

М. А. ПОСКОНОВА, О. П. БАЛЕЗИНА

О МЕХАНИЗМЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВНЕСИНАПТИЧЕСКОЙ ХОЛИНРЕЦЕПЦИИ

(Представлено академиком А. Н. Белозерским 21 XII 1971)

В настоящее время является доказанным, что увеличение чувствительности мышцы к ацетилхолину (АХ) после денервации представляет собой последовательное разрастание холинорецептивной зоны мышечной мембраны в направлении от синаптической области к дистальным участкам мышечного волокна (¹⁻³).

Все предлагаемые в литературе объяснения механизма внесинаптической холинорецепции (ХР) мышцы после денервации исходят из двух основных посылок: либо на внесинаптической мембране начинается синтез новых ХР, либо начинают проявлять себя ХР, существующие в норме в неактивном состоянии (^{4, 5}). Гипотеза о возможном синтезе внесинаптических ХР на мышечной мембране не имела экспериментального подтверждения. В литературе можно найти данные о значительном возрастании синтеза белка в первые дни после денервации (⁶).

Целью настоящего исследования явился анализ развития постденервационной чувствительности мышцы к АХ во времени в условиях ингибирования синтеза белков и РНК в организме.

Работа выполнялась на диафрагмальной мышце крысы. Животные подвергались хроническим операциям по денервации левой половины диафрагмы: производилась внутриторакальная перерезка п. phrenicus у места вхождения его в мышцу. Использовали графическую регистрацию сокращений изолированной диафрагмы (в разные сроки после денервации) при добавлении в окружающий раствор различных доз АХ (в диапазоне от 10^{-8} г/мл до 10^{-4} г/мл). Опыты проводили по следующей схеме. Определяли чувствительность денервированной мышцы к АХ в разные сроки после перерезки нерва (через каждые два дня в течение 8 суток) у нормальных крыс и у крыс, которые предварительно получали актиномицин D (0,2—0,3 мг/кг) или пурамицин (35—40 мг/кг, эта повышенная концентрация объясняется сниженной активностью препарата). Показателем чувствительности денервированной мышцы к АХ служило графическое выражение зависимости величины реакции мышцы (выраженной в процентах от максимального ответа) от концентрации АХ. Контролем ко всем опытам служила правая половина диафрагмы, сохранявшая иннервацию.

В результате проведенных опытов установлено, что первые признаки чувствительности мышцы к АХ появляются через сутки после денервации. Со временем чувствительность мышцы к АХ возрастает и достигает максимума на восьмые сутки. На рис. 1 изображена зависимость изменения чувствительности денервированной мышцы к АХ, регистрируемая каждые 2 дня на протяжении восьми суток. Каждая точка кривой была получена на разных объектах. Но так как в работе использовали животных одного веса и полоски мышцы в изолированном препарате всегда были строго одинаковы, можно считать, что увеличение по абсолютной величине максимального сократительного ответа после денервации свидетельствует о нарастании количества ХР мышцы в течение 8 дней. Все данные статистически обработаны.

Для решения основной задачи исследования была проведена следующая серия опытов. Животному сразу после денервации вводили блокатор синтеза РНК — актиномицин D или блокатор синтеза белка — пуромидин. На рис. 2 и 3 показана величина ответной реакции диафрагмальной мышцы на шестые сутки после денервации при обычных условиях опыта и на фоне предварительно введенного актиномицина D. Параллельно (рис. 3) проведена запись абсолютной величины сокращений мышцы в этих

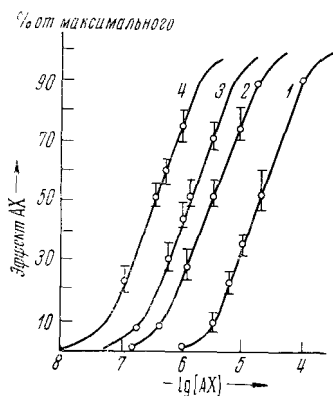


Рис. 1

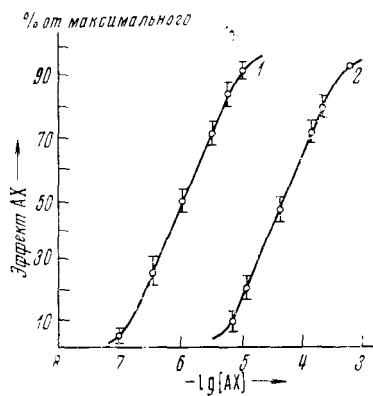


Рис. 2

Рис. 1. Изменение чувствительности диафрагмальной мышцы к АХ в течение 8 суток после денервации. 1, 2, 3, 4 — кривые зависимости эффекта АХ от его концентрации соответственно на 2, 4, 6, 8 сутки после денервации мышцы

Рис. 2. Графическое изображение зависимости эффекта АХ от его концентрации: 1 — на 4 сутки после денервации, 2 — на 5 сутки после денервации на фоне введенного актиномицина D

