

## 9. НЕРВНАЯ СИГНАЛИЗАЦИЯ И РЕГУЛЯЦИЯ

### 9.1. Строение нервной ткани

Нервная ткань содержит огромное многообразие различных дифференцированных клеток, отличающихся по качеству и количеству секретируемых ими белков, пептидов – регуляторов, медиаторов и других компонентов, хотя морфологические различия между клетками могут и отсутствовать. Выделяют около 150 разновидностей нервных клеток, которые могут быть поделены на 3 группы (рис. 107).



Рис. 107. Типы клеток нервной ткани

Основной структурно-функциональной единицей нервной ткани является ансамбль нервных клеток, состоящий из нейрона (центрального компонента), окружающих его клеток глии, отростков нейрона (дендритов и аксонов), окружающих их швановских клеток и стромальных компонентов.

По химическому составу нервная ткань сильно отличается от других тканей организма человека. В нервной ткани в достаточно высоком количестве присутствуют различные органические (аминокислоты, пептиды, белки, углеводы, липиды, органические кислоты) и минеральные вещества.

Нервная ткань характеризуется высоким содержанием (не менее 50 % от массы сухого остатка) липидов. Половина этого количества приходится на фосфолипиды, 25 % составляет холестерин, 25 % – гликопротеины. В состав нервной ткани входят специфические липиды, ди- и трифосфатидилинозиты (табл. 3).

Таблица 3

Липидный состав нервной ткани

Липид	Миелин	Белое вещество	Серое вещество	Миелин периферических нервов
Холестерин	27,7	27,5	22,0	26,6
Галактолипиды	27,5	26,4	7,3	24,5
Цереброзиды	22,7	19,8	5,4	
Сульфатиды	3,8	5,4	1,7	
Фосфоглицериды	43,1	45,9	69,5	48,9
Фосфатидилэтаноламин	15,6	14,9	22,7	17,5
Фосфатидилхолин	11,2	12,8	26,7	6,6
Фосфатидилсерин	4,8	7,9	8,7	
Фосфатидилинозит	0,6	0,9	2,7	10,1
Плазмалогены	12,3	11,2	8,8	12,4
Сфингомиелин	7,9	7,7	6,9	14,1

Липиды нервной ткани выполняют следующие функции:  
 структурная (образование клеточных мембран);  
 диэлектрическая (обеспечение электрической изоляции нервных проводников);  
 регуляторная (предшественники синтеза биологически активных веществ).

К наиболее распространенным липидам нервной ткани относятся фосфолипиды, гликолипиды и холестерол (рис. 108). Фосфолипиды участвуют в формировании липидного бислоя нейрональных мембран. Помимо фосфолипидов для нервной ткани характерно присутствие плазмалогенов – производных фосфолипидов, в состав которых вместо одного остатка высшей жирной кислоты входит остаток высшего альдегида. В нервной ткани практически не встречаются триацилглицеролы и свободные жирные кислоты, а эфиры холестерола содержатся только в участках миелинизации нервных волокон.



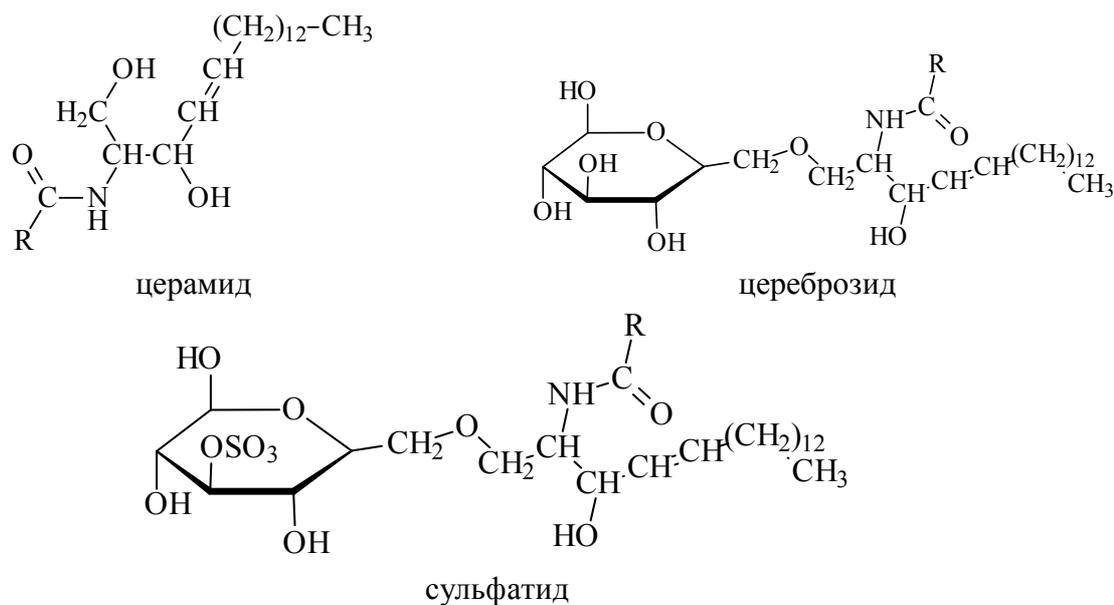


Рис. 108. Продолжение

Из гликолипидов в мозге широко присутствуют цереброзиды, сульфатиды и ганглиозиды. Они включают в свой состав керамидную часть, которая состоит из сфингозина и связанного с ним остатка высшей жирной кислоты. В цереброзидах керамид связан с остатками галактозы или глюкозы. В сульфатидах в состав углеводного компонента входят остатки серной кислоты. Ганглиозиды являются высокомолекулярными веществами. Их углеводный компонент представлен ветвистым полисахаридом.

Для нервной ткани характерен широкий спектр жирных кислот. Их содержание в ней выше, чем в других тканях. В нервной ткани встречается более 50 представителей жирных кислот, относящихся к насыщенным и ненасыщенным кислотам, в состав которых входит от 12 до 26 углеродных атомов. Для нервной ткани характерно высокое содержание полиеновых длинноцепочечных жирных кислот (20:4; 22:5; 22:6 и др.). Важной особенностью жирнокислотного состава мозга является присутствие в нем большого количества гидроксипроизводных, которые входят в состав цереброзидов и сульфатидов.

Наиболее распространенным углеводом нервной ткани является глюкоза. Известно, что ткань головного мозга потребляет до 70 % эндогенной глюкозы, которая образуется в организме в процессе глюконеогенеза. Глюкоза представляет собой основной энергетический субстрат, используемый нервными клетками. Содержание гликогена в нервной ткани составляет около 0,1 % от общей массы углеводов.

Для нервной ткани характерно высокое содержание белков (рис. 109).

Белки нервной ткани выполняют многочисленные функции: каталитическую (белок 13-4-2, креатинкиназа ВВ); структурную (опорную) – нейроколлагены; транспортную – нейрофизиины; регуляторную (гормоны, нейротрофины); сократительную – нейротубулин, нейростенин; выступают в роли факторов адгезии нервных клеток (NCAM); обеспечивают генерацию и проведение нервного импульса.

В нервной ткани обнаружены специфические белки (гликопротеины и др.), а также нейропептиды, участвующие в специфических функциях нейронов. В настоящее время известно около 60 представителей нейроспецифических белков. Нейроспецифические белки встречаются в нейронах и глиальных клетках, где присутствуют в различных субклеточных структурах (цитоплазме, митохондриях и др.).

