

Академик АН УзССР Я. Х. ТУРАКУЛОВ, М. Х. ГАЙНУТДИНОВ,
И. И. ЛАВИНА

О МЕХАНИЗМЕ КАЛОРИГЕННОГО ЭФФЕКТА ТИРОКСИНА

Механизм действия тиреоидных гормонов на клетку все еще не выяснен, несмотря на существование большого количества экспериментального материала о действии тиреоидных гормонов на различные стороны клеточного обмена (^{1, 2}). Одним из основных и наиболее специфических физиологических эффектов тироксина является увеличение потребления кислорода органами-мишенями, так называемый «калоригенный эффект» тироксина. Долгое время самым популярным представлением о механизме «калоригенного эффекта» тироксина была гипотеза Баркера (³), в которой предполагалось, что тироксин непосредственно взаимодействует с митохондриями, вызывая «разобщение» окислительного фосфорилирования. Хорошим подтверждением этой гипотезы явилась четкая корреляция между уровнем тиреоидных гормонов в крови и величиной дыхательного коэффициента в митохондриях, выделенных из органов-мишеней (^{1, 4}). *In vitro* тироксин в чрезвычайно низких концентрациях вызывает увеличение потребления кислорода перфузированными органами и кусочками ткани (⁵).

Основные возражения против упомянутой выше гипотезы появились, когда были предприняты попытки смоделировать взаимодействие тироксина с фракцией изолированных митохондрий. Оказалось, что тироксин вызывает существенное разобщение окислительного фосфорилирования только в очень высоких концентрациях, порядка $5 \cdot 10^{-5} - 10^{-4} M$ (^{2, 6}), причем эффект разобщения ингибируется при увеличении концентрации митохондрий и внесении в среду инкубации физиологических концентраций ионов Mg^{2+} (²). Таким образом, митохондрии «разобщаются» под действием «токсических» доз тиреоидных гормонов и не чувствительны к действию физиологических концентраций тироксина.

Мы предположили, что действие тироксина на митохондрии осуществляется опосредованно, путем взаимодействия с другими клеточными органеллами, или, по крайней мере, в синергизме с эндогенными разобщителями цитоплазмы. Если это предположение верно, то чувствительность митохондрий в гомогенате к действию тироксина должна быть выше, чем у фракции изолированных митохондрий.

Скорость потребления кислорода измерялась полярографическим методом. Гомогенат печени крысы готовили в $0,3 M$ сахарозе + $10 mM$ трис (рН 7,5) в соотношении 1:1. Митохондрии выделяли методом Шнейдера.

На рис. 1а показано, что добавление $5 \cdot 10^{-7} M$ тироксина приводит к увеличению скорости потребления кислорода гомогенатом в состояниях 2 и 4 по Чансу. Соответственно снижается величина дыхательного контроля. При добавлении $CaCl_2$ к гомогенату печени наблюдается увеличение скорости дыхания, обусловленное поглощением ионов Ca^{2+} митохондриями, так как сродство митохондрий к Ca^{2+} в клетках печени значительно выше, чем у других клеточных органелл. В этом случае тироксин вызывал те же эффекты, что и при добавлении АДФ (рис. 1б). Внесение ионов Mg^{2+} в среду инкубации снижает эффект тироксина, но, тем не менее, в присутствии $0,5$ или $1,0 mM$ $MgCl_2$ действие тироксина достаточно оптимумно. На рис. 2, а показано, что при повышении концентрации тироксина уменьшается степень «разобщения» дыхания гомогената.

Таким образом, стимуляция дыхания гомогената обусловлена уменьшением дыхательного контроля и наблюдается только в узком диапазоне концентраций тироксина. По-видимому, диапазон действующих концентраций тироксина зависит от уровня тиреоидных гормонов в крови и ткани.

Была сделана попытка реконструировать из клеточных органелл «систему», чувствительную к низким концентрациям тироксина. Хорошо известно, что синтез многих регуляторов клеточного метаболизма, таких как

