

АКТИВНОСТЬ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ И МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ГЛИЦЕРОФOSFATДЕГИДРОГЕНАЗ В МОЗГЕ ПРИ ЕСТЕСТВЕННЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

Г. С. ХАЧАТРЯН, А. А. АКОПЯН

Изучена возможная роль глицерофосфатного челночного механизма в мозговой ткани при различных функциональных состояниях ЦНС. Возбуждение, вызванное на фоне натурального пищевого рефлекса, значительно повышает активность митохондриальной ФАД-зависимой и цитоплазматической НАД-зависимой глицерофосфатдегидрогеназ. При торможении активность указанных ферментов достоверно снижается. Эта тенденция отмечается и в отношении НАД-зависимой митохондриальной глицерофосфатдегидрогеназы, но менее выражена. Предполагается возможность функционирования и активации глицерофосфатного челнока в мозге в зависимости от его функционального состояния.

Высокая функциональная активность головного мозга находится в тесной зависимости от его энергетического обмена. Рефлекторная перестройка функционального состояния нервной системы, базирующаяся на мобилизации различных гормонов, нейротрансмиттеров и внутриклеточных медиаторов информации, в свою очередь может контролировать метаболические пути, ведущие к продукции энергии. Несмотря на наличие многочисленных исследований в области изучения энергетического обмена мозга [1—7 и др.], многие стыкующие реакции метаболических путей, протекающие в различных субклеточных частицах нервных клеток, изучены недостаточно. В настоящее время особое значение приобретает изучение механизмов, обеспечивающих перенос восстановительных эквивалентов из цитоплазмы в митохондриальную окислительную цепь и наоборот. В настоящей работе ставится задача изучить активность цитоплазматической НАД-зависимой глицерофосфатдегидрогеназы (глицерол-3-фосфат): НАД-оксидоредуктаза (1.1.1.8) и митохондриальной флавинзависимой глицерофосфатдегидрогеназы (1.1.99.5) в мозге при его различных функциональных состояниях.

Материал и методика. Опыты ставили на белых крысах-самцах весом 130—150 г. Функциональные состояния мозга вырабатывали условнорефлекторным методом [5]. В нужный момент функциональной активности мозга (пищевое, условнорефлекторное пищевое возбуждение и условнорефлекторное пищевое торможение) крыс замораживали. Последующие операции проводили в холодильной комнате при $\pm 2^\circ$. Глицерофосфатдегидрогеназу выделяли по методу Фонди и Левина [8]. Мозговую ткань, предварительно очищенную от крупных сосудов и оболочек, гомогенизировали в двукратном объеме 0,1 М фосфатного буфера (рН 7,2) в гомогенизаторе Поттера-Эльвегейма в течение 60 сек.

Используемые нами буферные растворы содержали 1 мМ ЭДТА и 5 мМ 2-меркаптоэтапола. Полученный гомогенат помешивали в течение часа, затем центрифугировали при 10000g, 0°C, в течение 30 мин на центрифуге Janetzki K-24. Осадок ресуспендировали в 1 объеме того же буфера и снова центрифугировали при 10000g, 30 мин, 0°C. Собранную надосадочную жидкость после двух центрифугаций фракционировали трижды сульфатом аммония (30, 40, 60% насыщения), затем осадок растворяли в минимальном количестве 5 мМ фосфатного буфера (pH 7,2) и диализировали в трехкратном объеме того же буфера. Диализованную жидкость центрифугировали при 20000g, 0°C, в течение 30 мин на центрифуге Spinco L2 65K. Полученную надосадочную жидкость использовали для фракционирования на колонке с ДЭАЭ-целлюлозой. На промытую колонку размером 15×50 мм и уравновешенную 5 мМ фосфатным буфером (pH 7,2) наносили пробу, колонку промывали 50 мл 0,2 М фосфатного буфера (pH 7,2), глицерофосфатдегидрогеназу элюировали линейной градиентной элюцией (100 мл 5 мМ фосфатного буфера, pH 7,2, и равный объем 0,2 М фосфатного буфера, pH 6,6 с 0,2 М NaCl). Изучаемый фермент выходил в 25—27 фракциях со скоростью 0,5 мл/мин (объем фракций—3,5 мл). Собранный элюат приводили к 60% насыщению с помощью насыщенного раствора сульфата аммония, приготовленного на 0,1 М фосфатном буфере (pH 7,2). Полученный после центрифугирования осадок растворяли в минимальном количестве 0,1 М фосфатного буфера (pH 7,2) и наносили на колонку размером 40×15 мм, заполненную сефадексом G-100. Глицерофосфатдегидрогеназу элюировали 0,1 М фосфатным буфером (pH 7,2). Фермент выходил в первых двух фракциях (объем фракции—3,0 мл).

