

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
Кафедра биохимии

Дисциплина: Биохимия

ЛЕКЦИЯ № 23

Биохимия нервной ткани

Лектор: Гаврилов И.В.
Факультет: лечебно-профилактический,
Курс: 2

Екатеринбург, 2016г

План лекции

- 1. Нервная ткань: определение понятия, классификация по функциям и клеточному составу.**
- 2. Нейрон – как основная морфо-функциональная единица нервной системы: особенности структуры, состава органелл, функции. Нейрональная теория функционирования высшей нервной системы.**
- 3. Головной мозг: химический состав сухого остатка, белого и серого вещества, нейронов, синапсов, нервных волокон. Особенности обмена – энергетического, углеводного, липидного, нуклеотидного и нуклеиновых кислот, белкового и аминокислот. Биохимические причины и механизмы развития патологических состояний.**
- 4. Биохимические основы нервной деятельности. Виды синапсов и рецепторов, обмен нейромедиаторов и механизмы передачи нервного импульса через синапсы. Основные ингибиторы механизмов передачи нервного импульса в различных видах синапсов.**
- 5. Биохимические показатели крови, мочи, спинномозговой жидкости, отражающие функциональное состояния нервной ткани.**

Функции нервной системы:

1. координирует взаимодействие организма с внешней средой,
2. координирует функции различных органов и тканей
3. осуществляет интеграцию частей организма в единое целое,
4. является центральным органом поддержания гомеостаза.

Принципы действия нервной системы

- воспринимает информацию из внешней и внутренней среды;
- перерабатывает полученную информацию;
- хранит информацию;
- генерирует сигналы, обеспечивающие ответные реакции, адекватные действующим раздражителям.

Классификация нервной системы

Анатомически

ЦНС

головной
и спинной мозг

ПНС

периферические
нервные узлы,
нервы и
нервные окончания

Физиологически

Автономная

Соматическая

функции
произвольного
движения

Симпатическая

Парасимпатическая

регулирует деятельность внутренних органов, сосудов и желез

Функциональной тканью нервной системы является ***нервная.***

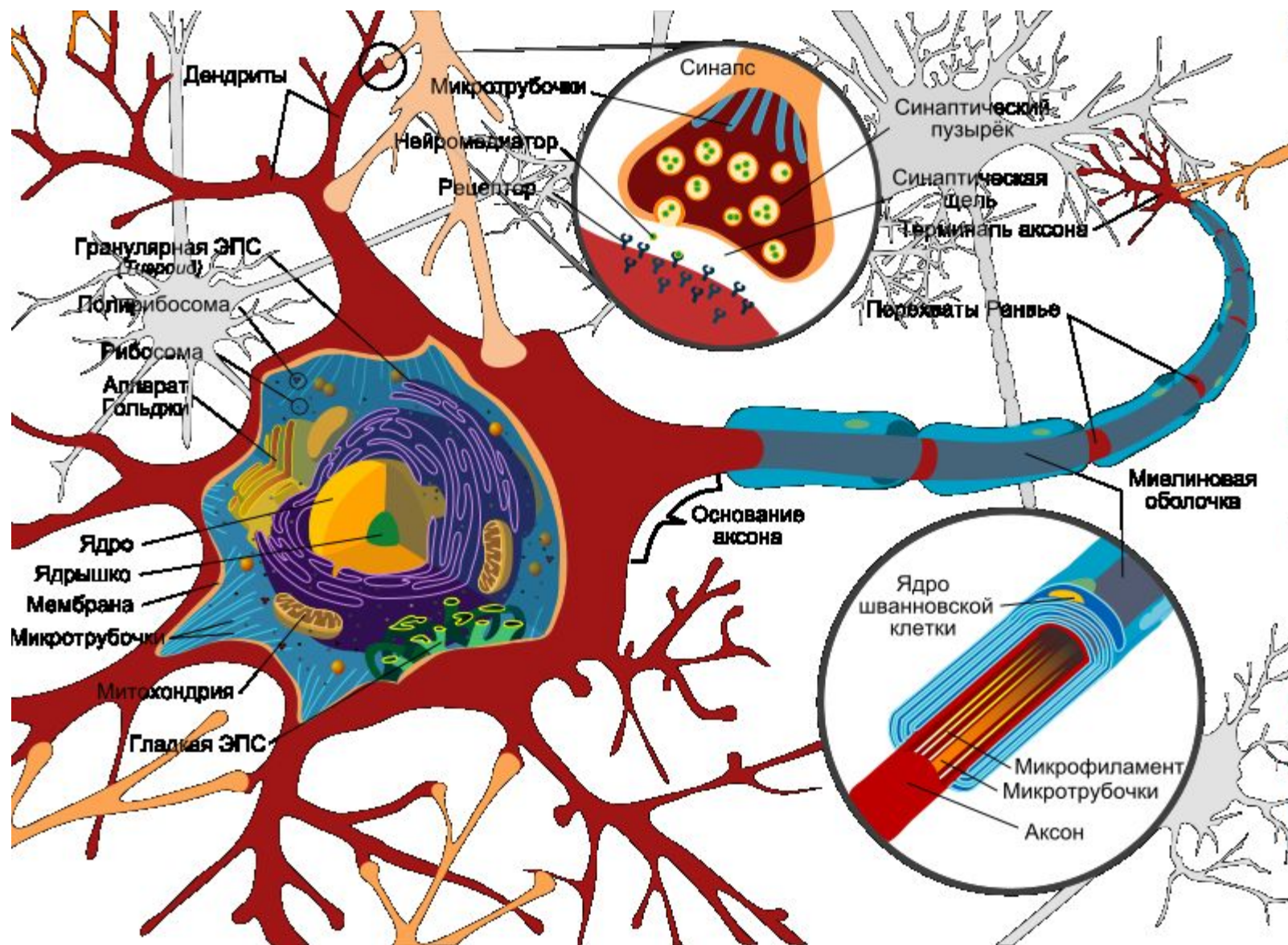
Нервная ткань – это высокоспециализированная ткань, обладающая возбудимостью и проводимостью, она состоит из:

1. Нейронов

2. Нейроглии

- Макролия (астроциты, эпендимоциты, олигодендроциты)
- Микроглия (тканевые макрофаги)

Нейрон



Нейроглия (от греческого *glia* – клей) это клетки нервной системы, которые не проводят нервные импульсы. Глиальные клетки занимают 50% объема ЦНС и более 90% от количества всех ее клеток.

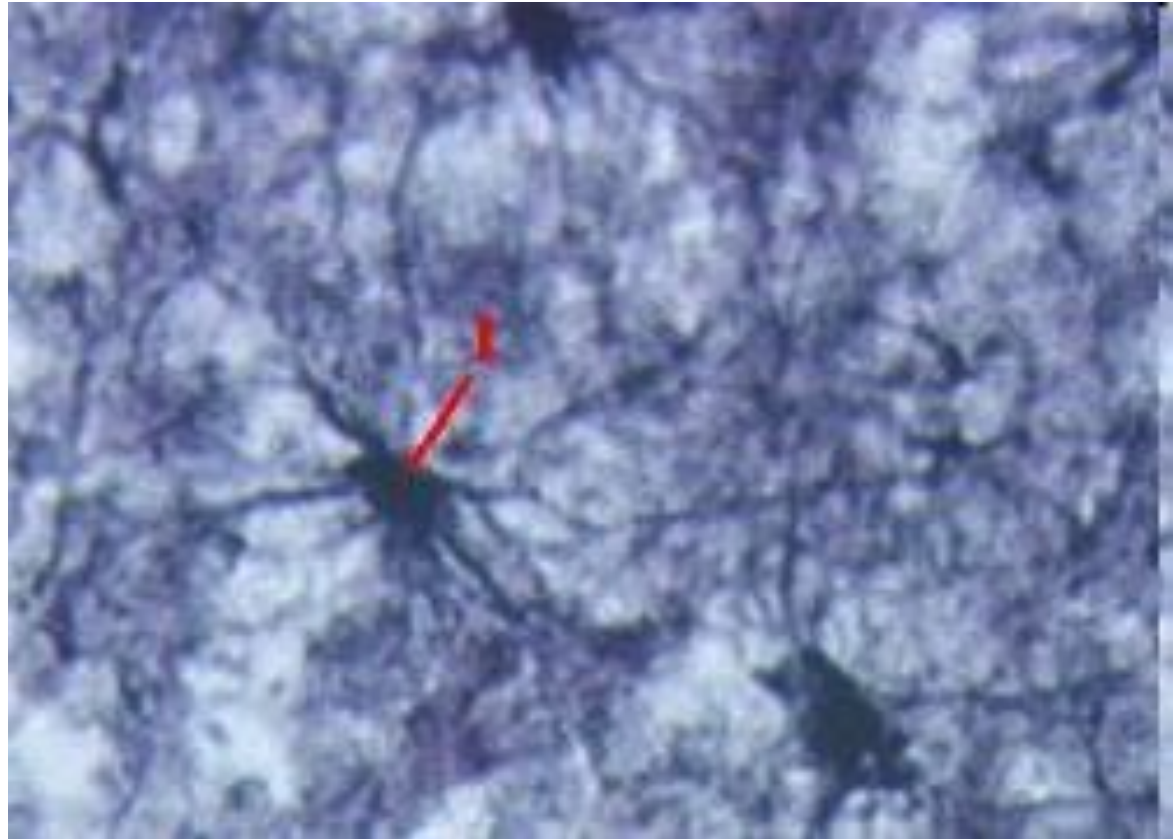
Глиальные клетки обеспечивают деятельность нейронов, играя вспомогательную роль:

1. опорную,
2. трофическую,
3. Барьерную
4. Защитную
5. Секреторную (некоторые)

Макроглия

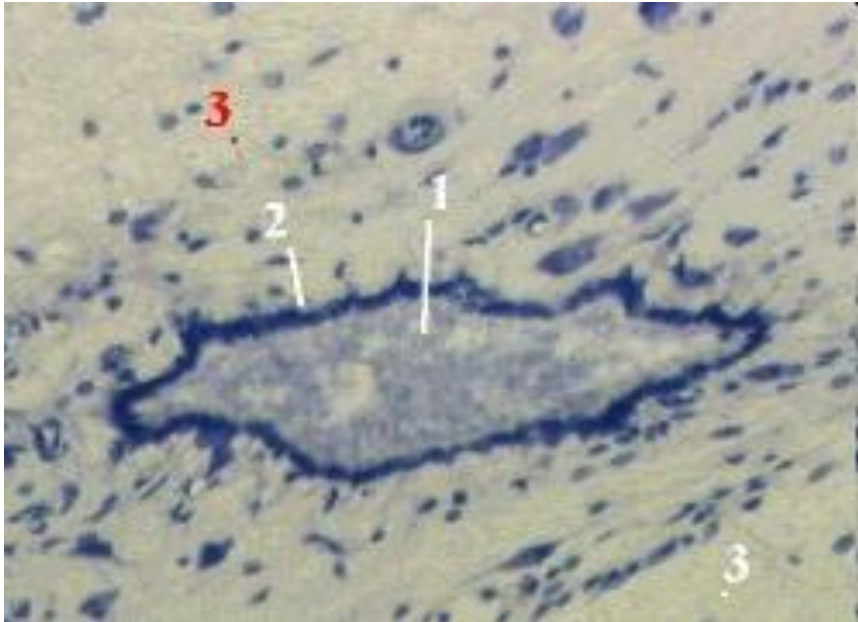
1. Астроцитарная глия

1. обеспечивает микроокружение нейронов,
2. выполняет опорную и трофическую функции в сером и белом веществе,
3. участвует в метаболизме нейромедиаторов,
4. входят в состав гематоэнцефалического барьера.



