

УДК 577.17

БИОХИМИЯ

Член-корреспондент АН Армянской ССР А. А. Галоян,
 Р. О. Карапетян

**Влияние соматостатина и тиреотропин-рилизинг гормона
 на окислительное фосфорилирование в митохондриях
 некоторых органов гипофизэктомированных крыс**

(Представлено 16/IX 1974)

В предыдущей работе мы сообщили о влиянии нового гипоталамического фактора—соматостатина, на окислительное фосфорилирование митохондрий различных органов кролика. Было показано, что как в условиях *in vivo*, так и *in vitro* этот тетрадекапептид сильно ингибирует окислительное фосфорилирование в митохондриях печени, почек, сердца и гипоталамуса.

Нами было показано также влияние тиреотропин-рилизинг (ТРГ) гормона на окислительное фосфорилирование в митохондриях сердца, гипоталамуса, почек и печени кролика. Данные показывают, что ТРГ⁽¹⁾ оказывает стимулирующее влияние на окислительное фосфорилирование в митохондриях вышеуказанных органов как при внутривенном введении, так и при прямом воздействии на митохондрии⁽²⁾.

Представляло интерес изучить влияние соматостатина и ТРГ на окислительное фосфорилирование митохондрии вышеуказанных органов после гипофизэктомии у крыс.

Гипофизэктомию у крыс проводили паратрахеальным и трансаурякулярным методами^(3,4). Соматостатин и ТРГ растворяли в физиологическом растворе и вводили в яремную вену или добавляли в среду в следующих дозах: при внутривенном введении по 1 мкг/кг, а при прямом добавлении по 0,01 мкг на пробу. Через 20—25 минут после введения животных быстро обезглавливали, отделяли сердце, гипоталамус, печень, почки и изучали окислительное фосфорилирование в митохондриях этих тканей. В контрольных опытах вместо препаратов вводили тот же объем физиологического раствора. Изолирование митохондрий и изучение окислительного фосфорилирования в них проводили по методам С. Е. Северина и соавт.⁽⁵⁾ и В. П. Скулачева⁽⁶⁾.

Путем дифференциального центрифугирования отделяли митохондрии. Инкубацию проводили в сосудиках Варбурга при 26° 30 мин. Количество эстерифицированного фосфата устанавливали по разности в содержании фосфата в пробах до и после инкубации. Фосфор и белок определяли по Лоури^(7,8).

Таблица 1

Влияние соматостатина и ТРГ на окислительное фосфорилирование в митохондриях сердца гипофизэктомированных крыс (О и Р в мкатамах, $M \pm m$). Число опытов—5.

	О	Р	Р,О
Контроль (интакт. крысы)	0.66±0.1	0.0±0.0	0.0±0.0
Сукцинат	2.02±0.19	3.33±0.2	1.67±0.13
Гипофизэктомия (ГЭ)	0.55±0.03	0.0±0.0	0.0±0.0
ГЭ + сукцинат	1.61±0.11	2.22±0.4	1.4±0.29
	$P_2 < 0.1$	$P_2 < 0.05$	$P_2 < 0.2$
ГЭ + соматостатин	0.12±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
ГЭ + соматостатин + сукц. (in vivo)	0.49±0.07	0.0±0.0	0.0±0.0
	$P_2 < 0.001$		
ГЭ + соматост. + сукцинат (in vitro)	0.24±0.05	0.0±0.0	0.0±0.0
	$P_2 < 0.05$		
ГЭ + ТРГ	0.52±0.15	0.0±0.0	0.0±0.0
ГЭ + ТРГ + сукцинат (in vivo)	2.62±0.39	3.17±0.28	1.03±0.11
	$P_2 < 0.2$	$P_2 < 0.5$	$P_2 < 0.01$
ГЭ + ТРГ + сукцинат (in vitro)	2.98±0.12	2.59±0.4	0.88±0.16
	$P_4 < 0.001$	$P_4 < 0.5$	$P_4 < 0.1$
α — КГ	2.98±0.08	8.31±0.45	2.79±0.29
ГЭ + α — КГ	2.64±0.24	5.11±0.57	1.98±0.29
	$P_{11} < 0.2$	$P_{11} < 0.02$	$P_{11} < 0.05$
ГЭ + α — КГ + соматост. (in vivo)	0.68±0.07	0.0±0.0	0.0±0.0
	$P_2 < 0.1$		
ГЭ + α — КГ + соматост. (in vitro)	0.39±0.08	0.0±0.0	0.0±0.0
	$P_2 < 0.02$		
ГЭ + α — КГ + ТРГ (in vivo)	5.19±0.64	9.21±0.81	1.76±0.16
	$P_{12} < 0.02$	$P_{12} < 0.01$	$P_{12} < 0.5$
ГЭ + α — КГ + ТРГ (in vitro)	5.63±0.07	7.76±0.2	1.5±0.12
	$P_{12} < 0.001$	$P_{12} < 0.001$	$P_{12} < 0.2$

Примечание. Цифра у Р указывает, с какой серией сравнивается достоверность различий.

