

глутамата из глутамина под действием активированного фосфатом фермента подавлялся на 28 и 47% соответственно. Поскольку возможности утилизации глутамата в митохондриях несомненно выше таковых аммиака, то более вероятной является первая цифра. Следует отметить, что степень ингибирования зависит от использованной концентрации и препаратов мозга. Так, в срезах мозга морских свинок ДОН в концентрации 0,5-1,0 мМ не действовал на обмен глутамата [23], тогда как в очищенных центрифугированием в градиенте плотности сахарозы митохондриях и синапсоматомах он подавлял активность фермента более чем на 50% [18, 19].

Резюмируя полученные результаты, можно отметить, что митохондриальная ФАГ является поливалентно регулируемым ферментом, активность которого настраивается метаболическими событиями, координирующими работу нейромедиаторного и метаболического пулов глутамата.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Hertz L. Functional interaction between neurons and astrocytes. I. Turnover and metabolism of putative amino acids and neurotransmitters. - Prog. Neurobiol., v. 13, p. 277-323, 1979.
- [2] Thanki C.M., Sugdon D., Thomas A.J., Bradford H.F. In vivo release from cerebral cortex of [14 C] glutamate synthesized from [14 C] glutamine. - J. Neurochem., v. 41, p. 611-617, 1983.
- [3] Battaglini G. and Martin D.L. Stimulation of synaptosomal γ -aminobutyric acid synthesis by glutamate and glutamine. - J. Neurochem., v. 54, p. 1179-1187, 1990.
- [4] Battaglini G. and Martin D.L. GABA synthesis in brain slices is dependent on glutamine produced in astrocytes. - J. Neurochem. Res., v. 162, p. 151-156, 1991.
- [5] Roberg B., Torgner I.A., Kvamme E. The orientation of phosphate activated glutaminase in the inner mitochondrial membrane of synaptic and non-synaptic mitochondria. - Neurochem. Int., v. 27, N $^{\circ}$ 4/5, p. 367-376, 1995.
- [6] Erecinska M., Nelson D., Daikhin Y., Yudkoff M. Regulation of GABA levels in rat brain synaptosomes: Fluxes through enzymes of the GABA-shunt and effects of glutamate, calcium and ketone bodies. - J. Neurochem., v. 67, N $^{\circ}$ 6, p. 2025-2034, 1996.
- [7] Kvamme E. Synthesis of glutamate and its regulation. - Prog. Brain Res., v. 1160, p. 73-85, 1998.
- [8] Kamalyan R.G., Gyulkhandanyan A.V., Karapetyan T.D., Mikaelyan E.R., Vardanyan A.G. Regulation of activity of brain phosphate activated glutaminase isoforms. - Neurochem. Cellular, Molecular and Clinical Aspects (Eds. By Teelken and Korf), Plenum Press. - N-Y, 1997, Sec. 38: Amino Acid Neurotrans., p. 1077-1081.
- [9] Zielke H.R., Collins R.M., Baab P.J., Huang Y., Zielke C.L., Tildon J.T. Compartmentation of [14 C] glutamate and [14 C] glutamine oxidative metabolism in the rat hippocampus as determined by microdialysis. - J. Neurochem., v. 71, p. 1315-1320, 1998.
- [10] Newsholme E.A. Nutrition of immune cells: The implications for whole body metabolism. - Braz. J. Med. Biol. Res., v. 30, N $^{\circ}$ 6, p. 345-361, 1997.
- [11] Torgner I.A., Laake J.H., Roberg B., Kvamme E., Takami Y., Ottersen O.P. PAG-like immunoreactivity diverges strongly among glutamate-ergic pathways in rat cerebellum. - J. Neurochem., v. 71 (suppl.) S88C, 1998.
- [12] Haussinger D. Nitrogen metabolism in liver: structural and functional organization and physiological relevance. - Biochem. J., v. 267, p. 281-290, 1990.
- [13] Hallestrap A.P. The regulation of the matrix volume of mammalian mitochondria in vivo and in vitro and its role in the control of mitochondrial metabolism. - BBA, v. 3, N $^{\circ}$ 973, p. 355-382, 1989.
- [14] Brody F.N. and Bain J.A. A mitochondrial preparation from mammalian brain. - J. Biol. Chem., v. 195, p. 685-692, 1952.
- [15] Seligson D. and Seligson H. Microdiffusion method for determination of nitrogen liberated as ammonia. - J. Lab. Clin. Med., v. 38, p. 324-328, 1951.
- [16] Камалян Р.Г., Мовсесян С.Г. Некоторые стороны регуляции обмена глутамата, аспартата и ГАМК в митохондриальной фракции мозговой ткани. - Вопр. биохим. мозга, т. 2. Ереван: Изд-во АН Арм.ССР, с.40-48, 1966.
- [17] Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. - J. Biol. Chem., v. 193, p. 265-275, 1951.
- [18] Kamalyan R.G., Mikaelyan E.R., Vardanyan A.G. To glutamine family amino acids exchange in brain. - J. Neurochem., v. 71, suppl. 1, 1998, S85A.
- [19] Kamalyan R.G., Hambarzumyan D., Mikaelyan E.R., Vardanyan A.G. Glutamine exchanges in the different brain preparations. - Am. J. Med. Gen., v. 96, N $^{\circ}$ 4, p. 560, 2000.
- [20] Fowler L.J. Analysis of the major amino acids of rat brain after in vivo inhibition of GABA-transaminase by ethanolamine-O-sulphate. - J. Neurochem., v. 21, N $^{\circ}$ 2, p. 437-440, 1973.
- [21] Fletcher A., Fowler L.J. GABA metabolism in rat brains following chronic oral administration of ethanolamine-O-sulphate. - Biochem. Pharmacol., v. 29, p. 1451-1454, 1980.
- [22] Metcalfe B. Inhibitors of GABA metabolism. - Biochem. Pharmacol., v. 28, p. 1705-1712, 1979.
- [23] Камалян Р., Джонс П., Амбарцумян Д., Бачелард Г. Обмен аминокислот в срезах мозга морской свинки в условиях активации и подавления глутаминазы и ГАМК-шунта. - Нейрохимия, т. 17, N $^{\circ}$ 2, с. 99-103, 2000.

