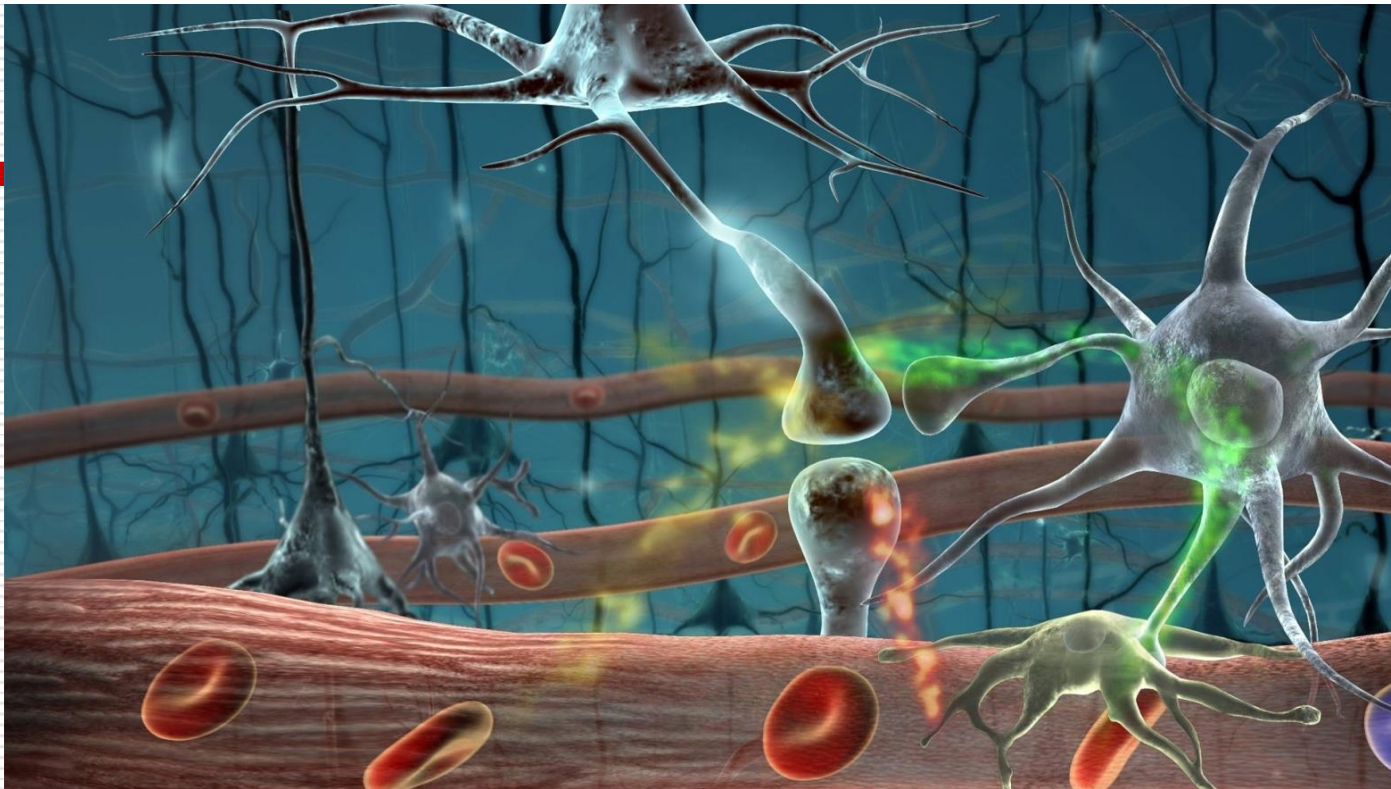


НЕЙРОХИМИЯ - II

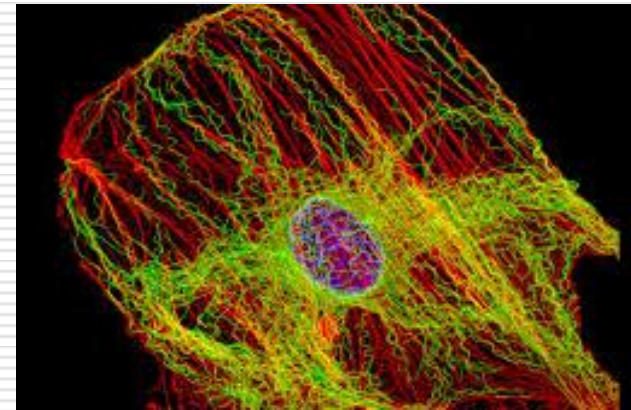


**Зав. кафедрой биохимии
профессор В.В. Лелевич**

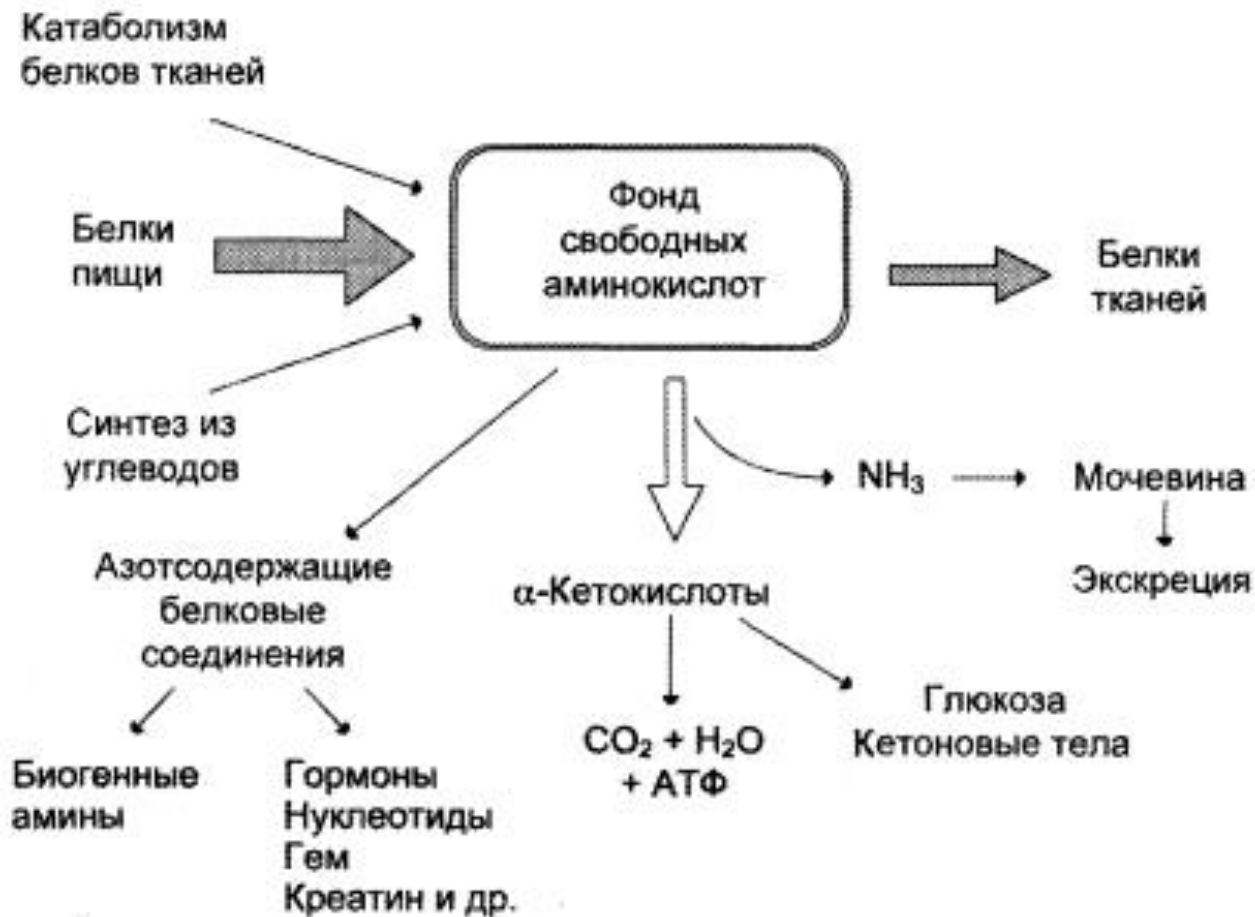
Значение аминокислот

- Значение аминокислот для организма определяется в первую очередь тем, что они используются для синтеза белков.

- Аминокислоты участвуют в биосинтезе большого количества других биологически активных соединений – нейромедиаторов, гормонов, нуклеотидов, гема, креатинина, и др.
- Катаболизм аминокислот может служить источником энергии для синтеза АТФ.



Источники и пути использования аминокислот



- ❑ Фонд (ПУЛ) свободных аминокислот (АК) организма человека составляет примерно **35 г.**
- ❑ Большая часть АК входит в состав белков, количество которых в организме взрослого человека нормального телосложения составляет **15 кг.**
- ❑ Какой-то специальной формы депонирования АК в организме не существует. Поэтому резервом АК могут служить все белки тканей, но преимущественно белки мышц, поскольку их больше, чем всех остальных.
- ❑ В организме человека в сутки распадается на АК около **400 г.** белков, примерно такое же количество синтезируется.

