Реферат

Белки нервной системы

**ВВЕДЕНИЕ**

Значительная часть белков нервной системы идентична белкам других органов и тканей в силу общности ряда базовых процессов жизнедеятельности. Однако существует обширная категория нейроспецифических белков, связанных с особым устройством и функциями нервной системы. Поскольку эта система функционирует как единое целое, невозможно в ряде случаев рассматривать только нейроспецифические белки, отвлекаясь от других белков. Можно лишь, стремясь акцентировать биохимические особенности нервной системы, уделить особое внимание нейроспецифическим белкам, не исключая из описания и некоторые другие белки в той мере, в которой это необходимо для полной характеристики белковых комплексов.

Специфичность белков для нервной ткани определяется критериями: а) наличием их преимущественно в нервной ткани, причем их количество должно существенно превышать таковое в остальных тканях животного организма, – условный, но общепринятый критерий; б) участием этих белков в реализации специфических функций нервной системы, например процессах генерации и проведения нервного импульса, установлении межклеточных контактов в нервной ткани, регуляции проницаемости ионных каналов, в механизмах обучения и формировании памяти; в) тесной взаимосвязью между биоактивностью нейроспецифических белков и функциональным состоянием нервной системы.

Изучение физико-химических свойств, локализации в отделах мозга, клетках и субклеточных структурах нервной ткани, особенностей метаболизма нейроспецифических белков или сроков появления их в процессе онтогенеза позволяет приблизиться к пониманию фундаментальных механизмов функционирования мозга. Установлена связь нейроспецифических белков с некоторыми патологическими состояниями организма, главным образом с развитием нервно-психических заболеваний. Обнаружение некоторых нейроспецифических белков в спинномозговой жидкости или сыворотке крови может рассматриваться в качестве индикатора повреждения нервной ткани.

Идентификация нейроспецифических белков может быть осуществлена различными способами:

1) сравнением белкового спектра мозга с белковыми спектрами других органов, в том числе путем наложения электрофореграмм после двумерного электрофореза; при этом могут быть выявлены как новые белки, характерные только для нервной ткани, так и их изоэлектрические точки, молекулярные массы, субъединичный состав и даже примерное количество;

2) с использованием иммунохимических методов, позволяющих определить нейроспецифические антигенные детерминанты, в том числе методом моноклональных антител и с помощью истощенных антисывороток; обработанные таким образом антисыворотки содержат антитела только к нейроспецифическим антигенным детерминантам;

3) с помощью направленного поиска нейроспецифических белков в различных участках и отделах мозга, в клеточных популяциях и в субклеточных структурах;

4) с помощью направленного поиска нейроспецифических изоферментов путем выявления ферментативной активности уже известных ферментов у вновь выделенных нейроспецифических белков;

5) с использованием методов генной инженерии, когда в качестве исходного материала применяется м-РНК мозга, с которой транскрибируется характерный нейроспецифический белок;

6) посредствам «дедуктивного» определения аминокислотных последовательностей белков нервной ткани – по нуклеотидным последовательностям генетической ДНК и м-РНК.

К настоящему времени различными методами идентифицировано более двух сотен нейроспецифических белков, однако информация о большинстве из них сводится в основном к сообщению об их выявлении и описанию ряда физико-химических и антигенных свойств. Представлены примеры наиболее изученных их них, классифицированных по функциональным и химическим характеристикам. В особых случаях, когда это полезно для восприятия путей познания биохимии мозга, приведены сведения об истории их открытия и изучения. В частности, описание белков, модулирующих состояние мембран и эффекты ионов Са+, неслучайно представлено первым, так как к ним относится первый из открытых и обстоятельно изученных нейроспецифических белков – S‑100.

1. НЕФЕРМЕНТНЫЕ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ СА+-СВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ

Очень многие белки ЦНС так или иначе взаимодействуют с ионами Са. Однако особо выделяют группу белков с очень высоким сродством к Са+, которые регулируют перемещения и концентрации Са+ и, благодаря способности менять конфор-мацию при связывании Са+, участвуют в разнообразных специфических процессах. Многие из белков этой группы называют калбиндинами. По особенностям структуры различают ан-нексины, содержащие длинные консервативные последовательности аминокислот, преимущественно дикарбоновых, и белки, обладающих так называемой «EF-pyKoff – петлей из 12–14‑и аминокислот, образующих как бы гнездо для Са+, фланкированные а-цепями.

К аннексинам относится первый открытый нейроспецифический белок – S‑100. Белок S‑100, точнее, как было установлено позже, – группа белков S‑100, был открыт в 1965 г. Б. Муром и Мак-Грегором при сравнении белковых карт водорастворимых белков мозга и печени. После хроматографии и электрофореза был выявлен первый специфический белок нервной ткани, названный белком Мура или белком S‑100, поскольку он остается в растворе при 100%-ном насыщении Н2S04 при рН 7,2. В дальнейшем белокБ‑100 был выделен в препаративных количествах из головного мозга человека, обезьяны, собаки, кролика, свиньи, крысы, мыши. В других тканях животных этих же видов – печени, почках, мышцах, в эритроцитах и сыворотке крови – он практически отсутствовал. Установлено, что S‑100 может содержаться в других органах и тканях, но в количествах, в 10-10 раз меньших, чем в нервной ткани. Интересно, что в 1984 г. белок S‑100 был обнаружен японскими исследователями в жировой ткани, из которой он высвобождался при действии адреналина in vitro. Кроме того, его присутствие иммунологически выявлено на поверхности клеток Лангерганса и родственных им клеток лимфоузлов.

S‑100 является гетерогенным кислым Са-связывающим белком. Он состоит из двух главных фракций: S‑100 А и S‑100 В, субъединичный состав которых соответственно аа и ар. Интересно, что аминокислотная последовательность р-субъединицы близка к таковой других Са-связывающих белков.

В зависимости от способа выделения может быть выявлено различное количество фракций и подфракций этого белка, что отражает как его природную гетерогенность, так и различные артефакты, связанные с методами выделения. Например, при электрофорезе с использованием высокой концентрации ПААГ обнаруживалось 5 фракций, причем все они реагировали с антисывороткой к белку S‑100. На сефадексе G‑100 белок S‑100 может быть разделен также на 5 фракций, обозначаемых как f1? f2, f3, f4, f5> причем до 85% этого белка приходится на долю первой фракции. Последующие стадии очистки приводят к разделению этой первой фракции на подфракций f1A, f]B, fjri основная масса белка была сосредоточена в последней подфракций, молекулярная масса которой составляла 19–22 кД. Кроме указанных субфракций в эту же группу включают в настоящее время еще около десятка родственных белков, содержание которых относительно невелико.

Своеобразен аминокислотный состав белка S‑100: характерно высокое содержание кислых аминокислот – около 36% приходится на остатки глутаминовой и 22% – на остатки аспарагиновой кислоты, т.е. более половины аминокислотного состава белка приходится на моноаминодикарбоновые аминокислоты. Этим определяются кислые свойства и низкая изоэлектрическая точка белка S‑100.

