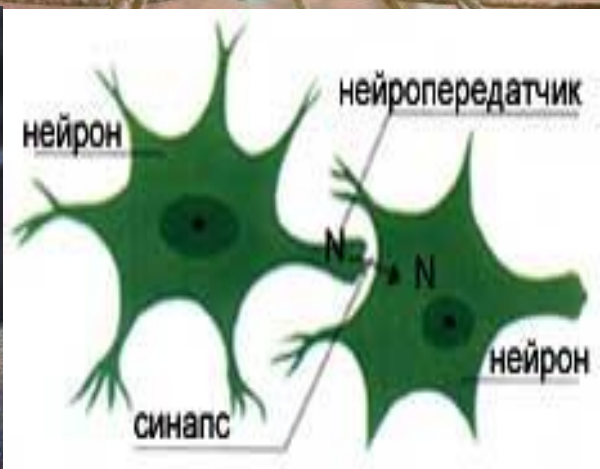
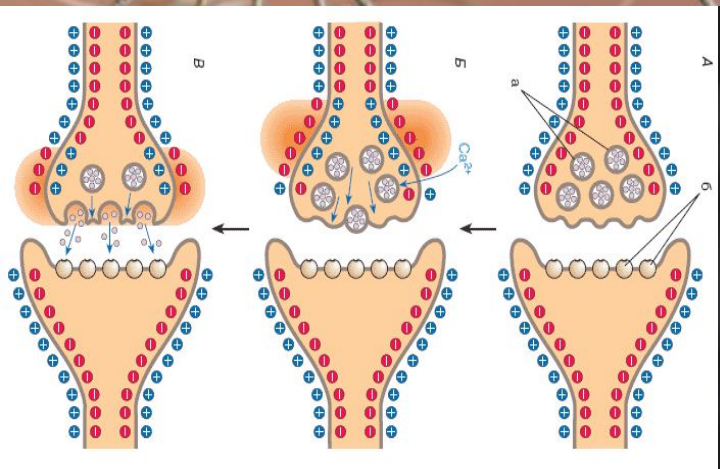
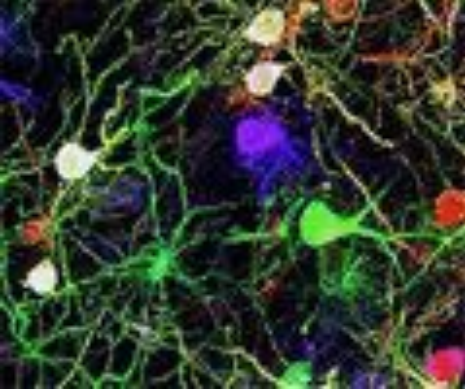


# Биохимия нервной ткани

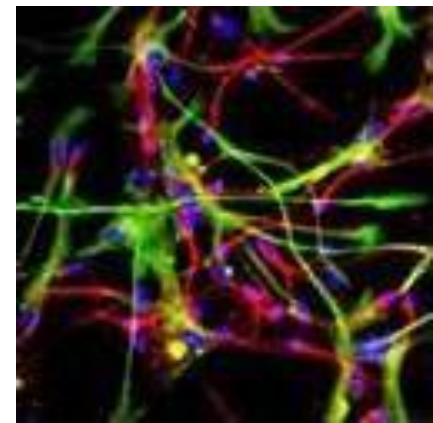
Кафедра медицинской химии  
К.м.н. доц. И.В.Соловьёва





## Функции нервной ткани

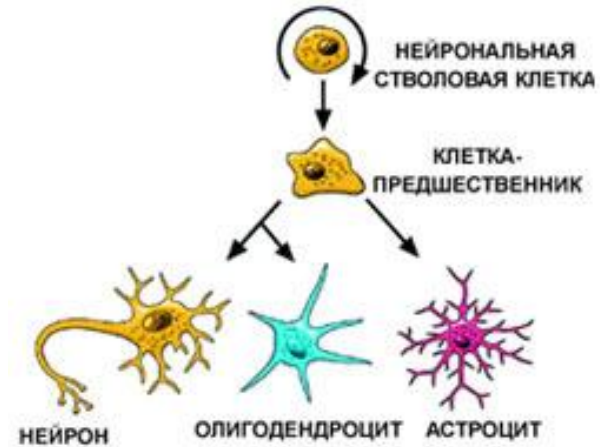
- Генерация электрического сигнала (нервного импульса)
- Проведение нервного импульса
- Запоминание и хранение информации
- Формирование эмоций и поведения
- Мышление



# Структура нервных клеток

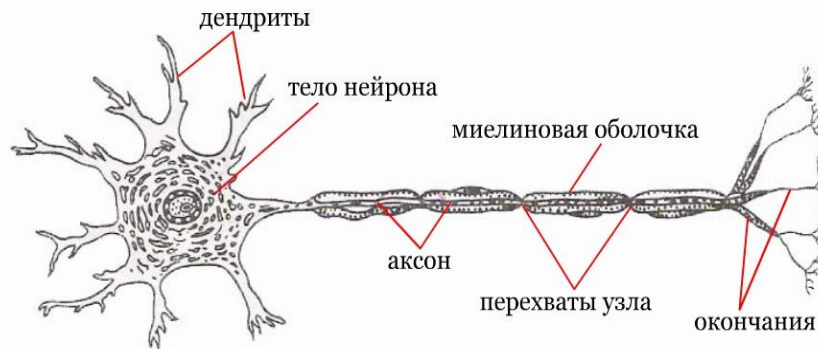
Нервная клетка состоит из:

