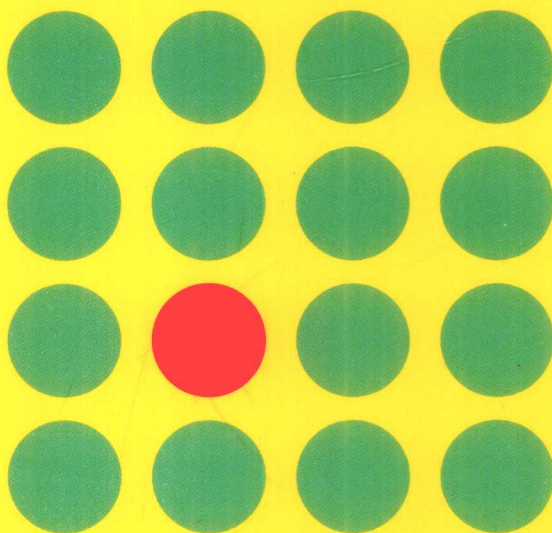


中国体育博士文丛

低氧暴露与运动对肌糖原合成的调节机理研究

刘霞 著



北京体育大学出版社

中国体育博士文丛

低氧暴露与运动对肌糖原 合成的调节机理研究

刘 霞 著

北京体育大学出版社

策划编辑 凤 林
责任编辑 梁 林 朱 晶
审稿编辑 李 飞
责任校对 琴 儿
版式设计 洪 继
责任印制 陈 莎

图书在版编目(CIP)数据

低氧暴露与运动对肌糖原合成的调节机理研究/刘霞著.
-北京:北京体育大学出版社,2010.1
ISBN 978-7-5644-0318-8

I. 低… II. 刘… III. 气体代谢(运动生理)-研究
IV. G804.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 232638 号

低氧暴露与运动对肌糖原合成的调节机理研究

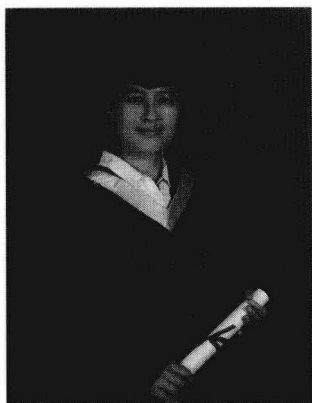
刘 霞 著

出 版 北京体育大学出版社
地 址 北京海淀区信息路 48 号
邮 编 100084
邮 购 部 北京体育大学出版社读者服务部 010-62989432
发 行 部 010-62989320
网 址 www.bsup.cn
印 刷 北京雅艺彩印有限公司
开 本 787×960 毫米 1/16
印 张 7.5

2010 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

定 价 28.00 元

(本书因装订质量不合格本社发行部负责调换)



作者简介

刘霞，女，博士，副教授。1972 年出生，湖南常德人，1994 年湖南师范大学生物系本科毕业，在湖南常德师范专科学校体育系任教。2001 年浙江大学教育学院体育系硕士毕业，2003 年考入北京体育大学攻读运动生理专业博士，导师曾凡星教授。2007 年博士毕业，调入扬州大学体育学院，主要从事运动解剖学、运动生理学的教学与科研工作，为扬州大学“新世纪人才工程”优秀中青年骨干教师培养对象。主要研究领域为运动适应的内分泌机制研究以及运动干预慢性疾病的机制研究，曾主持完成了湖南省教育厅课题 1 项，湖南文理学院院级课题 2 项，参与完成了多项省级课题，现正主持扬州大学科技创新培育基金 1 项，近几年来发表体育类核心期刊论文 10 余篇，其中论文“Research on the regulating mechanism of hypoxia and exercise effect on muscle glycogen synthesis”2008 年获第 29 届奥林匹克科学大会口头发言奖，论文“有氧运动联合膳食干预对糖尿病大鼠骨骼肌胰胰岛素受体亲和力的影响”2009 年获江苏省高校第 25 届体育论文报告会一等奖。