Из оставшихся 42% аминокислотных остатков основная масса приходится на гидрофобные алифатические аминокислоты, которые придают глобулам белка S‑100 частично гидрофобный характер. Наконец, можно отметить, что 3–4% от общего аминокислотного состава приходится на цистеин. Часть SH-rpynn цистеина свободна и способна к взаимодействию с ионами Са+. Такое взаимодействие приводит к значительному изменению конформации молекул белка S‑100. Меняется пространственное расположение гидрофильных и гидрофобных участков. В конечном счете изменяется способность S‑100 к миграции через мембраны клетки.

Белок S‑100 сосредоточен преимущественно в астроцитах – до 85–90% от общего содержания в нервной ткани. В олигодендроцитах его количество невелико. В нейронах обнаружено не более 10–15% от общего количества белка S‑100.

С помощью радиохимических, цитохимических и иммунохимических методов установлена внутриклеточная локализация белка S‑100. Основная масса этого белка сосредоточена в цитоплазме клеток и 15% – в мембранных структурах: в пре- и постсинаптических мембранах, ядерной мембране и плазматической мембране олигодендроглии. В ядрах нейронов его содержание крайне мало, несколько больше белка S‑100 найдено в ядрышках.

В то же время, недавно обнаружено, что в поясничном отделе спинного мозга крыс а-субъединица белка S‑100 локализована преимущественно в нейронах, а р-субъединица – в сателлитных глиальных и шванновских клетках.

Интересен вопрос об интенсивности биосинтеза белка S‑100 и появлении его в структурах мозга в онтогенезе. В мозге эмбриона человека он появляется на 10–15 неделе в мозжечке, Варолиевом мосту, стволе мозга, среднем и спинном мозге. К концу 30‑й недели происходит отчетливое накопление белка S‑100 во всех отделах ЦНС, кроме лобной доли коры больших полушарий, где повышение количества этого белка совпадает во времени с появлением биоэлектрической активности мозга.

Подробно изучено накопление белка S‑100 на различных этапах онтогенеза у грызунов. Показано, что в мозге мышей с 3‑го до 15‑го дня постнатального развития уровень этого белка остается относительно низким, а с 16‑го до 22‑го дня происходит быстрое возрастание его содержания примерно в 4 раза.

Содержание белка S‑100 в мозге повышается при обучении, тренировках и формировании условных рефлексов у животных. В период обучения происходит усиление биосинтеза белка S‑100, что подтверждается более интенсивным включением в него меченых аминокислот. Известный нейрохимик Х. Хиден и его сотрудники обнаружили, что наиболее интенсивный биосинтез данного белка происходит в пирамидальных клетках гиппокам-па. При интрацистернальном введении антисыворотки к белку S‑100 процесс обучения у животных нарушается.

Корреляция количества белка S‑100 в головном мозге со способностью к обучению показана и иным способом. У мышей некоторых инбредных линий, характеризующихся лучшей обучаемостью, содержание S‑100 выше.

Однако вопрос о непосредственном участии белка S‑100 в формировании и хранении памяти нельзя считать окончательно решенным. Не исключена возможность, что его участие является опосредованным.

На основании экспериментального материала и косвенных данных выдвинуто несколько предположений о возможных молекулярных механизмах участия белка S‑100 в специфических функциях нервной системы. Большинство авторов отдает предпочтение гипотезе о роли упомянутых выше конформационных изменений молекул белка S‑100, наступающих при взаимодействии его SH‑групп с ионами Са+ с последующим возрастанием на поверхности белковой глобулы количества гидрофобных групп. При проведении нервного импульса важным лимитирующим фактором служит проницаемость ионных каналов; в присутствии свободных ионов Са+ ряд каналов становится непроницаемым для ионов К+ и Na+. В этом случае функциональная роль белка S‑100, по-видимому, связана с регуляцией проницаемости ионных каналов посредством связывания свободных ионов Са+.

В нервной ткани велико содержание кальмодулина – одного из важнейших регуляторов и посредников эффектов Са+. Он присутствует и в других тканях и включение его в категорию нейроспецифических белков условно, однако его роль в нервной ткани велика: он участвует в активации Са+-ионами многих ключевых протеинкиназ и ряда других ферментов. Относительно низкомолекулярный белок – 17 кД – он консервативен по первичной структуре, высокостабилен и содержит четыре центра связывания Са\*. Интересно, что активность кальмодулина подавляется хлорпромазином – одним из нейролептиков, применяемых при подавлении синдрома шизофрении.

В свою очередь функции кальмодулина контролируются, по крайней мере, двумя белками. Первый – кальцинейрнн. Он состоит из двух субъединиц – 15 и 61 кД и, обладая высоким сродством к кальмодулину, ингибирует его активность. Кроме того, кальцинейрин обладает протеинфосфатазной активностью и как бы обращает результаты действия протеинкиназ, включаемых кальмодулином.

Второй белок, способный связывать и как бы резервировать кальмодулин, является липопротеином. Это так называемый фосфомиристин В его молекулу входит жирная кислота – миристиновая. Кроме того, в нем велика доля гидрофобных аминокислотных остатков. Все это определяет его способность встраиваться в мембраны. В то же время он может фосфорилироваться под действием протеинки-назы С. В дефосфорилированном состоянии он связывает, резервирует кальмодулин, а после фосфорилирования – освобождает его. Содержание его в ткани мозга также велико.

Неизвестны пока функции другого связывающего кальций белка сиалогликопротеина GP‑350. Он имеет небольшую молекулярную массу – 11,6 кД; характерной его особенностью является высокое содержание остатков глутаминавой и аспарагиновок кислот, что и обусловливает взаимодействие с ионами Са». Растворимая форма гликопротеина GP‑350 сосредоточена в перикарионе нейронов и в аксонах; иммунологическая идентичная мембранная форма обнаружена в синаптосомах.

Обширные исследования посвящены функциям и свойствам мембранного нейроспецифического белка В‑50. В‑50 – один из основных фосфорилируемых белков плазматических мембран синапсов. Иммунохимически показано, что он локализован преимущественно в пресинаптических мембранах. Молекулярная масса белка 48 кД. Он является эндогенным субстратом диа-цилглицерол-зависимой и Са+-зависимой протеинкиназы С. Активаторы протеинкиназы С стимулируют процесс синапти-ческой передачи в срезах гиппокампа. Фосфорилирование белка В‑50 приводит к относительно продолжительному изменению заряда и состояния каналов постсинаптической мембраны и состоянию «проторенности» синапса. Одной из причин этого может быть влияние фосфорилированного В‑50 на метаболизм фосфоинозитидов и, таким образом, на отношение белок/ли-пид в синаптической мембране. Интересно, что в процессе старения интенсивность такого фосфорилирования снижается, чем, возможно, обусловлено снижение пластичности синапсов при старении.

