

Изменения метаболизма жирных кислот и углеводов при острой ишемии миокарда

М.А. Арипов, Д.Х. Камардинов, С.В. Мадоян

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН. Москва, Россия

Fatty acid and carbohydrate metabolism in acute myocardial ischemia

М.А. Aripov, D.Kh. Kamardinov, S.V. Madoyan

A.N. Bakoulev Research Center for Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Science. Moscow, Russia

Метаболизм жирных кислот (ЖК) потребляет 60-70% кислорода, поступающего в миокард. При дефиците кислорода происходит угнетение метаболизма и углеводов и ЖК. Обратимые и необратимые ишемические повреждения вызывают накопление недоокисленных продуктов. В этой связи перспективным является медикаментозно индуцированный метаболизм углеводов, требующий меньшего количества кислорода.

Ключевые слова: глюкоза, жирные кислоты, ишемия

Fatty acid metabolism (FA) requires 60-70% of O₂ coming to myocardium. In O₂ deficit, FA and carbohydrate metabolism declines. Reversible and irreversible ischemic damage is caused by unoxdated metabolites' storage. Medicament therapy-induced carbohydrate metabolism is perspective, due to its less O₂ demand.

Key words: Glucose, fatty acids, ischemia.

Жирные кислоты (ЖК) являются основным источником ацетил-КоА (ацетилкоэнзим А) — промежуточного метаболита, образующегося при обмене углеводов, ЖК и белков, для синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) — основного энергетического субстрата в митохондриях. ЖК для миокарда, по-видимому, более предпочтительный субстрат, обеспечивая при физиологических концентрациях 60-80% всего АТФ в миокарде. Однако по сравнению с глюкозой, ЖК менее рентабельный источник энергии, т.к. при их окислении на выработку одного и того же количества АТФ требуется на ~ 10% больше кислорода [2].

КоА-эфиры ЖК проникают в митохондрии с помощью особого фермента карнитин-пальмитоил-трансферазы I (КПТ I), катализирующего перенос ацильной группы от КоА к карнитину. Затем в митохондриях КПТ II переносит остаток ЖК (ацильную группу) на внутримитохондриальный КоА с образованием ацил-КоА. В нормальных физиологических условиях это наиболее хорошо регулируемый этап процесса окисления ЖК в митохондриях. Ацетил-КоА-карбоксилаза конвертирует ацетил-КоА в малонил-КоА, который является естественным ингибито-

ром КПТ I и регулирует таким образом поступление ацетил-КоА в митохондрии. Короткоцепочные ЖК также могут поступать в митохондрии и метаболизироваться с образованием КоА-тиоэфиров, минуя карнитиновую систему. В цикле Кребса образуются редуцированный никотинамидадениндинуклеотид (НАДН +Н) и редуцированный флавинадениндинуклеотид (ФАДН 2) — митохондриальные субстраты дыхательной цепи, которые затем инициируют образование АТФ в дыхательной цепи на митохондриальной мембране. Параллельно в цикл Кребса поступает глюкоза, исходно конвертированная в пируват в процессе гликолиза, а затем с помощью пируватдегидрогеназы (ПДГ) — аллостерического фермента, до ацетил-КоА [5]. ПДГ, активируемая с помощью механизмов фосфорилирования, является ключевым звеном в процессе регуляции и утилизации процесса гликолиза.

β-окисление ЖК в митохондриях

β-окисление ЖК происходит в 4 этапа путем последовательного отщепления двух углеродных фрагментов с образованием ацил-КоА. На первом этапе окисления при участии одного из четырех изо-

ферментов – ацил-КоА-дегидрогеназы, образуется двойная связь в трансположении. Ферменты обладают специфичностью по длине ацильной цепи, хотя существует большая степень перекрестного наложения. Простетической группой данных изоферментов служит ФАД. На втором этапе окисления ЖК с помощью фермента митохондриального матрикса еноил-КоА-гидратазы (кратоназа) происходит регидратация двойной связи. Третий цикл заключается в дегидратации, катализируемой локализованным на внутренней мембране митохондрии ферментом 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназой. На четвертом этапе 3-гидроксиацил-КоА расщепляется двумя изоферментами, тиолазой I и II.

Ненасыщенные ЖК окисляются в так называемой β -окислительной спирали с участием дополнительных ферментов, необходимых для двойных связей. В процессе β -окисления ацил-КоА, имеющего нечеткое количество двойных связей, образуется 3-цис-двойная связь. Затем цис-транс-изомераза конвертирует 3-цис в 2-транс-еноил-КоА – обычный продукт β -окисления. Полиненасыщенные ЖК с различным количеством двойных связей окисляются с образованием 4-еноил-КоА, который затем конвертируется до 2-транс, 4-цис-диеноил-КоА с последующим его превращением в 3-транс-еноил-КоА. Последний изомеризуется в 2-транс-еноил-КоА – обычный промежуточный продукт β -окислительной спирали [4].

