

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ
ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. В. Н. КАРАЗИНА

БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА БИОХИМИИ

Особенности биохимического состава и метаболизма нервной системы

Курсовая работа
студента 2 курса
группы БФ-21
Красникова К. Д.

Проверил:
кбн, доцент
кафедры биохимии
Никитченко Ирина
Васильевна

Харьков 2014

Содержание

Список условных сокращений	3
Введение.....	4
Обзор литературы.....	5
1. Структура нервной ткани	5
1.1 Нейрон	6
1.2 Нейроглия.....	8
1.3 Нервные волокна.....	9
1.4 Нервные окончания	9
1.5 Синапсы	10
2. Особенности химического состава нервной ткани.....	11
2.1 Липиды нервной ткани	11
2.2 Нуклеиновые кислоты.....	13
2.3 Белки.....	13
3. Особенности метаболизма нервной ткани.....	14
3.1 Особенности обмена углеводов	15
3.2 Особенности обмена аминокислот	17
3.3 Особенности образования аммиака.....	18
3.4 Особенности обмена липидов.....	19
4. Нейромедиаторы нервной ткани.....	21
4.1 Ацетилхолин. Биогенные амины.....	21
4.2 Аминокислоты и их производные	25
4.3 Нейропептиды	26
Выводы.....	27
Список использованной литературы	28
Приложение А	29

Список условных сокращений

АГ – аппарат Гольджи

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ГЛ – галактолипиды

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

НС – нервная система

ПНС – периферическая нервная система

РАС – ренин-ангиотензивная система

РНК – рибонуклеиновая кислота

ФЛ – фосфолипиды

ФХ – фосфатидилхолин

ФЭА – фосфатидилэтаноламин

ХС – холестерол

ЦТК – цикл трикарбоновых кислот

ЦНС – центральная нервная система

ЦПМ – цитоплазматическая мембрана

ЭПР – эндоплазматический ретикулум

ADP(анг.) – adenosine diphosphate

AMP(анг.) – adenosine monophosphate

cAMP(анг.) – cyclic 3',5'-adenosine monophosphate

АМРА(анг. – рус.) – α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксалонопропионовая кислота

АТФ(анг.) – adenosine triphosphate

NADPH⁺ - nicotinamide adenine dinucleotidephosphate red.

NMDA – (N-метил-D-аспартат)

Введение

По своему составу и процессам метаболизма нервная ткань значительно отличается от других тканей. Мозг человека состоит из более чем 1 млрд нейронов. Каждый нейрон связан с сотнями или тысячами других нейронов с помощью особых межнейрональных контактов, которые именуются синапсами (их общее число составляет приблизительно 10^{14}) [5,7]. Нервная система в процессе эволюции сложилась как система регуляции, координации и интеграции всех процессов, протекающих в сложном организме. Характер функционирования нервной системы в целом соответствует ее химическому составу и обменным процессам, протекающим в нервной ткани.[4]

В биохимии существует огромный раздел, который посвящен изучению биохимического состава и метаболических процессов нервной ткани. Можно выделить несколько основных задач, решение которых лежит в данной области:

- 1) изучение молекулярных основ возбуждения и проведения по аксону;
- 2) особенности метаболизма углеводов, белков и липидов, обеспечивающих выполнение основных функций нервной ткани;
- 3) изучение молекулярных основ синаптической передачи;
- 4) изучение молекулярных основ обработки и хранения информации;
- 5) изучение молекулярных основ взаимодействия между клетками нервной ткани и другими тканями организма;
- 6) изучение молекулярных механизмов развития патологических процессов в нервной ткани [4,5].

Обзор литературы

1. Структура нервной ткани

Нервная ткань – это основная ткань нервной системы, выполняющая в организме функции восприятия раздражителей и проведения возбуждения. Нервная ткань является основой нервной системы, выполняющей роль регулятора всех функций органов и тканей с дальнейшей интеграцией их в организме и связь с окружающей средой. Нервная система обеспечивает координацию всех процессов в организме и его взаимодействие с внешней средой [8,2].

Анатомически нервную систему делят на центральную и периферическую. К центральной нервной системе (ЦНС) относят головной и спинной мозг, а периферическая нервная система (ПНС) объединяет периферические нервные узлы, стволы и нервные окончания[2].

В головном мозге различают серое и белое вещество. Большая часть серого вещества располагается на поверхности мозга и в мозжечке, формируя кору. Меньшая часть образует многочисленные ядра ствола мозга[8,2].

Основной структурной и функциональной единицей нервной ткани являются нейроны. Они расположены в нейроглии, выполняющей опорную и транспортную функции. Нейрон состоит из тела клетки, многочисленно ветвящихся коротких отростков – дендритов и одного длинного отростка – аксона. Нервные волокна, образующиеся из аксонов нервных клеток, подразделяются на два типа: миелинизированные волокна и немиелинизированные волокна. Проводниковая система соматической нервной системы, а также ЦНС относятся к первому типу. Между участками аксона, покрытыми миелиновой оболочкой, остаются немиелинизированные зоны, называемые перехватами Ранвье. Сложнейшая система межнейрональных и периферических связей осуществляется через синапсы. Уникальное строение нейронов, для большинства из которых характерна значительная разница между размерами тела клетки и длиной отростков (в первую очередь, аксона),

требует существования специфических транспортных систем, осуществляющих перенос ионов, метаболитов и др. Прямой и обратный (ретроградный) аксональный ток является условием нормального функционирования нейрона[7].

Наряду с нейронами в функционировании нервной ткани большую роль играют различные нейроглиальные клетки – астроциты, олигодендроциты, клетки эпендимы и микроглии. Нормальное функционирование нервной ткани базируется на морфофункциональном и метаболическом взаимодействии нейронов и клеток нейроглии[2].

1.1 Нейрон

Морфологически и функционально нейрон является самостоятельной единицей (Рис 1). С помощью отростков (аксона и дендритов) осуществляет контакты с другими нейронами, то есть образует рефлекторные дуги – звенья, из которых построена нервная система.

