

УДК 612.433.018

А. М. Утевский, В. О. Осинская

ПЕРЕКЛЮЧЕНИЕ ПУТЕЙ ОБМЕНА ГОРМОНОВ КАК ФАКТОР РЕГУЛЯЦИИ

В настоящее время многими авторами получено экспериментальное подтверждение концепции функционального обмена гормонов (представление о роли продуктов превращения гормонов в механизме их действия), выдвинутой А. М. Утевским в 40-х годах [4, 5] и экспериментально обоснованной нами и нашими сотрудниками [7] при изучении в разных условиях метаболизма и функции адренергических гормонов-медиаторов (катехоламинов). Эта концепция приобретает все более общее значение, оказывается приложимой не только к катехоламинам (адреналину, норадреналину, дофамину), но и к другим гормональным и медиаторным факторам.

Концепция функционального обмена гормонов-медиаторов в своем развитии прошла несколько этапов:

1. Выяснение того, что адренергические гормоны-медиаторы в процессах своего превращения образуют метаболиты, утратившие многие свойства и функции нативных гормонов, но обладающие новыми свойствами и функциями, проявляющие регуляторное и биокаталитическое действие, могущие влиять на различные звенья биохимической динамики эффекторных клеток и на их функциональную активность, а также способные модифицировать фармакодинамические и физиологические эффекты самих нативных гормонов и медиаторов. На основании изучения действия метаболитов катехоламинов, в особенности продуктов их «хиноидного» окисления (адренохромов, адренолутинов) нами был сформулирован принцип участия продуктов обмена катехоламинов в механизме их действия.

2. Установление, на основании данных о неоднозначной биологической активности метаболитов, которые образуются из катехоламинов на разных путях их обмена, значения направленности этого обмена, преимущественного превращения их под влиянием митохондриальной моноаминоксидазы с образованием так называемых «аминогенных альдегидов», катехол-О-метилтрансферазы с образованием метанефринов или ферментов дыхательной цепи, направляющих обмен катехоламинов по «хиноидному» пути с образованием адренохинонов, «хромов» и «лутинов». На основании данных о различных свойствах и функциях метаболитов катехоламинов, образующихся на разных путях их превращения, нами был сформулирован принцип функционального значения не только количества гормона и интенсивности его превращения под влиянием ферментов эффекторных клеток, но и пути, по которому осуществляется это превращение.

3. Накопление данных, показавших не только различные свойства и функции метаболитов катехоламинов, образующихся на разных путях их обмена, но также возможность и значение «переключения» (шунтирования) обмена катехоламинов с одного пути превращения на другой или другие. Так например, было показано, что при охлаждении

животных, у них усиливают холаминов. Это можно рассмотреть возникающие на это окислительного фосфорилирования ряда метаболических процессы или индуцируемые явления были обнаружены нами и функциональных состояния в этих процессах.

Переключение путей обмена экспериментальном тиреоток гипоксии, действии агонистов. В этот период были получены данные о значении процессов в животном организме и организмов участвующих в этих процессах.

Несмотря на большое количество указаний предположения связывают начало ферментативного инактивирования. Между регуляторов, в частности передачи нервного импульса, диментативного превращения «ацетилхолин-холинэстеразы» лина, элиминирования его и энергетическим механизмом (reuptake). При этом часть симпатического нейрона под моноаминоксидазы, но значительная накапливаясь в везикулах хват). Таким образом, скорость катехоламинов в ряде случаев, а ферментативные превращения и другие) играют гормонально-медиаторных с генез их биологически активны.

Следующие формы или нергических гормонов-медиаторных клеток (клеток-мишеней) изменение в работах наших авторов.

Во-первых — непосредственное действие таких продуктов превращения дофамина на процессы внутриокислоредукции, гликолиз и генных альдегидов» на отделов на захват норадреналина.

Во-вторых, соединение их молекулами, например, папавериноподобным действием на из нативного дофамина и «аминогенными альдегидами» нений катехоламинов с хининовыми новыми свойствами и но

животных, у них усиливаются процессы «хиноидного» окисления катехоламинов. Это можно рассматривать как адаптивную реакцию, поскольку возникающие на этом пути адренохиноны, разобщая процессы окислительного фосфорилирования, способствуют направленному сдвигу ряда метаболических процессов в сторону термогенеза. Спонтанные или индуцируемые явления шунтирования обмена катехоламинов были обнаружены нами и нашими сотрудниками при различных функциональных состояниях животного организма и патологических процессах.

