НЕЙРОХИМИЯ

т. 3, № 1, 1984

ХРОНИКА

IX МЕЖДУНАРОДНОЕ СОБРАНИЕ ПО НЕЙРОХИМИИ

(Ванкувер, 10—15 июля 1983 года)

С 10 по 15 июля 1983 г. в Ванкувере (Канада) состоялось IX очередное собрание Международного нейрохимического общества. На этом форуме, собравшем около 1000 делегатов, было представлено более 600 докладов из 35 стран. Изучение материалов конгресса показывает, что за период между VIII—IX собраниями Международного нейрохимического общества наметился значительный прогресс в самых различных областях нейрохимии. Наиболее важные сдвиги произошли в области внедрения новейших достижений физики в нейрохимию. Так, например, для исследования самых различных нейрохимических патологий, сложнейших обменных процессов в целом организме животных и человека уже стала применяться компьютерная томография на основе Х-лучей, позитронно-эмиссионная томография и томография ядерно-магнитного резонанса. Эти методы, наряду с другими физическими методами, и особенно масс-спектральным, прочно вошедшим в арсенал биохимических исследований, играют исключительно важную роль в развитии нейрохимии (ниже будут приведены конкретные примеры). Это собрание показало, что нейрохимики мира ведут огромную работу по выяснению нейрохимических основ ряда нервных болезней (паркинсонизм, шизофрения, эпилепсия, торзионная дистония, старческое слабоумие, множественный склероз, метаболические энцефалопатии и т. д.). Значительное количество работ было посвящено белкам (особенно гликопротеинам), нейропептидам, нейротрансмиттерам, рецепторам нейротрансмиттеров и т. д. Обсуждались также работы по нейрохимии токсинов, механизму действия нейротропных фармакологических агентов, нашедших применение в медицине и т. д. Многие достижения фундаментальных исследований по нейрохимии уже нашли применение в медицинской практике.

Нами предпринята попытка сгруппировать результаты наиболее важных исследований в различных областях нейрохимии, которые были представлены в доложенных на собрании сообщениях.

Нейротрансмиттеры и их рецепторы

Наибольшее число работ на конгрессе было представлено по этому разделу нейрохимии. Victoria Chan-Palay (США) и др., используя поликлональные или моноклональные антитела в отношении декарбоксилаз глютаминовой и цистеинсульфиновой кислот (ферментов, синтезирующих ГАМК и таурин), мотилина—с 22 аминокислотными остатками, удалось иммуноцитохимическими методами показать химическую гетерогенность клеток Пуркинье—наличие субпопуляций, которые содержат или один, или другой фермент, или мотилин, или их комбинации. Опыты установили также, что ГАМК, таурин или мотилин вызывают дозозависимое подавление частоты потенциалов нейронов вестибулярного ядра Дейтерса. В зависимости от очередности их сочетания ответные реакции нейронов бывают разные. Полагают, что для передачи нервного импульса клетки Пуркинье могут использовать комбинацию различных химических соединений. При возбуждении клеток мозгового слоя надпочечников в них происходит совыделение катехоламинов, адениннуклеотидов, хромогранинов, допамин

β-гидроксилазы, энкефалинов и подобных опиоидных пептидов, аскорбиновой кислоты, лизосомных гидролаз и растворимой ацетилхолинэстеразы. Наличие множеств предполагаемых мессенджеров и их одновременная секреция может происходить и в других эндокринных клетках и нейронах. Показано сосуществование в нейромышечных соединениях (junctions) энзимов, синтезирующих ацетилхолин, катехоламины, таурин и ГАМК. Удалось иммуноцитохимическими методами получить доказательства о наличии холинацетилтрансферазы, декарбоксилазы цистеинсульфиновой кислоты, тирозин гидроксилазы и глутамат декарбоксилазы в больших двигательных нейронах N. Hypoglosus, в спинном мозгу и нервных окончаниях двигательных нейронов в районе нервно-мышечных контактов у пяти видов млекопитающих, включая человека. Эти ферменты, ответственные за синтез ацетилхолина, таурина, допамина и ГАМК, соответственно были определены иммунохимическим способом, используя при этом моноклональные или поликлональные антитела.

E. Heilbronn и J. Häggblad (Швеция) обнаружили, что в окончаниях двигательных нервов ацетилхолиновые мускариновые рецепторы отсутствуют, так как агонисты и антагонисты мускариновых рецепторов не оказывают существенного влияния на эти образования на препаратах N. phrenicus-hemidiaphragm крыс. Показано, что хинуклидинилбензилат (^{3}H-QNB) не связывается с окончаниями двигательных нервов.

Исследованиями H. Kamija, K. Honda и H. Ikui (Япония) показано, что в стриатуме крысы имеются две регуляторные системы для связывания агониста с мускариновым ацетилхолиновым рецептором. Одна из них, GTP-зависимая, действует со дня рождения, а другая—SH-зависимая система начинает функционировать на 10-й день после рождения. Эти данные были получены путем связывания ^{3}H-QNB (мускариновый лиганд) и конкуренции последнего с холинергическим антагонистом (атропин) и агонистом (оксотреморин) за мускариновый рецептор.

I. Nukina и др. (Япония) изолировали мускариновый ацетилхолиновый рецептор из неочищенных синаптических мембран мозга, растворяя последний в лизофосфатидилхолине. Этот ацетилхолиновый рецептор имел один-единственный участок связывания с ^{3}H-QNB с K_d 5,0 × 10^{-10}M и M_r 90 кД. Физико-химические характеристики этого рецептора весьма схожи с мембранными рецепторами. Всесторонне был изучен мускариновый ацетилхолиновый рецептор мозга насекомых (J. S. Aguilar и др.).

Представляло значительный интерес сообщение Z. Huszti, F. Hajos, K. Magyar (Венгрия) о гистаминчувствительных аденилат- и гуанилатциклазах в синаптосомах гипоталамуса крыс. Было выяснено, что гистаминовые рецепторы, связанные с аденилат- и гуанилатциклазами, характеризуются высокой специфичностью к H_1- и H_2-агонистам, которые активируют эти циклазные системы.

В работе M. Reddington и G. W. Kreutzberg (ФРГ) было показано наличие рецептора аденозина в гиппокампе A_1-типа путем связывания ^{3}H-циклогексиладенозина (CHA). Это связывание ингибируется нуклеотидами (5′-AMP и 5′-тио-AMP). Дериват ADP α, β-CH_2—ADP не оказывал влияния на связывание CHA. ATP, β, γ-имидо ATP и β,γ CH_2—ADP частично ингибировали связывание CHA. γ,β-Имидо GTP также частично ингибировал связывание CHA. Таким образом установлено, что аденин- и гуаниннуклеотиды взаимодействуют с A_1-аденозиновыми рецепторами или рецептор-эффекторными комплексами, и нуклеотиды играют роль в модулировании функции аденозиновых рецепторов.

