

УДК 577.352.4

Г. Г. Саакян, И. Р. Саакян

## Регуляторная роль трансаминирования в сукцинатзависимом поглощении $\text{Ca}^{2+}$ в митохондриях

(Представлено академиком М. А. Давтяном 7/XII 2005)

**Ключевые слова:** *трансаминирование, митохондрии, поглощение  $\text{Ca}^{2+}$ , окисление сукцината, регуляция*

Известно, что трансаминазные реакции активно восполняют пул метаболитов цикла Кребса и в свою очередь им контролируются [1-7]. Стимуляция  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{H}^+$  [1,5,8-10]  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназы (КГДГ) - ключевого фермента цикла Кребса повышает ее сродство к  $\alpha$ -кетоглутарату (КГЛ), субстрату точки разветвления, соединяющей цикл Кребса с метаболизмом аминокислот. Подавление аминоксикаетатом (АОА) обмена между глутаматом (ГЛУ) и КГЛ уменьшает поступление в цикл Кребса и сопряженное с синтезом сукцината окисление КГЛ [1,3,6], а следовательно, продукцию и обеспечение АТР и GTP эндергонических реакций [1,3-7, 9-13].

В [12,14,15] нами выявлено реципрокное регуляторное влияние ГЛУ и КГЛ на поддерживаемое окислением сукцината поглощение  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондриях. Подобная регуляция может осуществляться через аспартаттрансаминазную (АСТ) реакцию с участием оксалацетата (ОАА). В этом плане АСТ может видаться в роли легко обратимого метаболического звена реципрокной регуляции окисления сукцината и зависящего от этого окисления транспорта  $\text{Ca}^{2+}$ .

В настоящей работе исследовано влияние экзогенных ГЛУ и КГЛ на поддерживаемые окислением сукцината дыхание, восстановление NAD, поглощение и освобождение  $\text{Ca}^{2+}$  из митохондрий сердца животных с использованием оригинального приема изменения концентрационного соотношения в диапазоне 1:10 мМ ГЛУ и КГЛ на сукцинатзависимый транспорт  $\text{Ca}^{2+}$ . Проведено сравнение действия на этот транспорт КГЛ и фосфоенолпирувата (ФЕП), известных источников ОАА и GTP, а также исследовано влияние на процесс ингибитора аминотрансфераз АОА.

Использовали митохондрии сердца собаки, кролика, быка, морской свинки, крысы, мыши и голубя, а также гомогенаты сердца и печени крыс линии Вистар. Соотношение ткань - среда для печени 1:1 [16], для сердца - 1:3 [17].

Процедура приготовления, хранения и отбора гомогенатов сердца и печени подробно описана в [16,17]. Митохондрии сердца выделяли методом дифференциального центрифугирования (1500 и 12000 оборотов в минуту по 10 мин), используя для этого среду сахарозы 300 мкМ, Нерес 10 мМ, ЭДТА 0,5 мМ, pH 7,4 в соотношении ткань - среда, равном 1:10. Среду суспендирования (без ЭДТА), модифицированную ГЛУ [17], использовали в соотношении ткань - среда, равном 10:1. Осадок митохондрий не промывали. Измерение фосфорилирующего окисления проводили с помощью платинового

электрода полярографическим методом. Измерение окислительно-восстановительного превращения NAD проводили флуориметрическим методом (366-450 нм). Измерение поглощения  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондриях проводили по противофазному изменению  $\text{H}^+/\text{Ca}^{2+}$  обмена с помощью водородного электрода.  $\text{CaCl}_2$  добавляли порциями до спонтанного выброса из митохондрий [17,19]. Сумма поглощенных катионов характеризует  $\text{Ca}^{2+}$ -емкость. Измерение скорости синтеза ATP из ADP проводили по скорости убыли  $\text{H}^+$  (защелачиванию среды) после добавления ADP.

