

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

***КАФЕДРА БІОЛОГІЧНОЇ ХІМІЇ
ТА ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ***

**Обмін речовин у нервовій тканині
в нормі та при патології**

**навчально-методичний посібник для самостійної аудиторної та
позааудиторної підготовки студентів медичного факультету**

ЗАПОРІЖЖЯ 2011

Навчально-методичний посібник з теми «Обмін нервової тканини в нормі та при патології» для студентів 2 курсу медичного факультету затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ; протокол № ___ від _____ 2011 р.

Навчально-методичний посібник до практичних занять з біологічної хімії для студентів 2 курсу медичного факультету по темі: «Обмін речовин у нервовій тканині в нормі та при патології» склали:

- © Александрова К.В. – д. хім. н, професор
- © Біленький С. А. – к. мед. н, доцент
- © Крісанова Н.В.. – к. біол. н., доцент
- © Куріпка В.І. – к. біол. н., доцент

Рецензенти:

- професор кафедри нервових хвороб д.мед.н. Дарій В.І.
- професор кафедри патологічної фізіології д.мед.н. Абрамов А.В.

1. Значення теми

Нервова система є надзвичайно складною в структурному та функціональному відношенні системою організму, яка відіграє найважливішу роль в регуляції всіх процесів, що відбуваються в ньому. Вона забезпечує взаємозв'язок і узгоджену роботу тканин, органів і їх систем, завдяки чому організм людини функціонує як єдине ціле. Окрім цього, за допомогою нервової системи здійснюється зв'язок організму з зовнішнім середовищем. Її діяльність лежить в основі навчання, пам'яті, мислення, відчуттів, мовлення та інших психічних процесів, які дозволяють людині не лише пізнавати навколишнє середовище, але й активно його змінювати.

Саме тому вивчення особливостей морфо-функціональної структури та хімічного складу нервової тканини, хімічних механізмів генерації, проведення та передачі нервових імпульсів, а також порушення метаболізму в нервовій системі при різноманітних патологічних станах є одним з головних розділів підготовки кваліфікованого лікаря.

2. Цілі вивчення теми

1. Вивчити особливості хімічного складу нервової тканини згідно її морфо-функціональної структури.

2. Засвоїти хімічні механізми утворення та передачі нервових імпульсів із застосуванням реакцій утворення та утилізації різноманітних нейромедіаторів ЦНС.

3. Вивчити особливості обміну вуглеводів, ліпідів, білків та амінокислот у нервовій тканині.

4. Розглянути порушення обміну речовин у нервовій тканині при різних патологічних станах та можливості їх корекції психотропними препаратами.

При розгляді теми звернути головну увагу на те, що нервова тканина, з однієї сторони, має загальні риси, характерні для будь-якої тканини, а з іншої – специфічні особливості, обумовлені її інтегральними функціями в цілісному організмі. Ці особливості проявляються як в хімічному складі, так і в характері метаболізму нервової тканини. Особливий наголос застосувати при розгляді питань про структуру та функції синапсів, види, будову й властивості нейротрансмітерів, принципи генерації, проведення та передачі нервових імпульсів.

3. Питання з теми для співбесіди:

1. Морфо-функціональна структура нервової тканини:

- а) особливості клітинної будови нейронів, астроцитів, олігодендроцитів, клітин мікроглії;
- б) молекулярна організація мієліну.

2. Хімічний склад нервової тканини:

- а) характеристика білків та особливості амінокислотного складу клітин мозку;
- б) ліпідний склад нейроцитів та гліальних клітин;
- в) вуглеводи нервової тканини;
- г) аденілові нуклеотиди та креатин-фосфат;
- д) мінеральні речовини мозку.

3. Особливості метаболізму нервової тканини в нормі та при патології:

- а) обмін вуглеводів і енергозабезпечення мозку в нормі та їх порушення;
- б) обмін амінокислот і білків та його порушення;
- в) обмін ліпідів та його порушення.

4. Молекулярні основи генерації, проведення та передачі нервових імпульсів.

5. Характеристика нейротрансмітерів, основні типи їх рецепторів та специфікація їх біологічної дії.

6. Загальна характеристика опіюїдних пептидів, ендогенних канабіноїдів, їх рецепторів та фізіологічних ефектів.

7. Фармакологічні засоби, які впливають на функціональний стан нервової тканини.

4. Інформаційний матеріал з теми

Введення

Структурно-функціональною основою нервової системи є специфічний високоспеціалізований вид збудливої тканини – **нервова тканина** (*textus nervosus*). Вона має загальні риси, властиві будь-якій тканині, а також певні особливості, обумовлені специфікою і характером функцій, які виконуються нервовою системою в цілісному організмі. Ці особливості виявляються як в хімічному складі, так і в характері метаболізму нервової тканини. Окрім цього, для неї характерна наявність складних компенсаторно-приспосувальних механізмів на різних рівнях: **молекулярному** (ферментативні системи, специфічні рецептори та канал-утворюючі білки), **клітинному** (взаємодія «нейрон–глія») та **тканинному** (гематоенцефалічний бар'єр, ліквор і ін.).

1. МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНА СТРУКТУРА НЕРВОВОЇ ТКАНИНИ

Нервова тканина складається з трьох основних типів клітин: власне нервових клітин (**нейронів** або **нейроцитів**), **нейроглії** (макроглії), що заповнює всі проміжки між ними, та **мезенхімних елементів** (мікроглії, яка включає, зокрема, гліальні макрофаги – клітини Ортеги). Основна маса головного мозку представлена першими двома типами клітинних елементів.

1.1. Структура та функції нейрона

Нейрони – структурна та функціональна одиниця нервової системи. Це високоспеціалізовані клітини, що не діляться протягом життя. Вони сприймають, обробляють, кодують, зберігають та передають інформацію, встановлюючи численні зв'язки між собою та з клітинами інших органів. Унікальними особливостями нейронів є їх здатність сприймати роздратування, переходити в стан збудження, генерувати і проводити (поширювати) електрохімічні нервові імпульси та передавати їх в спеціальних місцях міжклітинних контактів (синапсах) за допомогою нейротрансмітерів (речовин-посередників, що синтезуються самими нейронами). Цим і визначається найважливіше **гістофізіологічне значення нервової тканини** – інтеграція та кореляція функцій всіх тканин, органів і систем організму та забезпечення його здатності до адаптації в цілому.

Кількість нейронів мозку людини складає близько ста мільярдів (10^{11}). На одному нейроні може бути до 10 000 синапсів. Нейрони зосереджені в сірій речовині, яка займає 60-65% усього головного мозку, тоді як біла речовина центральної нервової системи і периферичних нервів складається переважно з елементів нейроглії та її похідної – **мієліну**.

Нейрон має тіло (**сома**), численні розгалужені короткі відростки (**дендрити**) та один головний покритий мієліном відросток (**аксон**), довжина якого може досягати декількох десятків сантиметрів (рис.1).

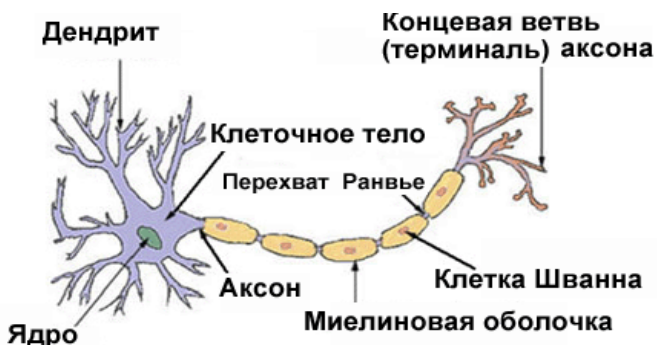


Рис.1. Основні структурні компоненти нейрону

Функціонально в нейроні виділяють наступні частини: **сприймаючу** – дендрити й мембрана соми; **інтеграційну** – сома з аксонним горбиком; **передавальну** – аксонний горбик з аксоном.

В сомі нейрона знаходяться ядро та органоїди. Крім інформаційної функції сома відносно своїх відростків виконує також і трофічну функцію (здійснення **метаболізму**), тому пошкодження аксона або дендриту неминуче веде до загибелі розташованих дистальніше за це місце їх ділянок та відповідних синапсів. Вона також забезпечує ріст дендритів та аксона.

Тіло нейрона (рис.2) оточене плазматичною мембраною (**плазмалемою**), яка бере участь у формуванні електротонічного потенціалу та розповсюдженні його до аксонного горбика. Будова і особливі властивості мембрани забезпечують виконання нейроном інформаційної функції. Плазмалема має товщину 6 нм і складається з двох шарів ліпідних молекул, гідрофільні кінці яких орієнтовані в сторону водної фази (один всередину клітини, інший назовні), а гідрофобні повернені один до одного – всередину мембрани.

В ліпідний біслої вбудовані **білки мембрани**, які виконують декілька функцій:

- **білки-«насоси»**, що переміщують іони та молекули проти градієнту концентрації;
- **каналні білки**, що визначають вибірккову проникність мембрани;
- **рецепторні білки**, які розпізнають і фіксують на мембрані визначені молекули;
- **мембранні ферменти**, котрі забезпечують протікання необхідних хімічних реакцій на поверхні нейрона.

В деяких випадках один і той же білок може бути і рецептором, і ферментом, і «насосом».

В тісному зв'язку з плазмалемою в тілі нейрона і проксимальних відрізках дендритів знаходиться так звана **підповерхнева мембранна структура** – цистерни, розташовані паралельно поверхні плазмолемі та відокремлені від неї дуже вузькою світлою зоною. Припускають, що вони відіграють важливу роль в метаболізмі нейрона.

Весь внутрішній простір нейрона заповнений **цитоплазмою**. Причому, загальний її об'єм у всіх відростках нервової клітини може в декілька разів перевищувати її кількість в тілі нейрона. Характерною внутрішньоклітинною складовою нейроцита (рис.2) є особлива **базофільна речовина** (хроматофільна субстанція Ніссля, тигроїд), яка переноситься аксоплазматичним потоком із соми в аксон. Під електронним мікроскопом вона являє собою добре розвинену **гранулярну ендоплазматичну мережу** з правильно орієнтованим розташуванням мембран, яка містить значні кількості РНК, нуклеопротейнів, ліпідів, іноді глікоген. Тигроїд є показником функціональної активності нейрона, перш за все, інтенсивності синтезу в ньому білка. Так, у новонароджених в нейронах лобової частки кори великого мозку його практично немає, а в нейронах структур, які забезпечують вроджені життєво важливі рефлекси (спинний мозок, стовбур мозку), міститься велика кількість тигроїду. Тривале збудження нейрона призводить до зникнення в клітині базофільної речовини, а значить, і до припинення синтезу білків.

Власне **ендоплазматична мережа** – це система обмежених мембраною бульбашок, трубочок і сплющених мішечків або цистерн з локалізованими на багатьох ділянках мембрани, а також вільно розташованими в цитоплазмі (як правило, поблизу ядра) **рибосомами**,

які здійснюють синтез білка на матрицях інформаційної РНК. Мембрани ендо-плазматичної мережі певним чином пов'язані з плазмолемою і оболонкою ядра нейрона.

Ядро нейрона містить генетичний матеріал, котрий визначає порядок диференціювання та кінцеву форму клітини, а також типові для неї зв'язки. Інша істотна функція ядра – регуляція біосинтезу необхідних клітинних білків протягом всього життя нейроцита. Розмір ядра коливається від 3 до 18 мкм, досягаючи в крупних нейронах $\frac{1}{4}$ величини їх тіла. Воно оточене двошаровою мембраною, через пори якої відбувається обмін між нуклеоплазмою та цитоплазмою. При активації нейрона ядро за рахунок випинань збільшує свою поверхню, підсилюючи тим самим ядерно-плазматичні відносини, які стимулюють функції нервової клітини.

В ядрі розташовані одне або декілька **ядерець**, які містять велику кількість РНК. Виявлена певна залежність між розвитком в онтогенезі ядерець, котрі забезпечують утворення та накопичення базофільної речовини в нейронах, і формуванням первинних поведінкових реакцій у людини.

Важливий компонент цитоплазми, де зосереджені, головним чином, ліпідні компоненти нейрона, – **пластинчастий комплекс** (апарат Гольджі), який оточує ядро у вигляді мережі. Він бере участь в синтезі та секреції нейросекреторних, біологічно активних і інших речовин. Однією з особливостей енергозабезпечуючих органел нейрона – **мітохондрій** – є те, що вони містять менше ферментів, які беруть участь в процесах окислення жирних кислот і амінокислот, ніж мітохондрії інших тканин. Більше всього мітохондрій знаходиться в функціонально активних ділянках клітини: біля аксонного горбика та в зоні синапсів. Їх кількість зростає при інтенсивній діяльності нейрона.

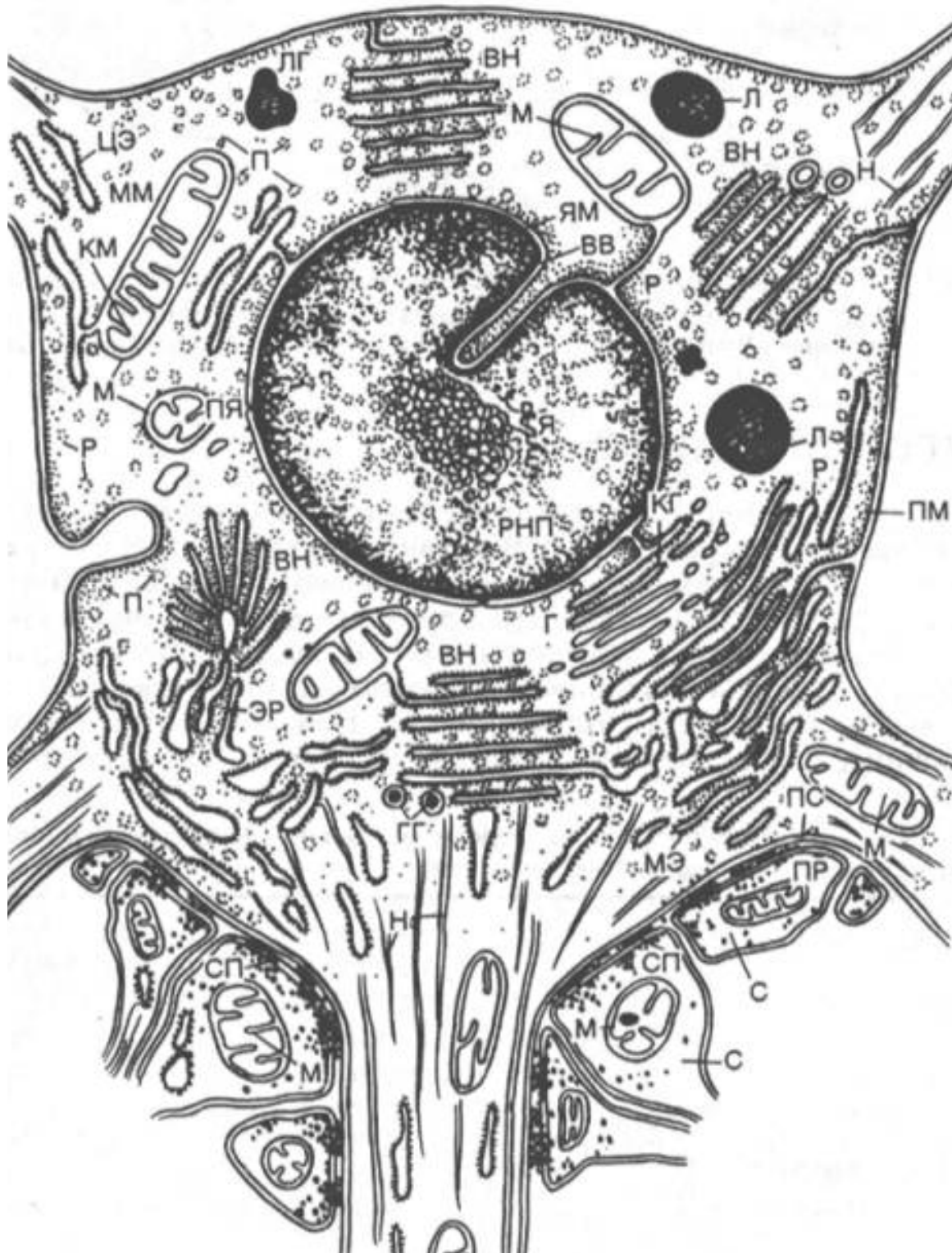


Рис.2. Зображення ультратонкої будови нервової клітини (схема) – дані електронної мікроскопії (по А.А. Маніній):

ВВ - втягнення ядерних мембран; ВН - речовина Нісля; Г - комплекс Гольджі; ГГ - гранули глікогену; КГ - каналці пластинчастого комплексу; КМ - кристи мітохондрій; Л - лізосоми; ЛГ - ліпідні гранули; ММ - мембрани ендоплазматичної мережі; М - мітохондрії; ММ - мембрана мітохондрій; Н - нейрофібрили; П - полісоми; ПМ - плазматична мембрана; ПР - пресинаптична мембрана; ПС - постсинаптична мембрана; ПЯ - пори ядерної мембрани; Р - рибосоми; РНП - рибонуклеопротейінові гранули; ЦЕ - цистерни ендоплазматичної мережі; С - синапс; СП - синаптичні бульбашки; ЕР - ендоплазматичний ретикулум; ЯМ - ядерна мембрана; Я - ядро.

Лізосоми нейронів виконують ті ж функції, що й лізосоми інших тканин – забезпечують ферментативний гідроліз цілого ряду речовин.

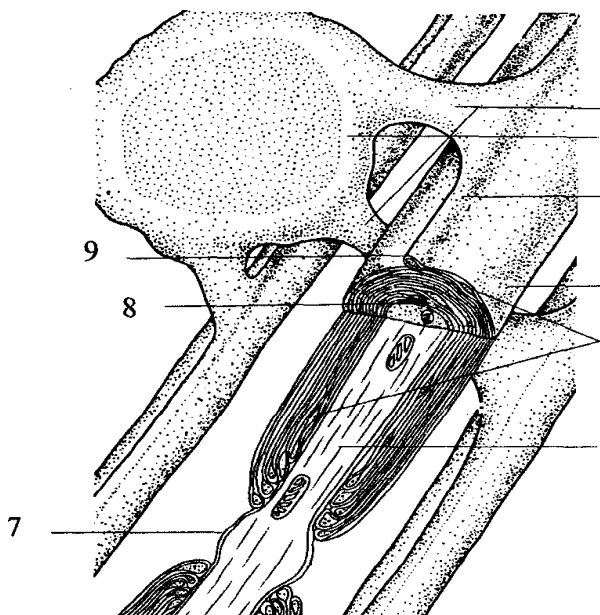
В цитоплазмі розташовані безліч тонких ниток – **нейрофібрил**, які складаються з нейрофіламентів і мікротрубочок, утворюючих густу мережу. Нейрофібрили – це структурне відображення правильної лінійної орієнтації білкових молекул. Нейротрубочки, вірогідно, беруть участь в зберіганні та передачі інформації.

Крім того, в нейронах чорної речовини середнього мозку, в ядрах блукаючого нерва, клітинах симпатичної системи та деяких інших ділянках мозку виявляються **пігменти** – нейромеланін і ліпофусцин.

Число відростків у нейронів різне, але за будовою та функцією їх ділять на два типи. Одні – короткі сильно розгалужені відростки – називаються **дендритами** (грецьк. δένδρον – дерево, гілка). Нервова клітина може мати від одного до декількох десятків і навіть сотень дендритів. Основна їх функція – це збір інформації від безлічі інших нейронів. Цікаво, що дитина народжується з обмеженим числом дендритів (міжнейронних зв'язків), а збільшення маси мозку, яке відбувається на етапах його постнатального розвитку, якраз і реалізується за рахунок збільшення маси дендритів та гліальних елементів.

Іншим типом відростків нервових клітин є **аксони** (грецьк. ἄξων – вісь). Аксон в нейроні один і є більш менш довгим відростком, який розгалужується тільки на дистальному кінці, утворюючи **аксонні терміналі** (закінчення). Місце нейрона, від якого починається аксон, має особливе функціональне значення і називається **аксонним горбиком**. Саме тут генерується **потенціал дії** – специфічна електрична відповідь збудженої нервової клітини. Функцією ж власне аксона є проведення нервового імпульсу до аксонних терміналей. По ходу аксона можуть утворюватися його відгалуження – **колатералі**. В місцях відходження колатералей (біфуркації) імпульс «дублюється» та розповсюджується як по основному ходу аксона, так і по колатералі. Переважна частина аксонів нейроцитів в центральній нервовій системі покрита спеціальною речовиною – **мієліном**, основною функцією якого є швидке проведення нервового імпульсу.

Мієлінізацію аксонів здійснюють клітини нейроглії, представлені в периферичних нервових стовбурах **леммоцитами** (Шванновськими клітинами), а в білій речовині ЦНС – **олігодендроцитами**. Мієлінізація не піддається тільки терміналі аксона і область аксонного горбика. Мембрани клітин, які формують мієлін, щільно стикаються (рис. 3). Це створює високий опір і малу ємкість, забезпечуючи тим самим аксону ефективну ізоляцію та запобігаючи подовжньому розповсюдженню імпульсу. Мієлін переривається тільки в зоні **перехоплень Ранвье** 0,5-2,5 мкм шириною, які зустрічаються через рівні проміжки довжиною близько 1 мм. У зв'язку з тим, що іонні струми не можуть проходити крізь мієлін, вхід і вихід іонів здійснюється лише в області перехоплень – відбувається швидке стрибкоподібне (сальтаторне) розповсюдження потенціалів дії, яке здійснюється без згасання. Швидкість проведення нервового імпульсу по мієлінізованих волокнах набагато вища (від 5-15 м/сек в тонких аферентних δ -волокнах до 70-120 м/сек в ефektorних α -волокнах), ніж по немієлінізованих (0,5-2 м/сек).



1 Рис. 3. Схема мієлінізації аксонів: 1 -
2 зв'язок між тілом клітини глії та
3 мієліною оболонкою; 2 -
4 олігодендроцит; 3 - гребінець; 4 -
5 плазматична мембрана; 5 -
6 цитоплазма олігодендроциту; 6 -
7 аксон нейрона; 7 - перехоплення
8 Ранвье; 8 - мезаксон; 9 - петля
9 плазматичної мембрани.

Крім того, мієлінова оболонка виконує структурну і захисну функції, бере участь в живленні нервового волокна, а також сприяє регенерації аксона при його пошкодженні, формуючи канал для його зростання.

Таким чином, нервові волокна, що утворюються з аксонів, за своєю будовою можуть бути **мієліновими** (м'якушевими) та **безмієліновими** (бідними мієліном). Волокна соматичної нервової системи, а також ЦНС

відносяться до першого, функціонально досконалішого типу, здатного передавати нервові імпульси з високою швидкістю.

Оскільки, в ЦНС аксони різних нейронів, що прямують до однієї структури, утворюють впорядковані пучки (**провідні шляхи**), які складаються з паралельно розташованих відростків, то одна гліальна клітина в них часто утворює мієлінову оболонку відразу декільком довколишнім аксонам.

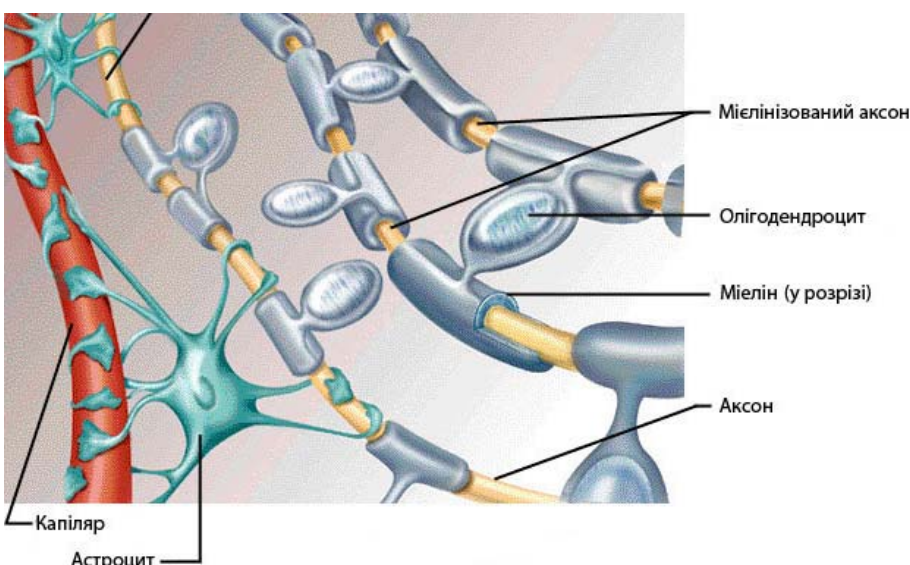
Мієлін є речовиною білого кольору, тому провідні шляхи нервової системи, що складаються з щільно розташованих мієлінізованих аксонів, утворюють білу речовину мозку. У сірій же речовині мозку локалізуються тіла клітин, дендрити і немієлінізовані частини аксонів.

1.2. Структура та функції глії

У всіх органах тіла людини, крім мозку, функціонуючі клітини утримуються разом міжклітинною речовиною сполучної тканини. У нервовій системі цю роль виконує **глія** (грецьк. γλοιός – липка речовина, клей, оскільки Р.Вірхов, що вперше описав її елементи в 1846 році, вважав, що вони «склеюють» нервові клітини, рис. 4).

На відміну від нейронів гліальні клітини протягом життя активно діляться (саме з цим пов'язано виникнення переважної кількості пухлин в мозку). Власне, саме збільшення маси мозку протягом постнатального розвитку дитини, як уже зазначалось, здійснюється за рахунок збільшення кількості та маси клітин глії та дендритів. Число гліальних клітин перевищує число нейронів у дорослої молодій людини в 10, а у людини похилого віку в 15 разів. Під час розвитку мозку (як, очевидно, і при його відновленні) клітини глії виконують особливу роль – регулюють

напрямок зростання аксонів і місця утворення синапсів, переміщення нейронів в певні регіони, а також адекватне забезпечення



клітин, що розвиваються, необхідними речовинами та киснем.

Рис. 4. Взаємовідносини нейроглії та нейронів.

Нейроглія підрозділяється на **макро-** і **мікроглію**. Макроглія представлена двома основними типами клітин – **астроцитами** та **олігодендроцитами**. Крім того, багато дослідників відносять до неї і епітеліоподібні клітини (**епендімоцити**), які вистеляють шлуночки головного мозку та спинномозковий канал, а також утворюють епітеліальний шар в судинному сплетінні (рис. 5). Гліальні клітини виконують різноманітні функції (опорну, трофічну, секреторну, розмежувальну, захисну та інші – таблиця 1).

Гліальні клітини, певним чином, визначають і загальний функціональний стан мозку, створюючи специфічне середовище для нейронів і, тим самим, забезпечуючи умови для генерації та передачі нервових імпульсів, оскільки вони беруть участь в доставці поживних речовин в нейрон і виведенні продуктів метаболізму, регулюють склад позаклітинної рідини (вміст глюкози, амінокислот та іонів, будучи, зокрема, буфером і депо іонів K^+) і т.п.

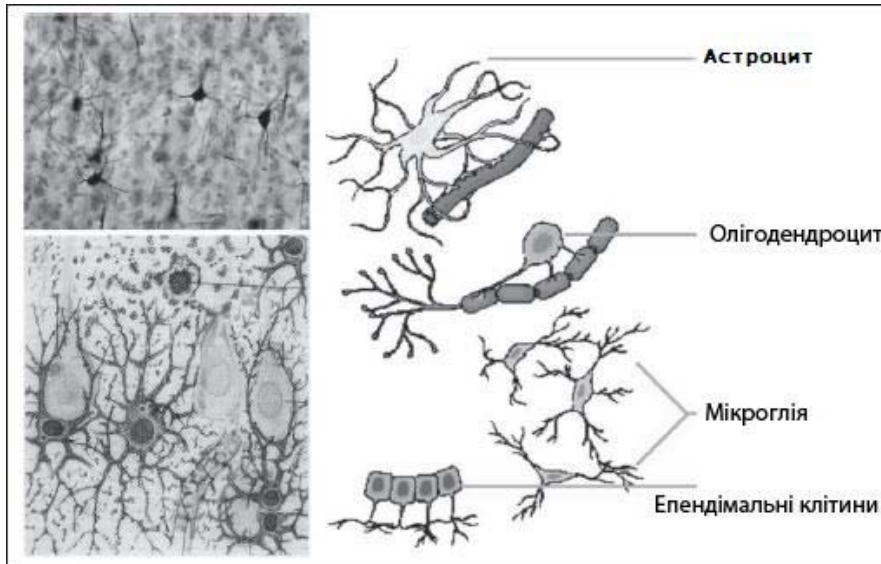


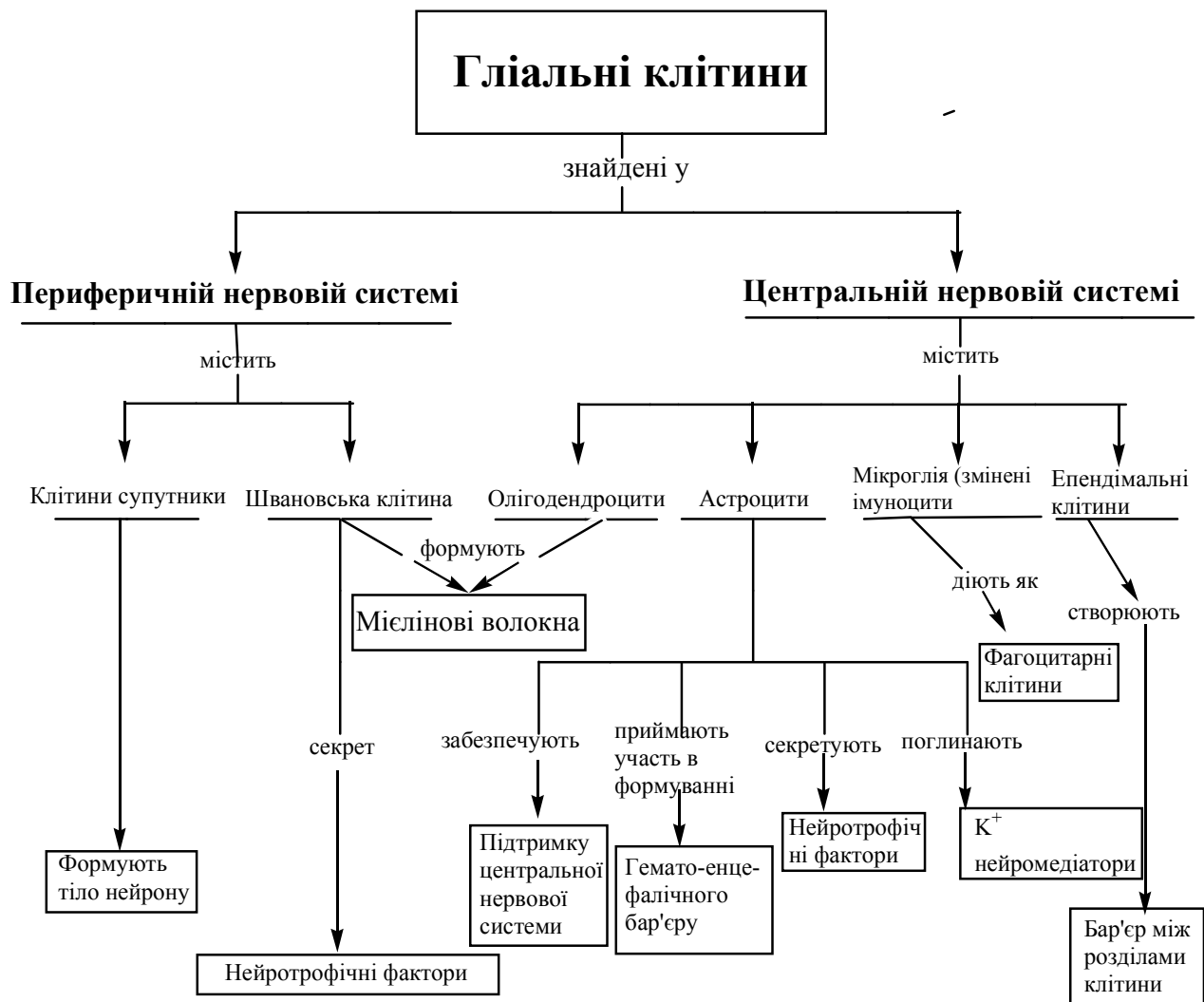
Рис.5. Особливості структури гліальних клітин.

Гліальні клітини беруть активну участь безпосередньо в обміні речовин нервової клітини, здійснюючи значну частину метаболічних процесів. Так, показано, що при тривалому збудженні нейрона високий вміст білка і нуклеїнових кислот в ньому підтримується за рахунок клітин глії, в яких їх кількість відповідно зменшується. У процесі ж відновлення запаси цих речовин спочатку збільшуються в клітинах глії, а потім і в цитоплазмі нейрона. Гліальні клітини здатні переміщуватись у просторі в напрямку до найбільш активних нейронів. Це спостерігається при різних аферентних роздратуваннях та при м'язовому навантаженні.

Отримані експериментальні дані про те, що клітини глії також беруть участь в умовно-рефлекторній діяльності мозку та в процесах пам'яті.

Принциповою відмінністю гліальних клітин від нейронів є те, що вони незбудливі і не здатні передавати нервовий імпульс (провідність їх мембран під час деполяризації не підвищується, оскільки в ній дуже мало потенціалзалежних каналів для натрію або кальцію).

Таблиця № 1. Типи гліальних клітин та їх основні функції в нервовій тканині.



Астроцити – найрізноманітніші гліальні клітини зірчастої (павукоподібної) форми. Вони здатні до інтенсивного ділення та в разі пошкодження мозкових клітин утворюють рубцеву тканину. В сірій речовині знаходяться **протоплазматичні**, а в білій **фіброзні** астроцити – аналогічні клітини з овальним ядром та великою кількістю глікогену в цитоплазмі, які відрізняються тільки розмірами і формою відростків. Вони утворюють обширний тривимірний простір, в який занурені нейрони, та розташовуючись між ними і капілярами (гематоенцефалічний бар'єр!), забезпечують вибіркового транспорту речовин з крові до нейронів і виведення продуктів їх метаболізму. Астроцити беруть активну участь і безпосередньо в функціонуванні нервової тканини: вони перешкоджають гіпер-активності нейронів та відновлюють їх готовність до сприйняття нових імпульсів, сприяючи поглинанню з синаптичної щілини і утилізації медіаторів та інших реагентів. Наприклад, при тривалому збудженні нейрона підвищується позаклітинна концентрація іонів калію, що може

зменшити збудливість сусідніх клітин. Астроцити попереджають це, поглинаючи його надлишки.