序

随着低氧训练方法在体育运动实践中的逐步推广，其机理研究已成为研究者关注的焦点，这方面的研究成果也多起来了。高住低训对肌糖原合成影响的机理研究国内外报道鲜见，对此领域开展研究有助于深入阐明低氧训练的科学性，为低氧训练方法的进一步推广提供了理论依据。恰逢教育部博士学科点基金项目《高住低训对肌肉力量的影响及机制研究》在研，便有意对高住低训能否促进肌糖原的合成及其机理进行研究，此乃刘霞博士独立工作的成果。

肌糖原为机体运动时的一种重要的能源物质，高住低训作为低氧训练的一种方法，其能否促进肌糖原的合成，直接影响低氧训练方法的效果。胰岛素是机体促进肌糖原合成的主要激素，胰岛素信号途径在高住低训调节肌糖原合成中是否发挥作用值得探讨。运动是促进肌糖原合成的重要刺激因素，其机理如何，胰岛素信号途径在其中是否发挥调节作用，是否还是通过胰岛素以外的信号途径发挥作用有待研究。该研究将主要从胰岛素信号途径和腺苷酸活化蛋白激酶（AMPK）两条信号途径，对低氧和/或运动调节肌糖原合成的机理进行较为深入和系统的探讨。

科学实验是发现真理的基础，也是检验真理的实践标准。本文作者查阅了大量的国外文献资料，设计的实验针对性强，技术线路十分清晰，文中实验数据翔实可靠、分析讨论有独到之处，为高住低训对肌糖原的合成及其调节机理的研究奠定了基础，实为刘霞同志三年的博士研究生学习阶段潜心研究、奋力求索、全身心投入实验研究的真实写照，也体现了刘霞博士扎实的专业基础和坚实的研究能力。作为博士生导师，认为刘霞博士论文为中国高住低训对肌糖原的合成及其调节机理方面的研究做出了有意义的探索，为此本人深感欣慰，故此为序。

曾凡星

2009年10月18日

中文摘要

目的：探讨低氧暴露与运动对肌糖原合成的调节机理，以胰岛素调节肌糖原合成的信号途径作为研究主线，并对低氧暴露与运动调节葡萄糖转运的另一个重要信号途径 AMPK 进行研究。同时对影响肌糖原合成的下游信号—葡萄糖转运载体 4（GLUT4）和糖原生成素（GN）基因表达的变化进行研究。

方法：以 SD 雄性大鼠为研究对象，将其分为安静对照组、低氧暴露组、常氧运动组和高住低训组，运动方式为跑台运动，坡度为 50，跑速为 20 米/分，每周 6 天，共 4 周。晚上在氧浓度 13.6%（相当于海拔高度 3500m）的低氧帐篷内低氧暴露 12 小时，共 4 周。然后分别于实验 1 天、7 天、28 天和复氧 7 天取材。观察胰岛 β 细胞形态与分泌功能、测定骨骼肌胰岛素受体亲和力、探讨调节肌糖原合成的信号通路 PI-3K、AMPK、GLUT4 和 GN 蛋白或基因表达在低氧暴露与运动中的变化。

结果：（1）间歇性低氧暴露和高住低训在初期，胰腺腺泡在形态上有明显到中度脂肪变性，但随着低氧暴露时间的延长，腺泡脂肪变性减轻；（2）图像分析表明，运动可使胰岛 β 细胞数量增加， β 细胞/胰岛面积百分比增加。而低氧暴露和高住低训则使之减少；（3）从 L/G 与 C/G 比值可见，常氧运动和高住低训无显著性差异；（4）低氧和/或运动对胰岛素受体低亲和力受体的影响更加显著，体现在胰岛素受体亲和力下降，但胰岛素受体密度非常显著性增加；（5）常氧运动和高住低训增加骨骼肌肌糖原的含量，且常氧运动更为显著；（6）低氧和/或运动能够增加骨骼肌 AMPK 和 PI3K 蛋白的含量，且 7 天组 AMPK 和 28 天组 PI3K 蛋白含量的增加更为显著；（7）低氧和/或运动能够增加 GLUT4mRNA 和 GNM RNA 的表达，且 28 天组增加更为显著。

