



УДК 577.115:577.115.3:577.125

УЧАСТИЕ ЛИПИДОВ В РЕАЛИЗАЦИИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ¹

© 2021 г. О. В. Галкина*, #, О. В. Ветровой*, **, Н. Д. Ещенко*

*ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет,
Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

**ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Россия, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

Поступила в редакцию 06.02.2021 г.

После доработки 18.02.2021 г.

Принята к публикации 21.02.2021 г.

Обзорная статья посвящена особенностям липидного состава клеток головного мозга и описанию специфических функций липидов в обеспечении деятельности нервной системы. Липиды представляют собой чрезвычайно гетерогенную группу соединений, что обуславливает большое разнообразие выполняемых ими биологических функций. Реализация функций центральной нервной системы, включающих в себя процессы обучения, памяти, принятия решений, а также прямую и опосредованную эндокринными железами регуляцию функций других органов, достигается величайшим разнообразием путей высвобождения медиаторов и нейромодуляторов, их рецепции, возникновения и распространения потенциала действия. Все это, в свою очередь, определяется липидным составом мембран, присутствием определенных жирных кислот в составе липидов, а также метаболизмом липидов. В данном обзоре основное внимание сосредоточено на роли липидов в нейронах.

Ключевые слова: ЦНС, головной мозг, нейроны, астроциты, липиды, метаболизм липидов

DOI: 10.31857/S0132342321050250

ВВЕДЕНИЕ

Липиды представляют собой чрезвычайно гетерогенную группу соединений, в связи с чем достаточно сложно дать определение этой группе молекул, а также создать единую классификацию. В нее входят как структурные мембранообразующие липиды, резервные липиды, так и воски, гормоны, жирорастворимые витамины, а также предшественники и производные липидов, соединений липидов с другими классами макромолекул. В 2005 г. Международный комитет по классификации и номенклатуре липидов (International Lipid Classification and Nomenclature Committee) по инициативе консорциума LIPID MAPS разработал и ввел комплексную систему классификации липидов, основанную на их био-

синтезе (концепция двух основных “строительных блоков”: кетоацильные группы и изопреновые группы) [1]. На основе этой системы классификации липиды были разделены на восемь категорий, каждая категория делится далее на классы, подклассы и, в случае некоторых подклассов липидов, на классы 4-го уровня. Огромное разнообразие в структуре липидных молекул обуславливает многообразие ключевых биологических функций, которые они выполняют.

Головной мозг характеризуется очень высоким содержанием липидов по сравнению с другими органами: липиды составляют примерно половину сухого веса мозга взрослых животных [2, 3]. Протяженность плазматической мембраны клеток (в особенности нейронов и олигодендроцитов) может играть существенную роль в обогащении липидами этого органа и их разнообразии. Липиды – это не только структурные компоненты клеток центральной нервной системы (ЦНС), поддерживающие структурную целостность и физические характеристики мембран, но и важнейшие соединения, обеспечивающие функциональную активность нервной ткани. Уникальные мембранные структуры, такие как синаптические комплексы и миелиновые оболочки, характеризуются специфическим липидным составом и вносят вклад в особые свойства этих структур

¹ Статья публикуется по материалам доклада, представленного на конференции “Липиды 2021” (Москва, 11–13 октября 2021 г.).

Сокращения: КЛ – кардиолипины; ЛП – липопротеины; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; ФЛ – глицерофосфолипиды; ФИ – фосфоинозитиды; ФТХ – фосфатидилхолины; ФЭА – фосфатидилэтаноламины; PI4P – фосфатидилинозитол-4-фосфат; PI(4,5)P – фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат; 22:4 (n-6) – арахидоновая кислота; 22:6 (n-3) – докозагексаеновая кислота.

Автор для связи: (тел.: +7 (812) 328-21-82; эл. почта: o.v.galkina@spbu.ru).

нервной системы. Многочисленные сигнальные пути, в которых принимают участие соединения липидной природы, регулируют клеточную дифференцировку и участвуют в синаптической передаче. Один из основных механизмов изменения активности нейрональных рецепторов и действия трофических факторов — модификация белков липидами (жирными кислотами, изопреноидами и др.).

Сложность исследования нервной ткани связана с высокой гетерогенностью ее клеток. Помимо разных типов нейрональных клеток, ЦНС содержит морфологически и функционально различные глиальные клетки: микроглиальные, эпендимальные, олигодендроцитарные и астроглиальные [4–6]. Микроглиальные клетки (микроглия) составляют ~10–15% от клеток головного мозга и представляют собой фагоцитирующие и иммунокомпетентные клетки нервной системы. Эпендимальные клетки (эпендима) выстилают стенки желудочков головного мозга и спинномозгового канала, основная их функция — образование спинномозговой жидкости. Олигодендроциты выполняют изоляционную функцию, образуя специфическую липидно-белковую структуру — миелинную оболочку, которая оборачивается вокруг части аксона, обеспечивая высокую скорость проведения нервных импульсов. Астроциты представляют собой наиболее многочисленную (20–40%) популяцию глиальных клеток во взрослом мозге. Они выполняют множество важных функций, в том числе обеспечение метаболической поддержки нейронов (например, доступность глюкозы и лактата). Взаимодействие между разными типами клеток ЦНС имеет большое значение для функционирования мозга [4], и в этом взаимодействии не последнюю роль играют липиды.

В данном обзоре основное внимание сосредоточено на роли липидов в нейронах, хотя некоторые аспекты взаимодействия различных клеток ЦНС также упомянуты. Тема нейроглиальных взаимоотношений требует отдельного обсуждения.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ ЛИПИДОВ В ЦНС

В мозге липиды выполняют специфические функции: участвуют в образовании, функционировании нейрональных и нейроглиальных мембран, а также опосредованной липидами передаче сигнала.

Структура и свойства мембраны особенно важны в головном мозге, где от них зависит выполнение специфических функций: распространение потенциала действия, образование и слияние синаптических везикул, высвобождение и связывание нейротрансмиттеров, активность ионных каналов и рецепторов. Функции мембран, как известно, зависят от их биофизических

свойств, включая текучесть, проницаемость, упаковку липидов, кривизну, поверхностный заряд, образование мембранных доменов и рафтов. Все это, в свою очередь, определяется липидным составом и присутствием определенных жирных кислот в составе липидов.

Преобладающие компоненты липидов мембран мозга, как и других тканей, — глицерофосфолипиды (ФЛ). На примере ФЛ очень хорошо заметны региональные различия в липидном составе нейрональной ткани. Количество молекулярных видов и распределение этих липидов варьирует в зависимости от региона мозга, а также от возраста [7, 8]. Например, количество ФЛ в сером веществе составляет до 70% от суммарного содержания липидов, тогда как в белом веществе — только 45–50% [9, 10].

