



СВОЙСТВА, РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ ТРИПТОФАНГИДРОКСИЛАЗЫ МОЗГА

ПОПОВА Н. К., ЖАНАЕВА Е. Ю.

Институт цитологии и генетики Сибирского отделения
АН СССР, Новосибирск

В обзоре обобщены данные о триптофангидроксилазе (ТПГ)—ферменте, лимитирующем скорость синтеза серотонина, и показано ее значение в генетической регуляции серотонинзависимых форм поведения.

Рассмотрены биохимические свойства ТПГ мозга, действие естественных регуляторов ТПГ в организме (субстратов, гормонов и опосредуемых через ионы кальция воздействий), основные пути физиологической регуляции ТПГ—через субстраты фермента и через Ca^{2+} -кальмодулинзависимую протеникиназу.

Обобщены собственные экспериментальные материалы, свидетельствующие об участии ТПГ в регуляции ряда поведенческих реакций и физиологических функций организма животных: агрессивного поведения, катаlepsии, возникновения постстрессорных нервных дистрофий желудка, гипотермии и зимней спячки. Приведены данные о генетическом контроле активности ТПГ в мозгу мышей. Выдвинуто предположение о ключевой роли ТПГ в генетической регуляции функциональной активности серотониновой системы мозга и, соответственно, в генетическом контроле регулируемых серотонином функций и форм поведения.

Считается твердо установленным, что ТПГ является лимитирующим ферментом биосинтеза серотонина и в мозгу встречается исключительно в серотониновых нейронах. Ранние работы по изучению ТПГ были посвящены главным образом биохимическим механизмам регуляции фермента. Вкратце часть этих работ изложена в книге Поповой и соавт. [1] и в более полном обзоре Луценко и Суворова [2]. В начале 80-х годов интерес к ТПГ возрос, и было выполнено множество исследований, расширивших представления о регуляции ТПГ и ее роли в регуляции серотонином некоторых физиологических реакций и форм поведения.

Настоящий обзор представляет собой обобщение сведений о ТПГ, особенно полученных в последние годы, при этом существенно внимание уделено роли ТПГ в генетическом контроле серотониновой системы и в серотонинзависимых функциях.

ТПГ (КФ 1.14.16.4)—триптофан-5-монооксигеназа: L-триптофан, тетрагидроптеридин: кислород-оксидоредуктаза (5-гидроксилирующая)—фермент, катализирующий реакцию:

L-триптофан + $\text{BH}_4 + \text{O}_2 \rightarrow$ 5-гидрокситриптофан + $\text{BH}_2 + \text{H}_2\text{O}$, где BH_4 —тетрагидробиптерин, восстановленная форма кофактора ТПГ, BH_2 —дигидробиптерин, окисленная (хиноидная) форма [3]. С искусственными кофакторами (диметилтетрагидроптеридином и 6-метилтетрагидроптеридином) реакция имеет ту же стехиометрию [4]. Полагают, что BH_4 является естественным кофактором ТПГ [3, 5]. В его присутствии величина K_m для триптофана близка к концентрации этой аминокислоты в мозгу [6]. Тем не менее, при анализе предпочитают пользоваться искусственными кофакторами, которые гораздо устойчивее естественного (особенно диметилтетрагидроптеридин).

Из-за нестабильности фермента, усиливающейся даже при очистке в мягких условиях [7], невозможно адекватно описать его кинетические свойства. ТПГ лабильнее любого фермента биосинтеза катехоламинов, при 20° ТПГ мозга человека активна всего около 2-х ч [8]. Источником нестабильности ТПГ служат эндогенные протеазы [4, 7, 9], способные как дестабилизировать, так и стабилизировать ее.

Поскольку ТПГ катализирует сложную реакцию, включающую три субстрата и два продукта, а механизм реакции неясен [10], правильнее говорить о кажущейся величине K_m , которая дает лишь формальное представление о зависимости реакционной скорости от концентрации субстрата. Кинетические параметры ТПГ, измеренные при разных кофакторах и разными методами анализа, несопоставимы между собой, и только в условиях одного и того же эксперимента они приобретают смысл. Нередко данные об изменениях величин K_m и V , которыми авторы пытаются объяснить изменения активности ТПГ в опыте, противоречивы. Это еще раз подчеркивает, что к интерпретации значений K_m и V следует относиться с осторожностью.

Механизм образования фермент-субстратного комплекса остается неизвестным, слабо изучены каталитический и аллостерический центры фермента. Неизвестны ни аминокислотный состав, ни пространственное положение этих активных центров. Работы ограничивались поиском агентов, изменяющих активность ТПГ через влияние на активные центры. Было показано, что активность ТПГ может быть модифицирована в широких пределах, по-видимому, в зависимости от ионных связей ферментного белка с другими полиэлектролитами [11]. Например, гепарин увеличивает активность ТПГ в 2 раза, декстрансульфат—в 4 раза, хотя остается неясным, могут ли повлиять эти полиэлектролиты на ТПГ в условиях строгой компартиментализации внутри нейрона. Другие полисахариды (хондритинсульфат, дерматансульфат, гиалуроновая кислота), а также полнанионы ДНК, гликоген не изменяют активности фермента.

