



УДК 577.17:547.953:612.8.015:612.822.1

## ЛИПИДНАЯ КОМПОНЕНТА СИНАПТОСОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА МЫШЕЙ КАК МОДУЛЯТОР АКТИВНОСТИ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

### 1. ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДНОЙ КОМПОНЕНТЫ СИНАПТОСОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА МЫШЕЙ ПРИ АКТИВАЦИИ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ СИСТЕМЫ *n*-ХЛОРАМФЕТАМИНОМ И ВВЕДЕНИИ АНТИОКСИДАНТА

БОРОВОК Н. В., МОЛОЧКИНА Е. М., ДУБИНСКАЯ Н. И., БУРЛАКОВА Е. Б.

Институт химической физики АН СССР, Москва

Мышам внутривенно вводили *n*-хлорамфетамин (*n*-ХА), усиливающий выброс серотонина в синаптическую щель и вызывающий у животных специфический синдром встряхивания головы. В процессе развития названного синдрома обнаружен ряд изменений параметров липидной компоненты синапсосом: увеличение соотношений общие липиды/белок, фосфолипиды/белок, повышение содержания отдельных фракций фосфолипидов, уменьшение количества холестерина. Найдено увеличение скорости ПСА в суспензии синапсосом; в то же время количество малонового диальдегида в синапсосомах мозга мышей после введения *n*-ХА было ниже, чем в контроле. Микровязкость липидного бислоя синапсосом, которую определяли методом спинового зонда, существенно повышена после введения *n*-ХА. Наблюдали характерные сдвиги температур структурных перестроек в мембране. Действие *n*-ХА сравнивали с влиянием антиоксиданта ионола через 18 ч после его введения *in vivo*. Установлено, что большая часть характеризующих липиды параметров изменялась в ту же сторону, что и под действием *n*-ХА. Введение животным ионола за 18 ч до *n*-ХА существенно усиливало серотонинергический синдром, вызываемый *n*-ХА. Этот факт в совокупности с полученными биохимическими данными свидетельствует о возможной роли липидной компоненты нервных окончаний головного мозга как модулятора активности серотонинергической системы *in vivo*.

В настоящее время активно изучается роль липидов мембран нервных клеток в функционировании нейромедиаторных систем, в частности серотонинергической. Актуальность изучения последней определяется ее важной ролью в активности ЦНС и жизнедеятельности организма в целом [1, 2]. Исследованию роли липидов в работе серотонинергической системы был посвящен ряд публикаций, в которых демонстрируется вклад отдельных липидов и свойств липидной компоненты в те или иные этапы рассматриваемой нейромедиаторной передачи [3—8]. Однако

необходимо отметить, что в основном эти работы проводили в условиях *in vitro* на препаратах синапсом и мембран, часто с применением «инвазивных» методов модификации последних. В 70—80 годы Бурлаковой и соавт. был выполнен цикл исследований, посвященных выявлению роли липидов в функционировании мембраносвязанных белков (главным образом ферментов) при модификации липидной компоненты мембран *in vivo* [9—12]. Такой подход сохраняется и в изучении роли липидов в активности нейромедиаторных систем.

Целью настоящей работы было выявить, может ли липидная часть мембран нервных окончаний играть роль модулятора активности серотонинергической системы *in vivo*. Для решения этой задачи было необходимо: во-первых, определить наличие изменений в составе и свойствах липидов синапсом головного мозга при модификации активности серотонинергической передачи введением в организм соответствующего фармакологически активного вещества; во-вторых, изучить влияние направленной модификации *in vivo* состава и свойств липидной фазы синапсом на активность серотониновой системы.

В качестве модификатора активности исследуемой системы использовали *n*-ХА, являющийся ее активатором за счет усиления процесса выброса медиатора в синаптическую щель [13]. Для направленной модификации липидной фазы синапсом применяли антиоксидант 4-метил-2,6-дитретбутилфенол (ионол), исходя из представлений о наличии регуляторной взаимосвязи между интенсивностью ПОЛ и составом и структурой липидной компоненты мембран [14].