Инкубационная среда для выделенных митохондрий сердца содержала 100 мМ сахарозы, 60 мМ KCl, 1.5 мМ  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 1.5 мМ Tris-буфера, pH 7.4; для гомогенатов сердца и печени - 125 мМ KCl, 1 мМ  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 1 мМ Hepes, pH 7.4,  $t = 25^\circ\text{C}$ . Субстраты окисления и их концентрации указаны в подписях к рисункам. Митохондрии и гомогенат вносили в исследуемую среду с заранее добавленным субстратом окисления. Измерения проводили в течение не более 30-45 мин с момента получения препаратов. Белок измеряли методом Лоури. Результаты обрабатывали по критерию Стьюдента и методом парных сравнений (критерий Вилконсона U).

**Ограничивающее дыхание действие  $\alpha$ -кетоглутарата при окислении сукцината.** Добавление КГЛ или ГЛУ к митохондриям сердца собаки, кролика, быка, морской свинки, крысы, мыши и голубя по-разному воздействует на последующее окисление сукцината. На примере дыхания митохондрий сердца собаки показано (рис. 1), что КГЛ тормозит окисление сукцината (уменьшает стимулированное ADP и ДНФ дыхание), одновременно повышая эффективность фосфорилирования: дыхательный контроль (ДК) = 4.1 и ADP/O = 3.3 превышают таковые (ДК = 3.1 и ADP/O = 2.8) на одном сукцинате. ГЛУ активирует окисление сукцината без существенного усиления энергетического контроля дыхания: ДК = 3.57, ADP/O = 2.9. Возможно, влияние КГЛ на окисление сукцината обусловливается синтезом GTP в КГДГ реакции [18].

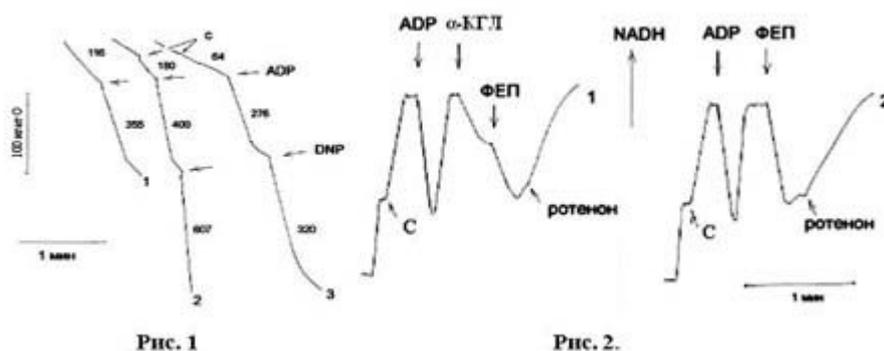


Рис. 1. Ограничение  $\alpha$ -кетоглутаратом скорости дыхания на сукцинате в различных метаболических состояниях в митохондриях сердца собаки.

Рис. 2. Уменьшение уровня NADH при ограничивающем окислении сукцината действием  $\alpha$ -кетоглутарата (1) и фосфоенолпирувата (2) в митохондриях сердца кролика. Устранение этого действия ротеноном.

Среда инкубации (рис.1, 2) общим объемом в 1 мл содержит: сахарозы 250 мМ, KCl 30 мМ,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  1.5 мМ, pH 7.5. Субстраты: 1- сукцинат 4 мМ, 2 - ГЛУ 6 мМ, 3 - КГЛ 6 мМ. Везде ADP добавлена по 200 мкМ, 2,4-динитрофенол - 30 мкМ. Субстраты добавлены до внесения в среду митохондрий по 1.5 мг.

На рис.2 последовательно добавлены: 1 - сукцинат 4 мМ, ADP 200 мкМ, КГЛ 10 мМ, ФЕП 1 мМ и ротенон 2 мкМ; 2 - то же, что и 1, без КГЛ.

Влияние  $\alpha$ -кетоглутарата и фосфоенолпирувата на флуоресценцию генерируемого окислением сукцината NADH. Из данных рис. 2 видно, что в митохондриях сердца кролика КГЛ и в заметно большей степени ФЕП уменьшают исходно высокий уровень восстановленности NAD, поддерживаемый окислением сукцината. Ротенон устраняет окисляющее действие обоих субстратов. Эти данные свидетельствуют о сходстве в регуляторном действии КГЛ и ФЕП на окисление сукцината.