Известно, что в молекулу ТПГ встроены двухвалентные ионы железа [2], причем железodefицитный рацион, вызывающий снижение неге-

мского железа в мозгу крыс на 60%, не отражается на активности ТПГ [12], что наводит на мысль о прочности связи Fe^{2+} с ферментом. Кроме них, в ТПГ содержатся другие ионы металлов, которые удаляются при низких концентрациях ЭДТА, отчего активность фермента повышается до 30 раз [13].

Каталитическая активность ТПГ в большой степени зависит от молекулярного кислорода, который изменяет окислительно-восстановительный статус меркаптогрупп ($-SH$) и мест связывания Fe^{2+} , расположенных, по всей видимости, на каталитическом центре ТПГ, связывающем триптофан [14]. При окислении этих групп фермент инактивируется, а в присутствии дитиотреитола и солей двухвалентного железа его активность восстанавливается. Существование в организме такого механизма регуляции показано для ряда ферментов и вполне вероятно для ТПГ.

Активный центр ТПГ, в котором происходит последовательное связывание субстратов, чувствителен к соединениям, имеющим структуры β -триона и катехола [15], которые ингибируют образование фермент-субстратного комплекса, вероятнее всего, на стадии связывания с тетрагидроптериневым кофактором.

Из системы аллостерической регуляции активности ТПГ известен пока один элемент [16]. Авторы полагают, что активирующий белок встроен в клеточную мембрану и посредником между ним и ферментом является сульфгидрильное соединение. В клетке ТПГ связана с цитоплазматическими мембранами и органеллами [11, 17], по-видимому, не только через этот, а через целый ряд мембранных белков.

Существование изоформ ТПГ в мозгу крысы [18] не было подтверждено [4, 19]. Вместе с тем, ТПГ из среднего мозга крысы и из злокачественных опухолей тучных клеток мыши [14, 20] существенно различаются. Выделенная из опухоли ТПГ представляет собой, по сути, форму мозговой ТПГ, лишенную некоего ингибитора, в результате чего опухолевый фермент характеризуется меньшей величиной M_r , высокой активностью и нечувствительностью к блокаторам. Те же свойства проявляет опухолевая ФДЭ сАМР [20], и не исключено, что эти черты вообще характерны для ферментов в опухолевых клетках.

Периферическая ТПГ, в отличие от центральной, остается практически неизученной, хотя в тучных клетках и энтерохромаффинных клетках желудочно-кишечного тракта серотонина гораздо больше, чем в ядрах шва мозга [1]. Причиной этого является отсутствие метода выделения ТПГ, разрушающейся в агрессивной среде пищеварительных клеток.

2. Механизмы регуляции активности триптофангидроксилазы

Существует ряд фармакологических препаратов, оказывающих влияние на серотониновую систему мозга, в том числе избирательно изменяющих активность ТПГ [1, 2]. Особый интерес для понимания регуляции активности фермента в организме представляют естественные физиологические регуляторы ТПГ.

По имеющимся данным, ТПГ мозга млекопитающих является ферментом, который в норме неполностью насыщен аминокислотным субстратом [21]. Это дало основание предположить, что не активность ТПГ, а уровень триптофана в мозгу лимитирует биосинтез серотонина. Выяснению этого вопроса было посвящено несколько противоречивых работ [6, 21—23]. Не вызывает сомнений лишь тот факт, что повышение содержания триптофана в организме приводит к увеличению синтеза серотонина в мозгу. Однако для возрастания активности ТПГ недостаточно однократного введения триптофана [24, 25], его нужно вводить повторно [24]. Для получения эффекта необходима целостность нейронов, поскольку *in vitro* он не воспроизводится [3]. Допускают [3], что триптофан при продолжительном введении либо стабилизирует ТПГ, либо увеличивает ее синтез *de novo*. Сниженный уровень предшественника также приводит к росту активности ТПГ, что, по мнению ряда авторов [25, 26], является компенсаторным механизмом, благодаря которому синтез серотонина остается на прежнем уровне.

ТПГ в мозгу, по-видимому, также не насыщена кислородом [27]. Уровень триптофана и содержание кислорода в ткани мозга односторонне воздействуют на активность ТПГ: с ростом концентрации триптофана величина K_m для кислорода падает, что отражает облегчение условий связывания ТПГ с кислородом [28].

И, наконец, третий субстрат ТПГ—кофактор тетрагидробиоптерин—также содержится в мозгу в недостаточном для ТПГ количестве [5]. Это подтверждают работы с введением крысам в желудочки мозга натурального кофактора [29], когда выявляется резерв повышения активности ТПГ сверх нормального уровня. По-видимому, неслучайно и совпадение распределения по структурам мозга уровня BH_4 и активности ТПГ [5]. Влияния триптофана и кофактора на активность ТПГ тоже согласованы между собой, так как синтез BH_4 в мозгу находится под контролем моноаминов, в том числе серотонина, и некоторых аминокислот, в том числе триптофана [5]. Поэтому повышение концентрации триптофана приводит к скачку активности ТПГ не только само по себе, но и через увеличение средства к двум другим субстратам ТПГ.