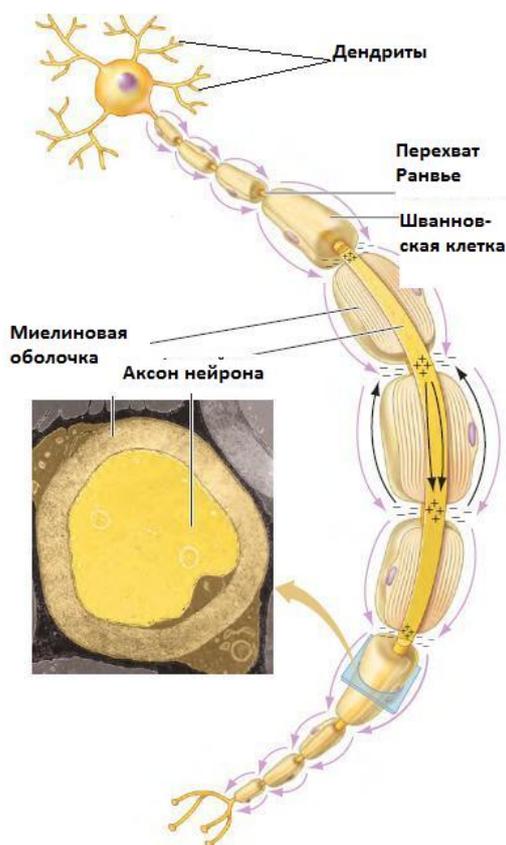


Рис.1. Схема строения нейрона

Нейроны различаются большим разнообразием форм и размеров. Одним из основных отличий нейронов от других клеток является наличие у них длинного аксона и более коротких дендритов. Термины «дендрит» и «аксон» применяют к отросткам, на которых входящие волокна образуют контакты, принимающие информацию о возбуждении или торможении[8].

Тело нейрона окружено цитоплазматической мембраной (ЦПМ). В тесной связи с мембраной в теле нейрона и проксимальных отрезках дендритов находится так называемая подповерхностная мембранная структура. Это цистерны, которые расположены параллельно поверхности плазмолеммы и отделены от нее очень узкой светлой зоной. Предполагают, что цистерны играют важную роль в метаболизме нейрона. Основной ультраструктурой цитоплазмы нейрона является эндоплазматический ретикулум (ЭПР) – система ограниченных мембраной пузырьков, трубочек и уплощенных мешочков, или цистерн. Мембраны ЭПР связаны определенным образом с ЦПМ и оболочкой ядра нейрона[1].

Гранулы, локализованные на мембранах ЭПР, а также свободно расположенные в цитоплазме, являются рибосомами. Характерной структурной основой нервной клетки является базофильное вещество (субстанция Ниссля), состоящее из рибонуклеиновых кислоты белков. В цитоплазме также выявляется сеть тонких нитей – нейрофибрилл, которые в совокупности образуют густую сеть[1,2].

Также важным компонентом нейронов является Аппарат Гольджи (АГ). Он отпочковывает везикулы, в которых содержатся какие-либо белки, образованные в эндоплазматическом ретикулуме и транспортирует их либо к цитоплазматической мембране, либо к терминалям (нейропептиды, нейросекрет), либо в лизосомы (лизосомальные гидролазы)[1].

Митохондрии выполняют в нейронах энергетическую функцию, реализуя такие энергозатратные процессы, как транспорт ионов и синтез белков. Нейроны постоянно нуждаются в притоке глюкозы и кислорода с кровью, прекращение чего является губительным для нейронов[1].

1.2 Нейроглия

Нейроглия представляет собой совокупность клеток, выполняющих функции защиты и ускорения проведения нервного импульсов у нейронов. Разделяют глию ЦНС и глию ПНС[2,8].

Глия ЦНС разделяется на макроглию и микроглию. К макроглиальным клеткам относят эпендимоциты, астроциты и олигодендроциты.

Эпендимоциты выстилают стенки внутренней полости желудочков головного мозга и центральный канал спинного мозга. Клетки цилиндрической формы. Образуют слой эпителиального типа. Большинство эпендимоцитов имеет реснички, что способствует движению цереброспинальной жидкости. Цитоплазма эпендимоцитов содержит множество митохондрий, АГ, расположенный над ядром и ЭПР[2].

Астроциты – клетки с большим количеством отростком, бедные органеллами. Они выполняют в основном опорную и разграничительную функции. Различают протоплазматические (локализованные в сером веществе ЦНС) астроциты и волокнистые (локализованные в белом веществе) астроциты[2].

Олигодендроциты имеют более мелко и интенсивно окрашивающиеся ядра. Их отростки немногочисленны. Содержатся олигодендроциты как в сером, так и в белом веществе. В миелинизированных волокнах белого вещества их ЦПМ

образуют миелиновый слой (один олигодендроцит может участвовать в миелинизации нескольких аксонов)[2].

Микроглия представляет собой фагоцитирующие клетки, относящиеся к системе мононуклеарных фагоцитов и происходящих из стволовой кроветворной клетки. Функция микроглии – защита от повреждения и инфекции, а также удаление продуктов разрушения нервной ткани[2].

1.3 Нервные волокна

Отростки нервных клеток, покрытые глиальными клетками, называют нервными волокнами. Их делят на два класса: миелинизированные и немиелинизированные. В составе нервных волокон чаще всего находятся аксоны (за исключением чувствительных нервов), которые также называют осевым цилиндром нервного волокна. В ЦНС оболочки отростков нейронов образуют отростки олигодендроцитов, а в периферической нервной системе – шванновские глиальные клетки[1,2].

1.4 Нервные окончания

Нервные волокна заканчиваются концевыми аппаратами – нервными окончаниями. Различают 3 группы нервных окончаний: концевые аппараты, образующие межнейрональные синапсы и осуществляющие связь между собой; эффекторные окончания (двигательные и секреторные), передающие нервный импульс на ткани рабочего органа; рецепторные (аффлекторные) окончания[1,2].

