в островках Лангерганса плотно упакованы и имеют хорошее кровоснабжение [10]. В островках человека основным типом клеток являются β -клетки. Островковые β -клет-

ки находятся в контакте с другими β -клетками, и эти участки контакта, вероятно, занимают большую часть поверхности мембраны каждой клетки. β -клетки группируются в островки, которые связаны с плотной сетью мелких кровеносных сосудов и получают в 10 раз больше крови, чем экзокринные клетки поджелудочной железы. Капилляры, окружающие островки, имеют значительное количество мелких пор, которые позволяют более широко осуществлять обмен питательными веществами между кровью и окружающими тканями. β -клетки воспринимают изменения в концентрации глюкозы в плазме и высвобождают соответствующие количества инсулина. Фенестрация капилляров способствует быстрой диффузии инсулина в кровь [29].

Структура инсулина. Кристаллическая структура инсулина и особенности его связывания с рецептором достаточно подробно описаны [9, 41]. Инсулин хранится в β -клетках в плотно сгруппированных "гранулах", состоящих из нерастворимых кристаллических гексамеров инсулина. Концентрация инсулина в этих гранулах составляет примерно 40 мМ. Кристаллы гексамеров инсулина состоят из 6 молекул инсулина, сгруппированных в виде 3 димеров. После секреции гексамеров в кровь концентрация инсу-

лина падает и в сочетании с электростатическим отталкиванием ведет к диссоциации гексамеров инсулина на мономеры. Мономер является активной формой инсулина, в то время как гексамер – форма хранения инсулина [1].

Биосинтез инсулина. Секретируемый инсулин состоит из 51 аминокислоты, имеет молекулярную массу 5,8 кДа. В свою очередь ген препроинсулина кодирует предшественник из 110 аминокислот. Как и в случае других секретируемых белков, препроинсулин содержит гидрофобный N-концевой сигнальный пептид, который взаимодействует с цитозольными шаперонами (SRP). SRP облегчают транслокацию препроинсулина через мембрану шероховатой эндоплазматической сети. Этот процесс происходит с помощью пептидных каналов, в которых сигнальный пептид отщепляется из препроинсулина с помощью сигнальной пептидазы и образуется проинсулин. Проинсулин затем подвергается фолдингу. После образования трехмерной конформации проинсулин транспортируется в комплекс Гольджи, где поступает в незрелые секреторные везикулы, в которых расщепляется с образованием инсулина и С-пептида. Инсулин и С-пептид сохраняются в этих секреторных гранулах вместе с островковым амилоидным полипептидом (IAPP или амилин) и другими менее распространенными продуктами секреции β -клеток [20].

Регуляция биосинтеза инсулина. Биосинтез инсулина регулируется как на транскрипционном, так и трансляционном уровнях. В β -клетке мыши содержится примерно 13 000 гранул инсулина. Они занимают более 10% от общего объема клетки. Каждая гранула содержит приблизительно 200 000 молекул инсулина. Способность β -клеток быстро реагировать на клеточные сигналы, как правило, связана с регуляцией транскрипции. Ряд дискретных элементов, последовательности в промоторной области гена инсулина, названные A, C, E, Z и CRE элементами, определяют локализацию инсулина в β -клетках, а также служат сайтами связывания ряда факторов транскрипции, регулируя экспрессию гена инсулина. Транскрипционные факторы активируют энхансеры гена препроинсулина [21].

Регуляция секреции инсулина. При низких концентрациях глюкозы большая часть β -клеток находится в состоянии покоя [18]. Повышение концентрации глюкозы приводит к тому, что реагирует все большее число клеток, а количество гранул инсулина внутри каждой клетки повышается. Это говорит о том, что клеточные ответы скоординированы, вероятно, путем межклеточных коммуникаций [16]. Наиболее существенным фактором в стимуляции глюкозой является не увеличение количества β -клеток (при стимуляции глюкозой показано увеличение примерно в четыре раза), а, предположительно, увеличе-

ние количества гранул в клетке (которое увеличивается в 9-10 раз) [18]. Основным медиатором секреции инсулина является Ca^{2+} [23].