Обращает на себя внимание то, что существуют механизмы, предотвращающие чрезмерное повышение любого из трех субстратов и быстро возвращающие систему в равновесие. При увеличении уровня триптофана возрастает количество серотонина, продолжительно ингибирующего нейронную активность шва по механизму отрицательной обратной связи [26]. Кофактор в повышенной концентрации дестабилизирует ТПГ и таким образом маскирует свое активирующее влияние на фермент [30]. При высокой концентрации кислорода ТПГ обнаруживает неустойчивость, обратимую, впрочем, после 20—24 ч анаэробной инкубации в присутствии Fe^{2+} и дитиотрептола, которые эффективно защищают каталитический центр ТПГ от разрушающего воздействия молекулярного кислорода [9].

Другим естественным путем регуляции активности ТПГ является протеинкиназный путь. Изменения внутринейронального содержания

Ca^{2+} [31, 32], усиление фосфорилирования белков путем введения АТР, Mg^{2+} и Ca^{2+} [33], деполяризация мембраны нейрона с помощью K^+ [33, 34] имеют общий конечный результат—количество кальция в клетке резко возрастает. Это приводит к активации Ca^{2+} -зависимой протеникиназы, которая фосфорилирует ТПГ и таким образом повышает ее активность [33, 34]. Предполагается, что активация ТПГ более высокими миллимолярными концентрациями Ca^{2+} происходит с участием нейтральной протениназы, расщепляющей тетрамер ТПГ на ди- или мономеры [32], либо с участием других протеаз [35].

Активация ТПГ низкими концентрациями Ca^{2+} является кальмодулинзависимым процессом [14, 36]. Совершенно по другому механизму ТПГ может активировать и сАМР-зависимая протеникиназа [27, 36, 37], но пока нет убедительных доказательств того, что сАМР-зависимая протеникиназа присутствует внутри серотониновых нейронов [37]. Более того, активация ТПГ аналогами сАМР блокируется при добавлении к срезам мозга антагонистов кальмодулина [38]. Следовательно, наиболее вероятно, что ТПГ фосфорилируется только Ca^{2+} -кальмодулинзависимой протеникиназой. Эта активированная ТПГ заметно менее стабильна и в течение 1 ч усиленной работы теряет свою активность [7].

Два пути естественной регуляции ТПГ—опосредованные через субстраты и через Ca^{2+} являются, по-видимому, конечными этапами всех известных способов влияния на фермент. Была предпринята попытка оценить их биологическое значение. По предположению Натоп и соавт. [39], быстрые изменения активности фермента, связанные с процессом фосфорилирования-дефосфорилирования, осуществляют фазную регуляцию синтеза серотонина в нейронах. Колебания уровня триптофана, приводящие к стимуляции или ингибированию ТПГ, представляют тоническую регуляцию синтеза. Тонический (медленный) тип регуляции проявляется в виде ритма суточных колебаний синтеза серотонина. Быстрые и обратимые фазные изменения активности ТПГ вследствие фосфорилирования, по-видимому, уравнивают интенсивность синтеза серотонина и функциональную активность серотониновых нейронов. Однако суточные ритмы активности ТПГ в разных группах ядер шва у коры [40] не совпадают с колебаниями уровня триптофана в организме [41]. Более того, суточные колебания активности ТПГ в анатомически и функционально связанных структурах не всегда синхронизированы [40]. По-видимому, между уровнем триптофана и суточными ритмами активности ТПГ связь более сложная. Это неудивительно, поскольку уровень субстрата не является единственным регулятором активности фермента.

Примером эффикторов, влияющих на активность ТПГ через триптофан могут служить аминокислоты с небольшими неполярными боковыми цепями: лейцин, изолейцин, валин, аланин, фенилаланин [22, 28], которые конкурируют с триптофаном за места связывания на переносчиках, встроенных в мембраны, включая ГЭБ [2].

Продукт реакции синтеза—серотонин, на первый взгляд, не способен прямо влиять на активность ТПГ [33], в то время как другие гидрок-

силы: ароматических аминокислот находятся под непосредственным контролем конечного продукта. По данным Sawada, Nagatsu [38], роль серотонина в этой обратной связи сводится к блокированию Ca^{2+} -кальмодулинзависимого механизма активации ТПГ. Накопление избытка серотонина, по-видимому, стимулирует ауторецепторы, сцепленные с кальциевыми каналами, и ограничивает вход Ca^{2+} в нейрон, тем самым прекращая активирование ТПГ ионами кальция.

Так же ингибируют кальмодулиновую активацию ТПГ некоторые антипсихотические препараты, включая галоперидол [35, 36]. Метаболические яды (цианид, азид, ротенон, гуанидин, дикумарол), напротив, вызывают возрастание активности ТПГ, связанное с выбросом Ca^{2+} из митохондрий [31].

Наиболее интересной иллюстрацией одного из путей регуляции активности ТПГ является активирование фермента при электрическом возбуждении нейронов [42]. Электрическая стимуляция дорзального ядра шва вызывает увеличение активности ТПГ в коре мозга [43] и других отделах [42], в которых локализируются нервные окончания из этого ядра, и не влияет на ТПГ в гиппокампе, который иннервируется из медианного ядра шва среднего мозга [43]. При этом ТПГ активируется не через доступность субстрата [44] и не через механизм ингибирования конечным продуктом [38]. Колебания уровня триптофана в рационе не изменяют электрофизиологическую активность серотониновых нейронов [45]. Деполаризация нейронов, как известно, сопровождается быстрым входом-выходом ионов из клетки, что может свидетельствовать о Ca^{2+} -кальмодулинзависимом пути активации ТПГ. К сожалению, доказательства этого предположения пока не получены, хотя многие авторы склоняются к нему [33, 35, 38, 43, 44].

