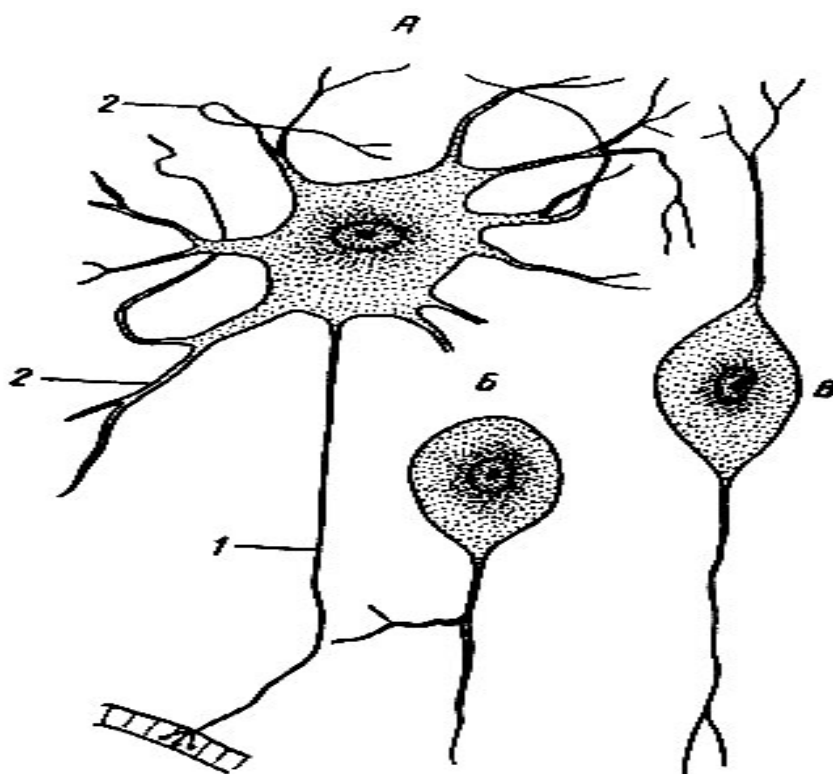


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

**ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ В НЕРВНОЙ ТКАНИ
ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА И ЕГО НАРУШЕНИЯ ПРИ НЕКОТОРЫХ
ПАТОЛОГИЯХ ЦНС**



ЗАПОРОЖЬЕ 2017

УДК 612.822.015.3(075.8)
ББК 28.902я73
О-75

Рекомендовано Государственным учреждением «Центральный методический кабинет высшего медицинского образования МЗ Украины» в качестве учебно-методического пособия для иностранных студентов высших учебных заведений МЗ Украины, которые обучаются на русском языке (протокол заседания Комиссии для организации подготовки учебной и учебно-методической литературы для особ, которые обучаются в высших медицинских (фармацевтических) заведениях и заведениях последиplomного образования МЗ Украины, от 16.12.2016г., №4; письмо №23-01-9/515 от 22.12.2016г.).

Авторы:

Александрова Е.В., Крисанова Н. В., Беленький С. А., Швец В.Н.

Рецензенты:

Эрстенюк А.М. - д.биол.н., профессор, заведующая кафедры биологической и медицинской химии им. академика Г.А. Бабенко ГВУЗ «Ивано-Франковского национального медицинского университета».

Бразалук А.З. - д.биол.н., профессор кафедры биохимии и медицинской химии Днепроvской медицинской академии МЗ Украины .

Траилин А.В. - д.мед н., заведующий кафедрой лабораторной диагностики и общей патологии Запорожской медицинской академии последиplomного образования.

Александрова Е.В.

Особенности обмена веществ в нервной ткани здорового человека и его нарушения при некоторых патологиях ЦНС: учебно-методическое пособие для самостоятельной аудиторной и внеаудиторной подготовки студентов - иностранных граждан медицинского факультета / Е.В. Александрова, Н.В. Крисанова, С.А. Беленький, В.Н. Швец.-Запорожье: ЗГМУ, 2017.-144 с.

Данное учебно-методическое пособие рекомендуется для самостоятельной работы студентов - иностранных граждан, изучающих дисциплины направления «Медицина» на русском языке. Предлагаемое учебно-методическое пособие является полезным дополнительным информационным материалом при изучении химического состава нервной ткани и метаболических процессов, протекающих в ней. Изучение данных теоретических положений является основой для понимания вопросов патогенеза заболеваний нервной системы и их коррекции фармацевтическими препаратами.

© Александрова Е.В., Крисанова Н. В., Беленький С.А., Швец В.Н.,2017

©Запорожский государственный медицинский университет, 2017

ВВЕДЕНИЕ

Нервная система является чрезвычайно сложной в структурном и функциональном отношении системой организма, играющей важнейшую роль в регуляции всех процессов, происходящих в нём. Она обеспечивает взаимосвязь и согласованную работу тканей, органов и их систем, благодаря чему организм человека функционирует как единое целое. Кроме этого, с помощью нервной системы осуществляется связь организма с внешней средой. Её деятельность лежит в основе процессов обучения, памяти, мышления, чувств, речи и других психических процессов, которые позволяют человеку не только познавать окружающую среду, но и активно её менять.

Изучение особенностей химического состава нервной ткани и её обмена веществ, химических механизмов генерации, проведения и передачи нервных импульсов является одной из важных задач подготовки квалифицированного врача любой специализации, учитывая значимость нервной системы в организме человека. Исследование и изучение нарушений обмена веществ в нервной ткани при различных патологических состояниях является основополагающей составляющей образования будущего специалиста в области неврологии и психиатрии.

ЦЕЛИ ИЗУЧЕНИЯ ТЕМЫ

1. Изучить особенности химического состава нервной ткани в соответствии с её морфо-функциональной структурой.

2. Изучить химические механизмы образования и передачи нервных импульсов с использованием реакций образования и утилизации различных нейромедиаторов ЦНС.

3. Изучить особенности обмена углеводов, липидов, белков и аминокислот в нервной ткани здорового человека.

4. Рассмотреть нарушения обмена веществ в нервной ткани при некоторых патологических состояниях и возможности их коррекции психотропными препаратами.

P.S. При рассмотрении темы обратить особое внимание на то, что нервная ткань, с одной стороны, имеет общие черты, характерные для любой ткани, а с другой - специфические особенности, обусловленные ее интегральными функциями в целостном организме. Эти особенности проявляются как в химическом составе, так и в характере метаболизма нервной ткани.

При изучении темы особо акцентировать внимание на вопросах теории, имеющих отношение к рассмотрению химической структуры и функции синапсов, строению и свойствам нейротрансмиттеров, химическим механизмам генерации, проведения и передачи нервных импульсов.

ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ ДЛЯ СОБЕСЕДОВАНИЯ:

1. Морфофункциональная структура нервной ткани:

а) особенности клеточного строения нейронов, астроцитов, олигодендроцитов, клеток микроглии;

б) молекулярная организация миелина.

2. Химический состав нервной ткани:

а) особенности белкового и аминокислотного состава нейронов головного мозга;

б) липидный состав нейронов и глиальных клеток;

- в) углеводы нервной ткани;
- г) адениловые нуклеотиды и креатинфосфат;
- д) минеральные вещества головного мозга.

3. Особенности метаболизма нервной ткани в норме и при патологии:

- а) обмен углеводов и энергообеспечение головного мозга;
- б) обмен аминокислот, белков и его нарушения;
- в) обмен липидов и его нарушения.

4. Молекулярные основы генерации, проведения и передачи нервных импульсов.

5. Химическая характеристика нейромедиаторов, спецификация их биологического действия и пути утилизации. Особенности химической структуры рецепторов к нейромедиаторам.

6. Общая характеристика опиоидных пептидов, эндогенных каннабиноидов, их рецепторов и физиологических эффектов.

7. Фармацевтические препараты, влияющие на обмен веществ и функциональное состояние нервной ткани.

ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ ПО ТЕМЕ

1. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СТРУКТУРА НЕРВНОЙ ТКАНИ

Структурно-функциональной основой нервной системы является специфический высокоспециализированный вид возбудимой ткани - *нервная ткань (textus nervosus)*. Она имеет общие черты, присущие любой ткани, а также определенные особенности, обусловленные спецификой и характером функций, выполняемых нервной системой в целостном организме. Эти особенности проявляются как в химическом составе, так и в характере метаболизма нервной ткани. Кроме этого, для нее характерно наличие сложных компенсаторно-приспособительных механизмов на различных уровнях: **молекулярном** (ферментативные системы, специфические рецептор- и канал-образующие белки), **клеточном** (взаимодействие «нейрон-нейроглия») и **тканевом** (гематоэнцефалический барьер, ликвор и др.).

Нервная ткань состоит из трех основных типов клеток: собственно нервных клеток (*нейронов* или *нейроцитов*), *нейроглии* (макроглии), заполняющей все промежутки между ними, и *мезенхимных элементов* (микроглии, которая включает, в частности, глиальные макрофаги - клетки Ортеги). Основная масса головного мозга представлена первыми двумя типами клеточных элементов.

1.1. Структура и функции нейрона

Нейроны - структурная и функциональная единица нервной системы. Это высокоспециализированные клетки, которые не делятся в течение жизни. Они воспринимают, обрабатывают, кодируют, хранят и передают информацию, устанавливая многочисленные связи между собой и с клетками других органов. Уникальными особенностями нейронов является их способность воспринимать раздражение, переходить в состояние возбуждения, генерировать и проводить (распространять) электрохимические нервные импульсы и передавать их в специальных местах межклеточных контактов (синапсах) с помощью

нейротрансмиттеров (веществ-посредников, синтезирующихся самими нейронами).

Этим и определяется важнейшее гистофизиологическое значение нервной ткани - интеграция и корреляция функций всех тканей, органов и систем организма и обеспечения его способности к адаптации в целом.

Количество нейронов мозга человека составляет около ста миллиардов (10^{11}). На одном нейроне может быть до 10000 синапсов. Тела нейронов сосредоточены в сером веществе, которое занимает 60-65% всего головного мозга, тогда как белое вещество центральной нервной системы и периферических нервов состоит преимущественно из элементов нейроглии и ее производной - *миелина*.

Нейрон является частью рефлекторной дуги, по которой происходит проведение импульса от рецепторов до контролируемых органов, которые участвуют в ответе на раздражение. Форма и размеры тел нейронов существенно отличаются. Нейроны бывают (рис.2): **1) униполярные** (от тела нейрона отходит один отросток, который разделяется далее на ветви аксона); **биполярные** (от каждого конца удлинённого тела нейрона отходит два отростка); **3) мультиполярные** (от тела нейрона отходит много отростков); **4) пирамидные** (нейроны данного типа локализируются в коре больших полушарий головного мозга (БПГМ) и имеют различную форму)

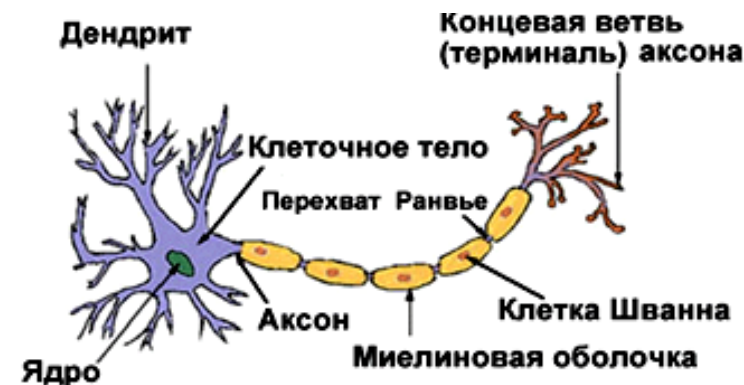


Рис.1. Основные структурные компоненты нейрона

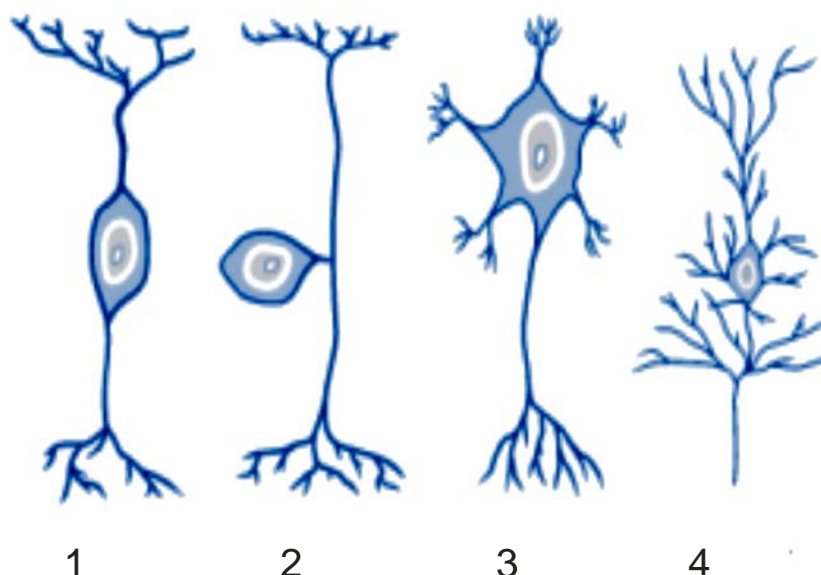


Рис.2. Типы нейронов: 1- униполярный; 2- биполярный; 3- мультиполярный; 4- пирамидный

Тела биполярных нейронов располагаются за пределами ЦНС (в спинномозговых ганглиях и в чувствительных ганглиях черепномозговых нервов).

Уникальность нейронов состоит в том, что после рождения человека нейроны теряют способность к физиологической регенерации путем деления. Возможность регенерации сохраняется лишь на уровне субклеточных образований и органел.

Нейрон имеет тело (*сoma*), многочисленные разветвленные короткие отростки (*дендриты*) и один главный покрытый миелином отросток (*аксон*), длина которого может достигать нескольких десятков сантиметров (рис.1).

Функционально в нейроне выделяют следующие части: *воспринимающую* - дендриты и мембрана сомы; *интеграционную* - сома с аксонным бугорком; *передающую* - аксонный бугорок с аксоном.

В соме нейрона находятся ядро и органоиды. Кроме информационной функции сома относительно своих отростков выполняет также и трофическую функцию (осуществление метаболизма), поэтому повреждение аксона или дендритов неизбежно ведет к гибели расположенных дистальнее этого места его участков и соответствующих синапсов. Она также обеспечивает рост

дендритов и аксона. Тело нейрона (рис.1, 2) окружено плазматической мембраной (*плазмалеммой*), которая участвует в формировании электротонического потенциала и распространении его к аксонному бугорку. Строение и особые свойства мембраны обеспечивают выполнение нейроном информационной функции. Плазмалемма имеет толщину 6 нм и состоит из двух слоев липидных молекул, гидрофильные концы которых направлены в сторону водной фазы (один внутрь клетки, другой наружу), а гидрофобные повернуты друг к другу - внутрь мембраны.

В липидный бислой встроены *белки мембраны*, выполняющие несколько функций:

- *белки-«насосы»*, которые перемещают ионы и молекулы против градиента концентрации;

- *канальные белки*, определяющие избирательную проницаемость мембраны;

- *рецепторные белки*, которые распознают и фиксируют на мембране определенные молекулы;

- *мембранные ферменты*, которые обеспечивают протекание необходимых химических реакций на поверхности нейрона.

В некоторых случаях один и тот же белок может быть и рецептором, и ферментом, и «насосом».

В тесной связи с плазмалеммой в теле нейрона и проксимальных отрезках дендритов находится так называемая *подповерхностная мембранная структура* - цистерны, расположенные параллельно поверхности плазмолеммы и отделенные от нее очень узкой светлой зоной. Предполагают, что они играют важную роль в метаболизме нейрона.

Все внутреннее пространство нейрона заполнено *цитоплазмой*. Причем, общий ее объем во всех отростках нервных клеток может в несколько раз превышать ее количество в теле нейрона. Характерной внутриклеточной составляющей нейрона (рис.4) есть особое *базофильное вещество (хроматофильная субстанция Ниссля, тигроид)*, которая переносится

аксоплазматическим потоком из сомы в аксон. Субстанция при рассмотрении с помощью электронного микроскопа представляет собой хорошо развитую **гранулярную эндоплазматическую сеть** (рис.3), которая содержит значительные количества нуклеопротеинов, липидов, гликогена. Тигроид является показателем функциональной активности нейрона, прежде всего, интенсивности синтеза в нём белка. Функциональная активность нейрона коррелирует с интенсивностью синтеза белка в тигроиде. Так, у новорожденных в нейронах лобной доли коры большого мозга тигроид практически отсутствует (синтез белка в этих участках у них пока нет), а в нейронах структур, обеспечивающих жизненно важные рефлексы (спинной мозг, ствол мозга), содержится большое количество тигроида, а значит и синтез белка в этих отделах достаточно интенсивен. Длительное возбуждение нейрона приводит к исчезновению в клетке данной субстанции, и, следовательно, к прекращению синтеза белков.

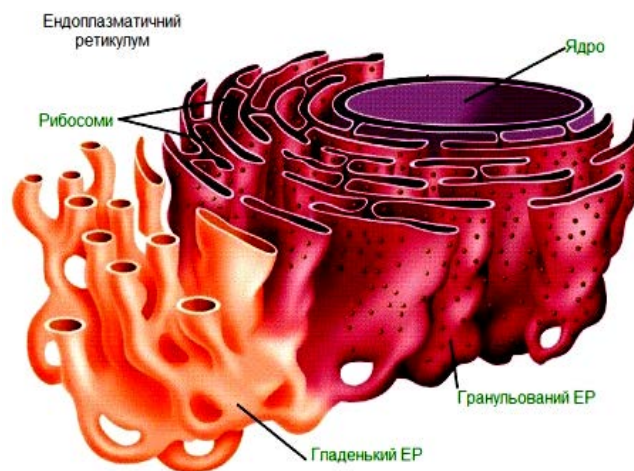


Рис.3. Эндоплазматическая сеть

Эндоплазматическая сеть - это система ограниченных мембраной пузырьков, трубочек и сплюснутых мешочков (или цистерн), с локализованными на многих участках мембран (рис.3), а также свободно расположенными в цитоплазме (как правило, вблизи ядра) **рибосомами**, которые осуществляют синтез белка на матрицах информационных РНК. Мембраны эндоплазматической сети определенным образом связаны с плазмолеммой и оболочкой ядра нейрона.

Ядро нейрона содержит генетический материал, который определяет порядок дифференцирования и конечную форму клетки, а также типичные для нее связи. Другая существенная функция ядра - регуляция биосинтеза необходимых клеточных белков в течение всей жизни нейрона. Размер ядра колеблется от 3 до 18 мкм, достигая в крупных нейронах 1/4 величины их тела (рис.4). Оно окружено двухслойной мембраной, через поры которой происходит обмен между нуклеоплазмой и цитоплазмой. При активации нейрона ядро за счет выпячиваний увеличивает свою поверхность, усиливая тем самым ядерно-плазматические отношения, которые стимулируют функции нервной клетки.

В ядре расположены одно или несколько **ядрышек**, которые содержат большое количество РНК. Выявлена определенная зависимость между развитием в онтогенезе ядрышек, которые обеспечивают образование и накопление базофильного вещества в нейронах, и формированием первичных поведенческих реакций у человека.

Важный компонент цитоплазмы, где сосредоточены, главным образом, липидные компоненты нейрона, - **пластинчатый комплекс (аппарат Гольджи)**, который окружает ядро в виде сети. Он участвует в синтезе и секреции нейросекреторных, биологически активных и других веществ. Одной из особенностей энергоснабжающих органелл нейрона - **митохондрий** - является то, что они содержат меньше ферментов, которые участвуют в процессах окисления жирных кислот и аминокислот, чем митохондрии других тканей. Больше всего митохондрий находится в функционально активных участках клетки: у аксонного бугорка и в зоне синапсов. Их количество возрастает при интенсивной деятельности нейрона.

Лизосомы нейронов выполняют те же функции, что и лизосомы других тканей - обеспечивают ферментативный гидролиз целого ряда веществ.

В цитоплазме расположено множество тонких нитей - **нейрофибрилл**, состоящих из нейрофиламентов и микротрубочек, образующих густую сеть.

Нейрофибриллы - это структурное отображение правильной линейной ориентации белковых молекул. Нейротрубочки, вероятно, участвуют в хранении и передаче информации.

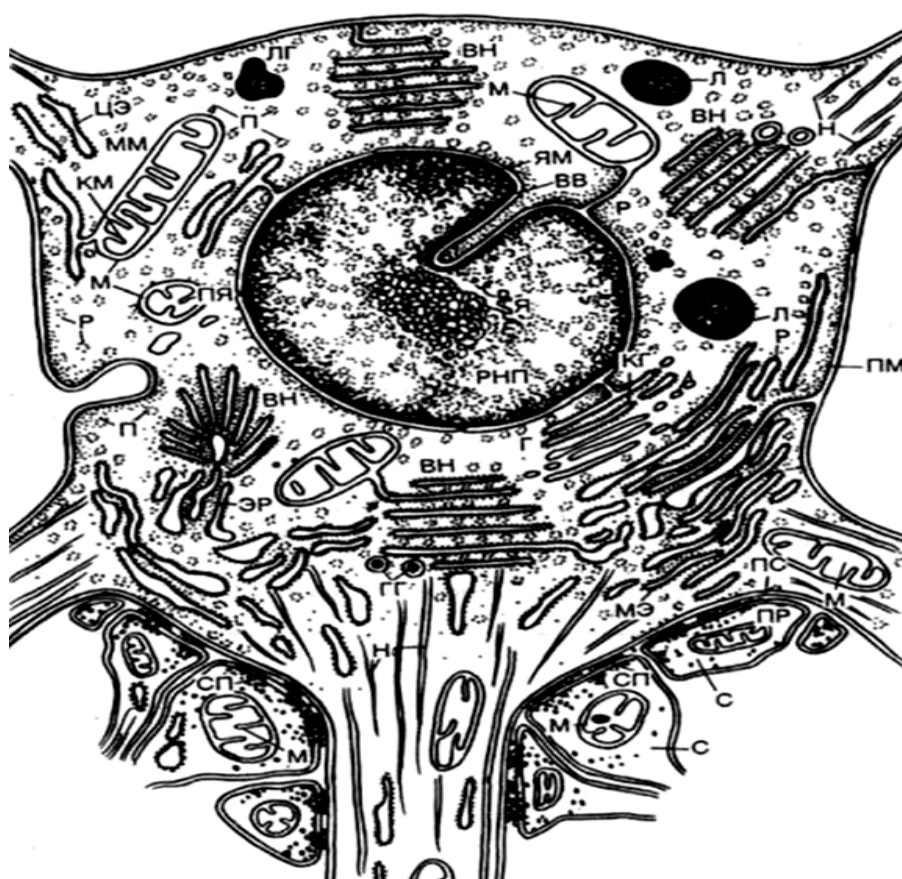


Рис.4. Изображение ультратонкого строения нервной клетки (схема) - данные электронной микроскопии (по данным А.А. Манина): ВВ - впячивание ядерных мембран; ВН - вещество Ниссля; Г - комплекс Гольджи; ГГ - гранулы гликогена; КГ - каналцы пластинчатого комплекса; КМ - кристы митохондрий; Л - лизосомы; ЛГ - липидные гранулы; МЕ - мембраны эндоплазматической сети; М - митохондрии; ММ - мембрана митохондрий; Н - нейрофибриллы; П - полисомы; ПМ - плазматическая мембрана; ПР - пресинаптическая мембрана; ПС - постсинаптическая мембрана; ПЯ - поры ядерной мембраны; Р - рибосомы; РНП - рибонуклеопротеиновые гранулы; ЦЭ - цистерны эндоплазматической сети; С - синапс; СП - синаптические пузырьки; ЭР - эндоплазматический ретикулум; ЯМ - ядерная мембрана; Я - ядро.

Кроме того, в нейронах черной субстанции среднего мозга, в ядрах блуждающего нерва, клетках симпатической системы и других участках мозга обнаруживаются **пигменты** - нейромеланин и липофусцин.

Число отростков у нейронов разное, но по строению и функции их делят на два типа. Первый тип представлен короткими сильно разветвленными отростками - они называются **дендритами** (греч. δένδρον - дерево, ветка) (рис.1). Нервная клетка может иметь от одного до нескольких десятков и даже сотен дендритов. Основная их функция - это сбор информации от множества других нейронов. Интересно, что ребенок рождается с ограниченным числом дендритов (межнейронных связей), а увеличение массы мозга, которое происходит на этапах его постнатального развития, как раз и реализуется за счет увеличения массы дендритов и глиальных элементов.

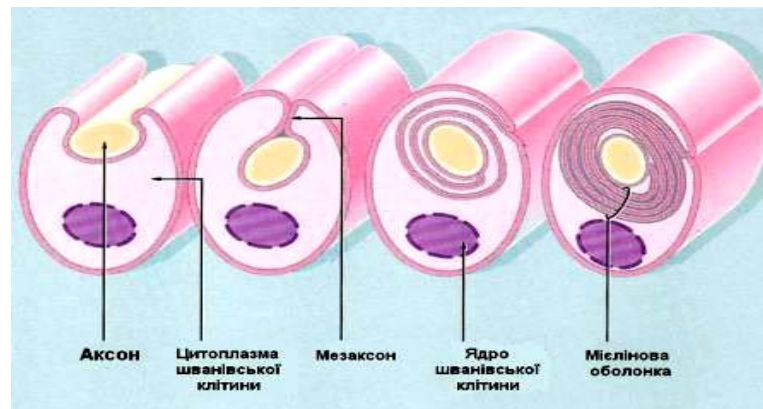
Другим типом отростков нервных клеток является **аксон** (греч. ἄξων - ось). Аксон в нейроне один и является более-менее длинным отростком, который разветвляется только на дистальном конце, образуя **аксонные терминали** (окончания) (рис.1). Место нейрона, с которого начинается аксон, имеет особое функциональное значение и называется **аксонным бугорком**. Именно здесь генерируется **потенциал действия** - специфический электронный ответ возбужденной нервной клетки. Функцией же собственно аксона является проведение нервного импульса к аксонным терминалям. По ходу аксона могут образовываться его ответвления - **коллатерали**. В местах отхождения коллатералей (бифуркаций) импульс «дублируется» и распространяется как по основному ходу аксона, так и по коллатералям. Большинство аксонов нейронов в центральной нервной системе (ЦНС) покрыты специальным веществом - **миелином**, основной функцией которого является быстрое проведение нервного импульса.

Миелинизацию аксонов (рис.5) осуществляют клетки нейроглии, представленной в периферических нервных стволах **леммоцитами** (шванновскими клетками), а в белом веществе ЦНС - **олигодендроцитами**. Миелинизации не поддаются только терминали аксона и область аксонного

бугорка. Мембраны клеток, которые формируют миелин, плотно соприкасаются (рис. 6). Это создает высокое сопротивление и малую емкость,



А



В

Рис.5. Миелиновое нервное волокно: А – фрагмент аксона с миелиновой оболочкой; В - нервное волокно в поперечном разрезе.

обеспечивая тем самым аксону эффективную изоляцию и предотвращая продольное распространение импульса. Миелин прерывается только в зоне **перехватов Ранвье** 0,5-2,5 мкм шириной, которые встречаются через равные промежутки длиной около 1 мм. В связи с тем, что ионные токи не могут проходить сквозь миелин, вход и выход ионов осуществляется только в области перехватов - происходит быстрое скачкообразное (сальтаторное) распространение потенциалов действия, которое осуществляется без угасания. Скорость проведения нервного импульса по миелинизированным волокнам намного выше (от 5-15 м/сек в тонких афферентных δ -волокнах до 70-120 м/сек в эффекторных α -волокнах), чем по немиелинизированным (0,5-2 м/сек).

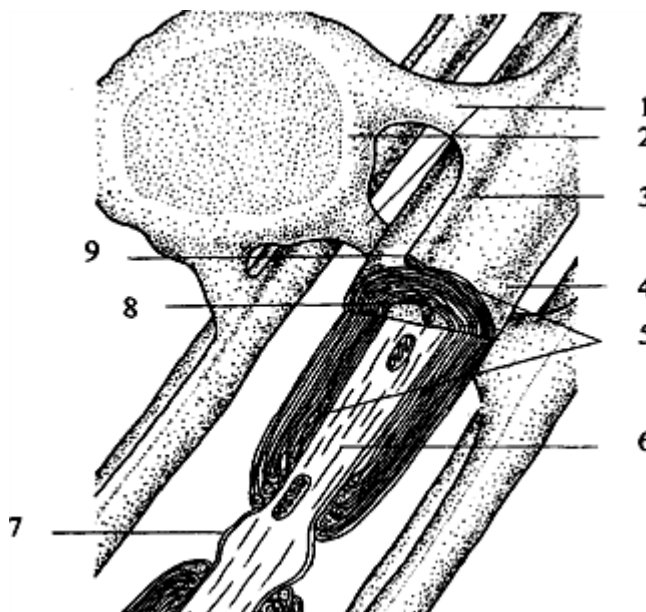


Рис. 6. Схема миелинизации аксонов:

1 - связь между телом клетки глии и миелиновой оболочкой; 2 - олигодендроцит; 3 - гребень; 4 - плазматическая мембрана; 5 - цитоплазма олигодендроцита; 6 - аксон нейрона; 7 - перехват Ранвье; 8 - мезаксон; 9 - петля плазматической мембраны.

Кроме того, миелиновая оболочка выполняет структурную и защитную функции, участвует в питании нервного волокна, а также способствует регенерации аксона при его повреждении, формируя канал для его роста.

Таким образом, нервные волокна, образующиеся из аксонов, по своему строению могут быть миелиновыми (мякотными) и безмиелиновыми (безмякотными). Волокна соматической нервной системы, а также ЦНС относятся к первому типу, функционально более совершенному, способному передавать нервные импульсы с высокой скоростью.

Поскольку в ЦНС аксоны разных нейронов, направляющиеся к одной структуре, образуют упорядоченные пучки (*проводящие пути*), то одна глиальная клетка в них часто образует миелиновую оболочку сразу нескольким близлежащим аксонам.

1.2. Молекулярная организация миелина и его химический состав

Миелин - особый вид клеточной мембраны, окружающей отростки нейронов (в основном аксоны) в центральной и периферической нервной системе. Он выполняет трофическую, опорную и барьерную функции, а также обеспечивает изоляцию волокон и ускорение проведения нервного импульса.

Миелин является двойной мембраной, которая состоит из липидного бислоя и связанных с ним белков (рис.5). Обращенные друг к другу цитоплазматические поверхности мембраны образуют так называемую **главную плотную линию** (*major dense line*), а внешние их поверхности - **межпромежуточную линию** (*interperiod line*). Уникальной особенностью миелина является его формирование в результате спирального обвития отростков глиальных клеток (олигодендроцитов) вокруг аксонов, настолько плотного, что между двумя слоями мембраны практически не остается цитоплазмы. Миелин является веществом белого цвета, поэтому проводящие пути нервной системы, состоящие из плотно расположенных миелинизированных аксонов, образуют белое вещество мозга. В сером же веществе мозга локализуются тела клеток, дендриты и немиелинизированные части аксонов.

Химический состав миелина представлен сложными белково-липидными комплексами (рис.7). Липиды составляют примерно 70-75% сухой массы миелиновой оболочки. В миелине спинного мозга процент содержания липидов выше, чем в миелине головного мозга. Большая часть липидов представлена **сфингомиелинами** (43%), а остальная часть - это **холестерин** и **цереброзиды** приблизительно в равных долях. Белки составляют 25-30% массы сухого вещества миелиновой оболочки нейронов ЦНС млекопитающих.

Белковый состав миелина своеобразный, но более простой, чем в телах нейронов или в клетках глии. Описано около 30 белков миелина, которые выполняют структурную, стабилизирующую и транспортную функции, а также проявляют выраженные иммуногенные свойства. Около 80% общей массы белков составляют **основные белки миелина, протеолипидный комплекс Фолча** с Мм 30 кД и **миелин-ассоциированный гликопротеин P₀**. Наиболее исследованы основные белки миелина, представленные тремя изоформами – с Мм 17,5, 18,5 и 21,5 кД соответственно. Они содержат значительное количество (до 25%) основных аминокислот (аргинин, лизин и гистидин), равномерно распределенных по полипептидным цепям.

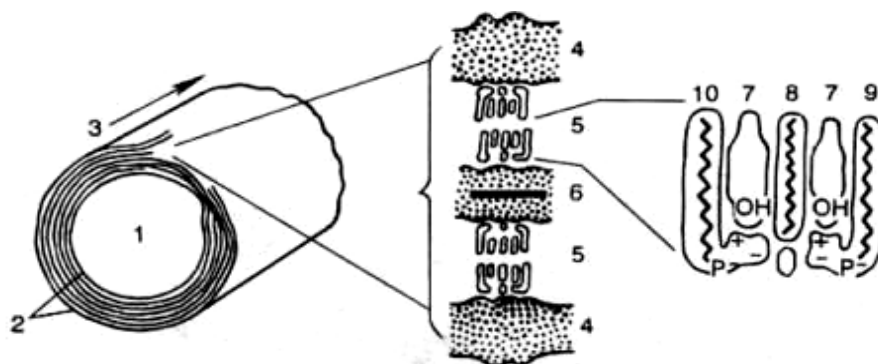


Рис. 7. Молекулярная организация миелиновой оболочки (по Х. Хидену).

1 - аксон; 2 - миелин; 3 - ось волокна; 4 - белок (внешние слои); 5 - липиды; 6 - белок (внутренний слой); 7 - холестерин; 8 - цереброзид; 9 - сфингомиелин; 10 - фосфатидилсерин.

Такой состав полипептидных цепей данных белков объясняет их очень высокую изоэлектрическую точку ($pI=12-13$). Данные белки являются поликатионами и поэтому образуют стабильные комплексы с карбоксильными группами кислых мембранных липидов, а также с фосфатидилэтаноламином и с сфингомиелинами. Формирование таких комплексов происходит в основном за счет электростатических и гидрофобных взаимодействий. Существует аутоиммунное заболевание - **рассеянный склероз**, которое развивается у пациентов в результате дезаминирования остатков аргинина в полипептидных цепях этих белков с образованием остатков цитрулина. Такая модификация приводит к нарушениям функций основных белков миелина, что проявляется по совокупности очень специфическими симптомами данного заболевания: **нейропсихические** изменения при рассеянном склерозе включают снижение интеллекта, нарушение поведения, изменение высших корковых функций. Выделяют неврозоподобные симптомы, аффективные нарушения и своеобразное органическое слабоумие.

Еще один специальный белок – **периферический миозиновый протеин 22**, его содержание составляет 2–5% процентов от массы всех миелиновых белков, представляет интерес для исследований в связи с тем, что генетически обусловленные дефекты в его полипептидных цепях сопровождаются

демиелинизацией аксонов нейронов, это в итоге приводит к развитию болезни Шарко-Мари-Тус.

Протеолипидные комплексы Фолча проявляют явно выраженные гидрофобные свойства. Главный из них - это **липофиллин**, две трети полипептидной цепи которого составляют неполярные аминокислоты. Для данного белка характерна избирательность контактов с липидами, в частности вытеснение из мембраны холестерина. Считают, что такой эффект определяется для данного белка особенностями его структуры.

Миелин-ассоциированный гликопротеин P_0 , расположенный на экстрацеллюлярной поверхности мембран, главным образом представлен в олигодендроцитах до миелинизации и в миелине периферической нервной системы. В ЦНС человека данный белок может быть в трёх изоформах с Мм 92, 107 и 113 кД, а в периферической нервной системе – только одна его изоформа с Мм 107 кД. В этих белках содержится небольшое количество углеводов (около 30% от массы молекулы), однако они разнообразны по составу: N-ацетилглюкозамин, N-ацетил-нейраминовая кислота, фукоза, манноза и галактоза. Белковая часть данного гликопротеина содержит высокие концентрации глутаминовой и аспарагиновой кислот. Гликопротеин P_0 составляет приблизительно 50% от общей массы всех белков периферического миелина. Дефект гена, содержащего информацию о первичной структуре данного белка, проявляется у пациентов развитием аутоиммунного заболевания внутреннего уха.