□ Катаболизм всех АК сводится к образованию шести веществ, вступающих в общий путь катаболизма:

1. Пируват

2. Ацетил-КоА

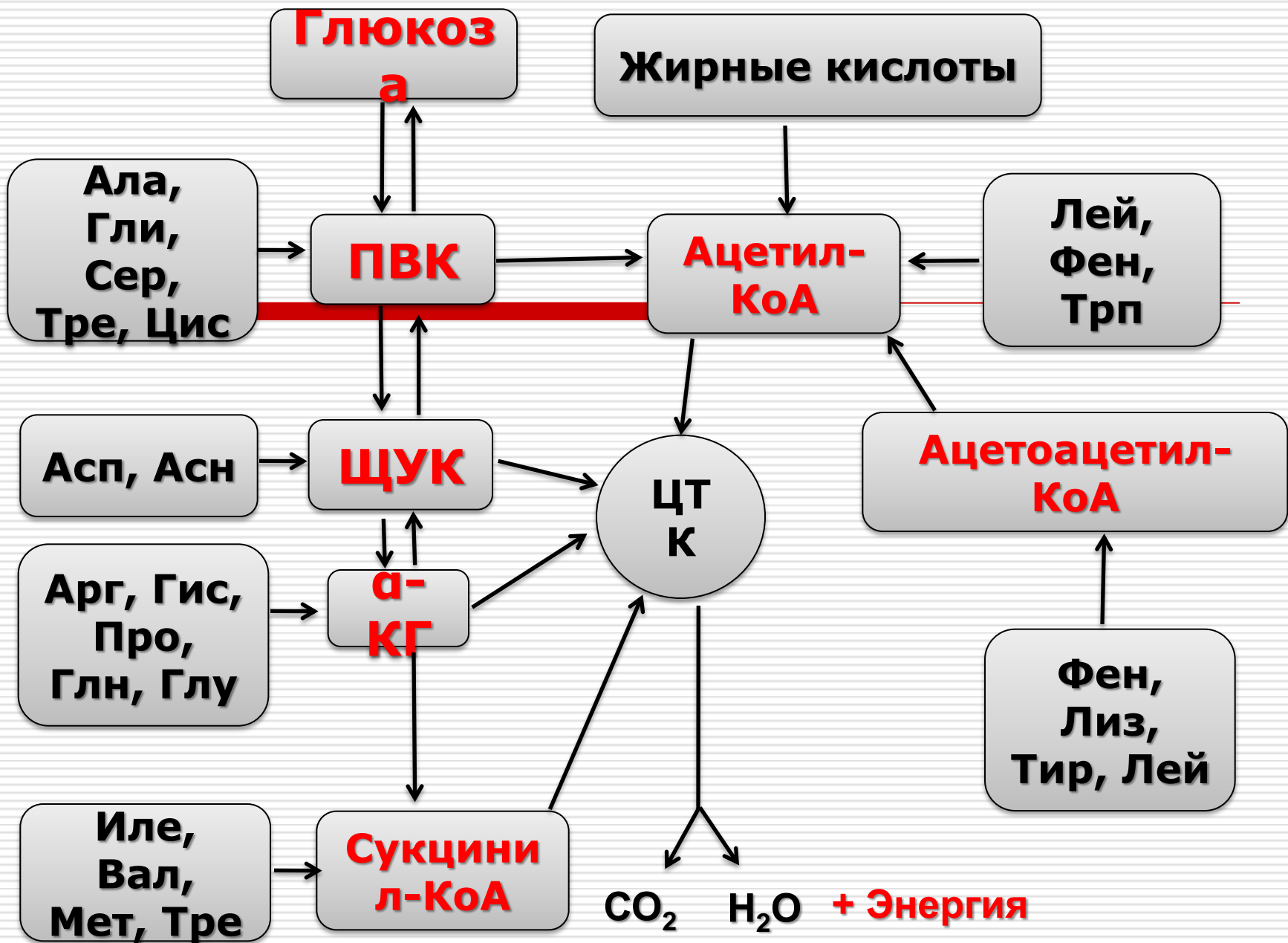
3. α -кетоглутарат

4. Сукцинил-КоА

5. Фумарат

6. Оксалоацетат

□ Эти метаболические взаимоотношения представлены на следующей схеме.

