

Биохимия нервной ткани

Доцент

Наумов АВ



In vertebrates **Nervous System** consists of two main parts,

- the central nervous system (**CNS**) and
- the peripheral nervous system (**PNS**).

The **CNS** consists of the brain and spinal cord.

The **PNS** consists mainly of nerves, which are enclosed bundles of the long fibers or axons, that connect the **CNS** to every other part of the body.

Nerves that transmit signals from the brain are called **motor** or **efferent nerves**, while those nerves that transmit information from the body to the **CNS** are called **sensory** or **afferent**.

**Вегетативная нервная система,
автономная нервная система,
ганглионарная нервная система
висцеральная нервная система**

The **autonomic nervous system** is the portion of the nervous system that controls most **visceral functions** of the body. This system helps to control

- arterial pressure,
 - gastrointestinal motility,
 - gastrointestinal secretion,
 - urinary bladder emptying,
 - sweating,
 - body temperature,
- and many other activities.

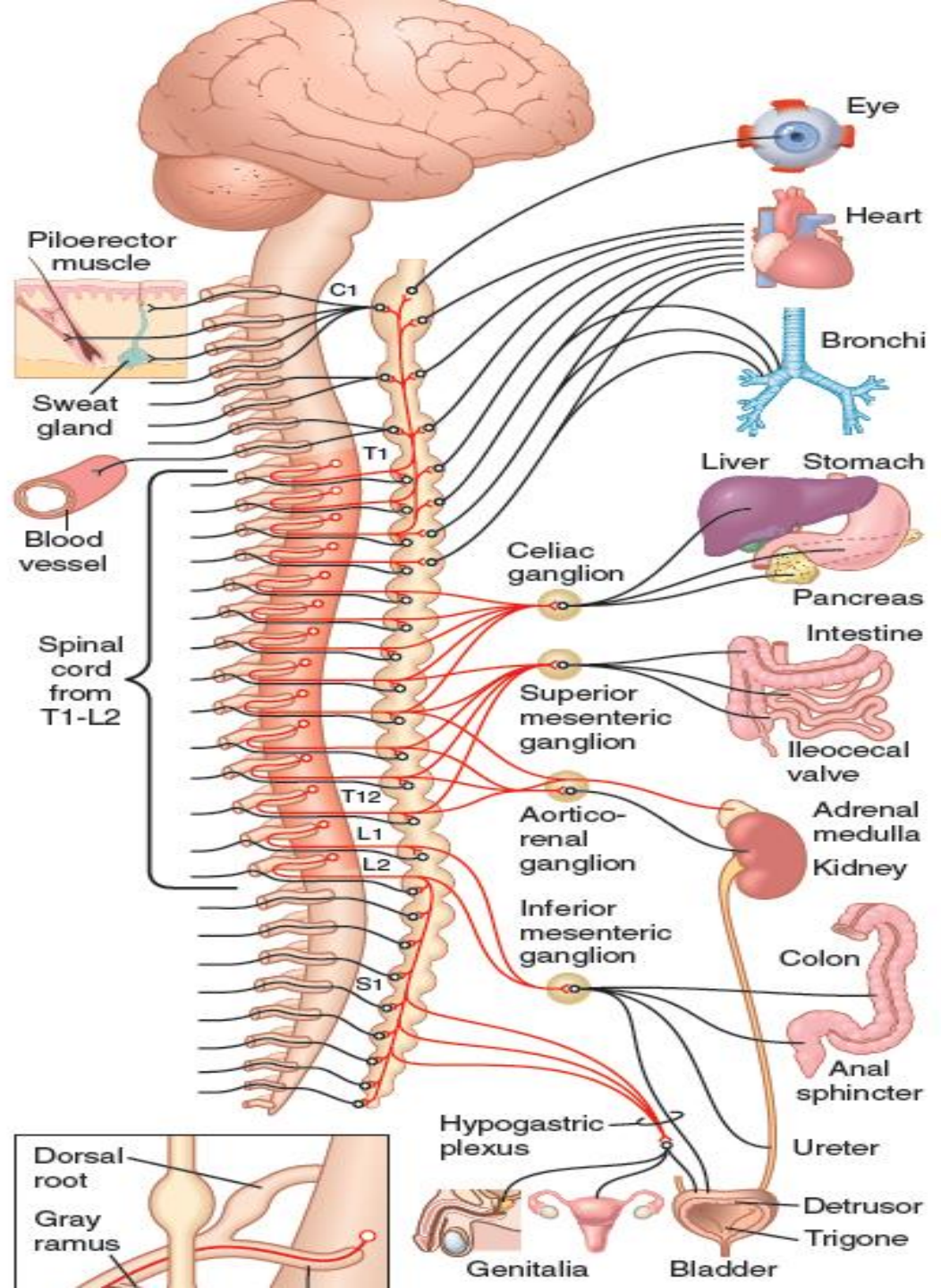
The **autonomic nervous system** is activated mainly by centers located in the **spinal cord, brain stem, and hypothalamus**.

In addition, portions of the **cerebral cortex**, especially of the **limbic cortex**, can transmit signals to the lower centers and in this way can influence autonomic control.

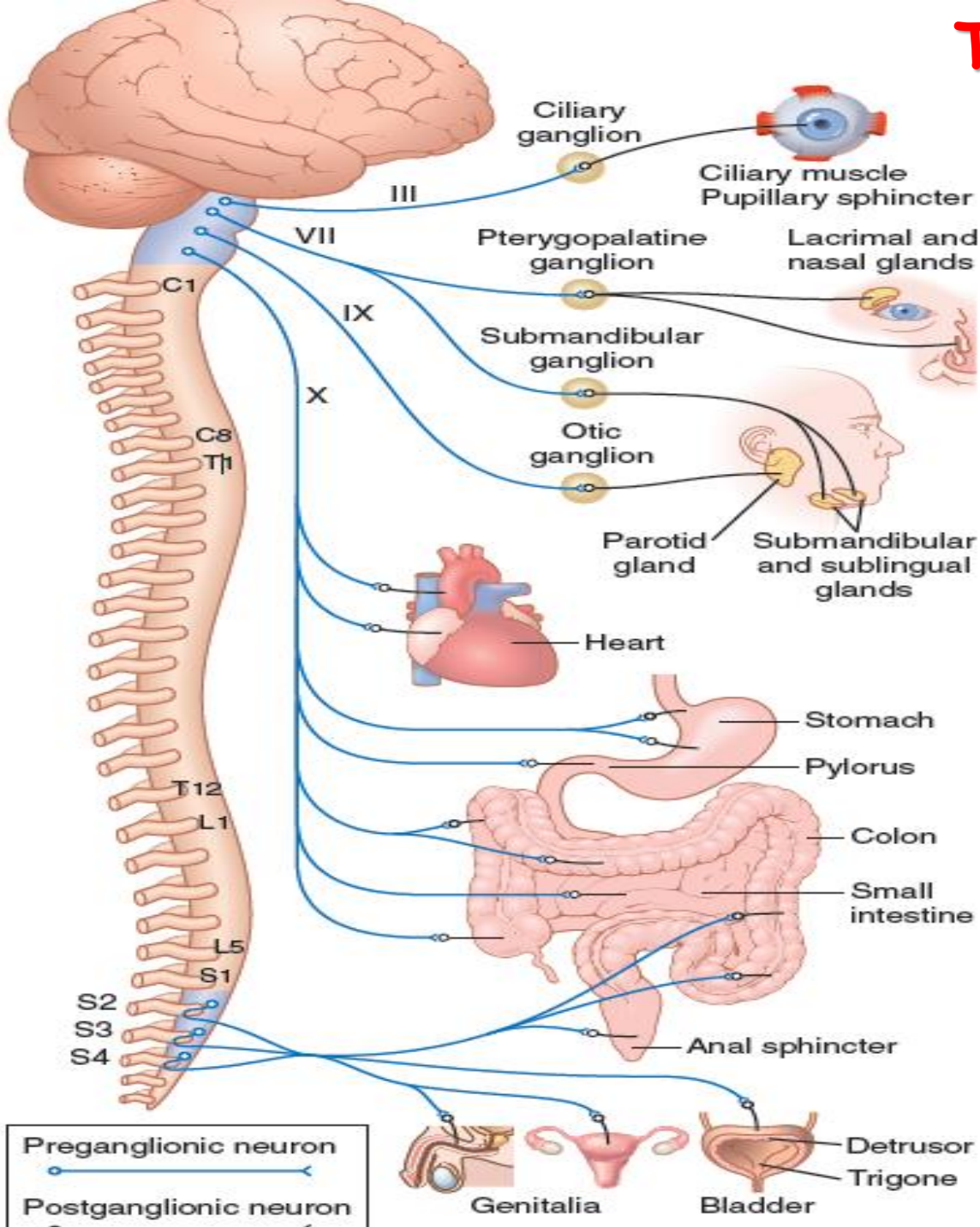
The **efferent autonomic signals** are transmitted to the various organs of the body through two major subdivisions called the

- **sympathetic nervous system**
- **parasympathetic nervous system.**

Sympathetic nervous system.