结论：（1）低氧导致胰腺腺泡脂肪变性，但低氧和/或运动均未明显改变胰岛 β 细胞的正常分泌功能；（2）低氧和/或运动诱导或增强了胰岛素低亲和力受体的密度，说明胰岛素对低氧和/或运动的反应能力

增强；(3) 低氧和/或运动能够增加骨骼肌肌糖原的含量，但常氧运动更有利于肌糖原的合成。其机理是：一方面通过改变骨骼肌胰岛素受体亲和力及其结合容量、增加骨骼肌 PI3K 蛋白含量，增强了胰岛素信号途径的作用；另一方面也通过增加 AMPK 蛋白含量来促进葡萄糖转运。同时低氧和/或运动能够增加 GLUT4mRNA 和 GNmRNA 的表达，这对于低氧和/或运动促进骨骼肌肌糖原合成起着重要的作用。

关键词：低氧；运动；肌糖原；胰岛素；PI-3K；AMPK

Abstract

Purpose: The purpose of this study was to explore the regulating mechanism of hypoxia exposure and exercise on muscle glycogen synthesis. The main study was the signaling pathway of insulin regulating muscle glycogen synthesis. and we researched on AMPK which was also an important signaling way of regulating glucose transport. Meanwhile, the gene expression of their downstream signals –

GLUT4 and GN were studied.

Methods: As the subjects of this study, male Sprague – Dawley rats were divided into four groups: Control group, Hypoxia exposure group, Exercise group and Hypoxia exercise group. The mode of exercise was to run on the treadmill, At night, Hypoxia exposure and Hypoxia exercise group were exposed in normobaric hypoxic tent where the concentration of oxygen was 13.6%. All these had been lasting 4 weeks. then the rats of each group were killed after the experiment lasting 1day, 7days, 28days and 35days (7days after restored normal oxygen), and the sample were collected. We observed and analysed the shape and function of pancreas beta cells, measured the affinity of insulin receptors and explored the mRNA and protein expression changes of PI3K、AMPK、GLUT4 and GN which regulated muscle glycogen synthesis in the hypoxia exposure and exercise.

Results: (1) The pancreas cells of Hypoxia exposure and Hypoxia exercise, were obviously and moderately degenerated with adipic shape at 1day and 7days after experiment. As the experiment were prolonged, the degeneration were to be lessen. (2) The results of image analysis indicated: exercise increased the numbers of pancreas beta cells, the percentage of beta cells and the area of pancreas were also increased. But all these of Hypoxia exposure and Hypoxia exercise group were decreased. (3) As the ratio of I/G and C/G, we observed that there was no difference between exercise and hy-

poxia exercise . (4) The effects of hypoxia and/or exercise on insulin receptor of low affinity were more noticeable, hypoxia and/or exercise decreased the affinity of insulin receptor, but obviously increased the number of insulin receptor. (5) Exercise and hypoxia exercise increased the content of muscle glycogen, and exercise increased more obviously. (6) Hypoxia and/or exercise increased the protein of AMPK and PI3k, and the protein of AMPK of 7days group and the protein of PI3k of 28 days group increased more obviously. (7) Hypoxia and/or exercise increased the gene expression of GLUT4 and GN, in the 28 days groups, hypoxia and exercise increased more obviously than exercise or hypoxia alone.

Conclusions: (1) Hypoxia made the pancreas cells degenerated with adipic shape, , but hypoxia and /or exercise did not obviously change the endocrine fuction of pancreas beta cells. (2) Hypoxia and /or exercise induced or increased the numbers of insulin receptor, which indicated that the responses of insulin to hypoxia and /or exercise were enhanced. (3) Hypoxia and/or exercise increased the content of muscle glycogen, and exercise increased more obviously. The mechanism of which included two signaling way: one was through changing the affinity and the numbers of insulin receptor, increasing the protein of PI3K, and then enhancing the action of insulin signaling pathway; the other was through increasing the protein of AMPK which promoted glucose transport. Moreover hypoxia and/or exercise also increased the gene expression of GLUT4 and GN, which played important roles on promoting muscle glycogen synthesis of hypoxia and/or exercise.

