

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

Архив журнала

## **Вопросы медицинской химии**

*ISSN 0042-8809*

1986

**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 meditsinskoi khimii**

*ISSN 0042-8809*

1986

**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 XXXII

ВЫПУСК 2

МАРТ—АПРЕЛЬ

Двухмесячный научно-теоретический журнал

Основан в 1955 г.

ВОПРОСЫ  
МЕДИЦИНСКОЙ  
ХИМИИ



МОСКВА · МЕДИЦИНА · 1986



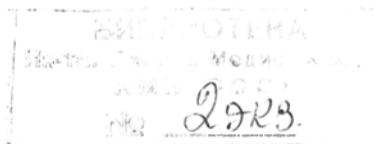
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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. ЛОК-  
ШИНА, В. Н. ОРЕХОВИЧ, Л. Ф. ПАНЧЕНКО, М. Ш. ПРОМЫСЛОВ, Е. Л. РО-  
ЗЕНФЕЛЬД, Ю. А. РОМАКОВ (ответственный секретарь), В. А. САКС, С. Е. СЕ-  
ВЕРИН, В. Б. СПИРИЧЕВ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

БАЕВ А. А. (Москва)	ТРОИЦКИЙ Г. В. (Симферополь)
БЕЛИЦЕР В. А. (Киев)	ТУРАКУЛОВ 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

*А. Ш. Зайчик, Т. Я. Надилова, Н. П. Раменская, И. П. Слуцкий,  
В. А. Болибок, А. А. Крацова, В. В. Тюленева*

## ВЛИЯНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ СТИМУЛЯТОРОВ СТЕРОИДОГЕНЕЗА НА АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ В НАДПОЧЕЧНИКАХ И ДРУГИХ ОРГАНАХ

Кафедры биохимии и патологической физиологии Педиатрического медицинского института, Ленинград

Известно, что в ряде случаев антитела способны выполнять функцию специфических модуляторов гормонообразования [2, 23, 28]. В частности, показано, что антисыворотка к ядерной фракции коркового вещества надпочечников крыс дает выраженный стероидогенный эффект [6, 7]. Свойство иммуноглобулинов, полученных при иммунизации антигенным материалом ядер клеток коркового вещества надпочечников, стимулировать стероидогенез сохраняется и при введении их гипофизэктомированным крысам [6]. Вопрос об органоспецифичности действия стероидогенных антисывороток в настоящее время нельзя считать решенным окончательно. Между тем общая оценка и сопоставление метаболических реакций в надпочечниках и других органах в ответ на введение антител, различающихся по свойству стимулировать стероидогенез, позволяют судить об органоспецифичности их действия.

Представленный в настоящей работе экспериментальный материал характеризует изменения активности некоторых окислительных ферментов в клетках-мишенях и в ряде других органов, индуцированные хроническим введением антител к различным фракциям ядер клеток коры надпочечников.

### Методика

Работа выполнена на 120 крысах-самцах линии Вистар массой 120—140 г. Антисыворотки получали иммунизацией кроликов антигенами, выделенными из ядер коркового вещества надпочечников крыс дезоксирибонуклеопротеидом (ДНП) и фракцией ядер, частично очищенной от ДНП, т. е. ядерным матриксом (ЯМ). Метод выделения антигенов и схема иммунизации описаны ранее [7, 17]. Титры антител и их серологическую специфичность контролировали реакцией связывания компонента (РСК) в тепловом и холодном вариантах, а также двойной иммунодиффузией в геле [4]. Использовали антисыворотки с титром не менее 1:640 и выше по тепловой РСК. Из сывороток крови

иммунизированных и интактных кроликов выделяли фракцию IgG. Антисыворотки обрабатывали сульфатом аммония и подвергали ионообменной хроматографии на ДЭАЭ-целлюлозе. Чистоту полученного препарата иммуноглобулинов контролировали методом иммуноэлектрофореза и аналитическим ультрацентрифугированием. В эксперименте использовали IgG, растворенные в содержавшем 0,01 М К-фосфатный буфер pH 7,4 физиологическом растворе при концентрации белка 10 мг/мл.