Особо следует отметить высокую чувствительность процесса фосфорилирования белка В‑50 к адренокортикотропину, неодинаково выраженную в разных структурах мозга. Так, АКТГ1-24 в 10 раз более эффективен в торможении фосфорилирования белка В‑50 в синаптических мембранах из септальной области мозга, чем в мембранах из целого мозга. На основании этих наблюдений сделано заключение об участии белка В‑50 в функционировании пептидергических синапсов.

В процессах: синаптической передачи принимает участие еще один нейроспецифический белок – фодрин. Это – структурный белок постсинаптических мембран глутаматергических синапсов. Молекулярная масса его очень велика – 230 кД. Функциональная роль фодрина связана с тем, что он блокирует рецепторы глутамата. Г. Линч и М. Бодри предложили гипотезу, согласно которой повышение концентрации ионов Са+ вблизи постсинаптической мембраны активирует мембранную Сй-зависимую протеиназу калпеин, которая расщепляет фодрин. Результатом этого является освобождение активных рецепторов глутамата, ранее экранированных фодрином, и повышение проводимости синапса, которое наблюдается в течение 3–6 суток.

Недавно методом иммунохимического скрининга с помощью моноклональных антител к компонентам поверхности синаптосом идентифицирован новый фосфопротеин F 1–20, который локализуется в синапсах головного мозга, причем его содержание начинает резко возрастать после 7 дня постнатальной жизни животного. Показано, что этот фосфопротеин является так же, как и фодрин, субстратом для калпеина нейронов.

Некоторые нейроспецифические белки, модулирующие состояние мембран, не являются кислыми белками. Часть их обладает выраженными катионными свойствами. В течение последнего десятилетия были основательно изучены так называемые синапсины. Они составляют 0,2–0,4% от общего белка мозга и образуют целое семейство фосфопротеинов – la, lb, Па, ИЬ – с молекулярным весом 55000–86000 и изоэлектрической точкой в зоне рН 10,5 и 6,7–6,9. Процессы фосфорилирования-дефосфорилирования синапсинов тесно сопряжены с функциями везикул в нервном окончании. Де-фосфорилированный синапсин связывается с мембранами везикул и повышает их сродство к актиновым филаментам. Везикулы, вступившие в соединение с актином, образуют недеятельный, резервный пул. Фосфорилирование синапсинов, происходящее при повышении концентрации Са+ в терминали с помощью кальмодулин-зависимой протеинкиназы, снижая сродство синапсинов к мембранам везикул, ведет и к уходу их от актиновых филаментов и облегчает «плавление» везикул, необходимое для выброса медиатора.

После того как в результате фосфорилирования синапсина везикула переходит из «резерва» в активное состояние, целый каскад нейроспецифических белков обеспечивает ее контакт с пресинаптической мембраной, плавление и выход медиатора. Среди них опять-таки ключевая позиция принадлежит Са\*+; он воздействует на сложный комплекс синаптических белков – синаптобревин, синалтофизин, синтаксин, синаптогамин, на фос-фолипиды мембран, регулирующих плавление везикулы, и, наконец, на синаптопорин, который, собственно, и формирует пору, канал, через который истекает содержимое везикулы. Детальные характеристики этих белков еще требуют уточнения. Интересно, однако, что именно они повреждаются под действием самых мощных из известных токсинов – столбнячного и ботулинического.

2. НЕФЕРМЕНТНЫЕ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ, ОТВЕТСТВЕННЫЕ ЗА ПРОЦЕССЫ АДГЕЗИИ И МЕЖКЛЕТОЧНОГО УЗНАВАНИЯ

В эту группу входят преимущественно гликопротеины. Они представляют собой исключительно гетерогенную группу белков. Гликопротеины являются важнейшими участниками межклеточных контактов, обеспечивая взаимное узнавание и адгезию определенных нейронов, участвуют в синаптической передаче, рецепторных реакциях, формировании и хранении памяти. Они входят в состав сложных надмолекулярных образований синаптических мембран и других цитоструктурных образований.

Интенсивно исследуются особенности биосинтеза гликопротеинов. Установлено, что их пептидная часть синтезируется на рибосомах независимо от биосинтеза углеводных компонентов. Далее полипептидная цепь транспортируется через эндо-плазматический ретикулум в аппарат Гольджи, где происходит последовательное присоединение отдельных углеводных компонентов при участии гликозилтрансфераз. При этом N‑ацетилнейраминовая кислота и фукоза присоединяются последними.

Ввиду гетерогенности и большого разнообразия гликопротеинов до сих пор не разработан единый принцип их классификации. Более того, как уже отмечалось в начале предыдущего параграфа, они не очень четко дифференцируются с кислыми белками, некоторые из которых трудноотделимы от углеводного компонента. Обычно гликопротеины делят на две основные группы по количеству белков и углеводов в составе их молекул.

Первая группа содержит от 5 до 40% углеводов и их производных. Белковая часть сходна с альбуминами и глобулинами. Между пептидными и углеводными компонентами гликопротеинов существуют не только ковалентные, но и водородные, гидрофобные и вандерваальсовы связи.

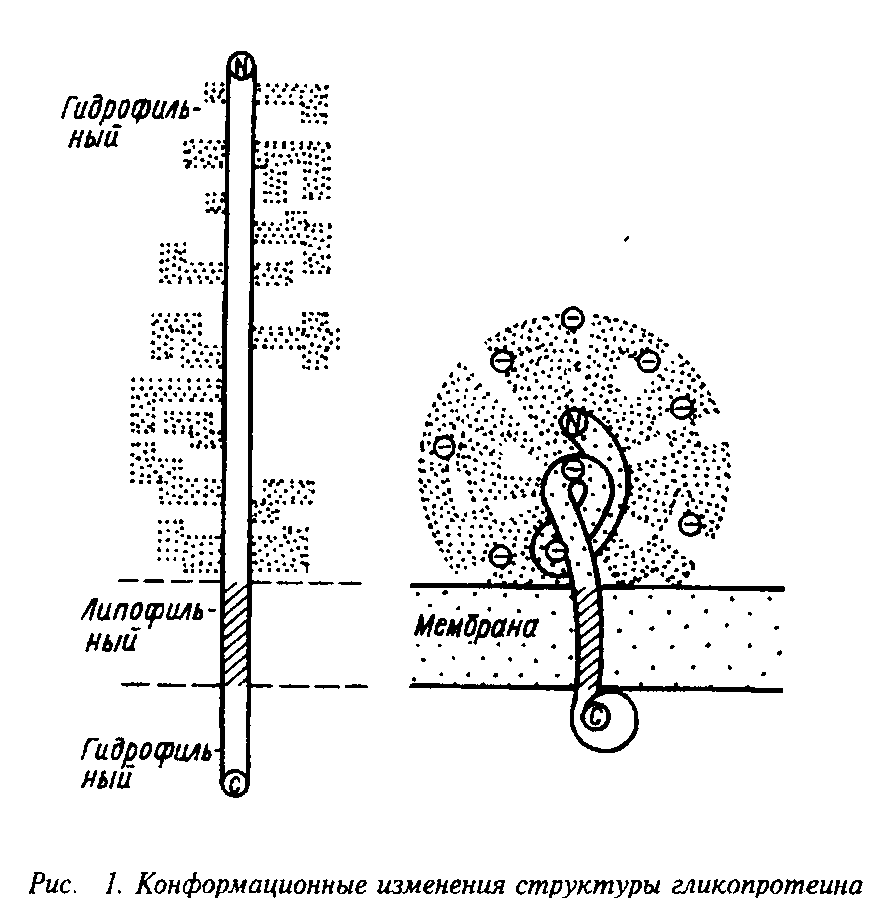
Вторая группа гликопротеинов содержит большое количество углеводов – от 40 до 85%; в состав представителей этой группы иногда входят липидные компоненты. В последнем случае образуются более сложные комплексы – гликолипопротеины. Например, в состав одного из гликолипопротеинов, выделенных из серого вещества головного мозга человека, входят 208 остатков галактозы, 26 – глюкозы, 36 – галактозамина, 150 – нейраминовой кислоты, 100 – лигноцерино-вой кислоты, 100 – сфингозина. Пептидная часть состоит из 61 а.о.: 13 – глутамата, 10 – глицина, 10 – пролина, 8 – серина, 6 – аланина; остальные аминокислоты содержатся в незначительных количествах. Как видно, пептидная часть молекулы довольно монотонна по составу, даже по сравнению с углеводным компонентом.