Keywords: hypoxia; exercise; muscle glycogen; insulin; PI3K; AMPK

目 录

1	前 言	(1)
2	文献综述	(3)
2.1	概 述	(3)
2.2	葡萄糖转运体的结构、分布与功能	(4)
2.3	胰岛素调节葡萄糖转运的信号通路	(6)
2.4	运动对骨骼肌葡萄糖摄取的影响及其机制	(10)
2.5	低氧训练对葡萄糖转运及肌糖原合成的影响	(17)
3	实验研究	(22)
3.1	研究思路与实验设计	(22)
3.2	研究一 低氧暴露和运动对胰岛 β 细胞形态与分泌功能的影响	(22)
3.3	研究二 低氧暴露与运动对骨骼肌胰岛素受体亲和力的影响	(49)
3.4	研究三 低氧和/或运动调节肌糖原合成的信号通路研究	(59)

4 结 论	(84)
-------------	------

5 创新点	(85)
-------------	------

致 谢	(86)
-----------	------

参考文献	(87)
------------	------

1 前 言

肌糖原是机体运动时的一种重要的能源物质, 机体无论是进行有氧运动还是无氧运动都需要依靠肌糖原分解供能。而运动后肌糖原的合成是一个复杂的过程, 它涉及一系列复杂的生理和生化过程并受到精细调控。激素环境特别是胰岛素水平、胰岛素受体及底物水平、信号转导、葡萄糖跨膜转运以及与糖原合成有关的酶(己糖激酶、糖原合成酶、糖原生成素)的活性等因素对糖原合成都具有重要的影响。

胰岛素是由胰岛 β 细胞分泌的, 对机体糖、脂肪和蛋白质代谢起重要调控作用的激素。胰岛素是机体唯一降低血糖的激素, 也是促进糖原合成的主要激素。胰岛素的生理作用是通过与其受体结合, 引起自身磷酸化并诱发胰岛素受体底物的磷酸化, 从而激活至少包括磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI-3K) 信号传导途径在内的一系列级联反应。胰岛 β 细胞的形态与分泌功能、胰岛素受体的亲和力以及 PI-3K 信号传导途径, 对于胰岛素调节肌糖原的合成起着重要作用。因此本文将着重对胰岛素—PI-3K 信号途径进行研究。

运动也是促进葡萄糖跨膜转运和肌糖原合成的重要刺激因素, 其调节机制如何, 运动对胰岛素信号传导途径是否具有影响, 还是通过与胰岛素信号途径完全不同的途径来促进肌糖原的合成还有待研究。其中腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 可能在其中起着重要的作用。为此本文将同时对 AMPK 这条信号途径进行研究, 来探讨运动促进肌糖原合成的机制。

传统的观点认为, 糖原合成酶所催化的反应是糖原合成的关键性限速步骤^[1]。但后来有人认为, 葡萄糖的跨膜转运是骨骼肌利用葡萄糖的最主要限速步骤^[2]。近几年来, 随着糖原生成素的发现及其功能的逐渐阐明, 现在普遍认为, 糖原合成以糖原生成素为初始引物, 首先在糖原生成素上形成寡糖链, 然后合成前糖原, 最后在糖原合成酶催化下

合成大糖原。其中糖原生成素（GN）的含量可能成为决定肌糖原最大储量的根本因素^[4]。为此本研究将对影响肌糖原合成的两个重要因素，葡萄糖转运载体蛋白4（GLUT4）和糖原生成素（GN）也进行研究。

另外，低氧也是影响葡萄糖跨膜转运和肌糖原合成的又一重要调节因素，低氧能否促进葡萄糖的转运，并进而促进肌糖原的合成，其机制又如何，目前这方面的研究甚少。低氧和/或运动能否提高肌糖原的储量，胰岛素在低氧和/或运动中对肌糖原的合成是否起调节作用，AMPK是否也是在低氧和/或运动中调节肌糖原合成的另一重要信号途径，这将是本研究的主旨所在。而这一研究将有利于低氧训练方法的进一步推广，同时也为运动治疗糖尿病提供科学的理论依据。