Реципрокность влияния  $\alpha$ -кетоглутарата и глутамата на поддерживаемый окислением сукцината транспорт  $Ca^{2+}$ . Влияние фосфоенолпирувата на процесс. Выявлена (табл.1,2, рис.3, а-в) высокая чувствительность сукцинатзависимого поглощения  $Ca^{2+}$  к изменению концентрационного соотношения ГЛУ и КГЛ в пределах 1-10 мМ. КГЛ при концентрационном преобладании над ГЛУ (10:1) подавляет процесс в сердце голубя на 67%, в сердце и печени крысы на 41 и 48%, соответственно, и вдвое сокращает (с 3 до 1.5 мин) продолжительность удержания катиона (рис.3,в). При обратном концентрационном соотношении ГЛУ к КГЛ, равном 10:1, подавляющее действие КГЛ не выявляется (рис.3,б). Следует заметить, что с высокими (10:10) концентрациями сравниваемых субстратов тормозящий эффект КГЛ ослабевает и варьирует между 7-30%. Активация или торможение процесса зависит от соотношения концентраций исследованных субстратов. Действие КГЛ и ГЛУ, по-видимому, связано единым реципрокным механизмом. Взаимодействие между ними осуществляется через реакцию трансаминирования с участием оксалацетата и аспарагиновой кислоты.

Таблица 1

Устранение  $\alpha$ -кетоглутаратом активации глутаматом сукцинатзависимого накопления  $Ca^{2+}$  в митохондриях (МХ) сердца голубя и гомогенатах сердца и печени крысы

| Препарат                        | $Ca^{2+}$ - емкость, нмоль $H^+$ на мг белка. Прирост емкости %. |                           |                  |                          |                            |
|---------------------------------|--|---------------------------|------------------|--------------------------|----------------------------|
|                                 | Субстрат окисления, мМ   |                           |                  |                          |                            |
|                                 | 1. С 2,5   | 2. С + ГЛУ1               | 3. С + КГЛ 5     | 4. С + ГЛУ1 + КГЛ 5      | 5. С + ГЛУ 10 + КГЛ 5      |
| МХ сердца голубя (n = 11)       | 51,4 ± 5<br>100%   | *137 ± 9<br>+171<br>100%  | 47,6 ± 3<br>-7,4 | 42 ± 3*<br>-19<br>-67    | -                          |
|                                 | 1. С 4   | 2. С + ГЛУ1               | 2. С + КГЛ 5     | 4. С + ГЛУ 1+ КГЛ 5      | 5. С + ГЛУ10 + КГЛ5        |
| Гомогенат сердца крысы (n = 7)  | 280 ± 15<br>100%   | *548 ± 20<br>+96*<br>100% | 288 ± 7<br>+3    | 323 ± 17<br>+16<br>-41** | *399 ± 33<br>+72*<br>-14** |
|                                 | 1. С4  | 2. С + ГЛУ1               | 2. С + КГЛ10     | 4. С + ГЛУ 1 + КГЛ 10    | 5. С + ГЛУ 10 + КГЛ 10     |
| Гомогенат печени крысы (n = 10) | 210 ± 12<br>100%   | *399 ± 21<br>+90<br>100%  | 209 ± 12<br>-1   | 217 ± 17<br>+3<br>-46    | *341 ± 37<br>+62<br>-15    |

Примечание. % соотношен к  $Ca^{2+}$  - емкости: на сукцината (С) для 2, 3 и 4 (вторые строки); на сукцината и ГЛУ (С+ГЛУ) для 4 и 5 (третьи строки). \*  $p = 0.01$  к  $Ca^{2+}$  - емкости с добавленным сукцинатом.

Сходство КГЛ и ФЕП в подавляющем поглощении  $Ca^{2+}$  действии (табл.2), которое полностью устраняется ГЛУ (рис.3,б,в), подтверждает предположение о близости механизма действия этих двух регуляторов на митохондрии.

Выявлена высокая чувствительность действия ГЛУ к ингибитору трансаминаз - АОА (табл.2), который снижает стимулированное ГЛУ поглощение  $\text{Ca}^{2+}$ , индуцирует выброс катиона. Ингибирующий эффект АОА (59%) превышает таковой КГЛ и ФЕП, но уступает малонату. Примечательно, что он не устраняется 10 мМ ГЛУ.

