

Огляди

УДК 547.9

І.П.Кайдашев

Механізми утворення та дії поліпептидних біорегуляторів-цитомедінів

Рассмотрены возможные механизмы образования и действия полипептидных биорегуляторных молекул, полученных из различных органов и тканей животных. На примере комплекса полипептидных молекул, полученных из тканей почек (и охарактеризованных ранее), показано их нормализующее действие на систему внутриорганной полипептидной регуляции, что сопровождается восстановлением морфофункциональных структур. Образование этих молекул рассматривается в рамках ограниченного протеолиза белковых структур. Образовавшиеся информационные молекулы этого класса для реализации эффектов могут поступать во внешнюю и во внутреннюю среду клетки. Предложена гипотетическая схема действия полипептидных молекул на популяции клеток, где одним из факторов могут выступать пространственные взаимодействия белков и полипептидов на основе кодов узнавания аминокислот.

Вступ

Досягнення рівня багатоклітинної організації створило ряд переваг і відкрило найширші перспективи для подальшої еволюції живої матерії. Багаторазове повторення в багатоклітинному організмі клітинних механізмів підвищило надійність організації, дозволило організмові придбати високу стабільність внутрішнього середовища, збільшити тривалість життя, відкрило шлях до диференціювання клітин, їх спеціалізації на виконання конкретних функцій та до підвищення функціональної ефективності [13]. З багатоклітинністю зв'язують виділення та розвиток нових рівнів організації — тканинного та органного — і збагачення закономірностей еволюції онтогенетичного рівня [1, 42].

Можна відзначити виражену консервативність організації молекулярних основ трансдукції, сенсорних сигналів і давнє походження механізмів, що забезпечують перші етапи сприйняття та передачі стимулів, які надходять в сенсорні структури. Консерватизм цих закономірностей торкається не тільки загальних принципів організації систем трансдукції, а і структури окремих молекул, які забезпечують на різних етапах еволюційно різні функції [20].

На думку деяких авторів [7, 8], найбільш очевидними претендентами на роль передавачів міжклітинної інформації є пептидні молекули, що підтверджується вивченням еволюціонування пептидних молекул. Одержані да-

ні про можливості пребіотичного синтезу пептидів навіть за довго до виникнення водної оболонки Землі, або в космосі. Виникнення лінійних пептидів на поверхні кремнеземної матриці можливо тільки за наявності хоч би малих кількостей води (адсорбційний моношар) [11]. При чому в даному разі особливу важливість має код коренів кодонів амінокислот, який визначає утворення (самозародження) і еволюцію біохімічних комплексів пептидно-білкових молекул [73]. Утворення пептидів, за даними Fox та Dose [91] також є випадковим: довжина пептидних ланцюгів та їх амінокислотна послідовність визначаються в більшості випадків складом початкової суміші амінокислот та умовами проведення реакції. Згідно гіпотези Fox, який багато років вивчає проблеми «Уробороса», деякі з таких пептидів мають можливість каталізувати утворення пептидних зв'язків та сприяти полімеризації нуклеотидів з утворенням 3'-5'-фосфодіефірного зв'язку з формуванням коротких ланцюгів РНК [83, 85, 109].

В останні роки [37] отримала широке розповсюдження гіпотеза універсальності біологічно активних пептидів і наявності в них загального попередника. Гормони, їх попередники і рецепторні молекули були знайдені у різних представників тваринного світу. Низькі концентрації гормонів чи гормоноподібних речовин було знайдено у одноклітинних організмів і навіть у прокариот. Наприклад, інсуліноподібний компонент, виявлений у хребетних тварин, в той же час знайдений у грибів *Neurospora crassa* і мікроорганізмів *E.coli* [65]. При ускладненні організації у багатоклітинних організмів виникла необхідність координаційних дій. Вважають, що першими молекулами-координаторами були пептиди, які проявляли багатосторонню гнучкість і легко синтезувалися [106]. Спочатку пептиди з'являлися при розвитку шлунково-кишкового тракту та нервової системи. Ці пептиди були гідрофільними і не проникали через плазматичну мембрану. Характерними представниками цієї групи є головний активатор гідри (АГ) та FMRF-амід, які вперше виявлені у молюсків. Вони були знайдені у багатьох безхребетних і хребетних тварин, в тому числі і у людини [82]. Активатор гідри у ссавців включається в модуляцію мозкової функції, можливо, як інформатор взаємодії гіпоталамуса і гіпофіза, в процесі, що контролює травлення, та як агент, що сприяє росту в аутокринних контрольних процесах. FMRF-амід викликає особливий інтерес, оскільки його амінокислотна послідовність має багато спільного з послідовністю С-термінального тетрапептиду-холецистокініну та гастрину і ідентична первинній послідовності С-термінального тетрапептиду — енкефалінвіднесеного гептапептиду [87]. Велике значення має той факт, що ці пептиди наділені у ссавців імуномодуючими властивостями.

В той же час утворені пептиди повинні завжди підтримувати свою постійність, що зумовлює їх просторову взаємодію. Показано [71, 72], що будь-яка міжмолекулярна взаємодія цих структур визначається сигнатурою — наборами властивостей стереоелектронних структур молекул. Збереження сигнатур пептидів є необхідною умовою постійності їх біологічних функцій при заміні амінокислот в результаті мутацій. Для збереження цієї постійності структура генетичного коду, яка розвивається в ході еволюції, придбала симетричну форму. Дякуючи симетричному розташуванню амінокислот-еквівалентів, що мають загальні антиамінокислоти, мутація амінокислоти призводить до заміни на її еквівалент, який взаємодіє з однією і тією ж загальною амінокислотою.

На наш погляд, найбільш обґрунтованою і цікавою з точки зору міжклітинної кооперації, є концепція Морозова і Хавінсона [48] про існуючу

в організмі систему біологічних регуляторів, що здійснюють перенос специфічної інформації, необхідної для нормального функціонування, розвитку і взаємодії клітинних популяцій. Це дало можливість сформулювати уявлення про новий клас інформаційних молекул поліпептидної природи — цитомедіни (ЦМ). Останні можна одержувати з клітин різного походження, використовуючи кислотну екстракцію за наявності двухвалентних катіонів. Визначення ролі ЦМ в біорегуляції багатоклітинного організму та вивчення їх функціональної активності за умов патології — одні з найбільш важливих питань. ЦМ відносяться до медіаторної ланки системи біорегуляції і приймають участь у механізмі міжгенних взаємодій на рівні популяцій спеціалізованих клітин. Можливо, що за їх допомогою підтримується певне співвідношення клітин, а інформація, яку переносять вони, являє собою оцінюючий фактор подальшого цитодиференціювання. Це узгоджується з сучасними уявленнями про вибірккову активацію генів [33]. Очевидно, ЦМ, як і інші пептидні регулятори, проникаючи в клітину, впливають на геном і таким чином регулюють його функціональну активність. В цьому процесі можуть приймати участь меншою мірою три механізми: трансмембранний, що допомагає рухові ЦМ в клітину; біоенергетичний, зв'язаний зі змінами вмісту циклічних нуклеотидів; епігенетичний, що приймає участь в передачі інформаційного сигналу з медіатору на геном. Не підлягає сумніву, що порушення медіаторної регуляції за допомогою ЦМ і відповідно переносу специфічної інформації веде до розвитку патології міжклітинної кооперації, що постійно супроводжується зниженням стійкості організму до пошкоджуючих факторів.

