

УДК 577.352:612.014

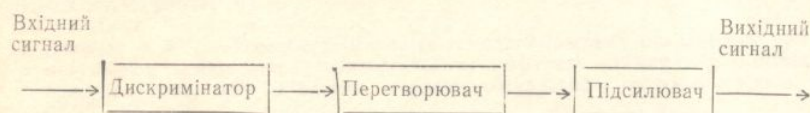
В. Р. Могилевич, Г. В. Островська, В. К. Рибальченко

Інформаційні аспекти взаємодії регуляторних пептидів з клітинними мембранами

С позиций теории информации рассмотрены механизмы взаимодействия регуляторных пептидов (РП) с плазматическими мембранами (ПМ) эффекторных клеток. Рассчитаны количество информации, которую несут молекулы РП в растворе, и коэффициент избыточности при связывании РП с ПМ клетки. Охарактеризовано участие различных компонентов мембраны в трансдукции информационного сигнала. На основании результатов собственных исследований и данных литературы проанализирована роль липидного матрикса мембраны во взаимодействии РП с клеткой. Предложена схема регуляции информационного воздействия РП на клетку.

Вступ

Передача інформації за допомогою регуляторних пептидів (РП) вже багато років викликає постійну увагу дослідників у різних галузях біологічної науки. Молекулярні механізми, що функціонують при взаємодії РП з плазматичною мембраною (ПМ) ефекторної клітини, досліджуються за допомогою методів біофізики і біохімії, імунології і фізичної хімії тощо. Сформульована і дістала багатьох експериментальних підтверджень система поглядів щодо гормон-рецепторної взаємодії. Згідно з нею пептидний біорегулятор зв'язується із специфічним рецептором (яким є білок ПМ), що призводить до зміни конформації утвореного ліганд-рецепторного комплексу, який стає спроможним регулювати (за участю G-білків) ефекторні системи вторинних месенджерів. Результатом є зміни функціональної активності ефекторної клітини. Саме в цьому, як вважається, і полягає передача інформації ззовні в клітину. З позицій кібернетики такий процес може бути представлений у вигляді слідуєчої схеми [27]:



Тут дискримінатором є рецептор, який пізнає і відбирає сигнал, перетворювач — це G-білок, який передає сигнал на один із підсилювачів — аденілатциклазу, фосфоліпазу, канал тощо.

Разом з тим, в останні роки, отримано багато даних, які свідчать про можливість безпосередньої і первинної (по відношенню до зв'язування з рецептором) взаємодії РП з ліпідним матриксом мембран [4, 11, 13, 14, 23, 28]. Одним із авторів була сформульована гіпотеза щодо ролі такої взаємодії у впливі нейрогіпофізарного гормону окситоцину на міюти тонкої кишки кроля [15]. В експериментах на модельних мембранах і функціонально активних комплексах, таких як біомолекулярна ліпідна мембрана — ПМ ефекторної клітини, отримані резуль-

© В. Р. МОГИЛЕВИЧ, Г. В. ОСТРОВСЬКА, В. К. РИБАЛЬЧЕНКО, 1993

тати, що свідчать про пове-
пофізарних гормонів, субст-
їдних пептидів — та їх влас-
чись в ліпідний матрикс. В-
вання молекули РП набува-
ливо, і впливають на функції

У нашій роботі проана-
сом мембрани з точки зору т

Інформаційне навантаження

Інформація, що її несуть РП
Як відомо, у розчині молеку-
конформаціях, що характе-
[7]. Тобто, будь-який РП н-
а форма його молекул мож-
стосується і циклічних пепт-
формаційна рухомість їх м-
теорії інформації кожен з т-
досить велику кількість інф-
формерів. У таблиці подано
деяких пептидних молекул
конформаційного аналізу, і
РП у розчині, яку розрахов-
За формулою Шеннона,

де H — кількість інформації
чення H у бітах $K = 1/\ln 2$;
..., N ; N — число можливи-
Оскільки вірогідності з
формації однакові [7], то

$P_1 =$

Тоді $H(x)$ буде максимальн-

Таким чином, кількості
винній структурі пептидної
низкоенергетичних конфор-
тому, щоб клітина мала м-
то «перекласти» її на мову
го необхідно відокремити «
і призведе до відповіді клі-
мацію як структуру, маємо
кула РП повинна мати б
ру [17].