Таблица 2

Устранение  $\alpha$ -кетоглутаратом, фосфоенолпируватом, аминоксиацетатом и малонатом активации глутаматом сукцинатзависимого накопления  $\text{Ca}^{2+}$  и скорости синтеза АТР в гомогенатах сердца и печени крысы

| Препарат                       | $\text{Ca}^{2+}$ -емкость нмоль $\text{H}^+$ на 1 мг белка; V синтеза АТР нмоль $\text{H}^+$ /мин на 1 мг белка; прирост параметров % |                         |                            |                          |                           |                              |
|--------------------------------|---|-------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|------------------------------|
|                                | Параметры   | Субстраты окисления, мМ |                            |                          |                           |                              |
|                                |   | 1.<br>С4 + ГЛУ1         | 2.<br>С4 + ГЛУ1<br>+ КГЛ10 | 3.<br>С + ГЛУ1<br>+ ФЕП1 | 4.<br>С + ГЛУ10<br>+ АОА2 | 5.<br>С + ГЛУ1<br>+ малонат2 |
| Гомогенат<br>сердца<br>(n = 6) | $\text{Ca}^{2+}$ -емкость   | 382 ± 15<br>100%        | *250 ± 24<br>-34           | *248 ± 28<br>-41         | *220 ± 20<br>-52          | *85 ± 7<br>-78               |
|                                | V синтеза<br>АТР  | 28 ± 1<br>100%          | 27 ± 2<br>-4               | 27 ± 1<br>-4             | *23 ± 0,9<br>-17          | *3 ± 0,1<br>-90              |
| Гомогенат<br>печени<br>(n = 9) | $\text{Ca}^{2+}$ -емкость   | 530 ± 32<br>100%        | *323 ± 22<br>-39           | *292 ± 18<br>-45         | *217 ± 9<br>-59           | *74 ± 7<br>-86               |
|                                | V синтеза<br>АТР  | 49 ± 1<br>100%          | 46,5 ± 1<br>-5             | 47 ± 1<br>-3             | *43,5 ± 1<br>-11          | *6,3 ± 0,1<br>-87            |

Примечание. % соотношен к  $\text{Ca}^{2+}$  емкости и/или V синтеза АТР на сукцинате, глутамате 1 и АDP для 2-5. \*p=0.01 к параметрам с добавленным сукцинатом, глутаматом и АDP.

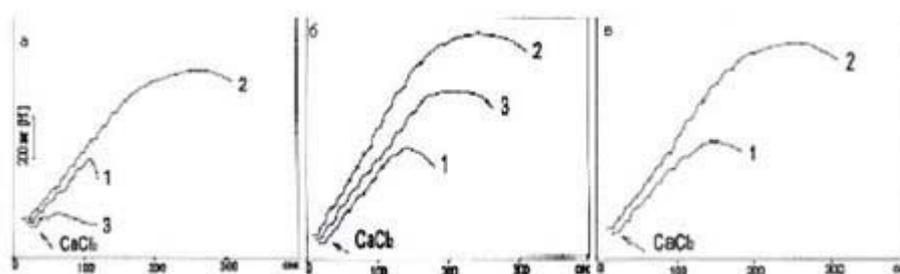


Рис. 3. Реципрокность действия глутамата и  $\alpha$ -кетоглутарата на зависимое от окисления сукцината поглощение  $\text{Ca}^{2+}$  в гомогенатах печени у крыс. Устранение  $\alpha$ -кетоглутаратом и фосфоенолпируватом активации глутаматом поглощения  $\text{Ca}^{2+}$ . Угнетение процесса малонатом.

Среда инкубации общим объемом в 2 мл содержит: КС1 125 мМ, Нерес 1 мМ,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  1 мМ, pH 7.5.