G. W. Kreutzberg и др. (ФРГ) изучили распределение 5′-нуклеотидазы и A_1-рецептора аденозина в ЦНС. Известно модуляторное значение аденозина на синаптическую передачу как в центральной, так и периферической НС. Ключевым этапом в образовании аденозина является воздействие на него эктоэнзима—5′-нуклеотидазы.

Распределение 5′-нуклеотидазы и A_1-рецептора аденозина в большинстве случаев не совпадает.

Ряд работ был посвящен ГАМК и ее рецепторам. H. Kuroda и др. (Япония) охарактеризовали эндогенный ингибитор, предотвращающий связывание ГАМК с рецептором. Диазепам оказывает аллостерический эффект на ГАМК-связывающие участки, блокируя конкурентное действие эндогенного ингибитора. Бензодиазепамы являются эффективными антисудорожными соединениями при генерализованных или

частичных приступах. Их действие осуществляется через специфические бензодиазепиновые рецепторы, которые связаны с ГАМК-рецепторами. Опыты K. Shimoda и др. (Япония) показали, что при припадках, вызванных электрошоком, число бензодиазепиновых рецепторов в коре, мозжечке, гиппокампе и стриатуме заметно увеличивается. Одновременно в этих участках заметно повышается содержание ГАМК. Ученые предполагают наличие связи между ГАМКергической системой и бензодиапазепиновыми рецепторами. Различные анестетики в разной степени увеличивают процент связывания ГАМК с синаптосомными мембранами (S. C. Cheng, E. A. Brunner, США). Иммобилизационный и холодовой стрессы у крыс в течение 3 ч вызывают значительное увеличение концентрации ГАМК в гиппокампе и стриатуме без изменения ее содержания в других частях мозга и гипофизе. Причем содержание ГАМК в стриатуме увеличивается через 30 мин после стресса, в то время как в гиппокампе—лишь через 3 ч. После же стресса содержание ГАМК в этих участках приходит к норме лишь через 12 ч. Активность α-глутаматдекарбоксилазы значительно повышается в указанных участках мозга после стресса, а содержание глутаминовой кислоты уменьшается. Стрессорные факторы не вызывали значительного влияния на захват и высвобождение ГАМК срезами стриатума. Эти данные показывают, что в механизме формирования стресса важное значение имеют не только катехоламины, но и ГАМК.

Группа R. Lefkowitz (США) изолировала A_2-адренергические рецепторы из тромбоцитов человека, используя биоспецифическую аффинную хроматографию (связывание ^{3}H-феноксибензамина с указанными рецепторами).

S. Kurioka и др. (Япония), а также E. Siegel и др., F. Anne Stephenson и др. (Англия) привели данные о новых методах солюбилизации и очистки ГАМК-рецепторов из мозга крыс, а также ГАМК-бензоадиазепиновых рецепторных комплексов из коры мозга крупного рогатого скота. Изучению роли несинаптической ГАМК в синаптогенезе была посвящена работа V. J. Balcar, J. R. Wolff (ФРГ), взаимоотношение ГАМКергических и глутаматергических рецепторов в спинном мозгу изучали W. J. MrBride и др. (США).

Ряд важных работ был посвящен таурину—A. A. Heinämäki и др. (Финляндия) показали, что декарбоксилаза цистеинсульфиновой кислоты активна во многих отделах НС, а также визуальных путях, начиная от ретины до коры мозга. Было показано, что изоэнзимный состав фермента имеет различное региональное распределение в ЦНС. Фермент был очищен из ретины и коры мозга и изучены его свойства. Удалось выделить из мозга два энзима с величиной M_r 70 и 150 кД, а также гетерогенные формы фермента из ретины. Представляло значительный интерес изучение синаптосомного транспорта таурина и гипотаурина в развивающемся взрослом мозгу (P. Kontio, Финляндия). Таурин, как полагают, является ингибиторным нейромодулятором. Его концентрация выше у неразвитого, чем у взрослого мозга, что указывает на значение таурина в развитии мозга. Гипотаурин—непосредственный предшественник таурина, также подавляет нейрональную активность, но его функция в мозгу до сих пор неизвестна. Захват таурина—энерго- и натрийзависимый струк-турно-специфический процесс, который ингибируется гипотаурином, β-аланином и др. Захват таурина и гипотаурина в принципе был похож, однако имеется некоторая специфичность у животных различного возраста.

E. K. Perry и др. (Англия) показали значение холинергической системы в заболеваниях, связанных с нарушением памяти у человека. В частности, при слабоумии типа Альцеймеера, как и вызванном алкогольном синдроме и паркинсонизме, повышается активность холинацетилтрансферазы. Наряду с этим при таких психических заболеваниях, как хорея Гантингтона, депрессия и шизофрения, не отмечается нарушений в холинергической системе.

A. G. Garcia и др. (Италия) показали аксональный транспорт рецепторных молекул в адренергических нервах. Согласно пресинаптической рецепторной гипотезе, норадренергические нервные окончания содержат на своих внешних поверхностях

дискретные популяции адрено- и холинорецепторов, с которыми связываются структурно близкие агонисты или антагонисты, облегчая экзоцитоз норадреналина в ответ на деполяризирующий стимул.

Белки и пептиды

C. E. Pfyffer и др. (Швейцария), используя моноспецифическую антисыворотку против гомогенного парвальбумина мышц, показали наличие этого мышечного белка в нервных клетках 14-дневного эмбрионального мозга мышей. Установлено, что этот белок является Ca^{2+}-рецептором и нейрональным маркером культуры клеток мозга. Кальций включается во многие биологические функции: в передачу нервных импульсов, выделение нейротрансмиттеров, аксональный ток, акт мышечного сокращения и обмен гликогена. Эти процессы осуществляются с помощью структурно близких кальцийсвязывающих белков—кальмодулина, S-100, тропонина С, парвальбумина и т. д. Последний белок, вероятно, является ответственным за релаксацию медленно сокращающихся мышечных волокон. Удалось выделить этот белок из ЦНС крыс (Celio and Heizmann, Nature, 293, 300, 1982). О наличии специфического белка астроцитов, имеющего важное значение в их созревании, сообщили A. J. Patel и др. (Англия).

Как известно, обнаруженный еще в 1965 г. S. Moor белок S-100, являющийся цитоплазматическим кислым белком, считался долгое время специфическим для НС. Однако, как показали опыты R. Semba и др. (Япония), белок S-100 имеет и периферическое распределение и находится также в большом количестве в жировой ткани. Его содержание там заметно понижается при введении адреналина или норадреналина. Уровень белка S-100 в жировой ткани регулируется катехоламинами.

