

ФИЗИОЛОГИЯ

Г. А. ПАНОСЯН

РОЛЬ СИСТЕМЫ АЦЕТИЛХОЛИН-ХОЛИНЭСТЕРАЗА И
СУЛЬФИДРИЛЬНЫХ ГРУПП В ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ
ПРОЦЕССАХ НЕРВНО-МЫШЕЧНОГО ПРИБОРА

Энзимохимическая гипотеза нервного возбудителя, разрабатываемая Х. С. Коштойянцем [1,3], рассматривает ацетилхолин как отдельное звено в цепи энзимохимических реакций, происходящих при прохождении возбуждения через мионевральный синапс скелетной мышцы. Подобное рассмотрение роли ацетилхолина, его связи через смежные ферментативные процессы (синтез и гидролиз ацетилхолина) с обменом иннервируемого органа открывает широкие возможности для исследования и понимания роли системы ацетилхолин-холинэстераза в мионевральном синапсе скелетной мышцы. Данная гипотеза связывает в одно целое передачу возбуждения с теми биохимическими процессами, которые лежат в основе восстановления функциональной готовности нервно-мышечного прибора.

Одним из методов, показывающих степень восстановления функционального состояния нервно-мышечного прибора, является метод определения характера кривой мышечного утомления при периодическом одиночном непрямом раздражении. Из энзимохимической гипотезы нервного возбуждения исходит, что система ацетилхолин-холинэстераза должна играть существенную роль в восстановительных процессах, а следовательно, нарушение ацетилхолинового обмена должно привести к нарушению восстановительных процессов, то есть к углублению утомления—к более быстрому наступлению нервно-мышечного блока.

С другой стороны, Х. С. Коштойянц [2] показал, что если погруженную в раствор Рингера мышцу после наступления полного блока подвергнуть воздействию таких веществ, как цистеин, мочеви́на и др., то можно наблюдать частичное восстановление непрямой возбудимости. Следовательно, тканевые сульфгидрильные группы играют существенную роль в восстановительных процессах, происходящих в нервно-мышечном синапсе.

В настоящем сообщении приводятся результаты наших опытов, предпринятых по предложению и под руководством Х. С. Коштойянца на кафедре физиологии животных МГУ. В наших опытах нарушение ацетилхолинового обмена достигалось отравлением портняжной мыш-

цы лягушки прозерином (1: 50000—1:10000) или фосфаколом (1:100000—1:200000), для сравнения результатов использовался метод парных мышц. Контрольные опыты показали, что мышцы одной пары (портняжные мышцы) утомляются в одно и то же время.

Если мышцу поместить в раствор прозерина и фосфакола и сразу же раздражать нерв, то никакой разницы во времени наступления блока мы не наблюдаем. То, что в данных условиях прозерин не оказывает действия на утомляемость, понятно, так как он еще за это время (5—10') не успевает воздействовать на холинэстеразу; это тем более относится к фосфаколу, так как фосфакол в наших условиях опыта действует лишь через 60—90 мин.

Выдерживая мышцу в растворе прозерина в течение 10—30 мин. а в растворе фосфакола — 60—90 мин; можно получить резкое уменьшение времени наступления нервно-мышечного блока. Чем выше концентрация антихолинэстеразного вещества и чем больше время экспозиции, тем быстрее наступает утомление. Однако необходимо отметить, что нервно-мышечный блок, наблюдаемый в этом случае, отличается от блока, который имеет место при действии прозерина в больших концентрациях или тубокурарина (блок наступает уже через 5—10—20'). При действии тех концентраций прозерина, которые мы принимали в опытах с утомлением (1:200000—1:10000), мышца при раздражении с частотой 1/10 герц, то есть один раз в 10 сек., не впадает в нервно-мышечный блок даже частично в течение более чем 2 часов. Таким образом, можно сказать, что здесь мы имеем дело не с нервно-мышечным блоком в обычном понимании, а блоком своеобразным, то есть утомлением нервно-мышечного синапса.