Среди ФЛ в мембранах нейронов, так же как и в других тканях, преобладают два основных класса: фосфатидилэтаноламины (ФЭА, ~35% от общего содержания ФЛ), включая плазмалогены (~25% от общего содержания ФЭА), и фосфатидилхолины (ФТХ, ~33% от общего содержания ФЛ) [9, 10]. ФТХ, имея цилиндрическую форму молекулы, могут спонтанно образовывать бислои и поэтому выступают основным структурным элементом биологических мембран, поддерживая также определенную их текучесть. Преобладающий молекулярный вид в нейронах — 1-пальмитоил-2-олеоил-фосфатидилхолин (16:0/18:1) [10]. В отличие от ФТХ, ФЭА имеют небольшую полярную головку, что придает этим липидам форму конуса и способствует образованию инвертированной гексагональной фазы. Кроме того, ФЭА — одни из самых ненасыщенных липидов. Соотношение этих двух классов ФЛ важно для изменения кривизны и текучести мембраны, что способствует обеспечению процесса нейромедиаторной передачи сигнала — образования синаптических везикул и слияния их с пресинаптической мембраной при высвобождении нейромедиатора [10]. Показано, что ФЭА могут выступать в качестве шаперонов во время сборки мембранных белков [11], а также нековалентно связываться с суперсемейством ФЭА-связывающих внутриклеточных белков [12]. В последние годы эти ФЛ идентифицированы как эндогенные кофакторы, необходимые для формирования прионов в мозге [13]. Возможно, что такие свойства ФЭА связаны с их влиянием на конформацию белков.

Помимо ФТХ и ФТЭ в мозге присутствуют их аналоги, содержащие простую эфирную связь в положении *sn*-1. Это алкенил-ацил-глицерофосфолипиды и алкил-ацетил-глицерофосфолипиды. Первые представлены в мозге плазмалогенами, в то время как вторые — фактором активации тромбоцитов и его производными. Плазмалогены мозга содержат насыщенный или ненасыщенный спирт в позиции *sn*-1 с длиной цепи 16 и 18 атомов углерода (в основном 16:0, 18:0, 18:1). В позиции *sn*-2 преобладают арахидоновая (20:4 (n-6)) и

докозагексаеновая (22:6 (n-3)) кислоты. Полярная группа представлена фосфоэтаноламином или фосфохолином, при этом этаноламинплазмалогены могут составлять до 90% от общего количества ФЭА и до 20–30% от общего количества фосфолипидов в мембранах нейронов [14, 15]. Эти липиды играют значительную роль в функционировании нейронов. Плазмалогены не только выступают структурными компонентами мембран нервных клеток и источником арахидоновой и докозагексаеновой кислот, они также вовлечены в транспорт ионов через плазматическую мембрану, процессы формирования везикул и слияния мембран, клеточной дифференциации, защиту от окислительного стресса. Эти функции могут быть связаны с особым строением плазмалогенов (наличием спирта в положении *sn-1*), которое влияет на состояние мембраны и изменяет упаковку липидного бислоя, его жидкость, проницаемость, взаимодействие с ионными каналами и рецепторами [14]. Снижение уровня плазмалогенов вызывает нарушение высвобождения нейромедиаторов, запуска апоптоза и миелинизации [16]. Нарушение содержания плазмалогенов отмечено при старении, воздействии хронического стресса и воспалении [17], нейродегенеративных состояниях, в том числе у пациентов с болезнью Альцгеймера [18].

Для мембран ЦНС характерно также наличие большого количества молекулярных видов ФЛ, что до сих пор не до конца объяснено. Характерная особенностью нейронов, отличающая их от клеток других тканей, – неоднородность плазматической мембраны. Функционально мембрана делится на соматодендритную область и аксональную мембрану, различающиеся наличием специфических белков, особенно в районе синаптических окончаний [19]. Распределение, поддержание и функционирование мембранных белков в нейронах может быть опосредовано определенными молекулярными видами фосфолипидов и процессами их ремоделирования. На нейрональной культуре клеток PC12 было показано, что уникальный молекулярный вид 1-олеил-2-пальмитоил-ФТХ концентрируется в пресинаптической области [20]. Локализация этого молекулярного вида коррелирует с присутствием белка-переносчика дофамина DAT и G-белка G α и регулирует работу этих белков.

Минорные липиды представлены фосфатидилсеринем (~17%) и фосфоинозитидами (ФИ, 2.6%) – это ключевые липиды, отвечающие за поверхностный заряд мембран и обеспечивающие функциональные взаимодействия с положительно заряженными доменами периферических и интегральных мембранных белков [10].

Мозг – один из органов, наиболее обогащенных полифосфоинозитидами и предшественником их биосинтеза – миоинозитом, а также ферментами ремоделирования ФИ (киназы, фосфатазы). ФИ сосредоточены преимущественно в

плазматических мембранах нейронов и в миелиновых структурах. Их много также во внутриклеточных мембранах: эндоплазматическом ретикулуме, наружной митохондриальной и ядерной мембранах. Полифосфоинозитиды – фосфатидилинозитол-4-фосфат (PI4P) и фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат (PI(4,5)P2) – присутствуют в значительно меньших количествах, чем фосфатидилинозитол [21]. PI(4,5)P2 в основном локализован в плазматической мембране в районе синаптического окончания.

Полифосфоинозитиды, включая PI(4,5)P2, играют очень важную роль в передаче сигнала в нейронах, особенно в области синапса. В пресинаптическом окончании они регулируют слияние синаптических везикул с мембраной (например, через связывание с цитозольными белками CAPS (calcium-dependent activator protein for secretion) или белками синаптических везикул – синаптотагминами), рециклинг синаптических везикул (например, через связывание с клатрином и актином) [22]. Их содержание в пресинаптическом окончании может регулироваться ретроградным мессенджером NO [23]. В постсинаптических структурах нейрона сигнал от метаболитных рецепторов может модулироваться через фосфоинозитидный путь, связанный с активацией ФИ-специфичных фосфолипаз C и образованием инозитолтрифосфата и диацилглицерина. Кроме того, установлено участие PI(4,5)P2 в регуляции плотности AMPA-рецепторов глутамата в постсинаптических мембранах [22].

Диацилглицерин и фосфатидная кислота присутствуют в мембранах нейрона в очень незначительных количествах. Тем не менее они играют важную роль в обеспечении выброса нейромедиаторов в синаптическую щель, способствуя слиянию мембран синаптических везикул с плазматической мембраной [24] и участвуя в связывании белков-регуляторов этого процесса, таких как синтаксин-1A, NSF (*N*-ethylmaleimide sensitive fusion proteins) и небольшие ГТФазы [25]. Показано, что в отличие от других ФЛ, фосфатидная кислота образует водородные связи между фосфатной группой и положительно заряженными остатками аминокислот, в основном лизина и аргинина. Взаимодействуя с различными белками (киназами, фосфатазами, фосфолипазами, G-белками и др.), фосфатидная кислота может регулировать такие процессы, как пролиферация клеток, транспорт везикул, организация цитоскелета, и таким образом играть существенную роль в развитии нейронов [26].

Поддержание определенного липидного состава мембраны конкретного синаптического окончания имеет решающее значение не только для липид-белковых взаимодействий, участвующих в связывании и высвобождении нейромедиатора, но и для непосредственной и специфической ассоциации нейротрансммиттера с мембра-

ной. Эти взаимодействия регулируют основной процесс в ЦНС – процесс передачи сигнала [27].