Белок S-100 определяется не только в нервной и жировой тканях, но и в аденогипофизе, меланоцитах и хрящевой ткани, он ингибирует сбор микротубулярных протеинов мозга. Белок состоит из гомодимера с β-субъединицами и поэтому антисыворотка в отношении этого белка обычно изготавливается с помощью β-субъединицы. Необходимо заметить, что антисыворотка в отношении белка S-100 не реагирует с кальмодулином, с которым он имеет гомологичный участок (кальцийсвязывающий участок). S-100 имеется в кислом белке астроцитов в различных отделах мозга крысы, обнаружен в половых органах взрослых крыс F. Michetti (Италия). R. J. Thompson и др. (Англия) выделили из мозга новые мозгоспецифические белки. Один из них с величиной M_r 27 кД называется РГП-9,5. Этот белок локализуется в нейронах коры больших полушарий человека, а также в диффузной нейроэктодермальной системе, включающей меланоциты, клетки Лангерганса, нейроэндокринные клетки кишечника и секреторные клетки гипофиза. Это новый макромолекулярный маркер нейронов и клеток диффузной нейроэктодермальной системы может быть успешно использован для изучения нейрональной и нейроэктодермальной клеточной дифференцировки.

В мозгу золотой рыбки при адаптации к новым режимам плавания обнаружено образование двух гликопротеинов—эпендиминов β и γ. Антисыворотки против них при введении в 4-й желудок снимают вновь приобретенные навыки между 4- и 20-часовым обучениями (R. Schmidt, ФРГ).

Показано, что эпендимин γ образуется из эпендимина β под влиянием протеазы, которая находится в мозгу во внеклеточной жидкости, когда этот белок секретируется из нейронов в димерной форме. Этими белками очень богата цереброспинальная жидкость и цитоплазма различных отделов мозга.

S. J. Morris, W. F. Odenwald (США) изолировали и охарактеризовали два синексинподобных белка, которые усиливают вызванную Ca^{2+} агрегацию мембран и хромаффинных гранул. Один из них (47 кД) изолировали из мозгового слоя надпочечников или печени. Он усиливает Ca^{2+}-вызванную агрегацию хромаффинных гранул и других отрицательно заряженных биологических или искусственных мембран. Второй синексинподобный белок с величиной M_r 50 кД был изолирован из тех же источников, он специфически активирует агрегацию мембран. Однако величи-

на М., кинетика агрегации, картина инактивации протеазами и пептидные карты двух синексинов совершенно разные. Способность стимулировать агрегацию мембран характерна и для других Ca^{2+}-зависимых белков (тубулин, клатрин, основной белок миелина и др.) и может служить удобным методом их идентификации.

H. Zwiers и др. (Нидерланды) изолировали и охарактеризовали АКТГ-чувствительную, связанную с мембранами клеток мозга крысы протеинкиназу. Ее субстратом оказался протеин B-50, выделенный из синаптосомных мембран. Активность B-50 протеинкиназы стимулируется Ca^{2+}, ингибируется АКТГ и подобными пептидами и не изменяется под влиянием cAMP и cGMP. Она относится к Ca^{2+}-зависимой, фосфолипидактивируемой киназе С. Высокоочищенная B-50 киназа содержит полифосфоинозитидфосфорилазную активность. Антисыворотка B-50 ингибирует фосфорилирование B-50 и попутно усиливает образование трифосфоинозитида из дифосфоинозитида, так как, ингибируя фосфорилирование B-50, АКТГ увеличивает уровень трифосфоинозитида в синаптической мембране, что затем может изменить уровень внутриклеточного Ca^{2+}, модифицируя первную передачу.

J. W. Gurd и др. (Канада) в период максимального синантогенеза (между 10 или 28 днями постнатального развития мозга крыс) показали, что происходит увеличение связывания с ConA изолированных синаптических участков. Участки связывания с ConA синаптическими образованиями на 10-й день после рождения животного, как показали эти опыты, представляют собой гликопротеины, где аспарагин, входящий в состав первичной структуры белка, связан с полиманнозной цепью. При обработке солюбилизированных синапсов ДДС-Na с эндогликозидазой H восстанавливали NaB^3H_4 и ^3H-ConA и изолировали на ConA-сефарозе. Полиманнозные цепи содержали 5 или 8 маннозных остатков. В процессе развития доминирует олигосахарид, состоящий из 5 маннозных остатков, пептидная часть не подвергается изменению.

Y. Yamawaki и др. (Япония) изучали взаимоотношения вазоактивного кишечного пептида с синаптической мембраной из мозга крысы, используя меченый пептид. Опыты показали, что этот пептид имеет единственный участок связывания с K_d 9,8 x 10^{-9} М. Рецепторная активность чувствительна к рицину и нагреванию. При 110° в течение 5 мин полностью разрушается связывающая активность. В наибольшей степени вазоактивный пептид связывается с мембранами гиппокампа, стриатума и коры мозга. Введение кишиновой кислоты внутрь стриатума снижает количество пептидных рецепторов в нем, что свидетельствует о том, что эндогенные пептиды и их рецепторы могут играть роль модулятора первной передачи в стриатуме.

Необходимо отметить, что J. J. Vanderhaeghan и др. (Франция) показали наличие холецистокинина, Leu- и Met-энкефалинов в магноцеллюлярных нейросекреторных ядрах гипоталамуса. Эти пептиды были обнаружены также и в нейрогипофизе в срединном возвышении. Интересно заметить, что распределение этих пептидов совпадает с распределением окситоцина. Распределение же Leu-энкефалина совпадает с распределением вазопрессина.

Используя метод мгновенной декапитации с целью предотвращения действия ангиотензиназ, R. A. Barraco, H. J. Normile удалось изолировать из мозга животных и идентифицировать радиоиммунохимически значительно большее количество ангиотензина II по сравнению с ангиотензином I. Ферментативной регуляции синтеза основного структурного белка миелина (P_0) посвящены работы M. E. Smith (США). Как известно, олигосахаридная цепь гликопротеинов в НС связана с аспарагином (N- связь). Долихолфосфат служит как липидный носитель для сахаров, образуя олигосахаридную часть, связанную с белком N-связью. Первый этап сборки полисахаридов начинается с транспорта N-ацетилглюкозамина от UDP-N-ацетилглюкозамина к долихолфосфату с образованием N-ацетил-глюкозаминилпирофосфорилдолихола. Эта энзиматическая реакция ингибируется tunicamycin-βH_2. При наличии экзогенного долихолфосфата активность этого фермента остается высокой на всю жизнь, хотя активность фермента без долихолфосфата уменьшается с возрастом. Введение tunicamycin-βH_2 вовнутрь седалищного нерва старых и молодых крыс вызывает уменьшение активности трансферазы и синтез P_0-подобного белка без олигосахаридной цепи.

Уровень долихолфосфата может быть лимитирующим фактором в синтезе P_0, так как этот липид может регулировать синтез миелина в периферической НС.

K. Kitamura и др. (Япония) очистили два гликопротеина из периферического миелина быка гелевой фильтрацией в присутствии 2% ДДС-Na(BBA, 455, 806, 1976) P_0-гликопротеины были выделены из жировободного миелина протеолитическим распадом, очищены на сефадексах G-25 и G-50 и разделены на пять фракций (GP I—V) на ДЕАЕ-сефадексе при pH 5,0. Составными частями этих пептидов были Asx, Thr, Gly, Man, Gal, Fuc, Glc, Nac.

Микрогетерогенность углеводного участка P_0-гликопротеина обусловливается различным содержанием сиаловой кислоты и сульфата.

