

Зміни протеолізу та автолітичного аміногенезу в печінковій тканині під впливом деяких продуктів азотистого метаболізму.

(Авторегуляторні процеси в азотистому обміні).

Проф. С. М. Лейтес і Т. Я. Волпянська.

Відділок обміну речовин (зав. — проф. С. М. Лейтес) Українського інституту експериментальної медицини (директор — проф. Я. І. Ліфшиц).

Наші дослідження в галузі жирового обміну виявили, що жир, *resp.* продукти його обміну, є, в певних умовах, адекватні регулятори жирового ж обміну, а одним із присутніх факторів, що визначають напрям регуляторного діяння жиру (*resp.* продуктів його розщеплення), є в кожному даному випадку вихідний стан процесів кетогенезу, горіння жиру та його мобілізації. Ці дослідження, які констатують феномен авторегуляції в жировому обміні, стали передумовою до вивчення аналогічних явищ у галузі азотистого обміну.

Нами виявлено, що коли на висоті гіпераміноацидемії та гіперазотемії, спричиненої внутрішньовенним введенням амінокислоти, повторно ввести ту саму кількість її, то наступного підвищення залишкового азоту та аміноазоту не спостерігатиметься (див. криву). Paschkis і Schwoner теж констатували значно менше підвищення амінокислот крові при повторному навантаженні желатином. Повторне навантаження пептоном (у людини, кролика) на висоті гіперазотемії, спричиненої попереднім навантаженням, не призводить до дальшого підвищення залишкового азоту крові; в ряді дослідів після повторного навантаження постає гіпоазотемія (табл. 1). Коли при певних патологічних стаях вихідний рівень (натщесерце) залишкового азоту буває підвищений, то навантаження пептоном може призвести не до гіпер-, а, навпаки, до гіпоазотемії; і тільки у випадках тяжкої недуги нирок (приміром, нефросклерозу) і при високому рівні залишкового азоту навантаження може спричинити ще більше підвищення залишкового азоту крові.

Ці дані дозволили нам, за аналогією з явищами в галузі жирового обміну, припустити, що продукти азотистого обміну можуть бути адекватними регуляторами цього ж обміну.

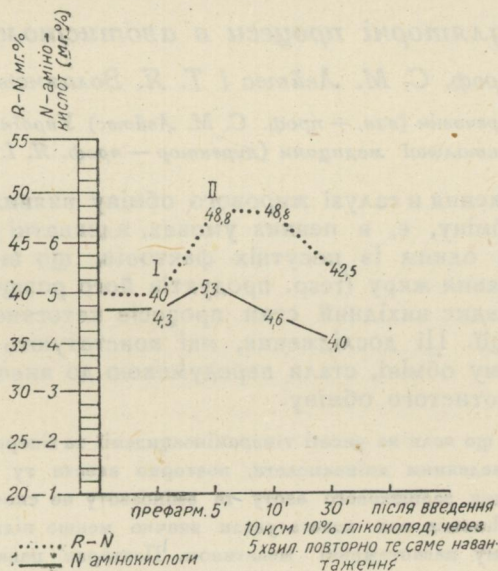
Щоб з'ясувати шляхи регуляторного впливу продуктів азотистого обміну, треба було насамперед виявити, чи справляють азотисті метаболіти безпосередній вплив на процеси азотистого обміну в тканинах і зокрема на протеоліз та автолітичний аміногенез.

Роботами Степунна та Уткіної-Любовцевої доведено, що між процесами автолізу та інтерцелюлярним обміном речовин є багато спільного, і часто уявлення про механізм діяння будьякого фактора на інтермедіарний обмін ми можемо скласти при вивчанні його впливу на перебіг автолізу.

Об'єктом наших досліджень була печінкова тканина, бо печінка є основний орган, де відбуваються процеси проміжного азотистого

обміну, особливо при надходженні азотистих продуктів із травного тракту. Автоліз печінкової тканини проходив і у фізіологічному і у відповідному фосфатному, респ. ацетатному буферному розчині при R_n 7,4; 5,7 і 3,8. Згідно з дослідженням Степпуна і його співробітників, а також Rona і Mislowitz'er'a, середовища із зазначеними R_n є оптимальні для впливу тканинних протеаз.

Поставка дослідів і методика. Печінкову тканину щойно електричним струмом убитого кролика ми поділяли на 10 частин, по 1 г в кожній, і заморожували. Кожну дозу ми розтирали з 0,5 г тонко-роздрібненого скляного порошка, і невеликою кількістю фізіологічного розчину, респ. відповідного буфера доводили до об'єму 25 куб. см. В одній порції ми визначали преформований вміст залишкового азоту та азоту амінокислот, а в другій — визначали ті самі інгредієнти після додання відповідного метаболіту.



Крива 1.

літу; решту порцій — і *per se* і з доданням того чи іншого метаболіту (після додання 2 крапель хлороформу й толуолу) ми вміщали в термостат при температурі — 37–38° на 6 год. (R_n 3,8) і на 24 год. (R_n 5,7; 7,4; фізіологічний розчин), а після того ми визначали вміст залишкового азоту й азоту амінокислот. Автоліз проходив при доданні хлороформу й толуолу. Визначення залишкового азоту провадилось за зміненим методом Folin'a (осадження білків трихлорацетатною кислотою), а визначення азоту амінокислот — за зміненим Bacher'ом методом Folin'a.

Ми завжди провадили два паралельні дослідів. Процент помилки метода при паралельних визначеннях не перевищує $\pm 6\%$.

Результати досліджень.