Участь ліпідного матриксу в передачі інформації

Можливість взаєм-
мембрани. Загальнопри-
них рецепторів будь-яких
ня з ними молекул пептид-
можливості взаємодії РП
14, 23, 28] як першого ета-
реалізується двохетапна ре-
етапі, при взаємодії пепти-
розподіл молекул РП за в-
них та імплантація їх у б-
заряду поверхні мембрани

тати, що свідчать про поверхневу активність багатьох РП — нейрогіпофізарних гормонів, субстанції Р, брадикініну, ангіотензинів, опіоїдних пептидів — та їх властивість модифікувати мембрани, вбудовуючись в ліпідний матрикс. В результаті такого пептид-ліпідного зв'язування молекули РП набувають певної конформації, в якій вони, можливо, і впливають на функціональний стан клітини.

У нашій роботі проаналізована взаємодія РП з ліпідним матриксом мембрани з точки зору теорії інформації.

Інформаційне навантаження молекул РП

Інформація, що її несуть РП, обумовлена структурою їх молекул [17]. Як відомо, у розчині молекули пептидів можуть знаходитися у кількох конформаціях, що характеризуються низькою внутрішньою енергією [7]. Тобто, будь-який РП не має у розчині певної сталої конформації, а форма його молекул може бути описана набором конформерів. Це стосується і циклічних пептидів [8, 25], не зважаючи на те, що конформаційна рухомість їх молекул обмежена. Таким чином, з поглядів теорії інформації кожен з таких пептидів, знаходячись у розчині, несе досить велику кількість інформації, пропорційну числу можливих конформерів. У таблиці подано кількість низькоенергетичних конформацій деяких пептидних молекул, розраховану за допомогою теоретичного конформаційного аналізу, і кількість інформації, що відповідає даним РП у розчині, яку розраховували, виходячи із слідуючих положень.

За формулою Шеннона,

$$H = -K \sum p_i \ln p_i, \quad (1)$$

де H — кількість інформації молекули РП; K — коефіцієнт для визначення H у бітах $K = 1/\ln 2$; p_i — вірогідність i -ї конформації, $i = 1, 2, \dots, N$; N — число можливих конформацій молекули.

Оскільки вірогідності знаходження молекул РП у тій чи іншій конформації однакові [7], то

$$p_1 = p_2 = \dots = p_i = 1/N. \quad (2)$$

Тоді $H(x)$ буде максимальною, а саме

$$H_{\max} = K \ln N. \quad (3)$$

Таким чином, кількість інформації, що її запрограмовано у первинній структурі пептидної молекули, залежить від числа можливих низькоенергетичних конформерів у розчині. Проблема полягає лише у тому, щоб клітина мала можливість «зрозуміти» цю інформацію, тобто «перекласти» її на мову внутрішньоклітинних процесів. Але для цього необхідно відокремити «корисну» інформацію, тобто таку, яка саме і призведе до відповіді клітини, від надлишкової. Розглядаючи інформацію як структуру, маємо, що для цілеспрямованої її передачі молекула РП повинна мати більш-менш фіксовану просторову структуру [17].

Участь ліпідного матриксу плазматичної мембрани у передачі інформації

Можливість взаємодії РП з ліпідним матриксом мембрани. Загальноприйнята теорія постулює існування специфічних рецепторів будь-яких РП і необхідність безпосереднього зв'язування з ними молекул пептидів. Разом з тим, отримано докази відносно можливості взаємодії РП з ліпідним матриксом мембрани [4, 11, 13, 14, 23, 28] як першого етапу їх впливу на клітину. Тобто для клітини реалізується двохетапна рецепція інформаційного сигналу. На першому етапі, при взаємодії пептидів з мембранною поверхнею, відбуваються розподіл молекул РП за відстанню від мембрани, адсорбція деяких з них та імплантація їх у бішар. Це обумовлено існуванням від'ємного заряду поверхні мембрани і наявністю в пептидних молекулах аміно-

кислотних залишків, що мають певний заряд. В результаті РП будуть накопичуватися поблизу акцепторних сайтів специфічних рецепторів, що підвищує вірогідність і швидкість зв'язування з ними — на другому етапі.