W. Curd (Канада) изучал функцию обнаруженных гликопротеинов с величиной M_r 180, 130 и 110 кД, являющихся специфическими маркерами постсинаптической функ-парата. Они играют роль в образовании синапсов и регуляции синаптической функции. При развитии (10—28 дней) происходит изменение в составе олигосахарида, когда образуется начальный синаптический контакт, и в последней стадии синаптогенеза.

Гликопротеины, которые присутствуют как компонент в синаптических участках (junctions), начиная с 4-недельного возраста, служат субстратами как для протеинкиназ, так и для сиалидаз. Они играют роль в локальной модификации как олигосахаридов, так и пептидной части гликопротеина в ответ на изменения функционального состояния синапса.

M. Klinger, R. U. и R. K. Margolis (США) привели данные о протеогликанах из растворимой фракции мозга, хромаффинных гранул мозгового слоя надпочечников и клеток PC12 феохромацитомы.

В начальный период развития мозга эти протеогликаны являются экстрацеллюлярными компонентами, а у взрослых животных они находятся исключительно в цитоплазме. Авторы изолировали мембраносвязанные протеогликаны, главным образом, гепаринсульфат. Фактор роста нервов (NGF) оказывает воздействие как на содержание гепаринсульфата, так и на размер клеточной мембраны. Обработка NGF приводит к специфическому увеличению меченого мембранного хондриатинсульфата. Деполяризация клеток PC12 при увеличении концентрации калия проводит к выделению из хромаффинных гранул двух хондриатинсульфат-гепаринсульфат протеогликанов вместе с другими глококонъюгатами гранул, включая хромагранины и допамин гидроксилазу.

G. Vincendon и его сотр. (Франция) показали, что гликопротеины являются маркерами для уточнения периода синаптогенеза при развитии мозжечка. Установлено: 1) определенный класс гликопротеинов с концевым остатком маннозы находится на мембранах новообразованных волокон и исчезает в период максимального синаптогенеза клеточных образований мозжечка; 2) изучение их времени полужизни показало, что гликаны данных гликопротеинов фактически распадаются в течение этого периода. Иммуногистохимические изучения локализации а-маннозидазы показывают, что этот фермент отсутствует в пространстве между параллельными волокнами; 3) изолированы три белковые субъединицы, взаимодействующие со специфическими богатыми маннозой гликопротеинами из параллельных волокон.

R. Fischer-Colbrie и соавт. (Австрия) выделили из растворимых хромаффинных гранул мозгового слоя надпочечников некоторые предшественники энкефалинов, а также семью кислых протеинов, хромагранинов (последние являются о-гликолизированными гликопротеинами).

А. А. Галоян и Р. М. Сраппонян (СССР) представили материал о новых белок-гормональных комплексах, продуцируемых магноцеллюлярными нейросекреторными ядрами гипоталамуса. Из нейросекреторных гранул и синаптосом гипоталамуса крупного рогатого скота были выделены новые белки—гликопротеины—носители ранее открытых Галояном коронарорасширяющих гормонов «К», «С», «Г». Эти гликопротеины отличаются по своим физико-химическим свойствам как друг от друга, так и от известных белков мозга. Изоэлектрическая точка этих белков,

относящихся к слабокислым гликопротеинам, находится между 5,6—6,3. По данным диск-электрофореза, белки-носители «С», «Г» и «К» имеют величины M_r 20, 24 и 30 кД соответственно. Радиоиммунологическим методом установлено наличие этих белков в некоторых органах у кошки (сердце, надпочечники, скелетная мышца, печень, почки). При инкубации гликопротеинов с трипсином (1:8 при 37°, 18 ч) выделяется ряд коронарорасширяющих активных пептидов, стимулирующих гликогенолиз и регулирующих уровень циклических нуклеотидов путем ингибирования фосфодиэстеразы этих нуклеотидов. В сообщении А. А. Галояна и Б. Я. Гурвиц (СССР) были представлены данные о молекулярных механизмах влияния нейрогормона «С» на фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов мозга. Изучение фосфодиэстеразы гипоталамуса крупного рогатого скота привело к обнаружению, по крайней мере, двух видов фосфодиэстераз 3, 5′—cAMP ФДЭ I и II, которые на ДЕАЕ-целлюлозе четко разделяются друг от друга. Наибольшее количество ФДЭ I находится в гипоталамусе. Этот фермент является кальмодулинстимулируемым ферментом. Относительно очищенный фермент активируется кальмодулином (5 мкг/мл) в 3—4 раза. При сохранении ферментов при 4° или при обработке трипсином активность фермента увеличивается в 1,2 или 3 раза соответственно. Обработка фермента нейрогормоном «С» (4 или 24 мЕ) ингибирует базальную активность фермента на 50 и 75% соответственно. Нейрогормон «С» и кальмодулин больше не оказывают влияния на протеолитически активируемый фермент, cAMP стимулирует ФДЭ II в меньшей степени. Протеолиз или кальмодулин не оказывают влияния на активность этого фермента.

Кроме вышеуказанных стендовых сообщений, по приглашению руководства нейрохимического собрания А. А. Галоян выступил с докладом на специальной сессии, посвященной гипоталамическим гормонам на тему: «Белок-гормональные комплексы гипоталамуса как нейрохимические системы регуляции», в котором обобщил полученные в его лаборатории за 20 лет и описанные в литературе данные о химии и биологии белок-гормональных комплексов гипоталамуса. На основании большого фактического материала была развита концепция о том, что регуляция метаболизма и функции висцеральных органов гормонами мозга, в основном, осуществляются белок-гормональными комплексами магноцеллюлярных ядер гипоталамуса. Не вызывает сомнений, что не только низкомолекулярные пептиды, гликопептиды мозга, но и белок-гормональные комплексы могут проникнуть в общий кровоток.

Автор этих строк являлся председателем специальной сессии, посвященной гипоталамическим факторам, на котором сопредседателем был известный американский биохимик проф. M. Saffran. В качестве докладчиков этого заседания были приглашены известные нейрохимики мира, в том числе K. Lederis (Канада), A. Sayers (США), M. Saffran (США), M. Soloff (США), N. Thorn (Дания), M. Chretien (Канада), S. Heisler (США) и многие другие. M. Saffran—один из основателей современной молекулярной нейроэндокринологии, в лаборатории которого начал свои исследования лауреат Нобелевской премии A. Schally и др., сделал обобщающий доклад об основных направлениях становления и развития современной нейроэндокринологии. В частности, было отмечено значение нейросекреции магноцеллюлярных ядер гипоталамуса, открытых супругами E. и B. Scharrer в формировании нейроэндокринологии. Открытие вазопрессина и окситоцина, зацементированных в нейросекреторных гранулах, сыграло решающую роль в развитии этой науки. H. B. Van Dyke (США), R. Asher (Франция), H. Hope (Англия), R. Walter (США), Du Vigneaud (США) открыли и изучили белок-гормональные комплексы, нейрофизин-вазопрессин и окситоцин-нейрофизин. Была расшифрована структура вазопрессина, окситоцина в 50-х годах и совершенно недавно структура нейрофизинов (R. Walter и сотр.). Проф. Saffran отметил значение хемомедиаторной теории G. Harris (1946, Англия) в понимании регуляции гипоталамусом аденогипофизарной функции. Дальнейшие исследования R. Guillemin и A. Schally (США) показали наличие пептидов, являющихся рилизинг-факторами аденогипофизарных гормонов. Им удалось расшифровать и синтезировать люлиберин, тиреолиберин, соматостатин и др., за что они получили Нобелевскую премию. Проф. Saffran отметил также значение работ о белок-гормональных комплексах магноцеллю-

