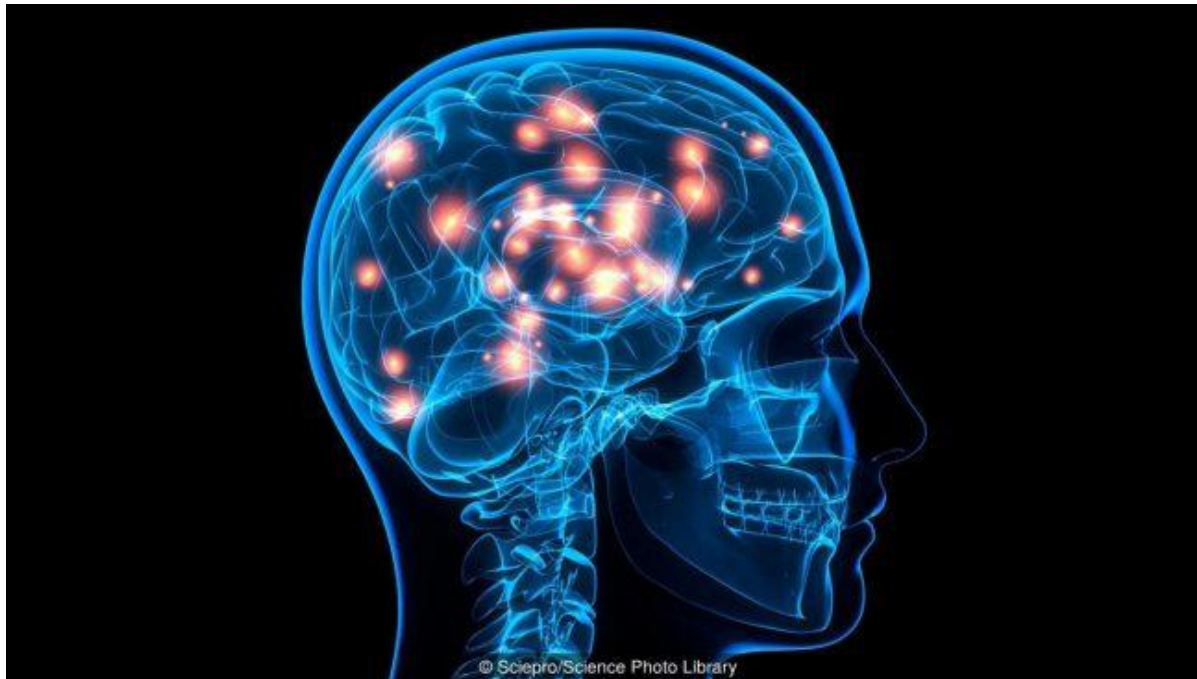


Биохимия мозга и сознание



Кафедра медицинской химии
Благодаренко Евгений Анатольевич

Что такое сознание?

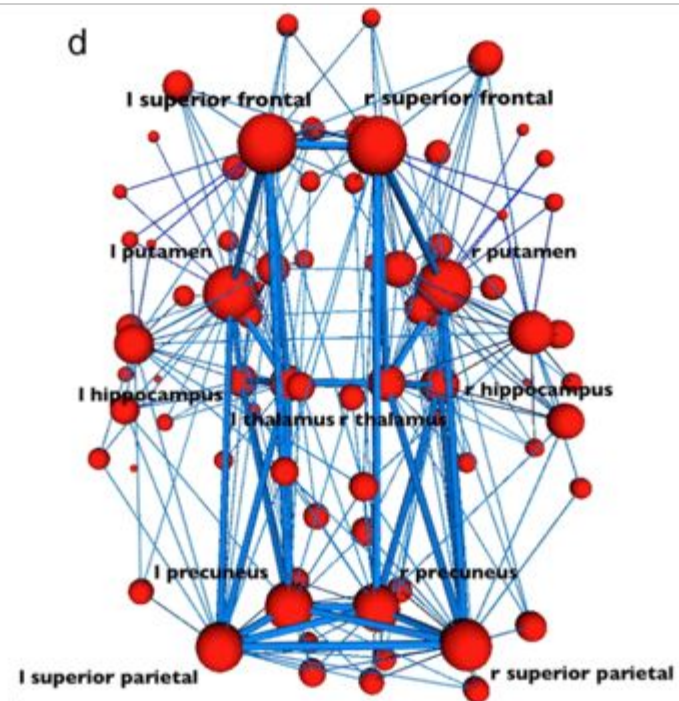
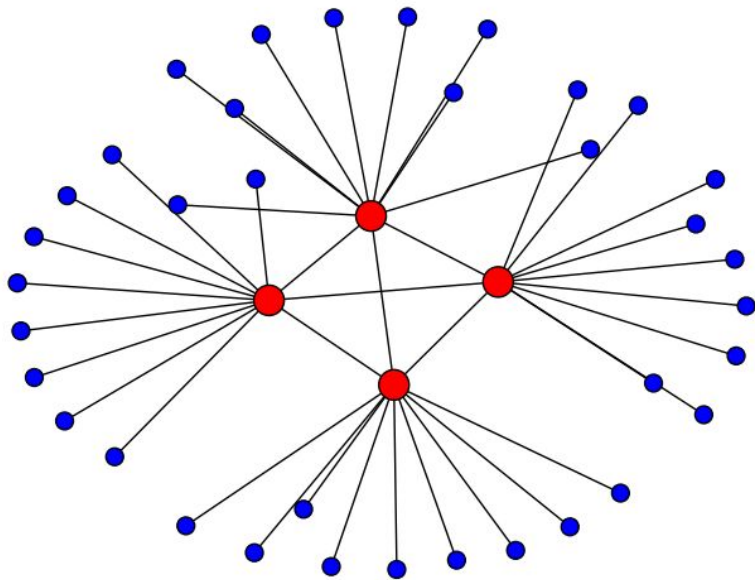
- В Большом энциклопедическом словаре (2000) сознание определяется как «высшая форма психического отражения, свойственная общественно развитому человеку и связанная с речью, идеальная сторона целеполагающей деятельности».
- Сознáние — состояние психической жизни человека, выражающееся в субъективном переживании событий внешнего мира и жизни самого индивида, а также в отчёте об этих событиях (Лекторский В. А. Сознание // Новая философская энциклопедия)

Где живет сознание?

- Вне тела
- В мозге - Если так, тогда где именно?
Как объяснить целостность ощущения собственного Я?
- Я – это некий один супернейрон или зона мозга (группа нейронов)?

Rich Club

- Rich club – часть сетевой структуры, собирающая максимум информации от различных зон сети, при этом узлы, относящиеся к «клубу богачей» тесно, но равноценно соединены между собой.