При вивченні цього класу біорегуляторів можна виділити такі основні питання: визначення локалізації ЦМ і місце їх синтезу на рівні клітини; виділення основних видів клітинних рецепторів, що сприймають дію ЦМ; з'ясування ролі ЦМ як міжклітинних регуляторів.

Локалізація і синтез ЦМ на рівні клітини

Дослідженнями із застосуванням імунофлуоресцентного методу показано, що більша частина ЦМ локалізована в поверхневій клітинній мембрані окремими кластерами [63]. В той же час, методом диференціального центрифугування одержані субклітинні фракції: ядерна, мітохондріальна, лізосомальна і мікросомальна, з яких виділені ЦМ. Це дає підставу говорити про ЦМ не тільки як про міжклітинні, але і як про внутрішньоклітинні молекули [38, 39].

Вивчення методів одержання і очистки ЦМ показало, що найбільш ефективним є метод кислотної екстракції за умов наявності катіонів Zn^{2+} та зниженої температури [46]. Ці умови є оптимальними для обмеженого протеолізу, який зобов'язаний своїм вивченням роботам Chretien and Li [84]. Вони описали утворення деяких білків ферментативним розщепленням білка-попередника. В результаті цього від білків-попередників одразу після трансляції з N-кінця відщеплюються додаткові фрагменти — «сигнальні пептиди», які складаються з 25—35 амінокислот. В посттрансляційних пептидотвореннях білків-попередників з одного і того ж попередника в залежності від виду клітини можуть утворюватися різні сигнальні пептиди [88]. Очевидно, це явище зумовлене різницею в клітинній компартменталізації і в структурі ферментів. Показана участь в обмеженому протеолізі карбоксипептидаз [93], серинових протеаз та ендопептидаз [102]. Активність цих ферментів залежить від наявності двухвалентних іонів. Наприклад, ендопептидаза клітин підшлункової залози інгібується ЕДТА і відновлює свою

активність під впливом інших відомих інгібіторів протеаз [62]. Не залишає сумніву існування специфічних ферментів, які здійснюють відщеплення N-кінцевого сигнального пептиду від білка-попередника — сигнальних пептидаз, під час його мембранної транслокації. За даними деяких авторів [62, 81, 108], ними є Zn-залежні хімотрипсиноподібні ендопептидази, які відщеплюють сигнальний пептид, можливо, розщепленням лише одного пептидного зв'язку. Виходячи з вищесказаного, цитомедіни являють собою комплекси, що складаються з кінцевих сигнальних пептидів — продукту Zn-залежних сигнальних пептидаз, і одержані з однорідних популяцій клітин.

В останні роки [105] з'явилися відомості про отримання антигенних ендогенних пептидів завдяки розвитку методів кислотної екстракції і фракціонування. Такі пептиди [59, 101, 107] зв'язані з молекулами головного комплексу гістосумісності (ГКГС) і здійснюють їх стабілізацію. Утворення цих пептидів відбувається у середині клітини шляхом обмеженого протеолізу. Для того, щоб пройшло зв'язування молекул ГКГС з презентуємим антигенним матеріалом, необхідно, щоб цей антиген витіснив ендогенний пептид з активного центру молекули ГКГС. Подальша доля такого пептиду в наш час ще дуже мало вивчена, але його біологічна значущість може бути дуже великою. Нам вважається цікавим зіставити утворення ЦМ з синтезом ендогенних пептидів, зв'язаних з молекулами ГКГС.

Головні види клітинних рецепторів, що сприймають дію ЦМ

З функціональної точки зору клітинні рецептори можна розділити на декілька груп в залежності від регульованих ними сигнальних систем: рецептори, що є іонними каналами, такі як нікотинівий ацетілхоліновий рецептор; рецептори ростових факторів, що мають власну тирозинкіназну активність (інсуліновий рецептор, рецептор епідермального фактора росту); рецептори, що переносять свої ліганди через мембрану (трансферрин, ліпопротеїди низької питомої ваги); рецептори, що регулюють ефекторні білки через ГТФ-зв'язуючі білки (G—білки). Останню групу рецепторів прийнято називати сигнальними рецепторними білками (СРБ), які здатні зв'язуватися з широким набором лігандів — гормонів, нейромедіаторів. Для них в теперішній час відомі такі ефекторні білки: аденілатциклаза, гуанілатциклаза, фосфоліпаза С, фосфоліпаза А-2, фосфодіестераза і кальцієві, калієві канали [14, 68, 92., 103, 111]. Важливою особливістю наявних даних про родину СРБ є сполучення в ньому широкого функціонального набору білків з наявністю білків у великій кількості видів тварин, віддалених в еволюційному відношенні один від одного [68].

Можна сказати, що транслокація ЦМ-сигналу в клітину буде зумовлена їх взаємодією з селективними білками-рецепторами як функціонально активних сайтів рецепторних полів. Показано, що ЦМ можуть бути диференційовані за трьома класами [31]: ті, що викликають цАМФ, цГМФ і інсулінподібні метаболічні ефекти. В свою чергу дія ЦМ тих класів, для яких характерні цАМФ- чи інсулінподібні ефекти, імітуються значною мірою процесами, що запускають динаміку внутріклітинного кальцію чи кальційзв'язуючими білками [31].

Еволюційне сполучення G-білків і пептидних регуляторів, а також сукупність реакцій ферментативних систем клітини на введення ЦМ, дозволяє віднести їх до опосередкованих СРБ. Проте наявність у фракції ЦМ різних пептидних молекул призводить до того, що деякі препарати ЦМ діють на декілька видів рецепторів [48].

