



УДК 611.81:577.152.12

АЛЬДЕГИДДЕГИДРОГЕНАЗА МОЗГА ЛИНЕЙНЫХ КРЫС,
РАЗЛИЧАЮЩИХСЯ ОТНОШЕНИЕМ К АЛКОГОЛЮ

ЗИМАТКИН С. М., ЛИНДРОС К. О.

Институт биохимии АН БССР, Гродно
Исследовательские лаборатории Финской государственной
алкогольной монополии «АЛКО», Хельсинки

Генетические факторы играют важную роль в этиологии и патогенезе алкоголизма [1]. Поскольку изучение врожденных особенностей метаболизма мозга у людей с различным отношением к алкоголю трудно осуществимо, особое значение приобретают исследования на линиях животных, генетически различающихся по их отношению к этанолу [2]. Настоящая работа посвящена сравнительному изучению в некоторых структурах ЦНС таких животных альдегиддегидрогеназы (КФ 1.2.1.3; АльДГ), активность которой прямо связана с уровнем добровольного потребления алкоголя у лабораторных крыс [3, 4]. АльДГ также защищает мозг от проникновения высокотоксичного метаболита этанола—ацетальдегида [5].

Исследование проведено на крысах двух пар линий, выведенных в Исследовательских лабораториях Финской государственной монополии «АЛКО» специально для изучения генетических аспектов алкоголизма [2]. Линии AA и ANA—животные соответственно с высоким и низким уровнем добровольного потребления (предпочтения) этанола; линии AT и ANT—животные соответственно с высокой и низкой поведенческой устойчивостью к токсическому действию этанола. Для исследования АльДГ мозга взято по 7 крыс-самцов каждой линии. Животных декапитировали, кусочки конечного мозга, гипоталамуса, мозжечка, моста и шейного отдела спинного мозга замораживали в жидком азоте. Криостатные срезы обрабатывали на выявление активности АльДГ по методу, описанному нами ранее [6]. В качестве субстратов использовали уксусный (алифатический) и бензойный (ароматический) альдегиды в конечной концентрации в инкубационной среде 20 мМ. Интенсивность окраски, пропорциональную активности фермента в структурах измеряли цитоспектрофотометрически с помощью сканирующего микроскопа-фотометра (МЦФУ-2 МП, ЛОМО) при длине волны 580 нм. Среди структур одного типа у каждого животного проводили не менее 20 измерений; полу-

ченные средние значения обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента.

У животных линии АА, по сравнению с крысами АНА, выявлена пониженная активность АльДГ с ацетальдегидом в качестве субстрата (АльДГ А) в нейропиле коры обонятельных бугорков и повышенная активность АльДГ с бензальдегидом (АльДГ Б) в мотонейронах спинного мозга и клетках Пуркинье мозжечка (рисунок). У крыс линии АТ, по сравнению с АНТ, отмечено небольшое повышение активности АльДГ А

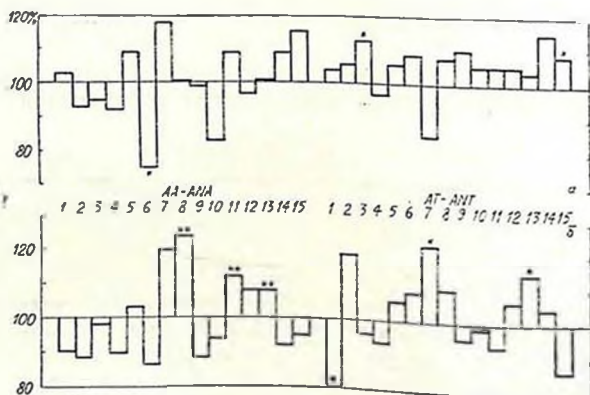


Рис. Активность альдегиддегидрогеназы в структурах мозга крыс линий АА и АТ в % по отношению к животным линии АНА и АНТ (а—субстрат ацетальдегид, б—бензальдегид). 1—нейроны ганглиозного слоя сенсомоторной коры мозга; 2—капилляры коры мозга; 3—наружный зернистый слой коры мозга; 4—латеральная паракортикальная область; 5—полосатое тело; 6—кора обонятельных бугорков; 7—нейроны аркуатного ядра гипоталамуса; 8—мотонейроны спинного мозга; 9—глициты спинного мозга; 10—нейропил 1—II зоны спинного мозга; 11—клетки Пуркинье мозжечка; 12—нейроны зернистого слоя мозжечка; 13—капилляры мозжечка; 14—нейроны мезенцефального тракта тройничного нерва; 15—нейроны латерального гипоталамуса. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

почти во всех исследованных структурах ЦНС (достоверно—в наружном зернистом слое коры мозга и нейронах латерального гипоталамуса). Лишь в перикарионах нейронов аркуатного ядра гипоталамуса активность АльДГ имела тенденцию к снижению. Активность АльДГ Б у крыс линии АТ значительно снижена в нейронах ганглиозного слоя коры мозга и повышена в нейронах аркуатного ядра и эндотелии кровеносных капилляров мозжечка (рисунок).

