

## БИОХИМИЯ

А. С. Оганесян и А. А. Демирчян

## О регуляции транспорта глюкозы в мозговую ткань

(Представлено академиком АН Армянской ССР Г. Х. Бунятыном 29/I 1965)

Глюкоза играет важнейшую роль в метаболизме и функциональной деятельности мозга. Понижение содержания глюкозы в крови приводит к подавлению интенсивности его метаболизма в мозговой ткани и к различным функциональным расстройствам.

Установлено, что трансмембранный перенос глюкозы в некоторых тканях (мышечная, жировая и др.) осуществляется при помощи особого механизма и имеет активную природу (<sup>1-2</sup>).

Механизм транспорта глюкозы из крови в мозг изучен недостаточно. Ряд исследований показывает, что переход глюкозы из крови в мозг не является простой диффузией. При значительном повышении содержания глюкозы в крови не наблюдается соответствующего возрастания ее количества в мозговой ткани (что указывает на существование глюкозотранспортирующего механизма). С другой стороны, опыты Гейгера (<sup>3-4</sup>) показали, что поглощение глюкозы мозгом из перфузируемой жидкости ускоряется при добавлении цитидина и уридина. Фишман (<sup>5</sup>) показал, что транспорт глюкозы из крови в цереброспинальную жидкость происходит с участием переносчика. Однако центральная нервная система утилизирует глюкозу не из спинномозговой жидкости, а из межклеточной жидкости, куда глюкоза поступает непосредственно из крови (<sup>6</sup>). В отличие от других тканей, в процессе транспорта глюкозы из крови в мозг, принимает участие также гемато-энцефалический барьер.

Изучение механизма трансмембранного переноса глюкозы в мозговую ткань и регуляции этого процесса представляет важную проблему. Известно, что во многих тканях этот процесс регулируется инсулином. Однако, по данным Хавгард и др. (<sup>7</sup>), инсулин не проникает в мозг через гемато-энцефалический барьер и не принимает непосредственного участия в регуляции транспорта глюкозы в этой ткани, несмотря на то, что при добавлении его к тканевым препаратам, по данным Рафаелсена (<sup>8</sup>), слегка ускоряет поглощение глюкозы мозгом.

Наши прежние исследования показали, что система АТФ-АТФ-аза принимает активное участие в процессе трансмембранного переноса

глюкозы в мышечной и почечной тканях. С другой стороны, нами было установлено, что глутатион подавляет поглощение глюкозы мышечной тканью и потенцирует подобное действие строфантина. Имея в виду эти данные, мы провели ряд исследований по выяснению природы трансмембранного переноса глюкозы в мозговую ткань и участия системы АТФ-АТФ-аза и глутатиона в этом процессе.

Опыты поставлены со срезами коры больших полушарий головного мозга белых крыс. Инкубация ткани производилась в фосфатном буфере,  $\text{pH} = 7,4$ , в течение одного часа при температуре  $37^\circ\text{C}$ .

Как показывают результаты опытов, приведенных в табл. 1, в контрольных опытах поглощение глюкозы срезами мозговой ткани в среднем составляет  $7,21 \text{ мг/г ткани/час}$ . В присутствии строфантина поглощение глюкозы значительно подавляется, при этом составляя  $3,31 \text{ мг/г ткани/час}$ . Инсулин, добавленный *in vitro*, не оказывает влияния на этот процесс и не снимает также подавляющего эффекта строфантина на транспорт глюкозы, как это наблюдалось в отношении мышечной и почечной тканей.

Интересно отметить, что глутатион также оказывает подавляющее действие на транспорт глюкозы в мозговую ткань ( $5,77 \text{ мг/г ткани/час}$ ). В присутствии аденозинтрифосфата (АТФ) в количестве  $3 \text{ мМ}$  отмечается некоторое усиление поглощения глюкозы в мозговую ткань ( $7,9 \text{ мг/г ткани/час}$ ).