УФ-ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ШТАММОВ *Escherichia coli*

Киракосян Л., Мирзоян Н., Саакян М., Аракелян М., Пепоян А.

Институт молекулярной биологии НАН РА

Изучены УФ- и антибиотикочувствительность некоторых штаммов *E. coli*. Показана сравнительно высокая УФ-резистентность штамма *E. coli* G35 N61 из нормальной микрофлоры кишечника человека по отношению к штамму *E. coli* G35 N49, преобладающему в кишечной микрофлоре больных раком. Установлены также различия в антибиотикорезистентности изученных штаммов по ряду антибиотиков.

Կիրակոսյան Լ., Միրզոյան Ն., Տահակյան Մ., Արակելյան Մ., Փեփոյան Ա., *Escherichia coli* որոշ շտամների ՌԻՄ-զգայունությունը և անտիբիոտիկզգայունությունը: Ուսումնասիրվել է *E. coli* որոշ շտամների ՌԻՄ- և անտիբիոտիկզգայունությունը: Ցույց է տրվել նորմալ մարդկանց աղիքային միկրոֆլորայից անջատված *E. coli* G35N61 շտամների համեմատաբար բարձր ՌԻՄ-կայունությունը քաղցկեղով տառապող մարդկանց աղիքային միկրոֆլորայում գերակշռող *E. coli* G35 N49 շտամների նկատմամբ: Պարզվել են նաև ուսումնասիրված շտամների տարբերությունները ըստ մի շարք անտիբիոտիկների նկատմամբ ցուցաբերած զգայունության:

Kirakosian L., Mirzoyan N., Sahakian M., Arakelyan M., Pepoyan A. UV-sensitivity and antibiotic resistance of several *Escherichia coli* strains. The UV- and antibiotic-sensitivity of several *E. coli* strains (*E. coli* K12 AB 1157, *E. coli* K12 AB 1885, *E. coli* G35 N49, *E. coli* G35 N61) was studied. It has been shown a comparatively high UV-resistance of *E. coli* G35 N61 from human normal intestinal microflora, compared to *E. coli* G35 N49 dominating in intestinal microflora of cancer patients. It was found the different resistance of these strains to several antibiotics.