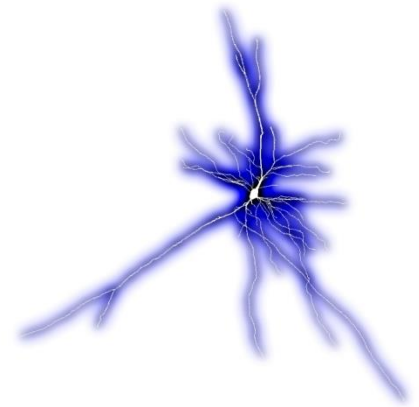


Особенности обмена свободных аминокислот в головном мозге:



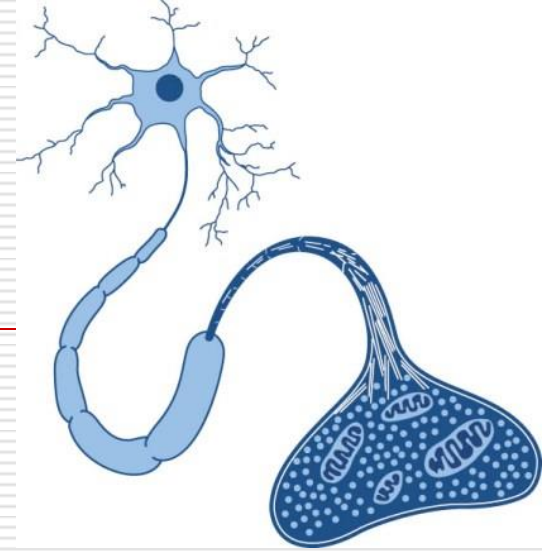
- Аминокислоты широко используются для синтеза многих белков, пептидов, нейромедиаторов и других биологически важных соединений. Некоторые аминокислоты сами служат **нейромедиаторами**.
 - Состав пула свободных аминокислот в нормальных физиологических условиях отличается постоянством, отдельные районы мозга имеют свои характерные метаболические пулы.
-

Особенности обмена свободных аминокислот в головном мозге:

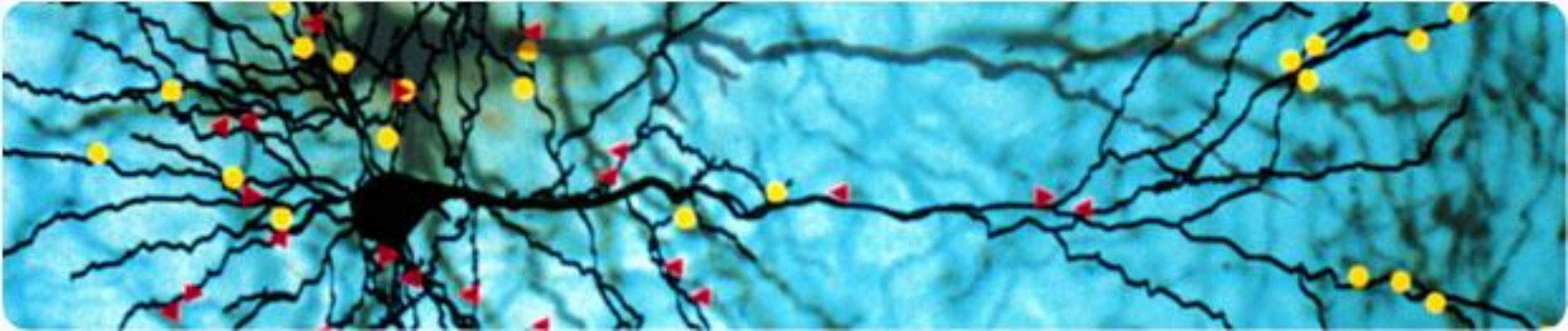


- Многообразие систем транспорта аминокислот ЦНС (низко- и высокоаффинные, Na-зависимые и независимые и т. д.) отражает полифункциональность этих соединений.
 - Пространственная разобщенность отдельных ступеней метаболизма аминокислот (так называемая **метаболическая компартментализация**) создает условия для пространственного разобщения энергетического метаболизма и не связанных с энергетикой функций и превращений аминокислот.
-

Особенности обмена свободных аминокислот в головном мозге:



- Головной мозг характеризуется **высокой концентрацией аминокислот глутаминовой группы**. Глутаминовая кислота, глутамин, ГАМК, аспарагиновая и N-ацетиласпарагиновая кислоты составляют в сумме **75%** пула свободных аминокислот мозга.
- Метаболизм аминокислот глутаминовой группы также **чрезвычайно интенсивен**. Эти аминокислоты выполняют ряд важных функций в ЦНС: энергетическую, служат для образования и устранения аммиака, выполняют роль нейромедиаторов и нейромодуляторов.



Особенности обмена свободных аминокислот в головном мозге:

- **Ароматические аминокислоты** имеют особое значение как предшественники **катехоламинов** и **серотонина**.
- Нарушения, особенно генетические, в энзиматических системах метаболизма аминокислот часто имеют тяжелые неврологические последствия. нарушение транспорта аминокислот в других органах часто также сопровождается неврологическими расстройствами.