Ещё один кислый протеолипид - **белок Вольфграмма** (более 50% его состава представлено остатками неполярных аминокислот, а остальные - остатки моноаминодикарбоновых кислот) также является структурным компонентом миелина. Предполагают, что он вместе с протеолипидными комплексами Фолча участвует в аутоиммунных процессах, протекающих в нервной ткани.

Структурно-функциональную целостность миелина поддерживают ряд **ферментов**:

Маркерным ферментом миелина является *2,3-циклонуклеотид-3-фосфогидролаза*, 60% активности этого фермента в головном мозге приходится на миелин.

- Относительно специфическим ферментом миелина является также *гидролаза эфиров холестерина*, 70–80% его активности обнаружено в миелине.
- В поддержании низкого содержания воды в миелине принимает участие *карбоангидраза*.
- Кроме того, в миелине присутствуют в относительно небольшом количестве *цАМФ-зависимые* и *цАМФ-независимые протеинкиназы* и *протеинфосфатаза*.

1.3. Структура и функции нейроглии

Во всех органах тела человека, кроме мозга, функционирующие клетки удерживаются вместе межклеточным веществом соединительной ткани. В нервной системе эту роль выполняет глия (греч. γλοιός - липкое вещество, клей; Р. Вирхов впервые описавший ее элементы в 1846 году, считал, что глия «склеивает» нервные клетки).

В отличие от нейронов, глиальные клетки в течение жизни активно делятся (именно с этим связано возникновение подавляющего числа опухолей в мозге). Собственно, само увеличение массы мозга в течение постнатального развития ребенка, как уже отмечалось, осуществляется за счет увеличения количества и массы клеток глиии и дендритов. Число глиальных клеток превышает число нейронов у взрослого молодого человека в 10, а у пожилого человека в 15 раз. Во время развития мозга (как, очевидно, и при его восстановлении) клетки глиии выполняют особую роль - регулируют направление роста аксонов и места образования синапсов, перемещения нейронов в определенные регионы, а также адекватное обеспечение развивающихся клеток необходимыми веществами и кислородом.

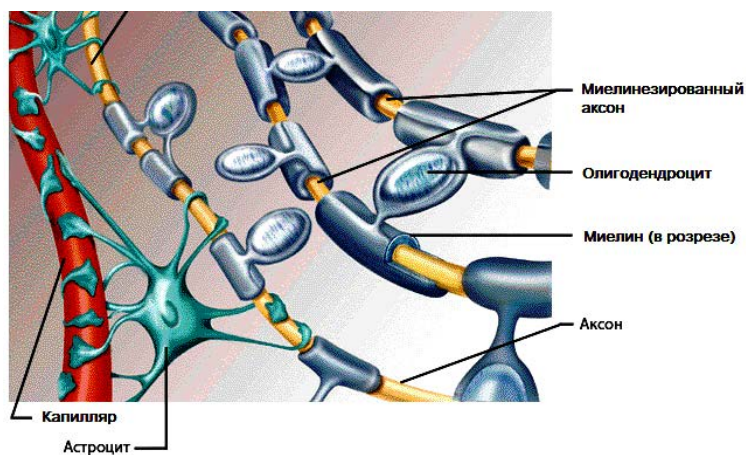


Рис.8. Взаимодействие нейроглии и нейронов, показано: 1) межклеточное взаимодействие клетки макроглии астроцита с аксонами и его контакт с кровеносным сосудом; 2) взаимодействие олигодендроцита с миелиновой оболочкой аксонов нейронов

Нейроглия подразделяется на *макро-* и *микроглию*. Макроглия представлена двумя основными типами клеток - *астроцитами* и *олигодендроцитами*. Кроме того, многие исследователи относят к ней и эпителиоидные клетки (*эпендимоциты*), которые выстилают желудочки головного мозга и спинномозговой канал, а также образуют эпителиальный слой в сосудистом сплетении (рис. 9). Глиальные клетки выполняют разнообразные функции (опорную, трофическую, секреторную, разграничительную, защитную и другие - таблица 1).

Глиальные клетки определяют общее функциональное состояние головного мозга, создавая специфическую среду для нейронов и, тем самым, обеспечивая условия для генерации и передачи нервных импульсов. Это, объясняется тем, что они участвуют в доставке питательных веществ в нейрон и выведении продуктов метаболизма, регулируют состав внеклеточной жидкости (содержание глюкозы, аминокислот и ионов, являясь, в частности, буфером и депо ионов K^+) и т.п.

Глиальные клетки активно участвуют непосредственно в обмене веществ нервной клетки, осуществляя значительную часть метаболических процессов. Так, показано, что при длительном возбуждении нейрона высокое содержание белка и нуклеиновых кислот в нем поддерживается за счет клеток глии, в которых их количество соответственно уменьшается. В процессе же восстановления запасы этих веществ сначала увеличиваются в клетках глии, а

затем и в цитоплазме нейрона. Глиальные клетки способны перемещаться в пространстве по направлению к наиболее активным нейронам. Это наблюдается при различных афферентных раздражениях и при мышечной нагрузке.

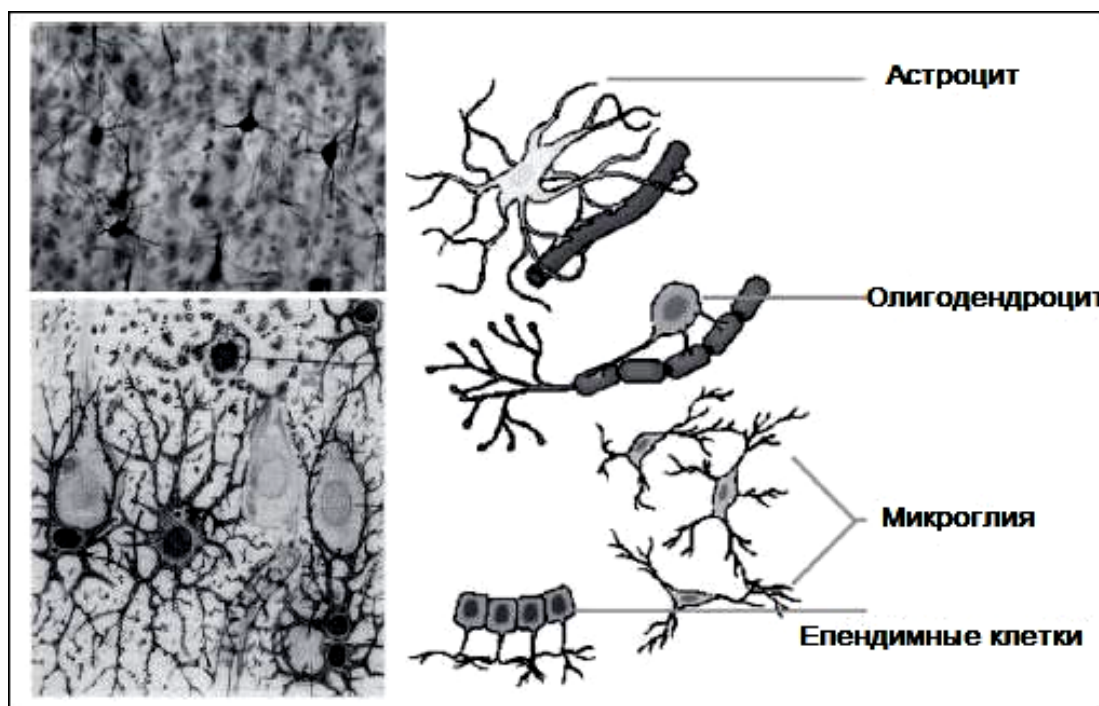


Рис.9. Особенности структуры глиальных клеток.

Получены экспериментальные данные о том, что клетки глии также участвуют в условно-рефлекторной деятельности мозга и в процессах памяти.

Принципиальным отличием глиальных клеток от нейронов является то, что они невозбудимы и не способны передавать нервный импульс (проводимость их мембран при деполяризации не повышается, поскольку в ней очень мало потенциалзависимых каналов для ионов натрия или кальция).

Астроциты - самые разнообразные глиальные клетки звездчатой (паукообразной) формы (рис.9). Они способны к интенсивному делению и в случае повреждения мозговых клеток участвуют в рубцевании ткани. В сером веществе находятся **протоплазматические**, а в белом **фиброзные** астроциты - аналогичные клетки с овальным ядром и большим количеством гликогена в цитоплазме, они отличаются только размерами и формой отростков.

Астроциты образуют обширное трехмерное пространство, в которое погружены нейроны, и, располагаясь между ними и капиллярами (гематоэнцефалический барьер!), обеспечивают избирательный транспорт веществ из крови к нейронам и выведение продуктов их метаболизма.

Таблица 1. Типы глиальных клеток и их основные функции в нервной ткани



Астроциты обеспечивают функциональную активность нервной ткани: препятствуют гиперактивности нейронов и восстанавливают их готовность к восприятию новых импульсов, способствуя поглощению из синаптической щели и утилизации нейромедиаторов и других агентов. Например, при длительном возбуждении нейрона внеклеточная концентрация ионов калия повышается, что может уменьшить возбудимость соседних клеток. В таком случае астроциты предупреждают описанную реакцию нейронов, поглощая излишки ионов калия.

Олигодендроциты содержат сферическое ядро (рис.9), большое количество рибосом и отвечают за образование миелина. Основная масса

олигодендроцитов (как правило, с длинными отростками) расположена в белом веществе мозга. Другие, которые находятся в сером веществе, имеют короткие отростки и располагаются преимущественно вокруг тел нейронов, плотно прилегая к ним, поэтому их называют клетками-сателлитами. Олигодендроциты периферической нервной системы называют *леммоцитами* (*шванновскими клетками*). В ЦНС один олигодендроцит миелинизирует, как правило, сразу несколько аксонов, а шванновская клетка на периферии - только один. Кроме обеспечения миелинизации, олигодендроциты секретируют нейротрофические факторы, участвуют в процессах регенерации и дегенерации нервных волокон, а также в обмене веществ в них.

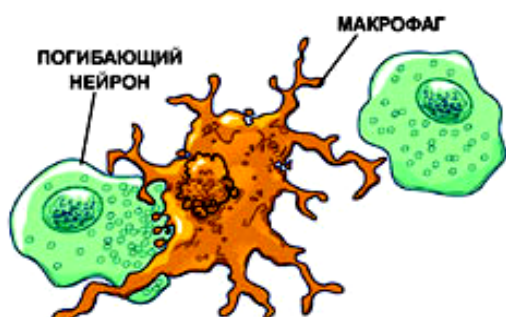


Рис. 10. Фагоцитирующая микроглиальная клетка

Клетки микроглии не являются собственно нервной тканью, так как имеют мезенхимальное происхождение (то есть, образуются из моноцитов). Это мелкие продолговатые клетки с отростками, разбросанные по белому и серому веществам мозга; они содержат лизосомы и хорошо развитый аппарат Гольджи. Микроглия - единственный иммунокомпетентный компартмент в центральной нервной системе. При повреждении мозга эти клетки превращаются в подвижные фагоциты (рис. 10), которые лизируют погибшие нейроны и противостоят вторжению чужеродных веществ. В условиях ишемии они индуцируют синтез не только нейротоксических веществ, но и сигнальных молекул, клеточных регуляторов, трофических факторов, которые способствуют выживанию нейронов и уменьшают процессы постишемического рубцевания.

2. ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ НЕРВНОЙ ТКАНИ

Серое вещество головного мозга представлено, в основном, телами нейронов, а белое вещество - аксонами. В связи с этим указанные отделы мозга значительно различаются по своему химическому составу. Эти различия носят, прежде всего, количественный характер (таблица 2). Так, в частности, в сером веществе головного мозга большее содержание воды, белки в ней составляют половину, а липиды лишь третью часть сухого остатка; в белом веществе - обратное соотношение: одна треть - белки и более половины - липиды.

2.1. Белки нервной ткани

Большинство белков нервной ткани идентичны белкам других тканей. Однако существует значительная группа нейроспецифических белков, обусловленная особенностями структуры и функций нервной системы.

На долю белков приходится примерно 40% от сухой массы головного мозга. Большинство из них находятся в виде белково-липидных комплексов. В настоящее время, сочетая методы экстракции буферными растворами, хроматографию на колонках с ДЭАЭ-целлюлозой и дискэлектрофорез в полиакриламидном геле из ткани мозга выделено около 100 различных белковых фракций.

А.В. Палладин с сотрудниками разделили белки нервной ткани (по способу выделения) на 4 фракции: 1) белки, которые экстрагируются водой; 2) белки, которые экстрагируются 4,5% раствором KCl; 3) белки, которые экстрагируются 0,1% раствором NaOH; 4) нерастворимый остаток. Серое вещество мозга содержит 30% растворимых и 5% нерастворимых в воде белков, а белое вещество - 19% и 22% соответственно.

Белки нервной ткани классифицируются по следующим основным принципам: по химическому составу (простые и сложные); по физико-химическим свойствам (растворимые и нерастворимые, кислые и основные и др.); по региональной, клеточной и субклеточной локализации; по функциональной роли; по метаболической активности.

Простые белки - это нейроальбумины и нейроглобулины, катионные белки (гистоны и др.) и специальные опорные белки (нейросклеропротеины).

Таблица 2. Химический состав серого и белого вещества головного мозга человека (% от массы).

Химический состав	Серое вещество	Белое вещество
Вода	84	70
Сухой остаток, в том числе:	16	30
Белки	8	9
Липиды	5	17
Минеральные вещества	1	2

Нейроальбумины и **нейроглобулины** несколько отличаются от аналогичных белков сыворотки крови по своим физико-химическим свойствам. Нейроглобулины составляют основную массу растворимых белков нервной ткани (89-90%). В свободном состоянии нейроглобулины находятся в нервной ткани в незначительном количестве, большая часть их входит в состав сложных белков. Они участвуют в образовании липопротеинов, нуклеопротеинов, гликопротеинов. Известно, что глобулины делятся на три основные группы: α , β и γ -глобулины. По количеству содержанию в нервной ткани эти группы располагаются в следующем порядке: β -глобулины > α -глобулины > γ -глобулины. Иммуногистохимическими методами в нервной ткани определены 15 и более фракций нейроглобулинов. Нейроальбумины являются основным белковым компонентом фосфопротеинов мозга.

К простым белкам относятся также **катионные белки**. При электрофорезе при pH от 10,5 до 12,0 они двигаются к катоду. Основные белки легко реагируют с нуклеиновыми кислотами, липидами, углеводами и образуют сложные гетерогенные комплексы. Они участвуют в различных процессах: в транспорте ионов и метаболитов через мембраны, в торможении и возбуждении мембран. Главными

представителями катионных белков нервной ткани является *гистоны*, для которых характерно высокое содержание основных (положительно заряженных) аминокислот - лизина и аргинина. По данному показателю они делятся на пять основных классов (таблица 3).

Лизин и аргинин находятся преимущественно в N- и C-концевых областях белковой молекулы и играют важнейшую роль в эпигенетических механизмах управления генами: так, например, их метилирование подавляет экспрессию тех генов, которые подлежат исключению, а ацетилирование приводит к «рыхлению» конформации гистонов и побуждает ген к действию. В центральных участках полипептидной цепи гистонов преобладают остатки гидрофобных аминокислот, которые участвуют в образовании специфических комплексов с мономерами гистонов: тетрамера (H3)₂- (H4)₂ и двух димеров (H2A-H2B) - составных частей октамера нуклеосомы (рис.11).

Таблица 3. Общие свойства гистонов млекопитающих

Классы гистонов	Молек. масса	Основные аминокислоты, %		Кислые аминокислоты, %	Отношение основных АК к кислым
		Лизин	Аргинин		
H1	23 000	29	1	5	5,4
H2A	13 960	11	9	15	1,4
H2B	13 770	16	6	13	1,7
H3	15 340	10	13	13	1,8
H4	11 280	11	14	10	2,5

Состав и структура гистонов отличаются высокой стабильностью: они устойчивы к действию многих химических и физических факторов, которые вызывают денатурацию большинства других белков (повышенные концентрации этанола, ацетона, трихлоруксусной кислоты, нагрев более 50°C и т.п.). Также гистоны достаточно устойчивы к мутациям, закрепление которых происходит в них в 500-1500 раз реже, чем в других белках.

Интересно, что гистоны H3 и H4 (богаты аргинином) относятся к наиболее консервативным из всех известных белков. Их аминокислотные последовательности практически идентичны даже у очень отдаленных видов. Например, аминокислотная последовательность H4 из вилочковой железы теленка и проростков гороха отличается только двумя остатками из ста двух. Это обстоятельство свидетельствует о том, что все аминокислоты данного белка имеют существенное значение для выполнения его функции, аналогичной у огромного большинства различных видов - обеспечение ультракомпактной «упаковки» ДНК и участия в процессах экспрессии генов. В отличие от предыдущих, гистоны H2A и H2B (умеренно обогащенные лизином) имеют заметные межвидовые различия в аминокислотной последовательности, а в гистонах H1 (очень богатых лизином) вообще обнаружены значительные межвидовые и даже межтканевые вариации.

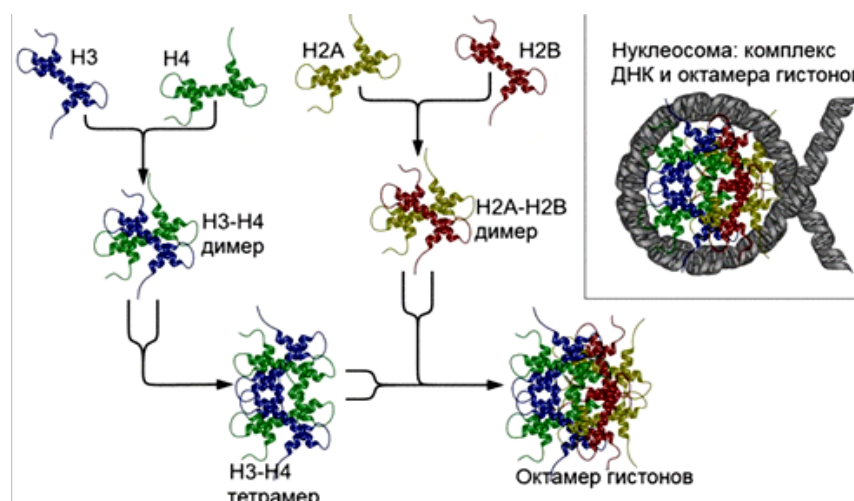


Рис. 11. «Упаковка» ДНК в ядре клетки. Мономолекулы специализированных белков - гистонов - собираются в комплекс (октамер), на который «наматывается» ДНК.

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/9c/Nucleosome_structure-3.png

Стабильность состава, структуры и свойств гистонов свидетельствует об универсальности их как важных регуляторных механизмов транскрипции.

Нейросклеропротеины являются структурно-опорными белками, которые по строению полипептидной цепи относятся к фибриллярным белкам. Это трудно растворимые белки (растворяются только в щелочах) с низкой

метаболической активностью, устойчивые к действию протеолитических ферментов. Они являются сравнительно короткими полипептидными цепями, которые включают ограниченный перечень аминокислот (не более 10) с небольшими, как правило, боковыми радикалами.

Главные представители этих белков - нейроколагены, нейроеластины, нейрокератины, нейростромины и др. Они локализованы преимущественно в белом веществе головного мозга и в периферической нервной системе.

По строению полипептидной цепи склеропотеины имеют определенное сходство с белками соединительной ткани: до 50% их аминокислотного состава приходится на глицин, аланин и серин. В нейроколагене, кроме этого, имеется около 20% пролина и оксипролина, а в нейрокератине - более 10% цистеина и цистина.

Сложные белки в мозговых клетках представлены липопотеинами и протеолипидами, фосфопотеинами, гликопотеинами, нуклеопотеинами, хромопотеинами. Достаточно часто белки нервной ткани образуют еще более сложные надмолекулярные комплексы (липонуклеопотеины, липогликопотеины и даже липогликонуклеопотеины), которые принимают непосредственное участие в обеспечении практически всех специфических функций нервной ткани.

Липопотеины представляют основную массу водорастворимых сложных белков мозговой ткани, будучи важнейшими функциональными составляющими мембран нервных клеток. Белковая часть липопотеинов представлена, главным образом, глобулинами, а их липидный компонент - фосфоглицеридами и холестерином.

Протеолипиды - это белково-липидные комплексы, которые отличаются от липопотеинов тем, что они нерастворимы в воде, но растворимы в органических растворителях. Наибольшее их количество сосредоточено в миелине, в небольшом количестве они входят в состав синаптических мембран синаптических пузырьков, а также мембран митохондрий и других клеточных органелл. По соотношению белков и липидов протеолипиды подразделяются на

три основные фракции: протеолипиды А (содержат около 20% белков), протеолипиды В (40%) и протеолипиды С (65%). Особенности аминокислотного состава белков, входящих в протеолипиды, есть преобладание неполярных гидрофобных аминокислот (аланин, валин, лейцин, изолейцин, метионин, триптофан) и низкое содержание дикарбоновых и основных (до 10%). Липиды в них представлены разнообразными фосфолипидами, холестерином, сфингомиелином и цереброзидами.

Большинство протеолипидов легко диссоциируют, поскольку многие их липидные компоненты (фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин, холестерин, сфингомиелин, цереброзиды) непрочно связаны с белком. Вместе с этим, протеолипиды, содержащие фосфатидилсерин и фосфоинозитиды (особенно, трифосфоинозитид), то есть кислые фосфолипиды, являются достаточно устойчивыми комплексами.

Фосфопротеины в головном мозгу содержатся в большем количестве, чем в других органах и тканях, составляя около 2% от всех сложных белков мозга. Они являются обязательными компонентами различных мембранных структур клеток нервной ткани, причем около 2/5 из них сосредоточено в мембранах ядер и ядрышек. Фосфопротеины, с помощью многочисленных фосфатных групп взаимодействуют с гистонами хроматина и, ослабляя связь нуклеиновой кислоты с ними, могут таким образом изменять функциональную активность ДНК.

Характерной особенностью этих белков является высокая степень обновления их фосфатных групп, по интенсивности обмена которых они уступают только АТФ. Это подтверждает активное участие фосфопротеинов в переносе фосфатов через мембраны и в реакциях трансфосфорилирования различных органических соединений, в т.ч. они могут быть промежуточными продуктами синтеза АТФ в митохондриях нейронов (фосфопротеины, которые находятся в мембранах этих органелл, могут быть первичным продуктом фосфорилирования, способным затем взаимодействовать с АДФ, образуя АТФ).

Нуклеопротеины - это устойчивые комплексы нуклеиновых кислот с белками, которые длительное время существуют в клетке. Их необходимо отличать от различных короткоживущих временных промежуточных комплексов нуклеиновая кислота-белок (комплексы с ферментами - синтетазы и гидролазами - при синтезе или деградации нуклеиновых кислот, комплексы с регуляторными белками и т.п.). В зависимости от типа нуклеиновых кислот, входящих в их состав, различают дезоксирибонуклеопротеины (хроматин ядра и нуклеопротеины митохондрий) и рибонуклеопротеины (субъединицы рибосом, малые ядерные нуклеопротеины - сплайсоны, матричные нуклеопротеиды - информосоны).

Устойчивость нуклеопротеидных комплексов обеспечивается ковалентным взаимодействием. При этом нуклеиново-белковые взаимоотношения могут быть специфическими (комплементарными, с максимально использованными водородными связями между нуклеотидами и аминокислотами) и неспецифическими (электростатическое взаимодействие разноименно заряженных групп). Примером специфического взаимодействия являются нуклеопротеидные комплексы **рРНК-белок** в субъединицах рибосом, примером неспецифического - **хроматин** клеточного ядра, включающий ДНК, гистоны, а также негистоновые белки и РНК.

Гликопротеины являются чрезвычайно гетерогенной группой белков. Они являются важнейшими участниками межклеточных контактов нейронов, участвующих в синаптической передаче, процессах хранения информации и формирования памяти. По количеству углеводов, входящих в состав гликопротеинов, их подразделяют на две основные группы. Первая группа - это гликопротеины, содержащие от 5 до 40% углеводов и их производных; их белковая часть состоит преимущественно из нейроальбуминов и нейроглобулинов. В гликопротеинах, составляющих вторую группу, содержится 40-85% углеводов и, кроме того, часто обнаруживается липидный компонент, поэтому они могут быть отнесены к гликолипопротеинам.

2.1.1. Нейроспецифические белки

Нейронами и глиальными клетками синтезируются **нейроспецифические белки** - особые структурные компоненты нервной ткани, характерные только для нее и отличающие эту ткань от других. Они прямо или косвенно участвуют в осуществлении различных функций нервной системы - генерации и проведении нервных импульсов, переработке и хранении информации, синаптической передаче, клеточном узнавании, адгезии, рецепции и др. Различают исключительно или преимущественно нейрональные и глиальные белки.

Идентифицировано более двух сотен нейроспецифических белков. По функциональному признаку нейроспецифические белки подразделяются на следующие группы: а) **неферментные Ca^{2+} -связывающие белки**; б) **неферментные белки адгезии и межклеточных контактов**; в) **сократительные и цитоскелетные белки**; г) **ферменты**; д) **секреторные, регуляторные и транспортные нейроспецифические белки**; е) **белки глии**.

По химической природе эти белки могут быть кислыми или основными, простыми или сложными; часто они являются гликопротеинами или фосфопротеинами; для многих из них характерна субъединичная структура.

По субклеточной локализации среди них выделяют цитоплазматические, ядерные и мембранносвязанные. Из последних особое значение имеют белки, локализованные в мембранах синаптических образований.

Неферментные нейроспецифические Ca^{2+} -связывающие белки обладают высоким сродством к ионам Ca^{2+} . Они участвуют в регуляции транспорта и содержания ионов кальция, благодаря способности изменять свою конформацию при связывании с ионами Ca^{2+} , таким образом, обеспечивая течение ряда специфических процессов. Данные белки имеют название **калбиндины**. По особенностям структуры выделяют **анексины**, в их состав входят длинные последовательности аминокислот (преимущественно дикарбоновых), и белки, которые имеют так называемую «EF-руку», петлю из 12-14^{ти} аминокислот, образующих гнездо для ионов Ca^{2+} . Количество таких «EF-рук» может колебаться от 2 до 6. К анексинам относится

нейроспецифический белок S-100, который был открыт в 1965 Муром и Грегором (белок Мура). Название белок S-100 объясняется способностью данного белка оставаться в растворенном состоянии даже в насыщенном растворе сульфата аммония (от англ. Soluble 100%) Белок S-100 является гетерогенным Ca^{2+} -связывающим белком и методом электрофореза выявляется в виде двух фракций: S-100А и S-100В, субъединичный состав которых соответственно $\alpha\alpha$ и $\alpha\beta$. Аминокислотный состав белка S-100 характеризуется высоким содержанием кислых аминокислот: 36% составляет глутаминовая и 22% - аспарагиновая кислоты. Этот белок находится преимущественно в астроцитах (до 85-90%) от общего содержания в нервной ткани. Нейроспецифические изоформы белка S-100 в основном содержатся в мембранах, цитоплазме и ядрах глиальных клеток (астроцитов), а **белки 14-3-2** и **GP-350** – нейрональные по происхождению и локализации; белок **ДНК-110** связан с рибосомами нейронов, ряд белков определяются в синаптических образованиях и т.п.

Наличие большого количества изоформ белка S-100 объясняет их активное участие в регуляции большинства мембранных, цитоплазматических и ядерных метаболических процессов в нейронах. Их регуляторный потенциал реализуется через системы вторичных мессенджеров, приводящих к изменению внутриклеточного пула ионов Ca^{2+} . Основная масса (до 85%) этого белка находится в цитоплазме клеток и 15% - в мембранных структурах: в пре- и постсинаптических мембранах, ядерной и плазматической мембране олигодендроцитов. Белок S-100 участвует в молекулярных механизмах формирования условных рефлексов, его количество повышается при обучении и тренировках,

Выделена группа белков исключительно глиальных элементов, в частности **глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP)** из богатых фиброзными астроцитами участков головного мозга человека. Он специфичен только для ЦНС, в периферической НС не обнаружен. Содержание его в белом веществе головного мозга выше, чем в сером. В онтогенезе исследованных животных максимальная концентрация GFAP совпадает по времени с периодом миелинизации и пиком дифференцировки астроцитов. Исключительно

глиальная локализация этого белка позволяет использовать его как «маркерный» белок для этих клеток.

Различные нейроспецифические гликопротеины участвуют в формировании миелина, в процессах клеточной адгезии, в нейрорецепции и взаимном узнавании нейронов в онтогенезе или при регенерации. Так, например, наиболее известными нейроспецифическими молекулами клеточной адгезии являются *N-CAM* (*neural cells adhesion molecule* - молекула адгезии нейронов, рис.12), *NG-CAM* (*neuralglial cells adhesion molecule* - молекула адгезии нейроглии), *MAG* (*myelin-associated glycoprotein* - связанный с миелином гликопротеин), *N-кадгерин* и *АМОГ* (адгезивная молекула глии).

Важную группу белков представляют сократительные белки нервной ткани, которые обеспечивают ориентацию и подвижность цитоструктурных образований, активный транспорт компонентов нейронов и принимают участие в нейромедиаторных процессах в синапсах.

К компонентам цитоскелета клеток нервной ткани относят белок *спектрин*, длинная фибриллярная молекула которого состоит из двух полипептидных цепей ($M_m=220-240$ кД). Такая молекула образует субмембранную сеть филаментов на внутренней поверхности цитоплазматической мембраны (спектриновый скелет). Совместно с другим белком - *анкирином* спектрин снижает подвижность других белков в плоскости мембраны. В ткани головного мозга спектрин участвует также в распределении ионов K^+ и Na^+ на поверхности мембран возбужденных клеток. В обеспечении механизма эндоцитоза участвует белок — *клатрин*, который также относится к фибриллярным белкам ($M_m=180$ кД).

Определенные белки связаны с гуморальной регуляцией, осуществляемой головным мозгом (рилизинг-факторы, нейрофизин и подобные белки).

Ряд нейроспецифических белков являются мозговыми изоэнзимами известных ферментов, например γ -изоформа енолазы, изоформа С альдолазы, ВВ-изоформа креатинкиназы и другие.

Для многих нейроспецифических белков характерен достаточно активный метаболизм, интенсивность которого различна в разных отделах мозга и

зависит от функционального состояния нервной системы. В целом, по интенсивности обновления белки мозга значительно превосходят белки других тканей и органов.

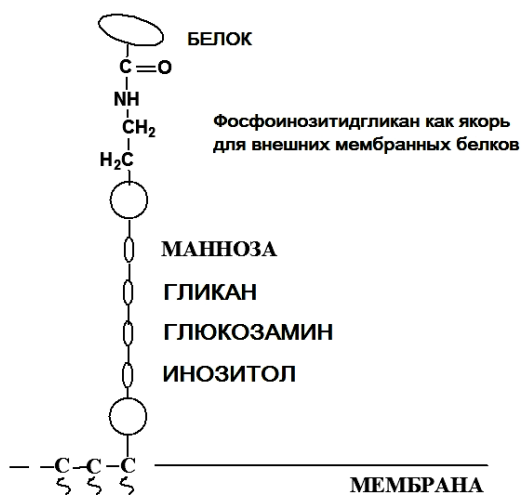


Рис. 12. Белок N-CAM C (120 кД), который имеет гликозилфосфоинозитольный мембранный якорь (GPI-якорь), присоединенный к белку через фосфостаноламин нередуцирующим концом полисахаридной цепи.

В макроглии представлено много рецепторных белков и белков-ферментов, которые участвуют в синтезе вторичных мессенджеров, предшественников нейромедиаторов и других регуляторных соединений. Что касается белков микроглии, то следует обратить внимание на участие этих клеток в построении миелина, поэтому в микроглии обнаружено большинство белков, участвующих в построении миелина.

2.1.2. Белковые транспортные системы ионов в нервной ткани

Потенциал-зависимая транспортная система для ионов Na^+ .

Количество транспортных каналов для ионов Na^+ в цитолемме нейрона достаточно мала - около 10-400 на μm^2 поверхности (такая поверхность содержит около $2 \cdot 10^6$ молекул фосфолипидов). Но в узлах Ранвье нейроновых фибр их значительно больше - около 12000 каналов/ μm^2 поверхности.

Исследование этих каналов стало возможным благодаря применению специальных веществ - ***тетродотоксина*** (токсин рыбы puffer fish) и ***сакситоксина*** (токсин скорпиона), которые блокируют их функционирование (рис. 13).

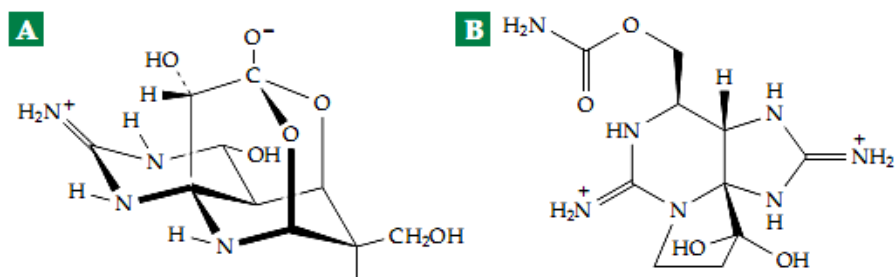


Рис. 13. Вещества – блокаторы проводящих Na⁺-каналов:

А – тетродотоксин; В- сакситоксин.

Эти ионные каналы обеспечивают проводящее действие электрического импульса и не являются Na⁺/K⁺-АТФ-азами, количество которых в цитолемме в десять раз больше, чем указанных Na⁺-каналов. Скорость протекания ионов Na⁺ через открытый канал составляет около 10⁸ Na⁺/секунду. Представление о локализации в цитолемме двухмерной структуры α-субъединицы белка потенциал-зависимого проводящего Na⁺-канала представлено на рис. 14.

Существует предположение, что некоторые субъединицы такого белка-канала чувствительны к изменению потенциала, и это изменение вызывает конформационную перестройку молекулы белка с формированием канала для ионов.

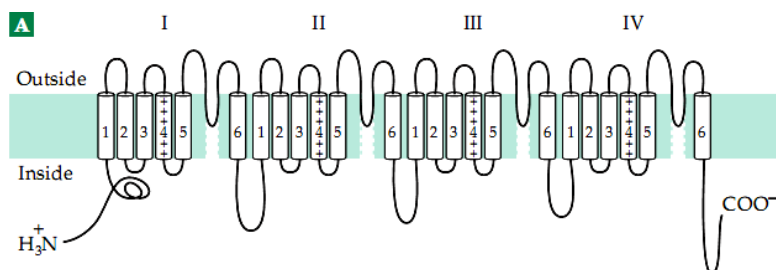


Рис 14. Представление о локализации в цитолемме трехмерной структуры α-субъединицы белка потенциал-зависимого проводящего Na⁺-канала (outside - внешняя поверхность цитолеммы; inside - внутренняя поверхность цитолеммы).

Следует отметить, что в молекуле этого потенциал-зависимого транспортного белка для ионов Na⁺ присутствуют центральный канал и несколько других меньших по диаметру периферических каналов (рис.15).

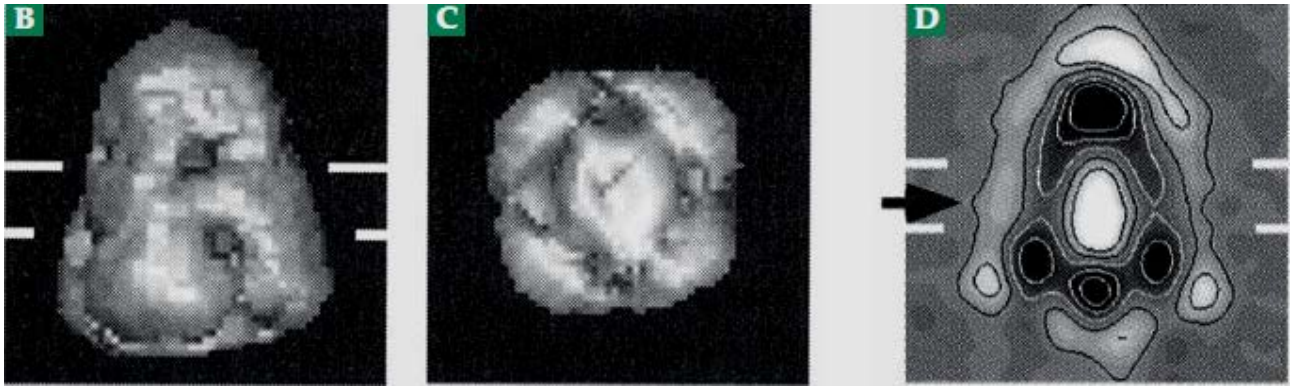


Рис. 15. Представление о трехмерной структуре потенциал зависимого проводящего Na⁺-канала благодаря методу криоэлектронной микроскопии: В - вид сбоку; С - вид сверху; D - вид в сечении (тёмными пятнами отмечены каналы).

