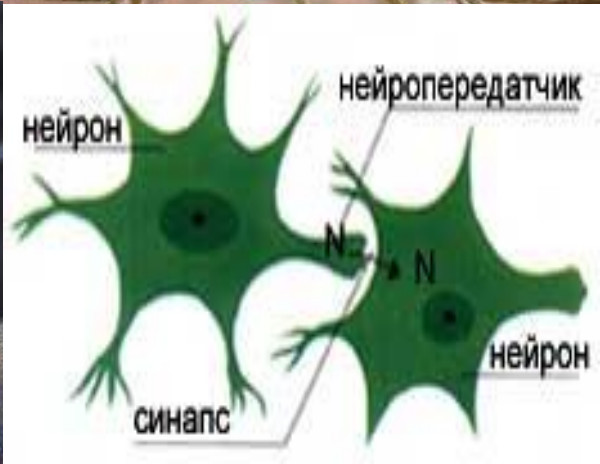
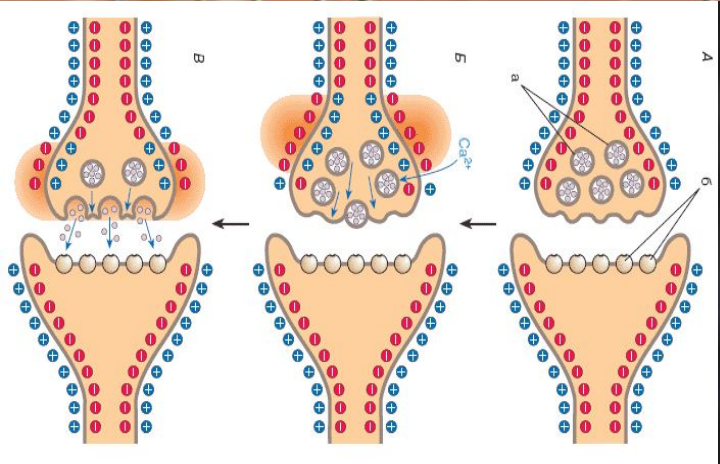
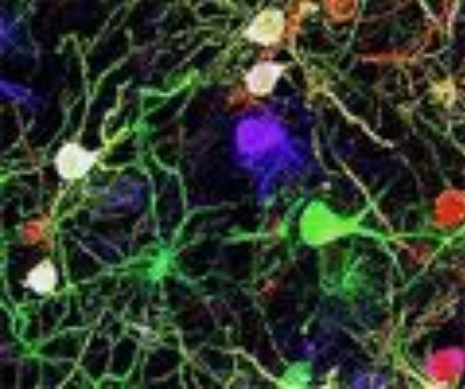


Биохимия нервной ткани

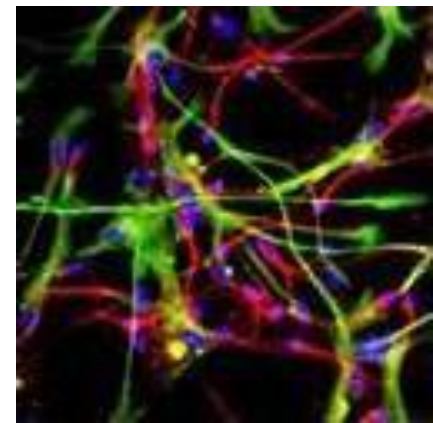
Кафедра медицинской химии
К.м.н. доц. И.В.Соловьёва





Функции нервной ткани

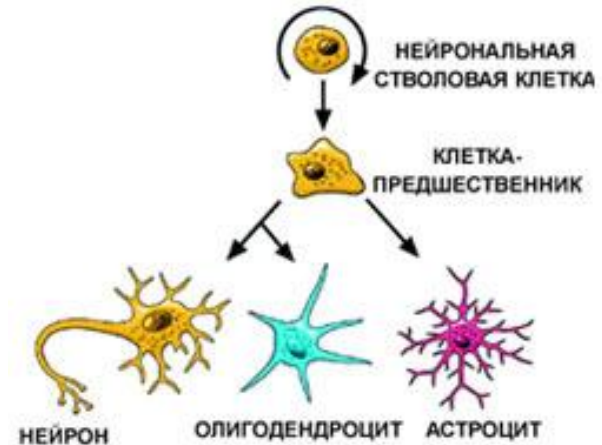
- Генерация электрического сигнала (нервного импульса)
- Проведение нервного импульса
- Запоминание и хранение информации
- Формирование эмоций и поведения
- Мышление



Структура нервных клеток

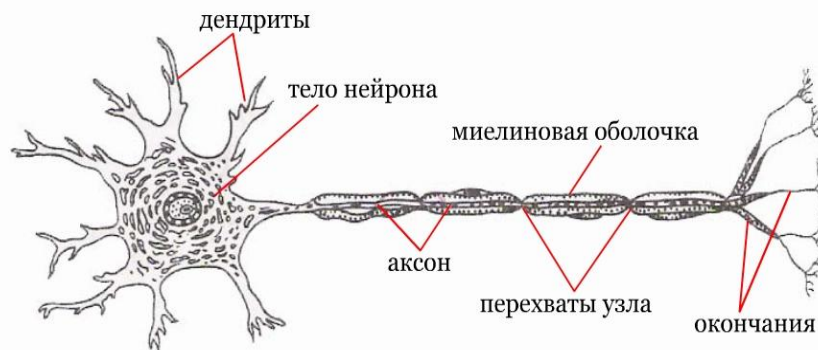
Нервная клетка состоит из:

- тела клетки (сомы)
- отростков (аксонов и дендритов)
- концевых пластинок



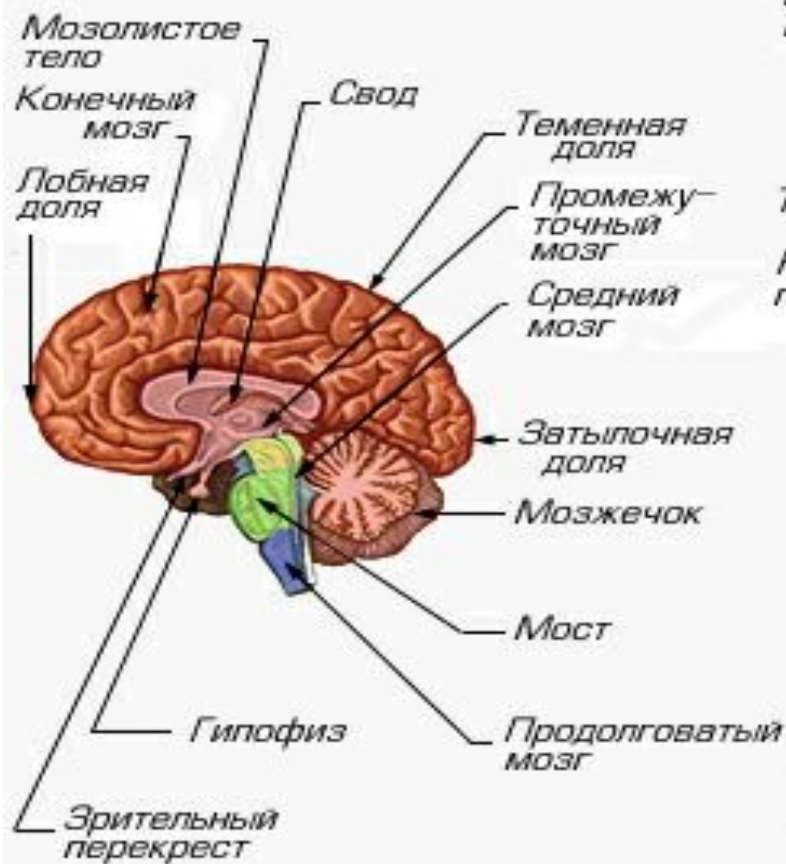
С помощью дендритов нейроны воспринимают, а посредством аксонов передают возбуждение. На периферии аксоны покрыты **шванновскими клетками**, образующими миелиновую оболочку с высокими изолирующими свойствами.