Нейротрансмиттерные функции аминокислот

- Ряд аминокислот являются **предшественниками** в синтезе нейромедиаторов.
 - Доля синапсов в ЦНС, содержащих такие медиаторы, как ацетилхолин, биогенные амины, невелика. Основной фонд синапсов в ЦНС составляют аминокислотергические синапсы. К **медиаторным аминокислотам** следует прежде всего отнести **ГАМК, глутаминовую кислоту, глицин, аспартат, таурин.**
-

СИНАПТИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ НЕКОТОРЫХ АМИНОКИСЛОТ И ИХ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ

Аминокислоты и их аналоги

Свойства и функции в мозге

**Аспарагиновая
кислота**

Вызывает, как глутамат, при системном введении судороги. Глутаминмиметик. Вызывает обратимую деполяризацию спинальных мотонейронов.

Глицин

Обладает некоторыми свойствами нейромедиатора торможения. Ингибирующее действие в некоторых зонах спинного мозга по силе не отличается от эффектов ГАМК. Вызывает гиперполяризацию постсинаптических мембран за счет увеличения проницаемости для Cl^- .

Глутаминовая кислота

Один из вероятных нейромедиаторов возбуждения ЦНС. Способна возбуждать большинство центральных нейронов за счет деполяризации мембран.

Таурин

Тормозящее постсинаптическое действие. Глицин-миметик в спинном и продолговатом мозге, в других отделах головного мозга – ГАМК-миметик.

ГОМК

Пролонгирует действие наркотиков. Тормозит передачу в аксодендритических и облегчает ее в аксосоматических синапсах. Тормозит секрецию дофамина.

Нейропептиды – пептиды с преимущественной локализацией в ЦНС.

К ним относят обычно малые и средние по размеру пептиды, включающие от **2 до 60** аминокислот.

Сейчас открыто свыше **600** природных нейропептидов.



КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОПЕПТИДОВ

№ п/п	Семейство нейропептидов	Группа нейропептидов	Подгруппа нейропептидов	Представители
1.	Гипоталамические либерины и статины	Либерины		Тиролиберин, кортиколиберин, люлиберин
		Статины		Соматолиберин, соматостатин, меланостатин
2.	Опиоидные пептиды	Энкефалиновые опиоиды	Дериваты проопиомеланокортина	β -Эндорфин, γ -эндорфин, α -эндорфин, мет-энкефалин
			Дериваты Продинарфина	Динарфины, лей-энкефалин, α -и β -неоэндорфин, леуморфин, риморфин
			Дериваты проэнкефалина А	Адренорфин, лей-энкефалин, "октапептид"
			Параэнкефалиновые опиоиды	Дерморфины Казаморфины

№ п/п	Семейство нейропептидов	Группа нейропептидов	Подгруппа нейропептидов	Представители
3.	Меланокортины	Кортикотропины		Адренкортикотропин и его фрагменты
		Меланотропины		α -, β -, γ -Меланотропин
4.	Вазопрессинтоцины	Вазопрессины		Арг- вазопрессин, лиз-вазопрессин
		Тоцины		Окситоцин, мезотоцин, изотоцин, вазотоцин
5.	"Панкреатические" пептиды			Нейропептид Y, пептид YY, панкреатический пептид
6.	Глюкагон-секретины	Глицентины		Глицентин, глюкагон
		ВИП-группа		Вазоактивный интестинальный пептид, пептид гистидин-изолейцин, секретин
7.		Гастрины		Гастрин-14, -17, -34
8.	Тахикинины			Вещество P, нейрокинин A, кассинин
9.	Мотилин			Мотилин

№ п/п	Семейство нейропептидов	Группа нейропептидов	Подгруппа нейропептидов	Представители
10.	Нейротензины			Нейротензин, нейромедин N, ксенопсин
11.	Бомбезины			Гастрин-рилизинг пептид, бомбезин, литорин
12.	Кинины			Брадикинин, каллидин
13.	Ангиотензины			Ангиотензины I, II
14.	Кальцитонины			Кальцитонин, кальцитонин-генродственный пептид (CGRP)
15.	Атриопептиды			Атриопептид-28
16.	Эндозепины			Пептид - ингибитор связывания диазепам (DBI), октадеканейропептид (ODN) - DBI 33-50, DBI...
17.	Галанин			Галанин
18.	Эндотелины			Эндотелин I, II, III

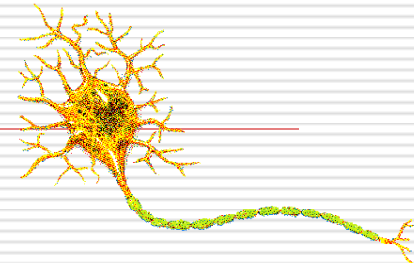
Биологическая роль нейропептидов



- Нейропептиды – межклеточные передатчики информации. Они выполняют, нередко одновременно, функции **нейромедиаторов, нейромодуляторов и дистантных регуляторов.**
- Нейропептиды представляют собой малые и средние по размеру пептиды, как правило, линейные, содержащие от **2** до **40-50** а.о. Часть нейропептидов **модифицирована** по концевым аминокислотам (амидинирование с С-конца, ацетилирование или циклизация остатка глутамата в пироглутамат и др.). Иногда встречаются и **модификации неконцевых аминокислот** (посттрансляционное формирование дисульфидных связей и др.).