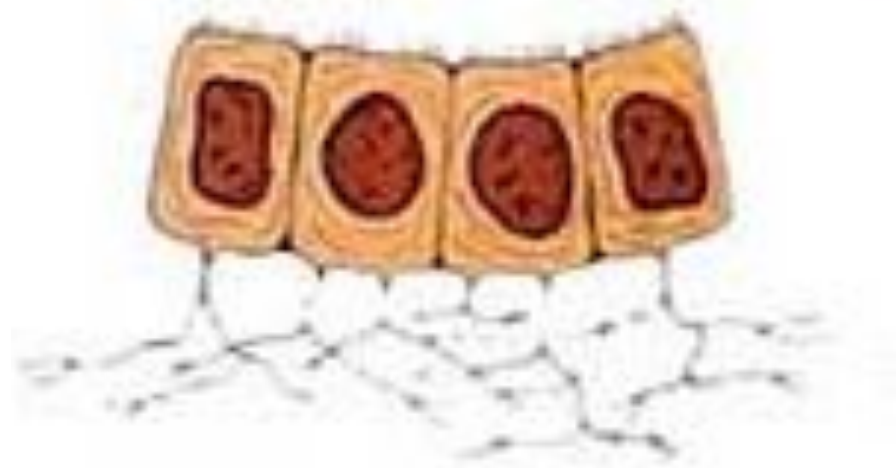
Астроциты

2. Эпендимная глия



На снимке - просвет одного из желудочков мозга (1). Он заполнен жидкостью и выстлан эпендимой (2). Под эпендимой - белое вещество (3) мозга.

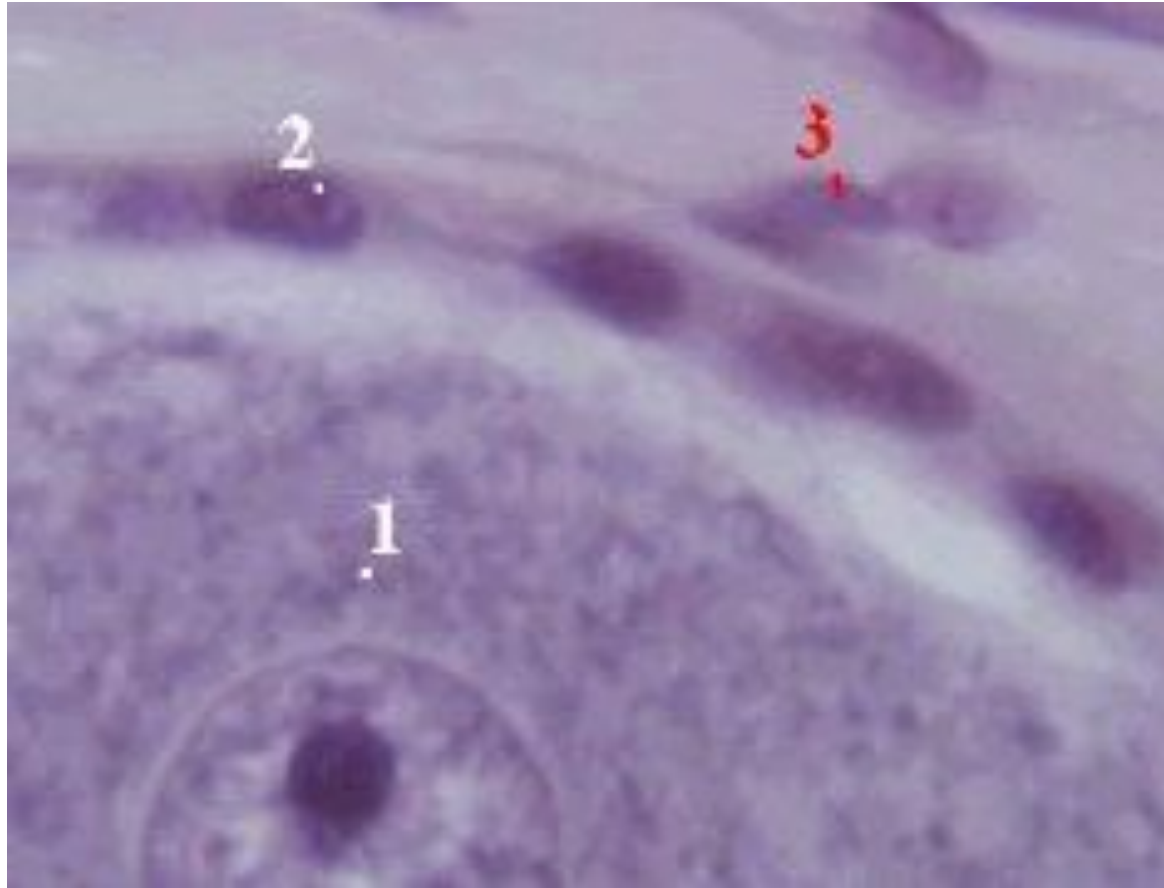
1. образует выстилку желудочков головного мозга
2. входит в состав гематоликворного барьера.



ЭПЕНДИМОЦИТЫ

3. Олигодендроглия

1. встречается в сером и белом веществе;
2. обеспечивает барьерную функцию,
3. участвует в формировании миелиновых оболочек нервных волокон,
4. регулирует метаболизм нейронов,
5. захватывает нейромедиаторы.



1. часть тела псевдоуниполярного нейрона
2. олигодендроглия (клетки-сателлиты)

Микроглия

- ***Микроглия*** – специализированные макрофаги ЦНС.
- Способны к амёбоидным движениям и фагоцитозу
- Активизируются при воспалительных и дегенеративных заболеваниях.
- Выполняют в ЦНС роль антиген-представляющих дендритных клеток



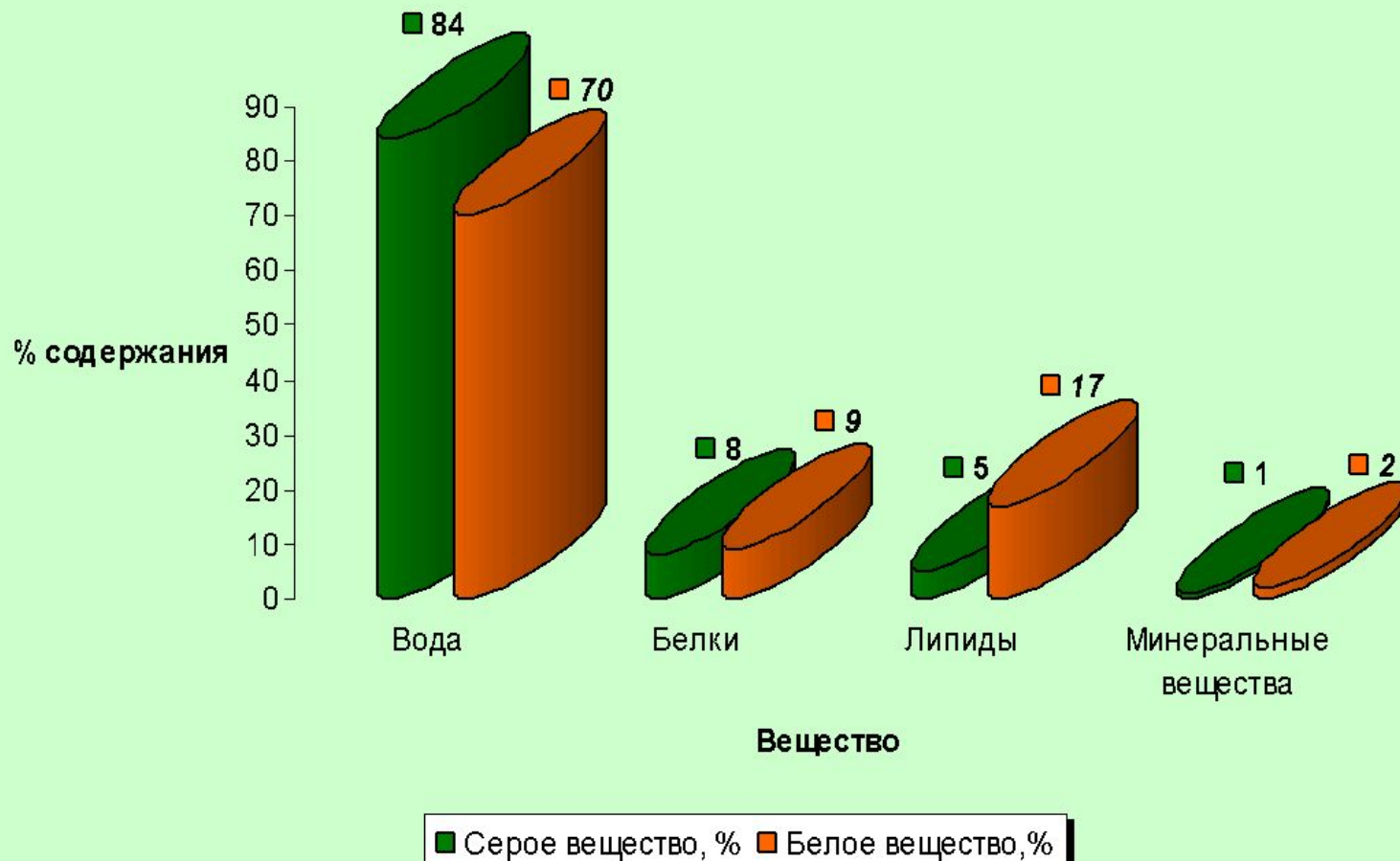
микроглиоциты

По клеточному составу нервную ткань делят на:

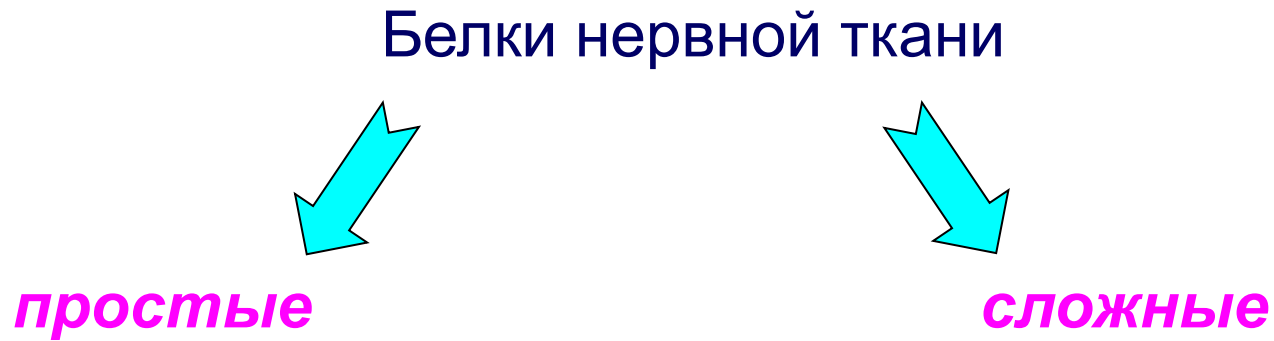
- 1. Серое вещество** образовано скоплением нейронов, тонких немиелинизированных нервных волокон и нейроглии (астроциты, олигодендроциты)
в ЦНС называется ядром, в ПНС – ганглием (узлом).
- 2. Белое вещество** представлено совокупностью аксонов, покрытых миелиновой оболочкой и глиальных клеток (астроцитов).
в ЦНС носят название трактов, в ПНС образуют нервы.

