

УДК 577.31+577.171.53

## МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ СТАБИЛИЗАЦИИ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ. II. ВЛИЯНИЕ ЭНЕРГИИ СВЯЗИ ГЛЮКОЗЫ С ФЕРМЕНТАМИ

М. В. Фок

*Показано, что причиной повышенного содержания глюкозы в крови может быть не только недостаточный синтез инсулина, но и усиление синтеза глюкагона, или отсутствие в  $\beta$ -клетке запасенных инсулиновых гранул, или несвоевременный их распад. Причиной всех этих явлений может быть изменение энергии связи глюкозы с ферментами, ответственными за синтез инсулина, глюкагона или регуляторных молекул  $A$  и  $B$ , ответственных за образование и распад инсулиновых гранул.*

В работе [1] был предложен разностный химико-кинетический механизм, обеспечивающий разнообразие специализаций клеток, несмотря на одинаковость имеющейся в них генетической информации. В работе [2] на примере  $\beta$ -клеток поджелудочной железы было показано, что подобный механизм может действовать и в уже специализировавшихся клетках. Было объяснено, как получается, что в малых концентрациях глюкоза способствует образованию инсулиновых гранул в  $\beta$ -клетках, а в больших концентрациях она же способствует их распаду и, тем самым, поступлению инсулина в кровь. Согласно высказанному в [2] предположению, в разностном химико-кинетическом механизме участвуют два чувствительных к глюкозе фермента  $F_A$  и  $F_B$ , ответственные за синтез особых регуляторных молекул  $A$  и  $B$ , из которых  $A$  способствует образованию гранул, а  $B$  – их разрушению. Зависимость активностей ферментов  $F_A$  и  $F_B$  от концентрации глюкозы в  $\beta$ -клетках  $g$  такова, что при малых  $g$  преобладает синтез  $A$ , а при больших – синтез  $B$ . Если молекулы  $A$  и  $B$  образуют прочный комплекс  $AB$ , то при малых  $g$  в свободном состоянии останутся почти исключительно молекулы  $A$ ,

а при больших  $g$  – почти исключительно  $B$ . Это и обеспечивает образование инсулиновых гранул при малых концентрациях глюкозы в крови ( $g_{кр}$ ), а значит и малых  $g$ , и их разрушение при больших  $g_{кр}$ , а значит и больших  $g$ . Такой механизм позволяет организму не допускать большого повышения  $g_{кр}$  даже если глюкоза интенсивно поступает в кровь из пищеварительного тракта. Он работает в дополнение к известному механизму регуляции содержания глюкозы в крови путем изменения скоростей синтеза инсулина и глюкагона.

Заметим, что влияние глюкозы на синтез инсулина и глюкагона указывает на то, что в цепочках реакций синтеза этих гормонов тоже участвуют чувствительные к глюкозе ферменты. Глюкоза угнетает фермент, участвующий в синтезе глюкагона и активирует фермент  $F$ , участвующий в синтезе инсулина.

Итак, в системе, ответственной за регуляцию содержания глюкозы в крови, имеется 4 чувствительных к глюкозе звена – ферменты  $F_G$  и  $F$ , участвующие в синтезе глюкагона и инсулина, ферменты  $F_A$  и  $F_B$ , участвующие в синтезе регуляторных молекул  $A$  и  $B$ . Три из них ( $F$ ,  $F_A$  и  $F_B$ ) находятся в  $\beta$ -клетках, а четвертый ( $F_G$ ) – в  $\alpha$ -клетках поджелудочной железы.

Чувствительность любого фермента к модификатору активности определяется прежде всего энергией связи между ними. Чем больше эта энергия, тем больше молекул фермента находятся в комплексе с модификатором и тем сильнее изменяется скорость реакции, поэтому изменение энергии связи глюкозы даже только с одним из этих ферментов может сильно повлиять на стабилизацию содержания глюкозы в крови. Пока это влияние возможно исследовать лишь качественно, но и такое рассмотрение позволяет сделать некоторые важные выводы.