лярных ядер гипоталамуса, регулирующих метаболизм и функции сердечной мышцы и других висцеральных органов в развитии молекулярной нейроэндокринологии. Он сообщил также о работе своей лаборатории по созданию устойчивых к протеолитическим ферментам пептидных нейрогормонов с целью их широкого клинического применения. K. Lederis (Канада) выступил с докладом о наличии в каудальных нейросекреторных образованиях рыб АКТГ-подобных соединений, а также кортикотропинризинг-факторов и привел их некоторые структурные данные. F. Zeytin (США) из лаборатории R. Guillemin выделила из гипоталамуса различных животных новый рилизинг-фактор в отношении гормона роста, который по величине M_r, аминокислотному составу и биологическим свойствам заметно отличается от ранее обнаруженных соединений. Уже разработан радиоиммунохимический способ определения этого фактора.

M. Chrieten (Канада) доложил об особенностях химической структуры нового гликопротеина, выделенного из магноцеллюлярных ядер гипоталамуса животных. M. Soloff (США) привел данные о механизме переключения физиологических воздействий окситоцина на различные органы. Было показано, что в зависимости от pH среды и других факторов окситоцин может проявлять различные физиологические эффекты.

Биохимия глии

J. D. Vellis и др. (США), используя культуру клеток астроглии, показали наличие факторов, продуцируемых астроцитами, способствующих пролиферации и дифференцировке этих клеток. Контроль пролиферации глиальной клетки важен не только для процесса развития, но также и для созревания НС. Биосинтез фибриллярного кислого белка глии избирательно регулируется факторами роста.

F. C. Chin и J. E. Goldman (США) показали, что среда культуры астроцитов содержит большое количество глиального кислого фибриллярного белка (GFAP) вайментина и белка филаментов. Белок филаментов был изолирован из экстрактов культуры астроцитов в тритон X-100-буфере после инкубации с ^{14}C-лейцином. Тритон-нерастворимая «цитоскелетная фракция» богата глиальным вайментином и нерастворимым актином. Период полужизни этих белков 9 дней.

Y. Bernald-Noffer и др. (Франция) охарактеризовали белки мембран астроцитов с целью выяснения их функциональной роли в НС в нейрон-глиальных взаимоотношениях. Механизмы, регулирующие внутриклеточную ионную среду и метаболические ответы глии в отношении воздействия нейротрансмиттеров, являются двумя аспектами нейрон-глиальных связей. В культуре астроцитов из мозга мышей было показано наличие вольтажзависимых натриевых каналов, чувствительных к тетродоксину. Опыты показали, что эти каналы похожи на вольтажзависимые натриевые каналы нейронов, но не идентичны им. Основная их разница заключается в том, что эти каналы нейронов менее чувствительны к агонистам натриевых каналов (вератридин, патрохотоксин) и к скорпионовому токсину, который блокирует их инактивацию. Фармакологии астроглии была посвящена работа K. D. McCarthy (США). Из мозга новорожденных млекопитающих были получены очищенные астроглиальные клетки и изучены свойства мембранных рецепторов в культуре. Обработка астроглии изопротеренолом, аденозином, простагландином E_1 и вазоактивным кишечным пептидом увеличивает накопление cAMP в среде. Наоборот, клонидин и соматостатин уменьшают эффект этих соединений. Было показало наличие β-адренорецепторов (β-1-субтип) в астроглиальных клетках. Эти рецепторы могут играть роль в нейрональной активности взрослого мозга. Были разработаны количественные ауторадиографические и иммуноцитохимические методы изучения рецепторов. Установлено, что в процессе развития плотность адренорецепторов астроглии уменьшается. В первичной культуре астроглии различают, по крайней мере, две фармакологически разные популяции клеток. Преимущественно встречаются полигональные астроглиальные клетки, способные к митозу и имеющие β-адренорецепторы, вторая популяция астроглии—мультиполярные клетки не обладают β-адренорецепторами и не обнаруживают митоза.

Z. Hof, H. K. Kimelberg (США) изучали активность глюкоцереброзидазы в культуре астроцитов и сравнивали с активностью фермента гомогената целого мозга крысы. Глюкоцереброзидазу определяли с помощью глюкоцереброзида в присутствии 0,2% таурохолата. Активность фермента как в гомогенате мозга, так и в астроцитах культуры проявляется в диапазоне pH 5,0—6,0 в цитрат-фосфатном буфере.

H. Asou, E. G. Brunngraber (США) показали, что через 5 дней в смеси культур популяции клеток нейронов и олигодендроцитов появляется реакция окрашивания на ганглиозид GM1. Астроциты не были окрашены, то есть они не содержат GM1 в мембранах. Олигодендроциты, наоборот, дают положительную реакцию на на GM1.

Y. Matsui и др. (Франция) изучали роль гликоконъюгатов и гликозилтрансфераз (эктогликозилтрансферазы) и показали, что они играют важную роль в узнавании клеток в межконтактных взаимодействиях, а также в контактном ингибировании. Существование эктогликозилтрансфераз было показано на поверхности различных клеточных типов (ретина, лимфоциты, лейкемическая клетка). Эти ферменты были обнаружены в культуре нейронов из полушарий эмбрионов кур. Было показано наличие эктогалактозил-, эктофукозил- и эктосиалилтрансфераз. Фукозилирование как экзогенного, так и эндогенных акцепторов наблюдается в культуре через 5 дней в течение образования синапсов. Сиалирование не изменяется, а галактозилирование увеличивается на 7 день культивирования. Фукозилирование эндогенных акцепторов увеличивается, в основном, в синаптосомных фракциях. Эти данные свидетельствуют о возможной роли эктофукозилтрансфераз в синаптогенезе.

J. Dreijer и др. (Дания) показали, что захват ГАМК и α-глутамата астроцитами (которые, как полагают, играют роль в инактивации аминокислотных аминотрансмиттеров) зависит как от онтогенеза мозга, так и от региона накопления астроцитов.

E. Kvamme и др. (Норвегия) изучали активность глутаминазы и орнитинаминотрансферазы культуры астроцитов в глутаматергических и ГАМКергических нейронах. Орнитинаминотрансфераза и фосфатактивируемая глутаминаза являются ключевыми ферментами контроля синтеза глутаминовой кислоты и ГАМК. Было показано, что активность орнитинтрансаминазы высока в астроцитах и в ГАМКергических нейронах, в то время как в глутаматергических нейронах активность низкая. Аналогичная картина наблюдается в отношении фосфатактивируемой глутаминазы.