基于以上的研究所需，本研究将提出以下的研究假设与研究内容。

研究假设：

1. 低氧和/或运动能够促进骨骼肌肌糖原的合成，其机制可能主要是增强了胰岛素—PI—3K 信号途径的作用。
2. 低氧和/或运动还可能通过增强胰岛素作用以外的信号途径 AMPK 的作用来促进肌糖原的合成。
3. 低氧和/运动也可导致 GLUT4mRNA 和 GNmRNA 的表达增加，从而促进肌糖原的合成。

研究内容：

1. 观察低氧和/运动对胰岛 β 细胞形态和分泌功能的影响。
2. 测定低氧和/运动对骨骼肌胰岛素受体亲和力和其结合容量的影响。
3. 探讨调节肌糖原合成的信号通路，PI—3K、AMPK、GLUT4 和 GN 蛋白表达或基因表达在低氧和/或运动中的变化。

2 文献综述

肌糖原是机体运动时的一种重要的能源物质, 机体无论是进行有氧运动还是无氧运动都需要依靠肌糖原分解供能。而运动后肌糖原的合成是一个复杂的过程, 它涉及一系列复杂的生理和生化过程并受到精细调控。激素环境特别是胰岛素水平、胰岛素受体及底物水平、信号转导、葡萄糖跨膜转运以及与糖原合成有关的酶(己糖激酶、糖原合成酶、糖原生成素)的活性等因素对糖原合成具有重要的影响。胰岛素、运动与低氧都是影响肌糖原合成的重要因素。

2.1 概述

关于糖原合成传统的观点认为: 肌细胞从血液中摄取的葡萄糖, 其在己糖激酶的作用下转化成 $G-6-P$, 后者继续转化为 $G-1-P$, 然后 UDP 与 $G-1-P$ 结合形成 $UDPG$ 。 $UDPG$ 在糖原合成酶 (GS) 和分支酶催化下完成糖原的生物合成, 其中 GS 被认为是糖原合成的关键性的限速步骤^[1]。由于血液中的葡萄糖进入细胞不是单纯扩散, 而是需要载体蛋白的易化扩散, 在骨骼肌上主要分布的载体蛋白是葡萄糖载体蛋白 4 ($GLUT4$), 所以又有人认为葡萄糖的跨膜转运是骨骼肌葡萄糖代谢的限速步骤^[2]。并有学者提出葡萄糖转运体/己糖激酶 ($GLUT/HK$) 才是肌糖原合成的限速步骤; GS 的活性受 $G-6-P$ 的“前馈”调节而与 $GLUT/HK$ 相匹配; GS 的磷酸化作用是为了适应糖原合成的需要和控制代谢水平, 而不是肌糖原合成的限速步骤^[3]。

近年来, 随着糖原生成素的发现及其功能的阐明, 对糖原的生物合成有了全新的认识, 认为糖原合成起始于一种具有自动催化自身糖基化作用的蛋白—糖原生成素 (GN), GN 的自身糖基化作用将来自 $UDPG$ 的葡萄糖基连接在自身分子上, 形成一个带 8~11 个葡萄糖残基的 GN

分子而被充分引物化。这种糖基化 GN 进而引发细胞内的一种合成酶——前糖原合成酶 (PGS) 发挥作用, 后者利用 UDPG 的葡萄糖在糖基化 GN 上继续进行糖链延伸, 合成前糖原 (PG)。PG 在糖原合成酶的作用下形成大糖原 (MG), 即通常所说的糖原。肌糖原含量应是 PG 和 MG 的总和。糖原合成过程至少涉及三种葡萄糖基转移酶, 即 GN, PGS, GS, 它们各自具有不同的活性调节特征, 共同调控糖原的合成。其中 GN 的含量可能成为决定肌糖原最大储量的根本因素^[4]。