Интересно, что углеводный компонент, в первую очередь N‑ацетилнейраминовая кислота и N – ацетил галактозамин, играет важную специфическую роль, определяя, по-видимому, своеобразие внешних участков пространственной структуры гли-копротеинов. Обнаружено существенное различие в содержании N‑ацетилнейраминовой кислоты как в отдельных гликопротеинах, так и в различных мембранных субклеточных структурах мозга. Пептидная же часть представляет собой стабильную основу молекулы, которая фиксирована непосредственно в мембране, в то время как углеводный компонент расположен на поверхности мембраны. Все это дает основания считать, что в значительной мере именно углеводный компонент в молекуле гликопротеинов определяет их специфичность и функциональную роль. Это представление основывается, в частности, на аналогии с молекулярной структурой ганглиозидов, в которой каркасом служит церамвдная часть, а углеводные компоненты и их производные являются наиболее вариабельной и специфичной частью молекулы.

Следует отметить, что значительная часть всех углеводов и их производных, содержащихся в головном мозге в связанном виде, приходится на долю гликопротеинов. В этих белках углеводный компонент характеризуется более высокой метаболической активностью по сравнению с пептидной частью молекулы. Обращает на себя внимание тот факт, что гликопротеины, содержащие гиалуроновую кислоту, хондроитин-сульфат, гепаринсульфат, сосредоточены в перикарионе нейрона, в аксоне и нейроглии, но отсутствуют в мембранах синаптосом и митохондрий.

Первыми нейроспецифическими гликопротеинами, изолированными из мозга, были цитозольные глико-протеины; однако по мере накопления информации о них было выяснено, что многие из них существуют и в мембранно-связанной форме.

Особый интерес представляют поверхностные гликопротеины, участвующие в клеточной адгезии. Довольно хорошо исследованы 6 таких белков: D2, N-CAM, К4, BSP‑2, Ng-CAM и L‑1. Первые четыре обеспечивают гомотопическую адгезию между нейронами. Характерной особенностью их является модификация структуры в ходе онтогенеза, которая затрагивает в основном углеводную часть молекулы. В эмбриональный период во время интенсивной миграции нейронов и постнатально в стадии активного синаптогенеза нейроспецифические белки клеточной адгезии представлены в значительной мере полисиалогликопротекнамн В мозге взрослых животных они модифицируются в олигосиало- или асиалогликопротеины, состоящие из 2–3 полипептидных цепей. Предполагается, что модуляция адгезии происходит именно за счет изменения числа остатков сиаловых кислот в полисиалогликопротеине.



Гетеротипическая Са+-независимая адгезия между нейронами и глиальными клетками опосредована специфическим гликопротеином Ng-CAM, имеющим Мг = 135 кД. По сравнению с гликопротеином N-CAM, влияющим на межнейрональные контакты, белок Ng-CAM содержит меньшее количество сиаловых кислот. Он локализован исключительно на поверхности плазматической мембраны нейронов и в ходе онтогенеза появляется на более поздних стадиях, чем гликопротеин N-CAM.

В постсинаптических уплотнениях и в участках синаптических соединений обнаружен целый ряд других гликопротеинов, которые могут служить субстратами для протеиназ и сиалидаз, под действием которых происходят локальные модификации структуры гликопротеинов в ответ на изменение функционального состояния синапса. Интересно, что аминокислотная последовательность гликопротеина Пту‑1 обнаруживает гомологию с вариабельными доменами иммуноглобулина. Роль этого гликопротеина на поверхности нейронов остается невыясненной, хотя весьма важно учитывать эти данные в связи с гипотезой об иммунохимических основах нейрологической памяти.

На поверхностных мембранах мозга обнаружены также относительно низкомолекулярные гликопротеины, которые обладают способностью ингибировать клеточное деление и синтез белка в культуре нормальных клеток мозга. По своей структуре это – фукозосодержащие гликопротеины с Мг = 30 и 45 кД и небольшие гликопротеиды.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о большой роли, которую играют гликопротеины в осуществлении специфических функций нервной ткани, особенно в формировании специфических контактов между различными нейронами.

Из числа многих белков поверхности нейронов особое внимание в связи с участием в патогенезе тяжелой патологии мозга – болезни Альтцгеймера – привлекает в настоящее время так называемый белок, являющийся предшественником пептида р-амилоида, появляющегося в изобилии на поверхности нейронов больного мозга. В здоровом организме р-АРР – белок, состоящий из 695 аминокислотных остатков, фиксирован в мембранах нейронов так, что его N‑концевой фрагмент из 625–630 остатков расположен на поверхности клетки. Он участвует, по-видимому, в организации межнейрональных контактов, особенно в области нервных окончаний. Кроме того, выстоящая над поверхностью часть р-АРР в норме отщепляется специфическими протеинами и, как недавно установлено, стимулирует развитие отростков, участвуя в формировании памяти. При болезни Альцгеймера отщепляется несколько более короткий участок, так что на поверхности нейрона остается упомянутый выше небольшой р-амилоидный пептид.

3. СОКРАТИТЕЛЬНЫЕ И ЦИТОСКЕЛЕТНЫЕ БЕЛКИ НЕРВНОЙ ТКАНИ

Рассматривая сократительные и цитоскелетные белки, входящие в состав нейрональных и нейроглиальных клеток, следует отметить, что не все они отличны от сократительных белков других тканей.