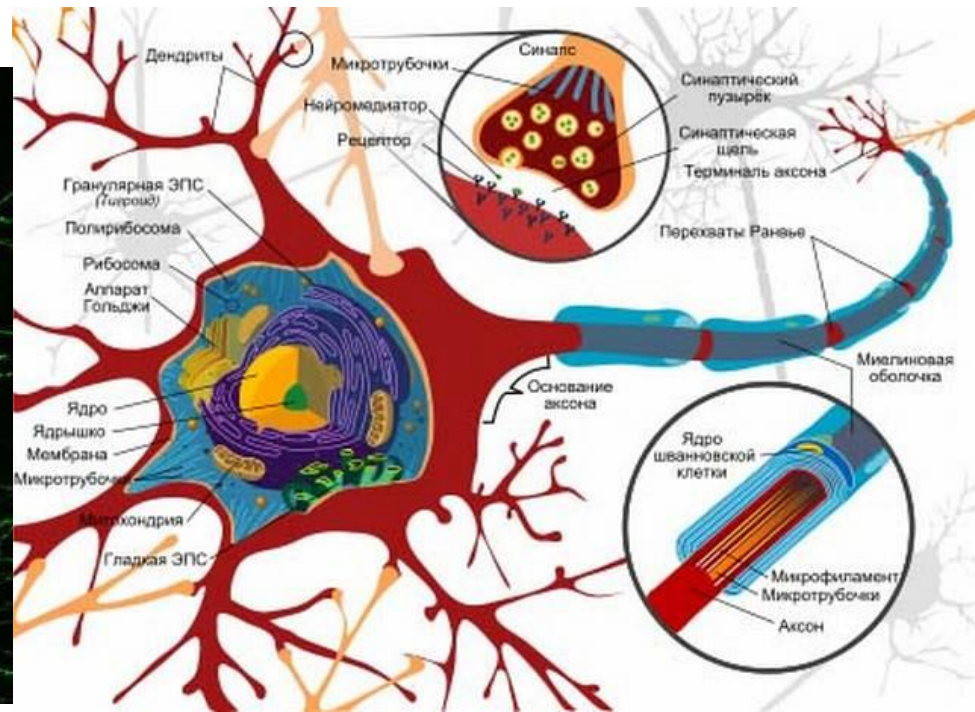
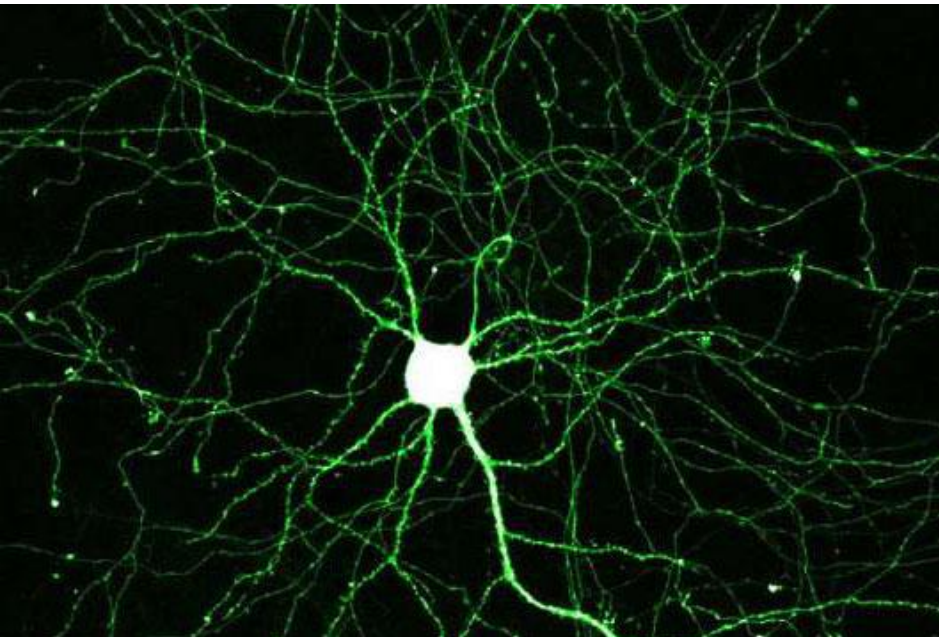


“Rich-Club” Hubs of human connectome

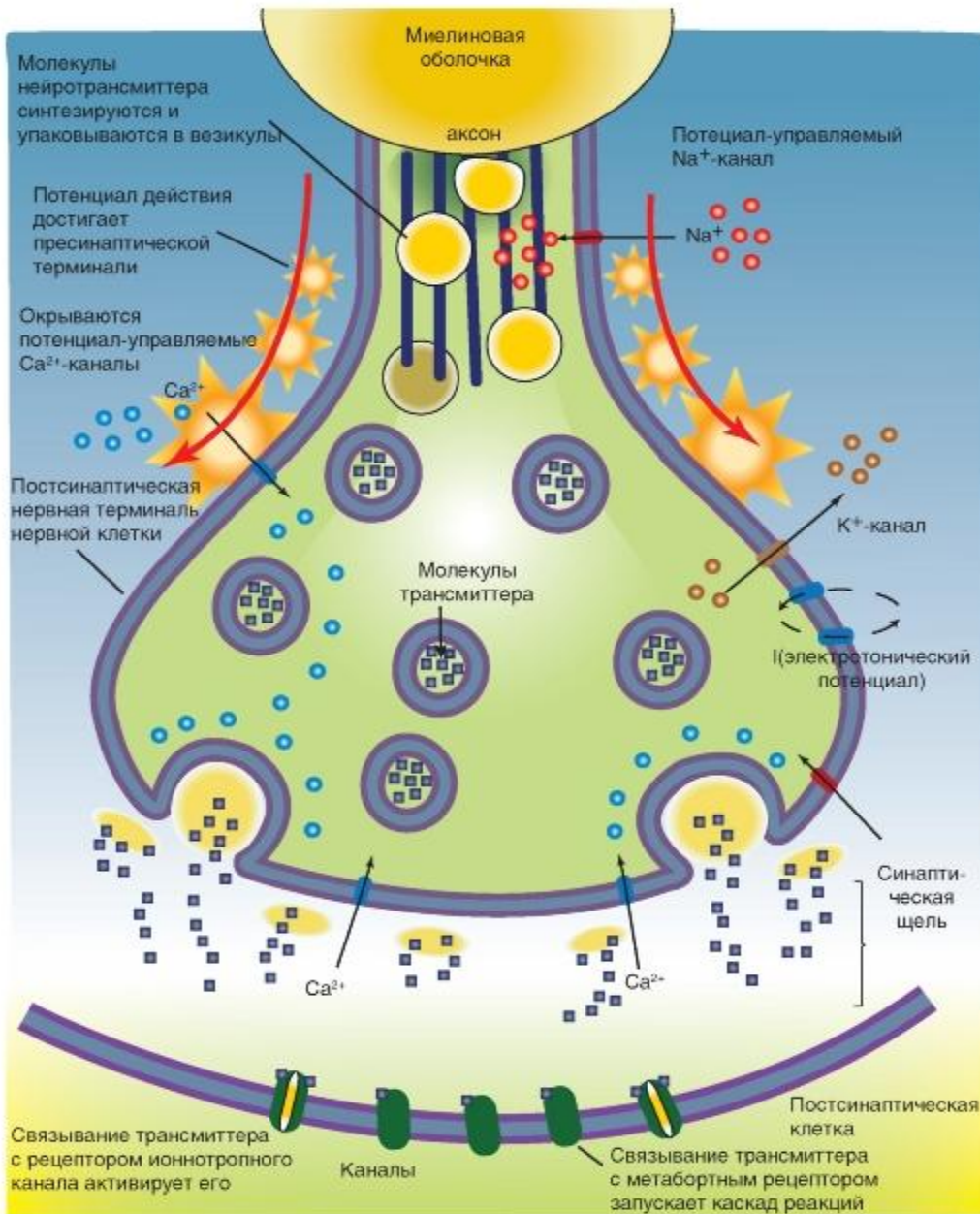
van den Heuvel et al., J. Neurosci., 31:15775-15786 (2011)

Синапс

- В мозге человека около 90 млрд нейронов и около квадриллиона 10^{15} синапсов между ними
- Синапс — место контакта между двумя нейронами или между нейроном и получающей сигнал эффекторной клеткой. Служит для передачи нервного импульса между двумя клетками, причём в ходе синаптической передачи амплитуда и частота сигнала могут регулироваться. Передача импульсов осуществляется **химическим путём с помощью медиаторов** или «электрическим» путём, посредством прохождения **ионов** из одной клетки в другую.