Глюкоза и секреция инсулина. β -клетки реагируют на многие нутриенты в циркулирующей крови, в том числе глюкозу, другие моносахариды, аминокислоты и жирные кислоты. Амплитуда секреции инсулина, индуцированная глюкозой, значительно больше по сравнению со стимуляцией белками или липидами [15].

β -клетки не содержат мембраносвязанных рецепторов глюкозы, но оснащены рядом структур, определяющих циркулирующий уровень глюкозы. Транспортёр глюкозы (GLUT2 для животных или GLUT1 для человека), конститутивно экспрессируется в β -клетках и является основным сенсором глюкозы. Он также экспрессируется в печени, и в меньшей степени – в клетках почек и кишечника. В отличие от GLUT4, который экспрессируется прежде всего в мышечных клетках и адипоцитах, рекрутирование GLUT2 к плазматической мембране является инсулин-независимым. Транспортёр обладает низким сродством к субстрату, что обеспечивает активный приток глюкозы. После поступления в β -клетки глюкоза фосфорилируется скоростью-лимитирующим ферментом – глюкокиназой, – изоформой гексокиназы. Глюкокиназа экспрессируется только в четырех типах клеток млекопитающих: клетки печени, β -клетки, энтероциты и глюкоза-чувствительные нейроны [15]. Для глюкокиназы характерно относительно низкое сродство к глюкозе по сравнению с другими гексокиназами. Км фермента составляет всего 6 мМ, что находится в середине диапазона нормальных значений содержания глюкозы в крови (4-10 мМ), в то время как другие гексокиназы при такой концентрации глюкозы функционируют на максимальной скорости. Фермент не ингибируется глюкозо-6-фосфатом. Это позволяет ему катализировать фосфорилирование глюкозы, несмотря на высокую нагрузку на гликолиз. Глюкокиназа, скорость-лимитирующая стадия в метаболизме глюкозы в β -клетках, считается основным сенсором глюкозы [6].

Конечным метаболитом гликолиза является пируват, который затем окисляется в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК) в митохондриях β -клеток для производства АТФ. В других типах клеток, пируват может быть преобразован в лактат с помощью лактатдегидрогеназы. Однако, поскольку в β -клетках этого фермента мало, пируват метаболизируется в ацетил-КоА или карбоксилируется с образованием оксалоацетата (анаплероз) [27].

Окисление пирувата в митохондриях – основной сигнальный путь, соединенный с АТФ-чувствительными калий-(K+АТФ)-зависимыми каналами, что позволяет увеличивать внутриклеточное соотношение АТФ/АДФ. Закрытие K+АТФ каналов способствует деполяризации плазматиче-

ческой мембраны, открытию потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов, притоку Ca^{2+} и в конечном итоге – экзоцитозу инсулин-содержащих гранул. Анаплероз необходим для восполнения пула промежуточных соединений в ЦТК. Некоторые соединения, образуемые в данных процессах, могут действовать как сигнальные молекулы в секреции инсулина, среди них НАДФН, малонил-CoA и глутамат [26].

Еще одним механизмом влияния глюкозы является образование глицеральдегид-3-фосфата. Он имеет важное значение для образования длинноцепочечных ацил-CoA и диацилглицерола, которые стимулируют секрецию инсулина. Метаболиты гликолиза, независимо от митохондриального метаболизма глюкозы, продуцируют метаболические сопрягающие факторы, стимулирующие высвобождение инсулина. Они участвуют в челночных механизмах, которые обеспечивают поступление НАДН и активацию энергетического обмена в митохондриях. Генерация АТФ запускает секрецию инсулина [38].

