

ОКСИД АЗОТА КАК МЕЖКЛЕТОЧНЫЙ ПОСРЕДНИК

А. А. СОСУНОВ

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск

NITRIC OXIDE AS AN INTERCELLULAR MESSENGER

A. A. SOSUNOV

Recent advances toward the understanding of cell life are linked to studies on intercellular communications and signal pathways in cell regulation. NO is a widespread and important inter- and intracellular messenger which can be produced by different cells and has versatile action on cells in normal conditions and pathology.

Последние достижения в познании живой материи во многом связаны с расшифровкой механизмов межклеточной коммуникации и регуляции деятельности клетки. Распространенным межклеточным посредником является газ оксид азота, образующийся многими клетками и оказывающий многостороннее действие на жизнедеятельность клеток и органов.

www.issep.rssi.ru

ВВЕДЕНИЕ

Оксид азота (NO) — газ, хорошо известный химикам и физикам, в последнее время привлек пристальное внимание биологов и медиков. Интенсивное изучение биологического влияния NO началось с 80-х годов, когда Р. Фуршготт и Дж. Завадски показали, что расширение кровеносных сосудов под влиянием ацетилхолина происходит только при наличии эндотелия — эпителиоподобных клеток, выстилающих внутреннюю поверхность всех сосудов. Вещество, выделяющееся эндотелиальными клетками в ответ не только на ацетилхолин, но и на многие другие внешние воздействия, приводящее к расширению сосудов, получило название “сосудорасширяющий эндотелиальный фактор”. Несколько позже было доказано, что это вещество является газом NO и в клетках имеются особые ферментные системы, способные его синтезировать.

NO-СИНТАЗА – ФЕРМЕНТ, СИНТЕЗИРУЮЩИЙ NO

Оксид азота образуется в результате окисления аминокислоты аргинина с одновременным синтезом другой аминокислоты цитрулина под влиянием фермента NO-синтазы. Фермент был назван синтазой, а не синтетазой, поскольку для его работы не требуется энергия АТФ.

NO-синтаза — это сложно устроенный фермент, представляющий собой гомодимер, то есть он состоит из двух одинаковых белковых субъединиц, к каждой из которых присоединено несколько кофакторов, определяющих каталитические свойства фермента (рис. 1). Активность фермента проявляется только при объединении двух его субъединиц.

Одним из важных кофакторов является внутриклеточный кальцийсвязывающий белок кальмодулин. При повышении содержания ионов кальция в клетке он присоединяется к молекуле NO-синтазы, что приводит к активации фермента и синтезу NO (рис. 2). Такое свойство фермента имеет большое значение для клеток, поскольку ферментативная активность, а значит, и синтез NO прямо зависят от функционального состояния

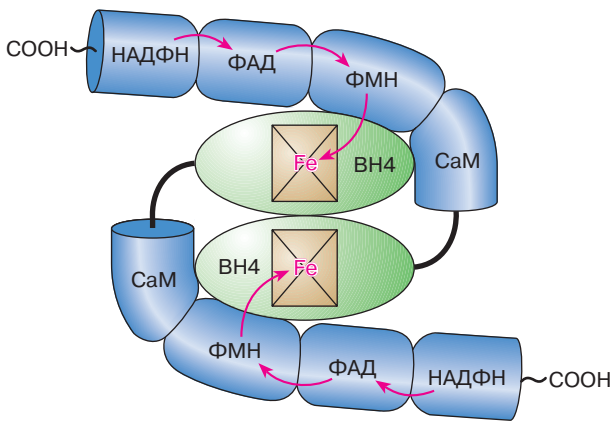


Рис. 1. Схематическое представление строения NO-синтазы. Фермент является димером, состоящим из двух одинаковых белковых молекул, каждая из которых связана с необходимыми для работы фермента кофакторами: НАДФН – восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотидфосфата, ФАД – флавинадениндинуклеотид, ФМН – флавинмононуклеотид, гемовая группа, содержащая железо (Fe), кальмодулин (CaM) и тетрагидробиоптерин (BH4). Связь между белковыми субъединицами происходит в области их N-конца, где с ними связаны гемовые группы. Стрелками показан перенос электронов