К числу физиологических факторов, способных повлиять на активность ТПГ, относятся гормоны. Однако сведения об их действии неполны и противоречивы по ряду причин. Оказалось невозможным изучать действие гормонов *in vitro*: на ТПГ в синапсах не влияют такие гормоны, как глюкагон, инсулин, вазопрессин [34], в то время как *in vivo* инсулин является регулятором ТПГ. Другая возможная причина—слишком долгий срок от начала эндокринных воздействий до анализа активности ТПГ: ни через 7—9 дней после адrenaлэктомии, тиреоидэктомии, кастрации крыс и ежедневного введения соответствующих гормонов [46], ни через 5 дней ежедневного иммобилизационного стресса у крыс не обнаружено изменений в активности ТПГ [47]. Однако в более короткие сроки (в течение нескольких часов) удалось выявить активирование ТПГ в мозгу крыс глюкокортикоидами [48].

Трудность заключается в том, что выявляются существенные видовые различия в чувствительности ТПГ к действию одного и того же гормона. Например, глюкокортиконы у мышей не оказывают влияния на ТПГ [49, 50], а у крыс повышают ее активность уже через 1 ч [48]. Адrenaлэктомия приводит к значительному падению активности ТПГ лишь у крыс [51].

Видимо, в стимуляции ТПГ кортикостероном участвуют несколько процессов, в частности повышение синтеза фермента и захвата триптофана [22]. Кортикостерон—единственный гормон, для которого показана возможность генетической индукции фермента благодаря постепенно нарастающему в течение 4 ч синтезу новых молекул ТПГ [48]. Более того, существует мнение, что среди серотониновых нейронов мозга у крыс есть такие, которые могут специфически реагировать на глюкокортикоиды и половые гормоны либо быть звеном в механизме обратной связи между гипофизом и железами [52].

Что касается инсулина, то его действие на ТПГ у крыс опосредуется через уровень триптофана в крови. Сам гормон увеличивает в крови концентрацию конкурирующих с триптофаном нейтральных аминокислот с разветвленными боковыми цепями, что снижает возможность триптофана проникнуть через ГЭБ. При диабете ТПГ реагирует на падающий уровень триптофана повышением активности. Тем не менее при введении инсулина интактным крысам, когда содержание субстрата возрастает, ТПГ не отвечает изменением своей активности, и в результате происходит пассивное ускорение метаболизма серотонина [26].

Как известно, наиболее выраженное действие гормоны оказывают в ранние сроки онтогенеза. В период постнатального развития крыс для нормального созревания серотониновой системы необходимо присутствие кортикостерона [50] и тиреоидных гормонов [53]. В противном случае прекращается постепенное наращивание активности ТПГ и содержания серотонина до уровня взрослых крыс, что корректируется заместительной терапией как после адrenaлэктомии [52], так и в случае тиреоидного кригнизма, причем весьма эффективно [53, 54]. Видимо, действие недостатка гормонов на ТПГ в критические периоды можно отнести к неспецифическим влиянием на общий синтез белков.

Другие медиаторные системы мозга, по-видимому, также могут воздействовать на активность ТПГ. Так, спустя 4 ч после внутривенного введения стимулятора α_2 -адренорецепторов значительно увеличивается активность ТПГ за счет V, а после разрушения дофаминовой системы мозга эффект исчезает [55]. Сообщалось и об участии в регулировании активности ТПГ β -адренорецепторов [56].

Не подлежит никакому сомнению роль наследственных факторов в детерминировании активности ТПГ мозга. Значительные отличия в активности фермента у мышей разных линий отмечались неоднократно, хотя большинство исследований было выполнено на 2—3-х линиях мышей [57—61], что не позволяло судить о генетическом разнообразии ТПГ. Более полное исследование межлинейных различий [62, 63] выявило ряд генетически обусловленных закономерностей в свойствах этого фермента и его распределения в мозгу. Нельзя исключить, что мыши могут различаться анатомической структурой серотониновых нейронов [59], однако при сравнении линий C57BL/6J и A/J [60, 61] было обнаружено, что они отличаются по кинетическим параметрам, лабильности, термоустойчиво-

сти ТПГ, то есть фактически различие касается структуры регуляторной части фермента.