- 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

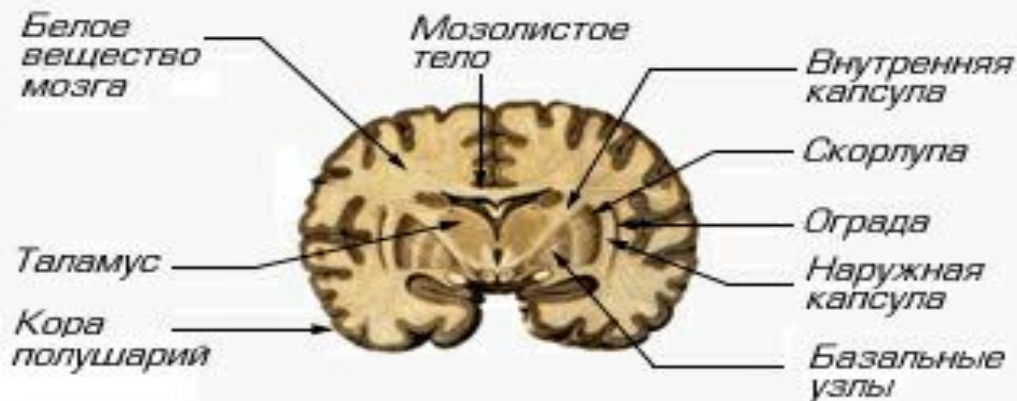


# Химический состав мозга

Сагиттальный разрез



Фронтальный разрез

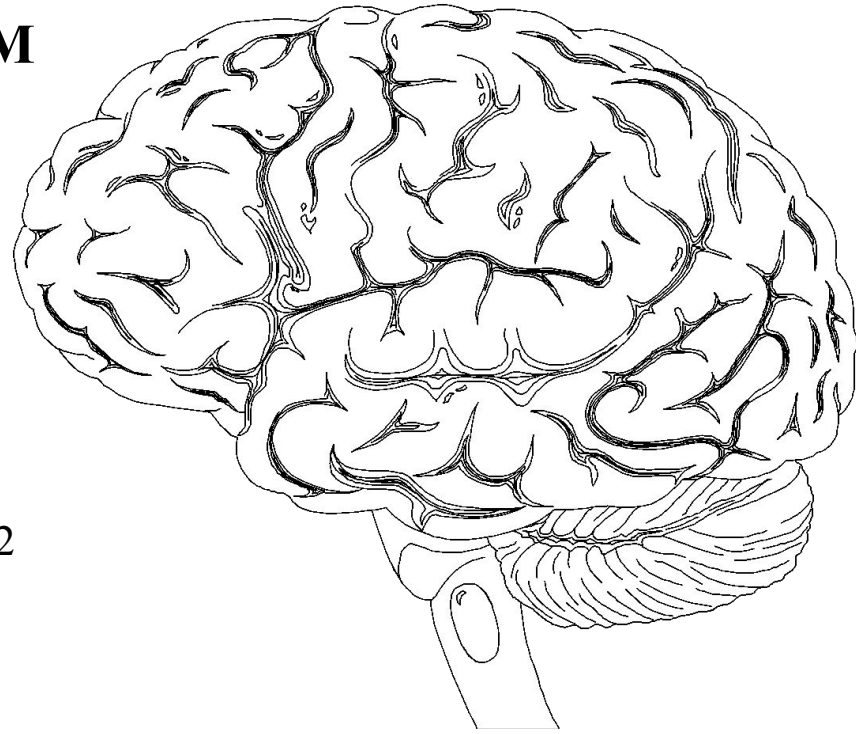


Верхнелатеральная поверхность



## 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

### Н<sub>2</sub>О

- в сером веществе 84%, в белом 70%.