Химический состав нервной ткани

Химический состав серого и белого вещества головного мозга человека



В головном мозге на белки приходится 40% сухой массы.
В настоящее время выделено более 100 белковых фракций
нервной ткани



Простые белки

- Нейроальбумины – основные растворимые белки (80%)
- Нейроглобулины - 5%.
- Катионные белки - основные белки (pH 10 – 12) - ГИСТОНОВЫЕ.
- Нейросклеропротеины (нейроколлагены, нейроэластины)– 10% - структурно-опорная функция

Сложные белки

- Гликопротеины –нейрорецепция
- Протеолипиды – структурная ф -я

Нейроспецифические белки

- Нейроспецифическая енолаза (Белок 14-3-2) - кислый белок в нейронах ЦНС
- Белок Р-400 - в мозжечке - двигательный контроль
- Нейротубулин, нейростенин, актиноподобные белки - подвижность цитоскелета, активный транспорт веществ.
- Гликопротеины гипоталамуса,
- нейрофизины - гуморальная регуляция
- Нейроспецифические поверхностные антигены (NS1, NS2, L1)
- Факторы адгезии клеток (N-CAM) - на мембране нейронов

- **Белок S100** - гетерогенный кислый Са-связывающий белок, локализуется в нейроглии (в астроцитах) и интенсивно нарабатывается в клетках гиппокампа при обучении, тренировках, формировании условных рефлексов.
- **Белок V-50** - один из основных фосфорилируемых белков плазматических мембран нейронов. Локализован в синапсах и является эндогенным субстратом диацил-глицерол-зависимой и Са-зависимой протеинкиназы C.

НЕЙРОПЕПТИДЫ - эндогенные регуляторы функций ЦНС

Осуществляют контроль:

- за экспрессией вторичных клеточных мессенджеров, цитокинов и других сигнальных молекул,
- за запуском генетических программ апоптоза , антиапоптозной защиты,
- усиления нейротрофического обеспечения

Опиоидные нейропептиды

	Природа	Действие
<u>мет-Энкефалин</u>	5 остатков аминокислот	Кратковременное обезболивающее действие
<u>β-эндорфин</u>	30 остатков АК	1.Морфиноподобные эффекты: ○обезболивание, ○возникновения чувства удовлетворения. ○снижение других эмоций. 2.Важный периферический эффект: ○мощная стимуляция <u>НК-клеток</u>
<u>γ-эндорфины</u>	Первые 17 остатков <u>β-эндорфина</u>	Нейролептическое действие (торможение эмоциональной сферы). Обезболивающий эффект выражен слабо.
<u>α-эндорфин</u>	Первые 16 остатков <u>β-эндорфина</u>	Психостимулирующее: •стимуляция эмоций, •увеличение моторной активности

нейропептиды

	Природа	Действие
<u>Вазопрессин</u>	Циклические нонапептиды	Способствует формированию долгосрочной памяти
<u>Окситоцин</u>	Циклические нонапептиды	Умеренно препятствует формированию долгосрочной памяти
<u>Холецисто- кинин-8</u>	Декапептид	Очень мощный ингибитор пищедобывательного поведения
<u>Нейротензин</u>	13 остатков АК	Подобно <u>анальгину</u> , вызывает эффекты: обезболивающий (не через опиатные рецепторы), гипотермический и гипотензивный
<u>Эндозепин-6</u>	Гексапептид	Ингибирует <u>ГАМК</u> -рецепторы. Вызывает беспокойство и проконфликтное поведение
<u>Пептид дельта сна</u>	Не входит ни в одно из 18 семейств	Сильный снотворный эффект,облегчен

Нейротрофические факторы:

Фактор роста нейронов (NGF)	Трансформирующий фактор роста b 1-3 (TGFb 1, TGFb 2, TGFb 3)
Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF)	Нейротрофический фактор глиальных клеток (GDNF)
Нейротрофин 3 (NT3)	Нейротурин (NTN)
Нейротрофин 4/5 (NT4/5)	Персефин (PSP)
Нейропозетины	Факторы роста фибробластов
Цилиарный нейротрофический фактор (CNTF)	Кислый фактор роста фибробластов (FGF-1)
Фактор, ингибирующий лейкоз (LIF)	Основной фактор роста фибробластов (FGF-2)
Инсулиноподобные факторы роста 1-2 (IGF-1, IGF-2)	Фактор роста фибробластов-5 (FGF-5)
Трансформирующие факторы роста	Другие факторы
Трансформирующий фактор роста a (TGFa)	Фактор роста тромбоцитов (PDGF)
	Фактор роста стволовых клеток (SCF)

Ферменты

- Нейроспецифическая енолаза
- ЛДГ (ЛДГ1, ЛДГ2 в нейронах, ЛДГ5 - в глии),
- АСТ,
- альдолаза,
- креатинкиназа (ВВ),
- гексокиназа,
- глутамат-дегидрогеназа,
- Малат-дегидрогеназа
- холинэстераза,
- Кислая фосфатаза,
- Моноаминоксидазы.

АМИНОКИСЛОТЫ

Аминокислот в мозге в среднем 34ммоль на 1г ткани, что значительно превышает их содержание, как в плазме крови, так и в СМЖ.

Высокая концентрация АК в нервной ткани достигается путем их многоступенчатого активного и пассивного транспорта из плазмы крови.

Содержание (мкмоль/г) свободных аминокислот в мозге, плазме и СМЖ

Аминокислота	мозг		Плазма крови		СМЖ	
Глутаминовая	10,6	75%	0,05	23%	0,225	60%
N-ацетиласпарагиновая	5,7		-		-	
Глутамин	4,3		0,70		0,030	
ГАМК	2,3		-		-	
Аспарагиновая	2,2		0,01		0,007	

Липиды нервной ткани

Нервная ткань отличается высоким содержанием и разнообразием липидов, которые придают ей специфические особенности.

- **фосфоглицериды** в сером веществе составляют более 60% от всех липидов, а в белом – около 40%.
- **Холестерин - 25%** от общего содержания липидов (повышает электроизоляционные свойства клеточных мембран, защищает их от ПОЛ, защищает от повреждения).
- **Сфинголипиды** (ганглиозиды и цереброзиды), участвуют в процессах коммуникации нервной клетки с окружающей ее средой, в передаче сигналов с наружной поверхности клетки внутрь.
- **ХС, сфингомиелинов, сульфатидов** и особенно **цереброзидов** содержится больше в белом веществе, чем в сером.
- **Много этерифицированных жирных кислот** (пальмитиновой, стеариновой, олеиновой и арахидоновой).

- **Ганглиозиды** - в сером веществе - **Gm1, GD1a, GD1b, GT1**. Синтез ганглиозидов связан с дифференциацией нейронов.
- Функции ганглиозидов: 1). являются рецепторами внешних сигналов; 2). с гликопротеинами отвечают за специфичность клеточной поверхности, распознавание клеток и их адгезию; 3). участвуют в развитии нервной системы при образовании «правильных» межклеточных связей; 4). участвуют в коммуникации между мембранами аксонов и окружающими их олигодендроглиальными клетками; 5). участвуют в функциональной адаптации зрелой нервной системы.
- **Фосфатидилинозитолы** - 2% от об. липидов - в мембранах, миелине. Участвуют в инозитолтрифосфатной системе передаче сигнала.

Углеводы нервной ткани

1. много олигосахаров (составляют 2-10% массы плазматической мембраны) придают ей индивидуальность и специфичность.
2. мало глюкозы (0,05%) и гликогена

Нуклеотиды нервной ткани

- Клетки Пуркинье мозжечка содержат избыточное количество ДНК.
- Необычно короткие нуклеосомные единицы, наличие редких вариантов гистонов, большое разнообразие негистоновых белков и высокая матричная активность.
- Содержание РНК в нейронах велико, что связано с активным синтезом белка. Среднее отношение РНК/ДНК может достигать 50
- Содержание цАМФ и цГМФ в головном мозге значительно выше, чем во многих других тканях.

Макроэргические соединения нервной ткани

**Содержание креатина и
креатинфосфата более, чем в
2 раза превышает количество
адениновых нуклеотидов –
АТФ.**

Минеральные вещества нервной ткани

- Na^+ , K^+ , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} и Mn^{2+} распределены в головном мозге относительно равномерно между серым и белым веществом.
- Содержание **фосфора** в белом веществе выше, чем в сером.
- В мозговой ткани существует дефицит анионов, который покрывается за счет белков и липидов (у липидов нервной ткани важная роль в ионном балансе).

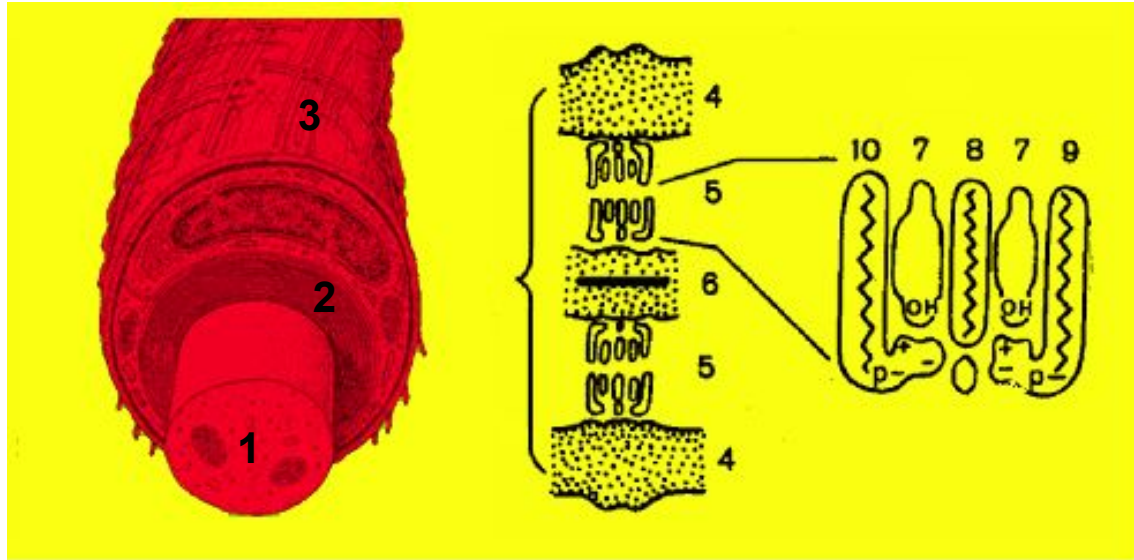
Строение нервного волокна. Миелиновая оболочка

Белки миелина ЦНС:

- Протеолипид
- Основной белок миелина A1 (MBP)
- Белки Вольфграма

Белки миелина ПНС:

- белками A1 (немного)
- P0 и P2.



1-аксон; 2-миелин; 3-ось волокна; 4-белок (наружные слои)
5-липиды; 6-белок (внутренний слой); 7-холестерин;
8-цереброзид; 9- сфингомиелин; 10-фосфатидилсерин.

