

Dokł. Akad. Nauk ZSRR 258 /3/ 1981

УДК 636.082.1+577.1+595.7+591.48

ГЕНЕТИКА

Е.Г. ЧЕСНОКОВА, В.В. ПОНОМАРЕНКО, Б. ВОЙКЕ

**ВЛИЯНИЕ МУТАЦИЙ, ПРИВОДЯЩИХ К ИЗБЫТКУ ИЛИ НЕДОСТАТКУ  
КИНУРЕНИНА, НА ФОНОВУЮ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ  
ВТОРОГО ТОРАКАЛЬНОГО ГАНГЛИЯ МЕДОНОСНОЙ ПЧЕЛЫ**

*(Представлено академиком В.Н. Черниговским 24 XII.1980)*

Использование мутаций насекомых, блокирующих отдельные стадии кинуренинового пути обмена триптофана и приводящих к избытку или недостатку его метаболитов, позволяет выяснять конкретные биохимические пути действия генов, контролирующих эту ветвь метаболизма, на функции нервной системы и поведение животных (<sup>1-3</sup>).

В исследованиях, проведенных ранее, было показано, что мутация *slow* (*s*) медоносной пчелы, блокирующая синтез кинуренина, оказывает угнетающее действие на сигнальное поведение ("танец") пчел (<sup>2</sup>), возбудимость нервно-мышечного аппарата (<sup>4</sup>) и фоновую биоэлектрическую активность (ф.б.а.) нервной системы (<sup>5</sup>). Этот ингибирующий эффект не исчерпывается влиянием избытка триптофана (<sup>6</sup>), а обусловлен в значительной мере недостатком кинуренина, обладающего возбуждающим действием (<sup>7</sup>). В пользу такого характера нейротропного действия кинуренина свидетельствовали и первые этапы исследования влияния мутации *ivory<sup>umber</sup>* (*i<sup>u</sup>*), блокирующей образование 3-оксикинуренина и приводящей к накоплению в организме пчелы кинуренина (<sup>8</sup>). Эти данные и факты, полученные на млекопитающих, о возбуждающем действии кинуренина (<sup>9, 10</sup>), а также зависимость влияния мутации не от сенсорного дефекта, а от дозы мутантного гена позволили предположить, что для нормального функционирования нервной системы и форми-