### Материалы и методы

В работе использовали беспородных мышей массой 18—23 г, содержащихся на общевиварном рационе (всего 520 животных). Мышам внутрибрюшинно вводили *n*-ХА (хлорид) в виде водного раствора в дозах 10 и 20 мг/кг массы животных. Мышам контрольной группы вводили дистиллированную воду.

Ионол вводили внутрибрюшинно в дозе 20 мг/кг в дистиллированной воде. В качестве солюбилизатора использовали Твин-80.

Тестирование активности серотонинергической системы проводили по так называемому серотонинергическому синдрому встряхивания головой у мышей, подсчитывая через определенное время после введения препарата число характерных «поклонов» в мин.

Для выделения фракции синапсом мышей быстро декапитуировали, извлекали головной мозг и помещали на лед. Гомогенизацию и все дальнейшие операции проводили при 4° [15].

Содержание белка определяли по методу Lowry и соавт. [16], используя в качестве стандарта сывороточный альбумин крови человека.

Скорость ПОЛ оценивали по накоплению малонового диальдегида (МДА) при окислении синапсомных липидов в процессе инкубации суспензии синапсом при 37° с продуванием воздуха. Количество МДА определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) [17].

Экстракцию липидов проводили методом, описанным Кейтсом [18]. Состав фосфолипидов определяли методом ТСХ на силикагеле. В качестве системы растворителей использовали смесь хлороформ/метанол/уксусная кислота/вода (50:30:8:4). Количество отдельных фракций оценивали по содержанию Р<sub>1</sub> в снятых с пластинок пятнах [19]. Количество общих липидов определяли весовым методом после упаривания липидного экстракта. Содержание общего холестерина в липидах определяли спектрофотометрическим методом [20].

Мерой микровязкости липидной компоненты синаптосом было время корреляции вращения ( $\tau_c$ ) спиновых зондов 2,2,6,6-тетраметил-4-пальмитилоксипиперидин-1-оксида (C<sub>15</sub>) и 2,2,6,6-тетраметил-4-каприлоксипиперидин-1-оксида (C<sub>7</sub>). Регистрацию спектров ЭПР проводили на спектрометре „Bruker“ (США).  $\tau_c$  рассчитывали по формуле для быстровращающихся зондов [21]:

$$\tau_c = 6,65 \cdot \Delta H_{\perp} \cdot \left( \frac{1}{U_{+1} U_{-1}} - 1 \right) \cdot 10^{-11} \text{ с,}$$

где  $U_{+1}$  и  $U_{-1}$  — интенсивности низко- и высокопольной компонент дифференциального спектра поглощения,  $\Delta H_{\perp}$  (гаусс) — расстояние между экстремумами низкопольной компоненты.

Статистическую обработку данных проводили, используя *t*-критерий Стьюдента [22].

### Результаты и обсуждение

Вызываемый *n*-ХА серотонинергический синдром встряхивания головы у мышей, связанный с активацией С<sub>2</sub>-серотониновых рецепторов [23], проявляется уже через 5 мин после введения препарата. Максимальный эффект наблюдается через 15—20 мин и остается практически на одном уровне в течение 30—40 мин, затем начинается спад активности (постепенное снижение числа «поклонов» в мин). На рис. 1, а показано развитие серотонинергического синдрома у мышей во времени после введения *n*-ХА в дозе 10 мг/кг, на рис. 1, б представлена зависимость числа «поклонов» от дозы препарата через 15 мин после введения. Дальнейшие исследования проводили при введении 10 и 20 мг/кг *n*-ХА. Максимальное число «поклонов» в первом случае составляло  $23,7 \pm 1,7$  ( $n=24$ ), во втором— $32,7 \pm 1,9$  ( $n=18$ ) в мин.

В табл. 1—3 представлены изменения параметров, характеризующих состояние липидной фазы синаптосом через 15 и 45 мин после введения *n*-ХА в дозах 10 и 20 мг/кг. Из приведенных данных видно, что при активации серотонинергической системы *n*-ХА имеют место следующие изменения: увеличение соотношения липиды/белок, выраженная тенденция к снижению содержания холестерина в расчете на мг белка, некоторая тенденция к уменьшению соотношения холестерин/липиды и холестерин/фосфолипиды. Суммарное содержание фосфолипидов в общих липидах практически не меняется. Существенно увеличивается по сравнению с контролем количество общих и отдельных фосфолипидов в рас-

чете на мг белка. Интересно отметить, что содержание таких фракций, как фосфатидилсерин (ФС) и фосфатидилинозит (ФИ) увеличивается в большей степени, чем соотношение общие фосфолипиды/белок (табл. 3). Изменение именно их суммарного содержания в синапсосах головного мозга оказалось характерным при модификации активности ГАМК-ергической и холинергической нейромедиаторных систем [24].

