



ГОМОКАРНОЗИН: МЕТАБОЛИЗМ И ФУНКЦИИ

КРИЧЕВСКАЯ А. А., БОНДАРЕНКО Т. И., МАКЛЕЦОВА М. Г.

Кафедра биохимии Ростовского госуниверситета им. М. А. Суслова

В обзоре представлены литературные и собственные данные авторов о структуре, свойствах, метаболизме и биологической роли нейроспецифического пептида гомокарнозина. Показано, что гомокарнозин обладает некоторыми свойствами нейромедиатора и участвует в регуляции процессов торможения и возбуждения.

Аминокислотам с их широкой химической полифункциональностью принадлежит особая роль в ЦНС позвоночных животных. В настоящее время большинством исследователей признано, что глутаминовая и аспарагиновая кислоты, а также ГАМК и глицин, наряду с производными тирозина и триптофана—норадреналином, адреналином и серотонином, являются медиаторами нервной системы. В последние десятилетия установлено, что в организме присутствуют также специфические олигопептиды, большая часть которых образуется в структурах головного мозга и выполняет важнейшие регуляторные функции. В мозгу присутствует обширная группа специфических γ -глутамиловых дипептидов, ацетил-аспартил-глутамат. В организме животных обнаружены гистидинсодержащие дипептиды. Эта группа пептидов в мозгу представлена карнозином, ансерином, гомокарнозином, гомоансерином. Карнозин и ансерин присутствуют не только в мозгу, но в значительно больших количествах в скелетных мышцах млекопитающих и птиц, однако отсутствуют в сердечной мышце.

Особый интерес представляет специфический для мозга гомокарнозин. Функции его изучены еще недостаточно. Однако весь имеющийся в литературе материал свидетельствует о его важнейшем значении в формировании физиологических функций ЦНС.

Структура и свойства гомокарнозина

Гомокарнозин впервые был выделен из мозга быка в 1961 г. [1], и тогда же был осуществлен его химический синтез [2]. Позднее гомокарнозин из бычьего мозга получили в кристаллическом виде. Его физико-химические характеристики — t° плавления, $[\alpha]^{20}_D$, элементарный состав совпали с таковыми синтетического препарата [3].

В свойства гомокарнозина и его биологическую активность вносят вклад как имидазольное кольцо остатка гистидина, так и ГАМК. В молекуле гомокарнозина возможно образование внутримолекулярных водородных связей за счет NH_2 -группы остатка ГАМК, карбоксила остатка гистидина и атомов азота имидазольного цикла. Вероятно, благодаря этому образуется изогнутая структура молекулы, что позволяет предположить существование рецепторов, способных специфически связываться с гомокарнозином. Однако они не относятся к ГАМК-рецепторам или сходным с ними структурам. Установлено, что несмотря на структурное сходство гомокарнозина с ГАМК, его сходство с ГАМК-рецепторами составляет только 2% по сравнению с ГАМК [4]. Можно предположить, что высокая биологическая активность гомокарнозина в большей степени определяется уникальными свойствами имидазольного цикла остатка гистидина, которые так выпукло выявляются в активных центрах ферментов. [5]. В то же время возможно и кооперативное действие двух частей дипептидной молекулы гомокарнозина. Для гистамина, например, доказано, что взаимодействие с рецепторами осуществляется с участием концевой аминогруппы боковой цепи [6, 7].

Распределение гомокарнозина в отделах головного мозга

Гомокарнозин обнаружен в мозгу млекопитающих, птиц, амфибий; в мозгу рыб его нет [8, 9]. Содержание гомокарнозина в головном мозгу млекопитающих сильно варьирует: его количество в нмоль/г ткани составляет в мозгу кошек и собак до 5; в мозгу морских свинок—59, крыс—67, мышей—89, кроликов—179, обезьян—311. Наиболее высокое содержание гомокарнозина оказалось в мозгу человека, оно варьирует в разных структурах мозга от 240 до 1550 нмоль/г ткани [10].

Гомокарнозин неравномерно распределен в структурах мозга. В мозгу человека, по данным аутопсии, наибольшее его содержание в путамене, бледном шаре и коре затылочной области (900—1100 нмоль/г), меньше его содержание в мозолистом теле и хвостом ядре [11], а в зубчатом ядре в 6 раз выше, чем в хвостом [10]. В коре больших полушарий головного мозга, гиппокампе и полосатом теле мозга морских свинок содержание гомокарнозина в 4 раза выше, чем в мозжечке [12]. У крыс в филогенетически более старых отделах мозга содержание гомокарнозина в 5 раз выше, чем в больших полушариях [13, 14]. У кроликов в стволовой части мозга концентрация гомокарнозина выше, чем в больших полушариях [15].