Первинна обробка інформаційного сигналу. Як-що це справді так, то при переході з розчину на поверхню ПМ молекули РП в результаті електростатичних і гідрофобних взаємодій набувають певної (і єдино можливої) конформації. Тобто ми маємо справу вже не з набором конформерів із розподілом вірогідностей $R = (p_1, p_2, \dots, p_N)$, а з єдиною конформацією молекули пептиду з вірогідністю, що дорівнює 1. Відомо, що при зміні вірогідності від p до 1 зміну інформації можна розрахувати за такою формулою:

$$\Delta H = K \ln(1/p) = -K \ln p. \quad (4)$$

Оскільки $p = 1/N$ (див. вище), ця формула аналогічна формулі (3) і дає ті ж самі результати. Таким чином, в результаті такої взаємодії ми маємо значний виграш інформації, знову таки пропорційний числу можливих конформерів пептидної молекули у розчині. На цьому етапі проходить первинна обробка даних, наслідком якої є відбір саме корисної інформації.

Зауважимо, що оскільки, згідно з теорією, корисною є інформація, закладена лише в одній, біологічно активній, конформації РП, інші структури молекули несуть надлишкову інформацію. Надлишок інформації визначають коефіцієнтом надлишку, а саме:

$$R = 1 - H_i/H_{\max}. \quad (5)$$

Зрозуміло, що цей коефіцієнт буде більшим для тих РП, молекули яких мають більше число можливих конформерів у розчині (таблиця).

Таким чином, розглядаючи передачу інформації за допомогою рецепторів, дістаємо висновок, що на перший план виходить не кількість інформації, що її несуть молекули РП у розчині, а її якість, яку слідом за Волькенштейном [3] можна умовно визначити за мірою її ненадлишковості. Слід зазначити, що «надлишкова» для рецептора інформація, якої виявляється досить багато, теж може використовуватися клітиною. І дискримінатором цього інформаційного сигналу виступає ліпідна фаза мембрани. Цінність інформації, яка міститься у будь-якому повідомленні, обумовлена результатами рецепції цього повідомлення певною системою.

Зміни рецепції інформації в ході еволюції. У цій проблемі є ще один — еволюційний — аспект. Справа в тому, що при виникненні практично вони, скоріше за все, були відокремлені від навколишнього середовища структурою, аналогічною біомолекулярній ліпідній мембрані. І для сприйняття клітиною будь-якої інформації зовні сигнали, що її переносять, повинні були змінювати властивості такої мембрани. Серед таких сигналів були і молекули пептидів, які синтезувалися іншими практиками. Передача їх інформації і відбувалася

Кількість інформації, що несуть деякі пептиди, знаходячись у розчині

Пептид	Число конформерів у розчині	Кількість інформації у розчині (H), біт	Коефіцієнт надлишку
Ангіотензин II	5	2,322	0,800
Брадикінін	12	3,585	0,917
Вазопресин	11	3,459	0,909
Енкефаліни	10	3,322	0,900
Люліберін	3	1,585	0,667
α -Меланотропін	13	3,700	0,923
Окситоцин	6	2,585	0,833
Субстанція Р	13	3,700	0,923
Тафін	5	2,322	0,800
Тетрагастрін	22	4,459	0,955
Тіроліберін	6	2,585	0,833

на рівні ліпідного бішару набути молекулами РП мембрани, виявлявся у зм'якшенні мікров'язкості, провідності дія може обумовлювати в. Відгуком цього, можливо гіотензин II, на ліпідні молекули Р, неопосередковані ре

Зрозуміло, що такий люції виникають спеціаль більш вибіркового сприйняття у зміні внутрішньоклітинних рецепторів треба р як синтез нових білків з філювання» вже існуючих функціональною активності рецепторами багатьох білків є комплекси ліпідних і білків

Але знову таки залишилося зв'язування молекул РП з мембраною, припустити, що рецептори вже існуючих конформації, яку вони мають, як було показано вище, акцепторні сайти рецепторів поблизу поверхні мембрани це підвищує вірогідність РП, а з іншого, — дає змогу

Функцію рецепторів вважається [9], раніше відомо, зважаючи на одержані дані з G-білками субстанції [21].

