

Р. И. САЛГАНИК, Е. В. КИСЕЛЕВА, Р. И. БЕРСИМБАЕВ,
Н. Б. ХРИСТОЛЮБОВА

**МНОГОКЛЕТОЧНЫЙ БИОХИМИЧЕСКИЙ АНСАМБЛЬ,
ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЙ СЕКРЕЦИЮ СОЛЯНОЙ КИСЛОТЫ
В ЖЕЛУДКЕ КРЫС**

(Представлено академиком Д. К. Беляевым 6 VI 1975)

В серии работ, выполненных в нашей лаборатории, исследованы биохимические механизмы регуляции секреции соляной кислоты в желудке крыс (¹⁻⁴). Показано, что пентагастрин — физиологически полноценный дериват гастрина, гормона, стимулирующего секрецию соляной кислоты, осуществляет свое действие через цепь посредников и ферментов (⁴). Гормон индуцирует в слизистой желудка ДНК-зависимый синтез РНК, обеспечивая этим способом синтез (или повышение активности) гистидиндекарбоксилазы — фермента, катализирующего превращение гистидина в гистамин (¹). Гистамин, в свою очередь, активирует аденилатциклазу (²), которая катализирует образование циклического 3',5'-аденозинмонофосфата (цАМФ) из АТФ, а цАМФ посредством протеинкиназы активирует путем фосфорилирования карбоангидразу (³) — фермент, катализирующий гидратацию CO_2 ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$), обеспечивает образование H^+ ($\text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$) и накопление ионов Cl^- , поступающих из крови в обмен на HCO_3^- (⁵).

Какова роль в этой сложной цепи посредников и ферментов в действии гормона? Можно предположить, что такая многокомпонентная система представляет собой каскад усилителей, в котором первоначальное взаимодействие хотя бы одной молекулы гормона с рецептором клетки-мишени множится и усиливается цепью посредников и катализаторов и завершается лавиной конечных актов, которые ведут к образованию HCl .

Вся эта сложная цепь посредников может размещаться в клетке-мишени. Однако более вероятным представляется распределение посредников в ряде смежных клеток. При этом посредники, возникающие под действием гормона в одних клетках, могут распространять влияние гормона на ряд близлежащих клеток, значительно усиливая этим каскадный эффект.

Методика. ³H-пентагастрин (уд. акт. 45 мС/ммоль) вводили крысам по 450 мкС на 100 г веса подкожно трижды с интервалами в 20 мин. и через 30 мин. после последнего введения животных забивали и готовили срезы желудка для автордиографии (⁷). ³H-пентагастрин был синтезирован в Научно-исследовательском химическом институте Ленинградского университета М. А. Самарцевым и сотрудниками. Желудок голодавших 48 час. крыс инкубировали 60 мин. при 37° в растворе Кребса — Рингера с ³H-гистамином (50 мС/мл). 2,3-³H-гистамин (уд. акт. 1 С/ммоль) получен от фирмы «Амершэм» (Англия).

Поскольку гастрин побуждает обкладочные клетки к секреции HCl , принято считать, что они являются мишенями для гормона. Проведенные нами опыты с ³H-пентагастрином показали, что это не так. Как видно из рис. 1, треки, остающиеся ³H-пентагастрином, сосредоточены не над обкладочными, а над иными типами клеток. В числе таких клеток — эндокринные α -подобные клетки, которые продуцируют гистамин (⁶), они чаще всего находятся рядом с обкладочными клетками (рис. 1, 2 см. вкл. к стр. 1231).

Меченый пентагастрин виден также над главными клетками, что связано, вероятно, с тем, что гормон стимулирует секрецию пепсина этими клетками и они для него также служат мишенью. Полученные данные позволили предположить, что пентагастрин, присоединяясь к эндокринным клеткам, индуцирует в них гистидиндекарбоксилазу и синтез гистамина, а выделяемый гистамин стимулирует в соседних обкладочных клетках секрецию HCl.

Действительно, ранее было показано, что пентагастрин только в α -подобных эндокринных клетках вызывает изменения ультраструктур, характерные для генетической индукции: увеличение количества рибосом, расширение цистерн эндоплазматического ретикулума ⁽⁸⁾. Сходные изменения возникают в гепатоцитах крыс при индукции фенобарбиталом ⁽⁹⁾ или кортизолом ⁽¹⁰⁾. Такие изменения не возникают в α -подобных эндокринных клетках под действием гистамина. Опыты с ³H-гистамином показали, что в железах слизистой желудка это соединение связывается с обкладочными клетками. Над эндокринными клетками треки не обнаруживаются (рис. 2). Гистамин интенсивно накапливают редкие тучные клетки подслизистого слоя желудка и эндотелиальные клетки сосудов, которые, возможно, обеспечивают его элиминацию.