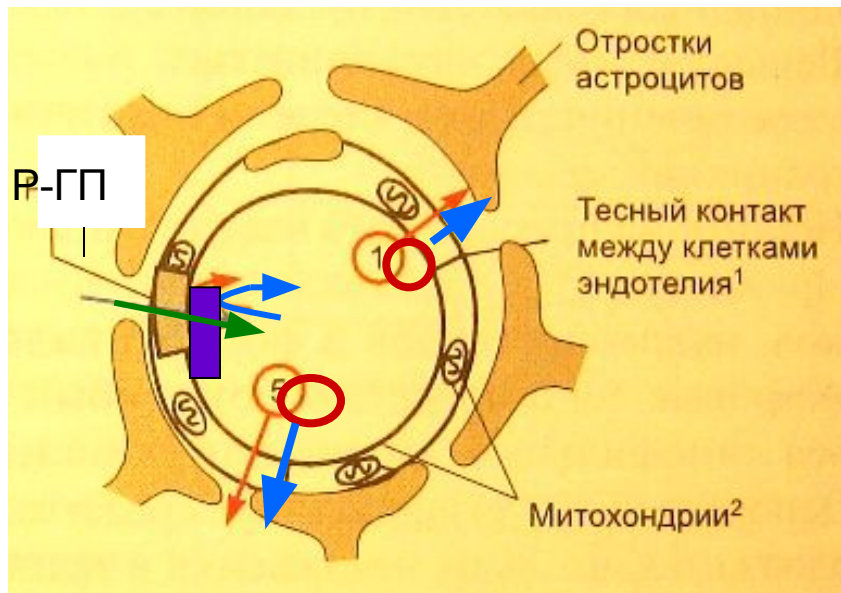
В миелине активны ферменты:

1. холестеролэстеразы;
2. фосфодиэстеразы, гидролизующей цАМФ;
3. протеинкиназы А, фосфорилирующей основной белок;
4. сфингомиелиназы;
5. карбоангидразы.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) – самый трудно проницаемый, непроницаем для катехоламинов, АХ, серотонина, ГАМК.

Образован:

- клетками эндотелия капилляров
- плотной базальной мембраной, не имеющей пор.
- Астроглией, выстилающие наружную поверхность эндотелия.



- 1 Путем диффузии (O₂, CO₂)
 - ⊖ (Межклеточных щелей нет)
 - ⊖ («Окон» нет)
 - ⊕ (Пиноцитоз отсутствует или незначителен)
- 5 Путем активного транспорта (АК, глюкоза, кетоновые тела)

Особенности метаболизма нервной ткани

Энергетический обмен нервной ткани

- Для мозга характерна высокая интенсивность энергетического обмена с преобладанием аэробных процессов.
- Головной мозг составляет 2-2,5% веса тела, а потребляет 10-20% O_2 , поглощаемого организмом. Газообмен в мозге превышает газообмен в мышечной ткани в 20 раз.
- у детей в возрасте 4 лет к окончанию миелинизации и завершения процессов дифференцировки нервная ткань потребляет около 50% всего O_2 поступающего в организм.

Основной энергетический субстрат для нервной ткани - глюкоза

- За 1 минуту 100 г ткани мозга потребляют 5 мг глюкозы (до 70% свободной глюкозы, выделяемой из печени в кровь)
- 85% глюкозы расходуется в аэробном гликолизе,
- 12% - в анаэробном гликолизе (до лактата)
- 3% - в ПФП, образуя НАДФН₂ и рибозу

В экстремальных состояниях нервная ткань переключается на **кетоновые тела** (до 50% всей энергии).

Обмен белков и аминокислот нервной ткани

Нервная ткань характеризуется высоким обменом аминокислот и белков. Максимальная скорость в сером веществе, минимальная в белом.

Аминокислоты используются :

для синтеза белков, пептидов, некоторых липидов, гормонов, биогенных аминов и др. В сером веществе преобладает синтез БАВ, в белом – белков миелиновой оболочки.

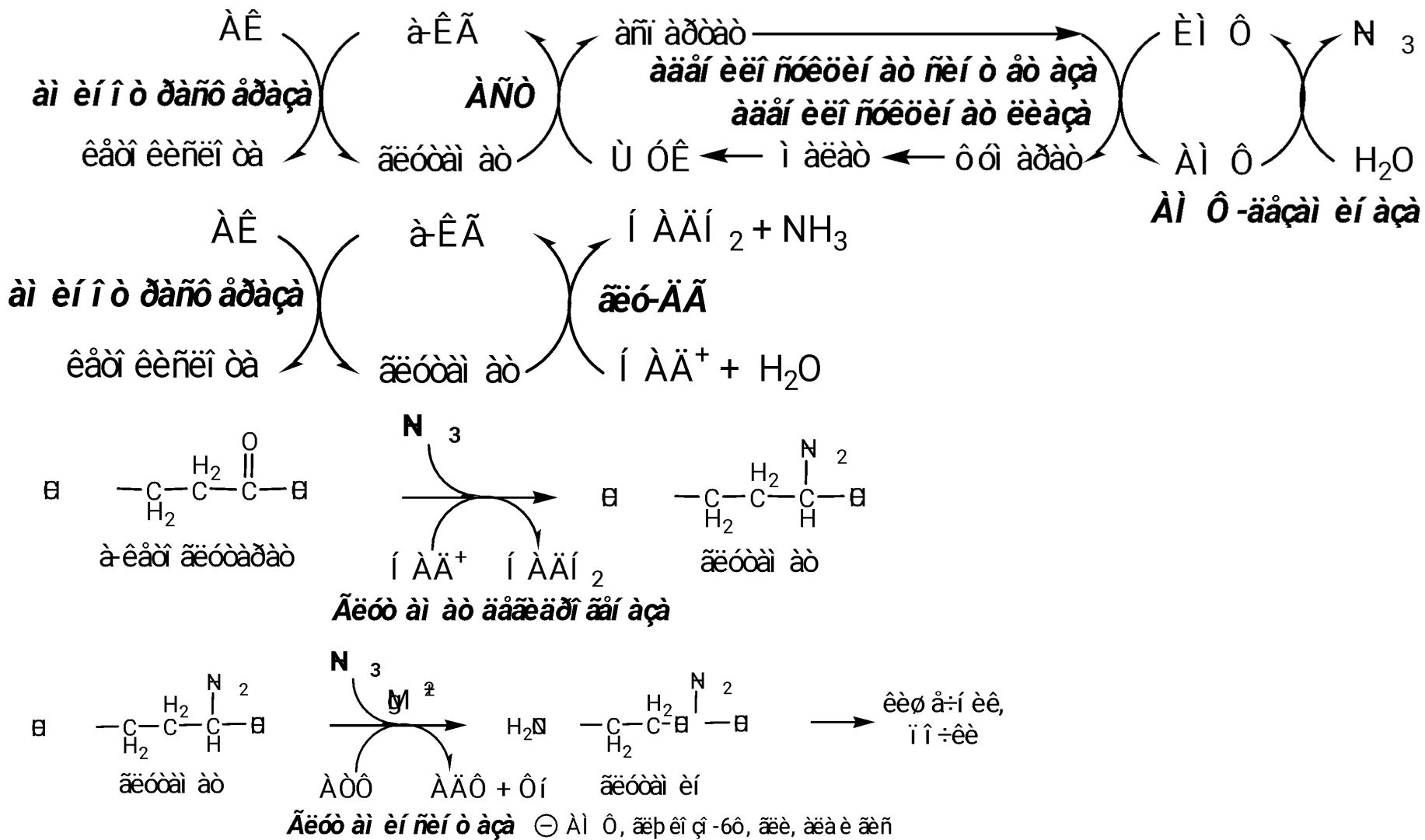
как нейротрансмиттеры и нейромодуляторы. АК и их производные участвуют в синаптической передаче (глу), в осуществлении межнейрональных связей.

Источник энергии. в ЦТК окисляются АК глутаминовой группы и с разветвленной боковой цепью (лейцин, изолейцин, валин).

Для выведения азота. При возбуждении нервной системы возрастает образование аммиака (в первую очередь за счет дезаминирования АМФ), который связывается с глутаминовой кислотой с образованием глутамина.

Обмен азота нервной ткани

Источником аммиака в головном мозге служит не прямое дезаминирование аминокислот с участием глутаматдегидрогеназы, а так же дезаминирование с участием АМФ–ИМФ цикла.



Липидный обмен нервной ткани

Особенность: липиды не используются в качестве энергетического материала, а в основном идут на строительные нужды.

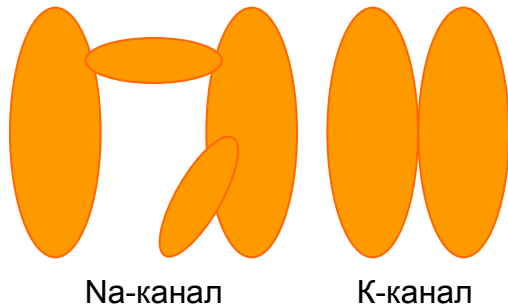
В нейронах серого вещества из фосфоглицеридов наиболее интенсивно обновляются фосфотидилхолины и особенно фосфотидилинозитол, который является предшественником внутриклеточного посредника ИТФ.

В миелиновых оболочках обмен липидов протекает медленно, очень медленно обновляются холестерин, цереброзиды и сфингомиелины

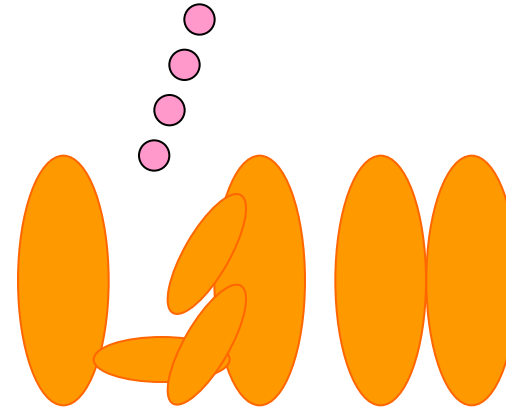
Механизмы передачи нервного импульса

Механизмы передачи нервного импульса по нервному волокну

1. Потенциал покоя (-70 мВ)

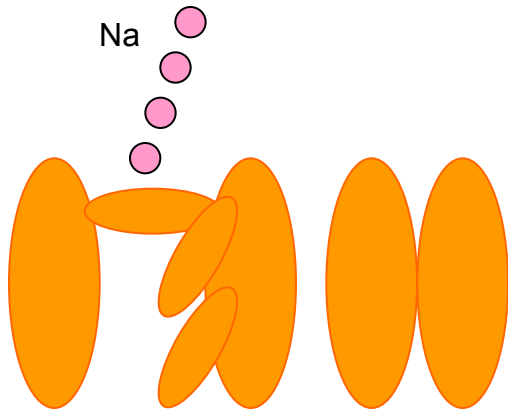


б) Стадия деполяризации (0 мВ - +50 мВ)