Таблица 2

Влияние соматостатина и ТРГ на окислительное фосфорилирование в митохондриях гипоталамуса гипофизэктомированных крыс (О и Р в мкатамах, $M \pm m$). Число опытов—5.

	О	Р	Р,О
Контроль (интакт. крысы)	0.31±0.05	0.0±0.0	0.0±0.0
Сукцинат	2.07±0.2	3.33±0.4	1.59±0.12
Гипофизэктомия (ГЭ)	0.22±0.01	0.0±0.0	0.0±0.0
Гипофизэктомия + сукцинат	1.77±0.31	2.59±0.4	1.48±0.16
	$P_2 < 0.2$	$P_2 < 0.2$	$P_2 < 0.001$
ГЭ + соматостатин	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
ГЭ + соматост. + сукц. (in vivo)	0.43±0.1	0.0±0.0	0.0±0.0
	$P_4 < 0.01$		
ГЭ + соматост. - - сукц. (in vitro)	0.19±0.03	0.0±0.0	0.0±0.0
	$P_2 < 0.2$		
ГЭ + ТРГ	0.36±0.05	0.0±0.0	0.0±0.0
ГЭ + ТРГ + сукцинат (in vivo)	2.59±0.25	3.38±0.79	1.35±0.28
	$P_2 < 0.2$	$P_2 < 0.5$	$P_2 < 0.2$
ГЭ + ТРГ + сукцинат (in vitro)	2.81±0.12	2.79±0.33	1.03±0.08
	$P_4 < 0.02$	$P_4 < 0.5$	$P_4 < 0.05$
α — КГ	2.95±0.11	8.33±0.65	2.82±0.13
ГЭ + α — КГ	3.07±0.86	6.35±1.19	2.19±0.23
	$P_{11} < 0.5$	$P_{11} < 0.2$	$P_{11} < 0.05$
ГЭ + α — КГ + соматост. (in vivo)	0.73±0.08	0.0±0.0	0.0±0.0
	$P_2 < 0.001$		
ГЭ + α — КГ + соматост. (in vitro)	0.39±0.08	0.0±0.0	0.0±0.0
	$P_2 < 0.1$		
ГЭ + α — КГ + ТРГ (in vivo)	5.11±0.48	9.31±1.25	1.85±0.18
	$P_{12} < 0.1$	$P_{12} < 0.1$	$P_{12} < 0.2$
ГЭ + α — КГ + ТРГ (in vitro)	4.98±0.32	7.65±0.2	1.56±0.1
	$P_{12} < 0.1$	$P_{12} < 0.2$	$P_{12} < 0.2$

Примечание. Цифра у Р указывает, с какой серией сравнивается достоверность различий.

Влияние соматостатина и ТРГ на окислительное фосфорилирование в митохондриях печени гипофизэктомированных крыс (О и Р в мкатамах, $M \pm m$) Число опытов—5.

	О	Р	Р/О
Контроль (инт. крысы)	0.59±0.06	0.0±0.0	0.0±0.0
Сукцинат	1.89±0.14	3.31±0.12	1.75±0.14
Гипофизэктомия (ГЭ)	0.91±0.2	1.06±0.05	0.0±0.0
ГЭ + сукцинат	2.26±0.27 $P_2 < 0.2$	3.15±0.4 $P_2 < 0.5$	1.39±0.1 $P_2 < 0.05$
ГЭ + соматостатин	0.1±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
ГЭ + соматост. + сукц. (in vivo)	0.36±0.07 $P_4 < 0.001$	0.0±0.0	0.0±0.0
ГЭ + соматост. + сукц. (in vitro)	0.2±0.04 $P_3 < 0.05$	0.0±0.0	0.0±0.0
ГЭ + ТРГ	0.36±0.08	0.0±0.0	0.0±0.0
ГЭ + ТРГ + сукцинат (in vivo)	3.6±0.49 $P_2 < 0.2$	3.81±0.51 $P_2 < 0.2$	1.62±0.31 $P_2 < 0.5$
ГЭ + ТРГ + сукцинат (in vitro)	2.88±0.13 $P_4 < 0.1$	3.15±0.4	1.1±0.16 $P_4 < 0.1$
α — КГ	3.25±0.1	8.4±0.65	2.62±0.24
ГЭ + α — КГ	4.44±0.85 $P_{11} < 0.2$	9.44±1.84 $P_{11} < 0.2$	2.14±0.12 $P_{11} < 0.1$
ГЭ + α — КГ + соматост. (in vivo)	0.49±0.03 $P_3 < 0.1$	0.0±0.0	0.0±0.0
ГЭ + α — КГ + соматост. (in vitro)	0.34±0.08 $P_3 < 0.02$	0.0±0.0	0.0±0.0
ГЭ + α — КГ + ТРГ (in vivo)	5.37±0.33 $P_{12} < 0.2$	7.99±0.45 $P_{12} < 0.2$	1.5±0.03 $P_{12} < 0.01$
ГЭ + α — КГ + ТРГ (in vitro)	4.1±0.45 $P_{12} < 0.5$	7.73±1.05 $P_{12} < 0.1$	1.99±0.36 $P_{12} < 0.5$