Антитела вводили в хвостовую вену крыс в дозе 2 мг на 100 г массы тела животного в течение 7 дней. Одновременно и таким же способом контрольным животным вводили содержавший 0,01 М К-фосфатный буфер pH 7,4 физиологический раствор. Часть экспериментов была осуществлена на адреналэктомированных крысах. При адреналэктомии использовали ретроперитонеальный доступ. В послеоперационном периоде животным проводили профилактику гипонатриемии. IgG вводили спустя 3 нед после операции и продолжали введение в течение 7 дней. На 8-й день животных забивали. В плазме, полученной из периферической крови, радиоиммунологическим способом определяли содержание кортикостерона [3]. Кортикостерон экстрагировали метилеиленхлоридом. Водную фазу отделяли замораживанием в охлажденном спирте. После выпаривания метилеиленхлорида в систему вводили меченный тритием кортикостерон и антисыворотку к кортикостерону (титр 1:15 000), предоставленную лабораторией ИЭМ АМН СССР. Адсорбцию вытесненного <sup>3</sup>H-кортикостерона проводили активированным углем. Радиоактивность просчитывали в жидкостном счетчике SL-20.

Ряд экспериментов был выполнен с введением ацетата гидрокортизона (фирма «Hedeon Richter», ВНР) в дозе 2 мг на 100 г массы тела животного. Гидрокортизон вводили внутривенно в течение 7 дней.

Активность окислительных ферментов определяли в корковом веществе надпочечников, а также в печени, миокарде, селезенке и скелетной мышце. Приготовляли 10 % (в случае надпочечников 5 %) гомогенат, используя для экстракции 0,067 М К-фосфатный буфер pH 7,4 с добавлением тритона X-100 (конечная концентрация 0,5 %). Уровень активности ферментов определяли в алликвотах, полученных после центрифугирования соответствующих тканевых экстрактов в течение 30 мин при 18 000 г и температуре 4 °С. Исследовали активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ; КФ 1.1.1.27), цитохром С-оксидазы (ЦХО; КФ 1.9.3.1), глюкозо-5-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ; КФ 1.1.49). Для измерения активности ферментов использовали спектрофотометрические методы [18, 20, 31].

Изоферментный спектр ЛДГ определяли методом энзим-электрофореза в геле агар-агара [9]. Перед электрофорезом в гель вводили сыроворотку крови (0,5 мл на 100 мл геля) для улучшения качества энзимограмм [10]. Содержание белка определяли методом Лоури [27]. Данные обрабатывали статистически [1].

## Результаты и обсуждение

Данные, полученные при исследовании стероидогенной активности антител, представлены на рис. 1. Обнаружено, что анти-ДНП-антитела вызывают существенное (на 97%) повышение содержания кортикостерона в периферической крови. В плазме крови животных, подвергавшихся воздействию антител к ЯМ, содержание кортикостерона увеличивается менее значительно (на 27%). В условиях нашего эксперимента при введении фракции IgG неммунизированных кроликов зарегистрировано снижение содержания кортикостерона на 64% от контрольного уровня.

Ранее было показано, что возрастание концентрации стероидов в периферической крови под влиянием антител к ядерной и ДНП-фракции коры надпочечников сопровождается гистохимическими сдвигами в клетках органа-мишени, характерными для активации синтеза стероидных гормонов [7]. Таким образом, увеличение концентрации кортикостерона, полученное в наших экспериментах при введении анти-ДНП-антител, отражает способность исследуемых иммуноглобулинов специфически активировать стероидогенез

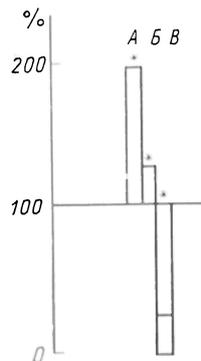


Рис. 1. Относительное содержание кортикостерона в периферической крови крыс при введении различных IgG.