В растворе фосфакола (1:100000) при экспозиции в 60 мин. мышца утомляется в 2,6 раза быстрее, чем в норме. При экспозиции же в 30 мин. разницы не наблюдается. В растворе прозерина в концентрации 1:10000 также наблюдается более быстрое утомление. При прямом же раздражении утомляемость мышцы в антихолинэстеразных веществах во всех применяемых концентрациях не изменяется совершенно. Это указывает на то, что антихолинэстеразные вещества действуют на утомляемость мышцы только через нервно-мышечный синапс, то есть на утомляемость концевой пластинки. На сократительную способность самой мышцы и на утомляемость мышечных волокон растворы прозерина и фосфакола в применяемых нами концентрациях не оказывают действия. Таким образом, мы можем сказать, что угнетение активности холинэстеразы приводит к усилению утомляемости мышцы. Следовательно, нормальный ацетилхолиновый обмен имеет существенное значение для поддержания нормальной непрямой возбудимости и процессов восстановления в нервно-мышечном синапсе.

Каков же механизм восстановительного действия системы ацетилхолин-холинэстераза, через какие активные группировки возможно участие данной системы в восстановительных процессах? Как было уже сказано, сульфгидрильные препараты (цистеин и др.), а также мо-

мочевина временно снимают утомление мышцы, частично восстанавливая непрямую возбудимость. В связи с этим интересно было определить, какую роль в восстановлении не прямой возбудимости при действии сульфидрильных препаратов может играть система ацетилхолин-холинэстераза.

Для этой цели мы на утомленную в прозерине мышцу действовали мочевиной (1:1000), ВАР-ом (1:1000) и H_2S -Рингером, который получался пропусканием через раствор Рингера газообразного сероводорода в течение 1,5—2 минут (при небольшой интенсивности пропускания).

Как показывают опыты, все испытываемые вещества в той или иной мере временно снимают утомление мышцы. Восстановление не прямой возбудимости мышцы, утомленной в прозерине, выражено гораздо резче, чем мышцы, утомленной в растворе Рингера. Во многих случаях, если тот или иной сульфидрильный препарат в данной концентрации вовсе не восстанавливал непрямую возбудимость мышцы, утомленной в растворе Рингера, то на мышцах, утомленных в прозерине, восстановление было ярко выражено (рис. 1). Это „улучшенное“ снятие утомления

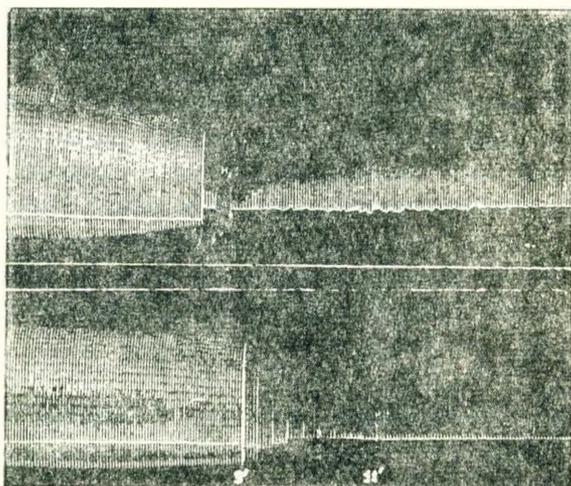


Рис. 1. Действие H_2S -Рингера на непрямую возбудимость мышцы, утомленной в растворе Рингера (нижняя кривая) и в растворе прозерина (верхняя кривая).

не зависит от скорости наступления утомления, так как контрольные опыты показали, что увеличение груза и частоты раздражения, которые сами по себе ускоряли наступление утомления, не вызывают „улучшенного“ снятия утомления при применении сульфидрильных препаратов. Это „улучшенное“ восстановление не прямой возбудимости мышца, утомленной в прозерине, как бы снижает разницу в утомляемости нормальной и прозеринизированной мышцы. Иначе говоря, фактор, способствующий более быстрому утомлению, при действии про-

зерина „устраняется“ при внесении в среду свободных сульфгидрильных групп или при высвобождении последних.

Как известно, сульфгидрильные препараты и мочевины имеют разные пути воздействия. По-видимому, добавленные сульфгидрильные группы берут на себя часть веществ, с которыми связываются, функциональные сульфгидрильные группы субстрата, тогда как мочевины высвобождает резервные сульфгидрильные группы (либо действует как-то иначе).

Если на утомленную мышцу подействовать последовательно H_2S —Рингером (или BAL-ом) и мочевиной, то можно получить в обоих случаях восстановление непрямой возбудимости. Контрольные опыты показали, что если раствор мочевины сменить не на раствор H_2S —Рингера, а на свежий раствор мочевины или Рингера, то подобного эффекта получить нельзя. Последовательность применения мочевины и сульфгидрильных препаратов не имеет значения: в обоих случаях мы имеем вторичное восстановление непрямой возбудимости.