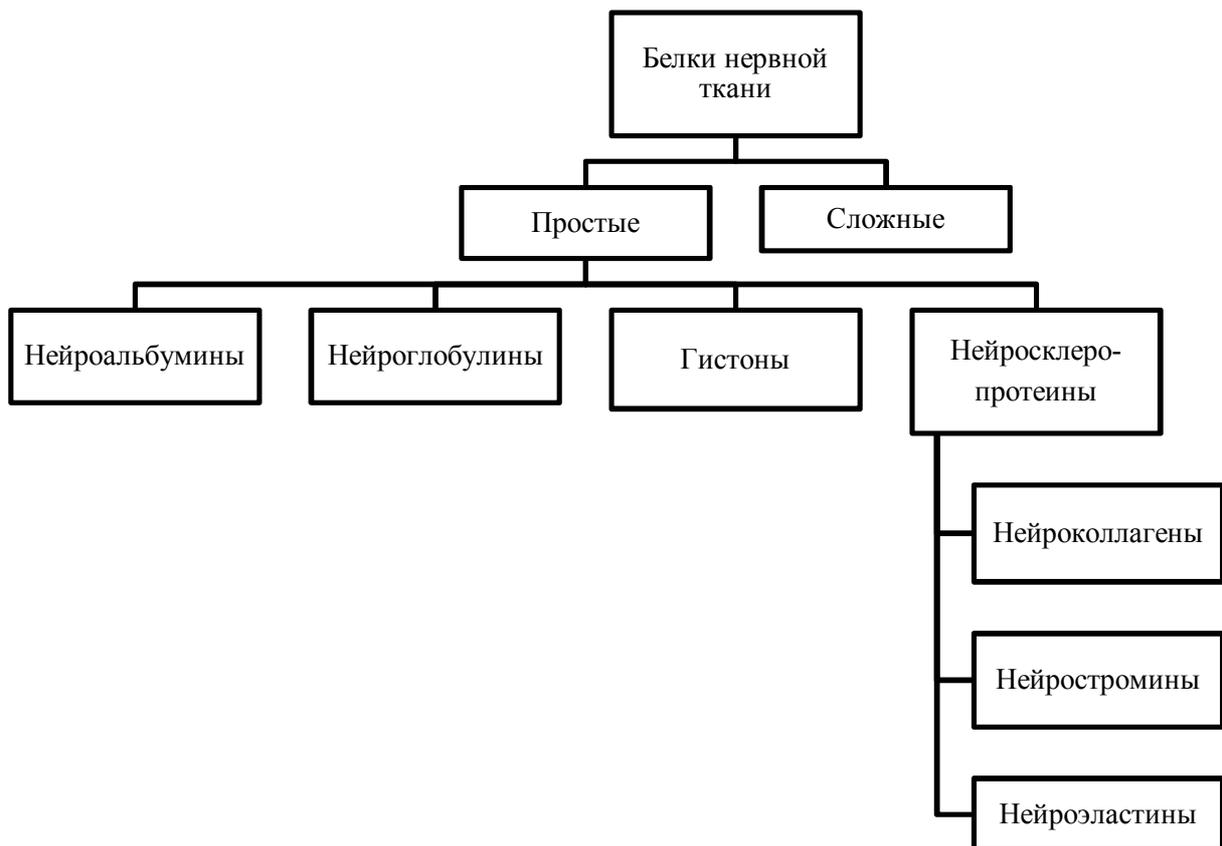


Рис. 109. Классификация белков нервной ткани

Белок S-100 представляет собой кислый растворимый белок с молекулярной массой около 20 KDa, состоящий из двух полипептидных цепей. В состав полипептидной цепи входит большое количество

моноаминодикарбоновых кислот (глутамат, аспарат). Молекула этого белка связана с мембранами синапсом и обладает способностью связывать катионы кальция. При присоединении  $\text{Ca}^{2+}$  белок изменяет конформацию полипептидной цепи. При этом открываются ионные каналы, через которые осуществляется трансмембранный перенос  $\text{K}^+$  и  $\text{Na}^+$ .

Белок 14-3-2 имеет молекулярную массу 46–50 KDa, состоит из 2 полипептидных цепей и находится только в нейронах. Является растворимым белком, содержащимся в цитоплазме нервных клеток. Белок 14-3-2 представляет собой нейроспецифический изофермент енолазы.

Особыми представителями нейроспецифических белков являются нейрофизины. Они обеспечивают транспорт и защиту от разрушения ряда биологически активных пептидов в центральной нервной системе (ЦНС). Нейрофизины представляют собой семейство белков с небольшой молекулярной массой, полипептидная цепь которых включает в состав до 100 аминокислотных остатков.

В состав миелиновых оболочек нервных проводников входит особый белок – протеолипид Фолча. Более 80 % массы его молекулы представлено липидами. В его состав входит до 60 % аминокислот с неполярными радикалами. В качестве липидных компонентов он содержит цереброзиды, холестерол, сульфатиды и фосфолипиды.

Помимо белков в структуру нервной ткани входят многочисленные олигопептиды – нейропептиды. В их состав входит от 2 до 60 аминокислотных остатков. Пептиды нервной ткани проявляют высокую биологическую активность. Они способны изменять поведенческие реакции, принимать участие в формировании памяти и др. К нейропептидам относятся сотни различных представителей, которые объединяются в 40 семейств. Среди них либерины и статины гипоталамуса, опиоидные пептиды, меланокортины, вазопрессин, окситоцин, панкреатические пептиды (нейропептид Y) и многие другие.

В большом количестве в нервной ткани присутствуют свободные аминокислоты. Для мозга характерно очень высокое содержание глутамата, глутамина, аспарагиновой кислоты и ГАМК.

## **9.2. Синапсы и рецепторы нервной ткани**

К специфическим особенностям структуры нейрона принадлежат синапсы – структуры, предназначенные для передачи импульса с одного нейрона на другой или на мышечные и железистые ткани.

Синапс – это структура из двух демиелинизированных образований – утолщенного синаптического окончания (синаптической бляшки) на конце аксона и участка мембраны иннервируемой клетки, через синаптическую

щель контактирующего с пресинаптической мембраной (аксолема) (рис. 110). В пресинаптической части находятся синаптические пузырьки, митохондрии и нейрофиламенты.

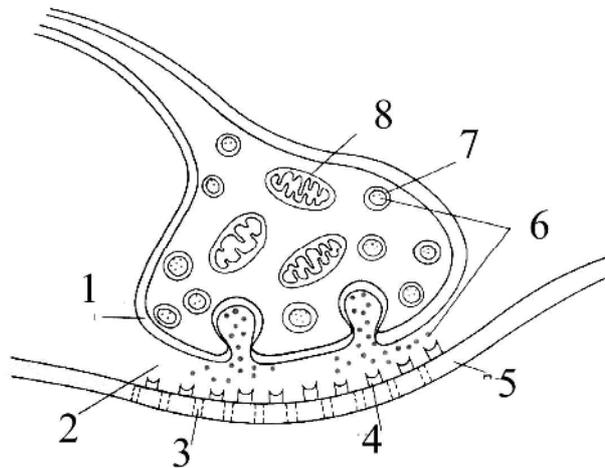


Рис. 110. Строение синапса: 1 – пресинаптическая мембрана; 2 – синаптическая щель; 3 – ионный канал; 4 – медиаторный рецептор; 5 – постсинаптическая мембрана; 6 – медиаторы; 7 – синаптический пузырек; 8 – митохондрия

В области синаптической цепи присутствуют филаментозные нити (диаметром 5–7 нм). Они ориентированы в продольном направлении, некоторые из них, не достигающие противоположной мембраны, заканчиваются на полпути небольшими утолщениями. Как правило, эти нити соединяют пре- и постсинаптическую мембраны.