Начнем с  $F_G$ , ответственного за синтез глюкагона, который стимулирует выработку глюкозы печенью. Глюкоза угнетает  $F_G$ . Поэтому увеличение энергии ее связи с  $F_G$  приводит к ослаблению синтеза глюкагона и уменьшению его концентрации в крови, а значит, и к уменьшению поступления глюкозы из печени. В результате  $g_{кр}$  стабилизируется на более низком уровне. Это, однако, легко исправляется с помощью соответствующей пищи, обеспечивающей большой приток глюкозы из пищеварительного тракта. Иное дело, если энергия связи уменьшилась. Тогда ослабнет ингибирование синтеза глюкагона, его концентрация превысит норму и приток глюкозы из печени усилится, а ее содержание в крови стабилизируется на уровне выше нормы. Обычно причину этого ищут в  $\beta$ -клетках, а в данном случае "виноваты"  $\alpha$ -клетки (или даже печень, если повысилась ее чувствительность к глюкагону). Чтобы выяснить "кто ви-

новат", надо измерить содержание в крови не только инсулина, но и глюкагона. Если при повышенном содержании глюкозы концентрация инсулина выше нормы, то "виноваты"  $\alpha$ -клетки, если обе они ниже нормы – то  $\beta$ -клетки, если концентрация глюкагона меньше нормы, а инсулина больше, то – печень.

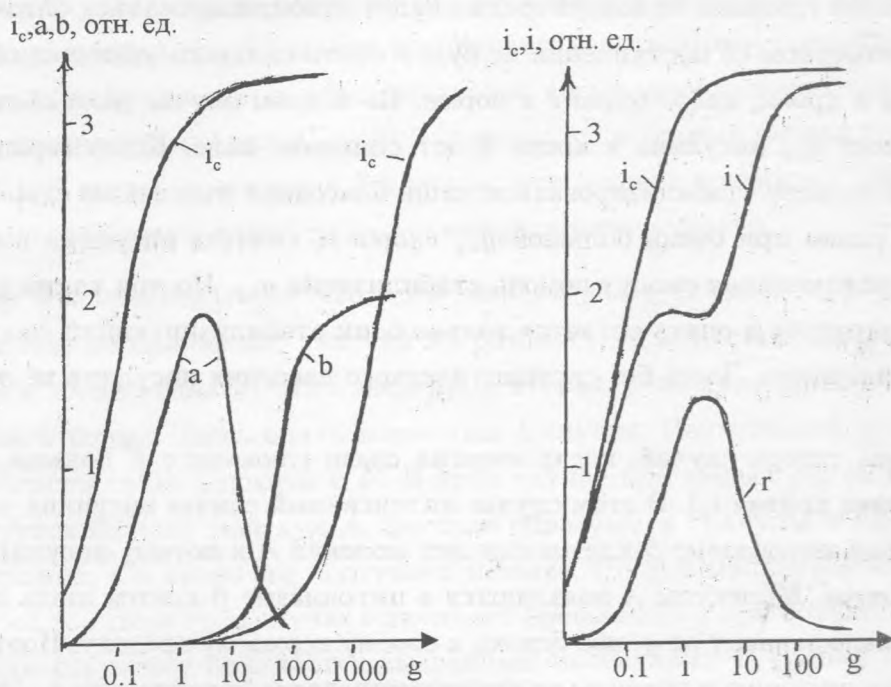


Рис. 1. Патологические варианты зависимости скорости синтеза инсулина от концентрации глюкозы в цитоплазме  $\beta$ -клеток.  $i_c$  – скорость синтеза инсулина,  $a$  – концентрация регуляторных молекул А, способствующих образованию инсулиновых гранул,  $b$  – концентрация регуляторных молекул В, способствующих распаду гранул,  $g$  – концентрация глюкозы в цитоплазме  $\beta$ -клеток.

Рис. 2. Немонотонная зависимость концентрации инсулина от концентрации глюкозы в цитоплазме  $\beta$ -клеток.  $i_c$  – скорость синтеза инсулина (левая кривая рис. 1),  $i$  – концентрация инсулина,  $r$  – расход инсулина на образование гранул.