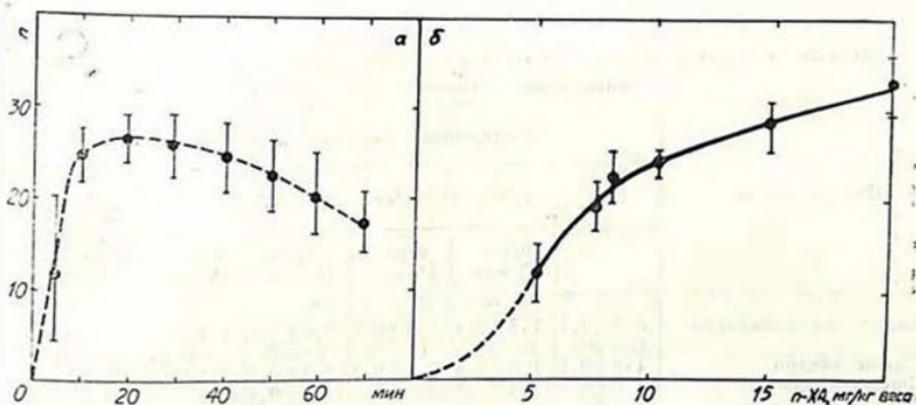


Рис. 1. Развитие серотонинергического синдрома встряхивания головы у мышей после внутрибрюшинного введения п-ХА: а—во времени, по оси абсцисс—время после введения препарата, по оси ординат—число «поклонов» в минуту; б—в зависимости от дозы введенного п-ХА. По оси ординат—число «поклонов» в минуту через 15 мин после введения препарата

Таким образом, введение *in vivo* п-ХА приводит к изменению ряда параметров, характеризующих липидный состав синапсосом головного мозга мышей. Наряду с изменениями в составе липидов были обнаружены различия в системе ПОЛ. Из табл. 2, 3 видно, что количество МДА в синапсосах, выделенных через 15 и 45 мин после введения п-ХА, снижено по сравнению с контрольными образцами. В то же время скорость накопления МДА в процессе инкубации синапсосом с продуванием воздуха существенно повышена (примерно в 2 раза для обеих доз) в случае введения животных п-ХА (через 15 мин после введения). Данные по увеличению скорости накопления МДА свидетельствуют, на наш взгляд, об интенсификации ПОЛ. Пониженный уровень МДА может быть связан с «компенсаторной» активацией ферментных систем, утилизирующих продукты ПОЛ. Не исключено также прямое или опосредованное действие п-ХА на процессы метаболизма эндогенных ТБК-активных продуктов.

Поскольку ПОЛ, состав липидов, структура мембраны взаимосвязаны в единой регуляторной системе [14], можно было ожидать, что введение п-ХА, вызвавшее описанные выше изменения в составе липидов синапсосом и интенсивности ПОЛ, приведет также к изменениям микровязкости липидного бислоя мембран синапсосом. Нами были исследованы изменения микровязкости липидного бислоя синапсосом после

введения 20 мг/кг *n*-ХА. На рис. 2, а и б приведены температурные зависимости  $\tau_c$  для зондов  $C_{15}$  и  $C_7$ . Как видно из рисунка, введение животным *n*-ХА практически не влияет на величину  $\tau_c$  зонда  $C_{15}$  во всем интервале температур. Вид температурной зависимости  $\tau_c$  для зонда  $C_{15}$  в «опытных» синапсоммах также мало отличается от контроля. Что касается зонда  $C_7$ , то  $\tau_c$  для него во всем исследованном интервале темпе-

Таблица 1

Влияние *n*-хлорамфетамина (*n*-ХА) и инола на содержание фосфолипидов в синапсоммах головного мозга мышей