а) **Глікокол** (табл. 2). Із поданих даних видно, що при введенні автолізу в буфері R_n 3,8 додання глікоколу до печінкової тканини змінює інтенсивність протеолізу.

Характер зміни протеолізу залежить від кількості додаваного глікоколу. Відносно незначні кількості його (10–20 мг на 1 г тканини) активують протеоліз, а більші дози (40 мг на 1 г тканини) пригнічують його. При дальшому підвищенні кількості додаваного глікоколу (80 мг на 1 г тканини) характер зміни протеолізу міняється; в деяких дослідях маємо активування, а в інших — пригнічення його; і, нарешті, при доданні більших доз

Табл. 1.

№№ дослідів	Піддослідні	Навантаження	Залишковий азот крові (в мг %)							
			Вихідний вміст	Після навантаження						
				Через 1 год.	Через 1 1/2 год.	Через 2 год.	Через 3 год.	Через 4 1/2 год.		
1	Л	20 г пептону per os	1	40,0	—	52,5	—	60,9	52,5	Норма
1a			2	42,5	—	57,4	—	49,5	52,5	
3			1	73,3	—	67,0	—	61,3	61,3	Нефрит
4			1	67,0	—	67,3	—	56,6	56,6	
5		1	80,9	—	80,9	—	73,3	73,3	Базедова хвороба	
6		1	64,5	—	54,7	—	40,5	55,5		
7		К	5 куб. см 10% розчину глікоколу у вену . .	1	323,0	240 (через 10 хв.)	240 (через 30 хвил.)	—	—	—
8	1			45,5	80,9	73,3	61,3	—	—	
8a	2		67,0	101,0	90,0	90,0	—	—	Норма	
9	2		67,0	90,0	—	80,9	—	—		
10	2		73,3	101,0	—	96,0	—	—		
11	2		73,3	80,9	—	80,9	—	—		
12	3 г пептону на 1 кг ваги per os		1	67,0	67,0	—	67,0	67,0	—	Фосфатне отруєння
13			1	80,9	80,9	80,9	80,9	—	—	
14			5 куб. см 10% розчину глікоколу у вену . .	1	323,0	286 (через 5 хвил.)	286 (через 30 хвил.)	286 (через 1 год.)	—	
15	1			323,0	323 (через 5 хвил.)	240 (через 30 хвил.)	240 (через 1 год.)	—	—	Урановий нефрит

Примітка. 1—однократне навантаження; 2—повторне навантаження: через 1 1/2 год. (досліди №№ 1a і 8a) і через 1 год. (досліди №№ 9, 10, 11).

Табл. 2.

№№ дослідів	Кількість доданого гліко- колу (в мг на 1 г тка- нини)	Кількість доданого азо- ту (в мг на 1 г тка- нини)	Залишковий азот (в г%)				Протеоліз за 6 год. (в проц.)		Зміни протеолізу під впливом глікоколу (в проц.)	
			Вихідний вміст		Через 6 год.		Без глікоколу	+ глікокол		
			Без глікоколу	+ глікокол	Без глікоколу	+ глікокол				
Р _н 3,8	40	10,0	1,7	0,47	0,64	2,2	2,77	368	453	+ 85
	14	20,0	3,4	0,45	0,80	1,67	2,47	271	371	+ 100
	40	20,0	3,4	0,47	0,84	2,2	2,45	381	449	+ 68
	12	40,0	6,8	0,55	1,23	2,27	2,53	313	236	— 77
	13	40,0	6,8	0,66	1,34	2,17	2,72	228	209	— 19
	33	40,0	6,8	0,40	1,10	1,90	2,50	375	350	— 25
	35	40,0	6,8	0,43	1,10	2,00	2,70	365	372	+ 7
	38	40,0	6,8	0,47	1,16	2,0	2,37	326	257	— 69
	39	40,0	6,8	0,42	1,10	2,3	2,47	303	221	— 82
	41	40,0	6,8	0,45	1,12	2,2	2,76	388	364	— 24
	43	40,0	6,8	0,46	1,13	1,30	1,93	182	174	— 8
	33	80,0	13,6	0,40	1,80	1,90	3,50	375	425	+ 50
	35	80,0	13,6	0,43	1,80	2,00	3,50	365	395	+ 30
	38	80,0	13,6	0,47	1,85	2,00	3,35	325	319	— 6
	41	80,0	13,6	0,45	1,83	2,20	3,43	388	355	— 33
	33	120,0	20,4	0,40	2,37	1,90	4,60	375	557	+ 182
35	120,0	20,4	0,43	2,37	2,00	4,60	365	518	+ 153	
41	120,0	20,4	0,45	2,40	2,20	4,20	388	400	+ 12	
Р _н 5,7 (6 год.)	44	10,0	1,7	0,40	0,58	0,50	0,77	25	47	+ 22
	45	10,0	1,7	0,40	0,58	0,66	1,00	65	105	+ 40
	46	20,0	3,4	0,40	1,10	1,00	1,56	150	115	— 35
	53	20,0	3,4	0,45	0,92	0,80	1,25	77	73	— 4
Р _н 5,7 (24 год.)	44	10,0	1,7	0,40	0,58	0,50	1,0	125	100	+ 75
	45	10,0	1,7	0,40	0,58	1,1	1,2	175	155	— 20
	46	20,0	3,4	0,40	1,1	0,99	1,3	162	0,5	— 161,5
	53	20,0	3,4	0,45	0,92	0,89	1,66	100	160	+ 60
Р _н 7,4 (24 год.)	45	10,0	1,7	0,40	0,58	0,62	0,71	55	30	— 52
	46	20,0	3,4	0,40	1,1	0,55	1,0	37	0	— 37
	53	20,0	3,4	0,45	0,92	0,40	1,18	0	55	+ 55

Табл. 3.