Роль ЦМ у міжклітинній регуляції

Стала очевидною поліфункціональність кожного регуляторного пептиду (РП) і, з другого боку, забезпеченість однієї і тієї ж функції великим числом різних РП. В організмі, як гадають [8], існують функціонально-неперервні сукупності РП — континума РП, здатного забезпечити стимуляцію чи пригнічення будь-яких проявлень життєдіяльності і, більш того, будь-яких «відтінків» життєдіяльності. Тому за прямими ефектами РП може йти цілий каскад реакцій викиду інших окремих РП, які в свою чергу будуть проявляти ряд впливів на функції клітин та організму і, одночасно, індукувати викид наступної групи РП. Збурення безперервної сукупності в одному її елементі може охоплювати поступово всю сукупність [7, 8, 14, 104].

Тому, незважаючи на складність класифікації ефектів ЦМ на рівні організму, їх можна розділити на [54]: неспецифічні, як загальностимулюючі життєдіяльність організму речовини; специфічні, вибірково діючі на конкретний орган (органи) або тканину; опосередковані шляхом фізіологічної кореляції органа, фізіологічно пов'язаного з тим, на який направлено дію біологічно активної речовини. На нашу думку, в свою чергу, на рівні клітини вони діють на: проліферацію, диференціювання, змінювання синтезу білка.

Зараз показано, що синтез ЦМ знаходиться під контролем нейрогуморальних факторів — нейропептидів, гормонів і т.і. [18, 94, 97, 98]. Наступною ланкою регуляції є РП ЦМ тимуса, епіфіза та бурси Фабриціуса, що дозволяє розділити ЦМ на центральні і периферичні (всіх органів, крім перелічених вище) [28]. Показано також, що центральні ЦМ здатні впливати на синтез периферичних, змінюючи співвідношення їх фракцій [29]. Дія ЦМ епіфіза — епіталаміна, унікальна із-за його хронобіологічних ефектів: нічне введення цього препарату не викликає змін вмісту серотоніну і продуктів його метаболізму, але пригнічує білковий синтез в головному мозку; ранкове введення активує функцію пінеальної залози, підвищує нічний пік меланотоніну [6, 12]. Не виключена можливість, що епіталамін синхронізує життєдіяльність популяцій інших клітин.

В той же час периферичні органи ЦМ містять у собі органоїдні фракції, що мають власні унікальні ефекти [38, 39]. Наприклад, ЦМ мікросомальної фракції подовжують час зсідання плазми, ЦМ мембранної фракції гальмують фібриноліз, решта ЦМ на зсідання крові практично не впливає; імуномодулюючі функції властиві лише мікросомальній фракції. На внутрішньоклітинні процеси їх вплив ще різноманітніший: ЦМ з мембран ендоплазматичного ретикулуму збільшує вміст РНК, мітохондріальні ЦМ, обмежуючи перекисне окислення жирів, виконують роль антиоксидантів, лізосомальні — стимулюють протеолітичну активність.

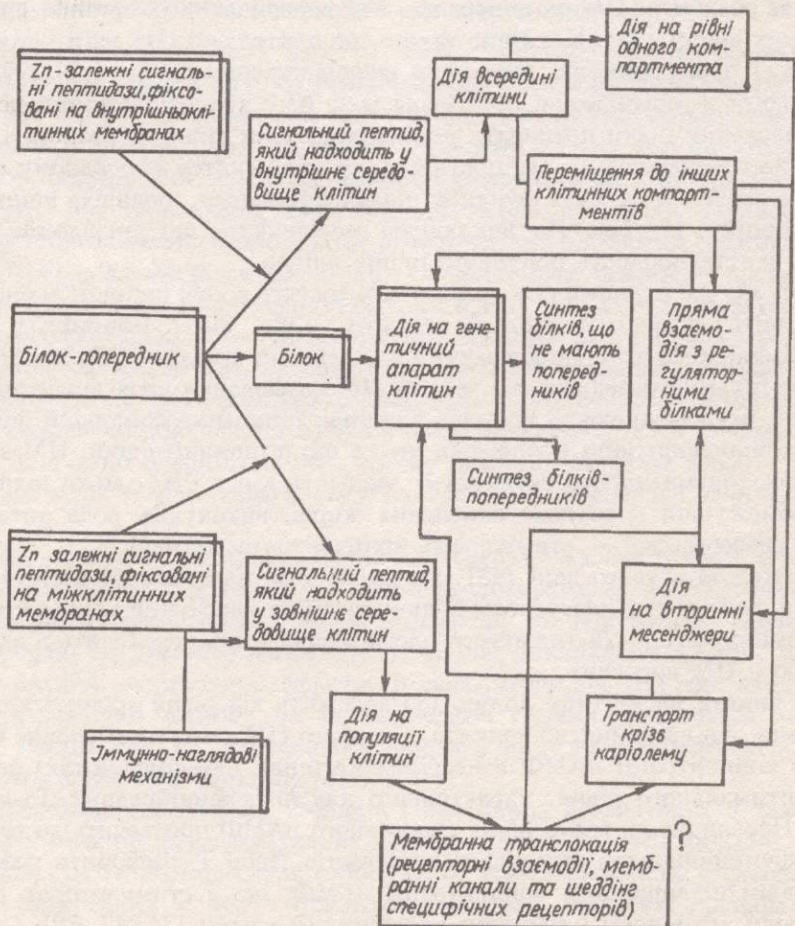
Заслужують уваги дані [55] про зміну властивостей ЦМ в онтогенезі: показан факт повної відсутності будь-якої дії на класичний шлях активації комплементу у ЦМ 26-тижневого плода людини, що переходить в активуючу дію у ЦМ дорослих.

ЦМ чинять на клітину вплив, що залежить від рівня зрілості клітини. Показано, що введення, наприклад, тімічного ЦМ (тімаліну) сприяє підвищенню концентрації цАМФ в незрілих клітинах (Т₁-лімфоцитах) до певного оптимального рівня, характерного для диференційованих Т₂-лімфоцитів. Перевищення цього рівня ендогенного цАМФ призводить до гальмування функціональної активності лімфоцитів. Зрілі Т-лімфоцити реагують на тімалін підвищенням концентрації цГМФ, що є стимулятором функціональної активності і тригером проліферації клітин [34, 47, 89].