Олігодендроцити містять сферичне ядро, велику кількість рибосом і відповідають за утворення мієліну. Основна маса олігодендроцитів (як правило, з довгими відростками) розташована в білій речовині мозку. Інші, які знаходяться в сірій речовині, мають короткі відростки та розташовуються, переважно, навколо тіл нейронів, щільно прилягаючи до них, тому їх називають клітинами-сателітами. Олігодендроцити периферичної нервової системи називаються **леммоцитами** (Шванновськими клітинами). У ЦНС один олігодендроцит мієлінізує, як правило, відразу декілька аксонів, а шванновська клітина на периферії – лише один. Окрім забезпечення мієлінізації, олігодендроцити секретують нейротрофічні чинники, беруть участь в процесах регенерації та дегенерації нервових волокон, а також в обміні речовин в них.

Клітини **мікроглії** не є власне нервовою тканиною, оскільки мають мезенхімальне походження (зокрема, утворюються з моноцитів). Це дрібні довгасті клітини з відростками, розкидані по білій і сірій речовині мозку; вони містять лізосоми і добре розвинений апарат Гольджі. Мікроглія – єдиний імунокомпетентний компартмент в центральній нервовій системі. При пошкодженні мозку ці клітини перетворюються на рухомі фагоцити (рис. 6), які лізують загиблі нейрони та протистоять вторгненню чужорідних речовин. В умовах ішемії вони індують синтез не тільки нейротоксичних речовин, але й сигнальних молекул, клітинних регуляторів, трофічних чинників, котрі сприяють виживанню нейронів та зменшують процеси постішемичного рубцювання.

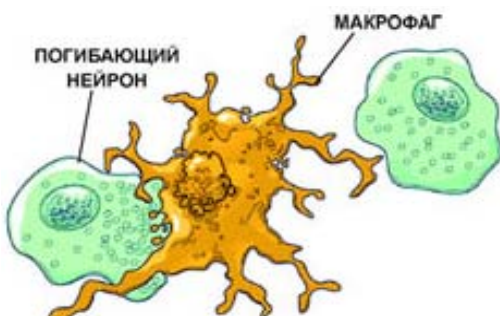


Рис. 6. Фагоцитуюча мікрогліальна клітина

1.3. молекулярна організація мієліну і його хімічний склад

Мієлін – особливий вид клітинної мембрани, що оточує відростки нейронів (в основному аксони) в центральній і периферичній нервовій системі. Він виконує трофічну, опорну та бар'єрну функції, а також забезпечує ізоляцію волокон і прискорення проведення нервового імпульсу.

Мієлін є подвійною мембраною, яка складається з ліпідного бішару та пов'язаних з ним білків (рис.7). Повернені одна до одної цитоплазматичні поверхні мембрани утворюють так звану **головну щільну лінію** (*major dense line*), а зовнішні їх поверхні – **міжпромійну лінію** (*interperiod line*). Унікальною особливістю мієліну є його формування в результаті спірального обвивання відростків гліальних клітин (олігодендроцитів) навколо аксонів, настільки щільного, що між двома шарами мембрани практично не залишається цитоплазми.

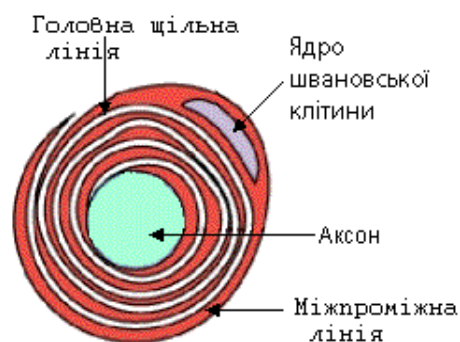


Рис. 7. Структура мієлінової оболонки.

За хімічною будовою мієлін є складним білково-ліпідним комплексом. На ліпіди припадає приблизно 70-75% сухої маси оболонки. У мієліні спинного мозку відсоток вмісту ліпідів вищий, ніж в мієліні головного. Більшу частину ліпідів складають **фосфоліпіди** (43%), а все інше – це **холестерол** і **цереброзиди** в приблизно рівному співвідношенні. В ліпідних шарах мієлінових оболонок молекули різних ліпідів мають чітко певне розташування. Білки складають 25-30% маси сухої речовини мієлінової оболонки нейронів ЦНС ссавців. Серед білків мієліну виділяють так звані внутрішні (інтегровані в мембрану) та зовнішні білки. Методом рентгеноструктурного аналізу показано, що занурення більшої частини білкових молекул в шар ліпідів відбувається ще в процесі формування мієліну (рис.8). Мієлін також містить глікопротеїни та гліколіпіди.

Білковий склад мієліну своєрідний, але значно простіший, ніж в нейронах чи клітинах глії. Описано близько 30 його білків, що виконують структурну, стабілізуючу і транспортну функції та проявляють виражені імуногенні властивості. Близько 80% їх загальної маси складають

основні білки мієліну, протеоліпідний комплекс Фолча з Мм 30 кД та мієлін-асоційований глікопротеїн P₀.

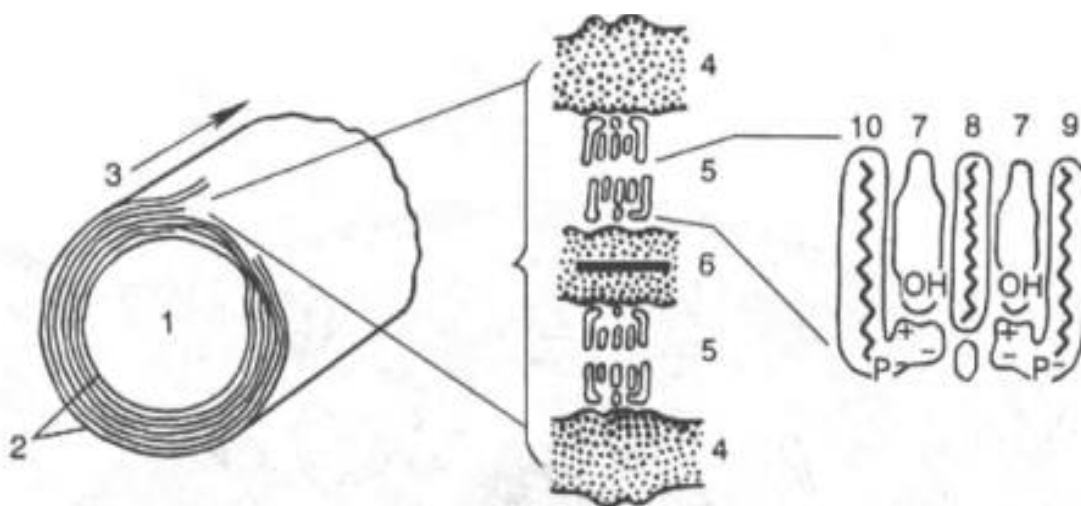


Рис. 8. Молекулярна організація мієлінової оболонки (по Х. Хідену). 1 - аксон; 2 - мієлін; 3 - вісь волокна; 4 - білок (зовнішні шари); 5 - ліпіди; 6 - білок (внутрішній шар); 7 - холестерин; 8 - цереброзид; 9 - сфінгомієлін; 10 – фосфати-ділсерін.

Найбільш досліджені основні білки мієліну, які представлені трьома ізоформами – з Мм 17,5, 18,5 і 21,5 кД відповідно. Це мембранні білки з високим ступенем гомології амінокислотної послідовності у різних видів тварин (80-90%). Вони містять значну кількість (до 25%) основних амінокислот (аргінін, лізин і гістидин), рівномірно розподілених по всьому поліпептидному ланцюгу. Цим обумовлена їх дуже висока ізоелектрична точка (pI=12-13). Будучи полікатионами, ці білки утворюють стабільні комплекси, перш за все, з карбоксильними групами кислих мембранних ліпідів, а також з ліпідами, що знаходяться переважно в цвіттер-формі (фосфатиділетаноламіном та, особливо, сфінгомієліном). Формування їх комплексів з основною масою аніонних фосфоліпідів в рівній мірі визначається електростатичними та гідрофобними взаємодіями. Існує ауто-імунне захворювання – **розсіяний склероз**, розвиток якого відбувається внаслідок деімінування в молекулах цих білків залишків аргініну з утворенням залишків цитруліну.

Ще один спеціальний білок – **периферичний міозиновий протеїн 22**, частка якого у мієліні складає 2-5% процентів від маси усіх мієлінових білків, був досліджений у зв'язку з тим, що дефекти, які виникають в його

молекулі, супроводжуються демієлінізацією нейронових відростків та призводять до розвитку хвороби Шарко-Марі-Тус.

Протеоліпідні комплекси Фолча характеризуються незвичайно високою гідрофобністю. Головний з них – це **ліпофілін**, дві третини поліпептидного ланцюга якого складають неполярні амінокислоти. Характерна певна вибірковість його контактів з ліпідами, зокрема, витіснення холестерину. Вважають, що це пов'язано з особливостями його вторинної структури.

Мієлін-асоційований глікопротеїн **P₀**, розташований на екстрацелюлярній поверхні мембран, зустрічається в олігодендроцитах до мієлінізації та в мієліні периферичної нервової системи. У ЦНС людини він представлений трьома поліпептидними ланцюгами з Мм 92, 107 і 113 кД, а в периферичній нервовій системі – лише одним поліпептидним ланцюгом (Мм 107 кД). Це білки з відносно низьким вмістом вуглеводних залишків (близько 30% від маси молекули), але характерним для глікопротеїнів достатньо повним набором вуглеводів: N-ацетилглюкозамін, N-ацетил-нейрамінова кислота, фукоза, маноза та галактоза. Білкова частина їх молекул у великій кількості містить глютамінову й аспарагінову кислоти. Цей білок складає близько 50% від загальної маси усіх білків периферичного мієліну. Дефект гену, якій містить інформацію про структуру цього білку, супроводжується розвитком **аутоїмунного захворювання внутрішнього вуха**.

В мієліні порівняно великою є частка **білка Вольфграма** – кислого протеоліпиду, близько половини поліпептидного ланцюга якого складають залишки неполярних амінокислот і, в той же час, досить багатого дикарбоновими амінокислотами.

Функції мієлін-асоційованого глікопротеїну та білка Вольфграма поки що маловідомі, якщо не рахувати загальних відомостей про їх участь в організації структури мієлінових оболонок та в деяких аутоїмунних процесах.

Важливе значення також мають **ферменти** мієліну, що забезпечують підтримку його структурно-функціональної цілісності.

2. ХІМІЧНИЙ СКЛАД НЕРВОВОЇ ТКАНИНИ

Сіра речовина головного мозку представлена, в основному, тілами нейронів, а біла речовина – аксонами. В зв'язку з цим зазначені відділи

мозку значно розрізняються за своїм хімічним складом. Ці відмінності носять, перш за все, кількісний характер (таблиця 2). Так, зокрема, в сірій речовині головного мозку більший вміст води, білки в ній складають половину, а ліпіди лише третю частину сухого залишку; в білій речовині – зворотне співвідношення: одна третина – білки і більше половини – ліпіди.

2.1. Білки нервової тканини

Переважна частина білків нервової тканини ідентична білкам інших тканин. Проте існує значна група нейроспецифічних білків, обумовлена особливостями структури та функцій нервової системи.

На частку білків припадає приблизно 40% від сухої маси головного мозку. Більшість з них знаходиться у вигляді білково-ліпідних комплексів. В даний час, поєднуючи методи екстракції буферними розчинами, хроматографію на колонках з ДЕАЕ-целюлозою та диск-електрофорез в поліакриламідному гелі, з тканини мозку виділено близько 100 різних білкових фракцій.

А.В. Палладін зі співробітниками розділили білки нервової тканини (за способом виділення) на 4 фракції: 1) ті, які екстрагуються водою; 2) ті, які екстрагуються 4,5% розчином KCl; 3) ті, які екстрагуються 0,1% розчином NaOH; 4) нерозчинний залишок. Сіра речовина мозку містить 30% розчинних і 5% нерозчинних у воді білків, а біла речовина – 19% і 22% відповідно.

Білки нервової тканини класифікуються за наступними головними принципами: за хімічним складом (прості й складні); за фізико-хімічними властивостями (розчинні й нерозчинні, кислі й основні та ін.); за регіональною, клітинною та субклітинною локалізацією; за функціональною роллю; за метаболічною активністю.

**Таблиця. 2. Хімічний склад сірої та білої речовини головного мозку людини
(% від маси сирої тканини).**

Хімічний склад	Сіра речовина	Біла речовина
Вода	84	70
Сухий залишок, в тому числі:	16	30
Білки	8	9
Ліпіди	5	17
Мінеральні речовини	1	2

Прості білки – це нейроальбуміни та нейроглобуліни, катіонні білки (гістони і ін.) та спеціальні опорні білки (нейросклеропротеїни).

Нейроальбуміни та **нейроглобуліни** дещо відрізняються від аналогічних білків сироватки крові за своїми фізико-хімічними властивостями. Вони легко з'єднуються з ліпідами, нуклеїновими кислотами, вуглеводами й іншими небілковими речовинами, тому у вільному стані в нервовій тканині зустрічаються рідко. Нейроальбуміни, зокрема, є основним білковим компонентом фосфопротеїнів мозку.

Найголовнішими представниками **катіонних білків** нервової тканини є гістони, для яких характерний високий вміст основних (позитивно заряджених) амінокислот – лізину й аргініну. За даним показником вони діляться на п'ять основних класів (таблиця 3).

Лізін і аргінін знаходяться переважно в N- та C-кінцевих областях білкової молекули й відіграють найважливішу роль в епігенетичних механізмах управління генами: так, наприклад, їх метилювання пригнічує експресію тих генів, які підлягають виключенню, а ацетилювання приводить до «розпушування» гістонової оболонки та спонукає ген до дії.

Таблиця 3. Загальні властивості гістонів ссавців

Класи гістонів	Молек. маса	Основні амінокислоти, %		Кислі амінокислоти, %	Відношення основних АК до кислих
		Лізін	Аргінін		
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

В центральних ділянках поліпептидного ланцюга гістонів переважають залишки гідрофобних амінокислот, які беруть участь в утворенні специфічних комплексів з мономерами гістонів: тетрамера $(H3)_2-(H4)_2$ та двох димерів $(H2A-H2B)$ – складових частин октамера нуклеосоми (рис.9).

Склад та структура гістонів відрізняються високою стабільністю: вони стійкі до дії багатьох хімічних і фізичних чинників, які викликають денатурацію більшості інших білків (підвищені концентрації етанолу, ацетону, трихлороцтової кислоти, нагрівання більше 50°C і тому подібне).

Також гістони достатньо стійкі до мутацій, закріплення яких відбувається в них в 500-1500 разів рідше, ніж в інших білках.

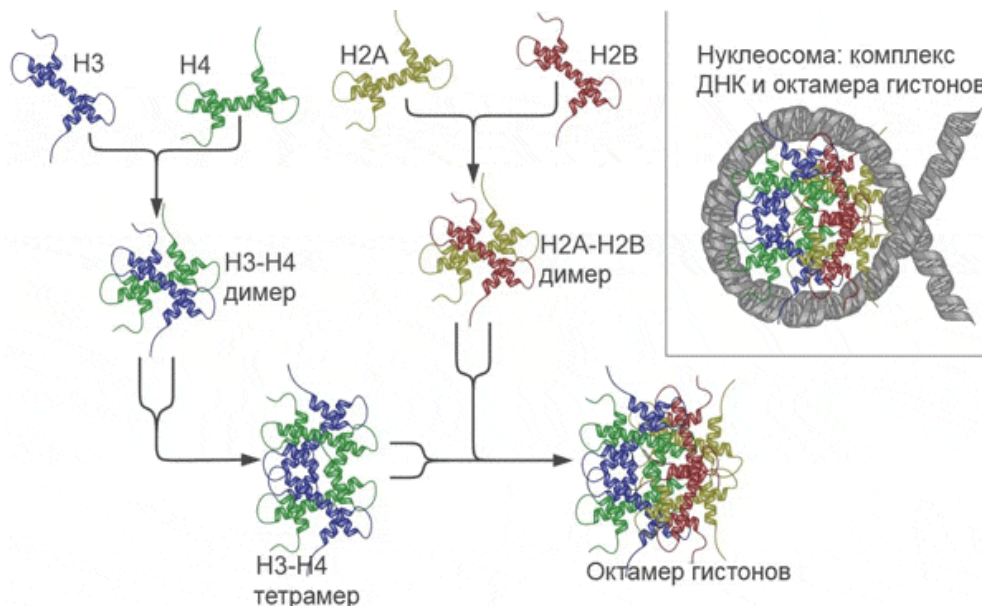


Рис. 9. «Упаковка» ДНК в ядрі клітини. Мономолекули спеціалізованих білків – гістонів – збираються в комплекс (октамер), на який «намотується» ДНК.

Цікаво, що гістони H3 і H4 (аргінін-багаті) належать до найбільш консервативних зі всіх відомих білків. Їх амінокислотні послідовності практично ідентичні навіть у дуже віддалених видів. Наприклад, амінокислотна послідовність H4 з вилокової залози теляти та

проростків гороху відрізняється тільки двома залишками із ста двох. Ця обставина свідчить про те, що всі амінокислоти даного білка мають істотне значення для виконання його функції, аналогічної у величезній більшості різних видів, – забезпечення надкомпактної «упаковки» ДНК та участі в процесах експресії генів.

На відміну від попередніх, гістони H2A і H2B (помірно збагачені лізином) мають помітні міжвидові відмінності в амінокислотній послідовності, а у гістонів H1 (дуже багатих лізином) взагалі виявлені значні міжвидові та навіть міжтканинні варіації.

Стабільність складу, структури та властивостей гістонів свідчить про універсальність їх як важливих регуляторних механізмів транскрипції.

Нейросклеропротеїни є структурно-опорними білками, які за будовою поліпептидного ланцюга відносяться до фібрилярних білків. Це важко розчинні білки (розчиняються тільки в лугах) з низькою метаболічною активністю, стійкі до дії протеолітичних ферментів. Вони є порівняно короткими поліпептидними ланцюжками, котрі включають обмежений перелік амінокислот (не більше 10) з невеликими, як правило, бічними радикалами.

Головні представники цих білків – нейроколагени, нейроеластини, нейрокератини, нейростроміни та ін. Вони локалізовані переважно в білій речовині головного мозку і в периферичній нервовій системі.

За будовою поліпептидного ланцюга склеропротеїни мають певну схожість з білками сполучної тканини: до 50% їх амінокислотного складу припадає на гліцин, аланін і серин. В нейроколагені, крім цього, є близько 20% проліну й оксипроліну, а в нейрокератині – більше 10% цистеїну та цистину.

Складні білки в мозкових клітинах представлені ліпопротеїнами та протеоліпідами, фосфопротеїнами, глікопротеїнами, нуклеопротеїнами, хромопротеїнами. Досить часто білки нервової тканини утворюють ще складніші надмолекулярні комплекси (ліпонуклеопротеїни, ліпоглікопротеїни і навіть ліпогліконуклеопротеїни), що беруть безпосередню участь в забезпеченні практично всіх специфічних функцій нервової тканини.

Ліпопротеїни представляють основну масу водорозчинних складних білків мозкової тканини, будучи найважливішими

функціональними складовими мембран нервових клітин. Білкова частина ліпопротеїнів представлена, головним чином, глобулінами, а їх ліпідний компонент – фосфогліцеридами та холестерином.

Протеоліпіди – це білково-ліпідні комплекси, які відрізняються від ліпопротеїнів тим, що вони нерозчинні у воді, але розчинні в органічних розчинниках. Найбільша їх кількість зосереджена в мієліні, в невеликих кількостях вони входять до складу синаптичних мембран та синаптичних бульбашок, а також мембран мітохондрій та інших клітинних органел. За співвідношенням білків та ліпідів протеоліпіди підрозділяються на три основні фракції: протеоліпіди А (містять близько 20% білків), протеоліпіди В (40%) та протеоліпіди С (65%). Особливостями амінокислотного складу білків, котрі входять в протеоліпіди, є перевага неполярних гідрофобних амінокислот (аланін, валін, лейцин, ізолейцин, метіонін, триптофан) та низький вміст дикарбонових і оснóвних (до 10%). Ліпіди в них представлені різноманітними фосфоліпідами, холестерином, сфінгомієліном і цереброзидами.

Більшість протеоліпідів легко дисоціюють, оскільки багато їх ліпідних компонентів (фосфатиділхолін та фосфатиділ-етаноламін, холестерин, сфінгомієлін, цереброзиди) німіцно пов'язані з білком. Разом з цим, протеоліпіди, які містять фосфатиділсерін і фосфоінозитіди (особливо, трифосфоінозитід), тобто кислі фосфоліпіди, є достатньо стійкими комплексами.

Фосфопротеїни в головному мозку містяться в більшій кількості, ніж в інших органах і тканинах, складаючи близько 2% від усіх складних білків мозку. Вони є обов'язковими компонентами різних мембранних структур клітин нервової тканини, причому близько $\frac{2}{5}$ з них зосереджено в мембранах ядер і ядерцець. Фосфопротеїни, за допомогою численних фосфатних груп взаємодіють з гістонами хроматину і, послаблюючи зв'язок нуклеїнової кислоти з ними, можуть таким чином змінювати функціональну активність ДНК.

Характерна особливість цих білків – висока ступінь обновлювання їх фосфатних груп, за інтенсивністю обміну яких вони поступаються тільки АТФ. У зв'язку з цим, виникло підтверджене деякими дослідженнями припущення, що фосфопротеїни беруть участь в перенесенні фосфатів крізь мембрани та в процесах обміну фосфатних груп

(трансфосфорилування) між різними сполуками, в т.ч. вони є проміжними продуктами синтезу АТФ в мітохондріях (фосфопротеїни, які знаходяться в мембранах цих органел, можуть бути первинним продуктом фосфорилування, здатним взаємодіяти з АДФ).

Нуклеопротеїни – це стійкі комплекси нуклеїнових кислот з білками, які тривалий час існують в клітині. Їх необхідно відрізнити від різноманітних короткоживучих тимчасових проміжних комплексів нуклеїнова кислота–білок (комплекси з ферментами – синтетазами та гідролазами – при синтезі чи деградації нуклеїнових кислот, комплекси з регуляторними білками і т.п.). В залежності від типу нуклеїнових кислот, що входять до їх складу, розрізняють дезоксирибонуклеопротеїни (хроматин ядра та нуклеопротеїни мітохондрій) і рибонуклеопротеїни (субодиниці рибосом, малі ядерні нуклеопротеїни – сплайсоми, матричні нуклеопротеїни – інформосоми).

Стійкість нуклеопротеїдних комплексів забезпечується нековалентною взаємодією. При цьому нуклеїново-білкові взаємовідносини можуть бути специфічними (комплементарними, з максимально використаними водневими зв'язками між нуклеотидами і амінокислотами) та неспецифічними (електростатична взаємодія різнойменно заряджених груп). При-кладом специфічної взаємодії є нуклеопротеїдні комплекси **rРНК–білок** в субодиницях рибосом, а неспецифічної – **хроматин** клітинного ядра, що включає ДНК, гістони, а також негістонові білки та РНК.

Глікопротеїни є надзвичайно гетерогенною групою білків. Вони являються найважливішими учасниками міжклітинних контактів нейронів, беруть участь в синаптичній передачі, процесах зберігання інформації та формування пам'яті. За кількістю вуглеводів, що входять до складу глікопротеїнів, їх підрозділяють на дві основні групи. Перша група – це глікопротеїни, які містять від 5 до 40% вуглеводів і їх похідних; їх білкова частина складається переважно з альбуміну та глобулінів. В глікопротеїнах, що складають другу групу, міститься 40-85% вуглеводів і, крім того, часто виявляється ліпідний компонент, тому вони можуть бути віднесені до гліколіпопротеїнів.

Нейронами та гліальними клітинами синтезуються **нейроспецифічні білки** – особливі структурні компоненти нервової

тканини, характерні тільки для неї і відрізняють цю тканину від інших. Вони прямо або опосередковано беруть участь в здійсненні різноманітних функцій нервової системи – генерації та проведенні нервових імпульсів, переробці та зберіганні інформації, синаптичній передачі, клітинному пізнаванні, адгезії, рецепції та ін. Розрізняють виключно або переважно нейрональні та гліальні білки.

За хімічною природою ці білки можуть бути кислими або основними, простими або складними; часто вони є глікопротеїнами або фосфопропротеїнами; для багатьох з них характерна субодинична структура.

За субклітинною локалізацією серед них виділяють цитоплазматичні, ядерні та мембранозв'язані. З останніх особливе значення мають білки, локалізовані в мембранах синаптичних утворень.

Початок дослідження нейроспецифічних білків мозку був покладений Б.Муром, який в 1965 р. виділив та ідентифікував перший з них – **білок S-100**, названий так через здатність залишатися в розчиненому стані навіть в насиченому розчині сульфату амонію (від англ. *Soluble 100%*). Пізніше було встановлено, що це не один білок, а ціле сімейство протеїнів, поліпептидні ланцюги яких представлені, щонайменше, 20 тканинспецифічними мономерами, котрі відрізняються один від одного масою, зарядом і кількістю кальцій-зв'язуючих центрів (від 2 до 8). Різні ізоформи та конформації білків S-100 є найбільш універсальними серед всіх відомих макромолекул, які беруть участь в регуляції більшості основних мембранних, цитоплазматичних і ядерних метаболічних процесів. Їх регуляторний потенціал реалізується через системи вторинних месенджерів, перш за все, через зміну концентрації внутрішньоклітинних іонів Ca^{2+} .

На сьогодні виявлено декілька десятків мозкоспецифічних білків, проте, внаслідок методичних складнощів, не всі вони виділені в очищеному вигляді. Є певні дані про структурно-таксономічний розподіл багатьох з них. Так, нейроспецифічні ізоформи білка S-100 в основному містяться в мембранах, цитоплазмі та ядрах гліальних клітин (астроцитів), а білки 14-3-2 і GP-350 нейрональні за походженням і локалізацією; білок ДНК-110 пов'язаний з рибосомами нейронів, ряд білків визначаються в синаптичних утвореннях і т.п. Виділена група білків

виключно гліальних елементів, зокрема **гліальний фібрилярний кислий білок** (GFAP) з багатих фіброзними астроцитами ділянок головного мозку людини. Він специфічний тільки для ЦНС, в периферичній НС не виявлений. Вміст його в білій речовині головного мозку вищий, ніж в сірій. В онтогенезі досліджених тварин максимальна концентрація GFAP збігається за часом з періодом мієлінізації та піком диференціювання астроцитів. Виключно гліальна локалізація цього білка дозволяє використовувати його як «маркерний» білок для цих клітин.

Різноманітні нейроспецифічні глікопротеїни беруть участь у формуванні мієліну, в процесах клітинної адгезії, в нейрорецепції та взаємному пізнаванні нейронів в онтогенезі або при регенерації. Так, наприклад, найбільш відомими нейроспецифічними молекулами клітинної адгезії є N-CAM (**neural cells adhesion molecule** – молекула адгезії нейронів), NG-CAM (**neuralglial cells adhesion molecule** – молекула адгезії нейроглії), MAG (**myelin-associated glycoprotein** – пов'язаний з мієліном глікопротеїн), N-кадгерін і AMOG (адгезивна молекула глії).

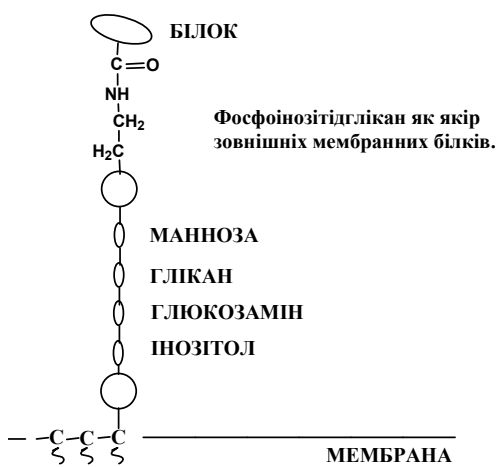


Рис. 10. Білок N-CAM С (120 кД), який має глікозилфосфо-інозитольний мембранний якір (GPI-якір), приєднаний до білка через фосфо-етаноламін нередуцируючим кінцем полісахаридного ланцюжка.

Важливу групу білків представляють скоротливі білки нервової тканини, які забезпечують орієнтацію та рухливість цитоструктурних утворень, активний транспорт компонентів нейронів і беруть участь в нейромедіаторних процесах в синапсах.

Певні білки пов'язані з гуморальною регуляцією, здійснюваною головним мозком (релізінг-фактори, нейрофізіни та подібні до них білки).

Ряд нейроспецифічних білків є мозковими ізоензімами відомих ферментів, наприклад: γ -ізоформа єнолази, ізоформа С альдолази, ВВ-ізоформа креатинкінази та інші.

Для багатьох нейроспецифічних білків є характерним досить активний метаболізм, інтенсивність якого різна в різних відділах мозку і залежить від функціонального стану нервової системи. В цілому, за інтенсивністю оновлення білки мозку значно перевершують білки інших тканин і органів.

В глії представлено багато рецепторних і ферментних білків, які беруть участь в синтезі вторинних месенджерів, попередників нейромедіаторів та інших регуляторних сполук, а також білки, що виявляються не тільки в клітинах глії, але і в нейронах, наприклад, нейроспецифічні ізоформи описаного вище білка S-100, частка якого в мембранах, цитоплазмі та ядрах гліальних клітин (астроцитів) складає близько 85%.

Що стосується білків мікроглії, то слід мати на увазі участь цих клітин в побудові мієліну, тому в мікроглії виявлено більшість з білків мієліну

Загальноновизнаним на сьогодні є уявлення про найважливішу роль нейроспецифічних білків в молекулярних механізмах навчання та пам'яті, перш за все, в пластичних модифікаціях, які забезпечують фіксацію енграми. Проте переконливі експериментальні дані стосовно їх участі в цих процесах отримані поки що лише для двох з них – S-100 і 14-3-2. За це, зокрема, свідчать дані про вплив білка S-100 на фосфорилування інших білків в ядрах нейронів та посилення синтезу РНК і білків в гліальних клітинах.

2.1.1. Білкові транспортні системи іонів в нервовій тканині

Потенціал-залежна транспортна система для іонів Na^+ . Кількість транспортних каналів для іонів Na^+ в цитолеммі нейрону досить мала – близько 10-400 на μm^2 поверхні (така поверхня містить близько $2 \cdot 10^6$ молекул фосфоліпідів). Але у вузлах Ранв'є нейронових фібрів їх значно більше – близько 12000 каналів/ μm^2 поверхні.

Дослідження цих каналів стало можливим завдяки застосуванню спеціальних речовин – **тетродотоксину** (токсин риби puffer fish) і **саксітоксину** (токсин скорпіону), які блокують їх функціонування (рис. 11).

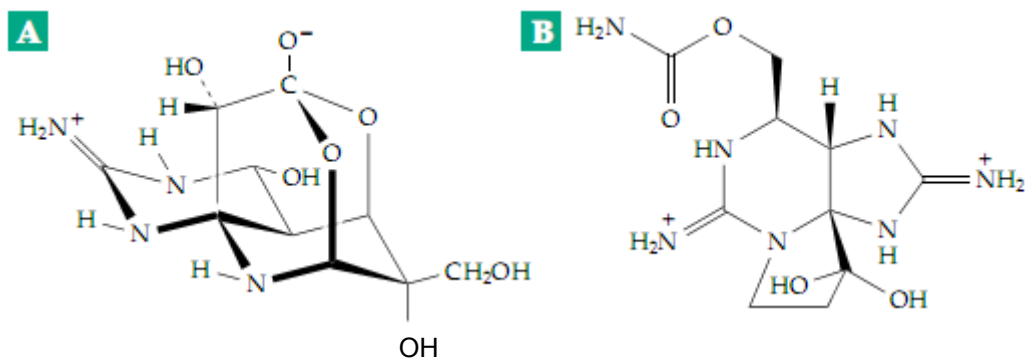


Рис. 11. Речовини – блокатори провідних Na^+ -каналів: А – тетродотоксин; В- саксітоксин.

Ці йонні канали забезпечують провідну дію електричного імпульсу і не є Na^+/K^+ -АТФазами, кількість яких в цитолеммі у десять разів більша, ніж зазначених Na^+ -каналів. Швидкість протікання йонів Na^+ крізь відкритий канал становить близько 10^8 Na^+ /секунду. Уявлення про локалізацію в цитолеммі двомірної структури α -субодиниці протеїну потенціал-залежного провідного Na^+ -каналу представлено на рис. 12.

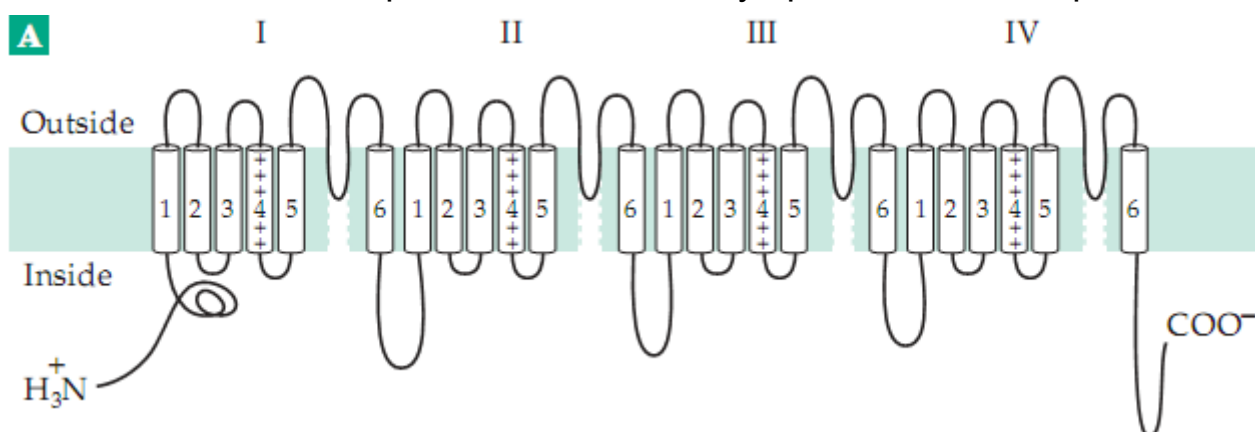


Рис 12. Уявлення про локалізацію в цитолеммі двомірної структури α -субодиниці протеїну потенціал-залежного провідного Na^+ -каналу (*outside* - зовнішня поверхня цитолемми; *inside* - внутрішня поверхня цитолемми).

Існує припущення, що деякі субодиниці такого білку-каналу є чутливими до зміни потенціалу, і ця зміна викликає конформаційну перебудову молекули білка з формуванням каналу для йонів. Слід зазначити, що в молекулі цього потенціал залежного транспортного білку для йонів Na^+ присутні центральний канал і декілька менших периферичних каналів (рис.13).