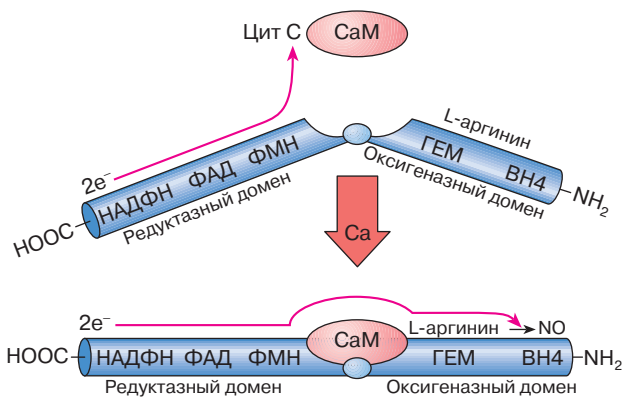


Рис. 2. Схематическое представление синтеза NO и регуляции работы NO-синтазы. Электроны, отдаваемые НАДФН, передаются через флавопротеины ФАД и ФМН гемовой группе, что приводит к образованию цитруллина и NO из аргинина. Такой путь возможен только при связывании кальмодулина (CaM) с ферментом, что инициируется ионами кальция. Если кальмодулин не связан с ферментом, электроны захватываются цитохромом C или другими акцепторами электронов. Роль тетрагидробиоптерина (BH4) окончательно не выяснена, при его отсутствии NO-синтаза синтезирует H_2O_2 , супероксид анион и NO. Супероксид анион также синтезируется при недостатке субстрата – аргинина (модифицировано из: C. Iadecola, 1997)

клетки, определяющегося во многом внутриклеточным уровнем ионов кальция – высокоактивных посредников, влияющих на многие процессы в клетках. Среди других регуляторных механизмов фермента следует отметить возможность фосфорилирования белковой части молекулы и влияние особых белков, участвующих в связывании двух субъединиц фермента в единый функционально активный комплекс.

NO-синтазы составляют семейство, то есть имеется группа ферментов, несколько различающихся по аминокислотной последовательности белковой части молекулы и механизмам, регулирующим их активность, но тем не менее катализирующих одну и ту же реакцию превращения аминокислот с образованием оксида азота. В настоящее время хорошо изучена структура разных изоформ NO-синтазы, известны механизмы, регулирующие их активность, и хромосомная локализация генов, ответственных за синтез ферментов, проведено клонирование (получение большого числа копий) этих генов, получены генетически модифицированные мыши без генов разных изоформ фермента (так называемые нокаут мыши).

Синтезировать и выделять NO способно большинство клеток организма человека и животных, однако наиболее изучены три клеточные популяции: эндотелий кровеносных сосудов, клетки нервной ткани (нейроны) и макрофаги – клетки соединительной ткани, обладающие высокой фагоцитарной активностью. В связи с этим традиционно выделяют три основные изоформы NO-синтаз: нейрональную, макрофагальную и эндотелиальную (обозначаются соответственно как NO-синтаза I, II и III). Нейрональная и эндотелиальная изоформы фермента постоянно присутствуют в клетках и называются конститутивными, а вторая изоформа (макрофагальная) является индуцибельной – фермент синтезируется в ответ на определенное внешнее воздействие на клетку.

Активность конститутивных изоформ фермента прямо зависит от внутриклеточной концентрации ионов кальция или кальмодулина и, таким образом, повышается под влиянием различных агентов, приводящих к увеличению их уровня в клетке. Конститутивные изоформы NO-синтазы имеют преимущественно физиологическое значение, поскольку количество образзуемого NO относительно невелико.

Индукцибельные изоформы NO-синтазы проявляют активность через некоторое время (как правило, 6–8 ч – время, необходимое для активации генов и начала синтеза фермента) после внешнего воздействия на клетки, продуцируют огромные (в 100–1000 раз больше, чем конститутивные изоформы фермента) количества NO. Поскольку высокие дозы NO токсичны для клеток, эта форма фермента считается патологической в отличие

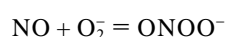
от конститутивной. Активность индуцибельной NO-синтазы не зависит от уровня кальция/кальмодулина, поскольку, как полагают, кальмодулин постоянно и прочно связан с ферментом. В настоящее время показано, что не только макрофаги, но многие другие клетки способны при определенных внешних воздействиях, в основном в условиях патологии, синтезировать индуцибельную форму NO-синтазы. Нейрональная и макрофагальная формы фермента находятся в клетках преимущественно в растворенном состоянии – в цитозоле, а эндотелиальная NO-синтаза обычно связана с клеточными мембранами.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ NO

Низкомолекулярный газ NO легко проникает через клеточные мембраны и компоненты межклеточного вещества, однако время его полужизни (в среднем не более 5 с) и расстояние возможной диффузии (небольшое, в среднем 30 мкм) ограничиваются высокой реакционной способностью молекулы и ее взаимодействием со многими возможными субстратами. Среди последних следует отметить гемоглобин, к гемовой группе которого NO имеет очень высокое сродство.