Биологическая роль нейропептидов

- Общее число известных нейропептидов измеряется многими сотнями. Они образуют более 40 семейств.
- Нейропептиды (вместе с другими регуляторными соединениями) образуют функционально непрерывную систему, **функциональный континуум**. Каждый нейропептид обладает своеобразным комплексом биологических активностей.
- Нейропептиды синтезируются путем **протеолиза** больших пептидов-предшественников в нейронах и сосредотачиваются в везикулах нервных окончаний. Так они, как правило, сосуществуют и совместно функционируют с мономолекулярными нейромедиаторами.



Биологическая роль нейропептидов

- Действие нейропептидов реализуется через систему рецепторов «медленного» типа, содержащих G-белки.
- Срок полураспада большинства нейропептидов в жидкостях организма варьирует от минут (для олигопептидов) до часов (для пептидов среднего размера).
- Существует сложная иерархическая система, в которой одни нейропептиды индуцируют или подавляют выход других нейропептидов. При этом сами нейропептиды-индукторы обладают, кроме того, способностью непосредственно вызывать ряд биохимических и физиологических эффектов.

Белки нервной ткани



Они представляют собой сложную гетерогенную систему, включающую кроме белковой части – липиды, нуклеиновые кислоты, углеводы, их производные.

Для белков нервной ткани особенно характерно образование надмолекулярных комплексов различной сложности.

Классификация белков ГОЛОВНОГО МОЗГА



Простые белки головного мозга

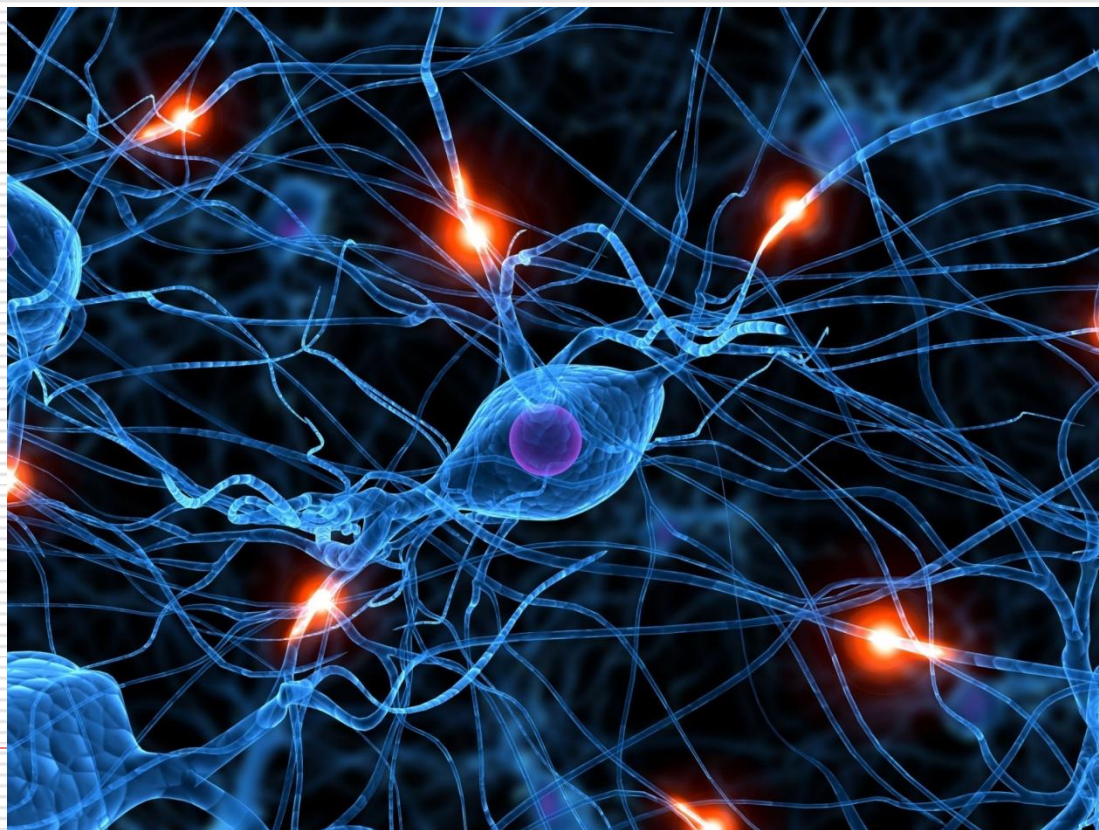
- Нейроальбумины и нейроглобулины
- Основные белки (гистоны и негистоны)
- Нейросклеропротеины

