

Биохимические механизмы психических и нервных болезней

Автор: Михайлов Г.Э.

Биохимия нервно-психических заболеваний

- 1. Основные биохимические нарушения функционирования нервной ткани.
- 2. Биохимические механизмы повреждения мозга в результате инсульта.
- 3. Болезнь Паркинсона.
- 4. Болезнь Альцгеймера.
- 5. Шизофрения.
- 6. Эпилепсия .

Инсульт

- Повреждение мозга при инсульте обусловлено снижением кровотока. В результате повреждения, в зависимости от локализации и размеров очага поражения, наблюдается потеря сознания, развитие паралича, потеря зрения, речи. Для того, чтобы назначить таким больным соответствующее лечение, необходимо представлять основные механизмы, которые вовлекаются в повреждение мозга при инсульте. Прежде всего, следует знать, что в большинстве случаев инсульт развивается в результате тромбоза мозговых артерий. Поэтому ухудшается снабжение мозга важными для его метаболизма кислородом и глюкозой. Достаточно сказать, что в их отсутствие клетки погибают менее, чем за 1 час. Различают три последовательных стадии в развитии поражения мозга вследствие тромбоза мозговых артерий.

Стадия каскада	Биохимические проблемы	Подходы
Индукция	Избыточное высвобождение глутамата Активация NMDA-рецепторов	Ингибирование синтеза глутамата метионин сульфоксимином. Понижение температуры тела, если она повышена; при этом снижается метаболизм в мозге, тем самым может ингибироваться высвобождение глутамата. Применение антагонистов NMDA-рецепторов, таких как декстрофан, CGS 19755 и МК-801.
Умножение	Поступление Ca ²⁺ через потенциал-зависимые Ca ²⁺ - каналы	Для блокирования этих каналов использование производных дигидропиридина (в частности, нимодипина).
Экспрессия	Образование свободных радикалов	Ингибиторы свободных радикалов (в частности, 21-аминостероиды).

Болезнь Паркинсона.

- Для болезни Паркинсона характерны тремор, брадикинезия (слабость и ограниченность двигательной активности) и ригидность мышц. Оно редко встречается в возрасте до 40 лет, но в возрасте свыше 50 лет этим заболеванием страдают 1% людей. Понятие паркинсонизм - более широкое. Оно включает и другие заболевания, которые сопровождаются вышеназванными симптомами.
- Ключевым патологическим признаком болезни Паркинсона является дегенерация пигментных клеток в substantia nigra. В норме эти клетки синтезируют и используют дофамин в качестве нейромедиатора, за что и по-

Паркинсонизм

(поражение экстрапирамидной системы)



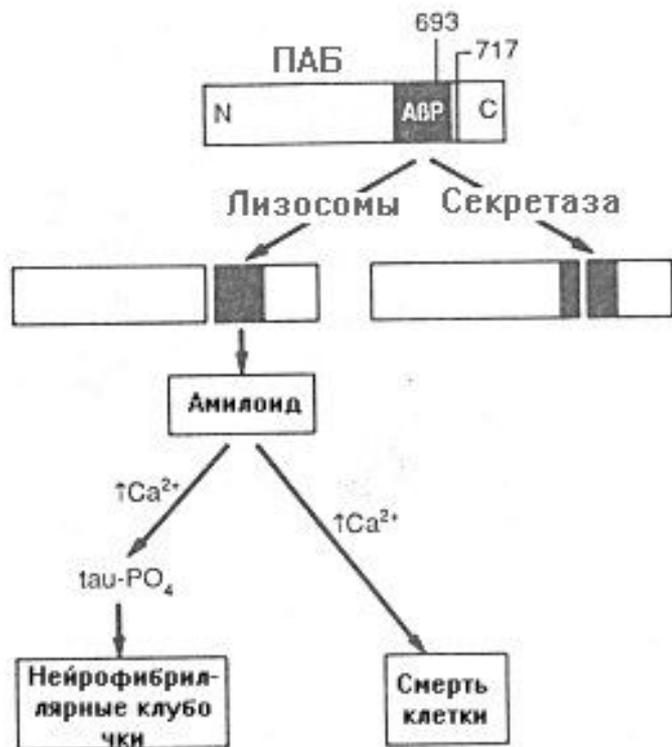
Весь процесс действия дофамина в качестве нейромедиатора можно разделить на 6 этапов

