

К. С. ДАНИЕЛЯН

К РЕГУЛЯЦИИ БИОСИНТЕЗА ИЗОФЕРМЕНТОВ ЛАКТАТ-ДЕГИДРОГЕНАЗЫ КИСЛОРОДОМ В КЛЕТКАХ ВЫСШИХ ОРГАНИЗМОВ

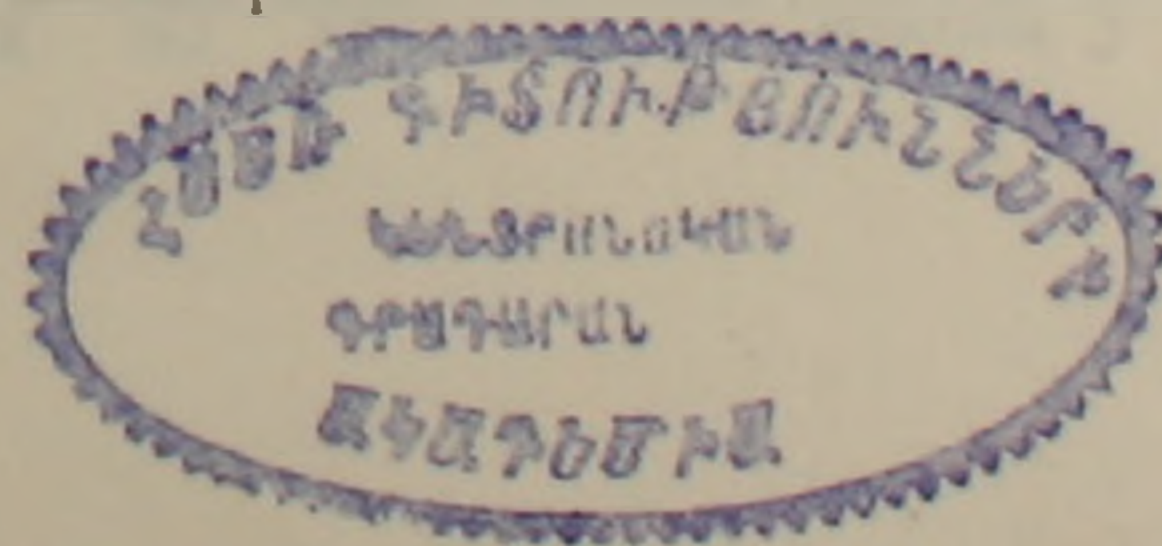
Обсуждается «аэробно-анаэробная» гипотеза. Проверена корреляция между имеющимися в литературе данными по напряжению кислорода (pO_2) в тканях млекопитающих и процентным содержанием M субъединиц лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в них в связи с предположением, что O_2 может быть корепрессором при синтезе и-РНК, кодирующей M субъединицы. Данные относительно тканей человека подвергнуты регрессионному анализу.

В работе рассматривается один из регуляторных механизмов, обеспечивающих адаптивную координацию аэробного и анаэробного обменов углеводов в клетке, а именно регуляция биосинтеза ИФ ЛДГ в зависимости от кислородоснабжения тканей. В литературе сформулирована гипотеза [57, 62, 63], согласно которой факт преобладания у большинства высших позвоночных в тканях с относительно высоким уровнем аэробного метаболизма форм ЛДГ₁ и ЛДГ₂, а в тканях с высоким уровнем гликолиза—ЛДГ₄ и ЛДГ₅ не случаен, а соотносится с кинетическими характеристиками изозимов. Соответствие же наборов ИФ ЛДГ метаболическим потребностям тканей обеспечивается регуляцией синтеза мономеров ЛДГ кислородом, а именно высказано предположение, что O_2 является корепрессором при синтезе и-РНК, кодирующей M субъединицы. Поскольку исследования систем с репрессией по типу обратной связи указывают на непрерывную зависимость скорости синтеза фермента от концентрации репрессора [15, 52], следовательно, естественно было предположить, что спектры ИФ ЛДГ в тканях организма определяются в известной степени напряжением кислорода в них [59, 61, 63]. Гипотеза широко обсуждается; результаты проведенных исследований противоречивы, тем не менее данные большинства работ можно расценивать как ее подтверждение (подробнее см. [16]).