По нашим данным, у взрослых кроликов в больших полушариях головного мозга содержится гомокарнозина (в нмоль/г) 266.2 ± 9.9 , в среднем и промежуточном мозгу— 351.0 ± 16.4 , в продолговатом мозгу— 253.9 ± 14.9 и в мозжечке— 353.8 ± 24.1 .

Субстратами синтеза гомокарнозина в мозгу служат гистидин и ГАМК. Содержание гистидина в мозгу взрослых животных составляет 60—150 нмоль/г [12]. Основным источником этой аминокислоты в мозгу является гистидин крови, который используется в синтезе белков и некоторых специфических соединений. Гистидин входит в состав не только гомокарнозина, но и других гистидинсодержащих пептидов— карнозина, ансерина и гомоансерина [9]. Декарбоксилирование гистидина приводит к образованию гистамина [16].

В мозгу ГАМК содержится в количестве около 3 мкмоль/г. Основным ее источником в мозгу является реакция декарбоксилирования глутамата. Эта реакция, а также метаболизм и функции ГАМК в мозгу достаточно хорошо изучены [14, 18]. В то же время развивается представление о том, что пул ГАМК для синтеза гомокарнозина в мозгу черпается из реакций превращения путресцина [19]. Таким образом он может быть связан и с превращением аргинина. В мозгу имеется активная аргиназа, которая превращает аргинин в орнитин и мочевину. Орнитин превращается в путресцин с участием орнитиндекарбоксилазы, активность которой лимитирует этот процесс. Установлено, что в синапсоммах мозга меченый орнитин быстро превращается в ГАМК. Интенсивность образования ее из орнитина выше, чем из глутамата [20]. Наличие этого пути образования ГАМК, не связанного с декарбоксилированием глутамата, обнаружено также в сетчатке глаза, культуре клеток нейробластомы и глиомы и в печени [21—23]. Существует два пути синтеза ГАМК из путресцина (схема) [24]. Первый из них—окислительное дезаминирование путресцина до аминокбутиральдегида с последующим окислением в ГАМК. Второй путь включает стадию ацетилирования путресцина с участием CoAsAc и образованием ацетилпутресцина. Далее ацетилпутресцин превращается в ацетил-ГАМК, которая затем деацетируется. После введения меченого ^{14}C -путресцина была обнаружена корреляция между убылью путресцина и образованием гомокарнозина в мозгу [20]. Образование ГАМК из путресцина в мозгу шипяток и крыс наиболее активно протекает на ранних стадиях онтогенеза, когда начинается формирование синапсов [25]. Путресцин является существенным компонентом нервной ткани, так как с него начинается путь синтеза полиаминов.

Синтез гомокарнозина катализируется ферментом гомокарнозинкарнозинсинтетазой (КФ 6.3.2.11), которая впервые была выделена в 1973 году из мозга крыс [26]. Этот фермент содержится в цитоплазме и наибольшей активностью обладает при pH 7,4. Для проявления его активности требуется присутствие Mg^{2+} , АТР и NAD. АТР может быть заменена другими нуклеозидтрифосфатами. Замена NAD аналогами неэффективна, что предполагает его специфическую каталитическую роль. Количество синтезированного гомокарнозина и гидро-

лизованной АТР эквимолярно, тогда как в этой же реакции отношение образованного гомокарнозина и использованного NAD соответствует 1:6 [26]. Гомокарнозин-карнозинсинтетаза является ферментом, содержащим SH-группы, необходимые для проявления его активности [14]. Наиболее высокая активность фермента была обнаружена в путамине, бледном ядре, черной субстанции, обонятельных луковицах и спинном мозгу.

До сих пор нет единого мнения о существовании отдельных специфических ферментов синтеза гомокарнозина и карнозина в мозгу. Многочисленные исследователи доказывают существование единой гомокарнозин-карнозинсинтетазы, которая катализирует синтез обоих дипептидов [10, 14]. Это подтверждается включением ^{14}C - β -аланина и ^{14}C -ГАМК в присутствии единого фермента и в карнозине, и в гомокарнозине. Высокое содержание гомокарнозина в мозгу по сравнению с карнозином объясняют тем, что K_m гомокарнозин-карнозинсинтетазы мозга для ГАМК и β -аланина равна 0,5 и 2,3 мМ, причем ГАМК является конкурентным ингибитором синтеза карнозина.