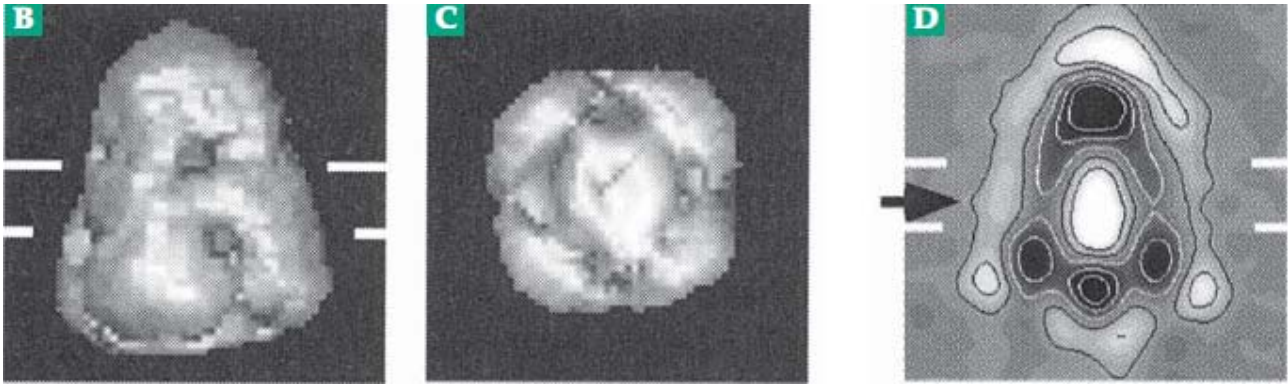
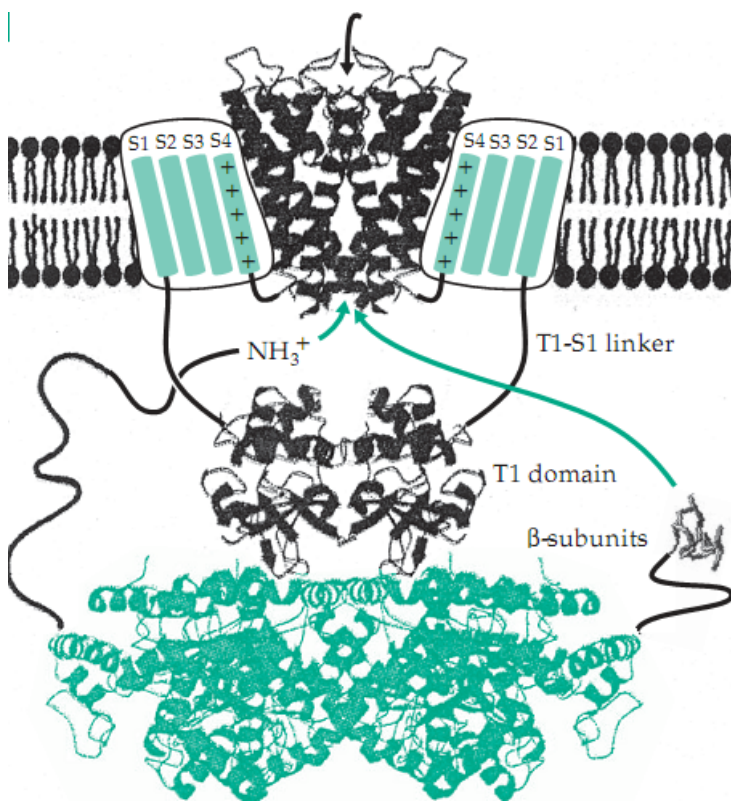


Рис. 13. Уявлення про тримірну структуру потенціал залежного провідного Na^+ -каналу завдяки методу криоелектронної мікроскопії : В – вигляд збоку; С – вигляд зверху; D – вигляд в січненні (темними плямами помічені канали).

Білкові канали для йонів кальцію. Одразу ж після відкриття Na^+ -каналів внаслідок деполяризації мембрани спостерігається відкриття потенціал залежних Ca^{2+} каналів. Це призводить до швидкого припливу йонів кальцію в синапси і стимуляції секреції нейротрансмітерів та інших ефектів. Існує декілька типів Ca^{2+} каналів, найбільш розповсюджені серед них є канали, чутливі до **дигідропіридину** – блокатора цих каналів. Їх структура подібна до структури Na^+ -каналів. Ca^{2+} канали з'єднані зі специфічними рецепторами; їх відкриття має місце при механічних рухах, функції відчуттів, кардіоваскулярній регуляції та ін.

Потенціал-залежні K^+ канали. Модель такого транспортного білку-каналу показана на рис. 14. Для дослідження потенціал-залежних каналів для йонів K^+ використовують похідні амонію – **тетраетиламоній, тетрабутиламоній, тетрабутилантимоній**



(аналог застосовується в методі радіокристалографії). Альфа-субодиниці, які містять домени S1, S2, S3 і S4, локалізовані в мембрані та з'єднуються з доменом T1 (одна частина цього домену в мембрані, друга – в цитоплазмі і має контакт з бета-субодиницями).

Альфа-субодиниці та частка T1 домену формують

канал. Частина транспортного білку, які повернуті в цитоплазму виконують функцію інактивації потенціалу і мають можливість блокувати канал при зміні умов навколишнього середовища. Вчені пропонують розглядати механізм блокування крізь зміну конформації цитоплазматичної частини білку з використанням NH_3^+ -кінців бета-поліпептидних ланцюгів.

Рис.14. Модель потенціал-залежного білкового каналу для йонів K^+ .

Поміж різноманітними K^+ , Na^+ , Ca^{2+} каналами існують такі, які мають бета-субодиниці, чутливі до концентрації НАДН і заряджених похідних тиаміну (тиолатів тиаміну). Таким чином, вище вказані молекули мають вплив на проведення електричного імпульсу і зміну потенціалу мембран нейрону.

Значення рН також впливає на відкриття каналів: наприклад, при нейтральних рН спостерігається повне відкриття K^+ -каналу, а при зміні рН навколишнього середовища в сторону кислих значень відкриття цього каналу є незначним.

Існують Ca^{2+} -залежні транспортні білки для йонів K^+ . K^+ -канали цього типу у ссавців контролюються через вплив кальцій-кальмодулінового комплексу на фрагменти альфа-субодиниць, які є повернутими до цитоплазми.

Ще одна група каналів для йонів K^+ має назву англійською мовою ***inward rectifying*** (дословний переклад українською мовою – повернутий всередину). Функція цих каналів регулюється АТФ. Можлива регуляція ейкозаноїдами, інозитолгексафосфатом. Канали, які чутливі до АТФ, мають спеціальні сайти для з'єднання з сульфанілсечовиною та іншими ліками.

Потенціал залежні транспортні системи для йонів Cl^- . Всі типи нейронів містять такі канали, але їх функція спряжена зі зміною концентрації різних речовин: є АТФ залежні Cl^- -канали, Ca^{2+} -залежні Cl^- -канали, рецептор-асоційовані канали, які чутливі до γ -амінобутирату (ГАМК).

Рецептор-асоційовані йонні канали. Функція цих каналів асоціюється з дією нейротрансмітерів на їх рецептори. Рецептор має назву ***йонотропного***, коли контакт нейротрансмітера з ним викликає деполяризацію мембрани і відкриття відповідного каналу йонів. Рецептор має назву ***метаботропного***, коли контакт нейротрансмітеру з ним викликає стимуляцію спеціальних G-білків, які в свою чергу стимулюють ферменти (аденілатциклазу, фосфоліпазу C, протеїнкінази A та C). Дія цих ферментів асоційована з дією вторинних посередників: цАМФ, інозитол-1,4,5-трифосфату, диацилгліцеролу (рис.15).

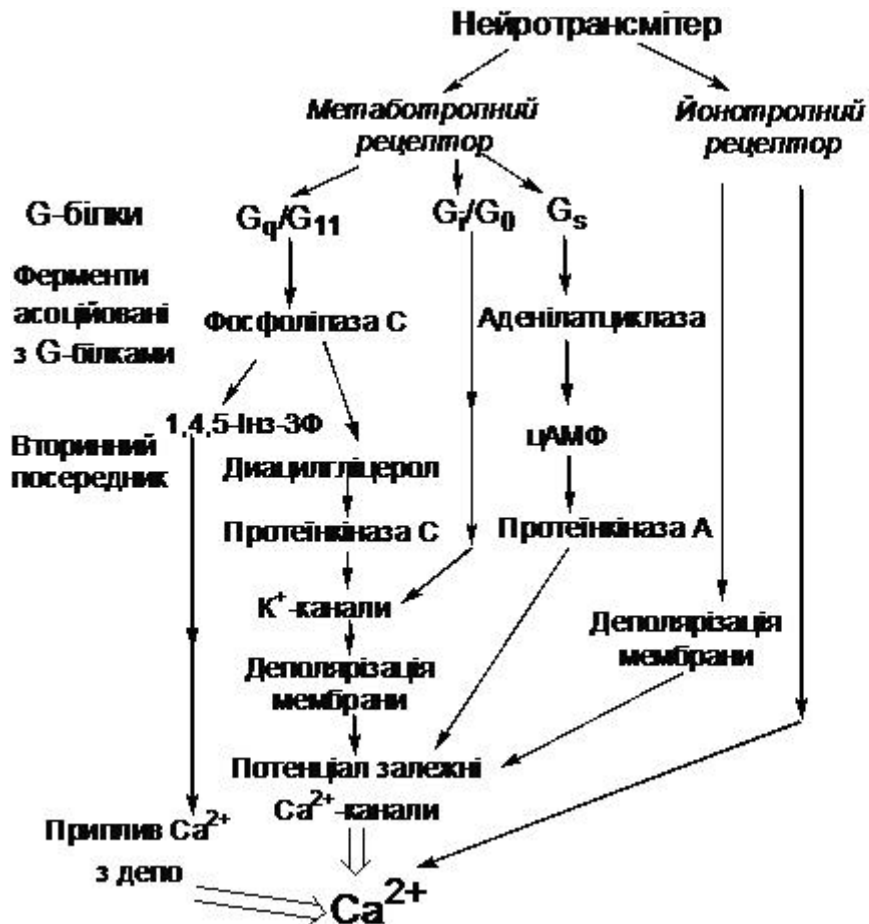


Рис.15. Функціонування рецептор-асоційованих каналів при дії нейротрансмітерів.

2.2. Амінокислотний пул нервової тканини

Вільні амінокислоти, що знаходяться в мозковій тканині, відіграють одну з найважливіших ролей в підтримці її функціональної активності. Перш за все, вони є джерелом синтезу білків, а також деяких гормонів білкової та пептидної природи, похідних вітамінів (НАДН), нуклеотидів, біологічно активних амінів (катехоламіни, серотонін, гістамін, ГАМК). Крім цього, окремі амінокислоти як нейротрансмітери безпосередньо беруть участь в здійсненні міжнейронних синаптичних зв'язків (глутамат, гліцин, аспарагінова кислота, таурин та інше). Одна з найважливіших функцій дикарбонових амінокислот (глутамату, аспартату) в головному мозку – утилізація амоніаку, що звільняється при збудженні нервових клітин. Нарешті, їм властива також і певна енергетична роль, оскільки деякі з них (аспартат, глутамат, аланін та ін.) можуть перетворюватися на інтермедіати циклу трикарбонових кислот.

Інтенсивність надходження амінокислот в мозкову тканину та вихід з неї, використання карбонового скелету моносахаридів для їх синтезу нейронами і глією, а також якісний склад амінокислотного пулу мають суттєві відмінності в різних відділах мозку, що відображає морфологічну, фізіологічну та функціональну гетерогенність цього органу. Найбільш нерівномірно розподілені, зокрема, амінокислоти, які виконують функцію нейротрансмітерів.

Загальний вміст вільних амінокислот в мозковій тканині значно вищий за їх концентрацію в плазмі крові та цереброспінальній рідині – 34 мкмоль/г (в середньому). Крім того, спостерігаються істотні відмінності між цими біологічними рідинами і за якісним складом (таблиця 4). Зокрема, дикарбонові амінокислоти та їх похідні складають близько 75% всіх вільних амінокислот мозку. Достатньо високий вміст в мозковій тканині специфічних похідних амінокислот (N-ацетиласпартат, N-ацетиласпартіл-глутамат, цистатіонін, таурин, глутатіон).

Таблиця 4. Порівняння вмісту амінокислот в мозковій тканині, плазмі крові та церебро-спінальній рідині (мкмоль/г)

Амінокислоти	Мозок	Плазма	Ліквор
Глутамат	10,6	0,05	0,23
N-ацетиласпартат	5,7	-	-
Глутамін	4,3	0,7	0,03
ГАМК	2,3	-	-
Аспартат	2,2	0,01	0,01
Цистатіонін	1,9	-	-
Таурин	1,9	0,1	-
Гліцин	1,3	0,4	0,01
Аланін	0,9	0,4	0,02
Серин	0,7	0,1	0,01
Всі інші	2,2	1,61	0,24

Надзвичайно важливе значення для функціонування нервової тканини мають глутамінова, аспарагінова кислоти, цистеїн і гліцин.

Глутамат міститься в головному мозку в дуже великих кількостях (більше 10 мкмоль/г тканини) і виконує різноманітні функції:

- є одним з основних збуджуючих медіаторів в корі, гіпокампі, смугастому тілі та гіпоталамусі;

- бере участь в регуляції процесів пам'яті;

- глутамінова кислота, гліцин та цистеїн є складовими частинами ряду малих і середніх регуляторних пептидів мозку, таких як **глутатіон**.

- Похідне глутамату – циклічний піроглутамат входить в цілий ряд **нейропептидів** – люліберин, тіроліберин, нейротензин, бомбезин та ін.

- Реакції трансамінування та окисного дезамінування глутамату відіграють енергетичну роль (це постачальники **α -кетоглутарату** – компоненту циклу трикарбонових кислот);

Глутамінсинтетаза застосовує глутамат в знешкодженні амоніаку з утворенням **глутаміну**, який у великих кількостях поступає через мембрани в нейрони, де присутній фермент **глутаміназа**. Під дією цього ферменту знову утворюється глутамат, який використовується для синтезу одного з гальмівних медіаторів нервової тканини – **γ -аміномасляної кислоти (ГАМК)**. Враховуючи, що біомембрани менш проникні для глутамату, ніж для глутаміну, останній можна розцінювати як гліально-нейрональний транспортер глутамату.

Глутамінова кислота, аспарагінова кислота, цистеїн є потенціальними нейротрансмітерами збудження, але продукти їх декарбоксилування: **ГАМК, бета-аланін і таурин та амінокислота гліцин виконують функцію медіаторів гальмування**.

Велике значення для функціонування нервової тканини мають ароматичні (фенілаланін, тирозин, триптофан) амінокислоти. Амінокислоти **фенілаланін** та **тирозин** застосовуються у нервовій тканині більшою мірою для формування нейромедіаторів: **дігідроксифенілаланіну (ДОФА), дофаміну, норадреналіну та адреналіну**. **Триптофан** у нейронах головного мозку є попередником нейромедіаторів **триптаміну** та **серотоніну**, але в епіфізі триптофан розглядається в якості головного субстрату для синтезу **гормона мелатоніна**, який контролює біологічні ритми організму людини і секрецію гормонів гіпофіза.

Сірковмісні амінокислоти, насамперед, **метіонін** в нейронах головного мозку головним чином застосовуються для продукції амінокислоти **цистеїну**, який є учасником синтезів коротких пептидів,

виконуючих функцію коферментів (глутатіон, КоА), гормонів (вазопресин, окситоцин, нейрофізин, бомбезин та інші), таурину.

2.3. Ліпіди нервової тканини

Серед хімічних компонентів нервової тканини особливе місце займають *ліпіди*, високий вміст і специфічна природа яких надають їй характерні особливості. Зокрема, саме ліпіди в значній мірі обумовлюють склад мембран і надмолекулярних комплексів нервових клітин.

Для нервової тканини характерна більша структурна різноманітність ліпідів в порівнянні з іншими тканинами. Причому, її ліпідний склад є практично постійним та залишається незмінним навіть при дії багатьох чинників, які призводять до змін ліпідного складу плазми крові чи тканин внутрішніх органів. Значні зміни ліпідного складу спостерігаються лише в період формування та розвитку нервової тканини в ембріональному періоді розвитку людського організму.

Багато ліпідів нервової тканини знаходяться в тісному взаємозв'язку з білками, утворюючи складні системи типу *протеоліпідів*. Вони є не тільки структурними компонентами нервової тканини, але й одними з найважливіших факторів її функціональної активності.

В нервовій тканині переважає вміст полярних фосфоліпідів при незначній кількості холестеролу та його естерів (таблиця 5).

У сірій речовині головного мозку фосфогліцериди складають більше 60% від усіх ліпідів, а в білій речовині – близько 40%. Навпаки, в білій речовині вміст холестерину, сфінгомієлінів і, особливо, цереброзидів вищий, ніж в сірій речовині. Сфінгомієліни, цереброзиди, гангліозиди, трифосфоінозитиди є специфічними ліпідами нервової тканини.

Таблиця 5. Ліпідний склад нервової тканини

Ліпіди – загальний вміст (%% від сухої маси), в тому числі:	Сіра речовина	Біла речовина	Мієлін
	32,7	54,9	70,0
Холестерин	22,0	27,5	27,7
Фосфатиділхоліни	26,7	12,8	11,2
Фосфатиділетаноламіни	22,7	14,9	15,6
Фосфатиділсерини	8,7	7,9	4,8
Фосфатиділінозитолі	2,7	0,9	0,6
Плазмалогени	8,8	11,2	12,3
Сфінгомієліни	6,9	7,7	7,9
Цереброзиди	5,4	19,8	22,7
Гангліозиди	1,7	5,4	3,8

За допомогою газорідної хроматографії в головному мозку виявлено більше 50 вищих жирних кислот з довжиною ланцюга від 12 до 26 вуглецевих атомів, серед яких знайдені насичені, (полі)ненасичені (1-6 подвійних зв'язків), гідроксильовані, непарні вищі жирні кислоти та ін. Характерною особливістю нервової тканини є відносно великий вміст довголанцюгових полієнових кислот (C20:4; C22:5; C22:6). Зміна кількісного та якісного складу цих кислот призводить до порушення функціональної діяльності мозку.

Особлива роль фосфоліпідів в побудові мембран визначається їх наступними характеристиками:

- амфифільність (поєднання гідро- та ліпофільних властивостей в одній молекулі);
- чітка орієнтація на межі розділу фаз (полярні групи направлені в водне середовище, а неполярні ізольовані від нього);
- здатність до мимовільного щільного самоупакування з формуванням бар'єру для дифузії молекул;
- можливість утворення сферичних, циліндричних та ламінарних міцел.

Ліпідний склад мембран нервової тканини є генетично детермінованим. Розташування ліпідних молекул в різних шарах мембрани відбувається відповідно до їх стереоконфігурації, загального заряду, особливостей складу, ступеню гідратації полярних груп та ін., що

створює структурно-функціональну асиметрію мембран. Так, наприклад, у внутрішньому шарі знаходиться $2/3$ ненасичених жирних кислот, більша частина фосфатиділетаноламіну та фосфатиділсерину. Асиметрія мембран підтримується транспортом ліпідів, який може бути спонтанним, везикулярним чи відбуватись з допомогою високо- та малоспецифічних ліпідпереносячих білків.

Чітка організованість ліпідного шару мембран не позбавляє його великої динамічності, обумовленої чотирма можливими типами переміщень ліпідів: латеральною чи обертальною дифузією, вертикальними коливаннями та особливими транслокаційними ферментативними процесами (так званій фліп-флоп, що відбувається, наприклад, при двостадійному мембранному синтезі фосфатиділхоліну з фосфатиділмоноетаноламіну під дією метилтрансфераз I та II). Необхідно зазначити, що транслокаційні процеси часто є чинниками, стимулюючими важливі функціональні явища мембрани: зв'язування рецепторів з лігандами, кальцій-обумовлене вивільнення медіаторів, активація АТФаз та інше.

Ліпіди характеризуються чудовою властивістю – здатністю до фазових переходів в фізіологічних умовах (гелеподібний та рідинно-кристалічний стани), що має першочергове значення при проведенні збудження по мембрані.

Присутність ліпідів в мієліновій оболонці обумовлює її надзвичайно високий електричний опір, що досягає у деяких нейронів 1000 Ом/см² поверхні.

2.4. Вуглеводи нервової системи

Хоча в мозковій тканині є глікоген і глюкоза, але в порівнянні з іншими тканинами вона бідна вуглеводами. Загальний вміст глюкози в головному мозку різних видів ссавців складає в середньому 1-4 мкмоль, а глікогену – 2,5-4,5 мкмоль на 1 грам тканини. Цікаво відзначити, що загальний вміст глікогену в мозку ембріонів і новонароджених значно вищий, ніж в мозку дорослих. Наприклад, у новонароджених мишей на відміну від дорослих особин рівень глікогену в 3 рази вище. По мірі зростання та диференціювання мозку концентрація глікогену швидко знижується і залишається відносно постійною у дорослої особи. Між глюкозою та глікогеном мозкової тканини є тісний зв'язок, який

виражається в тому, що при недостатньому надходженні глюкози з крові глікоген головного мозку є джерелом глюкози, а глюкоза при її надлишку – початковим матеріалом для синтезу глікогену. Використання глікогену в мозку в порівнянні з глюкозою не грає істотної ролі в енергетичному відношенні, оскільки вміст глікогену в головному мозку невеликий.

У мозковій тканині є також проміжні продукти обміну вуглеводів (таблиця 6).

Таблиця 6. Вміст деяких метаболітів обміну вуглеводів в мозку щурів

Метаболіт	Середній вміст (мкмоль/г тканини)
Глюкозо-6 фосфат	0,039-0,049
Фруктозо-6-фосфат	0,017-0,023
Фруктозо-1,6-дифосфат	0,010-0,017
Диоксіацетон-фосфат	0,024
3-фосфогліцераль	0,021-0,046
3-фосфогліцерат	0,085-0,100
2-фосфогліцерат	0,010-0,016
Фосфоенолпіруват	0,035-0,097
Піруват	0,120-0,190
Лактат	1,26-1,70

2.5. Аденінові нуклеотиди та креатинфосфат

У мозковій тканині близько 84% всіх вільних нуклеотидів припадає на долю аденінових. Більшу частину інших нуклеотидів складають похідні гуаніну. Вміст нуклеотидів та креатин-фосфату в головному мозку складає в середньому (в мкмоль/г сирової маси): АТФ – 2,30-2,90 (АДФ – 0,30-0,50; АМФ – 0,03-0,05); ГТФ – 0,20-0,30 (ГДФ – 0,15-0,20); УТФ – 0,17-0,25; креатин-фосфат – 3,50-4,75.

В цілому, кількість високоенергетичних сполук в нервовій тканині є невеликою. За рахунок резерву лабільних фосфатів без доступу кисню мозок може «проіснувати» не набагато більше хвилини. Розподіл основних макроенергів приблизно однаковий в усіх відділах мозку. Інтенсивність оновлення багатих енергією фосфорних сполук в головному мозку дуже висока. Саме цим можна пояснити, що вміст АТФ і

креатин-фосфату в мозковій тканині характеризується значною постійністю.

Вміст циклічних нуклеотидів в головному мозку значно вищий, ніж в інших тканинах: рівень цАМФ в середньому 1-2 нмоль, а рівень цГМФ – до 0,2 нмоль на 1 грам тканини. Для мозку характерна також висока активність ферментів метаболізму циклічних нуклеотидів. Більшість дослідників вважають, що циклічні нуклеотиди беруть участь в синаптичній передачі нервового імпульсу.

Цікавим є той факт, що мозкові клітини не можуть синтезувати піримідини (відсутній фермент карбамоїлфосфатсинтаза). Вони обов'язково повинні поступати з крові – гематоенцефалічний бар'єр для них абсолютно проникний. Він легко проникний і для пуринових мононуклеотидів, але, на відміну від піримідинових, вони синтезуються і в нервовій тканині.

2.6. Мінеральні речовини мозку

У нервовій тканині містяться різноманітні мінеральні солі, дисоційовані на катіони та аніони. Серед катіонів переважають Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , а серед аніонів – Cl^- , HCO_3^- та гідрофосфати. Катіони розподілені в головному мозку відносно рівномірно в сірій та білій речовині. Вміст фосфатів в білій речовині вищий, ніж в сірій. Порівняльна характеристика вмісту найбільш важливих іонів в клітинах мозку та в плазмі крові приведена в таблиці 7.

Таблиця 7. Вміст основних мінеральних компонентів в тканині головного мозку і в плазмі крові людини

Іон	Тканина мозку (мкмоль/кг)	Плазма крові (мкмоль/л)
Na^+	57	141
K^+	96	5
Ca^{2+}	1	2,5
Cl^-	37	101
HCO_3^-	12	28

З даних таблиці 7 видно, що концентрація іонів Na^+ , K^+ а також Cl^- в мозку різко відрізняється від концентрації їх в плазмі крові.

Кількісне співвідношення неорганічних аніонів та катіонів в мозковій тканині свідчить про дефіцит аніонів. Розрахунок показує, що для покриття дефіциту аніонів потрібно в 2 рази більше білків, ніж їх є в мозковій тканині. Прийнято вважати, що дефіцит аніонів, що залишається, покривається за рахунок ліпідів. Цілком можливо, що участь ліпідів в іонному балансі – одна з їх функцій для головного мозку.

Крім того, в клітинах мозку є різні мікроелементи (наприклад, Cu^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} та ін.), які приймають участь в активації багатьох металозалежних ферментів. Кількість мікроелементів в нейроні залежить від його функціонального стану. Так, наприклад, при рефлексорному або кофеїновому збудженні вміст міді та марганцю в нейроні різко знижується. Особливу роль серед мікроелементів в клітинах мозку відіграє цинк, котрий є не лише компонентом металозалежних ферментів, але й чинником транскрипції, а також нейротрансмітером та нейромодулятором. Значні його концентрації виявлені в пресинаптичних везикулах і синаптичній щілині відразу після стимуляції нейронів; він впливає на ряд рецепторів і потенціал-залежних іонних каналів, зокрема може інгібувати активність глутамінових NMDA-рецепторів.

3. ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ НЕРВОВОЇ ТКАНИНИ

Введення. Практично всі речовини, необхідні для активно протікаючих процесів метаболізму, доставляються в нервові клітини у вигляді водних розчинів. Таким же чином з них видаляються продукти метаболізму. Все це забезпечується особливостями мозкового кровопостачання й інтенсивним кровотоком в ньому. Мозкова тканина рясно забезпечена кровоносними судинами: кожний крупний нейрон має декілька власних капілярів, а групи дрібних клітин – загальну капілярну мережу. Найбільш густа мережа судин знаходиться в корі великих півкуль (до 10% її об'єму), в окремих шарах якої середня її довжина у людини досягає 1 м на 1 мм^3 тканини мозку. Кров протікає через мозок в 5-7 разів швидше, ніж через м'язи в стані спокою. Велике значення має також можливість постійного раціонального перерозподілу кровотоку в мозку, внаслідок чого активні в даний момент часу ділянки нервової тканини отримують значно більше крові, ніж ті, що знаходяться у спокої.

Основною особливістю обміну речовин в нейроні є його висока інтенсивність і переважання аеробних процесів. Тому, хоча вага мозку по

відношенню до ваги тіла складає всього 2%, споживання ним кисню (у спокої) досягає у дорослих 20-25% від загального його споживання організмом, а у дітей – 50%. Інтенсивність утилізації O_2 знижується по мірі переходу від філогенетично молодших (передніх) відділів мозку до старіших (задніх), від кори до підкіркових структур і до базальних гангліїв. Швидкість споживання кисню на 1 грам тканини мозку складає: нейронами – 260-1080 мкмоль/год., а клітинами нейроглії – 50-200 мкмоль/год. Порушення надходження кисню неминуче призводить до незворотніх змін в діяльності нервових клітин: в спинному мозку – через 20-30 хвилин, в стовбурі головного мозку – через 15-20 хвилин, а в корі великих півкуль – вже через 5-6 хвилин. Периферичні структури нервової системи споживають всього біля 3% кисню в порівнянні з еквівалентною за вагою кількістю мозкової тканини.

Енерговитрати мозку складають $\frac{1}{6}$ – $\frac{1}{8}$ добових витрат організму людини. Інтенсивність обміну енергії в нейроні залежить від його функціонального стану, про що свідчить значення дихального коефіцієнта: у спокої він дорівнює 0,8, а при збудженні – 1,0.

В процесі катаболізму в нейронах утворюються макроергічні фосфати – АТФ і креатин-фосфат. Найбільш енергоємним процесом, споживаючим до 40% утвореного в нервових клітинах АТФ, є функціонування їх мембранної Na^+/K^+ -АТФ-ази (Na^+/K^+ -«насос»), яка забезпечує активний транспорт цих іонів через мембрану проти градієнтів концентрації, компенсуючи постійний їх потік через відповідні іонні канали мембрани при проведенні нервових імпульсів. Крім того, АТФ використовується в багатьох біосинтетичних реакціях.

Для нормальної роботи мозку необхідна постійна підтримка чіткої відповідності між рівнем функціональної активності нейронів і достатнім їй енергетичним забезпеченням. Так, зростання енергетичних потреб нервових клітин при підвищенні їх активності вимагає адекватного посилення енергоутворення (перш за все, збільшення надходження кисню і субстратів для інтенсифікації аеробних процесів). Забезпечення цієї відповідності реалізується, головним чином, на метаболічному рівні.

Внаслідок стимулюючого впливу на кровотік іонів калію та протонів, що накопичуються в позаклітинному середовищі при деполаризації клітинних мембран і проведенні нервового імпульсу, відбувається істотне

посилення локального кровотоку в активно працюючих ділянках мозку (забезпечення підвищеної доставки туди глюкози і кисню).

3.1. Обмін вуглеводів і енергозабезпечення нервової тканини в нормі та їх порушення

Зменшення співвідношення АТФ/АДФ при збудженні нейронів призводить до зростання активності ключових ферментів основних шляхів енергетичного обміну мозку – гліколізу та циклу Кребса. В мітохондріях клітин мозку практично єдиним джерелом утворення ацетил-КоА для циклу трикарбонових кислот є **окислювальне декарбоксилювання пірвіноградної кислоти** за участю ферментів піруватдегідрогеназного комплексу. Нервова тканина виявляється дуже чутливою до будь-яких порушень функціонування компонентів цього комплексу (наприклад, до виникнення дефіциту **тіамініпрофосфату** при гіпо- чи авітамінозі В₁).

Мозку людини необхідно близько 100 г глюкози на добу. Приблизно 90% утилізованої в ньому глюкози окислюється до CO₂ і H₂O за участю циклу трикарбонових кислот. За 1 хвилину в мозковій тканині вагою в 1,5 кг окислюється 75 мг глюкози, тобто 100 г тканини мозку споживають в середньому 5 мг глюкози в 1 хвилину. Концентрація глюкози в клітинах мозку складає близько 50 мг на 100 г тканини. Отже, кількість глюкози, наявна в головному мозку, достатня лише на 10 хвилин життя людини. Даний розрахунок, а також величина артеріовенозної різниці глюкози показують, що основним субстратом дихання головного мозку є глюкоза, яка постійно поступає з крові. Мембрани нервових клітин не мають рецепторів до інсуліну і вільно проникні для глюкози, тобто механізм її проникнення в ці клітини є простим переміщенням субстрату за градієнтом концент-рацій. Тому, концентрація глюкози в нейронах чітко корелює з її концентрацією в плазмі. Утилізація глюкози в них також здійснюється без участі інсуліну.

Першою реакцією залучення вільної глюкози, котра надходить до клітин мозку з крові, в різноманітні метаболічні процеси є реакція її фосфорилування, яка каталізується **гексокіназою** (в головному мозку виявлені дві з чотирьох відомих ізоформ цього ферменту). Саме таким шляхом в мозкових клітинах утворюється 90-95% **глюкозо-6-фосфату** (в інших тканинах переважна його частка з'являється в результаті

глікогенолізу та глюконеогенезу). Отже, на відміну від всіх інших тканин, в нервовій тканині для регуляції вуглеводного обміну, а відповідно і для енергоутворення, особливе значення має гексокіназна реакція. Висока швидкість споживання глюкози нервовими клітинами забезпечується, насамперед, саме роботою високоактивної гексокінази мозку. Вона відрізняється низьким значенням K_M , високою V_{max} та в 20 разів більшою активністю, ніж відповідний ізофермент інших тканин. Активність гексокінази в клітинах мозку складає 350-450 мкмолей субстрату/г/год. (для порівняння: в скелетних м'язах – 100-120 мкмолей/г/год., а в печінці всього 25-30 мкмолей/г/год.). Причому даний фермент в нейронах розташований в основному в безпосередній близькості від мітохондрій або прямо на їх зовнішній мембрані, що, на думку багатьох дослідників, забезпечує найбільш швидке і ефективне фосфорилування глюкози за рахунок АТФ, котрий синтезується в цій органелі. Разом з тим, гексокіназа мозку не є ключовим ферментом метаболізму глюкози. Ключові ферменти її метаболізму в нервовій тканині – це **фосфофруктокіназа** та **ізоцитратдегідрогеназа**. Причому, активність ізоцитратдегідрогенази максимальна навіть при нормальному рівні утилізації глюкози мозком в стані спокою, тому при підвищеному енергоспоживанні немає можливостей прискорення реакцій циклу трикарбонових кислот.

Як відомо, глюкозо-6-фосфат в подальшому може бути використаний як вихідний субстрат для декількох метаболічних процесів (рис.16). Інтенсивність його використання в тій чи іншій послідовності реакцій залежить від співвідношення активності ферментів, які конкурують за нього.

Завдяки цим та іншим механізмам регуляції функціональна активність мозку і його енергетичний обмін тісно взаємозв'язані, що дозволяє говорити про єдиний енерго-інформаційний стан головного мозку. Дослідження, проведені на клітинному, субклітинному і молекулярному рівнях, показали, що енергозабезпечуючі процеси (аеробний гліколіз, ЦТК та зв'язане з ним окислювальне фосфорилування) в клітинах нервової системи протікають за звичайною схемою, практично нічим не відрізняючись від таких в інших тканинах.