После того, как было установлено, что АТФ стимулирует, а глутатион, наоборот, подавляет поглощение глюкозы мозгом, мы провели ряд опытов по выяснению взаимодействия между АТФ, строфантином и глутатионом в отношении транспорта глюкозы.

Результаты опытов показали (табл. 2), что АТФ, добавленный в инкубируемую среду в количестве  $3 \text{ мМ}$ , частично снимает подавляющее действие строфантина и глутатиона на транспорт глюкозы; но при добавлении  $6 \text{ мМ}$  АТФ наблюдается полное устранение подавляющего эффекта строфантина. Что касается глутатиона, то при наличии в инкубируемой среде  $6 \text{ мМ}$  АТФ не только полностью устраняется его подавляющий эффект, но даже наблюдается некоторое усиление поглощения глюкозы по сравнению с контрольным опытом. При добавлении в инкубируемую среду только АТФ в количестве  $6 \text{ мМ}$  отмечается значительное усиление транспорта глюкозы в мозговую ткань ( $10,4 \text{ мг/г ткани/час}$ ) по сравнению с контрольным опытом. Данные, приведенные в табл. 2, также показывают, что как строфантин, так и глутатион подавляют стимулирующее действие АТФ на поглощение глюкозы мозгом.

Было интересно выяснить влияние различных форм глутатиона (восстановленного и окисленного) на процесс транспорта глюкозы в мозговую ткань. Результаты опытов, приведенные в табл. 3, показывают, что как восстановленные, так и окисленные формы глутатиона подавляют поглощение глюкозы мозгом, однако действие окисленного

глутатиона выражено значительно сильнее (30%), чем восстановленного (16%).

Влияние строфантина, инсулина, глутатиона и АТФ на поглощение глюкозы мозговой тканью (мг глюкозы г ткани/час)

Таблица 1

Контроль	Строфантин 1 мМ	Инсулин 0,5 ед/мл	Строф. + инсулин	АТФ 3 мМ	Глутатион 1,25 мМ
7,21 (8)	3,31 (8)	6,8 (8)	2,73 (8)	7,9 (7)	5,77 (5)

Таблица 2

Контроль	Строфантин 1 мМ	АТФ 6 мМ	Строф. + АТФ 3 мМ	Строф. + АТФ 6 мМ	Глутатион 1,25 мМ	Глутат. + АТФ 3 мМ	Глутат. + АТФ 6 мМ
7,5 (8)	3,24 (8)	10,4 (6)	5,6 (4)	7,1 (8)	5,77 (7)	6,7 (4)	8,8 (7)

Таблица 3

Контроль	Глутатион восстанов. 1,25 мМ	Глутатион восстанов. + АТФ 6 мМ	Глутатион окисл. 1,25 мМ	Глутатион окисл. + АТФ 6 мМ	АТФ 6 мМ
8,05 (8)	6,7 (8)	10,8 (6)	5,6 (8)	10,0 (8)	10,9 (6)

Результаты проведенных опытов показывают, что строфантин подавляет трансмембранный перенос глюкозы в мозговую ткань. Подобное действие оказывает глутатион (окисленная форма). Тормозящие эффекты этих веществ обратимы. Аденозинтрифосфат полностью снимает подавляющие эффекты этих веществ на транспорт глюкозы. Это показывает, что как строфантин, так и глутатион не вызывают грубых и необратимых изменений в клетках мозговой ткани.

Наши прежние исследования показали, что как в мышечной, так и почечной тканях инсулин снимает подавляющий эффект строфантина на транспорт глюкозы, что объясняется связыванием этого гормона с мембранным компонентом клеток этих тканей. Как показывают вышеприведенные данные, инсулин не только не ускоряет транспорт глюкозы в мозговую ткань, но даже не снимает подавляющего эффекта строфантина. Это объясняется тем, что инсулин не связывается с мозговой тканью. Надо полагать, что в мозговой ткани нет рецепторов для инсулина, с которыми он мог связываться и оказать свое

специфическое действие на транспорт глюкозы, как это отмечается в других тканях (мышечная, жировая, почечная, хрящевая и др.).