Распад гомокарнозина осуществляется гомокарнозиной (КФ 3.4.13.3). Этот фермент впервые был обнаружен в почках, изолирован и очищен Lеппеу и соавт. в 1977 г. [27]. Были обнаружены значительные различия между гомокарнозиной и карнозиной почек свиньи. Гомокарнозиная отличается более широкой специфичностью, хорошей растворимостью в воде, термолабильностью, а также чувствительностью к ионам металлов. Оба фермента имеют сходные значения оптимума рН 7,3—8,3 и изoeлектрической точки 5,6—5,8. Гомокарнозиная из почек представляет собой одну полипептидную цепь с M_r 57 кД. С помощью ингибиторного анализа было показано отсутствие SH-групп и серина в активном центре фермента. Фермент обнаружен также в матке, почках, печени и легких млекопитающих. В мозгу млекопитающих активность гомокарнозиной относительно низкая. В мозгу человека ее активность в среднем в 1000 раз выше, чем в мозгу крыс [10]. По нашим данным [28], активность гомокарнозиной в отделах мозга крыс составляет в больших полушариях $2,80 \pm 0,10$, в среднем и промежуточном мозгу $3,06 \pm 0,07$, в продолговатом мозгу $3,18 \pm 0,13$, в мозжечке $5,97 \pm 0,24$ нмоль/мг белка гомокарнозина, расщепившегося за 30 мин. Такое распределение активности гомокарнозиной по отделам мозга соответствует распределению субстрата этого фермента—гомокарнозина в соответствующих отделах мозга. Процесс гидролиза гомокарнозина идет более интенсивно, чем синтез, что указывает на высокую интенсивность метаболизма гомокарнозина в мозгу. В почках активность составляет соответственно $3,41 \pm 0,16$ нмоль гомокарнозина/мг белка/30 мин [28]. Показано, что активность гомокарнозиной связана с мембранными структурами [14]. Активность карнозиной наиболее высока в митохондриях мозга крыс, в то время как гомокарнозиная активность— в микросомах и синапсах.

Гомокарнозин является прежде всего нейроспецифическим пептидом. Однако в низкой концентрации—4—7 нмоль/г ткани он был выявлен также в печени кроликов, в моче и ликворе человека [8, 24, 30]. Гомокарнозин не обнаружен в сердце, легких, печени, кишечнике, почках, селезенке и мышцах других млекопитающих и плазме крови человека [29, 31]. Это же относится к распределению ферментов его метаболизма. Исключение составляют почки, в которых присутствует высокоактивная гомокарнозиназа, служащая для быстрого выведения гомокарнозина из организма. Гомокарнозин хорошо проникает через ГЭБ [32].

В ликворе неврологически здоровых взрослых людей гомокарнозин практически отсутствует. В ликворе детей гомокарнозин содержится, причем его количество уменьшается с возрастом. По данным Van Sande и соавт. [33] у 5-летних детей ликвор содержит $3,7 \pm 1,9$ в возрасте от 5 до 15 лет— $2,8 \pm 1,3$, от 15 до 64 лет— $0,9 \pm 0,6$ мкмоль гомокарнозина/л. Это было подтверждено и другими исследователями [34, 35]. В то же время описано наследственное заболевание—гомокарнозинозис, при котором в ликворе больных содержание гомокарнозина в 20—40 раз выше, чем в ликворе здоровых людей. Обследована норвежская семья, в которой у матери, дочери и двух сыновей содержание гомокарнозина составляло соответственно 74,9; 49,6; 56,5 и 57,2 мкмоль/л ликвора, тогда как у отца, другой дочери и двух сестер матери были только следы гомокарнозина [34, 36—39]. В головном мозгу больных содержание гомокарнозина было также повышено, активность же гомокарнозин-карнозинсинтетазы не отличалась от активности в мозгу неврологически здоровых людей. В то же время активность гомокарнозиназы не обнаруживалась в мозгу больных гомокарнозинозисом. Вероятно, нарушение метаболизма гомокарнозина при гомокарнозинозисе связано с ингибированием его расщепления гомокарнозиназой [38].

Резко повышается содержание гомокарнозина в мозгу и ликворе больных фенилпироватной олигофренией [33, 34], изменяется количество гомокарнозина также у больных паркинсонизмом и хореей Гентингтона [35, 36, 40, 41]. Введение ингибиторов ГАМК-аминотрансферазы больным хореей Гентингтона значительно увеличивало содержание гомокарнозина и ГАМК в ликворе, а также улучшало состояние больных [42, 43].

Нами установлены [44] существенные изменения уровня содержания гомокарнозина в ликворе детей при гидроцефалии—содержание этого пептида у них оказалось увеличенным в 10—18 раз по сравнению с контролем. При эпилепсии различной этиологии количество гомокарнозина в ликворе в 5 раз превышало норму, тогда как в крови определялись лишь следы этого соединения. У больных же эпилепсией с низким содержанием гомокарнозина в ликворе была обнаружена

очень высокая концентрация его в крови. При олигофрениях неизвестной этиологии содержание гомокарнозина в ликворе было снижено или не обнаруживалось. В то же время у больных микроцефалией с эпилептическими припадками найдено высокое содержание гомокарнозина. При лейкодистрофии значительное количество гомокарнозина обнаружено в крови [45]. Вероятно, у детей с различными заболеваниями ЦНС происходит нарушение метаболизма гомокарнозина в ткани мозга, о чем свидетельствует резкое увеличение его содержания в ликворе.