Показатели при окислении: а. сукцината 4мМ - 1, сукцината и ГЛУ 1 мМ - 2, сукцината, ГЛУ и малоната 2 мМ - 3; б. сукцината, ГЛУ1 мМ и КГЛ 10 мМ - 1, сукцината, ГЛУ 10 мМ и КГЛ 1мМ - 2, сукцината, ГЛУ 10 мМ и КГЛ 10 мМ - 3; в. сукцината, ГЛУ 1мМ и ФЕП 1 мМ - 1, сукцината, ГЛУ 10 мМ и ФЕП - 2. Добавлен  $\text{CaCl}_2$  по 100 нмолей.

**Действие аминоксиацетата на скорость синтеза АТР.** Из табл.2 явствует, что на гомогенатах сердца и печени доля подавляющего влияния АОА существенно меньше по параметру синтеза АТР (11-17%), чем  $\text{Ca}^{2+}$ -емкости (52-59%). В отдельной серии

экспериментов на сердце исключение из среды гомогенизации ЭДТА приводило к ослаблению ответов митохондрий на добавленные ADP и  $\text{Ca}^{2+}$ . Более того, на внесение ADP в присутствии АОА вместо защелачивания среды наблюдали закисление - смену знака ответа. Следовательно, в данных условиях проявлялось сильное подавляющее действие АОА на продукцию и обеспечение АТФ поглощения  $\text{Ca}^{2+}$ .

Полученные результаты подтверждают наши предварительные данные [12,14,15] о реципрокности действия КГЛ и ГЛУ на поддерживаемые окислением сукцината процессы дыхания, восстановления NAD и поглощения  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондриях и гомогенатах сердца и печени различных видов животных. Показано, что ГЛУ активирует дыхание на сукцинате. КГЛ ограничивает это дыхание и одновременно усиливает его энергетический контроль (рис.1). Его окисляющее NADH действие усиливается ФЕП и снимается ротеноном (рис.2). КГЛ и ФЕП устраняют долю активированного ГЛУ сукцинатзависимого поглощения  $\text{Ca}^{2+}$  (рис. 3,б,в). Сходство во влиянии на окисление сукцината этих двух природных поставщиков ОАА и ГТР указывает на общность механизма их действия. ГТР провоцирует ограничение сукцинатзависимого дыхания [13,18], поглощения  $\text{Ca}^{2+}$  [12,16,17], а также высвобождение и переход катиона из одного внутриклеточного депо в другое [19]. Процесс накопления  $\text{Ca}^{2+}$  преимущественно поддерживается окислением сукцината (рис.3) [15,16,20,21]. Стимуляция ГЛУ процесса обеспечивает повышение  $\text{Ca}^{2+}$ -емкости в сердце голубя на 171%, в сердце и печени крысы на 96 и 90%, соответственно (рис.3, табл.1, 2). Малонатом оно полностью устраняется. Как показано ранее [16], использованная нами концентрация ГЛУ 1 мМ не вносит существенного вклада в накопление  $\text{Ca}^{2+}$ , но, по-видимому, оказывается вполне достаточной для запуска реакции трансаминирования и устранения ОАА, сильного природного ингибитора активности сукцинатдегидрогеназы. В условиях концентрационного преобладания (10:1) КГЛ над ГЛУ реализуется тормозящее накопление  $\text{Ca}^{2+}$  действие, которое сменяется противоположным в условиях преобладания ГЛУ в пределах 1:5 мМ для сердца голубя и крысы и 1:10 мМ для печени крысы (рис.3, а-в, табл.1, 2).

Рассмотренные данные предполагают индукцию переходов ГЛУ - КГЛ в ответ на изменение их концентрационных соотношений [22,7,23], сопровождающихся сдвигами в содержании ОАА. Конкурентное ингибирование КГЛ активности АСТ [7], фосфоенолпируваткарбоксикиназы на 43% [24] и других ферментов превращения ОАА блокирует его утечку. В зависимости от доступности ОАА активность сукцинатдегидрогеназы может варьировать в широких пределах. Известно, что АСТ с одной стороны делит цикл Кребса на две отдельные [1,9,25] части, с другой, замыкая на себя, сопрягает эти части. Высокое содержание АСТ, ее локализация и прочность связи с внутренней мембраной митохондрий [1,5], ассоциация в мультиферментный комплекс и работа в "ансамбле" с КГДГ [1,10,22,23] обеспечивают высокую динамичность и взаимосогласованность превращения субстратов в системе в целом. Регуляция этого процесса в печени и почке [5], сердце [9,10] реализуется с участием  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{H}^+$  [1,5,7,8,9,10,26].  $\text{Ca}^{2+}$  увеличивает сродство КГДГ к ее пусковому субстрату, выступая в роли ведущего регулятора фермента *in vivo* [8]. Чувствительность к  $\text{Ca}^{2+}$  особенно высока для пула КГЛ, обеспечиваемого АСТ. Все сказанное подчеркивает ключевую роль вышеуказанного ферментного комплекса в регуляции и координации потоков субстратов