Действие, оказываемое NO на клетки, во многом зависит от количества газа. В небольших количествах, продуцирующихся обычно конститутивными формами NO-синтазы, эффект NO в основном связан с влиянием на гемовую группу растворимой (цитозольной) формы гуанилатциклазы. Активированный фермент синтезирует циклический гуанозин монофосфат (цГМФ) – активный внутриклеточный посредник, регулирующий работу мембранных ионных каналов, процессы фосфорилирования белков (через протеинкиназы), активность фосфодиэстеразы, а также другие реакции.

В больших концентрациях, образующихся, как правило, индуцибельной изоформой NO-синтазы, NO может оказывать на клетки токсический эффект, связанный как с прямым действием на железосодержащие ферменты, так и с образованием сильного окислителя, очень реакционного и токсичного свободнорадикального соединения пероксинитрита. Пероксинитрит (ONOO^-) образуется при взаимодействии NO с радикальным супероксид анионом (O_2^-):



Токсический эффект NO проявляется прежде всего в ингибировании митохондриальных ферментов, что приводит к снижению выработки АТФ, а также ферментов, участвующих в репликации ДНК. Кроме того, NO и пероксинитрит могут непосредственно повреждать ДНК, это приводит к активации защитных механизмов, в частности стимуляции фермента поли(АДФ-

рибоза) синтетазы, что еще больше снижает уровень АТФ и может приводить к клеточной гибели. Повреждение ДНК под влиянием NO является одной из причин развития апоптоза, особого вида клеточной смерти, регулирующейся геномом клетки.

Следует отметить еще одно интересное наблюдение, связанное уже с нейронами, содержащими NO-синтазу, и не получившее пока полного объяснения. Еще в 60-х годах Е. Томас и Э. Пирс использовали новый гистохимический метод выявления активности фермента НАДФН-диафоразы (фермент, способный восстанавливать окисленную форму НАДФ) для анализа нервной системы и показали, что в разных отделах головного мозга имеются единичные нейроны с интенсивной положительной реакцией. Эти нейроны, которые получили название “одиночные активные клетки”, остаются неповрежденными при разнообразной патологии нервной системы, в то время как большинство других клеток погибает. Относительно недавно выяснилось, что НАДФН-диафоразная активность свойственна NO-синтазе (НАДФН-диафоразная активность широко используется в настоящее время для гистохимической идентификации клеток, содержащих NO-синтазу, хотя НАДФН-диафоразы и NO-синтаза – разные ферменты и их распределение в клетках мозга не всегда совпадает), и, таким образом, была установлена устойчивость нейронов, содержащих NO-синтазу, к разнообразным патологическим воздействиям. Механизмы такого необычного и имеющего большое биологическое значение свойства клеток окончательно не выяснены.

Остается невыясненным и вопрос о том, почему большие дозы синтезированного газа не оказывают токсического влияния на клетки, в которых они образуются. Одним из возможных объяснений такого парадокса может быть то, что в нейронах, содержащих NO-синтазу, определяется высокая активность фермента супероксиддисмутазы, катализирующей распад токсических радикалов и защищающей, таким образом, клетку от их губительного действия.

УЧАСТИЕ NO В ЗАЩИТНЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ

Участие нитропроизводных (производных нитритов (NO_2^-) и нитратов (NO_3^-)) во многих патологических процессах, в том числе и опухолевом росте, было известно давно. Первоначально разрозненные и часто необъяснимые данные о связи противомикробного и противоопухолевого действия макрофагов и нитропроизводных прояснились после открытия синтеза NO в эндотелиальных клетках. Действие макрофагов на чужеродные агенты также стали связывать с NO, и многочисленные эксперименты подтвердили, что макрофаги способны синтезировать NO-синтазу и выделять большое

количество газа. Уже отмечалось, что NO-синтаза макрофагов является индуцибельным ферментом. В нормальных условиях клетки не содержат этот фермент и не продуцируют NO. Под влиянием липополисахаридов микробного происхождения или цитокинов – высокоактивных межклеточных посредников, выделяющихся, в частности, лимфоцитами при их контакте с чужеродными агентами, в макрофагах начинается синтез индуцибельной изоформы NO-синтазы, образующей большой объем NO, оказывающего, в свою очередь, цитостатическое и цитолитическое действие на бактериальные и чужеродные, в том числе и раковые, клетки.