Мозг уникален среди тканей организма по составу кардиолипина (КЛ). Кардиолипин представляет собой специфический структурный компонент внутренней митохондриальной мембраны, который регулирует активность многочисленных ферментов, особенно связанных с окислительным фосфорилированием и дыханием [28]. КЛ содержит две фосфатные группы, три глицериновых фрагмента, а также четыре ацильные цепи. В митохондриях мозга млекопитающих идентифицировано почти 100 молекулярных видов КЛ. В отличие от таких тканей, как печень и сердце, где КЛ представлен в основном тетрапроизводными (четыре остатка линолевой кислоты), в мозге обнаружены КЛ сложного жирнокислотного состава, различающиеся по длине цепей жирных кислот и степени их ненасыщенности [29]. Эти молекулярные виды присутствуют как в синаптических (синаптосомальная фракция), так и в несинаптических митохондриях (фракция, обогащенная телами нейронов и глией). При этом наблюдается различие в содержании КЛ в двух пулах митохондрий: синаптические содержат ~8%, тогда как несинаптические – до 15% от суммарных липидов, что может объяснить некоторые отличия в активности митохондриальных ферментов в этих компартментах [30].

Уникальное распределение молекулярных видов КЛ мозга, как полагают, необходимо для поддержания интенсивного энергетического метаболизма нейрональных клеток и обеспечения их жизнеспособности [30]. Поэтому неудивительно, что изменения в структуре этого липида или снижение его содержания влекут за собой дисфункцию митохондрий, наблюдаемую при многих нейродегенеративных заболеваниях [31–33]. Кроме того, в поврежденных нейронах КЛ способен запускать процессы митофагии и апоптоза [34, 35].

Помимо глицерофосфолипидов, составляющих основу биомембран, в мозге присутствуют специфические липиды нервной ткани – сфинголипиды. Многие сфинголипиды, в том числе цереброзиды, сульфатиды и ганглиозиды, были впервые обнаружены именно в головном мозге. Высокое содержание данных липидов, а также их структурное разнообразие в основном характерно только для этой ткани. Если цереброзиды и сульфатиды более специфичны для белого вещества головного мозга, представляющего собой миелинизированные волокна, то ганглиозиды в основном присутствуют в нейронах.

В состав гликофинголипидов входит керамид (сфингоидное основание и жирная кислота) и остатки углеводов. В зависимости от количества углеводных остатков они делятся на моногексозилцерамиды и олигогексозилцерамиды. В то время как в большинстве тканей спиртовой компонент церамида представлен 18-углеродными

спиртами сфингозином (4-сфингенин) и дигидросфингозином (сфинганин), в гликофинголипидах мозга (в основном в ганглиозидах) встречается значительное количество С20-гомологов сфингозина: С20-сфингозин (4-эйкозасфингенин) и С20-дигидросфингозин (эйкозасфинганин) [36]. Жирнокислотный состав гликофинголипидов отличается от глицерофосфолипидов и в основном представлен насыщенными и мононенасыщенными длинноцепочечными жирными кислотами. В состав олигосахаридной цепи преимущественно входят галактоза, глюкоза, *N*-ацетил-глюкозамин и *N*-ацетил-галактозамин. Ганглиозиды дополнительно содержат остатки *N*-ацетилнейраминовой кислоты. Разнообразие строения данной группы липидов в ЦНС обусловлено возможностью существования более 200 вариаций в комбинации углеводов, а также существованием более 10 молекулярных видов церамидов [37].

Церамид – ключевое промежуточное соединение в биосинтезе всех сложных сфинголипидов. Кроме того, это соединение служит важным внутриклеточным мессенджером, играющим ключевую роль в регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки и выживания, а также в индукции апоптоза, и незаменимо для нормального функционирования ЦНС [38, 39].

Функции олигогексозилцерамидов в нейронах связаны с рецепцией, распознаванием и связыванием чужеродных молекул, межклеточными взаимодействиями, что определяется олигосахаридной частью молекулы. Тем не менее растет количество данных, указывающих на то, что природа церамидной части также имеет важное значение для выполнения их функций [40, 41]. Состав церамида гарантирует, что липид займет строго определенное место в плазматической мембране и даст возможность образовать соответствующие водородные связи. Эти свойства церамидов, а также сродство к стеринам создают предпосылки для латеральной гетерогенности мембраны – созданию рафтов и микродоменов, способствующих процессам передачи сигнала [42, 43]. Многие биологические функции сфинголипидов опосредуются их расположением в рафтах, где они могут взаимодействовать со специфическими белками. Метаболиты сфинголипидов (особенно сфингозин-1-фосфат и церамид-1-фосфат) – мощные сигнальные молекулы, служащие внутриклеточными вторичными посредниками. Нарушение соотношения между этими метаболитами в пользу церамид-1-фосфата, обладающего проапоптотическим эффектом, играет важную роль в развитии нейродегенерации при таких заболеваниях, как болезнь Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона, латеральном амиотрофическом склерозе и др. [44].

Ганглиозиды – это класс олигогексозилцерамидов, основная масса которых сосредоточена именно в нервной ткани. Они составляют 10–12% от общего содержания липидов, тогда как в дру-

гих тканях их содержание не превышает 1–2% [45, 46]. Установлено, что 20–25% ганглиозидов сосредоточено в наружном монослое плазматических мембран нейронов. Главным образом они локализованы на наружной стороне пре- и постсинаптических мембран, принимающих непосредственное участие в передаче нервного импульса. Ганглиозиды также присутствуют и в других участках нейрональных и глиальных мембран.

Функции ганглиозидов чрезвычайно многообразны и до конца еще не изучены [46]. Необходимо отметить, что содержание и состав гликолипидов, в том числе ганглиозидов, существенно изменяется в процессе развития головного мозга [3]. Очевидно, что такие изменения липидного состава во время созревания мозга коррелируют со стадиями эмбриогенеза и раннего постнатального периода, и ганглиозиды играют решающую роль в развитии и функционировании нервной системы. Показано, что ганглиозиды участвуют в нейритогенезе [47, 48], росте и регенерации аксонов, образовании и стабильности миелина [49, 50], процессах адгезии [51], модуляции рецепторных функций (рецепторы инсулина [52], фактора роста нервов [53], эпидермального фактора роста [54]), в поддержании гомеостаза Ca^{2+} и трансдукции сигнала [55, 56]. Таким образом, ганглиозиды осуществляют различного рода контакты — как между нейронами, так и между нейронами и глией — с помощью узнавания специфических молекул на поверхности клеток и регуляции активности белков в рафтах плазматической мембраны [42].

Пониманию функциональной роли ганглиозидов способствовали результаты экспериментов с нокаутом генов гликозилтрансфераз, которые осуществляют синтез ганглиозидов. Наиболее выраженные эффекты наблюдались при нокауте глюкозилтрансферазы (КФ 2.4.1.80) — ключевого фермента биосинтеза, превращающего керамид в глюкозилцерамид. Такой нокаут приводит к летальному исходу в эмбриональный период, при этом эмбрионы достигали только стадии гаструляции [57].

