

Ж. И. АКОПЯН

ВЛИЯНИЕ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОБМЕН АМИНОКИСЛОТ В ОРГАНИЗМЕ ЖИВОТНЫХ

Несмотря на большое число работ, посвященных изучению влияния гормонов щитовидной железы на обмен белков и общий азотистый обмен в организме животных, в литературе можно найти лишь ограниченное количество конкретных данных о влиянии этих гормонов на обмен отдельных аминокислот и на функцию ферментов, катализирующих их синтез или окисление. Даже в больших обзорах, появившихся в литературе в последние годы, вопросу об изменениях обмена аминокислот уделяется всего несколько строк [1, 2, 3].

Первые данные о влиянии гормонов щитовидной железы на окисление аминокислот в печени и почках животных принадлежат, по-видимому, Клейну [4, 5]. Этот автор вводил крысам тироксин и затем определял активность в срезах печени и почек оксидазы Д-аминокислот. Было установлено, что под влиянием тироксина активность указанного фермента в срезах печени значительно повышается, в срезах почек не изменяется. Заметное понижение активности фермента Клейн нашел в срезах печени тиреоидэктомированных крыс. В следующем году И. И. Цитовская [6] в лаборатории С. Я. Капланского обнаружила, что введение тироксина кроликам значительно повышает в их печени интенсивность синтеза аминокислот из α -кетокислот и аммонийных солей. Процесс этот стимулировался тироксином опять-таки только в печени, но не в почках, где также происходит образование ряда аминокислот из кетокислот. Данные Клейна о повышении активности Д-аминокислот оксидазы в печени крыс под влиянием тироксина были подтверждены затем Росситером [7], который установил, что это повышение не связано с изменениями содержания кофермента этого фермента (флавинадениндинуклеотид) и, по-видимому, связано с увеличением содержания апофермента. Значительный интерес представляют данные, полученные А. В. Азевчик [8], которые свидетельствуют о возможности применения гормонов щитовидной железы (препаратов тиреоидина или тироксина) для восстановления активности ферментов, принимающих участие в окислении аминокислот, функция которых нарушена при белковой недостаточности у животных. Ею было показано, что введение этих препаратов животным с резко выраженными явлениями белковой недостаточности быстро восстанавливает в их печени интенсивность окисления тирозина и DL-аланина до нормы. Одновременно ею было установлено, что содержание сульфгидрильных групп в выделенном из печени крыс с белковой недостаточностью препарате Д-аминокислот оксидазы, очищенный по методу Варбурга и Христиансена, значительно уменьшено, по сравнению с содер-

жанием этих групп в препарате фермента, выделенном из печени нормальных крыс. Введение тироксина крысам быстро повышало до нормы и содержание сульфгидрильных групп в апоферменте.

Полученные А. В. Азявчик данные дали основание М. И. Олевскому и С. Я. Капланскому [9] предложить введение небольших доз гормонов щитовидной железы для лечения детей с алиментарными дистрофиями, у которых резко нарушены процессы окисления аминокислот. Соответствующие исследования, проведенные у детей, показали, что введение тиреоидина быстро устраняет у них нарушения аминокислотного обмена и благотворно влияет на общее состояние детей. Следует отметить, что благоприятный эффект от введения тиреоидина у детей с хроническими расстройствами питания наблюдался еще раньше Ф. Д. Агафоновым [10].

Что касается влияния гормонов щитовидной железы на содержание сульфгидрильных групп в препаратах ферментов, то надо указать, что специфическое влияние указанных гормонов на взаимоотношения между количеством SS и SH-групп в белковом компоненте различных ферментных систем, действие которых нарушается при блокировке SH-групп, было уже подчеркнуто в ряде исследований Б. И. Гольдштейна и сотр. [11—13]. Эти авторы выдвинули положение о том, что гормоны щитовидной железы могут вызывать увеличение содержания SH-групп в различных ферментах, стимулируя внутримолекулярный переход метионина в цистин. Это положение не нашло пока дальнейшего подтверждения ни в работах самих авторов, ни в исследованиях других лабораторий, однако следует указать, что в свете современных представлений о механизме изменений содержания сульфгидрильных групп в белках более вероятно, что тироксин способствует раскрытию уже предсуществующих SH-групп в белковом компоненте сульфгидрильных ферментов.

В последние годы появилось также несколько работ, посвященных изучению влияния тироксина на активность пиридоксальных ферментов, принимающих участие в обмене различных аминокислот.