Сложные белки головного мозга

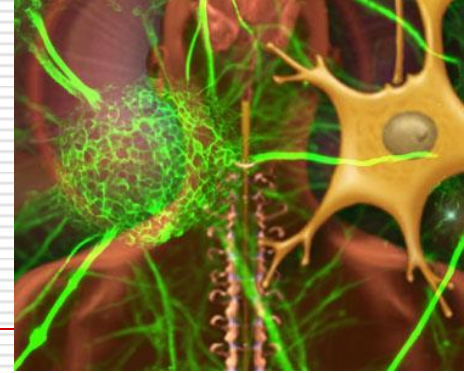
- Липопротеины
 - Протеолипиды
 - Фосфопротеины
 - Гликопротеины
 - Нуклеопротеины
 - Хромопротеины
-

Специфические белки нервной ткани

- Белок S-100
- Белок 14-3-2
- Нейрофизин
- Нейротубулин
- Нейростенин



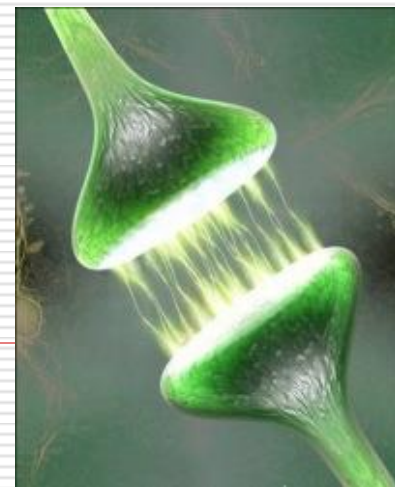
Специфичность белков для нервной ткани определяется критериями:



- наличием их преимущественно в нервной ткани;
- участием этих белков в реализации специфических функций нервной системы (например, процессах генерации и проведения нервного импульса, установлении межклеточных контактов в нервной ткани, регуляции проницаемости ионных каналов, в механизмах обучения и формировании памяти);
- тесной взаимосвязью между биоактивностью нейроспецифических белков и функциональным состоянием нервной системы.

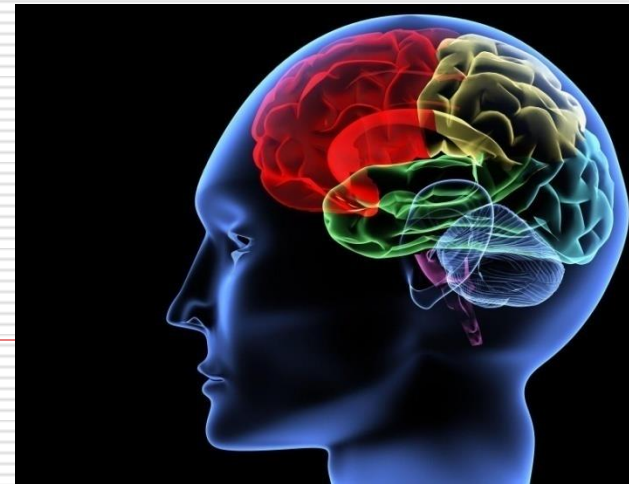
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ БЕЛКА S-100

- Образую комплекс с ДНК-протеинами, вызывает депрессию матричной активности ДНК.
- Активно метаболизируясь, является связующим началом между нейронами и глией.
- Конкурирует с актиноподобными белками филаментов за ионы Ca^{2+} в период проведения нервного импульса.

