Учёные выяснили, почему люди болеют диабетом. Соответствующая **статья опубликована в журнале FASEB Journal.**

В мире диабетом страдают 285 миллионов человек. Согласно последним прогнозам, к 2020 году этот диагноз будет поставлен половине американцев. Поиск причин такого стремительного роста заболеваемости диабетом ведётся давно, но ситуация всё равно до конца не ясна. Отчасти это связано с тем, что сахарный диабет может быть результатом многих патологических механизмов. В постановлении ВОЗ под этим термином объединяются различные патологии, приводящие к хроническому повышению уровня глюкозы в крови. Основными факторами патогенеза считаются разрушение бета-клеток поджелудочной железы, вырабатывающих инсулин (диабет 1-го типа), и изменения молекулярной структуры самого инсулина или инсулиновых рецепторов, приводящие к снижению восприимчивости тканей к инсулину и нарушению утилизации глюкозы клетками (диабет 2-го типа). Вторая причина встречается чаще, и большинство пациентов страдает именно диабетом 2-го типа. Часто патология вызывается комплексом нарушений, что затрудняет диагностику и лечение заболевания.

Недавнее генетическое исследование американских ученых позволяет по-новому взглянуть на эту проблему. Вполне вероятно, что повышенная склонность к ожирению и диабету является следствием «ошибки» эволюции человека, в ходе которой в результате делеции (хромосомной перестройки) был утерян ген CMAH, и наши инсулиновые рецепторы стали хуже реагировать на инсулин. Этим наш вид отличается от всех остальных млекопитающих, у которых этот ген присутствует, а нарушения углеводного обмена развиваются редко.

В описываемой работе, опубликованной в FASEB Journal, было впервые смоделировано влияние делеции гена CMAH на метаболизм мышей, в норме не страдающих ни ожирением, ни диабетом, **сообщает «Информнаука»** .

Ген CMAH кодирует фермент (гидроксилаза цитидин-монофосфат-N-ацетилнейраминовой кислоты), участвующий в химической модификации остатков сиаловой кислоты. Из остатков построены углеводные цепи большинства гликопротеинов (белков, соединенных с углеводами). А от точного строения этих углеводных «антенн» зависит взаимодействие этих белков с другими молекулами, в том числе инсулиновых рецепторов на поверхности клетки с инсулином. У всех млекопитающих, кроме человека, в формировании гликопротеинов участвуют две

модификации сиаловой кислоты – ацетилсиалат и гликолилсиалат. У нас из-за отсутствия гена CMAH нарушен синтез гликолилсиалата. По-видимому, если инсулиновые рецепторы имеют оба варианта сиалатов, они эффективнее взаимодействуют с инсулином. В норме человеку «хватает» пониженной эффективности инсулиновых рецепторов, имеющих только ацетилсиалатные антенны. Но при неблагоприятных факторах – нарушении структуры инсулина, переедании и ожирении, снижении продукции инсулина в поджелудочной железе – этого становится недостаточно, и развивается диабет.

Для изучения физиологических последствий нарушения функции CMAH ученые вывели трансгенных мышей с делецией этого гена и выкармливали их высококалорийной пищей. Оказалось, что у таких животных, как и у людей-диабетиков, ткани значительно хуже реагируют на инсулин, что уже является причиной нарушения метаболизма глюкозы. Но, кроме этого, у них еще и серьезно страдают сами бета-клетки поджелудочной железы, вырабатывающие инсулин. То есть влияние делеции не ограничивается только снижением эффективности рецептора, но и воздействует на саму систему продукции инсулина. Таким образом, отсутствие гликолилсиалата в углеводных цепях гликопротеинов на фоне высококалорийной диеты приводило у мышей к суммарному эффекту снижения синтеза инсулина и утраты восприимчивости клеток к нему. По мнению авторов, это может быть серьезным прорывом в понимании патогенеза диабета 2-го типа у людей, страдающих ожирением.

Поскольку остатки сиаловой кислоты, помимо инсулиновых рецепторов, образуют углеводные антенны огромного количества других важнейших гликопротеинов в организме животного, отсутствие гликолилсиалата у человека может иметь глубокий эволюционный смысл.

«Это открытие много говорит нам о том, что идёт не так при диабете, и где мишень для новых методов лечения, – говорит главный редактор FASEB Journal Джеральд Вейсман. – Но оно может оказаться важным и для понимания человеческой эволюции. Если отсутствие данного фермента уникально для людей, возможно, что оно могло дать нам какое-то преимущество в борьбе за выживание по сравнению с вымершими видами. Теперь задача состоит в том, чтобы найти преимущества утраты этого гена. Эволюция часто демонстрирует примеры того, как, потеряв что-то, мы можем выиграть в другом и сохранить Наш вид».