Активность очищенного фермента определяли по методу Виланда [9] на спектромоме-202 при 340 мμ. Инкубационная смесь состояла из 0,4 мл глицерофосфатдегидрогеназы, полученной из мозга крыс, 0,4 мМ 1 мМ НАД, 0,4 мл, 0,2 мМ глицерофосфата и 1,8 мл глицингидразинового буфера (pH 9,8). Общий объем реакционной смеси составлял 3 мл. Удельную активность глицерофосфатадегидрогеназы выражали количеством восстановленного НАД в μМ/мг белка в мин при 25°C в глицингидразиновом буфере (pH 9,8). Митохондриальную глицерофосфатдегидрогеназу из мозга выделяли по методу Салаха и Бедарца [10]. Ткань гомогенизировали в двукратном объеме охлажденной при 2°C 0,25 М сахарозы, pH которой доводили до 7,6 1 М раствором K₂HPO₄, затем к гомогенату добавляли тот же раствор сахарозы из расчета 9 мл на г ткани и центрифугировали при 1500g в течение 12 мин при 0°C. Надосадочную жидкость пропускали через марлю и центрифугировали при 20000g и 0°C в течение 20 мин на ультрацентрифуге Spinco L2 65K. Полученный осадок (зерна) промывали в половинном объеме MST буфера (MST буфер—0,23 М маннитол, 0,07 М сахароза и 0,02 М трис, pH 7,4) и центрифугировали при 2000 g и 0°C в течение 20 мин. Зерна ресуспендировали в 25 мл и 0,75 М сахарозы, 10 мМ трис (pH 7,8) и центрифугировали при 37000 g, в течение 20 мин. Полученные митохондрии растворяли в 1 мл MST буфера и определяли активность фермента.

Учитывая, что глицерофосфатдегидрогеназа в митохондриях в основном является ФАД-зависимой дегидрогеназой и нет данных, указывающих на отсутствие НАД-зависимой дегидрогеназы в них, мы использовали вышеописанный метод Виланда [9] для определения активности НАД-зависимой митохондриальной глицерофосфатдегидрогеназы при λ-340 мμ и ввели некоторые видоизменения в этот метод с целью определения активности того же фермента в присутствии ФАД. Для определения активности ФАД-зависимой глицерофосфатдегидрогеназы собирали систему, состоящую из 0,01 мл глицерофосфатдегидрогеназы, полученной из митохондрий мозга крыс, 0,4 мл 0,2 мМ ФАД, 0,4 мл 0,2 мМ глицерофосфата и 2,19 мл фосфатного буфера (pH 7,5). Удельную активность ФАД-зависимой глицерофосфатдегидрогеназы выражали количеством восстановленного ФАД в μМ на мг белка/мин при 25°C в фосфатном буфере (pH 7,5), а НАД-зависимой — количеством восстановленного НАД в μМ на мг белка/мин при 25°C в глицингидразиновом буфере (pH 9,8). Содержание ФАДН₂ определяли дифференциальным спектрофотометрированием при длине волн 260, 350—360 и 465—475 мμ [11, 12]. ФАД определяли также флуорометрическим анализом по комбинированному методу Барча [13], основанному на увеличении флуоресценции при превращении ФАД в ФМН.

Результаты и обсуждение. Проведенная очистка значительно повышает активность цитоплазматической глицерофосфатдегидрогеназы (табл. 1).

Т а б л и ц а 1
Этапы очистки и удельная активность глицеро-
фосфатдегидрогеназы из мозга крыс, μM $\text{НАДН}_2/\text{мг}$
белка/мин

Гомогенат	0,01
60% аммоний сульфатный осадок	0,04
Объединенные ДЭАЭ-элюаты	0,10
G — 100 гельфилтрация	0,40

В табл. 1 приведены этапы очистки цитоплазматической глицерофосфатдегидрогеназы и величины удельной активности на различных этапах очистки (данные одного из контрольных опытов). Как показывают данные таблицы, в результате очистки активность глицерофосфатдегидрогеназы повышается в 40 раз.