Результаты исследований также показывают, что процесс транспорта глюкозы в мозговую ткань имеет активную природу и сопровождается затратами энергии (АТФ). По данным ряда авторов содержание АТФ и глутатиона в мозге довольно высокое. Наши опыты показывают, что эти вещества принимают активное участие в процессе трансмембранного переноса глюкозы и составляют часть механизма, регулирующего этот процесс.

Институт биохимии Академии наук  
Армянской ССР

Ա. Ս. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ ԵՎ Ա. Հ. ԿԵՄԻՐՉՅԱՆ

**Նոր տվյալներ ուղեղային կլուսվածքում գլյուկոզայի տրանսպորտի կանոնավորման վերաբերյալ**

Փորձերը դրվել են սպիտակ առնետների գլխուղեղի մեծ կիսագնդերի կեղևի կտրվածքների վրա:

Ստացված արդյունքները ցույց են տվել, որ ստրոֆանտինի ներկայությամբ գլյուկոզայի կլանումը ուղեղային հյուսվածքի կողմից արգելակվում է: Նույնպիսի ազդեցություն ունի նաև գլյուտաթիոնը, չատկապես նրա օքսիդացած ձևը: Աղենոզինտրիֆոսֆատը, ընդհակառակը՝ արագացնում է գլյուկոզայի կլանումը ուղեղի կողմից և վերացնում ստրոֆանտինի ու գլյուտաթիոնի արգելակող ազդեցությունը:

Այսպիսով ստացված տվյալները հիմք են տալիս եզրակացնելու, որ ուղեղային հյուսվածքում աղենոզինտրիֆոսֆատը և գլյուտաթիոնը ակտիվորեն մասնակցում են գլյուկոզայի տրանսպորտի պրոցեսին և կարևոր դեր ունեն բջիջների թաղանթների թափանցելիության կանոնավորման գործում (նավանորեն նաև այլ հյուսվածքներում): Այդ տվյալները նաև ցույց են տալիս, որ գլյուկոզայի տրանսպորտը ուղեղային հյուսվածքում (ինչպես նաև մկանային, ճարպային և այլ հյուսվածքներում) ակտիվ պրոցես է և ուղնկցվում է էներգիայի ծախսով: Հնարավոր է, որ այդ նյութերը բջջի թաղանթով գլյուկոզայի ներթափանցումը կանոնավորող մեխանիզմի մի մասն են կազմում:

Նախնական տվյալները ցույց են տվել, որ աղենոզինտրիֆոսֆատը և գլյուտաթիոնը կարևոր դեր ունեն նաև բջիջների միտոխոնդրիանների (ուղեղային, մկանային և այլ հյուսվածքների) թափանցելիության կանոնավորման պրոցեսներում:

**ЛИТЕРАТУРА — ԿՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ**

<sup>1</sup> P. Левин, Diabetes, 10, 421, 1961. <sup>2</sup> П. Д. Рандл, X. E. Морган, Vitamins and Hormones, 20, 199, 1962. <sup>3</sup> A. Гейгер, Am. J. Physiol., 177, 138, 1954. <sup>4</sup> A. Гейгер, Physiol. Rev., 38, 1, 1958. <sup>5</sup> P. A. Фуман, Am. J. Physiol., 206, 836, 1964. <sup>6</sup> П. X. Вольф и P. Д. Чирги, Am. J. Physiol., 184, 220, 1956. <sup>7</sup> H. Хавгард, M. Воган, E. C. Хавгард и B. Д. Стеди, J. Biol. Chem., 208, 549, 1954. <sup>8</sup> O. E. Рафаелсен, J. Neurochem., 7, 45, 1961.