Нейтрофилы также способны экспрессировать индуцибельную форму NO-синтазы и синтезировать NO, однако данные о цитотоксическом действии этих клеток, связанном с NO, неизвестны, и значение такой способности нейтрофилов остается невыясненным. Известно, что нейтрофилы и макрофаги способны активно образовывать свободные радикалы кислорода (это имеет огромное значение в их защитном противомикробном действии), возможно, образование пероксинитрита в реакции NO со свободными радикалами может усиливать антимикробный эффект этих клеток.

Следует также отметить, что клетки многих, если не большинства, тканей и органов способны экспрессировать под влиянием тех же иммунологических факторов (микробные липополисахариды, цитокины) индуцибельный фермент в условиях патологии, что может иметь значение в защитных механизмах от чужеродных агентов. Интересно, что глюкокортикоиды (гидрокортизон, кортизол), известные своей противовоспалительной активностью, ингибируют экспрессию NO-синтазы в клетках.

NO И КРОВЕНОСНЫЕ СОСУДЫ

Значение NO в кровообращении многогранно. Прежде всего NO – мощный сосудорасширяющий агент. Эндотелий постоянно продуцирует небольшие количества NO (так называемый базовый фон), а при различных воздействиях – механических (например, при усилении тока или пульсации крови), химических, бактериальных и вирусных (опосредуемых микробными липополисахаридами и различными цитокинами, выделяющимися из лимфоцитов и кровяных пластинок) – синтез NO в эндотелиальных клетках значительно повышается.

Расширение сосудов связано с диффузией NO из эндотелия к соседним гладкомышечным клеткам стенки сосуда, активацией в них гуанилатциклазы и образованием цГМФ. Повышение уровня цГМФ приводит к снижению уровня ионов кальция в цитозоле клеток и ослаблению связи между миозином и актином, что и

позволяет клеткам расслабляться, то есть принять первоначальную форму и размеры. Следует напомнить, что расслабление мышечных клеток обусловлено не внутриклеточными процессами, а связано с внешними по отношению к клеткам механическим факторам, в частности для гладких мышц сосудов это упругость эластических волокон, окружающих и оплетающих гладкомышечные клетки и растягивающих клетки после прекращения процесса сокращения и устранения связи между миозином и актином.

Действует NO очень быстро – образование цГМФ происходит через 5 с, а начало расслабления гладких мышц – через 10 с после добавления NO в культуру изолированных кровеносных сосудов. Открытие сосудорасширяющего действия NO позволило прояснить механизм действия самого распространенного и эффективного лекарственного средства, применяемого для лечения спазма коронарных артерий – нитроглицерина. При расщеплении препарата образуется NO, приводящий к расширению сосудов сердца и снимающий в результате этого чувство боли.

Большое значение NO имеет в регуляции мозгового кровообращения. Известные более ста лет данные об усилении кровотока в активно работающих областях мозга получили после открытия сосудорасширяющего действия NO более полную интерпретацию. Имеется несколько источников NO для регуляции просвета мозговых сосудов. Это эндотелий сосудов, нейроны, содержащие NO-синтазу и оплетающие своими отростками стенки сосудов и астроциты, образующие периваскулярные оболочки (рис. 3). Активация нейронов какой-либо области мозга приводит к возбуждению нейронов, содержащих NO-синтазу, и/или астроцитов, в которых также может индуцироваться синтез NO, и выделяющийся из клеток газ приводит к локальному расширению сосудов в области возбуждения.

С NO связывают и развитие септического шока, когда большое количество микробов, циркулирующих в крови, резко активизирует синтез газа в эндотелии, что приводит к длительному и сильному расширению мелких кровеносных сосудов и как следствие – значительному снижению артериального давления, с трудом поддающемуся терапевтическому воздействию.

