

БИОХИМИЯ

М. Я. Майзелис, А. Г. Базарджян и Ф. З. Меерсон

Использование продуктов распада глюкозы в процессе синтеза белка при компенсаторной гиперфункции некоторых органов

(Представлено академиком АН Армянской ССР Г. Х. Бунятыном 20/IV 1964)

Взаимосвязь, существующая между физиологической функцией и аппаратом синтеза белка дифференцированных клеток, играет решающую роль в возникновении роста и деления этих клеток при увеличении интенсивности их функционирования. Показано, что гиперфункция миокарда при экспериментальном пороке (1-3), единственной почки при нефрэктомии (4,5), доли печени после гепатэктомии (6,7), коры надпочечников при длительном введении АКТГ (8), закономерно влечет за собой активацию синтеза РНК, белка, ДНК в клетках этих органов. Данная активация увеличивает количество хромосомных наборов, РНК и белка в клетке и тем самым либо подготавливает митоз, либо обеспечивает увеличение плоидности и размеров клетки; она является основой клеточного роста и деления—основой компенсаторной гипертрофии и регенерации органов.

Ранее выполненные исследования показали, что фактором, определяющим активность аппарата биосинтеза белка дифференцированных клеток является не функция органа, взятая в целом, а интенсивность функционирования его структур (ИФС), равная количеству функции, осуществляемой единицей массы органа (9).

В начальной аварийной стадии процесса гиперфункция осуществляется негипертрофированным органом, она оказывается возможной только благодаря увеличению ИФС. Увеличение ИФС в свою очередь вызывает активную гиперфункцию генетического аппарата.

Во второй стадии гипертрофия приводит к тому, что увеличенная функция распределяется в возросшей массе его функционирующих структур—ИФС снижается до нормального или субнормального уровня—активация биосинтеза белка прекращается и гипертрофия завершается. Применительно к сердцу установлено, что в начальной стадии гиперфункции вызванная стенозом аорты активация синтеза белка и энергообразование в растущем миокарде сопровождаются изменением ассортимента субстратов, потребляемых миокардом из крови, в сторону преобладания углеводов (2,10). Происходит мобилизация

60—70% гликогенного резерва сердечной мышцы при одновременном увеличении в ней содержания жирных кислот (<sup>11, 12</sup>).

Во второй стадии процесса, когда рост миокарда, достигнув определенного предела, завершается, а интенсивность синтеза белка и энергообразование приближаются к нормальному уровню, гликогенное депо миокарда восстанавливается, а содержание жирных кислот уменьшается до контрольного уровня (<sup>13</sup>).

В связи с этим возникло предположение, что значительное увеличение использования углеводов в аварийной стадии компенсаторной гиперфункции миокарда не только обеспечивает достаточное образование энергии в процессе гликолиза и дыхания, но играет также существенную пластическую роль поставщика исходных продуктов для синтеза белков и нуклеиновых кислот.

На основе данного предположения в настоящей работе изучалось включение меченого углерода глюкозы в белок миокарда и белок почки при компенсаторной гиперфункции и гипертрофии этих органов.

Компенсаторную гиперфункцию миокарда левого желудочка 14 крыс-самцов воспроизводили стенозированием брюшной аорты, обеспечивающим уменьшение ее поперечного сечения в 3 раза, по методике Безнак (<sup>14</sup>) в модификации А. К. Когана (<sup>15</sup>).

Девять животных были забиты через четверо суток после начала гиперфункции при наличии выраженной активации синтеза нуклеиновых кислот и белков в миокарде и увеличении относительного веса желудочков сердца на 35%. Остальных животных забивали через 28 суток после начала гиперфункции—при незначительной активации синтеза и медленном росте миокарда; относительный вес миокарда был увеличен на 74%, т. е. с четвертого по 28 сутки на 39%.

Компенсаторную гиперфункцию левой почки воспроизводили у 15 крыс-самцов посредством удаления правой почки. 10 животных из числа оперированных забивали через 2 суток после начала гиперфункции, при наличии активации синтеза нуклеиновых кислот и белков, а также при трехкратном увеличении митотической активности почечной ткани. При этом относительный вес оставшейся почки был увеличен на 20%. Остальных крыс забивали через 30 суток после начала гиперфункции при незначительной активации синтеза и медленном росте единственной почки. Относительный вес единственной почки был увеличен на 34,6%, т. е. возрос с третьих по тридцатые сутки на 14,6%. В качестве контрольных использовали 10 интактных животных.