Переключение путей обмена катехоламинов отмечалось нами при экспериментальном тиреотоксикозе, экспериментальной гипертонии, при гипоксии, действии агонистов и антагонистов катехоламинов и т. д. В этот период были получены данные о физиологическом и патогенетическом значении процессов шунтирования обмена катехоламинов в животном организме и организме человека и дана первая характеристика участвующих в этих процессах регуляторных и ауторегуляторных механизмов.

Несмотря на большое число экспериментальных данных, подтверждающих указанные представления, до настоящего времени еще часто связывают начало ферментативного превращения катехоламинов с их инактивированием. Между тем так называемое инактивирование этих регуляторов, в частности норадреналина в условиях синаптической передачи нервного импульса, достигается главным образом не путем ферментативного превращения медиатора, как это отмечается в системе «ацетилхолин-холинэстераза», а с помощью транслокации норадреналина, элиминирования его из синаптической щели, осуществляемого энергозависимым механизмом «нейронального» захвата норадреналина (*reuptake*). При этом часть норадреналина, захваченного окончаниями симпатического нейрона подвергается действию митохондриальной моноаминоксидазы, но значительная часть его избегает этого действия, накапливаясь в везикулах («гранулярный» или «везикулярный» захват). Таким образом, срочное выключение действия нативных молекул катехоламинов в ряде случаев связано с сохранением их структуры, а ферментативные превращения (различные виды окисления, О-метилирование и другие) играют двоякую роль — постепенное устранение гормонально-медиаторных структур с их специфическим действием и генез их биологически активных метаболитов.

Следующие формы или способы действия продуктов обмена адренергических гормонов-медиаторов на процессы и функции эффекторных клеток (клеток-мишеней) получили экспериментальное подтверждение в работах наших сотрудников, а также в исследованиях других авторов.

Во-первых — непосредственное регуляторное и биокаталитическое действие таких продуктов превращения адреналина, норадреналина и дофамина на процессы внутриклеточного обмена; хинонов и лутинов на оксидоредукции, гликолиз и окислительное фосфорилирование; «аминогенных альдегидов» на отдельные звенья пентозного цикла; метанефринов на захват норадреналина и связанные с этим процессы.

Во-вторых, соединение метаболитов катехоламинов с нативными их молекулами, например, образование сосудистоактивных веществ с папавериноподобным действием (внутриклеточный синтез папаверолина из нативного дофамина или норадреналина с образующимися из них «аминогенными альдегидами») или возникновение комплексных соединений катехоламинов с хиноидными продуктами их обмена, обладающих новыми свойствами и новыми функциями.

ль-
нов
зме
ри-
че-
ор-
все
ла-
мо-
ем
ро-
гие
ой-
кое
на-
ак-
че-
ии
ук-
ми
юв
че-
юв
на,
юй
ль-
юв
ли-
, и
ях
ев-
че-
ия
му
ва
ту-
ия»
на
ии

В-третьих, влияние продуктов превращения катехоламинов на функцию их нативных молекул, стимулирование, ингибирование или даже извращение их фармакодинамического, гормонально-регуляторного или биокаталитического действия.

Указанные формы структурного и функционального взаимодействия адренергических гормонов-медиаторов с их метаболитами, образующимися на разных путях их превращения, тесно связаны друг с другом и в значительной степени определяют участие метаболических, ауторегуляторных систем эффекторных клеток в формировании их интегрального ответа на гормонально-медиаторные сигналы катехоламинов во взаимодействии центральной регуляции и клеточной ауторегуляции.

В этом взаимодействии существенная роль принадлежит также состоянию и функции адренореактивных структур, различных адренорецепторов, а также процессам связывания катехоламинов и их метаболитов не специфическими рецепторными, а другими системами, различными формами захвата (*uptake*), привлекающими в последнее время пристальное внимание исследователей. Как в отношении катехоламинов, так и других гормональных факторов эффекторные клетки располагают рядом специфических акцепторов (рецепторов), связывающих этот фактор («узнавание» гормона), претерпевающих соответствующие конформационные изменения и влияющие на образование «вторых медиаторов» гормонального действия или иным путем передающие гормональный сигнал на геном, ферментно-метаболические циклы и мембраны эффекторной клетки. Часть рецепторов может находиться в недействительном состоянии и включаться только при определенных условиях. Рецепторы обычно локализованы в мембранах (рецепторы гормонов-пептидов и катехоламинов), в цитозоле (рецепторы гормонов-стероидов) и в ядре (рецепторы йодированных тиронинов). Возможно перемещение (транслокация) комплекса «рецептор — гормон» с поверхности мембраны внутрь клетки, явление так называемой «интернализации». Биологическое значение такой делокализации мембранотропных гормонов с соответствующими рецепторами еще неясно.