Содержание кортикостерона выражено в процентах от контроля (100% —  $\mu\text{г/мл}$  плазмы). Здесь и в табл. 2—4 результаты, достоверно отличающиеся от контроля ( $P < 0,05$ ), отмечены звездочкой. А — антитела к ДНП; Б — антитела к ЯМ; В — IgG intactных кроликов.

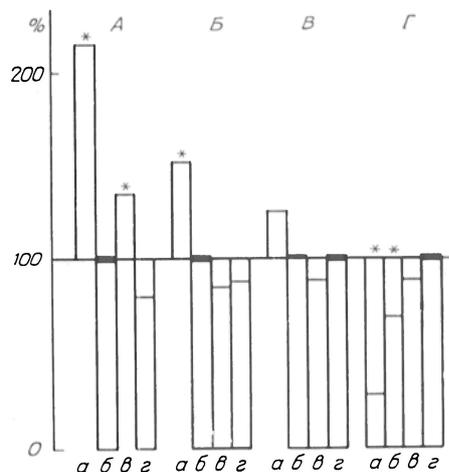


Рис. 2. Активность окислительных ферментов в коре надпочечников крыс при введении различных IgG и гидрокортизона.

Активность ферментов и концентрация белка (КБ) выражены в процентах от контроля. Ферментативная активность ИКБ, принятые за 100%; ЦХО —  $1,65 \pm 0,15$   $\mu\text{моль}$  цитохрома С/мг белка-мин, ЛДГ —  $0,18 \pm 0,02$   $\mu\text{моль}$  ИАДФ/мг белка-мин, Г-6-ФДГ —  $12,3 \pm 1,4$   $\mu\text{моль}$  ИАДФ/мг белка-мин, КБ —  $64,8 \pm 4,2$   $\text{мг/г}$  ткани. А — антитела к ДНП; Б — антитела к ЯМ; В — IgG intactных кроликов; Г — гидрокортизон. а — ЦХО; б — ЛДГ; в — Г-6-ФДГ; г — КБ.

в клетках коркового вещества надпочечников.

На рис. 2 представлены экспериментальные данные, характеризующие изменение активности окислительно-восстановительных ферментов в корковом веществе надпочечников в ответ на хроническое введение фракции IgG неммунизированных кроликов, а также IgG, выработанных против ДНП и ЯМ. Обнаружено, что введение анти-ДНП-антител вызывает повышение активности ЦХО и Г-6-ФДГ (см. рис. 2, А, а); заметных изменений общей активности ЛДГ не выявлено.

В ответ на воздействие антител к ЯМ выраженной реакции со стороны ЛДГ и Г-6-ФДГ не было, но отмечено повышение активности ЦХО (см. рис. 2, Б, а). Введение фракции IgG неммунизированных кроликов не вызвало существенных изменений активности окислительных ферментов (см. рис. 2, В). Изоферментный спектр ЛДГ в корковом веществе надпочечников животных, подвергнутых обработке различными видами антител, не изменялся. Как указывалось, наиболее значительная стимуляция стероидогенеза наблюдается в ответ на введение антител к ДНП. Высокой стероидогенной реакции сопутствует существенное повышение активности Р-6-ФДГ и осо-

