

А. С. ОГАНЕСЯН

АКТИВНОСТЬ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТ-ФОСФОГИДРОЛАЗЫ
НЕКОТОРЫХ ТКАНЕЙ КРОЛИКОВ
ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ

Транспорт глюкозы в ткани регулируется сложным биохимическим механизмом, в котором принимают участие многочисленные факторы. Ряд гормонов активно участвует в обмене глюкозы (инсулин, глюкагон, глюкокортикоиды, адреналин и др.), среди них особое место принадлежит инсулину, регулирующему транспорт глюкозы, в частности в мышечную ткань.

Исследования Согі и сотр. [1—2] относительно участия АТФ: D-гексоюза-6-фосфотрансферазной (гексокиназа) реакции в транспорте глюкозы не подтвердились другими авторами.

Начиная с 1950 г. в литературе появились сообщения о том, что глюкоза транспортируется через клеточные мембраны без предварительного фосфорилирования. По данным ряда авторов [3—5] инсулин ускоряет трансмембранный перенос глюкозы, причем во внутрь клетки проникает свободная глюкоза. Известно, что некоторые моносахариды, близко стоящие по своему строению к глюкозе, подавляют транспорт последней в мышечную ткань, т. е. в процессе транспорта между ними существует конкурентное взаимоотношение [6—7]. По мнению ряда авторов [8, 9] трансмембранный перенос глюкозы осуществляется при помощи особого вещества—Саггіег'а, который имеет белковую природу. Некоторые авторы считают, что такую роль может играть определенный фермент, действующий в пределах клеточной мембраны.

Наши исследования показали, что строфантин ингибирует транспорт ионов натрия и глюкозы в почечных канальцах [10], и в мышечную ткань и подавляет активность фермента аденозинтрифосфат-фосфогидролазы (АТФ-аза) в этих тканях [11]. С другой стороны, инсулин, усиливающий транспорт сахара в мышечную ткань, повышает также реабсорбцию ионов натрия и глюкозы в почках [12], при этом активность АТФ-азы срезов указанных тканей возрастает [13]. Результаты этих исследований показывают, что АТФ-аза принимает участие в процессе транспорта глюкозы и натрия и является составной частью транспортного механизма этих веществ в почках и в мышечной ткани.

Многочисленными данными установлено, что транспорт глюкозы и ионов натрия является процессом активным, сопровождающимся затратой энергии. Источником энергии в транспортных процессах в тканях являются высокоэнергетические фосфорные соединения (АТФ, креатинфосфат и др.). Можно было полагать, что вместе с АТФ-азой, в указанных процессах принимает участие и аденозинтрифосфат (АТР). Наши иссле-

дования показали, что АТФ ускоряет транспорт глюкозы как в мышечную ткань, так и в почках у депанкреатизированных собак [14]. Следовательно, система АТФ—АТФ-аза имеет тесное отношение к транспорту глюкозы и принимает активное участие в этом процессе. Исходя из вышеизложенного, мы предположили, что нарушение ряда обменных процессов, наблюдаемых при инсулиновой недостаточности, должен привести к изменению активности системы АТФ—АТФ-аза. В литературе имеются указания, что в тканях при сахарном диабете ощущается дефицит АТФ вследствие нарушения его синтеза [15—16].

Имея ввиду, что АТФ-аза принимает активное участие в транспорте глюкозы, и, что одной из основных причин развивающейся патологической гипергликемии при сахарном диабете является нарушение транспорта глюкозы, мы задались целью изучить активность АТФ-азы в мышечной, почечной и печеночной тканях аллоксандиабетических кроликов. Диабет был вызван внутривенным введением аллоксана из расчета 180 мг/кг веса. Активность АТФ-азы определялась по Бонтингу и сотр. [17] с некоторым видоизменением, описанным нами ранее [11]. Неорганический фосфор, отщепленный от АТФ, определялся по Фиске-Суббароу. Полученные данные приведены в табл. 1.