Постсинаптическая область содержит большое количество рецепторов, митохондрии, лизосомные гранулы. Структура постсинаптической области поддерживается шероховатой ЭПС с системой-полисом и фрагментами микротрубочек.

В основе классификации синапсов лежат следующие принципы:

- 1) морфологический – различают синапсы аксо-аксональные, аксо-дендритные, аксо-соматические;
- 2) работы – в зависимости от способа передачи сигнала выделяют химические, электрические и смешанные синапсы;
- 3) передачи сигнала – в зависимости от вещества, используемого в качестве медиатора (холинергические, адренергические, пуринергические, пептидергические и т.д.).

Передача нервного сигнала во многом зависит от строения наружной мембраны нейрона, в состав которой входит множество специфических белков-рецепторов, способных связывать нейромедиаторы – биологически активные вещества нервной системы. Рецепторы нервных клеток – это образования, состоящие из белков и гликолипидных компонентов, которые

с высокой специфичностью связывают нейромедиатор, меняют конфигурацию и обеспечивают трансформацию сигнала в изменения ионных потоков через мембрану и в образование вторичных мессенджеров в клетке. Различают три типа рецепторов нервной ткани (рис. 111).

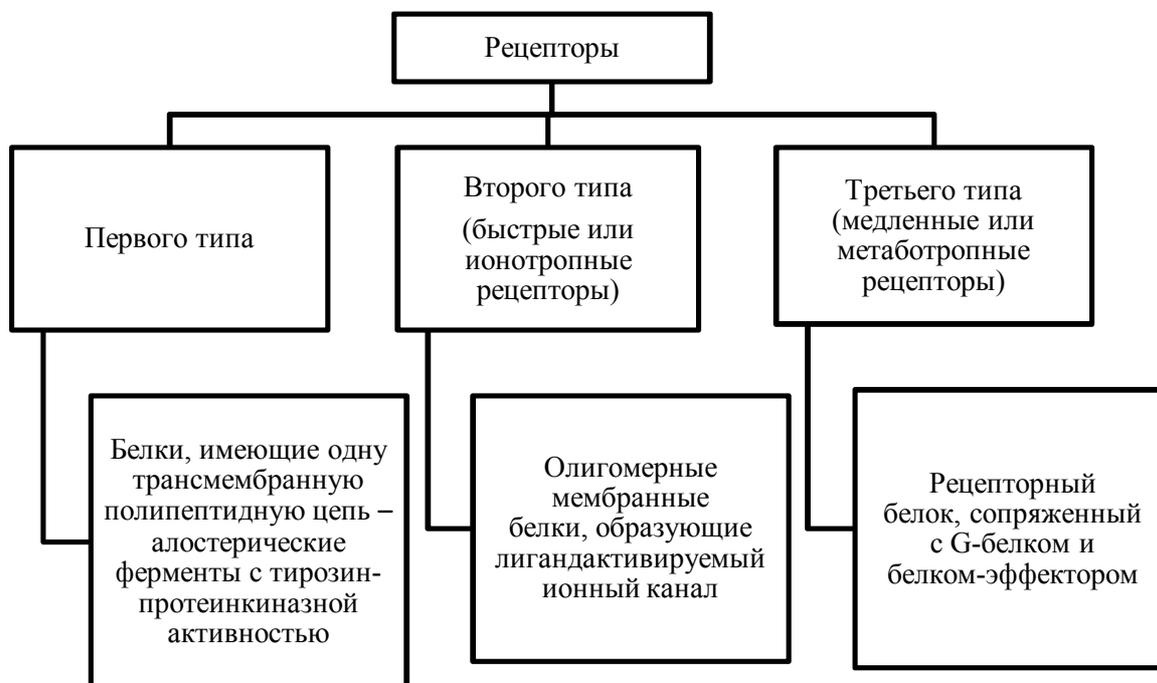


Рис. 111. Классификация рецепторов нервной ткани

### 9.3. Нейромедиаторы

Нейромедиатор – это вещество, которое синтезируется в нейроне, содержится в пресинаптических окончаниях, высвобождается в синаптическую щель в ответ на нервный импульс и действует на специальные участки постсинаптической клетки, вызывая изменения мембранного потенциала и метаболизма клетки. Нейромедиаторы подчиняются ряду критериев:

1. Вещество выделяется из клетки при ее активации.
2. При стимуляции пресинаптической области должно происходить Ca-зависимое выделение этого соединения в синаптическую щель, пропорциональное силе стимула (рис. 112).
3. В клетке присутствуют ферменты для синтеза данного вещества.
4. В соседних клетках выявляются белки-рецепторы, активируемые данным медиатором.
5. Фармакологический аналог имитирует действие медиатора.
6. Наличие системы обратного захвата предполагаемого медиатора в пресинаптические терминалы и /или в соседние астроглиальные клетки.

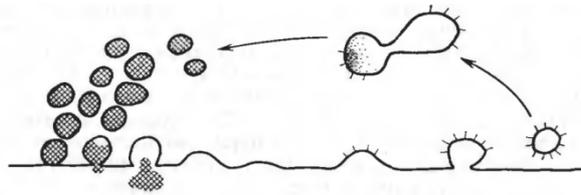


Рис. 112. Схема освобождения нейромедиатора путем экзоцитоза

Синтез и упаковка в везикулы нейромедиаторов происходят в нервных терминалях, а необходимые для этого ферменты синтезируются в теле нейрона и затем доставляются в нервное окончание с помощью аксонного транспорта. После выброса в синаптическую щель возможно разрушение нейромедиатора с помощью ферментов. Обратный захват медиатора (или его метаболитов) с помощью имеющихся специфических транспортеров нервной или глиальной клетками запускает новый цикл его синтеза, упаковки и выделения.

Различают возбуждающие и тормозные нейромедиаторы. По своему строению нейромедиаторы могут быть аминокислотами (глутамат, ГАМК, глицин), аминами (серотонин, катехоламины), простыми пептидами (энкефалины), пуринами (АТФ) (табл. 4).