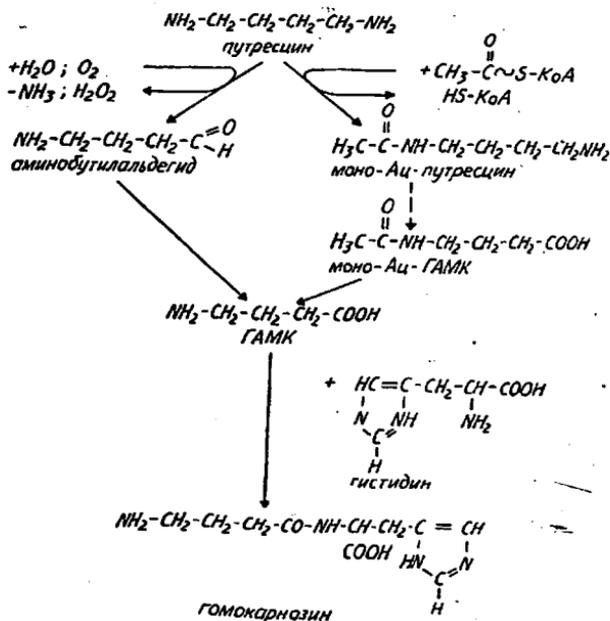


Рис. Схема синтеза ГАМК из путресцина и включение ее в состав гомокарнозина [24]

В 1-й месяц постнатальной жизни наблюдали постепенное повышение содержания гомокарнозина в развивающемся мозгу млекопитающих, что совпадало с последовательностью становления возбудимых и тормозных процессов в ЦНС. У новорожденных кроликов было обнаружено самое низкое содержание гомокарнозина в мозгу— $63,2 \pm 1,9$ нм/г ткани, а уже в 1-е сутки постнатальной жизни его содержание увеличивалось на 48%. Значительное увеличение количества гомокарнозина наблюдали к 14-дневному возрасту, а также в период с 21-го по 30-й день жизни—на 74 и 93% соответственно. К 30-му дню концентрация гомокарнозина в мозгу составляла $155,4 \pm 5,4$ нмоль/г ткани, то есть увеличивалась на 146% по сравнению с новорожденными [46]. В мозгу незрелорождающихся млекопитающих формирование

синапсов происходит в основном в 1-й месяц постнатальной жизни. Прежде всего образуются возбуждающие синапсы, а тормозные появляются на более поздних стадиях развития [47]. Критическими в морфофункциональном созревании мозга кроликов являются 14-й и 30-й дни жизни. К 14-му дню жизни в мозгу кроликов и крыс значительно возрастает количество синаптических пузырьков в терминалях и вблизи утолщенной пресинаптической мембраны. Форма синаптических пузырьков трансформируется в типичную для взрослого организма. У грызунов к 14-му дню жизни происходит прозревание, и ультраструктура синапсов в коре больших полушарий становится сходной с таковой у половозрелых животных. Окончательного же развития структура синапсов достигает к 25—30-му дню жизни [48]. При этом содержание гомокарнозина достигает своего максимального значения только в мозгу взрослых кроликов [49]. Убедительным доказательством функциональной значимости гомокарнозина является одновременное повышение активности фермента его синтеза—гомокарнозин-карнозинсинтетазы [50]. В мозгу 30-дневных кроликов активность этого фермента возрастает в 12 раз по сравнению с 21-дневными, в 29 раз по сравнению с однодневными.

На метаболизм гомокарнозина в мозгу оказывает влияние изменение газовой среды в ходе индивидуального развития животных. Показано, что при действии 0,425 МПа O_2 в течение 60 мин имело место достоверное уменьшение на 45—85% содержания гомокарнозина в мозгу кроликов всех возрастных групп, за исключением новорожденных [46]. В основе снижения содержания гомокарнозина при действии гипербарической оксигенации (ГБО) лежит нарушение ферментативной регуляции его метаболизма, а именно ингибирование синтеза гомокарнозина [50]. Характер этих изменений зависит от возраста животных. Развитие судорожной активности мозга при ГБО у 21 и 30-ти дневных кроликов сопровождалось снижением содержания гомокарнозина в структурах мозга.