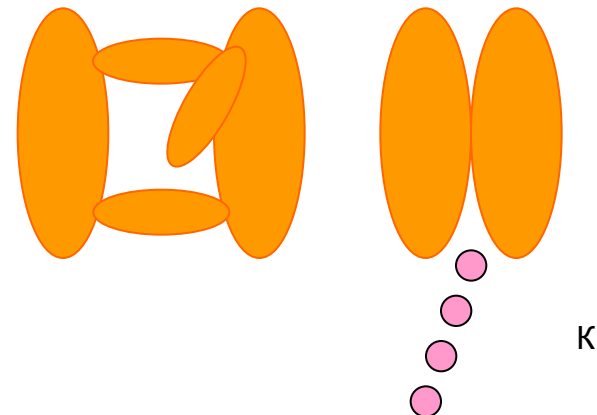


2. Потенциал действия

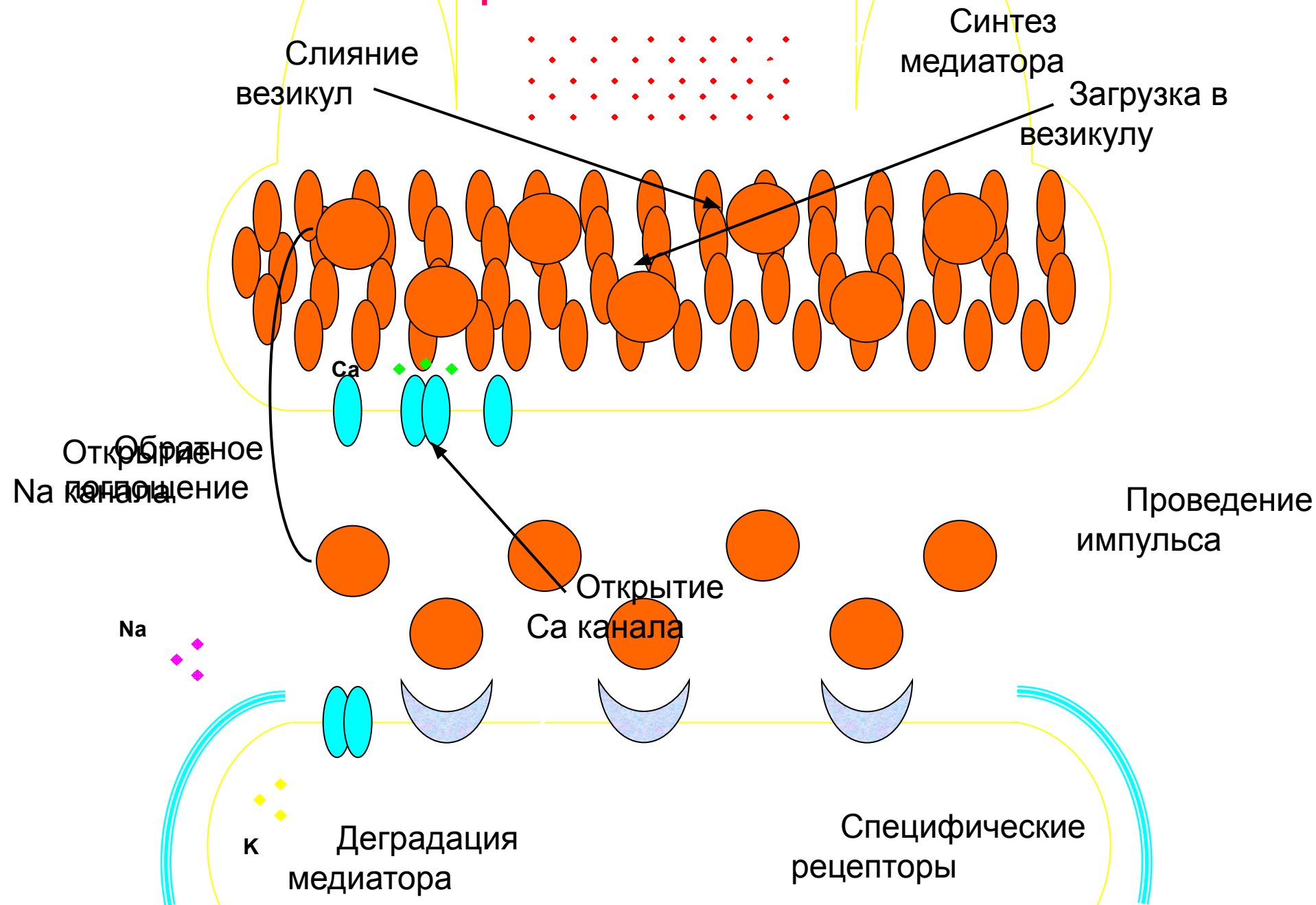
а) Локальный ответ (-50 мВ)



в) Стадия реполяризации (-70 мВ)



Механизмы передачи нервного импульса через химический синапс



Нейромедиатор - это сигнальная молекула, синтезируется и запасается в нейроне, высвобождается при проведении нервного импульса и специфически связывается постсинаптической мембраной, где оно активирует или ингибирует постсинаптическую клетку посредством деполяризации и гиперполяризации.

Аминокислотные медиаторы



возбуждающие кислые
(глутамат и аспартат)

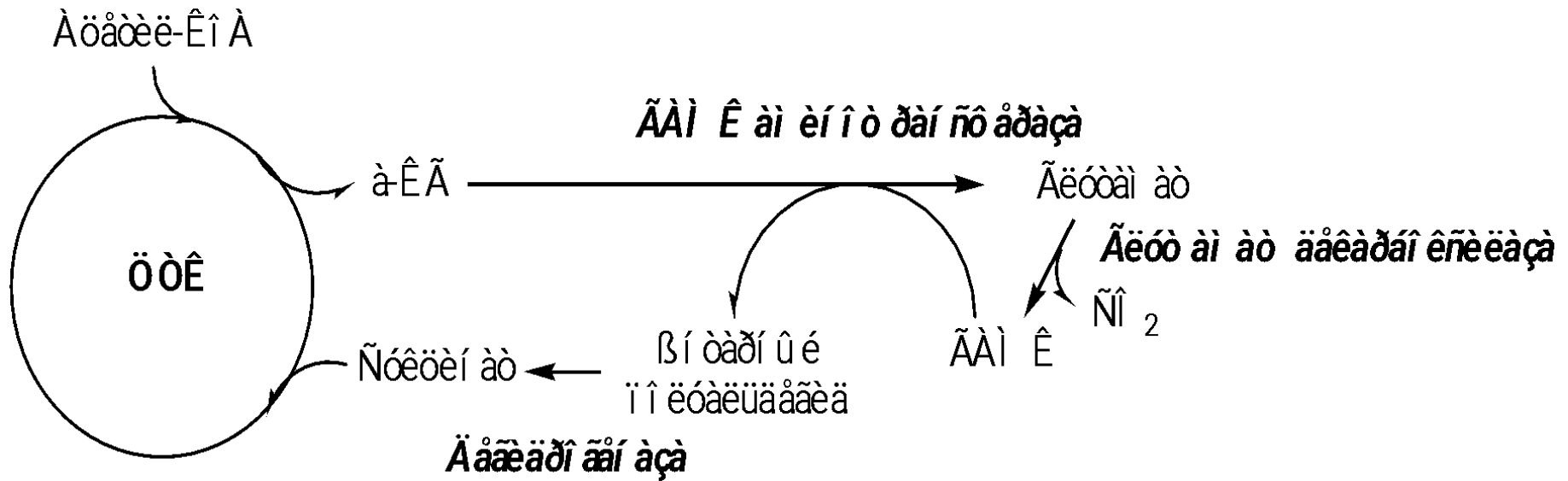


ингибиторные нейтральные
(ГАМК, глицин, β -аланин и таурин).

Глицин

- открывает хлорные каналы
- вызывает гиперполяризацию
- тормозит возбудимость постсинаптической мембраны

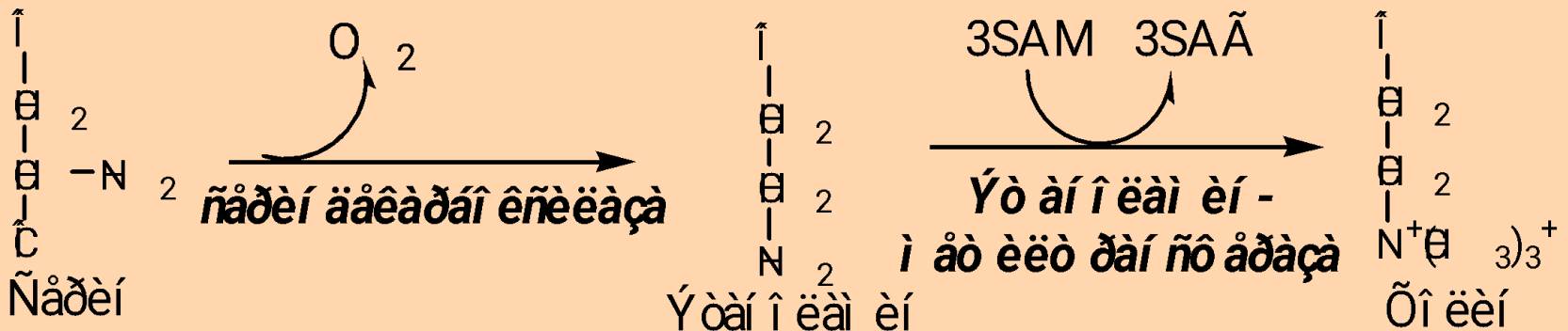
ГАМК



- открывает хлорные каналы
- вызывает гиперполяризацию
- тормозит возбудимость постсинаптической мембраны

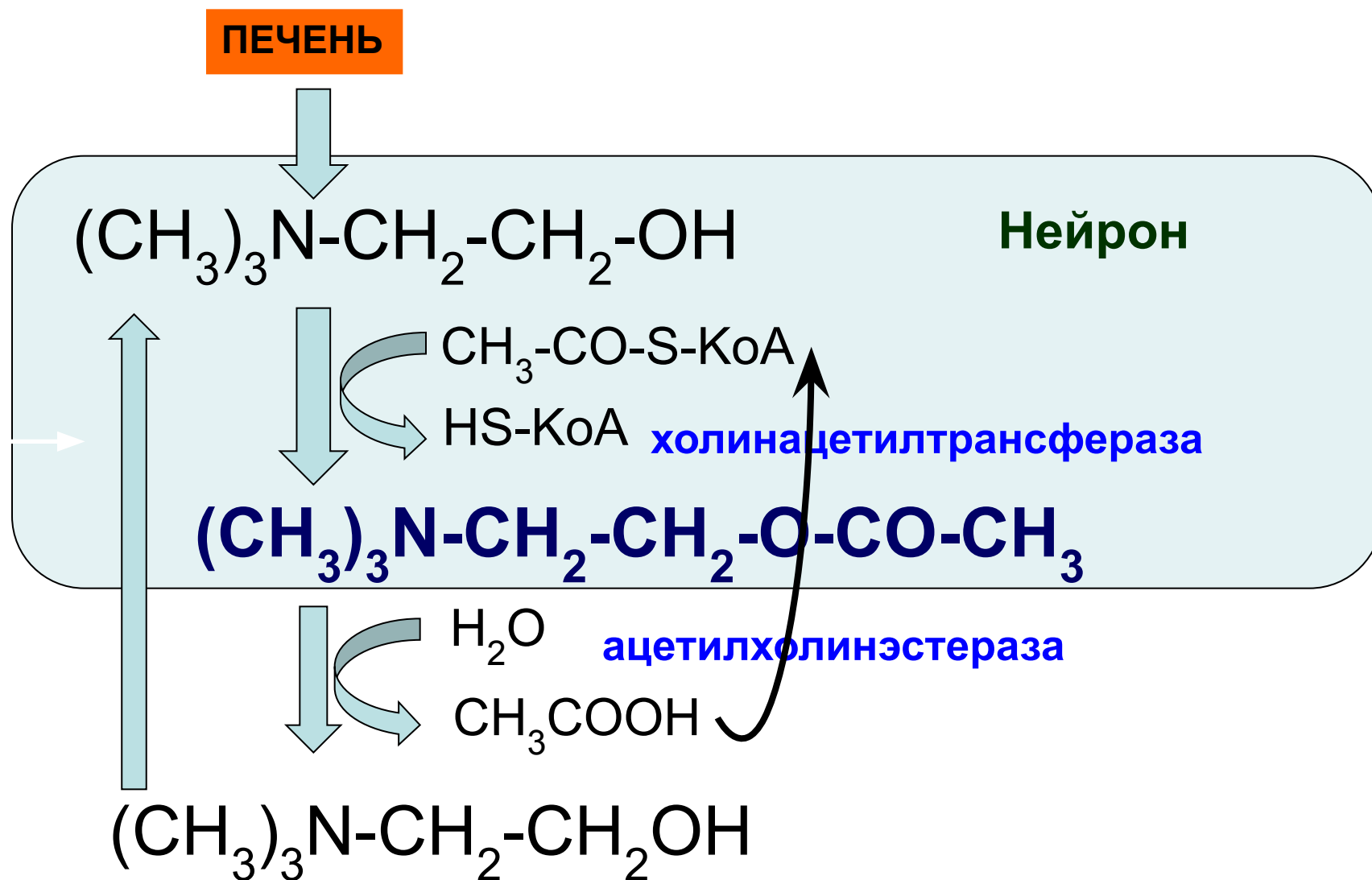
Синтез холина

Печень



Нейроны

Синтез и распад медиатора на примере ацетилхолина



Рецепторы

Рецепторы - это белки, встроенные в клеточную мембрану или находящиеся внутри клетки, которые, взаимодействуя с сигнальными молекулами, меняют активность регуляторных белков.