Белковые каналы для ионов кальция. Сразу же после открытия Na⁺-каналов в результате деполяризации мембраны наблюдается открытие потенциал зависимых Ca²⁺ каналов. Это приводит к быстрому притоку ионов кальция в синапсы и стимуляции секреции нейротрансмиттеров и других эффектов. Существует несколько типов Ca²⁺ каналов, наиболее распространенными среди них являются каналы, чувствительные к *дигидропиридину* - блокатору этих каналов. Их структура подобна структуре Na⁺-каналов. Ca²⁺ каналы соединены со специфическими рецепторами; их открытие имеет место при механических движениях, функции ощущений, кардиоваскулярной регуляции и др.

Потенциал-зависимые K⁺ каналы. Модель такого транспортного белка-канала показана на рис. 16. Для исследования потенциал-зависимых каналов для ионов K⁺ используют производные аммония - *тетраэтиламмоний*, *тетрабутиламмоний*, *тетрабутилантимоний* (аналог применяется в методе радиокристаллографии). Альфа-субъединицы, которые содержат домены S1, S2, S3 и S4, локализованные в мембране и соединяются с доменом T1 (одна часть этого домена в мембране, вторая - в цитоплазме и имеет контакт с бета-субъединицами).

Альфа-субъединицы и часть T1 домена формируют канал. Части транспортного белка, которые обращены в цитоплазму, выполняют функцию инактивации потенциала и имеют возможность блокировать канал при изменении условий окружающей среды. Ученые предлагают рассматривать механизм блокировки через изменение конформации цитоплазматической части белка с использованием NH_3^+ -концов бета-полипептидных цепей.

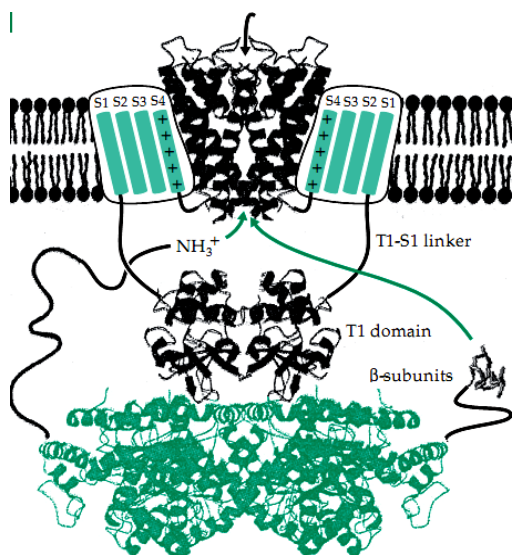


Рис.16. Модель потенциал-зависимого белкового канала для ионов K^+ .

Среди различных K^+ -, Na^+ -, Ca^{2+} - каналов существуют такие, которые имеют бета-субъединицы, чувствительные к концентрации НАД-Н и заряженных производных тиамин (тиолатов тиамин). Таким образом, вышеуказанные молекулы влияют на проведение электрического импульса и изменение потенциала мембран нейрона.

Значение рН межклеточной жидкости также влияет на открытие каналов: например, при нейтральных рН наблюдается полное открытие K^+ -каналов, а при изменении рН окружающей среды в сторону кислых значений открытие этого канала незначительно.

Существуют ***Ca^{2+} -зависимые транспортные белки для ионов K^+*** . Каналы этого типа у млекопитающих контролируются влиянием кальций-кальмодулинового комплекса на фрагменты альфа-субъединиц, которые обращены к цитоплазме.

Еще одна группа каналов для ионов K^+ называется на английском языке ***inward rectifying*** (дословный перевод на русский язык - обращенный внутрь).

Функция этих каналов регулируется АТФ. Возможна регуляция эйкозаноидами, инозитол-гексафосфатом. Каналы, чувствительные к АТФ, имеют специальные сайты для соединения с сульфонилмочевинной и другими лекарственными средствами.

Потенциал-зависимые транспортные системы для ионов Cl^- . Все типы нейронов содержат такие каналы, но их функция сопряжена с изменением концентрации разных веществ: есть АТФ-зависимые Cl^- -каналы, Ca^{2+} -зависимые Cl^- -каналы, рецептор-ассоциированные Cl^- -каналы, которые чувствительны к глутамату или к γ -аминобутирату (ГАМК).

Рецептор-ассоциированные ионные каналы. Функция этих каналов ассоциируется с действием нейротрансмиттеров на их рецепторы (рис.17).

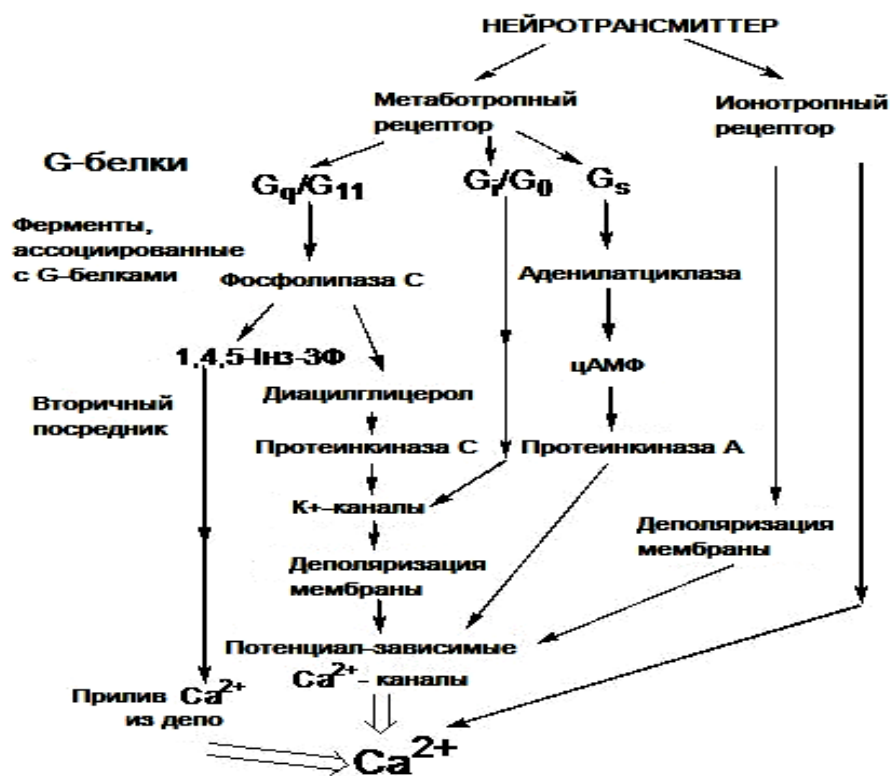


Рис.17. Функционирование рецептор-ассоциированных каналов при действии нейротрансмиттеров.

Рецептор называется **ионотропным**, когда контакт нейротрансмиттера с ним вызывает деполаризацию мембраны и открытия соответствующего канала ионов. Рецептор называется **метаботропным**, когда контакт нейротрансмиттеров с ним вызывает стимуляцию специальных G-белков, которые в свою очередь стимулируют ферменты (аденилатциклазу,

фосфолипазу С, протеинкиназы А и С). Действие этих ферментов ассоциировано с действием вторичных посредников: цАМФ, инозитол-1,4,5-трифосфатом, диацилглицеролом (рис.17).

В нервной ткани присутствует значительное количество *кальмодулина* (до 60 мкМ/г) - одного из важнейших регуляторов и посредников эффектов Ca^{2+} . Функция кальмодулина контролируется нейроспецифическими Ca^{2+} -связывающим белками *кальцинейрином* и *фосфомирестином*.

2.2. Аминокислотный пул нервной ткани

Свободные аминокислоты (АК), которые находятся в мозговой ткани, играют одну из важнейших ролей в поддержании ее функциональной активности. Прежде всего, они являются источником синтеза белков, а также некоторых гормонов белковой и пептидной природы, производных витаминов (НАД-Н), нуклеотидов, биологически активных аминов (катехоламины, серотонин, гистамин, ГАМК). Кроме этого, отдельные аминокислоты в качестве нейротрансмиттера непосредственно участвуют в осуществлении межнейронных синаптических связей (глутаминовая кислота, глицин, аспарагиновая кислота, таурин). Дикарбоновые аминокислоты (глутамат, аспартат) в головном мозге участвуют в реакциях утилизации токсичного аммиака, концентрация которого увеличивается при возбуждении нервных клеток. В условиях гипогликемии аминокислоты выполняют энергетическую роль, поскольку некоторые из них (аспартат, глутамат, аланин и др.) могут превращаться в интермедиаты цикла трикарбоновых кислот.

Интенсивность поступления аминокислот в мозговую ткань и выход АК из нее, использования карбонового скелета моносахаридов для синтеза АК нейронами и глиею, а также качественный состав аминокислотного пула имеют существенные различия в зависимости от рассматриваемого отдела головного мозга, что отражает морфологическую, физиологическую и функциональную гетерогенность этого органа. Наиболее неравномерно распределены, в частности, аминокислоты, которые выполняют функцию нейротрансмиттеров.

Общее содержание свободных аминокислот в мозговой ткани значительно выше их концентрации в плазме крови и цереброспинальной жидкости - 34 мкмоль/г (в среднем). Кроме того, наблюдаются существенные различия между этими биологическими жидкостями и по качественному составу АК (таблица 4). В частности, дикарбоновые аминокислоты и их производные составляют около 75% всех свободных аминокислот головного мозга. Достаточно высокое содержание в мозговой ткани специфических производных аминокислот (N-ацетиласпартат, N-ацетил-аспартил-глутамат, цистатионин, таурин, глутатион).

Чрезвычайно важное значение для функционирования нервной ткани имеют глутаминовая, аспарагиновая кислоты, цистеин и глицин.

Таблица 4. Сравнение содержания аминокислот в мозговой ткани, плазме крови и церебро-спинальной жидкости (мкмоль/г)

Аминокислоты	Мозг	Плазма	Ликвор
<i>Глутамат</i>	10,6	0,05	0,23
<i>N-ацетиласпартат</i>	5,7	-	-
<i>Глутамин</i>	4,3	0,7	0,03
<i>ГАМК</i>	2,3	-	-
<i>Аспартат</i>	2,2	0,01	0,01
Цистатионин	1,9	-	-
<i>Таурин</i>	1,9	0,1	-
<i>Глицин</i>	1,3	0,4	0,01
Аланин	0,9	0,4	0,02
Серин	0,7	0,1	0,01
Все другие	2,2	1,61	0,24

Глутаминовая кислота (глутамат) содержится в головном мозге в очень больших количествах (более 10 мкмоль/г ткани) и выполняет различные функции:

- является одним из основных возбуждающих медиаторов в коре, гиппокампе, полосатом теле и гипоталамусе;
- участвует в регуляции процессов памяти;
- глутаминовая кислота, глицин и цистеин являются составными частями ряда малых и средних регуляторных пептидов мозга, таких как *глутатион*.
- производное глутамата - циклический пироглутамат входит в целый ряд нейропептидов - *люлиберина, тиролиберина, нейротензина, бомбезина* и др.
- реакции трансаминирования и окислительного дезаминирования глутамата играют энергетическую роль (это поставщики *α -кетоглутарата* - компонента цикла трикарбоновых кислот)

Глутаминсинтетаза использует глутамат в обезвреживании аммиака с образованием *глутамина*, который в больших количествах поступает через мембраны в нейроны, где присутствует фермент *глутаминаза*. Под действием этого фермента снова образуется глутамат, который используется для синтеза одного из тормозных медиаторов нервной ткани - *γ -аминомасляной кислоты (ГАМК)*. Учитывая, что биомембраны менее проницаемы для глутамата, чем для глутамина, последний можно расценивать как глиально-нейрональный транспортер глутамата.

Глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота, цистеин являются потенциальными нейротрансмиттерами возбуждения, но продукты их декарбоксилирования: *ГАМК, бета-аланин и таурин* и аминокислота *глицин*, выполняют функцию медиаторов торможения.

Большое значение для функционирования нервной ткани имеют ароматические (фенилаланин, тирозин, триптофан) аминокислоты. Аминокислоты *фенилаланин* и *тирозин* используются в нервной ткани в большей степени для формирования нейромедиаторов: *дигидроксифенилаланина (ДОФА), дофамина, норадреналина и адреналина*. *Триптофан* в нейронах головного мозга является предшественником нейромедиаторов *триптамина* и *серотонина*, но в эпифизе триптофан рассматривается в качестве главного субстрата для синтеза гормона

мелатонина, который контролирует биологические ритмы организма человека и секрецию гормонов гипофиза.

Серосодержащая аминокислота *метионин* в нейронах головного мозга используется для продукции аминокислоты *цистеин*, которая является предшественником коротких пептидов, выполняющих функцию коферментов (глутатион, коэнзим А), гормонов (вазопресин, окситоцин, нейрофизин, бомбезин и другие), таурина.

2.3. Липиды нервной ткани

Среди химических компонентов нервной ткани особое место занимают *липиды*, высокое содержание и специфическая природа которых придают ей характерные особенности. В частности, именно липиды в значительной степени обуславливают состав мембран и надмолекулярных комплексов нервных клеток. Для нервной ткани характерно большое структурное разнообразие липидов по сравнению с другими тканями. Причем, ее липидный состав практически постоянен и остается неизменным даже при воздействии многих факторов, которые приводят к изменениям липидного состава плазмы крови или тканей внутренних органов. Значительные изменения липидного состава наблюдаются лишь в период формирования и развития нервной ткани в эмбриональном периоде развития человеческого организма.

Много липидов нервной ткани находятся в прочной связи с белками, образуя сложные системы типа *протеолипидов*. Они являются не только структурными компонентами нервной ткани, но и одними из важнейших факторов ее функциональной активности.

В нервной ткани преобладает содержание полярных фосфолипидов при незначительном количестве холестерина и его эфиров (таблица 5).

В сером веществе головного мозга фосфоглицеридов составляют более 60% от всех липидов, а в белом веществе - около 40%. Напротив, в белом веществе содержание холестерина, сфингомиелина и, особенно, цереброзидов

выше, чем в сером веществе. Сфингомиелины, цереброзиды, ганглиозиды, трифосфоинозитиды являются специфическими липидами нервной ткани.

Таблица 5. Липидный состав нервной ткани

Липиды – Общее содержание (% от сухой массы), в том числе:	Серое вещество	Белое вещество	Миелин
		32,7	54,9
Холестерин	22,0	27,5	27,7
Фосфатидилхолины	26,7	12,8	11,2
Фосфатидилетаноламины	22,7	14,9	15,6
Фосфатидилсерины	8,7	7,9	4,8
Фосфатидилинозитолы	2,7	0,9	0,6
Плазмалогены	8,8	11,2	12,3
Сфингомиелины	6,9	7,7	7,9
Цереброзиды	5,4	19,8	22,7
Ганглиозиды	1,7	5,4	3,8

С помощью газожидкостной хроматографии в головном мозге обнаружено более 50-ти высших жирных кислот с длиной цепи от 12 до 26 углеродных атомов, среди которых найдены насыщенные, полиненасыщенные (1-6 двойных связей), гидроксильированные, с нечетным количеством углеродных атомов высшие жирные кислоты. Характерной особенностью нервной ткани является относительно большое содержание длинноцепочечных полиеновых кислот (C20:4, C22:5, C22:6). Изменение количественного и качественного состава этих кислот приводит к нарушению функциональной деятельности головного мозга.

Особая роль фосфолипидов в построении мембран определяется их следующими характеристиками:

- Амфифильность (сочетание гидро- и липофильных свойств в одной молекуле);

- Четкая ориентация на границе раздела фаз (полярные группы направлены в водную среду, а неполярные изолированы от неё);
- Способность к самопроизвольному плотному самоупаковыванию с формированием барьера для диффузии молекул;
- Возможность образования сферических, цилиндрических и ламинарных мицелл.

Липидный состав мембран нервной ткани является генетически детерминированным. Расположение липидных молекул в различных слоях мембраны происходит в соответствии с их стереоконфигурацией, общим зарядом, особенностями состава, степени гидратации полярных групп и др., что создает структурно-функциональную асимметрию мембран. Так, например, во внутреннем слое находится $2/3$ ненасыщенных жирных кислот, большая часть фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина. Асимметрия мембран поддерживается транспортом липидов, который может быть спонтанным, везикулярным или происходить с помощью высоко- и малоспецифических липидпереносящих белков.

Четкая организованность липидного слоя мембран не лишает его большой динамичности, обусловленной четырьмя возможными типами перемещений липидов: латеральной или вращательной диффузией, вертикальными колебаниями и особыми транслокационными ферментативными процессами (так называемый флип-флоп, который происходит, например, при двухстадийном мембранном синтезе фосфатидилхолина из фосфатидилмоноэтаноламина под действием метилтрансферазы I и II). Необходимо отметить, что транслокационные процессы часто являются факторами, стимулирующими важные функциональные свойства мембраны: связывание рецепторов с лигандами, кальций-обусловленное высвобождение медиаторов, активация АТФаз и прочее.

Липиды характеризуются замечательным свойством - способностью к фазовым переходам в физиологических условиях (гелеобразное и жидкостно-

кристаллическое состояния), что имеет первостепенное значение при проведении возбуждения по мембране.

Присутствие липидов в миелиновой оболочке обуславливает ее чрезвычайно высокое электрическое сопротивление, достигающее в некоторых нейронах 1000 Ом/см^2 поверхности.

2.4. Углеводы нервной системы

Хотя в мозговой ткани имеются гликоген и глюкоза, по сравнению с другими тканями она бедна углеводами. Общее содержание глюкозы в головном мозге различных видов млекопитающих составляет в среднем 1-4 мкмоль, а гликогена - 2,5-4,5 мкмоль на 1 грамм ткани.

Интересно отметить, что общее содержание гликогена в мозге эмбрионов и новорожденных млекопитающих значительно выше, чем в мозге взрослых особей. Например, у новорожденных мышей в отличие от взрослых особей уровень гликогена в нём в 3 раза выше. У человека по мере роста и дифференцировки мозга концентрация гликогена также быстро снижается и остается относительно постоянной на протяжении всей жизни взрослого человека.

Между глюкозой и гликогеном мозговой ткани имеет место тесная связь, которая выражается в том, что при недостаточном поступлении глюкозы из крови гликоген головного мозга является источником глюкозы, а глюкоза при ее избытке - исходным материалом для синтеза гликогена. Использование гликогена в мозге по сравнению с глюкозой не играет существенной роли в энергетическом отношении, поскольку содержание гликогена в головном мозге невелико.

Однако в условиях кратковременной ишемии головного мозга распад гликогена может на короткое время восполнить пул свободной глюкозы, включающейся в анаэробный гликолиз, таким образом поддержать потребности нейронов в энергии АТФ. В мозговой ткани присутствуют также промежуточные продукты обмена углеводов (см. таблицу 6).

Таблица 6. Содержание некоторых метаболитов обмена углеводов в мозге крыс

Метаболит	Среднее содержание (мкмоль/г ткани)
Глюкозо-6 фосфат	0,039-0,049
Фруктозо-6-фосфат	0,017-0,023
Фруктозо-1,6-дифосфат	0,010-0,017
Диоксиацетон-фосфат	0,024
3-фосфоглицераль	0,021-0,046
3-фосфоглицерат	0,085-0,100
2-фосфоглицерат	0,010-0,016
Фосфоенолпируват	0,035-0,097
Пируват	0,120-0,190
Лактат	1,26-1,70

2.5. Адениловые нуклеотиды и креатинфосфат

В мозговой ткани около 84% всех свободных нуклеотидов приходится на долю адениловых. Большую часть других нуклеотидов составляют производные гуанина. Содержание нуклеотидов и креатинфосфата в головном мозге составляет в среднем (в мкмоль/г сырой массы) соответственно: АТФ - 2,3-2,9 (АДФ - 0,3-0,5; АМФ - 0,03-0,05), ГТФ - 0,2-0,3 (ГДФ - 0,15-0,20), УТФ - 0,17-0,25; креатинфосфат - 3,50-4,75.

В целом, количество высокоэнергетических (содержащих макроэнергетические связи) соединений в нервной ткани невелико. За счет резерва лабильных фосфатов без доступа кислорода мозг может «просуществовать» немногим более минуты. Распределение основных макроэнергетических соединений примерно одинаково во всех отделах мозга. Интенсивность обновления богатых энергией фосфор-содержащих соединений в головном мозге очень высока.

Именно этим можно объяснить, что содержание АТФ и креатинфосфата в мозговой ткани характеризуется значительным постоянством.

Содержание циклических нуклеотидов в головном мозге значительно выше, чем в других тканях: уровень цАМФ в среднем 1-2 нмоль, а уровень цГМФ - до 0,2 нмоль на 1 грамм ткани. Для мозга характерна также высокая активность ферментов метаболизма циклических нуклеотидов. Большинство исследователей считают, что циклические нуклеотиды участвуют в синаптической передаче нервного импульса.

Интересен тот факт, что мозговые клетки не могут синтезировать пиримидины (отсутствует фермент карбамоилфосфатсинтаза). Они обязательно должны поступать из крови - гематоэнцефалический барьер для них абсолютно проницаем, как и для пуриновых нуклеотидов, но, в отличие от пиримидиновых, они синтезируются в нервной ткани.

2.6. Минеральные вещества головного мозга

В нервной ткани содержатся различные минеральные соли, представленные в виде диссоциированных катионов и анионов. Среди катионов преобладают Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , а среди анионов - Cl^- , HCO_3^- и фосфаты. Катионы распределены в головном мозге относительно равномерно в сером и белом веществе. Содержание фосфатов в белом веществе выше, чем в сером. Сравнительная характеристика содержания наиболее важных ионов в клетках мозга и в плазме крови приведена в таблице 7.

Из данных таблицы 7 видно, что концентрация ионов Na^+ , K^+ а также Cl^- в мозге резко отличается от их концентрации в плазме крови.

Количественное соотношение неорганических анионов и катионов в мозговой ткани свидетельствует о дефиците анионов. Расчет показывает, что для покрытия дефицита анионов нужно в 2 раза больше белков, чем их есть в мозговой ткани. Принято считать, что дефицит анионов, который остается, покрывается за счет липидов. Вполне возможно, что участие липидов в ионном балансе - одна из их функций для головного мозга.

Таблица 7. Содержание основных минеральных компонентов в ткани головного мозга и в плазме крови человека

Ион	Ткань мозга (мкмоль/кг)	Плазма крови (мкмоль/л)
Na ⁺	57	141
K ⁺	96	5
Ca ²⁺	1	2,5
Cl ⁻	37	101
HCO ₃ ⁻	12	28

Кроме того, в клетках мозга есть разные микроэлементы в виде ионов (например, Cu²⁺, Mn²⁺, Zn²⁺ и др.), которые принимают участие в активации многих металлозависимых ферментов. Количество микроэлементов в нейроне зависит от его функционального состояния. Так, например, при рефлекторном или кофеиновом возбуждении содержание меди и марганца в нейроне резко снижается. Особую роль среди микроэлементов в клетках мозга играет Zn²⁺, который является не только компонентом металлозависимых ферментов, но и фактором стимуляции транскрипции, участником механизмов нейрохимической передачи импульсов. Значительные его концентрации обнаружены в пресинаптических везикулах и синаптической щели сразу после стимуляции нейронов; он оказывает влияние на функцию белков-рецепторов и функцию потенциал-зависимых ионных каналов, в частности может изменять активность глутаминовых NMDA-рецепторов.

3. ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА НЕРВНОЙ ТКАНИ

Практически все вещества, необходимые для активно протекающих процессов метаболизма, доставляются в нервные клетки в виде катионов, анионов, растворенных в плазме крови. Если структура вещества липофильна, то используются специальные транспортные белки плазмы крови с

формированием комплексов мицеллярной природы. Таким же образом из нейронов удаляются продукты метаболизма.

Мозговая ткань обильно снабжена кровеносными сосудами: каждый крупный нейрон имеет несколько собственных капилляров, а группы мелких клеток - общую капиллярную сеть. Наиболее густая сеть сосудов находится в коре больших полушарий (до 10% ее объема), в отдельных слоях которой средняя ее длина у человека достигает 1 м на 1 мм³ ткани мозга. Кровь протекает через мозг в 5-7 раз быстрее, чем через мышцы в состоянии покоя. Большое значение имеет также возможность постоянного рационального перераспределения кровотока в мозге, в результате чего активные в данный момент времени участки нервной ткани получают значительно больше крови, чем те, что находятся в покое.

3.1. Понятие о гемато-энцефалическом барьере (ГЭБ)

Основными структурами ГЭБ считают: 1) эндотелиальные клетки мозговых капилляров; 2) базальную мембрану, состоящую из фибриллярного и клеточного слоев; 3) тканевые базофилы (перипиты и тучные клетки); 4) астроцитарные сосудистые (периваскулярные) ножки, покрывающие до 85% поверхности капилляров.

Периваскулярные отростки астроцитов контролируют микроциркуляторное русло в сером и белом веществе головного мозга. Мембраны смежных отростков очень плотно соединены друг с другом, что исключает возможность проникновения веществ, минуя астроциты. На участие астроцитов в транспорте веществ между кровеносными капиллярами и нейронами указывает наличие в них пиноцитозных везикул. Астроцитарная муфта не только обеспечивает опору и транспорт веществ к нейронам, но и создает некоторый резерв кислорода, необходимый нервным клеткам в экстремальных случаях.

Проникновение большинства веществ в серое вещество происходит в 3-4 раза быстрее, чем в белое. Полагают, что это различие соответствует разнице в

длине капилляров в расчете на единицу объема ткани серого и белого вещества и, таким образом, может быть обусловлено большей площадью поверхности эндотелия капилляров в сером веществе, что говорит о практически одинаковой проницаемости эндотелия капилляров. Существование ГЭБ обеспечивает не только защитную функцию, но позволяет сохранить специфическую внеклеточную среду для нейронов, т.е. гомеостаз. Так, содержание в головном мозге аскорбиновой кислоты, аминокислот, фолиевой кислоты сохраняется постоянным при снижении или повышении их концентрации в сыворотке крови.

Еще одно важное обстоятельство – ГЭБ непроницаем для большинства нейромедиаторов. Считается, что одной из функций ГЭБ является задержка нейромедиаторов в мозге после освобождения их в синапсах путем активного поглощения отростками астроцитов, окружающих синаптические области, и, возможно, транспорта для повторного использования аксонами, что препятствует их потере и появлению их нежелательных эффектов в других тканях. Не исключается, что отростки астроцитов индуцируют образование и поддерживают сохранность плотных контактов в эндотелии, подавляя пиноцитоз. Обычный перенос растворенных в плазме веществ через барьер определяется физико-химическими свойствами проникающего вещества или раствора. Именно свойства вещества определяют вероятность того, может ли оно покинуть воду или белки плазмы и войти в люминарную мембрану, пересечь антилюминарную мембрану и проникнуть в интерстициальное пространство мозга. По отношению к люминарной мембране рассматривают 4 класса молекул: вода плазмы, белки плазмы, липиды мембраны и белки мембраны. Чем выше сродство проникающего вещества к мембранным компонентам по сравнению с плазменными компонентами, тем больше вероятность того, что данное вещество сможет преодолеть ГЭБ. Например, глюкоза имеет сродство к воде плазмы, но легко входит в мембрану за счет специфических взаимодействий с мембранными белками-носителями, к которым имеет высокое сродство.

3.2. Обмен углеводов, энергообеспечение нервной ткани в норме и их нарушения

Основной особенностью обмена веществ в нейроне является его высокая интенсивность и преобладание аэробных процессов. Хотя вес мозга по отношению к весу тела составляет всего 2%, потребление им кислорода (в покое) достигает у взрослых 20-25% от общего его потребления организмом, а у детей - 50%. Интенсивность утилизации O_2 снижается по мере перехода от передних отделов мозга в задние отделы: от коры до подкорковых структур и к базальным ганглиям.

Расход кислорода на 1 грамм ткани мозга составляет: нейронами - 260-1080 микромоль/ч, а клетками нейроглии - 50-200 мкмоль/ч. Нарушение поступления кислорода неизбежно приводит к необратимым изменениям в деятельности нервных клеток: в спинном мозге - через 20-30 минут, в стволе головного мозга - через 15-20 минут, а в коре больших полушарий - уже через 5-6 минут. Периферические структуры нервной системы потребляют всего около 3% кислорода по сравнению с эквивалентным по массе количеством мозговой ткани.

Энергозатраты мозга составляют $\frac{1}{6}$ - $\frac{1}{8}$ суточных затрат организма человека. Интенсивность обмена энергии в нейроне зависит от его функционального состояния, о чем свидетельствует значение дыхательного коэффициента: в покое он равен 0,8, а при возбуждении - 1,0.

В процессе катаболизма в нейронах образуются макроэргические фосфаты - АТФ и креатинфосфат. Наиболее энергоемким процессом, потребляющим до 40% образованного в нервных клетках АТФ, является функционирование мембранной Na^+/K^+ -АТФазы (Na^+/K^+ -«насоса»), которая обеспечивает активный транспорт этих ионов через мембрану против градиента концентрации, компенсируя их постоянный поток через соответствующие ионные каналы при проведении нервных импульсов. Кроме того, АТФ используется во многих биосинтетических реакциях.

Для нормальной работы мозга необходима постоянная поддержка четкого соответствия между уровнем функциональной активности нейронов и достаточным ее энергетическим обеспечением. Так, рост энергетических потребностей нервных клеток при повышении их активности требует адекватного усиления энергообразования (прежде всего, увеличение поступления кислорода и субстратов для интенсификации аэробных процессов). Обеспечение этого соответствия реализуется, главным образом, на метаболическом уровне.

Вследствие стимулирующего влияния на кровоток ионов калия и протонов, которые накапливаются во внеклеточной среде при деполяризации клеточных мембран и при проведении нервного импульса, происходит существенное усиление локального кровотока в активно работающих участках мозга (обеспечение повышенной доставки туда глюкозы и кислорода).

Уменьшение величины отношения АТФ/АДФ при возбуждении нейронов приводит к росту активности ключевых ферментов основных путей, обеспечивающих энергопотребности головного мозга - аэробного гликолиза и цикла трикарбоновых кислот (ЦТК). В митохондриях нейронов практически единственным источником образования ацетил-КоА для ЦТК является окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты с участием ферментов пируватдегидрогеназного комплекса. Нервная ткань оказывается очень чувствительной к любым нарушениям функционирования ферментов этого комплекса, в частности к дефициту витаминных производных: тиаминпирофосфат (ТПФ, В1), никотинамидадениндинуклеотид (НАД⁺, В3) коэнзим А (В5), флавинадениндинуклеотид (ФАД, В2), липоевая кислота.

Головному мозгу человека необходимо около 100 г глюкозы в сутки. Примерно 90% утилизированной в нем глюкозы окисляется до CO₂ и H₂O с участием ферментов трех фаз аэробного окисления: 1-я - аэробный гликолиз, 2-я - окислительное декарбоксилирование пирувата, 3-я - ЦТК. За 1 минуту в тканях головного мозга, весом в среднем 1,5 кг, окисляется 75 мг глюкозы, то есть примерно 100 г ткани мозга потребляют в среднем 5 мг глюкозы за 1

минуту. Концентрация глюкозы в клетках головного мозга составляет около 50 мг на 100 г ткани. Следовательно, количество глюкозы, имеющееся в головном мозге, достаточно лишь на 10 минут жизни человека. Данный расчет, а также величина артериовенозной разницы глюкозы показывают, что основным субстратом тканевого дыхания головного мозга является глюкоза, которая должна постоянно поступать из крови.

Транспорт глюкозы через мембрану клетки нервной ткани осуществляется с помощью двух механизмов. Существуют следующие переносчики глюкозы: 1) натрий зависимые, которые транспортируют глюкозу против градиента её концентрации; 2) натрий независимые, осуществляющие перенос глюкозы по градиенту её концентрации с использованием механизма облегченной диффузии (их обозначают GLUT). Оба механизма представлены в головном мозге рядом белков-переносчиков с различными сродством к глюкозе, активностью, распределением в отделах головного мозга и в клетках нервной ткани. GLUT1 представлен в нервной ткани в двух изоформах: 1-я - более гликозилированная, продуцируется микрососудами головного мозга и осуществляет транспорт глюкозы через гематоэнцефалический барьер; 2-я - менее гликозилированная, локализована в телах и отростках астроцитов, отсутствует в аксонах, нейрональных синапсах и в микроглии. Следует отметить, что глюкоза транспортируемая в астроциты, включается в анаэробный гликолиз с превращением до лактата, который далее в телах нейронов используется в качестве энергоисточника. Интересен факт стимуляции GLUT1 в астроцитах интерлейкином IL-1 β (участвует в механизме развития воспаления), что может сопровождаться гибелью нейронов (исследование было проведено на культуре нейронов). GLUT2, локализованный в гипоталамических нейронах, рассматривают в качестве сенсора глюкозы в тесной корреляции с содержанием глюкозы в порции пищевых продуктов. В нейронах гиппокампа предполагают участие переносчика GLUT2 в регуляции синаптической секреции нейромедиаторов. В настоящее время считают, что активность и содержание GLUT3 превосходит GLUT1 примерно в пять раз в

аксонах и дендритах нейронов коры больших полушарий головного мозга (БПГМ). Удельное содержание GLUT3 находится в прямой зависимости от церебральной потребности в глюкозе. GLUT5 находится преимущественно в микроглии и участвует, главным образом, в транспорте фруктозы. Активность переносчиков глюкозы GLUT2 и GLUT8 контролируется инсулином, и проявляется главным образом в нейронах коры БПГМ, мозжечке и в гиппокампе. Инсулин стимулирует движение GLUT2 из цитоплазмы в клеточную мембрану для задачи: транспортировать глюкозу внутрь клетки. Переносчик GLUT8 обуславливает транспорт глюкозы из цитоплазмы в эндоплазматический ретикулум, участвуя в восстановлении резерва глюкозы в цитозоле после гликозилирования белков.

Первой реакцией вовлечения свободной глюкозы, поступающей в клетки мозга из крови, в различные метаболические процессы, является реакция ее фосфорилирования при действии гексокиназы (в головном мозге обнаружены две из четырех известных изоформ этого фермента). Именно таким путем в мозговых клетках образуется 90-95% глюкозо-6-фосфата (в других тканях глюкозо-6-фосфат образуется главным образом в результате гликогенолиза или глюконеогенеза). Итак, в отличие от всех других тканей, в нервной ткани для регуляции углеводного обмена, а соответственно и для энергообразования, особое значение имеет *гексокиназная реакция*. Высокая скорость потребления глюкозы нервными клетками обеспечивается, прежде всего, именно работой высокоактивной гексокиназы мозга. Она отличается низким значением K_m , высокой V_{max} и в 20 раз большей активностью, чем соответствующий изофермент в других тканях. Активность гексокиназы в клетках мозга составляет 350-450 мкмоль субстрата/г/ч (для сравнения: в скелетных мышцах - 100-120 мкмоль/г/ч, а в печени всего 25-30 мкмоль/г/ч). Причем данный фермент в телах нейронов расположен в непосредственной близости от митохондрий, или прямо на их наружной мембране, что, по мнению многих исследователей, обеспечивает наиболее быстрое и эффективное фосфорилирование глюкозы за счет концентрации АТФ, которая синтезируется

в этой органелле. Вместе с тем, гексокиназа мозга не является ключевым ферментом метаболизма глюкозы. Ключевые ферменты ее метаболизма в нервной ткани - это фосфофруктокиназы и изоцитратдегидрогеназы. Причем, активность изоцитратдегидрогеназы максимальная даже при нормальном уровне утилизации глюкозы мозгом в состоянии покоя, поэтому при повышенном энергопотреблении нет возможностей ускорения реакций цикла трикарбоновых кислот.