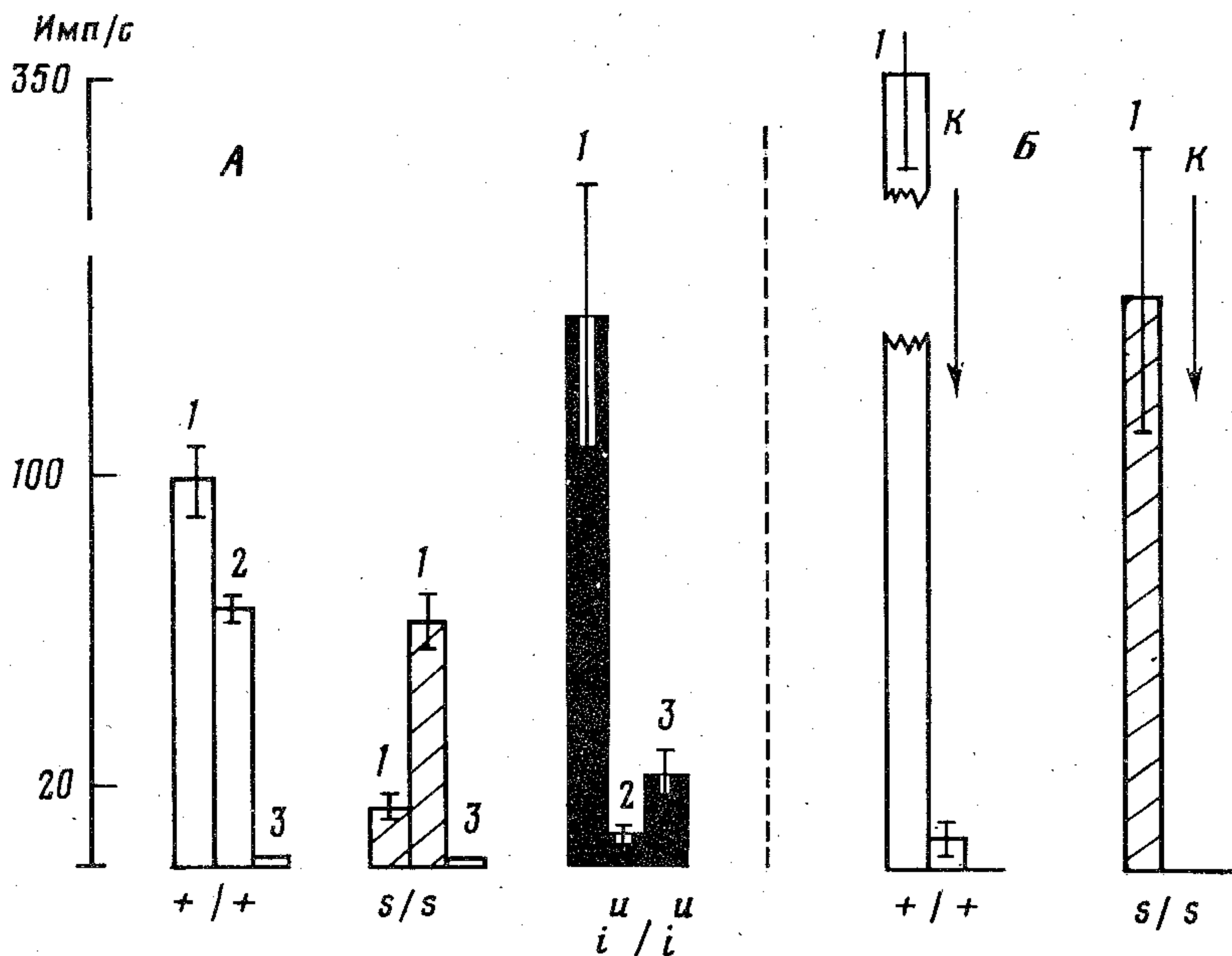


Рис. 1. Частота ф.б.а. второго торакального ганглия пчел разных генотипов в норме (А) и при аппликациях раствора кинуренина (Б). 1 — импульс с амплитудой от 40 до 70 мкВ; 2 — с амплитудой от 70 до 100 мкВ; 3 — с амплитудой свыше 100 мкВ. Отмеченное одной звездочкой — отличия от пчел дикого типа, двумя — от исходной величины до аппликации; по горизонтали — генотипы, по вертикали — частота  $n_{i,u}^* = 14$ ,  $n^*$  — количество обследованных животных

рования поведения необходимо определенное количество кинуренина, обладающего специфическим действием на нейрональные элементы, участвующие в реализации изучаемых форм поведения (7).

Поскольку существенную роль в формировании сигнального поведения пчелы принимает второй торакальный ганглий, являющийся сегментарным центром локомоции, мы в данной работе исследовали характер его функционирования, анализируя суммарную фоновую биоэлектрическую активность у мутантов с избытком кинуренина (*ivory<sup>umber</sup>*) и его недостатком (*snow*) и сопоставляя полученные паттерны ф.б.а. с характером местного воздействия кинуренина при аппликации его растворов непосредственно на поверхность ганглия (11). Как и в прежних исследованиях, ф.б.а. изучали при внеклеточном отведении потенциалов действия в районе выхода нервов, иннервирующих заднюю пару ног и крылья, разделяя с помощью дискриминатора регистрируемые потенциалы на три группы соответственно их амплитуде: 40–70 мкВ (первая группа), 70–100 мкВ (вторая) и свыше 100 мкВ (третья). Объектом исследования служили пчелы, гомозиготные по мутации *snow* и *ivory<sup>umber</sup>*, и особи дикого типа итальянской расы, являющейся генетическим фоном для мутации. Опыты проводили на пчелах, возраст которых составлял 18–20 дней.

Полученные результаты приведены на рис. 1. Из представленного рисунка видно, что гистограммы частоты суммарной фоновой активности обследуемой популяции клеток у мунтанов с отсутствием кинуренина (*snow*) и с его избытком (*ivory<sup>umber</sup>*) имеют свои специфические особенности, резко отличающие их как друг от друга, так и от паттерна ф.б.а. пчел дикого типа.

Под влиянием мутации *snow* (отсутствие кинуренина) резко падает частота импульсации той группы потенциалов, амплитуда которых в данном месте отведения

равна 40–70 мкВ и которые составляют основную долю суммарной активности для пчел дикого типа и мутантов *ivory<sup>umber</sup>*. Частота же сигналов с амплитудой 70–100 мкВ остается неизменной. Число импульсов с амплитудой более 100 мкВ очень невелико (0,2–1,3 имп/с) как для пчел дикого типа, так и мутантов.

У мутантов *ivory<sup>umber</sup>* с избытком эндогенного кинуренина проявляется тенденция к увеличению частоты низкоамплитудных потенциалов и резко снижается количество сигналов с амплитудой 70–100 мкВ. И, наконец, характерной особенностью фоновой ритмики, присущей лишь мутантам *ivory<sup>umber</sup>*, является резкое возрастание частоты высокоамплитудных разрядов (более 100 мкВ). Таким образом, разные группы нейронов, активность которых регистрируется в данном месте отведения, проявляют разную чувствительность к отсутствию и избытку кинуренина.

Для выяснения точек приложения биохимических последствий мутаций мы сопоставляли полученные данные с результатами опытов по местному воздействию на ганглий растворов кинуренина разных концентраций (<sup>11</sup>).

