

И. П. АШМАРИН, К. Х. РАЛЧЕВ

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ГОРМОНОВ И ГИСТОНОВ

ПОДАВЛЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНА РОСТА НЕКОТОРЫМИ ФРАКЦИЯМИ ГИСТОНОВ

(Представлено академиком Е. М. Крепом 15 V 1972)

Непосредственное взаимодействие гормонов с гистонами хроматина или косвенное влияние гормонов на состояние гистонов (фосфорилирование, ацетилирование, действие через кислые белки) рассматривалось рядом исследователей как вероятное звено механизма действия кортизона, тестостерона, инсулина, глюкагона и экстрадиола (¹⁻⁶).

В настоящем сообщении представлены данные о взаимоотношениях еще одного гормона — гормона роста — с фракциями гистонов при введении последних извне гипофизэктомированным белым крысам.

В экспериментах использовались гормон роста, полученный в нашей лаборатории по методу (⁷), с активностью 1,19 и.е./мг и фракции гистонов тимуса теленка, выделенные по второму методу Джонса (⁸).

Опыты проводили на самках беспородных белых крыс 28-дневного возраста. Гипофиз удаляли через ушной проход (⁹). В течение послеоперационного периода крыс содержали в термостатированной комнате при 26°, поили водой, содержащей глюкозу (3%) и поваренную соль (0,1%), а также 50 ед. тетрациклина на 1 мл. Доля выживших крыс, как правило, была выше 80%. Через 12—13 суток после операций подопытным животным ежедневно в течение 4 суток вводили внутривентрально по 30 мкг гормона роста. Спустя 6 час. после инъекции (время, достаточное для практически полного всасывания гормона (¹⁰)) вводили внутривентрально или подкожно отдельные фракции гистонов тимуса в дозах, близких к 0,1 от максимально переносимых (^{11, 12}): f1 8 мг/кг, f2a 22, f2b 9, f3 12 мг/кг веса тела. Контрольные животные делились на три группы: I — получавшие только физиологический раствор, II — только гистон, III — только гормон роста. Спустя одни сутки после последней инъекции гормона животные забивались, вскрывался череп и проверялась полнота извлечения гипофиза. После этого готовили тиббиальные препараты (¹³), и ширину тиббиального хряща измеряли под микроскопом с помощью окуляр-микрометра. Полученные данные обрабатывали статистически. Результаты опытов представлены в табл. 1.

Из них следует, что введение только гормона роста гипофизэктомированным крысам приводит почти к двукратному увеличению ширины эпифизального хряща. Однако введение крысе, кроме гормона роста, лизинбогатого гистона f₁ (как внутривентрально, так и внутривенно) значительно подавляет действие гормона. Существенное, хотя и несколько меньшее, подавление вызывает и аргининбогатый гистон f₃. Введение же гистонов, умеренно богатых аргинином и лизином (f_{2a} и f_{2b}), оказывает лишь небольшое влияние. Сочетания фракций f_{2a} с f₁ или с f₃ (каждый — в половинной дозе), а также тотальный гистон дают меньший эффект, чем f₁ или f₃. Сами же по себе гистоны (на примере фракций f₁ и f_{2b}) не ока-

зывают какого-либо влияния на интенсивность роста тибияльного хряща у гипофизэктомированных крыс.

Пока мы не располагаем данными, позволяющими с достаточной определенностью судить о механизме описанного выше эффекта. Необходимо, однако, отметить, что его нельзя объяснить взаимодействием гормона роста и гистона в месте введения, так как подавление наблюдается при введении их разными путями (внутрибрюшинно — гормон, подкожно — гистон). Кроме того, даже в опытах с введением обоих агентов внутрибрюшинно гистон инъецировался позже, через 6 час., тогда как всасывание гормона завершается в течение 5–6 час. (3). Также вероятно, что

Таблица 1

Влияние фракций гистонов тимуса теленка на эффективность гормона роста (ГР)

Внутрибрюшинное введение	Подкожное введение	Средняя ширина тибияльного хряща в единицах микрометра	Стандартное отклонение средней ($s_{\bar{x}}$)	Число животных в группе
ГР + f1	—	12,6	0,44	8
ГР	f1	14,7	0,63	8
ГР + f2a	—	20,4	0,29	9
ГР + f2a + f1	—	16,6	0,51	6
ГР + f2в	—	20,3	0,61	8
ГР + f2a + f3	—	16,7	0,02	6
ГР + f3	—	15,1	0,25	7
ГР + тотальный гистон	—	17,6	0,44	6
ГР	f3	15,9	0,52	8
Только ГР	—	21,5	0,46	10
Только f1	—	10,9	0,24	9
Только f2в	—	11,9	0,28	9
Только физиологический раствор	—	11,8	0,20	9

Примечание. Действие гормона оценивается по ширине тибияльного хряща у гипофизэктомированных крыс; число животных на группу 8–10.

концентрации введенного извне гистона непосредственно в ткани тибияльного хряща не могут быть значительными. В этом убеждают данные Раппопорта (14, 15) и Рейтера с сотрудниками (16), из которых следует, что вводимые извне гистоны широко распространяются в различных органах и тканях без очевидной корреляции с интенсивностью их роста или обновления клеточного состава. Существенно, что избранная доза гистонов очень далека не только от токсической, но и от максимально переносимой (14, 12). Отсутствует, наконец, корреляция между выраженностью эффекта и содержанием в гистонах характеристических аминокислот. Так, наиболее эффективен гистон f1, особенно богатый лизином, в то время как умеренно богатый лизином гистон f2в проявляет крайне незначительное действие, а особенно богатый аргинином гистон f3 занимает промежуточное положение.

В настоящее время ведется дальнейшее изучение количественных закономерностей антагонизма между гормоном роста и гистонами f1 и f3 *in vivo*, а также предпринимаются попытки выявления механизма эффекта на уровне взаимодействия хроматина с гормоном и гистонами.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ И. А. Лавриенко, Молек. биол., **3**, 406 (1969).
- ² M. Sluiter, J. Mol. Biol., **22**, 411 (1966).
- ³ K. Sunaga, S. S. Koide, Arch. Biochem. and Biophys., **122**, 670 (1967).
- ⁴ T. A. Langan, Proc. Soc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., **64**, 1276 (1969).
- ⁵ Y. F. Куо, P. Greengard, Biochim. et biophys. acta, **212**, 434 (1970).
- ⁶ K. L. Barker, Biochem., **10**, 284 (1971).
- ⁷ Л. Колчев, К. Х. Ралчев, С. Ст. Николов, Год. Соф. унив. биол. фак., **61**, 1, 247 (1968).
- ⁸ E. W. Johns, Biochem. J., **92**, 55 (1964).
- ⁹ К. Коуата, Endocrinol. Japon, **9**, 4, 321 (1962).
- ¹⁰ Т. Берзин, Биохимия гормонов, М., 1964, стр. 181.
- ¹¹ И. П. Ашмарин, Г. И. Вавилин и др., ДАН, **201**, № 2 (1971).
- ¹² И. П. Ашмарин, Е. Л. Авенирова, К. Рорингер, Вопр. мед. хим., **16**, 487 (1970).
- ¹³ F. S. Greenspan, C. H. Li et al., Endocrinol., **45**, 455 (1949).
- ¹⁴ Э. А. Рапопорт, А. С. Коникова, Структура и функция клеточн. ядра, М., 1967, стр. 146.
- ¹⁵ Э. А. Рапопорт, Молек. биол., **2**, 671 (1968).
- ¹⁶ A. M. Reuter, G. B. Gerber, M. Tolia, Experientia, **26**, 496 (1970).