Пока нет достаточных оснований, например, считать нейроспецифическими миозин и актин нервной ткани.

Специфические сократительные белки обеспечивают динамичность вообще и механическую подвижность нервной ткани, участвуя в самосборке и распаде специфических структур – микротрубочек, нейрофиламентов и других пре-синаптических и постсинаптических образований, в переносе различных соединений между разными областями нейрона, а также в поддержании и модуляции пространственного положения частей нейрона.

Микротрубочки и нейрофиламенты являются важнейшими структурными образованиями нервных клеток, обладающими как скелетными, так и сократительными свойствами. Они принимают непосредственное участие в прямом и ретроградном транспорте клеточных органелл, нуклеиновых кислот, белков, сложных липидов, липо- и гликопротеинов и их предшественников, а также ряда других метаболитов по аксону от тела нейрона до синаптических окончаний. Кроме того, они участвуют в движении метаболитов в различных субклеточных структурах тела нейронов. Они претерпевают изменения при различных функциональных состояниях и, являясь динамическими структурами, могут влиять на топографию поверхности нейрона и на мозаичность нейрональных мембран. Не менее важно и их значение в самосборке микроструктур и надмолекулярных комплексов, а также в поддержании определенной конфигурации микроструктур.

Микротрубочки представляют собой образования цилиндрической формы, диаметр которых достигает 24 нм, а наибольшая длина соизмерима с длиной отростков нейронов. Основная масса белка, входящего в состав микротрубочек, приходится на долю нейротубулина. Его количество достигает 15% от суммы растворимых белков мозга. В период формирования и увеличения размеров мозга содержание в нем нейротубулина еще выше.

Нейротубулин является димером, в его состав входят 2 субъединицы – а-тубулин и р-тубулин. Молекулярная масса мономеров тубулина составляет соответственно 53 и 57 кД.

Нейротубулин является кислым белком, в его составе содержится около 20% глутаминовой и аспарашновой кислот.

В микротрубочках нейротубулин находится в виде спиральных полимеров, состоящих из 10–14 молекул нейротубулина. Формирование полимерной трубчатой структуры протекает с потреблением макроэргов – за счет ГТФ. Сам нейротубулин обладает ГТФазной активностью. В полимеризации тубулина принимает также участие специальный белок сборки тубулина – Т-фактор. Сборка и разборка микротрубочек in vivo происходит очень быстро. Подавляется сборка микротрубочек известными ядами – колхицином, винбластином и винкрестином.

Нейротубулин даже при высокой степени очистки обладает фосфокиназной и протеинкиназной активностью, так как эти ферменты, по-видимому, являются обязательными компонентами нейротубулина.

Сравнение пептидных карт тубулинов, выделенных, например из микротрубочек мозга куриного эмбриона и сперматозоидов морского ежа, показало значительную степень их иденточности. Это дает основание считать тубулины относительно стабильными белками в эволюционном плане.

Нейрофиламенты образуются из спирально скрученных нитевидных образований, диаметр их колеблется в пределах 5–12 нм. Филаменты размером 5–6 нм называются микрофиламентами. Нейрофиламенты содержат сравнительно много актомио-зинподобных белков, особенно актина в нитевидной, F‑форме. Образование актиновых нитей в нейрофиламентах состоит в полимеризации молекул глобулярного G‑актина с Мг 46 кД, протекает за счет энергии гидролиза АТФ до АДФ и подавляется алколоидом – цитохалазином В. В состав нейрофиламентов входит также коллаген, который может быть удален с помощью коллагеназы. Обнаружена видовая специфичность белков нейрофиламентов в мозге человека по сравнению с мозгом животных.

Актомиозинподобные белки можно отнести к сократительным белкам нервной ткани. Они были извлечены различными способами из целого мозга и отдельных частей нервной системы. В развивающемся мозге и в культуре нейронов содержание актиноподобных белков достигает 8%, а миозинподобных белков – 0,5%. У взрослых животных количество последних несколько меньше. По аминокислотному составу и первичной структуре актиноподобный белок близок к актину из мышц.

Актомиозинподобные белки участвуют в аксональном токе и освобождении трансмиттеров в синапсах. Кроме того, они были обнаружены в конусе роста, где их содержание довольно высоко в отличие от низкого содержания этих белков в культуре нейробластов. Имеются косвенные данные о том, что в нативном состоянии часть актиноподобных белков находится в комплексе с миозинподобными белками, причем эти комплексы чувствительны к митогенетическим ядам, в то время как в отдельности указанные белки малочувствительны к этим агентам.

К актомиозинподобным белкам ЦНС относится нейростенин. Он состоит из двух белков – нейрина и стенина. Взаимодействуя между собой, они образуют комплекс – нейростенин с Мг – 47–50 кД. Он имеет много общего с актомиозином мышцы по структуре и по функциям, хотя и не идентичен ему.

Нейростенин обладает АТФазной активностью и активируется ионами Са+ и Mg+. Количество нейростенина составляет около 1–1,5% от общего белка мозга; однако в синаптических образованиях его содержание достигает 8–10%. Нейрин локализован преимущественно в пресинаптических мембранах, а стенин – на наружной поверхности мембран везикул. С формированием нейростенина в присутствии АТФ и ионов Са+ связывают предположительно контакт везикул с пресинаптическими мембранами. Полагают, что сократительные белки мозга, в том числе нейростенин, участвуют в раскрытии везикул и выходе нейромедиатора в цитоплазму и синаптическую щель. В «плавлении» мембраны везикул, происходящем при выбросе медиатора, важную роль играют также синапсины и другие Са-связывающие белки, описанные выше.

Большой интерес представляет другой сократительный белок нейронов – кинезин. Этот недавно открытый цитоплазматический транслокатор является «механохимической» АТФа-зой, способной обеспечивать скольжение внутриклеточных органелл вдоль микротрубочек. Он служат одним из двигателей антероградного аксонального тока.

Кинезин из мозга крупного рогатого скота состоит из двух полипептидных цепей, неодинаковых по первичной структуре. Он образует прочный комплекс, в котором субъединицы связаны нековалентно. Молекула нативного кинезина состоит, по-видимому, из двух пар указанных субъединиц с Мг = 384 кД. В клетке обе субъединицы связаны с микротрубочками. Чистый кинезин обладает слабой АТФазной активностью, которая, однако, возрастает в несколько раз в присутствии микротрубочек. Молекулы АТФ соединяются с тяжелой субъединицей кинезина, которая является каталитически активной. Энергии, высвобождающейся при гидролизе АТФ кинезином, достаточно для обеспечения передвижения даже крупных внутриклеточный органелл в аксонах. В последнее время описан белок, подобный кинезину, но неидентичный ему, обеспечивающий ретроградный аксональный ток, – динеин.