Примечание. Цифра у Р указывает, с какой серией сравнивается достоверность различий

Таблица 1

Влияние соматостатина и ТРГ на окислительное фосфорилирование в митохондриях почек гипофизэктомированных крыс (О и Р в мкатамах, $M \pm m$) Число опытов—5.

	О	Р	Р/О
Контроль (инт. крысы)	0.32±0.05	0.0±0.0	0.0±0.0
Сукцинат	1.92±0.1	3.7±0.4	1.92±0.14
Гипофизэктомия (ГЭ)	0.25±0.07	0.0±0.0	0.0±0.0
ГЭ + сукцинат	2.18±0.27 $P_2 < 0.2$	3.7±1.19	1.61±0.39 $P_2 < 0.2$
ГЭ + соматостатин	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
ГЭ + соматост. + сукц. (in vivo)	0.39±0.06 $P_4 > 0.001$	0.0±0.0	0.0±0.0
ГЭ + соматост. + сукц. (in vitro)	0.23±0.06 $P_3 < 0.5$	0.0±0.0	0.0±0.0
ГЭ + ТРГ	0.3±0.01	0.0±0.0	0.0±0.0
ГЭ + ТРГ + сукцинат (in vivo)	2.97±0.43 $P_2 < 0.05$	3.8±0.51 $P_2 < 0.5$	1.36±0.18 $P_2 < 0.05$
ГЭ + ТРГ + сукцинат (in vitro)	2.95±0.21 $P_4 < 0.001$	3.73±0.63 $P_4 < 0.5$	1.28±0.21 $P_4 < 0.2$
α — КГ	3.03±0.18	8.02±0.54	2.69±0.24
ГЭ + α — КГ	3.65±0.49 $P_{11} < 0.2$	9.21±1.19 $P_{11} < 0.2$	2.42±0.12 $P_{11} < 0.2$
ГЭ + α — КГ + соматост. (in vivo)	0.59±0.07 $P_3 < 0.02$	0.0±0.0	0.0±0.0
ГЭ + α — КГ + соматост. (in vitro)	0.41±0.07 $P_3 < 0.1$	0.0±0.0	0.0±0.0
ГЭ + α — КГ + ТРГ (in vivo)	5.49±0.25 $P_{12} < 0.02$	8.23±0.8 $P_{12} < 0.5$	1.53±0.2 $P_{12} < 0.01$
ГЭ + α — КГ + ТРГ (in vitro)	4.78±0.15 $P_{12} < 0.05$	8.71±0.79 $P_{12} < 0.5$	1.85±0.14 $P_{12} < 0.05$

Примечание. Цифра у Р указывает, с какой серией сравнивается достоверность различий.

Соматостатин при внутривенном введении гипофизэктомированным животным (табл. 1) резко ингибирует поглощение кислорода: при добавлении сукцината оно составляет $0,49 \pm 0,07$, а при α -кетоглутарате — $0,68 \pm 0,07$ мкатама. При этом эстерификация фосфата не происходит. Ингибирующее влияние соматостатина на поглощение кислорода еще более выражено в опытах при прямом добавлении в пробы: при наличии сукцината поглощение кислорода составляет $0,24 \pm 0,05$, а α -кетоглутарата — $0,39 \pm 0,08$ мкатама.