Таким чином, стає зрозумілим, що мембрани не тільки виступають в якості транскрипції і трансдукції сигналу, але й матриксу мембрани з білками та ампліфікаторами, які не тільки інтенсифікують швидкість латеральної дифузії зв'язаних білків, що значно збільшує ефект того, взаємодія РП з мембраною дає певні ефекти, які охоплюють

Деякі наслідки зв'язування РП з мембраною. На нашу думку, важливими результатами є ті, що ліпідний бішар мембрани середовища і стають недодоступними для пептидази локалізовані в бішарі для корекції регуляторних процесів РП на клітину, а також результат полягає в тому, що молекули можуть швидко дифундувати (латеральної дифузії), знаходячись в бішарі. Тим самим підвищується швидкість зв'язування РП з мембраною, будовані у ліпідний бішар, що дає змогу модіювати з експонованими білками. В результаті збільшення активності мембранозв'язаних

на рівні ліпідного бішару. Інформаційний вплив, що відбувався при набутті молекулами РП певної конформації при їх взаємодії з ліпідами мембрани, виявлявся у зміні фізико-хімічних характеристик мембрани: мікров'язкості, провідності тощо. Взагалі, така пептид-ліпідна взаємодія може обумовлювати неспецифічну дію біологічно активних речовин. Відгуком цього, можливо, є вплив таких пептидів, як окситоцин і ангіотензин II, на ліпідні мембрани [12, 20], фізіологічні ефекти субстанції Р, неопосередковані рецепторами [24, 26].

Зрозуміло, що такий вплив був досить неспецифічним. В ході еволюції виникають спеціалізовані структури — рецептори, необхідні для більш вибіркового сприйняття інформаційного сигналу і реалізації його у зміні внутрішньоклітинних процесів. Зазначимо, що «виникнення» таких рецепторів треба розглядати не тільки (а можливо, і не стільки) як синтез нових білків з специфічними функціями, але і як «перепрофілювання» вже існуючих мембранозв'язаних білків із зовсім іншою функціональною активністю [6, 19]. Не треба забувати і про те, що рецепторами багатьох біологічно активних речовин, і РП в тому числі, є комплекси ліпідних і білкових молекул [16].

Але знову таки залишається питання про те, якими є механізми зв'язування молекул РП із специфічними рецепторами. Логічно, на нашу думку, припустити, що першими, в еволюційному плані, виникли рецептори вже існуючих біорегуляторів — для підвищення цінності інформації, яку вони мають передавати. Молекули цих біорегуляторів, як було показано вище, мали певну мембранотропну активність. Тому акцепторні сайти рецепторів повинні бути експоновані безпосередньо поблизу поверхні мембрани або у товщі самої мембрани. З одного боку, це підвищує вірогідність зв'язування рецепторами саме молекул «своїх» РП, а з іншого, — дає змогу збільшити надійність передачі інформації.

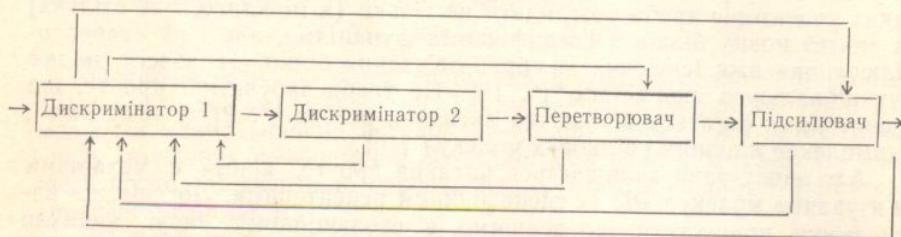
Функцію рецепторів могли виконувати і G-білки, які виникли, як вважається [9], раніше за специфічні рецептори. Це тим більше вірогідно, зважаючи на одержані нещодавно дані про безпосередню взаємодію з G-білками субстанції Р [24] та пептидного токсину мастопарану [21].