Подобно тому, как катехоламины послужили объектом и моделью для анализа общего вопроса о роли обмена гормонов в механизме их действия, адренорецепторы оказались удобным объектом для анализа второй стороны этой проблемы — возможности участия во взаимосвязи и взаимодействии центральной регуляции и клеточной ауторегуляции процессов формирования, активирования, транслокации гормонально-рецепторных структур клетки.

Это связано с хорошо изученными за последние годы, свойственными адренорецепторам сдвигами при изменившихся условиях, а также с описанными для катехоламинов различными формами нерепцепторного (парарецепторного) захвата их [1, 6, 9, 10] и возможности реципрокных функциональных взаимосвязей между этими процессами «захвата» и состоянием адренорецепторов [2].

В ряде работ [11, 12] показано, что понижение температуры перфузионной жидкости в опытах на изолированном сердце сопровождается активированием альфа-адренорецепторных реакций и некоторым угнетением бета-адренорецепторных и анализируется вопрос о причинах этих сдвигов и о возможности трансформации одних адренорецепторов в другие.

В лаборатории биохимии нейрогуморальных систем нашего института [8] показано, что после выдерживания срезов сердца животных

при пониженных температурах наблюдаются «следовые» явления катехоламинов и связи этих процессов также в отношении этих рецептористам. Получены данные, указывающие на изменение адренорецепторов и изменением этих рецепторов и нерекатехоламинов.

В чем состоит биологическое значение катехоламинов, в частности норадреналина, — не так легко объяснимым, и в то же время, как и все остальное, телом далеко не простые и трудные для понимания. Захват, согласно современным представлениям, — не методом ограничения контактов, а с помощью рецепторов, срочного элиминирования и повторного использования этих рецепторов («подзарядки» им везикулярно). Это предположение выдвинуто также предположением, что в нейрон информации о состоянии рецепторов [6]. «Экстранейрональное» действие симпатического нерва не контактирующим непосредственно с нервными окончаниями. Но в чем биологическое значение «нерепепторного» захвата, свертываемости, не передающими данными цепными, каскадными рецепторами. Маловероятно, что регулятора, хотя такой и есть. Можно предположить, что «проникновение» в клетку части медиатора) без проявления молекул. А так как в клетке происходит катаболизм с образованием, включающихся в биохимический нейрональный захват катехоламинов, так и парарецепторным образом «регулятора» включения гормона-медиатора, то его биологическое значение еще один этап разделения гормонов-медиаторов, включения процессов и функций наряду с путями их обмена, механизмами соответствующих рецепторов и механизмами, проводящими медиаторные сигналы нативными «парарецепторными», «обходя» встречу катехоламинов с соответствующими катаболизмом.

Изученные нами и подтвержденные функционально-метаболические основы концепции о роли гормонов-медиаторов в механизмах к биохимии и патохимии стероидной и белковой природы,

при пониженных температурах (как плюсовых, так и минусовых) наблюдаются «следовые» явления, сдвиги различных форм захвата катехоламинов и связи этих процессов с состоянием адренорецепторов, а также в отношении этих рецепторов к специфическим агонистам и антагонистам. Получены данные, указывающие на возможность трансформации адренорецепторов и изменчивости реципрокной связи между состоянием этих рецепторов и нерепепторными механизмами захвата катехоламинов.

В чем состоит биологическое значение процессов «захвата» катехоламинов, в частности норадреналина. Оно кажется вполне понятным и легко объяснимым, и в то же время анализ его ставит перед исследователем далеко не простые и труднорешаемые задачи. «Нейрональный» захват, согласно современным представлениям, служит основным механизмом ограничения контакта медиатора с соответствующими рецепторами, срочного элиминирования его из синаптической щели, а также повторного использования этого медиатора, своеобразным способом «подзарядки» им везикулярного аппарата симпатического нейрона. Было выдвинуто также предположение о передаче с помощью этого процесса в нейрон информации о состоянии адренорецепторов эффекторной клетки [6]. «Экстранейрональный» захват способствует диффузному действию симпатического медиатора, проникновению его к клеткам, не контактирующим непосредственно с окончаниями симпатических нервов. Но в чем биологический смысл наличия в эффекторных клетках «нерепепторного» захвата, связывания медиатора или гормона структурами, не передающими дальше их регуляторные сигналы, не возбуждающими цепные, каскадные реакции, как это свойственно специфическим рецепторам. Маловероятно представление о простом резервировании регулятора, хотя такой процесс, очевидно, тоже имеет место. Можно предположить, что «парарецепторным» путем осуществляется проникновение в клетку части циркулирующего гормона (нейрогормона, медиатора) без проявления специфического действия его нативных молекул. А так как в клетке гормон или медиатор подвергается процессам катаболизма с образованием функционально активных метаболитов, включающихся в биохимическую динамику клетки, то «экстранейрональный» захват катехоламинов, осуществляемый как рецепторными, так и парарецепторными механизмами, может играть роль своеобразного «регулятора» включения в действие то нативных молекул гормона-медиатора, то его биологически активных метаболитов. Так возникает еще один этап развития концепции «функционального обмена гормонов-медиаторов», включающий возможное участие в регуляции процессов и функций наряду с нативными гормонами, различными путями их обмена, механизмами их шунтирования, также изменчивость соответствующих рецепторов и сдвиги соотношения между рецепторными механизмами, проводящими в клетку специфические гормонально-медиаторные сигналы нативных молекул катехоламинов и механизмами «парарецепторными», «обходящими» это действие и способствующими встрече катехоламинов с соответствующими ферментами, участвующими в их катаболизме.