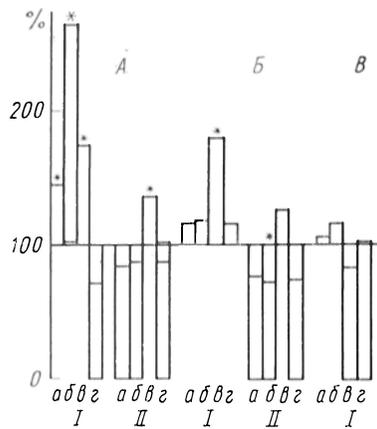


Рис. 3. Активность окислительных ферментов в печени крыс при введении различных IgG. Ферментативная активность (в мкмоль субстрата/мг белка·мин) и концентрация белка — КБ (в мг/г ткани) в печени неоперированных (I) и адреналэктомированных (II) крыс, принятые за 100 %: ЦХО I —  $3,2 \pm 0,24$ , II —  $36,8 \pm 3,4$ ; ЛДГ I —  $0,67 \pm 0,04$ , II —  $0,80 \pm 0,07$ ; Г-6-ФДГ I —  $1,86 \pm 0,23$ , II —  $0,647 \pm 0,01$ ; КБ I —  $147,6 \pm 3,6$ , II —  $160,8 \pm 5,9$ . Остальные обозначения те же, что на рис. 2.

бенно ЦХО в корковом веществе надпочечников.

Повышение концентрации кортикостерона в периферической крови, отмеченное в наших экспериментах, не дает достаточных оснований связывать зарегистрированные изменения ферментативной активности исключительно с воздействием стероидогенных иммуноглобулинов. В ряде работ показано, что стероидные гормоны, в частности кортизол и кортикостерон, способны влиять на ферментативную активность различных форм цитохро-

ма Р-450 в корковом веществе надпочечников. Продемонстрирована возможность взаимодействия цитохрома Р-450 и кортизола, приводящего к освобождению свободных радикалов, развитию перекисного окисления липидов мембран и инактивации энзима [22]. Влияние стероидов на ферментативную активность может быть опосредовано снижением кортикотропной функции гипофиза [25]. В опытах *in vivo* и *in vitro* было выявлено, что АКГГ существенно изменяет синтез ферментативно активных белков в надпочечниках [24, 30].

Однако в наших экспериментах изменение ферментативной активности в коре надпочечников в ответ на введение стероидогенных антител, по-видимому, не связано с вторичным повышением концентрации стероидных гормонов в периферической крови. Действительно, в опытах с хроническим введением гидрокортизона было выявлено снижение активности ЦХО и ЛДГ, но активность Г-6-ФДГ не изменилась (см. рис. 2, I). Таким образом, в надпочечниках в ответ на воздействие анти-ДНП-антител и введение гидрокортизона наблюдаются разнонаправленные изменения активности исследованных окислительных ферментов.

Эти данные дают основание предполагать, что отмеченное повышение ферментативной активности при введении анти-ДНП-антител есть проявление непосредственно и специфически связанного со стероидогенезом

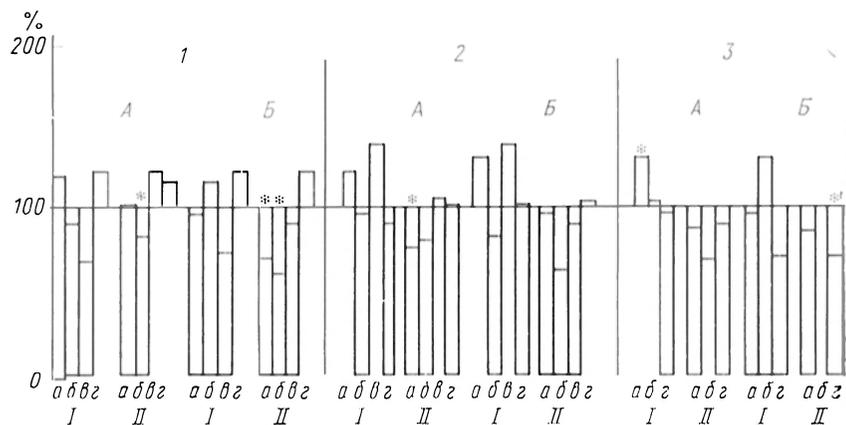


Рис. 4. Активность окислительных ферментов в селезенке (1), миокарде (2) и скелетной мышце (3) крыс при введении различных IgG.

