



## МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ «МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ДЕЙСТВИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ПОВЕДЕНИЕ»

(5—7 июля 1989 г., Таллинн)

Хотя по своему официальному статусу эта встреча 63 ученых из 9 стран мира считалась сателлитным симпозиумом XXXI Международного конгресса физиологических наук (Хельсинки, июль 1989), на самом деле, судя по разнообразию представленных на ней сообщений и широте представительства специалистов из разных государств, она имела значение вполне самостоятельного научного форума. И как любая действительно плодотворная встреча ученых, таллиннский симпозиум выветил важнейшие проблемы и пути развития той отрасли современной нейробиологии, которой он был посвящен.

Прежде всего это касается происходящего в последние годы переноса центра тяжести исследований нейрохимических основ поведения от медиаторов и пептидов—к молекулярной генетике. Еще недавно работы, где нейробиолог клонировал гены, проводил их скрининг, скринировал библиотеки генов, словом, внедрялся в область, казалось бы, далекую от нейрофизиологии, были единичным явлением. Сегодня же все изменилось. На симпозиуме в Таллинне уже 4 из 49 представленных работ были посвящены этой теме. Их выполнили в разных лабораториях Института нормальной физиологии им. П. К. Анохина АМН СССР, который вместе с Тартуским государственным университетом (ЭССР) был главным организатором симпозиума, в Медико-фармацевтическом университете г. Тойяма (Япония) и в Исследовательском институте при Scripps Clinic г. Ла-Йола (США).

Профессор *J. Gregor Sutcliffe* из США представил данные опытов, нацеленных на идентификацию генов, специфически экспрессирующихся в различных отделах НС. Из нейронов сетчатки мышей мутантов, страдающих генетически обусловленным заболеванием (дегенерация указанных клеток) были выделены клоны ДНК, ответственные за синтез белков, специфических для изучаемых нейронов. Один из выделенных генов, кодирующий белок с Mr 39 кД, у мышей-мутантов оказался поврежденным—обрыв на расстоянии 10 килобайт в пределах кодирующего экзона. Этот генетический дефект предполагается в качестве первопричины врожденного заболевания животных. В другом исследовании группа Сатклифа получила из разных областей мозга мышей клоны кДНК, кодирующие белки, являющиеся нейроспецифическими для данных отделов мозга. Особый интерес американских исследователей сейчас вызывает ген «1B1075», принадлежащий 9-й хромосоме мыши и кодирующий белки, специфические для передней доли гипофиза.

Японский ученый Y. Oomura представил исследование, являющееся примером многопрофильного, системного подхода к проблеме центральной регуляции пищевого поведения, и в частности участия в нем биологически активного вещества—фактора роста фибробластов (ФРФ). Применяв *in situ* гибридизацию, электрофорез, иммуногистохимический контроль с антителами к ФРФ, а также поведенческие модели, авторы показали, что антибулемическое действие ФРФ опосредуется через активацию глюкоресепторных нейронов латерального гипоталамуса, солитарного тракта. Зона incerta. Сходные эффекты были обнаружены при исследовании интерлейкина-1 $\beta$  и фактора, вызывающего некроз опухолей. Таким образом, получены новые данные о нейрохимических механизмах пищевого поведения.

Два доклада, посвященные молекулярно-нейробиологическим исследованиям, представили сотрудники НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина АМН СССР. В сообщении К. В. Анохина, А. Э. Рябинина, В. Zeiner (ГДР) приведены данные об особенностях экспрессии в мозгу мышей так называемых «ранних» генов *c-fos* и *c-jun*. Как известно, этот процесс рассматривается сейчас в качестве триггерного для функциональных перестроек генетического аппарата нервных клеток в ответ на различные стимулы. Методом Northern-blot гибридизации было установлено, что гены *c-fos* и *c-jun* начинают быстро экспрессироваться в мозгу мышей, подвергнутых судорогам в результате введения препарата метразола, а также обучению реакциям пассивного избегания. Выявлен двухфазный, сходный для обоих экспериментов характер экспрессии генов *c-fos* и *c-jun*. В сообщении подчеркивалось, что исследование «ранних» генов мозга открывает эффективные методы фармакомодуляции долговременных функциональных перестроек нервных клеток.

Неожиданный результат был представлен в сообщении А. К. Мурашова и его коллег. Также применив метод Northern blot гибридизации, они исследовали в мозгу и других органах крыс, подвергнутых острому эмоциональному стрессу, характер экспрессии генов теплового шока (HSP-70). Их изучение, начатое в опытах с дрозофилами, сейчас активно продолжается на млекопитающих. Предполагалось, что характер экспрессии HSP-70 сходен с «ранними генами» в том, что в обоих случаях таким образом проявляется малоспецифический ответ нейрона на разные стимулы—стресс, обучение, повреждение и т. д. Однако, как показали А. К. Мурашов и соавт., лишь в семенниках, но не в мозгу, тимусе или надпочечниках крыс экспрессия HSP-70 достоверно увеличивалась в ответ на стресс.