Учитывая изложенное, мы задались целью проверить наличие корреляции между значениями pO_2 в тканях млекопитающих и процентным содержанием M субъединиц в них.

Результаты и обсуждение. В табл. 1 приведены имеющиеся в литературе данные о pO_2 и содержании M субъединиц в тканях человека, а в табл. 2—аналогичные данные для тканей крысы (% M рассчитывали на основе данных об относительном составе ИФ ЛДГ).

Известно понятие системы кислородного режима организма, призванной обеспечивать соответствие доставки кислорода тканям их мета-



Т а б л и ц а 1

Анатомическая топография pO_2 и $\% M$ субъединиц в тканях человека

Ткань	pO_2 , мм рт. ст.	Источник данных	$\% M$	Источник данных
Печень	18—20	[4]	97,75 95 90,28 88,25 88,0 82,75 77,75 76 71,25	[58] [65] [80] [78] [79] [77] [69] [70] [71, 72]
Скелетные мышцы	19,3±2,7 20—30 24,8±1,8 14,6; 24,5 40,1; 54,5	[46] [5, 8, 44] [47] [18]	98,75 93,25 79,57 73,5 72,5 59,75 58,5	[68] [71, 72] [67, 80] [77] [70] [69] [78]
предплечья	38	[66]		
плече-лучевая	29—34	[33]		
плече-лучевая	29,4±0,06	[34]		
двуглавая	36	[25]		
икроножная правая	17,7±2,6	[6]		
икроножная правая	17,7±1,7	[23]		
икроножная левая	12,2±1,5	[6]		
икроножная левая	12,2±1,5	[23]		
голени	12—18	[20]		
Подкожная клетчатка	33,4±4,57 38,4±4,69	[30] [21]	56,55	[80]
Селезенка	45—50	[7]	61,25 56,68 46,25 45,2	[68] [80] [79] [70]
Слизисто-десневой сосочек	32 50,7	[25]	40,6	[53]
Мозг	51±4,2	[2] [3]	35,99	[60]
Почки	55±2 64±6,5 66 68; 56	[49] [3] [54] [7]	59,25 32,34 23,75 21,83 18,1 17,75 12	[77] [70] [78] [80] [72] [71] [69]

болическим потребностям путем поддержания на оптимальном уровне основных кислородных параметров организма [26, 29, 35]. Действие системы должно обеспечивать поддержание определенного стационарного уровня pO_2 , оптимального для каждой ткани в данном функциональном состоянии; следовательно, мы вправе говорить о некоторых стационарных значениях pO_2 , характерных для каждой ткани, и допустить, что представленные в таблицах данные по полярографическому измерению pO_2 у млекопитающих в норме, в покое позволяют составить примерную картину анатомической топографии pO_2 . При этом, разумеется, имеются

Таблица 2
Анатомическая топография pO_2 и % М-субъединиц в тканях крысы

Ткань	pO_2 , мм рт. ст.	Источник данных	% М	Источник данных
Сердце	18—25	[27]	20 28,3	[75, 76] [10]
Мозг	26—49 $33 \pm 0,7$	[27] [28]	32,5 32,5	[75, 76] [56]
Почки	45—66 48 ± 2	[27] [51]	58,8 35,5	[75, 76] [45]
Скелетные мышцы	$22 \pm 2,85$ 26 ± 2 20—44 31,2	[37] [31] [27]	95,6	[75, 76]
икроножная	31 ± 2	[9]		
икроножная	$38,2 \pm 3,9$	[17]		
правая икра	$21,8 \pm 2$	[6]		
левая икра	$21,6 \pm 1,8$	[6]		
Печень	$20,7 \pm 1$ $17,4 \pm 2,8$; $16,8 \pm 1,2$ 30—42 $41 \pm 2,3$	[43] [46] [27] [51]	~ 95	[75, 76]

в виду усредненные значения по ткани, так как значения pO_2 в различных зонах тканевых цилиндров, окружающих капилляры, существенно разнятся [6, 26, 73].