Другой белок – спектрин, обнаруженный сначала в мембранах эритроцитов, где он составляет до 30% всех мембранных белков, а затем и в клетках многих органов и тканей, представляет собой компонент цитоскелета клетки. Длинная фибриллярная молекула спектрина состоит из двух полипептидных цепей. Такие молекулы образуют субмембранную сеть филаментов на внутренней поверхности цитоплазматической мембраны, которая через молекулы другого белка – анкирина взаимодействуют с другими белками цитоскелета, что снижает подвижность белков в плоскости мембраны. В ткани головного мозга спектрин участвует также в распределении ионов К+ и Na+ по поверхности мембран возбудимых клеток.

Белок клатрин впервые был выделен из мембран так называемых окаймленных пузырьков, принимающих участие в эндоцитозе и быстром внутриклеточном транспорте веществ. Этот фибриллярный белок; ау – гибридная форма, обозначавмая как белок 14–3–1, и уу – нейроспецифический изоэнзим енолазы, локализованный только в нейронах.

Молекулярная масса белка 14–3–2 близка к 80 кД. Как и белок S‑100, он содержит относительно много дикарбоновых кислот. Интересно, что эта изоформа термостабильна до температуры 50°С, Значительно различаются и периоды полужизни изоферментов енолазы: для уу-димера он равен 320 мин, а для аа-димера – 15 мин.

Белок 14–3–2 широко распространен в ЦНС и ПНС млекопитающих и птиц. Его количество составляет около 1,5% от общих растворимых белков мозга. В отличие от белка S‑100 он локализован главным образом в нейронах, а в клетках нейрог-лии его содержание незначительно.

Белок 14–3–2 сосредоточен в сером веществе больших полушарий. В других органах и тканях человека этот белок отсутствует или содержится в количествах, в 50–100 раз меньших. Иммуно-химическим методом показано, что в постнатальный период развития головного мозга крыс белок 14–3–2 наиболее интенсивно синтезируется в гиппокампе и синаптических мембранах. В опытах с дегенерацией зрительного нерва было обнаружено снижение содержания и интенсивности метаболизма белка 14–3–2.

По своей внутриклеточной локализации белок 14–3–2 является в основном цитоплазматическим и присутствует в цитоплазме как нейронов, так и периферических нервов. Он транспортируется с помощью медленного аксотока. Обнаружено три типа нейронов: а) приобретающие белок 14–3–2 раньше других в ходе онтогенеза и сохраняющие его постоянно; б) имеющие белок 14–3–2 только в определенный период онтогенеза; в) не имеющие этого белка.

Открытие нейроспецифического белка 14–3–2 явилось в свое время важным событием, поскольку, во-первых, был обнаружен новый специфический нейрональный белок, во-вторых, показано, что нейроспецифические белки могут представлять собой мозговые изоферменты уже известных энзимов.

В настоящее время идентифицирован целый ряд нейроспецифических изоферментов; среди них можно назвать мозговые формы альдолазы, арилсульфатазы, ВВ-изо-зим креатинкиназы и многие другие.

5. СЕКРЕТИРУЕМЫЕ РЕГУЛЯТОРНЫЕ И ТРАНСПОРТНЫЕ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ

Особо необходимо остановиться на секретируемых белках, выполняющих функцию транспорта и защиты от разрушения пептидных регуляторов, вырабатываемых ЦНС. Из них наиболее изучены нейрофизины, локализованные преимущественно в задней доле гипофиза и гипоталамуса. Они представляют собой гетерогенную группу низкомолекулярных кислых белков. Нейрофизины головного мозга человека и ряда животных достаточно хорошо исследованы. Выделены три фракции этих нейроспецифических белков – НФ1, НФН, НФШ, а также четыре минорные фракции. Суммарная фракция НФ имеет молекулярную массу около 10 кД. Содержание НФ в задней доле гипофиза относительно очень велико и составляет у крыс в среднем 0,15 нМ, а в гипоталамусе 0.01 нМ. В небольших количествах НФ обнаружены также в плазме крови.

Пептидная цепь НФ состоит из 91–95 а.о. Интересно, что 85–90% аминокислотных остатков в составе нейрофизинов идентичны у человека и исследованных видов животных. Иммуно-химическими методами установлено, что фракция НФ1 синтезируется в паравентрикулярных ядрах, а НФИ – а супраоптическом ядре.

В интактном состоянии нейрофизины находятся в прочном комплексе с окситоцином или вазопрессином. Связь НФ с этими гипофизарными гормонами нековалентная и осуществляется фрагментом молекулы, находящимся в пределах 37–54‑го аминокислотных остатков полипептидной цепи НФ. В нормальных условиях существует определенное молярное соотношение между НФ и гипофизарными гормонами. Так, в гипофизе это соотношение между НФ и окситоцином равно 1:10, а в гипоталамусе – 1:14.

Применение метода ЯМР позволило показать, что происходит очень быстрый обмен между комплексами НФ-окситоцин или НФ-вазопрессин и свободным гормоном.

В последнее пятилетие обнаружено, что нейрофизины отнюдь не являются единственными представителями белков-носителей пептидных регуляторов. Установлено существование разнообразных по структуре белков, которые находятся в тесной, но нековалентной связи с опиоидными пептидами, корти-колиберином, тафцином и др., защищая их от расщепления протеазами в жидкостях организма.

На примере гликопротеинов симпатических нейронов в культуре показана возможность их секретирования #в среду после ряда модифлкаций как белковой, так и углеводной части молекул. Содержащие маннозу и несиалированные гликопротеины PI и РЗ после сиалирования и включения в плазматическую мембрану модифицируются в гликопротеины В1 и ВЗ, которые в ходе дальнейших модификаций превращаются, соответственно, в гликопротеины В2 и В4 а затем секретируются в форме растворимых производных S2 и S4. Процессы модификации гликопротеинов ускоряются при выбросе медиаторов. Производные гликопротеина В1 иммунологически идентичны большому поверхностному гликопротеину различных типов нейронов центральной и периферической нервной системы, увеличение концентрации которого индуцируется фактором роста нервов.

К секретируемым белкам относятся и некоторые из эпендименов – а, р и у. Нейроспецифичны только р и у. Они обнаружены в мозге рыб, амфибий, крыс. Под действием специфической протеазы эпендимин р превращается в эпендимин у и секретируется из нейронов. В опытах с золотыми рыбками показано, что этот процесс усиливается при адаптации рыб к новым условиям плавания, что позволило предположить участие эпендиминов в механизмах формирования долговременной памяти.

Приводя примеры регуляторных белков нервной ткани, следует особо остановиться на нейротрофинах. Нейротрофины определяются вообще как факторы, стимулирующие дифференциацию нейронов, поддерживающие их выживание, индуцирующие рост дендритов и аксонов в направлении клеток-мишеней. Перечисленные процессы управляются большим числом факторов различной природы. Однако среди них важную роль играют интенсивно изучаемые белковые соединения. Прежде всего – семейство белков – факторов роста и трофики нервов. Отнесение их к категории нейроспецифических белков не безоговорочно: их содержание велико, например, в слюнной железе самца мыши, ядах некоторых змей и в некоторых других периферических тканях. Тем не менее, их содержание и функции в нервной ткани настолько специфичны, что они требуют краткого рассмотрения.