Встановлено, що ЦМ здатні змінювати функціональну активність генома в різні фази клітинного циклу. Їх дія на диференціювання клітин проходить в G₁-фазу клітинного циклу і взаємозв'язана зі збільшенням вмісту цАМФ, а вплив на проліферацію клітин проходить в G₂-фазу з підвищенням вмісту цГМФ. Крім того, підвищення вмісту внутрішньоклітинного цАМФ при дії ЦМ зв'язано з експресією специфічних для даної популяції клітин мембранних рецепторів [35, 50, 78]. В той же час, збільшення вмісту внутрішньоклітинного цАМФ під дією ЦМ показане не тільки для лімфоцитів, а і для інших клітин (мозку, нирок і т.і.) [27, 36]. Може бути нерівнозначне збільшення останнього під дією інших речовин, оскільки відомо про існування функціонально самостійних пулів цАМФ [25, 90, 95, 110].

Підтверджуються дані про можливості проникання ЦМ у середину клітини і дію на геном [48], однак шляхи цього впливу не з'ясовано. На нашу думку, внутрішньоклітинні ефекти ЦМ зумовлені взаємодією з білками клітини. В цій взаємодії можна виділити три основні елементи [70]: селективне впізнання, яке забезпечує первинну специфічну взаємодію молекул; комплексоутворення; генерацію вторинного сигналу, що індукує подальший ланцюг біологічних перетворень.

Селективне впізнання основане на вибірковій взаємодії амінокислотних залишків [41] та базується на сформованій пізніше концепції комплементарності взаємодії амінокислот за фізико-хімічними властивостями [23].



Гіпотетична схема механізмів утворення та дії поліпептидних регуляторів-цитомедінів.

Згідно останнім даним, комплексоутворення відбувається у 2 стадії: специфічна взаємодія в водному середовищі і перегруповання первинного комплексу при витісненні води [69].

Рядом робіт [40, 56, 69] показано, що коди взаємодії амінокислот складають матеріальну основу спадковості та мінливості і в цілому визначають еволюцію структур і функцій білків. Треба сказати, що поліпептидні регуляторні речовини вельми консервативні в ході еволюції [40].

На наш погляд, утворення та функціонування біологічних поліпептидних регуляторів — ЦМ — найбільш докладно описується завдяки обмеженому протеолізу і основних механізмів біохімічної організації [35]. Як ілюстрація цієї гіпотези нами запропонована схема (малюнок).

У відповідь на який-небудь подразник клітина реагує зміною активності генома, що перш за все проявляється у зміні синтезу білка. Синтезований білок-попередник № 1 підлягає процесингу за допомогою сигнальних пептидаз. В залежності від місця мембранної фіксації ферменту відщеплений сигнальний пептид може проникати в клітину (діючи на рівні компартмента чи переходячи до інших локусів клітини) або в зовнішнє середовище, діючи на рівні популяції клітин. Поліпептиди, що проникають в міжклітинне середовище, взаємодіють з мембранними рецепторами і вірогідно здатні до транслокації. Після інтерналізації поліпептиду можливі декілька шляхів реалізації біологічного ефекту: прямий вплив поліпептиду на активність генома при транспорті через каріолеми; вплив через рецептори на активність вторинних месенджерів; пряма взаємодія з регуляторними білками. Всі перелічені процеси призводять до вторинної зміни активності генома і синтезу другого клану білків — з попередниками чи без, перетворення яких може проходити по шляху перетворення білка-попередника № 1. Треба відзначити, що крім описаних механізмів очевидно існує механізм, який обмежує надходження поліпептидів-цитомединів в позаклітинне середовище шляхом зв'язування їх циркулюючими антитілами.

ЦМ здатні впливати на активність ферментів гліколізу, наприклад, змінюючи співвідношення фракцій і активності лактатдегідрогенази [75]. Існують дані [5], які свідчать, що ЦМ здатні опосереднювати свої ефекти через простагландіни. Останні індукують синтез медіаторів з тирозинподібною активністю. Така можливість показана нами [26] для клітин паренхіми нирок.

В ряді робіт наведені дані про органоспецифічну властивість ЦМ збільшувати активність біосинтезу ДНК [27, 57], причому ця властивість найбільш виражена у ЦМ органів, багатих на сполучну тканину. Органоспецифічність ЦМ продемонстрована багатьма авторами [9, 45, 57]. Але при аналізі дії ЦМ на цільний організм виявляються значні системні ефекти. При введенні здоровим тваринам тімаліну разом з появою лабільності метаболічних процесів в тимусі (підвищення адаптаційних процесів), в крові знижується концентрація 17-оксикетостероїдів, в адренкортикоцитах зменшується ядерно-цитоплазматичне співвідношення, підвищується вміст НАДФН-дегідрогенази (значне зниження глюкокортикоїдної функції надниркових залоз і стероїдогенезу) [76]. Показано [27, 57, 96], що за функціонуванням пептидергічної системи регуляції існує контроль не тільки з боку тимуса і бурси Фабріціуса, але і за допомогою циркулюючих аутоантитіл до периферичних пептидів — ЦМ. В цьому зв'язку слід відзначити дані [96, 99, 100], що свідчать про можливості ЦМ відновлювати стан природної імунологічної толерантності. Наприклад, ЦМ тимуса, які додають в суспензію лімфоцитів здорових людей, сприяють вірогідному підвищенню Еа-

РОК і зниженню Ем-РОК, але не впливають на вміст інших субпопуляцій лімфоцитів. Встановлено, що у хворих на деякі імунodefіцити ЦМ сприяють збільшенню зниженого числа Т-хелперів/індукторів (ОКТ4⁺) і Т-супресорів/кілерів (ОКТ8⁺), а при вихідному підвищеному числі цих клітин — зменшують його [24]. Той факт, що ЦМ володіють деякою антигенністю і впливають на проліферацію і диференціювання ранніх недиференційованих неімунокомпетентних лімфоїдних попередників, що несуть маркерний фермент — термінальну дезоксинуклеотиділтрансферазу (ТДТ⁺-клітини) [48], дозволяє вважати, що ЦМ здатні здійснювати регулюючий вплив на синтез органоспецифічних лімфоцитів, які виконують трофічну функцію [10] у відношенні до того органу, з якого виділений ЦМ.

В останні роки звертають особливу увагу на здатність ЦМ тимуса і епіфіза гальмувати канцерогенез. Самцям мишей лінії С3Н/Sn з частотою виникнення спонтанних пухлин 67 % вводили тімалін і епіталамін, після чого частота виникнення спонтанного канцерогенезу складала 24 та 32 % відповідно. При хронічній дії стронцію-90 та цезію-137 (річна добова поступаюча доза 2 200 та 350 сГр відповідно) частота виникнення індукованих пухлин при введенні тімаліну та епіталаміну знизилася у 3,8 та 3,2 рази [3, 4]. Причому 85 % виникаючих новоутворень локалізовані в ендокринних залозах та органах репродуктивної системи. Механізми цієї дії до кінця не зрозумілі, але важливість їх вивчення не залишає сумніву.