Таблица 4

Основные нейромедиаторы центральной и периферической нервной системы

Медиатор	Локализация	Функции
Амины		
Ацетилхолин	Нервно-мышечные синапсы, ганглии вегетативной нервной системы, надпочечники, кора мозга, сетчатка глаз	Моторные функции, обучение, память, ноцицептивная система
Дофамин	Гипоталамус, средний мозг, симпатические ганглии, сетчатка	Контроль двигательных функций, эмоции
Норадреналин	Ствол мозга, гипоталамус, мозжечок, спинной мозг, периферические симпатические окончания	Сон/бодрствование, эмоции
Серотонин	Ядра шва ствола мозга, гипоталамус, мозжечок, спинной мозг, сетчатка	Эмоции, сон, нейроэндокринная регуляция
Гистамин	Гипоталамус, таламус, базальные ганглии, мозжечок, спинной мозг	Сон, боль, половое поведение

Окончание табл. 4

Медиатор	Локализация	Функции
<b>Аминокислоты</b>		
Глутамат	Кора мозга, мозжечок, гипоталамус, базальные ганглии, таламус, спинной мозг, сетчатка, ствол мозга	Основной возбуждающий медиатор ЦНС, обеспечение двигательных и сенсорных функций
Глицин	Спинной мозг, сетчатка	Торможение
ГАМК	Кора мозга, мозжечок, спинной мозг, сетчатка, мозжечок	Торможение
<b>Пурины</b>		
АТФ	Узелка головного мозга, спинной мозг, симпатические и афферентные нейроны	Ноцицептивная система, контроль внутренних органов
Аденозин	Продукт гидролиза АТФ в пуринергических синапсах	Эндогенный ограничитель перевозбуждения мозга
<b>Пептиды</b>		
Субстанция Р	Головной мозг, окончания нейронов ноцицептивной системы	Передача болевых импульсов от места воздействия в ЦНС
Вазопрессин	Задний гипофиз, спинной мозг, продолговатый мозг	Формирование краткосрочной и долгосрочной памяти
Окситоцин	Задний гипофиз, спинной мозг, продолговатый мозг	Двигательная активность, регуляция поведенческой активности
Тиреолиберин	Сетчатка, гипоталамус	Двигательная активность
Соматостатин	Гипоталамус, сетчатка	Регуляция памяти
Энкефалины	Сетчатка, желатиновая субстанция	Регуляция болевых ощущений
Эндорфины	Гипоталамус, таламус, сетчатка, ствол мозга	Седативный (успокаивающий) и каталептический («оцепеняющий») эффекты
Нейротензин	Гипоталамус, сетчатка	Гипотензивное действие, сокращение гладкой мускулатуры, понижение температуры тела
Нейропептид-У	Симпатические нейроны	Регуляция механизмов памяти, обучения, сна

В различных синапсах используются различные медиаторы. По этому признаку синапсы подразделяются на адренэргические, дофаминэргические, серотонинэргические и холинэргические. В адренэргических синапсах в качестве медиатора используется норадреналин, в дофаминэргических синапсах – дофамин, в серотонинэргических синапсах – серотонин, в холинэргических синапсах – ацетилхолин.

#### 9.4. Механизм передачи нервного импульса

Перенос электрического импульса между нервными клетками происходит через нервные окончания – синапсы. В зависимости от типа синапса происходит передача химического или электрического импульса.

Механизм проведения возбуждения в электрическом синапсе (синапсы с прямой передачей возбуждения) аналогичен механизму проведения возбуждения в нервном волокне – потенциал действия пресинаптических окончаний обеспечивает деполяризацию постсинаптической мембраны. Такая передача возбуждения возможна благодаря особенностям строения синапсов этого типа, а именно – узкой (около 5 нм) синаптической щели, большой площади контакта мембран, наличию поперечных каналцев, соединяющих пресинаптическую и постсинаптическую мембраны, снижающих электрическое сопротивление в области контакта (рис. 113).

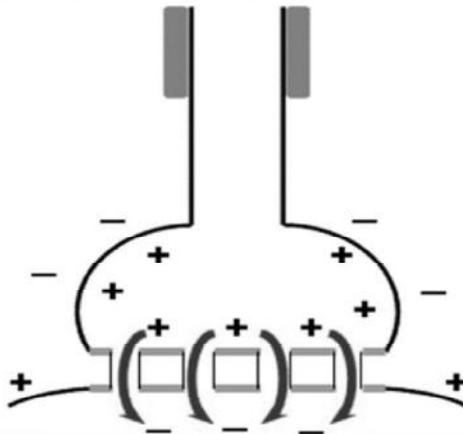


Рис. 113. Передача импульса в электрическом синапсе

Для электрической синаптической передачи характерны отсутствие синаптической задержки, проведение сигнала в обоих направлениях, независимость передачи сигнала от потенциала пресинаптической мембраны, устойчивость к изменениям концентрации  $Ca^{2+}$  и  $Mg^{2+}$ , низкой температуре, некоторым фармакологическим воздействиям, слабая утомляемость, так как передача сигнала не требует значительных метаболических затрат.

В химическом синапсе нервный импульс вызывает высвобождение из пресинаптических окончаний химического посредника – нейромедиатора, который диффундирует через синаптическую щель (10–50 нм) и вступает во взаимодействие с белками-рецепторами постсинаптической мембраны, в результате генерируется постсинаптический потенциал (рис. 114). Для химической синаптической передачи характерны высокая чувствительность, задержка в проведении

сигнала и большая утомляемость по сравнению с электрическим синапсом, поскольку функционирование требует значительных метаболических затрат.

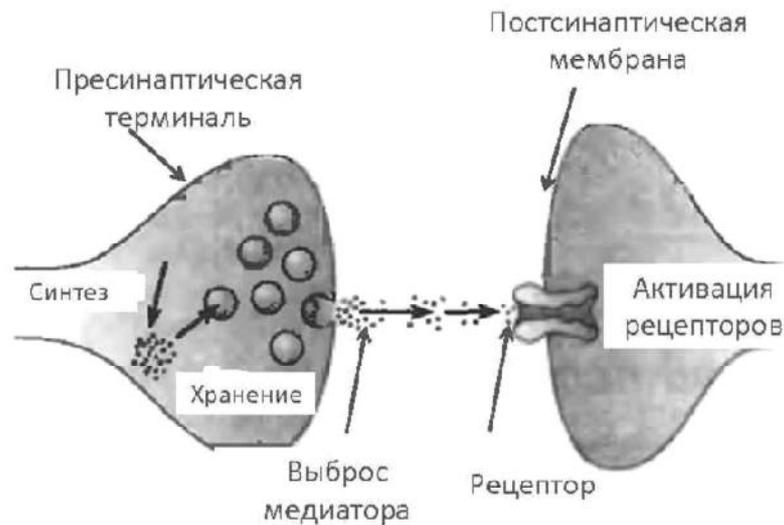


Рис. 114. Строение и передача импульса в химическом синапсе

Основные этапы синаптической передачи и круговорот медиаторов происходят следующим образом:

- приход нервного импульса по отростку нервной клетки;
- деполяризация мембраны и изменение ионных токов пресинаптической мембраны;
- вход  $Ca^{2+}$  внутрь терминалей;
- регуляция кальцием контакта синаптических пузырьков с комплементарными участками пресинаптической мембраны и, как следствие этого, экзоцитоз, т.е. секреция медиаторов в синаптическую щель;
- диффузия медиатора к постсинаптической мембране и реакция с соответствующим рецептором;
- изменение ионных токов в области постсинаптической мембраны, образование постсинаптического потенциала и последующая генерация потенциала действия;
- изменение обмена в эффекторной клетке;
- инактивация отработанного медиатора – диффузия, инактивация ферментами, обратный захват терминалью;
- репаративные изменения обмена в нервных окончаниях для возобновления секреции медиатора при повторной импульсации (синтез медиатора, его депонирование в синаптических пузырьках и т.д.).