Из таблиц видно, что разброс данных для одной и той же ткани довольно велик. В целом этот факт можно объяснить исходя из известной высокой биохимической индивидуальности организмов по всем параметрам; относительно pO_2 этот эффект может сказаться в большей степени, поскольку ряд данных суть результаты исследований pO_2 в тканях контрольных особей в различных экспериментах. Возможно, числа, взятые из работ исследователей, не ставящих в качестве прямой цели изучение анатомической топографии pO_2 , недостаточно статистически обоснованы. Особое же расхождение в графах «скелетные мышцы» обусловлено тем, что в ряде статей не указаны названия исследованных мышц, тогда как работоспособность [11—14, 36, 42], интенсивность окислительно-восстановительных процессов [13, 14], pO_2 и % Н в мышцах с большим содержанием красных волокон выше, чем в мышцах с преобладанием белых волокон. Хотя приведенные ниже данные получены на мышцах разных животных, мы сочли возможным сгруппировать их, чтобы отметить, по-видимому, общую для высших животных закономерность, подтверждающую гипотезу: pO_2 (в мм рт. ст.) в белых мышцах животных—3,7 [48], $3,5 \pm 1,3$ [6], 6 [74], 5 [74], в смешанной мышце— $34,2 \pm 3,2$ [6], 6—18 [74], в красных мышцах—41,7 [48], 18,9 [74] и % М в белой мышце—98,14 [22], в смешанной мышце—70,62 [22], 99 [59], в красной мышце—21,15 [22], 35 [59]. Несмотря на то, что у человека все мышцы смешанные и сравнительно слабо различаются соотношением красных и белых волокон [32], а данные табл. 2 касаются, очевидно, близких по характеру мышц у

крыс, сведение их в общую графу «скелетные мышцы» увеличивает не-точность расчетов.

Как известно, сердечная мышца—красная поперечно-полосчатая мышца с интенсивным аэробным метаболизмом и резким преобладанием Н субъединиц. Данных о напряжении кислорода в сердце животных немного, имеющиеся же указывают на довольно низкие значения pO_2 (в мм рт. ст.): 5—10 [74], 13—16 [55], 18—25 [27], 20—40 [64] и 43,9 [39]. На основании результатов лишь 5 работ, проведенных на животных разных видов, трудно делать выводы, тем не менее противоречие этих данных настораживает. Несоответствие значений pO_2 и % М в сердечной мышце крысы в значительной степени обусловило расхождение величин коэффициента корреляции r , рассчитанного нами для табл. 1, 2 по формуле

$$r = \frac{\sum xy - n\bar{x}\bar{y}}{\sqrt{(\sum x^2 - n\bar{x}^2)(\sum y^2 - n\bar{y}^2)}} \quad (1)$$

где x и y — средние арифметические из значений pO_2 и % М в каждой ткани соответственно, а именно для тканей крысы $r=0,23$, для тканей человека $r=0,86$. Конечно, высокое значение r в табл. 1 в определенной степени обусловлено большим числом данных относительно тканей человека, что обеспечило меньшую ошибку расчетов. Имеющиеся в литературе данные о результатах исследований рассматриваемых параметров у других животных единичны или настолько противоречивы, что применение к ним методов статистики для формулирования какого-то заключения нецелесообразно.

Данные табл. 1 мы подвергли регрессионному анализу, получив следующие результаты.

Форма регрессии — прямая:

$$y = a_1x + a_2 \quad (2)$$

Результаты решения: $a_1 = -1,24$; $a_2 = 98,26$. Для полученного уравнения $y = -1,24x + 98,26$ квадратичное отклонение $\sigma = 11,8$. Две из рассматриваемых точек ($x=32$ и $x=47,5$) значительно отклоняются от прямой регрессии; поскольку оба эти значения получены на основе единичных работ (особое опасение внушает значение pO_2 в селезенке, так как абсолютная величина 47,5 приведена нами на основе относительных величин в %, представленных в работе [7]), мы рассчитали σ для полученного уравнения, исключив указанные 2 точки. В этом случае $\sigma_1 = 5,2$. Поскольку переход к более сложным функциям $y = a_0n^n + a_1x^{n-1} + \dots + a_n$, $y = a \ln x$ и $y = ae^x$ не обеспечил существенного уменьшения σ , мы испробовали также уравнения регрессии в виде следующих экспонент.