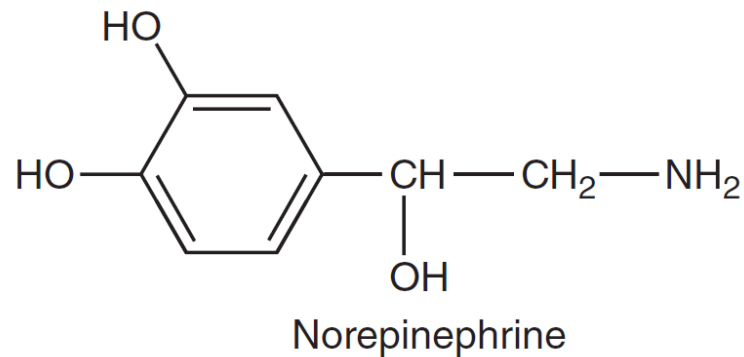
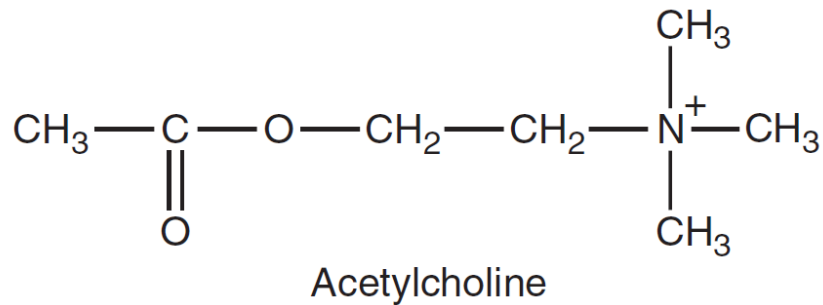


The parasympathetic nervous system.



Нервные окончания **парасимпатической нервной системы высвобождают ацетилхолин.**

Симпатические нервные окончания выделяют норэпинефрин/норадреналин, и лишь некоторые — ацетилхолин.



Норэпинефрин синтезируется в цитоплазме и накапливается в **секреторных везикулах**:

1. **Tyrosine** → Hydroxylation → **Dopa**
2. **Dopa** → Decarboxylation → **Dopamine**
3. Transport of **dopamine** into the vesicles
4. **Dopamine** → Hydroxylation → **Norepinephrine**

В надпочечниках ~ 80 % **норэпинефрина** превращается в **эпинефрин/адреналин** :

5. **Norepinephrine** → Methylation → **Epinephrine**

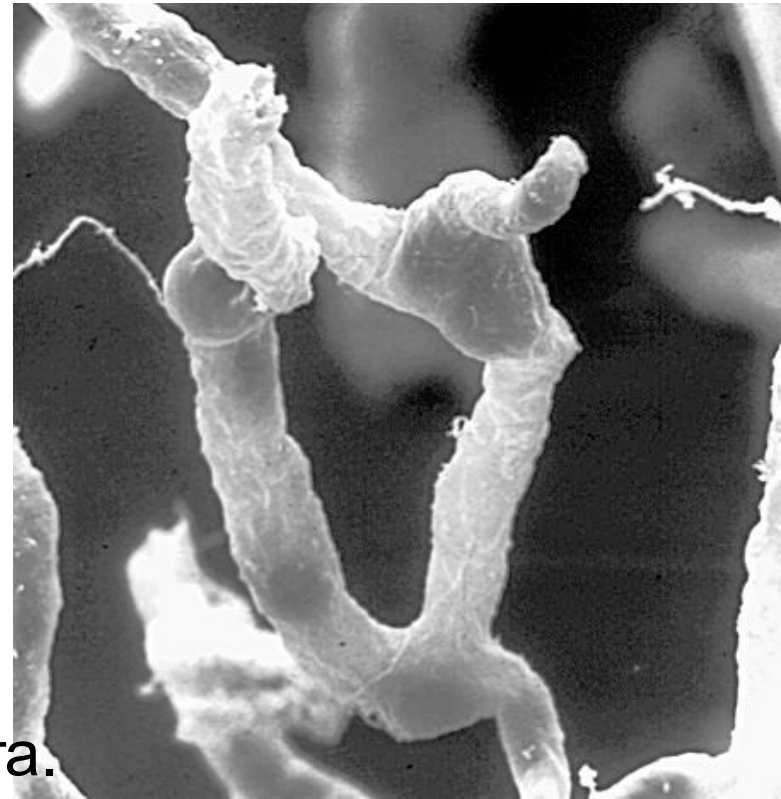
Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) обладает специфической проницаемостью. Разделяет циркулирующую кровь и внеклеточную жидкость мозга.

Формируется вдоль всех капилляров ЦНС в виде плотных межклеточных контактов эндотелиоцитов.

Трансмембранные белки:

- **окклюдины,**
- **клаудины,**
- **адгезивные молекулы межклеточных контактов.**

Сеть капилляров мозга.



Транспорт через ГЭБ

Основная масса веществ переносится через эндотелий капилляров ГЭБ путём **облегчённой диффузии**.

1 - Энергетические компоненты:

- **Глюкоза** - основное «топливо» мозга.

Транспортируется через мембрану благодаря **GLUT-1**

Если уровень **ГЛЮКОЗЫ** падает до уровня **3,3 ммоль/л**,
(что ниже K_m для **GLUT-1**)

проявляются симптомы **ГИПОГЛИКЕМИИ**.

Транспорт через ГЭБ

- **Заменяемые ЖК** - не проникают через ГЭБ
- **Незаменимые ЖК** проходят через ГЭБ -
 - линолевая
 - линоленовая
- **Кетоновые тела** - проникают через ГЭБ и - основной топливный материал мозга при **голодании**.

