

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича

Архив журнала

## Вопросы медицинской химии

*ISSN 0042-8809*

1985

**Внимание!** Распознавание текста проведено в автоматическом режиме для облегчения работы поисковых систем. Будьте внимательны при копировании, возможны ошибки и неточности. Используйте сканированный графический вариант.

Archive of journal

## Voprosy meditsinskoj khimii

*ISSN 0042-8809*

1985

**Attention!** OCR has been performed automatically for search engines only. Be careful when copying, errors are possible. Use scanned picture as standard.

<http://pbmc.ibmc.msk.ru>

ТОМ XXXI

ВЫПУСК 5

СЕНТЯБРЬ — ОКТЯБРЬ

Двухмесячный научно-теоретический журнал

Основан в 1955 г.

ВОПРОСЫ  
МЕДИЦИНСКОЙ  
ХИМИИ



МОСКВА. МЕДИЦИНА. 1985



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор С. С. ДЕБОВ

В. И. МАЗУРОВ (зам. главного редактора), Т. Т. БЕРЕЗОВ, Е. Н. ГЕРАСИМОВА, В. З. ГОРКИН, И. Б. ЗБАРСКИЙ, А. Н. КЛИМОВ, Б. Ф. КОРОВКИН, Л. А. ЛОКШИНА, В. Н. ОРЕХОВИЧ, Л. Ф. ПАНЧЕНКО, М. Ш. ПРОМЫСЛОВ, Е. Л. РОЗЕНФЕЛЬД, Ю. А. РОМАКОВ (ответственный секретарь), В. А. САКС, С. Е. СЕВЕРИН, В. Б. СПИРИЧЕВ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

БАЕВ А. А. (Москва)	ТРОИЦКИЙ Г. В. (Симферополь)
БЕЛИЦЕР В. А. (Киев)	ТАРАҚУЛОВ Я. Х. (Ташкент)
БЫЧКОВ С. М. (Москва)	ТЯХЕПЫЛЬД Л. Я. (Тарту)
КОНСТАНТИНОВ А. А. (Хабаровск)	УТЕВСКИЙ А. М. (Харьков)
КУДРЯШОВ Б. А. (Москва)	ШАПОТ В. С. (Москва)
ЛЯХОВИЧ В. В. (Новосибирск)	ЯКОВЛЕВ Н. Н. (Ленинград)
ПАСХИНА Т. С. (Москва)	ЯСАЙТИС А. А. (Вильнюс)

Адрес редакции журнала:

Москва, Солянка, 14

АМН СССР

Тел. 297-16-44

Зав. редакцией Л. А. Фирсова

1983

14. Ryan D. E., Thomas P. E., Levin W.—*Ibid.*, 1980, v. 255, p. 7941—7955.
15. Schwab G. E., Norman R. L., Muller-Eberhard U. et al.—*Molec. Pharmacol.*, 1979, v. 17, p. 218—224.
16. Smucler E. A., Arrhenius E., Hultin T.—*Biochem. J.*, 1967, v. 103, p. 55—64.
17. Thomas P. E., Korzeniowski D., Ryan D. et al.—*Arch. Biochem.*, 1979, v. 192, p. 524—532.
18. Wiebel F. J., Gelboin H. V.—*Biochem. Pharmacol.*, 1975, v. 24, p. 1511—1515.

Поступила 24.04.84

ACTIVITY OF THE LIVER TISSUE MONOOXYGENASE SYSTEM AFTER INDUCTION BY MEANS OF PHENOBARBITAL AT EARLY NEONATAL AGE IN RATS

*L. F. Guljaeva, V. M. Mishin*

Department of Cell Physiology and Pathology, Institute of Clinical and Experimental

Medicine, Siberian Branch of the Academy of Medical Sciences of the USSR, Novosibirsk

Activity of enzymes participating in metabolism of xenobiotics was studied after their induction by means of phenobarbital in rats of Wistar strain within first weeks of life. After administration of phenobarbital into the neonatal rats content of cytochrome P-450 and activity of NADPH-cytochrome c reductase were increased in liver microsomes. The rates of N-demethylation of benzphetamine and benz( $\alpha$ )pyrene hydroxylation were also increased after administration of the inducing agent. Immunochemical studies with antibodies towards some forms of cytochrome P-450 showed that enzymatic forms of cytochrome P-450 PB were induced; this enzymatic form is predominant in adult animals treated with phenobarbital. When the metabolism of benzphetamine and benz( $\alpha$ )pyrene was inhibited by antibodies, several forms of cytochrome P-450, involved in these metabolic reactions were found in neonatal rats, whereas in the adult animals only one form of the enzyme exhibited activity towards these substrates.