Таким чином, стає зрозумілою важлива роль ліпідного матриксу мембрани не тільки в безпосередній рецепції РП, але і в регуляції транскрипції і трансдукції сигналу. Хіміко-фізичні властивості ліпідного матриксу мембрани значно впливають на спряження рецептора з G-білком та ампліфікатором [9, 22]. Від мікров'язкості мембрани залежить не тільки інтенсивність взаємодії РП з ліпідним бішаром та швидкість латеральної дифузії їх молекул, але і рухомість мембранозв'язаних білків, що значно впливає на їх функціонування [1, 18]. Крім того, взаємодія РП з мембраною може призвести до значних генералізованих ефектів, які охоплюють всю плазмалему [5].

Деякі наслідки імплантації молекул РП у ліпідний бішар. На нашу думку, слід розглянути ще один аспект. При взаємодії з мембраною РП можуть адсорбуватися на ній і вбудовуватися в ліпідний бішар, про що мова йшла вище. Наслідком цього є два важливих результати. Перший полягає в тому, що, імплантуючись у ліпідний бішар мембрани, молекули РП виходять з позаклітинного середовища і стають недосяжними для дії пептидаз (але не всіх; деякі пептидази локалізовані саме на поверхні мембрани і це теж необхідно для корекції регуляторної дії пептидів). Внаслідок цього збільшується час дії РП на клітину, а значить, і надійність передачі інформації. Другий результат полягає в тому, що перебуваючи серед ліпідів, пептидні молекули можуть швидко пересуватися по мембрані (за рахунок латеральної дифузії), знаходячи акцепторні сайти «своїх» рецепторів. Тим самим підвищується швидкість передачі інформації. Разом з тим, вбудовані у ліпідний матрикс молекули РП дістають можливості взаємодіяти з експонованими у товщі мембрани сайтами різноманітних білків. В результаті з'являється можливість алостеричної регуляції активності мембранозв'язаних ферментів і рецепторів інших біологічно

активних речовин. Прикладом такої регуляції є неопосередковане рецепторами пригнічення активності Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази сарколеми міоцитів окситоцином [10], безпосередній вплив мастопарану [21] та субстанції Р [24] на G-білок, модулювання субстанцією Р ефектів ацетилхоліну в н-холінергічному синапсі [29], дія нової групи пептидів — ендозепинів — як алостеричних модюляторів ГАМК_A-рецепторів [2].

Схематичне уявлення про передачу інформаційного сигналу у клітину. Виходячи з наведених експериментальних даних і сформульованих положень про роль ліпідної фази ПМ ефекторної клітини у молекулярних механізмах передачі інформації за участю пептидних біорегуляторів, спробуємо позначити її схематично.



В наведеній схемі регуляції інформаційного впливу РП ліпідний матрикс мембрани подано як дискримінатор 1, дискримінатор 2 — це специфічний рецептор регуляторного пептиду, перетворювачем є G-білок або мембранозв'язаний фермент (наприклад, Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФаза у випадку з окситоцином), і підсилювачем, крім аденілат-циклази, фосфоліпази тощо, може виступати знову таки мембранозв'язаний фермент (ферменти). Необхідність розподілу дискримінатора на дві частини пов'язана із значною роллю, що її відіграє ліпідна фаза у рецепції та трансформації сигналу. Стрілками показано керуючий вплив ліпідного матриксу на мембранозв'язані білки і сигнали зворотного зв'язку — вплив на фізико-хімічні характеристики бішару зі сторони цих білків та змін внутрішньоклітинних процесів, які реалізуються внаслідок трансдукції сигналу.

Заключення

Таким чином, в результаті взаємодії РП з ліпідним матриксом з'являється значний виграш інформації, обумовлений переходом пептидних молекул із невпорядкованого стану в розчині у певну сталу конформацію, що призводить до відокремлення корисної інформації від надлишкової. Набуття пептидом певної (біологічно активної) конформації забезпечує більшу вірогідність його зв'язування з рецептором, а надлишкова інформація може використовуватися самою ліпідною фазою мембрани — тобто підвищується цінність інформації, яку несе РП. Використання надлишкової інформації полягає у зміні фізико-хімічних властивостей ліпідного матриксу, що сприяє виникненню «неспецифічних» ефектів РП і реалізації їх впливу на інші ланки ланцюга трансдукції сигналу. Разом з тим, за рахунок вилучення молекул РП із зони дії пептидаз і латеральної дифузії у межах ліпідного бішару підвищуються надійність та швидкість передачі інформаційного сигналу.