Установлена различная степень ранимости нейронов разных образований головного мозга и при его кислородном голодании [57], особенно опасна гипоксия плода и новорожденного. По данным Фанкони и соавт. [52], причиной смерти почти 50% новорожденных детей является гипоксия. У детей, оставшихся в живых, длительная гипоксия может вызвать тяжелые поражения головного мозга (мозговой детский паралич, болезнь Литля, олигофрению, эпилепсию и др.) [53, 54]. Глубокая гипоксия ребенка характеризуется резким угнетением функции коры больших полушарий со значительным снижением биоэлектрических потенциалов, нарушением процессов синтеза и распада нейромедиаторов. В пуповинной крови здоровых новорожденных детей и в венозной крови детей более старшего возраста (3 и 7 лет), а также в донорской крови взрослых людей гомокарнозин не обнаружен. Было установлено, что в крови новорожденных детей, родившихся в состоянии асфиксии, содержание гомокарнозина составляло

$32,7 \pm 9,0$ мкмоль/л крови. В пуповинной крови новорожденных детей, перенесших длительную внутриутробную гипоксию, но родившихся без асфиксии, содержание гомокарнозина оказалось выше в 3 раза, чем в группе новорожденных детей, родившихся в состоянии асфиксии, и составляло $100,5 \pm 13$ мкмоль/л крови. В крови детей, в первые 3—7 дней жизни перенесших как длительную внутриутробную гипоксию, так и родовую асфиксию, сохранялась повышенная концентрация гомокарнозина. В крови детей 2—5 лет, перенесших гипоксию, содержание гомокарнозина равнялось $104,7 \pm 27,2$ мкмоль/л крови. Причем у детей, имевших функциональные нарушения со стороны ЦНС, в крови содержалось наибольшее количество гомокарнозина. Таким образом, значительные изменения функционального состояния ЦНС сочетаются с высоким уровнем содержания гомокарнозина в крови. В то же время в ряде случаев повышенное содержание гомокарнозина было выявлено в крови детей, не проявлявших на этапе обследования четких изменений в неврологическом статусе, что позволяет предположить вероятность появления у указанного контингента отклонений со стороны ЦНС в последующем. Исследование содержания гомокарнозина в крови детей, перенесших перинатальную гипоксию, можно использовать с целью прогнозирования функционального состояния ЦНС ребенка в отдаленный период после рождения. Полученные данные могут свидетельствовать о важной регуляторной роли гомокарнозина в развивающемся мозгу [55].

Экспериментальные условия, в которых животных подвергали длительно гипоксической гипоксии (условно 9000 м над уровнем моря в течение 60 мин), соответствуют клиническим. При этом установлено повышение содержания гомокарнозина в крови крыс на 80%. Одновременно возрастало содержание гомокарнозина в среднем и промежуточном мозгу и мозжечке на 40% [56].

Возбуждение мозга при развитии судорог, вызванных гипероксией ($0,7$ МПа O_2), сопровождается снижением содержания гомокарнозина в различных отделах мозга крыс на 53—70% особенно в структурах среднего мозга [57]. В основе снижения содержания гомокарнозина при действии ГБО лежит нарушение ферментативной регуляции его метаболизма: происходит ингибирование синтеза гомокарнозина и активация распада, причем ведущая роль в снижении содержания гомокарнозина при ГБО принадлежит, по-видимому, активации гомокарноминазы. Введение препаратов гомокарнозина предотвращало наступление судорог и способствовало повышению концентрации гомокарнозина в мозгу и крови крыс. Гомокарнозин в защитной дозе обладал антиоксидантными свойствами при реакциях перекисного окисления липидов *in vitro* в условиях нормоксии и при действии ГБО [58]. Таким образом, между функциональным состоянием организма и содержанием гомокарнозина существует взаимосвязь.

В настоящее время имеется несколько точек зрения о возможной физиологической роли гомокарнозина в ЦНС. Одна из них сводится к

предположению, что гомокарнозин является резервной формой ГАМК или гистидина [30]. С использованием меченого ^{14}C -гомокарнозина показано, что он может быть предшественником гистамина в мозгу [32]. Предполагают, что в везикулах синапсом гомокарнозин, расщепляясь, может поддерживать определенный уровень ГАМК [30, 34]. Основанием для этого послужила высокая активность гомокарнозиназы в синапсомной и микросомной фракциях ткани мозга [14], а также, по данным Сапо, совпадающее региональное распределение гомокарнозина и ГАМК [9]. Однако такая зависимость обнаружена не во всех структурах мозга. Было показано [10], что в путамене, черной субстанции и зубчатом ядре имеется одинаково высокое содержание гомокарнозина и ГАМК, а в пп. caudatus и accumbens при высокой концентрации ГАМК содержание гомокарнозина было низким. На отсутствие зависимости в распределении гомокарнозина и ГАМК в разных отделах мозга млекопитающих обращали внимание многие авторы [11—13, 18].