Встановлено, що ЦМ, виділені з епіфіза та тимуса, разом із посиленням протипухлинної резистентності [61] сприяють істотному підвищенню тривалості життя тварин [2, 77, 80]. ЦМ тимуса і кісткового мозку виявилися ефективними також при імунodefіцитах, викликаних несприятливими екологічними факторами: опромінення, СВЧ та солі важких металів (свинець та ін.) [53].

З огляду великої кількості робіт, присвячених використанню ЦМ для терапії різних патологій, зупинимося лише на деяких найбільш типових. ЦМ тимуса і епіфіза були використані для корекції імунних пошкоджень при тім- та бурсектомії [5, 34, 44], при трансплантації [58] і гіперплазії ендометрію [21], первинних імунodefіцитах [24], токсичних та імунних ураженнях мозку [66], різних шоках [68]. ЦМ нирок виявилися ефективними при імунних, токсичних, стресорних пошкодженнях нирок [22, 25]; ЦМ печінки — при гепатитах [16]; ЦМ судинної стінки — при різних судинних патологіях [64]; ЦМ простати [19]; ЦМ міокарду — при експериментальному інфаркті міокарду [43]; ЦМ кісткового мозку [49].

Така значущість ЦМ у гальмуванні різних патологічних станів, різноманітність ефектів спрямували багатьох дослідників вивчати дисбаланс поліпептидів-ЦМ за умов розвитку патології. Так, при індукції у тварин імунного і токсичного несприту спостерігається зміна спектру поліпептидів нирки: деякі фракції зникають та з'являються нові [22, 25]. Близькі зміни виявлені при патології печінки [16], пародонта [57], тимуса і бурси Фабріціуса [28, 29, 30]. Ці дані дають можливість вважати, що розвиток патологічного процесу проходить на фоні дисбалансу пептидергічної регуляції в ураженому органі та великою мірою зумовлено ним. Корекція цього дисбалансу екзогенними ЦМ викликає явища саногенезу.

Основні аспекти клінічного застосування ЦМ в наш час сформульовані досить повно [32]: профілактика і реабілітація, підвищення адаптаційних можливостей або прискорення відновлення функціональної активності органів і тканин; активне, іноді у вигляді монотерапії, лікувальне застосування; геронтологія, в основному ЦМ тимуса та епіфіза, органів, що

найбільшою мірою зазнають вікову інволюцію; хронобіологія та хрономедицина: для лікування патологій з біоритмологічними порушеннями нейроендокринної діяльності; за рахунок синхронізації діяльності популяцій клітин добитися більш раціонального використання звичайних фармакотерапевтичних засобів.

Але треба відзначити деякі особливості дозування і термінів введення препаратів органних ЦМ. Залежність ефекта ЦМ від дози [8] носить досить складний характер: малі дози дають ефект протилежного знака порівняно з великими; відзначені випадки протилежної направленості дії при центральному і системному введеннях. В ряді випадків (52) початок лікування гострих патологій (наприклад травми) в 1 — 7-у добу неефективно, в той час як на 7 — 10-у добу — дає оптимальний клінічний ефект. Все це заставляє фахівця, що застосовує ЦМ, старанно вивчати механізми їх фізіологічної дії та розповсюдження в організмі.

Таким чином, подальший розвиток даного напрямку разом із вирішенням найважливіших теоретичних проблем біологічної регуляції за фізіологічних умов дозволяє накреслити нові підходи до лікування багатьох захворювань людини.

I.P.Kaidashev

THE FORMATION AND ACTION MECHANISMS OF POLYPEPTIDE BIOREGULATORS-CYTOMEDINES

Possible mechanism of synthesis and effects of polypeptide bioregulative molecules (cytomedines) have been shown. This polypeptide has been obtained from different organs and tissues of animals. Its effects are supposed to be based on the processes of intercellular exchange and the cross-membrane transference of information signals. Synthesis of these molecules is considered as the limited proteolysis of protein structures. The information molecules of this kind will be found both inside and outside the cells. The evolution of regulative polypeptides was shown from the organisms of prebiotic era till contemporary organisms. The possibility of interaction between entogenic — endogenic peptides and regulative peptides is described. A hypothetic scheme of the effect of polypeptide molecules on the cell populations is suggested. Space interactions between proteins and polypeptides on the basis of the recognition codes of aminoacids can be most important factors.

Medical Stomatological Institute,
Ministry of Public Health of Ukraine, Poltava

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амлинский И.Е. Некоторые проблемы становления многоклеточности // Структура и формы материи. — М., 1967. — С. 523—559.
2. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. К механизму действия полипептидного препарата тималина. // Докл. АН СССР. — 1982. — 263, № 3. — С. 742.
3. Анисимов В.Н., Мирецкий Г.Н., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Влияние полипептидных факторов тимуса и эпифиза на радиационный канцерогенез // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1982. — № 7. — С. 80—82.
4. Анисимов В.Н. Влияние органопрепаратов на спонтанный и индуцированный канцерогенез // Пептидные биорегуляторы — цитомедины. — Спб., — 1992. — С. 12—14.
5. Арион В.Я., Моцковская Е.Ю., Азизова О.А., Зимица И.В. Восстановление тималином и его субфракциями структуры мембран спленоцитов тимэктомизированных животных // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1990. — № 7. — С. 53—56.
6. Арутюнян Э.Б., Баширун В.А., Ованесов К.Б. Влияние эпифизарных пептидов на динамику циркадного и минутного двигательных биоритмов у крыс // Физиол. журн. им. Сеченова. — 1990. — 76, № 2. — С. 171—175.
7. Ашмарин И.П. Перспективы практического применения и некоторых фундаментальных исследований малых регуляторных пептидов // Вопр. мед. химии. — 1984. — № 3. — С. 2—7.
8. Ашмарин И.П., Обухова М.Д. Регуляторные пептиды, функционально-непрерывная совокупность // Биохимия. — 1986. — 51, № 4. — С. 531—545.