УДК 612.35.015.32:547.915

*Д. Г. Пицин, В. Н. Титов, М. П. Василева-Димова, В. М. Санфирова*

**ДЕЙСТВИЕ АДРЕНОКОРТИКОТРОПНОГО ГОРМОНА  
НА БИОСИНТЕЗ СОСТАВНЫХ КОМПОНЕНТОВ  
ГЛИЦЕРОЛИПИДОВ В ПЕЧЕНИ КРЫС**

ВКНИЦ АМН СССР, Москва, Институт гастроэнтерологии и питания Медицинской академии, София, НРБ

Однократное введение аденокортикотропного гормона (АКТГ) подопытным животным приводит к накоплению в печени липидов, преимущественно триацилглицеридов [27, 32]. Натуральные и синтетические глюкокортикоиды оказывают действие, сходное с АКТГ, вызывая липоидоз гепатоцитов [18]. Влияние АКТГ на обмен липидов, с одной стороны, связано с тем, что гормон индуцирует липолиз в жировой ткани, активизирует приток жирных кислот (ЖК) к печени и их последующую этерификацию в триацилглицериды [24, 43]. При этом одновременно с ЖК усилена этерификация в триацилглицериды и ( $^{14}\text{C}$ )-глицерина [13, 21]. Не исключено, что действие АКТГ в более поздние сроки связано со стимуляцией коры надпочечников и выбросом в кровь синтезированных глюкокортикоидов, кортизола или кортикостерона [4, 17, 29]. Возможно, что жировая инфильтрация печени является именно следствием гиперпродукции глюкокортикоидов. Известно, что повышение в крови уровня кортизола при болезни Иценко — Кушинга и али-

ментарном ожирении сопровождается накоплением в организме триацилглицеридов [12]. У мышей с наследственным ожирением (линии С57В1/6J) содержание АКТГ и кортикостерона в крови повышено в 5—6 раз по сравнению с таковым у животных других линий. В условиях экспериментального гиперкортицизма, индуцированного введением пролонгированного АКТГ, скорость липогенеза значительно возрастает [34].

В ранее выполненных исследованиях определено влияние гормонов на суммарный липогенез (включение меченого предшественника в пул триацилглицеридов или ЖК печени). Поскольку регуляция биосинтеза отдельных компонентов общих фосфолипидов (ОФ) и триацилглицеридов осуществляется разными механизмами, мы сочли целесообразным исследовать влияние АКТГ раздельно на биосинтез индивидуальных ЖК и глицериновой части глицеролипидов. В целях получения информации о механизмах регуляции АКТГ биосинтеза липидов и возможной роли в этом процессе специфических белков, в ряде

Т а б л и ц а 1  
Влияние АКТГ и АКТГ+ЦГМ на содержание липидов в печени крыс (в мг на 100 г влажной ткани;  $n=10$ ;  $X \pm m$ )

Липидная фракция	Контроль	АКТГ	АКТГ+ЦГМ
ОФ	1950±200 (64,1)	1900±190 (46,3)	2430±212 (50,0)
ТГ	610±103 (20,1)	1647±320* (40,1)	1702±296* (35,0)
СХ	350±54 (11,5)	370±62 (9,0)	450±73 (9,3)
ЭХ	130±24 (4,3)	191±26 (4,6)	280±42 (5,7)

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: ОФ — общие фосфолипиды, ТГ — триацилглицериды, СХ — свободный холестерин, ЭХ — эфиры холестерина. Здесь и в табл. 3 и 4 одной звездочкой отмечено  $P < 0,001$ ; в скобках — процентное содержание отдельных фракций липидов.

экспериментов исследовано действие АКТГ, введенного одновременно с циклогексимидом (ЦГМ). Для исследования действия АКТГ на биосинтез отдельных компонентов глицеролипидов в экспериментах в качестве предшественников использовали меченые ацетат, лейцин и глицерол.

#### М е т о д и к а

Работа была выполнена на крысах-самцах Вистар массой 180—200 г. Подопытным животным однократно внутримышечно вводили АКТГ в дозе 40 мкг на 100 г массы тела, крысам другой группы — ту же дозу АКТГ вместе с ЦГМ в дозе 1 мг на 100 г массы тела. Третью группу составили 30 контрольных животных. Крыс деканитировали через 3 ч после начала эксперимента. За 2 ч до деканитации крысам внутривенно вводили ( $^{14}\text{C}$ )-глицерин, ( $2\text{--}^{14}\text{C}$ )-ацетат и ( $4,5\text{--}^3\text{H}$ ) лейцин в дозах 5, 10 и 20 мкКи на 100 г массы тела соответственно. Печень перфузировали охлажденным 0,15 М натрия хлоридом, нарезаали на кусочки, высушивали фильтровальной бумагой, взвешивали и гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе. Общий липидный экстракт был получен и очищен, как описано ранее [10]. Нейтральные липиды и фосфолипиды были разделены методом двухступенчатой одномерной препаративной хроматографии в тонком слое силикагеля, как описано ранее [2, 3]. Для разделения отдельных классов ЖК глицеролипидов последние были подвергнуты метилированию и разделению в зависимости от числа двойных связей на тонком слое силикагеля, содержащем 10% азотнокислого серебра [8]. После проявления пятна ЖК были экстрагированы диэтиловым эфиром. Идентификацию ЖК проводили методами стандартов и газожидкостной хроматографии. Содержание липидов во фракциях нейтральных липидов и ЖК было

определено, как описано в работах [31, 39]. Радиоактивность липидных фракций была определена методом жидкостной сцинтилляционной спектрометрии на спектрометре «Mark-III» с использованием внешнего стандарта и ДПМ-модуля. Для определения радиоактивности неводных проб была использована сцинтилляционная жидкость, состоящая из ППО (0,5%), ПОПОП (0,02%) в толуоле. Для подсчета радиоактивности глицеролипоидной части глицеролипидов и фосфолипидов была использована сцинтилляционная жидкость для водных растворов [11]. Результаты были обработаны методом вариационной статистики с использованием  $t$ -критерия Стьюдента.