Корреляция между содержанием ГАМК и гомокарнозином может определяться не только активностью ферментов синтеза и распада гомокарнозина, но и влиянием гомокарнозина на активность ферментов метаболизма ГАМК. В опытах *in vitro* показано [59], что в синапсомной фракции мозга крыс гомокарнозин проявлял свойства неконкурентного ингибитора ГАМК-аминотрансферазы и глутаматдекарбоксилазы. Гомокарнозин влиял на поглощение ГАМК и глутамата синапсомными мембранами [59].

Другая точка зрения сводится к предположению о самостоятельной тормозной медиаторной или модуляторной функции гомокарнозина в мозгу [18, 60, 61]. Основанием для этого предположения послужили результаты опытов на животных, у которых введение гомокарнозина ингибировало судорожный приступ, вызванный электрическим током. Далее гомокарнозин был успешно применен при лечении детей, больных эпилепсией, а также при лечении экспериментальной эпилепсии у животных [61, 62].

Гомокарнозин отвечает некоторым критериям, характерным для нейромедиаторов ЦНС: неравномерность в распределении в морфофункциональных образованиях головного мозга, повышение содержания в эволюционном ряду вместе с усложнением ЦНС, в развивающемся мозгу, высокая концентрация предшественников его синтеза в нервных окончаниях, быстрая утилизация в постсинаптических структурах. Показано [63] изменение концентрации гомокарнозина в дорзальных ганглиях кошек и крыс при электрической стимуляции. В опытах *in vitro* получены экспериментальные данные о влиянии гомокарнозина на активный транспорт Na^+ и K^+ через мембрану [64] и на активность АХЭ [65]. Однако до сих пор не было установлено наличие специфических рецепторов гомокарнозина в клетках нервной ткани. Как уже было отмечено, гомокарнозин способен связываться с

ГАМК-рецепторами, но его сродство к ним составляет только 2% по сравнению с ГАМК [4].

Топографическое распределение гомокарнозина свидетельствует о его приуроченности к нервным структурам, связанным с тормозными процессами в головном мозгу, и отличается от распределения ГАМК. Так, было найдено [10, 66] содержание гомокарнозина в сравнительно высоких концентрациях (900—1200 нмоль/г ткани) в красном ядре, таламусе, гипоталамусе, бледном шаре, черной субстанции и мозжечке головного мозга людей.

Особого внимания заслуживает метаболизм гомокарнозина в мозжечке, в котором зарегистрировано наиболее высокое его содержание, а также наиболее высокая активность гомокарнозиныазы по сравнению с другими отделами мозга крыс и кроликов. Содержание же ГАМК в мозжечке значительно ниже, чем в структурах, относящихся к среднему мозгу [18]. Многие авторы отмечали противоречие между низким содержанием ГАМК в мозжечке и высоким содержанием тормозных нейронов в этом отделе мозга [18]. Можно предположить, что гомокарнозин является тормозным медиатором именно в этом отделе мозга.

Наши экспериментальные материалы также подтверждают тормозную нейромедиаторную функцию гомокарнозина в мозгу. Нами было исследовано два противоположных по функциональному состоянию мозга воздействия: судорожная фаза кислородной интоксикации и депрессивное состояние ЦНС, вызванное действием гипоксической гипоксии. В судорожную стадию кислородной интоксикации содержание гомокарнозина снижалось во всех отделах мозга крыс и кроликов [56, 57]; в предсудорожную же стадию кислородной интоксикации содержание гомокарнозина не изменялось. Таким образом, отсутствие возбуждения ЦНС сопровождалось «нормальным» уровнем содержания гомокарнозина, а развитие судорог—резким снижением его концентрации в мозгу. Итак, можно полагать, что приведенные данные допускают участие гомокарнозина в регуляции тормозных и возбудимых процессов в мозгу и свидетельствуют о том, что этот дипептид может принимать участие в формировании и осуществлении высших функций головного мозга.

НОМОКАРНОЗИН. МЕТАБОЛИЗМ И ФУНКЦИЯ

KRICHÉVSKAJA A. A., BONDARENKO T. I., MAKLETZOVA M. G.

