



РОЛЬ БЕЛКА BMAL1 В РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ: СВЯЗЬ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ С ИНСУЛИНОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ

Мамадалиева Маржона Отабековна

Самаркандский государственный медицинский университет

Аннотация. Белок BMAL1 является ключевым компонентом молекулярных механизмов, управляющих циркадными ритмами, которые регулируют суточные колебания различных физиологических процессов, включая метаболизм глюкозы. Нарушения в экспрессии или функции BMAL1 могут приводить к дисбалансу гомеостаза глюкозы и развитию метаболических заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа. В данной статье рассматривается роль BMAL1 в регуляции метаболизма глюкозы и его влияние на инсулиновую чувствительность, а также обсуждаются потенциальные терапевтические подходы, направленные на коррекцию циркадных нарушений для улучшения метаболического здоровья.

Ключевые слова. BMAL1, циркадные ритмы.

Актуальность. Циркадные ритмы играют фундаментальную роль в поддержании физиологического баланса организма, регулируя различные процессы, включая сон, температуру тела, секрецию гормонов и обмен веществ. Нарушения этих ритмов, вызванные, например, сменной работой или хроническим недосыпанием, ассоциируются с повышенным риском развития метаболических заболеваний, таких как ожирение и сахарный диабет 2 типа. Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе связи между циркадными ритмами и метаболизмом глюкозы, особенно роли белка BMAL1, является важным шагом для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения этих заболеваний.

Цель. Целью данной работы является детальное изучение роли белка BMAL1 в регуляции метаболизма глюкозы и его влияния на инсулиновую



чувствительность, а также оценка потенциальных терапевтических подходов, направленных на коррекцию циркадных нарушений для улучшения метаболического здоровья.

Материалы и методы исследования. В рамках данного исследования был проведен обзор современной научной литературы, посвященной роли белка BMAL1 в регуляции метаболизма глюкозы и инсулиновой чувствительности. Основными источниками информации послужили статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, доступные через базы данных PubMed, ScienceDirect и CyberLeninka. Критериями отбора были исследования, проведенные на клеточных культурах, животных моделях и клинические исследования с участием людей, в которых изучалась связь между экспрессией или функцией BMAL1 и показателями метаболизма глюкозы.

Результаты исследования. Белок BMAL1, являясь транскрипционным фактором, формирует гетеродимер с белком CLOCK, который регулирует экспрессию генов, ответственных за поддержание циркадных ритмов. Этот молекулярный комплекс активирует транскрипцию генов Per и Cry, которые, в свою очередь, ингибируют активность гетеродимера BMAL1/CLOCK, тем самым создавая циркадные колебания экспрессии. Эти ритмические изменения играют важную роль в координации обмена веществ, в том числе метаболизма глюкозы.

Исследования на мышах с нокаутом гена Bmal1 показали, что его отсутствие приводит к развитию метаболических нарушений, включая гипергликемию, гиперинсулинемию, гиперлипидемию и ожирение [1]. Такие животные демонстрируют сниженную чувствительность к инсулину, что связано с нарушением работы рецепторов инсулина и сниженной активностью ключевых ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы. В частности, снижение экспрессии BMAL1 приводит к угнетению экспрессии глюкокиназы в печени, что препятствует утилизации глюкозы и способствует гипергликемии. Кроме того, у нокаутных мышей наблюдается повышение уровня свободных



жирных кислот в плазме крови, что может быть следствием нарушения циркадного контроля липидного обмена.

Установлено, что экспрессия BMAL1 в поджелудочной железе, печени и скелетных мышцах подвержена циркадным колебаниям, что обеспечивает согласованность между поступлением

пищи, выработкой инсулина и усвоением глюкозы периферическими тканями [2]. Например, максимальная активность BMAL1 наблюдается в ночное время у ночных животных и в утренние часы у дневных видов, что синхронизирует метаболизм с периодами бодрствования и питания.

Нарушение циркадных ритмов (например, при сменной работе, хроническом недосыпании или несогласованном режиме питания) ведет к десинхронизации экспрессии BMAL1, что, в свою очередь, вызывает дисбаланс в регуляции гомеостаза глюкозы [3]. У людей с нарушением режима сна и бодрствования наблюдается снижение чувствительности к инсулину и повышение риска развития сахарного диабета 2 типа. Исследования показывают, что у работников сменного графика уровень глюкозы в крови натощак выше, чем у тех, кто придерживается стабильного режима сна, что подтверждает важность циркадной регуляции в контроле метаболизма.

Кроме того, мутации в гене Bmal1 могут приводить к повышению уровней циркулирующих триглицеридов, холестерина и свободных жирных кислот, что способствует накоплению жира в печени и других органах и развитию метаболических нарушений, включая неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) и атеросклероз [4]. Дефицит BMAL1 также ассоциирован с повышенной продукцией воспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6), что может усугублять инсулинорезистентность и способствовать хроническому воспалению, характерному для метаболических заболеваний.

В ряде исследований было установлено, что фармакологическая активация BMAL1 может оказывать протективное действие на метаболизм, способствуя улучшению инсулиновой чувствительности и снижению уровня глюкозы в крови. В частности, использование агонистов ROR α/γ , которые



усиливают экспрессию BMAL1, продемонстрировало положительный эффект в доклинических моделях диабета и ожирения [5].

Таким образом, BMAL1 играет ключевую роль в регуляции метаболизма глюкозы, а его дисфункция может приводить к развитию серьезных эндокринных и метаболических нарушений. Дальнейшие исследования, направленные на изучение механистических связей между циркадными ритмами и обменом веществ, могут привести к разработке новых терапевтических стратегий для борьбы с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом.

Выводы. Белок BMAL1 играет ключевую роль в регуляции метаболизма глюкозы и поддержании инсулиновой чувствительности, действуя как центральный компонент молекулярных механизмов, управляющих циркадными ритмами. Нарушения в экспрессии или функции BMAL1 могут приводить к развитию метаболических заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа. Понимание механизмов, связывающих циркадные ритмы с метаболизмом глюкозы через BMAL1, открывает перспективы для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на коррекцию циркадных нарушений и улучшение метаболического здоровья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bass J., Takahashi J.S. Circadian rhythms: Redox redux // *Nature*. 2010. Vol. 469, P. 476–478.
2. Marcheva B., Ramsey K.M., Buhr E.D. et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes // *Nature*. 2010. Vol. 466, P. 627–631.
3. Scheer F.A., Hilton M.F., Mantzoros C.S., Shea S.A. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009. Vol. 106(11), P. 4453–4458.
4. Eckel-Mahan K.L., Patel V.R., Mohny R.P. et al. Coordination of the transcriptome and metabolome by the circadian clock // *Cell Metab*. 2012. Vol. 15(3), P. 373–390.



5. Solt L.A., Wang Y., Banerjee S. et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists // *Nature*. 2012. Vol. 485(7396), P. 62–68.