#### Р е з у л ь т а т ы  и с с л е д о в а н и я

Однократное введение АКТГ подопытным животным приводило к значительному накоплению триацилглицеридов в печени; их концентрация в ткани печени по сравнению с контролем возрастала более чем в 2 раза (табл. 1). Одновременно в ткани печени была повышена концентрация эфиров холестерина. Содержание остальных фракций липидов в ткани печени не было изменено. Комбинированное применение АКТГ вместе с ЦГМ вызывало аналогичные же изменения содержания липидов в ткани печени (см. табл. 1). При действии АКТГ и его сочетания с ЦГМ изменялось процентное содержание липидов в печени; при этом более значительно снижалась доля фосфолипидов за счет накопления в ткани триацилглицеридов.

Данные о влиянии АКТГ и его сочетания с ЦГМ на интенсивность включения меченых ацетата и лейцина в отдельные фракции липидов печени представлены в табл. 2. Под влиянием гормона включение меченого ацетата в липиды печени было повышено более чем в 2 раза, в то время как удельная радиоактивность (по меченому лейцину) практически не изменялась. Самые значительные изменения в печени были отмечены при исследовании биосинтеза триацилглицеридов. АКТГ повышал включение меченых предшественников в триацилглицериды в 3—5 раз по сравнению с показателями контрольной группы животных.

Одновременно в печени крыс при действии АКТГ увеличивалась удельная радиоактивность фосфолипидов, но удельная радиоактивность свободного холестерина несколько снижалась по сравнению с контролем. Стимулирующее влияние АКТГ на биосинтез триацилглицеридов было более выражено при совместном применении тропного гор-

Влияние АКТГ или АКТГ+ЦГМ на включение (<sup>14</sup>С)-ацетата или (<sup>3</sup>Н)-лейцина во фракции липидов печени крыс (n=10; X±m)

Условия опыта	Радиоактивность, имп. на 1 г влажной ткани в 1 мин						
	ТГ	ОФ	СХ	СЖК	МГ	ДГ	ЭХ
<b>(<sup>14</sup>С)-ацетат</b>							
Контроль	17 504±3 124	27 006±3 135	12 010±1 451	162±22	127±31	518±85	286±35
АКТГ	95 936±12 461*	27 208±3 671	9 379±2 161**	235±42	253±28	2018±38*	618±82*
АКТГ+ЦГМ	173 220±29 240*	47 000±5 028*	2 159±3 020**	160±75	993±142	3722±476*	714±128*
<b>(<sup>3</sup>Н)-лейцин</b>							
Контроль	2 295±280	9 815±1 243	1 615±221	697±78	1266±8,0	95±25	47±14
АКТГ	6 396±765*	6 132±590	1 837±190	841±92	835±101	100±28	69±21

Примечание. Здесь и в табл. 3: СЖК—свободные жирные кислоты, МГ—моноглицериды, ДГ—диглицериды. Одна звездочка— $P < 0,001$ , две— $P < 0,05$ .

мона с ЦГМ (см. табл. 2.) Применение комбинации АКТГ+ЦГМ вызывало значительное повышение удельной радиоактивности триацилглицеридов, которая была на порядок выше, чем у животных контрольной группы. Стимулирующее влияние комплекса тропный гормон+ингибитор синтеза белка было выражено и в отношении других классов липидов, но в меньшей мере, чем в отношении триацилглицеридов. Как и в случае использования меченых ацетата и лейцина, АКТГ и его комбинация с ЦГМ существенно активировали включение в триацилглицериды печени меченого глицерина (табл. 3). В меньшей степени стимулирующее влияние гормона и его комбинации с ЦГМ проявлялось в опытах по изучению включения меченого глицерина во фракции моно- и диацилглицеридов. Удельная радиоактивность фосфолипидов при использовании меченого глицерина под влиянием гормона не изменялась.

Для выяснения различия в использовании при синтезе отдельных классов липидов пулов ацетил-КоА, образова-

ного из ацетата и сформированного из эндогенного лейцина, рассчитано процентное распределение <sup>14</sup>С- и <sup>3</sup>Н-меток, а также отношение <sup>14</sup>С/<sup>3</sup>Н для каждой фракции липидов печени животных контрольной и опытной группы. Из полученных данных (см. рисунок) следует, что ацетил-КоА, образованный из ацетата, был использован преимущественно при синтезе ди- и триацилглицеридов. Высокий уровень включения <sup>3</sup>Н-метки, образованной из лейцина, был установлен для моноацилглицеридов и свободных ЖК. Аналогичные результаты были получены и для животных опытных групп при действии АКТГ.