Ветви нервного волокна в нервно-мышечном синапсе характеризуются обилием митохондрий и многочисленными пресинаптическими пузырьками, в которых содержится нейромедиатор ацетилхолин. При возбуждении ацетилхолин поступает через пресинаптическую мембрану в синаптическую щель на холинорецепторы постсинаптической мембраны, вызывая ее

возбуждение. Межсинаптическая щель содержит фермент ацетилхолинэстеразу, разрушающую медиатор и ограничивающую этим срок его действия[2].

1.5 Синапсы

Синапсы – это специальные образования, которые обеспечивают передачу нервных импульсов на мышечные и железистые структуры. Также синапсы осуществляют проведение импульса по цепи нейронов, тем самым возможна регуляция направления движения импульса[1,2,8].

В зависимости от способа передачи импульса синапсы делят на электрические и химические.

Почти все синапсы, используемые для передачи сигналов в ЦНС человека, химические (Приложение А). В этих синапсах первый нейрон секретирует в своем нервном окончании нейромедиатор, а он, в свою очередь, действует на рецепторный белок в мембране следующего нейрона, способствуя его возбуждению, торможению и изменяя его состояние каким-либо другим путем. Характерной особенностью химических синапсов является однонаправленное движение импульса (от пресинаптического нейрона к постсинаптическому нейрону). К настоящему времени известно более 40 нейромедиаторов, однако основными являются ацетилхолин, норадреналин, адреналин, гистамин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), глицин, серотонин и глутамат[2].

Электрические синапсы характеризуются прямым открытием наполненных жидкостью каналов, которые проводят электричество от одной клетке к следующей. Большинство электрических синапсов состоят из небольших белковых трубчатых структур, называемых щелевыми контактами, которые позволяют ионам перемещаться свободно из одной клетки в другую. С помощью электрических синапсов передается потенциал действия с одного

гладкомышечного волокна к другому в висцеральных мышцах и от одного миоцита к следующему в сердечной мышце[2].

2. Особенности химического состава нервной ткани

Специфику нервной ткани определяет гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). ГЭБ имеет избирательную проницаемость для различных метаболитов, а также способствует накоплению некоторых веществ в нервной ткани. Например, в нервной ткани на долю глутамата и аспартата приходится примерно 70-75% от общего количества аминокислот. Таким образом, внутренняя среда нервной ткани намного отличается по химическому составу от других тканей. Основными же компонентами являются белки и нуклеиновые кислоты[1,7].

2.1 Липиды нервной ткани

Большая часть липидов нервной ткани находится в составе плазматических и субклеточных мембран нейронов и в миелиновых оболочках. В нервной ткани по сравнению с другими тканями организма содержание липидов очень высокое (Таб. 1)

Липиды	Серое вещество	Белое вещество
Холестерол (ХС)	22,0	27,5
Галактолипиды	7,3	26,4
Цереброзиды	5,4	19,8
Сульфатиды	1,7	5,4
Общие фосфолипиды	69,5	45,9
Фосфатидилэтаноламины (ФЭА)	22,7	14,9
Фосфатидилхолины (ФХ)	26,7	12,8
Фосфатидилсерины	8,7	7,9
Фосфатидилинозиты	2,7	0,9
Плазмалогены	8,8	11,2

Таб.1. Липиды серого и белого вещества, % от общего количества липидов

Особенность липидного состава нервной ткани: есть фосфолипиды (ФЛ), галактолипиды (ГЛ) и холестерол (ХС), нет нейтральных жиров. Эфиры ХС можно встретить только в участках активной миелинизации. Сам ХС синтезируется интенсивно только в развивающемся мозге. В мозге взрослого человека низка активность ГМГ-СоА-редуктазы – ключевого фермента синтеза ХС. Содержание свободных жирных кислот в мозге очень низкое[6].

Некоторые нейромедиаторы после взаимодействия со специфическими рецепторами изменяют свою конформацию и изменяют конформацию фермента фосфолипазы С, которая катализирует расщепление связи в фосфатидилинозите между глицерином и остатком фосфата, в результате чего образуется фосфоинозитол и ДАГ. Эти вещества являются регуляторами внутриклеточного метаболизма. ДАГ активирует протеинкиназу С, а фосфоинозитол вызывает повышение концентрации Ca^{2+} . Ионы кальция влияют на активность внутриклеточных ферментов и участвуют в работе сократительных элементов нервных клеток: микрофиламентов, что обеспечивает передвижение различных веществ в теле нервной клетки, аксоне и растущем кончике аксона. Протеинкиназа С участвует в реакциях фосфорилирования белков внутри нервных клеток. Если это белки-ферменты, то меняется их активность, если это рибосомальные или ядерные белки, то изменяется скорость биосинтеза белков[6].

Синтез цереброзидов и ганглиозидов протекает с большой скоростью в развивающемся мозге в период миелинизации. У взрослых почти все цереброзиды (до 90%) находятся в миелиновых оболочках, а ганглиозиды - в нейронах[6].

2.2 Нуклеиновые кислоты

Нервные клетки не делятся, значит, не происходит синтез ДНК. Однако, содержание РНК в них самое высокое по сравнению с клетками остальных тканей организма. Скорость синтеза РНК тоже очень велика[2,6].

В клетках нервной ткани не могут синтезироваться пиримидины (в нервной ткани отсутствует фермент карбамоилфосфатсинтаза). Пиримидины обязательно должны поступать из крови - ГЭБ для них проницаем. ГЭБ легко проницаем и для пуриновых мононуклеотидов, но, в отличие от пиримидиновых, они могут синтезироваться в нервной ткани.

В нервной ткани, так же, как и в других, нуклеиновые кислоты обеспечивают хранение и передачу генетической информации и ее реализацию при синтезе клеточных белков[6].

Информация, благодаря которой нейроны устанавливают только определенные связи с определенными нейронами, кодируется в структуре полисахаридных ветвей мембранных гликопротеинов. Образование таких связей, не заложенных в период эмбрионального развития, является результатом опыта индивидуального организма и составляет материальную основу для хранения информации, определяющей особенности поведения данного организма[6].