На окисление ЖК затрачивается 60-70% кислорода, потребляемого сердцем человека. После приема богатой углеводами пищи действие инсулина приводит к переходу с использования ЖК на утилизацию глюкозы в качестве основного источника энергии, при этом снижаются концентрация доступного ацетил-КоА и интенсивность β -окисления ЖК. Высокая концентрация глюкозы и низкая концентрация доступного ацетил-КоА активируют ПДГ, инициируя тем самым процессы окисления глюкозы. Таким образом, вклад гликолиза в образование энергии в целом возрастает. После приема жирной пищи практически вся энергия образуется в результате окисления ЖК. Циркулирующие в крови триглицериды (ТГ) расщепляются липопротеинлипазой с образованием ЖК, затем конвертируются в ацил-КоА. Повышение концентрации ацетил-КоА приводит к тому, что энергообразование в клетке осуществляется в основном за счет β -окисления ЖК. Сочетанный эффект ингибирования фосфофруктокиназы (фермент гликолиза) вследствие накопления цитрата и снижения ПДГ на фоне высокой концентрации ацил-КоА и ацетил-КоА в конечном итоге приводит к подавлению процессов окисления глюкозы. Подобное превалирование β -окисления ЖК может иметь место при различных патологических процессах, для которых характерно повышенное содержание в плазме ЖК, например при сахарном диабете, голодании, повышенном выбросе катехо-

ламинов при эмоциональном стрессе. На фоне физической нагрузки (ФН) основным энергетическим субстратом становится лактат. Окисление глюкозы подавляется вследствие аккумуляции цитра; ингибирование активности тиокиназы снижает β -окисление ЖК.

При поступлении кислорода ниже необходимого уровня резко сокращается процесс окисления ЖК, глюкозы. Это ведет к нарушению соотношения субстрат/продукт окисления [3,6]. Как было упомянуто выше, гликолиз сохраняется на этапе глюкозапируват. Это означает, что вместо 38 молекул АТФ образуется всего 2 молекулы. Сниженное содержание АТФ ведет к повышению концентрации аденозинмонофосфата (АМФ) – предшественника АТФ, отличающегося меньшим содержанием фосфатной группы по сравнению с АТФ; последний активирует АМФ-киназу, вследствие чего происходит торможение действия ацетил-КоА-карбоксилазы. За счет снижения активности последней накапливается ацетил-КоА, который, проникая в митохондрии, прерывает дыхательную цепь. Параллельно, из-за недостатка кислорода происходит накопление недоокисленных продуктов ЖК, т.е. ацилпроизводных длинноцепочных ЖК, которые также участвуют в прерывании дыхательной цепи.

Основные энергетические субстраты углеводного происхождения в миокарде представлены глюкозой, гликогеном и лактатом. В условиях нормального поступления кислорода вклад углеводов в общий объем энергопродукции в миокарде составляет не более 10-30%. Гликолиз как и метаболизм ЖК представляет собой цепь последовательных метаболических реакций, при которых образуется АТФ. Глюкоза расщепляется до пирувата с образованием небольшого количества АТФ. Далее пируват проникает в митохондрии, где в результате ряда реакций образуется основная часть АТФ углеводного пути катаболизма. Существенную роль играет ряд ключевых ферментов, от степени активности которых зависит метаболизм энергетического субстрата. В этой связи важно отметить, что превращение пирувата в ацетил-КоА катализируется ферментами, объединенными в ПДГ комплекс. Данный комплекс регулирует окисление глюкозы путем фосфорилирования/дефосфорилирования, что инактивирует или активирует ПДГ. Процессы фосфорилирования и дефосфорилирования в свою очередь сами являются объектом аллостерической регуляции. Метаболиты, образующиеся в результате окисления ЖК, по типу обратной отрицательной связи снижают каталитическую активность ПДГ [1].

В цикле трикарбонных кислот (ЦТК) происходит дальнейшее превращение ацетил-КоА, в результате которого образуются восстановительные эквиваленты, поступающие в митохондриальную дыхательную цепь. В результате внутримитохондриальных окислительно-восстановительных реакций

ионы водорода покидают митохондрии с выделением энергии. Молекулярный кислород является конечным акцептором протонов, образуя в последующем молекулы воды.

Во время эпизодов умеренно выраженной ишемии замедляется окисление ЖК и глюкозы; гликолиз становится основным источником АТФ [3]. Для поддержания интенсивного гликолитического процесса используются запасы гликогена. При выраженной ишемии АТФ образуется исключительно в результате гликолиза. Дальнейшее прогрессирование дефицита коронарного кровотока приводит к тому, что доставка глюкозы к клеткам значительно сокращается или прекращается совсем, а запасы гликогена в клетках быстро истощаются. Интенсивность гликолиза намного превышает интенсивность окислительных процессов, что приводит к анаэробному гидролизу АТФ и избыточному количеству протонов. Большая часть протонов накапливается в результате разобщения процессов гликолиза и окисления глюкозы при ишемии. А поскольку коронарный кровоток снижен, протоны накапливаются в клетках, приводя к ацидозу внутриклеточной среды. Эти протоны вновь обмениваются на другие катионы (преимущественно ионизированный кальций), в результате происходит дальнейшая перегрузка кальцием. Это служит следующей причиной нарушения сократительной функции миокарда.