Для более детального исследования синтеза глицеролипидов проведена их трансэтерификация и определены удельная радиоактивность отдельно для глицериновой и жирно-кислотной части сложных липидов. Из приведенных в табл. 4 данных следует, что метка из (<sup>14</sup>С)-ацетата была использована преимущественно для синтеза ЖК триацилглицеридов и фосфолипидов (68,8% метки включено в ЖК и только 31,2% — в

Таблица 3

Влияние АКТГ или АКТГ+ЦГМ на включение (<sup>14</sup>С)-глицерина в липидные фракции печени крыс (n=8; X±m)

Условия опыта	Радиоактивность, имп. на 1 г влажной ткани в 1 мин					
	ОЛ	ТГ	ОФ	СХ	МГ	ДГ
Контроль	15 520±1 750	2 488±326 (16,0)	12 478±987 (80,4)	178±24 (1,2)	153±34 (1,0)	223±41 (1,4)
АКТГ	27 238±3 032*	14 649±2 012* (53,8)	11 723±1 037 (43,0)	125±39 (0,5)	287±31 (1,1)	449±118 (1,6)
АКТГ+ЦГМ	33 971±3 027*	17 299±2 119* (50,9)	15 588±1 635 (45,9)	104±41 (0,3)	356±62 (1,1)	624±132 (1,8)

Примечание. В скобках — процентное распределение радиоактивности между отдельными фракциями липидов.

Влияние АКТГ, АКТГ+ЦГМ или ЦГМ на включение ( $^{14}\text{C}$ )-ацетата в ЖК и глицеринэзую часть триацилглицеридов и общих фосфолипидов печени крыс ( $n=10$ ;  $X\pm m$ )

Условия опыта	Радиоактивность, имп на 1 г влажной ткани в 1 мин			
	триацилглицериды		фосфолипиды	
	ЖК	глицериновый остаток	ЖК	глицериновый остаток
Контроль	12 043 $\pm$ 1 520 (68,8)	5 461 $\pm$ 714 (31,2)	18 553 $\pm$ 1 784 (68,7)	8 453 $\pm$ 798 (31,3)
АКТГ	59 672 $\pm$ 8 563* (62,2)	36 264 $\pm$ 6 483* (37,8)	15 619 $\pm$ 1 768 (57,3)	11 639 $\pm$ 1 237 (42,7)
АКТГ+ЦГМ	162 304 $\pm$ 23 167* (93,7)	10 913 $\pm$ 20 045 (6,3)	41 454 $\pm$ 8 234* (88,2)	5 546 $\pm$ 1 029 (11,8)
ЦГМ	142 107 $\pm$ 27 501* (90,3)	15 265 $\pm$ 2 180 (9,7)	68 094 $\pm$ 9 864* (89,9)	7 650 $\pm$ 1 215 (10,1)

Примечание. В скобках — процентное распределение радиоактивности между жирными кислотами и глицериновым остатком липидов.

глицерин). В то же время под влиянием АКТГ большая часть ( $^{14}\text{C}$ )-ацетата была использована для синтеза глицерина триацилглицеридов и фосфолипидов. При этом значительно меньшая доля меченого по углероду ацетата была включена в ЖК глицеролипидов.

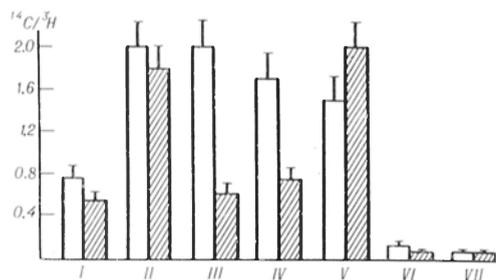
При одновременном влиянии на синтез триацилглицеридов сочетания АКТГ и ЦГМ изменялось по сравнению с контролем соотношение использования ( $^{14}\text{C}$ )-ацетата при синтезе глицерина и ЖК. У животных подопытной группы оказалось значительно повышено процентное содержание ацетата во фракции метиловых эфиров ЖК триацилглицеридов и фосфолипидов.

Включение меченого ацетата в отдельные ЖК глицеролипидов происходило по-разному (табл. 5). Наибольшая доля  $^{14}\text{C}$ -метки (более 70% активности ЖК)

была обнаружена в насыщенных ЖК триацилглицеридов и фосфолипидов печени контрольных животных. Среди насыщенных ЖК основная доля приходилась на пальмитиновую кислоту. После введения АКТГ происходило преимущественное накопление метки в насыщенных ЖК триацилглицеридов по сравнению с фосфолипидами. Одной из особенностей влияния АКТГ на метаболизм ЖК является ингибирующее влияние тропного гормона на синтез полиеновых ЖК. В печени контрольных животных в арахидоновую кислоту было включено 11,3% радиоактивности ЖК, тогда как в опытной группе радиоактивность арахидоновой кислоты была на порядок ниже. Одновременное применение АКТГ и ЦГМ также повышало биосинтез насыщенных и моноеновых ЖК.

#### Обсуждение результатов

Механизм активирующего влияния АКТГ на синтез триацилглицеридов в печени окончательно не выяснен. Результаты ранее выполненных исследований свидетельствуют об участии в этом процессе глицерофосфатацилтрансферазных систем. Показано, что тропный гормон стимулирует включение меченого глицерина в триацилглицериды печени, что указывает на активацию при действии АКТГ синтеза триацилглицеридов. Экспериментальные данные показали, что стимулирующее влияние АКТГ на биосинтез триацилглицеридов в печени может быть опосредовано действием глюкокортикоидов [13, 28]. Полагают, что как кортикостерон, так и



Воздействие АКТГ на соотношение концентрации  $^{14}\text{C}$ -ацетата и  $^3\text{H}$ -лейцина в компонентах глицеролипидов печени крыс (в %). I—VII — соответственно фосфолипиды, триацилглицериды, свободный холестерин, эфиры холестерина, диглицериды, свободные жирные кислоты и моноглицериды.