По механизму передачи сигнала рецепторы делятся на 4 типа:

1). Рецепторы, связанные с ионными каналами (*холинэргические, ГАМК*)

2). Рецепторы, с ферментативной активностью.

Бывают 3 видов:

а). Рецепторы, с тирозинкиназной активностью (тирозиновые протеинкиназы).

б). Рецепторы, с фосфатазной активностью (тирозиновые протеинфосфотазы) (например, ФПФ).

в). Рецепторы с гуанилатциклазной активностью (ГЦ).

3). Рецепторы, сопряженные с G-белками по строению их еще называют **серпантинными** (*к норадреналину*).

4). Ядерные и цитоплазматические рецепторы.

Биохимические синдромы в психиатрии

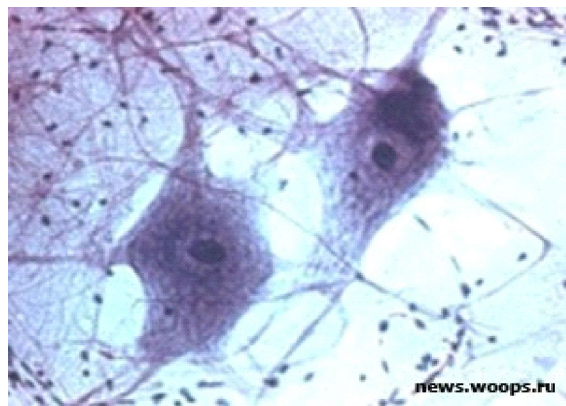
1. Интоксикации (аминокислоты, кетокислоты, аммиак, мочеви́на)
2. Нарушения окислительно-восстановительных процессов (гипоксия, накопление молочной к-ты, энергодефицит)
3. Гипоэргизма-гиперэргизма (гипогликемия-гипергликемия)
4. Алиментарной недостаточности (аминокислоты, витамины)
5. Нарушения эндокринной и вегетативной регуляции (медиаторы -+)
6. Аутоиммунные (гамма-глобулины +)
7. Наследственные (дефекты ферментов)

Патобиохимия нервной системы

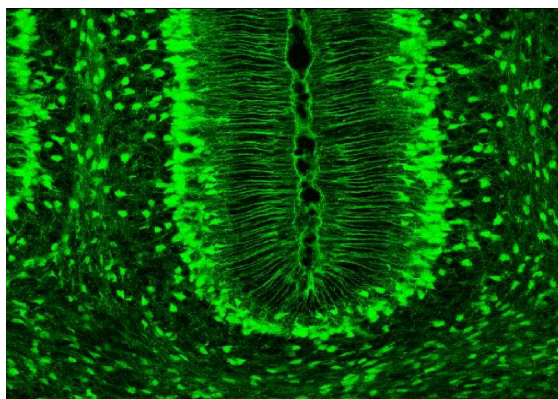
- 1) Миастения - уменьшение числа холинорецепторов
- 2) Шизофрения - из-за гиперреактивности дофаминовых рецепторов в нейронах.
- 3) болезнь Паркинсона - дегенерация дофамин содержащих нейронов нигростриарного проводящего пути
- 4) Депрессия - из-за истощения запасов моноаминовых нейромедиаторов в нейронах.

Нейроспецифические белки- МАРКЕРЫ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ

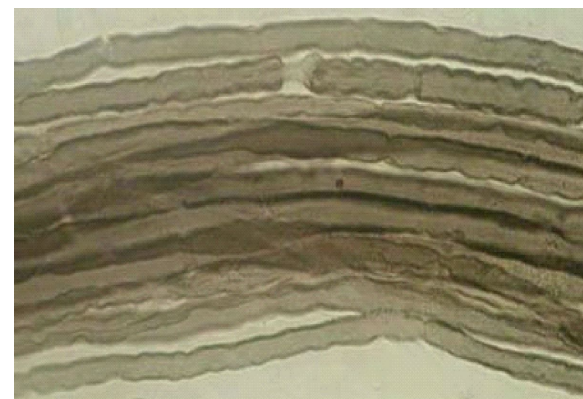
Нейроны



Астроциты



Олигодендроциты
и миелин



НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ

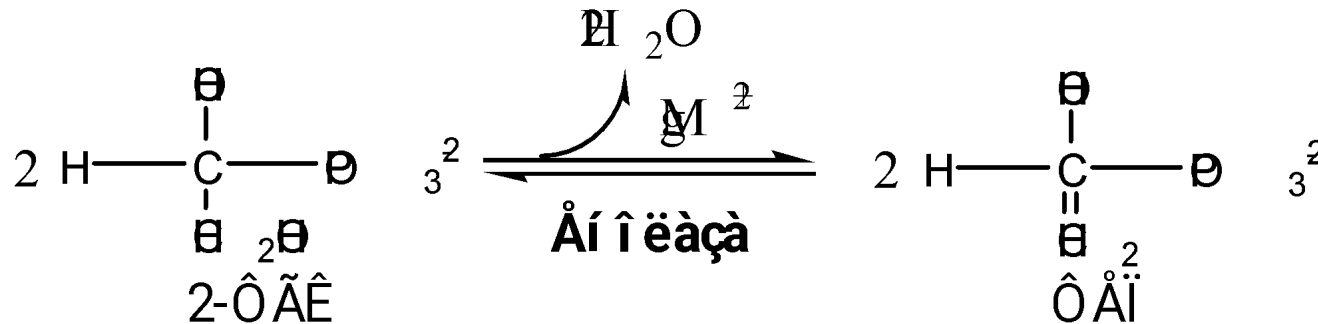
**Нейрон
специфическая
енолаза (NSE)**

белок S100

МВР
(его фрагмент –
энцефалитогенный
протеин - ЭП)
Определ At к ЭП

Нейронспецифическая енолаза (NSE)

- **Нейроспецифическая енолаза** (антиген 14-3-2) **NSE** – это гликолитический фермент, катализирующий превращение 2-фосфоглицерата в 2-фосфоенолпируват.



- Состоит из двух типов мономеров (α и γ), формирующих три изофермента: $\alpha\alpha$, $\alpha\gamma$ и $\gamma\gamma$
- **$\gamma\gamma$ -NSE** много содержится в цитоплазме и дендритах нейронов
- **$\alpha\gamma$ -NSE** содержится астроцитах, олигодендроглиоцитах и эндотелиальных клетках

Белок S100

- S-100 - кальций-связывающий протеин.
- Локализация мембраны, цитоплазма.
- участвует в фосфорилировании белка, обеспечивает работу цитоскелета астроцитов, их движение, рост и дифференцировку.
- Семейство S-100 состоит из 20 тканеспецифичных мономеров, два из которых: α (10,4 кДа) и β (10,5 кДа) образуют гомо- и гетеродимеры, присутствующие в высокой концентрации в клетках нервной системы.
- Гомодимер $\beta\beta$ присутствует в высоких концентрациях в глиальных и шванновских клетках, гетеродимер $\alpha\beta$ находится в глиальных клетках.

- антитела к S100 β являются специфичными маркерами повреждения астроцитарной глии.
- Ген S100 находится в длинном плече 21-й хромосомы в области 22.2-22.3, которая отвечает за фенотипические проявления синдрома Дауна.
- При синдроме Дауна концентрация S100 в крови плода резко возрастает. Однако S100 не проходит плацентарный барьер, что не позволяет его использовать в качестве маркера синдрома Дауна.
- В норме белок S100 не присутствует в сыворотке крови.
- Увеличение концентрации S-100 ($\alpha\beta$) и S-100 ($\beta\beta$) в спинномозговой жидкости и плазме свидетельствует о нарушении гематоэнцефалического барьера и гибели астроцитов.

Основной белок миелина (МВР)

- МВР - щелочной белок, с высоким содержанием (25%) основных аминокислот (аргинина, лизина, гистидина).
- Ген в 18 хромосоме.
- Миелин содержит 3 изоформы МВР с массами: 21,5; 18,5 и 17,2 кДа.
- МВР составляет 25-30% массы сухого вещества миелина
- В ЦНС на долю МВР 35% всех белков миелина, в периферических нервах 18% всех белков.
- функции: питание аксона, изоляция и ускорение проведения нервного импульса, опорная и барьерная функции, иммуногенез и энцефалитогенез
- в молекуле МВР выявлено 27 антигенных детерминант, часть из них являются энцефалитогенными
- эпитоп 85-96 имеет собственное название – энцефалитогенный протеин (ЭП).

NSE, S100 и MBP – маркеры повреждения мозговой ткани

- Нейроспецифические белки в нормальных условиях обнаруживаются в крови в следовых концентрациях, не приводящих к образованию аутоантител.
- при повреждении нервной ткани повышается сначала их концентрация в СМЖ, а затем происходит их выход в кровоток.
- К НСБ отсутствует иммунологическая толерантность, поэтому появление их в крови запускает аутоиммунную агрессию на эти антигены.

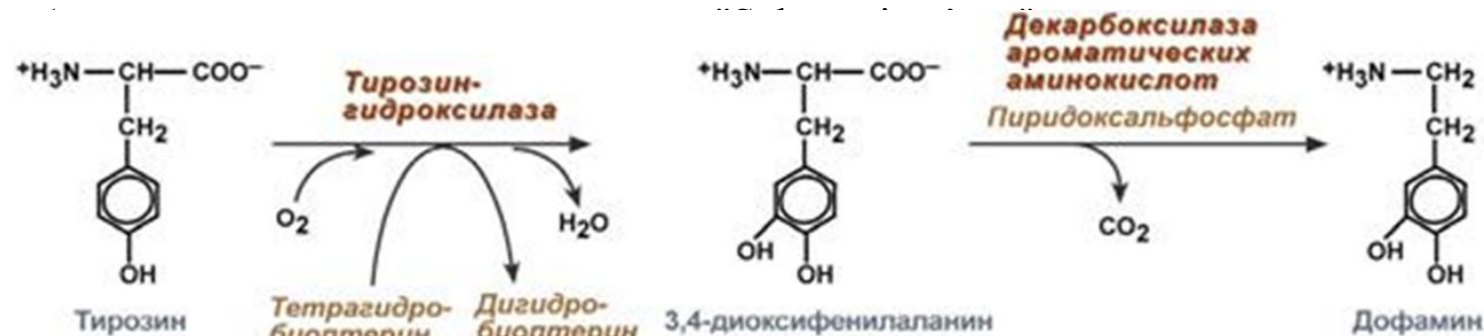
- NSE является высокоспецифичным маркером мелкоклеточного рака легкого и нейробластомы, а также других опухолей нейроэктодермального или нейроэндокринного происхождения.
- S100 ($\alpha\beta$ - и $\beta\beta$ -димеры) служит диагностическим и прогностическим маркером злокачественной меланомы, глиальных опухолей ЦНС.
- MBP также может определяться у больных с различными видами опухолей ЦНС, включая злокачественные. MBP отражает тяжесть рецидива в период обострения рассеянного склероза
- НСБ являются маркерами деструктивных процессов вещества мозга (эпилепсия, нейродегенеративные заболевания, гидроцефалия, экстапирамидные расстройства, психические заболевания, шизофрения, психозы)
- чем выше концентрация НСБ в сыворотке крови и СМЖ, тем выше вероятность летального исхода.