9. Аюшие О.Д. Влияние полипептидов из тромбоцитов на гемостаз и иммунитет // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Барнаул, 1991. — 21 с.
10. Бабаева А.Г. Регенерация системы иммуногенеза. — М.: Медицина, 1985. — 255 с.
11. Басюк В.А., Глухой А.М., Громовой Т.Ю., Головатый В.Г. О возможном механизме пребиотического синтеза пептидов // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. — 1991. — 25, № 2. — С. 129—132.
12. Бондаренко Л.А., Лукашова О.П., Ром-Богуславская Е.С. Хронофармакологические аспекты влияния полипептидного биорегулятора эпителина на морфофункциональную активность пинеальной железы // Пептидные биорегуляторы — цитомедины. — Спб., 1992. — С. 34—35.
13. Валентайн Д.У. Эволюция многоклеточных растений и животных // Эволюция. — М., 1981. — С. 149—171.
14. Вальдман А.В. Фармакология нейропептидов. — М.: Изд-во Ин-та фармакологии АМН СССР, 1982. — С. 9—30.
15. Вилков Г.А., Степаненко Е.М., Крыжановский Г.Н. Влияние витамина Е и тималина на развитие экспериментального аллергического энцефаломиелита // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1987. — № 9. — С. 288—290.
16. Витковский Ю.А. Влияние полипептидов печени на иммунитет, гемостаз и неспецифическую резистентность организма в эксперименте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Чита, 1986. — 24 с.
17. Глушков А.Н. Иммунорегуляция межклеточных взаимодействий // Иммунология. — 1989. — № 4. — С. 10—13.
18. Гольдберг Е.Д., Захарова О.Ю., Дыгай А.М. Модулирующее влияние опиоидных пептидов на гемопоэз при стрессе // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1988. — № 7. — С. 23—26.
19. Горбачев А.Г., Короходкина М.В. Влияние комплекса полипептидов, выделенных из предстательной железы животных, на агрегацию тромбоцитов // Механизмы нарушения тромбоцитарно-сосудистого гемостаза. — Л., 1988. — С. 107—128.
20. Думлер И.Л., Корольков С.Н., Гарновская М.Н. Эволюционные аспекты молекулярных механизмов передачи сенсорных сигналов // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. — 1991. — 27, № 2. — С. 138—144.
21. Запорожан В.Н., Хайт О.В., Ли Л.Н. Влияние тималина на некоторые иммунологические показатели и морфофункциональную структуру матки у морских свинок с гипеплазией эндометрии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1989. — № 2. — С. 251—253.
22. Иванов В.И., Цыбилов Н.Н., Колбина Н.А., Юрьев А.М. Влияние щелочных полипептидов — цитомединов из ткани почки на иммунитет, гемостаз и на течение нефрита Мазуги // Там же. — 1989. — № 1. — С. 19—21.
23. Идлис Р.Г. Принцип перекрестной стереокомплемментарности и симметрия генетического кода // ЖХВО им.Д.И.Менделеева. — 1980. — 25. — С. 431—434.
24. Иммунобиология гормонов тимуса / Гриневич Ю.А., Чеботарев В.Ф., Никольский И.С. — К.: Здоровья, 1989. — С. 125—142.
25. Кайдашев И.П., Кайдашева И.С. Тканевые полипептиды. Некоторые эффекты и возможные механизмы действия // VII Всесоюз. конф. молодых ученых: Доклады. — Полтава, 1991. — С. 24—26.
26. Кайдашев И.П., Силенко Ю.И., Куценко Л.А. Роль почечных эйкозаноидов в генезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и их экспериментальная терапия // Роль эйкозаноидов в патогенезе и терапии сердечно-сосудистых заболеваний. — Харьков, 1991. — С. 44—46.
27. Кайдашев И.П., Катрушов А.В., Цебржинский О.И., Мищенко В.П. К механизму действия тканевых полипептидов // Физиология и патология гемостаза: Сб. тез. Всесоюз. конф. — Полтава, 1991. — С. 32—34.
28. Калашиников С.Г. Роль вилочковой железы в регуляции активности периферических полипептидов, влияющих на иммуногенез и гемостаз: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1988. — 16 с.
29. Калашиников С.Г., Кузник Б.И., Цыбилов Н.Н. Участие тимуса в контроле активности цитомединов // Патол. физиология. — 1989. — № 1. — С. 557—59.
30. Калашиников С.Г., Кузник Б.И., Цыбилов Н.Н. Влияние тимуса на активность иммунореактивных пептидов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1989. — 107, № 2. — С. 234—236.
31. Кожемякин Л.А. Биохимические механизмы биорегуляторных эффектов экзогенных пептидов // Полипептидные биорегуляторы — цитомедины. — Спб., 1992. — С. 77—78.
32. Комаров Ф.И. Перспективы использования пептидных биорегуляторов (цитомединов) в клинической медицине // Там же. — С. 3—4.
33. Корочкин Л.И. Взаимодействие генов в развитии. — М.: Наука, 1977. — 280 с.