Механизмы глюкоза-индуцированной секреции инсулина β -клетками. Основной стадией пути инициации секреции инсулина является инактивация K^+ -АТФ каналов, что ведет к деполяризации β -клетки. Канал K^+ -АТФ состоит из четырех пороформирующих Kir6.2 субъединиц и четырех регуляторных субъединиц рецептора сульфонилмочевины (SUR1), которые совместно регулируют проницаемость пор. Субъединица Kir6.2 действует как сенсор глюкозы/АТФ путем связывания АТФ Mg^{2+} -зависимым образом, что приводит к конформационным изменениям, закрывающим канал [31]. Напротив, связывание Mg^{2+} -АДФ открывает канал путем связывания с субъединицами SUR1 [11]. При низких концентрациях глюкозы и низком соотношении АТФ/АДФ канал открыт, позволяя ионам K^+ вытекать из клетки по градиенту концентрации, что сохраняет гиперполяризацию мембраны между -65 и -53 мВ [11]. При высоких концентрациях глюкозы соотношение АТФ/АДФ увеличивается, что приводит к закрытию каналов и деполяризации мембраны. Связываясь с SUR1 субъединицами, сахароснижающие препараты сульфонилмочевины, такие как глибенкламид, изменяют конформацию пор, что приводит к закрытию пор и последующей деполяризации β -клетки независимо от соотношения АТФ/АДФ [9].

Основным последующим результатом такой деполяризации является изменение мембранного потенциала β -клеток и активация потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов L-типа (VDCC). Деполяризация посредством инактивации K^+ -АТФ каналов, а затем последующая активация VDCC каналов приводит к притоку $[\text{Ca}^{2+}]$ из внеклеточной среды. Именно это увеличение внутриклеточного $[\text{Ca}^{2+}]$ в β -клетках, которое способствует экзоцитозу, вызывает секрецию инсулина. Хотя

увеличение внутриклеточного $[\text{Ca}^{2+}]$ является первичным сигналом, который вызывает экзоцитоз инсулина, есть и другие сигнальные механизмы, инициируемые глюкозой, включающие цАМФ, цГМФ, инозитол-1,4,5-трифосфат и диацилглицерол, которые также играют роль в данном процессе [34].

Пероральная нагрузка глюкозой вызывает большую секрецию инсулина, чем внутривенное введение глюкозы, даже если достигаются схожие циркулирующие уровни глюкозы этими двумя способами введения. Потенцирование секреции инсулина глюкозой, введенной перорально, осуществляется GIP и GLP-1, инкретинами, секретруемыми энтероэндокринными K- и L-клетками кишечника, соответственно, после приема внутрь глюкозы [22]. Инкретины увеличивают глюкоза-индуцированную секрецию инсулина, стимулируя сигнальный путь цАМФ. Действие цАМФ опосредуется исключительно за счет активации протеинкиназы A, которая фосфорилирует белки, участвующие в экзоцитозе инсулина. Тем не менее, инсулинотропный эффект цАМФ может быть лишь частично блокирован путем ингибирования активности протеинкиназы A, что предполагает существование альтернативного механизма влияния цАМФ на экзоцитоз инсулина. цАМФ стимулирует экзоцитоз гранул инсулина из легко высвобождаемого пула и этот эффект не зависит от активности протеинкиназы A [34].

Инсулин высвобождается из панкреатических β -клеток с помощью экзоцитоза, который напоминает процесс, происходящий в синаптических везикулах нейронов. Секреция инсулина в ответ на глюкозу носит двухфазный характер с начальным первым этапом секреции, происходящим быстро, и последующей второй фазой секреции, протекающей медленнее, но поддерживается на уровне выше базового [36]. Интересно, что вторая фаза секреции может быть вызвана только соединениями, которые генерируют АТФ, предполагая, что более медленная вторая фаза – исключительно энергетически зависимый процесс [36]. У человека при концентрации глюкозы в плазме ~7 мМ первая фаза секреции инсулина происходит со скоростью 1,4 нмоль/мин. Первая фаза длится в течение ~10 мин., затем следует вторая фаза со скоростью секреции ~0,4 нмоль/мин [15]. Двухфазный способ секреции меньше выражен у мышей, чем у крыс и человека [33].