Результаты изучения активности цитоплазматической и митохондриальной дегидрогеназ в мозге при его различных функциональных состояниях, выработанных на базе естественных физиологических воздействий, приведены в табл. 2—4.

Т а б л и ц а 2
Активность цитоплазматической глицерофосфатдегидрогеназы в мозге, μM $\text{НАДН}_2/\text{мг}$
белка/мин

	Контроль	Пищевое возбуждение	Условнорефлек- торное пищевое возбуждение	Условнорефлек- торное пищевое торможение
$M \pm m$	$0,40 \pm 0,0035$	$0,61 \pm 0,006$	$0,52 \pm 0,02$	$0,21 \pm 0,015$
n	8	8	8	8
σ	$\pm 0,01$	$\pm 0,019$	$\pm 0,055$	$\pm 0,043$
p		$< 0,001$	$< 0,02$	$< 0,01$

По данным 8-ми опытов, у крыс контрольной группы (табл. 2) активность цитоплазматической глицерофосфатдегидрогеназы составляет $0,40 \pm 0,0035 \mu\text{M}$ $\text{НАДН}_2/\text{мг}$ белка/мин. На этом фоне возбуждение ЦНС (пищевое, условнорефлекторное пищевое возбуждение) вызывает достоверное повышение активности цитоплазматической глицерофосфатдегидрогеназы. Причем повышение активности фермента при условнорефлекторном возбуждении менее выражено по сравнению с данными при пищевом возбуждении. По-видимому, при приеме пищи (пищевое возбуждение) значительно интенсивнее действует глицерофосфатный челночный механизм. В пользу этого предположения, помимо повышенной активности фермента, говорят увеличение артериовенозной разницы в содержании глюкозы и пирувата, усиление поглощения кислорода и увеличение скорости мозгового кровотока при пищевом возбуждении, выявленные в исследованиях Хачатряна [5]. Таким образом, воз-

буждение ЦНС, вызванное естественным физиологическим раздражителем, индуцирует повышение активности глицерофосфатдегидрогеназы в мозге, подобно тому как это имело место с активностью двух других важных ферментов гликолитического пути: фруктозодифосфатаальдозазы и глицеральдегидфосфатдегидрогеназы [14]. Как показывают данные табл. 2, при торможении условного пищевого рефлекса наблюдается значительное (почти вдвое) понижение активности цитоплазматической глицерофосфатдегидрогеназы в мозге. Установив достоверное повышение активности цитоплазматической глицерофосфатдегидрогеназы в мозге при возбуждении и значительное понижение при торможении, мы перешли к изучению сдвигов в активности митохондриальной глицерофосфатдегидрогеназы при тех же функциональных состояниях.

Т а б л и ц а 3

Активность НАД-зависимой митохондриальной глицерофосфатдегидрогеназы в мозге, μM НАДН₂/мг белка/мин

	Контроль	Пищевое возбуждение	Условнорефлекторное пищевое возбуждение	Условнорефлекторное пищевое торможение
$M \pm m$	$2,16 \pm 0,22$	$3,51 \pm 0,15$	$3,44 \pm 0,23$	$1,91 \pm 0,28$
n	9	9	12	9
σ	$\pm 0,66$	$\pm 0,46$	$\pm 0,80$	$\pm 0,85$
p		$< 0,001$	$< 0,01$	$> 0,05$

Т а б л и ц а 4

Активность ФАД-зависимой митохондриальной глицерофосфатдегидрогеназы в мозге, μM ФАДН₂/мг белка/мин

	Контроль	Пищевое возбуждение	Условнорефлекторное пищевое возбуждение	Условнорефлекторное пищевое торможение
$M \pm m$	$3,18 \pm 0,135$	$7,15 \pm 0,23$	$5,68 \pm 0,13$	$2,41 \pm 0,17$
n	9	9	12	9
σ	$\pm 0,468$	$\pm 0,69$	$\pm 0,45$	$\pm 0,53$
p		$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$

Как видно из данных табл. 3 и 4, активность митохондриальной НАД-зависимой глицерофосфатдегидрогеназы в мозге у контрольной группы крыс, по средним данным, составляет $2,16 \pm 0,22 \mu\text{M}$ НАДН₂ на мг белка/мин, в то время как активность ФАД-зависимой глицерофосфатдегидрогеназы оказывается более высокой. При пищевом и условнорефлекторном пищевом возбуждении наблюдается значительное повышение активности как НАД-, так и ФАД-зависимых митохондриальных глицерофосфатдегидрогеназ в мозге. Причем активность ФАД-зависимой глицерофосфатдегидрогеназы митохондриальной фракции увеличивается более чем в два раза.