Фосфолипиды	Содержание фосфолипидов, мкг $p_i$ /мг белка					
	контроль	<i>n</i> -ХА, 10 мг/кг		<i>n</i> -ХА, 20 мг/кг		Инол 20 мг/кг через 18 ч после введения
		через 15 мин	через 45 мин	через 15 мин	через 45 мин	
Лизофосфатидилхолин	0,9±0,1 (n=20)	1,7±0,1 (n=9)	1,5±0,2 (n=9)	0,6±0,1 (n=7)	1,4±0,2 (n=9)	2,2±0,1 (n=4)
Сфинг-миелин	1,5±0,1	1,9±0,4	3,1±0,3	2,3±0,5	3,1±0,5	3,5±0,5
Фосфатидилхолин	11,0±0,5	10,5±0,6	14,2±0,6	14,2±0,4	16,8±1,6	17,1±0,7
Фосфатидилинозит	1,5±0,3	1,6±0,5	2,1±0,2	1,8±0,4	3,1±0,5	4,5±0,4
Фосфатидилсерин	2,8±0,1	3,6±0,5	5,1±0,1	3,8±0,2	5,4±0,2	5,9±0,5
Фосфатидилэтаноламин	9,2±0,3	9,8±0,4	13,0±0,3	12,5±0,5	15,9±0,1	17,4±0,4
Фосфатидная кислота + кардиолипин	2,1±0,2	2,9±0,5	4,4±0,3	2,0±0,5	4,2±0,2	3,4±0,8
Фосфолипиды (сумма)	29,0±1,6	32,0±2,5	43,4±2,6	37,2±2,6	49,9±2,9	54,0±4,6

Примечание. *n*-число опытов.

ратур было выше, чем в контроле. При 37° оно в 2,4—2,9 раза превышало контрольный уровень. Температурная зависимость  $\tau_c$  зонда  $C_7$  для «опытных» синапсомм существенно отличалась от контроля и имела сложный характер (рис. 2, а). Можно было предположить, что такой характер изменения  $\tau_c$  с температурой обусловлен зависящим от температуры перераспределением зонда в модифицированной мембране между областями с различной полярностью. Однако анализ спектров ЭПР показал, что изотропная константа сверхтонкого взаимодействия  $A_{\text{инт}}$ , величина которой зависит от полярности окружения радикала [21], остается практически неизменной (15,95—16,02 гаусс) при всех температурах и такой же, как для контрольных синапсомм. Следовательно, наблюдаемые в опыте температурные изменения  $\tau_c$  скорее всего отражают особенности липид-белковых взаимодействий, обусловленных воздействием *n*-ХА. Различия в поведении двух спиновых зондов можно объяснить их разной локализацией в мембране. Зонд  $C_7$  является более «поверхностным», зонд  $C_{15}$  погружен более глубоко в гидрофобную часть бислоя. О менее полярном окружении зонда  $C_{15}$  в исследуемых синапсоммах свидетельствует константа  $A_{\text{наб}}$ , которая составляет 13,9—14,2 гаусс по сравнению

Влияние *p*-хлорамфетаминна (*p*-ХА) и ионола на характеристики липидного  
бислоя синапсом головного мозга мышей