Ранее нами было показано, что некоторые штаммы бактериальных клеток *E. coli* G35 из нормальной микрофлоры человека отличаются по ряду физиологических свойств (рост и размножение, ответ на изменение кислотности сред и т.п.) [1, 2]. Между тем практически отсутствуют данные, относящиеся к экологическим признакам этих клеток, в частности, данные об УФ- и антибиотикочувствительности штаммов *E. coli* G35.

Известно, что удобным подходом к изучению УФ- и антибиотикочувствительности бактерий является сравнительное изучение разных штаммов одного и того же вида микроорганизмов [3, 4].

Целью настоящей работы было сравнительное изучение УФ-чувствительности и антибиотикорезистентности *E. coli* G35 штаммов.

Объектами исследования явились штаммы *E. coli* K12 AB1157 (дикий штамм), *E. coli* K12 AB1185 (УФ-чувствительный мутант), *E. coli* G35N49, преобладающие в кишечной микрофлоре больных раком людей и *E. coli* G35 N61, характерные для нормальной микрофлоры человека.

Питательными средами для выращивания бактериальных культур служили 2%-ный мясо-пептонный агар (МПА), а в качестве жидких сред — питательный бульон, синтетическая среда М9 и физиологический раствор [5].

УФ-облучение производили под лампой БУВ-30 на расстоянии 50 см. Облучали дозами 25, 60, 120 эрг/см². Культуру перед облучением разводили в физиологическом растворе.

Антибиотики использовались в следующих концентрациях: тетрациклин гидрохлорида (22 мкг/мл), ампициллин натриевой соли (44 мкг/мл), пенициллин натриевой соли (22 мкг/мл), хлорамфеникола (22 мкг/мл).

Результаты по УФ-чувствительности клеток *E. coli* приведены на рис. 1. Как видно из рис. 1, различие УФ-чувствительности штаммов *E. coli* особенно выражается при дозах облучения 60–120 эрг/см². Результаты свидетельствуют, что клетки *E. coli* G35 N61, характерные для нормальной микрофлоры человека, более УФ-резистентны, чем штаммы *E. coli* K12 AB. Однако также выявлено, что клетки *E. coli* G35 N49, преобладающие в кишечной микрофлоре больных раком людей, более чувствительны к УФ-свету, чем клетки *E. coli* G35 N61.

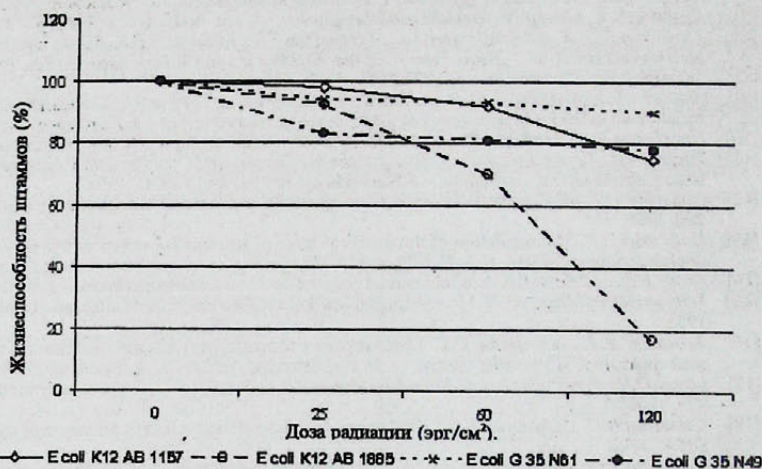


Рис. 1. Жизнеспособность штаммов *Escherichia coli*.