Chair of Biochemistry, State University, Rostov on-Don

The review deals with literature and personal data concerning structure, properties, metabolism and biological role of neuropeptide homocarnosine. The homocarnosine's properties as possible neurotransmitter and its role in the regulation of inhibition and stimulation processes are discussed.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Udenfriend S., Pisano J. J., Wilson J. D.* Proc. 1-st Int. Neurochem. Symp., Varenna, p. 348—350, 1960.
2. *Pisano J. J., Wilson J. D., Cohen L., Abraham D., Udenfriend S. J.* Biol. Chem., v. 236, № 2, p. 499—502, 1961.
3. *Kanazawa A., Kakimoto J., Miyamoto E., Sano I. J.* Neurochem., v. 12, № 11, p. 957—958, 1965.
4. *Enna S. J., Snyder S. H. J.* Neurochem., v. 26, № 1, p. 221—224, 1976.
5. *Полянский О. Л.*—В кн.: Ферменты, с. 101—123, М., Наука, 1964.
6. *Kier L. J.* Med. Chem., v. 11, p. 441—445, 1968.
7. *Perez de Gracia B., De Mello W.* Acta physiol. latinoamer., v. 24, p. 356—359, 1974.
8. *Abraham D., Pisano J. J., Udenfriend S.* Arch. Biochem. and Biophys., v. 99, p. 210—213, 1962.
9. *Sano J.* Intern. Review of Neurobiology, v. 12, p. 235—268, 1970.
10. *Kish S. J., Perry T. L., Hansen S. J.* Neurochem., v. 32, № 6, p. 1629—1636, 1979.
11. *Perry T. L., Hansen S., Gandham S. S., Diamond S., Moc C. J.* Neurochem., v. 18, № 3, p. 513—519, 1971.
12. *Young A. B., Snyder S. H. J.* Neurochem., v. 21, № 2, p. 387—396, 1973.
13. *Кричевская А. А., Бондаренко Т. И., Менджерцкая Л. Г., Ходакова А. А.* Вопр. биохимии мозга, т. 12, с. 51—61, Ереван, Изд-во АН АрмССР, 1977.
14. *Ng R. H., Marshall F. D. J.* Neurochem., v. 30, № 1, p. 187—190, 1978.
15. *Промыслов М. Ш., Мирзоян Р. А.* Вопр. биохимии мозга, № 11, с. 71—76, Ереван, Изд-во АН АрмССР, 1976.
16. *Вайсфельд И. Л., Кассиль Г. Н.* Гистамин в биохимии и физиологии, М., Наука, 1981.
17. *Сытинский И. А.* Гамма-аминомасляная кислота в деятельности нервной системы (биохимия, фармакология, клиника), Л., Наука, 1972.
18. *Сытинский И. А.* Гамма-аминомасляная кислота—медиатор торможения, Л., Наука, 1977.
19. *Konishi H., Nakajima T., Sano I. J.* Biochem., v. 81, № 2, p. 355—360, 1977.
20. *Murrin L. Ch. J.* Neurochem., v. 34, p. 1779—1781, 1980.
21. *Kremzner L. T., Miller J. M., Simon E. J. J.* Neurochem., v. 25, № 6, p. 889—894, 1975.
22. *Seiler N., Al-Therib M. J., Kataoka R. J.* Neurochem., v. 20, № 4, p. 699—708, 1973.
23. *Seiler N., Welechmann M., Fischer H. A., Werner G.* Brain Res., v. 28, № 3, p. 317—325, 1971.
24. *Seiler N., Bink G., Grove J.* Neurochem Res., v. 4, № 4, p. 425—435, 1979.
25. *Seiler N., Bink G., Grove G.* Neuropharmacology, v. 19, № 3, p. 251—258, 1980.
26. *Skaper S. D., Das S., Marshall F. D. J.* Neurochem., v. 21, № 6, p. 1429—1445, 1973.
27. *Lenney J. F., Siu-Chow K., Kingsum S., Glen H. S.* Arch. Biochem. and Biophys., v. 184, p. 257—266, 1977.
28. *Кричевская А. А., Бондаренко Т. И., Маклецова М. Г., Ускова Н. И.*—В кн.: IV Всесоюз. симпозиум по медицинской энзимологии, с. 137—138, Алма-Ата, 1983.
29. *Kanazawa A., Sano I. J.* Neurochem., v. 14, № 2, p. 211—214, 1967.
30. *Perry T. L., Hansen S., Fishler B., Bunting R., Berry K.* New Eng. J. Med., v. 277, № 23, p. 1219—1227, 1967.
31. *Haniwlich W. A., Agrawal H. C.*—In: Handbook of Neurochemistry (ed. A. Lajtha), v. 1, p. 170, Plenum Press, N. Y., 1969.