На мышах семи гибридных линий было показано [62], что активность ТПГ в стволе мозга в 2—5.5 раза выше, чем в полушариях, тем не менее, между активностью фермента в стволе и его активностью в полушариях существует высокая генотипическая положительная корреляция, что позволило предположить наличие общего генетического контроля в стволе и полушариях мозга. Это противоречит предположениям о существовании разных изоферментов ТПГ, локализующихся в областях, богатых перикарионами, и в образованиях, где сосредоточены синаптические окончания [64], и подтверждает сложившееся представление о том, что ТПГ синтезируется в перикарионах нейронов и далее аксоплазматическим током поступает в структуры, иннервируемые серотониновыми нейронами. Такая система синтеза ТПГ определяет общий наследственно детерминированный уровень активности ТПГ в мозгу, не исключая того, что при изменении функциональной активности отдельных структур мозга активность фермента в них может изменяться. Например, локальное изменение активности ТПГ было установлено в наших исследованиях на крысах, предрасположенных к развитию катаlepsии. Активность ТПГ оказалась избирательно повышенной в полосатом теле этих животных вне зависимости от того, вызывалась ли катаlepsия фармакологически, развивалась после аудиогенных судорог или предрасположенность к ее возникновению была наследственно детерминирована путем специальной селекции крыс [65, 66]. Локальное изменение активности ТПГ было обнаружено и при уникальном, закрепленном в процессе эволюции адаптивном состоянии—зимней спячке млекопитающих. При впадении в зимнюю спячку золотистых хомячков [67] и краснощеких сусликов [68] было отмечено увеличение активности ТПГ в мозгу. Показано, что изменение активности ТПГ происходило не во всех отделах мозга: при впадении в спячку повышение активности было обнаружено в гиппокампе, а при пробуждении снижение активности ТПГ—в полосатом теле сусликов [68]. Эти образования мозга, по-видимому, играют в механизмах зимней спячки существенную, хотя и различную роль. Ранее на основании электрофизиологических данных и данных о региональных изменениях уровня серотонина [1] было предположено, что гиппокамп относится к структурам, где заложены триггерные механизмы зимней спячки. Полосатое тело является образованием стриаталлидарной системы—центрального регулятора мышечного тонуса. Можно предположить, что изменение в полосатом теле активности ТПГ при пробуждении от зимней спячки является фактором, влияющим на изменение мышечного тонуса. Это подкрепляется данными, свидетельствующими об изменении активности ТПГ в стриатуме у крыс, селекционированных на высокую предрасположенность к катаlepsии [65].

С помощью гибридологического анализа [58, 62], проведенного на мышах с отчетливым различием по активности фермента в мозгу, было показано, что активность ТПГ наследуется аддитивно, и у гибридов пер-

вого поколения сна близка к среднеродительской. Гибридологическим анализом на линиях C57BL/6J и BALB/c (с вдвое более низкой активностью фермента, чем у первой линии) было установлено, что эти различия в активности контролируются моногенно. Майорный ген, определяющий активность ТПГ, является аутосомным, то есть не сцеплен с полом, имеет два аллеля с аддитивным эффектом и определяет структуру фермента или интенсивность его синтеза [61, 69].

Выявленная простая генетическая регуляция не означает, что активность ТПГ определяется только одним геном, но свидетельствует о том, что среди генетического материала, участвующего в синтезе и определяющего активность фермента, существует майорный ген, играющий решающую роль в генетическом контроле активности ТПГ.

Обращает на себя внимание тот факт, что при всей сложности регуляции медиаторов мозга, в том числе и уровня серотонина [70], выявлен моногенный контроль не только для ТПГ, но и для ферментов синтеза катехоламинов—тирозингидроксилазы и дофамин- β -гидроксилазы [71].

3. Роль триптофангидроксилазы в генетической регуляции серотонинзависимых функций

Поскольку гены контролируют синтез белковых молекул, а большинство соединений с четко установленной медиаторной функцией не являются белками, следует ожидать, что путь от гена к такому признаку, как медиаторная система (если медиатор не является нейропептидом), должен реализовываться через генетическую регуляцию ключевых ферментов метаболизма, медиаторов.

Ключевая роль ТПГ в синтезе серотонина, с одной стороны, и простая генетическая регуляция ТПГ—с другой, дают основание предположить, что генетический контроль серотониновой системы и, соответственно, тех функций и видов поведения, в регуляции которых участвует серотониновая система мозга, может осуществляться путем генетической детерминации активности ТПГ (рисунок).

Для того, чтобы судить о правомерности высказанной гипотезы, необходимо ответить на два принципиально важных вопроса: 1) отражаются ли изменения в активности ТПГ на регулируемых серотонином функциях и на серотонинзависимых видах поведения; 2) если роль ТПГ существенна, то каков вклад генотипа в регуляцию активности ТПГ. О возможности влияния ТПГ на функциональное состояние серотониновой системы мозга свидетельствуют многочисленные данные о действии ингибиторов ТПГ, вызывающих значительные изменения не только в уровне серотонина в мозгу, но и меняющих различные функции и поведение [1]. Однако опыты с применением ингибиторов ТПГ не позволяют ответить на вопрос о влиянии физиологических изменений активности ТПГ, которые находятся в пределах нормы реакции и, очевидно, являются сравнительно небольшими. Тем более эти опыты не отвечают на вопрос о роли наследственных факторов. О том, что генетические влияния на серотониновую систему мозга и регулируемые этой системой

функции могут воплощаться путем изменения активности ТПГ, свидетельствуют исследования, проведенные в нашей лаборатории, в том числе работы на моделях зимней спячки и катаlepsии, описанные выше.