Синапс

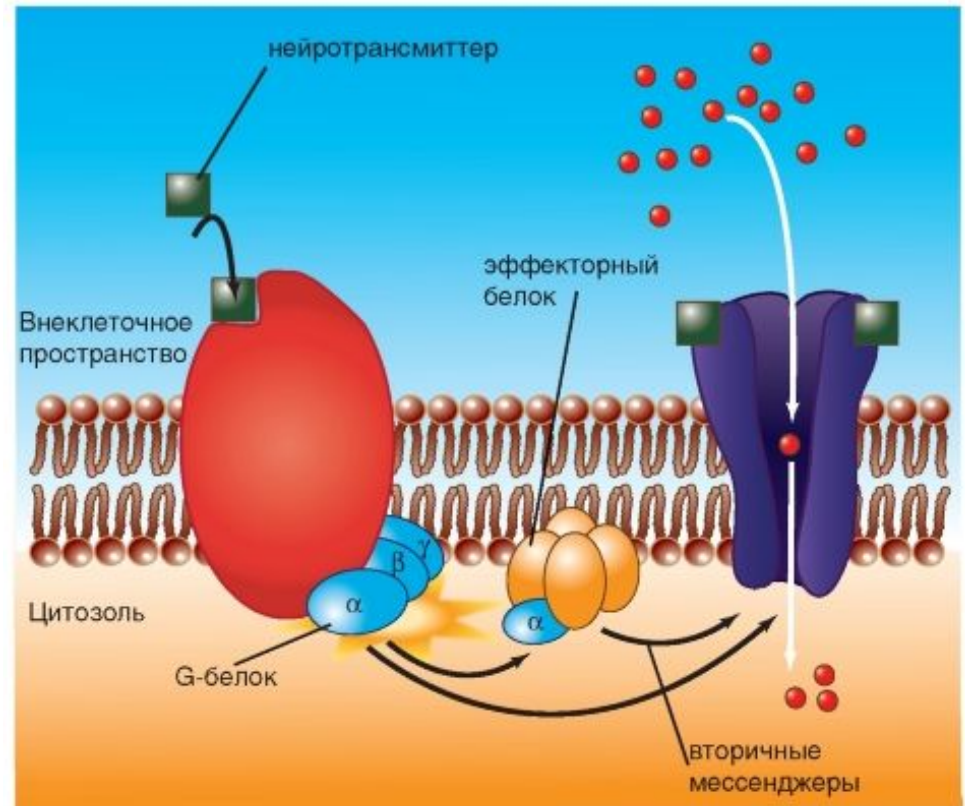
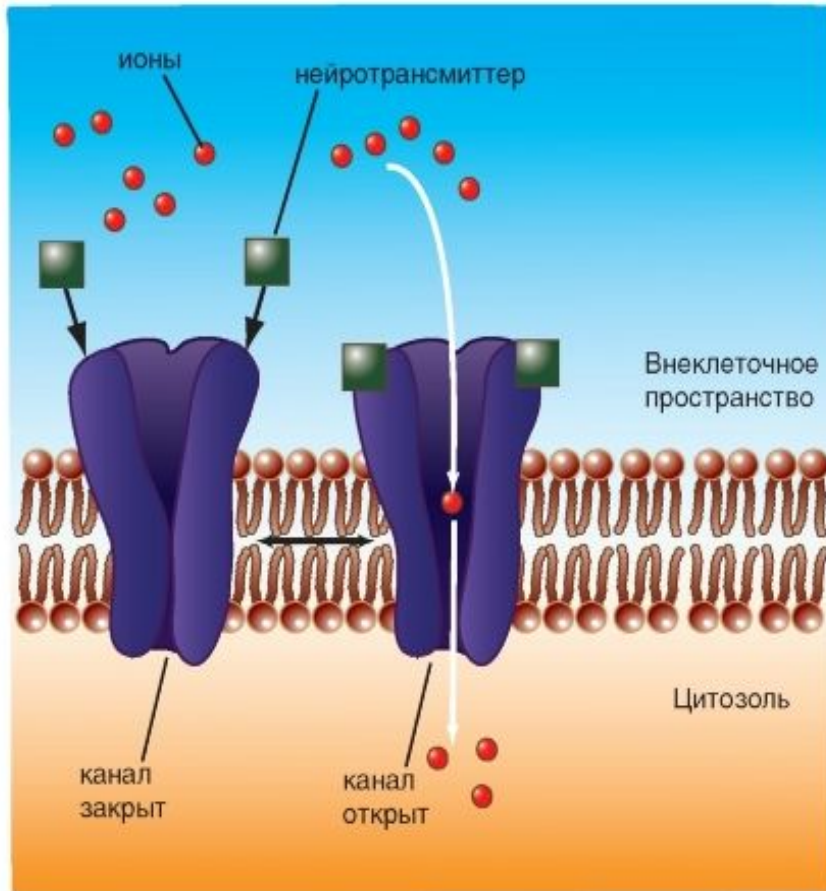


- периферические
- нервно-мышечные
- нейросекреторные (аксо-вазальные)
- рецепторно-нейрональные
- центральные
- аксо-дендритические — с дендритами, в том числе
- аксо-шиповые — с дендритными шипиками, выростами на дендритах;
- аксо-соматические — с телами нейронов;
- аксо-аксональные — между аксонами;
- дендро-дендритические — между дендритами

Рецепторы

Ионотропные

Метаботропные



Где же сознание?