условиях. При введении актиномицина D имело место полное подавление чувствительности мышцы к АХ в течение 4–6 дней, прошедших после операции. Если ограничиться одноразовым введением ингибитора, то лишь к 6 суткам развивалась слабая чувствительность к АХ: пороговая концен-

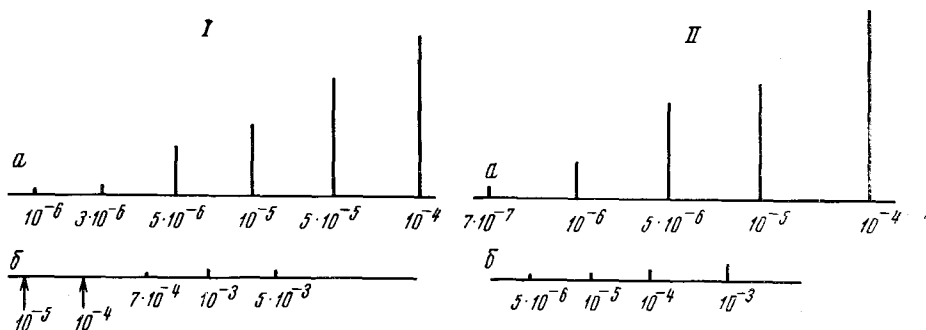
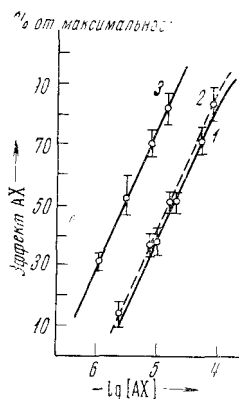


Рис. 3. Кимографическая запись сокращений мышцы в ответ на действие АХ на 4 (I) и 6 (II) сутки после денервации: а — без введения актиномицина D, б — на фоне введения животному перед денервацией актиномицина D

трация АХ в этих условиях составила $1/100$ обычной пороговой дозы, требуемой на 2 сутки после денервации у нормальных крыс. Пуромидин оказывал аналогичное действие. Такое сильное подавление актиномицином D и пуромидином появления внесинаптической ХР свидетельствует о глубокой связи синтеза РНК и белков с возникновением у денервированных мышц внесинаптической ХР. Существенным было наблюдение,

что пуромидин и актиномицин D, вводимые животному не сразу, а на 2 сутки после денервации, не подавляли возникшей за этот период внесинаптической ХР, но зато полностью подавляли дальнейшее повышение чувствительности мышцы к АХ. На рис. 4 представлены данные, отражающие эту зависимость. Так, если животному вводили актиномицин через 2 суток после денервации, то на 4 сутки мы не наблюдали увеличения чувствительности мышцы к АХ (рис. 1). Кривая, отражающая зависимость ответа мышцы от концентрации медиатора, оставалась на уровне

Рис. 4. Изменение чувствительности мышцы к АХ на 4 сутки после денервации, при введении животному на 2 сутки актиномицина D (1). 2 — 2 сутки после денервации без актиномицина D; 3 — то же 4 сутки



двухсуточной кривой, т. е. возникающая чувствительность денервированной мышцы к АХ не подавлялась исследуемыми ингибиторами. В связи с этим необходимо отметить, что ни пуромидин, ни актиномицин не оказывали действия на нервно-мышечную передачу, это еще одно подтверждение того, что оба эти соединения не влияют на существующую ХР мышц.

На основании изложенных фактов можно сделать следующее заключение. Вероятнее всего предположить, что внесинаптическая чувствительность денервированных мышц к АХ связана с заново возникающими на всей поверхности мышцы ХР, для синтеза которых необходимы новые белки и РНК. В пользу этого положения свидетельствуют опыты по подавлению чувствительности денервированных мышц к АХ в условиях введения животному ингибиторов синтеза белков и РНК. Кроме того опыты по действию исследуемых ингибиторов на уже существующую чувствительность мышцы к АХ могут свидетельствовать о том, что фракция белков ХР, по-видимому, является медленно обновляемой в метаболизме клетки. Аналогичные данные одновременно с нами были получены на диафрагмальной мышце (⁴).

Итак, постденервационное повышение чувствительности мышцы к АХ может быть связано с количественным нарастанием заново синтезированных ХР, а не с качественными превращениями ранее уже существующих ХР на мышечной мембране.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова

Поступило
15 XII 1971

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ А. Г. Гинединский, Н. М. Шамарина, Усп. совр. биол., 15, 3, 283 (1942).
- ² R. Miledi, J. Physiol., 151, 1, 24 (1960). ³ S. Thesleff, Physiol. Rev., 40, 5, 734 (1960).
- ⁴ A. Portela, J. C. Perez et al., Nature, 203, 4948, 1079 (1964).
- ⁵ D. M. Feldberg, Science, 168, 3929, 372 (1970).
- ⁶ K. L. Manchester, J. Harris, Biochem. J., 108, 2, 177 (1968).