Перейдем теперь к влиянию энергии связи глюкозы с ферментами  $F_A$  и  $F_B$ , участвующими в образовании и разрушении инсулиновых гранул. Нормальный случай был рассмотрен в работе [2]. Здесь мы рассмотрим патологические случаи. Если связь молекулы глюкозы с ферментом  $F$ , участвующим в синтезе инсулина, значительно слабее ее связи с  $F_A$  и  $F_B$ , то интенсивный синтез инсулина будет начинаться лишь при тех  $g$ ,

когда в цитоплазме  $\beta$ -клеток почти нет молекул  $A$ , но зато много молекул  $B$ , разрушающих инсулиновые гранулы (рис. 1, правая кривая  $i_c$ ). Поэтому в них нет "аварийного запаса" инсулина. Здесь, однако, возможны два случая: 1) энергия связи глюкозы с  $F$  осталась в норме, но возросла энергия ее связи с  $F_A$  и  $F_B$  и 2) в норме осталась энергия связи с  $F_A$  и  $F_B$ , но уменьшилась энергия связи с  $F$ . В первом случае при не слишком большом притоке глюкозы ее концентрация будет стабилизироваться близко к норме и лишь при чрезмерном ее поступлении не будет столь сильного увеличения концентрации инсулина в крови, какое бывает в норме. Во втором случае дело обстоит гораздо хуже – при всех  $g_{кр}$  инсулина в крови будет слишком мало. Концентрация глюкозы будет в какой-то мере стабилизироваться лишь благодаря изменению скорости синтеза глюкагона. Только при очень большой  $g_{кр}$  скорость синтеза инсулина повысится настолько, что ее изменения смогут помочь стабилизации  $g_{кр}$ . Но при таких  $g_{кр}$  глюкагон уже не синтезируется и опять остается только один стабилизирующий фактор, на этот раз – синтез инсулина. Здесь без систематического введения инсулина не обойтись.

Рассмотрим теперь случай, когда энергия связи глюкозы с  $F$  больше, чем с  $F_A$  и  $F_B$  (рис. 1, левая кривая  $i_c$ ). В этом случае интенсивный синтез инсулина уже идет при таких  $g$ , когда в цитоплазме  $\beta$ -клеток еще нет молекул  $A$  и потому инсулиновые гранулы не образуются. Молекулы  $A$  появляются в цитоплазме  $\beta$ -клеток лишь при таких  $g$ , когда  $i_c$  уже мало зависит от  $g$ , ибо близка к своему верхнему пределу. Поэтому возникновение оттока инсулина в гранулы не уравнивается увеличением  $i_c$ . Это приводит к некоторому уменьшению  $i$  при увеличении  $g$  (и  $g_{кр}$ ), рис. 2. Здесь опять возможны два случая: 3) энергия связи глюкозы с  $F$  осталась нормальной, а уменьшилась энергия ее связи с  $F_A$  и  $F_B$  и 4) в норме осталась энергия связи глюкозы с  $F_A$  и  $F_B$ , а энергия ее связи с  $F$  оказалась выше нормы. Эти два случая очень схожи между собой. В обоих на зависимости  $i(g)$  имеется максимум и минимум. Если  $g$  превзойдет значение, соответствующее максимуму, то из-за уменьшения поступления инсулина в кровь  $g_{кр}$  будет быстро расти даже при постоянном притоке глюкозы. Стабилизация наступит лишь после минимума. В случае 3) этот минимум находится при небольших  $g$  и переход к другому уровню стабилизации не особенно опасен, а в случае 4) необходимо срочно ввести такую дозу инсулина, которая перебросит стабилизацию на прежний низкий уровень (заметим, что в случае 4 и этот уровень может оказаться слишком высоким). Здесь надо подчеркнуть, что минимум появляется лишь при большом изменении энергии связи. Небольшое изменение энергии связи в этих двух случаях приводит только к замедлению роста  $i$  при увеличении  $g_{кр}$ , что лишь несколько ухудшает стабилизацию.

Рассмотрим теперь, какие изменения вносит спонтанный распад инсулиновых гранул. При небольших  $g_{кр}$  он может лишь повысить  $i$ , а значит и поступление инсулина в кровь (но, конечно, лишь если гранулы успели образоваться). В норме на образование гранул тратится небольшая часть синтезируемого инсулина и уменьшение этой траты незначительно увеличивает поступление инсулина в кровь. Однако в последних двух патологических случаях, когда с ростом  $g_{кр}$  поступление инсулина в кровь уменьшается, спонтанный распад гранул может воспрепятствовать этому уменьшению, хотя и не сразу после повышения  $g_{кр}$ , а через некоторое время, необходимое для накопления достаточного количества гранул. С другой стороны, спонтанный распад гранул уменьшает "аварийный запас" инсулина в  $\beta$ -клетках, что мешает организму противостоять повышенному поступлению глюкозы из пищеварительного тракта.