Глюкозо-6-фосфат в дальнейшем может быть использован в качестве исходного субстрата для нескольких метаболических процессов (рис.18). Интенсивность его использования в том или ином метаболическом пути зависит от соотношения активности ферментов, которые конкурируют за него.

Благодаря этим и другим механизмам регуляции, функциональная активность мозга и его энергетический обмен тесно взаимосвязаны, что позволяет говорить о едином энерго-информационном состоянии головного мозга. Исследования, проведенные на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях, показали, что энергоснабжающие процессы (аэробный гликолиз, ЦТК и связанное с ним окислительное фосфорилирование) в клетках нервной ткани протекает по обычной схеме, практически ничем не отличаясь от таковых в других тканях.



Рис. 18. Главные пути метаболизма глюкозо-6-фосфата: 1 - гексокиназа; 2 - глюкозо-6-фосфатаза (отсутствует в нервной ткани) 3 - фосфогексоизомеразы; 4 - фосфофруктокиназа; 5 - глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа; 6 - фосфоглюкомутаза; ПФЦ - пентозофосфатный цикл.

Синтез гликогена протекает в нейронах активно в раннем детском возрасте. Фосфоглюкомутаза активна у взрослых в направлении образования УДФ-глюкозы, из которой в нервной ткани взрослого человека продуцируется УДФ-глюкуроновая кислота.

Специфичность обмена энергии в нервной ткани обусловлена, главным образом, особенностью механизмов регуляции активности ключевых ферментов, находящихся в точках пересечения различных метаболических путей.

Изменения в процессах тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в нервных клетках влияют на функциональную активность головного мозга. Наиболее ярким примером является состояние гипоксии, которое может вызвать (в зависимости от степени выраженности) различные нарушения функции нервных клеток. При кислородном голодании мозг получает энергию только за счет процессов анаэробного гликолиза, поэтому прекращение доступа кислорода даже на 10-15 секунд нарушает энергетику нервных клеток. В целом для организма человека это проявляется наступлением обморочного состояния.

Мозговая ткань способна к достаточно интенсивному анаэробному гликолизу. Значение этого явления пока недостаточно понятно, ведь гликолиз как источник энергии ни в коей мере не может сравниться по эффективности с тканевым дыханием в головном мозге. Интересно, что в клетках мозга, в отличие от других тканей, около 10% общей активности лактатдегидрогеназы проявляется в митохондриях. Считается, что это способствует более полному и эффективному использованию конечных продуктов гликолиза в качестве энергоисточников. Кроме этого известно, что в нейронах преобладает «аэробная» изоформа лактатдегидрогеназы - ЛДГ1, а в глиальных клетках «анаэробная» - ЛДГ5.

В условиях гипоксии, интенсивно протекающие процессы катаболизма приводят к накоплению кислых продуктов. Лактат вызывает более выраженные сдвиги pH, чем углекислота, образующаяся в результате аэробного окисления;

при этом возникший ацидоз в большинстве случаев снижает возбудимость нейронов.

Результаты проведенных *in vivo* исследований на животных по утилизации ^{14}C -глюкозы выявили существенные различия интенсивности различных путей ее метаболизма в головном мозге и в других органах, в частности в печени (таблица 8).

Образование НАДФ-Н, который используется в нервной ткани в основном для синтеза жирных кислот и стероидов, обеспечивается сравнительно высокой скоростью протекания в ней пентозофосфатного пути распада глюкозы.

Таблица 8. Интенсивность отдельных путей метаболизма глюкозо-6-фосфата в головном мозге и в печени.

Метаболический путь	Процентная часть глюкозо-6-фосфата (%)	
	мозг	печень
Аэробный гликолиз и ЦТК	80-90	20
Синтез гликогена	5-7	20-25
Образование свободной глюкозы	следы	до 50
Пентозофосфатный путь	2-3	5-10
Другие реакции	до 5	5-10

Пентозофосфатный путь метаболизма глюкозы, как источник НАДФ-Н, необходимого для синтеза специфических липидов (прежде всего при миелинизации нервных волокон), а также для образования рибозо5-фосфата (исходного субстрата синтеза нуклеотидов), играет важную роль в нервной ткани в период эмбриогенеза и у новорожденных до 1 года. В головном мозге

взрослых людей относительно высокая активность ключевых ферментов этого пути наблюдается только в нейроглии.

3.3. Метаболизм аминокислот и белков в нервной ткани здорового человека и его нарушения при некоторых заболеваниях ЦНС

Особенности обмена белков в нервной ткани

Современное представление о динамическом состоянии белков в нервной ткани было установлено благодаря исследованиям с применением методов радиоизотопной индикации (А. Палладин, Д. Рихтер, А. Лайта и др.). Начиная с конца 50-х годов XX века, при изучении метаболизма белков, ученые использовали различные С-, Н- или S-меченые аминокислоты в данном биосинтезе. В экспериментах было показано, что белки и аминокислоты в головном мозге взрослого животного метаболизируют интенсивнее, чем в других органах и тканях. Выявлено, что белки головного мозга находятся в состоянии активного обновления, об этом свидетельствует быстрое включение в их молекулы меченых изотопами аминокислот. Однако в разных отделах мозга скорость синтеза и распада белковых молекул неодинакова. Белки серого вещества (в БПГМ) и белки мозжечка отличаются особенно большой скоростью обновления. В отделах мозга, богатых структурами, проводящими электрический импульс (белое вещество мозга), скорость синтеза и распада белковых молекул меньше.

При различных функциональных состояниях ЦНС наступают изменения в интенсивности обновления белков. Так, при действии на организм животных возбуждающих агентов (фармакологические средства или электрический ток) в головном мозге усиливается интенсивность обмена белков. Возбуждение нервной системы сопровождается повышением содержания аммиака в нервной ткани. Это явление наблюдается как при раздражении периферических нервов, так и при раздражении непосредственно головного мозга. Считают, что образование аммиака при возбуждении происходит прежде всего за счет

дезаминирования АМФ. Под влиянием наркоза скорость распада и синтеза белков снижается.

Физиологическая активность нейронов всегда сопровождается увеличением количества белков и РНК в нейронах. При тормозных состояниях, при утомлении нейронов содержание этих веществ уменьшается. В процессе восстановления функциональной активности нейронов данные показатели возвращаются к исходному уровню или даже превышают его. Часть синтезированного белка компенсирует его расходы в нейроне во время активной мозговой деятельности, а другая часть перемещается по аксону (со скоростью около 1-3 мм в сутки) и, вероятно, участвует в биохимических процессах в синапсах.

Были проведены многочисленные исследования по изучению различий интенсивности метаболизма суммарных и индивидуальных белков с помощью меченых предшественников. В опытах *in vivo* при использовании ^{14}C -глутамата показано, что он в 4-7 раз интенсивнее включается в синтез белков серого вещества, чем белого. Во всех случаях интенсивность обмена суммарных белков серого вещества больших полушарий мозга и мозжечка оказалась значительно выше, чем белого вещества тех же отделов мозга, какой бы предшественник не применялся при исследовании. При этом отличие интенсивности обмена суммарных белков серого вещества по сравнению с белками белого вещества имеет место при различных функциональных состояниях организма.

Изучались также различия в интенсивности включения меченых предшественников в суммарные белки центральной и периферической нервных систем. Оказалось, что, несмотря на существенные различия в составе, метаболизме и функциональной деятельности различных отделов ЦНС и периферической нервной системы (ПНС), а также сложность и гетерогенность белков, участвующих в этих системах, суммарные белки ЦНС обновляются значительно интенсивнее, чем суммарные белки ПНС. Наивысшая интенсивность обновления белков характерна для филогенетически более

молодых и функционально активных структурных образований головного мозга.

На фоне высокой обновляемости белков мозга особого внимания заслуживают несколько достаточно инертных белков. К ним относят гистоны нейронов неокортекса - катионные белки хроматина. Во взрослом организме нейроны неокортекса не размножаются, и, по-этому, темп обновления гистонов в этих клетках очень незначительный, среднестатистические временные сроки обновления половины состава фракции гистонов измеряются десятками суток.

В головном мозге отсутствуют абсолютно инертные белки. Большинство индивидуальных белков и белковых комплексов нейронов находятся в непрерывной перестройке, обусловленной их участием в функциональной деятельности нейронов и нейроглии. К реакциям такого типа следует отнести аминирование и дезаминирование аминокислотных остатков в структуре данных белков мозга. Частичное обновление отдельных фрагментов белковой молекулы может сопровождаться изменением активности. Это доказано в экспериментах с культурами клеток нервной ткани.

Особенности обмена аминокислот в нервной ткани

В опытах *in vivo* при применении в качестве предшественника равномерно меченой $^{14}\text{C}_1$ -глюкозы оказалось, что по интенсивности её образования за счет аминокислот органы можно расположить в следующем порядке:

головной мозг > кровь > печень > селезенка и легкие > мышцы

Аналогичная картина наблюдалась при использовании и других меченых предшественников. Показано, что из ^{14}C -ацетата в головном мозге интенсивно синтезируется углеродный скелет моноаминодикарбоновых кислот и, прежде всего, глутамата; из моноаминомонокарбоновых кислот нужно назвать глицин, аланин, серин.

Большинство аминокислот (за исключением тех, что превращаются при дез- и трансаминировании в промежуточные метаболиты цикла Кребса) и другие неуглеводные компоненты не могут быть источником глюкозы в

нейронах, поскольку в них отсутствует глюконеогенез. Бóльшей частью аминокислоты используются нервной тканью для специфических реакций, которые не являются одинаковыми для всех аминокислот.

Глутаминовая кислота по праву занимает центральное место в обмене аминокислот мозга. Прежде всего, она интенсивно используется в реакциях трансаминирования и тесно связана с промежуточными метаболитами ЦТК. Кроме того, глутамат принимает непосредственное участие в обезвреживании аммиака (синтез глутамина), в синтезе глутатиона - одного из компонентов антиоксидантной системы (глутатионпероксидазной), является предшественником тормозного нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Источником глутамата является его кето-аналог - α -кетоглутаровая кислота, которая в ходе реакции трансаминирования превращается в глутамат. Данная реакция протекает с большой скоростью. Активное расходование α -кетоглутарата компенсируется за счет образования из аспарагиновой кислоты другого метаболита ЦТК - оксалоацетата. Следует отметить, что образующийся ГАМК выполняет функцию тормозного нейромедиатора и затем в результате нескольких реакций (трансаминирование, окисление) также может быть превращен в янтарную кислоту, которая по циклу Кребса дает оксалоацетат. Так формируется **ГАМК-шунт**, локализованный в тканях головного и спинного мозга (рис.19).

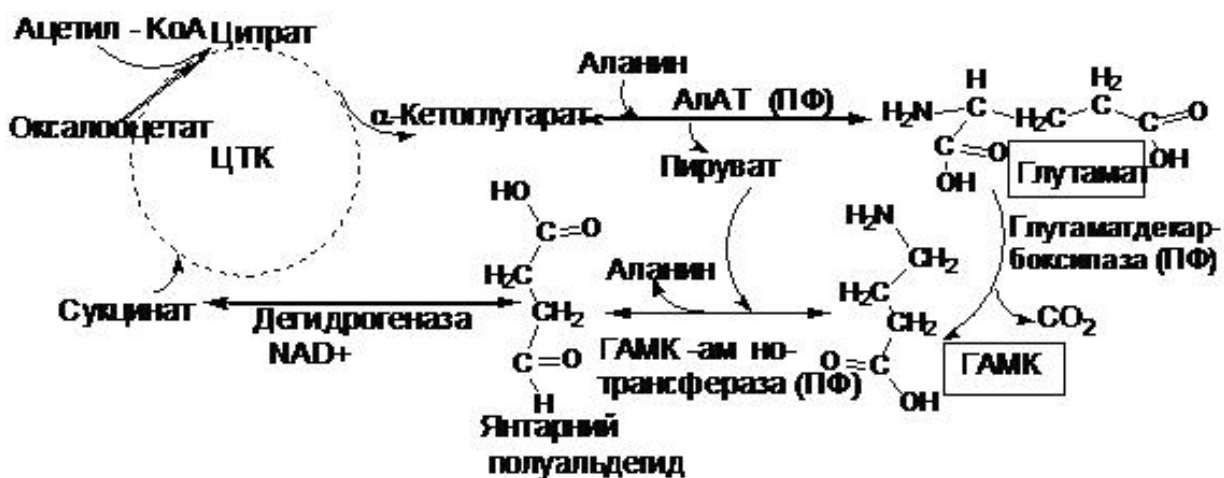


Рис.19. Реакции ГАМК-шунта в нервной ткани: АЛТ - аланинаминотрансфераза; ПФ - пиридоксальфосфат.

Содержание ГАМК, в качестве промежуточного метаболита циклического процесса, в нервной ткани значительно выше, чем в других типах тканей. На образование ГАМК в нервной ткани используется до 20% от общего количества глутамата.

Для нормального функционирования мозга нужны серосодержащие аминокислоты - **метионин** и **цистеин**. Так S-аденозилметионин (активная форма метионина) является источником мобильных метильных групп, необходимых для синтеза ацетилхолина, лецитина, метилирования катехоламинов (рис.19), гистамина, нуклеиновых кислот.

S-аденозил-метионин в реакциях трансметилирования превращается в **гомоцистеин**, который, взаимодействуя с серином, образует **цистатионин** - серосодержащий метаболит, необходимый для синтеза сульфатидов и сульфатированных глюкозаминогликанов мозга. Генетически детерминированная недостаточность **цистатионинсинтазы** - причина **гомоцистинурии**, второй по частоте аминоацидурии (после фенилкетонурии), которая сопровождается тяжелыми нервными расстройствами. Продукт окисления и декарбоксилирования другой серосодержащей аминокислоты цистеина - **таурин** выполняет функции тормозного нейротрансмиттера, так как оказывает влияние на процесс транспорта ионов кальция через мембраны нейронов.

90% всего **фенилаланина** превращается в нервной ткани в **тирозин**, который используется как предшественник синтеза нейромедиаторов: ДОФА, дофамина, норадреналина и адреналина (рис.20). При этом большое значение имеет присутствие специальных веществ: витамина пиридоксина (реакция декарбоксилирования, рис.20), S-аденозилметионина (реакция образования адреналина, рис.20), тетрагидробиоптерина (гидроксилирование фенилаланина и тирозина, рис.20). Генетические нарушения этих метаболических путей сопровождаются развитием различных нарушений ЦНС, примерами которых являются классическая фенилкетонурия (1) и болезнь Паркинсона (2).

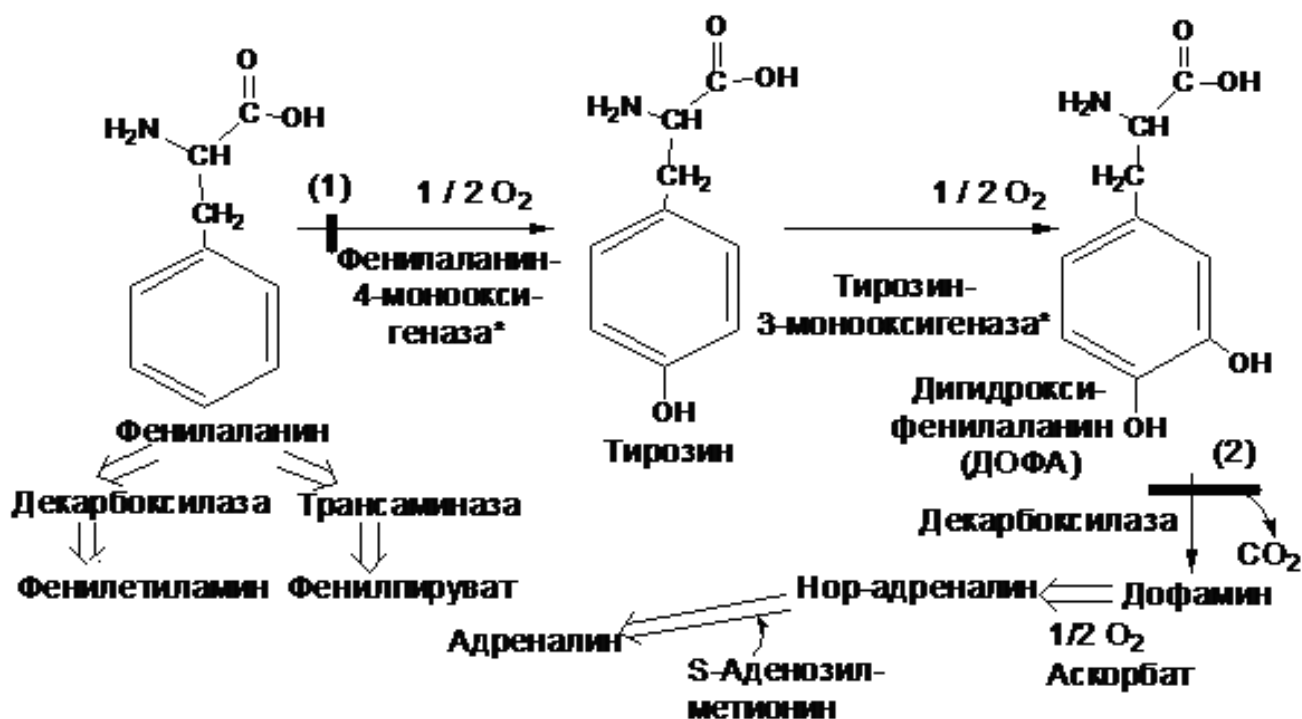


Рис.20. Основные превращения фенилаланина и тирозина в нервной ткани:

* - фенилаланин-4-монооксигеназа может быть названа фенилаланин-гидроксилазой, тирозин-3-монооксигеназу тоже можно называть тирозингидроксилазой.

Обмен триптофана в нервной ткани является также особенным, потому, что эта аминокислота является предшественником серотонина, триптамина, мелатонина (рис.21) и дополнительным источником кофермента НАД^+ , синтез которого происходит достаточно интенсивно в нейронах головного мозга в условиях дефицита никотиновой кислоты или в условиях действия эмоционального стресса на организм человека.

Нарушение аминокислотного равновесия при различных патологических состояниях интенсивно исследуется учеными с середины прошлого века. Так, например, показано, что при печеночной недостаточности в плазме крови уменьшается концентрация аминокислот с разветвленной боковой цепью (валина, лейцина и изолейцина) и увеличивается содержание ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина, триптофана), а также метионина.

В медицинской литературе известен, так называемый, коэффициент Фишера - это отношение сывороточных концентраций аминокислот с разветвленной боковой цепью к аналогичному показателю ароматических аминокислот, у здоровых людей его величина не менее 3,5, а при печеночной недостаточности этот показатель существенно снижается. В условиях фульминантной печеночной недостаточности (клинический синдром, характеризующийся внезапно развившейся энцефалопатией, вазопарезом и коагулопатией) содержание аминокислот с разветвленной боковой цепью в организме может не меняться, но повышается содержание аминокислот ароматического ряда вследствие массивных некрозов печени.

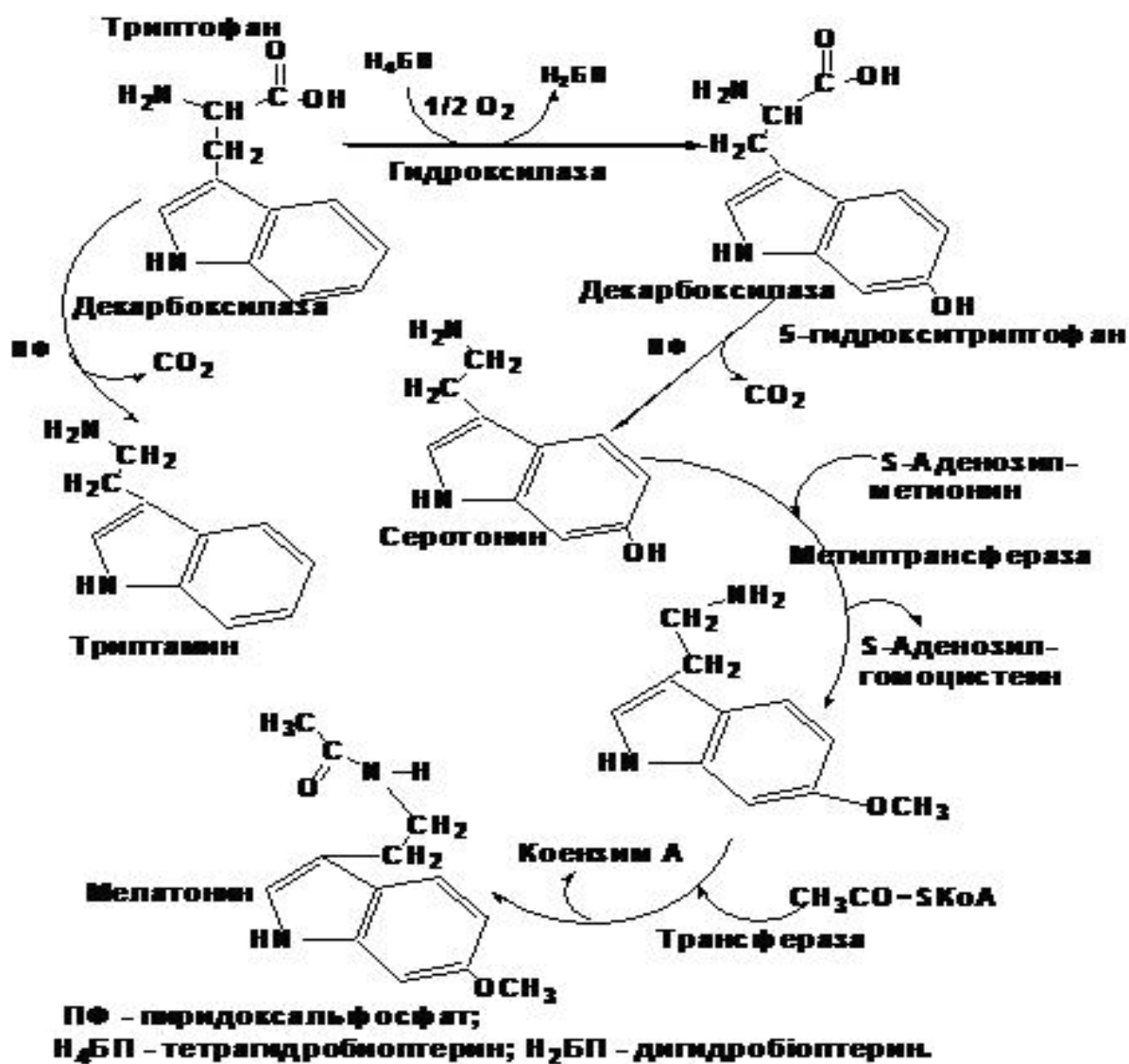
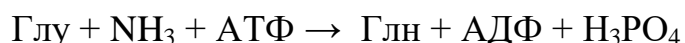


Рис.21. Основные преобразования триптофана в нервной ткани.

Аминокислоты с разветвленной боковой цепью и ароматические аминокислоты имеют общий канал их переноса через гематоэнцефалический барьер, поэтому в указанных условиях транспорт ароматических аминокислот из крови в головной мозг увеличивается. Кроме того, их проникновение в головной мозг стимулирует нарушение функциональной целостности гематоэнцефалического барьера вследствие развивающейся гипераммониемии и благодаря накоплению глутамата в астроцитах.

У здорового человека ароматические аминокислоты, как известно, служат предшественниками возбуждающих медиаторов в головном мозге - катехоламинов и серотонина. Однако в условиях избыточного накопления фенилаланина, тирозина и триптофана в клетках мозга начинают синтезироваться так называемые псевдонейротрансмиттеры, в частности октопамин (образуется из тирозина) и фенилэтиламин (образуется из фенилаланина), для которых не свойственно возбуждающее действие.

Активная утилизация биогенных аминов в нервной ткани сопровождается продукцией аммиака, его детоксикация является важным условием поддержания функциональной активности головного мозга. Дело в том, что накопление аммиака в нервной ткани способствует усилению синтеза глутамина (Глн) из глутаминовой кислоты (Глу) при действии глутаминсинтетазы :



В свою очередь, накопление глутамина в нервных клетках приводит к повышению осмотического давления, и в больших концентрациях Глн может вызвать отек мозга. Снижение концентрации Глу нарушает обмен нейромедиаторов, в частности синтез ГАМК, нарушает проведение нервного импульса и вызывает судороги. Снижение концентрации альфа-кетоглутарата вызывает снижение скорости трансаминирования аминокислот и провоцирует развитие гипознергетического состояния, так как происходит уменьшение пула альфа-кетоглутарата в ЦТК. Кроме того, накопление NH_4^+ нарушает

трансмембранный перенос ионов, в частности Na^+ и K^+ , что также влияет на проведение нервных импульсов.

До сих пор непонятной остается наличие в мозге почти полного набора ферментов орнитинового цикла, за исключением карбамоилфосфатсинтазы I и аргиназы, в результате чего мочевина здесь не образуется, и не синтезируются пиримидиновые нуклеотиды.

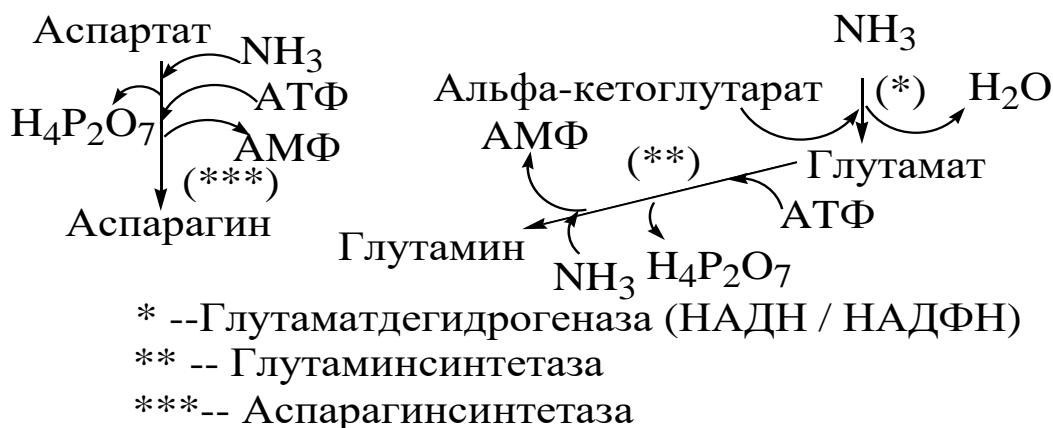


Рис. 22. Пути утилизации аммиака в нейронах головного мозга.

Основные пути утилизации аммиака в нервной ткани - это образование глутамата из альфа-кетоглутарата при действии глутаматдегидрогеназы (восстановительное аминирование альфа-кетоглутарата) и синтез двух аминокислот - аспарагина и глутамина соответственно из аспартата и глутамата (рис.22).

3.4. Метаболизм липидов и его нарушения

Липиды нервной ткани постоянно обновляются, но скорость их обновления различна и, в целом, достаточно низкая. Некоторые липиды (холестерин, цереброзиды, фосфатидилэтаноламины, сфингомиелины) обмениваются медленно - в течение месяцев и даже лет. Исключение составляют фосфатидилхолины и, особенно, фосфатидилинозиты (содержат остатки глицерина, фосфатов, спирта инозитола, жирных кислот) - они обмениваются сравнительно быстро (за несколько суток). Синтез цереброзидов и ганглиозидов протекает с большой скоростью в период миелинизации

нервных волокон. У взрослых почти все цереброзиды (до 90%) находятся в миелиновых оболочках, а ганглиозиды - в нейронах.

Сфинголипиды, особенно ганглиозиды и цереброзиды, играют чрезвычайно важную роль в процессах коммуникации нервной клетки с окружающей средой. Есть многочисленные доказательства участия этих липидов в передаче сигналов через клеточную мембрану. Структура сфинголипидов и их локализация полностью соответствуют указанной функции: липофильной частью (фрагмент церамида) они прочно соединены с липидными компонентами мембран, а гидрофильная их часть (углеводная) расположена на внешней поверхности клеток. Большая вариабельность углеводной части делает сфинголипиды структурами с избирательной специфичностью при передаче информации. Сфинголипиды являются производными аминспирта сфингозина, который активно синтезируется нервными клетками из пальмитоил-КоА и серина. N-ацилсфингозин (церамид) - исходный субстрат для синтеза различных ганглиозидов и цереброзидов.

В нервной ткани среди цереброзидов и их сульфозэфиров (сульфатидов) преобладают галактоцерамиды (рис. 23), особенно много их в белом веществе, мембранах аксонов и в миелине. Галактоцерамиды и галактосульфатиды наиболее активно синтезируются при миелинизации волокон, а ганглиозиды - в процессе дифференциации нейронов.

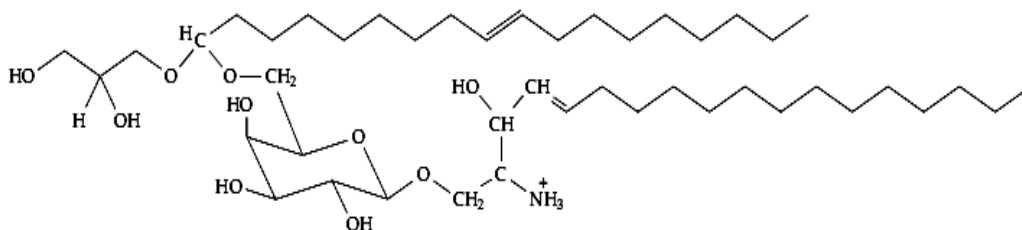


Рис.23. Структура галактоцерамида

Ганглиозиды преимущественно находятся в сером веществе, в телах нейронов. Вариабельность их олигосахаридных компонентов допускает теоретическую возможность существования очень большого количества ганглиозидов, но в настоящее время их известно около 15. Наиболее исследованы из них - GM1, GD1a, GD1b и GT1, номенклатура которых

означает: G - ганглиозид, M, D, T, Q, P - моно-, ди-, три-, тетра- или пента-сиалосодержащий (по количеству молекул N-ацетилнейраминовой кислоты), цифра 1 указывает на наличие полной углеводной структуры с конечной галактозой, цифра 2 - это первый продукт деградации, цифра 3 - второй и т.д., буквы a, b, c указывают на особенности присоединения молекул сиаловой кислоты к олигосахаридным остаткам (рис. 24):

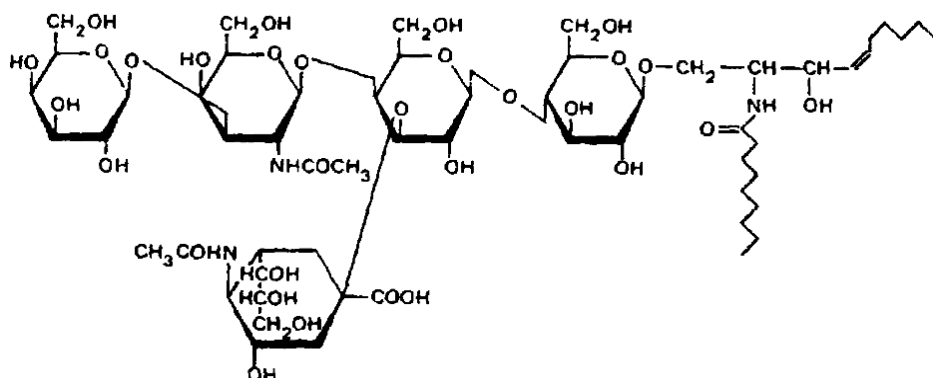


Рис. 24. Структура моносиалоганглиозида головного мозга G_{M1}

Биосинтез ганглиозидов из церамида (рис. 25) происходит путем последовательного присоединения к нему активированных УДФ-остатков моносахаридов с помощью ферментов мембраносвязанных гликозилтрансфераз, функционирующих в виде полиферментных комплексов. Это довольно редкий пример безматричного синтеза олигомерных молекул, правильная последовательность компонентов которых определяется не кодом матрицы, а соответствующим расположением ферментов на мембране.

Биологическая роль и значение сфинголипидов нервной ткани:

- сфинголипиды являются сенсорами внешних сигналов, в т.ч. при воздействии некоторых опасных бактериальных токсинов. Токсин ботулизма, например, связывается преимущественно с ганглиозидом GT1 и гликопротеинами синаптических мембран, блокируя секрецию медиаторов, а токсин столбняка - с ганглиозидом GD1a.
- вместе с гликопротеинами сфинголипиды отвечают за специфичность клеточной поверхности, распознавание и адгезию клеток (доказательством этого является изменения состава ганглиозидов трансформированных вирусами).

нейраминидаз. Нарушение активности данных ферментов - причина развития некоторых болезней «накопления» - сфинголипидозы и ганглиозидозы:

- **Болезнь Нимана-Пика** возникает при генетическом дефекте сфингомиелиназы (рис. 25, 1), это вызывает накопление сфингомиелина в нервной ткани.

- **Болезнь Гоше** обусловлена генетическим дефектом β -глюкоцереброзидазы, которая осуществляет гидролиз избыточного глюкоцереброзида, образуя глюкозу и церамиды в лизосомах нейронов (рис. 25, 2). Эта болезнь ассоциируется с накоплением глюкоцереброзида в нервной ткани.

Метахроматическая лейкодистрофия возникает у пациентов с генетическим дефектом лизосомальных ферментов, осуществляющих гидролиз сульфатидов (рис. 25, 3).

- **Болезнь Краббе** ассоциируется с генетическим дефектом β -галактоцереброзидазы, этот дефект приводит к аккумуляции галактоцереброзидов в нервной ткани.

- Липидозы ассоциируются с различными мутациями генов лизосомальных ферментов, которые необходимы для деградации ганглиозидов. Наиболее изучены болезни - **Gm1-ганглиозидоз** и **болезнь Тея-Сакса**. Gm1-ганглиозидоз - это болезнь, которая ассоциируется с накоплением в нервной ткани Gm1-ганглиозида, гликопротеинов и мукополисахаридов кератансульфатов вследствие дефицита β -галактозидазы. Болезнь Тея-Сакса возникает вследствие дефицита лизосомального фермента гексоаминидазы А, которая осуществляет гидролиз Gm2-ганглиозидов с образованием терминального N-ацетилгалактозоамина. Дефицит фермента вызывает накопление ганглиозидов в нервной ткани. Поскольку главная локализация указанных липидов - клетки нервной ткани, то все эти заболевания с самых ранних этапов проявляются тяжелыми расстройствами деятельности ЦНС.

Метаболизм мембранных липидов имеет важное значение в рецепции внешнего химического сигнала и в трансформации его во внутриклеточный эффект. Так, например, расщепление многих фосфолипидов приводит к

высвобождению арахидоновой кислоты и активации синтеза простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов, а сульфocereброзиды играют определенную роль в рецепции опиоидов и других биологически активных веществ.

Определенные нейромедиаторы после взаимодействия со специфическими рецепторами активируют фермент фосфолипазу C, которая катализирует расщепление связи в фосфатидилинозитолах между глицерином и остатком фосфата, в результате чего образуется 1,4,5-инозитолтрифосфат и диацилглицерол. Эти вещества являются вторичными посредниками в гормональной регуляции внутриклеточного метаболизма. Так, диацилглицерол активирует протеинкиназу C, а 1,4,5-инозитолтрифосфат стимулирует выход ионов кальция из «депо», вызывая повышение цитозольной концентрации Ca^{2+} . Ионы кальция влияют на активность ферментов цитоплазмы, участвуют в стимуляции белков - сократительных элементов нервных клеток (микрофиламентов), обеспечивая передвижение различных веществ в теле нервной клетки и в аксоне (особенно в период его роста). Протеинкиназа C участвует в реакциях фосфорилирования различных белков внутри нервных клеток.

Некоторые липиды выполняют защитную функцию. Так например, ганглиозиды являются активными антиоксидантами, подавляя перекисное окисление липидов. При повреждении ткани мозга ганглиозиды способствуют её репарации.

В ткани головного мозга взрослого человека содержится много холестерина (около 25 грамм). У новорожденных в головном мозге всего 2 грамма холестерина; количество его резко возрастает в первый год жизни (примерно в 3 раза), при этом биосинтез холестерина имеет место в самой мозговой ткани. У взрослых людей образование холестерина в головном мозге резко уменьшается (наблюдается очень низкая активность β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА-редуктазы - ключевого фермента синтеза холестерина). Основная часть холестерина в головном мозге взрослого человека находится в неэстерифицированном состоянии, эфиры холестерина определяются в

относительно высокой концентрации только в участках активной миелинизации нервных волокон.

4. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ГЕНЕРАЦИИ, ПРОВЕДЕНИЯ И ПЕРЕДАЧИ НЕРВНЫХ ИМПУЛЬСОВ

4.1. Химические основы возникновения и проведения импульсов

Рассмотрим химические основы возникновения и поддержания биоэлектрических потенциалов (потенциала покоя и потенциала действия). Большинство исследователей придерживаются мнения, что явления электрической поляризации клетки обусловлены неравномерным распределением ионов K^+ и Na^+ по обе стороны клеточной мембраны. Мембрана обладает избирательной проницаемостью: большей для ионов K^+ и значительно меньше для ионов Na^+ . Кроме того, в нервных клетках существует механизм, поддерживающий внутриклеточное содержание ионов натрия на низком уровне вопреки градиенту концентрации. Этот механизм получил название натриевого насоса. При определенных условиях возможно резкое увеличение проницаемости мембраны для ионов K^+ .

В состоянии покоя внутренняя сторона клеточной мембраны заряжена электроотрицательно по отношению к внешней поверхности. Объясняется это тем, что количество ионов Na^+ , которые «выкачиваются» из клетки с помощью натриевого насоса, не вполне точно уравнивается поступлением в клетку ионов K^+ . Часть катионов натрия удерживается внутренним слоем анионов на внешней поверхности клеточной мембраны. Таким образом, на мембранах нервных клеток за счет работы специальных АТФ-зависимых «насосов» образуется и поддерживается трансмембранная разность электрических потенциалов. Эти мембраны электрически возбудимы.

Na^+ , K^+ -АТФ-аза (рис.26:1) содержит два центра связывания ионов, один из которых (натриевый) расположен на внутренней поверхности клеточной мембраны, а другой (калиевый) – на её внешней поверхности. Специфичным

ингибитором данной транспортной системы является сердечный гликозид – **строфантин**.

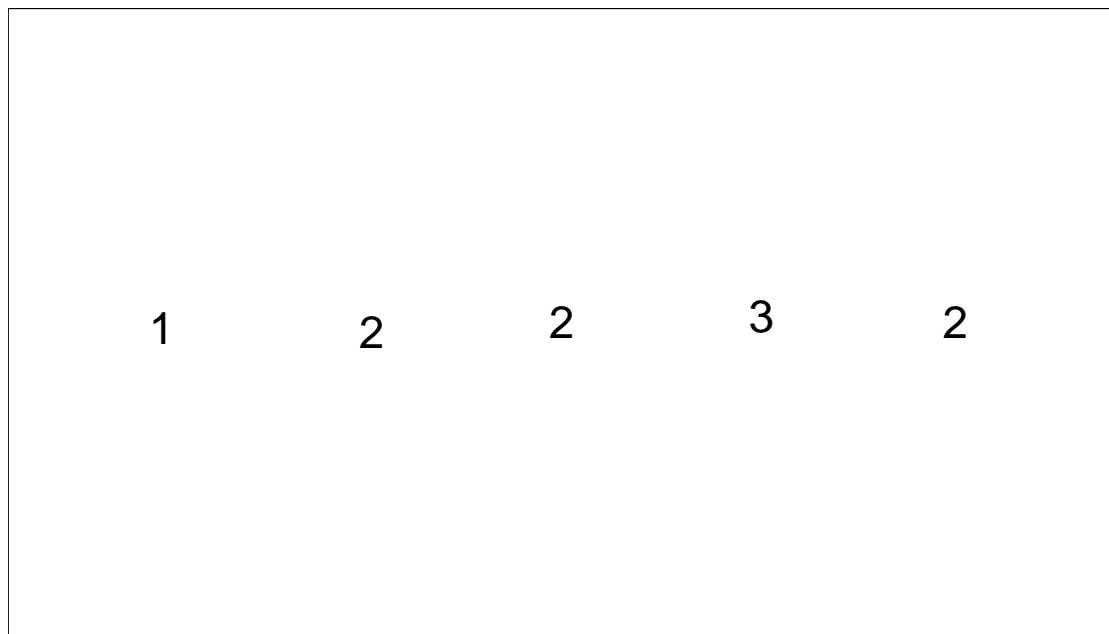


Рис.26. Транспортные системы для ионов натрия и калия в мембране нейрона: 1- Na^+ , K^+ -АТФ-аза; 2- потенциал-зависимый K^+ -канал; 3- потенциал-зависимый Na^+ -канал.

Гидролиз одной молекулы АТФ сопровождается выведением из нейрона трёх ионов натрия и закачиванием в нейрон двух ионов калия. Активность данной транспортной системы увеличивается при увеличении ионов калия в межклеточном пространстве, либо при увеличении концентрации ионов натрия внутри клетки.

Потенциал-зависимая транспортная система для ионов Na^+ (рис.26:3). Количество таких транспортных каналов сравнительно мало в цитолемме нейронов - около 10-400 на μm^2 поверхности мембраны (такая поверхность содержит около $2 \cdot 10^6$ молекул фосфолипидов). Но в узлах Ранвье нейроновых фибров их значительно больше – около 12000 каналов/ μm^2 поверхности.

При возбуждении, вызванном тем или иным агентом, селективно изменяется проницаемость мембраны нервной клетки (аксона): увеличивается для ионов Na^+ (примерно в 500 раз) и остается неизменной для ионов K^+ . В результате ионы Na^+ устремляются внутрь клетки. Компенсирующий поток ионов K^+ , что следует из клетки, несколько запаздывает. Это приводит к

возникновению отрицательного заряда на внешней поверхности клеточной мембраны. Внутренняя поверхность мембраны приобретает положительный заряд; происходит перезарядка клеточной мембраны (в частности, мембраны аксона, то есть нервного волокна), и возникает потенциал действия (или спайк). Продолжительность спайка не превышает 10^{-3} с, он имеет восходящую фазу, пик и нисходящую фазу. Нисходящая фаза (падение потенциала) связана с нарастающим преобладанием выхода ионов K^+ из клетки по сравнению с поступлением туда ионов Na^+ - таким образом мембранный потенциал возвращается к норме.

После проведения импульса в клетке восстанавливается состояние покоя. В этот период ионы Na^+ , которые вошли в нейрон при возбуждении, заменяются на ионы K^+ . Это перемещение осуществляется против градиента концентрации, поскольку ионов Na^+ во внешней среде, окружающей нейроны, гораздо больше, чем в клетке после момента его возбуждения. Движение ионов Na^+ против градиента концентрации, как отмечалось, обеспечивается натриевым насосом, для работы которого требуется энергия АТФ. В конце концов, все это приводит к восстановлению начальных градиентов концентраций катионов калия и натрия относительно мембраны, и нервная клетка становится готовой к реагированию на следующий импульс возбуждения. Вспомним, что миелиновые мембраны, которые формируются шванновскими клетками, «окутывают» нервные волокна и служат электрическим изолятором. Этот изоляционный слой покрывает большинство нервных волокон и сильно ускоряет распространение электрической волны (сигнала); при этом ионы входят в клетку и выходят из нее только в тех местах, где изолятор отсутствует. Как отмечалось выше, миелиновая оболочка состоит из фосфолипидов (в частности, из сфингомиелина), гликофлинголипидов, холестерина, а также белков. Некоторые заболевания, например рассеянный склероз, характеризуются демиелинизацией и нарушением проведения нервных импульсов. Другим не менее важным процессом для нервной ткани является

передача нервного импульса от одной нервной клетки к другой или действие на клетки эффекторного органа, что происходит при помощи синапсов.

Таким образом при возбуждении происходят обязательно следующие изменения:

1. **Структурные:** меняется конформация белков-каналов, модификация липидов мембран и др.
2. **Физические:** изменяется текучесть мембран и вязкость цитоплазмы. температура цитоплазмы; меняется электрический потенциал мембран нейроцитов.
3. **Химические:** происходит распад АТФ и выделение при этом энергии.
4. **Функциональные:** проведение возбуждения по нерву, результатом которого может быть сокращение мышцы или выделение секрета и т.д.

4.2. Строение и принципы функционирования синапсов

Синапс - это функциональный контакт специализированных участков плазматических мембран двух возбудимых клеток (греч. *Σύναψις* от *συνάπτειν* - занимать, пожимать руку). Первая клетка во всех синапсах (это всегда нейрон) называется пресинаптической, вторая - постсинаптической. В головном и спинном мозге нейроны образуют синапсы с большим количеством других нейронов, а в периферической нервной системе с эффекторными клетками. Синапс состоит из пресинаптического окончания, в котором находится большое количество везикул с нейротрансмиттерами, пресинаптической мембраны, синаптической щели шириной 10-50 нм и постсинаптической мембраны с белками-рецепторами. Мембраны клеток в месте контакта имеют утолщение в виде бляшек. Нервный импульс, перемещаясь по аксону, достигает пресинаптической мембраны, но он не в состоянии преодолеть возникшее перед ним препятствие - синаптическую щель. Поэтому здесь электрический сигнал преобразуется в химический (встречаются, но гораздо реже, не у млекопитающих, эволюционно более ранние электрические синапсы шириной всего 2 нм).

Пресинаптическая мембрана содержит специальные канальные белки, подобные белкам, формирующим натриевые каналы в мембране аксона. Они реагируют на мембранный потенциал, меняя свою конформацию и формируя кальциевые каналы. В результате ионы Ca^{2+} проходят через пресинаптическую мембрану в нервное окончание по градиенту концентрации, который создается работой так называемого кальциевого насоса - Ca^{2+} -зависимой АТФазы. Повышение концентрации Ca^{2+} в нервном окончании приводит к слиянию 200-300 заполненных соответствующим химическим посредником (нейротрансмиттером) везикул с плазматической мембраной. Далее путем экзоцитоза нейротрансмиттер секретируется в синаптическую щель и взаимодействует с рецепторными белками, расположенными на поверхности постсинаптической мембраны (рис. 27).

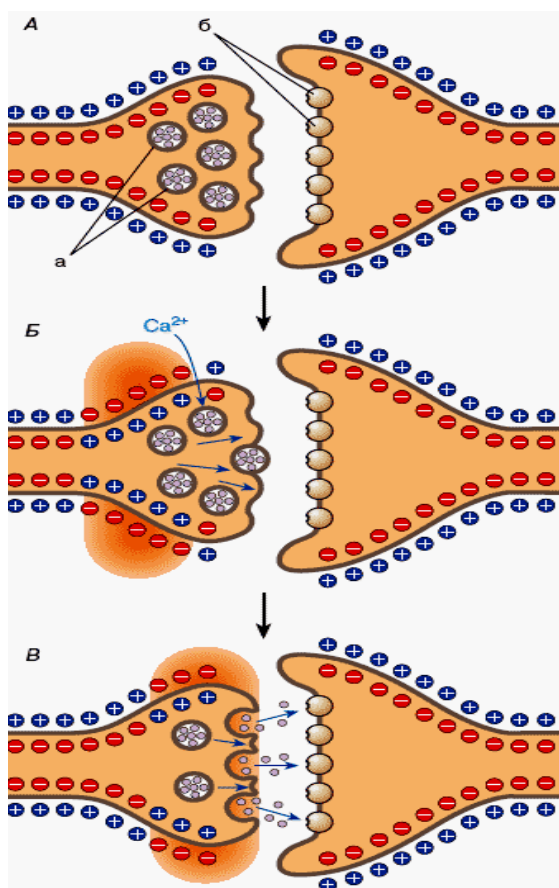


Рис. 27. Освобождение нейротрансмиттера из везикул и его выход в синапс.

А - состояние покоя: а - везикулы нейротрансмиттера, б - его рецепторы;

Б - приход в нервное окончание потенциала действия и вызванный им транспорт ионов Ca^{2+} ;

В - освобождение нейротрансмиттера из везикул в синапс с последующим взаимодействием с рецепторами постсинаптической клетки.

Среди молекулярных механизмов, которые приводят к развитию возбуждения или торможения, можно выделить следующие (рис. 27):

А. К возникновению возбуждающего постсинаптического потенциала приводят:

1) открытие натриевых каналов, которое позволяет большому количеству катионов натрия войти в постсинаптическую клетку. Это смещает внутриклеточный мембранный потенциал в положительном направлении, приближая его к пороговому для возбуждения уровню. Это наиболее распространенный способ возникновения постсинаптического возбуждающего потенциала.

2) снижение проводимости через хлоридные или калиевые каналы (или одновременно через те и другие) уменьшает диффузию отрицательно заряженных ионов Cl^- внутрь постсинаптического нейрона и диффузию положительно заряженных ионов K^+ наружу. В любом случае, результатом будет поддержка более позитивного, чем в норме, мембранного потенциала, что способствует возбуждению.

3) различные изменения внутриклеточного метаболизма постсинаптического нейрона, ведущие к нарушению клеточной активности и, в некоторых случаях, к увеличению числа возбуждающих или уменьшению числа тормозных мембранных рецепторов.

Б. К возникновению тормозного постсинаптического потенциала приводят:

1) открытие каналов для хлорид-ионов в постсинаптической мембране нейрона, которое позволяет данным анионам быстро диффундировать извне в постсинаптический нейрон, увеличивая таким образом величину отрицательного заряда внутри него. Это приводит к тормозному эффекту.

2) увеличение проводимости мембраны для ионов калия позволяет большему количеству положительных ионов диффундировать наружу, что также приводит к увеличению величины отрицательного заряда на внутренней поверхности мембраны нейрона. Это тоже приводит к тормозному эффекту.

3) активация определенных ферментов, которые, участвуя в метаболических процессах, увеличивают число тормозных рецепторов или уменьшают количество возбуждающих синаптических рецепторов.

Восприятие, преобразование, усиление и передача сигнала в постсинаптическую клетку (при необходимости, и в её органеллы) осуществляется специальными сигнал-трансдукторными системами.

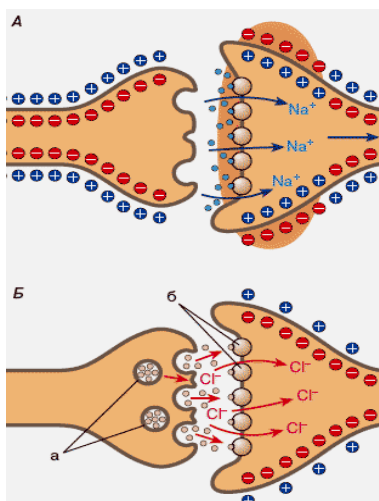


Рис. 28. Примеры последствий взаимодействия нейромедиатора с рецепторами постсинаптической клетки:

А - открытие возбуждающим медиатором Na^+ -каналов постсинаптического нейрона с его деполяризацией и генерацией в нем потенциала действия;

Б - открытие тормозным медиатором Cl^- -каналов постсинаптического нейрона с его гиперполяризацией,

(а) - везикулы ГАМК или глицина, (б) - рецепторы.

Сигнал-трансдукторные системы могут содержать регуляторные субъединицы быстрых ионных (Na^+ - или Cl^- -) каналов, либо более сложные комплексы, включающие ГТФ-зависимые G-белки, мембранные ферменты, Ca^{2+} - или K^+ -каналы, вторичные посредники и каскад действий взаимосвязанных между собой протеинкиназ (таблица 9).

Еще в 1979 Эклс и супруги Мак-Гир предложили эффекты классических быстрых нейротрансмиттеров называть ионотропными, поскольку они непосредственно влияют на ионные каналы синаптических мембран, а «медленные» эффекты - метаботропными, предполагая, что они приводят к определенным изменениям метаболических процессов в постсинаптическом нейроне (см. рис.17, с.38). В 1980 это было подтверждено Грингард Р. с сотрудниками, которые обнаружили, что взаимодействие дофамина с соответствующими мембранными рецепторами повышает в клетке содержание вторичного посредника (цАМФ), приводящее к активации протеинкиназы А, которая фосфорилирует внутриклеточные белки.

Таблица 9. Общая схема функционирования главных
сигнал-трансдукторных систем

	Системы вторичных посредников			
	ц-АМФ	инозитол-трифосфат	арахидоновая кислота	ц-ГМФ
Примеры рецепторов для медиаторов	норадреналин ($\alpha_2, \beta_1, \beta_2$) ацетилхолин (M_2)	норадреналин (α_1)	гистамин (H_1)	–
Первичный посредник	$G_s(\beta_1, \beta_2)$ $G_i(\alpha_2, M_2)$	G_q	–	–
Первичный эффектор-фермент	аденилатциклаза	фосфолипаза С	Фосфолипаза A_2	гуанилатциклаза
Вторичный посредник	ц-АМФ	инозитол-1,4,5-трифосфат и диацилглицерол	Арахидоновая кислота	ц-ГМФ
Вторичный эффектор-фермент	Протеинкиназа А	высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных депо; Протеинкиназа С	Протеинкиназы A_1, A_{2a}, A_{2b}, A_3	Протеинкиназа G

Среди них, в частности, были обнаружены и мембранные белки различных ионных каналов, которые контролируют возбудимость нейронов и обеспечивают генерацию и передачу ими нервных импульсов. Это означало, что дофамин, как и другие нейротрансмиттеры, которые способны связываться

с метаботропными рецепторами, способны модулировать возбудимость нервных клеток и их реакции на трансммиттеры, действующие через ионотропные рецепторы. В соответствии с этим, все мембранные рецепторы разделили на ионотропные (например, Н-холинорецепторы) и метаботропные (М-холинорецепторы, адренорецепторы) (рис. 29).

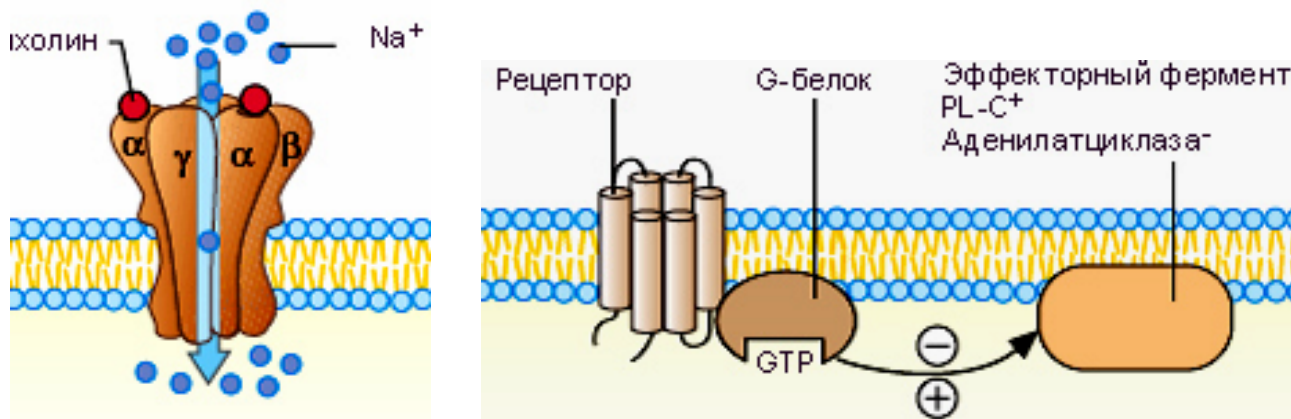


Рис. 29. Схемы строения и функционирования ионотропного (слева) и метаботропного (справа) рецепторов на примере Н и М-холинорецепторов.

Именно контактом с метаботропными рецепторами обусловлены необычно «медленное» действие целого ряда нейротрансммиттеров и их длительный (модулирующий) эффект на функции нейронов. Наиболее исследованные семейства и виды метаботропных рецепторов, их лиганды приведены в таблице 10.

Подобные трансммиттеры преимущественно используются не для передачи быстрых сигналов при восприятии раздражений, при воспроизведении речи, при движении и т.п., а для обеспечения значительно более сложных состояний нервной системы: формирование памяти, эмоций, настроения, мотиваций. Так, Эрик Кендел с сотрудниками установили, что в основе механизмов формирования кратковременной памяти лежит повышенный вход в нейрон ионов кальция, которые усиливают выделение им нейромедиатора при каждом нервном импульсе. Эти изменения происходят за счет фосфорилирования имеющих в клетке белков определенных ионных каналов по механизму, описанному Грингард Р и др..

Таблица 10. Главные семейства и виды метаботропных рецепторов
и их лиганды

Подсемейство рецепторов	Лиганд (медиатор)	Рецепторы
родопсин подобные	ацетилхолин	Мускариновые: М-холино-рецепторы (m-AChR ₁₋₅)
	норадреналин (адреналин)	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2, \beta_3$
	дофамин	D ₁₋₇ (более 20 подтипов)
	серотонин	5 НТ ₁₋₇ (более 10 подтипов)
	гистамин	H ₁₋₄
	аденозин	A _{1, A2a, A2b, A3}
	АТФ	P2Y
	энкефалины и большинство других пептидов	Энкефалиновые: μ_1 - и μ_2 -, δ -, κ_1 - и κ_2 -, σ -, ν -
Секретин- подобные	некоторые нейропептиды и гормоны (глюкагон)	глюкагоновые
метаботропные глутаматные	глутамат	GR, GIPR, GLP1R, GLP2R
	ГАМК	ГАМК _B

Долговременная память обеспечивается экспрессией отдельных генов и синтезом новых белков через активацию (путем фосфорилирования) так называемых факторов транскрипции, что часто приводит к изменению формы и морфо-функционального состояния синапса в целом (рис. 30). Блокирование синтеза белков в нервных клетках приводит к нарушениям долговременной памяти, а кратковременная остается невредимой. Главные компоненты этих процессов, очевидно, оставались практически неизменными на протяжении

многих тысяч лет эволюции нервной системы, поскольку они очень похожи в совершенно разных по уровню организации живых организмах.

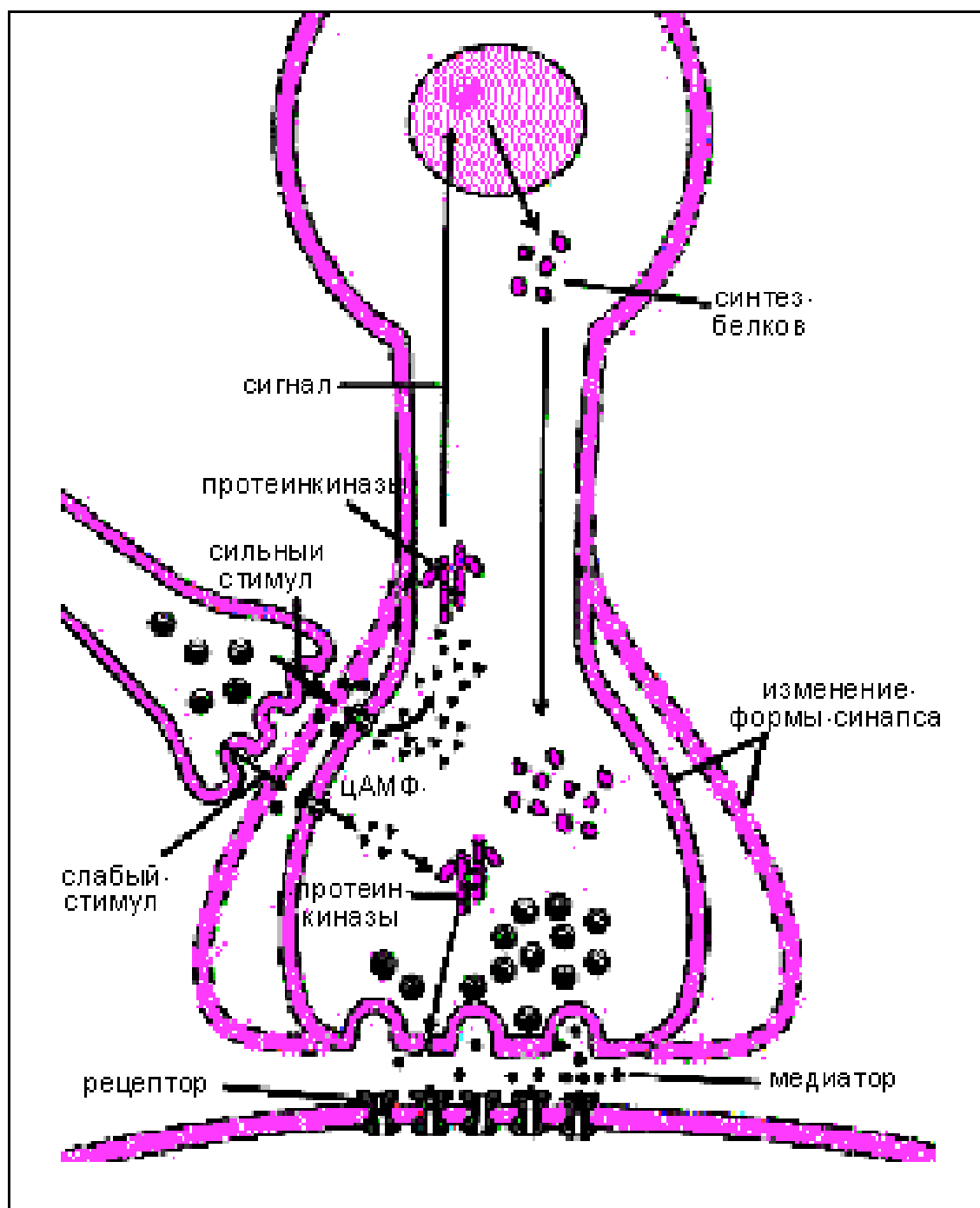


Рис.30. Молекулярные механизмы формирования кратковременной и долговременной памяти под влиянием слабых и сильных раздражителей

5. ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ, ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ИХ РЕЦЕПТОРОВ И СПЕЦИФИКАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

5.1. Общая характеристика нейротрансмиттеров

Связь миллиардов нейронов мозга осуществляется с помощью нейротрансмиттеров. Химическое вещество можно отнести к их числу только в том случае, если оно удовлетворяет ряду критериев, а именно:

- в нервных волокнах должны быть в наличии субстраты и ферменты, необходимые для синтеза этих веществ;

- при раздражении нерва вещество должно выделяться в синаптическую щель и реагировать со специфическими рецепторами постсинаптической мембраны;

- образование комплекса трансмиттер-рецептор должно вызвать соответствующую биологическую реакцию;

- обязательно должны существовать механизмы, которые быстро прекращают действие данного вещества.

В настоящее время известно более 50 химических веществ, которые могут быть отнесены к нейротрансмиттерам. Среди них выделяют низкомолекулярные быстродействующие вещества, и группу трансмиттер-нейропептидов гораздо большего молекулярного размера. Именно низкомолекулярные быстродействующие трансмиттеры вызывают наиболее быстрые реакции нервной системы, такие как передача сенсорных сигналов в головной мозг и двигательных сигналов к мышцам. Нейропептиды - наоборот, как правило, действуют значительно медленнее, но обычно вызывают более длительные эффекты (долговременное открытие или закрытие определенных ионных каналов, изменение числа рецепторов, а в некоторых случаях, возможно даже изменение размеров и количества синапсов).

Большинство нейротрансмиттеров синтезируется в нейронах. Затем они транспортируются в особые везикулы (пузырьки) в обмен на накопленные там

ионы H^+ (аккумуляция протонов в везикулах осуществляется особой H^+ - АТФазой за счет энергии АТФ). Эти везикулы расположены в пресинаптическом нервном окончании. Нейротрансмиттеры хранятся в них в очень высоких концентрациях (до 100-500 мМ).

Когда потенциал действия, распространяется по аксону, доходит до зоны везикул, он открывает потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы. Ионы Ca^{2+} модулируют специальные белки мембран везикул - *синаптотагмины I, II* и *цистеин-связывающие белки*. Эти белки считаются сенсорными белками, которые в свою очередь стимулируют другие белки, такие как *синапсин*, *синаптофизин*, *Rab 3A*, *SV2*, гипотетически связанные с движением везикул к синаптической мембране. Белки везикул *синаптобревины* и *SNAP25* совместно с белком синаптической мембраны *синтаксином* принимают участие в процессе экзоцитоза с быстрым выделением нейротрансмиттеров в синаптическую щель. Пустая везикула покрывается клатриновой оболочкой, затем вступает в эндоцитоз, поглощает протоны благодаря действию H^+ -АТФазы, таким образом везикула готовится ко второму циклу поглощения нейротрансмиттера. На рис. 31 показана структура и состав некоторых компонентов везикулы.

Итак, нейротрансмиттеры - это химические передатчики сигналов между нейронами и от нейронов на эффекторные клетки. Именно они создают возможность объединения отдельных нейронов в целостный головной мозг и позволяют ему успешно выполнять все его многогранные жизненно необходимые функции.

Различают возбуждающие и тормозные нейротрансмиттеры, эффекты первых определяют состояние бодрости и высокой функциональной активности мозга, вторых - состояние покоя и, особенно, время спокойного сна без сновидений.

Нейротрансмиттеры делят на нейромедиаторы - прямые передатчики нервного импульса, непосредственно осуществляющие пусковые эффекты (изменение активности нейрона, сокращение мышцы, секреция эндокринной

железы), и нейромодуляторы - вещества, которые модифицируют эффект нейромедиаторов (табл.11). Соотношение концентраций и активности различных нейромедиаторов определяет функциональное состояние большинства постсинаптических клеток. Нейромодуляторы, как правило, действуют локальнее нейромедиаторов - в определенных зонах мозга. Очевидно, что нейромедиатор образуется и выделяется в синапс пресинаптическим нейроном; нейромодулятор, вероятно, может образовываться и глиальными клетками нервной системы, выполняющими защитные, поддерживающие и трофические функции. Нейроглия может также участвовать в инактивации нейротрансмиттера.

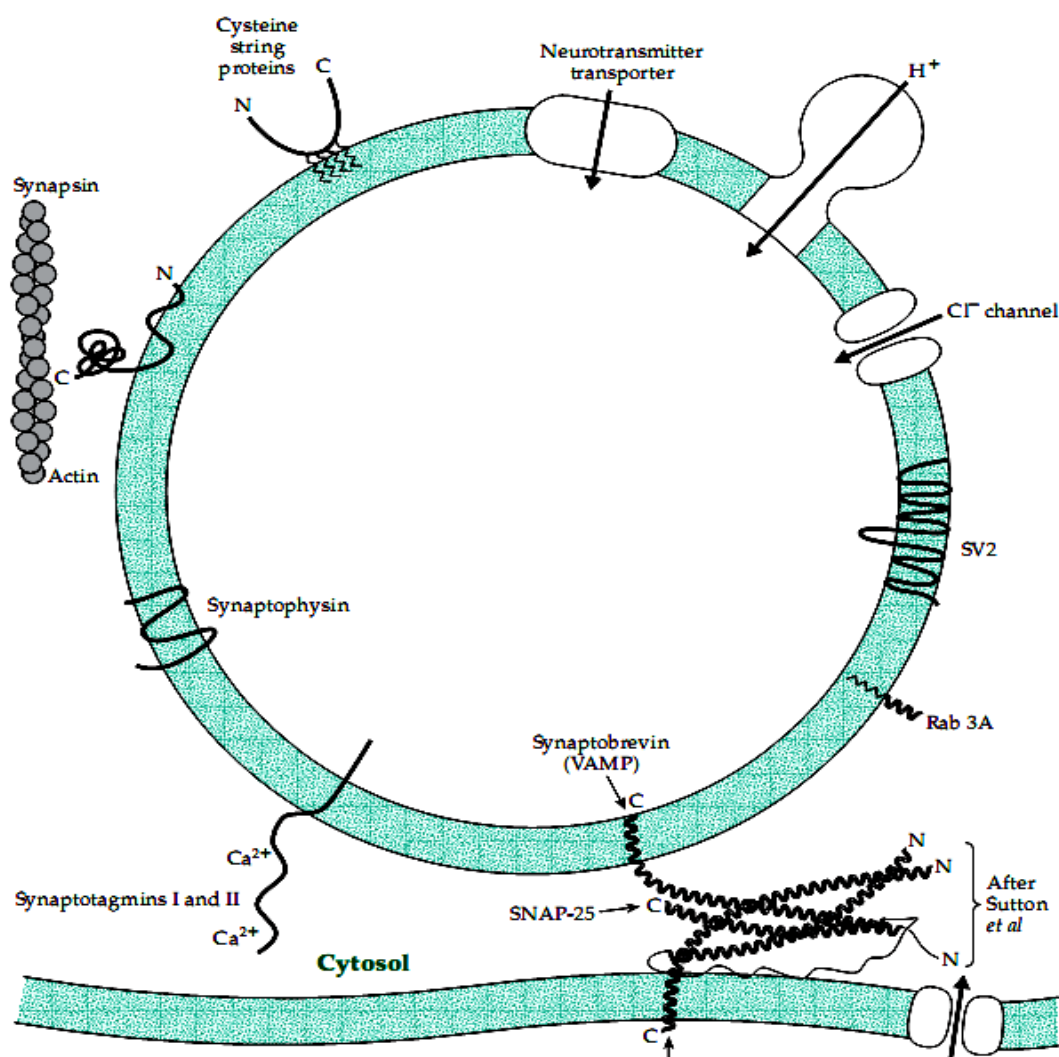


Рис. 31. Структурное изображение синаптической везикулы, где накапливаются нейротрансмиттеры.

По химической структуре все нейротрансмиттеры можно разделить на пять классов (последние два пока представлены единичными веществами):

- 1) аминокислоты – глутаминовая кислота, ГАМК, глицин, таурин, гомоцистеин;
- 2) амины и их производные - дофамин, норадреналин, адреналин, серотонин, гистамин, ацетилхолин;
- 3) нейропептиды (для многих из них присущи функции гормонов) - либерины, статины, вазопрессин, эндорфины, пептиды сна и памяти;
- 4) нуклеозиды и нуклеотиды;
- 5) стероиды.

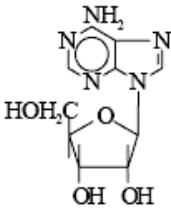
При прохождении нервного импульса нейротрансмиттеры диффундируют через синаптическую щель и на внешней стороне плазматической мембраны постсинаптической клетки связываются со своими специфическими рецепторами. Образование такого мембранного трансмиттер-рецепторного комплекса изменяет функциональное состояние постсинаптической клетки в целом. Итак, эффект нейротрансмиттера не требует его проникновения через мембрану - внутрь клетки поступает не сам трансмиттер, а сигнал, возникающий при образовании комплекса. Восприятие и передачу сигнала в клетку, как уже отмечалось, осуществляют специальные сигнал-трансдукторные системы. Рецепторами нейромедиаторов являются быстрые ионные (Na^+ - или Cl^-) каналы (ионотропные рецепторы).

Эффекты нейромодуляторов реализуются через метаботропные рецепторы. Различные механизмы реализации сигналов определяют их длительность: нейромедиаторы действуют миллисекунды - это быстрые ответы клеток, а модуляторы - секунды или минуты, такие эффекты называют медленными.

Действие нейротрансмиттеров в синапсе чаще всего прекращается путем его обратного Na^+ -зависимого захвата пресинаптическим нейроном или нейроглиею (аминокислоты, моноамины) с последующим входом в везикулы в обмен на накопленные там ионы H^+ . Известна также инактивация путем

ферментного метаболизма прямо в синапсе (например, гидролиз ацетилхолина холинэстеразой) или диффузии за пределы синапса (катехоламины).

Таблица 11. Структура нейромедиаторов и нейромодуляторов

Характер действия	Главная функция	
	возбуждение	торможение
Нейромедиаторы	$\text{HOOC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ <p>Глутамат</p>	$\text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ <p>ГАМК</p>
	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_3$ <p>Ацетилхолин</p>	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ <p>Глицин</p>
Нейромодуляторы	$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ <p>Норадреналин</p>	 <p>Аденозин</p>
	$\text{HO}-\text{C}_5\text{H}_4(\text{N})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ <p>Серотонин</p>	$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ <p>Дофамин</p>

5.2. Нейромедиаторы

Главные медиаторы мозга - это аминокислоты. К возбуждающим относятся глутаминовая и аспарагиновая кислоты.

