

Рефераты

Адаптация к гипергликемии усиливает секрецию инсулина у мутантных по глюкокиназе мышей

Adaptation to hyperglycemia enhances insulin secretion in glucokinase mutant mice. S.K.Screenan, B.N.Cockburn, A.C.Baldwin, D.M.Ostrega, M.Lewisetti, A.Grupe, G.I.Bell, T.A.Stewart, M.W.Roe, K.S.Polonsky

Diabetes, 1998, v. 47, N12, p.1881

Через 48-96 часов после преинкубации островков поджелудочной железы от гетерозиготных мышей с недостаточностью глюкокиназы в присутствии глюкозы в концентрации 300 ммоль/л наблюдали частичную нормализацию секреторной реакции инсулина и неорганического Ca^{2+} в стандартном ОТГГ. Одновременно повышалась чувствительность этой реакции к слабым изменениям амплитуды колебаний концентраций глюкозы на фоне увеличения содержания и активности глюкокиназы. Аналогичная инкубация клеток мышей дикого типа сопровождалась нарушением функции β -клеток.

Делается вывод, что отсутствие одного аллеля в гене глюкокиназы обеспечивает защиту β -клеток от токсического действия избыточного количества глюкозы.

Гипоксия индуцирует экспрессию гена ростового фактора сосудистого эндотелия и белка культивируемых островковых клеток крыс

Hypoxia induces vascular endothelial growth factor gene and protein expression in cultured rat islet cells. B.Vasir, L.P.Aiello, K.Y.Yoon, R.R.Quickel, S.Bonner-Weir, G.C.Weir

Diabetes, 1998, v.47, N 12, p. 1894

Через 48 часов после инкубации цельных островков крыс в условиях нормоксии содержание мРНК ростового фактора сосудистого эндотелия увеличилось в 3 раза по сравнению с первоначальной величиной.

Сопоставимое (3,8-кратное) увеличение наблюдали после инкубации островков в условиях гипоксии. В культуре изолированных островковых клеток гипоксия в течение 24 часов увеличивала содержание мРНК в 3,4 раза сильнее, чем при нормоксии. Одновременно усиливалась секреция ростового фактора сосудистого эндотелия, который присутствовал как в β -клетках, так и в клетках др. типов. Полученные результаты показывают, что в условиях гипоксии в первые несколько дней после пересадки

островковых клеток они могут служить основным источником ростового фактора сосудистого эндотелия и, таким образом, способствовать ревазуляризации и поддержанию проницаемости сосудов в трансплантатах.

Экспрессия и регуляция белка, ингибирующего апоптоз нейронов, в процессе дифференцировки адипоцитов

Expression and regulation of neuronal apoptosis inhibitory protein during adipocyte differentiation. R.Magun, A-M.Gagnon, Z.Yaraghi, A.Sorisky

Diabetes, 1998, v. 47, N 12, p. 1948

При дифференцировке мышечных преадипоцитов клеточной линии 3T3-F442A в адипоциты в отсутствие ростового фактора у них развивалась резистентность к апоптозу. Экспрессия белка, ингибирующего апоптоз нейронов, в этих адипоцитах была выражена значительно сильнее, чем в их фибробластоподобных предшественниках. Это белок обнаружен также в адипоцитах белого жира крыс. В адипоцитах линии 3T3-L1 экспрессия усиливалась в присутствии инсулина, дексаметазона и изобутилметилксантина, тогда как при раздельном добавлении в культуру каждого из этих соединений эффект отсутствовал. Добавление рапамицина, ингибирующего p70 S6 киназу и дифференцировку адипоцитов, к клеткам 3T3-L1 блокировало усиление экспрессии. Таким образом, во время образования адипоцитов из их предшественников имеет место выраженная экспрессия белка, ингибирующего апоптоз нейронов, которая подавляется в случае подавления клеточной дифференцировки.

Неблагоприятное влияние диабета на факторы риска и множественные сердечно-сосудистые расстройства у женщин

Adverse effects of diabetes on multiple cardiovascular disease risk factors in women. B.V.Howard, L.D.Cowan, P.Go, T.K.Welty, D.C.Robbins, E.T.Lee

Diabetes care, 1998, v. 21, N 8, p. 1258

Частота таких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, как отношение объема талии к объему бедер, концентрация в крови фибриногена, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, аполипопротеинов А1 и В, у женщин с диабетом была достоверно выше, чем у диабетиков-мужчин.