Уравнение

$$y = 100 \cdot e^{a_1x^2 + a_2x} \quad (3)$$

Результаты решения:

$$a_1 = -23 \cdot 10^{-5}, \quad a_2 = -56 \cdot 10^{-4} \quad \text{при } \sigma_1 = 10,86 \text{ и } \sigma_2 = 4,5.$$

Уравнение

$$y = 100 \cdot e^{a_1 x^3 + a_2 x^2 + a_3 x} \quad (4)$$

Результаты решения:

$$a_1 = -45 \cdot 10^{-7}, \quad a_2 = 66 \cdot 10^{-5}, \quad a_3 = -19 \cdot 10^{-1} \text{ при } \sigma_1 = 9,95 \text{ и } \sigma_2 = 2,99.$$

Уравнение

$$y = \sum A e^{a x} \quad (5)$$

Результаты решения:

$$A_1 = 152,8, \quad A_2 = -4, \quad A_3 = 4$$

$$a_1 = -0,031, \quad a_2 = -0,06, \quad a_3 = 0 \text{ при } \sigma_1 = 9, \quad \sigma_2 = 1,24.$$

Все приведенные значения σ находятся в пределах значений σ , полученных при расчетах x и y для подстановки в уравнение (1).

Косвенным свидетельством в пользу гипотезы может служить соответствие возрастания скорости гликолиза [50] и преобладания ЛДГ_m [1, 16] чрезвычайно низким значениям pO_2 в опухолевых тканях: от 7—24 мм рт. ст. в поверхностных слоях до нуля в центральных участках [6, 31, 40, 41], а также смещения спектра ИФ в сторону ЛДГ_m [53] падению pO_2 [24, 25, 38] в десне больных парадонтозом в процессе заболевания.

Таким образом, из анализа литературного материала можно заключить, что предположение, выдвинутое авторами «аэробно-анаэробной» гипотезы относительно регулирования синтеза мономеров ЛДГ кислородом, вполне вероятно; при применении к имеющимся данным методов регрессионного анализа наименьшее квадратичное отклонение удастся получить, используя уравнение регрессии в виде экспоненты (5).

Институт экспериментальной биологии

АН АрмССР

Поступило 4.III 1974 г.