Підсумовуючи викладене, слід зазначити, що подальші дослідження ролі ліпідного матриксу мембрани у сприйманні і трансдукції інформаційного сигналу регуляторних пептидів відкриють перспективи знаходження нових шляхів тонкої корекції внутрішньоклітинних процесів.

B. R. Mogilevich, G. V. Ostrovskaya

INFORMATIVE ASPECTS OF INFORMATION TRANSDUCTION BY REGULATORY PEPTIDES AND LIPID MATRIX

The mechanisms of interaction between regulatory peptides and the lipid matrix of target cells were discussed. The role of the lipid matrix in the transmission of information in molecules of the binding of the RP with the different membrane components is discussed. Proceeding from the results of the membrane lipid matrix in the scheme of regulation of the RP in the cell.

Research Institute of Physiology and Biochemistry, University, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Болдырев А. А., Прокопьева Г. В. // Науч. докл. высш. шк. — 1992. — № 1. — С. 1-4.
2. Вакулина О. П. Эндогенные пептиды. — Усп. современ. биологии. — 1992. — № 1. — С. 1-4.
3. Волкештейн М. В. Биофизика. — М.: Наука, 1983. — 288 с.
4. Габриелян Э. С., Баджигян Р. А. Энkeфалин с липидными компонентами мембраны. — 1983. — № 1. — С. 1-4.
5. Конев С. В. Структурная лабильность мембраны. — Минск: Наука и техника, 1983. — 128 с.
6. Лейбсон Л. Г. Происхождение пептидов. — Т. 1. — Л.: Наука, 1986. — 283 с.
7. Никифорович В. Г., Галактиончикова Л. П. Биорегуляторы. — М.: Медицина, 1986. — 283 с.
8. Папсуевич О. С., Чипенс Г. Рига: Знание, 1986. — 283 с.
9. Перцев М. Н. Молекулярная биология. — 1989. — 251 с.
10. Рыбальченко В. К. Нейрогенная АТФаза плазматической мембраны. — 1987. — Вып. 21. — С. 1-4.
11. Рыбальченко В. К., Ксенжек В. П. Активность окситоцина // Докл. АН УССР. — 1989. — № 1. — С. 1-4.
12. Рыбальченко В. К., Островская Г. В. Липиды искусственных мембран. — 1989. — 102 с.
13. Рыбальченко В. К., Островская Г. В. Зависимость окситоцина от бимолекулярной мембраны. — Докл. АН УССР. — Сер. Биол. — 1989. — № 1. — С. 1-4.
14. Рыбальченко В. К., Могилевич Б. Р. Взаимодействие с липидными компонентами мембраны. — Докл. АН УССР. — Сер. Биол. — 1989. — № 1. — С. 1-4.
15. Рыбальченко В. К. «Липидная мембрана» гладкомышечных клеток. — С. 106-108.
16. Сергеев П. В., Шимановский В. М.: Медицина, 1987. — 399 с.
17. Чипенс Г. И. Роль пептидов в передаче информации. — Докл. АН СССР. — 1979. — № 1. — С. 1-4.
18. Axelrod D. Lateral motion in membranes. — Biol. — 1983. — 75, N 1. — С. 1-4.
19. Csaba G. Why do hormone receptors have a lipid matrix? — P. 715-718.
20. Hianik T., Laputkova G. A. Bilayer lipid membranes // Gen. Physiol. and Biophys. — 1989. — 18, N 1. — С. 1-4.
21. Higashijima T., Ross E. M. Cross-linking of [125I]-Tyr. C. — N 19. — P. 12655-12661.
22. Hirata F., Axelrod J. Phospholipid bilayers. — 1980. — 209. — P. 108-112.
23. Kavcansky J., Hianik T., Zolotarev V. Elasticity of lipid bilayers and its role in the regulation of the RP in the cell. — Gen. Physiol. and Biophys. — 1990. — 19, N 1. — С. 1-4.

