

Н. Р. ЕЛАЕВ

## ЗАВИСИМОСТЬ СИНТЕЗА РНК И БЕЛКА В МОЗГЕ ОТ СОСТОЯНИЯ ХОЛИНО- И АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

(Представлено академиком Е. М. Креспом 11 II 1974)

В последние годы получены некоторые факты о влиянии ацетилхолина и норадреналина на синтез РНК и белков нервной ткани (<sup>1-4</sup>). Однако составить определенное представление о характере этого влияния невозможно, так как данные противоречивы. Изменение интенсивности синтеза РНК в мозге при воздействии холинолитика амизила (<sup>5-6</sup>) позволило предположить, что эффекты медиаторов на синтез белков в нервных клетках опосредованы соответствующими рецепторами.

В настоящей работе для решения этого вопроса использовано свойство рецепторов находиться в возбужденном (воздействие медиатора) и блокированном (воздействие холино-адренолитиков) состоянии. Так как ацетилхолин и норадреналин плохо проникают через гемато-энцефалический барьер, мы использовали соответствующие им миметические вещества: ареколин и фенамин, легко поступающие в мозг и вызывающие физиологические эффекты, обусловленные либо прямым взаимодействием с М-холинорецепторами нейронов (ареколин), либо высвобождением норадреналина из депо и его взаимодействием с  $\alpha$ -адренорецепторами (фенамин) (<sup>7-11</sup>). Блокаду холино- и адренорецепторов вызывали соответственно амизилом (<sup>10-12</sup>) и галоперидолом (<sup>13</sup>).

Опыты выполнены на крысах-самках весом около 200 г. Ареколин, фенамин, амизил и галоперидол вводили животным внутрибрюшинно в водном растворе соответственно в дозах (мг на 100 г веса): 0,2 и 1,0; 0,075 и 0,5; 4,0; 0,0025 (в объеме 0,1 мл). Контрольным животным вводили воду. Вслед за этим при исследовании синтеза РНК вводили следующие предшественники (30 мкС на 100 г): 2'-С<sup>14</sup>-оротовую кислоту (ареколин и амизил); 2-С<sup>14</sup>- или Н<sup>3</sup>-уридин (фенамин); 8-С<sup>14</sup>-аденин (галоперидол). При изучении синтеза белка вводили 1-С<sup>14</sup>-глицин (25 мкС на 100 г) через 1 час после ареколина, амизила и галоперидола или непосредственно сразу после фенамина. Животных декапитировали во всех случаях через 1 час после введения изотопа. В опытах с ареколином и амизилом брали кору мозга, как область с преимущественно М-холинергической медиацией, в опытах с фенамином и галоперидолом брали цельный передний мозг. Методы экстракции и отмывки РНК и белков и их количественное определение описаны ранее (<sup>5, 6</sup>). Радиоактивность РНК определяли на сцинтилляционном счетчике, радиоактивность белков — на газопроточном счетчике. Мерой интенсивности включения предшественников в РНК и белки служила относительная удельная радиоактивность:  $УА_{\text{РНК или белков}}/УА_{\text{гомогената}}$  в процентах.

Ареколин в дозе 0,2 мг на 100 г вызывает существенное увеличение (50%) включения предшественников в РНК и белки (табл. 1); большая доза холиномиметика оказывает противоположный эффект. Амизил подавляет включение предшественников так же, как и большая доза ареколина (табл. 2). Известно, что холиномиметики в малых дозах вызывают возбуждение холинорецепторов мозга (<sup>14</sup>), следствием чего является электроэнцефалографическая активация и потенцирование образования и реализации условных рефлексов (<sup>10, 11</sup>). Это возбуждение снимается холинолитиками,

Таблица 1

Включение предшественников в РНК и белки мозга крыс при воздействии ареколина и фенамина

Показатель	Ареколин				Фенамин			
	0,2		1,0		0,075		0,5	
	конт- роль	опыт	конт- роль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
<b>РНК</b>								
$M \pm m,$ имп/мин·мг	281 ± 23	412 ± 27	277 ± 33	201 ± 19	22 ± 2 *	15 ± 1	361 ± 13 **	492 ± 19
% от контроля		147	8	73		68		136
<i>n</i>	11	10	8	8	8	6	5	5
<i>P</i>	<0,002		<0,05		<0,01		<0,001	
<b>Белки</b>								
$M \pm m,$ имп/мин·мг	47 ± 4	71 ± 5	48 ± 4	38 ± 2	40 ± 2	33 ± 2	42 ± 3	55 ± 5
% от контроля		151		79		82		131
<i>n</i>	7	6	10	10	12	14	6	5
<i>P</i>	<0,01		<0,05		<0,02		<0,05	

Примечание. Доза фармакологического агента в мг на 100 г;

\* Н<sup>3</sup>-уридин.

\*\* С<sup>14</sup>-уридин.