В биохимических опытах по конкурентному связыванию биологических аминов показано, что плазматические мембраны клеток слизистой желудка действительно способны избирательно связывать гистамин:

Введенный в среду амин	Связывание ¹⁴ C-гистамина, %
Контроль	100
Гистамин	20,6 $\pm$ 3,1
Адреналин	86,0 $\pm$ 5,0
Серотонин	87,2 $\pm$ 8,2
Дофамин	84,5 $\pm$ 6,2

В этих опытах инкубационная смесь содержала (в 1 мл): 20–60 мкг белка плазматических мембран, 5 нмол. (0,25 мкС) ¹⁴C-гистамина (уд. акт. 54 мС/ммоль), 100 мкмол. трис-HCl (pH 7,5) и 500 нмол. гистамина, адреналина, серотонина или дофамина. Инкубацию проводили при 37° 20 мин. Плазматические мембраны из клеток слизистой желудка крыс выделяли по ⁽¹¹⁾.

Гистамин в обкладочных клетках вызывает изменения, характерные для секреторных процессов: увеличение в ~2,5 раза поверхности мембран канальцев при таком же уменьшении мембран трубчато-пузырьковидных элементов ⁽⁸⁾. Такие же изменения вызываются в обкладочных клетках пентагастрином и цАМФ, что можно объяснить, если признать изложенные выше представления об их взаимодействии в процессах секреции HCl.

Полученные данные позволяют предположить наличие в слизистой желудка системы взаимосвязанных между собой клеток, совместно обеспечивающих секрецию HCl. Эта система включает, вероятно, α -подобные эндокринные клетки, рецептирующие гастрин, который, очевидно, индуцирует в них ферменты, ответственные за синтез и секрецию гистамина, и обкладочные клетки, рецептирующие гистамин и при посредничестве цАМФ продуцирующие в ответ HCl. Подсчеты показали, что на одну эндокринную клетку приходится около 8 лежащих вблизи обкладочных клеток. Эти данные поддерживают представление об эндокринных клетках-мишенях как устройствах для трансформации и распространения гормонального сигнала.

Ряд данных позволяет предположить, что сходные многокомпонентные многоклеточные системы опосредуют действие и иных гормонов. Так, гистамин и цАМФ имитируют основные физиологические эффекты эстрадиола и тестостерона и являются, очевидно, посредниками в их действии ^(12–14). Эти гормоны активируют аденилатциклазу в тканях-мишенях ^(13–14). Оказалось, что эстрадиол в тканях матки накапливается только

в определенных единичных клетках (¹⁵), которые, возможно, также являются частью многоклеточной функциональной системы.

Такие сопряженные многоклеточные системы могут служить важным средством усиления гормонального сигнала. Формирование подобных систем в эволюции должно было сопровождаться отбором оптимальных размеров взаимодействующих клеток, поверхностей их контакта и вариантов взаимного расположения их.

Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Академии наук СССР
Новосибирск

Поступило
6 VI 1975

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ R. I. Salganik, S. V. Argutinskaya, R. I. Bersimbaev, *Experientia*, v. 27, 53 (1971).
² R. I. Bersimbaev, S. V. Argutinskaya, R. I. Salganik, *Experientia*, v. 27, 1389 (1971).
³ Р. И. Салганик, С. В. Аргутинская и др., *Биохимия*, т. 38, 174 (1973). ⁴ Р. И. Салганик, Р. И. Берсимбаев, С. В. Аргутинская, *ДАН*, т. 206, 236 (1972). ⁵ T. H. Maren, *Physiol. Rev.*, v. 47, 597 (1967). ⁶ R. Hakanson, C. Owman et al., *Zs. Zellforsch.*, B, 122, 460 (1971). ⁷ M. M. Salpeter, L. Backman, *J. Cell. Biol.*, v. 22, 469 (1964).
⁸ Е. В. Киселева, *Изв. СО АН СССР, сер. биол. наук*, № 15, в. 3, 143 (1974).
⁹ S. Orrenius, J. L. E. Ericsson, L. Ernster, *J. Cell Biol.*, v. 25, 627 (1965). ¹⁰ Н. Б. Хрустолюбова, А. Г. Шилов и др., *Цитология*, т. 15, 254 (1973). ¹¹ T. K. Ray, *Biochim. et biophys. acta*, v. 196, 1 (1970). ¹² Т. Г. Панкова, Т. М. Игонина, Р. И. Салганик, *Пробл. эндокринол.*, т. 20, 89 (1974). ¹³ Т. Г. Панкова, Н. Мананкова, *Вопр. мед. хим.*, т. 21, 49 (1975). ¹⁴ R. A. Singhal, R. Vijayvargina, G. M. Ling, *Science*, v. 168, 261 (1970). ¹⁵ A. Andress, V. Chernitchin, *Steroids*, v. 10, 315 (1967).