

УДК 577.1

БИОХИМИЯ

С. П. Манджиян, А. С. Киракосова, Р. О. Карапетян,
член-корреспондент АН Армянской ССР А. А. Галоян

Влияние фрагментов лютеинизирующего рилизинг гормона (ЛРГ) на
кининовую систему плазмы крыс

(Представлено 12/VI 1979)

На основании накопленных данных нами развивается положение о том, что не только гипоталамус продуцирует органотропные нейrogормоны (вазопрессин, окситоцин, кардиоактивные нейrogормоны — К, С, Г), но что и рилизинг и ингибирующие нейrogормоны, в частности соматостатин, ЛРГ, обладают органотропной активностью (^{1,2}).

Нами было установлено (1975), что ЛРГ обладает явно выраженным кардиотропным свойством. Из гипоталамуса крупного рогатого скота выделен и идентифицирован кардиотропный гексапептид — ГП (Тир-Гли-Лей-Арг-Про-Гли-NH₂), который является С-концевым фрагментом ЛРГ (³). Для выявления основной структуры, ответственной за кардиотропную активность ЛРГ и ГП, ранее была изучена биологическая активность фрагментов ЛРГ (²). Опыты показали, что сокращение с N-конца молекулы ЛРГ увеличивает кардиотропную активность. Наибольшей активностью обладал ГП.

Для изучения механизма действия органотропных веществ важно было выяснить также их влияние на кининовую систему крови. В наших предыдущих работах сообщалось о воздействии ЛРГ на кининовую систему крови крыс *in vivo* (⁴).

В настоящей работе ставилась задача по изучению влияния различных фрагментов ЛРГ на калликренн-кининовую систему крови крыс. Были изучены следующие фрагменты ЛРГ:

(ЛРГ)	пГлу-Гис-Трп-Сер-Тир-Гли-Лей-Арг-Про-Гли-NH ₂
I	Гис-Трп-Сер-Тир-Гли-Лей-Арг-Про-Гли-NH ₂
II	Трп-Сер-Тир-Гли-Лей-Арг-Про-Гли-NH ₂
III	Сер-Тир-Гли-Лей-Арг-Про-Гли-NH ₂
IV	Тир-Гли-Лей-Арг-Про-Гли-NH ₂
V	Гли-Лей-Арг-Про-Гли-NH ₂
VI	Лей-Арг-Про-Гли-NH ₂
VII	Арг-Про-Гли-NH ₂

т. е. с I по VII пептидные фрагменты ЛРГ с последующим сокращени-

Влияние фрагментов лютеинизирующего релизинг гормона (ЛРГ) на кининовую систему крови крыс

Определяе- мый компо- нент	Контроль	Ф р а г м е н т ы Л Р Г							
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
СА	25.6 ± 1.36 (19)	114.5 ± 20 (8) $p < 0.002$	26.9 ± 6.2 (7) $p < 0.5$	25.4 ± 4.9 (9) $p < 0.5$	49 ± 6.49 (5) $p < 0.02$	22.2 ± 2.9 (8) $p < 0.5$	76.4 ± 12.6 (8) $p < 0.002$	17 ± 1.9 (6) $p < 0.01$	27.8 ± 5.1 (7) $p < 0.5$
ПКК	104.9 ± 5.5 (19)	84.3 ± 10 (8) $p < 0.02$	119.9 ± 15.5 (7) $p < 0.5$	130.4 ± 7.6 (9) $p > 0.05$	161 ± 5.0 (5) $p > 0.002$	123.5 ± 1.0 (8) $p < 0.05$	108.3 ± 11.3 (8) $p < 0.5$	95.25 ± 10.6 (6) $p < 0.5$	113.8 ± 11.9 (7) $p < 0.5$
ИК	1.1 ± 0.038 (19)	0.5 ± 0.1 (8) $p < 0.001$	1.1 ± 0.14 (7) $p < 0.5$	1.25 ± 0.04 (9) $p < 0.05$	1.1 ± 0.18 (5) $p < 0.5$	1.18 ± 0.06 (8) $p < 0.5$	0.75 ± 0.1 (8) $p < 0.05$	1.12 ± 0.08 (6) $p < 0.5$	1.07 ± 0.09 (7) $p < 0.5$

Обозначения: СА—спонтанная эстеразная активность (в мкмольх БАЭЭ в мл плазмы за 1 час); ПКК—прекалликреин (в мкмольх БАЭЭ в мл плазмы за 1 час); ИК—ингибитор калликреина (в условных единицах). В скобках указано количество опытов.

ем по одному аминокислотному остатку с С-конца молекулы и один трипептид с сокращением N-конца ЛРГ (Пир-Гис-Трп) (VIII).

Пептидные фрагменты ЛРГ и гексапептид (четвертый фрагмент) вводили крысам весом 100—200 г внутривенно под легким эфирным наркозом. Спустя 30 мин после введения веществ брали кровь путем декапитации.

Прежде чем выбрать дозу указанных веществ, экспериментально была установлена оптимально вводимая доза для гексапептида и фрагментов IV, V, VI, VII—1 мкг, для фрагментов I, II, III, VIII—0,1 мкг.

