

УДК 577.31+577.171.53

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ СТАБИЛИЗАЦИИ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ. I. ПРИНЦИП ДЕЙСТВИЯ

М. В. Фок

Предложен разностный (по концентрациям) химико-кинетический механизм влияния глюкозы на образование и распад инсулиновых гранул в β -клетках поджелудочной железы. Глюкоза по-разному влияет на скорость синтеза особых регуляторных молекул А и В, образующих прочное соединение АВ. При малых концентрациях глюкозы молекулы А синтезируются быстрее В, так что в цитоплазме β -клеток остаются свободными только молекулы А, способствующие образованию гранул; при больших концентрациях глюкозы молекулы В синтезируются быстрее А и в цитоплазме остаются свободными только молекулы В, способствующие распаду инсулиновых гранул. На основе этого механизма объяснены результаты глюкозного теста в норме.

Как известно, β -клетки поджелудочной железы вырабатывают инсулин, способствующий потреблению глюкозы тканями организма, а α -клетки вырабатывают глюкагон, усиливающий синтез глюкозы печенью. Гомеостаз крови по глюкозе поддерживается благодаря тому, что при понижении концентрации глюкозы в крови возрастает выброс в нее инсулина, а при понижении концентрации растет синтез глюкагона¹. Нетрудно представить себе и механизм влияния глюкозы на синтез глюкагона и инсулина. Молекулы глюкозы могут ингибировать синтез глюкагона и активизировать синтез инсулина, например, присоединяясь к молекуле одного из ферментов, участвующих в

¹Проблемы гомеостатирования подробно рассмотрены в [1].

синтезе соответствующего гормона. Казалось бы, тут все ясно. Но β -клетки имеют важную особенность – в них хранится "аварийный запас" инсулина в виде гранул, которые при чрезмерном повышении концентрации глюкозы быстро распадаются, в результате чего резко возрастает поступление инсулина в кровь. Образуются эти гранулы при малых концентрациях глюкозы, причем в некотором интервале концентраций образуются тем быстрее, чем выше концентрация глюкозы. Возникает вопрос, каким путем одна и та же глюкоза может в малой концентрации вызывать образование инсулиновых гранул, а при большой концентрации вызывать распад тех самых гранул, образование которых она не вызвала?

По-видимому, тут действует разностный молекулярный механизм, впервые описанный автором в работе [2] в связи со специализацией клеток. Можно представить себе такую цепь причинно-следственных связей. Глюкоза влияет на образование и распад инсулиновых гранул не прямо, а через "посредников", неких регуляторных молекул A и B , пока неизвестной природы, но, по всей вероятности, небольшой молекулярной массы. Эти молекулы синтезируются в β -клетках двумя разными ферментами, имеющими общий субстрат, но различаются по величине констант Михаэлиса–Ментен. Регуляторная молекула A способствует образованию инсулиновых гранул, а молекула B – их разрушению и, тем самым, увеличению количества свободного инсулина в цитоплазме β -клеток. В кровь инсулин, как известно, выбрасывается аппаратом Гольджи. Интенсивность его работы можно в первом приближении считать прямо пропорциональной концентрации свободного инсулина c в цитоплазме β -клеток. Образование инсулиновых гранул с помощью молекул A ведет к уменьшению этой концентрации, а значит и к уменьшению выброса инсулина аппаратом Гольджи. Разрушение же гранул с помощью молекул B ведет к увеличению концентрации свободного инсулина в β -клетках и, соответственно, к увеличению его поступления в кровь.

Сами эти регуляторные молекулы синтезируются ферментами F_A и F_B , деятельность которых зависит от концентрации глюкозы g в цитоплазме β -клеток. Возможны два случая: 1) молекулы A и B синтезируются этими ферментами непосредственно из глюкозы и 2) присоединение одной молекулы глюкозы к молекуле фермента F_A (или F_B) активирует ее и она синтезирует молекулы A (или B), причем субстрат у этих ферментов один и тот же. В обоих случаях скорости a_c и b_c синтеза молекул A и B зависят от g согласно формуле Михаэлиса–Ментен