2.3 Белки

В состав компонентов нервной системы входят различные белки-ферменты, регуляторные и структурные белки. Среди белков головного мозга выделяют нейроальбумины, нейроглобулины и нейросклеропротеины, которые отличаются по своим физико-химическим свойствам[6].

Наиболее изученным является нейроспецифический белок S-100. Часть белка находится в цитоплазме, а часть связана с мембранами. S-100 состоит из 2 субъединиц и имеет 2 центра связывания ионов Кальция. Присоединение ионов вызывает конформационные изменения белка. S-100 стимулирует

фосфорилирование одних и тормозит фосфорилирование других белков мозга. Влияет на ядерно-цитоплазматический транспорт веществ[4].

3. Особенности метаболизма нервной ткани

Клетки нервной ткани характеризуются постоянно высоким потреблением АТФ, затрачиваемой на процессы биосинтеза белков и липидов мембран, на процессы поддержания мембранного потенциала. У человека средней массы мозг массой около 1,5 кг использует в среднем 20% кислорода, потребляемого всем организмом. Скорость кровотока в мозге зависит от уровня кислорода и углекислоты в крови. При повышении концентрации CO_2 кровотока может достигнуть максимума (90 мл/100 г ткани/мин; в обычном состоянии эта величина составляет 55-65 мл). Гипоксия приводит к повреждению клеток нервной ткани. Чувствительность к кислороду варьирует у клеток разных отделов мозга и зависит от возраста. В среднем потребляется 3,5 мл кислорода на 100 г нервной ткани в минуту. В мозге за 1 минуту образуется $4 \cdot 10^{21}$ молекул АТФ[6].

Остальная часть кислорода используется альтернативными путями, одним из которых может быть образование активных форм кислорода. Высокое потребление кислорода в нервной ткани, несомненно, сопровождается повышенным образованием таких форм, а это может вызывать опасность повреждения клеток нервной ткани. Этому же способствуют и еще ряд условий. Прежде всего, это особенности химического состава нервной ткани, отмеченные выше. Нервная ткань характеризуется высоким содержанием липидов, богатых ненасыщенными жирными кислотами. Известно, что ненасыщенные связи в этих молекулах легко подвергаются воздействию активных форм кислорода с образованием перекисных соединений. В цереброспинальной жидкости мало церулоплазмينا и трансферрина - белков, способных связывать металлы (медь и железо соответственно). Эти металлы в

несвязанном состоянии могут способствовать образованию наиболее токсической формы кислорода – гидроксильного радикала. Более того, нервная ткань богата негеминовыми формами железа, способствующими образованию этих радикалов. Сюда следует добавить, также, возможности появления железа из гемоглобина при небольших геморрагиях в нервной ткани, что усиливает образование токсических форм кислорода[6].

Нельзя исключать и возможность того, что токсические формы кислорода могут образовываться под влиянием нейромедиаторов (показано, что глутамат способствует образованию свободных радикалов). Также некоторые ферменты способствуют образованию активных форм кислорода (триптофангидроксилаза, ксантиноксидаза) (Рис.3).



Рис.2. Образование активных форм кислорода

3.1 Особенности обмена углеводов

Глюкоза - главный энергетический субстрат нервной клетки (Рис.3). Запасы гликогена в мозге незначительны (0.1% от массы мозга). Гликоген сосредоточен, главным образом, в астроглии. Высокая потребность в энергии при низких запасах гликогена ставит нервные клетки в прямую зависимость от доставки глюкозы из крови. Из 8.9 мг глюкозы, окисленной в мозге, в сосудистое русло возвращается 1.2 мг лактата и 0.1 мг пировиноградной кислоты. Это свидетельствует о том, что основным способом окисления

глюкозы является аэробное окисление. Активность гексокиназы в мозге почти в 20 раз превышает таковую в других тканях. Этот фермент прочно связан с митохондриями и в сравнении с гексокиназами мышц и печени имеет более высокое сродство к глюкозе. Подобно другим тканям, в мозге фосфофруктокиназа является основным ключевым ферментом, активность которого определяет скорость потребления глюкозы. Активаторами фермента являются фруктозо-6-фосфат, ADP, AMP, а ингибиторами - продукты реакции, АТФ и лимонная кислота. Перечисленные вещества позволяют осуществлять регуляцию расходования глюкозы в соответствии с метаболическими потребностями клетки[6].

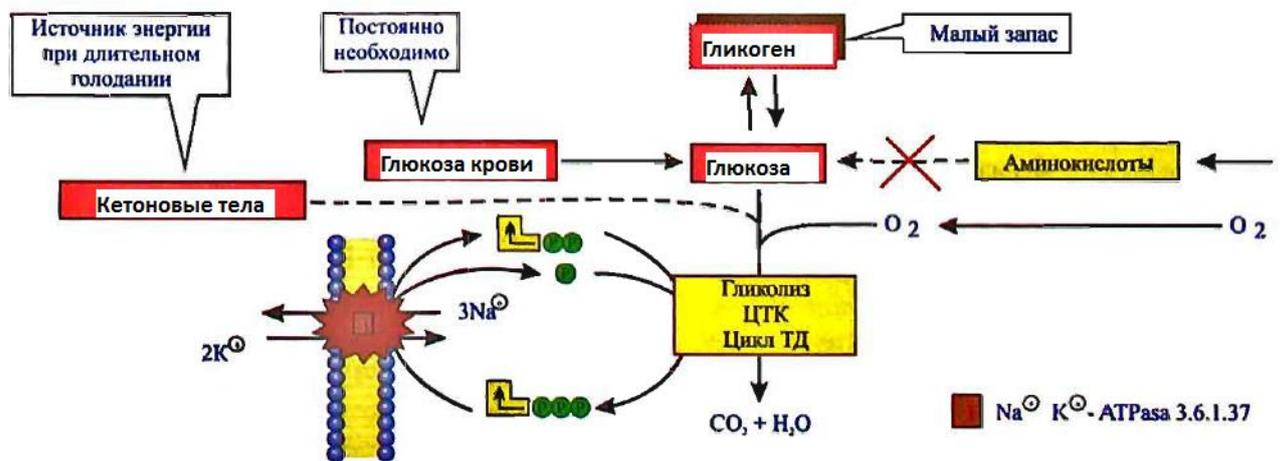


Рис.3. Энергетический обмен в мозге

Ферменты гликолиза расположены не только в теле нейрона, но находятся и в нервных окончаниях, где обеспечивают энергией работу синапсов. Во время роста и развития мозга довольно значительная доля глюкозы окисляется по пентозофосфатному пути. NADPH⁺, образуемый в этом процессе, используется в реакциях синтеза холестерина, жирных кислот и в механизмах антиоксидантной защиты[6].