Строение нейрона

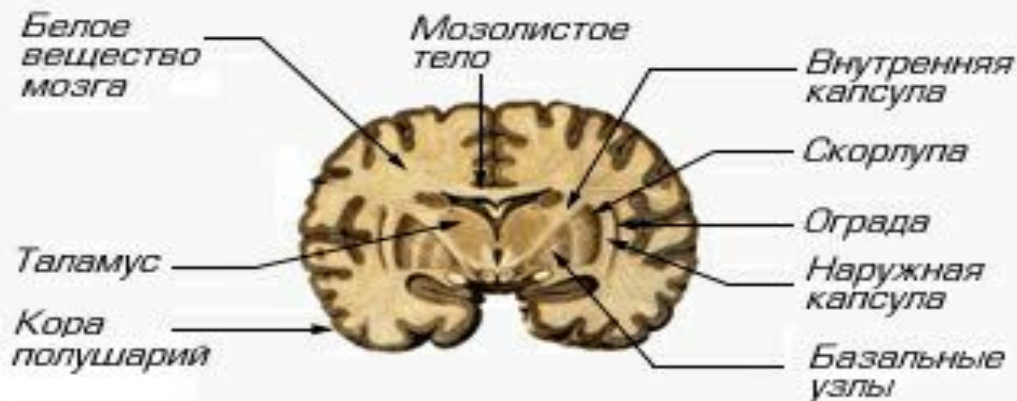


Химический состав мозга

Сагиттальный разрез



Фронтальный разрез

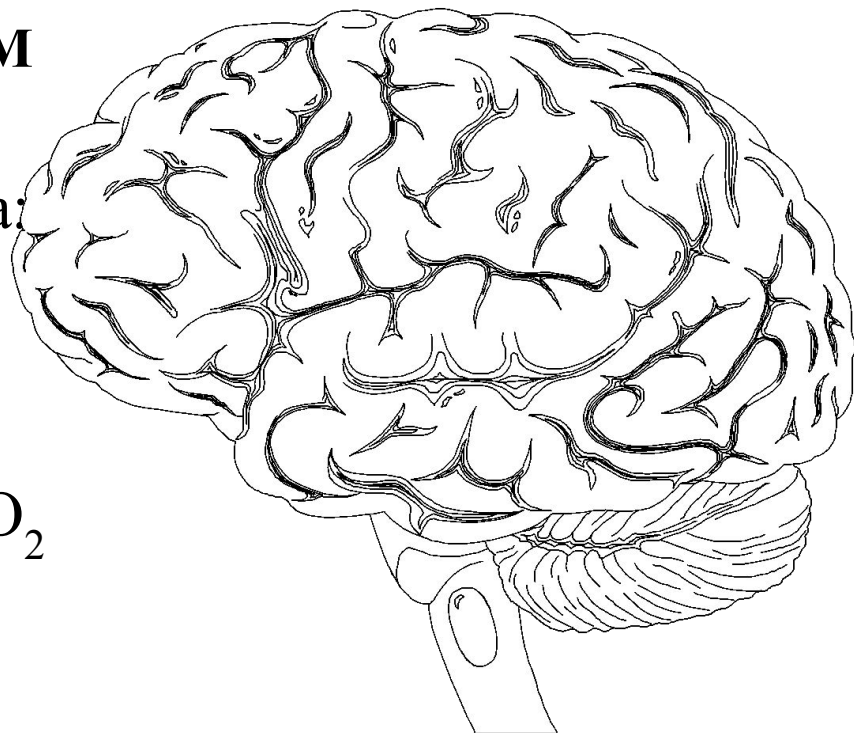


Верхнелатеральная поверхность



ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ГМ

- головной мозг - 2% от массы тела;
- потребляет 25% O_2 в покое от общего потребления его всем организмом;
- наиболее интенсивно расходуют O_2 клетки коры мозга и мозжечка.



- При прекращении доступа O_2 мозг может «просуществовать» немногим более 6 минут за счёт резерва лабильных фосфатов.
- АТФ и креатинфосфат имеют значительное постоянство в ГМ.
- Фосфорные соединения часто обновляются в ГМ.

Серое вещество головного мозга -

тела нейронов.

Белое вещество — аксоны.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТАВА СЕРОГО И БЕЛОГО В-В

Н₂О

-в сером веществе 84%, в белом 70%.

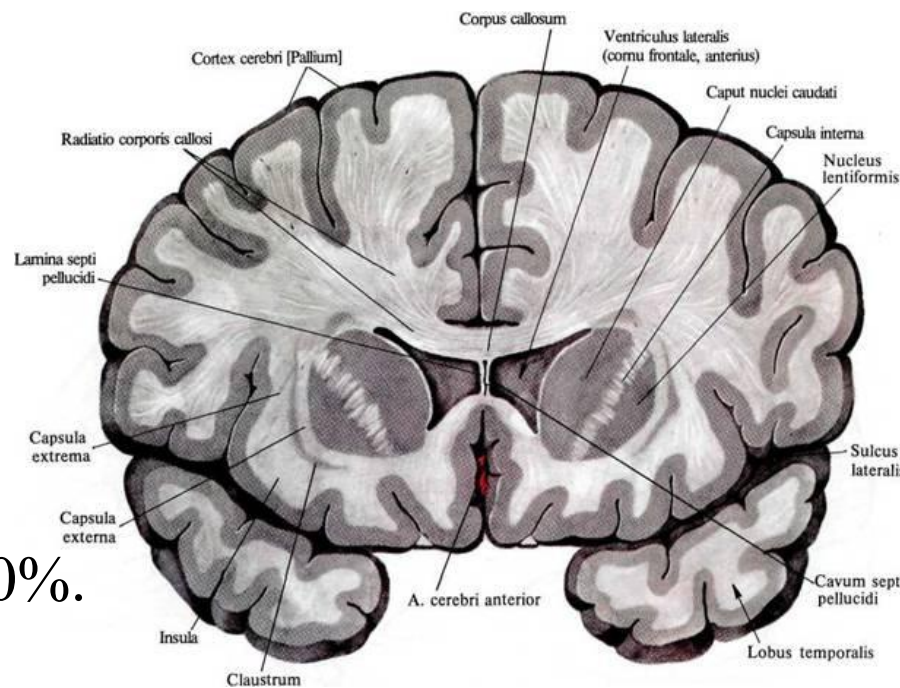
Белки

- 1/2 объёма в сером веществе, в белом 1/3.

Липиды

-больше 1/2 от сухого остатка в белом веществе и 1/3 в сером.

головной мозг



спинной мозг



Белки мозга

40% сухой массы мозга приходится на белки. Более 100 белков выявлено в ткани мозга.

Простые белки

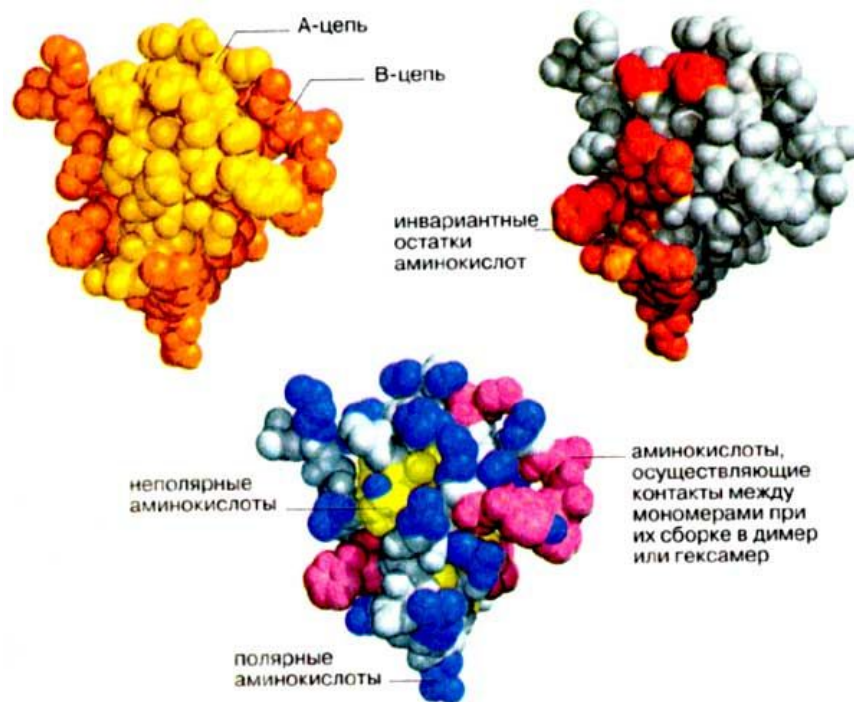
Нейроальбумины (на них 90% от всех белков), нейроглобулины, нейросклеропротеины (в беловом веществе), нейроколлаген, нейроэластины, нейростромины.