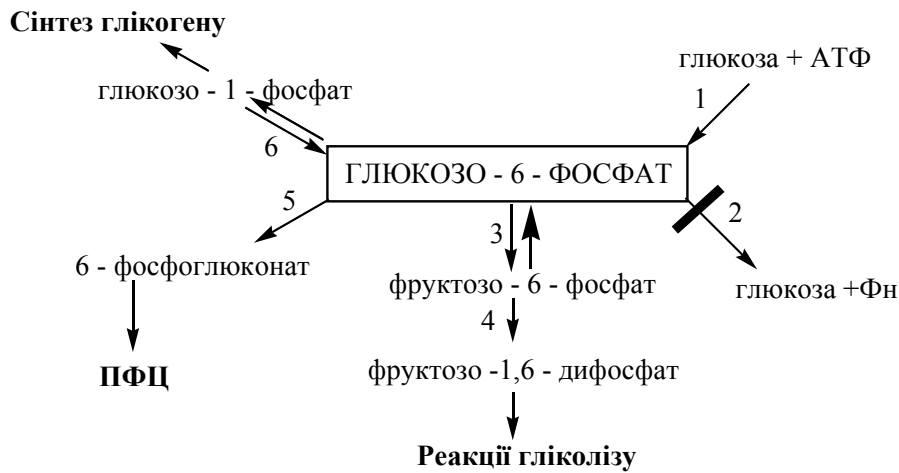


Рис. 16. Головні шляхи метаболізму глюкозо-6-фосфату (жирними стрілками позначені домінуючі в клітинах мозку шляхи його утворення та утилізації): 1 – гексокіназа; 2 – глюкозо-6-фосфатаза (відсутня у нервовій тканині); 3 – фосфогексоізомераза; 4 – фосфоглюкокіназа; 5 – глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа; 6 – фосфоглюкомутаза; ПФЦ – пентозофосфатний цикл.

Отже, специфічність енергетичного катаболізму нервової тканини полягає, головним чином, в особливостях механізмів регуляції і в характерних співвідношеннях активності ключових ферментів, що знаходяться в точках перетину різних метаболічних шляхів.

Зміни процесів енергоутворення впливають на функціональну активність мозку. Існує, зокрема, чіткий негативний зворотній зв'язок за допомогою кінцевих продуктів енергетичного обміну. Найбільш яскравим прикладом є гіпоксія, що викликає (залежно від ступеню вираженості) різні порушення роботи нервових клітин. При кисневому голодуванні мозок отримує енергію лише за рахунок процесів анаеробного гліколізу, тому припинення доступу кисню навіть на 10-15 секунд порушує енергетику нервових клітин, що в цілісному організмі виражається настанням непри-

томного стану. Мозкова тканина здібна до досить інтенсивного анаеробного гліколізу. Значення цього явища поки що недостатньо зрозуміле, адже гліколіз як джерело енергії жодною мірою не може зрівнятись за ефективністю з тканинним диханням в головному мозку. Цікаво, що в клітинах мозку, на відміну від інших тканин, біля 10% загальної активності лактатдегідрогенази виявляється в мітохондріях. Вважається, що це сприяє більш повному та ефективному використанню кінцевих продуктів гліколізу. Крім цього відомо, що в нейронах переважає

«аеробна» ізоформа лактатдегідрогенази – ЛДГ₁, а в гліальних клітинах «анаеробна» – ЛДГ₅.

В умовах гіпоксії інтенсивно протікаючі процеси катаболізму призводять до накопичення кислих продуктів. Лактат викликає більш виражені зрушення рН, ніж вуглекислота, що утворюється в результаті аеробного окислення; при цьому виниклий ацидоз в більшості випадків знижує збудливість нейронів.

Результати проведених *in vivo* досліджень з ¹⁴C-глюкозою на тваринах виявили суттєві відмінності інтенсивності різних шляхів її метаболізму в мозку та інших органах, зокрема в печінці (таблиця 8).

Утворення НАДФН, який використовується в нервовій тканині в основному для синтезу жирних кислот і стероїдів, забезпечується порівняно високою швидкістю протікання в ній глюкозомонофосфатного шляху розпаду глюкози.

Таблиця 8. Інтенсивність окремих шляхів метаболізму глюкозо-6-фосфату в головному мозку та печінці

Метаболічний шлях	Частка глюкозо-6-фосфату (%%)	
	мозок	печінка
Аеробний гліколіз та ЦТК	80-90	20
Синтез глікогену	5-7	20-25
Утворення вільної глюкози	сліди	до 50
Пентозофосфатний шлях	2-3	5-10
Інші реакції	до 5	5-10

Пентозофосфатний шлях метаболізму глюкози як джерело **НАДФН**, необхідного для синтезу специфічних ліпідів (перш за все при мієлінізації волокон), а також **фосфопентоз** для нуклеотидів та нуклеїнових кислот, відіграє досить важливу роль в період формування нервової тканини. В зрілому мозку відносно висока активність ключових ферментів цього шляху спостерігається лише в нейроглії.

3.2. Метаболізм амінокислот і білків в різних відділах нервової системи в нормі та його порушення

Особливості обміну білків. Сучасне уявлення про динамічний стан білків в нервовій тканині було встановлене завдяки дослідженням зі застосуванням методів радіоізотопної індикації (А.В. Палладін, Д. Ріхтер, А. Лайта та інші). Починаючи з кінця 50-х двадцятого століття, при вивченні метаболізму білків використовувалися різні С-, Н- чи S-мічені попередники їх біосинтезу. При цьому було показано, що білки та амінокислоти в головному мозку дорослої тварини метаболізують, загалом, інтенсивніше, ніж в інших органах і тканинах. Виявлено, що білки головного мозку знаходяться в стані активного оновлення, про це свідчить швидке включення радіоактивно мічених амінокислот в їх молекули. Проте в різних відділах мозку швидкість синтезу та розпаду білкових молекул неоднакова. Білки сірої речовини півкуль великого мозку і білки мозочка відрізняються особливо великою швидкістю оновлення. В ділянках мозку, багатих провідниковими структурами (біла речовина мозку), швидкість синтезу і розпаду білкових молекул менша. При різних функціональних станах ЦНС наступають зміни в інтенсивності оновлення білків. Так, при дії на організм тварин збуджуючих агентів (фармакологічні засоби чи електричний струм) в головному мозку посилюється інтенсивність обміну білків. Під впливом наркозу швидкість розпаду та синтезу білків знижується. Збудження нервової системи супроводжується підвищенням вмісту амоніаку в нервовій тканині. Це явище спостерігається як при подразненні периферичних нервів, так і при подразненні безпосередньо мозку. Вважають, що утворення амоніаку при збудженні відбувається, насамперед, за рахунок дезамінування АМФ.

Діяльний стан нейронів завжди супроводжується зростанням кількості білків та РНК, при гальмівних же станах і стомленні нейронів вміст цих речовин зменшується. В процесі відновлення все повертається до початкового рівня або навіть перевищує його. Частина синтезованого в нейроні білка компенсує його витрати в тілі клітини під час діяльності, а інша частина переміщується по аксону (зі швидкістю близько 1-3 мм в добу) і, ймовірно, бере участь в біохімічних процесах в синапсах.

Були проведені численні дослідження по вивченню відмінностей інтенсивності метаболізму сумарних та індивідуальних білків за допомогою мічених попередників. У досліджах *in vivo* при використанні ^{14}C -глутамату показано, що він в 4-7 разів інтенсивніше включається в синтез білків сірої речовини, ніж білої. В усіх випадках інтенсивність обміну сумарних білків сірої речовини великих півкуль мозку і мозочка виявилася значно вищою, ніж білої речовини тих же відділів мозку, який би попередник не застосовувався при дослідженні. При цьому відмінність інтенсивності обміну сумарних білків сірої речовини в порівнянні з білками білої речовини має місце при різних функціональних станах організму.

Вивчалися також відмінності в інтенсивності включення мічених попередників в сумарні білки центральною та периферичною нервовою системою. Виявилось, що, не дивлячись на істотні відмінності в складі, метаболізмі та функціональній діяльності різних відділів ЦНС і периферичної нервової системи (ПНС), а також на складність і гетерогенність білків, що входять до їх складу, сумарні білки ЦНС оновлюються значно інтенсивніше, ніж сумарні білки ПНС.

Вища інтенсивність оновлення білків характерна для філогенетично більш молодих та функціонально активніших структурних утворень мозку.

На фоні загалом високої оновлюванності білків мозку особливої уваги заслуговують небагато досить інертних білків. До них відносяться гістони нейронів неокортекса – катіонні білки хроматину. В дорослому організмі нейрони неокортекса не розмножуються, і, відповідно до цього, й темп оновлення гістонів в цих клітинах дуже незначний, середньостатистичні терміни оновлення половини молекул деяких фракцій гістонів вимірюються десятками діб.

В головному мозку відсутні абсолютно інертні білки, а індивідуальні білки та білкові комплекси нейронів зазнають безперервної перебудови, пов'язаної з їх участю у функціональній діяльності нейронів і нейроглії. Крім синтезу та розпаду цілих білкових молекул відбуваються зміни в їх структурі, зокрема, при амінуванні та дезамінуванні білків мозку. Їх слід розглядати як часткове оновлення окремих фрагментів білкової молекули.

Особливості обміну амінокислот. В досліджах *in vivo* при застосуванні в якості попередника рівномірно міченої ^{14}C 1-6-глюкози виявилось, що за інтенсивністю утворення за рахунок неї амінокислот органи можна розташувати в наступному порядку:

головний мозок > кров > печінка > селезінка і легені > м'язи.

Аналогічна картина спостерігалась при використанні й інших мічених попередників. Показано, що з ^{14}C -ацетату в головному мозку інтенсивно синтезується вуглецевий скелет амінокислот, особливо моноамінодикарбонових кислот і, перш за все, **глутамату**; з моноаміномонокарбонових кислот достатньо інтенсивно утворюються **гліцин, аланін, серин** та ін.

Амінокислоти (за винятком незначної кількості тих, що перетворюються при дез- і трансамінуванні в проміжні метаболіти циклу Кребса) й інші неуглеводні компоненти не можуть служити джерелом енергії в нейронах, оскільки в них відсутній глюконеогенез. Вони застосовуються головним чином у специфічних реакціях, які не є однаковими для всіх амінокислот.

Глутамінова кислота по праву займає центральне місце в обміні амінокислот мозку. Перш за все, вона інтенсивно використовується в реакціях трансамінування та тісно зв'язана з проміжними метаболітами циклу трикарбонових кислот. Крім того, глутамат приймає безпосередню участь в тимчасовому знешкодженні амоніаку (утворення глутаміну), в синтезі глутатіону – одного з компонентів антиоксидантної системи організму та гальмівного нейромедіатору ГАМК (гама-аміномасляної кислоти). Утворюється глутамат зі свого кето-аналогу – α -кетоглутарової кислоти в ході реакцій трансамінування. Вони протікають в тканині мозку з великою швидкістю. Велике витрачання α -кетоглутарату компенсується за рахунок утворення з аспарагінової кислоти іншого метаболіту циклу трикарбонових кислот – оксалоацетату. ГАМК в результаті декількох реакцій також може бути перетвореною на щавелевооцтову кислоту. Так формується **ГАМК-шунт**, наявний в тканинах головного та спинного мозку (рис17).

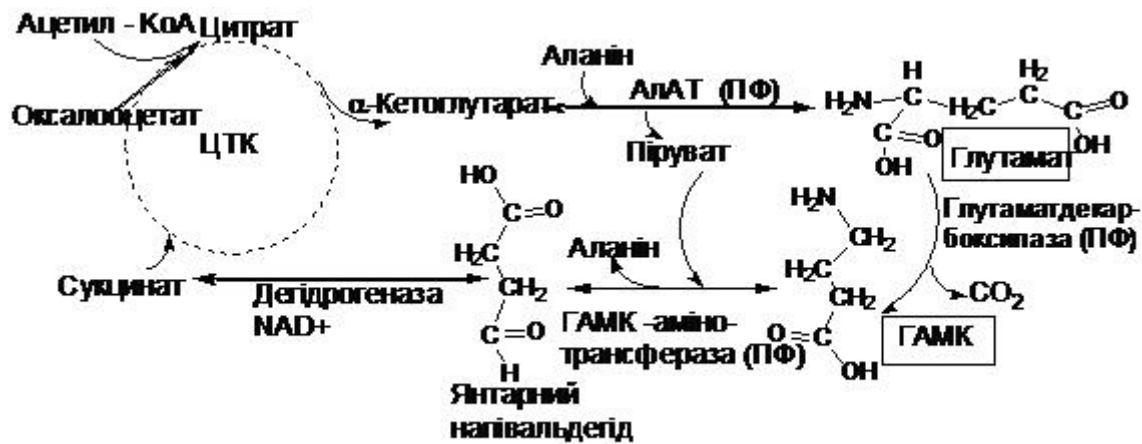


Рис.17. Реакції ГАМК-шунту в нервовій тканині: АлАТ – аланінамінотрансфераза; ПФ – піридоксальфосфат.

Тому вміст ГАМК, як проміжного метаболіту циклічного процесу, в нервовій тканині значно вищий, ніж в інших. На утворення ГАМК тут використовується до 20% від загальної кількості глутамату.

Велике значення для нормального функціонування мозку мають сірковмісні амінокислоти – **метіонін** та **цистеїн**. Так **S-аденозилметіонін** (активна форма метіоніну) є джерелом лабільних метильних груп, необхідних для синтезу ацетилхоліну, лецитину, метилування катехоламінів (рис.18), гістаміну, нуклеїнових кислот. S-аденозил-метіонін в реакціях трансметилування перетворюється в **гомоцистеїн**, який, взаємодіючи з серином, утворює **цистатіонін** – проміжну речовину обміну сірки, необхідну для синтезу **сульфатидів** та **сульфатованих глікозаміногліканів** мозку. Генетично детермінована недостатність **цистатіонінсинтази** – причина **гомоцистінурії**, другої за частотою аміноацидурії (після фенілкетонурії), яка супроводжується важкими нервовими розладами. Продукт окислення та декарбоксілювання іншої сірковмісної амінокислоти **цистеїну** – **таурін** виконує функції гальмівного нейротрансміттера шляхом впливу на транспорт кальцію через мембрани.

90% усього фенілаланіну перетворюється у нервовій тканині у тирозин, який застосовується як попередник синтезу нейромедіаторів: ДОФА, дофаміну, норадреналіну та адреналіну (рис.18). При цьому велике значення має присутність спеціальних речовин: вітаміну піридоксину (реакції декарбоксілювання, рис.18), S-аденозилметіоніну (рис.18), тетрагідробіоптерину (* рис.18). Генетичні порушення цих

метаболических шляхів супроводжуються розвитком різноманітних порушень ЦНС, прикладами яких є класична фенілкетонурія (1) і хвороба Паркінсона (2).

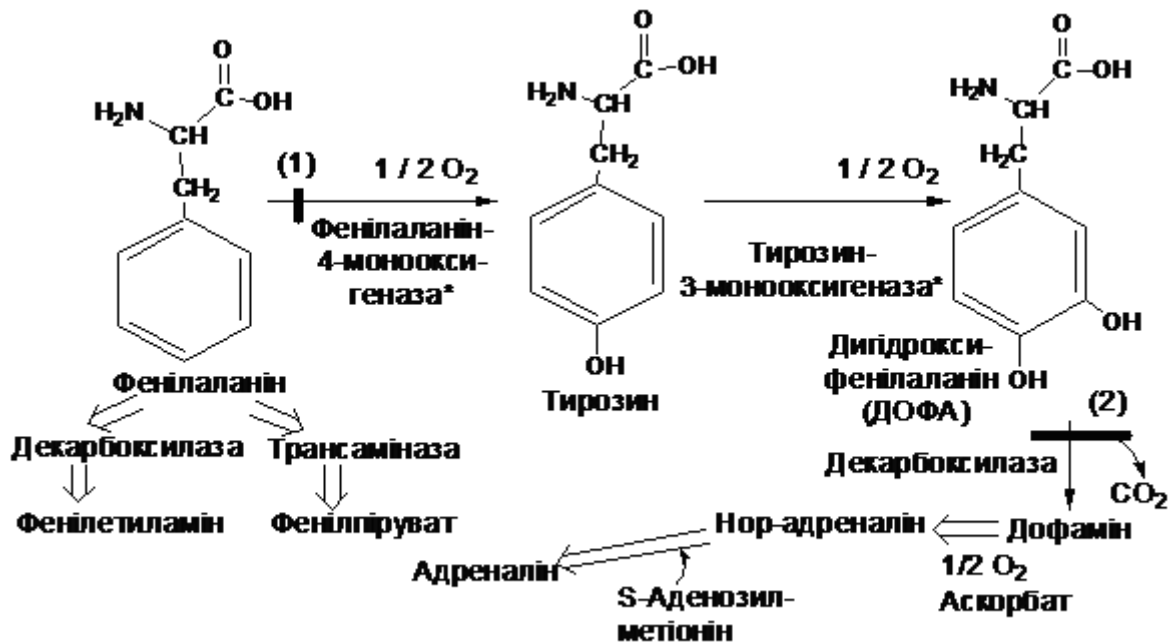


Рис.18. Основні перетворення фенілаланіну та тирозину у нервовій тканині.

Обмін триптофану у нервовій тканині є також особливим тому, що ця амінокислота являється попередником серотоніну, триптаміну, мелатоніну (рис.19) і додатковим джерелом коферменту НАД⁺, синтез якого відбувається досить інтенсивно у нейронах головного мозку в умовах дефіциту нікотинової кислоти або в умовах дії емоційного стресу на організм людини.

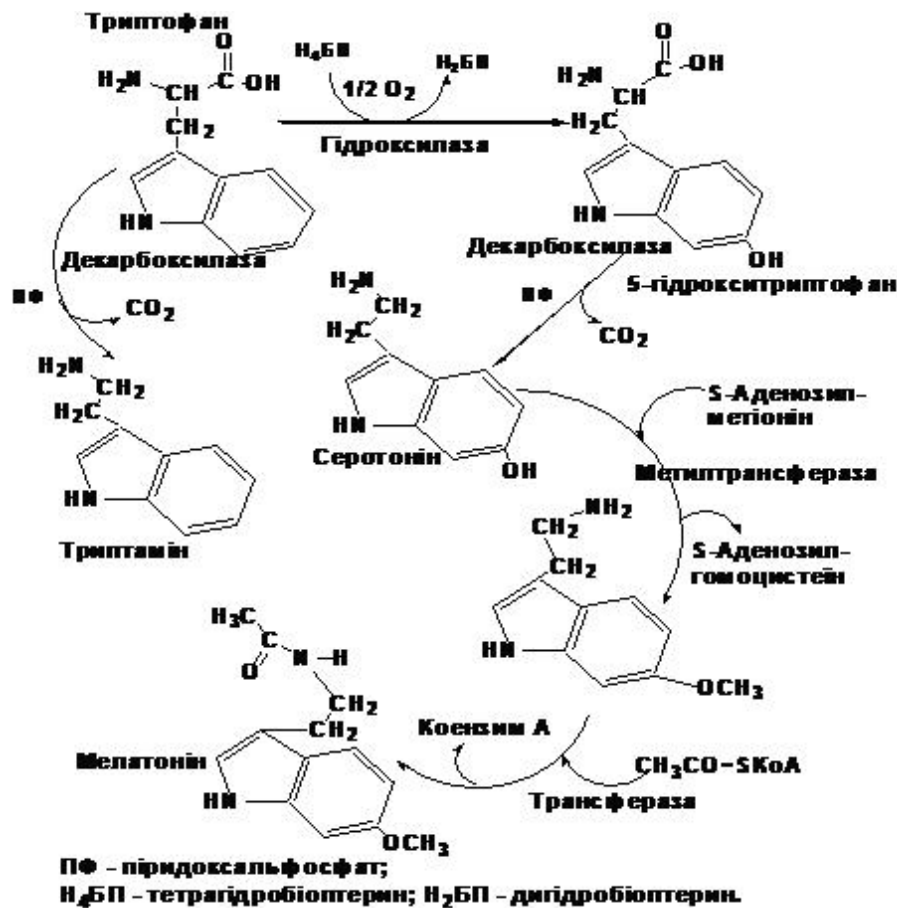


Рис.19. Основні перетворення триптофану в нервовій тканині.

Порушення амінокислотної рівноваги при різних патологічних станах інтенсивно досліджується з середини минулого століття. Так наприклад, показано, що при печінковій недостатності в плазмі крові зменшується концентрація **амінокислот з розгалуженим бічним ланцюгом** (валіну, лейцину й ізолейцину) та збільшується вміст **ароматичних амінокислот** (**фенілаланіну, тирозину, триптофану**), а також метіоніну. Відомий так званий коефіцієнт Фішера – співвідношення сироваткових концентрацій амінокислот з розгалуженим бічним ланцюгом та ароматичних амінокислот. В нормі він складає не менше 3,5, а при печінковій недостатності суттєво знижується. В умовах фульмінантної печінкової недостатності загальний вміст амінокислот з розгалуженим бічним ланцюгом в організмі може не змінюватися, але підвищується вміст амінокислот ароматичної будови внаслідок масивних некрозів печінки. Амінокислоти з розгалуженим бічним ланцюгом і ароматичні амінокислоти мають спільний канал перенесення їх через гематоенцефалічний бар'єр, тому в зазначених умовах переміщення

ароматичних амінокислот з крові в головний мозок збільшується. Крім того, їх проникнення в головний мозок полегшує порушення функціональної цілісності гематоенцефалічного бар'єру внаслідок гіперамоніємії та накопичень глутамату в астроцитах.

У здорової людини ароматичні амінокислоти, як відомо, служать попередниками збуджуючих медіаторів в головному мозку – катехоламінів і серотоніну. Проте в умовах надмірного накопичення фенілаланіну, тирозину та триптофану в клітинах мозку починають синтезуватись так звані псевдонейротрансміттери, зокрема **октопамін** (утворюється з тирозину) та **фенілетиламін** (утворюється з фенілаланіну), для яких не властива збуджуюча дія.

Активна утилізація біогенних амінів в нервовій тканині, що утворюються з амінокислот в наслідок реакцій декарбоксилування, супроводжується продукцією амоніаку. Тому питання його утилізації є важливим для підтримки нормального рН цитоплазми нейронів. До цих пір незрозумілою залишається наявність в мозку практично повного набору ферментів орнітинового циклу, за винятком карбамоїлфосфатсинтази, внаслідок чого сечовина тут не утворюється.

Основні шляхи утилізації амоніаку у нервовій тканині – це утворення глутамату з альфа-кетоглутарату (за умов дії глутаматдегідрогенази) та синтез аспарагіну і глютаміну (рис.20).

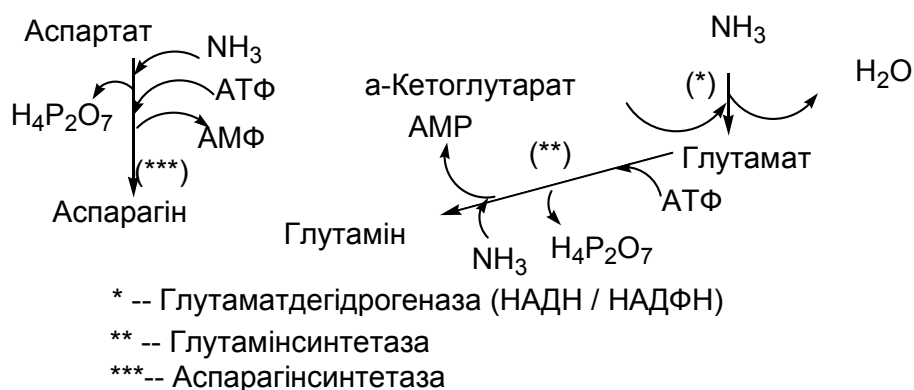


Рис. 20. Шляхи утилізації амоніаку в нейронах головного мозку.

3.3. Метаболізм ліпідів та його порушення

Ліпіди нервової тканини також постійно оновлюються. Швидкість їх оновлення різна, але в цілому досить низька. Деякі ліпіди (холестерин, цереброзиди, фосфатиділетаноламіни, сфінгомієліни) обмінюються повільно – протягом місяців і навіть років. Виняток становлять фосфатиділхоліни і, особливо, фосфатиділінозити (містять гліцерин,

фосфат, спирт інозитол, жирні кислоти) – вони обмінюються дуже швидко (за декілька діб). Синтез цереброзидів і гангліозидів протікає з великою швидкістю в період мієлінізації волокон в мозку, що розвивається. У дорослих майже всі цереброзиди (до 90 %) знаходяться в мієлінових оболонках, а гангліозиди – в нейронах.

Сфінголіпіди, особливо гангліозиди та цереброзиди, відіграють надзвичайно важливу роль в процесах комунікації нервової клітини з оточуючим її середовищем. Є чисельні докази участі цих ліпідів в передачі сигналів через клітинну мембрану. Структура сфінголіпідів та їх локалізація повністю відповідають зазначеній функції: ліпофільною частиною (церамідом) вони міцно сполучені з ліпідними компонентами мембран, а гідрофільна їх частина (вуглеводна) розташована на зовнішній поверхні клітин. Велика варіабельність саме вуглеводної частини робить сфінголіпіди носіями специфічності та інформації. Сфінголіпіди є похідними аміноспирту **сфінгозину**, який активно синтезується нервовими клітинами з **пальмітоїл-КоА** та **серину**. **N-ацилсфінгозин (церамід)** – вихідний субстрат для подальшого синтезу різних гангліозидів та цереброзидів – утворюється шляхом взаємодії аміногрупи сфінгозину з відповідним **ацил-КоА**.

В нервовій тканині серед цереброзидів та їх сульфоефірів (сульфатидів) переважають галактоцераміди (рис. 21), особливо багато їх в білій речовині, мембранах аксонів та мієліні. Галактоцераміди та галактосульфатиди найбільш активно синтезуються при мієлінізації волокон, а гангліозиди – при диференціації нейронів.

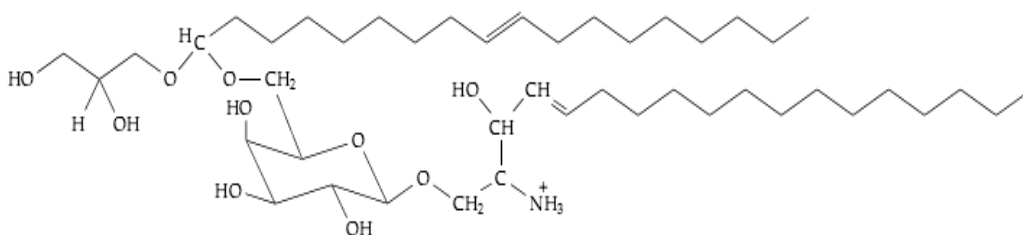


Рис.21. Структура галактоцераміду

Гангліозиди переважно знаходяться в сірій речовині, в клітинах. Варіабельність їхньої олігосахаридної компоненти допускає теоретичну можливість існування дуже великої кількості гангліозидів, але на даний час їх відомо близько 15, найбільш досліджені з них – G_{M1} , G_{D1a} , G_{D1b} та G_{T1} , номенклатура яких означає: G – гангліозид, M, D, T, Q, P – моно-, ди-

, три-, тетра- чи пента-сіаловмісний (за кількістю молекул N-ацетилнейрамінової кислоти), цифра 1 свідчить про наявність повної вуглеводної структури з кінцевою галактозою, цифра 2 – це перший продукт деградації, цифра 3 – другий і т.д., літери **a**, **b**, **c** вказують на особливості приєднання молекул сіалової кислоти до олігосахаридного залишку (рис. 22):

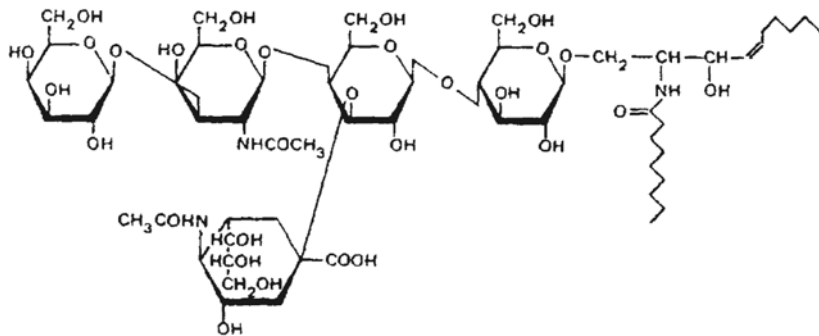


Рис. 22. Структура моносіалогангліозиду головного мозку G_{M1}

Біосинтез гангліозидів з кераміду відбувається шляхом послідовного приєднання до нього активованих уридиндифосфатом залишків моносахаридів за допомогою відповідних мембранозв'язаних глікозилтрансфераз, функціонуючих в вигляді поліферментних комплексів. Це досить рідкісний приклад **безматричного синтезу олігомерних молекул**, правильна послідовність компонентів яких визначається не кодом матриці, а відповідним розташуванням ферментів на мембрані (рис. 23).

Біологічна роль та значення сфінголіпідів нервової тканини:

- вони є рецепторами зовнішніх сигналів, в т.ч. деяких небезпечних бактеріальних токсинів. Токсин ботулізму, наприклад, зв'язується переважно з гангліозидом G_{T1} та глікопротеїнами синаптичних мембран, блокуючи секрецію медіаторів, а токсин правця – з гангліозидом G_{D1a} .
- разом з глікопротеїнами відповідають за специфічність клітинної поверхні, розпізнавання та адгезію клітин (доказом цього є зміни складу гангліозидів трансформованих вірусами клітин)
- мають важливе значення для встановлення «правильних» міжклітинних зв'язків при формуванні нервової тканини

- приймають участь в функціонуванні зрілої нервової тканини, зокрема в синаптичній передачі сигналів, в реакціях адаптації та пристосування

- деякі з гангліозидів виявляють помірні властивості гаптенів і тому можуть бути задіяними в певних алергічних та імунологічних процесах

- зв'язують катіони та інші позитивно заряджені ліганди внаслідок наявності в їх складі негативно зарядженої ацетилнейрамінової кислоти (гангліозиди).

Катаболізм гангліозидів теж відбувається постадійно (в зворотньому відносно їх синтезу напрями) за участю лізосомальних **глікозидаз** та **нейрамінідази**. Порушення активності зазначених ферментів – причина деяких видів хвороб накопичення (сфінголіпідозів та гангліозидозів):

Хвороба Німана-Піка виникає при генетичному дефекті сфінгомієлінази (рис. 23, 1), це спричиняє накопичення сфінгомієліну у нервовій тканини.

Хвороба Гоше обумовлена генетичним дефектом β -глюкоцереброзидази, яка здійснює гідроліз надлишкового глюцереброзиду, утворюючи глюкозу і керамид у лізосомах нейронів (рис. 23, 2). Ця хвороба асоціюється з накопиченням глюцереброзиду у нервовій тканини.

Метахроматична лейкодистрофія виникає у пацієнтів з генетичним дефектом лізосомального ферменту, який здійснює гідроліз сульфатидів (рис. 23, 3).

Хвороба Краббе асоціюється з генетичним дефектом β -галактоцереброзидази, цей дефект спричиняє акумуляцію галактоцереброзидів у нервовій тканини.

Ліпідози асоціюються зі різноманітними мутаціями генів лізосомальних ферментів, які необхідні для деградації гангліозидів. Найбільш вивчені хвороби - **G_{m1}-гангліозидоз** та **хвороба Тея-Сакса**.

G_{m1}-гангліозидоз це хвороба, яка асоціюється з накопиченням у нервовій тканини G_{m1}-гангліозиду, глікопротеїнів та мукополісахарида кератин сульфату внаслідок дефіциту β -галактозидази.

Хвороба Тея-Сакса виникає в наслідок дефіциту лізосомального ферменту гексоамінідази А, яка здійснює гідроліз G_{m2}-гангліозидів з утворенням термінального N-ацетилгалактозоаміну. Дефіцит ферменту спричиняє накопичення гангліозидів у нервовій тканині.

Оскільки головна локалізація зазначених ліпідів – клітини нервової тканини, то всі ці захворювання з самих ранніх етапів проявляються важкими розладами діяльності ЦНС.

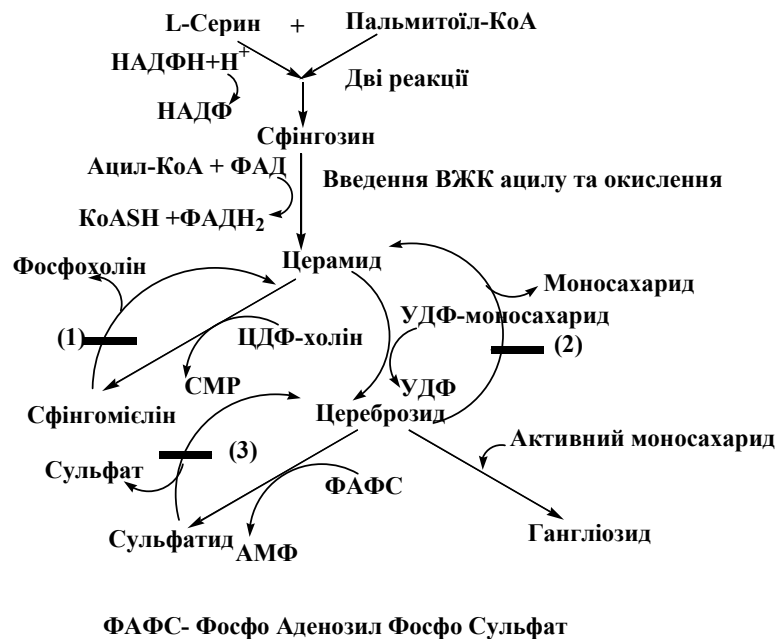


Рис. 23. Загальна схема синтезу гангліозидів

Метаболізм мембранних ліпідів має важливе значення в рецепції зовнішнього хімічного сигналу та в трансформації його у внутрішньоклітинний ефект. Так, наприклад, розщеплення багатьох фосfolіпідів призводить до вивільнення *арахідонової кислоти* та активації синтезу *простагландинів*, *тромбоксанів* та *лейкотриєнів*, а сульфоцереброзиди відіграють певну роль в рецепції опіоїдів та деяких інших біологічно-активних речовин.

Певні нейромедіатори після взаємодії зі специфічними рецепторами активують фермент **фосфоліпазу С**, яка каталізує розщеплення зв'язку в **фосфатиділінозиті** між гліцерином та залишком фосфату, внаслідок чого утворюється **фосфоінозитол** і **диацилгліцерин**. Ці речовини є регуляторами внутрішньоклітинного метаболізму. Так, диацилгліцерин активує **протеїнкіназу С**, а фосфоінозитол викликає підвищення концентрації **Ca²⁺**. Іони кальцію впливають на активність внутрішньоклітинних ферментів і беруть участь в роботі скоротливих елементів нервових клітин (мікрофіламентів), забезпечуючи пересування різних речовин в тілі нервової клітини та аксоні (особливо в період його росту). Протеїнкіназа С бере участь в реакціях фосфорилування різноманітних білків всередині нервових клітин.

Деякі ліпіди виконують захисну функцію. Так наприклад, гангліозиди є дуже активними **антиоксидантами** – інгібіторами перекисного окислення. При пошкодженні тканини мозку вони сприяють її репарації.