Одним из главных инструментов синаптической передачи являются нейромедиаторы. Медиаторы вызывают различные эффекты при взаимодействии с постсинаптической мембраной – либо возбуждение (деполяризацию), либо торможение (гиперполяризацию). Каждый тип постсинаптической реакции обусловлен специфическим изменением ионных потоков. Медиатор в состоянии покоя содержится в синаптических пузырьках, которые выполняют функции хранения основного запаса медиатора в нервных окончаниях, формирования квантов передатчика, аккумуляции медиатора из цитозоля терминалей.

Секреция медиатора происходит путем экзоцитоза – выделения медиатора в синаптическую щель при контакте синаптического пузырька с участками пресинаптической мембраны. В состоянии покоя в нервных окончаниях происходит спонтанная секреция медиатора. Секретируемый медиатор реагирует с рецепторами постсинаптической мембраны и возникает миниатюрный постсинаптический потенциал. Эти потенциалы возникают спонтанно, беспорядочно и намного ниже порога возбуждения постсинаптической мембраны.

Секреция медиатора состоит из 5 этапов:

1. Поступления  $\text{Ca}^{2+}$  в терминаль и активация комплементарных участков пресинаптической мембраны.
2. Движения (мобилизация) синаптического пузырька и пресинаптической мембраны.
3. Взаимодействия синаптического пузырька и пресинаптической мембраны.
4. Открытия пор в пресинаптической мембране, через которые медиатор выбрасывается в синаптическую щель.
5. Отделения синаптического пузырька от пресинаптической мембраны.

Когда нервный импульс достигает пресинаптической мембраны, здесь под его воздействием открываются потенциал-зависимые кальциевые каналы, ионы  $\text{Ca}^{2+}$  входят в аксон, в результате чего путем экзоцитоза освобождается нейромедиатор. Поскольку концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  вне клетки в 10 000 раз выше, чем в цитозоле нервного отростка, после открытия Ca-каналов концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  внутри увеличивается в 10–100 раз, в результате чего клетка начинает выделять нейромедиатор.

Синтез нейромедиаторов зависит от типа синапса. Так, синтез норадреналина и катехоламинов (дофамина, адреналина) начинается из тирозина, который подвергается окислению в реакции катализируемой тирозинмонооксигеназой с образованием диоксифенилаланина (рис. 115).

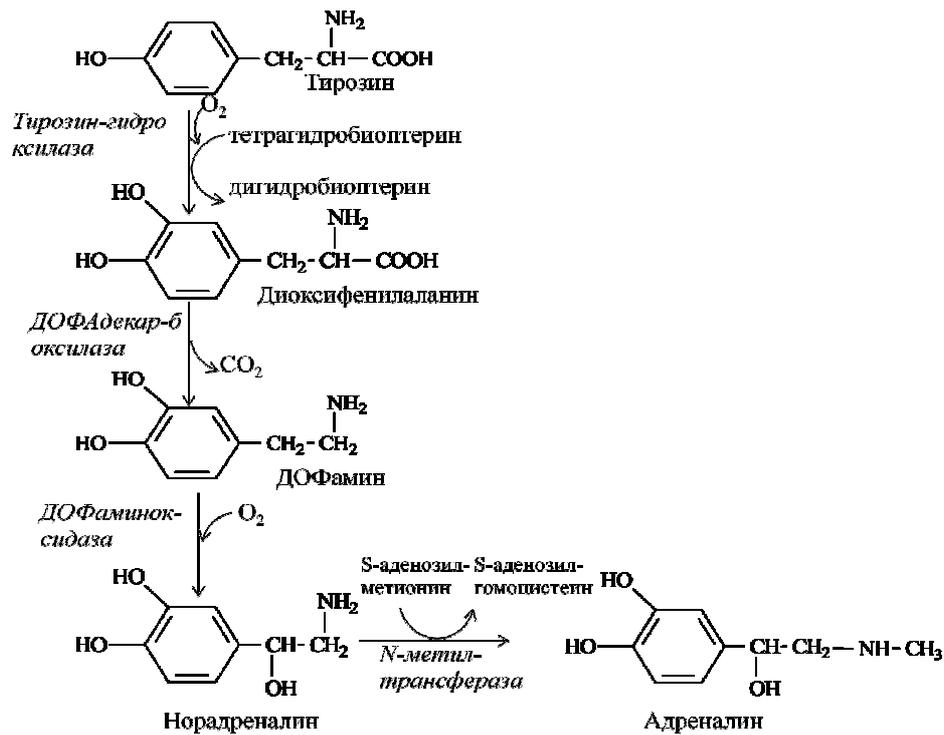


Рис. 115. Синтез катехоламинов

Серотонин в синапсах формируется из триптофана путем гидроксилирования под действием фермента триптофангидроксилаза. Образовавшийся при этом 5-гидрокситриптофан далее подвергается декарбоксилированию при помощи 5-гидрокситриптофан-декарбоксилазы (рис. 116).

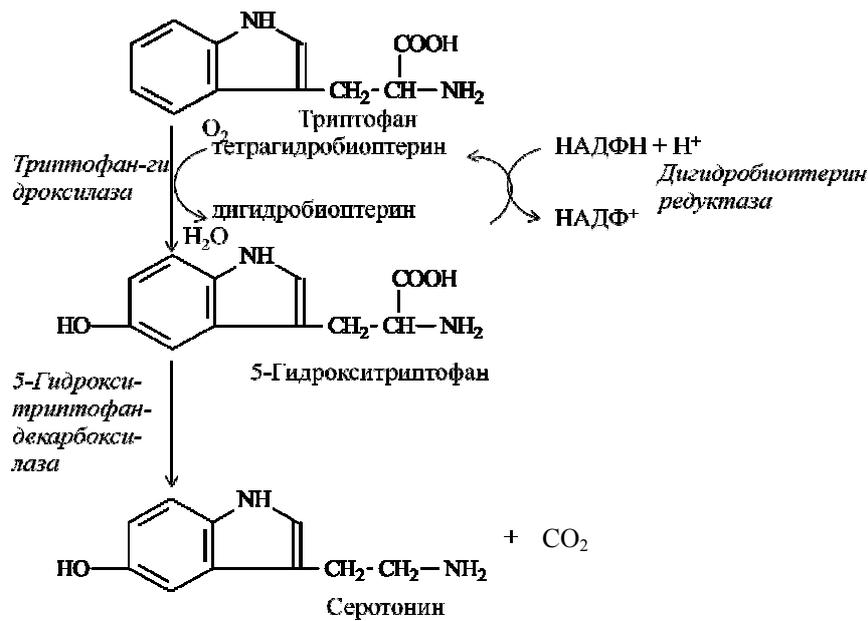


Рис. 116. Синтез серотонина

Синтез ацетилхолина происходит из ацетил-КоА и холина в реакции, которая катализируется холинацетилтрансферазой (рис. 117).