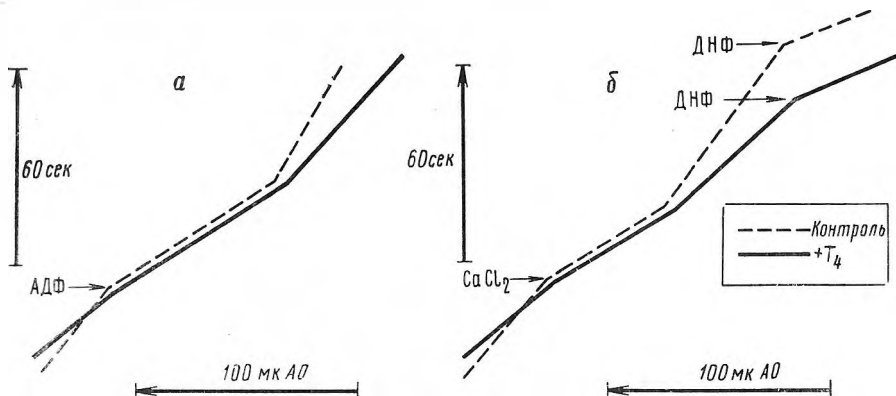


Рис. 1. Влияние тироксина на дыхание гомогената печени. Среда инкубации: $0,1 \text{ M}$ KCl, 10^{-3} M Na_2HPO_4 , 10^{-2} M трис pH 7,4, 10^{-2} M сукцинат, $0,5 \text{ мкг/мл}$ ротенона, гомогената $0,04 \text{ мл}$ на 1 мл среды инкубации. Добавки: $\text{CaCl}_2 \cdot 2 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, АДФ $1,5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$
а, б — см. в тексте

циклическая 3',5'-АМФ, простагландины, локализован в основном в микросомальной фракции в клетке (⁷⁻⁸). Известно также, что микросомы способны оказывать «разобщающее» влияние на митохондрии (⁹). Поэтому наиболее вероятным местом приложения действия тироксина являются микросомы. В наших экспериментах использовалась надосадочная жидкость центрифугирования гомогената печени при $30\,000 \text{ g}$. Условия приготовления гомогената те же, что и выше. Эта фракция содержит, помимо микросомальной, цитоплазматическую фракцию и была условно обозначена как «фракция микросом».

В наших экспериментах «микросомальную фракцию» инкубировали в среде инкубации с тироксином или без него, в течение 1 мин. Затем добавляли митохондрии печени крыс. Тироксин вызывал те же эффекты, что и при добавлении к гомогенату, но в несколько меньших концентрациях (рис. 2, б). Снижение действующей концентрации тироксина обусловлено, по-видимому, отсутствием связывания тироксина ядерной фракцией, которое имеет место в гомогенате. Ингибирование эффекта «разобщения» увеличением концентрации тироксина также было сдвинуто в область более низких концентраций.

Приведенные в этой работе экспериментальные данные говорят о том, что для проявления действия низких концентраций тироксина на дыха-

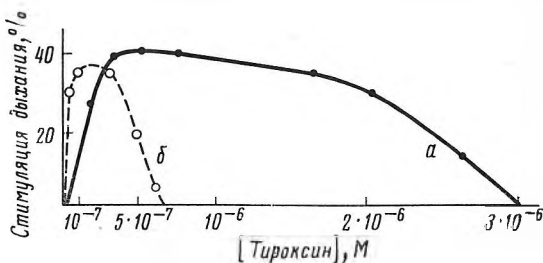


Рис. 2. Зависимость «разобщающего» действия тироксина от его концентрации. а — эксперименты с гомогенатами печени, б — эксперименты с митохондриями (2 мг белка на 1 мл) и «микросомальной» фракцией ($0,01 \text{ мл}$ на 1 мл среды инкубации)

ние митохондрий необходимо присутствие клеточной фракции, содержащей микросомы и цитоплазму.

По-видимому, можно говорить о двух различных механизмах действия тироксина на энергетическое сопряжение в митохондриях. Первый из них — это описанные в этой работе эффекты низких концентраций тироксина, требующие присутствия в среде инкубации фракции микросом. Второй хорошо известен. Это высокоамплитудное набухание митохондрий в результате прямого действия высоких концентраций гормона на митохондрии. Можно предположить, что в первом случае моделируется регуляция функции митохондрий тироксином при физиологическом уровне тиреоидных гормонов в крови, а во втором моделируется «повреждение» митохондрий токсическими концентрациями тироксина.

Институт биохимии
Академии наук УзССР
Ташкент

Поступило
12 I 1976

ЛИТЕРАТУРА

- ¹ F. L. Hoch, *Physiol. Rev.*, v. 42, 605 (1962). ² А. И. Гавельганс, Г. А. Гайдина и др., Тиреоидные гормоны, Ташкент, 1972. ³ S. B. Barker, *Ann. Rev. Physiol.*, v. 17, 417 (1955). ⁴ H. Niemeyer, R. K. Crane et al., *Federat. Proc.*, v. 10, 229 (1951). ⁵ S. B. Barker, *Physiol. Rev.*, v. 17, 417 (1951). ⁶ A. L. Lehninger, In: *Proc. Intern. Symp. Enzyme Chem.*, Tokyo, Kyoto, 1958, p. 297. ⁷ H. Rasmussen, *Science*, v. 170, № 3956, 404 (1970). ⁸ F. W. Horton, *Physiol. Rev.*, v. 49, 122 (1969). ⁹ I. Boime, E. E. Smith, F. E. Hunter, *Arch. Biochem. and Biophys.*, v. 139, 425 (1970).