Потребность в глюкозе довольно высокая. В спокойном состоянии мозг потребляет около 5 мг глюкозы в мин на 100 г массы мозга. В обычных условиях эта потребность удовлетворяется, однако гипогликемия вызывает нарушения функции клеток мозга. Это выражается в потере сознания и

судорогах. При голодании в первые часы происходит мобилизация глюкозы из депо, затем уровень глюкозы в крови поддерживается благодаря глюконеогенезу. В более поздние сроки (1 неделя) голодания в качестве источника энергии нервные клетки могут использовать кетоновые тела. Инсулин не оказывает прямого влияния на потребление глюкозы клетками мозга[6].

3.2 Особенности обмена аминокислот

Поступление аминокислот из крови в клетки мозга зависит от особенностей клеток и от ГЭБ (Рис.4).

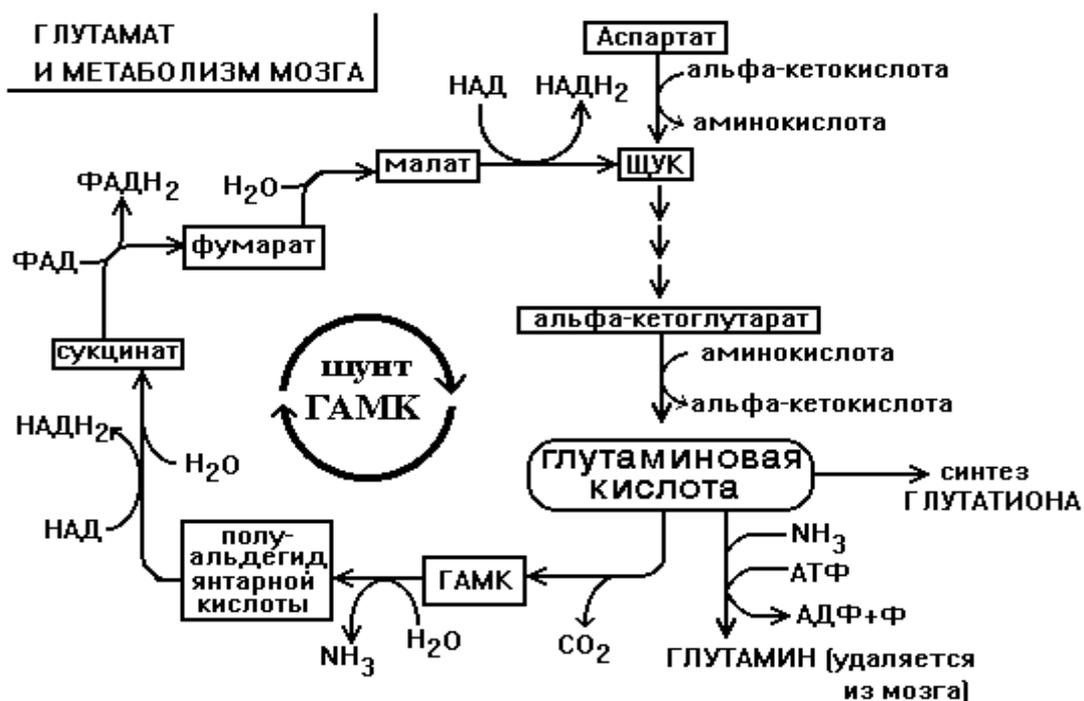


Рис.4. Метаболизм основных аминокислот

Способность клеток нервной ткани к накоплению аминокислот ограничена. В мозге имеется несколько самостоятельных зависимых от ионов натрия транспортных систем для отдельных групп аминокислот: две системы для транспорта нейтральных аминокислот и отдельные системы для транспорта

кислых и основных аминокислот. Преобладающими аминокислотами в клетках нервной ткани (75% от всех аминокислот) являются глутаминовая и аспарагиновая (в меньшей степени) кислоты и их производные (N-ацетиласпарагиновая, глутамин, глутатион) и ГАМК[4,6].

Функции глутамата в нервной ткани:

1. Энергетическая. Глутаминовая кислота связана большим числом реакций с промежуточными метаболитами ЦТК.
2. Глутамат (вместе с аспаратом) принимает участие в реакциях дезаминирования других аминокислот и временном обезвреживании аммиака.
3. Из глутамата образуется нейромедиатор ГАМК.
4. Глутамат принимает участие в синтезе глутатиона - одного из компонентов антиоксидантной системы организма.

В более высокой концентрации в мозге, по сравнению с другими клетками, находятся таурин (для него даже есть специальная система транспорта), цистатионин. Некоторые аминокислоты мозга выполняют функции нейромедиаторов (глицин, глутаминовая кислота) или используются для их синтеза (тирозин - для дофамина и норадреналина, триптофан - для серотонина, глутаминовая кислота - для ГАМК). В мозге открыта активность почти всех ферментов синтеза мочевины (кроме карбоамилофосфат синтетазы). Поэтому образование мочевины в мозге не происходит[6].

3.3 Особенности образования аммиака

Аммиак образуется в мозге главным образом при участии аденилатдезаминазы (Рис.5).