Сложные белки

Нуклеопротеины, липопротеины, протеолипиды (липидный компонент преобладает над белковым, сосредоточены в миелине) фосфопротеины, гликопротеины.

В мозговой ткани содержатся в значительном количестве ещё более сложные надмолекулярные образования, такие как липонуклеопротеины, липогликопротеины, липогликонуклеопротеиновые комплексы

- ❑ Ферменты выделенные из ЦНС в кристаллическом виде - ацетилхолинэстераза и креатинфосфокиназа. В ткани мозга присутствуют ЛДГ, альдолаза, МАО и др.
- ❑ До 75% АМК мозга представлены глутаматом, аспартатом и их производными (N-ацетиласпарогиновая, глутамин, глутатион, ГАМК), также в ГМ много таурина и цистатионина.



Глутамин в ГМ:

- быстро синтезируется в глиальных клетках и очень медленно в нейронах
- нейроны могут захватывать глутамин, секретированный глиальными клетками
- образование глутамина – основной путь обезвреживания NH₃ в ткани мозга.

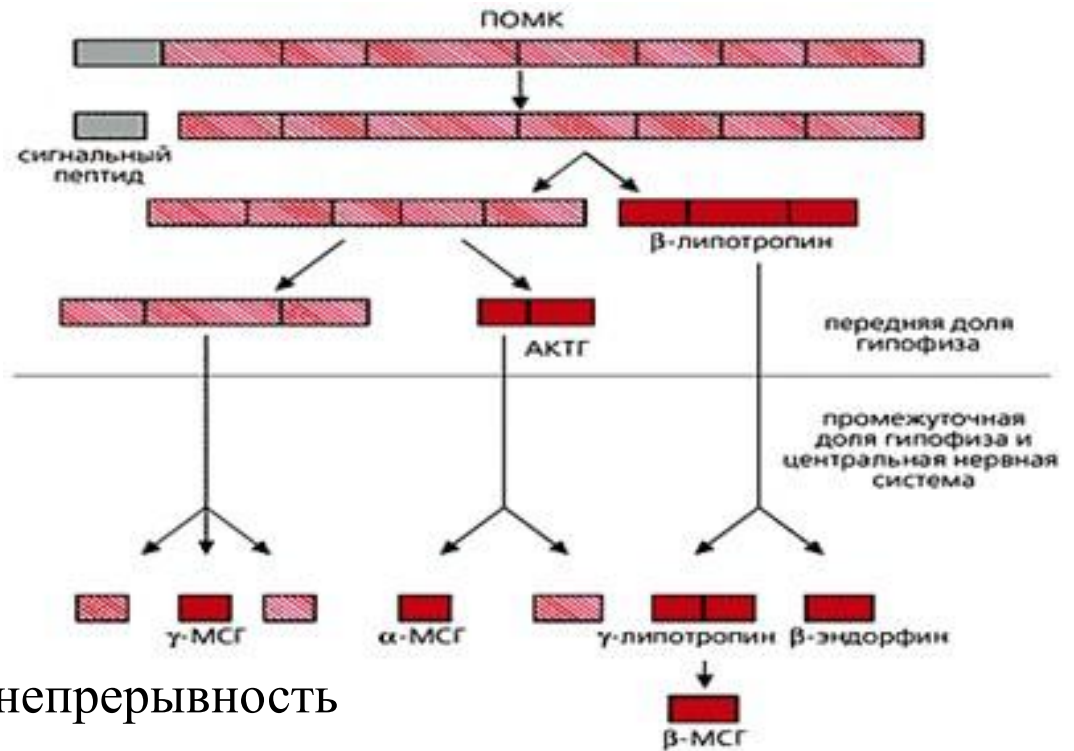
причины повреждающего (нейротоксического) эффекта глутамата:

- увеличение входа Ca²⁺,
- повышение активности NO-синтазы,
- усиление образования активных форм кислорода,
- окисление тиолов,
- ингибирование Na, K – АТФазы,
- выход из синапсом ЛДГ.



Регуляторные пептиды

Схема образования регуляторных пептидов из неактивного белка-предшественника проопиомеланокортина (ПОМК).



- ✓ образуют функциональную непрерывность
- ✓ содержат до 50 аминокислотных остатков.
- ✓ переносят информацию в синапсе, в других зонах непосредственного межклеточного контакта
- ✓ осуществляют дистантную регуляцию.
- ✓ клетки имеют рецепторы для регуляторных пептидов.
- ✓ ничтожная концентрация регуляторных пептидов вызывает мощный эффект

РЕГУЛЯТОРНЫЕ ПЕПТИДЫ - физиологически активные вещества, играющие ведущую роль в регуляции и реализации многих функций организма (вазопрессин, окситоцин, панкреатические пептиды, (глюкагон), нейротензины, кинины, ангиотензины, кальцитонин).

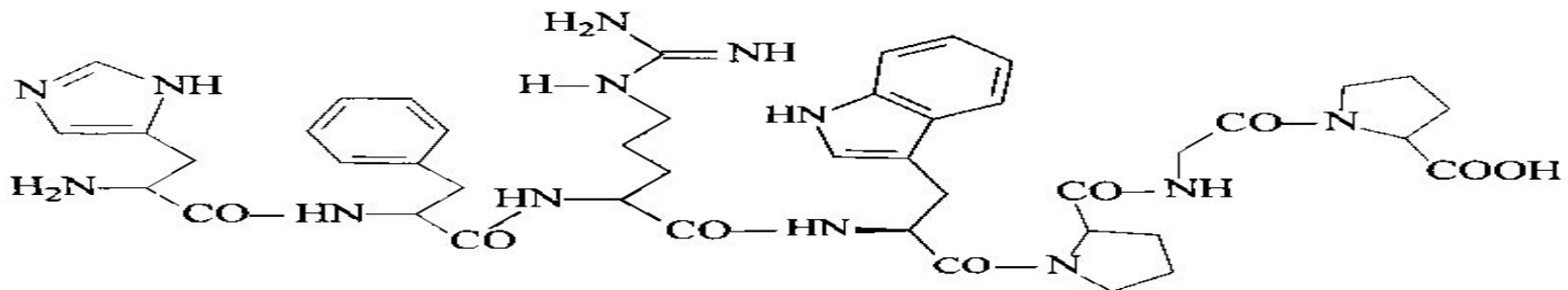
КЛАССИФИКАЦИЯ:

-нейропептиды, к которым относят опиоидные пептиды, или эндогенные опиаты (лей- и метэнкефалины, эндорфины, динарфин и др.), - это вещества, избирательно связывающиеся в структурах мозга и периферических тканях с рецепторами, специфическими для морфина, а также

-многие **вещества, не связывающиеся с рецепторами морфина**, напр. вещество Р, пептид дельтасна, бомбезин;

-гипоталамические нейрогормоны, регулирующие выброс в кровоток гипофизарных гормонов.

-периферические пептиды - брадикинин, ангиотензины, вазоинтестинальный пептид (ВИП), Холецистокинин и др., пептидные гормоны окситоцин и вазопрессин.



Опиоидные регуляторные пептиды.

Опиоидные пептиды:

-Опиум - субстанция, выделенная из мака, обладает анальгетическим и эйфорическим эффектом

-Основное действующее начало опиума- морфин. Эффекты морфина:

- Обезболивающие* эффекты морфина осуществляются через задние рога спинного мозга;
- эйфорическое влияние* – гипоталамус;
- засыпание* связано с общим торможением стволовых структур

Виды опиоидных пептидов:

1) эндоморфины (4 ак)

2) энкефалины (5 ак)

3) динорфины (8 и более ак)

4) эндорфины (10 и более ак):

α-эндорфин – стимулятор эмоционального поведения и двигательной активности. Опиоидная активность мало выражена.

β-эндорфин – опиоид, анальгезия, ретроградная амнезия.

γ-эндорфин – нейролептик, опиоидные свойства мало выражены.