До сих пор мы предполагали, что если энергии связи глюкозы с ферментами  $F_A$  и  $F_B$  изменяются, то одинаково, так что их разность не меняется. Допустим теперь, что изменилась только одна из этих энергий, а вторая, равно как и энергии связи с  $F$  и  $F_G$ , осталась в норме. Здесь опять возможны 4 случая. Наименьший вред приносит увеличение энергии связи глюкозы с  $F$ . В этом случае при малых  $g_{кр}$  (а значит и малых  $g$ ) образуется больше молекул  $A$ , быстрее образуются гранулы и на них больше тратится инсулина, а в кровь его поступает меньше. Но при малых  $g_{кр}$  это не опасно. Несколько хуже то, что в этом случае  $b$  начинает превышать  $a$  при больших  $g$ . Поэтому при повышении  $g_{кр}$  позже начинается вызванный молекулами  $B$  распад гранул, из-за чего организм несколько хуже противостоит повышению притока глюкозы из пищеварительного тракта. Случай, когда выше нормы оказалась энергия связи глюкозы с  $F_B$  или стала ниже нормы энергия ее связи с  $F_A$ , гораздо хуже. В этих двух случаях энергии связи глюкозы с  $F_A$  и  $F_B$  либо мало различаются, либо даже энергия связи с  $F_B$  больше, чем с  $F_A$ . Поэтому молекул  $A$  образуется почти столько же или даже меньше, чем  $B$ . Свободных молекул  $A$  оказывается очень мало и гранулы не образуются. "Аварийного запаса" инсулина нет и организм не может противостоять усиленному притоку глюкозы из пищеварительного тракта (рис. 2). Последний случай, когда энергия связи глюкозы с  $F_B$  уменьшилась (а с  $F_A$  в норме) лишь немногим лучше. В этом случае инсулиновые гранулы образуются, но они образуются даже тогда, когда им следовало бы распадаться, освобождая инсулин для поставки в кровь. Дело в том, что  $b$  становится больше  $a$  при слишком больших  $g_{кр}$ .

Как видно из проведенного анализа, повышенное содержание глюкозы в крови может возникнуть не только при недостаточном, но и при нормальном синтезе инсулина. Так

может быть, в частности, при чрезмерном синтезе глюкагона, когда его концентрация в крови повышена и, следовательно, повышена стимулируемая им выработка глюкозы печенью. Не исключен и такой случай, когда концентрация глюкагона тоже в норме, а печень по каким-то внутренним причинам увеличила выработку глюкозы. Возможен и еще один вид нарушения баланса глюкозы в крови, возникающий при усиленном притоке глюкозы из пищеварительного тракта и проявляющийся в отсутствии выброса инсулина из "аварийного запаса", хранящегося в  $\beta$ -клетках в инсулиновых гранулах. Здесь возможны два случая: либо этого запаса просто нет, потому что гранулы не образовались, либо, хотя они и образовались, но не разрушаются при той концентрации глюкозы в крови, когда им следовало бы разрушаться.

Все эти патологические случаи могут быть связаны с изменением энергии связи глюкозы с одним из ферментов, участвующих в синтезе глюкагона или регуляторных молекул, ответственных за образование и распад инсулиновых гранул. Напомним, что все это может случиться и тогда, когда инсулин в норме. Не исключен, конечно, и общеизвестный случай – уменьшение синтеза инсулина. Это может получиться из-за уменьшения энергии связи глюкозы с одним из ферментов, участвующих в синтезе инсулина, т.е. уменьшения ее активирующего действия на этот фермент.

Чтобы выяснить, связь с каким именно ферментом подверглась изменению в том или ином конкретном случае, необходимо измерять в крови концентрацию не только инсулина, но и глюкагона, как в нормальных условиях, так и при глюкозном тесте. Причем, при тесте надо следить за быстрыми (в минутном диапазоне) изменениями концентрации инсулина, а сам тест проводить не только при стандартной, но и при меньшей концентрации вводимой глюкозы. Это позволит выяснить, имеются ли инсулиновые гранулы и своевременно ли они распадаются.

Для проверки высказанной гипотезы о механизме стимуляции и образования инсулиновых гранул желательно выделить регуляторные молекулы *A* и *B* и установить их химическую природу. Но это – дело не физиков и не врачей, а биохимиков.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Фок М. В. Краткие сообщения по физике ФИАН, N12, 22 (1999).

Поступила в редакцию 5 ноября 1999 г.