- концентрация белка НСБ увеличивается с возрастом, у мужчин в большей степени, чем у женщин
- NSE, S100 и MBP включены в панель биохимических тестов в остром периоде инсульта

Дофамин — нейромедиатор центральной нервной системы, а также медиатор паракринной регуляции в ряде периферических органов (слизистой желудочно-кишечного тракта, почках), предшественник норадреналина и адреналина в ходе их синтеза.

Дофамин вырабатывается:

мозговым веществом надпочечников (3)



предшественником дофамина является L-тирозин (он синтезируется из фенилаланина), который гидроксилируется (присоединяет OH-группу) ферментом тирозингидроксилазой с образованием L-DOPA, которая, в свою очередь, теряет $COOH$ -группу с помощью фермента L-DOPA-декарбоксилазы, и превращается в дофамин. Этот процесс происходит в цитоплазме нейрона.

Рецепторы дофамина: трансмембранные метаболитные G-белки, впервые были выделены в 1979 году. По своим структурным, биохимическим и фармакологическим характеристикам подразделяемые на:

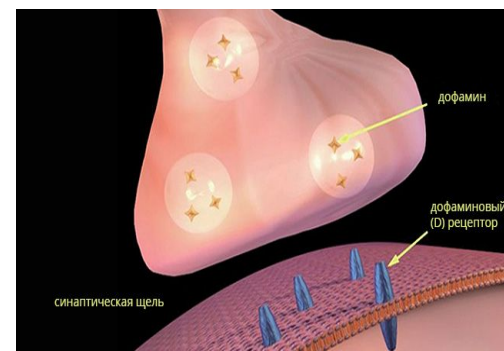
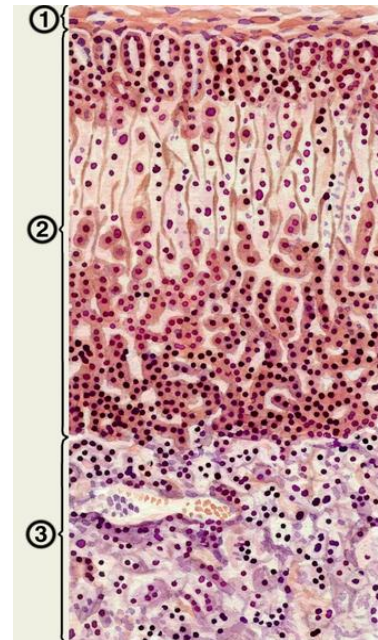
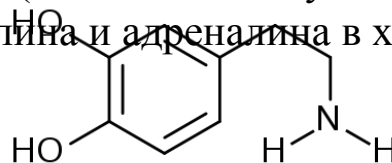
D1-подобные (D1, D5) - D1-подобные рецепторы активируют аденилатциклазу

D2-подобные (D2, D3, D4) - D2 ингибируют аденилатциклазу.

Классификация предложенная в 1983 году подразделяет рецепторы дофамина по их эффектам:

Активация группы D1-подобных рецепторов вызывает релаксацию мышц и расширение сосудов, для этих рецепторов (R)-сульпирид, является сильным антагонистом, апоморфин — слабым агонистом, а домперидон на них не действует.

Активация группы D2-подобных рецепторов ингибирует действие норадреналина, апоморфин — их сильный агонист, а сильные антагонисты — (S)-сульпирид и домперидон.

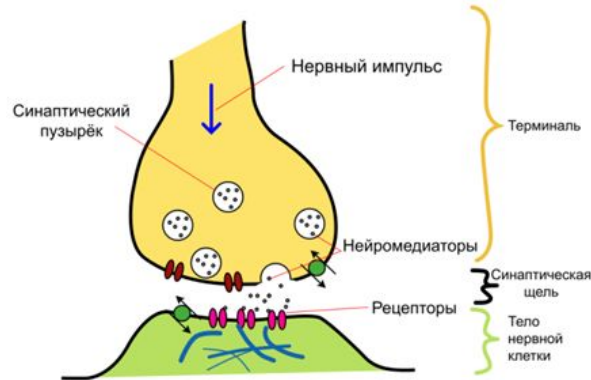


Катаболизм дофамина:

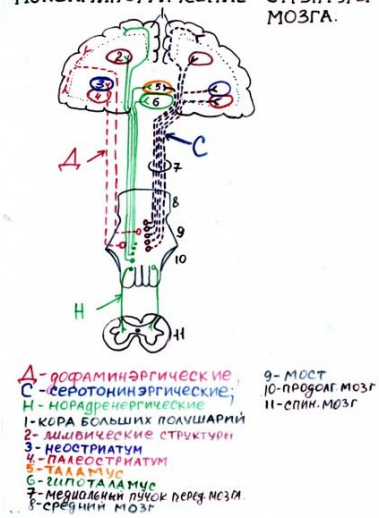
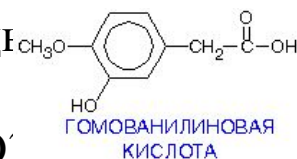
Синтезированный нейроном дофамин накапливается в дофаминовых везикулах («синаптическом пузырьке»). В везикулу с помощью протон-зависимой АТФазы закачиваются ионы H^+ . При выходе протонов по градиенту в везикулу поступают молекулы дофамина.

Далее дофамин выводится в синаптическую щель. Часть его участвует в передаче нервного импульса, воздействуя на клеточные D-рецепторы постсинаптической мембраны, а часть возвращается в пресинаптический нейрон с помощью обратного захвата.

Ауторегуляция выхода дофамина обеспечивается D2 и D₁ рецепторами на мембране пресинаптического нейрона. Обратный захват производится транспортером дофамина. Вернувшийся в клетку медиатор расщепляется с помощью моноаминоксидазы (МАО) и, далее, альдегиддегидрогеназы и катехол-О-метил-трансферазы до гомованилиновой кислоты.



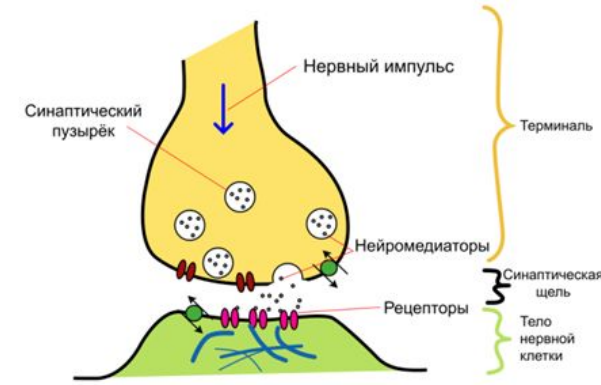
МОНОАМИНЭРГИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ МОЗГА.



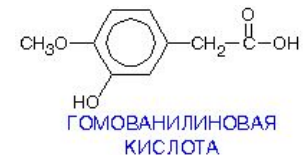
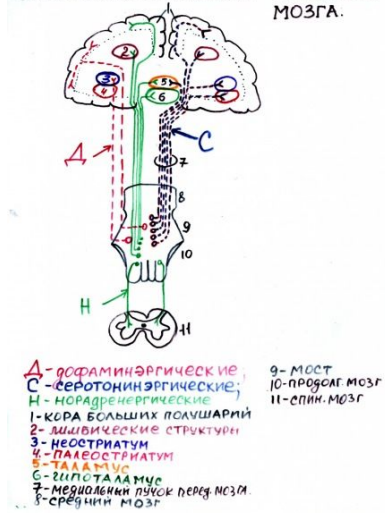
ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ГОЛОВНОГО МОЗГА

Различают семь отдельных подсистем (первые три являются основными):

1. **Нигростриатная**
2. **Мезокортикальная**
3. **Мезолимбическая**
4. Тубероинфундибулярная
5. Инцертогипоталамическая
6. Диенцефалоспинальная
7. Ретинальная



МОНОАМИНЭРГИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ МОЗГА.



Нигростриатная система. Аксонами нейронов нигростриарного тракта выделяется около 80 % мозгового дофамина.

Тела дофаминовых нейронов, находятся:

в компактной части черной субстанции - через аксоны дают проекции в дорсальный стриатум (полосатое тело)

в латеральном отделе вентрального поля покрышки среднего мозга – через аксоны дают проекции в вентральный стриатум.

Мезолимбическая система. Тела нейронов этой системы, расположены в вентральном поле покрышки среднего мозга и частично в компактной части черной субстанции.

Отростки идут в: поясную извилину, энториальную кору, миндалину, обонятельный бугорок, аккумбентное ядро, гиппокамп, парагиппокампальную извилину, перегородку и др.

Тубероинфундибулярный тракт. Данный тракт образован аксонами нейронов, расположенных в аркуатном ядре гипоталамуса. Отростки таких нейронов достигают наружного слоя срединного возвышения.

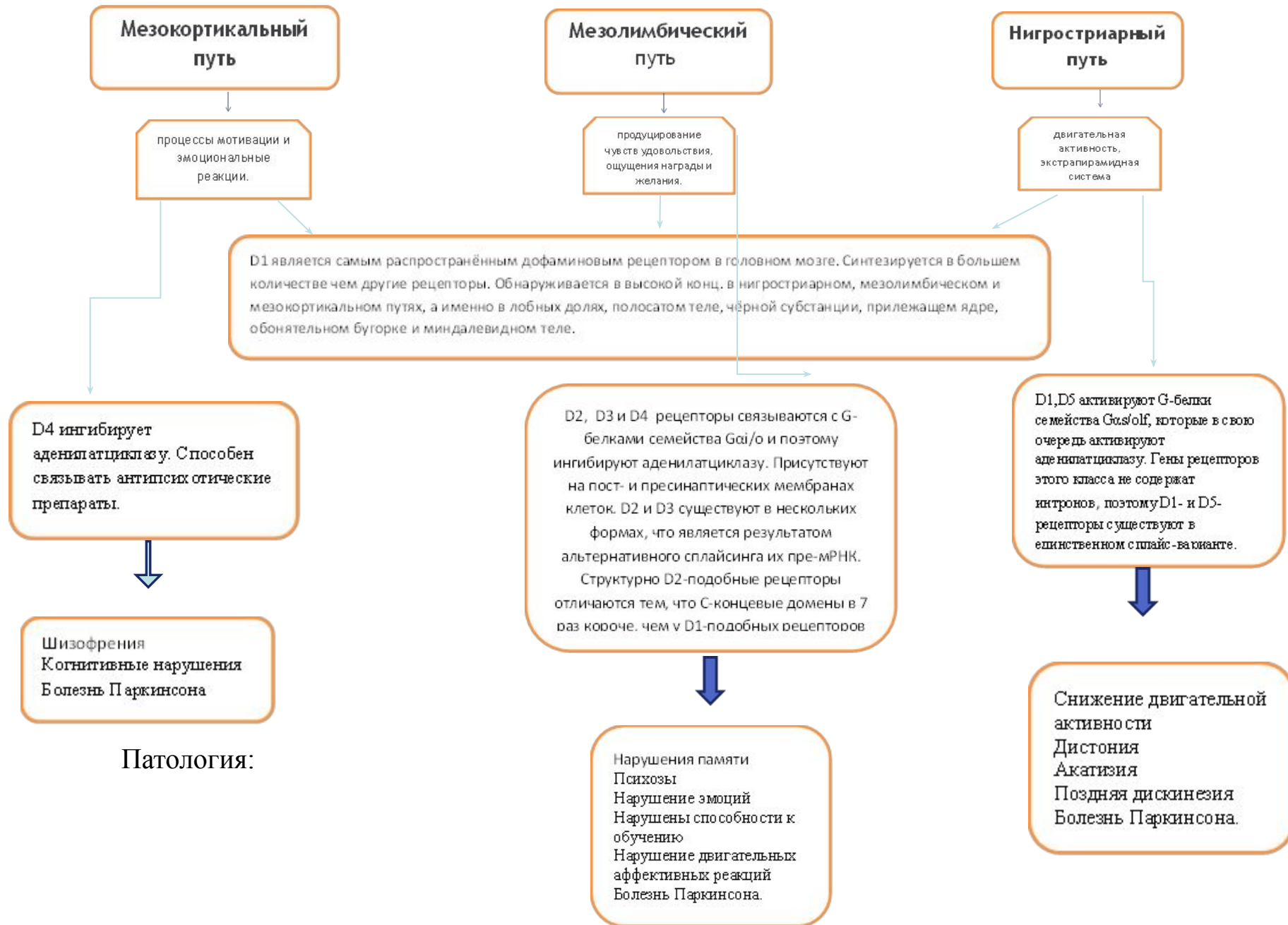
Инцертогипоталамический тракт. Инцертогипоталамический тракт начинается от zona incerta и оканчивается в дорсальном и переднем отделах медиального таламуса, а также в перивентрикулярной области. Он принимает участие в нейроэндокринной регуляции.