Процесс экзоцитоза включает стыковку и слияние секреторных везикул с плазматической мембраной. Этот процесс опосредуется группой белков, называемых SNARE белки [SNAP (растворимый NSF прикрепленный протеин) рецептор]. Везикулярный мембранный SNARE (v-SNARE) синаптобrevин взаимодействует с находящимися на плазматической мембране SNARE (t-SNARE) синтаксином 1 и SNAP 25 с образованием стабильного комплекса в непо-

средственной близости от плазматической мембраны, создавая условия для слияния мембран [36]. Праймирование и слияние инсулиновых гранул, которое приводит к экзоцитозу инсулина, инициируется повышением внутриклеточного $[Ca^{2+}]$. Экзоцитоз инсулина может протекать со скоростью 500 гранул в секунду, если внутриклеточный $[Ca^{2+}]$ увеличивается до 17 ммоль/л, но только со скоростью 3-4 гранулы в секунду, когда $[Ca^{2+}]$ составляет 0,17 ммоль/л. Подсчитано, что примерно 50-200 из 10000 инсулинсодержащих гранул β -клеток высвобождаются в быстрой, первой фазе секреции инсулина. Это существенно отличается от скорости высвобождения (5-40 гранул/мин одной β -клеткой) в течение продолжительной второй фазы секреции инсулина [43]. Вторая фаза может продолжаться до нескольких часов в зависимости от концентрации глюкозы в крови и вносить значительный вклад в общее высвобождение инсулина [42]. Скорость секреции во многом зависит от количества и наличия доступных инсулинсодержащих гранул. Считается, что гранулы существуют в разных пулах β -клетки либо в легко высвобождаемом пуле или резервном пуле. Разница между этими двумя пулами заключается в скорости высвобождения содержимого гранул. Только гранулы, которые 'подготовлены' для экзоцитоза, высвобождают свое содержимое в ответ на увеличение $[Ca^{2+}]$. Большинство инсулиновых гранул (~95-99%) принадлежат резервному пулу, в то время как меньшая часть (~1-5%) – к быстро высвобождаемому пулу, который располагается ближе к плазматической мембране, чем резервный пул [43]. Легко высвобождаемый пул в свою очередь подразделяется еще на немедленно высвобождаемый пул гранул, который физически пристыкован к плазматической мембране и подготовлен для немедленного высвобождения инсулина [17]. Содержимое легко высвобождаемого пула в значительной степени обеспечивает первую фазу секреции инсулина, а медленная вторая фаза отражает повторное заполнение готового к высвобождению пула с помощью мобилизации и подготовки гранул из резервного пула. Гранулы резервного пула должны пройти подготовительные реакции, прежде чем стать легко высвобождаемым пулом. Процесс праймирования, включающий модификацию гранул и транслокацию к плазматической мембране, является скоростью-лимитирующим этапом экзоцитоза инсулина. Замена легко высвобождаемого пула происходит менее чем за 1 секунду, в то время как первая фаза секреции инсулина может длиться в течение примерно 10 минут. Для того чтобы гранулы из резервного пула стали компетентными для высвобождения, они должны "перейти" в готовый к высвобождению пул. Подкисление гранул инсулина является одной из стадий этого процесса. Хотя точная функция

ацидификации инициированных к экзоцитозу гранул неизвестна, полагают, что снижение pH в гранулах способствует конформационным изменениям SNARE протеинов, которые облегчают слияние мембран [5].