2.2 葡萄糖转运体的结构、分布与功能

2.2.1 葡萄糖转运体的结构与分布

血液中的葡萄糖进入细胞不是简单的单纯扩散, 而是需要载体的易化扩散。葡萄糖转运体就是细胞转运葡萄糖的载体。葡萄糖转运体 (简称 GLUT) 是一个蛋白家族, 包括多种蛋白, 它们在体内的分布以及与葡萄糖分子的亲和力差异显著。现已发现至少存在 5 种葡萄糖转运体, 它们对葡萄糖转运有各自不同的特点, 分别是 GLUT1, GLUT2, GLUT3, GLUT4, GLUT5^[5]。

GLUT1 主要分布于红细胞膜和脑部血管内皮细胞上, GLUT3 主要分布于神经元上, GLUT1 和 GLUT3 可使葡萄糖通过血脑屏障进入神经元。GLUT2 是一种和葡萄糖结合力很低 (K_m 值很高) 的葡萄糖转运蛋白, 主要分布于肝、肾、小肠和胰岛 β 细胞上^[6]。在胰岛 β 细胞中, GLUT2 作为葡萄糖感受器, 转运葡萄糖进入细胞中, 经过一系列信号传递、最后促使胰岛素释放^[7]。而 GLUT4 主要分布于细胞内, 在肌肉和脂肪组织中转运葡萄糖, 而其他 GLUT 主要分布于细胞膜上。运动或进食后, GLUT4 转运葡萄糖的效率可以比平时提高 1040 倍, 以满足肌肉运动时向骨骼肌细胞快速提供能量, 及餐后快速把血液中的糖转运至细胞内。在胰岛素刺激或运动刺激下, 脂肪细胞和骨骼肌细胞中的 GLUT4 会从细胞内转位至细胞膜上, 而在 2 型糖尿病这种转位功能被减弱了。在刺激消失后, 细胞则通过内吞功能把 GLUT4 运回细胞内。另外, 在成年大鼠脂肪细胞与骨骼肌细胞中 GLUT1 也是葡萄糖转运蛋白, 但只占 5% 和 10%。大鼠的心肌细胞中也表达 GLUT4 和 GLUT1, 这时它们的比例分别为 60% 和 40%。GLUT4 和 GLUT1 分布也不同,

GLUT1 分布于细胞膜上,而 GLUT4 则更多分布于细胞内^[8]。GLUT5 在小肠刷状缘上表达,主要作为果糖转运体,在肝脏也高度表达^[5]。

2.2.2 骨骼肌葡萄糖转运体 (GLUT4) 的转位及其影响因素

骨骼肌是利用葡萄糖和维持血糖平衡的重要组织,约 80% 的胰岛素刺激所致葡萄糖摄取是由骨骼肌完成的。骨骼肌细胞中存在两种 GLUT,分别为 GLUT4 和 GLUT1。GLUT4 对胰岛素刺激敏感,在整个骨骼肌基础状态下及胰岛素作用下对于葡萄糖的转运都起主要作用,而 GLUT1 只在基础状态下起作用^[9]。GLUT4 介导的葡萄糖转运是骨骼肌糖代谢的主要限速步骤^[2]。在没有受到刺激的状态 90% GLUT4 分布在骨骼肌细胞内,如微粒体、高尔基复合体、管型囊等囊泡样结构中,即 GLUT4 储存囊泡 (GSVs)。当骨骼肌细胞受到刺激 (肌肉收缩、胰岛素等) 后,产生一系列信号转导至 GSVs,GSVs 的 v-SNARE 蛋白复合体随之活化,GSVs 被转运至细胞膜,导致 v-SNARE 和膜上的 t-SNARE 结合,然后 GSVs 与细胞膜融合,GLUT4 释放,在完成易位后参与糖的转运,之后被转到细胞内重新被利用^[10]。