В табл. 1 приведены данные по антибиотикорезистентности штаммов *E. coli*.

Известно, что тетрациклин относится к антибиотикам широкого спектра действия. Антибиотическая активность тетрациклинов определяется тем, что они оказывают прямое ингибирующее действие на биосинтез белка. Подавление тетрациклинами активного транспорта лежит в основе наиболее общей нормы устойчивости к этим антибиотикам.

По антимикробному спектру действия хлорамфеникол сходен с тетрациклином. Он является ингибитором, влияющим на образование пептидной связи и ее транслокацию. Хлорамфеникол относится к лекарственным веществам, проникающим через цитоплазматическую мембрану путем пассивной диффузии. Для его перемещения через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий требуется нормальное функционирование комплекса пор.

По всей вероятности, полученные нами данные по тетрациклин- и хлорамфеникол-чувствительности изученных клеток *E. coli* свидетельствуют о том, что механизм влияния тетрациклина на биосинтез белка во всех типах *E. coli* одинаков. Результаты действия хлорамфеникола можно объяснить различным состоянием комплекса пор штаммов *E. coli*.

Наблюдающиеся в табл. 1 различия в чувствительности бактерий к антибиотикам (ампициллин, тетрациклин, хлорамфеникол) могут быть обусловлены составом и структурой клеточных оболочек. Механизм этого процесса может быть в изменении транспортных реакций биомембран, зависящих от состава и состояния липидной фазы мембран. Возможно также, что на устойчивость бактерий к антибиотикам может оказывать влияние антирадикальная активность липидов [5].

Известно, что пенициллин блокирует образование клеточных стенок растущих клеток, ковалентно связываясь с белками мембран. По всей вероятности, наблюдающееся различие пенициллин-устойчивости УФ-чувствительных штаммов *E. coli* K12 AB1185 и *E. coli* G35 по сравне-

нию со штаммом *E. coli* K12 AB1157 каким-то образом связано с разными физико-химическими состояниями мембранных белков этих клеток.

Таблица 1. Антибиотикорезистентность штаммов *Escherichia coli*

Штаммы	Антибиотики			
	Tc (22 мкг/мл)	Pn (22 мкг/мл)	Sm (22 мкг/мл)	Amp (44 мкг/мл)
<i>E. coli</i> G35 N61	-	+	-	-
<i>E. coli</i> G35 N49	-	+	+	+
<i>E. coli</i> K12 AB 1157	-	+	-	-
<i>E. coli</i> K12 AB 1885	-	-	-	-

Примечание: (+) – нормальный рост и (-) – отсутствие роста клеток на полноценной среде.

Таким образом, результаты по изучению антибиотикорезистентности и УФ-резистентности изученных клеток *E. coli* свидетельствуют о сравнительно высокой УФ-резистентности *E. coli* G35 штаммов.

Обнаружено различие в чувствительности вышеуказанных клеток к антибиотикам, что, по всей вероятности, связано с различием в составе и структуре клеточных мембран.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Саакян М.О., Пепоян А.З., Киракосян Л.А., Епископосян А.Р., Карапетян О.Г., Карапетян А.О., Шагинян А.А., Карагезян К.Г. Влияние кислотности среды на рост и размножение штаммов *E. coli*. – ДАН РА, 1999, 99 (4), с. 362-366.
- [2] Peryan A.Z., Mirzoyan N.S., Shahinian A.A., Karageuzian K.G. Peculiarities of lipid peroxidation processes and phospholipid compositions of *E. coli* strain from human intestinal microflora. – ABST, ISFOS., Redox Regulations and Signal Transduction, Clinical Implications. Kyodai, Kaikan, Kyoto, Japan, 1999.
- [3] Paramio J.M., Baulez C., de Vidania R. Comparative study of the lethal effects of near-UV light (360) and 8-methoxypsoralen plus near-UV on plasmid DNA. – Cell. Mol. Biol, 1991, 37 (2), p. 125-37.
- [4] Mizutani Y., Narikawa T., Satoh T., Sakurai N., Kaji H., Yamada S., Somejima T. – J. Biochem., (Tokio), 1999, 126(2), p. 347-53.
- [5] Пепоян А.З., Балаян М.А., Бадалян Г.Г., Карагезян К.Г. О некоторых особенностях радиорезистентности бесплазмидных клеток *Salmonella derby*. – ДАН РА, 1998, 98 (1), с. 66-70.