Аминокислоты и секреция инсулина. Отдельные аминокислоты в физиологических концентрациях слабо стимулируют секрецию инсулина. Тем не менее, некоторые комбинации аминокислот в физиологических или супрафизиологических концентрациях могут увеличивать глюкоза-стимулируемую секрецию инсулина. Например, один глутамин не стимулирует секрецию инсулина и не усиливает глюкоза-стимулируемую секрецию инсулина в противоположность комбинации глутамина с лейцином. Лейцин может активировать глутаматдегидрогеназу, преобразующую глутамат в α -кетоглутарат. Образующийся из глутамина глутамат может поступать в ЦТК через α -кетоглутарат, что стимулирует продукцию АТФ, тем самым повышая секрецию инсулина [3]. Глутамин метаболизируется в аспатат и ГАМК, которые также участвуют в регуляции секреции инсулина. Кроме того, некоторые аминокислоты могут косвенно влиять на секрецию инсулина β -клетками. Пищевые аминокислоты также могут индуцировать секрецию инсулина, с помощью инкретин-зависимых механизмов. Поступление нутриентов в кишечник, в том числе глюкозы и аминокислот, стимулирует секрецию GIP и GLP-1 K- и L-клетками кишечника. Эти гормоны затем непосредственно действуют на β -клетки путем связывания со специфическими рецепторами на клеточной поверхности, усиливая глюкоза-индуцируемую секрецию инсулина [22, 33].

Жирные кислоты и секреция инсулина. Свободные жирные кислоты (СЖК) также влияют на секрецию инсулина β -клетками. Они усиливают секрецию инсулина, компенсируя повышенную потребность в гормоне как следствие резистентности к инсулину у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [37]. Депривация СЖК препятствует глюкоза-индуцированной секреции инсулина. β -Клетки имеют рецептор для свободных жирных кислот - FFAR-1, посредством которого СЖК могут влиять на функции β -клеток. Внутриклеточный метаболизм СЖК является источником для синтеза липидных сигнальных молекул, таких как длинноцепочечные ацил-СоА и диацилглицерол [4]. Длинноцепочечные ацил-СоА ацилируют белки в гранулах инсулина, такие как SNAP-25 и синаптогамин-1. Диацилглицерол активирует протеинкиназу C, которая участвует в секреции инсулина. Он также связывается с везикулярным белком Munc-13, что способствует секреции гормона [12].

Гормональная регуляция секреции инсулина: эстрогены. β -клетки не считаются классическими мишенями эстрогенов, однако

рецепторы эстрогенов присутствуют в клетках островков и показано влияние 17β -эстрадиола на β -клетки [19]. Основным физиологическим следствием действия 17β -эстрадиола на β -клетки является повышение секреции инсулина. 17β -эстрадиол увеличивает секрецию инсулина у женщин в постменопаузе [13]. Этот инсулинотропный эффект опосредован потенцированием глюкоза-стимулированной секреции инсулина. На β -клетках присутствуют два типа рецепторов эстрогена (ER): ядерные рецепторы эстрогенов (ER α и ER β) и мембранные ER (ER γ) [13]. В физиологических концентрациях 17β -эстрадиол существенно снижает активность K⁺АТФ канала, что приводит к деполяризации мембраны и последующему открытию потенциалзависимых Ca²⁺ каналов. Модуляция активности K⁺АТФ каналов эстрадиолом может быть опосредована активацией цГМФ-зависимой протеинкиназы, которая фосфорилирует транскрипционный фактор CREB. Результатом этого сигнального пути является модуляция транскрипции генов, потенцирующих глюкоза-стимулируемую секрецию инсулина [13, 19, 35].

Мелатонин. Прямое воздействие мелатонина на β -клетки было подтверждено открытием рецепторов мелатонина как на клонированных линиях β -клеток, так и на островках человека [31]. Есть исследования, показывающие, что мелатонин оказывает ингибирующее, нейтральное или стимулирующее действие на секрецию инсулина [31, 40]. Мелатонин ослабляет глюкоза- и KCl-индуцируемую секрецию инсулина в островках крыс [28]. Хроническое введение мелатонина уменьшает гиперинсулинемию *in vivo* [25].