При последовательном воздействии H_2S —Рингера и мочевины на мышцу, утомленную в прозерине, также наблюдается „улучшенное“ восстановление непрямой возбудимости как при действии сульфгидрильных препаратов, так и после них (или до них) при действии мочевины.

Вышеизложенные факты, как нам кажется, позволяют утверждать, что система ацетилхолин-холинэстераза тесно связана с сульфгидрильными группами. Следовательно, в нормальных условиях нервно-мышечная передача зависит как от состояния системы ацетилхолин-холинэстеразы, так и через нее от сульфгидрильных групп. Иначе говоря, нервно-мышечная передача должна осуществляться через систему ацети холин-холинэстеразу при участии реактивных сульфгидрильных групп.

Кафедра физиологии

Московского государственного университета

Поступило 26. II 1957 г.

Գ. Է. ՓԱՆՈՍՅԱՆ

ԱՅՏԵՏԻԼՆՈՂԻՆ-ԽՈՂԻՆԷՍՏԵՐԱԶԻ ՍԻՍՏԵՄԻ ԵՎ ՍՈՒԼՖՀԻԴՐԻԼ ԽՄԲԵՐԻ ԳԵՐԸ ՆՅԱՐԳԱ-ՄԿԱՆԱՅԻՆ ԳՈՐԾԻՔԻ ՎԵՐԱԿԱՆԳՆՎԱԾ ՊՐՈՅԵՍՆ ԸՐՈՄ

Ա մ փ ո փ ու մ

Անուղղակի մենագրգիտներ հասցնելու ժամանակ ստացվող հոգնածությունը խիստ արագանում է, եթե մկանը նախապես մշակվում է անտիխոլինէստերազային նյութերով: Որքան մեծ է անտիխոլինէստերազային նյութի կոնցենտրացիան և որքան երկար է մկանը նրա մեջ պահելու ժամանակը, այնքան արագ է վրա հասնում հոգնածությունը: Դերձակային մկանի նյարդագուրկ մասերի ողղակի զրգումներով առաջացած հոգնածությունը չի փոխվում նույնիսկ այն դեպքում, երբ մկանը մշակվում է պրոզերինի և ֆոս-

Ֆակտի շատ մեծ կոնցենտրացիաներով: Հետևաբար, անտիխոլինէստերազային նյութերը բոլորովին չեն ներգործում մկանային թելքում տեղի ունեցող վերականգնման պրոցեսների վրա, մինչդեռ միոներալ սինապսում վերականգնման պրոցեսները խիստ փոփոխվում են: Այստեղից հետևում է, որ նորմալ ացետիլխոլինային փոխանակումը էական նշանակություն ունի նորմալ անուղղակի գրգռականության պահպանման և նյարդա-մկանային սինապսում տեղի ունեցող վերականգնման պրոցեսների համար:

Պրոզերինում կամ ֆոսֆակլում հոգնեցրած մկանը միզանյութի, BaI_2 -ի և H_2S —միջերի լուծույթներով մշակելու ժամանակ նկատվում է անուղղակի գրգռականության «բարեկամ» վերականգնում, համեմատած ռինգերի լուծույթում հոգնեցրած մկանի անուղղակի գրգռականության վերականգնման հետ: «Բարեկամ» վերականգնման համանման էֆեկտ ստացվում է նաև սուլֆհիդրիլ պրեպարատների և միզանյութի հաջորդական ներգործության ղեկավարում: Հետևաբար, ացետիլխոլին-խոլինէստերազի սխտեմը կապված է սուլֆհիդրիլ խմբերի տարբեր տեսակների հետ:

Այսպիսով, վերը շարադրվածը մեզ հիմք է տալիս եզրակացնելու, որ միոներալ սինապսում վերականգնման պրոցեսները պետք է իրականանան ացետիլխոլին-խոլինէստերազ սխտեմի և սեպտիվ հյուսվածքային սուլֆհիդրիլ խմբերի մասնակցությամբ:

ЛИТЕРАТУРА

1. Коштыяиц Х. С., Физиол. журн. СССР, 36, 1, 92, 96 1950.
2. Коштыяиц Х. С., ДАН СССР, 72, 5. 981, 984, 1950.
3. Коштыяиц Х. С., Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция, 1951.