

Министерство образования Республики Беларусь
Учреждение образования
«Гродненский государственный университет
имени Янки Купалы»

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКОЛОГИИ

Материалы

VI Международной научно-практической конференции

Гродно, 27 – 29 октября 2010 г.

Дремза И.К., Лапшина Е.А., Чешевик В.Т., Забродская С.В., Сушко Л.И., Кивач Л.Н., Заводник И.Б.

ДИСФУНКЦИЯ МИТОХОНДРИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТА. КОРРЕКЦИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

Экспериментальный стрептозототин-индуцируемый диабет у крыс (30 дней) приводил к выраженному нарушению функциональной активности изолированных митохондрий клеток печени. Обнаружен протекторный эффект мелатонина на респираторную активность митохондрий клеток печени при диабете

Сахарный диабет – сложное полифункциональное заболевание и одна из наиболее распространенных патологий современного общества [1], характеризующаяся многообразными метаболическими нарушениями. Как хорошо известно, глюкоза транспортируется через плазматические мембраны в клетки специфическими переносчиками и быстро фосфорилируется с участием фермента глюкокиназы (гексокиназы), обладающей высокой K_m для глюкозы. Эти процессы определяют скорость метаболического потока глюкозы через гликолиз. Возрастание скорости гликолиза в β -клетках приводит к росту содержания восстановительных эквивалентов в цитоплазме, активации челночного механизма переноса электронов в митохондриальную матрицу, что в конечном итоге приводит к повышению активности цикла Кребса, возрастанию продукции АТФ в митохондриях и увеличению отношения АТФ/АДФ в цитоплазме. Последнее сопровождается закрытием АТФ-чувствительных K^+ -каналов, уменьшением гиперполяризующего истечения ионов K^+ из клетки и, в свою очередь, деполяризацией плазматической мембраны и входением в клетку ионов Ca^{2+} , активацией протеинкиназ и экзоцитозом инсулина [2].

Прогрессирующая гипергликемия при диабете является наиболее важным фактором риска макро- и микрососудистых осложнений, приводящих к ретинопатии, нефропатии, нейропатии. Гипергликемия вызывает активацию основных метаболических путей, которые играют ведущую роль в повреждении клеток и сопровождаются окислительным стрессом [3].

Цель работы – выяснить механизмы дисфункции митохондрий клеток печени крыс при стрептозотоцин-индуцируемом сахарном диабете и возможность коррекции митохондриальных нарушений мелатонином.

В модели использовали 3 группы животных: «контроль», «диабет», «диабет-мелатонин», в каждой из которых было по 6 особей. Диабет у крыс вызывали однократным внутривенным введением стрептозотоцила (45 мг/кг). Животные в группе «диабет-мелатонин» получали ежедневно внутривенно мелатонин (10 мг/кг, 30 суток). Митохондрии изолировали методом дифференциального центрифугирования. Скорость дыхания митохондрий регистрировали полярографически. Рассчитывали скорость митохондриального дыхания в различных метаболических состояниях: V_1 – скорость базального (эндогенного) дыхания, V_2 – скорость субстрат-зависимого дыхания, V_3 – скорость дыхания, сопряженного с фосфорилированием (после введения АДФ), V_4 – скорость дыхания после завершения окисления и фосфорилирования в митохондриях; характеризующие сопряжение процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях: коэффициенты акцепторного (V_3/V_2), дыхательного контроля (V_3/V_4) и фосфорилирования – АДФ/О

Экспериментальный стрептозотоцин-индуцируемый диабет у крыс (30 дней) приводил к выраженному нарушению функциональной активности изолированных митохондрий клеток печени. Скорость базального (эндогенного) потребления кислорода (V_1) уменьшалась на 15-20%. В случае сукцината скорость субстрат-зависимого дыхания (V_2) и скорость дыхания после фосфорилирования АДФ (V_3) не изменялись, но скорость АДФ-стимулированного дыхания (V_4) уменьшалась на 24% ($p < 0,05$). Соответственно, значения коэффициентов акцепторного (V_3/V_2) и дыхательного контроля (V_3/V_4), также значительно уменьшались (на 25%, $p < 0,01$ и на 27%, $p < 0,01$, соответственно). В случае глутамата скорость потребления кислорода митохондриями печени V_1 уменьшалась на 20%, скорость АДФ-стимулированного дыхания (V_3) уменьшалась более существенно (на 35%, $p < 0,05$) и не изменялась величина скорости V_4 . Значения коэффициентов акцепторного и дыхательного контроля при глутамат-зависимом дыхании также существенно снижались. Коэффициент АДФ/О не изменялся при диабетическом поражении печени свидетельствуя, вероятно, о сохранении эффективности потребления кислорода митохондриями печени при диабете, несмотря на повреждение компонентов дыхательной цепи.

Введение мелатонина диабетическим животным достоверно повышало скорость дыхания V_3 в случае сукцинат- и глутамат-зависимого дыхания. Значения коэффициентов акцепторного и дыхательного контроля для диабетических животных, получавших мелатонин, не отличались от таковых для контрольных животных, а коэффициент АДФ/О повышался относительно групп контроля и диабета, свидетельствуя о повышении эффективности фосфорилирования в митохондриях.

Нарушения митохондриальной респираторной активности можно рассматривать как одно из центральных проявлений диабетического поражения клеток печени. Введение мелатонина в фармакологической дозе животным при диабете предотвращало развитие дисфункции митохондрий клеток печени, демонстрируя специфическую митохондриальную активность мелатонина.

Список литературы

1. Frydlyand, L.E. Oxidative reactive species in cell injury: Mechanisms in diabetes mellitus and therapeutic approaches / L.E. Frydlyand, L.H. Phillips // Ann N Y Acad Sci – 2005 – Vol 1066 P. 136-151.

2. Newsholme, P. Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity / P Newsholme [et al.] // J. Physiol. – 2007. – Vol. 583, № 1. – P. 9-24.
3. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism / M. Brownlee // Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – P. 1615-1625.

The experimental (30-days) streptozotocin-induced diabetes mellitus caused a considerable damage of respiratory activity in rat liver mitochondria. The melatonin administration during diabetes (10 mg/kg BW, 30 days, daily) showed a considerable protective effect on the liver mitochondrial respiration function.

Дремза И.К., кандидат биологических наук, вед.н.с., *Лапиша Е.А.*, кандидат биологических наук, вед. н.с., *Чецевик В.Т.*, м.н.с. *Забродская С.В.*, кандидат биологических наук, доцент ГУ «Научно-производственный центр «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси», Гродно, Беларусь

Сушко Л.И., кандидат биологических наук, доцент, *Кивач Л. Н.*, доктор физико-математических наук, профессор, *Заводник И.Б.*, доктор биологических наук, зав. кафедрой биохимии Гродненского государственного университета имени Янки Купалы», Гродно, Беларусь, zavodnik_il@mail.ru