Лептин. Лептин секретируется адипоцитами и влияет на эффекты инсулина в адипоцитах

и клетках печени. Принято считать, что лептин оказывает ингибирующее действие на секрецию инсулина. Недостаточность лептина ассоциируется с гиперинсулинемией у мышей и человека [39]. Лептин тормозит секрецию инсулина в клонных β -клетках, культивируемых островках грызунов и человека, перфузируемой поджелудочной железе [2, 30, 39]. Выдвинута гипотеза, что ингибирующее действие лептина связано с ингибированием повышения внутриклеточной концентрации цАМФ [30, 35].

Гормон роста. Гормон роста имеет рецепторы в разных клетках, но один из его самых известных эффектов – стимуляция продукции инсулиноподобного фактора роста-I (IGF-I) [7], который снижает сывороточные уровни инсулина и С-пептида [8]. Сигнал с рецептора инсулина пересекается с сигнальными путями других ростовых факторов, в том числе IGF-1 и IGF-2, что обеспечивает комплексность и многообразие его эффектов.

Таким образом, продукция инсулина β -клетками регулируется на уровне транскрипции, путем пост-транскрипционной стабилизации мРНК и факторами, влияющими на скорость трансляции белка. Секреция инсулина протекает в две фазы – быструю и медленную, которые во многом определяются энергетическим статусом β -клетки. Инсулин – один из центральных гормонов метаболического типа действия и в регуляции его синтеза принимают участие гормональные и нутритивные факторы. Тесное взаимодействие между клетками островков Лангерганса, а также гормональным и нутритивным статусом организма обеспечивает функционирование эндокринного компонента поджелудочной железы как единого органа.

References

1. Shejbak, V. M. Sintez i sekrecija insulina: rol' kationov cinka [Synthesis and secretion of insulin: role of zinc cations] / V. M. Shejbak // Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta [Journal of the Grodno State Medical University]. – 2015. – № 1. – S. 5-8. (Russian)
2. Adaptations of leptin, ghrelin or insulin during weight loss as predictors of weight regain: a review of current literature / K. Strohacker [et al.] // Int. J. Obes. – 2014. – Vol. 38, № 3. – P. 388-396.
3. Amino acid metabolism, insulin secretion and diabetes / P. Newsholme [et al.] // Biochem. Soc. Trans. – 2007. – Vol. 35, № 5. – P. 1180-1186.
4. A role for the malonyl-CoA/long-chain acyl-CoA pathway of lipid signaling in the regulation of insulin secretion in response to both fuel and nonfuel stimuli / R. Roduit [et al.] // Diabetes. – 2004. – Vol. 53, № 4. – P. 1007-1019.
5. A subset of 50 secretory granules in close contact with L-type Ca²⁺ channels accounts for first – phase insulin secretion in mouse β cells / S. Barg [et al.] // Diabetes. – 2002. – Vol. 51, suppl. 1. – P. 74-82.
6. Baumgard, L. H. Insulin: pancreatic secretion and adipocyte regulation / L. H. Baumgard, G. J. Hausman, M. V. Sanz Fernandez // Domest. Anim. Endocrinol. – 2016. – Vol. 54. – P. 76-84.
7. Braun, M. The somatostatin receptor in human pancreatic

- β -cells / M. Braun // Vitam. Horm. – 2014. – Vol. 95. – P. 165-193.
8. Combined treatment of somatostatin analogues with pegvisomant in acromegaly / S. E. Franck [et al.] // Endocrine. – 2016. – Vol. 52, № 2. – P. 206-213.
9. De Meyts, P. Insulin and its receptor: structure, function and evolution / P. De Meyts // Bioessays. – 2004. – Vol. 26, № 12. – P. 1351-1362.
10. Donor islet endothelial cells in pancreatic islet revascularization / D. Nyqvist [et al.] // Diabetes. – 2011. – Vol. 60, № 10. – P. 2571-2577.
11. Doyle, M. E. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas / M. E. Doyle, J. M. Egan // Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 113, № 3. – P. 546-593.
12. Drazin, B. Molecular mechanisms of insulin resistance / B. Drazin // Diabetes. – 2006. – Vol. 55, № 7. – P. 2392-2397.
13. Estrogen signaling prevents diet-induced hepatic insulin resistance in male mice with obesity / L. Zhu [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 306, № 10. – P. 1188-1197.
14. Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors / M. Volante [et al.] // Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 1300-1308.
15. Fu, Z. Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta – Cell Dysfunction in Diabetes / Z. Fu, E. R.