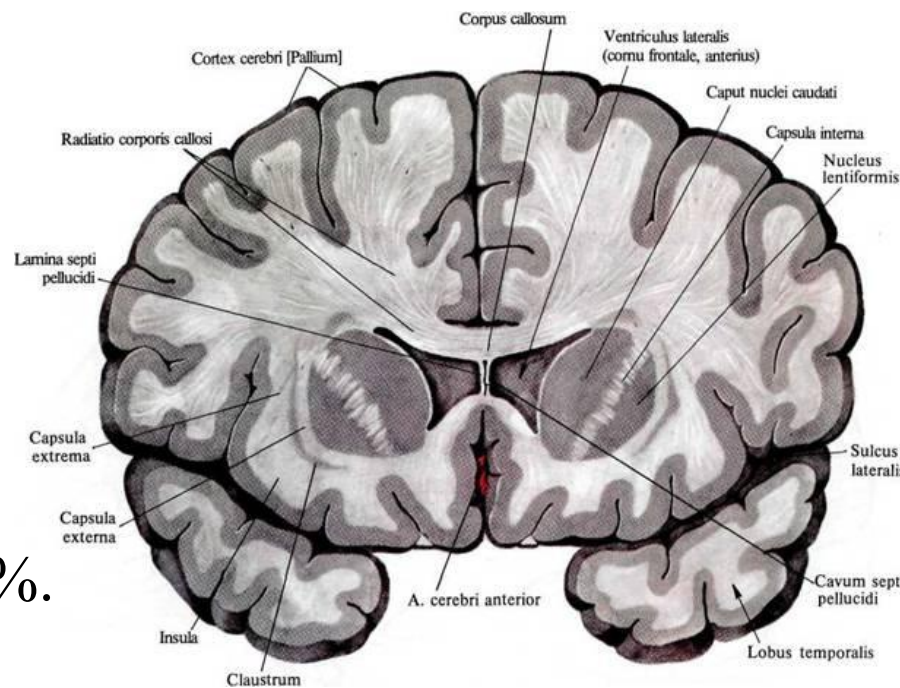
### Белки

- 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

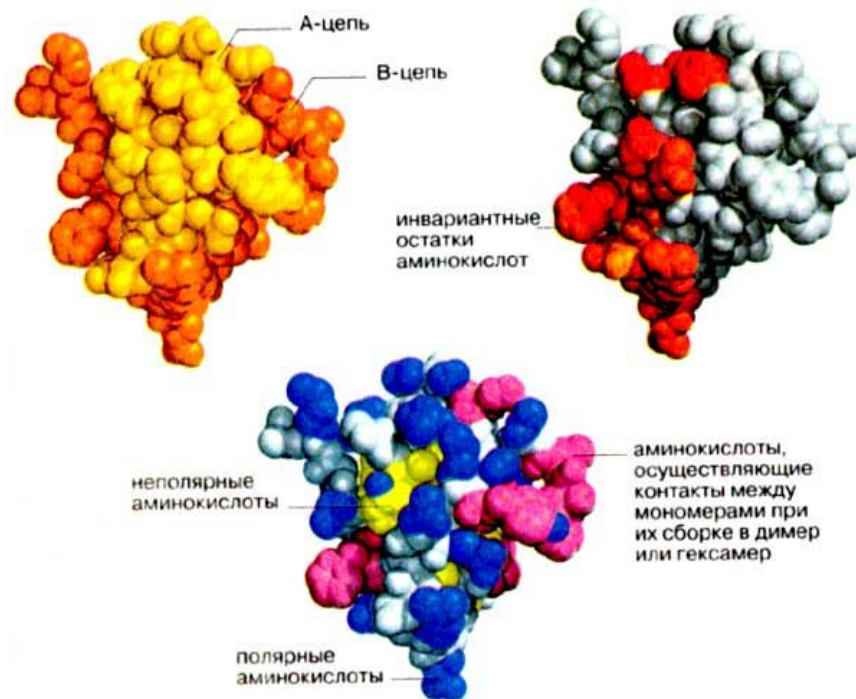
Нейроальбумины (на них 90% от всех белков), нейроглобулины, нейросклеропротеины (в белом веществе), нейроколлаген, нейроэластины, нейростромины.

## □ 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 NH<sub>3</sub> в ткани мозга.

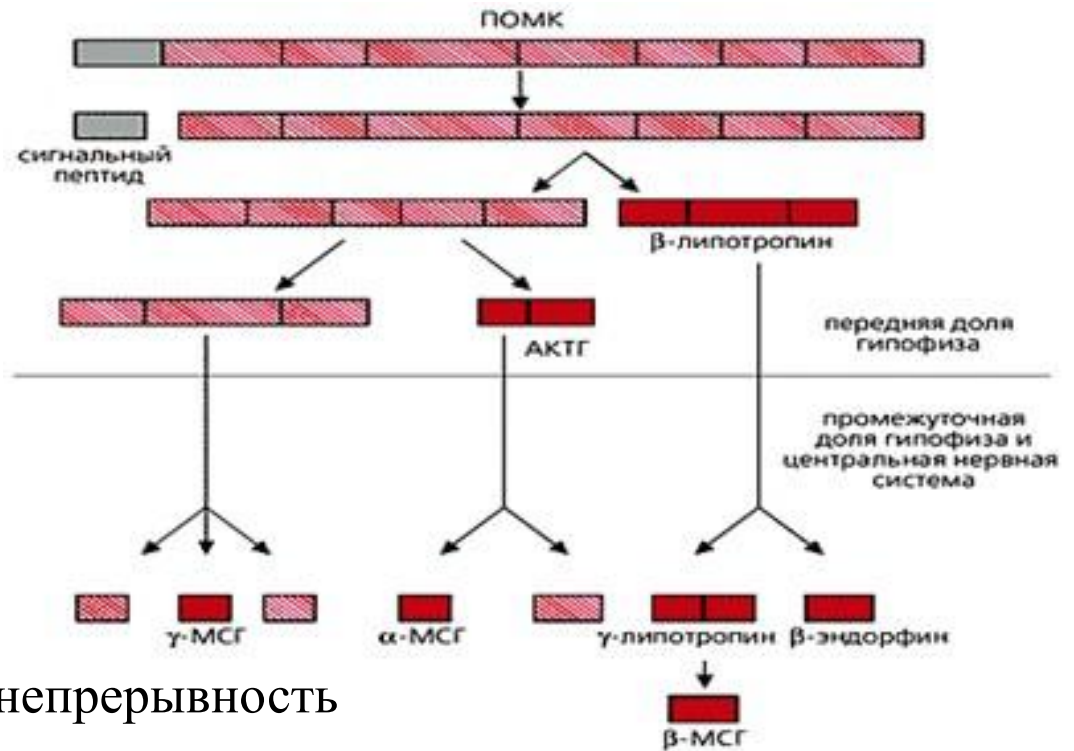
*причины повреждающего (нейротоксического) эффекта глутамина:*

- увеличение входа Ca<sup>2+</sup>,
- 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).

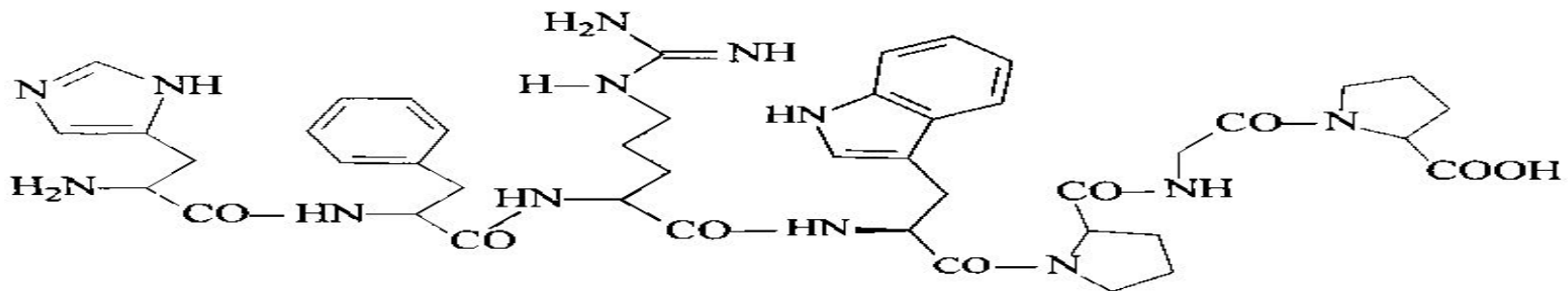


- ✓ образуют функциональную непрерывность
- ✓ содержат до 50 аминокислотных остатков.
- ✓ переносят информацию в синапсе, в других зонах непосредственного межклеточного контакта
- ✓ осуществляют дистантную регуляцию.
- ✓ клетки имеют рецепторы для регуляторных пептидов.
- ✓ ничтожная концентрация регуляторных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

**$\alpha$ -эндорфин** – стимулятор эмоционального поведения и двигательной активности. Опиоидная активность мало выражена.