На фоне выявленной закономерности значительного повышения активности ферментов при возбуждении мы проследили за изменением активности глицерофосфатдегидрогеназ при торможении. Анализ полученных данных показывает, что условнорефлекторное пищевое торможение вызывает понижение активности как НАД-, так и ФАД-зависимых глицерофосфатдегидрогеназ митохондриальной фракции.

Изучение физико-химических параметров этих ферментов важно, так как они имеют особое значение в биохимических и биосинтетических процессах, действуя в точке метаболизма, которая связывает гликолиз с фосфолипидным и триглицеридным обменом [15, 16]. Более того, они осуществляют передачу восстановительных эквивалентов от внемитохондриальных молекул НАДН к внутримитохондриальной цепи переноса электронов. Так как молекулы цитоплазматического НАДН не проникают через митохондриальную мембрану в дыхательную цепь переноса электронов, то это осуществляется с помощью челночных механизмов [17, 18], одному из которых посвящена настоящая работа.

Образованный в глицеральдегидфосфатдегидрогеназной реакции цитоплазматический НАДН, одним из основных источников которого является гликолиз, реагирует с цитоплазматическим диоксинацетонфосфатом при участии цитоплазматической НАД-зависимой глицерофосфатдегидрогеназы с получением глицеролфосфата, который легко проникает внутрь митохондрий, где он вновь окисляется до диоксинацетона с помощью флавинзависимой глицерофосфатдегидрогеназы. Глицерофосфатный челночный механизм является односторонним, он обеспечивает перенос электронов только внутрь митохондрий [19].

Существование различных форм цитоплазматических глицерофосфатдегидрогеназ у цыпленка и их различное тканевое распределение впервые установил Роуслин [20]. Цитоплазматическая глицерофосфатдегидрогеназа была изолирована в гомогенной форме и дана структурная характеристика его из скелетной мышцы кролика [21—23], цыпленка [24], крысы [8], из печени человека [25] и кролика [26]. Гривилли [27] отмечает, что мозг содержит высокоактивную митохондриальную глицерофосфатдегидрогеназу и низкоактивную НАД-зависимую дегидрогеназу, присутствующую в клеточном соке. Уайтом [24] и Роуслином [30] отмечены различные физиологические функции у двух типов НАД-зависимых глицерофосфатдегидрогеназ, из грудной мышцы и печени цыпленка. Фермент из мышцы может действовать совместно с мышечным типом лактатдегидрогеназы в регенерировании НАД во время анаэробного гликолиза. Результатом действия глицерофосфатдегидрогеназы во внутриклеточном транспорте водорода является то, что глицерофосфат накапливается вместе с молочной кислотой как конечным продуктом анаэробного углеводного обмена [28]. Образованный глицерофосфат является предшественником триглицеридов и фосфолипидов. И в этом случае, вероятно, функционирует фермент из печени [24]. Хотя и возможно, что обе функции могут быть совершены одним ферментом, но кажется более

вероятным, что в высших организмах с их разделением функций между различными органами и тканями они принадлежат различным ферментам при независимом генетическом и метаболическом контроле [24]. Эта обменная, ключевая роль особенно интересна, если принять во внимание фактическое отсутствие НАД-зависимой глицерофосфатдегидрогеназы в большом числе опухолевых тканей [28, 29], при наличии в них митохондриального двойника — флавинзависимой глицерофосфатдегидрогеназы. Такое состояние не вызвано присутствием какого-то свободного ингибитора в раковых клетках, так как добавление опухолевого экстракта не тормозит глицерофосфатдегидрогеназу нормальной ткани [30]. По Веберу [31], это объясняется тем, что в раковых клетках обмен идет в направлении биосинтеза белков и нуклеиновых кислот вдали от синтеза запасных углеводов и липидов. При анализе полученных нами данных обращает на себя внимание аналогичная направленность изменения активности цитоплазматической и митохондриальной глицерофосфатдегидрогеназ в мозге как при пищевом, условнорефлекторном пищевом возбуждении, так и условнорефлекторном пищевом торможении.