№№ дослідів	Кількість доданого глікоколу (в мг на 1 г тканини)	Кількість доданого амінозоту (в мг на 1 г тканини)	Азот амінокислот (в г %)				Аміногенез за 6 год. (в проц.)		Зміни аміногенезу під впливом глікоколу (в проц.)	
			Вихідний вміст		Через 6 год.		Без глікоколу	+ глікокол		
			Без глікоколу	+ глікокол	Без глікоколу	+ глікокол				
Р _н 3,8	40	10,0	1,7	0,17	0,35	0,50	0,86	194	300	+ 106
	11	20,0	3,4	0,11	0,45	0,44	1,45	300	909	+ 609
	14	20,0	3,4	0,12	0,47	0,34	0,89	183	350	+ 167
	39	20,0	3,4	0,17	0,52	0,53	0,99	212	276	+ 64
	40	20,0	3,4	0,17	0,51	0,50	0,93	194	247	+ 53
	12	40,0	6,8	0,10	0,78	0,90	1,64	800	860	+ 60
	13	40,0	6,8	0,15	0,83	0,35	1,13	133	200	+ 67
	35	40,0	6,8	0,17	0,85	0,38	1,08	123	135	+ 12
	38	40,0	6,8	0,15	0,83	0,40	1,13	206	200	— 6
	39	40,0	6,8	0,17	0,85	0,53	1,25	212	235	+ 23
	40	40,0	6,8	0,17	0,86	0,50	1,34	194	282	+ 88
	41	40,0	6,8	0,15	0,83	0,52	1,22	246	260	+ 14
	42	40,0	6,8	0,17	0,85	0,21	1,31	240	271	+ 31
	43	40,0	6,8	0,20	0,88	0,46	1,16	130	140	+ 10
	35	80,0	13,6	0,17	1,53	0,38	1,77	123	141	+ 18
	41	80,0	13,6	0,15	1,51	0,52	1,97	246	306	+ 60
Р _н 5,7 (6 год.)	44	10,0	1,7	0,20	0,38	0,25	0,44	25	30	+ 5
	45	10,0	1,7	0,20	0,32	0,32	0,40	60	40	— 20
	46	20,0	3,4	0,16	0,58	0,30	0,66	80	50	— 30
Р _н 5,7 (24 год.)	46	20,0	3,4	0,16	0,58	0,41	0,70	150	79	— 76
	53	20,0	3,4	0,14	0,25	0,35	0,43	150	120	— 30
Р _н 7,4 (24 год.)	45	10,0	1,7	0,20	0,32	0,23	0,31	10	0	— 10
	46	20,0	3,4	0,16	0,58	0,32	0,64	100	37	— 63
	53	20,0	3,4	0,14	0,25	0,35	0,43	150	128	— 22

(120 мг на 1 г тканини) знову настає активування протеолізу. При автолізі в буфері Рн 5,7 малі дози додаваного глікоколу (10 мг на 1 г тканини) теж активують протеоліз; пригнічення протеолізу настає при менших дозах глікоколу (уже при 20 мг на 1 г тканини), ніж у буфері Рн 3,8. Такий вплив глікоколу в буфері Рн 5,7 виявляється, коли автоліз проходить протягом 6 год., а 24-годинний автоліз у цьому буфері не дає змоги виявити певного впливу глікоколу на протеоліз; те саме констатуємо при автолізі Рн 7,4.

Табл. 4. Коефіцієнт аміногенезу в печінковій тканині при доданні глікоколу (середні дані).

Кількість дода- ного глікоколу (в мг на 1 г тка- нини)	Рн 3,8		Рн 5,7		Рн 5,7		Рн 7,4	
	Через 6 год.	Через 6 год. + метаболіт	Через 6 год.	Через 6 год. + метаболіт	Через 24 год.	Через 24 год. + метаболіт	Через 24 год.	Через 24 год. + метаболіт
10,0	22,3	31,1	49,3	48,6	52,0	50,0	37,1	43,7
20,0	21,3	33,8	30,0	42,3	40,3	39,9	72,8	50,2
40,0	25,2	49,8	—	—	—	—	—	—
80,0	21,3	54,0	—	—	—	—	—	—

Отже, зміна протеолізу під впливом глікоколу залежить від доданої її кількості і того середовища, в якому проходить автоліз.

На підставі поданих даних можна дійти висновку, що один із факторів, який впливає на активність групи пепсираз, *resp.* катепсину (Рн 3,8; 5,7) печінкової тканини, є концентрація глікоколу в ній.

Зміна аміногенезу в печінковій тканині при додаванні до неї глікоколу характеризується ось як (табл. 3): при автолізі в буфері Рн 3,8 глікокол активує аміногенез; ступінь активування дуже варіює.

Більше уявлення про характер впливу глікоколу на аміногенез дає нам так званий (умовно) коефіцієнт аміногенезу, тобто процентне відношення утворених у процесі автолізу амінокислот до залишкового азоту (табл. 4). Додавання глікоколу підвищує коефіцієнт аміногенезу при Рн 3,8, а коефіцієнт збільшується пропорційно доданий кількості глікоколу, зміна коефіцієнту аміногенезу при Рн 6,7 і 7,4 не є постійне характерне явище.