Ферментативная активность (в мкмоль субстрата/мг белка·мин) и концентрация белка — КБ (в мг/г ткани) в органах неоперированных (I) и адреналэктомированных (II) крыс, принятые за 100 %: в селезенке — ЦХО I —  $0,90 \pm 0,10$ , II —  $6,08 \pm 0,36$ ; ЛДГ I —  $0,64 \pm 0,02$ , II —  $0,361 \pm 0,028$ ; Г-6-ФДГ I —  $3,6 \pm 0,3$ , II —  $1,92 \pm 0,09$ ; КБ I —  $101,2 \pm 10,0$ , II —  $130,3 \pm 5,6$ ; в миокарде — ЦХО I —  $7,55 \pm 0,39$ , II —  $64,63 \pm 3,50$ ; ЛДГ I —  $1,81 \pm 0,12$ , II —  $1,67 \pm 0,11$ ; Г-6-ФДГ I —  $1,1 \pm 0,1$ , II —  $1,12 \pm 0,10$ ; КБ I —  $100,0 \pm 1,1$ , II —  $99,2 \pm 5,5$ ; в скелетной мышце — ЦХО I —  $1,51 \pm 0,14$ , II —  $5,93 \pm 0,26$ ; ЛДГ I —  $2,63 \pm 0,23$ , II —  $2,12 \pm 0,21$ ; КБ I —  $78,5 \pm 6,3$ , II —  $80,8 \pm 4,6$ . Остальные обозначения те же, что на рис. 2.

действия указанных антител на клетки коркового вещества надпочечников.

Увеличение активности Г-6-ФДГ в коре надпочечников при воздействии стимуляторов стероидогенеза находит объяснение с точки зрения необходимости активации пентозного цикла. Повышение уровня активности ЦХО отражает интенсификацию аэробного энергетического обмена в клетках коры надпочечника, сопровождающую высокий уровень стероидогенеза.

Ниже представлены данные, полученные при исследовании влияния фракции IgG сывороток иммунизированных кроликов, фракции IgG анти-ДНП- и анти-ЯМ-антисывороток на активность окислительных ферментов в печени (рис. 3), а также влияния антител к ДНП и ЯМ на ферментативную активность в некоторых других органах — миокарде (рис. 4, 2), селезенке (рис. 4, 1), скелетной мышце (рис. 4, 3). Параллельное проведение экспериментов на адреналэктомированных и неоперированных животных позволило дифференцированно оценить участие в наблюдаемых изменениях ферментативной активности спектра стероидных гормонов, синтез которых стимулировался введением соответствующих антител, и эффект самих стимуляторов стероидогенеза.

Обнаружено, что в печени (см. рис. 3) введение анти-ДНП-антител вызывает заметное возрастание активности исследуемых ферментов. При этом динамика активности ЦХО и ЛДГ у адреналэктомированных и неоперированных животных имеет разнонаправленный характер, а изменения активности Г-6-ФДГ хотя и односторонние, но у адреналэктомированных животных незначительны. Существенных отклонений в изоферментном спектре ЛДГ в печени животных, обработанных различными антителами, не обнаружено. Таким образом, можно предположить, что антитела, выделенные после иммунизации кроликов фракцией ДНП клеток коркового вещества надпочечников, реализуют свое действие на активность окислительных ферментов в печени через надпочечник; по-видимому, печень не является мишенью непосредственного действия этих антител.

При анализе активности исследуемых ферментов в некоторых других органах неоперированных животных —

миокарде, селезенке, скелетной мышце — выявлено незначительное изменение ее в ответ на введение как анти-ДНП-антител, так и антител к ЯМ. При этом у адреналэктомированных животных была обнаружена тенденция к снижению активности окислительных ферментов при введении антител к ДНП и ЯМ.