Определяли три компонента калликреин-кининовой системы: 1) спонтанную эстеразную активность; 2) прекалликреин и 3) ингибитор калликреина по методу Колмана и соавт. ⁽⁵⁾ в некоторой модификации Гомазкова и соавт. ⁽⁶⁾. Подробности метода приведены в предыдущей нашей работе ⁽⁷⁾.

При изучении действия фрагментов I, II, III, VIII нами обнаружена следующая картина (таблица): фрагменты II, III и VIII не вызвали каких-либо заметных изменений в картине кининовой системы крови крыс, а под влиянием фрагмента I, который отличается от ЛРГ отсутствием только одной аминокислоты — а именно пироглутаминовой, происходило повышение спонтанной эстеразной активности от $25,6 \pm 1,36$ мкмоль гидролизованного субстрата N-бензонл-L-аргинин-этилового эфира (БАЭЭ) до $114,4 \pm 20$ мкмоль и снижение ингибитора калликреина от $1,1 \pm 0,038$ до $0,5 \pm 0,1$ условных единиц.

По-видимому, пироглутаминовая кислота закрывала активную часть молекулы пептида, а уменьшение пептида на одну аминокислоту приводило к повышению активности фрагмента, как бы к растормаживанию активности.

Под действием гексапептида (IV) получены следующие величины: спонтанная эстеразная активность повышалась с $25,6 \pm 1,36$ мкмоль гидролизованного субстрата БАЭЭ до $49 \pm 6,49$ мкмоль. Одновременно повышался уровень прекалликреина с $104,9 \pm 5,5$ мкмоль до 161 ± 5 . Ингибитор калликреина достоверно не изменялся.

Фрагмент VII понижал только спонтанную эстеразную активность до $17 \pm 1,9$ мкмоль БАЭЭ, а фрагмент VI повышал ее до $76,4 \pm 12,6$ мкмоль по сравнению с контрольной величиной, равной $25,6 \pm 1,36$. Что же касается фрагмента V, при его введении животным не наблюдалось достоверного изменения компонентов кининовой системы.

Причем, если фрагмент VII понижал СА, фрагмент VI повышал ее выше контрольной величины, то сам гексапептид доводил этот показатель до средней величины, оставляя ее тем не менее достоверно выше контрольной.

Итак, фрагменты VI и VII вызывают только изменение спонтанной эстеразной активности плазмы крови крыс, а для того чтобы вызвать сдвиги в ферментной системе кининов, а именно прекалликреина, необходима полная аминокислотная последовательность, присущая гексапептиду.

Таким образом, появление в крови крыс таких незначительных ко-

личеств указанных пептидов порядка одной и менее гамм приводило к определенным сдвигам в показателях компонентов калликреин-кининовой системы крови крыс *in vivo*. Это указывает на важную роль пептидных гормонов в регуляции остальных фрагментных систем плазмы крови, в данном случае кининовой.

Институт биохимии
Академии наук
Армянской ССР

Ս. Պ. ՄԱՆՃԻԿՅԱՆ, Ա. Ս. ԿԻՐԱԿՈՍՈՎԱ, Ռ. Ն. ԿԱՐԱԳԵՏՅԱՆ, Հայկական ՍՍՀ ԳԱ
բդրակից-անդամ Ա. Ա. ԳԱԼՈՅԱՆ

Լյուտենիզացնող ոլիգինգ հորմոնի (ԼՌՀ) ֆրագմենտների ազդեցությունը
առնետների կալիկրեին-կինինային համակարգի վրա

Կատարված փորձերը ցույց են տվել, որ առնետներին ԼՌՀ-ի II, III, V, VIII ֆրագմենտների ներերակային ներարկման ժամանակ չի նկատվում կինինային սիստեմում որևէ նշանակալի փոփոխություն.

I, VI, ֆրագմենտները բարձրացնում են սպոնտան էստերազային ակտիվությունը, իսկ VII իջեցնում: Որպեսզի տեղի ունենա կինինային համակարգի ֆերմենտների տեղաշարժ, հատկապես պրիկալիկրեինի, անհրաժեշտ է ամինաթթուների այն հաջորդականությունը, որը հատուկ է հեքսապեպտիդին:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

¹ А. А. Галоян, Биологический журн. Армении, т. 28, № 12 (1975). ² А. А. Галоян, Р. О. Карапетян, Биологический журн. Армении, т. 29, № 12 (1976). ³ А. А. Галоян, ДАН Арм. ССР, т. 64, № 2 (1977). ⁴ А. С. Киракосова, С. П. Манджикян, Р. О. Карапетян, А. А. Галоян, ДАН Арм. ССР, т. 65, № 1 (1977). ⁵ R. W. Go'tman, J. W. Mason, S. Sherry, Ann. Intern. Med. 71, 763 (1969). ⁶ О. А. Гомазков, И. В. Комиссарова, Л. В. Большакова, И. Н. Теплова, Кардиология, 6, 25 (1972). ⁷ А. С. Киракосова, С. П. Манджикян, А. А. Галоян, ДАН Арм. ССР, т. 9, № 5 (1974).