В тканині головного мозку дорослої людини міститься багато холестерину (близько 25 грам). У новонароджених в головному мозку всього 2 грами холестерину; кількість його різко зростає в перший рік життя (приблизно в 3 рази), при цьому біосинтез холестерину відбувається в самій мозковій тканині. У дорослих людей утворення холестерину в головному мозку різко зменшується (низька активність **β -гідрокси- β -метилглутарил-КоА-редуктази** – ключового ферменту його синтезу). Основна частина холестерину в зрілому мозку знаходиться в неестерифікованому стані, ефіри холестерину виявляються у відносно високій концентрації лише в ділянках активної мієлінізації.

4. МОЛЕКУЛЯРНІ ОСНОВИ ГЕНЕРАЦІЇ, ПРОВЕДЕННЯ ТА ПЕРЕДАВАННЯ НЕРВОВИХ ІМПУЛЬСІВ

4.1. Хімічні основи виникнення та проведення імпульсів

Розглянемо хімічні основи виникнення і підтримки біоелектричних потенціалів (потенціалу спокою та потенціалу дії). Більшість дослідників дотримуються думки, що явища електричної поляризації клітини обумовлені нерівномірним розподілом іонів K^+ і Na^+ по обидві сторони клітинної мембрани. Мембрана володіє вибірковою проникністю: більшою для іонів K^+ і значно меншою для іонів Na^+ . Крім того, в нервових клітинах існує механізм, що підтримує внутрішньоклітинний вміст йонів натрію на низькому рівні всупереч градієнту концентрації. Цей механізм отримав назву натрієвого насоса.

За певних умов можливе різке підвищення проникності мембрани для іонів Na^+ .

В стані спокою внутрішня сторона клітинної мембрани заряджена електронегативно по відношенню до зовнішньої поверхні. Пояснюється це тим, що кількість іонів Na^+ , що «викачуються» з клітини за допомогою натрієвого насоса, не цілком точно врівноважується надходженням в клітину іонів K^+ . Частина катіонів натрію утримується внутрішнім шаром аніонів на зовнішній поверхні клітинної мембрани. Таким чином, на

мембранах нервових клітин за рахунок роботи спеціальних АТФ-залежних «насосів» утворюється та підтримується трансмембранна різниця електричних потенціалів; ці мембрани електрично збудливі.

При збудженні, викликаному тим чи іншим агентом, селективно змінюється проникність мембрани нервової клітини (аксона): збільшується для іонів Na^+ (приблизно у 500 разів) і залишається незмінною для іонів K^+ . В результаті іони Na^+ спрямовуються всередину клітини. Компенсуючий потік іонів K^+ , що прямує з клітини, дещо запізнюється. Це призводить до виникнення негативного заряду на зовнішній поверхні клітинної мембрани. Внутрішня поверхня мембрани набуває позитивного заряду; відбувається перезарядка клітинної мембрани (зокрема, мембрани аксона, тобто нервового волокна), і виникає **потенціал дії** (або **спайк**). Тривалість спайка не перевищує 1 мсек. Він має висхідну фазу, пік і нисхідну фазу. Нисхідна фаза (падіння потенціалу) пов'язана з наростаючим переважанням виходу іонів K^+ з клітини порівняно з надходженням туди іонів Na^+ – мембранний потенціал повертається до норми.

Після проведення імпульсу в клітині відновлюється **стан спокою**. У цей період іони Na^+ , що увійшли до нейрону при збудженні, замінюються на іони K^+ . Це переміщення здійснюється проти градієнта концентрації, оскільки іонів Na^+ в зовнішньому середовищі, що оточує нейрони, набагато більше, ніж в клітині після моменту її збудження. Рух іонів Na^+ проти градієнта концентрації, як наголошувалося, забезпечується натрієвим насосом, для роботи якого необхідна енергія АТФ. Врешті решт, все це призводить до відновлення початкових градієнтів концентрацій катіонів калію та натрію відносно мембрани, і нервова клітина стає готовою до реагування на наступний імпульс збудження. Пригадаємо, що мієлінові мембрани, які утворюються шванновськими клітинами, «закутують» нервові волокна і служать електричним ізолятором. Цей ізоляційний шар покриває більшість нервових волокон і сильно прискорює розповсюдження електричної хвилі (сигналу); при цьому іони входять в клітину і виходять з неї тільки в тих місцях, де ізолятор відсутній. Як зазначалось вище, мієлінова оболонка складається з фосфоліпідів (зокрема сфінгомієліну), глікосфінголіпідів, холестерину, а також білків. Деякі захворювання, наприклад розсіяний

склероз, характеризуються демієлінізацією та порушенням проведення нервових імпульсів. Іншим не менш важливим процесом для нервової тканини є передача нервового імпульсу від однієї нервової клітини до іншої або дія на клітини ефektorного органу, яка відбувається за допомоги синапсів.

4.2. Будова та принципи функціонування синапсів

Синапс – це функціональний контакт спеціалізованих ділянок плазматичних мембран двох збудливих клітин (грецьк. *σύναψις* від *συνάπτειν* — обіймати, пожимати руку). Перша клітина в усіх синапсах (це завжди нейрон) називається пресинаптичною, друга – постсинаптичною. У головному та спинному мозку нейрони утворюють синапси з великою кількістю інших нейронів, а в периферичній нервовій системі з ефektorними клітинами. Синапс складається з пресинаптичного закінчення, в якому знаходиться велика кількість везикул з нейротрансмітером, пресинаптичної мембрани, синаптичної щілини шириною 10-50 нм і постсинаптичної мембрани з білками-рецепторами. Мембрани клітин в місці контакту мають потовщення у вигляді бляшок. Нервовий імпульс, переміщуючись по аксону, досягає пресинаптичної мембрани, але він не в змозі подолати виниклу перед ним перешкоду – синаптичну щілину. Тому тут електричний сигнал перетворюється в хімічний (зустрічаються, але набагато рідше, не у ссавців, еволюційно більш ранні електричні синапси шириною всього 2 нм).

Пресинаптична мембрана містить спеціальні каналні білки, подібні до білків, що формують натрієві канали в мембрані аксона. Вони реагують на мембранний потенціал, змінюючи свою конформацію і формуючи кальцієві канали. В результаті іони Ca^{2+} проходять через пресинаптичну мембрану в нервовому закінченні по градієнту концентрацій, який створюється роботою так званого кальцієвого насоса – Ca^{2+} -залежної АТФази. Підвищення концентрації Ca^{2+} в нервовому закінченні призводить до злиття 200-300 заповнених відповідним хімічним посередником (нейротрансмітером) везикул, що є там, з плазматичною мембраною. Далі шляхом екзоцитозу нейротрансмітер секретується в синаптичну щілину і взаємодіє з рецепторними білками, розташованими на поверхні постсинаптичної мембрани (рис. 24).

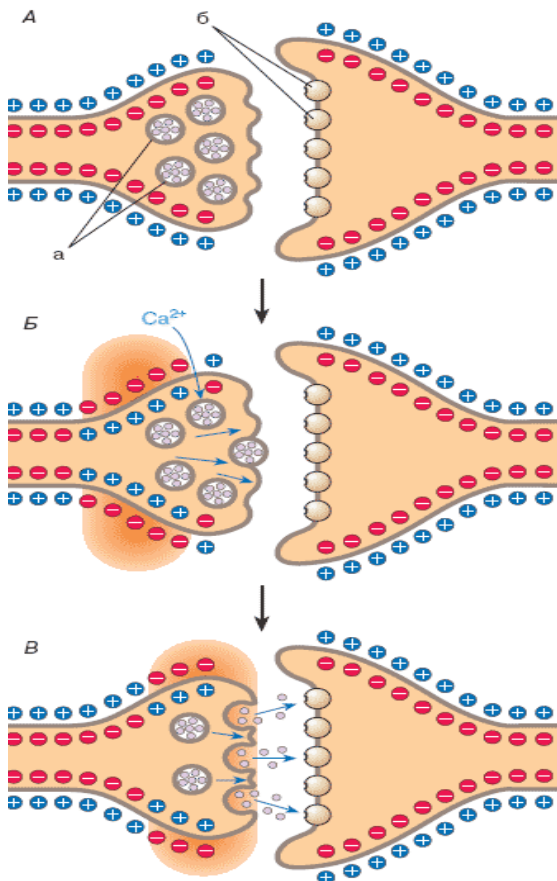


Рис. 24. Звільнення нейротрансмітера з везикул і його вихід у синапс.

А - стан спокою: а - везикули нейротрансмітера, б - його рецептори;

Б - прихід в нервово закінчення потенціалу дії і викликаний ним транспорт іонів Ca^{2+} ;

В - звільнення нейротрансмітера з везикул в синапс з подальшою взаємодією з рецепторами постсинаптичної клітини.

Серед молекулярних механізмів, які призводять до розвитку збудження або гальмування, можна виділити наступні (рис. 25):

а) **До виникнення збуджуючого постсинаптичного потенціалу приводять:**

1. **Відкриття натрієвих каналів**, яке дозволяє великій кількості катіонів натрію ввійти в постсинаптичну клітину. Це зміщує внутрішньоклітинний мембранний потенціал в позитивному напрямку, наближаючи його до порогового для збудження рівня. Це найбільш розповсюджений спосіб виникнення постсинаптичного збуджувального потенціалу.

2. **Зниження провідності через хлорні або калієві канали** (або одночасно через ті й інші) зменшує дифузію негативно заряджених іонів Cl^- всередину постсинаптичного нейрона та дифузію позитивно заряджених іонів K^+ назовні. У будь-якому випадку результатом буде підтримка більш позитивного, ніж у нормі, мембранного потенціалу, що сприяє збудженню.

3. **Різні зміни внутрішньоклітинного метаболізму** постсинаптичного нейрона, що ведуть до порушення клітинної активності

та, в деяких випадках, до збільшення числа збуджуючих або зменшення числа гальмівних мембранних рецепторів.

б) До виникнення гальмівного постсинаптичного потенціалу приводять:

1. **Відкриття каналів для іонів хлору** в постсинаптичній мембрані нейрона, яке дозволяє даним аніонам швидко дифундувати ззовні в постсинаптичний нейрон, збільшуючи таким чином величину негативного заряду всередині нього. Це гальмівний ефект.

2. **Збільшення провідності мембрани для іонів калію** дозволяє позитивним іонам дифундувати назовні, що також призводить до збільшення величини негативного заряду всередині нього. Тому це теж є гальмівним ефектом.

3. Активація певних ферментів, котрі відповідають за клітинні метаболічні функції, які збільшують число гальмівних рецепторів або зменшують кількість збуджуючих синаптичних рецепторів. Сприйняття, перетворення, посилення і передача сигналу в постсинаптичну клітину (а при необхідності, і в її органели) здійснюється спеціальними сигнал-трансдукторними системами.

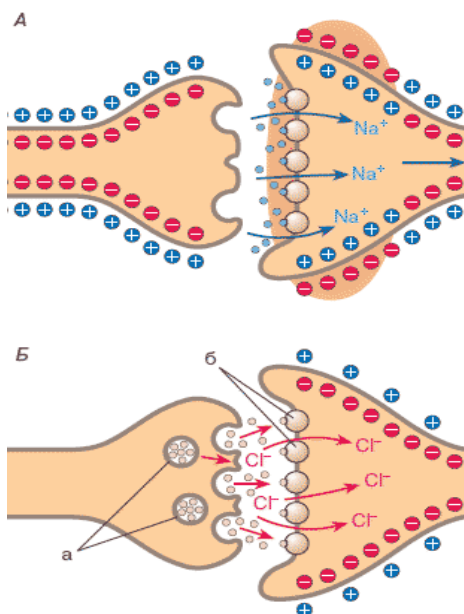


Рис. 25. Приклади наслідків взаємодії нейромедіатора з рецепторами постсинаптичної клітини: **А** - відкриття збуджуючим медіатором Na^+ -каналів постсинаптичного нейрона з його деполаризацією та генерацією в ньому потенціалу дії;

Б - відкриття гальмівним медіатором Cl^- -каналів постсинаптичного нейрона з його гіперполяризацією, а - везикули ГАМК або гліцину, б - рецептори.

В одних випадках ними являються регуляторні субодиниці швидких іонних (Na^+ або Cl^-) каналів, в інших – набагато складніші комплекси, що включають ГТФ-залежні G-білки, мембранні ферменти, Ca^{2+} - чи K^+ -

канали, вторинні посередники та каскад взаємозв'язаних між собою протеїназ (таблиця 9).

Таблиця 9. Загальна схема функціонування головних сигнал-трансдукторних систем

	Системи вторинних посередників			
	ц-АМФ	інозитол-трифосфат	арахідонова кислота	ц-ГМФ
Приклади рецепторів та медіаторів	норадреналін ($\alpha_2, \beta_1, \beta_2$) ацетилхолін (M_2)	норадреналін (α_1)	гістамін (H_1)	–
Первинний посередник	G_s (β_1, β_2) G_i (α_2, M_2)	G_q	–	–
Первинний ефектор	аденілатциклаза	фосфоліпаза С	Фосфоліпаза A_2	гуанілатциклаза
Вторинний посередник	ц-АМФ	інозитол-1,4,5-трифосфат і діацилгліцерол	Арахідонова кислота	ц-ГМФ
Вторинний ефектор	Протеїназа А	вивільнення Ca^{2+} з внутрішньоклітинних депо; протеїназа С	A_1, A_{2a}, A_{2b}, A_3	Протеїназа Г

Ще в 1979 р. Еклс та подружжя Мак-Гір запропонували ефекти класичних швидких нейротрансмітерів називати іонотропними, оскільки вони безпосередньо впливають на іонні канали синаптичних мембран, а «повільні» ефекти – метаботропними, припускаючи, що вони призводять до певних змін метаболічних процесів в постсинаптичному нейроні (дивись п. 4.2.1., рис.15). В 1980 р. це було підтверджено Грінгардом із співробітниками, котрі виявили, що взаємодія дофаміну з відповідними мембранними рецепторами підвищує в клітині вміст вторинного посередника (цАМФ), що призводить до активації протеїнази А, яка фосфорилує багато внутрішньоклітинних білків. Серед них, зокрема,

були виявлені й мембранні білки різних іонних каналів, котрі контролюють збудливість нейронів і забезпечують генерацію та передачу ними нервових імпульсів. Це означало, що дофамін, як і інші нейротрансмітери метаботропних рецепторів, таким чином здатні модулювати збудливість нервових клітин і їх реакції на трансмітери, які діють через іонотропні рецептори. Відповідно до цього, всі мембранні рецептори розділили на **іонотропні** (наприклад, Н-холінорецептори) та **метаботропні** (М-холінорецептори, адренорецептори) (рис. 26).

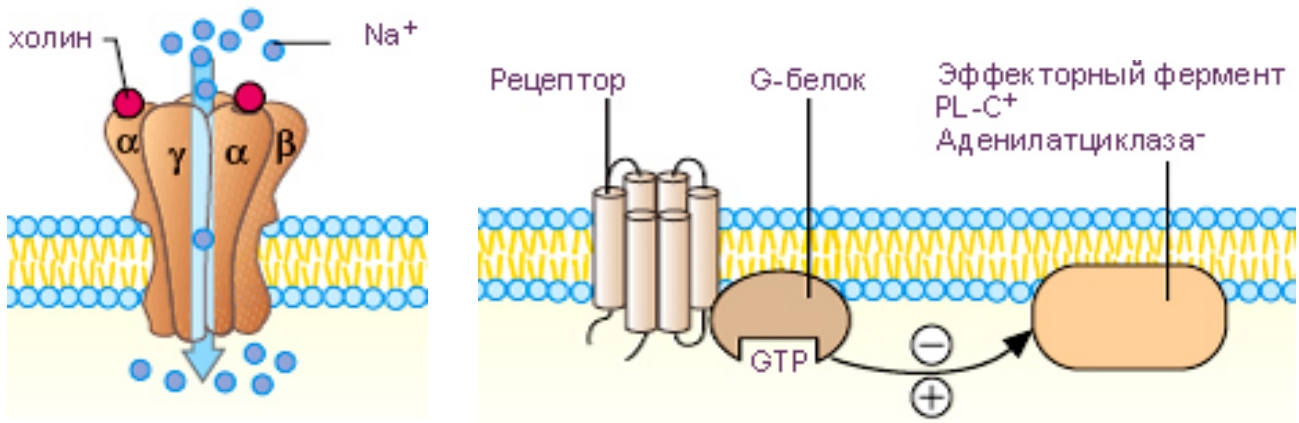


Рис. 26. Схеми будови та функціонування іонотропного (зліва) та метаботропного (справа) рецепторів на прикладі Н- та М-холінорецепторів.

Саме метаботропними ефектами обумовлена незвично «повільна» дія цілого ряду нейротрансмітерів та їх тривалий (модулюючий) вплив на функції нейронів. Найбільш досліджені сімейства та різновиди метаботропних рецепторів і їх ліганди наведені в таблиці 10.

Подібні трансмітери переважно використовуються не для передачі швидких сигналів при сприйнятті подразнень, мові, рухах і т.п., а для забезпечення значно складніших станів нервової системи – формування пам'яті, емоцій, настрою, мотивацій. Так, Ерік Кендел із співробітниками встановили, що в основі **короткочасної пам'яті** лежить посилений вхід в нейрон іонів кальцію, які посилюють виділення ним нейромедіатора при кожному нервовому імпульсі. Ці зміни відбуваються за рахунок фосфорилування наявних в клітині білків певних іонних каналів за механізмом, описаним Грінгардом.

Таблиця 10. Головні сімейства і види метаботропних рецепторів та їх ліганди

Підсімейство	Ліганд	Рецептори
--------------	--------	-----------

рецепторів	(медіатор)	
родопсинподібні	ацетилхолін	мускарінові М-холіно-рецептори (m-AChR ₁₋₅)
	норадреналін (адреналін)	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2, \beta_3$
	дофамін	D ₁₋₇ (більше 20 підтипів)
	серотонін	5 HT ₁₋₇ (більше 10 підтипів)
	гістамін	H ₁₋₄
	аденозин	A _{1, A2a, A2b, A3}
	АТФ	P2Y
	енкефаліни та більшість інших пептидів і гормонів	енкефалінові μ_1 і μ_2, δ, κ_1 і κ_2, σ, ν
секретинподібні	деякі нейропептиди та гормони (глюкагон)	глюкагонові
метаботропні глутаматні	глутамат	GR, GIPR, GLP1R, GLP2R
	ГАМК	ГАМК _B

Довготривала пам'ять забезпечується експресією окремих генів та синтезом нових білків через активацію (фосфорилування) так званих чинників транскрипції, що часто призводить до зміни форми та морфофункціонального стану синапсу в цілому (рис. 27). Блокування синтезу білків в нервових клітинах призводить до порушень довготривалої пам'яті, а короткочасна залишається неушкодженою. Головні компоненти цих процесів, очевидно, залишались практично незмінними впродовж багатьох тисяч років еволюції нервової системи, оскільки вони надзвичайно схожі у зовсім різних за рівнем організації живих організмів.

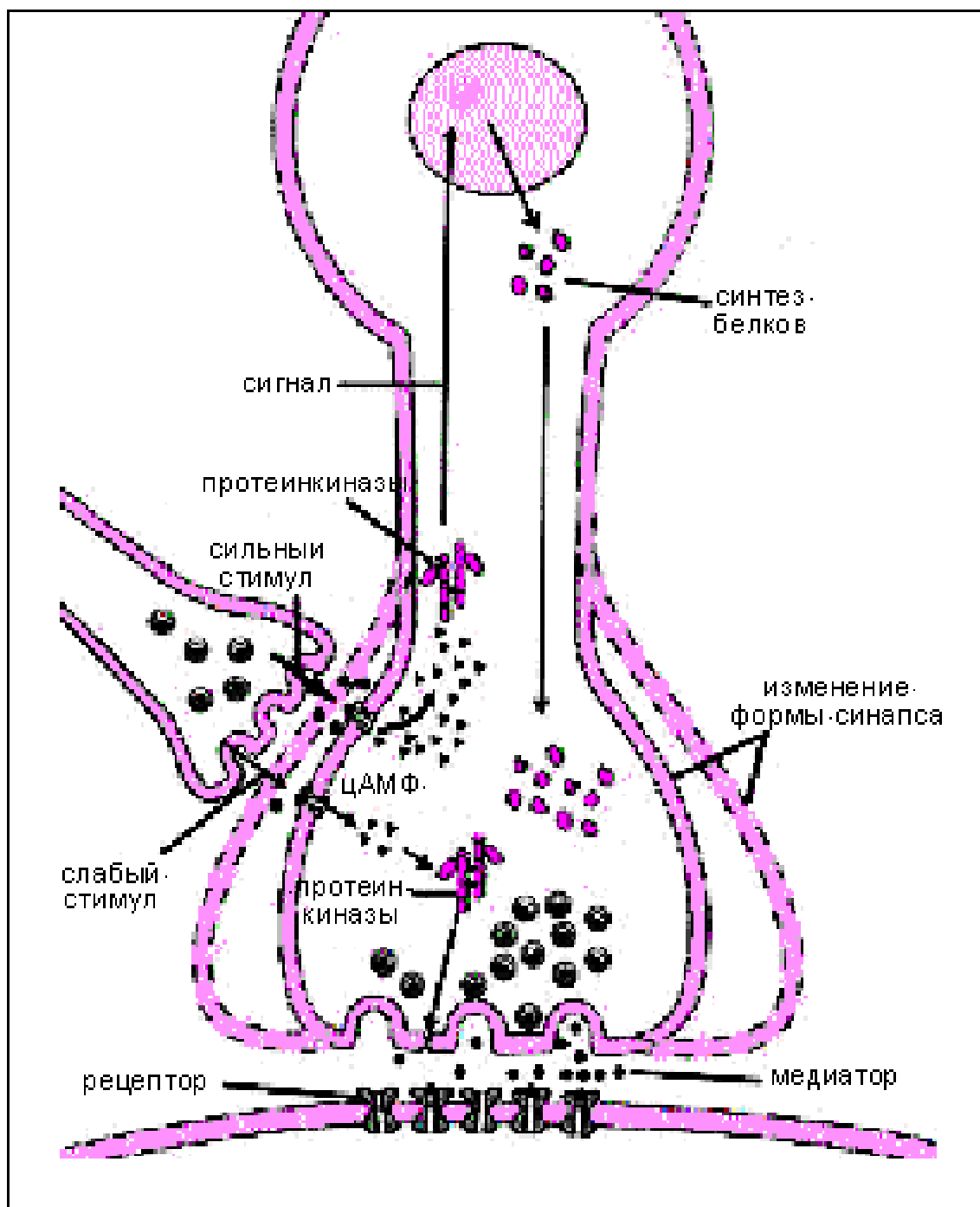


Рис.27. Молекулярні механізми формування короткочасної та довготривалої пам'яті під впливом слабких та сильних подразників

5. ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОТРАНСМІТЕРІВ, ОСНОВНІ ТИПИ ЇХ РЕЦЕПТОРІВ ТА СПЕЦИФІКАЦІЯ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ

5.1. Загальна характеристика нейротрансмітерів

Зв'язок мільярдів нейронів мозку здійснюється за допомогою **нейротрансмітерів**.

Хімічну речовину можна віднести до їх числа лише в тому випадку, якщо вона задовольняє ряду критеріїв, а саме:

- в нервових волокнах мають бути наявними субстрати та ферменти, необхідні для синтезу цих речовин;
- при подразненні нервів речовина повинна виділятися в синаптичну щілину та реагувати зі специфічними рецепторами постсинаптичної мембрани;
- утворення комплексу трансміттер-рецептор має викликати відповідну біологічну реакцію;
- повинні існувати механізми, які швидко припиняють дію даної речовини.

На теперішній час відомо понад 50 хімічних речовин, які можуть бути віднесені до нейротрансмітерів. Серед них виділяють низькомолекулярні швидкодіючі речовини, та групу трансмітерів-нейропептидів набагато більшого молекулярного розміру. Саме низькомолекулярні швидкодіючі трансмітери викликають найбільш швидкі реакції нервової системи, такі як передача сенсорних сигналів до головного мозку і рухових сигналів до м'язів. Нейропептиди – навпаки, як правило, діють значно повільніше, але зазвичай викликають більш тривалі ефекти (довготривале відкриття чи закриття певних іонних каналів, зміни числа рецепторів, а, в деяких випадках, можливо навіть зміни розмірів та кількості синапсів).

Більшість нейротрансмітерів синтезуються в нейронах. Потім вони транспор-туються в особливі везикули (бульбашки) в обмін на накопичені там іони H^+ (акумуляція протонів у везикулах здійснюється особливою H^+ -АТФазою за рахунок енергії АТФ). Ці везикули розташовані в пресинаптичному нервовому закінченні. Нейротрансмітери зберігаються в них в дуже високих концентраціях (до 100–500 мМ).

Коли потенціал дії, що розповсюджується по аксону, доходить до зони везикул, він відкриває потенціал-залежні Ca^{2+} -канали. Іони Ca^{2+} потрапляють в нервові клітини, де модулюють спеціальні білки мембран везикул – **синаптоагмини I, II та цистеїн-зв'язуючі білки**. Ці білки вважаються сенсорними білками, які в свою чергу стимулюють інші білки, такі як **синапсин, синаптофізин, Rab 3A, SV2**, гіпотетично пов'язані з рухом везикул до синаптичної мембрани. Білки везикул **синаптобrevини** та **SNAP25** сумісно з білком синаптичної мембрани **синтаксином** приймають участь в процесі екзоцитозу з швидким

виділенням нейротрансмітерів в синаптичну щілину. Порожня везикула покривається клатриновою оболонкою, потім вступає в ендоцитоз, поглинає протони завдяки дії H^+ -АТФ-ази, таким чином везикула готується до другого циклу поглинання нейротрансмітера. На рис. 28 показана структура та склад деяких компонентів везикули.

Отже, **нейротрансмітери** – це **хімічні передавачі сигналів між нейронами і від нейронів на ефекторні клітини**. Саме вони створюють можливість об'єднання окремих нейронів в цілісний головний мозок і дозволяють йому успішно виконувати всі його багатогранні життєво необхідні функції.

Розрізняють **збуджуючі** та **гальмівні нейротрансмітери**, ефекти перших переважають в стані бадьорості та високої функціональної активності мозку, других – в стані спокою і, особливо, під час спокійного сну без сновидінь.

Нейротрансмітери ділять на **нейромедіатори** – прямі передавачі нервового імпульсу, які безпосередньо здійснюють пускові ефекти (зміну активності нейрону, скорочення м'яза, секрецію залози), та **нейромодулятори** – речовини, які модифікують ефект нейромедіаторів (таблиця 9). Співвідношення концентрацій та активності різних нейромедіаторів визначає функціональний стан більшості постсинаптичних клітин. Нейромодулятори, зазвичай, діють локальніше медіаторів – в певних зонах мозку. Очевидно, що нейромедіатор утворюється і виділяється в синапс пресинаптичним нейроном; нейромодулятор, ймовірно, може утворюватися і гліальними клітинами нервової системи, що виконують захисні, підтримуючі та трофічні функції; глія може також брати участь в інактивації нейротрансмітера.

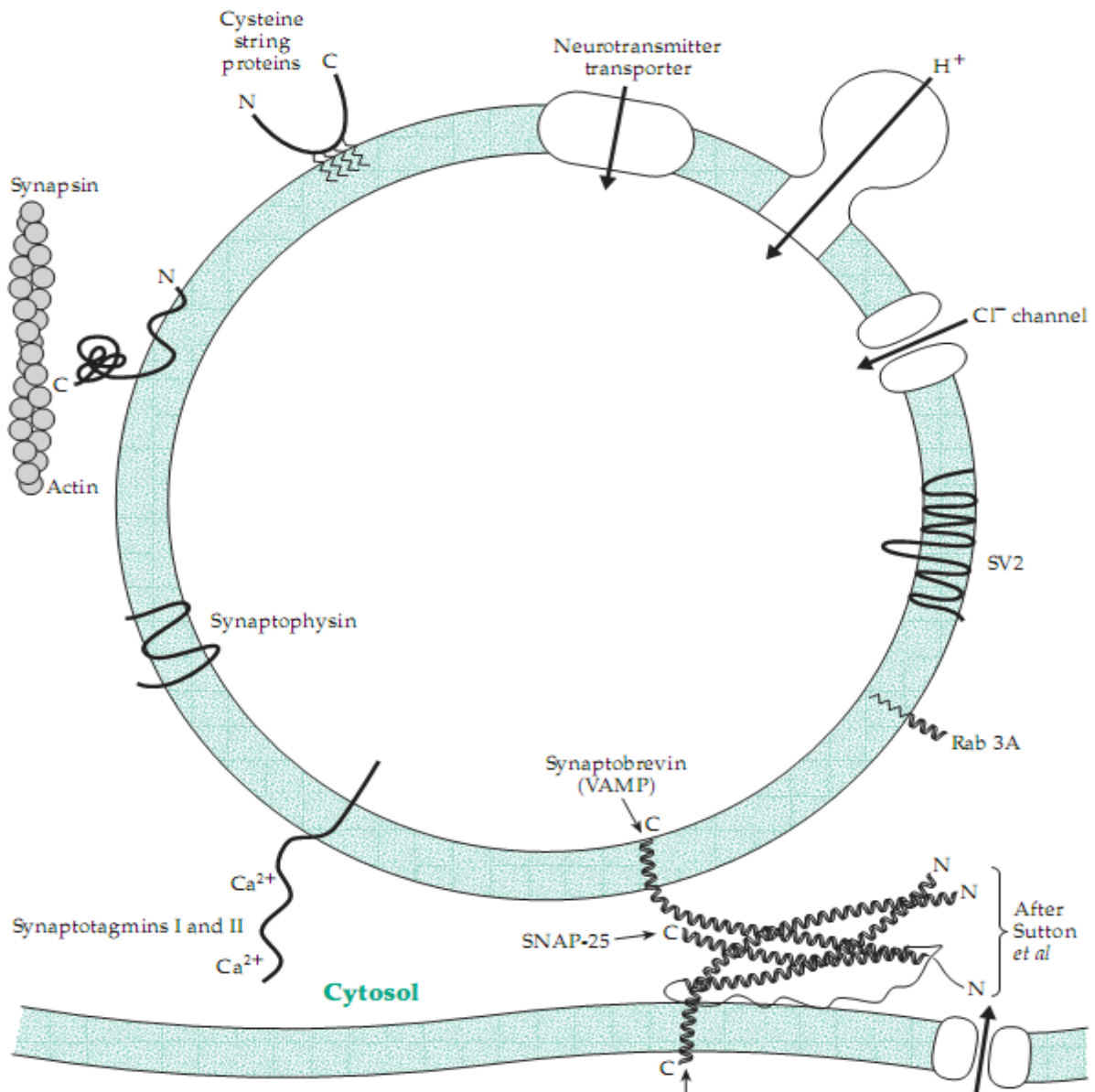
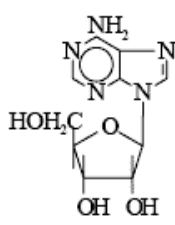


Рис. 28. Структурне зображення синаптичної везикули, де накопичуються нейротрансмітери.

За хімічною структурою всі нейротрансмітери можна розділити на п'ять класів (останні два поки що представлені одиничними речовинами):

- 1) **амінокислоти** – ГАМК, гліцин, таурин, гомоцистеїн;
- 2) **аміни** та їх **похідні** – дофамін, норадреналін, адреналін, серотонін, гістамін, ацетилхолін;
- 3) **нейропептиди** (для багатьох з них властиві функції гормонів) – ліберіни, статини, вазопресин, ендорфіни, пептиди сну та пам'яті ;
- 4) **нуклеозиди** та **нуклеотиди**;
- 5) **стероїди**.

Таблиця 11. Структура низькомолекулярних нейротрансмітерів

Характер дії	Головна функція	
	збудження	гальмування
Нейромедіатори	$\text{HOOC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ <p>Глутамат</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>Ацетилхолін</p>	$\text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ <p>ГАМК</p> $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ <p>Гліцин</p>
	$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ <p>Норадреналін</p> $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ <p>Серотонін</p>	 <p>Аденозин</p> $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ <p>Дофамін</p>

При проходженні нервового імпульсу нейротрансмітери дифундують через синаптичну щілину і на зовнішній стороні плазматичної мембрани постсинаптичної клітини зв'язуються зі своїми специфічними рецепторами. Утворення такого мембранного трансмітер-рецепторного комплексу змінює функціональний стан постсинаптичної клітини в цілому. Отже, ефект нейротрансмітера не вимагає його проникнення через мембрану – всередину клітини поступає не сам трансмітер, а сигнал, що виникає при утворенні комплексу. Сприйняття та передачу сигналу в клітину, як уже зазначалось, здійснюють спеціальні сигнал-трансдукторні системи. Рецепторами нейромедіаторів є швидкі іонні (Na^+ - або Cl^-) канали (іотропні рецептори).

Ефекти нейромодуляторів реалізуються через метаботропні рецептори. Різні механізми реалізації сигналів визначають їх відмінності за тривалістю: нейромедіатори діють мілісекунди – це швидкі відповіді

клітин, а модулятори – секунди або хвилини, такі ефекти називають повільними. Дія нейротрансмітерів в синапсі найчастіше припиняється шляхом його зворотного Na^+ -залежного захоплення пресинаптичним нейроном або глією (амінокислоти, моноаміни) з подальшим входом в везикули в обмін на накопичені там іони H^+ . Відома також інактивація шляхом ферментного метаболізму прямо в синапсі (наприклад, гідроліз ацетилхоліну холінестеразою) або дифузії за межі синапсу (катехоламіни).

5.2. Нейромедіатори

Головні медіатори мозку – це амінокислоти. До збуджуючих відносяться **глутамат** і **аспартат**.

При звільненні в синапс вони через іонотропні рецептори (регуляторні субодиниці каналів) відкривають швидкі натрієві канали, що призводить до швидкого входу в постсинаптичний нейрон іонів Na^+ , переміщення яких в даному випадку не потребує затрати енергії, оскільки вони рухаються за градієнтом концентрації (в міжклітинній рідині концентрація Na^+ набагато більша, ніж всередині клітини). Це деполяризує плазматичну мембрану (змінює негативний заряд на її внутрішній поверхні на позитивний) і викликає збудження нейрона. Збуджуючі амінокислоти необхідні для всіх основних функцій головного мозку, включаючи підтримку його тону, неспання, психологічної та фізичної активності, регуляцію поведінки, навчання, пам'яті, сприйняття чутливих і больових імпульсів.

Існують важкі хвороби, викликані дуже великим звільненням глутамату в синапс. Це характерно, наприклад, для **епілепсії**. Надлишок глутамату в синапсі призводить до перезбудження мозку, а періодично навіть до розвитку важкого судомного нападу. При **ішемії** (порушенні кровопостачання) головного мозку в синапс виділяється так багато глутамату, що він викликає надмірне накопичення іонів Ca^{2+} в постсинаптичному нейроні і його пошкодження (нейротоксична дія) – **інсульт**. В результаті цього людина може стати інвалідом через погіршення інтелекту, порушення мови або поганої роботи кінцівок.

