

Х. С. КОШТОЯНИ

## К ЭВОЛЮЦИИ ХИМИЧЕСКОЙ ОСНОВЫ ФУНКЦИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Сравнительная физиология и сравнительная биохимия нервной системы своими фактами подтверждают важнейший вывод материалистической философии о материальном единстве и непрерывности всех видов чувствительности от элементарных форм раздражимости бесструктурной протоплазмы и до высших форм проявления нервной деятельности.

Среди ряда конкретных вопросов этой важной и обширной проблемы эволюционной физиологии в дальнейшем углубленном анализе и освещении нуждается также вопрос об участии особых химических агентов в осуществлении разных видов нервной активности, и именно—возбуждения, торможения и распространения и реализации этих процессов. В конкретной форме возникает вопрос о функциональной роли на разных уровнях филогенеза и онтогенеза особых физиологически активных веществ, получивших название „химических передатчиков“ или „медиаторов“ действия нервной системы. Обсуждению этого вопроса и посвящена данная статья, подводящая некоторые итоги многолетних исследований автора и сотрудников.

Общезвестно огромное значение для истории современной физиологии обоснование взгляда об участии разных химических агентов в разных по функциональному значению отделах нервной системы. Первоначальные факты в этом направлении, связанные с открытием роли двух типов химических агентов—ацетилхолина и адреналиноподобных веществ, привело к химической номенклатуре нервов и синапсов как „холинэргических“ и „адренэргических“. Для общей физиологии это деление имело безусловно большой смысл.

При обсуждении проблем эволюции функций нервной системы еще до сих пор можно слышать вопрос о том, какой химический механизм передачи нервных влияний более древний—„адренэргический“ или „холинэргический“? В какой-то мере постановка такого вопроса была оправдана существовавшим уровнем наших общефизиологических знаний, когда были известны лишь два уже отмеченные выше типа химических агентов или передатчиков нервных влияний.

На уровне данных современной сравнительной физиологии и биохимии нервной системы такая постановка вопроса ограничивает возможности эволюционного анализа рассматриваемой проблемы. Это происходит прежде всего потому, что круг химических агентов, принимающих участие в осуществлении различного рода нервных влияний, значительно расширяется и теперь известно, что наряду с

ацетилхолином, адреналином, норадренином в осуществлении процессов возбуждения и торможения принимает участие целая система веществ, биосинтез которых осуществляется на основе трансформации разных аминокислот. Так, тирозин является основой образования адреналина, норадренина, допамина, тирамина; триптофан-серотонина, триптамина, амфетамин; фенилаланин-тирамина; холин, необходимый для биосинтеза ацетилхолина, образуется из серина, а гистамин является продуктом трансформации гистидина. Стало известно также, что глутаминовая кислота является основой образования гамма-аминомасляной и гамма-амино-бета-масляной кислот, которым приписывается роль гормоноподобных агентов. К этому следует добавить, что и ряд аминокислот сам по себе обладает высокой фармакологической активностью и возможно также принимает участие в химическом осуществлении тех или иных влияний нервной системы. Так, бета-аланин, а также гуанидин-уксусная кислота оказывают такое же угнетающее влияние на синапсы центральной нервной системы как и гамма-аминомасляная кислота; в нашей лаборатории еще в 1939 году было показано блокирующее влияние глутаминовой кислоты на нервно-мышечный синапс [1].

Таким образом, правильная постановка вопроса об эволюции химической основы нервной деятельности приводит к рассмотрению роли целой системы химических агентов—продуктов обмена веществ, вовлеченных к участию в осуществлении влияния нервной системы как в центральных, так и в периферических синапсах на разных уровнях развития животных.

Существующие факты из области сравнительной физиологии и биохимии позволяют более конкретно рассмотреть вопросы эволюционного порядка в отношении ацетилхолина (в единой биохимической системе с энзимами—холинэстеразой и холинэстеразой) и адреналиноподобных веществ в совокупности с близкими по химическому родству дериватами тирозина, триптофана.

Остановимся на фактах и выводах, касающихся биохимической системы „холинэстераза-ацетилхолин-холинэстераза“ у животных (обнаружение у бактерий и растений ацетилхолина мы не можем обсуждать в данной статье, так как у названных организмов и путь биосинтеза и возможная роль этого вещества или иная, чем у животных, или неизвестна нам). Выясняется, что названная биохимическая система, считавшаяся функционально специфической для элементов нервной системы, существует у простейших животных организмов [2], т. е. в донервный этап филогенеза животных и играет у этих организмов определенную физиологическую роль. В этом направлении важные результаты были получены при определении холинэстеразы с помощью метода дифференциального центрифугирования гомогената инфузорий *Tetrahymena* [2, 3]. Оказалось, что холинэстераза (так же как ионы калия) избирательно локализована в так называемой субпеллелкулярной области, т. е. там, где проходят тончайшие фибриллы, объ-

единяющие функционально базальные тельца отдельных ресничек и играющие, по-видимому, роль путей распространения возбуждения.