Глюкозы— $1\text{-C}^{14}$  из расчета 15—20 тысяч имп/мин. на 1 г веса животного вводили в вену бедра. Через 4 часа животных забивали декапитацией. После извлечения и отмывания от крови сердца и почки опытных и контрольных животных навески исследуемых тканей (миокарда левого желудочка и почки) весом по 0,3—0,5 г гомогенизировали. Белки осаждали 10% раствором трихлоруксусной кислоты.

экстрагировали липоиды. Высушенные белки тщательно измельчали и наносили на фольгу весом до 20 мг. Счет радиоактивности в тонком слое белка производили счетчиком БФЛ-25 на установке Б-2 в свинцовом домике. Включение  $C_{14}$  в ткань почки и мышцы сердца исследовали в высушенных гомогенатах ткани весом до 16 мг (тонкий слой). Результаты счета выражали в виде отношения радиоактивности 1 г сухого белка (или 1 г сырой ткани) к радиоактивности, введенной на 1 г веса животного.

Результаты опытов, в которых изучалось включение углерода глюкозы в белок миокарда, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Влияние компенсаторной гиперфункции сердца на включение углерода  $C_{14}$  глюкозы в ткань и белок миокарда левого желудочка

Миокард интактных животных	Миокард через 4 суток после начала гиперфункции	Миокард через 28 суток после начала гиперфункции	Достоверность различий
Включение $C_{14}$ в ткань миокарда, выраженное в $\frac{\text{имп./мин./г ткани}}{\text{имп./мин./г веса}}$			
0,59 ± 0,100	0,92 ± 0,110	0,74 ± 0,087	$P_{I-II} < 0,05$ $P_{I-III} > 0,1$ $P_{II-III} < 0,1$
Включение $C_{14}$ в белок миокарда, выраженное в $\frac{\text{имп./мин./г белка}}{\text{имп./мин./г веса}}$			
0,095 ± 0,0065	0,215 ± 0,025	0,165 ± 0,021	$P_{I-II} < 0,01$ $P_{I-III} < 0,1$ $P_{II-III} > 0,1$

Из данных таблицы следует, что в аварийной стадии компенсаторной гиперфункции включение углерода глюкозы в ткань миокарда возросло на 56%, а в белок мышцы сердца — на 127%. В следующей стадии, когда гипертрофия миокарда уже достигла значительного развития и дальнейший рост сердечной мышцы протекал значительно медленнее, включение  $C_{14}$  в ткань было увеличено на 25%, а в белок этой ткани на 74%.

Таким образом компенсаторная гиперфункция сердца одновременно с ростом миокарда и активацией в нем процессов синтеза влечет за собой резкое увеличение включения углерода глюкозы в белок миокарда. По мере замедления роста сердца и уменьшения интенсивности синтеза нуклеиновых кислот и белков, включение углерода в белок миокарда уменьшается.

Данные о влиянии компенсаторной гиперфункции почки на включение в ткань и белок этого органа углерода глюкозы представлены в табл. 2.

Из материала таблиц следует, что аварийная стадия компенсатор-

ной гиперфункции приводит к увеличению включения углерода глюкозы в ткань почки на 20%, а в белок этой ткани на 15%. Однако эти различия статистически недостоверны. Во второй стадии процесса, когда гипертрофия единственной почки в основном уже осуществилась и дальнейший рост органа происходит весьма медленно, данный сдвиг отсутствует—включение углерода глюкозы в ткань и белок не отличается от контрольного уровня.

Из сопоставления результатов, полученных при исследовании миокарда и почки, следует, что в условиях интактного организма включение углерода глюкозы в суммарный белок почки намного больше, чем его включение в суммарный белок миокарда. После возникновения интенсивной компенсаторной гиперфункции включение углерода глюкозы в белок почечной ткани увеличивается незначительно, а включение в белок миокарда, напротив, резко возрастает.

Таблица 2

Влияние компенсаторной гиперфункции на включение углерода  $C_{14}$  глюкозы в ткань и белок почки

Почка интактных животных I	Почка через 2 суток после начала гиперфункции II	Почка через 18 суток после начала гиперфункции III	Достоверность различий
Включение $C_{14}$ в ткань коркового слоя почки, выраженное в $\frac{\text{имп./мин./г ткани}}{\text{имп./мин./г веса}}$			
$0,245 \pm 0,0240$	$0,295 \pm 0,0243$	$0,246 \pm 0,0244$	$P_{I-II} > 0,05$ $P_{II-III} > 0,05$ $P_{I-III} > 0,05$
Включение $C_{14}$ в белок коркового слоя почки, выраженное в $\frac{\text{имп./мин./г белка}}{\text{имп./мин./г веса}}$			
$0,179 \pm 0,0107$	$0,205 \pm 0,0108$	$0,177 \pm 0,0100$	$P_{I-II} > 0,05$ $P_{II-III} < 0,05$

Очевидно, что меченый углерод глюкозы может включаться в белок лишь в составе различных аминокислот, образовавшихся предварительно из продуктов распада глюкозы.

