

МЕТАБОЛИЗМ И РАЗВИТИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (под
ред. С. Тучека), Академия, Прага, 1987, 400 с.

Эта книга отражает последние достижения и современный уровень исследований в важнейших отраслях нейрохимии и молекулярной биологии.

Большое внимание VI конференции Европейского нейрохимического общества уделялось биохимическим механизмам межклеточного взаимодействия в процессе развития нервной системы. В ходе онтогенетического развития нервные клетки претерпевают пролиферацию, миграцию, избирательную агрегацию и последующее созревание. Регуляция этих событий осуществляется с помощью различных факторов—веществ клеточной адгезии, факторов роста, протеолитических ферментов и других соединений. В разделе, посвященном роли сигнальных молекул в клеточном узнавании, росте и дифференцировке нервной системы дается характеристика изученных к настоящему времени веществ клеточной адгезии, обеспечивающих специфическое узнавание и взаимодействие клеток нервной ткани (Faissner, ФРГ; Bock и соавт., Дания). Эти вещества представляют собой гликопротеины. Один из этих белков (N-CAM) экспрессирован во всех основных клетках центральной и периферической нервной системы и на поверхности мышечных клеток, опосредует их взаимодействие. Молекулы клеточной адгезии L1 экспрессированы в ткани мозга млекопитающих лишь на поверхности постмитотических нейронов и осуществляют Ca^{2+} -независимую агрегацию нервных клеток. Вещество клеточной адгезии J1 присутствует лишь на поверхности глиальных клеток, оно участвует в формировании структур экстрацеллюлярного матрикса. К числу веществ клеточной адгезии, характерных для нервной ткани, относится и MAG—связанный с миелином гликопротеин. Эти соединения имеют не только различные детерминанты, но и общую антигенную, выявляемую также на поверхности естественных клеток-киллеров человека. С помощью методов молекулярной генетики были установлены видовые различия в структурной организации наиболее изученного из этих соединений—N-CAM. К числу посттрансляционных изменений, которые претерпевают молекулы N-CAM и L1, относятся гликозилирование, фосфорилирование, сульфирование. Молекулы N-CAM (в отличие от молекул L1) подвергаются также полисинализации. Эти соединения имеют общие углеводные последовательности с ганглиозидами, которые, по современным представлениям, также участвуют в процессах адгезии клеток нервной ткани.

Не меньший интерес для понимания биохимических механизмов взаимодействия клеток нервной ткани представляют нейротрофические, нейритогенные и нейротоксические факторы, химическая природа которых, как показали исследования последних лет, различна. В настоящее

время в химически чистом виде выделено три белка с нейротрофическим эффектом, из которых лучше всего изучены фактор роста нервов (NGF), обладающий способностью воздействия на холинергические нейроны мозга и другие нервные клетки, и нейротрофический фактор, выделенный из мозга млекопитающих (BDNF). Эти вещества обладают также нейритогенным эффектом. В процессе развития мозга при установлении межнейрональных контактов происходит, очевидно, конкуренция за нейротрофические факторы, выделяемые клеткой-мишенью; те нейроны, аксоны которых не получают доступа к этим факторам, отмирают (G. Mooney и соавт., Дания). Среди медиаторов нейротрофическим и нейритогенным эффектом обладает, как оказалось, ГАМК. Ее метаболитический предшественник и функциональный антагонист—глутаминовая кислота, напротив, является нейротоксическим фактором, так называемым эксайтотоксином (T. Wieloch, Швеция). И, наконец, в роли нейротрофических и нейритогенных факторов выступают ганглиозиды. Получены многочисленные свидетельства того, что экзогенные ганглиозиды способствуют образованию отростков и регенерации нервных клеток мозга в опытах *in vivo* и *in vitro* (W. Seifert и соавт., ФРГ; E. Javin и соавт., Израиль).

На состояние нервных клеток также оказывают влияние вещества, выделяемые глией. В разделе, посвященном биологии глии, описана расшифровка с помощью методов молекулярной генетики первичной структуры одного такого белка, стимулирующего образование отростков нейронами и тормозящего миграцию нейробластов из экстрагранулярного слоя мозжечка в интрагранулярный. Этот белок, как оказалось, является сильным ингибитором сериновых протеаз. Он экспрессирован почти исключительно в клетках нервной ткани (S. Gloor и соавт., Швейцария). Химически идентифицированы и другие соединения, выделяемые глияльными клетками и оказывающие влияние на дифференцировку, миграцию и выживание нейронов. Некоторые из них, например, ламинин, является компонентом межклеточного пространства (D. Monard и соавт., ФРГ; N. Vassalli, Франция).

Интересные данные, проливающие свет на механизм действия ганглиозидов, приведены в разделе, посвященном этим соединениям. Как оказалось, ганглиозиды в концентрации 10^{-8} — 10^{-7} М способны активировать как Ca^{2+} -зависимые, так и Ca^{2+} -независимые протеникиназные системы, причем для проявления активирующего действия ганглиозидов необходимо сохранение структур клеточных мембран (Y. Nagai и соавт., Япония). В работе G. Tettamanzi и соавт. (Италия) обсуждены молекулярные основы функциональной активности ганглиозидов клеточных мембран, особое внимание уделяется их способности образовывать кластеры, мицеллы, взаимодействовать с гликопротеинами. При изучении природных адаптаций (Н. Ф. Аврова, СССР) было показано, что функциональная активность ганглиозидов клеточных мембран зависит от строения не только углеводного компонента, но и керамидной части молекулы.