34. Кузник Б.И., Степанов А.В., Цыбиков Н.Н. и др. Коррекция иммунитета и гемостаза пептидами из сумки Фабрициуса и костного мозга у эмбрионально бурсэктомированных цыплят // Фармакология и токсикология. — 1988. — 51, № 1. — С. 53—55.
35. Курганов Б.И., Любарев А.Е. Проблемы биохимической организации // Биохимия. — 1991. — 56, вып. 1. — С. 19—32.
36. Литвиненко Н.В. Перекисное окисление липидов, физиологическая антиоксидантная система и гемостаз в тканях головного мозга в норме, при экспериментальной патологии и их регуляция кортексином: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 1992. — 18 с.
37. Ломакин М.С., Арцимович Н.Г. Сравнительные аспекты структуры и функции нейропептидов низших позвоночных // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. — 1992. — № 1. — С. 84—91.
38. Малевич Л.П. Роль органоидных полипептидов в межклеточной и внутриклеточной регуляции // Конференция ВМА. Роль пептидных биорегуляторов (цитомединов) в регуляции гомеостаза: Тез. докл. — Л., 1987. — С. 6.
39. Малевич Л.П., Маринин В.В., Хумарашвили А.Т. и др. Цитомедины (Сб. науч. тр.) / Под ред. Б.И.Кузника. — Чита, 1988. — С. 8—11.
40. Меджитов Р.М. Эволюция регуляторных белков // Биохимия. — 1991. — 56, вып. 1. — С. 3—8.
41. Меклер Л.Б. О специфическом избирательном взаимодействии между аминокислотными остатками // Биофизика. — 1969. — 14. — С. 581—584.
42. Мирзоян Э.Н. О специфических закономерностях эволюции уровней организации живого // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. — 1991. — № 3. — С. 377—390.
43. Слепушкин В.Д., Павленко В.С., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Влияние полипептидов, выделенных из сердца, на течение экспериментального инфаркта миокарда // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1987. — № 1. — С. 26—27.
44. Михна М.Г., Мирошниченко И.В., Никонова М.Ф. и др. Оценка действия тактивина на различные стадии созревания Т-лимфоцитов // Там же. — 1988. — № 2. — С. 189—191.
45. Мищенко В.П., Кайдашев И.П., Силенко Ю.И., Хавинсон В.Х. Влияние почечных пептидов — цитомединов на гемокоагуляцию и перекисное окисление липидов при экспериментальном нефрите Хейманна // Патологическая физиология. — 1991. — № 6. — С. 35—36.
46. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Влияние экстракта из тимуса на процессы заживления ожоговых ран в эксперименте // Эксперим. хирургия и анестезиология. — 1974. — № 2. — С. 49—51.
47. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Кожемякин А.Л., Кожемякин Л.А. Влияние полипептидного фактора тимуса на систему циклических нуклеотидов иммунокомпетентных клеток // Вопр. мед. химии. — 1982. — № 4. — С. 114—118.
48. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем — цитомедины // Усп. совр. биологии — 1983. — 96, № 6. — С. 339—352.
49. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Кузник Б.И. и др. Влияние полипептидов, выделенных из костного мозга, на иммунитет и гемостаз // Гематология и трансфузиология. — 1984. — № 4. — С. 35—37.
50. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Влияние тималина на показатели иммунитета при иммунодефицитных состояниях // Изв. АН СССР. Сер. биол. — 1985. — № 4. — С. 581.
51. Никольский И.С., Заматаева Г.А., Мартыненко С.В. и др. К механизму действия гормонов тимуса // Иммунология. — 1988. — № 6. — С. 81—82.
52. Новиков В.С., Яковлев Г.М., Смирнов В.С., Хавинсон В.Х. Биорегуляция в медицине катастроф. — Спб.: Наука, 1992. — 47 с.
53. Огурцов Р.П., Столяров И.Д., Петров А.М. и др. Возможность коррекции иммунодефицитов, вызванных неблагоприятными экологическими факторами // Клиническая нейроиммунология на пороге XXI века. — Спб., 1992. — С. 60—61.
54. Полежаев Л.В. Очерки о биологически активных веществах // Усп. совр. биологии. — 1992. — 112, вып. 1. — С. 74—87.
55. Полянцева А.Г. Изменение свойств цитомединов в онтогенезе // Цитомедины (Сб. науч. тр. / Под ред. Б.И.Кузника. — Чита, 1988. — С. 55—56.
56. Ратнер В.А. Структура и эволюция генетического кода. ВИНТИ. Итоги науки и техники // Молекулярная биология. — 1985. — 21. — С. 158—197.
57. Силенко Ю.И. Роль свободнорадикальных, гемокоагулирующих и иммунных механизмов в патогенезе пародонита и разработка его патогенетической терапии полипептидами: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Полтава, 1992. — 34 с.
58. Семенов В.Ф., Чердеев А.Н., Арион В.Я., Короткова М.Н. Влияние т-активина и гидрокортизона на трансплантационный иммунитет // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1982. — № 8. — С. 84—86.
59. Скок М.В. Молекулярные механизмы внутриклеточного процессинга антигенов // Усп. совр. биологии. — 1992. — 112, вып. 1. — С. 3—18.

60. Слепушкин В.Д., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Влияние эпителиамина на течение травматического шока у крыс // Патол. физиология. — 1983. — № 5. — С. 12—15.
61. Смирнов В.С., Хавинсон В.Х., Яковлев Г.М., Новиков В.С. Коррекция радиационных иммунодефицитов. — Спб.: Наука, 1992. — 32 с.
62. Сологуб Л.Л., Пащовська І.С., Сухорська Е.І., Антоняк Г.Л. Роль протеолізу в посттрансляційних модифікаціях біологічно-активних пептидів та поліпептидів // Укр. біохім. журн. — 1991. — 63, № 5. — С. 3—14.
63. Степанов М.А. Цитомедины (Сб. науч. тр.) / Под ред. Б.И.Кузника. — Чита, 1988. — С. 60—62.
64. Степанова Т.Н. Влияние полипептидов из сосудистой стенки на состояние иммуногенеза и неспецифической резистентности организма в норме и патологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 1987. — 20 с.
65. Тепермен Дж., Тепермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. — М., 1989. — 304 с.
66. Трекова Н.А. Влияние тималина на синтез белков в мозге и условнорефлекторную деятельность потомства нейросенсибилизированных крыс-самок // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1987. — № 11. — С. 535—537.
67. Фокс Р. Энергия и эволюция жизни на Земле: Пер. с англ. — М.: Мир, 1992. — 216 с.
68. Фришман Д.И. Классификация сигнальных рецепторных белков на основе их аминокислотных последовательностей // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. — 1992. — 28, № 1. — С. 73—81.
69. Чипенс Г.И. Скрытая симметрия генетического кода и закономерности взаимодействия аминокислот // Биоорганич. химия. — 1991. — № 5. — С. 67—69.
70. Чипенс Г.И. Перегруппировка пептидных цепей молекул и молекулярных комплексов: код узнавания и код пространственной сопряженности аминокислот // Укр. біохім. журн. — 1991. — 63., № 4. — С. 13—20.
71. Чипенс Г.И., Гишломедова Л.Е., Иевиня Н.Г. и др. Симметрия генетического кода и консервативный характер допустимых мутаций как фактора эволюции // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. — 1989. — № 5. — С. 654—663.
72. Чипенс Г.И., Гишломедова Л.Е., Иевиня Н.Г. и др. Профили мутаций гомологичных белков филогенетически близких видов животных отражают симметрию структуры генетического кода // Там же. — 1990. — № 2. — С. 250—258.
73. Чипенс Г.И., Гишломедова Л.Е., Иевиня Н.Г. Код корней кодонов основа эволюции структур и функций белков // Там же. — 1992. — № 3. — С. 385—395.
74. Чипенс Г.И. Применение некоторых принципов системного анализа в исследовании структур и функций пептидных лигандов // Структура и функции низкомолекулярных пептидов. — Рига, 1990. — С. 11—24.
75. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Кожемякин Л.А. Влияние тималина на биохимические и иммунологические показатели дифференцировки и функциональной активности лимфоцитов // Вопр. мед. химии. — 1990. — 36, № 3. — С. 41—43.
76. Хмельницкий О.К., Белянин В.Л., Гришечев И.И. Морфофункциональное состояние органов иммуногенеза и надпочечников при введении препарата из тимуса (тималина) // Арх. патологии. — 1983. — № 3. — С. 18—21.
77. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Препараты эпифиза и тимуса в геронтологии. — Спб: Наука, 1992. — 50 с.
78. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Тималин — иммуномодулирующий препарат из тимуса // Тимус и его влияние на организм. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 1982. — С. 201—203.
79. Ярцев М.Н., Гомес Л.А., Новикова Т.А. и др. Иммуномодулирующее действие тималина при первичных иммунодефицитных состояниях у детей // Иммунология. — 1985. — № 5. — С. 68—71.
80. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morosov V.G. Influence of timalin on the duration of life // Mech. Ageing. and Develop. — 1982. 19. — P. 245.
81. Baker R.K., Lively M.O. Purification and characterization of henoviduct microsomal signal peptidase // Biochem. — 1987. — 26, № 22. — P. 8561—8567.
82. Bodenmuller H., Schaller H.C. Conserved aminoacid sequence of a new neuropeptide the head activator from coelenterates to humans // Nature. — 1984. — 293, № 5. — P. 579—586.
83. Cech T. A Model for RNA-Catalyzed Replication of RNA // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1986. — 84. — P. 4360.
84. Chretien M., Li Ch. Isolation, purification and characterization of B-lipotrophic hormone from sheep glands // Can. J. Biochem. — 1967. — 45, № 5. — P. 1163—1174.
85. Crick F. Life Itself, Simon and Shuster. — New York, 1981. — 203 p.
86. Crromlish J.A., Seidan N.G., Chretien M. A novel serine proteinase (IRCM-serrine protease 1) from porcine neurointermediate and anterior pituitary lobes. Isolation, polypeptide chaine structure, inhibitor sensitivity and substrate specificity with fluorogenic peptide substrates // J. Biol. Chem. — 1986. — 261, № 23. — P. 10850—10858.