АУТОАНТИТЕЛА К МОЗГ-СПЕЦИФИЧНЫМ БЕЛКАМ И ДОФАМИН- β -МОНООКСИГЕНАЗЕ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ С ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ИСТОРИЕЙ ЭТОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Машлян К., Погосян А.

Институт молекулярной биологии НАН РА, лаборатория макромолекулярных комплексов

В настоящей работе нами показано наличие высокого титра антител (АТ) к специфичным для мозга белкам в крови у больных с положительной семейной историей шизофрении и их здоровых родственников, а также отсутствие АТ к дофамин- β -монооксигеназе (ДБМ) в крови у больных спорадической шизофренией. Полученные результаты свидетельствуют в пользу аутоиммунного этиопатогенеза шизофрении.

Մալիյան Կ., Պոգոսյան Ա., Դրական ընտանեկան պատմություն ունեցող առողջ անձանց և շիզոֆրենիայով հիվանդների արյան մեջ ուղեղին յուրահատուկ սպիտակուցների և դոֆամին- β -մոնոօքսիգենազի նկատմամբ ատոտնահամարմինների պարունակությունը: Ներկայացվող աշխատանքում ցույց է տրվել դրական ընտանեկան պատմություն ունեցող, առողջ անձանց և շիզոֆրենիայով հիվանդների արյան մեջ ուղեղին յուրահատուկ սպիտակուցների նկատմամբ հակամարմինների բարձր խտությամբ պարունակությունը: «Պատահական» շիզոֆրենիայով հիվանդների արյան մեջ դոֆամին- β -մոնոօքսիգենազի նկատմամբ ատոտնահամարմինները չեն համարվել: Ստացված արդյունքները վկայում են շիզոֆրենիայի ատոտնոմնային էթիոպաթոգենիզի օգուտը:

Mayilyan K., Poghosyan A. Antibodies to brain-specific proteins and dopamine- β -mono-oxygenase in the blood of affected and healthy subjects in families with positive history of schizophrenia. In the present study the evaluated levels of autoantibodies to brain-specific proteins in the blood of the patients and healthy subjects with positive family history of schizophrenia, as well as the lack in anti dopamine- β -mono-oxygenase antibodies in the blood of the patients with sporadic schizophrenic have been demonstrated. The results obtained suggest the autoimmune aetiopathogenesis of schizophrenia.

Серьезное нарушение иммунного статуса организма при шизофрении, обусловленное в основном развитием аутоиммунных реакций на уровне ЦНС, сегодня не оставляет сомнений [1-6]. Предполагают, что аутоиммунные процессы могут развиваться в структурах дофаминовой системы головного мозга на уровне блокирования дофамин- β -монооксигеназы (ФК 1.14.17.1) [7-10] или/и образования антирецепторных антител (АТ) со стимулирующим или блокирующим рецептор-действием [4, 11]. До настоящего времени, однако, не ясно, являются ли аутоиммунные реакции этиологическим фактором шизофрении [11-16].

В связи с вышеизложенным нам представлялось крайне важным исследовать возможность наличия АТ к ДБМ, а также к специфичным для мозга белкам у больных шизофренией и здоровых лиц с положительной наследственной историей этого заболевания.

СУБЪЕКТЫ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Субъектом исследования являлись: члены двух семей (в трех поколениях) с положительной наследственной историей шизофрении, включая как больных, так и их здоровых родственников; больные спорадической ши-