как между отдельными частями цикла Кребса, так и между митохондриями и цитоплазмой.

Окисление сукцината обеспечивает АТФ транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  и опосредованные данным катионом интенсивные функции (сокращение, секрецию) [1,16,19,25,26,27]. Ограничение окисления сукцината КГЛ и продуктами его превращения предупреждает чрезмерное поступление  $\text{Ca}^{2+}$  (рис.1-3, табл.1 и 2), перегрузку  $\text{Ca}^{2+}$  - выводящих каналов и инициацию избыточного образования свободных радикалов в митохондриях. Этим достигается стабильность энергопродуцирующей функции митохондрий, восполнение фонда АТФ и ГТФ в тканях, поддержание работы органов в условиях различных физиологических и патологических состояний [1,5,9-12].

Результаты работы указывают, что реципрокная регуляция ГЛУ и КГЛ сукцинатзависимого поглощения  $\text{Ca}^{2+}$  основывается на интегральном взаимодействии между легко подвижными трансаминазными реакциями, циклом Кребса и электронотранспортной системой митохондрий.

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН

### Литература

1. *LaNoue K. F., Tischler M. E.* - J. Biol. Chem. 1974. V. 249 (23). P. 7522-7528.
2. *Passarella S., Atlante A., Valenti D., de Ban L.* - Mitochondrion. 2003. V. 2. P. 319-343.
3. *Sanborn T., Gavis W., Berkowitz S., Perille T.* - Am. J. Physiol. 1979. V. 273. P. H535-H541.
4. *Sherry A. D., Zhao P., Wiethoff A. J.* - Am. J. Physiol. 1998. V. 274 (43). P. H591-H599.
5. *Smith B. C., Clotfelter L. A., Cheung J. Y., LaNoue K. F.* - Biochem. J. 1992. V. 284. P. 819-826.
6. *Snaith Ch. D., Wright G., Lofkin M.* - J. Mol. Cell. Cardiol. 1992. V. 24. P. 305-315.
7. *Strzelecki T., Strzelecka D., Koch C. D.* - Arch.Biochem.Biophys. 1988. V. 264(1). P. 310-320.
8. *Nichols B. J., Rigoulet M., and Denton R. M.* - Biochem. J. 1994. V. 303. P. 461-465.
9. *O'Donnell J. M., Doumen Ch., LaNoue K. F.* - Am. J. Physiol. 1998. V. 274(43). P. H467-476.
10. *Wan P., LaNoue K. F., Cheung J. Y.* - J. Biol. Chem. 1989. V. 264(23). P. 13430-13439.
11. *Писаренко О. И., Шульженко В. С., Студнева И. М.* - Кардиология. 2004. N4. С. 65-70.
12. *Саакян И. Р.* В кн.: Рецепция и внутриклеточная сигнализация. Пущино. 2003. С. 270-272.
13. *Kondrashova M. N., Doliba N. M.* - FEBS Lett. 1989. V. 243. P. 153-155.
14. *Саакян И. Р.* - В сб.: Терапевтическое действие янтарной кислоты. Пущино. 1976. С. 201-3.
15. *Саакян И. Р.* - ДАН АрмССР. 1980. Т. 80. С. 110-116.
16. *Саакян И. Р., Саакян С. Г., Кондрашова М. Н.* - Биохимия. 2001. Т. 66. С. 976-984.
17. *Саакян И. Р., Шердукалова Л. Ф., Саакян Г. Г.* - Биомед. химия. 2003. Т. 49(5). С. 463-469.
18. *Olson M. S., Allgyer T. T.* - J. Biol. Chem. 1973. V. 248(5). P. 1582-1589.