Изученные нами и подтвержденные исследованиями других авторов функционально-метаболические параметры катехоламинов, легшие в основу концепции о роли продуктов и путей обмена адренергических гормонов-медиаторов в механизме их действия, оказались применимыми к биохимии и патохимии йодированных тиронинов, гормонов стероидной и белковой природы, продукты превращения которых являют-

ся биологически активными веществами и которые имеют каждый как бы несколько «степеней свободы», то есть способность превращаться в эффекторных клетках по разным путям с образованием промежуточных продуктов с различными свойствами и действием на биологические структуры, процессы и функции.

Заслуживают внимания данные последних лет, полученные в ряде лабораторий, показавшие возможность ступенчатого расщепления некоторых гормональных белков с образованием ряда фрагментов, обладающих новым специфическим регуляторным действием, причем часть таких фрагментов проявляет влияние на те или другие функции центральной нервной системы и протекающие в ней нейрохимические и нейрофизиологические процессы. Примером таких явлений может служить распад нейрогормонального пептида (31 K*-пептид), отщепляющего молекулу адренокортикотропного гормона, который, в свою очередь, может отщепить альфа-меланостимулирующий гормон, а остаток нативного пептида распадается с образованием бета-меланостимулирующего гормона, гамма-липотропина и олигопептидов со свойствами эндорфинов и энкефалинов.

Таким образом, процессы функционального обмена регуляторов, превращение их в новые вещества с новыми регуляторными функциями имеют широкое распространение и играют, очевидно, существенную роль в нейрогуморальной регуляции, в общей интеграции процессов и функций в животном организме.

Представление о функциональном значении различных путей обмена гормонов и медиаторов и о возможности «переключения» этих путей открывает некоторые новые горизонты для анализа вопросов взаимосвязи и взаимодействия центральной (нейрогуморальной) регуляции и клеточной (метаболической) ауторегуляции, взаимосвязи обмена гормонов и состояния соответствующих рецепторов, а также взаимодействия метаболизма гормонов и формирования активных нейрогормональных факторов. «Переключение» обмена гормонов в эффекторных клетках с одного пути на другой или другие, а также изменчивость соответствующих рецепторов играет существенную роль в адаптации организма к изменившимся условиям и в защитных реакциях на повреждающие факторы стрессорные и экстремальные состояния. Вместе с тем, эти сдвиги могут быть следствием развития патологического процесса и звеном, инициирующим формирование новых патогенетических факторов. В интегральной характеристике регуляции процессов и функций в различных условиях нормы и патологии (работа, утомление и тренировка, гипоксия, гипо- и авитаминозы, эндокринопатии, заболевания сердечно-сосудистой системы, травматический и анафилактический шок, гипотермия, а также при криоконсервации, отогреве и трансплантации биологических объектов) большое значение имеет не только уровень гормонов и «крутизна» изменений этого уровня («метаболический коэффициент» и «метаболический градиент» гормонов), но и направленность их превращения в эффекторных клетках («метаболический вектор» гормонов) и возможности «переключения» («шунтирования») этого превращения.

Заканчивая изложение работы, посвященной 100-летию со дня рождения академика Александра Александровича Богомольца, хочется отметить, что в исключительно многогранном и плодотворном творчестве этого выдающегося ученого определенное место занимали вопро-

сы корреляции процессов и нервной системы и эндокринной системы, что основной задачей его и представляло о том, что и управляют всеми проявлениями жизни, и подчеркнуть, что и ловлены не только свойства клеточных элементов, но и их зависимость от некоторых веществ.