Как показывают данные табл. 1, в контрольных опытах у здоровых кроликов, активность АТФ-азы срезов корковой части почек в среднем

Таблица 1

Активность АТФ-азы почечной, печеночной и мышечной тканей у здоровых и аллоксандиабетических кроликов (Рмг/г ткани, час)

Ткань	Нормальные кролики					Диабетические кролики				
	почка		печень	мышечная ткань	глюкоза крови в мг %	почка		печень	мышечная ткань	глюкоза крови в мг %
	корковая часть	мозговая часть				корковая часть	мозговая часть			
Срезы	0,48	0,58	0,36	0,48	103	0,27	0,27	0,23	0,25	380
•	0,51	0,45	0,40	0,42	110	0,22	0,22	0,28	0,28	310
•	0,36	0,54	0,42	0,54	96	0,26	0,36	0,25	0,24	530
•	0,45	0,54	0,38	0,52	110	0,38	0,38	0,33	0,22	425
•	0,48	0,54	0,36	0,45	110	0,26	0,26	0,23	0,24	295
•	0,54	0,54	0,36	0,58	95	0,40	0,40	0,33	0,33	200
•	0,48	0,50	0,40	0,52	98	0,40	0,40	0,30	0,28	425
•	0,54	0,54	0,45	0,51	109	0,40	0,42	0,33	0,26	412
•	0,54	0,53	0,38	0,52	95	0,33	0,40	0,42	0,30	266
М ±	0,48 ± 0,05	0,53 ± 0,04	0,40 ± 0,05	0,50 ± 0,05		0,31 ± 0,06	0,34 ± 0,07	0,30 ± 0,06	0,28 ± 0,04	
						P 0,01	P 0,01	P 0,01	P 0,01	

равняется 0,48, а в мозговой части почек—0,53, в печеночной ткани—0,4 и в мышцах 0,5 мгР/г тк/час.

У животных, страдающих аллоксановым диабетом, наблюдается

понижение активности АТФ-азы во всех тканях. При этом в корковой части почек активность АТФ-азы составляет 0,31, в мозговой части—0,34, в печени 0,3 и в скелетных мышцах—0,28 мгР/г тк/час.

Результаты исследований показывают, что активность АТФ-азы в ряде органов (срезов) у аллоксандиабетических животных по сравнению с контрольными значительно понижена.

Следует отметить, что наблюдаемое понижение активности указанного фермента в различных тканях неодинаково выражена. Опыты показали, что подавление активности АТФ-азы у диабетических животных сильно выражено в отношении мышечной ткани, а в почках и в печени—в умеренной степени. Кроме того, указанное изменение активности фермента в различных органах развивается неодновременно. Эти изменения раньше всего проявляются в мышечной ткани, а затем в почечной и печеночной тканях.

Таким образом, при аллоксановом диабете мы имеем значительное подавление активности АТФ-азы мышечной ткани,—фермента, который принимает активное участие в транспорте глюкозы. Между тем мышечная ткань является главным потребителем глюкозы в организме. С другой стороны, по данным ряда авторов [4, 5], при сахарном диабете нарушен именно транспорт глюкозы в мышечную ткань, что является одной из основных причин патологической гипергликемии. Наши прежние исследования показали, что в трансмембранном переносе глюкозы в мышечную ткань важную роль играет АТФ-аза. Следовательно, надо полагать, что подавление активности этого фермента при сахарном диабете является одним из основных причин нарушения транспорта глюкозы в мышечную ткань.