Транспорт через ГЭБ

2 - Аминокислоты - транспортируются аминокислотными переносчиками

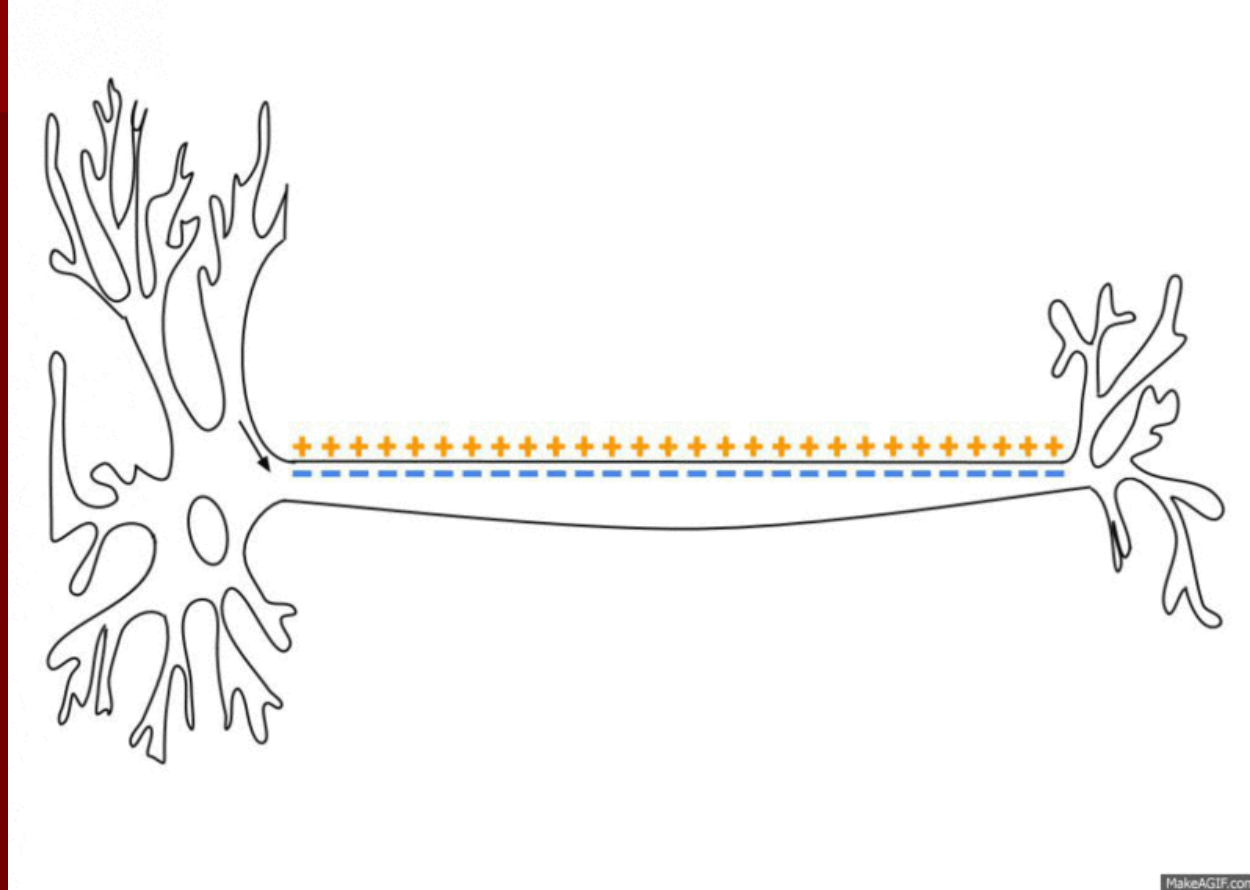
Малые нейтральные АК - транспорт **ограничен** т.к. они могут значительно повысить уровень **нейромедиаторов**.

- Высокая концентрация **Gly** - нарушает контроль **температуры и кровяного давления**.

- **Glu** – синдром «китайского ресторана»

3 - Витамины: с помощью переносчиков витаминов.

Биохимия «нервного импульса».



Потенциал действия - дискретный электрохимический импульс, распространяющийся вдоль аксона

Потенциал действия генерируют

потенциалозависимые ионные каналы.

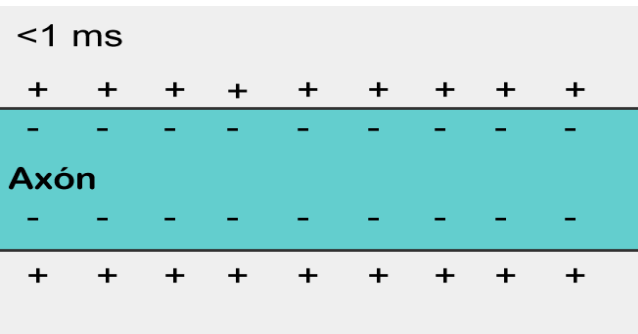
Они **закрываются**, когда мембранный потенциал соответствует ~ **потенциалу покоя** клетки, но...

A) моментально **открываются** при **деполяризации**,
мембранный потенциал > пороговую величину.

Повышается ток ионов **Na⁺** →

меняется **электрохимический градиент** →

→ растёт **мембранный потенциал.**



Быстрый вход **Na⁺** меняет

полярность плазматической

мембраны → и **инактивирует** ионные каналы.

В) При закрытии **потенциалозависимых ионных каналов**, **Na⁺** перестаёт поступать в нейроны,

- **K/Na-АТФазы** активно транспортируют его наружу
- активируются **K⁺** каналы

→ **электрохимический градиент**
возвращается в состояние **потенциала покоя**.

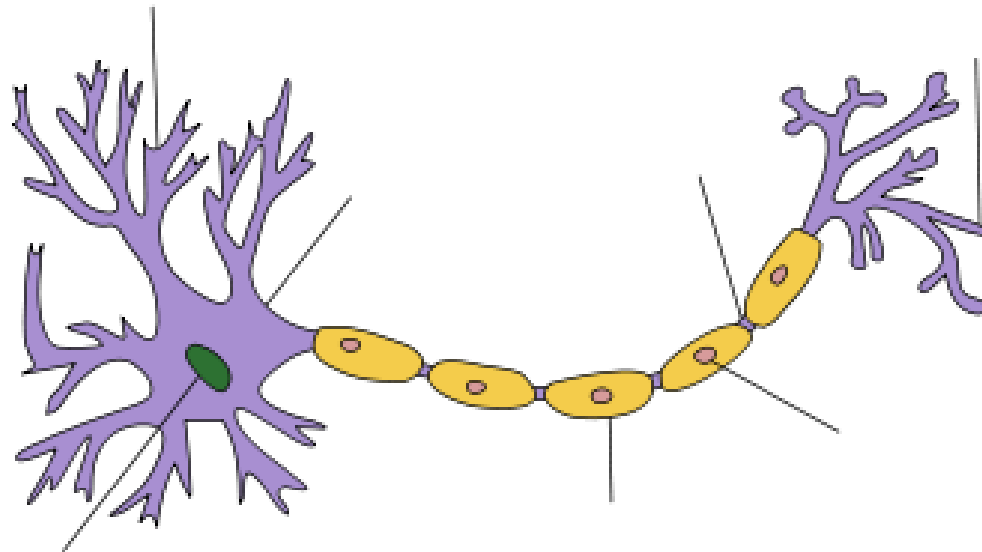
С) После **потенциала действия**, благодаря дополнительному току **K⁺**, наступает

- **рефрактерный период**.