NO, образующийся в эндотелии, оказывает влияние и на взаимодействие клеток крови с эндотелием. Газ препятствует прилипанию лейкоцитов и кровяных пластинок к эндотелию и также снижает агрегацию последних. Такое действие NO может иметь большое значение на ранних стадиях развития тромбов и в генезе атеросклеротических повреждений стенки сосудов. Участие NO в развитии атеросклероза может заключаться и еще в одной стороне его действия. NO может выступать в роли антиростового фактора, препятствующего

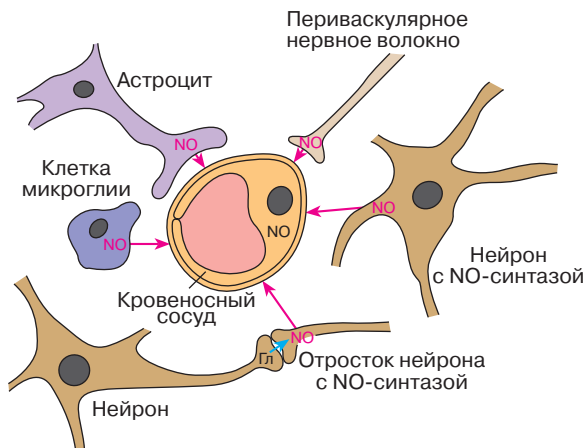


Рис. 3. Участие NO в регуляции тонуса кровеносных сосудов в головном мозге. Источниками NO могут являться эндотелий кровеносных сосудов, астроциты, клетки микроглии, периваскулярные нервные волокна, происходящие из внечерепных ганглиев, и расположенные около сосудов нейроны, содержащие NO-синтазу. Синтез NO в отростках этих нейронов может активироваться при воздействии на них глутамата (Гл)

пролиферации гладкомышечных клеток стенки сосудов, важного звена в патогенезе болезни.

NO И НЕРВНАЯ СИСТЕМА

В нервной системе NO имеет большое значение как в нормальных физиологических условиях, так и при различной патологии. Источниками NO в центральной нервной системе (ЦНС) являются нейроны, нейроглиальные клетки – астроциты и клетки микроглии (достоверные данные о наличии NO-синтазы в других нейроглиальных клетках – олигодендроцитах и эпендимных клетках отсутствуют) и эндотелий кровеносных сосудов.

Нейроны, содержащие NO-синтазу, находятся во многих отделах ЦНС и большинстве изученных периферических ганглиев нервной системы. В коре больших полушарий в среднем 2% процента нейронов содержат NO-синтазу, в большинстве других отделов головного мозга число таких нейронов также невелико. Однако имеются и области с высоким их содержанием. Так, максимальное количество нейронов, содержащих NO-синтазу, находится в коре мозжечка, где большинство клеток-зерен и корзинчатых нейронов содержат фермент. Самые крупные нейроны коры мозжечка – клетки Пуркинье не содержат NO-синтазу. Сравнительно много нейронов, содержащих NO-синтазу, находится в обонятельных луковицах, а также в некоторых отделах гиппокампа и полосатого тела. Только, по-видимому, в мозжечке нейроны, содержащие NO-синтазу, составля-

ют компактную популяцию клеток, в остальных отделах это одиночные, редко расположенные нейроны (рис. 4).

Обобщая имеющиеся данные о нейронах ЦНС, содержащих NO-синтазу, следует отметить, что преимущественная часть их относится к небольшим по размерам клеткам, многие из которых не содержат дендритных шипиков и являются ассоциативными нейронами. Крупные клетки, например пирамидные нейроны коры больших полушарий или гиппокампа (исключением можно считать отдельные пирамидные нейроны поля CA1 гиппокампа), моторные нейроны передних рогов спинного мозга, не содержат NO-синтазу. NO-синтаза существует в нервных клетках с другими традиционными нейромедиаторами и нейропептидами, чаще фермент определяется в холинергических нейронах.

Большое внимание уделяется NO в реализации нервных воздействий на ткани внутренних органов. Нервы, содержащие NO-синтазу, показаны практически во всех изученных внутренних органах преимущественно в стенке кровеносных сосудов, где они наряду с эндотелием могут оказывать сосудорасширяющий эффект. NO признается одним из основных эффекторных агентов в так называемых неадренергических – нехолинергических нервах. В периферических нервах подробно изучено сосуществование NO-синтазы с нейропептидами. Наиболее часто фермент определяется вместе с вазоактивным кишечным нейропептидом (VIP) и нейропептидом Y.