Опиоидные пептиды влияют на 3 вида рецепторов(мю-, дельта-, каппа).

Механизм действия опиоидных пептидов:

- вызывают очень сильное пресинаптическое торможение и могут привести к полному обезболиванию, но анальгетический эффект носит временный характер, т.к. проводящий боль нейрон быстро «нарабатывает» дополнительное количество аденилатциклазы. С каждым разом активность аденилатциклазы растет, что требует увеличения вводимой для достижения анальгезии (привыкание)

- При попытке отказа от морфина кол-во цАМФ в пресинаптическом окончании может оказаться выше нормы. Это приводит к более интенсивной передаче боли. В таком случае можно говорить о зависимости, которая проявляется в абстинентном синдроме (депрессия, боли) чтоб снять боль надо вводить морфин, возникает замкнутый круг. Привыкание формируется очень быстро (3-5 применений).

Функции опиоидных пептидов:

- 1) Блокировка сигналов о боли
- 2) Общее тормозное действие на ЦНС
- 3) Эйфорические состояния
- 4) Контролируют функции всех систем органов (дыхательная, сердечно-сосудистая, пищеварительная, половая, иммунная, выделительная)
- 5) Снимают тревожность

Углеводы

Количество углеводов и продуктов их метаболизма в ткани мозга мало:

1. резервные углеводы - гликоген (0,1 %)
2. глюкоза (1 -4мкмоль/л)
3. гексозофосфаты
4. триозофосфаты
5. ПВК
6. молочная кислота.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА:

- ткань мозга бедна углеводами (гликоген, глюкоза)
- 100-120 гр. глюкозы в сутки используется в ткани мозга.
- 90% глюкозы в ткани мозга окисляется до CO_2 , H_2O , энергии.
- есть пентозный цикл и гликолиз.
- распад гликогена идёт путём фосфоролиза с участием цАМФ.

Кетоновые тела как энергетический субстрат используются мозгом лишь при голодании и длительной работе. Метаболизм мозга за счёт резерва углеводов долго продержаться не может, так как содержание гликогена здесь невелико (0,1%). С этим связано развитие комы при избыточном введении инсулина. В ткани мозга активны ГК, ФФК.

Липиды

ЛИПИДОВ в сером веществе - 25%, в белом веществе - 50%.

Классы липидов нервной ткани:

1. ФОСФОЛИПИДЫ (до 50%) - ЛЕЦИТИН.
2. ГЛИКОЛИПИДЫ - ЦЕРЕБРОЗИДЫ, ГАНГЛИОЗИДЫ.
3. ВЖК - в основном непредельные, содержащие по 4 - 5 двойных связей.
4. Холестерин (25%) в свободном виде. Мозг даже называют депо холестерина.
5. Нейтральные жиры - в незначительном количестве в ГМ, но в большом количестве в периферических нервах.

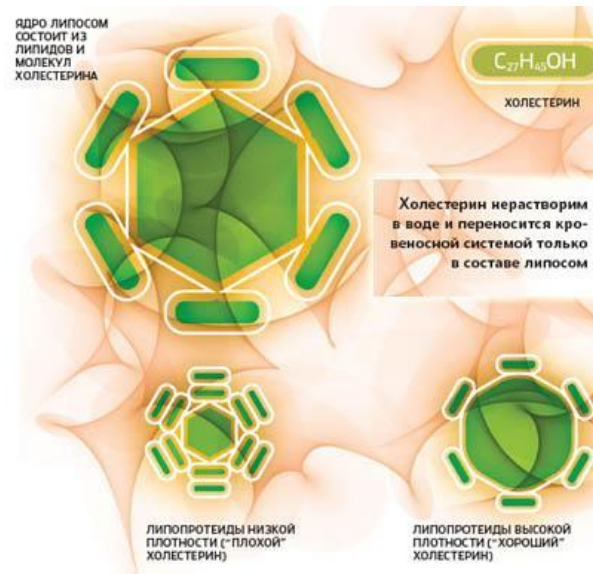
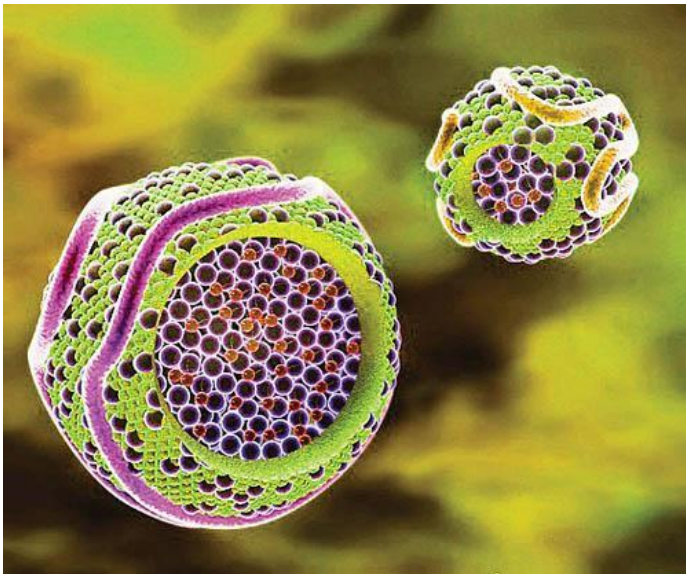
Находятся в клеточных и субклеточных мембранах нейронов и в миелиновых оболочках.

На фосфолипиды приходится 60% от всех липидов в сером веществе и 40% в белом веществе. В белом веществе холестерина, сфингомиелинов, цереброзидов больше, чем в сером веществе.

В мозговой ткани обнаружены ганглиозиды и немного нейтрального жира. В миелиновой оболочке 70-80% липидов и 20-30% белков.

Основной фосфолипид - фосфатидилэтаноламины. Основной галактолипид – цереброзиды. Содержание сфингомиелинов невелико в ГМ и выше в миелине периферических нервов. Скорость обновления липидов низкое, медленно протекает механизм холестерина, цереброзидов, фосфатидилэтаноламинов, сфингомиелинов.

25 г холестерина в головном мозге взрослого, 2 г у новорождённого. Холестерин синтезируется в период роста, скорость процесса с возрастом падает. Основная масса холестерина у взрослых неэстерифицирована, эфиры обнаруживаются лишь в участках активной миелинизации. Быстро обновляются фосфатидилхолин и фосфатидилинозитиды. Они синтезируются в мозге из жирных кислот и глюкозы. Синтез цереброзидов и сульфатидов протекает в развивающемся мозге наиболее интенсивно в период миелинизации. До 90% цереброзидов находится в миелиновых оболочках, ганглиозиды – компоненты нейронов. В нейронах много фосфолипидов в миелиновых оболочках сфингомиелина. Отсутствие тимусных гормонов приводит к значительным сдвигам количества и спектра липидов головного мозга, при этом повышается ПОЛ.

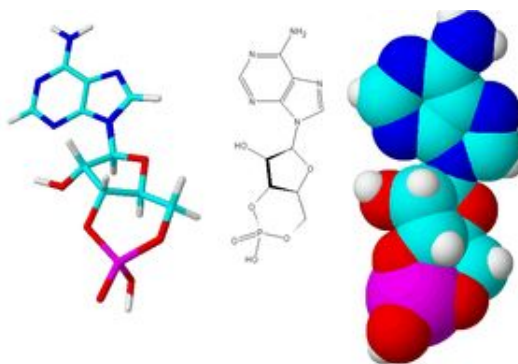


Белки миелиновой оболочки

- ❑ *Основной белок (30% от общего белка миелина). Если заблокировать этот белок то воспалительный процесс в мозге, демиелинизация и паралич конечностей.*
- ❑ *Протеолипидная белковая фракция.*
- ❑ *Кислый протеолипид. В миелине обнаруживается цАМФ-зависимая киназа, которая фосфорилирует белок миелина, и фосфодиэстераза, гидролизующая цАМФ. Период полужизни миелина – 1 месяц.*
- ❑ *Миелин – изолятор, обеспечивает в 6-ть раз более быстрый перенос нервного импульса, чем в немиелинизированных волокнах. В миелиновой оболочке отношение холестерин : фосфолипиды : галактолипиды составляет 4 : 3 : 2.*

Циклические нуклеотиды

участвуют в синаптической передаче нервного импульса. Много цАМФ и цГМФ в головном мозге.