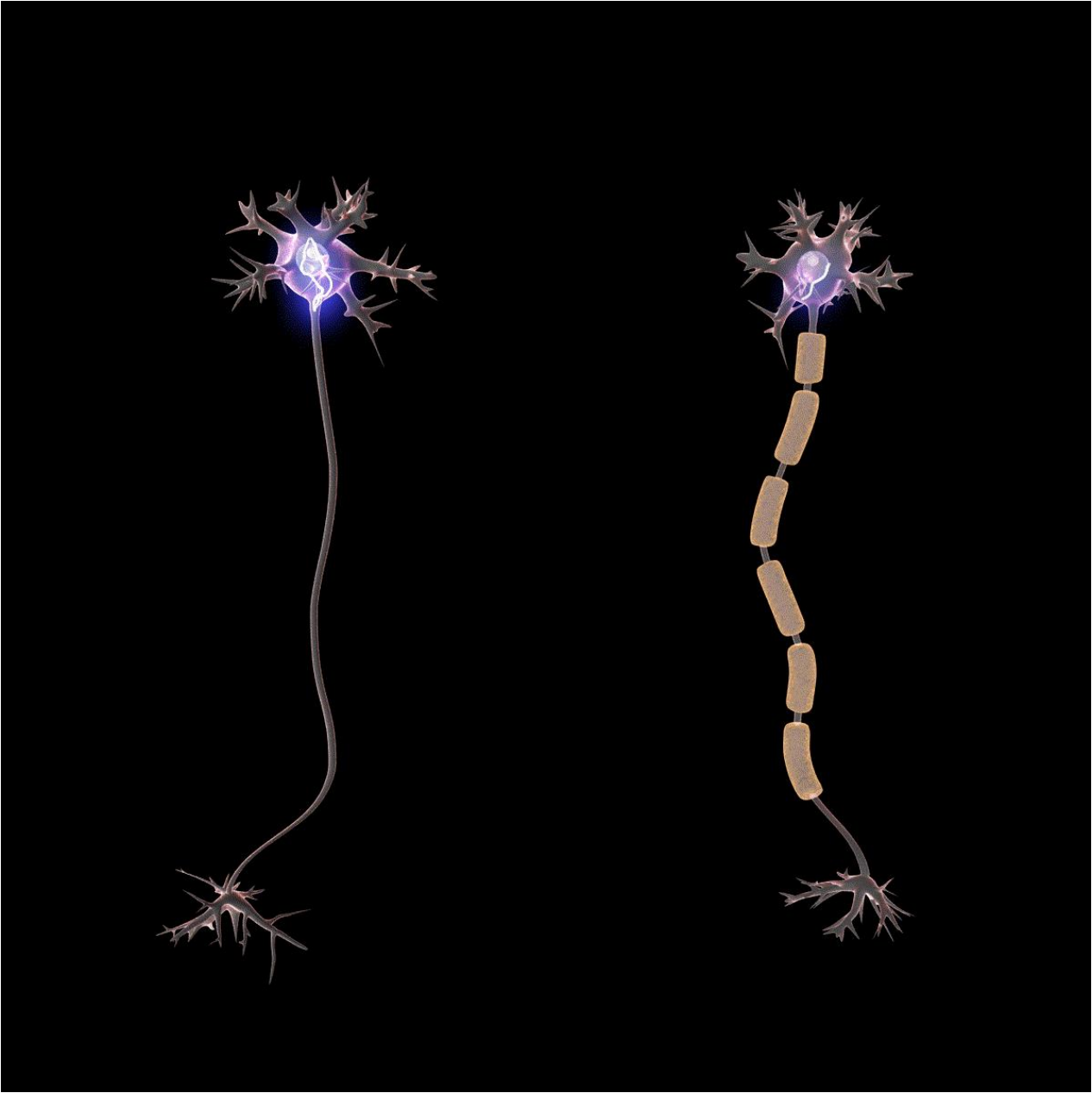
Этот механизм предупреждает **обратное движение**
потенциала действия.

Перехваты Ранвье

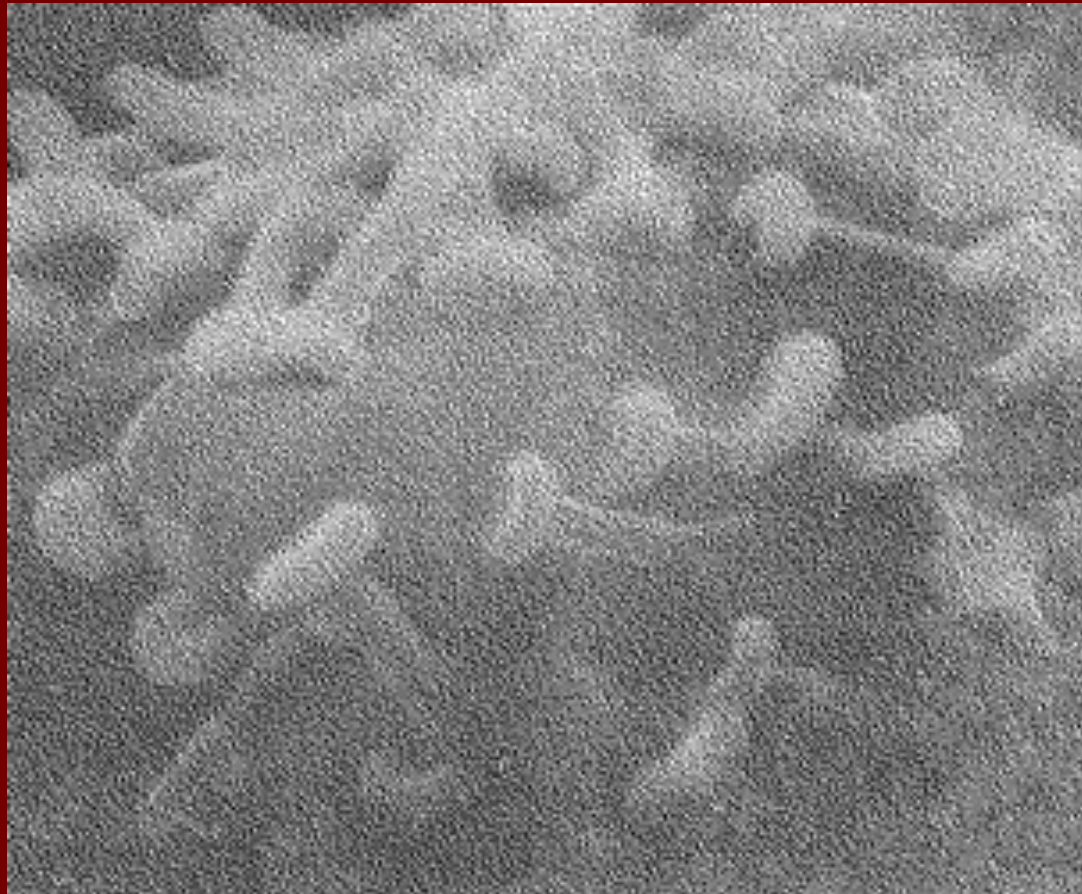
- короткие участки аксона без миелина.



Потенциал действия эффективно "прыгает" от перехвата к перехвату", с высокой скоростью перемещения.



Синаптическая передача нервного импульса



Нейромедиаторы

Нейромедиаторы – химические вещества, выделяемые в синаптическую щель для передачи нервного импульса

Каждый нейрон синтезирует **только один нейромедиатор**, который использует для синаптической передачи.

Нервные волокна **идентифицируют** по их нейромедиаторам.

Нейромедиаторы структурно делятся на две категории:

- **Небольшие азот-содержащие нейромедиаторы;**

- **Нейропептиды:** используются в ЦНС - **эндорфины**, или экспортируются в кровоток - **ГР** или **ТТГ**.

Малые азотсодержащие нейромедиаторы:

- *Глутамат*
- *ГАМК*
- *Глицын*
- *Ацетилхолин*
- *Допамин (дофамин)*
- *Эпинефрин (адреналин)*
- *Норэпинефрин (норадреналин)*
- *Серотонин*
- *Гистамин*
- *Аспартат*
- *Оксид азота (NO*)*

Метаболизм нейромедиаторов

Основные этапы метаболизма нейромедиаторов:

- синтез,
- запасание,
- высвобождение & удаление

1- Синтез происходит в терминалях пресинаптического волокна из:

- аминокислот
- субстратов гликолиза
- субстратов ЦТК

2 – накопление - путём активного транспорта **в везикулах**
пресинаптических нервных окончаний;

3 - Высвобождение в ответ на нервный импульс:

а – нервный импульс > вход **Ca²⁺** в **пресинаптические терминали**
(с помощью **Ca²⁺ каналов**);

б – экзоцитоз нейромедиаторов в **синаптическую щель**;

с – связывание нейромедиаторов с рецепторами

постсинаптической мембраны - → ЭФФЕКТ

4 - Терминация:

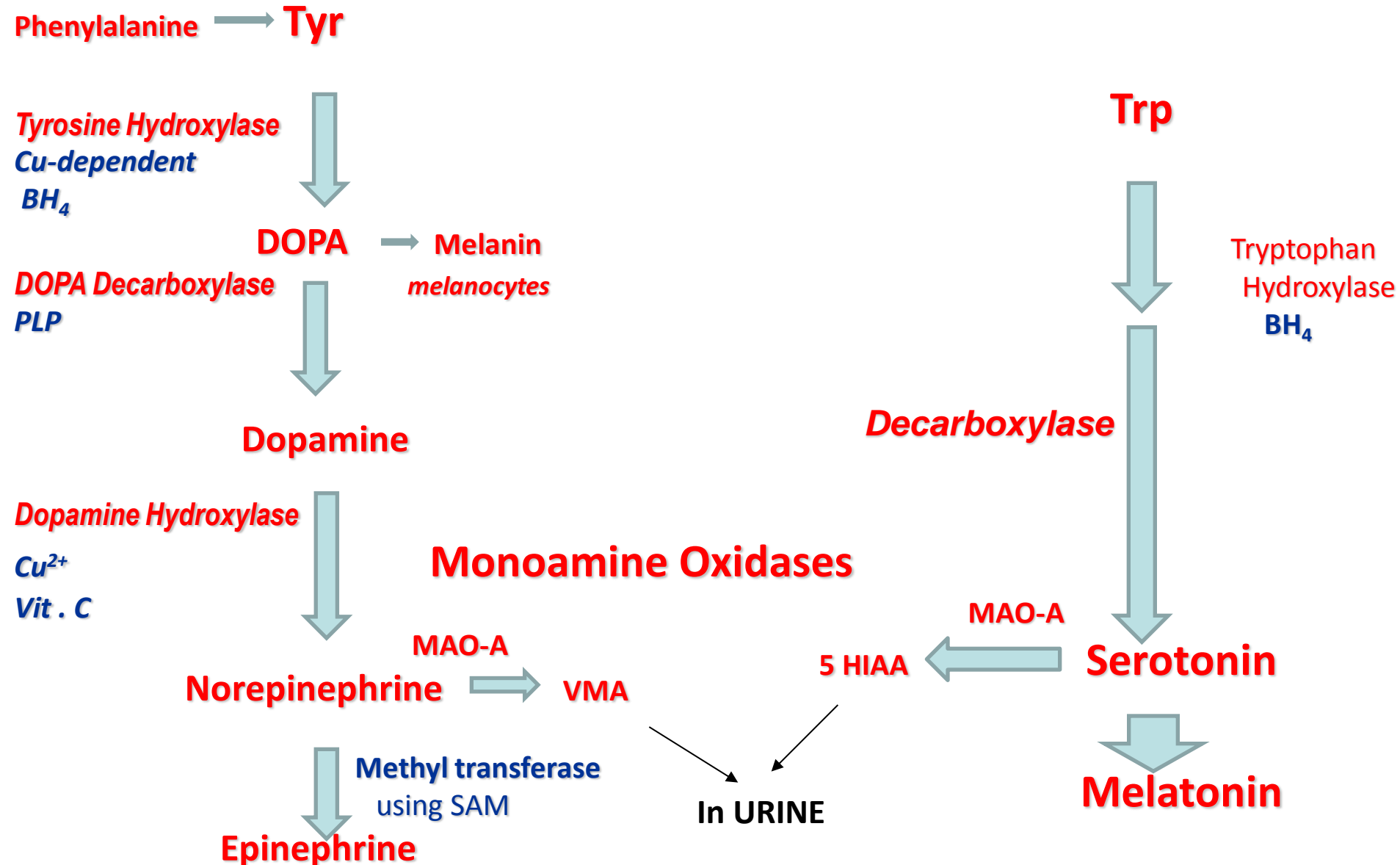
• **Обратный захват** нейромедиатора в **пресинаптическое окончание** или **глиальными клетками**;

• **Ферментативное разрушение** (в пре- либо постсинаптических терминалях, либо в астрацитах)