Исследованиями Levine и Goldstein [3], Randle и сотр. [5], Park и сотр. [4] установлено, что ограничивающими транспорт глюкозы в клетку факторами являются мембранные барьеры. Эти авторы показали, что инсулин оказывает влияние именно на клеточные мембраны, понижая сопротивляемость ее барьеров, и тем самым повышая проницаемость клеточной оболочки в отношении глюкозы. Наши исследования показали, что строфантин, который ингибирует активность мембранной АТФ-азы клеток (почек и мышц), одновременно подавляет поглощение глюкозы почечной и мышечной тканями и нарушает ее реабсорбцию в почечных канальцах. С другой стороны, инсулин ускоряющий транспорт глюкозы и натрия в мышечную и почечную ткани, по нашим данным, повышает активность мембранной АТФ-азы в этих тканях. АТФ—субстрат АТФ-азы и источник энергии, необходимой для активного транспорта, в ряде случаев вызывал понижение уровня сахара крови, повышение ее реабсорбции в почечных канальцах и усиление поглощения глюкозы мышечной тканью у депанкреатизированных собак. Таким образом, результаты проведенных нами исследований показывают, что система АТФ—АТФ-аза принимает активное участие в транспорте глюкозы в мышечной и почечной тканях.

По данным ряда авторов пониженное содержание АТФ в тканях

животного, страдающего сахарным диабетом, объясняется нарушением его образования. Эти данные, а также результаты наших исследований показывают, что при недостаточности инсулина в животном организме активность системы АТФ—АТФ-аза, значительно тормозится. Надо полагать, что одной из основных причин развивающейся патологической гипергликемии при сахарном диабете является подавление активности системы АТФ—АТФ-аза. Этим отчасти можно объяснить и значительные потери глюкозы и ионов натрия с мочой у больных, страдающих сахарным диабетом.

Наши исследования показали, что почки здоровых животных способны реабсорбировать значительно больше глюкозы, чем это наблюдается у депанкреатизированных. Вместе с этим показано, что нагрузка глюкозой у здоровых животных приводит к повышению активности АТФ-азы почечной и мышечной тканей (результаты предварительных опытов). Эти данные подтверждают наше предположение о важной роли системы АТФ—АТФ-аза в транспорте глюкозы и ионов натрия в мышечную и почечную ткани (возможно и в другие ткани). С другой стороны, повышение активности этой системы в тканях, под действием инсулина свидетельствует, что в механизме его (инсулина) действия указанная система, особенно АТФ-аза, играет решающую роль. Под действием инсулина наблюдается повышение активности АТФ-азы, а также усиление синтеза АТФ в тканях, что в конечном счете приводит к возрастанию активности системы АТФ—АТФ-аза. По-видимому, система АТФ—АТФ-аза тесно связана с переносчиком глюкозы и играет важную роль в его глюкозотранспортирующей способности. Возможно энергия, высвобождающаяся в результате взаимодействия АТФ-азы с АТФ, ускоряет процесс связывания Саггиг'а с глюкозой на поверхности клеточной мембраны и способствует ее трансмембранному переносу. Надо полагать, что повышением энергетической активности Саггиг'а создается условие для преодоления им мембранных барьеров и транспорта глюкозы во внутриклеточную фазу (повышение проницаемости клеточной мембраны в отношении глюкозы). При подавлении же активности системы АТФ—АТФ-аза, уровень энергетической активности Саггиг'а понижается и оказывается недостаточным для преодоления сопротивления мембранных барьеров, что и приводит к понижению транспорта глюкозы в ткани (понижение проницаемости клеточной мембраны в отношении глюкозы). Не исключается возможность существования и других механизмов, лежащих в основе транспорта глюкозы и ионов натрия в тканях.

Чем можно объяснить понижение активности АТФ-азы при недостаточности инсулина в организме? Известно, что инсулин способствует синтезу белков. При его недостаточности в организме наряду с подавлением синтеза наблюдается также и распад белковых соединений. Можно полагать, что инсулиновая недостаточность ведет к нарушению синтеза этого фермента и, следовательно, понижению его активности в тканях. Не исключена возможность, что одной из причин понижения активности АТФ-азы в тканях, является также недостаток АТФ, синтез

которого при диабете заметно нарушается в результате понижения транспорта глюкозы в мышечную и другие ткани, а также нарушения ее дальнейшего метаболического превращения.