Светлые столбики — контроль, затрихованные — АКТГ.

Влияние однократного применения АКТГ и АКТГ+ЦГМ на распределение (в %) радиоактивности ( $^{14}\text{C}$ ) ацетата между фракциями ЖК триацилглицеридов и фосфолипидов печени крыс

Жиры кислоты	Триацилглицериды			Фосфолипиды		
	контроль	АКТГ	АКТГ+ЦГМ	контроль	АКТГ	АКТГ+ЦГМ
Насыщенные	73,9±3,6	92,5±5,1*	85,1±6,2**	80,5±2,5	87,2±3,2	89,2±6,2***
Моноеновые	6,1±0,7	3,5±0,6	7,1±0,9	4,5±0,6	3,4±0,7	3,9±0,6
Диееновые	2,9±0,6	1,0±0,3	2,3±0,9	3,0±0,7	2,3±0,5	1,9±0,7
Триеновые	2,9±0,7	0,9±0,4*	1,5±0,5	3,5±0,5	1,6±0,6	1,3±0,5
Тетраеновые	11,0±1,5	1,1±0,7*	1,8±0,6*	5,4±1,1	3,5±0,7	2,5±0,6
Полиеновые (более 4 двойных связей)	3,2±0,7	1,0±0,5*	2,2±0,8	3,1±0,9	2,0±0,5	1,2±0,8

\*  $P < 0,001$ .\*\*  $P < 0,005$ .\*\*\*  $P < 0,01$ .

АКТГ повышают активность фосфатидфосфогидролазы [26], которая, как известно, катализирует лимитирующую стадию синтеза триацилглицеридов [9, 25]. Действительно, существует положительная корреляционная зависимость между содержанием кортикостерона в крови и активностью фосфатидфосфогидролазы печени крыс [21]. В эксперименте *in vitro* показано, что сниженный биосинтез триацилглицеридов в гепатоцитах голодавших крыс может быть повышен до уровня, характерного для кормленных животных, при добавлении в инкубационную среду субстратов гликолиза [41]. С другой стороны, известно, что содержание в печени или инкубационной среде с гепатоцитами длинноцепочечных ЖК также является лимитирующим фактором синтеза триацилглицеридов [15, 33]. В условиях экспериментов *in vivo* источником длинноцепочечных ЖК для синтеза триацилглицеридов в печени могут служить как усиленный синтез их *de novo*, так и активированный липолиз в жировой ткани, усиливающий приток ЖК к печени. Известно, что АКТГ обладает самостоятельным липолитическим влиянием на адипоциты.

Анализ включения ( $^{14}\text{C}$ ) и ( $^3\text{H}$ ) из ацетата и лейцина соответственно показал, что АКТГ более значительно стимулирует биосинтез глицериновой части триацилглицеридов, чем образование *de novo* ЖК. Известно, что единственным возможным путем, посредством которого углеродные атомы ацетил-КоА могут быть включены в глюко- или глицеронеогенез, является цикл лимонной кислоты.

Недавно показано, что меченый ацетат, ацетоацетат и гидроксипутират могут быть использованы в качестве субстрата глюко- и глицеронеогенеза [22]. Образование  $\alpha$ -глицерофосфата требует участия ряда ферментов глюкогенеза, в том числе и фосфоэнлапируваткарбоксихиназы, катализирующей лимитирующую стадию процесса. Как следует из полученных данных, стимулирующее влияние АКТГ в отношении глюкогенеза реализуется путем активации ключевых ферментов глюкогенеза. Известно, что глюкокортикоиды стимулируют глюкогенез и что в условиях активации этого процесса примерно 10% атомов углерода в синтезированной *de novo* в гепатоцитах глюкозе происходит из углерода ( $^{14}\text{C}$ ) пальмитиновой кислоты [37].

Установлено, что концентрация глицерофосфата в гепатоцитах является одним из двух факторов, лимитирующих синтез глицеролипидов. Лактат и глюкоза активируют включение меченого ацетата в ЖК при увеличении концентрации глицерофосфата [30, 38]. Полученные данные позволяют считать, что АКТГ активирует глицеронеогенез и повышает в гепатоцитах концентрацию  $\alpha$ -глицерофосфата. Накопление  $\alpha$ -глицерофосфата при активации липолиза в адипоцитах приводит к повышению этерификации ЖК в триацилглицериды. Снижение в гепатоцитах в результате этерификации уровня длинноцепочечных ЖК стимулирует активность ацетил-КоА карбоксилазы и синтез кислот *de novo* [5].