Կ. Ս. ԴԱՆԻԵԼՅԱՆ

ԼԱԿՏԱՏԵԶԻԴՐՈԳԵՆԱԶԻ ԻԶՈՖԵՐՄԵՆՏՆԵՐԻ ԲԻՈՍԻՆԹԵԶԻ ՌԵԳՈՒԼՅԱՑԻԱՆ
ԹԹՎԱԾՆՈՎ ԲԱՐՁՐԱԿԱՐԳ ՕՐԳԱՆԻԶՄՆԵՐԻ ԲՋԻՋՆԵՐՈՒՄ

Ա. մ փ ո փ ո լ մ

Հոդվածում քննարկվում է աէրոբ-անաէրոբ հիպոթեզը: Կաթնասունների հյուսվածքներում թթվածնի լարման (pO_2) և լակտատդեհիդրոգենազի U -մոնոմերների պարունակման վերաբերյալ գրականության մեջ եղած տվյալները ենթարկված են կոռելյացիոն և ռեգրեսիոն անալիզի: Պարզվել է, որ ԼԴՀ-ի մոնոմերների սինթեզի թթվածնով կարգավորման մասին եղած ենթադրությունը միանգամայն հավանական է:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Биева А. В., Шапиро Н. А. *Вопр. онкологии*, 16, 101, 1970.
2. Белокуров Ю. Н. *Сб. Полярнографическое определение кислорода в биологических объектах*, Киев, 177, 1968.
3. Белокуров Ю. Н. *Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах*, Киев, 16, 1972.
4. Березовский В. А., Богомолец Е. О., Назаренко А. И., Полишко В. К. *Сб. Физиологические и физико-химические методы в эксперименте и клинике*, Горьковский мед. инст., 67, 1967.
5. Березовский В. А., Полишко В. К. *Сб. Гипоксические и дистонические состояния, их клиника и терапия*, Киевский мед. инст., 13, 1967.
6. Березовский В. А. *Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах*, Киев, 218, 1968.
7. Березовский В. А., Индиченко И. С. *Физиол. журн.*, 16, 795, 1970.
8. Бернштейн В. А., Березовский В. А. *Бюлл. эксп. биол. и мед.*, 2, 36, 1968.
9. Бернштейн В. А. *Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах*, 20, Киев, 1972.
10. Бутенко Г. М., Хмелевский Ю. В. *Физиол. журн.*, 16, 835, 1970.
11. Верболович П. А. *Успехи совр. биол.*, 31, 170, 1951.
12. Верболович П. А. *Многлобин и его роль в физиологии и патологии животных и человека*, М., 1961.
13. Верболович П. А., Утешев А. В. *Железо в животном организме*, Алма-Ата, 1967.
14. Верболович П. А., Дюкова А. Л., Аблаев Н. Р. *Сб. Современные проблемы биохимии дыхания и клиники*, 354, Ивановский мед. инст., 1970.
15. Гудвин Б. *Временная организация клетки*, М., 1966.
16. Даниелян К. С. *Биологический журнал Армении*, 26, 111, 1973.
17. Дрюк Н. Ф. *Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах*, 285, Киев, 1968.
18. Дюльдин А. А. *Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах*, 36, Киев, 1972.
19. Запрянова М. *Стоматология*, 48, 20, 1969.
20. Зусманович Ф. Н. *Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах*, 40, Киев, 1972.
21. Иванов Л. И. *Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах*, 42, Киев, 1972.
22. Ильин В. С., Усатенко М. С. *Биохимия*, 37, 127, 1972.
23. Кальченко И. И., Хохля В. П. *Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах*, 281, Киев, 1968.
24. Камлюк А. В., Троицкая К. М. *Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах*, 122, Киев, 1968.
25. Камлюк А. В., Троицкая К. М. *Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах*, 47, Киев, 1972.
26. Коваленко Е. А. *Сб. Кислородный режим организма и его регулирование*, 167, Киев, 1966.
27. Коваленко Е. А. *Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах*, 207, Киев, 1968.
28. Коваленко Е. А. *Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах*, 53, Киев, 1972.
29. Колчинская А. З., Лауэр Н. В., Шкабара Е. А. *Сб. Кислородный режим организма и его регулирование*, 341, Киев, 1966.
30. Коркушко О. В., Иванов Л. А. *Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах*, 54, Киев, 1972.
31. Кныш И. Т., Мосиенко В. С., Булах А. Д. *Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах*, 271, Киев, 1968.
32. Крылов Г. И. *Бюлл. эксп. биол. и мед.*, 5, 354, 1948.
33. Лазиди Г. Х., Григораши Г. А., Сорока А. М. *Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах*, 125, Киев, 1968.
34. Лазиди Г. Х., Григораши Г. А., Сорока А. М. *Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах*, 55, Киев, 1972.
35. Лауэр Н. В., Колчинская А. З. *Сб. Кислородный режим организма и его регулирование*, 3, Киев, 1966.
36. Лебедева М. В. *Изв. науч. инст. им. П. Ф. Лесгафта*, 26, 213, 1930.
37. Маркова Е. А., Огий Л. П. *Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах*, 63, Киев, 1972.
38. Матвеева А. И. *Стоматология*, 6, 24, 1969.