Синаптическая передача

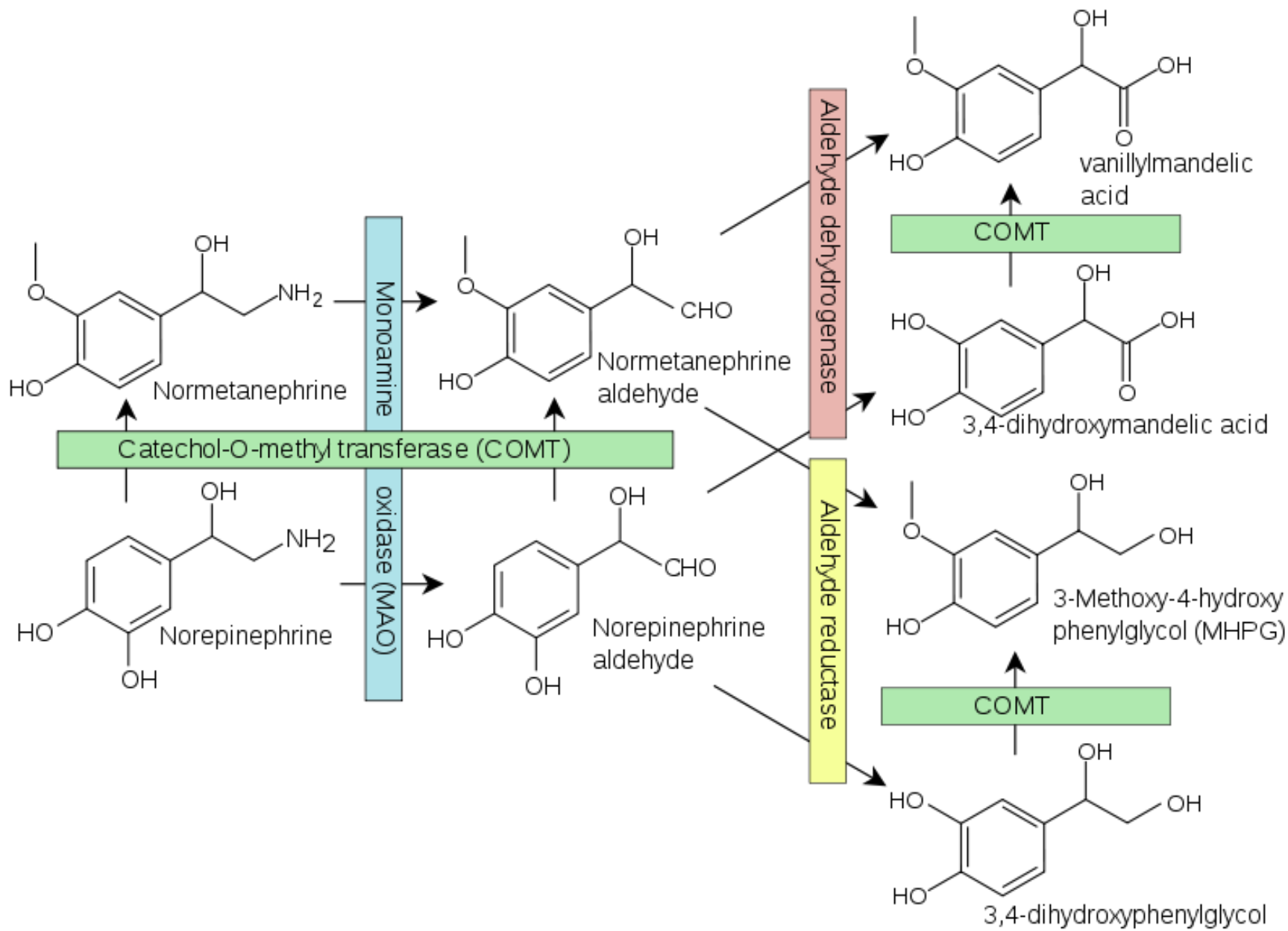


Нейромедиаторы: катехоламины, серотонин



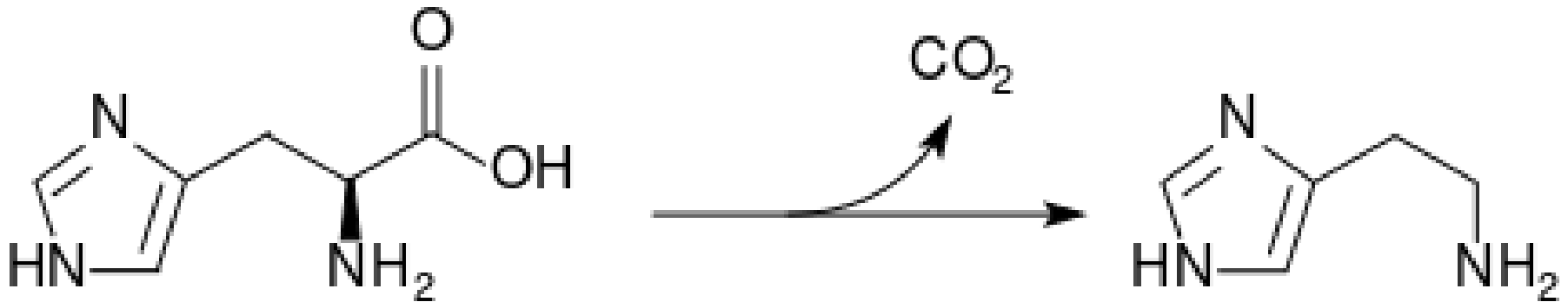
Под наблюдением находились восемь членов одной семьи из Дании, у которых было обнаружено полное **отсутствие гена моноаминоксидазы А (МАОА)**. Для всех было характерно проявление ничем не провоцируемых вспышек **нервного возбуждения (агрессии)**. Отмечались различные виды преступного поведения включая поджоги, нападения, покушение на убийство, а также попытки или успешное изнасилование членов семьи.

Kramer P. 2018



Нейромедиаторы: **Гистамин**

- **Гистамин** - возбуждающий нейромедиатор в ЦНС
- Синтезируется в ЦНС из АК **гистидина** с помощью **гистидин декарбоксилазы (PLP)**



Нейромедиаторы: **Ацетилхолин**

- осуществляет нервно-мышечную передачу,
- основной нейромедиатор **парасимпатической нервной системы**
- нейромодулятор ЦНС.

Быстро разрушается специализированным ферментом — **ацетилхолинэстеразой**.

Синтезируется в ЦНС в пресинаптических окончаниях
Действует на постсинаптические **M-** и **N-**холинорецепторы.

Холин ацетилтрансфераза



Недостаток АХ определяет клиническую картину болезни **Альцгеймера**.

Acetylcholine (ACh), as a classical **neurotransmitter**, regulates the neuronal network in response to internal and external stimuli. In recent decades, the biology of **ACh** has been endowed with unparalleled new insights, especially with respect to

cholinergic anti-inflammatory properties in non-neuronal cells.

In fact, a mechanism frequently referred to as the "**cholinergic anti-inflammatory pathway**" has been termed to describe interactions between the **central nervous system (CNS)** and the **immune system** via **vagus nerve**. As well documented, immune cells express *choline acetyltransferase*, a direct synthetase for **ACh**, and other corresponding cholinergic components.

Alternatively, **the ACh released from immune cells or cholinergic neurons modulates immune function in an autocrine/paracrine manner by acting on its receptors.**

Moreover, muscarinic or nicotinic **ACh receptors** on various **immune cells** and **CNS glial cells** administer the work of their respective agonists, causing functional and biochemical changes.

In this review, we focus on the anti-inflammatory benefits of non-neuronal and neuronal ACh as a means of providing new insights into treating inflammation-related neurological diseases, as exemplified by those described herein.

Мускариноподобное действие АХ (М-рецепторы) :

- замедлении сердечных сокращений,
- расширении периферических кровеносных сосудов и ↓ артериального давления,
- ↑ перистальтики желудка и кишечника,
- сокращении мускулатуры бронхов, матки, жёлчного и мочевого пузыря,
- ↑ секреции пищеварительных, бронхиальных, потовых и слёзных желёз.

Н-рецепторы – ионные каналы Na^+ , K^+ , и Ca^{2+} .

Медиатор ЦНС

- малые концентрации - облегчают,
- большие — тормозят синаптическую передачу.

Нейромедиатор: **Глутамат**

- Глутамат основной возбуждающий нейромедиатор в ЦНС

Источники Глу в терминалях:

1 - Синтез из **глюкозы** (основной)

Глюкоза \rightarrow α -Кетоглутарат \leftrightarrow Glu (PLP)

2 - Из **Глн** с помощью **глутаминазы** (Mn^{2+})

3 – Из плазмы **крови**

Из **синаптической щели** Глу удаляется астроцитами (АТФ).

возбуждение →
release of glutamate →
NMDA receptors resulting in a **Ca²⁺** influx into the
neurons →
induces the activity of **Ca²⁺/calmodulin**-dependent
protein kinases (**PKA, PKC, CK2**) →
phosphorylate **CREB** →
regulates downstream **gene expression**.

Механизм токсичности аммиака

Аммиак (NH_3) - 10-20 $\mu\text{g/dL}$ – в норме
концентрация в периферической крови.

1. ингибирует **глутаминазу** нейронов,
↓ образование **Glu** в пресинаптических нейронах -

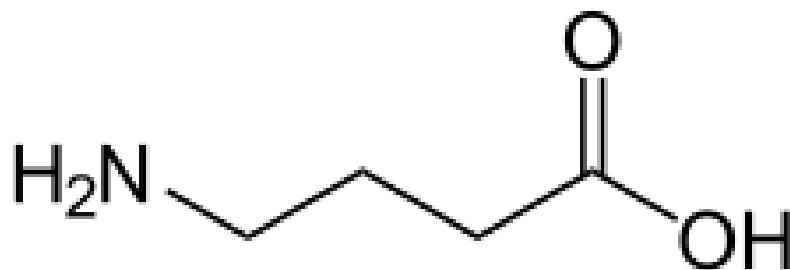
провоцирует **сонливость** при
гипераммонемии у пациентов с
заболеваниями печени.

2. «уводит» α -КГ из ЦТК - ↓ выработку АТФ

Печёночная энцефалопатия

Нейромедиатор: ГАМК
гамма-аминомасляная кислота

ГАМК - тормозной нейромедиатор в ЦНС.



В **пресинаптических нейронах**, **ГАМК** синтезируется из **Glu** с помощью **глутамат декарбоксилазы (PLP)**

Терминация: ГАМК из синаптической щели захватывается глиальными клетками и превращается в **глутамат**.

Метаболизм в ЦНС
Энергетика

Источники энергии в ЦНС

- Масса мозга ~ **2%** от общей массы тела, а требует энергии в **семь раз больше**, чем все остальные органы человека.
- Процессы метаболизма в мозге требуют высокого уровня потребления **глюкозы** и **кислорода** (**~20%**).
- Основной путь синтеза **АТФ** **аэробный гликолиз**.
- Metabolically, neurons heavily depend on **glucose**, **lactate**, and **ketone bodies** as the main sources of energy
- Neurons tend to avoid **fatty acid**-mediated oxidative metabolism. [Cai D. & Khor S. 2019]

Альтернативные источники энергии.

- **Кетоновые тела** – основной
- **Жирные кислоты средней длины цепи:**
 - каприловая (октановая)
 - энантовая (гептановая).
- **Лактат, ацетат и АК.**

[Marin-Valencia I. 2013]

Гипогликемия & гипоксия

Недостаток либо **глюкозы** или **кислорода**

Сказывается на функциях мозга:

1 - **АТФ** синтез в нейронах ЦНС

2 - Обеспечение **предшественниками** для синтеза нейромедиаторов.

Клинические манифестации ГИПОГЛИКЕМИИ:

Ранние клинические симптомы инициируют гипоталамические сенсорные ядра:

**потливость,
сердцебиение,
беспокойство и чувство голода.**

В **поздней** стадии появляются симптомы нарушения ЦНС:

**спутанность сознания,
сонливость,
судороги & кома**

Сенсоры глюкозы

Специализированные нейроны гипоталамуса образуют **сенсоры глюкозы**.