Липидные характеристики	Контроль	<i>p</i> -ХА, 10 мг/кг		<i>p</i> -ХА, 20 мг/кг		Ионол, 20 мг/кг через 18 ч после введения
		через 15 мин	через 45 мин	через 15 мин	через 45 мин	
Липиды/белок (мг/мг)	1,2±0,1 n=20	1,2±0,1 n=9	1,8±0,3 n=9	1,4±0,2 n=7	2,1±0,3 n=9	1,8±0,2 n=4
Фосфолипиды/липиды ( $\frac{\text{мкгР}}{\text{мг}}$ )	25,1±2,6	27,6±3,1	24,8±2,5	26,1±2,7	24,3±2,6	30,5±3,5
Холестерин/белок ( $\frac{\text{мкг}}{\text{мг}}$ )	255±12 n=12	229±5 n=4	221±14 n=3	236±8 n=3	180±6 n=3	242±11 n=3
Холестерин/фосфолипиды (мкг/мкг Р <sub>i</sub> )	10,3±1,2	6,4±1,1	10,1±1,4	9,5±0,9	9,8±0,9	6,2±0,8
Холестерин/общие липиды (мкг/мг)	259±12	177±9	251±11	248±17	238±8	189±8
Микровязкость при 37° (η <sub>c</sub> ×10 <sup>10</sup> ) (зонд С <sub>2</sub> )	0,38	—	—	0,93	1,10	1,01
Уровень ТБК-активных продуктов $\frac{\text{нмоль МДА}}{\text{мг белка}}$	8,3±06 n=3	2,4±0,4 n=3	4,5±0,3 n=3	1,9±0,1 n=3	4,1±0,3 n=3	12,2±1,1 n=4
$\frac{\text{нмоль МДА}}{\text{мг липидов}}$	7,2±0,7	2,1±0,3	2,6±0,3	1,3±0,1	2,0±0,2	6,9±0,6
Скорость накопления МДА (инкубация при 37°; нмоль МДА/мг белка·мин· ·10 <sup>3</sup> )	3,4±0,3	7,4±0,7	2,3±0,2	7,6±0,8	2,9±0,3	4,7±0,5

нию с 15,95—16,02 гаусс для зонда  $C_7$ . Казалось бы, сходство по величине  $\tau_c$  и характеру температурных кривых  $\tau_c$  для зонда  $C_{15}$  в опыте и в контроле свидетельствует о том, что структура этой области мало затронута воздействием *n*-ХА. Однако, проанализировав температурную зависимость другого параметра спектра ЭПР спиновых зондов, более чувствительного к изменению структуры окружения,  $U_0/U_{+1}$  (отношение интенсивностей центральной и низкопольной компонент спектра) [25], мы установили, что для зонда  $C_{15}$  резкие изменения  $U_0/U_{+1}$  (а значит структуры мембраны) происходят в областях 31° (увеличение), 37° (уменьшение), 41° (увеличение) для контрольных образцов и при 25 и 51° (уменьшение) в синапсоматах, выделенных соответственно через 15 и 45 мин после введения *n*-ХА. Таким образом, и в области локализации зонда  $C_{15}$  структура липидной фазы мембраны также претерпевает изменения после введения животным *n*-ХА.

Таблица 3

Относительные изменения (опыт/контроль) в липидной компоненте синапсоматом головного мозга мышей после внутрибрюшинного введения *n*-хлорамфетамина (*n*-ХА) и ионола

Воздействие / Липидная характеристика	<i>n</i> -ХА, 10 мг/кг		<i>n</i> -ХА, 20 мг/кг		Ионол, 20 мг/кг 18 ч после введения
	через 15 мин	через 45 мин	через 15 мин	через 45 мин	
Липиды/белок	1,00	1,53*	1,29*	1,80*	1,54*
Фосфолипиды/белок	1,10	1,50*	1,30*	1,70*	1,85*
Фосфолипиды общие липиды	1,10	0,98	1,04	0,97	1,21
ФС + ФИ/белок	1,23*	1,67*	1,30*	2,00*	2,40*
Холестерин/белок	0,90	0,85	0,92	0,70*	0,95
Холестерин общие липиды	0,70*	0,97	0,96	0,92	0,70*
Холестерин/фосфолипиды	0,50*	0,98	0,92	0,95	0,60*
Микровязкость при 37° (зонд $C_7$ )	—	—	2,40*	2,90*	2,60*
МДА/белок	0,29*	0,54*	0,23*	0,49*	1,47*
МДА/липиды	0,29*	0,36*	0,18*	0,28*	0,96
Скорость накопления МДА (инкубация при 37°)	2,20*	0,70*	2,20*	0,85	1,28*

Примечание. \* $p \leq 0,05$ ; ФС—фосфатидилсерин; ФИ—фосфатидилинозит; МДА—малоновый диальдегид.