Однократное применение АКТГ активирует биосинтез пальмитиновой ки-

слоты из ацетата. Не исключено, что вызванная АКТГ гиперкортизолемиа индуцирует синтез пальмитата путем повышения продукции инсулина [7, 23]. Комбинированное введение АКТГ и ЦГМ еще в большей степени, чем только тропный гормон, стимулирует синтез пальмитата триацилглицеридов. Непонятно однако, каким образом ингибитор белкового синтеза потенцирует активирующее влияние АКТГ на биосинтез пальмитиновой кислоты. Несколько ранее было показано [36], что введение ЦГМ быстро активирует липогенез в печени и это не зависит от повышения в крови концентрации инсулина и активности ацетил-КоА карбоксилазы. ЦГМ снижал содержание гликогена в печени и повышал в гепатоцитах концентрацию глюкозо-6-фосфата, пирувата и лактата. Одновременно у кормленых животных ЦГМ активировал гликогенфосфорилазу [42]. Следовательно, стимулируя гликолиз, ЦГМ приводит к повышенному образованию субстратов, которые могут быть использованы для липогенеза *de novo*. В условиях сочетанного применения АКТГ и ЦГМ уровень липогенеза, по-видимому, достигает максимального значения. Однако в условиях активации гликолиза следовало бы ожидать реципрокного ингибирования глюконеогенеза. Полученные данные показали, что, несмотря на активацию с помощью ЦГМ гликолиза и липогенеза в печени крыс, умеренно активирован синтез *de novo* глицерина триацилглицеридов из меченого ацетата. По-видимому, такое несоответствие можно объяснить [16, 35] разобщением в гепатоцитах процессов гликолиза и глюконеогенеза.

Как и в случае с пальмитиновой кислотой, отмечено различие влияния АКТГ и его сочетанного применения с ЦГМ на синтез моноеновых ЖК триацилглицеридов. Сочетанное применение тропного гормона и ингибитора синтеза белка в 15 раз превышало биосинтез моноеновых ЖК триацилглицеридов. Это может быть следствием активирующего влияния препаратов на  $\Delta$ -9-десатуразу, опосредованного избытком субстрата. Ранее было показано наличие высокоспецифичной корреляционной зависимости между скоростью синтеза пальмитата и активностью  $\Delta$ -9-десатуразы [19, 20]. В то же время ингибирующее влияние АКТГ и сочетание его с ЦГМ на биосинтез полиеновых ЖК может быть

связано с последующим снижением каталитической активности  $\Delta$ -6- и  $\Delta$ -5-десатурирующих систем. Известно, что кортизол, триамцинолон и дексаметазон снижают активность указанных десатурирующих систем в микросомах гепатоцитов [14].

Результаты исследования выявили разное распределение меток ( $^{14}\text{C}$ )-ацетата и ( $^3\text{H}$ )-лейцина между отдельными классами липидов. Включение ( $^3\text{H}$ )метки в фосфолипиды было в процентном отношении значительно большим, чем ( $^{14}\text{C}$ ). Столь же преимущественным было включение ( $^3\text{H}$ )-лейцина в свободные ЖК и моноацилглицериды. Обратная зависимость в распределении меток отмечена во фракции свободного холестерина и триацилглицеридов. Следовательно, использование ацетил-КоА, происходящего из лейцина, регулируется иными механизмами, чем утилизация пула ацетил-КоА, образованного из ( $^{14}\text{C}$ )-ацетата. Это согласуется с данными о том, что меченый экзогенный глицерин включается преимущественно в фосфолипиды, тогда как в синтезе триацилглицеридов был использован эндогенный немеченый глицерин [40]. Предполагают существование двух обособленных фондов фосфатидных кислот, которые используются для синтеза фосфолипидов и триацилглицеридов. Аналогичные результаты получены при исследовании включения дейтерия в индивидуальные фосфолипиды и ЖК печени [6]. Оказалось, что в биосинтезе глицерофосфатидов принимает участие специфический пул глицерин-3-фосфата, образованный в результате глюконеогенеза.

Обсуждая влияние АКТГ и глюкокортикоидов на обмен липидов в печени подопытных животных, целесообразно рассмотреть результаты наших работ, выполненных ранее. Показано, что гидрокортизон ингибирует в печени образование апопротеинов ЛПОНП, что способствует накоплению в печени триацилглицеридов, усиленно синтезирующихся в печени при избытке субстратов —  $\alpha$ -глицерофосфата, продуктов гликолиза и свободных ЖК, освобождаемых из адипоцитов [1].

На основании литературных и полученных нами данных можно охарактеризовать влияние АКТГ на обмен липидов и накопление триацилглицеридов в печени подопытных животных следующим образом: а) АКТГ при однократ-