Связь между активностью ТПГ и серотонинзависимыми функциями была обнаружена также при изучении устойчивости к гипотермии мышей инбредных линий [72]. При остром охлаждении у мышей большинства изученных линий происходит снижение активности ТПГ в стволе мозга, причем наиболее устойчивыми оказались линии мышей, у которых понижение было более существенным—такие животные поддерживали температуру тела более продолжительное время и дольше жили в условиях резкого охлаждения. То, что между активностью ТПГ в стволе мозга



Рис. Схема генетической регуляции серотонинзависимых функций

мышей и их устойчивостью к гипотермии существует высокая генотипическая отрицательная корреляция, хорошо согласуется с представлением о серотонине мозга как о факторе, способствующем быстрой потере тепла телом путем понижения теплопродукции и увеличения теплоотдачи [73]. Понижение активности ТПГ при экстремальном охлаждении мышей и, соответственно, уменьшение синтеза серотонина и понижение серотонинергических влияний, по-видимому, носит адаптивный характер, способствуя устойчивости животных к действию холода.

Корреляция также была обнаружена между активностью ТПГ в стволе мозга мышей инбредных линий и развитием у них постстрессорных нейрогенных дистрофий желудка. Участие серотониновых механизмов в возникновении язв, вызываемых эмоциональным стрессом, показано рядом исследователей [74]. После ограничения подвижности животных наибольшее число нейрогенных эрозий было обнаружено у линий мышей, у которых эмоциональный стресс вызывал выраженное увеличение активности ТПГ [75].

Длительный отбор животных на неагрессивное поведение по отношению к человеку (доместикация) также ведет к изменению активности ТПГ в мозгу серебристо-черных лисиц [76] и серых крыс-пасюков [77]. У ручных животных таких резко различающихся видов обнаружено сходное, наследственно закрепленное увеличение активности ТПГ по сравнению с линиями животных, селективируемых на агрессивный по отношению к человеку тип поведения. Эти результаты соответствуют представлениям об ингибирующей роли серотонина в регуляции некоторых видов агрессивного поведения [1] и данным о повышенном уровне серотонина в мозгу доминируемых лисиц [1] и пасюков [78] по сравнению с агрессивными животными дикого типа.

В то же время в регуляции интенсивности уже возникшей агрессии самцов мышей (intermale aggression) серотонин, по-видимому, играет иную роль, чем в регуляции агрессивности самцов других видов животных. Так, была установлена положительная корреляция между активностью ТПГ в мозгу и агрессивней нападающих друг на друга самцов мышей: чем выше активность ТПГ в мозгу животных данной линии, тем выше интенсивность нападений и драк [79].

В выявленных закономерностях привлекают внимание две характерные особенности: 1) обнаруженные корреляции были межлинейными, то есть обусловленными различиями генотипов животных; 2) была найдена связь между наследственно обусловленной устойчивостью к стрессу, агрессивностью животных и активностью ключевого фермента синтеза серотонина, но не уровня самого биогенного амина или 5-гидроксииндолуксусной кислоты. Это подтверждает наше предположение о ключевой роли ТПГ в генетической регуляции функциональной активности серотонинергической системы и, соответственно, в серотонинрегулируемых функциях, которая, очевидно, обусловлена тем, что из всех ферментных белков, участвующих в метаболизме серотонина, ТПГ является наиболее специфичным и, следовательно, оказывающим наиболее избирательное влияние на серотонинергическую систему. Вероятно, в метаболизме каждой медиаторной системы имеется ферментный белок, через который в наибольшей степени реализуются влияния генотипа на активность медиатора.

BRAIN TRYPTOPHAN HYDROXYLASE: PROPERTIES, REGULATION AND FUNCTIONAL ROLE

POPOVA N. K., JANAIEVA E. J.

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Department of USSR
Acad. Sci., Novosibirsk

The review includes data concerning brain serotonin synthesis limiting enzyme—tryptophan hydroxylase (TPH)—and its significance in the genetic control of serotonin-regulated kinds of behavior.

Biochemical properties of TPH and regulatory pathways mediated by enzyme's substrates and by Ca^{2+} -calmodulin-dependent protein kinase are summarized. Experimental evidence of TPH involvement in the regulation of aggressive behavior, catalepsy, stress-induced ulcers, hypothermia and hibernation are analyzed. It was shown that the activity of TPH seems to be controlled monogenically.