Учитывая данные о повышенном содержании дофамина в мозгу животных линии АА [7], можно предположить, что пониженная активность АльДГ в обонятельных бугорках будет в условиях потребления алкоголя способствовать здесь большому накоплению ацетальдегида, а следова-

тельно, и продукта его конденсации с дофамином—сальсолинола, играющего важную роль в механизмах влечения к алкоголю [8]. Выявленное небольшое увеличение активности АльДГ А почти во всех изученных структурах ЦНС крыс линии АТ, по сравнению с животными АНТ, может иметь отношение к повышенной устойчивости крыс к этанолу. Известно, что ацетальдегид, образующийся при окислении этанола на периферии, в значительной степени опосредует его нейротропные эффекты [8]. В этом случае даже незначительные различия активности АльДГ в ряду эндотелий капилляров—глиоциты—нейроциты могут сузиться при диффузии ацетальдегида из крови в цитоплазму нейронов. Обнаруженные в некоторых структурах мозга противоположно направленные различия в активности АльДГ при использовании в качестве субстрата уксусного и бензойного альдегидов указывают на существование линейных различий в субстратной специфичности АльДГ.

Таким образом, установлены генетически обусловленные локальные различия по АльДГ мозга, которые могут быть связаны с различным отношением крыс к алкоголю.

ALDEHYDE-DEHYDROGENASE FROM VARIOUS BRAIN REGIONS OF RATS DIFFERING IN PREFERENCE OR TOLERANCE TO ALCOHOL

S. M. ZIMATKIN, *K. O. LINDROS

Institute Biochemistry, Academy of Sciences of the Belorussian SSR, Grodno.
*Research Laboratories of the Finnish State Alcohol Monopoly "ALCO",
Helsinki

We studied the activity of aldehyde-dehydrogenase (AldDH, EC 1.2.1.3) by quantitative histochemistry in 15 functionally different CNS regions in two rat strains selected for differences in alcohol-associated behaviour. In animals of strain AA with high preference to alcohol the activity of AldDH was decreased in neuropile of the olfactory tubercles cortex and the decreased activity was also found in motoneurons of the spinal cord, Purkinje cells and endothelium of cerebellum capillaries as compared with the rats of ANA strains «rejecting» ethyl alcohol. In AT rats resistant to the toxic effect of alcohol some increase in the activity of AldDH (acetaldehyde as a substrate) was found in the majority of studied brain regions; activity of AldDH with benzaldehyde as a substrate was increased in neurocytes of the arcuate hypothalamic nucleus and cerebellar capillaries and in neurocytes of the ganglionic layer of the cerebral cortex as compared with rats of ANT strain sensitive to the toxic effect of ethyl alcohol. The contribution of AldDH to the mechanism of genetically different attitude of animals to alcohol is discussed.

ЛИТЕРАТУРА

1. Saunders J. B., Williams R. Alcohol and Alcoholism, v. 12, p. 169—217, 1983.
2. Eriksson K., Ruzi M.—In: Development of Animal Models as Pharmacogenetic Tools (eds. C. E. McClure, R. A. Oetrich, V. G. Erwin), p. 87—117, Rockville Md., 1981.
3. Amir S. Psychopharmacology, v. 57, p. 97—102, 1978.
4. Socaransky S. M., Aragon C. M. G., Amit Z. Alcohol, v. 2, p. 361—365, 1985.
5. Petterson H. Acta Univ. Upsala: Abstra Upsala Diss. Fac. Sci., № 621, p. 1—38, 1981.
6. Зымакин С. М., Сатановская В. Н., Островский Ю. М. Докл. АН. БССР. т. 30, с. 368—371, 1986.
7. Kilian K. Acta Pharmacol. Toxicol., suppl. 1, abs. 14, 1984.
8. Topel H. Alcohol, v. 2, p. 711—788, 1985.

Поступила 28. VI 1988

Трансмиттерные молекулы мозга и гипофиза. E. E. Müller G. Nistico. Academic Press, Лондон, Англия, 1988 г.

Brain Transmitter Molecules and the Pituitary Gland. E. E. Müller, G. Nistico, Academic Press, London, England, 1988.

В книге суммированы результаты фундаментальных и клинических исследований по нейропептидам, нейротрансмиттерам, осуществляемому ими контролю над гормонами передней доли гипофиза, прослежены нарушения в их функциональной активности, приводящие к нейроэндокринным расстройствам. Авторы указывают на сложность механизмов, контролирующих нейроэндокринную функцию и на многообразие путей, которыми различные мессенджеры (нейротрансмиттеры, нейрогормоны и нейромодуляторы) взаимодействуют друг с другом. Предлагается также концепция, согласно которой некоторые нейроэндокринные расстройства могут быть отнесены к первичной дисфункции нейротрансмиттеров. Содержание отдельных глав: Химические трансмиттеры мозга. Нейротрансмиттеры, нейромодуляторы и нейромедиаторы. Гипофизотропные регуляторы передней доли гипофиза. Передний гипофиз: мишень для воздействия нейрогормонов-нейротрансмиттеров ЦНС и периферических гормонов. Регуляция нейротрансмиттерами передней доли гипофиза. Вовлечение нейротрансмиттеров-нейропептидов в нейроэндокринные расстройства: диагностические и терапевтические показания.