J. Borg и др. (Франция), изучая метаболизм глутамина в глии и нейроне, показали, что активность фосфатактивируемой глутаминазы увеличивается до 5—6 дня возраста культуры нейрона.

Миелин

Известно, что очень чистый компактный миелин содержит нейтральную протеиназу, которая расщепляет основной белок миелина и связанные с миелином гликопротеины. Активность этого фермента при множественном склерозе очень высока. При патологических состояниях, вероятно, происходит аутодеградация миелина. Фермент, расщепляющий гликопротеины, связанные с миелином, и основной белок миелина (ОБМ) ингибируется Ca^{2+}-свободным буфером, то есть нейтральная протеиназа является Ca^{2+}-активируемым ферментом (S. Sato, Япония). ОБМ является природным акцептором N-ацетилгалактозамина, хотя он не был найден в гликозилированном миелине. Этот белок распадается под влиянием трипсина, образующиеся при его деградации пептиды изолированы хроматографией высокого разрешения. При множественном склерозе распадается ОБМ и уменьшается на 30% транспорт N-ацетилгалактозамина (T. F. Gruz и др., Канада).

N. Nakajima (Япония) показал наличие множественных форм ОБМ. Этот белок является природным субстратом для протеинкиназы С (Ca^{2+}-зависимая фосфолипидчувствительная киназа). Как $ОБМ_1$, так и $ОБМ_2$ из мозга кур фосфорилируются АТР частично очищенной протеинкиназой С. При фрагментации $ОБМ_1$ (бромцианидный метод) высвобождаются пептиды с величиной M_r 13 кД и 2 пептида с еще более низкой величиной M_r. $ОБМ_2$ стабилен. Аналогичные

данные были получены N. L. Benik (США). Из человеческого мозга K. Yanagisawa и др. (Япония) выделили Ca^{2+}-активируемую, тиолзависимую нейтральную протеиназу. Этот фермент играет роль в распаде миелина как в норме, так и при патологических состояниях. Его активность ингибируется тиоловыми ядами и ЭГТА.

K. Shimomura и др. (США) обнаружили необычный гликоцереброзид в НС ракообразных. Галактоцереброзид является главным характерным цереброзидом миелина, который отсутствует у беспозвоночных. Однако аксон у высших беспозвоночных, таких, как креветка, окружен несколькими слоями различных миелиноподобных футляров. Авторы показали, что гликоцереброзид с необычным сфингоидным основанием концентрируется в НС Penaeus aztecus aztecus. Нервы этих животных не содержат цереброзиды и сульфатиды, но содержат высокую концентрацию вещества, R_f которого идентично глюкоцереброзиду. Этот сфингоид состоял из C_{14}, C_{15} и C_{16}-сфингенинов и C_4-сфингенинов. Углеводная часть—исключительно глюкоза, которая связана с первичным алкоголем церамида (соотношение 1:1). Полагают, что глюкоцереброзиды способствуют быстрой нервной передаче у ракообразных, как галактоцереброзиды в миелине млекопитающих. Используя моноклональные антитела в отношении ОБМ, с помощью получения гибридомы E. T. Castiglioni (США) и N. K. de Rosbo (Австралия) идентифицировали глиальный антиген с M_r 43 кД в ОБМ человека. В человеческом мозгу идентифицированы белки с M_r 18,5 и 17,5 кД, у кроликов—21,5, 18,5 и 43,45 кД.

N. L. Benik и др. (США) показали, что добавление Ca^{2+} ускоряет расщепление белков миелина. Это давало основание полагать, что Ca^{2+}-активируемая нейтральная протеиназа локализована не только в аксонах и глиальных клетках, но и в миелине. Присутствие этого фермента в миелине может играть важную роль в механизме распада при дегенеративных болезнях мозга. Очищенный миелин содержит киназу, фосфорилирующую фосфатидилинозитол, фосфатидилинозитол-4-фосфат и ОБМ.

Детергент CHAPS активирует киназу, фосфорилирующую ОБМ, и ингибирует киназу фосфатидилинозитола, в то время как тритон X-100 ингибирует киназу фосфатидилинозитол-4-фосфата и ОБМ и стимулирует активность киназы фосфатидилинозитола.

Была обнаружена миелиноподобная оболочка в ретине кур, в которой установлена высокая активность 2′, 3′—циклический нуклеотид—3′-фосфодиэстеразы. В этом миелине содержится белок, соответствующий ОБМ (S. Kohsaka и др., Япония). Было показано, что без вмешательства протеолитических ферментов этот миелин *in vitro* может распадаться, что приводит к исчезновению послойной структуры. Ингибиторы протеаз не оказывают влияния на этот спонтанный процесс в отсутствие и в присутствии Ca^{2+} (M. E. Parks, США). R. A. Zaursen, M. Samiullah (США) изучали структуру протеолипида миелина. Полипептидная цепь содержит 4 гидрофобных домена, каждый из которых состоит из 30 аминокислотных остатков. Полагают, что I и III-й гидрофильные домены локализованы на поверхности мембран, а II и IV-й—на цитоплазматической поверхности. Эти домены содержат много основных аминокислот, а также имеют определенные участки, гомологичные энцефалитогенному нанопептиду ОБМ. Из миелина молодых животных был изолирован гликолипид сиалозилгалактозилдиацилглицерол, концентрация которого составляет 0,9 мкмоль на целый мозг. У взрослых животных этого гликолипида нет, что свидетельствует о его роли в развитии мозга и, в частности, в миелиногенезе.

Нейрохимическая патология

Старческое слабоумие. Старческое слабоумие всегда является результатом дегенеративных изменений в ткани мозга. Причинами этого заболевания могут быть болезни сосудов мозга, хроническая тканевая гипоксия и т. д.

Ch. A. Marotta, E. M. Sajdel-Sulkowa (США) сумели изолировать из мозга больных, страдавших старческим слабоумием (senil dementia), функционально активную поли (A+)—и РНК. Было показано, что при болезни Альцеймеера имеет место дефицит синтеза белка. Установлено, что содержание поли (A+) и РНК у нормальных

людей составляет 10,67±2,50 мкг/г ткани, в то время как у больных—2,61±0,64 мкг/г. В опытах с ретикулоцитами *in vitro* было показано уменьшение трансляционной способности и РНК, выделенной из мозга больных, что указывает на глубокие изменения в ее первичной структуре. Обнаруживается постоянное понижение содержания тубулина. Заметно страдает у этих больных холинергическая система мозга. По сравнению с нормой на 50% ниже захват холина в фронтальной коре и на 80% в синаптосомах гиппокампа, что объясняется дегенерацией холинергических нервных окончаний.

McGreer (Канада) изучал биохимические и иммуногистохимические изменения холинацетилтрансферазы при старческом слабоумии. Активность этого фермента заметно понижается в ряде клеток substantia innominata. Считают, что нарушением холинергической передачи можно объяснить изменения памяти. J. N. Hawthrone и др. (Англия) обнаружили у этих больных уменьшение мио-инозитола, а C. J. Gibson и M. J. Ball (Канада)—содержания моноаминов в гиппокампе.