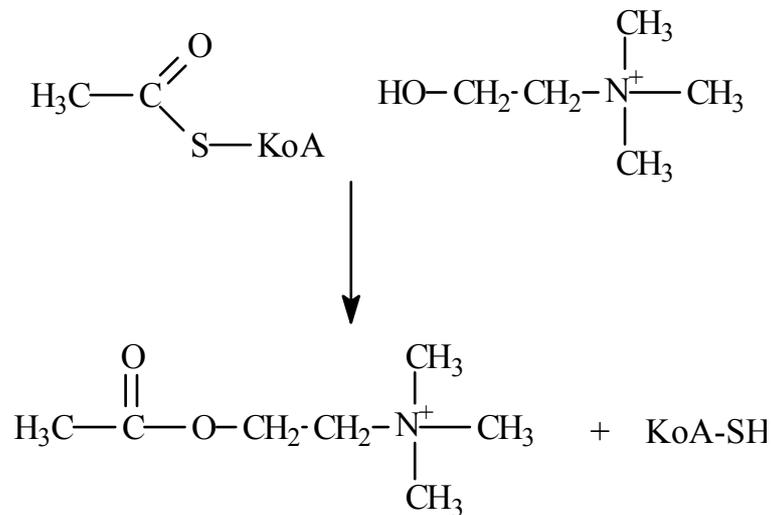


Рис. 117. Синтез ацетилхолина

Взаимодействие медиатора с рецептором постсинаптической мембраны вызывает изменение конформации рецепторного белка, изменение их проницаемости для ионов, которые в результате ведут к изменению трансмембранного потенциала (ТМП) на постсинаптической мембране. Одни и те же медиаторы в разных синапсах могут взаимодействовать с рецепторами разных типов (быстро- или медленнодействующими) и разных подтипов (по характеристикам открываемых ионных потоков, по виду индуцируемых вторичных посредников, по конечному возбуждающему или тормозному эффекту). В некоторых синапсах действие нейромедиатора не связано с прямым влиянием на регулируемые ионные токи, а осуществляется при участии внутриклеточного вторичного мессенджера. Здесь рецепторы сопряжены с мембранными белками, вызывающими образование вторичного посредника в постсинаптической клетке (рис. 118). Связывание медиатора с рецепторами активирует аденилатциклазу, повышает концентрацию цАМФ. Она, в свою очередь, активирует протеинкиназы, фосфорилирующие в клетке определенные белки, например ионные каналы, и таким образом может изменить электрическое состояние клетки.

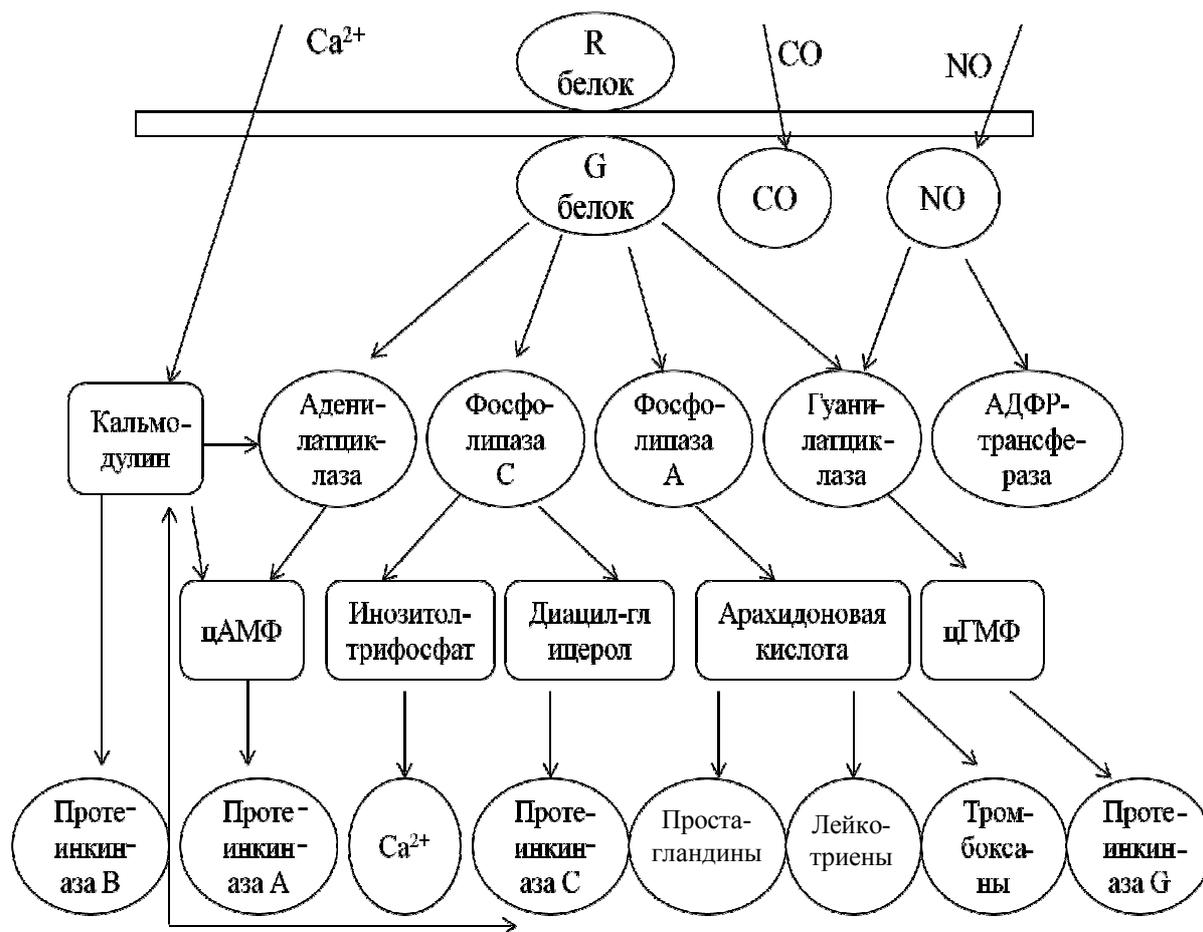


Рис. 118. Внутриклеточные вторичные мессенджеры нервных клеток

### 9.5. Метаболизм нервной ткани

Метаболизм основных веществ в клетках нервной ткани отличается от метаболизма в других тканях и клетках. Клетки нервной ткани характеризуются постоянно высоким потреблением АТФ, затрачиваемой на процессы биосинтеза белков и липидов мембраны, на процессы поддержания мембранного потенциала. Высокое потребление кислорода в нервной ткани сопровождается повышенным образованием активных форм кислорода, которые могут вызвать окисление ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав липидов нервной ткани. Активные формы кислорода могут также образовываться за счет несвязанных ионов меди и железа, под действием нейромедиаторов (например, глутамата) и некоторых ферментов (триптофангидроксилаза, ксантиноксидаза).

В нервной ткани существует антиоксидантная система защиты в виде ферментативной и неферментативной форм. К ферментам, участвующим в обезвреживании АФК, относятся супероксиддисмутаза (СОД), церуло-

плазмин, каталаза, ферменты обмена глутатиона (рис. 119). К неферментным формам защиты можно отнести витамины (Е, С, А), белок трансферрин.