Институт биохимии
АН АрмССР

Поступило 7.VIII 1963 г.

Ա. Ս. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ

ԱԴԵՆՈԶԻՆՏՐԻՖՈՍՖԱՏԱԶԱՅԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՐՈՇ
ՀՅՈՒՍՎԱԾՔՆԵՐՈՒՄ՝ ԱԼԼՈՔՍԱՆԱՅԻՆ ԴԻԱԲԵՏԻ ԴԵՊՔՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ու մ

Փորձերը դրվել են ճազարների վրա, որոնց մոտ շաքարային դիաբետ է առաջացվել ալլոքսանի ներերակային ներարկումների միջոցով: Հետազոտվել է մկանային հյուսվածքի, երիկամի և լյարդի ադենոզինտրիֆոսֆատազային (ԱՏՖ-ազա) ակտիվությունը:

Ստացված տվյալները ցույց են տվել, որ ալլոքսանային դիաբետով տառապող կենդանիների մոտ զգալիորեն իջնում է ԱՏՖ-ազայի ակտիվությունը վերոհիշյալ հյուսվածքներում: Ընդամին այդ ֆերմենտի ակտիվության իջեցումը ավելի վաղ և ավելի արտահայտված ձևով նկատվում է մկանային հյուսվածքում:

Գրականության տվյալների համաձայն, շաքարախտի դեպքում խանգարվում է նաև ադենոզինտրիֆոսֆատի (ԱՏՖ) սինթեզը հյուսվածքներում:

Քանի որ ԱՏՖ—ԱՏՖ-ազա սիստեմը կարևոր դեր ունի գլյուկոզայի տրանսմեմբրանային փոխադրման պրոցեսում, ուստի ենթադրվում է, որ ԱՏՖ-ազայի ակտիվության իջեցումը, ինչպես նաև ԱՏՖ-ի պակասությունը հյուսվածքներում, հանդիսանում են շաքարային դիաբետի ժամանակ նկատվող հիպերգլիկեմիայի հիմնական պատճառներից մեկը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Krahl M. E. and Cori C. F. J. Biol. Chem. 170, 607, 1947.
2. Colowick S. P., Cori G. T. and Stein M. W. J. Biol. Chem. 168, 583, 1947.
3. Lewine R. and Goldstein M. S. Brookhaven Symposium in Biology, 5, 73, 1952.
4. Park C. R. and Johnson L. H. Am. J. Physiol., 182, 17, 1955.
5. Randle P. J, and Smith G. H. Mechanism of Action of Insulin, Oxford, 1960.
6. Wick A. N. and Drury D. R. Am. J. Physiol., 173, 229, 1953.
7. Crane R. K., Field R. A. and Cori C. F. J. Biol. Chem., 224, 649, 1957.
8. Randle P. J. Membrane Transport and Metabolism, Pragua, 1960.
9. Fisher R. B. and Zacharian P. J. Physiol. 158, 73, 1961.
10. Оганесян А. С. Изв. АН АрмССР (биол. науки), 15, 39, 1962.
11. Оганесян А. С. ДАН АрмССР, 35, 177, 1962.
12. Оганесян А. С. Изв. АН АрмССР, (биол. науки), 16, 49, 1963.
13. Оганесян А. С. ДАН АрмССР, 35, 217, 1962.
14. Бунятян Г. Х. и Оганесян А. С. ДАН СССР, 149, 442, 1963.

15. S a c k s J. Am. J. Physiol. 172, 93, 1953.
16. F o a P. P., W e i n s t e i n H. R., S m i t h J. A. and G r e e n b e r g M. Arch. Biochem., 40, 323, 1952.
- 17, B o n t i n g S. L., S i m o n K. A. and H a w k i n s N. M. Arch. Biochem. Biophys. 95, 416, 1961.