У гипофизэктомированных крыс ТРГ слегка стимулирует поглощение кислорода митохондриями сердца в присутствии сукцината, однако при этом сопряженное фосфорилирование не повышается. При добавлении α -кетоглутарата отмечается некоторое повышение поглощения кислорода. Одновременно количество эстерифицированного фосфата понижается.

Почти аналогичные сдвиги в окислительном фосфорилировании наблюдаются в митохондриях печени, почек и гипоталамуса (табл. 2, 3, 4) как при внутривенном введении гипофизэктомированным крысам, так и при прямом добавлении соматостатина и ТРГ. Но в условиях *in vitro* ингибирующий эффект соматостатина на дыхание и фосфорилирование во всех органах более выражен.

Таким образом, эффект соматостатина на окислительное фосфорилирование изученных органов, по-видимому, не осуществляется через гипофиз, наоборот в гипофизе, по-видимому, имеются факторы, которые понижают действие соматостатина на дыхание и еще сильнее на эстерификацию фосфата.

Иные результаты отмечаются под влиянием ТРГ. Сохраняя свой характерный стимулирующий эффект на поглощение кислорода и незаметное уменьшение на эстерификации фосфата, во всех случаях Р/О снижается, причем более заметно в присутствии α -кетоглутарата.

Полученные данные показывают, что ТРГ стимулирует дыхание в митохондриях вышеуказанных органов и у гипофизэктомированных крыс, а также свидетельствуют о том, что во всех изученных органах соматостатин резко подавляет дыхание митохондриями и сопряженное фосфорилирование у интактных животных, в то время как у гипофизэктомированных полностью ингибирует фосфорилирование.

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что соматостатин является мощным ингибирующим фактором окислительно-восстановительных, протеолитических (и, вероятно, других ферментов), чем можно объяснить его физиологическое влияние. Вероятно, при уменьшении концентраций вещества проявятся различные стороны его действия.

Սոմատոստատինի և քիբնոտրոպին ռիլիզինգ հորմոնի (ՔՌՀ) ազդեցությունը
օբսիդացիոն ֆոսֆորիլացման վրա հիպոֆիզկտոմիայի ենթարկված սպի-
տակ առնետներին մի Բանի օրգանների միտոքոնդրիաներում

Ցույց է տրվել սոմատոստատինի և ՔՌՀ-ի ազդեցությունը օբսիդացիոն
ֆոսֆորիլացման վրա հիպոֆիզկտոմիայի ենթարկված սպիտակ առնետների
վերը նշված օրգանների միտոքոնդրիաներում:

Սոմատոստատինի ազդեցության տակ բոլոր օրգանների միտոքոնդրիա-
ներում նկատվում է թթվածնի աննկատելի կլանում, մանավանդ ին ՎՈՒՄ
վորձերում, իսկ ֆոսֆորի էսթերիֆիկացում երկու դեպքումն էլ տեղի չի
ունենում:

ՔՌՀ-ը, սակայն խթանում է թթվածնի կլանումը բոլոր օրգանների միտո-
քոնդրիաներում, որը ավելի ցայտուն կերպով նկատվում է սրտում 1-կետո-
գլյուտարատի օգտագործման դեպքում:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- ¹ Ա. Ա. Գալոյան, Բ. Օ. Կարապետյան, ԴԱՆ Արմ. ՍՍՀ, տ. 59, № 3 (1974). ² Ա. Ա. Գա-
լոյան, Բ. Օ. Կարապետյան, Վ. Տ. Տափարյան, ԴԱՆ Արմ. ՍՍՀ, տ. 58, № 4 (1974). ³ Յ. Բ. Բա-
րամյան, Դ. Տ. Տախաչյան, Մոլ. էնդոքրինոլոգիա, 5, 46 (1962). ⁴ Վ. Ս. Փեդոտով, Յ. Բ.
Բազրամյան, Լ. Վ. Ալեյսինա, Մոլ. էնդոքրինոլոգիա, 2, 102 (1971). ⁵ Ա. Մ. Զոբաբյան,
Մ. Օ. Տեպանյան, Շ. Ե. Տեպանյան, Վոպրոսի մեդ. քիմիա, 14, 533 (1968). ⁶ Վ. Ս. Տկա-
լաչև, Տոտնոշենիե օքսիդենիա և ֆոսֆորիլոնոնենիա Վ ընդառնառնոյ լեռն. Մ., 1962.
⁷ Օ. Մ. Լոուրյ և Յ. Ա. Լոբոզ, Դ. Վիոլ. Շեմ., 162, 421 (1946). ⁸ Օ. Մ. Լոուրյ և
et al., Դ. Վիոլ. Շեմ., 193, 265 (1951)