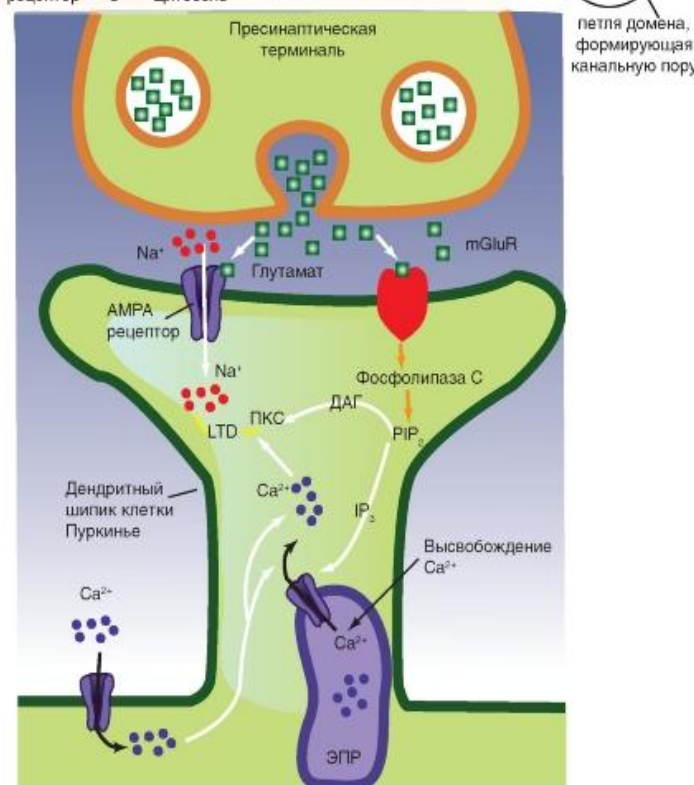
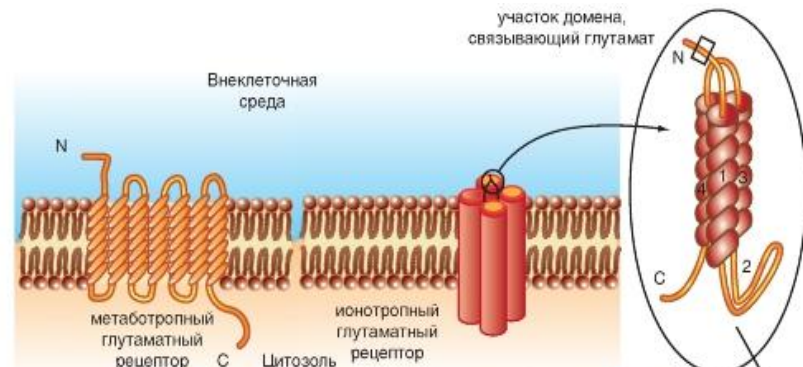
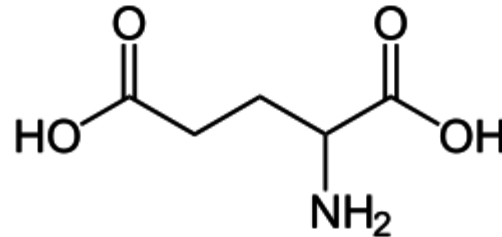
- Таким образом, нейроны – это клетки, имеющие множество взаимодействий с другими клетками. Но каждая клетка все же является отдельной структурой, общаясь с остальными при помощи передачи порции химического вещества – нейромедиатора. Передача нейромедиаторов синхронизирует работу отдельных клеток, порядок деполяризации их мембран. Работа нервной системы в целом – это совокупность химических явлений: комбинация движения ионов через мембрану, выделение из клеток веществ – медиаторов, специфически связывающихся с белками-рецепторами другой клетки, влияя на ее работу.

Где же сознание?

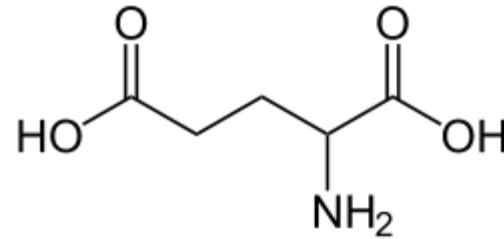
- Сознание имеет ряд психологических проявлений: мышление, воля, эмоции, чувства, черты характера.
- С этим соотносится большой спектр химических **нейромедиаторов** и рецепторов к ним:
- **Аминокислоты**: глутамат, аспартат, глицин
- **Производные аминокислот**: ацетилхолин, ГАМК, серотонин, дофамин, норадреналин, гистамин
- **Пептиды**: эндогенные опиоиды
- **Другие**: эйкозаноид анандамид, пурин аденозин.
- Так что, сознание это не просто структура, а **процесс**? – «химический водоворот» - особым образом организованная система химических превращений?

Глутамат

- Глутамат (соль глутаминовой кислоты) — наиболее распространённый возбуждающий нейротрансмиттер в нервной системе позвоночных (около 50% синапсов в мозге).
- Тела глутаматергических нейронов лежат в коре головного мозга, обонятельной луковице, гиппокампе, чёрной субстанции, мозжечке. В спинном мозге — в первичных афферентах дорзальных корешков.
- К глутаматным рецепторам относятся ионотропные рецепторы - лиганд-управляемые катионные каналы - NMDA (N-метил-D-аспартат), AMPA (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота) и metabotropic mGluR1-5, действие которого осуществляется через IP₃/DAG.

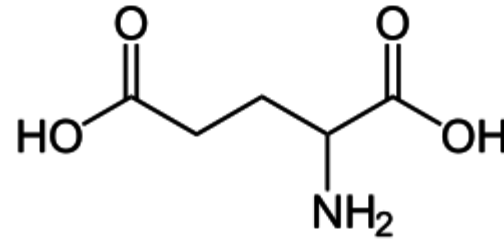


Глутамат



- Благодаря участию NMDA-рецепторов в синаптической пластичности глутамат вовлечён в такие когнитивные функции, как **обучение** и **память**. Одна из форм синаптической пластичности, называемая долговременной потеннциацией, имеет место в глутаматергических синапсах гиппокампа, неокортекса и в других частях головного мозга.
- **Избыточная** стимуляция глутаматом приводит к поступлению большого количества ионов кальция в клетку через каналы NMDA-рецепторов, что, в свою очередь, вызывает повреждение и даже гибель клетки — что получило название **эксайтотоксичности**. Механизмы клеточной смерти при этом включают:
 - повреждение митохондрий избыточно высоким внутриклеточным кальцием,
 - Glu/Ca²⁺-опосредованной промоцией факторов транскрипции проапоптотических генов или снижением транскрипции анти-апоптотических генов.
- Эксайтотоксичность, обусловленная повышенным высвобождением глутамата или его сниженным обратным захватом, возникает при ишемическом каскаде и ассоциирована с инсультом, а также наблюдается при таких заболеваниях, как боковой амиотрофический склероз, латиризм, аутизм, некоторые формы умственной отсталости, болезнь Альцгеймера

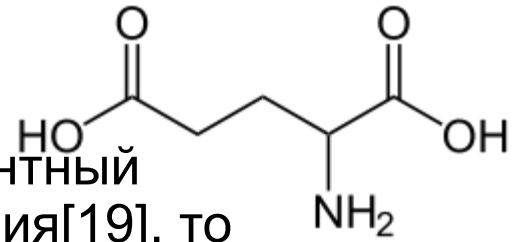
Глутамат



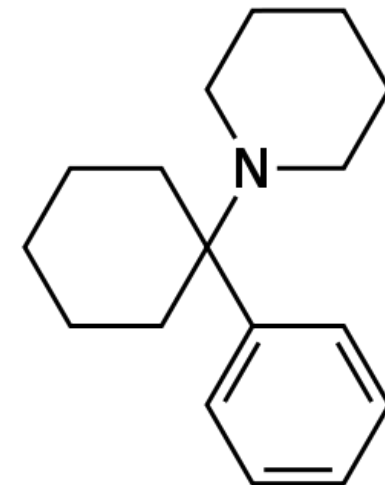
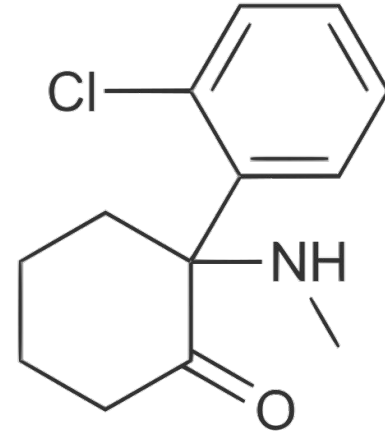
- Глутаминовая кислота участвует в реализации **эпилептического** припадка.
- Предполагается, что **гипофункция** NMDA-рецепторов является одной из причин нарушений в дофаминергической передаче у больных **шизофренией**. Были также получены данные о том, что поражение NMDA-рецепторов иммунно-воспалительным механизмом («антиNMDA-рецепторный энцефалит») имеет клинику острой **шизофрении**.

