

А. Н. ПАРШИН и Т. А. ГОРЮХИНА

**СИНТЕЗ КАРНОЗИНА И АНСЕРИНА ПРИ РАЗВИТИИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РАКА ТИПА БРАУН-ПИРСА
У КРОЛИКОВ**

(Представлено академиком К. М. Быковым 5 II 1951)

В литературе накопилось большое число работ, касающихся не только анализа качественного и количественного состава злокачественных тканей, но и изучения обмена веществ как в самих бластомах, так и в организме опухоленосителей. Несмотря на это, обнаружить какие-либо специфические биохимические особенности раковой клетки пока не удалось. Тем не менее, условия и характер развития опухолей, цитологические и патоморфологические исследования, а также клинические наблюдения не оставляют сомнений в том, что в основе злокачественного роста лежит изменение обмена веществ.

Бурный рост и размножение злокачественных клеток дают право, с большой долей вероятности, предполагать нарушение здесь, в первую очередь, процессов синтеза и распада белков. В пользу этого допущения говорят и такие явления, как потеря веса, кахексия и пигментация раковых больных. Нам представляется поэтому, что исследование ферментативных превращений незаменимых аминокислот, в особенности циклических — гистидина, триптофана и фенилаланина, может привести к ценным результатам в деле установления биохимических особенностей злокачественной клетки. Дело в том, что распад каждой из этих аминокислот осуществляется в организме под влиянием целой системы ферментов. Отсюда возникла мысль, не происходит ли при развитии бластом нарушение связи между отдельными энзиматическими реакциями в силу изменения активности того или иного фермента. Если вспомнить, что, согласно новейшим данным, отсутствие в пище незаменимых аминокислот вызывает нарушение синтеза протеинов тела, то обнаружение изменений в обмене таких ингредиентов белковой молекулы может явиться важным фактом в установлении специфических биохимических особенностей бластоматозной ткани.

Исходя из того, что большинством современных исследователей допускается возможность повышенного синтеза белковых веществ в опухолях, казалось целесообразным подвергнуть экспериментальной проверке вопрос об интенсивности образования пептидной связи в организме опухоленосителей. С этой целью мы остановились на изучении синтеза карнозина и ансерина в организме кроликов при развитии у них опухоли Браун-Пирса. Постановка наших опытов заключалась в том, что в мышечной ткани кроликов спустя определенное время после прививки им опухоли определялось общее содержание карнозина и ансерина энзиматическим методом ⁽¹⁾. Ввиду резкого уменьшения количества карнозина и ансерина в мускулатуре кроликов, пораженных этой бластомой, необходимо брать для анализа сгущенные мышечные экстракты, 1 мл которых должен соответствовать 5 г мышцы. Одновременно исследовалась

также активность ферментов печени — дезаминазы гистидина и урокиназы.

Таблица 1

Место прививки опухоли	Время после прививки опухоли в днях	Общ. колич. карнозина и ансерина в мг	Бромная проба	Примечание
Яичко	10	79		Метастазов в печени нет
	10	75		То же
	20	96	+	Метастазы в брыжжейке, единичные узлы в печени
	20	72		Метастазы во всех органах
	30	52		То же
	30	60		" "
Внутримышечно	13	102	+	Метастазы в печени
	36	48	+	Метастазы в печени, почках и диафрагме
	39	0	—	Метастазы во всех органах
	44	108	+	То же

Из табл. 1 видно, что уже через 10 дней после прививки кроликам опухоли Браун-Пирса в мышцах обнаруживается в 5—6 раз меньше карнозина и ансерина, чем в мышцах здоровых животных. В то же время в печени опухолевых кроликов наблюдается значительное увеличение ферментативной активности дезаминазы гистидина и урокиназы.

Сопоставление этих наблюдений естественно приводит к выводу о неразрывной связи между обменом гистидина и синтезом карнозина и ансерина в животном организме. Действительно, почти полное исчезновение обоих названных дипептидов из мускулатуры кроликов при развитии опухоли Браун-Пирса лучше всего объясняется тем, что из-за сильной активации ферментов печени, участвующих в расщеплении гистидина, один из компонентов молекулы карнозина и ансерина, подвергаясь усиленному распаду, не используется для их образования.