Инсулин и амилоидный полипептид «амилин» из островков поджелудочной железы образуют стабильные молекулярные комплексы

Insulin and islet amyloid polypeptide "amylin" from stable molecular complexes. Jaikaran E.T. A.S., Robinson C.V., Fraser P.E., Clark A.

Diabetic medicine, 1998, Suppl. 2, v. 15, S6

При диабете 2 типа амилоидный полипептид подвергается агрегации в островках поджелудочной железы, образуя нерастворимые амилоидные нити, которые локализуются в гранулах β -клеток. Их накопление ассоциируется с прогрессирующим ухудшением секреции инсулина. При смешивании амилоидных полипептидов человека или крысы с человеческим инсулином образуются комплексы, отличающиеся относительным содержанием обоих компонентов. Тонкая структура нитей человеческого амилоидного полипептида изменяется под воздействием инсулина, который, по-видимому, служит их стабилизатором в секреторных гранулах.

Функциональный анализ мутаций в PDX1 у больных ИНЗСД

Functional analysis of mutations in PDX1 found in patients with NIDDM. Macfarlane W.M., Ellard S., Allen L., Ayres S., Appleton M., Frayling T., Hattersley A.T., James R.F.L., Docherty K.

Diabetic medicine, 1998, Suppl. 2, v. 15, S11

Мутации фактора транскрипции β -клеток PDX1 идентифицировали путем прямого секвестрирования обоих экзонов у 50 больных с ранним началом ИНЗСД в возрасте до 40 лет, у которых отсутствовали мутации в известных генах, ассоциирующихся с диабетом взрослого возраста. У 2 больных выявлена замена Asp76 на Asn76. С помощью сайт-направленного мутагенеза был получен D76N мутант PDX1. Синтезированный белок по ряду характеристик оказался сходным с нормальным. Они имели одинаковые мол.массу и способность к зависимому от фосфорилирования превращению из 31K в 46K форму под влиянием глюкозы, которое завершалось транслокацией цитоплазматического белка в ядро. Связывающая способность мутанта составляла 50-60% нормальной. Активация гибридного репортерного гена, содержащего область -50-250 промотора гена человеческого инсулина, в клетках с экспрессией D76N была на 30% слабее, чем при экспрессии нативного PDX1. Таким образом, мутация D76 до N76 оказывает заметное влияние на связывающую активность PDX1 и регуляцию глюкозой экспрессии гена инсулина.

Слабый контроль гликемии приводит к усилению связывающей активности ядерного фактора κ B в моноядерных клетках периферической крови, полученных от больных диабетом 1 типа.

Insufficient glycemic control increases nuclear factor- κ B binding activity in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with type 1 diabetes.

M.A. Hofmann et al.

Diabetes care, 1998, v. 21, N 8, p. 1310

Содержание в моноядерных клетках и связывающая активность ядерного фактора κ B от больных с ИЗСД при содержании HbA1 более 10% были значительно выше, чем у лиц с содержанием HbA1 6-8%. Это увеличение коррелировало с повышением концентрации маркеров перекисления липидов в плазме крови. Прием антиоксиданта тиоктовой кислоты уменьшал связывающую активность ядерного фактора. Таким образом, гипергликемия индуцирует активацию фактора транскрипции ядерного фактора κ B в моноядерных клетках больных с ИЗСД, по крайней мере, частично в зависимости от уровня окислительного стресса.

Ингибирование созревания прогормон-конвертазы PC2 белком 7B2

Inhibition of maturation of prohormone convertase PC2 by 7B2.

Scougall K.T., Naylor N.A., Docherty K., Shennan K.I.J.

Diabetic medicine, 1998, Suppl. 2, v. 15, S4

PC2 протеаза, участвующая в превращении проинсулина в инсулин, синтезируется в форме неактивного белка-предшественника, претерпевающего аутокаталитическое расщепление, в процессе которого удаляется N-концевой пептид. В отличие от предшественника протеазы PC3, про-PC2 ассоциируется с нейроэндокринным белком 7B2. Эксперименты по котрансляции 7B2 с про-PC2, его мутантами производными и химерными белками показали, что ингибирующее действие 7B2 на превращение про-PC2 в активную протеазу проявляется только при наличии про-последовательности и Asp310. Чувствительность про-PC3 не зависит от наличия этих структур.