Все вышеописанные экспериментальные данные позволяют сделать заключение, что при активации серотонинергической системы головного мозга *n*-ХА имеют место выраженные изменения состава и свойств липидной компоненты синапсомата. При рассмотрении выраженности изме-

нений в липидной компоненте в зависимости от дозы *n*-ХА и времени после его введения можно отметить следующее: с увеличением дозы *n*-ХА увеличиваются изменения в соотношениях липиды/белок, фосфолипиды/белок, ФС + ФИ/белок, холестерин/белок, в количестве МДА в липидах; уменьшается степень изменения соотношений холестерин/общие липиды и холестерин/фосфолипиды; в одинаковой степени изменяется интенсивность ПОЛ. При одной и той же дозе во времени нарастают изменения соотношений липиды/белок; фосфолипиды/белок; ФС + ФИ/бе-

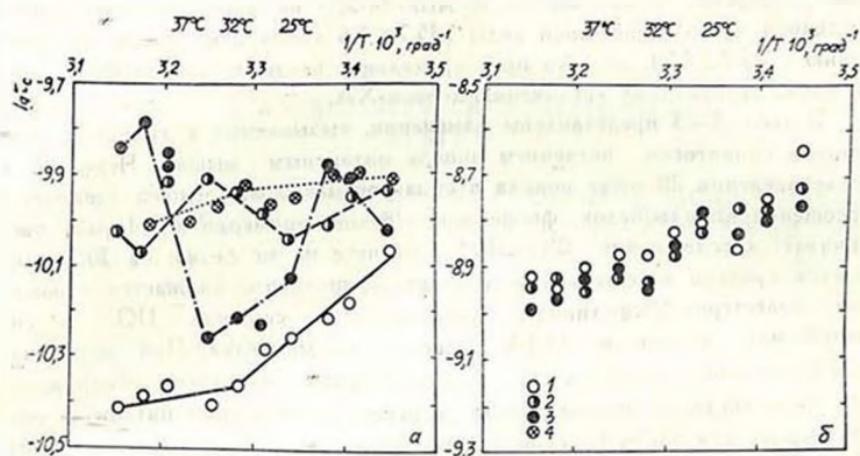


Рис. 2. Температурные зависимости  $T_c$  для спинного зонда  $C_2$  (а) и спинного зонда  $C_{15}$  (б) в синапсосамах головного мозга мышей. 1—контрольная группа, 2—через 15 мин после внутрибрюшинного введения *n*-ХА, 20 мг/кг, 3—через 45 мин после введения *n*-ХА, 20 мг/кг, 4—через 18 ч после введения нитола, 20 мг/кг

лок и холестерин/белок. Через 45 мин после введения 20 мг/кг *n*-ХА более сильно, чем через 15 мин, изменена микровязкость липидного бислоя. Изменения же таких параметров, как соотношения холестерин/липиды и холестерин/фосфолипиды, а также уровень МДА в синапсосах через 45 мин после введения *n*-ХА выражены в меньшей степени, чем через 15 мин. Относительно скорости ПОЛ можно сказать, что после значительного увеличения, наблюдаемого через 15 мин, к 45-ой мин после введения препарата она возвращается к норме и даже имеет тенденцию к понижению. Временные и дозовые различия в степени изменений отдельных параметров после введения *n*-ХА могут объясняться тем, что одни изменения (нарастающие с дозой и во времени) сопровождают процессы, связанные с активацией серотонинергической передачи, другие изменения отражают, вероятно, компенсаторные (адаптационные) процессы в синапсосах, способствующие возвращению системы к нормальному уровню активности.

Возникает вопрос, являются ли описанные изменения липидов значимыми для функционирования данной нейромедиаторной системы. Для

ответа на него мы воспользовались методом направленной модификации состава и свойств мембран путем введения *in vivo* ионола, исходя из регуляторной взаимосвязи между интенсивностью ПОД, составом липидов, структурой мембран и функциональной активностью мембраносвязанных белков [14]. Прежде всего мы проверили, как влияет ионол на активность серотонинергической системы. Оказалось, что внутрибрюшинное введение мышам ионола за 18 ч до действия *n*-ХА приводит к более чем в 1,5 раза усиленному серотонинергическому синдрому по сравнению с мышами, получавшими 10 мг/кг *n*-ХА на фоне предварительно введенной дистиллированной воды ( $35,7 \pm 1,6$  «поклонов» в мин по сравнению с  $23,7 \pm 1,7$ ), то есть предварительное введение ионола было равносильно двукратному увеличению дозы *n*-ХА.