Диенцефалоспинальный тракт. Источником проекций диенцефалоспинального тракта являются нейроны заднего гипоталамуса, отростки которых достигают задних рогов спинного мозга.

Ретинальный тракт. Ретинальный тракт расположен в пределах сетчатки глаза.

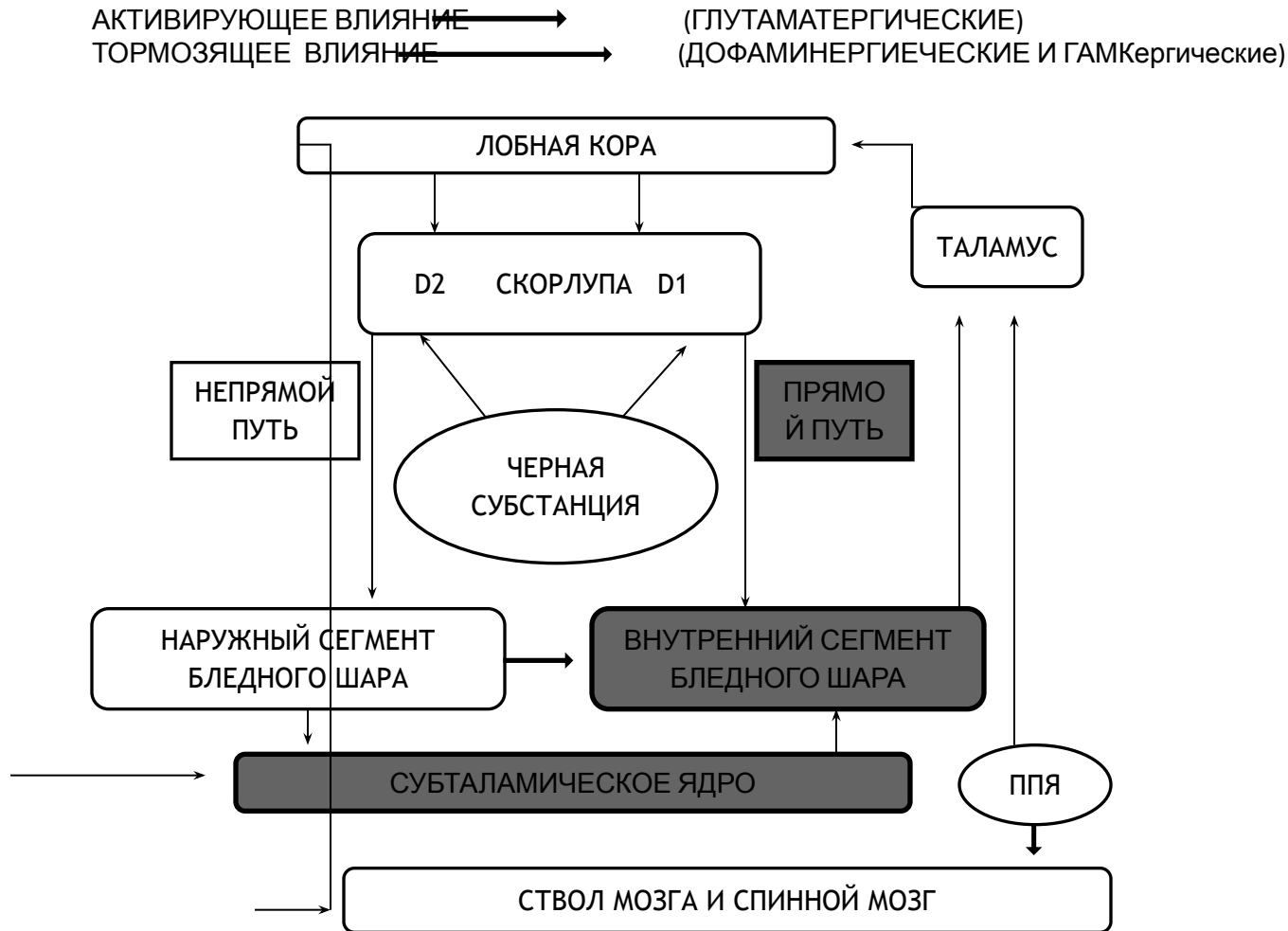
Особенности этого тракта делают его среди других дофаминергических трактов достаточно автономным.

Пути Дофамина:



Патология Дофамина. Болезнь Паркинсона.

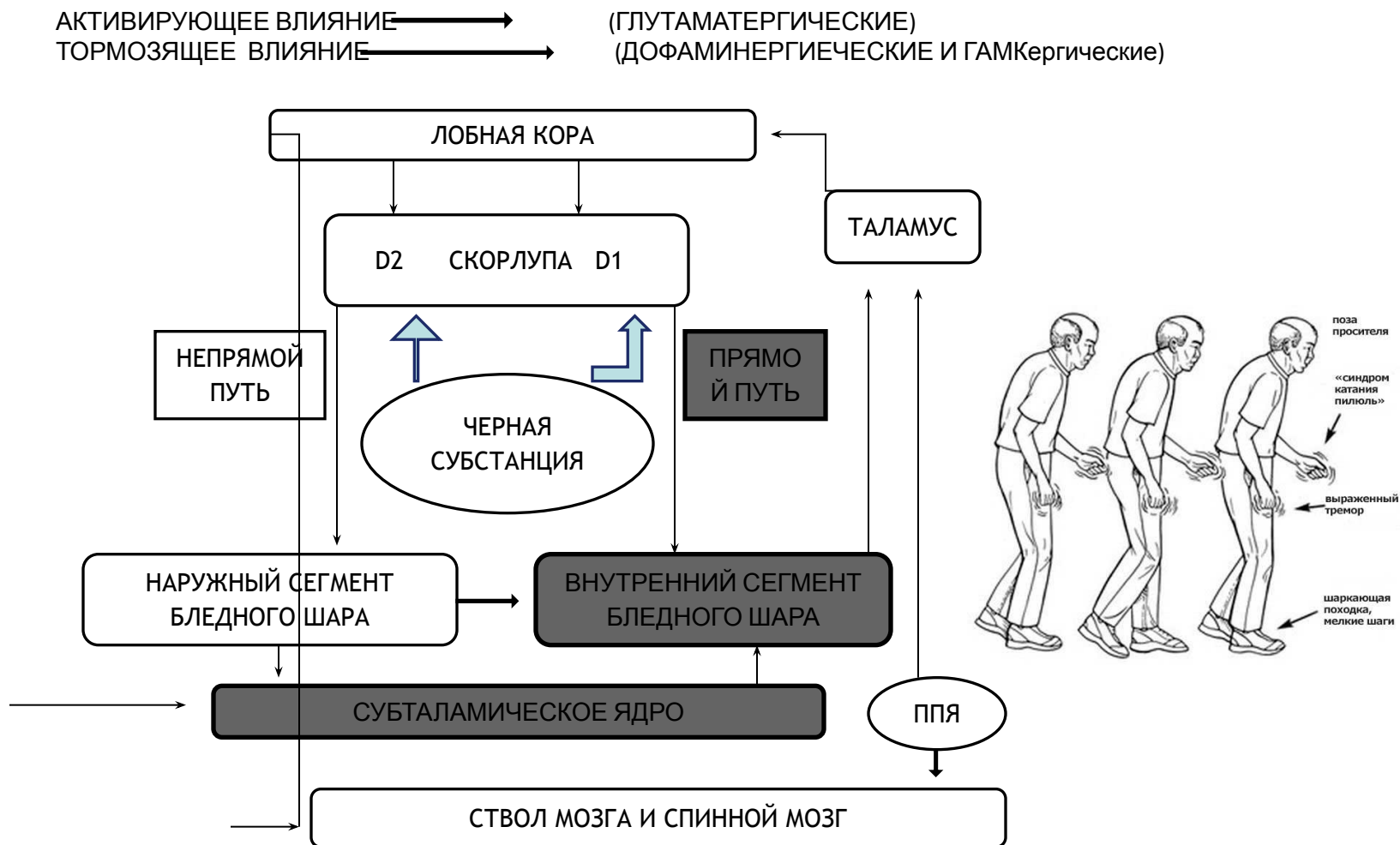
Функциональная организация экстрапирамидальной системы В НОРМЕ.



Заболевание развивается при недостаточности дофамина в чёрной субстанции мозга. Снижена активность тирозингидроксилазы, ДОФА-декарбоксилазы.

Патология Дофамина. Болезнь Паркинсона.

Функциональная организация экстрапирамидальной системы ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА.



Заболевание развивается при недостаточности дофамина в чёрной субстанции мозга. Снижена активность тирозингидроксилазы, ДОФА-декарбоксилазы.

1. Журнал экспериментальная и клиническая фармакология 2007 г. том 70. №4 с.11
«изучение эффектов острого и хронического введения гимантана на обратный захват {3H}-
дофамина синапсосомами стриатума крыс» Д. А. Абаимов, Г. И. Ковалев.
2. Журнал лечение нервных и психических заболеваний. Лечение болезни Паркинсона с 29.
№ 6 2006 год.
3. Федорова Н. В. , Шток В. Н., Стратегия и тактика лечения болезни Паркинсона. Консилиум
2001, 3, 5, 237-242.
4. Литвиненко И. В. Болезнь Паркинсона. Москва 2006 г. – 216. с. – ISBN 5-900518-51-5. стр
11, 12, 22.
5. Я. Кольман, К.- Г. Рем. Наглядная БИОХИМИЯ. 1998г. под редакцией канд. хим. наук П. Д.
Решетова и канд. хим. наук Т. И. Соркиной. Москва “Мир” 2000.
6. Hervé D, Lévi-Strauss M, Marey-Semper I, Verney C, Tassin JP, Glowinski J, Girault JA (1993).
«G(olf) and Gs in rat basal ganglia: possible involvement of G(olf) in the coupling of dopamine D1
receptor with adenylyl cyclase». *J. Neurosci.* 13 (5): 2237—2248. PMID_8478697
7. Переход от стандартной формы препаратов Л-дофа на сталево (Л-
дофа/карбидопа/энтакапон) повышает качество жизни пациентов при болезни Паркинсона:
результаты открытого клинического исследования Авторы: Одинак М.М. Литвиненко И.В.
Могильная В.И. Сахаровская А.А. Сологуб О.С.
Издание: Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова
Год издания: 2009 .Объем: 4с. Дополнительная информация: 2009.-N 1.-С.51-54. Библ. 14.
8. М. Р. Сапин, Д. Б. Никитюк, В. С. Ревазов. Анатомия человека. В двух томах. Том 2. 5-е
издание, пераб. И доп. – М.: Медицина, 2001-640с.: ил. ISBN5225045855.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!