О физиологической роли системы ацетилхолин-холинэстераза у инфузорий говорят также опыты Х. С. Коштыянца и Н. Н. Кокиной [4], указывающие на то, что специфическая реакция гальванотаксиса у парамеций (форма электрической возбудимости этих простейших) претерпевает существенные изменения под влиянием как антихолинэстеразных веществ, так и ацетилхолина. Было показано также (Х. С. Коштыянец и Н. Н. Кокина [5]), что регистрируемая с помощью внутриклеточных микроэлектродов периодическая электрическая активность у паразитической инфузории-опалины (*Opalina garrigui*) существенно видоизменяется или угнетается при действии антихолинэстеразных веществ и ацетилхолина, так же как это имеет место в отношении ритмической электрической активности нервной системы.

Из результатов исследований, проведенных с инфузориями, привлекает внимание также и то, что торможение холинэстеразы ведет к нарушению, вплоть до полной остановки, ритмических движений ресничек простейших [2]. Этот факт приобретает особое значение, если учесть, что одной из важных сторон функционального значения системы „холинацетилаза-ацетилхолин-холинэстераза“ является регуляторное влияние этой системы на ритмическую активность различного вида. Это показано в настоящее время как на целых организмах, так и на отдельных органах и органеллах на разных стадиях онтогенеза как у позвоночных, так и беспозвоночных животных.

Так, разносторонние фармакологические и биохимические испытания, проведенные оксфордским фармакологом Бёрн (Burn) и его сотрудниками, показали, что под влиянием антихолинэстеразных веществ и антагонистов ацетилхолина происходит изменение частоты бивения ресничек жаберных лепестков мидии (*Mytilus edulis*); было установлено также, что в жаберных лепестках названного моллюска имеет место высокий уровень биосинтеза ацетилхолина, ответственного очевидно за ритмику ресничек [6]. Тем же исследователями в убедительной форме было показано значение ацетилхолина в ритмической активности сердца разных животных. Исходя из фактов подобного рода, Бёрн [8] пришел к важному выводу о том, что одной из важных сторон функциональной роли ацетилхолина является локальная регуляция автоматизмов всякого рода. Бёрн выдвинул и обосновал гипотезу о том, что ацетилхолин играет роль не только передатчика нервных влияний, но и „локального гормона“. Эта гипотеза, подтверждаемая многими фактами, имеет солидную сравнительно-физиологическую базу и освещает один из моментов фило- и онтогенетического развития функционального значения ацетилхолиновой системы.

С эволюционной точки зрения вопрос о возникновении и роли так называемых медиаторов нервного возбуждения и торможения дол-

жен рассматриваться в общем аспекте эволюции биохимической и физико-химической основы процессов, поддерживающих разные уровни состояния возбудимых тканей—покоя, возбуждения и торможения. В настоящее время имеется солидная экспериментальная база для вывода о том, что условием формирования процессов возбуждения и торможения являются сдвиги в избирательной проницаемости клеток к тем или иным ионам, т. е. к регуляции активного транспорта ионов. Если асимметрия в распределении ионов натрия и калия между интраклеточной и внеклеточной средами является условием поддержания состояния „покоя“ клеток, то нарушение названной асимметрии и перемещение ионов является условием формирования процессов возбуждения (деполяризации) или торможения (гиперполяризации).

Существующие достоверные факты о приуроченности системы—холинэстераза-ацетилхолин—к пограничным структурам различных клеток является свидетельством участия этой системы в регуляции процесса избирательной проницаемости или активного транспорта ионов. У нас имеются все основания полагать, что эта система не единственный биохимический источник регуляции столь важного физиологического процесса, как активный транспорт ионов, а скорее важное составное русло более сложного биохимического источника этой регуляции. Вместе с тем и свете проблем эволюции функций особенно важным представляется тот факт, что биохимическая система—ацетилхолин-холинэстераза, принимающая участие в регуляции проницаемости и в активном транспорте ионов в клеточных элементах и по структуре, и по уровню филогенетического развития далеких от элементов нервной системы, как например, эригроциты (Коштыяц [7]), принимает участие в регуляции активного транспорта ионов и в элементах нервной системы, тем самым и в регуляции процессов нервного возбуждения и торможения.