$$a_c \sim f_a g / (M_a + g); \quad b_c \sim f_b g / (M_b + g); \quad (1)$$

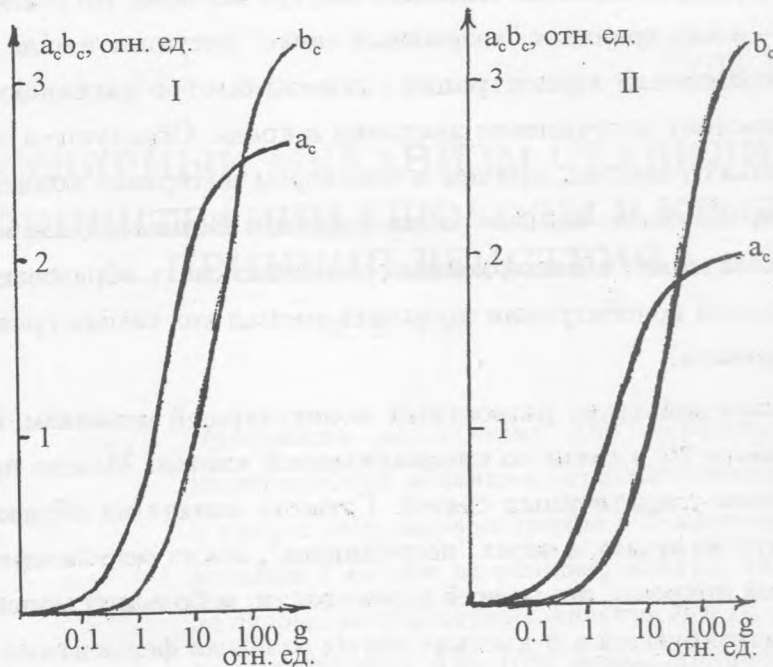


Рис. 1. Два варианта зависимости скоростей синтеза регуляторных молекул А и В от концентрации глюкозы g в цитоплазме β -клеток. a_c – скорость синтеза молекул А, способствующих образованию инсулиновых гранул; b_c – скорость синтеза молекул В, способствующих распаду инсулиновых гранул.

где f_a и f_b – концентрации молекул ферментов F_A и F_B , находящихся в состоянии, в котором они способны принять молекулу глюкозы, а M_a и M_b – постоянные, зависящие от энергии связи фермента с глюкозой. Чем прочнее эта связь, тем меньше M_a (или, соответственно, M_b). Из этих формул видно, что если

$$1 > f_a/f_b > M_a/M_b, \tag{2}$$

то при достаточно малых g будет преобладать синтез молекул А ($a_c > b_c$), а при больших g – синтез молекул В ($a_c < b_c$), рис. 1. Если, к тому же, молекулы А и В способны объединяться в прочный комплекс АВ, то при тех g , когда $a_c > b_c$, в цитоплазме останутся почти только молекулы А, хотя молекулы В тоже синтезируются при этих g . В то же время, при тех g , когда $b_c > a_c$, в цитоплазме β -клеток останутся почти лишь молекулы В и почти не будет молекул А.

Если молекулы А и В не вполне устойчивы и вероятности потери ими регуляторных

свойств (из-за распада или деградации) равны соответственно γ_a и γ_b , то их концентрации a и b будут зависеть от a_c и b_c согласно формулам

$$K \cdot a \cdot b + \gamma_a \cdot a = a_c; \quad K \cdot a \cdot b + \gamma_b = b_c, \quad (3)$$

где K – константа скорости образования комплекса AB . Здесь первые члены в левых частях описывают расход молекул A и B на образование комплексов AB , а вторые члены – потери молекул A и B из-за спонтанного распада (или деградации). Воспользовавшись уравнениями (1) и (3), можно найти зависимости $a(g)$ и $b(g)$, рис. 2. Очень важно, что концентрация глюкозы в межклеточной жидкости и в плазме крови $g_{кр}$, как правило, гораздо больше g , но зато g может изменяться в значительно более широких пределах, чем $g_{кр}$. Величина g может быть и в сотни раз меньше $g_{кр}$ и отличаться от $g_{кр}$ всего лишь на десятки процентов. Величина g мала, если диффузионный приток глюкозы из плазмы крови уравнивается ее потреблением. Если же приток глюкозы увеличивается (из-за повышения $g_{кр}$), то она будет накапливаться в цитоплазме и g будет приближаться к $g_{кр}$. Конечно, при повышении g растет и потребление глюкозы в β -клетке, но возрастает оно не пропорционально g , а медленнее. Поэтому даже небольшое увеличение $g_{кр}$, вызывающее, казалось бы, незначительное увеличение притока глюкозы в β -клетку, может, в конечном счете, привести к значительному увеличению g . Соответственно изменятся и скорости протекающих в β -клетках процессов.

Скорость синтеза инсулина i_c определяется именно g , а не $g_{кр}$, и потому тоже может изменяться в широких пределах, хотя и не столь широких, как g , ибо при больших g она достигает насыщения. Однако, как уже говорилось, скорость выброса инсулина в кровь пропорциональна не i_c , а концентрации инсулина i , которая зависит еще и от скорости расхода инсулина на образование гранул и от скорости распада этих гранул. Скорость поступления инсулина в кровь пропорциональна i_c лишь в стационарных условиях, когда количество и размер гранул остаются постоянными. Однако такое равновесное состояние β -клеток возникает в организме сравнительно редко. Обычно количество инсулина в них непостоянно. Он то запасается в виде гранул, то этот запас расходуется.