б) *Аланін*. Додавання аланіну (табл. 5) до печінкової тканини в невеликих дозах (10—20 на 1 г тканини) при автолізі в буфері Рн 3,8 пригнічує протеоліз, а великі дози (40 мг на 1 г тканини) активують його. При дальшому збільшенні додаваних доз аланіну активування протеолізу не спостерігається. У досліді № 36 при доданні 80 мг аланіну на 1 г тканини спостерігалось пригнічення протеолізу.

Порівнюючи вплив глікоколу та аланіну на інтенсивність протеолізу при Рн 3,9, треба відзначити, що одні і ті самі дози глікоколу та аланіну змінюють активність протеолізу в протилежному напрямі.

При доданні 40 мг глікоколу на 1 г тканини (6,8 мг азоту) протеоліз пригнічується, при доданні тієї ж кількості аланіну (6,0 мг азоту на 1 г тканини) протеоліз активується. При автолізі в буфері Рн 5,7 (24 год.) протеоліз від додавання 10 мг аланіну пригнічується, при 20 мг — нехарактерно змінюється. При 40 мг протеоліз активується, як і при Рн 3,8. В буфері Рн 7,4 аланін у певній концентрації (40 мг на 1 г тканини) активує протеоліз печінкової тканини. На групі триптази активування виявляється і в кількості 20 мг аланіну на 1 г тканини.

Табл. 5.

№№ дослідів		Кількість доданого аланіну (в мг на 1 г тканини)	Кількість доданого азоту (в мг на 1 г тканини)	Залишковий азот (в г %)				Протеоліз за 6 год. (в проц.)		Зміни протеолізу під впли- вом аланіну (в проц.)
				Вихідний вміст		Через 6 год.		Без аланіну	аланін	
				Без аланіну	+ аланін	Без аланіну	+ аланін			
Р _н 3,8	37	10,0	1,5	0,34	0,49	1,47	1,60	332	327	— 5
	37	20,0	3,0	0,34	0,66	1,47	1,70	332	306	— 26
	19	40,0	6,0	0,43	1,03	2,30	3,30	435	528	+ 93
	20	40,0	6,0	0,66	1,26	2,05	3,16	211	288	+ 77
	36	40,0	6,0	0,43	1,03	1,63	3,03	279	465	+ 186
	37	40,0	6,0	0,34	0,94	1,47	2,40	332	424	+ 92
	55	40,0	6,0	0,38	1,01	1,66	2,67	337	437	+ 100
	57	40,0	6,0	0,37	1,00	1,80	2,50	386	405	+ 19
	36	80,0	12,0	0,43	1,66	1,63	2,50	279	195	— 84
	36	120,0	18,0	0,43	2,27	1,63	3,50	279	286	+ 7
Р _н 5,7 (6 год.)	47	10,0	1,5	0,47	0,62	1,20	1,20	155	123	— 32
	49	20,0	3,0	0,40	0,72	1,00	1,41	150	173	+ 23
Р _н 5,7 (24 год.)	47	10,0	1,5	0,47	0,62	1,25	1,25	165	130	— 35
	54	20,0	3,0	0,41	0,72	1,11	1,52	146	198	+ 52
	56	20,0	3,0	0,34	0,65	1,11	1,33	227	200	— 27
	55	40,0	6,0	0,38	1,01	0,90	1,80	137	208	+ 71
	57	40,0	6,0	0,37	1,00	0,83	1,92	124	249	+ 125
Р _н 7,4 (24 год.)	47	10,0	1,5	0,47	0,62	0,60	0,76	27	29	+ 2
	48	20,0	3,0	0,38	0,78	0,96	1,7	150	160	+ 10
	49	20,0	3,0	0,40	0,70	0,55	1,48	37	190	+ 153
	54	20,0	3,0	0,41	0,72	0,62	0,97	51	61	+ 10
	56	20,0	3,0	0,34	0,65	0,43	0,94	26	85	+ 59
	55	40,0	6,0	0,38	1,01	0,43	1,70	13	182	+ 169

Табл. 6.

№№ дослідів		Кількість доданого алаїну (в мг на 1 г тканини)	Кількість доданого азоту (в мг на 1 г тканини)	Азот амінокислот (в г %)				Аміногенез за 6 год. (в проц.)		Зміни аміногенезу під впли- вом алаїну (в проц.)
				Вихідний вміст		Через 6 год.		Без алаїну	+ алаїн	
				Без алаїну	+ алаїн	Без алаїну	+ алаїн			
Р _н 3,8	37	10,0	1,5	0,16	0,31	0,42	0,68	163	231	+ 68
	18	20,0	3,0	0,11	0,41	0,38	0,83	245	382	+ 137
	37	20,0	3,0	0,16	0,46	0,42	0,78	163	200	+ 37
	19	40,0	6,0	0,11	0,71	0,40	1,20	264	445	+ 181
	20	40,0	6,0	0,10	0,70	0,28	1,06	180	360	+ 180
	36	40,0	6,0	0,16	0,76	0,44	1,14	175	238	+ 63
	37	40,0	6,0	0,16	0,76	0,42	1,02	163	166	+ 3
	55	40,0	6,0	0,23	0,82	0,41	1,28	76	200	+ 124
	57	40,0	6,0	0,15	0,78	0,58	1,08	153	200	+ 47
	36	120,0	18,0	0,16	1,96	0,44	2,52	175	350	+ 175
Р _н 5,7 (6 год.)	48	20,0	3,0	0,18	0,48	0,30	0,52	66	33	— 33
	49	20,0	3,0	0,15	0,45	0,40	0,64	160	120	— 40
Р _н 5,7 (24 год.)	48	20,0	3,0	0,18	0,48	0,46	0,54	155	33	— 122
	49	20,0	3,0	0,15	0,45	0,60	0,77	300	210	— 90
	54	20,0	3,0	0,16	0,47	0,34	0,49	56	4	— 52
	56	20,0	3,0	0,20	0,51	0,50	0,57	150	12	— 138
	55	40,0	6,0	0,23	0,82	0,49	1,26	113	54	— 59
Р _н 7,4 (24 год.)	57	40,0	6,0	0,15	0,78	0,58	1,08	287	38	— 159
	47	10,0	1,5	0,24	0,39	0,29	0,61	0,2	90	+ 89,8
	48	20,0	3,0	0,18	0,48	0,34	0,64	89	89	0
	49	20,0	3,0	0,15	0,45	0,24	0,57	73	80	+ 7
	54	20,0	3,0	0,16	—	0,19	—	—	—	—
	56	20,0	3,0	0,20	0,61	0,30	0,57	50	12	— 38
	55	40,0	6,0	0,23	0,82	0,25	1,26	9	54	+ 45
57	40,0	6,0	0,15	0,78	0,50	0,92	233	18	— 215	