Наблюдавшееся в наших экспериментах включение углерода глюкозы в белок могло быть обусловлено как преобразованием в аминокислоты продуктов гликолиза, например пировиноградной кислоты, в аланин или серин, так и преобразованием в аминокислоты участников лимонно-кислого цикла, например  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты в глутаминовую или щавелево-уксусной в аспарагиновую. Таким образом, главный результат экспериментов состоит в том, что в интактном организме продукты распада глюкозы трансформируются в аминокислоты и в таком виде используются для обновления белковых структур внутренних органов. При гиперфункции-гипертрофии данный процесс резко интенсифицируется, причем такая интенсификация осо-

бенно выражена в условиях компенсаторной гиперфункции миокарда. Этот факт хорошо согласуется с наблюдениями Коверта об интенсивном включении глюкозы в другие метаболиты в изолированном сердце собаки.

В экспериментах автора не более половины глюкозы, поглощенной сердцем из перфузионной жидкости, превращалось в  $\text{CO}_2$ , пировиноградную и молочную кислоты. Остальные продукты распада глюкозы, по-видимому, были использованы в процессах синтеза. Известно, что пировиноградная и молочная кислоты могут использоваться сердцем различным образом. Карбоксильный углерод окисляется до  $\text{CO}_2$  в трикарбонном цикле, а  $\beta$ -углеродный атом превращается неокислительным путем и возможно включается в определенные соединения, т. е. используется в процессе синтеза.

Тот факт, что в интактном организме углерод глюкозы более интенсивно включается в белок почки, чем в белок сердца, согласуется с положением, что интенсивность обновления белков в мышечной ткани, определяемая по включению меченых аминокислот, значительно ниже, чем интенсивность обновления белков паренхиматозных органов и, в частности, белков почки.

В связи с этим особый интерес приобретает наше наблюдение, что в условиях гиперфункции органа процессы, обеспечивающие использование продуктов распада глюкозы для образования аминокислот и синтеза белка, мобилизуются в миокарде в большей мере, чем в почке. Это явление может быть вызвано двумя различными причинами.

Во-первых, возможно, что при нормальном уровне сократительной функции мощности ферментных систем миокарда, обеспечивающих использование продуктов распада углеводов для синтеза белка, функционируют лишь в незначительной степени. Однако они легко могут быть мобилизованы при увеличении уровня функции и быстром росте мышечной ткани. В почке же эти ферментные системы постоянно функционируют на уровне, близком к максимуму, и возможности их дополнительной мобилизации ограничены.

Во-вторых, особенности использованных нами экспериментальных моделей, а также функциональная специфика сердца и почки могли привести к тому, что при компенсаторной гиперфункции этих органов интенсивность функционирования структур миокарда оказалась увеличенной в большей мере, чем интенсивность функционирования структур единственной почки.

В результате активации синтеза белков и нуклеиновых кислот в миокарде и, в частности, использования в синтезе продуктов распада глюкозы, была выражена больше, чем в почке.

Обе эти возможности требуют экспериментальной проверки путем сопоставления включения углерода глюкозы с включением меченых аминокислот (<sup>1</sup>) и изучения активности ферментов, осуществляющих аминирование и трансаминирование (<sup>2</sup>) в процессе компенсаторной гиперфункции внутренних органов.

На основе имеющегося фактического материала мы можем заключить, что использование продуктов распада глюкозы для синтеза белка играет определенную роль в пластическом обеспечении физиологической функции изучавшихся внутренних органов. При увеличении уровня специфической функции органов и развитии гипертрофии интенсивность данного процесса закономерно возрастает.