Присутствие специфических липидов ЦНС — сфинголипидов — необходимо для реализации функций головного мозга, особенно в период его развития. Нарушение в системе их ферментативного расщепления приводит к ряду тяжелых нейропатологий, называемых сфинголипидозами. Во многих случаях накопление определенных сфинголипидов способствует расстройству функций нервной системы, которое наблюдается обычно уже в первые месяцы жизни и часто приводит к летальному исходу [58].

Содержание холестерина также необычайно высоко в головном мозге, при этом максимальный его уровень отмечается в миелине [59]. В нейронах наибольшее количество холестерина присутствует в пресинаптических пузырьках, где

он способствует поддержанию формы этих везикул [60]. Участие в создании структуры рафтов объясняет важную роль холестерина в формировании и правильной локализации в нейрональных мембранах рецепторов нейромедиаторов и ионных каналов, в образовании сложных мультибелковых комплексов (например, PSD-95) в постсинаптической мембране и в других процессах, вовлеченных в реализацию специфических функций ЦНС [61]. Значение холестерина в мозге подчеркивается жесткой регуляцией его уровня, а также участием в синтезе жизненно важных сигнальных молекул [62]. Посттрансляционная модификация холестерином компонентов сигнальной системы hedgehog указывает на то, что этот липид необходим на определенных стадиях развития нервной системы [63]. Нельзя оставить без внимания и то, что холестерин выступает в роли предшественника сигнальных молекул, таких как нейроактивные стероиды и оксистеролы [10, 64].

Обращает на себя внимание и необычный жирнокислотный состав различных структур ЦНС, в частности среди жирных кислот мозга много длинноцепочечных и полиненасыщенных кислот [65, 66]. В мозге найдено свыше 40 редко встречающихся жирных кислот, в том числе гидроксикислоты и кислоты с нечетным числом атомов углерода. Именно жирные кислоты — наиболее переменная и быстро обновляющаяся структурная часть глицеро- и сфинголипидов. Разнообразное строение (разное число атомов углерода, насыщенные или ненасыщенные цепи, количество и место двойных связей в молекуле) служит основным фактором, определяющим огромное количество индивидуальных предшественников каждого класса липидов (молекулярных видов) и различия их физико-химических свойств. Как уже говорилось выше, строение жирнокислотных цепей липидов — ключ к их влиянию на структуру мембран.

Нейрональная ткань весьма богата полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), которые по некоторым подсчетам составляют 15–30% от общего содержания жирных кислот. Из ненасыщенных жирных кислот в мозге чаще всего встречаются α -линоленовая (18:3 (n-3)), линолевая (18:2 (n-6)), эйкозапентаеновая (20:5 (n-3)), докозапентаеновые кислоты (22:5 (n-3) и (n-6)), а также докозагексаеновая (22:6 (n-3)) и арахидоновая (20:4 (n-6)) кислоты [67]. Выделены также ПНЖК с длиной цепи 24–36 углеродных атомов и содержащие от 4 до 6 двойных связей [68]. Однако преобладающие ПНЖК нейронов — 22:6 (n-3) и 20:4 (n-6), на долю которых приходится ~8 и 10–15% соответственно, а также докозапентаеновые кислоты (22:5 (n-3) и (n-6)) — ~2% [65, 67, 69]. Соотношение (n-3)/(n-6) в нейронах составляет 0.46–0.50. Большинство ПНЖК мозга накапливается в процессе его развития во время созревания нейронов и интенсивного синаптогенеза [3].

ПНЖК влияют на физико-химические свойства нейрональных мембран, такие как толщина

бислоя, упаковка ацильных цепей, фазовые переходы, включение холестерина в рафты, и таким образом оказывают воздействие на процессы нейротрансмиссии [70, 71]. Докозагексаеновая кислота необходима для нормального развития мозга, в частности, она поддерживает функциональное созревание зрительной коры и сетчатки. От ее присутствия зависит развитие когнитивных функций: 22:6 (n-3) играет решающую роль в поддержании долговременной потенциации, что лежит в основе процессов памяти и обучения [72, 73]. Экспериментально показана корреляция между уровнем ПНЖК (n-3)-серии (особенно 22:6) в плазме и когнитивными способностями [74, 75], в связи с чем предлагается их использование в качестве терапевтических средств при некоторых нейродегенеративных заболеваниях [76].

Некоторые ПНЖК, в первую очередь 20:4 (n-6), – предшественники различных липидных сигнальных молекул, включая эйкозаноиды, а также резолвины, протектины, нейропротектины и др., играющих важную роль в ангиогенезе, регуляции кровоснабжения мозга, апоптозе [69, 77]. С другой стороны, обогащенность нейронов ПНЖК делает их уязвимыми к окислительному стрессу, поскольку ПНЖК – субстрат перекисного окисления липидов [78, 79].

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПИДОВ НЕРВНОЙ ТКАНИ

Для метаболизма головного мозга, в отличие от других тканей организма, характерен низкий уровень митохондриального β -окисления жирных кислот, за исключением начального периода развития и становления ЦНС [3]. До сих пор ведется много споров, почему жирные кислоты не используются в качестве источника энергии во взрослом мозге, а основным энергетическим субстратом служит глюкоза [80]. Долгое время причиной этого считалось медленное прохождение жирных кислот через гематоэнцефалический барьер. Однако современные экспериментальные данные показывают, что жирные кислоты достаточно быстро попадают из крови в мозг [81]. Кроме того, и нейроны, и астроциты экспрессируют несколько мембранных переносчиков жирных кислот, таких как FATP1, FATP4 и CD36 [81, 82]. Низкая интенсивность β -окисления в нейронах может определяться невысокой скоростью переноса длинноцепочечных жирнокислотных КоА-эфиров через внутреннюю митохондриальную мембрану и низкой активностью во взрослом мозге ферментов β -окисления [80]. Кроме того, в последнее время считается, что β -окисление сопровождается возникновением окислительного стресса, к которому нейроны очень чувствительны. Высказываются предположения, что именно поэтому данный процесс имеет такую низкую интенсивность в нейронах, и этот тип окисления

жирных кислот в основном протекает в астроцитах [83, 84].

Нейроны также не используют в качестве энергетического субстрата кетоновые тела, однако это условие не соблюдается на ранних этапах развития и в условиях тяжелого стресса [3]. Например, при гипогликемии кетоновые тела становятся важным источником энергии для мозга, поскольку, как упоминалось выше, этот орган не может эффективно окислять жирные кислоты. Процесс кетогенеза осуществляется преимущественно в клетках печени, и кетоновые тела транспортируются в мозг. Процесс кетоллиза и образование ацетил-КоА происходит в астроцитах, которые снабжают им нейроны для последующего синтеза АТФ [85].

Еще одна особенность метаболизма головного мозга заключается в том, что, в отличие от печени и других периферических тканей, почти 95% холестерина здесь синтезируется *de novo*, только очень небольшое количество может транспортироваться в мозг кровотоком в виде комплексов с липопротеинами (ЛП) высокой плотности [64]. Несмотря на высокое содержание, скорость метаболизма холестерина в головном мозге по сравнению с другими тканями невысока. Однако биосинтез этого липида протекает с высокой интенсивностью на ранних этапах развития мозга и в основном совпадает с периодом миелинизации. У взрослых животных скорость биосинтеза холестерина снижается в десятки раз [3].