Эти нейроны делятся на две категории:

- нейроны **активируемые глюкозой, АГ**
- нейроны **ингибируемые глюкозой, ИГ**.

Рост уровня **глюкозы в плазме крови** после еды увеличивает уровень глюкозы в мозге до **4,5 мМ** что активирует **АГ нейроны**, а **ИГ** остаются неактивными.

В **период голодания** и снижения концентрации глюкозы в мозгу ингибируются **АГ** нейроны и активируют **ИГ** нейроны.

Метаболизм в ЦНС

Синтез и окисление липидов

Источники липидов в ЦНС:

ГЭБ ингибирует поступление определённых ЖК и липидов в ЦНС. Следовательно, **все липиды ЦНС**

должны синтезироваться в ЦНС

(холестерол, сфинголипиды, гликосфинголипиды, цереброзиды)

- **исключение :**

Незаменимые ЖК (**ленолевая и леноленовая**) проникают в ЦНС → подвергаются **элонгации** и **десатурации** превращаются в **очень длинноцепочечные ЖК** (C_{22}) необходимые для синтеза **миелина**.

Метаболизм в ЦНС

Синтез и окисление липидов

Ткани мозга самостоятельно синтезируют

длинноцепочечные жирные кислоты –
ЖК, содержащие > 20 атомов углерода.

Нервоновая кислота (NA) (24:1, n-9)

- Продукт элонгации **олеиновой кислоты** (18:1 Δ9)

NA **сфинголипидов** мозга в норме составляет ~ **40%** всех
ЖК **сфинголипидов**.

- **NA** – незаменимый продукт для роста и функции мозга.
- Содержится в **грудном молоке**.
- **NA** – регулятор **Ca²⁺** ионных каналов в мембранах нервной ткани.
- **NA** – регулирует функцию мембран, обладает **нейропротекторными** свойствами.

FA	Sphingomyelin (%)	Sulphatides (%)	Cerebrosides (%)
16:0	7.4 ± 2.1	13.1 ± 4.3	6.5 ± 2.5
18:0	25.4 ± 2.4	9.5 ± 2.8	9.2 ± 2.0
19:0	1.1 ± 0.6	0.3 ± 0.1	1.7 ± 0.5
20:0	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.5	0.8 ± 0.2
22:0	1.5 ± 0.1	1.6 ± 0.2	1.9 ± 0.2
23:0	1.6 ± 0.2	2.4 ± 0.2	2.6 ± 0.4
24:0	6.6 ± 0.9	9.8 ± 1.7	10.7 ± 1.6
25:0	2.5 ± 1.2	3.3 ± 0.2	3.5 ± 1.0
26:0	1.1 ± 0.5	0.9 ± 0.1	1.0 ± 0.1
monounsaturated FA			
16:1	0.7 ± 0.5	1.9 ± 1.3	1.0 ± 0.3
18:1	3.5 ± 1.2	3.7 ± 1.1	3.3 ± 1.0
19:1	0.6 ± 0.3	0.2 ± 0.1	0.4 ± 0.1
20:1	0.3 ± 0.2	nd	0.1 ± 0.1
22:1	0.1 ± 0.1	nd	0.1 ± 0.1
23:1	0.8 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.7 ± 0.2
24:1	36.3 ± 2.5	36.2 ± 3.1	40.3 ± 5.7
25:1	5.3 ± 0.6	8.6 ± 1.3	9.3 ± 1.6
26:1	4.0 ± 0.7	7.0 ± 1.8	6.6 ± 0.7

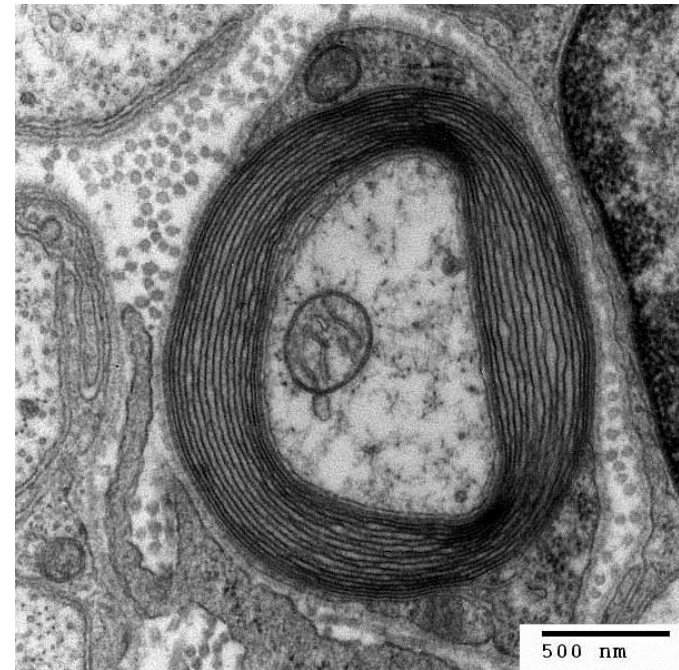
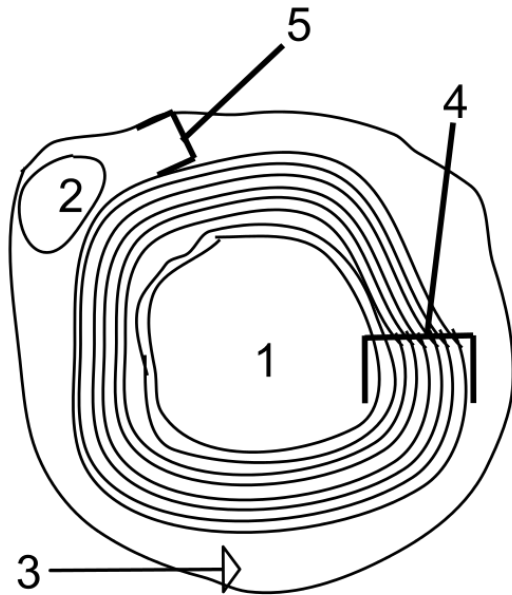
Метаболизм в ЦНС

Синтез и окисление липидов

- **Пероксисомальное окисление липидов** важно, т.к. мозг содержит
 - **длинноцепочечные и разветвлённые ЖК**
Оба вида расщепляются α **окислением** в **пероксисомах**.
- **Болезнь Refsumes (лейкодистрофия):**
нарушение функции **пероксисом** – тяжёлая **патология мозга** из-за невозможности **метаболизировать**
длинноцепочечные & разветвлённые ЖК

Миелин

Быстрая скорость передачи нервного импульса связана с **миелином** – многослойной липидно (сфинголипиды) белковой структурой, образованной из плазматических мембран **глиальных клеток** обёрнутых вокруг **аксона**.



В ПНС миелин формируют **Швановские клетки**
В ЦНС миелин формируют **олигодендроциты**

Миелин - 40% вода;

сухой остаток:

~ 70–85% - липиды (~ 25% - **холестерин**);

~ 15–30% белки

~ **70%** липидов **сфинголипиды**:

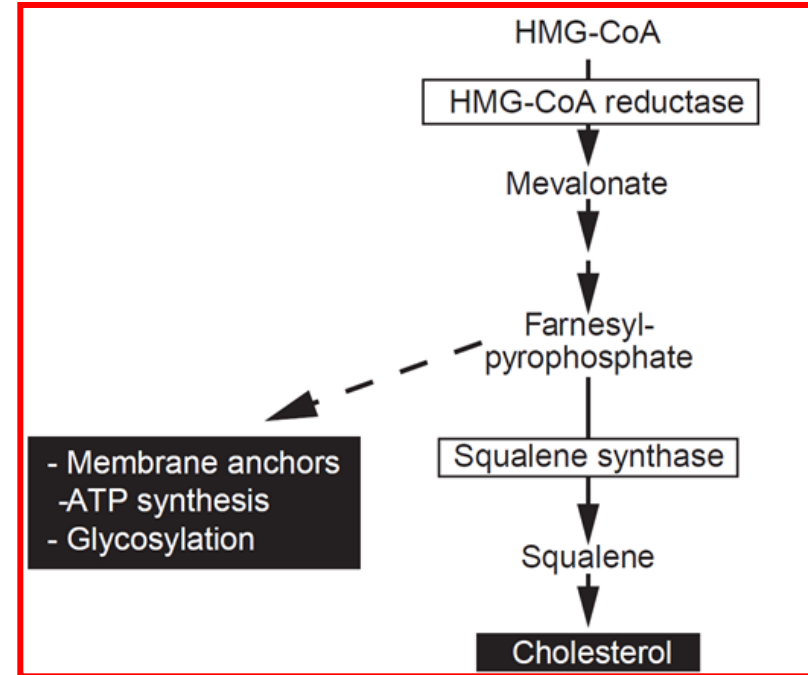
- **цереброзиды** (галактоцереброзид) - **23%**;
- **сульфатиды** - **4%**;
- **сфингомиелин** - **8%**.