87. Dockray G.J., Vaillant C., Williams R.G. New vertebrate brain-gut peptide related to a molluscan neuropeptide and an opioid peptide // *Nature*. — 1981. — 293, № 3. — P. 656—658.
88. Drucker D.J., Mogsoy S., Hubener J.F. Cell-specific posttranslational processing of preproglucagon expressed from a metallothionein fusion gene // *J. Biol. Chem.* — 1986. — 261, № 21. — P. 9637—9643.
89. Dumont J.E., Jauniaux J.-C., Roger P.P. The cyclic AMF-mediated stimulation of cell proliferation // *Trends Biochem. Sci.* — 1989. — 14, № 2. — P. 67—71.
90. Earp H.S., Steiner A.L. cAMP and intracellular events // *Ann. Rev. Toxicol.* — 1978. — 18. — P. 431—459.
91. Fox S.W., Dose K. *Molecular Evolution and the Origin of Life*. New York: Marcel Dekker, 1977. — 104 p.
92. Freissmuth M., Casey P.J., Gilman A.G. G proteins control diverse pathways of transmembrane signaling // *FASEB J.* — 1989. — 3. — P. 2125—2131.
93. Fricker L.D., Snyder S.H. Purification and characterization of enkephaline convertase, an enkephaline-synthesizing carboxypeptidase // *J. Biol. Chem.* — 1983. — 258, № 18. — P. 10950—10955.
94. Geenen V., Robert F., Fatemi M. et al. Vasopressin and oxytocin: Thymic signals and receptors in T cell ontogeny // *Recent Progress Posterior Pituitary Horm.* — 1988: Proc. Satell. Symp. Posterior Pituitary Horm. — Hakane, 14—16 July, 1988. — Amsterdam etc., 1988. — P. 303—310.
95. Hadden J.W., Hadden E.M., Haddox M.K., Joldberg N.G. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 1972. — 69. — P. 3024.
96. Schild H., Rotzschke O., Kalbacher H., Rammensee H.-G. Limit of T cell tolerance to self proteins by peptide presentation // *Science*. — 1990. — 247, № 4950. — P. 1587—1589.
97. Janusz M. Immunomodulatory peptidomimetics // *Post. hig. i med. dosw.* — 1988. — 42, № 2. — P. 73—197.
98. Birnbaumer L., Codina J., Mattera R. et al. G proteins and transmembrane signaling // *Horm. and their Act.* — Pt. 2. — Amsterdam etc., 1988. — P. 1—46.
99. Yranzo-Volante Nora, Ferro Maria E., Riere Clelia M. Specific neonatally-induced tolerance to male accessory glands antigens: Transference of specific suppression by spleen mononuclear cells // *J. Reprod. Immunol.* — 1989. — 16, № 1. — P. 43—45.
100. Nadel J.A. Neutral endopeptidase modulates neurogenic inflammation in airways // *Allergologie*. — 1989. — 12, Sondernum. — P. 136—138.
101. Nagy Z.A., Lehmann P.V., Falcioni F. et al. Why peptides? Their possible role in the evolution of MHC-restricted T-cell recognition // *Immunol. today*. — 1989. — 10, № 4. — P. 132—138.
102. Noe B.D., Moren M.N. Association of newly synthesized islet prohormones with intracellular membranes // *J. Cell. Biol.* — 1984. — 99, № 2. — P. 418—424.
103. Peterson D.A., Gerrard J.M. Enhanced electron transfer by GTP: Cross-membrane electron signaling by G-proteins? // *Free Radic. Biol. and Med.* — 1991. — 11, № 2. — P. 187—190.
104. Pool Robert. Is it healthy to be chaotic? // *Science*. — 1989. — 243, № 4891. — P. 604—607.
105. Rotzschke O., Falk K. Naturally-occurring peptide antigens derived from the MHC class-I-restricted processing pathway // *Immunology Today*. — 1991. — 12, № 12. — P. 447—455.
106. Roth Y., Le Roith D., Collier E.S. Evolutionary Origins of neuropeptides hormones and receptors; possible applications to immunology // *J. Immunol.* — 1985. — 135, № 2. — P. 770—776.
107. Tarahashi H., Cease K.B., Berzofsky J.A. Identification of proteases that process distinct epitopes on the same protein // *Ibid.* — 1989. — 142, № 7. — P. 2221—2229.
108. Uchida M., Watanabe Y., Fujimoto Y. Is phospholipide a required cofactor for the activity of mammalian signal peptidase? // *FEBS Lett.* — 1986. — 200, № 2. — P. 343—346.
109. Watson J.D. *Molecular Biology of Gene*. — 3rd Edition. — New York: Benjamin, 1975. — 216 p.
110. Watson J.D. The formation of RNA chain by the polypeptide matrix // *J. Exptl Med.* — 1975. — 114. — P. 97.
111. Weiss E.R., Kelleher D.J., Woon C.W. Receptor activation of G proteins // *FASEB J.* — 1988. — 2. — P. 2841—2848.

Полтав. мед. стомат. ін-т
М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов
до редакції 22.12.92