**$\beta$ -эндорфин** – опиоид, анальгезия, ретроградная амнезия.

**$\gamma$ -эндорфин** – нейролептик, опиоидные свойства мало выражены.

Опиоидные пептиды влияют на 3 вида рецепторов( $\mu$ - , дельта-,  $\kappa$ ).

## **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  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 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.

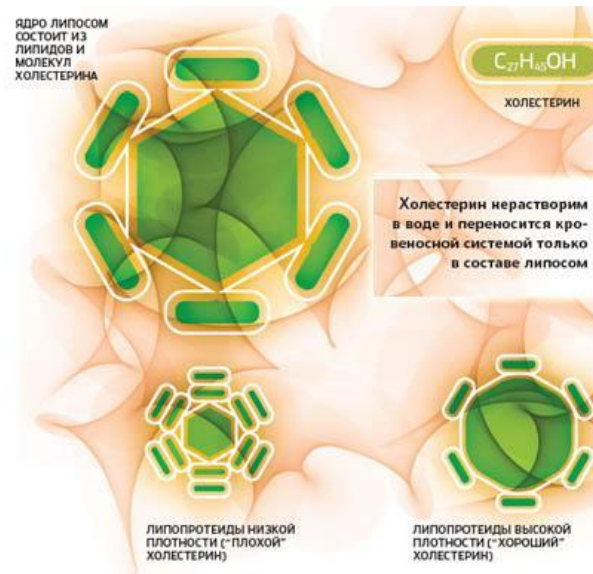
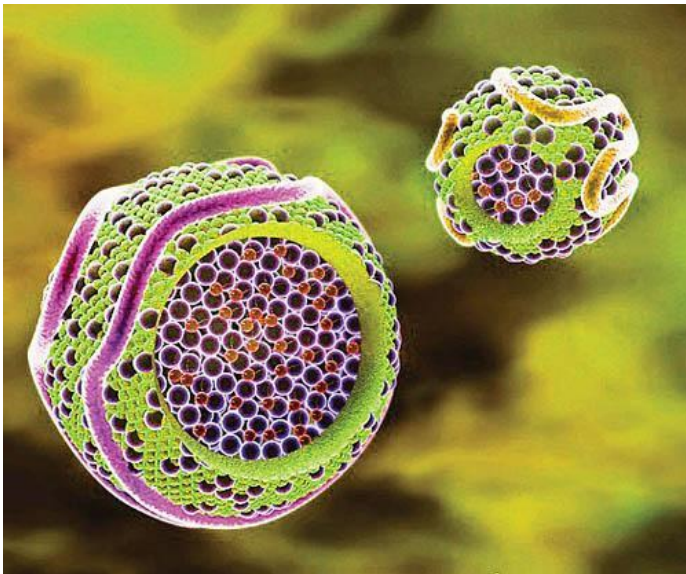
Находятся в клеточных и субклеточных мембранах нейронов и в миелиновых оболочках.

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.



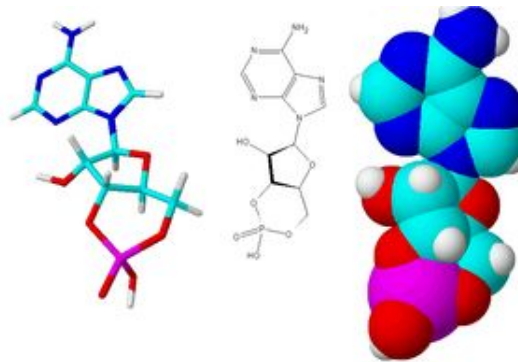


## Белки миелиновой оболочки

- *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.