В литературе нет единого мнения, указывающего на значение глицерофосфатного челнока в мозговой ткани: предположению Балаша [6] о том, что этот челнок не может иметь решающего значения во внутриклеточном переносе восстановительных потенциалов, противопоставляется мнение Шварка [32] о важной роли глицерофосфатдегидрогеназы в синтезе фосфолипидов и внутриклеточном транспорте ионов водорода. Далее автор [32] указывает, что важность заключается в том, что глицерофосфатный челнок снабжает нервную ткань глицеролфосфатом, необходимым для липидов миелина.

Полученные нами данные и данные литературы дают основание предполагать возможность активирования глицерофосфатного челнока в мозге в зависимости от его функционального состояния. При возбуждении мозга, индуцированном пищевым и условнорефлекторным пищевым раздражением в условиях усиленного поглощения глюкозы и кислорода, нарастания количества пирувата и лактата [5], значительного повышения гексокиназной активности [33], а также активности фруктозодифосфатальдолазы и глицеральдегидфосфатдегидрогеназы [14], ключевых ферментов цикла Кребса [34] и пентозного цикла [5], создаются необходимые условия для действия ферментов глицерофосфатного челнока. При этом происходит значительное повышение активности цитоплазматической и митохондриальной глицерофосфатдегидрогеназ. Эти результаты подтверждаются также данными других авторов, в работах которых отмечается индукция цитоплазматической и митохондриальной дегидрогеназ гормональными или алиментарными факторами либо обоими вместе [35]. Так, ускорение процесса дыхания при гипертиреозе объясняется тем, что увеличенное количество тироксина вызывает значительное усиление синтеза митохондриальной глицерофосфатдегидрогеназы [19]. Известно, что ресинтез богатых энергией фосфорных соединений в ткани мозга происходит не только под влиянием реакций окислительно-



го фосфорилирования, но и в результате гликолитических процессов, интенсивность которых возрастает в зависимости от функционального состояния мозга [36], в особенности при гипоксии и длительном возбуждении нервных клеток.

Все изложенное позволяет сделать заключение о наличии и эффективном функционировании глицерофосфатного челночного механизма в мозге в условиях возбуждения и торможения ЦНС, вызванных естественными физиологическими раздражителями. Глицерофосфатный челночный механизм может связывать различные пути обмена глюкозы участвовать в обеспечении биоэнергетических и биосинтетических потребностей мозга при различных функциональных состояниях ЦНС.

Ереванский государственный медицинский институт,
НИЛ биосинтетических реакций мозга

Поступило 13.I 1978

ՅԻՏՈՊԼԱԶՄԱՏԻԿ ԵՎ ՄԻՏՈՔՈՆՈՐԻԱԿ α -ԳԼԻՑԵՐՈՖՈՍՖԱՏ- ԴԵՀԻԴՐՈԳԵՆԱԶՆԵՐԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՒՂԵՂՈՒՄ ԲՆԱԿԱՆ ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՆԵՐՎՈՐԾՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Գ. Ս. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ, Ա. Ա. ՀԱԿՈՅԱՆ

Հետազոտվել է գլիցերոֆոսֆատային մակուկային մեխանիզմի հնարավոր դերը ուղեղային հյուսվածքում՝ գլխուղեղի տարբեր ֆունկցիոնալ վիճակներում: Բնական անդալիս ռեֆլեքսի ֆոնի վրա առաջացած դրդումը զգալիորեն բարձրացնում է միտոքոնդրիալ ՖԱԴ-յուրահատուկ և ցիտոպլազմատիկ ՆԱԴ-յուրահատուկ գլիցերոֆոսֆատդեհիդրոգենազաների ակտիվությունը: Արգելափակման ժամանակ նշված ֆերմենտների ակտիվությունը ստույգ նվազում է:

Նշված միտումը, սակայն ավելի թույլ արտահայտված է ֆեկտով, նկատվում է նաև միտոքոնդրիալ ՆԱԴ-յուրահատուկ գլիցերոֆոսֆատդեհիդրոգենազայի նկատմամբ: Ստացված տվյալները հիմք են տալիս ենթադրելու գլիցերոֆոսֆատային մակուկային մեխանիզմի առկայությունը և նրա գործունեության ակտիվացումը ուղեղում՝ կախված նրա ֆունկցիոնալ վիճակներից:

THE ACTIVITY OF CYTOPLASMIC AND MITOCHONDRIAL α -GLYCEROPHOSPHATE DEHYDROGENASE IN BRAIN UNDER NATURAL PHYSIOLOGICAL ACTION

G. S. KHACHATRIAN, A. A. AKOPIAN

A possible role of the glycerophosphate shuttle mechanism in the brain tissue at different functional states of CNS was studied. Excitation resulting from the natural alimentary reflex increases the activity of mitochondrial FAD-dependent and cytoplasmatic NAD-dependent glycerophosphate dehydrogenase considerably. At inhibition the activity of the mentioned enzymes decreases with certainty. This tendency is noticeable

with reference to NAD-dependent mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase as well, but with less effect only. The data obtained suggest the possibility of functioning and activation of glycerophosphate shuttle in the brain depending on its functional state.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Палладин А. В. В сб. Биохимия нервной системы, Киев, 7, 1954.
2. Himwich H. E. Brain Metabolism and Cerebral Disorders, Williams Wilkins Co, Baltimore, 1951.
3. Бунятян Г. Х. Вопросы биохимии нервной системы, 2, 93, 1957.
4. Mc Ilwain H. Biochemistry and the Central Nervous System, London, 1959.
5. Хачатрян Г. С. Биохимия головного мозга, Ереван, 1967.
6. Balazs R. Handbook of Neurochemistry, 3, 1, 1970.
7. Гавеская М. С. Биохимия мозга при умирании и оживлении организма, М., 1963.
8. Fondy T. P., Levin L. et al. J. Biol. Chem., 243, 11, 3148, 1968.
9. Witeland O., Suyter M. Biochem. Z. Bd., 329, 320, 1957.
10. Salach J. I., Bednarz J. Arch. Biochem. and Biophys., 157, 1, 133—144, 1973.
11. Джорджеску П., Пэунеску Е. Биохимические методы диагноза и исследования, Бухарест, 1963.
12. Hayaishi O. Lactose Dehydrogenase, in Methods in Enzyme, IX, AP, 73—78, New York, 1966.
13. Burch H. B. In Methods in Enzyme, 111, 960—962, AP, New York, 1957.
14. Хачатрян Г. С., Акопян А. А. Биологический журнал Армении, 28, 2, 1975.
15. Fondy T. P., Herwig K. J. et al. Arch. Biochem. and Biophys., 145, 2, 583—590 1971.
16. Kennedy E. P. Fed. Proc., 20, 934—940, 1961.
17. Klingenberg M. Am. Rev. Biochem. 29, 669, 1960.
18. Sacktor B. et al. Arch. Biochem. and Biophys., 80, 68, 1959.
19. Ленинджер А. Биохимия. М., 1974.
20. Rouslin W. Fed. Proc., 26, 557, 1967.
21. Baranowski T. J. Biol. Chem., 180, 535, 1949.
22. Fondy T. P., Ross C. R. et al. J. Biol. Chem., 244, 1631, 1969.
23. Van Eys J., Judd J. et al. Biochemistry, 3, 1755, 1964.
24. White H. B., Kaplan N. O. J. Biol. Chem., 244, 21, 6031, 1969.
25. Lehmann F. G. et al. Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem., 349, 1777, 1968.
26. Otto J., Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem., 348, 1240, 1967.
27. Greville G. D. In Neurochemistry (K. A. C. Elliott, I. H. Page and J. H. Quastel, eds.) 2nd ed., 238—275, Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1962.
28. Ciaccio E. I., Keller G. E. et al. Biochim. et Biophys. Acta, 37, 191, 1960.
29. Boxer G. E., Devlin T. M. Science, 134, 3489, 1495—1501, 1961.
30. Changas G. S., Fondy T. P. Biochemistry, 10, 3204—3210, 1971.
31. Weber G., Lea M. A. In Methods in Cancer Research, 11, 523—578, AP, New York 1967.
32. Schwarc W. J. Pharm. and Pharmacol. 22, 6, 458—460, 1970.
33. Бунятян Г. Х., Хачатрян Г. С. Вопросы биохимии, Ереван, 101, 1960.
34. Хачатрян Г. С., Оганесян М. Х. Биологический журнал Армении, 27, 2, 1974.
35. Ross Ch. R. et al. Arch. Biochem. and Biophys., 145, 2, 5, 1971.
36. Проmysлов М. Ш., Тигранян Р. А. Вопросы биохимии мозга, 3, 163, 1967.