Приведенные факты указывают на то, что ацетилхолиновая система уже в донервный этап имеет отношение к таким физиологическим процессам, как регуляция активного транспорта ионов, как электрическая возбудимость и ритмическая или периодическая электрическая активность в наконец к таким процессам, как возникновение и распространение возбуждения и разные формы автоматических движений. С появлением в филогенезе животных нервной системы ацетилхолин и холинэстераза, как агенты химической регуляции более древних форм, включаются в сложную цепь биохимических процессов нервной системы, играя в этой цепи важную функциональную роль. Ацетилхолин, как правильно отмечает Берн, продолжая играть древнюю роль „локального гормона“, приобретает новую роль участника или „передатчика“ процессов нервного возбуждения и торможения.

На основании приведенных фактов и некоторых выводов из них, мы приходим к общему заключению, что еще до появления и морфологической дифференцировки элементов нервной системы один из важнейших звеньев биохимической основы деятельности этой сис-

темы, а именно ацетилхолиновое звено, уже существует у простейших организмов в донервный этап, играя здесь важную физиологическую роль, и, что это древнее биохимическое звено вовлекается в сложный комплекс биохимических процессов, лежащих в основе разных видов функциональной активности нервной системы.

Что касается вопроса об адреналиноподобных веществах, то в свете проблем эволюции функций нервной системы некоторая ясность в этот вопрос вносится с одной стороны разработкой тонких методов определения индивидуальных адреналиноподобных веществ или точнее рядом дериватов тирозина и триптофана (адреналина, норадреналина, серотонина, триптамина, допamina, тирамина, и др.), а с другой — сравнительным изучением распространения у разных животных и характера действия у них названного ряда веществ. Кроме того, наиболее важное значение для достоверных эволюционных обобщений имеют сравнительные данные, вскрывающие характер действия и функциональное значение перечисленных веществ у животных на разных уровнях развития.

Действительно, сравнительные данные указывают на то, что дериваты тирозина и триптофана, в том числе адреналиноподобные вещества, могут принимать участие в физиологических процессах не только в качестве передатчика или „медиатора“ процессов нервного возбуждения и торможения, но и в других качествах. В этом отношении хорошей иллюстрацией могут служить сравнительные данные, полученные в опытах с кишечнополостными животными. Так, было обнаружено наличие адреналиноподобных веществ в щупальцах гидр (Коштован [9]) и серотонина в нематоцистах гидр (Велш и сотр. [10]). Эти данные указывают на возможность участия названных веществ в разрядке стрекательной капсулы, а также действия с помощью этих веществ на жертву через водную среду (напр., „гипнотоксическое“ действие гидр на дафний).

Тен Катс и сотрудники показали [11], что адреналин и норадреналин вызывают учащение мерцательного эпителия щупалец актиний. Но это действие адреналина и норадреналина еще не говорит о их роли как передатчика, так как и вопрос о существовании иннервации мерцательного аппарата актиний остается открытым.

Как известно, именно в нервной системе кишечнополостных (актиний) было описано явление „фацилитации“ или облегчающего действия предшествующего неэффективного стимула для проявления действия последующего стимула той же интенсивности [12]. В поисках химической основы „фацилитации“ Росс [13] показал, что у актиний *Galliactis parasitica* ни ацетилхолин, ни адреналин не вызывают облегчающего действия; по его данным, подобное действие оказывают тирамин и триптамин. Эти поиски привели к выводу о существовании особых групп химических агентов именно „фациллитаторов“, отличающихся по функциональному значению от передатчиков или „трансмиттеров“ или „медиаторов“ нервных влияний. По данным Росса, у ак-

тиний процесс передачи возбуждения к мышцам осуществляется с помощью триптамина, т. е. это вещество является у актиний медиатором.

Важными представляются выводы, полученные в опытах с моллюсками. У этих беспозвоночных в осуществлении влияния нервной системы особенную роль играет серотонин [14, 15]. Эта роль выражается, во-первых, в участии серотонина в передаче нервных влияний. Так, в наших опытах мы имели возможность убедиться в том, что при раздражении интестинального нерва у виноградной улитки в сердце (сердце донор) выделяются вещества, оказывающие на другое сердце (сердце реципиент) действие, характерное для серотонина. Серотонин оказывает на сердце улитки стимулирующее действие, адреналин этого действия не оказывает.