Хорват [14] исследовал влияние тироксина *in vivo* и *in vitro* на активность десульфуразы цистенна, дегидрогеназы треонина и серина на глутамико-пировиноградную и глутамико-щавелевоуксусную трансаминазы. При введении крысам небольших доз тироксина (10 γ на крысу) автор отметил полное торможение активности десульфуразы цистенна и уменьшение на 40% активности дегидрогеназ серина, треонина и глутамико-пировиноградной трансаминазы. Активность глутамико-щавелевоуксусной трансаминазы менялась мало. При добавлении к гомогенатам печени крыс тироксина (0,025 мкмоль) также наблюдалось торможение активности указанных ферментов, но эффект был выражен слабее, чем при его введении *in vivo*. Введение пиридоксальфосфата одновременно с кортизоном в опытах *in vivo* или его добавление к гомогенатам печени крыс в опытах *in vitro* полностью предотвращало тормозящее действие тироксина. На основании этих данных автор пришел к заключению, что тироксин влияет на связь между апоферментами и пиридоксальными ферментами. В дальнейших исследованиях Хорват [15] на-

шел, что введение тироксина тормозит также активность фермента, катализирующего в печени и в щитовидной железе реакцию переаминирования между дийодтирозином и α -кетоглутаровой кислотой. Это торможение тоже снималось пиридоксаль-5-фосфатом.

Заметное уменьшение содержания пиридоксина и пиридоксальфосфата в печени и в сердечной мышце крыс, которым вводили тироксин, было отмечено в работе Масцителли-Карландоли и Болдрини [16]. В аналогичной работе Лабуесс и сотр. [17] не было найдено соответствия между снижением содержания пиридоксальфосфата в печени крыс, получивших тироксин и уменьшением в ней активности пиридоксальных ферментов. Эти авторы [18] не могли подтвердить также данные Хорвата о том, что введение гипертиреоидным животным пиридоксина снимает торможение активности пиридоксальных ферментов. В опытах [19], в которых определялась активность L-цистеиндекарбоксилазы в печени крыс, они нашли, что введение пиридоксина животным, у которых активность этого фермента была заторможена тироксином, не только не ведет к повышению его активности, но, наоборот, вызывает его дальнейшее понижение. В опытах этих авторов только введение витамина B₁₂ предотвращало тормозящий эффект тироксина на пиридоксальные ферменты. В противоречии с данными Хорвата оказались также и результаты исследований Розена и сотр. [20]. Эти авторы исследовали влияние гидрокортизона и тироксина на активность глутамико-пировиноградной трансаминазы в различных органах крыс. При введении крысам 2.5 мг гидрокортизона в печени было найдено повышение активности указанного фермента в 7,5 раз. При введении тироксина (1 мг) в противоположность данным Хорвата также было обнаружено повышение активности фермента, но это повышение было меньше выражено, чем при введении гидрокортизона и не превышало 100%. Авторы, однако, отметили, что при одновременном введении тироксина и гидрокортизона не только не наблюдается суммарного эффекта, но, наоборот, активность фермента снижается по сравнению с его активностью при введении одного гидрокортизона.

Повышение активности глутамико-пировиноградной и глутамико-щавелевоуксусной трансаминаз в мозгу у крыс при введении тироксина было найдено Бертолини и сотр. [21]. У тиреоидэктомированных животных активность обеих трансаминаз была пониженной.

Интересные данные о влиянии тироксина и его гомологов на активность тирозин-кетоглутаровой трансаминазы были получены Литваком [22, 23]. Исследуя в условиях *in vitro* влияние добавления тироксина к надосадочной жидкости гомогената печени крыс на активность указанного пиридоксального фермента, автор установил, что при концентрации тироксина равной 10^{-4} M скорость переаминирования между тироксином и α -кетоглутаровой кислотой снижается на 60%. Торможение тироксином не носило конкурентного характера, в то время как торможение, вызванное дийодтирозином, имело явно конкурентный характер. Автор высказал предположение, что торможение реакции, вызванное