运动和胰岛素是刺激骨骼肌内 GLUT4 转位的两个主要生理因素,且两者的作用有加和性^[11]。实验表明运动不仅可以增加骨骼肌细胞的总体 GLUT4 含量,还可以促进细胞内膜 GLUT4 向细胞外膜转位作用,不同的是运动并未使细胞内膜中的 GLUT4 减少,而胰岛素作用的结果是细胞内膜中的 GLUT4 减少,这说明骨骼肌细胞中存在着分别对胰岛素和运动敏感的 GLUT4,运动和胰岛素通过不同的途径作用于这两种特定的 GLUT4 池,促进 GLUT4 从细胞内转位至细胞外膜^[12]。胰岛素刺激 GLUT4 转位主要是通过磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 途径和原癌蛋白 c-cbl/CAP 途径,最近发现异源性三聚体 G 蛋白的 α 亚单位 Galphaq 和 Galphai2 可能是另外一个参与胰岛素刺激 GLUT4 转位的途径。另外有研究提出胰岛素引起的糖摄取是通过刺激两个不同的信号转导途径的,即作用于磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 引起 GLUT4 转位和刺激另一个有 P38 卷入的途径导致 GLUT4 的激活^[13,14]。

运动诱导的 GLUT4 转位和糖摄取的机制多数学者认为不同于胰岛素途径。以前提出的诸如 Ca^{++} 、PKC、腺苷等信号途径仍存在很大的争议,最近研究揭示了 AMPK、NO、MAPK 等新的信号途径,其中

AMPK 倍受关注^[15]。AMPK 是代谢敏感蛋白激酶家族成员, 它能监测细胞能量代谢的水平, 细胞内的能量减少时 AMPK 发挥作用关闭 ATP 消耗的通道, 同时开启 ATP 再生的通道。肌肉收缩可以刺激 AMPK 活性升高, 引起运动反应型 GLUT4 储存囊泡的膜转位。目前研究发现, 胞内钙离子 (Ca^{2+}) 和 AMPK 是介导运动调节 GLUT4 囊体转位的主要中间因子^[16]。且有研究认为, 钙离子和 AMPK 也是运动调节 GLUT4 基因表达的主要信号因子^[17]。

2.3 胰岛素调节葡萄糖转运的信号通路

胰岛素的生物学效应是通过信号传导而实现的, 其信号传导大致分为以下几个步骤: (1) 胰岛素受体 (IR) 活化: 胰岛素首先与靶细胞表面的胰岛素受体 (IR) 结合, 激活受体 β 亚单位的酪氨酸激酶; (2) 胰岛素受体底物 (IRS) 磷酸化: 激活的受体酪氨酸激酶导致胰岛素受体底物 (IRS) 的磷酸化, 尤其是 IRS1 和 IRS2 的酪氨酸磷酸化在胰岛素介导的细胞内信号传导中起关键作用; (3) 含 SH2 区段蛋白质的连接: IRS 作为一种船坞蛋白, 它的磷酸化为下游的信号传导蛋白提供了一个高亲和力的结合位点, 募集下游含有 SH2 功能域的信号分子与之结合, 激活细胞内的信号传导通路; (4) 蛋白激酶、磷酸酶级联反应: 蛋白激酶 (protein kinase), 使蛋白质底物 (酶、信号蛋白) 磷酸化, 并使其活化或失活, 按使蛋白质中何种氨基酸磷酸化而命名, 如酪氨酸激酶、丝氨酸/苏氨酸激酶。磷酸酶 (phosphatase), 使蛋白质底物 (酶) 去磷酸化, 从而将其激活或抑制。胰岛素生物学效应多通过一系列的蛋白激酶、磷酸酶的作用, 称为级联反应; (5) 生物学效应: 胰岛素主要是调节合成代谢, 刺激 GLUT4 转位, 促进细胞葡萄糖摄取; 刺激糖原合成酶 GS 调节糖原合成等生物学效应; 促进蛋白质合成、抑制细胞凋亡、调节基因表达、细胞生长、增殖和分化^[18]。

2.3.1 胰岛素受体 (IR)

胰岛素信号传导从胰岛素受体的激活开始。胰岛素受体广泛分布于全身各组织细胞膜, 每个细胞约有 1000 ~ 300000 个受体, 大多数含 1 万个受体。人体所有组织细胞都具有胰岛素受体, 但数量有差别, 以肝、肌肉及脂肪细胞含量最多。胰岛素受体是一个较大的跨膜糖蛋白复