При высвобождении в синапс данные вещества через контакт с ионотропными рецепторами открывают быстрые натриевые каналы. Данное действие приводит к быстрому входу ионов Na^+ в постсинаптический нейрон,

такое перемещение ионов не требует затраты энергии, поскольку их движение осуществляется по градиенту концентрации (в межклеточной жидкости концентрация Na^+ намного больше, чем внутри клетки). Данные эффекты деполяризуют плазматическую мембрану (её отрицательный заряд на внутренней поверхности меняется на положительный заряд) и вызывают возбуждение нейрона. Возбуждающие аминокислоты необходимы для всех основных функций головного мозга, включая поддержку его тонуса, бодрствования, психологической и физической активности, регуляции поведения, обучения, памяти, восприятия чувствительных и болевых импульсов.

В медицинской практике встречаются пациенты, у которых происходит слишком большое высвобождение глутамата в синапс. Это характерно, например, для пациентов с эпилепсией. Избыток глутамата в синапсе приводит к перевозбуждению мозга, периодически даже к развитию тяжелого судорожного приступа. При ишемии (нарушении кровоснабжения) головного мозга в синапс выделяется так много глутамата, что он вызывает чрезмерное накопление ионов Ca^{2+} в постсинаптическом нейроне, а также его повреждение (наблюдается нейротоксическое действие ионов Ca^{2+}) - инсульт. В результате этого человек может стать инвалидом: происходит снижение интеллекта, нарушение речи или двигательной активности.

Многочисленные исследования последних лет показали, что среди глутаматных рецепторов есть ионотропные и метаботропные. Ионотропные рецепторы по селективности контакта с синтетическими лигандами делятся на 3 подтипа, имеющие сродство к: 1) N-метил-D-аспартату (НМДА-рецепторы); 2) 2-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионату (АМПА рецепторы) ; 3) каиновой кислоте (КА-рецепторы). Интересен тот факт, что сайты распознавания глутамата у ионотропных рецепторов имеют гомологию с периплазматическими переносчиками аминокислот у бактерий и глутамат-чувствительными пептидами растений, которые участвуют в фотореакциях. Это указывает на долгую эволюционную историю рецепторов глутамата. Функции

ионотропных рецепторов не ограничиваются только открытием каналов. Они также способны взаимодействовать с большим числом внутриклеточных белков, участвующих в структурно-функциональной организации постсинаптического аппарата и во внутриклеточной передаче сигналов. Например, при контакте глутамата с AMPA-рецепторами происходит активация тирозинкиназ, которые запускают каскад митоген-активированной протеинкиназы.

Классификация metabotropic glutamate receptors (mGluR), которых также существует не менее 3 видов, обусловлена различиями в строении их субъединиц. По молекулярной морфологии они подобны многим другим metabotropic рецепторам, связанным с G-белком: то есть содержат 7 трансмембранных доменов, внеклеточную N-терминаль и внутриклеточный C-терминаль. Но по своему аминокислотному составу metabotropic глутаматные рецепторы значительно отличаются от других типов metabotropic рецепторов, за исключением ГАМК-в-рецептора. Общим свойством mGluR является то, что внутриклеточные реакции после стимуляции рецепторов обусловлены изменением активности связанных с ними соответствующих ферментных систем. Так например, рецепторы группы I активируют фосфолипазу C, которая катализирует образование вторичных посредников диацилглицерола (ДАГ) и инозитол-1,4,5-трифосфата (ИФ3), а рецепторы II и III групп при контакте с глутаматом способствуют снижению активности аденилатциклазы.

Синтез возбуждающего нейромедиатора - ацетилхолина из аминокислоты серин через этаноламин, холин с последующей его конденсацией с ацетил-КоА (рис. 32) при действии ацетил-КоА-холинтрансферазы представлен ниже. Концентрация ацетилхолина снижается при действии ацетилхолинэстеразы, которая его разрушает до холина и ацетата. Ацетилхолин активирует ионотропные N-холинорецепторы с открытием быстрых натриевых каналов. Через эти рецепторы ацетилхолин обеспечивает функционирование базальных (подкорковых) ганглиев головного мозга, связанных с регуляцией двигательной

активности и мышечного тонуса. Кроме того, в периферической нервной системе ацетилхолин через N-холинорецепторы стимулирует вегетативные ганглии и вызывает сокращение скелетных мышц.

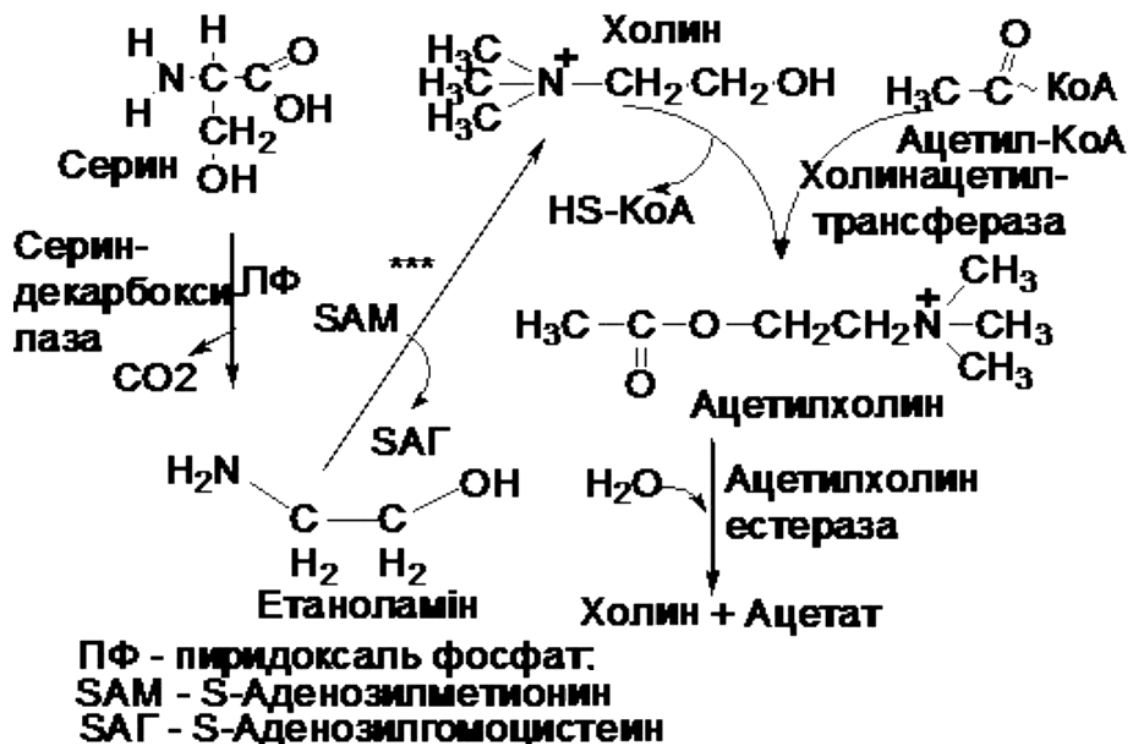


Рис. 32. Обмен ацетилхолина в нервной ткани.

Метаботропные M-холинорецепторы принадлежат к семейству связанных с G-белком мембранных рецепторов, в это семейство входят также адренорецепторы и белок зрительного восприятия родопсин. Аминокислотные последовательности всех этих рецепторов в значительной степени гомологичны. Различают не менее 3 подтипов M-холинорецепторов, находящихся в ЦНС и во внутренних органах. Стимуляция M1-холинорецепторов через Gi-белок приводит к ингибированию аденилатциклазы, а стимуляция M2- и M3-холинорецепторов через Gq белок - к активации фосфолипазы C, образованию ИФ3 и ДАГ.

Главный тормозной нейромедиатор головного мозга - это γ-аминомасляная кислота (ГАМК). Интересно, что она образуется из главного возбуждающего

медиатора - глутамата. Образование γ -аминомасляной кислоты в нейронах происходит путем α -декарбоксилирования глутамата. Цикл преобразований ГАМК в мозге включает три взаимосвязанных реакции, получившие название ГАМК-шунта (рис. 19). Первую реакцию (собственно синтез ГАМК) катализирует пиридоксальфосфат-зависимая глутаматдекарбоксилаза. Эта реакция является регуляторной и обуславливает скорость образования ГАМК в клетках головного мозга в целом. Дальнейшие две реакции можно считать реакциями катаболизма ГАМК. Пиридоксальфосфат-зависимая ГАМК-аминотрансфераза превращает ГАМК в янтарный полуальдегид, который затем под действием НАД-зависимой дегидрогеназы окисляется до янтарной кислоты (сукцината) - метаболита цикла трикарбоновых кислот. Инактивация ГАМК возможна и с помощью моноаминооксидазы (МАО).

Взаимодействие ГАМК с ионотропными ГАМК-А- и ГАМК-С-рецепторами (субъединицами хлоридных каналов) приводит к их открытию и быстрому входу в постсинаптический нейрон анионов Cl^- (рис. 28 Б). Эти ионы вызывают гиперполяризацию (увеличение отрицательного заряда на внутренней стороне плазматической мембраны) и в результате - торможение функций нейрона. Торможение необходимо для нормальной жизнедеятельности головного мозга также, как и возбуждение. По сути для мозга самое главное - это не концентрация и действие каждого отдельного медиатора, а общий баланс (функциональное равновесие) возбуждающих и тормозных регуляторов.

Любые нарушения баланса нейромедиаторов могут помешать нормальной работе мозга - вспомним вредное воздействие избытка глутамата при эпилепсии или при инсульте. Большинство противоэпилептических лекарств так или иначе стимулируют ГАМК-эргическую систему, восстанавливая баланс возбуждающих и тормозных медиаторов. При попадании в рану возбудителя столбняка он образует токсин, который выключает систему ГАМК. Она не может работать, и поэтому активирующие аминокислоты, не встречая

противодействия, вызывают перевозбуждение, что приводит к появлению генерализованных судорог и к смерти.

Есть лекарства, которые активируют ГАМК-рецепторы, например, барбитураты (фенобарбитал) или бенздиазепины (диазепам), поэтому они проявляют выраженное успокаивающее (транквилизирующее), снотворное и, в определенной степени, даже противосудорожное действие.

Аминокислота глицин - главный тормозной нейромедиатор спинного мозга. Спинной мозг имеет высокоафинную ($K_m < 50$ мкмоль/л) и низкоафинную ($K_m > 100$ мкмоль/л) системы захвата глицина, в то время, как кора БПГМ, например, имеет только низкоафинную систему его захвата. Глицин вызывает гиперполяризацию постсинаптической мембраны, открывая ее хлоридные каналы, его антагонистом является стрихнин. Отравление стрихнином прекращает действие глицина, эффекты возбуждающих медиаторов становятся преобладающими, что приводит к возникновению судорог. Значительная часть глицина синтезируется непосредственно в клетках спинного мозга *de novo* из серина с участием фермента серингидроксиметилтрансферазы (рис.33, (1), кофермент - метилентетрагидрофолат).

Серин сравнительно быстро поступает из крови в нервную ткань, а также может образовываться в ней из 3-фосфоглицерата (одного из промежуточных продуктов гликолиза). Катаболизм глицина в нервной ткани проходит двумя путями (через образование серина или глиоксилата), а также расщеплением его в митохондриях с участием нетипичной НАД⁺- и тетрагидрофолат-зависимой глицинсинтазы с образованием CO₂, аммиака и метилен-тетрагидрофолата, который используется клетками мозга как источник одноуглеродных фрагментов (рис. 33), которые необходимы для синтеза нуклеотидов пуринового ряда.

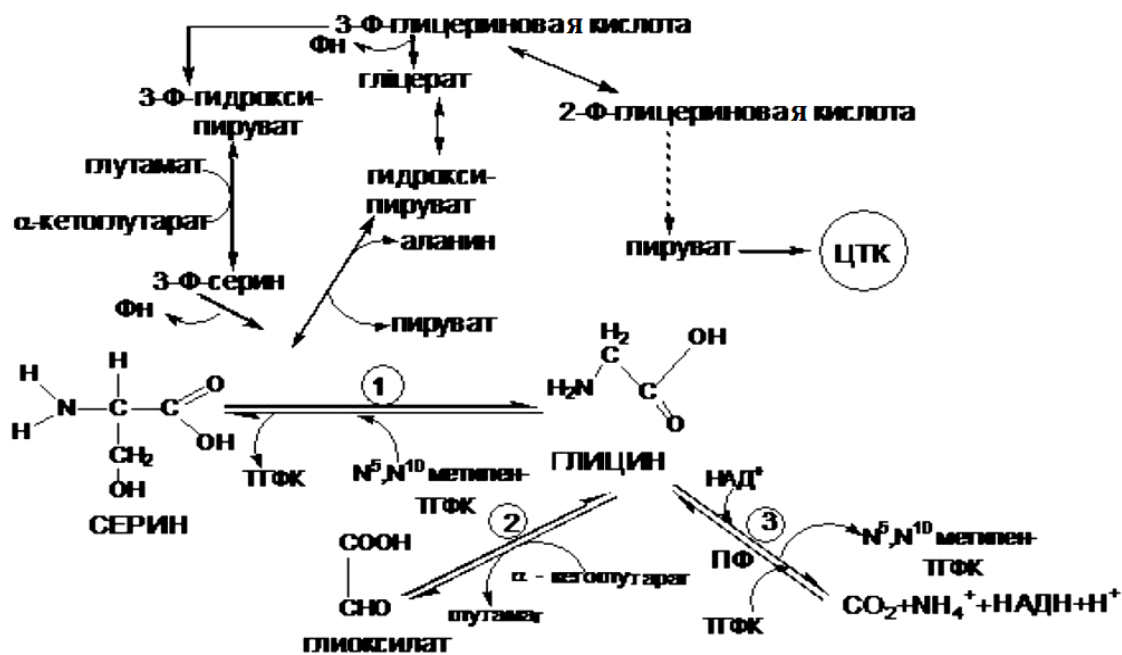


Рис. 33. Главные пути катаболизма глицина и серина в ЦНС: 1 - серингидрокси-метилтрансфераза; 2 - глицинаминотрансфераза; 3 - глицинсинтаза.

5.3. Нейромодуляторы

Прежде всего к нейромодуляторам относятся все рассмотренные ранее нейромедиаторы, однако их модулирующие эффекты реализуются не через ионо-, а через метаболитные рецепторы. Так, например, ацетилхолин через М-холинорецепторы включает три различные сигнал-трансдукторные системы: 1) снижающие уровень цАМФ; 2) открывающие K^+ -каналы; 3) приводящие к накоплению таких вторичных посредников, как инозитол-1,4,5-трифосфат и диацил-глицерола, и, вследствие этого, ионов Ca^{2+} . Через М-холинорецепторы (их в головном мозге больше, чем N-холинорецепторов) ацетилхолин стимулирует образование условных рефлексов и память. Неудивительно, что при *болезни Альцгеймера* (основной форме старческого слабоумия) ранняя гибель холинэргических нейронов сочетается с ухудшением памяти. Через эти же рецепторы ацетилхолин влияет на активность мотонейронов спинного мозга и осуществляет регуляцию работы внутренних органов парасимпатическими нервами.

ГАМК и ее синтетические агонисты через все типы своих рецепторов (ГАМК_А, ГАМК_В и ГАМК_С) вызывают один и тот же эффект - снижают активность головного мозга. Но в случае «использования» метаботропных ГАМК_В-рецепторов это опосредуется различными G-белок-зависимыми сигнал-трансдукторными системами. Происходит, например, снижение концентрации ионов Ca²⁺ и цАМФ (рис. 35, справа), что препятствует выделению многих нейротрансмиттеров, или открытие K⁺-каналов (рис. 32, слева) с выходом ионов K⁺ из нейрона по градиенту концентрации (содержание K⁺ в клетке гораздо больше, чем в межклеточной жидкости), что приводит к гиперполяризации нейрона и его торможению.

Существует большое количество специализированных нейромодуляторов. В головном мозге из прогестерона (стероидного гормона желтого тела яичников и плаценты) образуются модуляторы, которые стимулируют мозг, - *нейростероиды*. В отличие от большинства стероидных гормонов, они действуют не путем проникновения в ядро клетки и взаимодействия с ядерными рецепторами, а путем активации ГАМК_А-рецепторов нейронов. Снижение образования нейростероидов за две недели до месячных вызывает у женщин предменструальный синдром с характерной для него раздражительностью, а существенный избыток прогестерона при беременности способствует уменьшению возбудимости головного мозга.

Описанные выше три типа сигнал-трансдукторных систем опосредуют действие и других тормозных модуляторов, в частности пока единственного известного нуклеозидного нейротрансмиттера - *аденозина*. Через свои A1-рецепторы он уменьшает концентрацию ионов Ca²⁺ в нейронах, тормозя тем самым секрецию многих нейротрансмиттеров, что снижает тонус головного мозга, это наблюдается у некоторых пациентов по утрам: утренняя вялость, нежелание вставать и работать.

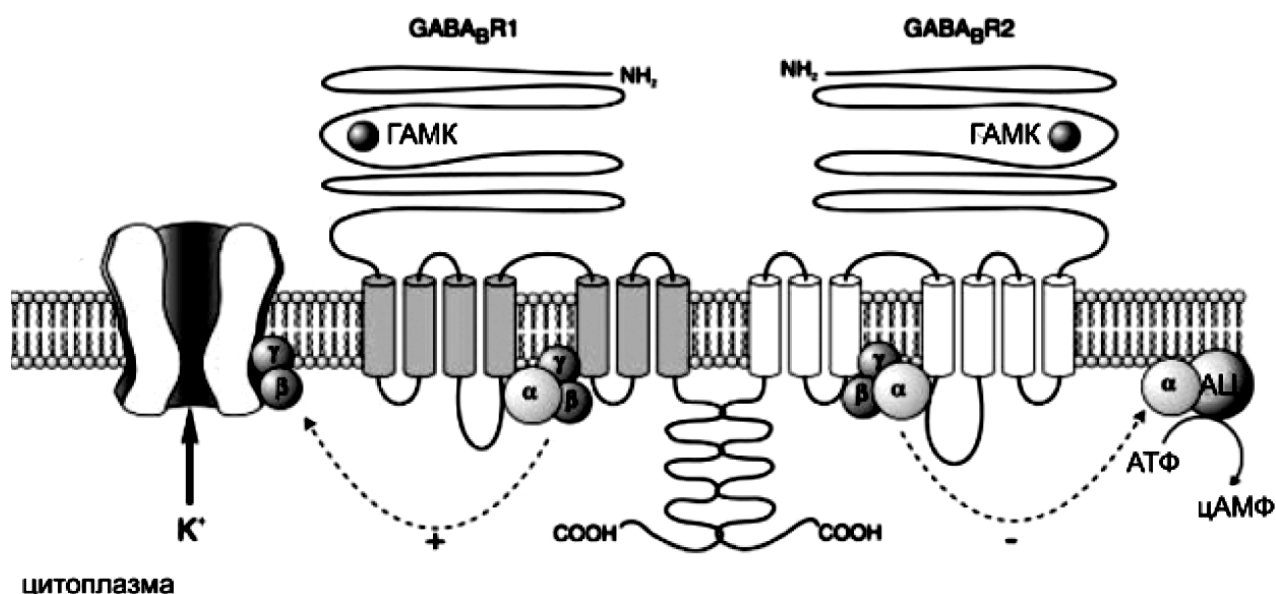


Рисунок 34. Схема действия метаботропного димерного ГАМК_B рецептора: субъединица рецептора GABA_BR1 при взаимодействии с ГАМК при участии β-субъединиц мембранного G-белка активирует K⁺-канал, а субъединица рецептора GABA_BR2 при участии α-субъединицы другого мембранного G-белка ингибирует аденилатциклазу.

Рецепторы к аденозину специфически блокируются производными ксантинов - *метилксантином* и *теофиллином*. При употреблении кофе или чая, которые содержат эти вещества, блокируются A1-рецепторы аденозина и в результате его тормозящее действие блокируется. Человек, в таком случае, чувствует прилив сил и энергии.

Очень важный класс нейромодуляторов - моноамины: *катехоламины* и *индолилалкиламины*. Катехоламины (*дофамин, норадреналин, адреналин*) синтезируются из аминокислоты тирозина (рис. 20, 35). Активность ключевого фермента их синтеза *тирозингидроксилазы* регулируется через систему цАМФ-протеинкиназы A и другими путями (регуляция на уровне транскрипции, ретроингибирование норадреналином).

Катехоламины обеспечивают функционирование симпато-адреналовой системы. Дофамин освобождается в основном в синапсах базальных ядер

головного мозга, норадреналин - в стволе мозга и окончаниях симпатических нервов, а адреналин секретируется мозговым веществом надпочечников.

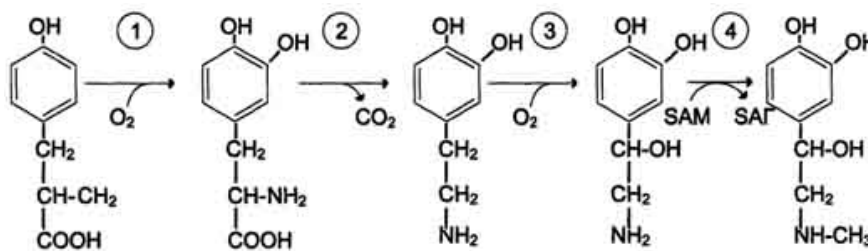


Рис. 35. Схема синтеза катехоламинов:

(1) - образование диоксифенилаланина (Fe^{2+} зависимый фермент тирозингидроксилаза; кофермент - тетрагидробиоптерин); (2) - образование дофамина (ДОФА-декарбоксилаза; кофермент - пиридоксальфосфат); (3) - образование норадреналина (Cu^+ -зависимая дофамингидроксилаза (кофакторы - витамин С и тетрагидробиоптерин); (4) - образование адреналина (фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза, SAM - S-аденозилметионин, SAH - S-аденозилгомоцистеин).

Метаболизм катехоламинов (рис. 36) происходит с помощью двух реакций: метилированием под действием *метилтрансфераз* (донор метильной группы *S-аденозилметионин*) и, затем окислительным дезаминированием под действием *моноаминоксидазы (MAO, кофермент - ФАД)*.

Дофамин - предшественник норадреналина в его биосинтезе. Он является эндогенным лигандом дофаминовых рецепторов. Известно как минимум пять типов таких рецепторов, которые отличаются их влиянием на аденилатциклазу: D1 и D5 увеличивают активность фермента, а D2, D3 и D4 ее уменьшают. Все они метаботропны. В больших концентрациях дофамин также стимулирует α - и β -адренорецепторы. Однако влияние его на эти рецепторы связано не столько с прямой их стимуляцией, сколько со способностью дофамина высвобождать норадреналин из гранулярных пресинаптических депо, то есть он проявляет косвенное адреномиметическое действие.



Рис. 36. Пути катаболизма катехоламинов.

Известно несколько дофаминовых ядер, расположенных в стволе мозга: дугообразное, связано со срединным возвышением гипоталамуса и гипофизом, а также группы дофаминовых нейронов черной субстанции и вентральной покрышки.

В экстрапирамидной системе дофамин играет роль *стимулирующего нейромедиатора*, который способствует повышению двигательной активности, уменьшению двигательной заторможенности и скованности, снижению гипертонуса мышц. Физиологическими антагонистами его в этой системе являются ацетилхолин и ГАМК. В гипоталамусе и гипофизе дофамин играет роль естественного *тормозного нейромедиатора*, который подавляет секрецию ряда гормонов. Наиболее чувствительна к тормозящему действию дофамина секреция пролактина, в меньшей степени - секреция соматолиберина и соматотропина, в еще меньшей - секреция кортиколиберина и кортикотропина и в совсем малой степени - секреция тиролиберина и тиротропина. На секрецию гонадотропинов и гонадолиберина дофамин не влияет.

Дофамин, как отмечалось ранее, уменьшает эффекты возбуждающего медиатора ацетилхолина. У пожилых людей нередко возникает заболевание *паркинсонизм*, причинами которого являются: гибель нейронов, которые синтезируют дофамин, либо понижение активности *тирозингидроксилазы* и *ДОФА-декарбоксилазы*. Это приводит к дисбалансу концентраций дофамина и

ацетилхолина, что проявляется у пациентов в виде симптомов: скованная походка, дрожь пальцев, лицо больного становится маскоподобным, не выражающим эмоций. Для лечения этой болезни используются препараты, которые влияют на разные этапы обмена дофамина (центральные агонисты дофаминовых рецепторов, стимуляторы синтеза эндогенного дофамина и препараты-предшественники, ингибиторы моноаминоксидазы для замедления катаболизма медиатора), а также антагонисты ацетилхолина.

Дофамин участвует в механизмах повышения настроения и эмоционального удовлетворения, обеспечения нестандартной активности головного мозга (в частности, творческой). Считается, например, что один из четырёх известных дофаминовых путей головного мозга – мезолимбический путь – ответственен за продуцирование чувств удовлетворения. Доказано также, что дофамин принимает непосредственное участие в процессе принятия человеком решений. Вероятно, это частично связано именно с тем обстоятельством, что дофамин отвечает за чувство возможности (удовлетворения), которое часто разрешает принять решение, обдумывая то или иное действие, ещё на уровне подсознания. По крайней мере, известно, что многие пациенты с нарушением синтеза или секреции дофамина испытывают трудности при решении каких-либо проблем.

Многие наркотические вещества тормозят обратный захват нейронами дофамина, что приводит к его чрезмерному накоплению в синапсе и возникновению искусственной неадекватной эйфории. Изучение патогенеза одного из наиболее известных психических заболеваний – *шизофрении* – доказало наличие повышенных концентраций дофамина у пациентов с данным заболеванием, поэтому большинство эффективных при шизофрении фармацевтических препаратов блокируют именно центральные дофаминовые рецепторы.

Норадреналин вызывает накопление в постсинаптической клетке ионов Ca^{2+} (через α_1 -адренорецепторы) и цАМФ (через β -адренорецепторы). Такие эффекты норадреналина повышают тонус головного мозга в целом, и, в первую

очередь, коры больших полушарий головного мозга. Указанные эффекты норадреналина ассоциируются со стимуляцией памяти, умственной активности, психологической мобилизации, с проявлением некоторых эмоций, а также с понижением депрессивных реакций. Введение препаратов, которые уменьшают накопление норадреналина в нервных клетках (например, резерпина), резко снижает активность мозга. Увеличение образования норадреналина и адреналина наблюдается при стрессовых состояниях и при негативных эмоциях (гнев, злость).

В отличие от ГАМК, норадреналин через разные сигнал-трансдукторные системы может давать противоположные эффекты. Конечный результат зависит от преобладания в данном отделе мозга той или иной системы и от её функциональной активности.

Адреналин проявляет в организме человека свойства нейротрансмиттера и гормона. Он в значительных количествах синтезируется хромаффинными клетками разной локализации, особенно мозгового вещества надпочечников. Адреналин стимулирует ЦНС, ограниченно проникает через гемато-энцефалический барьер. Он повышает психическую активность, реакцию ориентирования, вызывает психологическую мобилизацию. Действие адреналина связано с равномерным влиянием его на α - и β -адренорецепторы разных локализаций и во многом совпадает с эффектами возбуждения симпатических нервных волокон. Он берёт участие в реализации реакций типа «бей или беги», его секреция резко повышается при стрессовых состояниях, пограничных ситуациях, при чувстве опасности, при возникновении тревоги, страха, беспокойства, напряжения, при травмах, ожогах и шоковых ситуациях. В целом, адреналин ускоряет обмен веществ во всех тканях. Адреналин способствует увеличению концентрации глюкозы в кровотоке за счет стимуляции гликогенолиза и подавления синтеза гликогена в печени. Адреналин активизирует липолиз в жировой ткани и тормозит синтез жиров. В высоких концентрациях адреналин стимулирует катаболизм белков. Адреналин также проявляет выраженное противоаллергенное и противовоспалительное

действие (снижается выделение тучными клетками гистамина, серотонина, кининов и других медиаторов воспаления и аллергии, понижается чувствительность тканей к данным веществам). Адреналин вызывает повышение числа тромбоцитов и их функциональной активности. Такой эффект совместно с вызываемым адреналином спазмом мелких кровеносных капилляров обуславливает его гемостатическое действие (то есть, образование тромба более вероятно).

Все катехоламины важны для формирования ответной реакции организма на воздействие стресс-фактора: они активируют процессы катаболизма и выработку энергии, инициируют выделение других гормонов стресса (особенно глюкокортикоидов), стимулируют основные физиологические системы организма, таким образом, повышая его устойчивость к действию стресс-фактора. Вместе с тем, адреналин через α_2 -адренорецепторы способен понижать концентрации цАМФ в клетке-мишени. Такой эффект адреналина на нейроны приводит к уменьшению секреции норадреналина и других нейротрансмиттеров. Эта негативная обратная связь понижает тонус головного мозга, предупреждая чрезмерное перевозбуждение.

ГАМК, аденозин, адреналин и некоторые агонисты α_2 -адренорецепторов в определённых условиях реализуют в организме млекопитающих важную приспособительную стратегию – *толерантную*. Для неё характерно при воздействии стресс-фактора понижение в организме потребления O_2 , понижение температуры тела и снижение скорости катаболизма с уменьшением активности головного мозга и других физиологических систем. В результате значительно повышается резистентность организма к действию многих экстремальных факторов.

Индолилалкиламины образуются из аминокислоты триптофана:

- *серотонин* – в стволе головного мозга и энтерохромафинных клетках кишечника;
- *мелатонин* – в эпифизе (шишковидной железе).

Серотонин образуется из триптофана путём его последовательного ферментативного гидроксилирования **5-триптофан-гидроксилазой** (кофермент – **тетрагидробиоптерин**) и альфа-декарбоксилирования **триптофандекарбоксилазой** (кофермент – **пиридоксальфосфат**), а метаболизируется путём окислительного дезаминирования до 5-гидроксииндолилуксусной кислоты, которая потом выводится с мочей (рис.21). Интересно, что для синтеза серотонина обязательно нужна **глюкоза** (стимулирует выход в кровь инсулина, который удаляет основные аминокислоты из кровяного русла в депо и «освобождает» триптофану путь через гематоэнцефалический барьер в головной мозг) и **УФ-излучение** (его нехватка - причина угнетённого состояния и распространённой в зимнее время года сезонной депрессии). Серотонин вместе с дофамином играют важную роль в механизмах гипоталамической регуляции функций гипофиза. Стимуляция серотонинэргических путей увеличивает секрецию пролактина и некоторых других гормонов передней доли гипофиза – эффект, противоположный стимуляции дофаминэргических путей.

Трудно переоценить **роль, которую выполняет серотонин в нервной ткани:**

- в передней доле мозга под его влиянием стимулируются зоны, ответственные за процесс познавательной активности;
- повышение серотонинэргической активности создаёт в коре головного мозга чувства подъёма настроения;
- в спинном мозгу серотонин положительно влияет на двигательную активность и тонус мышц, при выбросе серотонина это состояние можно охарактеризовать фразой "горы сверну";
- серотонин участвует в формировании поведенческих реакций, таких как самообладание и эмоциональная стойкость.

Большое количество серотонинэргических нейронов найдено в лимбической системе, гипоталамусе, триггерной зоне и многих других отделах

центральной нервной системы. Физиологические эффекты серотонина обширны:

- участвует в контроле настроения, эмоций, сна (в т.ч. и впадение в зимнюю спячку).
- стимулирует аппетит, уменьшает болевые и повышает пищевые условные рефлексы, способствует обучению и лидерству.
- уменьшает агрессивность, страх, депрессию. Серотонин часто называют «гормоном счастья». Он вырабатывается в организме в моменты экстаза, его уровень повышается во время эйфории и понижается при депрессиях.

Существенное понижение серотонинергической нейротрансмиссии отмечается при депрессивных и тревожных реакциях, при бессоннице, разных хронических болевых синдромах и других патологических состояниях. При шизофрении нарушается нормальное соотношение концентраций серотонина и дофамина в мезолимбической, мезокортикальной областях и в лобных долях коры мозга.

Серотонин участвует в механизме стимуляции процесса свёртывания крови: повышает функциональную активность тромбоцитов, их склонность к агрегации. Через специфические серотониновые рецепторы печени он стимулирует в этом органе синтез некоторых факторов свертывания крови.

Серотонин участвует в регуляции моторики и секреции желудочно-кишечного тракта. Изучена функция данного вещества в процессе овуляции, паракринной регуляции сокращения мускулатуры матки и, таким образом, в регуляции родовой деятельности.

Серотонин – один из главных медиаторов аллергии и воспаления. Вероятно, именно он вместе с гистамином и простагландинами, раздражая соответствующие рецепторы в тканях, играет существенную роль в возникновении болевой пульсации из места повреждения либо воспаления.

Мелатонин синтезируется в эпифизе из серотонина ферментом *арилалкиламин-N-ацетилтрансферазой* (рис. 21). Основной его физиологический эффект состоит в торможении секреции гонадотропинов, в

меньшей мере понижается секреция других тропных гормонов передней доли гипофиза – кортикотропина, тиротропина, соматотропина. Секреция мелатонина подчинена суточному ритму, что определяет, в свою очередь, ритмичность секреции тропных гормонов, в частности гонадотропных. Синтез и секреция мелатонина также зависит от освещённости – избыток света тормозит его образование. У человека на ночное время приходится 70 % суточной продукции мелатонина. Данные экспериментов свидетельствуют о том, что под действием мелатонина повышается содержание тормозящего медиатора ГАМК и понижается содержание серотонина в среднем мозге и гипоталамусе, что безусловно имеет определённое значение в патогенезе депрессивных состояний.

Оба индолилалкиламина участвуют в контроле половой активности, при увеличении их секреции половая активность снижается.

Гистамин рассматривается учеными как возможный нейромодулятор, который продуцируется гистаминэргическими нейронами гипоталамуса, рецепторы к гистамину представлены также в тучных клетках соединительной ткани и в лейкоцитах. Последний тип клеток ассоциируется с продукцией и влиянием гистамина в условиях развития воспалительного процесса. Аминокислота гистидин благодаря альфа-декарбоксилированию трансформируется в гистамин, инактивация гистамина совершается под действием *гистидин-N-метилтрансферазы* и *диаминооксидазы*.

Обмен моноаминов, как уже отмечалось, часто и в значительной мере нарушается при **депрессиях** разного генеза, которые проявляются преимущественно у людей творческих профессий. Блокаторы обратного захвата моноаминов пресинаптическими нейронами и ингибиторы моноаминоксидазы – одного из главных ферментов, который разрушает катехоламины и серотонин, понижают инактивацию моноаминов, их уровни в синапсах возрастают, что даёт чёткий лечебный эффект.

6. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПИОИДНЫХ ПЕПТИДОВ, ЭНДОГЕННЫХ КАННАБИНОИДОВ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ

На сегодняшний день известно, что чувство удовлетворения, радости, счастья обеспечивают три класса веществ, если они появляются в определённых отделах мозга в достаточной концентрации, это:

1. Рассмотренные выше нейротрансмиттеры – *серотонин, дофамин, норадреналин* и др.

2. *Энкефалины* и *эндорфины* – короткие олигопептиды, которые образуются путём отщепления фрагментов от значительно больших белков-предшественников.

3. *Производные арахидоновой кислоты* (анандамид и 2-арахидоноил-глицерол). Арахидоновая кислота относится к незаменимым жирным полиненасыщенным кислотам (C₂₀:₄, Δ_{5,8,11,14}) и играет важную роль в биохимии животных. Анандамид и 2-арахидоноил-глицерол обеспечивают стимуляцию процессов адаптации организма после стресса как на метаболическом, так и на эмоциональном уровне.

6.1. Энкефалины и эндорфины

В клетках мозга человека найдено более 90 нейропептидов с различными свойствами. Но среди них особое место занимают *эндогенные опиаты*. Система эндогенных опиатов чрезвычайно сложна, потому что принимает непосредственное участие в управлении многих самых важных функций организма. Это очень старая по происхождению система, которая эволюционно развивалась вместе с эндокринной системой.

Эндогенные опиаты – это группа пептидов, которые, после синтеза в нейронах головного мозга, способны уменьшать боль, влиять на эмоциональное состояние и контролировать деятельность многих эндокринных желёз в организме человека. Они были открыты в 70-х годах прошлого столетия при исследовании механизмов обезболивающего действия акупунктуры. В частности было выявлено, что при введении в организм человека

медикаментов, блокирующих действие наркотических анальгетиков, эффект обезболивания при акупунктуре исчезает. Возникла гипотеза, что при акупунктуре нервные клетки выделяют вещества, которые по химической природе и действию близки к морфину. В дальнейшем, удалось определить места их синтеза: они образуются в подкорковых ядрах головного мозга, причём, в разных ядрах – разные типы веществ. Методом «меченых антител» был определён их количественный и качественный состав.