Чисельні дослідження останніх років показали, що серед глутаматних рецепторів є іонотропні та метаботропні. Іонотропні рецептори за селективністю до синтетичних лігандів діляться на 3

підтипи: зв'язуючі N-метил-D-аспартат (**НМДА-рецептори**), зв'язуючі 2-аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазол-пропіонат (**АМПА-рецептори**) і зв'язуючі каїнову кислоту (**КА-рецептори**). Цікавий той факт, що сайти розпізнавання глутамату іонотропних рецепторів гомологічні периплазматичним переносникам амінокислот у бактерій і глутамат-чутливим пептидам рослин, які беруть участь у фотореакціях. Це вказує на довгу еволюційну історію рецепторів глутамату. Функції іонотропних рецепторів не обмежуються тільки відкриттям каналів. Вони також пов'язані зі здатністю внутрішньоклітинної карбоксильної терміналі взаємодіяти з широким колом внутрішньоклітинних білків, які приймають участь в структурно-функціональній організації постсинаптичного апарату та внутрішньоклітинній передачі сигналів. Наприклад, АМПА-рецептори активують тирозинкіназу, яка запускає каскад мітоген-активованої протеїнкінази.

Класифікація метаботропних глутаматних рецепторів (**mGluR**), яких також існує не менше 3 видів, обумовлена відмінностями в будові їхніх субодиниць. За молекулярною морфологією вони подібні багатьом іншим метаботропним рецепторам, зв'язаним з G-протеїном, тобто містять 7 трансмембранних доменів, позаклітинну N-терміналь і внутрішньоклітинну COOH-терміналь. Але за своїм амінокислотним складом метаботропні глутаматні рецептори значно відрізняються від інших метаботропних рецепторів, за винятком ГАМК_B-рецептора. Загальною властивістю mGluR є те, що внутрішньоклітинні реакції після стимуляції рецепторів обумовлені зміною активності пов'язаних з ними відповідних ферментних систем. Так наприклад, рецептори групи I активують фосфоліпазу C, яка продукує вторинні посередники діацилгліцерол та інозитол трифосфат, а рецептори II і III груп пригнічують активність аденілатциклази.

Ще один збуджуючий медіатор – **ацетилхолін** – синтезується в нервовій тканині з **серину** за допомогою наступних ферментів (рис. 29):

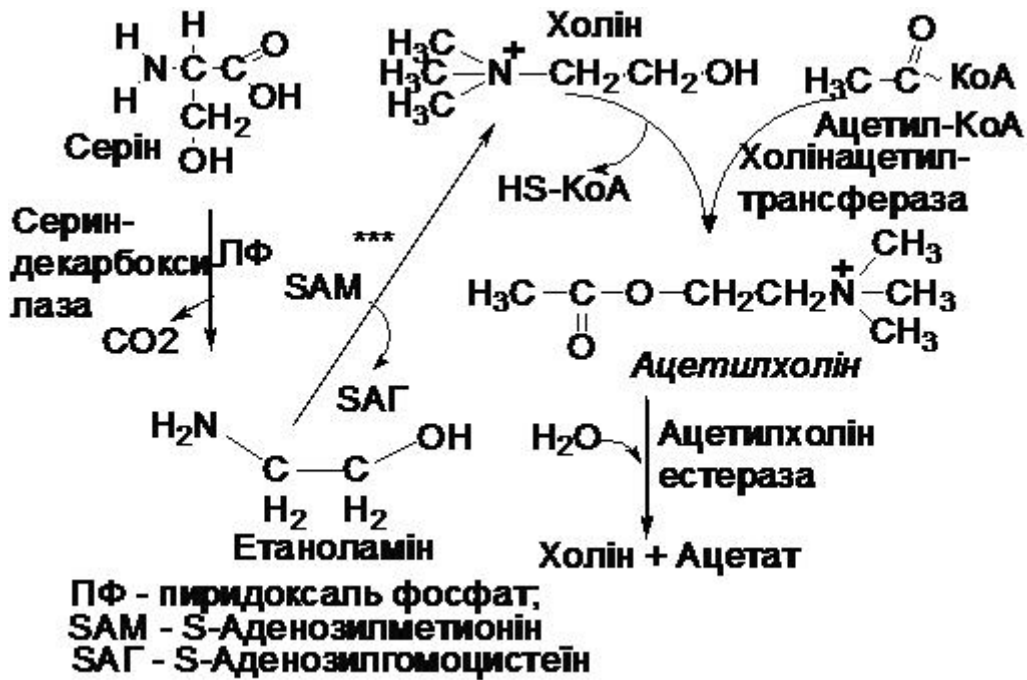


Рис. 29. Обмін ацетилхоліну в нервовій тканині.

- **сериндекарбоксилази** (кофермент – **пиридоксальфосфат**);
- **моноетаноламінметилтрансферази**, донором метильних груп для якої є **S-аденозилметионін**;
- **холінацетилтрансферази**.

Катаболізм ацетилхоліну здійснюється **ацетилхолінестеразою**, яка гідролізує його до холіну та оцтової кислоти (рис. 29).

Ацетилхолін активує **іонотропні N-холінорецептори** з відкриттям швидких натрієвих каналів. Через ці рецептори ацетилхолін забезпечує функціонування базальних (підкоркових) гангліїв головного мозку, пов'язаних з регуляцією рухової активності та м'язового тону. Крім того, в периферичній нервовій системі ацетилхолін через N-холінорецептори стимулює вегетативні ганглії й викликає скорочення скелетних м'язів.

Метаботропні M-холінорецептори належать до сімейства зв'язаних з G-білком мембранних рецепторів, до якого входять також адренорецептори і зоровий білок родопсин. Амінокислотні послідовності всіх їх в значній мірі гомологічні. Розрізняють не менше 3 підтипів M-холіно-рецепторів, котрі знаходяться в ЦНС та внутрішніх органах. Стимуляція M₁-холінорецепторів через G_i-білок призводить до

інгібування аденілатциклази, а стимуляція M_2 - і M_3 -холінорецепторів через G_q -білок – до активації фосфоліпази C та утворення IP_3 і ДАГ.

Головний гальмівний нейромедіатор головного мозку – це **γ -аміномасляна кислота** (ГАМК). Цікаво, що вона утворюється з головного збуджуючого медіатора – глутамату. Утворення γ -аміномасляної кислоти в нейронах відбувається шляхом α -декарбоксилування глутамату. Цикл перетворень ГАМК в мозку включає три взаємозв'язані реакції, що отримали назву **ГАМК-шунта** (рис. 17). Першу (власне синтез ГАМК) каталізує **піридоксальзалежна глутаматдекарбоксилаза**. Ця реакція є регуляторною і обумовлює швидкість утворення ГАМК в клітинах мозку в цілому. Подальші дві реакції можна вважати за реакції катаболізму ГАМК. **Піридоксальзалежна ГАМК-амінотрансфераза** перетворює ГАМК в янтарний напівальдегід, який потім під дією **NAD-залежної дегідрогенази** окислюється до янтарної кислоти (сукцинату) – інтермедіату цитратного циклу. Інактивація ГАМК можлива й за допомогою **моноаміноксидази**.

Взаємодія ГАМК з іонотропними ГАМК_A- та ГАМК_C-рецепторами (субодиницями хлоридних каналів) приводить до їх відкриття і швидкого входу в постсинаптичний нейрон аніонів Cl^- (рис. 25, Б). Ці іони викликають **гіперполяризацію** (збільшення негативного заряду на внутрішній стороні плазматичної мембрани) і в результаті – гальмування функцій нейрону. Гальмування таке ж необхідне для нормальної життєдіяльності головного мозку, як і збудження. По суті для мозку найголовніше – це не концентрація та дія кожного окремого медіатора, а загальний баланс (функціональна рівновага) збуджуючих і гальмівних регуляторів.

Будь-які порушення балансу нейромедіаторів можуть перешкодити нормальній роботі мозку – пригадаємо шкідливу дію надлишку глутамату при епілепсії чи інсульті. Більшість протиепілептичних ліків так чи інакше стимулюють ГАМК-ергічну систему, відновлюючи баланс збуджуючих і гальмівних медіаторів. При попаданні в рану збудника правця він утворює токсин, який вимикає систему ГАМК. Вона не може працювати, і тому активуючі амінокислоти, не зустрічаючи протидії, викликають перезбудження, що приводить до появи генералізованих судом і смерті.

Є ліки, які активують ГАМК_A-рецептори, наприклад, барбітурати (фенобарбітал) чи бензодіазепіни (діазепам), тому вони проявляють виражену заспокійливу (транквілізуючу), снодійну та, в певній мірі, навіть протисудомну дію.

Амінокислота **гліцин** – головний **гальмівний нейромедіатор спинного мозку**. Спинний мозок має високоафінну ($K_M < 50$ мкмоль) та низькоафінну ($K_M > 100$ мкмоль) системи захвату гліцину, в той час, як кора, наприклад, має лише низькоафінну систему його захвату. Він діє за аналогічним ГАМК механізмом (викликає гіперполяризацію постсинаптичної мембрани, відкриваючи її хлоридні канали), а його **антагоністом є стрихнін**. Отруєння останнім припиняє дію гліцину, ефекти збуджуючих медіаторів стають переважаючими, що приводить до виникнення судом.

Значна частина гліцину синтезується безпосередньо в клітинах мозку *de novo* із **серину** за участю фермента **серингідроксиметилтрансферази** (кофермент – **тетрагідрофолат**). Серин порівняно швидко надходить з крові до нервової тканини, а також може утворюватись в ній з **3-фосфогліцерату** (одного з проміжних продуктів гліколізу) Катаболізм гліцину в нервовій тканині проходить двома шляхами (утворення серину або гліюксилату), а також розщепленням його в мітохондріях за участю нетипової **НАД⁺**- та **тетрагідрофолатзалежної гліцинсинтази** з утворенням CO₂, амоніаку та **метилен-тетрагідрофолату**, який використовується клітинами мозку як джерело одновуглецевих фрагментів (аналогічний продукт утворюється і в серингідроксиметилтрансферазній реакції, коли серин трансформується у гліцин) (рис. 30).

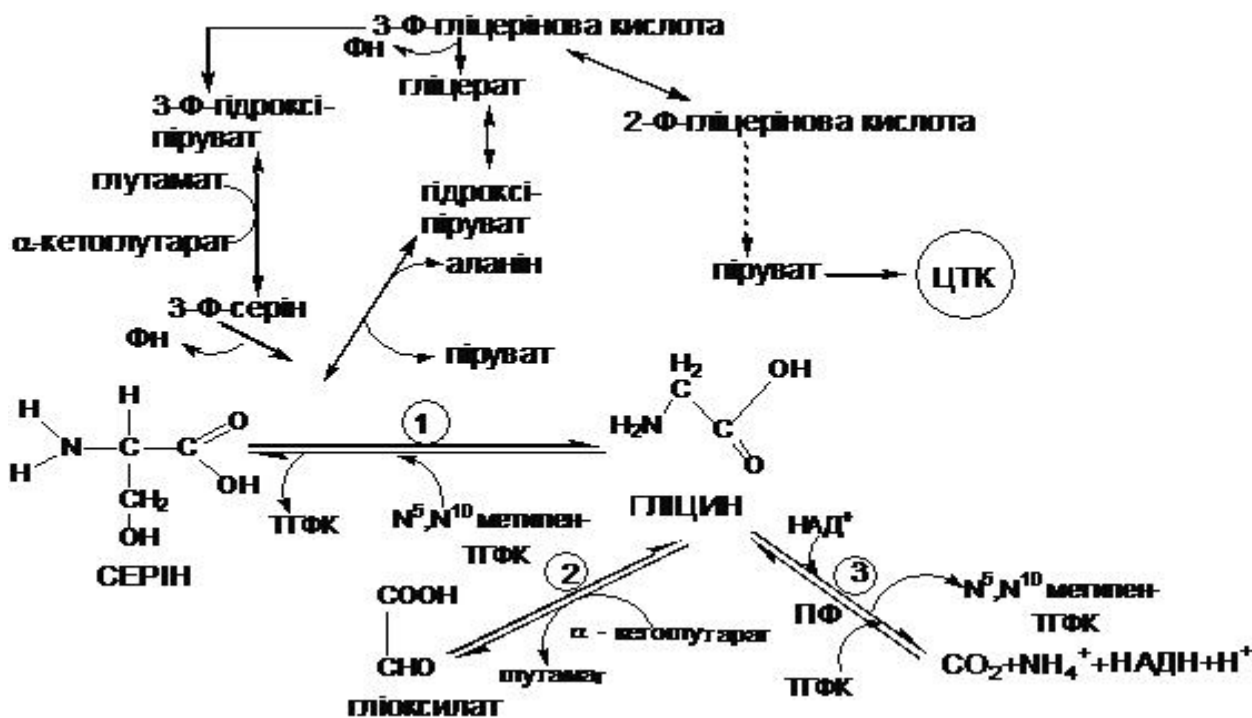


Рис. 30. Головні шляхи метаболізму гліцину та серину в ЦНС: 1 – серингідроксиметилтрансфераза; 2 – гліцинамінотрансфераза; 3 – гліцинсинтаза.

5.3. Нейромодулятори

Перш за все до нейромодуляторів відносяться всі розглянуті нейромедіатори, проте їх модулюючі ефекти реалізуються не через іонні, а через метаботропні рецептори. Так, наприклад, ацетилхолін через М-холінорецептори включає три різні сигнал-трансдукторні системи, які знижують рівень цАМФ, відкривають K^+ -канали або призводять до накопичення вторинних ліпідних посередників (інозитол-1,4,5-трифосфату та діацилгліцеролу) і, внаслідок цього, іонів Ca^{2+} . Через М-холінорецептори (їх в мозку більше, ніж N-холінорецепторів) ацетилхолін стимулює утворення умовних рефлексів і пам'ять. Не дивно, що при **хворобі Альцгеймера** (основній формі старечого недоумства) рання загибель холінергічних нейронів поєднується з погіршенням пам'яті. Через ці ж рецептори ацетилхолін впливає на активність мотонейронів спинного мозку та здійснює регуляцію роботи внутрішніх органів парасимпатичними нервами.

ГАМК та її синтетичні агоністи через всі типи своїх рецепторів (ГАМК_А, ГАМК_В і ГАМК_С) викликають один і той же ефект – знижують активність головного мозку. Але в разі «використання» метаботропних ГАМК_В-рецепторів це опосередковується різними G-білокзалежними сигнал-трансдукторними системами. Відбувається, наприклад, зниження концентрації іонів Ca²⁺ та цАМФ (рис. 31, справа), що перешкоджає виділенню багатьох нейротрансмітерів, або відкриття K⁺-каналів (рис. 31, зліва) з виходом іонів K⁺ з нейрону за градієнтом концентрації (вміст K⁺ в клітині набагато більший, ніж в міжклітинній рідині), що призводить до гіперполяризації нейрона та його гальмування.

Існує велика кількість спеціалізованих нейромодуляторів. В головному мозку з прогестерону (стероїдного гормону жовтого тіла яєчників і плаценти) утворюються модулятори, які активують мозок, – **нейростероїди**. На відміну від більшості стероїдних гормонів, вони діють не шляхом проникнення в ядро клітини та взаємодії з ядерними рецепторами, а шляхом активації ГАМК_А-рецепторів нейронів. Зниження нейростероїдів за два тижні до місячних викликає передменструальний синдром з характерною для нього дратівливістю, а суттєвий надлишок прогестерону при вагітності сприяє зменшенню збудливості головного мозку.

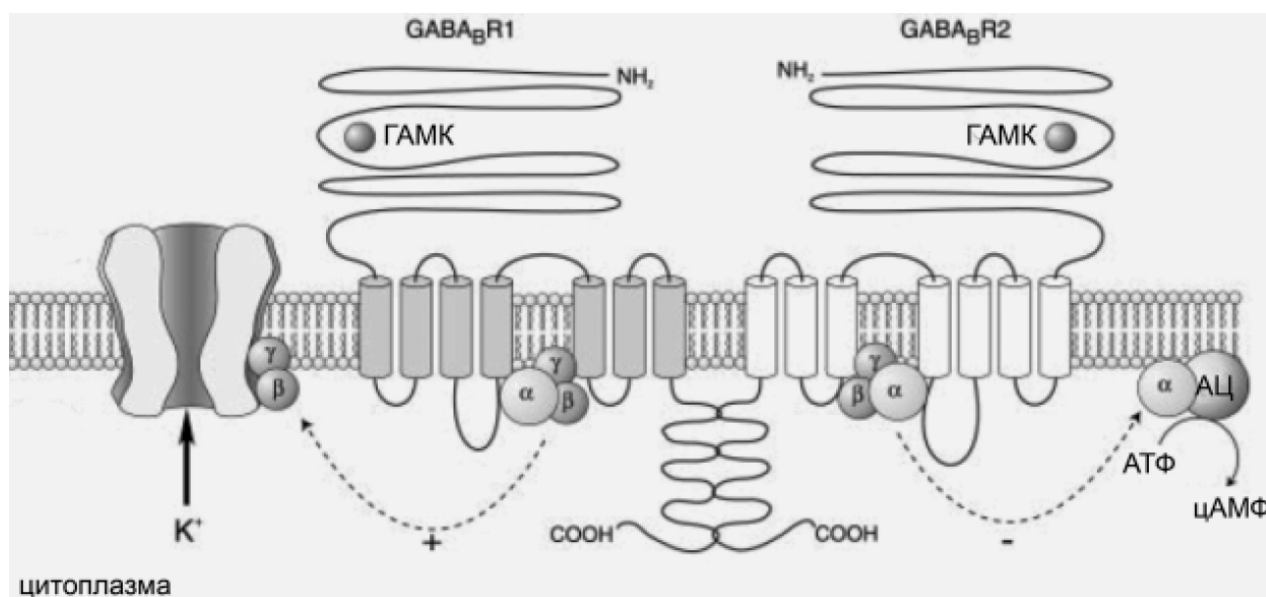


Рисунок 31. Схема дії метаботропного димерного ГАМК_В рецептора: субодиниця рецептора GABA_ВR1 при взаємодії з ГАМК за участю β-субодиниць мембранного G-білка активує K⁺-канал, а субодиниця рецептора

GABA_BR2 за участю α -субодиниці іншого мембранного G-білка інгібує аденілатциклазу.

Описані вище три типи сигнал-трансдукторних систем опосередковують дію й деяких інших гальмівних модуляторів, зокрема поки що єдиного відомого нуклеозидного нейротрансміттера – **аденозину**. Через свої A₁-рецептори він зменшує концентрацію іонів Ca²⁺ в нейронах, гальмуючи, тим самим, секрецію багатьох нейротрансмітерів, що знижує тонус головного мозку, сприяє ранішній млявості, небажанню вставати і працювати. Рецептори до аденозину специфічно блокуються похідними ксантинів – метилксантином та теофіліном. При вживанні кави або чаю кофеїн, що містять ці речовини, блокуються A₁-рецептори аденозину і в результаті цього перешкоджається його гальмівна дія. Людина підбадьорюється, відчуває прилив сил і енергії.

Дуже важливий клас нейромодуляторів – моноаміни: **катехоламіни** та **індоліалкіламіни**. Катехоламіни (**дофамін, норадреналін, адреналін**) синтезуються з амінокислоти тирозину (рис. 31). Активність ключового ферменту їх синтезу **тирозингідроксилази** регулюється крізь систему ц-АМФ-протеїнкіназа А та іншими шляхами (регуляція на рівні транскрипції, ретроінгібування норадреналіном).

Катехоламіни забезпечують функціонування симпатико-адреналової системи. Дофамін звільняється в основному в синапсах базальних ядер головного мозку, норадреналін – в стовбурі мозку та закінченнях симпатичних нервів, а адреналін секретується мозковою речовиною надниркових залоз.

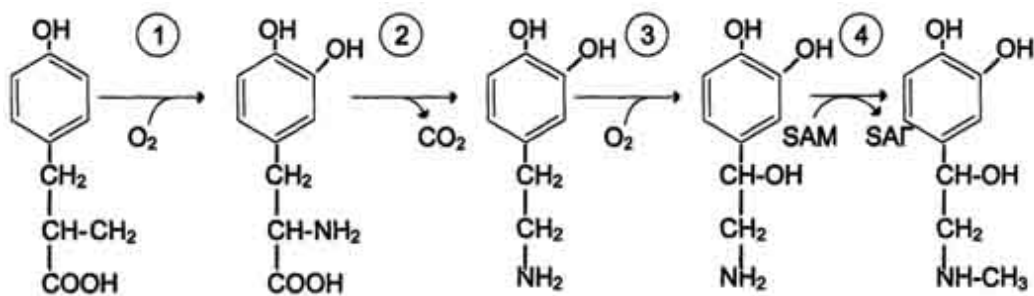


Рис. 31. Схема синтезу катехоламінів:

1) утворення діоксіфенілаланіну (Fe^{2+} -залежний фермент тирозингідроксилаза; кофермент – тетрагідробіоптерин); 2) утворення дофаміну (ДОФА-декарбоксилаза; кофермент – піридоксальфосфат); 3) утворення норадреналіну (Cu^{+} -залежна дофамінгідроксилаза (кофактори – вітамін С та тетрагідробіоптерин); 4) утворення адреналіну

(фенілетаноламін-N-метилтрансфераза, SAM – S-аденозилметіонін, SAГ – S-аденозилгомоцистеїн).

Катаболізм катехоламінів (рис. 32) відбувається двома шляхами – метилюванням чи окисним дезамінуванням під дією відповідно **метилтрансфераз** (донор метильної групи **S-аденозилметіонін**) та **моно-аміноксидаз** (кофермент – **ФАД**).

Дофамін – попередник норадреналіну в його біосинтезі. Він є ендogenousним лігандом дофамінових рецепторів. Відомо як мінімум п'ять типів таких рецепторів, які відрізняються їх впливом на аденілатциклазу: D₁ і D₅ збільшують активність ферменту, а D₂, D₃ та D₄ її зменшують. Всі вони метаботропні. В великих концентраціях дофамін також стимулює α- і β-адренорецептори. Проте вплив його на ці рецептори пов'язаний не стільки з прямою їх стимуляцією, скільки зі здатністю дофаміну вивільняти норадреналін з гранулярних пресинаптичних депо, тобто він проявляє непряму адреноміметичну дію.

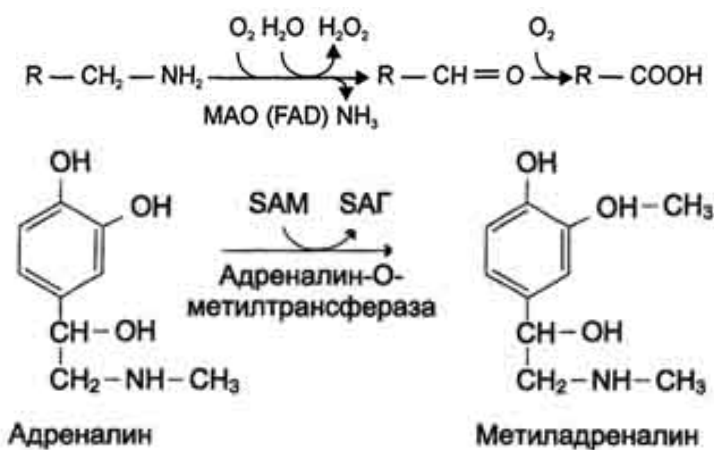


Рис. 32. Шляхи катаболізму катехоламінів.

Відомо декілька дофамінових ядер, розташованих в стовбурі мозку: дугоподібне, зв'язане з серединним підвищенням гіпоталамусу та гіпофізом, а також групи дофамінових нейронів чорної субстанції та вентральної покривки.

В екстрапірамідній системі дофамін відіграє роль **стимулюючого нейромедіатора**, котрий сприяє підвищенню рухової активності, зменшенню рухової загальмованості й скутості, зниженню гіпертонусу м'язів. Фізіологічними антагоністами його в цій системі є ацетилхолін і ГАМК. В гіпоталамусі та гіпофізі дофамін відіграє роль природного

гальмівного нейромедіатора, який пригнічує секрецію ряду гормонів. При цьому його гальмівна дія на секрецію різних гормонів реалізується при різних його концентраціях, що забезпечує високу специфічність регуляції. Найбільш чутлива до гальмівної дії дофаміну секреція пролактину, в меншій мірі – секреція соматоліберину та соматотропіну, в ще меншій – секреція кортиколіберину й кортикотропіну і в зовсім малому ступені – секреція тироліберину та тиротропіну. На секрецію гонадотропінів і гонадоліберину він не впливає.

Дофамін зокрема, як зазначалось вище, зменшує ефекти збуджуючого медіатора ацетилхоліну. В літніх людей нерідко виникає **паркінсонізм**, причина якого – загибель нейронів, котрі синтезують дофамін, або зниження активності **тирозингідроксилази** та **ДОФА-декарбоксилази**. Це призводить до того, що ацетилхолін проявляє надмірну активність. Виникає скута хода, тремтіння пальців, обличчя стає маскоподібним, не виражаючим емоцій. Для лікування цієї хвороби використовуються препарати, які впливають на різні етапи обміну дофаміну (центральні агоністи дофамінових рецепторів, стимулятори синтезу ендogenous дофаміну та препарати-попередники, інгібітори моноаміноксидази для сповільнення катаболізму медіатора), а також антагоністи ацетилхоліну.

Дофамін сприяє як підвищенню настрою і емоційному задоволенню, так і нестандартній активності головного мозку (зокрема, й творчій). Вважається, наприклад, що один з чотирьох відомих дофамінових шляхів головного мозку – мезолімбічний шлях – є відповідальним за продукування відчуттів задоволення. Доведено також, що дофамін бере безпосередню участь в процесі прийняття людиною рішень. Вірогідно, це частково зв'язане саме з тією обставиною, що дофамін відповідає за відчуття нагороди (задоволення), яке часто дозволяє ухвалити рішення, обдумуючи ту чи іншу дію, ще на рівні підсвідомості. Принаймні відомо, що багато хто серед людей з порушеннями синтезу або секреції дофаміну відчувають труднощі з вирішенням будь-яких проблем.

Багато наркотичних речовин гальмують зворотне захоплення нейронами дофаміну, що призводить до його надмірного накопичення в синапсі та виникнення стану штучної неадекватної ейфорії. В патогенезі одного з найбільш відомих психічних захворювань – **шизофренії** –

важливе значення надається надмірній дії дофаміну, тому більшість ефективних при шизофренії фармацевтичних препаратів блокують саме центральні дофамінові рецептори.

Норадреналін викликає накопичення в клітині іонів Ca^{2+} (через α_1 -адренорецептори) і цАМФ (через β -адренорецептори). Активується ретикулярна формація стовбура, яка підвищує тонус головного мозку в цілому, але, перш за все, кори великих півкуль. Це стимулює пам'ять, активність, психологічну мобілізацію, доцільну поведінку, емоції, мислення, знижує депресію, пригніченість, тугу, похмурий настрій. Введення препаратів, які зменшують накопичення норадреналіну в нервових клітинах (наприклад, резерпіну), різко знижує активність мозку. Норадреналін (разом з адреналіном) також виділяється в стресових станах і при негативних емоціях (гнів, лютя).

На відміну від ГАМК норадреналін через різні сигнал-трансдукторні системи може давати протилежні ефекти. Кінцевий результат залежить від переважання в даному відділі мозку тієї чи іншої системи та від її функціональної активності.

Адреналін поєднує в собі властивості нейротрансмітера та гормона. Він в значних кількостях синтезується хромафінними клітинами різної локалізації, особливо мозкової речовини надниркових залоз. Адреналін стимулює ЦНС, хоча й обмежено проникає через гемато-енцефалічний бар'єр. Він підвищує психічну енергію й активність, бадьорість, реакцію орієнтування, викликає психологічну мобілізацію. Дія адреналіну пов'язана з рівномірним впливом його на α - та β -адренорецептори різних локалізацій і багато в чому збігається з ефектами збудження симпатичних нервових волокон. Він бере участь в реалізації реакцій типу «бий або біжи», його секреція різко підвищується при стресових станах, граничних ситуаціях, відчутті небезпеки, при виникненні тривоги, страху, неспокою, напруги, при травмах, опіках і шоківих станах. В цілому адреналін прискорює обмін речовин в усіх тканинах. Він збільшує концентрацію глюкози (активація глюконеогенезу і глікогенолізу, гальмування синтезу глікогену) та, разом з тим, подібно інсуліну підсилює захоплення й утилізацію глюкози тканинами, підвищуючи активність гліколітичних ферментів. Також адреналін активує ліполіз і гальмує синтез жирів. У високих концентраціях він

посилює катаболізм білків. Адреналін також проявляє виражену протиалергічну та протизапальну дію (гальмує виділення огрядними клітинами гістаміну, серотоніну, кінінів та інших медіаторів алергії і запалення, знижує чутливість тканин до цих речовин), викликає підвищення числа та функціональної активності тромбоцитів, що, разом зі спазмом дрібних капілярів, обумовлює його гемостатичну (кровоспинну) дію.

Всі катехоламіни загалом особливо важливі при стресі: вони активують процеси катаболізму та вироблення енергії, ініціюють виділення інших гормонів стресу (особливо глюкокортикостероїдів), стимулюють основні фізіологічні системи і в результаті збільшують стійкість організму в цілому. Разом з тим, вони через α_2 -адренорецептори знижують концентрації іонів Ca^{2+} і цАМФ, що приводить до зменшення виділення норадреналіну й інших нейротрансмітерів. Цей негативний зворотній зв'язок знижує тонус головного мозку, попереджуючи надмірне перезбудження.

ГАМК, аденозин та селективні агоністи α_2 -адренорецепторів разом з деякими іншими гормонами в певних умовах реалізують (в т.ч. і у ссавців), важливу пристосовну стратегію – **толерантну**. Для неї характерне зниження споживання O_2 , температури тіла та катаболізму із зменшенням активності головного мозку й інших фізіологічних систем. В результаті значно підвищується резистентність організму до дії багатьох екстремальних чинників.

Індоліалкіламіни утворюються з амінокислоти триптофану: **серотонін** – в стовбурі головного мозку й ентерохромафінних клітинах кишківника, **мелатонін** – в епіфізі (шишковидній залозі).

Серотонін утворюється з триптофану шляхом його послідовного ферментативного гідроксилування **5-триптофан-гідроксилазою** (кофермент – **тетрагідробіоптерин**) та декарбоксилування **триптофандекарбоксілазою** (кофермент – **піридоксальфосфат**), а метаболізується шляхом окисного дезамінування до 5-гідроксиіндолоцтової кислоти, яка потім виводиться з сечею (рис.19). Цікаво, що для синтезу серотоніну обов'язково потрібні **глюкоза** (стимулює вихід в кров інсуліну, який видаляє основні амінокислоти з кров'яного русла в депо, і «звільняє» триптофану шлях через

гематоенцефалічний бар'єр в мозок) та **світло** (нехватка його є причиною пригніченого стану та поширеної в зимову пору року сезонної депресії. Пригадайте, який емоційний підйом відчувається, коли взимку видається ясний погожий день). Серотонін разом з дофаміном відіграє важливу роль в механізмах гіпоталамічної регуляції функцій гіпофізу. Стимуляція серотонінергічних шляхів збільшує секрецію пролактину та деяких інших гормонів передньої частки гіпофізу – ефект, протилежний стимуляції дофамінергічних шляхів.

Важко переоцінити **роль, яку виконує серотонін в нервовій тканині**:

- в передній частині мозку під його впливом стимулюються зони, відповідальні за процес пізнавальної активності;
- через спинний мозок він позитивно впливає на рухову активність і тонус м'язів. Цей стан можна охарактеризувати фразою "гори зверну";
- підвищення серотонінергічної активності створює в корі головного мозку відчуття підйому настрою;
- серотонін відповідальний за самообладання та емоційну стійкість.

Велика кількість серотонінергічних нейронів знайдена в лімбічній системі, гіпоталамусі, тригерній зоні та багатьох інших місцях центральної нервової системи. Серотонін контролює апетит, настрої, емоції, сон (в т.ч. і впадання в зимову сплячку). Він зменшує агресивність, страх, депресію, стимулює харчову поведінку, знижує больові та підвищує харчові умовні рефлекси, сприяє навчанню і лідерству. Серотонін часто називають «гормоном щастя». Він виробляється в організмі в моменти екстазу, його рівень підвищується під час ейфорії і знижується при депресіях. Суттєве зменшення серотонінергічної нейротрансмісії відмічається при депресивних та тривожних реакціях, безсонні, різних хронічних больових синдромах та інших патологічних станах. При шизофренії порушується нормальне співвідношення серотоніну та дофаміну в мезолімбічній, мезокортикальній областях і в лобових долях кори мозку.

Серотонін є одним з головних медіаторів алергії і запалення. Ймовірно, саме він разом з гістаміном і простагландінами, подразнюючи відповідні рецептори в тканинах, відіграє суттєву роль у виникненні больової імпульсації з місця пошкодження або запалення. Крім того,

серотонін має важливе значення в процесах згортання крові (підвищує функціональну активність тромбоцитів, їх схильність до агрегації, через специфічні серотонінові рецептори печінки збільшує синтез нею чинників згортання крові), в регуляції моторики й секреції шлунково-кишкового тракту, процесу овуляції, паракринній регуляції скоротливості матки та координації пологів.

Мелатонін синтезується в епіфізі з серотоніну ферментом **арилалкіламін-N-ацетилтрансферазою** (рис. 19). Основний фізіологічний ефект його полягає в гальмуванні секреції гонадотропінів, в меншій мірі знижується секреція інших тропних гормонів передньої частки гіпофізу – кортикотропіну, тиротропіну, соматотропіну. Секреція мелатоніну підпорядкована добовому ритму, що визначає, в свою чергу, ритмічність гонадотропних ефектів та статевої функції. Його синтез та секреція також залежать від освітленості – надлишок світла гальмує його утворення. В людини на нічний час доводиться 70 % добової продукції мелатоніну. Дані експериментів свідчать про те, що під впливом мелатоніну підвищується вміст гальмівного медіатору ГАМК та знижується вміст серотоніну в середньому мозку й гіпоталамусі, що безумовно має певне значення в патогенезі депресивних станів.

Обидва індоліалкіламіни знижують статеву активність.

Гістамін розглядається вченими як можливий нейромодулятор, який продукується гістамінергічними нейронами гіпоталамусу, але рецептори до гістаміну розповсюджені також у тучних клітинах сполучної тканини і в клітинах імунної системи. Останній тип клітин асоціюється з продукцією і впливом гістаміну в умовах розвитку запального процесу. Амінокислота гістидин завдяки альфа-декарбокسيلюванню трансформується у гістамін, інактивація гістаміну здійснюється під дією **гістидін-N-метилтрасферази**.

Обмін моноамінів, як уже зазначалось, часто і в значній мірі порушується при **депресіях** різного генезу, які вражають переважно людей творчих професій. Блокатори зворотного захоплення моноамінів пресинаптичними нейронами та інгібітори моноаміноксидази – одного з головних ферментів, котрий метаболізує катехоламіни та серотонін, знижують інактивацію моноамінів, їх рівні в синапсах зростають, що дає чіткий лікувальний ефект.

6. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОПІОЇДНИХ ПЕПТИДІВ, ЕНДОГЕННИХ КАНАБІНОЇДІВ, ЇХ РЕЦЕПТОРІВ ТА ФІЗІОЛОГІЧНИХ ЕФЕКТІВ

Насьогодні відомо, що відчуття задоволення, радості, щастя забезпечують три класи речовин, якщо вони з'являються в певних відділах мозку в достатній концентрації:

1. Розглянуті вище нейротрансміттери – **серотонін, дофамін, норадреналін** та інші.

2. **Енкефаліни й ендорфіни** – короткі олігопептиди, що утворюються шляхом відщеплення фрагментів від значно більших білків-попередників.

3. **Похідні арахідонової кислоти** (анандамід та 2-арахідоноїл-гліцерол). Арахідонова кислота відноситься до незамінних жирних поліненасичених кислот і відіграє важливу роль в біохімії тварин. Анандамід та 2-арахідоноїл-гліцерол забезпечують стимуляцію процесів відновлення організму після стресу як на метаболічному, так і на емоційному рівні.

6.1. Енкефаліни та ендорфіни

У клітинах мозку людини знайдено більше 90 нейропептидів з різноманітними властивостями. Та серед усіх них особливе місце займають **ендогенні опіати**. Система ендогенних опіатів є надзвичайно складною, тому що приймає безпосередню участь в управлінні багатьма найважливішими функціями організму. Це дуже стара за походженням система, яка еволюційно розвивалася разом з системою гормонального регулювання.

Ендогенні опіати – це група пептидних хімічних сполук, які, синтезуючись в нейронах головного мозку, здатні зменшувати біль, впливати на емоційний стан і контролювати діяльність багатьох ендокринних залоз в організмі людини. Вони були відкриті в 70-х роках минулого століття при дослідженні механізмів знеболюючої дії акупунктури. Зокрема було виявлено, що при введенні в організм людини медикаментів, блокуючих дію наркотичних анальгетиків, ефект знебоління при акупунктурі зникає. Виникла гіпотеза, що при акупунктурі

нервові клітини виділяють речовини, які за хімічною природою та дією близькі до морфіну. Надалі, вдалося визначити місця їх синтезу: вони утворюються в підкіркових ядрах головного мозку, причому, в різних ядрах – різні типи речовин. Методом " мічених антитіл" був визначений їх кількісний та якісний склад.

Природні опіодні пептиди, були вперше виділені з мозку ссавців в 1975 р. британськими вченими Дж.Хьюзом і Г. Костерліцом та названі ними **енкефалінами** (грецьк. \square *υκέφαλος* – мозок). Вони є пентапептидами, які розрізняються лише кінцевим С-залишком:

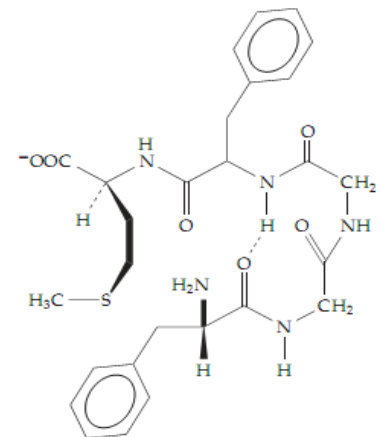
– **лейцин-енкефалін**

H_2N -Tyr-Gly-Gly-Phe-**Leu**-COOH

– **метіонін-енкефалін**

H_2N -Tyr-Gly-Gly-Phe-**Met**-COOH.

Рис. 33. Структура морфіну.



Вміст метіонін-енкефаліну в клітинах мозку в 4 рази перевищує вміст лейцин-енкефаліну. Згодом з екстрактів тканин гіпофізу та гіпоталамусу ссавців виділили інші подібні пептиди, які отримали умовну групову назву «**ендорфіни**» або «внутрішні морфіни», оскільки за просторовою будовою всі вони виявились схожі на морфін (рис. 33). Насьогодні виділяють 4 сімейства ендогенних опіатів: метіонін- і лейцин-енкефаліни, α -, β -, γ - і δ -ендорфіни, α - і β -неоендорфіни та дінорфіни **A** і **B**.

Зазначені пептиди утворюються в організмі людини шляхом обмеженого протеолізу великих молекул неактивних білків-попередників або їх похідних. Відомі три подібні білки: **проопіомеланокортин**, **проенкефалін** і **продінорфін**. Так, зокрема, ендорфіни є похідними β -ліпотропіну, який в свою чергу утворюється з проопіомеланокортину: β -ендорфін є його фрагментом з 61-го по 91-ий амінокислотний залишок, δ -ендорфін – з 61-го по 79-ий, γ -ендорфін – з 61-го по 77-ий, а α -ендорфін – з 61-го по 76-ий. Всі вони в N- кінцевій зоні молекул містять

залишок енкефаліну, тому деякі дослідники вважають енкефаліни за побічні продукти не повністю використаних ендорфінів.

Функції ендорфінів виявились надзвичайно різноманітними, але головною була їх здатність протидіяти стресам: вони нормалізували артеріальний тиск, частоту дихання, діяльність нирок і ін. Окрім цього, було виявлено, що ендорфіни прискорюють загоєння пошкоджених тканин, утворення кісткової мозолі при переломах, підвищують резистентність організму.

В кінці 80-х років відбулася подія, подібна за значенням до відкриття рефлексів і гормональної регуляції в кінці 19-го століття, – були виявлені рецептори системи ендорфінів. Результати спостережень показали, що існують різні типи рецепторів, при збудженні яких виникають діаметрально протилежні ефекти. Так, подразнення одних рецепторів викликало гальмування нервової системи, інколи до глибокого сну, а інших – її перезбудження, аж до судом; одні рецептори знижували артеріальний тиск, інші, навпаки, його підвищували; одні звужували спектр вхідної інформації, інші розширювали аж до розвитку галюцинацій!

Опіоїдні рецептори – різновид мембранних рецепторів нервової тканини, зв'язаних з G_i білком. При їх активації інгібується аденілатциклаза, що призводить до зменшення синтезу цАМФ, а також здійснюється різноспрямоване регулювання іонних каналів для K^+ і Ca^{2+} пре- і постсинаптичних мембран. Закриття пресинаптичних потенціал-залежних кальцієвих каналів зменшує виділення в синапс збуджуючих нейромедіаторів (глутамату та інших), а активація калієвих каналів постсинаптичної мембрани викликає її гіперполяризацію. Все це, зрештою, приводить до єдиного сумарного кінцевого результату – значного зниження чутливості постсинаптичного нейрона до дії збуджуючих медіаторів.

Розрізняють три основні групи опіоїдних рецепторів:

– **мю**(μ_1 і μ_2)-**рецептори**, локалізовані в ядрах стовбура мозку, гіпоталамусі, таламусі, в сомато-сенсорних зонах кори, в спинному мозку (їх ліганди – ендорфіни);

– **дельта**(δ)-**рецептори** лімбічних структур, перегородки та гіпоталамусу (ліганди – енкефаліни);.

– **каппа**(κ_1 і κ_2)-**рецептори** спинного мозку, гіпоталамусу та кори (ліганди – діндорфіни).

В деяких останніх дослідженнях повідомляється про виділення ще **сігма**(σ)- та **іпсилон**(ν)-**рецепторів**.

Спорідненість **μ -рецепторів** до морфіну найвища. Ефект анальгезії спостерігається при стимуляції будь-якого типу рецепторів, але дія більшості опіоїдних анальгетиків, головним чином, пов'язана із стимуляцією μ -рецепторів. Крім того, агоністи μ -рецепторів, викликають пригніблення дихання та седативний ефект, а агоністи κ -рецепторів – психотоміметичні прояви. Агоністом опіатів є метадон, антагоністом ейфоричного ефекту опіатів є налоксон (рис. 34).

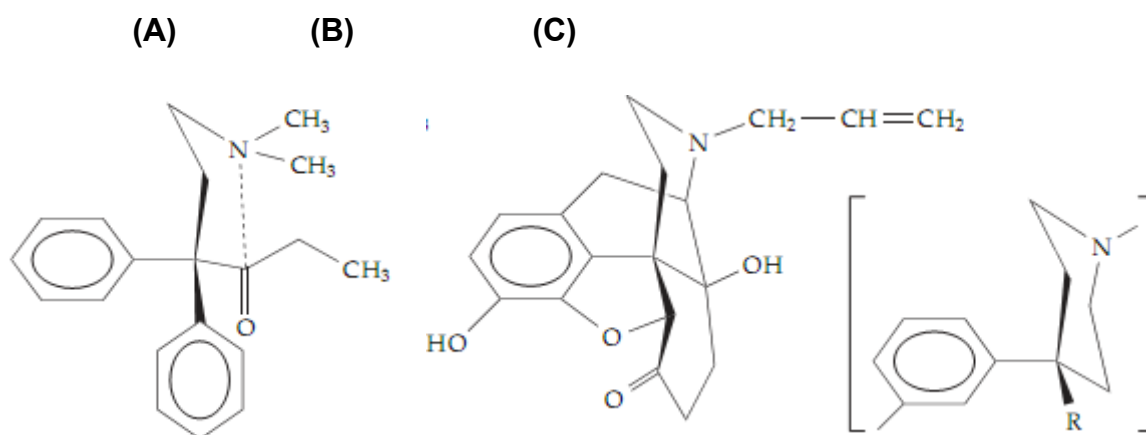


Рис. 34. Структури (A) – метадону, (B) – налоксону, (C) – більшості наркотичних засобів.

Опіоїдні рецептори певним чином зв'язані та різносторонне впливають на холін-, ГАМК-, адрен-, дофамін- і серотонінергічні синапси, складаючи в сукупності з ними єдину **антиноцицептивну систему організму**, в якій ендорфіни, вірогідно, є системою регуляції другого рівня, тобто вони здійснюють контроль над іншими регуляторними системами організму. В свою чергу, зазначені синаптичні структури також впливають на функціональний стан опіоїдних рецепторів. Так, наприклад, М-холіноблокатори, агоністи ГАМК, адреноміметики підсилюють дію наркотичних анальгетиків та ендорфінів, а симпатолітики значно її послаблюють.

В 90-х роках двадцятого століття почалися інтенсивні роботи по створенню синтетичних ендорфінів з вибірковою дією. Вони велися за двома головними напрямками: пошук ефективного анальгетика без

ефекту звикання та створення препарату для лікування опіатної наркоманії. І незабаром були отримані ненаркотичні знеболюючі засоби – аналоги ендорфінів, за силою дії майже рівні наркотикам, але не призводячі до звикання (деякі з них використовувалися армією США під час бойових дій на Близькому Сході). Проте "ідеальний анестетик" все ж таки отриманий не був, оскільки синтезовані препарати мали виражені побічні ефекти: одні викликали збудження, проявляючи властивості психостимуляторів, інші галюцинації, будучи галюциногенами.

Створені для лікування наркоманії препарати цієї групи дозволяли послаблювати найважчий для таких хворих період фізичної залежності. В той же час багато синдромів, що зберігались, прямо вказували на наявність у таких пацієнтів вираженої функціональної недостатності різних ланок ендорфінної системи. Більш того, виявилось, що подібна недостатність має місце не тільки при наркоманіях, але і при депресіях різного генезу, синдромі хронічної втоми, наслідках будь-якого стресу та багатьох хронічних захворюваннях.

Оскільки місцем синтезу ендогенних опіатів є клітини головного мозку, вони найтіснішим чином пов'язані з ЦНС. Ендогенні опіати, будучи головною ланкою протибольової системи організму, водночас регулюють спектр сприйняття ним інформації, впливають на формування емоцій. Менш відомі поки що особливості їх участі в регуляції регенерації та імунітету, а також вплив на асоціативно-диссоціативні процеси в самій центральній нервовій системі.

Надзвичайно важливим є те, що ендорфінна система – це єдина система нейро-ендокринної регуляції, яка піддається тренуванню! Наприклад, доведено, що при тривалих інтенсивних фізичних навантаженнях, коли з'являється біль в м'язах, починають посилено виділятися ендорфіни, які зменшують біль, підвищують реакцію та швидкість адаптації організму до навантажень.

На сьогоднішній день значення системи ендогенних опіатів для організму людини в найбільш загальних рисах можна уявити так:

– під час екстремальної ситуації при боротьбі за життя забезпечення ефективного знеболення з одночасною активацією мислення; знеболення в період важкого травматичного процесу, навіть, в т.ч., при необхідності, навіть із седацією та переходом нервової системи в

«напівсонний» стан, а також стимуляція регенерації, активація імунітету, відновлення м'язової маси;

– після припинення екстремальної ситуації – «гасіння» адреналінових реакцій, повернення до нормальної роботи серцево-легеневої системи й інших внутрішніх органів, винагорода за успішне виживання шляхом стимуляції центрів задоволення і формування на основі набутого досвіду необхідних асоціацій для створення нових моделей поведінки з метою подальшого успішного протистояння організму можливим небезпечним та загрозливим ситуаціям.

6.2. Ендоканабіноїди

Головний мозок людини виробляє не лише морфіноподібні речовини, але й власну «маріхуану» – хімічні сполуки **ендоканабіноїди** (від латинської назви конопель посівних – *Cannabis sativa*). Їх вивчення останніми роками привело до дивовижних відкриттів. Дослідники, наприклад, виявили в мозку абсолютно нову сигнальну систему, про існування якої ще 20 років тому ніхто й не підозрював. Розуміння механізмів її діяльності може привести до розробки нових методів лікування стану тривоги, болю, нудоти, огрядності, травм головного мозку і багатьох інших порушень.

В 1988 р. Е.Хаулетт з Університету в Сент-Луїсі ввела щурам радіоактивно мічену похідну діючої речовини маріхуани **дельта-9-тетрагідроканабінолу** (виділену Р.Меху-ламом з Єврейського університету в Єрусалимі ще в 1968 р.; рис.35) і виявила, що вона взаємодіє з певними молекулярними структурами мозку, котрі отримали назву **канабіноїдних рецепторів CB_1** , (пізніше були відкриті канабіноїдні рецептори **CB_2** , які функціонують за межами головного та спинного мозку і зв'язані з імунною системою). Незабаром вчені з'ясували, що CB_1 – одні з найчисленніших мембранних рецепторів мозку, зв'язаних з G-білками. Найбільш висока їх щільність була виявлена в корі великих півкуль, гіпокампі, гіпоталамусі, мозочку, базальних гангліях, мозковому стовбурі, спинному мозку та мигдалині.

Дослідження Т.Фройнда з Інституту експериментальної медицини Угорської академії наук і К.Маккія з Вашингтонського університету показали, що канабіноїдні рецептори зустрічаються лише на нейронах певного типу і їх розташування має досить своєрідний характер: вони

зосереджені, головним чином, на нейронах, що вивільняють γ -**аміномасляну кислоту**, причому особливо щільно біля синапсів. Таке їх розташування дозволило припустити, що вони якимось чином беруть участь в передачі сигналів через ГАМК-синапси.

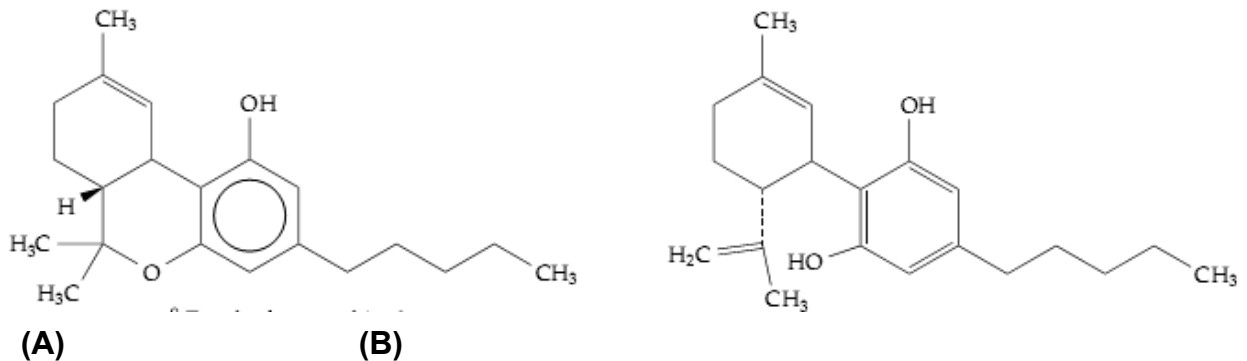


Рис. 35. Структура компонентів маріхуани: (A) - дельта-9-тетрагідроканабінол; (B) - канабідіол.

В 1992 р. Р.Мехулам (через 28 років після ідентифікації ним дельта-9-тетрагідро-канабінолу) виявив, що головний мозок виробляє жирну кислоту, здатну зв'язуватися з рецепторами CB_1 та імітувати всі відомі ефекти маріхуани. Він назвав цю сполуку **анандамідом** (від санскритського слова «ананда» – блаженство). Пізніше Д.Пьомеллі та Н.Стела з Каліфорнійського університету виявили ще один ліпід з такими ж властивостями – **2-арахідоноіл-гліцерол**, вміст якого в деяких відділах головного мозку виявився навіть вищим, ніж анандаміду. Ці дві сполуки на сьогодні вважаються головними **ендогенними канабіноїдами** (рис. 36). Маріхуана, маючи певну хімічну схожість з ними, здатна активувати їхні CB_1 рецептори мозку.

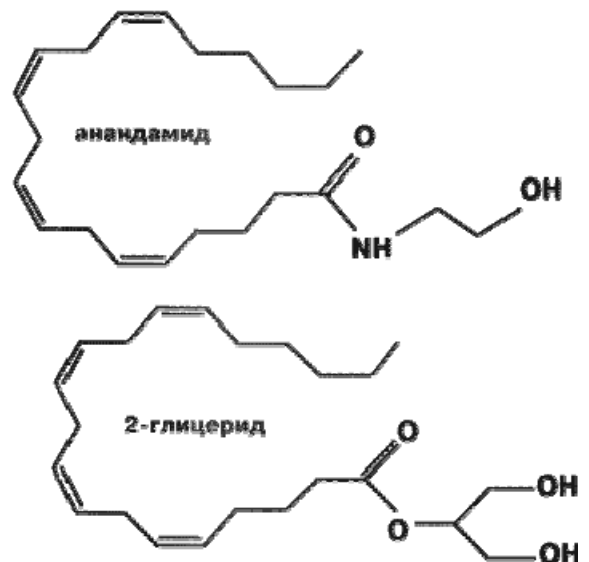


Рис. 36. Структура ендогенних ендоканабіноїдів: анандаміду та 2-арахідоноіл-гліцеролу.

Ендоканабіноїди, на відміну від класичних нейротрансмітерів, є ліпідами, які не накопичуються в синаптичних бульбашках, а при необхідності швидко синтезуються з компонентів клітинної мембрани та

вивільняються назовні при підвищенні рівня кальцію в нейроні або активації певних рецепторів, зв'язаних з G-білком. Проте було абсолютно незрозуміло, які функції вони виконують. Лише наприкінці 90-х р.р. минулого століття Б.Елджер, Т.Пітлер з Мерілендського університету та А.Марті з Університету Рене Декарта, вивчаючи пірамідні нейрони гіпокампу та нейрони мозочка, помітили незвичайне явище: після короткочасного збільшення концентрації кальцію всередині клітин гальмівні сигнали, котрі у вигляді ГАМК поступали до них від інших нейронів, чомусь слабшали. Це явище назвали **депресією гальмування, викликаною деполяризацією** (depolarization-induced suppression of inhibition – DSI, рис. 37).

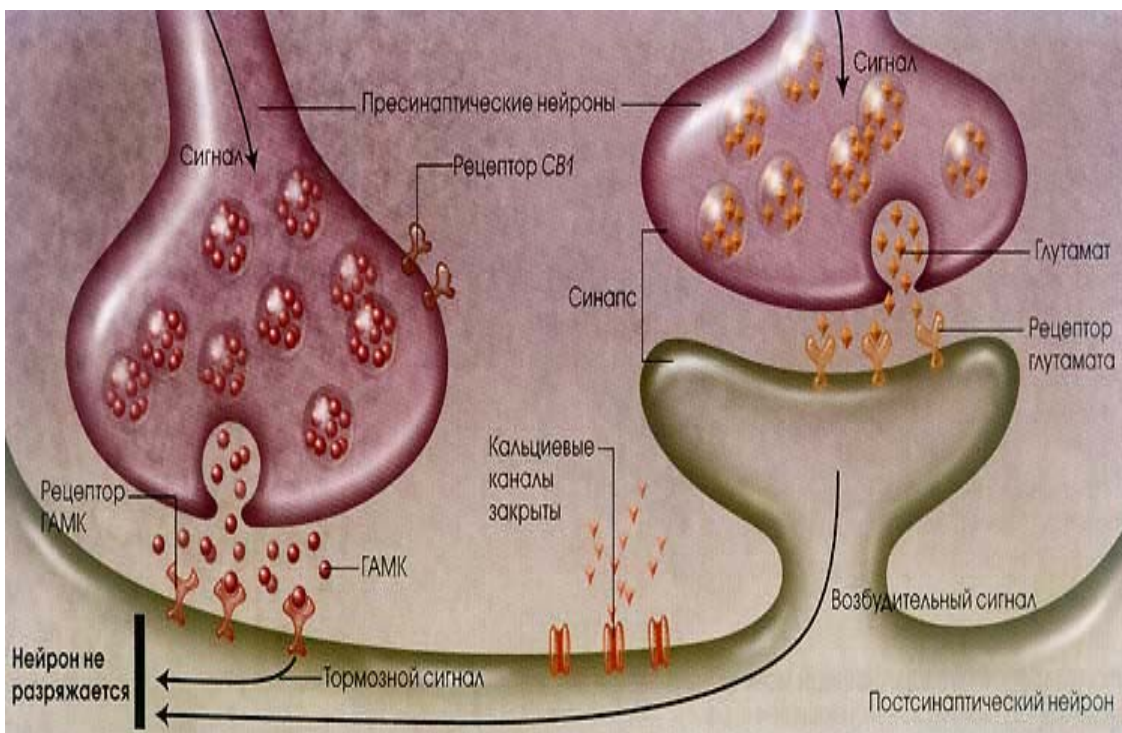
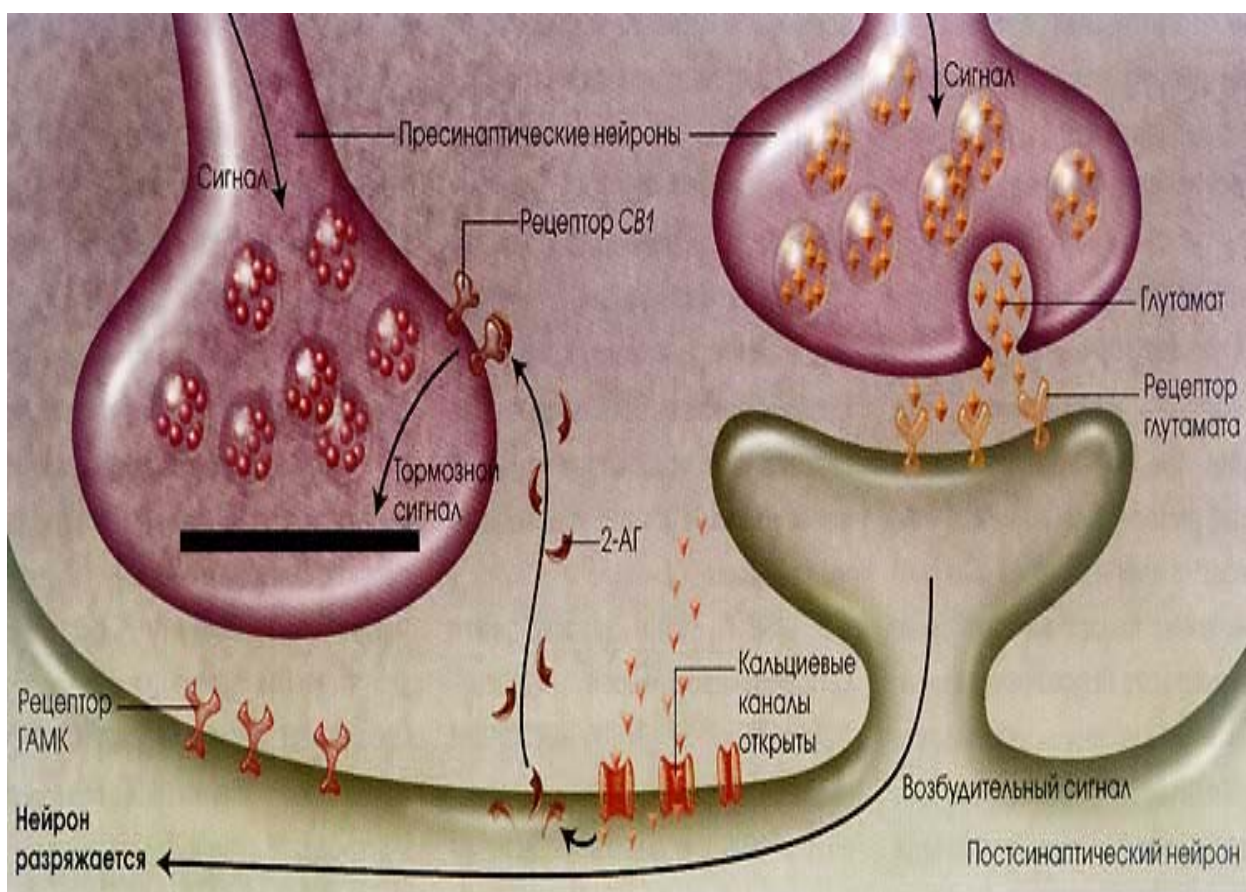


Рис. 37. Схема депресії гальмування, яка викликана деполяризацією: якщо ГАМК гальмівного пресинаптичного нейрона діє на постсинаптичну клітину одночасно із збуджуючим медіатором, наприклад, глутаматом, то вона може пригнітити імпульсацію постсинаптичного нейрона.

Така незвичайна поведінка клітин наводила на думку, що нейрони, одержуючі сигнали, якимсь чином впливають на нейрони, які їх посилають. Було зроблене припущення, що для виникнення DSI постсинаптичний нейрон секретує якийсь невідомий посередник, котрий перешкоджає виділенню ГАМК пресинаптичним нейроном. Хоча до того

часу загальноновизнаною була ідея, що нервові сигнали в зрілому мозку передаються через синапси тільки в одному напрямі – від пресинаптичного нейрона до постсинаптичного, і лише в нервовій системі, що розвивається, може відбуватись зворотня передача. Але якщо ретроградна передача нервових сигналів має місце і при взаємодії зрілих нейронів, то, напевно, вона відіграє якусь важливу роль в багатьох процесах, які відбуваються в повністю сформованому головному мозку. Така сигналізація, наприклад, може полегшувати ті форми нейронної переробки інформації, здійснення яких за допомогою звичайної синаптичної передачі є проблематичним або взагалі неможливим. В 2001 р. Р.Найколл та Р.Уїлсон з Каліфорнійського університету повідомили, що сполуки, які блокують канабіноїдні рецептори на пресинаптичній мембрані, перешкоджають розвитку DSI, а сполуки, які активують СВ₁-рецептори, навпаки, імітують цей феномен, а також те, що всім критеріям таємничого посередника відповідає один з ендоканабіноїдів – 2-арахідоноіл-гліцерол. Стало зрозумілим, що рецептори на пресинаптичних терміналях ГАМК-нейронів призначені для взаємодії з ендоканабіноїдами, які вивільняються з мембран сусідніх постсинаптичних клітин (рис. 38).

Рис. 38. Схема дії ендоканабіноїдів: коли зміна рівня кальцію в постсинаптичному нейроні стимулює вироблення 2-арахідоноіл-гліцеролу, він дифундує до рецепторів СВ₁, які знаходяться на пресинаптичному ГАМК-нейроні, в результаті чого викид ГАМК припиняється, що дозволяє збуджуючим сигналам активувати постсинаптичний нейрон.



Незабаром з'ясували, що DSI є важливим компонентом діяльності мозку. Така тимчасова депресія-гальмування підтримує тривалу потенціацію, тобто процес посилення сигналів, завдяки якому відбувається **фіксація інформації**. Відомо, що запам'ятовування і передачу інформації нерідко опосередковують невеликі групи нейронів, а не нейронні популяції, а ендоканабіноїди якраз найкраще підходять для дії на маленькі ансамблі нервових клітин. Адже, будучи жиророзчинними сполуками, вони не можуть дифундувати у водному середовищі на будь-яку значну відстань, а ефективні механізми поглинання і руйнування обмежують їх активність коротким інтервалом часу. Таким чином, DSI є короткочасним локальним феноменом, котрий дозволяє окремим нейронам на невеликий час функціонально відокремлюватись від своїх сусідів і кодувати інформацію, яка до них поступає.

Результати досліджень показують, що ендоканабіноїди грають важливу роль в усуненні негативних емоцій і болю, пов'язаних з минулим досвідом. Не виключено, що чисельні фобії, синдром посттравматичного стресу та деякі форми хронічного болю обумовлені аномально низькою

кількістю СВ₁-рецепторів або недостатнім вивільненням ендogenous каннабіноїдів в головному мозку. Цілком ймовірно, що синтетичні аналоги ендоканнабіноїдів допоможуть людям звільнитися від неприємних спогадів, коли сигнали, які вони звикли асоціювати з болем і небезпекою, набувають в реальному житті зовсім іншого значення.

7. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ЗАСОБИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НЕРВОВОЇ ТКАНИНИ

На сучасному етапі розвитку медицини створення нових лікарських засобів здійснюється на підставі детального вивчення відповідних патогенетичних ланок захворювань. Останнім часом увагу дослідників передусім привертають процеси обміну інформації між клітинами різних тканин, порушення яких відіграє провідну роль в первинних механізмах розвитку більшості патологічних станів. Міжклітинна комунікація забезпечується здатністю клітин до синтезу та виділення відповідних хімічних сполук (трансмiттерів), а також наявністю в клітинах-реципієнтах спеціальних сприймаючих елементів – рецепторів. Розвиток ізотопних технологій в 70-х роках ХХ століття дозволив безпосередньо візуалізувати й вивчати рецептори, а також створити моделі *in vitro* для первинного скринінгу та доклінічного дослідження перспективних лікарських засобів. На сьогоднішній день близько $\frac{2}{3}$ всіх фармацевтичних препаратів мають специфічний рецепторний механізм дії, а в психофармакології цей показник наближається до 100%.

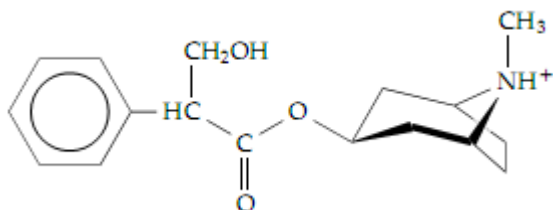
7.1. Засоби, які впливають на холінергічні синапси

Мускаринові холінергічні рецептори інгiбуються ***M-холіноблокаторами*** (атропіном, скополаміном, метацином, платіфіліном), а нікотинові відповідно – ***H-холіноблокаторами*** (диплацином, дитиліном, пентаміном, арфонадом та ін.). Фізостигмін, прозерин, галантамін – ***зворотні інгiбитори ацетилхолінестерази*** – перешкоджають гідролізу ацетилхоліну, проявляючи так звану непряму холіноміметичну дію (рис. 39).

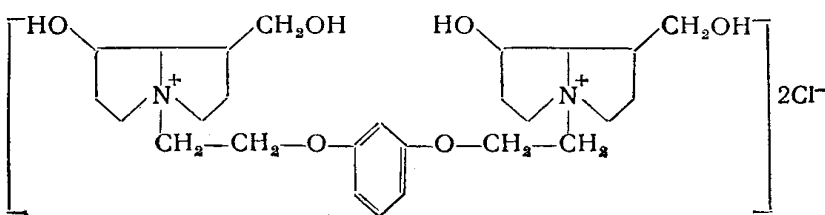
Центральні M-холіноблокатори (амізил, метамізил) використовуються в якості нейролептиків, H-холіноблокатори є ефективними антиконвульсантами та міорелаксантами, а зворотні інгiбитори ацетилхолінестерази – препарати вибору при лікуванні

міастенії. Речовини прямої холіноміметичної дії в якості лікувальних засобів в теперішній час практично не використовуються. Досить цікава історія вивчення цих речовин. Так, ще в середині XIX століття Клод Бернар встановив, що рослинний яд кураре порушує функцію міоневральних синапсів. Пізніше з'ясували, що його головна діюча речовина – алкалоїд **тубокурарин** – є конкурентним антагоністом ацетилхоліну, блокуючим передачу сигналів через синапси, причому, виходячи з будови його молекули, він «підміняє» відразу дві молекули ацетилхоліну, поскільки в його складі є дві заміщених амонійних групи.

Надалі були синтезовані різноманітні сполуки, в яких зазначені групи розміщувались на точно такій же відстані, як у тубокурарину. Практично всі вони порушували передачу сигналу через синапс, хоча деякі не інактивували канал, а навпаки надовго переводили його у відкритий стан, тобто проявляли властивості неконкурентних антагоністів. Причому, при вкороченні або подовженні відстані між амонійними групами, активність сполук різко зменшувалась, що свідчило про те, що обидві ділянки зв'язування, очевидно, належать до двох різних холінорецепторів, які керують одним і тим же каналом.



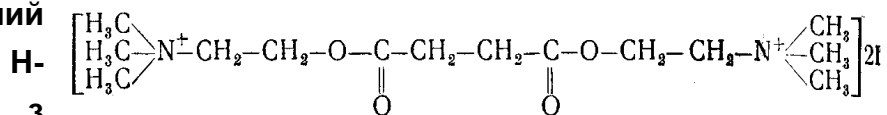
Атропін – М-холіноблокатор



Диплацин – синтетичний конкурентний курареподібний Н-холіноблокатор

недеполяризуючою дією

Дитилін – синтетичний неконкурентний холіноблокатор



деполяризуючою дією

Фізостигмін – інгібітор ацетилхолінестерази

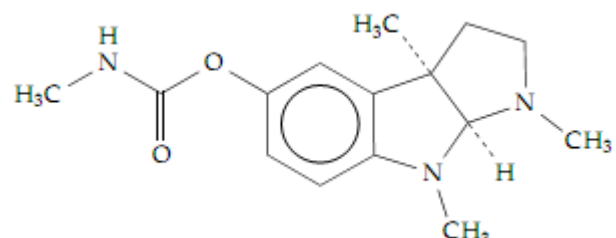


Рис. 39. Засоби, які впливають на функцію холінергічних синапсів.

