

Нейромедиаторные аминокислоты головного мозга

Аминокислоты прямо и опосредованно регулируют все основные нервные процессы: возбуждение и торможение, бодрость и сон, агрессию и тревогу, синаптическую пластичность, эмоции, поведение, память и обучение. Нарушение в содержании аминокислот и их производных в организме является одной из причин возникновения различных патологических процессов [1,5]. В передаче нервных импульсов в ЦНС и на периферии принципиально важная роль принадлежит нескольким аминокислотам, одни из которых выполняют функцию возбуждающих, другие – тормозных нейротрансмиттеров. К числу первых относятся кислые (дикарбоновые) аминокислоты глутамат и аспартат, ко второй группе принадлежат ГАМК и глицин. Несмотря на то, что представление о медиаторной функции перечисленных аминокислот возникло более трех десятилетий назад, наиболее существенный прогресс в этой области приходится на самое последнее время. Интенсивное изучение медиаторных аминокислот в различных аспектах, в том числе в физиологическом, нейрохимическом и фармакологическом, привело к целому ряду новых фундаментальных представлений о возможном значении этих природных низкомолекулярных соединений в регуляции многих физиологических функций организма, их взаимодействии с другими регуляторными системами [3,5].

Аминокислотный фонд мозга человека составляет 34 мкмоль на 1 г ткани, что значительно превышает их содержание как в плазме крови, так и в спинномозговой жидкости [2]. Для головного мозга характерны высокая концентрация глутаминовой кислоты, глутамина, аспарагиновой, N-ацетиласпарагиновой кислоты и ГАМК, а также их интенсивный метаболизм. Доля этих аминокислот составляет 75 % фонда всех его свободных аминокислот, причем ГАМК и N-ацетиласпарагиновая кислоты локализованы преимущественно в нервной ткани. Постоянство суммарного аминокислотного пула головного мозга сопровождается региональной неоднородностью их содержания, что отражает морфологическую, физиологическую и функциональную гетерогенность этого органа [1,4]. Наиболее неравномерно распределены аминокислоты, выполняющие функцию нейромедиаторов, – это глутаминовая кислота, таурин, ГАМК, глицин и др. Органеллы клеток головного мозга контролируют уровень аминокислот, поступающих в них часто против концентрационных градиентов [2]. Постоянство качественного и количественного состава аминокислот в метаболических фондах мозга обеспечивается таки-

ми взаимосвязанными процессами, как поступление аминокислот из циркулирующей крови, отток их из мозга в кровь и участие в реакциях внутриклеточного метаболизма. В организме все эти процессы сбалансированы благодаря слаженному функционированию гомеостатических механизмов, Специфичность транспортных систем для разных аминокислот неодинакова. Особенно высокой специфичностью и мощностью отличаются системы транспорта аминокислот, выполняющих роль нейромедиаторов. Эти системы не только обеспечивают пластические и энергетические нужды клетки, но и служат также для специфического быстрого снижения концентрации нейромедиаторов в синаптической щели [4,5]. Свободные аминокислоты, а также аминокислоты, образующиеся при расщеплении белков, могут претерпевать окисление и превращения в различные компоненты цикла Кребса. Наиболее интенсивно метаболизм аминокислот протекает в печени, где эти соединения играют значительную роль в энергетическом обмене. В мозге взрослых животных свободные аминокислоты, плохо проникающие через ГЭБ, не могут рассматриваться как важные энергетические источники, кроме аминокислот глутаминовой группы. Считают, что к возбуждающим аминокислотам можно отнести следующие кислоты: глутаминовую, аспарагиновую, L-гомоцистеат, L-гомоцистеинсульфат, хинолиновую. Однако основными возбуждающими медиаторами нервной системы являются L-глутаминовая и L-аспарагиновая кислоты. L-глутаминовая и L-аспарагиновая кислоты относятся к белковым аминокислотам, но в организме они встречаются и в мономерной форме. Основными метаболическими предшественниками эндогенной глутаминовой кислоты в мозге являются 2-оксоглутарат (α -кетоглутарат), образующийся при расщеплении глюкозы, глутамин, орнитин и аргинин. Имеется существенная особенность биосинтеза глутамата-нейромедиатора, состоящая в том, что важное место в этом процессе занимают глиальные клетки, в частности астроциты, «поставщики» предшественников глутамата в нейрон. Именно в астроцитах пируват в цикл трикарбоновых кислот превращается до 2-оксоглутарата, который в дальнейшем превращается в глутамин и глутамат [2,3].