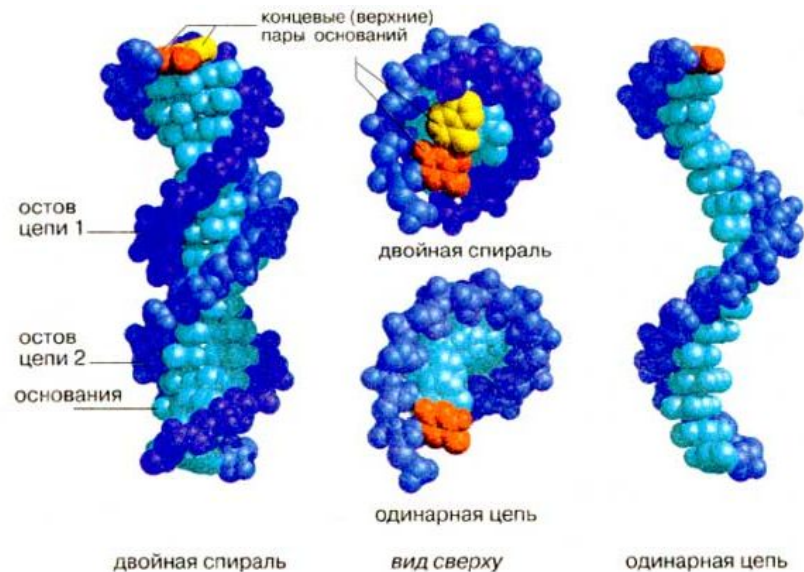
Минеральные вещества

Фосфора в белом веществе больше, чем в сером. В ткани мозга дефицит анионов. Он покрывается за счёт липидов. Участие липидов в ионном балансе одна из их функций в деятельности ГОЛОВНОГО МОЗГА.



Нуклеиновые кислоты

- ДНК не синтезируется
- Содержание и скорость синтеза РНК большая
- *Пиримидиновые* нуклеотиды **поступают из крови** через гематоэнцефалический барьер
- *Пуриновые* нуклеотиды **синтезируются** в нервной ткани
- Циклические нуклеотиды (цАМФ, цГМФ) содержатся в нервной ткани в большом количестве



Энергетический обмен головного мозга

Источник АТФ

- **Только (!) аэробный распад глюкозы**
- **Аэробная продукция АТФ может быть активирована лишь в очень небольшой степени, поскольку активность изоцитратдегидрогеназы в базальных условиях близка к максимуму**
- **Жирные кислоты не проникают через гематоэнцефалический барьер**
- **Анаэробный гликолиз практически не способен к активации**
- **Аминокислоты не могут служить источником энергии для синтеза АТФ (АТР), поскольку в нейронах отсутствует глюконеогенез.**
- **Даже непродолжительная гипоксия вызывает необратимые нарушения в нейронах**

В клетках головного мозга практически единственным источником энергии, который должен поступать постоянно, является **глюкоза**. Только при продолжительном голодании клетки начинают использовать **дополнительный источник энергии — кетоновые тела**.

Особенность обмена углеводов и энергообмена

Потребление глюкозы

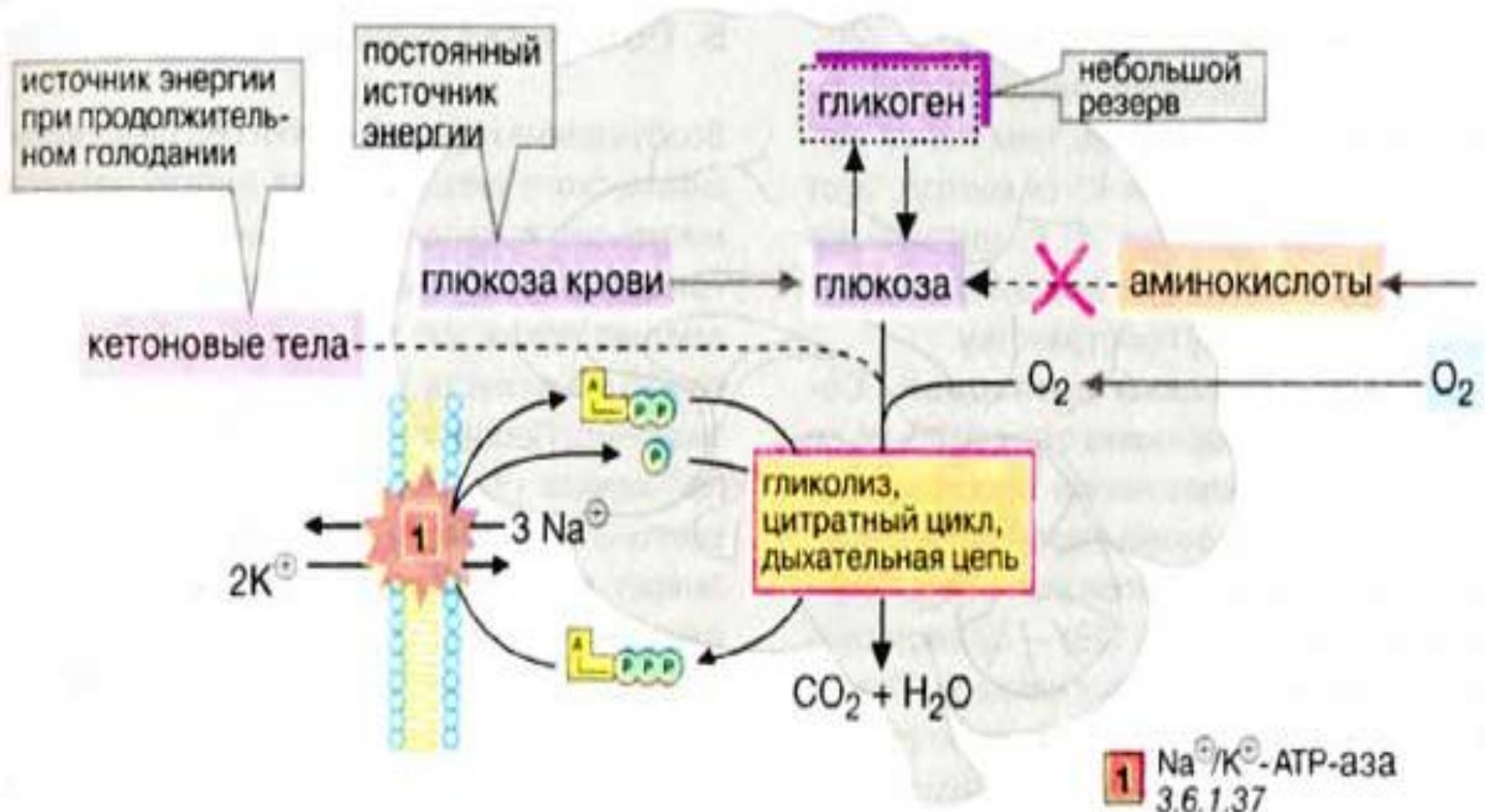
- Гексокиназа имеет очень низкое значение K_m и очень высокое – V_{max} .