ном введении активирует биосинтез ненасыщенных и моноеновых ЖК и этерификацию их с образованием триацилглицеридов, которые накапливаются в печени; б) гормон ингибирует дальнейший процесс элонгации и десатурации ЖК и тормозит образование полиеновых кислот; в) ЦГМ (как самостоятельно, так и в комбинации с АКТГ) выражено активирует в печени синтез ненасыщенных и моноеновых ЖК и усиливает глицерофосфатный путь синтеза триацилглицеридов; г) тронный гормон активирует процесс глицеронеогенеза, способствуя повышению в гепатоцитах концентрации  $\alpha$ -глицерофосфата; д) как АКТГ, так и ЦГМ активируют синтез ЖК и их этерификацию в триацилглицериды путем индукции активности ключевых ферментов избытком субстратов; е) как АКТГ, так и ЦГМ активируют липолиз в адипоцитах, способствуя еще большему притоку в печень свободных ЖК, усиленная этерификация которых с образованием триацилглицеридов может сопровождаться активацией ацетил-КоА карбоксилазы и синтезом ЖК *de novo*; ж) АКТГ ингибирует в печени синтез транспортных белков — апопротенинов ЛПОНП и нарушает секрецию в кровь в избытке синтезированных триацилглицеридов; з) использование в синтезе отдельных классов липидов ацетил-КоА происходящего из экзогенного лейцина, регулируется иными механизмами, чем утилизация в процессах биосинтеза пула ацетил-КоА, образованного из меченого ацетата.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Тимов В. И.* Механизмы развития гиперлипидемии при действии глюкокортикоидов и эстрогенов. Автореф. дис. докт. М., 1981.
2. *Тимов В. И., Пицин Д. Г.* — *Биохимия*, 1978, т. 43, № 1, с. 83—91.
3. *Тимов В. И., Пицин Д. Г., Федорова М. П.* — *Биохимия*, № 11, с. 2002—2009.
4. *Brindley D. N., Cooling J., Burditt S. L.* et al. — *Biochem. J.*, 1979, vol. 180, p. 195—199.
5. *Clarke S. D., Hillard B. L.* — *Lipids*, 1981, vol. 16, p. 207—210.
6. *Cursledt T.* — *Biochim. biophys. Acta*, 1982, vol. 713, p. 589—601.
7. *Diamant S., Shafrir E.* — *Europ. J. Biochem.*, 1975, vol. 53, p. 541—546.
8. *Dudley P. A., Anderson R. E.* — *Lipids*, 1975, vol. 10, p. 113—115.
9. *Fallon H. J., Lamb R. G., Jamdar S. C.* — *Biochem. Soc. Trans.*, 1977, vol. 5, p. 37—40.
10. *Folch J., Lees M., Stoane-Stanley G. H.* — *J. biol. Chem.*, 1957, v. 226, p. 497—509.
11. *Fricke U.* — *Analyt. Biochem.*, 1975, vol. 63, p. 555—558.
12. *Garthwaite T. L., Martinson D. R., Tseng L. F., Hagen T. C.* — *Endocrinology*, 1980, vol. 107, p. 671—676.
13. *Glenny H. P., Brindley D. N.* — *Biochem. J.*, 1978, vol. 176, p. 777—787.
14. *Gomez-Dumm I. N. T., Alamiz M. J. T., Brenner R. R.* — *J. Lipid Res.*, vol. 20, p. 834—879.
15. *Greenspan M. D., Schroeder E. A., Yudkovitz J. B.* — *Biochim. biophys. Acta*, 1982, vol. 710, p. 15—22.
16. *Guder W. G., Schmidt U.* — *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.*, 1976, Bd 357, S. 1793—1800.
17. *Herberg L., Coleman D. L.* — *Metabolism*, 1977, vol. 26, p. 59—99.
18. *Hill R. B., Droke W. A.* — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1963, vol. 114, p. 766—769.
19. *Jeffcoat R., Roberts P. A., James A. T.* — *Europ. J. Biochem.*, 1979, vol. 101, p. 447—453.
20. *Kasturi R., Joshi V. C.* — *J. biol. Chem.*, 1982, vol. 257, p. 12224—12230.
21. *Knox A. M., Sturton R. G., Cooling J., Brindley D. N.* — *Biochem. J.*, 1979, vol. 180, p. 441—443.
22. *Koper J. W., Lopes-Cardozo M., Van Gold L. M. G.* — *Biochim. biophys. Acta*, 1981, vol. 666, p. 411—417.
23. *Krausz Y.* — *Ibid.*, vol. 663, p. 68—82.
24. *Lafontan M., Agid R.* — *J. Endocr.*, 1979, vol. 81, p. 281—290.
25. *Lamb R. G., Fallon H. J.* — *Biochim. biophys. Acta*, 1974, vol. 348, p. 166—178.
26. *Lawson N., Jennings R. J., Fears R., Brindley D. N.* — *FEBS Letters*, 1982, vol. 143, p. 9—12.
27. *Lebovitz H. E., Bryant K., Frohman L. A.* — *Ann. N. Y. Acad. Sci. USA*, 1965, vol. 131, p. 274—287.
28. *Lehtonen M. A., Savolainen M. J., Hassinen I. E.* — *FEBS Letters*, 1979, vol. 99, p. 162—166.
29. *Liddle G. M.* — *Ann. N. Y. Acad. Sci. USA*, 1977, vol. 297, p. 594.
30. *MacDonald M. J., Grewe B. K.* — *Biochim. biophys. Acta*, 1981, vol. 663, p. 302—313.
31. *Marsh J. B., Weiglein D. B.* — *J. Lipid Res.*, 1966, vol. 7, p. 574—577.
32. *Ozegovic B., Rode B., Milkovic S.* — *Endocrinology*, 1975, vol. 66, p. 128—134.
33. *Pikkukangas A. H., Väänänen R. A., Savolainen M. J., Hassinen I. E.* — *Arch. Biochem.*, 1982, vol. 217, p. 216—225.
34. *Postle A. D., Bloxham D. P.* — *Biochem. Soc. Trans.*, 1980, vol. 8, p. 383—384.
35. *Probst I., Schwartz P., Jungermann K.* — *Europ. J. Biochem.*, 1982, vol. 126, p. 241—278.
36. *Roberts A. F. C., Iina J. R., Munday M. R.* et al. — *Biochem. J.*, 1982, vol. 204, p. 417—423.
37. *Singh B., Osmundsen H., Borrebaek B.* — *Arch. Biochem.*, 1982, vol. 217, p. 244—250.
38. *Smith S. B., Prior R. L.* — *Biochim. biophys. Acta*, 1982, vol. 712, p. 365—373.