Таким образом, сопоставление данных, полученных при исследовании активности Г-6-ФДГ, ЦХО и ЛДГ в органе-мишени, а также в печени и некоторых других органах, указывает на органоспецифичность действия иммуноглобулинов, полученных при иммунизации фракцией ДНП клеток коры надпочечника.

Отмечено, что активность ЦХО в надпочечниках наиболее тесно коррелирует со стероидогенным эффектом анти-ДНП-антител. Обращает на себя внимание более выраженное по сравнению с другими тканями опосредованное через надпочечники изменение ферментативной активности в печени — органе, непосредственно связанным с процессами метаболизма предшественника стероидных гормонов — холестерина.

В литературе широко обсуждается вопрос о природе тканеспецифичной экспрессии генома в клетках эукариот [16]. Некоторые авторы указывают на ключевую роль в этих процессах негистоновых белков (НГБ), хроматина, характерных для той или иной ткани организма [8, 21]. Очевидно, что антитела к тканеспецифическим НГБ могут явиться многообещающим цитологическим инструментом, с помощью которого станет доступным избирательное воздействие на функции различных органов.

Однако до недавнего времени использование антител к внутриклеточным антигенам *in vivo* было ограничено. Оставался неясным механизм проникновения иммуноглобулинов через цитоплазматические мембраны, хотя сам факт такого проникновения наблюдали неоднократно [19, 29]. Обнаружение рецептор-опосредованного эндоцитоза иммуноглобулинов во многих тканях [14, 15, 26] позволило некоторым исследователям показать способность антител к внутриклеточным антигенам направленно регулировать метаболические процессы, например репликацию ДНК в лимфоцитах [13].

Известно, что тканеспецифические белки хроматина относятся к НГБ, прочно ассоциированы с молекулой ДНК [11, 21], и в наших условиях выделение антигена седиментируются в составе ДНП. Мы рассматриваем стероидогенные эффекты анти-ДНП-антител и сопровождающую стероидогенез органоспецифичную активацию окислительных ферментов как следствие взаимодействия исследованных иммуноглобулинов с тканеспецифическими белками хроматина надпочечников. Ранее была продемонстрирована возможность обнаружения анти-ДНП-антител в ядрах надпочечниковых клеток после их введения *in vivo* [5].