Чтобы разобраться во влиянии всех этих процессов на i , а значит и на поступление инсулина в кровь, рассмотрим самый простой случай, когда инсулиновых гранул так мало, что их распад не влияет на i . Так бывает, например, при глюкозном тесте после быстрого введения в кровь большого количества глюкозы, когда запас гранул израсходован на снижение $g_{кр}$, а новые гранулы еще не успели образоваться. Рассмотрим,

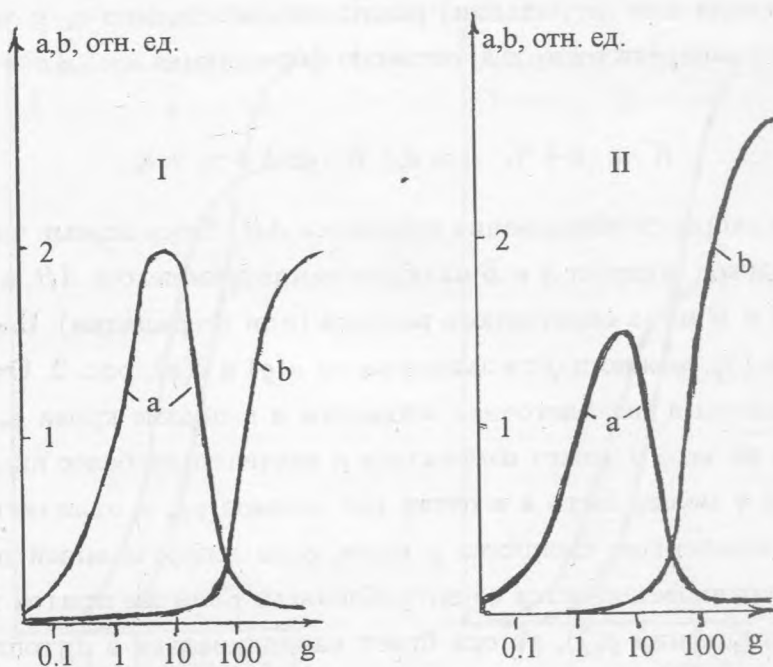


Рис. 2. Зависимости концентраций a и b регуляторных молекул A и B от концентрации глюкозы g в цитоплазме β -клеток, соответствующие вариантам I и II рисунка 1.

как в таких условиях скорость поступления инсулина в кровь зависит от g . Допустим, что g оказалась на низком уровне и стала медленно повышаться из-за поступления в кровь новых порций глюкозы из пищеварительного тракта. Поток синтезируемого в β -клетках инсулина разделяется на два русла – в кровь и в гранулы. Поток в кровь пропорционален только i , а поток в гранулы пропорционален не только i , но еще и a . Баланс свободных молекул инсулина в цитоплазме β -клеток описывается формулой

$$i_c = K_1 i + K_2 \cdot a \cdot i, \tag{4}$$

где K_1 и K_2 – постоянные. Первый член в правой части описывает скорость выхода инсулина из β -клеток, второй – скорость его расхода на образование гранул. Здесь непосредственно от g зависят i_c и a . Если $i(g)$ и $a(g)$ известны, отсюда можно найти $i_c(g)$, а значит зависимость от g потока инсулина в кровь.

В первом приближении можно считать, что $i_c(g)$ описывается формулой Михаэлиса-Ментен, а $a(g)$ можно найти из уравнений (1) и (3). Возможны разные варианты взаимного расположения кривых $i_c(g)$ и $a(g)$, каждый из которых характеризуется определенным соотношением между энергией связи глюкозы с участвующим в синтезе инсулина

глюкозозависимым ферментом F , с одной стороны, и энергией ее связи с ферментами F_A и F_B , с другой. (Напомним, что F_A и F_B ответственны за синтез молекул A и B , причем A способствует образованию инсулиновых гранул, а B – их разрушению.)

