НЕЙРОХИМИЯ

т. 9, № 2, 1990

УДК 577.1+577.15

РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ МОНОАМИНОКСИДАЗ МОЗГА ПРЕДРАСПОЛОЖЕННЫХ К КАТАЛЕПСИИ КРЫС НА УРОВНЕ ТРАНСКРИПЦИИ

ВОЙТЕНКО Н. Н.

Институт цитологии и генетики СО АН СССР, Новосибирск

В основе одной из распространенных психопатологий поведения— шизофрении лежит нарушение метаболизма нейромедиаторов мозга, в частности дофамина и серотонина [1], что вызывает необходимость тщательного изучения молекулярных механизмов регуляции метаболизма нейромедиаторов. Роль генома в регуляции активности МАО [(МАО) амин: кислород оксидоредуктаза (дезаминирующая) (содержащая флавин)], фермента деградации многих моноаминов, при этой патологии поведения изучена мало. Ранее нами был установлен высокий уровень активности МАО типа Б у крыс, селекционированных на предрасположенность к развитию каталепсии [2], которая является одним из синдромов шизофрении.

В настоящей работе изучали роль генома в вызываемых эмоциональным стрессом изменениях активности МАО мозга у генетически предрасположенных к каталепсии крыс, селекционированных из аутбредной линии *Wistar* [2].

Крыс с генетической каталепсией (ГК) в возрасте 4 месяцев, массой 220—250 г за два дня до эксперимента помещали в индивидуальные клетки для снятия эффекта группового содержания на поведение и метаболизм нейромедиаторов мозга. Корм и воду не ограничивали. Световой режим соответствовал сезону (ноябрь). Эмоциональный стресс вызывали содержанием крыс в тесных проволочных клетках в течение 60 мин. Контролем служили интактные крысы, находившиеся в это время в своих обычных клетках. Актиномицин Д («Fluka», ФРГ) в дозе 10 мкг на 100 г [3] вводили крысам интраперитонеально за 60 мин до помещения крыс в тесную клетку. Контролем служили крысы, получавшие актиномицин Д без последующего ограничения подвижности. Эту группу животных декапитировали в 11 ч. Кроме того, другую группу животных, предрасположенных к каталепсии, и крыс линии *Wistar* декапитировали в 9 ч, поскольку известны суточные колебания активности МАО мозга [4]. Мозг (без мозжечка) выделяли на холоде, гомогенизировали в 0.32 М растворе сахарозы, методом дифференциального центрифугирования выделяли фракцию неразделенных митохондрий P_2 [4], которую хранили при —20° до исследования. Определение активности МАО проводили по Горкину и соавт. [5] в модификации Силаковой и соавт. [6]. Специфическим субстратом МАО типа А служил 1.0 мМ серотонин

креатининсульфат («Reanal», Венгрия), специфическим субстратом МАО типа Б—1,0 мМ бензиламин солянокислый (Харковский ФЗ, СССР). Активность МАО выражали в нмоль аммиака за мин на мг белка. Белок определяли по Lowry.

Полученные нами данные (рис. 1) свидетельствуют о более высокой активности МАО типа Б в мозгу предрасположенных к каталепсии крыс и согласуются с нашими предыдущими данными [2]. В настоящем исследовании, проведенном на целом мозгу, не обнаружено различий в исходной активности МАО типа А у крыс каталептиков и некаталептиков, хотя ранее нами наблюдалось [2] понижение активности МАО типа А в полушариях мозга крыс каталептиков. Это свидетельствует о возможности локального нарушения метаболизма серотонина, специфического субстрата МАО типа А при каталепсии.

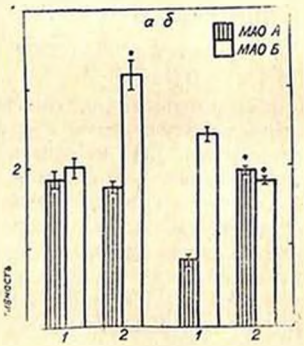

Рис. Активность МАО типа А и типа Б (в нмол. NH_3/мг белка·мин) мозга крыс линии *Wistar (1)* и предрасположенных к каталепсии крыс (*2*) в 11 ч *(а)* и в 9 ч *(б)*, *$p<0,05$ по сравнению с крысами линии *Wistar (1)*

Таблица

Изменение активности МАО мозга крыс, предрасположенных к каталепсии, под влиянием ограничения подвижности

Серии опытов	Число животных	МАО типа А	МАО типа А
Контроль (11 ч)	4	1,78±0,04	3,23±0,20
Стресс	5	1,66±0,07	4,08±0,18**
Актиномицин Д	5	1,81±0,14	3,08±0,11
Актиномицин Д + стресс	5	2,23±0,16	2,03±0,11*

Примечание. * $p<0,05$ по сравнению с актиномицином Д, ** $p<0,05$ по сравнению с контролем.

Предрасположенные к каталепсии крысы на эмоциональный стресс, вызванный ограничением подвижности, реагировали повышением активности МАО типа Б при неизменной активности МАО типа А (таблица). Эта реакция существенно отличалась от описанной нами ранее [7] реакции МАО мозга крыс линии *Wistar*, у которых ограничение подвижности вызывало существенное понижение активности МАО типа Б и повышение активности МАО типа А.