Возможно, что у моллюсков серотонин играет роль не только передатчика или „медиатора“, но и своеобразную роль „модулятора“ уровня чувствительности центральных синапсов (ганглиев) к текущему афферентному притоку. Опыты нашей лаборатории (Коштоянц совместно с Пьетро Вольпе) показали, что ответ при электрическом раздражении подошвы ноги виноградной улитки слабый, неэффективные электрические стимулы дают ярко выраженный сократительный ответ мускулатуры ноги, если подвергнуть педальный ганглий действию серотонина. Серотонин при аппликации этого вещества на педальный ганглий улиток, находящихся в состоянии спячки, вызывает у них типичный эффект пробуждения (возникает моторная активность) (Коштоянц совместно с Фаи Тянь-цы и Пьетро Вольпе). Сравнительное исследование показало, что эта „реакция пробуждения“, вызываемая серотонином, не вызывается тирамином и триптамином. Приведенные и подобные им факты ясно указывают на особое место серотонина в нервно-гуморальной регуляции моллюсков, что впрочем не означает, что другие амины (тирамин, триптами, адреналин) не играют в этой регуляции никакой роли.

Особая роль серотонина у моллюсков не ограничивается взрослыми формами. В нашей лаборатории Бузников и Манухин показали высокую чувствительность к серотонину (пороговая концентрация около  $10^{-16}$  г/мл) эмбрионов ряда голожаберных моллюсков. Они же пришли к выводу, что „локальным гормоном“ ритмической моторной активности эмбрионов названных моллюсков является серотонин, а не ацетилхолин (о роли которого, как локального гормона, мы говорили выше).

В целом же можно сказать, что с филогенетической точки зрения возникает вопрос, какие из продуктов трансформации тирозина, триптофана, фенил-аланина, (а именно адреналин, норадреналин, серотонин, триптами, тирамин и другие подобные вещества) используются для осуществления нейрогуморальной регуляции в разные стадии филогенеза. Мы до сих пор не имеем систематических данных в этом направлении, а следовательно и достаточных оснований для филоге-

нетических обобщения. Между тем, это очень важный вопрос для понимания путей эволюции биохимических процессов, лежащих в основе развития функции. В определенной степени вероятности можно предполагать, что так называемый „адренэргический“ механизм передачи нервных влияний разных животных осуществляется с помощью разных химических агентов, близких к адреналину, а именно: триптамина у актиний, серотонина у моллюсков, адреналина и норадреналина у аннелид и позночных. Из этих сравнительных данных следует, что было бы более правильно говорить не об едином „адренэргическом“ механизме осуществления процесса передачи нервных влияний на различных этапах развития нервной системы, а о вовлечении в этот процесс у разных животных серии аминов—derivатов тирозина (адреналин, норадреналин, тирамин), триптофана (серотонин, триптамин), фецилаланина (тирамин).

Очевидно речь идет о происходящих в процессе филогенеза сложных молекулярных перестройках в структуре физиологически активных веществ, принимающих участие в осуществлении возбуждения и торможения в центральных и периферических синапсах. Исходя из биохимических данных о разных путях биосинтеза названных аминов, мы можем прийти также к выводу о глубокой зависимости перестроек частных сторон биохимизма органов и тканей, и в частности нервной системы, от эволюционной перестройки обмена веществ организма в целом в процессе филогенеза. На путях конкретного анализа этой нелегкой проблемы эволюционная физиология обогатится новыми фактами, действительно важными для решения проблем о способах эволюции функций и метаболизма нервной системы.

гор. Москва

Поступило 29. IX 1960 г.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Рябиновская А. М. ДАН СССР, **23**, 956—961, 1939.
2. Seaman G. R. Proc. Soc. exper. Biol. Med. **76**, 169—170, 1951.
3. Seaman G. R., Houlihan R. J. cell. comp. Physiol. **37**, 309—321, 1951.
4. Коштованц Х. С., Кокина Н. Н. Биофизика, **2**, 16—20, 1957.
5. Коштованц Х. С., Кокина Н. Н. ДАН СССР, **127**, 3, 1959.
6. Bulbring E., Burn J. H., Shelley H. Proc. Roy. Soc. B. **141**, 445—466, 1953.
7. Коштованц Х. С. ДАН СССР, **71**, 979—98, 1950.
8. Burn J. H. Functions of autonomic transmitters, Baltimore, 1956.
9. Коштованц Х. С. Бюлл. экон. биол. и мед., **2**, 11—13, 1936.
10. Welsh J. H., Modified, M., Science, **129**, 149, 1959.
11. Catefori J. и др. Arch. Neerland. Zool. **11**, 14—22, 1955.
12. Pantin G. F. A. J. exper. Biol. **12**, 389, 1935.
13. Roos D. M., J. exper. Biol. **22**, 21—31, 1945.
14. Welsh J. H. отд. глава в Recent Advanc. in Invertebrate Physiology, 161—171, 1957.
15. Коштованц Х. С. Изв. Акад. наук АрмССР (сер. биол. и сельхоз. наук), т. X, 7, 13—15, 1957.