Таблица 2

Включение предшественников в РНК и белки мозга крыс при воздействии амизила и галоперидола

Показатель	Амизил				Галоперидол			
	РНК		белки		РНК		белки	
	конт- роль	опыт	конт- роль	опыт	конт- роль	опыт	конт- роль	опыт
$M \pm m,$ имп/мин·мг	738 ± 87	509 ± 40	59 ± 3	47 ± 3	152 ± 7	189 ± 13	40 ± 1	51 ± 2
% от контроля		69		80		124		127
<i>n</i>	7	7	7	6	12	12	11	12
<i>P</i>	<0,05		<0,05		<0,02		<0,002	

в частности амизилом. Большие дозы ареколина оказывают выраженное тормозное воздействие на высшую нервную деятельность, весьма подобное таковому для холинолитиков. Возможно, причиной этого феномена является десенситизация холинорецепторов (<sup>7, 15</sup>), вызванная избытком холиномиметика. Следовательно, состояние возбуждения М-холинорецепторов нейронов мозга сопровождается интенсификацией синтеза РНК и белков, блокада холинорецепторов и воздействие на них избытка медиатора — подавлением этих процессов.

Фенамин в малой дозе подавляет включение предшественников в РНК и белки, в большой — активизирует (табл. 1). Действие галоперидола оказалось аналогичным большой дозе фенамина (табл. 2), т. е. в эффектах холино- и адренергических веществ наблюдается одна и та же зависимость: блокада рецепторов и большие дозы аналогов медиаторов приводят к одинаковому результату. α-Адренорецепторы, на которые действует норadreналин, высвобождаемый фенамином, являются тормозными по своей электрохимической природе, и адекватное взаимодействие с ними медиатора приводит к торможению нейронов (<sup>16-18</sup>). Таким образом, метаболическим следствием тормозного влияния α-адренорецепторов на нейроны является угнетение синтеза РНК и белка, а снятие их тормозного действия сопровождается активацией этих процессов.

Учитывая наличие на одном нейроне синапсов различного химизма, тормозных и возбуждающих (<sup>19</sup>), можно предполагать, что противоположные эффекты ацетилхолина и норадреналина на синтез белка реализуются на уровне одного нейрона и представляют единый механизм регуляции метаболических процессов. Тот факт, что изменения включения предшественников в РНК и белки в каждом случае однонаправлены, позволяет заключить, что обнаруженные эффекты представляют истинный синтез белка, т. е. на РНК как на матрице.

В свете представленных фактов указанную выше противоречивость литературных данных о влиянии ацетилхолина и норадреналина на синтез белка можно объяснить использованием разных, в том числе очень больших, концентраций медиаторов. Результаты настоящей работы дают основание полагать, что при адекватных физиологических нагрузках ацетилхолин вызывает активацию синтеза белка в нервных клетках мозга, а норадреналин — угнетение. Активация синтеза РНК и белка большими дозами фенамина подчеркивает справедливость сделанного нами ранее (<sup>6</sup>) вывода, что увеличение синтеза РНК и белка в цельном мозге при воздействии больших доз амизила (<sup>5, 6</sup>) обусловлено массивным высвобождением норадреналина в подкорковых структурах (в частности, в гипоталамусе), которое при этом наблюдается (<sup>20</sup>).

Институт токсикологии  
Ленинград

Поступило  
2 II 1974

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> V. Gisiger, Brain Res., v. 33, 139 (1968). <sup>2</sup> А. И. Иванова, Вестн. Ленингр. унив., т. 3 (1), 161 (1968). <sup>3</sup> Н. Н. Демин, Н. Л. Рубинская, Г. А. Нечаева, Вопр. мед. хим. т. 17, 254 (1971). <sup>4</sup> M. A. Goldberg, Brain Res., v. 39, 171 (1972). <sup>5</sup> Н. Р. Елаев, Е. К. Георгианова и др., Вопр. мед. хим., т. 18, 653 (1972). <sup>6</sup> Н. Р. Елаев, А. С. Иванова, Е. К. Георгианова, Бюлл. эксп. биол., № 6, 65 (1973). <sup>7</sup> М. Я. Михельсон, Э. В. Зеймаль, Ацетилхолин, «Наука», 1970. <sup>8</sup> С. Н. Голиков, Фармакол. и токсикол., т. 19, 38 (1956). <sup>9</sup> J. Glowinsky, J. Axelrod, Pharm. Rev., v. 18, 775 (1966). <sup>10</sup> А. Т. Селиванова, Действие холинергических веществ на высшую нервную деятельность. Л., 1969. <sup>11</sup> Р. Ю. Ильюченко, Фармакология поведения и памяти, «Наука», 1972. <sup>12</sup> П. П. Денисенко, Центральные холинолитики, Л., 1965. <sup>13</sup> P. A. Janssen, Int. J. Neuropsychiatr., v. 3, Suppl. 1, 10 (1967). <sup>14</sup> K. Krnjević, J. W. Phillis, J. Physiol., v. 166, 328 (1963). <sup>15</sup> D. Curtis, R. Ryall, Exp. Brain Res., v. 2, 49 (1966). <sup>16</sup> K. Krnjević, J. W. Phillis, Brit. J. Pharmacol., v. 20, 471 (1963). <sup>17</sup> C. E. Spooner, W. D. Winters, Experientia, v. 21, 256 (1965). <sup>18</sup> Н. А. Лосев, Ю. С. Бородкин, Фармакол. и токсикол., т. 35, 549 (1972). <sup>19</sup> Д. Экклс, Тормозные пути ЦНС, М., 1971. <sup>20</sup> Н. Р. Елаев, М. О. Каррьева, М. П. Подосиновичева, Фармакол. и токсикол., т. 35, 632 (1972).