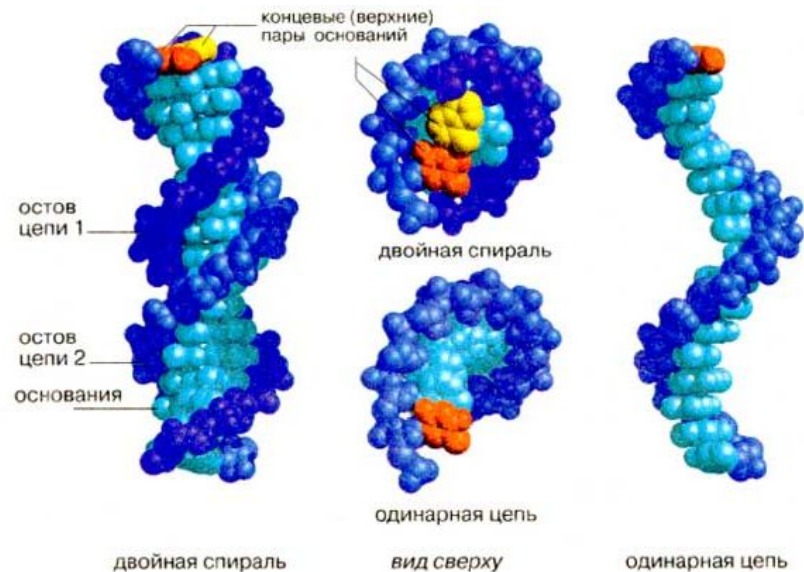
## Минеральные вещества

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

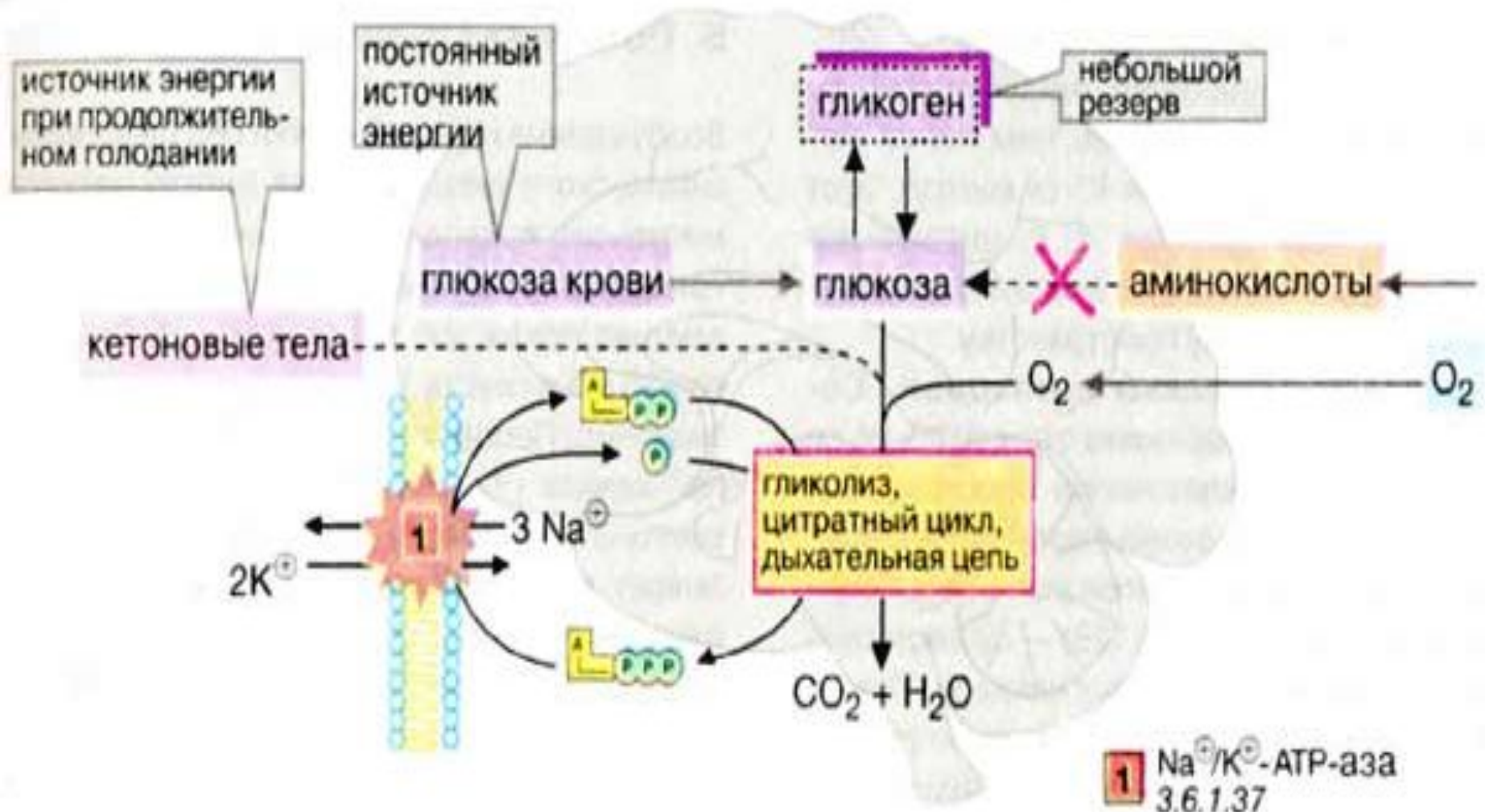
- Гексокиназа имеет очень низкое значение  $K_m$  и очень высокое –  $V_{max}$ .