Глутамат

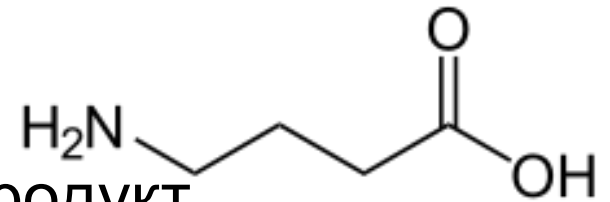
- Средство для наркоза - **Кетамин** — неконкурентный антагонист НМДА-рецепторов прямого действия[19], то есть блокирует сам ионный канал рецепторов. Он угнетает функцию нейронов ассоциативной зоны коры головного мозга и таламуса (который переключает сенсорные импульсы из ретикулярной активирующей системы на кору больших полушарий) и одновременно стимулирует части лимбической системы (которая вовлечена в осознание ощущений), включая гиппокамп.



- Наркотик - **Фенциклидин** (PCP) — препарат для внутривенного наркоза, антагонист NMDA-рецептора; диссоциативное вещество. При употреблении вызывает физиологическую зависимость, потерю памяти, трудности в речи и обучении, депрессию; некоторые эффекты могут сохраняться длительное время после прекращения приема. В сочетании с иными веществами, например с алкоголем или бензодиазепинами может приводить к коме. Среди симптомов передозировки — угнетение дыхания, конвульсии, судороги, смерть от остановки дыхания. Часто Фенциклидин употребляется при помощи курения, после смешивания с различными растительными материалами

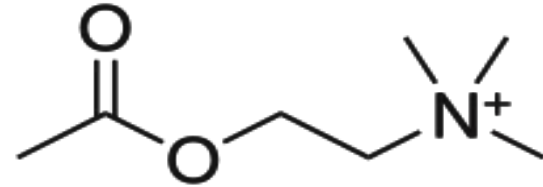


ГАМК



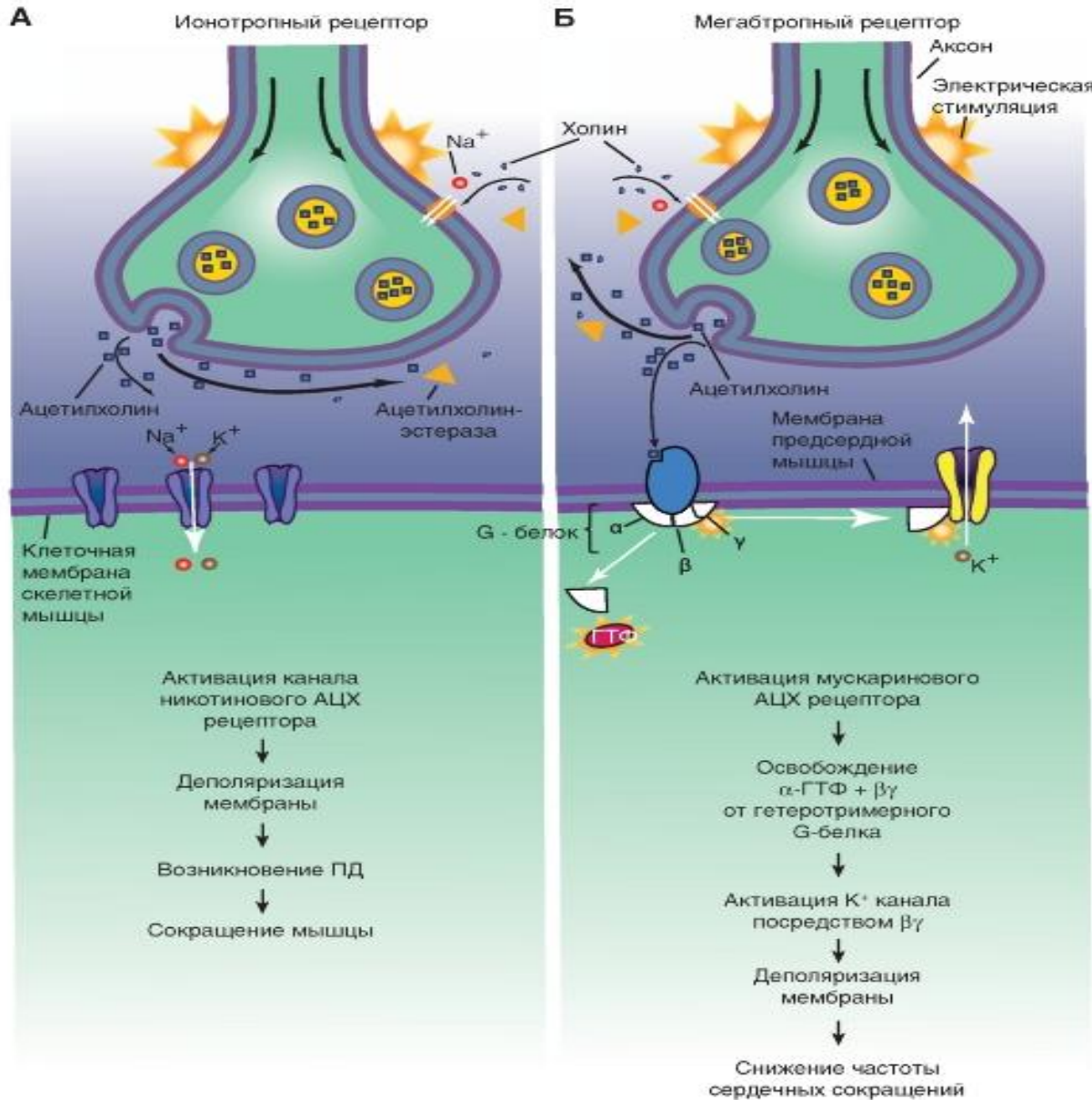
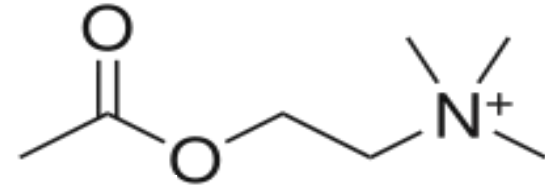
- **Гамма-аминомасляная кислота** – продукт декарбоксилирования глутамата - важнейший тормозной нейромедиатор центральной нервной системы человека и других млекопитающих.
- При выбросе ГАМК в синаптическую щель происходит активация ионных каналов ГАМК_A- и ГАМК_C-рецепторов, приводящая к ингибированию нервного импульса. ГАМК –рецепторы формируют ионный канал, по которому проходят анионы Cl⁻ и HCO₃⁻ после активации рецептора агонистом, что повышает отрицательный заряд мембраны, предотвращая развитие потенциала действия.
- Помимо места, связывающего ГАМК, рецепторный комплекс содержит аллостерические сегменты, способные связывать **бензодиазепины, барбитураты, этанол, фуросемид** – оказывают потенцирующее действие на рецептор.