Gilbert, D. Liu // Curr. Diabetes. Rev. – 2013. – Vol. 9, № 1. – P. 25-53.

16. Gap junctions and other mechanisms of cell-cell communication regulate basal insulin secretion in the pancreatic islet / R. K. Benninger [et al.] // J. Physiol. – 2011. – Vol. 589. – P. 5453-5466.

17. Glucagon-like peptide-1: regulation of insulin secretion and therapeutic potential / J. Gromada [et al.] // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. – 2004. – Vol. 95, № 6. – P. 252-262.

18. Glucose principally regulates insulin secretion in mouse islets by controlling the numbers of granule fusion events per cell / J. T. Low [et al.] // Diabetologia. – 2013. – Vol. 56, № 12. – P. 2629-2637.

19. Gupte, A. A. Estrogen: An emerging regulator of insulin action and mitochondrial function / A. A. Gupte, H. J. Pownall, D. J. Hamilton // J. Diabetes Res. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1-9.

20. Huang, X. F. Intracellular transport of proinsulin in pancreatic beta-cells. Structural maturation probed by disulfide accessibility / X. F. Huang, P. Arvan // J. Biol. Chem. – 1995. – Vol. 270, № 35. – P. 20417-20423.

21. Hay, C. W. Comparative analysis of insulin gene promoters: implications for diabetes research / C. W. Hay, K. Docherty // Diabetes. – 2006. – Vol. 55, № 12. – P. 3201-3213.

22. Incretins: their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus / H. M. Tasyurek [et al.] // Diabetes. Metab. Res. Rev. – 2014. – Vol. 30, № 5. – P. 354-371.

23. In vivo and in vitro glucose-induced biphasic insulin secretion in the mouse: pattern and role of cytoplasmic Ca²⁺ and amplification signals in beta-cells / J. C. Henquin [et al.] // Diabetes. – 2006. – Vol. 55, № 2. – P. 441-451.

24. Kim, W. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment / W. Kim, J. M. Egan // Pharmacol. Rev. – 2008. – Vol. 60. – P. 470-512.

25. Long-term melatonin administration reduces hyperinsulinemia and improves the altered fatty acid compositions in type 2 diabetic rats via the restoration of delta-5 desaturase activity / S. Nishida [et al.] // J. Pineal. Res. – 2002. – Vol. 32, № 1. – P. 26-33.

26. Maechler, P. Mitochondrial glutamate acts as a messenger in glucose-induced insulin exocytosis / P. Maechler, C. B. Wollheim // Nature. – 1999. – Vol. 402, № 6762. – P. 685-689.

27. Maechler, P. Mitochondrial function and insulin secretion / P. Maechler // Mol. Cell. Endocrinol. – 2013. – Vol. 379, № 1-2. – P. 12-18.

28. Melatonin inhibits insulin secretion and decreases PKA levels without interfering with glucose metabolism in rat pancreatic islets / M. C. Picinato [et al.] // J. Pineal. Res. – 2002. – Vol. 33, № 3. – P. 156-160.

29. On high-frequency insulin oscillations / O. Schmitz [et al.] // Ageing Res. Rev. – 2008. – Vol. 7, № 4. – P. 301-305.

30. Perry, R. J. Pleiotropic effects of leptin to reverse insulin resistance and diabetic ketoacidosis / R. J. Perry, K. F. Petersen, G. I. Shulman // Diabetologia. – 2016. – Vol. 59, № 5. – P. 933-937.

31. Peschke, E. Melatonin and pancreatic islets: interrelationships between melatonin, insulin and glucagon / E. Peschke, I. Bähr, E. Mühlbauer // Int. J. Mol. Sci. – 2013. – Vol. 14, № 4. – P. 6981-7015.