Значение NO в ЦНС в нормальных условиях связывают с тремя процессами (так называемая NO-гипотеза): 1) участие в межнейронной связи в качестве своеобразного нейромедиатора, причем основное значение, как полагают, NO имеет в синаптической пластичности, под которой понимают эффективность синаптической передачи, 2) регуляция церебрального кровотока

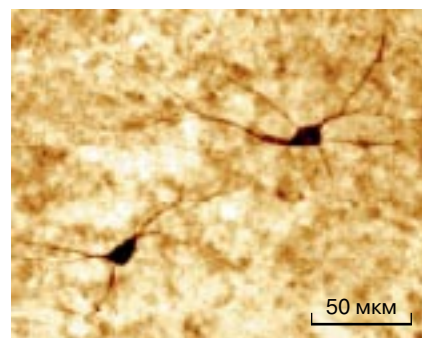


Рис. 4. Нейроны, содержащие NO-синтазу, в коре больших полушарий белой крысы. Иммуногистохимический метод выявления нейрональной изоформы фермента

и 3) установление межнейронных синаптических взаимосвязей во время развития нервной системы.

NO КАК НЕЙРОМЕДИАТОР

Нейромедиаторная сущность NO заключается в том, что он синтезируется при возбуждении нейрона (в ответ на поступление ионов кальция) и, диффундируя в соседние клетки, активизирует в них образование цГМФ, способного влиять на проводимость ионных каналов и, таким образом, изменять электрогенез нейронов. NO отличается от традиционных нейромедиаторов тем, что он оказывает воздействие на ионные каналы не через плазмалеммальные рецепторы, а изнутри, со стороны цитоплазмы. Кроме того, действие NO не ограничивается только областью синаптических контактов, газ может влиять на ионные каналы на значительной площади плазматической мембраны нейрона.

Участие NO в синаптической пластичности наиболее ярко проявляется в таких процессах, как длительная синаптическая потенция (повышение эффективности проведения возбуждения через синапс для каждого последующего импульса в их последовательности), более детально проанализированная в гиппокампе, и длительная синаптическая депрессия (снижение эффективности проведения возбуждения через синапс), лучше исследованная в коре мозжечка.

В первом случае возбуждение постсинаптического окончания приводит к повышению внутриклеточного уровня Ca^{2+} /кальмодулина, активирующих NO-синтазу и образование NO. NO, диффундируя в пресинаптическое окончание, вызывает образование цГМФ, что приводит к усилению и увеличению длительности выделения из пресинапса нейромедиатора, который, в свою очередь, оказывает возбуждающее действие на постсинаптический нейрон и таким образом возникает обратная положительная связь с постоянным усилением. Такому механизму особое внимание уделяется в синапсах с наиболее распространенным и сильным возбуждающим нейромедиатором ЦНС глутаматом и особому глутаматному рецептору – NMDA-рецептору, являющемуся трансмембранным каналом для ионов кальция (рис. 5).

С длительной синаптической потенцией, прежде всего в гиппокампе, связывают пластичность межнейронных связей, лежащих в основе памяти. Такое предположение основывается на ставших уже классическими представлениях Д. Хэбба (1949 год) о повышении эффективности синаптической передачи при возбужденном состоянии постсинаптического нейрона. Физиологические наблюдения об участии NO в процессах памяти и обучения противоречивы. Наряду с работами, в которых показано нарушение процессов обу-