К настоящему времени наиболее изучены три нейротрофина, близких друг другу по структуре: NGF, BDNF и NT‑3. Они представляют собой относительно небольшие белки. В частности, минимальная по размеру активная форма NGF состоит из двух субъединиц по 13.25 кД. Различные нейротрофины имеют определенную специализацию: NGF

– «опекает» нейроны периферических симпатических ганглиев, а также холинергические нейроны переднего мозга, BDNF

– часть моторных и сенсорных нейронов, a NT‑3 – нейроны гиппокампа. Трофическая функция и стимуляция роста аксонов нейротрофинами имеют особое значение в онтогенезе, при повреждениях ЦНС, а также в некоторых критических состояниях, например при эпилептических судорогах. В онтогенезе мозга достижение тем или иным аксоном клетки-мишени ведет к ретроградному сигналу, осуществляемому нейротрофином, который обеспечивает выживание соответствующего нейрона, Нейроны, аксоны которых не достигают мишени, погибают.

Нейросекреторные гранулы гипоталамуса продуцируют ряд гликопротеинов, выполняющих специфические регуляторные функции. А.А. Галояном и сотр. в 1971г. выделены и далее всесторонне исследованы гликопротеины, являющиеся коронаррасширяющими и коронарсуживающими гормоиоподобиыми факторами с молекулярным весом около 20–30 кД. Они не имеют строгой мозговой специфичности: в небольших количествах они обнаружены в сердце, скелетных мышцах, надпочечниках, печени.

В гипоталамусе вырабатывается и секретируется также ряд относительно низкомолекулярных пептидных регуляторов – так называемых рилизинг-гормонов. Нейропептиды имеют в качестве предшественников пептиды, которые по размерам следует относить к белкам, – так называемые протопептиды с Мг 20–50 кД. Многие из них гликозилированы.

Белок поверхности нейронов р-АРР также является источником белка-регулятора. Отщепляемая внешняя часть белка выходит в межклеточную жидкость и индуцирует образование новых отростков и нервных окончаний, участвуя в формировании памяти. При болезни Альцгеймера этот процесс искажается.

6. БЕЛКИ МИЕЛИНА

Белковый состав миелина своеобразен, но существенно проще, чем в нейронах и глиальных клетках.

В миелине велика доля катионного белка – КБМ. Он представляет собой относительно небольшой полипептид с Мг = 16–18 кД. КБМ содержит значительную долю диаминокислот и в то же время около половины составляющих его аминокислот – неполярные. Это обеспечивает, с одной стороны, тесный контакт с гидрофобными компонентами липидов миелина, а с другой стороны, определяет его способность к образованию ионных связей с кислыми группировками липидов.

Необычайно высокой гидрофобностью характеризуются так называемые протеолипидные белки Фолча, составляющие большую часть остальных белков миелина. В свою очередь, главный из этих белков – липофилин, в котором 2/3 составляющих аминокислот – неполярные. Интересна определенная избирательность контактов липофилина с липидами, например, вытеснение холестерина из его окружения. Полагают, что это связано с особенностями вторичной структуры липофилина.

Довольна велика также доля так называемого белка Вольфграма – кислого протеолипида, довольно богатого остатками дикарбоновых аминокислот, и, в то же время, содержащего около половины остатков неполярных аминокислот.

Наконец, из нескольких десятков других белков миелина отметим миелинассоциированный гликопротеин, расположенный на экстраделлюлярной поверхности мембран; он встречается, кроме того, в олигодендроцитах до миелинизации и в миелине периферической нервной системы. В ЦНС человека он представлен тремя полипептидными цепями с Мг=92, 107, 113 кД, а в периферической нервной системе – одним белком с Мг=107 кД. МАГ относится к гликопротеинам с относительно низким содержанием углеводных остатков – около 30% от массы молекулы, но содержит характерный для гликопротеинов набор углеводов: N‑ацетилглюкозамин, N‑ацетилнейраминовая кислота, фукоза, манноза и галактоза. Для белковой части молекулы характерно высокое содержание глутаминовой и асларагиновой кислот.

Функции белка Вольфграма и МАГ неизвестны, если не считать общих соображений об их участии в организации структуры миелиновых оболочек.

7. НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ ГЛИИ

Белок S‑100 содержится и в нейронах, и в глиальных клетках, причем доля его в последних велика – около 85%.

В 1967 г. из а2-глобулинов мозга был выделен нейроспеци-фический а2-гликопротеин с молекулярной массой 45 кД. В мозге человека он появляется на 16‑й неделе эмбрионального развития. Углеводные компоненты его включают глюкозамин, маннозу, глюкозу, галактозу, галактозамин и N‑ацетилнейраминовую кислоту. а2-гликопротеин локализован только в астроцитах, но отсутствует в нейронах, олигодендроцитах и в клетках эндотелия. Поэтому его можно рассматривать как один из специфических маркеров астроцитов.

Другой белок опять-таки характерен только для клеток глии. Он был выделен из богатых фиброзными астроцитами областей головного мозга человека, а впоследствии – в значительно больших количествах – из мозга больных множественным склерозом. Это вещество было названо глиальным фибриллярным кислым белком. Он специфичен только для ЦНС, а в ПНС он не обнаружен. Содержание его в белом веществе головного мозга превышает таковое в сером веществе. В онтогенезе мышей максимальное содержание GFA наблюдается между 10‑м и 14‑м днями постнатального развития, т.е. совпадает по времени с периодом миелинизации и пиком дифференцировки астроцитов. Молекулярная масса белка составляет 40–54 кД. Глиальная локализация этого белка также позволяет использовать его как «маркерный» белок для этих клеток.

Функции а2-гликопротеина и белка GFA неизвестны.

Что касается белков микроглии, то следует иметь в виду участие этих клеток в построении миелина. Многие из белков миелина, выявлены в микроглии.

В глии представлены также многие рецепторные и ферментные белки, участвующие в синтезе вторичных мессенджеров, предшественников нейромедиаторов и других регуляторных соединений, которые могут быть отнесены к нейроспецифическим.

8. ИНТЕНСИВНОСТЬ МЕТАБОЛИЗМА БЕЛКОВ В РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛАХ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Современное представление о динамическом состоянии белков в нервной ткани было установлено благодаря применению изотопов А.В. Палладиным, Д. Рихтером, А. Лайтой и другими исследователями. Начиная с конца 50‑х и в течение 60‑х годов при изучении метаболизма белка использовались различные предшественники их биосинтеза, меченые С, Н, S. При этом было показано, что белки и аминокислоты в головном мозге взрослого животного метаболируют, в общем, более интенсивно, чем в других органах и тканях.