Резерв углеводов

- Содержание гликогена около 0,1% от массы сухого вещества

Гормональная регуляция обмена углеводов

- В ЦНС не регулируется инсулином, потому что инсулин не проникает через гематоэнцефалический барьер
- Все глюкозные транспортеры в клетках ЦНС – инсулин-независимые
- Инсулин может непосредственно влиять на обмен веществ в периферических нервах

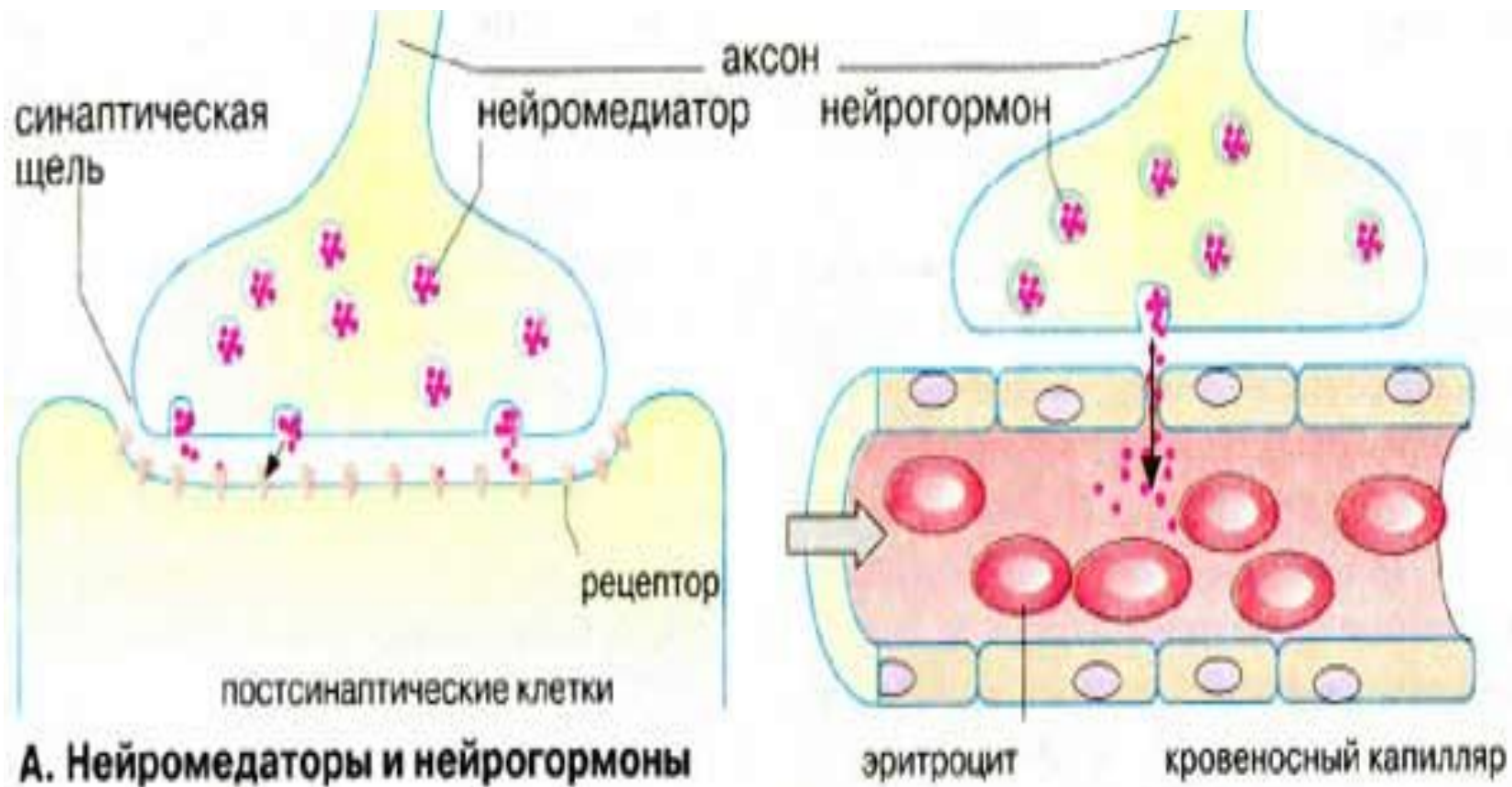


Б. Энергетический обмен в головном мозге

медиаторы



нервной системы

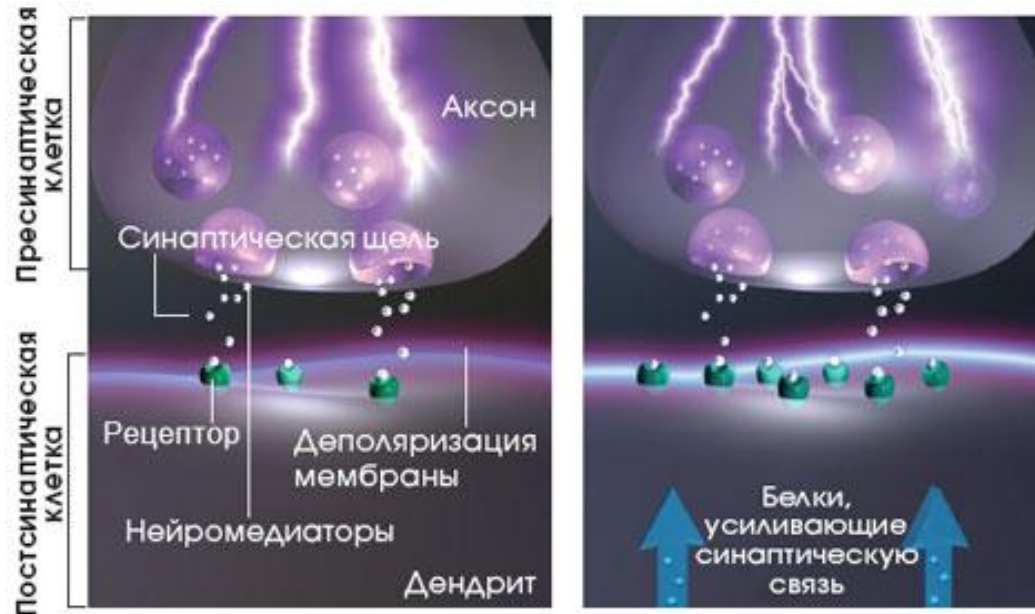


Нейромедиаторы и нейрогормоны

Нервные клетки управляют функциями организма с помощью химических сигнальных веществ, нейромедиаторов и нейрогормонов.

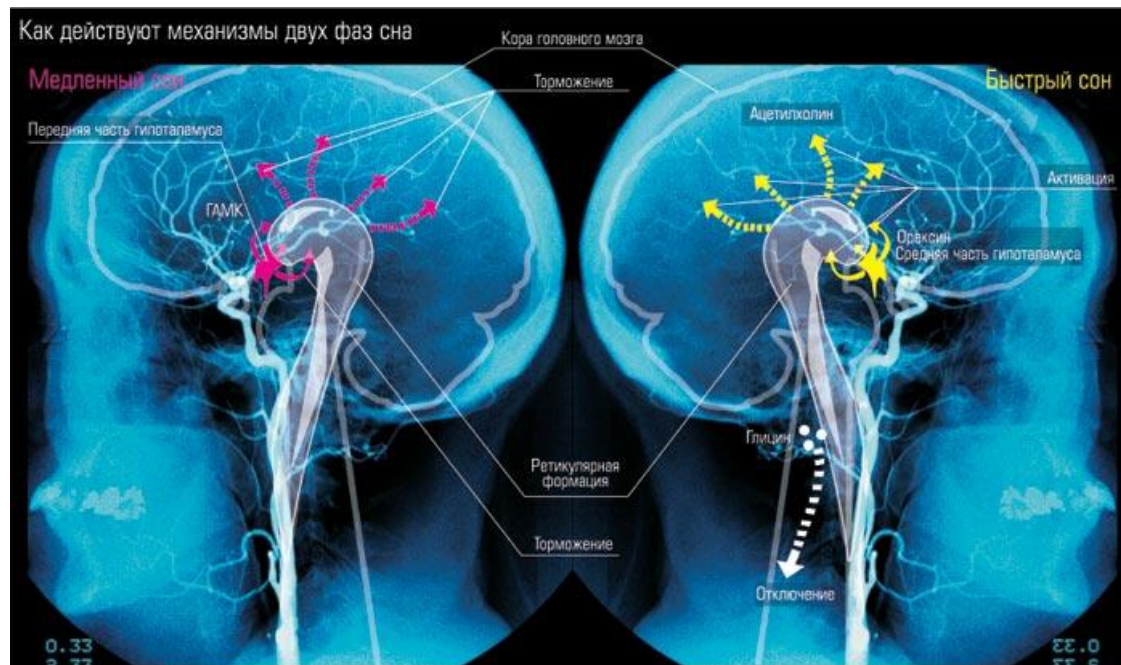
❖ **Нейромедиаторы** — короткоживущие вещества локального действия; они выделяются в синаптическую щель и передают сигнал соседним клеткам.

❖ **Нейрогормоны** — долгоживущие вещества дальнего действия, поступающие в кровь. Однако граница между двумя группами достаточно условная, поскольку большинство медиаторов одновременно действует как гормоны.