19. *Tomas A. P.* - Exp. Med. Biol. 1988. V. 232. P. 197-201.
20. *He W., Mlao F.J.-P., Lin D. C.-H., Schwandner R. T.* - Nature. 2004. V. 429. P. 188-193.
21. *Maechler P, Wollheim C.* - Nature. 1999. V. 402(9). P. 685-689.
22. *Fahien L. A., MacDonald M. J., Kmiotek E. H.* - J. Biol. Chem. 1988. V. 263(27). P. 13610-14.
23. *Teller J. K., Fahien L. A., Valivia E.* - J. Biol. Chem. 1990. V. 265(27). P. 19486-19494.
24. *Titheradge M. A., Picking R. A., Haynes R. C.* - Biochem. J. 1992. V. 285. P. 767-771.
25. *Кондрашова М. Н.* - Биохимия. 1991. Т. 56. С. 388-406.
26. *Duchen M.* - J. Physiol. 1999. V. 516(1). P. 1-17.
27. *Lui P. Y., Chan F. I., Suen Y. R.* - J. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2003. V. 308. P. 826-833.
28. *Rizuto R., Pinton P., Brini M., Chiesa A.* - Cell Calcium. 1999. V. 26(5). P. 193-199.

**Գ. Գ. Սահակյան, Ի. Ռ. Սահակյան**

**Տրանսամինացման կարգավորիչ դերը միտոքոնդրիումներում  $Ca^{2+}$ -ի սուկցինատ կախյալ կլանման գործում**

Բացահայտվել է տրանսամինացման սուբստրատների, գլյուտամինաթթվի և կետագլյուտարաթթվի հակադարձ ազդեցությունը սուկցինատ կախյալ շնչառության, ՆԱԴ-ի վերականգման,  $Ca^{2+}$ -ի կուտակման պրոցեսների վրա կենդանիների սրտի և լյարդի միտոքոնդրիումներում: Ցույց է տրվել  $Ca^{2+}$ -ի սուկցինատ կախյալ կլանման բարձր զգայունակությունը գլյուտամատի և կետագլյուտարատի 1:10 մՄ սահմաններում քանակական հարաբերության փոփոխման նկատմամբ: Օքսալաքացախաթթվի և ԳԵՖ-ի աղբյուրների, կետագլյուտարատի 10մՄ և ֆոսֆոենոլպիրուվատի 1մՄ քանակները կանխում են գլյուտամատի 1մՄ-ի !02+-ի կլանման ակտիվացումը: 10մՄ գլյուտամատը հանում է ֆոսֆոենոլպիրուվատի և կետագլյուտարատի, բայց ոչ տրանսամինացման արգելակիչ օքսիամինաքացախաթթվի առաջացրած արգելակումը: Ցույց է տրված տրանսամինացման կարգավորիչ դերը կենդանիների հյուսվածքների միտոքոնդրիումներում սուկցինատ կախյալ  $Ca^{2+}$ -ի կլանման գործում:

**H. G. Sahakyan, I. R. Saakyan**

**The Regulatory Role of Transamination in Succinate-Dependent  $Ca^{2+}$  Absorption in Mitochondria**

It was revealed that glutamate (GLU) and  $\alpha$ -ketoglutarate (KGL), the substrates involved in transamination, have reciprocal effects on the succinate-dependent processes of respiration, NADN reduction, as well as on the accumulation and stable retention of  $Ca^{2+}$  in heart and liver mitochondria of various animal species. The succinate-dependent absorption of  $Ca^{2+}$  was shown to be highly sensitive to changes in concentration ratios of GLU and KGL within the range 1:10 mM. The predominance of 10 mM KGL blocked the 1 mM GLU-activated  $Ca^{2+}$  absorption. A similar effect was produced by 1 mM phosphoenolpyruvate (PEP). The block produced by KGL and/or PEP (sources of oxalacetate and GTP) but not by aminoacetate, inhibitor of transaminases, was eliminated by 10 mM GLU. A regulatory role of transamination in the succinate-dependent absorption of  $Ca^{2+}$  in animal tissue mitochondria was shown.