39. *Tapscott E. B., Dohm G. L.*— J. Chromatogr., 1975, vol. 107, p. 420—422.
40. *Tombropoulos E. G., Hadley J. G.*— Lipids, 1976, vol. 11, p. 491—497.
41. *Wirlhensohn G., Brocks D. G., Guder W. G.*— Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem., 1980, Bd 363, S. 985—993.
42. *Witlitsuwannakul D., Kim K. H.*— Biochem. biophys. Res. Commun., 1978, v. 80, p. 1007—1012.
43. *Wong E. H. A., Loten E. G., Park C. L.*— J. Cycl. Nucl. Res., 1978, v. 4, p. 359—374.

Поступила 24.04.84

EFFECT OF ACTH ON BIOSYNTHESIS OF GLYCEROLIPID CONSTITUENTS IN RAT LIVER TISSUE

*D. G. Pitsin, V. N. Titov, M. P. Vasileva-Dimova, V. M. Sanjirova*

All-Union Cardiological Research Centre, Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow,

Institute of Gastroenterology and Nutrition, Medical Academy, Sofia, Bulgaria

Single administration of ACTH led to stimulation of synthesis of saturated and monoenic fatty acids in liver tissue as well as to their esterification with formation of triacyl glycerols. The hormone inhibited elongation and desaturation of fatty acids and decreased the formation of polyenic fatty acids in liver tissue. Cycloheximide alone or simultaneously with ACTH activated synthesis of unsaturated and monoenic fatty acids and stimulated the glycerophosphate shunt of triacyl glycerols synthesis. The tropic hormone activated glyceroneogenesis contributing to an increase in concentration of both  $\alpha$ -glycerophosphate and long-chain fatty acids in hepatocytes; either ACTH or cycloheximide stimulated the triacyl glycerols synthesis via induction of the key enzymes by excess of the substrates. Consumption of acetyl-CoA, derived from labeled leucine, for biosynthesis of individual lipids was regulated by other mechanisms distinct from those involved in consumption of acetyl-CoA pool, derived from labelled acetate.

УДК 612.822.1:577.175.82].015.1:577.152.143].014.46:615.285.7

*Т. А. Зейналов*

ОБ АКТИВАЦИИ БАЙГОНОМ  
(2-ИЗОПРОПОКСИФЕНИЛ-N-МЕТИЛ КАРБАМАТ)  
ФЕРМЕНТАТИВНОГО ДЕЗАМИНИРОВАНИЯ  
2-ФЕНИЛ-ЭТИЛАМИНА

НИИ вирусологии, микробиологии и гигиены Минздрава Азербайджанской ССР, Баку

Биогенные моноамины, к числу которых относят многие важнейшие медиаторы и модуляторы нервных импульсов, принимают участие в регуляции основных функций центральной нервной, нейроэндокринной и сердечно-сосудистой систем [1, 3]. Ключевая роль в обмене биогенных аминов принадлежит реакции их окислительного дезаминирования, которую катализируют родственные, близкие по свойствам, но поддающиеся препаративному разделению флавиновые ферменты моноаминоксидазы (МАО) (КФ 1.4.3.4), локализованные преимущественно во внешней мембране митохондрий. Согласно принятой в настоящее время бинарной классификации, основанной на субстратной специфичности и чувствительности к действию ацетиленовых ингибиторов (хлоргидрина и депренила), в организме человека и животных существует по крайней мере 2 типа МАО: А и Б. Специфическими субстратами МАО типа А являются серотонин и норадреналин, а МАО типа Б — бензиламин, 2-фенил-

этиламин и фенилэтанолламин. Некоторые биогенные амины, такие как тирамин, триптамин, дофамин и кингурамин, окисляются МАО обоих типов [4].

Нарушение каталитической активности МАО лежит в основе патогенеза многих нервных и психических расстройств, гипертонии, а также целого ряда экспериментальных и клинических заболеваний животных и человека, связанных с накоплением в тканях продуктов перекисного окисления липидов или (и) отклонением от нормы функций симпатико-адреналовой системы [3, 4].

Новые данные по исследованию гетерогенности МАО [9, 10], в результате которых было установлено, что множественные формы МАО различаются не только по функции, но также по структуре и биологической роли, подчеркивают важность выяснения именно избирательно действующих блокаторов и стимуляторов реакций дезаминирования биогенных аминов с целью разработки новых лекарственных средств. Если в области выяснения соединений, обла-