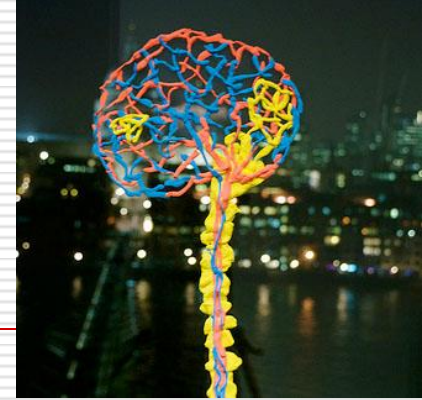


ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ БЕЛКА S-100

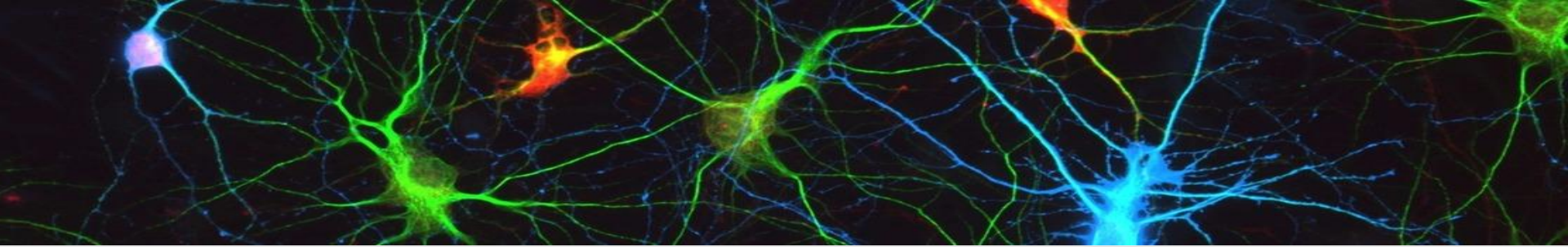
- При соединении ионов Ca^{2+} с белком S-100 он изменяет свою конформацию, ионные каналы в синаптических мембранах становятся открытыми для транспорта K^+ и Na^+ .
- Участвует в процессах формирования и хранения **памяти.**



Характеристика нейроспецифических белков:



- В нервной ткани обнаружены характерные только для неё **нейроспецифические белки**. По химической природе они могут быть кислыми или основными, простыми и сложными, часто они представляют собой гликопротеины или фосфопротеины. Многие нейроспецифические белки имеют субъединичную структуру. Число открытых нейроспецифических белков уже превысило **200** и быстро возрастает.
- Нейроспецифические белки прямо или косвенно участвуют в осуществлении **всех функций нервной системы** – генерации и проведении нервного импульса, процессах переработки и хранения информации, синаптической передаче, клеточном узнавании, рецепции и др.



Характеристика нейроспецифических белков:

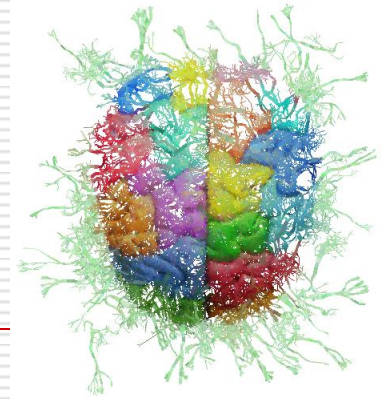
- По локализации в ткани нервной системы различают исключительно или преимущественно **нейрональные** и **глиальные нейроспецифические белки**. По субклеточной локализации они могут быть **цитоплазматическими**, **ядерными** или **мембранно-связанными**. Особое значение имеют нейроспецифические белки, локализованные в **мембранах синаптических образований**.
- Многие кислые кальций-связывающие нейроспецифические белки (например, цитоплазматический глиальный белок **S-100**) участвуют в процессах транспорта ионов.
Предполагается, что они играют значительную роль в формировании памяти.

Характеристика нейроспецифических белков:



- Особую группу нейроспецифических белков представляют **сократительные белки нервной ткани** (**нейротубулин**, **нейростенин**, **актиноподобные белки** – **кинезин** и др.), которые обеспечивают ориентацию и подвижность цитоструктурных образований (микротрубочек и нейрофиламентов), активный транспорт ряда компонентов нейрона и участвуют в нейромедиаторных процессах в синапсах.
- К группе нейроспецифических белков, связанных с гуморальной регуляцией, осуществляемой головным мозгом, относятся некоторые **гликопротеины гипоталамуса**, а также **нейрофизины** и подобные им белки, являющиеся носителями пептидных регуляторов.

Характеристика нейроспецифических белков:



- Разнообразные **нейроспецифические гликопротеины** участвуют в формировании миелина, в процессах клеточной адгезии, нейрорецепции и взаимном узнавании нейронов в онтогенезе и при регенерации.
 - Ряд нейроспецифических белков представляет собой **МОЗГОВЫЕ ИЗОЭНЗИМЫ** известных ферментов, например, **енолазы (белок 14-3-2)**, **альдолазы**, **креатинкиназы** и др.
-

Характеристика нейроспецифических белков:



- Многие **нейроспецифические белки** весьма **активно метаболируются** в ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ЖИВОТНЫХ, причём, интенсивность метаболизма различна в разных отделах мозга и зависит от функционального состояния нервной системы. В целом по интенсивности обновления белки мозга значительно превосходят белки других тканей и органов.
-

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