Болезнь Паркинсона. Болезнь «дрожащий паралич» впервые описана лондонским врачом Джеймсом Паркинсоном в 1817 г. как дегенеративное повреждение субстанции Nigra, которая имеет множество связей со стриатумом, то есть базальными ганглиями (n. caudatus putamen, globus pallidus). Болезнь Паркинсона характеризуется тремором конечностей, мышечной ригидностью, которые затрудняют ходьбу, написание, разговор и работу мышц лица, ограничивают движения и т. д.

Особенности нейрохимии этих ганглиев заключаются в чувствительности к Co^{2+} и Mg^{2+}.

Globus pallidus содержит большое количество железа, как и другие экстрапирамидальные ядра: субталамическое ядро Луиса, субстанция Nigra, красное ядро (n. ruber) и т. д.

Можно полагать, что железо находится в составе ферритина. Базальные ганглии содержат значительное количество ацетилхолинэстеразы (особенно в n. caudatus). Они богаты также ганглиозидами. Субстанция Nigra, красное ядро и locus ceruleus содержат отдельные пигменты. Предшественником пигментного материала является ДОФА (или дофамин).

Волокна, идущие из субстанции Nigra к n. caudatus, принадлежат к допаминсодержащим волокнам. Другие нейроны содержат не только тирозингидроксилазу и ДОФА-декарбоксилазу, но также дофамин-β-оксилазу (этот фермент находится на мембранах везикул накопления. Они являются норадреналинсодержащими волокнами. Дофамин в необычно большом количестве имеется в базальных ганглиях. Основные метаболиты дофамина—3-О-метил-дофамин и гомованилиновая кислота (4-гидрокси-3-метоксифенилуксусная кислота).

Дофамин и его О-метил-дериват являются субстратами моноаминоксидазы У паркинсоников заметно понижено содержание дофамина. У больных, которые получали при лечении ингибитор МАО, наблюдалось увеличение концентраций норадреналина и серотонина, но не дофамина в стриатуме. Эти данные указывают на дискоординацию метаболизма моноаминов, в частности дофамина у паркинсоников. Болезнь лечат, главным образом, α-ДОФА. Считают, что это вещество улучшает состояние около 60% больных. Употребляют большие дозы, так как значительная его часть превращается в дофамин (8 г в день).

F. Javoy—Agid и др. (Франция) показали, что при болезни Паркинсона имеется общий дефицит дофамина. Обнаруживается также уменьшение содержания норадреналина, серотонина, ССК-8, вещества Р и т. д.

K. F. Tipton и др. (Ирландия) показали, что ингибиторы МАО—депренил и хлоргинин оказывают эффективное влияние при паркинсоновой болезни. Была изучена активность А и В форм фермента в нескольких отделах мозга человека, используя дофамин как субстрат. Обе формы фермента обладали сходными кинетическими параметрами в отношении этого субстрата.

S. J. Kish (Канада) показал, что в мозгу паркинсоников, кроме дофамина, заметно понижается содержание норадреналина. Были обнаружены изменения этого вещества в мозжечке, что свидетельствует о его участии в патогенезе болезни.

Шизофрения. Изучение содержания низкомолекулярных соединений, ферментов и белков сыворотки крови не привело к обнаружению специфических соединений, ответственных за эту патологию. Ни адрено-кортикальная, ни адренохромная теории не выдержали испытания временем. Считают, что сыворотка шизофреников быстрее окисляет адреналин, чем нормальная сыворотка. Соотношение лактат—пируват в плазме крови выше у шизофреников.

Несколько более прочно зарекомендовала себя аутоиммунная теория этой болезни. S. Seeman и др. (США) показали, что связывание ^{3}H-нейролептиков с рецепторами дофамина в мозгу шизофреников заметно повышается (на 30—70% выше контроля). Плотность рецепторов в putamen у здоровых составляет 10,2±0,6 нмоль/г ткани, в то время как у шизофреников—22,8±2,5 нмоль/г, то есть плотность рецепторов у них увеличена на 123%. K_d у здоровых была равна 80±10 нМ; при болезни—290±75 нМ. Заметно уменьшается у этих больных обмениваемость дофамина в регионе BA24.

S. Bischoff и др. (Швейцария) полагают, что рецепторы дофамина играют роль в симптомалогии шизофрении, а также терапевтическом эффекте нейролептиков.

Эпилепсия. Эпилепсия—собирательный термин для группы хронических припадочных нарушений, имеющих короткие, эпизодические припадки, связанные с потерей или нарушением сознания с характерными движениями тела (припадки) и т. д.

В арсенал лечения эпилепсии входят фармакологические агенты, действие которых направлено на устранение ишемического состояния мозга (типичного для кортикального типа припадка), для предотвращения поражения фокуса перевозбуждения (патологически измененных нейронов) и для защиты нормальных нейронов от детонации.

На собрании нейрохимиков были представлены новые данные по нейрохимии эпилепсии и предложены новые препараты для лечения этой болезни.

N. G. Bazan (США) показал, что при приступах активируется фосфолипаза А, особенно фосфолипаза A_2, которая приводит к увеличению свободных жирных кислот в мозгу. В модельных опытах было показано, что выделение ненасыщенных жирных кислот, свободной арахидоновой и докозагексоновых кислот усиливается, в результате чего накапливается стеароил-арахидоноил глицерол. Причем накопление внутри клеток Ca^{2+} играет центральную роль в запуске гидролиза фосфолипидов, которые, вероятно, важны в химическом патогенезе эпилепсии. Бикукуллин вызывает у животных status epilepticus, стимулируя выделение арахидоновой кислоты в 24—37 раза больше, чем в норме.

K. G. Lloyd и др. (Франция) постулировали ГАМКергическую гипотезу эпилепсии, полагая, что одним из её механизмов является уменьшение ингибиторных ГАМК-нейронов на очаге перевозбуждения. Эти выводы сделаны на основе модельных опытов с бикукуллином или аллилглицином. У больных нейрохирургическим способом были удалены эпилептические очаги. В этих участках было обнаружено: 1) низкая активность L-глутамат декарбоксилазы (на 15—50% ниже по сравнению с нормой), 2) Na^+-зависимое связывание ГАМК понижено, 3) ГАМК-трансаминазная активность ниже, чем в норме, у 60—70% больных эпилепсией обнаруживалась дисфункция ГАМК-синапсов.

J. Sivenius и др., J. B. Linden и др. (Финляндия) показали, что вещество MY—117-дериват таурина (2-phthalimidoethane-sulphone) оказывает хорошее влияние на различные формы эпилепсии. Введение его больным со средней продолжительностью эпилепсии—23 года (19—31 год) в дозе 500 мг 3 дня и 1000 мг в течение 11 дней оказывало мощное антиприпадочное воздействие. Если оно вводилось per os в течение 3 месяцев крысам, наблюдалось увеличение содержания ГАМК в мозгу на 74 и таурина—на 39%.