Природные опиоидные пептиды, были впервые выделены из мозга млекопитающих в 1975 г. британскими учёными Дж.Хьюзом и Г. Костерлицом и их назвали *энкефалины* (греч. *κέφαλος* – мозг). Энкефалины являются пентапептидами, которые различаются только С-концевым аминокислотным остатком. Содержание метионин-энкефалина в клетках мозга в 4 раза превышает содержание лейцин-энкефалина. Со временем из экстрактов тканей гипофиза и гипоталамуса млекопитающих выделили другие подобные пептиды, которые получили условное групповое название «*эндорфины*» или «внутренние морфины», поскольку по пространственному строению все они оказались похожи на морфин (рис. 37).

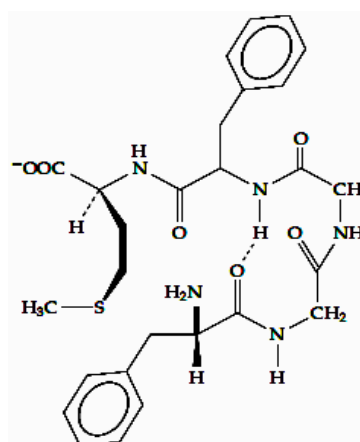
– лейцин-энкефалин

$\text{H}_2\text{N-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-COOH}$

– метионин-энкефалин

$\text{H}_2\text{N-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-COOH}$.

Рис. 37. Структура морфина.



На сегодняшний день выделяют 4 семейства эндогенных опиатов: метионин- и лейцин-энкефалины, α -, β -, γ - и δ -эндорфины, α - и β -неоэндорфины и динорфины А и В. Указанные пептиды образуются в организме человека путём ограниченного протеолиза больших молекул неактивных белков-

предшественников или их производных. Известные три подобных белка: *проопиомеланокортин*, *проэнкефалин* и *продинарфин*. Так, в частности, эндорфины – производные *β -липотропина*, который в свою очередь образуется из проопиомеланокортина: *β -эндорфин* – его фрагмент с 61-го по 91-й аминокислотный остаток, *δ -эндорфин* – с 61-го по 79-й, *γ -эндорфин* – с 61-го по 77-й, а *α -эндорфин* – с 61-го по 76-й. Все они в N-концевой зоне молекул содержат остаток энкефалина, поэтому некоторые исследователи считают энкефалины побочными продуктами не полностью использованных эндорфинов.

Физиологические функции эндорфинов оказались чрезвычайно разнообразны: после их секреции нормализуется артериальное давление, частота дыхания, деятельность почек и др. Выявлено, что эндорфины повышают резистентность организма к стресс-факторам, ускоряют заживление повреждённых тканей, образование костной мозоли при переломе.

В конце 80-х годов были обнаружены рецепторы системы эндорфинов. Результаты исследований показали, что существуют разные типы рецепторов, при возбуждении которых возникают диаметрально противоположные эффекты.

Опиоидные рецепторы – разновидность мембранных рецепторов нервной ткани, связанных с G_i белком. При их активации ингибируется аденилатциклаза, что приводит к уменьшению синтеза цАМФ, а также совершается разнонаправленное регулирование ионных каналов для K^+ и Ca^{2+} пре- и постсинаптических мембран. Закрывание пресинаптических потенциал-зависимых кальциевых каналов уменьшает выделение в синапс возбуждающих нейромедиаторов (глутамата и других), а активация калиевых каналов постсинаптической мембраны вызывает её гиперполяризацию. Всё это, в результате, приводит к единому суммарному конечному результату – значительному снижению чувствительности постсинаптического нейрона к действию возбуждающих медиаторов.

Различают три основные группы опиоидных рецепторов:

– **мю** (μ_1 и μ_2)-**рецепторы**, локализованы в ядрах столба мозга, гипоталамусе, таламусе, в соматосенсорных зонах коры, в спинном мозге (их лиганды - эндорфины);

– **дельта** (δ)-**рецепторы** лимбических структур, перегородки и гипоталамуса (лиганды – энкефалины);

– **каппа** (κ_1 и κ_2)-**рецепторы** спинного мозга, гипоталамуса и коры (лиганды – диндрофины).

В исследованиях последних 15 лет сообщается о выделении ещё **сигма**(σ)- и **ипсилон** (ν) - **рецепторов**.

Сродство **μ -рецепторов** к морфину самое высокое. Эффект анальгезии наблюдается при стимуляции какого-либо типа рецепторов, но действие большинства опиоидных анальгетиков, главным образом, связано со стимуляцией μ -рецепторов. Кроме этого, агонисты μ -рецепторов, вызывают угнетение дыхания и седативный эффект, а агонисты κ -рецепторов – психотомиметрические проявления. Агонистом опиатов является метадон, антагонистом эйфорического эффекта - налоксон (рис. 38).

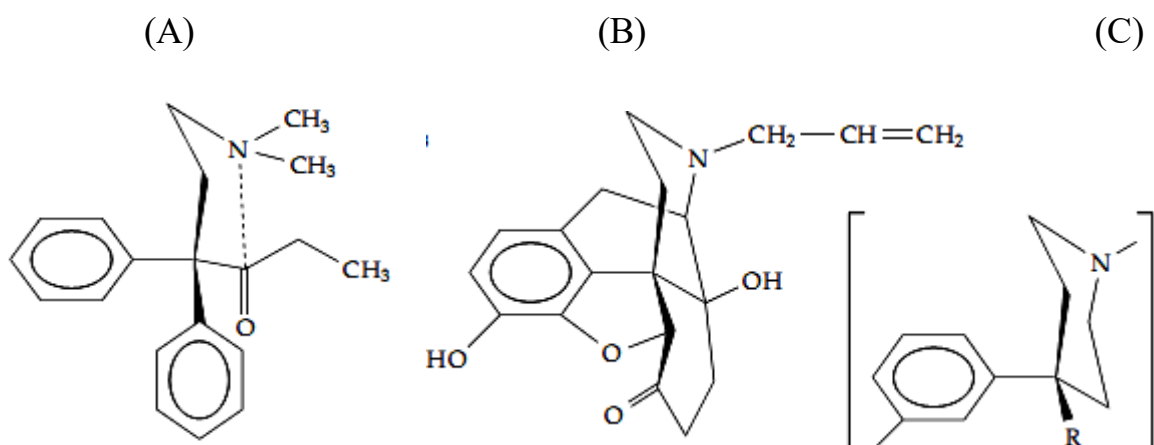


Рис. 38. Структуры (А) – метадона, (В) – налоксона, (С) – большинства наркотических средств.

Эффекты воздействия на опиоидные рецепторы определённым образом связаны с влиянием на холин-, ГАМК-, адрено-, дофамин- и серотонинэргические синапсы, объединяясь с ними в единую **антиноцицептивную систему организма**, в которой эндорфины, вероятно,

являются системой регуляции второго уровня, то есть они выполняют контроль над другими регуляторными системами организма. В свою очередь, отмеченные синаптические структуры также влияют на функциональное состояние опиоидных рецепторов. Так, например, М-холиноблокаторы, агонисты ГАМК, адреномиметики усиливают действие наркотических анальгетиков и эндорфинов, а симпатолитики значительно его ослабляют.

В 90-х годах двадцатого столетия начались интенсивные работы по созданию синтетических эндорфинов с избирательным действием. Они велись по двум главным направлениям: поиск эффективного анальгетика без эффекта привыкания и создание препарата для лечения опиатной наркомании. И вскоре были получены ненаркотические обезболивающие средства – аналоги эндорфинов, по силе действия почти равны наркотикам, но не приводящие к привыканию (некоторые из них использовались армией США во время боевых действий на Ближнем Востоке). Но «идеальный анестетик» всё же получен не был, поскольку синтезированные препараты имели выраженные побочные эффекты: одни вызывали возбуждение, проявляя свойства психостимуляторов, другие галлюцинации, являясь галлюциногенами.

Созданные для лечения наркомании препараты этой группы разрешали ослабить самый сложный для таких больных период физической зависимости. В то же время многие синдромы, которые сохранились, прямо указывали на наличие у таких пациентов выраженной функциональной недостаточности разных уровней эндорфинной системы. Более того, оказалось, что подобная недостаточность имеет место не только при наркоманиях, но и при депрессиях разного генеза, синдроме хронической усталости, последствиях какого-либо стресса и при многих хронических заболеваниях.

Поскольку местом синтеза эндогенных опиатов являются клетки головного мозга, они самым тесным образом связаны с ЦНС. Эндогенные опиаты, являются главным звеном в механизме действия противоболевой системы организма, одновременно регулируют спектр восприятия информации, влияют на формирование эмоций. В литературе в меньшей степени описано их участие

в регуляции регенерации тканей, иммунитета, а также их влияние на ассоциативно-диссоциативные процессы в самой центральной нервной системе.

Следует отметить, что эндорфинная система – это единственная система нейро-эндокринной регуляции, которая поддается тренировке! Доказано, что при длительных интенсивных физических нагрузках, когда появляется боль в мышцах, начинают усиленно выделяться эндорфины, которые уменьшают боль, повышают реакцию организма на скорость адаптации организма к нагрузкам.

На сегодняшний день значение системы эндогенных опиатов для организма человека в наиболее общих чертах можно представить так:

- при экстремальной ситуации в борьбе за жизнь обеспечение эффективного обезболивания с одновременной активизацией мышления;
- обезболивание в период тяжелого травматического процесса, даже, в т.ч., при необходимости, с седативной реакцией и переходом нервной системы в «полусонное состояние»;
- стимуляция регенерации, активация иммунитета,
- после прекращения экстремальной ситуации – участие в «гашении» адреналовых реакций, возвращение к нормальной работе сердечной и легочной систем.

6.2. Эндоканнабиноиды

Головной мозг человека выделяет не только морфиноподобные вещества, но и собственную «марихуану» - химические соединения *эндоканнабиноиды* (от латинского названия конопель посевных - *Cannabis sativa*). Их изучение в последнее время привело к невероятным открытиям. Исследователи, например, выявили в головном мозге абсолютно новую сигнальную систему, о существовании которой ещё 20 лет назад никто и не подозревал. Понимание механизмов её действия может привести к разработке новых методов лечения состояний тревоги, боли, тошноты, тучности, некоторых травм головного мозга и многих других нарушений.

В 1988 г. Э.Хаулетт из Университета в Сент-Луисе ввела крысам радиоактивно меченное производное действующего вещества марихуаны

дельта-9-тетрагидроканнабинола (выделенное Р.Мехуламом из Европейского университета в Иерусалиме ещё в 1968 г.; рис.39) и выявила, что это производное взаимодействует с определёнными молекулярными структурами мозга, которые получили название **каннабиноидных рецепторов CB₁** (позже были открыты каннабиноидные рецепторы **CB₂**, которые функционируют за пределами головного и спинного мозга и связаны с иммунной системой). Вскоре учёные выяснили, что CB₁ – одни из многочисленнейших мембранных рецепторов мозга, связанных с G-белками. Самая высокая их плотность была выявлена в коре больших полушарий, гипокампе, гипоталамусе, мозжечке, базальных ганглиях, мозговом стволе, спинном мозге и в миндалинах.

Исследования Т.Фройнда из Института экспериментальной медицины Венгерской академии наук и К.Маккия из Вашингтонского университета показали, что каннабиноидные рецепторы встречаются только в нейронах определённого типа, и их расположение имеет достаточно своеобразный характер: они сосредоточены, главным образом, на нейронах, которые высвобождают ГАМК, причём особенно плотно возле синапсов. Такое их расположение позволило предположить, что они каким-то образом участвуют в передаче сигналов через ГАМК-синапсы.

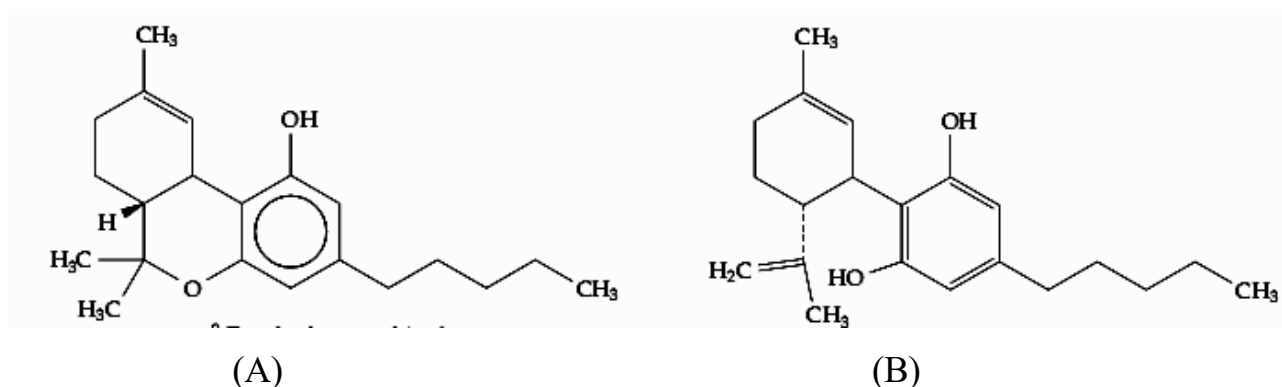


Рис. 39. Структура компонентов марихуаны: (А) - дельта-9-тетрагидроканнабинол; (В) - каннабидиол.

В 1992 г. Р.Мехулам (через 28 лет после идентификации им дельта-9-тетрагидроканнабинола) выявил, что головной мозг вырабатывает жирную кислоту, способную связываться с рецепторами CB₁ и имитирует все известные

эффекты марихуаны. Он назвал это соединение **анандамидом** (от санскритского слова «ананда» - блаженство). Позже Д.Пёмелли и Н.Стела из Калифорнийского университета выявили ещё один липид с такими же свойствами – **2-арахидоноил-глицерол**, содержание которого в некоторых отделах головного мозга оказалось даже выше, чем анандамида. Эти два соединения сейчас ученые считают главными **эндогенными каннабиноидами** (рис. 40). Марихуана, имея определённую химическую схожесть с ними, способна активировать ихние СВ₁ рецепторы мозга.

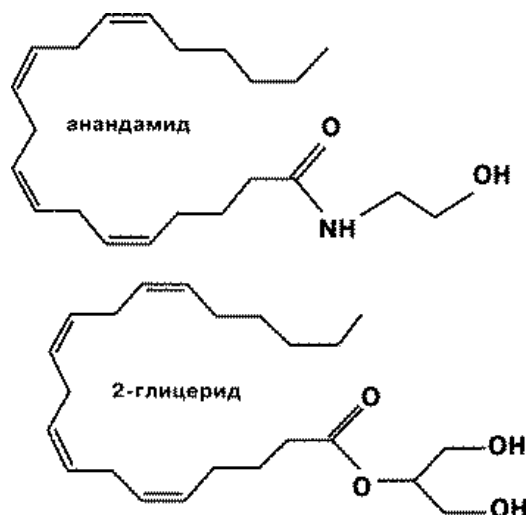


Рис. 40. Структура эндогенных эндоканнабиноидов: анандамида и 2-арахидоноил-глицерола.

Эндоканнабиноиды, в отличие от классических нейротрансмиттеров, являются липидами, которые не накапливаются в синаптических пузырьках, а при необходимости быстро синтезируются из компонентов клеточной мембраны и освобождаются наружу при повышении уровня кальция в нейроне или активации определённых рецепторов, связанных с G-белком. Однако было абсолютно непонятно, какие функции они выполняют. Только в конце 90-х гг прошлого столетия Б.Элджер, Т.Питлер из Мерилендского университета и А.Марти из Университета Рене Декарта, изучая пирамидные нейроны гиппокампа и нейроны мозжечка, заметили невероятное явление: после кратковременного увеличения концентрации кальция внутри клеток тормозящие сигналы в виде пула ГАМК, поступавшие к ним от других нейронов, почему-то ослаблялись. Это явление ученые назвали **депрессией торможения, вызванной деполяризацией** (depolarization-induced suppression of inhibition – DSI, рис.41).

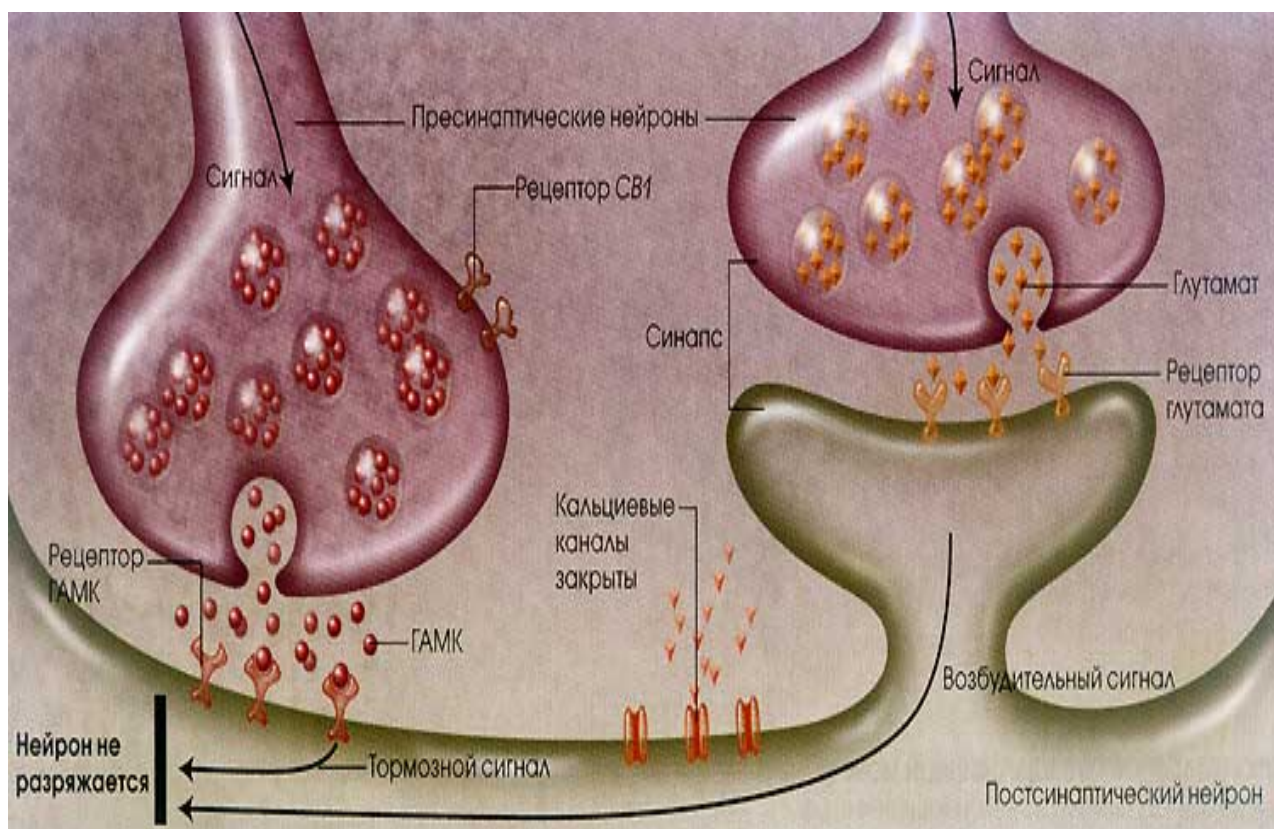


Рис. 41. Схема депрессии торможения, которая вызвана деполяризацией: если ГАМК тормозного пресинаптического нейрона действует на постсинаптическую клетку одновременно с возбуждающим медиатором, например, глутаматом, то ГАМК может угнетать импульсацию постсинаптического нейрона.

Такое необычное поведение клеток наводило на мысль, что нейроны, получая сигналы, каким-то образом влияют на нейроны, которые их посылают. Было сделано предположение, что для возникновения DSI постсинаптический нейрон секретирует какой-то неизвестный посредник, который препятствует выделению ГАМК пресинаптическим нейроном. До этого времени общепринятой была идея, что нервные сигналы в зрелом мозгу передаются через синапсы только в одном направлении – от пресинаптического нейрона к постсинаптическому. И только в нервной системе, которая развивается, может происходить обратная передача. Но если ретроградная передача нервных

сигналов имеет место и при взаимодействии зрелых нейронов, то, скорее всего, она играет какую-то важную роль во многих процессах, которые происходят в полностью сформировавшемся головном мозгу. Такая сигнализация, например, может облегчать те формы нейронной обработки информации, совершение которых при помощи обычной синаптической передачи является проблематичным или вовсе невозможным.

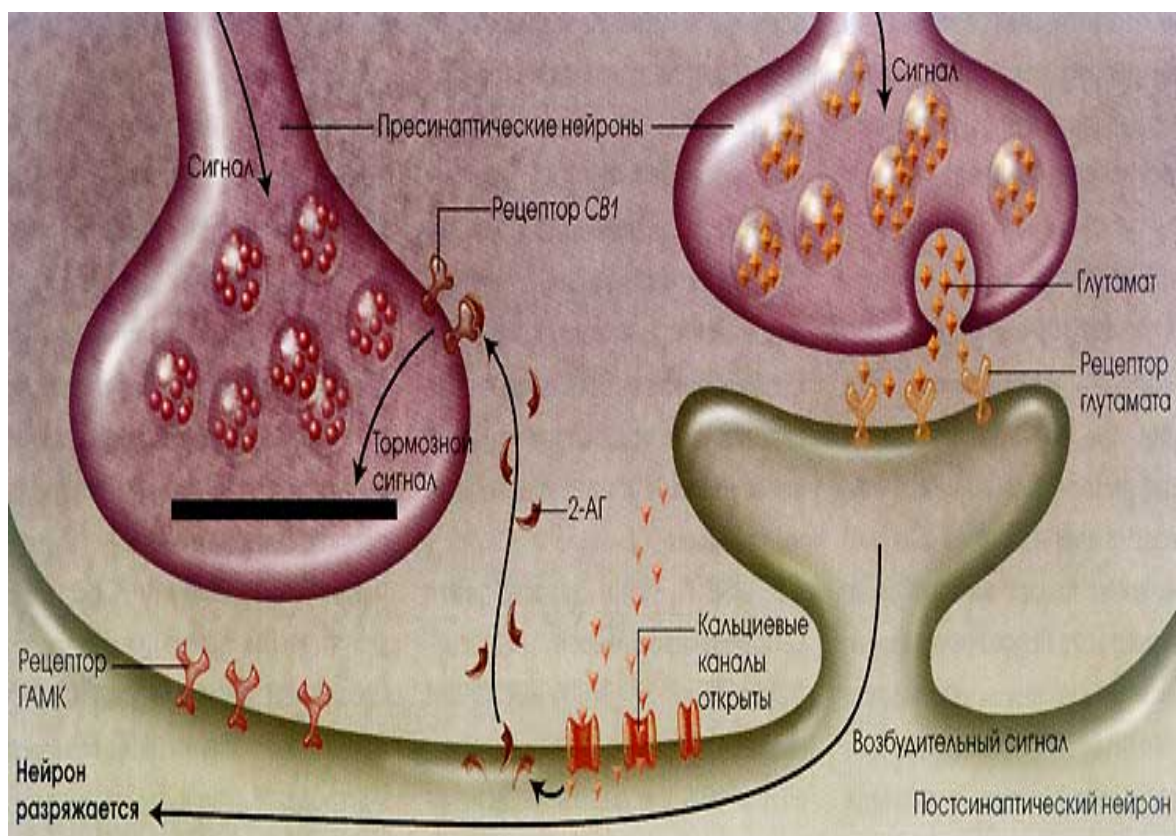


Рис. 42. Схема действия эндоканнабиноидов: когда смена уровня кальция в постсинаптическом нейроне стимулирует выработку 2-арахидоноил-глицерола, он диффундирует к рецепторам CB_1 , которые находятся на пресинаптическом ГАМК-нейроне, в результате чего выброс ГАМК прекращается, что разрешает возбуждающим сигналам активировать постсинаптический нейрон.

В 2001 г. Р.Найколл и Р.Уилсон из Калифорнийского университета сообщили, что соединения, которые блокируют каннабиноидные рецепторы на пресинаптической мембране, препятствуют развитию DSI, а соединения, которые активируют CB_1 -рецепторы, наоборот, имитируют этот феномен. Стало

понятным, что рецепторы на пресинаптических терминалиях ГАМК-нейронов предназначены для взаимодействия с эндоканнабиноидами, которые высвобождаются из мембран соседних постсинаптических клеток (рис.40).

Вскоре выяснили, что DSI является важным компонентом деятельности мозга. Такое временное торможение поддерживает длительную потенциацию, (то есть процесс усиления сигналов), благодаря которой происходит *фиксация информации*. Известно, что запоминание и передачу информации нередко опосредуют небольшие группы нейронов, а не нейронные популяции, а эндоканнабиноиды лучше всего подходят для действия на маленькие ансамбли нервных клеток. Являясь жирорастворимыми соединениями, они не могут диффундировать в водной среде на какое-либо значительное расстояние, а эффективные механизмы поглощения и разрушения ограничивают их активность коротким интервалом времени. Таким образом, DSI – кратковременный локальный феномен, который разрешает отдельным нейронам на небольшое время функционально отделяться от своих соседей и кодировать информацию, которая к ним поступает.

Результаты исследований показывают, что эндоканнабиноиды играют важную роль в устранении негативных эмоций и боли, связанных с прошлым опытом. Не исключено, что многочисленные фобии, синдром пост-травматического стресса и некоторые формы хронической боли обусловлены аномально низким количеством CB₁-рецепторов или недостаточным высвобождением эндогенных каннабиноидов в головном мозгу. Вполне вероятно, что синтетические аналоги эндоканнабиноидов помогут людям освободиться от неприятных воспоминаний, когда сигналы, которые они привыкли ассоциировать с болью и опасностью, приобретают в реальной жизни совсем другое значение.

7. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, КОТОРЫЕ ВЛИЯЮТ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕРВНОЙ ТКАНИ

На современном этапе развития медицины создание новых лекарственных средств совершается на основе детального изучения соответствующих патогенетических звеньев заболевания. В последнее время внимание исследователей прежде всего привлекают процессы обмена информации между клетками разных тканей, нарушение которых играет ведущую роль в первичных механизмах развития большинства патологических состояний. Межклеточная коммуникация обеспечивается способностью клеток к синтезу и выделению соответствующих химических соединений (трансммиттеров), а также наличием в клетках-реципиентах специальных воспринимающих элементов - рецепторов. Развитие изотопных технологий в 70-х годах XX столетия позволило визуализировать и изучить рецепторы нейротрансммиттеров, а также создавать модели *in vitro* для первичного скрининга и доклинического исследования перспективных лекарственных средств. На сегодняшний день около $\frac{2}{3}$ всех фармацевтических препаратов имеют специфический рецепторный механизм действия, а в психофармакологии этот показатель приближается к 100%.

7.1. Препараты, влияющие на холинергические синапсы

Мускариновые холинергические рецепторы ингибируются ***M-холиноблокаторами*** (атропином, скополамином, метацином, платифилином), а никотиновые соответственно - ***H-холиноблокаторами*** (диплацином, дитилином, пентамином, арфонадом и др.). Физостигмин, прозерин, галантамин - ***обратимые ингибиторы ацетилхолинэстеразы*** – препятствуют гидролизу ацетилхолина, проявляя так называемое непрямое холиномиметическое действие.

Центральные M-холиноблокаторы (амизил, метамизил) используются в качестве нейролептиков, H-холиноблокаторы - эффективные антиконвульсанты и миорелаксанты, а обратимые ингибиторы ацетилхолинэстеразы - препараты

выбора при лечении миастении. Вещества прямого холиномиметического действия в качестве лечебных средств в настоящее время практически не используются. Достаточно интересна история изучения этих веществ. Так, еще в середине XIX века Клод Бернар установил, что растительный яд кураре нарушает функцию мионевральных синапсов. Позже выяснили, что его главное действующее вещество - алкалоид *тубокурарин* - является конкурентным антагонистом ацетилхолина, блокирующим передачу сигналов через синапсы, причем, исходя из строения его молекулы, он «подменяет» сразу две молекулы ацетилхолина, поскольку в его составе есть две замещенные аммонийные группы.

В дальнейшем были синтезированы различные соединения, в которых указанные группы размещались на точно таком же расстоянии, как у тубокурарина. Практически все они нарушали передачу сигнала через синапс, хотя некоторые не инактивировали канал, а наоборот надолго переводили его в открытое состояние, то есть проявляли свойства неконкурентных антагонистов. Причем, при укорочении или удлинении расстояния между аммонийными группами, активность соединений резко уменьшалась, что свидетельствовало о том, что оба участка связывания, очевидно, принадлежат к двум разным холинорецепторам, которые управляют одним и тем же каналом.

Позже советский химик М. Я. Михельсон и его сотрудники обратили внимание на то, что курареподобная активность исследуемых соединений имеет два максимума: когда расстояние между аммонийными группами такое же, как у тубокурарина, или примерно в полтора раза больше.

Они выдвинули гипотезу, что каждый канал обслуживают не два, а четыре холинорецептора, расположенные крестом, в вершинах которого находятся анионные центры, а на диагоналях - участки связывания сложноэфирных остатков, поэтому «короткие» соединения взаимодействуют попарно с соседними вершинами, а «длинные» связываются с диаметрально противоположными (рис. 44).

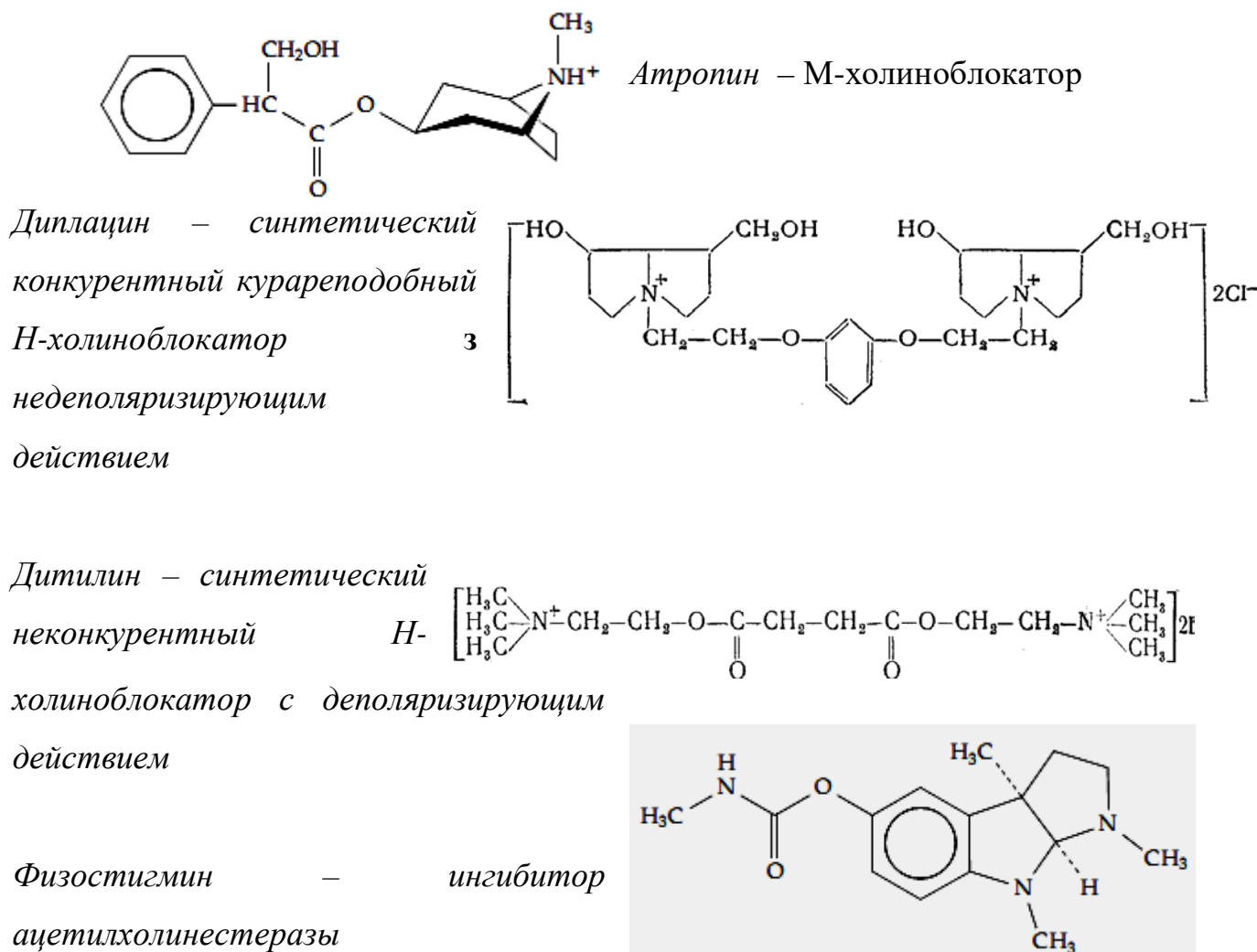


Рис. 43. Препараты, которые влияют на функцию холинергических синапсов.

Особенно интересно то, что холинергические синапсы присутствуют у всех животных, но к «длинным» бис-эфирам чувствительны только синапсы позвоночных. Очевидно, эволюция здесь осуществила переход от димерного расположения холинорецепторов к тетрамерному.

Это один из самых наглядных примеров того, как анализ химической структуры лекарственного соединения позволяет судить о строении биомолекулы, с которой она связывается в организме.

- α_2 - и β_2 -АР, расположенные на пресинаптической мембране; возбуждение норадреналином пресинаптических α_2 -АР по принципу негативной обратной связи уменьшает его секрецию, а возбуждение адреналином пресинаптических β_2 -АР увеличивает выделение норадреналина.

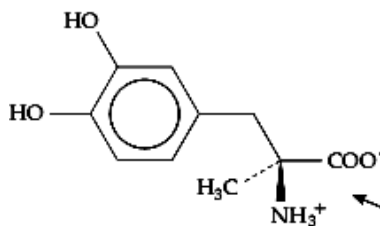
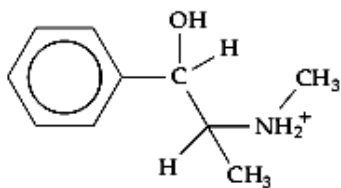
- Внесинаптические α_2 - и β_2 -АР, которые возбуждаются, в основном, адреналином, циркулирующим в крови;

- пре- и постсинаптические дофаминовые рецепторы D₁₋₇. Дофамин как предшественник норадреналина может возбуждать также α - и β -адренорецепторы.

Все они относятся, как упоминалось выше, к метаботропным рецепторам.

Среди лекарственных веществ, влияющих на функциональное состояние адренэргических и дофаминэргических синапсов, самое большое значение для нервной системы имеют (рис.45):

- психостимуляторы, которые усиливают секрецию дофамина и норадреналина, и поэтому применяются для лечения депрессивных состояний, шизофрении, неврозов (фенамин, пермакс, сиднокарб);
- предшественники и аналоги дофамина (леводопа), которые широко используются для лечения паркинсонизма;
- ингибиторы мозговой моноаминоксидазы В (селегинин, депренил), которые блокируют активный центр этого фермента, что приводит к повышению эффективности действия леводопы и других агонистов дофамина;
- нейролептики-блокаторы HA- и D-рецепторов (аминазин, галоперидол, сульпирид) для снятия психомоторного возбуждения, мятниковых судорог. Кроме этого, сами катехоламины и некоторые их производные достаточно часто используют для лечения широкого круга болезней. Примеры подобных лекарственных средств приведены на рис.45.



Эфедрин – симпатомиметик с выраженным бронхолитическим действием

Метилдофа (агонист ДОФА) обладает гипотензивным действием

Рисунок 45. Производные катехоламинов – лекарственные средства

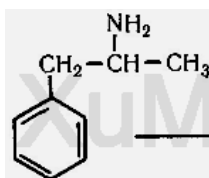
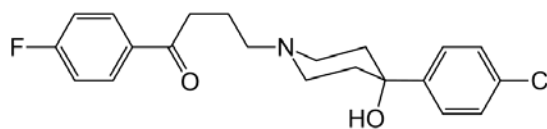
7.3. Фармацевтические средства, которые влияют на функциональное состояние ГАМК-рецепторов и глутаматных рецепторов

Первыми психофармакологическими препаратами с аллостерическим механизмом влияния на рецепторные системы центральной нервной системы были **бензодиазепановые транквилизаторы** – аллостерические потенциаторы ГАМК (рис.47).

