

УДК 577.1:612.82

БИОХИМИЯ

Н. Р. ЕЛАЕВ

ВЛИЯНИЕ ХОЛИНО- И АДРЕНОМИМЕТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ
НА ВКЛЮЧЕНИЕ АЦЕТАТА (C^{14}) И ФОСФАТА (P_i^{32})
В ЛИПИДЫ МОЗГА КРЫСЫ

(Представлено академиком Е. М. Крепсом 7 I 1974)

В настоящее время показано, что ацетилхолин и его аналог карбамилхолин индуцируют включение фосфата (P_i^{32}) и инозитола (H^3) в липиды цельного мозга, срезов коры мозга и нервных окончаний (1-6). Влияние другого медиатора ц.н.с.— норадреналина — на синтез липидов в срезах мозга оказалось двойственным (7). В то же время его фармакологический аналог фенамин, по литературным данным (8), не оказывает влияния на включение инозитола H^3 в липиды мозга. Таким образом, вопрос о том, сопряжено ли с процессом синаптической передачи изменение синтеза липидов в нервных клетках, нельзя считать решенным. В настоящей работе исследовано влияние физиологических миметиков ацетилхолина (возбуждающий медиатор) и норадреналина (тормозной медиатор) на включение ацетата (C^{14}) и фосфата (P_i^{32}) в липиды мозга. Использованные нами ареколин и фенамин, в отличие от ацетилхолина и норадреналина, хорошо проникают в мозг при системном введении и вызывают физиологические эффекты, обусловленные либо прямым взаимодействием с М-холинорецепторами (ареколин), либо высвобождением норадреналина из депо и его взаимодействием с α -адренорецепторами (фенамин) (9-13).

Опыты выполнены на крысах-самках весом около 200 г. Ареколин вводили животным внутривенно в водном растворе в дозах 0,15 и 1,0 мг на 100 г веса в объеме 0,1 мл; дозы фенамина составляли 0,075 и 0,5 мг на 100 г; контрольным животным вводили воду. Вслед за этим вводили $1-C^{14}$ -ацетат натрия (20 мкС/100 г) или $KH_2^{32}PO_4$ (50 мкС/100 г). Животных обезглавливали через 30 мин.; в случае ареколина отбирали кору мозга как область с преимущественно холинергической медиацией, в опытах с фенамином брали цельный передний мозг. Экстракцию и очистку липидов вели по методу Фолча и соавторов (14). Эта суммарная фракция липидов содержит все компоненты, кроме полифосфоинозитидов и ганглиозидов. Измерение радиоактивности липидов и сухого порошка гомогената мозга проводили в стандартных условиях на газопроточном счетчике с естественным фоном, не превышающим 5% от активности проб. Мерой интенсивности включения C^{14} -ацетата и P_i^{32} служила относительная удельная радиоактивность (у.а. липидов/у.а. гомогената) в процентах.

Ареколин в дозе 0,15 мг/100 г вызывает небольшую, но достоверную, активацию включения C^{14} -ацетата в липиды (табл. 1); включение P_i^{32} также увеличено, причем активация в данном случае гораздо более выражена. Большая доза холиномиметика оказывает противоположный эффект. Известно, что малые дозы холиномиметиков (порядка использованной нами) вызывают возбуждение холинорецепторов мозга, адекватным критерием чего является потенционирование образования и реализации условных рефлексов (12, 13). Большие дозы оказывают выраженное тормозное воздействие, подобное таковому для холинолитиков. Поэтому состояние возбуждения М-холинорецепторов (а следовательно, и увеличение проводимости в хо-

линергических синапсах) нейронов мозга сопровождается интенсификацией синтеза липидов, состояние заторможенности — подавлением этого процесса.

Фенамин в малой дозе подавляет включение предшественников в липиды, в большой дозе — активирует включение (табл. 1). α -Адренорецепторы, на которые действует норадреналин, высвобождаемый фенамином, являются тормозными по своей электрохимической природе, и адекватное взаимодействие с ними медиатора приводит к торможению нейронов (12, 13, 15-17). Переизбыток α -адренорецепторов избытком норадреналина

Таблица 1

Включение C^{14} -ацетата и P_i^{32} в липиды коры мозга крыс при воздействии ареколина и фенамина