Табл. 7. Коефіцієнт аміногенезу в печінковій тканині при доданні аланіну (середні дані).

Кількість аланіну (в мг на 1 г тканини)	Рн 3,8		Рн 5,7				Рн 7,4	
	Через 6 год.				Через 24 год.			
	Без метаболіту	+ метаболіт	Без метаболіту	+ метаболіт	Без метаболіту	+ метаболіт	Без метаболіту	+ метаболіт
10,0	28,6	42,5	40,0	52,5	—	—	48,3	80,3
20,0	28,6	45,9	40,0	45,4	37,8	37,5	49,6	48,3
40,0	23,9	40,2	—	—	62,2	63,2	28,1	74,1
120,0	27,0	72,0	—	—	—	—	—	—

Табл. 8.

№№ дослідів		Кількість доданого тиро- зину (в мг на 1 г тканини)	Залишковий азот (в г %)				Протеоліз за 6 год. (в проц.)		Зміни протеолізу під впли- вом тирозину (в проц.)
			Вихідний вміст		Через 6 год.		Без тирозину	+ тирозин	
			Без тирозину	+ тирозин	Без тирозину	+ тирозин			
Р _н 3,8	21	20,0	0,58	0,79	2,50	2,90	331	351	+ 20
	22	20,0	0,62	0,83	1,66	2,00	167	188	+ 21
	22	30,0	0,62	0,93	1,66	2,72	167	121	— 46

Табл. 9.

№№ дослідів		Кількість доданого тирозину (в мг на 1 г тканини)	Азот амінокислот (в г %)				Аміногенез за 6 год. (в проц.)		Зміни аміногенезу під впливом тирозину (в проц.)
			Вихідний вміст		Через 6 год.		Без тирозину	+ тирозин	
			Без тирозину	+ тирозин	Без тирозину	+ тирозин			
Р _н 3,8	21	20,0	0,10	0,31	0,38	0,51	280	300	+ 20
	22	20,0	0,10	0,31	0,31	0,59	210	280	+ 70
	22	30,0	0,10	0,42	0,31	0,72	210	300	+ 90

Табл. 10.

№№ дослідів		Кількість доданої сечовини (в мг на 1 г тканини)	Залишковий азот (в г %)				Протеоліз за 6 год. (в проц.)		Зміни протеолізу під впли- вом сечовини (в проц.)
			Вихідний вміст		Через 6 год.		Без сечовини	+ сечовина	
			Без сечовини	+ сечовина	Без сечовини	+ сечовина			
Р _н 3,8	23	10,0	0,45	0,83	1,78	2,50	295	371	+ 76
	24	10,0	0,40	0,78	1,80	2,84	350	515	+ 165
	25	10,0	0,45	0,83	1,80	2,50	295	371	+ 76
	25	20,0	0,45	1,21	1,80	2,77	295	345	+ 50
	25	30,0	0,45	1,59	1,80	3,10	295	339	+ 44
	26	40,0	0,45	1,97	1,66	2,97	269	222	— 47
	27	40,0	0,45	2,00	1,46	3,00	224	222	— 2
	26	60,0	0,45	4,73	1,66	4,00	269	282	+ 13
	26	80,0	0,45	3,50	1,66	5,00	269	333	+ 64
	27	80,0	0,45	3,58	1,46	4,95	224	333	+ 109
	28	80,0	0,40	3,40	1,66	4,90	315	375	+ 60
Р _н 5,7 (24 год.)	34	80,0	0,41	3,50	1,76	5,00	314	366	+ 52
	50	10,0	0,37	0,76	0,80	1,30	116	71	— 45
	52	10,0	0,47	1,00	1,00	1,13	112	13	— 99
	61	40,0	0,43	2,20	1,30	2,27	200	3	— 197
Р _н 7,4 (24 год.)	52	40,0	0,47	2,50	1,00	2,50	112	0	— 112
	50	10,0	0,37	0,76	0,50	1,00	32	31	— 1
	52	10,0	0,47	1,00	0,58	1,00	23	0	— 23
	51	40,0	0,43	2,20	0,86	2,20	100	0	— 100
	52	40,0	0,47	2,50	0,58	2,10	23	0	— 23

Табл. 11.