Ацетилхолин

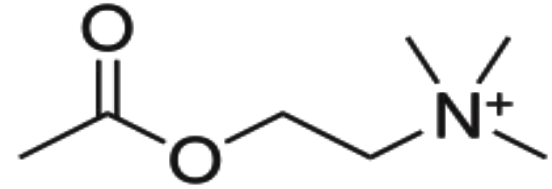


- АХ состоит из остатка уксусной кислоты и холина (производное декарбоксилированного серина)
- АХ - нейромедиатор, осуществляющий **нервно-мышечную передачу**, а также основной нейромедиатор в **парасимпатической** нервной системе.
- Холинорецепторы постганглионарных холинергических нервов (сердца, гладких мышц, желез) обозначают как **м-холинорецепторы** (мускариночувствительные), а расположенные в области ганглионарных синапсов и в соматических нервно-мышечных синапсах — как **н-холинорецепторы** (никотиночувствительные).
- Ацетилхолину принадлежит также важная роль как **медиатору ЦНС**. Он участвует в передаче импульсов в разных отделах мозга, при этом малые концентрации облегчают, а большие — тормозят синаптическую передачу. Изменения в обмене ацетилхолина приводят к грубому нарушению функций мозга. Недостаток его во многом определяет клиническую картину такого опасного нейродегенеративного заболевания, как болезнь Альцгеймера. Ацетилхолин связан с функциями памяти. Ацетилхолин играет важную роль в засыпании и пробуждении. Пробуждение происходит при увеличении активности холинергических нейронов в базальных ядрах переднего мозга и стволе головного мозга.

Ацетилхолин

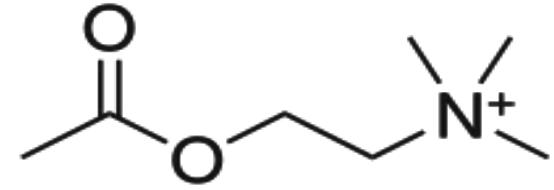


Ацетилхолин

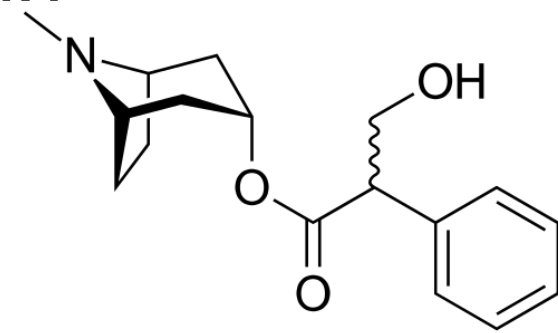


- **Антихолинэстеразное** действие ряда ядов основано именно на способности вызывать **накопление** ацетилхолина в синаптических щелях, перевозбуждение холинэргических систем и более или менее быструю смерть (хлорофос, карбофос, зарин, зоман)
- Некоторые центральнодействующие **антагонисты** ацетилхолина являются психотропными препаратами (**Атропин**). Передозировка антагонистов ацетилхолина может вызвать нарушения высшей нервной деятельности (оказывать галлюциногенный эффект и др.).

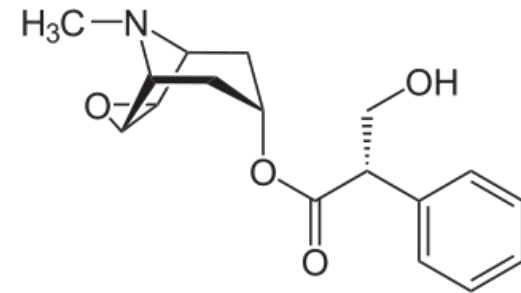
Ацетилхолин



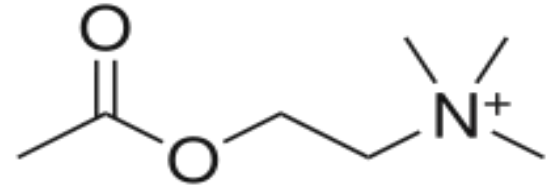
- Атропин — антихолинергический (**M** — холиноблокатор), растительный алкалоид, содержащийся в различных растениях семейства паслёновых: например, в красавке, белене, разных видах дурмана, корне мандрагоры.



- Аналогичные алкалоиды из тех же растений – гиосциамин и скополомин

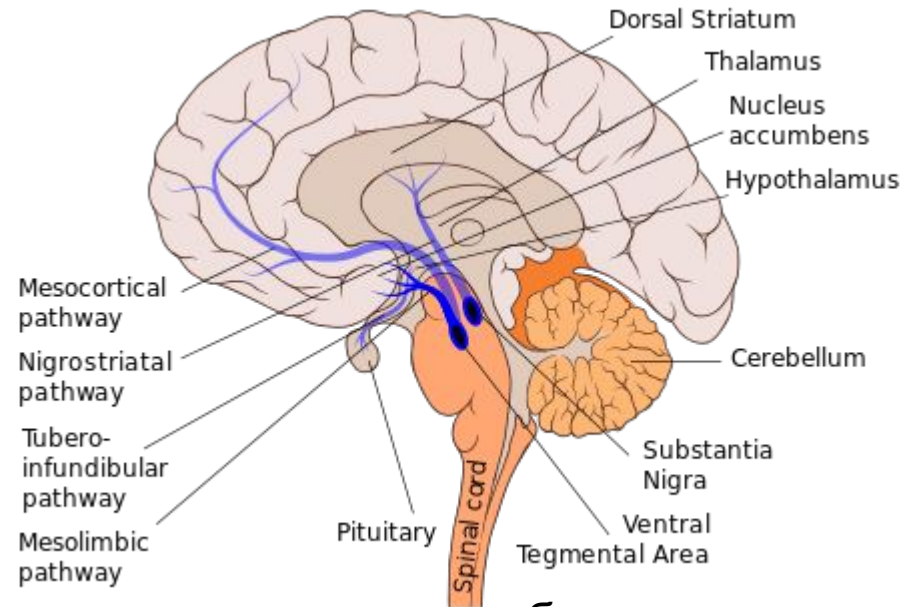
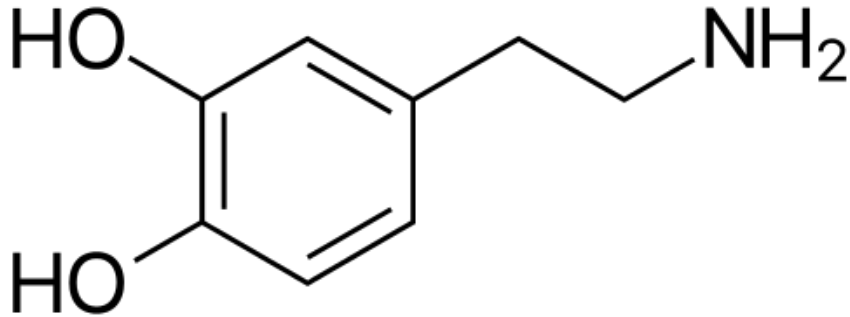