- 1) Дофамин образуется из тирозина с помощью ряда ферментативных реакций. Ключевой реакцией этого синтеза является та, которую катализирует тирозин гидроксилаза.
- 2) На следующем этапе происходит депонирование дофамина в синаптические пузырьки. Дофамин направляется к месту этой своей своеобразной упаковки с помощью градиента pH. Градиент создает специальный белок, локализованный в везикулярной мембране. Он закачивает протоны в пузырек за счет гидролиза АТФ.
- 3) Высвобождается дофамин из места хранения механизмом экзоцитоза.
- 4) Затем происходит связывание дофамина с постсинаптическими рецепторами. Для этого медиатор диффузией проходит через синаптическую щель. Различают 5 классов дофаминовых рецепторов. В результате взаимодействия с ними дофамина активируется или ингибируется аденилатциклаза. Возможно, по крайней мере в одном случае, воздействие на другую сигнальную систему (фосфолипаза C и инозитолтрифосфатный механизм).

- 5) Затем происходит повторное поступление дофамина в пресинаптическое нервное окончание. Его обеспечивает специальный переносчик, который использует для своей работы энергию гидролиза АТФ. Он локализован в пресинаптической мембране. Дофамин, подвергшийся обратному поступлению, вновь включается в синаптические пузырьки и используется в качестве медиатора.
- 6) Часть дофамина разрушается в синаптической щели или в пресинаптической терминали после повторного поступления с помощью моноамин оксидазы В (МАО-В). На рис.18.11 показаны также точки приложения действия лекарственных препаратов, которые используются для лечения паркинсонизма и те, которые, наоборот, вызывают явления паркинсонизма в качестве своего побочного действия.
- Дегенеративный процесс, приводящий к нарушению вышеописанного механизма, является причиной существенного снижения синтеза дофамина, в результате падает его уровень в substantia nigra и corpus striatum (хвостатое ядро и путамен). Снижение уровня дофамина приводит к росту в клетках нигростриатальной системы отношения ацетилхолин/дофамин, так как концентрация ацетилхолина не подвергается при этом значительным изменениям. Подобный дисбаланс служит причиной различных двигательных расстройств, наблюдаемых при болезни Паркинсона.

Болезнь Альцгеймера

- Болезнь Альцгеймера относится к неизлечимым нейropsychическим заболеваниям, при которых наряду с нарушением поведенческих реакций наблюдается расстройство функций сознания. Встречается оно довольно часто и является наиболее известной причиной деменции - прогрессирующего угасания интеллектуальных функций, которая приводит к потере способности себя обслуживать. В большинстве случаев болезнь Альцгеймера не имеет генетической зависимости. Обычно она развивается в возрасте старше 65 лет, хотя может встречаться и раньше, и длится от 2 до 20 лет. Первым симптомом является потеря памяти. Заболевание неумолимо прогрессирует и заканчивается полнейшей беспомощностью.



Гипотеза амилоидного каскада

ПАБ может подвергаться превращению двумя путями. Первый включает секретазу, действие которой приводит к образованию пептидов, которые не содержат полную аминокислотную последовательность амилоидного β -протеина (А β P). Эти пептиды растворимы в воде и не осаждаются с образованием амилоида. В соответствии со вторым путем действие эндосомальных-лизосомальных протеаз(ы) приводит к образованию амилоидного β -белка или пептидов, содержащих его полную аминокислотную последовательность в своем составе. Такие пептиды выпадают в осадок с образованием амилоида. Предполагается, что это приводит к формированию нейрофибрилярных клубочков и смерти клетки.