№№ дослідів		Кількість доданої сечовини (в мг на 1 г тканини)	Азот амінокислот (в г %)				Аміногенез за 6 год. (в проц.)		Зміни аміногенезу під впли- вом сечовини (в проц.)
			Вихідний вміст		Через 6 год.				
			Без сечовини	+ сечовина	Без сечовини	+ сечовина	Без сечовини	+ сечовина	
Р _н 3,8	23	10,0	0,10	0,10	0,40	0,40	300	300	0
	24	10,0	0,10	0,10	0,35	0,36	250	260	10
	25	10,0	0,11	0,11	0,32	0,32	191	191	0
	25	20,0	0,11	0,11	0,32	0,32	191	191	0
	25	30,0	0,11	0,12	0,32	0,32	190	182	8
	26	40,0	0,10	0,10	0,32	0,32	220	220	0
	26	60,0	0,10	0,10	0,32	0,32	220	220	0
	26	80,0	0,10	0,10	0,32	0,32	220	220	0
Р _н 7,4 Р _н 5,7 (24 г.)	28	80,0	0,11	0,11	0,35	0,35	210	210	0
	56	10,0	0,14	0,14	0,46	0,46	243	243	0
	52	10,0	0,19	0,19	0,32	0,32	—	—	0
	51	40,0	0,15	0,15	0,42	0,42	180	180	0
	50	10,0	0,14	0,14	0,58	0,58	310	310	0
	51	40,0	0,15	0,15	0,38	0,38	150	150	0
	50	10,0	0,14	0,14	0,24	0,24	71	71	0
	51	40,0	0,15	0,15	0,25	0,25	66	66	0

Табл. 12.

№№ дослідів		Кількість доданого креатину (в мг на 1 г тканини)	Залишковий азот (в г %)				Протеоліз за 6 год. (в проц.)		Зміни протеолізу під впливом креатину (в проц.)
			Вихідний вміст		Через 6 год.				
			Без креатину	+ креатин	Без креатину	+ креатин	Без креатину	+ креатин	
Р _н 3,8	30	10,0	0,37	0,47	2,00	2,00	441	413	— 28
	32	20,0	0,41	0,52	1,70	1,85	315	324	+ 9
	30	20,0	0,37	0,58	2,00	1,72	441	308	— 133
	32	40,0	0,41	0,91	1,70	2,31	315	341	+ 26
	30	40,0	0,37	0,87	2,00	2,30	441	378	— 37
	32	80,0	1,41	1,31	1,70	2,61	315	317	+ 2

Табл. 13.

№№ дослідів		Кількість доданого креатину (в мг на 1 г тканини)	Азот амінокислот (в г %)				Аміногенез за 6 год. (в проц.)		Зміни аміногенезу під впливом креатину (в проц.)
			Вихідний вміст		Через 6 год.		Без креатину	+ креатин	
			Без креатину	+ креатин	Без креатину	+ креатин			
Р _н 3,8	30	10,0	0,14	0,14	0,32	0,28	129	100	— 29
	32	10,0	0,11	0,12	0,29	0,29	164	155	— 9
	30	20,0	0,14	0,14	0,32	0,25	129	79	— 60
	30	40,0	0,14	0,14	0,32	0,32	129	129	0
	32	40,0	0,11	0,12	0,29	0,29	164	155	— 9
	32	80,0	0,11	0,11	0,29	0,26	164	137	— 27

Табл. 14.

№№ дослідів		Кількість доданого амоній-хлориду (в мг на 1 г тканини)	Залишковий азот (в г %)				Протеоліз за 6 год. (в проц.)		Зміни протеолізу під впливом амоній-хлориду (в проц.)
			Вихідний вміст		Через 6 год.		Без амоній-хлориду	+ амоній-хлорид	
			Без амоній-хлориду	+ амоній-хлорид	Без амоній-хлориду	+ амоній-хлорид			
Р _н 3,8	29	10,0	0,37	0,63	2,00	2,08	441	392	— 49
	31	10,0	0,43	0,71	1,90	1,90	392	277	— 65
	28	20,0	0,40	0,93	1,66	1,93	315	250	— 65
	29	20,0	0,37	0,90	2,00	2,14	441	335	— 106
	31	20,0	0,43	0,96	1,90	1,76	342	186	— 156
	27	40,0	0,45	1,50	1,46	3,10	224	355	+ 131
	28	40,0	0,40	1,45	1,66	3,14	315	398	+ 83
	31	40,0	0,43	1,50	1,90	3,10	342	372	+ 30

Як і глікокол, аланін, доданий до печінкової тканини при Рн 3,8, найчастіше активує аміногенез; ступінь активування не залежить від кількості доданого аланіну і варіює в досить широких межах. При автолізі в буфері Рн 5,7 (6 і 24 год.) додання аланіну пригнічує аміногенез. Вплив аланіну на аміногенез при Рн 7,4 не досить певний.

Характер діяння аланіну на аміногенез у печінковій тканині виявляється найрельєфніше, коли ми розглянемо зміни коефіцієнту аміногенезу під впливом цієї амінокислоти.

Подані в табл. 7 цифри показують, що під впливом аланіну аміногенез значно підвищується при автолізі Рн 3,8; деяке підвищення коефіцієнту аміногенезу бувало і при Рн 5,7 у 6-годинних дослідах. Виразне підвищення коефіцієнту аміногенезу спостерігається при Рн 7,4 і при доданні 10—40 мг аланіну на 1 г тканини; додавання 20 мг не змінює коефіцієнту аміногенезу.

в) *Тирозин* (табл. 8). Додання відносно малими кількостями тирозину до печінкової тканини (20 мг на 1 г тканини) при автолізі Рн 3,8 активує протеоліз; більші дози (30 мг) пригнічують його. Аміногенез під впливом тирозину при Рн 3,8 активується.