Пізніше радянський хімік М. Я. Міхельсон і його співробітники звернули увагу на те, що курареподібна активність досліджуваних сполук має два максимуми: коли відстань між амонійними групами така ж, як у тубокурарині, або приблизно в півтора рази більша. Вони висунули гіпотезу, що кожен канал обслуговують не два, а чотири холінорецептори, розташовані хрестом, у вершинах якого знаходяться аніонні центри, а на діагоналях – ділянки зв'язування складноефірних залишків, тому «короткі» сполуки взаємодіють попарно з сусідніми вершинами, а «довгі» зв'язуються з діаметрально протилежними (рис. 40).

Особливо цікаво те, що холінергічні синапси є у всіх тварин, але до «довгих» біс-ефірів чутливі тільки синапси хребетних. Очевидно, еволюція тут здійснила перехід від димерного розташування холінорецепторів до тетрамерного.

Це один із самих наочних прикладів того, як аналіз хімічної структури лікарської сполуки дозволяє судити про будову біомолекули, з якою вона зв'язується в організмі.

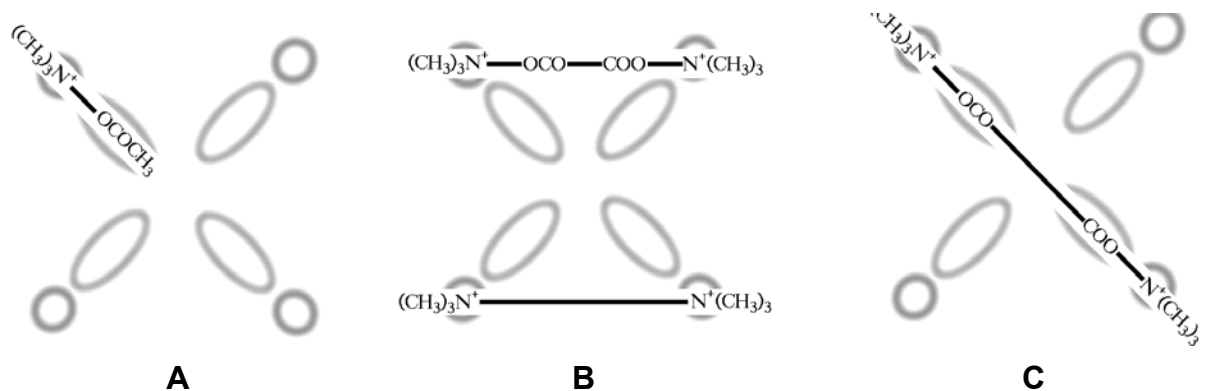


Рис. 40. Схеми взаємодії ацетилхоліну (А) та «коротких» (В) і «довгих» (С) Н-холіноблокаторів з холінорецепторами

7.2. Засоби, які впливають на адренергічні та дофамінові синапси

Катехоламіни норадреналін, адреналін та дофамін є структурними аналогами, що обумовлює подібність будови та принципів функціонування їх синапсів, а також біологічної дії на організм (перш за все на нервову систему). Все це припускає можливість спільних напрямів фармакологічного впливу на функції зазначених структур, головними з яких є:

- 1) порушення синтезу медіаторів;
- 2) порушення їх депонування у везикулах та виділення;
- 3) порушення зворотного захоплення медіаторів пресинаптичними закінченнями;
- 4) пригнічення їх екстранейронального захоплення;
- 5) пригнічення ферментативної інактуації медіаторів;
- 6) безпосередній (збуджуючий чи гальмівний) вплив на рецептори.

Насьогодні за особливостями будови та локалізації виділяють наступні найбільш досліджені види адрено-(рис. 41) та дофамінових рецепторів:

- α_1 - і β_1 -адренорецептори, розташовані на постсинаптичній мембрані;
- α_2 - і β_2 -адренорецептори, розташовані на пресинаптичній мембрані;*
- внесинаптичні α_2 - та β_2 -адренорецептори, які збуджуються, в основному, адреналіном, що циркулює в крові;
- пре- та постсинаптичні дофамінові рецептори D_{1-7} **

Всі вони відносяться, як зазначалось вище, до метаботропних рецепторів.

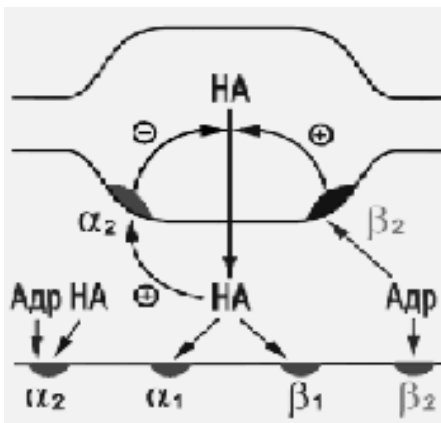


Рисунок 41. Види адренорецепторів та схема їх розташування.

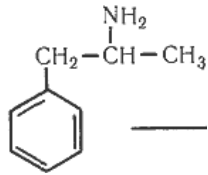
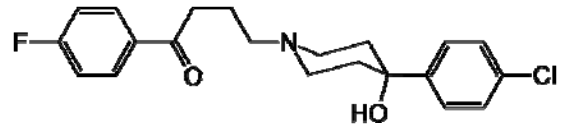
*Збудження норадреналіном пресинаптичних α_2 -АР за принципом негативного зворотнього зв'язку зменшує його секрецію, а збудження адреналіном пресинаптичних β_2 -АР збільшує виділення норадреналіну.

**Дофамін як попередник норадреналіну може збуджувати також α - та β -адренорецептори.

Серед лікарських речовин, впливаючих на функціональний стан адренергічних та дофамінергічних синапсів, найбільше значення для нервової системи мають (рис. 42):

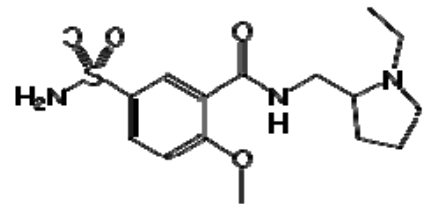
– психостимулятори, які посилюють секрецію дофаміну та норадреналіну, і тому застосовуються для лікування депресивних станів, шизофренії, неврозів (фенамін, пермакс, сіднокарб);

Галоперидол – нейролептик блокатор дофамін-та адренорецепторів

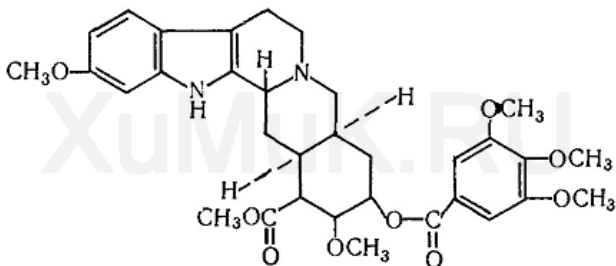
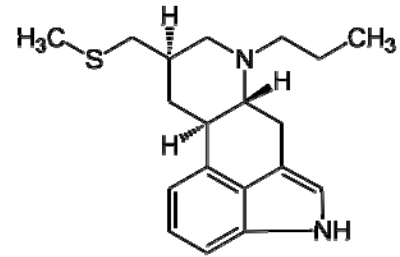


Фенамін – стимулятор дофамін- та адренергічної передачі в ЦНС

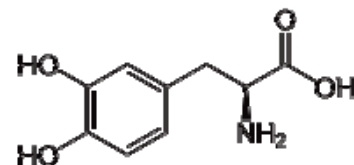
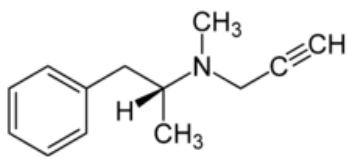
Сультірид – нейролептик, блокатор D₂-рецепторів



Пермакс – похідне алкалоїдів спориньї – стимулятор дофамін- та адренергічної передачі в ЦНС



Резерпін – алкалоїд раувольфії – симпатолітик з нейролептичним та антигіпертензивним ефектами



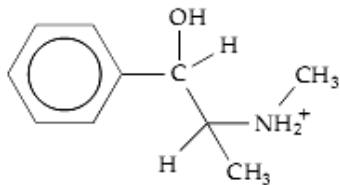
Селегілін (депреніл)–інгібітор MAO_B **Леводопа** – попередник дофаміну

Рисунок 42. Засоби, які впливають на функцію адренергічних та дофамінових синапсів

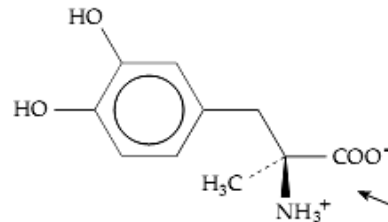
- попередники та аналоги дофаміну (леводопа), які широко застосовуються для лікування паркінсонізму;

– інгібітори мозкової моноаміноксидази В (селегінін, депреніл), котрі блокують активний центр цього ферменту, що призводить до підвищення ефективності дії леводопи та інших агоністів дофаміну;

– нейролептики-блокатори НА- та D-рецепторів (аміназин, галоперідол, сульпірид) для зняття психомоторного збудження, маячні, судом. Крім цього, самі катехоламіни та деякі їх похідні досить часто використовують для лікування широкого кола хвороб. Приклади подібних лікарських засобів приведені на рис. 43.



Ефедрин – симпатомітетик з вираженою бронхолітичною дією



Метилдофа (агоніст центральних α_2 -адренорецепторів) – гіпотензивний засіб

Рисунок 43. Похідні катехоламінів – лікарські засоби

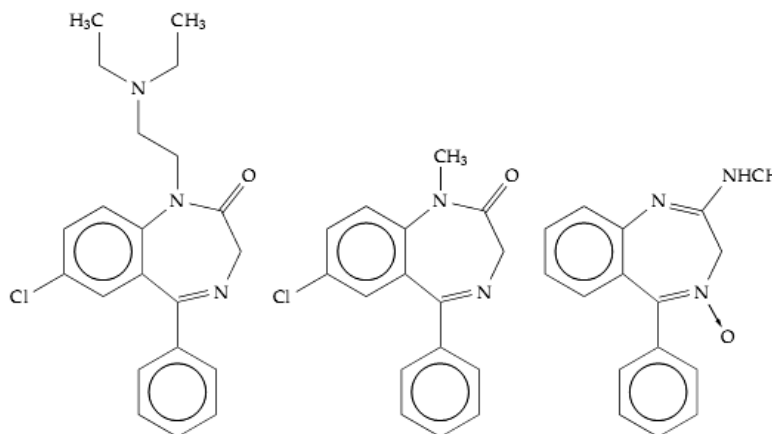
7.3. Фармацевтичні засоби, які впливають на функціональний стан ГАМК-рецепторів та глутаматних рецепторів

Першими психофармакологічними препаратами з аллостеричним механізмом впливу на рецепторні системи центральної нервової системи були **бензодіазепінові транквілізатори** – аллостеричні потенціатори γ -аміномасляної кислоти (рис. 44).

В мозку виявлені бензодіазепінові рецептори, тісно пов'язані з рецепторами γ -аміномасляної кислоти – універсального гальмівного нейромедіатора, який реалізує свої функції через відкриття в мембрані нейрона каналів для іона хлору. Виділено кілька підтипів бензодіазепінових рецепторів, розташованих в різних в функціональному плані структурах мозку. Збудження будь-яких з них активує відповідні ГАМК-рецептори, сприяючи розкриттю хлорних каналів і гальмуванню нейронів на всіх рівнях ЦНС. Тому бензодіазепіни проявляють різнобічну активність: **анксиолітичну** (зняття страху, тривоги, напруження), **седативну** (заспокійливий ефект), **снодійну**, **міорелаксантну** та **протисудомну**.

Анксиолітична дія зв'язана в основному з впливом препаратів на рецептори мигдалеподібного комплексу лімбічної системи, седативна – з впливом на рецептори, локалізовані в ретикулярній формації стовбура мозку та неспецифічних ядрах таламуса.

Вплив на рецептори гіпокампу забезпечує протисудомну дію бензодіазепінів, а через рецептори вставних нейронів спинного мозку вони знижують тонус скелетної мускулатури, виявляючи властивості центральних міорелаксантів.



Флуорозепам **Діазепам** **Хлордіазепоксид**
(Далман) (Валіум) (Лібріум)

Рис. 44. Структура деяких похідних бензодіазепінів.

Крім бензодіазепінів, виражені транквілізаторні та анксиолітичні ефекти характерні також для наступних груп фармакологічних засобів:

- агоністи серотонінових рецепторів (буспірон);
- антагоністи М-холінорецепторів ЦНС (центральні холіноблокатори – амізил (бенактизин), метамізил).

Ампакіни (новий клас ноотропних препаратів, які сприяють мозковій активності для збільшення уваги, пильності, поліпшення пам'яті та підвищення здатності до навчання) отримали назву від іонотропного глутаматного AMPA-рецептора нейронів, з яким вони сильно взаємодіють. Зараз вони активно досліджуються як потенційні ліки від таких хвороб мозку, як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, шизофренія та неврологічні порушення. До них належать **рацетами** – речовини, які мають пірролідінове ядро (наприклад, пірацетам – рис. 45).

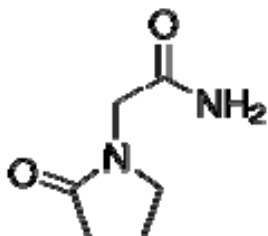


Рисунок 45. Ноотропний препарат – пірацетам

Барбітурати блокують центральні холінегічні та глутаматні AMPA-рецептори. В той же час вони (як і розглянуті вище бензодіазепіни) стимулюють іонотропні ГАМК-рецептори та підвищують гальмівні ефекти ГАМК, тому їх також деколи застосовують в якості заспокійливих, протиепілептичних і снодійних засобів.

7.3. Основні нервові захворювання та їх лікування

Найбільш розповсюджені нервові захворювання – це неврози, депресія, аутизм, шизофренія, хвороба Паркінсона, Альцгеймера, розсіяний склероз та інші. Лікування цих хвороб потребує перш за все ретельного дослідження причин їх розвитку для вибору найбільш оптимальних в якісному та кількісному плані ліків. Розглянемо тільки два з них – депресію та шизофренію.

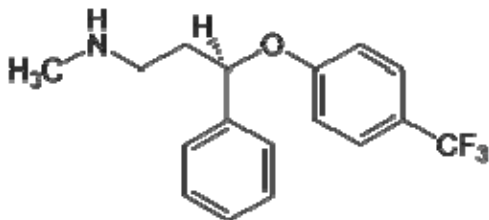
Відомі морфо-функціональні причини виникнення та розвитку депресії у людини, зміни метаболізму та головні групи засобів лікування наведені в таблиці №9:

Таблиця 9. Останні наукові данні про причини виникнення та засоби лікування депресії.

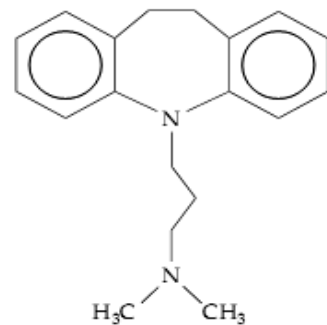
Причини розвитку депресії	Зміни в метаболізмі нервової тканини	Ліки, які застосовують при депресії
Порушення формування в різних відділах мозку необхідних рівнів нейротрансмітерів та їх співвідношень, які відповідають за психомоторну активність, сон, апетит та інше.	Зниження рівнів катехоламінів Підвищення рівню гістаміну Зниження рівнів серотоніну Зміна рівню субстанції Р	Антидепресанти – селективні інгібітори зворотнього захвату серотоніну (прозак, пароксетин, сер-талін) Трициклічні антидепресанти – імізін, азафен
Зниження швидкості оновлення нейронів.	Зміни рівню інозитол-трифосфату у хворих	Піразидол та інші селективні інгібітори MAO Специфічні агоністи

Зміна контролю синтезу нейропептидів на рівні контролю експресії генів у хромосомах 4, 12, 13, 18, 21 та X нейронів головного мозку.	маніакально-депресивним синдромом	серотонінових, дофамінових та норадреналінових рецепторів Антагоністи субстанції P Резерпін та інші алкалоїди раувольфії та звіробою Солі літію
--	-----------------------------------	--

Нижче зазначені фармацевтичні засоби проявляють високу ефективність при лікуванні депресій різної природи:



Прозак (флуоксетин)



Іміпрамін

Частота захворювання **шизофренією** у населення Європи приблизно 1:100. Тому, дослідження причин виникнення цієї хвороби та шляхів її лікування – є завдання міжнародного масштабу. На цей час існує декілька пояснень щодо причин розвитку цієї хвороби:

1. Розвиток шизофренії можливо пов'язаний з високим рівнем допаміну, який продукується допамінергічними нейронами головного мозку в corpus striatum;
2. Вірогідно високий рівень допаміну пояснюється зниженням активності моноаміноксидази чи допамін-β-гідроксилази, які утилізують цей нейротрансмітер. Частково підтверджує це припущення високий рівень гомованілінової кислоти (метаболіту розпаду допаміну) у плазмі крові хворих на шизофренію.
3. Дія холецистокініну, який продукується спеціальними нейронами середнього мозку, на допамінергічні нейрони, можливо, викликає гіперпродукцію допаміну, що, в свою чергу, призводить до розвитку клінічних симптомів шизофренії.

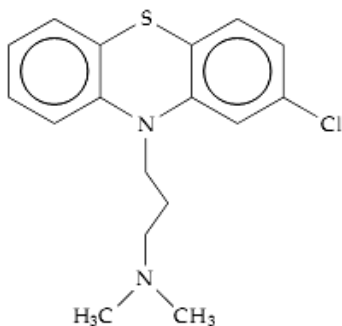
4. Високі рівні глутамату, особливо якщо вони супроводжуються дефіцитом ГАМК-нейронів у префронтальному відділі кори головного мозку, також асоційовані з розвитком клінічних симптомів шизофренії.

5. При генетичному дефекті ферментів, які трансформують пролін – проліндегідрогенази та пірролін-5-карбоксилатдегідрогенази – підвищується рівень проліну (гіперпролінемія) і відбувається трансформація його в глутамат, що надалі призводить до розвитку симптомів шизофренії.

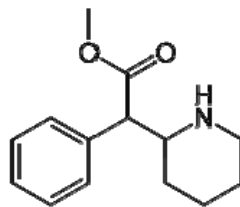
6. Блокада мускаринових ацетилхолінергічних рецепторів є ланкою накопичення допаміну. Тому підвищення рівню антагоністів ацетилхоліну у нейронах головного мозку призводить до того ж самого ефекту – накопичення допаміну і появи клінічних симптомів шизофренії.

7. Слід зазначити також низку причин розвитку цього захворювання, які асоційовані з появою токсичних метаболітів обміну ароматичних амінокислот: перш за все, ендогенних галюциногенів – 3,4-диметоксифеніл-етиламіну, буфотеніну (N-метилсеротоніну) N-диметилсеротоніну, а також 6-гідроксидопаміну, який пошкоджує дофамінергічні нейрони головного мозку.

Нижче представлені фармакологічні препарати, які найбільш широко застосовуються при лікуванні шизофренії:

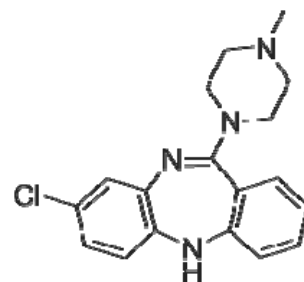


Метилфенідат – психостимулятор



Клозепін – нейролептик-антидепресант, (блокує зворотній захват амінів, дофамінові, серотонінові та альфа-адренорецептори, а також проявляє певну мускаринергічну дію)

Хлорпромазин – нейролептик з адренота дофамінолітичною дією



Тести заключного контролю знань

1. Одним із шляхів катаболізму катехоламінів є окисне дезамінування під дією ФАД-залежних моноаміноксидаз. Вкажіть ще один нейромедіатор, який є субстратом для цих ферментів:

- A. серотонін
- B. аденозин
- C. ГАМК
- D. гліцин
- E. ацетилхолін

2. Опіоїдні рецептори – різновид мембранних рецепторів нервової тканини, які представляють собою:

- A. іонотропні рецептори, відкриваючі швидкі натрієві канали
- B. іонотропні рецептори, відкриваючі швидкі хлоридні канали
- C. іонотропні рецептори, відкриваючі кальцієві канали
- D. метаботропні рецептори, зв'язані з G_i білком
- E. метаботропні рецептори, зв'язані з G_s білком

3. Енергопотреби головного мозку забезпечуються, головним чином, за рахунок окислення:

- A. Білків
- B. Глюкози
- C. Тригліцеридів
- D. Гліколіпідів
- E. Вищих жирних кислот

4. Гліцин в клітинах мозку синтезується de novo із серину за допомогою серингідроксиметилтрансферази, а один зі шляхів його катаболізму в мітохондріях забезпечує нетипова окислююча декарбоксилаза. Яка сполука є коферментом цих обох ферментів:

- A. тетрагідрофолат
- B. тетрагідробіоптерин
- C. дигідрофолат
- D. піридоксальфосфат
- E. НАД⁺

5. Вкажіть головний шлях утилізації глюкози в головному мозку:

- A. Пентозофосфатний шлях
- B. Ліполіз
- C. Анаеробний гліколіз
- D. Аеробний гліколіз
- E. Глікогенез

6. Виберіть сполуку, яка використовується нервовою тканиною як енергетичний субстрат при дефіциті глюкози:

- A. Вищі жирні кислоти
- B. Ацетоацетат
- C. Тригліцериди
- D. Фосфоліпіди
- E. Нуклеотиди

7. Вкажіть індикаторний фермент нервової тканини:

- A. ММ-КФК
- B. ВВ-КФК
- C. ЛДГ₁
- D. Трансамінази
- E. Все перераховане вірно

8. Взаємодія ГАМК з іонотропними ГАМК_A-рецепторами приводить до відкриття субодиниць швидких іонних каналів та входу в постсинаптичний нейрон:

- A. іонів калію
- B. іонів кальцію
- C. іонів натрію
- D. іонів хлору
- E. іонів магнію

9. Вкажіть амінокислоту, яка зв'язує амоніак в нервовій тканині:

- A. Глутамінова
- B. Орнітинова

- C. Аспарагінова
- D. Метіонін
- E. Серин

10. Розташуйте ендорфіни в порядку зростання кількості амінокислотних залишків в їх молекулах:

- A. α -ендорфін, γ -ендорфін, δ -ендорфін, β -ендорфін
- B. α -ендорфін, β -ендорфін, γ -ендорфін, δ -ендорфін
- C. β -ендорфін, α -ендорфін, γ -ендорфін, δ -ендорфін
- D. δ -ендорфін, γ -ендорфін, β -ендорфін, α -ендорфін
- E. γ -ендорфін, δ -ендорфін, α -ендорфін, β -ендорфін

11. Плазмалема нейрона складається з :

- A. двох шарів ліпідних молекул
- B. двох шарів мембранних білків
- C. двох шарів ліпідних молекул та двох шарів мембранних білків
- D. двох шарів фосфоліпідів, холестеролу та вбудованих мембранних білків
- E. двох шарів мембранних білків та вбудованих неполярних ліпідів

12. Однією з особливостей енергозабезпечуючих органел нейрона – мітохондрій є те, що вони:

- A. містять менше ферментів, які беруть участь в процесах окислення глюкози, ніж мітохондрії інших тканин
- B. містять більше ферментів, які беруть участь в процесах окислення жирних кислот і амінокислот, ніж мітохондрії інших тканин
- C. приймають участь в анаеробному гліколізі
- D. мають специфічну, відмінну від мітохондрій інших тканин, систему цитохромів
- E. містять менше ферментів, які беруть участь в процесах окислення жирних кислот і амінокислот, ніж мітохондрії інших тканин

13. Збільшення маси мозку, яке відбувається на етапах його постнатального розвитку, реалізується головним чином за рахунок:

- A. збільшення маси тіл нейронів

- B. збільшення маси дендритів та гліальних елементів
- C. збільшення кількості ліквору
- D. збільшення маси дендритів та аксонів нейронів
- E. накопичення в клітинах мозку глікогену та інших поживних речовин.

14. Мієлінізацію аксонів в білій речовині ЦНС здійснюють:

- A. леммоцити
- B. епендімоцити
- C. олігодендроцити
- D. нейроцити
- E. макрофаги

15. Мієлінізацію аксонів в периферичних нервових стовбурах здійснюють:

- A. леммоцити (Шванновські клітини)
- B. епендімоцити
- C. олігодендроцити
- D. нейроцити
- E. макрофаги

16. За хімічним складом мієлін є :

- A. складним білково-вуглеводним комплексом, в якому на білки припадає приблизно 70-75% сухої маси
- B. складним ліпідним комплексом, в якому на полярні ліпіди припадає приблизно 70-75% сухої маси
- C. складним білково-ліпідним комплексом, в якому на ліпіди припадає приблизно 70-75% сухої маси
- D. складним білково-ліпідним комплексом, в якому на ліпіди припадає приблизно 25-30% сухої маси
- E. складним ліпідно-вуглеводним комплексом, в якому на ліпіди припадає приблизно 70-75% сухої маси

17. Біля 50% амінокислотного складу поліпептидних молекул опорних білків нервової тканини – склеропротейнів – припадає на:

- A. гліцин, глутамат, аспартат
- B. гліцин, лізин, аргінін
- C. гліцин, глутамат, тирозин
- D. гліцин, аланін і серин
- E. гліцин, лізин, гістидін

18. Які складні білки можуть змінювати функціональну активність ДНК в ядрах клітин мозку, взаємодіючи з гістонами хроматину та послаблюючи зв'язок нуклеїнової кислоти з ними:

- A. хромопротеїни
- B. нуклеопротеїни
- C. глікопротеїни
- D. фосфопротеїни
- E. металопротеїни

19. Надзвичайно висока ізоелектрична точка основних білків мієліну ($pI=12-13$) обумовлена значним вмістом в їх складі:

- A. аргініну, аспартату
- B. аспарагіну, лізину
- C. аргініну, глутаміну
- D. аргініну, лізину
- E. аспартату, глутамату

20. Більшу частину ліпідів мієліну складають:

- A. фосфоліпіди
- B. цереброзиди
- C. тригліцериди
- D. гангліозиди
- E. холестерол

21. Характерною особливістю амінокислотного пулу нервової тканини є те, що близько 75% всіх вільних амінокислот мозку складають:

- A. основні амінокислоти – лізин, аргінін та їх похідні
- B. дикарбонові амінокислоти – глутамат, аспартат та їх похідні
- C. невеликі амінокислоти – аланін, пролін, серин та їх похідні

D. амінокислоти з розгалуженим бічним радикалом – лейцин, ізолейцин та валін

E. фенілаланін та інші ароматичні амінокислоти – попередники нейромедіаторів

22. В зв'язку з тим, що в мітохондріях клітин мозку практично єдиним джерелом утворення ацетил-КоА для ЦТК є окислювальне декарбоксилювання пірувату нервова тканина дуже чутлива до:

- A. дефіциту піридоксальфосфату
- B. дефіциту креатин-фосфату
- C. дефіциту тіамініпрофосфату
- D. дефіциту ціанкобаламіну
- E. дефіциту тетрагідробіоптерину

23. В мембранах клітин головного мозку постійно проходять ферментативні процеси деацилювання–реацилювання фосфоліпідів. Вкажіть фермент, який відщеплює жирну кислоту від молекули гліцерофосфоліпиду, перетворюючи його в лізофосфоліпід.:

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

24. Амінокислоти (за винятком незначної кількості тих, що перетворюються при дез- і трансамінуванні в проміжні метаболіти циклу Кребса) не можуть служити джерелом глюкози для тканини мозку, оскільки в нейронах відсутній:

- A. пентозофосфатний шлях
- B. глюконеогенез
- C. глікогеноліз
- D. синтез глікогену
- E. анаеробний гліколіз

25. Низька активність ацил-КоА-синтази в мозкових клітинах приводить до неможливості:

- A. процесів реакцилювання мембранних ліпідів
- B. інтенсивного синтезу холестеролу
- C. використання вищих жирних кислот як джерел енергії при їх β -окисленні
- D. інтенсивного синтезу вищих жирних кислот
- E. катаболізму цереброзидів та гангліозидів

26. Вкажіть метаболічне перетворення, за допомогою якого в клітинах нервової тканини, на відміну від інших тканин, утворюється 90-95% глюкозо-6-фосфату:

- A. глікогеноліз
- B. фосфорилування вільної глюкози, котра надходить з крові
- C. глюконеогенез
- D. пентозофосфатний шлях
- E. ізомеризація фруктозо-та галактозо-6-фосфатів

27. Цистатіонін – проміжна речовина обміну сірки, яка необхідна для синтезу сульфатидів та сульфатованих глікозаміногліканів мозку, утворюється в результаті взаємодії гомоцистеїну з:

- A. цистеїном
- B. глутаміном
- C. серином
- D. метіоніном
- E. аланіном

28. Сфінголіпіди є похідними аміноспирту сфінгозину, який активно синтезується нервовими клітинами з пальмітоїл-КоА та:

- A. глутаміну
- B. орнітину
- C. холіну
- D. метіоніну
- E. серину

29. Регулятори внутрішньоклітинного метаболізму фосфатидилінозитол-1,4,5-трифосфат і диацилгліцерин утворюються внаслідок розщеплення зв'язку в фосфатидилінозитолі-4,5-дифосфаті між гліцерином та залишком фосфату:

- A. фосфоліпазою A_1
- B. фосфоліпазою A_2
- C. фосфоліпазою A_3
- D. фосфоліпазою C
- E. фосфоліпазою D

30. Гексокіназа мозку проявляє значно більшу активність, ніж відповідний ізофермент в інших тканинах. Для неї характерні:

- A. низьке значення K_m та висока V_{max}
- B. низьке значення K_m та низька V_{max}
- C. високе значення K_m та висока V_{max}
- D. високе значення K_m та низька V_{max}
- E. однакові значення K_m та V_{max}

31. До «злиття» заповнених відповідним нейротрансмітером везикул, які знаходяться в пресинаптичному нервовому закінченні, з його мембраною при її деполяризації та екзоцитозу медіатора в синаптичну щілину призводить:

- A. підвищення концентрації Ca^{2+} в нервовому закінченні
- B. зменшення концентрації Ca^{2+} в нервовому закінченні
- C. підвищення концентрації Na^+ в нервовому закінченні
- D. підвищення концентрації K^+ в нервовому закінченні
- E. зменшення концентрації Na^+ в нервовому закінченні

32. Глутамат і аспартат через іонотропні рецептори відкривають натрієві канали, що призводить до швидкого входу в постсинаптичний нейрон іонів Na^+ та деполяризації постсинаптичної мембрани. Вкажіть ще один медіатор, котрий діє аналогічно:

- A. дофамін
- B. серотонін
- C. гліцин

- D. ацетилхолін
- E. норадреналін

33. Біосинтез гангліозидів з цераміду відбувається шляхом послідовного приєднання до нього залишків моносахаридів, з'єднаних з:

- A. аденозинмонофосфатом
- B. аденозиндифосфатом
- C. уридиндифосфатом
- D. аденозинтрифосфатом
- E. цитидиндифосфатом

34. Похідна сірковмісної амінокислоти цистеїну – таурін, що виконує функції гальмівного нейротрансміттера в певних ділянках мозку, є продуктом його:

- A. окислення та дезамінування
- B. окислення та декарбоксилювання
- C. відновлення та декарбоксилювання
- D. відновлення та дезамінування
- E. окислення та десульфатаці

35. В клітинах мозку, на відміну від інших клітин, біля 10% загальної активності лактатдегідрогенази виявляється в мітохондріях, що сприяє більш повному та ефективному використанню кінцевих продуктів гліколізу. Крім цього відомо, що:

- A. в нейронах переважає ЛДГ₁, а в гліальних клітинах – ЛДГ₅
- B. в нейронах переважає ЛДГ₅, а в гліальних клітинах – ЛДГ₁
- C. в нейронах, як і в гліальних клітинах переважає ЛДГ₁
- D. в нейронах, як і в гліальних клітинах переважає ЛДГ₅
- E. в нейронах і гліальних клітинах представлені всі ізоформи ЛДГ в однакових кількостях

36. Цикл перетворень ГАМК в мозку (ГАМК-шунт) забезпечується трьома ферментами, два з яких – глутаматдекарбоксилаза та ГАМК-трансаміназа – мають однаковий кофермент. Вкажіть його:

- A. НАДФ

- B. піридоксальфосфат
- C. НАД-Н
- D. тіамінпірофосфат
- E. біотин

37. Енкефаліни за структурою є:

- A. Глікопротеїнами
- B. Пентапептидами
- C. Фосфоліпідами
- D. Цереброзидами
- E. Октапептидами

38. Виберіть фермент, що приймає участь в синтезі серотоніну:

- A. 5-окситриптофан-декарбоксилаза
- B. Дофамін-бета-гідроксилаза
- C. холінацетилтрансфераза
- D. тирозингідроксилаза
- E. глутаматдекарбоксилаза

39. Виберіть опіоїдний пептид, котрий проявляє виражену знеболюючу активність:

- A. Дофамін
- B. Глутатіон
- C. Серотонін
- D. Ендорфін
- E. Ацетилхолін

40. Укажіть невластиві для нервової тканини ліпіди:

- A. Сфінгомієліни
- B. Тригліцериди
- C. Цереброзиди
- D. Фосфоліпіди
- E. Холестерин

7. Список літератури:

1. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям по лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – 3-е изд.: - М.: МЕДпрессинформ, 2009. – 869 с.
2. Вебер В. Р., Швецова Т. П. Лабораторные методы исследования. Диагностическое значение. Учебное пособие. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2008. – 496 с.
3. Нейко Є.М., Боцюрко В.І., Мізюк М.І. Норми основних клінічних, лабораторних та інструментальних показників у медицині. - Вінниця: Нова книга, 2002. - 112 с.
4. Назаренко Г. И., Кишкун А. А. Клиническа оценка результатов лабораторных исследований. 2-е изд., стереотипное. – М.: Медицина, 2002. – 554 с.
5. Влияние лекарственных веществ на результаты лабораторных методов исследования / Под ред. проф.. А. А. Спасова.- М.: Фарммединфо, 1995. – 82 с.
6. Клинические лабораторне методы исследования: Учебное пособие / И. А. Зупанец, С. В. Мисюрева, Н. В. Бездетко, С. Б. Попов, и др.; Под ред.. И. А. Зупанца. – Х.: Прапор, Изд-во НФАУ, 2000. – 176 с.
7. 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.
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. Анализы. Полный справочник: лаб. Исследования. ч. 1 / под ред. Ю. Ю. Елисеева. – М.: Эксмо, 2007. – 768 с.
10. Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А. А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 800 с.
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. 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.

13. Методы клинических лабораторных исследований / под ред. В. С. Камышникова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 752 с.: ил.
14. Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 800 с.
15. Metzler D. Biochemistry: The Chemical Reactions of Living Cells.- Elsevier Academic Press/ Second Edition, volumes 1&2, 1994.- 1974 p.