Например, в опытах in vivo при применении в качестве предшественника равномерно меченой С‑1–6‑глюкозы оказалось, что по интенсивности образования аминокислот за счет глюкозы ряд органов можно расположить в следующем порядке:

головной мозг > кровь > печень > селезенка и легкие > мышца.

Аналогичная картина наблюдалась при использовании и других меченых предшественников. Показано, что из С-ацетата в головном мозге интенсивно синтезируется углеродный скелет аминокислот, особенно моноаминодикарбоновых кислот и прежде всего глутамата; из моноаминомонокарбновых кислот достаточно интенсивно образуются глицин, аланин, серии и др. Следует отметить, что особое место в метаболизме аминокислот занимает глутамат. В опытах in vitro с использованием меченого глутамата показано, что если в реакционную среду гомогената мозга добавить только одну глутаминовую кислоту, то она может быть источником образования 90–95% аминокислот.

Были проведены многочисленные исследования по изучению различий в интенсивности метаболизма суммарных и индивидуальных белков с помощью меченых предшественников. В опытах in vivo при использовании С-глутамата было показано, что он включается в 4–7 раз интенсивнее в белки серого вещества, чем белого. Во всех случаях интенсивность обмена суммарных белков серого вещества больших полушарий мозга и мозжечка оказалась значительно выше, чем белого вещества тех же отделов мозга, какой бы предшественник ни применялся при исследовании. При этом различие интенсивности обмена суммарных белков серого вещества по сравнению с белками белого вещества имеет место не только в норме, но, как правило, и при различных функциональных состояниях организма.

Проводились также исследования по изучению различий в интенсивности включения меченых предшественников в суммарные белки центральной и периферической нервной систем. Оказалось, что несмотря на существенные различия в составе, метаболизме и функциональной деятельности различных отделов ЦНС и ПНС, а также на сложность и гетерогенность белков, входящих в их состав, суммарные белки ЦНС взрослых животных обновляются значительно интенсивнее, чем суммарные белки ПНС.

Много исследований посвящено метаболизму белков в различных отделах головного мозга. Например, при изучении распределения радиоактивности в головном мозге после введения С-глутамата оказалось, что на долю серого вещества больших полушарий приходится 67,5 радиоактивности, мозжечка – 16,4, продолговатого мозга – 4,4, на долю других отделов головного мозга – около 11,7. В опытах in vivo при введении взрослым животным различных предшественников, а именно С-глутамата, С‑1–6‑глюкозы, С‑2‑ацетата, оказалось, что по интенсивности включения метки в суммарные белки различные отделы нервной системы располагаются в такой последовательности: серое вещество больших полушарий и мозжечка > таламус > зрительный бугор > средний и промежуточный мозг > Варолиев мост > продолговатый мозг > белое вещество больших полушарий и мозжечка > спинной мозг > седалищный нерв > миелин.

Проводились также исследования, посвященные изучению интенсивности обмена белков в различных отделах ЦНС с использованием авторадиографического метода. Получена аналогичная картина: наиболее интенсивное включение метки имело место в белках серого вещества больших полушарий и мозжечка, медленное – в спинном мозге и еще более медленное – в белках седалищного нерва. Что же касается подкорковых образований, то интенсивность обмена их белков была средней между скоростью обновления белков серого и белого вещества больших полушарий и мозжечка. Между отдельными подкорковыми образованиями наблюдаются менее существенные различия, чем между метаболической активностью белого и серого вещества.

Исследовались также суммарные белки различных областей коры больших полушарий – лобной, височных, теменной и затылочной. По данным Вэлша и ВАПалладина, более высокой обновляемостью обладают белки сенсорной области коры, а более низкой – белки височной доли коры больших полушарий. Эти же авторы показали, что более высокая обновляемость белков характерна для филогенетически более молодых и функционально более активных структурных образований мозга.

На фоне, в общем, высокой обновляемое белков мозга особого упоминания заслуживают немногие довольно инертные белки. К ним относятся гистоны нейронов неокортекса-катионные белки хроматина этих клеток. Во взрослом организме нейроны-неокортекса не размножаются. В соответствии с этим темп обновления гистонов очень незначителен. Среднестатистические сроки обновления половины молекул некоторых фракций гистонов измеряются десятками суток.

В головном мозге отсутствуют абсолютно инертные белки, а индивидуальные белки и белковые комплексы нейронов претерпевают непрерывную перестройку, связанную с их участием в функциональной деятельности нейронов и нейроглии. Помимо синтеза и распада целых белковых молекул происходят изменения в их структуре, происходящие, в частности, при аминировании и дезаминировании белков мозга. Их следует рассматривать как частичное обновление отдельных фрагментов белковой молекулы.

ВЫВОДЫ

1. В нервной ткани обнаружены характерные только для нее нейроспецифические белки. По химической природе они могут быть кислыми или основными, простыми или сложными, часто они представляют собой гликопротеины или фосфопротеины. Многие нейроспецифические белки имеют субъединичную структуру. Число открытых нейроспецифических белков уже превысило 200 и быстро возрастает.

2. Нейроспецифические белки прямо или косвенно участвуют в осуществлении всех функций нервной системы – генерации и проведении нервного импульса, процессах переработки и хранении информации, синаптической передаче, клеточном узнавании, рецепции и др.

3. По локализации в ткани нервной системы различают исключительно или преимущественно нейрональные и глиальные нейроспецифические белки. По субклеточной локализации они могут быть цитопяазматическими, ядерными или мембрано-связанными. Особое значение имеют нейроспецифические белки, локализованные в мембранах синаптических образований.

4. Многие кислые кальиий связывающие нейроспецифические белки участвуют в процессах транспорта ионов. Предполагается, что, в частности, они играют значительную роль в формировании памяти.

5. Особую группу нейроспецифических белков представляют сократительные белки нервной ткани, которые обеспечивают ориентацию и подвижность цитоструктурных образований, активный транспорт ряда компонентов нейрона и участвуют в нейромедиаторных процессах в синапсах.

6. К группе нейроспецифических белков, связанных с гуморальной регуляцией, осуществляемой головным мозгом, относятся некоторые гликопротеины гипоталамуса, а также нейрофизины и подобные им белки, являющиеся носителями пептидных регуляторов.

7. Разнообразные нейроспецифические гликопротеины участвуют в формировании миелина, в процессах клеточной адгезии, нейрорецепции и взаимном узнавании нейронов в онтогенезе и при регенерации.

8. Ряд нейроспецифических белков представляет собой мозговые изоэнзимы известных ферментов, например енолазы, альдолазы, креатинкиназы и др.

9. Многие нейроспецифические белки весьма активно метаболируют в головном мозге животных, причем интенсивность метаболизма различна в разных отделах мозга и зависит от функционального состояния нервной системы. В целом по интенсивности обновления белки мозга значительно превосходят белки других тканей и органов.