### 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

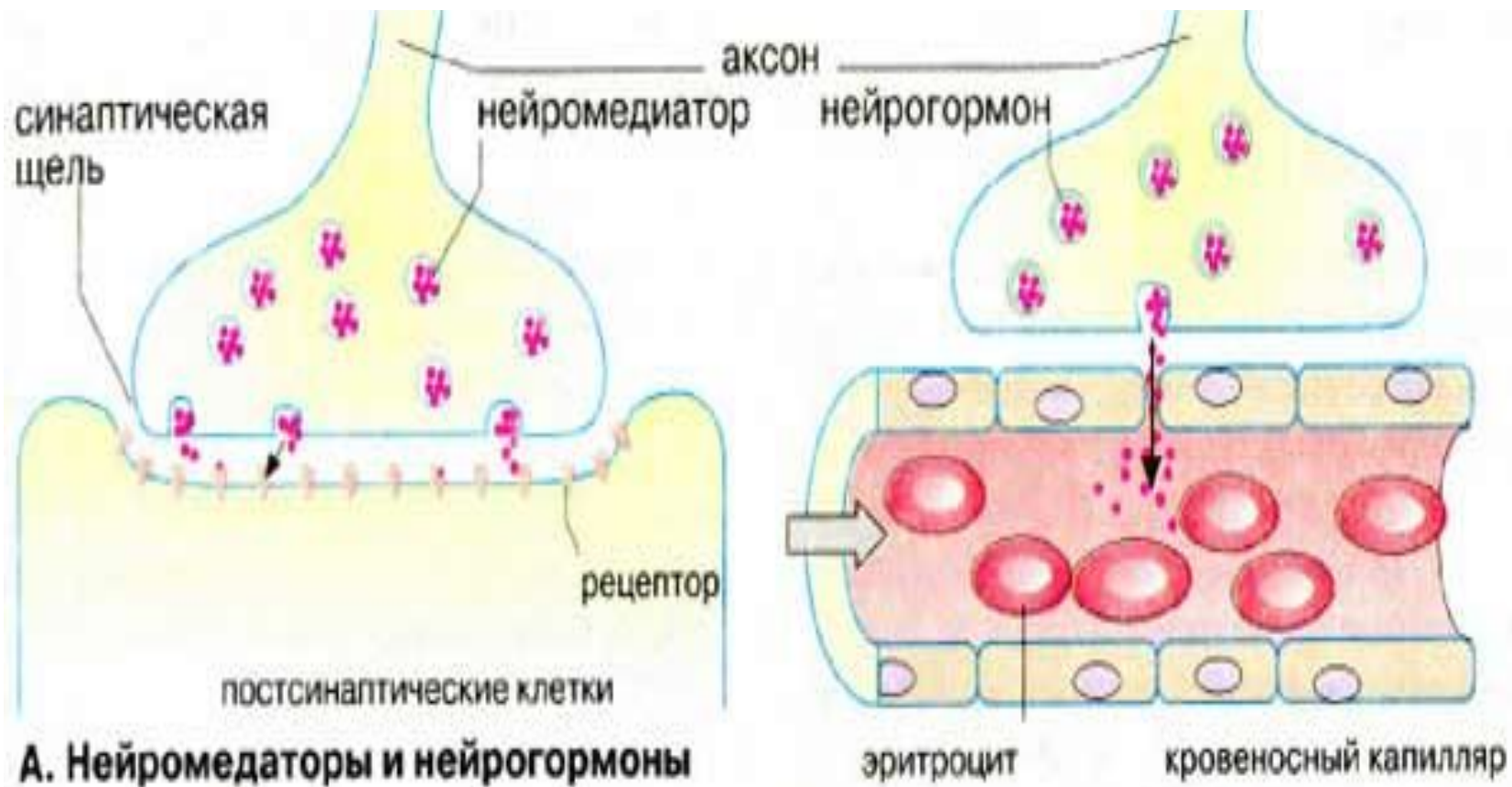


## Б. Энергетический обмен в головном мозге

# медиаторы



# нервной системы

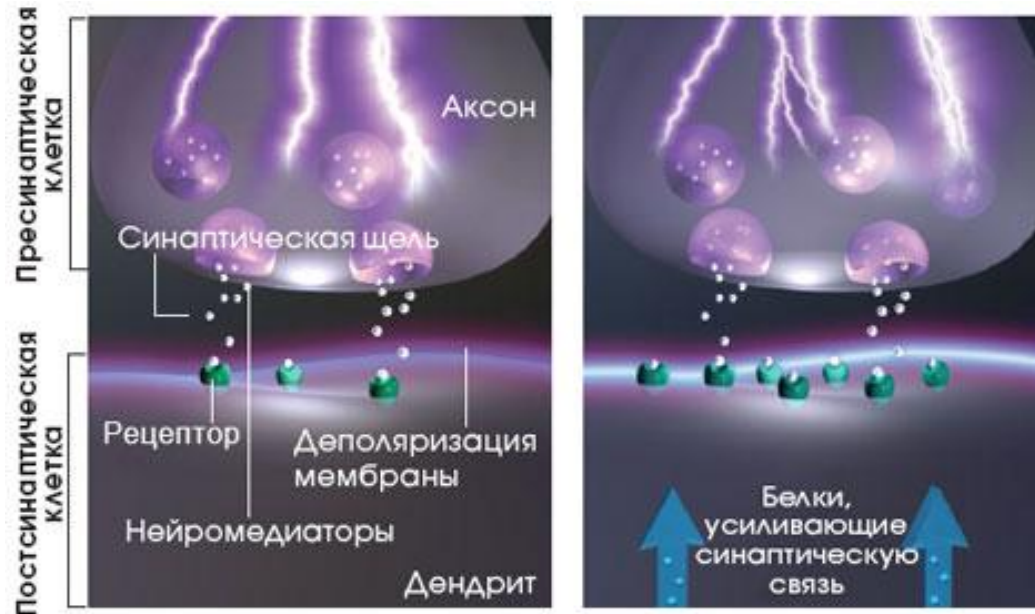




# Нейромедиаторы и нейрогормоны

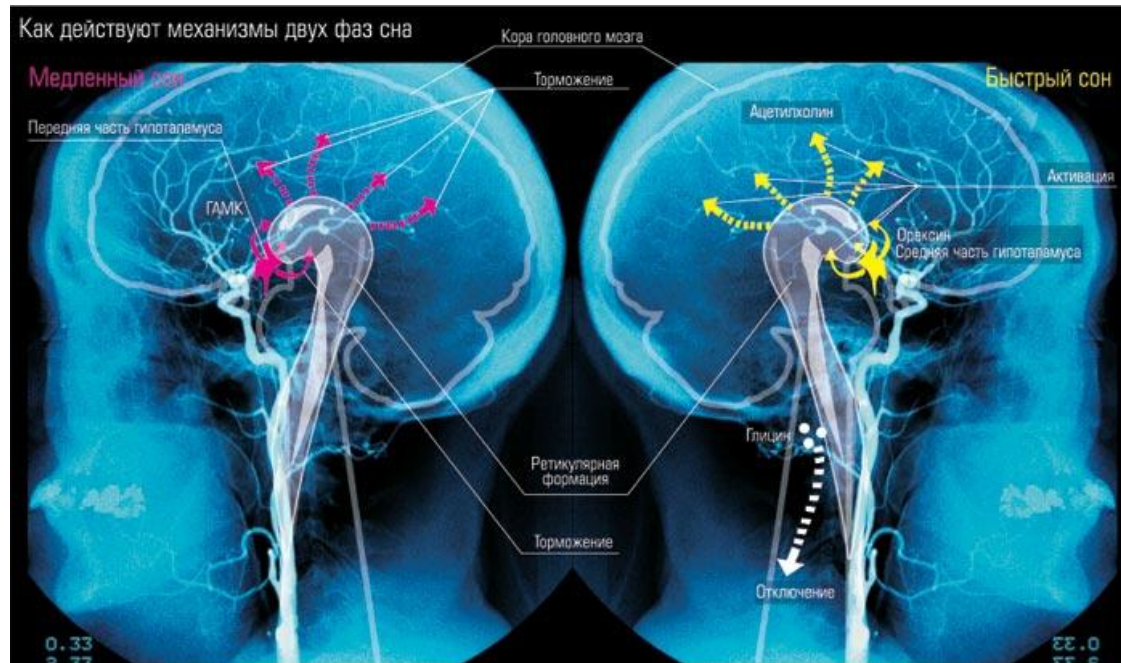
Нервные клетки управляют функциями организма с помощью химических сигнальных веществ, нейромедиаторов и нейрогормонов.

- ◆ **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.