В головном мозге выявлены бензодиазепановые рецепторы, имеющие тесные связи с рецепторами ГАМК - тормозного нейромедиатора, реализующего свои функции через открытие в постсинаптической мембране каналов для ионов хлора. Выделено несколько пептидов бензодиазепиновых рецепторов, расположенных в разных функциональных структурах мозга. Возбуждение любых из них активирует соответствующие ГАМК-рецепторы, способствуя открытию Cl⁻-каналов и торможению нейронов на всех уровнях ЦНС. Поэтому бензодиазепины проявляют разностороннюю активность:

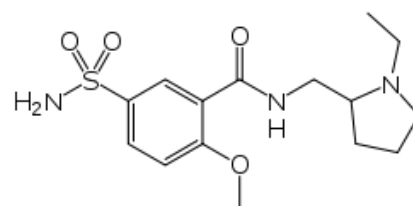
- анксиолитическое действие (снятие страха, тревоги, напряжения) связано в основном с влиянием этих препаратов на рецепторы миндалевидного комплекса лимбической системы,
- седативное (успокаивающий эффект) – с влиянием на рецепторы, локализованные в ретикулярной формации ствола мозга и в неспецифических ядрах таламуса.

Галоперидол – нейролептик
 блокатор дофамин- и
 адренорецепторов

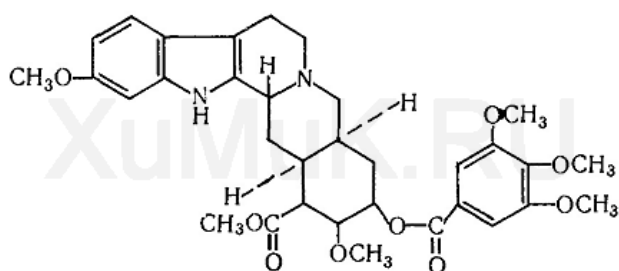
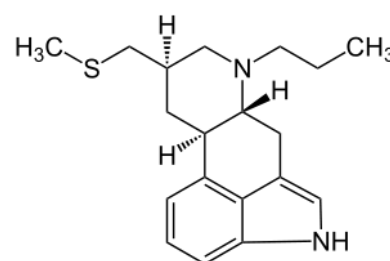


Фенамин – стимулятор дофамин- и адрен-
 ергической передачи в ЦНС

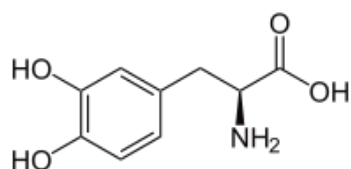
Сульпирид – нейролептик, блокатор D₂-
 рецепторов



Пермакс – производное алкалоидов спориньи –
 стимулятор дофамин- и адренергической передачи
 в ЦНС



Резерпин – алкалоид раувольфии –
 симпатолитик с нейролептическим и
 антигипертензивным эффектами



Ингибитор MAO_B Леводopa – предшественник дофамина

Рисунок 46. Лекарственные средства, которые влияют на функцию
 адренэргических и дофаминовых синапсов

Бензодиазепины проявляют также снотворную, миорелаксантную и противосудорожную активность.

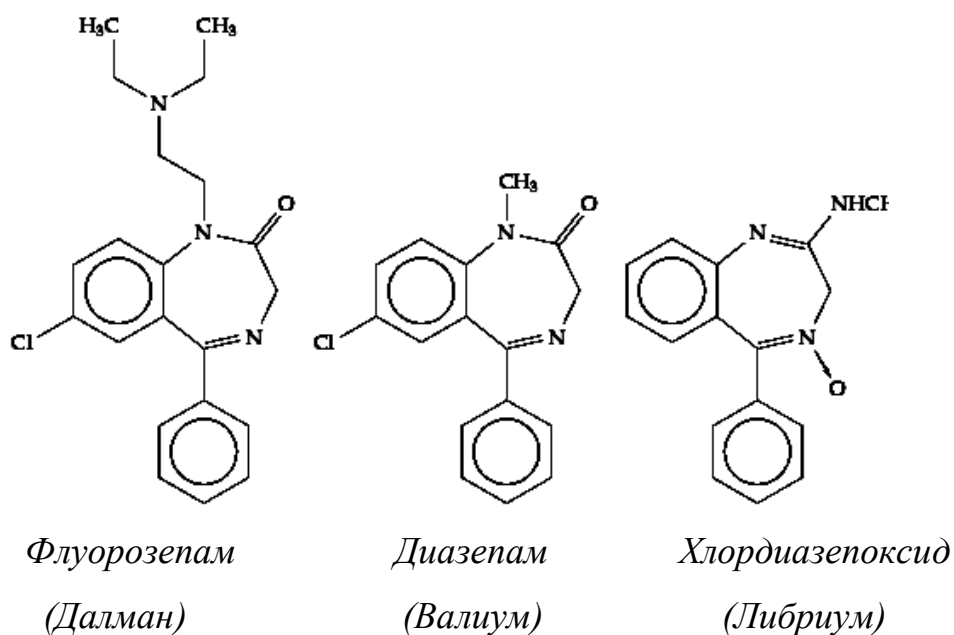


Рис. 47. Структура некоторых производных бензодиазепинов.

Влияние на рецепторы гипокампа обеспечивает противосудорожное действие бензодиазепинов, а через рецепторы вставочных нейронов спинного мозга они понижают тонус скелетной мускулатуры, выявляя свойства центральных миорелаксантов.

Кроме бензодиазепинов, выраженные транквилизаторные и анксиолитические эффекты характерны также для следующих групп фармакологических средств:

- агонисты серотониновых рецепторов (буспирон);
- антагонисты М-холинорецепторов ЦНС (центральные холиноблокаторы **Ампакины** (новый класс ноотропных препаратов, которые способствуют мозговой активности для повышения внимания, бдительности, улучшения памяти и повышения способности к обучению) получили название от ионотропного глутаматного AMPA-рецептора нейронов, с которым они взаимодействуют. Сейчас ампакины активно исследуются как потенциальное лекарство от таких болезней мозга, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, шизофрения и некоторые неврологические нарушения. К

ампакинам относятся рацетамы - вещества, которые имеют пирролидиновое ядро (например, пирацетам – рис. 48).

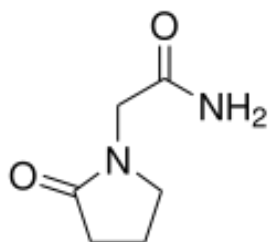


Рисунок 48. Ноотропный препарат – пирацетам

Барбитураты блокируют центральные холинэргические и глутаматные AMPA-рецепторы. В то же время они (как и рассмотренные выше бензодиазепины) стимулируют ионотропные ГАМК-рецепторы и повышают тормозные эффекты ГАМК, поэтому их также иногда применяют в качестве успокоительных, противозипелитических и снотворных средств.

7.4. Основные нервные заболевания и их лечение

Наиболее распространённые нервные заболевания – это неврозы, депрессия, аутизм, шизофрения, болезни Паркинсона, Альцгеймера, рассеянный склероз и другие. Лечение этих заболеваний нуждается прежде всего в тщательном исследовании причин их развития для выбора наиболее оптимальных в качественном и количественном плане лекарств. Рассмотрим только два из них – депрессию и шизофрению.

Известные морфофункциональные причины возникновения и развития депрессии у человека, изменения метаболизма и главные группы средств лечения приведены в таблице 12.

Частота заболевания шизофренией у населения Европы примерно 1: 100. Поэтому, исследования причин возникновения этой болезни и путей ее лечения - являются задачами международного масштаба. В настоящее время существует несколько объяснений о причинах развития этой болезни:

1. Возникновение шизофрении может быть связано с высоким уровнем дофамина, который вырабатывается дофаминэргическими нейронами головного мозга в *corpus striatum*;

Таблица 12. Последние научные данные о причинах возникновения и способах лечения депрессии.

Причины развития депрессии	Изменения в метаболизме нервной ткани	Лекарства, которые применяют при депрессии
<p>Нарушение формирования в разных отделах мозга необходимых концентраций нейротрансмиттеров и их соотношений, которые отвечают за психомоторную активность, сон, аппетит и прочее.</p> <p>Снижение скорости обновления нейронов.</p> <p>Изменение контроля синтеза нейропептидов на уровне контроля экспрессии генов в хромосомах 4, 12, 13, 18, 21 и X нейронов головного мозга.</p>	<p>Снижение уровней катехоламинов</p> <p>Повышение уровня гистамина</p> <p>Снижение уровней серотонина</p> <p>Изменение уровня субстанции P</p> <p>Изменение уровня инозитолтрифосфата у больных маниакально-депрессивным синдромом</p>	<p>Антидепрессанты - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (прозак, пароксетин, сертралин)</p> <p>Трициклические антидепрессанты - имизин, азафен</p> <p>Пиразидол и другие селективные ингибиторы MAO</p> <p>Специфические агонисты серотониновых, дофаминовых и норадреналиновых рецепторов</p> <p>Антагонисты субстанции P</p> <p>Резерпин и другие алкалоиды раувольфии и зверобоя</p> <p>Соли лития</p>

2. Вероятно высокий уровень дофамина объясняется снижением активности моноаминоксидазы или дофамин- β -гидроксилазы, которые утилизируют этот нейротрансмиттер. Частично подтверждающий это предположение высокий уровень гомованилиновой кислоты (метаболита распада дофамина) в плазме крови больных шизофренией.
3. Действие холецистокинина, который образуется в специальных нейронах среднего мозга, на дофаминэргические нейроны, возможно, вызывает гиперпродукцию дофамина, что, в свою очередь, приводит к развитию клинических симптомов шизофрении.
4. Высокие уровни глутамата, особенно, если они сопровождаются дефицитом ГАМК-нейронов в префронтальном отделе коры головного мозга, также ассоциированы с развитием клинических симптомов шизофрении.
5. При генетическом дефекте ферментов, которые трансформируют пролин - пролиндегидрогеназы и пирролин-5-карбоксилатдегидрогеназы - повышается уровень пролина (гиперпролинемия) и происходит трансформация пролина в глутамат, что в дальнейшем приводит к развитию симптомов шизофрении.
6. Блокада мускариновых ацетилхолинергических рецепторов является звеном накопления дофамина. Поэтому повышение уровня антагонистов ацетилхолина в нейронах головного мозга приводит к тому же эффекту - накопление дофамина и появление клинических симптомов шизофрении.
7. Следует отметить также ряд причин развития этого заболевания, ассоциированных с появлением токсических метаболитов обмена ароматических аминокислот: прежде всего, эндогенных галлюциногенов - 3,4-диметоксифенил-этиламина, буфотенина (N-метилсеротонина) N-диметилсеротонина, а также 6-гидроксидофамина, который повреждает дофаминэргические нейроны головного мозга.

ТЕСТЫ ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ ПО ТЕМЕ

1. Одним из путей катаболизма катехоламинов является окислительное дезаминирование под действием ФАД-зависимой моноаминоксидазы. Укажите еще один нейромедиатор, который является субстратом для этих ферментов:

- A. Серотонин
- B. Аденозин
- C. Аспартат
- D. Глицин
- E. Ацетилхолин

2. Опиоидные рецепторы - разновидность мембранных рецепторов нервной ткани, которые представляют собой:

- A. Ионотропные рецепторы, открывающие быстрые натриевые каналы
- B. Ионотропные рецепторы, открывающие быстрые хлоридные каналы
- C. Ионотропные рецепторы, открывающие кальциевые каналы
- D. Метаботропные рецепторы, связанные с G_i белком
- E. Метаботропные рецепторы, связанные с G_s белком

3. Энергопотребности головного мозга обеспечиваются, главным образом, за счет окисления:

- A. Белков
- B. Глюкозы
- C. Триглицеридов
- D. Гликолипидов
- E. Высших жирных кислот

4. Глицин в клетках мозга синтезируется *de novo* из серина с помощью серингидроксиметилтрансферазы, а один из путей его катаболизма в митохондриях обеспечивает нетипичная декарбоксилаза. Какое соединение является коферментом этих двух ферментов:

- A. Тетрагидрофолат
- B. Тетрагидробиоптерин
- C. Дигидрофолат

D. Пиридоксальфосфат

E. НАД⁺

5. Укажите главный путь утилизации глюкозы в головном мозге:

A. Пентозофосфатный путь

B. Липолиз

C. Анаэробного гликолиза

D. Аэробный гликолиз

E. Гликогенез

6. Выберите соединение, которое используется нервной тканью в качестве энергетического субстрата при дефиците глюкозы:

A. Высшие жирные кислоты

B. Ацетоацетат

C. Триглицериды

D. Фосфолипиды

E. Нуклеотиды

7. Укажите индикаторный фермент нервной ткани:

A. ММ-КФК

B. ВВ-КФК

C. ЛДГ1

D. Трансаминазы

E. Все перечисленное верно

8. Взаимодействие ГАМК с ионотропными ГАМК-рецепторами приводит к открытию быстрых ионных каналов и входа в постсинаптический нейрон:

A. Ионов калия

B. Ионов кальция

C. Ионов натрия

D. Ионов хлора

Е. Ионов магния

9. Укажите аминокислоту, которая участвует в связывании аммиака в нервной ткани:

А. Глутаминовая

В. Орнотиновая

С. Аспарагиновая

Д. Метионин

Е. Серин

10. Расположите эндорфины в порядке возрастания количества аминокислотных остатков в их молекулах:

А. α -эндорфин, γ -эндорфин, δ -эндорфин, β -эндорфин

В. α -эндорфин, β -эндорфин, γ -эндорфин, δ -эндорфин

С. β -эндорфин, α -эндорфин, γ -эндорфин, δ -эндорфин

Д. δ -эндорфин, γ -эндорфин, β -эндорфин, α -эндорфин

Е. γ -эндорфин, δ -эндорфин, α -эндорфин, β -эндорфин

11. Плазмалемма нейрона состоит из:

А. Двух слоев липидных молекул

В. Двух слоев мембранных белков

С. Двух слоев липидных молекул и двух слоев мембранных белков

Д. Двух слоев фосфолипидов, холестерина и встроенных мембранных белков

Е. Двух слоев мембранных белков и встроенных неполярных липидов

12. Одной из особенностей энергоснабжающих органелл нейрона - митохондрий является то, что они:

А. Содержат меньше ферментов, которые участвуют в процессах окисления глюкозы, чем митохондрии других тканей

В. Содержат больше ферментов, которые участвуют в процессах окисления жирных кислот и аминокислот, чем митохондрии других тканей

С. Принимают участие в анаэробном гликолизе

Д. Имеют специфическую, отличающуюся от митохондрий других тканей, систему цитохрома

Е. Содержат меньше ферментов, которые участвуют в процессах окисления жирных кислот и аминокислот, чем митохондрии других тканей

13. Увеличение массы мозга, которое происходит на этапах его постнатального развития, реализуется главным образом за счет:

А. Увеличение массы тел нейронов

В. Увеличение массы дендритов и глиальных элементов

С. увеличение количества ликвора

Д. Увеличение массы дендритов и аксонов нейронов

Е. Накопления в клетках мозга гликогена и других питательных веществ.

14. Миелинизация аксонов в белом веществе ЦНС происходит за счет функции:

А. Леммоцитов

В. Эпендимоцитов

С. Олигодендроцитов

Д. Нейроцитов

Е. Макрофагов

15. Миелинизация аксонов в периферических нервных стволах, осуществляют:

А. Леммоциты (шванновские клетки)

В. Эпендимоциты

С. Олигодендроциты

Д. Нейроциты

Е. Макрофаги

16. По химическому составу миелин является:

А. Сложным белково-углеводным комплексом, в котором на белки приходится примерно 70-75% сухой массы

В. Сложным липидным комплексом, в котором на полярные липиды приходится примерно 70-75% сухой массы

С. Сложным белково-липидным комплексом, в котором на липиды приходится примерно 70-75% сухой массы

Д. Сложным белково-липидным комплексом, в котором на липиды приходится примерно 25-30% сухой массы

Е. Сложным липидно-углеводным комплексом, в котором на липиды приходится примерно 70-75% сухой массы

17. Около 50% аминокислотного состава полипептидных молекул опорных белков нервной ткани - склеропротеинов - приходится на:

А. Глицин, глутамат, аспартат

В. Глицин, лизин, аргинин

С. Глицин, глутамат, тирозин

Д. Глицин, аланин и серин

Е. Глицин, лизин, гистидин

18. Какие сложные белки могут изменять функциональную активность ДНК в ядрах клеток мозга, взаимодействуя с гистонами хроматина и ослабляя связь нуклеиновой кислоты с ними:

А. Хромопротеины

В. Нуклеопротеины

С. Гликопротеины

Д. Фосфопротеины

Е. Металлопротеины

19. Чрезвычайно высокая изоэлектрическая точка основных белков миелина ($pI = 12-13$) обусловлена значительным содержанием в их составе

- A. Аргинина, аспартата
- B. Аспарагина, лизина
- C. Аргинина, глутамина
- D. Аргинина, лизина
- E. Аспартата, глутамата

20. Большую часть липидов миелина составляют:

- A. Глицерофосфолипиды
- B. Цереброзиды
- C. Триглицериды
- D. Ганглиозиды
- E. Холестерол

21. Характерной особенностью аминокислотного пула нервной ткани является то, что около 75% всех свободных аминокислот мозга составляют:

- A. Основные аминокислоты - лизин, аргинин и их производные
- B. Дикарбоновые аминокислоты - глутамат, аспартат и их производные
- C. Небольшие аминокислоты - аланин, пролин, серин и их производные
- D. Аминокислоты с разветвленным боковым радикалом - лейцин, изолейцин и валин
- E. Фенилаланин и другие ароматические аминокислоты - предшественники нейромедиаторов

22. В связи с тем, что в митохондриях клеток мозга практически единственным источником образования ацетил-КоА для ЦТК является окислительное декарбоксилирование пирувата, нервная ткань очень чувствительна к:

- A. Дефициту пиридоксальфосфата

- В. Дефициту креатинфосфата
- С. Дефициту тиаминпирофосфата
- Д. Дефициту цианкобаламина
- Е. Дефициту тетрагидробиоптерина

23. В мембранах клеток головного мозга постоянно проходят ферментативные процессы деацилирования-ацилирования фосфолипидов. Укажите фермент, который отщепляет жирную кислоту от молекулы глицерофосфолипида, превращая его в лизофосфолипиды :

- А. Фосфолипаза А1
- В. Фосфолипаза А2
- С. Фосфолипаза А3
- Д. Фосфолипаза С
- Е. Фосфолипаза D

24. Аминокислоты (за исключением незначительного количества тех, что превращаются при дез- и трансаминировании в промежуточные метаболиты цикла Кребса) не могут служить источником глюкозы для ткани мозга, поскольку в нейронах отсутствует:

- А. Пентозофосфатный путь
- В. Глюконеогенез
- С. Гликогенолиз
- Д. Синтез гликогена
- Е. Анаэробный гликолиз

25. Низкая активность ацил-КоА-синтазы в мозговых клетках приводит к невозможности:

- А. Процессов ацилирования мембранных липидов
- В. Интенсивного синтеза холестерина

С. Использование высших жирных кислот как источников энергии при их β -окислении

Д. Интенсивного синтеза высших жирных кислот

Е. Катаболизма цереброзидов и ганглиозидов

26. Укажите метаболический путь, с помощью которого в клетках нервной ткани, в отличие от других тканей, образуется 90-95% глюкозо-6-фосфата:

А. Гликогенолиз

В. Фосфорилирование свободной глюкозы, поступающей из крови

С. Глюконеогенез

Д. Пентозофосфатный путь

Е. Изомеризация фруктозо- и галактозо-6-фосфатов

27. Цистатионин - промежуточное вещество обмена серы, которая необходима для синтеза сульфатидов и сульфатированных гликозаминогликанов мозга, он образуется в результате взаимодействия гомоцистеина с:

А. Цистеином

В. Глутамином

С. Серином

Д. Метионином

Е. Аланином

28. Сфинголипиды являются производными аминспирта сфингозина, активно синтезируются нервными клетками из пальмитоил-КоА и:

А. Глутамин

В. Орнитин

С. Холин

Д. Метионин

Е. Серин

29. Регуляторы внутриклеточного метаболизма фосфатидилинозитол-1,4,5-трифосфат и диацилглицерол образуются в результате расщепления связи в фосфатидилинозитол-4,5-дифосфате между глицерином и остатком фосфата:

- A. Фосфолипазой A1
- B. Фосфолипазой A2
- C. Фосфолипазой A3
- D. Фосфолипазой C
- E. Фосфолипазой D

30. Гексокиназа мозга проявляет гораздо большую активность, чем соответствующий изофермент в других тканях. Для нее характерны:

- A. Низкое значение K_m и высокая V_{max}
- B. Низкое значение K_m и низкая V_{max}
- C. Высокое значение K_m и высокая V_{max}
- D. Высокое значение K_m и низкая V_{max}
- E. Одинаковые значения K_m и V_{max}

31. К «слиянию» заполненных соответствующим нейротрансмиттером везикул, которые находятся в пресинаптическом нервном окончании, с его мембраной при ее деполяризации и к экзоцитозу нейромедиатора в синаптическую щель приводит:

- A. Повышение концентрации Ca^{2+} в нервном окончании
- B. Уменьшение концентрации Ca^{2+} в нервном окончании
- C. Повышение концентрации Na^+ в нервном окончании
- D. Повышение концентрации K^+ в нервном окончании
- E. Уменьшение концентрации Na^+ в нервном окончании

32. Глутамат и аспартат через ионотропные рецепторы открывают натриевые каналы, что приводит к быстрому входу в постсинаптический нейрон ионов Na^+

и деполяризации постсинаптической мембраны. Укажите еще один медиатор, который действует аналогично:

- A. Дофамин
- B. Серотонин
- C. Глицин
- D. Ацетилхолин
- E. Нордреналин

33. Биосинтез ганглиозидов из церамида происходит путем последовательного присоединения к нему остатков моносахаридов, соединенных с:

- A. Аденозинмонофосфатом
- B. Аденозиндифосфатом
- C. Уридиндифосфатом
- D. Аденозинтрифосфатом
- E. Цитидиндифосфатом

34. Таурин, выполняющий функции тормозного нейротрансмиттера в определенных отделах мозга, производное серосодержащей аминокислоты цистеин - является продуктом его:

- A. Окисления и дезаминирования
- B. Окисления и декарбоксилирования
- C. Восстановления и декарбоксилирования
- D. Восстановления и дезаминирования
- E. Окисления и десульфатации

35. В клетках мозга, в отличие от других клеток, около 10% общей активности лактатдегидрогеназы проявляется в митохондриях, что способствует более полному и эффективному использованию конечных продуктов гликолиза. Кроме этого известно, что:

- A. В нейронах преобладает ЛДГ1, а в глиальных клетках - ЛДГ5

- В. В нейронах преобладает ЛДГ5, а в глиальных клетках - ЛДГ1
- С. В нейронах, как и в глиальных клетках преобладает ЛДГ1
- Д. В нейронах, как и в глиальных клетках преобладает ЛДГ5
- Е. В нейронах и глиальных клетках представлены все изоформы ЛДГ в одинаковых количествах

36. Цикл преобразований ГАМК в головном мозге (ГАМК-шунт) обеспечивается тремя ферментами, два из которых - глутаматдекарбоксилаза и ГАМК-трансаминаза - имеют одинаковый кофермент. Укажите его:

- А. НАДФ⁺
- В. Пиридоксальфосфат
- С. НАДН
- Д. Тиаминпирофосфат
- Е. Биотин

37. Энкефалины по структуре являются:

- А. Гликопротеинами
- В. Пентапептидами
- С. Фосфолипидами
- Д. Цереброзидами
- Е. Октапептидами

38. Выберите фермент, принимающий участие в синтезе серотонина:

- А. 5-Окситриптофан-декарбоксилаза
- В. Дофамин-бета-гидроксилаза
- С. Холинацетилтрансфераза
- Д. Тирозингидроксилаза
- Е. Глутаматдекарбоксилаза

39. Выберите опиоидный пептид, который проявляет выраженную обезболивающую активность:

- A. Дофамин
- B. Глутатион
- C. Серотонин
- D. Эндорфин
- E. Ацетилхолин

40. Укажите липиды, которые отсутствуют в нервной ткани:

- A. Сфингомиелин
- B. Триглицериды
- C. цереброзиды
- D. Фосфолипиды
- E. Холестерин

Верные ответы к тестам:

1	C	11	D	21	B	31	A
2	D	12	E	22	C	32	D
3	B	13	B	23	D	33	C
4	A	14	C	24	B	34	B
5	D	15	A	25	C	35	A
6	B	16	A	26	B	36	B
7	B	17	D	27	C	37	B
8	D	18	D	28	E	38	A
9	A	19	D	29	D	39	D
10	A	20	B	30	A	40	B

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Анализы. Полный справочник: лаб. исследования. ч. 1 / под ред. Ю. Ю. Елисеева. – М.: Эксмо, 2007. – 768 с.
2. Белобородова Н.В. Диагностическая значимость белка S100B при критических состояниях / Белобородова Н.В. Дмитриев И.Б., Чернявская Е.А. //Общая реаниматология. 2011.-VII.- № 6.- С. - 72-76.
3. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. М.:Медицина, 2001. 328 с.
4. Вебер В. Р., Швецова Т. П. Лабораторные методы исследования. Диагностическое значение. Учебное пособие. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2008. – 496 с.
5. Влияние лекарственных веществ на результаты лабораторных методов исследования / Под ред. проф.. А. А. Спасова.- М.: Фарммединфо, 1995. – 82 с.
6. Клінічні лабораторні методи дослідження: Навч. посіб. / І. А. Зупанець, В. Ф. Москаленко, С. В. Місюрова та ін.; За ред. І. А. Зупанця, В. Ф. Москаленка. – Х.: Вид-во НФАУ, Золоті сторінки, 2001. – 178 с.
7. Левиков Д.И. Биомаркеры повреждения нервной ткани при кардиохирургических операциях / Левиков Д.И. Борисов К.Ю., Шрадер Н.И. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2013.- X. - №1. - С. 38-47.
8. Лифшиц В. М. Медицинские лабораторные анализы: Справ./ В. М. Лифшиц, В. И. Сидельникова. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: Триада-Х, 2007 – 304 с.
9. Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А. А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 800 с.
- 10.Мищенко В.А., Горюхина О.А. Структура, проницаемость гематоэнцефалического барьера и перспективы доставки через него лекарственных средств. // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова,1996.-Т.96,№4.-С.116-120.

11. Назаренко Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований \ Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. – 2-е изд., стер. – М.: Медицина, 2006. – 544 с.
12. Нейко Є.М., Боцюрко В.І., Мізюк М.І. Норми основних клінічних, лабораторних та інструментальних показників у медицині. - Вінниця: Нова книга, 2002. - 112 с.
13. Николлс Д., Мартин Р., Валлас Б., Фукс П. От нейрона к мозгу / Пер. с англ. П. М. Балабана, А.В.Галкина, Р. А. Гиниатуллина, Р.Н.Хазипова, Л.С.Хируга. — М.: Едиториал УРСС, 2003. — 672 с.
14. Нормальна фізіологія. За ред. В.І. Філімонова, К.: Здоров'я, 1994 - 608 с.
15. Методы клинических лабораторных исследований/под ред. В. С. Камышникова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 752 с.
16. Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 800 с.
17. Крижановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. — М., 1997. — 349 с.
18. Никандров В.Н., Балашевич Т.В.. Рецепторы глицина в нервной ткани и их функциональная роль// Биомедицинская химия.2014. т.60, вып.4.-с.403-425.
19. Островская Р.У. Эволюционные проблемы нейропротекции / Островская Р.У // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2003.-N 2.-С.32-37.
20. Серков Ф.Н. Короткое торможение. — Наук. думка, 1986. — 246 с.
21. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А.Б. Смулевич. - М.: Медицинское информационное агентство, 2003. - 432 с.
22. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям по лабораторной диагностике / В.С.Камышников. –3-е изд.: - М.: МЕДпрессинформ, 2009. –869 с.
23. Федюкович Н. И. Анатомия и физиология человека. Учебное пособие, Изд. 2-е. — Ростов-на-Д.: изд-во: Феникс», 2003. - 416 с.
24. Фізіологія людини. Вільям Ф.Ганонг. Переклад з англ. Львів: БаК, 2002 – 784 с.

25. Физиология человека: в 3-х томах. Перевод с англ. Под ред. Р.Шмидта и Г.Тевса. – М: Мир, 1996.
26. Хигис К. Расшифровка клинических лабораторных анализов / К. Хигис; пер с англ. Е. К. Вишневской, Н. Н. Поповой. Под ред. В. Л. Эммануэля. – 2-е изд., испр. – М.: БИНОМ, 2006. – 376 с.
27. Adami C. S100B Expression in and effects on microglia / Adami C., Sorci G., Blasi E. et al. // *Glia*. 2001. - Vol. 33. - P. 131-142.
28. Ali M. S. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery / Ali M. S., Harmer M., Vaughan R. // *Br. J. Anaesth.* 2000. - Vol. 85. - P. 287-298.
29. Barger S.W. Mattson M.P. S100 β protects hippocampal neurons from damage induced by glucose deprivation / Barger S.W., Van Eldik L.J. // *Brain Res.* 1995. - V. 677. - P. 167-170.
30. Boado RJ, Hui EK, Lu JZ, Pardridge WM. Drug targeting of erythropoietin across the primate blood-brain barrier with an IgG molecular Trojan horse. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 333(3): 961-969 (2010).
31. Bottiger B.W., Mobes S., Glatzer R. et al. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans // *Circulation.* — 2001. — 103. — 2694-2698.
32. ChiHye Chung, Jesica Raingo. Vesicle dynamics : how synaptic proteins regulate different modes of neurotransmission. *J. Neurochem.*(2013)126, 146--154
33. Davidson V.L., Sittman D.B. *Biochemistry.* USA:Harwal Publishing. -1994. – 584 p.
34. Metzler D. E. *Biochemistry: The Chemical Reactions of Living Cells.*-Elsevier Academic Press/ Second Edition, volumes 1&2, 1994. - 1974 p.
35. Deitmer J.W. Strategies for metabolic exchange between glial cells and neurons. *Respir Physiol.* 2001 Dec;129(1-2):71-81
36. Dickinson B. C. , Chang C. J. (2011) Chemistry and biology of reactive oxygen species in signaling or stress responses. *Nat. Chem. Biol.* 7, 504–511.

37. Donato R. S-100: A multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* — 2001. — 33. — 637-668.
38. Greer P. L., Greenberg M. E. From synapse to nucleus: calcium-dependent gene transcription in the control of synapse development and function. *Neuron* (2008) 59, 846–860.
39. Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacological Reviews*. 57:173-185 (2005).
40. Hertz L. Intercellular metabolic compartmentation in the brain: past, present and future. *Neurochemistry Int.* 2004 Jul-Aug (2-3) .-285-296
41. Jurcovicova J. Glucose transport in brain - effect of inflammation. *Endocr Regul.* 2014 Jan;48(1):35-48.
42. Izumi Harukuni, Anish Bhardwaj. Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia. // *Neurol.Clin.* 24 (2006)1-21.
43. Kenneth J. Banasiak, Ying Xia et al . Mechanisms underlying hypoxia-induced neuronal apoptosis. // *Progress in Neurobiology* 62(2000) 215-249
44. Koolman Jan, Roehm Klaus-Heinrich. *Color Atlas of Biochemistry* 2d ed. - Stuttgart · New York: Thieme. -2005. – 467 p.
45. Lieberman Michael; Marks Allan; Smith Colleen. *Marks' Essential Medical Biochemistry*, 2nd Edition. - Lippincott Williams & Wilkins. – 2007. – 540 p.
46. Marshall W.J., Bangert S. K. *Clinical chemistry*. Fifth edition.- Mosby, 2004.- 422 p.
47. Missler U., Wiesmann M., Friedrich C. et al. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke // *Stroke.* — 1997. — 28. — 1956-1960.
48. Murray R. K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W.. *Harper`s Illustrated Biochemistry.*, LANGE medical books, 26-edition, India, 2006.-868 p.
49. Neuwelt EA, Bauer B, Fahlke C, Fricker G, Iadecola C, et al. Engaging neuroscience to advance translational research in brain barrier biology. *Nature Reviews Neuroscience*. 12(3): 169-182 (2011).

50. Paula-Lima A.C., Brito-Moreira J., Ferreira S.T. Deregulation of excitatory neurotransmission underlying synapse failure in Alzheimer's disease//Journal of Neurochemistry v.126 issue 2, 191-202
51. Smith Colleen, Marks Allan, Lieberman Michael. Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach, 2nd Ed. - Lippincott Williams & Wilkins.-920 p.
52. Textbook of medical physiology / Arthur C. Guyton, John E. Hall. – 10th ed. 2000.- 2nd ed. - Philadelphia, Pennsylvania:"Harwal Publishing".- 1994. – 337 p.
53. Zwingmann C., Leibfritz D. Regulation of glial metabolism studied by ¹³C-NMR. NMR Biomed. 2003 Oct-Nov;16(6-7):370-99.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ЦЕЛИ ИЗУЧЕНИЯ ТЕМЫ.....	4
ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ ДЛЯ СОБЕСЕДОВАНИЯ.....	4
ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ ПО ТЕМЕ:	
1. MORFOFУНКЦИОНАЛЬНАЯ СТРУКТУРА НЕРВНОЙ ТКАНИ.....	6
1.1. Структура и функции нейрона.....	6
1.2. Молекулярная организация миелина и его химический состав	15
1.3. Структура и функции нейроглии.....	19
2. ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ НЕРВНОЙ ТКАНИ.....	24
2.1. Белки нервной ткани.....	24
2.1.1. Нейроспецифические белки.....	31
2.1.2. Белковые транспортные системы ионов в нервной ткани.....	34
2.2. Аминокислотный пул нервной ткани.....	39
2.3. Липиды нервной ткани.....	42
2.4. Углеводы нервной системы.....	45
2.5. Адениловые нуклеотиды и креатинфосфат.....	46
2.6. Минеральные вещества головного мозга.....	47
3. ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА НЕРВНОЙ ТКАНИ.....	48
3.1. Понятие о гемато-энцефалическом барьере (ГЭБ).....	49
3.2. Обмен углеводов, энергообеспечение нервной ткани в норме и их нарушения.....	51
3.3. Метаболизм аминокислот и белков в нервной ткани здорового человека и его нарушения при некоторых заболеваниях ЦНС.....	58
3.4. Метаболизм липидов и его нарушения.....	66
4. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ГЕНЕРАЦИИ, ПРОВЕДЕНИЯ И ПЕРЕДАЧИ НЕРВНЫХ ИМПУЛЬСОВ	

4.1. Химические основы возникновения и проведения импульсов....	72
4.2. Строение и принципы функционирования синапсов.....	75
5. ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ, ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ИХ РЕЦЕПТОРОВ И СПЕЦИФИКАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ	
5.1. Общая характеристика нейротрансмиттеров.....	83
5.2. Нейромедиаторы.....	87
5.3. Нейромодуляторы.....	93
6. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПИОИДНЫХ ПЕПТИДОВ, ЭНДОГЕННЫХ КАННАБИНОИДОВ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ	104
6.1. Энкефалины и эндорфины.....	104
6.2. Эндоканнабиноиды.....	109
7. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, КОТОРЫЕ ВЛИЯЮТ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕРВНОЙ ТКАНИ.....	115
7.1. Препараты, влияющие на холинергические синапсы.....	115
7.2. Средства, которые влияют на адренергические и дофаминовые синапсы.....	118
7.3. Фармацевтические средства, которые влияют на функциональное состояние ГАМК- и глутаматных рецепторов.....	120
7.4. Основные нервные заболевания и их лечение.....	123
ТЕСТЫ ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ ПО ТЕМЕ	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	138
СОДЕРЖАНИЕ.....	143

Тираж 300 экз.