Показано, что тканеспецифические негистоновые белки частично обнаруживаются и во фракции ДНП ядерного матрикса [12]. По-видимому, умеренный стероидогенный эффект и статистически достоверное увеличение ЦХО коры надпочечников в ответ на воздействие антител ЯМ объясняются существованием в составе исследуемых иммуноглобулинов антител к тканеспецифическим антигенным детерминантам.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Рига, 1959.
- Богомолец А. А. — Русск. врач, 1909, № 29, с. 972—978.
- Гончаров Н. П., Чекан С., Кацця Г. В. и др. — Вопр. мед. химии, 1979, № 1, с. 92—97.
- Гусев А. И. — В кн.: Иммунохимический анализ / Под ред. Л. А. Зильбера. М., 1968, с. 99—119.
- Зайчик А. Ш. — Пат. физиол., 1969, № 6, с. 52—56.
- Зайчик А. Ш. — В кн.: Цитотоксины в современной медицине. Киев, 1972, вып. 6, с. 71—74.
- Зайчик А. Ш. — Цитология, 1978, № 9, с. 1070—1074.
- Каравинов А. А., Афанасьев Б. П. — Молекул. биол., 1983, № 2, с. 213—231.
- Маркелов Н. М. — Лаб. дело, 1966, № 12, с. 707—711.
- Надилова Т. Я., Слуцкий И. П. — Там же, 1983, № 3, с. 40—44.
- Назарова Л. Ф., Ермакова В. М., Зотова Р. П., Уманский С. Р. — Биохимия, 1984, т. 49, с. 415—418.
- Назарова Л. Ф., Зотова Р. П., Ермакова В. П. — В кн.: Структура и функции клеточного ядра. Пуццино, 1984, р. 141—142.
- Alarcon-Segovia D., Llorente L., Ruiz-Arquelles A. — Clin. Immunol. Immunopath., 1982, vol. 23, p. 22—33.
- Alarcon-Segovia D., Llorente L. — Clin. exp. Immunol., 1983, vol. 52, p. 365—371.
- Brambell F. W. K., Hemmings W. A., Oakley C. L., Porter R. R. — Proc. roy. Soc. B, 1960, vol. 151, p. 478—482.
- Cartwright J. L., Abmayr S. M., Fleischman C. F. et al. — CRC. Crit. Rev. Biochem., 1982, vol. 13, p. 1—86.
- Chargaff E., Davidson J. The Nucleic Acids. New York, 1955, p. 324—325.
- Cooperstein S. J., Lazarow A. — J. biol. Chem., 1951, vol. 189, p. 665—672.
- Crampton C. F., Haurowitz F. — Science, 1950, vol. 112, p. 300—302.
- Glock G. E., Mc Lean P. — Biochem. J., 1953, vol. 55, p. 400—408.
- Hnilica L., Schmidt W. N., Stryjecka-Zimmer M. et al. — In: Biochemical and Biological Markers of Neoplastic Transformation. New York, 1983, p. 277—294.
- Hornsby P. I., Crivello J. F. — Molec. cell. Endocr. J., 1983, vol. 30, p. 123—147.
- Islam M. N., Pepper B. M., Briones-Urbina R., Farid N. K. — Europ. J. Immunol., 1983, vol. 13, p. 57—63.
- Kramer R., Mc Carthy I., Simpson E., Waterman M. — J. Steroid Biochem., 1983, vol. 18, p. 715—723.
- Krieger D. T. Cushing's Syndrome. Berlin, 1982.
- Limet J. N., Schneider Y. I., Vaerman I. P., Tranet A. — In: Protides of the Biological Fluids. Oxford, 1982, p. 423—426.
- Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. I., Randall R. I. — J. biol. Chem., 1951, vol. 193, p. 265—275.
- Pinchera A., Fenci G. F., Macchio E. et al. — Horm. Res., 1982, vol. 16, p. 317—328.
- Rozenkranz H. S., Erlanger B. F., Tanenbaum S. W., Beiser S. M. — Science, 1964, vol. 145, p. 282—283.
- Waterman M. R. — Xenobiotica, 1982, vol. 12, p. 773—786.
- Wroblewsky F., La Due J. S. — Proc. Soc. exp. Biol. N. Y., 1955, vol. 90, p. 210—213.

Поступила 10.11.84

#### EFFECT OF IMMUNOLOGIC STIMULATORS OF STEROIDOGENESIS ON ACTIVITY OF SOME OXIDATIVE ENZYMES IN ADRENAL GLANDS AND OTHER TISSUES

A. Sh. Zaichik, T. Ya. Nadirova, N. P. Ramenskaya, I. P. Slutsky, V. A. Bolibok, A. A. Kravtsova, V. V. Tyuleneva  
Chairs of Biochemistry and Pathophysiology, Pediatric Medical School, Leningrad

Effect of IgG from rabbits, immunized with deoxyribonucleoprotein and with nuclear matrix of rat adrenal glands, on activities of cytochrome c oxidase, glucose-6-phosphate (G6PD) and lactate (LDH) dehydrogenases was studied in rat adrenal glands, liver and spleen tissues, myocardial and skeletal muscles. After administration of the antibodies and deoxynucleoprotein activation of the oxidative enzymes was tissue-dependent. Activities of cytochrome c oxidase and G6PD were distinctly increased in adrenal glands. In other tissues studied the enzymatic activity was not either increased

(spleen, myocardium, skeletal muscle) or mediated through adrenal glands (liver tissue). The tissue-dependent activation of the oxidative enzymes, which accompanied the steroidogenic

effect of the immunoglobulins studied, was considered as a result of interaction between the antibodies and tissue-specific antigen determinants in adrenal gland chromatin.