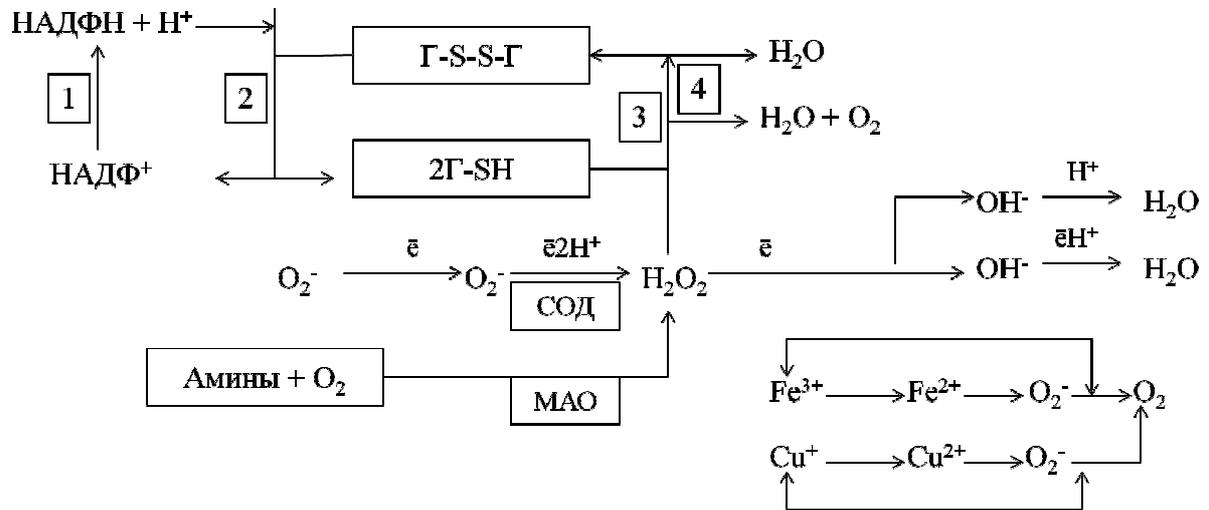


Рис. 119. Обмен активных форм кислорода в нервной ткани:

СОД – супероксиддисмутаза; MAO – моноаминооксидаза;

Г-SH – восстановленная форма глутатиона;

Г-S-S-Г – окисленная форма глутатиона;

1 – дегидрогеназа глюкозо-6-фосфата; 2 – глутатион редуктаза;

3 – глутатионпероксидаза; 4 – каталаза

Нервная ткань отличается высокой интенсивностью обмена липидов. Нервная система является второй после жировой ткани по концентрации в ней липидов и очень чувствительна к их поступлению в организм с пищей. Особенно важно достаточное поступление незаменимых липидов в периоды дифференцировки и созревания нервной ткани. Для работы мозга необходимы линолевая (n3) и линоленовая (n6) полиненасыщенные жирные кислоты, не синтезирующиеся в организме человека, но являющиеся предшественниками в синтезе других полиненасыщенных жирных кислот. Скорость синтеза жирных кислот определяется функциональным состоянием нервной ткани и сильно колеблется в зависимости от периода онтогенеза. Пути синтеза и метаболизма липидов в мозге совпадают с таковыми, выявленными в других органах, однако имеют и некоторые особенности (рис. 120).

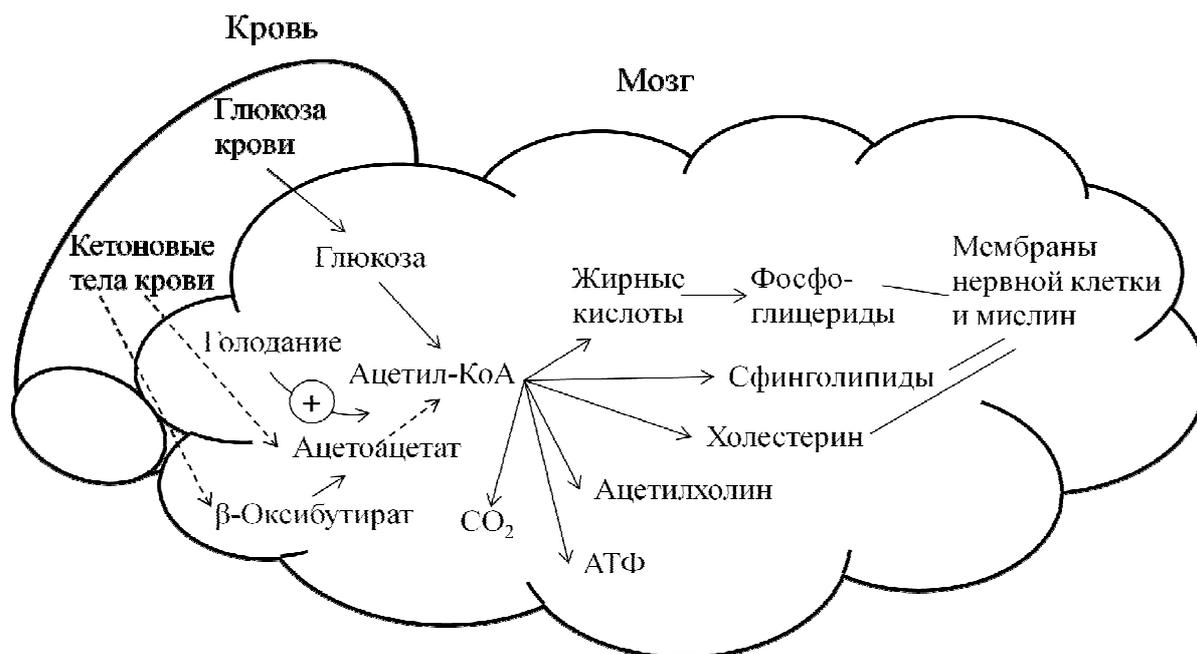


Рис. 120. Схема обмена липидов в нервной ткани

Жирные кислоты и изопреноиды синтезируются из ацетил-КоА. Биосинтез жирных кислот происходит путем удлинения и присоединения С<sub>2</sub>-звена в ходе циклического повторения четырех последовательных реакций (конденсации, восстановления, дегидратации, гидрогенизации), катализируемых мультиферментным комплексом – синтазой жирных кислот. Этот цикл повторяется до тех пор, пока длина цепи не достигнет определенного размера (>С<sub>12</sub>). Превращение насыщенных жирных кислот в ненасыщенные происходит в ЭПР при участии десатураз. Полиненасыщенные жирные кислоты подобным образом синтезироваться не могут. Поэтому ω<sub>3</sub>- и ω<sub>6</sub>-жирные кислоты могут быть получены преимущественно с пищей, в основном с растительной.

Метаболизм жирных кислот происходит путем последовательного отщепления двууглеродных фрагментов, этот процесс идет в митохондриях и пероксисомах. Митохондрии мозга и нервной ткани практически инертны в отношении β-окисления жирных кислот. И весь ацетил-КоА, необходимый для выработки энергии в реакциях ЦТК, для синтеза стероидов и реакций синтеза медиатора ацетилхолина, должен быть получен в результате превращений глюкозы. В дополнение к классическому β-окислению в мозге наблюдается также α-окисление жирных кислот, особенно важное для галактоцереброзидов. Высокая интенсивность этого процесса в мозге может быть связана с наличием в нем большого количества жирных кислот с нечетным числом атомов углерода.

Арахидоновая кислота, образуемая из мембранных фосфолипидов под действием фосфолипаз А<sub>2</sub>, С и D, может включаться в три пути

метаболизма: циклооксигеназный с образованием простагландинов и лейкотриенов; липоксигеназный с образованием лейкотриенов и других эйкозаноидов; с участием цитохрома P<sub>450</sub>. Эти пути приводят к синтезу биологически активных веществ, которые работают в синапсе как нейромодуляторы, участвуя в механизмах долговременной потенциации. Фосфолипиды гидролизуются специфическими фосфолипазами, а продукты их метаболизма являются вторичными посредниками в трансдукторных системах. Сфинголипиды подвергаются метаболизму лизосомальными специфическими гидролазами, которые активируются некаталитическими лизосомальными белками.