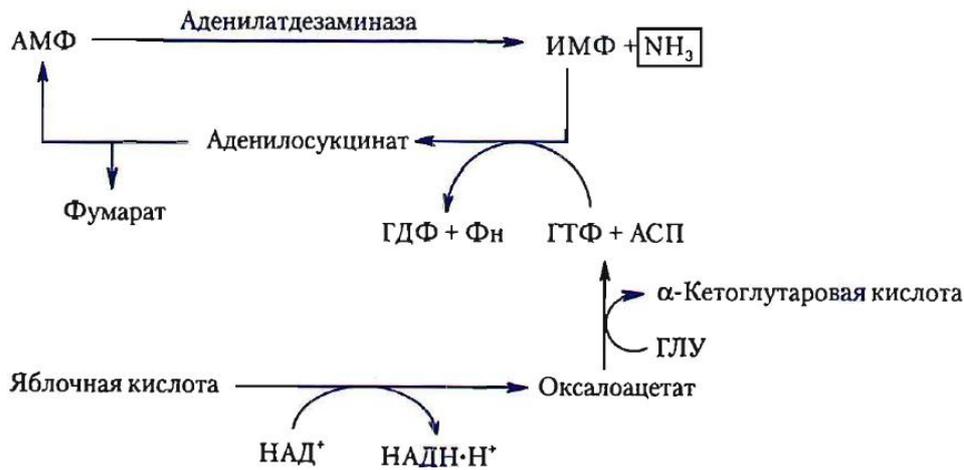


Рис.5. Образование аммиака в мозге

Атом азота аминокислоты через систему глутамат-аспартат попадает в аденилат (АМР), который дезаминируется. Аммиак оказывает токсическое действие на функции нейронов. Это связано с особенностями его обезвреживания в нервной ткани. Аммиак легко проникает через мембраны и попадает в клетки мозга и их митохондрии. Тут он взаимодействует с α -кетоглутаратом, образуя глутамат. Это приводит к уменьшению количества α -кетоглутарата как промежуточного метаболита ЦТК, а значит к уменьшению скорости окисления глюкозы, которая играет ведущую роль в энергетическом обмене мозга. Однако в норме этого не происходит. Эволюционно сформировались механизмы связывания и последующей утилизации аммиака (связывание с моноаминодикарбоновыми кислотами, преобладающей из которых является глутаминовая кислота)[6].

3.4 Особенности обмена липидов

В нервной ткани происходит интенсивный синтез жирных кислот, глицерофосфолипидов, сфингомиелина, гликолипидов, ХС.

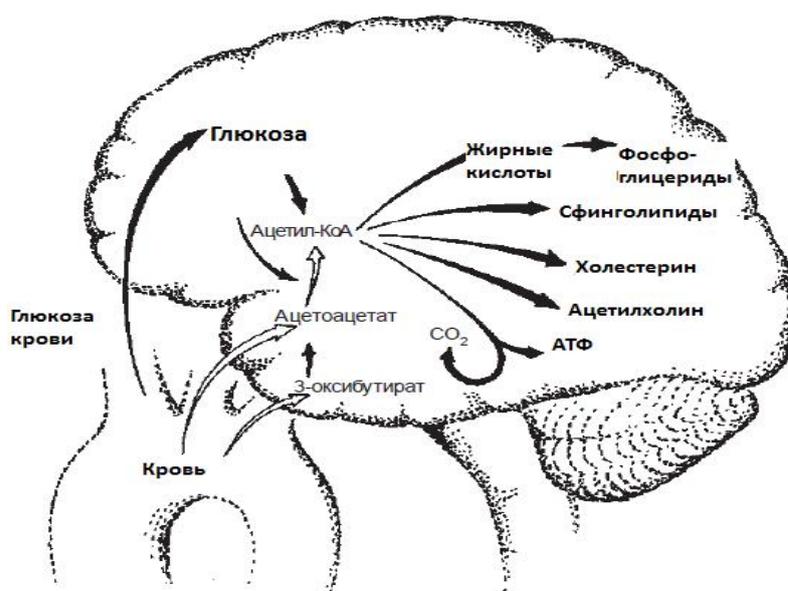


Рис.6. Превращение липидов в мозге

Поскольку жирные кислоты крови нервными клетками не используются, то источником Ацетил- СоА для синтеза жирных кислот, холестерина, а также нейромедиатора ацетилхолина служит глюкоза. Синтезированные жирные кислоты используются для синтеза глицеро- и сфингофосфолипидов[4].

Синтез цереброзидов и сульфатидов осуществляется активнее в период миелинизации, а синтез ганглиозидов, вероятно, связан с дифференциацией нейронов. ХС интенсивно синтезируется после рождения, за первый год жизни его количество в мозге возрастает приблизительно в 3 раза. С возрастом способность мозга синтезировать ХС понижается[4,5].

Накопление или промежуточных продуктов их распада в нервной ткани приводит к дегенерации нервных структур, умственной отсталости и смерти в детском возрасте[4].

4. Нейромедиаторы нервной ткани

Нейромедиаторы – это биомолекулы, которые обеспечивают передачу импульсов в нервной системе с одного нейрона на другой, а также с нейрона на эффекторный орган[5].

По химической природе нейромедиаторы классифицируют на:

- 1) ацетилхолин, биогенные амины (катехоламины – норадреналин, дофамин, серотонин);
- 2) аминокислоты и их производные (ГАМК, глицин, глутамат, аспарат);
- 3) пептиды – нейропептиды (эндорфины, энкефалины, соединение Р и другие)[5].

Медиаторные функции могут выполнять также пролин, таурин, β-аланин, аденозин, простагландины.

4.1 Ацетилхолин. Биогенные амины

Ацетилхолин – это производное холина и Ацетил-СоА, который участвует в синаптической передаче нервного импульса. Он накапливается в синаптических пузырьках, образуя комплексы с отрицательно заряженным белком везикулином. Передача возбуждения с одной клетки на другую осуществляется с помощью специального синаптического механизма (непосредственно биохимическим сигналом, активирующим процесс выхода ацетилхолина через пресинаптическую мембрану, является повышение концентрации ионов Ca^{2+})[4,5].