Несмотря на то что ферменты биосинтеза холестерина присутствуют в обоих типах клеток, интенсивность его образования в нейронах ниже по сравнению с астроцитами, что может быть обусловлено высокой энергозатратностью этого процесса [86]. Астроциты не только активно синтезируют холестерин, но и поставляют его в нейроны в составе ЛП, содержащих аполипопротеин E [64]. При этом холестерин, синтезируемый в астроцитах, активно используется для формирования мембран в ходе синаптогенеза не только в развивающемся, но и во взрослом мозге [87].

Интересно отметить, что нейроны и астроциты используют разные постскваленовые этапы биосинтеза, различающиеся непосредственными предшественниками холестерина: в нейронах это так называемый путь Кандуч–Рассела, в то время как в астроцитах – путь Блоха [86]. Использование разных путей образования холестерина приводит к появлению разных промежуточных метаболитов, помимо самого холестерина. Эти соединения обладают разной биологической активностью и могут быть использованы нейронами в своих целях [88]. На клеточных культурах было показано, что в самих нейронах синтез холестерина протекает в some клетки, и далее он транспортируется вдоль аксона с помощью невезикулярного транспорта [89]. Нейроны содержат также холестерин-24-гидроксилазу (CYP46A1, КФ 1.14.13.98), которая

Таблица 1. Некоторые функции липидов в центральной нервной системе (по данным Benjamins et al. [9] и Tracey et al. [96], с изменениями)

Классы липидов	Тип клетки	Функции
Глицерофосфолипиды		
Фосфатидная кислота	Нейроны	Контроль формы мембраны, сигнальные функции
	Астроциты	Рост нейритов и ветвление дендритов, сигнальные функции
Фосфатидилхолины (серое вещество – 30.1%, белое вещество – 15%*)	Нейроны	Контроль формы и текучести мембраны, источник холина для синтеза нейромедиатора ацетилхолина, регуляция работы белков синаптических окончаний
Фосфатидилэтаноламины, включая плазмалогены (серое вещество – 27.1%, белое вещество – 23.9%)	Нейроны	Увеличение кривизны и повышение текучести мембраны, облегчение образования синаптических везикул и слияния с с пресинаптической мембраной, антиоксидантная функция (плазмалогены)
Фосфатидилсерины (серое вещество – 8.7%, белое вещество – 7.9%)	Нейроны	Взаимодействие с положительно заряженными белками
Фосфатидилглицерины, кардиолипины	Нейроны	Регуляция работы белков внутренней митохондриальной мембраны, поддержание мембранного потенциала митохондрий
Фосфатидилинозитиды (PI, PI4P, PI(4,5)P2) (серое вещество – 2.7%, белое вещество – 0.9%)	Нейроны	Регуляция передачи сигналов в синаптических окончаниях через взаимодействие с белками пре- и постсинаптической мембраны, запуск фосфоинозитидного сигнального пути через активацию фосфолипаз C
Сфинголипиды		
Сфингомиелин (серое вещество – 6.9%, белое вещество – 7.7%)	Нейроны	Участие в организации работы рафтов
	Олигодендроциты	Участие в образовании миелина
Церамиды	Нейроны	Участие в организации работы рафтов, сигнальные функции (в том числе связанные с образованием церамид-1-фосфата и сфингозин-1-фосфата)
Цереброзиды и сульфатиды (серое вещество – 5.4 и 1.7%, белое вещество – 19.8 и 5.5% соответственно)	Олигодендроциты	Участие в образовании и стабилизации миелина (основные миелиновые липиды)
Олигогексозилцерамиды, включая ганглиозиды	Нейроны	Регуляция работы рецепторов, межклеточная адгезия, участие в синаптогенезе, нейрогенезе, процессах памяти и обучения
	Олигодендроциты	Межклеточная адгезия, участие в образовании и стабилизации миелина
Стероиды		
Холестерин (серое вещество – 22.0%, белое вещество – 27.5%)	Нейроны	Взаимодействие с фосфолипидами для регуляции текучести мембран в зависимости от температуры фазового перехода, участие в построении мембран, в организации и работе рафтов
	Астроциты	Синтез и транспорт холестерина в синаптические окончания и в олигодендроциты
	Олигодендроциты	Синтез холестерина и координация сборки миелиновых мембран во время периода интенсивной миелинизации, обеспечение стабильности миелина во взрослом мозге

Таблица 1. Окончание

Классы липидов	Тип клетки	Функции
Оксистеролы	Нейроны	Регуляция метаболизма холестерина, в том числе через образование 24(S)-гидроксихолестерина
Жирные кислоты		
Полиненасыщенные жирные кислоты (в том числе докозагексаеновая, эйкозапентаеновая, арахидоновая)	Нейроны	Поддержание текучести мембран, участие в организации рафтов, регуляция работы мембранных белков, образование биологически активных соединений (эйкозаноидов, докозаноидов, эндогенных лигандов каннабиноидных рецепторов), участие в развитии нервной системы, процессах обучения и памяти
	Астроциты	Метаболическая поддержка нейронов (процессы β -окисления и кетоллиза)

* Процент от общего содержания липидов.

окисляет холестерин до 24(S)-гидроксихолестерина. Поскольку в мозге холестерин далее не метаболизируется, данный путь отвечает за выведение этого соединения из нейрональной ткани и играет решающую роль в контроле его гомеостаза. Изменения в экспрессии CYP46A1 отмечены при некоторых нейродегенеративных заболеваниях и нарушении когнитивных функций [90].

Следует подчеркнуть, что как избыток холестерина, так и его недостаток, особенно в период развития, отрицательно сказываются на работе ЦНС [91, 92]. Пониженное содержание холестерина связано, главным образом, с нарушением реакций его биосинтеза. К настоящему времени описаны восемь наследуемых дефектов ферментов, участвующих в образовании холестерина. В качестве примера можно привести синдром Смита–Лемли–Опица (SLOS) – наследственное заболевание, сопровождающееся серьезными неврологическими нарушениями, при котором врожденные пороки развития тесно связаны с метаболическими нарушениями в биосинтезе холестерина, приводящими к тяжелой инвалидности и даже смерти [93].

В последнее время большое внимание уделяется липидным каплям (lipid droplets), присутствующим в астроцитах. Липидные капли не только содержат большой пул липидов, необходимый для обеспечения нейронов энергией, но и служат резервуаром для окисленных жирных кислот, транспортируемых из этих клеток. Такой транспорт также осуществляется посредством аполипопротеин-содержащих ЛП. Предполагается, что в периоды интенсивной активности или устойчивого стресса нейроны могут индуцировать образование липидных капель в соседних астроцитах [94].