Институт нормальной и паталогической физиологии Академии медицинских наук СССР

Մ. ՅԱ. ՄԱՅՁԵԼԻՍ, Ա. Գ. ԲԱԶԱՐՉՅԱՆ ԵՎ Յ. Զ. ՄԵՅԵՐՍՈՆ

**Գլյուկոզային ճեղքումից առաջացած հյուսքերի օգտագործումը սպիտակուցի սինթեզի պրոցեսում որոշ օրգանների կոմպենսատոր հիպերֆունկցիայի ժամանակ**

Արտաթանրի նպաստակն է ուսումնասիրել սրտի և երիկամների կոմպենսատոր գերֆունկցիայի պրոցեսում գլյուկոզայի բայրայումից առաջացած նյութերի օգտագործումը սպիտակուցների սինթեզի ժամանակ:

Սրտի կոմպենսատոր գերֆունկցիա է առաջացվել սրտիայնի աորտայի սեղման, իսկ երիկամինը՝ մի կողմից երիկամի նեոացման միջոցով:

Փորձերի արդյունքների մասին դադարաբեկ կազմվում անմշակ նյութաձևերի և գերֆունկցիայի պայմաններում մնացած սրտի մկանի (ձախ սրտախոռոչի) և երիկամի սպիտակուցների մեջ  $C^{14}$  գլյուկոզայի ներարկման հիման վրա: Վերջինս ներարկվել է ազդարանը երակի մեջ 15—20 հազ. իմպրոպե կենդանու մեկ զրամ քաշին: Գերֆունկցիայի ենթարկված կենդանիները զլխադատվել են օպերացիայից 4 և 28 օր, իսկ գլյուկոզայի ներարկումից 4 ժամ հետո: Մինչդեռ երիկամի գերֆունկցիայի զեպրում—օպերացիայից 2, 18 օր, իսկ գլյուկոզայի նեոացումից 4 ժամ հետո:

Փորձի արդյունքները ցույց են տրված 1 և 2 աղյուսակներում:  $C^{14}$  կարող է ներթափանցել սպիտակուցուցի մեջ միայն այն զեպրում, երբ այն անցել է ամինոթթուների բաղադրության մեջ: Ինքնֆունկցիայի հիպերտրոֆիայի ժամանակ նկատվում է այդ պրոցեսի խիստ ուժեղացում, հասկապես սրտի մկանի գերֆունկցիայի ժամանակ: Այդ բացատրվում է նրանով, որ մկանային նյութաձևերի սպիտակուցների վերանորոգման ինտենսիվությունն ավելի ցածր է, քան երիկամների սպիտակուցների վերանորոգման ինտենսիվությունը:

Առաջված փաստական տվյալների հիման վրա կարելի է եզրակացնել, որ գլյուկոզայի բայրայումից առաջացած նյութերի օգտագործումը սպիտակուցի սինթեզում կատարում է որոշակի դեր ուսումնասիրվող օրգանների ֆիզիոլոգիական ֆունկցիայի պլաստիկ պրոցեսը ապահովելու տեսակետից:

**ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ**

- <sup>1</sup> Ф. З. Меерсон, О взаимосвязи физиологической функции и генетического аппарата клетки, 1963. <sup>2</sup> Ф. З. Меерсон, Компенсаторная гиперфункция и недостаточность сердца, 1960. <sup>3</sup> А. Г. Базарджян, Е. М. Лейкина, К. К. Антипова, ДАН СССР, 155, № 3 (1964). <sup>4</sup> Poys, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 113, № 4, 1046—48, 1963. <sup>5</sup> Д. Кесснер, Е. Томас, Nature, 190, 4771, 171, 1961. <sup>6</sup> Д. Голбрук, Дж. Эванс, Exp. Cell. Res. 28, № 1, 120, 1962. <sup>7</sup> Н. Г. Климан, А. Эрслев, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 112, № 2, 338, 1963. <sup>8</sup> Н. Фюала, Neoplasma 10, № 1, 1963. <sup>9</sup> Ф. З. Меерсон, Н. С. Колесина и др., ДАН СССР, 155, № 3 (1964). <sup>10</sup> Ф. З. Меерсон, Г. И. Марковская, Cor of Vasa. № 2, 1963. <sup>11</sup> Г. Г. Амарантова, В кн. «Девятая конференция молодых ученых Института физиологии АМН СССР», 1963. <sup>12</sup> Ф. З. Меерсон, М. Е. Егорова, Вопросы медицинской химии, № 7, 1955. <sup>13</sup> Ф. З. Меерсон, Вопросы патофизиологии недостаточности сердца, 1962. <sup>14</sup> М. Безнак, J. Physiol. 120, № 3, 23, 1953. <sup>15</sup> А. Х. Коган, Бюл. экспериментальной биологии и медицины, № 1, стр. 112—114, 1961.