Гипотетическая схема последовательности событий, вовлекаемых в развитие некоторых случаев болезни Альцгеймера

Мутация (в некоторых случаях) гена ПАБ, локализованного в 21 хромосоме



Протеолиз ПАБ приводит к образованию ненормальных полипептидных фрагментов, содержащих АβП



Накопление АβП или фрагментов, содержащих этот белок приводит к увеличению уровня внутриклеточного Ca^{2+} в нейронах



Повышение уровня Ca^{2+} может активировать протеинкиназу, ответственную за фосфорилирование ассоциированного с микротрубочками тау-белка; в результате образуются спаренные спиралевидные нити, наблюдаемые в нейрофибриллярных клубочках



Многолетнее накопление АβП и гиперфосфорилирование тау приводит к образованию бляшек и нейрофибриллярных клубочков

Шизофрения

- Проведенные генетические исследования показали большое значение генетического фактора в происхождении шизофрении. К примеру, вероятность развития шизофрении у ребенка, у которого оба родителя имеют это заболевание, составляет 39%. Среди монозиготных близнецов заболеваемость шизофренией совпадает в 47% случаев. Однако неизвестно, является ли шизофрения моногенным, полигенным или многофакторным состоянием.
- Поиск генов, ответственных за развитие этого заболевания, привел к противоречивым результатам. Сначала было обнаружено, что соответствующий локус находится на 5 хромосоме. Однако эти данные не нашли подтверждения в последующих исследованиях, и вопрос остается открытым.

- **Дофаминовая гипотеза происхождения шизофрении**
- В различные периоды времени возникали биохимические теории, в соответствии с которыми в возникновении шизофрении участвовали ацетилхолин, γ -аминомасляная кислота (ГАМК), норадреналин, опиаты, пептиды и другие молекулы. Однако в последние 30 лет наибольшее внимание приковано к дофамину. В начале 50-х годов, сразу после успешного начала использования неролептиков (антипсихотиков) для лечения психозов, в том числе шизофрении, было замечено, что у шизофреников в ходе такой терапии развивается паркинсонизм. Подобные наблюдения навели на мысль о том, что неролептики снижают уровень дофамина в организме. Эти и другие факты подтверждали участие дофамина в развитии шизофрении (табл. 18.10). В соответствии с гипотезой происхождения шизофрении эту патологию рассматривают как проявление гипердофаминергии. Противоположно, болезнь Паркинсона может рассматриваться как состояние гиподофаминергии.

- *Аргументы в пользу дофаминергической гипотезы происхождения шизофрении*
- Нейролептики (антипсихотики) часто вызывают паркинсонизм, что привело к заключению об их способности снижать уровень дофамина.
- Действие нейролептиков направлено на снижение биологической активности дофамина в мезолимбических дофаминовых нейронах.
- Другие лекарственные препараты (в частности, L-ДОФА, амфетамин), которые оказывают дофамин-миметическое действие на его метаболизм, вызывают симптомы шизофрении.
- Длительное лечение нейролептиками приводит к снижению уровня гомованилиновой кислоты в цереброспинальной жидкости и улучшению клинического состояния больных.
- Выраженность антипсихотического действия большинства нейролептиков коррелирует с их связыванием с D2 рецепторами.
- При анализе трупного материала и результатов позитронной томографии отмечено, что в мозге больных шизофренией увеличена плотность D2 рецепторов.

Эпилепсия

- В настоящее время эпилепсия рассматривается как многоуровневый процесс возникновения спонтанной электрической активности. Возникновение этих разрядов может быть обусловлено как структурным дефектом мозга (врожденный или приобретенный), так и расстройствами регуляции ионного обмена в клеточных мембранах и синаптических связях.
- Эпилепсия известна с древнейших времен. Эпилептические припадки отмечались у многих выдающихся людей, таких, как апостол Павел и Будда, Юлий Цезарь и Наполеон, Гендель и Данте, Ван Гог и Нобель.

- **Биохимические механизмы эпилепсии** связаны с расстройством ионных, медиаторных и энергетических процессов. Так, ионные сдвиги ведут к повышению мембранной проницаемости и усилению в результате этого деполяризации нейронов, их сверхвозбудимости. Снижение запасов глюкозы и накопление молочной кислоты в ткани головного мозга во время приступа являются причиной ацидотических сдвигов; усугубляющих гипоксию и снижающих уровень фосфатных соединений. Перед приступом часто обнаруживается метаболический алкалоз. Способствуют также эпилептическому разряду угнетение ГАМК - и дофаминергических систем и повышение активности ацетилхолиновых и аспарагиновых медиаторов.
- **Радикального метода лечения эпилепсии** не существует, но в настоящее время с помощью медикаментозных средств можно добиться прекращения припадков в 60–80% случаев. Заболевание редко приводит к смерти или грубому нарушению физического состояния либо умственных способностей больного.

- **Спасибо за
внимание!**