Ряд разделов книги посвящен обмену веществ нервной ткани при

патологии—дегенеративных болезнях, ишемическом поражении мозга и нейропатологии аксонального транспорта. Обращает на себя внимание тесная взаимосвязь и взаимообогащение исследований молекулярных механизмов развития нервной системы и ее патологических изменений. Так, причинами гибели нейронов при болезнях Альцгеймера и Хантингтона, ишемических поражениях мозга и других патологиях могут, очевидно, быть те же причины, которые вызывают гибель части нервных клеток в онтогенезе: недостаток нейротрофических факторов, увеличение концентрации эксайтотоксинов (глутаминовой, аспарагинской, кинолиновой кислот), чрезмерная активность протеолитических ферментов, приводящая к перевариванию элементов цитоскелета, и другие (Bodsch и соавт., ФРГ; S. Stipek и соавт., ЧССР; A. N. Davison, Англия). Нарушение баланса в интегральном влиянии разных факторов, определяющих активность нервных клеток, может приводить к патологическим изменениям и гибели нейронов. Получены свидетельства того, что в основе этих изменений при болезни Альцгеймера лежат, по-видимому, такие нарушения генетического аппарата нейронов, как снижение способности клеток устранять имеющиеся, хотя и незначительные, нарушения в структуре ДНК (H. S. Bachelard и соавт., Англия). Нарушение энергетического обмена мозга называют также в числе возможных причин паркинсонизма (L. Battistin и соавт., Италия). Одной из причин массовой гибели клеток нервной ткани является, очевидно, ацидоз, возникающий при ишемических поражениях мозга в результате активации гликолиза (B. K. Siesjö, Швеция). К развитию нейропатий приводят также нарушения аксонального транспорта при диабете, перерезках нервов, действии токсинов и других патологических состояниях. Процесс регенерации аксона, установление новых синаптических контактов зависят от системы аксонального транспорта. Способность нервной системы сохранять свою структурную и функциональную организацию обусловлена пластичностью нервной ткани. Нервные клетки, очевидно, имеют свою «программу регенерации», в осуществлении которой важнейшая роль принадлежит генетическому аппарату, о чем свидетельствует изменение состава синтезируемых клеткой мРНК и значительное увеличение синтеза структурных белков (G. M. Kreutzberg и W. Tetzlaff, Канада). Ускорение регенерации нервных клеток наблюдается при экзогенном введении ганглиозидов. При этом улучшаются неврологические симптомы, вызванные экспериментальным аллоксановым диабетом, нормализуется аксональный транспорт (A. Goglio, A. M. Di Giulio, Италия). Ганглиозиды уже нашли применение в клинической практике при лечении периферических нейропатий человека различной этиологии, в том числе вызванных диабетом.

Большой раздел книги посвящен механизму действия Na^+ , K^+ -АТФазы. В статье О. Д. Лопиной и соавт. (СССР) приводятся данные, поддерживающие гипотезу о том, что изменение сродства фермента к K^+ и Na^+ в результате его депротонирования играет решающую роль в сопряжении транспорта ионов и гидролитической функции Na^+ -насоса. В связи с тем, что этот фермент играет важную роль в проведении нерв-

ного импульса большой интерес представляет изучение влияния эндогенных регуляторов активности фермента: арахидоновой кислоты, катехоламинов, сердечных гликозидов и других (G. Rodrigez de Lores Arnais и соавт. Аргентина; F. Vyskocil и соавт. ЧССР).

Несколько особняком от общего содержания книги стоят работы, представленные в разделе «Новые подходы к регуляции метаболизма», посвященные изучению активности ферментов энергетического обмена в различных тканях организма. Представляет несомненный интерес для нейрохимиков работы, посвященные использованию методов ЯМР-спектроскопии для изучения энергетического метаболизма (H. S. Bachelard и соавт., Англия; В. В. Куприянов и соавт., СССР), анализу структурной организации и функционирования гликолитического мультиэнзимного комплекса эритроцитов (Б. И. Курганов, СССР), работы по изучению взаимосвязи между сократительной функцией сердечной мышцы, активностью креатинкиназы и уровнем потребления O_2 .

В настоящее время усиленно разрабатываются методы анализа белков СМЖ в диагностических целях. В книге дается анализ современного состояния проблемы. Для анализа профилей иммуноглобулинов и других белков СМЖ широко применяются методы двумерного электрофореза в ПААГ, ИЭФ с последующим иммуноблотингом. Показана возможность использования данных по содержанию в СМЖ мозгоспецифических белков (основного белка миелина, кислого глиального фибриллярного белка S-100 и других) для установления органических поражений ЦНС при энцефалитах, травмах, опухолях и других патологических состояниях. Сравнивая профили белков СМЖ и плазмы крови, можно судить о состоянии ГЭБ. Выявлены показатели, характерные для рассеянного склероза, вирусного и туберкулезного менингита, энцефалита (С. J. M. Sindic и соавт., Бельгия). Дальнейшие исследования в этой области перспективны для разработки биохимических методов дифференциальной диагностики.

В заключение следует отметить, что рецензируемая книга отражает характерное для современного этапа развития науки объединение усилий молекулярных нейробиологов, иммунологов, нейропатологов, нейрофармакологов для решения задач, стоящих перед нейрохимией. При этом, наряду с традиционными, широко применяются такие методические приемы смежных областей науки, как методы молекулярной генетики, иммунологические и физиологические подходы.

Книга дает представление о последних достижениях в исследовании молекулярных основ развития нервной ткани и нарушений ее метаболизма при болезнях, связанных с поражениями ЦНС, и представляет несомненный интерес не только для нейрохимиков, но и для широкого круга физиологов, морфологов, клиницистов, работающих в области изучения нервной системы.

АВРОВА Н. Ф.
НАЛИВАЕВА Н. Н.