It is hypothesized that TPH plays a key role in the genetic regulation of functional activity of serotonergic brain system and, consequently, in the genetic control of serotonin-mediated functions and kinds of behavior.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попова Н. К., Науменко Е. В., Колпаков В. Г. Серотонин и поведение. Новосибирск, Наука, 1978.
2. Луценко Н. Г., Суворов Н. Н. Успехи соврем. биол., т. 94, с. 243—252, 1982.
3. Friedman P. A., Kappelman H. A., Kaufman S. J. Biol. Chem., v. 247, p. 4165—4173, 1972.
4. Tong J. H., Kaufman S. J. Biol. Chem., v. 250, p. 4152—4158, 1975.
5. Nagatsu T. Neurochem. Int., v. 5, p. 27—38, 1983.
6. Kuhn D. M., Wolf W. A., Youdim M. B. H. Neurochem. Int., v. 8, p. 141—154, 1986.
7. Vitto A., Mandell A. G. J. Neurochem., v. 37, p. 601—607, 1981.
8. Nagatsu T. J. Neurochem., v. 41, suppl., S32D, 1983.
9. Kuhn D. M., Raskin B., Lovenberg W. J. Biol. Chem., v. 255, p. 4137—4143, 1980.
10. Mandell A. J. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., v. 18, p. 461—493, 1978.
11. Kuhn D. M., Meyer M. A., Lovenberg W. Biochem. Pharmacol., v. 28, p. 3255—3260, 1979.
12. Youdim M. B. H., Green A. R.—In: Catecholamines: Basic and clinical frontiers (ed. E. Usdin, I. J. Kopin, J. Barchas), p. 124—126, N. Y., Pergamon Press, 1979.
13. Yanagisawa M., Hasegawa H., Ichiyama A. J. Biochem., v. 92, p. 449—456, 1982.
14. Kuhn D. M., O'Callaghan G. P., Juskevitch G., Lovenberg W. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. Biol. Sci., v. 77, p. 4688—4691, 1980.
15. Sawada M., Inuma H., Ohno M., Takeuchi T., Unezawa H., Nagatsu T. Biog. Amines, v. 1, p. 171—178, 1984.
16. Hori S., Ohtani S. J. Neurochem., v. 36, p. 551—558, 1981.
17. Pickel V. M., Joh T. H., Reiss D. J. J. Histochem. and Cytochem., v. 24, p. 792—806, 1976.
18. Joh H. T., Shikimi T., Pickel W. M., Reiss D. J. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. Biol. Sci., v. 72, p. 3575—3579, 1975.
19. Nakata H., Fujisawa H. J. Biochem., v. 90, p. 557—570, 1981.
20. Kuhn D. M., Rosenberg R. C., Lovenberg W. J. Neurochem., v. 33, p. 15—22, 1979.
21. Curzon G. Neurochem. Int., v. 8, p. 155—159, 1986.
22. Fernstrom J. D. Physiol. Rev., v. 63, p. 484—546, 1983.
23. Murphy D. L. Neurochem. Int., v. 8, p. 161—163, 1986.
24. Diez G. A., Sze P. Y., Ginsburg B. E. Brain Res., v. 104, p. 396—400, 1976.
25. Neckles L. M., Biggio G., Moja E., Meek J. L. J. Pharmacol. and Exp. Ther., v. 201, p. 110—116, 1977.
26. Trulsson M. E., MacKenzie R. G. J. Pharmacol. and Exp. Ther., v. 212, p. 269—273, 1980.
27. Nagatsu T., Sawada M., Yamaguchi T. Neurochem. Int., v. 5, p. 603—610, 1983.
28. Katz I. R. J. Neurochem., v. 37, p. 447—451, 1981.
29. Miwa S., Watanabe Y., Hayaishi O. Arch. Biochem. Biophys., v. 239, p. 234—241, 1985.
30. Lee E. H., Mandell A. J. J. Pharmacol. and Exp. Ther., v. 234, p. 141—146, 1985.
31. Boadle-Biber M. C. Biochem. Pharmacol., v. 28, p. 2129—2138, 1979.
32. Hamon M., Bourgoin S., Artaud F., Hery F. J. Neurochem., v. 28, p. 811—818, 1977.
33. Hamon M., Bourgoin S., Artaud F., Glowinski L. J. Neurochem., v. 33, p. 1031—1042, 1979.
34. Knowles R. G., Rogson C. I. J. Neurochem., v. 42, p. 677—684, 1984.
35. Boadle-Biber M. C., Phan T.—H. Biochem. Pharmacol., v. 35, p. 1521—1526, 1986.