32. Physiological mechanisms of action of incretin and insulin in regulating skeletal muscle metabolism / H. Abdulla [et al.] // Curr. Diabetes Rev. – 2014. – Vol. 10, № 5. – P. 327-335.

33. Ramasarma, T. A glucose-centric perspective of hyperglycemia / T. Ramasarma, M. Rafi // Indian J. Exp. Biol. – 2016. – Vol. 54, № 2. – P. 83-99.

34. Ravnskjaer, K. Role of the cAMP pathway in glucose and lipid metabolism / K. Ravnskjaer, A. Madiraju, M. Montminy // Handb. Exp. Pharmacol. – 2016. – Vol. 233. – P. 29-49.

35. Rose, D. P. Biochemical and molecular mechanisms for the association between obesity, chronic inflammation, and breast cancer / D. P. Rose, L. Vona-Davis // Biofactors. – 2014. – Vol. 40, № 1. – P. 1-12.

36. Rorsman, P. Insulin granule dynamics in pancreatic β cells / P. Rorsman, E. Renström // Diabetologia. – 2003. – Vol. 46, № 8. – P. 1029-1045.

37. Sears, B. The role of fatty acids in insulin resistance / B. Sears, M. Perry // Lipids Health Dis. – 2015. – Vol. 14. – P. 121.

38. The importance of redox shuttles to pancreatic beta-cell energy metabolism and function / K. Bender [et al.] // Biochem. Soc. Trans. – 2006. – Vol. 34, № 5. – P. 811-814.

39. The integrative role of leptin, oestrogen and the insulin family in obesity – associated breast cancer: potential effects of exercise / S. Schmidt [et al.] // Obes. Rev. – 2015. – Vol. 16, № 6. – P. 473-487.

40. The role of melatonin in diabetes: therapeutic implications / S. Sharma [et al.] // Arch. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 59, № 5. – P. 391-399.

41. The structure of 2 Zn pig insulin crystals at 1.5 Å resolution / E. N. Baker [et al.] // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. – 1988. – Vol. 319, № 1195. – P. 369-456.

42. Triggering and augmentation mechanisms, granule pools, and biphasic insulin secretion / T. K. Bratanova-Tochkova [et al.] // Diabetes. – 2002. – Vol. 51. – P. 83-90.

43. Wang, Z. Mechanisms of biphasic insulin – granule exocytosis-roles of the cytoskeleton, small GTPases and SNARE proteins / Z. Wang, D. C. Thurmond // J. Cell. Sci. – 2009. – Vol. 122. – P. 893-903.

44. Weir, G. C. Islets of Langerhans: the puzzle of intraislet interactions and their relevance to diabetes / G. C. Weir, S. J. Bonner-Weir // J. Clin. Invest. – 1990. – Vol. 85, № 4. – P. 983-987.

Поступила: 20.03.2017

Принята к печати: 22.03.2017

КАЛЕНДАРЬ МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЙ

ОРГАНИЗАЦИЯ	НАЗВАНИЕ КОНФЕРЕНЦИИ	СТРАНА	ГОРОД	ДАТА
Asian Pacific Association of Gastroenterology (APAGE)	Asian Pacific Digestive Disease Week (APDW 2017)	PRC	Hong Kong	23-26.09.2017
MCO Congres	EUS ENDO 2017 - International Live Course	France	Marseille	28-29.09.2017
Ukrainian Gastroenterology Association	V Congress of Gastroenterology	Ukraine	Kyiv	28-29.09.2017
The Gastroenterological Society of Taiwan	TDDW 2017 - Taiwan Digestive Disease Week 2017	Taiwan	Taipei	29.09-01.10. 2017
European Association for the Study of the Liver	Definition, therapeutic advances and clinical endpoints in alcoholic liver disease and alcoholic hepatitis	UK	London	30.09-01.10. 2017

Продолжение, стр. 31