В табл. 1 кратко суммированы основные функции представителей разных классов липидов в клетках нервной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Липиды играют значительную роль в функционировании клеток ЦНС. Они представляют собой чрезвычайно гетерогенную группу соединений, что обуславливает большое разнообразие выполняемых ими биологических функций. Реализация функций центральной нервной системы, включающих в себя процессы обучения, памяти, а также прямую и опосредованную эндокринными железами регуляцию функций других органов, достигается величайшим разнообразием путей высвобождения медиаторов и нейромодуляторов, их рецепции, возникновения и распространения потенциала действия. Все это в значительной мере определяется липидным составом мембран, присутствием определенных жирных кислот в составе липидов, а также метаболизмом липидов. Нарушения в структуре и регуляции липидного метаболизма приводят к развитию различных неврологических расстройств, включая биполярные расстройства, шизофрению, депрессивные состояния, аутизм, а также нейродегенеративные заболевания, такие как болезни Альцгеймера, Паркинсона, Ниманна–Пика, Хантингтона и др. [95]. Изменение липидного обмена также считается ключевым событием, которое способствует повреждению ЦНС. Поэтому дальнейшие исследования метаболизма липидов в различных клетках ЦНС, а также его регуляции внесут вклад в понимание участия липидов в развитии нейродегенеративных процессов и, возможно, позволят разработать пути нейропротекции.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2020-921 от 13.11.2020) в рамках проекта Научные центры мирового уровня Павловский центр “Интегративная физиология – медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости”, на-

правление: “Биологические и социальные основы инклюзии”.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания исследований, выполненных кем-либо из авторов данной работы, с использованием животных или с участием людей в качестве объектов исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fahy E., Cotter D., Sud M., Subramaniam S. // *Biochim. Biophys. Acta*. 2011. V. 1811. P. 637–647. <https://doi.org/10.1016/j.bbaliip.2011.06.009>
2. Sastry P.S. // *Progr. Lipid Res.* 1985. V. 24. P. 69–176.
3. Галкина О.В., Путилина Ф.Е., Ещенко Н.Д. // *Нейрохимия*. 2014. Т. 31. № 2. С. 1–7. [Galkina O.V., Putilina F.E., Eshchenko N.D. // *Neurochemical Journal*. 2014. V. 8. № 2. P. 83–88.] <https://doi.org/10.1134/S1819712414020044>
4. Barres B.A. // *Neuron*. 2008. V. 60. P. 430–440. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.10.013>
5. Brady S.T., Tai L. // *Basic Neurochemistry. Principles of Molecular, Cellular and Medical Neurobiology* / Ed. Brady S.T. 8th ed. Acad. Press, 2012. P. 4–25. ISBN: 978-0-12-374947-5
6. Jakel S., Dimou L. // *Front Cell Neurosci*. 2017. V. 11. P. 24. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00024>
7. Chaurand P., Cornett D.S., Angel P.M., Caprioli R.M. // *Mol. Cell Proteomics*. 2011. V. 10. P. O110.004259. <https://doi.org/10.1074/mcp.O110.004259>
8. Skowronska-Krawczyk D., Budin I. // *Exp. Gerontol*. 2020. V. 131. P. 110817. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110817>
9. Benjamins J.A., Murphy E.J., Seyfried T.N. // *Basic Neurochemistry. Principles of Molecular, Cellular and Medical Neurobiology* / Ed. Brady S.T. 8th ed. Acad. Press, 2012. P. 81–99. ISBN: 978-0-12-374947-5
10. Naudí A., Cabré R., Jové M., Ayala V., Gonzalo H., Portero-Otín M., Ferrer I., Pamplona R. // *Int. Rev. Neurobiol*. 2015. V. 122. P. 133–189. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2015.05.008>
11. Bogdanov M., Dowhan W. // *EMBO J*. 1998. V. 17. P. 5255–5264. <https://doi.org/10.1093/emboj/17.18.5255>
12. Wang X., Li N., Liu B., Sun H., Chen T., Li H., Qiu J., Zhang L., Wan T., Cao X. // *J. Biol. Chem*. 2004. V. 279. P. 45855–45864. <https://doi.org/10.1074/jbc.M405147200>
13. Deleault N.R., Piro J.R., Walsh D.J., Wang F., Ma J., Geoghegan J.C., Supattapone S. // *PNAS*. 2012. V. 109. P. 8546–8551. <https://doi.org/10.1073/pnas.1204498109>
14. Farooqui A.A., Farooqui T., Horrocks L.A. // *Metabolism and Functions of Bioactive Ether Lipids in the Brain*. New-York: Springer, 2008. 280 p. ISBN 978-0-387-77401-5
15. Braverman N.E., Moser A.B. // *Biochim. Biophys. Acta*. 2012. V. 1822. P. 1442–1452. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.05.008>
16. Dean J.M., Lodhi I.J. // *Protein Cell*. 2018. V. 9. P. 196–206. <https://doi.org/10.1007/s13238-017-0423-5>
17. Hossain M.S., Abe Y., Ali F., Youssef M., Honsho M., Fujiki Y., Katafuchi T. // *J. Neurosci*. 2017. V. 37. P. 4074–4092. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3941-15.2017>
18. Grimm M.O., Kuchenbecker J., Rothhaar T.L., Grösgen S., Hundsdörfer B., Burg V.K., Friess P., Müller U., Grimm H.S., Riemenschneider M., Hartmann T. // *J. Neurochem*. 2011. V. 116. P. 916–925. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.07070.x>
19. Winckler B., Poo M. // *Nature*. 1996. V. 379. P. 213. <https://doi.org/10.1038/379213a0>
20. Kuge H., Akahori K., Yagyu K., Honke K. // *J. Biol. Chem*. 2014. V. 289. P. 26783–26793. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.571075>
21. Heacock A.M., Fisher S.K. // *Basic Neurochemistry. Principles of Molecular, Cellular and Medical Neurobiology* / Ed. Brady S.T. 8th ed. Acad. Press, 2012. P. 442–453. ISBN: 978-0-12-374947-5
22. Frere S.G., Chang-Ileto B., Di Paolo G. // *Subcell. Biochem*. 2012. V. 59. P. 131–175. https://doi.org/10.1007/978-94-007-3015-1_5
23. Micheva K.D., Holz R.W., Smith S.J. // *J. Biol. Chem*. 2001. V. 154. P. 355–368. <https://doi.org/10.1083/jcb.200102098>
24. Ammar M., Kassas N., Chasserot-Golaz S., Bader M.F., Vitale N. // *Front. Endocrinol*. 2013. V. 4. P. 125. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00125>
25. Jang J.H., Lee C.S., Hwang D., Ryu S.H. // *Progr. Lipid Res*. 2012. V. 51. P. 71–81. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2011.12.003>
26. Ammar M., Kassas N., Bader M.F., Vitale N. // *Biochimie*. 2014. V. 107. P. 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2014.07.026>
27. Postila P.A., Róg T. // *Mol. Neurobiol*. 2020. V. 57. P. 910–925. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01775-7>
28. Ball W.B., Neff J.K., Gohil V.M. // *FEBS Letts*. 2018. V. 592. P. 1273–1290. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12887>
29. Oemer G., Koch J., Wohlfarter Y., Alam M.T., Lackner K., Sailer S., Neumann L., Lindner H.H., Watschinger K., Haltmeier M., Werner E.R., Zschocke J., Keller M.A. // *Cell Rep*. 2020. V. 30. P. 4281–4291. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.115>
30. Pointer C.B., Klegeris A. // *Cell. Mol. Neurobiol*. 2017. V. 37. P. 1161–1172. <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0458-9>
31. Sathappa M., Alder N.N. // *Biochim. Biophys. Acta*. 2016. V. 1858. P. 1362–1372. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2016.03.007>
32. Ghio S., Kamp F., Cauchi R., Giese A., Vassallo N. // *Progr. Lipid Res*. 2016. V. 61. P. 73–82. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2015.10.005>
33. Kiebish M.A., Han X., Cheng H., Lunceford A., Clarke C.F., Moon H., Chuang J.H., Seyfried T.N. // *J. Neurochem*. 2008. V. 106. P. 299–312. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05383.x>