УДК 615.276.4:577.112.853

Г. И. Чипенс, П. П. Зариньш, Л. П. Осис, Ю. Е. Анцанс

## ПЕРВИЧНАЯ СТРУКТУРА И ВИДОВАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ ИММУНОПОЭТИНОВ

Институт органического синтеза АН Латвийской ССР, Рига

Большинство реакций гуморального и клеточного иммунитета определяется и реализуется взаимодействием трех основных типов иммунологически активных клеток — В-, Т-лимфоцитов и макрофагов. В настоящее время известно несколько десятков субпопуляций этих клеток [3], что свидетельствует о высокой дифференциации их функций. Большое общее число лимфоцитов (в организме человека около  $10^{12}$ ) и потенциальных клонов ( $10^8$ ), участие в процессах кооперации при высокой дифференциации функций требуют для управления и координации их действия наличия эффективной регуляторной системы. Исследования последних лет свидетельствуют, что наряду с гормонами тимуса, интерлейкинами, монокинами и другими клеточными факторами функции иммунорегуляции осуществляют также молекулы иммуноглобулинов (Ig) [21], которые являются предшественниками регуляторных пептидов, образующихся в реакциях ограниченного протеолиза [2]. В 1970 г. был выделен первый низкомолекулярный пептид этого ряда — тафтсин — тетрапептид Thr—Lys—Pro—Arg иммуноглобулина G (IgG Eu 289—292), имеющий весьма широкий спектр биологического действия (стимуляция фагоцитоза, биосинтеза антител и др. [9]). В Институте органического синтеза АН Латвийской ССР был обнаружен новый иммунорегулятор — ригин (Gly—Gln—Pro—Arg, IgG Eu 341—344), также имеющий широкий спектр биологического действия, который, однако, отличается от такового тафтсина [1, 10].

Изыскание новых фрагментов IgG как потенциальных иммунорегуляторов можно проводить различными методами. Один из эмпирических подходов к этому — так называемый метод «делитиации», или «фрагментации»,

первичной структуры Ig, т. е. последовательный синтез и проверка биологической активности фрагментов Ig, включающих 8—10 аминокислотных остатков [21]. Другой путь — это априорное выявление активных участков или фрагментов на основе известных закономерностей структурной и функциональной организации пептидно-белковых веществ и механизмов их действия [5, 6]. Применяя представления о квазициклических структурах активных центров пептидов и белков [4, 6], механизмов реакций ограниченного протеолиза и квазициклизации [7] и некоторые принципы теории информации, мы обнаружили новую группу иммунологически активных пептидов — потенциальных природных биорегуляторов [11].

Применение принципа квазициклизации к изучению фермент-субстратного взаимодействия позволяет предложить для реакций ограниченного протеолиза следующую модель (рис. 1). Ферментативное расщепление пептидной связи (фермент  $F_2$ ) приводит к образованию свободных амино- и карбоксильных групп (фрагменты 2 и 3), которые при взаимодействии с функциональными группами боковых остатков аминокислот пептидной цепи по-

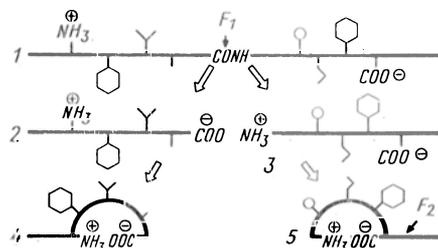


Рис. 1. Схема реакций ограниченного протеолиза и квазициклизации.

Пептидная цепь условно показана в виде черной ленты с некоторыми боковыми остатками аминокислот (см. текст).