Глутаматдекарбоксилазная активность коррелировала с содержанием ГАМК—этот фермент активировался и увеличивалось связывание ГАМК с синаптическими мембранами.

Сфинголипидозы. Сфинголипидозы—это дефицит специфического гидролитического фермента, который в норме катализирует биодеградацию накопленного липида.

Описано 9 различных болезней дефекта ферментов, ответственных за распад сфинголипидов. При этих заболеваниях отмечается накопление сфингомиелинов и, в частности гангліозидов (сфинголипиды, содержащие сиаловую кислоту).

Ряд сообщений был посвящен изучению болезни Неймана-Пика (дефект сфингомиелиназы, расщепляющей церамидфосфорилхолин), Гаушера (дефект β-глюкозидазы, расщепляющей церамидглюкозиды, например, глюкоцереброзид) и т. д. Обнаружены дефекты β-галактозидазы (болезнь Крабля) сульфатидазы, α-галактозидазы, гексозаминидазы А (болезнь Тей-Сакса). Лечение этих больных ориентировано на замещение энзимов, введение информационной РНК, ДНК, гибридизацию и замещение клеток больных и т. д.

M. Saito и A. Rosenberg (США) охарактеризовали β-глюкозидазы, выделенные из фибробластов нормальных и страдающих болезнью Гаушера людей. Хотя фибробласты кожи человека содержат, главным образом, один вид β-глюкозидазы (глюкоцереброзидаза), в фибробластах больных были определены несколько β-глюкозидаз, свойства которых еще не ясны.

Гипертония (почечная и мозговая). Изучение ренин-ангиотензиновой системы привело к пониманию ее биохимии и физиологического значения. Синтезированы ингибиторы как ренина, так и ангиотензинпревращающего фермента, показано их мощное антигипертоническое влияние. Таким препаратом является капторприл (D-3-Mercapto-2-methylpropanoyl-2-proline). Имеются данные, что ренин идентичен катепсину D. Действительно катепсин D генерирует образование ангиотензина I. Однако мозговой ренин отличается от катепсина D мозга. В мозгу имеется истинный ренин. Таким образом, в мозгу присутствуют все ферменты и субстраты образования ангиотензина, из мозга был выделен также ангиотензин II. Следовательно наряду с почечной гипертонией существует также и мозговая.

Кроме изучения нейрохимии отдельных нервных болезней, на этом собрании были представлены данные по механизму ряда невропатологических состояний, вызванных вторичными причинами. Накопление внутриклеточного сорбитола, например, является одной из причин созревания катаракты и периферической нейропатии у диабетиков.

H. Kilpelainen и др. (Финляндия) изучали влияние ингибитора алдоз-редуктазы сорбинола на содержание сорбитола в эритроцитах у больных с диабетической нейропатией. У 32 больных было обнаружено, что после введения сорбинола последний неконкурентно ингибирует альдоз-редуктазу, предотвращая превращение глюкозы в сорбитол. Было установлено значительное понижение содержания сорбинола в эритроцитах больных (22,7±9,0 у больных и 12,4±9,0 нмоль/г гемоглобина после дачи препарата). При этом содержание глюкозы не меняется и наблюдается улучшение диабетической нейропатии.

Группа ученых (V. P. Sweeney и др., Канада) изучала биохимические причины энцефалопатии, вызванной гемодиализом. При поражении почек часто применяют диализ крови с целью удаления токсических соединений из нее. После повторения гемодиализа наблюдаются прогрессирующее слабоумие, потеря дара речи и припадки, диспраксия и т. д. Ученые установили, что в мозгу и СМЖ этих больных резко уменьшается содержание ГАМК, которое при диализе является результатом дефицита пиридоксальфосфата, а в симптомокомплексе нейропатии играют роль и поступившие в мозг незначительные количества алюминия при диализе на алюминиевых колонках. Для предотвращения указанных последствий используют добавление в кровь фармакологических доз пиридоксальфосфата, необходимого для декарбоксилирования L-глютаминовой кислоты. Интересное сообщение сделал R. Rönnback (Швеция), изучавший генетическое предпочтение морфина крысами. Животные с пищей получали морфин. Примерно 10% животных обнаружили или исключительную наклонность к морфину или полное ее отсутствие. Первая генерация этих животных не выявила разницы в поведении. Третья генерация этих же животных почти не выживала—40-65% погибали через 10 ч после рождения. Выживающие животные имели слабое предпочтение к морфину. Обнаружено также, что при длительном использовании морфина происходит понижение синтеза белка во многих отделах мозга. Морфин действует

также на синтез белков астроглии, что установлено для белков с величиной M_r 10, 40—50 и 70—80 кД.

Ряд сообщений был посвящен изучению механизмов повреждения миелина при демиелинизирующих болезнях, особенно при множественном склерозе (рассеянный склероз), при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите. Миелин очень богат липидами и липид-деградирующими ферментами. Активирование фосфолипаз в макрофагах, которые найдены в демиелинизирующих повреждениях, протеаз, находящихся в миелиновых слоях, может явиться причиной распада миелина. У больных с множественным склерозом заметно повышается активность 2′, 3′-циклический-нуклеотид-3′-фосфодиэстеразы в СМЖ (V. Tsukada, H. Suda, Япония).

В настоящее время интенсивно изучаются наследственные неврологические заболевания, в основе которых лежат нарушения метаболизма. К ним относятся аминоацидопатии и ряд болезней, связанных с нарушением углеводного обмена и глюкоконъюгирования, обмена липидов и жирных кислот и т. д. Значительные успехи достигнуты в области открытия нейрологических мутантов. К таким мутантам можно отнести, например, так называемых Bratleboro крыс, у которых не образуются вазопрессин и его предшественник—нейрофизин. Эта болезнь обнаруживается у людей в виде несахарного диабета (diabetus insibitus). Лечение таких больных состоит в назначении им курса вазопрессина.

Местный организационный комитет в Ванкувере решил посвятить опубликованные материалы конгресса одному из основателей современной нейрохимии, профессору нейрохимии университета Британский Колумбии (UBC-University British Columbia) в Ванкувере J. H. Quastel, с именем которого связаны основные вехи развития нейрохимии в указанном университете.

Состоялись выборы нового состава Совета Международного общества по нейрохимии. Президентом общества избран G. Porcellatti (Италия), генеральным секретарем—V. P. Whittaker (ФРГ), казначеем—A. A. Boulton (Канада), членами совета были избраны: L. Austin (Австралия), N. Baumann (Франция), J. Blass (США), M. Cuenod (Швейцария), M. Dowdall (Англия), B. Drujan (Венесуэлла), А. Галоян (СССР), A. Hamberger (Швеция), L. Horrocks (США), K. Kuriyama (Япония), N. Van Gelder (Канада). Было решено провести очередное X международное собрание по нейрохимии 19—24 мая 1985 г. в Италии (Riva del Garda).

ГАЛОЯН А. А.