Ацетилхолин



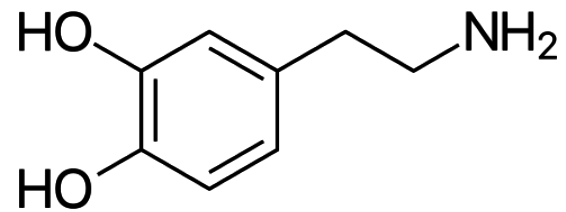
- **Атропин** проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает сложное влияние на ЦНС. Он оказывает центральное холинолитическое действие. Вместе с тем его сильное влияние на периферические м-холинорецепторы приводит к ряду осложнений (сухость во рту, сердцебиение, расширение зрачков и др.). В больших дозах атропин стимулирует кору головного мозга и может вызвать двигательное и психическое возбуждение, сильное беспокойство, судороги, галлюцинаторные явления.
- **Ведьмина мазь** для полетов на метле: жирная мазь с экстрактами корня мандрагоры, белладонны и белены. Втирали в кожу.

Дофамин



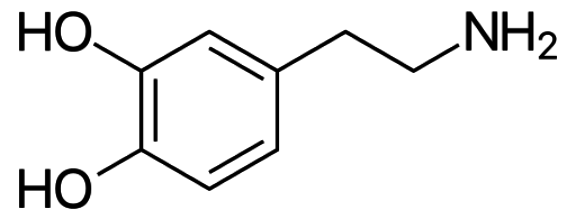
- Дофамин – декарбоксилированное производное тирозина, наиболее представленный в базальных ганглиях, где нейроны черной субстанции образуют дофаминергический путь к стриатуму, выполняя функцию контроля моторики.
- Дофаминергические пути, которые исходят от area ventralis tegmentalis и проецируются к nucleus accumbens, играют большую роль в патогенезе эпилепсии.
- Основными дофаминовыми путями являются:
 - мезокортикальный путь (процессы мотивации и эмоциональные реакции)
 - мезолимбический путь (продуцирование чувств удовольствия, ощущения награды и желания)
 - нигростриарный путь (двигательная активность, экстрапирамидная система)
- Тела нейронов нигростриатного, мезокортикального и мезолимбического трактов образуют комплекс нейронов чёрной субстанции и вентрального поля покрышки.

Дофамин



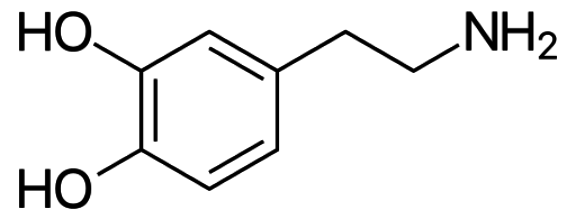
- Аксоны этих нейронов идут вначале в составе одного крупного тракта (медиального пучка переднего мозга), а далее расходятся в различные мозговые структуры.
- Дофамин является одним из химических факторов внутреннего подкрепления (ФВП) и служит важной частью «системы вознаграждения» мозга, поскольку вызывает **чувство удовольствия** (или удовлетворения), чем влияет на процессы мотивации и обучения
- Дофамин играет немаловажную роль в обеспечении **когнитивной деятельности**. Активация дофаминергической передачи необходима при процессах переключения внимания человека с одного этапа когнитивной деятельности на другой. Таким образом, недостаточность дофаминергической передачи приводит к повышенной инертности больного, которая клинически проявляется замедленностью когнитивных процессов (брадифрения) и персеверациями. Данные нарушения являются наиболее типичными когнитивными симптомами болезней с дофаминергической недостаточностью — например, **болезни Паркинсона**
- В экстрапирамидной системе дофамин играет роль стимулирующего нейромедиатора, способствующего повышению **двигательной активности**, уменьшению двигательной заторможенности и скованности, снижению гипертонуса мышц. Физиологическими антагонистами дофамина в экстрапирамидной системе являются ацетилхолин и ГАМК.

Дофамин



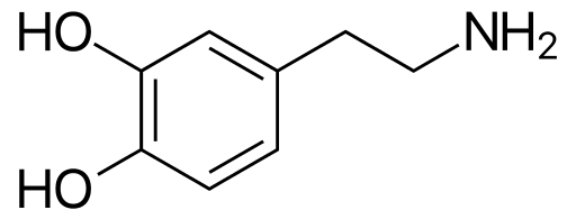
- Постсинаптические дофаминовые рецепторы относятся к семейству GPCR. Существует по меньшей мере пять различных подтипов дофаминовых рецепторов — D1—5
- Их постсинаптическое действие может быть тормозным или возбуждающим. Дофамин очень быстро захватывается обратно из синаптической щели в пресинаптическое окончание. Там он претерпевает превращения благодаря моноаминоксидазе. Вне нейрона, он подвергается воздействию катехол-О-метилтрансферазы.

Дофамин



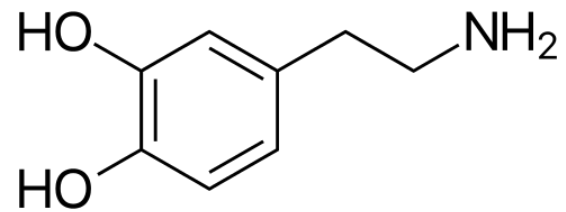
- Лица, страдающие **шизофренией**, имеют **повышенную** дофаминергическую активность в некоторых структурах мозга, пониженную дофаминергическую активность в мезокортикальном пути и префронтальной коре.
- Для лечения шизофрении применяются **антипсихотики** — препараты, которые **блокируют рецепторы дофамина** преимущественно D2-типа и варьируются в степени аффинности к другим значимым нейромедиаторным рецепторам. Типичные высокопотентные антипсихотики (такие, как **галоперидол, трифтазин**) в основном подавляют рецепторы D2, а большинство атипичных антипсихотиков (например, **клозапин, оланзапин**) и типичные низкопотентные (такие, как **аминазин**) воздействуют одновременно на целый ряд нейромедиаторных рецепторов: дофамина, серотонина, гистамина, ацетилхолина и других

Дофамин

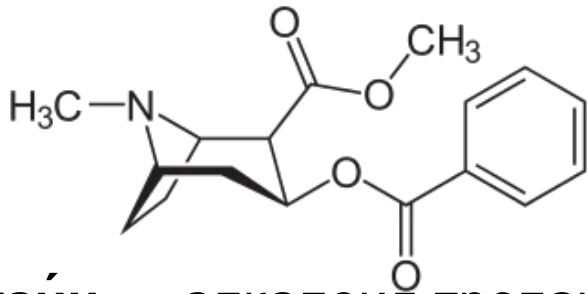


- **Паркинсонизм** связан с **пониженным** содержанием дофамина в нигростриарном пути. Наблюдается при разрушении чёрной субстанции, патологии D1-подобных рецепторов. С угнетением дофаминергической передачи в нигростриарной системе связывают и развитие экстрапирамидных побочных эффектов при приёме антипсихотиков: лекарственного паркинсонизма, дистонии, акатизии, поздней дискинезии и др.
- Для лечения болезни Паркинсона часто используют агонисты дофаминовых рецепторов, то есть аналоги дофамина: прамипексол, бромокриптин, перголид и др.