36. *Boadle-Biber M. C.* Biochem. Pharmacol., v. 31, p. 2233-2206, 1982
37. *Sawada M., Kanamori T., Hayakawa T., Nagatsu T.* Neurochem. Int., v. 7, p. 761-764, 1985.
38. *Sawada M., Nagatsu T. J.* Neurochem., v. 45, p. 953-957, 1985.
39. *Hamon M., Bourgoin S., Artaud F., Mestkaway S. E. J.* Physiol. (Gr. Brit.), v. 77, p. 269-279, 1981.
40. *Kahn J. P., Chauvet G., Hery F., Debilly G., Mermet A., Glowinski J., Pujol J. F.* Brain Res., v. 123, p. 125-136, 1977.
41. *Fernstrom J. D., Wurtman R. J.* Science, v. 173, p. 149-152, 1971.
42. *Shannon N. J., Gunnet J. W., Moore K. E. J.* Neurochem., v. 47, p. 958-965, 1986.
43. *Boude-Biber M. C., Johannessen J. N., Narasimachari N., Phan T.-H.* Neurochem. Int., v. 8, p. 83-92, 1986.
44. *Knowles R. G., Rogson C. I. J.* Neurochem., v. 42, p. 663-669, 1984.
45. *Trulsson M. E.* Life Sci., v. 37, p. 1067-1072, 1985.
46. *Kizer G. S., Palkovits M., Kopin I. J., Saavedra J. M., Brownstein M. J.* Endocrinology, v. 98, p. 743-747, 1976.
47. *Palkovits M., Brownstein M., Kizer G. S., Saavedra J. M., Kopin I. J.* Neuroendocrinol., v. 22, p. 298-301, 1975.
48. *Azmitia E. C. Jr., McEwen B. S. J.* Neurochem., v. 27, p. 773-778, 1976.
49. *Sze P. Y., Neckers L.* Brain Res., v. 72, p. 375-378, 1974.
50. *Sze P. Y., Neckers L., Towle A. C. J.* Neurochem., v. 25, p. 169-173, 1976.
51. *Azmitia E. C., McEwen B. S.* Science, v. 166, p. 1274-1276, 1969.
52. *Long J. B., Youngblood W. W., Kizer J. S.* Brain Res., v. 277, p. 289-298, 1983.
53. *Rastogi R. B., Singhal R. L. J.* Pharmacol. and Exp. Ther., v. 191, p. 72-81, 1974.
54. *Savard P., Mérand Y., Di Paolo T., Dupont A.* Brain Res., v. 292, p. 99-108, 1984.
55. *Weekley L. B., Phan T.-H., Narasimhachari N., Johannessen J., Boadle-Biber M. C.* Biochem. Pharmacol., v. 34, p. 1549-1557, 1985.
56. *Sawada M., Nagatsu T.* Neurochem. Int., v. 8, p. 413-416, 1986.
57. *Barchas G., Claranello B., Dominic G., Deguchi T., Grenberg E., Renson G., Kessler S.*—In: Adv. Biochem. Psychopharmacology (ed. E. Usdin), v. 12, p. 195-204, N. Y., Raven Press, 1974.
58. *Diez J. A., Sze P. Y., Ginsburg B. E.* Brain Res., v. 109, p. 413-417, 1976.
59. *Natali J. P., McRae-Deguerce A., Chauvet G., Fujol J. F.* Brain Res., v. 191, p. 191-203, 1980.
60. *Knapp S., Mandell A. J., Russo P. V., Vitto A., Stewart K. D.* Brain Res., v. 230, p. 317-336, 1981.
61. *Knapp S., Mandell A. J.* J. Physiol., v. 77, p. 281-282, 1981.
62. *Куликов А. В., Попова Н. К.* Генетика, т. 19, с. 784-788, 1983.
63. *Куликов А. В., Попова Н. К.* Нейрохимия, т. 2, с. 421-425, 1983.
64. *Knapp S., Mandell A. J.* Life Sci., v. 16, p. 761-771, 1972.
65. *Kolpakov V. G., Kulikov A. V., Barykina N. N., Alechina T. A., Porova N. K.* Biogenic Amines, v. 2, p. 131-136, 1985.
66. *Попова Н. К., Куликов А. В., Колпаков В. Г., Барыкина Н. Н., Алехина Т. А.* Журн. высш. нерв. деят-сти, т. 35, с. 742-746, 1985.
67. *Duncan R. J. S., Tricklebank M. D. J.* Neurochem., v. 31, p. 553-556, 1978.
68. *Попова Н. К., Воронова И. П., Молодцова Г. Ф., Войтенко Н. Н.*—В кн.: Материалы Всесоюзного симпозиума «Обмен веществ при зимней спячке и естественном сне», с. 104-105, Махачкала, 1985.
69. *Porova N. K., Kulikov A. V.* Aggressive Behav., v. 12, p. 425-431, 1986.
70. *Попова Н. К., Кудрявцева Н. Н., Куликов А. В.* Генетика, т. 20, с. 233-238, 1984.

71. *Ciaranello R. D.*—In: Genetic variation in hormone systems (ed. J. G. Shire). v. 2, p. 49—61. N. Y., CRC Press, 1979.
72. *Куликов А. В., Корякина Л. А., Попова Н. К.* Генетика, т. 21, с. 1680—1684, 1985.
73. *Ророва Н. К., Копусова А. В.* Biogenic Amines, v. 3, p. 125—134, 1985.
74. *Ito N., Kodama M., Ogawa Y., Kodama O., Takeuchi H., Tanaka T., Seikoh R., Harada M., Eza'ki H., Hiroshima J.* Medicine Sciences, v. 32, p. 329—339, 1983.
75. *Корякина Л. А., Куликов А. В.* Патол. физиол. и эксперимент. терап., т. 2, с. 49—53, 1986.
76. *Жанаева Е. Ю., Войтенко Н. Н.*—В кн.: Медиаторы в генетической регуляции поведения. Тезисы докладов Всесоюзного симпозиума (под ред. Н. К. Поповой), с. 21—22, Новосибирск, Инст. цитологии и генетики СО АН СССР, 1986.
77. *Попова Н. К.*—В кн.: Медиаторы в генетической регуляции поведения. Тезисы докладов Всесоюзного симпозиума (под ред. Н. К. Поповой), с. 64—65, Новосибирск, Инст. цитологии и генетики СО АН СССР, 1986.
78. *Никулина Э. М., Бородин П. М., Попова Н. К.* Журн. высш. нерв. деят-сти, т. 35, с. 703—709, 1985.
79. *Попова Н. К., Куликов А. В.* Журн. высш. нерв. деят-сти, т. 33, с. 589—591, 1983

Поступила 28. I 1988.