

Наумовец А.В.

**SWEET-ТРАНСПОРТЕРЫ: РЕГУЛЯЦИЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ
И ПОТЕНЦИАЛ ТЕРАПИИ ДИАБЕТА**

Научный руководитель: преп.-стажёр Журавицкий П.О.

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Сахарный диабет второго типа остается серьезной проблемой как для системы здравоохранения, так и для общества в целом. Существующие лекарственные препараты для снижения уровня глюкозы в крови часто не справляются с поддержанием стабильной гликемии после приема пищи, могут вызывать развитие резистентности и проявлять нежелательные побочные эффекты, что обуславливает необходимость поиска новых молекулярных мишеней для патогенетической терапии.

Перспективным направлением является изучение транспортеров семейства SWEET, название которых дословно переводится как «транспортеры – сахара в конечном итоге будут экспортированы». Они кодируются генами транспортеров растворенных веществ SLC50A1–SLC50A4. В отличие от натрий-зависимых котранспортеров глюкозы (SGLT) и глюкозных транспортеров (GLUT), белки семейства SWEET функционируют как пассивные унипортеры, обеспечивая высокоинтенсивный двусторонний транспорт глюкозы строго по градиенту концентрации. Белки обладают уникальной структурой, включающей семь трансмембранных альфа-спиралей, формирующих канал по типу «песочных часов». Транспорт глюкозы реализуется посредством механизма альтернирующего доступа, последовательно проходя стадии открытого состояния наружу, окклюзии, открытого состояния внутрь и возврата в исходную конформацию. Низкий энергетический барьер конформационных переходов обеспечивает завершение полного транспортного цикла за миллисекунды, что десятикратно превышает скорость работы GLUT и гарантирует быструю реакцию на постпрандиальные колебания уровня глюкозы. Регуляция активности транспортеров осуществляется на нескольких уровнях. Транскрипционный контроль реализуется через систему положительной обратной связи с участием белкового фактора, связывающегося с углевод-чувствительным элементом (ChREBP) и гипоксического фактора инициации транскрипции 1 α (HIF-1 α). При инсулинорезистентности данный регуляторный цикл патологически стабилизируется, ускоряя внутриклеточное накопление глюкозы и способствуя развитию глюкозотоксичности. Посттрансляционная модуляция опосредована фосфорилированием цитоплазматических петель транспортера при помощи аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK). При энергодифиците транспортная активность подавляется посредством интернализации белка или снижения его аффинности к субстрату, тогда как при избытке энергии активируется экспорт глюкозы. Нарушение AMPK-сигнализации при сахарном диабете второго типа приводит к утрате клеточного контроля над глюкозным потоком.

Терапевтический потенциал ингибирования транспортеров SLC50A1 и SLC50A4 заключается в возможности модуляции кишечной абсорбции углеводов и печеночной продукции глюкозы натошак. Тканеспецифичная экспрессия данных белков преимущественно в кишечнике и печени минимизирует риски гипогликемии и сердечно-сосудистых осложнений. Перспективным представляется комбинированное применение препаратов, воздействующих на SWEET-транспортеры, с метформином и ингибиторами SGLT2, что может обеспечить синергетический эффект благодаря влиянию на различные этапы поддержания глюкозного гомеостаза.

Таким образом, открытие транспортеров семейства SWEET можно назвать прорывным, выявляющим новое патогенетическое звено в регуляции углеводного обмена. Их уникальные кинетические характеристики, специфичная тканевая локализация и вовлеченность в механизмы глюкозотоксичности делают семейство SLC50 перспективной мишенью для разработки препаратов нового поколения.