Сфинголипиды содержат много насыщенных и ненасыщенных длиноцепочечных ЖК:

- **Лигноцериновая к-та**, 24:0,
- **Нервоновая к-та**, 24:1(n-9).

Холестерол важный
КОМПОНЕНТ **миелина**

Без него не образуется миелин.



The brain contains **23%** of total body **cholesterol**

Холестерол - не попадает из крови в мозг.

Инактивация **скавален синтазы**, или **ГМГ-КоА редуктазы** – летальна.

Основные белки **миелина**

15-25% - белки

- **основной белок миелина** (**МВР**, myelin basic protein) ~ 30% в ЦНС;
- **протеолипидный белок** (**PLP** ~50%).
- **гликопротеин олигодендроцитов миелина** (**МОГ**) специфичен для ЦНС
- **зеро белок миелина** (**MPZ/PO**)

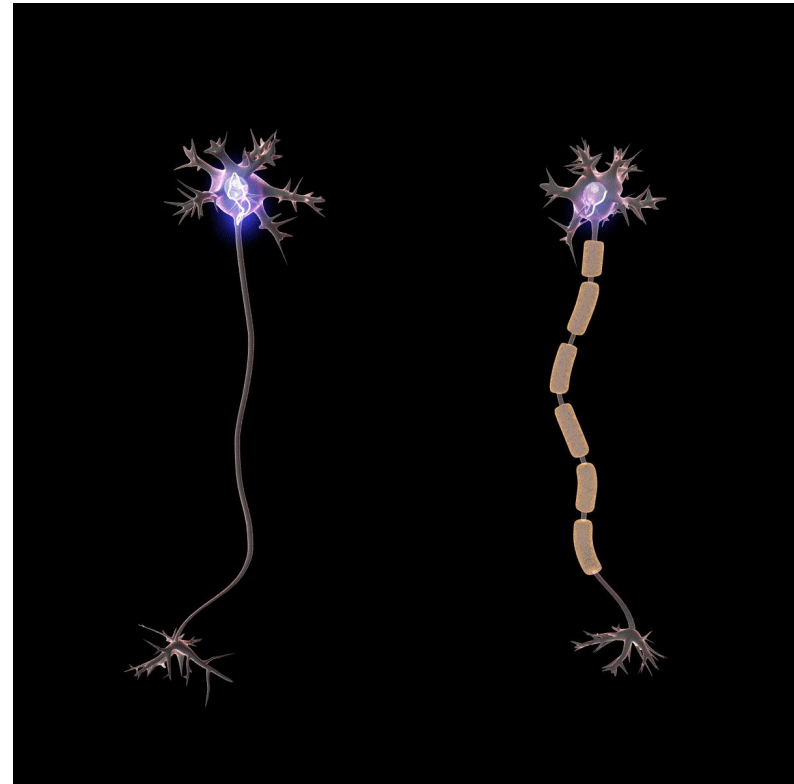
Myelin Synthesis

Multiple sclerosis

Progressive **demyelination** of CNS neurons.

May be due to an event that triggers the formation of **autoimmune antibodies** directed against components of the nervous system (as viral or bacterial infection).

Patients with multiple sclerosis have decreased levels of **nervonic acid** in the brain.



СПИННОМОЗГОВАЯ ЖИДКОСТЬ

Головной мозг продуцирует ~ 500 мл СМЖ в день.

Эта жидкость постоянно реабсорбируется,
Поэтому фактически её находится 100-160 мл.

СМЖ - продуцирует *хороидальное сплетение*

мозга.

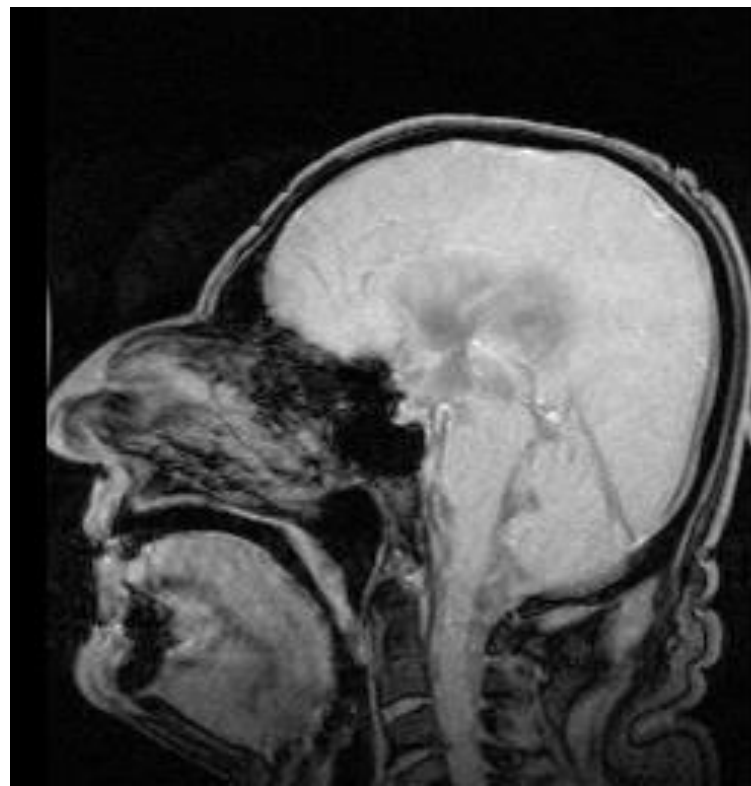
- действует в качестве **буфера** для коры головного мозга, составляя основу для **механической** и **иммунологической** защиты мозга внутри черепной коробки.

- осуществляет жизненно-важную функцию мозговой

ауторегуляции

кровотока мозга.

МРТ демонстрирует пульсацию СМЖ



Функции СМЖ

- **Защитная**
- **Поддержание постоянного внутричерепного давления**
- **Поддержание водно-электролитного гомеостаза**
- **Поддержание трофических и обменных процессов между кровью и мозгом**
- **Защита мозга от гипоксии**
- **Удаление продуктов метаболизма**
- **Плавучесть ткани мозга**

Сравнение СМЖ и сыворотки крови.

Компоненты	СМЖ	Сыворотка
Вода (%)	99	93
Белок (г/л)	0.2 – 0.5	55 - 80
Лактат (ммоль/л)	0.89 – 2.80 (1.54)	0.6 – 1.7
Глюкоза (ммоль/л)	2,2 — 3,9	3.3 – 6.4
Na ⁺ (ммоль/л)	137 - 145	136 - 145
K ⁺ (ммоль/л)	2.7 – 3.9	3.5 – 5.4
Ca ²⁺ (ммоль/л)	1.0 – 1.5	2.2 – 2.6
Mg ²⁺ (ммоль/л)	1.0 – 1.2	0.8 – 1.2
Cl ⁻ (ммоль/л)	116 - 122	98 - 106
pH	7.31 - 7.33	7.34 - 7.41