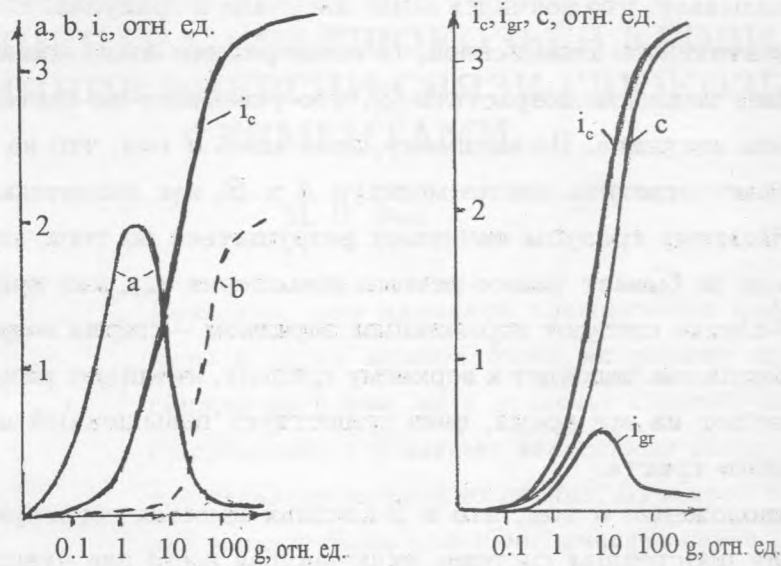


Рис. 3. Нормальная зависимость скорости синтеза инсулина i_c , концентрации a регуляторных молекул A и концентрации b молекул B от концентрации глюкозы g в цитоплазме β -клеток.

Рис. 4. Нормальная зависимость скорости синтеза инсулина i_c , его концентрации i и скорости расхода r на образование гранул от концентрации g глюкозы в цитоплазме β -клеток.

Если, например, энергия связи глюкозы с F немного меньше энергии ее связи с F_A и F_B , то интенсивный синтез инсулина начинается при такой концентрации g , когда дальнейшее ее увеличение ведет к уменьшению a (рис. 3). В этом случае лишь небольшая часть синтезируемого инсулина расходуется на гранулы и почти весь он идет в кровь. При этом повышение g вызывает увеличение скорости выброса инсулина в кровь и уменьшение расхода инсулина на образование гранул. В результате поток инсулина в кровь возрастает (рис. 4). А когда i_c приблизится к своему верхнему пределу, то сильно возрастет b и начнется интенсивный распад гранул, что приведет к дальнейшему повышению i , а значит и к увеличению выброса инсулина в кровь. Такое взаимное расположение кривых $i_c(g)$ и $a(g)$ можно считать нормальным. В совокупности с уменьшением скорости синтеза глюкагона при повышении концентрации глюкозы в β -клетках

оно обеспечивает хорошую стабилизацию $g_{кр}$ и в то же время накопление "аварийного запаса" инсулина в гранулах. При глюкозном тесте у здорового человека концентрация инсулина в крови действительно резко повышается вскоре после введения в нее глюкозы. Но через некоторое время она уменьшается, хотя и остается выше исходной. Это уменьшение указывает, что кончился запас инсулина в гранулах. Если в это время $g_{кр}$ еще остается значительно повышенной, то после резкого спада концентрация инсулина в крови начинает медленно возрастать [3], что указывает на постепенное увеличение скорости синтеза инсулина. По-видимому, дело здесь в том, что на резкое повышение g первым успевает ответить синтез молекул A и B , как значительно более простых, чем инсулин. Поэтому гранулы начинают разрушаться до того, как i заметно повысится. В природе не бывает такого резкого повышения $g_{кр}$, как при глюкозном тесте, и события в β -клетке следуют нормальным порядком – сперва возрастает концентрация i и, лишь когда она подойдет к верхнему пределу, начинают разрушаться гранулы. Обычно их хватает на все время, пока существует повышенный приток глюкозы из пищеварительного тракта.

Итак, предположение о том, что в β -клетках имеется действующая по "разностному" принципу простейшая система, включающая всего два чувствительных к глюкозе фермента и две синтезируемые ими молекулы, позволило объяснить ряд свойств инсулин-глюкагонового аппарата поджелудочной железы. Прежде всего – это образование инсулиновых гранул при малой концентрации глюкозы в крови и их распад при большой концентрации. Объяснено также резкое повышение концентрации инсулина в крови в начале глюкозного теста, сменяющееся быстрым ее спадом и последующим медленным подъемом.

Весьма вероятно, что "разностный" молекулярный механизм используется организмом и во многих других клетках.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Фок М. В. Краткие сообщения по физике ФИАН, N 4, 30 (1999).
- [2] Фок М. В., Зарцкий А. Р. Авторегуляция как основа гомеостаза клеток. М., Космоинформ, 1997, с. 104.
- [3] Дедов И. И., Фадеев В. В. Введение в диабетологию. М., 1998, с. 200.

Поступила в редакцию 5 ноября 1999 г.