34. *Chu C.T., Bayir H., Kagan V.E.* // *Autophagy*. 2014. V. 10. P. 376–378.
<https://doi.org/10.4161/auto.27191>
35. *Petrosillo G., Matera M., Casanova G., Ruggiero F.M., Paradies G.* // *Neurochem. Int.* 2008. V. 53. P. 126–131.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2008.07.001>
36. *Sonnino S., Chigorno V.* // *Biochim. Biophys. Acta*. 2000. V. 1469. P. 63–77.
[https://doi.org/10.1016/s0005-2736\(00\)00210-8](https://doi.org/10.1016/s0005-2736(00)00210-8)
37. *Yu R.K., Tsai Y.T., Ariga T., Yanagisawa M.* // *J. Oleo. Sci.* 2011. V. 60. P. 537–544.
<https://doi.org/10.5650/jos.60.537>
38. *Echten-Deckert G., Herget T.* // *Biochim. Biophys. Acta*. 2006. V. 1758. P. 1978–1994.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2006.06.009>
39. *Mencarelli C., Martinez-Martinez P.* // *Cell. Mol. Life Sci.* 2013. V. 70. P. 181–203.
<https://doi.org/10.1007/s00018-012-1038-x>
40. *Colsch B., Jackson S.N., Dutta S., Woods A.S.* // *ACS Chem. Neurosci.* 2011. V. 2. P. 213–222.
<https://doi.org/10.1021/cn100096h>
41. *Alonso A., Goñi F.M.* // *Annu. Rev. Biophys.* 2018. V. 20. P. 633–654.
<https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-070317-033309>
42. *Posse de Chaves E., Sipione S.* // *FEBS Letts.* 2010. V. 584. P. 1748–1759.
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.12.010>
43. *Bouscary A., Quessada C., René F., Spedding M., Turner B.J., Henriques A., Ngo S.T., Loeffler J.-P.* // *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2021. V. 112. P. 82–91.
<https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.10.008>
44. *Czubowicz K., Jęško H., Wencel P., Lukiw W.J., Strosznajder R.P.* // *Mol. Neurobiol.* 2019. V. 56. P. 5436–5455.
<https://doi.org/10.1007/s12035-018-1448-3>
45. *Kolter T.* // *International Scholarly Research Network. ISRN Biochemistry*. 2012. V. 2012. P. 506160.
<https://doi.org/10.5402/2012/506160>
46. *Sipione S., Monyror J., Galleguillos D., Steinberg N., Kadam V.* // *Front. Neurosci.* 2020. V. 14. P. 1004.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2020.572965>
47. *Skaper S.D., Katoh-Semba R., Varon S.* // *Brain Res.* 1985. V. 55. P. 19–26.
48. *Da Silva J.S., Hasegawa T., Miyagi T., Dotti C.G., Abad-Rodriguez J.* // *Nat. Neurosci.* 2005. V. 8. P. 606–615.
<https://doi.org/10.1038/nn1442>
49. *Mehta N.R., Nguyen T., Bullen J.W., Jr., Griffin J.W., Schnaar R.L.* // *ACS Chem. Neurosci.* 2010. V. 1. P. 215–222.
<https://doi.org/10.1021/cn900029p>
50. *Schnaar R.L.* // *FEBS Letts.* 2010. V. 584. P. 1741–1747.
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.10.011>
51. *Doherty P., Ashton S.V., Skaper S.D., Leon A., Walsh F.S.* // *J. Cell Biol.* 1992. V. 117. P. 1093–1099.
<https://doi.org/10.1083/jcb.117.5.1093>
52. *Pomytkin I., Costa-Nunes J.P., Kasatkin V., Veniaminova E., Demchenko A., Lyundup A., Lesch K.P., Ponomarev E.D., Strekalova T.* // *CNS Neurosci. Ther.* 2018. V. 24. P. 763–774.
<https://doi.org/10.1111/cns.12866>
53. *Nishio M., Fukumoto S., Furukawa K., Ichimura A., Miyazaki H., Kusunoki S., Urano T., Furukawa K.* // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. P. 33368–33378.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M403816200>
54. *Kaucic K., Liu Y., Ladisch S.* // *Methods Enzymol.* 2006. V. 417. P. 168–185.
[https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(06\)17013-5](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(06)17013-5)
55. *Tanaka Y., Waki H., Kon K., Ando S.* // *Neuroreport*. 1997. V. 8. P. 2203–2207.
56. *Ledeer R.W., Wu G.* // *Neurochem. Res.* 2002. V. 27. P. 637–647.
<https://doi.org/10.1023/a:1020224016830>
57. *Allende M.L., Proia R.L.* // *Glycoconjugate J.* 2014. V. 31. P. 613–622.
<https://doi.org/10.1007/s10719-014-9563-5>
58. *Kolter T., Sandhoff K.* // *Biochim. Biophys. Acta*. 2006. V. 1758. P. 2057–2079.
<https://doi.org/10.1007/s10719-014-9563-5>
59. *Dietschy J.M., Turley S.D.* // *J. Lipid Res.* 2004. V. 45. P. 1375–1397.
<https://doi.org/10.1194/jlr.R400004-JLR200>
60. *Takamori S., Holt M., Stenius K., Lemke E.A., Grønborg M., Riedel D., Urlaub H., Schenck S., Brügger B., Ringler P., Müller S.A., Rammner B., Gräter F., Hub J.S., De Groot B.L., Mieskes G., Moriyama Y., Klingauf J., Grubmüller H., Heuser J., Wieland F., Jahn R.* // *Cell*. 2006. V. 127. P. 831–846.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.10.030>
61. *Sooksawate T., Simmonds M.A.* // *Neuropharmacol.* 2001. V. 40. P. 178–184.
[https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(00\)00159-3](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(00)00159-3)
62. *Korade Z., Kenworthy A.* // *Neuropharmacology*. 2008. V. 55. P. 1265–1273.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.02.019>
63. *Eitan E., Petralia R.S., Wang Y.X., Indig F.E., Mattson M.P., Yao P.J.* // *Biol. Open*. 2016. V. 5. P. 1086–1092.
<https://doi.org/10.1242/bio.019422>
64. *Pfrieger F.W., Ungerer N.* // *Progr. Lipid Res.* 2011. V. 50. P. 357–371.
<https://doi.org/10.1016/j.plipres.2011.06.002>
65. *Neuringer M., Anderson G., Connor W.* // *Annu. Rev. Nutr.* 1988. V. 8. P. 517–541.
<https://doi.org/10.1146/annurev.nu.08.070188.002505>
66. *Farooqui A.A.* // *In: Beneficial Effects of Fish Oil on Human Brain*. New York, NY: Springer, 2009. P. 151–187.
https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0543-7_5
67. *Joffre C.* // *In: Feed Your Mind. How Does Nutrition Modulate Brain Function throughout Life?* / Ed. Bosch-Bouju C., Layé S., Pallet V. IntechOpen, 2019.
<https://doi.org/10.5772/intechopen.88232>
68. *Aveldañó M.I.* // *J. Biol. Chem.* 1987. V. 262. P. 1172–1179.
69. *Bazinnet R.P., Layé S.* // *Nat. Rev. Neurosci.* 2014. V. 15. P. 771–785.
<https://doi.org/10.1038/nrn3820>
70. *Rapoport S.I., Ramadan E., Basselin M.* // *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. 2011. V. 96. P. 109–113.
<https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2011.06.003>
71. *Innis S.M.* // *Brain Res.* 2008. V. 1237. P. 35–43.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.08.078>
72. *Su H.-M.* // *J. Nutr. Biochem.* 2010. V. 21. P. 364–373.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.11.003>
73. *Barcelo-Coblijn G., Murphy E.J.* // *Progr. Lipid Res.* 2009. V. 48. P. 355–374.
<https://doi.org/10.1016/j.plipres.2009.07.002>