Список литературы

1. Авакян О. М. Фармакологическая регуляция. Ереван: Изд-во АН Армянской ССР, 1968.
2. Манухин Б. Н., Бердышева Л. И. Меланостимулирующий гормон в эндокринном процессе.— В кн.: Катышев В. И. и др. Меланостимулирующий гормон. М., 1971, с. 151.
3. Основні напрямки робіт академіка А. М. Утевського. Вид-во АН УРСР, 1945. 29 с.
4. Утевский А. М. Данные и перспективы исследования в физиологии и клинике.— В кн.: Успехи биологической науки. М., 1959, т. 1, с. 16—19.
5. Утевский А. М. Роль обмена гормонов в регуляции функций. Киев, 1959.
6. Утевский А. М. Некоторые вопросы нейрохимии.— В кн.: Успехи нейрохимии. Л., 1971, т. 1, с. 16—19.
7. Утевский А. М., Осинская В. О. Эндокринология и нейрохимия.— В кн.: Успехи биологической науки. М., 1971, т. 1, с. 16—19.
8. Утевский А. М., Чуйко В. А., Гаврилов В. П. Гормоны и их органы к захвату катехоламинов.— В кн.: Успехи биологической науки. М., 1971, т. 1, с. 16—19.
9. Gillespie J. S. Uptake of noradrenaline by the isolated atria of guinea pig. 1974, 23, p. 136—141.
10. Iversen L. L. Uptake mechanism of noradrenaline by the isolated atria of guinea pig. 1974, 23, N 14, p. 1927—1937.
11. Mori K. et. al. Influence of tenatone on the isolated atria of guinea pig. 1974, 23, N 14, p. 1937—1947.
12. Opperman J. A., Ryan C. F., Hargrave J. A. Effect of tenatone on the isolated atria to sympathetic activity. 1974, 23, N 14, p. 1947—1953.

Институт проблем криобиологии и криомедицины АН УССР, Харьков

* K-1000 дальтон

сы корреляции процессов и функций, вопросы физиологии вегетативной нервной системы и эндокринологии. Александр Александрович писал, что основной задачей его и сотрудников было «доказать ошибочность представления о том, что продукты внутренней секреции — гормоны управляют всеми проявлениями телесной и психической жизни организма, и подчеркнуть, что влияние гормонов на эти проявления обусловлены не только свойствами самих гормонов, но, в первую очередь, клеточных элементов, которым свойственна специфическая чувствительность к некоторым веществам...» [3].

Список литературы

1. Авакян О. М. Фармакологическая регуляция высвобождения и захвата норадреналина. Ереван: Изд-во АН АрмССР, 1973. 306 с.
2. Манухин Б. Н., Бердышева Л. В., Волина Е. В. Роль адренорецепции в адренергическом процессе.— В кн.: Катехоламинергические нейроны. М.: Наука, 1979, с. 139—151.
3. Основні напрямки робіт академіка Олександра Олександровича Богомольця. Київ: Вид-во АН УРСР, 1945. 29 с.
4. Утевский А. М. Данные и перспективы изучения обмена адреналина в эксперименте и клинике.— В кн.: Успехи биол. химии. М., 1950, т. 1, с. 423—455.
5. Утевский А. М. Роль обмена гормона в механизме его действия.— В кн.: Механизм действия гормонов. Киев, 1959, с. 27—37.
6. Утевский А. М. Некоторые нейрохимические аспекты обмена катехоламинов.— В кн.: Успехи нейрохимии. Л., 1974, с. 165—174.
7. Утевский А. М., Осинская В. О. Функциональный обмен регуляторов обмена в эндокринологии и нейрохимии.— Укр. биохим. журн., 1975, 47, № 6, с. 683—695.
8. Утевский А. М., Чуйко В. А., Губина Н. Ф. Влияние охлаждения на способность некоторых органов к захвату катехоламинов.— Укр. биохим. журн., 1980, 52, № 1, с. 16—19.
9. Gillespie J. S. Uptake of noradrenaline by smooth muscle.— Brit. Med. Bull., 1973, 29, p. 136—141.
10. Iversen L. L. Uptake mechanism for neurotransmitter amines.— Biochem. Pharmacol. 1974, 23, N 14, p. 1927—1937.
11. Mori K. et. al. Influence of temperature on the sensitivity of the adrenoreceptors in the isolated atria of guinea pigs and rats.— Europ. J. Pharmacol., 1979, 55, p. 189—197.
12. Opperman J. A., Ryan C. F., Haavic C. O. Temperature dependent changes in sensitivity of isolated atria to sympathomimetic amines.— The Pharmacologist, 1969, 11, 243—253.

Институт проблем криобиологии и криомедицины
АН УССР, Харьков

Поступила в редакцию
4.XI 1980 г.