Концепция нейромедиаторной роли дикарбоновых аминокислот была выдвинута еще в начале 60-х гг. D. Curtis и J.C. Watkins. Свидетельством наличия этих соединений в синаптических окончаниях служат данные о том, что они высвобождаются из срезов мозга или синапсом при различных деполяризующих воздействиях таких, как электростимуляция, высокая концентрация ионов калия в среде. В опытах *in vitro* было показано выделение дикарбоновых аминокислот при стимуляции

коллатералей Шаффера и комиссуральных путей в гиппокампе, а также в латеральном септуме. Уровень эндогенных глутаминовой и аспарагиновой кислот в мозговой ткани определяется активностью целого ряда ферментов, среди которых наибольшее значение имеют глутаминаза, глутамин-синтетаза, глутаматдегидрогеназа и аспаргатаминотрансфераза.

На постсинаптической мембране для молекул L-глутаминовой и L-аспарагиновой кислот существуют места специфического связывания, в результате взаимодействия с которыми возникает эффект синаптической передачи. Возбуждающее действие дикарбоновых аминокислот сначала было установлено на нейронах спинного мозга, а затем и на нейронах других отделов ЦНС. При этом только внеклеточная аппликация этих аминокислот, а не их введение в клетку, приводило к деполяризации нейронов. Самый сильный эффект проявила N-метил-D-аспарагиновая кислота (NMDA). Это и позволило выдвинуть предположение о существовании мембранных рецепторов ВАК, управляющих электрической возбудимостью постсинаптической мембраны.

Возбуждающие аминокислоты обладают широким диапазоном физиологических и патологических эффектов в рамках нормальной деятельности организма. Уже в первых статьях по изучению роли ВАК сообщается о возбуждающем действии дикарбоновых аминокислот на системную гемодинамику. Позднее было показано, что глутамат и аспаргат при внутривенном и внутрицентральной введении значительно повышают системное артериальное давление, увеличивают сердечный выброс, минутный объем кровообращения и общее периферическое сопротивление, повышают ЧСС. Причем усиление деятельности сердца происходит как за счет периферического (прямой кардиотропный), так и центрального (симпатикотропный) компонентов. В качестве возможного механизма прямого кардиотропного действия аминокислот предполагают их влияние на окислительные процессы и накопление макроэргических соединений в сердечной мышце, снижение потребности миокарда в кислороде и выраженное антиоксидантное действие [1,4,5].

При изучении участия ВАК в регуляции моторной активности было показано, что локальная аппликация аспарагиновой и глутаминовой кислот к моторным спинальным ядрам низших позвоночных приводит к появлению так называемой «фиктивной ходьбы», проявляющейся в перемежающейся ритмической активности конечностей животного, подобной ходьбе по суше или плаванию. Фармакологический анализ с использованием агонистов, антагонистов и ингибиторов обратного захвата ВАК позволил установить участие в развитии «фиктивной ходьбы» NMDA-рецепторов. Также существенна роль ВАКергической ней-

ромедиации в регуляции поведения.

Широкое представительство глутаматергических рецепторов в гиппокампе и новой коре – структурах напрямую связанных с формированием, хранением и извлечением следа памяти и механизмами обучения – позволило исследователям предположить возможность влияния глутаматергических соединений на процессы обучения и память. В настоящее время доказана связь мнестических процессов с наличием долговременной потенциации синаптической передачи [LTP (long-term potentiation)] в структурах, связанных с формированием памяти и обучением (гиппокамп, новая кора, миндалина и другие). Доказано, что NMDA рецепторы определяют индукцию и частично поддержание LTP.

Многочисленные электрофизиологические, биохимические и поведенческие экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ВАК, являясь медиаторами болевой чувствительности на спинальном уровне, участвуют в передаче возбуждения с низкопороговых афферентов на нейроны первого и второго слоев заднего рога спинного мозга при этом рецепторы ВАК опосредуют ответ на термическую, механическую, химическую и ишемическую болевые стимуляции. Высокая концентрация ВАК обнаружена в спинномозговом ганглии, задних корешках, в первом и втором слоях заднего рога [1,3,5].

Таким образом, нейромедиаторные кислоты участвуют во всех процессах жизнедеятельности, происходящей в нервной ткани. Это является основанием для широкого их изучения с целью создания лекарственных средств на их основе. На современном этапе широко в медицинской практике применяется глицин и глутаминовая кислота, которые обладают не только достаточно хорошим терапевтическим эффектом, но и низкой токсичностью, что позволяет их рекомендовать и детям.

Библиографический список

1. Кертис Д.Р. Аминокислотные нейромедиаторы // Фармакология и токсикология. 1999. Т. 52, № 6. С. 4-18.
2. Клиническая биохимия; под ред. В.А. Ткачука. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 360 с.
3. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы // Патол. физиология и эксперим. терапия. 1989. № 5. С. 75-85.
4. Петров В.И. Возбуждающие аминокислоты. Волгоград, 1997. 167 с.
5. Сергеев П.В. Очерки биохимической фармакологии. М.: РЦ «Фармединфо», 1996. 384 с.