Желая убедиться, что уменьшение карнозина и ансерина при указанных условиях является результатом специфического нарушения обмена веществ, а не обусловливается какими-либо иными побочными факторами, мы исследовали для сравнения синтез обоих этих дипептидов при голодании, поскольку опытные животные спустя приблизительно 2 недели после прививки опухоли начинают несколько хуже есть. Проведение опытов с голоданием было обосновано и в других отношениях. Прежде всего, хотя в литературе и имелись указания о понижении содержания карнозина в мышечной ткани при голодании (2), при неполноценном белковом питании (3), они все же носили незаконченный характер, так как аналогичные данные в отношении ансерина совсем отсутствовали. Правильная трактовка приведенных результатов еще более осложнилась после того, как в экспериментах на крысах, получавших диету, не содержащую гистидина, наблюдалось лишь незначительное уменьшение карнозина при полном сохранении количества ансерина (4). Кроме этого, применявшиеся ранее сроки голодания были слишком продолжительными, что приводило к атрофии мышечной ткани. Большой помехой служило и отсутствие надежных методов определения карнозина и ансерина.

Приведенные в табл. 2 средние данные наших опытов не позволяют объяснить резкое уменьшение карнозина и ансерина в мускулатуре кроликов при развитии опухоли Браун-Пирса за счет частичного голодания.

В самом деле, даже после полного 10-дневного голодания в мышцах кроликов содержится почти в 4 раза больше карнозина и ансерина, чем

в мышечной ткани животных на 10-й день после прививки опухоли. Наряду с этим, энзиматическая активность дезаминазы гистидина и уроканиназы не изменяется. Поэтому снижение общего количества обоих азотистых оснований в мышцах при голодании вызывается отсутствием пищевого гистидина и не связано с повышенным ферментативным распадом данной аминокислоты.

Таблица 2

Сроки голодания в днях	Карнозин и ансерин в мг %		Уменьшение карнозина и ансерина в %	Бромная проба
	сытый кролик	голодный кролик		
7	535	430	20	+
10	535	300	44	+

Характерное изменение обмена гистидина и его производных карнозина и ансерина при перевивке исследуемой опухоли подтверждается и другими наблюдениями нашей лаборатории. Так, у кроликов, пораженных опухолью Браун-Пирса, содержание креатинфосфорной и аденозинтрифосфорной кислот не нарушается, при голодании же наступает заметное уменьшение фосфагена в мышечной ткани. Помимо этого, влияние частичного голодания в большинстве опытов вообще исключается, так как животные не теряли веса и убивались при первых признаках понижения аппетита.

Все указанные факты делают возможным признать повышенный энзиматический распад молекулы гистидина специфическим нарушением обмена веществ в организме кроликов при развитии опухоли Браун-Пирса.

Однако окончательное признание этого положения нуждается еще в дополнительных изысканиях по изучению ферментативных превращений гистидина при различных патологических состояниях животного организма. Все же, если даже в будущем активное расщепление гистидина будет обнаружено при других заболеваниях, установленные в настоящей работе факты имеют значительный интерес. В частности, общепринятое представление об угнетении ферментативных реакций при всех злокачественных новообразованиях должно быть пересмотрено.

По нашим наблюдениям, интенсивность обмена веществ как в самих опухолях, так и в организме опухоленосителей меняется не только от характера пораженного органа, но зависит и от природы бластомы⁽⁵⁾. Описанные здесь результаты заслуживают пристального внимания и с чисто биохимической точки зрения. Благодаря этим исследованиям впервые с несомненностью показана неразрывная связь между ферментативными превращениями гистидина и биологическим синтезом его производных карнозина и ансерина, являющихся специфическими азотистыми основаниями исключительно поперечно-полосатой мышцы.

Эта связь с еще большей очевидностью доказана другими нашими исследованиями, в которых при подкожном введении гистидина кроликам, пораженным опухолью Браун-Пирса, наблюдалось увеличение карнозина и ансерина почти до нормального их содержания в мускулатуре.

Институт онкологии
Академии медицинских наук СССР
Ленинград

Поступило
4 I 1951

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ А. Н. Паршин, Биохимия, 4, 555 (1939). ² G. Hunter, Biochem. Journ., 19, 34 (1925). ³ Б. М. Колдаев, Укр. биох. журн., 10, 617 (1937). ⁴ A. T. Fuller, A. Neuberger and T. A. Webster, Biochem. Journ., 41, 11 (1947). ⁵ А. Н. Паршин и Т. А. Горюхина, ДАН, 73, 531 (1950).