г) *Сечовина* (табл. 10). Пригнічення протеолізу під впливом додаваної сечовини залежить від кількості та середовища, в якому проходить автоліз.

При Рн 3,8 відносно малі дози сечовини (10—30 мг на 1 г тканини) активують протеоліз, а більші дози (40 мг) пригнічують його, ще більші (50—80 мг) знову активують. При Рн 5,7 і 7,4 додання сечовини пригнічує протеоліз.

Аміногенез (табл. 11) під впливом додаваної сечовини не змінюється.

д) *Креатин* (табл. 12). Зміни протеолізу під впливом додаваного креатину до печінкової тканини не являє нічого характерного і закономірного.

Аміногенез або не змінюється або трохи пригнічується.

е) *Амоній-хлорид* (табл. 14). Додання амоній хлориду до печінкової тканини малими дозами (10—20 мг на 1 г тканини) пригнічує протеоліз, а більші дози трохи активують його.

Аміногенез під впливом амоній-хлориду не змінюється.

Висновки.

Поданий фактичний матеріал дозволяє насамперед дійти висновку, що ряд проміжних і кінцевих продуктів азотистого метаболізму може справити безпосередній вплив на процеси протеолізу та аміногенезу в печінковій тканині. Характер цього впливу залежить насамперед від Рн середовища, в якому проходить автоліз: однакова кількість однакового метаболіту, активуючи протеоліз при одному Рн, пригнічує його при іншому. Огож ми можемо дійти висновку, що ряд азотистих метаболітів, будучи активаторами однієї групи протеолітичних ферментів, тим же часом можуть бути гальмами для іншої. Але в межах одного ж Рн вплив метаболіту на протеоліз залежить від його концентрації. Ця залежність інтенсивності протеолізу та аміногенезу від продуктів цих процесів особливо добре виявляється при дослідженні градієнту (в часі) протеолізу: ступінь наростання залишкового азоту, *resp.* амінокислот, в окремі послідовні періоди чималою мірою залежить від концентрації цих же продуктів.

Як приклад, подаємо такий дослід. (Аміногенез у печінковій тканині + аланін, автоліз при Рн 3,8, температура 37°) (див. табл. 15).

Треба підкреслити деяку специфічність впливу на протеоліз досліджених нами метаболітів. От, приміром, одна й та сама концентрація аланіну, глікоколу та сечовини різно впливає на характер протеолізу. При однаковій концентрації азоту додаваного розчину метаболіту інтенсивність протеолізу буде різна залежно від окремого метаболіту. Все це свідчить за те, що утворювані в процесі азотистого обміну метаболіти можуть бути *in loco nascendi* тонкими регуляторами азотистого метаболізму, спричиняючи певною мірою ті явища авторегуляції, які ми відзначили в дослідях *in vivo*.

Табл. 15.

	Азот амінокислот (в г %)	Збільшення азоту амінокислот за кожні 2 год.
Вихідний вміст	0,42	—
Через 2 год.	0,66	+ 0,24
„ 4 „	0,94	+ 0,28
„ 6 „	1,05	+ 0,11

Щодо впливу метаболітів на процеси аміногенезу, то треба підкреслити, що амінокислоти (глікокол, аланін, тирозин) в певних умовах середовища (головне при Рн 3,8) специфічно активують аміногенез, а сечовина, креатин та амоній-хлорид не впливають на цей процес. Це дозволяє дійти висновку про адекватне активування амінокислотами групи катептичних поліпептидаз в умовах автолізу.

Изменение протеолиза и аутолитического аминогенеза в печеночной ткани при действии некоторых продуктов азотистой метаболизма.

(Ауторегуляторные процессы в азотистом обмене).

Проф. С. М. Лейтес и Т. Я. Волпянская.

Отделение обмена веществ (зав. — проф. С. М. Лейтес) Украинского института экспериментальной медицины (директор — проф. Я. И. Лифшиц).

Нами установлено, что если на высоте гипераминоацидемии и гиперазотемии, вызванной внутривенным введением аминокислоты, повторно ввести то же количество ее, то повышения остаточного азота и аминокислот не последует. Paschkis и Schwoner также констатировали значительно меньший подъем аминокислот крови при повторной нагрузке желатиной. Точно также установлено, что повторная нагрузка пептоном (у человека, кролика) на высоте гиперазотемии, вызванной предварительной нагрузкой, не ведет к дальнейшему повышению остаточного азота крови, причем в ряде опытов после повторной нагрузки наступает гипоазотемия.

Если же при определенных патологических состояниях исходный уровень (натошак) остаточного азота бывает повышен, то нагрузка пептоном может повести не к гипер-, а, наоборот, к гипоазотемии; и только

в случаях тяжелого заболевания почек (напр. нефросклероза) и при высоком уровне остаточного азота нагрузка может вести к еще большему повышению остаточного азота крови.

Эти данные позволили нам — по аналогии с явлениями в области жирового обмена — допустить, что продукты азотистого обмена могут являться адекватными регуляторами этого же обмена.

Для выяснения путей осуществления регуляторного воздействия продуктов азотистого метаболизма представлялось необходимым прежде всего установить, оказывают ли азотистые метаболиты непосредственное воздействие на процессы протеолиза и аутолитического аминогенеза в тканях и в частности в печени.

Приведенный фактический материал позволяет прежде всего заключить, что ряд межучточных и конечных продуктов азотистого обмена может оказывать непосредственное воздействие на процессы протеолиза и аминогенеза в печеночной ткани.