32. Van Balgooy J. N. A., Roberts E. *Biochem. Pharmacol.*, v. 24, № 15, p. 1421—1425, 1975.
33. Van Sande M., Mardens J., Adriaenssens K., Lowenthal A. *J. Neurochem.*, v. 17, № 2, p. 125—135, 1970.
34. Sjaastad O., Berstad J., Gjesdahl P., Glessing L. *Acta neurol. scand.*, v. 53, p. 275—290, 1976.
35. Perry T. L., Hansen S., Wall R. A., Gauthier S. G. *J. Neurochem.*, v. 38, № 3, p. 766—773, 1982.
36. Gjeessing L. R., Sjaastad O. *Lancet*, v. 2, p. 1028—1029, 1974.
37. Sjaastad O., Gjeessing L. R., Eerstad J. R., Gjesdahl P. *Acta neurol. scand.*, v. 55, p. 158—162, 1977.
38. Perry T. L., Kish S. J., Sjaastad O., Gjeessing L. R., Nesbakken R., Schrader H., Loken A. J. *Neurochem.*, v. 32, № 6, p. 1637—1640, 1979.
39. Lunde H., Sjaastad O., Gjeessing L. *J. Neurochem.*, v. 38, № 1, p. 242—245, 1982.
40. Urquhart N., Perry T. L., Hansen S., Kennedy J. *J. Neurochem.*, v. 24, p. 1071—1075, 1975.
41. Böhlen P., Tell G., Schechter P. et al. *Life Sci.*, v. 26, p. 1009—1012, 1980.
42. Grove J., Schechten P. J., Tell G., Koch-Weser J., Sjordmsa A., Warter J. M., Marescaux C., Rumbach L. *Life Sci.*, v. 28, p. 2431—2439, 1981.
43. Tell G., Böhlen P., Schechter P. J., Koch-Weser J., Agid J., Bonnet A. M., Coquilhat G., Chazot G., Fischer C. *Neurology*, v. 31, p. 207—211, 1981.
44. Бондаренко Т. И., Маклецова М. Г., Сухомовский Б. И. *Журн. невропатол. и психиатрии*, т. 68, № 10, с. 1484—1488, 1983.
45. Бондаренко Т. И., Маклецова М. Г. *Лаб. дело*, № 4, с. 204—206, 1982.
46. Бондаренко Т. И., Маклецова М. Г. *Укр. биохим. журн.*, т. 51, с. 135—138, 1979.
47. Глебов Р. Н., Крыжановский Г. Н. *Функциональная биохимия синапсов*, М., Медицина, 1978.
48. Боголепов Н. Н. *Ультраструктура синапсов в норме и патологии*. М., Медицина, 1975.
49. Кричевская А. А., Бондаренко Т. И., Маклецова М. Г.—В кн.: *Механизмы пластичности мозга при функциональных и патологических воздействиях*, т. 1, с. 193, Махачкала, 1982.
50. Кричевская А. А., Бондаренко Т. И., Малышева Н. В., Пожемакина И. А. *Вопр. мед. химии*, т. 28, № 2, с. 125—128, 1982.
51. Боголепов Н. Н. *Ультраструктура мозга при гипоксии*, М., Медицина, 1979.
52. Фанкони Г., Вальгрен А. *Руководство по детским болезням*, М., Изд-во медиц. лит-ры, 1960.
53. Елизарова И. П. *Церебральные нарушения у новорожденных, перенесших родовую травму и асфиксию*. Л., Медицина, 1977.
54. Саавельега Г. М. *Реанимация и интенсивная терапия новорожденных (родившихся в асфиксии)*, М., Медицина, 1981.
55. Маклецова М. Г. *Гомокарбионы в мозгу животных разного возраста в норме и при действии гипербарической оксигенации и гипоксии*, автореферат канд. дис., Ереван, 1983.
56. Кричевская А. А., Бондаренко Т. И., Маклецова М. Г.—В кн.: *9-ая Всесоюз. конф. по биохимии нервной системы*, с. 66—67, Ереван, 1983.
57. Бондаренко Т. И., Калинина Е. И. *Укр. биохим. журн.*, т. 51, № 5, с. 483—486, 1979.
58. Кричевская А. А., Бондаренко Т. И., Маклецова М. Г., Михалева И. И. *Вопр. мед. химии*, т. 31, № 4, с. 75—79, 1985.
59. Tardy M., Rolland B., Bardakdulan J., Gounard P. *Experientia*, v. 34, № 7, p. 823—824, 1978.
60. Marshall F. D., Yockey W. C. *Biochem. Pharmacol.*, v. 17, № 4, p. 640—642, 1968.

61. *Hayashi T.*—In: *Enzymes in Mental Health* (eds. G. J. Marthin, B. Kisch), p. 160—170, Lippincott Comp., Philadelphia e. a., 1966.
62. *Hayashi T.*—In: *Research on Carnitine: its Relation to Lipid Metabolism* (ed. G. Wolf), p. 183—191, Cambridge Press, 1965.
63. *Osborne N. N., Wu P. H., Neuhoff V.* *Brain Res.*, v. 74, № 1, p. 175—181, 1974.
64. *Haulica J., Topolceanu F., Cîntea E.* *Acad. RSR*, v. 13, № 6, p. 469—473, 1968.
65. *Davies L. P.* *J. Neurochem.*, v. 32, № 2, p. 677—680, 1979.
66. *Perry T. L., Hansen S., Gandham S. S.* *J. Neurochem.*, v. 36, № 2, p. 406—412, 1981.

Поступила 4. IV 1984г.