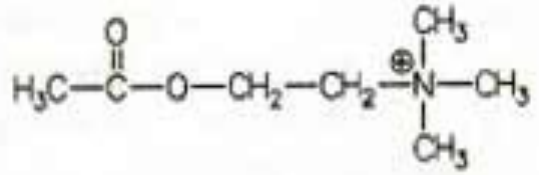
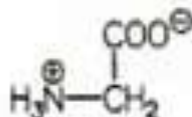


# Критерии, по которым вещество может быть отнесено к медиаторам.

- ❑ 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:

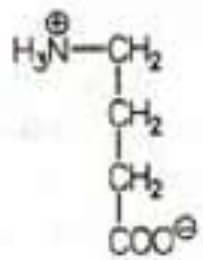
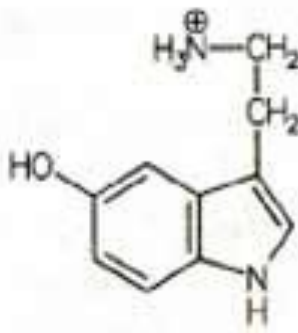
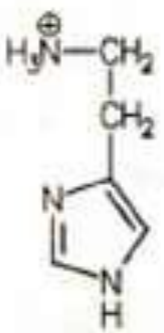
глутамат  
глицин  
аспаратат  
дофа

глицин

ацетилхолин

Биогенные амины:

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



гистамин

серотонин

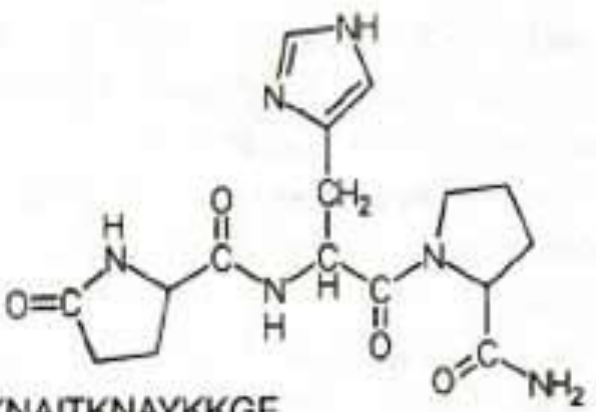
GABA

Производные пурина:

АТР  
АДР  
АМР  
аденозин

Пептиды:

тиролиберин (TRH) <GHP-NH<sub>2</sub>  
гонадолиберин (GnRH) <GHWSYGLRPG-NH<sub>2</sub>  
вещество Р RPKPQQFFGLM  
соматостатин AGCKNFFWKTFTSC  
ангиотензин II DRVYIHPF  
холецистокинин (ССК-4) WMDF-NH<sub>2</sub>  
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 (-NH<sub>2</sub>). За счет такой модификации нейропептиды лучше защищены от неспецифического расщепления пептидазами. Эта группа включает также крупные **нейробелки**.

**Ацетилхолин** – сложный эфир уксусной кислоты и холина.

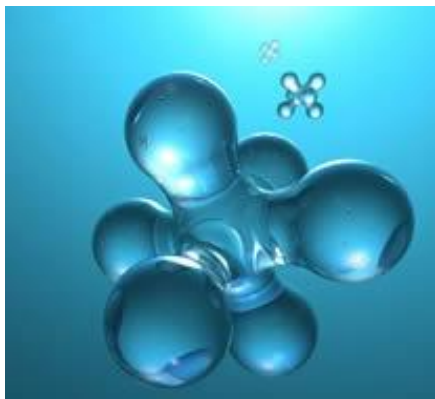
Деполаризация мембраны синаптических окончаний вызывает быстрый ток ионов кальция в клетку. Для выброса содержимого одного пузырька надо 4 иона  $\text{Ca}^{2+}$ . Ацетилхолин взаимодействует с белком-холинерецептором постсинаптической мембраны.

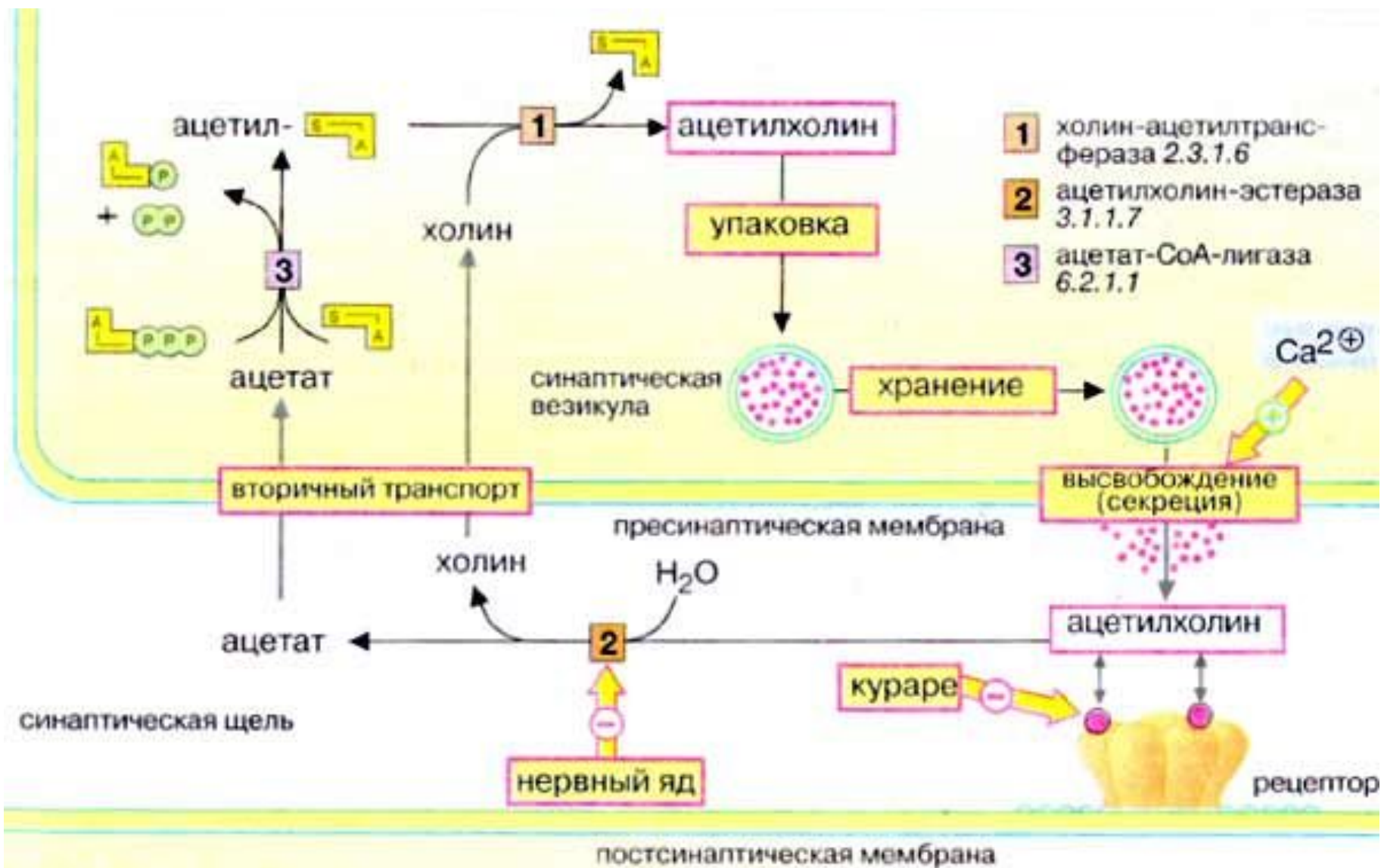
Изменяется проницаемость мембраны – увеличивается её пропускная способность для ионов натрия.