Обмен аминокислот и их производных в тканях нервной системы важен для дифференцировки миелина, нервных клеток и их отростков в растущем организме, а также для поддержания структуры и функций зрелой нервной системы (рис. 121).

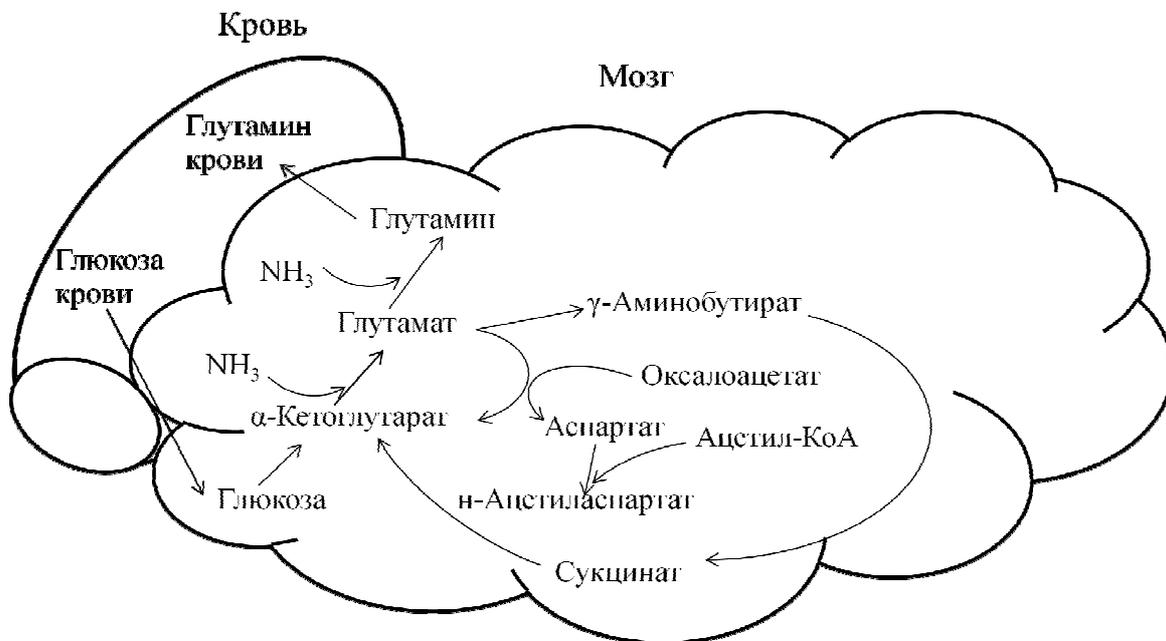


Рис. 121. Метаболизм аминокислот в нервной ткани

По сравнению со всеми органами тела функции нервной ткани в наибольшей степени зависят от обмена углеводов. В спокойном состоянии мозг потребляет около 5 мг глюкозы в 1 мин на 100 г массы мозга. Для того чтобы обеспечить освобождение достаточного количества энергии, катаболизм глюкозы должен осуществляться в соответствии с аэробными механизмами. В дополнение к образованию энергии, необходимой для поддержания электрохимических градиентов, метаболизм глюкозы может обеспечить синтез нейромедиаторов, аминокислот, липидов и компонентов нуклеиновых кислот, участвующих в передаче нервных импульсов в клетках мозга. Пентозофосфатный путь функционирует в небольшой мере,

обеспечивая НАДФН-Н для некоторых из этих синтезов, но в основном катаболизм глюкозы в ткани мозга протекает по гликолитическому пути (рис. 122).

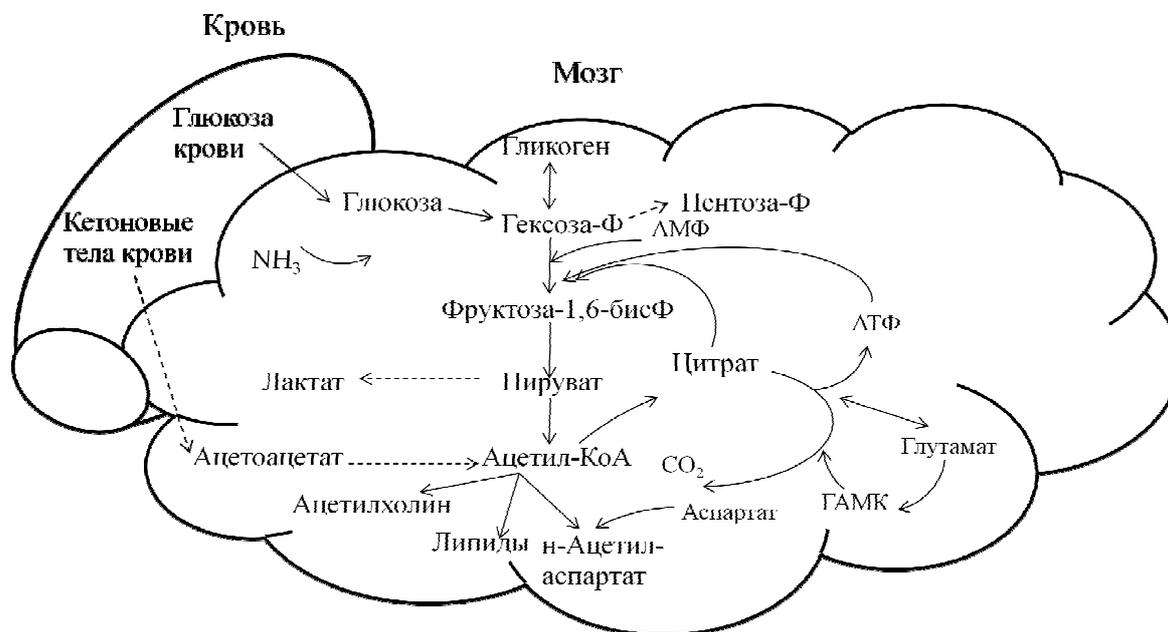


Рис. 122. Метаболизм углеводов в нервной ткани

Конечные этапы гликолиза и взаимоотношения двух субстратов – лактата и пирувата – также имеют некоторые характерные только для мозга особенности. В астроцитах из поступающей с кровью глюкозы происходит интенсивное образование лактата. Этот процесс может протекать даже в условиях сниженного поступления кислорода, так как в астроцитах преобладает анаэробный изофермент лактатдегидрогеназы ЛДГ<sub>5</sub>. Для нейронов характерен аэробный изофермент ЛДГ<sub>1</sub>. При необходимости лактат из астроцитов переносится в нейроны, где под действием лактатдегидрогеназы превращается в пируват и включается в энергетический метаболизм нейрона. Высокая активность митохондриальных ферментов цикла Кребса предотвращает накопление лактата в тканях мозга, большая часть пирувата подвергается окислению до ацетил-КоА. Небольшая доля ацетил-КоА используется для образования ацетилхолина; небольшие количества ацетильных групп могут находиться в ткани мозга в виде резервного соединения N-ацетиласпартата. Большая часть молекул ацетил-КоА подвергается окислению в ходе цикла Кребса в процессах выработки энергии. Ферменты гликолиза расположены не только в теле нейрона, но и находятся и в нервных окончаниях, где обеспечивают энергией работу синапсов.