Характер этого воздействия зависит прежде всего от R_n среды, в которой ведется аутолиз: одно и то же количество одного и того же метаболита, активируя протеолиз при одном R_n , угнетает его при другом. Это позволяет заключить, что некоторые азотистые метаболиты, являясь активаторами одной группы протеолитических ферментов, в то же время могут быть тормозами для другой. В пределах же одного и того же R_n действие метаболита на протеолиз находится в зависимости от его концентрации.

Следует подчеркнуть некоторую специфичность воздействия на протеолиз исследованных нами метаболитов. Так, одна и та же концентрация гликоколла, аланина и мочевины различно влияет на характер протеолиза.

При одной и той же концентрации азота прибавляемого раствора метаболита интенсивность протеолиза неодинакова в зависимости от характера метаболита. Все это указывает на то, что образующиеся в процессе азотистого обмена метаболиты сами по себе могут являться *in loco nascendi* тонкими регуляторами азотистого обмена, обуславливая в известной мере те явления ауторегуляции, которые были нами выше отмечены в опытах *in vivo*.

Касаясь влияния метаболитов на процессы аутолитического аминогенеза, необходимо подчеркнуть, что аминокислоты (гликоколл, аланин, тирозин) в определенных условиях среды (главным образом при R_n 3,8) специфически активируют аминогенез, в то время как мочевины, креатин и хлористый аммоний не оказывают влияния на этот процесс. Это явление позволяет говорить об адекватном активировании аминокислотами группы катептических полипептидаз в условиях аутолиза.

Modifications de la protéolyse et de l'aminogénèse autolytique dans le tissu hépatique sous l'influence de certains produits du métabolisme azoté.

(Processus autorégulateurs dans le métabolisme azoté).

Prof. S. M. Leites et T. J. Volpianskaya.

Section de métabolisme (chef — prof. S. M. Leites) de l'Institut de médecine expérimentale d'Ukraine (directeur — prof. J. I. Lifschitz).

Il a été établi que si, au point culminant de l'hyperaminoacidémie et de l'hyperazotémie provoquée par une injection intraveineuse d'acide aminé,

on introduit de nouveau la même quantité de celle ci, il n'y aura plus d'augmentation ni d'azote résiduel, ni d'amino-azote. Paschkis et Schwoner constatèrent une augmentation moindre d'acides aminés du sang après une charge répétée de gélatine. Il a de même été établi qu'une charge répétée de peptone (chez l'homme, le lapin et le chien) au point culminant d'hyperazotémie, provoquée par une charge préliminaire, ne provoque plus d'augmentation de l'azote résiduel du sang, et dans une série de cas la charge répétée est suivie d'une hypoazotémie. Si, dans certains états pathologiques, le taux initial (à jeun) d'azote résiduel est au-dessus de la norme, une charge de peptone peut provoquer non plus une hyperazotémie, mais, au contraire, une hypoazotémie; ce n'est que dans de très graves affections (dans une nephrosclérose, par exemple) avec un taux élevé d'azote résiduel, que cette charge peut provoquer une nouvelle augmentation d'azote résiduel du sang.

Ces données nous permirent d'admettre par analogie avec les phénomènes du métabolisme des graisses, que les produits du métabolisme azoté peuvent servir de régulateurs adéquats de ce même métabolisme. Dans le but de déterminer, comment les produits du métabolisme azoté exercent leur action régulatrice, il importait d'établir, avant tout, si les métabolites azoteuses exercent une action directe sur les processus de protéolyse et d'aminogénèse dans les tissus, dans ceux du foie en premier lieu.

Les observations citées permettent de conclure qu'une série de produits intermédiaires et définitifs du métabolisme azoté peut influencer directement sur les processus de protéolyse et d'aminogénèse dans le tissu hépatique. Le caractère de cette action dépend, avant tout, du P_H du milieu, dans lequel l'autolyse a lieu; la même quantité d'une même métabolite qui active la protéolyse avec un P_H donné, l'atténue avec un autre. Ceci permet de conclure que certaines métabolites azoteuses, tout en activant un groupe de ferments protéolytiques, peuvent en atténuer un autre. Mais, avec le même P_H l'action exercée par la métabolite sur la protéolyse dépend de sa concentration.

Il faut noter une certaine spécificité d'action sur la protéolyse des métabolites que nous avons étudiées. Ainsi une même concentration du glycolle, d'alanine et d'urée agit différemment sur le caractère de la protéolyse. Avec la même concentration d'azote dans la solution de métabolite ajoutée l'intensité de la protéolyse n'est pas la même et dépend du caractère de la métabolite. Tout ceci montre que les métabolites qui se forment au cours du métabolisme azoteux peuvent devenir *in loco nascendi* de fins régulateurs du métabolisme azoté, en déterminant dans une certaine mesure les phénomènes d'autorégulation que nous avons constatés dans les expériences *in vivo*.

Quant à l'influence des métabolites sur les processus d'aminogénèse, il faut noter ici que les acides aminés (glycolle, alanine, tyrosine) activent l'aminogénèse d'une façon spécifique, suivant le milieu (surtout avec $P_H=3,8$), alors que l'urée, la créatine et le chlorate d'ammonium n'ont aucune influence sur ce processus. Ce phénomène permet de parler d'une activation adéquate du groupe des polypeptidases catéptiques par les acides aminés.

1748784

Народний Комісаріат Охорони Здоров'я УСРР
Український Інститут Експериментальної Медицини

Експериментальна Медицина

Щомісячний журнал

№ 9

Вересень
Septembre

1936

La médecine
expérimentale

Держмедвидав

68