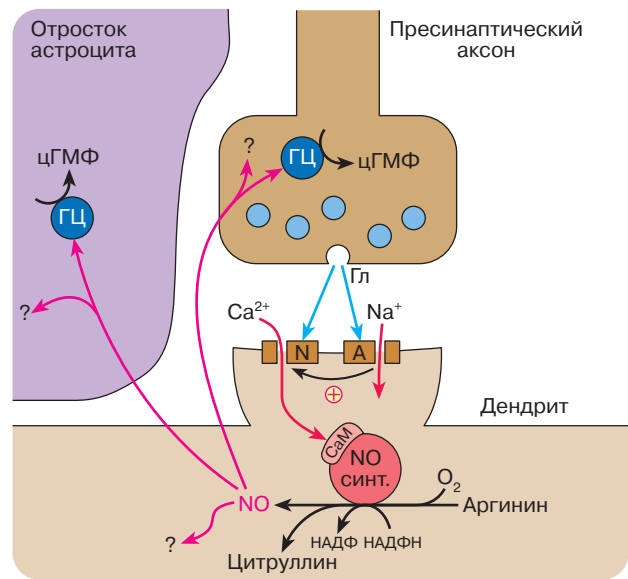


Рис. 5. Схема возбуждающего глутаматного синапса ЦНС и возможное участие NO в его деятельности. Выделяющийся из синаптических пузырьков возбуждающий нейромедиатор глутамат (Гл) влияет на AMPA (A)-рецепторы, что приводит к деполяризации плазматической мембраны и открытию NMDA (N)-каналов (последнее связано с высвобождением вследствие изменения потенциала мембраны из ионного канала ионов магния, которые закрывали канал). Через NMDA-каналы в клетку поступает большой объем ионов кальция, активирующих конститутивную изоформу NO-синтазы. Образующийся NO, диффундируя в пресинаптический аксон, активирует в нем гуанилатциклазу (ГЦ) и синтез цГМФ, последний способствует усилению выделения нейромедиатора глутамата, что повышает эффективность синаптической передачи (феномен длительной синаптической потенции). NO может также влиять на окружающие астроциты и активировать в них гуанилатциклазу.

Дополнительные обозначения: CaM – кальмодулин; ? – возможное влияние NO на другие не связанные с гуанилатциклазой клеточные системы нейронов и астроцитов (модифицировано из: J. Garthwaite, 1991)

чения у экспериментальных животных при введении ингибиторов NO-синтазы, имеются и исследования с противоположными результатами. Неоднозначность получаемых результатов, возможно, связана с тем, что вводимые в организм ингибиторы NO-синтазы оказывали действие не только на всю нервную систему, но и на все органы и ткани животных, что не позволяло достичь локального влияния на продукцию NO в мозге.

Интересно, что нахождение животных (крыс) в обогащенной внешней среде (лабиринт, новая обстановка) приводит к увеличению числа нейронов, содержащих NO-синтазу во многих отделах головного мозга, причем предварительное введение ингибиторов NO-синтазы и

NMDA-рецепторов приводило как с снижению активности NO-синтазы в нейронах, так и к нарушению процессов обучения.

В переживающих (живущих некоторое время в условиях культуры тканей) срезах головного мозга был показан и другой механизм действия NO на пресинаптические окончания. NO способен инициировать выделение нейромедиатора дофамина из нейронов не посредством экзоцитоза (обычный способ выделения нейромедиаторов с участием синаптических пузырьков), а путем трансмембранной диффузии при участии особого мембранного переносчика дофамина, участвующего в его захвате из межклеточной среды. В этом процессе не участвует цГМФ и предполагается прямое влияние NO на транспортные белки мембран.

Длительную синаптическую депрессию, в частности в контактах между параллельными волокнами, являющимися аксонами самых маленьких нейронов в организме человека, так называемых клеток-зерен, и нейронами Пуркинье в коре мозжечка связывают с десенсбилизацией другого класса глутаматных рецепторов, так называемых AMPA-рецепторов. Выделяющийся из аксонов корзинчатых нейронов (особый тип нейронов коры мозжечка) NO диффундирует к нейронам Пуркинье и активирует в них синтез цГМФ, что приводит к инактивации AMPA-рецепторов и снижению эффективности работы синапсов между клетками зернами и нейронами Пуркинье.

В основе первого положения NO-гипотезы лежит возможность образования NO в постсинаптическом окончании при его возбуждении и влияние газа на пресинаптический аксон. Однако за счет диффузии к соседним нервным клеткам NO может оказывать влияние не только на пресинаптическое расширение аксона, формирующего синапс на этом постсинаптическом окончании, но и на близлежащие аксоны и дендриты, модулируя их активность (рис. 6).