Показатель	C^{14} -ацетат		P_i^{32}		C^{14} -ацетат		P_i^{32}	
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
	Ареколин 0,15				Ареколин 1,00			
$M \pm m, \%$ % от контроля	$49 \pm 1,6$ 19	$55 \pm 0,5$ 20	$4,0 \pm 0,10$ 6	$5,0 \pm 0,31$ 125	$58 \pm 2,6$ 15	$46 \pm 2,5$ 79	$7,8 \pm 0,46$ 13	$6,2 \pm 0,42$ 6
n	19	112	6	125	<0,05	79	6	<0,05
P	$<0,005$							
	Фенамин 0,075				Фенамин 0,5			
$M \pm m, \%$ % от контроля	$32 \pm 1,7$ 7	$23 \pm 1,7$ 7	$7,2 \pm 0,34$ 16	$5,9 \pm 0,40$ 16	$48 \pm 1,9$ 18	$55 \pm 3,1$ 115	$4,8 \pm 0,21$ 16	$5,4 \pm 0,20$ 13
n	7	72	16	16	<0,05	16	16	<0,05
P	$<0,005$							

Примечание. Доза ареколина и фенамина дана в миллиграммах на 100 г.

должно приводить к их десенситизации («блокаде») и, следовательно, спянию тормозного влияния на нейроны. Физиологическим проявлением этого является двигательное возбуждение животных при больших дозах фенамина (13). Таким образом, метаболическим следствием тормозного влияния α -адренорецепторов является угнетение синтеза липидов, а снятие их тормозного действия приводит к активации этого процесса. Следовательно, интенсивность синтеза липидов в мозге является отражением уровня межнейронной передачи в холино- и адренергических синапсах. Учитывая полиреактивность нейронов, т. е. наличие синапсов различного химизма, тормозных и возбуждающих (18), можно предполагать, что противоположные эффекты ацетилхолина и норадреналина на синтез липидов реализуются на уровне одного нейрона.

В свете представленных фактов указанную выше противоречивость литературных данных о влиянии норадреналина и фенамина на синтез липидов можно объяснить использованием разных концентраций медиатора и его аналога. Результаты настоящей работы дают основание полагать, что при адекватных физиологических нагрузках ацетилхолин вызывает активацию синтеза липидов в нервных клетках мозга, а норадреналин — угнетение. Обращает на себя внимание тот факт, что при воздействии разных доз ареколина и фенамина интенсивность включения радиоактивных предшественников в липиды изменяется в пределах 30% в ту или иную сторону. Это позволяет предположить, что метаболическим превращениям в процессе проведения нервного импульса подвергается лишь ограниченный класс липидов.

Институт токсикологии
Министерства здравоохранения СССР
Ленинград

Поступило
15 XII 1973

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ L. E. Hokin, M. R. Hokin, J. Biol. Chem., v. 233, 818 (1958). ² W. L. Magee, J. F. Berry et al., Biochem. J., v. 88, 45 (1963). ³ E. G. Lapetina, R. H. Michell, Biochem. J., v. 126, 1141 (1972). ⁴ J. Schacht, B. W. Agranoff, J. Biol. Chem., v. 247, 771 (1972). ⁵ Y. Yagichara, J. N. Hawthorne, J. Neurochem., v. 19, 355 (1972). ⁶ R. O. Friedel, S. M. Schanberg, J. Pharmacol. and Exp. Therap., v. 183, 326 (1972). ⁷ M. R. Hokin, J. Neurochem., v. 16, 127 (1969). ⁸ R. U. Margolis, A. Heller, J. Pharmacol. and Exp. Therap., v. 151, 307 (1966). ⁹ М. Я. Михельсон, Э. В. Зеймаль, Ацетилхолин, «Наука», 1970. ¹⁰ С. Н. Голиков, Фармакол. и токсикол., т. 19, 38 (1956). ¹¹ J. Glowinsky, J. Axelrod, Pharm. Rev., v. 18, 775 (1966). ¹² А. Т. Селиванова, Действие холинергических веществ на высшую нервную деятельность, Л., 1969. ¹³ Р. Ю. Ильюченок, Фармакология поведения и памяти, Новосибирск, 1972. ¹⁴ J. Folch, M. Lees, G. H. Sloane-Stanley, J. Biol. Chem., v. 226, 497 (1957). ¹⁵ K. Krnjević, J. W. Phillis, Brit. J. Pharmacol., v. 20, 471 (1963). ¹⁶ Н. А. Лосев, Ю. С. Бородкин, Фармакол. и токсикол., т. 35, 549 (1972). ¹⁷ C. E. Spooner, W. D. Winters, Experientia, v. 21, 256 (1965). ¹⁸ Д. Экклс, Тормозные пути ЦНС, М., 1971.