Действие стресса на МАО типа Б, характерное для крыс линии *Wistar*, то есть понижение ее активности у предрасположенных к каталепсии крыс проявлялось только после предварительного введения актиномицина Д, ингибитора синтеза ДНК-зависимой РНК-полимеразы (таблица). Это дает основание предположить, что у крыс каталептиков под влиянием стресса синтезируется м-РНК, которая кодирует индуцибельную группу МАО типа Б. Судя по тому, что у крыс каталептиков активность МАО типа Б под влиянием стресса после предварительного введения актиномицина Д была даже ниже, чем при введении актиномицина Д без стресса, следует полагать, что синтез конститутивной группы МАО типа Б у крыс каталептиков также нарушен. Обнаруженная нами устойчивость МАО типа А к воздействию эмоционального стресса и актиномицина Д у предрасположенных к каталепсии крыс может быть связана с изменением структуры этого типа МАО, что предполагается у больных шизофренией [8].

Следует отметить, что были обнаружены существенные изменения в активности МАО мозга в течение утренних часов. Так, в 9 ч активность МАО типа Б (рисунок) у крыс каталептиков была ниже, а активность МАО типа А выше, чем у крыс линии *Wistar*. Наряду с этим, в 11 ч у крыс каталептиков изменялась только активность МАО типа Б (повышалась), активность МАО типа А оставалась на неизменном уровне. У крыс линии *Wistar* к 11 ч изменялась активность обеих типов МАО, но эти изменения отличались от тех, которые наблюдались у каталептиков: у крыс линии *Wistar* повышалась активность МАО типа А и понижалась активность МАО типа Б (рисунок), и эти данные совпадают с полученными нами ранее в 11 ч [2]. Приведенные факты свидетельствуют о неодинаковом колебании активности МАО мозга в зависимости от времени суток у предрасположенных и непредрасположенных к каталепсии крыс. Можно предположить, что неадекватное изменение активности МАО типов А и Б мозга у каталептиков связано с нарушением регуляции активности фермента и ведет к рассогласованию физиологических функций этих двух типов МАО в мозгу, которое может проявиться в разбалансировании процессов освобождения и обратного захвата серотонина и дофамина [9], в нарушении серотониновой и дофаминовой нейропередачи [10], в проявлении патологического поведения, каталепсии.

Таким образом, у предрасположенных к каталепсии крыс ГК при эмоциональном стрессе в 11 ч найдено повышение активности МАО типа Б в мозгу при неизменной активности МАО типа А. Регуляция активности МАО типа Б в это время при эмоциональном стрессе у предрасположенных к каталепсии крыс изменена, по-видимому, на уровне транскрипции. Устойчивость МАО типа А крыс каталептиков к эмоциональному стрессу следует, вероятно, связывать с измененной структурой этого фермента. Найденные нарушения в регуляции активности МАО мозга у предрасположенных к каталепсии крыс, по всей видимости, могут являться причиной рассогласования в работе

МАО мозга, которое проявляется в неадекватном изменении активности МАО в зависимости от времени суток, а также вызывать предрасположенность к каталепсии.

CONTROL OF BRAIN MONOAMINE OXIDASE ACTIVITY IN RATS PREDISPOSED TO CATALEPSY AT THE TRANSCRIPTION LEVEL

VOITENKO N. N.
Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the USSR Academy of Sciences, Novosibirsk

The activity of MAO-B increased, whereas that of MAO-A remained unchanged in rats genetically predisposed to catalepsy (GC) under emotional stress. A stress-induced decrease in MAO-B activity observed in control rats, was detected in GC rats only after pretreatment with Actinomycin D. In GC rats, MAO-A proved to be insensitive both to stress and Actinomycin D. It is proposed that MAO-A structure is altered in GC rats and emotional stress induces synhtesis of MAO-B molecules.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Попова Н. К., Науменко Е. В., Колпаков В. Г.* Серотонин и поведение. Новосибирск, 1978.
2. *Попова Н. К., Войтенко Н. Н., Колпаков В. Г., Алехина Т. А.* Нейрохимия, т. 7, № 4, с. 525—531, 1988.
3. *Gandhi B. S., Kanungo M. S.* Indian J. Biochem. Biophys., v. 11, p. 102—104, 1974.
4. *Gray E. G., Whittaker V. P.* J. Anat., part. 1, p. 79—87, 1962.
5. *Горкин В. З., Гриднева Л. Н., Романова Л. А., Северина Н. С.* Биохимия, т. 27, № 6, с. 1004—1014, 1962.
6. *Силакова А. И., Труш Г. П., Явилякова А.* Вопр. мед. химии, № 8, с. 538—545, 1962.
7. *Попова Н. К., Войтенко Н. Н., Маслова Л. Н.* Вопр. мед. химии, № 4, с. 114—119, 1989.
8. *Москвитина Т. А., Камышанская Н. С., Горкин В. З.* Вопр. мед. химии, № 1, с. 98—102, 1986.
9. *Licclone J., Azzaro A. J. Naynyn S hmiedeberg's* Arch. Pharmacol., v. 337, № 2 p. 151—159, 1988.
10. *Henn F. A.* —In: Biological Perspectives of Schizophrenia (eds. H. Helmchen, F. A. Henn), p. 299—309, John Wiley, Sons Limited C S. Bernhard, Dahlem Konferenzen, Rept Dahlem Workshop Berlin, 1987.

Поступила 12.II.1990