Инактивация ацетилхолина в холинэргических синапсах:



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





## В. Метаболизм ацетилхолина

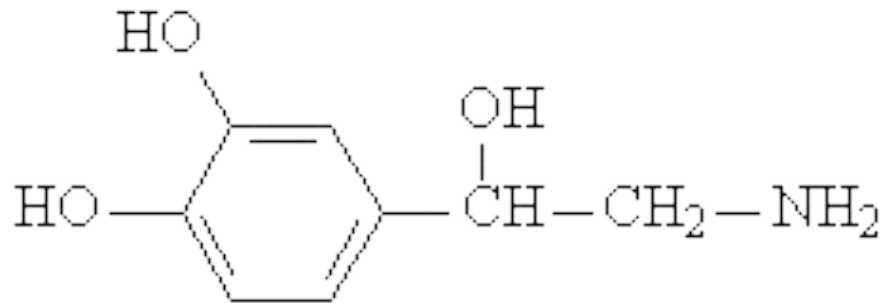
**Норадреналин** действует на адренэргические рецепторы.

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.





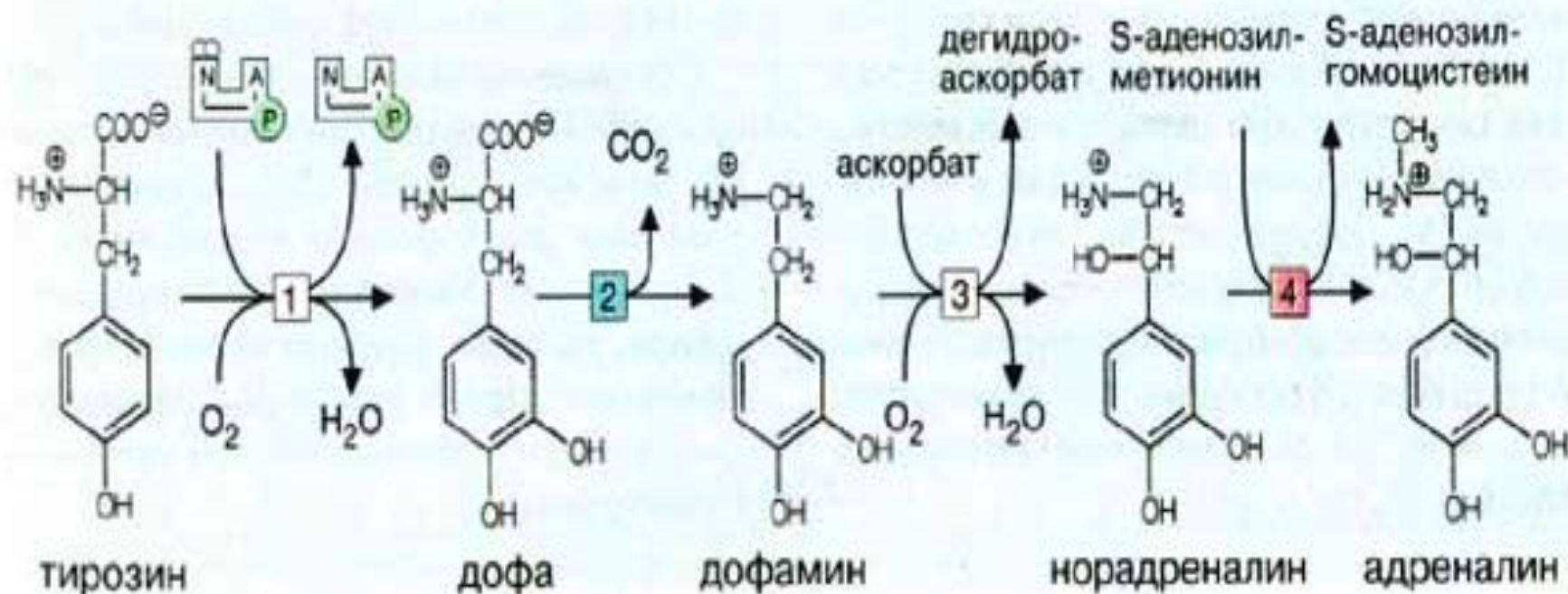
**Глицин** – медиатор торможения, подобный ГАМК.

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 [ $\text{Fe}^{2+}$ , THB] 1.14.16.2 3 дофамин- $\beta$ -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