тироксина, обусловлено тем, что этот гормон связывается с ферментом, но не той группировкой, которая связывает субстрат, что и обуславливает неконкурентный характер торможения. Это было подтверждено также и тем, что увеличение концентрации тирозина в системе не уменьшало торможения, вызванного тироксином. В дальнейших исследованиях Литваком было показано, что такой же тормозящий эффект на окисление тирозина гормоны щитовидной железы оказывают не только в условиях *in vitro*, но и при введении их *in vivo*. При добавлении к пище крыс различных количеств препаратов высушенной щитовидной железы в течение 12—14 дней окисление тирозина в надосадочной фракции, полученной из гомогенатов печени путем центрифугирования при 20 000 g, уменьшалось в 4 раза. Если же опыты производились на гипофизэктомизированных крысах, то уменьшение было выражено еще резче и достигало 10 раз. Торможение не было связано с уменьшением потребления пищи животными, получавшими гормоны щитовидной железы, оно не зависело также от блокировки SH-групп апофермента или от нарушения связи между ферментом и коферментом.

Приведенные выше данные о влиянии гормонов щитовидной железы на активность ряда пиридоксальных ферментов, участвующих в обмене различных аминокислот, несмотря на противоречия между результатами отдельных авторов, все же достаточно ясно свидетельствуют о том, что тироксин, трийодтиронин и другие препараты гормонов щитовидной железы могут оказывать значительное действие на активность этих ферментов как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*. Действие этих гормонов, по-видимому, только частично обусловлено нарушениями связи между апоферментом и коферментом, так как добавление коферментов к ферментным системам, заторможенным тироксином, только в небольшой степени восстанавливало активность фермента или даже вовсе не восстанавливало. Поскольку почти все авторы отмечают, что торможение тироксином активности указанных ферментов не носит конкурентного характера, можно считать, что тироксин не влияет также на присоединение субстрата к ферментному комплексу. Из данных Литвака вытекает также, что наличие йода в молекуле тироксина не играет существенной роли в его тормозящем эффекте и, что основное значение в этом отношении имеет сама фенольная группа. Опыты *in vitro* свидетельствуют о том, что тироксин оказывает непосредственное действие на активность исследованных ферментов, однако механизм этого действия остается пока еще не очень ясным. Совершенно невыясненным остается также вопрос о различиях во влиянии гормонов щитовидной железы на пиридоксальные ферменты и на ферменты, коферментом которых является флавинадениннуклеотид. Как уже указывалось выше, гормоны щитовидной железы стимулируют активность этих ферментов, в то время как на активность большинства исследованных пиридоксальных ферментов они оказывают тормозящее действие.

Помимо пиридоксальных ферментов, тироксин, по-видимому, оказывает тормозящее действие и на функцию ряда ферментов обмена аминокислот.

кислот, коферментами которых являются ДПН и ТПН. Наиболее изучено его влияние на глутамино-дегидрогеназу. В работах Ларди и Фельдота [24] и Фельдота и Ларди [25] было показано, что тироксин в концентрации 10^{-5} М значительно подавляет окисление глутамата в почках крыс. Эти данные были затем подтверждены в работе Малей и Ларди [26]. В дальнейших исследованиях Когхей и сотр. [27] было найдено, что тироксин, трийодтиронин, а также некоторые их аналоги (2,4,6-трихлорфенол, 2,3,6-трийодбензоат и др.) являются мощными ингибиторами глутаминодегидрогеназы как в прямой реакции, т. е. в реакции превращения глутаминовой кислоты в α -кетоглутаровую кислоту, так и в обратной реакции аминирования α -кетоглутаровой кислоты. Подавление активности фермента не было связано с блокировкой SH-групп апофермента и не имело конкурентного характера. Относительно связи между торможением активности глутаминодегидрогеназы и изменением в содержании пиридиннуклеотидов в ткани никаких данных в этой работе не приводятся.