В приведенных 4 сообщениях, относящихся к молекулярной нейробиологии, которые были представлены на таллинском симпозиуме, отразились главные особенности этого молодого направления в науке о мозге. На наш взгляд, сегодня они состоят в следующем.

1. Методы молекулярной генетики быстро внедряются в самые разные области нейробиологии, хотя еще в середине 80-х годов казалось, что «направлением главного удара» для молекулярной генетики еще долго останутся механизмы памяти и обучения.

2. Нейробиологи, взявшие на вооружение методы молекулярной генетики, в большинстве своем пытаются решить проблемы, уже сегодня имеющие практическое значение (для представленных в Таллинне работ—это врожденные болезни ЦНС, стресс, модуляция состояния голода и длительного хранения информации в нейронах).

3. На этом направлении еще не открыты принципиально новые механизмы работы мозга, хотя преимуществом данного пути является более эффективный по сравнению с традиционными методами поиск, выделение и изучение биологически активных молекул ЦНС.

Подавляющее же большинство сообщений таллиннского симпозиума было посвящено наиболее изучаемой сейчас группе биологически активных веществ—пептидам. Приступая к описанию этих работ, необходимо отметить, что и в этой уже сложившейся области все чаще проявляется заинтересованность экспериментаторов в функциях генетического аппарата нервной клетки.

В частности, в докладе акад. АМН СССР К. В. Судакова было показано, что блокаторы процессов транскрипции и трансляции циклогексимид, пуромидин и актиномицин D тормозят пищевое поведение накармливаемых кроликов, вызванное электростимуляцией (ЭС) латерального гипоталамуса (ГПТ), реакции избегания, вызванные ЭС вентромедиального ГПТ, и самостимуляцию латерального ГПТ. I тип поведения восстанавливался инъектированием животным пентагастрина, II—брадикинина, III—АКТГ. Акад. К. В. Судаков высказал предположение, что процессы подкрепления ведут к синтезу в ЦНС особой группы мозгоспецифических белков (МСБ).

В сообщении проф. В. В. Шерстнева (Москва) приведены данные опытов на виноградной улитке. В качестве МСБ, связанного с характерным типом подкрепления, был выявлен негистоновый белок хроматина NP-33, локализованный на внутриклеточной поверхности ядерных мембран нейронов. Синтез указанного МСБ в нейронах улитки специфически связан с обучением отвергания определенных видов пищи.

Другие сообщения о нейропептидах относились к таким традиционным направлениям, как регуляция обучения и памяти, пищевого, оборонительного, агрессивного поведения, самостимуляции, грумिंगа, страха; возможностей компенсации функций организма, нарушенных в результате нейротравмы, за счет нейропептидов.

Интересный пример использования иммунологических методов для изучения нейропептидов был представлен в сообщении проф. А. В. Котова (Москва) и его сотрудников. Было показано, что иммунизация крыс и обезьян пептидами β-эндорфином и ангиотензином-II совместно с БСА оказывала чрезвычайно длительное и выраженное влияние на разные виды поведения животных, в том числе агрессивность, страх и т. д. Авторы предполагают, что их метод является перспективным в плане разработки методов длительной модуляции различных видов поведения млекопитающих.

Наряду с общизвестными пептидами, группы проопиомеланокортина, DSIP, субстанции Р, холецистокинина и др., были также описаны поведенческие эффекты ранее неизвестного нейропептида седативного действия, выделенного из мозга быка (А. Л. Рылов и соавт., Москва).

Значительное внимание на симпозиуме было посвящено молекулярным основам действия на поведение таких биологически активных веществ, как нейромедиаторы катехол- и индоламиновой группы и АХ. Вызвало интерес сообщение болгарских исследователей профессора Н. Николова, М. Цветковой, К. Тцахева относительно особенностей обмена металлов магния, меди, цинка, натрия, кальция в НС крыс генетической линии SHP—SP (врожденная гипертония), подвергнутых хроническому эмоциональному стрессу.

Участники семинара не прошли мимо такой важной проблемы,

как влияние на ЦНС и поведение этанола. Ю. В. Гринченко, В. Б. Швырков и соавт. (Москва) представили данные о нарушениях инструментальных условных рефлексов у кроликов после острых введений этанола. Указанные нарушения описывались в корреляции с эффектами данного вещества на активность отдельных нейронов у свободноподвижных животных.

Из теоретических и обзорных докладов наиболее значительным представляется сделанный проф. А. А. Виру (Тарту). Он дал глубокий анализ современных представлений об адаптивной регуляции функций различных классов нейрональных рецепторов к биологически активным веществам в различных условиях поведения и жизнедеятельности организма.

Итак, бесспорно, что этот симпозиум стал важным этапом на пути международного сотрудничества ученых, исследующих молекулярные основы действия биологически активных веществ на поведение.

РЫЛОВ А. Л.