INFORMATIVE ASPECTS OF INTERACTION BETWEEN REGULATORY PEPTIDES AND CELL MEMBRANES

The mechanisms of interaction between regulatory peptides (RP) and plasma membranes of target cells were discussed from the positions of the informative theory. Quantity of information in molecules of RP in the solution and the coefficient of excess in the binding of the RP with the cell plasma membrane were calculated. Participation of different membrane components in the informative signal transduction was characterized. Proceeding from the results of own experiments and data from literature the role of the membrane lipid matrix in interaction between RP and a cell was analyzed. A scheme of regulation of the RP information effect on the cell is suggested.

Research Institute of Physiology at the Taras Shevchenko University, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Болдырев А. А., Прокопьева В. Д. Как регулируется активность мембранных белков // Науч. докл. высш. шк. Биол. науки.— 1985.— № 9.— С. 5—13.
2. Вакулича О. П. Эндогенные пептидные лиганды бензодиазепиновых рецепторов // Усп. современ. биологии.— 1992.— 114, № 4.— С. 591—600.
3. Волькенштейн М. В. Биофизика.— М.: Наука, 1981.— 575 с.
4. Габриелян Э. С., Баджиян С. А., Алавердян К. Г. Характер взаимодействия энкефалина с липидными компонентами клеточных мембран // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1983.— 96, № 7.— С. 65—67.
5. Конев С. В. Структурная лабильность биологических мембран и регуляторные процессы.— Минск: Наука и техника, 1987.— 240 с.
6. Лейбсон Л. Г. Происхождение и эволюция эндокринной системы // Эволюционная физиология.— Т. 1.— Л.: Наука, 1983.— С. 3—52.
7. Никифорович В. Г., Галактионов С. Г., Чипенс Г. И. Конформации пептидных биорегуляторов.— М.: Медицина, 1983.— 193 с.
8. Папсуевич О. С., Чипенс Г. И., Михайлова С. В. Нейрогипофизарные гормоны.— Рига: Зинатне, 1986.— 283 с.
9. Перцева М. Н. Молекулярные основы развития гормонокомпетентности.— Л.: Наука, 1989.— 251 с.
10. Рыбальченко В. К. Нейрогипофизарный гормон окситоцин — ингибитор Са, Mg-АТФазы плазматической мембраны гладкомышечных клеток // Пробл. физиол. гипоталамуса.— 1987.— Вып. 21.— С. 76—79.
11. Рыбальченко В. К., Ксенжек О. С., Гевод В. С., Островская Г. В. Поверхностная активность окситоцина // Докл. АН УССР.— 1989.— Сер. Б.— № 8.— С. 73—76.
12. Рыбальченко В. К., Островская Г. В., Кучеренко Н. Е. Взаимодействие окситоцина с липидами искусственных и биологических мембран // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1989.— 102, № 2.— С. 681—683.
13. Рыбальченко В. К., Островская Г. В., Омельченко А. М., Пастух А. В. Потенциал-зависимые окситоциновые каналы в функционально активном комплексе «бимолекулярная мембрана — плазматическая мембрана гладкомышечной клетки» // Докл. АН УССР.— Сер. Б.— 1990.— № 8.— С. 73—76.
14. Рыбальченко В. К., Могилевич Б. Р. Поверхностная активность вещества Р и его взаимодействие с липидными монослоями // Там же.— № 10.— С. 65—68.
15. Рыбальченко В. К. «Липидная» гипотеза связывания окситоцина плазматической мембраной гладкомышечных клеток // Докл. АН СССР.— 1990.— 314, № 4.— С. 106—108.
16. Сергеев П. В., Шимановский Н. Л. Рецепторы физиологически активных веществ.— М.: Медицина, 1987.— 399 с.
17. Чипенс Г. И. Роль пептидно-белковых гормонов в переносе информации // Вест. АН СССР.— 1979.— № 1.— С. 67—76.
18. Axelrod D. Lateral motion of membrane proteins and biological function // J. Membr. Biol.— 1983.— 75, N 1.— P. 1—10.
19. Csaba G. Why do hormone receptor arise? // Experientia.— 1986.— 42, N 7.— P. 715—718.
20. Hianik T., Laputkova G. Angiotensin II-induced formation of ionic channels in bilayer lipid membranes // Gen. Physiol. and Biophys.— 1991.— 10, N 1.— P. 19—30.
21. Higashijima T., Ross E. M. Mapping of the mastoparan-binding site on G-proteins: Cross-linking of [¹²⁵I]-Tyr, Cys¹¹]mastoparan to G₀ // J. Biol. Chem.— 1991.— 266, N 19.— P. 12655—12661.
22. Hirata F., Axelrod J. Phospholipid methylation and biological signal transmission // Science.— 1980.— 209.— P. 1082—1090.
23. Kavencansky J., Hianik T., Zorad S., Macho L. Effects of insulin and glucagon on elasticity of lipid bilayers modified by rat liver plasma membrane fragments // Gen. Physiol. and Biophys.— 1988.— 7, N 5.— P. 537—542.