В табл. 1—3 представлены изменения, вызываемые в липидной компоненте синапсом введением ионола интактным мышам. Через 18 ч после введения 20 мг/кг ионола в синапсомы мозга мышей увеличены отношения липиды/белок, фосфолипиды/белок, примерно в 2,4 раза увеличивается содержание ФС+ФИ в расчете на мг белка, на 30% снижается уровень холестерина в липидах; существенно снижается отношение холестерин/фосфолипиды, увеличивается скорость ПОЛ в синапсомы, количество МДА в расчете на мг белка. При исследовании изменений микровязкости липидной фазы синапсом обнаружено, что после введения мышам ионола во всем исследованном интервале температур  $t_c$  для зонда  $C_7$  существенно выше, чем в контроле (рис. 2, а). При  $37^\circ$  оно в 2,6 раза превышает контрольный уровень, то есть имеет место односторонняя направленность изменений микровязкости окружения спинного зонда при введении *n*-ХА и ионола.

Таким образом, большинство изученных нами параметров липидной фазы синапсом после введения ионола изменяются односторонне с изменениями, вызванными активацией серотонинергической нейромедиаторной системы *n*-ХА. Учитывая усиление серотонинергического синдрома под действием ионола, можно сделать заключение, что изменения в липидах нервных окончаний головного мозга, вызванные введением мышам *n*-ХА, не просто сопровождают активацию исследуемой нейромедиаторной системы, а являются для нее существенными.

В проведенных *in vitro* работах выявлен вклад отдельных липидов в свойства липидной фазы в те или иные этапы рассматриваемой нейромедиаторной передачи, в частности, показана роль микровязкости липидного окружения в рецепторном связывании серотонина [3—5], установлена роль микровязкости и отдельных фракций фосфолипидов (например ФС и фосфонозитидов) в трансдукции «серотонинового» сигнала [6], роль изменений интенсивности ПОЛ в выбросе и обратном захвате медиатора [7, 8]. Полученные нами при модификации липидов синапсом *in vivo* данные не противоречат сведениям, полученным *in vitro*. Совокупность описанных выше результатов наших исследований и имеющихся в литературе данных позволяет, как нам кажется, вполне обоснованно рассматривать состояние липидной компоненты мембран в качестве мо-

дулятора активности серотонинергической нейромедиаторной системы в живом организме. Мы не можем выделить того или иного параметра, наиболее существенного для активации серотонинергической передачи. Все изменения липидной фазы синапсом укладываются в регуляторную схему, связывающую уровень ПОЛ, состав, структуру липидов, функциональную активность клеточных мембран [14]. Важен весь комплекс изменений параметров, характеризующих липиды, который необходим для перехода системы из одного метаболического состояния в другое.

## LIPID COMPONENT OF MICE BRAIN SYNAPTOSOMES MODULATES ACTIVITY OF SEROTONINERGIC SYSTEM

### 1. CHANGES IN MICE BRAIN SYNAPTOSOMAL LIPIDS UNDER THE ACTIVATION OF SEROTONINERGIC NEUROTRANSMITTER SYSTEM BY P-CHLOROAMPHETHAMINE INJECTIONS AND AFTER ANTIOXIDANT ADMINISTRATION

BOROVOK N. V., MOLOTCHKINA Ye. M., DUBINSKAYA N. I.

BURLAKOVA Ye. B.

Institute of Chemical Physics, USSR Acad. Sci., Moscow

Mice were injected intraperitoneally with p-chloramphethamine (PCA). This substance is known to increase serotonin release in synaptic cleft thus resulting in specific serotonergic syndrom of head nodding. During the development of syndrom following changes were detected in the synaptosomal lipid phase: increased lipid protein, phospholipid/protein ratios, increased content of individual phospholipid fractions, decreased cholesterol amount.