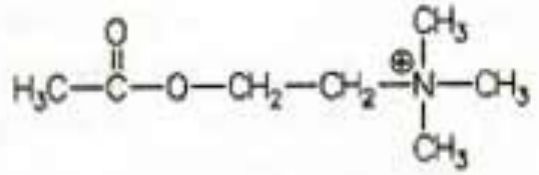
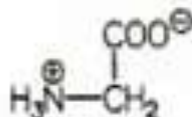


Критерии, по которым вещество может быть отнесено к медиаторам.

- ❑ В нервных волокнах есть ферменты, необходимые для синтеза медиатора
- ❑ При раздражении нерва вещество должно выделяться и реагировать со специальным рецептором и вызывать биологическую реакцию.
- ❑ Должны существовать механизмы, прекращающие действие медиатора.



Ацетил-холин



Аминокислоты:

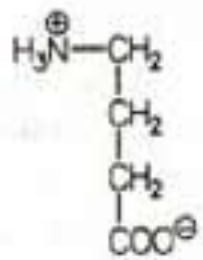
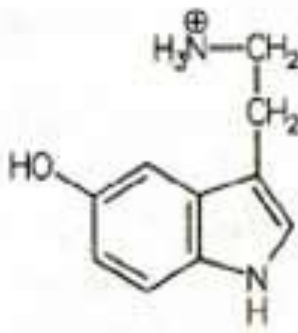
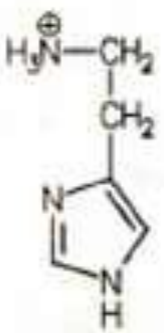
глутамат
глицин
аспаратат
дофа

глицин

ацетилхолин

Биогенные амины:

γ-аминомасляная кислота (GABA)
дофамин
норадреналин
адреналин
серотонин
гистамин



гистамин

серотонин

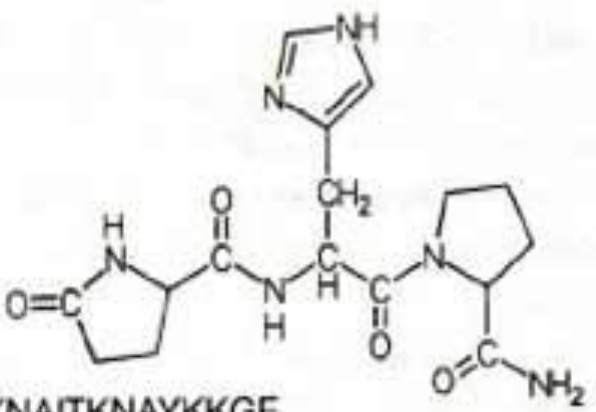
GABA

Производные пурина:

АТФ
АДФ
АМР
аденозин

Пептиды:

тиролиберин (TRH)	<GHP-NH ₂
гонадолиберин (GnRH)	<GHWSYGLRPG-NH ₂
вещество Р	RPKPQQFFGLM
соматостатин	AGCKNFFWKTFTSC
ангиотензин II	DRVYIHPF
холецистокинин (ССК-4)	WMDF-NH ₂
Met- и Leu-энкефалины	YGGFM и YGGFL
β-эндорфин	YGGFMTSEKSQLVTLFKNAITKNAYKKGE
и многие др.	



тиролиберин

Б. Химическое строение

Химическое строение

По химическим свойствам нейромедиаторы подразделяются на несколько групп. В таблице на схеме приведены наиболее важные представители нейромедиаторов — более чем 50 соединений.

Наиболее известным и часто встречающимся нейромедиатором является **ацетилхолин**, сложный эфир холина и уксусной кислоты. К нейромедиаторам относятся некоторые **аминокислоты**, а также **биогенные амины**, образующиеся при декарбоксилировании аминокислот. Известные нейромедиаторы пуринового ряда — производные аденина. Самую большую группу образуют **пептиды** и **белки**. Небольшие пептиды часто несут на N-конце остаток глутаминовой кислоты в виде циклического пироглутамата (5-оксопролин; однобуквенный код: <G). На C-конце у небольших пептидов часто вместо карбоксильной группы стоит амидная группа (-NH₂). За счет такой модификации нейропептиды лучше защищены от неспецифического расщепления пептидазами. Эта группа включает также крупные **нейробелки**.

Ацетилхолин – сложный эфир уксусной кислоты и холина.

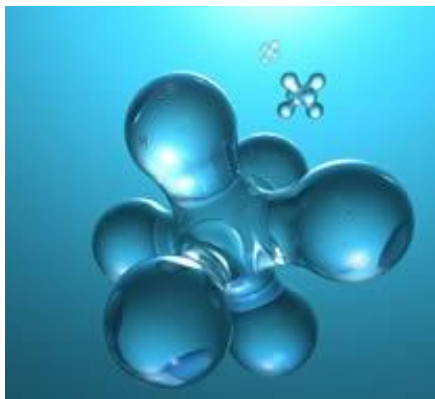
Деполаризация мембраны синаптических окончаний вызывает быстрый ток ионов кальция в клетку. Для выброса содержимого одного пузырька надо 4 иона Ca^{2+} . Ацетилхолин взаимодействует с белком-хеморецептором постсинаптической мембраны.

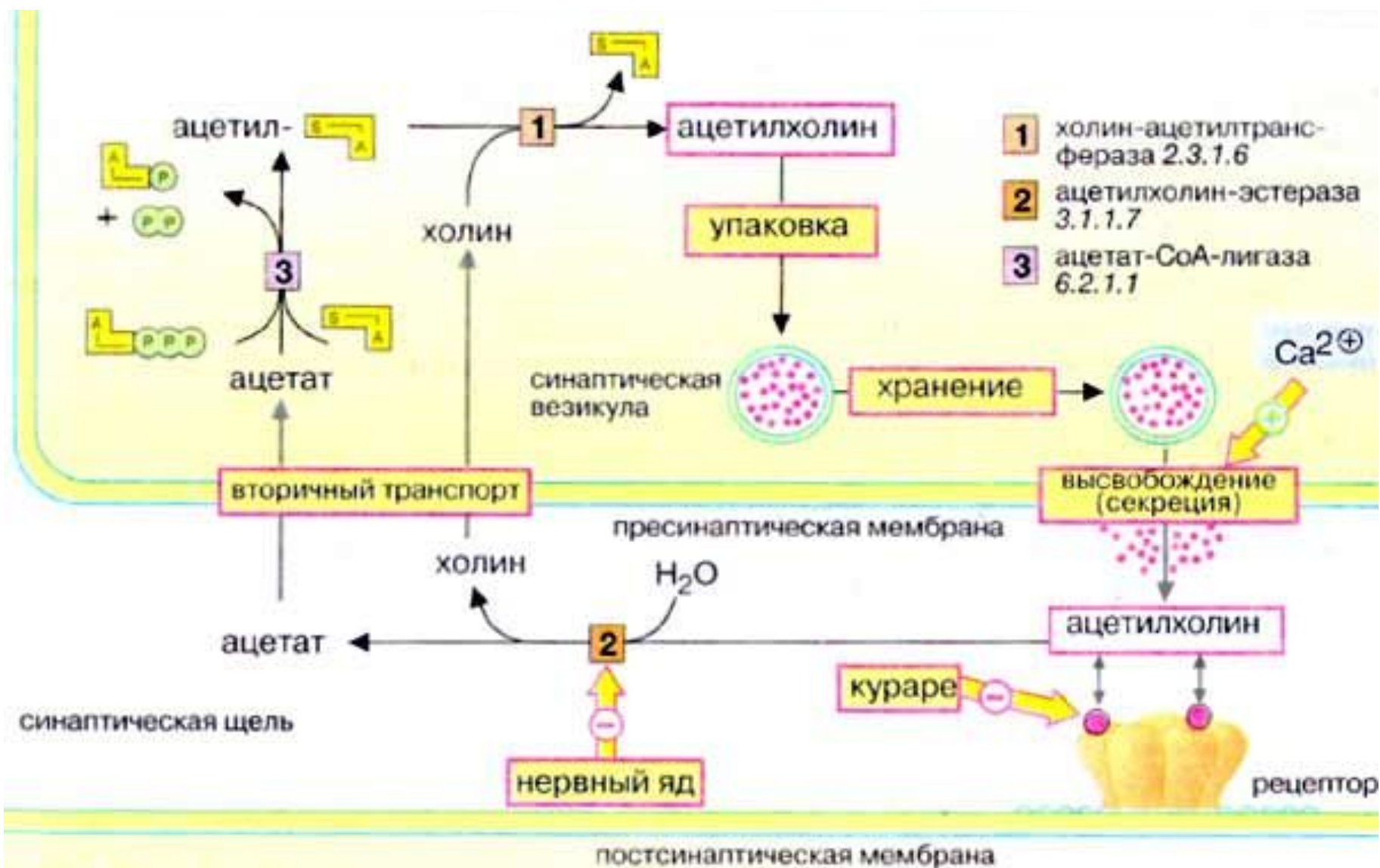
Изменяется проницаемость мембраны – увеличивается её пропускная способность для ионов натрия.