Дофамин

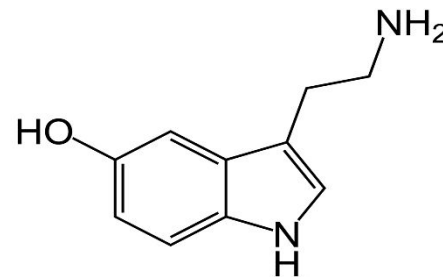


- Многие наркотики увеличивают выработку и высвобождение дофамина в мозге в 5—10 раз, что позволяет людям, которые их употребляют, получать чувство удовольствия искусственным образом. Так, **амфетамин** напрямую стимулирует выброс дофамина, воздействуя на механизм его транспортировки.
- Другие наркотики, например, **кокаин** и некоторые другие психостимуляторы, блокируют естественные механизмы обратного захвата дофамина, увеличивая его концентрацию в синаптическом пространстве.
- Если пациент продолжает перестимулировать свою «систему поощрения», постепенно мозг адаптируется к искусственно повышаемому уровню дофамина, **производя меньше медиатора и снижая количество рецепторов** в «системе поощрения», один из факторов побуждающих наркомана увеличивать дозу для получения прежнего эффекта. Дальнейшее развитие химической толерантности может постепенно привести к метаболическим нарушениям в головном мозге



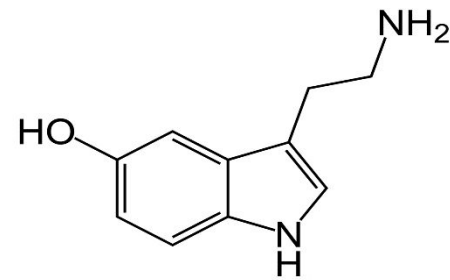
- **Кокаин** — алкалоид тропанового ряда, метиловый сложный эфир бензоилэргонина. Обладает местным анестезирующим действием и мощным стимулирующим воздействием на центральную нервную систему человека, вызывая чувство эйфории. Наряду с другими алкалоидами содержится в растениях рода Эритрохилум (*Erythroxylum*), прежде всего в кокаиновых кустах (*Erythroxylum coca*), распространённых в тропической зоне Южной Америки
- Вызываемые кокаином эйфория и психическая зависимость связаны главным образом с **блокированием дофаминового транспортера** (англ. Dopamine transporter) (DAT) в центральной нервной системе.
- Одновременно с этим **истощается запас нейромедиатора** в депо пресинаптической мембраны — особенно ярко этот эффект наблюдается при неоднократном употреблении кокаина. С каждым нервным импульсом выделяется все меньше нейромедиаторов и компенсаторно возрастает плотность рецепторов к данному катехоламину на постсинаптической мембране
- В связи с постепенным нарастанием тяжести нарушения обмена дофамина при употреблении кокаина могут развиваться специфические психозы, по **клиническому течению напоминающие шизофрению**

Серотонин



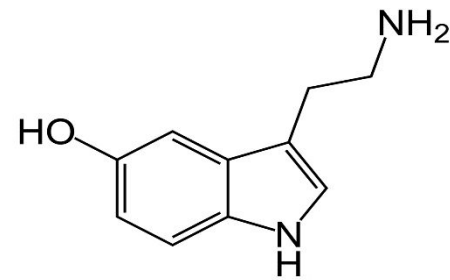
- По химическому строению серотонин относится к биогенным аминам, классу триптамина. Серотонин часто называют «гормоном хорошего настроения» и «гормоном счастья».
- Серотонинергические нейроны группируются в стволе мозга: в варолиевом мосту и ядрах шва. От моста идут нисходящие проекции в спинной мозг, нейроны ядер шва дают восходящие проекции к мозжечку, лимбической системе, базальным ганглиям, коре.
- Серотонин облегчает двигательную активность, благодаря усилению секреции субстанции P в окончаниях сенсорных нейронов путём воздействия на ионотропные и metabotropic рецепторы.
- Серотонин наряду с дофамином играет важную роль в механизмах гипоталамической регуляции гормональной функции гипофиза. Стимуляция серотонинергических путей, связывающих гипоталамус с гипофизом, вызывает увеличение секреции пролактина и некоторых других гормонов передней доли гипофиза — действие, противоположное эффектам стимуляции дофаминергических путей.
- Серотонин также участвует в регуляции сосудистого тонуса.

Серотонин



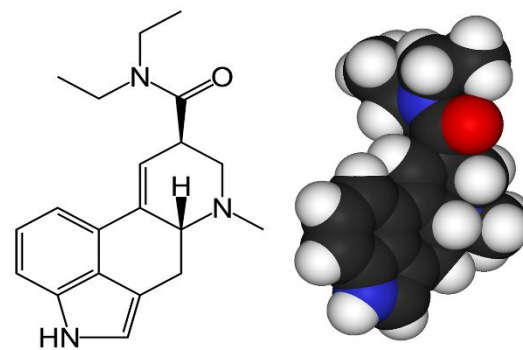
- Рецепторы серотонина представлены как metabotropicными, так и ionotropicными. Всего насчитывается семь типов таких рецепторов, 5-HT 1-7, причём 5-HT₃-рецептор — ionotropicный, остальные — metabotropicные, семидоменные, связанные с G-белками. Установлено сходство metabotropicных 5-HT рецепторов с рецепторами норадреналина.
- 5-HT₁ тип, насчитывающий несколько подтипов: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, которые могут быть как пре-, так и постсинаптическими, подавляет аденилатциклазу
- Для некоторых типов рецепторов обнаружены эндогенные лиганды, помимо серотонина. Это, например, 5HT-модулин (Leu-Ser-Ala-Leu), эндогенный лиганд 1B и 1D пресинаптических рецепторов, индуктор тревожности и стресса.

Серотонин



- Стимуляция серотонином способствует закреплению ассоциативных связей и росту новых аксонов.
- В связи с этим действие многих галлюциногенов связано с их влиянием на серотонинэргические синапсы
- Наркотики-галлюциногены: ЛСД - диэтиламид d-лизергиновой кислоты, ДМТ – диметилтриптамин, Псилоцибин (грибов), Мескалин (мексиканского кактуса)

ЛСД



- ЛСД взаимодействует со всеми типами серотониновых рецепторов (может быть или агонистом или антогонистом)
- ЛСД синтезируют из лизергиновой кислоты, добываемой из спорыньи, сумчатого гриба, представляющего собой изогнутые рожки тёмно-фиолетового цвета, паразитирующего на злаковых растениях (например, на ржи, реже на пшенице, луговых злаках).
- В Средние века в год, когда из-за погодных условий развитие спорыньи усиливалось, из-за употребления хлеба из зерна, поражённого спорыньёй, возникали эпидемии так называемого «Антониева огня» (эрготизма) — пищевого токсикоза алкалоидами спорыньи. Склероций спорыньи содержит большое количество алкалоидов, наиболее ядовитый из которых — эрготинин, при употреблении в пищу вызывающий судороги и длительные спазмы гладкой мускулатуры; также при отравлении наблюдаются расстройства психики

Благодарю за внимание



Приходите в сознание.

Всем желаю побольше серотонина и ДМТ при изучении биохимии