Increase in peroxidation rate was found in synaptosome suspension after PCA injection while MDA level became, on the contrary, lower compared with the control group. PCA injection resulted in a significant increase in synaptosomal lipid bilayer microviscosity which was evaluated by spin probe technique. Structure rearrangement temperatures revealed characteristic shifts. PCA action was compared with that of antioxidant (AO) appearing 18 hours after AO administration to mice. In the latter case it was established that the most of synaptosomal lipid parameters changed in the same direction as they did after PCA injection. Preliminary (18 h before PCA) administration of AO enhanced significantly PCA-induced serotonergic head nodding syndrom. This result together with biochemical data suggests that brain synaptosomal lipid phase may play role of a modulator of serotonergic neurotransmitter system activity *in vivo*.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Попова И. К., Науменко Е. В., Колпаков В. Г. Серотонин и поведение. Новосибирск, Наука, 1978.
2. Нейротрансмиттерные системы (под ред. Дж. Лэгга). М., Медицина, 1982.
3. Giesing M.—In: Principles and Methods of Receptor Binding. p. 195—213. N.—Y., London, 1984.
4. Heron D. S., Shinitzky M., Hershkovitz M., Samuel D. Proc. Nat. Acad. Sci., USA, Biol. Sci., v. 77, p. 7463—7467, 1980.
5. Rosenberg P. H. Arch. Pharmacol., v. 307, p. 199—203, 1979.
6. Roth B. L., Nakaki T., Chuang D. M., Costa E. Neuropharmacology, v. 23, № 10, p. 1223—1225, 1984.
7. Либс М. А., Болданова Е. Д., Розенберг А. Е., Прилипко А. П., Казан В. Е., Козлов Ю. П. Бюл. эксперим. биол. и мед., т. 92, № 11, с. 552—554, 1981.
8. Ковалева Е. С., Прилипко А. Л., Муранов К. О., Казан В. Е. Бюл. эксперим. биол. и мед., т. 94, № 10, с. 55—58, 1983.
9. Бурлакова Е. Б., Джалябова М. И., Молочкина Е. М. Докл. АН СССР, т. 227, № 4, с. 991—994, 1976.
10. Бурлакова Е. Б., Молочкина Е. М.—В кн.: Регуляция биохимических процессов у микроорганизмов. Материалы симпозиума, с. 23—33, Пушкино, 1979.
11. Бурлакова Е. Б., Джалябова М. И., Гахария В. О., Глущенко Н. И., Молочкина Е. М., Штолько В. Н.—В сб.: Биогенные амины в регуляции метаболизма в норме и патологии, с. 113—140, М., Наука, 1982.
12. Бурлакова Е. Б., Кайранс Ч. Б., Молочкина Е. М., Хохлов А. П. Вопр. мед. хими, т. 30, № 1, с. 66—72, 1984.
13. Trulson M. E., Jacobs V. L. Eur. J. Pharmacology, v. 36, p. 143—254 1976.
14. Бурлакова Е. Б.—В сб.: Биохимия липидов и их роль в обмене веществ, с. 23—35, М., Наука, 1981.
15. Whittaker V. P. Progr. biophys. molec. biol., v. 15, p. 37—95, 1965.
16. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J. J. Biol. Chem., v. 193, № 1, p. 423—431, 1951.
17. Buege J. A., Aust St. D.—In: Methods Enzymol., v. 52, p. 302—310, 1978.
18. Кейтс М. Техника липидологии, М., Мир, 1975.
19. Биохимическое исследование мембран (под ред. Э. Мэдди), М., Мир, 1979.
20. Sperry W. H., Webb M. J. Biol. Chem., v. 187, p. 95—106, 1950.
21. Кузнецов А. Н. Метод спиновой зонды, М., Наука, 1976.
22. Бэйли Н. Статистические методы в биологии, М., ИЛ, 1962.
23. Вальдман А. В.—В кн.: Нейрофармакология антидепрессантов (сб. трудов НИИ фармакологии), с. 9—49, М., 1984.
24. Бурлакова Е. Б., Архипова Г. В., Каипова Г. Д., Молочкина Е. М., Никашин А. В., Хохлов А. П., Чернявская Л. И. Труды 16-й конференции ФЕБО, с. 363, Москва, 1984.
25. Лихтенштейн Г. И. Метод спиновых меток в молекулярной биологии, М., Наука, 1974.

Поступила 2. III 1988