Аппликация растворов кинуренина на поверхность ганглия резко изменяет частоту импульсации у пчел дикого типа и мутантов с недостатком этого вещества (рис. 1). Она повышает частоту низкоамплитудных потенциалов, той самой группы, которая испытывала угнетающее влияние мутации *slow* (как было показано ранее), пропорционально количеству мутантных генов (<sup>5</sup>, <sup>11</sup>). Величина этого эффекта зависит от исходного содержания кинуренина — у пчел дикого типа он выше и проявляется при более низких концентрациях ( $1,3 \cdot 10^{-3} M$ ). Тем не менее местное воздействие кинуренина в дозе  $2,6 \cdot 10^{-3} M$  у *slow* способно довести частоту этой группы потенциалов до уровня таковых пчел дикого типа.

Рассмотрим влияние аппликации кинуренина на частоту импульсации второй группы потенциалов с амплитудой от 70 до 100 мкВ. Ее действие сходно с влиянием эндогенного избытка кинуренина: она резко снижает импульсацию как у пчел дикого типа, так и у мутантов *slow*, причем опять же для появления угнетающего эффекта у мутантов требуется большая доза этого вещества. Вполне вероятно, что значительная часть потенциалов с данной амплитудой принадлежит нейронам, причастным к осуществлению тормозных влияний на торакальный ганглий с вышележащих отделов нервной системы, поскольку декапитация пчел приводит к уменьшению уровня ф.б.а. этой группы клеток. Такое предположение не лишено основания, так как в опытах на млекопитающих показано, что возбуждающее действие кинуренина на нервную систему может осуществляться путем уменьшения эффектов медиаторов торможения (<sup>12</sup>, <sup>13</sup>).

Что же касается потенциалов с амплитудой более 100 мкВ, то местное воздействие кинуренина на ганглий практически не изменяет их редкую импульсацию. Значительное увеличение их характерно только для мутантов *ivory<sup>umber</sup>*, у которых содержание кинуренина повышено не только в торакальном ганглии, но и в гемолимфе других частей тела (в особенности в головном отделе) (<sup>14</sup>). Поэтому вполне вероятно, что регистрируемые в данном месте отведения высокоамплитудные потенциалы принадлежат крупным нейронам, тела которых расположены в вышележащих отделах нервной системы.

Изложенные факты наряду с полученными ранее данными о повышении возбудимости нервно-мышечного аппарата и увеличении ритма "танца" под влиянием более высокого содержания кинуренина в результате мутации или вследствие инъекций свидетельствуют о существенном нейротропном (возбуждающем) действии кинуренина на различные отделы нервной системы, участвующие в реализации поведения.

Дальнейшая разработка вопроса о месте приложения и механизмах нейрологического действия мутаций, изменяющих содержание кинуренина и его метаболитов, должна способствовать пониманию механизмов формирования нервной патологии, сопровождающейся нарушениями в обмене триптофана.

Институт физиологии им. И.П. Павлова  
Академии наук СССР, Ленинград  
Польская сельскохозяйственная Академия  
Варшава

Поступило  
4 I 1981

#### ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> В.В. Пономаренко, Н.Г. Лопатина, В кн.: Актуальные проблемы генетики поведения, Л., "Наука", 1975, стр. 195. <sup>2</sup> Н.Г. Лопатина, В.Г. Маршин и др., Журн. высш. нервн. деят., т. 21, в. 4, 785 (1976). <sup>3</sup> Г.П. Смирнова, Н.Г. Камышев, В.В. Пономаренко, ДАН, т. 246, № 2, 472 (1979). <sup>4</sup> Л.А. Кузьмина, Н.Г. Лопатина и др., ДАН, т. 221, № 4, 957 (1975). <sup>5</sup> Е.Г. Чеснокова, ДАН, т. 248, № 6, 1460 (1979). <sup>6</sup> Л.А. Кузьмина, Н.Г. Лопатина, В.В. Пономаренко, ДАН, т. 245, № 5, 1236 (1979). <sup>7</sup> Л.А. Кузьмина, Н.Г. Лопатина, В.В. Пономаренко, ДАН, т. 245, № 4, 964 (1979). <sup>8</sup> Л.А. Кузьмина, Н.Г. Лопатина, В.В. Пономаренко, ДАН, т. 245, № 2, 468 (1979). <sup>9</sup> J.P. Larin, J. Neurol. Transm., v. 42, № 1, 37 (1978). <sup>10</sup> В.А. Гусель, И.Н. Михайлов, Бюлл. эксп. биол. и мед., т. 87, № 2, 158 (1979). <sup>11</sup> Е.Г. Чеснокова, В.В. Пономаренко, И.П. Лапин, ДАН, т. 250, № 4 (1980). <sup>12</sup> J.P. Larin, J. Neurol. Transm., v. 48, 311 (1980). <sup>13</sup> И.П. Лапин, Тез. Всесоюзн. конфер. по нейрофармакологии, Л., 1980, стр. 101. <sup>14</sup> J.H. Dustmann, J. Insect Biochem., v. 5, № 4, 429 (1975).

**ДОКЛАДЫ  
АКАДЕМИИ НАУК СССР**

**1981**

**ТОМ 258 № 3**

**(ОТДЕЛЬНЫЙ ОТТИСК)**