В литературе имеются еще и отдельные данные о влиянии гормонов щитовидной железы на обмен некоторых других аминокислот. Согласно результатам исследований, проведенных К. Н. Мясоедовой [28] в лаборатории С. Я. Капланского, введение крысам препаратов тиреоидина по 1 г в течение 7—12 дней вызывает у них резкое снижение интенсивности расщепления гистидина в печени. В среднем это снижение составляло 80%. У тиреоидэктомированных крыс, наоборот, интенсивность расщепления гистидина в печени заметно повышалась (на 100%). В связи с этими данными необходимо указать, что активность ферментной системы расщепления гистидина резко нарушается при белковой недостаточности [29] и, наоборот, значительно повышается при увеличении содержания белка в пище животных [30]. Возможно поэтому действие гормонов щитовидной железы на расщепление гистидина в некоторой степени связано с их влиянием на белковый обмен у животных. К сожалению, мы не могли обнаружить в литературе никаких данных о влиянии гормонов щитовидной железы на активность гистидиндекарбоксилазы, а также на активность гистаминазы. Получение таких данных представляется тем более важным, что по данным, полученным в лаборатории С. Я. Капланского, при ряде патологических состояний, в особенности при белковой недостаточности, когда расщепление имидазольного кольца гистидина почти полностью затормаживается, образование из него гистамина не только не нарушается, но, наоборот, часто даже увеличивается. Если бы в этих случаях затормаживалась бы и активность гистаминазы, то это должно повлечь за собой накопление гистамина в тканях, что в свою очередь может стать исходным пунктом для развития ряда патологических процессов. Возможно также допустить, что торможение расщепления гистидина у гипертиреоидных животных, также повлечет за собой повышение образования гистамина, если, конечно, эти гормоны не тормозят и функцию гистидиндекарбоксилазы и

не влияют на функцию гистаминазы. В литературе мы нашли только одно сообщение, в котором указывается, что у больных с тиреотоксикозом активность гистаминазы в крови, которая в норме слабо выражена, заметно усиливается [31]. Остается, однако, неизвестным, отражает ли это увеличение активности гистаминазы в крови больных усиленный переход фермента из тканей в кровь или же свидетельствует об общем увеличении активности в тканях и крови при тиреотоксикозе. Возможно также, что активность гистаминазы адаптивно усиливается в связи с увеличением концентрации гистамина в тканях при тиреотоксикозе. О возможности такого адаптивного усиления активности гистаминазы говорят данные исследований, проведенных в нашей лаборатории И. Л. Вайсфельд [32], показавших, что более или менее длительное введение гистамина животным вызывает у них заметное повышение активности гистаминазы.

Приведенные выше данные о влиянии гормонов щитовидной железы на ферменты, принимающие участие в аминокислотном обмене, несмотря на их сравнительную немногочисленность и известную противоречивость, все же достаточно ясно свидетельствуют о том, что указанные гормоны могут играть значительную роль в регуляции обмена различных аминокислот. Большое значение имеет то обстоятельство, что гормоны щитовидной железы часто, по-видимому, являются антагонистами гормонов коры надпочечника в отношении их влияния на обмен аминокислот. Это особенно наглядно видно на примере различных трансаминаз и в частности на тирозин-кетоглутаровой трансаминазе. В ряде исследований, проведенных нами [33], было показано, что у животных с гипертиреозом при индуцировании указанного фермента кортизоном адаптивное увеличение интенсивности окисления тирозина почти полностью заторможено, в то время как гипотиреоидные животные сохраняют способность адаптивно увеличивать окисление тирозина, несмотря на повышенный исходный уровень. Кортизон стимулирует активность этого фермента и усиливает процессы переаминирования. Тироксин же и другие гормоны щитовидной железы могут оказывать на функцию этих ферментов тормозящее действие. Поскольку гормональная регуляция имеет большое значение для аминокислотного обмена в организме животных, дальнейшее изучение этого вопроса является весьма актуальным.

Ժ. Ի. ՀԱՎՈՐՅԱՆ

ՎԱՀԱՆԱԶԵՎ ԳԵՂՁԻ ՀՈՐՄՈՆՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԿԵՆԴԱՆԻՆԵՐԻ ՕՐԳԱՆԻԶՄՈՒՄ ԱՄԻՆՈԹԹՈՒՆԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ու մ

Չնայած կենդանիների օրգանիզմում սպիտակուցների փոխանակության և ընդհանուր ազոտային փոխանակության վրա վահանաձև գեղձի հորմոնների ազդեցության հարցի ուսումնասիրությանը նվիրված մեծ թվով աշխատությունների առկայությանը, այնուամենայնիվ գրականության մեջ կարելի է գտնել լոկ շատ սահմանափակ թվով կոնկրետ տվյալներ այդ հորմոնների ազդեցության վերաբերյալ առանձին ամինոթթուների փոխանակության, ինչպես նաև ֆերմենտների ֆունկցիայի վրա, որոնք կատալիզացնում են նրանց սինթեզը կամ օքսիդացումը: Սակայն բավարար չափով ուսումնասիրված չեն այն տարբերությունները, որ ունի վահանաձև գեղձի հորմոնների ազդեցությունը՝ պիրիդօքսալ ֆերմենտների և այն ֆերմենտների վրա, որոնց կոֆերմենտը հանդիսանում է ֆլավինազենիննուկլեոտիդը:

Հոդվածում ցույց է տրվում, որ վահանաձև գեղձի հորմոնները խթանում են այդ ֆերմենտների ակտիվությունը, մինչդեռ այդ նույն հորմոնները, ինչպես ցույց է տալիս սովյալ հարցին նվիրված գրականությունը, արգելակում են պիրիդօքսալ ֆերմենտների ակտիվությունը: Բացի պիրիդօքսալ ֆերմենտներից, տիրօքսինը, ըստ երևույթին, արգելակող ազդեցություն է գործում նաև ամինոթթուների փոխանակության մի շարք ֆերմենտների ֆունկցիայի վրա, որոնց կոֆերմենտներ են հանդիսանում DPN և TPN. Կան նաև առանձին հետազոտություններ՝ նվիրված վահանաձև գեղձի հորմոնների ազդեցությանը մի քանի այլ ամինոթթուների, օրինակ՝ հիստիդինի վրա:

Հիշատակված գրականության տվյալները վկայում են այն մասին, որ վահանաձև գեղձի հորմոնները կարող են կարևոր դեր խաղալ տարբեր ամինոթթուների փոխանակության կարգավորման գործում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Генес С. Г. Успехи совр. биол. 44, 186, 1957.
2. Bergeret B., Chatagner F. Ann. nutr. et aliment. 15, 1—43, 1961.
3. Hoch F. Physiolog. Rev. 42, 605, 1962.
4. Klein I. J. biol. Chem, 128, 659, 1938.
5. Klein I. J. biol. Chem. 131, 139, 1938.
6. Цитовская Н. Н. Бюлл. эксп. биол. и мед. 7, 114, 1939.
7. Rossiter I. S. J. biol. Chem. 135, 436, 1940.
8. Азявчик А. В. Канд. диссерт., 1951.
9. Олевский М. И. и Капланский С. Я. Педиатрия, 24, 5, 1950.
10. Агафонов Ф. Д. Труды Горьковского Гос. мед. ин-та, 231, 1936.
11. Гольдштейн Б. И., Гинзбург М. Б. и Шевес Г. Украин. биохим. журнал, 12, 401, 1938.
12. Гольдштейн Б. И., Гинзбург М. Б., Колли Е. А., Мильграм Г. Ю. и Скловская О. С. Биохимия, 11, 447, 1946.
13. Гольдштейн Б. И. 7 Всесоюзный съезд физиологов, биохимиков и фармакологов. Труды, 759, 1949.

14. Horvath A. *Nature* 179, 968, 1957.
15. Horvath A. *Enzimologia* 45, 25, 1962.
16. Mascitelli-Corlandoli E., Boldrini R. *Experientia* 15, 229, 1959.
17. Labouesse L., Chatagner F. et Bergeret B. *Biochim. Biophys. acta* 39, 372, 1960.
18. Bergeret B., Labouesse L., Chatagner F. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 44, 112, 1962.
19. Chatagner F., Bergeret B., Labouesse L. *Biochim. Biophys. acta* 30, 422, 1958.
20. Rosen F., Roberts N., Budnick L. and Nichol C. *Endocrinology* 65, 256, 1959.
21. Bertolini A., Massari N., Guardamagna C. *Acta vitaminolog.* 3, 125, 1958.
22. Litwack G. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 93, 13, 1956.
23. Litwack G. *J. biol. Chem.* 228, 823, 1957.
24. Lardy H. and Feldott G. *Ann. NEW YORK Acad. Sci.* 54, 636, 1951.
25. Feldott G. and Lardy H. *Fed. Proc.* 10, 182, 1951.
26. Maley G. and Lardy H. *J. biol. Chem.* 204, 435, 1953.
27. Caughey W., Smiley I. *J. biol. Chem.* 224, 591, 1957.
28. Мясоедова К. Н. *Вопр. мед. химии*, 9, 95, 1963.
29. Цейтлин Л. *Диссерт.* 1949, М.
30. Rao D., Deodhar A. and Suhrmanian K. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 10, 243, 1963.
31. Kapeller-Adler R. and Renwick R. *Clin. chim. acta* 1, 197, 1956.
32. Вайсфельд И. Л. *Бюлл. эксп. биол. и мед.* 7, 50, 1948.
33. Акопян Ж. И. *Биохимия*, 29, 47, 1964.