Инактивация ацетилхолина в холинэргических синапсах:



1) Активный транспорт ацетилхолина в нейрон, где он накапливается для последующего повторного использования.





В. Метаболизм ацетилхолина

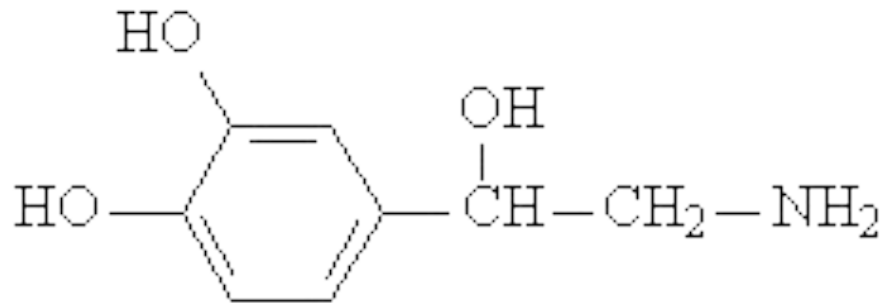
Норадреналин действует на адренэргические рецепторы.

Повышение цАМФ приводит к фосфорилированию белков постсинаптической мембраны

Ферменты синтеза катехоламинов образуются в теле нейронов и с аксоплазматическим током транспортируются в окончания нервов.

Инактивация

1. МАО инактивирует норадреналин, дофамин, серотонин в пресинаптической мембране.
2. Норадреналин вторично поглощается симпатическими нервами



Дофамин, серотонин, ГАМК.

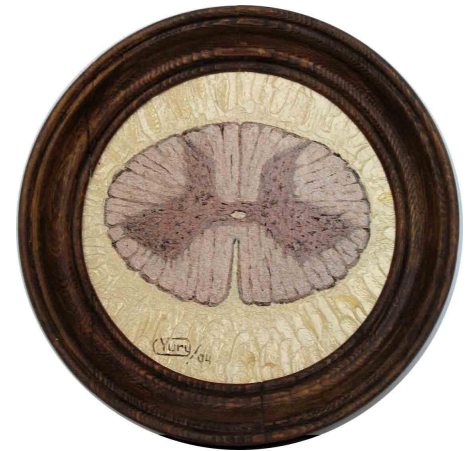


Депрессия связана с недостатком катехоламинов. Нарушение обмена серотонина может быть причиной возникновения психических заболеваний. Острый стресс приводит к снижению серотонина в синаптической щели. При болезни Паркинсона в полосатом теле мозга снижено содержание дофамина.

ГАМК – медиатор торможения. При недостатке ГАМК у детей после рождения возникают судороги.

Резерпин ингибирует депонирование катехоламинов в синаптических пузырьках. Применяется для снижения артериального давления, при лечении шизофрении.

Аминазин и галоперидол блокируют дофаминовые рецепторы. При шизофрении усилена дофаминэргическая импульсация и эти лекарства целесообразны.



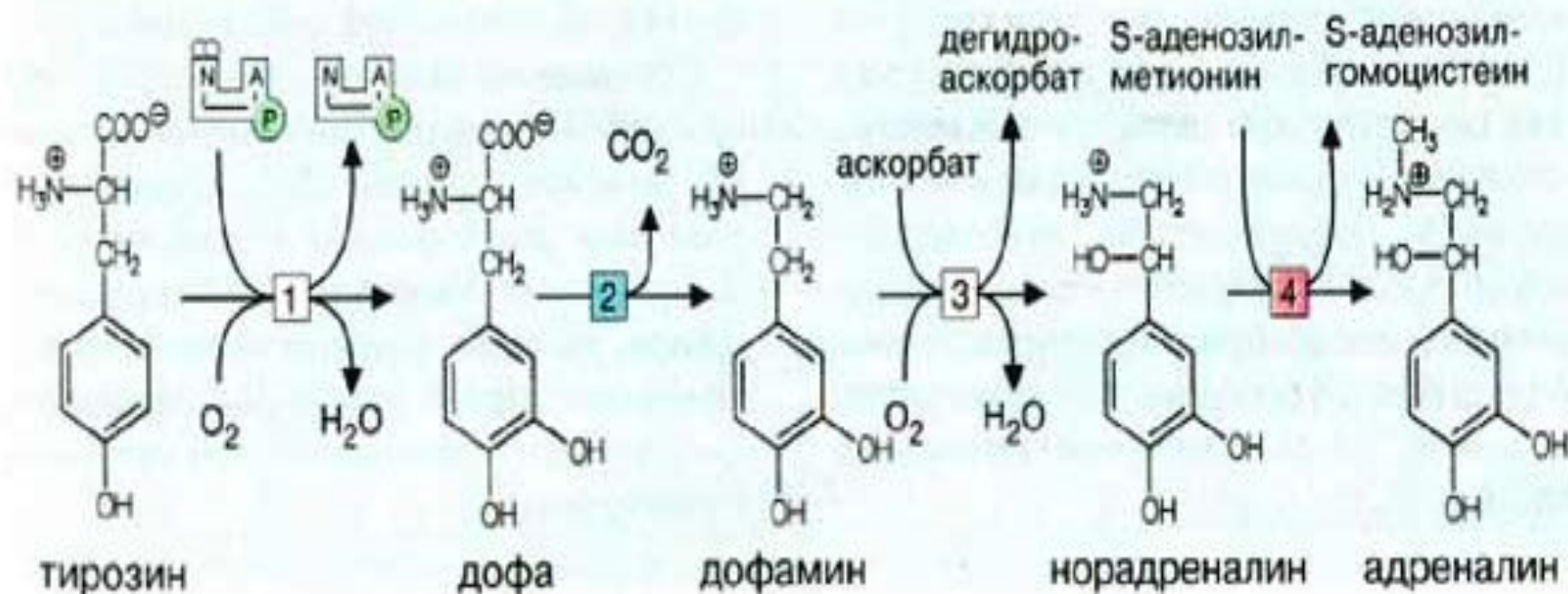
Глицин – медиатор торможения, подобный ГАМК.

Функционирует в синапсах спинного мозга. Стрихнин, апамин (компонент пчелиного яда) связываются с глициновыми рецепторами, вытесняя глицин. При передозировке стрихнина судороги.

НАД нейротропен, применяется при лечении психозов. НАД специфически взаимодействует с ГАМК – бензодиазепиновым рецепторным комплексом синаптических мембран.

Нейротрубочки и нейрофиламенты – основные цитоплазматические органеллы аксона. Нейротрубочки состоят из глобулярного гликопротеида тубулина. ГТФ инициирует активацию белка. Микрофиламенты – тонкие цитоплазматические белковые нити. Особенность химического состава и мозга – присутствие в нём 2-х сильнокислых белков: S-100 содержится в глие изменение его свойств нарушает структуру нейронов и проведение нервных импульсов. Белок 14-3-2 в сером веществе содержится, перемещается из тела клетки системой медленного транспорта.

- 1 тирозин-3-монооксигеназа [Fe^{2+} , THB] 1.14.16.2 3 дофамин- β -монооксигеназа [Cu] 1.14.17.1
 2 декарбоксилаза ароматических-L-аминокислот (дофа-декарбоксилаза) [PLP] 4.1.1.28 4 фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза 2.1.1.28



В. Биосинтез катехоламинов