Для синтеза холина требуются аминокислоты серин, метионин. Этаноламин может быть использован и в готовом виде. Но, как правило, из крови в нервную ткань поступает уже готовый холин. Второй же предшественник этого нейромедиатора - Ацетил-СоА, синтезируется в нервных окончаниях.

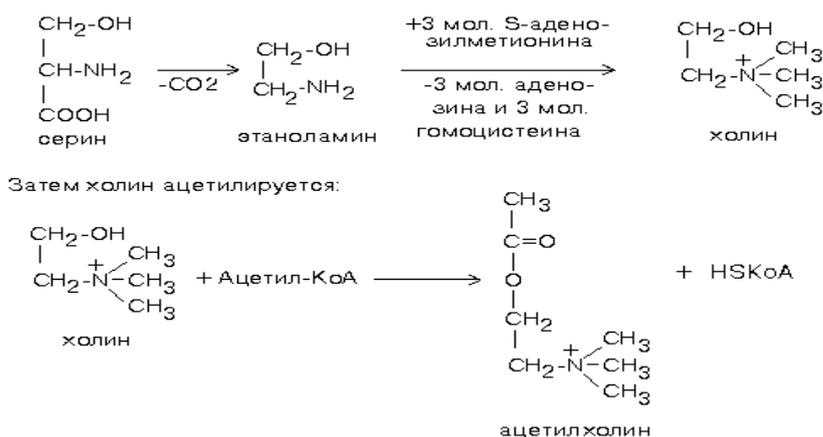


Рис.7. Схема синтеза ацетилхолина

Расщепление ацетилхолина в синаптической щели осуществляется ферментом ацетилхолинэстеразой[5].

Ацетилхолиновый рецептор представляет собой трансмембранный олигомерный гликопротеиновый комплекс (Рис. 7), состоящий из 5 субъединиц: 2-альфа, 1-бета, 1-гамма и 1-дельта. Плотность расположения белков-рецепторов в постсинаптической мембране очень велика - около 20000 молекул на 1 мкм². Пространственная структура рецептора строго соответствует конформации медиатора[4].

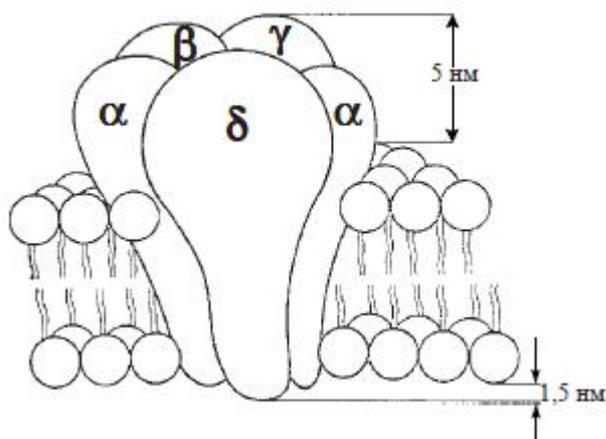


Рис.8. Рецептор ацетилхолина

При взаимодействии с ацетилхолином белок-рецептор так изменяет свою конформацию, что внутри него формируется натриевый канал. Катионная селективность канала обеспечивается тем, что ворота канала сформированы

отрицательно заряженными аминокислотами. Таким образом повышается проницаемость постсинаптической мембраны для натрия и возникает новый импульс (или сокращение мышечного волокна). Деполяризация постсинаптической мембраны вызывает диссоциацию комплекса “ацетилхолин-белок-рецептор” и ацетилхолин освобождается в синаптическую щель. Как только ацетилхолин оказывается в синаптической щели, он за 40 мкс подвергается быстрому гидролизу.

Норадреналин – медиатор в постганглионарных волокнах симпатической НС и в различных отделах ЦНС[5].

В головном мозге норадренергичные нейроны находятся в зоне «голубой памяти», гиппокампе и в значительной части коры головного мозга. Функциональную роль норадреналина связывают с поддержанием активности нервно-психических реакций, формированием когнитивных и адаптивных процессов[5].

Существуют следующие адренорецепторы: α_1 , α_2 , β_1 , β_2 .

Взаимодействие лигандов (норадреналина, адреналина и т.д.) с β -рецепторами приводит к активации аденилатциклазы и дальнейшему протеканию каскадных реакций активации, которые приводят в итоге к стимуляции соответствующих метаболических процессов. Примером может служить активация адреналином гликогенолиза в печени и мышцах[5].

Стимуляция α -рецепторов разных подтипов вызывает разные молекулярные механизмы. Так, стимуляция α_1 -рецепторов повышает цитозольную концентрацию ионов Ca^{2+} за счет его транспорта в клетку и высвобождения из внутренних депо, что приводит к активации Ca -зависимых реакций клетки. Стимуляция α_2 -рецепторов путем взаимодействия лиганд-рецепторного

комплекса сопровождается торможением активности аденилатциклазы и перестройкой сАМР-зависимых биохимических процессов[4,5].

Дофамин – медиатор проводящих путей, тела нейронов которого расположены в отделе мозга, который отвечает за контроль произвольных движений[5].

Дофаминовые рецепторы: D1, D2, D3, D4.

Активация D1-рецепторов сопровождается увеличением активности дофамин-чувствительной аденилатциклазы с последующим включением сАМР-зависимого каскада биохимических реакций[5].

Активация D2-рецепторов приводит к уменьшению активности аденилатциклазы, уменьшению внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} и угнетению соответствующих сАМР-зависимых и Са-зависимых процессов[4,5].

Серотонин – биогенный амин, являющийся производным триптофана. Серотонин имеет широкий спектр биологического воздействия относительно ЦНС, ПНС и некоторых органов[5].

Регуляция действия серотонина осуществляется в серотонинергичных нейронах через специальные рецепторы 5-НТ-типа (4 типа и 3 подтипа). Механизм действия аналогичен механизмам регуляции дофамина и норадреналина (воздействие лиганд-рецепторного комплекса на сАМР-зависимый каскад реакций)[5].

Физиологическая роль серотонина в головном мозге заключается в регуляции тревоги, агрессии, сексуального поведения, циклов физиологического сна[5].