24. Moser A. Guanine nucleotides regulate the effect of substance P on striatal adenylate cyclase of the rat // Biochem. and Biophys. Res. Commun.—1990.—167, N 1.—P. 211—215.
25. Ovchinnikov Yu. A., Ivanov V. T. Conformational states and biological activity of cyclic peptides // Tetrahedron.—1975.—31.—P. 2177—2209.
26. Repke H., Bienert M. Mast cell activation-receptor independent mode of substance P action? // FEBS Lett.—1987.—221, N 2.—P. 23—240.
27. Rodbell M. Cell surface receptor sites // Current topics in biochemistry.—New York: 1972.—Acad. press.—P. 187—218.
28. Sargent D. F., Bean J. W., Schwyzer R. Reversible binding of substance P to artificial lipid membranes studied by capacitance minimization techniques // Biophys. Chem.—1989.—34, N 1.—P. 103—114.
29. Weiland G. A., Durkin J. A., Henley J. M., Simasko S. M. Effects of substance P on the binding of ligands to nicotinic acetylcholine receptors // Mol. Pharmacol.—1987.—32, N 5.—P. 625—632.

Наук.-дослід. ін-т фізіології
Київ. ун-ту ім. Тараса Шевченка
М-ва освіти України

Матеріал надійшов
до редакції 12.12.92.

Обзоры

УДК 612.12:616.13—004.6

Е. П. Костюк, С. Т. Зубкова

Патогенез атеросклероза Роль инсулинорезистентности

В огляді наведені дані, що свідчать про роль інсулінорезистентності та цукрового діабету. Особливі фактори, які сприяють їх розвитку, це ожиріння та резистентність. Показано, що ожиріння є фактором ризику. У той же час, ожиріння (і за умов цукрового діабету) сприяє розвитку атеросклерозу ліпідів, розвиток атеросклерозу та гіперліпідемії та гіпертензивного синдрому Х, який характеризується підвищенням до інсуліну та гіперінсулінемією. Наведені можливі методи лікування інсулінорезистентності за умов атеросклерозу.

Известно, что атеросклероз является явлением преимущественно сахарного диабета (ИНСД) и также и диабета 1-го типа (ИЗСД) при его многолетней продолжительности [38], что связано с состоянием ожирения и перинсулинемии [38], которые являются факторами развития сердечно-сосудистых заболеваний. Инсулинемия может являться фактором, способствующим развитию атеросклероза, так же, как и другие факторы. Так, по данным М. С. Галанина, инсулинорезистентность к инсулину снижает заболеваемость, в то время как ожирение способствует возникновению, особенно у женщин. Отметим, что, несмотря на лечение инсулином, перинсулинемия сохраняется [2].

Одновременное выявление инсулиновой резистентности и повышенного содержания глюкозы в крови у больных сахарным диабетом 2-го типа, названного синдромом Х, связано с наличием резистентности к инсулину и гиперлипидемией. Развитие гиперлипидемии и гипертензивного синдрома Х обусловлено нарушением липидного обмена, в частности, нарушением липопротеинового обмена. В настоящее время перечисленные факторы могут способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

Синдром Х особенно часто встречается у больных сахарным диабетом 2-го типа. Он также часто предшествует развитию атеросклероза. Элементы этого синдрома

© Е. П. КОСТЮК, С. Т. ЗУБКОВА

ISSN 0201—8489. Физиол.