Ишемия миокарда нарушает функции и целостность мембранных структур. Основным фосфолипидом, входящим в состав клеточных мембран кардиомиоцитов, является фосфатидилхолин. Однако качественное и количественное соотношение структурных фосфолипидов может варьировать в зависимости от типа мембраны. Мембраны митохондрий содержат 35% фосфатидилэтаноламинов, 20% дифосфотидилглицеридов, называемых также кардиолипинами. В тоже время, в мембранах сарколеммы содержится > 20% сфингомиелинов. Таким образом, состав ЖК варьирует в зависимости от типа мембран. Сфингомиелины на 75% состоят из ненасыщенных ЖК; в составе фосфатидилэтаноламина и фосфатидилинозитола > 50% ненасыщенных ЖК. Дифосфатидилглицериды содержат большое количество линолевой кислоты, в состав фосфатидилсерина входит олеиновая кислота. В зависимости от состава потребляемой пищи и содержания ЖК в плазме состав ЖК в мембранах клеток печени и сердца может очень быстро изменяться. Фосфолипидные структуры являются достаточно стабильными в силу химической инертности. Поэтому в целом, быстрые изменения состава ЖК в мембране практически не оказывают влияния на общий баланс трех основных типов ЖК: насыщенные, мононенасыщенные, полиненасыщенные. Тем не менее, данный процесс может вызвать реорганизацию состава ЖК в пределах одного типа и изменения концентраций таких фун-

кционально важных соединений, как арахидоновая или докозагексановая кислоты. Такая реорганизация липидного состава мембраны модулируется двумя основными механизмами: синтезом фосфолипидов и «ремоделированием» мембранных фосфолипидов через обмен ЖК. Преобладание того или иного механизма восстановления мембраны зависит от типа ткани и состава фосфолипидов. При развитии ишемии из фосфолипидов высвобождается арахидоновая кислота, накапливаются свободные ЖК, возрастает концентрация лизофосфолипидов. Существует взаимосвязь между высвобождением арахидоновой кислоты и массивным выбросом простагланцинов. Эти звенья ведут к ускоренной деградации фосфолипидов, что по существу является границей обратимых и необратимых нарушений [2,7].

При возобновлении кровотока после ишемии в обратимо поврежденном миокарде восстановление сократительной функции кардиомиоцитов происходит только после нормализации энергопродукции и снижения концентрации внутриклеточного кальция. Иногда восстановление сократительной функции при реперфузии происходит с некоторым опозданием («оглушенность» миокарда). Потребление миокардом кислорода и активность ЦТК восстанавливаются довольно быстро после возобновления перфузии, однако отношение работы сердца к активности ЦТК снижается.

Степень восстановления механической функции миокарда зависит от того, какой энергетический субстрат преимущественно используется клетками при реперфузии. После восстановления кровотока в обратимо поврежденном миокарде основным источником АТФ являются ЖК, обеспечивающие 95% энергетических потребностей клеток. Активность ПДГ-комплекса снижается в результате ингибирования высокими концентрациями ЖК, что приводит к уменьшению величины отношения окисления глюкозы к гликолизу.

Несмотря на то, что интенсивность гликолиза и гликогенолиза при ишемии возрастает, скорость окисления глюкозы снижается. При нехватке кислорода замедляется транспорт электронов в дыхательной цепи митохондрий, а снижение скорости оборота промежуточных продуктов ЦТК приводит к увеличению отношения КоА/КоАШ и ингибированию ПДГ-комплекса. При ишемии процессы окисления глюкозы остаются в угнетенном состоянии, катаболизм глюкозы сопровождается накоплением протонов, а отношение потребления кислорода к величине работы миокарда возрастает. Работа сердца становится менее энергоэффективной. Относительный дисбаланс между окислением глюкозы и ЖК при ишемических и реперфузионных повреждениях может стать существенным фактором патогенеза реперфузионной дисфункции миокарда.

Литература

1. В.Дж. Маршалл. Клиническая биохимия 2000; 50-1.
2. MacDonald JIS, Sprecher H. Phospholipid fatty acid remodeling in mammalian cells. *Biochim Biophys acta* 1991;1084: 105-19.
3. Opie L. The Heart. Physiology and metabolism. New York 1991; 29-31.
4. Schulz H. Beta-oxidation of fatty acids. *Biochim Biophys acta* 1991; 1081: 110-4.
5. Thompson GR. A Handbook of hyperlipidaemia 1989 (London); 78-9.
6. Wojtczak L, Schonfeld P. Effect of fatty acid on energy coupling process in mitochondria. *Biochim Biophys acta* 1993; 1183: 51-7.
7. Chierchia SL. Метаболизм миокарда при стенокардии. *Медикография* 1999;.21(2): 45-50.

Поступила 11/07-2005