Традиционная формулировка положения об участии NO в межнейронной коммуникации ограничивается обычно возможностью синтеза и выделения NO из локальной области нейрона — постсинаптического окончания. Однако, как показывают результаты световых и электронно-микроскопических исследований, NO-синтаза определяется во всем объеме тела нейронов — в перикарионе, аксоне и дендритах. Поскольку при возбуждении нейрона по всей длине его отростков и в теле уровень кальция циклически колеблется (образуются своеобразные кальциевые волны), можно считать, что синтез и выделение NO могут инициироваться в любом участке тела и отростков нейронов. Таким образом, нейроны, содержащие NO-синтазу, способны создавать вокруг себя поле воздействия, то есть могут считаться своеобразными полевыми нейронами в отличие от тра-

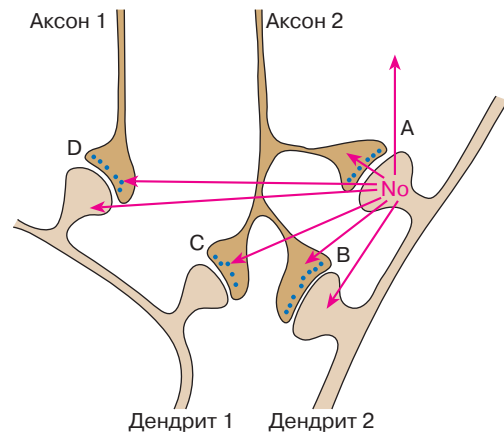


Рис. 6. Влияние NO на межнейронные синаптические связи. Аксон 2 возбуждает синапс А на постсинаптическом дендрите 2, содержащем NO-синтазу, и приводит к синтезу NO. Предполагается, что NO повышает эффективность синапсов А, В и С, поскольку аксон, их образующий, возбужден и снижает эффективность синаптической передачи в синапсе D, поскольку аксон 1 не возбужден (модифицировано из: J. Gally et al., 1990)

диционных нейронов, связанных друг с другом в локальных участках — синапсах.

Основное внимание в процессах синаптической пластичности уделяется, конечно, нейронам, однако нельзя не учитывать и роль глии. Известно, что астроциты способны продуцировать NO, причем они обладают как конститутивной (в небольшом количестве), так и индуцибельной NO-синтазой. Если принять во внимание, что число астроцитов в 10–100 раз превосходит (в зависимости от области мозга) количество нейронов, то их роль в продукции NO и влиянии на механизмы электрогенеза нейронов может являться весьма значимой.

Значение астроцитов как источника NO особенно ярко проявляется при патологии ЦНС. При многих нейродегенеративных заболеваниях, ишемии, травмах, опухолях головного мозга астроциты начинают экспрессировать NO-синтазу и продуцировать большой объем NO. С этим связывают гибель нейронов и других макроглиальных клеток, в частности олигодендроцитов.

ЗНАЧЕНИЕ NO В РАЗВИТИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Целенаправленный рост и ветвление отростков нейронов, установление новых синаптических контактов в процессе развития нервной системы во многом определяются возбуждением нервных клеток. Нейроны, содержащие NO-синтазу, показаны еще в эмбриональном периоде, и, как полагают, NO может инициировать

разветвление растущих аксонных и дендритных веточек и стимулировать образование синапсов. Эта область нейробиологии остается еще малоисследованной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие высокоактивного межклеточного посредника – NO позволило прояснить многие неясные вопросы жизни клеточного сообщества в организме человека и животных. В 1992 году NO в знак большого интереса к ней исследователей был назван молекулой года. В 1998 году Р. Фуршготт, Л. Игнарро и Ф. Мурад за работы по выяснению механизмов, связанных с участием NO, получили высшую оценку мировой науки – Нобелевскую премию. Однако, как это всегда бывает на пути познания, новое порождает еще больше вопросов. По-видимому, NO еще долго будет привлекать внимание исследователей, и можно надеяться, что будут получены новые интересные и значимые результаты.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Албертс А., Брей Д., Льюис Р. и др.* Молекулярная биология клетки: В 3 т.: Пер. с англ. 2-е изд. М.: Мир, 1994.

2. *Зеленин К.Н.* Оксид азота (II): Новые возможности давно известной молекулы // Соросовский Образовательный Журнал. 1997. № 10. С. 105–110.

3. *Рейтов В.П.* Цикл окиси азота в организме млекопитающих // Успехи биол. химии. 1995. Т. 35. С. 189–228.

4. *Garthwaite J.* Neural Nitric Oxide Signalling // Trends Neurosci. 1995. Vol. 18. P. 51–56.

5. *Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A.* Nitric Oxide: Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology // Pharmacol. Rev. 1991. Vol. 43. P. 109–141.

Рецензент статьи Л.И. Корочкин

* * *

Александр Алексеевич Сосунов, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой цитологии, гистологии и эмбриологии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева. Область научных интересов – нейроморфология и нейропатология. Автор более 180 научных публикаций и трех коллективных монографий.