4.2 Аминокислоты и их производные

К аминокислотам со свойствами нейромедиаторов относятся «возбуждающие» аминокислоты – L-глутамат и L-аспарат; и «тормозящие» аминокислоты – ГАМК, глицин, таурин, β-аланин[5].

Рецепторами «возбуждающих» аминокислот являются ионотропные (NMDA, AMPA/каинатные) и метаботропные (активируются глутаматом) рецепторы. Активация NMDA-рецепторов приводит к поступлению в клетку экстрацеллюлярного Ca^{2+} путем открытых Ca-каналов. Активация AMPA/каинатных рецепторов сопровождается деполяризацией мембран нейронов за счет открытия Na-каналов. Эта деполяризация приводит в свою очередь к открытию потенциал-зависимых Ca-каналов и увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} [5].

Метаботропные рецепторы активируются глутаматом и через G-белок приводит к стимуляции обмена фосфоинозитидов и образованию инозитолтрифосфата и ДАГ – внутриклеточных мессенджеров, приводящих к росту концентрации Ca^{2+} [5].

Поступление на постсинаптический нейрон ионов Ca^{2+} вследствие возбуждения ионотропных рецепторов вызывает долговременную потенциацию межнейронной передачи, что создает нейрофизиологические предпосылки для процессов обучения, памяти и формированию поведенческих навыков[4].

Рецепторами «тормозящих» аминокислот являются ГАМК-рецепторы (наиболее изучены), которые угнетают межнейронную передачу нервных импульсов. Биохимический механизм угнетающего действия заключается в активации входа через мембрану нейронов ионов Cl^- , что происходит вследствие воздействия ГАМК с хлорными каналами мембраны[4,5].

4.3 Нейропептиды

Имеют в своем составе от трех до нескольких десятков аминокислотных остатков. Функционируют только в высших отделах нервной системы[2,5].

Эти пептиды, как и катехоламины, выполняют функцию не только нейромедиаторов, но и гормонов. Передают информацию от клетки к клетке по системе циркуляции. Сюда относятся:

- 1) Нейрогипофизарные гормоны (вазопрессин, либерины, статины). Эти вещества одновременно и гормоны, и медиаторы[2,4,5].
- 2) Гастроинтестинальные пептиды (гастрин, холецистокинин). Гастрин вызывает чувство голода, холецистокинин вызывает чувство насыщения, а также стимулирует сокращение желчного пузыря и функцию поджелудочной железы.
- 3) Опиатоподобные пептиды (или пептиды обезбоживания). Образуются путем реакций ограниченного протеолиза белка-предшественника проопиокортина. Взаимодействуют с теми же рецепторами, что и опиаты (например, морфин), тем самым имитируют их действие. Общее название - эндорфины - вызывают обезбоживание. Они легко разрушаются протеиназами, поэтому их фармакологический эффект незначителен.
- 4) Пептиды сна. Их молекулярная природа не установлена. Известно лишь, что их введение животным вызывает сон.
- 5) Пептиды памяти (скотофобин). Накапливается в мозге крыс при тренировке на избегание темноты.
- 6) Пептиды - компоненты РАС-системы. Показано, что введение ангиотензина-II в центр жажды головного мозга вызывает появление этого ощущения и стимулирует секрецию антидиуретического гормона[2,4,5].

Образование пептидов происходит в результате реакций ограниченного протеолиза, разрушаются также под действием протеиназ.

Выводы

Нервная система является важнейшей системой в организме, регулирующей все процессы других систем и выполняющей их взаимосвязь как между собой, так и с окружающей средой. Основой всех регуляторных процессов является комплекс биохимических циклов (соответственно, реакций, образующих циклы), которые взаимосвязаны между собой и протекают непрерывно, поддерживая определенное гомеостатическое состояние организма.

К важным биохимическим процессам, протекающим в нервной ткани относятся обмен углеводов, аминокислот, липидов, а также механизмы детоксикации побочных продуктов метаболизма [3]. Энергетический обмен мозга позволяет реализовывать все важнейшие нейрофизиологические и психофизиологические процессы и поддерживать их в определенном постоянстве. В цикле аминокислотного обмена мозга синтезируются важнейшие нейромедиаторы, а также утилизируются главные для нервной ткани аминокислоты, такие как глутамат и, в меньшей степени, аспартат.

Любые нарушения каких-либо последовательностей образования метаболитов или прекращение синтеза того или иного метаболита приводят к тяжелым заболеваниям нервной системы, которые могут сопровождаться серьезной симптоматикой или приводить к летальному исходу.

Важной особенностью нервной ткани является уникальная система передачи нервных импульсов посредством химического сигнала, а также способ такой передачи – сальтаторное проведение. Регуляции биохимических процессов осуществляется посредством особых лиганд-рецепторных взаимодействий нейромедиаторов со специфическими рецепторами разных типов и подтипов.

Список использованной литературы

1. Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия: Учебник. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1998. – 704.
2. Болдырев А. А., Ещенко Н. Д., Илюха В. А., Кяйвяряйнен Е. И. Нейрохимия: учебное пособие для вузов. – М.: Дрофа, 2010. – 398с.
3. Вороніна Л. М. Біологічна хімія: Підручник. – Х.: Основа; видавництво НФАУ, 2000. – 608с.
4. Гонський Я. І., Максимчук Т. П., Калинський М. І. Біохімія людини. Підручник. – Тернопіль.: Укрмедкнига, 2002. – 744с.
5. Губський Ю. І. Біологічна хімія: Підручник. – Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 508с.
6. Кухта В. К., Морозкина Т. С., Олецкий Э. И., Таганович А. Д. Биологическая химия: учебник. – Минск: Асар, М.: Издательство БИНОМ, 2008. – 688с.
7. Чиркин А. А., Данченко Е. О. Биохимия. – Москва.: Медицинская литература, 2010. – 608с.
8. Mader, Sylvia S. Human biology. – 10th ed. 2008 – 612--dc22.

Приложение А