39. Медведев Н. П., Сметанин Б. Ф., Титов А. П. Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах, 67, Киев, 1972.
40. Мосиенко В. С., Булах А. Д. Сб. Механизмы регулирования жизнедеятельности организма в условиях патологии, 590, Баку, 1970.
41. Мосиенко В. С., Булах А. Д. Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах, 71, Киев, 1972.
42. Мусин Б. С. Сб. Современные проблемы биохимии дыхания и клиники, 223, Ивановский мед. инст., 1970.
43. Назаренко А. И. Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах, 130, Киев, 1968.
44. Пенек Н. В., Брезовский В. А. Сб. Гипоксические и дистонические состояния, их клиника и терапия, 136, Киев, 1967.
45. Петрунь Н. М., Тюленева Г. В. Вопр. мед. химии, 18, 76, 1972.
46. Полишко В. К., Назаренко А. И. Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах, 289, Киев, 1968.
47. Полишко В. К., Денисенко Г. Т. Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах, 82, Киев, 1972.
48. Ротарь А. Я. Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах, 166, 1968.
49. Сансай В. И., Андрухова Н. Н. Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах, 95, Киев, 1972.
50. Сейц И. Ф. Взаимодействие дыхания и гликолиза в клетке, Л., 1961.
51. Селезнев С. А., Вашикина С. М. Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах, 99, Киев, 1972.
52. Скулачев В. П. Аккумуляция энергии в клетке, М., 1969.
53. Стамболиева Е., Буркова Т. Стоматология, 5, 22, 1969.
54. Тришин А. И. Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах, 111, Киев, 1972.
55. Шаргородский Б. М. Сб. Поляр. опр. кисл. в биол. объектах, 70, Киев, 1968.
56. Bonavita V., Ponte F., Amore G. Nature Lond., 193, 576, 1962.
57. Cahn R. D., Kaplan N. O., Levine L., Zwillling E. Science, 136, 962, 1962.
58. Cohen L., Djordjevich J., Ormiste V. J. Lab. Clin. Med., 64, 355, 1964.
59. Dawson D. M., Goodfriend T. L., Kaplan N. O. Science, 143, 929, 1969.
60. Gerhardt W., Clausen J., Christensen E., Rishede J. Acta neurol. Scand., 39, 85, 1964.
61. Güttler F., Clausen J. Biochem. J. 114, 839, 1969.
62. Kaplan N. O. In: Mechanism of Action of Steroid Hormones. 247, Pergamon Press, Oxford, 1961.
63. Kaplan E., Goodfriend T. L. Adv. Enzym. Regul. 2, 203, 1964.
64. Kirk E., Honig C. Am. J. Physiol., 207, 361, 1964.
65. Kluge H. O., Lohmann D., Petzold H. Dtsch. Z. Verdauungs und Stoffwechselkrankh., 29, 297, 1969.
66. Kunze K. In: Progr. Resp. Res., 3, 153, Basel/Karger, N. Y., 1969.
67. Lauryssens M. G., Lauryssens M. J., Zondag H. A. Clin. Chim. Acta, 9, 276, 1964.
68. Plugemann P. G. W., Gregory K. F., Wroblewski F. J. Biol. Chem., 235, 2282, 1960.
69. Plummer D. T., Elliott B. A., Cooke K. B., Wilkinson J. H. Biochem. J., 87, 416, 1963.
70. Starkweather W. H., Schoch H. K. Biochem. Biophys. Acta, 62, 440, 1962.
71. Vesell E. S. Ann. N. Y. Acad. Sci., 94, 877, 1961.
72. Vesell E. S., Bearn A. G. J. Clin. Invest., 40, 586, 1961.
73. Whalen W. J., Ganfield R., Nair P. Stroke, 1, 194, 1970.
74. Whalen W. J. The Physiologist, 14, 69, 1971.
75. Wleland T., Pfeleiderer G., Haupt I., Wörner W. Biochem. Z., 331, 103, 1959.
76. Wleland T., Pfeleiderer G. Ann. N. Y. Acad. Sci., 94, 961, 1961.
77. Wleme R. J., Van Maercke I. Ann. N. Y. Acad. Sci., 94, 898, 1961.
78. Wroblewski F., Gregory K. Ann. N. Y. Acad. Sci., 94, 912, 1961.
79. Wroblewski F., Gregory K. In: Fourth Intern. Congr. in Clin. Chem., Edinburgh, 1960, p. 62, F. S. Livingstone Ltd., Edinburgh—London, 1961.
80. Zondag H. A. Determination and diagnostic significance of lactate dehydrogenase isoenzymes, van Gorcum, Comp. N. V., Assen, 1967.