74. *Lim S.Y., Hoshiba J., Moriguchi T., Salem J.N.* // *Pediatr. Res.* 2005. V. 584. P. 741–748.
<https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000180547.46725.CC>
75. *Moriguchi T., Salem J.N.* // *J. Neurochem.* 2003. V. 872. P. 297–309.
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01966.x>
76. *Ajith T.A.* // *Curr. Clin. Pharmacol.* 2018. V. 13. P. 252–260.
<https://doi.org/10.2174/1574884713666180807145648>
77. *Phillis J.W., Horrocks L.A., Farooqui A.A.* // *Brain Res. Rev.* 2006. V. 52. P. 201–243.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.02.002>
78. *Галкина О.В.* // *Нейрохимия.* 2013. № 2. С. 93–102. [*Galkina O.V.* // *Neurochemical J.* 2013. V. 7. № 2. P. 89–97.]
<https://doi.org/10.7868/S1027813313020027>
79. *Galkina O.* // *Int. J. Neurol. Res.* 2015. V. 1. P. 123–128.
<https://doi.org/10.17554/j.issn.2313-5611.2015.01.26>
80. *Schonfeld P., Reiser G.* // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2013. V. 33. P. 1493–1499.
<https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.128>
81. *Bruce K.D., Zsombok A., Eckel R.H.* // *Front. Endocrinol.* 2017. V. 8. P. 60.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00060>
82. *Le Foll C., Irani B.G., Magnan C., Dunn-Meynell A.A., Levin B.E.* // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009. V. 297. P. R655–R664.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00223.2009>
83. *Waniewski R.A., Martin D.L.* // *J. Neurosci.* 1998. V. 18. P. 5225–5233.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-14-05225.1998>
84. *Speijer D., Manjeri G.R., Szklarczyk R.* // *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2014. V. 369. P. 20130446.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0446>
85. *McPherson P.A., McEneaney J.* // *J. Physiol. Biochem.* 2012. V. 68. P. 141–151.
<https://doi.org/10.1007/s13105-011-0112-4>
86. *Nieweg K., Schaller H., Pfrieger F.W.* // *J. Neurochem.* 2009. V. 109. P. 125–134.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.05917.x>
87. *Göriz C., Mauch D.H., Nägler K., Pfrieger F.W.* // *J. Physiol. Paris.* 2002. V. 96. P. 257–263.
[https://doi.org/10.1016/s0928-4257\(02\)00014-1](https://doi.org/10.1016/s0928-4257(02)00014-1)
88. *Moutinho M., Nunes M.J., Rodrigues E.* // *Exp. Cell Res.* 2017. V. 360. P. 55–60.
<https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.02.034>
89. *de Chaves E.I., Rusinol A.E., Vance D.E., Campenot R.B., Vance J.E.* // *J. Biol. Chem.* 1997. V. 272. P. 30766–30773.
<https://doi.org/10.1074/jbc.272.49.30766>
90. *Moutinho M., Nunes M.J., Correia J., Gama M., Castro-Caldas M., Cedazo-Minguez A., Rodrigues C.M., Björkhem I., Ruas J.L., Rodrigues E.* // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 30928.
<https://doi.org/10.1038/srep30928>
91. *Cartocci V., Servadio M., Trezza V., Pallottini V.* // *J. Cell Physiol.* 2017. V. 232. P. 281–286.
<https://doi.org/10.1002/jcp.25488>
92. *Luo J., Yang H., Song B.L.* // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2020. V. 21. P. 225–245.
<https://doi.org/10.1038/s41580-019-0190-7>
93. *Herman G.E.* // *Human Molecular Genetics.* 2003. V. 12. P. R75–R88.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddg072>
94. *Teixeira V., Maciel P., Costa V.* // *Biochim. Biophys. Acta.* 2021. V. 1866. P. 158820.
<https://doi.org/10.1016/j.bbailip.2020.158820>
95. *Adibhatla R.M., Hatcher J.F.* // *Future Lipidology.* 2007. V. 2. P. 403–422.
<https://doi.org/10.2217/17460875.2.4.403>
96. *Tracey T.J., Kirk S.E., Steyn F.J., Ngo S.T.* // *Seminars in Cell & Developmental Biology.* 2021. V. 112. P. 69–81.
<https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.08.012>

The Role of Lipids in Realization of Specific Functions in the Central Nervous System

O. V. Galkina*, #, O. V. Vetrovoy**, **, and N. D. Eschenko*

#Phone: +7 (812) 328-21-82; e-mail: o.v.galkina@spbu.ru

*Saint-Petersburg State University, Universitetskaya nab. 7/9, St. Petersburg, 199034 Russia

**Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, nab. Makarova 6, St. Petersburg, 199034 Russia

The review article is devoted to the peculiarities of the lipid composition of the brain and the description of the specific functions of lipids in ensuring the activity of the nervous system. Lipids are an extremely heterogeneous group of molecules, which leads to a wide variety of biological functions they perform. The realization of the functions of the central nervous system, including the processes of learning, memory, decision-making, as well as direct and mediated by the endocrine glands regulation of the other organs functions, is achieved by the greatest variety of ways for the release of mediators and neuromodulators, their reception, the emergence and distribution of the action potential. All this, in turn, is determined by the lipid composition of membranes, the presence of certain fatty acids in the lipid composition, as well as lipid metabolism. This review will focus on the role of lipids in neurons.

Keywords: central nervous system, brain, neurons, astrocytes, lipids, lipid metabolism